



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS – UNIFAL-MG
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E DE PÓS-GRADUAÇÃO - PRPPG
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA - PPGQ



Elba Pereira de Gois

**ASPECTOS ESTRUTURAIS E POTENCIALIDADE LEISHMANICIDA DE
COMPOSTOS DE PALÁDIO(II) CICLOMETALADOS OU NÃO, COM O
LIGANTE IMÍNICO $H_3C-O-P-C_6H_4-(E)HC=N-C_6H_4-P-N=CH(E)-C_6H_4-P-O-CH_3$.**

Alfenas/MG

2011

Elba Pereira de Gois

**ASPECTOS ESTRUTURAIS E POTENCIALIDADE LEISHMANICIDA DE
COMPOSTOS DE PALÁDIO(II) CICLOMETALADOS OU NÃO, COM O LIGANTE
IMÍNICO $\text{H}_3\text{C-O-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-(}E\text{)HC=N-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-N=CH(}E\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O-CH}_3\text{.}$**

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^a. Dr^a. Claudia Torres.

Alfenas/MG

2011

Gois, Elba Pereira de

Aspectos estruturais e potencialidade leishmanicida de compostos de paládio (II) ciclometalados ou não, o ligante imínico $\text{H}_3\text{C-O-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-(}E\text{)HC=N-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-N=CH(}E\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O-CH}_3$ / Elba Pereira de Gois. - 2011.

155 f. -

Orientador: Eduardo Tonon de Almeida

Co-orientadora: Cláudia Torres

Elba Pereira de Gois

**ASPECTOS ESTRUTURAIS E POTENCIALIDADE LEISHMANICIDA DE
COMPOSTOS DE PALÁDIO(II) CICLOMETALADOS OU NÃO, COM O LIGANTE
IMÍNICO $\text{H}_3\text{C-O-P-C}_6\text{H}_4\text{-(E)HC=N-C}_6\text{H}_4\text{-P-N=CH(E)-C}_6\text{H}_4\text{-P-O-CH}_3$.**

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

Aprovado em: 25 de janeiro de 2011

Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida

Instituição: UNIFAL - MG

Assinatura:

Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Neto

Instituição: UNESP – Araraquara – SP

Assinatura:

Prof. Dr. Fábio Luiz Pissetti

Instituição: UNIFAL - MG

Assinatura:

*Dedico esta dissertação a **Deus**,
por ser o meu verdadeiro Mestre.*

Agradecimentos

Agradeço a Deus por ter me concedido sabedoria, saúde, disposição, condições espirituais e materiais para que, por sua vontade, eu pudesse chegar até aqui.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida, que galgou comigo este projeto, por sua disposição em me ajudar e por suas idéias, sugestões e críticas. A minha co-orientadora e todos os professores que ao longo do mestrado me ensinaram com suas valiosas contribuições.

À banca examinadora, Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Neto e o Prof. Dr. Fábio Luiz Pissetti, pelo intercâmbio de idéias, sugestões e discussões construtivas que se delinearam durante a qualificação e defesa desta dissertação.

Aos laboratórios LABIQ e LBMM da Unifal - MG, e ao LabCri da UFMG – MG por disponibilizarem toda sua instrumentação, possibilitando a realização desta dissertação. As instituições de fomento, CAPES, FAPEMIG, FINEP e CNPQ, pelo suporte financeiro.

À minha família: meu esposo pela paciência, dedicação e incentivo nos momentos mais difíceis, para que eu não desistisse. Aos meus pais José e Ozenete, grandes incentivadores e amigos, minhas irmãs Cinthya, Quele, Rebeca e Raquel por serem meus Cirineo.

Aos meus amigos, que ao longo deste mestrado foram mais do que colegas foram irmão: Gabriella, Luís, Jennifer, Lilian, Jorge, Paulo, Alexandre e a Iara. Obrigada a todos!

“Dê-me, Senhor, agudeza para entender, capacidade para reter, método e faculdade para aprender, sutileza para interpretar, graça e abundância para falar. “Dê-me, Senhor, acerto ao começar, direção ao progredir e perfeição ao concluir.” (São Tomás de Aquino).

RESUMO

Nos últimos anos verificou-se um aumento significativo no número de trabalhos de pesquisa que relatam a utilização de compostos de metais de transição com fins terapêuticos. Muitos estudos tomaram como base as possíveis interações dos íons metálicos com as biomoléculas presentes no organismo vivo. Sabe-se que a geometria quadrado-planar presentes nos íons metálicos paládio(II), platina(II), ouro(III), níquel(II) - campo forte e irídio(I) - campo forte, favorece a interação íon-DNA e atuam principalmente como drogas intercaladoras de modo inter ou intra-fita. O presente trabalho foi norteado pela síntese e caracterização de novos complexos de paládio(II) com possíveis aplicações farmacológicas. Foi obtido um composto ciclometalado de Pd(II) mediante reação de ciclometalação do ligante nitrogenado $H_2ani_2p\text{-}fen$ com tetracloropaladato(II) de lítio, nas proporções estequiométricas (1:1 e 1:2). O complexo da estequiometria (1:1) $[Pd_2(Hani_2p\text{-}fen)_2Cl_2]$ C2 foi utilizado como precursor na síntese de outros cinco complexos, por substituição do cloro por haletos bromo e iodo e pseudohaletos azida, cianato e tiocianato: $[Pd(H_2L)X_2]$, $[Pd_2(HL)_2X_2]$, $[Pd_4(H_2L)_2X_4]$ e $[Pd_4L_2X_4]$ sendo $X = N_3, NCO, SCN, Br$ e I . Já o complexo da estequiometria (1:2) $[Pd_4(Hani_2p\text{-}fen)_2(ani_2p\text{-}fen)Cl_4]$ C8 foi utilizado como precursor na síntese de mais outros cinco complexos. As substituições também foram do cloro por haletos (Br, I) e pseudohaletos (N_3, NCO e SCN), obtendo os complexos: $[Pd_4(HL)_2(L)X_4]$ e $[Pd_4(L)_2X_4]$ sendo $X = N_3, NCO, SCN, Br$ e I . Além das técnicas espectroscópicas (IV, UV-Vis, RMN de 1H), foram realizados testes de solubilidade, ponto de fusão, análise elementar (CHNS) e estudos termogravimétricos (TG-DTA), tanto para o ligante imínico, como para os complexos metálicos. No tocante, a espectroscopia vibracional na região do ultravioleta – visível, foi observado o deslocamento das bandas de absorção dos complexos indicando a coordenação do ligante, bem como a substituição regioespecífica dos grupos coordenados em ponte. A técnica de espectroscopia vibracional na região do infravermelho permitiu inferir sobre o modo de coordenação dos pseudohaletos e confirmar a presença do ligante coordenado ao centro metálico. Esta técnica confirmou que os grupos azida, cianato e tiocianato

Resumo

estão coordenados preferencialmente de modo *end-on*, *end-to-end* e *terminal*. A análise dos espectros de RMN de ^1H ligante nitrogenado e dos complexos ciclopaladados mostrou a presença de sinais compatíveis com as estruturas propostas. Em relação às curvas termogravimétricas foi possível propor um mecanismo de termodecomposição para os novos complexos, pois como único resíduo encontrou-se paládio metálico, identificado por difração de raios-X pelo método de pó. Visando empregar estes compostos em ensaios biológicos frente à *Leishmania*, foram realizados experimentos *in vitro* de células promastigotas e amastigotas da *L. (L.) brazilienses*. Determinou-se a viabilidade celular destas culturas, expressa pelo Índice de Citotoxicidade (IC_{50}), que indica a concentração de substância que induz à morte 50% da população celular. Os complexos que apresentaram melhor atividade leishmanicida foram os derivados que contêm cloro (C8) e tiocianato (C11).

Palavras – Chave - Paládio – síntese. Schiff, Bases de. *Leishmania*.

ABSTRACT

In recent years there has been a significant increase in the number of research papers that report the use of transition metal compounds for therapeutic purposes. Many studies were based on the possible interactions of metal ions with biomolecules present in living organisms. It is known that the geometry of square-planar metal ions present in the palladium(II), platinum(II), gold(III), nickel(II) - strong field and iridium(I) - strong field, favors the ion-DNA interaction and drugs act mainly as intercalation inter- or intra-tape. This work was guided by the synthesis and characterization of new complexes of palladium(II) with potential pharmacological applications. We obtained a cyclometallated Pd(II) by reacting the ligand nitrogen cyclometallated $H_2ani_2p\text{-fen}$ with tetrachloropalladium(II) of lithium in molar ratio (1:1 or 1:2). The complex stoichiometry (1:1) $[Pd_2(Hani_2p\text{-fen})_2Cl_2]$ C2 was used as precursor in the synthesis of five complexes, of halide substitution by chlorine and bromine and iodine pseudohalide azide, cyanate and thiocyanate: $[Pd(H_2L)X_2]$, $[Pd_2(HL)_2X_2]$, $[Pd_4(H_2L)_2X_4]$ and $[Pd_4L_2X_4]$ where $X = N_3, NCO, SCN, Br$ and I . Since the complex stoichiometry (1:2) $[Pd_4(Hani_2p\text{-fen})_2(ani_2p\text{-fen})Cl_4]$ C8 was used as precursor in the synthesis of more complex five others. Substitutions were also chlorine by halides (Br, I) and pseudohalide (N_3, SCN and NCO), yielding the complexes: $[Pd_4(HL)_2(L)X_4]$ and $[Pd_4(L)_2X_4]$ where $X = N_3, NCO, SCN, Br$ and I . In addition to the spectroscopic techniques (UV-Vis, IR e NMR of 1H), Tests of solubility, melting point, elemental analysis (CHNS) and thermogravimetric studies (TG-DTA) for both the imine ligand, as for the complexes metal. Regarding the vibrational spectroscopy in the ultraviolet - visible, there was the shift of the absorption bands of the complexes indicating coordination of the ligand and the substitution of groups coordinated regio-specific bridge. The technique of vibrational spectroscopy in the infrared region allowed inferring the mode of coordination of pseudohalide and confirms the presence of the ligand coordinated to the metal center. This technique confirmed that the azide, cyanate and thiocyanate groups are preferably coordinated so *end-on*, *end-to-end* and *terminal*. The analysis of NMR 1H spectra of ligand and complexes cyclopalladated nitrogen showed the presence of signs consistent with the proposed

Abstract

structures. Regarding the thermograms was possible to propose a mechanism for new thermodecomposition complex, because as the only waste met Pd identified by X-ray diffraction by the powder method. Aiming to employ these compounds in biological assays front of Leishmania, experiments were performed in vitro cell promastigotes and amastigotes of *L. (L.) braziliensis*. Determined the viability of these cultures, expressed by the Index of Cytotoxicity (IC_{50}), which indicates the concentration of substance that induces death 50% of the cell population. The compounds that showed better leishmanicidal activity were those containing chlorine (C8) and thiocyanate (C11).

Key-Words - Palladium – synthesis. Schiff, based of. Leishmania.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fotos de Paul Ehrlich (1854-1915), Nobel de Medicina e Fisiologia – à esquerda, 1908 e Alfred WerAlfred Werner (1866-1919), Nobel de Química, 1913 – à direita.	28
Figura 2 -	Representação da estrutura da Cisplatina.	29
Figura 3 -	Representação esquemática de formação do anel ciclometalado.	32
Figura 4 -	Ilustração de intercaladores de DNA.....	33
Figura 5 –	Ligante H ₂ ani ₂ p-fen C1.....	44
Figura 6 –	Estrutura do tetracloropaladato(II) de lítio.	44
Figura 7 -	Equação química para a obtenção do Li ₂ [PdCl ₄]......	46
Figura 8 –	Complexo [Pd ₂ (Hani ₂ p-fen) ₂ Cl ₂] C2.....	47
Figura 9 –	Complexo [Pd ₄ (Hani ₂ p-fen) ₂ (ani ₂ p-fen)Cl ₄] C8.	48
Figura 10 –	Complexos C3, C4, C5, C6 e C7 respectivamente.	50
Figura 11 –	Complexos C9, C10, C11, C12 e C13 respectivamente.....	52
Figura 12 –	Equação química para a obtenção do ligante H ₂ ani ₂ p-fen.	58
Figura 13 –	Espectro de absorção na região do UV-Vis do H ₂ ani ₂ p-fen.....	59
Figura 14 –	Espectro vibracional na região do IV do H ₂ ani ₂ p-fen.....	61
Figura 15 –	Espectro de RMN de ¹ H do H ₂ ani ₂ p-fen.....	63
Figura 16 –	Ampliações dos sinais associados aos hidrogênios do H ₂ ani ₂ p-fen.....	63
Figura 17 -	Formula estrutural do H ₂ ani ₂ p-fen.	64
Figura 18 -	Curva TG-DTA do ligante H ₂ ani ₂ p-fen.	66
Figura 19 –	Foto do cristal H ₂ ani ₂ p-fen (a) Polimorfo I e (b) Polimorfo II.....	68
Figura 20 -	Representação <i>ORTEP</i> -3 do ligante H ₂ ani ₂ p-fen (a) polimorfo I e (b) polimorfo II. Elipsóides com 50% de probabilidade.....	70

Lista de Figuras

Figura 21 – Vista em perspectiva do empacotamento cristalino de H_2ani_2p -fen (a) polimorfo I ao longo das [100] e [001] e (b) polimorfo II ao longo da direção [001].	71
Figura 22 - Equação química para a obtenção do $[Pd_2(Hani_2p\text{-}fen)_2Cl_2]$.	72
Figura 23 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[Pd_2(Hani_2p\text{-}fen)_2Cl_2]$.	73
Figura 24 – Espectro vibracional na região do IV do $[Pd_2(Hani_2p\text{-}fen)_2Cl_2]$.	74
Figura 25 – Espectro de RMN de 1H do $[Pd_2(Hani_2p\text{-}fen)_2Cl_2]$.	76
Figura 26 – Estrutura Proposta do $[Pd_2(Hani_2p\text{-}fen)_2Cl_2]$.	76
Figura 27 - Curva TG-DTA do $[Pd_2(Hani_2p\text{-}fen)_2Cl_2]$.	77
Figura 28 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[Pd_4(ani_2p\text{-}fen)_2(N_3)_4]$.	79
Figura 29 - Modos de coordenação mais comuns a azida.	80
Figura 30 – Espectro vibracional na região do IV do $[Pd_4(ani_2p\text{-}fen)_2(N_3)_4]$.	82
Figura 31 – Espectro de RMN de 1H do $[Pd_4(ani_2p\text{-}fen)_2(N_3)_4]$.	83
Figura 32 – Estrutura proposta do $[Pd_4(ani_2p\text{-}fen)_2(N_3)_4]$.	83
Figura 33 – Estrutura proposta do complexo sendo um polímero.	84
Figura 34 - Curva TG-DTA do $[Pd_4(ani_2p\text{-}fen)_2(N_3)_4]$.	85
Figura 35 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[Pd(H_2ani_2p\text{-}fen)_2(NCO)_2]$.	86
Figura 36 - Modos de coordenação mais comuns do cianato (NCO).	87
Figura 37 – Espectro vibracional na região do IV do $[Pd(H_2ani_2p\text{-}fen)_2(NCO)_2]$.	89
Figura 38 – Espectro de RMN de 1H do $[Pd(H_2ani_2p\text{-}fen)_2(NCO)_2]$.	90
Figura 39 – Estrutura proposta do $[Pd(H_2ani_2p\text{-}fen)_2(NCO)_2]$.	90
Figura 40 - Curva TG-DTA do $[Pd(H_2ani_2p\text{-}fen)_2(NCO)_2]$.	91
Figura 41 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[Pd_4(ani_2p\text{-}fen)_2(SCN)_4]$.	93
Figura 42 - Modos de coordenação mais comuns do tiocianato (SCN).	94
Figura 43 – Espectro vibracional na região do IV do $[Pd_4(ani_2p\text{-}fen)_2(SCN)_4]$.	95
Figura 44 – Espectro de RMN de 1H do $[Pd_4(ani_2p\text{-}fen)_2(SCN)_4]$.	96

Lista de Figuras

Figura 45 - Estrutura proposta do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{SCN})_4]$	96
Figura 46 - Estrutura proposta do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{SCN})_4]$	97
Figura 47 - Curva TG-DTA do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{SCN})_4]$	98
Figura 48 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{Br}_4]$. ..	100
Figura 49 – Espectro vibracional na região do IV do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{Br}_4]$	101
Figura 50 – Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{Br}_4]$	102
Figura 51 - Estrutura proposta do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{Br}_4]$	102
Figura 52 - Curva TG-DTA do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{Br}_4]$	103
Figura 53 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[\text{Pd}_4(\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$. ..	105
Figura 54 – Espectro vibracional na região do IV do $[\text{Pd}_4(\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$	106
Figura 55 - Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_4(\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$	107
Figura 56 - Estrutura proposta do $[\text{Pd}_4(\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$	107
Figura 57 - Curva TG-DTA do $[\text{Pd}_4(\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$	108
Figura 58 - Equação química para a obtenção do $[\text{Pd}_2(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{Cl}_2]$	110
Figura 59 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})\text{Cl}_4]$	111
Figura 60 – Espectro vibracional na região do IV do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})\text{Cl}_4]$	112
Figura 61 – Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})\text{Cl}_4]$	113
Figura 62 - Estrutura proposta do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})\text{Cl}_4]$	114
Figura 63 - Curva TG-DTA do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})\text{Cl}_4]$	115
Figura 64 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{N}_3)_4]$	116
Figura 65 - Espectro vibracional na região do IV do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{N}_3)_4]$	117
Figura 66 - Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{N}_3)_4]$	118
Figura 67 – Estrutura proposta do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{N}_3)_4]$	118
Figura 68 - Curva TG-DTA do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{N}_3)_4]$	119

Lista de Figuras

Figura 69 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{NCO})_4]$	120
Figura 70 - Espectro vibracional na região do IV do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{NCO})_4]$	122
Figura 71 - Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{NCO})_4]$	123
Figura 72 - Estrutura proposta do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{NCO})_4]$	123
Figura 73 - Curva TG-DTA do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{NCO})_4]$	124
Figura 74 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{SCN})_4]$	126
Figura 75 - Espectro vibracional na região do IV do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{SCN})_4]$	127
Figura 76 - Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{SCN})_4]$	128
Figura 77 - Estrutura proposta do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{SCN})_4]$	128
Figura 78 - Curva TG-DTA do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{SCN})_4]$	129
Figura 79 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$	131
Figura 80 - Espectro vibracional na região do IV do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$	132
Figura 81 - Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$	133
Figura 82 - Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$	133
Figura 83 - Curva TG-DTA do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$	134

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Principais solventes utilizados nas sínteses.....	39
Tabela 2 -	Principais reagentes utilizados nas sínteses.....	40
Tabela 3 -	Siglas utilizadas para identificação dos complexos.....	41
Tabela 4 -	Atribuições dos prótons da estrutura H ₂ ani ₂ <i>p</i> -fen.....	62
Tabela 5 -	Estrutura dos fragmentos atribuídos as perdas de massas observadas nas curvas TG.....	65
Tabela 6 -	Dados da Análise Térmica do ligante H ₂ ani ₂ <i>p</i> -fen.....	67
Tabela 7 -	Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura cristalina e molecular do polimorfo I e II. Desvio padrão entre parênteses.....	68
Tabela 8 -	Dados da Análise Térmica para o [Pd ₂ (Hani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ Cl ₂].....	78
Tabela 9 -	Principais modos vibracionais dos pseudohaletos.....	81
Tabela 10 -	Principais modos vibracionais dos pseudohaletos.....	88
Tabela 11 -	Dados da Análise Térmica para o [Pd(H ₂ ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (NCO) ₂].....	92
Tabela 12 -	Principais modos vibracionais dos pseudohaletos.....	94
Tabela 13 -	Dados da Análise Térmica para o [Pd ₄ (ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (SCN) ₄].....	98
Tabela 14 -	Dados da Análise Térmica para o [Pd ₄ (ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ Br ₄].....	104
Tabela 15 -	Dados da Análise Térmica para o [Pd ₄ (H ₂ ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ I ₄].....	109
Tabela 16 -	Dados da Análise Térmica para o [Pd ₄ (H ₂ ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (ani ₂ <i>p</i> -fen)Cl ₄]...	115
Tabela 17 -	Dados da Análise Térmica para o [Pd ₄ (Hani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (ani ₂ <i>p</i> -fen)(NCO) ₄]...	125
Tabela 18 -	Dados da Análise Térmica para o [Pd ₄ (Hani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (ani ₂ <i>p</i> -fen)(SCN) ₄]...	130
Tabela 19 -	Dados da Análise Térmica para o [Pd ₄ (Hani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ I ₄].....	135
Tabela 20 -	Dados referentes à Condutividade Elétrica em solução.....	136
Tabela 21 -	Valores do IC ₅₀ dos compostos para a forma promastigotas.....	137

Lista de Tabelas

Tabela 22 - Valores do IC ₅₀ para a forma amastigota.....	138
Tabela 23: Comprimentos de ligação (Å) do polimorfo I	151
Tabela 24 - Ângulos de Ligação (°) do polimorfo I.....	153
Tabela 25 - Comprimentos de ligação (Å) do polimorfo II.	155
Tabela 26 - Ângulos de ligação (°) do polimorfo II.....	156

LISTA DE ABREVIATURAS

IV -	Espectrofotometria de absorção na região no infravermelho
UV-Vis -	Espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta e visível
RMN -	Ressonância Magnética Nuclear
CHNS -	Análise elementar de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre
TG -	Termogravimétrica
DTA -	Análise Térmica Diferencial
RMN ¹ H -	Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H
RMN ¹³ C -	Ressonância Magnética Nuclear de ¹³ C
<i>L. (L.) braziliensis</i> -	<i>Leishmania leishmania braziliensis</i>
IC ₅₀ :	Índice de citotoxicidade - Concentração em porcentagem capaz de matar a população celular num meio biológico, neste caso 50% de citotoxicidade.
DNA -	Ácido desoxirribonucléico
QSAR -	Relação quantitativa entre estrutura química e atividade biológica (Quantitative structure-activity relationship)
<i>L. mexicana</i> -	<i>Leishmania mexicana</i>
<i>L. (L.) donovani</i> -	<i>Leishmania leishmania donovani</i>
OMS -	Organização Mundial da Saúde

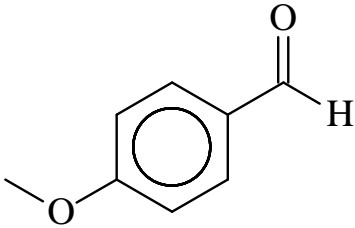
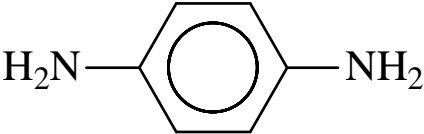
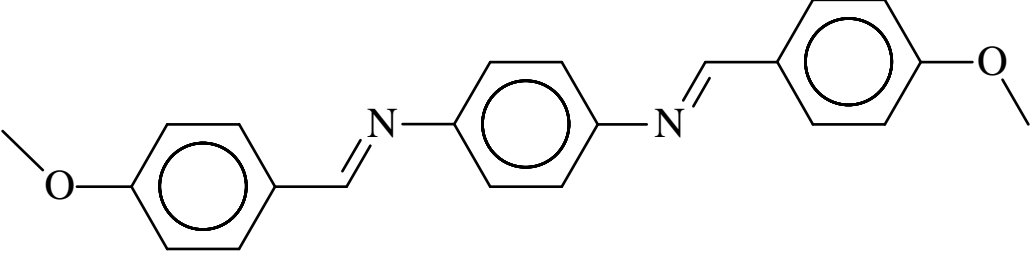
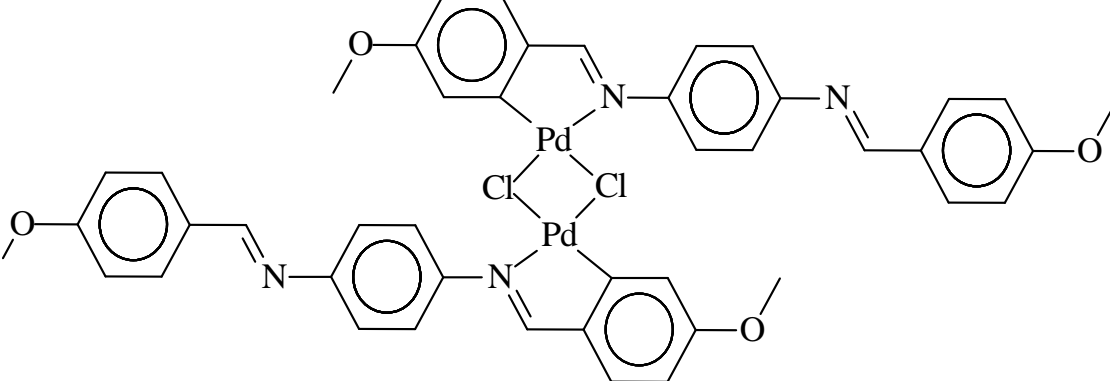
Lista de Abreviaturas

<i>L. tegumentar</i> -	<i>Leishmania tegumentar</i>
<i>L. v.</i> -	<i>Leishmania visceral</i>
<i>L. infantum</i> -	<i>Leishmania infantum</i>
<i>L. (L) chagasi</i> -	<i>Leishmania leishmania chagasi</i>
AIDS -	Síndrome Imunodeficiência adquirida
Reagentes P.A. -	Reagentes com pureza analítica
EtOH -	Álcool etílico
NEt ₃ -	Trietilamina
LiCl -	Cloreto de lítio
MetOH -	Álcool metílico
THF -	Tetrahidroxidofurano
DMSO -	Dimetilsulfóxido
k -	Constante de cela de condutância
MeNO ₂ -	Nitrometano
MeCN -	Acetonitrila
Cepas (MHOM/BR/71973/M2269) -	Código de referência das cepas
SBF -	Soro bovino fetal
PBS -	Solução salina de fosfato de sódio tamponada e estéril, com pH=7,2
RPMI 1640 -	Meio de cultura
Giemsa -	Corante utilizado para testes em amastigotas.
MTT -	Brometo de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio)

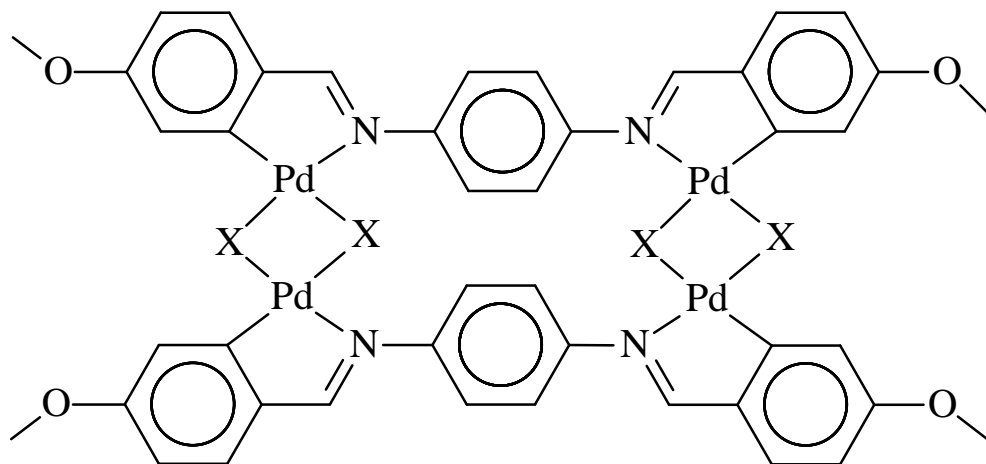
Lista de Abreviaturas

% Calc. -	Porcentagem calculada
% Enc. -	Porcentagem encontrada
λ_{\max} -	Máxima de absorção
ν_{as} -	Estiramento assimétrico no espectro de absorção na região do IV
ν_{s} -	Estiramento simétrico no espectro de absorção na região do IV
δ -	Deformação angular de ligação no espectro no IV, ou deslocamento químico no espectro de RMN
β -	Letra grega beta
α -	Letra grega alfa
<i>p</i> -ani -	<i>p</i> -anisaldeído
aro -	aromático
MetO ⁻ -	Metoxi
π -	Ligação tipo Pi presente em orbitais moleculares
$\Delta T/^{\circ}\text{C}$ -	Varição de temperatura em grau Celsius
$\Delta m \%$ -	Varição de massa em porcentagem
Endo -	Endotérmico
Exo -	Exotérmico

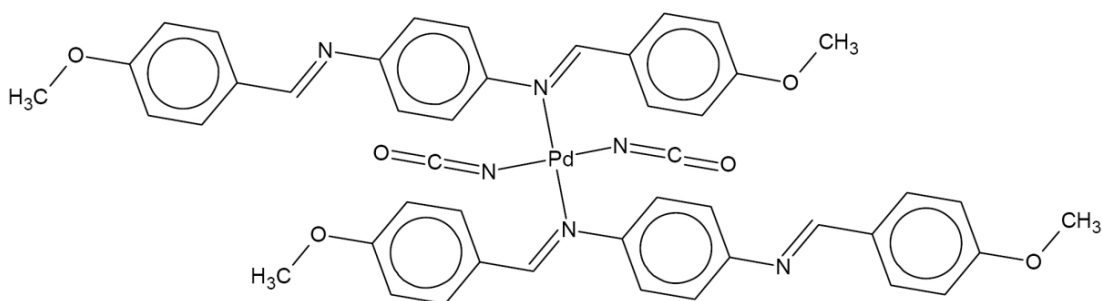
FÓRMULAS ESTRUTURAIS DOS COMPOSTOS

	
<p><i>p</i>-anisaldeído</p>	<p><i>p</i>-fenilenodiamina</p>
	
<p>H₂ani₂<i>p</i>-fen (C1)</p>	
	
<p>[Pd₂(Hani₂<i>p</i>-fen)₂(Cl)₂] (C2)</p>	

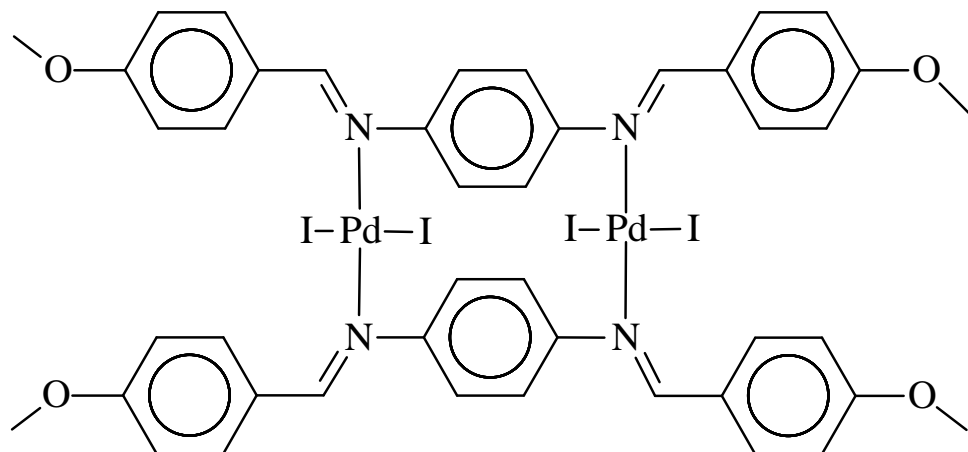
Fórmulas Estruturais dos Compostos



$[\text{Pd}_4(\text{ani}_2\text{p-fen})_2(\text{X})_4]$, sendo X = N_3 (C3), SCN (C5), Br (C6 e C12) e I (C13).

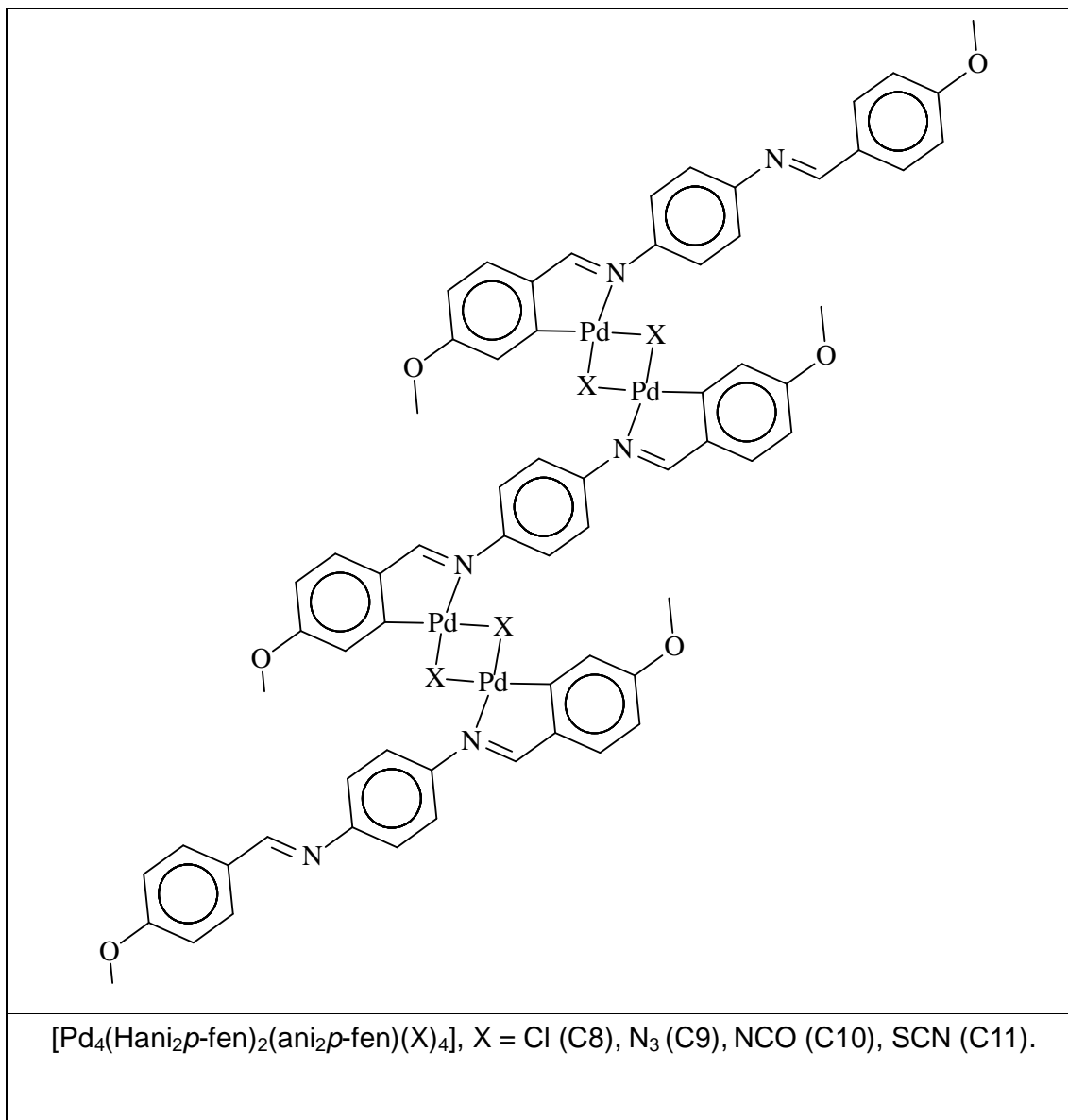


$[\text{Pd}(\text{H}_2\text{ani}_2\text{p-fen})_2(\text{NCO})_2]$ (C4)



$[\text{Pd}_2(\text{H}_2\text{ani}_2\text{p-fen})_2(\text{I})_4]$ (C7)

Fórmulas Estruturais dos Compostos



SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	27
1.1	BREVE HISTÓRICO DOS METAIS NA QUÍMICA MEDICINAL	27
1.2	USO DOS COMPLEXOS DE METAIS DE TRANSIÇÃO NA FARMACOLOGIA	29
1.3	PALÁDIO	30
1.4	ORGANOMETALADOS	32
1.5	ASPECTOS GERAIS DA LEISHMANIOSE E <i>LEISHMANIA</i>	33
2	JUSTIFICATIVA	35
3	OBJETIVOS	38
3.1	OBJETIVO GERAL	38
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
4	PARTE EXPERIMENTAL	39
4.1	SOLVENTES E REAGENTES	39
4.2	METODOLOGIA	42
4.2.1	<i>Síntese do ligante imínico.....</i>	<i>42</i>
4.2.1.1	Síntese do ligante H2ani2p-fen C1	43
4.2.2	<i>Síntese do Complexo</i>	<i>44</i>
4.2.2.1	Ciclometalação pelo Método de Parshall.....	45
4.2.2.2	Síntese do complexo [Pd ₂ (Hani ₂ p-fen) ₂ Cl ₂] C2.....	46
4.2.2.3	Síntese do complexo [Pd ₄ (Hani ₂ p-fen) ₂ (ani ₂ p-fen)Cl ₄] C8	47
4.2.3	<i>Substituições regioespecíficas</i>	<i>48</i>
4.2.3.1	Síntese de complexos do tipo [Pd(H ₂ L)X ₂], [Pd ₂ (H ₂ L)X ₄] e [Pd ₄ L ₂ X ₄] sendo X = N ₃ , NCO, SCN, Br e I	49
4.2.3.1	Síntese de complexos do tipo [Pd ₄ (HL) ₂ (L)X ₄] e [Pd ₄ L ₂ X ₄] sendo X = N ₃ , NCO, SCN, Br e I	50
4.3	CARACTERIZAÇÃO	52
4.3.1	<i>Ponto de fusão e Solubilidade.....</i>	<i>52</i>
4.3.2	<i>Análise elementar.....</i>	<i>53</i>
4.3.3	<i>Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta - Visível.....</i>	<i>53</i>
4.3.4	<i>Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho.....</i>	<i>53</i>
4.3.5	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....</i>	<i>53</i>
4.3.6	<i>Análise térmica.....</i>	<i>54</i>
4.3.7	<i>Difração de Raio-X</i>	<i>54</i>
4.4	CONDUTIVIDADE ELÉTRICA	55
4.5	TESTES ANTIPARASITÁRIOS.....	55
4.5.1	<i>Cultivo de promastigotas</i>	<i>55</i>

4.5.2	<i>Ensaio da atividade antipromastigota</i>	56
4.5.3	<i>Ensaio da atividade anti-amastigota</i>	56
4.6.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	57
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	58
5.1	CARACTERIZAÇÃO	58
5.1.1	<i>Ligante Nitrogenado H_2ani_2p-fen (C1)</i>	58
5.1.1.1	Espectroscopia de absorção na região do UV – Vis	59
5.1.1.2	Espectroscopia vibracional na região do IV	60
5.1.1.3	Espectroscopia de RMN de 1H	62
5.1.1.4	Análise Termogravimétrica (TG)	64
5.1.1.5	Difração de raios X	67
5.1.2	<i>Complexo $[Pd_2(Hani_2p-fen)_2Cl_2]$ (C2)</i>	71
5.1.2.1	Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis	72
5.1.2.2	Espectroscopia vibracional na região IV	73
5.1.2.3	Espectroscopia de RMN de 1H	75
5.1.2.4	Análise Termogravimétrica (TG)	76
5.1.3	<i>Complexos de substituição $[Pd_4(ani_2p-fen)_2(N_3)_4]$ C3</i>	78
5.1.3.1	Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis	78
5.1.3.2	Espectroscopia vibracional na região IV	79
5.1.3.3	Espectroscopia de RMN de 1H	83
5.1.3.4	Análise Termogravimétrica (TG)	84
5.1.4	<i>Complexos de substituição $[Pd(H_2ani_2p-fen)_2(NCO)_2]$ C4</i>	85
5.1.4.1	Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis	86
5.1.4.2	Espectroscopia vibracional na região do IV	87
5.1.4.3	Espectroscopia de RMN de 1H	90
5.1.4.4	Análise Termogravimétrica (TG)	91
5.1.5	<i>Complexos de substituição $[Pd_4(ani_2p-fen)_2(SCN)_4]$ C5</i>	92
5.1.5.1	Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis	92
5.1.5.2	Espectroscopia vibracional na região do IV	93
5.1.5.3	Espectroscopia de RMN de 1H	96
5.1.5.4	Análise Termogravimétrica (TG)	97
5.1.6	<i>Complexos de substituição $[Pd_4(ani_2p-fen)_2Br_4]$ C6</i>	99
5.1.6.1	Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis	99
5.1.6.2	Espectroscopia vibracional na região do IV	100
5.1.6.3	Espectroscopia de RMN de 1H	102
5.1.6.4	Análise Termogravimétrica (TG)	103
5.1.7	<i>Complexos de substituição $[Pd_4(H_2ani_2p-fen)_2I_4]$ C7</i>	104
5.1.7.1	Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis	105
5.1.7.2	Espectroscopia vibracional na região do IV	105
5.1.7.3	Espectroscopia de RMN de 1H	107

5.1.7.4	Análise Termogravimétrica (TG)	108
5.1.8	<i>Complexo [Pd₄(Hani₂p-fen)₂(ani₂p-fen)Cl₄] C8</i>	109
5.1.8.1	Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis.....	110
5.1.8.2	Espectroscopia vibracional na região do IV.....	111
5.1.8.3	Espectroscopia de RMN de ¹ H.....	113
5.1.8.4	Análise Termogravimétrica (TG)	114
5.1.9	<i>Complexo de substituição [Pd₄(Hani₂p-fen)₂(ani₂p-fen)(N₃)₄] C9</i>	116
5.1.9.1	Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis.....	116
5.1.9.2	Espectroscopia vibracional na região do IV.....	117
5.1.9.3	Espectroscopia de RMN de ¹ H.....	118
5.1.9.4	Análise Termogravimétrica (TG)	119
5.1.10	<i>Complexos de substituição [Pd₄(Hani₂p-fen)₂(ani₂p-fen)(NCO)₄] C10</i>	119
5.1.10.1	Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis.....	120
5.1.10.2	Espectroscopia vibracional na região do IV.....	121
5.1.10.3	Espectroscopia de RMN de ¹ H.....	123
5.1.10.4	Análise Termogravimétrica (TG)	124
5.1.11	<i>Complexo de substituição [Pd₄(Hani₂p-fen)₂(ani₂p-fen)(SCN)₄] C11</i>	125
5.1.11.1	Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis.....	125
5.1.11.2	Espectroscopia vibracional na região do IV.....	126
5.1.11.3	Espectroscopia de RMN de ¹ H.....	128
5.1.11.4	Análise Termogravimétrica (TG)	129
5.1.12	<i>Complexo de substituição [Pd₄(Hani₂p-fen)₂Br₄] C12</i>	130
5.1.13	<i>Complexo de substituição [Pd₄(Hani₂p-fen)₂I₄] C13</i>	131
5.1.13.1	Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis.....	131
5.1.13.2	Espectroscopia vibracional na região do IV.....	132
5.1.13.3	Espectroscopia de RMN de ¹ H.....	133
5.1.13.4	Análise Termogravimétrica (TG)	134
5.2	CONDUTIVIDADE ELÉTRICA	135
5.3	TESTES ANTIPARASITÁRIOS	136
5.3.1	<i>Cultivo de promastigotas</i>	136
5.3.2	<i>Ensaio da atividade antipromastigota</i>	138
6	CONCLUSÃO	139
	REFERÊNCIAS	142
	ANEXO 1	151

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 interage com moléculas biológicas tais como proteínas e o DNA, e apresentam afinidade por moléculas cruciais para a vida, como a de oxigênio ou a de óxido nítrico (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 existiu 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. Cabe salientar que a cisplatina é um complexo quadrado-plano conhecido desde o final do século XIX.

