

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS – UNIFAL-MG

ALINE CLAUDINO DE CASTRO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE IMINO-
COMPLEXOS DE PALÁDIO(II)**

Alfenas - MG

2014

ALINE CLAUDINO DE CASTRO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE IMINO-
COMPLEXOS DE PALÁDIO(II)**

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-orientadora: Prof^a. Dr^a. Amanda Latercia Tranches Dias

Alfenas - MG

2014

Castro, Aline Claudino de.

Síntese, caracterização e atividade antimicrobiana de imino-complexos de paládio(II) / Aline Claudino de Castro. -- Alfenas, MG, 2014.

84 f. -

Orientador: Eduardo Tonon de Almeida

Coorientador: Amanda Latercia Tranches Dias

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

Bibliografia.

1. Paládio. 2. Fosfina. 3. Bioensaio. I. Almeida, Eduardo Tonon de. II. Dias, Amanda Latercia Tranches. III. Título.

CDD: 546

ALINE CLAUDINO DE CASTRO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATRIBUIÇÕES
ANTIMICROBIANA DE COMPLEXOS DE PALÁDIO (II)
POSSÍVEIS CANDIDADOS A FÁRMACOS**

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

Aprovado em: 26/09/2014

Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida
Instituição: Universidade Federal de Alfenas –
UNIFAL-MG

Assinatura: 

Profa. Dra. Cibele Marli Cação Paiva Gouvêa
Instituição: Universidade Federal de Alfenas –
UNIFAL-MG

Assinatura: 

Profa. Dra. Regina Célia Galvão Frem
Instituição: Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho" - UNESP

Assinatura: 

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela saúde, sabedoria e principalmente energias para que pudesse chegar até aqui.

A empresa que trabalho a “Cresça Brasil” que permitiu a flexibilidade do horário de trabalho para a realização das disciplinas e também das práticas laboratoriais.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida que me ajudou no desenvolvimento do projeto com suas ideias, sugestões e críticas. E a minha co-orientadora Amanda Latercia T. Dias por sua dedicação e valiosas contribuições, e também a todos os professores que me ensinaram ao longo do mestrado.

A banca examinadora, Profa. Cibele e a Profa. Maria Vanda, pelas ideias, sugestões e discussões durante a qualificação e aos professores da banca examinadora da defesa desta dissertação.

Aos laboratórios e a estrutura da UNIFAL que possibilitou a realização da dissertação. As instituições de fomento pelo suporte financeiro.

A aluna Nayara que participou da realização dos testes biológicos e a Kris que manipulou o RMN, ambas me auxiliando nas dúvidas durante o processo.

A minha família: a meu marido pela paciência, a minha mãe grande incentivadora do meu processo de conhecimento, a meu pai, meus irmãos e principalmente a meus filhos, Gabriel, pois o tempo dedicado para o desenvolvimento do trabalho foi tirado de horas que deveria estar com ele, e ao Raul pelos momentos atribulados durante sua gestação.

Aos amigos do grupo de pesquisa que contribuíram para este momento, com mais do que incentivo: Elba, Gabriela, Luís, Tarcísio, Antônio, Giovani, Marcela e Erica. E a minha amiga Giane pelos estudos em parceria, com muito incentivo.

Obrigada a todos!

RESUMO

A cada ano cresce as pesquisas de novos compostos metálicos para fins farmacológicos, isso porque os íons metálicos apresentam possibilidades interativas com diversas biomoléculas. Assim, existe uma grande variedade de complexos metálicos em uso clínico, no entanto, muitas vezes é desconhecida sua ação. O envolvimento do paládio nos complexos organometálicos vem sendo bem abordado, os chamados ciclopaladados, os quais se caracterizam por possuírem uma ligação Pd – C e outra ligação de coordenação com um átomo doador de elétrons, formando um anel quelato. Esta formação ocorre devido à ligação M-C produzida pela ruptura intramolecular da ligação C-H de determinados ligantes ciclometalantes. Sabe-se que espécies organopaladadas, principalmente, aquelas mono e binucleadas apresentam aplicações em Química Medicinal, devido às suas propriedades de interação com o DNA. Cabe também ressaltar algumas outras aplicações dos complexos organometálicos de paládio: em Química Supramolecular, em processos catalíticos homogêneos, e na obtenção de materiais líquidos cristalinos. Além de suas potencialidades farmacológicas como agentes antineoplásicos (ao apresentar eficácia na inibição da proliferação de tumores comparada à cisplatina, medicamento usado para este fim), leishmanicida, antibacteriano, antifúngico e tuberculostático. Neste contexto o presente trabalho norteia-se na síntese e caracterização de novos complexos de paládio(II) com possíveis aplicações farmacológicas. Sendo obtido os seguintes compostos o ligante *p*-aniace, o complexo precursor $[Pd_2(p\text{-aniace})_2Cl_2]$ a partir da reação do ligante *p*-aniace com o tetracloropaladato(II) de lítio e a partir do complexo precursor obteve-se os demais complexos: $[Pd_3(p\text{-aniace})_2(N_3)_2Cl_2]$, $[Pd_3(p\text{-aniace})_2(NCS)_4]$, $[Pd_2(p\text{-aniace})_2(PPh_3)(Cl)_2]$ e $[Pd_2(p\text{-aniace})_2(dppe)(Cl)_2]$. Os compostos sintetizados foram caracterizados por temperatura de fusão e decomposição, análise elementar, espectroscopia vibracional na região do IV, solubilidade e estudos termogravimétricos (TG-DTA). Além disso, o ligante e os complexos contendo fosfinas foram caracterizados também por Ressonância Magnética Nuclear. Visando empregar estes compostos em ensaios biológicos frente à atividade antimicrobiana para fungos e bactérias foram realizados experimentos *in vitro* frente aos fungos do gênero *Candida* (*Candida albicans* ATCC 10231, *Candida tropicalis* ATCC 750, *Candida krusei* ATCC 6258) e as bactérias Gram positiva (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538) e Gram negativas (*Escherichia coli* ATCC 25922 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853).

Palavras – Chave: Complexos de paládio(II). Ligantes fosfínicos. Bioensaio.

ABSTRACT

Every year growing research of new metal compounds for pharmacological purposes, this because the metal ions present interactive possibilities with various biomolecules. Thus, there is a variety of metal complexes in clinical use, however, is often unknown its action. Involvement of Palladium the organometallic complex is being discussed as well, called the cyclopalladated, which are characterized by having one link Pd-C and one coordination bond with an electron donor atom, forming a chelate ring. This formation occurs due to the M-C bond produced by the rupture of intramolecular C-H bond cyclometalates of certain ligands. It is known that organopalladated species, especially those mono- and binucleated have applications in medicinal chemistry because of their chelating properties of DNA. It is also worth noting some other applications of organometallic palladium complexes: Supramolecular Chemistry in homogeneous catalytic processes, and obtaining liquid crystalline materials. In addition to their pharmacological potential as anticancer agents (to provide efficacy in inhibiting proliferation of tumors compared to cisplatin, a drug used for this purpose), antileishmanial, antibacterial, antifungal and tuberculostatic. In this context, the present work is guided in the synthesis and characterization of novel palladium complexes (II) with possible pharmacological applications. The following compounds are obtained p-aniace binder precursor complex $[\text{Pd}_2(\text{p-aniace})_2\text{Cl}_2]$ from the reaction of the ligand with the p-aniace tetrachloropalladate (II) and lithium from the precursor complex is obtained the too complex: $[\text{Pd}_3(\text{p-aniace})_2(\text{N}_3)_2\text{Cl}_2]$, $[\text{Pd}_3(\text{p-aniace})_2\text{NCS}]_4$, $[\text{Pd}_2(\text{p-aniace})_2(\text{PPh}_3)(\text{Cl})_2]$ and $[\text{Pd}_2(\text{p-aniace})_2(\text{dppe})(\text{Cl})_2]$. The synthesized compounds were characterized by melting and decomposition temperature, elemental analysis, IR spectroscopy, vibrational region, solubility studies and thermogravimetric (TG-DTA). Moreover, the ligand and complex containing phosphines were also characterized by nuclear magnetic resonance. Aiming to employ these compounds in biological assays for antimicrobial activity against the fungi and bacteria experiments in vitro forward to fungi of the genus *Candida* (*Candida albicans* ATCC 10231, *Candida tropicalis* ATCC 750, *Candida krusei* ATCC 6258) and Gram positive bacteria (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538) and gram negative (*Escherichia coli* ATCC 25922 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853).

Key words: Complexes of palladium (II). Phosphinic ligands. Bioassay.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desdobramento dos orbitais d para complexos quadráticos planos	13
Figura 2 - Estrutura geral de compostos organometálico ciclometalado	15
Figura 3 - Estrutura da <i>cis</i> -[PtCl ₂ (NH ₃) ₂].....	16
Figura 4 - Estrutura do [Pd{benzil-bis(tiossemicarbazonato)}].....	17
Figura 5 - Esquema reacional entre aldeído e a amina primária formando imina.....	19
Figura 6 - Representação da retrodoação do metal para o átomo de fósforo da fosfina.....	20
Figura 7 - Reação para síntese do ligante <i>p</i> -aniace.....	25
Figura 8 - Ligante <i>p</i> -aniace obtido.....	26
Figura 9 - Reação proposta entre <i>p</i> -aminoacetofenona e <i>p</i> -anisaldeído na proporção estequiométrica 1:1 (amina: aldeído)	26
Figura 10 - Esquema do método de Parshall para obtenção de complexos de Pd(II) ciclometalados	27
Figura 11 - Reação de formação de tetracloropaladado(II) de lítio	28
Figura 12 - Reação de síntese do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ Cl ₂].....	28
Figura 13 - Precipitado obtido do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ Cl ₂]	29
Figura 14 - Esquema reacional para síntese do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ Cl ₂].....	29
Figura 15 - Reação de síntese do complexo [Pd ₃ (<i>p</i> -aniace) ₂ (N ₃) ₂ Cl ₂].....	31
Figura 16 - Precipitado obtido do complexo [Pd ₃ (<i>p</i> -aniace) ₂ (N ₃) ₂ Cl ₂].....	31
Figura 17 - Reação de síntese do complexo [Pd ₃ (<i>p</i> -aniace) ₂ (SCN) ₄].....	32
Figura 18 - Precipitado obtido do complexo [Pd ₃ (<i>p</i> -aniace) ₂ (SCN) ₄].....	32
Figura 19 - Reação de síntese do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (PPh ₃)Cl ₂].....	32
Figura 20 - Precipitado obtido do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (PPh ₃)Cl ₂].....	34
Figura 21 - Reação de síntese do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (dppe)Cl ₂].....	35
Figura 22 - Precipitado obtido do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (dppe)Cl ₂].....	35
Figura 23 - Esquema de síntese dos compostos contendo pseudoaletos	41
Figura 24 - Esquema de síntese dos compostos contendo ligantes fosfínicos	42
Figura 25 - Espectro na região do infravermelho do ligante <i>p</i> -aniace	47
Figura 26 - Estrutura proposta do ligante <i>p</i> -aniace	47

Figura 27 - Espectro na região do infravermelho do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ Cl ₂].....	48
Figura 28 - Estrutura proposta do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ Cl ₂].....	48
Figura 29 - Principais modos de coordenação do íon azida (NNN) ao metal (M)	49
Figura 30 - Espectro na região do infravermelho do complexo [Pd ₃ (<i>p</i> -aniace) ₂ (N ₃) ₂ Cl ₂].....	50
Figura 31 - Estrutura proposta do complexo [Pd ₃ (<i>p</i> -aniace) ₂ (N ₃) ₂ Cl ₂].....	51
Figura 32 - Diferentes modos de coordenação do íon NCS ⁻	51
Figura 33 - Espectro na região do infravermelho do complexo [Pd ₃ (<i>p</i> -aniace) ₂ (SCN) ₄]	53
Figura 34 - Estruturas propostas para o complexo [Pd ₃ (<i>p</i> -aniace) ₂ (SCN) ₄]	53
Figura 35 - Espectro na região do infravermelho do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (PPh ₃)Cl ₂].....	55
Figura 36 - Estrutura proposta do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (PPh ₃)Cl ₂]	55
Figura 37- Espectro na região do infravermelho do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (dppe)Cl ₂]	56
Figura 38 - Estrutura proposta do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (dppe)Cl ₂]	57
Figura 39 - Espectro de RMN de ¹ H do ligante <i>p</i> -aniace, em CDCl ₃	58
Figura 40 - Espectro de RMN de ¹³ C do ligante <i>p</i> -aniace, em CDCl ₃	58
Figura 41 - Espectro de RMN de ¹ H do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (PPh ₃)Cl ₂], em CDCl ₃	59
Figura 42 - Ampliações dos sinais associados aos hidrogênios aromáticos do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (PPh ₃)Cl ₂], em CDCl ₃	60
Figura 43 - Espectro de RMN de ¹³ C do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (PPh ₃)Cl ₂], em CDCl ₃	60
Figura 44 - Espectro de RMN de ³¹ P do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (PPh ₃)Cl ₂], em CDCl ₃	61
Figura 45 - Espectro de RMN de ¹ H do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (dppe)Cl ₂], em CDCl ₃	62
Figura 46 - Ampliações dos sinais associados aos hidrogênios aromáticos do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (dppe)Cl ₂], em CDCl ₃	62
Figura 47 - Espectro de RMN de ¹³ C do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (dppe)Cl ₂], em CDCl ₃	63
Figura 48 - Espectro de RMN de ³¹ P do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (dppe)Cl ₂],	

em CDCl_3	63
Figura 49 - Curva termogravimétrica e de análise térmica diferencial do ligante <i>p</i> -aniace.....	64
Figura 50 - Curva termogravimétrica e de análise térmica diferencial do $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2\text{Cl}_2]$	66
Figura 51 - Curva termogravimétrica e de análise térmica diferencial do $[\text{Pd}_3(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{N}_3)_2\text{Cl}_2]$	67
Figura 52 - Curva termogravimétrica e de análise térmica diferencial do $[\text{Pd}_3(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{SCN})_4]$	68
Figura 53 - Curva termogravimétrica e de análise térmica diferencial do $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$	70
Figura 54 - Curva termogravimétrica e de análise térmica diferencial do $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estados de oxidação do paládio.....	12
Tabela 2 - Reagentes utilizados nas sínteses de complexos de Pd(II)	24
Tabela 3 - Solventes utilizados nas sínteses do ligante e dos complexos de Pd(II)	25
Tabela 4 - Teste de solubilidade para os compostos	44
Tabela 5 - Rendimentos e temperaturas de decomposição do ligante e dos complexos sintetizados	45
Tabela 6 - Percentual de C, H e N dos compostos obtidos.....	46
Tabela 7 - Principais modos vibracionais do íon azida, de acordo com sua ligação a centros metálicos e a respectiva frequência (cm^{-1}) de vibração no infravermelho.....	51
Tabela 8 - Intervalos de frequências observados para os diferentes tipos de coordenação do íon tiocianato, em cm^{-1}	53
Tabela 9 - Modos vibracionais da trifenilfosfina e atribuições no infravermelho.....	55
Tabela 10 - Dados da Análise Térmica do ligante <i>p</i> -aniace	66
Tabela 11 - Dados da Análise Térmica do complexo $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2\text{Cl}_2]$	67
Tabela 12 - Dados da Análise Térmica do complexo $[\text{Pd}_3(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{N}_3)_2\text{Cl}_2]$	68
Tabela 13 - Dados da Análise Térmica do complexo $[\text{Pd}_3(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{SCN})_4]$	70
Tabela 14 - Dados da Análise Térmica do complexo $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$	71
Tabela 15 - Dados da Análise Térmica do complexo $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$	73
Tabela 16 - Resultados atividade antimicrobiológica dos ligantes e complexos de paládio(II)	74

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	CENTRO METÁLICO Pd(II)	12
1.2	COMPLEXOS DE PALÁDIO(II)	14
1.3	APLICAÇÕES BIOLÓGICAS DE COMPLEXOS DE Pd(II)	16
1.4	LIGANTES.....	18
1.4.1	Bases de Schiff	19
1.4.2	Fosfinas	20
1.5	ASPECTOS GERAIS DOS ANTIFÚNGICOS E ANTIBACTERIANOS.....	21
2	OBJETIVOS	23
3	PARTE EXPERIMENTAL	24
3.1	REAGENTES E SOLVENTES	24
3.2	METODOLOGIA.....	25
3.2.1	Síntese do ligante <i>p</i>-aniace	25
3.2.2	Síntese do complexo precursor [Pd₂(<i>p</i>-aniace)₂Cl₂]⁵⁴	27
3.2.3	Síntese de novos complexos	31
3.2.3.1	Síntese do complexo [Pd ₃ (<i>p</i> -aniace) ₂ (N ₃) ₂ Cl ₂].....	31
3.2.3.2	Síntese do complexo [Pd ₃ (<i>p</i> -aniace) ₂ (SCN) ₄].....	32
3.2.3.3	Síntese do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (PPh ₃)Cl ₂], PPh ₃ = Trifenilfosfina	34
3.2.3.4	Síntese do complexo [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (dppe)Cl ₂], dppe= 1,2-Bis(difenilfosfina)etano	35
3.3	CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS	37
3.3.1	Temperatura de fusão ou decomposição	37
3.3.2	Solubilidade	37
3.3.3	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)	37
3.3.4	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)	38
3.3.5	Análise elementar	38
3.3.6	Análise térmica	38
3.4	ENSAIOS BIOLÓGICOS	39
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
4.1	PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS.....	41
4.2	CARACTERIZAÇÃO	44

4.2.1	Teste de solubilidade	44
4.2.2	Temperatura de fusão e decomposição	45
4.2.3	Análise elementar	46
4.2.4	Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	46
4.2.4.1	Ligante <i>p</i> -aniace.....	46
4.2.4.2	Complexo precursor.....	47
4.2.4.3	Azido-complexo.....	49
4.2.4.4	Íon tiocianato.....	51
4.2.4.5	Trifenilfosfina.....	53
4.2.4.6	1,2 bis(difenilfosfina).....	56
4.2.5	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)	58
4.2.6	Análise Térmica	65
4.3	ENSAIOS DE AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA.....	73
5	CONCLUSÃO	75
	REFERÊNCIAS	77

1 INTRODUÇÃO

Neste tópico veremos uma breve introdução sobre o metal paládio e seus compostos.

1.1 CENTRO METÁLICO Pd(II)

O paládio é um metal de transição do grupo da platina, apresenta configuração eletrônica $[\text{Kr}]4d^{10}$, o número atômico é igual a 46 e de sua massa molecular 106,42 u. É um metal encontrado quase sempre associado à platina, além de baixas concentrações encontradas com metais mais comuns, como o cobre e o níquel, é normalmente subproduto do processamento e purificação destes metais¹.

Como qualquer outro elemento de transição, o paládio apresenta outros estados de oxidação. Os estados de oxidação encontrados para o paládio são: II e IV, sendo o mais comum o estado de oxidação II. Também pode ser encontrado no estado de oxidação negativo, mas raramente observado. Complexos de paládio com estado de oxidação II são diamagnéticos e possuem na maioria dos casos geometria quadrática plana². Na Tabela 1 observam-se os estados de oxidação encontrados para o paládio, suas geometrias e respectivos exemplos³.

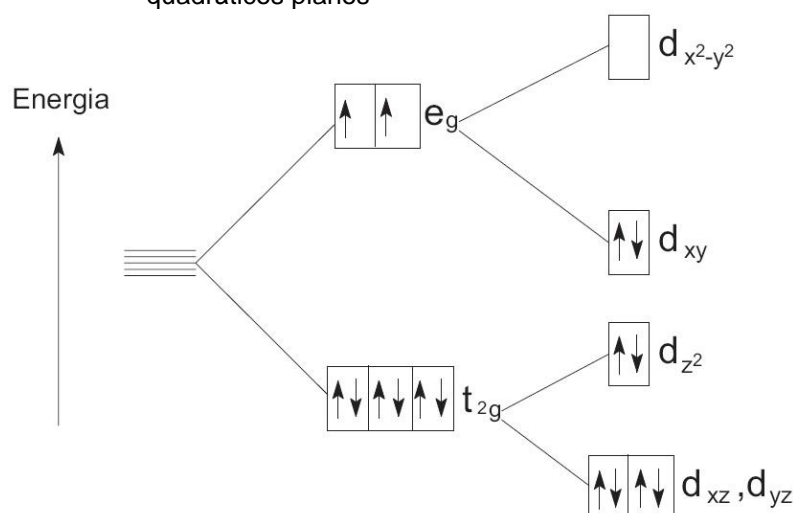
Tabela 1 - Estados de oxidação do paládio

Estado de oxidação	Número de coordenação	Geometria	Exemplos
Pd ⁰ , d ¹⁰	3	Trigonal plana	[Pd(PPh ₃) ₃]
	4	Tetraédrica	[Pd(PF ₃) ₄]
Pd ^I , d ⁹	4	Quadrática plana	[Pd ₂ (PMe ₃) ₆] ²⁺
Pd ^{II} , d ⁸	4	Quadrática plana	[Pd(NH ₃) ₄]Cl ₂ , [Pd(CN) ₄] ²⁻
	5	Bipirâmide trigonal	[PdCl(diars) ₂] ⁺
	6	Octaédrica	[PdI ₂ (diars) ₂]
Pd ^{III} , d ⁷	6	Octaédrica	[Pd ₂ Cl ₂ (hpp) ₄]
Pd ^{IV} , d ⁶	6	Octaédrica	[PdCl ₆] ²⁻

Fonte: Cotton, 1999.

Um complexo ao apresentar configuração eletrônica d^8 em campo octaédrico, segundo a teoria do campo ligante terá seis elétrons ocupando os orbitais t_{2g} e dois elétrons nos orbitais e_g (FIGURA 1). Como o elétron isolado do orbital dx^2-y^2 será repellido pelos quatro ligantes do complexo, sua energia será muito maior que a do elétron isolado do orbital dz^2 , que estará sendo repellido por apenas dois ligantes. Assim, se o campo ligante for forte o suficiente, o emparelhamento dos elétrons no orbital dz^2 será mais viável, garantindo estabilidade ao complexo. Isso porque o orbital dx^2-y^2 ficará vazio e os quatro ligantes não encontrarão impedimento algum nas direções $+x$, $-x$, $+y$ e $-y$. Diferente da aproximação dos ligantes nas direções $+z$ e $-z$, que encontrarão forças repulsivas fortes, em função do preenchimento total do orbital. Neste caso ocorrerá a formação de complexos quadráticos planos, desde que apresente ligantes que favoreçam o desdobramento do campo.

Figura 1 - Desdobramento dos orbitais d para complexos quadráticos planos



Fonte: Lee, 1999.

O paládio foi descoberto em 1803, pelo químico inglês William Hyde Wollaston, durante suas pesquisas de purificação da platina metálica. Em homenagem ao asteroide Pallas, descoberto na mesma época, o metal recebeu o nome de palladium (paládio). Uma característica muito interessante deste metal é a sua capacidade de absorver hidrogênio, pois absorve hidrogênio gasoso mais que outros metais. Deste modo, ele é utilizado para a purificação do gás hidrogênio, por não absorver outros gases², propriedade esta que apresenta intensa investigação relatada na literatura⁴.

As aplicações do paládio são muitas: conversor catalítico, uso em joalheria, ligas odontológicas, fármacos dentre os quais os complexos de paládio(II) apresentam muitas aplicações, devido à grande variedade de ligantes que a ele se coordenam³.

A cada ano novas pesquisas são desenvolvidas com o paládio, principalmente, em amostras biológicas de modo a avaliar seus efeitos contra algumas moléstias, sendo que sua maior virtude é a baixa biotoxicidade e conseqüentemente a redução dos efeitos colaterais inerentes a todo medicamento⁵. Com isso evidencia-se a importância do estudo deste metal para avaliar sua biodistribuição, bem como sua eficiência e os efeitos colaterais do mesmo.

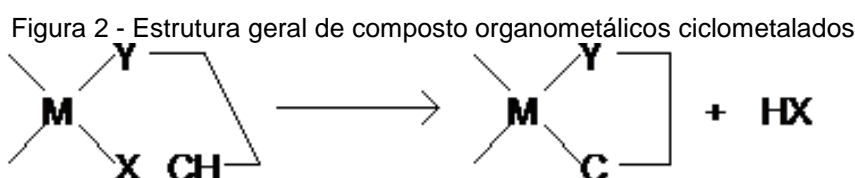
O envolvimento do paládio nos complexos organometálicos vem sendo abordado em diversos artigos^{6,7}, os chamados ciclopaladados, os quais se caracterizam por possuírem uma ligação Pd – C e outra ligação de coordenação com um átomo nucleófilo com a formação de um anel quelato⁸.

