

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**“COMPLEXOS DE Ru e Pd COM BASES DE  
SCHIFF DE DITIOCARBAZATOS COM INTERESSE  
BIOINORGÂNICO E QUIMIOTERÁPICO”**

**Angelica Ellen Graminha \***

Dissertação apresentada como parte dos requisitos  
para obtenção do título de **MESTRE EM QUÍMICA**,  
Área de Concentração: **QUÍMICA INORGÂNICA**.

**Orientador: Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista.**

**\* bolsista FAPESP**

SÃO CARLOS – SP  
2010

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da  
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

G745cr

Graminha, Angelica Ellen.

Complexos de Ru e Pd com bases de Schiff de ditiocarbazatos com interesse bioinorgânico e quimioterápico / Angelica Ellen Graminha. -- São Carlos : UFSCar, 2010.  
115 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2010.

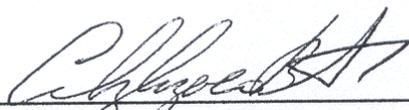
1. Química inorgânica. 2. Complexos de rutênio. 3. Paládio. 4. Schiff, Bases de. 5. Ensaio de citotoxicidade. I. Título.

CDD: 546 (20<sup>a</sup>)

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
*Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia*  
*Departamento de Química*  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
**Curso de Mestrado Acadêmico**

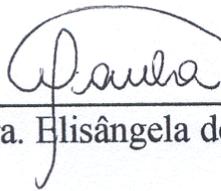
---

*Assinaturas dos membros da banca examinadora que avaliaram e aprovaram a defesa de dissertação de mestrado acadêmico da candidata **Angelica Ellen Graminha**, realizada em 16 de abril de 2010:*



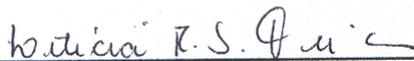
---

Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista



---

Profa. Dra. Elisângela de Paula Silveira Lacerda



---

Profa. Dra. Leticia Regina de Souza Teixeira

*“COMECE FAZENDO O NECESSÁRIO,  
DEPOIS O QUE É POSSÍVEL,  
E DE REPENTE  
VOCÊ ESTARÁ FAZENDO  
O IMPOSSÍVEL.”*

**São Francisco de Assis**

*Dedico este trabalho a minha família e agradeço a Deus por ter escolhido estas pessoas para fazerem parte de minha vida. Dedico também a você Veroni por ser antes de tudo o meu melhor amigo e incentivador da minha carreira acadêmica. Muito do que sou e conquistei até hoje devo a vocês.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a DEUS, pela saúde e sabedoria para realizar mais este trabalho. Obrigado senhor por mudar os planos de minha vida, conduzindo-me até este momento. Continue guiando o meu caminho senhor;

Aos meus pais João Graminha e Maria Donizeti da Silva Graminha por serem meus exemplos de humildade e força. Obrigado por tudo, pois o que sou e tenho hoje devo a vocês. Dizem que os pais realizam alguns de seus sonhos com as realizações dos filhos, sei que hoje estou realizando parte de seus sonhos;

Ao Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista, pela convivência durante estes seis anos que contribuíram muito no meu crescimento profissional assim como pessoal. Agradeço pela orientação, oportunidades oferecidas, confiança, discussões científicas e pela paciência. Com você eu aprendi que sempre há algo mais para aprender. Obrigado!

Aos meus irmãos João Francisco e Ana Carolina, pela amizade, as diversões, travessuras e principalmente o carinho que sempre demonstraram a mim. Amo vocês;

Ao meu marido, Veroni, por ser meu companheiro, amigo, amante, e por tudo mais. Obrigado pelo AMOR que estamos construindo a cada dia. Sua alegria me encanta e sua presença me completa. TE AMO!!!

Ao meu Tio Vanildo e sua família por todo apoio e incentivo. E minha prima Cristiane por ser o meu exemplo de uma pessoa batalhadora e corajosa;

A minha amiga Karla, por ser simplesmente minha AMIGA.

A Profa. Dra. Letícia Regina Teixeira, por ter me orientado e contribuído muito na minha formação. Agradeço também pela amizade e todo carinho. Muito obrigada!

A Profa. Dra. Heloisa Sobreiro-Selistre de Araújo (DCF-UFSCar) pela disposição de seu laboratório para a execução dos testes biológicos;

A Kelli Micocci, aluna da Profa. Dra. Heloisa S.S. Araújo, por toda ajuda e pela amizade conquistada;

A Profa. Dra. Elisângela de Paula Silveira Lacerda (ICB-UFMG) por toda atenção, ajuda e disposição de seu laboratório para realização de parte dos testes biológicos;

Ao grupo de pesquisa da Profa. Dra. Elisângela (ICB-UFMG) principalmente as alunas Flávia Pereira e Aliny P. Lima por toda ajuda, apoio e carinho ao me receberem;

Ao Prof. Dr. Vitor Deflon (IFSC-USP) e seu grupo de pesquisa pelos reagentes cedidos e por toda ajuda na sínteses dos ligantes;

Ao professor Antonio Gilberto Ferreira (DQ-UFSCar) pela ajuda e discussões relativos a RMN dos ligantes;

Ao Prof. Dr. Eduardo Ernesto Castellano e Prof. Dr. Javier Elena (IFSC-USP) pela resolução das estruturas cristalográficas;

Aos amigos do laboratório: Claudia Rodrigues, Edjane Rocha, Giovanna Torresan, Lucas Pozzi, Patrick Pires, Melina Mondelli, Benedicto Augusto, Marília F. Barbosa, José Wilmo da Cruz Junior, João Paulo Barolli, Andréa Carnizello, Rodrigo S. Correa, Leonardo Cantanhede e Eliana M. A. Valle;

Aos técnicos do DQ-UFSCar, Luciana Vizotto, Paulo Lambertucci e Ademir Sartori por toda ajuda;

A CAPES, CNPq e FAPESP pela bolsa concedida e o apoio financeiro.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ABREVIATURA	NOME
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado
DMSO-d <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
dppb	1,4-bis(difenilfosfina)butano
PTBA	Perclorato de tetrabutilamônio
IV	Espectroscopia Vibracional de absorção na região do infravermelho
KBr	Brometo de Potássio
(E <sub>pa</sub> )	Potencial de pico anódico
(E <sub>pc</sub> )	Potencial de pico catódico
(E <sub>1/2</sub> )	Potencial de meia onda
I <sub>pa</sub>	Corrente de pico anódico
I <sub>pc</sub>	Corrente de pico catódico
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H}	Ressonância Magnética Nuclear de Fósforo desacoplado de próton
J	Constante de acoplamento
δ	Deslocamento químico nos espectros de RMN
Hz	hertz
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond coherence</i>
HMQC	<i>heteronuclear multiple quantum coherence</i>
COSY	<i>spectroscopy correlation</i>
MDA-MB-231	Câncer de mama
K562	Leucemia mielóide aguda
S180	Sarcoma murino acístico
SFB	Soro Fetal Bovino
MTT	3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)2,5-Difenil Brometo de Tetrazolium
DMEM	<i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
SBz	S-benzilditiocarbazato
SNO <sub>2</sub> Bz	S-nitrobenzilditiocarbazato
CS <sub>2</sub>	Dissulfeto de carbono
IC <sub>50</sub>	Concentração inibitoria do crescimento celular em 50%
FACACBz	S-benzil-N-(benzoilacetona)ditiocarbazato
FACACBzNO <sub>2</sub>	S-p-nitrobenzil-N-(benzoilacetona)ditiocarbazato
DAPBz	2,6-diacetilpiridina bis(S-benzilditiocarbazato)
DAPBzNO <sub>2</sub>	2,6-diacetilpiridina bis(S-p-nitrobenzilditiocarbazato)
AcFBz	S-benzil-N-(acetofenona)ditiocarbazato
AcFBzNO <sub>2</sub>	S-p-nitrobenzil-N-(acetofenona)ditiocarbazato
AcpyBz	S-benzil-N-(2-acetilpiridina)ditiocarbazato
AcpyBzNO <sub>2</sub>	S-p-nitrobenzil-N-(2-acetilpiridina)ditiocarbazato

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1.1: Relações entre ciclo celular e principais classes de agentes antineoplásicos. ----	28
TABELA 3.1: Dados de análise elementar, ponto de fusão dos ligantes ditiocarbazatos. -----	73
TABELA 3.2: Bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) das bases de Schiff de ditiocarbazatos.-----	74
TABELA 3.3: Deslocamento químico $\sigma$ (ppm) e constante de acoplamento J (Hz) para o composto FACACBz e FACABzNO <sub>2</sub> em CDCl <sub>3</sub> e DMSO, respectivamente.-----	79
TABELA 3.4: Atribuições dos sinais de RMN dos ligantes AcFBz, AcFBzNO <sub>2</sub> , AcpyBz e AcpyBzNO <sub>2</sub> .-----	82
TABELA 3.5: Dados coletados do cristal e refinamento da estrutura do ligante AcFBz. -----	83
TABELA 3.6: Distância de ligação [Å] para o do ligante AcFBz.-----	84
TABELA 3.7: Atribuições dos sinais de RMN dos ligantes DAPBz e DAPBzNO <sub>2</sub> (DMSO-d <sub>6</sub> , DRX400 Bruker).-----	85
TABELA 3.8: Potenciais eletroquímicos (V) dos ligantes S-benzil e S-p-nitrobenzilditiocarbazatos.-----	90
TABELA 3.9: Dados de C,H,N e condutividade para os complexos de paládio de ditiocarbazatos.-----	92
TABELA 3.10: Bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos ligantes FACACR (R = Bz e BzNO <sub>2</sub> ) e seus respectivos complexos de paládio(II).-----	92
TABELA 3.11: Bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos ligantes ditiocarbazatos e seus complexos de paládio(II).-----	93
TABELA 3.12: Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} para os complexos de paládio de S-benzil e S-p-nitrobenzilditiocarbazato (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).-----	95
TABELA 3.13: Dados coletados dos cristais e refinamento da estruturas dos complexos [Pd(FACACBz)(PPh <sub>3</sub> )] e [Pd(FACACBzNO <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> )].-----	96
TABELA 3.14: Distância de ligação [Å] e ângulos [°] para os complexos de paládio (II) [Pd(FACACBz)(PPh <sub>3</sub> )] e [Pd(FACACBzNO <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> )].-----	97
TABELA 3.15: Dados de voltametria cíclica (V) para os complexos de Pd (II) com os ligantes ditiocarbazatos.-----	100
TABELA 3.16: Dados eletroquímicos dos complexos de Pd (II) com tiossemicarbazonas. ----	100
TABELA 3.17: Dados de C,H,N e condutividade para os complexos de rutênio com os ditiocarbazatos.-----	102
TABELA 3.18: Dados de condutividade e IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos ligantes AcpyBz e AcpyBzNO <sub>2</sub> e seus complexos de rutênio(II)-----	103
TABELA 3.19: Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} para os complexos de paládio de S-benzil e S-p-nitrobenzilditiocarbazato (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).-----	104
TABELA 3.20: Dados coletados do cristal e refinamento da estrutura do complexo [RuCl(AcpyBz)(dppb)].-----	105
TABELA 3.21: Distância de ligação [Å] e ângulos [°] para o complexo [RuCl(AcpyBz)(dppb)].	106
TABELA 3.22: Dados de voltametria cíclica (V) para os complexos de rutênio com ditiocarbazatos derivados de 2-acetilpiridina (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1 mol L <sup>-1</sup> PTBA).-----	108

TABELA 3.23: Dados de C,H,N e condutividade para os complexos de rutênio com os ditiocarbazatos.-----	109
TABELA 3.24: Dados de condutividade e IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos ligantes AcFBz e AcFBzNO <sub>2</sub> e seus complexos de rutênio(II) -----	110
TABELA 3.25: Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para os complexos de rutênio com S-benzil e S-p-nitrobenzilditiocarbazato em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> . -----	111
TABELA 3.26: Dados de voltametria cíclica (V) para os complexos de rutênio com ditiocarbazatos derivados acetofenona (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1 mol L <sup>-1</sup> PTBA).-----	113
TABELA 3.27: Dados de C,H,N e condutividade para os complexos de paládio e rutênio com os ligantes bis-ditiocarbazatos. -----	115
TABELA 3.28: Bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos ligantes bis-ditiocarbazatos e seus respectivos complexos de paládio e rutênio (II).-----	116
TABELA 3.29: Dados de voltametria cíclica (V) para os complexos de Pd e Ru (II) (CDCl <sub>3</sub> /DMSO, 0,1 mol L <sup>-1</sup> PTBA). -----	118
TABELA 3.30: Valores de IC <sub>50</sub> dos ligantes nas linhagens S180, K562 e MDA-MB231-----	121
TABELA 3.31: Valores de IC <sub>50</sub> dos complexos de paládio (II) com os ligantes ditiocarbazatos. -----	122
TABELA 3.32: Valores de IC <sub>50</sub> dos complexos de rutênio (II).-----	124
TABELA 3.33: Efeito das tiossemicarbazonas e seus complexos de rutênio (II), no crescimento das linhagens UACC-62, TK-10 e MCF-7, células humanas de câncer.-----	125
TABELA 3.34: Concentração do composto que apresenta 50% de inibição do crescimento (efeito citostático) e dose letal para 50% das células (efeito citocida) para H2Bz4DH, H2Bz4M, H2Bz4Ph e seus complexos de Pd (II).-----	125

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.1: Esquema representativo de neoplasia benigna e maligna. -----	22
FIGURA 1.2: Transformação de uma célula normal em célula cancerosa. -----	23
FIGURA 1.3: Tipos de câncer mais incidentes estimados para 2010, exceto pele não melanoma, na população brasileira. -----	24
FIGURA 1.4: Estimativa de mortalidade por fatores de risco (montado a partir dos valores obtidos da literatura) -----	25
FIGURA 1.5: Classificação de agentes antineoplásicos de Calabresi e Chabner. -----	27
FIGURA 1.6: Ciclo celular esquemático para célula em mitose e atividade dos agentes antineoplásicos, dependendo da fase do ciclo celular. -----	29
FIGURA 1.7: Estruturas de alguns antimetabólitos usados no tratamento de neoplasias. -----	29
FIGURA 1.8: Estruturas de alguns antineoplásicos hormonais. -----	30
FIGURA 1.9: Estruturas de alguns produtos naturais ciclo-celular específico. -----	30
FIGURA 1.10: Estruturas representativas de alguns antibióticos antineoplásicos. -----	31
FIGURA 1.11: Estruturas representativas de alguns alcalóides pirrolizidínicos biologicamente ativos. -----	32
FIGURA 1.12: Estruturas das mostardas nitrogenadas utilizadas como antineoplásicos. -----	32
FIGURA 1.13: Estruturas de Nitrossuréis e Dacarbazina, usados como quimioterápicos. -----	32
FIGURA 1.14: Estruturas de alquil sulfonatos biologicamente ativos. -----	33
FIGURA 1.15: Estruturas representativas dos complexos <i>trans</i> - [Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] e <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]. -----	34
FIGURA 1.16: Mecanismos de resistência cisplatina. Acumulação de drogas pode ser diminuído, quer devido à diminuição no influxo (1) ou aumento do efluxo (2). Cisplatina pode ser inativada por moléculas nucleares (3), como a glutatona (GSH), metalotioneínas (MT), ou proteínas. A exportar dos conjugados (Pt-GSH) também contribue potencialmente no aumento do efluxo. GSH pode ligar também a mono-adutos cisplatina-DNA (4), impedindo a formação de ligações cruzadas. Finalmente, as células resistentes podem ter aumento da capacidade de reparação ou tolerância (5) induzidas por drogas de reparos ao danos do DNA. -----	36
FIGURA 1.17: Estruturas dos compostos de Platina utilizados como medicamentos antineoplásicos. -----	37
FIGURA 1.18: Administração e atividade química in vivo do medicamento antitumoral cisplatina. -----	38
FIGURA 1.19: Diferentes tipos de adutos DNA-cisplatina, para uma dada seqüência aleatória. O 1,2-GG intrafita é considerada a lesão crítica. -----	40
FIGURA 1.20: Estrutura representativa da satraplatina. -----	41
FIGURA 1.21: Alguns compostos com metais utilizados na terapia e diagnóstico de doenças humanas. -----	42
FIGURA 1.22: Acetonas bases de schiff (A) asme e (B) asbz. -----	44
FIGURA 1.23: Estrutura proposta para os complexos de ditiocarbamato com Pd e Pt(II). -----	44

FIGURA 1.24: Estruturas representativas dos complexos de rutênio [RuCl(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> ]Cl e <i>cis, trans</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ]	46
FIGURA 1.25: Estruturas representativas dos complexos KP1019 e NAMI-A.	46
FIGURA 1.26: Remoção seletiva metastática pelo NAMI-A. O resultado é uma redução fraca do tumor primário (onde metástases representam uma sub-população) o marcado em X, representa a remoção quase total de focos metastáticos.	47
FIGURA 1.27: Esquema representativa do modo de ação do KP1019.	48
FIGURA 1.28: Representação da ligação do Fe <sup>3+</sup> com a transferrina.	49
FIGURA 1.29: Ligação do DNA com complexos anticancerígeno de rutênio em função da hipóxia. Correlação entre a quantidade de Ru ligado ao DNA em [Ru] = 10 μM e log [P <sub>O2</sub> ]. Pontos circular, <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]Cl (CCR); pontos quadrados, (ImH) <i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (Im) <sub>2</sub> ] (ICR).	50
FIGURA 1.30: Rota sintética para os complexos de Ru(II) com BPG e vários ligantes polipiridil.	52
FIGURA 1.31: Esquema representativa da aquação de areno complexo de Ru(II).	53
FIGURA 1.32: Representação preferencial da coordenação de Ru(areno) ao N(7) da guanina e suas interações secundárias.	54
FIGURA 1.33: Estaurosporina e seu complexo de rutênio, potencial inibidores da proteína quinase.	55
FIGURA 1.34: Estrutura genérica das tiossemicarbazonas e dos ditiocarbazatos.	55
FIGURA 1.35: Espécies neutras e aniônicas das Bases de Schiff.	56
FIGURA 3.1: Estruturas tautoméricas das bases de Schiff de ditiocarbazatos derivadas de 2,6-diacetilpiridina e benzoilacetona, respectivamente.	72
FIGURA 3.2: Estruturas tautoméricas das bases de Schiff de ditiocarbazatos derivados de benzoacetofenona e 2-acetilpiridina, respectivamente.	72
FIGURA 3.3: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do ligante FACACBz em CD <sub>3</sub> Cl.	75
FIGURA 3.4: Correlações <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H, obtidas através do experimento de <i>g</i> COSY do ligante FACACBz (CD <sub>3</sub> Cl, DRX400 Bruker).	75
FIGURA 3.5: Correlações <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C, obtidas através do experimento de <i>g</i> HSQC do ligante FACACBz (CD <sub>3</sub> Cl, DRX400 Bruker)	76
FIGURA 3.6: Correlações <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C distante, obtidas através do experimento de <i>g</i> HMBC do ligante FACACBz (CD <sub>3</sub> Cl, DRX400 Bruker)	76
FIGURA 3.7: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do ligante FACACBzNO <sub>2</sub> em DMSO-d <sub>6</sub> .	77
FIGURA 3.8: Correlações <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H, obtidas através do experimento de <i>g</i> COSY do ligante FACACBzNO <sub>2</sub> (DMSO-d <sub>6</sub> , DRX400 Bruker)	77
FIGURA 3.9: Correlações <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C, obtidas através do experimento de <i>g</i> HSQC do ligante FACACBzNO <sub>2</sub> (DMSO-d <sub>6</sub> , DRX400 Bruker)	78
FIGURA 3.10: Correlações <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C distantes, obtidas através do experimento de <i>g</i> HMBC do ligante FACACBzNO <sub>2</sub> (DMSO-d <sub>6</sub> , DRX400 Bruker)	78
FIGURA 3.11: Estruturas numeradas dos ligantes ciclizados FACACBz e FACACBzNO <sub>2</sub> .	79

FIGURA 3.12: Correlações $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ distantes, obtidas através do experimento de gHMBC do ligante FACACBz ( $\text{CDCl}_3$ , DRX400 Bruker) -----	80
FIGURA 3.13: Espectro de RMN $^1\text{H}$ dos ligantes (a)AcFBz e (b)AcFBzNO <sub>2</sub> em $\text{CD}_3\text{Cl}$ , DRX400 Bruker-----	81
FIGURA 3.14: Espectro de RMN $^1\text{H}$ dos ligantes (a)AcpyBz e (b)AcpyBzNO <sub>2</sub> em $\text{DMSO-d}_6$ , DRX400 Bruker-----	82
FIGURA 3.15: Estrutura cristalográfica do ligante derivado de acetonefona com S-benzilditiocarbazato (AcFBz). ORTEP 30% -----	84
FIGURA 3.16: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante DAPBz em $\text{DMSO-d}_6$ , DRX400 Bruker. -----	85
FIGURA 3.17: Correlações $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , obtidas através do experimento de gHSQC do ligante DAPBz ( $\text{DMSO-d}_6$ , DRX400 Bruker)-----	86
FIGURA 3.18: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante DAPBzNO <sub>2</sub> em $\text{DMSO-d}_6$ , DRX400 Bruker. 86	
FIGURA 3.19 Correlações $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , obtidas através do experimento de gCOSY do ligante DAPBzNO <sub>2</sub> ( $\text{DMSO-d}_6$ , DRX400 Bruker)-----	87
FIGURA 3.20 Correlações $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , obtidas através do experimento de gHSQC do ligante DAPBzNO <sub>2</sub> ( $\text{DMSO-d}_6$ , DRX400 Bruker)-----	87
FIGURA 3.21: Representação esquemática do processo de redução do ligante. -----	88
FIGURA 3.22: Voltamograma cíclico dos ligantes (a) S-benzilditiocarbazato (FACACBz) e (b) bis-S-benzilditiocarbazato (FACACBzNO <sub>2</sub> ) (DMF, 0,1 mol L <sup>-1</sup> M PTBA)-----	88
FIGURA 3.23: Voltamograma cíclico dos ligantes (a) AcFBz ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0,1 mol L <sup>-1</sup> PTBA) e (b) AcFBzNO <sub>2</sub> ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 0,1 mol L <sup>-1</sup> PTBA) -----	89
FIGURA 3.24: Voltamogramas cíclicos do (a) AcpyBz ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0,1 mol L <sup>-1</sup> PTBA) -----	89
FIGURA 3.25: Voltamogramas cíclicos dos ligantes (a) bis-S-p-nitrobenzilditiocarbazato (DAPBz) e (b) bis-S-p-nitrobenzilditiocarbazato (DAPBzNO <sub>2</sub> ) (DMF, 0,1 mol L <sup>-1</sup> PTBA) ---	89
FIGURA 3.26: Esquema representativo do mecanismo eletroquímico de redução nitroaromática.-----	90
FIGURA 3.27: Estruturas representativas dos ditiocarbazatos derivados de benzoilacetona e 2-acetilpiridina. -----	91
FIGURA 3.28: Estrutura representativa dos tautômeros derivados de 2-acetilpiridina de S-benzilditiocarbazato e S-p-nitrobenzilditiocarbazato.-----	93
FIGURA 3.29: Espectros de RMN de $^{31}\text{P}$ { $^1\text{H}$ } de (a) $[\text{Pd}(\text{FACACBZ})(\text{PPh}_3)]$ e (b) $[\text{Pd}(\text{FACACBZNO}_2)(\text{PPh}_3)]$ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .-----	94
FIGURA 3.30: Espectros de RMN de $^{31}\text{P}$ { $^1\text{H}$ } de (a) $[\text{Pd}(\text{AcpyBz})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$ e (b) $[\text{Pd}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$ em $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .-----	95
FIGURA 3.31: Estruturas cristalográficas dos complexos (a) $[\text{Pd}(\text{FACACBz})(\text{PPh}_3)]$ e (b) $[\text{Pd}(\text{FACACBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]$ . ORTEP 30%.-----	97
FIGURA 3.32: Voltamogramas cíclicos do complexo $[\text{Pd}(\text{FACACBz})(\text{PPh}_3)]$ (DMF, 0,1 mol L <sup>-1</sup> PTBA).-----	98
FIGURA 3.33 Voltamogramas cíclicos de $[\text{Pd}(\text{FACACBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]$ (DMF, 0,1 mol L <sup>-1</sup> PTBA). 98	
FIGURA 3.34: Voltamogramas cíclicos dos complexos (a) $[\text{Pd}(\text{FACACBz})(\text{PPh}_3)]$ e (b) $[\text{Pd}(\text{FACACBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]$ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0,1 mol L <sup>-1</sup> PTBA).-----	99

FIGURA 3.35 Voltamogramas cíclicos do complexo [Pd(AcPyBz)(PPh <sub>3</sub> )]PF <sub>6</sub> (DMF, 0,1 mol L <sup>-1</sup> PTBA) e [Pd(AcPyBzNO <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> )]PF <sub>6</sub> (CH <sub>3</sub> CN, 0,1 mol L <sup>-1</sup> PTBA).	99
FIGURA 3.36: Estruturas representativas de complexos de Pd (II) com tiossemicarbazonas.	100
FIGURA 3.37: Espectro de RMN <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} dos complexos (a) [RuCl(AcPyBz)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] e (b) [RuCl(AcPyBzNO <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .	103
FIGURA 3.38: Espectro de RMN <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} dos complexos (a) [RuCl(AcPyBzNO <sub>2</sub> )(dppb)] e (b) [RuCl(AcPyBzNO <sub>2</sub> )(dppb)], em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .	104
FIGURA 3.39: Estrutura cristalográfica do complexo [RuCl(AcPyBz)(dppb)] ORTEP 30% -----	106
FIGURA 3.40: Diferenças entre as duas moléculas presentes na unidade assimétrica. -----	107
FIGURA 3.41: Voltamograma cíclico e pulso diferencial do complexo [RuCl(AcPyBzNO <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1 mol L <sup>-1</sup> PTBA).	108
FIGURA 3.42: Voltamograma cíclico e pulso diferencial do complexo [RuCl(AcPyBzNO <sub>2</sub> )(dppb)], (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1 mol L <sup>-1</sup> PTBA).	108
FIGURA 3.43: Tautómeros da base de Schiff de ditiocarbazato. -----	109
FIGURA 3.44: Espectros de RMN <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} dos compostos (a) [Ru(AcFBz) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] e (b) [Ru(AcFBzNO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .	110
FIGURA 3.45: Espectros de RMN <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} dos compostos (a) [Ru(AcFBz) <sub>2</sub> (dppb)] e (b) [Ru(AcFBzNO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (dppb)] em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .	111
FIGURA 3.46: Voltamograma cíclico e pulso diferencial do complexo [Ru(AcFbz) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1 mol L <sup>-1</sup> PTBA).	112
FIGURA 3.47: Voltamograma cíclico e pulso diferencial do complexo [Ru(AcFBz) <sub>2</sub> (dppb)], (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1 mol. L <sup>-1</sup> PTBA).	113
FIGURA 3.48: Estrutura representativa dos bis-ditiocarbazatos derivados de 2,6-diacetilpiridina. -----	114
FIGURA 3.49: Estrutura representativa dos complexos de Pd(II) com ditiocarbazatos. -----	115
FIGURA 3.50: Estrutura representativa dos tautómeros derivados de 2,6-diacetilpiridina de S-benzilditiocarbazato e S-p-nitrobenzilditiocarbazato. -----	116
FIGURA 3.51: Espectros de RMN de <sup>31</sup> P { <sup>1</sup> H} dos compostos (a) [Ru(DAPBz)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] e (b) [Ru(DAPBzNO <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] em CHCl <sub>3</sub> .	116
FIGURA 3.52: Voltamograma de pulso diferencial do complexo (a) [Pd(DAPBz)] e (b) [Pd(DAPBzNO <sub>2</sub> )], (CH <sub>3</sub> Cl/ DMSO, 0,1 mol L <sup>-1</sup> PTBA).	117
FIGURA 3.53: Voltamograma de pulso diferencial do complexo (a) [Ru(DAPBz)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] e (b) [Ru(DAPBzNO <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], (CH <sub>3</sub> Cl/ DMSO, 0,1 mol L <sup>-1</sup> PTBA).	117
FIGURA 3.54: Gráficos de viabilidade celular dos ligantes nas linhagens estudadas. -----	120
FIGURA 3.55: Gráfico de viabilidade celular dos ligantes FACACBz e FACACBzNO <sub>2</sub> na linhagem MDA-MB231. -----	121
FIGURA 3.56: Gráficos de viabilidade celular dos complexos de Pd nas linhagens MDA-MB231, K562 e S180 -----	122
FIGURA 3.57: Gráficos de viabilidade celular dos complexos Ru nas linhagens MDA-MB231, S180 e K562. -----	123

FIGURA 3.58: Gráficos de viabilidade celular dos complexos rutênio nas linhagem MDA-MB231. ----- 124

FIGURA 3.59: Estrutura geral da 2-benzolipiridina tiossemicarbazona. ----- 124

## RESUMO

### “COMPLEXOS DE Ru E Pd COM BASES DE SCHIFF DE DITIOCARBAZATOS COM INTERESSE BIOINORGÂNICO E QUIMIOTERÁPICO”

A dissertação relata as sínteses das bases de Schiff de ditiocarbazatos, ligantes versáteis que apresentam considerável interesse devido às suas propriedades e aplicações biológicas. Neste trabalho, investimos na síntese de bases de Schiff bi-, tri- e tetradentadas derivadas de acetofenona, 2-acetilpiridina, benzoilacetilacetona e 2,6-diacetilpiridina com S-benzil e S-p-nitrobenzilditiocarbazato. Estes ligantes foram caracterizados através de seus pontos de fusão, espectroscopia vibracional de absorção na região do IV, análise elementar, RMN de  $^1\text{H}$ ,  $g\text{Cosy}$   $g\text{HSQC}$  e  $g\text{HMBC}$  e estudos eletroquímicos. A estrutura cristalográfica do ligante S-benzil-N-(acetofenona)ditiocarbazato (AcFBz) foi determinada. Durante as caracterizações dos ligantes S-benzil- (FACACBz) e S-p-nitrobenzil-N-(benzoilacetona)ditiocarbazato (FACACBzNO<sub>2</sub>) foi observado a formação de um ligante ciclizado que mantém a fórmula molecular da estrutura originalmente proposta. A partir dos ligantes derivados de benzoilacetona (FACACBz e FACACBzNO<sub>2</sub>), 2-acetilpiridina (AcpyBz e AcpyBzNO<sub>2</sub>) e 2,6-diacetilpiridina (DAPBz e DAPBzNO<sub>2</sub>), foram sintetizados complexos de paládio (II) de fórmula geral  $[\text{Pd}(\text{FACACR})\text{PPh}_3]$ ,  $[\text{Pd}(\text{AcpyR})\text{PPh}_3]\text{PF}_6$  e  $[\text{Pd}(\text{DAPR})]$  onde R= Bz ou BzNO<sub>2</sub>. Estes compostos foram caracterizados por diversas técnicas e a estrutura cristalográfica dos complexos  $[\text{Pd}(\text{FACACBz})(\text{PPh}_3)]$  e  $[\text{Pd}(\text{FACACBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]$  foram determinadas. Os voltamogramas cíclicos dos complexos  $[\text{Pd}(\text{FACACR})\text{PPh}_3]$  e  $[\text{Pd}(\text{AcpyR})\text{PPh}_3]\text{PF}_6$  (onde R= Bz ou BzNO<sub>2</sub>) apresentam comportamento eletroquímico distintos. Ambos os complexos  $[\text{Pd}(\text{FACACR})\text{PPh}_3]$  e  $[\text{Pd}(\text{AcpyR})\text{PPh}_3]\text{PF}_6$  possuem potenciais irreversíveis, sendo que os complexos  $[\text{Pd}(\text{FACACR})\text{PPh}_3]$  sofrem oxidação de Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>III</sup> e os complexos  $[\text{Pd}(\text{AcpyR})\text{PPh}_3]\text{PF}_6$  apresentam potencial de redução de Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>I</sup>. Foram estudados também complexos de rutênio (II) com ligantes derivados da 2-acetilpiridina (AcpyBz, AcpyBzNO<sub>2</sub>) e ligantes derivados de acetofenona (AcFBz e AcFBzNO<sub>2</sub>) com diferentes precursores como  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  e  $[\text{RuCl}_2(\text{dpbp})(\text{PPh}_3)]$ . Todos os compostos de rutênio são neutros, pois os ligantes são aniônicos devido a desprotonação de um dos nitrogênio da cadeia. Assim os compostos de rutênio com ligantes bidentados AcFBz e

AcFBzNO<sub>2</sub> apresentam fórmula geral [Ru(L)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e [Ru(L)<sub>2</sub>(dppb)] e os ligantes tridentados AcpyBz e AcpyBzNO<sub>2</sub> formam complexos do tipo [RuCl(L)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e [RuCl(L)(dppb)]. A estrutura cristalográfica do complexo [RuCl(AcpyBz)(dppb)] foi determinada. Foram também sintetizados complexos de rutênio (II) a partir das bases de Schiff derivadas de 2,6-diacetilpiridina DAPBz e DAPBzNO<sub>2</sub>. Estes compostos, assim como os respectivos complexos de paládio apresentaram baixa solubilidade restringindo a utilização de algumas técnicas para a caracterização dos mesmos. Ensaio de citotoxicidade destes compostos e de seus respectivos ligantes foram realizados frente as linhagens celulares K562 (Leucemia mielóide aguda), S180(sarcoma murino acístico) e MDA-MB231 (Câncer de mama), com exceção para os compostos de Pd e Ru contendo os ligantes DAPBz e DAPBzNO<sub>2</sub>, devido a baixa solubilidade. Ensaio de viabilidade celular foram realizados com o intuito de avaliar a citotoxicidade destes complexos e seus ligantes *in vitro*. Em alguns casos a complexação melhorou a atividade e em outros gerou seletividade aos complexos.

## ABSTRACT

### “Ru AND Pd COMPLEXES WITH DITHIOCARBAZATE SCHIFF BASES FOCUSING ON BOTH BIOINORGANIC AND CHEMOTHERAPY”

The present work reports the synthesis of dithiocarbazate Schiff's bases, which are versatile ligands with a significant interest due to both property and biological application. The focus of this study was the synthesis of bidentate, tridentate and tetradentate Schiff's bases derived from acetophenone, 2-acetylpyridine, benzylacetylacetone and 2,6-diacetylpyridine with S-benzyl and S-p-nitrobenzyl dithiocarbazate. Such ligands have been characterized through melting point, vibrational absorption spectroscopy in infrared region, elemental analysis, RMN  $^1\text{H}$ ,  $g\text{Cosy}$   $g\text{HSQC}$  and  $g\text{HMBC}$  and electrochemical studies. The crystallographic structure of the ligand S-benzyl-N-(acetophenone)dithiocarbazate (AcFBz) was given. During the characterization of the ligands S-benzyl- (FACACBz) and S-p-nitrobenzyl-N-(benzylacetone)dithiocarbazate (FACACBzNO<sub>2</sub>) the formation of a cyclic ligand, which keeps the molecular formula of the originally proposed structure, was found. From the ligands derived from benzylacetone (FACACBz and FACACBzNO<sub>2</sub>), 2-acetylpyridine (AcpyBz and AcpyBzNO<sub>2</sub>) and 2,6-diacetylpyridine (DAPBz e DAPBzNO<sub>2</sub>), palladium (II) complexes ( [Pd(FACACR)PPh<sub>3</sub>], [Pd(AcpyR)PPh<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> and [Pd(DAPR)] ) have been synthesized with R= Bz or BzNO<sub>2</sub>. These compounds have been characterized through several techniques and the structure of the complexes [Pd(FACACBz)(PPh<sub>3</sub>)] and [Pd(FACACBzNO<sub>2</sub>)(PPh<sub>3</sub>)] was given. The electrochemical studies of the complexes [Pd(FACACR)PPh<sub>3</sub>] and [Pd(AcpyR)PPh<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> (R= Bz ou BzNO<sub>2</sub>) showed distinct electrochemical behavior. Both complexes [Pd(FACACR)PPh<sub>3</sub>] and [Pd(AcpyR)PPh<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> contain irreversible potential, while the [Pd(FACACR)PPh<sub>3</sub>] complexes are oxidized by Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>III</sup> and the [Pd(AcpyR)PPh<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> complexes show reduction potential of Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>I</sup>. Furthermore, complexes of ruthenium (II) with ligands derived from both 2-acetylpyridine (AcpyBz, AcpyBzNO<sub>2</sub>) and acetophenone (AcFBz and AcFBzNO<sub>2</sub>) with different precursors, such as [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] and [RuCl<sub>2</sub>(dpbb)(PPh<sub>3</sub>)], have been studied. All ruthenium complexes are neutral, because the ligands are anionic due to the deprotonation of one of the nitrogen from the chain. Thus, the ruthenium compounds with bidentate ligand AcFBz and AcFBzNO<sub>2</sub> present a

general formula  $[\text{Ru}(\text{L})_2(\text{PPh}_3)_2]$  and  $[\text{Ru}(\text{L})_2(\text{dppb})]$ , while the tridentate ligands AcpyBz and AcpyBzNO<sub>2</sub> form  $[\text{RuCl}(\text{L})(\text{PPh}_3)_2]$  and  $[\text{RuCl}(\text{L})(\text{dppb})]$  complexes. The crystallographic structure of the complex  $[\text{RuCl}(\text{AcpyBz})(\text{dppb})]$  was given. Ruthenium (II) complexes have also been synthesized through Schiff's bases derived from 2,6-diacetylpyridine DAPBz and DAPBzNO<sub>2</sub>. These compounds, as well as the respective palladium complexes, showed low solubility restricting the use of some techniques in order to characterize them. Cytotoxicity assays of both compounds and their respective ligands have been carried out on cell lines K562 (leukemia myeloid akut), S180 (Murine ascitic Sarcoma) and MDA-MB231 (breast cancer), except the Pd and Ru compounds containing the DAPBz e DAPBzNO<sub>2</sub> ligands, due to their low solubility. Cellular viability assays have been carried out in order to ascertain the cytotoxicity of both complexes and their ligands *in vitro*. In some cases the complexibility improved the activity whereas it has generated selectivity to the complexes in others.

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b>	22
1.1 Câncer	22
1.2 Como surge o câncer?	23
1.3 Tipos de tratamento do câncer	25
1.4 Agentes antineoplásicos utilizados no tratamento do câncer.	27
1.4.1 Quimioterápicos Antineoplásicos Ciclo Celular Específico	29
1.4.2 Quimioterápicos Antineoplásicos Ciclo Celular não Específico	31
1.5 Compostos de platina como agentes alquilantes antineoplásicos.	33
1.5.1 Mecanismo de Ação do cisplatina	37
1.5.2 Adutos formados entre a platina e o DNA	40
1.6 Outros compostos metálicos na medicina	41
1.7 Complexos de Paládio como potenciais fármacos antitumorais.	42
1.8 Complexos de Rutênio como potenciais fármacos antitumorais	44
1.9 Bases de Schiff derivadas de ditiocarbazatos.	55
1.10 Objetivo	58
<b>2. Parte Experimental</b>	61
2.1 Materiais e Métodos	61
2.1.1 Obtenção da atmosfera de Argônio	61
2.1.2 Solventes	61
2.1.3 Reagentes químicos em geral	61
2.2 Técnicas Experimentais	61
2.2.1 Análise Elementar (C, H, N e S)	61
2.2.2 Espectroscopia Vibracional de absorção na região do infravermelho	62
2.2.3 Voltametria Cíclica e Voltametria de Pulso Diferencial	62
2.2.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ e $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	62
2.2.5 Difração de Raios-X	62
2.2.6 Condutividade	63
2.2.7 Ponto de Fusão	63
2.4 Ensaios de citotoxicidade	63
2.3.1. Linhagem de células e condições de cultura:	63
2.3.2. Ensaio citotóxico:	65
2.4 <u>Sínteses das Bases de Schiff de Ditiocarbazatos</u>	65
2.4.1 Sínteses de S-benzilditiocarbazato (SBz) e S-nitrobenzilditiocarbazato (SNO <sub>2</sub> Bz)	65
2.4.2 Síntese dos ligantes com benzoilacetona	66

2.4.3	Síntese dos ligantes com 2,6-diacetilpiridina	66
2.4.4	Síntese dos ligantes com acetofenona	66
2.4.5	Síntese dos ligantes com 2-acetilpiridina	67
2.5	<b>Síntese dos complexos de Pd(II) com as Bases de Schiff</b>	67
2.5.1	Síntese dos complexos de paládio (II) com FACACBZ e FACACBZNO <sub>2</sub> a partir de [PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	67
2.5.2	Síntese dos complexos de paládio (II) com AcpyBz e AcpyBzNO <sub>2</sub> a partir de [PdCl <sub>2</sub> (MeCN) <sub>2</sub> ]	67
2.5.3	Síntese dos complexos de paládio (II) com DAPBz e DAPBzNO <sub>2</sub> a partir de [Pd(Acetato) <sub>2</sub> ]	68
2.6	<b>Síntese dos precursores de rutênio: [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] e [RuCl<sub>2</sub>(dppb)PPh<sub>3</sub>]</b>	68
2.6.1	Síntese de [RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] (análogo ao catalisador de Wilkinson)	68
2.6.2	Síntese de [RuCl <sub>2</sub> (dppb)PPh <sub>3</sub> ]	68
2.7	<b>Síntese dos complexos de [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] com as Bases de Schiff</b>	69
2.7.1	Síntese dos complexos de rutênio(II) com AcFBz e AcFBzNO <sub>2</sub> a partir de [RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	69
2.7.2	Síntese dos complexos de rutênio(II) com AcpyBz e AcpyBzNO <sub>2</sub> a partir de [RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	69
2.7.3	Síntese dos complexos de rutênio (II) com DAPBz e DAPBzNO <sub>2</sub> a partir de [RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	69
2.8	<b>Síntese dos complexos com as Bases de Schiff a partir de [RuCl<sub>2</sub>(dppb)(PPh<sub>3</sub>)]</b>	70
2.8.1	Síntese dos complexos de rutênio(II) com AcFBz e AcFBzNO <sub>2</sub> a partir de [RuCl <sub>2</sub> (dppb)(PPh <sub>3</sub> )]	70
2.8.2	Síntese dos complexos de rutênio(II) com AcpyBz e AcpyBzNO <sub>2</sub> a partir de [RuCl <sub>2</sub> (dppb)(PPh <sub>3</sub> )]	70
<b>3.</b>	<b>Resultados e Discussão</b>	72
3.1	Caracterização das Bases de Schiff de Ditiocarbazatos	72
3.2	Caracterizações dos complexos de paládio (II) de benzoilacetona e 2-acetilpiridina derivadas de S-benzil e S-p-nitrobenzilditiocarbazato.	91
3.3	Caracterizações dos complexos de rutênio (II) com S-benzil e S-nitrobenzilditiocarbazato derivada de 2-acetilpiridina.	102
3.6	Caracterizações dos complexos de rutênio (II) com S-benzil e S-nitrobenzilditiocarbazato derivadas de acetofenona.	109
3.6	Caracterizações dos complexos de paládio e rutênio (II) com bis(S-benzil) e bis(S-p-nitrobenzilditiocarbazato) derivados de 2,6-diacetilpiridina.	114
<b>4.</b>	<b>Testes Biológicos</b>	120
4.1	Ensaio de Citotoxicidade	120
<b>5.</b>	<b>Conclusões</b>	128
<b>6.</b>	<b>Referências Bibliográficas</b>	132

## **Capítulo I – *INTRODUÇÃO***

---

## 1. Introdução

### 1.1 Câncer

Câncer é um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo [1].