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 de busca por compostos metálicos com propriedades farmacológicas, investigação de mecanismos de ação e tentativas de melhorar a atividade. 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).

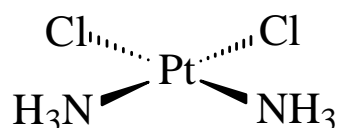


Figura 2 - Representação da estrutura da Cisplatina.

Fonte: Stevanato, 2009, 43 p.

1.2 Uso dos complexos de metais de transição na farmacologia

Medicamentos contendo metais de transição são utilizados, há muitos anos, na profilaxia de muitas moléstias. O nitrato de prata foi introduzido como colírio neonatal em 1884 no combate a cegueira infantil sendo utilizado até os dias de hoje (HUANG; WALLQVIST; COVELL, 2005). Em 1919, Koch fez uso de vários compostos contendo mercúrio na desinfecção de ferimentos externos, principalmente o mercurocromo. Complexos contendo ouro são ótimos quimioterápicos indicados no tratamento de artrite reumatóide (THOMAS, 2003). Além destes, pode-se citar o Azul da Prússia $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{4-}$ como vasodilatador, compostos de zinco, níquel e cobre como antivirais, complexos de ródio e rutênio como antiparasíticos (tripanossomos), compostos de vanádio como mimetizadores de insulina, dentre outros (FARREL, 1989).

A cisplatina foi a primeira droga antitumoral descoberta que contém um metal de transição. A nova droga se mostrou eficiente em tumores de testículos, ovário, endométrio, pescoço, cabeça, bexiga, pulmões, linfomas, mama, esôfago, estômago e leucemia (GUERRA, 2007). Depois desse trabalho pioneiro de Rosenberg um grande número de complexos metálicos, principalmente de platina, foi estudado. Porém constatou-se que a cisplatina em doses muito altas produzia efeitos colaterais como lesões nos rins, mal-estar, tontura, náuseas, mielosupressão e vômito (GUERRA, 2007; ROSA, 2009).

Durante os últimos trinta anos, 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 semelhante que frequentemente apresentam atividades semelhantes. Assim foi sugerida a obtenção de complexos com atividade notadamente diferente da cisplatina (DAGHRIRI; HUG; BEALE, 2004). Logo o interesse contínuo em investigações de complexos de metal de transição diferente da platina tradicional para o uso como agentes de quimioterápicos contra câncer.

Pesquisas baseadas em metais estão em desenvolvimento para formação de novos agentes capazes de melhorar a eficácia e reduzir os efeitos colaterais severos de cisplatina e seus análogos, utilizando complexos de platina com estruturas diferentes, bem como complexos de outros metais como rutênio, ródio, paládio e irídio. Entre eles, os complexos de paládio(II) são interessantes candidatos para medicamentos, pois a geometria de coordenação, e os processos de formação de complexos de paládio(II) são similares aos da platina(II) (TUŠEK-BOŽC et al., 2008).

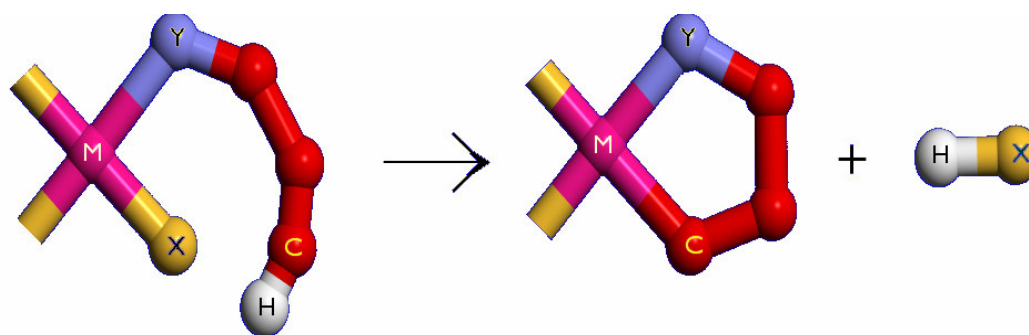
1.3 Paládio

O paládio é um elemento químico pertencente à classe dos metais de transição de configuração eletrônica $[\text{Kr}]4d^{10}$, localizado na tabela periódica no grupo 10 junto

com o níquel e a platina. 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*.

Segundo Teixeira e Barbosa (2007), o paládio tem seu uso na indústria química e farmacêutica como catalisador de reações de hidrogenação. 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 em 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". Por 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 (BAENA et. al., 2005), na área médica como agentes antitumorais (ALMEIDA et. al., 2005), entre outras. Isto ocorre, por ser um elemento que apresenta variedade estrutural, com uma grande reatividade frente a ligantes orgânicos e inorgânicos (LOPEZ et. al., 2003). Na Química Medicinal destacam-se os derivados de Pd(II) sobre as espécies organopaladadas mono, bi e polinucleares com propriedades biológicas, frente a atividade biológica envolvendo interações os complexos com DNA e RNA (ALMEIDA et. al., 2005). 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).

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 3) (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 3 - Representação esquemática de formação do anel ciclometalado.

Fonte: Santana, 2004, 19 p.

1.4 Organometalados

Os compostos organometálicos são comumente definidos como compostos com pelo menos uma ligação metal-carbono. Estes compostos possuem muitas aplicações, pois apresentam diversidades em termos de estrutura, ligação e reatividade (TEIXEIRA; BARBOSA, 2007). Possuem um grande potencial para uso como agentes anticancerígenos, devido a sua ampla diversidade, isto ocorre pois apresentam as formas físico-químicas intermediárias entre compostos de coordenação tradicionais e moléculas orgânicas. 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 (HRDLICKA et. al., 2008).

Os metais possuidores de geometria quadrado-planar possuem a capacidade de inserção ao DNA, notadamente entre os pares de bases nitrogenadas vizinhas do DNA, através de forças de Van der Waals, (Figura 4), sendo que estas interações com os ácidos nucleicos podem alongar ou até mesmo travar a fita de DNA causando sua inativação ou destruição. Outros estudos da atividade antitumoral de

complexos metálicos são relatados por vários pesquisadores como a atividade dos metais rutênio (Ru) ((HRDLICKA et. al., 2008) e ródio (Rh), (HRDLICKA et. al., 2008; PAL, 2003) o níquel (Ni) e cobalto (Co) (ZHANG, 2008), o paládio (Pd) (TEIXEIRA; BARBOSA, 2007) e o cobre (Cu) (YOSHIKAWA, et. a., 2009).

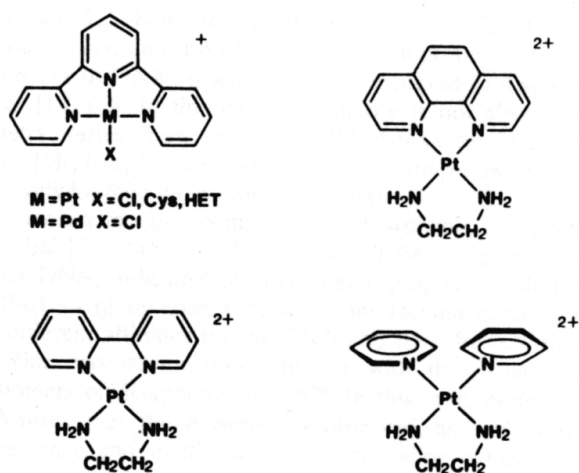


Figura 4 - Ilustração de intercaladores de DNA.

Fonte: Stevanato, 2009, 43 p.

A atividade dos metais sobre a *Leishmania* foi relatada por alguns autores (TAVARES, et. al., 2007) que testaram a atividade leishmanicida de complexos de cobre (Cu) sobre formas promastigotas de *L. (L.) 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. (L.) mexicana* interagindo sobre o DNA por intercalação (TAVARES, et. al., 2007) e demonstraram atividade de complexos com estanho sobre *L. (L.) donovani* (COSTA et. al., 2001).

1.5 Aspectos gerais da leishmaniose e *Leishmania*

As leishmanioses são um grande problema de saúde pública e representam um complexo de doenças com importante espectro clínico e diversidade epidemiológica. A Organização Mundial da Saúde - OMS (WHO, 2010) estima que 1 bilhão de

peças estejam expostas ao risco de contrair a doença. Com registro aproximado de dois milhões de novos casos das diferentes formas clínicas ao ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007). Em 1913 foi identificada pela primeira vez, a existência da doença no Brasil, na formas de *Leishmanias* em úlceras cutâneas e nasobucofaringeas (COSTA et. al., 1995).

No ano de 1922, pela primeira vez, demonstrou-se o papel do flebotômico na transmissão da *L. 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 (MELBY, 2002). O medicamento mais utilizado para o combate a *Leishmania* são complexos de antimônio pentavalente, Anfotericina B e a Pentamidina. No entanto, estes agentes têm algumas desvantagens: modo de administração parenteral, de longa duração da terapêutica, efeitos tóxicos, custo e parasita resistente (GUERIN et. al., 2002). Com base nestas considerações, o estudo de novas drogas para o tratamento das leishmanioses é importante.

A *L. tegumentar* e *visceral* em suas formas pode ser causada por 15 diferentes espécies de *Leishmania*, que está bem estabelecido no ciclo zoonótico (ROSELINO et. al., 2008). A *L. visceral* ou kala-azar causou no Hemisfério Norte da Terra, a *L. donovani* e, em ambos, nos dois Hemisférios por *L. infantum*. No Hemisfério Sul, *L. (L.) chagasi*, transmitida pelo vetor *Lutzomyia longipalpis*, pode ser considerada como sinônimo de *L. infantum*, embora alguns autores consideram-nos 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 (PALUMBO, 2008). No Brasil, o cachorro passa a ser responsável como o principal reservatório de *Leishmania parasite* (SOUZA et. al., 2005).

2 JUSTIFICATIVA

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 têm diversas formas estruturais através de variados modos de ligação apresentando 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 (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 geometria de coordenação de formação de complexo são similares

aos da platina (II) (TUŠEK-BOŽC et. al., 2008), 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 atividade leishmanicida de novos complexos de paládio(II), ciclometalados ou não, contendo o ligante imínico sintetizado: *N,N*-bis[(1(*E*)-4-metoxifenil)metileno]benzeno-1,4-diamina - $\text{H}_3\text{C-O-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-(}E\text{)HC=N-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-N=CH}(E\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-O-CH}_3$.

3.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar e caracterizar espectroscopicamente um ligante imínico capaz de ciclometalar-se ao paládio(II);
- Sintetizar e caracterizar espectroscopicamente complexos de paládio(II) sintetizados, a partir do ligante imínico proposto, em reações onde a proporção estequiométrica é controlada e variada;
- Sintetizar e caracterizar espectroscopicamente complexos de paládio(II) regiosubstituídos através da troca de cloreto (Cl^-) por outros haletos: brometo (Br^-) e iodeto (I^-) e pseudohaletos: tiocianato (SCN^-), cianato (NCO^-) e azida (N_3^-);
- Avaliar a atividade leishmanicida do ligante e dos novos complexos de paládio(II) obtidos .

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	Isifar
Clorofórmio	CHCl ₃	Cromoline
Diclorometano	CH ₂ Cl ₂	Isifar
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
Nitrometano	CH ₃ NO ₂	Nuclear
Pentano	C ₅ H ₁₂	Isifar
Tetrahydrofurano (THF)	C ₄ H ₈ O	Synth

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
<i>p</i> -anisaldeído	C ₈ H ₈ O	Carlo Erba
<i>p</i> -fenilenodiamina	C ₆ H ₈ N ₂	Acros
Tiocianato de Potássio	KSCN	Merck
Trietilamina	C ₆ H ₁₅ N	Vetec

Fonte: Do autor

Para facilitar a explanação dos resultados alcançados, todas as espécies químicas sintetizadas receberam siglas para sua identificação. A Tabela 3 indica as siglas utilizadas para o ligante imínico e os complexos de paládio(II).

Tabela 3

Siglas utilizadas para identificação dos complexos.

Compostos	Siglas
H ₂ ani ₂ <i>p</i> -fen	C1
[Pd ₂ (Hani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ Cl ₂]	C2
[Pd ₄ (ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (N ₃) ₄]	C3
[Pd(H ₂ ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (NCO) ₂]	C4
[Pd ₄ (ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (SCN) ₄]	C5
[Pd ₄ (ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ Br ₄]	C6
[Pd ₂ (H ₂ ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ I ₄]	C7
[Pd ₄ (Hani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (ani ₂ <i>p</i> -fen)Cl ₄]	C8
[Pd ₄ (Hani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (ani ₂ <i>p</i> -fen)(N ₃) ₄]	C9
[Pd ₄ (Hani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (ani ₂ <i>p</i> -fen)(NCO) ₄]	C10
[Pd ₄ (Hani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (ani ₂ <i>p</i> -fen)(SCN) ₄]	C11
[Pd ₄ (ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ Br ₄]	C12
[Pd ₄ (ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ I ₄]	C13

Fonte: Do autor

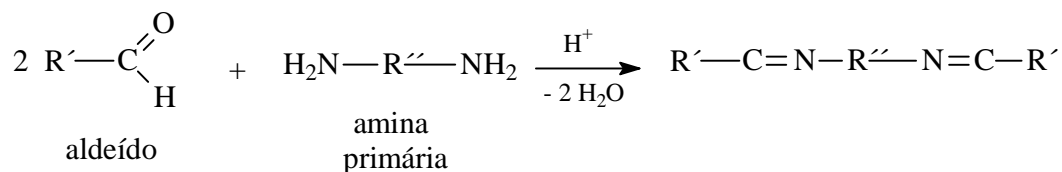
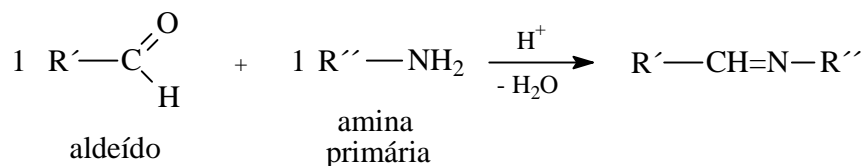
4.2 Metodologia

4.2.1 Síntese do ligante imínico

A síntese da imina foi conduzida reagindo-se aldeído com amina, na proporção estequiométrica 2:1, em EtOH, atmosfera aberta e a temperatura ambiente (aproximadamente 27 °C), em um erlenmeyer com tampa e boca esmerilhada. Não foi utilizado catalisador para formação do sólido. O erlenmeyer contendo o meio reacional foi transferido para um freezer com o intuito de se obter o sólido por abaixamento de temperatura, pois se sabe, que iminas de elevada massa molecular tendem a ser insolúveis ou pouco solúveis em etanol, em temperaturas abaixo de 0 °C. A reação foi realizada em duplicata.

Aminas Primárias e as possíveis reações de formação das bases de Schiff.

a) Esquema Reacional:



A seguir a descrição detalhada da síntese do ligante imínico realizada.

4.2.1.1 Síntese do ligante H_2ani_2p -fen C1

a) Dados importantes para a síntese:

p-anissaldeído: MM = 136,15 g.mol⁻¹

densidade: 1,12 g.cm⁻³ (20 °C)

p-fenilenodiamina: MM = 108,14 g.mol⁻¹

Solvente: Álcool etílico

Proporção: 2 *p*-anissaldeído : 1 *p*-fenilenodiamina

Para a síntese do ligante imínico ou base de Schiff, H_2ani_2p -fen procedeu-se da seguinte maneira:

Em um balão de fundo chato contendo cerca de 5,0 mL de etanol, dissolveu-se 0,8730 g (8,0 mmol) de *p*-fenilenodiamina e em seguida adicionou-se, lentamente e sob agitação, uma solução contendo 2,0 mL de etanol e *p*-anissaldeído 2,2400 g (16,0 mmol).

A reação foi mantida sob agitação durante 3 horas. Após o término, o balão contendo a mistura reacional, foi levado à geladeira permanecendo por cerca de 24 horas. Observou-se a formação de um sólido amarelo (Figura 5). A solução então foi filtrada lavando-se o produto com etanol e seco sob vácuo. O produto obtido foi pesado e guardado para estudos futuros.



Figura 5 – Ligante H₂ani₂p-fen C1.

Fonte: Do autor

4.2.2 Síntese do Complexo

A coordenação da imina foi realizada reagindo-se o ligante obtido com o tetracloropaladato(II) de lítio, (Figura 6) em proporção estequiométrica adequada e utilizando-se metanol como solvente. A seguir será tecida uma breve descrição sobre a síntese de ciclometalados.

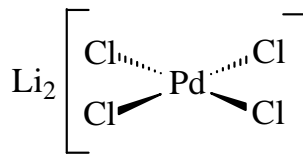


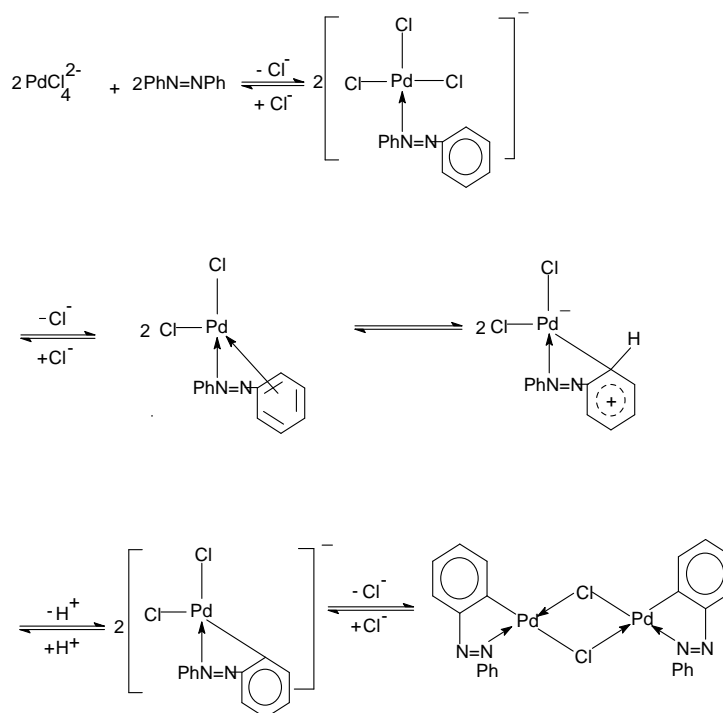
Figura 6 – Estrutura do tetracloropaladato(II) de lítio.

Fonte: Do autor

4.2.2.1 Ciclometalação pelo Método de Parshall

Este método consiste em reagir proporções estequiométricas do tetracloropaladato(II) de lítio e um ligante orgânico nitrogenado capaz de formar um anel ciclometalado. É conduzida em meio metanólico, sob agitação e sem aquecimento. A desprotonação do anel aromático ou ativação da ligação C-H é feita pela adição de uma base fraca como, por exemplo, a trietilamina. A seguir é ilustrado um mecanismo para a ciclometalação do ligante orgânico azobenzeno, de acordo com G.W.Parshall (CAIRES; MAURO, 1996).

a) Esquema Reacional:



4.2.2.2 Síntese do complexo $[Pd_2(Hani_2p-fen)_2Cl_2]$ C2

a) Dados importantes para a síntese:

H_2ani_2p-fen : MM= 344,40 g.mol⁻¹

$PdCl_2$: MM= 177,32 g.mol⁻¹

Solubilizou-se o $PdCl_2$, 1,000g (5,64 mmol), em 50,0 mL de metanol, sob aquecimento e agitação durante cerca de 20 minutos, em um balão de fundo chato. Após este tempo, foi observado certo escurecimento da mistura e formação de uma suspensão. Adicionou-se então $LiCl$, 0,4704g (11,28 mmol), deixando reagir por mais 20 min. Observou-se a solubilização do sólido em suspensão. Filtrou-se a solução ainda à quente para remoção de resíduos sólidos insolúveis.

O $PdCl_2$ 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 7).

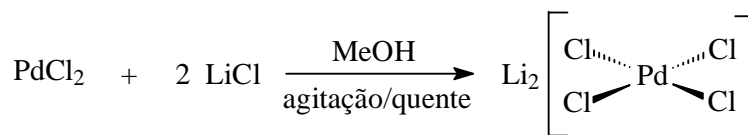


Figura 7 - Equação química para a obtenção do $Li_2[PdCl_4]$.

Fonte: Do autor

Em outro balão de fundo chato, o ligante imínico H_2ani_2p-fen C1, 1,9420 g (5,64 mmol), também foi solubilizado em metanol, formando-se uma solução límpida e cristalina. Fez-se então uma lenta adição desta solução a anterior contendo predominantemente $Li_2[PdCl_4]$. Adicionou-se, gota a gota, uma mistura contendo 0,2 mL de NEt_3 em 15,0 mL de metanol. Observou-se a formação de precipitado alaranjado. A reação foi mantida sob agitação durante cerca de 8 horas. O precipitado gerado foi então filtrado, lavando-se com água e depois éter. O produto seco possui cor laranja (Figura 8).



Figura 8 – Complexo $[Pd_2(Hani_2p-fen)_2Cl_2]$ C2.

Fonte: Do autor

4.2.2.3 Síntese do complexo $[Pd_4(Hani_2p-fen)_2(ani_2p-fen)Cl_4]$ C8

Com o intuito de investigar a influência da estequiometria reacional no produto final, foi conduzida uma segunda síntese idêntica a anterior, apenas com variação nas massas dos reagentes:

- $PdCl_2$ 1,000g (5,64 mmol);
- $LiCl$ 0,4700g (11,28 mmol);
- H_2ani_2p-fen 1,000g (2,82 mmol).

O produto obtido também é de cor laranja, porém com estrutura molecular sugerida diferente da anterior (Figura 9).



Figura 9 – Complexo $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})\text{Cl}_4]$ C8.

Fonte: Do autor

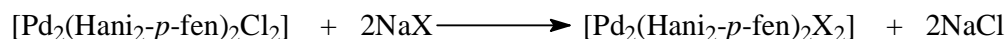
4.2.3 Substituições regioespecíficas

De posse dos novos complexos precursores $[\text{Pd}_2(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{Cl}_2]$ C2 e $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})\text{Cl}_4]$ C8 e com o intuito de se investigar a reatividade dos mesmos frente a haletos e pseudohaletos, foi conduzida então reações de substituição do cloro, em ponte, entre os dois centros metálicos por brometos e iodetos, bem como pelos pseudohaletos azida, cianato e tiocianato. Obteve-se quatro séries diferentes de complexos devido, provavelmente, a importância destes ligantes, em ponte, na estabilidade estrutural do mesmo. O estudo de séries de complexos do tipo $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{L})\text{X}_2]$, $[\text{Pd}_2(\text{HL})_2\text{X}_2]$, $[\text{Pd}_4(\text{HL})\text{L}_2\text{X}_4]$ e $[\text{Pd}_4\text{L}_2\text{X}_4]$, sendo $\text{X}=\text{Cl}$, Br , I , N_3 , NCO e SCN e H_2L , HL e L = ligante imínico protonado, mono-desprotonado e bi-desprotonado, respectivamente, se fez necessária para a comparação de suas propriedades físicas e químicas, além das propriedades biológicas, o que facilita interpretar a relação estrutura química versus atividade biológica (QSAR).

4.2.3.1 Síntese de complexos do tipo $[Pd(H_2L)X_2]$, $[Pd_2(H_2L)X_4]$ e $[Pd_4L_2X_4]$ sendo $X = N_3, NCO, SCN, Br$ e I

Para a obtenção de complexos do tipo $[Pd(H_2L)X_2]$, $[Pd_2(H_2L)X_4]$, $[Pd_4L_2X_4]$, sendo $X = N_3, NCO, SCN, Br$ e I , a partir do complexo $[Pd_2(Hani_2p-fen)_2Cl_2]$ C2 sintetizado anteriormente, utilizou-se a proporção estequiométrica 1:2 (cloro-complexo:NaN₃), conforme exemplificado abaixo:

a) Esquema Reacional Previsto:



b) Dados:

$[Pd_2(Hani_2p-fen)_2Cl_2]$: MM = 970,54 g.mol⁻¹

Inicialmente, solubilizou-se o complexo 0,3018 g (0,31 mmol) em 20,0 mL de acetona, sob agitação. Em seguida, solubilizou-se NaN₃ 0,0403 g (0,62 mmol) em 0,5 mL de água destilada e adicionou-se ao complexo. Houve um escurecimento da solução. Deixou-se reagir por 2 horas. Após o término da reação, o balão contendo a mistura reacional, foi levado à geladeira permanecendo por cerca de 24 horas. Houve então a formação do sólido alaranjado. A solução então foi filtrada lavando-se o produto com água em abundância para remoção do cloreto de sódio formado no processo reacional. O produto obtido foi pesado e guardado para estudos futuros. Cabe salientar que, neste momento, os dados de análise elementar CHN, sugeriram um produto com estrutura tetranuclear de fórmula $[Pd_4(ani_2p-fen)_2(N_3)_4]$ C3 e não binuclear semelhante ao cloro-complexo precursor, como era esperado.

Reações de substituição utilizando os sais inorgânicos KCNO 0,0513 g (0,62 mmol), KSCN 0,0608 g (0,62 mmol), KBr 0,0730 g (0,62 mmol) e KI 0,1020 g (0,62 mmol) foram também conduzidas e mostraram que o ligante X influencia sobremaneira a estrutura final do complexo. Estas reações foram realizadas da mesma maneira como descrito anteriormente e era esperada a formação de um complexo binuclear semelhante C2, com ambos os cloretos substituídos.

Parte Experimental

Porém, com o uso das técnicas de análise elementar (CHN) e análise termogravimétrica (TG) observou-se notadamente a formação de complexos diferentes estruturalmente dos esperados. Os sólidos sintetizados apresentaram coloração vermelho-alaranjado para o complexo $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{ani}_2\text{p-fen})_2(\text{NCO})_2]$ C4, violeta para $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2\text{p-fen})_2(\text{SCN})_4]$ C5, laranja para $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2\text{p-fen})_2\text{Br}_4]$ C6 e marrom para $[\text{Pd}_2(\text{H}_2\text{ani}_2\text{p-fen})_2\text{I}_4]$ C7, sendo suas fotos mostradas na Figura 10, respectivamente.



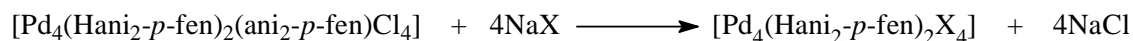
Figura 10 – Complexos C3, C4, C5, C6 e C7 respectivamente.

Fonte: Do autor

4.2.3.1 Síntese de complexos do tipo $[\text{Pd}_4(\text{HL})_2(\text{L})\text{X}_4]$ e $[\text{Pd}_4\text{L}_2\text{X}_4]$ sendo $\text{X} = \text{N}_3$, NCO , SCN , Br e I

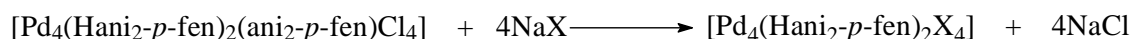
Para a obtenção de complexos do tipo $[\text{Pd}_4(\text{HL})_2(\text{L})\text{X}_4]$ e $[\text{Pd}_4(\text{L})_2\text{X}_4]$, sendo $\text{X} = \text{N}_3$, NCO , SCN , Br e I , a partir do complexo $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2\text{p-fen})_2(\text{ani}_2\text{p-fen})\text{Cl}_4]$ C8 por reações de regiosubstituição dos cloretos em pontes, utilizou-se a proporção 1:4 (cloro-complexo:ligante X), conforme esquema reacional abaixo:

a) Esquema Reacional previsto:

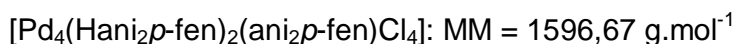


Similar ao ocorrido nas reações de substituição do item 4.2.3.1, a estrutura que se esperava não ocorreu. Observou-se com o uso das técnicas de análise elementar (CHN) e análise termogravimétrica (TG) que houve a formação de complexos diferentes estruturalmente dos esperados. Notou-se que durante o processo reacional ocorreu a saída de um dos ligantes orgânicos coordenados e substituição integral dos 4 cloretos em ponte. Este fato foi observado na síntese regioespecífica com brometo e iodeto. Obteve-se duas séries diferentes de complexos devido, provavelmente, a importância destes ligantes, em ponte, na estabilidade estrutural do mesmo. O estudo de séries de complexos do tipo $[\text{Pd}_4(\text{HL})_2\text{LX}_4]$ e $[\text{Pd}_4\text{L}_2\text{X}_4]$, sendo $\text{X}=\text{Cl}$, Br , I , N_3 , NCO e SCN e HL e L = ligante imínico mono-desprotonado e bi-desprotonado, respectivamente.

b) Resultado Encontrado:



c) Dados:



Solubilizou-se o complexo 0,3016 g (0,18 mmol) em 20,0 mL de acetona, sob agitação. Em seguida, solubilizou-se NaN_3 0,0480g (0,74 mmol) em 0,5 mL de água destilada e adicionou-se ao complexo. Houve um escurecimento da solução. Deixou-se reagir por 2 horas. Após o término da reação, o balão contendo a mistura reacional, foi levado à geladeira permanecendo por cerca de 24 horas. Houve então a formação do sólido vermelho-alaranjado - provavelmente o produto esperado – $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2\text{-}p\text{-fen})_2(\text{ani}_2\text{-}p\text{-fen})(\text{N}_3)_4]$ C9. A solução então foi filtrada lavando-se o produto com água e éter. O produto obtido foi pesado e guardado para estudos futuros.

A reação de substituição utilizando os sais inorgânicos KCNO 0,0605 g (0,74 mmol), KSCN 0,7302 g (0,74 mmol), KBr 0,0914 g (0,74 mmol) e KI 0,1205 g (0,74 mmol). Estas reações procederam-se com o mesmo mecanismo de reação descrita à cima. Os sólidos obtidos apresentaram coloração laranjada para o complexo $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2\text{-}p\text{-fen})_2(\text{ani}_2\text{-}p\text{-fen})(\text{NCO})_4]$ C10, violeta para

Parte Experimental

[Pd₄(Hani₂*p*-fen)₂(ani₂*p*-fen)(SCN)₄] C11, laranja para [Pd₄(ani₂*p*-fen)₂Br₄] C12 e marrom para [Pd₄(ani₂*p*-fen)₂I₄] C13, respectivamente (Figura 11).



Figura 11 – Complexos C9, C10, C11, C12 e C13 respectivamente.

Fonte: Do autor

4.3 Caracterização

4.3.1 Ponto de fusão e Solubilidade

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

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

4.3.2 Análise elementar

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram determinados no Analisador Elementar da Leco Instrumentos LTDA - modelo TruSpec CHNS-O. As medidas foram realizadas algumas em duplicata e outras em triplicata.

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 200 – 800nm. O solvente utilizado foi a acetonitrila (MeCN) – por não absorver luz na região utilizada.

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 destas, em almofariz de ágata, com brometo de potássio e posterior pastilhamento em prensa hidráulica.

4.3.5 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear, RMN, foram coletados em espectrômetro modelo Bruker AC 200 com magneto super condutor de campo de 200 MHz para ^1H . As amostras foram preparadas com prévia solubilização em solvente deuterado adequado para a solubilização (CDCl_3 ou DMSO-d_6).

4.3.6 Análise térmica

As curvas termogravimétricas, TG, foram obtidas empregando-se o equipamento da TA Instruments, modelo Q 600. Cada amostra, com cerca de 8 – 10 mg, foi disposta em cadinho de alumina, o qual foi submetido a um aquecimento controlado desde a temperatura de ambiente, por volta de 27 °C até 1100 °C, com razão de 20 °C.min.⁻¹, sob atmosfera de ar sintético com fluxo contínuo de 100 mL. min.⁻¹.

4.3.7 Difração de Raio-X

As medidas de DRX por monocristal dos compostos obtidos foram realizadas no Laboratório de Cristalografia da UFMG (LabCri) em cooperação direta com o Professor Dr. Carlos Basílio Pinheiro. O LabCri é um laboratório multiusuários aberto à comunidade científica interessada em usar técnicas de difração de raios X para apoio à pesquisa. As medidas foram realizadas em um moderno difratômetro de 4-círculos (Gemini) destinado a estudo de amostras monocristalinas, dotado com detector CCD, dois comprimentos de onda (K_{α} -Cu e K_{α} -Mo) e acessórios para estudos em altas (<650 K), baixas temperaturas (>90 K) e altas pressões (< 3 atm).

As coordenadas fracionárias dos átomos de hidrogênio dos anéis fenila foram obtidas geometricamente a partir do refinamento final das coordenadas fracionárias dos átomos não-hidrogenóides com parâmetros térmicos anisotrópicos. O refinamento das coordenadas fracionárias dos átomos de hidrogênio [$C(sp^2)$ -H = 0,93Å; e $C(sp^3)$ -H = 0,96Å] foi executado na forma anexada aos respectivos átomos de carbono, incluindo parâmetros térmicos isotrópicos, com valores $U_{iso}(H)$ relacionados a 1,2 vezes o valor para $U_{eq}Csp^2$ e 1,5 vezes o valor para $U_{eq}Csp^3$.

Tabelas com parâmetros cristalográficos e detalhes referentes às coletas de dados foram conseguidas com o programa *WinGX* version 1.80.05 (FARRUGIA,

1999). As representações gráficas das estruturas e/ou detalhes estruturais discutidos foram obtidas com o programa *ORTEP-3* versão 1.08 (FARRUGIA, 1997) para *Windows*. Os parâmetros cristalográficos dos polimorfos I e II foram encaminhados para o depósito junto ao *Cambridge Crystallographic Data Centre – CCDC*.

4.4 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.

4.5 Testes antiparasitários

Os ensaios da atividade leishmanicida foram realizados no Laboratório de Biologia Molecular de Microorganismos – ICB / Unifal - MG, em colaboração direta do Professor Dr. Marcos José Marques.

4.5.1 Cultivo de promastigotas

Foram usadas cepas referência de *L. (L.) amazonensis* (MHOM/BR/71973/M2269), provenientes do instituto Evandro Chagas (Belém, PA, Brasil). As formas promastigotas de *Leishmania* foram cultivadas em meio de Schneider suplementado com 10 % de soro bovino fetal (SBF), a 26 °C, e coletadas em fase exponencial de crescimento para realização dos testes

(MESA-VALLE et. al., 1996). As culturas foram ressuspensas em meio Schneider e contadas na câmara de Neubauer para determinar a concentração.

4.5.2 Ensaio da atividade antipromastigota

Cultura de forma promastigota de *L. (L.) amazonensis*, em fase log de crescimento foi contada em câmara de Neubauer e ressuspensas em meio de cultura Schneider na concentração inicial de 10^6 parasitas.mL⁻¹. A cultura foi incubada em uma placa de 24 poços por 72 horas na presença de diferentes concentrações de compostos. As drogas foram dissolvidas em DMSO, que a concentração final não excedeu 0,6 % v/v, e adicionadas ao meio de cultura numa concentração final de 0,1-70 µg.ml⁻¹. Após 72 horas de incubação, os parasitos foram contados em câmara de Neubauer e comparados com os controles, com apenas DMSO e nenhuma droga, e a concentração inibitória do crescimento (IC₅₀) foi expressa como a concentração de compostos que induz a 50,0 % de redução na proliferação do parasito. Todos os testes foram realizados em triplicata em três diferentes ocasiões e Pentamidina e Anfoterina B foi utilizado como droga de referência.

4.5.3 Ensaio da atividade antiamastigota

Macrófagos coletados da cavidade peritoneal de camundongos Swiss por lavagem com PBS foram cultivados em lâminas de vidro de 13 mm numa concentração de 8×10^5 / poço e mantidos à temperatura ambiente por 30 minutos para aderência. Em seguida, as células não-aderentes foram removidas por uma etapa de lavagem com PBS e incubadas em meio RPMI 1640 suplementado com 10 % de SBF e 1 % de penicilina /estreptomicina 10.000 UI.mL⁻¹ por 24 horas a 37 °C em 5 % de CO₂. Após este período, os parasitos que não entraram na célula foram removidos por lavagem com PBS e as células infectadas foram incubadas com

diferentes concentrações dos compostos ($0,1-70 \text{ mg.mL}^{-1}$) dissolvido em DMSO na concentração final de 0,6 % v/v por 72 horas a 37 °C à 5 % de CO_2 . No final do tempo de incubação, as células foram lavadas com PBS, as lâminas foram fixadas com metanol e coradas com Giemsa 10,0 % e examinadas sob microscópio de imersão em óleo. Pelo menos 200 macrófagos foram contados por poço para cálculo da porcentagem de células infectadas. A porcentagem de inibição foi calculada em relação ao controle, contendo apenas DMSO, para a determinação do valor IC_{50} (MESA-VALLE et. al., 1996). Todos os testes foram realizados em triplicata em duas ocasiões diferentes e Pentamidina foi utilizada como droga de referência.

4.6. Análise Estatística

Foi empregado o delineamento experimental de blocos casualizados com doze repetições e esquema fatorial $2 \times 6 + 4$, envolvendo dois tratamentos (um de referência e outro a substância a ser testada) e seis concentrações de cada tratamento (5, 10, 25, 50, 75 e $100 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$), mais quatro tratamentos adicionais (meio de cultura, cultura, meio + MTT, cultura + MTT), no caso do teste com promastigotas.

