



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS – UNIFAL-MG
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA - PPGQ



Jorge Fernandes Nasser Batista

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

Alfenas/MG

2011

Jorge Fernandes Nasser Batista

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

Dissertação apresentada 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-orientador: Prof. Dr. Marcos José Marques.

Alfenas/MG

2011

Batista, Jorge Fernandes Nasser

Síntese e caracterização de ligantes imínicos e complexos de Paládio (II). Aspectos estruturais e potencialidades biológicas / Jorge Fernandes Nasser Batista. - 2011.

93 f. : il. -

Orientador: Eduardo Tonon de Almeida.

Dissertação (mestrado em Química) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2011.

Bibliografia.

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

CDD: 546

Jorge Fernandes Nasser Batista

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

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:

Prof. Eduardo Tono de Almeida

Instituição: UNIFAL - MG

Assinatura:

Prof^a.: Sandra Regina Ananias

Instituição:

Assinatura:

Prof.: Paulo César Willis

Instituição: UNIFAL - MG

Assinatura:

Resumo

Complexos organometálicos de paládio(II) são obtidos, caracterizados e estudados há algumas décadas devido às suas inusitadas propriedades das quais podem ser citadas: Química supramolecular, catalisadores em fase homogênea, metalomesogêneos na obtenção de materiais líquido-cristalinos, como agentes anti-neoplásicos e anti-reumáticos, dentre outras. Inseridos nesta classe de complexos tem-se os compostos conhecidos como ciclometalados e são assim designados por apresentarem uma conformação em anel contendo um metal. Ligantes nitrogenados próprios para a ciclometalação devem ser capazes de formar, com o metal, um anel estável de cinco membros, como, por exemplo, o anel da *N,N*-dimetilbenzilamina (dmba). Em nossos recentes trabalhos, verificou-se que espécies organometálicas de paládio(II), ciclometaladas ou não, contendo ligantes nitrogenados e difosfínicos apresentaram potencialidades antitumorais significativas e estas merecem ser exploradas. Somente nos últimos anos, ocorreu um aumento no número de compostos metálicos utilizados para fins terapêuticos, na área da pesquisa científica, com base em possíveis interações desses íons metálicos com diversas biomoléculas. Este trabalho mostrou novos compostos metálicos de Pd(II) mediante reação de adição do metal ou ciclometalação dos ligantes. Pode-se, então, interagir os novos ligantes nitrogenados sintetizados com metais como, por exemplo, o paládio(II), o níquel(II) e a platina(II) e com isso modelar novas espécies ciclometaladas ou não, com potencialidades antitumorais e, ou, anti-leishmaniose. No presente trabalho, procurou-se sintetizar e caracterizar via técnicas espectroscópicas ligantes imínicos e complexos de paládio(II).

Palavras-Chave – Bases de Schiff. Complexos de paládio(II). Bioensaios.

Abstract

Organometallic complexes of palladium(II) are obtained, characterized and studied for several decades due to their unusual properties which may be quoted: Supramolecular chemistry, catalysts in homogeneous phase, precursors to obtain liquid crystalline materials, such as anti-neoplastic agents and antirheumatic, among others. Included in this class of complex compounds has been known as cyclometallated and are so called because they have a conformation containing a metal ring. Nitrogen ligands suitable for cyclometallation should be able to form, with the metal, a stable five-membered ring, for example, the ring of *N,N*-dimetilbenzilamina (dmba). In our recent work showed that organometallic species of palladium(II), cyclometallated or not, containing nitrogen ligands and diphosphines showed significant antitumor potential and they deserve to be explored. Only in recent years, an increase in the number of metal compounds used for therapeutic purposes in the area of scientific research, based on potential interactions of these metal ions with various biomolecules. This new study showed metallic compounds of Pd(II) by addition reaction of metal or cyclometallated ligands. You can then interact the new ligands synthesized with metals such as nitrogen, for example, palladium(II), nickel(II) and platinum(II) and with this model cyclometallated new species or not, with potential antitumor and or anti-leishmaniasis. In this study, we attempted to synthesize and characterize imine ligands and complexes of palladium(II) through of spectroscopic techniques.

Keywords – Schiff bases. Complexes of palladium(II) bioassays.

Lista de Figuras

Figura 1 - Fotos de Paul Ehrlich (1854-1915), Nobel de Medicina e Fisiologia – à esquerda, 1908 e Alfred Werner (1866-1919), Nobel de Química, 1913 – à direita.....	15
Figura 2 - Representação da estrutura da Cisplatina.	16
Figura 3 - Estrutura do complexo de paládio(II) contendo dmmba.	18
Figura 4 - Complexos de paládio(II) com potencialidades biológicas: (a) anticancerígena e antituberculose, (b) antibacteriana, (c) antichagásica e (d) antiherpética.	20
Figura 5 - Representação esquemática de formação do anel ciclometalado.	21
Figura 6 – Efeito da cisplatina na síntese de DNA, RNA e proteína, no período de 6 horas após a administração desta droga.	26
Figura 7 - Efeito da cisplatina na síntese de DNA, RNA e proteína, no período de 96 horas após a administração desta droga.....	26
Figura 8 - Esquema reacional entre aldeído e a amina primária formando imina...	34
Figura 9 - Ilustração do ligante ca_2en	35
Figura 10 - Ilustração da reação para o ligante ca_2en	35
Figura 11 - Ilustração da reação para o ligante <i>acmetan</i>	36
Figura 12 - Ilustração da reação entre $PdCl_2$ e $LiCl$	38
Figura 13 - Ilustração da filtração da solução para retirada do Pd metálico.	38
Figura 14 - Equação química para a obtenção do $Li_2[PdCl_4]$	39
Figura 15- Equação química para a obtenção do $[Pd(ca_2en)Cl_2]$	39

Lista de Figuras

Figura 16 - Equação química para a obtenção do $[Pd(ca_2en)(N_3)_2]$	40
Figura 17 - Equação química para a obtenção do $[Pd(ca_2en)(NCO)_2]$	41
Figura 18 - Equação química para a obtenção do $[Pd(ca_2en)(SCN)_2]$	41
Figura 19 - Equação química para a obtenção do $[Pd(ca_2en)Br_2]$	42
Figura 20 - Equação química para a obtenção do $[Pd(ca_2en)I_2]$	43
Figura 21 - Equipamento Marte – PFD III.	43
Figura 22 - Equipamento Leco- Truspec Micro CHNS.	44
Figura 23 - Equipamento Shimadzu- Modelo UV - 2550.	44
Figura 24 - Equipamento Shimadzu- Prestige-21.	45
Figura 25 - Equipamento TA Instruments - Q600.	45
Figura 26 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do ligante ca_2en	49
Figura 27 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[Pd(ca_2en)Cl_2]$	49
Figura 28 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[Pd(ca_2en)(N_3)_2]$	50
Figura 29 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[Pd(ca_2en)(NCO)_2]$	50
Figura 30 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[Pd(ca_2en)(SCN)_2]$	51
Figura 31 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[Pd(ca_2en)Br_2]$	51
Figura 32 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[Pd(ca_2en)I_2]$	52
Figura 33 - Espectro de IV, em pastilha de KBr, do ligante (ca_2en)	54
Figura 34 - Espectro de IV, em pastilha de KBr, do $[Pd(ca_2en)Cl_2]$	55
Figura 35 - Espectro de IV, em pastilha de KBr, do $[Pd(ca_2en)(N_3)_2]$	56

Lista de Figuras

Figura 36 - Modos de coordenação mais comuns a azida.	57
Figura 37 - Espectro de IV, em pastilha de KBr, do $[Pd(ca_2en)(NCO)_2]$	58
Figura 38 - Modos de coordenação mais comuns do cianato (NCO).	58
Figura 39 - Espectro de IV, em pastilha de KBr, do $[Pd(ca_2en)(SCN)_2]$	60
Figura 40 - Modos de coordenação mais comuns do tiocianato (SCN).	60
Figura 41 - Espectro de IV, em pastilha de KBr, do $[Pd(ca_2en)Br_2]$	62
Figura 42 - Espectro de IV, em pastilha de KBr, do $[Pd(ca_2en)I_2]$	63
Figura 43 - Espectro de IV, em pastilha de KBr, do 4-acetil-N-(4-metoxibenzilidina)anilina.	64
Figura 44 – Espectro de RMN.de 1H para o ligante ca_2en	65
Figura 45 – Espectro de RMN.de 1H para o complexo $[Pd(ca_2en)Cl_2]$	66
Figura 46 - Curva TG-DTA do ligante ca_2en	68
Figura 47 - Curva TG-DTA do Complexo $[Pd(ca_2en)Cl_2]$	70
Figura 48 - Curva TG-DTA do Complexo $[Pd(ca_2en)(N_3)_2]$	71
Figura 49 - Curva TG-DTA do Complexo $[Pd(ca_2en)(NCO)_2]$	73
Figura 50 - Curva TG-DTA do Complexo $[Pd(ca_2en)(SCN)_2]$	74
Figura 51 - Curva TG-DTA do Complexo $[Pd(ca_2en)Br_2]$	75
Figura 52 - Curva TG-DTA do Complexo $[Pd(ca_2en)I_2]$	76
Figura 53 - Curva TG-DTA do 4-acetil-N-(4-metoxibenzilidina)anilina.	77
Figura 54 - Representação ORTEP-3 do composto 4-acetil-N-(4-metoxibenzilidina)anilina com os rótulos dos átomos e os elipsóides dos átomos não-hidrogenóides a 50% de probabilidade.	80

Lista de Figuras

- Figura 55 - Representação ORTEP-3 do empacotamento do composto 4-acetil-N-(4- metoxibenzilidina)anilina.81
- Figura 56 – Percentual de inibição de crescimento das formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* (M2269) em contato com compostos organopaladados $[Pd(ca_2en)(N_3)_2]$ e $[Pd(ca_2en)Cl_2]$, além do ligante ca_2en em diferentes concentrações.82

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Principais solventes utilizados nas sínteses.	32
Tabela 2 - Principais reagentes utilizados nas sínteses.	33
Tabela 3 - Pontos de fusão dos compostos.	47
Tabela 4 - Composição centesimal calculada e experimental dos compostos.	48
Tabela 5 - Principais $\lambda_{\text{máx}}$ observados nos compostos sintetizados	52
Tabela 6 - Principais modos vibracionais dos pseudohaletos.	57
Tabela 7 - Principais modos vibracionais dos pseudohaletos.	59
Tabela 8 - Principais modos vibracionais dos pseudohaletos.	61
Tabela 9 – Dados referentes à Condutividade Elétrica.	67
Tabela 10 - Dados da Análise Térmica do ligante (<i>ca</i> ₂ <i>en</i>).	69
Tabela 11 - Dados da Análise Térmica do complexo [Pd(<i>ca</i> ₂ <i>en</i>)Cl ₂].	71
Tabela 12 - Dados da Análise Térmica do complexo [Pd(<i>ca</i> ₂ <i>en</i>)(N ₃) ₂].	72
Tabela 13 - Dados da Análise Térmica do complexo [Pd(<i>ca</i> ₂ <i>en</i>)(NCO) ₂].	73
Tabela 14 - Dados da Análise Térmica do complexo [Pd(<i>ca</i> ₂ <i>en</i>)(SCN) ₂].	75
Tabela 15 - Dados da Análise Térmica do complexo [Pd(<i>ca</i> ₂ <i>en</i>)Br ₂].	76
Tabela 16 - Dados da Análise Térmica do complexo [Pd(<i>ca</i> ₂ <i>en</i>)I ₂].	77
Tabela 17 - Dados da Análise Térmica do ligante <i>acmetan</i>	78
Tabela 18 - Dados estruturais e de refinamento estrutura para 4-acetil- <i>N</i> - (4-metoxibenzilidina)anilina.	79

Lista de Abreviaturas

L. (L.) braziliensis - *Leishmania leishmania braziliensis*

DNA - Ácido desoxirribonucléico

L. mexicana - *Leishmania mexicana*

RNA - Ácido ribonucléico

L. (L.) donovani: *Leishmania leishmania donovani*

L. tegumentar: *Leishmania tegumentar*

L. v.: *Leishmania visceral*

L. infantum: *Leishmania infantum*

L. (L) chagasi: *Leishmania leishmania chagasi*

CHN: Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio

UV-Vis: Espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta e visível

IV: Espectrofotometria de absorção na região no infravermelho

TG: Termogravimetria

DTA: Análise Térmica Diferencial

Reagentes P.A.: Reagentes com pureza analítica

EtOH: Álcool etílico

THF: Tetrahidroxidofurano

DMSO: Dimetilsulfóxido

Lista de Abreviaturas

MetOH:	Álcool metílico
NEt ₃ :	Trietilamina
MeCN:	Acetonitrila
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
m_{inicial} :	massa inicial
Endo:	Endotérmico
Exo:	Exotérmico

Sumário

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Breve histórico dos metais na Química Medicinal	14
1.2	Aplicações Farmacológicas	16
1.3	Centro Metálico Pd (II)	18
1.4	Complexos de Paládio(II)	19
1.5	Atividade dos Organometalados	21
1.6	Aspectos gerais da Leishmania e Leishmaniose	22
1.7	Tratamento	24
1.8	Ligantes Imínicos	24
1.9	Mecanismo de ação dos agentes antitumorais de paládio e platina	25
2	JUSTIFICATIVA	27
3	OBJETIVOS	31
3.1	Objetivo Geral	31
3.2	Objetivos Específicos	31
4	PARTE EXPERIMENTAL	32
4.1	Solventes e Reagentes	32
4.2	Metodologia	33
4.2.1	Síntese dos ligantes imínicos	33
4.2.1.1	Síntese do ligante bis(trans-cinamaldeído)etilenodiimina (<i>ca₂en</i>)	34
4.2.1.2	Síntese do ligante 4-acetil-N-(4-metoxibenzilidina)anilina (<i>acmetan</i>)	36
4.2.2	Síntese dos Complexos	37
4.2.2.1	Ciclometalação pelo Método de Parshall	37
4.2.2.2	Síntese do complexo precursor $[Pd(ca_2en)Cl_2]$	38
4.2.2.4	Síntese do complexo $[Pd(ca_2en)(N_3)_2]$ – Reação de substituição	39
4.2.2.5	Síntese do complexo $[Pd(ca_2en)(NCO)_2]$	40

Sumário

4.2.2.6 Síntese do complexo $[Pd(ca_2en)(SCN)_2]$	41
4.2.2.7 Síntese do complexo $[Pd(ca_2en)Br_2]$	42
4.2.2.8 Síntese do complexo $[Pd(ca_2en)I_2]$	42
4.3 Caracterização	43
4.3.1 Ponto de fusão	43
4.3.2 Análise elementar	44
4.3.3 Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta - Visível	44
4.3.4 Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho	45
4.3.5 Análise térmica	45
4.3.6 Condutividade elétrica	46
4.3.7 Ensaio da atividade Antipromastigota	46
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
5.1 Ponto de Fusão e Solubilidade	47
5.2 Análises Elementares	48
5.3 Espectroscopia Vibracional na região do UV-Vis	48
5.4 Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho (IV)	53
5.5 Ressonância Magnética Nuclear de 1H (RMN- 1H)	65
5.6 Condutividade elétrica	67
5.6 Análise Termogravimétrica (TG-DTA)	68
5.6 Elucidação da estrutura cristalina e molecular	78
5.7 Testes anti-parasíticos	81
6 CONCLUSÕES	84
REFERÊNCIAS	85

1 INTRODUÇÃO

Os metais de transição são conhecidos e amplamente utilizados desde a antiguidade, com destaque ao ferro, cobre, prata, platina, mercúrio e ouro. Muitos metais de transição têm um papel importante nos sistemas vivos, uma vez que se ligam e interagem com moléculas biológicas, tais como, proteínas e o DNA (BERALDO, 2005).

Devido à falta de conhecimento sobre os mecanismos de ação de muitos metais de transição no organismo e de sua conhecida toxicidade, durante muito tempo houve um desinteresse pelo uso dos mesmos em aplicações terapêuticas. Somente nas últimas quatro décadas, ocorreu um aumento no número de compostos metálicos para fins terapêuticos, concentrando a pesquisa na ação do metal em espécies biológicas, com base em possíveis interações desses íons metálicos com diversas biomoléculas (TIMERBAEV et. al., 2006; SHIH et. al., 2006). Hoje em dia já existe uma grande variedade de complexos metálicos em uso clínico e o seu uso tende a aumentar (DAGHRIRI; HUG; BEALE, 2004).

1.1 Breve histórico dos metais na Química Medicinal

Ainda que a elucidação dos mecanismos de ação dos metais no organismo seja relativamente recente, seu uso em Medicina vem sendo praticado há aproximadamente 5000 anos. No entanto, somente nos últimos cem anos as propriedades medicinais de compostos inorgânicos começaram a ser investigadas de forma racional. A Química Inorgânica Medicinal em sua forma atual teve suas origens nos trabalhos de Paul Ehrlich (Figura 1), prêmio Nobel em Medicina e Fisiologia em 1908. Ehrlich foi o fundador da quimioterapia e introduziu as primeiras idéias sobre as relações estrutura

química-atividade biológica (QSAR) e o conceito de índice terapêutico, que utilizou em complexos metálicos. É interessante notar que os primeiros estudos relacionando a estrutura à atividade foram feitos por Ehrlich para compostos inorgânicos de arsênio (BERALDO, 2005). Um avanço significativo nos estudos da relação estrutura atividade dos complexos inorgânicos só foi possível graças às propostas estruturais introduzidas por Alfred Werner no final do século XIX.

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 de cobalto, foi o primeiro químico inorgânico a receber um prêmio Nobel de Química em 1913 (BERALDO, 2005).



Figura 1 - Fotos de Paul Ehrlich (1854-1915), Nobel de Medicina e Fisiologia – à esquerda, 1908 e Alfred Werner (1866-1919), Nobel de Química, 1913 – à direita.

Fonte: BERALDO, 2005, p. 2.

No entanto, apesar da grande importância dos trabalhos de Ehrlich e Werner, a Química Medicinal dedicava-se principalmente ao estudo de compostos orgânicos e produtos naturais até a descoberta das propriedades antitumorais da “cisplatina” (Figura 2), observada pelo físico Barnett Rosenberg em 1965. As investigações sobre a cisplatina constituem talvez o maior sucesso da Química Inorgânica Medicinal, uma vez que a partir do uso clínico do composto, em 1978, o número de mortes de homens por tumor de testículo diminuiu cerca de 80%. Desde então, houve um grande interesse por complexos metálicos como possíveis agentes terapêuticos e iniciou-se uma

nova era na busca por compostos metálicos com propriedades farmacológicas, e na investigação de mecanismos de ação desses compostos. O interesse nas aplicações da Química Inorgânica em Medicina continua a crescer com a procura por novos alvos e novas oportunidades de intervenção da Química de Coordenação na Química Medicinal (FARREL, 1989).

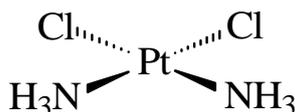


Figura 2 - Representação da estrutura da Cisplatina.

Fonte: STEVANATO, 2009, 43 p.

1.2 Aplicações Farmacológicas

Medicamentos contendo metais de transição são estudados e utilizados, há muitos anos, no tratamento de muitas enfermidades. Por exemplo, o nitrato de prata foi introduzido em 1884 como colírio neonatal no combate a cegueira infantil sendo utilizado até os dias de hoje. Complexos contendo ouro são ótimos quimioterápicos indicados no tratamento de artrite reumatóide (FARREL, 1989). E em 1965, Rosenberg e colaboradores investigaram a indução do crescimento de filamentos em células bacterianas por complexos de platina (ROSENBERG; VAN CAMP; KRIGAS, 1965). A presença destes complexos inibia a divisão celular e, como conseqüência, as bactérias somente cresciam, produzindo enormes filamentos. Com os resultados das observações, Rosenberg imaginou que tais complexos poderiam agir de maneira semelhante para inibir a divisão celular em células tumorais. Após vários testes clínicos e ensaios de atividade citotóxica, verificou-se que a cisplatina, possuía grande potencial de atividade antitumoral, sendo este o primeiro composto inorgânico com notável sucesso como agente antineoplásico.

Atualmente, a cisplatina é amplamente utilizada no tratamento de diversos tipos de câncer como o de pulmão, cabeça, esôfago, próstata, bexiga, mama, linfomas, melanomas e osteossarcomas (BRISTOLMYERS; JOHNSON, 1990). Apesar de seu grande sucesso no uso clínico, a cisplatina apresenta alguns inconvenientes como baixa solubilidade em água, o surgimento de resistência celular e graves efeitos colaterais como nefrotoxicidade, neurotoxicidade, toxicidade gastrointestinal, elevação da pressão sanguínea, dentre outros (BARNARD; CLEARE; HYDES, 1986; PASINI; ZUNINO, 1987). Portanto, as pesquisas nessa área foram sendo direcionadas para o desenvolvimento de complexos mais eficazes, menos tóxicos ao organismo, proporcionando menos efeitos colaterais e com maior espectro de atividade principalmente no que diz respeito às células resistentes à ação da cisplatina.

Durante as últimas décadas, os análogos de cisplatina foram preparados variando a natureza dos grupos e os ligantes. Porém, os análogos de cisplatina geralmente formam com DNA um aduto, que freqüentemente se traduz em um espectro semelhante de atividade. Assim foi sugerida a obtenção de um espectro com atividade notadamente diferente do de cisplatina (DAGHRIRI; HUG; BEALE, 2004).

Há um interesse contínuo em investigações de complexos de metal de transição diferentes da cisplatina para o uso como agentes quimioterápicos contra câncer. Pesquisas de novas drogas baseadas em metais estão em desenvolvimento para formação de novos agentes capazes de melhorar efetivamente e reduzir os efeitos colaterais severos de cisplatina e seus análogos, utilizando estruturas diferentes, contendo os metais rutênio, paládio e irídio. Entre estes, os complexos de paládio(II), são interessantes candidatos para drogas análogas à cisplatina, visto que a coordenação, geometria e complexos dos compostos de paládio(II) são similares aos de platina(II) (BOZIC et. al., 2008).

Nos últimos anos, na área da pesquisa científica, ocorreu um crescimento do uso dos compostos metálicos para fins terapêuticos. O foco principal das pesquisas é sobre a ação do metal em espécies biológicas, com

base em possíveis interações desses íons metálicos com diversas biomoléculas (TIMERBAEV et. al., 2006; SHIH et. al., 2006). Já existe uma grande variedade de complexos metálicos em uso clínico (TUNG et. al., 1997), no entanto, os seus mecanismos de ação ainda são muitas vezes desconhecidos.

Complexos de paládio(II) (Figura 3), se mostraram eficazes na inibição da proliferação de tumores que se mostraram resistentes a cisplatina (GENOVA et. al., 2004) assim estes resultados incentivam e conduzem ao estudo de complexos de Pd(II) associado a ligantes bioativos.

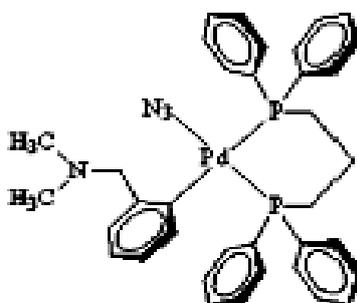


Figura 3 - Estrutura do complexo de paládio(II) contendo dmpe.

Fonte: ALMEIDA, 2005..

1.3 Centro Metálico Pd (II)

Em 1803, o inglês W.H. Wollaston durante as suas pesquisas de purificação da platina metálica, descobriu e isolou um novo elemento, ao qual deu o nome de palladium (paládio) em homenagem ao asteróide *pallas*.