Geralmente o câncer surge de uma única célula (somática ou germinativa) que sofreu mutação, multiplicou-se e suas descendentes foram acumulando outras mutações que foram somando até darem origem a uma célula cancerosa [2]. As células cancerosas diferem das células normais por um conjunto de características fenotípicas tais como: alta taxa de divisão (rápido crescimento celular); capacidade de invadir novos territórios celulares e alta taxa metabólica [3].

Atualmente, denomina-se tumor ou neoplasia, qualquer aumento de volume celular localizado em um órgão, independente da causa. As células mutadas que proliferam excessivamente permanecendo localizadas prejudicando apenas órgão onde se originou, formam tumores que nesse caso é conhecido como benigno. Este tipo de tumor pode ser removido por cirurgia [2], enquanto que um tumor maligno tem a habilidade de invadir tecidos vizinhos. Estas células tumorais malignas com propriedades invasivas podem se desprender do tumor primário, entrar na circulação sanguínea ou vasos linfáticos e formar novos tumores (secundários) ou metástases em outros locais do organismo [4] (FIGURA 1.1).

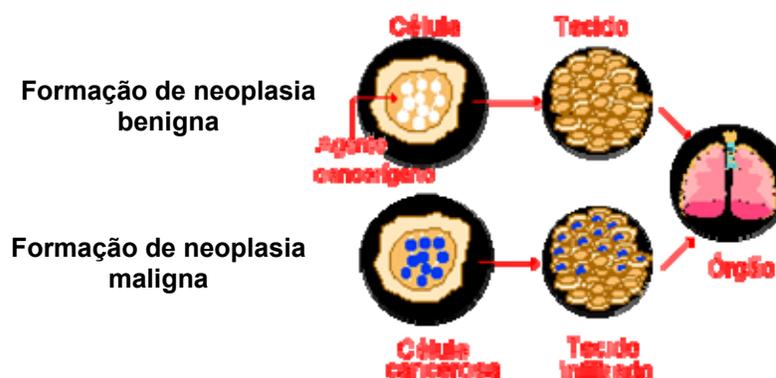


FIGURA 1.1: Esquema representativo de neoplasia benigna e maligna [1].

## 1.2 Como surge o câncer?

A célula animal é constituída por três partes: a membrana celular, que é a parte mais externa; o citoplasma, o corpo da célula; e o núcleo, onde contêm os cromossomos, que, são compostos de genes. Os genes são como arquivos que guardam e fornecem instruções para a organização da estrutura, forma e atividade das células no organismo. Toda a informação genética encontra-se inscrita nestes genes, como uma "memória química". É através do DNA que os cromossomos passam as informações para o funcionamento da célula [5].

Uma célula normal pode sofrer alterações nos genes do DNA. É o que chamamos mutação genética. As células cujo material genético foi alterado passam a receber instruções erradas para as suas atividades. Essas células diferentes são denominadas cancerosas [5].

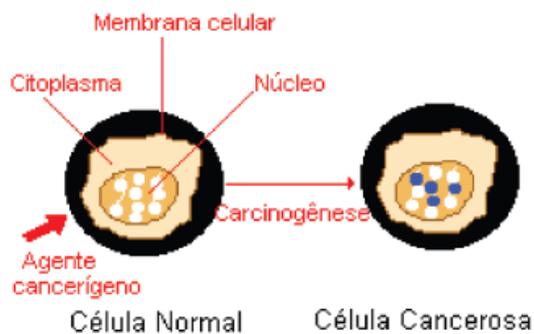


FIGURA 1.2: Transformação de uma célula normal em célula cancerosa [5]

No Brasil, as estimativas de caso de câncer para o ano de 2010 apontam a ocorrência de 489.270 novos casos, sendo que destes são esperados 236.240 casos para o sexo masculino e 253.030 para sexo feminino [1]. Os tipos mais incidentes, excluindo o câncer de pele do tipo não melanoma (114 mil novos casos femininos e 53 mil novos casos masculinos), serão os cânceres de próstata e de pulmão para o sexo masculino e cânceres de mama e do colo do útero para o sexo feminino [1] (FIGURA 1.3).

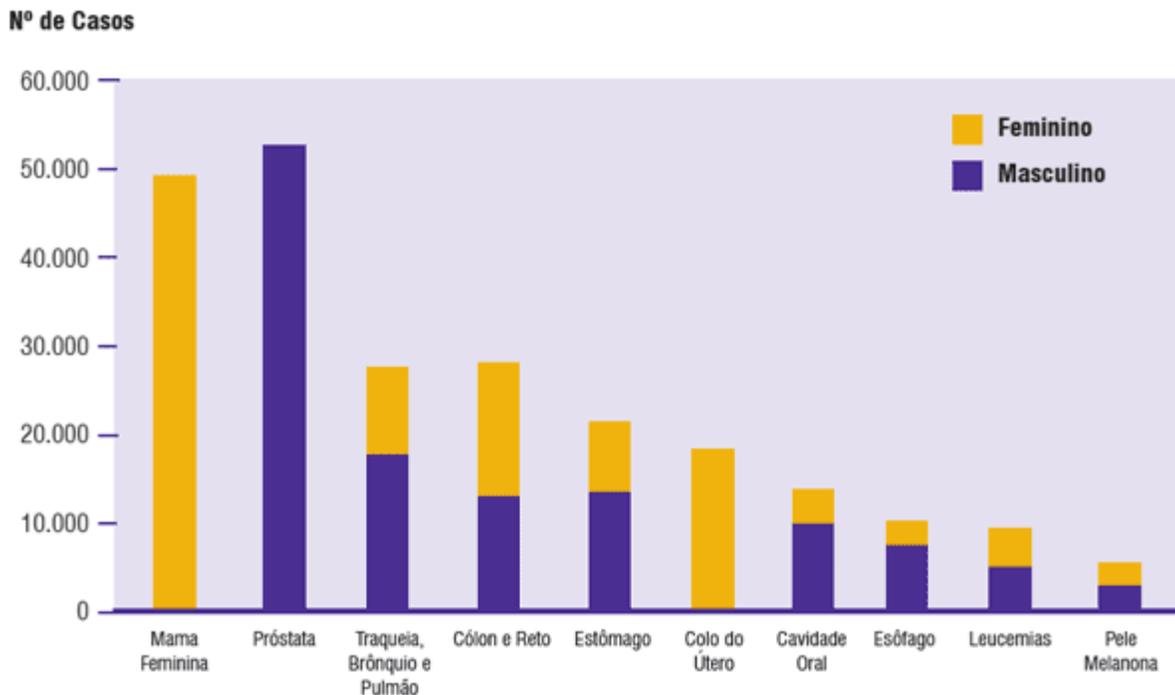


FIGURA 1.3: Tipos de câncer mais incidentes estimados para 2010, exceto pele não melanoma, na população brasileira [1].

Cerca de 80% dos casos de câncer estão relacionados ao meio ambiente e os outros 20% a fatores hereditários. As mudanças provocadas pelo homem no meio ambiente, os hábitos e o estilo de vida que as pessoas vem adotando atualmente podem determinar diferentes tipos de câncer[1] (FIGURA 1.4).

Entende-se por alguns fatores de risco ambiental os seguintes itens [1,6]:

- **Tabaco** (câncer de pulmão, laringe e esôfago);
- **Álcool** (câncer de língua, cavidade oral, faringe, esôfago, fígado e mama);
- **Hábitos alimentares** (em geral produtos industrializados, possuem muitos produtos químicos, como corantes, conservantes, aromatizantes e outros. Assim também o consumo excessivo de alimentos conservados no sal ou defumados também interfere no equilíbrio do sistema imunológico facilitando o aparecimento de doenças, inclusive o câncer. Níveis significativos de nitritos e nitratos, agentes cancerígenos utilizados como conservantes, existem em alimentos como picles, salsichas, outros embutidos e alguns tipos de enlatados, transformando-se em nitrosaminas no estômago. As nitrosaminas, potente carcinogênico, são responsáveis pelos altos

índices de câncer de estômago em populações que consomem alimentos com estas características de forma abundante e freqüente);

- **Radiação solar** (câncer de pele);

- **Fatores ocupacionais** (substâncias carcinogênicas no local de trabalho; substâncias carcinogênicas resultantes de processos industriais para a atmosfera; pouca ventilação do local de trabalho causando excesso de produtos químicos no ambiente. A exposição a estas substâncias cancerígenas e a absorção pela pele, aparelho respiratório ou de excreção pelo aparelho urinário, explicando a maior frequência de câncer de pulmão, de pele e de bexiga em muitos dos trabalhadores)

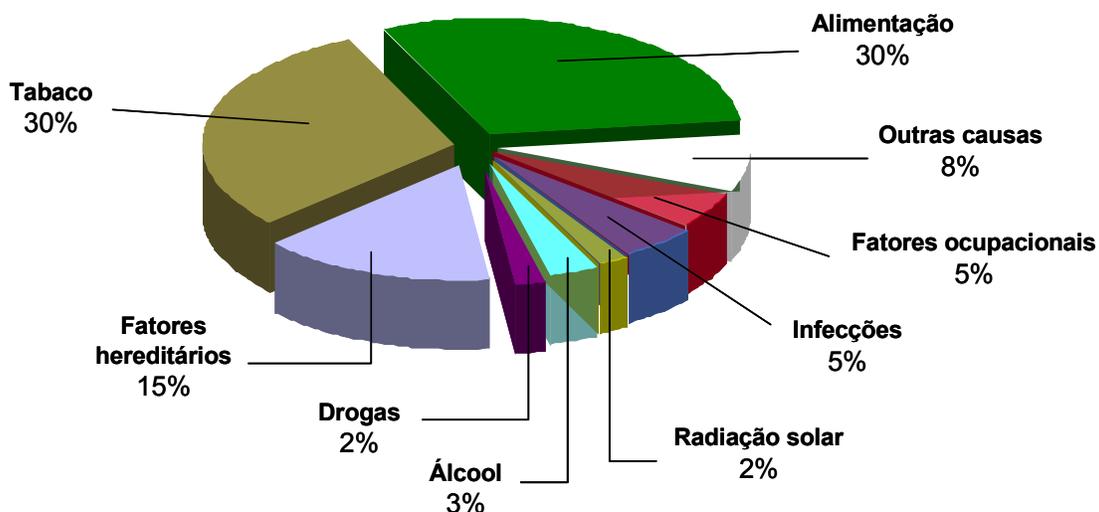


FIGURA 1.4: Estimativa de mortalidade por fatores de risco (montado a partir dos valores obtidos da literatura [1])

Apesar do fator genético exercer um importante papel na oncogênese, são raros os casos de câncer relacionados exclusivamente a fatores hereditários. Este fator está relacionado somente a uma maior possibilidade do desenvolvimento da doença. Um exemplo são os indivíduos portadores de retinoblastoma que, em 10% dos casos, apresentam histórico familiar deste tumor [1].

### 1.3 Tipos de tratamento do câncer

O tratamento do câncer é dividido basicamente em: cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

**Cirurgia** - As primeiras cirurgias para tratamento de câncer datam de 1600 a.C, sendo assim o tipo de tratamento mais antigo e definitivo, principalmente quando o tumor está em estágio inicial e em condições favoráveis para sua retirada. Antes do descobrimento da radioterapia e da quimioterapia, a cirurgia era a única possibilidade na cura do câncer, no qual acreditava-se que a neoplasia maligna representava exclusivamente um problema local [7, 8].

**Radioterapia** – Esta terapia utiliza radiações para destruir tumores localizados que não podem ser removidos totalmente por cirurgia, ou para impedir que as células aumentem ou retornem ao mesmo local após a cirurgia. Também é conhecida por radiação ionizante, devido a sua capacidade de ionizar átomos ou moléculas, através da remoção de elétrons. Quando estes perdem os elétrons tornam-se mais reativos e procurando se estabilizar, se associam a outras moléculas que também perderam elétrons, levando assim a uma desorganização do metabolismo celular. A ação fundamental da irradiação é a de bloquear a divisão celular por lesão no DNA causando a destruição direta das células. Ela age especialmente em células de crescimento rápido e mais oxigenada, mas atua de maneira indistinta sobre células normais e anormais. Seu benefício se dá porque células tumorais têm baixa capacidade de recuperação da radioterapia enquanto as células normais o fazem com mais facilidade [9].

**Quimioterapia** – Neste tratamento utiliza-se de medicamentos no combate ao câncer, com o objetivo de destruir, controlar ou inibir o crescimento das células doentes. Ela pode ser indicada como tratamento único ou em conjunto com a cirurgia e a radioterapia, dependendo do tipo de tumor, localização e estágio da doença. Sua administração pode ser feita via oral, intravenosa, intramuscular ou através de cateter [10].

Normalmente os agentes quimioterápicos ou antineoplásicos atuam de forma não-específica, lesando tanto células malignas quanto normais, particularmente as células de rápido crescimento, como as gastrintestinais, capilares e as do sistema imunológico. Isto explica parte dos efeitos colaterais da quimioterapia: náuseas, perda de cabelo e maior susceptibilidade a infecções [8].

## 1.4 Agentes antineoplásicos utilizados no tratamento do câncer.

Devido à importância clínica destes agentes antineoplásicos, faz-se necessário o estudo sistemático das classificações químicas, levando-se em conta os diferentes grupos funcionais presentes na estrutura das moléculas dos agentes anticancerígenos.

Calabresi e Chabner (1995), *apud* Almeida (2005) descreveram uma classificação para os fármacos antineoplásicos no qual o critério de classificação baseia-se nos pontos de interferência nas diferentes etapas da síntese do DNA, transcrição e transdução (FIGURA 1.5). Esta classificação feita por Calabresi e Chabner não consideram por exemplo, os agentes hormonais e outros, que não são classificados neste tipo de mecanismo [5].

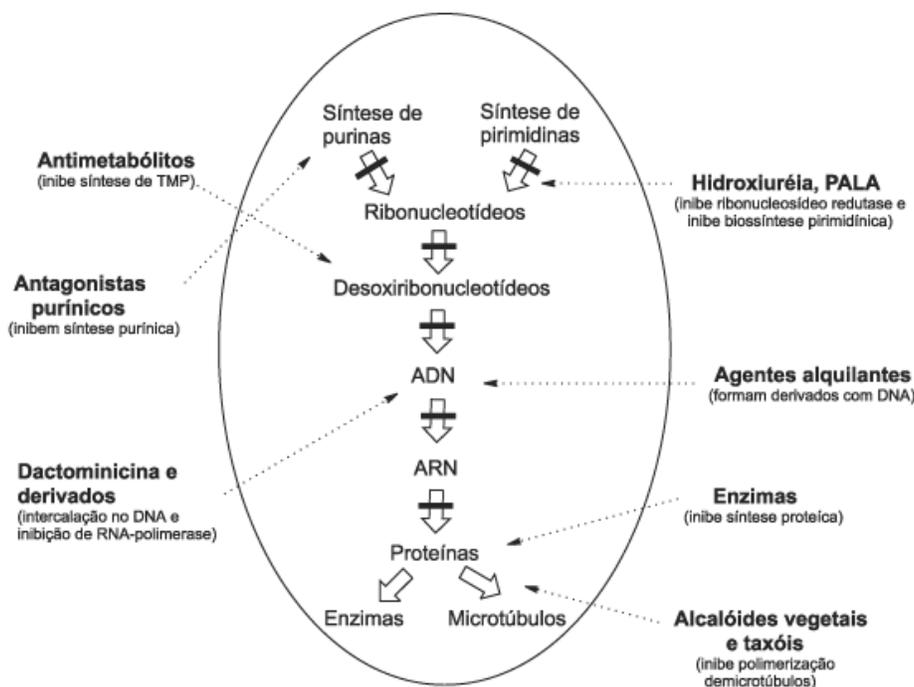


FIGURA 1.5: Classificação de agentes antineoplásicos de Calabresi e Chabner [5].

Os antineoplásicos podem ser classificados em agente ciclo-celular específico (CCS) e ciclo-celular não específico (CCNS). Esta classificação dos fármacos é uma relação da atividade que os mesmos podem apresentar em determinada fase do ciclo celular. No ciclo-celular específico os quimioterápicos atuam nas células que se encontram em proliferação ou em alguma fase do ciclo. Já os

quimioterápicos ciclo-celular não específico são aqueles que atuam nas células que estão ou não no ciclo proliferativo [5].

TABELA 1.1: Relações entre ciclo celular e principais classes de agentes antineoplásicos [5].

1. Agentes ciclo-celular específicos (CCS, "Cell Cycle-Specific")	2. Agentes ciclo-celular não específicos (CCNS, "Cell Cycle-NonSpecific")
1.1. Agentes Antimetabólitos	2.1. Produtos Naturais
1.1.a. Análogo do ácido fólico	2.1.a. Antibióticos naturais
1.1.b. Antagonistas das pirimidinas	2.1.a.1. Antraciclina
1.1.c. Análogos das purinas e inibidores correlatos	2.1.a.2. Mitomicina
1.2. Agentes Hormonais	2.1.a.3. Dactinomicina
1.2.a. Adrenocorticosteróides	2.1.a.4. Plicamicina
1.2.b. Progestinas	2.1.a.5. Bleomicina
1.2.c. Estrogênios	2.1.b. Alcalóides pirrolizidínicos
1.2.d. Androgênios	2.2. Complexos de Coordenação de Platina
1.2.e. Antiestrogênio	2.2.a. Cisplatina (cis-DDP)
1.2.f. Antiandrogênio	2.2.b. Carboplatina (CBDCA)
1.2.g. Análogo do hormônio liberador de gonadotropina	2.3. Agentes Alquilantes Diversos
1.2.h. Inibidor da aromatase	2.3.a. Mostardas nitrogenadas
1.2.i. Inibidor do hormônio peptídico	2.3.b. Nitrossurérias
1.3. Produtos Naturais	2.3.c. Triazenos
1.3.a. Alcalóides vegetais	2.3.d. Alquil sulfonatos
1.3.a.1. Alcalóides da vinca	
1.3.a.2. Podofilotoxinas (Epipodofilotoxinas)	
1.3.a.3. Paclitaxel (Taxol)	
1.3.b. Enzimas	

O ciclo celular é dividido em 4 fases principais: G1(G0), S, G2 e M. A fase G1 é caracterizada pela expressão de genes e sínteses de proteínas antecedendo a síntese do DNA que é a fase S. Na Fase S ocorre a replicação do DNA, ou seja formação de duas fitas de DNA. Na fase G2 prepara-se para divisão celular seguindo então para a fase final, a fase M onde se inicia e finaliza a divisão celular formando duas novas células filhas completando o ciclo celular. Existe uma outra fase não-proliferante que a célula pode permanecer conhecida como fase G0 onde a célula se encontra em um estado de dormência ou quiescência com relação ao crescimento[2].

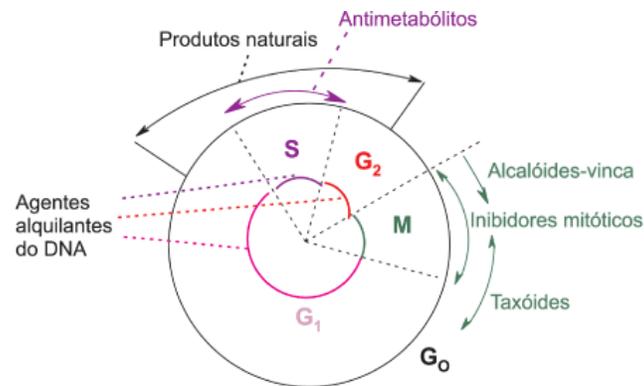


FIGURA 1.6: Ciclo celular esquemático para célula em mitose e atividade dos agentes antineoplásicos, dependendo da fase do ciclo celular [5].

### 1.4.1 Quimioterápicos Antineoplásicos Ciclo Celular Específico

São antineoplásicos que podem apresentar estruturas similares as biomoléculas (metabólitos) encontradas em nosso organismo, como amino ácidos, precursores do DNA, vitaminas, etc. Muitos metabólitos são substratos ou cofatores para uma ou mais enzimas. Estes antineoplásicos afetam o metabolismo celular podendo ser um inibidor de uma via metabólica [11].

- **Agentes antimetabólitos** - atuam principalmente bloqueando bioquimicamente a síntese do DNA (FIGURA 1.7).

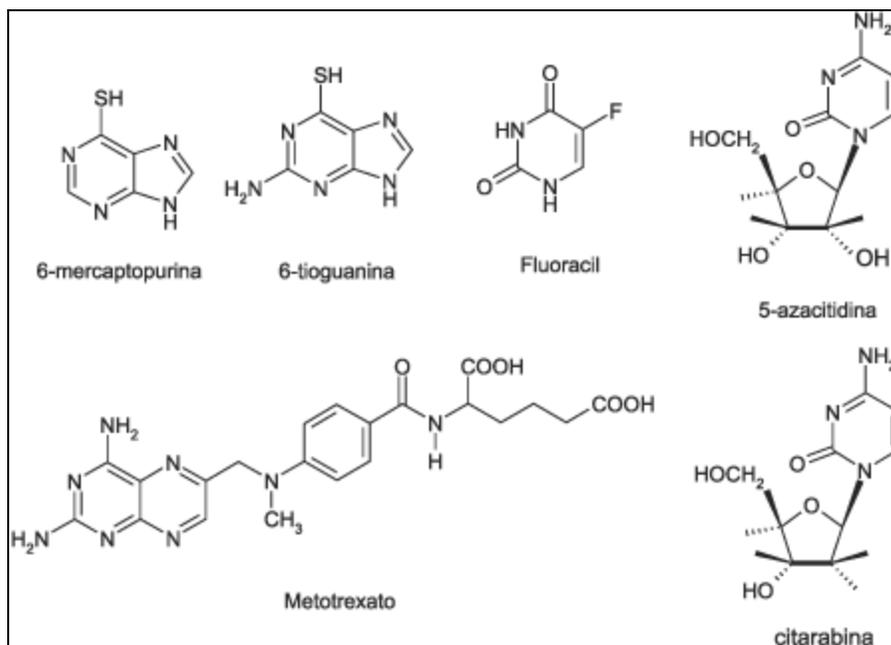


FIGURA 1.7: Estruturas de alguns antimetabólitos usados no tratamento de neoplasias [5].

- **Agentes Hormonais** – Estes agentes não são citotóxicos, pois hormônios são moduladores na proliferação celular. Normalmente estes agentes suprimem ou bloqueiam a secreção de hormônios impedindo sua ação (FIGURA 1.8).

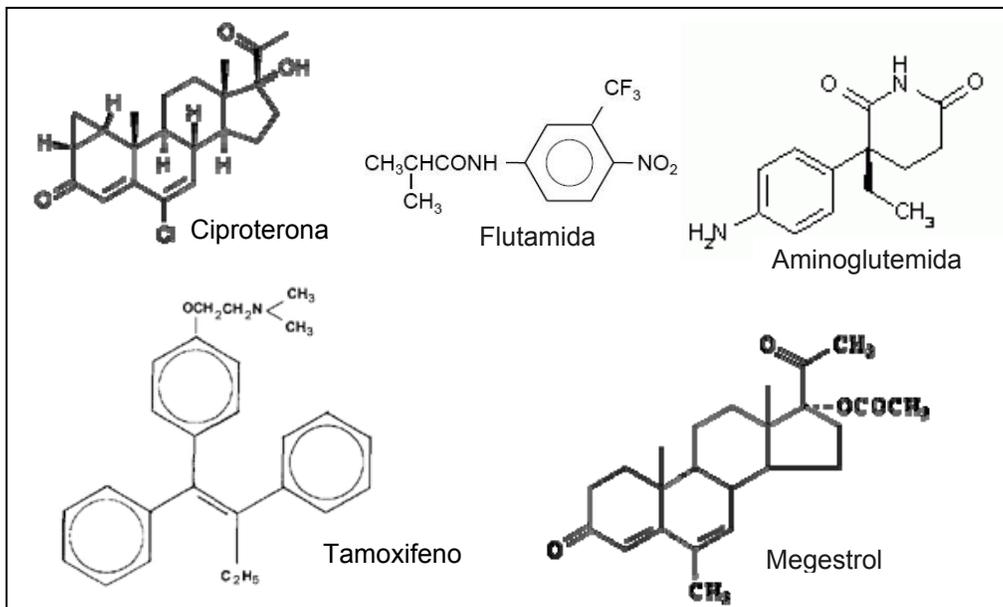


FIGURA 1.8: Estruturas de alguns antineoplásicos hormonais [11].

- **Produtos naturais** – são compostos não sintéticos, inibidores mitóticos que podem paralisar a mitose na metáfase ou inibir a enzima topoisomerase II (FIGURA 1.9).

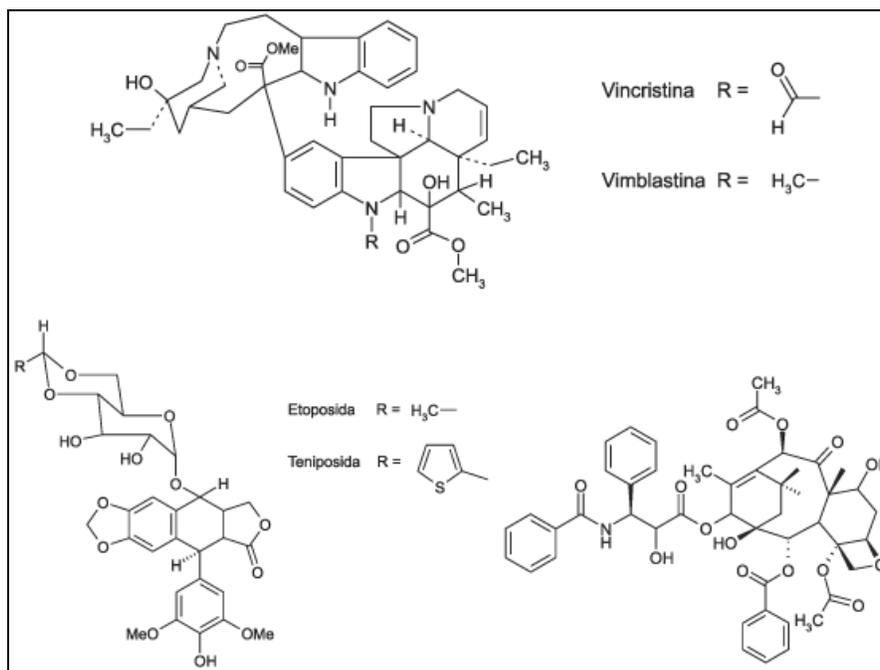


FIGURA 1.9: Estruturas de alguns produtos naturais ciclo-celular específico [5].

### 1.4.2 Quimioterápicos Antineoplásicos Ciclo Celular não Específico

Agentes quimioterápicos utilizados com amplo uso clínico, apresentam diversas classes de produtos químicos. Acredita-se que estes medicamentos exerçam seus efeitos citotóxicos em células cancerosas por interagir ou intercalar diretamente com o DNA das células.

Esta classe é dividida em produtos naturais, agentes alquilantes e complexos de platina. Também se encontra nesta classe os intercaladores do DNA.

- **Produtos Naturais:** esta classe é composta por antibióticos naturais (FIGURA 1.10) e alcalóides pirrolizidínicos (FIGURA 1.11). Estes compostos podem agir como agentes intercalantes no DNA ou pela formação de ligações covalentes.

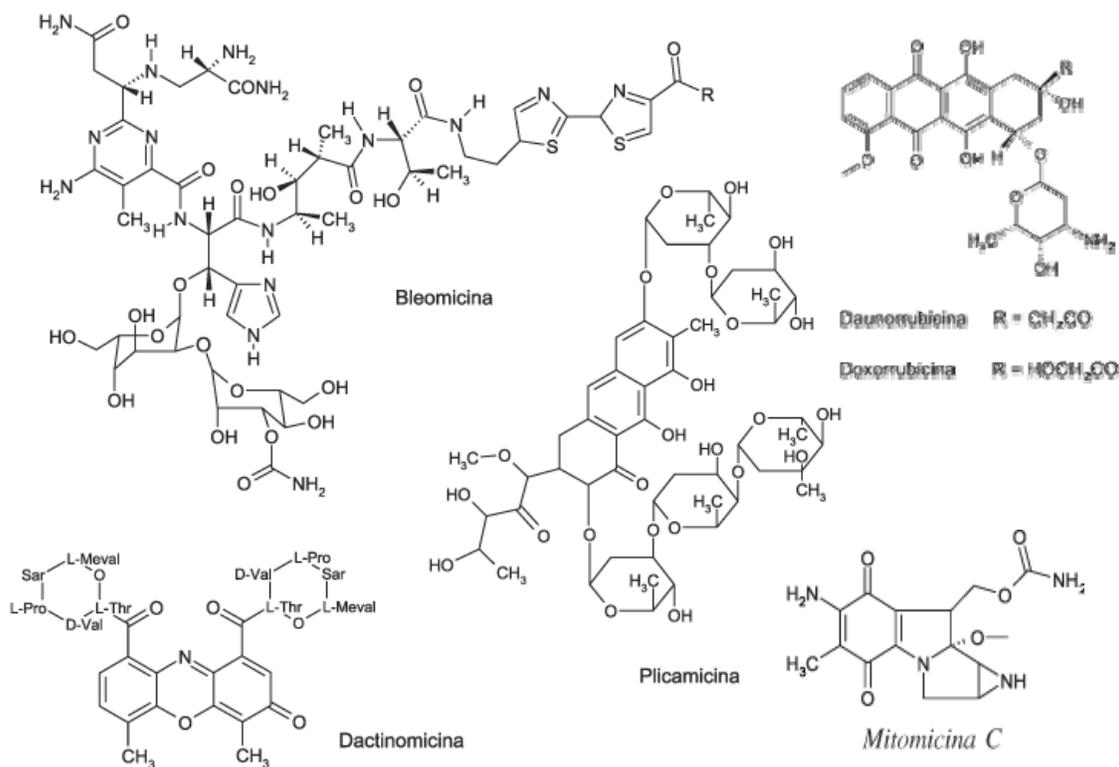
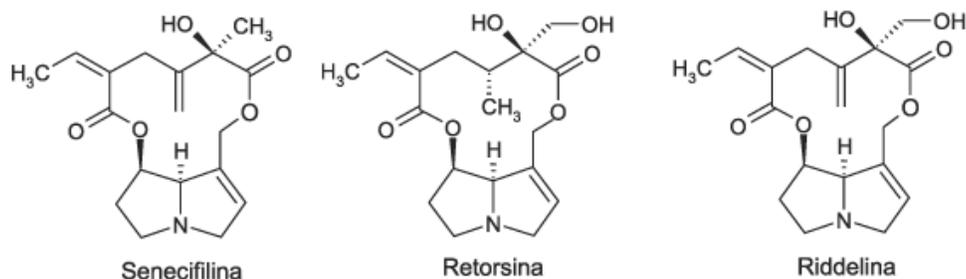


FIGURA 1.10: Estruturas representativas de alguns antibióticos antineoplásicos [5]



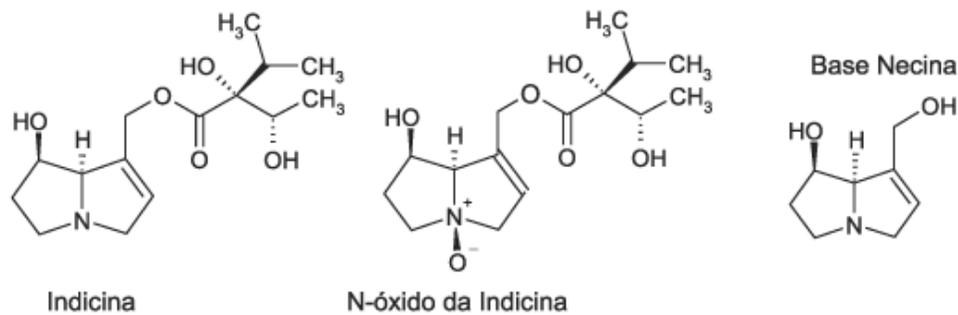


FIGURA 1.11: Estruturas representativas de alguns alcalóides pirrolizidínicos biologicamente ativos [5].

**Agentes alquilantes** – são assim chamados por serem capazes de substituir em outra molécula um átomo de hidrogênio por um radical alquil. Eles se ligam ao DNA, impedindo a separação dos dois filamentos da dupla hélice, fenômeno indispensável para a replicação do DNA. Os alquilantes afetam as células em todas as fases do ciclo celular de modo inespecífico.

Fazem parte desta classe, as Mostardas nitrogenadas (FIGURA 1.12) (primeiro agente antineoplásico utilizado clinicamente), as Nitrossuréias e os Triazeno (FIGURA 1.13) e os Alquil sulfonatos (FIGURA 1.14).

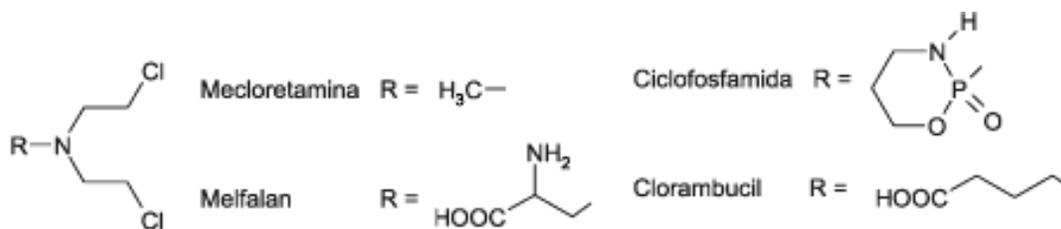


FIGURA 1.12: Estruturas das mostardas nitrogenadas utilizadas como antineoplásicos [5].

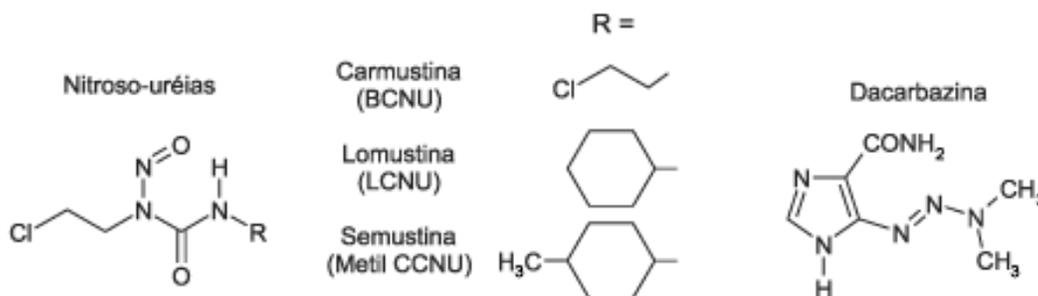


FIGURA 1.13: Estruturas de Nitrossuréias e Dacarbazina, usados como quimioterápicos [5].

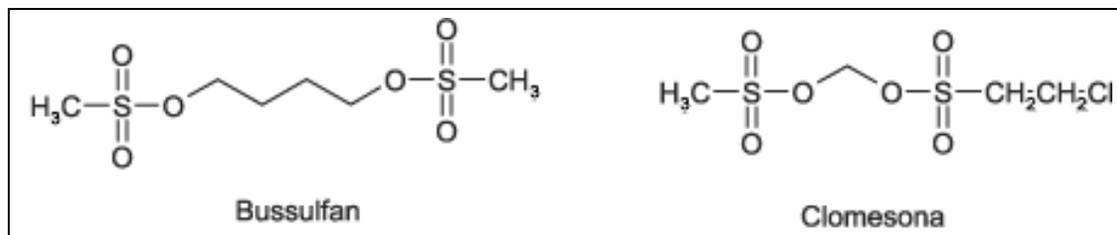


FIGURA 1.14: Estruturas de alquil sulfonatos biologicamente ativos [5].

### 1.5 Compostos de platina como agentes alquilantes antineoplásicos.

O *cis*-[diamindicloroplatina(II)], *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], denominado como cisplatina, foi o primeiro composto inorgânico utilizado na clínica no tratamento do câncer. Antes da descoberta do cisplatina, o envolvimento de compostos inorgânicos contendo metais era muito limitada pois sempre estavam associados a intoxicações. Por isto a maioria das drogas utilizadas na farmacopopéia são orgânicas. Aproximadamente há quatro décadas este perfil vem sendo modificado com relação ao câncer, após a descoberta das propriedades anticancerígenas de complexos platina, por Rosemberg (1965), *apud* Beraldo (2005), e sua equipe no final dos anos 60 [12] e seu uso clínico iniciado em 1978 [13].

A descoberta feita por Rosemberg sobre as propriedades do cisplatina ocorrer acidentalmente através de um experimento no qual explorava os possíveis efeitos de um campo elétrico sobre o crescimento de *Escherichia coli*. Seu interesse foi despertado para algo que não estava relacionado aos objetivos do seu experimento quando observou que as bactérias apresentavam crescimento totalmente irregular e filamentosos de forma inesperada, e paravam de se dividir. A divisão celular da *E. coli* foi inibida. Após extensivas análises e várias tentativas de se explicar o fenômeno, Rosenberg e colaboradores identificaram que a causa da inibição da divisão bacteriana estava associada a um composto contendo grupos amino e platina. Os eletrodos usados para gerar o campo elétrico eram de platina e o meio de cultura continha cloreto de amônio. Durante as experiências uma parte dos eletrodos de platina dissolvia-se no meio de cultura formando estes complexos [14]. Acreditava-se que o composto formado durante a eletrólise era o sal (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>[PtCl<sub>6</sub>], o qual foi sintetizado e testado nas mesmas condições da experiência inicial. Entretanto, o fenômeno não se repetia, mas após alguns dias em repouso e expostos à luz, ao testarem novamente, as soluções

causavam a filamentação das bactérias. Isto se devia a uma reação fotoquímica, ocasionando a troca de  $\text{Cl}^-$  por  $\text{NH}_3$  na esfera de coordenação da platina. Assim, foram então sintetizados os complexos *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$  e *trans*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ , sendo que o composto *cis* apresentava os resultados biológicos iniciais já o composto *trans* não se mostrou ativo [15] (FIGURA 1.15).

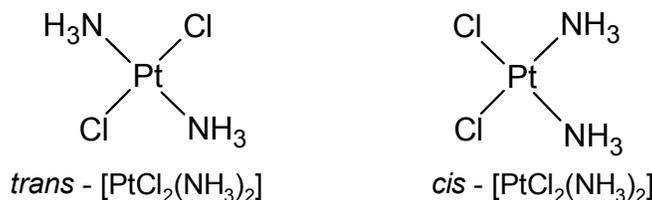


FIGURA 1.15: Estruturas representativas dos complexos *trans*-  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$  e *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ .

Hoje, após cerca de 30 anos de sua aprovação pela agência Norte Americana Food and Drug Administration (FDA) como um quimioterápico antineoplásico, o cisplatina é ainda um dos melhores medicamentos no tratamento de câncer no mundo. Ele é responsável por 90% da cura do câncer testicular em homens e desempenha um papel importante no tratamento contra alguns tipos de câncer, como o de cabeça, de ovário, o câncer cervical, de bexiga, colo do útero, melanoma e linfomas [14].

Entretanto, algumas desvantagens são encontradas no uso do cisplatina, como por exemplo, a resistência celular causada pelo uso prolongado do medicamento, a baixa solubilidade em água, os graves efeitos colaterais, como neuro-toxidez, nefro-toxidez e toxidez do trato intestinal, manifestando-se principalmente através de náuseas e vômitos intensos. Estudos indicam que estes efeitos estejam relacionados principalmente com a complexação do cisplatina com proteínas e peptídeos [15].

Análises realizadas sobre a resistência do tumor à cisplatina sugerem que a resistência é multifatorial. Os mecanismos tem sido extensivamente investigados e podem ser categorizadas em quatro principais alterações: (1) redução do acúmulo intracelular do cisplatina devido o efluxo da droga; (2) conjugação com tióis intracelulares como metalotioneína (MT) e / ou glutathione (GSH); (3) reparação dos adutos platina-DNA ou reforçada tolerância a estes adutos; (4) alterações das vias

moleculares envolvidas na regulação de sobrevivência das células e / ou morte celular [16].

Um dos mecanismos propostos na redução intracelular da droga envolve o a extrusão de metais na célula antes do contato com os alvos intracelulares. O efluxo dos metais ocorre através de bombas transmembranas do tipo ATP. Recentes estudos sobre a super expressão de cobre e seu transporte pelas P-ATPases do tipo, ATP7A e ATP7B demonstraram conferir resistência à cisplatina mudando sua distribuição intracelular [17].

A desintoxicação citoplasmática e inativação citostática, que impedi a reação entre o cisplatina com a molécula alvo (DNA) intracelular, pode estar também relacionado com a interação com o tripeptídeo não-protéico glutathiona (GSH) e a proteína metalotioneína (MT) [18]. A glutathiona (GSH) é uma das principais moléculas de defesa contra as toxinas e antioxidantes presentes nas células, podendo desativar compostos eletrofílicos, como agentes quimioterápicos [19]. GSH liga-se covalentemente ao cisplatina diminuindo a concentração de cisplatina ativo ou ao cisplatina-DNA em concentrações fisiológicas podendo inibir a ligação cruzada do mono-aduto platina-DNA [18]. Estudos *in vitro* com células expostas continuamente ao cisplatina gerando resistência apresentaram, em sua maior parte, elevados níveis de GSH, como resultado de uma resposta celular para exposição crônica ao cisplatina [11]. A interação direta entre GSH e cisplatina dentro das células são exportados para o meio extracelular através da bomba de ATP [20].

O reparo do DNA é um outro fator que confere resistência aos compostos de platina. Eles podem ocorrer primariamente pelo sistema de reparo por excisão de nucleotídeos (NER), principalmente por proteínas estudadas como: ERCC1 [21], HMG, MLH1 e MSH2 [22, 23] (FIGURA 1.16).

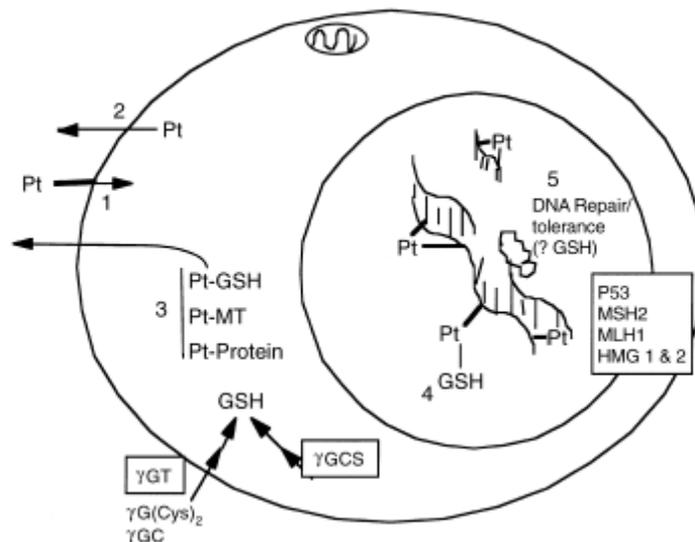
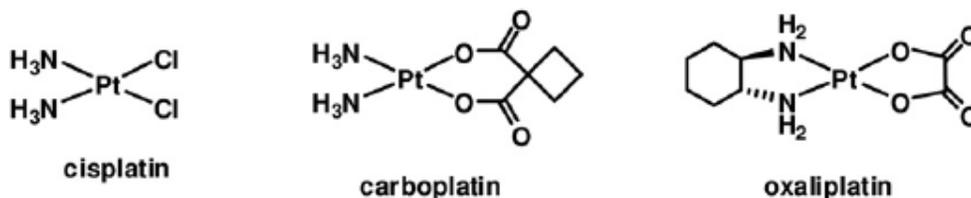


FIGURA 1.16: Mecanismos de resistência cisplatina. Acumulação de drogas pode ser diminuído, quer devido à diminuição no influxo (1) ou aumento do efluxo (2). Cisplatina pode ser inativada por moléculas nucleares (3), como a glutathiona (GSH), metalotioneínas (MT), ou proteínas. A exportar dos conjugados (Pt-GSH) também contribue potencialmente no aumento do efluxo. GSH pode ligar também a mono-adutos cisplatina-DNA (4), impedindo a formação de ligações cruzadas. Finalmente, as células resistentes podem ter aumento da capacidade de reparação ou tolerância (5) induzidas por drogas de reparos ao danos do DNA [18].