As análises dos dados foram realizadas de acordo com os trabalhos de Gomes (GOMES; NAVARRO, 2004), com os seguintes testes:

1. Análise de Variância e teste F para comparar os tratamentos;
2. Contraste para comparar os tratamentos com os tratamentos adicionais;
3. Análise de regressão para a variável quantitativa concentração dos tratamentos, isoladamente e dentro de cada tratamento.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Caracterização

5.1.1 Ligante Nitrogenado H_2ani_2p -fen (C1)

O composto orgânico obtido é um sólido amarelo, tem ponto de fusão bem definido em 213 °C, elevado quando comparado a outros compostos orgânicos nitrogenados (Figura 12) (PUTHILIBAI et. al., 2009; SOKEIRIK, et. al., 2006). A medida de intervalo de fusão, para o composto obtido, indica que o mesmo está puro, pois apresenta temperatura constante durante o processo de fusão. É estável ao ar, porém higroscópico e, portanto foi armazenado em dessecador, tendo como agente secante a sílica. Não apresenta cheiro característico de iminas. Apresentou alta solubilidade em acetona, acetonitrila, diclorometano, clorofórmio, THF e DMSO. Insolubilidade em água, metanol e etanol. A solubilidade a estes solventes permitiu a realização das análises espectroscópica na região do UV-Vis (MeCN) e de RMN (DMSO- d_6). Em testes de explosividade demonstrou grande estabilidade frente ao aquecimento em chama. Cristais com hábito de placa formaram a partir da lenta evaporação de álcool etílico e acetona a baixa temperatura (aproximadamente 5 °C). Análise elementar - % calc. (% enc.): C: 76,72 (76,54); H: 5,85 (5,31); N: 8,13 (8,63). A seguir será discutida a caracterização desta imina.

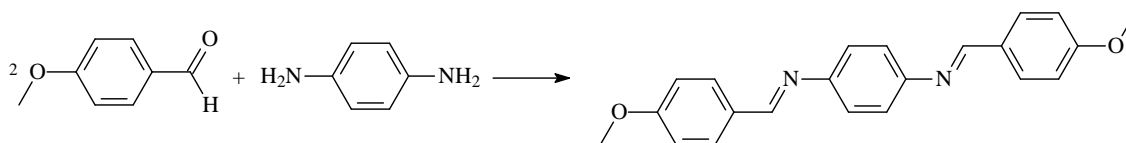


Figura 12 – Equação química para a obtenção do ligante H_2ani_2p -fen.

Fonte: Do autor

5.1.1.1 Espectroscopia de absorção 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. 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).

O espectro (Figura 13), do composto imínico apresentam bandas nas regiões 354 e 220 nm provenientes das transições $\pi-\pi^*$ das conjugações da imina C=N. A banda na região 284 nm é da transição $\pi-\pi^*$ dos anéis benzênicos, a ligação direta de um grupamento insaturado (cromóforo) ao anel benzênico produz um deslocamento batocrômico intenso da banda B e o aparecimento de uma banda K próximo da região 270 nm (HAFEZ, et. al., 2009).

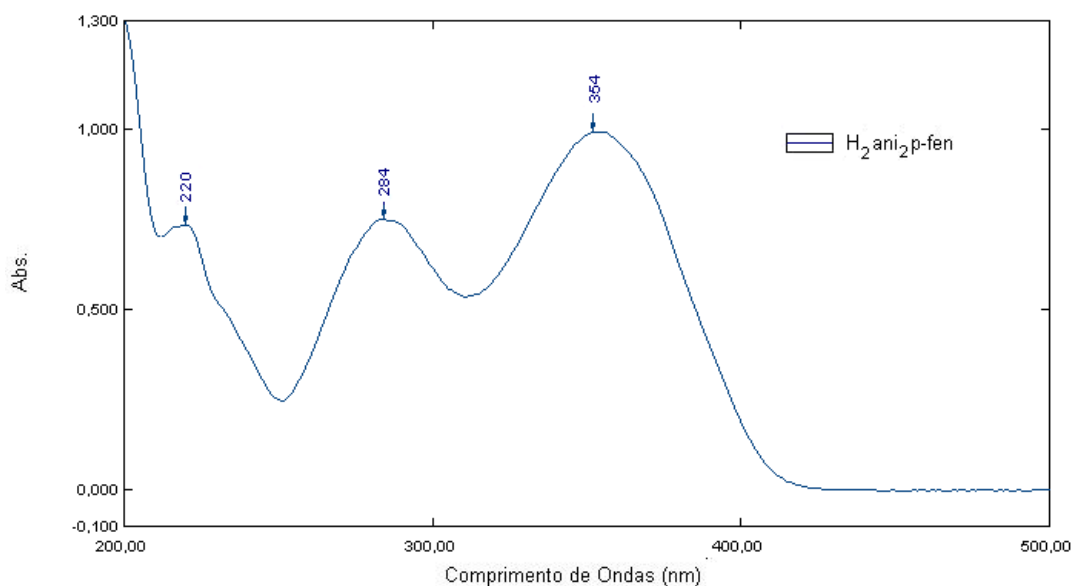


Figura 13 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do H₂ani₂p-fen.

Fonte: Do autor

5.1.1.2 Espectroscopia vibracional na região do IV

No espectro de absorção na região do infravermelho do reagente precursor *p*-fenilenodiamina, a presença de uma banda em 3385 cm^{-1} atribuída ao modo vibracional $\nu(\text{N-H})$ que não é observada no espectro do ligante imínico sintetizado, uma das evidências da formação da ligação imínica C=N . O estiramento $\nu(\text{C-H})$ proveniente do anel aromático do *p*-anisaldeído 3077 cm^{-1} e *p*-fenilenodiamina 3046 cm^{-1} , também são observados no espectro da imina sintetizada, em 3014 cm^{-1} . O grupamento metílico do *p*-anisaldeído $\nu(\text{C-H})$ 2969 cm^{-1} e 2911 cm^{-1} tem deslocamento para comprimentos de ondas menores para o C1 $\nu(\text{C-H})$ 2970 cm^{-1} e 2873 cm^{-1} . Outro modo vibracional importante que corrobora a formação do ligante C1 é o $\nu(\text{C=N})$ do grupo imina, em 1602 cm^{-1} , Figura 16, não presente na amina e no aldeído precursores. No espectro do *p*-anisaldeído há somente nesta região do espectro o estiramento $\nu(\text{C=O})$ 1684 cm^{-1} do grupo carboxílico do *p*-anisaldeído não mais evidenciado no espectro de ligante imínico. A conformação – *para* – é caracterizada pela banda em 848 cm^{-1} atribuída ao $\nu(\text{C-H})$ do anel aromático, além de outras bandas de menor intensidade (HAMAKER; HALBACH, 2006; HAFEZ et. al., 2009).

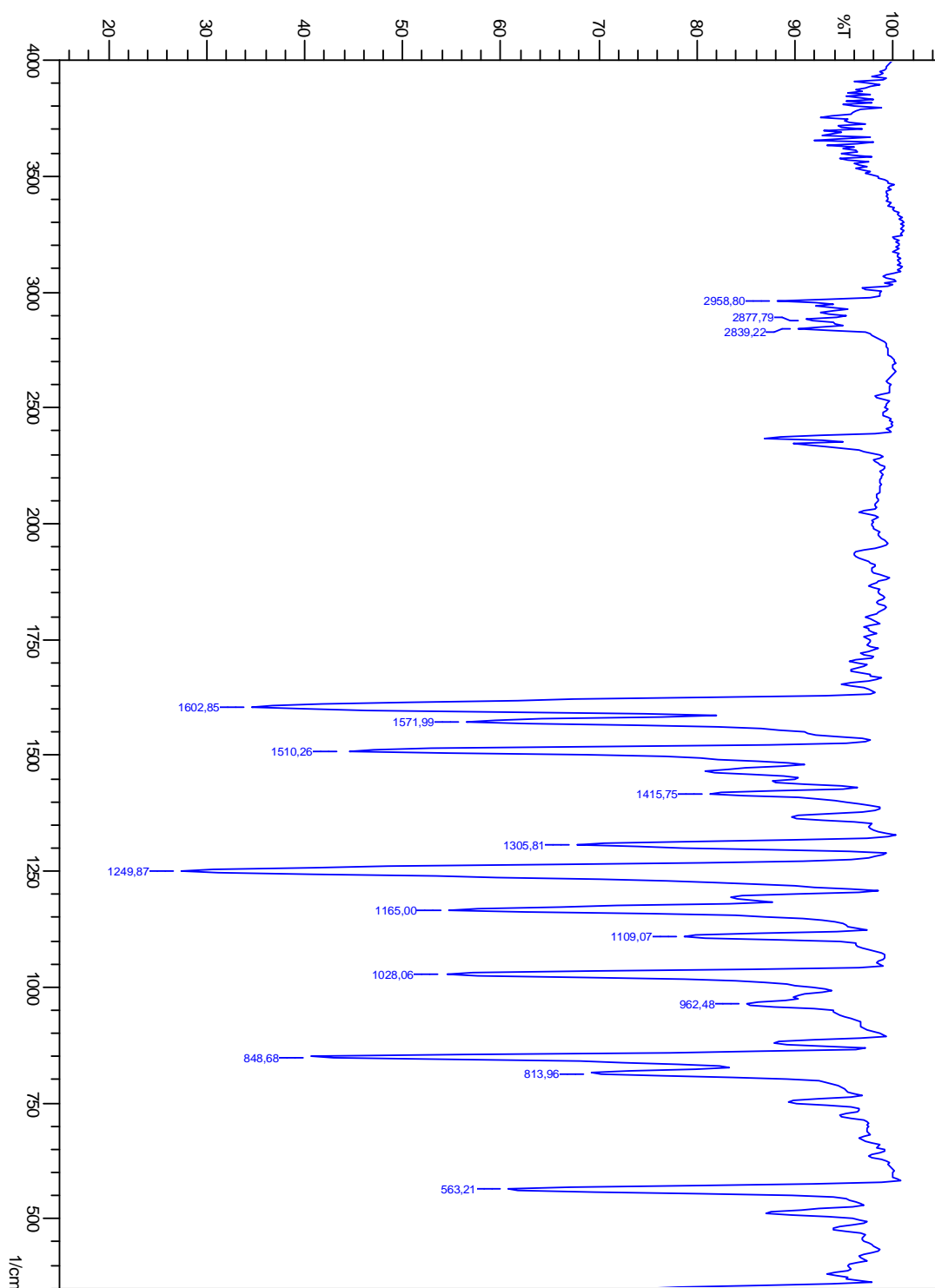


Figura 14 – Espectro vibracional na região do IV do H₂ani₂p-fen.

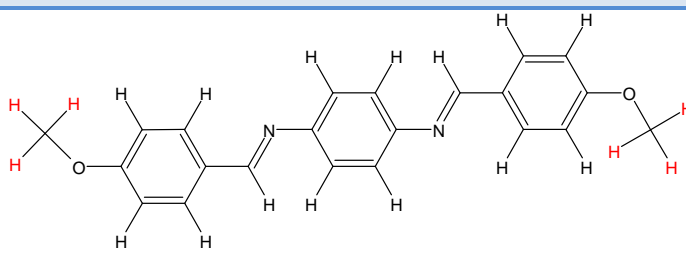
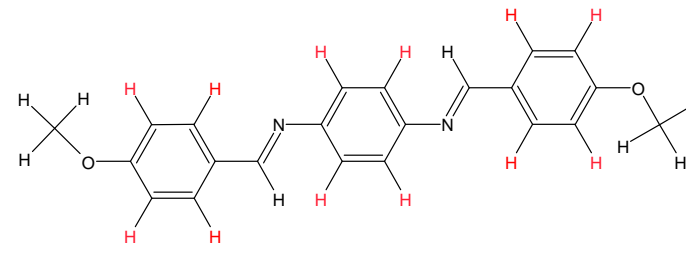
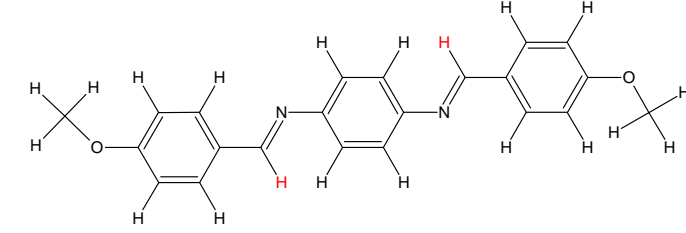
Fonte: Do autor

5.1.1.3 Espectroscopia de RMN de ^1H

A análise do espectro de RMN de ^1H permitiu realizar as atribuições dos sinais referentes aos prótons presentes na estrutura de C1. Na Tabela 4 são mostrados os valores dos sinais (δ ppm) e seus respectivos prótons da estrutura, em vermelho.

Tabela 4

Atribuições dos prótons da estrutura $\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen}$.

Prótons	δ
	3,83
	7,06 – 7,89
	8,58

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) (FERNÁNDEZ et. al., 2000). Logo o sinal singlete em 3,83 ppm refere-se ao hidrogênio presente na metila ligada ao átomo de oxigênio. Os sinais entre 7,06 – 7,89 ppm são referentes aos hidrogênios presentes nos anéis aromático (HAFEZ et. al., 2009) (Figura 15 e 16).

O sinal simpleto em 8,37 ppm é atribuído ao dois hidrogênios equivalentes pertencentes ao carbono do C=N, característico de iminas ou bases de Schiff (HAMAKER; HALBACH, 2006).

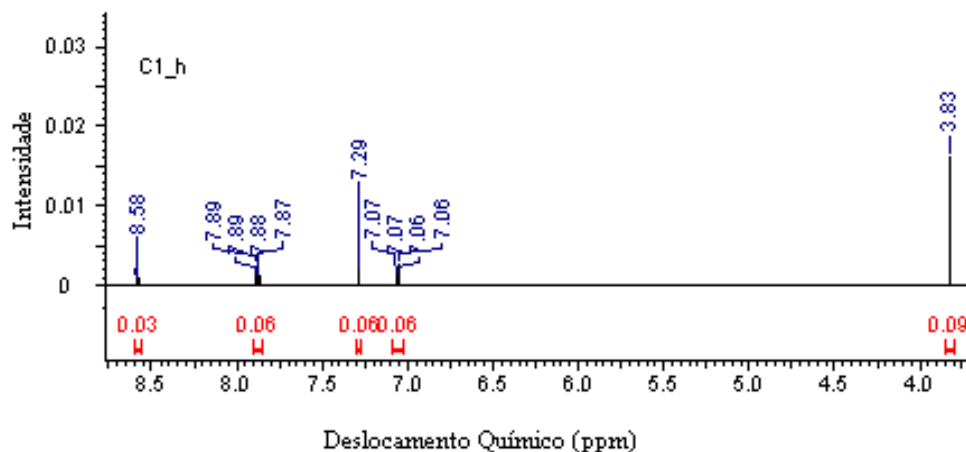


Figura 15 – Espectro de RMN de ^1H do $\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen}$.

Fonte: Do autor

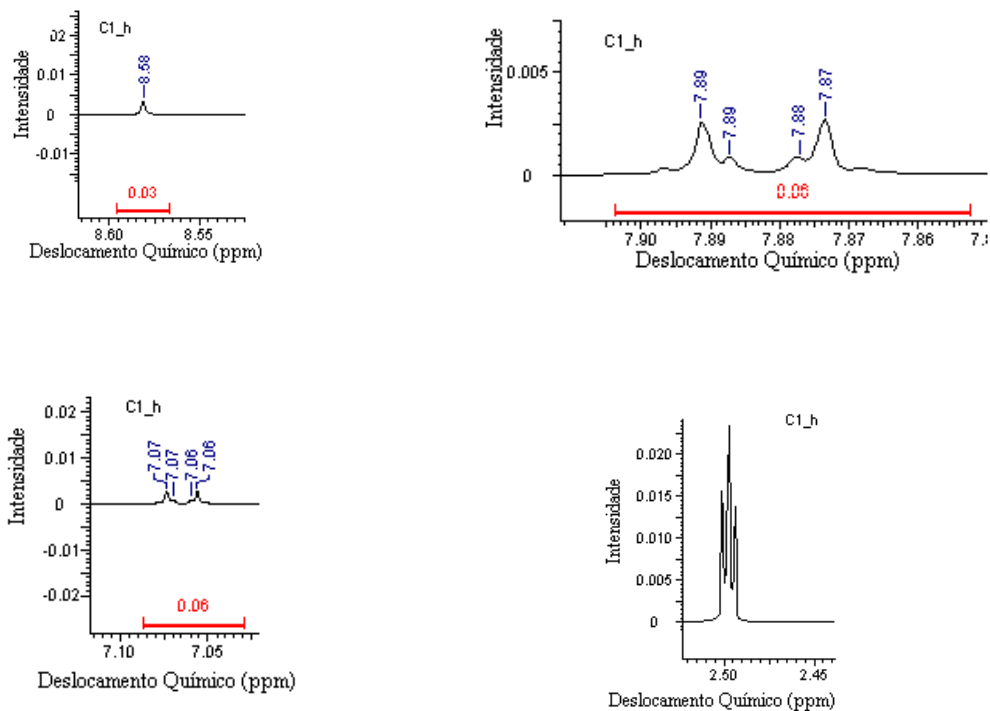


Figura 16 – Ampliações dos sinais associados aos hidrogênios do $\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen}$.

Fonte: Do autor

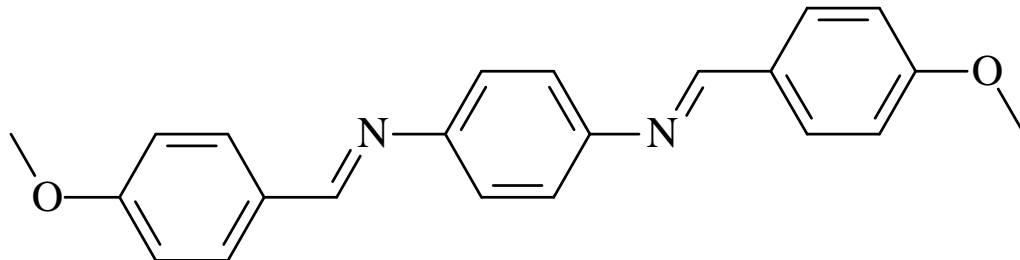


Figura 17 - Formula estrutural do H_2ani_2p -fen.


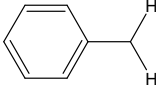
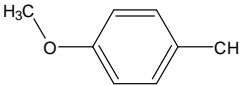

Fonte: Do autor

5.1.1.4 Análise Termogravimétrica (TG)

Com o intuito de estudar o comportamento frente ao aquecimento do ligante imínico H_2ani_2p -fen, realizou-se curvas TG-DTA. A falta de um resíduo mostra claramente o comportamento de uma espécie orgânica e que dificulta as atribuições de perdas de massa. Na Tabela 5 observa-se a estrutura química dos prováveis fragmentos atribuídos após a análise das curvas TG de C1.

Tabela 5

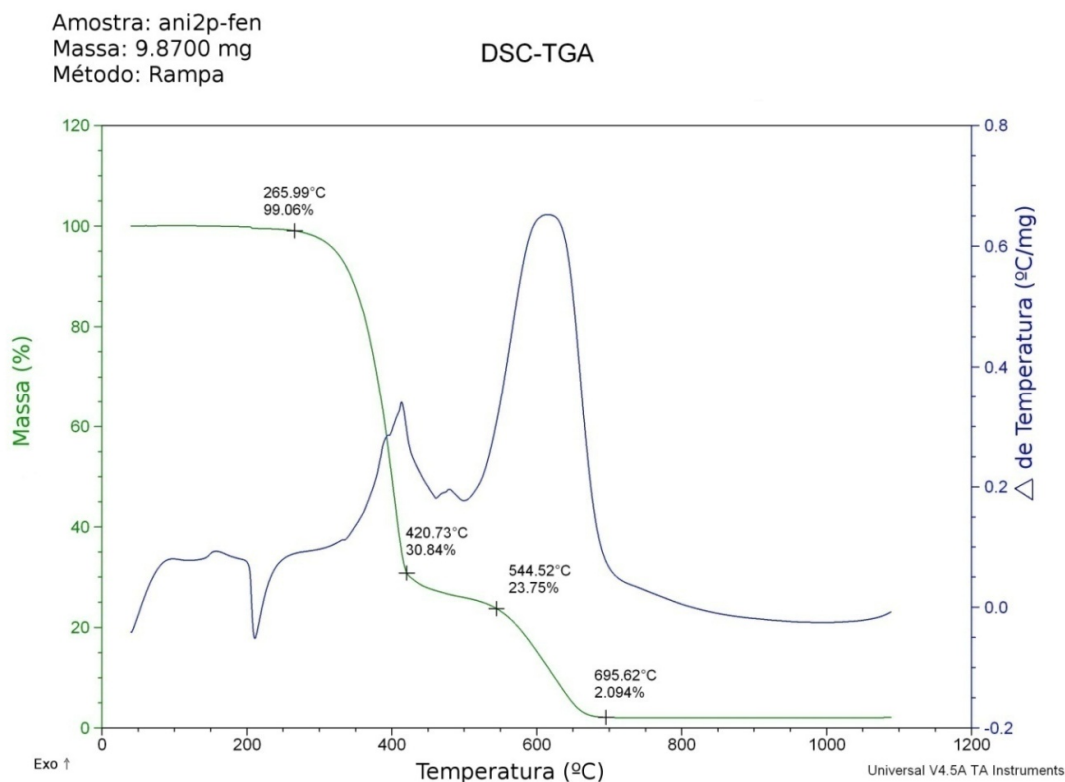
Estrutura dos fragmentos atribuídos as perdas de massas observadas nas curvas TG.

Nome*	Prótons
Aro	
Benzil	
MetO ⁻	H ₃ C—O
<i>p</i> -ani	
<i>p</i> -fen	

* aro = aromático, MetO⁻ = metoxi, *p*-ani = *p*-anisaldeído, *p*-fen = *p*-fenilenodimania.

Fonte: Do autor

A Figura 18 mostra a curva de termodecomposição, aonde se observa as perdas parciais do ligante C1, sem resíduo final mensurável, pois 2,09 % estão dentro do erro instrumental e não pode ser considerado significativo.

Figura 18 - Curva TG-DTA do ligante H_2ani_2p -fen.

Fonte: Do autor

O estudo da decomposição térmica realizado para o ligante imínico H_2ani_2p -fen, em atmosfera de ar sintético, também está de acordo com a estrutura apresentada. A curva TG/DTA indica perda de massa em 3 estágios. Na faixa de 265 - 420 °C tem a perda da parte referente a duas moléculas de *p*-ani (C_8H_8O), elucidando que o ligante imínico $Hani_2p$ -fen está na proporção molar 2:1 do *p*-anisaldeído e *p*-fenilenodiamina. A próxima perda na faixa de 420 – 544 °C é referente aos nitrogênios que compõem a Base de Schiff, e de 544 – 695 °C tem a perda do anel aromático, chegando assim o C1 a decomposição total da estrutura.

Na Tabela 6 encontram-se as atribuições feitas aos diversos estágios de perda de massa de acordo com a curva TG-DTA de C1.

Tabela 6

Dados da Análise Térmica do ligante H₂ani₂p-fen.

Composto	Etapas	$\Delta T/^{\circ}\text{C}$	$\Delta m \%$		DTA picos/ $^{\circ}\text{C}$	
			Enc.	Calc.	Endo	Exo
C1 9,8700 mg	1	265 – 420	- 68,30	- 69,76	-	414
	2	420 – 544	- 8,62	- 8,12	-	479
	3	544 – 695	- 22,27	- 22,09	-	616

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

Fonte: Do autor

5.1.1.5 Difração de raios X

Monocristais dos polimorfos I e II foram obtidos através da técnica de lenta evaporação do solvente a baixa temperatura (aproximadamente 5 °C), sendo que para o primeiro polimorfo utilizou-se como solvente etanol e para o segundo, acetona. Cabe salientar que a técnica de difração de raios X de monocristal é de suma importância para caracterização e determinação da estrutura molecular e cristalina de compostos no estado sólido ordenada. Os principais dados da coleta de intensidade e do refinamento da estrutura cristalina e molecular do polimorfo I e II, bem como a foto dos cristais estão apresentados na Tabela 7 e Figura 19, respectivamente.

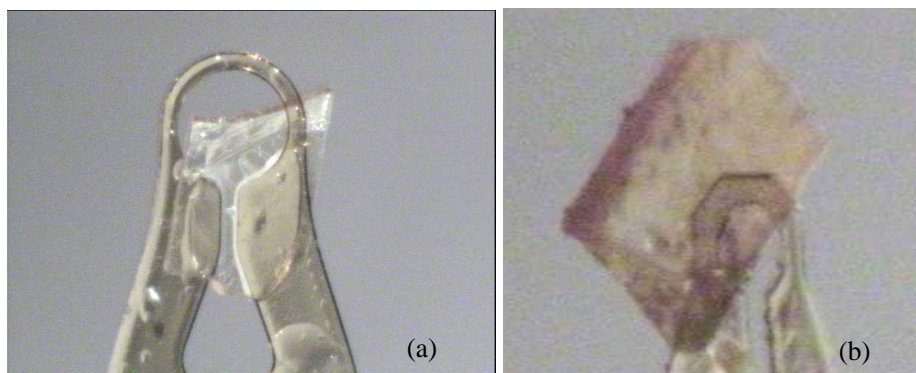


Figura 19 – Foto do cristal H_2ani_2p -fen (a) Polimorfo I e (b) Polimorfo II.

Fonte: Do autor

Tabela 7

Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura cristalina e molecular do polimorfo I e II. Desvio padrão entre parênteses.

Dados do cristal	Polimorfo I	Polimorfo II
Fórmula Empírica	$C_{22}H_{20}N_2O_2$	$C_{22}H_{20}N_2O_2$
Peso molecular	344,40	344,40
Temperatura / K	293 K	293 K
Comprimento de onda / Å	1,5418	1,5418
Grupo Espacial	$P2_1$	$Pbca$
Sistema Cristalino	Monoclínico	Ortorrômbico
Parâmetros de cela	$a = 11,028(5)$ Å $b = 7,364(5)$ Å $c = 11,165(5)$ Å $\beta = 106,068(5)^\circ$	$a = 7,331(1)$ Å $b = 6,191(1)$ Å $c = 39,258(2)$ Å $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Volume / Å ³	871,3(8)	1781,69(2)
Z / Z'	2 / 1	4 / 0,5
Densidade Calculada /Mg m ⁻³	1,313	1,847
Coefficiente Absorção / mm ⁻¹	0,085	0,147
F(000)	364	1020
Hábito / cor	Placa / incolor	Placa / vermelho
Dimensões do cristal (mm)	0,81 x 0,47 x 0,06	0,32 x 0,22 x 0,06

Tabela 7

Continuação dos dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura cristalina e molecular do polimorfo I e II. Desvio padrão entre parênteses.

Dados da coleta		
Alcance de θ para coleta de dados / °	1,90 a 24,12	2,08 a 24,10
Limite de índices	$-9 \leq h \leq 12$	$-8 \leq h \leq 7$
	$-8 \leq k \leq 8$	$-7 \leq k \leq 6$
	$-12 \leq l \leq 10$	$-36 \leq l \leq 44$
Reflexões coletadas/usadas	4592 / 2682	2780 / 1389
	$[R_{(int)} = 0,0312]$	$[R_{(int)} = 0,0163]$
R_{int}	0,0174	
Completeza	(= 24,12) 98,5%	(= 24,10) 98,5%
Correção de absorção	Nenhum	Nenhum
Refinamento		
Método de Refinamento	Mínimos quadrados de matriz completa em F^2	Mínimos quadrados de matriz completa em F^2
Dados / restrições / parâmetros	2682 / 1 / 238	1389 / 0 / 118
GooF em F^2	1,059	1,040
R_1	0,0355	0,0416
wR_2	0,0958	0,1079
Largest diff. peak and hole / e. Å ⁻³	0,187 e -0,216	0,127 e -0,144

Fonte: Do autor

Na Figura 20-a e 20-b estão apresentadas as representações *ORTEP-3* dos polimorfos do ligante. A estrutura molecular de ambos os polimorfos foi analisada com o auxílio do software *MOGUL* (Tabela 23 a 26), uma base de dados de geometria molecular derivada do *Cambridge Structural Database* (CSD), que compara os fragmentos da molécula a ser analisada com fragmentos semelhantes de estruturas depositadas no CSD. Esta análise apontou que todos os comprimentos e ângulos de ligação estão estatisticamente concordantes com os fragmentos comparados, bem como condizentes com o esperado quimicamente.^{62,66} No ANEXO 01, Tabela 23 a 26 estão apresentadas os comprimentos de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) do polimorfo I e II.

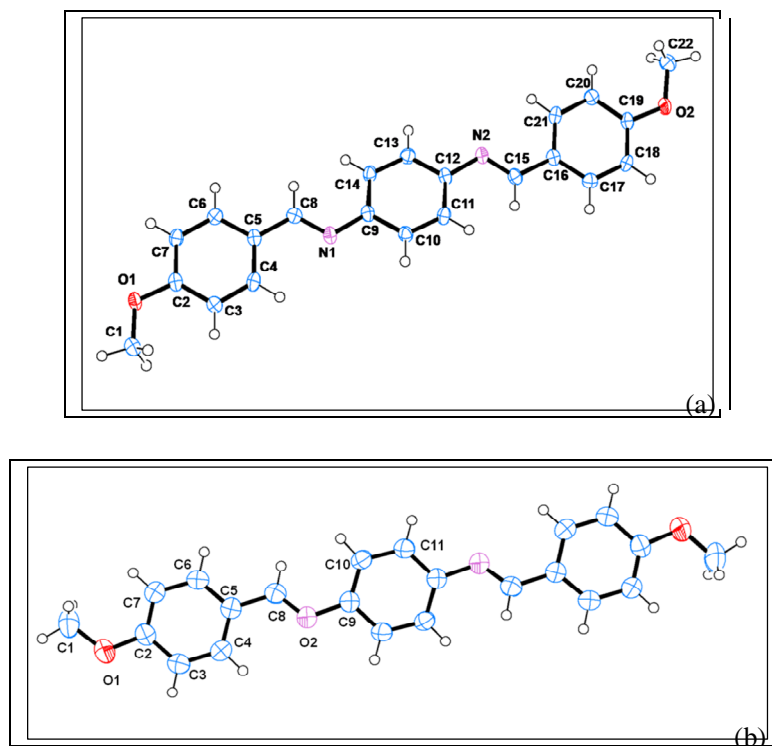


Figura 20 - Representação *ORTEP-3* do ligante H_2ani_2p -fen (a) polimorfo I e (b) polimorfo II. Elipsóides com 50% de probabilidade.

Fonte: Do autor

Analisando a estrutura supramolecular dos polimorfos I e II do ligante sintetizado, pode-se observar a ausência de ligações de hidrogênio intra e intermoleculares, sendo que o empacotamento é estabilizado somente por interações fracas de *Van der Waals*. No polimorfo I (Figura 21 – a), as moléculas do ligante estão arranjadas bidimensionalmente (2D) ao longo das direções [100] e [001]. Já no polimorfo II (Figura 21 – b), as moléculas do ligante estão arranjadas em zig-zag ao longo da direção [001].

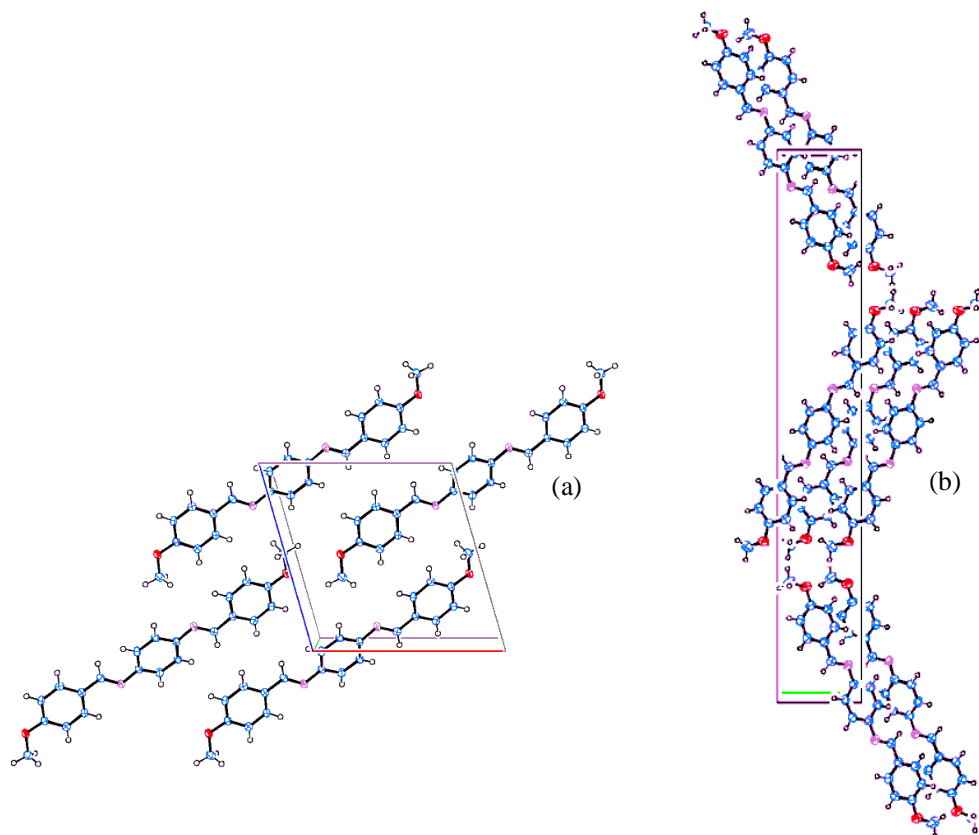


Figura 21 – Vista em perspectiva do empacotamento cristalino de H_2ani_2p -fen (a) polimorfo I ao longo das $[100]$ e $[001]$ e (b) polimorfo II ao longo da direção $[001]$.

Fonte: Do autor

5.1.2 Complexo $[Pd_2(Hani_2p-fen)_2Cl_2]$ (C2)

O complexo foi sintetizado na proporção estequiométrica 1:1 ($Li_2[PdCl_4]$: ligante imínico – Figura 22) (TORRES et. al., 2002). A síntese produziu um sólido de cor laranja, rendimento de 86%, higroscópico, não se decompõe quando exposto ar. Necessitou de armazenamento em dessecador para posteriores análises. O complexo C2 apresentou baixa solubilidade em metanol, etanol e acetona e solubilidade apreciável em acetonitrila, THF e DMSO. Nos solventes de baixa

polaridade: diclorometano e clorofórmio, o complexo apresentou pouca solubilidade. Não ocorreu a formação de cristais adequados para a análise por difração de raio-X, pelo método do monocristal. Análise elementar - % calc.(% enc.): C: 54,45 (53,75); H: 3,95 (4,51); N: 5,77 (6,90). Ponto de decomposição: 258 °C.

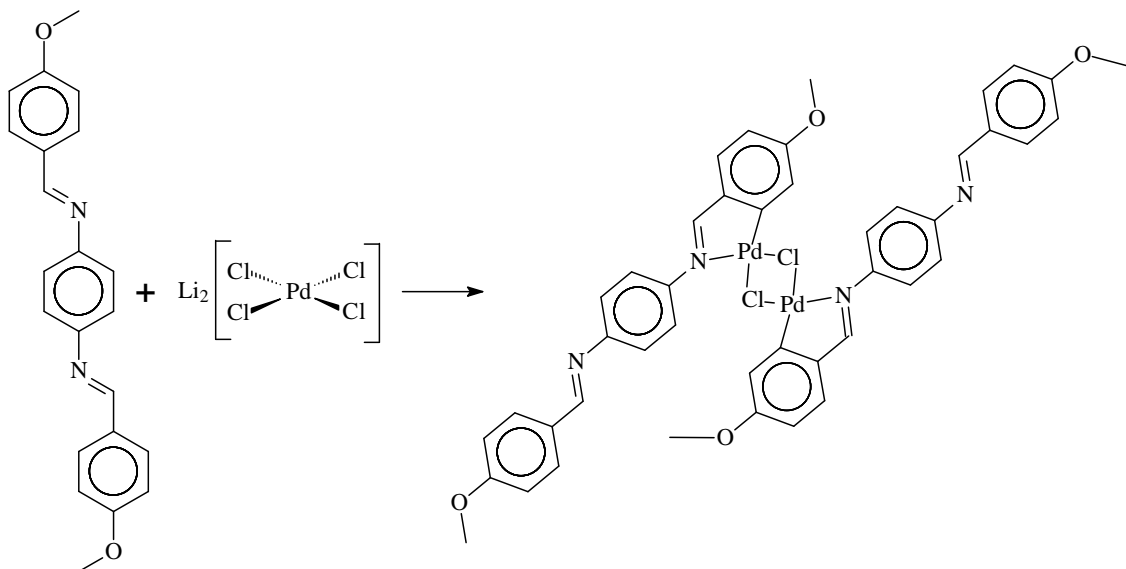


Figura 22 - Equação química para a obtenção do $[Pd_2(Hani_2p-fen)_2Cl_2]$.

Fonte: Do autor

5.1.2.1 Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis

A complexação do paládio com o ligante imínico é elucidada pelo deslocamento da banda C=N de 354 nm para a região de 336 nm, devido a combinação $d \rightarrow d^*$ do metal (KICKELBICK et. al., 2003). O deslocamento de 284 nm para 271 nm é decorrente a perda de um H, pela transição TCLM $\pi_{Cl} \rightarrow Pd$. Três bandas correspondentes à transição $^1A_{1g} \leftarrow ^1A_{2g}$, $^1A_{1g} \leftarrow ^1B_{1g}$ e $^1A_{1g} \leftarrow ^1E_g$ são esperados no espectro eletrônico de um complexo quadrado plano d^8 , Figura 23 (DUAN et. al., 1998).

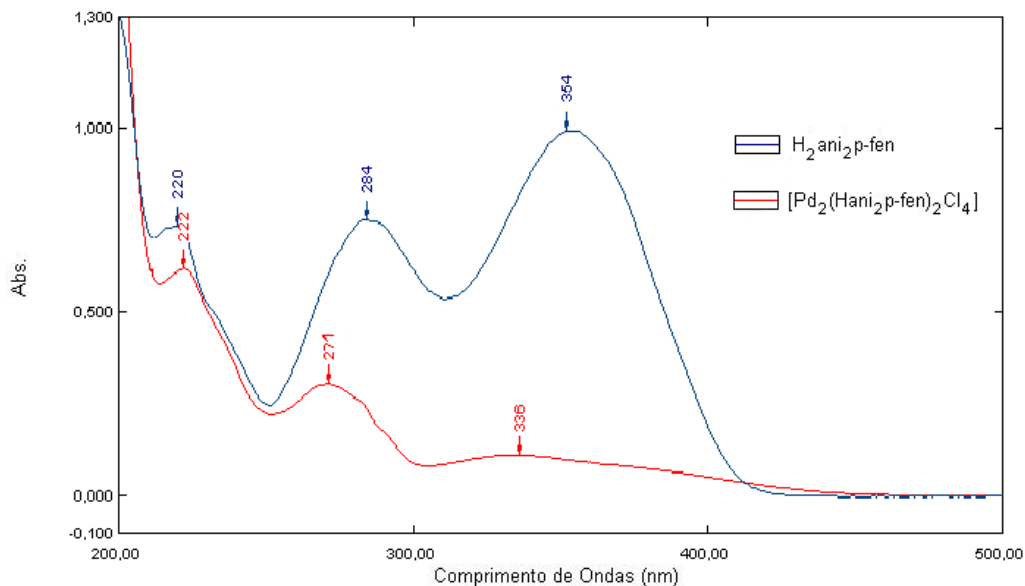


Figura 23 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[Pd_2(Hani_2p-fen)_2Cl_4]$.

Fonte: Do autor

5.1.2.2 Espectroscopia vibracional na região IV

Analisando o espectro de absorção, na região do IV, Figura 24, verificou-se que um grande número de bandas é derivado ao 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 orgânico, é esperado que ocorra um deslocamento da banda de $\nu(C=N)$ 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 1602 cm^{-1} para o ligante livre, e 1593 cm^{-1} para o complexo obtido (NAKAMOTO, 1986; ONOA; MORENO, 2002). Um aumento significativo de 9 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 $\nu(Pd-Cl)$ que provavelmente seria verificada na região de 300 cm^{-1} .