1.2 COMPLEXOS DE PALÁDIO(II)

Os complexos metálicos possuem grande importância para a Química Inorgânica, principalmente para os elementos do bloco d. Consistem de um átomo metálico ou íon rodeado por uma série de ligantes, os quais são íons ou moléculas que podem existir independentemente ou se coordenar a um centro metálico⁹.

Os complexos organometálicos de paládio(II) foram descobertos na década de 1960, sendo intensamente investigados para várias aplicações. Aplicações que merecem ser citadas são: a Química Supramolecular^{8,10}, os processos catalíticos homogêneos^{11,12}, a obtenção de materiais líquido cristalinos e também por suas potencialidades farmacológicas com destaque a antineoplásica^{13,14}, uma vez que alguns complexos ao serem aplicados em células tumorais, apresentam eficácia na inibição da proliferação de tumores quando comparada a cisplatina, medicamento usado para este fim¹³. Também foram realizados bioensaios com complexos de paládio apresentando resultados promissores, em destaque as atividades antibacteriana¹⁵, antichagásica¹⁶, antifúngica¹⁷, anti-herpética¹⁸, antiinflamatória^{17,19}, antituberculose¹⁴, leishmanicida²⁰ e também vermicida^{21,22}.

Nessa classe dos complexos de paládio(II) são encontrados compostos conhecidos como ciclopaladados que possuem em sua estrutura pelo menos uma ligação de coordenação entre o paládio e um átomo doador de elétrons pertencente ao grupo 15(N, P, As) ou 16(O, S, Se) da tabela periódica e uma ligação covalente paládio-carbono¹⁰. A ligação metal-carbono acontece devido à ruptura intramolecular de uma ligação carbono-hidrogênio do ligante coordenado. Observe na estrutura da Figura 2, uma ligação de coordenação entre o átomo doador (Y) e o metal de transição (M), e uma ligação covalente metal-carbono.



Nota: M= metal de transição, X= halogênio ou grupo alquil,
Y= elemento pertencente aos grupos 15 (N, P, As)
ou 16 (O, S, Se)

Fonte: Do autor.

Esta formação ocorre devido à ligação M-C produzida pela ruptura intramolecular da ligação C-H de determinados ligantes ciclometalantes. Sabe-se que espécies organopaladadas principalmente aquelas mono e binucleadas apresentam aplicações em Química Medicinal, devido as suas propriedades DNA-quelantes⁸.

Como alternativa de novos fármacos com base metálica os complexos de paládio(II) chamam a atenção pela sua similaridade aos complexos de platina(II)²³ com relação a geometria. Além de serem menos tóxicos ao organismo^{24,25}.

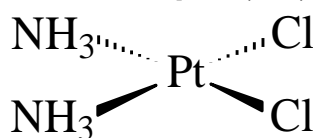
Para a síntese dos complexos inorgânicos são largamente empregados ligantes orgânicos, os quais se destacam os nitrogenados e os fosfínicos, uma vez que são usados principalmente em estudos biológicos e catalíticos. Deste modo, fica evidente, a importância do estudo dos complexos de paládio(II) contendo ligantes imínicos e fosfínicos, por serem fortes candidatos a fármacos²⁶.

1.3 APLICAÇÕES BIOLÓGICAS DE COMPLEXOS DE Pd(II)

Na década de 60, foi descoberta por Lerman a ação dos complexos organometálicos sobre o DNA, ao observar a capacidade das tinturas acridina de ligarem-se aos ácidos nucleicos por meio de sua inserção entre os nucleotídeos por interações não covalentes²⁷. Por meio de interações com os ácidos nucleicos os metais intercaladores de DNA, podem causar uma alteração na estrutura secundária deste¹¹.

Contudo, cabe ressaltar a atividade antitumoral de complexos metálicos como a cisplatina, medicamento utilizado para o tratamento do câncer, o qual apresenta o íon platina(II) em sua estrutura, *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] (FIGURA 3).

Figura 3 - Estrutura da
cis-[PtCl₂(NH₃)₂]



Fonte: Do autor.

A descoberta da atividade antineoplásica da cisplatina ocorreu em 1965 pelo grupo do Professor Barnett Rosenberg²⁸ ao realizar um experimento em que aplicava um campo elétrico a cultura de bactérias. Como fazia uso de eletrodos de platina e se tratava de um metal nobre não se esperava qualquer reação das bactérias com o mesmo. No entanto, percebeu-se que a divisão celular das bactérias foi inibida, mas o crescimento das células não foi afetado, fato este inusitado.

Diante de tal fato Rosemberg isolou e caracterizou a cisplatina formada *in situ* e passou a trabalhar com a possibilidade do seu uso no tratamento de tumores em seres humanos. Deste modo, obteve-se o primeiro medicamento antitumoral contendo metal de transição. Com isso despertou-se na comunidade científica o interesse pela busca de novos complexos metálicos com propriedades farmacológicas²⁹.

Portanto, o final da década de 70 foi marcado com o preparo dos primeiros complexos contendo platina(II), com o intuito do combate ao câncer³⁰. Enquanto que

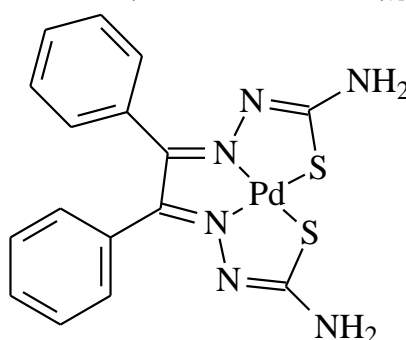
o estudo das propriedades antitumorais de complexos de paládio(II) só começou em meadas da década de 90^{6,11,13}.

Um composto ciclopaladado que apresentou eficiência mais elevada que a cisplatina em linhagens tumorais, resistentes à mesma foi relatada por Quiroga e colaboradores no final dos anos 90²⁵. Neste mesmo ano, Caíres e colaboradores relataram, resultados promissores de ciclopaladados contendo difosfinas³¹.

Nos últimos anos os complexos de paládio(II) têm apresentado resultados promissores quanto suas atividades antineoplásicas, evidenciado em vários trabalhos científicos, os quais demonstram o interesse nas pesquisas para este fim^{32,33}. Isso se deve ao fato de muitos complexos de paládio(II) ser eficazes na inibição da proliferação de tumores, que apresentam resistência no tratamento com cisplatina, incentivando assim os estudos desses complexos associados a ligantes bioativos³⁴.

A similaridade química dos complexos de paládio com o complexo de platina despertou o interesse de seus estudos relacionados às propriedades antineoplásicas³⁵, por formar complexos quadrático planos e possuir afinidade com ligantes contendo enxofre e nitrogênio, os quais possuem bioafinidade. Com isso, foi possível obter resultados promissores dos compostos de paládio diante de linhagens celulares tumorais resistentes a cisplatina³⁶, como por exemplo, o composto [Pd{benzil-bis(tiossemicarbazonato)}] (FIGURA 4).

Figura 4 - Estrutura do [Pd{benzil-bis(tiossemicarbazonato)}]



Fonte: Matesanz, 1999.

A escolha da aplicação dos complexos de paládio(II) não foi por acaso, além de apresentarem resultados promissores na ação antineoplásica, apresenta custo

benefício. Isso porque o paládio é mais barato que a platina. Além dos compostos serem mais solúveis, o que facilita a interação biológica^{37,38}.

Outra propriedade farmacológica dos complexos de paládio é sua atividade antibacteriana, pois frente às bactérias resistentes, estudos apresentam atividades consideráveis, quando o paládio(II) é associado às tetraciclina³⁹. Os complexos demonstram eficiência na inibição do crescimento das cepas de bactérias *E. coli* dezesseis vezes mais potente contra as cepas de bactérias resistentes HB101/pBR322. Além das atividades antibacterianas, os complexos de paládio também possuem atividade antifúngica, quando coordenado com as tiossemicarbazonas. Estudos realizados *in vitro*⁴⁰ demonstraram efeito letal para bactérias Gram +, *Staphylococcus aureus* e efetiva atividade antifúngica para *Candida albicans*.

Com relação à atividade tuberculostática dos complexos de paládio(II) os resultados são promissores com as cepas de *M. tuberculosis*, em que o complexo binuclear $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2$ apresentou melhores resultados que a pirazamida, medicamento utilizado na prática clínica⁷⁰.

1.4 LIGANTES

O emprego de novos ligantes aos complexos é uma procura contínua^{20,41}, uma vez que diferentes ligantes podem modificar a atividade biológica dos complexos. Na síntese dos complexos inorgânicos são largamente utilizados ligantes orgânicos, em particular os iminícos e os fosfínicos, empregados para fins biológicos.

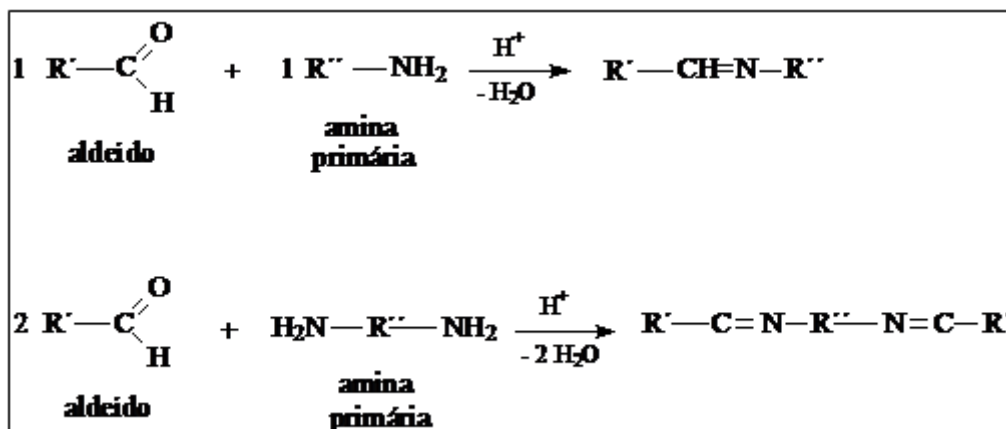
A seguir é feita uma breve discussão das bases de Schiff e das fosfinas, ligantes fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

1.4.1 Bases de Schiff

As bases de Schiff são iminas provenientes da condensação de substâncias carbonílicas com aminas, sendo importantes intermediários, envolvidos em diversas transformações enzimáticas²⁶. Quando associadas aos metais têm apresentado atividades superiores relacionados à sua forma livre. São chamadas bases de Schiff em homenagem ao químico alemão Hugo Schiff, pois foram apresentadas por ele em 1864 com a publicação de um trabalho sobre o assunto.

São compostos orgânicos que apresentam um grupo funcional que contém uma ligação dupla carbono-nitrogênio, em que o átomo de nitrogênio está ligado a um grupo arila ou alquila, apresentando a seguinte fórmula geral $R_1R_2C=N-R_3$. Esses ligantes podem ser sintetizados pela reação de adição nucleofílica de uma amina aromática e um composto carbonila, com formação de um hemiaminal seguido de desidratação. Na Figura 5 é apresentado o esquema reacional entre aldeído e a amina primária formando imina, ligante base de Schiff.

Figura 5 - Esquema reacional entre aldeído e a amina primária formando imina



Fonte: Do autor.

As bases de Schiff apresentam papel importante no desenvolvimento da Química de Coordenação, uma vez que formam complexos estáveis com os metais de transição. Além disso, têm apresentado significativa atividade biológica, dentre elas antifúngica, especialmente contra o fungo filamentoso *Epidermophyton floocosum*, antimicrobiana, citotóxica e antitumoral²⁶.

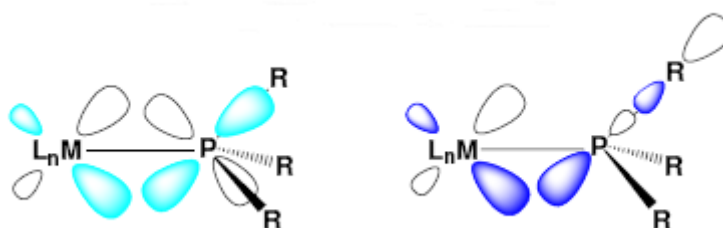
1.4.2 Fosfinas

Os primeiros compostos organofosforados foram preparados por alquimistas na Idade Média, mas foi no início do século XIX, que se deu o seu estudo sistemático, realizado por Lassaigne em 1820, esterificando o ácido fosfórico. Passados vinte e cinco anos Thnard e colaboradores prepararam uma série de derivados de fosfinas e a partir deste trabalho houve o progresso da investigação desses compostos mais rapidamente⁴².

Os estudos dos complexos de metais de transição envolvendo os ligantes fosfínicos têm se intensificado, devido a sua ampla aplicação na farmacologia bem como na medicina⁴³. Destacam-se por sua atividade antineoplásica⁴⁴.

Os ligantes fosfínicos terciários são ligantes neutros doadores de um par de elétrons, sua principal característica é a capacidade de estabilizar o centro metálico dos complexos, estando estes em baixos estados de oxidação. Esta estabilidade se dá pela retrodoação do metal para o orbital vazio do ligante. Deste modo, a densidade eletrônica é sinergeticamente compartilhada do ligante para o metal e do metal para o ligante, acarretando em ligações mais estáveis⁴⁵. A ligação entre a fosfina com o metal envolve a doação do par de elétrons não ligantes do átomo de fósforo da componente σ com o metal, e a componente π , ocorre à doação de um orbital preenchido do metal para um orbital vazio do fósforo, retrodoação. A Figura 6 representa esta transferência de densidade eletrônica do metal para o átomo de fósforo.

Figura 6 - Representação da retrodoação do metal para o átomo de fósforo da fosfina



Fonte: Silva, 2010.

A condição que as fosfinas proporcionam para o seu envolvimento, tanto em catálise homogênea quanto aos processos biológicos, está relacionada ao seu efeito *trans* ser razoavelmente acentuado, que aliados a efeitos estéricos, obtêm-se a formação de complexos facilmente dissociáveis⁴⁶. Assim, as fosfinas apresentam diversidade estrutural para a formação de complexos, garantindo atividades variáveis.

1.5 ASPECTOS GERAIS DOS ANTIFÚNGICOS E ANTIBACTERIANOS

Os fungos e as bactérias podem causar infecções, sendo caracterizadas por micoses as infecções fúngicas, enquanto que as bactérias podem ocasionar uma série variada de doenças. Os fungos podem ser patogênicos ou não, são seres eucarióticos, heterotróficos, possuem parede celular rígida composta por quitinas e polissacarídeos, além de apresentarem membrana celular envolvendo o material genético composta de ergosterol e núcleo. Sua morfologia pode variar dependendo de condições nutricionais e da temperatura^{47,48}.

As doenças humanas causadas pelos fungos são denominadas micoses. Podem ser superficiais, envolvendo apenas a pele, unhas e pelos ou atravessar a pele, causando infecções subcutâneas e sistêmicas ou profundas, dentre elas as sistêmicas são as mais difíceis de tratar, sendo um risco para a vida⁴⁹. Mas, ainda existem os fungos oportunistas, convivendo pacificamente com o hospedeiro, porém quando encontram condições favoráveis, desenvolvem seu poder patogênico e invadem os tecidos⁵⁰.

Diferente dos fungos as bactérias são seres procariotas e unicelulares, formados por uma membrana citoplasmática composta por uma bicamada fosfolipídica que separa o citoplasma do meio extracelular. Assim, são desprovidas de envoltório nuclear e organelas membranosas, mas apresentam várias estruturas responsáveis por diferentes funções. As bactérias podem viver isoladas ou em colônias, com a ausência ou presença de ar. São divididas em Gram positivas e Gram negativas, diferença que está relacionada a sua parede celular, onde as Gram positivas possuem a parede celular composta predominantemente por peptideoglicano e as Gram negativas apresentam maiores complexidade⁵¹.

Com o passar dos anos o desenvolvimento de fármacos eficientes para combater infecções microbianas revolucionou tratamentos médicos com a redução de mortes ocasionadas por tais doenças. No entanto, o uso de antibióticos indiscriminável resultou na resistência dos microrganismos. Isso se tornou um grande problema mundial de saúde pública, uma vez que limita as opções de fármacos disponíveis no mercado, sendo importante a busca por novos agentes antimicrobianos⁵².

Os agentes antimicrobianos ou antibióticos podem ser sintéticos ou naturais, seus efeitos vão desde a inibição do crescimento ou a morte dos microrganismos. Deste modo, quando promovem a morte do microrganismo são classificados como bactericidas, mas se ocasionam apenas a inibição do crescimento microbiano são denominados bacteriostáticos⁵³.

Apesar da ampla variedade de fármacos desenvolvidos com ações inovadoras e os que estão sendo desenvolvidos, não é o suficiente para resolver esta problemática das infecções microbianas. Evidenciando a necessidade do estudo de novos compostos para este fim⁵⁴.

Nesse contexto o uso de compostos inorgânicos no tratamento de doenças como agentes antifúngicos vem sendo muito utilizado. Como exemplo, citam-se as tiossemicarbazonas e seus complexos metálicos. As tiossemicarbazonas por si, já apresentam ampla atividade antimicrobiana, sendo ativas em diferentes culturas de fungos, porém, sua complexação com metais de transição aumentam seu potencial antifúngico, como os complexos de cobalto⁵⁵. Além disso, vários trabalhos evidenciam os estudos antibacterianos e antifúngicos dos complexos de platina^{56,57}. A síntese de dois complexos Pt(II), $[Pt(achsh)_2Cl_2]$ e $[Pt(NH_3)(achsh)Cl_2]$ realizadas por Kushev e colaboradores⁵⁶, ao serem testados em culturas de fungos e bactérias apresentaram atividade similar e, ou, maior comparadas a cisplatina.

2 OBJETIVOS

Diante do exposto, percebe-se a necessidade do desenvolvimento de novos complexos de Pd(II) e estudos para o conhecimento das atividades biológicas dos complexos metálicos. Assim, o objetivo desse trabalho foi o desenvolvimento de novos compostos com potencialidades farmacológicas, com intuito de obter novos fármacos antimicrobianos com efeitos colaterais e biotoxicidade reduzidas.

Deste modo, o presente trabalho tem os seguintes objetivos específicos:

- a) Sintetizar e caracterizar espectroscópica e estruturalmente os complexos de paládio(II) obtidos a partir de reações entre o precursor $[\text{Pd}(\rho\text{-aniace})\text{Cl}]_2$ e os ligantes trifenilfosfina e 1,2-bis(difenilfosfina) etano, azida e tiocianato;
- b) Avaliar a atividade antimicrobiana (fúngica e bacteriana) dos ligantes e dos complexos de paládio(II);
- c) Investigar o comportamento térmico dos complexos de paládio sintetizados a fim de propor um mecanismo de termodecomposição, para auxiliar na elucidação da estrutura dos complexos;
- d) Avaliar o grau de pureza com os dados de temperatura de fusão ou temperatura de decomposição, e de análise elementar (CHN) de todos os produtos obtidos corroborando com a estrutura molecular proposta;
- e) Analisar os espectros de RMN (^1H , ^{13}C e ^{31}P) obtidos para auxiliar a caracterização das novas espécies químicas sintetizadas.

3 PARTE EXPERIMENTAL

Neste tópico são apresentados alguns fundamentos teóricos das técnicas utilizadas.

3.1 REAGENTES E SOLVENTES

Nas sínteses foram utilizados reagentes P.A. sem purificação prévia, os mesmos se encontram listados na Tabela 2 e na Tabela 3, principais solventes e reagentes empregados.

Tabela 2 - Reagentes utilizados nas sínteses de complexos de Pd(II)

Reagentes	Fórmula	Procedência
Cloreto de paládio (II)	PdCl ₂	Sigma Aldrich
Cloreto de lítio	LiCl	Synth
<i>p</i> -anisaldeído	C ₈ H ₈ O	Carlo Erba
<i>p</i> -aminoacetofenona	C ₈ H ₉ ON	Sigma Aldrich
Trifenilfosfina	C ₁₈ H ₁₅ P	Merck
1,2-Bis(difenilfosfina)etano	C ₂₆ H ₂₄ P ₂	Merck
Azida de sódio	NaN ₃	Riedel
Brometo de potássio	KBr	Vetec
Tiocianato de potássio	KSCN	Merck
Trietilamina	C ₆ H ₁₅ N	Vetec

Fonte: Do autor

Tabela 3 - Solventes utilizados nas sínteses do ligante e dos complexos de Pd(II)

Solventes	Fórmula	Procedência
Álcool etílico	CH ₃ CH ₂ OH	Merck
Álcool metílico	CH ₃ OH	Merck
Acetona	C ₃ H ₆ O	Cromoline
Acetonitrila	CH ₃ CN	Isogar
Clorofórmio	CHCl ₃	Cromoline
Diclorometano	CH ₂ Cl ₂	Merck
Dimetilsulfóxido (DMSO)	C ₂ H ₆ SO	Ecibra
Pentano	C ₅ H ₁₂	Merck
Tetraidrofurano (THF)	C ₄ H ₈ O	Synth

Fonte: Do autor

3.2 METODOLOGIA

Neste tópico são apresentados os procedimentos da síntese e complexações dos compostos preparados.

3.2.1 Síntese do ligante *p*-aniace⁵⁸

O procedimento para a síntese do ligante foi realizada da seguinte maneira: reagiu-se aldeído com amina, em proporções estequiométricas de 1:1, em meio etanólico, em atmosfera aberta e à temperatura ambiente (aproximadamente 28 °C). Em um balão volumétrico de 250,0 mL, contendo cerca de 30,0 mL de álcool etílico, colocou-se 1,11 g (8,20 mmol) *p*-aminoacetofenona (MM=135,16 g mol⁻¹) e em seguida adicionou-se 1,12 g (8,20 mmol) de *p*-anialdeído (MM=136,15 g mol⁻¹) lentamente. A reação foi realizada sob agitação durante 4 h (FIGURA 7). O sistema foi mantido à temperatura abaixo de 0°C por 24 horas com o intuito de se obter cristais por abaixamento de temperatura. Houve então a formação de cristais amarelo claro (FIGURA 8). O precipitado foi filtrado a vácuo, lavado com água

destilada e álcool etílico, para arrastar possíveis resíduos de água. A massa do produto obtido foi de 1,40 g, equivalente a 67,0% de rendimento.

Figura 7 - Reação para síntese do ligante *p*-aniace



Fonte: Do autor

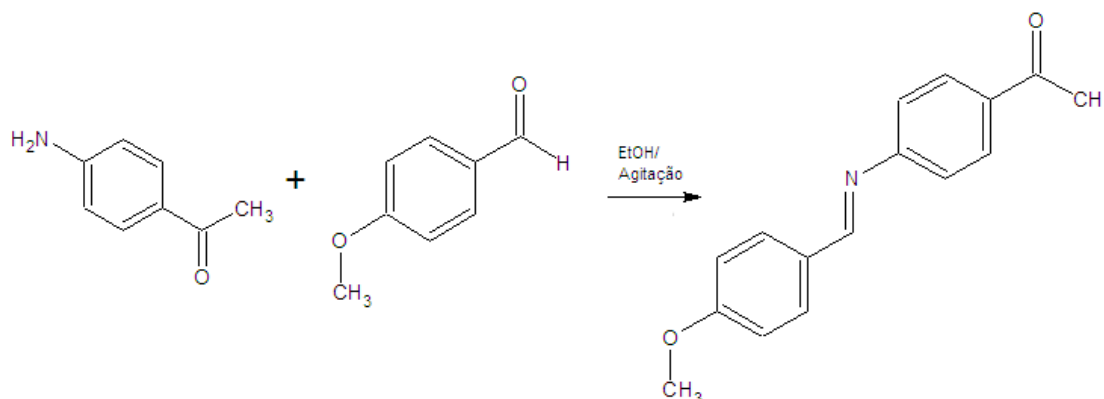
Figura 8 - Ligante *p*-aniace obtido



Fonte: Do autor

A seguir está esquematizado na Figura 9, a reação de síntese do ligante 4-acetil-N-(metoxibenzilidimina)fenona (*p*-aniace), em que a representação de água liberada foi suprimida.