O sucesso clínico e limitado do cisplatina gerou uma atenção sobre a concepção de novos compostos de platina com uma eficiência clínica melhor em termos de resistência e redução da toxicidade. Milhares de novos complexos com estruturas similares ao cisplatina foram sintetizados e muitos foram sujeitos a testes clínicos sendo que poucos concluíram estas fases.

Existem hoje seis novos medicamentos a base de platina utilizados no tratamento quimioterápico na clínica, sendo que cisplatina, carboplatina e oxaliplatina é utilizado no mundo todo enquanto nedaplatina, lobaplatina, e heptaplatina no Japão, China e Coréia do Sul, respectivamente [14] (FIGURA 1.17).



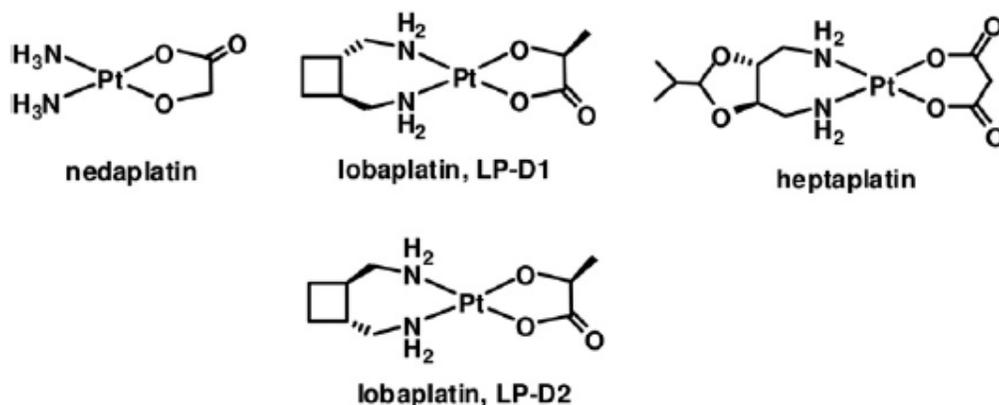


FIGURA 1.17: Estruturas dos compostos de Platina utilizados como medicamentos antineoplásicos [14].

### 1.5.1 Mecanismo de Ação do cisplatina

Aos complexos metálicos neutros propõe-se que a captação celular pode ocorrer por difusão passiva através da membrana celular. Este mecanismo é proposto para o funcionamento do cisplatina e seus análogos [24]. Atualmente é reconhecido que o cisplatina interage com o DNA, causando uma lesão a nível molecular. Antes do ataque ao DNA, o cisplatina é capaz de hidrolisar-se sofrendo aquação dentro do corpo [14]

A administração do cisplatina é feito por injeção intravenosa de uma solução salina aquosa. No soro, a droga continua a ser prioritariamente cisplatina, devido à alta concentração de íons cloreto ( $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ ). No plasma sanguíneo a concentração de íons cloreto (ca.  $100 \text{ mmol L}^{-1}$ ) mantém a estabilidade da molécula para a hidrólise [25]. A molécula neutra do cisplatina se difunde passivamente através da membrana celular para o citoplasma, que apresenta uma concentração de íons cloreto substancialmente mais baixo, ca.  $3 - 23 \text{ mmol L}^{-1}$ . A hidrólise do cisplatina produz diferentes complexos catiônicos, como mostra o esquema na FIGURA 1.18 [24].

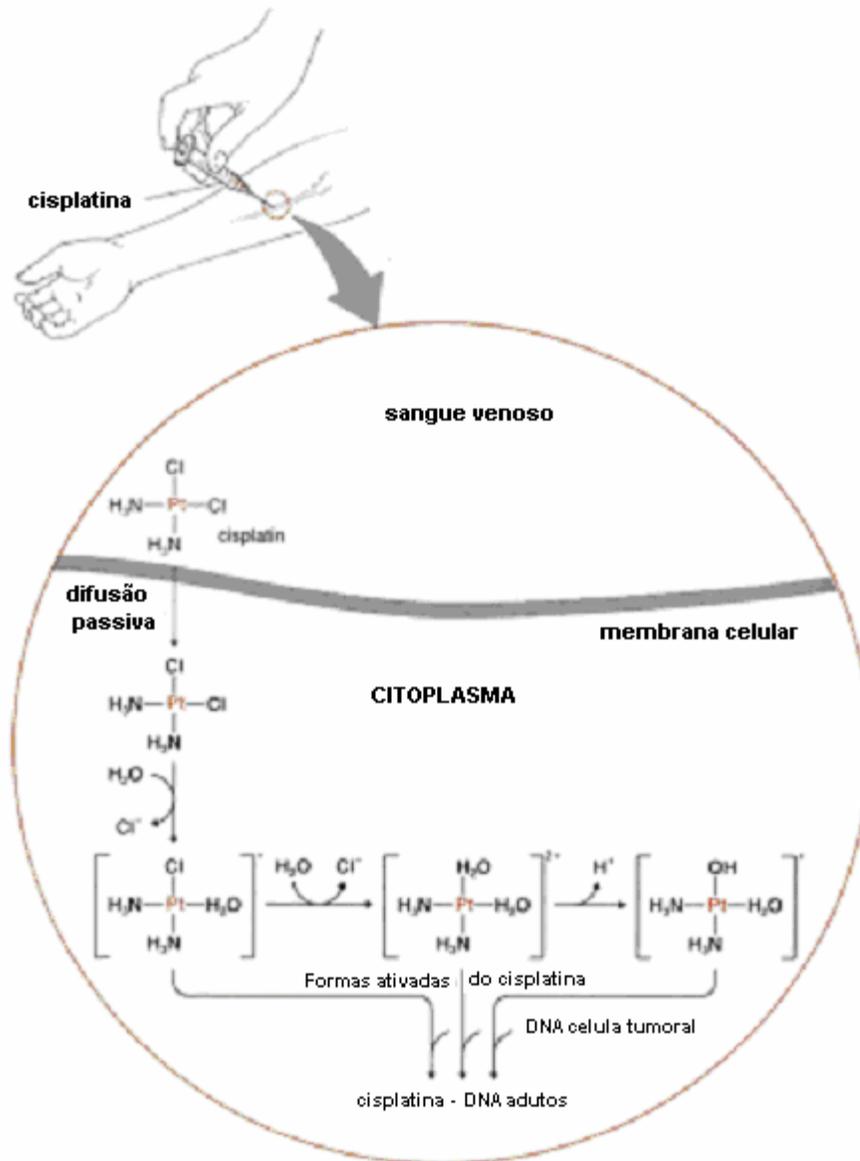


FIGURA 1.18: Administração e atividade química in vivo do medicamento antitumoral cisplatina [24].

As etapas da hidrólise formam primariamente o complexo *cis*- $[\text{PtCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]$  e em seguida o *cis*- $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NH}_3)_2]$ . Dependendo do pH do meio, a molécula de  $\text{H}_2\text{O}$  pode-se desprotonar formando hidróxido complexo *cis*- $[\text{Pt}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]$ . A ligação entre Pt- $\text{H}_2\text{O}$  é muito mais reativa que a ligação entre Pt-Cl. Os aqua complexos reagem prontamente com ligante N-doadores, como as nucleobases do DNA. A hidrólise do cisplatina é considerado um prelúdio necessário para sua reação com o DNA. Estes aqua complexos também reagem rapidamente com outras biomoléculas *in vivo* além do alvo DNA. Estas reações com moléculas

biologicamente importantes levam a toxicidade apresentada pelos pacientes após utilização do medicamento [26].

A carboplatina, no entanto, apresenta menor toxicidade que o cisplatina. Na carboplatina os ligantes sensíveis à substituição são os oxigênios carboxilatos do quelato ciclobutanodicarboxilato. Por ter menos ligantes lábeis, este análogo reage com alvos nucleófilos em menor medida do que a cisplatina, e por isso é menos tóxico. Assim a carboplatina não apresenta uma toxicidade significativa da função renal ou neural em relação a toxicidade do cisplatina. Devido à presença dos mesmos ligantes transportadores ( $\text{NH}_3$ ), a carboplatina em relação ao cisplatina, também forma adutos com o DNA, e a diferença entre estas drogas é a lenta cinética da quebra de ligação na carboplatina e sua introdução ao DNA [14].

É sabido que o alvo principal do cisplatina é o DNA, uma macromolécula composta por duas fitas constituídas por uma seqüência de nucleotídeos composto por uma base nitrogenada, um grupo fosfato e uma molécula do açúcar 2'-desoxi-D-ribose. As bases nitrogenadas são usualmente as bases púricas guanina (G) e adenina (A) e as pirimídicas citosina (C) e timina (T) [15]. Teoricamente, a interação entre a platina e o DNA pode ocorrer em qualquer posição que apresente um par de elétrons livres. Entretanto, ligações com os átomos de oxigênio do açúcar têm sido raramente observadas e a interação com os oxigênios dos grupos fosfato, parece ocorrer só em mononucleotídeo [12].

Os átomos de nitrogênio (N1) das purinas e (N3) das pirimidinas, bem como aqueles dos grupos exocíclicos guanina-(O6) e (N2); citosina-(O2) e (N4); timina-(O4); adenina-(N6) estão parcialmente bloqueados para ligar com a platina, por estarem envolvidos em ligações de hidrogênio intermoleculares, que mantêm a forma e estrutura da dupla hélice do DNA. Os átomos de nitrogênio (N9) das purinas e (N1) das pirimidinas, obviamente, não estão disponíveis por estarem formando ligações glicosídicas com o açúcar. Assim, as principais possibilidades residem na posição (N7) das purinas na abertura maior e (N3) na abertura menor do DNA [12 27].

### 1.5.2 Adutos formados entre a platina e o DNA

Os principais adutos formados entre a platina, ou mais especificamente o cisplatina, com a molécula do DNA são dos seguintes tipos: *adutos monofuncionais*: cada átomo de platina faz uma ligação com o DNA e podendo fazer outra ligação cruzada com biomoléculas como proteínas e aminoácidos; *adutos bifuncionais*: cada platina se liga em duas posições ao DNA. Estas ligações podem ocorrer na mesma fita do DNA, ou seja intrafita, podendo ser 1,2- intrafita entre guaninas adjacentes ou entre adenina e guanina adjacente e 1,3- intrafita (ligação entre purinas separados por uma ou mais bases de intervenção). Pode ainda ocorrer um outro tipo de *aduto bifuncional*, chamado de intermolecular, 1,2-interfitas, onde a platina liga-se a duas guaninas presentes em fitas diferentes do DNA [28,29]. A estrutura representado os diferentes adutos formados entre o DNA e o cisplatina estão demonstrados na FIGURA 1.19.

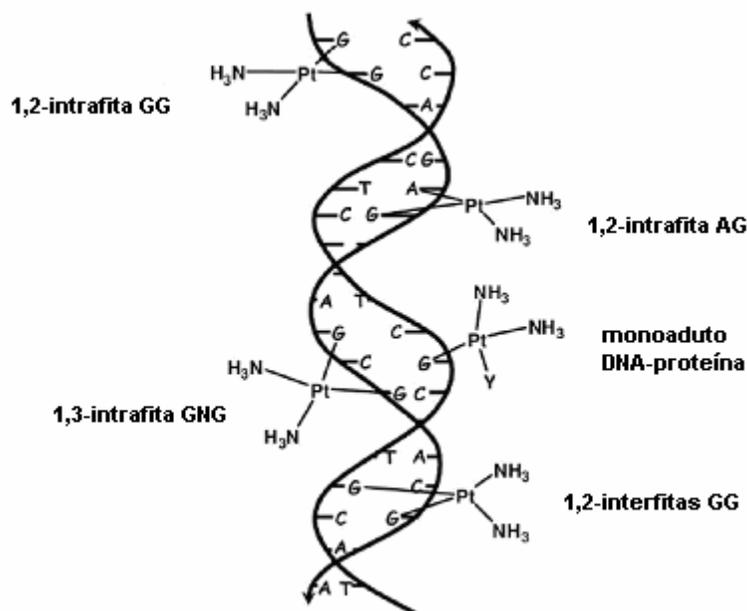


FIGURA 1.19: Diferentes tipos de adutos DNA-cisplatina, para uma dada seqüência aleatória. O 1,2-GG intrafita é considerada a lesão crítica [14].

A quebração entre a platina e o DNA provoca uma distorção específica ou vincos da dupla hélice do DNA, induzindo a uma torção que é considerada crítica devido a lesão à cadeia de eventos que o reconhecimento biomolecular eventualmente provoca na célula [14].

Cerca de 40 complexos de platina foram investigados em ensaios clínicos até agora. Destes, satraplatina, um complexo octaédrico de platina (IV) é atualmente o candidato mais interessante que está em estágio clínico avançado. Contrariamente ao já aplicado clinicamente sendo um quadrado planar platina (II), que são administrados por via intravenosa, satraplatina por ser mais cineticamente inerte, pode ser aplicado oralmente [30] (FIGURA 1.20).

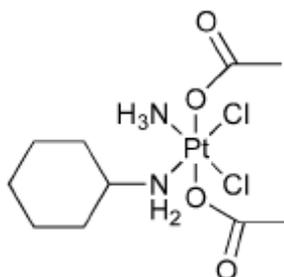


FIGURA 1.20: Estrutura representativa da satraplatina [30].

## 1.6 Outros compostos metálicos na medicina

A Química inorgânica Medicinal tem como objetivo principal a utilização de compostos inorgânicos na medicina terapêutica e de diagnóstico. Compostos inorgânicos vêm sendo utilizados na medicina há muitos séculos, mas muitas vezes, de forma empírica com pouco ou nenhum entendimento da base molecular e de seu mecanismo de ação. Na década de 1960, a descoberta e o desenvolvimento do composto antitumoral cisplatina ( $\text{cis-[PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ ) desempenhou um papel importante no estabelecimento no campo da química inorgânica como medicamentos [31]. O sucesso da cisplatina tem despertado grande interesse no desenvolvimento de novos complexos metálicos para diagnosticar e / ou tratar doenças, incluindo diabetes, Alzheimer e câncer [32]. A FIGURA 1.21 é a ilustração de onde atuam alguns dos compostos contendo metais que são utilizados no tratamento e diagnósticos de algumas doenças.

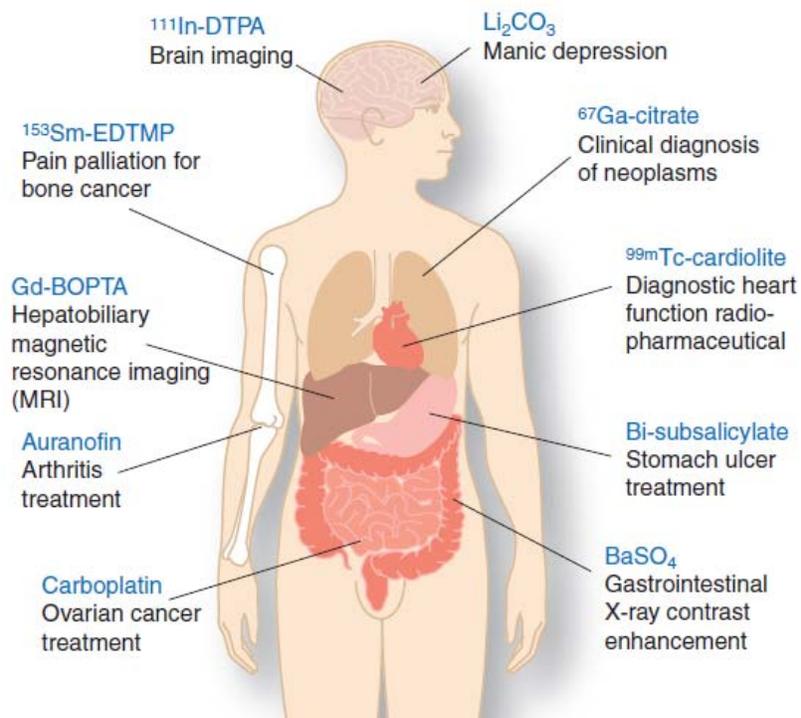


FIGURA 1.21: Alguns compostos com metais utilizados na terapia e diagnóstico de doenças humanas [32].

Como já mencionado anteriormente, após a descoberta das propriedades antitumorais do cisplatina, houve um grande interesse por complexos metálicos como possíveis agentes terapêuticos, mais especificamente por compostos antineoplásicos. Iniciou-se assim uma nova era de busca por compostos metálicos com propriedades farmacológicas, investigação dos mecanismos de ação e tentativas de melhorar a atividade dos mesmos. A Química Inorgânica na Medicina continua crescendo, pelo grande interesse na busca por novos alvos e novas oportunidades de intervenção da Química de Coordenação na Química Medicinal [13].

### 1.7 Complexos de Paládio como potenciais fármacos antitumorais.

Com a descoberta do cisplatina o interesse de novos complexos com propriedades antitumorais cresceram e a busca por novos complexos com uma ampla atividade em vários tipos de câncer apresentando menor toxicidade e resistência vem sendo desenvolvido. Entre os primeiros complexos metálicos utilizados em ensaios clínicos contra tumores, foram os análogos à cisplatina, como por exemplo os complexos de Pd (II) . Por pertencerem ao mesmo grupo (10) na tabela periódica, Pd

(II) e Pt(II) tem uma química muito semelhante. Ambos íons metálicos formam complexos quadrado planares e, mais raramente, trigonal bipiramidal. Ambos Pd (II) e Pt (II) são ácidos de Lewis “moles” fazem ligações mais fortes com doadores como o nitrogênio ou enxofre (bases moles) que com o oxigênio (base duras). Em geral, complexos Pt (II) são cineticamente e termodinamicamente mais estáveis do que os de Pd (II) [33,34]. Por exemplo, o composto paládio *cis*-[Pd(Cl)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] análogo ao do cisplatina, apresenta um mecanismo de reação de substituição do ligante 10<sup>5</sup> vezes mais rápida do que o cisplatina. Este complexo de paládio apresentou uma alta toxicidade para uso na quimioterapia. Presumidamente, o complexo de paládio reage rapidamente com muitos alvos biológicos podendo danificar ou inativar suas funções antes de danificar o alvo, DNA, de forma irreversível no núcleo das células [24]. Estas propriedades podem explicar a baixa atividade antitumoral e alta toxicidade dos complexos *cis*-[Pd(en)Cl<sub>2</sub>] e *cis*-[Pd(DACH)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] quando comparado com o análogo Pt (II) [34].

Em geral, o uso de Pd (II) e seus complexos na medicina ainda é limitado. Sua aplicação está limitada ao <sup>103</sup>Pd, que é um isótopo radioativo utilizado no tratamento de rápido crescimento do câncer de próstata de alto grau [35, 36].

Das e Livingstone (1978), *apud* Garoufis (2009) [34], propõem que complexos de Pd (II) contendo ligantes quelantes inertes contendo enxofre ou nitrogênio (S, N), são mais eficazes como agentes antitumorais do que complexos de alguns outros metais, com os mesmos ligantes. Eles sugerem que os complexos com estes ligantes possuem a labilidade adequada para levar o metal até o destino (DNA), permitindo sua interação com o mesmo. Complexos com a Pt (II) e estes ligantes quelatos apresentam um comportamento cinético mais inerte que com o Pd(II), enquanto que com outros metais como Ni (II), Zn (II), Cu (II), não possuem boa estabilidade termodinâmica [34].

Os complexos de Pd(II) com ligantes doadores N, S citados na literatura como potenciais antitumorais em sua grande maioria está relacionado a tiossemicarbazonas e ditiocarbazatos [33,37]. Estes ligantes possuem amplas propriedades como antivirais, antimalária, antifúngica, antimicrobiana e antitumoral. O

mecanismo de ação, provavelmente envolve a inibição do ribonucleotídeo redutase, convertendo os ribonucleotídeos em desoxiribonucleotídeos [38,39]

Ali (2002) sintetizou complexos de Pd(II) com ditiocarbazatos (FIGURA 1.22) do tipo  $[Pd(asme)_2]$  e  $[Pd(asbz)_2]$ . Estes compostos neutros, coordenados através do enxofre e nitrogênio imínico, mostram-se ativos contra T-linfoblástica (células leucêmicas), enquanto que seus respectivos análogos de Pt (II) com os mesmos ligantes foram inativos na mesma linhagem [40].

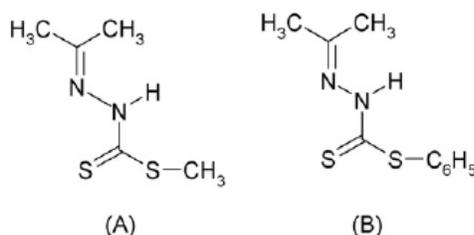


FIGURA 1.22: Acetonas bases de schiff (A) asme e (B) asbz [40].

Mansouri - Torshizi (2008) [41] estudou a atividade de dois complexos de platina (II) e paládio (II) com ditiocarbamato e 2,2-bipiridina (FIGURA 1.23). Estes complexos, solúveis em água, foram testados *in vitro* contra linhagem celular de câncer humano K562. A concentração citotóxica de 50% ( $C_{C50}$ ) de cada composto foi de 14,3 e 18  $\mu$ M para os complexos de Pt (II) e Pd (II), respectivamente. Estes valores foram bem menores quando comparado à droga de referência, o cisplatina que é de  $C_{C50} = 154 \mu$ M.

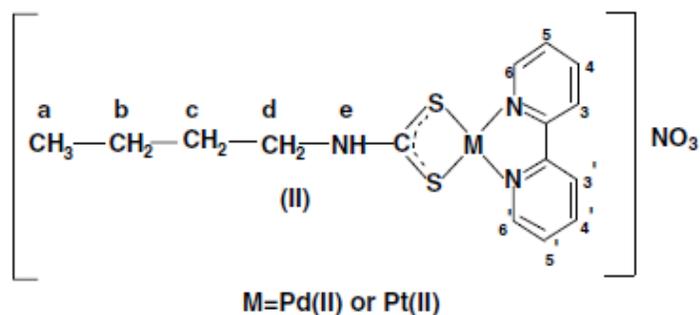


FIGURA 1.23: Estrutura proposta para os complexos de ditiocarbamato com Pd e Pt(II) [41].

## 1.8 Complexos de Rutênio como potenciais fármacos antitumorais

O cisplatina, como discutido anteriormente apresenta uma limitação clínica que é o estreito intervalo de tumores tratados e o desenvolvimento de resistência

secundária ao tratamento inicial [42]. Além disso, o cisplatina é administrado por via intravenosa, devido sua baixa solubilidade em água e seus efeitos colaterais graves [43]. Estas limitações vêm motivando a busca por mais eficazes e menos tóxicos compostos como agentes antitumorais. Assim, após os estudos dos novos complexos de platina e de metais pertencentes à sua família, surgiu o interesse na busca por novos medicamentos antitumorais além dos complexos de platina, na esperança de melhorias no tratamento do câncer.

Principais vantagens na utilização de outros metais de transição diferentes da platina incluem [44,45]: a) a disponibilidade de sítios de coordenação adicionais, com geometria octaédrica b) alterações na afinidade ao ligante e cinética de substituição dos mesmos, c) diferentes estados de oxidação do metal, d) utilização na terapia fotodinâmica (tratamento com luz ativando drogas *in vivo*) [46].

Os complexos de rutênio vem atraindo grande atenção como agente antitumoral, pois alguns dos benefícios da sua utilização como um potencial fármaco incluem: (1) um desenvolvimento preparativo da química de coordenação bem desenvolvida, (2) uma versátil troca de ligante frequentemente comparável a do platina, (3) a geometria de coordenação octaédrica, em contraste com a geometria quadrado-planar de complexos platina (II) , implicando uma reatividade e modo de atuação diferentes do cisplatina, (4) a acessibilidade aos estados de oxidação 2+, 3+ e 4+ em condições fisiológicas e (5) capacidade do rutênio de imitar ferro na ligação com biomoléculas (moléculas presentes soro humano como albumina, transferrina e outras proteínas), o que torna o agente rutênio-base menos tóxico do que os fármacos de platina [30,47].

Em 1970, Clarke e colaboradores relataram que o complexo pentamina rutênio (III) foi capaz de inibir a síntese do DNA e das proteínas em células de carcinoma da nasofaringe *in vitro*. Isto desencadeou o interesse no estudo de complexos de rutênio como potenciais fármacos anti-cancerígenos [48]. Durante a década seguinte, Mestroni *et al.*, desenvolveram a síntese de complexos hexacoordenados de Ru<sup>II</sup> com dimetilsulfóxido e cloreto como ligantes (FIGURA 1.24). Os isômeros *cis* e *trans* de  $[\text{RuCl}_2(\text{dimetilsulfóxido})_4]$ , apresentaram atividade

anticancerígena *in vitro* e *in vivo*. Estes complexos indicam que a interação mais provável *in vitro* e *in vivo* é com o DNA [49].

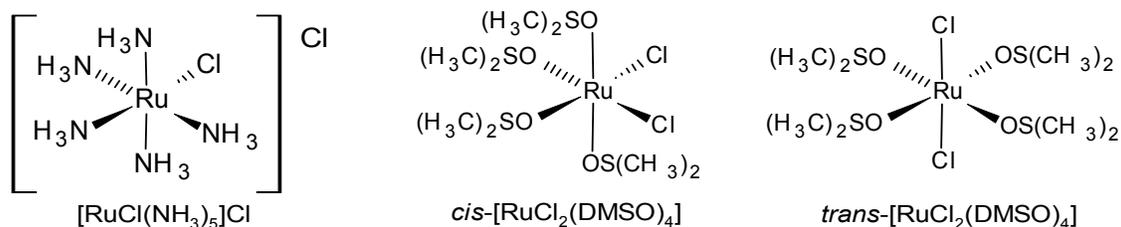


FIGURA 1.24: Estruturas representativas dos complexos de rutênio  $[\text{RuCl}(\text{NH}_3)_5]\text{Cl}$  e *cis*, *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$

Atualmente, há dois complexos de rutênio em fases de testes clínicos como potenciais drogas anti-câncer: NAMI-A (iniciou a fase II de ensaios clínicos), desenvolvido em Trieste por Alessio e colaboradores, e KP1019 (finalizou a fase I dos ensaios clínicos), desenvolvido por Keppler e colaboradores em Viena (FIGURA 1.25) [50].

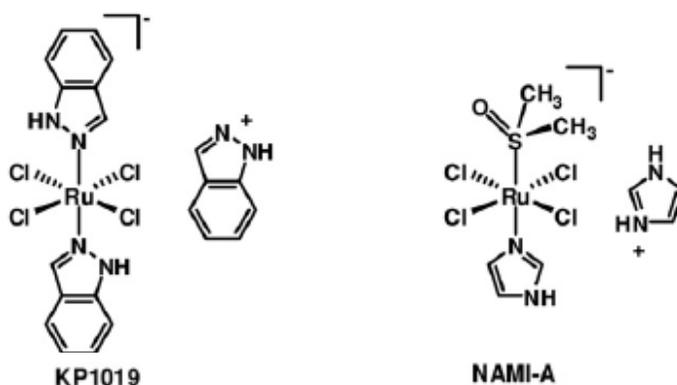


FIGURA 1.25: Estruturas representativas dos complexos KP1019 e NAMI-A.

Apesar de que o mecanismo de ação e o alvo biológico(s) ainda não tenham sido completamente elucidados, para o NAMI-A e KP1019, acredita-se que sejam ativados pela dissociação do cloreto, em especial no caso do NAMI-A, por uma redução para o Ru (II) por ser mais lábil [51]. Em outras palavras, acredita-se que a atividade destes compostos derivam de uma direta coordenação do rutênio com algum alvo biológico (s) 30.

O complexo *trans*-(imidazol)dimetilsulfóxidotetraclororutênio(III) ,NAMI-A tem uma toxicidade relativamente baixa para as células cancerosas, mas é particularmente eficaz contra metástases pulmonares em todos os tumores sólidos

testados, tanto em tumores experimentais de ratos e tumores humanos enxertados em camundongos nude [52, 14], sendo pouco eficaz em tumores contínuos. A seletividade da redução das metástases tumorais pelo NAMI-A está programado pela entrega em células tumorais através de receptores de transferrina e sua ativação seletiva para espécies citotóxicas dentro do ambiente redutor de tumores sólidos [53]

A maior atividade do NAMI-A na metástase pulmonar, em comparação ao tumor primário, foi analisado [53]. A concentração de rutênio após a injeção intraperitoneal ou intravenosa *in vivo*, foi quantificada, onde se observou que a concentração de rutênio no pulmão é duas vezes maior que no tumor primário e a taxa de concentração diminui cerca de 8 vezes mais lenta do que a do tumor primário. No entanto, quando se injeta NAMI-A diretamente na massa tumoral, a concentração de rutênio é cerca de 10 vezes maior do que no tecido, mas a redução do crescimento do tumor primário é modesta, em comparação com a metástase de pulmão [54]. Isso já era esperado, considerando a falta de citotoxicidade celular do NAMI-A *in vitro* [55]. Contudo, esses dados reforçam a hipótese da existência de diferenças significativas nas células tumorais em metástases em relação ao tumor primário e que NAMI-A é seletivo a alvos em metástases porque ela se liga a moléculas expressas somente nestas células tumorais (FIGURA 1.26).

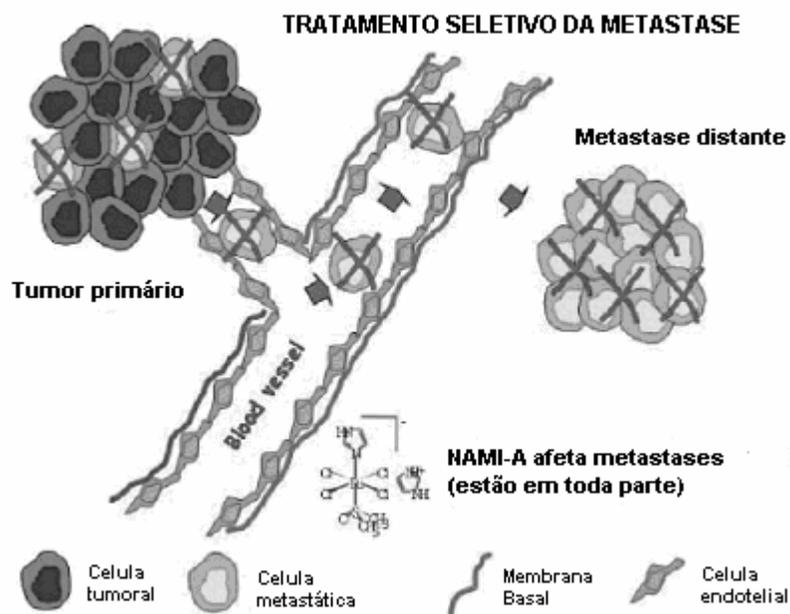


FIGURA 1.26: Remoção seletiva metastática pelo NAMI-A. O resultado é uma redução fraca do tumor primário (onde metástases representam uma sub-população) o marcado em X, representa a remoção quase total de focos metastáticos [53].

Outro complexo de rutênio em destaques é o bis-(indazol)tetraclororutênio (III) ou KP1019. Estudos pré-clínicos com o KP1019 apresentaram atividade promissora contra células de tumores coloretal *in vivo* e *in vitro* [56].

Estudos demonstram que o modo de ação do KP1019, com a ligação à transferrina está bem estabelecida (FIGURA 1.27). Notavelmente a reação de KP1019 com transferrina é ligeiramente mais rápido do que com a albumina humana. A mudança estrutural imposta ao complexo após ataque de duas moléculas de rutênio a transferrina, provavelmente, impede a proteína de ligar-se novamente com este receptor, que se traduz em um menor acúmulo de rutênio na célula. A liberação da proteína é realizada no endosomas em um pH mais baixo, na presença de moléculas biológicas quelantes. Em uma hipótese inicial, o DNA tem sido considerado o alvo do KP1019, o que vem sendo investigado em diversos estudos.[56, 57, 58] A indução de apoptose em células de câncer pelo caminho intrínseco mitocondrial não exclui a possibilidade de que a ligação do DNA desencadeia o processo de apoptose, mas o início relativamente rápido da despolarização da membrana em mitocôndrias sugere que uma interação direta com a mitocôndria podem estar envolvidas no mecanismo de ação do KP1019.

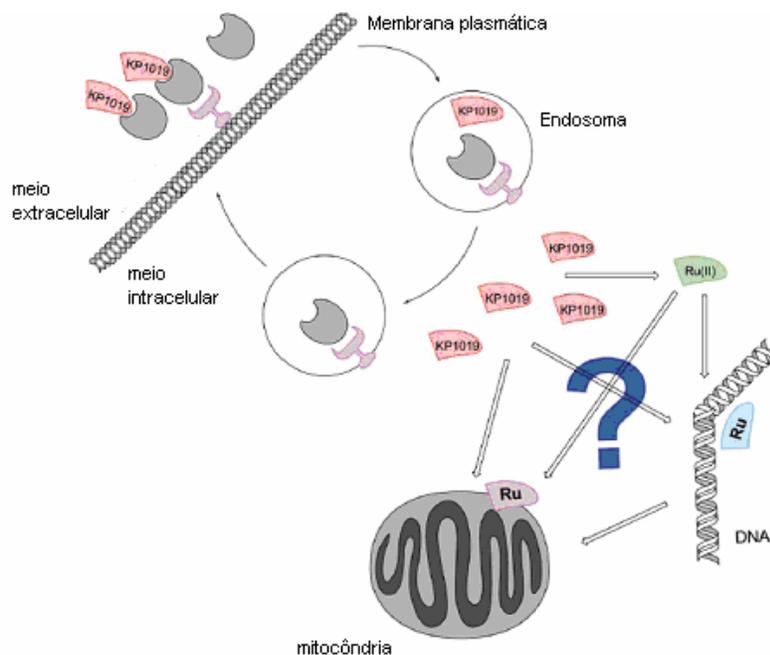


FIGURA 1.27: Esquema representativa do modo de ação do KP1019 [30].

Para ambos os compostos, NAMI-A e KP1019, o caminho de transporte e entrada na célula é através de biomoléculas ou proteínas presentes no soro humano como, por exemplo, a transferrina sérica e albumina. Estas duas proteínas são usadas pelos mamíferos para dissolver e transportar o ferro, reduzindo sua toxicidade no meio biológico [47].

No sangue transferrina e albumina são na maioria das vezes responsáveis pela ligação, e a transferrina parece facilitar a entrada de rutênio nas células. No entanto, tanto a cinética e equilíbrios na captação e liberação do rutênio são dependentes dos complexos envolvidos [59]. Transferrina é uma glicoproteína de cerca de 80 kDa que consiste de uma cadeia polipeptídica única, dispostos em dois lóbulos semelhantes. Cada lóbulo liga-se a um  $\text{Fe}^{3+}$  através de duas tirosinas, uma histidina, um aspartato e um carbonato bidentado [60] (FIGURA 1.28). A transferrina humana é saturada apenas com cerca de 30% de ferro (III) sob condições fisiológicas, sendo que o restante está disponível como veículo de transporte para outros íons metálicos trivalentes [61].

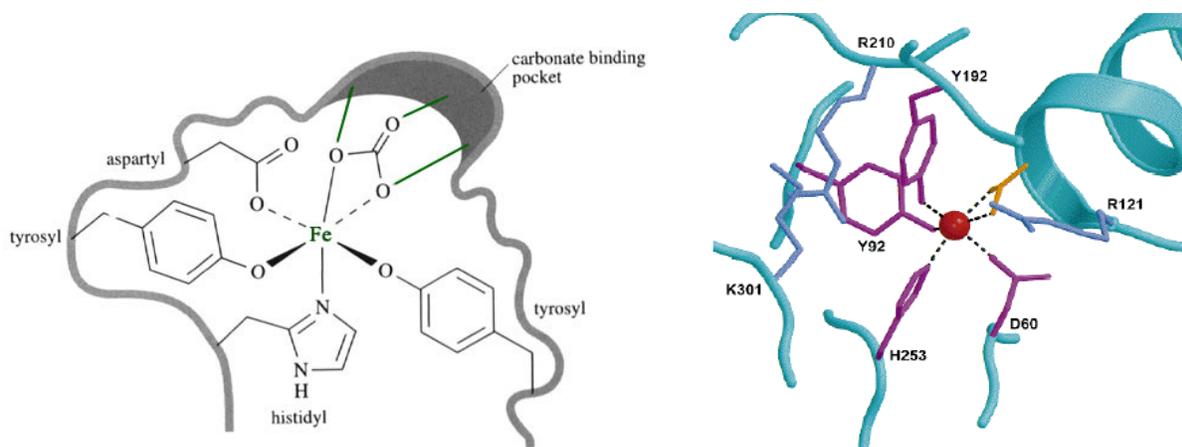


FIGURA 1.28: Representação da ligação do  $\text{Fe}^{3+}$  com a transferrina.

Células tumorais requerem um elevado nível de nutrientes entre estes há também maior requisito pelo ferro, aumentando assim o número de receptores de transferrina localizado na superfície celular tumoral. Contudo, células tumorais captam mais transferrina metalada da circulação que células saudáveis. Juntamente com estes fatores ocorre a maior permeabilidade da membrana e angiogênese que está associada com um aumento do fluxo sanguíneo próximo ao tumor resultando na absorção específica e inespecífica de metalofármacos [61, 62].

Dentro da célula, sugere-se que complexos de Ru (III) agem como pró-drogas que serão ativadas por redução para coordenar-se mais rapidamente com biomoléculas *in vivo*. Isto se tornou conhecido como “ativação por redução” [48]. Descobriu-se que células tumorais apresentam baixos teores de O<sub>2</sub> (hipóxia) devido ao rápido consumo de oxigênio e outros nutrientes sendo que muitas vezes não consegue manter o ritmo do crescimento tumoral, assim as células cancerosas dependem da glicólise para gerar energia e um excesso de ácido láctico, reduzindo o pH em células tumorais. Devido a estas diferenças metabólicas, o potencial eletroquímico dentro dos tumores é geralmente menor do que nos tecidos normais circundantes, especialmente no centro do tumor [62]. Estas diferenças metabólicas no tumor em relação à célula normal deve favorecer a produção de Ru (II) em relação a Ru (III) em células tumorais.

Foi demonstrado que o efeito de hipóxia na célula tumoral obrigatoriamente aumenta as ligações do rutênio ao DNA, reforçando assim a toxicidade dos agentes anticancerígenos como o *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]Cl (CCR) e (ImH) *trans*-[RuCl<sub>4</sub>(Im)<sub>2</sub>] (ICR) contra células HeLa (FIGURA 1.29) [63]. Há também evidências de que o primeiro composto de rutênio que entrou em ensaios clínicos, *trans*-[RuCl<sub>4</sub>(DMSO) (Im)]Na (NAMI), é ativado por redução [64, 62].

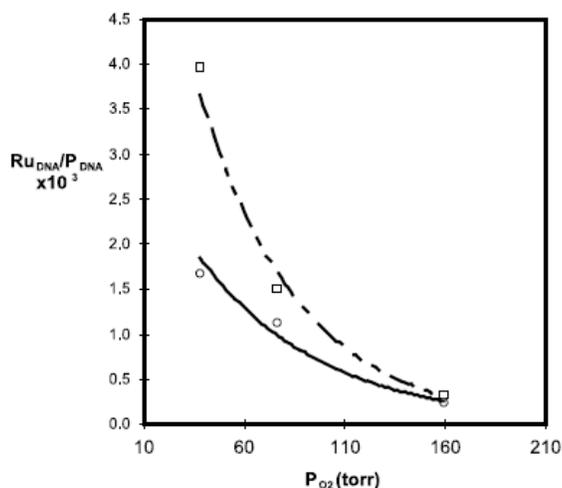


FIGURA 1.29: Ligação do DNA com complexos anticancerígeno de rutênio em função da hipóxia. Correlação entre a quantidade de Ru ligado ao DNA em  $[Ru] = 10 \mu M$  e  $\log [P_{O_2}]$ . Pontos circular, *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]Cl (CCR); pontos quadrados, (ImH) *trans*-[RuCl<sub>4</sub>(Im)<sub>2</sub>] (ICR) [62].

Varias proteínas assim como a Glutathiona (GSH) são capazes de reduzir o Ru (III) "*in vivo*" [62]. Algumas proteínas possuem sistemas capazes de reduzir o Ru(III) a Ru(II), como por exemplo a transferência de elétrons mitocondrial em cadeia e o

sistemas de transferência de elétrons microssomal, sugerindo que este é o mais eficiente na redução do complexo  $[\text{RuCl}(\text{NH}_3)_5]^{2+}$  [65]. Além disso, complexos de rutênio com amino também podem ser reduzidos através do sistema de transporte de elétrons transmembrana, não sendo necessário que o complexo esteja dentro da célula, para ser reduzido. Oxidação de Ru (II) de volta para Ru (III) pode ocorrer por oxigênio molecular, citocromo oxidase [66] ou outros oxidantes presentes no meio, mas a probabilidade é relativamente menor de ocorrer nas células tumorais hipóxicas.

Para complexos de rutênio (II) como seria a entrada e a ação destes complexos *in vivo*? Estudos desmontaram uma atividade antitumoral modesta para complexos Ru (II) tais como *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ , mas uma atividade significativa foi observada para complexos de Ru (II) com ligantes heteroaromáticos. O isômero *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{azpy})_2]$  (azpy = 2-fenilazopiridina) apresenta atividade significativa contra várias linhagens celular. As possíveis razões para isso são: (1) o decréscimo da taxa de aquação do cloreto devido o efeito  $\pi$ -eceptor dos ligantes imina aumentando efetivamente a carga do íon metálico de forma que a taxa de hidrólise está no intervalo do cisplatina; (2) aumento da hidrofobicidade ou interações intercalativas com o DNA, podendo facilitar ligações covalentes; (3) efeitos geométricos exercidos pelos ligantes, podem facilitar ou inibir, ligações de proteína com os ácidos nucleicos [62].

A relação estrutura atividade é muito importante na análise das interações que cada composto está exercendo, ou seja, os possíveis mecanismos de ação. Pode-se tirar como exemplo complexos de Ru(II) com ligantes polipiridil que são utilizados como sondas da estrutura do DNA e de sua química de oxidação [67]. Entre eles,  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{dppz})]^{2+}$  e  $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{dppz})]^{2+}$  indicam ter alta afinidade como intercaladores [68]. A versatilidade destes complexos é modulada pelo conjunto de ligantes que permite se um complexo é um intercalador, hemi-intercalador, ou aglutinante eletrostático. Em geral, rutênio polipiridil como o  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{dppz})]^{2+}$  e  $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{dppz})]^{2+}$  são intercaladores ( $K = 10^6$ - $10^7 \text{ mol}^{-1} \text{ L}$ ) e são classificados como eletrostáticos os compostos como  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  que têm afinidade de ligação ao DNA na ordem de  $10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ L}$ . Deshpande (2009) [67] estudou complexos de Ru(II) com ligantes polipiridil mostrados na FIGURA 1.30.