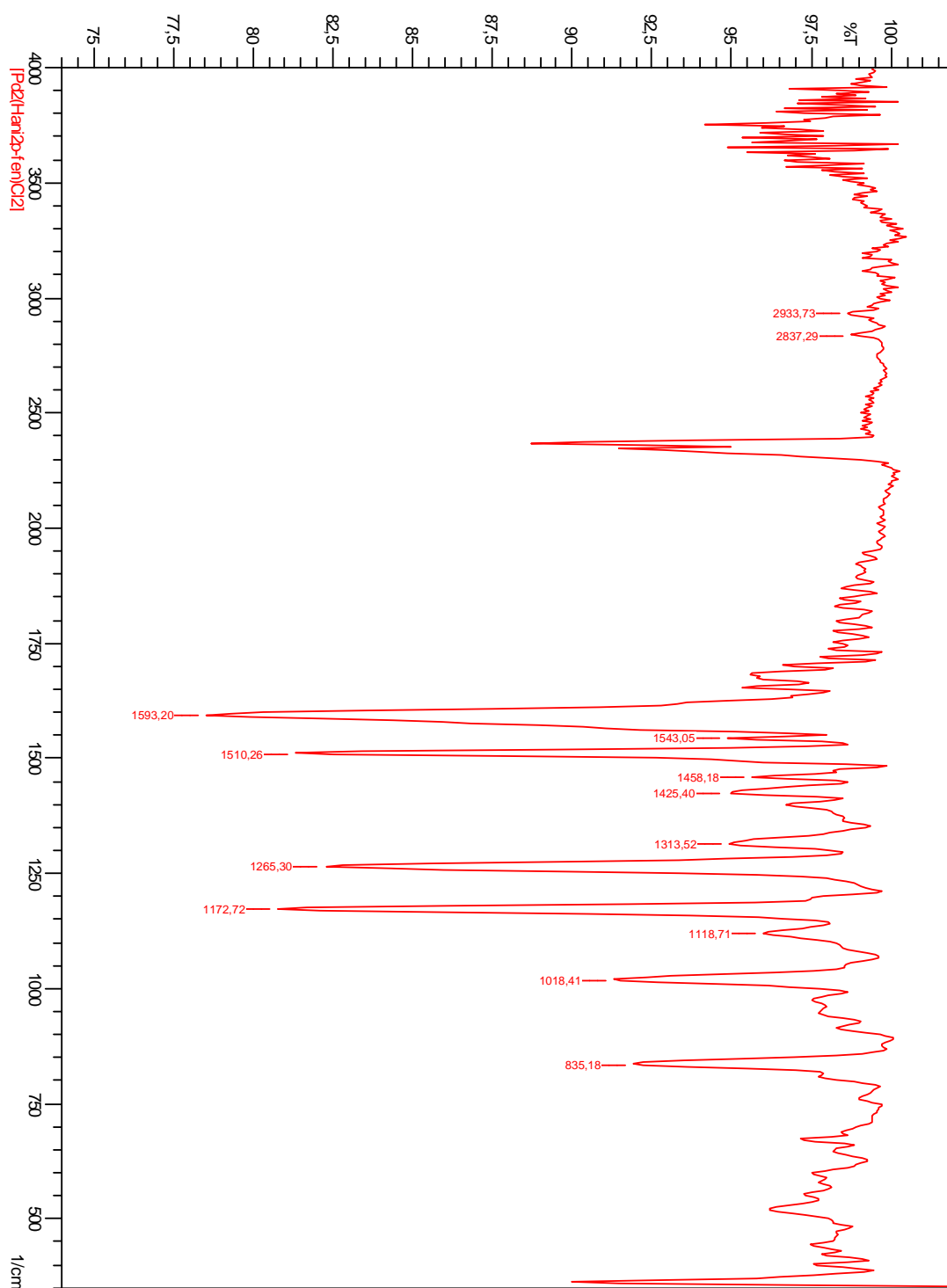


Figura 24 – Espectro vibracional na região do IV do $[\text{Pd}_2(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{Cl}_2]$.

Fonte: Do autor

5.1.2.3 Espectroscopia de RMN de ^1H

Esta série de complexos, com estequiometria 1:1, apresenta-se insolúvel e/ou baixa solubilidade na maioria dos solventes utilizados como água, metanol, etanol, diclorometano e clorofórmio, tanto em temperatura ambiente, quanto em temperaturas próximas da ebulição destes solventes. São solúveis somente em tetrahidrofurano e dimetilsulfóxido. Sendo assim, o comportamento em solução destes complexos foi investigado com a obtenção de espectros de RMN de ^1H empregando-se DMSO-d_6 como solvente, a temperatura ambiente.

A análise de espectroscopia de RMN de ^1H , Figura 25, corrobora os dados de IV do complexo sintetizado. A formação do complexo é reforçada pelo aparecimento do sinal em 6,58 ppm, bem como a presença dos sinais entre 7,06 – 7,07 ppm, proveniente do ligante livre. O surgimento do singleto em 6,58 ppm se deve a coordenação do paládio a base nitrogenada do composto imínico e da ciclometalação que faz com que parte dos anéis aromáticos presentes na molécula percam um dos seus prótons, gerando anéis com três prótons não mais equivalentes (MEGURO et. al., 2008). Cabe salientar que o sinal multiplete em 7,06 – 7,07 ppm não desapareceu, logo pode-se inferir que a quelação do complexo ocorre em somente um sítio nitrogenado. Não foram observados deslocamentos significativos nos outros sinais de RMN de ^1H característicos da molécula imínica, confirmando, portanto a sua presença no novo complexo obtido.

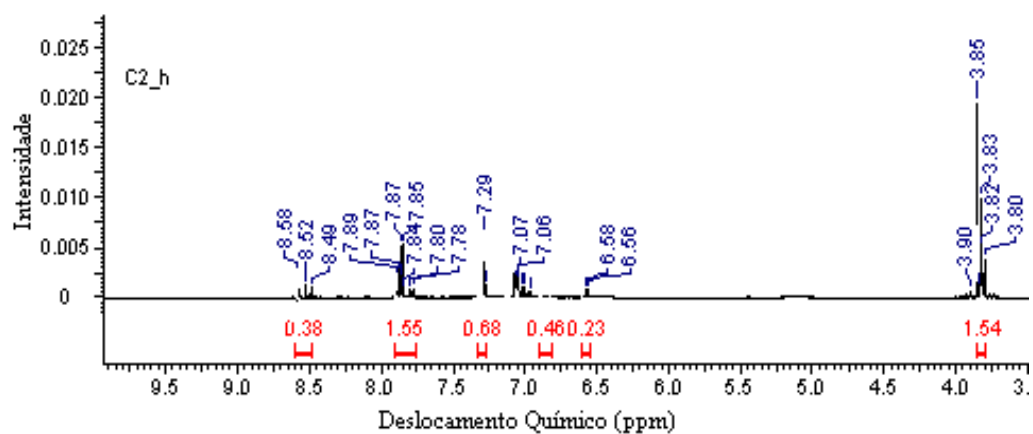


Figura 25 – Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_2(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{Cl}_2]$.

Fonte: Do autor

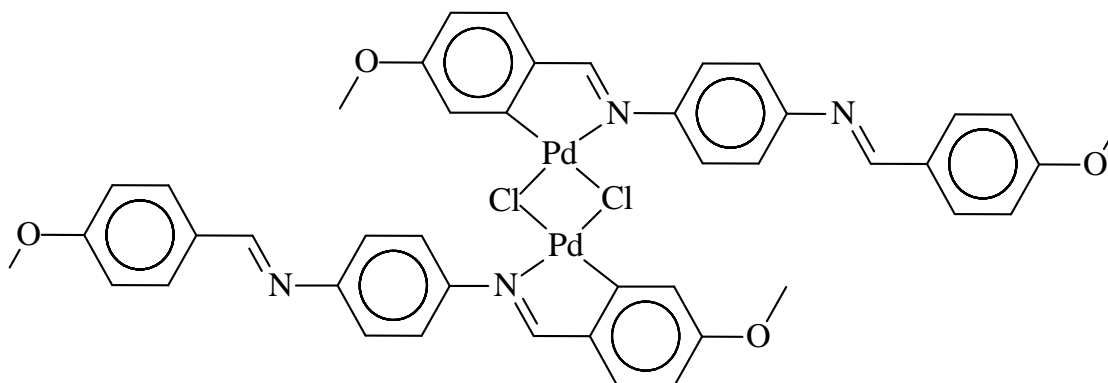


Figura 26 – Estrutura Proposta do $[\text{Pd}_2(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{Cl}_2]$.

Fonte: Do autor

5.1.2.4 Análise Termogravimétrica (TG)

Em concordância com as curvas TG/DTA do complexo C2, Figura 27, observa-se quatro estágios de termodecomposição. A Tabela 8 mostra a atribuição feita aos respectivos fragmentos perdidos ou incorporados em cada etapa. Na faixa

de 107 - 352 °C ocorre a perda de dois cloretos, e na sequência a perda de dois fragmentos de C₈H₈O (*p*-ani) do ligante imínico. Entre 352 – 445 °C observa-se a perda dos dois fragmentos C₈H₈O (fragmento *p*-ani) e dois C₆H₄N₂ (fragmento *p*-fen), fatos estes que corroboram a presença dos mesmos no novo complexo sintetizado [Pd₂(Hani₂*p*-fen)₂Cl₂]. Na faixa de 445 – 803 °C nota-se um ganho de massa atribuído a incorporação de uma molécula de oxigênio, proveniente da atmosfera utilizada de ar sintético, indicando a oxidação dos 2 Pd⁰ em 2 PdO (ALMEIDA et. al., 2005). Por volta de 828 °C, ocorre um evento endotérmico atribuído a redução dos 2 PdO com formação do resíduo final 2 Pd⁰.

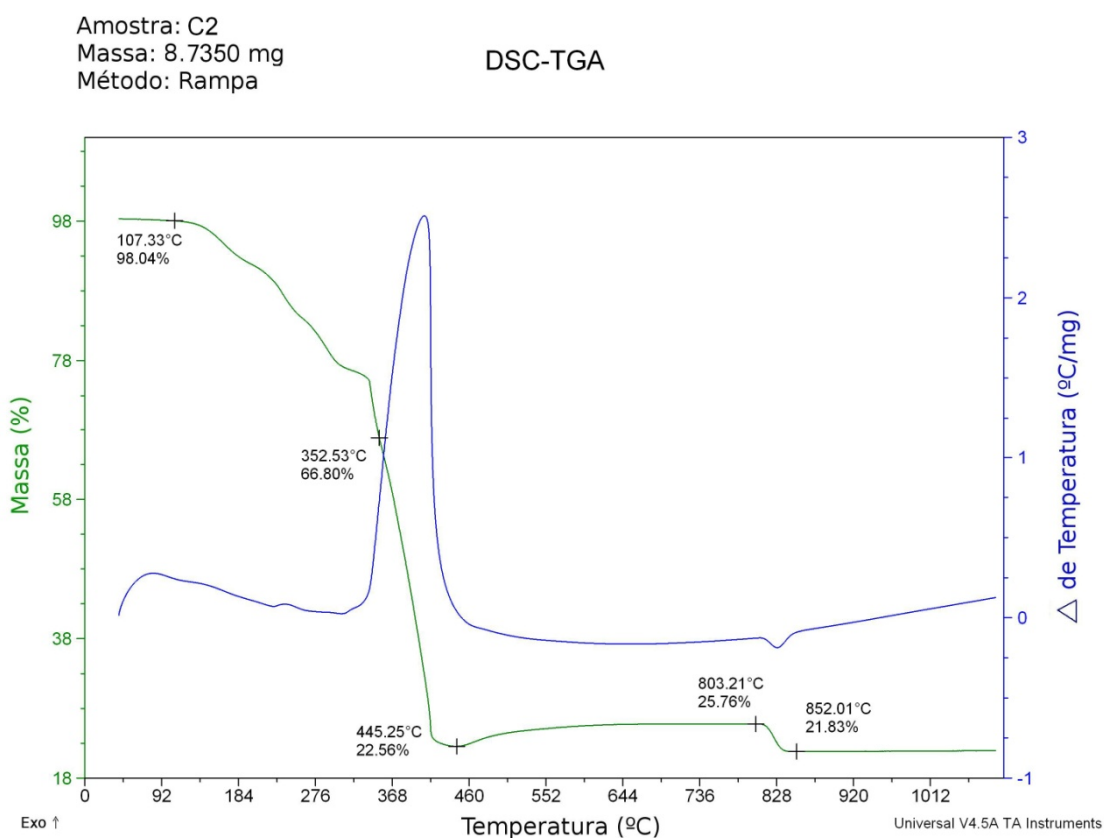


Figura 27 - Curva TG-DTA do [Pd₂(Hani₂*p*-fen)₂Cl₂].

Fonte: Do autor

Tabela 8

Dados da Análise Térmica para o $[\text{Pd}_2(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{Cl}_2]$.

Composto	Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m \%$		DTA picos/ $^\circ\text{C}$	
			Enc.	Calc.	Endo	Exo
C2 8,7350 mg	1	107 – 352	-31,24	- 32,05	-	239
	2	352 – 445	- 45,24	- 46,10	-	406
	3	445 – 803	+ 3,20	+ 3,29	-	-
	4	803 – 852	- 3,93	- 3,29	828	-
	Resíduo	-	21,83	21,57	-	-

* Enc. = encontrado, Calc. = calculado, Endo. = endotérmico, Exo. = exotérmica, Resíduo – Pd⁰

Fonte: Do autor

5.1.3 Complexos de substituição $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{N}_3)_4]$ C3

Foi realizada a substituição regioespecífica do haleto Cl⁻ pelo pseudohaleto N₃⁻, sendo que o complexo $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{N}_3)_4]$ C3 apresentou-se na forma de um sólido de cor laranja. Estável a luz e a umidade. Tem ponto de decomposição em 149 °C. Não demonstrou ser explosivo em testes de explosividade. Apresentou alta solubilidade em acetona, acetonitrila, diclorometano, clorofórmio THF e DMSO. Insolubilidade em água e aos alcoóis metanol e etanol. A análise elementar - % calc. (% enc.): C: 41,76 (41,05); H: 2,95 (3,15); N: 16,60 (17,45).

5.1.3.1 Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis

Como observado no complexo precursor C2, discutido no item 5.1.2.1, o espectro na região UV-Vis apresentou deslocamento da banda em 336 nm com a complexação do Pd-C. Com a substituição regioespecífica o complexo C3

apresentou deslocamento da banda 336 nm para 340 nm, Figura 28. O deslocamento batocrômico (comprimento de ondas maiores – vermelho) do composto deve-se à TCLM $\pi_{N_3} \rightarrow Pd$ pela substituição do cromóforo azida. Cabe salientar o desaparecimento da banda em 222 nm, uma alteração significativa ao se comparar os dois espectros.

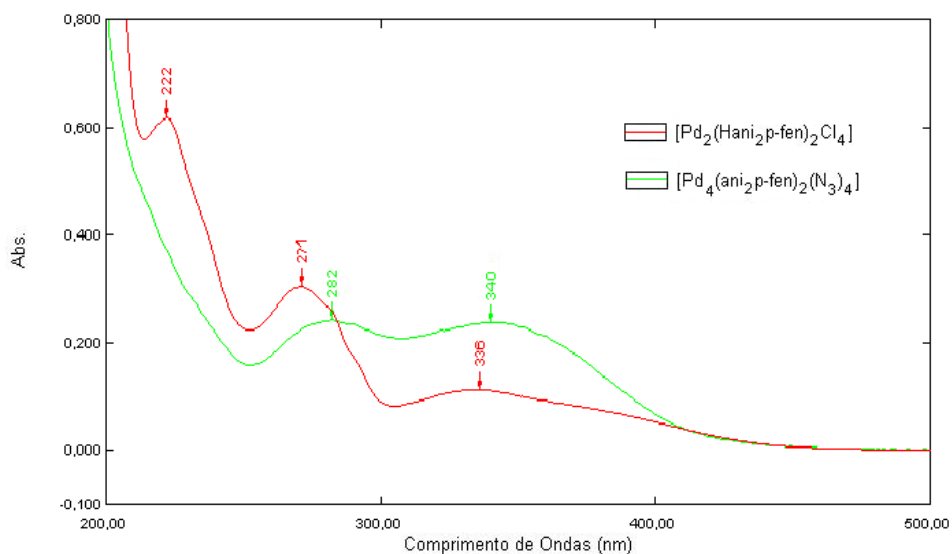
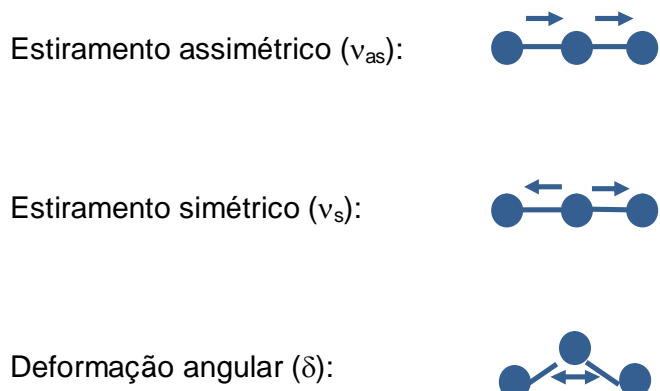


Figura 28 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[Pd_4(ani_2p-fen)_2(N_3)_4]$.

Fonte: Do autor

5.1.3.2 Espectroscopia vibracional na região IV

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 pseudohaletos, 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:



O estiramento assimétrico ocorre em uma região ampla e limpa do espectro, entre e 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 (NAKAMOTO, 1986; GOLUB; KOHLER; SKOPENKO, 1986).

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; SKOPENKO, 1986). A Figura 29 apresenta os principais modos de coordenação da azida.

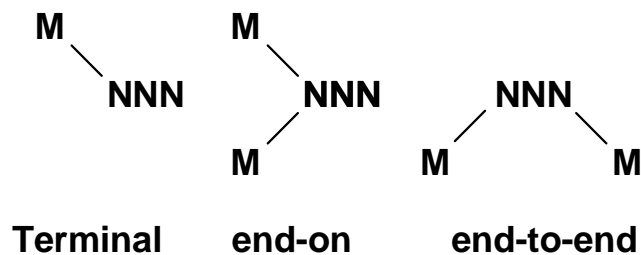


Figura 29 - Modos de coordenação mais comuns a azida.

Fonte: Santana, 2004, 52 p.

Tabela 9

Principais modos vibracionais dos pseudohaletos.

Modo de Coordenação	$\nu_{as}(N_3)$	$\nu_s(N_3)$	$\delta(NNN)$
NNN ⁻	2128	1350-1280	700-500
N-terminal	2050-2030	1350-1280	700-500
<i>end-on</i>	2050-2070	1350-1280	700-500
<i>end-to-end</i>	2090-2070	1350-1280	700-500

Fonte: Santana, 2004, 53 p.

A banda característica da presença da azida no complexo é observada na região entre 2063 cm^{-1} e 2015 cm^{-1} . Levando a concluir que a azida esta ligada na forma *end-on* ao paládio do complexo. Podendo ser este complexo um polímero, devido aos dois picos da banda de coordenação da azida. Como mostra a Figura 30, no espectro de infravermelho do composto.

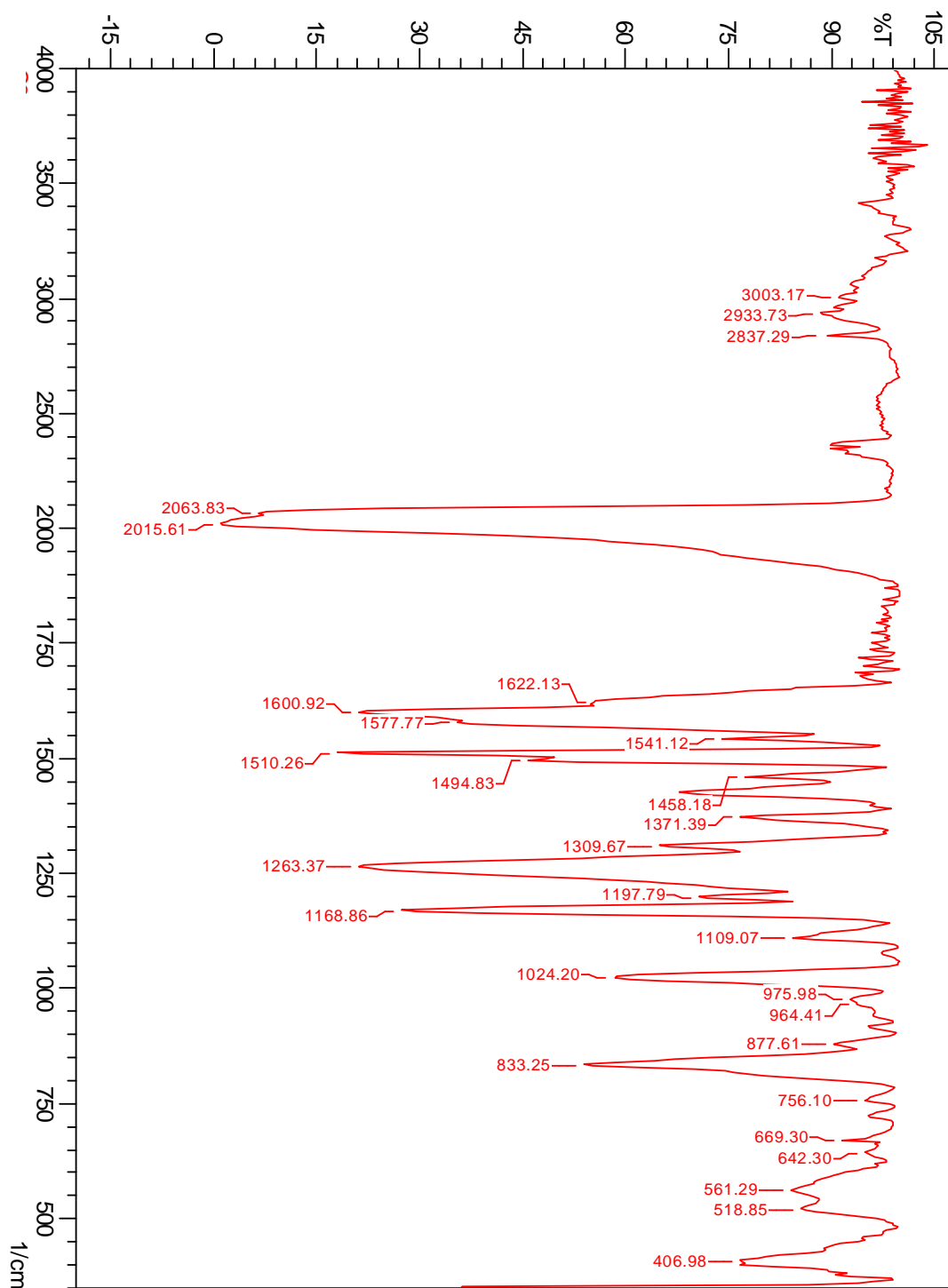


Figura 30 – Espectro vibracional na região do IV do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2\text{p-fen})_2(\text{N}_3)_4]$.

Fonte: Do autor

5.1.3.3 Espectroscopia de RMN de ^1H

Observando-se os espectros de RMN de ^1H , em DMSO-d_6 , do complexo $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{N}_3)_4]$ verificaram-se pequenos e pouco significantes deslocamentos dos sinais de prótons quando comparado ao espectro de RMN de ^1H , em DMSO-d_6 do complexo $[\text{Pd}_2(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{Cl}_2]$. Este fato era esperado, pois a substituição regioespecífica do cloro por azida pouco altera o ligante. Ocorrem pequenos deslocamentos devido à ciclometalação total do ligante Figura 31. Utilizando-se a técnica de RMN de ^1H , e juntamente com as outras técnicas de espectroscopia utilizada foi possível propor as estruturas prováveis (Figura 32 e 33) para o complexo $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{N}_3)_4]$ C3.

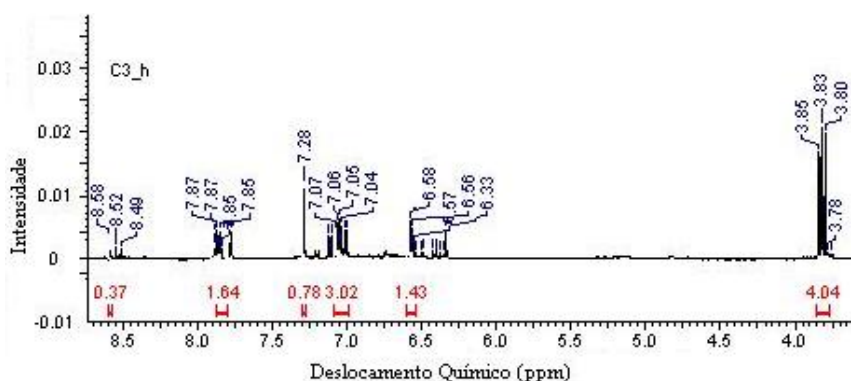


Figura 31 – Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{N}_3)_4]$.

Fonte: Do autor

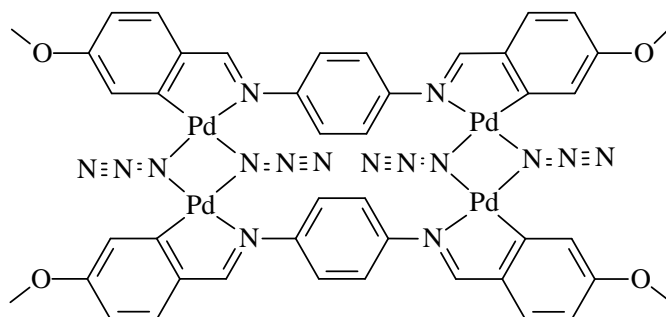


Figura 32 – Estrutura proposta do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{N}_3)_4]$.

Fonte: Do autor

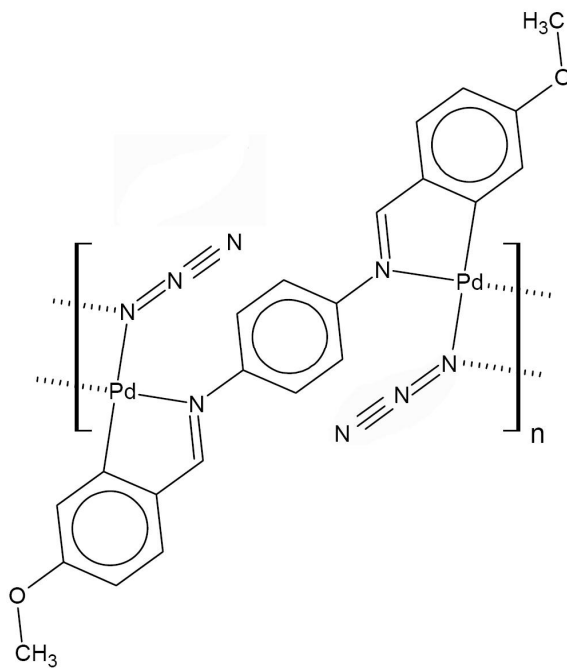


Figura 33 – Estrutura proposta do complexo sendo um polímero.

Fonte: Do autor

5.1.3.4 Análise Termogravimétrica (TG)

Como já é de conhecimento técnico, a azida apresenta propriedade química de ser um composto explosivo. Um teste prévio de explosividade no laboratório foi realizado com o complexo C3, este não apresentou qualquer caráter explosivo. Entretanto, é possível observar pela curva da TG/DTA (Figura 34) que entre 104 – 146 °C tem-se um pico fino exotérmico com uma perda de 94% em massa do composto, não sendo possível definir a quantidade de resíduo presente na amostra. Concluiu-se que ocorreu uma projeção de massa para fora do cadinho. Logo a técnica termogravimétrica, não ajudou na explanação da estequiometria do composto C3.

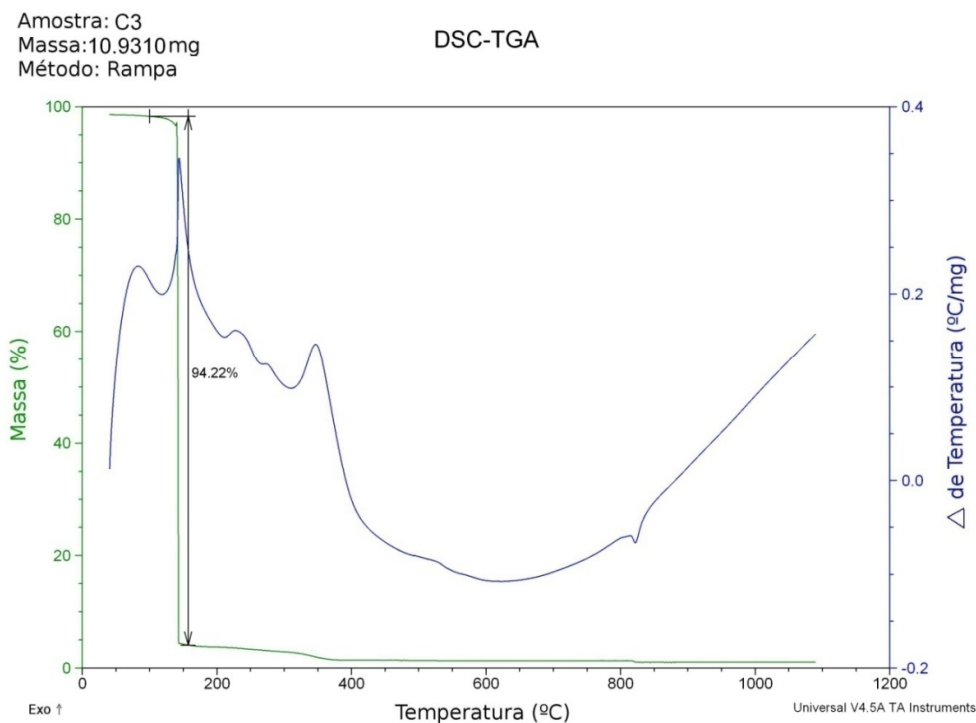


Figura 34 - Curva TG-DTA do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2\text{p-fen})_2(\text{N}_3)_4]$.

Fonte: Do autor

5.1.4 Complexos de substituição $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{ani}_2\text{p-fen})_2(\text{NCO})_2]$ C4

A síntese do complexo C4, proveniente da substituição regioespecífica do haleto Cl^- pelo pseudohaleto NCO^- , formou um precipitado de coloração vermelho-alaranjado. Com rendimento de 83%. Estável ao ar, e higroscópico. Logo, o composto foi guardado em um dessecador para futuras análises. O ponto de decomposição foi de 150 °C. Insolúvel a água, foi pouco solúvel ao metanol, etanol, acetonitrila, acetona, diclorometano e clorofórmio. Mas apresentou alta solubilidade ao solvente THF e DMSO. A análise elemental - % calc. (% enc.): C 62,84% (62,29%); H 4,59% (3,96%); N 9,56% (8,46%).

5.1.4.1 Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis

A complexação do Pd com o ligante imínico é elucidada pela banda 336 nm, devido à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do metal-ligante (KICKELBICK et. al., 2003). Quando ocorre a substituição do Cl^- pelo pseudohaletos NCO^- , a banda desloca para região de maior comprimento de ondas 353 nm. O deslocamento está associado à substituição de um grupamento auxócrono (Cl^-) por um grupamento cromóforo (NCO^-). A banda das ligações C-H do anel aromático, apresentou deslocamento de 271 nm para 283 nm, nota-se que a banda nesta região do espectro, vai para o comprimento de onda apresentado no ligante imínico Figura 35. Pois, com a substituição regioespecífica, o complexo apresentou conformação estrutural diferente ao seu complexo precursor. Indicando ser este um complexo monodentado, e o seu precursor um ciclometalado. A técnica de espectroscopia na região do UV-Vis corrobora com a elucidação de que o complexo contendo NCO^- está coordenado somente pelo sítio imínico.

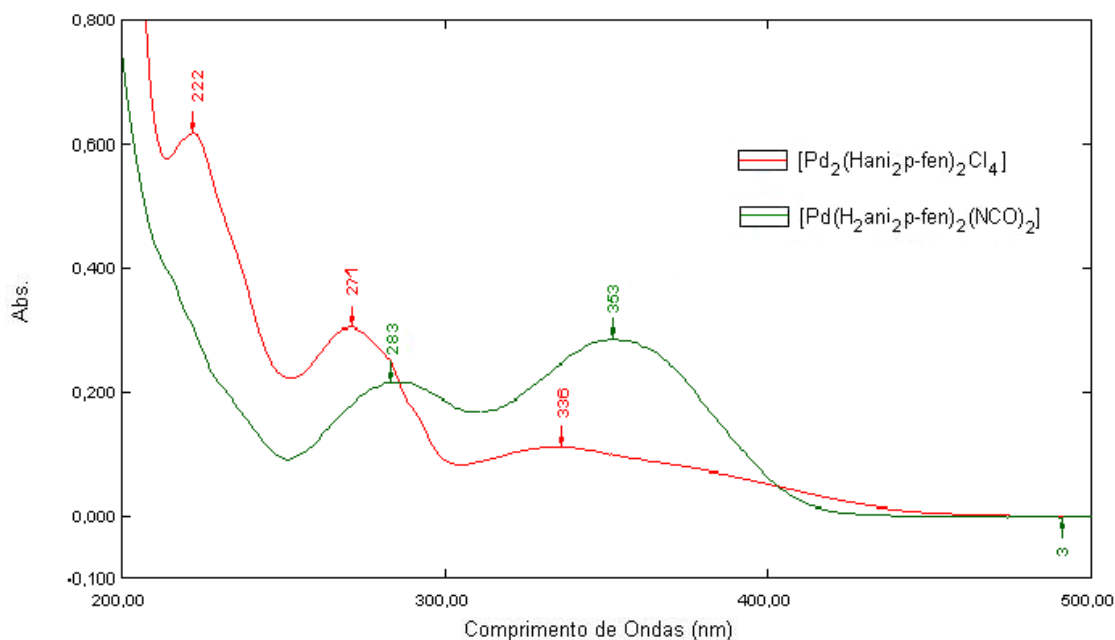


Figura 35 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{ani}_2\text{p-fen})_2(\text{NCO})_2]$.

Fonte: Do autor

5.1.4.2 Espectroscopia vibracional na região do IV

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; SKOPENKO, 1986) e possui três modos vibracionais ativos no IV: o estiramento assimétrico $\nu_{as}(\text{NCO})$, o estiramento simétrico $\nu_s(\text{NCO})$ e a deformação angular $\delta(\text{NCO})$. A frequência de estiramento assimétrico (ν_{as}) corresponde à frequência de estiramento CN, ocorrendo entre 2240 - 2190 cm^{-1} e o estiramento simétrico (ν_s) está relacionado ao estiramento CO situado entre 1300 - 1210 cm^{-1} . A Figura 36 representa os modos coordenação do cianato.

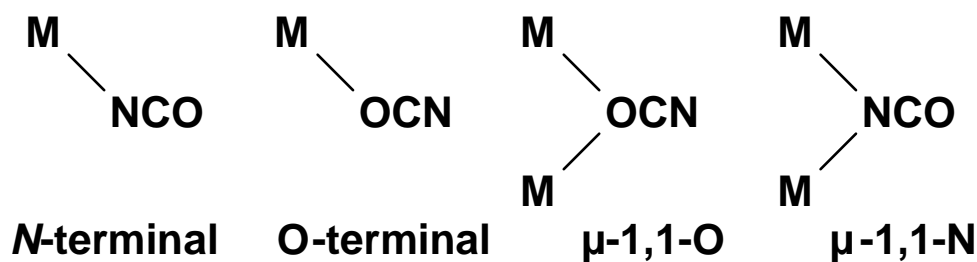


Figura 36 - Modos de coordenação mais comuns do cianato (NCO).

Fonte: Santana, 2004, 54 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 cm^{-1} e 1355 - 1310 cm^{-1} , respectivamente, enquanto a deformação angular $\delta(\text{NCO})$ situa-se entre 620 - 580 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 10

Principais modos vibracionais dos pseudohaletos.

Modo de Coordenação	$\nu(\text{CN})$	$\nu(\text{CO})$	$\delta(\text{NCO})$
NCO^-	2165	1254	637-628
N-terminal	2240-2170	1350-1320	640-590
O-terminal	2240-2200	1320-1070	630-590
N- <i>end-on</i>	2210-2150	1340-1300	660-610

Fonte: Santana, 2004, 55 p.

A coordenação do grupo N-cianato ao átomo de paládio(II) é evidenciada pelo aparecimento das bandas de estiramento $\nu_{\text{as}}(\text{NCO})$ na região de 2177 cm^{-1} Figura 37. A banda do cianato no complexo C4 evidencia a coordenação do ligante ao metal no modo *N-terminal* (NAKAMOTO, 1986; MEGURO et. al., 2008).

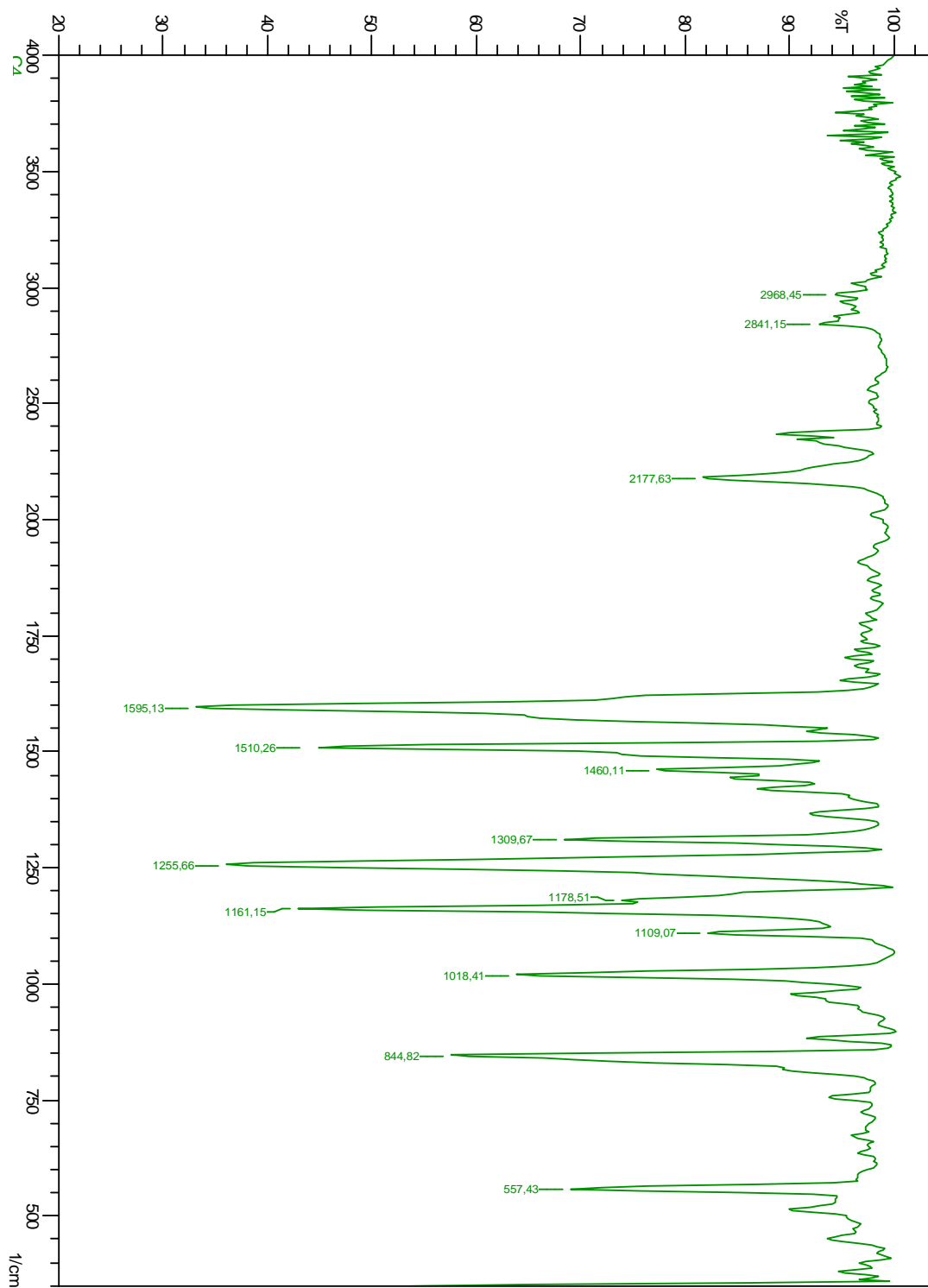


Figura 37 – Espectro vibracional na região do IV do $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{ani}_2\text{p-fen})_2(\text{NCO})_2]$.