O Paládio é um elemento químico metálico pertencente à tríade do grupo 10 na classificação periódica dos elementos, assim como a platina e o níquel, e apresenta configuração eletrônica Kr $[d^8]$. Os principais estados de oxidação do paládio são II e IV, embora sejam encontrados os estados I e III, em compostos contendo ligações metal-metal (LEE, 2000).

O Paládio tem seu uso na indústria química e farmacêutica como catalisador de reações de hidrogenação (TEIXEIRA; BARBOSA, 2007), e na indústria petrolífera, o paládio é importante na catálise de frações de petróleo destilado (HRDLICKA et. al., 2008). O elemento também se aplica em algumas ligas usadas em medicina dentária para instrumentos cirúrgicos ou odontologia para fazer coroas dentárias. Em joalheria, o paládio é endurecido com uma pequena fração de rutênio ou ródio, ou pode ser usado como descolorizante do ouro (GHAUCH; TUGAN, 2009), dando origem ao chamado "ouro branco". Durante muitos anos, os complexos organometálicos de paládio foram extensivamente investigados e têm encontrado diversas aplicações como em catálise (HERRMANN; BÖHM; REISINGER, 1999), Química supramolecular (LOPEZ et. al., 2003), na área tecnológica como materiais líquido-cristalinos (ESPINET et. al., 1992), na área médica como agentes antitumorais (ALMEIDA et. al., 2005), entre outras.

1.4 Complexos de Paládio(II)

Os complexos de Paládio mais estáveis possuem a configuração eletrônica d^8 [estado de oxidação (II)], são diamagnéticos e apresentam geometria quadrática planar. Os compostos ditos zerovalentes, são em geral sensíveis ao oxigênio atmosférico, sendo estabilizados por ligantes, do tipo σ -doadores/ π -receptores (DOUGLAS; McDANIEL; ALEXANDER, 1994) como PPh_3 , CO e $AsPh_3$.

As aplicações dos compostos de coordenação contendo Pd(II) são muitas, em virtude da extensa variedade de ligantes que a ele se coordena, e embora não forme carbonilmetais simples (homolépticos) como o $[Ni(CO)_4]$ pode formar compostos do tipo $[Pd(CO)(PPh_3)_3]$.

Nos últimos anos, estudos envolvendo compostos com este centro metálico estão sendo realizados com a finalidade de avaliar suas

potencialidades biológicas, bem como sintetizar e caracterizar compostos inéditos com novas e promissoras aplicações.

A pesquisa de complexos de Pd em amostras biológicas para avaliar os efeitos deste elemento à saúde humana está crescendo a cada ano. O Paládio também tem sido estudado para uso na preparação de novas drogas antitumorais devido à baixa manifestação de efeitos colaterais (CAVALCANTE et.al., 2008). Quanto à atividade biológica dos complexos de paládio(II), são constatadas potencialidades anticancerígena (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 (KONSTANDINOU, et. al., 2008), vermícida (BUDAKOTI; ABID; AZAM, 2006) e antituberculose (MORO et. al., 2009). A Figura 4 apresenta algumas estruturas e suas respectivas ações biológicas.

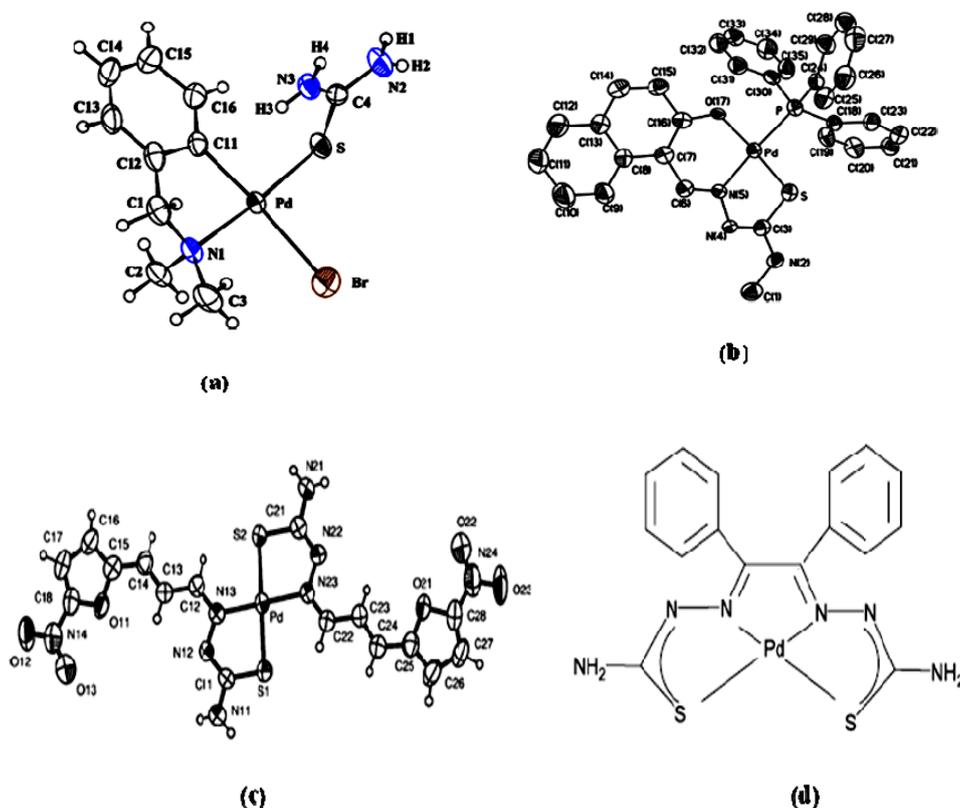
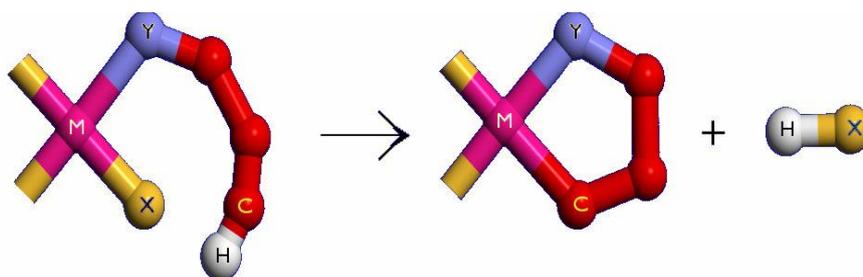


Figura 4 - Complexos de paládio(II) com potencialidades biológicas: (a) anticancerígena e antituberculose, (b) antibacteriana, (c) antichagásica e (d) antiherpética.

Fonte: MORO, 2009.

Muitos artigos contemplam o envolvimento deste metal na composição das espécies organometálicas (TORRES et. al., 2002) denominadas ciclopaladados. Essas espécies caracterizam-se por apresentar uma ligação Pd - C e outra ligação de coordenação envolvendo um átomo doador de elétrons, pertencente ao grupo 15 ou 16 da tabela periódica. O ligante orgânico coordenado ao centro metálico forma então um quelato (Figura 5) (ALMEIDA et. al., 2005).



M = metal de transição

X = halogênio ou grupo alquil

Y = elemento pertencente aos grupos 15 (N, P, As) ou 16 (O, S, Se)

Figura 5 - Representação esquemática de formação do anel ciclometalado.

Fonte: SANTANA, 2004, 19 p.

1.5 Atividade dos Organometalados

Os compostos organometálicos são comumente definidos como compostos com pelo menos uma ligação metal-carbono. Estes compostos apresentam uma vasta aplicação em catálise, além de se apresentarem aspectos fascinantes em termos conceituais de estrutura, ligação e reatividade¹⁴. Sua ação sobre o DNA foi descoberta na década de 60, quando Lerman descobriu que tinturas de acridina eram capazes de se ligar aos ácidos nucleicos pela sua inserção entre as bases de pares de polinucleotídeos por interações não covalentes (VENTURINI; ROSSI-FERREIRA; ARRUDA, 2008).

Os metais intercaladores de DNA, através de interações com os ácidos nucleicos, podem alongar a fita de DNA causando uma alteração na sua

estrutura secundária. Outros estudos da atividade antitumoral de complexos metálicos são relatados por vários pesquisadores como a atividade dos metais rutênio (Ru) e ródio (Rh), citados por Dorcier e colaboradores (DORCIER et. al., 2008), o níquel (Ni) e cobalto (Co) citados por Liu e colaboradores (LIU et. al., 2007), o paládio (Pd) por Bozic e colaboradores (TUZEK-BOZC et. al., 2008). e o cobre (Cu) citado por Miernicka e colaboradores (MIERNICKA et. al., 2008).

Os complexos contendo paládio(II) têm chamado a atenção como uma alternativa para novas drogas com centro metálico, visto que sua coordenação geométrica e processo de formação de complexo são similares aos da platina(II)⁴, entretanto é menos tóxico ao organismo (NAVARRO et. al., 2006; QUIROGA et. al., 1999).

A atividade dos metais sobre a *Leishmania* foi relatada por alguns autores como Navarro e colaboradores (NAVARRO et. al., 2006) que testaram a atividade leishmanicida de complexos de cobre (Cu) sobre formas promastigotas de *Leishmania braziliensis* comprovando sua interação com o DNA do parasita. Além disso, também já foi relatada a atividade do ouro (Au) sobre culturas de promastigotas de *L. mexicana* interagindo sobre o DNA por intercalação (NAVARRO et. al., 2006) e demonstraram atividade de complexos com estanho sobre *Leishmania donovani* (LACRUZ, 2008).

1.6 Aspectos gerais da *Leishmania* e Leishmaniose

As *Leishmanioses* são um grande problema de saúde pública, representam um complexo de doenças com importante espectro clínico e diversidade epidemiológica. A Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2010) estima que 350 milhões de pessoas estejam expostas ao risco com registro aproximado de dois milhões de novos casos das diferentes formas clínicas ao ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007). Moreira (1895) identificou pela primeira vez, a existência da doença no Brasil. À confirmação de formas

de *Leishmanias* em úlceras cutâneas e nasobucofaríngeas ocorreram no ano de 1909 (COSTA et. al., 1995).

No ano de 1922, Aragão, pela primeira vez, demonstrou o papel do flebotomíneo na transmissão da *Leishmaniose tegumentar* (GRAMICCIA; GRADONI, 2005; CORTE et. al., 1996). Desde então, a transmissão da doença vem sendo descrita em vários estados do país. A *Leishmania* é um protozoário pertencente à família *Trypanosomatidae*, parasito intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear, com duas formas principais: uma flagelada ou promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor, e outra aflagelada ou amastigota, observada nos tecidos dos hospedeiros vertebrados. O controle da leishmaniose continua a ser um problema (MONZOTE et. al., 2007). O medicamento mais utilizado para o combate a *Leishmania* é o pentavalente antimonial, anfotericina B e a pentamidina, no entanto, estes agentes apresentam algumas desvantagens: parenteral modo de administração, longa duração terapêutica, efeitos tóxicos, custo e resistência do parasita (GUERIN et. al., 2002). Com base nestas considerações, o estudo de novas drogas para tratamento de leishmanioses é estritamente necessário.

A *Leishmaniose tegumentar e visceral* pode ser causada por 15 diferentes espécies *Leishmania*, que está bem estabelecido no ciclo zoonótico (ROSELINO et. al., 2008). No Hemisfério Sul, *L. (L.) chagasi*, transmitida pelo vetor *Lutzomyia longipalpis*, pode ser considerada como sinônimo de *L. infantum*, embora alguns autores considerem-nas como espécies distintas. Sua incidência vem aumentando nos últimos anos, estando diretamente relacionadas com o aquecimento climático global e para as alterações ambientais provocadas pelo homem (GRAMICCIA; GRADONI, 2005). No Brasil, o cão passa a ser responsável como o principal reservatório de parasita *Leishmania* (SOUZA et. al., 2005).

1.7 Tratamento

Leishmaniose tem sido tratada há décadas com antimônio pentavalente, pentamidina e anfotericina B, mas os resultados apresentam variabilidade, dependendo de *Leishmania spp.* Vários estudos têm avaliado os medicamentos orais para o tratamento de *Leishmaniose cutânea* causada por *Leishmanias spp* diferentes, sem resultados conclusivos (SANTOS, 2004). 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, 1992).

Os medicamentos, em uso clínico, 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 (IRA). Essas queixas são geralmente discretas ou moderadas e raramente exigem 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).

1.8 Ligantes Imínicos

A procura por novos ligantes é um campo de interesse contínuo, para facilitar nas aplicações práticas, novos ligantes devem ser facilmente preparados através de materiais simples e disponíveis (BRAGA, 2006). Neste sentido, a utilização de diferentes ligantes pode modificar a atividade biológica dos complexos. Complexos antitumorais clássicos de platina apresentam ligantes abandonadores, sendo haletos e carboxilatos os mais comuns, e

ligantes não abandonadores, como por ex., iminas, que acompanham o complexo até o interior da célula onde o mesmo interage com o DNA (GUERRA et. al., 2007).

Tendo em mente tudo isso, houve o aumento das sínteses de vários ligantes imínicos, com a finalidade de sondar o efeito de combinações orgânicas com o paládio, e assim descobrir a melhor interação com DNA. Finalmente, é bem conhecido que algumas drogas têm maior atividade quando administradas com os complexos de metal do que combinações orgânicas livres (GARCIA-FRIAZA et. al., 2006). As iminas ou Bases de Schiff, como são conhecidas, derivados de aldeídos e cetonas constituem o principal grupo de (N,O,S) ligantes que reagem com os complexos para interação com o DNA. A combinação de atividade metálica e orgânica pode revelar novos modos de ação, por causa da relevância deles para os sistemas naturais e importantes propriedades biológicas e farmacológicas.

1.9 Mecanismo de ação dos agentes antitumorais de paládio e platina

Muitas evidências, relacionadas ao mecanismo da ação de drogas antineoplásicas a base de metais de transição, estão fundamentadas nas interações dos complexos destes metais com o DNA. Gale e Howle (HOWLE, 1970) estudaram a incorporação dos precursores timidina-³H (um precursor de DNA), uridina-³H (um precursor de RNA) e L-leucina-³H (um precursor de proteína), marcados isotopicamente, em células tumorais, *in vitro*, provenientes de camundongos tratados com o primeiro quimioterápico sintetizado, a cisplatina. Inicialmente todas estas espécies foram incorporadas, mas subseqüentemente, as taxas de uridina e L-leucina retornaram aos valores iniciais de controle. Este experimento demonstrou claramente uma inibição seletiva na síntese de DNA pela cisplatina, quando comparada à síntese de RNA e protéica (Figuras 6 e 7).

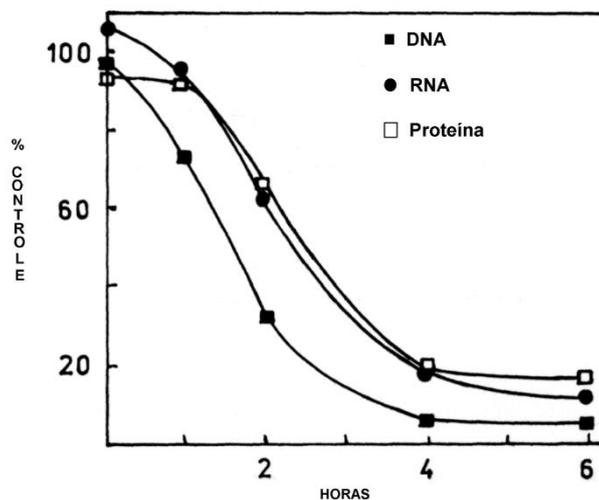


Figura 6 – Efeito da cisplatina na síntese de DNA, RNA e proteína, no período de 6 horas após a administração desta droga.

Fonte: HOWLE, 1970.

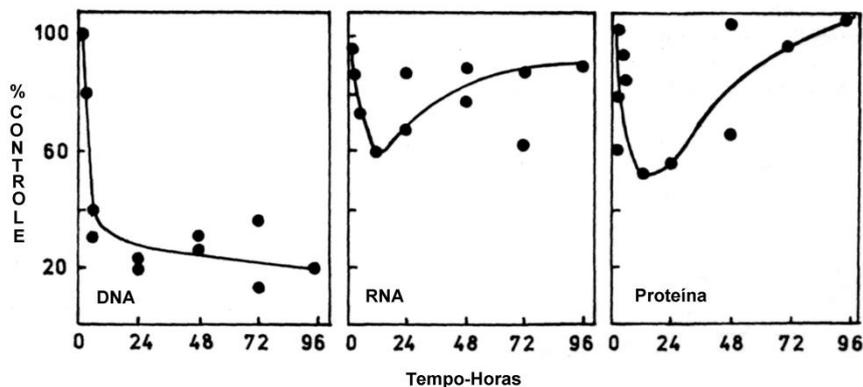


Figura 7 - Efeito da cisplatina na síntese de DNA, RNA e proteína, no período de 96 horas após a administração desta droga.

Fonte: HOWLE, 1970.

A possibilidade da inativação das enzimas envolvidas na replicação do DNA também pode ser causada pela cisplatina. Investigações também mostraram a capacidade deste quimioterápico em inibir a enzima DNA polimerase, quando em altas dosagens (HARDER, 1976).

2 JUSTIFICATIVA

No contexto biológico, foi constatada a ação dos complexos de paládio(II), como: antibacteriana (PRABHAKARAN et. al., 2008; KOVALA-DEMERTZI et. al., 2003), antichagásica (OTERO et. al., 2006), , antifúngica (KOVALA-DEMERTZI et. al., 1997; SHAHEEN et. al., 2007), anti-herpética (GENOVA et. al., 2004), antiinflamatória (KONSTANDINOU, et. al., 2008), e vermífuga (BUDAKOTI; ABID; AZAM, 2006; HUSAIN; ABID; AZAM, 2008), sendo necessários os estudos do paládio para estes fins. Todavia, mesmo tendo ação comprovada sobre os ácidos nucleicos, poucos metais (transição) foram testados (LIU et. al., 2007). Pieter ressalta a importância dos compostos organometálicos para o campo da medicina através da pesquisa de novas interações com o DNA (PIETER; BENOIT, 2008).

Além disso, é necessário o aumento do conhecimento das atividades biológicas de complexos metálicos, para o desenvolvimento de compostos em processos fisiológicos ou patológicos. Os processos bioquímicos que ampliam a duração de uma ação da droga, eliminação e toxicidade. O grau em que estes processos podem ser controlados para produzir resultados benéficos depende de múltiplas variáveis, que têm sido objeto de grande estudo.

O paládio também tem sido estudado para a preparação de novas drogas devido à baixa manifestação dos efeitos colaterais. Desta forma para avaliar a biodistribuição, a eficiência e os efeitos colaterais destas drogas contendo paládio torna-se de grande importância o estudo sobre métodos analíticos para a determinação de paládio em amostras biológicas (CAVALCANTE et.al., 2008). Através deste trabalho serão avaliados novos modelos de compostos organometálicos com atividade sobre a *Leishmania*.

A leishmaniose (visceral e cutânea) é considerada de acordo com o Ministério da Saúde, como a sexta doença infecciosa com maior incidência confirmada. Estimam-se cerca de 1,5 milhões de novos casos de leishmaniose cutânea, mais de 90% localizados no Afeganistão, Argélia, Iran, Iraque, Arábia

Saudita, Síria, Brasil e Peru. Entretanto a distribuição geográfica dos casos de leishmaniose tem sido alterada devido à migração das áreas rurais para as áreas urbanas, de novos trabalhadores (estrangeiros) para áreas endêmicas, refugiados de guerras civis como no leste da África e viajantes (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002; DESJEUX, 2004). A expansão na distribuição geográfica dos casos de leishmaniose cutânea no Brasil também é bem evidente, pois em 1994 havia registro de casos autóctones em 1861 municípios, distribuídos entre 20 estados da federação. Em 2002, observou-se expansão da doença para 2.302 municípios, distribuídos por todos os estados. As regiões nordeste e norte são as de maior incidência, seguidas pela região centro-oeste, sudeste e sul (SCHWARTZ; HATZ; BLUM, 2006). O grande interesse na doença nos últimos anos é devido ao aumento do número de infectados, principalmente no caso de migrações (para áreas endêmicas) e de pacientes com AIDS (GUERIN et. al., 2002).

O tratamento das leishmanioses é limitado, principalmente em função das poucas drogas terapêuticas disponíveis com alguma eficácia comprovada, as quais são na sua grande maioria de aplicação injetável (SANTOS, 2004). 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. Uma estratégia para o desenvolvimento de novos fármacos com atividade leishmanicida é através da identificação das diferenças metabólicas e bioquímicas entre hospedeiro e o parasito tornando-se um alvo para drogas (SHUKLA et. al., 2010; TRIPATHI et. al., 2006).

Os metais possuem uma característica que os torna importantes como componentes (funcionais e estruturais) dos seres vivos, é a sua propensão em perder elétrons formando íons com cargas positivas enquanto as biomoléculas como proteínas e DNA são ricas em elétrons. Essa atração entre cargas opostas conduz a uma interação entre íons metálicos com moléculas biológicas (LANZMASTER et. al., 2006). Essa diversidade é acrescida pela associação de diferentes metais, ligantes e tipos de reações. Na literatura tem sido descrito a

síntese de novos compostos pelas reações de adição ou substituição por grupos radicalares como haletos ou pseudohaletos (grupos cujas propriedades são análogas aos átomos de halogênio). De modo distinto, esses grupos demonstraram diferentes atividades biológicas (HERWALDT, 1999), sobre a atividade antimicrobiana do tiocianato, e o aumento da atividade antitumoral de complexos paladados após substituição pelo haleto bromo (MORO et. al., 2009).

Uma categoria de compostos contendo metais na estrutura, os organometálicos, tem sido objeto de recentes estudos. Estes compostos tem diversas formas estruturais através de variados modos de ligação promovendo uma propriedade físico-química capaz de intermediar a coordenação dos compostos e as moléculas orgânicas (ALLARDYCE et. al., 2005). A estabilidade do complexo é determinada por diversos fatores, como estado de oxidação do metal, a biomolécula e geometria de coordenação, estrutura tridimensional do complexo formado, estequiometria e disponibilidade das biomoléculas para coordenação (BENITE; MACHADO; BARREIRO, 2007). Outros estudos da atividade antitumoral de complexos metálicos são relatados por vários pesquisadores como o ouro(III), isoeletrônico à platina que também apresenta atividade antitumoral, a atividade do rutênio (Ru) (LIU et. al., 2007) e ródio (Rh) (LIU et. al., 2007; PAL et. al., 2003), o níquel (Ni) e cobalto (Co) (ZHANG et. al., 2008) o paládio (Pd) (BOZIC et. al., 2008) e o cobre (Cu) (MIERNICKA et. al., 2008).

A atividade dos metais sobre a *Leishmania* foi descrita por alguns autores (NAVARRO et. al., 2003), que testaram a atividade leishmanicida de complexos de cobre (Cu) sobre formas promastigotas de *Leishmania braziliensis* comprovando sua interação com o DNA do parasita. Além disso, também já foi relatada a atividade do ouro (Au) sobre culturas de promastigotas de *L. mexicana* interagindo sobre o DNA por intercalação (NAVARRO et. al., 2007). Os complexos contendo paládio(II) têm chamado a atenção como uma alternativa para novas drogas com base metálica, visto que sua coordenação geométrica e processo de formação de complexo são similares aos da platina (II), entretanto é menos tóxico ao organismo. Dentre suas propriedades têm se

destacado suas várias atividades biológicas como anticâncer (CORBI et. al., 2007), alterando a conformação da dupla-hélice do DNA (MATESANZ et. al., 1999), atividade anti-protozoária contra a *Entamoeba histolytica* com IC₅₀ (concentração mínima inibitória de 50% dos parasitos) menor que Metronidazol®, droga de referência (HUSAIN; BHAT; AZAM, 2008), ação anti-inflamatória 10-15% melhor que a droga padrão Diclofenaco® (SHAHEEN et. al., 2008) a atividade tripanocida causando stress oxidativo e danos ao DNA (OTERO et. al., 2006) e a atividade leishmanicida (MESA-VALLE et. al., 1996). Essa característica do paládio pode ser utilizada como uma promissora droga no combate a leishmaniose. Os complexos organometálicos contendo paládio em sua estrutura têm se revelado um promissor agente terapêutico apresentando uma atividade biológica diversificada.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Síntese, caracterização e aplicações de novos ligantes imínicos e complexos de metais de transição com possíveis potencialidades farmacológicas.