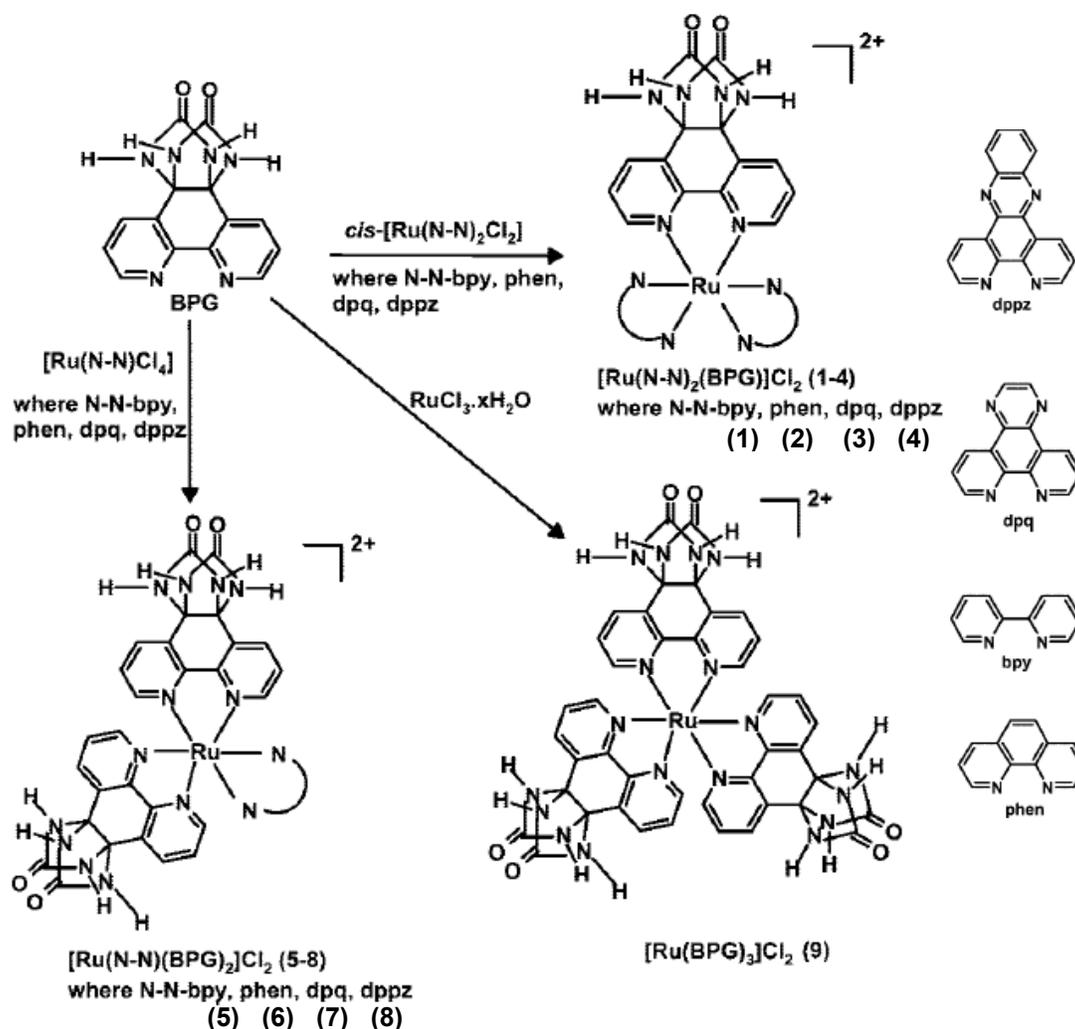


FIGURA 1.30: Rota sintética para os complexos de Ru(II) com BPG e vários ligantes polipiridil [67].

Os estudos realizados por Deshpande (2009) mostraram que os complexos 5, 6 e 9 apresentam características de interações eletrostáticas com o DNA enquanto os complexos 3, 4, 7 e 8 mostraram serem intercalantes, assim como os complexos 1 e 2 que apresentam uma intercalação parcial ao DNA. Ou seja, ligantes aromáticos planar são potenciais intercaladores, já os ligantes bipiridina-glicoluril (BPG) com inerentes doadores de H, são prováveis promotores de interações de hidrogênio com os grupos fosfato ou com as nucleobases do DNA.

Recentemente, grupos de pesquisa de Sadler (2007) e de Dyson (2007), [69, 70] vem explorando a potencialidade dos complexos de Ru(II)arenos do tipo  $[\text{RuZ}(\eta^6\text{-areno})(\text{X-Y})]$  (onde X-Y é um agente quelante como etilenodiamina e Z é um

halogênio, como o Cl), como drogas antitumorais. Estes organometálicos “piano-stool” apresentam baixo estado de oxidação ( $2^+$ ) o que pode ser importante para a citotoxicidade da droga, *in vivo*. O ligante areno liga-se ao rutênio como um elétron doador e  $\pi$ -receptor, conferindo estabilidade ao estado de oxidação  $2^+$ . A presença de um ligante quelante, X-Y, parece fornecer estabilidade adicional à estrutura como um todo e o ligante Z é o grupo lábil, que permite a ativação da molécula, podendo fornecer um sítio de coordenação livre para biomoléculas (FIGURA 1.31). Pequenas variações no areno podem dar versatilidade à molécula e aperfeiçoar suas propriedades farmacológicas. Em geral complexos de Ru-areno mostram atividade citotóxica promissora contra as linhagens de células de câncer de ovário. Alguns arenos-complexos são tão potentes como a cisplatina e carboplatina e a relação da estrutura-atividade foram estabelecidas [71]. Por exemplo, quando o agente quelante é etilenodiamina e o grupo lábil é o cloreto, a citotoxicidade contra células de câncer de ovário humano (A2780) aumenta com o aumento do tamanho do areno coordenado. No entanto, a substituição de cloreto por outros haletos não apresenta citotoxicidade significativa. Porém, quando se substitui o ligante quelante por ligantes lábeis como cloretos, acetonitrila ou isonicotinamida, diminui a atividade dos complexos, talvez devido à sua inativação antes de atingir o alvo [14].

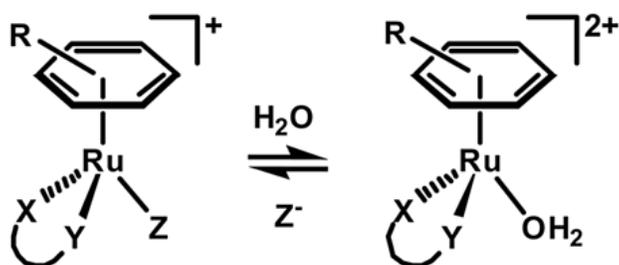


FIGURA 1.31: Esquema representativa da aquação de areno complexo de Ru(II) [14].

Complexos Ru(II)-areno freqüentemente apresentam boa solubilidade em água e a ativação do complexo através da hidrólise da ligação Ru-halogênio pode ser um vínculo essencial para o mecanismo de ação deste tipo de complexo [71]. Em geral, os complexos que sofrem a hidrólise também apresentam citotoxicidade em células cancerosas, ao passo que aqueles que não possuem aquação não são ativos [14]. Após a hidrólise, Ru-areno liga-se preferencialmente pelo N(7) da guanine do DNA para formar adutos monofuncionais. Evidências mostram que para o complexo  $[\text{RuCl}(\eta^6-$

areno)(en)] além da interação coordenativa entre Ru-N (nucleobase do DNA) há também outras interações não covalentes, mas acredita-se serem fundamentais para atividade anticâncer que são: ligações de hidrogênio entre o oxigênio da carbonila C(6) da guanina e o NH do ligante quelante, e interações  $\pi$ - $\pi$  entre o ligante aromático e as nucleobases do DNA [72] (FIGURA 1.32).

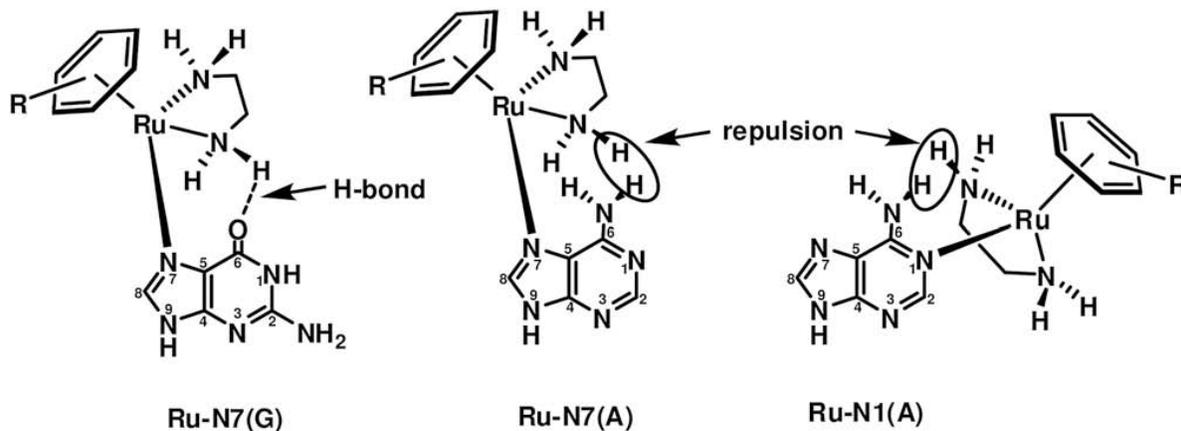


FIGURA 1.32: Representação preferencial da coordenação de Ru(areno) ao N(7) da guanina e suas interações secundárias [14].

Além do DNA, muitos outros alvos vem sendo estudados, como por exemplo, o composto organometálico estudado pelo grupo de pesquisa de Meggers que utiliza o metal na “arquitetura” de novas drogas. Meggers (2007) utiliza a classe de alcalóides indolocarbazole (por exemplo estaurosporina – inibidor natural da proteína quinase) para inibir seletivamente a proteína quinase de células tumorais. A proteína quinase é uma enzima conhecida por regular a maioria dos caminhos celulares, especialmente aqueles envolvidos na transdução de sinal [73]. Relatou que o complexo de rutênio com estaurosporina apresentou ser um potente e seletivo inibidor, em concentrações nanomolar, de certas proteínas quinases (GSK-3, Pim-1) mais relevante (FIGURA 1.33). Mais recentemente, foi relatado que este composto é capaz de induzir a apoptose em algumas linhagens de células de melanoma, pelo menos em parte causada pela inibição do glicogênio sintase quinase  $3\beta$  [73].

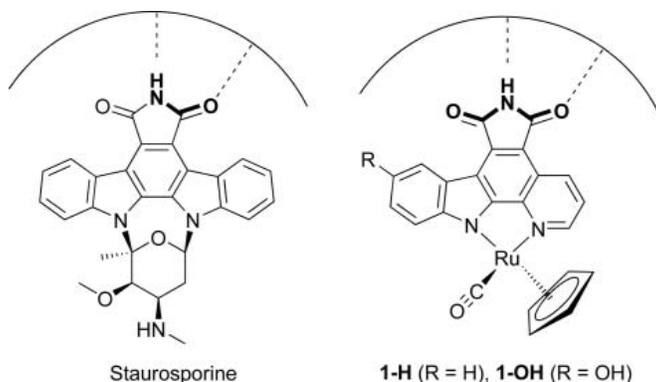


FIGURA 1.33: Estaurosporina e seu complexo de rutênio, potencial inibidores da proteína quinase [53].

Novos complexos metálicos coordenados a moléculas ou ligantes que já apresentam uma atividade biológica tem atraído muito interesse, pois muitas vezes a complexação ao metal pode aumentar a atividade e reduzir os efeitos colaterais. Para os complexos metálicos, em alguns casos é possível modular a atividade através do desenho do ligante ou através da escolha do metal. Um dos ligantes estudados a mais de 60 anos são as tiossemicarbazonas e seus derivados. Estes complexos apresentam uma ampla faixa de aplicação biológica e muitas vezes o estudo deste complexados a um metal pode melhorar a atividade dos mesmos [74].

### 1.9 Bases de Schiff derivadas de ditiocarbazatos.

Bases de Schiff como tiossemicarbazonas ou derivadas de ácido ditiocarbazico vêm apresentado considerável interesse devido suas propriedades físico-químicas e por sua ampla faixa de aplicações biológicas [75]. As estruturas genéricas destes ligantes estão representadas na FIGURA 1.34.

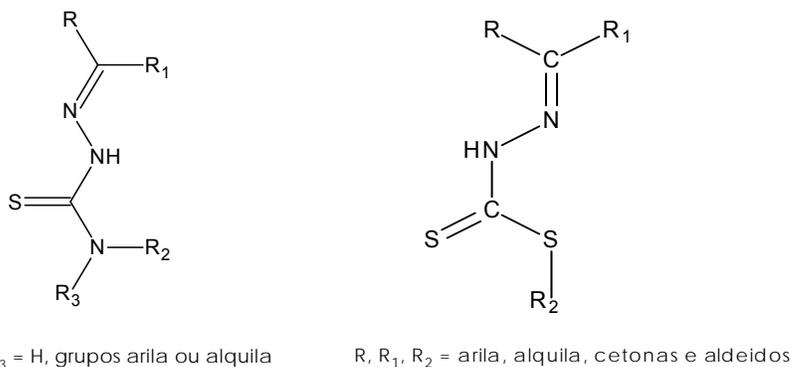


FIGURA 1.34: Estrutura genérica das tiossemicarbazonas e dos ditiocarbazatos.

As espécies neutras destes tipos de ligantes agem como um ligantes bidentados, podendo coordenar-se aos íons metálicos através do nitrogênio imínico e do enxofre de tiona. Já a perda no próton referente ao N(2) leva à formação de um ligante aniônico com dois sítios de coordenação, o nitrogênio imínico e o enxofre de tiolato [76]. Quando o grupo R apresenta um ponto coordenante, como por exemplo piridina ou piridinas substituídas, o ligante pode agir com um agente quelante tridentado [76] (FIGURA 1.35).

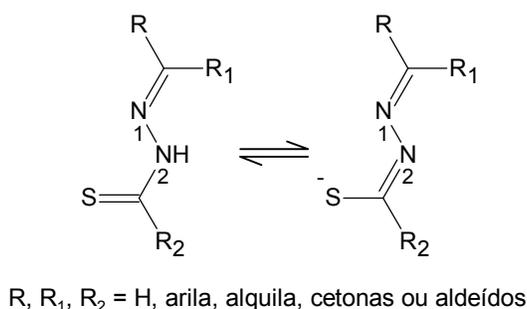


FIGURA 1.35: Espécies neutras e aniônicas das Bases de Schiff.

A atividade biológica da base de Schiff de tiossemicarbazonas é conhecida desde 1946, época em que descobriu sua atividade bactericida *in vivo* [77]. A partir de então observou-se que estes compostos assim como os ditiocarbazatos, apresentavam uma ampla faixa de atividades biológicas. Estes compostos apresentam, entre outras, atividades como agentes antitumorais, antivirais, antifúngicos, antibacterianos e antimaláricos à medida que se modifica os grupos substituintes em R, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub>. [78, 79, 80].

Considera-se que a atividade antitumoral destas bases de Schiff está relacionada a três tipos de mecanismos: (1) inibição da enzima ribonucleosídeo difosfato redutase (RDR); (2) criação de lesões nas fitas de DNA; (3) ligação nas bases nitrogenadas do DNA ou RNA, impedindo ou bloqueando a replicação [74, 81].

Variações estruturais podem conduzir à modificações significativas na atividade biológica de drogas e alguns estudos das relações estrutura-atividade são encontrados na literatura [82].

Pesquisa na área tem estimulado a síntese de novos ligantes doadores do tipo NNS através da condensação da base de Schiff com diferentes aldeídos e cetonas.

Sabe-se também que bases de Schiff contendo S-benzil e S-metilditiocarbazato e seus complexos metálicos tem sido testados como agentes antitumorais, antibacterianos e antifúngicos [83].

O mecanismo de ação biológica em muitos casos envolve complexos metálicos desses compostos, o que torna o estudo destes tão, ou mais importante que o estudo dos ligantes livres. Em alguns casos, o complexo é mais ativo do que o ligante livre podendo ativar o ligante como agente citotóxico e fazer decrescer a resistência celular à droga [84]. Alguns efeitos colaterais causados pelos ligantes podem ser também diminuídos pela sua complexação ao centro metálico [85].

Estudos envolvendo ditiocarbazatos derivadas de S-metil e S-benzil, e seus complexos, com uma variedade de cátions metálicos, são encontrados na literatura [83, 86], no entanto, complexos de rutênio e paládio com estes ligantes com propriedades antitumorais foram ainda pouco explorados. Estes são alguns dos objetivos deste trabalho.

## 1.10 Objetivo

O objetivo deste trabalho foi a síntese e caracterização de bases de Schiff de ditiocarbazatos derivados de S-benzil e S-p-nitrobenzilditiocarbazato condensados com:

- Benzoilacetona (FACACBz e FACACBzNO<sub>2</sub>);
- Acetofenona (AcFBz e AcFBzNO<sub>2</sub>);
- 2-acetilpiridina (AcpyBz e AcpyBzNO<sub>2</sub>);
- 2,6-diacetilpiridina (DAPBz e DAPBzNO<sub>2</sub>)

Sendo que os ligantes FACACBz, FACACBzNO<sub>2</sub>, AcFBz, AcFBzNO<sub>2</sub>, AcpyBzNO<sub>2</sub> e DAPBzNO<sub>2</sub> são inéditos.

Sintetizar complexos de Pd(II) com os seguintes ligantes:

- ligantes tridentados e dianiônicos FACACBz e FACACBzNO<sub>2</sub>; obtendo complexos de fórmula geral [Pd(FACACR)(PPh<sub>3</sub>)] (R= Bz e BzNO<sub>2</sub>);
- ligantes tridentados e aniônicos AcpyBz e AcpyBzNO<sub>2</sub> obtendo complexos de fórmula geral [Pd(AcpyR)(PPh<sub>3</sub>)]PF<sub>6</sub> (R= Bz e BzNO<sub>2</sub>);
- ligantes tetradentados e dianiônico DAPBz e DAPBzNO<sub>2</sub> obtendo complexos de fórmula geral [Pd(DAPR)] (R= Bz e BzNO<sub>2</sub>);

Obter complexos de Ru(II), a partir de [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] e [RuCl<sub>2</sub>(dppb)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] utilizando os seguintes ligantes:

- ligantes tridentados e aniônicos AcpyBz e AcpyBzNO<sub>2</sub> obtendo complexos de fórmula geral [RuCl(AcpyR)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e [RuCl(AcpyR)(dppb)] (R= Bz e BzNO<sub>2</sub>);
- ligantes bidentados e aniônicos AcFBz e AcFBzNO<sub>2</sub> obtendo complexos de fórmula geral [Ru(AcFR)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e [Ru(AcpyR)<sub>2</sub>(dppb)] (R= Bz e BzNO<sub>2</sub>);
- ligantes tetradentados e dianiônico DAPBz e DAPBzNO<sub>2</sub> obtendo complexos de fórmula geral [Ru(DAPR)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (R= Bz e BzNO<sub>2</sub>);

Realizar estudo de citotoxicidade dos ligantes e seus complexos de Pd e Ru(II) em três diferentes linhagens celulares de câncer humano. (K562 - Leucemia mielóide aguda, S180 - sarcoma murino acístico e MDA-MB231 - Câncer de mama)

para avaliar se diferentes geometrias alteram a citotoxicidade do complexo e se a coordenação do ligante ao metal contribui no aumento da citotoxicidade destes frente a diferentes linhagens celulares.

## **Capítulo II – *PARTE EXPERIMENTAL***

---

## 2. Parte Experimental

### 2.1 Materiais e Métodos

#### 2.1.1 Obtenção da atmosfera de Argônio

Todos os procedimentos experimentais foram realizados sob atmosfera de Argônio, de procedência AGA, para evitar a presença de oxigênio e umidade. O gás é conduzido por uma coluna com sílica gel e em seguida por uma coluna com catalisador BTS – R – 3 – 11 (Fluka Chemika), aquecida a 60°C para eliminação de oxigênio.

#### 2.1.2 Solventes

Os solventes orgânicos utilizados neste trabalho foram submetidos à purificação prévia, segundo os métodos usuais [87]. O DMSO deuterado (Mallincrokd) foi utilizado como fornecido, assim como o solvente deuterado  $\text{CDCl}_3$  (Aldrich).

#### 2.1.3 Reagentes químicos em geral

Perclorato de tetrabutylamônio (PTBA), de procedência Fluka, foi utilizado na preparação de soluções  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  em diclorometano, com a finalidade de ser usado como eletrólito suporte para os procedimentos de estudo eletroquímico. Os ligantes trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) e 1,4-bis(difenilfosfina)butano (dppb) de procedência Aldrich; o complexo  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  de procedência Metals Precious; os complexos  $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$  e  $[\text{Pd}(\text{acetato})_2]$  de procedência Aldrich foram utilizados sem qualquer purificação prévia. O ligante benzoilacetilacetona e cloreto de benzila foram destilados antes de serem utilizados. Os ligantes 2,6-diacetilpiridina (Fluka), hidrazina hidratada (Aldrich), dissulfeto de carbono (Acros) e cloreto de nitrobenzila (Aldrich), foram utilizados sem purificação prévia.

## 2.2 Técnicas Experimentais

### 2.2.1 Análise Elementar (C, H, N e S)

A determinação do teor de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre, para todos os compostos sintetizados foram realizados em um analisador CHN modelo EA 1108 da FISOONS, no laboratório de análise elementar do departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos.

### 2.2.2 Espectroscopia Vibracional de absorção na região do infravermelho

Os espectros vibracionais de absorção na região do infravermelho foram obtidos utilizando-se o espectrofotômetro BOMEM MICHELSON FT MB-102, na região compreendida entre 4000 e 240  $\text{cm}^{-1}$ . As amostras sólidas foram diluídas com KBr (Brometo de Potássio mantidos em estufa a 120°C) e preparadas minutos antes das análises.

### 2.2.3 Voltametria Cíclica e Voltametria de Pulso Diferencial

As medidas de eletroquímica (voltametria cíclica e voltametria de pulso diferencial) foram feitas utilizando-se o potenciostato/ galvanostato Electrochemical Analyzer, modelo BAS 100B. Foi utilizada uma célula eletroquímica de vidro com capacidade de 10 mL para registro dos voltamogramas. Utilizou-se eletrodos de trabalho e auxiliar de Pt e Ag/AgCl como eletrodo de referência. Perclorato de tetrabutilamônio (PTBA) foi usado como eletrólito suporte ( $10^{-3}$  mol  $\text{L}^{-1}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMSO ou DMF). Os voltamogramas foram registrados na região entre -1,5 e 1,5 V.

Os potenciais anódicos ( $E_{pa}$ ) e catódicos ( $E_{pc}$ ) foram determinados diretamente dos voltamogramas sendo o potencial redox ( $E^{1/2}$ ) obtido pela média aritmética dos potenciais ( $E_{pa}$  e  $E_{pc}$ ).

### 2.2.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ e $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$

As medidas de Ressonância Magnética Nuclear foram executadas em um espectrômetro BRUKER DRX 400 MHz (400,13 MHz para  $^1\text{H}$ ; 161,98 MHz para  $^{31}\text{P}$ ) ou em um ARX 200MHz (81,02 MHz para  $^{31}\text{P}$ ) pertencentes ao Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos. Para elucidação das estruturas dos compostos foram utilizados experimentos de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $g\text{Cosy}$ ,  $g\text{HMBC}$  e  $g\text{HSQC}$ .

### 2.2.5 Difração de Raios-X

Todas as estruturas foram resolvidas no Grupo de Cristalografia do Instituto de Física de São Carlos/USP pelos professores doutores Eduardo Ernesto Castellano e Javier Ellena.

Para a resolução das estruturas cristalinas foi utilizado um difratômetro automático NONIUS KAPPA CCD utilizando radiação da linha  $K \alpha$  do molibdênio (0,71070 Å). As estruturas foram resolvidas com o programa SHELXS 97 (SHELDRICK, 1997) usando métodos diretos, sucessivos mapas de Fourier-Diferença permitiram a localização dos átomos não hidrogênicos. Excetuando-se os átomos de hidrogênio, todos os demais foram refinados anisotropicamente. Os refinamentos foram feitos pelo método dos mínimos quadrados através do programa SHELXL 97 (SHELDRICK, 1997). Detalhes específicos sobre coleta de dados e os parâmetros para cada complexo são fornecidos nos apêndices apropriados.

### 2.2.6 Condutividade

As medidas de condutividade foram feitas utilizando um aparelho Meter Lab., modelo CDM230. As soluções foram preparadas em diclorometano, dimetilsulfóxido ou acetona na concentração de  $1,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ .

### 2.2.7 Ponto de Fusão

As medidas de ponto de fusão foram feitas utilizando-se um aparelho Buchi, modelo 535.

## 2.4 Ensaios de citotoxicidade

Os compostos analisados foram avaliados pela capacidade de inibir o crescimento *in vitro* de células tumorais usando linhagens de célula derivada de tumor humano, a MDA-MB-231 (câncer de mama), K562 (Leucemia mielóide aguda) e S180 (sarcoma murino acístico) tumor intraperitoneal de camundongos.

Antes das células poderem ser usadas existe uma série de procedimentos e materiais necessários que são descritos a seguir.

### 2.3.1. Linhagem de células e condições de cultura:

As células MDA-MB-231, disponíveis no laboratório de Bioquímica do Departamento de Ciências Fisiológicas da UFSCar e as células K562, disponíveis no Laboratório de Genética Molecular e Citogenética do Instituto de Ciências Biológicas da UFG, foram mantidas em vials congelados em nitrogênio líquido; a partir deles, as

células foram obtidas (descongeladas a 37°C por cerca de 90 s) e subculturadas serialmente para posterior uso nos experimentos.

As células de sarcoma murino 180 (número ATCC TIB-66), disponíveis no Laboratório de Genética Molecular e Citogenética do Instituto de Ciências Biológicas da UFG, foi mantida em camundongos Swiss intraperitonal. Sete dias após a inoculação das células, o líquido peritonal de um animal com Sarcoma 180 tumor ascítico foi aspirado, as células foram lavadas em PBS estéril e uma alíquota da suspensão da célula foi colocada em Trypan Blue 1% (m / v) (Sigma Chemical Co.) e contadas em câmara de Neubauer. Somente foi utilizado alíquotas com  $\geq 95\%$  de células viáveis.

As células MDA-MDB231 foram cultivadas como cultura de monocamada aderente em meio DMEM e a K562 e S180 em cultura de suspensão em meio RPMI 1640, suplementado com soro fetal bovino (SFB) 10%. As culturas foram mantidas a 37°C em uma atmosfera umidificada contendo 5% de CO<sub>2</sub>.

Durante o crescimento das células o meio de cultura foram trocados a cada 2-3 dias para o melhor desenvolvimento destas.

O crescimento das células foram acompanhados dia a dia com o auxílio de um microscópio. Quando a garrafa continha uma boa quantidade de células realizava-se a contagem das células, sendo que para a linhagem MDA-MB231 devido à aderência fez-se um procedimento conhecido por tripsinização que é a remoção das células para uso nos experimentos.

A contagem das células foi feita ajustando o volume para que cada 200 µL contenha a quantidade desejada de células ( $0,5 \times 10^5$  células – MDA-MB231,  $1,0 \times 10^5$  células para K562 e S180). Após a aplicação das células K562 e S180 em placa para microcultura de 96 poços (estéril) com densidade de  $1,0 \times 10^5$  células por poço (em 200 µL), adicionou-se os compostos em diferentes concentrações em triplicata, sendo o tempo de incubação de 48 h. Para a linhagem MDA-MB231 após a aplicação da célula (densidade  $0,5 \times 10^5$  célula por poço), armazenou-se a placa em estufa (37°C / 5% CO<sub>2</sub>) por 24 horas para que ocorresse a adesão celular. Após este tempo, o meio de cultura foi removido e adicionou-se 200 µL de meio de cultura DMEM sem soro.

Finalmente, os compostos em diferentes concentrações foram adicionados em triplicata, sendo o tempo de incubação de 48 h.

### 2.3.2. Ensaio citotóxico:

Os compostos foram avaliados em células de câncer humano e de camundongo (MDA-MB-231, K562 e S180) usando o ensaio com MTT (3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)2,5-Difenil Brometo de Tetrazolium - MOSMAN, 1983), que consiste em uma determinação colorimétrica de viabilidade celular durante tratamento *in vitro* com a droga. Este ensaio colorimétrico de microcultura, desenvolvido como um estágio inicial para a triagem de drogas, mede a quantidade de MTT reduzido pela dehidrogenase mitocondrial e assume que a viabilidade celular (correspondente à atividade redutiva) é proporcional à produção de cristais de formazan (violeta) que, após solubilizado, é medido espectrofotometricamente. A densidade óptica (absorbância dos poços) foi medida em um leitor de microplacas a 570 nm. Para verificar o efeito do solvente DMSO, controles adicionais receberam 1% deste solvente.

Um baixo  $IC_{50}$  é desejado e implica citotoxicidade ou antiproliferação a baixas concentrações da droga. O valor de  $IC_{50}$  representa a concentração da droga que é necessária para reduzir 50% o crescimento celular.

Para a triagem inicial foram preparadas três concentrações de cada complexo (20 mM, 2 mM e 0,2 mM) utilizando-se DMSO para solubilizar os mesmos. Considerando que a concentração final de DMSO junto às células não deve ultrapassar 1 % e que o volume de meio de cultura em cada poço é 200  $\mu$ L, tomou-se uma alíquota de 2  $\mu$ L de cada concentração de complexo e adicionou-se ao poço. Desta maneira as concentrações finais dos complexos foram 200  $\mu$ M, 20  $\mu$ M e 2  $\mu$ M. As soluções dos compostos são preparadas no fluxo laminar utilizando-se materiais estéreis (DMSO e frascos de armazenagem).

## 2.4 Sínteses das Bases de Schiff de Ditiocarbazatos

### 2.4.1 Sínteses de S-benzilditiocarbazato (SBz) e S-nitrobenzilditiocarbazato (SNO<sub>2</sub>Bz) [83]

Em um balão de uma boca foram dissolvidos 3,24 g de KOH (0,06 mol) em 21 mL de etanol 90% / H<sub>2</sub>O 10%. Esta mistura foi mantida em um banho de gelo com nitrogênio. 3 g (0,06 mol) de hidrazina hidratada gelada foram adicionados lentamente, com forte agitação e em seguida 4,56 g (0,06 mol) de dissulfeto de carbono em 25 mL de etanol gelado foi adicionados lentamente com vigorosa agitação por um período de 1 hora. Durante a adição do CS<sub>2</sub>, a temperatura da mistura reacional permaneceu abaixo de 5 °C. Após este período, duas fases foram formadas e a fase oleosa foi separada por um funil de separação. O óleo foi dissolvido em 8 mL de etanol 40%/H<sub>2</sub>O 60% gelado. O ligante, cloreto de benzila ou cloreto de 4-nitrobenzila (0,06 mol), foi adicionado lentamente com vigorosa agitação por uma hora, resultando em um precipitado que foi lavado com metanol e água e seco a vácuo. Os ligantes foram recristalizado em MeOH/ EtOH a quente. Rendimento: SBz = 77% (9,2 g); SNO<sub>2</sub>Bz = 71% (10,4 g).

#### 2.4.2 Síntese dos ligantes com benzoilacetona

Em um balão de duas bocas foram dissolvidos 0,02 mol (3,24 g) de benzoilacetona em 40 mL de metanol. Em seguida foi adicionado 0,02 mol dos respectivos ligantes SBz ou SNO<sub>2</sub>Bz . A solução foi refluxada por 1 hora e em seguida reservada em geladeira para a formação do precipitado que foi filtrado e lavado com metanol gelado, éter etílico e seco a vácuo. Rendimento: FACACBz = 81 % (5,51 g); FACACBzNO<sub>2</sub> = 89 % (6,89 g).

#### 2.4.3 Síntese dos ligantes com 2,6-diacetilpiridina

Em um balão de duas bocas foram dissolvidos 3.0 mmol (0,49 g) de 2,6-diacetilpiridina em 50 mL de metanol. Em seguida foram adicionados 3.0 mmol dos respectivos ligantes SBz ou SNO<sub>2</sub>Bz. A solução foi refluxada por 1 hora e após este período ocorreu à formação de um precipitado que foi reservado na geladeira por 2 horas. Em seguida o composto foi filtrado e lavado com metanol gelado, hexano e seco a vácuo. Rendimento: DAPBz [75] = 70 % (1,09 g), DAPBzNO<sub>2</sub> = 78 % (1,44 g).

#### 2.4.4 Síntese dos ligantes com acetofenona

Em um balão de duas bocas foram dissolvidos 6,1 mmol (0,74 g) de acetofenona em 50 mL de metanol. Em seguida foram adicionados 6,1 mmol dos

respectivos ligantes SBz ou SNO<sub>2</sub>Bz. A solução foi refluxada por 2 horas e em seguida o volume foi reduzido à metade e a solução foi reservada em geladeira para a formação do precipitado que foi filtrado e lavado com metanol gelado, hexano e seco a vácuo. Rendimento: AcFBz = 36 % (0,54 g), AcFBzNO<sub>2</sub> = 39 % (0,82 g).

#### **2.4.5 Síntese dos ligantes com 2-acetilpiridina**

Em um balão de duas bocas foram dissolvidos 4,1 mmol (0,5 g) de 2-acetilpiridina em 60 mL de etanol. Em seguida foram adicionados 4,1 mmol dos respectivos ligantes SBz ou SNO<sub>2</sub>Bz. A solução foi refluxada por 3 horas e em seguida o volume foi reduzido à metade e a solução foi reservada em geladeira para a formação do precipitado que foi filtrado e lavado com etanol gelado, hexano e seco a vácuo. Rendimento: AcpyBz [88] = 48 % (0,48 g), AcpyBzNO<sub>2</sub> = 46 % (0,65 g).

### **2.5 Síntese dos complexos de Pd(II) com as Bases de Schiff**

#### **2.5.1 Síntese dos complexos de paládio (II) com FACACBZ e FACACBZNO<sub>2</sub> a partir de [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].**

Em um balão de duas bocas contendo 25 mL de diclorometano deaerado foram dissolvidos 0,14 mmol (0,1 g) do complexo [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] com leve aquecimento. Em seguida adicionou-se 0,14 mmol do ligante FACACBz ou FACACBzNO<sub>2</sub> dissolvidos em 15 mL de etanol deaerado. A reação permaneceu sob agitação, aquecimento e atmosfera de argônio por aproximadamente 2 horas. Após este período ocorreu a formação de um precipitado laranja que foi filtrado e lavado com etanol, éter etílico e seco a vácuo. Rendimento: [Pd(FACACBz)(PPh<sub>3</sub>)] = 76% (0,79 g), [Pd(FACACBzNO<sub>2</sub>)(PPh<sub>3</sub>)] = 84 % (0,92 g).

#### **2.5.2 Síntese dos complexos de paládio (II) com AcpyBz e AcpyBzNO<sub>2</sub> a partir de [PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>]**

Em um balão de duas bocas contendo 20 mL de etanol e 10 mL de dicloroetano deaerado foram dissolvidos 0,19 mmol dos respectivos ligantes e 0,19 mmol de PPh<sub>3</sub>. Em seguida adicionou 0,19 mmol (0,05 g) do complexo [PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>]. Após 1 hora de reação foram adicionados 0,19 mmol de KPF<sub>6</sub>. A reação permaneceu sob agitação e atmosfera de argônio por aproximadamente 24 horas. O precipitado

amarelo formado foi filtrado e lavado com água, etanol, hexano e seco a vácuo. Rendimento:  $[\text{Pd}(\text{AcpyBz})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6 = 93\%$  (0,054 g),  $[\text{Pd}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6 = 92\%$  (0,049 g).

### 2.5.3 Síntese dos complexos de paládio (II) com DAPBz e DAPBzNO<sub>2</sub> a partir de $[\text{Pd}(\text{Acetato})_2]$ .

Em um balão de duas bocas contendo 10 mL de diclorometano 20 mL de etanol deaerado foram dissolvidos 0,11 mmol dos respectivos ligantes com leve aquecimento. Em seguida foram adicionados 0,11 mmol (0,025 g) do complexo  $[\text{Pd}(\text{Acetato})_2]$  mantendo o aquecimento. A reação permaneceu sob agitação, aquecimento e atmosfera de argônio por aproximadamente 2 horas formando um precipitado laranja que depois de resfriado foi filtrado e lavado com diclorometano e éter etílico e em seguida seco a vácuo. Rendimento:  $[\text{Pd}(\text{DAPBz})] = 76\%$  (0,053 g),  $[\text{Pd}(\text{DAPBzNO}_2)] = 67\%$  (0,048 g).

## 2.6 Síntese dos precursores de rutênio: $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ e $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})\text{PPh}_3]$

### 2.6.1 Síntese de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ (análogo ao catalisador de Wilkinson) [89]

Em um balão de duas bocas contendo 100 mL metanol previamente deaerado foram dissolvidos 0,500 g (1,91 mmol) de  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . A solução resultante foi refluxada por 15 minutos sob atmosfera de argônio. A solução foi então resfriada e 2,875 g (10,85 mmol) de trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) foram adicionados e a mistura reacional foi refluxada por 3 horas. Após o resfriamento este período um sólido marrom cristalino foi obtido, o qual foi separado por filtração e lavado com metanol e seco a vácuo. Rendimento = 100% (1,83 g).

### 2.6.2 Síntese de $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})\text{PPh}_3]$ [90]

Em um balão de duas bocas contendo 10 mL de diclorometano deaerado foi dissolvido 1,0 g (1,04 mmol) de  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ ; em seguida adicionou-se lentamente 0,445 g (1,04 mmol) de dppb (1,4-bis(difenilfosfina)butano) durante 30 minutos aproximadamente. A reação permaneceu sob agitação e atmosfera de argônio por 1 hora. Em seguida adicionou-se 40 mL de etanol para a precipitação de um composto de cor verde que foi filtrado e lavado com etanol e éter. Rendimento = 95% (0,85 g).

## 2.7 Síntese dos complexos de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ com as Bases de Schiff

### 2.7.1 Síntese dos complexos de rutênio(II) com AcFBz e AcFBzNO<sub>2</sub> a partir de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$

Em um balão de duas bocas contendo 10 mL de diclorometano deaerado foram dissolvidos (0,15 mmol) dos respectivos ligantes (AcFBz ou AcFBzNO<sub>2</sub>). Em seguida adicionou-se 0,052 mmol (0,05 g) do complexo  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ . A reação permaneceu sob agitação e atmosfera de argônio por aproximadamente 3 horas. Após este período precipitou-se a reação com hexano deaerado que em seguida foi filtrado e lavado com hexano e seco a vácuo. Rendimento:  $[\text{Ru}(\text{AcFBz})_2(\text{PPh}_3)_2] = 89\%$  (0,057 g),  $[\text{Ru}(\text{AcFBzNO}_2)_2(\text{PPh}_3)_2] = 95\%$  (0,067 g).

### 2.7.2 Síntese dos complexos de rutênio(II) com AcpyBz e AcpyBzNO<sub>2</sub> a partir de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$

Em um balão de duas bocas contendo 20 mL de acetona e 20 mL de diclorometano deaerado foram dissolvidos sob aquecimento 0,052 mmol dos respectivos ligantes (AcpyBz e AcpyBzNO<sub>2</sub>). Em seguida adicionou-se 0,052 mmol (0,05 g) do complexo  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ . A reação permaneceu sob agitação, aquecimento (75°C) e atmosfera de argônio por aproximadamente 2 horas. Após este período reduziu-se o volume reacional à metade, sendo precipitado um sólido, o qual foi lavado com hexano e seco a vácuo. Rendimento:  $[\text{RuCl}(\text{AcpyBz})(\text{PPh}_3)_2] = 72\%$  (0,036 g),  $[\text{RuCl}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{PPh}_3)_2] = 85\%$  (0,044 g).

### 2.7.3 Síntese dos complexos de rutênio (II) com DAPBz e DAPBzNO<sub>2</sub> a partir de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ .

Em um balão de duas bocas contendo 15 mL de diclorometano deaerado foram dissolvidos 0,10 mmol dos respectivos ligantes, com leve aquecimento. Em seguida foram adicionados 0,10 mmol (0,100 g) do complexo  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ , mantendo-se o aquecimento. A reação permaneceu sob agitação, aquecimento e atmosfera de argônio por aproximadamente 30 minutos e após este período ocorreu à formação de um precipitado que foi filtrado e lavado com diclorometano e éter etílico e em seguida seco a vácuo. Rendimento:  $[\text{Ru}(\text{DAPBz})(\text{PPh}_3)_2] = 89\%$  (0,10 g),  $[\text{Ru}(\text{DAPBzNO}_2)(\text{PPh}_3)_2] = 92\%$  (0,12 g).

## **2.8 Síntese dos complexos com as Bases de Schiff a partir de [RuCl<sub>2</sub>(dppb)(PPh<sub>3</sub>)]**

### **2.8.1 Síntese dos complexos de rutênio(II) com AcFBz e AcFBzNO<sub>2</sub> a partir de [RuCl<sub>2</sub>(dppb)(PPh<sub>3</sub>)]**

Em um balão de duas bocas contendo 10 mL de diclorometano deaerado foram dissolvidos 0,17 mmol dos respectivos ligantes. Em seguida adicionou-se 0,058 mmol (0,05 g) do complexo [RuCl<sub>2</sub>(dppb)PPh<sub>3</sub>]. A reação permaneceu sob agitação e atmosfera de argônio por aproximadamente 30 minutos. Após este período reduziu-se o volume da reação à metade, precipitando-se um sólido com hexano deaerado, que em seguida foi filtrado e lavado com o mesmo e seco a vácuo. Rendimento: [Ru(AcFBz)<sub>2</sub>(dppb)]= 95 % (0,065 g), [Ru(AcFBzNO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(dppb)]= 85 % (0,060 g).

### **2.8.2 Síntese dos complexos de rutênio(II) com AcpyBz e AcpyBzNO<sub>2</sub> a partir de [RuCl<sub>2</sub>(dppb)(PPh<sub>3</sub>)]**

Em um balão de duas bocas contendo 10 mL de etanol deaerado foram dissolvidos, sob aquecimento, 0,058 mmol dos respectivos ligantes. Em seguida adicionou 0,058 mmol (0,05 g) do complexo [RuCl<sub>2</sub>(dppb)PPh<sub>3</sub>]. A reação permaneceu sob agitação, aquecimento (75°C) e atmosfera de argônio por aproximadamente 3 horas. Após este período reduziu-se o volume reacional à metade formando um precipitado que foi filtrado e lavado com etanol e hexano e seco a vácuo. Rendimento: [RuCl(AcpyBz)(dppb)]= 72 % (0,032 g), [RuCl(AcpyBzNO<sub>2</sub>)(dppb)]= 64% (0,033 g).

## **Capítulo III – RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 Caracterização das Bases de Schiff de Ditiocarbazatos

Neste trabalho foram sintetizados ligantes dianiônicos tridentados e pentadentados de *S*-benzil e *S*-*p*-nitrobenzilditiocarbazato derivados de benzoilacetona e 2,6-diacetilpiridina, como mostra a FIGURA 3.1.