Figura 9 - Reação proposta entre *p*-aminoacetofenona e *p*-anisaldeído na proporção estequiométrica 1:1 (amina: aldeído)



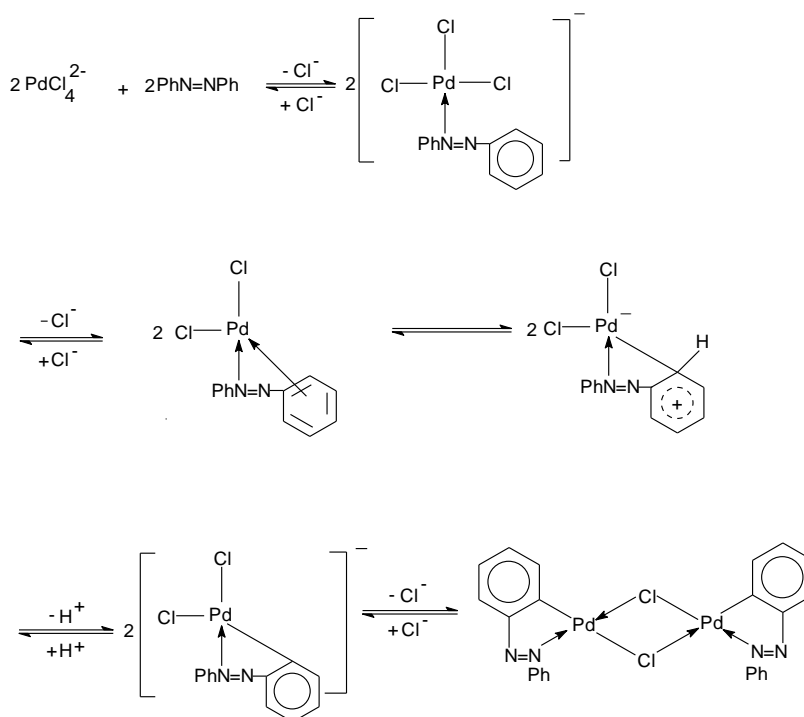
Fonte: Do autor

3.2.2 Síntese do complexo precursor $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2\text{Cl}_2]^{58}$

A síntese do complexo precursor foi realizada reagindo-se o ligante *p*-aniace (MM=253,30 g mol⁻¹) obtido com sais de metais de paládio, em proporção estequiométrica utilizando-se o solvente metanol. Assim, a coordenação do ligante ao paládio consistiu na reação do *p*-aniace com o tetracloropaladato(II) de lítio em meio metanólico, sob agitação constante e sem aquecimento. Com a adição de uma base fraca, a trietilamina, obtém-se a ativação da ligação C-H ou a desprotonação do anel aromático, possibilitando a ciclometalação.

O método utilizado é denominado litiação ou Parshall; a Figura 10 ilustra o mecanismo para a ciclometalação.

Figura 10 - Esquema do método de Parshall para obtenção de complexos de Pd(II) ciclometalados

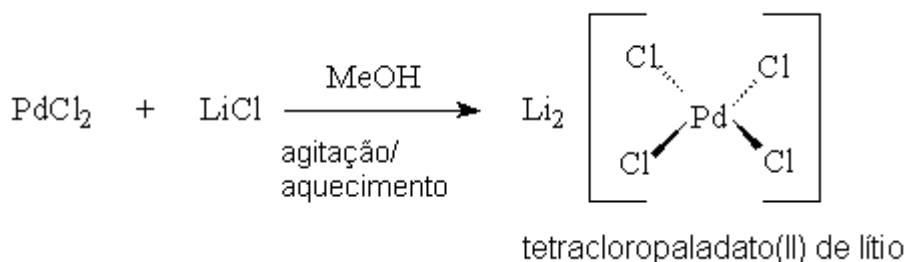


Fonte: Almeida, 2003.

Solubilizou-se 1,00 g (5,60 mmol) de PdCl_2 ($\text{MM}=177,33 \text{ g mol}^{-1}$) em 25,0 mL de metanol com aquecimento a 50°C e agitação durante cerca de 10 min. Adicionou-se, então, uma ponta de espátula de LiCl deixando-se reagir por mais 20 min até que todo o sal de paládio se solubilizasse.

Houve mudança de cor na solução ao longo da reação. A adição de LiCl se faz necessária, pois forma-se um complexo solúvel em metanol à quente, o tetracloropaladato(II) de lítio, como representado na Figura 11. Filtrou-se a solução ainda quente para retirar os resíduos de paládio metálico.

Figura 11 - Reação de formação de tetracloropaladato(II) de lítio



Fonte: Do autor

Para a reação de coordenação reagiram-se 1,40 g (5,50 mmol) do ligante *p*-aniace com o complexo $\text{Li}_2[\text{PdCl}_4]$. Fez-se, então, a adição por gotejamento de 5 em 5 min de solução de trietilamina (2,00 mL de trietilamina em 15,0 mL de metanol), deixando-se reagir por aproximadamente 8 h em constante agitação. A solução inicialmente amarelada foi se escurecendo durante a reação de formação do complexo (FIGURA 12) resultando na formação de um precipitado vermelho alaranjado (FIGURA 13). O precipitado foi filtrado a vácuo, lavado inicialmente com metanol, seguido de água destilada e álcool etílico para arrastar o excesso de água. A massa do produto obtida foi de 1,40 g, equivalente a 70,0% de rendimento.

Figura 12 - Reação de síntese do complexo $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2\text{Cl}_2]$



Fonte: Do autor

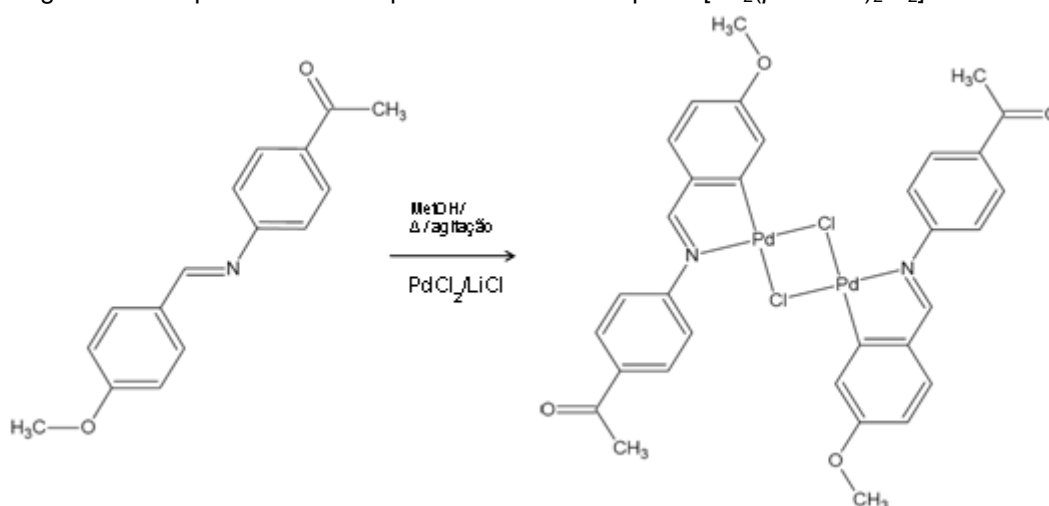
Figura 13 - Precipitado obtido do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2\text{Cl}_2]$



Fonte: Do autor

A seguir é representado o esquema para a reação de síntese do complexo de paládio(II) ciclometalado proposto (FIGURA 14):

Figura 14 - Esquema reacional para síntese do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2\text{Cl}_2]$



Fonte: Do autor

3.2.3 Síntese de novos complexos

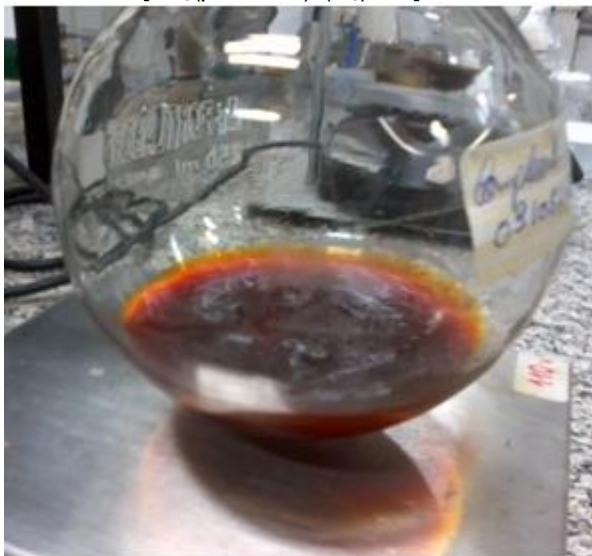
A fim de se investigar a reatividade do complexo precursor $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2\text{Cl}_2]$, reações de substituição do cloro, entre os centros metálicos foram realizadas com os pseudoaleto de azida e tiocianato e os ligantes fosfínicos trifenilfosfina e o 1,2-bis(difenilfosfina)etano, obtendo-se quatro novos complexos.

Na substituição do cloro utilizou-se a proporção estequiométrica 1:2 (cloro-complexo:ligante), conforme exemplificado em suas sínteses mais adiante. No entanto, cabe salientar que os dados de análise elementar CHN sugeriram produtos com estruturas diferentes do esperado para as substituições com os pseudoaleto. Já no caso dos ligantes fosfínicos não ocorreu a substituição dos cloros, mas sim a coordenação dos ligantes ao paládio.

3.2.3.1 Síntese do complexo $[\text{Pd}_3(p\text{-aniace})_2(\text{N}_3)_2\text{Cl}_2]$

Foram adicionados 0,30g (0,40 mmol) do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2\text{Cl}_2]$ (MM=788,32 g mol⁻¹) em 20,0 mL de acetona em balão volumétrico. A suspensão resultante foi aquecida até a temperatura de 50 °C, sob agitação constante, parou-se o aquecimento e foi adicionada solução de azida de sódio (65,00g mol⁻¹) em água destilada (0,05 g (0,70 mmol) NaN₃). Houve um escurecimento da solução (FIGURA 15). Após 2h sob agitação constante, a solução resultante foi deixada na geladeira durante 7 dias, para a cristalização. Posteriormente, o complexo foi precipitado com pentano, obtendo um sólido vermelho escuro (FIGURA 16). O precipitado obtido foi lavado com água destilada em abundância para a remoção do NaCl formado no processo reacional. A massa do produto obtida foi de 0,25 g, equivalente a 72,0% de rendimento.

Figura 15 - Reação de síntese do complexo $[\text{Pd}_3(p\text{-aniace})_2(\text{N}_3)_2\text{Cl}_2]$



Fonte: Do autor

Figura 16 - Precipitado obtido do complexo $[\text{Pd}_3(p\text{-aniace})_2(\text{N}_3)_2\text{Cl}_2]$



Fonte: Do autor

3.2.3.2 Síntese do complexo $[\text{Pd}_3(p\text{-aniace})_2(\text{SCN})_4]$

A reação de substituição utilizando o sal inorgânico KSCN ($\text{MM}=97,18\text{g mol}^{-1}$) foi realizada da mesma maneira como descrito anteriormente. Adicionaram-se 0,23 g (0,30 mmol) do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2\text{Cl}_2]$ em 20,0 mL de acetona, em balão volumétrico. A suspensão resultante foi aquecida até a temperatura de $50\text{ }^\circ\text{C}$, sob

agitação constante, parou-se o aquecimento e foi adicionada solução de tiocianato de potássio em água destilada (0,62 g (0,08 mmol) KSCN). Houve um escurecimento da solução (FIGURA 17). Após 2h sob agitação constante a solução foi mantido na geladeira durante 7 dias, para a cristalização. Posteriormente, o complexo foi precipitado com pentano, obtendo-se um sólido violeta escuro (FIGURA 18). O precipitado obtido foi lavado com água destilada em abundância para a remoção do KCl formado no processo reacional. A massa do produto obtida foi de 0,16 g, equivalente a 56,0 % de rendimento.

Figura 17 - Reação de síntese do complexo
 $[\text{Pd}_3(p\text{-aniace})_2(\text{SCN})_4]$



Fonte: Do autor

Figura 18 - Precipitado obtido do complexo
 $[\text{Pd}_3(p\text{-aniace})_2(\text{SCN})_4]$



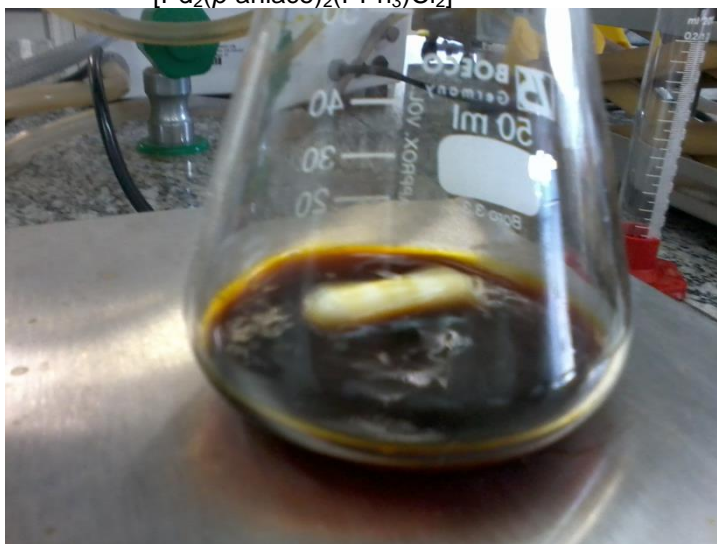
Fonte: Do autor

3.2.3.3 Síntese do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$, PPh_3 = Trifenilfosfina

Em um erlenmeyer de 50,0 mL solubilizaram-se 0,10 g (0,10 mmol) do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2\text{Cl}_2]$ (MM=788,32 g mol^{-1}) em 15,0 mL de acetona. Posteriormente, foram adicionados lentamente 0,07 g (0,27 mmol) de trifenilfosfina (MM=262,28 g mol^{-1}) solubilizados em 5,00 mL de acetona, no intervalo de 1 h. Houve escurecimento da solução indicando a coordenação da trifenilfosfina (FIGURA 19). A reação foi mantida sob agitação constante, à temperatura ambiente.

O precipitado sólido laranja (FIGURA 20) foi obtido através da diluição da solução em diclorometano seguido da precipitação do sólido com pentano. A massa do produto obtida foi de 0,08 g, equivalente a aproximadamente 50,0% de rendimento.

Figura 19 - Reação de síntese do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$



Fonte: Do autor

Figura 20 - Precipitado obtido do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$



Fonte: Do autor

3.2.3.4 Síntese do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$, dppe= 1,2-Bis(difenilfosfina) etano

A reação foi realizada da mesma maneira como descrito anteriormente. Solubilizaram-se 0,10 g (0,10 mmol) do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2\text{Cl}_2]$ com 15,0 mL de acetona e foram adicionados lentamente 0,10 g (0,20 mmol) de 1,2-bis(difenilfosfina) etano ($\text{MM}=398,42 \text{ g mol}^{-1}$) solubilizados em 5,0 mL de acetona, no intervalo de 2 h de reação. Houve escurecimento da solução (FIGURA 21). A reação foi mantida sob agitação constante, à temperatura ambiente.

O precipitado sólido laranja (FIGURA 22) foi obtido através da diluição da solução em diclorometano seguido da precipitação do sólido com pentano. A massa do produto obtida foi de 0,13 g, equivalente a 66,0% de rendimento.

Figura 21 - Reação de síntese do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$



Fonte: Do autor

Figura 22 - Precipitado obtido do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$



Fonte: Do autor

3.3 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

A seguir são apresentadas as técnicas e equipamentos utilizados no trabalho, bem como alguns fundamentos teóricos.

3.3.1 Temperatura de fusão ou decomposição

A temperatura de fusão ou decomposição foi medida no equipamento Marte (PFM II). As amostras foram trituradas e empacotadas em tubo capilar para registrar o intervalo de temperatura da primeira evidência visível do sólido até a sua fusão ou decomposição. As medidas foram realizadas em triplicata.

3.3.2 Solubilidade

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

3.3.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

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

3.3.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética multinuclear, RMN, foram obtidos em espectrômetro modelo Bruker DPX-300, operando a 300MHz para ^1H , 75 MHz para ^{13}C e 121 MHz para ^{31}P . As amostras foram preparadas com prévia solubilização em solvente deuterado neste caso o clorofórmio (CDCl_3).

3.3.5 Análise elementar

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram determinados no Analisador Elementar da Leco Instruments LTDA modelo TruSpec CHNS-O. As amostras foram dispostas em cadinhos de prata, tendo como compostos de referência o EDTA e a cistina, conforme o teor de carbono proposto.

3.3.6 Análise térmica

A análise térmica consiste num grupo de técnicas em que é medida a variação de uma propriedade química ou física da substância em função do tempo ou da temperatura. Sendo utilizadas as técnicas termogravimetria (TG) e análise térmica diferencial (DTA).

Na TG têm-se curvas detalhadas sobre as alterações que o aquecimento pode provocar na massa das substâncias, com o objetivo de se estabelecer a faixa de temperatura em que as mesmas começam a se decompor. Além do andamento das reações de desidratação, oxidação etc.

Na DTA ocorre a medição das temperaturas da amostra e de um material termicamente inerte usado como referência, enquanto é aquecido ou resfriado em função do tempo ou da temperatura. Deste modo, com as curvas DTA podem-se acompanhar os efeitos do calor na amostra, como, a transição de fase ou reações

de desidratação, de dissociação, de decomposição, além das transições que envolvem variações de entropia.

Diferente das curvas TG, as curvas DTA não se apresentam em degraus, mas em picos que delimitam áreas proporcionais ao calor de reação por unidade de massa de substâncias ativas na amostra⁵⁹.

As curvas TG e DTA foram obtidas por meio de análise térmica simultânea na termobalança SDT Q600 da TA Instruments. As amostras utilizadas apresentavam entre 8 a 20 mg, foram dispostas em cadinhos de alumina e aquecidas da temperatura ambiente até 1100 °C, com razão de aquecimento de 20 °C.min⁻¹, fluxo de ar sintético de 100 mL.min⁻¹.

3.4 ENSAIOS BIOLÓGICOS

A avaliação da atividade antimicrobiana para os ligantes e os complexos metálicos obtidos foi realizada no Laboratório de Microbiologia da UNIFAL-MG sob a responsabilidade da Prof^a Dr^a Amanda Latercia Tranches Dias e da doutoranda Naiara Chaves Silva, do Instituto de Ciências Biomédicas.

A triagem da atividade antimicrobiana das amostras foi realizada pela técnica de difusão em ágar segundo documento M44A2⁶⁰, para fungos e adaptações do documento M7A6⁶¹, para bactérias. Os ensaios foram realizados frente aos microrganismos descritos a seguir:

- a. Fungos (leveduras) do gênero *Candida* (*Candida albicans* ATCC 10231, *Candida tropicalis* ATCC 750, *Candida krusei* ATCC 6258).
- b. Bactérias Gram positiva (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538) e Gram negativas (*Escherichia coli* ATCC 25922 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853).

As amostras de bactérias foram estocadas em meio ágar BHI e os fungos, em meio ágar Sabouraud, a 8°C, até o momento de realização dos testes. Foram utilizados o meio ágar Mueller-Hinton para as bactérias e ágar Mueller-Hinton + 2% de glicose para as leveduras. Os complexos foram avaliados em solução de dimetilsulfóxido em concentrações de 5,00 mg/mL.

Na avaliação da atividade antifúngica e antibacteriana foram utilizados como controle positivo o antifúngico Fluconazol e o antibiótico Cloranfenicol, respectivamente; solução salina (0,85%) e o solvente DMSO foram utilizados como controle negativo dos ensaios. A leitura dos resultados foi realizada após 24h e 48h de incubação. Os ensaios foram realizados em duplicata.

A determinação da CIM (concentração inibitória mínima) 50 e 90 foi realizada de acordo com a técnica de microdiluição em caldo conforme documento M27A3⁶², para fungos, e M7A6⁶¹, para bactérias, com algumas adaptações.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste tópico são apresentados os resultados de caracterizações e atividade biológicas dos compostos envolvidos no trabalho.

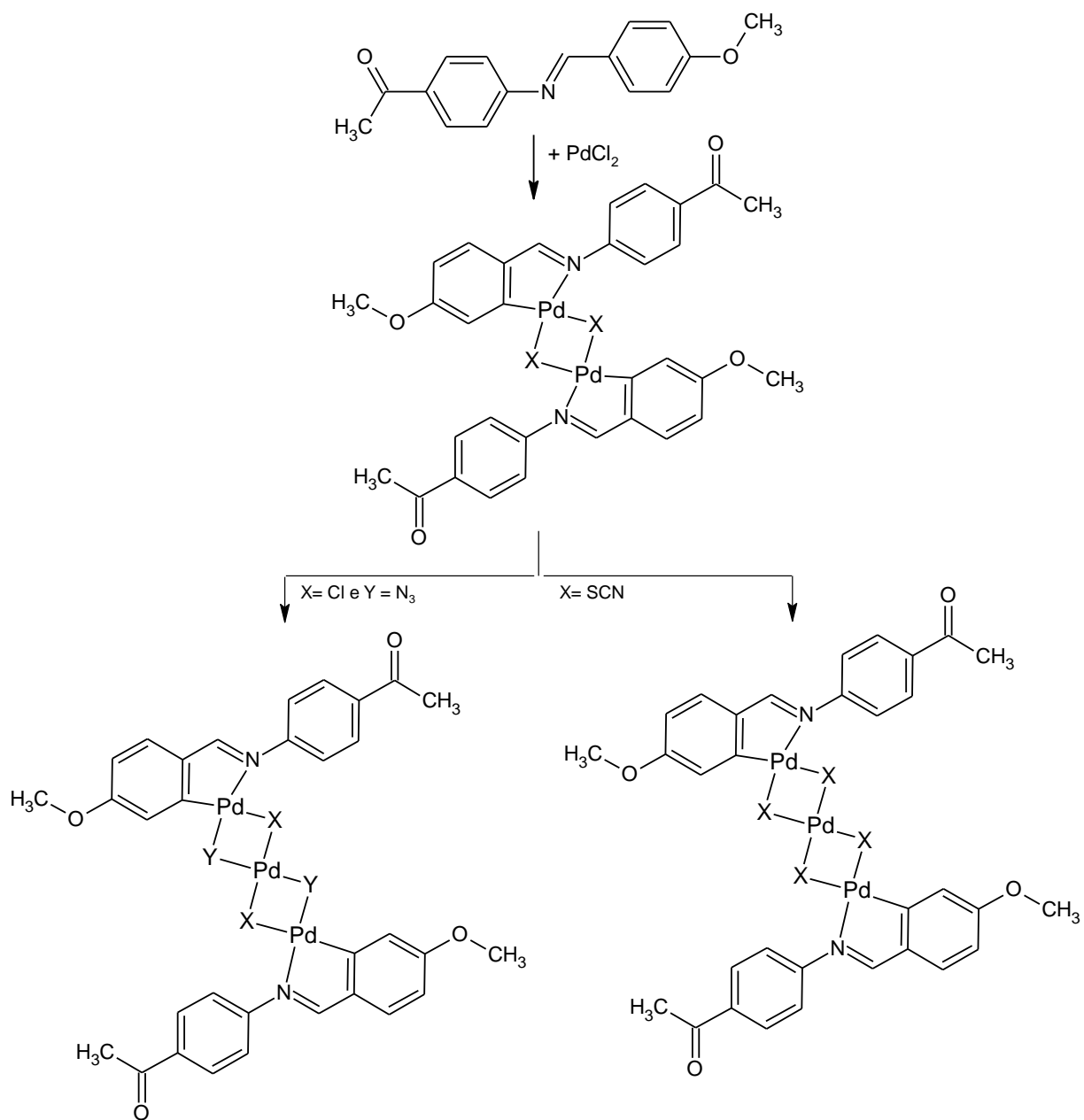
4.1 PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS

A preparação dos compostos processou-se de acordo com os esquemas a seguir. A Figura 23 apresenta o esquema para os compostos contendo os pseudoaletois (N_3 e SCN) e a Figura 24 apresenta o esquema para os compostos contendo os ligantes fosfínicos (PPh_3 e dppe).

O ligante imínico obtido apresenta ponto de fusão bem definido em $121^\circ C$, baixo quando comparado a outros compostos orgânicos nitrogenados^{63,64}. Já para os complexos metálicos observam-se temperaturas de decomposição diferentes indicando o primeiro indicio da formação de novos compostos.