3.2 Objetivos Específicos

- Síntese e caracterização espectroscópica de ligantes imínicos;
- Síntese e caracterização espectroscópica e estrutural de complexos de paládio(II) utilizando como haletos o cloreto (Cl^-), brometo (Br^-) e iodeto (I^-) e os pseudohaletos tiocianato (SCN^-), cianato (NCO^-) e azida (N_3^-);
- Medição do ponto de fusão e realização da análise elementar (CHN) de todos os produtos obtidos com o intuito de avaliar o grau de pureza e propor a estrutura molecular dos mesmos;
- Realização de estudos térmicos com o intuito de propor um mecanismo de termodecomposição, além de ajudar na elucidação da estrutura dos ligantes e complexos.
- Realização de bioensaios em *Leishmanias* e células tumorais com o intuito de avaliar as potencialidades biológicas dos novos compostos;

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Solventes e Reagentes

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

Tabela 1 - Principais solventes utilizados nas sínteses.

Solventes	Fórmulas	Procedências
Acetona	C ₃ H ₆ O	Cromoline
Acetonitrila	CH ₃ CN	Isofar
Clorofórmio	CHCl ₃	Cromoline
Diclorometano	CH ₂ Cl ₂	Isofar
Dimetilsulfóxido (DMSO)	C ₂ H ₆ SO	Ecibra
Etanol	C ₂ H ₅ OH	Ecibra
Éter Etílico	C ₄ H ₁₀ O	Ecibra
Metanol	CH ₃ OH	Impex
Pentano	C ₅ H ₁₂	Isofar
Tetrahidrofurano (THF)	C ₄ H ₈ O	Synth
Nitrometano	CH ₃ NO ₂	Nuclear

Fonte: Do autor.

Tabela 2 - Principais 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
Tiocianato de Potássio	KSCN	Merck

Fonte: Do autor.

4.2 Metodologia

4.2.1 Síntese dos ligantes imínicos

As sínteses das iminas foram conduzidas reagindo-se o aldeído com a amina, sob proporções estequiométricas, em meio alcoólico, em atmosfera aberta e à baixa temperatura. Não foi utilizado catalisador para formação do sólido. A evaporação do solvente pode ser feita por intermédio de rotaevaporador até quase a secura. Os sistemas podem ser transferidos para um freezer com o intuito de se obter cristais por abaixamento de temperatura. As reações foram reproduzidas em duplicata.

Parte Experimental

O balão contendo a mistura reacional foi colocado em um banho de gelo e mantido sob agitação durante 45 minutos. Posteriormente, a mistura reacional foi vertida em um béquer contendo 500 mL de água destilada, deixando-a sob agitação, à temperatura ambiente por mais 10 minutos. Houve formação de um sólido branco. O produto obtido foi filtrado em funil de vidro com placa sinterizada, lavando-se com três porções de água destilada. Finalmente, o produto foi colocado em uma placa de *petri* e deixou-se secar ao ar por aproximadamente 48 horas.

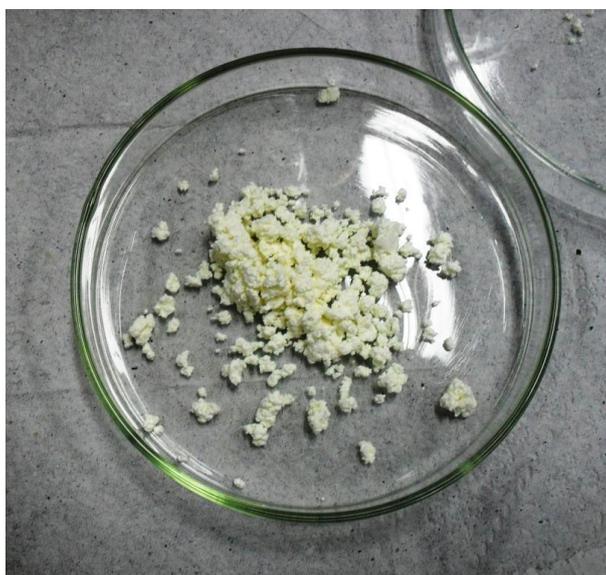


Figura 9 - Ilustração do ligante ca_2en .

Fonte: Do autor.

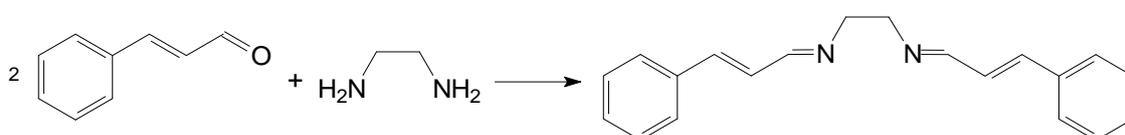


Figura 10 - Ilustração da reação para o ligante ca_2en .

Fonte: Do autor.

4.2.1.2 Síntese do ligante 4-acetil-*N*-(4-metoxibenzilidina)anilina (*acmetan*)

Dados úteis para a reação:

p-anisaldeído: MM=136,15g/mol

Densidade=1,120 g/cm³(20°C)

p-aminoacetofenona: MM=135,16g/mol

Solvente: Álcool etílico

Proporção : 1 anisaldeído : 1 *p*-aminoacetofenona

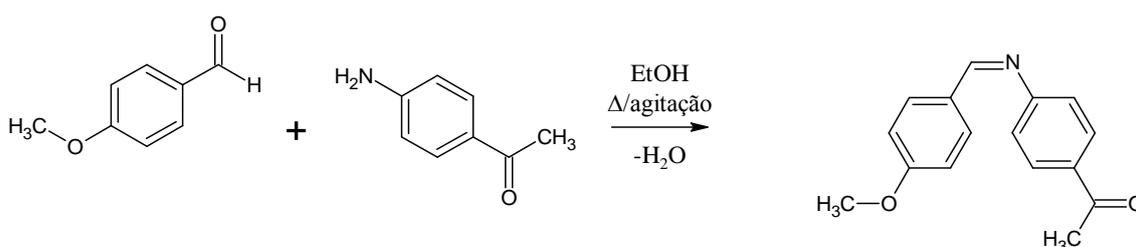


Figura 11 - Ilustração da reação para o ligante *acmetan*.

Fonte: Do autor.

Para a síntese do ligante imínico (*acmetan*), procedeu-se da seguinte maneira:

Em um balão volumétrico, contendo cerca de 50,0 mL de solvente (etanol), colocou-se 1g de *p*-aminoacetofenona (7,40 mmol) e em seguida adicionou-se 1,0 mL de *p*-anisaldeído (8,23 mmol). A reação foi feita sob agitação e aquecimento durante 4 h. Após o término da reação, o balão contendo a mistura reacional, foi levado à geladeira, permanecendo por aproximadamente 72 h. Houve então a formação de cristais amarelados. A solução reacional foi filtrada em funil de vidro com placa sinterizada, lavando-se os cristais com álcool etílico. Observou-se que os cristais são praticamente insolúveis em etanol. O produto obtido foi seco e guardado em dessecador.

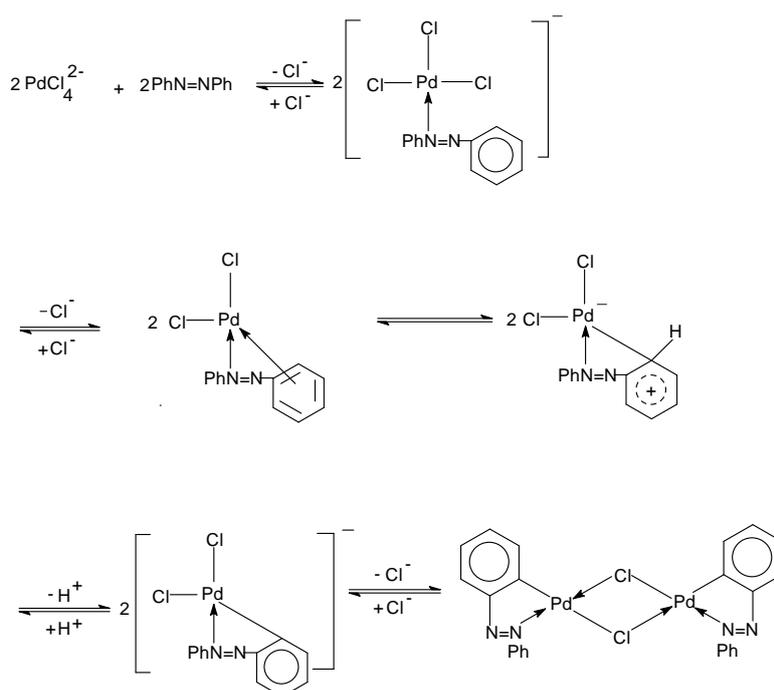
4.2.2 Síntese dos Complexos

A síntese de novas espécies químicas de coordenação foi feita reagindo o novo ligante obtido com um sal do metal de transição, em proporção estequiométrica adequada e utilizando um meio alcoólico como solvente. A seguir será tecida uma breve descrição sobre a síntese de ciclometalados.

4.2.2.1 Ciclometalação pelo Método de Parshall

Este método 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. A desprotonação do anel aromático ou ativação da ligação C-H pode ser feita adicionando uma base fraca como a NEt_3 . A seguir é ilustrado um mecanismo para a ciclometalação do ligante orgânico azobenzeno, de acordo com G.W.Parshall (CAIRES; MAURO, 1996).

Esquema Reacional:



4.2.2.2 Síntese do complexo precursor $[Pd(ca_2en)Cl_2]$

Dados úteis para a reação:

ca_2en : MM= 288,02 g/mol

$PdCl_2$: MM=177,40g/mol

Solubilizou-se 1g de $PdCl_2$ (5,65 mmol) em metanol com aquecimento e agitação durante 20 minutos. Houve um escurecimento da solução no decorrer da reação. Adicionou-se então LiCl deixando reagir por mais 20 minutos e filtrou-se a solução ainda a quente para retirar os resíduos de Pd metálico.



Figura 12 - Ilustração da reação entre $PdCl_2$ e LiCl

Fonte: Do autor.



Figura 13 - Ilustração da filtração da solução para retirada do Pd metálico.

Fonte: Do autor.

O PdCl₂ é insolúvel em MeOH. A adição de LiCl se faz necessária, pois forma-se um complexo solúvel em metanol à quente, o tetracloropaladado(II) de lítio, que é o precursor reacional (Figura 14).

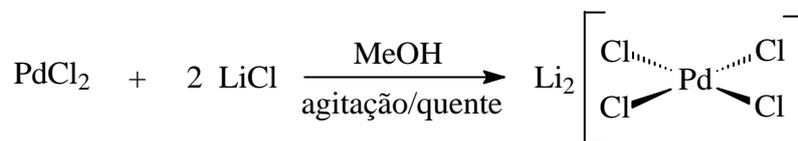


Figura 14 - Equação química para a obtenção do Li₂[PdCl₄].

Fonte: Do autor.

Em outro balão, 1,63g (5,66 mmol) do ligante *ca₂en* sintetizado, também foi solubilizado em metanol. Fez-se então a adição gota a gota do ligante imínico solubilizado, à solução contendo o complexo de paládio. A solução que inicialmente era marrom foi tornando-se amarelada e houve formação de precipitado. A reação foi mantida sob agitação durante 5 horas. O precipitado obtido foi então filtrado em funil de placa sinterizada, lavando-se com água e depois éter. O produto seco é amarelo. Observou-se que o composto é solúvel em diclorometano e clorofórmio.

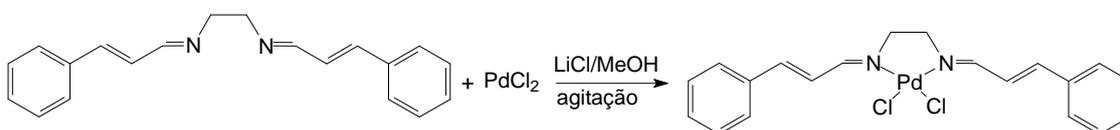


Figura 15- Equação química para a obtenção do [Pd(*ca₂en*)Cl₂].

Fonte: Do autor.

4.2.2.4 Síntese do complexo [Pd(*ca₂en*)(N₃)₂] – Reação de substituição

Dados úteis para a reação:

[PdCl₂(*ca₂en*)]: MM=465,40g/mol

NaN₃: MM=65,00g/mol

Proporção: 1 : 2

Inicialmente, solubilizou-se 0,250g (0,54mmol) do complexo $[PdCl_2(ca_2en)]$, em 30,0 mL de acetona sob agitação. Então, solubilizou-se 0,081g (1,24 mmol) de NaN_3 em 2 gotas de água destilada. Em seguida, a azida foi adicionada à solução do complexo e a reação foi mantida sob agitação por 3 horas. Houve formação de um sólido amarelo. Adicionou-se pentano a frio para forçar a precipitação. Então, filtrou-se a solução em funil de placa sinterizada, lavando com água destilada. O produto sólido foi seco e armazenado.

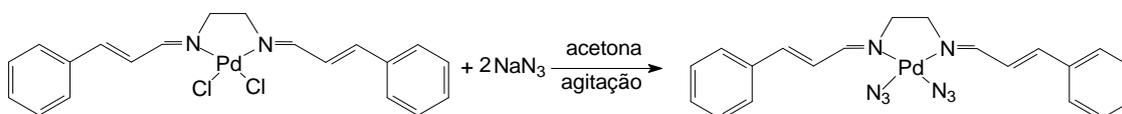


Figura 16 - Equação química para a obtenção do $[Pd(ca_2en)(N_3)_2]$.

Fonte: Do autor.

4.2.2.5 Síntese do complexo $[Pd(ca_2en)(NCO)_2]$

Dados úteis para a reação:

$[PdCl_2(ca_2en)]$: MM=465,40g/mol

KNCO: MM=81,10g/mol

Proporção: 1 : 2

Inicialmente, solubilizou-se 0,225g (0,48mmol) do complexo $[PdCl_2(ca_2en)]$, em 30,0 mL de acetona sob agitação. Então, solubilizou-se 0,091g (1,12 mmol) de KNCO em 2 gotas de água destilada. Em seguida, o cianato foi adicionado à solução do complexo e a reação foi mantida sob agitação por 3 horas. Houve formação de um sólido amarelado. Adicionou-se pentano a frio para forçar a precipitação. Então, filtrou-se a solução em funil de placa sinterizada, lavando com água destilada. O produto sólido foi seco e armazenado.

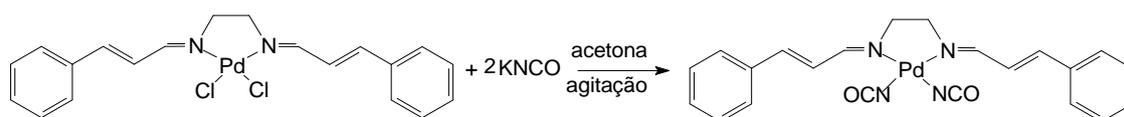


Figura 17 - Equação química para a obtenção do $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{NCO})_2]$.

Fonte: Do autor.

4.2.2.6 Síntese do complexo $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{SCN})_2]$

Dados úteis para a reação:

$[\text{PdCl}_2(\text{ca}_2\text{en})]$: MM=465,40g/mol

KSCN: MM=97,10g/mol

Proporção: 1 : 2

Inicialmente, solubilizou-se 0,300g (0,64mmol) do complexo $[\text{PdCl}_2(\text{ca}_2\text{en})]$, em 30,0 mL de acetona sob agitação. Então, solubilizou-se 0,125g (1,29 mmol) de KSCN em 2 gotas de água destilada. Em seguida, o tiocianato foi adicionado à solução do complexo e a reação foi mantida sob agitação por 3 horas. Houve formação de um sólido de cor laranja. Adicionou-se pentano a frio para forçar a precipitação. Então, filtrou-se a solução em funil de placa sinterizada, lavando com água destilada. O produto sólido foi seco e armazenado.

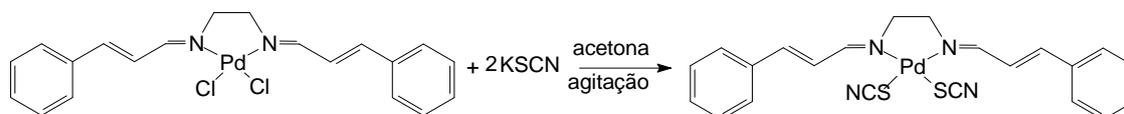
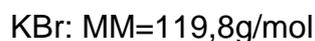


Figura 18 - Equação química para a obtenção do $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{SCN})_2]$.

Fonte: Do autor.

4.2.2.7 Síntese do complexo $[Pd(ca_2en)Br_2]$

Dados úteis para a reação:



Proporção: 1 : 2

Inicialmente, solubilizou-se 0,200g (0,43mmol) do complexo $[PdCl_2(ca_2en)]$, em 30,0 mL de acetona sob agitação. Então, solubilizou-se 0,115g (0,96 mmol) de KBr em 2 gotas de água destilada. Em seguida, o brometo foi adicionado à solução do complexo e a reação foi mantida sob agitação por 3 horas. Houve formação de um sólido amarelado. Adicionou-se pentano a frio para forçar a precipitação. Então, filtrou-se a solução em funil de placa sinterizada, lavando com água destilada. O produto sólido foi seco e armazenado.

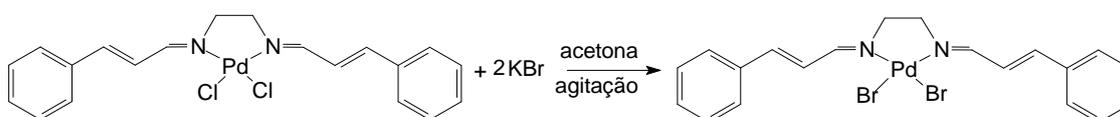


Figura 19 - Equação química para a obtenção do $[Pd(ca_2en)Br_2]$.

Fonte: Do autor.

4.2.2.8 Síntese do complexo $[Pd(ca_2en)I_2]$

Dados úteis para a reação:



Inicialmente, solubilizou-se 0,300g (0,64mmol) do complexo $[PdCl_2(ca_2en)]$, em 30,0 mL de acetona sob agitação. Então, solubilizou-se 0,214g (1,28 mmol) de KI em 2 gotas de água destilada. Em seguida, o iodeto foi adicionado à solução do complexo e a reação foi mantida sob agitação por 3

horas. Houve formação de um sólido marrom. Adicionou-se pentano a frio para forçar a precipitação. Então, filtrou-se a solução em funil de placa sinterizada, lavando com água destilada. O produto sólido foi seco e armazenado.

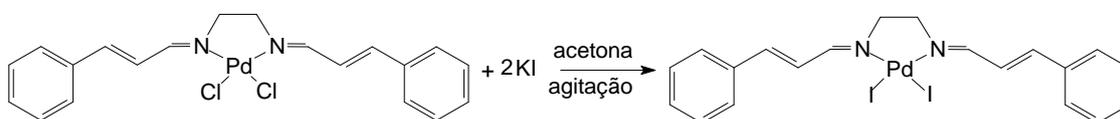


Figura 20 - Equação química para a obtenção do [Pd(ca₂en)I₂].

Fonte: Do autor.

4.3 Caracterização

4.3.1 Ponto de fusão

O ponto de fusão foi medido no equipamento Marte (PFD III), com temperatura máxima de operação de 320°C. A amostra foi triturada e empacotada em tubo capilar para registrar a faixa de temperatura por evidência visível do sólido até a sua fusão ou decomposição. As medidas foram realizadas em duplicata.



Figura 21 - Equipamento Marte – PFD III.

Fonte: Do autor.

4.3.2 Análise elementar

Os teores de carbono, hidrogênio, nitrogênio e oxigênio foram determinados no Analisador Elementar da Leco - Truspec Micro CHNS-, na Unifal-MG. As medidas foram realizadas em duplicata.



Figura 22 - Equipamento Leco- Truspec Micro CHNS.

Fonte: Do autor.

4.3.3 Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta - Visível

Os espectros de absorção na região do Ultravioleta – Visível foram registrados no Shimadzu – Modelo UV – 2550, equipado com controlador de temperatura. A faixa espectral usada foi de 200 – 800nm. O solvente foi a acetonitrila (MeCN) – por ser transparente na região utilizada.

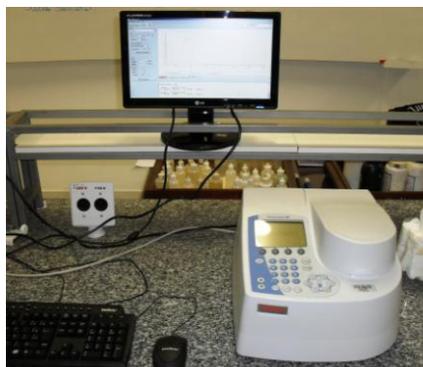


Figura 23 - Equipamento Shimadzu- Modelo UV - 2550.

Fonte: Do autor.

4.3.4 Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV), foram registrados no espectrofotômetro Shimadzu – Prestige 21, na região de 4000 – 400 cm^{-1} , resolução de 4 cm^{-1} . As amostras foram preparadas pela trituração desta com brometo de potássio em almofariz de ágata e posterior pastilhamento em prensa hidráulica.



Figura 24 - Equipamento Shimadzu- Prestige-21.

Fonte: Do autor.

4.3.5 Análise térmica

As curvas termogravimétricas, TG, foram obtidas empregando-se o equipamento da TA Instruments – Q 600. Cada amostra, com cerca de 8 – 10 mg, foi disposta em cadinho de alumina, o qual foi submetido a um aquecimento desde a temperatura de 40°C até 1100°C, com razão de 20°C min^{-1} , sob atmosfera de ar sintético e fluxo de 100 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$.



Figura 25 - Equipamento TA Instruments - Q600.

Fonte: Do autor.

4.3.6 Condutividade elétrica

Utilizou-se para as medidas de condutância um equipamento e um eletrodo padrão da Aaker. A solução padrão de KCl utilizado para calibragem do equipamento, apresentou condutividade de 1,413 $\mu\text{S}/\text{cm}$ na temperatura controlada de 25°C, com célula de platina, com constante de cela $K=1 \text{ cm}^{-1}$, . Todas as soluções foram preparadas com concentração de 0,1 mmol, nas quais empregou nitrometano (CH_3NO_2) como solvente.

4.3.7 Ensaio da atividade Antipromastigota

Formas promastigotas de *L. amazonensis* (MHOM/BR/71973/M2269) foram mantidas em meio Schineider suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB) em estufa a 25°C. Os parasitas foram plaqueados à razão de 1×10^6 células/mL em uma placa de 24 poços. Os compostos testados foram adicionados a placa em várias concentrações. Após 72 horas de incubação a 25°C, os protozoários foram contados em câmara de Neubauer para a determinação do percentual de inibição de crescimento das formas promastigotas. Os resultados foram mostrados em porcentagem de inibição em relação aos controles com e sem DMSO (PEREIRA et al., 2009).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Ponto de Fusão e Solubilidade

As medidas de intervalos de fusão, para os compostos obtidos, indicam que os mesmos estão puros, pois apresentaram temperatura constante durante o processo de fusão. Os valores estão descritos na Tabela abaixo:

Tabela 3 - Pontos de fusão dos compostos.