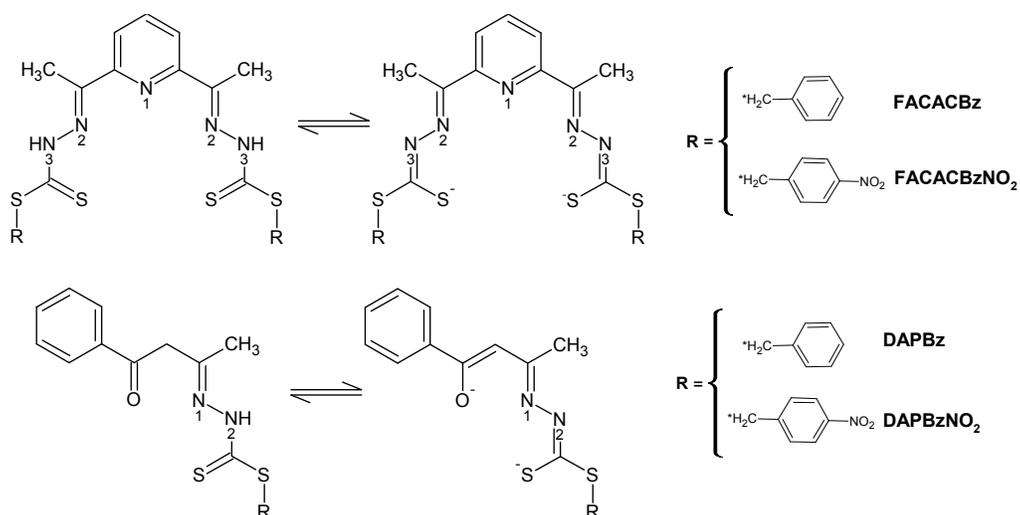


FIGURA 3.1: Estruturas tautoméricas das bases de Schiff de ditiocarbazatos derivadas de 2,6-diacetilpiridina e benzoilacetona, respectivamente.

Foram também sintetizados ligantes aniônicos bidentados e tridentados de *S*-benzil e *S*-*p*-nitrobenzilditiocarbazato derivados da acetofenona e 2-acetilpiridina, como mostra a FIGURA 3.2.

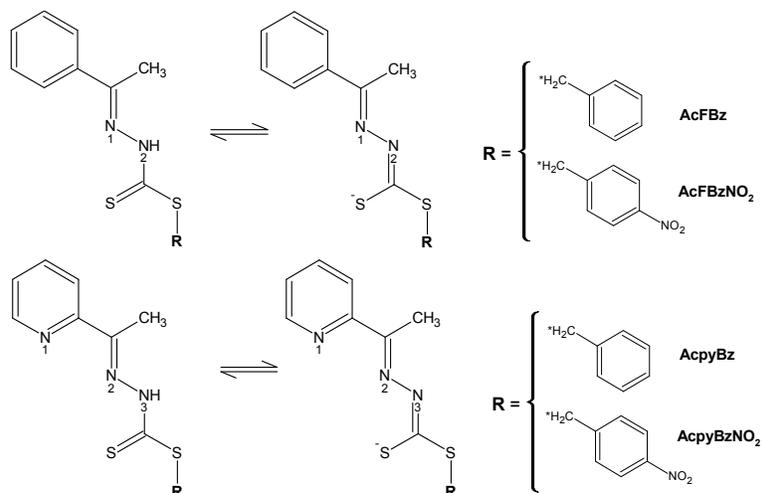


FIGURA 3.2: Estruturas tautoméricas das bases de Schiff de ditiocarbazatos derivados de benzoacetofenona e 2-acetilpiridina, respectivamente.

A análise elementar é uma técnica que auxilia na elaboração da fórmula molecular do composto através dos valores experimentais obtidos dos elementos: carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre. O ponto de fusão indica a temperatura em que uma substância passa do estado sólido e para o líquido. Através desta informação podemos verificar a pureza da substância, pois substâncias puras apresentam uma pequena e única faixa de temperatura. Assim os dados de análise elementar e de pontos de fusão destes ligantes permite sugerir as estruturas mostradas nas FIGURAS 3.1 e 3.2 (TABELA 3.1). Os espectros da RMN de  $^1\text{H}$  dos ligantes, que serão mostrados adiante, apresentam sinais característicos de MeOH, éter etílico, hexano e água, confirmando a presença destes solventes em alguns ligantes.

TABELA 3.1: Dados de análise elementar, ponto de fusão dos ligantes ditiocarbazatos.

Ligantes	Análise elementar				PF(°C)
	% C	% H	% N	% S	
FACABz. $\frac{1}{2}$ CH <sub>3</sub> OH	61,87 (61,98)	5,17 (5,62)	8,34 (7,81)	18,60 (17,89)	125-127
FACABzNO <sub>2</sub> . $\frac{1}{2}$ CH <sub>3</sub> OH	54,94 (55,07)	4,66 (4,75)	10,96 (10,41)	16,69 (15,89)	153-156
AcFBz	63,93 (63,92)	5,64 (5,37)	9,55 (9,32)	21,12 (21,35)	139-143
AcFBzNO <sub>2</sub> . $\frac{1}{3}$ (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	56,04 (56,24)	4,76 (4,99)	11,26 (11,35)	16,90 (17,30)	213-217
AcpyBz. $\frac{1}{3}$ H <sub>2</sub> O	58,33 (58,60)	4,94 (5,14)	13,71 (13,57)	20,17 (20,86)	120-124
AcpyBzNO <sub>2</sub>	52,21 (52,00)	3,97 (4,07)	16,18 (16,17)	17,43 (18,51)	142-145
DAPBz. $\frac{1}{3}$ (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	57,41 (57,67)	5,62 (5,21)	13,03 (12,77)	23,45 (23,39)	184-186
DAPBzNO <sub>2</sub> . $\frac{1}{2}$ C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	51,40 (51,20)	4,24 (4,60)	14,54 (14,93)	16,95 (19,53)	193-202

(valores teóricos)

Os espectros de absorção na região do infravermelho dos ligantes FACACBz e FACABzNO<sub>2</sub>, não apresentaram as bandas de vibração características  $\nu(\text{N-H})$  e  $\nu(\text{C=O})$  em torno de 3100 e 1700  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Analisando-se o espectro observou-se a presença de bandas de vibração  $\nu(\text{O-H})$  e  $\nu(\text{C-O})$  em 3360 e 1250  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, indicando a formação estrutural de um outro ligante, pois as bandas C=O e N-H foram alteradas sugerindo que estes grupos possam estar fazendo outras ligações no ligante. Os demais ligantes apresentaram bandas características de cada um. As bandas de vibração  $\nu(\text{N-H})$ ,  $\nu(\text{C=N})$  e  $\nu(\text{C=S})$  foram observadas em torno de 3200, 1600 e 1060  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, indicando que o nitrogênio imínico (N(2) ou N(3) – ver FIGURA 3.1 e FIGURA 3.2) dos ligantes encontram-se protonados e o enxofre na forma de tiona (C=S). O modo de deformação

no plano do anel piridínico ( $\rho N_{py}$ ) é observado para os ligantes derivados de 2,6-diacetilpiridina e 2-acetilpiridina na região de  $627\text{ cm}^{-1}$ . Todas as outras bandas características destes ligantes [91, 92] estão apresentadas na TABELA 3.2.

TABELA 3.2: Bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) das bases de Schiff de ditiocarbazatos.

Ligantes	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{N-N})$	$\nu(\text{C=S})$	$\nu(\text{CSS})$	$\rho(\text{N}_{py})$
FACABzF	3356 m	ausente	1628 F	1256 m	1024 m	1069 m	981F	-
FACABzFNO <sub>2</sub>	3360 m	ausente	1628 F	1253 m	1021 m	1077 F	978 F	-
AcFBz	-	3175 m	1503 m	-	1027 m	1052 F	952 m	-
AcFBzNO <sub>2</sub>	-	3258 m	1511 m	-	1023 m	1056 F	956 m	-
AcpyBz	-	3173 m	1580 m	-	1026 f	1064 F	963 m	623 m
AcpyBzNO <sub>2</sub>	-	3258 m	1513 m	-	1022 f	1058 F	958 m	622 m
DAPBz	-	3164 m	1696m	-	1028 f	1064 F	952m	632 f
DAPBzNO <sub>2</sub>	-	3170 m	1698 F	-	1016 f	1067 F	967 m	629 f

F - forte; m – média; f – fraca

As técnicas de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear - RMN de  $^1\text{H}$ , *g*COSY, *g*HSQC e *g*HMBC foram importantes na elucidação da estrutura dos ligantes FACACBz e FACABzNO<sub>2</sub>. Primeiramente, não foi observado nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos ligantes o sinal referente ao deslocamento do hidrogênio da amina N(2)-H em ca  $\delta$  10 - 12 ppm, como já constatado através da técnica de absorção na região do infravermelho. Observou-se outras alterações nos sinais típicos referentes aos hidrogênios dos carbonos C(6), C(4) e C(9), onde esperaria um singlete, como pode ser observado nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  ( FIGURAS 3.3 e 3.7). Nos experimentos *g*COSY observou os acoplamentos hidrogênio-hidrogênio sendo que os hidrogênios da metila acopla também com os hidrogênios do grupo metileno C(4)H<sub>2</sub>. Com o experimento *g*HSQC foi possível observar que os hidrogênios C(4)H<sub>2</sub> e C(9)H<sub>2</sub> são quimicamente equivalentes mas magneticamente diferentes (FIGURAS3.5 e 3.9). A multiplicidade e as constantes de acoplamento apresentadas pelos hidrogênios C(4) sugerem que estes estão vizinhos a um centro quiral C(5). Devido o ataque nucleofílico do nitrogênio N(1) a carbonila C(5) formando um ligante ciclizado o carbono C(5) torna-se um centro quiral (FIGURA 3.11). O experimento *g*HMBC mostra o acoplamento dos hidrogênios com os carbonos vizinhos, indicando também a ciclização da estrutura e a formação de um carbono quiral C(5) (TABELA 3.3). Embora a hidroxila não tenha sido observada devido à troca química pelo deutério, os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e as

correlações encontradas no experimento bidimensionais são de grande importância na elucidação da estrutura proposta.

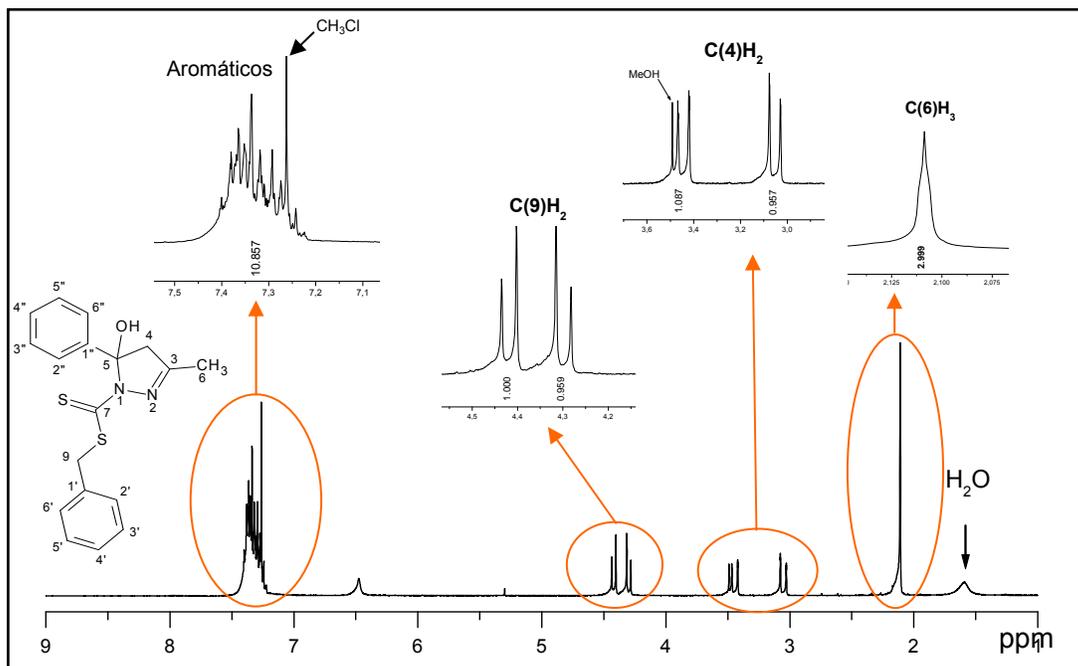


FIGURA 3.3: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante FACACbz em  $\text{CD}_3\text{Cl}$ .

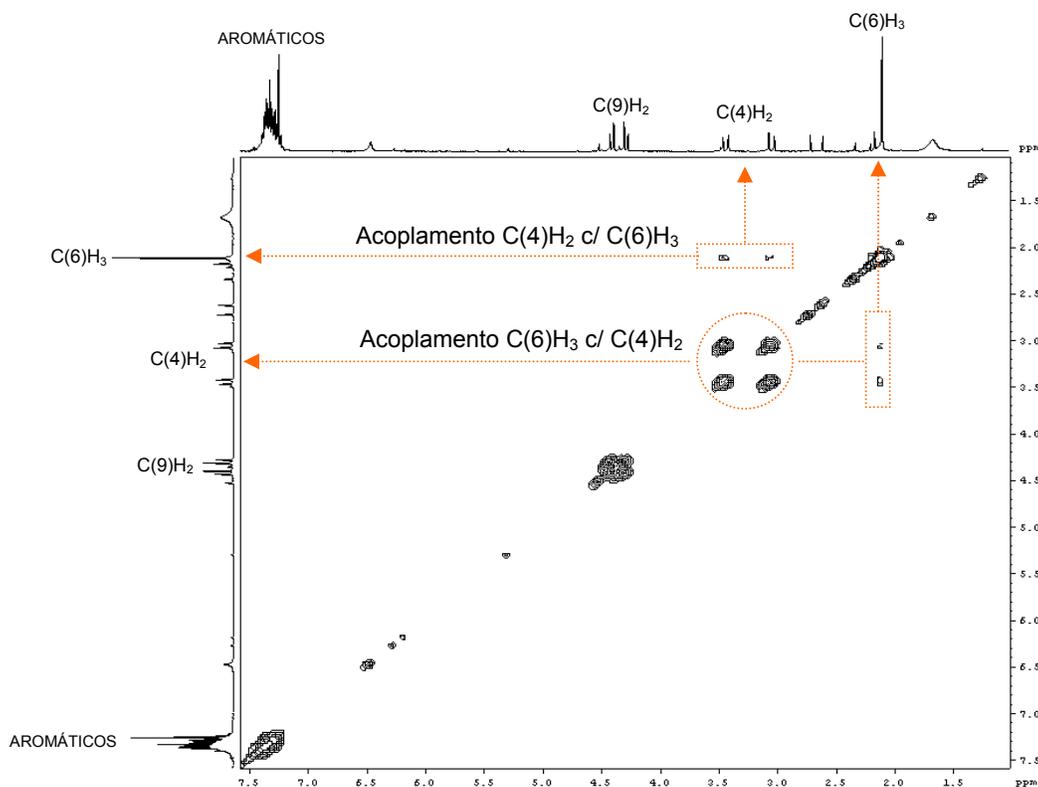


FIGURA 3.4: Correlações  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , obtidas através do experimento de gCOSY do ligante FACACbz ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ , DRX400 Bruker).

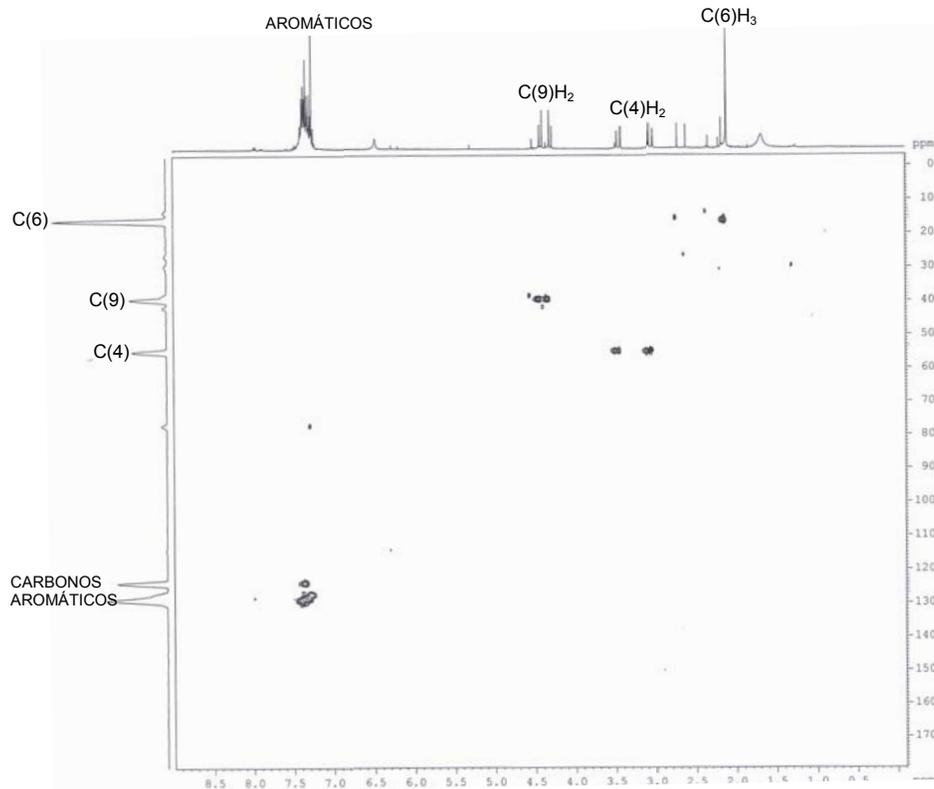


FIGURA 3.5: Correlações  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , obtidas através do experimento de gHSQC do ligante FACACBz ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ , DRX400 Bruker)

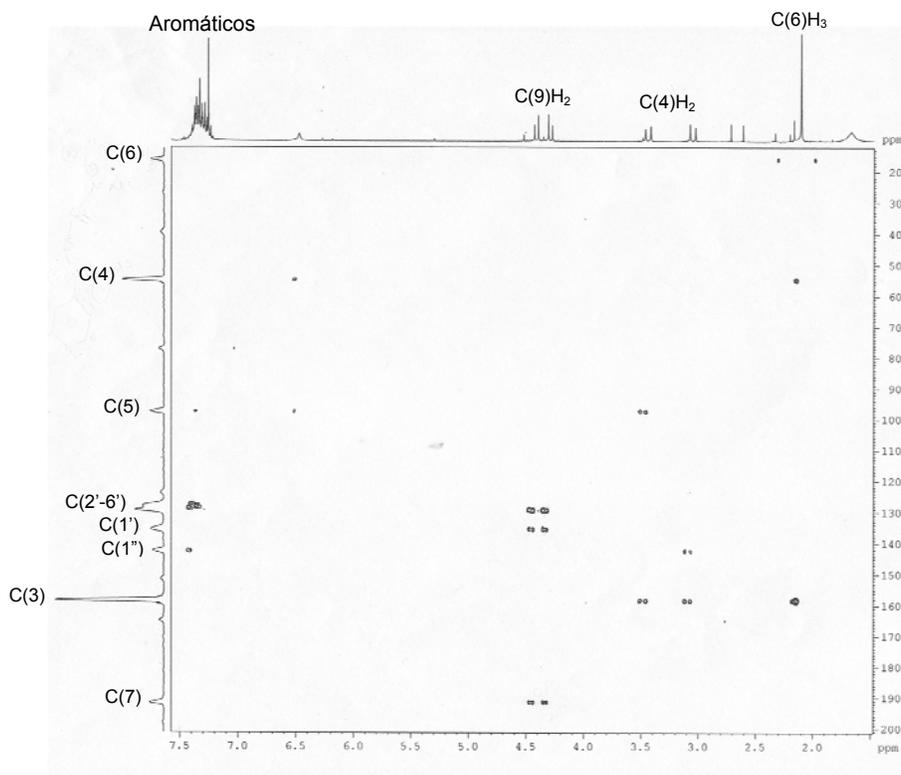


FIGURA 3.6: Correlações  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  distante, obtidas através do experimento de gHMBC do ligante FACACBz ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ , DRX400 Bruker)

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante FACACBzNO<sub>2</sub> (FIGURA 3.7) não pode ser observado o acoplamento entre os hidrogênios referente ao carbono C(4) com os hidrogênios do grupo metil C(6), como foi observado para o ligante FACACBz (FIGURA 3.3) com a presença de dois duplos dubletos. Entretanto este acoplamento entre os hidrogênios C(4) e C(6) pode ser observado através da análise de  $^2\text{D}$ COSY como mostra a FIGURA 3.8.

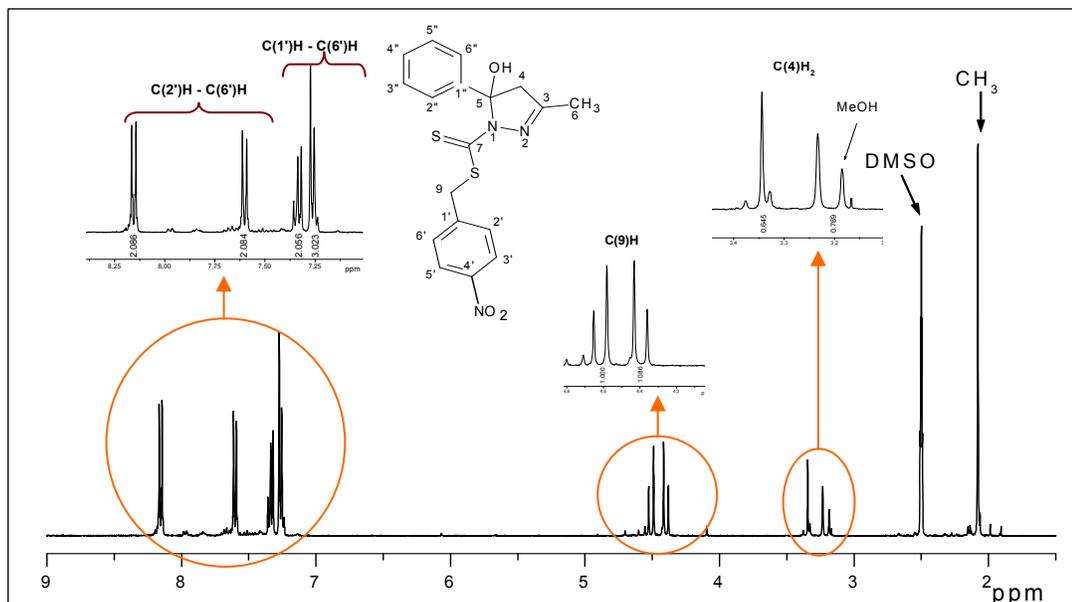


FIGURA 3.7: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante FACACBzNO<sub>2</sub> em DMSO-d<sub>6</sub>.

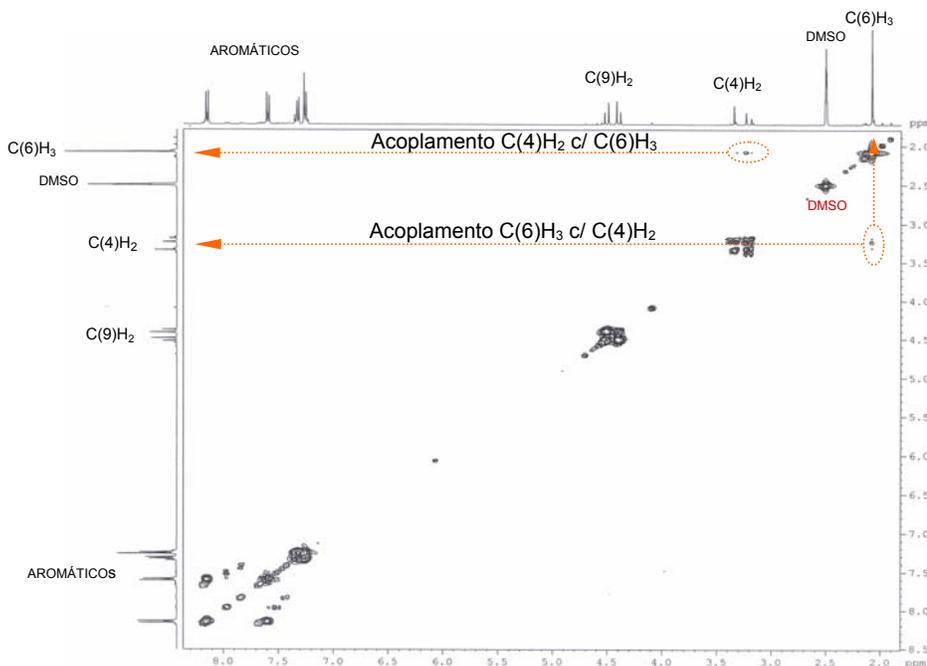


FIGURA 3.8: Correlações  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , obtidas através do experimento de  $^2\text{D}$ COSY do ligante FACACBzNO<sub>2</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>, DRX400 Bruker)

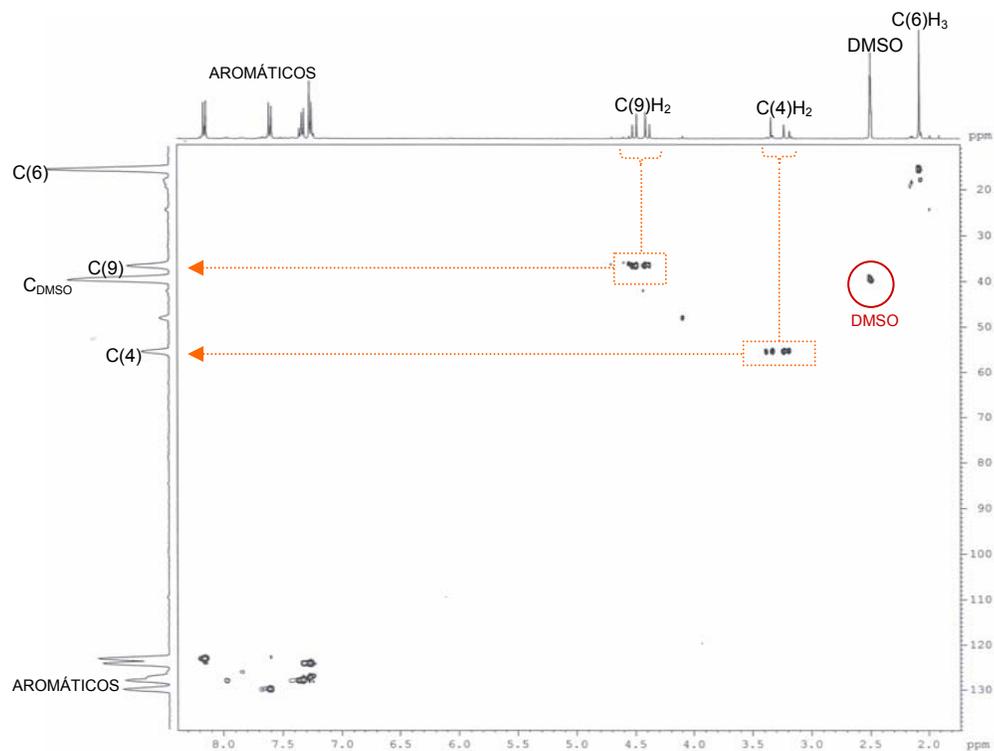


FIGURA 3.9: Correlações  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , obtidas através do experimento de *g*HSQC do ligante FACACBzNO<sub>2</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, DRX400 Bruker)

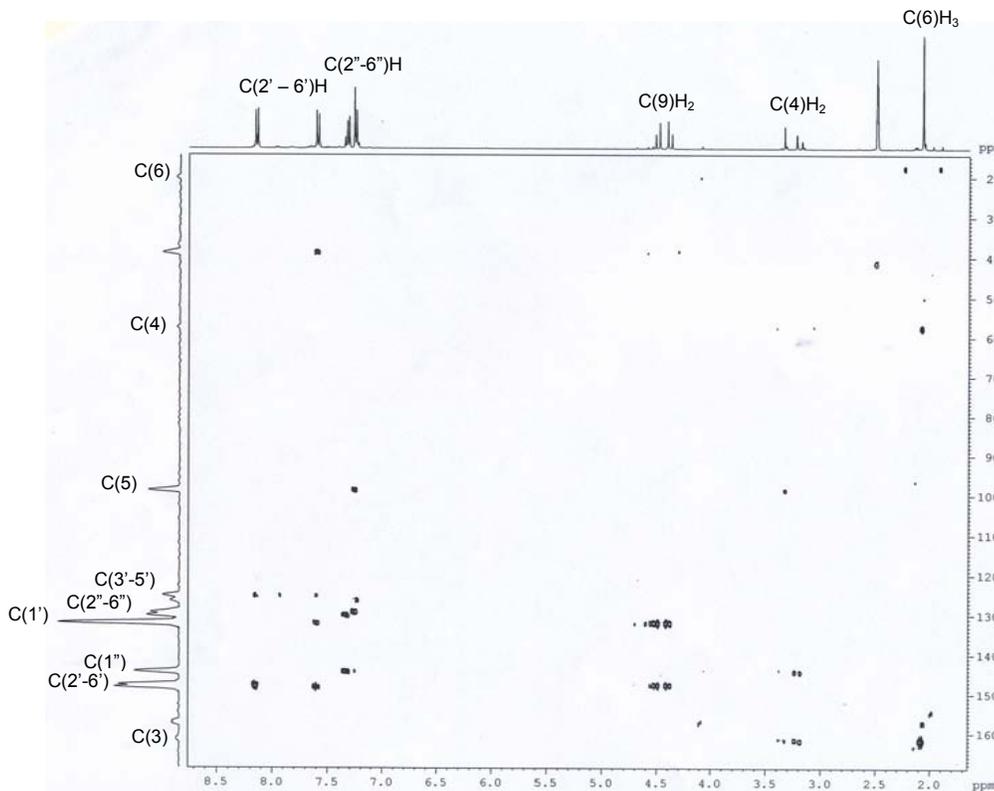


FIGURA 3.10: Correlações  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  distantes, obtidas através do experimento de *g*HMBC do ligante FACACBzNO<sub>2</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, DRX400 Bruker)

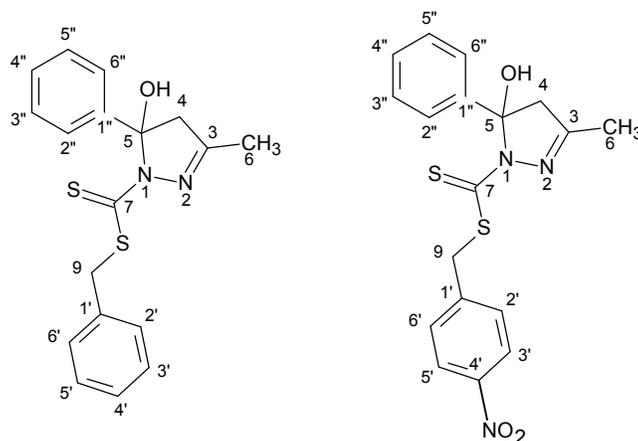


FIGURA 3.11: Estruturas numeradas dos ligantes ciclizados FACACBz e FACACBzNO<sub>2</sub>.

TABELA 3.3: Deslocamento químico  $\sigma$ (ppm) e constante de acoplamento J (Hz) para o composto FACACBz e FACACBzNO<sub>2</sub> em CDCl<sub>3</sub> e DMSO, respectivamente.

Nº	FACACBz			FACACBzNO <sub>2</sub>		
	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	gHMBC	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	gHMBC
3	-----	158,3	-----	-----	163,1	-----
4	a - 3,44 dd J=18,82 e 0,98 1H b - 3,05 dd J=18,82 e 0,98 1H	54,7	97,7/ 142,5/ 158,3 142,5/ 158,3	a - 3,34 s b - 3,23 s	55,5	98,5/ 144,0/ 163,1 144,0/ 163,1
5	-----	97,7	-----	-----	98,5	-----
6	2,11 t(AB) J=0,98 3H	16,0	16,0/ 54,7/ 158,3	2,07 s 3H	15,5	15,5/ 55,5/ 163,1
7	-----	191,6	-----	-----	-	-----
9	a - 4,42 d J=13,10 1H b - 4,30 d J=13,10 1H	39,2	129,4/ 135,4/ 191,6 129,4/ 135/ 191,6	a - 4,51 d J=14,4 1H b - 4,39 d J=14,4 1H	36,2	132,1/ 147,8 132,1/ 147,8
1'	-----	135,4	-----	-----	132,1	-----
2'-6'	7,44 - 7,21 d 2H	128,7	130	7,59 d J= 8,4 2H	147,8	36,2/ 132,1/ 147,8
3'-5'	7,44 - 7,21d 2H	128,1	130	8,15 d J= 8,4 2H	122,8	147,8
1''	-----	142,5	-----	-----	144,0	-----
2''-6''	7,44 - 7,21 m 2H	123,8	130	7,35 - 7,23 m 2 H	124,2	98,5/ 128,3/ 144,0
3''-5''	7,44 - 7,21 m 2H	129,3	130	7,35 - 7,23 m 2 H	128,3	128,3/ 144,0

s- singleto, d - dubleto, dd - duplo dubleto, m - multipeto e t(AB) - tripleto

O experimento gHMBC <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N, foi realizado com o ligante FACACBz para confirmar a formação de um anel de cinco devido a ciclização. Com este experimento pode-se confirmar que os hidrogênios do metileno C(4)H<sub>2</sub>, acoplam com os nitrogênios

distantes N(1) e N(2) assim como a metila C(6)H<sub>3</sub>, sendo que este acopla mais com o N(2) que o N(1) (FIGURA 3.12). Estes dois acoplamentos observados para o C(4), não seria encontrados caso a molécula apresenta-se à estrutura proposta inicialmente.

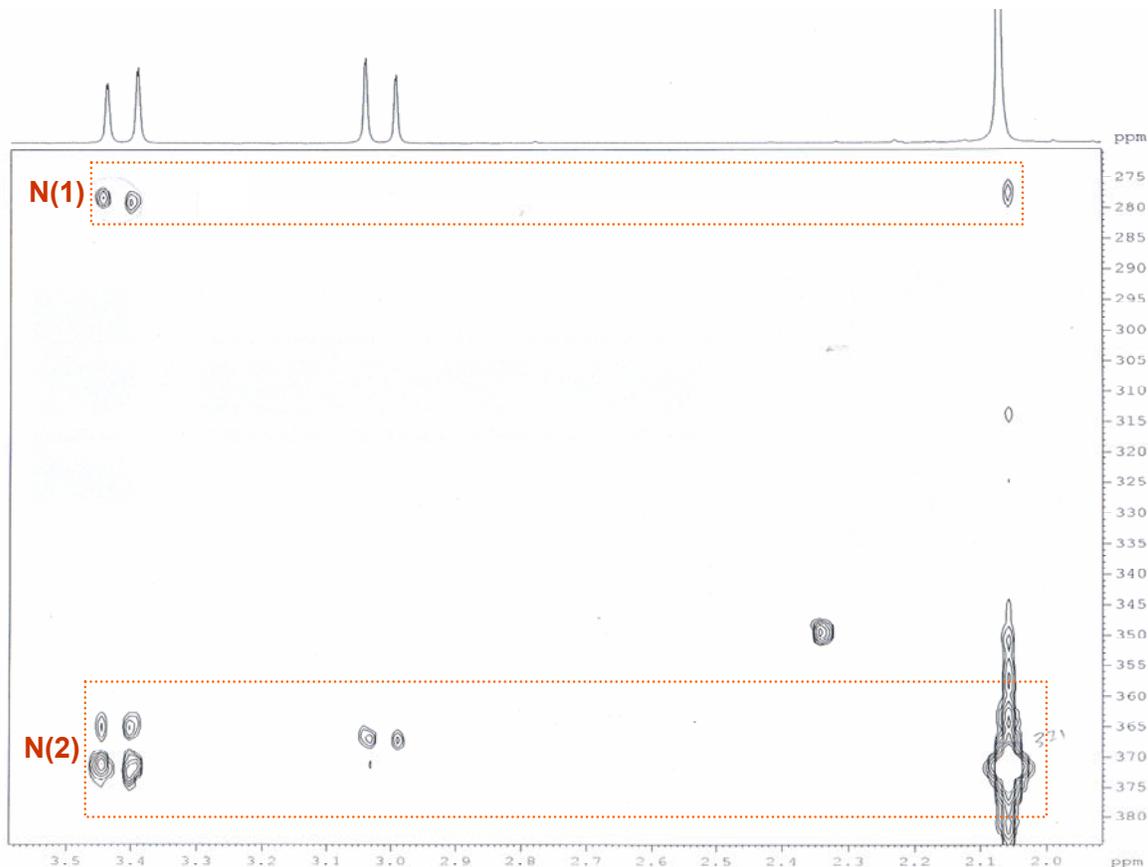


FIGURA 3.12: Correlações  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  distantes, obtidas através do experimento de *g*HMBC do ligante FACACBz ( $\text{CDCl}_3$ , DRX400 Bruker)

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos ligantes AcFBz, AcFBzNO<sub>2</sub>, AcpyBz e AcpyBzNO<sub>2</sub> confirmam as estruturas sugeridas através dos espectros de absorção na região do infravermelho e análise elementar. Observa-se a presença de um singlete em torno de 11 ppm referente ao sinal do N-H (FIGURA 3.13 e FIGURA 3.14). Os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos apresentam vários sinais em torno de 7,3 – 8,7 ppm. Os singletos na região de 4,5 e 2,4 ppm são referentes aos hidrogênios C(7') e C(8), respectivamente. Todas as atribuições estão representadas na TABELA 3.4.

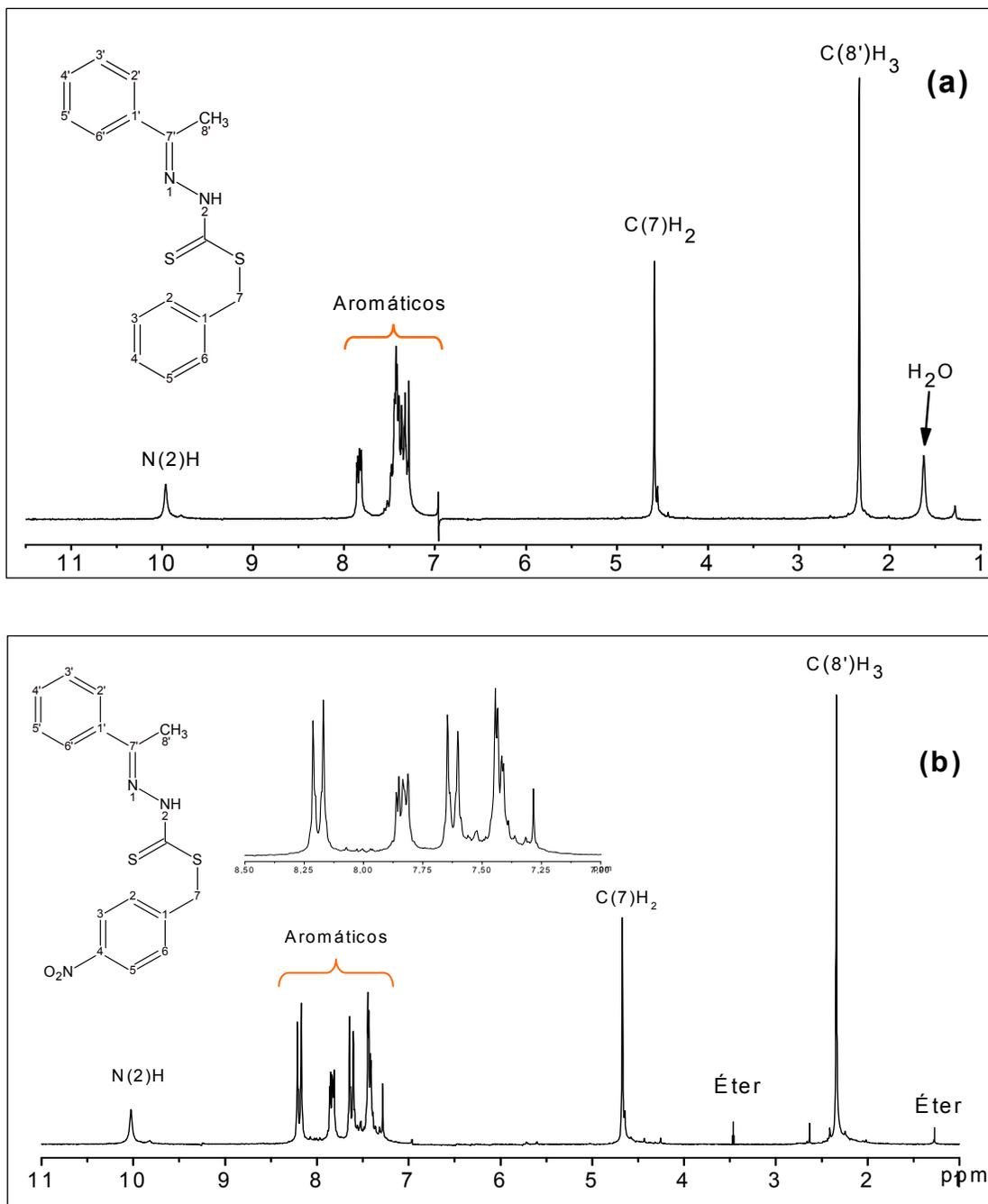


FIGURA 3.13: Espectro de RMN <sup>1</sup>H dos ligantes (a)AcFBz e (b)AcFBzNO<sub>2</sub> em CD<sub>3</sub>Cl, DRX400 Bruker

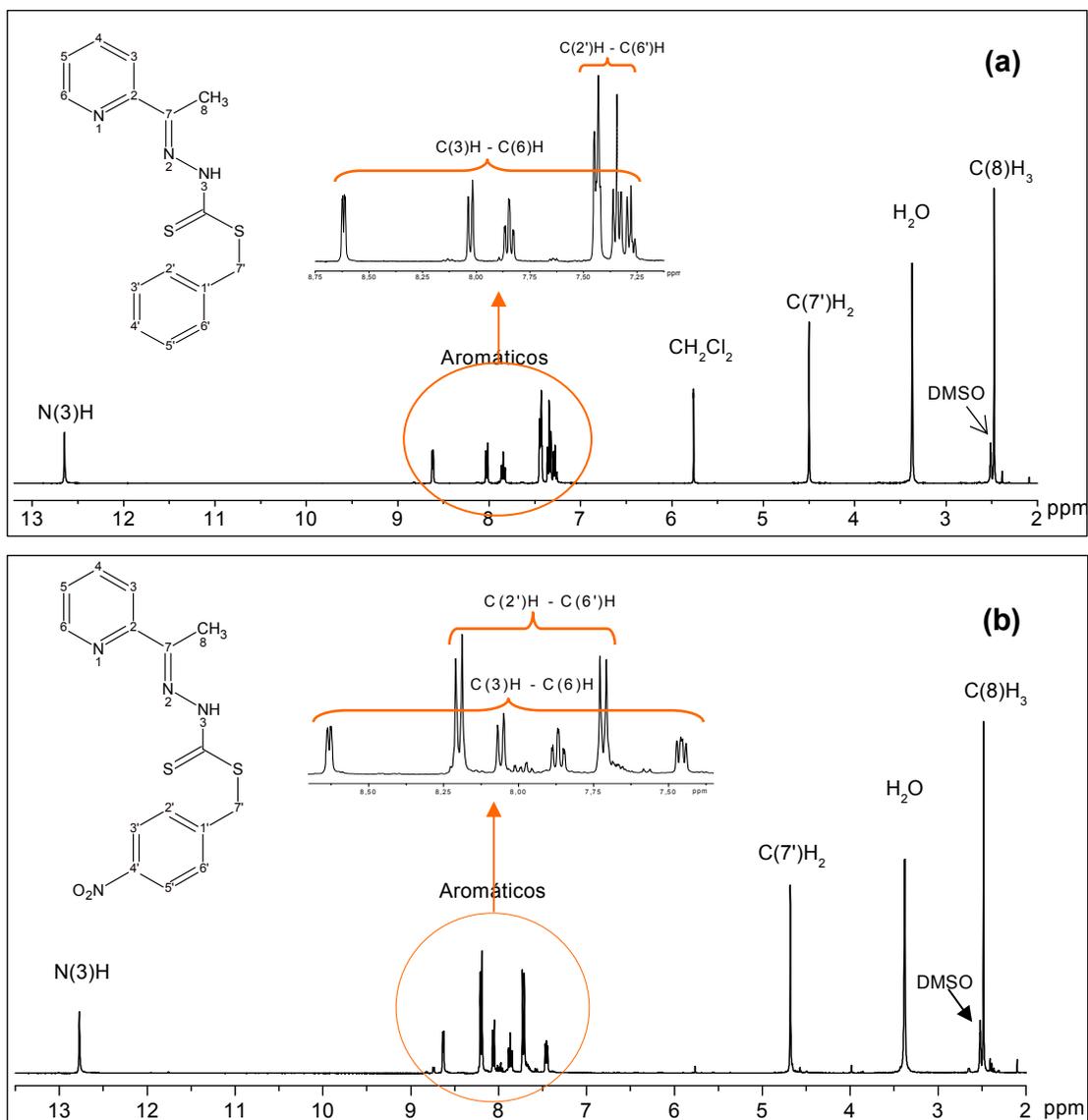


FIGURA 3.14: Espectro de RMN <sup>1</sup>H dos ligantes (a)AcpyBz e (b)AcpyBzNO<sub>2</sub> em DMSO-d<sub>6</sub>, DRX400 Bruker

TABELA 3.4: Atribuições dos sinais de RMN dos ligantes AcFBz, AcFBzNO<sub>2</sub>, AcpyBz e AcpyBzNO<sub>2</sub>.