Fonte: Do autor.

5.1.4.3 Espectroscopia de RMN de ^1H

Como visto anteriormente, no item 5.1.2.3, a formação do complexo é reforçada pelo aparecimento do sinal em 6,58 ppm. Com a substituição do haleto Cl^- pelo pseudohaleto NCO^- , ocorreu o desaparecimento do sinal, que colaborava com elucidação de ciclometalação – Figura 38, nota-se que o complexo sintetizado apresentou uma conformação estrutural diferente do seu precursor C2. O composto C2, é um complexo ciclometalado, com o haleto cloro em ponte, entre os dois centros metálicos, e o composto C4, é um monodentado, com o pseudohaleto *N-terminal*. Os outros sinais da estrutura permaneceram na mesma região, visto que a substituição não interferiu na vizinhança dos demais.

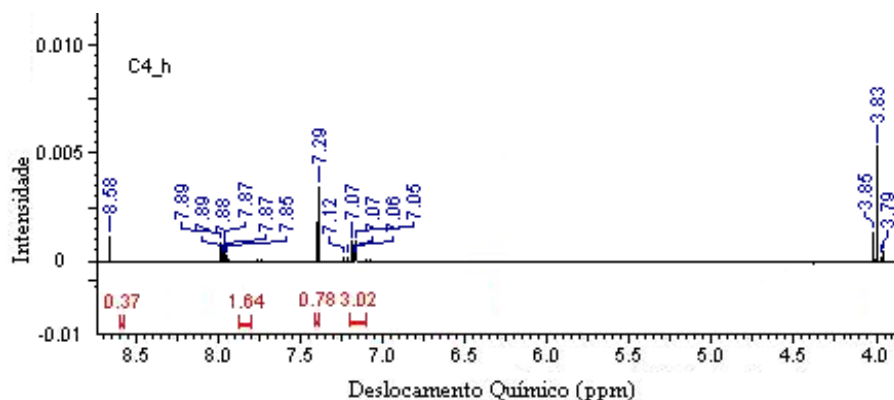


Figura 38 – Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{NCO})_2]$.

Fonte: Do autor.

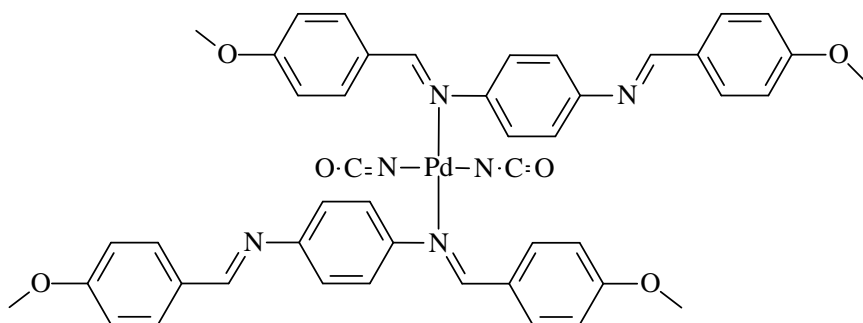


Figura 39 – Estrutura proposta do $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{NCO})_2]$.

Fonte: Do autor.

5.1.4.4 Análise Termogravimétrica (TG)

A curva TG/DTA, do composto C4 (Figura 40), apresentou na faixa de 40 - 142 °C, a perda de uma molécula de água de umidade. O composto foi considerado higroscópico, visto que a amostra - como todas as outras - foi levada por quatro dias no abderhalden para absorção de água. Na próxima faixa entre 142-413 °C ocorre à perda de um pseudohaletos NCO^- e um NC^- , e duas moléculas de *p*-ani ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$).⁷⁴ Entre 413 – 561 °C observa-se a perda das duas moléculas restante de *p*-ani e duas moléculas de *p*-fen ($\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2$). A faixa de 561 – 800 °C é referente à oxidação, proveniente da captura intramolecular de $\frac{1}{2} \text{O}_2$, oxigênios estes presentes no íon cianato.

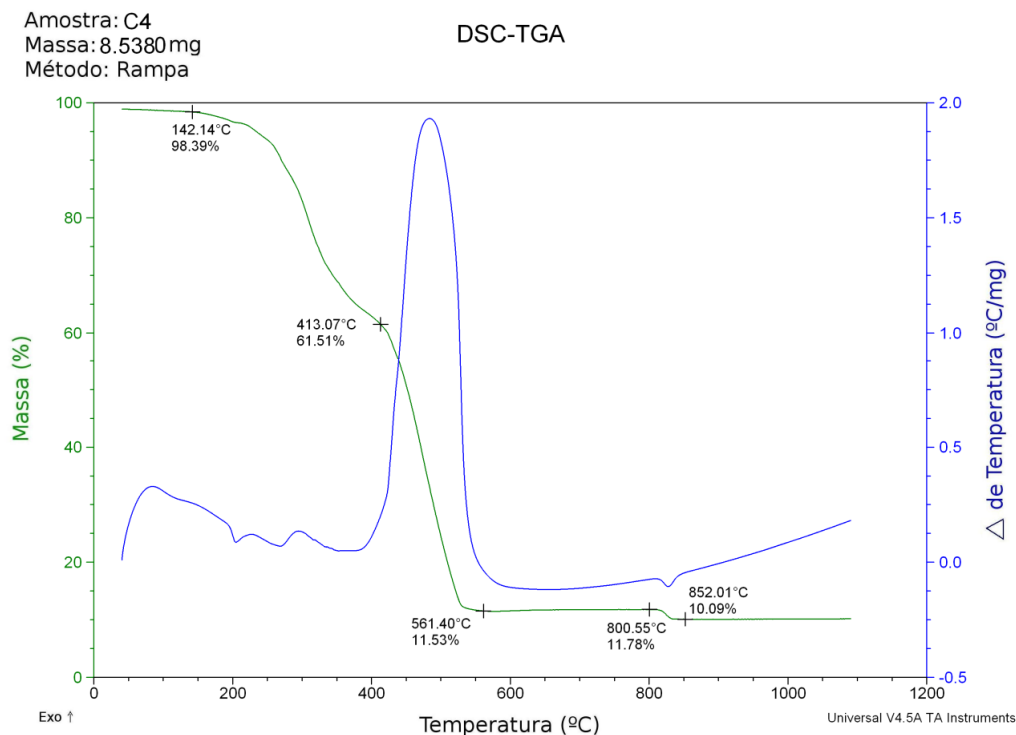


Figura 40 - Curva TG-DTA do $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{ani}_2\text{p-fen})_2(\text{NCO})_2]$.

Fonte: Do autor.

Cabe salientar que devido a proximidade destes oxigênios em relação ao metal, estes foram preferidos, em detrimento aos oxigênios mais distantes presentes no ligante orgânico.

Tabela 11

Dados da Análise Térmica para o $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{ani}_2\text{p-fen})_2(\text{NCO})_2]$.

Composto	Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m \%$		DTA picos/ $^\circ\text{C}$	
			Enc.	Calc.	Endo	Exo
C4 5,5380 mg	1	142 - 413	- 36,88	- 36,76	-	295
	2	413 - 561	- 49,98	- 50,41	-	484
	Resíduo	-	10,09	11,86	-	-

* Enc. = encontrado, Calc. = calculado, Endo. = endotérmico, Exo. = exotérmica, Resíduo – Pd⁰

Fonte: Do autor.

5.1.5 Complexos de substituição $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2\text{p-fen})_2(\text{SCN})_4]$ C5

A síntese do composto $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2\text{p-fen})_2(\text{SCN})_4]$ C5, formou um sólido de cor violeta. Rendimento de 56%. Estável ao ar e a umidade. O ponto de decomposição foi de 145 °C. Foi solúvel frente aos solventes testados: metanol, etanol, acetona, acetonitrila, diclorometano, clorofórmio, THF e DMSO. Com exceção da água, que o composto foi insolúvel. A análise elementar – % calc. (% enc.): C 42,93 (41,5%); H 2,70% (3,91%); N 8,34% (9,5%).

5.1.5.1 Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis

A banda proveniente da complexação do paládio ao grupamento nitrogenado é evidenciada na banda de 336 nm, ao substituir o Cl⁻ pelo pseudohaletos SCN⁻, observa-se o deslocamento da banda para região de maior comprimento de ondas

353 nm (Figura 41). A substituição do cromóforo SCN, diminuiu a energia da transição $\pi \rightarrow \pi^*$. O deslocamento de 271 nm para 279 nm, também é evidenciado no complexo C5, o deslocamento da banda pode ser observado pela ciclometalação do paládio ao carbono do anel aromático, com isso tem-se a perda de um H.

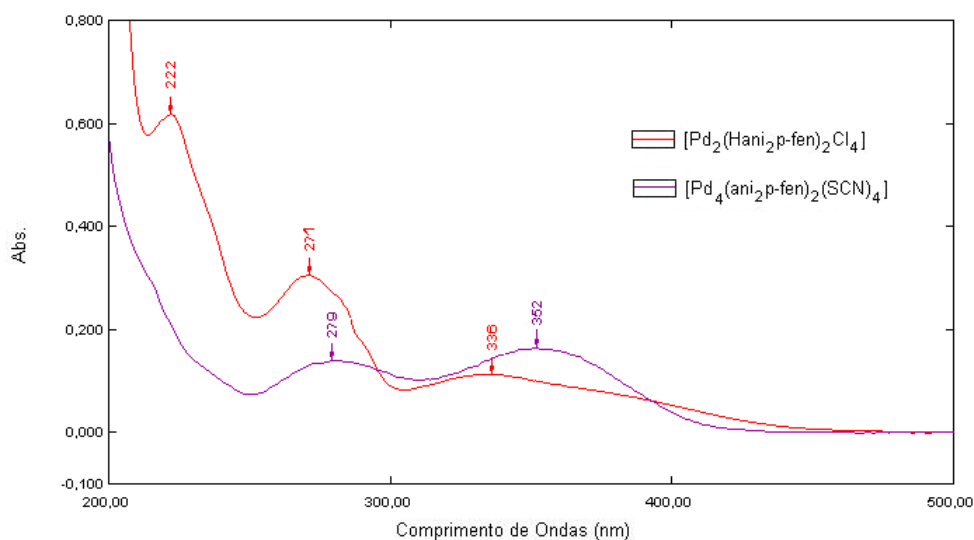


Figura 41 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2\text{p-fen})_2(\text{SCN})_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.5.2 Espectroscopia vibracional na região do IV

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 42 ilustra os modos de coordenação do tiocianato.

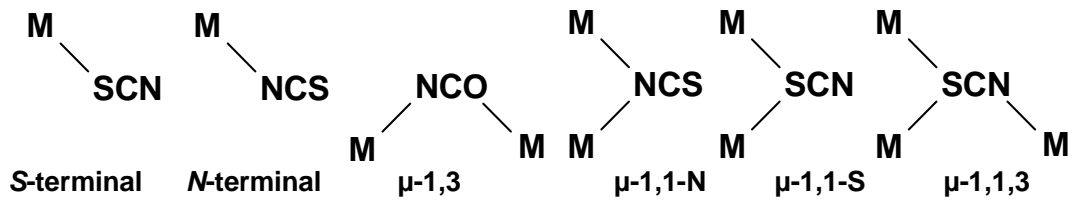


Figura 42 - Modos de coordenação mais comuns do tiocianato (SCN).

Fonte: Santana, 2004, 53 p.

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

Tabela 12

Principais modos vibracionais dos pseudohaletos.

Modo de Coordenação	$\nu(\text{CN})$	$\nu(\text{CS})$	$\delta(\text{NCS})$
SCN ⁻	2048	746	486-471
N-terminal	2100-2050	870-820	458-475
S-terminal	2130-2085	760-700	470-430
<i>end-to-end</i>	2165-2065	800-750	470-440

Fonte: Santana, 2004, 54 p.

A formação da ligação Pd-SCN, *end-on* aparece na frequência do estiramento $\nu_{as}(\text{SCN})$ é observada entre $2125-2110 \text{ cm}^{-1}$ e a frequência do estiramento $\nu_s(\text{SCN})$ situa-se na região de $760-700 \text{ cm}^{-1}$. A presença da banda do pseudohaleta coordenado ao centro metálico de modo *end-to-end*, elucida que SCN presente no complexo está em ponte. Isto se deve a frequência deste aparecer na região 2110 cm^{-1} para C5 (JAIN; JAIN, 2005). Com o surgimento de um segundo pico na banda, elucida-se que o complexo pode ser um polímero.

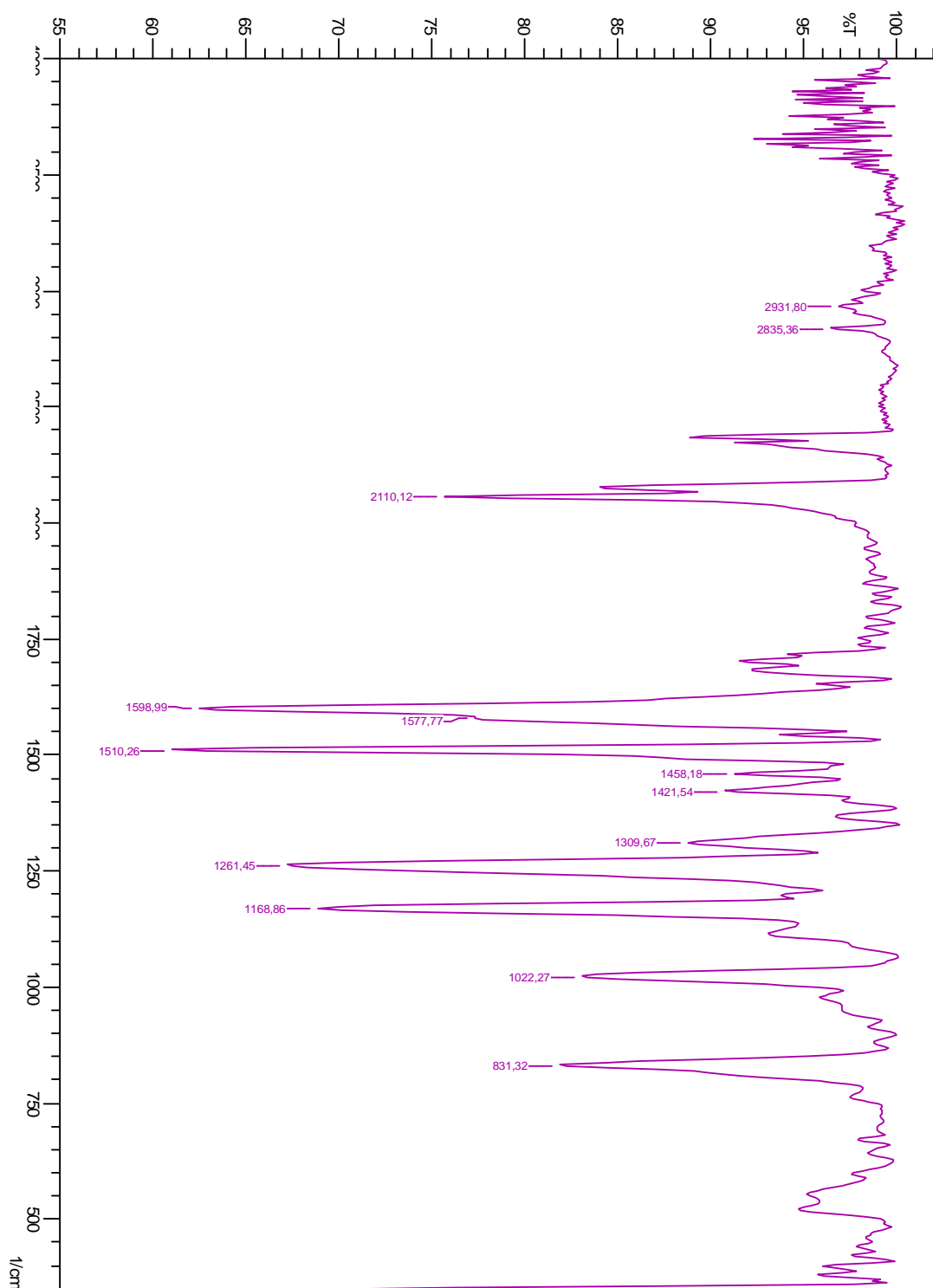


Figura 43 – Espectro vibracional na região do IV do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2\text{p-fen})_2(\text{SCN})_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.5.3 Espectroscopia de RMN de ^1H

Complementando as informações fornecidas pelos espectros no IV, o espectro de RMN de ^1H [$\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{SCN})_4$] (C5) visualizado na Figura 44, elucida a formação do anel ciclometalado, observada pelo deslocamento químico do sinal de próton associado ao carbono da ligação (Pd-C), o deslocamento do pico da região do 7,06 – 7,00 ppm para 6,58 – 6,40 ppm. O sinal referente ao ligante $\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen}$, como o singleto em $\delta = 8,48$ ppm, atribuído ao hidrogênio do grupo imínico, $\text{HC}=\text{N}$, e o multipeto na região de 7,79 ppm a 7,33 ppm associado aos hidrogênios aromáticos, não apresentou deslocamento químico.

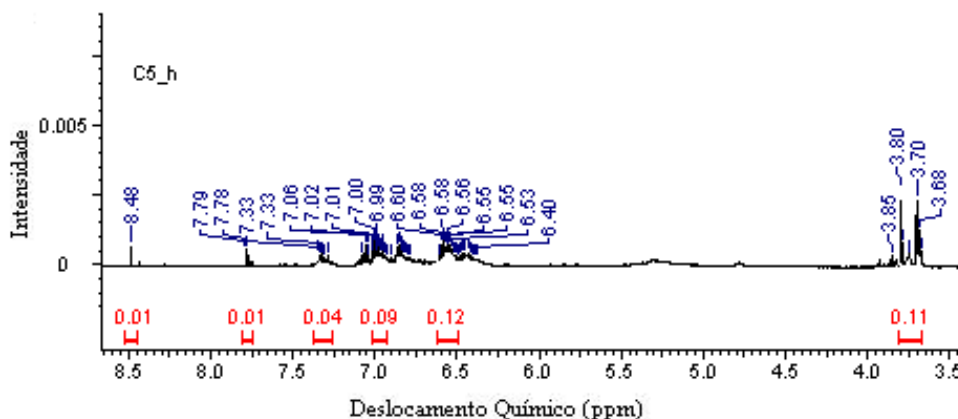


Figura 44 – Espectro de RMN de ^1H do [$\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{SCN})_4$].

Fonte: Do autor.

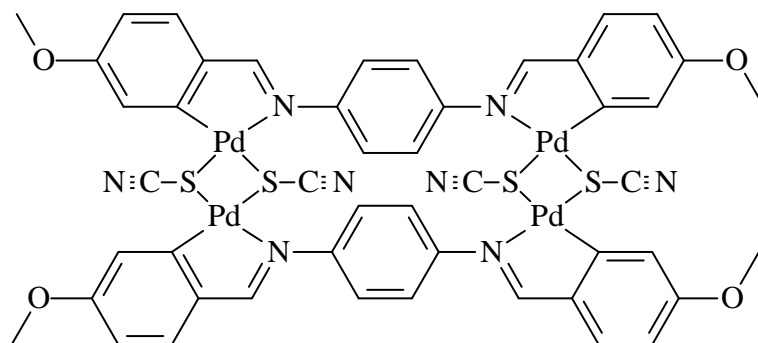


Figura 45 - Estrutura proposta do [$\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{SCN})_4$].

Fonte: Do autor.

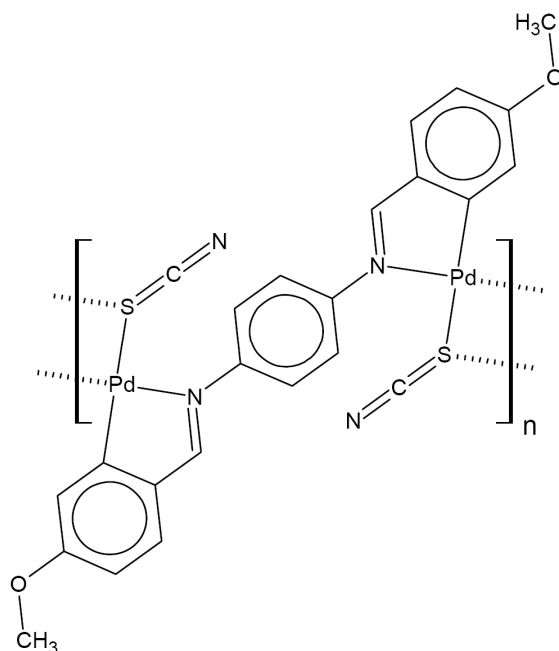


Figura 46 - Estrutura proposta do $[Pd_4(ani_2p-fen)_2(SCN)_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.5.4 Análise Termogravimétrica (TG)

Com a análise da TG/DTA, o complexo apresentou duas moléculas de água de umidade. A primeira evidência da perda de massa do composto C5 foi à faixa entre 126-347 °C referente a três moléculas de tiocianato, a outra moléculas deste fragmento está entre 347-447 °C, juntamente com quatro *p*-ani (C_8H_8O) e dois *p*-fen ($C_6H_4N_2$). Na faixa de 447-798 °C observa-se o ganho de uma molécula de oxigênio, neste caso da atmosfera de ar sintético presente no forno, e em seguida a perda de duas moléculas desta na faixa entre 798-856 °C. O complexo apresentou a reação redox como o seu precursor (Tabela 13). O resíduo encontrado de Pd foi de 29,99% da massa total da amostra (Figura 47).

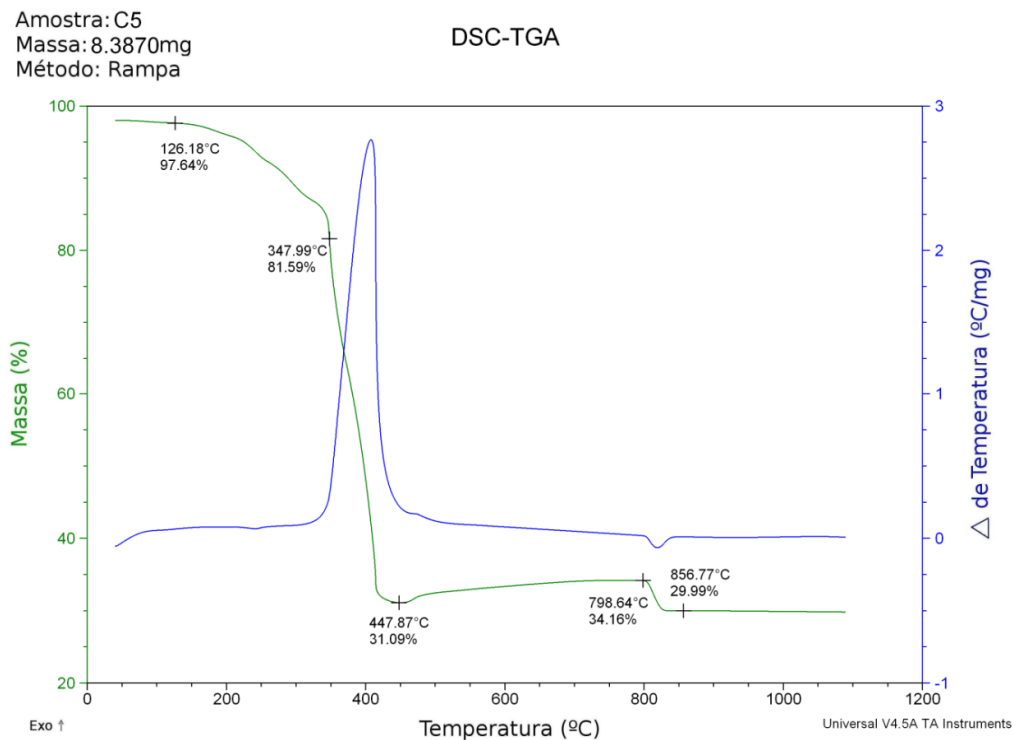


Figura 47 - Curva TG-DTA do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{SCN})_4]$.

Fonte: Do autor.

Tabela 13

Dados da Análise Térmica para o $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{SCN})_4]$.

Composto	Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m \%$		DTA picos/ $^\circ\text{C}$	
			Enc.	Calc.	Endo	Exo
C5 8,3870 mg	1	126 – 347	- 13,05	- 12,63	-	-
	2	347 – 447	- 51,05	- 52,65	-	408
	3	447 – 798	+ 3,07	+ 4,76	-	-
	4	798 – 856	- 4,17	- 4,76	-	818
	Resíduo	-	29,99	30,87	-	-

* Enc. = encontrado, Calc. = calculado, Endo. = endotérmico, Exo. = exotérmica, Resíduo – Pd^0

Fonte: Do autor.

5.1.6 Complexos de substituição $[Pd_4(ani_2p-fen)_2Br_4]$ C6

A reação do composto $[Pd_4(ani_2p-fen)_2Br_4]$ ocorreu por 2 h. Logo após a solução foi filtrada e purificada com hexano e água. O precipitado de cor laranja foi seco à vácuo e armazenada no dessecador. Apresentou estabilidade ao ar e a umidade. Como a aferição do ponto de fusão não é propriedade universal, alguns compostos se decompõem (se transformam, carbonizam) sem fundir. Este comportamento foi observado no complexo sintetizado C6, que decompõe em 204 °C. Insolúvel em água, etanol, metanol e clorofórmio. Pouco solúvel em diclorometano, e solúvel a acetonitrila, acetona, THF e DMSO. Análise elementar – % calc. (% enc.): C 36,95% (35,94%); H 2,54% (3,31%); N 3,92% (4,35%).

5.1.6.1 Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis

Com a substituição do auxócromo haleto Cl^- pelo Br^- , o deslocamento da banda C=N, proveniente da complexação do Pd com o ligante imínico é de 336 nm para 330 nm, é para região de menor comprimento de ondas (KICKELBICK et. al., 2003). O deslocamento de 271 nm para 265 nm é devido a perda de um H, pela ciclometalação do Pd-C (Figura 48). Elucidando que o complexo contendo Br^- é um ciclopaladado.

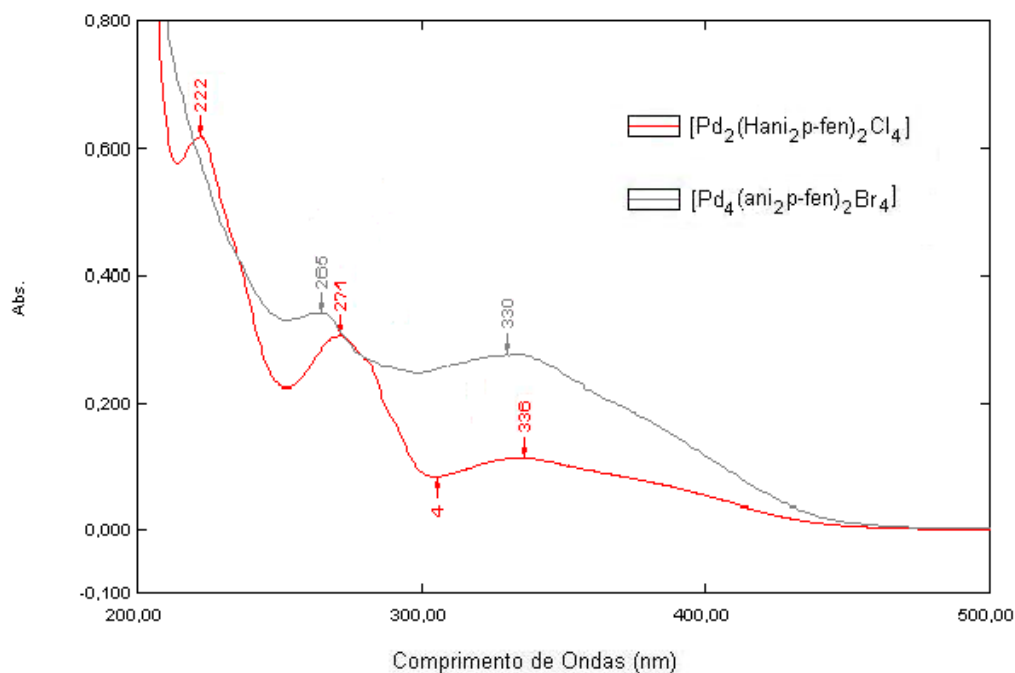


Figura 48 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2\text{p-fen})_2\text{Br}_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.6.2 Espectroscopia vibracional na região do IV

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

Entretanto com a complexação do paládio ao ligante orgânico, é esperado que a coordenação do paládio ao grupo nitrogenado ocorra um deslocamento da banda de $\nu(\text{C}=\text{N})$ do ligante para região de maior energia como descrito no tópico 5.1.2.2. Quanto maior a massa do átomo, menor será a frequência. Assim o deslocamento é observado da região de 1604 cm^{-1} para 1595 cm^{-1} para o complexo C2 (GOLUB, KOHLER, SKOPENKO, 1986). Com a substituição dos haletos este conceito é observado pelo deslocamento da banda de 1595 cm^{-1} para 1591 cm^{-1} . Evidenciando que a substituição foi realizada – Figura 49.

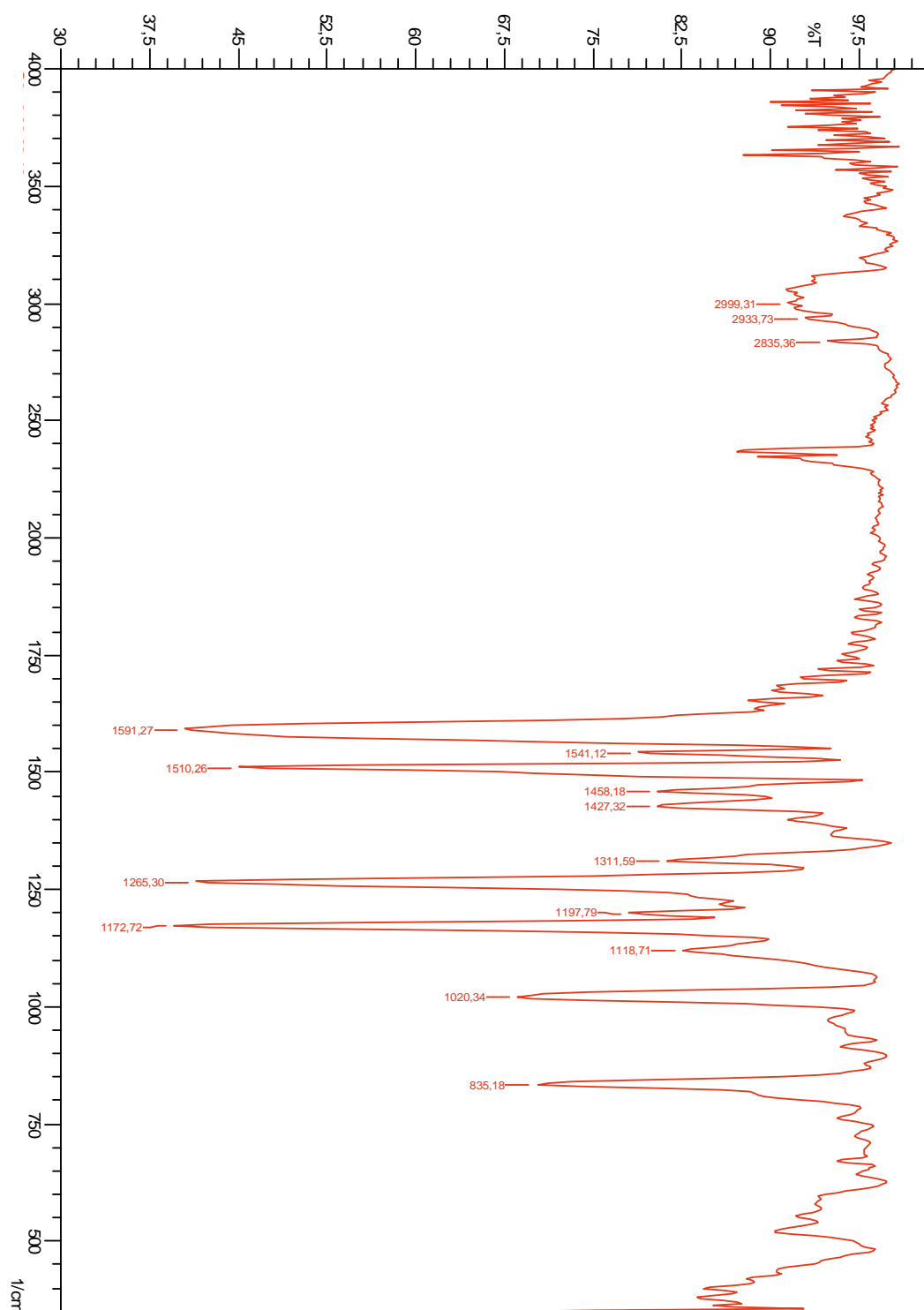


Figura 49 – Espectro vibracional na região do IV do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2\text{p-fen})_2\text{Br}_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.6.3 Espectroscopia de RMN de ^1H

O espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{Br}_4]$ C6, visualizado na Figura 50, mostrou os singletos em 8,58 ppm e 7,29 ppm, referentes ao hidrogênio imínico, $\text{H}^*\text{C}=\text{N}$ e C_6H_4 . Bem como a presença de dois dubletos em 7,10 ppm e 7,00 ppm associados ao H do anel aromático complexado. Este conjunto de dados sugere que há em solução o grupamento Pd-Br no ambiente químico do composto.

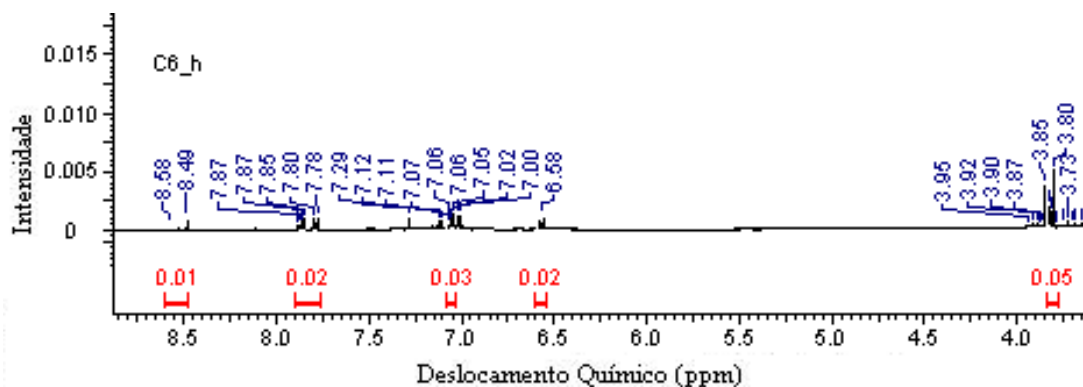


Figura 50 – Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{Br}_4]$.

Fonte: Do autor.

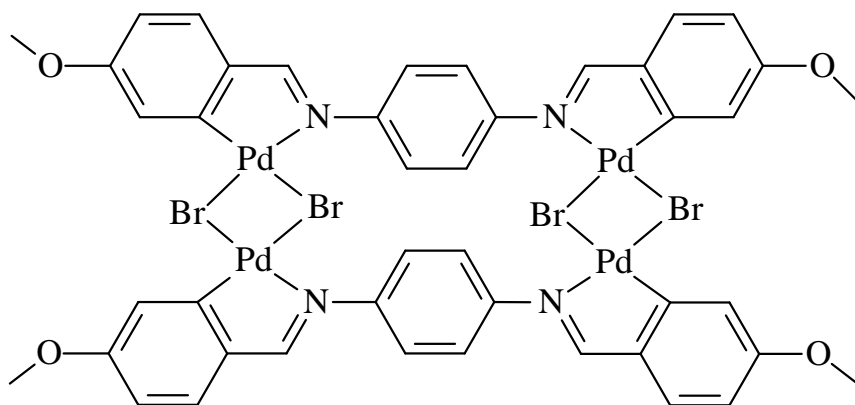


Figura 51 - Estrutura proposta do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{Br}_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.6.4 Análise Termogravimétrica (TG)

O composto (Figura 52) também apresentou uma duas moléculas de H₂O. Na faixa de 104 – 384 °C nota-se a perda de quatro moléculas de *p*-ani (C₈H₈O), na sequência em 384 – 585 °C as demais moléculas presentes no composto, como quatro bromos e dois *p*-fen (C₆H₄N₂). A reação de redução acontece na faixa entre 806-852 °C. A massa residual foi de 26,05% (Tabela 14).

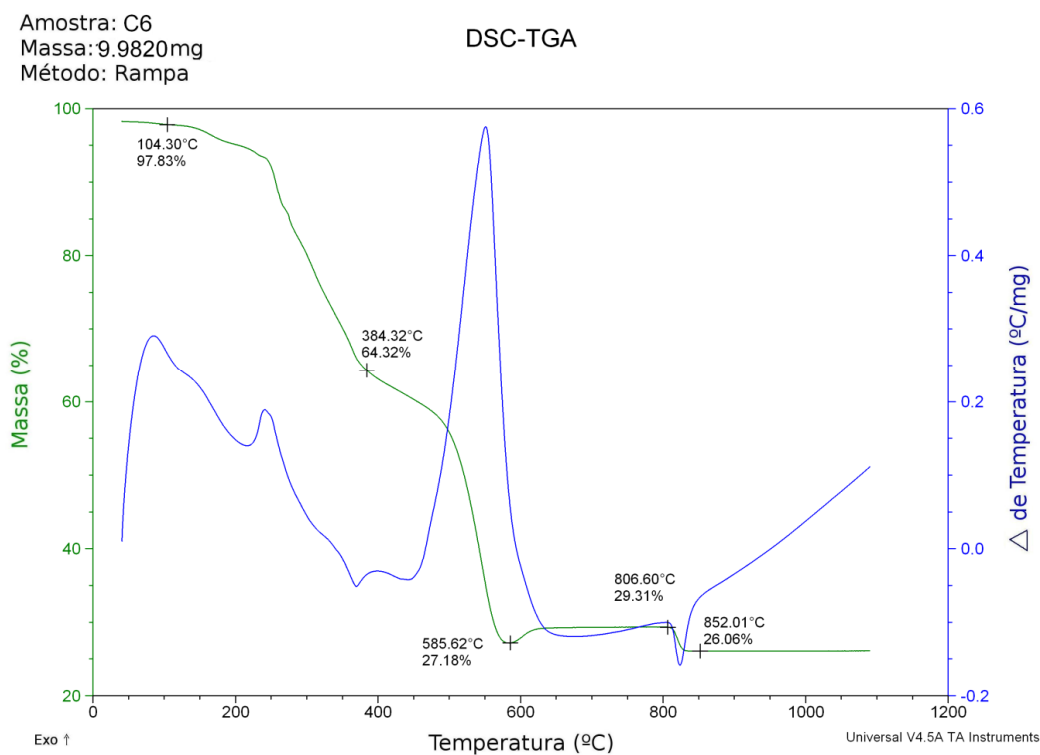


Figura 52 - Curva TG-DTA do [Pd₄(ani₂*p*-fen)₂Br₄].

Fonte: Do autor.

Tabela 14

Dados da Análise Térmica para o $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2\text{p-fen})_2\text{Br}_4]$.

Composto	Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m \%$		DTA picos/ $^\circ\text{C}$	
			Enc.	Calc.	Endo	Exo
C6 9,9820 mg	1	104 – 384	- 33,51	- 33,60	-	243
	2	384 – 585	- 37,51	- 36,90	-	549
	3	585 - 806	+ 3,53	+ 4,47	-	-
	4	806 – 852	- 3,96	- 4,47	-	826
	Resíduo	-	27,76	26,06	-	-

* Enc. = encontrado, Calc. = calculado, Endo. = endotérmico, Exo. = exotérmica, Resíduo – Pd⁰

Fonte: Do autor.