Compostos	Ponto de Fusão (°)
Ligante ca ₂ en	109
Ligante acmetan	126
Complexo [Pd(ca ₂ en)Cl ₂]	189 (dec.)
Complexo [Pd(ca ₂ en)(N ₃) ₂]	126 (dec.)
Complexo [Pd(ca ₂ en)(NCO) ₂]	180 (dec.)
Complexo [Pd(ca ₂ en)(SCN) ₂]	137 (dec.)
Complexo [Pd(ca ₂ en)Br ₂]	229 (dec.)
Complexo [Pd(ca ₂ en)I ₂]	216 (dec.)

dec. = decomposição. Fonte: Do autor.

Como aferição do ponto de fusão não é propriedade universal, alguns compostos se decompõem (se transformam, carbonizam) sem fundir. Este comportamento foi observado em todos os complexos sintetizados.

5.2 Análises Elementares

Os resultados da análise elementar (Tabela 4) do C, H e N estão em concordância com as fórmulas propostas. A porcentagem do Pd residual da técnica TG, também ajudou a elucidar as fórmulas propostas.

Tabela 4 - Composição centesimal calculada e experimental dos compostos.

Compostos	%C		%H.		%N	
	Enc.*	Cal*.	Enc.	Cal.	Enc.	Cal.
Ligante ca ₂ en	81,93	83,29	7,42	6,99	9,48	9,86
Complexo [Pd(ca ₂ en)Cl ₂]	52,25	51,06	4,23	4,01	6,79	6,03
Complexo [Pd(ca ₂ en)N ₃]	43,57	50,03	2,70	4,00	20,05	23,40

*Enc.= encontrado, cal.= calculado, TG= Termogravimétrica. Fonte: Do autor.

A proximidade entre os valores encontrados e calculados sugerem que a quantidade de carbono, hidrogênio e nitrogênio na molécula estão em concordância com o valor real, ou seja, estão de acordo com o valor esperado teoricamente para o ligante e para o complexo. Novas análises serão realizadas com o intuito de investigar e propor a real composição dos demais compostos sintetizados.

5.3 Espectroscopia Vibracional na região do UV-Vis

Todas 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. Logo, cada molécula apresenta espectro diferente do outro. Na prática, a espectrometria no UV-Vis é limitada, aos sistemas conjugados. Partindo então das conjugações dos compostos, iremos discutir os resultados obtidos no espectro UV-Vis (HAMAKER; HALBACH, 2006).

Resultados e Discussão

Na espectroscopia na região do UV e do Visível, utilizou-se uma cubeta de quartzo com caminho ótico de 1 cm, e como branco e solvente acetonitrila (CH_3CN). O aparelho utilizado foi o Espectrofotômetro na região do UV e do Visível (marca - SHIMADZU, modelo – UV - 2550). Foram realizados estudos envolvendo a espectroscopia de absorção na região do UV e do visível, de alguns dos principais produtos obtidos nas sínteses, solúveis em CH_3CN , e os seus espectros são apresentados a seguir. Os principais dados da espectroscopia do UV e do visível estão sumarizados na Tabela 05.

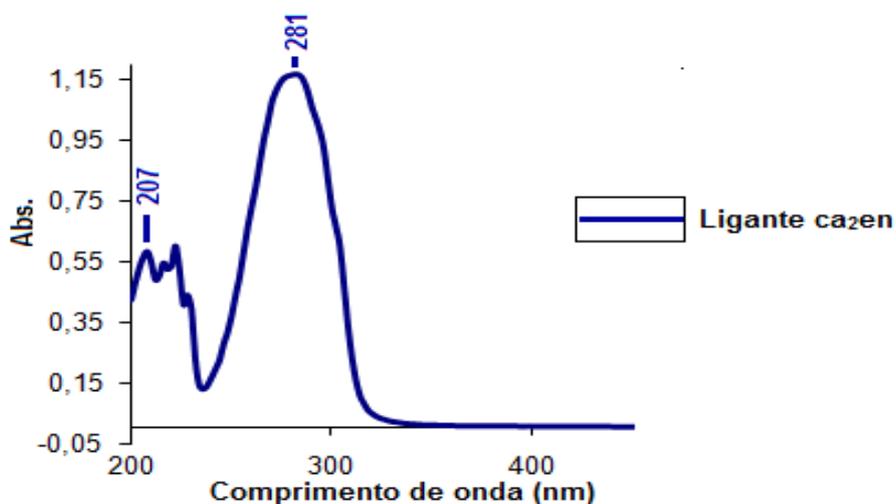


Figura 26 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do ligante ca_2en .

Fonte: Do autor.

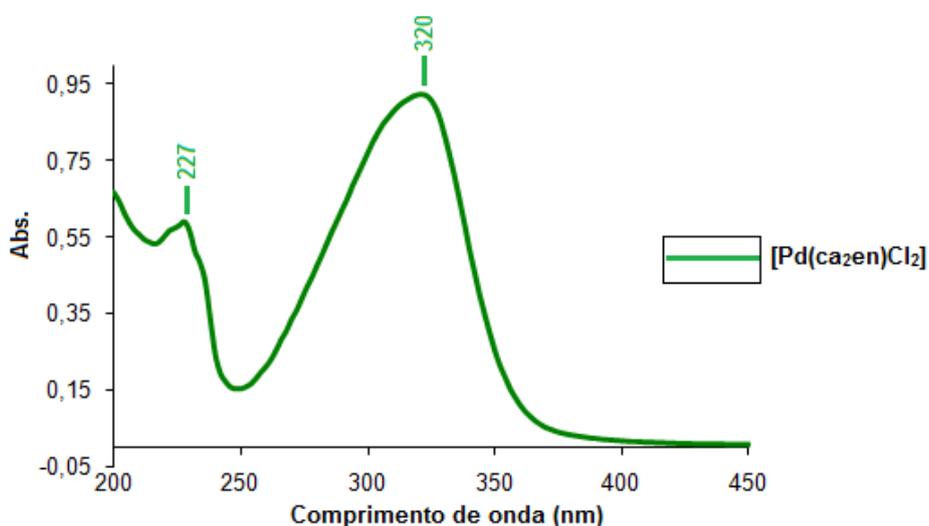


Figura 27 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})\text{Cl}_2]$.

Fonte: Do autor.

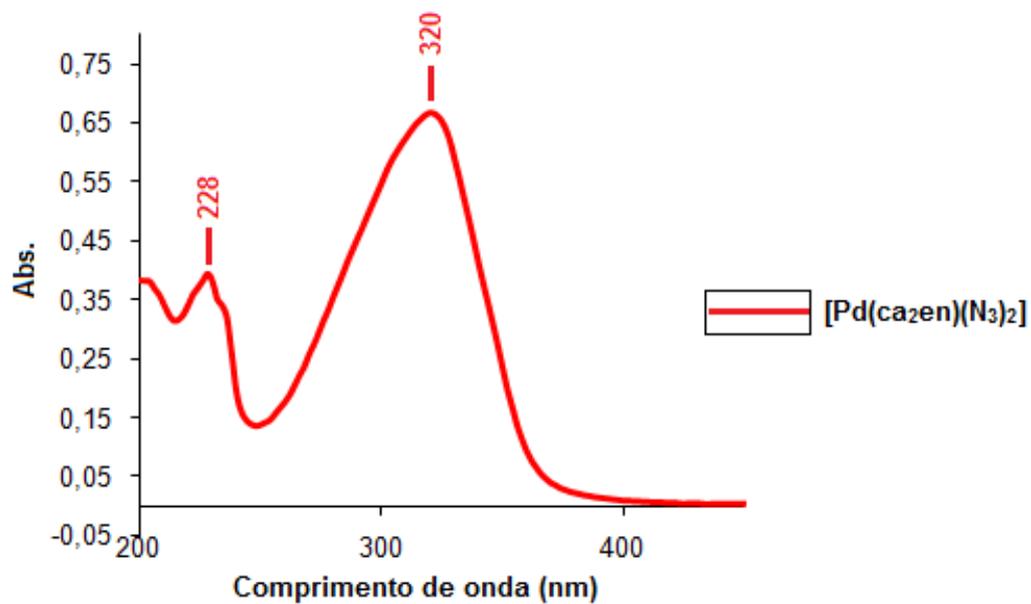


Figura 28 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{N}_3)_2]$.

Fonte: Do autor.

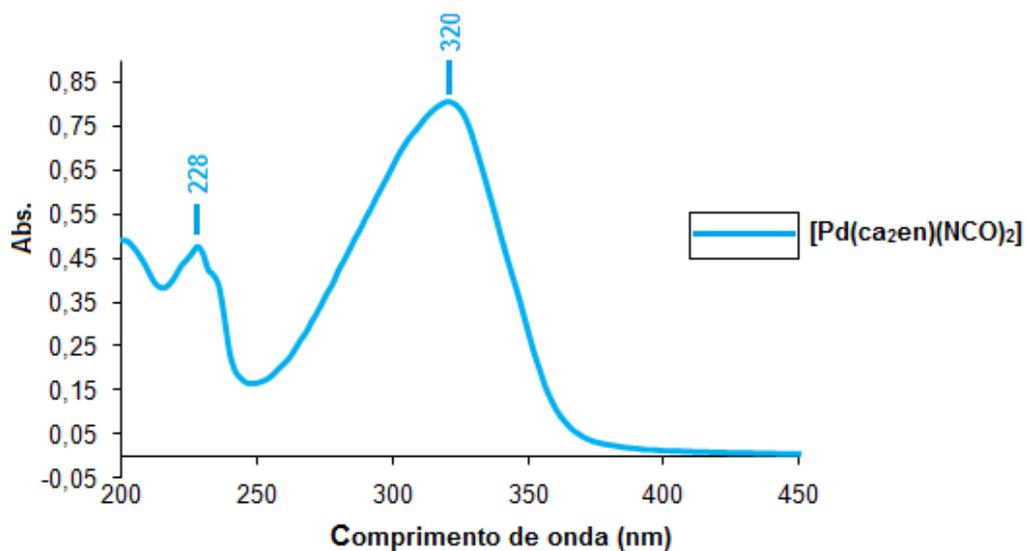


Figura 29 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{NCO})_2]$.

Fonte: Do autor.

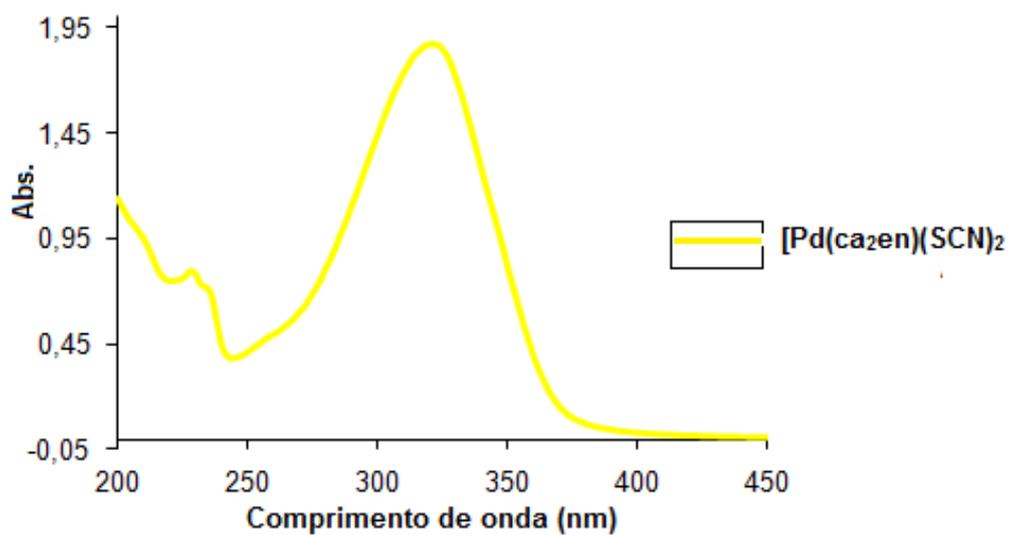


Figura 30 Espectro de absorção na região do UV-Vis do. $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{SCN})_2]$

Fonte: Do autor.

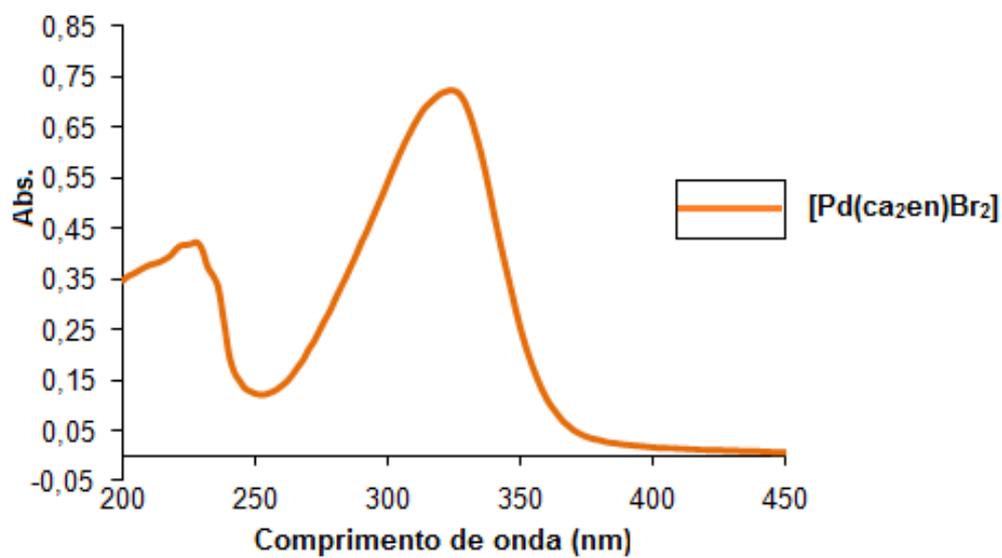


Figura 31 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})\text{Br}_2]$

Fonte: Do autor.

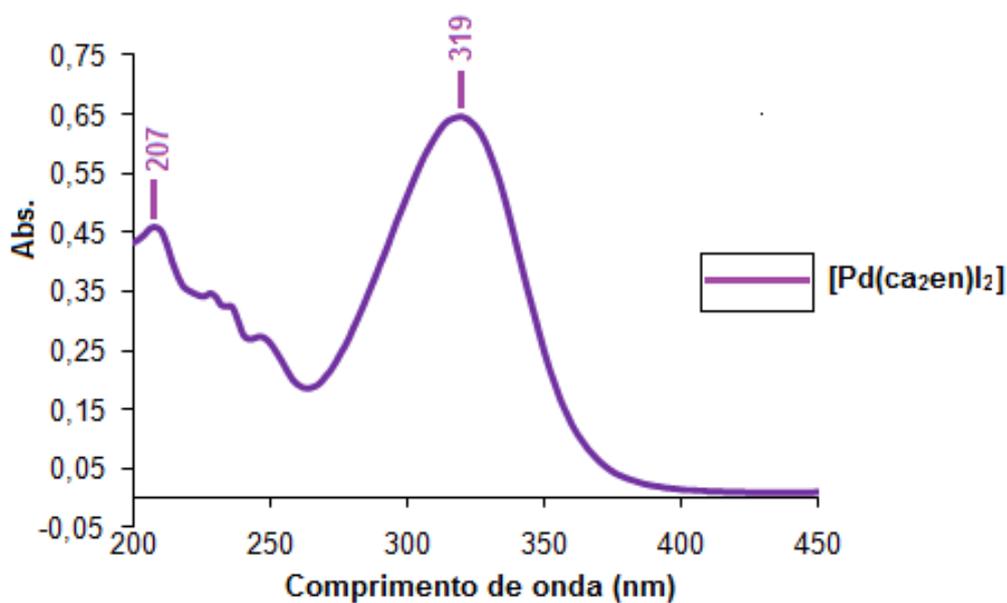


Figura 32 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[Pd(ca_2en)I_2]$

Fonte: Do autor.

Tabela 5 - Principais $\lambda_{m\acute{a}x}$ observados nos compostos sintetizados

Composto	$\lambda_{m\acute{a}x}(1)(nm)$	$\lambda_{m\acute{a}x}(2)(nm)$
Ligante ca_2en	207,6	281,7
Complexo $[Pd(ca_2en)Cl_2]$	227,5	320,6
Complexo $[Pd(ca_2en)(N_3)_2]$	228,0	320,4
Complexo $[Pd(ca_2en)(NCO)_2]$	228,0	320,4
Complexo $[Pd(ca_2en)(SCN)_2]$	228,3	321,2
Complexo $[Pd(ca_2en)Br_2]$	227,3	323,8
Complexo $[Pd(ca_2en)I_2]$	207,5	319,1

Fonte: Do autor.

Como podemos observar as mesmas bandas de absorção presentes no ligante imínico, aparecem também nos espectros dos complexos. Houve um deslocamento de banda em consequência da adição do paládio à estrutura, enquanto a banda mais intensa foi observada em 281nm para o ligante, no caso dos complexos essa banda ocorreu por volta de 320 nm, sendo um deslocamento significativo, conhecido como efeito batocrômico, que consiste no deslocamento de bandas para regiões de menor energia. Para a série de complexos, não se observou nenhum deslocamento significativo, visto que o ligante orgânico que apresenta conjugação e é responsável pela absorção, continua presente em todos os complexos e a presença do paládio, do haleto ou do pseudohaleto não altera significativamente o ambiente químico do ca_2en .

5.4 Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho (IV)

A espectroscopia vibracional na região do Infravermelho é de grande importância para auxiliar na elucidação de estruturas de diversas classes de compostos de coordenação, por identificar determinados grupos funcionais na molécula e o modo de coordenação dos ligantes. O método baseia-se na absorção da radiação infravermelha, que é convertida em energia de rotação molecular.

A espectroscopia no infravermelho é uma técnica que possibilita investigar principalmente grupos funcionais presentes nas espécies químicas orgânicas e inorgânicas. Desta forma permite-se confirmar a presença de pseudohaleto, tais como N_3 , NCO e SCN , nos complexos metálicos sintetizados no presente trabalho, já que estes ligantes possuem três modos vibracionais ativos no infravermelho:

Estiramento assimétrico (ν_{as}):



Estiramento simétrico (ν_s):



Deformação angular (δ):



O estiramento assimétrico ocorre em uma região ampla e limpa do espectro, entre 2000 cm^{-1} e 2270 cm^{-1} , na qual há a ausência de bandas de outros ligantes; possibilitando diagnosticar os modos de coordenação dos pseudohaletos. Foram realizados estudos envolvendo a espectroscopia de absorção na região do Infravermelho para os produtos obtidos. Os principais resultados obtidos estão descritos abaixo, bem como os espectros de absorção na região de Infravermelho.

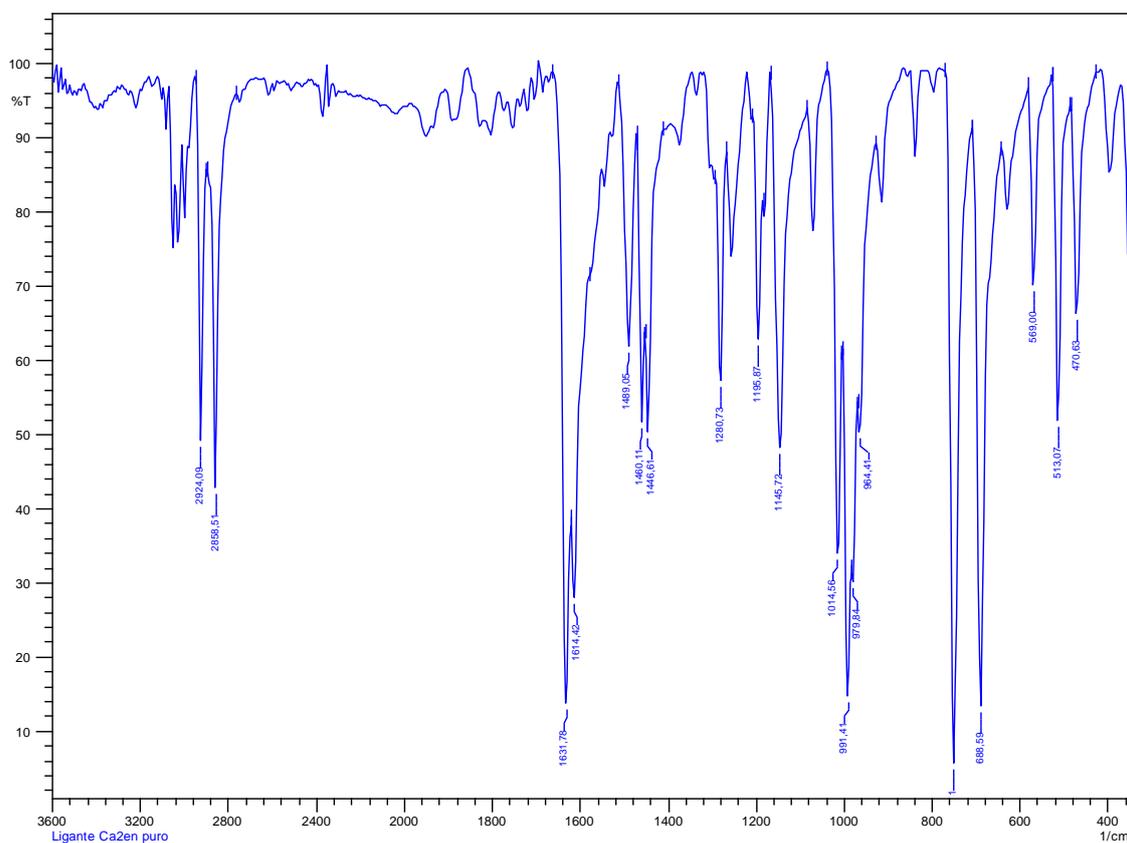


Figura 33 - Espectro de IV, em pastilha de KBr, do ligante (ca_2en).

Fonte: Do autor.

A análise do espectro de absorção na região do Infravermelho do ligante (ca_2en) evidencia a ocorrência de algumas bandas atribuídas aos grupos funcionais presentes no ligante imínico. Pode-se destacar a banda de absorção

Resultados e Discussão

em 1638 cm^{-1} , característica da ligação $\nu(\text{C}=\text{N})$, sugerindo a formação da ligação imínica. Algumas bandas por volta de 1600 cm^{-1} também são observadas, e estas ocorrem devido aos estiramentos das ligações $\text{C}=\text{C}$ presentes na estrutura, e associadas a elas aparecem as bandas na região entre 1000 e 650 cm^{-1} , referentes as deformações angulares fora do plano das ligações $=\text{C}-\text{H}$.