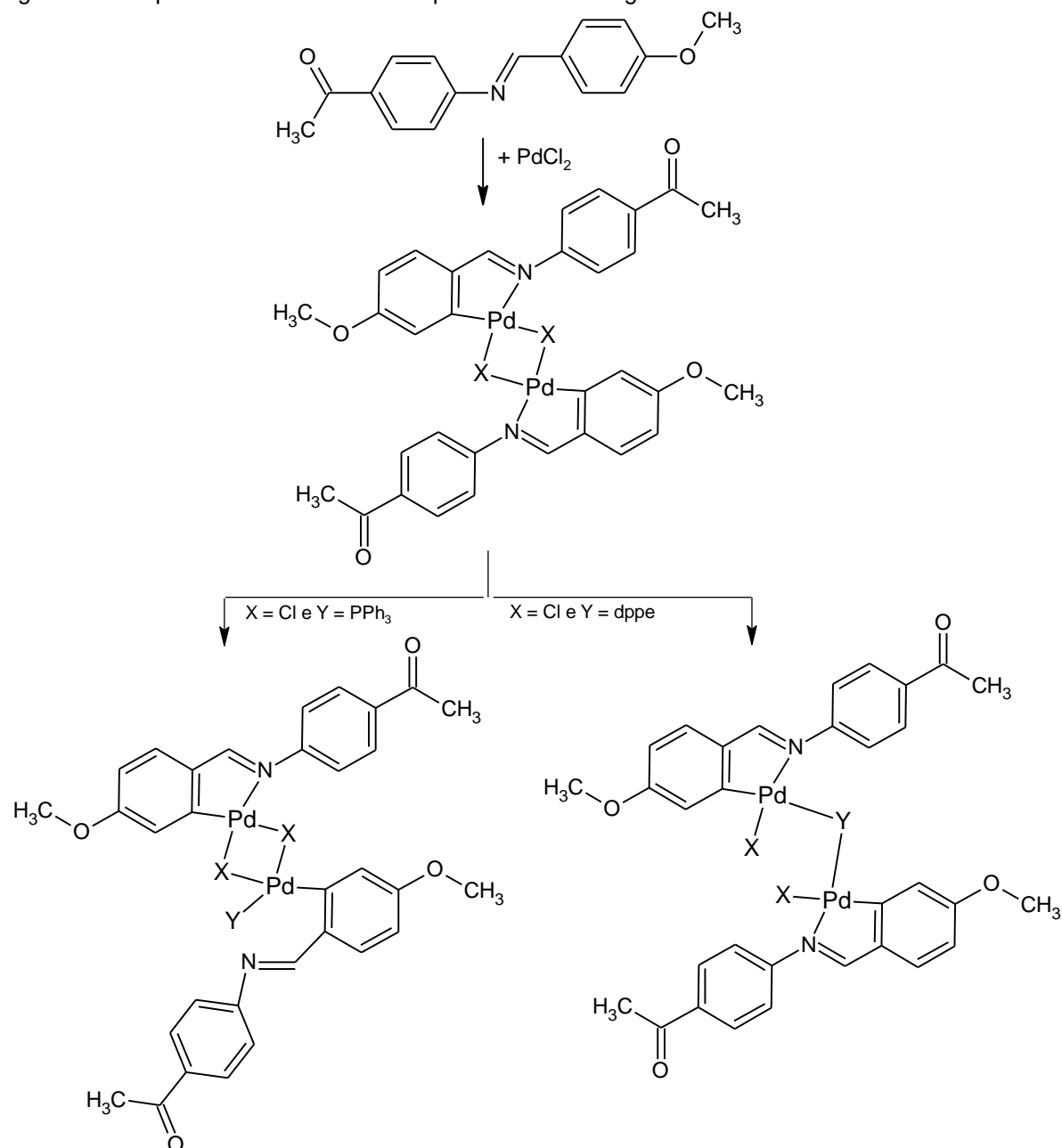
Todos os compostos obtidos no trabalho são estáveis ao ar, porém higroscópico, por isso são armazenados em dessecador, tendo como agente secante a sílica. Além disso, a rota sintética proposta apresentou sucesso, uma vez que os compostos possuem rendimentos superiores a 50% e boa reprodutibilidade. Tais informações podem ser confirmadas nos tópicos seguintes.

Figura 23 - Esquema de síntese dos compostos contendo pseudoaleto



Fonte: Do autor.

Figura 24 - Esquema de síntese dos compostos contendo ligantes fosfínicos



Fonte: Do autor.

A obtenção dos compostos contendo pseudoalelos resultou de variações em alguns parâmetros reacionais, proporcionando a formação de espécies diferentes do esperado. Isso porque, esperava-se que ocorresse a substituição de todos os cloros no caso do composto contendo azida, em função da ligação entre Pd-N ser mais forte que a ligação entre Pd-Cl. Além disso, os compostos apresentaram estruturas

diferentes do complexo precursor. Já para os compostos contendo ligantes fosfínicos ocorreu a coordenação dos ligantes ao paládio.

4.2 CARACTERIZAÇÃO

A seguir são apresentadas a caracterização e as discussões dos resultados obtidos para os compostos.

4.2.1 Teste de solubilidade

Os ensaios de solubilidade dos compostos se fazem necessários para algumas caracterizações como RMN, bem como para as avaliações biológicas.

Os resultados obtidos do ensaio de solubilidade se apresentam na Tabela 4.

Tabela 4 - Teste de solubilidade para os compostos

Solvente	1	2	3	4	5	6
Acetona	S	S	I	I	S	S
Acetonitrila	S	S	P	I	S	S
Água	I	I	I	I	I	I
Clorofórmio	S	I	I	I	S	S
Diclorometano	S	P	I	I	S	S
Dimetilsulfóxido (DMSO)	S	S	S	S	S	S
Etanol	I	P	I	I	I	P
Metanol	I	I	I	I	I	P
Tetraidrofurano (THF)	S	S	I	I	S	S

Nota: 1, *p*-aniace; 2, $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{Cl})_2]$; 3, $[\text{Pd}_3(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{N}_3)_2\text{Cl}_2]$; 4, $[\text{Pd}_3(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{NCS})_4]$; 5, $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$; 6, $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$; S, solúvel; I, insolúvel; P, pouco solúvel.

Fonte: Do autor.

Na Tabela 4, observa-se que o ligante *p*-aniace e os complexos $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$ e $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$ contendo ligantes fosfínicos apresentaram solubilidade para o solvente clorofórmio, utilizado nas análises espectroscópicas de ressonância magnética nuclear. No entanto, os demais compostos apresentaram insolubilidade para o mesmo. Já para o solvente dimetilsulfóxido todos os compostos apresentaram solubilidade, solvente este utilizado nos testes biológicos. Deste modo, todos os compostos obtidos tiveram sua atividade biológica avaliada.

4.2.2 Temperatura de fusão e decomposição

A Tabela 5 apresenta os compostos obtidos e as informações referentes aos rendimentos e temperaturas de decomposição.

Tabela 5 - Rendimentos e temperaturas de decomposição do ligante e dos complexos sintetizados

Compostos	Rendimento (%)	Temperatura de fusão e Decomposição (°C)
1. <i>p</i> -aniace	67	≥ 121
2. $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2\text{Cl}_2]$	70	≥ 203
3. $[\text{Pd}_3(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{N}_3)_2\text{Cl}_2]$	72	≥ 175
4. $[\text{Pd}_3(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{NCS})_4]$	56	≥ 175
5. $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$	50	≥ 139
6. $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$	66	≥ 140

Nota: 1, ligante; 2-6, complexos de Pd(II)

Fonte: Do autor.

A temperatura de fusão do ligante e a temperatura de decomposição do complexo precursor evidencia-se que os mesmos estavam praticamente puros. Já as temperaturas de decomposição para os novos complexos, se apresentam diferentes da temperatura do complexo precursor.

4.2.3 Análise elementar

A partir da análise elementar obteve-se o percentual de C, H e N dos compostos. Ao corroborar os resultados obtidos com as estruturas propostas para os compostos observam-se percentuais bem próximos (Tabela 6).

Tabela 6 - Percentual de C, H e N dos compostos obtidos

Compostos	C % cal. (% enc.)	H % cal. (% enc.)	N % cal. (% enc.)
1. <i>p</i> -aniace	75,87 (75,19)	5,97 (5,68)	5,53 (5,28)
2. [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ Cl ₂]	48,76 (48,15)	3,58 (3,24)	3,55 (3,13)
3. [Pd ₃ (<i>p</i> -aniace) ₂ (N ₃) ₂ Cl ₂]	39,27 (39,26)	2,88 (3,02)	11,45 (10,71)
4. [Pd ₃ (<i>p</i> -aniace) ₂ (NCS) ₄]	40,94 (39,03)	2,67 (2,66)	7,96 (8,05)
5. [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (PPh ₃)Cl ₂]	57,16 (57,67)	4,13 (4,40)	2,67 (2,47)
6. [Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (dppe)Cl ₂]	58,70 (57,84)	4,42 (3,77)	2,36 (2,19)

Fonte: Do autor.

4.2.4 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho é um método muito importante para identificar e determinar grupos funcionais na molécula e o modo de coordenação dos ligantes⁹. Em alguns casos também contribui para o diagnóstico da presença de ligações de hidrogênio. O método se baseia na conversão da radiação infravermelha absorvida em energia de vibração molecular resultando nas informações sobre os grupos funcionais das moléculas.

A radiação infravermelha de interesse para compostos de coordenação corresponde à região de 4000 – 250 cm⁻¹. Para realizar medidas em janela espectral ampla é necessário utilizar instrumentos que apresentam “beam splitter” de iodeto de césio (CsI). A extensão da faixa espectral inferior apresenta região de grande interesse para o Químico Inorgânico, pois se observam as bandas atribuídas às ligações entre os metais pesados como o paládio.

A frequência ou comprimento de onda da absorção depende das massas relativas dos átomos, das constantes de força das ligações e da geometria dos

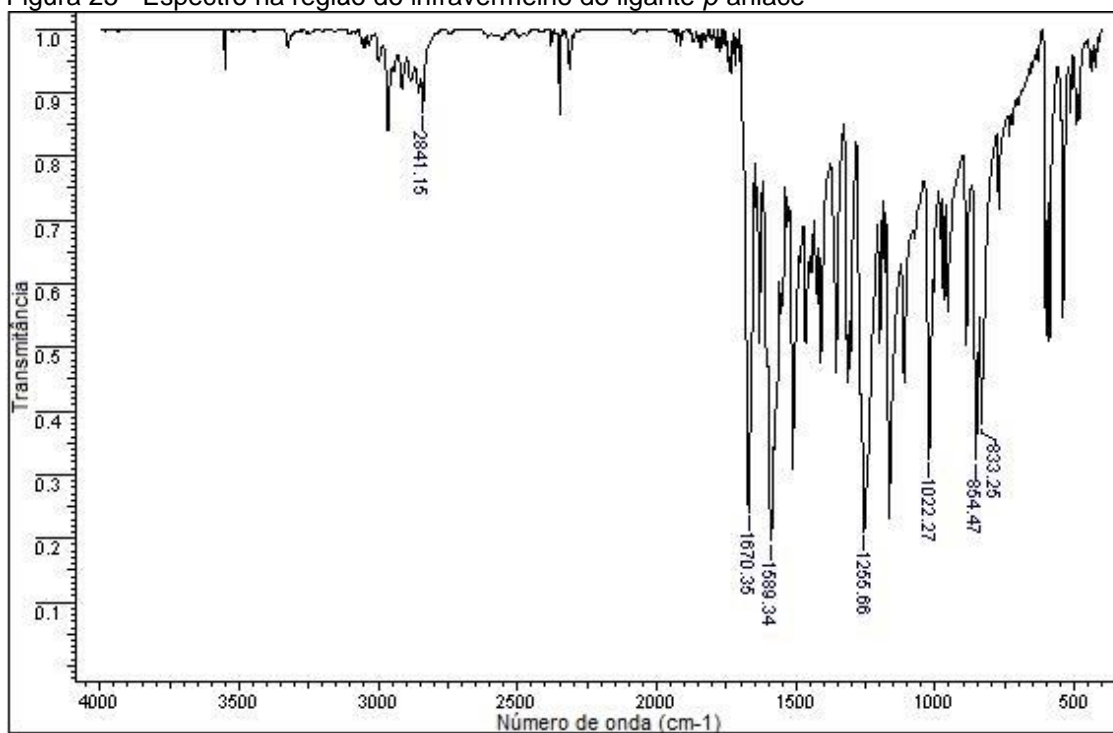
átomos. As vibrações moleculares podem ser deformação axial ou estiramento. No estiramento ocorre a modificação do comprimento das ligações e a deformação angular consiste na alteração do ângulo das ligações que possuem um átomo em comum ou no movimento de grupo de átomos em relação ao restante da molécula, sem que as posições relativas do grupo se alterem⁹.

No caso dos compostos de paládio (II) as ligações dependem do ligante coordenado. Assim, a frequência de estiramento das ligações entre o paládio será menor, sendo características de átomos pesados, devido à influência das massas.

4.2.4.1 Ligante *p*-aniace

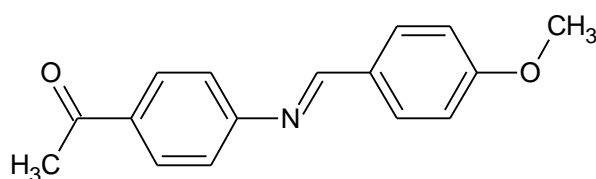
No espectro de absorção na região do infravermelho do ligante obtido, *p*-aniace, observa-se o modo vibracional de estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$ do grupo imina em 1589 cm^{-1} (Figura 25). Também são observados os modos vibracionais: $\nu(\text{C}=\text{O})$ em 1670 cm^{-1} do grupo cetona do *p*-aminoacetofenona, grupamento metil em $\nu(\text{C}-\text{H})$ em 2841 cm^{-1} , do grupamento éter $\nu(\text{C}_{\text{ar}}-\text{O})$ em 1256 cm^{-1} e do grupamento $\nu(\text{C}_{\text{ali}}-\text{O})$ em 1022 cm^{-1} , equivalente ao *p*-anisaldeído. A conformação *para* é caracterizada pela banda em 833 cm^{-1} atribuída ao $\delta(\text{C}-\text{H})$ do anel aromático, além de outras bandas em menores intensidades.

Figura 25 - Espectro na região do infravermelho do ligante *p*-aniace



Fonte: Do autor.

Figura 26 - Estrutura proposta do ligante *p*-aniace



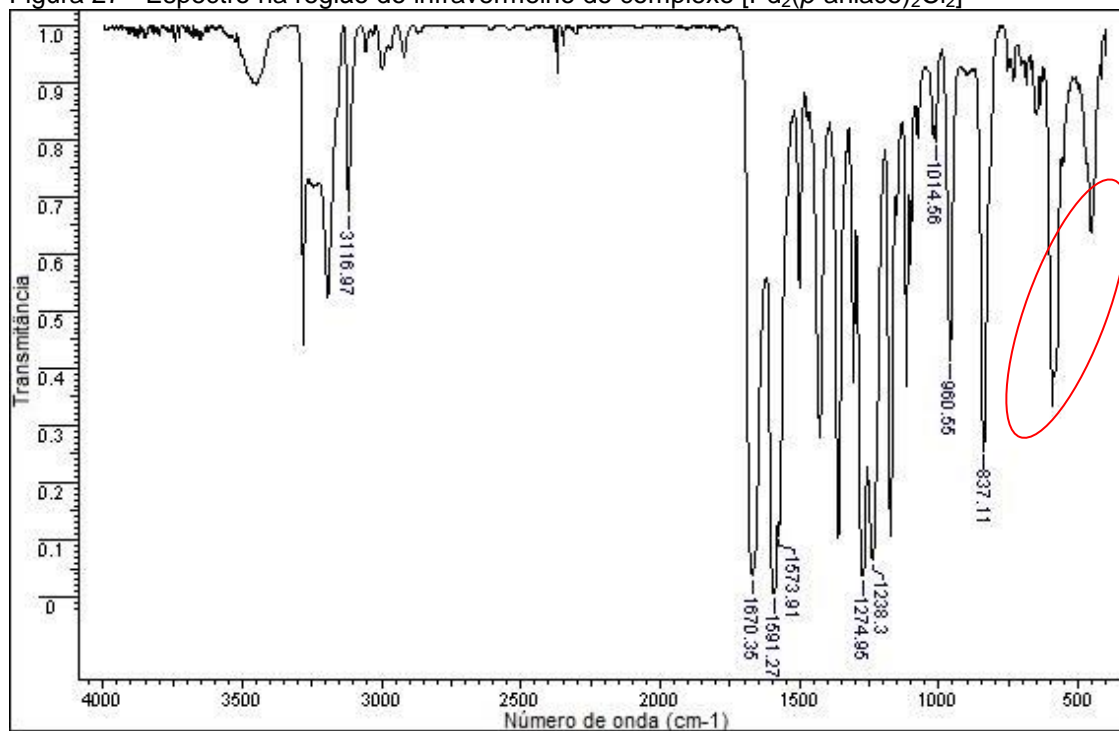
Fonte: Do autor.

4.2.4.2 Complexo precursor

Ao analisar o espectro do complexo precursor $[Pd_2(p\text{-aniace})_2Cl_2]$ (Figura 27) verifica-se que a maioria das bandas apresentadas são derivadas do ligante orgânico coordenado ao átomo de paládio, apresentando leve deslocamento. Isso ocorre em função da complexação do paládio ao grupamento nitrogenado do ligante, uma vez que a maior massa do átomo coordenado ao ligante tende a promoção para regiões de maior energia, conseqüentemente de menores frequências. Além

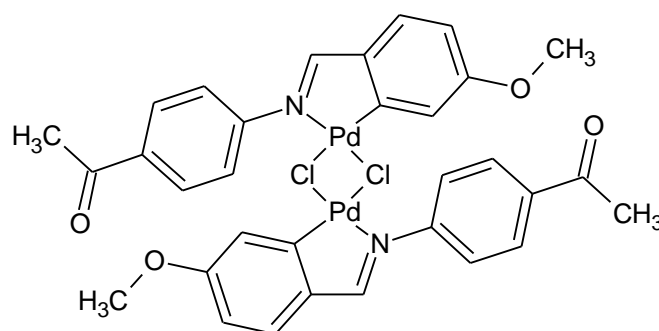
disso, o aparecimento de bandas na região entre $515\text{-}550\text{ cm}^{-1}$ podem ser atribuídas ao estiramento Pd-N confirmando a coordenação do paládio ao ligante⁶⁵.

Figura 27 - Espectro na região do infravermelho do complexo $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2\text{Cl}_2]$



Fonte: Do autor.

Figura 28 - Estrutura proposta do complexo $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2\text{Cl}_2]$



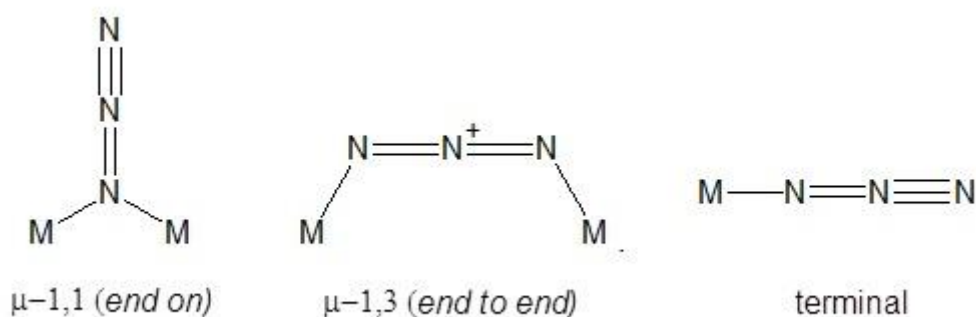
Fonte: Do autor.

4.2.4.3 Azido-complexo

No espectro de absorção na região do IV dos azido-complexos observam-se cinco bandas características em aproximadamente 2050, 1300, 600, 300-400 e 200 cm^{-1} . Uma vez que os complexos de azida possuem três modos vibracionais, - estiramento assimétrico (ν_{as}), estiramento simétrico (ν_s) e deformação angular (δ) -, as bandas características são correspondentes aos mesmos.

A coordenação do ligante azida ao metal pode ser de forma terminal, entre dois centros metálicos pelo mesmo átomo de nitrogênio (*end-on*) ou ainda como ligante em ponte entre dois centros metálicos por dois átomos de nitrogênio (*end-to-end*). A Figura 29 apresenta os principais modos de coordenação da azida.

Figura 29 - Principais modos de coordenação do íon azida (N_3^-) ao metal (M)



Fonte: Do autor.

A Tabela 7 apresenta os principais modos vibracionais do ligante azida. Os complexos contendo o grupo azida em ponte entre dois centros metálicos ligados a apenas um nitrogênio, em estrutura *end-on*, apresentam vibrações $\nu_{as}(\text{N}_3)$ na faixa de 2060 a 2090 cm^{-1} ; já as estruturas do tipo *end-to-end*, onde a coordenação ocorre pelos átomos de nitrogênio, mostram $\nu_{as}(\text{N}_3)$ em frequências maiores que 2090 cm^{-1} e as frequências abaixo de 2060 cm^{-1} são característica da coordenação terminal⁶⁶.

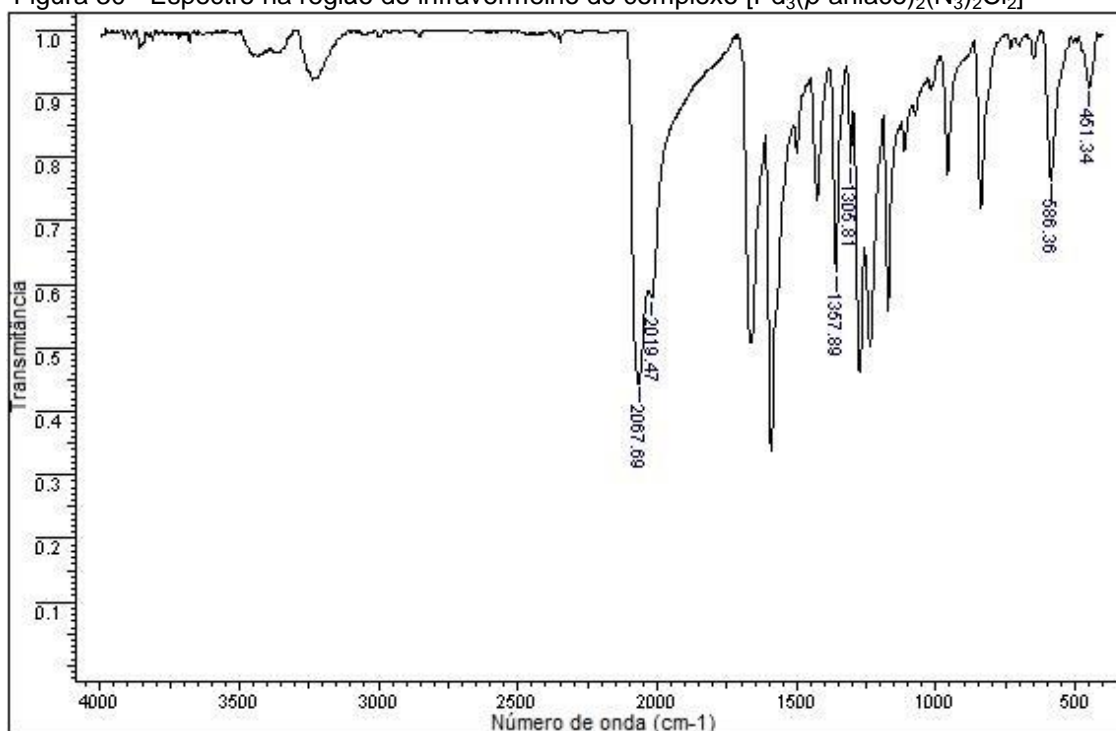
Tabela 7 - Principais modos vibracionais do íon azida, de acordo com sua ligação a centros metálicos e a respectiva frequência (cm^{-1}) de vibração no infravermelho

Coordenação	Modos vibracionais e frequência (cm^{-1})		
	$\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$	$\nu_{\text{s}}(\text{N}_3)$	$\delta(\text{N}_3)$
NNN ⁻	2128	1350-1280	700-500
N-terminal	≤ 2060	1350-1280	700-500
<i>end-on</i>	2060-2090	1350-1280	700-500
<i>end-to-end</i>	≥ 2090	1350-1280	700-500

Fonte: Santana, 2014⁶⁷.

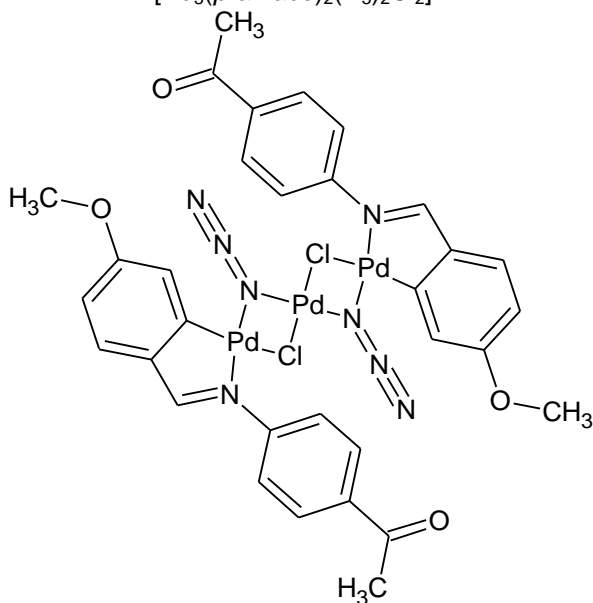
O espectro do complexo $[\text{Pd}_3(p\text{-aniac})_2(\text{N}_3)_2\text{Cl}_2]$ (Figura 30) contendo o ligante azida apresenta bandas características para azida, sendo a principal banda observada na região entre 2067 cm^{-1} e 2019 cm^{-1} . Com isso pode-se concluir que a azida apresenta ligação na forma *end-on* ao paládio do complexo. Além disso, observam-se bandas características do ligante *p*-aniace na região entre 1670 cm^{-1} e 1591 cm^{-1} indicando também a presença do mesmo.