5.1.7 Complexos de substituição $[\text{Pd}_4(\text{H}_2\text{ani}_2\text{p-fen})_2\text{I}_4]$ C7

A reação de substituição do haleto Cl^- pelo haleto I^- , ocorreu ao longo de uma hora. A rápida formação do complexo frente aos outros complexos sintetizados pode ser explicada, pela teoria de ácido-base de Pearson. O paládio está classificado como um ácido mole, e o haleto iodo como uma base mole. Ácidos moles são polarizáveis e se associam com bases moles através de ligações covalentes, logo base mole tende-se a ligar ao ácido mole (ATKINS; JONES, 2006; HUHEEY; KEITER; KEITER, 1993). O precipitado formado apresentou coloração marrom. Estável ao ar e a umidade. Solúvel a acetonitrila, acetona, diclorometano, clorofórmio, THF e DMSO. Foi insolúvel aos alcoóis testados e a água. A análise elementar %calc. (% enc.): C 37,50% (36,95%); H 2,86% (3,36%); N 3,98% (4,40%)

5.1.7.1 Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis

Como observado no seu precursor C2, o complexo C7 na qual, teve a substituição do haleto Cl^- pelo I^- , também apresentou deslocamento da banda 336 nm para 356 nm (Figura 53).

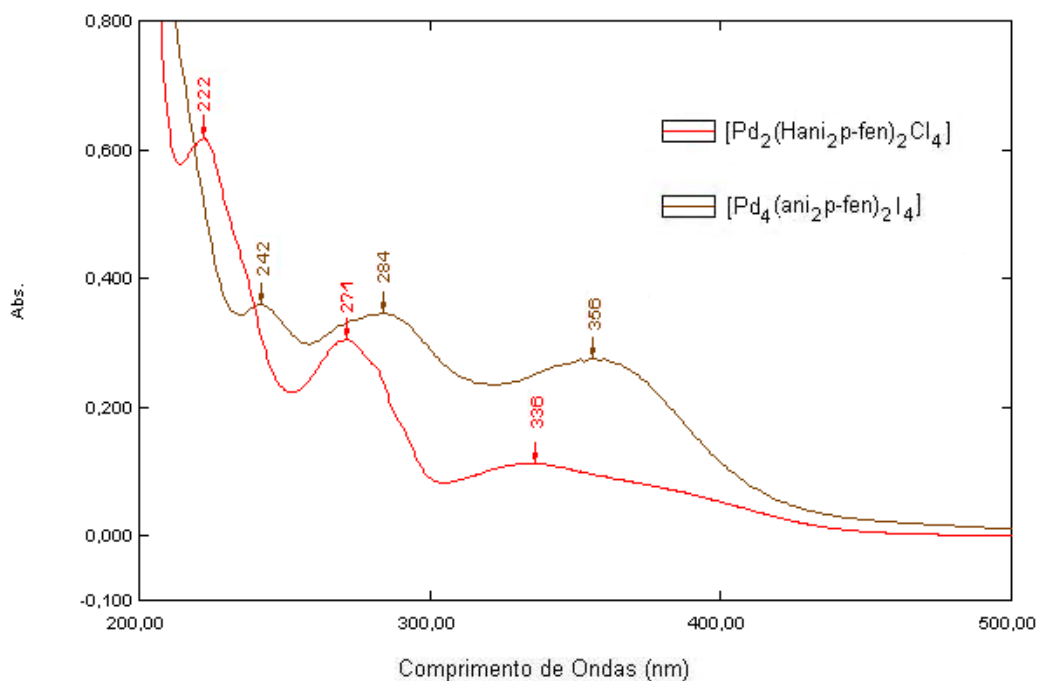


Figura 53 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[\text{Pd}_4(\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.7.2 Espectroscopia vibracional na região do IV

Como discutido no tópico 5.1.6.2, a ligação do haleto I^- ao Paládio, não é evidenciado no espectro de Infravermelho, pois sua banda não é observada na região comum da espectroscopia de infravermelho. Com a substituição do haleto o mesmo conceito é observado pelo deslocamento da banda de 1595 cm^{-1} para 1597 cm^{-1} .

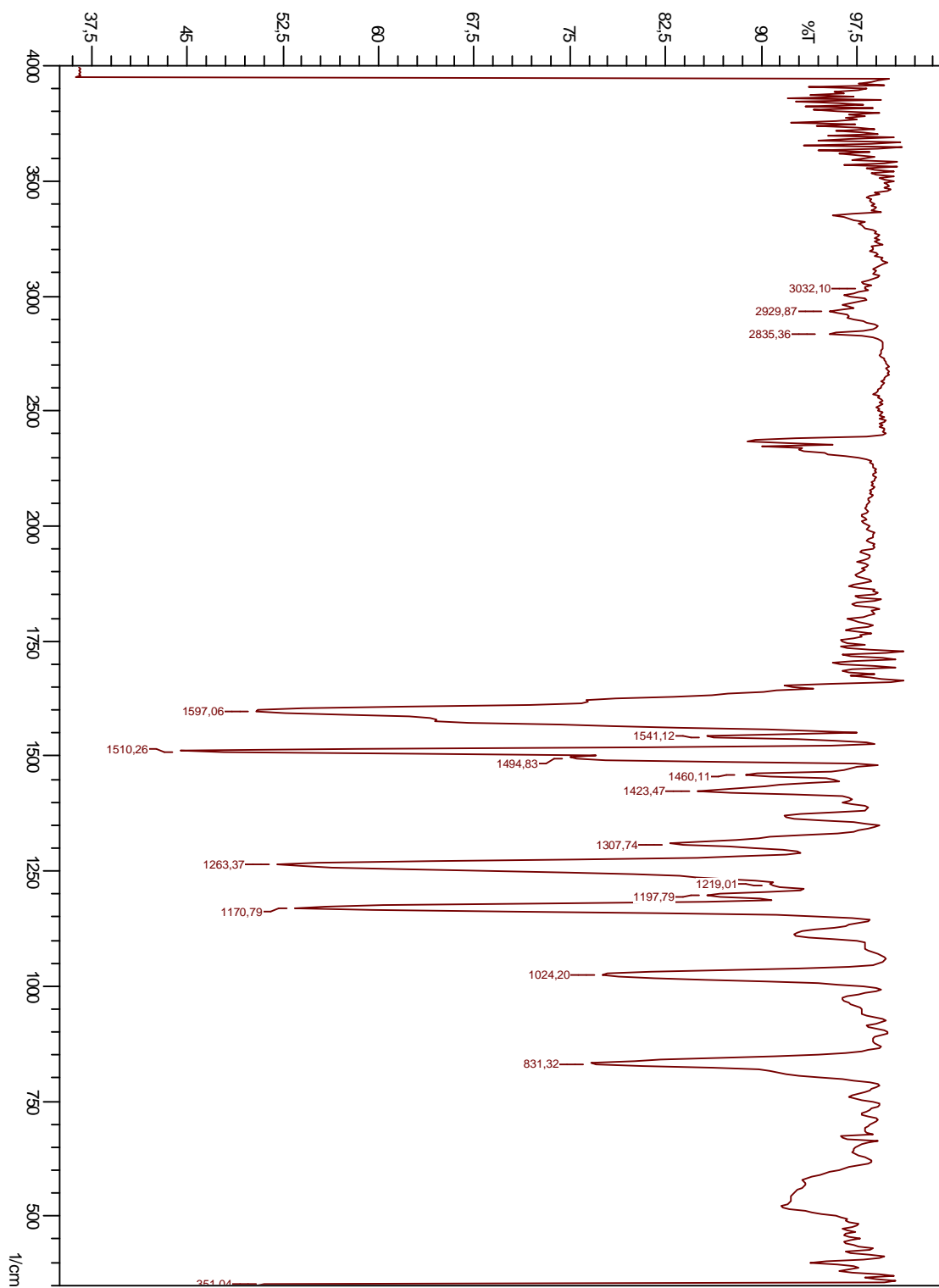


Figura 54 – Espectro vibracional na região do IV do $[\text{Pd}_4(\text{H}_2\text{ani}_2\text{p-fen})_2]_4$.

Fonte: Do autor.

5.1.7.3 Espectroscopia de RMN de ^1H

Utilizando-se da técnica de RMN de ^1H , e juntamente com as outras técnicas de espectroscopia, foi possível propor uma estrutura para o complexo $[\text{Pd}_4(\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$. Como visto anteriormente, no item 5.1.4.3, o sinal proveniente da complexação do complexo precursor está na região de 7,06 - 7,05 ppm. Com a substituição do haleto Cl^- pelo pseudohaleto I^- , não ocorreu o deslocamento do sinal para região de menor comprimento de ondas, como observado no tópico 5.1.4.3. Visto que, o composto C2, é um complexo ciclometalado, com o haleto cloro em ponte, entre os dois centros metálicos, e o composto C7, é um bidentado. Os outros sinais da estrutura permaneceram na mesma região.

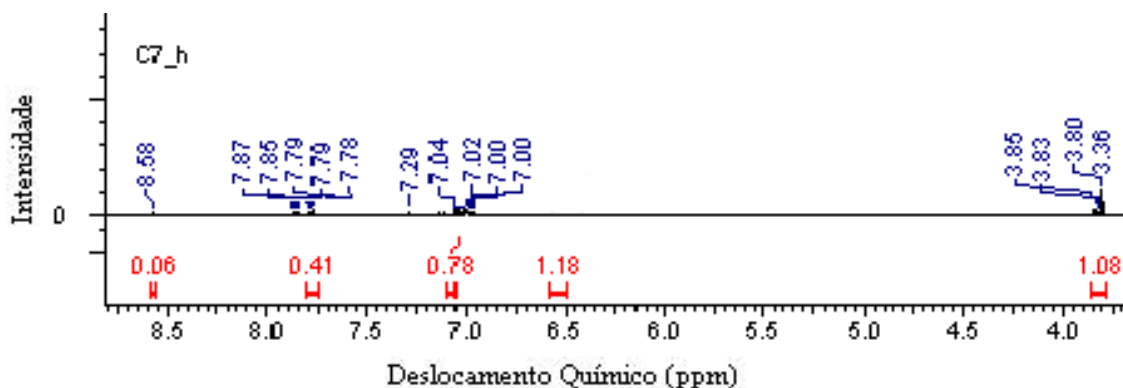


Figura 55 - Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_4(\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$.

Fonte: Do autor.

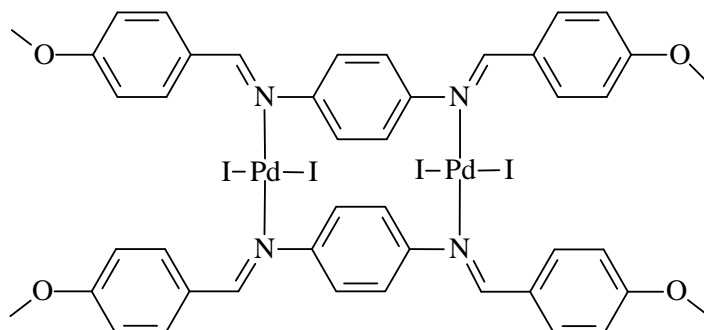
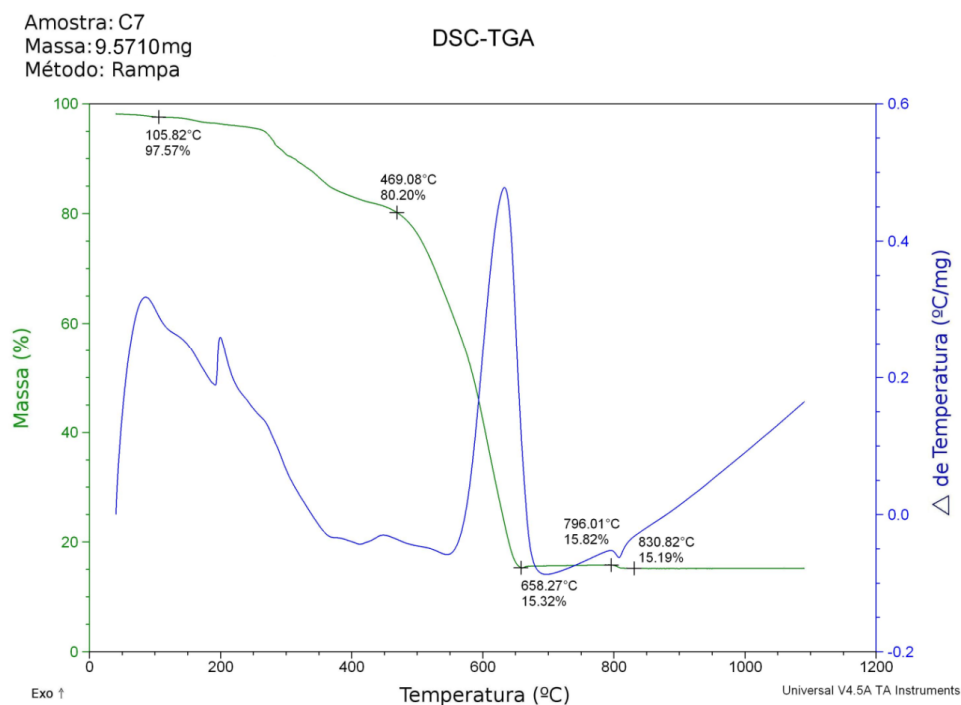


Figura 56 - Estrutura proposta do $[\text{Pd}_4(\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.7.4 Análise Termogravimétrica (TG)

O complexo $[\text{Pd}_4(\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$ (Figura 57) apresentou duas moléculas de água após passar por processo de secagem. Na faixa entre 105-469 °C observa-se a perda de dois *p*-ani ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$), subseqüentemente na faixa de 469-6581 °C há perda de dois *p*-ani (C_8H_8), dois *p*-fen ($\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2$) e quatro iodios. Cabe salientar que devido à força de ligação entre o Pd-I, ou a massa atômica do iodo, pelo haleto ser maior do que os demais haletos e pseudohaletos utilizados observou-se que o ganho de oxigênio foi proveniente da captura intramolecular. Este foi preferido, em detrimento aos oxigênios mais distantes presentes no ligante orgânico, especificamente do grupo metóxi (MeO). O complexo apresentou reação redox. Seu resíduo foi de 15,19%. Pela forte interação do haleto ao metal macio de paládio, o iodo é a proposta de ser o ultimo fragmento a ser evaporado da estrutura (Tabela 15) (HUHEEY; KEITER; KEITER, 1993).

Figura 57 - Curva TG-DTA do $[\text{Pd}_4(\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$.

Fonte: Do autor.

Tabela 15

Dados da Análise Térmica para o $[\text{Pd}_4(\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$.

Composto	Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m \%$		DTA picos/ $^\circ\text{C}$	
			Enc.	Calc.	Endo	Exo
C7 9,5710 mg	1	105 – 469	- 17,37	- 16,62	-	201
	2	469 – 658	- 64,88	- 65,14	-	634
	Resíduo	-	15,19	14,72	-	-

* Enc. = encontrado, Calc. = calculado, Endo. = endotérmico, Exo. = exotérmica, Resíduo – Pd^0

Fonte: Do autor.

5.1.8 Complexo $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})\text{Cl}_4]$ C8

Para explorar a diversidade do ligante $\text{Hani}_2p\text{-fen}$ C1 que é bidentado e para investigar a influência da estequiometria reacional no produto final, foi conduzida uma segunda síntese em proporção estequiométrica de (1:2) (TORRES et. al., 2002). Apresentou um sólido de cor laranja. Rendimento de 94%. Ponto de decomposição de 260°C . Insolúvel em água, pouco solúvel em metanol e etanol. Solúvel em acetona, acetonitrila, diclorometano, clorofórmio, THF e DMSO. O complexo apresentou cristais geminados, que são difíceis de difratarem e de ser refinado pelas técnicas conhecidas de difração de raio-X. A análise elementar %calc. (%enc.): C % 49,65 (% 48,27), H % 3,54 (% 4,25), N % 5,26 (% 5,76).

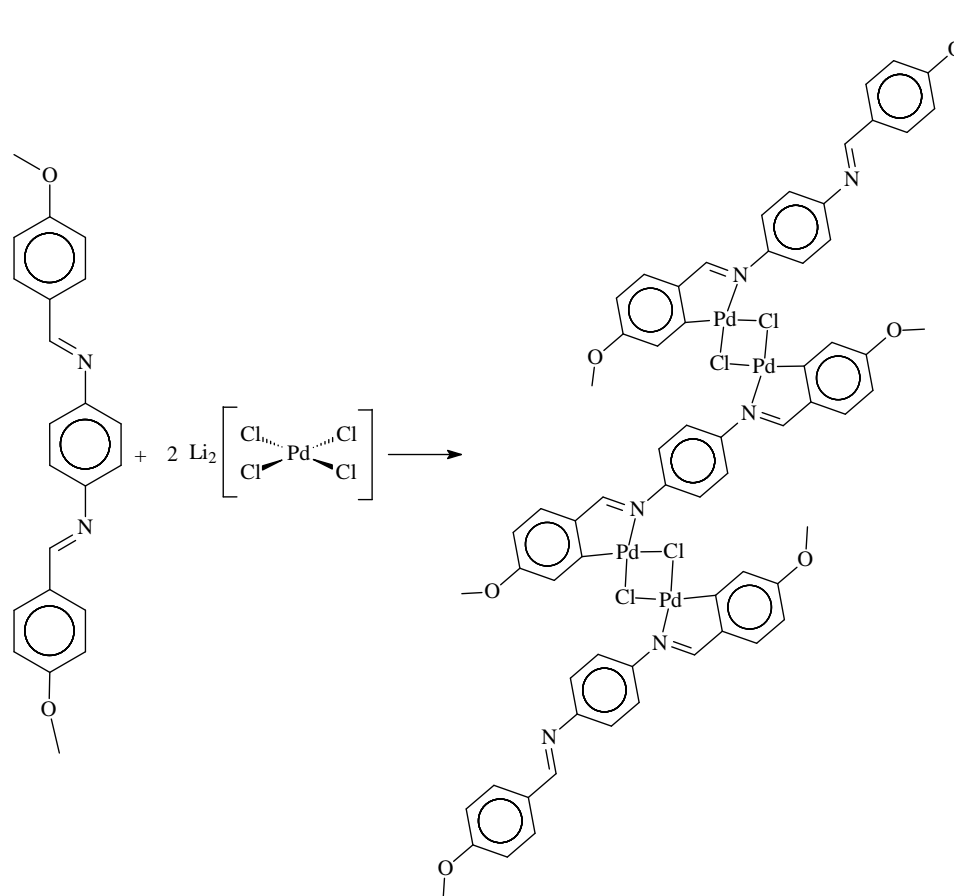


Figura 58 - Equação química para a obtenção do $[\text{Pd}_2(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{Cl}_2]$.

Fonte: Do autor.

5.1.8.1 Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis

A complexação estequiometria de 1:2, do ligante imínico com o paládio, formou um complexo que apresentou deslocamento da banda 354 nm, proveniente da ligação C=N do grupamento imínico, para a região de 336 nm, devido a transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do metal-ligante (TORRES et. al., 2002). O deslocamento de 282 nm para 271 nm é observado devido a perda de um H, pela ciclometalação do Pd-C – Figura 59.

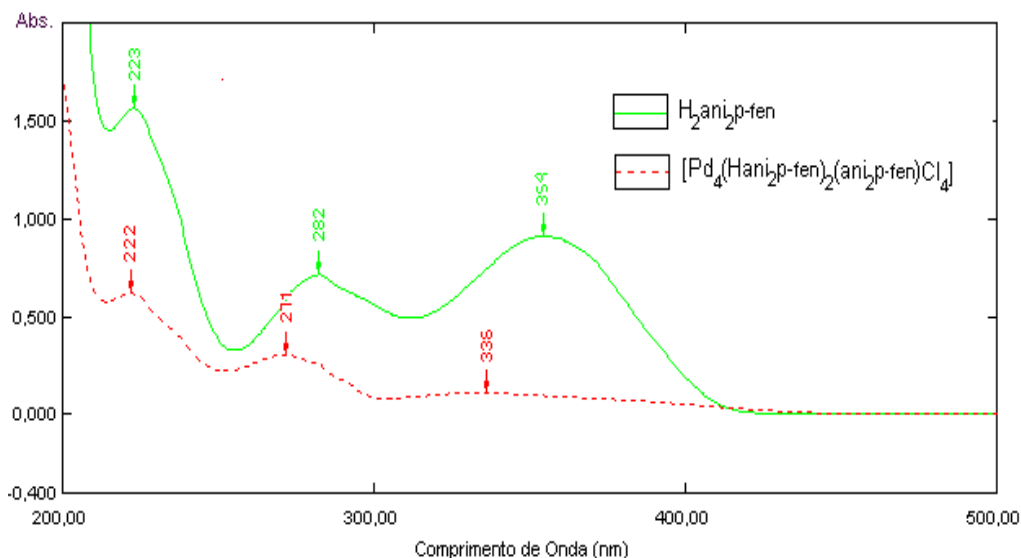


Figura 59 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[Pd_4(Hani_2p-fen)_2(ani_2p-fen)Cl_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.8.2 Espectroscopia vibracional na região do IV

Observa-se que o modo vibracional das aminas utilizadas na reação da Base de Schiff apresenta $\nu(C=N)$ 1604 cm^{-1} . Com a complexação do ligante ao paládio, nota-se o deslocamento da banda para região de maior energia $\nu(C=N)$ 1593 cm^{-1} , Figura 60, para o composto obtido. O deslocamento é proveniente da coordenação do paládio a base nitrogenada do ligante iminíco. Verificou-se que um grande número de bandas é devido ao ligante orgânico coordenado ao átomo de paládio. Devido às limitações impostas pelo equipamento utilizado, não foi possível observar a banda de $\nu(Pd-Cl)$ que provavelmente seria verificada na região próxima aos 300 cm^{-1} .

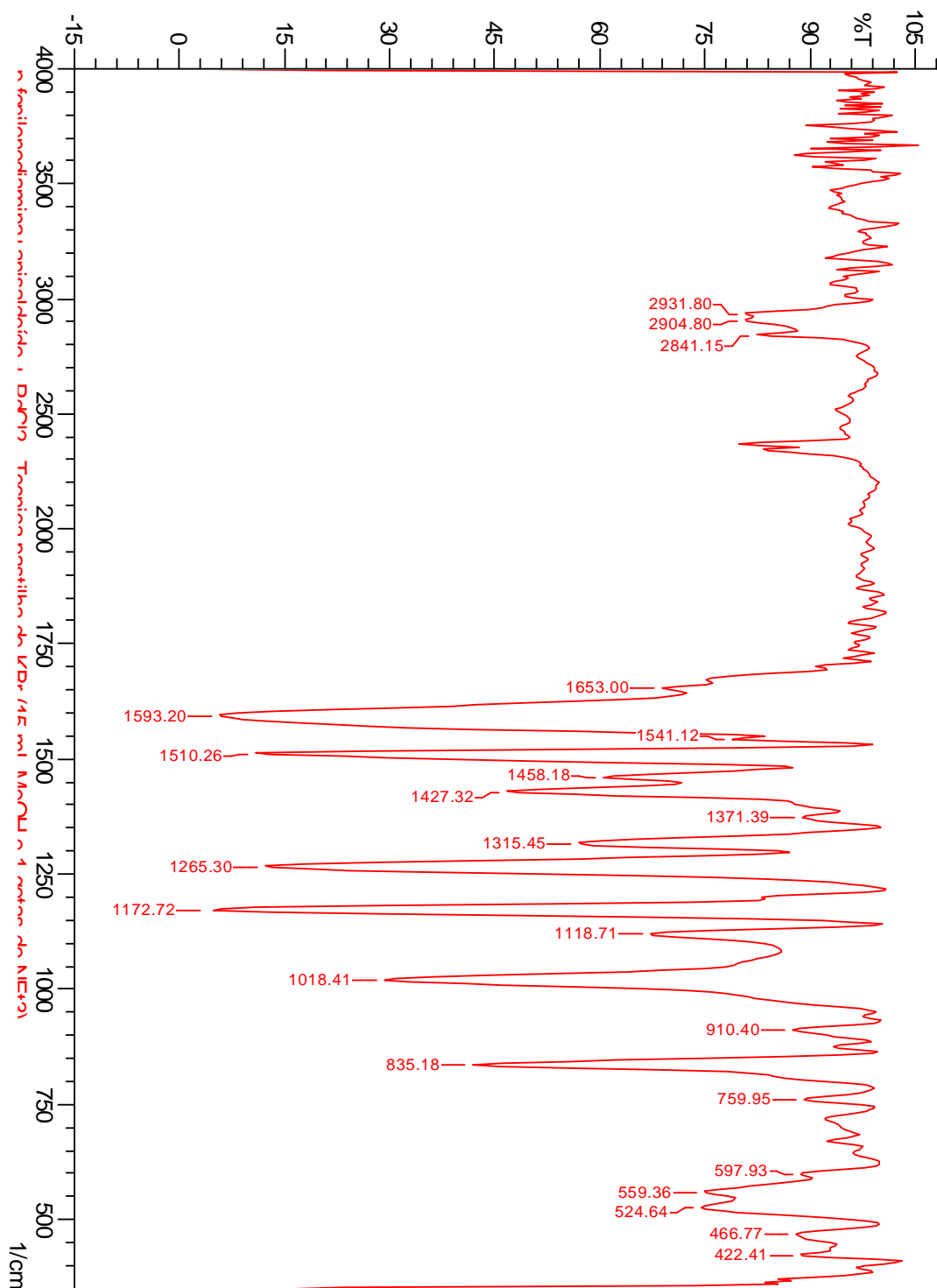


Figura 60 – Espectro vibracional na região do IV do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})\text{Cl}_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.8.3 Espectroscopia de RMN de ^1H

Esta série de complexos, com estequiometria 1:2, apresentou solubilidade nos solventes diclorometano e clorofórmio. Sendo assim, o comportamento em solução destes complexos foram investigados com a obtenção de espectros de RMN de ^1H empregando-se CDCl_3 como solvente, a temperatura ambiente. A análise de espectroscopia de RMN de ^1H , Figura 61, corrobora na elucidação da estrutura do complexo sintetizado. A formação do complexo é reforçada pelo aparecimento do sinal em 6,93 ppm, bem como a presença dos sinais entre 6,96 ppm, proveniente do ligante livre. O sinal em 6,93 ppm se deve a coordenação do paládio a base nitrogenada do composto imínico e da ciclometalação, pode-se aferir que a quelação do complexo ocorre nos dois sítios nitrogenados. Cabe salientar que o sinal multipletto em 6,96 ppm não desapareceu, isto por que a quelação fez com que parte dos anéis aromáticos presentes na molécula percam um dos seus prótons, gerando anéis com três prótons não mais equivalentes (NAKAMOTO, 1986). Não foram observados deslocamentos significativos nos outros sinais de RMN de ^1H característicos da molécula imínica, confirmando portanto a sua presença no novo complexo obtido.

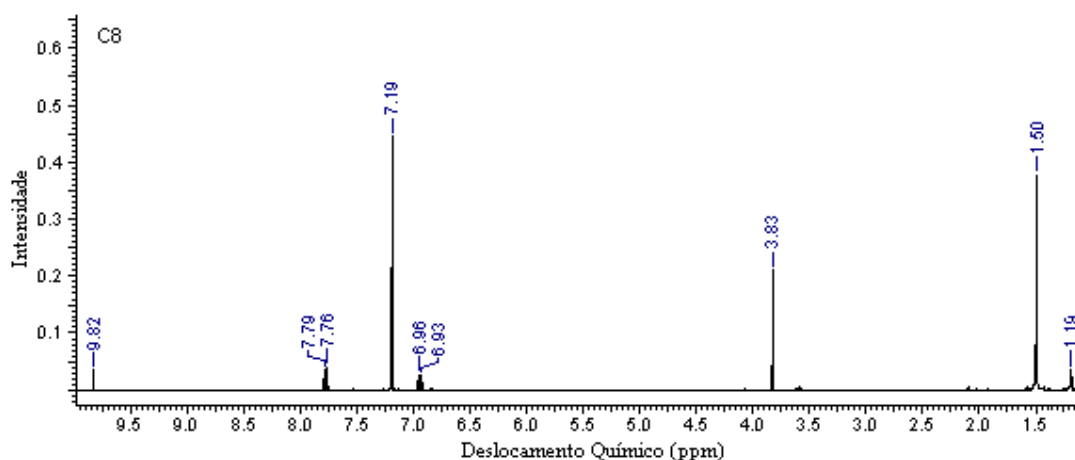


Figura 61 – Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})\text{Cl}_4]$.

Fonte: Do autor.

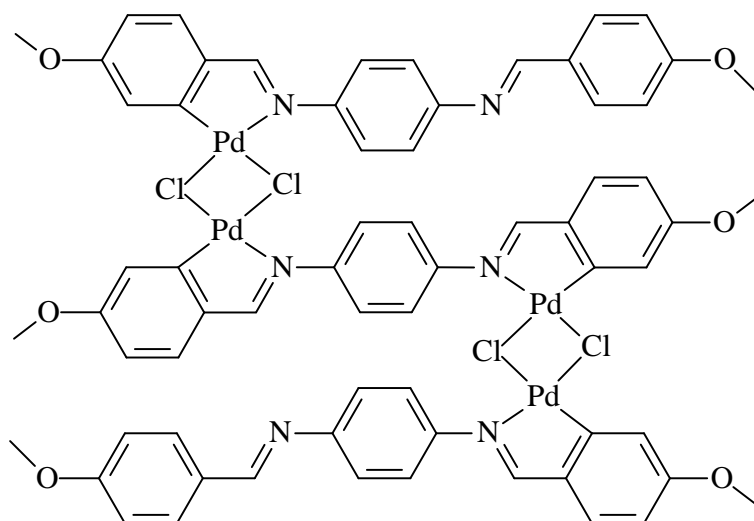


Figura 62 - Estrutura proposta do $[Pd_4(Hani_2p\text{-fen})_2(ani_2p\text{-fen})Cl_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.8.4 Análise Termogravimétrica (TG)

Para o composto C8 (Figura 63), na faixa de 104 - 251 °C ocorre a perda da parte referente a seis moléculas de MeO^- (CH_3O) fragmento presente no *p*-anisaldeído referente ao ligante C1. Entre 251 – 341 °C observa-se a perda da parte de dois haleto de cloro. A próxima perda na faixa de 341 – 428 °C é referente aos outros dois cloros, 6 benzil (C_7H_5) e 3 *p*-fen ($C_6H_4N_2$), que compõem o complexo C8 em $[Pd_4(H_2ani_2p\text{-fen})_2(ani_2p\text{-fen})Cl_4]$. Na faixa de 428 – 797 °C observa-se que ocorre um aumento de massa na curva da TG com DTA constante. Isto pode ser atribuído a incorporação de oxigênio, visto que o a atmosfera utilizada é de ar sintético, o que indica ter ocorrido a oxidação do metal presente na estrutura (FERNÁNDEZ et.al., 2000). Outra informação que elucida bem a oxidação-redução é que na faixa de 797 – 904 °C, exatamente na temperatura de 816 °C ocorre um evento endotérmico proveniente de reação de redução (Tabela 16).

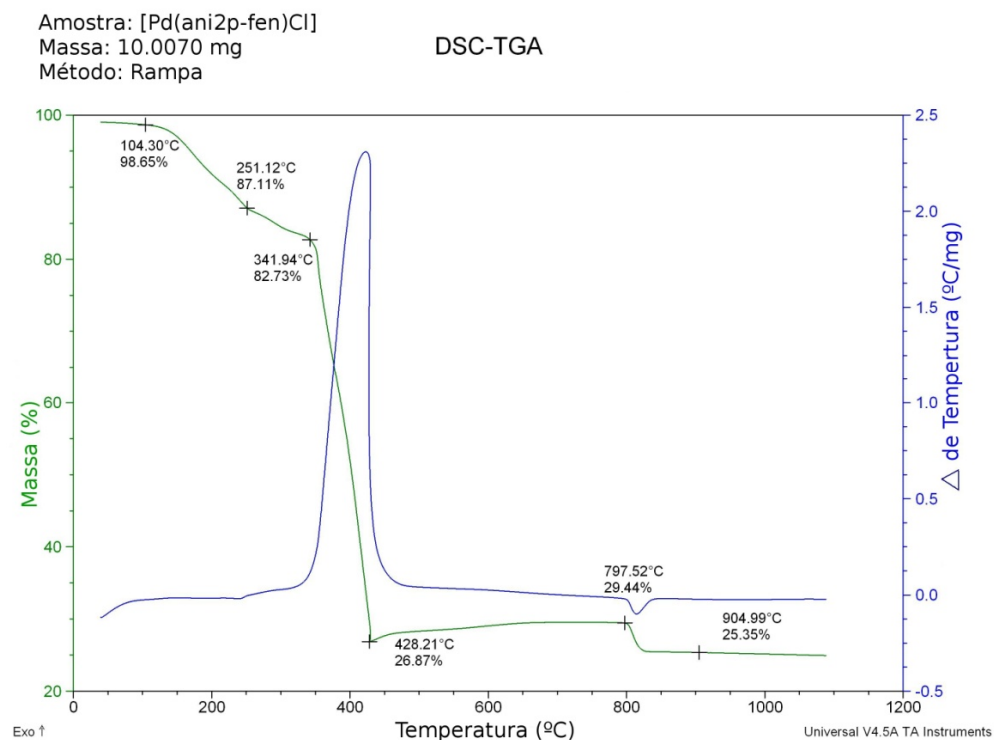


Figura 63 - Curva TG-DTA do [Pd₄(Hani₂p-fen)₂(ani₂p-fen)Cl₄].

Fonte: Do autor.

Tabela 16

Dados da Análise Térmica para o [Pd₄(H₂ani₂p-fen)₂(ani₂p-fen)Cl₄].

Composto	Etapas	ΔT/°C	Δm %		DTA picos/°C	
			Enc.	Calc.	Endo	Exo
C8 10,0070 mg	1	104 – 251	-11,37	- 11,54	-	-
	2	251 – 341	- 4,95	- 4,44	-	-
	3	341 – 428	- 56,19	- 57,84	-	422
	4	428 – 797	+ 2,51	+ 2,57	-	-
	5	797 – 904	- 4,02	- 4,09	816	-
	Resíduo	-	25,35	26,66	-	-

* Enc. = encontrado, Calc. = calculado, Endo. = endotérmico, Exo. = exotérmica, Resíduo – Pd⁰

Fonte: Do autor.

5.1.9 Complexo de substituição $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{N}_3)_4]$ C9

Na substituição regioespecífica do cloro pelo pseudohaletos azida, o rendimento do sólido apresentado foi de 76%, cor vermelho alaranjado. É estável ao ar. Ponto de decomposição em 145 °C. Insolúvel em água, metanol e etanol. Pouco solúvel em acetona, diclorometano e clorofórmio, solúvel em acetonitrila, THF e DMSO. A Análise elementar - % calc. (% enc.): C: 48,84 (47,85); H: 3,48 (4,00); N: 15,53 (15,84).

5.1.9.1 Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis

Como observado no precursor da série $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})\text{Cl}_4]$, o complexo regioespecífico substituído $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{N}_3)_4]$, teve a substituição do haleto cloro pelo pseudohaletos azida, também apresentou deslocamento da banda 336 nm para 321 nm. As bandas característica do ligante imínico não apresentaram deslocamento consideráveis.

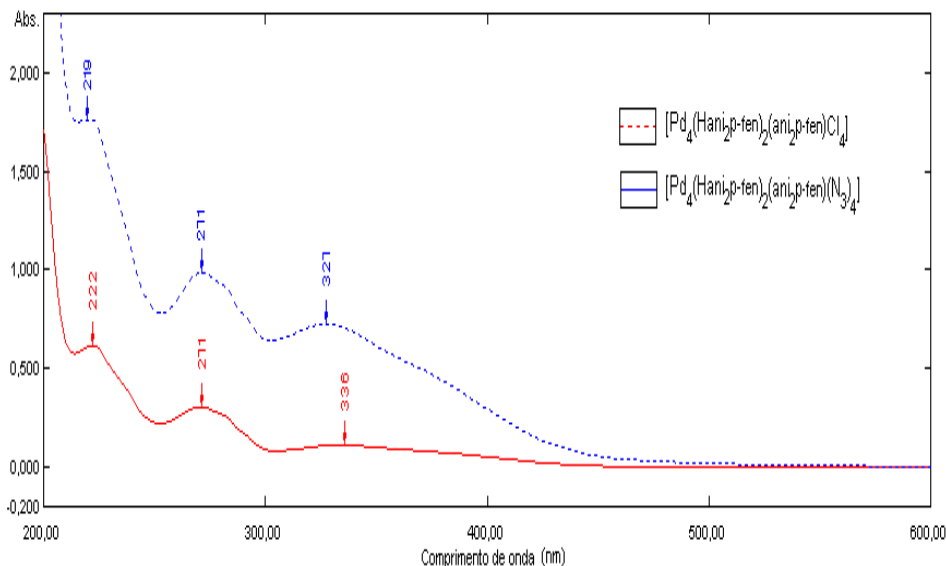


Figura 64 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{N}_3)_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.9.2 Espectroscopia vibracional na região do IV

Como descrito no tópico 5.1.3.2, os complexos contendo azida possuem três modos vibracionais, que são observados na região ampla e límpida do espectro, entre e 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 (NAKAMOTO, 1986; MEGURO, et. al., 2008).

A banda característica da presença da azida no complexo C9 é evidenciada na região de 2036 cm^{-1} , elucidando que a azida está ligada na forma *end-on* ao paládio do complexo, como mostra a Figura 65, com o espectro de infravermelho do composto.

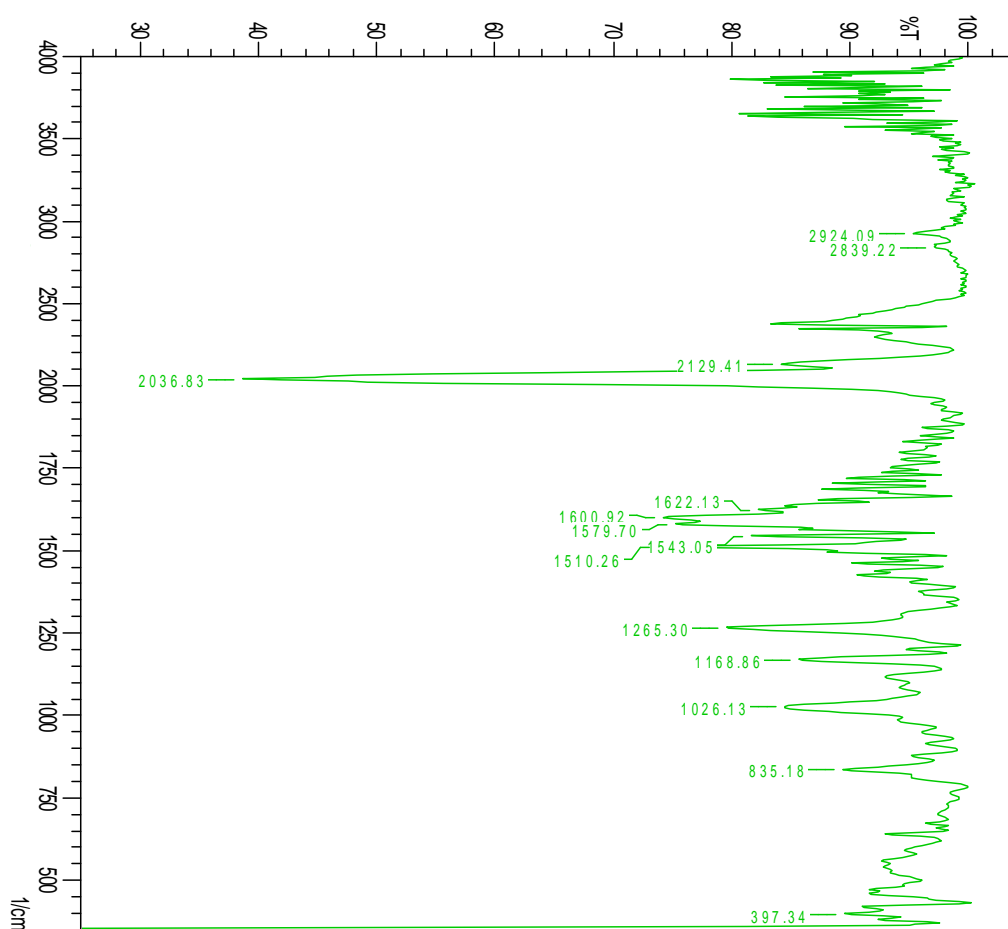


Figura 65 - Espectro vibracional na região do IV do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{N}_3)_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.9.3 Espectroscopia de RMN de ^1H

Observando-se o espectro de RMN de ^1H , do complexo $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{N}_3)_4]$ apresentou pouco deslocamento do sinal de prótons quando comparado ao espectro de RMN de ^1H , do complexo precursor $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})\text{Cl}_4]$. Este fato era esperado, pois a substituição regioespecífica do cloro por azida pouco altera o ligante. Utilizando-se a técnica de RMN de ^1H , e juntamente com as outras técnicas de espectroscopia foi possível propor uma estrutura (Figura 66) para o complexo $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{N}_3)_4]$ C9.