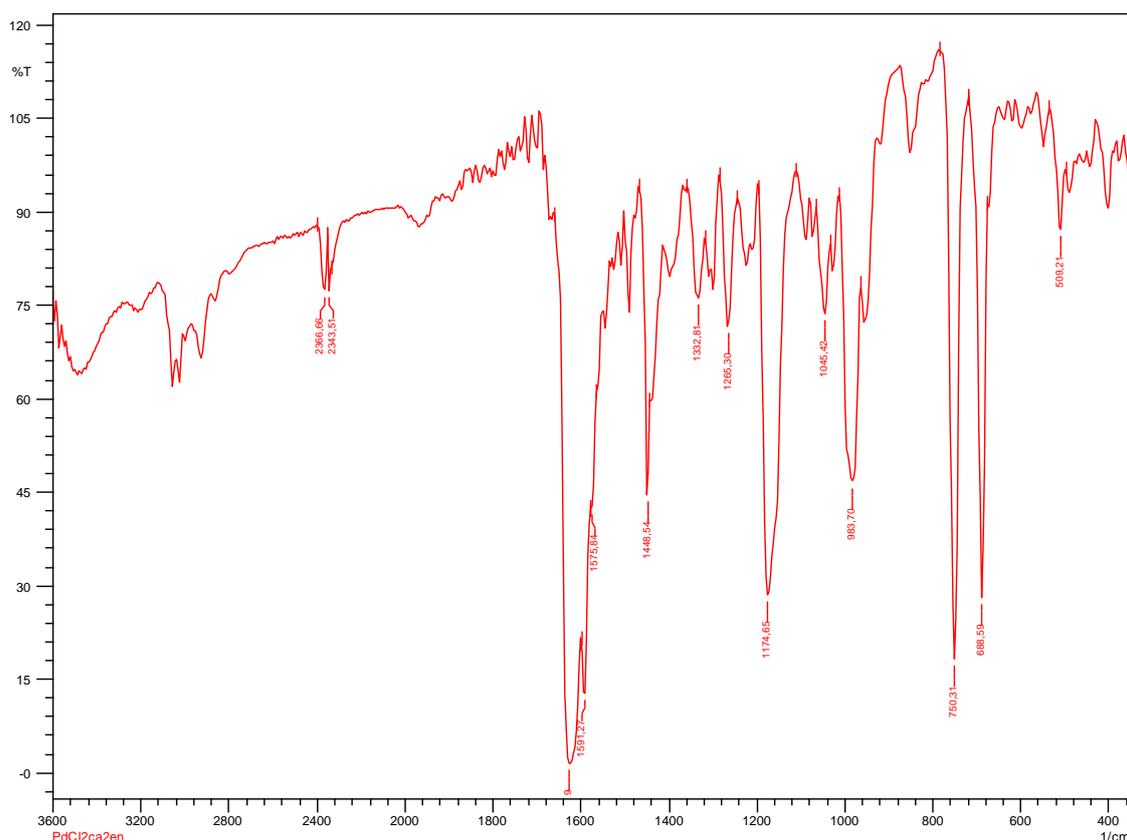


Figura 34 - Espectro de IV, em pastilha de KBr, do $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})\text{Cl}_2]$.

Fonte: Do autor.

Analisando o espectro de absorção, na região do IV (Figura 34), verificou-se que um grande número de bandas é proveniente do ligante orgânico coordenado ao átomo de paládio. Dentre estas podemos citar as vibrações características da molécula que apresentaram deslocamento. Com a complexação do paládio ao grupamento nitrogenado do ligante, é esperado que ocorra um deslocamento da banda de $\nu(\text{C}=\text{N})$ do ligante para região de maior energia. Quanto maior a massa do átomo, menor será a frequência.

Assim o deslocamento é observado da região de 1638 cm^{-1} para o ligante livre, e 1621 cm^{-1} para o complexo obtido (NAKAMOTO, 1986; ONOA; MORENO, 2002). Uma variação significativa de 17 cm^{-1} , que contribui para confirmação da formação do complexo sintetizado. Devido às limitações impostas pelo equipamento utilizado, não foi possível observar a banda de $\nu(\text{Pd-Cl})$ que provavelmente seria verificada na região de 300 cm^{-1} .

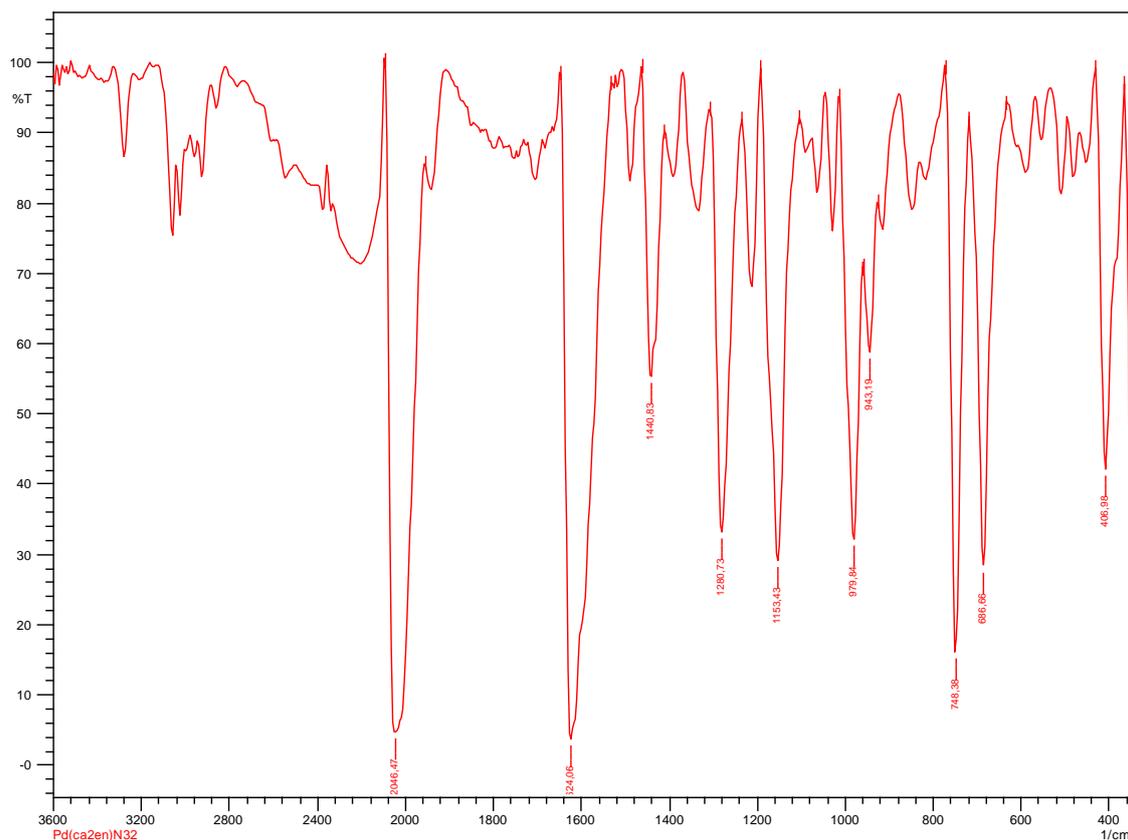


Figura 35 - Espectro de IV, em pastilha de KBr, do $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{N}_3)_2]$.

Fonte: Do autor.

Os complexos contendo azida possuem três modos vibracionais: o estiramento assimétrico (ν_{as}), o estiramento simétrico (ν_{s}) e a deformação angular (δ). Podem coordenar ao metal de forma *terminal*, também pode se coordenar em ponte entre dois centros metálicos pelo mesmo átomo de nitrogênio, modo de coordenação *end-on*. Ainda pode se coordenar como ligante em ponte entre dois centros metálicos, por dois átomos de nitrogênio, modo de coordenação *end-to-end* (GOLUB; KOHLER; SHOPENKO, 1986). A Figura 36 apresenta os principais modos de coordenação da azida.

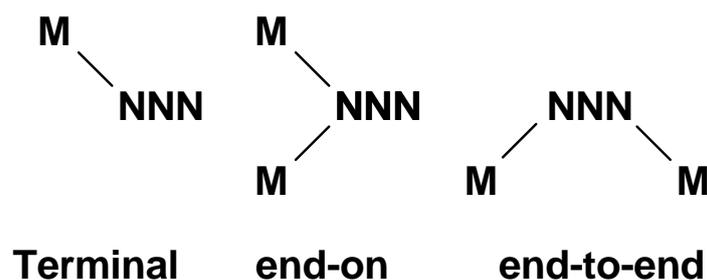


Figura 36 - Modos de coordenação mais comuns a azida.

Tabela 6 - Principais modos vibracionais dos pseudohaletos.

Modo de Coordenação	$\nu_{as}(N_3)$	$\nu_s(N_3)$	$\delta(NNN)$
NNN^-	2128	1344	645
N-terminal	2050-2010	1350-1280	700-500
<i>end-on</i>	2080-2050	1350-1280	700-500
<i>end-to-end</i>	2090-2070	1350-1280	700-500

Fonte: Do autor.

A banda característica da presença da azida no complexo é observada em 2046 cm^{-1} e, levando-se em conta a resolução do equipamento, podemos sugerir que a azida está ligada na forma N-terminal ao paládio do complexo, conforme proposto. Esta banda não ocorre para o complexo $[Pd(ca_2en)Cl_2]$, evidenciando assim a formação de um novo composto.

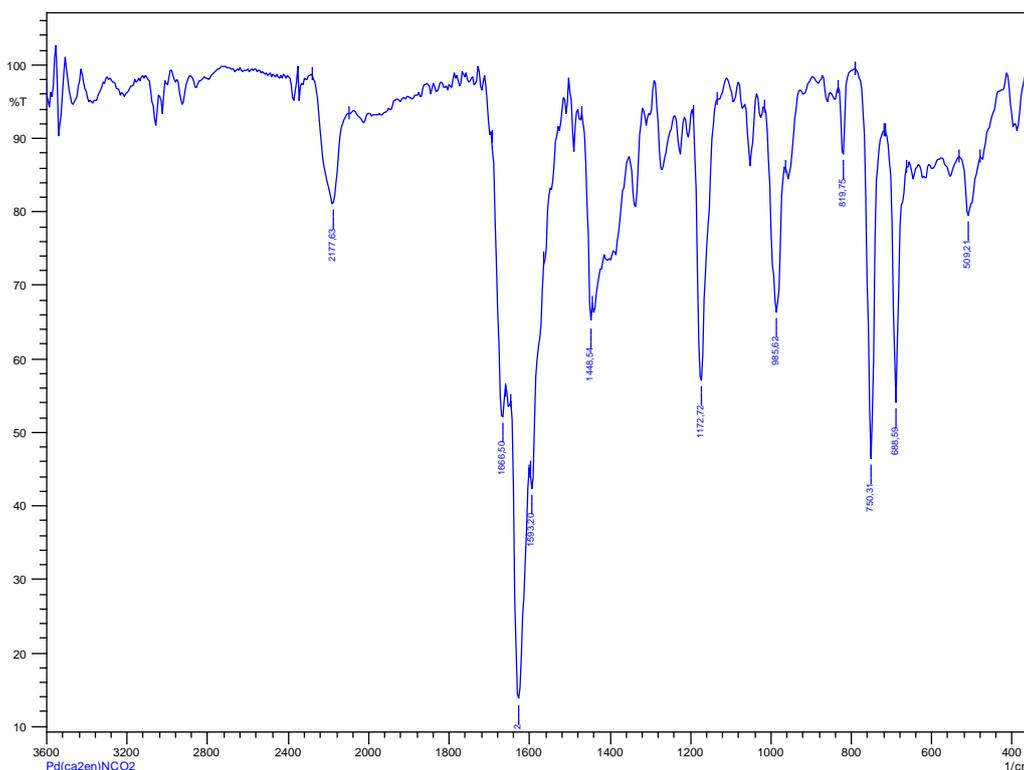


Figura 37 - Espectro de IV, em pastilha de KBr, do $[Pd(ca_2en)(NCO)_2]$.

Fonte: Do autor.

O íon cianato pode se coordenar ao metal através do átomo de oxigênio, nitrogênio ou por ambos, sendo predominante a coordenação pelo átomo de nitrogênio (NAKAMOTO, 1986; GOLUB; KOHLER; SHOPENKO, 1986). Possui três modos vibracionais ativos no IV: o estiramento assimétrico $\nu_{as}(NCO)$, o estiramento simétrico $\nu_s(NCO)$ e a deformação angular $\delta(NCO)$. A frequência de estiramento assimétrico (ν_{as}) corresponde à frequência de estiramento CN, ocorrendo entre $2240 - 2190\text{ cm}^{-1}$ e o estiramento simétrico (ν_s) está relacionado ao estiramento CO situado entre $1300 - 1210\text{ cm}^{-1}$. A Figura 38 representa os modos coordenação do cianato.

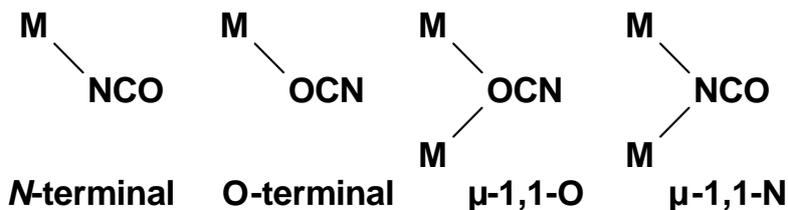


Figura 38 - Modos de coordenação mais comuns do cianato (NCO).

Fonte: SANTANA, 2004, 52 p.

A coordenação do grupo N-cianato de modo terminal ao átomo de paládio(II) é evidenciada pelo aparecimento das bandas de estiramento $\nu_{as}(\text{NCO})$ e $\nu_s(\text{NCO})$ na região de $2260 - 2170 \text{ cm}^{-1}$ e $1355 - 1310 \text{ cm}^{-1}$, respectivamente, enquanto a deformação angular $\delta(\text{NCO})$ 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 $\nu_{as}(\text{NCO})$ para frequências menores.

Tabela 7 - Principais modos vibracionais dos pseudohaletos.

Modo de Coordenação	$\nu_{as}(\text{NCO})$	$\nu_s(\text{NCO})$	$\delta(\text{NCO})$
NCO^-	2165	1207	630
N-terminal	2260-2170	1355-1310	620-580
O-terminal	2240-2190	1300-1210	640-595
N- <i>end-on</i>	2220-2170	1350-1300	670-650

Fonte: SANTANA, 2004, 53 p.

A coordenação do grupo N-cianato ao átomo de paládio(II) é evidenciada pelo aparecimento da banda de estiramento $\nu_{as}(\text{NCO})$ na região de 2177 cm^{-1} , (Figura 37).

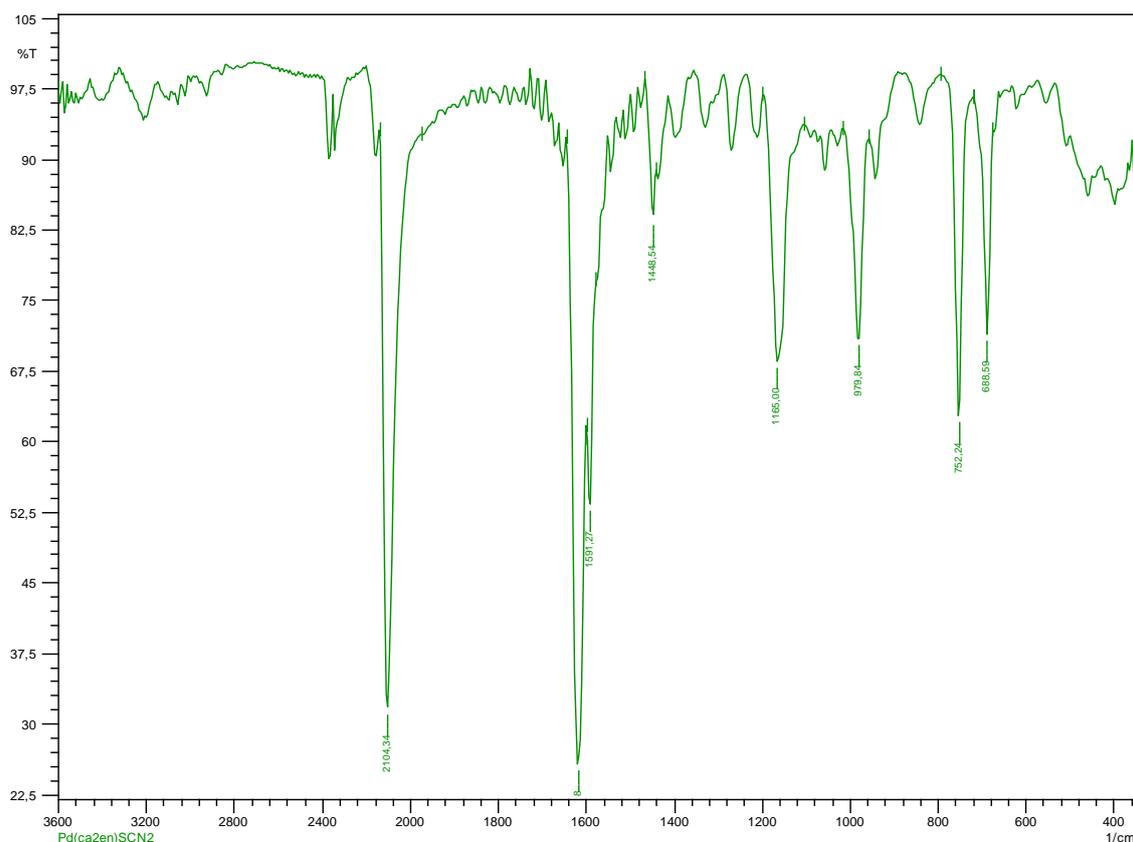


Figura 39 - Espectro de IV, em pastilha de KBr, do $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{SCN})_2]$.

Fonte: Do autor.

O íon tiocianato possui três modos vibracionais, todos ativos no IV (NAKAMOTO, 1986; MEGURO et. al., 2008). O estiramento assimétrico $\nu_{\text{as}}(\text{SCN})$, o estiramento simétrico $\nu_{\text{s}}(\text{SCN})$ e a deformação angular $\delta(\text{NCS})$. O íon tiocianato pode se coordenar como ligante em ponte nos modos *end-on* ou *end-to-end*, terminal ou iônico. Também pode se coordenar ao metal através do átomo de nitrogênio ou enxofre ou por ambos (M-NCS-M). A Figura 40 ilustra os modos de coordenação do tiocianato.

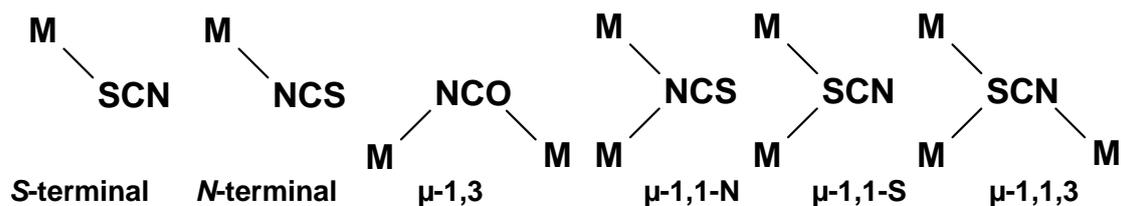


Figura 40 - Modos de coordenação mais comuns do tiocianato (SCN).

Fonte: Santana, 2004, 52 p.

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

Tabela 8 - Principais modos vibracionais dos pseudohaletos.

Modo de Coordenação	$\nu_{as}(SCN)$	$\nu_s(SCN)$	$\delta(SCN)$
SCN ⁻	2053	746	486
N-terminal	2100-2050	870-820	490-450
S-terminal	2125-2100	760-700	440-400
<i>end-to-end</i>	2165-2100	800-750	470-440

Fonte: SANTANA, 2004, 53 p.

A presença da banda em 2104 cm^{-1} pressupõe que o pseudohaletos SCN está coordenado ao centro metálico de modo S-terminal. Outra banda devido ao estiramento simétrico $\nu_s(SCN)$ ocorre em 752 cm^{-1} .

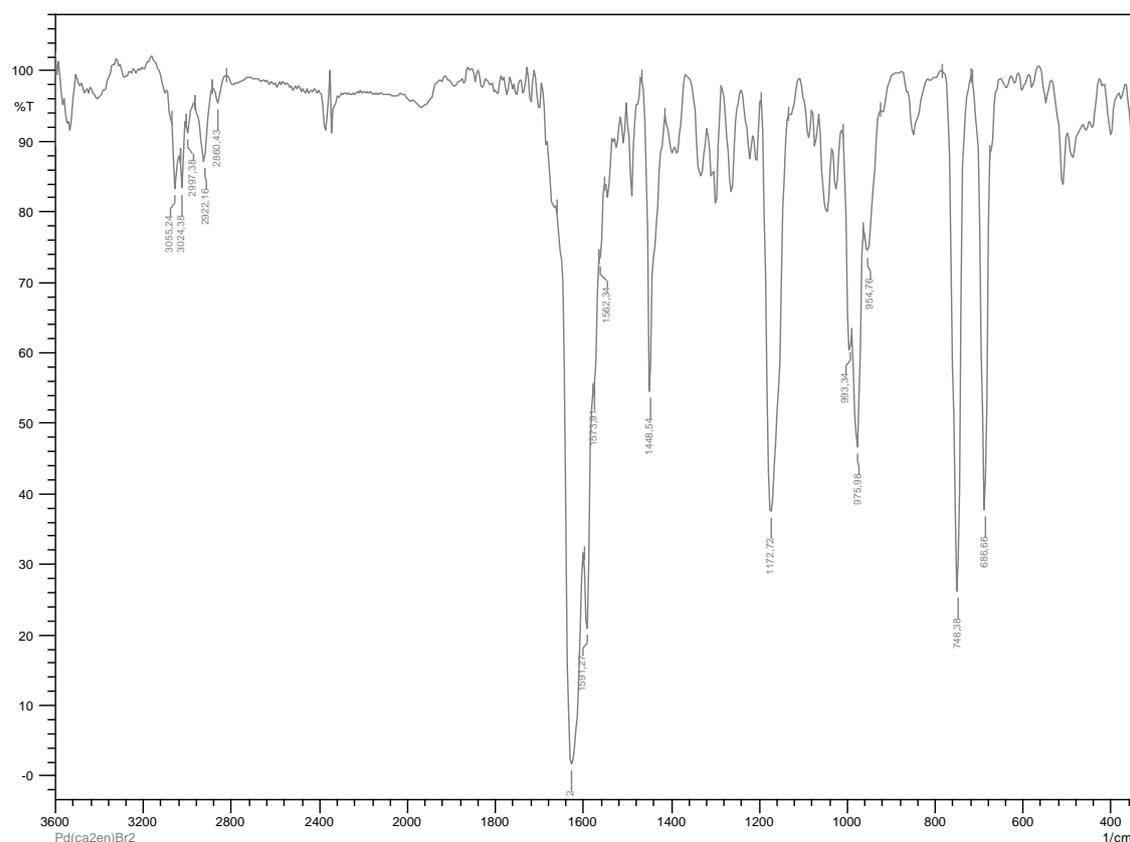


Figura 41 - Espectro de IV, em pastilha de KBr, do $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})\text{Br}_2]$.

Fonte: Do autor.

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 de infravermelho. Entretanto, analisando o espectro de absorção, na região do IV, (Figura 41), verificou-se que um grande número de bandas são derivadas do ligante orgânico coordenado ao átomo de paládio. Com a complexação do paládio ao grupamento nitrogenado do ligante, é esperado que ocorra um deslocamento da banda de $\nu(\text{C}=\text{N})$ do ligante para região de maior energia. Assim o deslocamento é observado da região de 1638 cm^{-1} para o ligante livre, e ocorre em 1624 cm^{-1} para o complexo obtido.