	$\delta$ <sup>1</sup> H (multiplicidade)			
Posições	AcFBz*	AcFBzNO <sub>2</sub> *	AcpyBz**	AcpyBzNO <sub>2</sub> **
N- H	9,9 (s)	10,0 (s)	12,7 (s)	12,8 (s)
CH <sub>2</sub>	4,6 (s)	4,7 (s)	4,5 (s)	4,7 (s)
CH <sub>3</sub>	2,3 (s)	2,3 (s)	2,5 (s)	2,5 (s)
aromáticos	7,3 – 7,9 (m)	7,3 – 8,2 (m)	7,3 – 8,6 (m)	7,5 – 8,7 (m)

\*CDCl<sub>3</sub>, \*\*DMSO-d<sub>6</sub> / s-singlete; m-multiplete

A estrutura cristalográfica do ligante AcFBz com os átomos numerados está representado na FIGURA 3.15 e os dados de refinamento do cristal estão representados na TABELA 3.5. A estrutura da molécula do ligante assume uma configuração *E*, no qual o anel fenílico e o grupo ditiocarbazato estão localizados em lados opostos na ligação C(7)=N(1) [93]. A estrutura é do tipo monoclinica com grupo espacial C2/c. A literatura relata que a distancia de ligação C=S é em torno de 1,56 Å. Observa-se neste caso que a distância de ligação S(2)-C(9) apresenta um valor próximo ao observado na literatura (1,65 Å) [93] (TABELA 3.5).

TABELA 3.5: Dados coletados do cristal e refinamento da estrutura do ligante AcFBz.

Empirical formula	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	
Formula weight	300.43	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C2/c	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 17.338(1) Å	
	<i>b</i> = 5.7066(3) Å	<i>β</i> = 94.818(3)°
	<i>c</i> = 31.719(2) Å	
Volume	3127.2(3) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Density (calculated)	1.276 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.332 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1264	
Crystal size	0.42 x 0.03 x 0.06 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	3.64 to 25.75°	
Index ranges	-20 ≤ <i>h</i> ≤ 20, -6 ≤ <i>k</i> ≤ 6, -38 ≤ <i>l</i> ≤ 38	
Reflections collected	10308	
Independent reflections	2949 [R(int) = 0.0712]	
Completeness to theta = 25.75°	99.3 %	
Absorption correction <sup>1</sup>	Gaussian	
Max. and min. transmission	0.991 and 0.919	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Computing <sup>a</sup>	COLLECT <sup>2</sup> , HKL Denzo and Scalepack <sup>3</sup> SHELXS-97 <sup>4</sup> , SHELXL-97 <sup>4</sup>	
Data / restraints / parameters	2949 / 0 / 245	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.004	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0499, wR2 = 0.1216	
R indices (all data)	R1 = 0.1070, wR2 = 0.1486	
Largest diff. peak and hole	0.181 and -0.183 e.Å <sup>-3</sup>	

<sup>a</sup> Data collection, data processing, structure solution and structure refinement respectively.

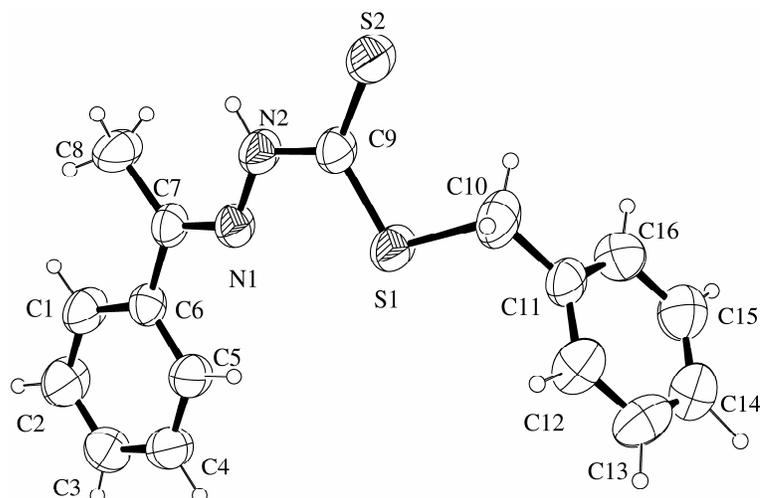


FIGURA 3.15: Estrutura cristalográfica do ligante derivado de acetonefona com S-benzilditiocarbazato (AcFBz). ORTEP 30%

TABELA 3.6: Distância de ligação [Å] para o do ligante AcFBz.

S(1)-C(9)	1,731	C(5)-C(6)	1,370
S(1)-C(10)	1,829	C(6)-C(7)	1,474
S(2)-C(9)	1,656	C(7)-C(8)	1,493
N(1)-C(7)	1,277	C(10)-C(11)	1,481
N(1)-N(2)	1,365	C(11)-C(12)	1,360
N(2)-C(9)	1,349	C(11)-C(16)	1,388
C(1)-C(6)	1,372	C(12)-C(13)	1,379
C(1)-C(2)	1,375	C(13)-C(14)	1,349
C(2)-C(3)	1,356	C(14)-C(15)	1,325
C(3)-C(4)	1,365	C(15)-C(16)	1,405
C(4)-C(5)	1,372		

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos ligantes DAPBz e DAPBzNO<sub>2</sub> apresentam um sinal em torno de 12,7 ppm referente ao hidrogênio do grupo amina N(3)-H. Para o ligante DAPBz os grupos metílicos C(10) ou C(8) apresentam o mesmo deslocamento químico do solvente deuterado DMSO-d<sub>6</sub>. Com os experimentos *g*HSQC pode-se observar a presença das duas substâncias na mesma região (FIGURA 3.16). O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ligante DAPBzNO<sub>2</sub> apresenta sinais duplicados, sugerindo a presença de isômeros *Z* e *E* [94] (FIGURA 3.18). Os valores dos sinais característicos dos ligantes e os experimentos *g*COSY e *g*HSQC estão listados na TABELA 3.7.

TABELA 3.7: Atribuições dos sinais de RMN dos ligantes DAPBz e DAPBzNO<sub>2</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>, DRX400 Bruker).

Ligantes	Posições	$\delta$ <sup>1</sup> H – ppm (multiplicidade)	gCOSY	gHSQC
DAPBz	2-6	8,0/ 7,9 (m)	-	121,1/ 137,9
	10 e 8	2,5 (s)	-	13,3
	1'	4,5 (s)	-	38,5
	N(3)	12,7 (s)	-	-
	2'-7'	7,4(d)/ 7,2/ 7,3(t)	-	127,1/ 128,8/ 130,1
DAPBzNO <sub>2</sub>	2-6	8,3/ 7,9(d)/ 8,0(t);	8,3/ 8,0/ 7,9	136,7/ 122,8/ 120,0
	10 e 8	2,7/ 2,5 (d)	2,7/ 2,5	24,3/ 12,9
	1'	4,7/ 4,6 (s)	4,7/ 7,7	36,7
	N(3)	12,8/ 12,7 (s)	-	-
	2'-7'	8,2/ 7,7(d)	4,7/ 7,7/ 8,2	122,1/ 128,9

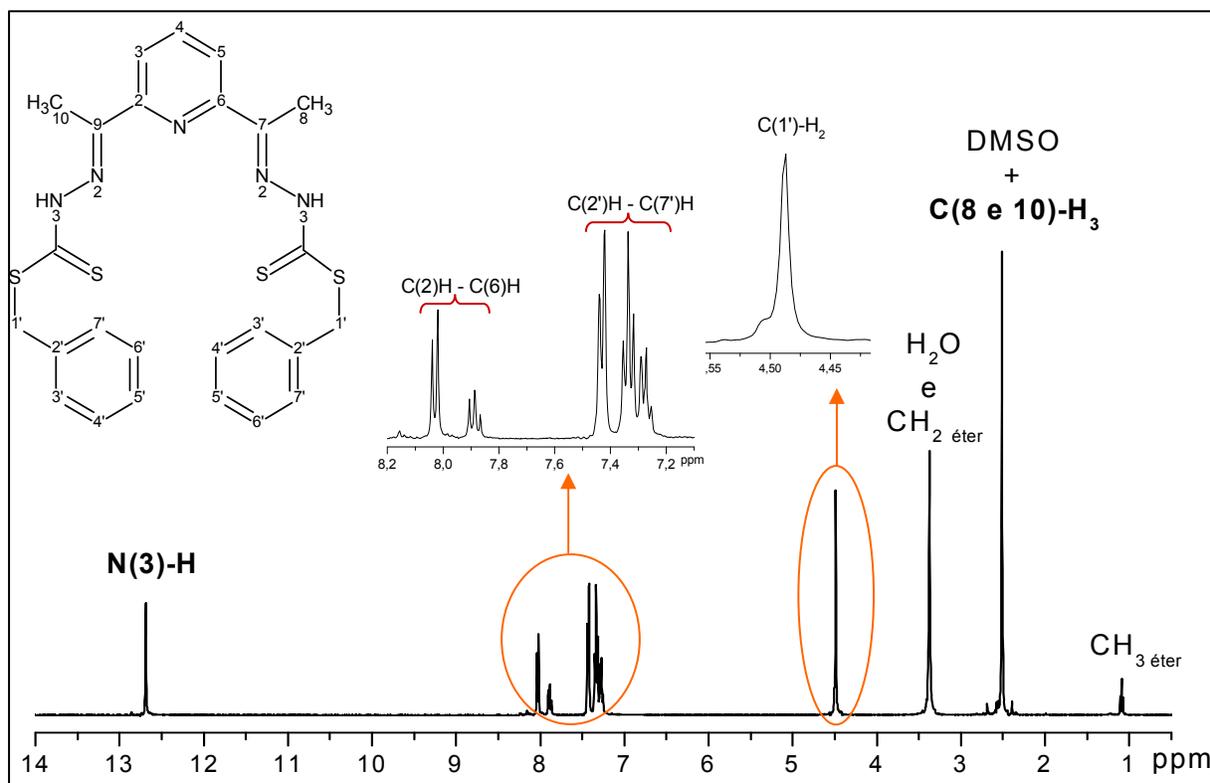


FIGURA 3.16: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do ligante DAPBz em DMSO-d<sub>6</sub>, DRX400 Bruker.

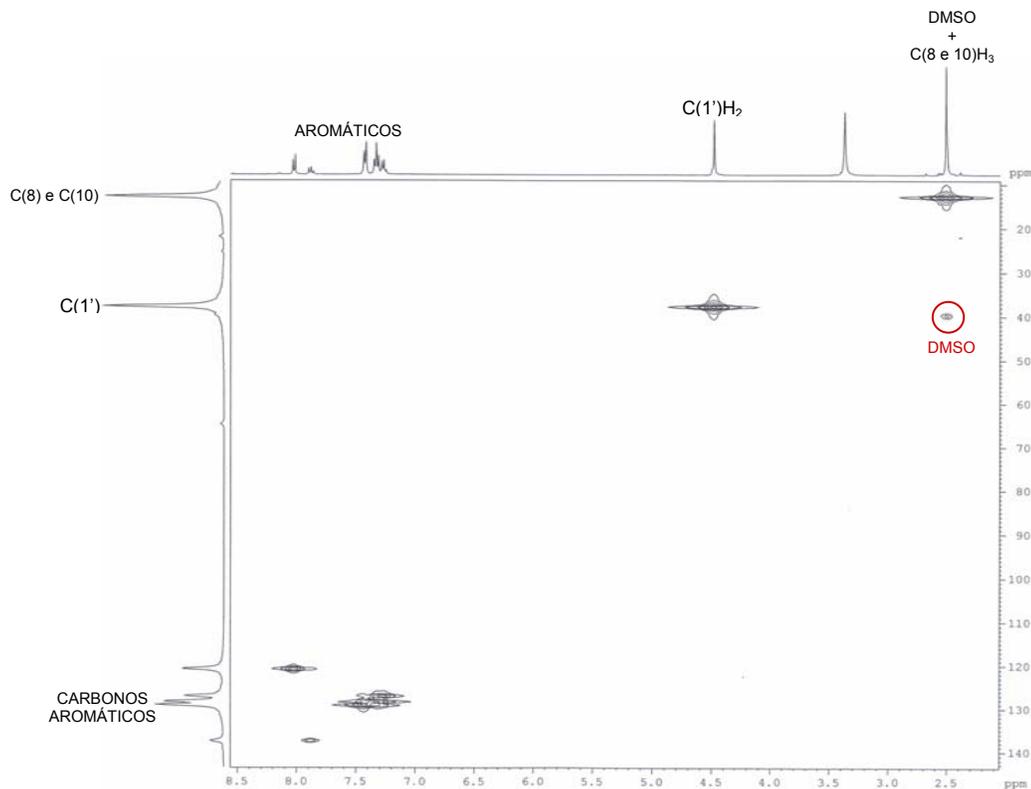


FIGURA 3.17: Correlações  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , obtidas através do experimento de gHSQC do ligante DAPBz (DMSO- $d_6$ , DRX400 Bruker)

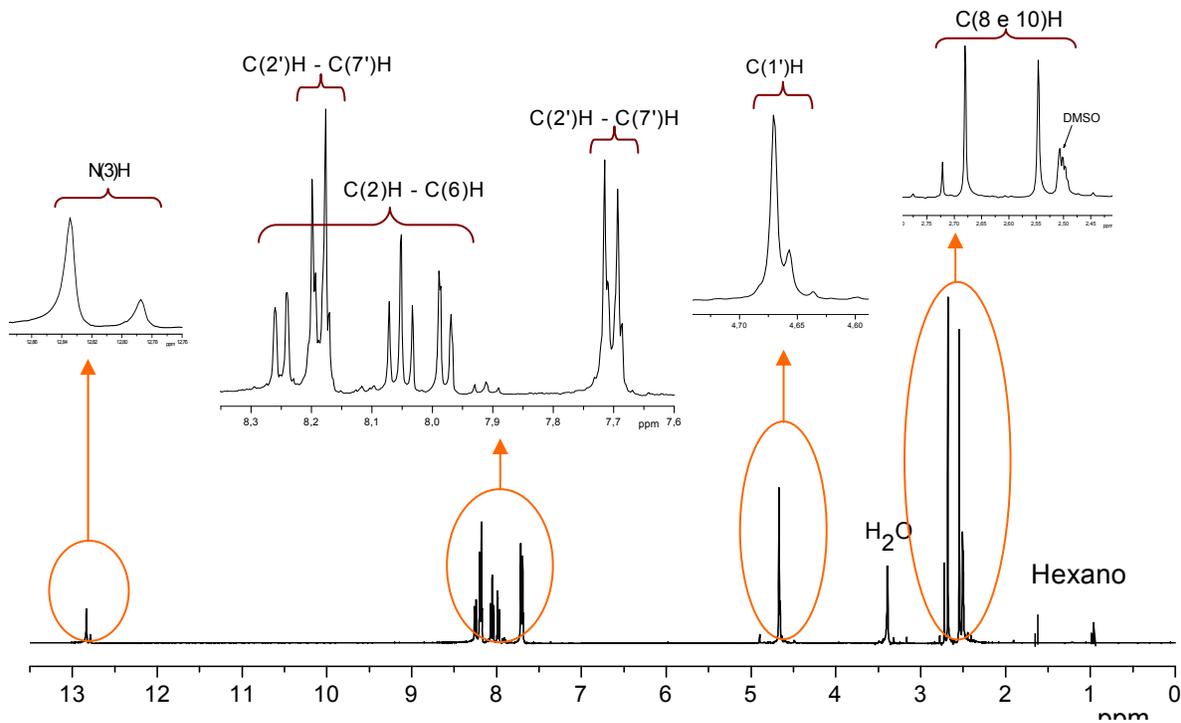


FIGURA 3.18: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante DAPBzNO $_2$  em DMSO- $d_6$ , DRX400 Bruker.

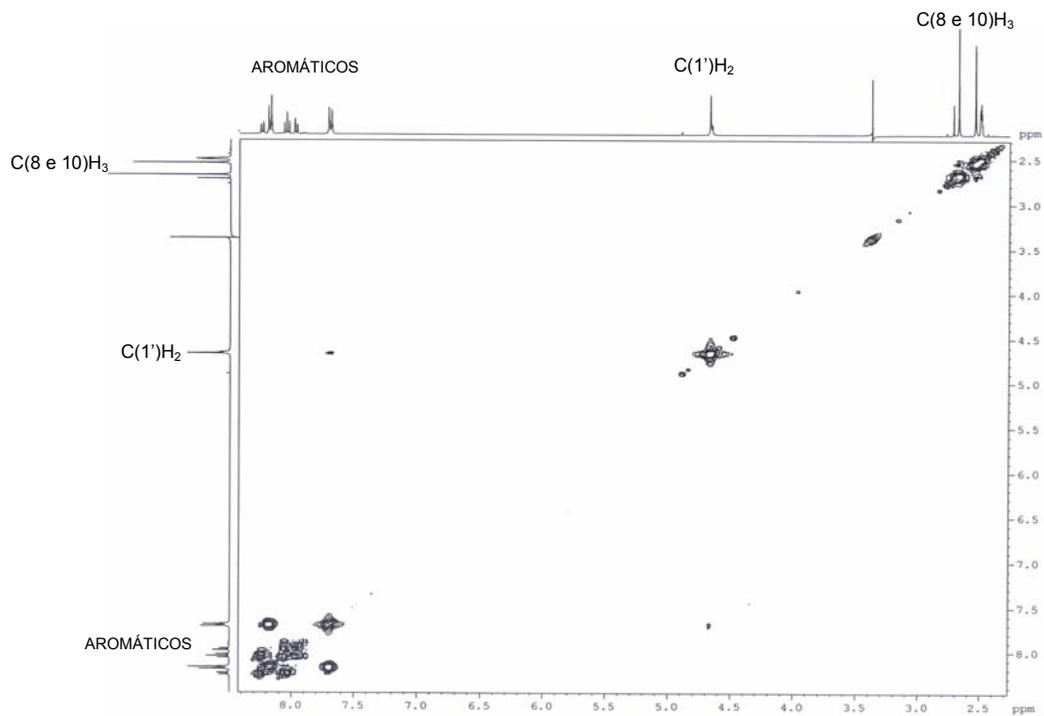


FIGURA 3.19 Correlações  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , obtidas através do experimento de gCOSY do ligante DAPBzNO<sub>2</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>, DRX400 Bruker)

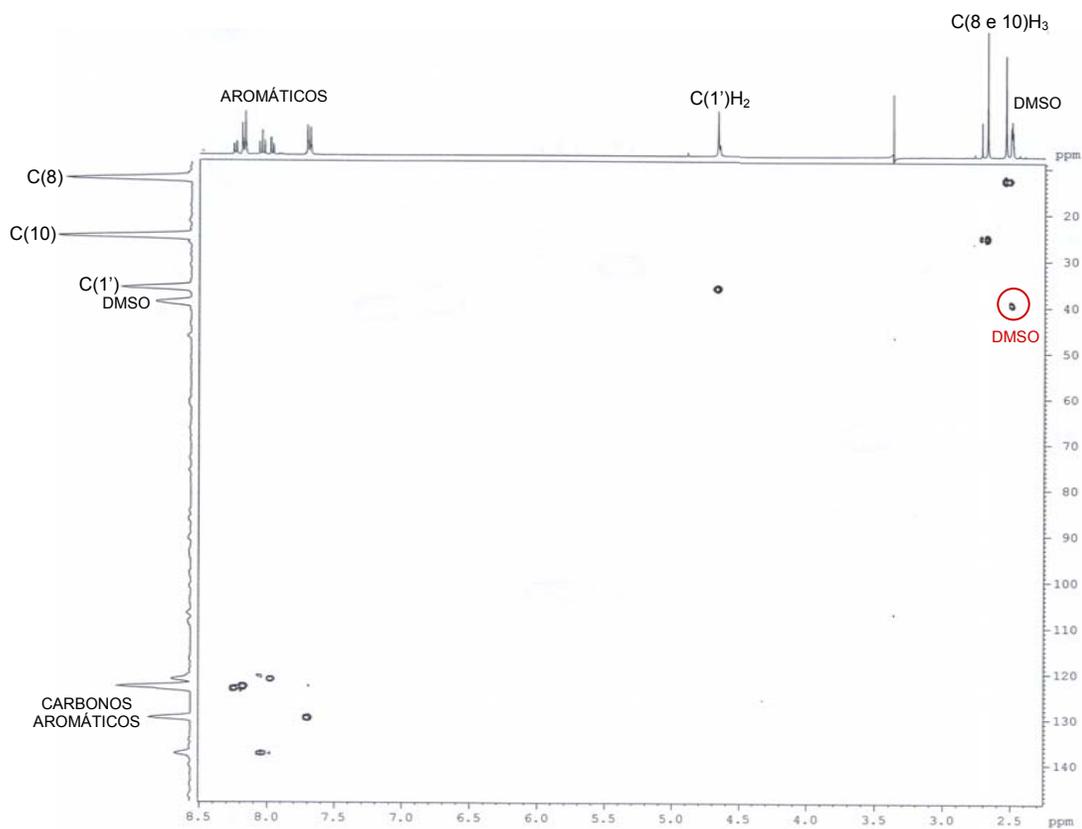


FIGURA 3.20 Correlações  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , obtidas através do experimento de gHSQC do ligante DAPBzNO<sub>2</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>, DRX400 Bruker)

Os voltamogramas cíclicos dos ligantes apresentam duas reduções sucessivas (I e II) envolvendo dois elétrons cada uma. A primeira redução corresponde à clivagem da ligação N-N e a segunda corresponde à redução da imina formada. Os processos III e IV são referentes à oxidação dos produtos formados durante o processo de redução do ligante. Os potenciais destes processos estão listados na TABELA 3.8. A FIGURA 3.21 apresenta como exemplo o processo de redução de uma tiossemicarbazona [95]. As FIGURAS 3.22, 3.23, 3.24 e 3.25 mostram os voltamogramas cíclico destes ligantes.

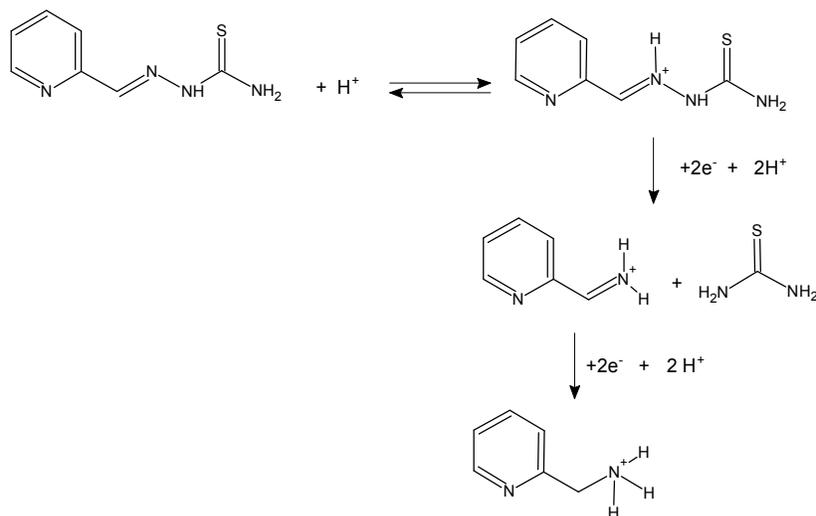


FIGURA 3.21: Representação esquemática do processo de redução do ligante [95].

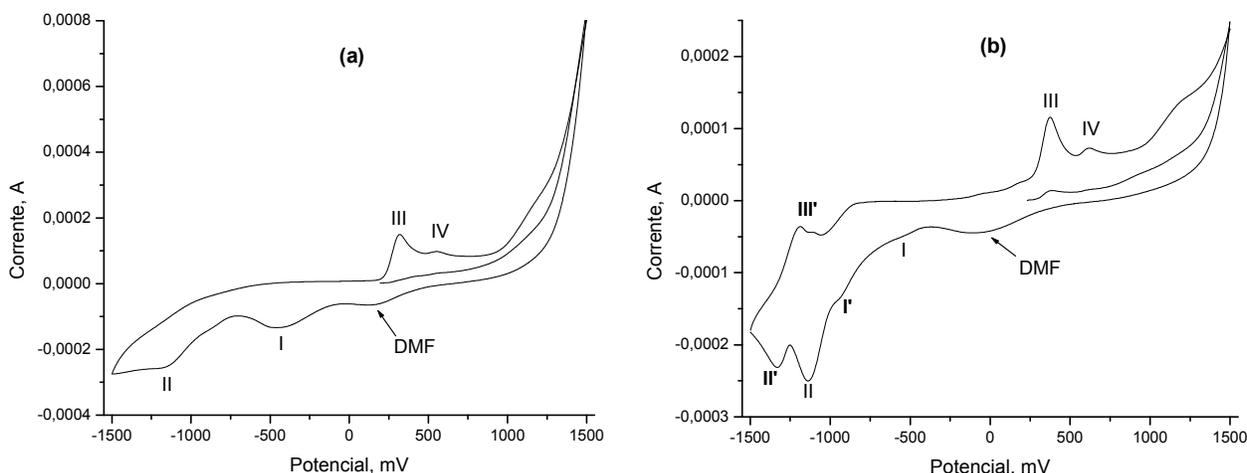


FIGURA 3.22: Voltamograma cíclico dos ligantes (a) *S*-benzilditiocarbazato (FACACBz) e (b) *bis-S*-benzilditiocarbazato (FACACBzNO<sub>2</sub>) (DMF, 0,1mol L<sup>-1</sup>M PTBA)

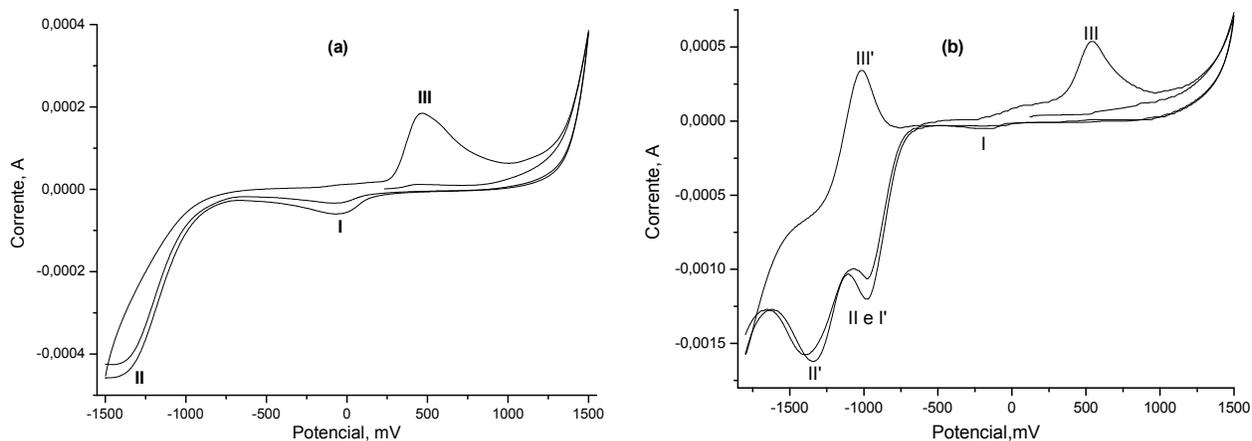


FIGURA 3.23: Voltamograma cíclico dos ligantes (a) AcFBz ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA) e (b) AcFBzNO<sub>2</sub> ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA)

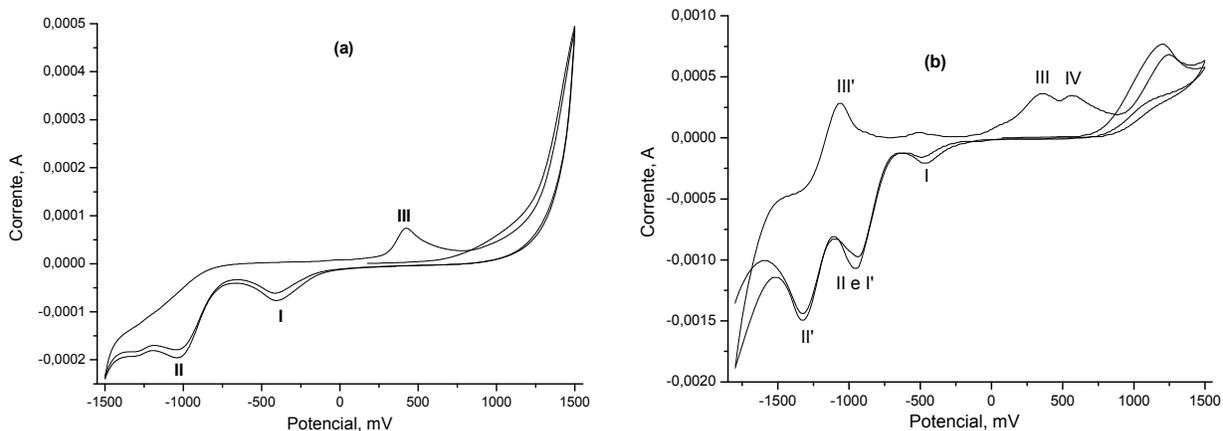


FIGURA 3.24: Voltamogramas cíclicos do (a) AcpyBz ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA) e (b) AcpyBzNO<sub>2</sub> ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA)

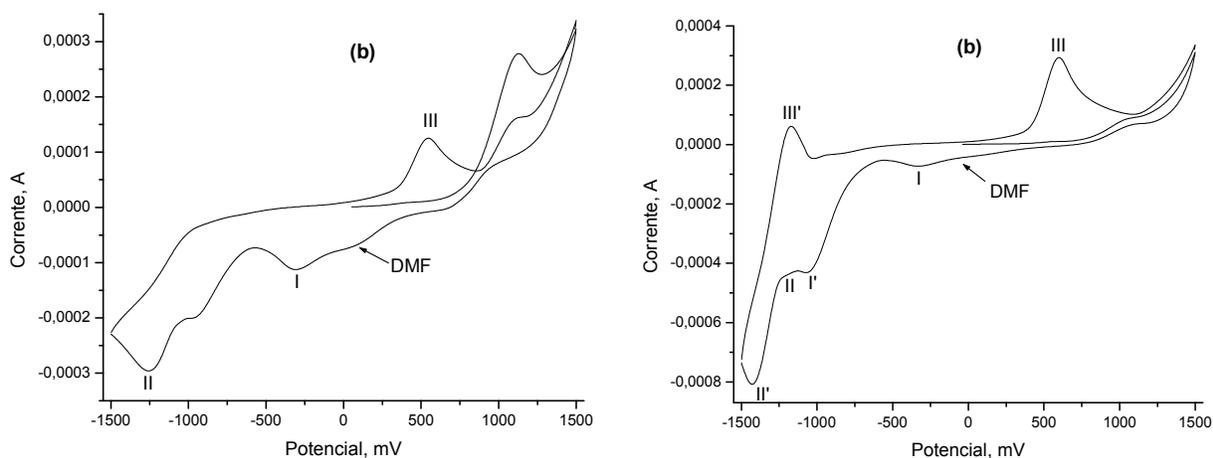


FIGURA 3.25: Voltamogramas cíclicos dos ligantes (a) *bis-S-p*-nitrobenzilditiocarbazato (DAPBz) e (b) *bis-S-p*-nitrobenzilditiocarbazato (DAPBzNO<sub>2</sub>) (DMF,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA)

Nos voltamogramas dos ligantes contendo o grupo nitro (NO<sub>2</sub>) além dos processos I (clivagem da ligação N-N) e II (redução da imina) encontrados nos outros ligantes, observa-se os processos I', II' e III' referente aos processos de oxi-redução do grupo NO<sub>2</sub> [96].

O primeiro processo I' é atribuído à formação do radical Ar-NO<sub>2</sub><sup>-</sup>. O segundo processo II' é atribuído à formação da espécie Ar-NHOH, seguida por uma oxidação reversível referente à formação de Ar-NO (III') (TABELA 3.8). Os demais processos III e IV são referentes a oxidação dos produtos formados durante a clivagem e redução da imina e dos processos do grupo nitro. A FIGURA 3.21 representa o esquema sugerido para este mecanismo eletroquímico [96] e as FIGURAS 3.22 (b), 3.23 (b), 3.24 (b) e 3.25 (b) apresentam os voltamogramas cíclicos destes ligantes.

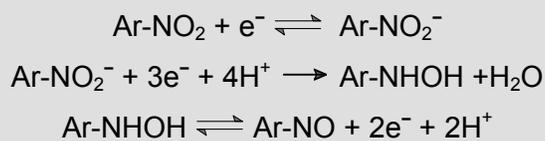


FIGURA 3.26: Esquema representativo do mecanismo eletroquímico de redução nitroaromática [96].

TABELA 3.8: Potenciais eletroquímicos (V) dos ligantes S-benzil e S-p-nitrobenzilditiocarbazatos.

Ligantes	Ep <sub>c</sub> I	Ep <sub>c</sub> II	Ep <sub>c</sub> I' Ar-NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Ep <sub>c</sub> II' Ar-NHOH	Ep <sub>a</sub> III' Ar-NO
FACACBz	-0,45	-1,18	-	-	-
FACACBzNO <sub>2</sub>	-0,53	-1,14	- 0,93	-1,33	-1,18
AcFBz	-0,06	-1,47	-	-	-
AcFBzNO <sub>2</sub>	-0,17	encoberto	- 0,97	-1,35	-1,02
AcpyBz	-0,40	-1,10	-	-	-
AcpyBzNO <sub>2</sub>	-0,46	encoberto	- 0,95	-1,32	-1,06
DAPBz	-0,31	-1,24	-	-	-
DAPBzNO <sub>2</sub>	-0,34	-1,19	- 1,05	-1,42	-1,17

### 3.2 Caracterizações dos complexos de paládio (II) de benzoilacetona e 2-acetilpiridina derivadas de *S*-benzil e *S*-*p*-nitrobenzilditiocarbazato.

Após as sínteses e caracterizações dos ligantes, foram preparados complexos de paládio II com benzoilacetona e 2-acetilpiridina contendo *S*-benzilditiocarbazato e *S*-*p*-nitrobenzilditiocarbazato (FIGURA 3.27).

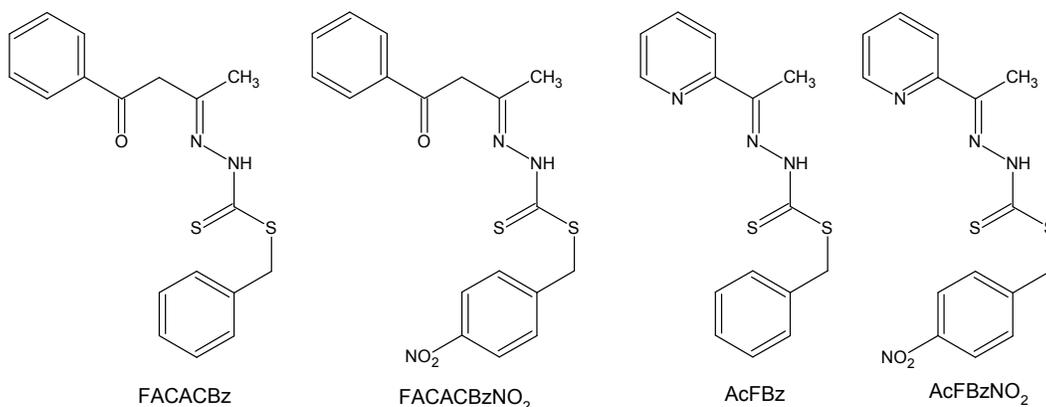


FIGURA 3.27: Estruturas representativas dos ditiocarbazatos derivados de benzoilacetona e 2-acetilpiridina.

A condutividade é uma técnica utilizada para detectar a presença de íons em uma solução. Condutividade depende da concentração e da natureza das espécies químicas presentes em solução, pois condutividade é o inverso da resistência que a solução estudada apresenta. Assim a condutividade mede a capacidade de transporte de carga em solução. Contudo, os dados de análise elementar (indicam a fórmula molecular através dos dados experimentais de C, H, N, S) e condutividade sugerem a formação de complexos neutros para  $[\text{Pd}(\text{FACACBz})(\text{PPh}_3)]$  e  $[\text{Pd}(\text{FACACBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]$  no qual os ligantes encontram-se desprotonados em N(2)H e OH quando o ligante encontra-se ciclizado. Para os complexos  $[\text{Pd}(\text{AcpyBz})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$  e  $[\text{Pd}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$  as análises indicam a formação de complexos iônicos sugerindo a presença de  $\text{PF}_6$  como contra-íon, pois os ligantes AcpyBz e AcpyBzNO<sub>2</sub> encontram-se coordenados na forma aniônica devido à desprotonação em N(3) (ver FIGURA 3.27). Na TABELA 3.9 estão representados os dados de análise elementar e condutividade [97] dos complexos de Pd(II) com os ligantes ditiocarbazatos.

TABELA 3.9: Dados de C,H,N e condutividade para os complexos de paládio de ditiocarbazatos.

Complexos	%C	%H	%N	%S	Cond. $\mu\text{S}/\text{cm}$
[Pd(FACACBz)PPh <sub>3</sub> ]	60,48 (60,88)	4,78 (4,54)	4,14 (3,98)	8,55 (9,00)	0,084*
[Pd(FACACBzNO <sub>2</sub> )PPh <sub>3</sub> ]	57,53 (57,26)	4,48 (4,24)	5,97 (5,60)	8,67 (8,49)	0,052*
[Pd(AcpyBz)PPh <sub>3</sub> ]PF <sub>6</sub>	48,80 (48,69)	3,82 (3,71)	5,36 (5,16)	4,47 (7,88)	102,9**
[Pd(AcpyBzNO <sub>2</sub> )PPh <sub>3</sub> ]PF <sub>6</sub>	45,93 (46,08)	3,89 (3,40)	6,38 (6,51)	7,06 (7,46)	139,6**

valores calculados entre parênteses / \*não-eletrólito – solvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / \*\* eletrólito 1:1 – solvente acetona

Nos espectros de infravermelho dos ligantes FACACBz e FACACBzNO<sub>2</sub>, a banda de vibração  $\nu(\text{O-H})$  é observada em torno de 3355 cm<sup>-1</sup>, já nos espectros dos complexos esta banda esta ausente devido à desprotonação e a coordenação do oxigênio aniônico ao metal. As outras bandas características referente às vibrações  $\nu(\text{C=N})$  e  $\nu(\text{C=S})$  foram observadas em torno de 1628 e 1072 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. Nos espectros dos complexos, observa-se um deslocamento dessas bandas indicando que o paládio também coordena-se ao nitrogênio imínico e pelo enxofre na forma de tiolato. Conclui-se que este ligante coordena-se dianiônico ao paládio pelo oxigênio e pelo enxofre. Novas bandas surgem pela coordenação na região entre 353 – 458 cm<sup>-1</sup>, características das vibrações  $\nu(\text{Pd - N})$ ,  $\nu(\text{Pd - S})$ ,  $\nu(\text{Pd - P})$  e  $\nu(\text{Pd - O})$  (TABELA 3.10) [98, 99 e 100].

TABELA 3.10: Bandas características (cm<sup>-1</sup>) dos ligantes FACACR (R = Bz e BzNO<sub>2</sub>) e seus respectivos complexos de paládio(II).

R =	FACACR		[Pd(FACACR)(PPh <sub>3</sub> )]	
	Bz	BzNO <sub>2</sub>	Bz	BzNO <sub>2</sub>
$\nu(\text{C=N})$	1628 F	1628 F	1518 F	1554 m
$\nu(\text{C=S})$	1069 m	1077 F	998 f	999 f
$\nu(\text{O-H})$	3356 m	3360 m	ausente	ausente
$\nu(\text{C-O})$	1256 m	1253 m	1098 m	1096 m
$\nu(\text{Pd-N})$	-	-	458 f	440 f
$\nu(\text{Pd-S})$	-	-	354 f	353 f
$\nu(\text{Pd-P})$	-	-	393 f	394 f
$\nu(\text{Pd-O})$	-	-	423 f	436 f

F - forte; m – média; f – fraca

Para os outros complexos de paládio as bandas de vibrações características  $\nu(\text{N-H})$ ,  $\nu(\text{C=N})$  e  $\nu(\text{C=S})$  dos ligantes AcpyBz e AcpyBzNO<sub>2</sub>, foram observadas em torno de 3200, 1600 e 1060 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. Nos complexos estas bandas sofrem deslocamentos para menores frequências e a banda  $\nu(\text{N-H})$  está ausente, indicando a desprotonação do nitrogênio imínico N(3) destes ligantes e a coordenação ao paládio pelo enxofre de tiolato, nitrogênio imínico N(2) e piridínico N(1) somente nos ligantes AcpyBz e AcpyBzNO<sub>2</sub>. Os ligantes AcpyBz, AcpyBzNO<sub>2</sub> coordenam-se na forma aniônica ao metal, pois a banda de vibração  $\nu(\text{C=S})$  é observada em torno de 1060 cm<sup>-1</sup> no ligante, entretanto nos espectros dos complexos esta banda desloca-se para 690 cm<sup>-1</sup>, indicando a coordenação ao metal na forma de tiolato, como C-S<sup>-</sup> (FIGURA 3.28).