Figura 30 - Espectro na região do infravermelho do complexo $[\text{Pd}_3(p\text{-aniace})_2(\text{N}_3)_2\text{Cl}_2]$



Fonte: Do autor.

Figura 31 - Estrutura proposta do complexo
 $[\text{Pd}_3(\text{p-aniace})_2(\text{N}_3)_2\text{Cl}_2]$

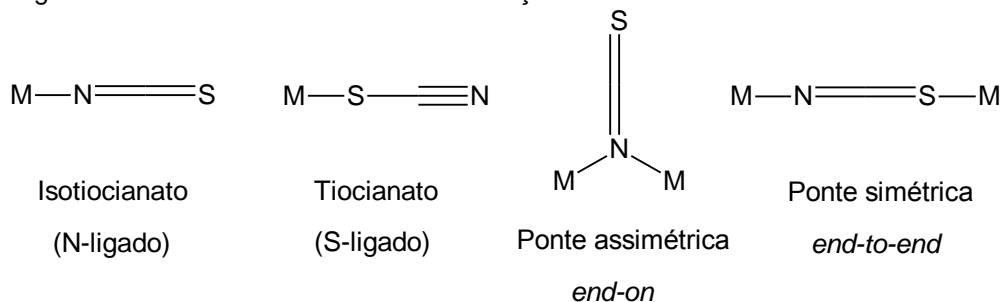


Fonte: Do autor.

4.2.4.4 Íon tiocianato

O íon tiocianato apresenta três modos vibracionais ativos no IV. O estiramento assimétrico (ν_{as}) corresponde à frequência de estiramento CN; o estiramento simétrico (ν_s) relacionado ao estiramento CS e a deformação angular (δ) corresponde a deformação NCS. A coordenação do ligante tiocianato ao metal pode ser pelo átomo de nitrogênio ou o átomo de enxofre, ou ainda por ambos (M-NCS-M). A Figura 32 apresenta os diferentes modos vibracionais do íon tiocianato^{68,69}.

Figura 32 – Diferentes modos de coordenação do íon NCS^-



Fonte: Do autor.

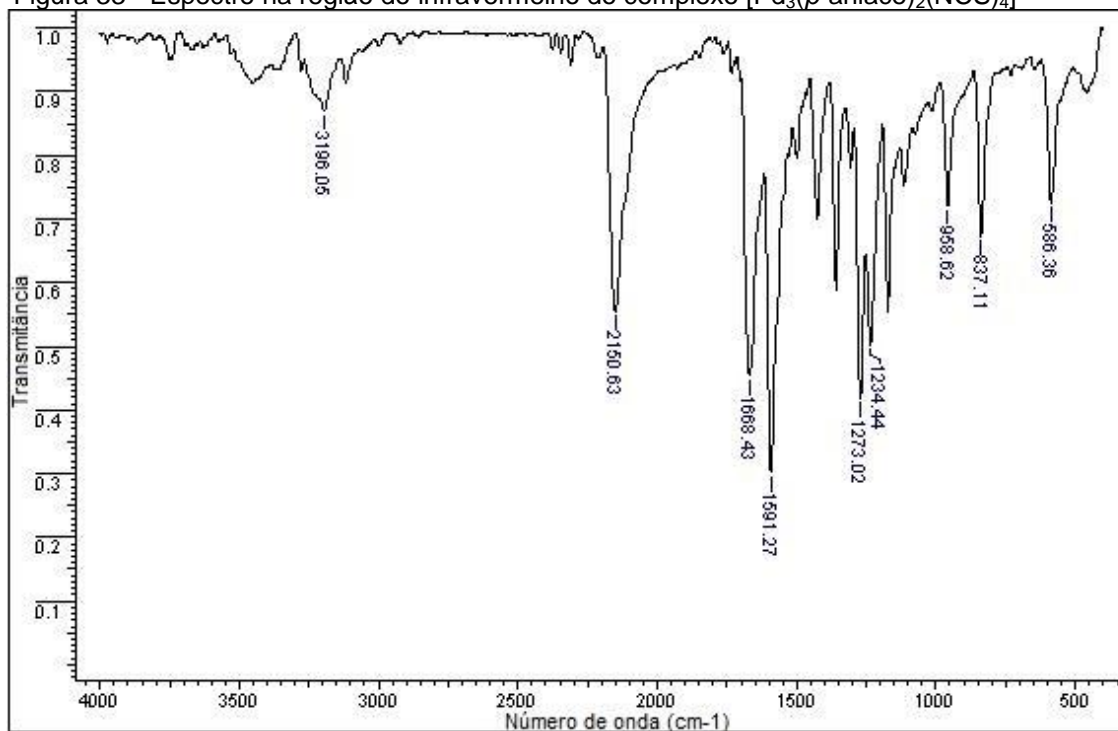
Assim como o íon azida, o íon tiocianato também apresenta ligações em ponte (*end-on* ou *end-to-end*) ou terminal (TABELA 8).

Tabela 8 - Intervalos de frequências observados para os diferentes tipos de coordenação do íon tiocianato, em cm^{-1}

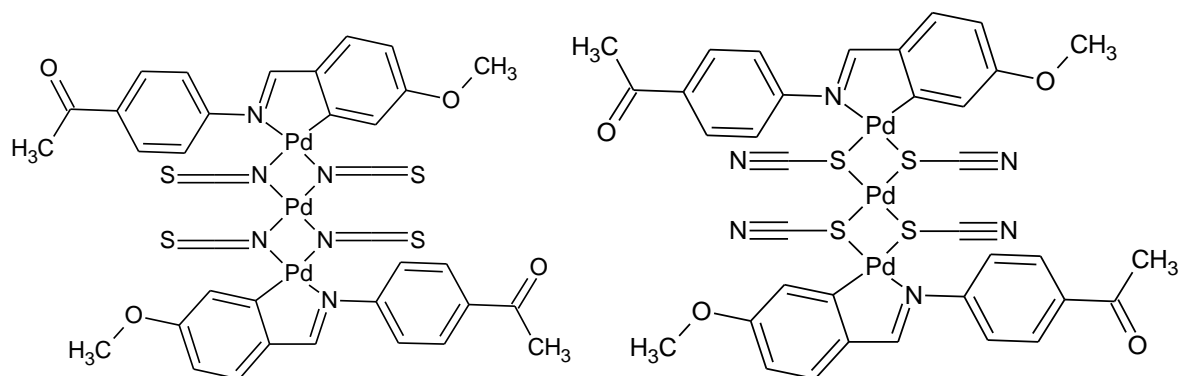
Modo de Coordenação	ν_{CN} ou ν_{asNCS}	ν_{CS} ou ν_{sNCS}	δ_{NCS}
SCN ⁻	2053	746	486-471
N-terminal	2100-2050	870-820	485-475
S-terminal	2130-2085	760-700	470-430
$\begin{array}{c} \text{M}-\text{N}-\text{M} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{S} \end{array}$	2165-2065	860-690	470-440

Fonte: SANTANA, 2004.

O espectro do complexo $[\text{Pd}_3(p\text{-aniace})_2(\text{SCN})_4]$ (FIGURA 33) contendo o ligante tiocianato apresenta bandas características na região de 2150 cm^{-1} e 837 cm^{-1} , equivalentes ao estiramento $\nu_{\text{as}}(\text{NCS})$ e $\nu_{\text{s}}(\text{NCS})$, respectivamente. No entanto, a região apresentada no espectro dos estiramentos é compatível com as regiões de coordenação N-terminal e em ponte, sendo necessárias outras análises para evidenciar qual a ligação de coordenação prevista para o tiocianato ao paládio do complexo. Sendo assim, é possível propor as seguintes estruturas prováveis para o complexo (Figura 34).

Figura 33 - Espectro na região do infravermelho do complexo $[\text{Pd}_3(p\text{-aniace})_2(\text{NCS})_4]$ 

Fonte: Do autor.

Figura 34 - Estruturas propostas para o complexo $[\text{Pd}_3(p\text{-aniace})_2(\text{NCS})_4]$ 

Fonte: Do autor.

4.2.4.5 Trifenilfosfina

Os espectros no infravermelho da trifenilfosfina são bem conhecidos e detalhados em seus modos vibracionais. A maioria dos modos vibracionais deste

ligante envolvem somente os átomos de hidrogênio e carbono. A Tabela 9 apresenta alguns modos vibracionais do ligante trifenilfosfina⁷⁰.

Tabela 9 - Modos vibracionais da trifenilfosfina e atribuições no infravermelho

Bandas/cm⁻¹	Atribuição
3057	vCH
1959-1813f	harm
1473F, 1429F, 1308f	vanel
1178f	βCH
1088F	q
995m	vanel
744F	γCH
692F	γanel
496F	γ
427F	t

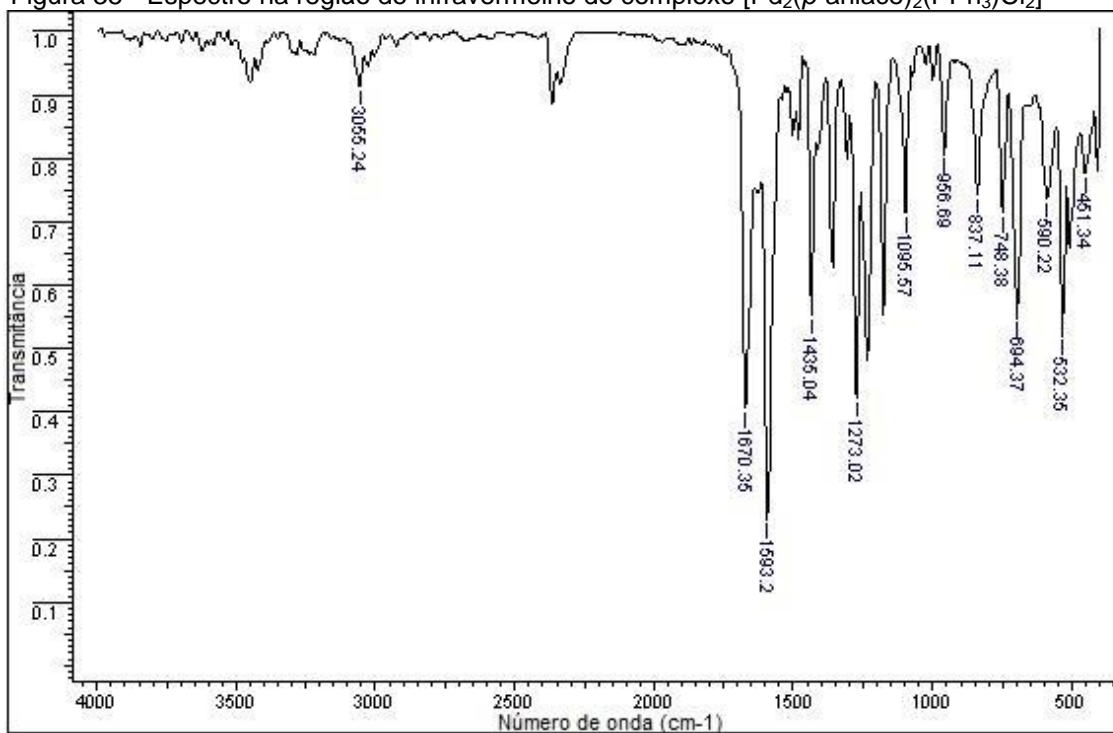
Nota: Intensidades: F= forte; m= média; f= fraca;
MF= muito fraca.

Fonte: Do autor.

No espectro de IV do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$ contendo o ligante trifenilfosfina (FIGURA 35) observam-se bandas características do complexo precursor, bem como bandas características do ligante *p*-aniace. A coordenação da trifenilfosfina ao paládio é evidenciada pelo surgimento das bandas atribuídas a vibrações q e t, uma vez que estas vibrações envolvem as maiores variações no comprimento da ligação C-P⁷¹. Isso porque estas vibrações envolvem movimentos dos átomos de carbono e de hidrogênio, e do estiramento da ligação P-fenil.

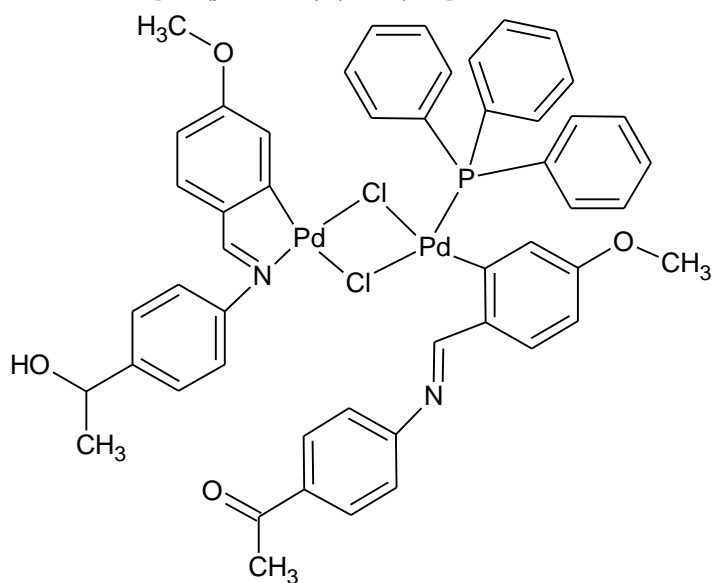
Assim, ao comparar a frequência atribuída a essas bandas no espectro da trifenilfosfina livre com as obtidas no espectro do complexo observa-se o deslocamento da vibração q e t para maiores frequências. Sendo a vibração q de 1088 cm⁻¹ do ligante livre para 1095 cm⁻¹ coordenado, e a vibração de 427 cm⁻¹ para 451 cm⁻¹, indicando a provável coordenação.

Figura 35 - Espectro na região do infravermelho do complexo $[\text{Pd}_2(\text{p-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$



Fonte: Do autor.

Figura 36 - Estrutura proposta do complexo $[\text{Pd}_2(\text{p-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$

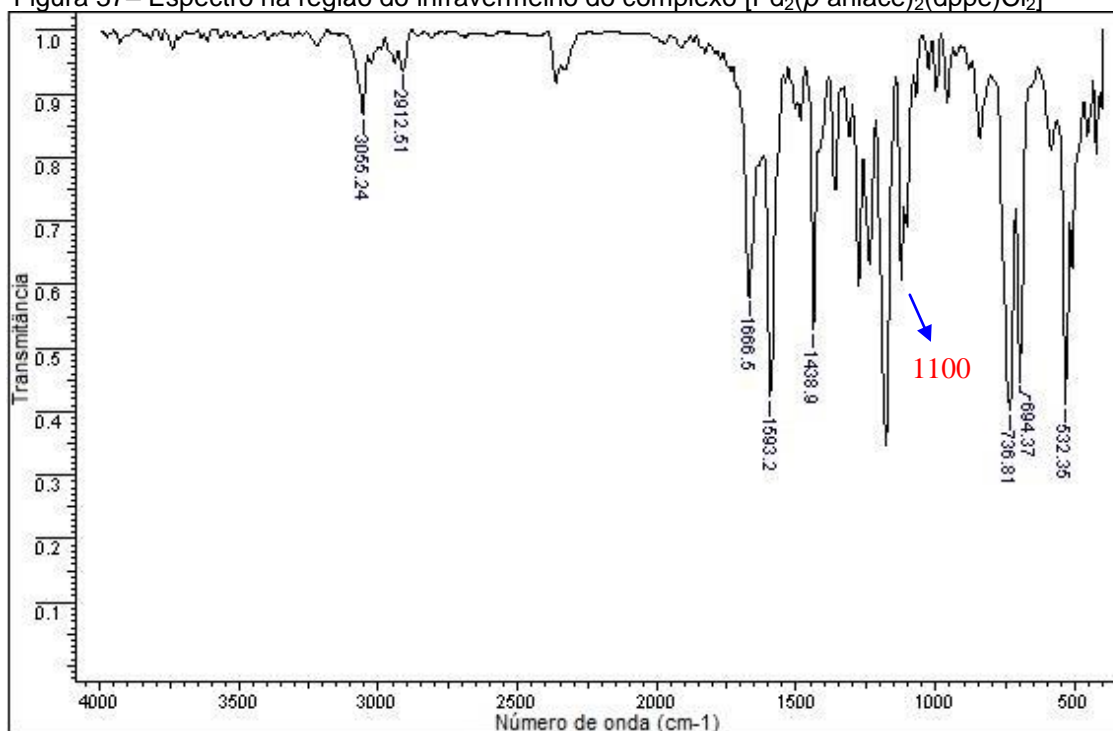


Fonte: Do autor.

4.2.4.6 1,2 bis(difenilfosfina)

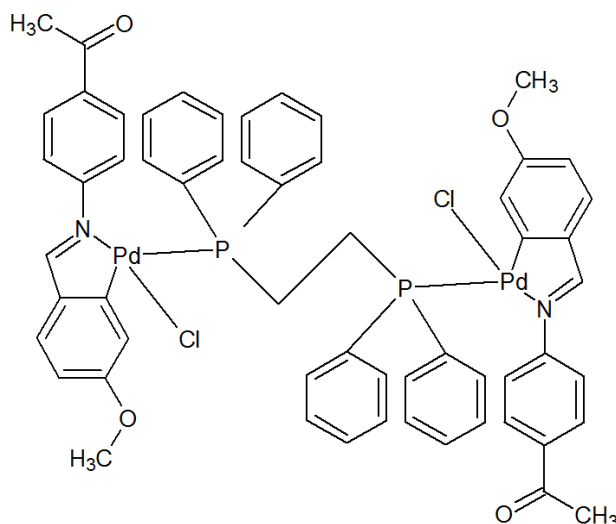
Na análise do espectro de IV do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$ contendo o ligante dppe (FIGURA 37) observam-se bandas derivadas do ligante orgânico bem como bandas características do ligante dppe, dentre estas, as bandas de estiramento $\nu(\text{P-C})$ em 736 cm^{-1} e a deformação angular $\delta(\text{C-P-Car})$ em 694 cm^{-1} ¹⁶⁸. Além disso, também é observada a banda atribuída a vibração ρ .

Figura 37– Espectro na região do infravermelho do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$



Fonte: Do autor.

Figura 38 - Estrutura proposta do complexo
 $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$

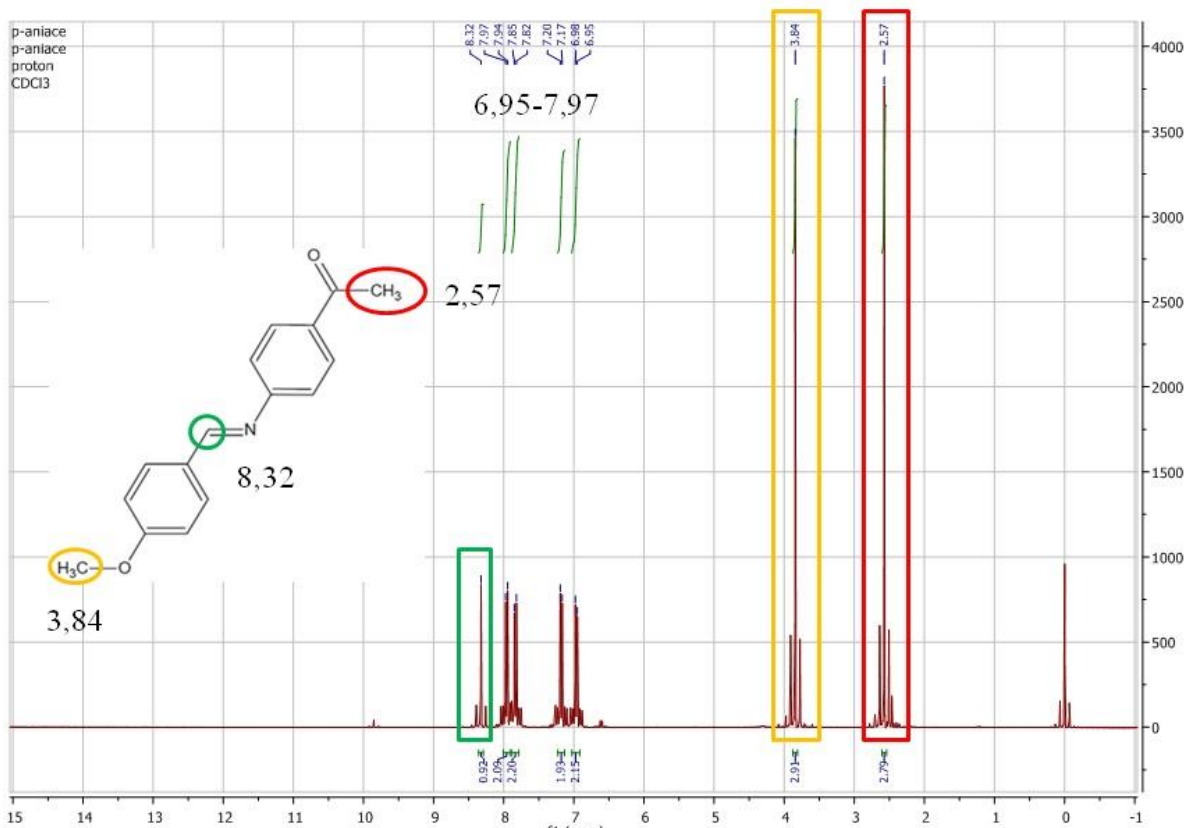


Fonte: Do autor.

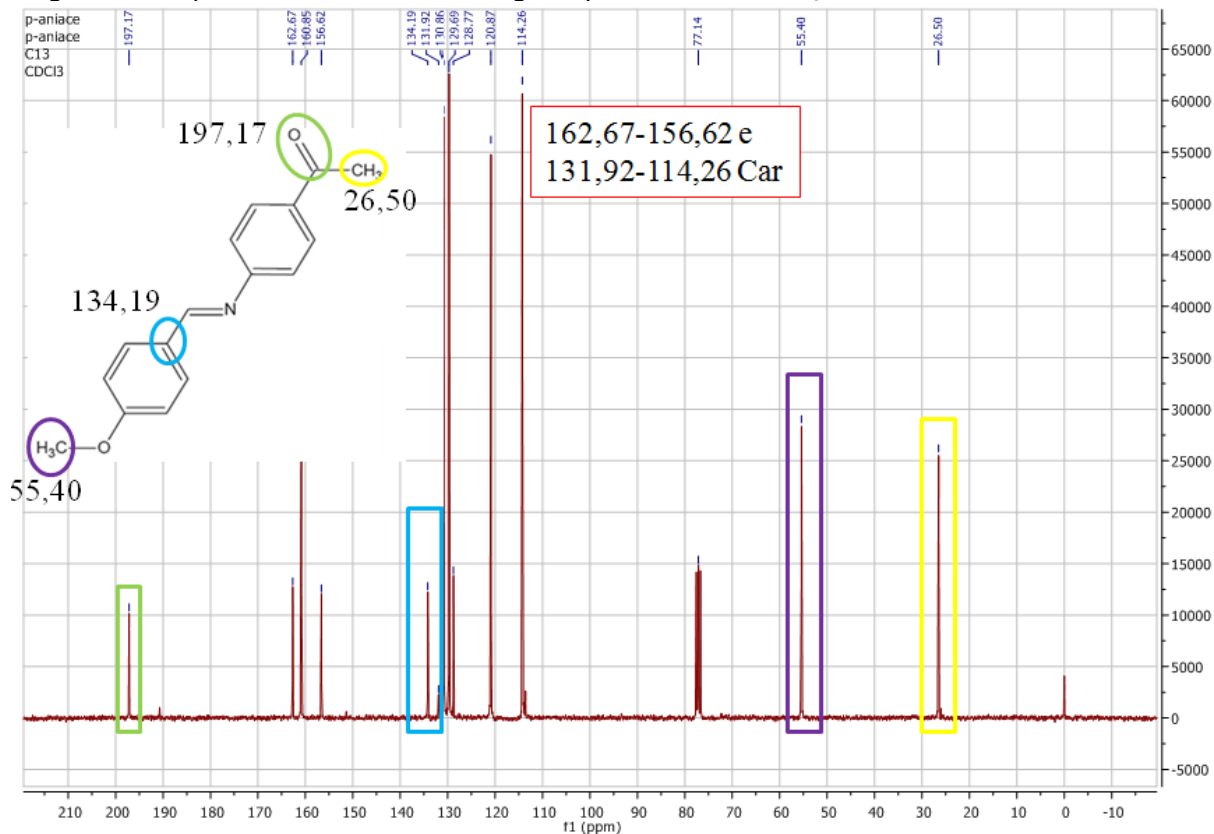
4.2.5 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Foram obtidos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do ligante *p*-aniace e dos complexos contendo ligantes fosfínicos $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$ e $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$, em que verificou-se sinais atribuídos ao ligante *p*-aniace nos espectros dos complexos. Além disso, para os complexos também foram medidos os espectros de RMN de ^{31}P a fim de confirmar a presença de fósforo nos mesmos conforme as estruturas propostas.