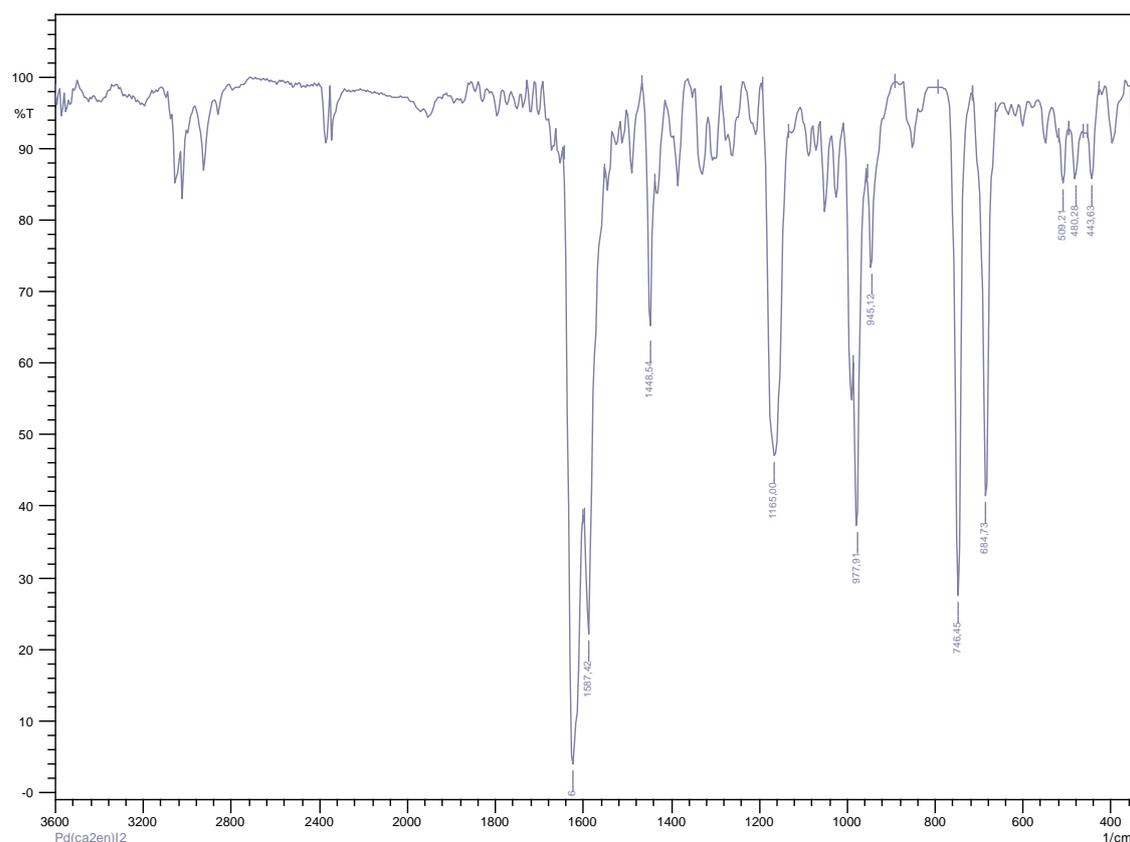


Figura 42 - Espectro de IV, em pastilha de KBr, do $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})\text{I}_2]$.

Fonte: Do autor.

A substituição do haleto Cl^- pelo I^- , também não é evidenciado no espectro de Infravermelho, pois a vibração da ligação Pd-I não é observada na região comum da espectroscopia de infravermelho. Entretanto, analisando o espectro de absorção, na região do IV (Figura 42), verificou-se novamente um grande número de bandas derivadas do ligante orgânico coordenado ao átomo de paládio. Como já foi descrito anteriormente, com a complexação do paládio ao grupamento nitrogenado do ligante, é esperado que ocorra um deslocamento da banda de $\nu(\text{C}=\text{N})$ do ligante para região de maior energia. Assim o deslocamento é observado da região de 1638 cm^{-1} para o ligante livre, para 1624 cm^{-1} no caso do complexo $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})\text{I}_2]$.

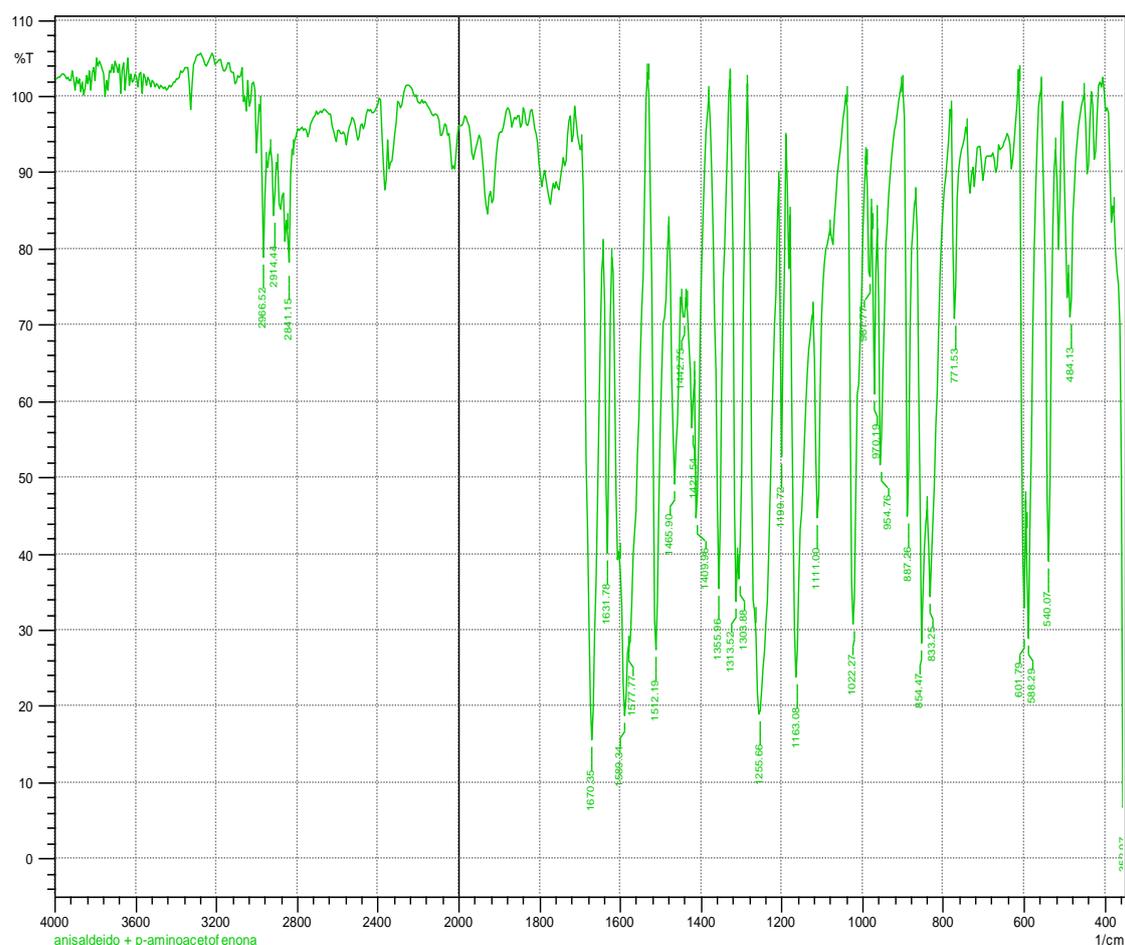


Figura 43 - Espectro de IV, em pastilha de KBr, do 4-acetil-N-(4-metoxibenzilidina)anilina.

Fonte: Do autor.

A análise do espectro de absorção na região do Infravermelho do ligante (acmetan) evidencia a ocorrência de algumas bandas atribuídas aos grupos funcionais presentes no ligante imínico. Pode-se destacar a banda de absorção em 1670 cm^{-1} , característica da ligação $\nu(\text{C}=\text{N})$, sugerindo a formação da ligação imínica. Algumas bandas por volta de 1600 cm^{-1} também são observadas, e estas ocorrem devido aos estiramentos das ligações $\text{C}=\text{C}$ presentes na estrutura, e associadas a elas aparecem as bandas na região entre 1000 e 650 cm^{-1} , referentes as deformações angulares fora do plano das ligações $=\text{C}-\text{H}$.

5.5 Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (RMN- ^1H)

A análise do espectro de RMN de ^1H permitiu realizar as atribuições dos sinais referentes aos prótons presentes na estrutura do ligante e do complexo precursor. Os principais dados referentes a análise do espectro de RMN são dispostos a seguir.

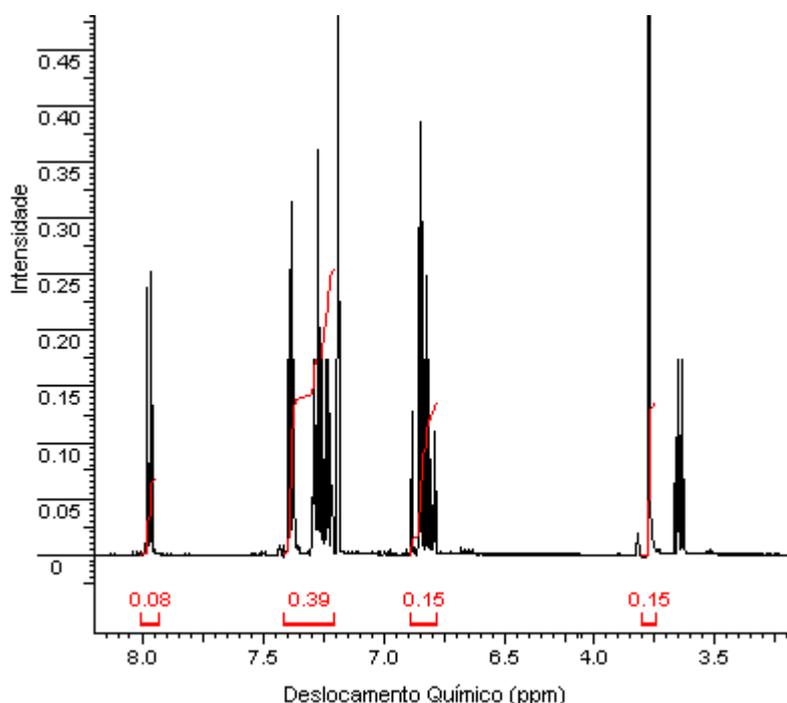


Figura 44 – Espectro de RMN de ^1H para o ligante ca_2en .

Fonte: Do autor.

Para ^1H , espera-se que quando maior a blindagem do átomo, menor é o valor de δ (sinal mais perto daquele atribuído ao padrão TMS).⁸² Logo o sinal triplo em 3,80 ppm refere-se ao hidrogênio presente na ligação $-\text{CH}_2$ que por sua vez está ligada ao átomo de nitrogênio. Os sinais entre 7,28 – 7,41 ppm são referentes aos hidrogênios presentes nos anéis aromáticos (Figura 45). O sinal em 7,85 ppm é atribuído aos dois hidrogênios equivalentes pertencentes

ao carbono do C=N, característico de iminas ou bases de Schiff (HAMAKER; HALBACH, 2006).

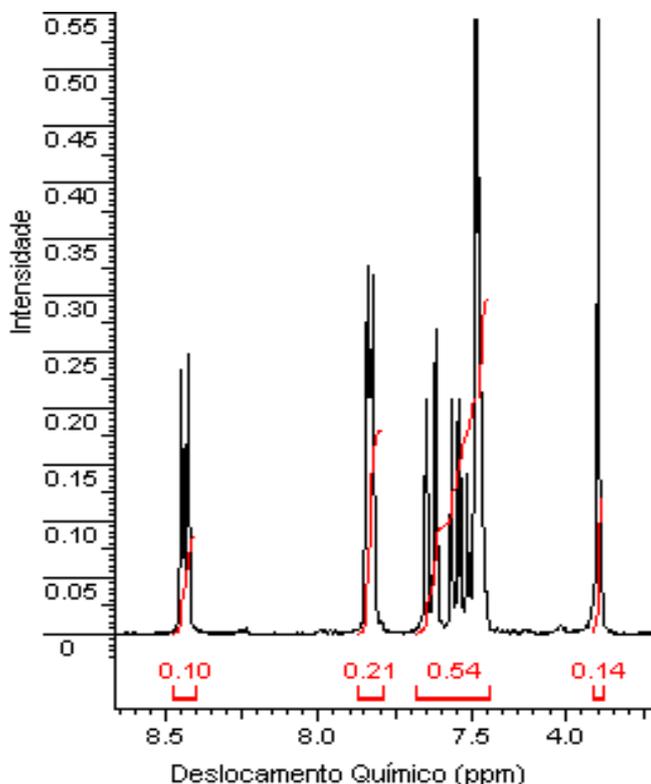


Figura 45 – Espectro de RMN.de ^1H para o complexo $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})\text{Cl}_2]$

Fonte: Do autor.

A análise de espectroscopia de RMN de ^1H , (Figura 45), corrobora na elucidação da estrutura do complexo sintetizado. A estrutura do complexo é proposta pela manutenção dos sinais provenientes do ligante livre. Os sinais entre 7,40 – 7,60 ppm, relativos aos anéis aromáticos do ligante permanecem, sofrendo apenas um pequeno deslocamento, devido à coordenação com paládio. O mesmo ocorre para os outros sinais em 3,80 ppm, e 7,85 ppm. Para o sinal referente ao hidrogênio ligado ao carbono da ligação C=N, observa-se também um deslocamento para 8,40 ppm devido a desblindagem adicional causada pela adição do metal à estrutura. Portanto, pode-se concluir que não foram observadas alterações significativas nos sinais de RMN de ^1H

característicos da molécula imínica, confirmando, portanto a sua presença no novo complexo obtido.

5.6 Condutividade elétrica

A condutividade elétrica foi medida em solução de concentração molar $10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ (0,001 M) para todos os compostos, pois apresentaram solubilidade em nitrometano na temperatura de 25°C.

Os compostos sintetizados apresentaram condutividade elétrica baixa devido à ausência de íons em solução.

Os complexos com substituições regioespecificas apresentaram condutividade elétrica diferentes, sem que seguissem um padrão de ionização.

Cabe salientar que todos possuem condutividade elétrica baixa quando comparados a compostos tipicamente iônicos (eletrólitos 1:1 , 1:2, 1:3, etc), conforme era esperado.

Tabela 9 – Dados referentes à Condutividade Elétrica.

Compostos	MM (g.mol ⁻¹)	C. E. ($\mu\text{S cm}^{-1}$ a 25 °C)
Ligante ca ₂ en	288,39	6,56
Complexo [Pd(ca ₂ en)Cl ₂]	465,71	8,79
Complexo [Pd(ca ₂ en)(N ₃) ₂]	478,84	4,08
Complexo [Pd(ca ₂ en)(NCO) ₂]	478,84	12,60
Complexo [Pd(ca ₂ en)(SCN) ₂]	510,97	21,75
Complexo [Pd(ca ₂ en)Br ₂]	554,61	8,60
Complexo [Pd(ca ₂ en)I ₂]	648,62	6,34

Fonte: Do autor.

5.6 Análise Termogravimétrica (TG-DTA)

A análise térmica consiste em um grupo de técnicas por meio das quais uma propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação é medida em função da temperatura, enquanto essa substância é submetida a uma programação controlada de temperatura e sob uma atmosfera específica. Dentre estas técnicas, utilizou-se da Termogravimetria (TG) e da Análise Térmica Diferencial (DTA) para avaliar o comportamento térmico dos produtos sintetizados, com o intuito de propor um mecanismo de decomposição e auxiliar na elucidação da estrutura da amostra. Os principais resultados são discutidos a seguir.

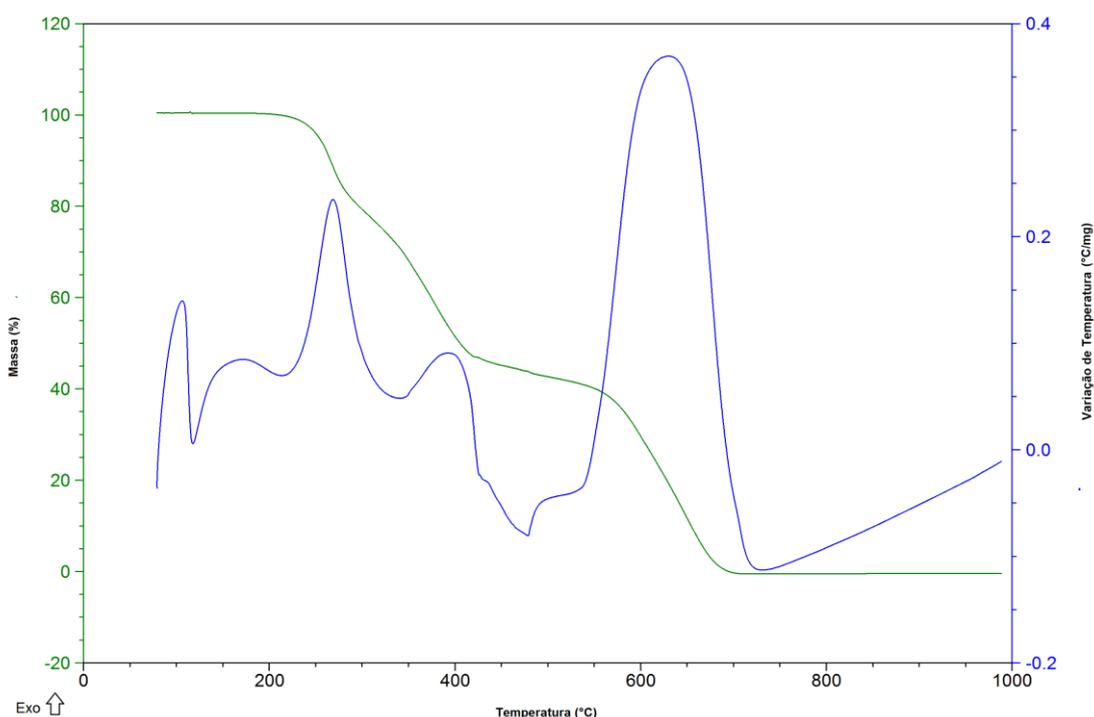


Figura 46 - Curva TG-DTA do ligante ca_2en .

Fonte: Do autor.

Com o intuito de estudar o comportamento frente ao aquecimento do ligante imínico ca_2en , realizou-se a análise termogravimétrica, TG-DTA. A falta de um resíduo mostra claramente o comportamento de uma espécie orgânica e que dificulta as atribuições de perdas de massa. O primeiro pico endotérmico

Resultados e Discussão

observado na curva DTA, refere-se ao ponto de fusão do composto, 109°C. As principais perdas de massa e as variações de temperatura correspondentes estão sumarizadas na Tabela 10.

Tabela 10 - Dados da Análise Térmica do ligante (ca₂en).

Composto	Etapas	$\Delta T/^{\circ}\text{C}$	$\Delta m \%$		DTA picos/ $^{\circ}\text{C}$	
			Enc.	Calc.	Endo	Exo
(ca ₂ en) 12,7290 mg	1	208 – 286	- 17,84	-19,41	-	268
	2	286 – 420	- 35,11	-31,24	-	395
	3	420 – 561	- 8,07	-9,01	478	-
	4	561 - 694	- 38,93	-40,27	-	630

* Enc. = encontrado, Calc. = calculado, Endo. = endotérmico, Exo. = exotérmico

Fonte: Do autor.

O estudo da decomposição térmica realizado para o ligante imínico ca₂en, em atmosfera de ar sintético, está de acordo com a estrutura proposta. A curva TG/DTA indica perda de massa em 4 estágios. Na faixa de 208 - 286 °C observa-se uma perda referente a parte da molécula de etilenodiamina (C₂H₄N₂). A próxima perda na faixa de 286 – 420 °C é equivalente a perda de um fragmento orgânico (C₇H₆). No terceiro estágio, ocorre uma perda equivalente a um fragmento (C₂H₂). E por fim, na faixa de temperatura entre 561-694°C, há a perda de um fragmento (C₉H₈), finalizando a decomposição completa do ligante imínico. Como se trata de um composto orgânico, não se observa a formação de resíduo.

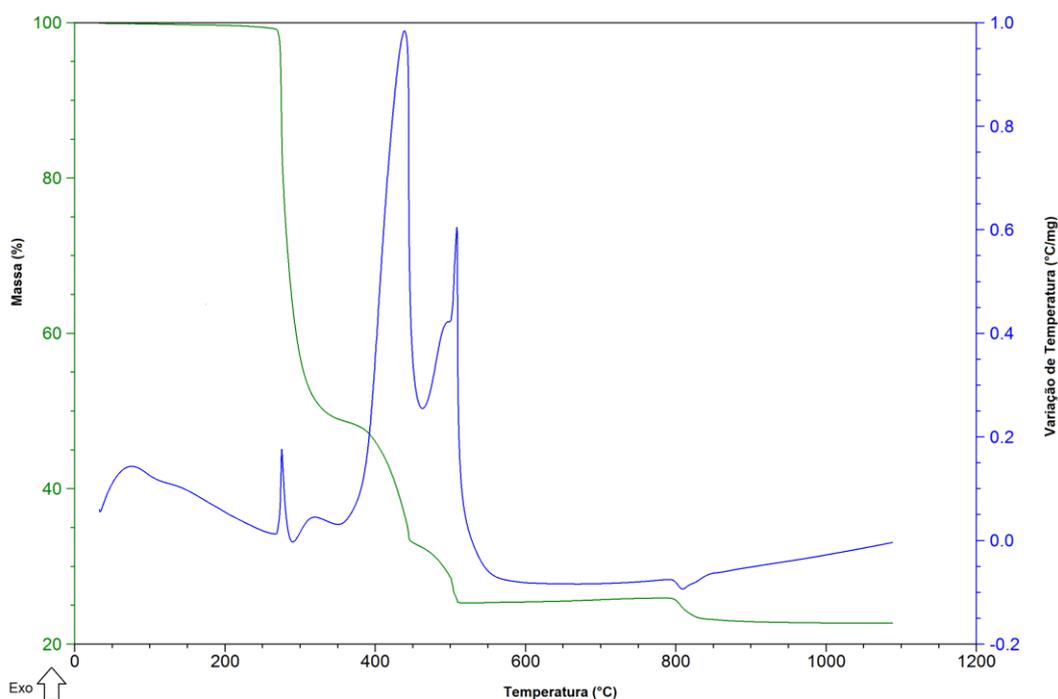


Figura 47 - Curva TG-DTA do Complexo $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})\text{Cl}_2]$.

Fonte: Do autor.

De acordo com as curvas TG/DTA do complexo $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})\text{Cl}_2]$, Figura 47, observa-se quatro estágios de termodecomposição. A Tabela 11 mostra a atribuição feita aos respectivos fragmentos perdidos ou incorporados em cada etapa. Na faixa de 205 - 339°C ocorre à perda de um fragmento grande do ligante correspondente a $(\text{C}_{18}\text{H}_{16})$, e na sequência a perda de dois cloretos (2 Cl) entre 339 - 445°C. Entre 445 - 512°C observa-se uma perda equivalente ao fragmento $(\text{C}_2\text{H}_4\text{N})$. Na faixa de 796 - 837°C nota-se uma perda de massa atribuída à saída do último oxigênio. Acima de 838°C, observa-se apenas o resíduo de paládio metálico Pd^0 , que corresponde a 23% da molécula e, portanto está de acordo com a estrutura proposta.

Resultados e Discussão

Tabela 11 - Dados da Análise Térmica do complexo $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})\text{Cl}_2]$.

Composto	Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m \%$		DTA picos/ $^\circ\text{C}$	
			Enc.	Calc.	Endo	Exo
$[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})\text{Cl}_2]$ 20,3340 mg	1	205 – 339	- 50,10	- 49,88	-	274
	2	339 – 445	- 16,06	-15,22	-	438
	3	445 – 512	- 8,14	-9,01	-	508
	4	796 – 837	- 2,10	-3,00	-	-

* Enc. = encontrado, Calc. = calculado, Endo. = endotérmico, Exo. = exotérmico

Fonte: Do autor.