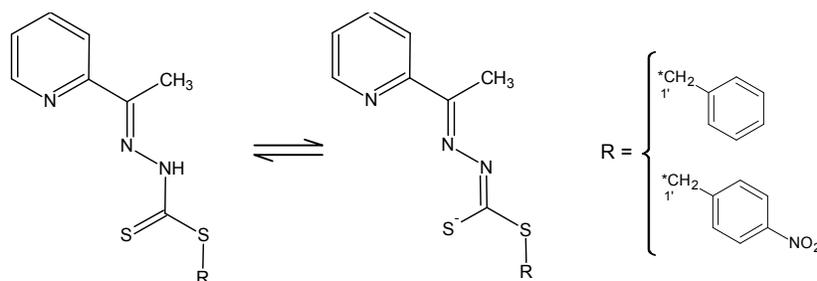


FIGURA 3.28: Estrutura representativa dos tautômeros derivados de 2-acetilpiridina de *S*-benzilditiocarbazato e *S*-*p*-nitrobenzilditiocarbazato.

Novas bandas surgem pela coordenação na região entre 245 – 458 cm<sup>-1</sup>, características das vibrações  $\nu(\text{Pd - N})$ ,  $\nu(\text{Pd - S})$ ,  $\nu(\text{Pd - P})$  e  $\nu(\text{Pd - N}_{\text{py}})$ . Na TABELA 3.11 estão representados os valores das bandas de vibrações dos complexos e seus respectivos ligantes [98,99,100].

TABELA 3.11: Bandas características (cm<sup>-1</sup>) dos ligantes ditiocarbazatos e seus complexos de paládio(II).

R =	AcpyR		[Pd(AcpyR)(PPh <sub>3</sub> )]PF <sub>6</sub>	
	Bz	BzNO <sub>2</sub>	Bz	BzNO <sub>2</sub>
$\nu(\text{C=N})$	1580 m	1513 m	1494 m	1490 m
$\nu(\text{C=S})$	1064 F	1058 F	945 m	947 m
$\nu(\text{NH})$	3173 m	3258 m	ausente	Ausente
$\nu(\text{Pd-N})$	-	-	453 f	454 f
$\nu(\text{Pd-S})$	-	-	396 f	384 f
$\nu(\text{Pd-P})$	-	-	421 f	420 f
$\nu(\text{Pd-N}_{\text{py}})$	-	-	250 f	245 f

F - forte; m – média; f – fraca

Os espectros de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  dos complexos apresentam um singlete em torno de  $\delta$  26 ppm para os complexos  $[\text{Pd}(\text{FACACBz})(\text{PPh}_3)]$  e  $[\text{Pd}(\text{FACACBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]$  (FIGURA 3.29) e  $\delta$  28 ppm para os complexos  $[\text{Pd}(\text{AcpyBz})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$  e  $[\text{Pd}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$  (FIGURA 3.30) Atribui-se que o singlete é referente a fósforo *trans* ao nitrogênio imínico N(1) ou N(2), dependendo do ligante (TABELA 3.12). Estas informações podem ser confirmadas através das estruturas cristalográficas dos complexos  $[\text{Pd}(\text{FACACBz})(\text{PPh}_3)]$  e  $[\text{Pd}(\text{FACACBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]$  apresentadas na FIGURA 3.31.

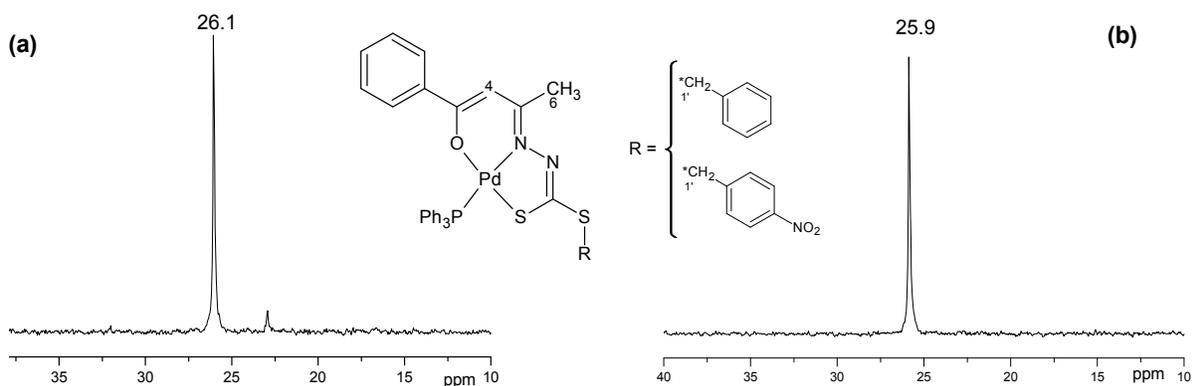
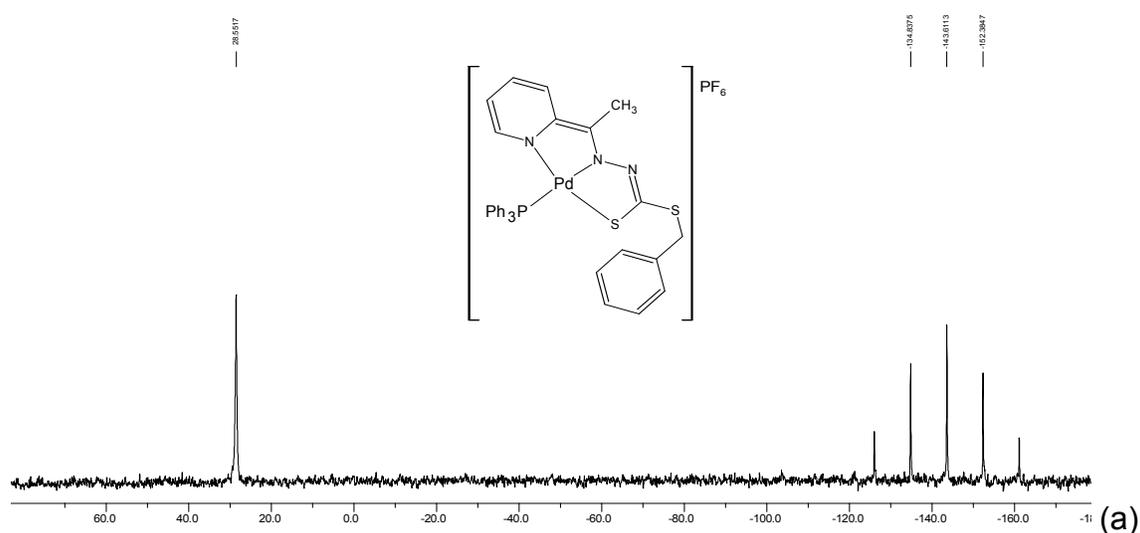


FIGURA 3.29: Espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de (a)  $[\text{Pd}(\text{FACACBz})(\text{PPh}_3)]$  e (b)  $[\text{Pd}(\text{FACACBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

A FIGURA 3.30 mostra os espectros de RMN  $^{31}\text{P}$  dos complexos  $[\text{Pd}(\text{AcpyBz})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$  e  $[\text{Pd}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$  apresentam além do singlete referente ao átomo de fósforo *trans* ao nitrogênio N(2) observa-se os cinco sinais característicos referente ao contra-íon  $\text{PF}_6^-$ .



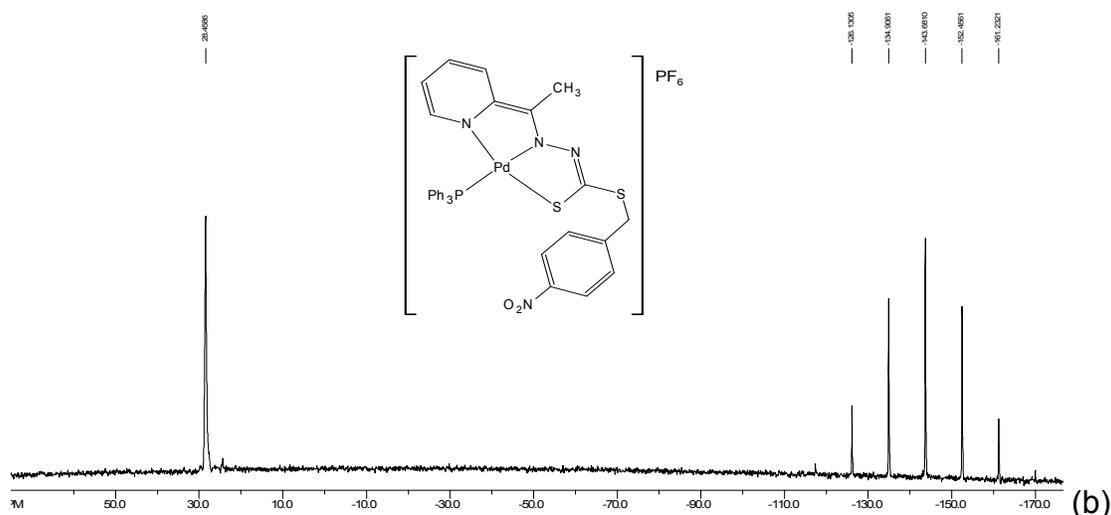


FIGURA 3.30: Espectros de RMN de  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  de (a)  $[\text{Pd}(\text{AcpyBz})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$  e (b)  $[\text{Pd}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

TABELA 3.12: Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para os complexos de paládio de S-benzil e S-p-nitrobenzilditiocarbazato ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

	singleto ( $\delta$ )
$[\text{Pd}(\text{FACACBz})(\text{PPh}_3)]$	26,1
$[\text{Pd}(\text{FACACBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]$	25,9
$[\text{Pd}(\text{AcpyBz})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$	28,6
$[\text{Pd}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$	28,5

As estruturas cristalográficas dos complexos  $[\text{Pd}(\text{FACACBz})(\text{PPh}_3)]$  e  $[\text{Pd}(\text{FACACBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]$  com os átomos numerados encontram-se representadas na FIGURA 3.31. O íon de Pd(II) está coordenado a uma trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) e ao ligante tridentado (O-N-S). Nos dois complexos de paládio o ligante coordena-se ao metal como um quelante ONS, formando um anel estável de cinco membros e um de seis membros. O arranjo ao redor do metal é um quadrado planar levemente distorcido (ca. 0,021 Å), com uma  $\text{PPh}_3$  *trans* ao nitrogênio do ditiocarbazato e o enxofre *trans* ao oxigênio do ligante. A leve distorção pode ser observada nos ângulos de ligação entre N(1)-Pd-P e O-Pd-S(1) próximos a 176 Å. A distância de ligação de Pd-O, Pd-P e Pd-S estão de acordo com valores encontrados na literatura [98,101]. O comprimento da ligação Pd-N de 2,035 Å é maior do que os valores encontrados para complexos de paládio (II) ( $\approx 1,95$  Å) na literatura [94,98,102]. O pequeno aumento no comprimento da ligação Pd-N pode ser devido à influência *trans* do ligante  $\text{PPh}_3$  [101]. Os dados

crystalográficos e seus parâmetros estão representados na TABELA 3.13 e as principais distâncias de ligação e ângulos ao redor do metal estão na TABELA 3.14.

TABELA 3.13: Dados coletados dos cristais e refinamento da estruturas dos complexos [Pd(FACACBz)(PPh<sub>3</sub>)] e [Pd(FACACBzNO<sub>2</sub>)(PPh<sub>3</sub>)].

R =	[Pd(FACACR)(PPh <sub>3</sub> )]	
	Bz	BzNO <sub>2</sub>
Empirical formula	C <sub>36</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O P Pd S <sub>2</sub>	C <sub>36</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> P Pd S <sub>2</sub>
Formula weight	709.12	754.12
Wavelength	0.71073 Å	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic	Monoclinic
Space group	P-1	P21/c
Unit cell dimensions	a = 9.7286(3) Å b = 10.0997(3) Å c = 18.1076(5) Å β = 91.297(2)°.	α = 105.840(2)° γ = 107.162(2)° a = 18.2913(6) Å b = 9.9970(3) Å c = 19.3995(7) Å β = 108.166(2)°.
Volume	1625.07(8) Å <sup>3</sup>	3370.55(19) Å <sup>3</sup>
Z	2	4
Density (calculated)	1.449 Mg/m <sup>3</sup>	1.486 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.780 mm <sup>-1</sup>	0.762 mm <sup>-1</sup>
F(000)	724	1536
θ range for data collection	2.59 to 25.99°.	2.67 to 26.00°.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 12, -22 ≤ l ≤ 22	-22 ≤ h ≤ 22, -12 ≤ k ≤ 11, -23 ≤ l ≤ 22
Reflections collected	22094	19909
Independent reflections	6368 [R(int) = 0.0727]	6578 [R(int) = 0.0489]
Completeness to θ = 25.99°	99.6 %	99.3 %
Max. and min. transmission	0.9331 and 0.8229	0.9629 and 0.8813
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	6368 / 0 / 389	6578 / 0 / 416
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.033	1.015
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0350, wR2 = 0.0788	R1 = 0.0358, wR2 = 0.0773
R indices (all data)	R1 = 0.0512, wR2 = 0.0876	R1 = 0.0616, wR2 = 0.0876
Largest diff. peak and hole	0.413 and -0.759 e.Å <sup>-3</sup>	0.503 and -0.604 e.Å <sup>-3</sup>

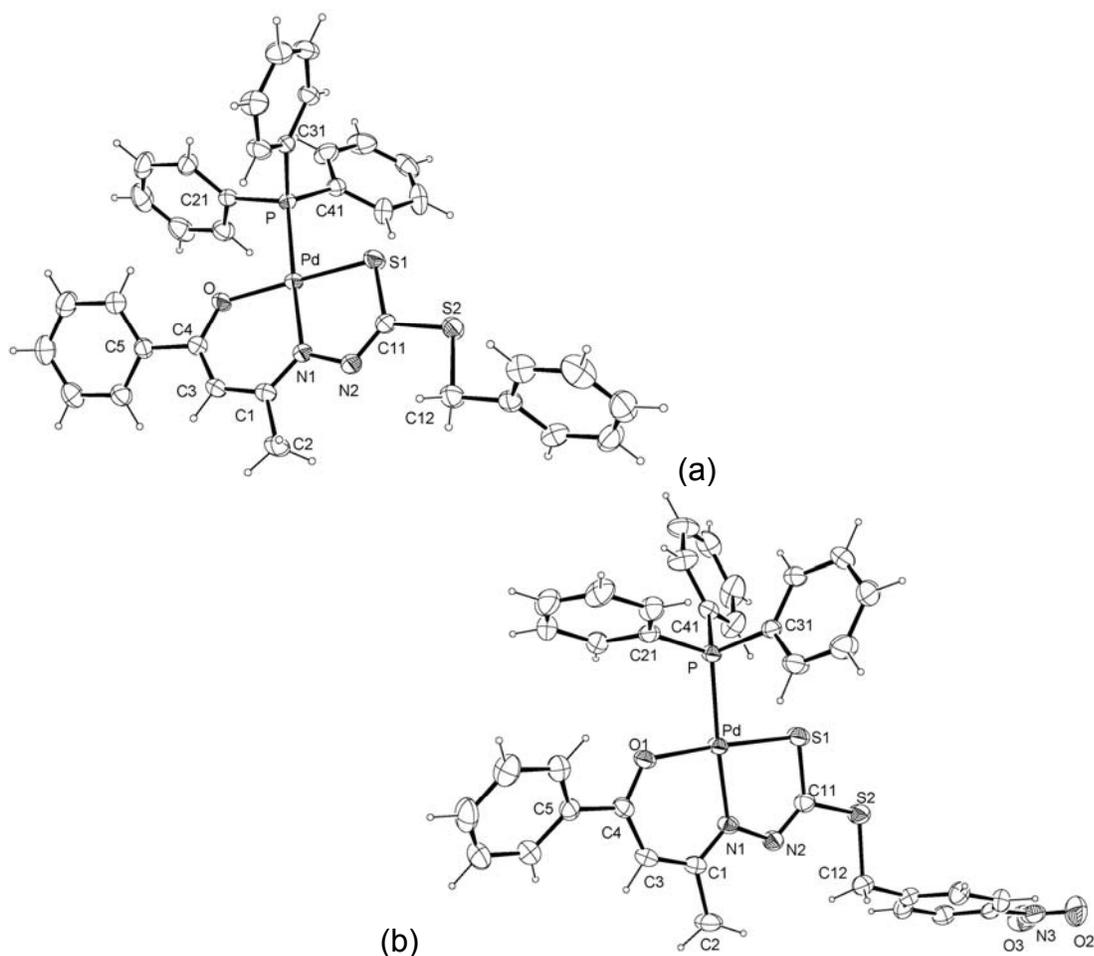


FIGURA 3.31: Estruturas cristalográficas dos complexos (a)  $[\text{Pd}(\text{FACACBz})(\text{PPh}_3)]$  e (b)  $[\text{Pd}(\text{FACACBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]$ . ORTEP 30%.

TABELA 3.14: Distância de ligação [Å] e ângulos [°] para os complexos de paládio (II)  $[\text{Pd}(\text{FACACBz})(\text{PPh}_3)]$  e  $[\text{Pd}(\text{FACACBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]$ .

R =	[Pd(FACACR)(PPh <sub>3</sub> )]	
	Bz	BzNO <sub>2</sub>
Pd-O	2,028	2,019
Pd-N(1)	2,035	2,023
Pd-S(1)	2,238	2,246
Pd-P	2,291	2,285
C(11)-S(1)	1,752	1,742
C(4)-O	1,294	1,292
O-Pd-N(1)	92,73	92,91
O-Pd-S(1)	176,19	175,74
N(1)-Pd-S(1)	84,67	84,19
O-Pd-P	89,86	90,15
N(1)-Pd-P	177,26	176,57
S(1)-Pd-P	92,70	92,67

Os voltamogramas cíclicos dos complexos  $[\text{Pd}(\text{FACACBz})(\text{PPh}_3)]$  e  $[\text{Pd}(\text{FACACBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]$  foram realizados nas mesmas condições que os ligantes. Os voltamogramas dos complexos apresentam um processo irreversível atribuído a oxidação  $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{III}}$ . Durante a oxidação ocorre a formação de uma nova espécie e a sua redução ocorre próximo a 0 V (TABELA 3.15). Todos os demais processos são atribuídos ao ligante já discutido anteriormente (ver FIGURA 3.22). As FIGURAS 3.32 e 3.33 apresentam os voltamogramas cíclicos dos complexos  $[\text{Pd}(\text{FACACBz})(\text{PPh}_3)]$  e de  $[\text{Pd}(\text{FACACBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]$ , respectivamente.

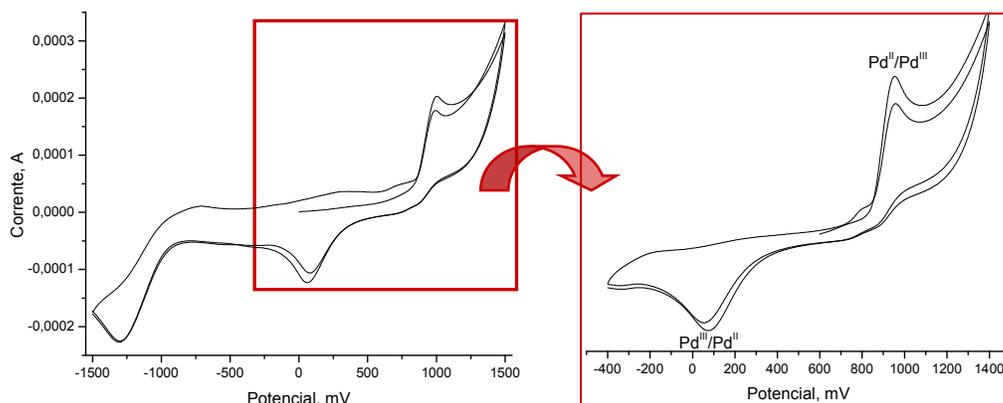


FIGURA 3.32: Voltamogramas cíclicos do complexo  $[\text{Pd}(\text{FACACBz})(\text{PPh}_3)]$  (DMF,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA).

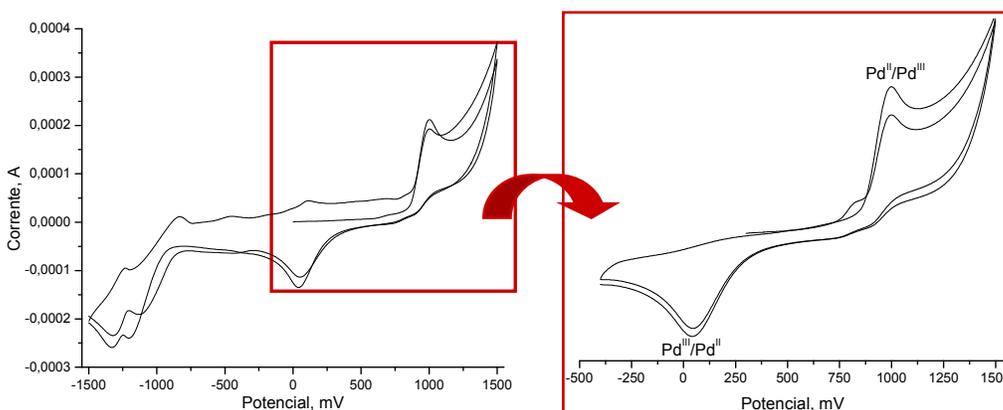


FIGURA 3.33 Voltamogramas cíclicos de  $[\text{Pd}(\text{FACACBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]$  (DMF,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA).

Procurando verificar a influência do solvente no processo de redução dos complexos  $[\text{Pd}(\text{FACACBz})(\text{PPh}_3)]$  e  $[\text{Pd}(\text{FACACBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]$  foram realizados experimentos com solvente não coordenante. O solvente utilizado foi o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e após a oxidação de  $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{III}}$  não é observado a redução em torno de 0 V (FIGURA 3.34). Na TABELA 3.15 encontram-se os potenciais obtidos nos experimentos eletroquímicos.

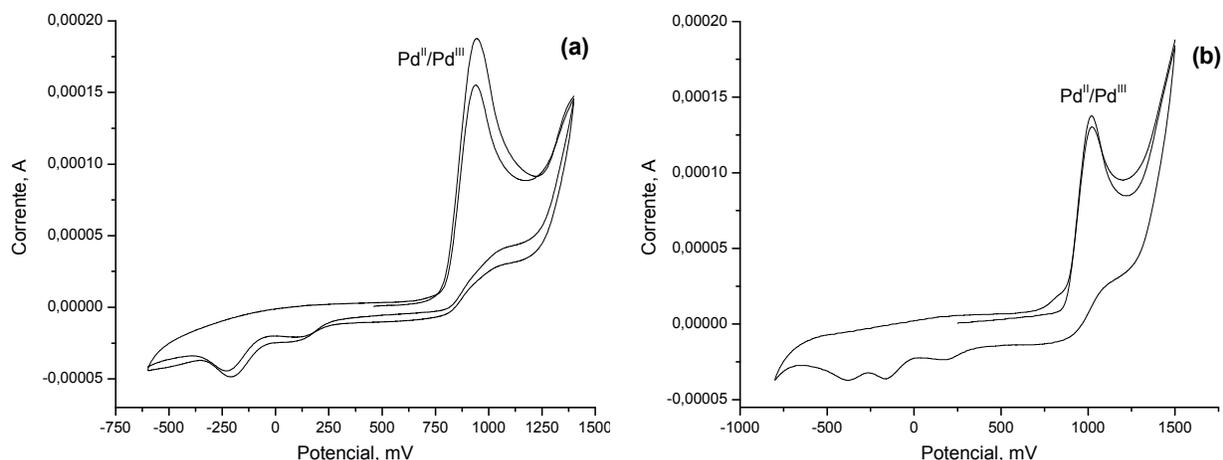


FIGURA 3.34: Voltamogramas cíclicos dos complexos (a)  $[\text{Pd}(\text{FACACBz})(\text{PPh}_3)]$  e (b)  $[\text{Pd}(\text{FACACBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA).

Nos voltamogramas cíclicos dos complexos  $[\text{Pd}(\text{AcpyBz})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$  e  $[\text{Pd}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$  também foi observado um processo irreversível atribuído a redução de  $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{I}}$  ( $-1,01 \text{ V}$ ) seguido de sua oxidação  $\text{Pd}^{\text{I}}/\text{Pd}^{\text{II}}$  ( $0,30 \text{ V}$ ). Durante a redução, acreditava-se que a presença de um solvente coordenante como o DMF gera-se uma nova espécie com processo de oxidação em torno de  $0,30 \text{ V}$ , mas experimentos realizados em diclorometano (solvente não coordenante) com o complexo  $[\text{Pd}(\text{AcpyBz})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$  também apresentou o processo de oxidação indicando que este processo é referente a uma nova espécie gerada na redução e não envolve a coordenação ao solvente (TABELA 3.15). Todos os demais processos são atribuídos aos processos dos ligantes que já foram discutidos anteriormente (ver FIGURA 3.24). A FIGURA 3.35 apresenta os voltamogramas cíclicos dos complexos  $[\text{Pd}(\text{AcpyBz})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$  e  $[\text{Pd}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$ .

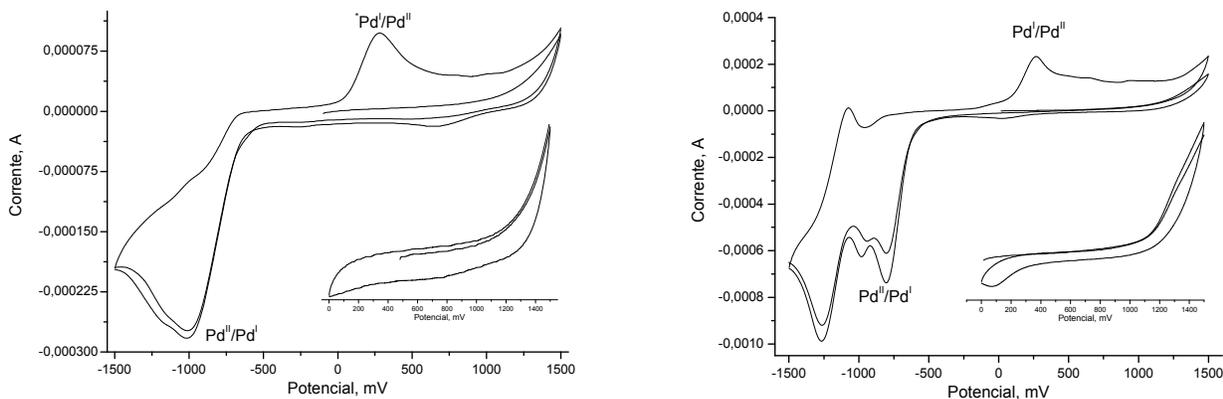


FIGURA 3.35 Voltamogramas cíclicos do complexo  $[\text{Pd}(\text{AcpyBz})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$  (DMF,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA) e  $[\text{Pd}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$  ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA).

TABELA 3.15: Dados de voltametria cíclica (V) para os complexos de Pd (II) com os ligantes ditiocarbazatos.

Complexos	DMF					Ligante	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
	Pd <sup>II</sup> /Pd <sup>III</sup>	Pd <sup>III</sup> /Pd <sup>II</sup>	Pd <sup>II</sup> /Pd <sup>I</sup>	Pd <sup>I</sup> /Pd <sup>II</sup>	Pd <sup>II</sup> /Pd <sup>III</sup>		
	Ep <sub>a</sub> (V)	Ep <sub>c</sub> (V)	Ep <sub>c</sub> (V)	Ep <sub>a</sub> (V)	Ep <sub>c</sub> II	Ep <sub>a</sub> (V)	
[Pd(FACACBz)(PPh <sub>3</sub> )]	0,94	0,08	-	-	-1,30		0,943
[Pd(FACACBzNO <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> )]	1,01	0,05	-	-	-1,20	-1,34/ -1,23	1,014
[Pd(AcPyBz)(PPh <sub>3</sub> )]PF <sub>6</sub>	-	-	-1,01	0,28	-1,16		-
[Pd(AcPyBzNO <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> )]PF <sub>6</sub>	-	-	-1,02	0,35	-0,99	-1,27/ -1,07	-

Prabhakaran e colaboradores [101] estudaram a eletroquímica de complexos de paládio (II) com tiossemicarbazonas tridentadas O-N-S e com trifenilfosfina. A FIGURA 3.36 mostra a estrutura representativa destes complexos

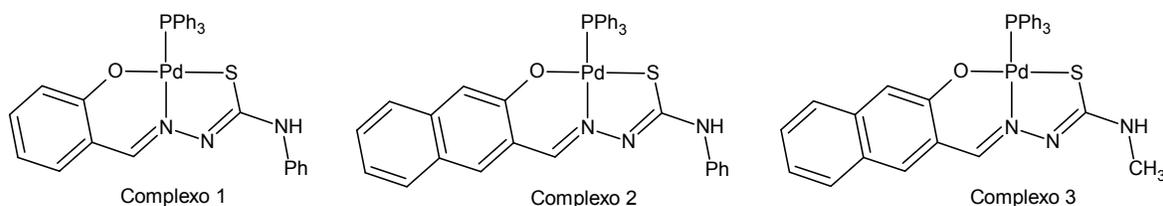


FIGURA 3.36: Estruturas representativas de complexos de Pd (II) com tiossemicarbazonas.

Estudos eletroquímicos destes complexos de Pd (II) foram realizados por voltametria cíclica em acetonitrila. Entre os três complexos, o complexo 1 apresentou um potencial de oxidação reversível e outro processo de redução quasi-reversível. Além disso, a oxidação do ligante foi observado em 1,125 V. O complexo 2 mostrou apenas um processo quasi-reversível e o complexo 3 mostrou dois processos quasi-reversíveis tanto de oxidação quanto de redução (TABELA 3.16). Concluíram que a variação na capacidade de doar elétrons dos ligantes afeta os potenciais redox dos complexos

TABELA 3.16: Dados eletroquímicos dos complexos de Pd (II) com tiossemicarbazonas [101].

Complex	Pd <sup>II</sup> -Pd <sup>III</sup> (oxidation)			Pd <sup>II</sup> -Pd <sup>I</sup> (reduction)		
	Ep <sub>a</sub> (V)	Ep <sub>c</sub> (V)	E <sub>1/2</sub> (V)	Ep <sub>a</sub> (V)	Ep <sub>c</sub> (V)	E <sub>1/2</sub> (V)
1	1.004	0.9169	0.9605	-0.830	-0.690	-0.760
2	0.8098	0.340	0.5749	-	-	-
3	0.923	0.724	0.824	-0.800	-0.995	-0.898

Os dados de voltametria cíclica dos complexos de paládio estudados neste trabalho em comparação aos complexos estudados por Prabhakaran mostram uma relação coerente entre os valores dos potenciais de oxidação Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>III</sup> e de redução de Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>I</sup>, apesar dos complexos com ditiocarbazatos mostrarem-se irreversíveis, enquanto que os complexos com tiossemicarbazonas foram reversíveis ou quasi-reversíveis. O valor do processo irreversível referente a oxidação de Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>III</sup> em torno de 1,0 V para os complexos [Pd(FACACR)(PPh<sub>3</sub>)] e de redução Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>I</sup> em torno de -1,0 V para os complexos [Pd(AcpyR)(PPh<sub>3</sub>)]PF<sub>6</sub> (R = Bz ou BzNO<sub>2</sub>) foram próximos aos valores encontrados para os complexos de paládio com tiossemicarbazonas estudados por Prabhakaran. Assim, pode-se concluir que as diferentes características eletroquímicas observadas para os complexos de paládio com ditiocarbazatos discutidos neste trabalho podem estar relacionadas com as diferenças apresentadas em cada ligante.

### 3.3 Caracterizações dos complexos de rutênio (II) com S-benzil e S-nitrobenzil-ditiocarbazato derivada de 2-acetilpiridina.

Foram sintetizados complexos de rutênio com ditiocarbazatos derivados de 2-acetilpiridina com S-benzil (AcpyBz) e S-nitrobenzilditiocarbazato (AcpyBzNO<sub>2</sub>) a partir de precursores como [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] e [RuCl<sub>2</sub>(dppb)(PPh<sub>3</sub>)].

Os dados de análises elementares e condutividades indicam a formação de complexos neutros do tipo [RuCl(L)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e [RuCl(L)(dppb)] onde L = AcpyBz e AcpyBzNO<sub>2</sub>, no qual estes encontram-se desprotonados em N(2) (TABELA 3.17).

TABELA 3.17: Dados de C,H,N e condutividade para os complexos de rutênio com os ditiocarbazatos.

Complexos	%C	%H	%N	%S	Cond. $\mu\text{S}/\text{cm}^*$
[RuCl(AcpyBz)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	64,32 (63,71)	4,34 (4,61)	4,72 (4,37)	6,90 (6,67)	0,99
[RuCl(AcpyBzNO <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	61,36 (60,86)	4,30 (4,31)	5,74 (5,57)	6,05 (6,37)	0,82
[RuCl(AcpyBz)(dppb)]	59,02 (59,82)	5,16 (4,90)	4,83 (4,87)	7,29 (7,43)	0,85
[RuCl(AcpyBzNO <sub>2</sub> )(dppb)]	56,31 (56,85)	4,53 (4,55)	6,20 (6,17)	7,06 (7,06)	0,63

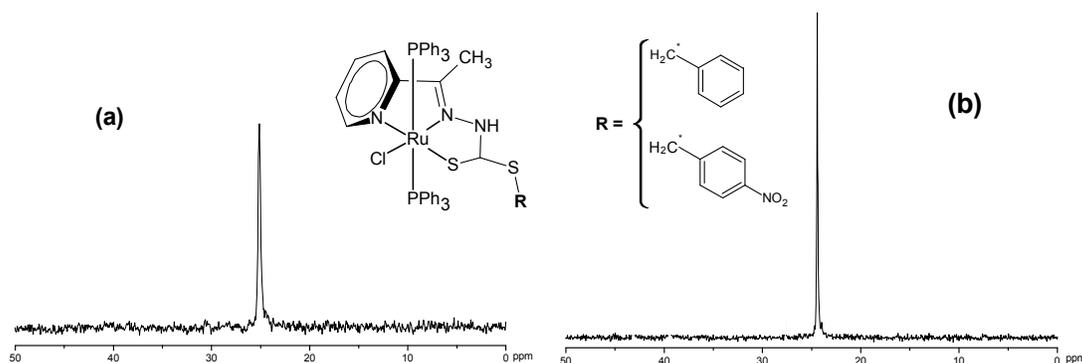
valores calculados entre parênteses / \* não-eletrólito – solvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Nos espectros de infravermelho dos ligantes AcpyBz e AcpyBzNO<sub>2</sub> as bandas características das vibrações  $\nu(\text{N-H})$ ,  $\nu(\text{C=N})$  e  $\nu(\text{C=S})$  foram observadas em torno de 3200, 1540 e 1060 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. Nos espectros dos complexos, observa-se um deslocamento das bandas  $\nu(\text{C=N})$  e  $\nu(\text{C=S})$  e a ausência da banda  $\nu(\text{N-H})$ , indicando a desprotonação dos nitrogênios imínicos N(3)H e a coordenação ao rutênio pelos nitrogênios imínico, piridínico e ao enxofre do ligante. A variação da banda de vibração  $\nu(\text{C=S})$  indica a coordenação de enxofre de tiolato (C-S<sup>-</sup>) ao metal. Observa-se que os complexos [RuCl(AcpyBz)(dppb)] e [RuCl(AcpyBzNO<sub>2</sub>)(dppb)] apresentam duas bandas de vibração  $\nu(\text{Ru-P})$ , referentes as bandas de vibração simétrica e assimétrica dos átomos de fósforos que se encontram em *cis*. Novas bandas surgem pela coordenação na região entre 519 – 276 cm<sup>-1</sup>, características das vibrações  $\nu(\text{Ru-Cl})$ ,  $\nu(\text{Ru-S})$ ,  $\nu(\text{Ru-N})$ ,  $\nu(\text{Ru-N}_{\text{py}})$  e  $\nu(\text{Ru-P})$  [107,100]. A TABELA 3.18 apresenta as bandas características do ligante e de seus respectivos complexos.

TABELA 3.18: Dados de condutividade e IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos ligantes AcpyBz e AcpyBzNO<sub>2</sub> e seus complexos de rutênio(II)

R =	AcpyR		[RuCl(AcpyR)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]		[RuCl(AcpyR)(dppb)]	
	Bz	BzNO <sub>2</sub>	Bz	BzNO <sub>2</sub>	Bz	BzNO <sub>2</sub>
v(C=N)	1580 m	1513 m	1481 m	1481 m	1482 m	1482 m
v(N-H)	3173 m	3258 m	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
v(C=S)/ (C-S)*	1064 F	1058 F	937 f*	932 f*	936 f*	937 f*
$\rho(\text{N}_{\text{py}})$	623 m	622 m	627 f	626 f	619 f	619 f
v(Ru-P)	-	-	516 F	514 F	507 m 519 m	507m 519 m
v(Ru-N)	-	-	458 f	464 f	435 f	437 f
v(Ru-S)	-	-	411 f	412 f	415 f	416 f
v(Ru-Cl)	-	-	315 f	333 f	333 f	337 f
v(Ru-N <sub>py</sub> )	-	-	281 f	279 f	276 f	282 f

Os espectros de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  dos complexos [RuCl(AcpyBz)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e [RuCl(AcpyBzNO<sub>2</sub>)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] apresentam um singlete em  $\delta$  25 ppm. Este singlete é atribuído a fósforo *trans* a fósforo [107], como mostra a estrutura representativa na FIGURA 3.37.

FIGURA 3.37: Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  dos complexos (a) [RuCl(AcpyBz)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e (b) [RuCl(AcpyBzNO<sub>2</sub>)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Para os complexos [RuCl(AcpyBz)(dppb)] e [RuCl(AcpyBzNO<sub>2</sub>)(dppb)] os espectros de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  apresentam dois dubletos, em  $\delta$  45 e 35 ppm, indicando a não equivalência dos fósforos. Os deslocamentos sugerem que um átomo de fósforo esteja *trans* ao átomo de cloro ( $\delta$  44.6–45.4) e o segundo fósforo esta *trans* ao nitrogênio imínico da cadeia do ditiocarbazato ( $\delta$  34.7–35.1) [103, 104]. A FIGURA 3.38

apresenta o espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  dos complexos  $[\text{RuCl}(\text{AcpyBz})(\text{dppb})]$ .  $[\text{RuCl}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{dppb})]$ .

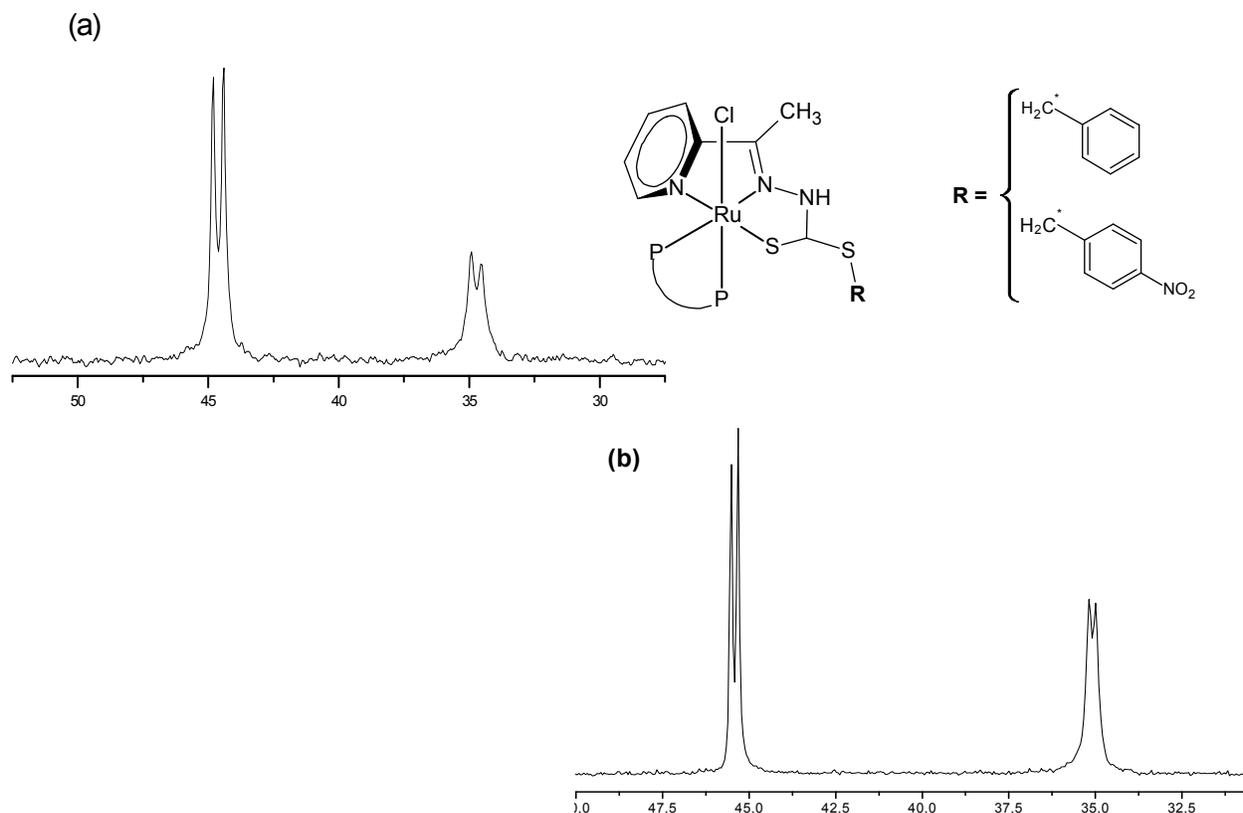


FIGURA 3.38: Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  dos complexos (a)  $[\text{RuCl}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{dppb})]$  e (b)  $[\text{RuCl}(\text{AcpyBz})(\text{dppb})]$ , em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

TABELA 3.19: Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para os complexos de paládio de S-benzil e S-p-nitrobenzilditiocarbazato ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

	singleto ( $\delta$ )	dubletos ( $\delta$ )	$^2J_{\text{P-P}}$ (Hz)
$[\text{RuCl}(\text{AcpyBz})(\text{PPh}_3)_2]$	25,1	-	-
$[\text{RuCl}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{PPh}_3)_2]$	24,5	-	-
$[\text{RuCl}(\text{AcpyBz})(\text{dppb})]$	-	44,6 / 34,7	32,3
$[\text{RuCl}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{dppb})]$	-	45,4 / 35,1	32,4

A estrutura cristalográfica do complexo  $[\text{RuCl}(\text{AcpyBz})(\text{dppb})]$  com os átomos numerados encontra-se representada na FIGURA 3.39. A estrutura do complexo revela que a tiossemicarbazona coordena-se ao metal através do sistema quelante  $\text{N}_{\text{py}}\text{-N}(1)\text{-S}$ . As posições restantes são ocupadas por dois átomos de fósforo referente a bifosfina (dppb) que está *trans* a um cloreto (P(2)-Cl) e *trans* ao nitrogênio

imínico (P(1)-N(1)). Estes átomos estão dispostos em uma geometria octaédrica distorcida. A distorção pode ser observada nos ângulos de ligação entre N(1)-Ru-P(1) = 174,03 Å, N(3)-Ru-S(1) = 157,73 Å e P(2)-Ru-P(1) = 94,04 Å. À distância de ligação de Ru-N(1) = 2,048 Å, Ru-N(3) = 2,142 Å, Ru-S(1) = 2,356 Å, Ru-P(1) = 2,329 Å, Ru-P(2) = 2,292 Å e Ru-Cl = 2,467 Å estão de acordo com valores encontrados na literatura (1,985 Å, 2,147 Å, 2,386 Å, 2,320 Å, 2,459 Å) [105,106]. Os dados cristalográficos e seus parâmetros estão representados na TABELA 3.20 e as principais distâncias de ligação e ângulos ao redor do metal estão na TABELA 3.14.