No espectro de RMN de $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ do ligante *p*-aniace (FIGURA 39) são observados os seguintes sinais ppm: 2,57 (ar-CO-CH₃); 3,84 (ar-O-CH₃); 8,32 (-N=CH-) e um conjunto de sinais referentes aos prótons aromáticos situados entre $\delta=6,95$ e $\delta=7,97$. Cabe ressaltar que o sinal em 8,32 ppm é atribuído ao próton pertencente ao carbono do C=N, característico de iminas ou bases de schiff⁷². Em relação ao espectro de RMN de $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$ (FIGURA 40) são observados os principais sinais ppm: 197,17 (-C=O); 134,19 (-*C-CH=N-), 162,67-156,62 e 131,92-114,26 para os carbonos aromáticos; 55,40(-O-CH₃) e 26,50 (-CO-*CH₃).

Figura 39 - Espectro de RMN de ^1H do ligante *p*-aniace, em CDCl_3 

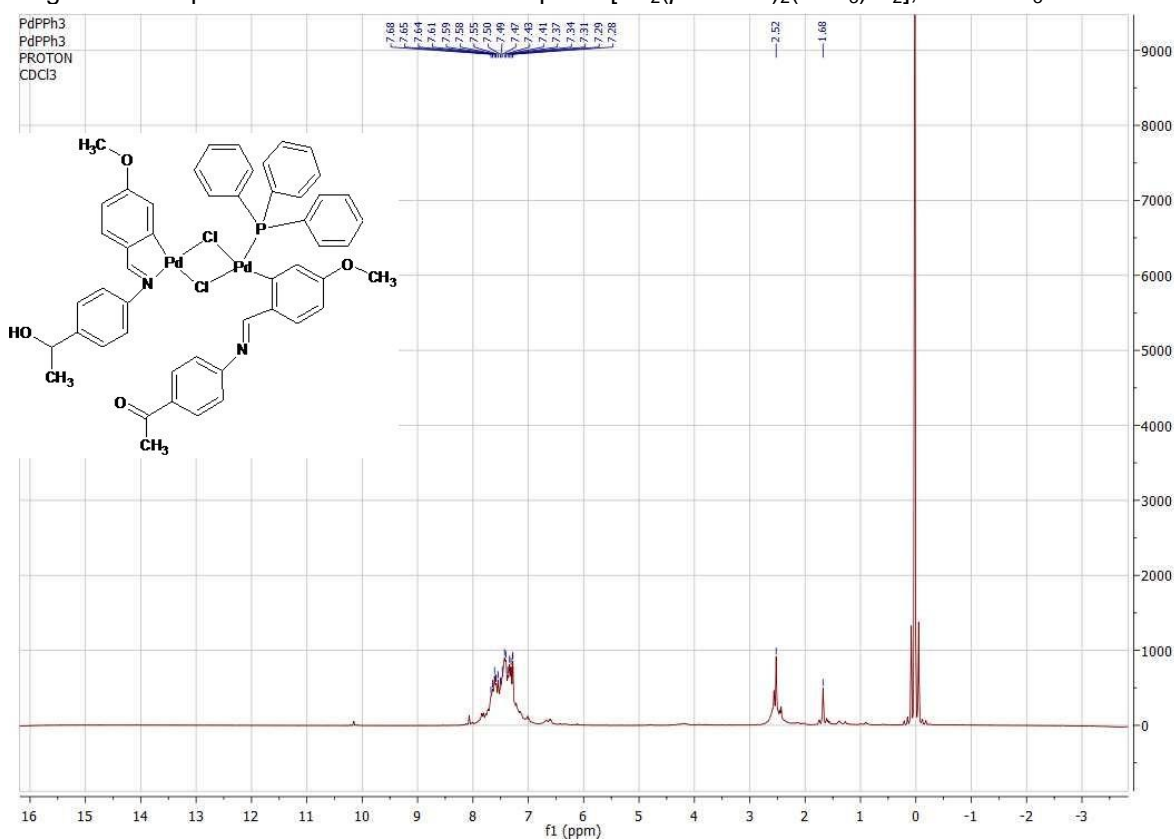
Fonte: Do autor.

Figura 40 - Espectro de RMN de ^{13}C do ligante *p*-aniace, em CDCl_3 

Fonte: Do autor.

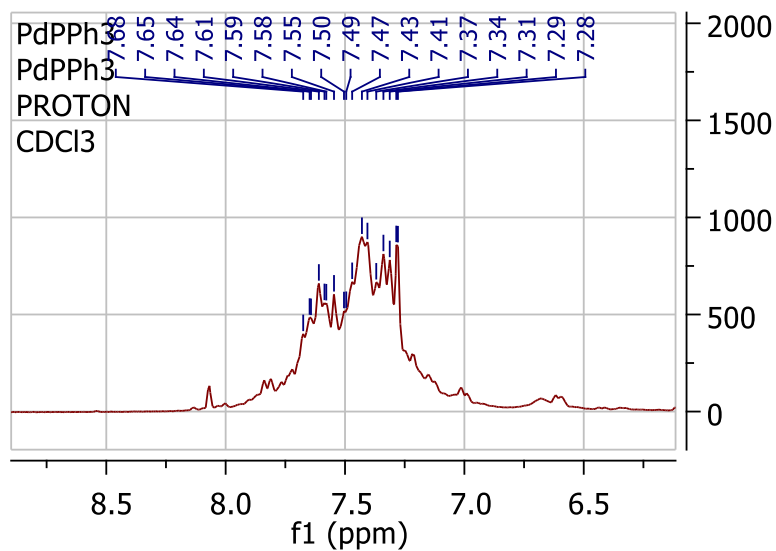
No espectro de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$ os sinais observados foram atribuídos como se segue: RMN de ^1H (FIGURA 41 e 42), ppm 1,68 do grupo cetona [ar-CO-CH_3]; 2,52 do grupo éter [ar-O-CH_3] e um conjunto de sinais referentes aos prótons aromáticos incluindo os prótons da trifenilfosfina situados entre $\delta=7,28$ e $\delta=7,68$, séries complicadas de multipletos. No espectro de RMN de ^{13}C (FIGURA 43) são observados os sinais ppm: 197,16 ($-\text{C}=\text{O}$); 131,14 (Pd-C)⁶⁸; entre 121,87 e 134,80 para os carbonos aromáticos e 26,40 do grupo cetona. Já no espectro de RMN de ^{31}P (FIGURA 44) confirma-se a presença do fósforo como proposto na estrutura, pois se observa um sinal em 26,29.

Figura 41 - Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$, em CDCl_3



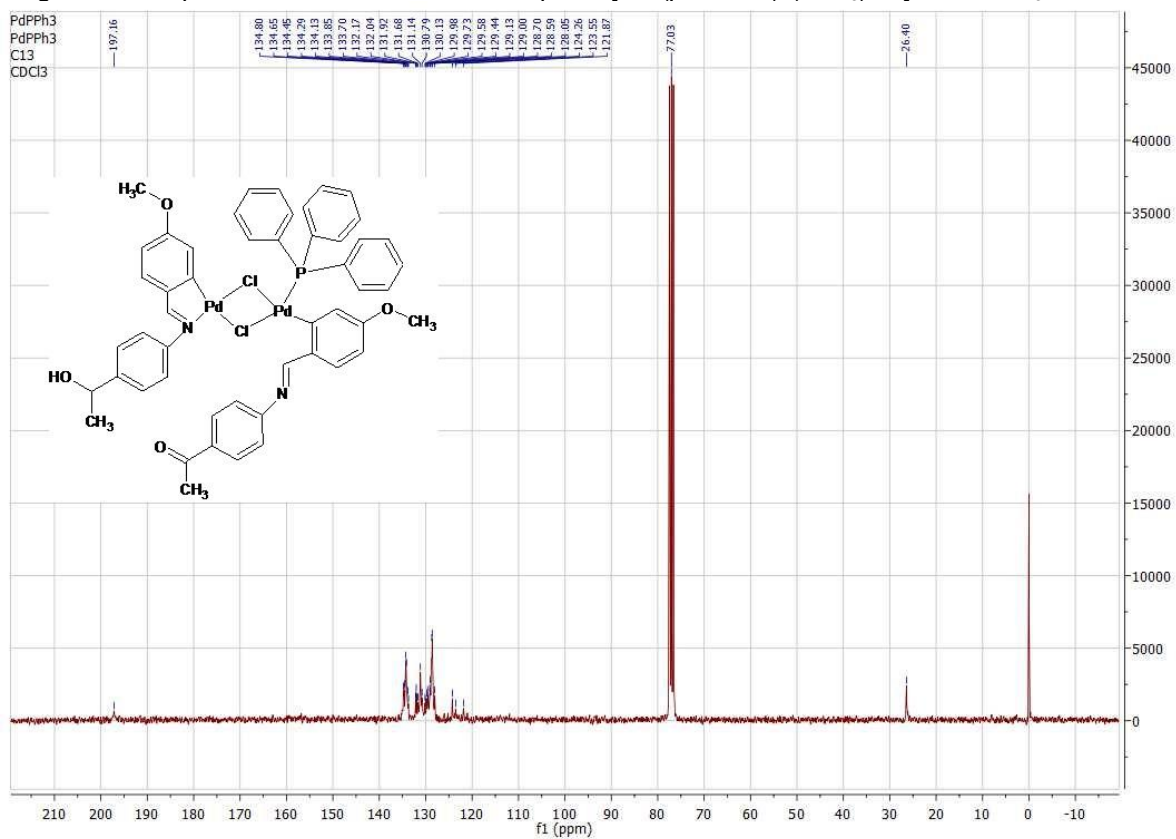
Fonte: Do autor.

Figura 42 - Ampliações dos sinais associados aos hidrogênios aromáticos do complexo $[\text{Pd}_2(\text{p-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$, em CDCl_3



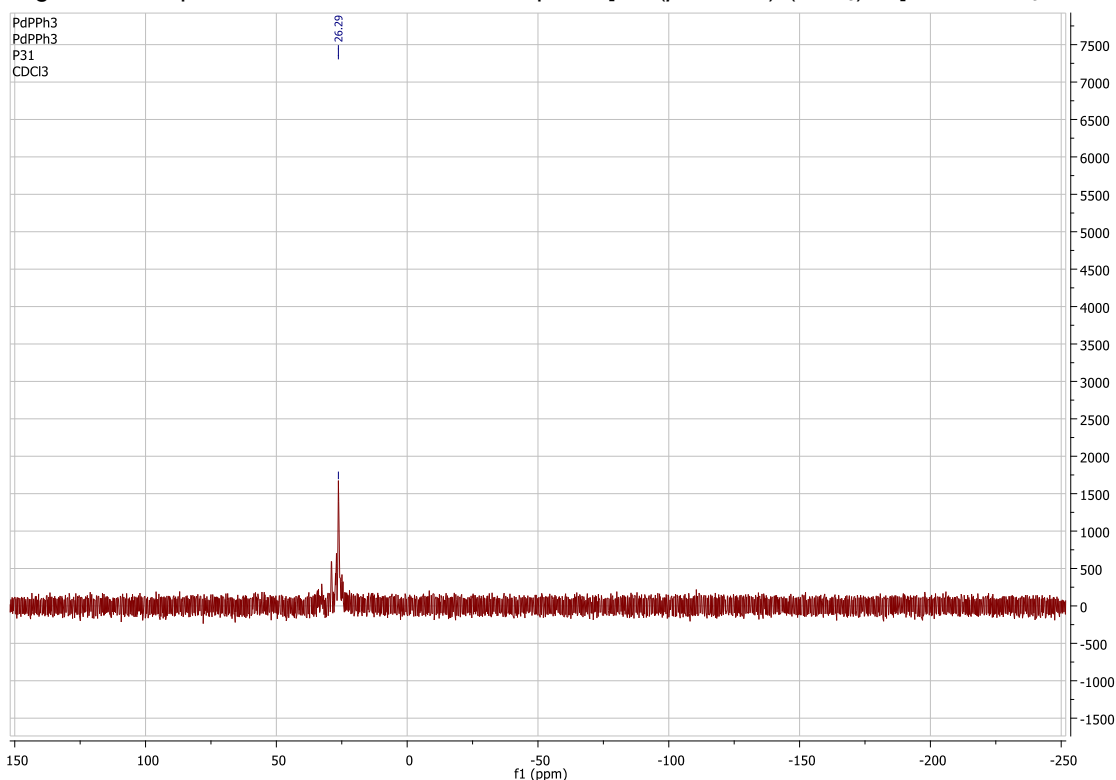
Fonte: Do autor.

Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Pd}_2(\text{p-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$, em CDCl_3



Fonte: Do autor.

Figura 44 - Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$, em CDCl_3

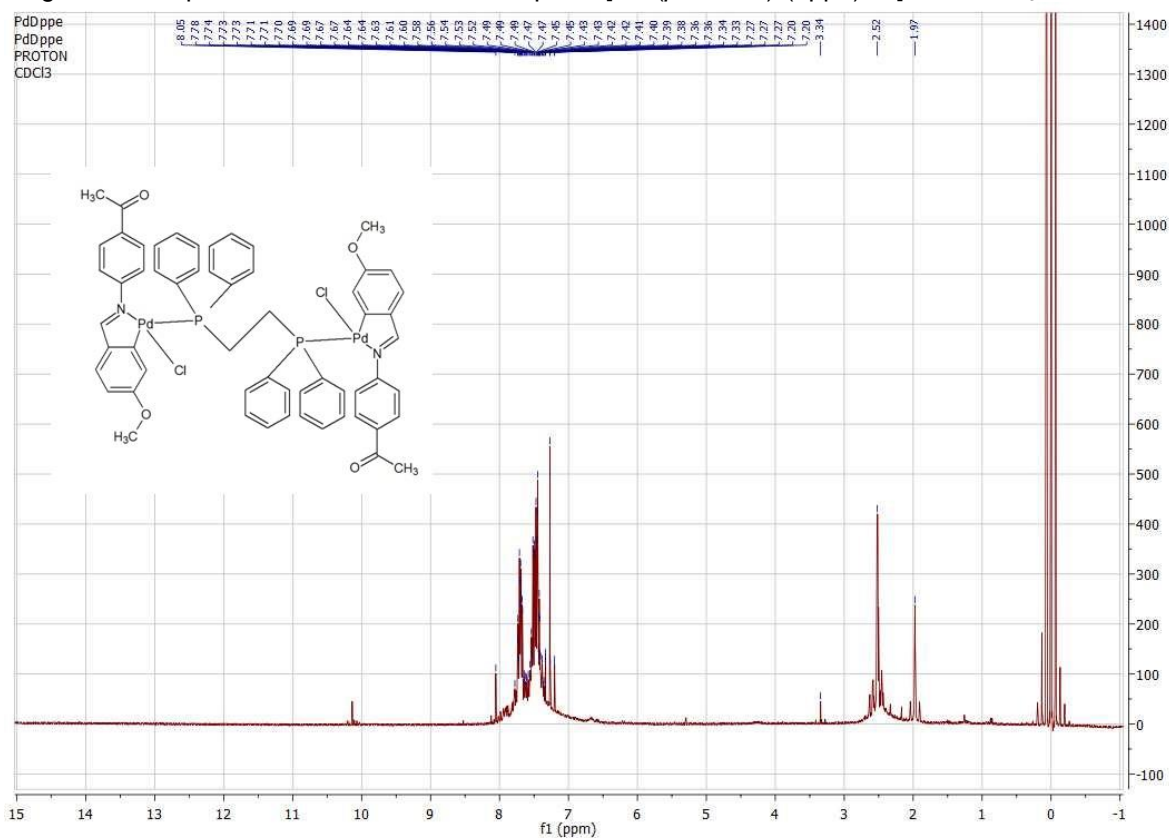


Fonte: Do autor.

No espectro de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$ os principais sinais observados foram atribuídos como se segue: RMN de ^1H (FIGURA 45 e 46), ppm 1,97 do grupo cetona $[\text{ar-CO-CH}_3]$; 2,57 referente aos prótons equivalente do metileno do dppe; 3,34 do grupo éter $[\text{ar-O-CH}_3]$ e um conjunto de sinais referentes aos prótons aromáticos situados entre $\delta=7,20$ e $\delta=8,05$, séries complicadas de multipletos. No espectro de RMN de ^{13}C (FIGURA 47) são observados os sinais ppm: entre 128,76 e 133,62 para os carbonos aromáticos; 26,40 do metileno e 21,67 do grupo cetona. Já no espectro de RMN de ^{31}P (FIGURA 48) confirma-se a presença do fósforo como proposto na estrutura, pois se observa um sinal em 32,67 ppm, isso porque os dois fósforos existentes no complexo são magneticamente equivalentes.

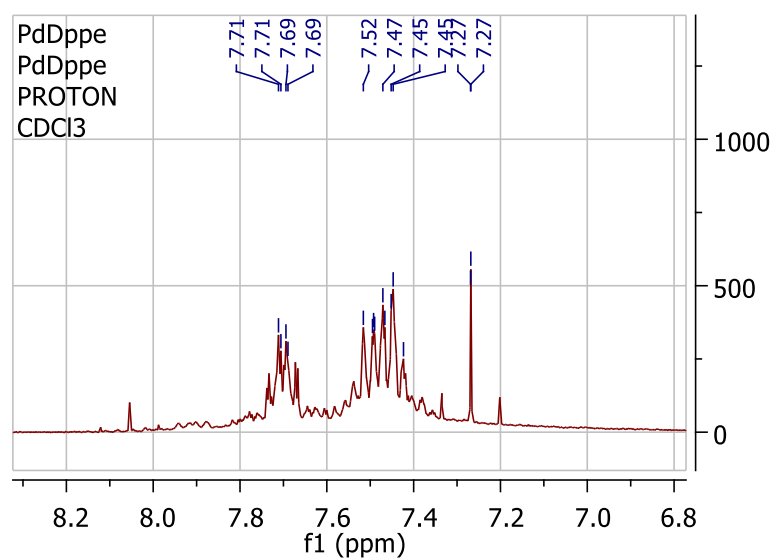
Os demais complexos por não serem solúveis em CDCl_3 não foram realizados estudos de RMN.

Figura 45 - Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Pd}_2(\text{p-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$, em CDCl_3



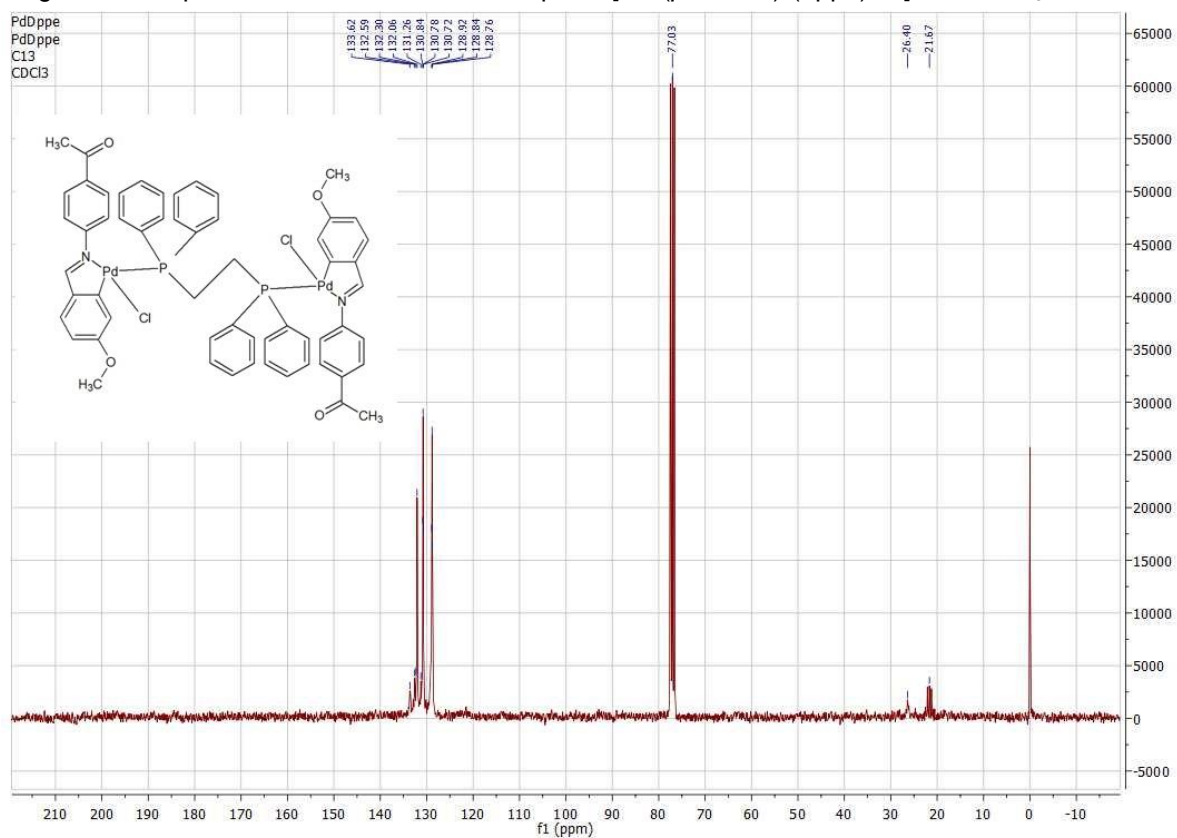
Fonte: Do autor.

Figura 46 - Ampliações dos sinais associados aos hidrogênios aromáticos do complexo $[\text{Pd}_2(\text{p-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$, em CDCl_3



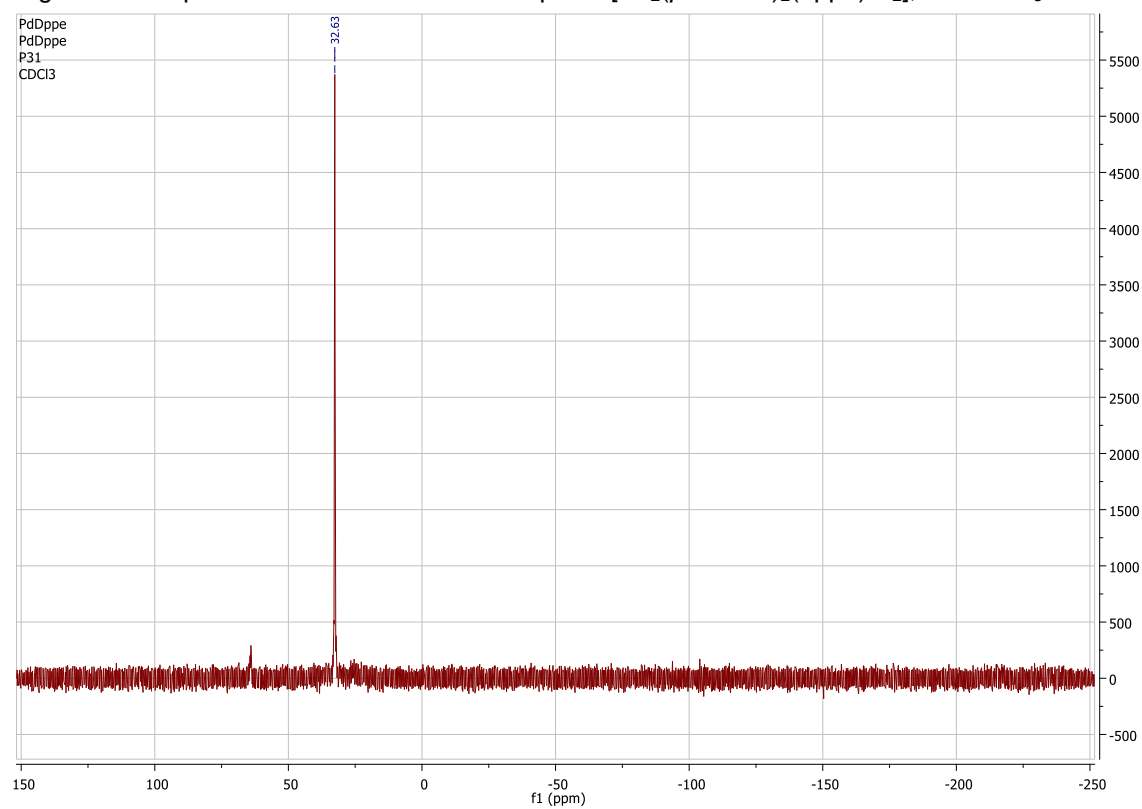
Fonte: Do autor.

Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$, em CDCl_3



Fonte: Do autor.

Figura 48 - Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$, em CDCl_3



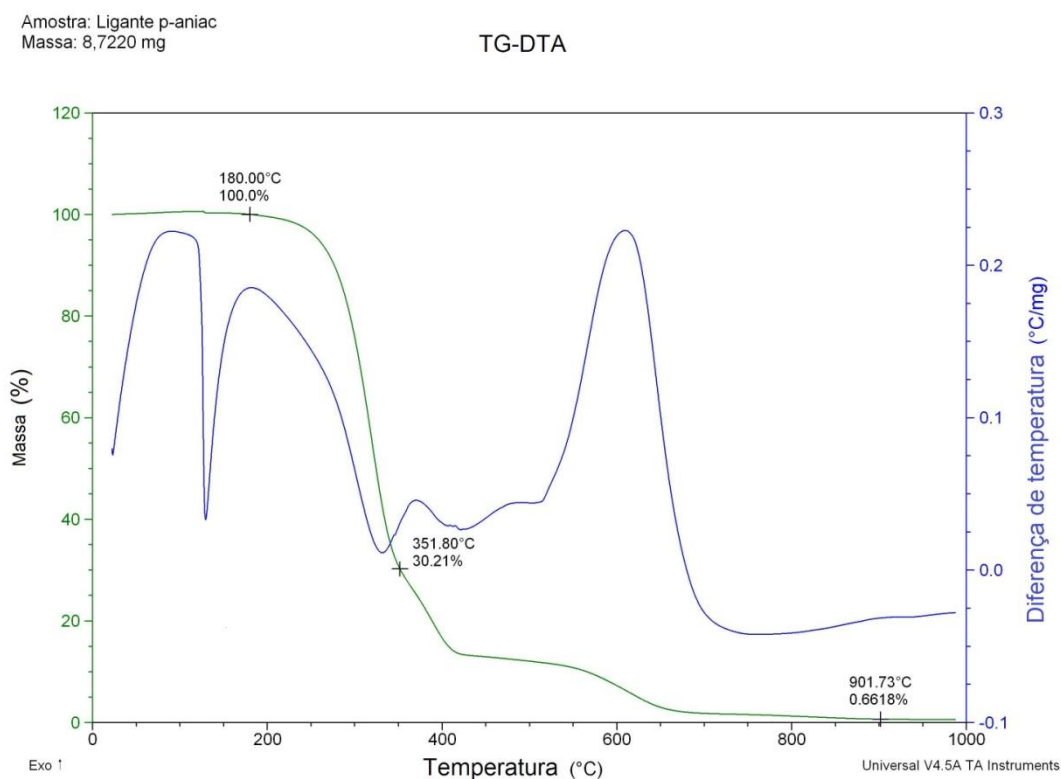
Fonte: Do autor.

4.2.6 Análise Térmica

Curvas TG-DTA foram obtidas para todos os compostos, resultados importantes para o estudo do comportamento dos mesmos frente ao aquecimento. Com a curva termogravimétrica (TG) têm-se dados referentes ao comportamento térmico dos compostos e a confirmação da estequiometria da ligação entre metal e ligante, enquanto a curva DTA fornece informações sobre a variação de entalpia com picos endotérmicos e / ou exotérmicos.

A Figura 49 mostra os resultados obtidos na caracterização por análise térmica para o ligante *p*-aniace. A ausência de resíduo indica o comportamento de uma espécie orgânica.

Figura 49 - Curva termogravimétrica e de análise térmica diferencial do ligante *p*-aniace



Fonte: Do autor.

A curva TG-DTA do ligante *p*-aniace apresenta dois eventos importantes, no primeiro à perda de massa igual a 69,79% entre 180-352° C. Para o segundo evento a perda de massa é igual a 29,55%. Os percentuais de perda de massa são

equivalentes com a massa molecular da estrutura proposta para o ligante, sendo os percentuais calculados para cada etapa igual a 69,97% e 30,84%.

Na Tabela 10 encontram-se as atribuições feitas aos diversos estágios de perda de massa de acordo com a curva TG-DTA do ligante *p*-aniace.

Tabela 10 - Dados da Análise Térmica do ligante *p*-aniace

Composto	Etapas	$\Delta T/^{\circ}\text{C}$	$\Delta m/\%$		DTA/ $^{\circ}\text{C}$		Atribuições
			Obt.	Calc.	Endo	Exo	
<i>p</i> -aniace	1	180-352	-69,79	-69,95	180	352	-C ₉ H ₈ NO, - CH ₃ O
	2	352-902	-29,55	-30,79	-	600	-C ₆ H ₆

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

Fonte: Do autor.

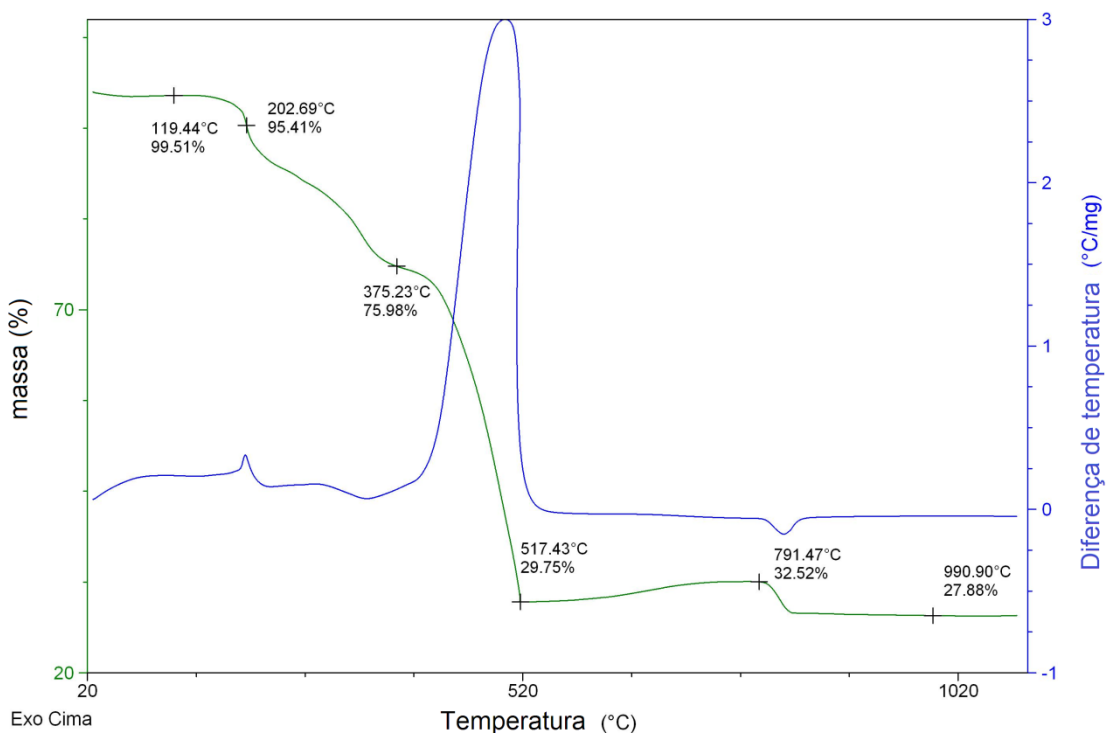
A curva TG do composto precursor (FIGURA 50) apresentou a estabilidade térmica do composto até 203 °C, sofrendo a oxidação da matéria orgânica entre 203-517 °C. Apresentando a possível captação de O₂ em 517-791 °C com ganho de massa de 2,77%, originando PdO associado a um fraco pico endotérmico. A decomposição de PdO a Pd é observada entre 791-990 °C com a perda de massa de 4,64%, com resíduo de 27,88% sendo o calculado igual a 27,00%.

Na curva DTA observam-se dois picos exotérmicos, referentes à queima da matéria orgânica e a incorporação de oxigênio e um endotérmico, referente à perda de O₂. A temperatura de decomposição obtida pela curva DTA foi definida em 203° C.

Figura 50 - Curva termogravimétrica e de análise térmica diferencial do $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2\text{Cl}_2]$

Amostra: $\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2\text{Cl}_2$
 Massa: 8,8560 mg

TG-DTA



Exo Cima
 Fonte: Do autor.

A Tabela 11 mostra a atribuição feita aos respectivos fragmentos perdidos ou incorporados em cada etapa.

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

Composto	Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m/\%$		DTA/ $^\circ\text{C}$		Atribuições
			Obt.	Calc.	Endo	Exo	
$[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2\text{Cl}_2]$	1	119-517	-70,62	-71,48	-	517/ 203	$-p\text{-aniace}$, -2Cl^- , $-\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$ ($p\text{-aniace} - \frac{1}{2}\text{O}_2$)
	2	517-791	+2,77		791	-	+0,68 O_2
	3	791-991	-4,67	-4,79	-	-	$-\text{O}_2$
	Resíduo		27,88	27,00			Pd^0

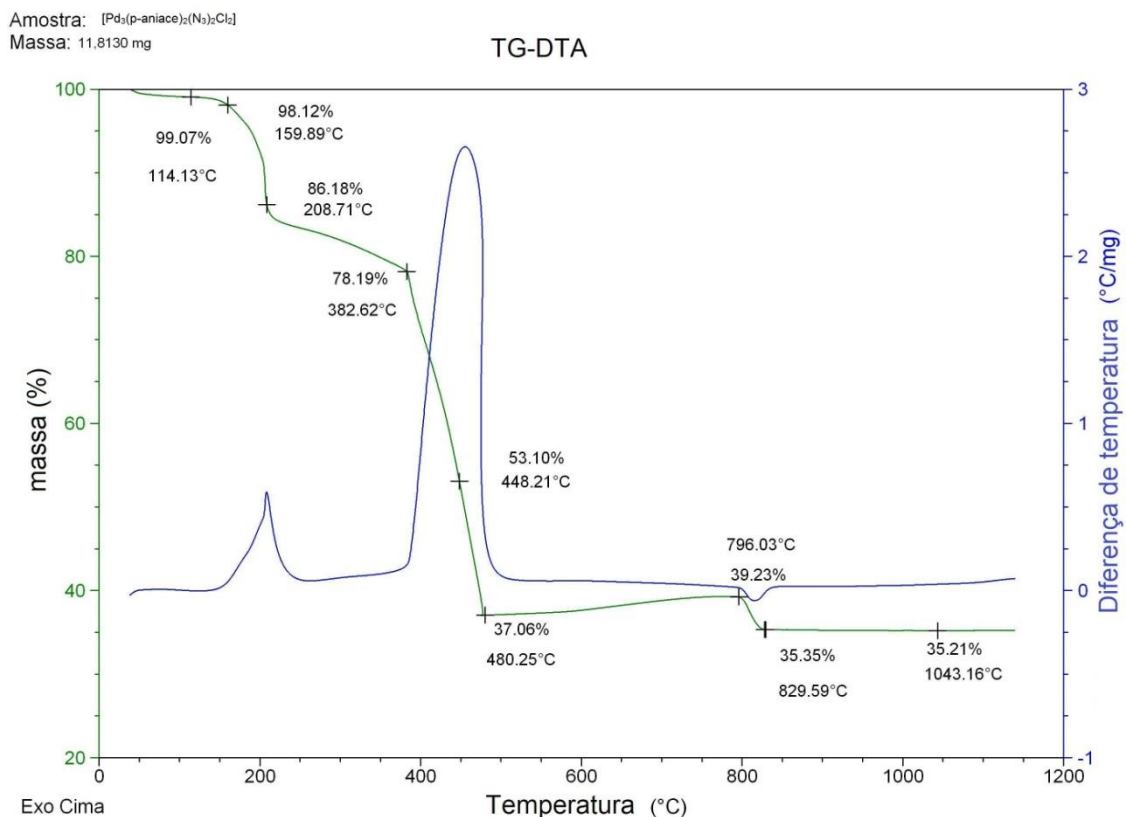
Nota: * Enc. = encontrado, Calc. = calculado, Endo. = endotérmico, Exo. = exotérmico.

Fonte: Do autor.

A curva TG do composto $[\text{Pd}_3(p\text{-aniac})_2(\text{N}_3)_2\text{Cl}_2]$ (FIGURA 51) apresenta a decomposição térmica entre 114-480 $^\circ\text{C}$ equivalente a oxidação da matéria orgânica associada a um pico exotérmico em 448 $^\circ\text{C}$. Seguido de um aumento de massa de 2,17% atribuído a oxidação do Pd a PdO acompanhado de um fraco pico endotérmico em 796 $^\circ\text{C}$. No entanto PdO é degradado para Pd com a perda de

massa de 3,88% entre 796-829 °C. O resíduo encontrado de Pd foi de 35,35%, sendo o calculado igual a 32,6%.

Figura 51 - Curva termogravimétrica e de análise térmica diferencial do $[\text{Pd}_3(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{N}_3)_2\text{Cl}_2]$



Fonte: Do autor.

A Tabela 12 mostra a atribuição feita aos respectivos fragmentos perdidos ou incorporados em cada etapa.

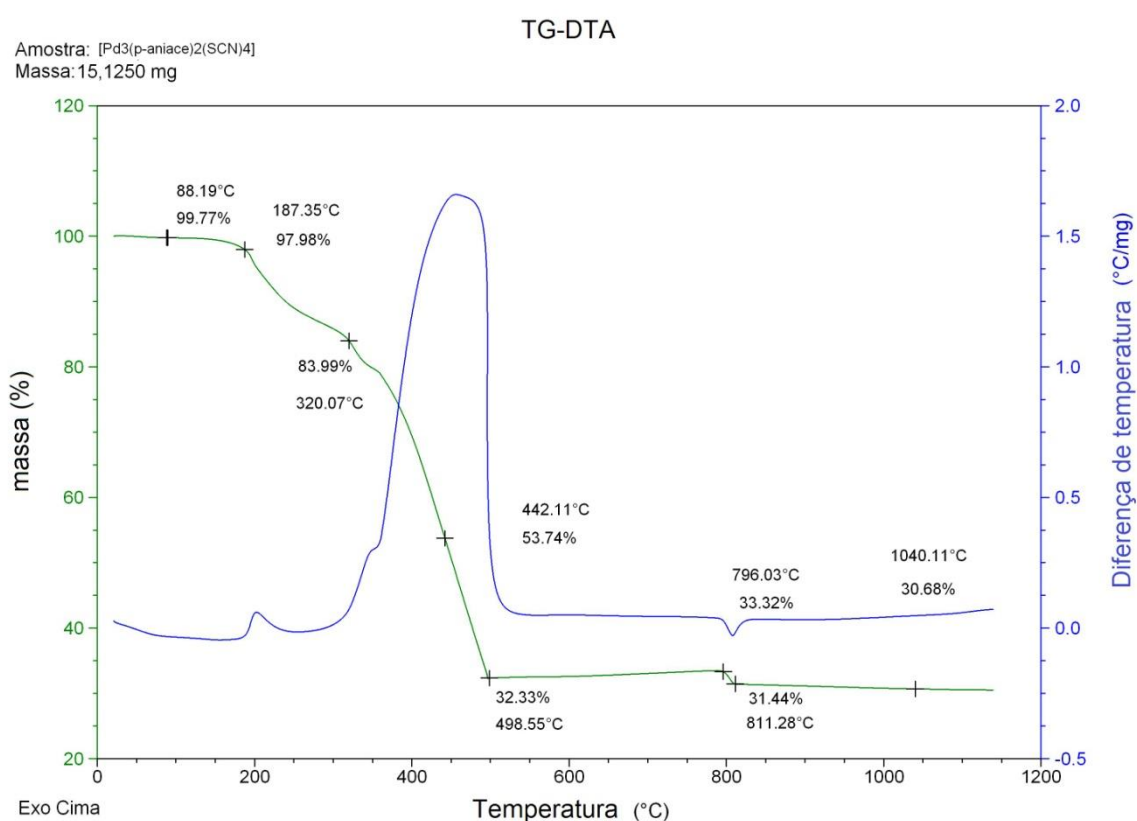
Tabela 12 - Dados da Análise Térmica do complexo $[\text{Pd}_3(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{N}_3)_2\text{Cl}_2]$

Composto	Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m/\%$		DTA/ $^\circ\text{C}$		Atribuições
			Obt.	Calc.	Endo	Exo	
$[\text{Pd}_3(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{N}_3)_2\text{Cl}_2]$	1	114-480	-62,94	-64,52	-	448/ 209	$\textit{p}\text{-aniace}$, -2Cl^- , -2N_3^- , $-\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}(\textit{p}\text{-aniace} - \text{O}_2)$
	2	480-796	+2,17		796	-	+ O_2
	3	796-829	-3,88	-4,79	-	-	$-\text{O}_2$
	Resíduo			35,21	32,62		

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

A curva TG do composto $[\text{Pd}_3(p\text{-aniace})_2(\text{SCN})_4]$ (FIGURA 52) apresenta a decomposição térmica com a oxidação dos ligantes da matéria orgânica entre 187-498 °C, associada a um pico exotérmico em 442 °C. A partir de 498 °C observa-se ligeiro ganho de massa de 1% equivalente a captação de O_2 resultando em PdO até 796 °C, estando associado a um fraco pico endotérmico. A decomposição de PdO a Pd ocorre entre 796-811 °C com a perda de massa de 1,88% com resíduo de 30,68% sendo o calculado igual a 30,2%.

Figura 52 - Curva termogravimétrica e de análise térmica diferencial do $[\text{Pd}_3(p\text{-aniace})_2(\text{NCS})_4]$



Fonte: Do autor.

A Tabela 13 mostra a atribuição feita aos respectivos fragmentos perdidos ou incorporados em cada etapa.

Tabela 13 - Dados da Análise Térmica do complexo $[\text{Pd}_3(p\text{-aniace})_2(\text{NCS})_4]$

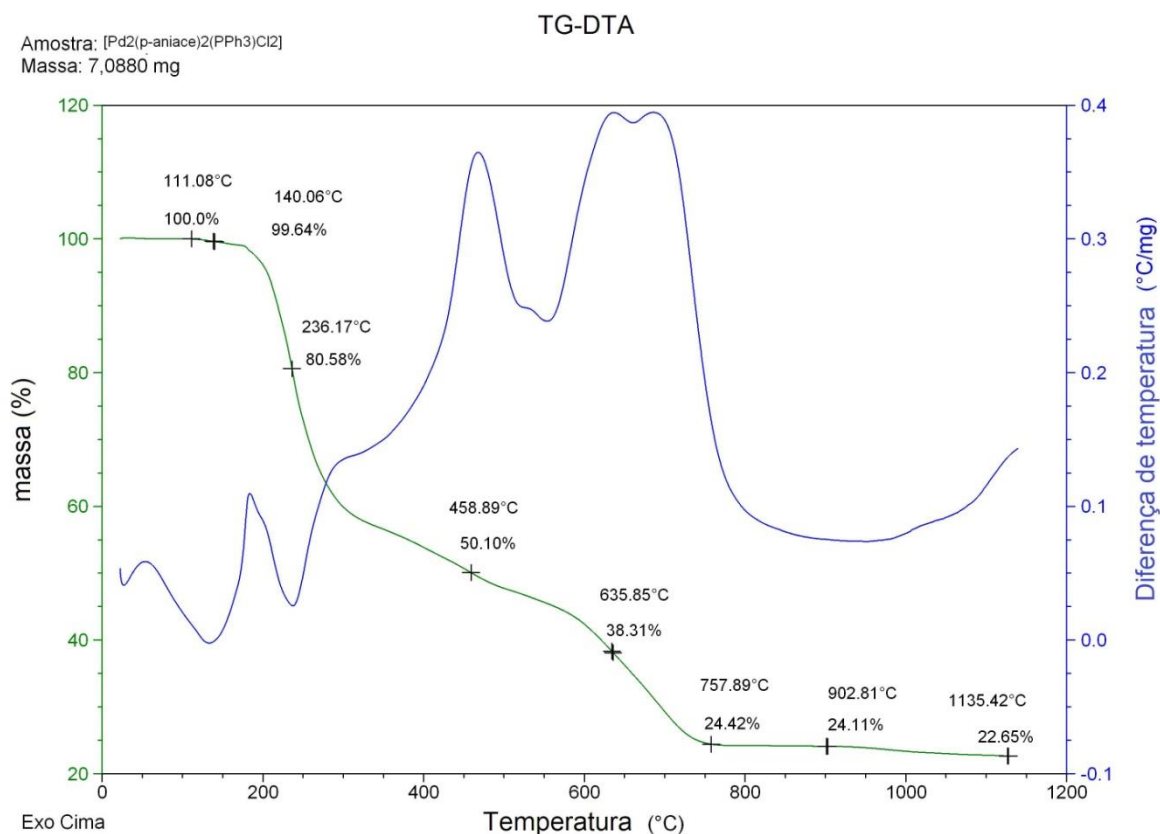
Composto	Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m/\%$		DTA/ $^\circ\text{C}$		Atribuições
			Obt.	Calc.	Endo	Exo	
$[\text{Pd}_3(p\text{-aniace})_2(\text{NCS})_4]$	1	88-498	-67,44	-68,45	-	442	$-p\text{-aniace}, -2\text{SCN}^-,$ $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}(p\text{-aniace} - \frac{1}{2} \text{O}_2)$
	2	498-796	+1,00		796	-	+ 0,33 O_2
	3	796-811	-1,88	-2,50	-	-	$-\text{O}_2$
	Resíduo		30,68	30,23			Pd^0

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

Fonte: Do autor.

A curva TG do composto $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$ (FIGURA 53) apresenta a decomposição térmica em três etapas. A primeira etapa com uma perda de massa igual a 19,42% entre 111-236 $^\circ\text{C}$. Para a segunda etapa entre 236-459 $^\circ\text{C}$ ocorre à perda de massa igual a 30,48%. Enquanto que a terceira etapa a perda de massa é de 25,68% entre 459-758 $^\circ\text{C}$. Já na curva DTA é observado um pico exotérmico em 635 $^\circ\text{C}$ equivalente a perda do ligante trifenilfosfina.

O resíduo de Pd encontrado foi de 22,65% em 1135 $^\circ\text{C}$, sendo o resíduo calculado igual a 20,26%. Para este complexo não foi observado a reação redox, sendo necessário a realização da curva em outros tipos de atmosfera. Isso para a observação do comportamento de formação de uma atmosfera redutora durante a termodecomposição da amostra.

Figura 53 - Curva termogravimétrica e de análise térmica diferencial do $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$ 

Fonte: Do autor.

A Tabela 14 mostra a atribuição feita aos respectivos fragmentos perdidos ou incorporados em cada etapa.

Tabela 14 - Dados da Análise Térmica do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$

Composto	Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m/\%$		DTA/ $^\circ\text{C}$		Atribuições
			Obt.	Calc.	Endo	Exo	
$[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$	1	111-236	-19,42	-19,98	-	442	$-\text{CH}_3$, $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$ (<i>p</i> -aniace – grupo cetona)
	2	236-459	-30,48	-30,76	236	459	<i>p</i> -aniace, -2Cl^-
	3	459-758	-25,68	-26,39	-	635	$-\text{PPh}_3$, $-\text{CH}_3$
	Resíduo			22,65	20,26		Pd^0

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

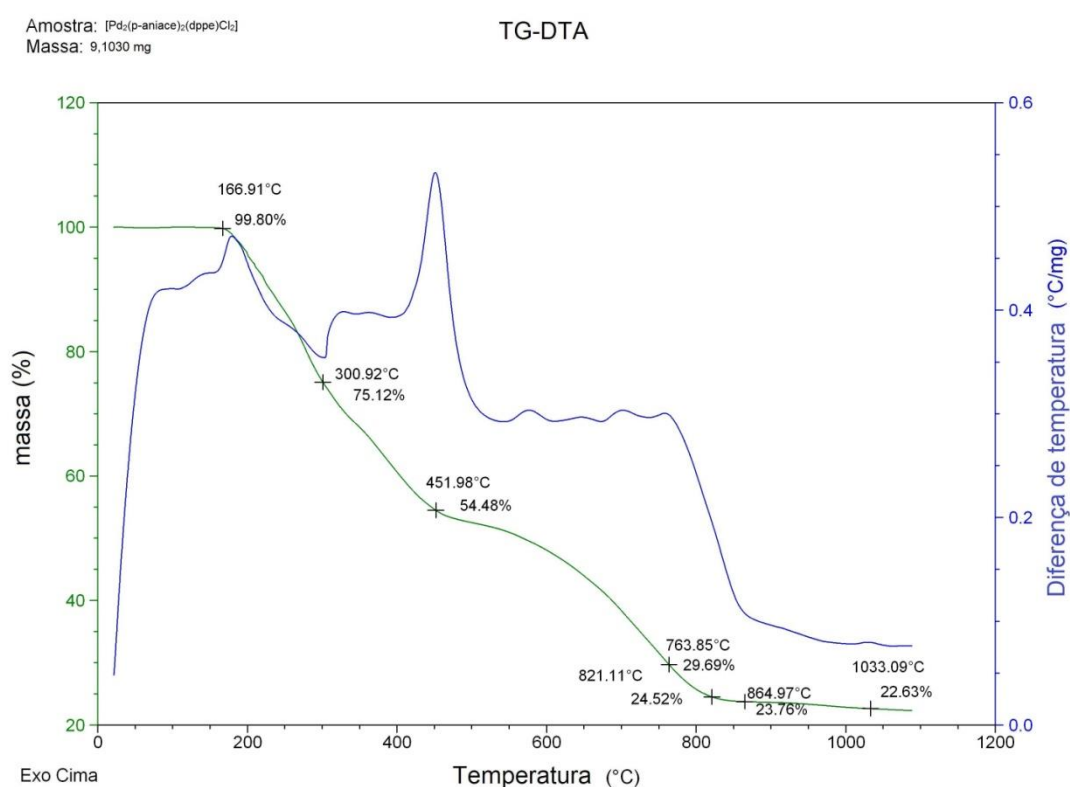
Fonte: Do autor.