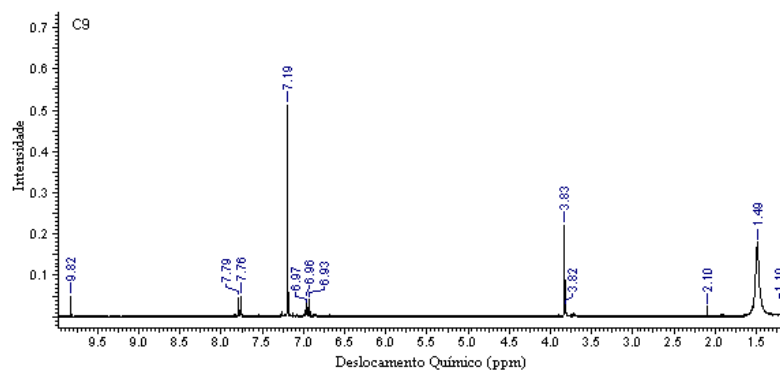


Figura 66 - Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{N}_3)_4]$.

Fonte: Do autor.

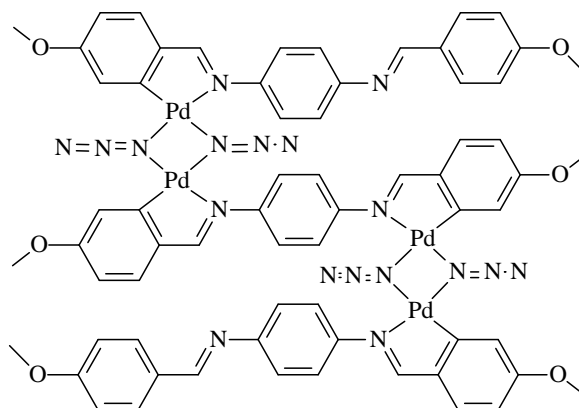


Figura 67 – Estrutura proposta do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{N}_3)_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.9.4 Análise Termogravimétrica (TG)

É possível observar pela curva da DTA (Figura 68) que entre 189 – 198 °C tem-se um pico fino exotérmico com uma perda de 49% em massa do composto, não sendo possível definir com exatidão a quantidade de resíduo presente na amostra, visto que concluiu-se ter ocorrido uma projeção de massa para fora do cadinho. Logo a técnica termogravimétrica, não elucidou a estequiometria do composto C9.

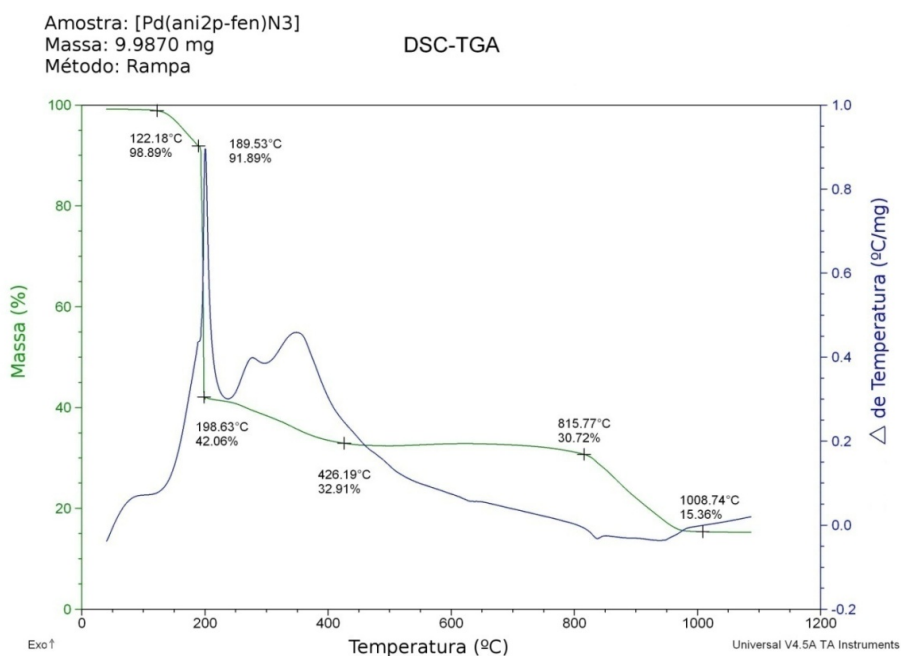


Figura 68 - Curva TG-DTA do [Pd₄(Hani₂p-fen)₂(ani₂p-fen)(N₃)₄].

Fonte: Do autor.

5.1.10 Complexos de substituição [Pd₄(Hani₂p-fen)₂(ani₂p-fen)(NCO)₄] C10

A síntese do complexo contendo o pseudohaleta NCO⁻, formou um precipitado de cor laranja, com rendimento de 58%, estável ao ar e higroscópico. Logo, o composto foi guardado em um dessecador para futuras análises. Ponto de decomposição em 180 °C. Insolúvel em água e apresentou baixa solubilidade em

metanol, etanol, acetona, acetonitrila, diclorometano e clorofórmio. Solúvel em THF e DMSO. A análise elementar - % calc. (% enc.): C % 51,80 (50,34); H % 3,48 (4,97); N % 8,63 (8,49).

5.1.10.1 Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis

A complexação do Pd com o ligante imínico é elucidada pela banda 336 nm, ressaltando que o complexo precursor conte o haleto cloro ligado ao metal C8. Quando ocorre a substituição do Cl⁻ pelo pseudohaleto NCO⁻, a banda desloca pra região de maior comprimento de ondas 351 nm. O deslocamento batocrômico (comprimento de ondas maiores – vermelho) do composto deve-se à substituição do cromóforo NCO⁻. O deslocamento (Figura 69) de 271 nm para 274 nm, também é evidenciado no complexo C10.

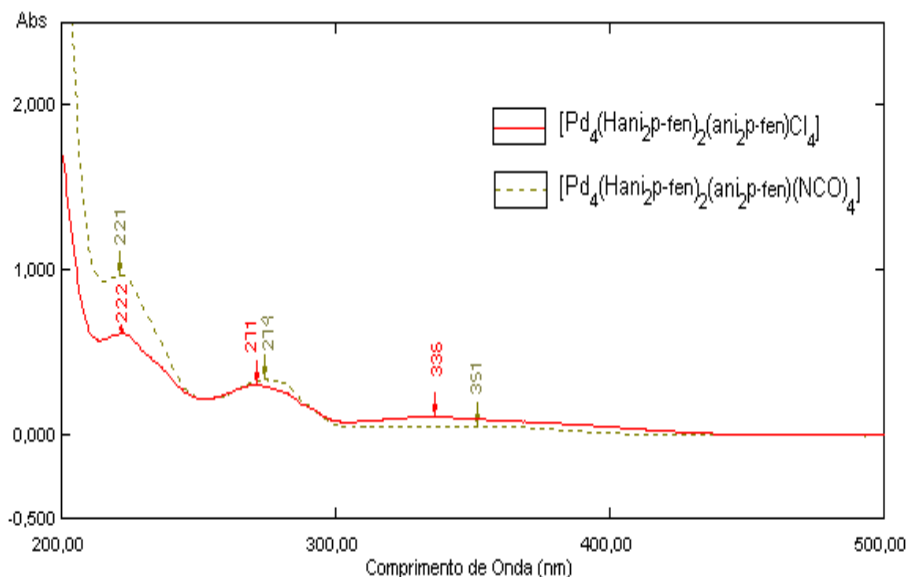


Figura 69 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2\text{p-fen})_2(\text{ani}_2\text{p-fen})(\text{NCO})_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.10.2 Espectroscopia vibracional na região do IV

Os modos vibracionais do pseudohaleta NCO já foram descritos no tópico 5.1.4.2. Além de apresentar três modos vibracionais ativos no infravermelho, 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; MEGURO et. al., 2008). A coordenação do grupo N-cianato ao átomo de paládio(II) é evidenciada pelo aparecimento das bandas de estiramento $\nu_{as}(\text{NCO})$ na região de 2177 cm^{-1} (Figura 70). A banda do cianato no complexo C10 evidencia a coordenação do ligante ao metal no modo *N-end-on* (NAKAMOTO,1986).

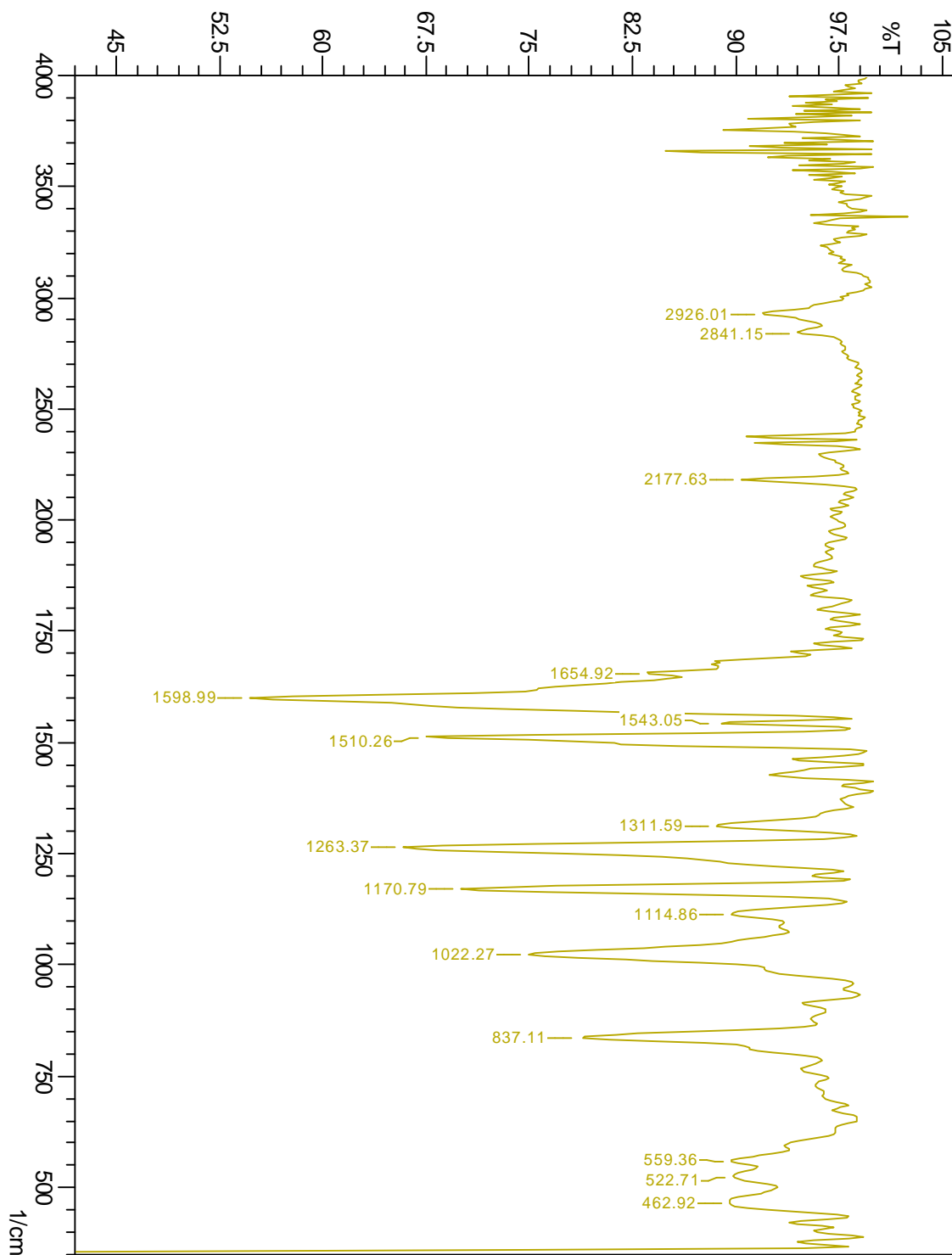


Figura 70 - Espectro vibracional na região do IV do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{NCO})_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.10.3 Espectroscopia de RMN de ^1H

Como visto anteriormente, no item 5.1.8.3, o sinal proveniente da complexação está na região de 7,00 ppm. Com a substituição do haleto Cl^- pelo pseudohaleto NCO^- , não observou-se alterações significativas, que pudesse elucidar que a estrutura do complexo $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{NCO})_4]$. Os outros sinais da estrutura permaneceram na mesma região, de deslocamento químico visto que a substituição não interferiu na vizinhança dos demais prótons.

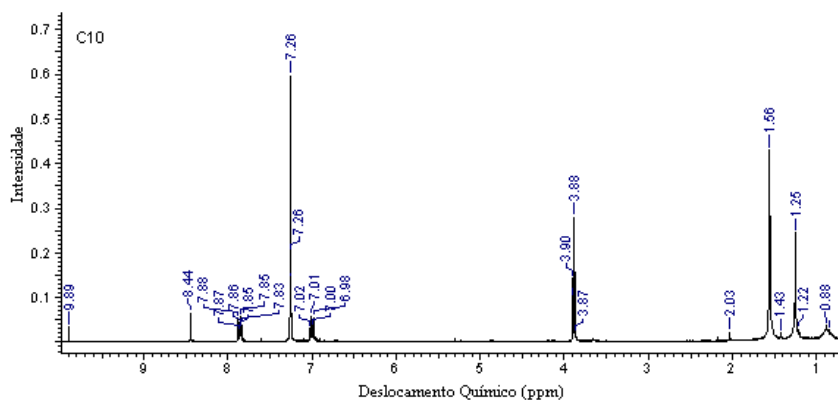


Figura 71 - Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{NCO})_4]$.

Fonte: Do autor.

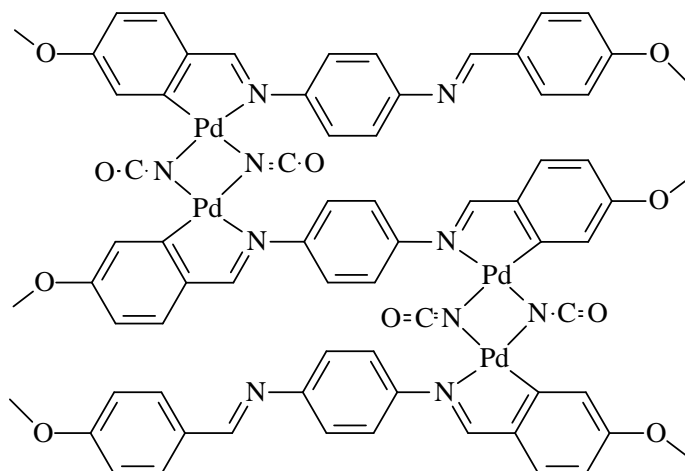
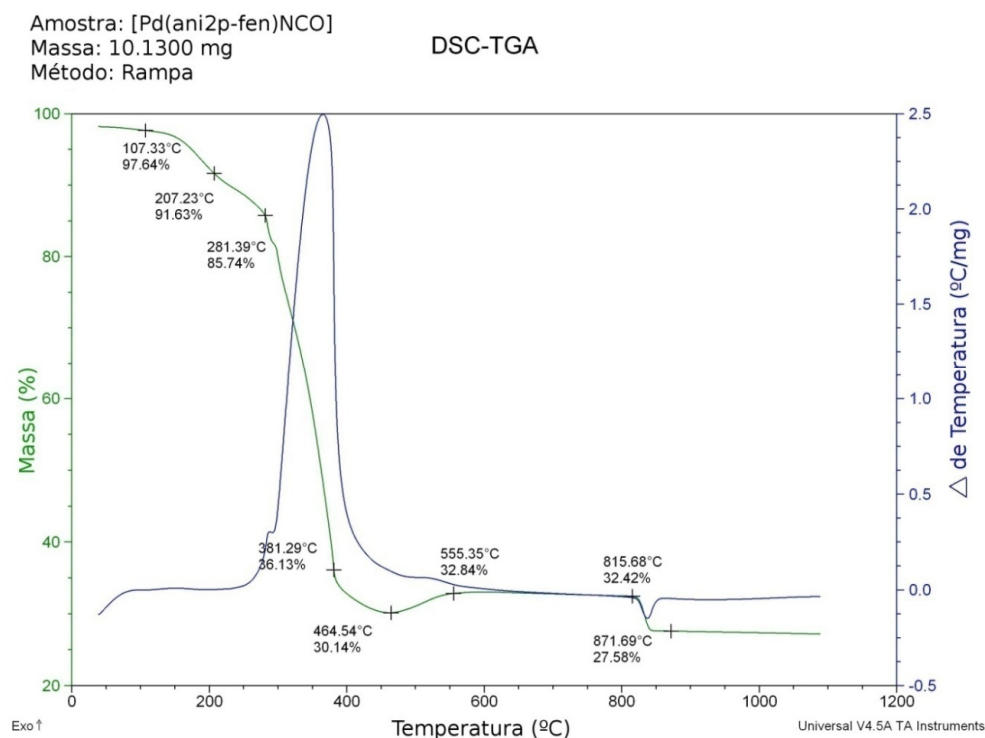


Figura 72 – Estrutura proposta do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{NCO})_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.10.4 Análise Termogravimétrica (TG)

No composto C10 (Figura 73), na faixa de 40 - 107 °C nota-se a perda de duas moléculas de água. O composto foi considerado higroscópico, visto que a amostra - como todas as outras - foi levada por quatro dias no abderhalden para absorção de água. Na próxima faixa entre 107 - 281 °C, a perda das seis moléculas de MetO⁻ (CH₃O) fragmento do ligante C1, entre 281 - 464 °C observa-se a perda dos dois pseudohaletos de cianato (NCO) e dois cianeto (NC), seis benzil (C₇H₅) e três *p*-fen (C₆H₄N₂). A faixa de 464 - 815 °C é referente à oxidação e 815 - 871 °C a reação de redução do metal (Tabela17). A captura intramolecular dos oxigênios presentes no íon cianato, também foi observada para este complexo. Isto provavelmente ocorre devido a proximidade destes oxigênios em relação ao metal, devido aos oxigênios no ligante orgânico estarem mais distantes.

Figura 73 - Curva TG-DTA do [Pd₄(Hani₂*p*-fen)₂(ani₂*p*-fen)(NCO)₄].

Fonte: Do autor.

Tabela 17

Dados da Análise Térmica para o $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{NCO})_4]$.

Composto	Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m \%$		DTA picos/ $^\circ\text{C}$	
			Enc.	Calc.	Endo	Exo
C10 10,1300 mg	1	40 - 107	- 2,36	- 2,22	-	-
	2	107 - 207	- 6,01	- 5,73	-	-
	3	207 - 281	- 5,89	- 5,73	-	-
	4	281 - 464	- 56,67	- 57,01	-	365
	5	464 - 815	+ 2,69	+ 1,97	-	-
	6	815 - 871	- 4,84	- 3,94	837	-
Resíduo	-	-	27,58	26,23	-	-

* Enc. = encontrado, Calc. = calculado, Endo. = endotérmico, Exo. = exotérmica, Resíduo – Pd⁰

Fonte: Do autor.

5.1.11 Complexo de substituição $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{SCN})_4]$ C11

A reação do composto $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{SCN})_4]$ formou um precipitado de cor violeta que foi filtrado e seco à vácuo. Apresentou estabilidade ao ar e a umidade. Ponto de decomposição em 146 °C. O composto foi solúvel frente aos solventes: metanol, etanol, acetona, acetonitrila, diclorometano, clorofórmio, THF e DMSO. Insolúvel em água. Análise elementar – % calc. (% enc.): C 49,83% (48,94%); H 3,35% (3,31%); N 8,30% (7,35%).

5.1.11.1 Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis

A banda proveniente da complexação do paládio ao grupamento nitrogenado é evidenciada na banda de 336 nm, ao substituir o Cl⁻ pelo pseudohaletos SCN⁻, observa-se o deslocamento da banda pra região de maior comprimento de ondas

310 nm (Figura 74). A substituição do cromóforo SCN, diminuiu a energia da transição $\pi \rightarrow \pi^*$.

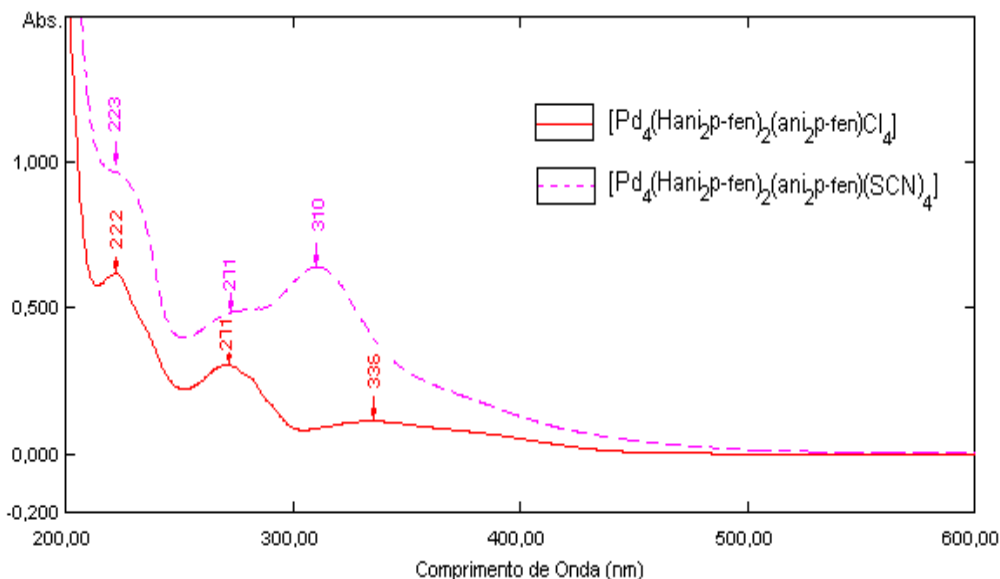


Figura 74 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{SCN})_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.11.2 Espectroscopia vibracional na região do IV

Os modos vibracionais do pseudohaleta SCN já foram descritos no tópico 5.1.5.2. Além de apresentar três modos vibracionais ativos no infravermelho, o íon tiocianato pode se coordenar ao metal através do átomo de enxofre, nitrogênio ou por ambos, sendo predominante a coordenação pelo átomo de enxofre (NAKAMOTO, 1986; MEGURO et. al., 2008). A coordenação do grupo tiociano ao átomo de paládio(II) é evidenciada pelo aparecimento das bandas de estiramento $\nu_{\text{as}}(\text{SCN})$ na região de 2096 cm^{-1} (Figura 75). A banda do tiocianato no complexo C11 evidencia a coordenação do ligante ao metal no modo *end-to-end* (NAKAMOTO, 1986).



Figura 75 - Espectro vibracional na região do IV do $[Pd_4(Hani_2p-fen)_2(ani_2p-fen)(SCN)_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.11.3 Espectroscopia de RMN de ^1H

A análise de espectroscopia de RMN de ^1H , Figura 76, corrobora a estrutura do complexo sintetizado. A formação do complexo é reforçada pelo aparecimento do sinal em 6,62 ppm, bem como a presença dos sinais entre 6,95 ppm, proveniente do ligante livre. O sinal em 6,62 ppm se deve a coordenação do paládio a base nitrogenada do composto imínico e da ciclometalação (MEGURO et. al., 2008). Cabe salientar que nos sinais multipletos provenientes do ligante, não foram observados deslocamentos significativos nos outros sinais de RMN de ^1H característicos da molécula imínica, confirmando, portanto a sua presença no novo complexo obtido.

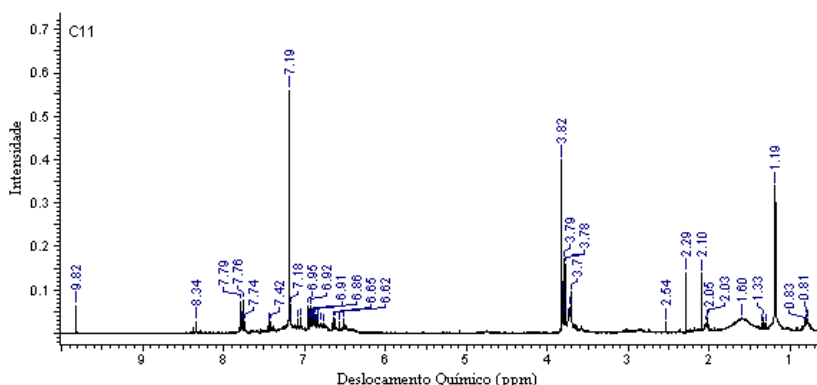


Figura 76 - Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{SCN})_4]$.

Fonte: Do autor.

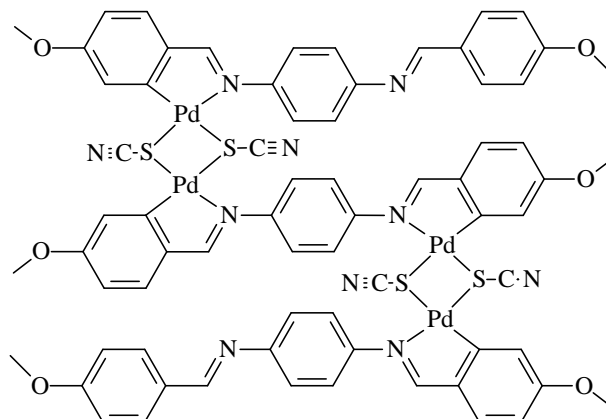


Figura 77 – Estrutura proposta do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{SCN})_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.11.4 Análise Termogravimétrica (TG)

A primeira evidência de perda de massa do composto C11 (Figura 78) foi à faixa entre 118 - 233 °C referente a duas moléculas de MetO⁻ (CH₃O), as outras quatro moléculas deste fragmento entre 233-503 °C, juntamente com dois pseudohaletos de SCN. Na faixa de 503-610 °C observa-se a perda dos demais SCN e dos seis benzil (C₇H₅), e em seguida a perda de três *p*-fen (C₆H₄N₂) na faixa entre 610-1083 °C. O resíduo encontrado de Pd foi de 26,45% da massa total da amostra. Para este complexo não foi observado à reação redox, seria necessário realizar a curva em outros tipos de atmosfera, para observar com clareza o comportamento da formação de uma atmosfera redutora durante a termodecomposição da amostra ao aquecimento (Tabela 18).

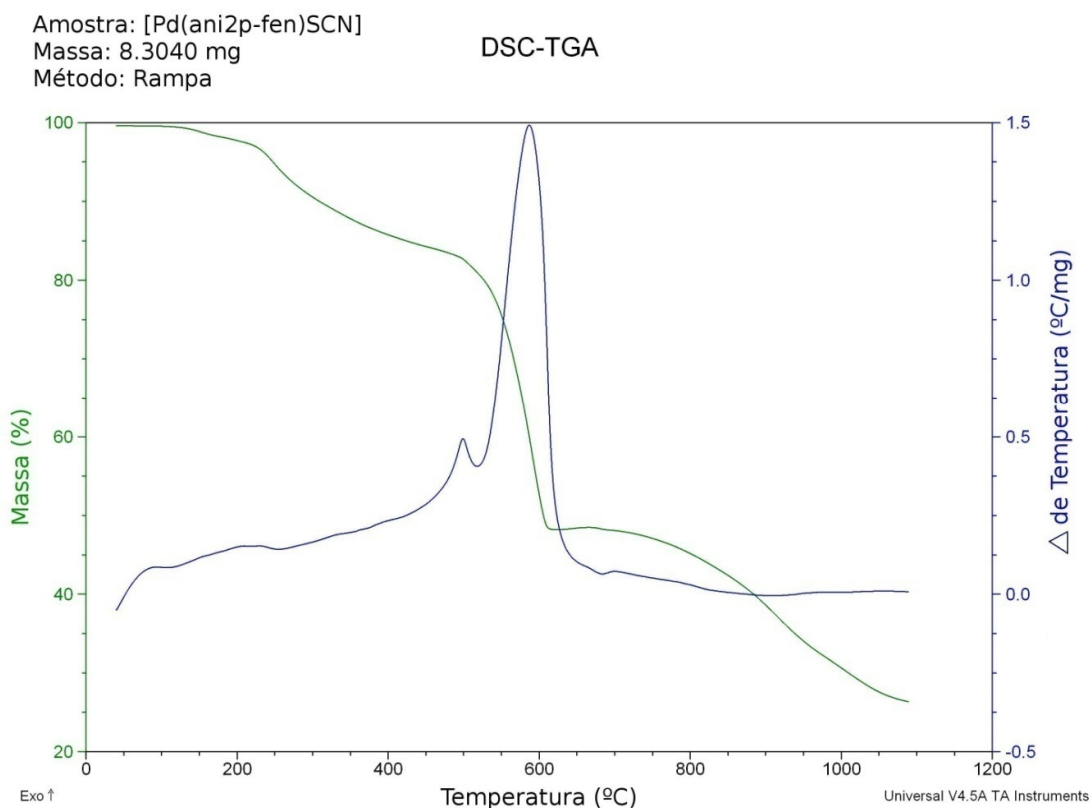


Figura 78 - Curva TG-DTA do [Pd₄(Hani_{2p}-fen)₂(ani_{2p}-fen)(SCN)₄].

Fonte: Do autor.

Tabela 18

Dados da Análise Térmica para o $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{SCN})_4]$.

Composto	Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m \%$		DTA picos/ $^\circ\text{C}$	
			Enc.	Calc.	Endo	Exo
C11 8,3040 mg	1	118 – 233	- 3,04	- 3,20	-	203,50
	2	233 – 503	- 14,20	- 14,24	-	500
	3	503 – 610	- 37,26	- 38,56	-	587
	4	610 – 1083	- 19,14	- 18,51	-	703
	Resíduo	-	26,45	25,23	-	-

* Enc. = encontrado, Calc. = calculado, Endo. = endotérmico, Exo. = exotérmica, Resíduo – Pd⁰

Fonte: Do autor.

5.1.12 Complexo de substituição $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{Br}_4]$ C12

A reação do composto $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{Br}_4]$ apresentou um sólido de cor laranja. Apresentou estabilidade ao ar e é higroscópico. Ponto de decomposição em 206 °C. Insolúvel em água e apresentou baixa solubilidade em metanol, etanol, diclometano e clorofórmio. Solúvel em acetonitrila, acetona, THF e DMSO. Análise elementar – % calc. (% enc.): C 36,95% (35,94%); H 2,54% (3,96%); N 3,92% (4,35%).

Com a análise dos espectros obtidos nas técnicas de espectroscopia UV-Vis, IV e RMN de ¹H, juntamente com a análise elementar e térmica, pode-se inferir que o complexo C2 $[\text{Pd}_2(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{Cl}_2]$ pertencente a serie 1:1 (ligante : $\text{Li}_2[\text{PdCl}_4]$), formou o complexo C6 $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{Br}_4]$. Com a reação de substituição regioespecífica da outra serie de complexo C8, $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})\text{Cl}_4]$ apresentou estrutura química igual ao complexo sintetizado na primeira série, $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{Br}_4]$. Ressaltando que a substituição regioespecífica do haleto Cl⁻ pelo haleto Br⁻, não apresentou diferença estrutura, logo a variação nas massas dos reagentes não alterou o produto final.

5.1.13 Complexo de substituição $[Pd_4(Hani_2p-fen)_2I_4]$ C13

A reação de substituição do haleto Cl^- pelo haleto I^- , ocorreu ao longo de uma hora. A rápida formação do complexo frente aos outros complexos sintetizados foi discutida no tópico 5.1.7 (ATKINS; JONES, 2006; HUHEEY; KEITER; KEITER, 1993). O precipitado formado apresentou coloração marrom. Estável ao ar. Higroscópico. Ponto de decomposição em 165 °C. Insolúvel em água. Apresentou pouca solubilidade em metanol, etanol, diclorometano e clorofórmio. Solúvel em acetona, acetonitrila, THF e DMSO. A análise elementar – % calc. (% enc.): C 32,66 (33,50%); H 2,24% (3,91%); N 3,34% (3,46).

5.1.13.1 Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis

Como observado no seu precursor C8, o complexo C13, na qual teve a substituição do haleto Cl^- pelo I^- , apresentou deslocamento da banda 336 nm para 344 nm (Figura 79).

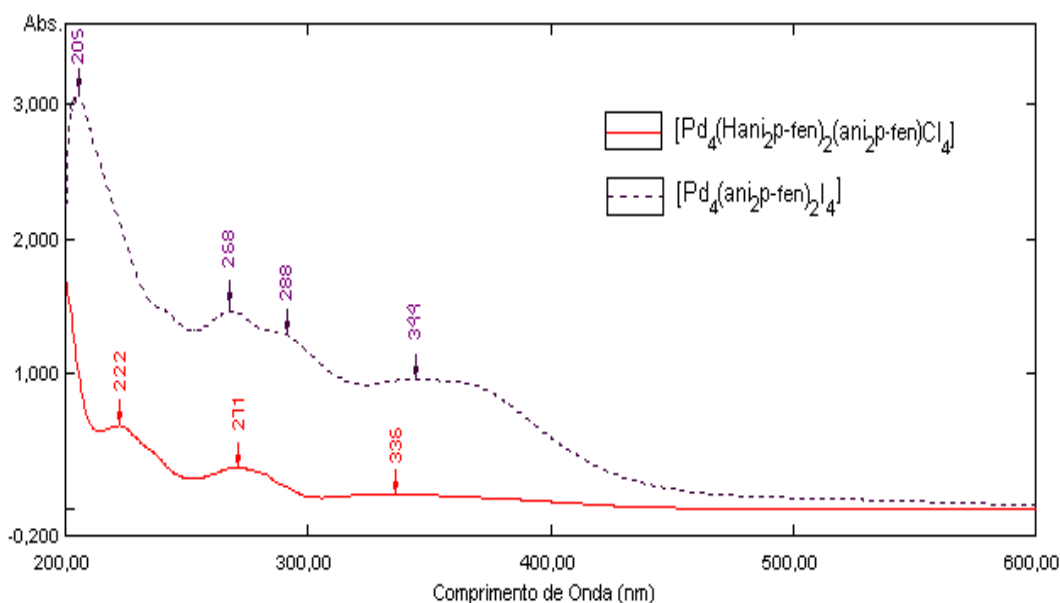


Figura 79 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do $[Pd_4(Hani_2p-fen)_2I_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.13.2 Espectroscopia vibracional na região do IV

A vibração da ligação Pd-haleto Cl⁻ e I⁻, não é evidenciado no espectro de Infravermelho, pois suas bandas não são observadas na região comum da espectroscopia de infravermelho. Com a substituição dos haletos o mesmo conceito discutido no tópico 5.1.6.2 é observado pelo deslocamento da banda de 1595 cm⁻¹ para 1585 cm⁻¹ (Figura 80).

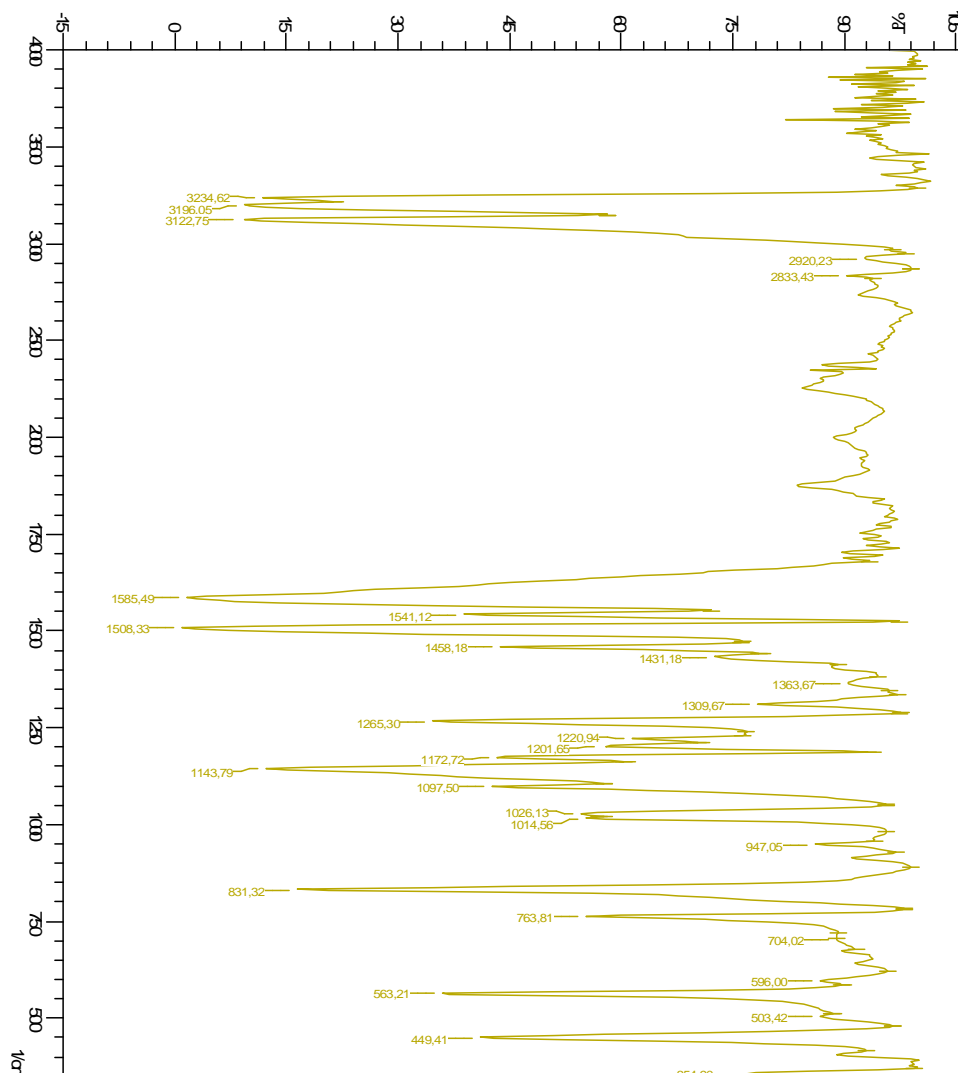


Figura 80 - Espectro vibracional na região do IV do [Pd₄(Hani₂p-fen)₂I₄].

Fonte: Do autor.

5.1.13.3 Espectroscopia de RMN de ^1H

Com a substituição do haleto Cl pelo haleto I, não ocorreu deslocamento do sinal significativo para região de maior energia (Figura 81). Elucidando que a substituição não interferiu na vizinhança dos prótons. Outra observação do espectro obtido foi que as bandas provenientes do ligante não desapareceram, inferindo que o ligante imínico está presente na estrutura do complexo sintetizado.

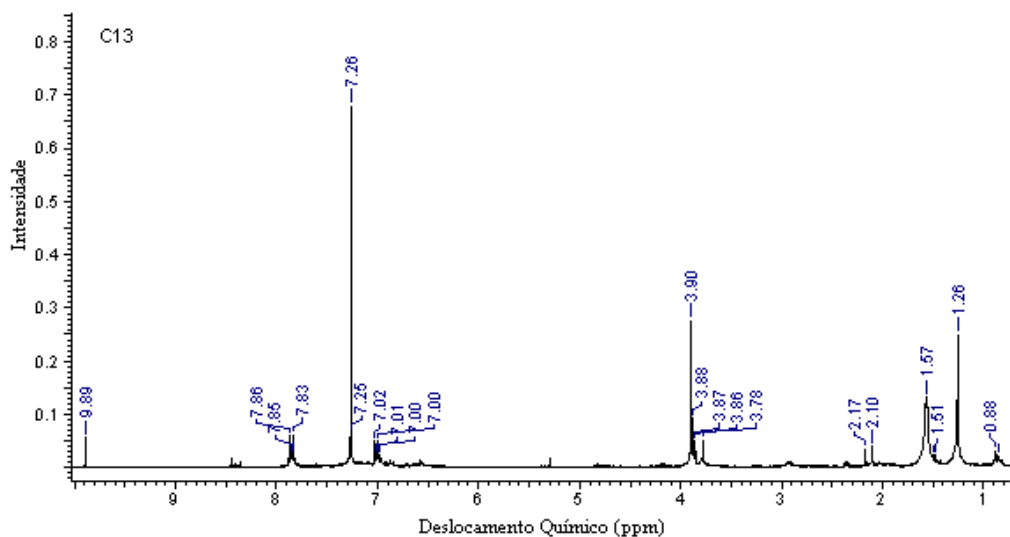


Figura 81 - Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$.