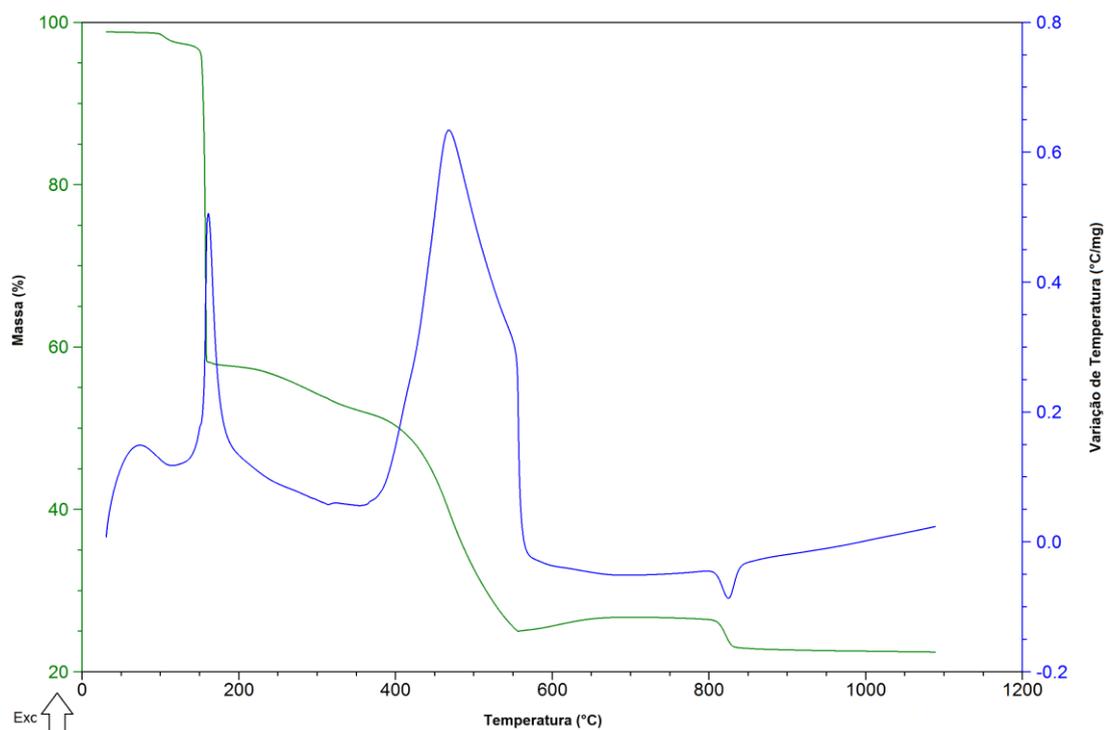


Figura 48 - Curva TG-DTA do Complexo $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{N}_3)_2]$.

Fonte: Do autor.

A curva TG/DTA, do composto $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{N}_3)_2]$, (Figura 48), apresentou primeiramente a perda de água de umidade. A primeira perda significativa ocorre entre 76 – 159 $^\circ\text{C}$ e corresponde a massa de um fragmento do tipo

Resultados e Discussão

(C₁₅H₁₃). Na próxima faixa entre 159 - 399°C ocorre a perda de um fragmento (C₃H₃). Entre 399 – 557 °C observa-se uma perda equivalente a saída das moléculas de azida e a saída também da molécula de etilenodiamina, um fragmento do tipo (C₂H₄N₈). A faixa de 557 – 810°C é referente à oxidação, proveniente da captura intramolecular de ½ O₂, oxigênios estes presentes no ar sintético utilizado na análise. Em 810 – 835 °C ocorre a reação de redução do metal a Pd⁰ e tem-se apenas o resíduo, correspondente a 22% da molécula.

Tabela 12 - Dados da Análise Térmica do complexo [Pd(ca₂en)(N₃)₂].

Composto	Etapas	ΔT/°C	Δm %		DTA picos/°C	
			Enc.	Calc.	Endo	Exo
[Pd(ca ₂ en)(N ₃) ₂] 18,8530 mg	1	76 – 159	- 40,52	-40,37	-	161
	2	159 – 399	- 7,86	-8,14	-	-
	3	399 – 557	- 25,37	-28,63	-	468
	4	800 - 835	- 1,99	-	-	-

* Enc. = encontrado, Calc. = calculado, Endo. = endotérmico, Exo. = exotérmico
Fonte: Do autor.

Resultados e Discussão

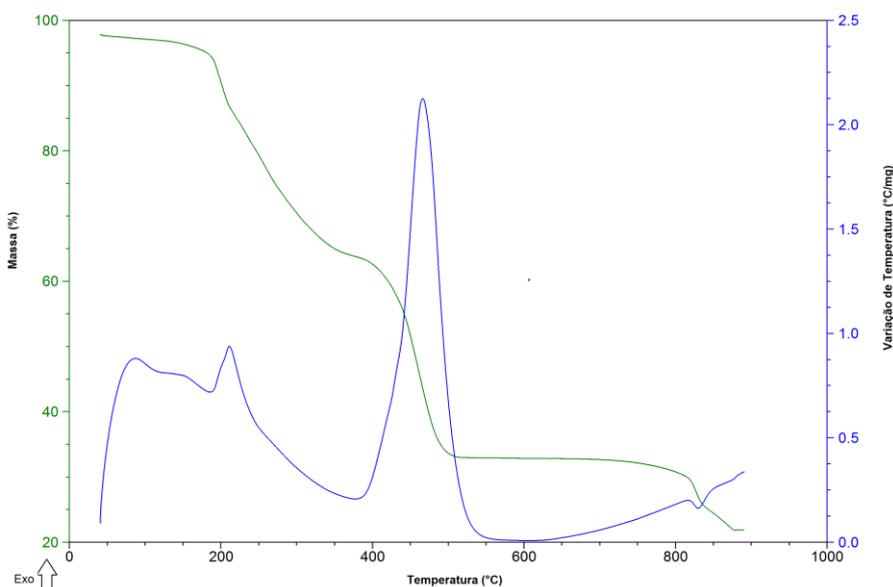


Figura 49 - Curva TG-DTA do Complexo $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{NCO})_2]$.

Fonte: Do autor.

A curva TG/DTA, do composto contendo o íon CNO^- (Figura 49), apresentou perda de água de umidade. O composto foi considerado higroscópico. Na próxima faixa entre 183 - 370°C ocorre uma perda equivalente à saída dos pseudohaletos NCO^- e um anel aromático (C_6H_5), correspondente a 33% da molécula. Entre 370 – 505°C observa-se uma perda equivalente ao fragmento orgânico ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}$), equivalente a 30% da molécula e por fim tem-se a saída correspondente a molécula de etilenodiamina ($\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_2$). Por volta de 811 °C ocorre a reação de redução do metal e formação de Pd^0 .

Tabela 13 - Dados da Análise Térmica do complexo $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{NCO})_2]$.

Composto	Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m \%$		DTA picos/ $^\circ\text{C}$	
			Enc.	Calc.	Endo	Exo
$[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{NCO})_2]$ 13,9290 mg	1	183 – 370	- 33,68	-33,62	-	210
	2	370 – 505	- 30,74	-32,30	-	466
	3	505 - 881	- 11,43	-11,69	-	-

* Enc. = encontrado, Calc. = calculado, Endo. = endotérmico, Exo. = exotérmico

Fonte: Do autor.

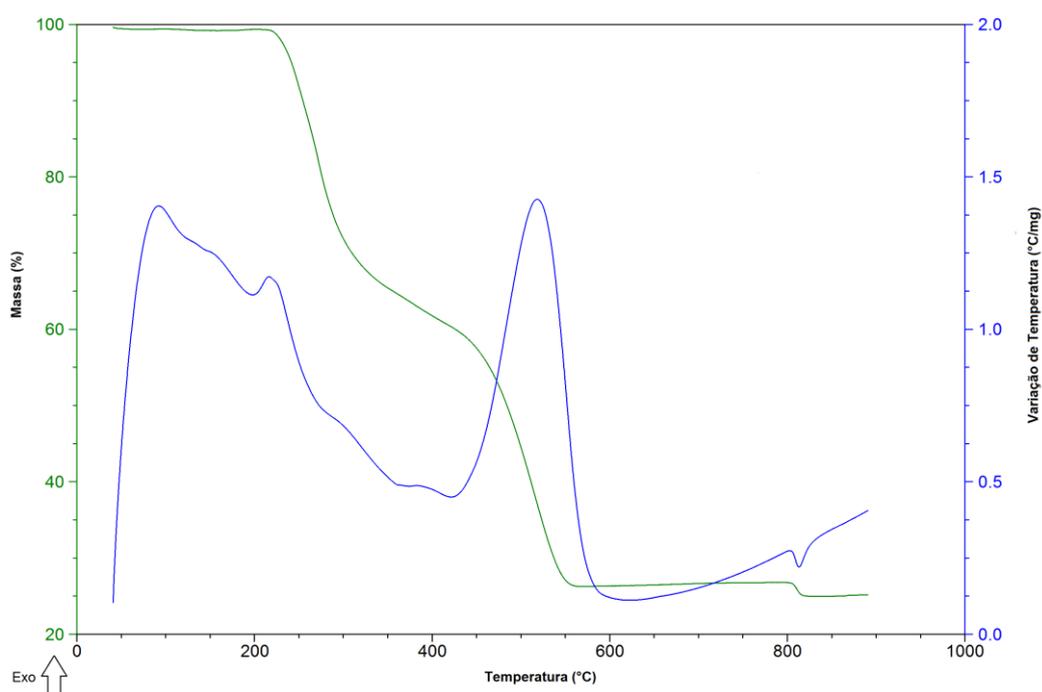


Figura 50 - Curva TG-DTA do Complexo $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{SCN})_2]$.

Fonte: Do autor.

Com a análise da TG/DTA, o complexo $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{SCN})_2]$ apresentou a primeira evidência de perda de massa na faixa entre 205-335 °C equivalente a saída de uma molécula de tiocianato, e um fragmento orgânico (C_9H_8). Na faixa de 335 - 440°C observa-se uma perda equivalente a saída da molécula de etilenodiamina ($\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_2$). Posteriormente, observa-se uma perda de massa equivalente a saída de outro íon SCN^- e outro fragmento orgânico(C_9H_8), correspondente a 34% da molécula. O complexo apresentou a reação de redução do metal assim como os outros compostos (Tabela 14). O resíduo encontrado de Pd foi de 24,99% da massa total da amostra.

Resultados e Discussão

Tabela 14 - Dados da Análise Térmica do complexo $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{SCN})_2]$.

Composto	Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m \%$		DTA picos/ $^\circ\text{C}$	
			Enc.	Calc.	Endo	Exo
$[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{SCN})_2]$ 13,3580 mg	1	205 – 335	- 32,62	-34,11	-	217
	2	335 – 440	- 8,06	-10,90	-	-
	3	440 – 558	- 32,24	-34,11	-	516
	4	805 – 819	- 1,38	-	-	-

* Enc. = encontrado, Calc. = calculado, Endo. = endotérmico, Exo. = exotérmico

Fonte: Do autor.

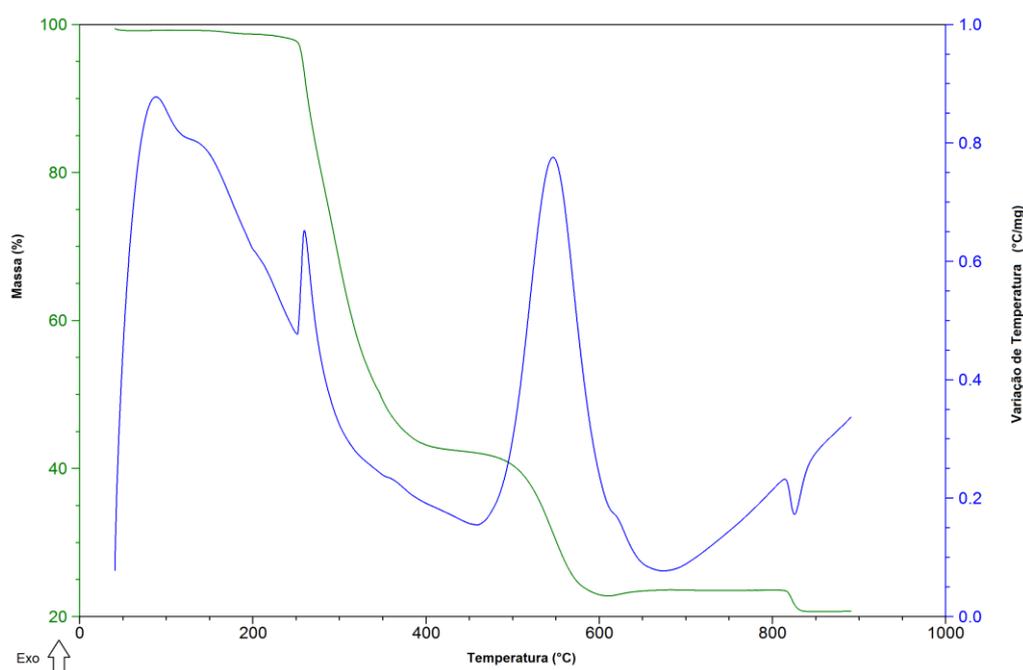


Figura 51 - Curva TG-DTA do Complexo $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})\text{Br}_2]$.

Fonte: Do autor.

O composto $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})\text{Br}_2]$ apresentou sua decomposição térmica em apenas 2 etapas. Na primeira, na faixa de temperatura entre 250 – 404 $^\circ\text{C}$ nota-se a perda equivalente a saída de um grande fragmento orgânico ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2$) e também de 2 Br^- , correspondendo a quase 60% da molécula. Na seqüência, entre 489 – 599 $^\circ\text{C}$ ocorre uma perda equivalente a saída de outro fragmento

Resultados e Discussão

do tipo (C_9H_8). A reação de redução acontece na faixa entre 816 - 830°C. A massa residual foi de 20,84%.

Tabela 15 - Dados da Análise Térmica do complexo $[Pd(ca_2en)Br_2]$.

Composto	Etapas	$\Delta T/^\circ C$	$\Delta m \%$		DTA picos/ $^\circ C$	
			Enc.	Calc.	Endo	Exo
$[Pd(ca_2en)Br_2]$ 13,9320 mg	1	250 – 404	- 56,06	-59,81	-	259
	2	404 – 599	- 20,04	-20,93	-	546
	3	816 – 830	- 2,00	-	-	-

* Enc. = encontrado, Calc. = calculado, Endo. = endotérmico, Exo. = exotérmico

Fonte: Do autor.

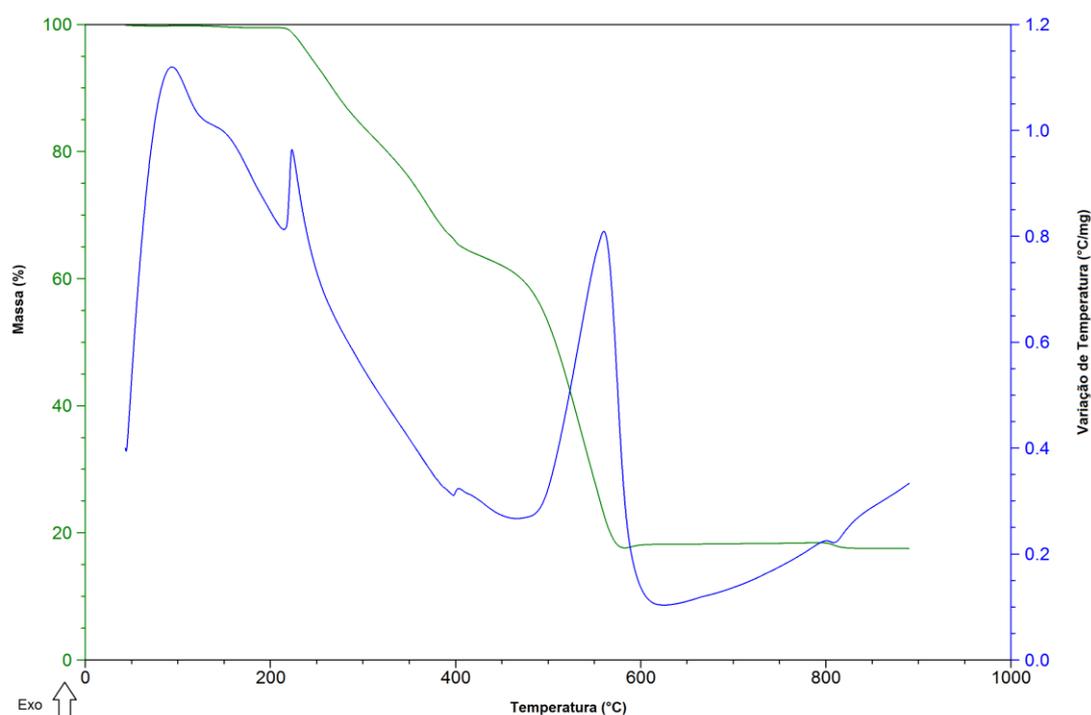


Figura 52 - Curva TG-DTA do Complexo $[Pd(ca_2en)I_2]$.

Fonte: Do autor.

O complexo $[Pd(ca_2en)I_2]$, também apresentou termodecomposição em apenas duas etapas. Na faixa entre 217- 410°C observa-se uma perda equivalente a dois fragmentos do ligante orgânico ($C_{18}H_{16}$), subsequentemente

Resultados e Discussão

na faixa de temperatura entre 410 - 577°C há uma perda correspondente a saída de dois Γ , e a molécula de etilodiamina ($C_2H_4N_2$). O complexo apresentou reação de redução por volta de 805°C e o resíduo encontrado foi de 17,63%.

Tabela 16 - Dados da Análise Térmica do complexo $[Pd(ca_2en)I_2]$.

Composto	Etapas	$\Delta T/^\circ C$	$\Delta m \%$		DTA picos/ $^\circ C$	
			Enc.	Calc.	Endo	Exo
$[Pd(ca_2en)I_2]$	1	217 – 410	- 34,90	-35,80	-	222
14,3450 mg	2	410 – 577	- 46,82	-44,47	-	560

* Enc. = encontrado, Calc. = calculado, Endo. = endotérmico, Exo. = exotérmico

Fonte: Do autor.

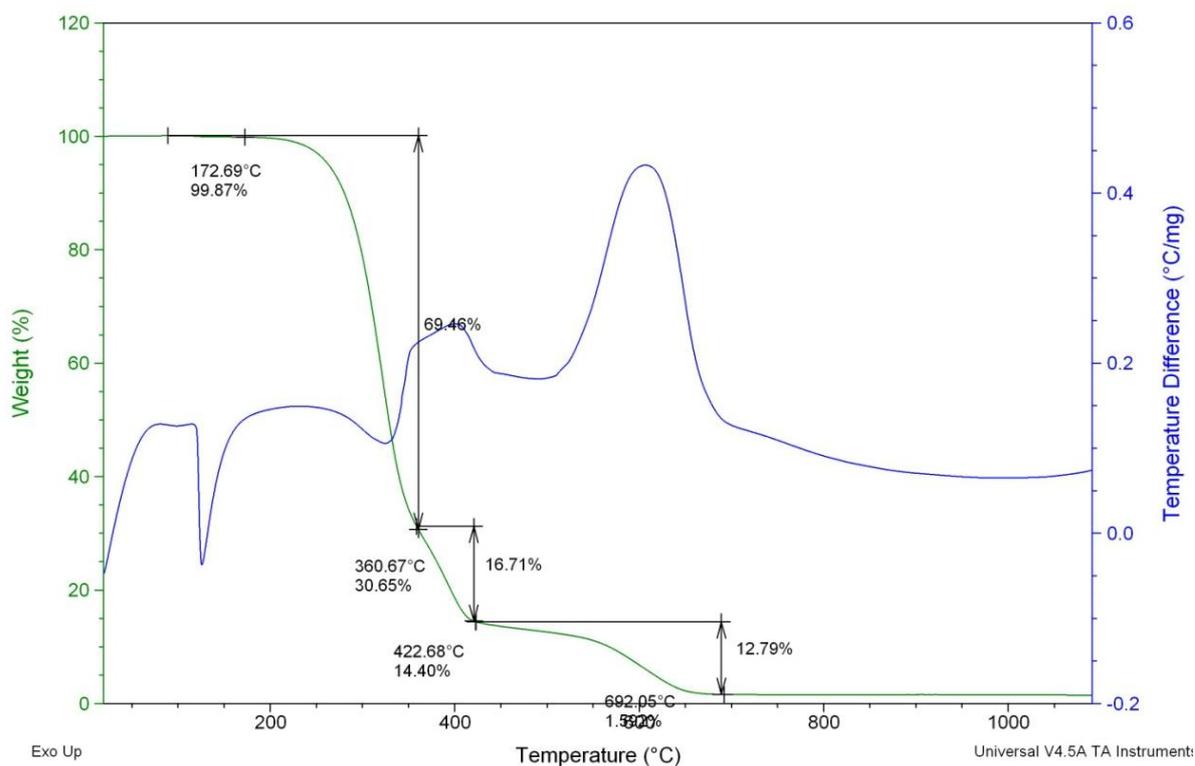


Figura 53 - Curva TG-DTA do 4-acetil-N-(4-metoxibenzilidina)anilina.

Fonte: Do autor.

O estudo da decomposição térmica realizado para o ligante imínico acmetan, em atmosfera de ar sintético, está de acordo com a estrutura proposta. A curva TG/DTA indica perda de massa em 3 estágios. Na faixa de 172 - 360 °C ocorre uma perda referente a maior parte da molécula, 69% equivalente ao fragmento (C₁₃H₉N). A próxima perda na faixa de temperatura entre 360 – 442 °C é referente uma perda de um fragmento equivalente a (C₂H₃O). No terceiro estágio, ocorre uma perda equivalente a um fragmento (OCH₃), finalizando a decomposição completa do ligante imínico. Como se trata de um composto orgânico, não se observa a formação de resíduo. Para este composto em particular, obteve-se a formação de cristais, sendo possível então a determinação da estrutura via difração de raios X, confirmando a estrutura proposta até então.

Tabela 17 - Dados da Análise Térmica do ligante *acmetan*.

Composto	Etapas	$\Delta T/^{\circ}C$	$\Delta m \%$		DTA picos/ $^{\circ}C$	
			Enc.	Calc.	Endo	Exo
(acmetan) 10,3010 mg	1	172 – 360	- 69,46	-70,77	148	-
	2	360 – 442	- 16,71	-16,98	-	437
	3	442 – 692	- 12,79	-12,24	-	648

* Enc. = encontrado, Calc. = calculado, Endo. = endotérmico, Exo. = exotérmica.
Fonte: Do autor.

5.6 Elucidação da estrutura cristalina e molecular

Os cristais do 4-acetil-*N*-(4-metoxibenzilidina) anilina foram obtidos pela reação entre anisaldeído e *p*-aminoacetofenona. Tais cristais foram caracterizados por difração de raios X (DR-X) por monocristal. Na análise cristalográfica do ligante foram obtidos os seguintes dados: comprimentos de cela – $a=10,581(5)$ Å, $b=7,928(5)$ Å, $c=16,553(5)$ Å; ângulos da cela – α e $\gamma = 90,000(5)^{\circ}$, $\beta = 107,727(5)^{\circ}$; sistema cristalino - monoclinico; grupo espacial

Resultados e Discussão

- $P2_1/a$; número de moléculas por cela unitária (Z)=4. A tabela 18 apresenta os principais dados estruturais obtidos pelo estudo por difração de raios X para o ligante sintetizado. A representação ORTEP-3 da molécula é dada na Figura 54.

Tabela 18 - Dados estruturais e de refinamento estrutural para 4-acetil-*N*-(4-metoxibenzilidina)anilina.

Dados do Cristal	
Fórmula empírica	$C_{16}H_{15}NO_2$
Massa molecular	253,29g
Temperatura	298(2) K
Comprimento de onda	0,71069 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/a$
Parâmetros da cela unitária	$a = 10,581(5) \text{ Å}$ $\alpha = 90,000(5)^\circ$.
	$b = 7,928(5) \text{ Å}$ $\beta = 107,727(5)^\circ$.
	$c = 16,553(5) \text{ Å}$ $\gamma = 90,000(5)^\circ$.
Volume	1322,6(11) Å ³
Z	4
Densidade (calculada)	1,272 mg/m ³
Coeficiente de Absorção	0,084 mm ⁻¹
F(000)	536
Varição do ângulo Θ para coleta de dados	3,27 to 25,00°
Reflexões coletadas	7904

Resultados e Discussão

Reflexões independentes	2325 [R(int) = 0,0445]
Perfeição para $\Theta = 0.50^\circ$	0,0 %
Método de refinamento	Mínimos quadrados, matriz completa incluindo F ²
Dados / restrições / parâmetros	2325 / 0 / 172
Índice de confiança incluindo F ²	1,024
Índices R finais [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0484, wR2 = 0,1241
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0732, wR2 = 0,1413
Densidade eletrônica residual (máxima e mínima)	0,215 e -0,161 e.Å ⁻³

Fonte: Do autor.