A curva TG do composto $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$ (FIGURA 54) apresenta a decomposição térmica também em três etapas. A primeira etapa com uma perda de massa igual a 24,68% entre 167-301 $^\circ\text{C}$. Para a segunda etapa, entre 301-764 $^\circ\text{C}$

ocorre à perda de massa igual a 45,53%, associado a um pico exotérmico. Enquanto a terceira etapa a perda de massa é de 5,93% entre 764-865 °C. Já na curva DTA é observado um pico exotérmico em 764°C referente a decomposição do ligante dppe.

O resíduo de Pd encontrado foi de 22,63% em 1033 °C, sendo o resíduo calculado equivalente a 18%. Para este complexo também não foi observado a reação redox, sendo necessário a realização da curva em outros tipos de atmosfera. Isso para a observação do comportamento de formação de uma atmosfera redutora durante a termodecomposição da amostra ao aquecimento.

Figura 54 - Curva termogravimétrica e de análise térmica diferencial do $[\text{Pd}_2(\text{p-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$



Fonte: Do autor.

A Tabela 15 mostra a atribuição feita aos respectivos fragmentos perdidos ou incorporados em cada etapa.

Tabela 15 - Dados da Análise Térmica do complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$

Composto	Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m/\%$		DTA/ $^\circ\text{C}$		Atribuições
			Obt.	Calc.	Endo	Exo	
$[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$	1	167-301	-24,68	-26,33	-	-	-4 fenil ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}$)
	2	301-764	-45,52	-47,50	-	452	- <i>p</i> -aniace, - $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}$, - C_2H_2 , -2P
	3	764-865	-5,93	-5,97	-	764	-2Cl ⁻
	Resíduo		22,63	18,00			Pd ⁰

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

Fonte: Do autor.

4.3 ENSAIOS DE AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Os resultados da atividade antimicrobiana do ligante e dos complexos sintetizados estão apresentados na Tabela 16. Observa-se que a coordenação da trifenilfosfina ao complexo precursor ($[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$) tem-se melhora na inibição do crescimento de *C. krusei* ATCC 6258. O que não foi observado para os demais complexos, que em alguns casos promoveu a ausência de atividade para as concentrações analisadas.

No entanto, de modo geral tanto os ligantes quanto os complexos de paládio apresentam IC50 e IC90 superiores aos respectivos padrões de referência, ou seja, a concentração necessária dos compostos testados para inibir o crescimento dos microrganismos em 50% e 90% foi muito maior que os padrões de referência. Sendo assim, os compostos obtidos não apresentaram melhores atividades que os medicamentos já em uso, com exceção do $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$. Deste modo, o complexo $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$ requer estudo mais aprofundado, em função de sua melhor atividade antifúngica contra *C. krusei*, que é intrinsecamente resistente ao fluconazol medicamento de azol comum na terapêutica⁷³.

Os valores investigados da atividade antimicrobiana dos compostos foram maiores do que a relatada por outros paládio (II)⁷⁴. Isto é devido aos diferentes ligantes que podem modificar a atividade dos complexos metálicos, sendo assim candidatos potentes para os agentes antifúngicos⁷⁵. Tal como no caso do composto $[\text{Pd}_2(p\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$.

Tabela 16 - Resultados atividade antimicrobiológica dos ligantes e complexos de paládio(II)

Compostos	IC50	Microrganismos					
		<i>C. albicans</i> ATCC10231	<i>C. tropicalis</i> ATCC750	<i>C. krusei</i> ATCC 6258	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853
		Concentração (µg/mL)					
Padrão*		1	1	32	0,975	0,975	31,2
<i>p</i> -aniace	IC50	15	-	-	100	-	-
	IC90	30	-	-	-	-	-
Azida	IC50	30	-	-	30	100	-
	IC90	-	-	-	-	-	-
Tiocianato	IC50	7,5	-	-	-	-	-
	IC90	30	-	-	-	-	-
PPh ₃	IC50	15	-	-	-	-	-
	IC90	100	-	-	-	-	-
dppe	IC50	3,75	-	-	30	100	-
	IC90	7,5	-	-	60	-	-
[Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ Cl ₂]	IC50	30	-	60	-	-	-
	IC90	100	-	100	-	-	-
[Pd ₃ (<i>p</i> -aniace) ₂ (N ₃) ₂ Cl ₂]	IC50	-	-	-	-	-	-
	IC90	-	-	-	-	-	-
[Pd ₃ (<i>p</i> -aniace) ₂ (SCN) ₄]	IC50	100	-	100	-	-	-
	IC90	-	-	-	-	-	-
[Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (PPh ₃)Cl ₂]	IC50	100	-	30	-	-	-
	IC90	-	100	60	-	-	-
[Pd ₂ (<i>p</i> -aniace) ₂ (dppe)Cl ₂]	IC50	100	-	-	-	-	-
	IC90	-	-	-	-	-	-

Nota: *Fluconazol para fungos; cloranfenicol para bactérias; IC50: inibição de 50% do crescimento; IC90: inibição de 90% do crescimento; -: ausência de atividade nas concentrações analisadas.

Fonte: Do autor.

5 CONCLUSÃO

O presente trabalho apresentou sua importância na classe dos ciclometalados de Pd(II) frente ao uso de ligantes imínicos e fosfínicos. Isso devido suas potencialidades na Química Medicinal, evidenciadas na avaliação da atividade antimicrobiológica dos compostos obtidos.

Por meio das técnicas de caracterização utilizadas pode-se dizer que as reações entre o tetracloropaladato(II) de lítio e um ligante orgânico nitrogenado tenha ocorrido, bem como as substituições com os pseudoaleto e as coordenações com os ligantes fosfínicos. Apesar de alguns resultados terem sido inesperados, ou seja, os resultados apresentarem estruturas diferentes do previsto. Assim, um novo ligante imínico o 4-acetil-N-(metoxibenzilidimina)fenona (*p*-aniace) e novos complexos de paládio(II) foram obtidos $[Pd_2(p\text{-aniace})_2Cl_2]$, $[Pd_3(p\text{-aniace})_2(N_3)_2Cl_2]$, $[Pd_3(p\text{-aniace})_2(SCN)_4]$, $[Pd_2(p\text{-aniace})_2(PPh_3)Cl_2]$ e $[Pd_2(p\text{-aniace})_2(dppe)Cl_2]$.

A partir dos dados espectroscópicos sugere-se que a formação dos complexos apresenta uma coordenação metal-ligante, em que o paládio se coordena a base nitrogenada e ao carbono do ligante. Sendo assim, a geometria dos complexos ao redor do paládio(II) é quadrática plana.

A caracterização espectroscópica por absorção no IV evidencia a presença do ligante imínico *p*-aniace coordenado ao Pd(II), em função do deslocamento da banda $\nu(CN)$ do grupo imínico. No caso dos pseudoaleto observa-se a mudança de coordenação que era em ponte para o haleto Cl^- e passa para *end-on* para o complexo $[Pd_3(p\text{-aniace})_2(N_3)_2Cl_2]$ e para *end-to-end* no complexo $[Pd_3(p\text{-aniace})_2(SCN)_4]$. Mudança observada pelo estiramento assimétrico.

Com a análise elementar foi possível determinar os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio de todos os compostos. O ligante *p*-aniace apresentou estequiometria 1 *p*-aminoacetofenona : 1 *p*-anisaldeído. Enquanto a do complexo precursor $[Pd_2(p\text{-aniace})_2Cl_2]$ foi de 1 ligante : 1 centro metálico. Já nas substituições regioespecífica do haleto Cl^- pelos pseudoaleto N_3^- e SCN^- observa-se complexos com estruturas diferentes das do precursor. No caso dos complexos com ligante fosfínicos não houve tantas variações nas estruturas dos complexos, no entanto, não ocorreu a substituição regioespecífica apenas a coordenação dos ligantes a estrutura.

Em função da insolubilidade ao solvente CDCl_3 de alguns compostos, foram obtidos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para o ligante *p*-aniace e de ^1H , ^{13}C , ^{31}P para os complexos $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$ e $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$. Os espectros sugeriram a formação dos complexos devido à observação de sinais correspondentes ao ligante *p*-aniace.

Com as curvas termogravimétricas foi possível elucidar com maior clareza as estruturas dos complexos. Isso porque a técnica oferece a informação dos resíduos de Pd^0 , o que foi evidenciado equivalência com os resíduos calculados.

Com o intuito de empregar os compostos em ensaios microbiológicos frente a fungos e bactérias, foram realizados experimentos *in vitro*. O complexo que apresentou melhor atividade foi o $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$ com a inibição do crescimento de *C. krusei* ATCC 6258. Enquanto os demais complexos não apresentaram melhores atividades que os medicamentos já em uso. Deste modo, o complexo $[\text{Pd}_2(\textit{p}\text{-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$ requer maiores estudos. Mesmo assim, evidencia-se a potencialidade farmacológica dos complexos de paládio(II), ressaltando sua interdisciplinaridade e expectativas.

REFERÊNCIAS

-
- ¹ JONES, C. J. **A química dos elementos dos blocos d e f**. Porto Alegre: Bookman, 2002.
- ² LEE, J. D. **Química inorgânica não tão concisa**. 5. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 1999.
- ³ COTTON, F. A. et al. **Advanced inorganic chemistry**. 6 ed. New York: Wiley-Interscience, 1999.
- ⁴ ANGELO, A. C. D. et al. Estudo da adsorção de hidrogênio e sulfeto na superfície de paládio: aspectos experimentais (eletroquímica) e teóricos (*ab initio* e teoria do funcional da densidade). **Química Nova**, v. 24, n. 4, p. 473-479, 2001.
- ⁵ CAVALCANTE, C. Q. et al. Determinação de paládio em amostras biológicas aplicando técnicas analíticas nucleares. **Química Nova**, v. 31, n. 5, p. 1094-1098, 2008.
- ⁶ CAIRES, A. C. F.; MAURO, A. E. Compostos Ciclometalados de Coordenação Intramolecular. **Química Nova**, v. 19, n.1, p. 59-72, 1996.
- ⁷ ZALEVSKAYA, O. A. et al. Chiral palladium complexes based on derivatives of benzylamine and 2 α -hydroxypinan-3-one. **Natural Science**, v. 2, n. 11, p. 1189-1194, 2010.
- ⁸ ANANIAS, S. R.; NETO, V. A. de L.; ALMEIDA, E. T. Reação de Bis-inserção de 1,2-difenilacetileno na ligação Pd-C de ciclometalados. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 53-55, 2003.
- ⁹ SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W. **Química Inorgânica**. 3 ed. Porto Alegre: Bookman, 2003.
- ¹⁰ EL-SONBATI, A. Z. et al. Supramolecular structure and spectral studies on mixed-ligand complexes derived from β -diketone with azodye rhodanine derivatives. **Spectrochimica Acta Part A: molecular and biomolecular spectroscopy**, v. 99, p. 353-360, 2012.

-
- ¹¹ ALMEIDA, E. T. et al. Emprego de compostos organometálicos mononucleares de paládio(II) na ativação de macrófagos peritoneais de camundongos. **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 405-408, 2005.
- ¹² GRIRRANE, A. G.; GARCIA, H.; ÁLVAREZ, E. Isolation and X-ray characterization of palladium-N complexes in the guanylation of aromatic amines. Mechanistic implications. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 9, p. 1455-1462, 2013.
- ¹³ 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 of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 4611-4615, 2009.
- ¹⁴ FARRELL, N. Transition Metals Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents. **Kluwer Academic Press**, Holanda, 1989.
- ¹⁵ PRABHAKARAN, R. et al. Structural and biological studies of mononuclear palladium(II) complexes containing N-substituted thiosemicarbazones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, p. 268-273, 2008.
- ¹⁶ OTERO, L. et al. Novel antitrypanosomal agents based on palladium nitrofurylthiosemicarbazone complexes: DNA and redox metabolism as potential therapeutic targets. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 11, p. 3322-3331, 2006.
- ¹⁷ SHAHEEN, F. et al. In vitro assessment of cytotoxicity, anti-inflammatory, antifungal properties and crystal structures of metallacyclic palladium(II) complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 695, p. 315-322, 2009.
- ¹⁸ GENOVA, P. et al. Toxic effects of bis(thiosemicarbazone) compounds and its palladium(II) complexes on herpes simplex virus growth. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 197, p. 107-112, 2004.
- ¹⁹ KONSTANDINIDOU, M. et al. Anti-inflammatory properties of diclofenac transition metalloelement complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 70, p. 63-69, 1998.
- ²⁰ FRANCO, L. P. et al. Palladium(II) imine ligands cyclometallated complexes with a potential leishmanicidal activity on *Leishmania (L.) amazonensis*. **Medicinal**

Chemistry Research, v. 19, p. 617-716, 2012.

- ²¹ BUDAKOTI, A.; ABID, M.; AZAM, A. Synthesis and antiamebic activity of new 1-N-substituted thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives and their Pd(II) complexes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 63-70, 2006.
- ²² BUDAKOTI, A.; ABID, M.; AZAM, A. Synthesis, characterization and *in vitro* antiamebic activity of new Pd(II) complexes with 1-N-substituted thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, p. 544-551, 2007.
- ²³ DAGHRIRI, H.; HUG, F.; BEALE, P. Studies on activities, cell uptake and DNA binding $[(H_{2n}(CH_2)_n-NH_2)_2]Cl_4$ where n= 4-7. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 8, p. 1722 – 1733, 2004.
- ²⁴ NAVARRO, M. et al. Synthesis and characterization of new palladium – clotrimazole and palladium – chloroquine complexes showing cytotoxicity for tumor cell lines in vitro. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 100, p. 152-157, 2006.
- ²⁵ QUIROGA, A. G. et al. Synthesis and characterization of Pd (II) and Pt complexes of *p*-isopropylbenzaldehyde *N*-protected thiosemicarbazone. Cytotoxic activity against ras-transformed cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 75, p. 293-301, 1999.
- ²⁶ SOUZA, A. E. et al. Estudo experimental e teórico da redução de bases de Schiff derivadas da 3,3-difenilpropilamina. **Química Nova**, v. 27, n. 1, 2004.
- ²⁷ VENTURINI, J, ROSSI-FERREIRA, R and ARRUDA, MSP Production of Trichophyton mentagrophytes antigens and their characterization in mice. **J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis**, v.14, n.3, p.409-422, 2008.
- ²⁸ CHABNER, B. A. Barnett Rosenberg: In Memoriam (1924-2009). **Cancer Research**, v. 70, p. 428-429, 2010.
- ²⁹ BERALDO, H. Contribuições da química inorgânica para a química medicinal. **Química Nova na Escola**, n. 6, p. 4-6, 2005.
- ³⁰ BAHNER, C. T. et al. Platinum and palladium derivatives for chemotherapy studies. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 5, p. 575-577, 1979.

-
- ³¹ CAIRES, A. C. F. et al. Síntese e atividade citotóxica de alguns azido-ciclopaladados estabilizados com ligantes bifosfínicos. **Química Nova**, v. 22, n. 3, p. 329-334, 1999.
- ³² ABU-SURRAH, A. S.; AL-SA'DONI, H. H.; ABDALLA, M. Y. Palladium-based chemotherapeutic agents: routes towards complexes with good antitumor activity. **Cancer Therapy**, v. 6, p. 1-10, 2008.
- ³³ CAMPANELLA, N. C. et al. The cytotoxic and growth inhibitory effects of palladium(II) complexes on the MDA-MB-435 cells. **Genetics and Molecular Biology** (Impresso), v. 35, p. 159-163, 2012.
- ³⁴ ALBERT, J. et al. Cyclopalladated benzophenone imines: Synthesis, cytotoxicity against human breast adenocarcinoma cell lines and DNA interaction. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 724, p. 289-296, 2013.
- ³⁵ RAU, T.; VAN ELDIK, R. Mechanistic insight from kinetic studies on the interaction of model Palladium(II) complexes with nucleic acid components. **Metal Ions in Biological Systems**, v. 32, p. 339-373, 1996.
- ³⁶ MATESANZ, A. I.; PEREZ, J. M.; NAVARRO, P. Synthesis and characterization of novel palladium(II) complexes of bis(thiosemicarbazone). Structure, cytotoxic activity and DNA binding of Pd(II)-benzyl bis(thiosemicarbazone). **Journal Inorganic Biochemistry**, v. 76, p. 29-37, 1999.
- ³⁷ RAUTERKUS, M. J. et al. Cisplatin analogues with 2,2'-dipyridylamine ligands and their reactions with DNA model nucleobases. **Inorganica Chimica Acta**, v. 350, p. 355-365, 2003.
- ³⁸ GORBACHEVA, P. B. et al. Molecular-biological questions in the creation of therapeutic agents and studies of their mechanisms of action. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 42, n. 2, p. 53-55, 2008.
- ³⁹ CHARTONE-SOUZA, E. et al. Synthesis and characterization of a tetracycline-platinum(II) complex active against resistant bacteria. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.99, p.1001-1008, 2005.
- ⁴⁰ KOVALA-DEMERTZI, D. et al. Platinum(II) complexes with 2-acetyl pyridine thiosemicarbazone: Synthesis, crystal structure, spectral properties, antimicrobial

-
- and antitumor activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 86, p. 555-563, 2001.
- ⁴¹ BRAGA, A. L.; LUDTKE, D. S.; ALBERTO, E. E. Chalcogen-containing oxazolines in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 17, n. 1, 11-15, 2006.
- ⁴² REBELLO, V. M. S.; DONINICI, L. Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. **Química Nova**, v. 30, p. 159-170, 2007.
- ⁴³ QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Complexos fosfínicos e suas aplicações na medicina. **Química Nova**, v. 19, n. 6, p. 651-659, 1996.
- ⁴⁴ BERGAMINI, P, et al. "Phosphinic platinum complexes with 8-thiotheophylline derivatives: Synthesis, characterization, and antiproliferative activity". **Inorganic Chemistry**, v. 46 p. 4267-4276, 2007.
- ⁴⁵ DEKOCK, R. L.; GRAY, H. B. **Chemical structure and bonding**, 2 ed. Benjamin, University Science Books, 1989.
- ⁴⁶ BATISTA, A. A. et al. Sobre uma degenerescência acidental nos deslocamentos químicos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em complexos difosfínicos de rutênio. **Química Nova**, v. 31, n. 4, p. 807-812, 2008.
- ⁴⁷ TRABULSI, L. R. et al. **Microbiologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.
- ⁴⁸ LEVINSON, W.; JAWETZ, E. **Microbiologia médica e imunologia**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 632, 2005.
- ⁴⁹ MYCEK, M. J.; HARVEY, R. A.; CHAMPE, P. C. **Farmacologia ilustrada**. 2 ed. Porto Alegre: Artimed, 1998.
- ⁵⁰ BERGOLD, A. M.; GEORGIADIS, S. Novidades em fármacos antifúngicos: uma revisão. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 5, n. 2, p. 159 – 172, 2004.
- ⁵¹ JAWETZ, E.; MELNICK, J. L.; ADELBERG, E. A. **Microbiologia médica**. 21. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

-
- ⁵² OPLUSTIL, C. P. Resistência aos antimicrobianos: assunto velho, novas preocupações. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, 2012.
- ⁵³ GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. da S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, p. 667, 2010.
- ⁵⁴ MYCEK, M. J.; HARVEY, R. A.; CHAMPE, P. C. **Farmacologia ilustrada**. 2. ed. Porto Alegre, Artimed, 1998.
- ⁵⁵ BERALDO, H. Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. **Química Nova**, v. 27, n. 3, p. 461-471, 2004.
- ⁵⁶ KUSHEV, D. et al. Synthesis, cytotoxicity, antibacterial and antitumor activity of platinum(II) complexes of 3-aminocyclohecanespiro-5-hydantion. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 89, p. 203-211, 2002.
- ⁵⁷ WATABE, M. et al. Preparation, ¹⁹⁵Pt NMR spectra and biological activity of platinum(IV) complexes with dipeptides. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 73, p.1999, 73, 1-5, 1999.
- ⁵⁸ JACON, J. T. **Síntese e Caracterização Espectroscópica de complexos de paládio(II) contendo ligantes imínicos**. 2009. 38f. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Química) - Universidade Federal de Alfenas. Orientador: Eduardo Tonon de Almeida.
- ⁵⁹ IONASHIRO, M. **Fundamentos da Termogravimetria, Análise Térmica Diferencial e Calorimetria Exploratória Diferencial**. São Paulo: GIZ Editorial, 2004.
- ⁶⁰ CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). **Reference method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts**. Approved Guideline-Second Edition. M44-A2. Wayne, PA, USA: CLSI, 2009.
- ⁶¹ _____ . **Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically**. Approved standard – Sixth edition. M7-A6. Wayne, PA, USA: CLSI, 2003.

-
- ⁶² _____ . **Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts**. Approved Standard-Third Edition. M27-A3. Wayne, PA, USA: CLSI, 2008.
- ⁶³ PUTHILIBAI, G. et al. Synthesis, spectroscopic characterization, electrochemical behaviour and antibacterial activity of Ru(III) complexes of 2-[(4-N,N_-dimethylaminophenylimino)-methyl]-4-halophenol. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 72, p. 796-800, 2009.
- ⁶⁴ SOKEIRIK, Y. S. et al. Synthesis of a Schi.'s base chiral ligand with a tri.uoromethyl carbinol moiety. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 17, p. 2654- 2658, 2006.
- ⁶⁵ KNUPP, V. F. et al. Síntese e caracterização estrutural de complexos mono e bimetálicos de paládio e platina com ligantes contendo nitrogênio e enxofre. **Química nova**, v. 20, 1997.
- ⁶⁶ GOIS, E. P. **Aspectos Estruturais e Potencialidade Leishmanicida de Compostos de Paládio(II) Ciclometalados ou não, com o Ligante imínico H3C-O-P-C6H4-(E)HC=N-C6H4-P-N=CH(E)-C6H4-P-O-CH3**. 2011. 156f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL, Alfenas/MG, 2011.
- ⁶⁷ 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.
- ⁶⁸ ALMEIDA, E. T. **Compostos Organometálicos de Paládio (II): Investigação Espectroscópica, Comportamento Térmico e Aplicações Biológicas**. 2003. 145f. Dissertação (Doutorado em Química) – Universidade Estadual Paulista, UNESP, Araraquara/SP, 2003.
- ⁶⁹ DAKOVIC, M. et al. Thiocyanate complexes of the group 12 metals with pyridine-2-carboxamide: Synthesis and strutural characterization. **Polyhedron**, v. 27, p. 210-222, 2008.
- ⁷⁰ SILVA, C. **Investigação Estrutural e Atividade Tuberculostática de Complexos mononucleares e binucleares de Paládio(II)**. 2010. 99f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual Paulista, UNESP, Araraquara/SP, 2010.
- ⁷¹ MAIA, A. S. **Estudo de Alguns Compostos organolantanídeos como**

catalisadores na reação de polimerização de etileno. 2001. 90f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade de São Paulo, USP, São Paulo/SP, 2001.

- ⁷² 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.
- ⁷³ OROZCO, A. S. et al. Mechanism of Fluconazole Resistance in *Candida Krusei*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 42, p. 2645-2649, 1998.
- ⁷⁴ ARSLAN, H. et al. Antimicrobial Activity of Some Thiourea Derivatives and Their Nickel and Copper Complexes. **J Molecules**, v. 14 p. 519-527, 2009.
- ⁷⁵ HOSSAIN, B. et al. Antifungal Activity of Mixed Ligand Transition Metal Complexes of Some Dibasic Acid and Heterocyclic. **J Science Tech**, v.4 p.57-59, 2009.