Fonte: Do autor.

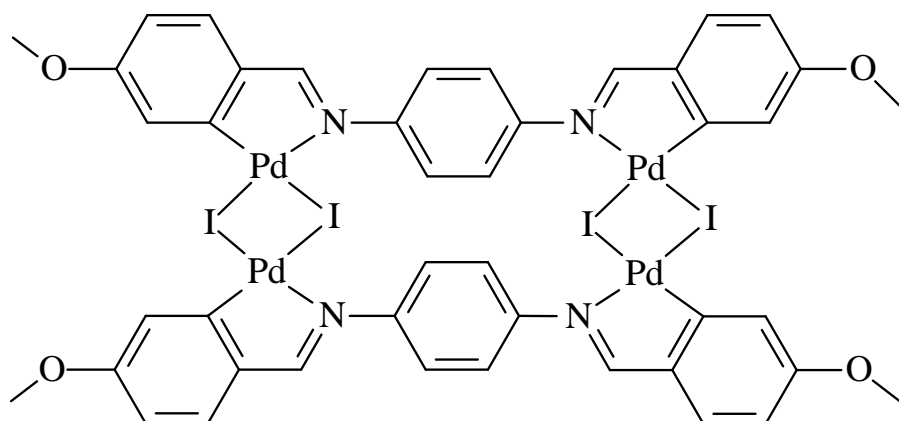
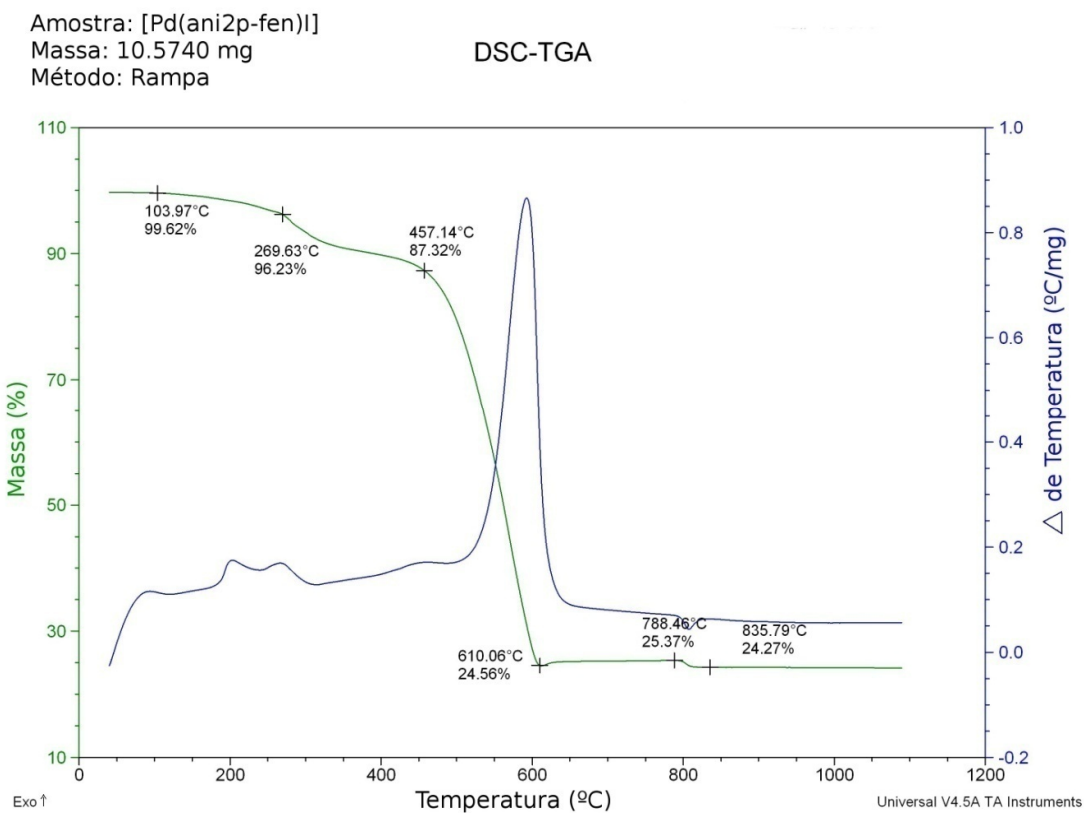


Figura 82 - Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$.

Fonte: Do autor.

5.1.13.4 Análise Termogravimétrica (TG)

O complexo $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$ (Figura 83) apresentou três moléculas de água após passar por processo de secagem. Na faixa entre 267-455 °C observa-se a perda de um *p*-ani ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$), subseqüentemente na faixa de 455-611 °C há perda de três *p*-ani (sendo, 1 $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$ e 2 C_8H_8), dois *p*-fen ($\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2$) e quatro iodios. A captura intramolecular ocorreu entre os oxigênios mais distantes presentes no ligante orgânico, especificamente do grupo metóxi (MeO^\ominus). Seu resíduo foi de 26,28%. Pela forte interação do haleto ao metal macio de paládio, o iodo foi o último fragmento a ser evaporado da estrutura (Tabela 20).

Figura 83 - Curva TG-DTA do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$.

Fonte: Do autor.

Tabela 19

Dados da Análise Térmica para o $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$.

Composto	Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m \%$		DTA picos/ $^\circ\text{C}$	
			Enc.	Calc.	Endo	Exo
C13 10,5740 mg	1	116 – 267	- 3,16	- 3,33	-	202
	2	267 – 455	- 8,97	- 7,64	-	267
	3	455 – 611	- 62,91	- 63,38	-	593
	Resíduo	-	25,26	26,28	-	-

* Enc. = encontrado, Calc. = calculado, Endo. = endotérmico, Exo. = exotérmica, Resíduo – Pd⁰

Fonte: Do autor.

5.2 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 (Tabela 20).

Os complexos C2 e C8 apresentaram condutividade elétrica maior do que o ligante C1, pois o complexo apresenta uma maior atividade iônica devido à presença dos íons Cl^- .

Os complexos com substituições regioespecíficas apresentaram condutividade elétrica diferentes, sem que seguissem um padrão de ionização, provavelmente a forma geométrica da estrutura influencia na passagem de corrente elétrica.

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

Tabela 20

Dados referentes à Condutividade Elétrica em solução.

Compostos	Siglas	MM (g.mol ⁻¹)	C. E. (μS cm ⁻¹ a 25 °C)
H ₂ ani ₂ <i>p</i> -fen	C1	344,40	4,63
[Pd ₂ (Hani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ Cl ₂]	C2	970,54	6,89
[Pd ₄ (ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (N ₃) ₄]	C3	1278,53	9,26
[Pd(H ₂ ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (NCO) ₂]	C4	879,26	8,10
[Pd ₄ (ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (SCN) ₄]	C5	1342,79	8,67
[Pd ₄ (ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ Br ₄]	C6	1430,07	10,24
[Pd ₂ (H ₂ ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ I ₄]	C7	1408,26	16,75
[Pd ₄ (Hani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (ani ₂ <i>p</i> -fen)Cl ₄]	C8	1596,67	7,50
[Pd ₄ (Hani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (ani ₂ <i>p</i> -fen)(N ₃) ₄]	C9	1622,94	11,64
[Pd ₄ (Hani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (ani ₂ <i>p</i> -fen)(NCO) ₄]	C10	1622,93	10,53
[Pd ₄ (Hani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ (ani ₂ <i>p</i> -fen)(SCN) ₄]	C11	1687,19	9,72
[Pd ₄ (ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ Br ₄]	C12	1430,07	10,26
[Pd ₄ (ani ₂ <i>p</i> -fen) ₂ I ₄]	C13	1618,07	20,65

Fonte: Do autor.

5.3 Testes antiparasitários

A aplicação biológica dos complexos foi realizada frente à *Leishmania*, na forma de promastigota e amastigota. Os testes ocorreram com o ligante imínico C1 e a serie de complexos do C8 – C13. Pois esta serie de compostos foram as primeiras a serem sintetizadas.

5.3.1 Cultivo de promastigotas

A atividade leishmanicida dos compostos foi avaliada contra as formas promastigota (Tabela 21). O controle positivo utilizado foi a pentamedina e a

anfotericina. Os valores de IC₅₀ variaram de 2,2 a mais de 70 mg.mL⁻¹. O IC₅₀ do composto C12 não foi exatamente determinado devido ao alto valor da concentração.

Tabela 21

Valores do IC₅₀ dos compostos para a forma promastigotas.

Compostos	Promastigota IC ₅₀ (µg/mL)
H ₂ ani ₂ p-fen C1	20.83
[Pd ₄ (Hani ₂ p-fen) ₂ (ani ₂ p-fen)Cl ₄] C8	15.04
[Pd ₄ (Hani ₂ p-fen) ₂ (ani ₂ p-fen)(N ₃) ₄] C9	35.64
[Pd ₄ (Hani ₂ p-fen) ₂ (ani ₂ p-fen)(NCO) ₄] C10	25.58
[Pd ₄ (Hani ₂ p-fen) ₂ (ani ₂ p-fen)(SCN) ₄] C11	9.84
[Pd ₄ (ani ₂ p-fen) ₂ Br ₄] C12	>70
[Pd ₄ (ani ₂ p-fen) ₂ I ₄] C13	16,89
Pentamedina	0,44
Anfotericina B	6,95

Fonte: Do autor.

Podemos observar que em geral ao complexar o paládio ao ligante imínico tem-se uma melhora de 25% na inibição da *Leishmania*. Com a substituição do haleto por outros haletos e pseudohaletos não tiveram a inibição melhorada, visto que a concentração necessária para inibir aumenta. O complexo C12 teve um grande aumento de concentração em relação ao seu precursor. Entretanto podemos ressaltar o C13 que teve um valor de 16%, sendo este então próximo ao precursor C8. Outro complexo que requer maiores estudos é o complexo C11, que teve sua concentração de 9,84, sendo este da série o de melhor atividade leishmanicida. Fazendo uma sequência de melhor atividade temos:



5.3.2 Ensaio da atividade antipromastigota

Entre os valores IC₅₀ para a forma amastigota pode-se observar um aumento do valor em comparação com os IC₅₀ de promastigotas. Isso ressalta a dificuldade dos compostos atingirem o alvo dentro da célula (amastigota), transpor a barreira da membrana celular do macrófago. Fazendo uma comparação da concentração necessária para inibir as células promastigotas e amastigotas observa-se que o complexo com o haleto cloro apresentou uma melhor atividade frente à forma promastigota e amastigota. O complexo que também traz uma resposta antileishmanicida é o complexo com o pseudohaleto SCN (C11).

Tabela 22

Valores do IC₅₀ para a forma amastigota.

Compostos	Amastigota IC ₅₀ (µg/mL)
H ₂ ani ₂ p-fen C1	41,70
[Pd ₄ (Hani ₂ p-fen) ₂ (ani ₂ p-fen)Cl ₄] C8	28,28
[Pd ₄ (Hani ₂ p-fen) ₂ (ani ₂ p-fen)(N ₃) ₄] C9	nd
[Pd ₄ (Hani ₂ p-fen) ₂ (ani ₂ p-fen)(NCO) ₄] C10	nd
[Pd ₄ (Hani ₂ p-fen) ₂ (ani ₂ p-fen)(SCN) ₄] C11	14,84
[Pd ₄ (ani ₂ p-fen) ₂ Br ₄] C12	nd
[Pd ₄ (ani ₂ p-fen) ₂ I ₄] C13	39,14
Pentamedina	6,6
Anfotericina B	-

Fonte: Do autor.

6 CONCLUSÃO

Este trabalho mostrou a importância da classe dos ciclometalados de Pd(II), em função da sua reatividade frente ao ligante imínico, resultando em espécie com grande potencial na Química Medicinal. Isto fica evidenciado através dos resultados discutidos bem como pelas contribuições dadas pelo nosso grupo de pesquisa. Através das técnicas de caracterização utilizadas, estima-se que as reações tenham ocorrido e conseqüentemente houve a formação dos novos compostos.

Novos complexos de paládio(II) foram obtidos a partir das reações entre tetracloropaladato(II) de lítio e um ligante orgânico nitrogenado capaz de formar complexo contendo anel ciclometalado. Com o intuito de investigar a influência da estequiometria reacional no produto final foram conduzidas duas reações de complexação, onde foi variado a estequiometria da reação.

Os novos complexos precursores $[\text{Pd}_2(\text{Hani}_2\text{p-fen})_2\text{Cl}_2]$ C2 e $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2\text{p-fen})_2(\text{ani}_2\text{p-fen})\text{Cl}_4]$ C8 foram usados como precursores dos complexos do tipo: $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{L})\text{X}_2]$, $[\text{Pd}_2(\text{H}_2\text{L})_2\text{X}_4]$, $[\text{Pd}_2(\text{HL})_2\text{X}_2]$, $[\text{Pd}_4\text{L}_2\text{X}_4]$ e $[\text{Pd}_4(\text{HL})_2(\text{L})\text{X}_4]$ sendo $\text{X}=\text{Cl}$, Br , I , N_3 , NCO e SCN e H_2L , HL e L = ligante imínico protonado, mono-desprotonado e bi-desprotonado, respectivamente. A difração de raios X de monocristal esclareceu a estrutura do ligante imínico. Os dados espectroscópicos sugerem que os complexos formados: $[\text{Pd}_2(\text{Hani}_2\text{p-fen})_2\text{Cl}_2]$ C2 e $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2\text{p-fen})_2(\text{ani}_2\text{p-fen})\text{Cl}_4]$ C8 apresentaram uma coordenação metal - ligante 1:1 e 1:2, respectivamente. Estando o paládio coordenado a base nitrogenada e ao carbono do ligante, compostos com geometria quadrado-planar ao redor do paládio(II). Já para o haleto presente nas estruturas, pôde-se perceber através da análise térmica, que ocorre uma dimerização, com os dois átomos de Cl ligados em ponte aos metais.

Conclusão

A substituição total dos grupos Cl do $[\text{Pd}_2(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{Cl}_2]$ C2, pelos ânions N_3 , NCO , SCN , Br e I resultou na formação do $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{N}_3)_4]$ C3, $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{NCO})_2]$ C4, $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{SCN})_4]$ C5, $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{Br}_4]$ C6 e $[\text{Pd}_2(\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$ C7, respectivamente. Foram ainda efetuadas reações de substituição do complexo $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})\text{Cl}_4]$ C8, pelos ânions citados acima, resultando na formação do $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{N}_3)_4]$ C9, $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{NCO})_4]$ C10, $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{SCN})_4]$ C11, $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{Br}_4]$ C12 e $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{I}_4]$ C13, respectivamente. A formação destes foi caracterizada pelas espectroscopias no UV-Vis, IV e de RMN de ^1H e pelas análises elementares e térmicas.

A caracterização espectroscópica por absorção no IV elucidou a presença do ligante imínico $\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen}$ coordenado ao Pd(II). A banda associada ao modo $\nu(\text{CN})$ do grupo imínico $\text{HC}=\text{N}$ sofreu um deslocamento para regiões de maior energia sugerindo a coordenação do nitrogênio imínico, de forma a manter o ambiente de coordenação ao redor do átomo de Pd(II). Corroborou sobre o modo de coordenação dos pseudohaletos. A mudança do modo de coordenação dos pseudohaletos, que antes era em ponte para o haleto Cl^- , passou para *end-on*, *end-to-end* e *terminal*. O estiramento assimétrico dos pseudohaletos mostra a coordenação *end-on* para $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{N}_3)_4]$ C3 e $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{N}_3)_4]$ C9. A coordenação *end-to-end* é observada nos complexos $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{SCN})_4]$ C5, $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{NCO})_4]$ C10 e $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2(\text{ani}_2p\text{-fen})(\text{SCN})_4]$ C11. Para o complexo $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{ani}_2p\text{-fen})_2(\text{NCO})_2]$ C4 foi notado a coordenação *N-terminal*.

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram determinados pela análise elementar. O complexo precursor $[\text{Pd}_2(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{Cl}_2]$ C2, apresentou estequiometria (1 ligante : 1 centro metálico). As substituições regioespecífica do haleto Cl^- pelos haletos Br^- e I^- produziram complexos com estruturas diferentes as do precursor. Partindo de um complexo mono-desprotonado $[\text{Pd}_2(\text{Hani}_2p\text{-fen})_2\text{Cl}_2]$ C2, o produto destas substituições geraram complexo bi-desprotonado $[\text{Pd}_4(\text{ani}_2p\text{-fen})_2\text{Br}_4]$ C6, e observou a clivagem da ciclometalação no complexo

Conclusão

[Pd₂(H₂ani₂*p*-fen)₂l₄] C7. Os demais complexos também apresentaram diferenças na estrutura. A substituição dos ânions N₃ e SCN produziram complexos bi-desprotonado [Pd₄(ani₂*p*-fen)₂(N₃)₄] C3 e [Pd₄(ani₂*p*-fen)₂(SCN)₄] C5. Já na reação regioespecífica do ânion NCO, o complexo clivou a coordenação Pd-C formando um complexo protonado Pd(H₂ani₂*p*-fen)₂(NCO)₂] C4.

Na série de complexos [Pd₄(Hani₂*p*-fen)₂(ani₂*p*-fen)Cl₄] C8, não foram observadas tantas variações nas estruturas dos complexos após a substituição regioespecífica. O precursor C8 ao reagir com os ânions N₃, NCO e SCN apresentou conformações semelhantes: Pd₄(Hani₂*p*-fen)₂(ani₂*p*-fen)(N₃)₄] C9, [Pd₄(Hani₂*p*-fen)₂(ani₂*p*-fen)(NCO)₄] C10 e [Pd₄(Hani₂*p*-fen)₂(ani₂*p*-fen)(SCN)₄] C11. Já nas substituições dos ânions Br e I ocorreu modificação na estrutura do precursor. Sendo este de estequiometria (2 ligantes : 4 centro metálico), [Pd₄(ani₂*p*-fen)₂Br₄] C12 e [Pd₄(ani₂*p*-fen)₂I₄] C13.

Os espectros de RMN de ¹H de ambas as espécies sugeriram a formação das espécies através das observações dos sinais correspondentes ao ligante linear H₂ani₂*p*-fen. Os complexos formados apresentaram os sinais característicos do ligante imínico e em alguns espectros de RMN ¹H o deslocamento do sinal para os complexos que apresentação estrutura quadrado-planar.

Com as curvas termogravimétricas foi possível elucidar ainda mais com clareza as estruturas dos complexos. Visto que, a técnica nos oferece a informação da estequiometria dos complexos. O estudo termogravimétrico destes compostos possibilitou também, a partir da temperatura inicial de decomposição, propor a seguinte ordem decrescente de estabilidade térmica para a primeira série C2 – C7: [Pd(H₂ani₂*p*-fen)₂(NCO)₂] C4 > [Pd₄(ani₂*p*-fen)₂(SCN)₄] C5 > [Pd₂(Hani₂*p*-fen)₂Cl₂] C2 > [Pd₂(H₂ani₂*p*-fen)₂l₄] C7 > [Pd₄(ani₂*p*-fen)₂Br₄] C6; para a segunda série C8 – C13 a ordem estabelecida é a seguinte: [Pd₄(ani₂*p*-fen)₂Br₄] C12 > [Pd₄(Hani₂*p*-fen)₂(ani₂*p*-fen)(SCN)₄] C11 > [Pd₄(Hani₂*p*-fen)₂(ani₂*p*-fen)(NCO)₄] C10 > [Pd₄(Hani₂*p*-fen)₂(ani₂*p*-fen)Cl₄] C8 > [Pd₄(ani₂*p*-fen)₂l₄] C13.

Conclusão

Visando empregar estes compostos em ensaios biológicos frente à *Leishmania*, foram realizados experimentos *in vitro* de células promastigota e amastigota da *L. (L.) brazilienses*. Determinou-se a viabilidade celular destas culturas, expressa pelo Índice de Citotoxicidade (IC₅₀). Os complexos que apresentaram melhor atividade leishmanicida foram os que contêm o haleto cloro (C8) e o pseudohaleto tiocianato (C11).

Espécies ciclometaladas de paládio(II) demonstram potencialidades farmacológicas comprovadas pelos testes biológicos realizados. Isto somente vem a ressaltar seu aspecto atual, interdisciplinar e promissor, deixando uma expectativa positiva para os próximos anos.

REFERÊNCIAS

ALLARDYCE, C. S. et al. Development of organometallic (organo-transition metal) pharmaceuticals. **J. Appl. Organomet.Chem.**, v. 19, p. 1–10, 2005.

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

ATKINS, J.; JONES, L. **Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente**. 3. ed. Porto Alegre: Bookman, 2006. 968 p.

BAENA, M. J. et al. The effect of polyether terminal chains in the liquid crystalline behavior of ortho-palladated complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, Columbia, v. 690, p. 998–1010, Nov. 2005.

BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P.; BARREIRO, E. J. Uma visão da química bioinorgânica medicinal. **Química Nova**, São Paulo, 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.

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

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

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

CORBI, P. P et al. Synthesis, spectroscopic characterization and biological analysis of a new palladium(II) complex with methionine sulfoxide. **Spectrochimica Acta Part A**, Atlanta, n.66, p. 1171–1174, June 2007.

CORTE, A. A. et al. Eco-epidemiological aspects of American cutaneous leishmaniasis in the Municipality of Campinas, São Paulo, Brazil. **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 4, p. 465-472, out./dez. 1996.

Referências

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.

COSTA, M. C. A. et al. Structure activity relationship between calculated molecular properties and biological activities against *Leishmania donovani* of the natural neolignan analogues studied with pattern recognition techniques: a possible explanation for the activity/inactivity of some neolignans. **Journal of Molecular Structure (Theochem)**, Amsterdam, v. 543, p. 147-156, Dec. 2001.

DAGHRIRI, H.; HUG, F.; BEALE, P. Studies on activities, cell up take and DNA binding $(H_2N(CH_2)_n-NH_2)_2]Cl_4$ where $n = 4-7$. **Journal of Inorganic Biochemistry**, Columbia, v. 98, p. 1722-1733, June 2004.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new Perspectives. Comparative Immunology. **Microbiology & Infectious Diseases**, North Liberty, v. 27, p. 305-318, Mar. 2004.

DORCIER, A. et al. Studies on the reactivity of organometallic Ru-, Rh- and Os- η^5 -Cp complexes with DNA model compounds. **Journal of Inorganic Biochemistry**, Columbia, v. 102, p. 1066-1076, Nov. 2008.

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

ER, M.; SANCAK, K.; SERBEST, K., Binuclear transition metal complexes of a novel lateral AN-methylthiosemicarbazone through the central ethylene bridge: Synthesis, structural characterization and the response of ligand molecule to different solvent media. **Journal of Molecular Structure**, Coimbra, v. 882, p. 35-46, Sept. 2008.

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

FARRUGIA, L. J. Ortep-3 for Windows – a version of ORTEP-III with a Graphical user interface. **J. Appl. Cryst.**, London, v. 30, p. 565, Oct. 1997.

FARRUGIA, L. J. WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography. **J. Appl. Cryst.**, London, v. 32, p. 837-838, Aug. 1999.

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

Referências

- FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. (Brasil). **Leishmaniose Tegumentar Americana e Leishmaniose Visceral**, 5. ed. Brasília, 2002. 842 p.
- GHAUCH, A.; TUGAN, A. Reductive destruction and decontamination of aqueous solutions of chlorinated antimicrobial agent using bimetallic systems. **Journal of Hazardous Materials**, New York, v. 164, p. 665-674, Aug. 2009.
- GOLUB, A. M.; KOHLER, H.; SKOPENKO, V. V. **Chemistry of pseudohalides**. Amsterdam: Elsevier, 1986. 479 p.
- GOMES, A.; NAVARRO, C.N. Review Contribution to the SAR field of metallated and coordination complexes Studies of the palladium and platinum derivatives with selected thiosemicarbazones as antitumoral drugs. **Journal of Coordination Chemistry Review**, n. 248, p. 119–133, 2004.
- GRAMICCIA, M.; GRADONI, L. The current status of zoonotic leishmaniases and approaches to disease control. **Int. J. Parasit**, Cairns, v. 35, p. 1169-1180, July 2005.
- GUERIN, P. J. et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and proposed research and development agenda. **Lancet infects. Dis.**, London, v. 2, p. 494-501, Aug. 2002.
- GUERRA, W. et al. Síntese e caracterização de um novo complexo de platina (IV) a partir de seu análogo de platina (II) utilizando iodo molecular como agente oxidante: uma rota sintética interessante para obtenção de novos complexos de platina. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 1, p. 56-58, abr. 2007.
- HAFEZ, O. M. A. et al. Synthesis and antitumor activity of some new xanthotoxin derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Paris, v.44, p. 2967-2974, Jan. 2009.
- HAMAKER, C. G.; HALBACH, D. P. Synthesis, structure, and characterization of some ruthenium arene complexes of N-(arylmethylene)-2-(methylthio)anilines and 2-(methylthio)aniline. **Inorganica Chimica Acta**, Padua, v. 359, p. 846-852, July 2006.
- HE, L. et al. X-ray and molecular modeling studies of 4-[N-alkylamino]azobenzene dyes. **Dyes and Pigments**, Leeds, v. 82, p. 299-306, Jan. 2009.
- 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. L. Leishmaniasis. **Lancet**, Georgina Gurnhill, n. 354, p. 1191–99, 1999.

Referências

HRDLICKA, J. A. et al. Mercury oxidation in flue gas using gold and palladium catalysts on fabric filters. **Environ Science Techno**, Iowa City, v. 42, p. 6677-6682, June 2008.

HUANG, R.; WALLQVIST, A.; COVELL, D. Anticancer metal compounds in NCI's tumor-screening database: putative mode of action. **Biochemical Pharmacology**, Kansas City, v. 69, p.1009-1039, 2005.

HUHEEY, J. E.; KEITER, E. A.; KEITER, R. L. **Inorganic chemistry - principles of structure and reactivity**. 4. ed. New York: Harper Collins, 1993. 964 p.

HUSAIN, K.; BHAT, A. R.; 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 Medicinal Chemistry**, Paris, v. 20, p. 1-13, Dec. 2008.

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

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

LANZMASTER, M. et al. Synthesis, Structure and Molecular Modeling of a Zn^{II}-Phenolate Complex as a Model Zn^{II}-containing Tyrosinate Metalloenzymes. **J. Braz. Chem. Soc.**, São Paulo, v. 17, n. 2, p. 289-295, May 2006.

LEGENDRE, A.O. et al. A 2D coordination polymer with brick-wall network topology based on the [Cu(NCS)₂(pn)] monomer. **Inorganic Chemistry Communications**, Padua, v. 10, p815-820, Apr. 2007.

LOPEZ, C. et al. Assembly of cyclopalladated units: synthesis, characterization, x-ray crystal structure and study of the reactivity of the tetrametallic cyclopalladated complex [Pd{C₆H₄-CH-N(C₆H₄-/2-O)}₄-2CHCl₃]. **Journal of Organometallic Chemistry**, Columbia, v. 681, p. 82-90, June 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**, Columbia, n. 76, p. 29–37, June 1999.

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

Referências

MELBY, P.C. Recent developments in leishmaniasis. **Curr. Opin. infect. Diseases**, Sheffield, v. 15, p. 485 - 490, 2002.

MESA-VALLE, C.M. et al. Antileishmanial Action of Organometallic Complexes of Pt(II) and Rh(I). **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 91, n. 5, p. 625-633, Sept./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**, Columbia, n. 102, p. 157–165, Aug. 2008.

MORO, A.C. et al. Antitumor and antimycobacterial activities of cyclopalladated complexes: X-ray structure of [Pd(C₂N-dmba)(Br)(tu)] (dmba=N,N-dimethylbenzylamine, tu = thiourea). **European Journal Medicinal Chemistry**, Paris, v. 44, p. 4611-4615, July 2009.

NAKAMOTO, K. **Infrared spectra of inorganic and coordination compounds**. 4. ed. New York: Wiley Interscience, 1986. 484 p.

NAVARRO et al. Synthesis and characterization of [Au(dppz)₂]Cl₃. DNA interaction studies and biological activity against Leishmania (L) Mexicana. **Journal of Inorganic Biochemistry**, Columbia, n. 101, p. 111–116, Dec. 2007.

NAVARRO, M. et al. Design of copper DNA intercalators with leishmanicidal activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, Columbia, n. 8, p. 401–408, Jan. 2003.

ONOA, G. B. et al. Pd(II)- and Pt(II)-cimetidine complexes. Crystal structure of *trans*-[Pt(N,S-cimetidine)]. **Journal of Inorganic Biochemistry**, Columbia, v.89, p. 237-247, Nov. 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Neglected Tropical Diseases**, 2009.

Disponível em:

<http://www.who.int/neglected_diseases/integrated_media_leishmaniasis/en/index.html> Acessado 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**, Minnesotav. 49, n. 11, p. 3322–3331, Dec. 2006.

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

Referências

PALUMBO, E. Oral Miltefosine Treatment in Children With Visceral Leishmaniasis: a Brief Review. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, São Paulo, v. 12, n. 1, p. 2-4, Jan. 2008.

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

ROSA, D **Estudo de 6-aminopurinas e seus complexos de platina (II) como potenciais leishmanicidas**. 2007. 143 f. Tese (Doutorado em Química) - Pontifícia Universidade Católica, Rio de Janeiro, 2007.

ROSELINO, A. M. et al. *L. (L.) chagasi* in aids and visceral leishmaniasis (kala-azar) co-infection. **Rev. Inst. Med. Trop.**, São Paulo, v. 50, n. 4, July/Aug. 2008.

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

SANTOS, M. C. **Planejamento racional de drogas contra tripanossomatídeos: gGAPDH de *Trypanosoma 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 travelers. **Lancet Infect Disease**, London, n. 6, p. 342–49, June 2006.

SHAHEEN, F. et al. 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**, Columbia, n. 693, p. 1117–1126, Jan. 2008.

SHIH, M. C. et al. Neuroimaging of the dopamine transporter in Parkinson's disease: first study using [99mTc] - TRODAT-1 and SPECT in Brazil. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 64, n. 3a, p. 628-634, Apr. 2006.

SHUKLA, A. K. et al. Rational Approaches for Drugs Designing Against Leishmaniasis. **Applied Biochemistry Biotechnology**. Berlin, v. 160, p. 2208–2218, Sept. 2010.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**, 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara dois, 1979. 550 p.

Referências

SOKEIRIK, Y. S. et al. A. Synthesis of a Schi.'s base chiral ligand with a tri.uoromethyl carbinol moiety. **Tetrahedron: Asymmetry**, Oxford, v. 17, p. 2654-2658, Oct. 2006.

SOUZA, A. I. et al. Osteolytic osteomyelitis associated with visceral leishmaniasis in a dog. **Veterinary Parasitology**, Milan, v. 129, p. 51-54, Jan. 2005.

STEVANATO, A. R. **Investigação estrutural e efeitos imunológicos e tuberculostáticos de complexos de paládio(II)**. 2009. 177 f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2009.

TAVARES, J. et al. Characterization of the anti-Leishmania effect induced by cisplatin, an anticancer drug. **Acta Tropica**. Miami, v. 103, p. 133-141, June 2007.

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.

THOMAS, G. **Fundamentals of medicinal chemistry**, London: Wiley, 2003. 304 p.

TIMERBAEV, A. R. et al. Interactions of antitumor metallodrugs with serum proteins: advances in characterization using modern analytical methodology. **Chem. Rev.**, Washington, v. 106, p. 2224 - 2248, July 2006.

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

TUŠEK-BOŽC, L. et al. Synthesis, characterization and antitumor activity of palladium(II) complexes of monoethyl 8-quinolylmethylphosphonate. **Polyhedron**, Gainsville, n. 27, p. 1317-1328, Feb. 2008.

YOSHIKAWA, Y. et al. Alpha-glycosidase inhibitory effect of anti-diabetic metal ions and their complexes. **Biochimie**, Paris, v. 30, p. 1-3, June. 2009.

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

Anexos

Anexo 1

Tabela 23

Comprimentos de ligação (Å) do polimorfo I

Fragmento	Média	Mediana	Desvio padrão	z-score	Valor encontrado
C10 - C11	1,383	1,383	0,020	0,348	1,376
C13 - C14	1,383	1,383	0,020	0,156	1,380
C17 - C16	1,390	1,391	0,020	0,602	1,402
C18 - C17	1,383	1,383	0,020	0,399	1,375
C18 - C19	1,380	1,382	0,022	0,575	1,393
C20 - C19	1,380	1,382	0,022	0,631	1,394
C20 - C21	1,383	1,383	0,020	0,135	1,380
C21 - C16	1,390	1,391	0,020	0,400	1,398
C3 - C2	1,380	1,382	0,022	0,520	1,392
C3 - C4	1,383	1,383	0,020	0,223	1,388
C4 - C5	1,390	1,391	0,020	0,296	1,396
C6 - C5	1,390	1,391	0,020	0,535	1,401
C7 - C2	1,380	1,382	0,022	0,635	1,395
C7 - C6	1,383	1,383	0,020	0,388	1,375
O1 - C1	1,421	1,425	0,034	0,356	1,434
O1 - C2	1,373	1,370	0,026	0,413	1,362
O2 - C19	1,373	1,370	0,026	0,372	1,363

Tabela 23

Continuação do comprimentos de ligação (Å) do polimorfo I

Fragmento	Média	Mediana	Desvio padrão	z-score	Valor encontrado
O2 - C22	1,421	1,425	0,034	0,393	1,435
C10 - C9	1,387	1,388	0,021	0,203	1,391
C11 - C12	1,387	1,388	0,021	0,462	1,396
C13 - C12	1,387	1,388	0,021	0,577	1,399
C14 - C9	1,387	1,388	0,021	0,692	1,401
C16 - C15	1,464	1,464	0,016	0,785	1,451
C5 - C8	1,464	1,464	0,016	0,387	1,457
C15 - N2	1,273	1,274	0,026	0,174	1,277
C8 - N1	1,273	1,274	0,026	0,041	1,274
C12 - N2	1,420	1,419	0,018	0,235	1,416
C9 - N1	1,420	1,419	0,018	0,383	1,413

Tabela 24
 Ângulos de Ligação (°) do polimorfo I

Fragmento	Média	Mediana	Devio padrão	z-score	Valor encontrado
C1 - O1 - C2	117,583	117,574	2,602	0,068	117,405
C17 - C18 - C19	119,760	119,812	1,380	0,005	119,753
C20 - C19 - C18	120,268	120,010	1,805	0,155	119,988
C21 - C20 - C19	119,760	119,812	1,380	0,181	119,511
C22 - O2 - C19	117,583	117,574	2,602	0,013	117,548
C3 - C2 - C7	120,268	120,010	1,805	0,240	119,835
C4 - C3 - C2	119,760	119,812	1,380	0,006	119,769
C6 - C7 - C2	119,760	119,812	1,380	0,135	119,947
O1 - C2 - C3	119,848	117,678	4,868	0,881	124,138
O1 - C2 - C7	119,848	117,678	4,868	0,786	116,024
O2 - C19 - C18	119,848	117,678	4,868	0,898	115,477
O2 - C19 - C20	119,848	117,678	4,868	0,963	124,535
C21 - C16 - C17	117,700	117,677	1,609	0,002	117,704
C6 - C5 - C4	117,700	117,677	1,609	0,346	118,256
C18 - C17 - C16	121,274	121,252	1,219	0,166	121,476
C20 - C21 - C16	121,274	121,252	1,219	0,215	121,536
C3 - C4 - C5	121,274	121,252	1,219	0,247	120,972
C7 - C6 - C5	121,274	121,252	1,219	0,060	121,200

Tabela 24

Continuação dos ângulos de Ligação (°) do polimorfo I

Fragmento	Média	Mediana	Devio padrão	z-score	Valor encontrado
C10 - C11 - C12	120,389	120,429	1,341	0,121	120,227
C11 - C10 - C9	120,389	120,429	1,341	1,175	121,965
C13 - C14 - C9	120,389	120,429	1,341	0,013	120,371
C14 - C13 - C12	120,389	120,429	1,341	0,705	121,334
C10 - C9 - C14	119,200	119,161	1,800	0,723	117,899
C13 - C12 - C11	119,200	119,161	1,800	0,569	118,175
C17 - C16 - C15	120,839	120,918	1,870	0,432	120,031
C21 - C16 - C15	120,839	120,918	1,870	0,759	122,258
C4 - C5 - C8	120,839	120,918	1,870	0,248	121,302
C6 - C5 - C8	120,839	120,918	1,870	0,218	120,431
C10 - C9 - N1	120,652	120,014	4,066	1,022	116,498
C11 - C12 - N2	120,652	120,014	4,066	1,079	125,041
C13 - C12 - N2	120,652	120,014	4,066	0,952	116,783
C14 - C9 - N1	120,652	120,014	4,066	1,217	125,602
C12 - N2 - C15	120,313	120,251	2,497	0,046	120,199
C9 - N1 - C8	120,313	120,251	2,497	0,545	121,674
C16 - C15 - N2	122,444	122,457	2,617	0,289	123,200
C5 - C8 - N1	122,444	122,457	2,617	0,019	122,396

Tabela 25

Comprimentos de ligação (Å) do polimorfo II.

Fragmento	Média	Mediana	Desvio padrão	z-score	Valor encontrado
C11 - C10	1,383	1,383	0,020	0,329	1,376
C3 - C2	1,380	1,382	0,022	0,587	1,393
C4 - C3	1,383	1,383	0,020	0,611	1,371
C4 - C5	1,390	1,391	0,020	0,389	1,398
C6 - C5	1,390	1,391	0,020	0,567	1,379
C7 - C2	1,380	1,382	0,022	0,297	1,374
C7 - C6	1,383	1,383	0,020	0,064	1,384
O1 - C1	1,421	1,425	0,034	0,137	1,417
O1 - C2	1,373	1,370	0,026	0,149	1,369
C10 - C9	1,387	1,388	0,021	0,560	1,398
C11 - C9	1,387	1,388	0,021	0,242	1,392
C5 - C8	1,464	1,464	0,016	0,361	1,458
C8 - N1	1,273	1,274	0,026	0,269	1,266
C9 - N1	1,420	1,419	0,018	0,364	1,414

Tabela 26

Ângulos de ligação (°) do polimorfo II.

Fragmento	Média	Mediana	Desvio padrão	z-score	Valor encontrado
C1 - O1 - C2	117,583	117,574	2,602	0,094	117,828
C4 - C3 - C2	119,760	119,812	1,380	0,506	120,459
C6 - C7 - C2	119,760	119,812	1,380	0,497	119,075
C7 - C2 - C3	120,268	120,010	1,805	0,201	119,906
O1 - C2 - C3	119,848	117,678	4,868	1,002	114,971
O1 - C2 - C7	119,848	117,678	4,868	1,083	125,119
C4 - C5 - C6	117,700	117,677	1,609	0,305	118,190
C3 - C4 - C5	121,274	121,252	1,219	0,786	120,316
C7 - C6 - C5	121,274	121,252	1,219	0,590	121,993
C10 - C11 - C9	120,389	120,429	1,341	0,978	121,701
C11 - C10 - C9	120,389	120,429	1,341	0,065	120,302
C10 - C9 - C11	119,200	119,161	1,800	0,675	117,985
C11 - C9 - C10	119,200	119,161	1,800	0,675	117,985
C4 - C5 - C8	120,839	120,918	1,870	0,311	121,420
C6 - C5 - C8	120,839	120,918	1,870	0,244	120,382
C10 - C9 - N1	120,652	120,014	4,066	1,257	125,764
C11 - C9 - N1	120,652	120,014	4,066	1,083	116,251
C9 - N1 - C8	120,313	120,251	2,497	0,382	121,267
C5 - C8 - N1	122,444	122,457	2,617	0,244	123,084