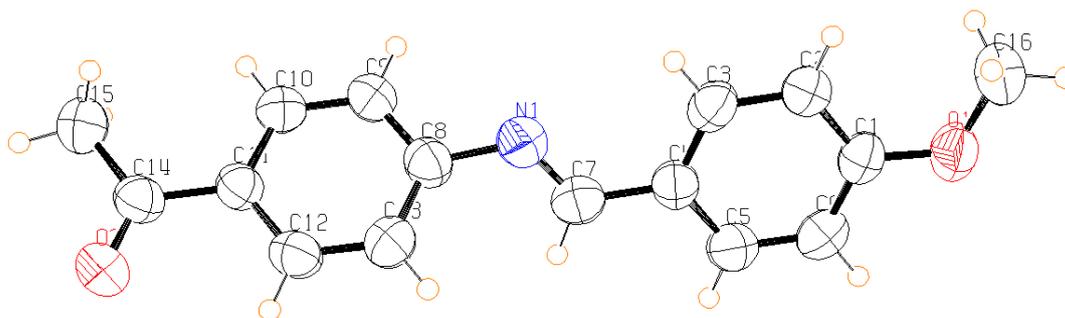


Figura 54 - Representação ORTEP-3 do composto 4-acetil-N-(4-metoxibenzilidina)anilina com os rótulos dos átomos e os elipsóides térmicos dos átomos não-hidrogenóides a 50% de probabilidade.

Fonte: Do autor.

P121/a1

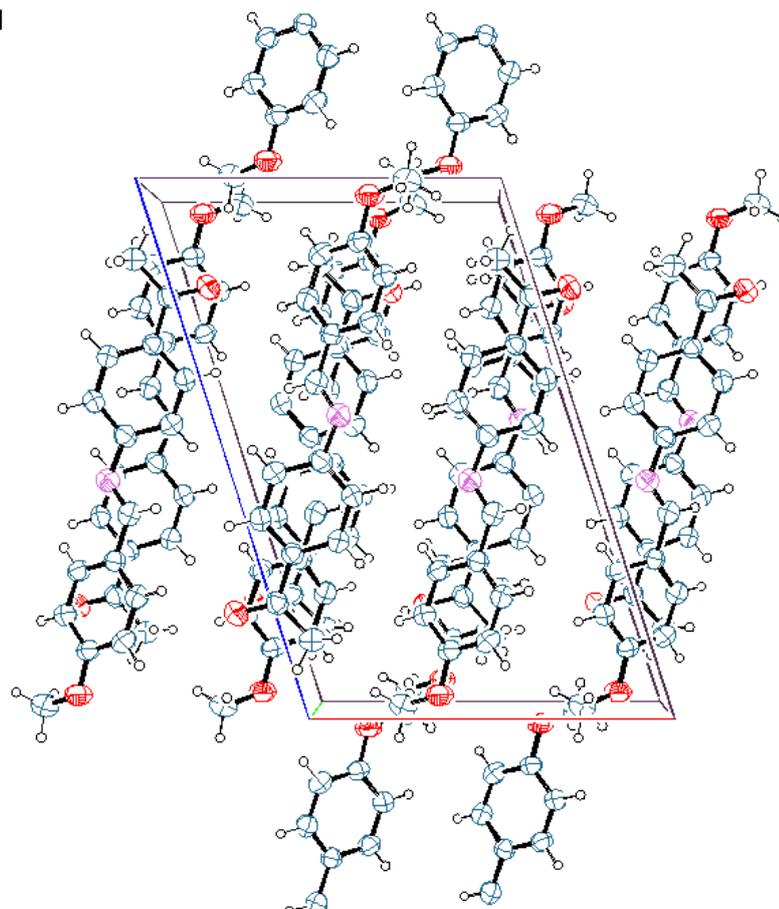


Figura 55 - Representação ORTEP-3 do empacotamento do composto 4-acetil-N-(4-metoxibenzilidina)anilina.

Fonte: Do autor.

5.7 Testes anti-parasíticos

De um modo geral as substâncias testadas, (ligante ca_2en ; $[Pd(ca_2en)(N_3)_2]$ e $[Pd(ca_2en)Cl_2]$) apresentaram alta atividade inibitória das formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* (M2269). Todavia, observou-se que com o aumento da concentração de todas as substâncias testadas houve também um aumento da atividade inibitória. Comparando os compostos testados observou-se uma atividade inibitória dos compostos na seguinte ordem: $[Pd(ca_2en)Cl_2] > [Pd(ca_2en)(N_3)_2] >$ ligante ca_2en . Pode-se observar que com a complexação do paládio ao ligante imínico tem-se um aumento da inibição das formas prosmatigotas de *Leishmania*, visto que os

complexos $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{N}_3)_2]$ apresentaram maior grau de inibição, (Figura 56).

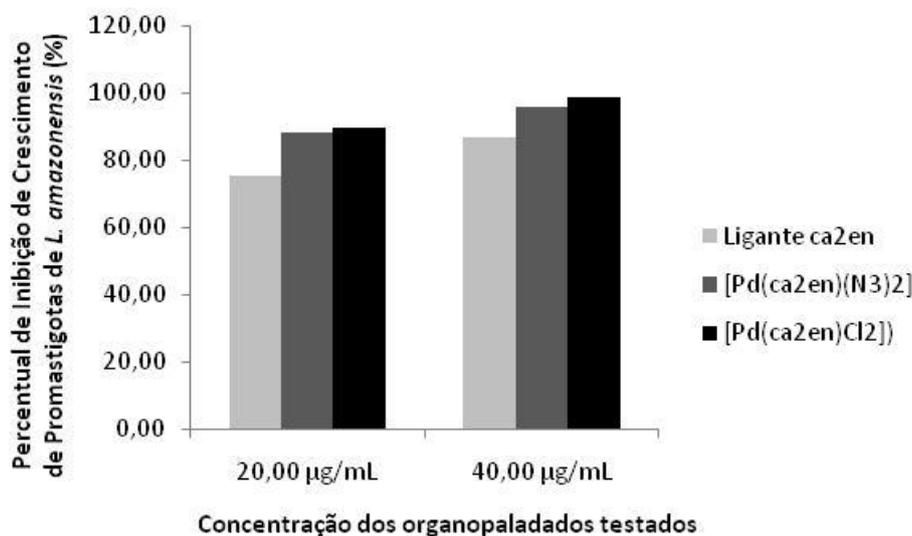


Figura 56 – Percentual de inibição de crescimento das formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* (M2269) em contato com compostos organopaladados $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{N}_3)_2]$ e $[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})\text{Cl}_2]$, além do ligante ca_2en em diferentes concentrações.

Fonte: Do autor.

Complexos organometálicos contendo Paládio têm sido avaliados quanto as atividades antifúngicas e antiprotozoárias; além das atividades antiinflamatórias (SHAHEEN et. al., 2008; GAROUFIS et. al., 2009). Neste sentido, estes complexos têm inovado o conjunto de candidatos leishmanicidas baseado em metais. A melhoria da atividade leishmanicida dos complexos tem sido observada após a coordenação com metais e obtenção de uma resposta mais efetiva após troca de alguns haletos e/ou pseudo-haletos (MORO et. al., 2009).

Estes resultados promissores são preliminares e vale a continuidade dos estudos no cálculo do IC₅₀, bem como na avaliação das atividades anti-amastigotas de *Leishmania amazonensis* (M2269). Neste sentido, também vale investigar a citotoxicidade *in vitro* em macrófagos de mamíferos para verificar a seletividade e o índice de segurança dos compostos testados.

Finalmente, após estas análises deverão ser feitos os estudos relacionados aos mecanismos de ação dessas substâncias. Para tanto, poderão ser feitas as avaliações de inibição enzimática e de ativação da resposta imunológica, ambos *in vitro*. Logicamente, vale investigar através de estudos de predições, envolvendo *docking* molecular, as interações moleculares destes compostos em prováveis alvos do parasito.

6 Conclusões

O presente trabalho buscou sintetizar e caracterizar novos ligantes imínicos e complexos contendo paládio (II), visto o grande interesse recente na aplicabilidade dessas espécies, sobretudo na área farmacêutica.

Foram realizadas sínteses de ligantes imínicos ou Bases de Schiff, e sua caracterização via análise elementar e técnicas espectroscópicas. Posteriormente, realizou-se a coordenação com o paládio e fez-se a caracterização dos complexos metálicos. Através das técnicas de caracterização utilizadas, estima-se que as reações tenham ocorrido e conseqüentemente houve a formação dos novos compostos.

As técnicas utilizadas fornecem um conjunto de informações muito úteis para propor a provável estrutura dos produtos. Porém, somente com o auxílio de outras técnicas e mais informações, poderemos inferir com precisão a real estrutura das espécies.

Os testes biológicos estão sendo realizados e mostram a possível atividade citotóxica dos compostos sintetizados e seu potencial para aplicações biológicas. No entanto, a área da Química de coordenação é bastante abrangente e estudos posteriores poderão ser realizados com o intuito de aprimorar o conhecimento na área e obter novos resultados.

REFERÊNCIAS

ALLARDYCE, C. et al. Development of organometallic (organo-transition metal) pharmaceuticals. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 19, n. 1, p. 1-10, Jan. 2005.

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, fev. 2005.

BARNARD, C.; CLEARE, M.; HYDES, P. 2ND generation anticancer platinum compounds. **Chemistry in Britain**, v. 22, n. 11, p. 1001-1004, Nov. 1986.

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

BERALDO, H. Contribuições da química inorgânica para a química medicinal. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, São Paulo, n. 6, p. 4-6, jul. 2005.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância epidemiológica**. 2. ed. Brasília, 2007. p. 182.

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

_____. Syntheses, characterization and in vitro antiamebic activity of new Pd(II) complexes with 1-N-substituted thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 4, p. 544-551, Apr. 2007.

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

Referências

CAVALCANTE, C. et al. Determination of palladium in biological samples applying nuclear analytical techniques. **Quimica Nova**, v. 31, n. 5, p. 1094-1098, 2008.

CORBI, P. et al. Synthesis, spectroscopic characterization and biological analysis of a new palladium(II) complex with methionine sulfoxide. **Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 66, n. 4-5, p. 1171-1174, Apr. 2007.

COSTA, J. et. al. Visceral Leishmaniasis in the State of Maranhão. Brazil: Evolution of an Epidemic. **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 2, p. 321-324, Apr./Jun. 1995.

DAGHRIRI, H.; HUQ, F.; BEALE, P. Studies on activities, cell up take and DNA binding of four multinuclear complexes of the form: $\{[trans-PtCl(NH_3)_2]_2\mu\{trans-Pd(NH_3)_2-(H_2N(CH_2)_nNH_2)_2\}Cl_4$ where $n=4-7$. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 98, n. 11, p. 1722-1733, Nov. 2004.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases**, v. 27, n. 5, p. 305-318, Sep. 2004.

DORCIER, A. et al. Studies on the reactivity of organometallic Ru-, Rh- and Os-pta complexes with DNA model compounds. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, n. 5-6, p. 1066-1076, May/Jun. 2008.

DOUGLAS, B. E.; McDANIEL, D. H.; ALEXANDER, J. J. **Concepts and models of inorganic chemistry**, 3.nd ed. New York: [s.nd.], 1994.

ESPINET, P. et al. Transition-metal liquid-crystals - advanced materials within the reach of the coordination chemist. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 117, p. 215-274, Jul. 1992.

FARREL, N. **Transition metals complexes as drugs and chemotherapeutic agents**. Oxford: Kluwer Academic, 1989. 930 p.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). **Leishmaniose tegumentar americana e leishmaniose visceral**. 5. ed. Brasília, 2002. 842 p.

GARCIA-FRIAZA, 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**, v. 100, n. 8, p. 1368-1377, Aug. 2006.

Referências

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

GENOVA, P. et al. Toxic effects of bis(thiosemicarbazone) compounds and its palladium(II) complexes on herpes simplex virus growth. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 197, n. 2, p. 107-112, Jun. 2004.

GHAUCH, A., TUGAN, A. Reductive destruction and decontamination of aqueous solutions of chlorinated antimicrobial agent using bimetallic systems **Journal Hazard Mater**, New York, v. 164, p. 665-674, Aug. 2008.

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

GRAMICCIA, M.; GRADONI, L. The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to disease control. **International Journal For Parasitology**, v. 35, n. 11-12, p. 1169-1180, Oct. 2005.

GUERIN, P. et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. **Lancet Infectious Diseases**, v. 2, n. 8, p. 494-501, Aug. 2002.

GUERRA, W. et al. Synthesis and characterization of a novel platinum (IV) complex from its platinum (II) analogue using molecular iodine as an oxidizing agent. **Quimica Nova**, v. 30, n. 1, p. 56-58, Jan./Feb. 2007.

HAMAKER, C.; HALBACH, D. Synthesis, structure, and characterization of some ruthenium arene complexes of N-(arylmethylene)-2-(methylthio)anilines and 2-(methylthio)aniline. **Inorganica Chimica Acta**, v. 359, n. 3, p. 846-852, Feb. 2006.

HARDER, H.; SMITH, R.; LEROY, A. Template inactivation - mechanism of action of cis-dichlorodiammine platinum. **Proceedings of the American Association For Cancer Research**, v. 17, n. Mar. p. 80-80, 1976.

HERRMANN, W. A.; BÖHM, V. P. W.; REISINGER, C. P. Application of palladacycles in heck type reactions. **Journal of Organometallic Chemistry**, Columbia, v. 576, p. 23-41, Aug. 1999.

HERWALDT, B. Leishmaniasis. **Lancet**, v. 354, n. 9185, p. 1191-1199, Oct. 1999.

Referências

HOWLE, J.; GALE, G. Cis-dichlorodiammineplatinum (ii) - persistent and selective inhibition of deoxyribonucleic acid synthesis in-vivo. **Biochemical Pharmacology**, v. 19, n. 10, p. 2757, 1970.

HRDLICKA, J. et al. Mercury oxidation in flue gas using gold and palladium catalysts on fabric filters. **Environmental Science & Technology**, v. 42, n. 17, p. 6677-6682, Sep. 2008.

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

HUSAIN, K.; BHAT, A.; AZAM, A. New Pd(II) complexes of the synthesized 1-N-substituted thiosemicarbazones of 3-indole carboxaldehyde: Characterization and antiamebic assessment against *E. histolytica*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 9, p. 2016-2028, Sep. 2008.

KONSTANDINIDOU, M. et al. Anti-inflammatory properties of diclofenac transition metalloelement complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 70, n. 1, p. 63-69, Apr. 1998.

KOVALA-DEMERTZI, D. et al. Platinum(II) and palladium(II) complexes with 2-Acetyl pyridine 4N-ethyl thiosemicarbazone able to overcome the cis-Platin resistance. Structure, antibacterial activity and DNA strand breakage. **Biometals**, v. 16, n. 3, p. 411-418, Sep. 2003.

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

LANZMASTER, M. et al. Synthesis, structure and molecular modeling of a Zn-II-phenolate complex as a model for Zn-II-containing tyrosinate metalloenzymes. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 17, n. 2, p. 289-295, Mar./Apr. 2006.

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

LIU, W. et. al. C₆₀-based ebselen derivative: synthesis by bingel cyclopropanation and enhanced antioxidative and neuroprotective activity. **Journal. Braz. Chem. Society**, v.18, n.7, p.1322-1328, 2007.

Referências

LOPEZ, C. et al. Assembly of cyclopalladated units: synthesis, characterisation, X-ray crystal structure and study of the reactivity of the tetrametallic cyclopalladated complex $[Pd\{C_6H_4-CH=N-(C_6H_4-2-O)\}]_4 \cdot 2CHCl_3$. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 681, n. 1-2, p. 82-90, Sep. 2003.

MATESANZ, A. 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). **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 76, n. 1, p. 29-37, Jul. 1999.

MEGURO, H. et al. Synthesis, structure, and quaternization and complexation reactions of kappa(SCS)-S-3 pincer palladium complexes having 3,5-pyridinediyl unit. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 693, n. 6, p. 1109-1116, Mar. 2008.

MESAVALLE, C. et al. Antileishmanial action of organometallic complexes of Pt(II) and Rh(I). **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 91, n. 5, p. 627-635, Sep./Oct.1996.

MIERNICKA, M. et al. Cytotoxic effect, differentiation, inhibition of growth and theoretical calculations of an N,N-donor ligands and its platinum(II), palladium(II) and copper(II) complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, n. 2, p. 157-165, Feb. 2008.

MIERZWA, J. et al. Drinking water treatment by ultrafiltration: comparative evaluation through direct capital and operational costs with conventional and conventional with activated carbon systems. **Engenharia Sanitaria e Ambiental**, v. 13, n. 1, p. 78-87, Jan/Mar. 2008.

MONZOTE, L. et al. Activity, toxicity and analysis of resistance of essential oil from *Chenopodium ambrosioides* after intraperitoneal, oral and intralesional administration in BALB/c mice infected with *Leishmania amazonensis*: A preliminary study. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 61, n. 2-3, p. 148-153, Feb./Apr. 2007.

MORO, A. et al. Antitumor and antimycobacterial activities of cyclopalladated complexes: X-ray structure of $[Pd(C-2,N-dmba)(Br)(tu)]$ (dmba = N,N-dimethylbenzylamine, tu = thiourea). **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 11, p. 4611-4615, Nov. 2009.

Referências

NAVARRO, M. et al. Design of copper DNA intercalators with leishmanicidal activity. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 8, n. 4, p. 401-408, Apr. 2003.

_____. Synthesis and characterization of [Au(dppz)(2)]Cl-3. DNA interaction studies and biological activity against leishmania (L) mexicana. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 101, n. 1, p. 111-116, Jan. 2007.

_____. Synthesis and characterization of new palladium-clotrimazole and palladium-chloroquine complexes showing cytotoxicity for tumor cell lines in vitro. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 100, n. 1, p. 152-157, Jan. 2006.

ONOA, G. et al. Pd(II)- and Pt(II)-cimetidine complexes. Crystal structure of trans-[Pt(N,S-cimetidine)(2)]Cl-2 center dot 12H(2)O. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 89, n. 3-4, p. 237-247, Apr. 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Neglected Tropical Diseases**, 2009. Disponível em:

<http://www.who.int/neglected_diseases/integrated_media_leishmaniasis/en/index/html> Acesso em: em 12 Nov. 2010.

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, Jun. 2006.

PAL, B. et al. Photocatalytic redox-combined synthesis of L-pipecolic acid from L-lysine by suspended titania particles: effect of noble metal loading on the selectivity and optical purity of the product. **Journal of Catalysis**, v. 217, n. 1, p. 152-159, Jul. 2003.

PETERS, D.; FRIEDEL, H.; MCTAVISH, D. Azithromycin - A Review of its Antimicrobial Activity, Pharmacokinetic Properties and Clinical Efficacy. **Drugs**, v. 44, n. 5, p. 750-799, Nov. 1992.

PIETER, O. D.; BENOIT, D. D. Prognóstico de Pacientes com Câncer Criticamente Enfermos: Passado e Presente. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v. 20, n.1, jan./mar. 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, n. 2, p. 268-273, Feb. 2008.

Referências

- QUIROGA, A. et al. Synthesis and characterization of Pd(II) and Pt(II) complexes of p-isopropylbenzaldehyde N-protected thiosemicarbazones. Cytotoxic activity against ras-transformed cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 75, n. 4, p. 293-301, Jul. 1999.
- ROSELINO, A. et al. L-(L.) chagasi in AIDS and visceral leishmaniasis (Kala-Azar) co-infection. **Revista Do Instituto De Medicina Tropical De Sao Paulo**, v. 50, n. 4, p. 251-254, Jul./Aug. 2008.
- 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, 1965.
- SANTOS, M. C. **Planejamento racional de drogas contra tripanossomatídeos: gGAPDH de *Trypanossoma cruzi* e XPRT de *Leishmania major*. 2004.** 181f. Tese (Doutorado em Física) – Instituto de Física de São Carlos (IFSC), Universidade de São Paulo, São Carlos, 2004.
- SCHWARTZ, E.; HATZ, C.; BLUM, J. New world cutaneous leishmaniasis in travellers. **Lancet Infectious Diseases**, v. 6, n. 6, p. 342-349, Jun. 2006.
- SHAHEEN, F. et al. Synthesis, characterization and in vitro cytotoxicity of palladium(II) complexes with mixed ligands. X-ray diffraction study of C₃₁H₃₆CINPPdS₂. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 21, n. 8, p. 633-640, Aug. 2007.
- _____. Synthesis, characterization, in vitro cytotoxicity and anti-inflammatory activity of palladium(II) complexes with tertiary phosphines and heterocyclic thiolates: Crystal structure of [PdC₂₈H₁₉N₈PS₂]. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 693, n. 6, p. 1117-1126, Mar. 2008.
- SHIH, M. et al. Neuroimaging of the dopamine transporter in Parkinson's disease: first study using [Tc-99m]-TRODAT-1 and SPECT in Brazil. **Arquivos De Neuro-Psiquiatria**, v. 64, n. 3A, p. 628-634, Sep. 2006.
- SHUKLA, A. et al. Rational approaches for drug designing against leishmaniasis. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 160, n. 8, p. 2208-2218, Apr. 2010.
- SOUZA, A. I. et al. Osteolytic osteomyelitis associated with visceral leishmaniasis in a dog. **Veterinary Parasitology**, Milan, v. 129, p. 51-54, Jan. 2005.

Referências

TEIXEIRA, R. R., BARBOSA, L. C. A. Reações de acoplamento cruzado de organossilanos catalisadas por paládio: aspectos históricos, sintéticos e mecanísticos. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 7, p. 1704-1720, ago. 2007.

TIMERBAEV, A. et al. Interactions of antitumor metallodrugs with serum proteins: Advances in characterization using modern analytical methodology. **Chemical Reviews**, v. 106, n. 6, p. 2224-2248, Jun. 2006.

TORRES, M. L. et. al. Reactivity of cyclometallated palladium(II) compounds derived from N-(benzylidene)xylylendiamines. **Polyhedron**, Gainsville. v. 21, p. 2063 – 2069, Jun. 2002.

TRIPATHI, S., et al. Landrace/gender-based differences in phenol and thiocyanate contents and biological activity in *Piper betle* L. **Current Science**, Bangalore, v. 91, n. 6, p. 746–749, May, 2006.

TUNG, M. et al. Dentin desensitization by in situ formation of calcium phosphate. **Journal of Dental Research**, v. 76, p. 2985-2985, 1997.

TUZEK-BOZC, et. al., Synthesis, characterization and antitumor activity of palladium(II) complexes of monoethyl 8-quinolylmethylphosphonate. **Polyhedron**, Gainville, n. 27, p. 1317–1328, Feb. 2008.

VENTURINI, J.; ROSSI-FERREIRA, R.; ARRUDA, M. Production of Trichophyton mentagrophytes antigens and their characterization in mice. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 14, n. 3, p. 409-422, 2008.

ZHANG, Q. et al. Dinuclear nickel(II) complex of a N₂O₃-donor Schiff base derived from acetylacetone and 1,3-diamino-2-hydroxypropane. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 11, n. 6, p. 678-680, Jun. 2008.