TABELA 3.20: Dados coletados do cristal e refinamento da estrutura do complexo [RuCl(AcpyBz)(dppb)].

<b>[RuCl(AcpyBz)(dppb)]</b>	
Empirical formula	[Ru C <sub>43</sub> H <sub>42</sub> Cl N <sub>3</sub> P <sub>2</sub> S <sub>2</sub> ] 0.5 C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O
Formula weight	886.43
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 13.197 Å b = 17.831 Å c = 19.737 Å α = 99.02° β = 90.71° γ = 111.66°
Volume	4250.5 Å <sup>3</sup>
Z	2
Density (calculated)	1.385 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.641 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1828
Theta range for data collection	2.97 to 26.75°
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16, -22 ≤ k ≤ 22, -24 ≤ l ≤ 24
Reflections collected	117122
Independent reflections	17996 [R(int) = 0.0536]
Completeness to theta = 26.75°	99.5 %
Absorption correction <sup>1</sup>	Gaussian
Max. and min. transmission	0.927 and 0.783
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	17996 / 4 / 964
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.033
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0401, wR2 = 0.1060
R indices (all data)	R1 = 0.0610, wR2 = 0.1163
Largest diff. peak and hole	0.990 and -0.597 e.Å <sup>-3</sup>

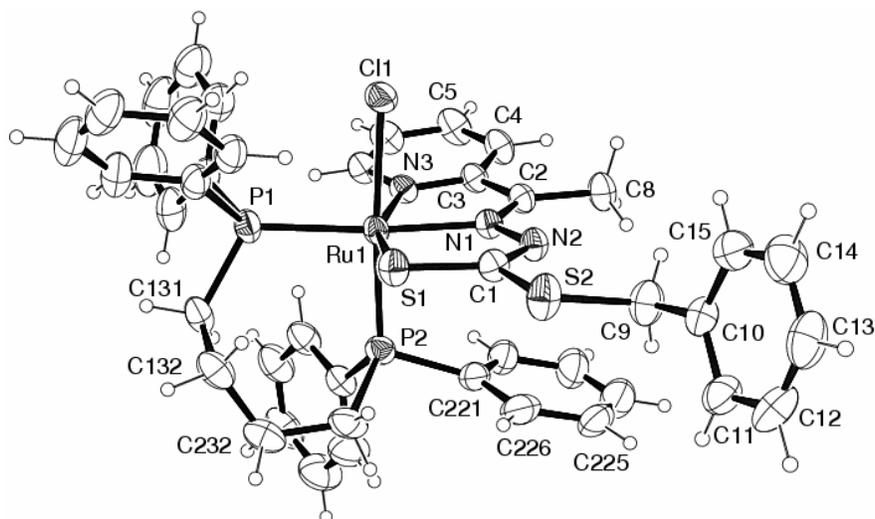


FIGURA 3.39: Estrutura cristalográfica do complexo [RuCl(AcpyBz)(dppb)] ORTEP 30%

TABELA 3.21: Distância de ligação [Å] e ângulos [°] para o complexo [RuCl(AcpyBz)(dppb)].

[RuCl(AcpyBz)(dppb)]	
Ru(1)-N(1)	2,048
Ru(1)-N(3)	2,142
Ru(1)-P(2)	2,292
Ru(1)-P(1)	2,329
Ru(1)-S(1)	2,356
Ru(1)-Cl(1)	2,467
<hr/>	
N(1)-Ru(1)-N(3)	76,75
N(1)-Ru(1)-P(2)	91,46
N(3)-Ru(1)-P(2)	96,25
N(1)-Ru(1)-P(1)	174,03
N(3)-Ru(1)-P(1)	104,90
P(2)-Ru(1)-P(1)	94,04
N(1)-Ru(1)-S(1)	81,40
N(3)-Ru(1)-S(1)	157,73
P(2)-Ru(1)-S(1)	88,54
P(1)-Ru(1)-S(1)	96,41
N(1)-Ru(1)-Cl(1)	84,46
N(3)-Ru(1)-Cl(1)	83,68
P(2)-Ru(1)-Cl(1)	175,83
P(1)-Ru(1)-Cl(1)	89,99
S(1)-Ru(1)-Cl(1)	89,99

A estrutura cristalina apresentou duas moléculas do complexo [RuCl(AcpyBz)(dppb)] na unidade assimétrica (FIGURA 3.40). Estes conformeros se diferem quanto a conformação do grupo benzil que apresenta um giro de aproximadamente 90° em torno da ligação simples S(2)-C(9).

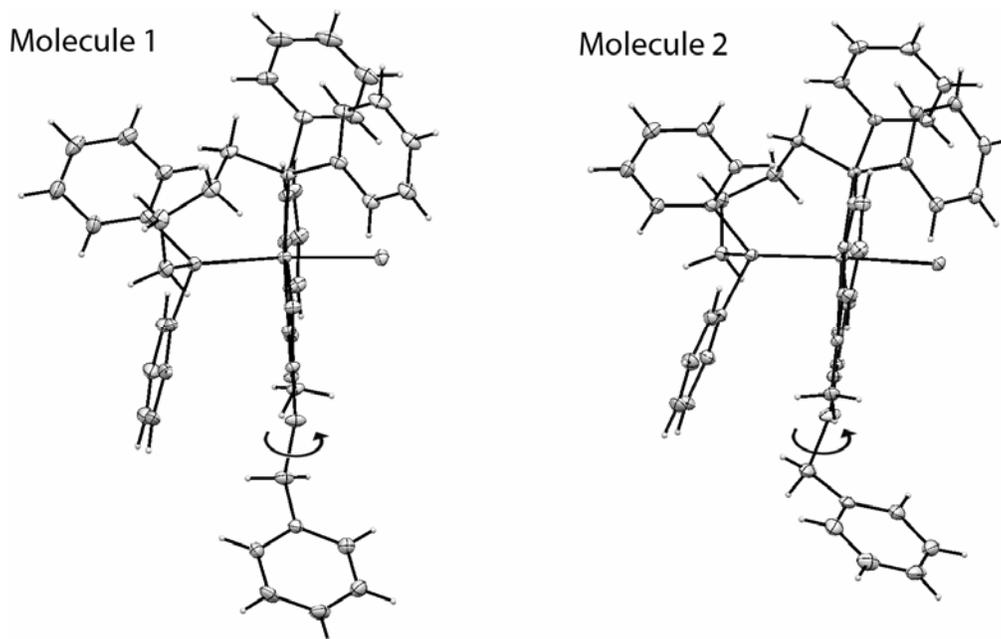
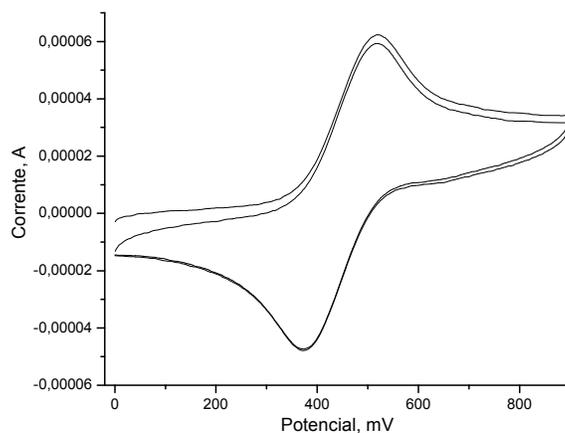


FIGURA 3.40: Diferenças entre as duas moléculas presentes na unidade assimétrica.

Os voltamogramas cíclicos e de pulso diferencial dos complexos  $[\text{RuCl}(\text{AcpyBz})(\text{PPh}_3)_2]$ ,  $[\text{RuCl}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{PPh}_3)_2]$ ,  $[\text{RuCl}(\text{AcpyBz})(\text{dppb})]$  e  $[\text{RuCl}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{dppb})]$  apresentam um processo reversível atribuído a oxidação  $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$  e sua sucessiva redução de  $\text{Ru}^{\text{III}}/\text{Ru}^{\text{II}}$  com potencial de meia-onda em torno de 0,46 V. As FIGURAS 3.41 e 3.42 mostram como exemplo os voltamogramas cíclicos e de pulsos diferenciais dos complexos  $[\text{RuCl}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{PPh}_3)_2]$  e  $[\text{RuCl}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{dppb})]$ , respectivamente, e na TABELA 3.22 estão representados os valores dos potenciais redox dos compostos de rutênio.



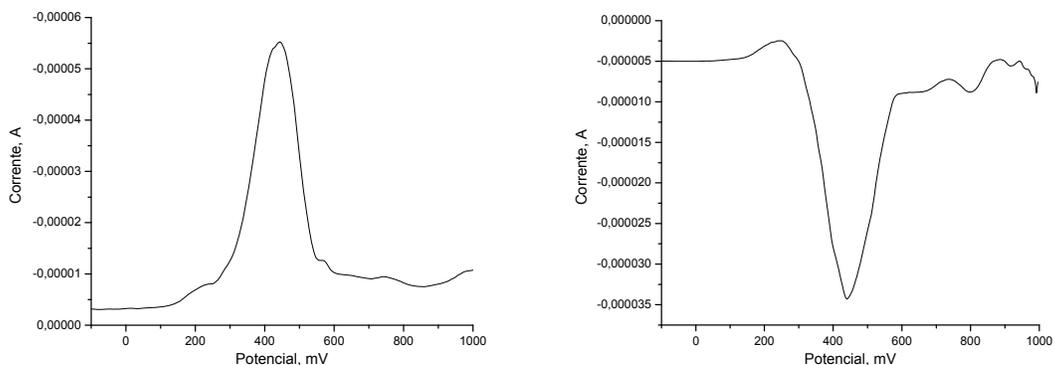


FIGURA 3.41: Voltamograma cíclico e pulso diferencial do complexo  $[\text{RuCl}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{PPh}_3)_2]$ , ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA).

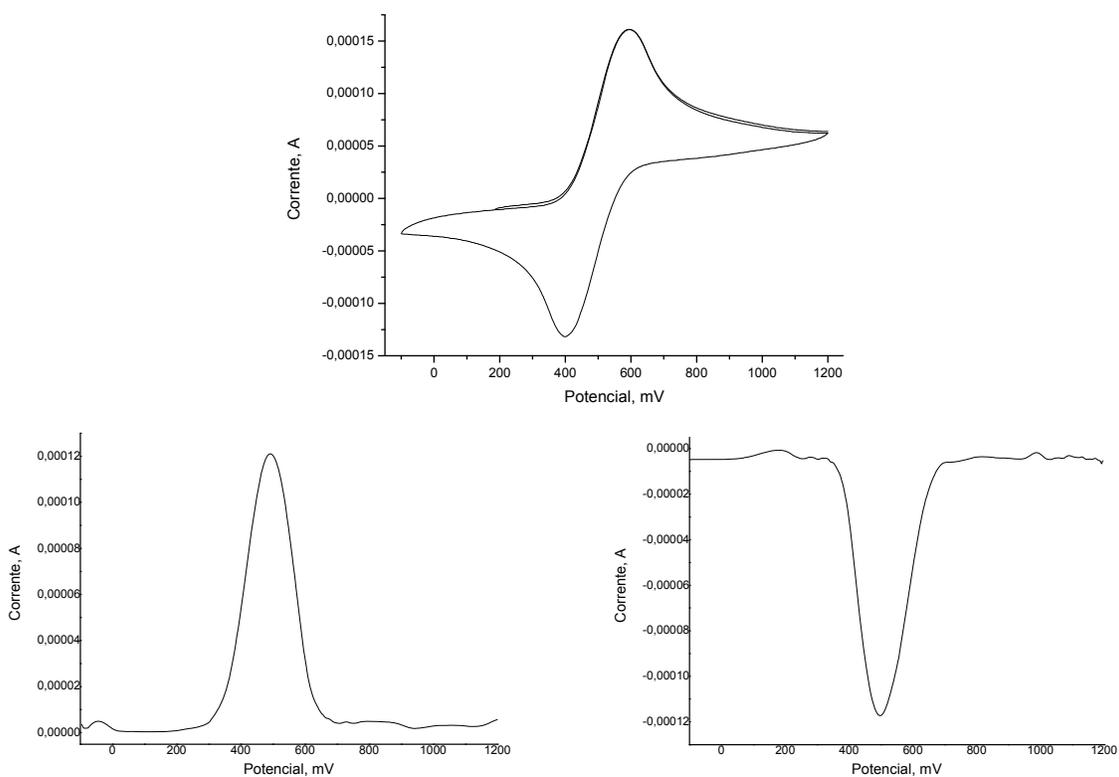


FIGURA 3.42: Voltamograma cíclico e pulso diferencial do complexo  $[\text{RuCl}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{dppb})]$ , ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA).

TABELA 3.22: Dados de voltametria cíclica (V) para os complexos de rutênio com ditiocarbazatos derivados de 2-acetilpiridina ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA).

	$E_{pa}$ (V)	$E_{pc}$ (V)	$E_{1/2}$ (V)	$I_{pa}/I_{pc}$
$[\text{RuCl}(\text{AcpyBz})(\text{PPh}_3)_2]$	0,59	0,34	0,47	1,07
$[\text{RuCl}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{PPh}_3)_2]$	0,52	0,37	0,44	1,02
$[\text{RuCl}(\text{AcpyBz})(\text{dppb})]$	0,49	0,42	0,45	1,09
$[\text{RuCl}(\text{AcpyBzNO}_2)(\text{dppb})]$	0,59	0,40	0,49	1,04

### 3.6 Caracterizações dos complexos de rutênio (II) com S-benzil e S-nitrobenzilditiocarbazato derivadas de acetofenona.

Além dos ligantes aniônicos tridentados (NNS), derivados de 2-acetilpiridina, foram sintetizados ligantes bidentados (NS) também aniônicos, que foram reagidos com os precursores de rutênio(II),  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  e  $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{PPh}_3)]$ . Os dados de análises elementares e condutividade indicam a formação de complexos neutros do tipo  $[\text{Ru}(\text{L})_2(\text{PPh}_3)_2]$  e  $[\text{Ru}(\text{L})_2(\text{dppb})]$  (TABELA 3.23), onde L = AcFBz e AcFBzNO<sub>2</sub> e estes encontram-se desprotonados em N(2) como mostra a FIGURA 3.43

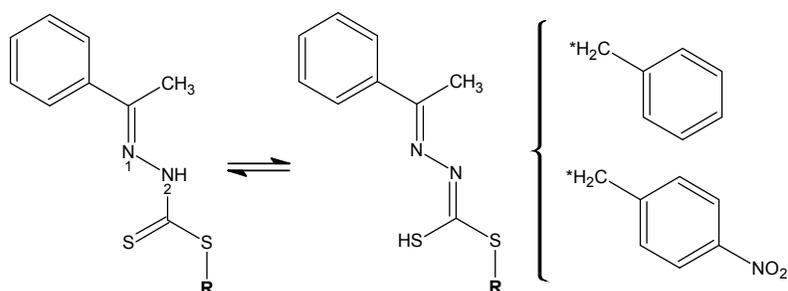


FIGURA 3.43: Tautômeros da base de Schiff de ditiocarbazato.

TABELA 3.23: Dados de C,H,N e condutividade para os complexos de rutênio com os ditiocarbazatos.

	%C	%H	%N	%S	Cond. $\mu\text{S}/\text{cm}^*$
$[\text{Ru}(\text{AcFBz})_2(\text{PPh}_3)_2]$	66,22 (66,70)	4,77 (4,94)	5,93 (4,58)	10,91 (10,47)	0,86
$[\text{Ru}(\text{AcFBzNO}_2)_2(\text{PPh}_3)_2]$	61,87 (62,13)	4,95 (4,45)	6,67 (6,39)	10,01 (9,76)	0,79
$[\text{Ru}(\text{AcFBz})_2(\text{dppb})]$	63,63 (63,98)	4,84 (5,19)	4,36 (4,97)	11,44 (11,39)	1,35
$[\text{Ru}(\text{AcFBzNO}_2)_2(\text{dppb})].4\text{H}_2\text{O}$	55,61 (55,86)	4,07 (5,01)	6,47 (6,52)	9,72 (9,95)	0,46

valores calculados entre parênteses / \* não-eletrólito – solvente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Nos espectros de infravermelho dos ligantes AcFBz e AcFBzNO<sub>2</sub> as bandas características das vibrações  $\nu(\text{N-H})$ ,  $\nu(\text{C=N})$  e  $\nu(\text{C=S})$  foram observadas em torno de 3200, 1500 e 1050  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Nos espectros dos complexos, observa-se um deslocamento das bandas  $\nu(\text{C=N})$  e  $\nu(\text{C=S})$  e a ausência da banda  $\nu(\text{N-H})$ , indicando a desprotonação do nitrogênio imínico N(2)H e a coordenação ao rutênio pelos nitrogênio e enxofre do ligante. A variação na banda de vibração  $\nu(\text{C=S})$  indica a coordenação do enxofre na forma de tiol ( $\text{C-S}^-$ ) ao metal. Novas bandas surgem pela coordenação na região entre 462 – 332  $\text{cm}^{-1}$ , características das vibrações  $\nu(\text{Ru-Cl})$ ,

$\nu(\text{Ru-S})$ ,  $\nu(\text{Ru-N})$  e  $\nu(\text{Ru-P})$  [107]. Observa-se duas bandas de absorção para o modo de vibração simétrica e assimétrica de  $\nu(\text{Ru-P})$ , indicando a presença de dois átomos de fósforos em *cis* [108]. A TABELA 3.24 apresenta as bandas características do ligante e de seus respectivos complexos.

TABELA 3.24: Dados de condutividade e IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos ligantes AcFBz e AcFBzNO<sub>2</sub> e seus complexos de rutênio(II)

Ligantes	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=S})/(\text{C-S})^*$	$\nu(\text{Ru-P})$	$\nu(\text{Ru-N})$	$\nu(\text{Ru-S})$
AcFBz	1503 m	3175 m	1052 F	-	-	-
[Ru(AcFBz) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	1490 F	Ausente	948 f*	528 m 516 m	462 f	414 f
[Ru(AcFBz) <sub>2</sub> (dppb)]	1492 F	Ausente	950 f*	514 m 506 m	440 f	415 f
AcFBzNO <sub>2</sub>	1511 m	3258 m	1056 F	-	-	-
[Ru(AcFBzNO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	1490 F	Ausente	948 m*	527 m 516 m	462 f	413 f
[Ru(AcFBzNO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (dppb)]	1491 F	Ausente	949 f*	514 m 506 m	438 f	416 f

F- forte, m- média, f- fraca.

Os espectros de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para os complexos [Ru(AcFBz)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e [Ru(AcFBzNO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] apresentam um singleto em  $\delta$  50 ppm, atribuindo os fósforos *trans* enxofre ou *trans* a nitrogênio, como mostra a estrutura representativa na FIGURA 3.44. Os dados estão representados na TABELA 3.25.

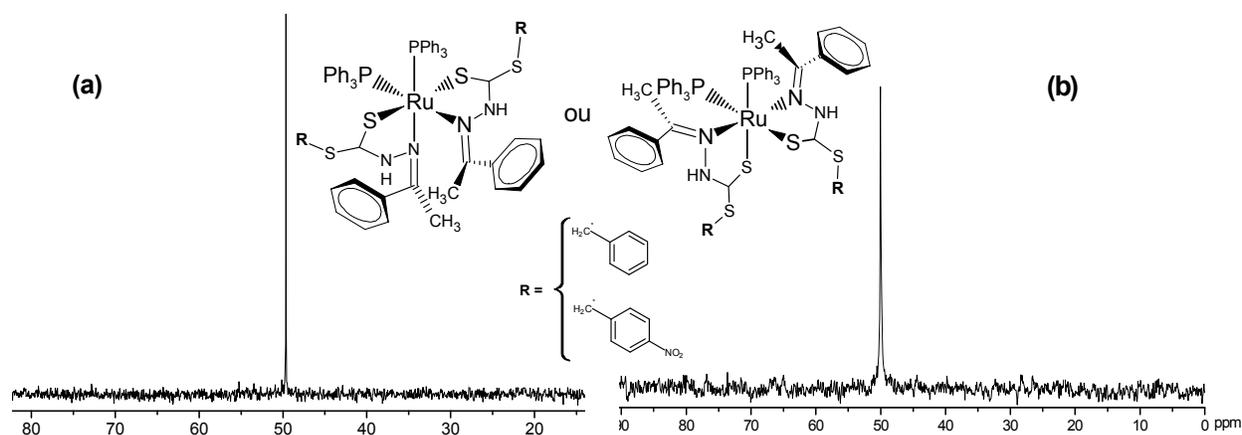


FIGURA 3.44: Espectros de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  dos compostos (a) [Ru(AcFBz)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e (b) [Ru(AcFBzNO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Para os complexos [Ru(AcFBz)<sub>2</sub>(dppb)] e [Ru(AcFBzNO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(dppb)] os espectros de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  apresentam um singleto em  $\delta$  36 ppm e dois dubletos em  $\delta$  46 e 29 ppm, sugerindo a presença de isômeros estruturais (TABELA 3.25). O singleto

em 36 ppm indica a equivalência dos fósforos, podendo ser fósforos *trans* aos nitrogênios ou *trans* aos enxofres. Os dubletos sugerem a não equivalência dos fósforos indicando fósforos *trans* a enxofre e ao nitrogênio, como mostra a estrutura representativa na FIGURA 3.45.

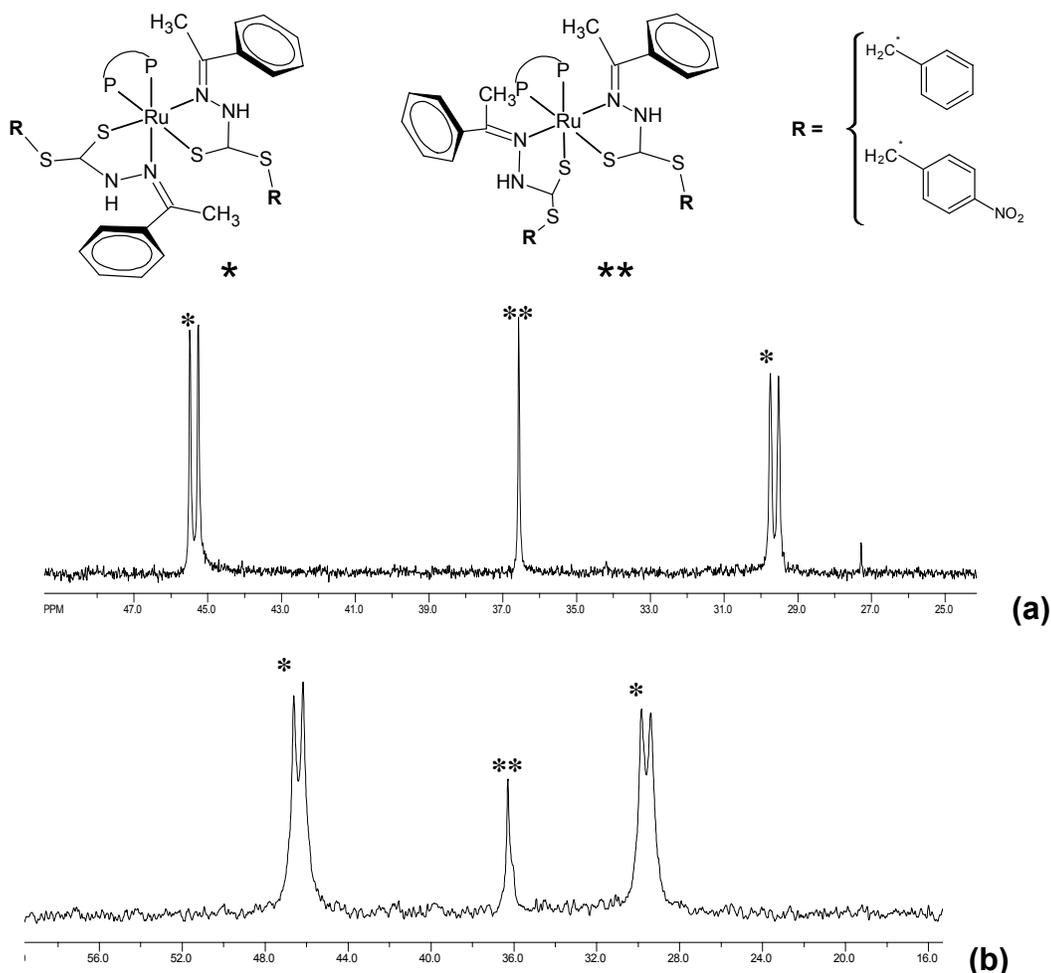


FIGURA 3.45: Espectros de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  dos compostos (a)[Ru(AcFBz)<sub>2</sub>(dppb)] e (b) [Ru(AcFBzNO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(dppb)] em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

TABELA 3.25: Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para os complexos de rutênio com S-benzil e S-p-nitrobenzilditiocarbazato em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

	singleto ( $\delta$ )	dubletos ( $\delta$ )	$^2J_{\text{P-P}}$ (Hz)
[Ru(AcFBz) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	49,5	-	-
[Ru(AcFBzNO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	50,1	-	-
[Ru(AcFBz) <sub>2</sub> (dppb)]	36,5	45,4/ 29,6	36,5
[Ru(AcFBzNO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (dppb)]	36,3	46,4/ 29,6	36,0

Os voltamogramas cíclicos e de pulso diferencial dos complexos  $[\text{Ru}(\text{AcFBz})_2(\text{PPh}_3)_2]$ ,  $[\text{Ru}(\text{AcFBzNO}_2)_2(\text{PPh}_3)_2]$ ,  $[\text{Ru}(\text{AcFBz})_2(\text{dppb})]$  e  $[\text{Ru}(\text{AcFBzNO}_2)_2(\text{dppb})]$  apresentam um processo reversível atribuído à oxidação  $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$  e sua sucessiva redução  $\text{Ru}^{\text{III}}/\text{Ru}^{\text{II}}$ . As FIGURAS 3.46 e 3.47 mostram como exemplo os voltamogramas cíclicos e de pulsos diferenciais dos complexos  $[\text{Ru}(\text{AcFBz})_2(\text{PPh}_3)_2]$  e  $[\text{Ru}(\text{AcFBz})_2(\text{dppb})]$ , respectivamente.

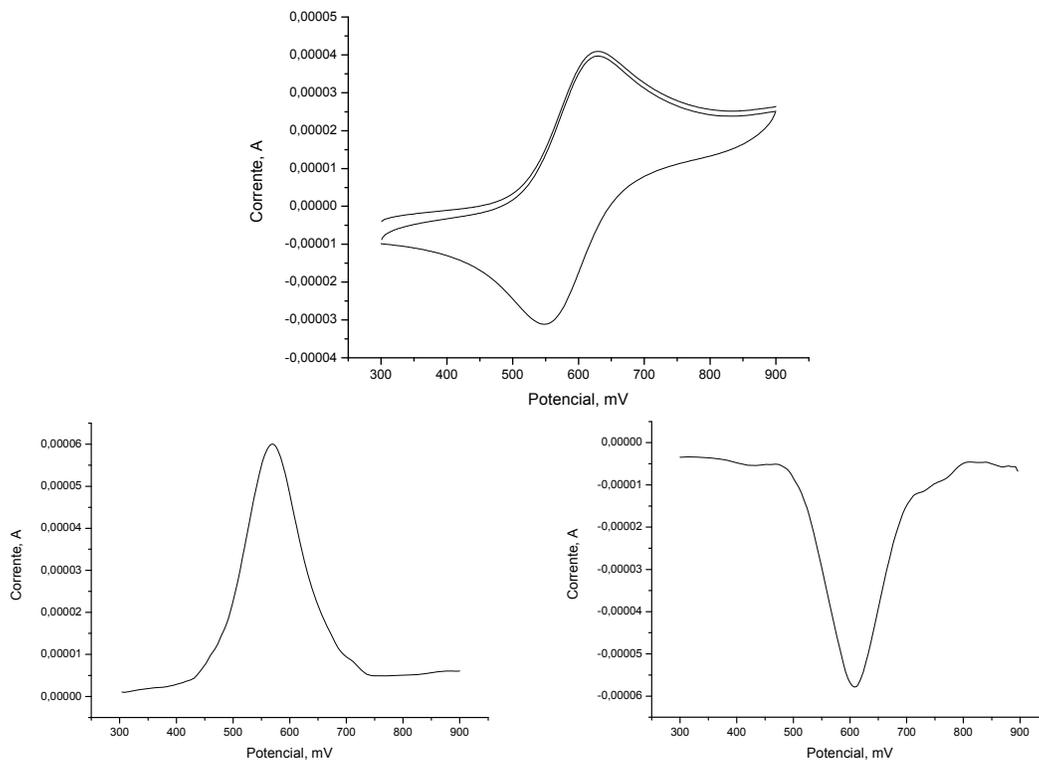
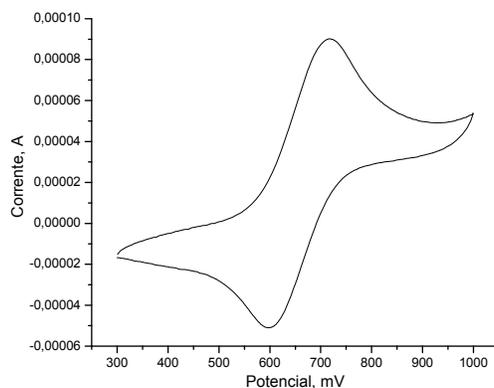


FIGURA 3.46: Voltamograma cíclico e pulso diferencial do complexo  $[\text{Ru}(\text{AcFBz})_2(\text{PPh}_3)_2]$ , ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA).



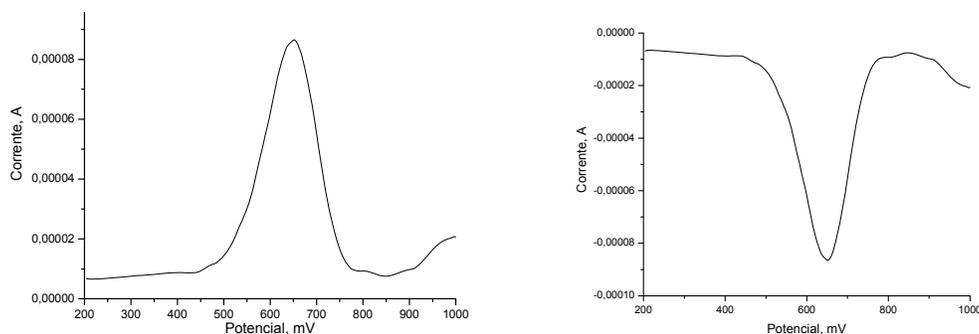


FIGURA 3.47: Voltamograma cíclico e pulso diferencial do complexo  $[Ru(AcFBz)_2(dppb)]$ , ( $CH_2Cl_2$ ,  $0,1 \text{ mol. L}^{-1}$  PTBA).

TABELA 3.26: Dados de voltametria cíclica (V) para os complexos de rutênio com ditiocarbazatos derivados acetofenona ( $CH_2Cl_2$ ,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA).

Complexos	$E_{p_a}$ (V)	$E_{p_c}$ (V)	$E_{1/2}$ (V)	$I_{pa}/I_{pc}$
$[Ru(AcFBz)_2(PPh_3)_2]$	0,63	0,55	0,59	1,01
$[Ru(AcFBzNO_2)_2(PPh_3)_2]$	0,77	0,57	0,67	1,04
$[Ru(AcFBz)_2(dppb)]$	0,72	0,60	0,66	1,07
$[Ru(AcFBzNO_2)_2(dppb)]$	0,78	0,66	0,72	1,15

### 3.6 Caracterizações dos complexos de paládio e rutênio (II) com bis(*S*-benzil) e bis(*S*-*p*-nitrobenzilditiocarbazato) derivados de 2,6-diacetilpiridina.

Partindo dos precursores de paládio e rutênio (II) foram sintetizados complexos com bases de Schiff derivados de 2,6-diacetilpiridina com bis-(*S*-benzilditiocarbazato) (DAPBz) e bis-(*S*-*p*-nitrobenzilditiocarbazato) (DAPBzNO<sub>2</sub>) (FIGURA 3.48).

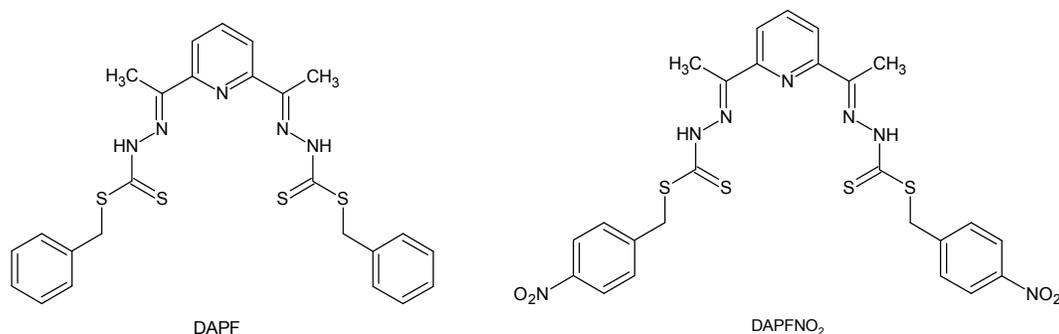


FIGURA 3.48: Estrutura representativa dos bis-ditiocarbazatos derivados de 2,6-diacetilpiridina.

Estes compostos apresentam baixa solubilidade e são insolúveis na maioria dos solventes orgânicos. Os solventes em que apresentam uma solubilidade parcial são: clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>) e dimetilsulfóxido (DMSO).

Os dados de análises elementares e condutividade sugerem a formação de complexos neutros do tipo [Pd(DAPBz)], [Pd(DAPBzNO<sub>2</sub>)], [Ru(DAPBz)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e [Ru(DAPBzNO<sub>2</sub>)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] onde os ligantes DAPBz e DAPBzNO<sub>2</sub> apresentam os dois grupos N(3) desprotonado. Vale ressaltar que apesar da baixa solubilidade destes compostos a condutividade foi medida pela parte do complexo que foi solubilizado. Logo, pode-se sugerir preliminarmente que estes complexos são neutros, pois os valores de condutividade foram relativamente baixos para considerar estes como compostos iônicos, ou seja, para compostos iônicos espera-se uma tendência no aumento da condutividade com relação à condutividade do solvente somente. Na TABELA 3.27 estão representados os dados de análise elementar e condutividade dos complexos de Pd(II) e Ru(II) com os ligantes bis-ditiocarbazatos.

TABELA 3.27: Dados de C,H,N e condutividade para os complexos de paládio e rutênio com os ligantes bis-ditiocarbazatos.

	%C	%H	%N	%S	Cond. $\mu\text{S/cm}$
[Pd(DAPBz)]	46,93 (47,80)	3,74 (3,69)	10,94 (11,15)	20,46 (20,42)	0,957** (0,723)
[Pd(DAPBzNO <sub>2</sub> )]·CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	42,11 (42,43)	3,01 (3,56)	11,95 (12,83)	14,18 (16,78)	1,078** (0,806)
[Ru(DAPBz)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	62,62 (63,85)	4,49 (4,66)	5,99 (6,10)	10,95 (11,18)	1,891* (0,063)
[Ru(DAPBzNO <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]. <sup>4</sup> / <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	55,23 (55,43)	3,88 (4,01)	6,92 (7,26)	8,85 (9,50)	0,034* (0,012)

valores calculados entre parênteses / \*não-eletrólito – solvente CHCl<sub>3</sub> / \*\* não-eletrólito – solvente DMSO/  
( ) valores dos solventes

As análises elementares do complexo [Pd(DAPBzNO<sub>2</sub>)] e [Ru(DAPBzNO<sub>2</sub>)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] indicam a presença de uma molécula solvente que pode ser confirmado através do espectro de RMN de H<sup>1</sup> que se encontra no anexo, no final desta dissertação. A FIGURA 3.49 representa as estruturas sugeridas para estes complexos.

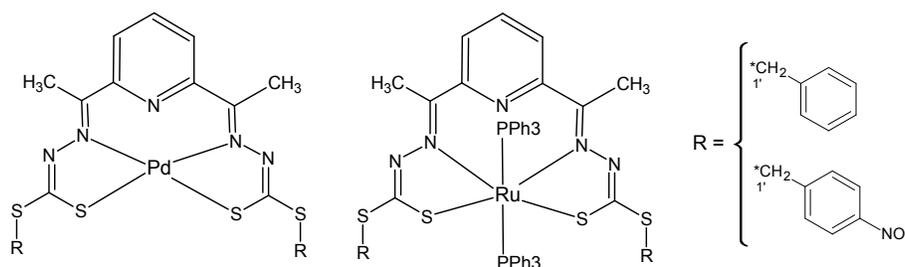


FIGURA 3.49: Estrutura representativa dos complexos de Pd(II) com ditiocarbazatos.

Nos espectros de infravermelho dos ligantes DAPBz e DAPBzNO<sub>2</sub> as bandas características das vibrações  $\nu(\text{N-H})$ ,  $\nu(\text{C=N})$  e  $\nu(\text{C=S})$  foram observadas em torno de 3100, 1690 e 1060  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Nos espectros dos complexos, observa-se um deslocamento das bandas  $\nu(\text{C=N})$  e  $\nu(\text{C=S})$  e a ausência da banda  $\nu(\text{N-H})$ , indicando a desprotonação dos nitrogênios imínicos N(3)H e a coordenação ao rutênio pelos nitrogênios e enxofres do ligante. Estes ligantes coordenam-se dianiônicos ao metal devido a presença de dois grupos C=S. A variação da banda de vibração  $\nu(\text{C=S})$  indica a coordenação do enxofre na forma de tiol ( $\text{C-S}^-$ ) ao metal. (FIGURA 3.50). Novas bandas surgem pela coordenação na região entre 393 – 525  $\text{cm}^{-1}$ , características das vibrações  $\nu(\text{M-S})$ ,  $\nu(\text{M-N})$  e  $\nu(\text{M-P})$  [98,99,100]. A TABELA 3.28

apresenta os valores das bandas características do ligante e de seus respectivos complexos.

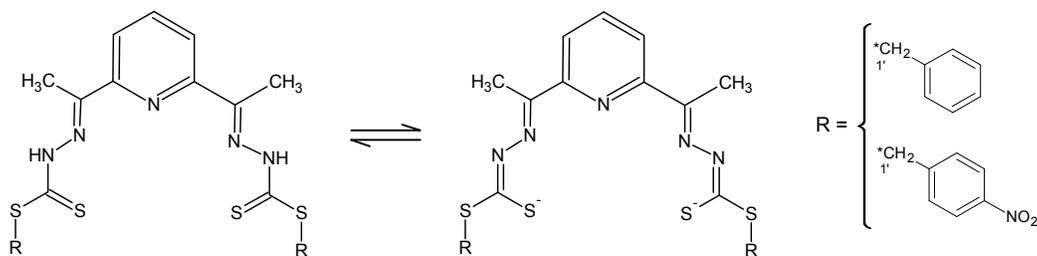


FIGURA 3.50: Estrutura representativa dos tautômeros derivados de 2,6-diacetilpiridina de *S*-benzilditiocarbazato e *S*-*p*-nitrobenzilditiocarbazato.

TABELA 3.28: Bandas características ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos ligantes bis-ditiocarbazatos e seus respectivos complexos de paládio e rutênio (II).

R =	DAPR		[Pd(DAPR)]		[Ru(DAPR)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	
	Bz	BzNO <sub>2</sub>	Bz	BzNO <sub>2</sub>	Bz	BzNO <sub>2</sub>
v(C=N)	1696 m	1698 F	1595 F	1596 F	1599 m	1600 m
v(C=S)/ (C-S)*	1064 F	1067 F	1040 F*	1039 m*	1029 m*	1042 m*
v(NH)	3164 m	3170 m	ausente	ausente	ausente	ausente
v (M-N)	-	-	426 f	432 f	495 m	467 f
v(M-S)	-	-	401 f	393 f	419 m	415 f
v(M-P)	-	-	-	-	525 F	519 F

F - forte; m – média; f – fraca / M = metal

Os espectros de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para os complexos [Ru(DAPBz)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e [Ru(DAPBzNO<sub>2</sub>)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] apresentam um singlete indicando a equivalência entre os átomos de fósforo em 33,6 ppm e 31,4 ppm, respectivamente. O singlete é atribuído a fósforo *trans* a fósforo como mostra a estrutura representativa na FIGURA 3.51.

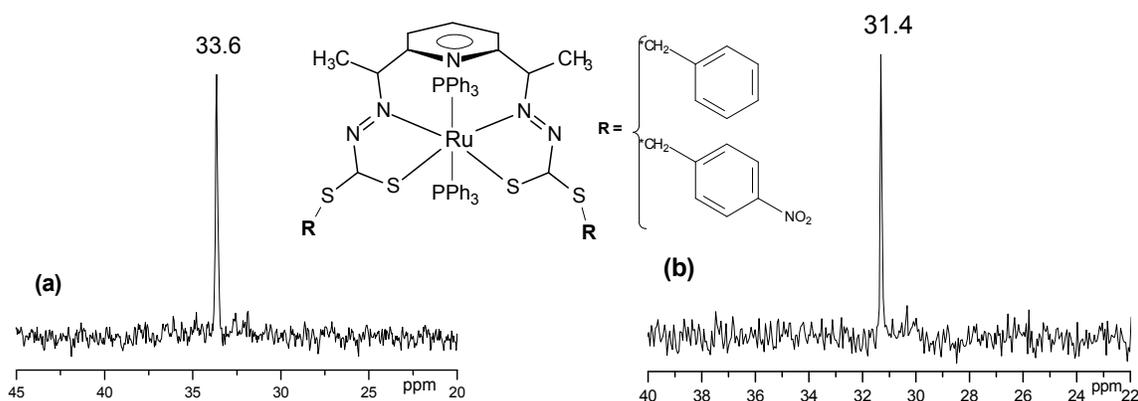


FIGURA 3.51: Espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  dos compostos (a) [Ru(DAPBz)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e (b) [Ru(DAPBzNO<sub>2</sub>)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] em CHCl<sub>3</sub>.

Os estudos eletroquímicos dos complexos  $[\text{Pd}(\text{DAPBz})]$ ,  $[\text{Pd}(\text{DAPBzNO}_2)]$ ,  $[\text{Ru}(\text{DAPBz})(\text{PPh}_3)_2]$  e  $[\text{Ru}(\text{DAPBzNO}_2)(\text{PPh}_3)_2]$  foram realizados em uma mistura de solvente  $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{DMSO}$ , devido à baixa solubilidade dos mesmos. Os espectros de voltametria de pulso diferencial apresentam um processo de oxidação irreversível de  $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{III}}$  (FIGURA 3.52), sendo que para os complexos coordenados ao ligante DAPBz observa-se maior potencial de oxidação que para o ligante DAPBzNO<sub>2</sub>. Apesar de não ser observado uma variação para os outros complexos já discutidos, onde os ligantes diferenciam pelo caráter doador dos grupos substituintes. Acredita-se que no caso dos ligantes tetradentados, a presença de dois grupos substituintes doadores como o grupo  $-\text{NO}_2$ , quando coordenados ao metal pode alterar a densidade eletrônica do centro metálico, ou seja, o complexo com o ligante DAPBzNO<sub>2</sub> que apresenta o grupo *p*-nitrobenzil, que é um grupo doador com relação ao grupo benzil, apresenta menor potencial de oxidação do metal (TABELA 3.15).

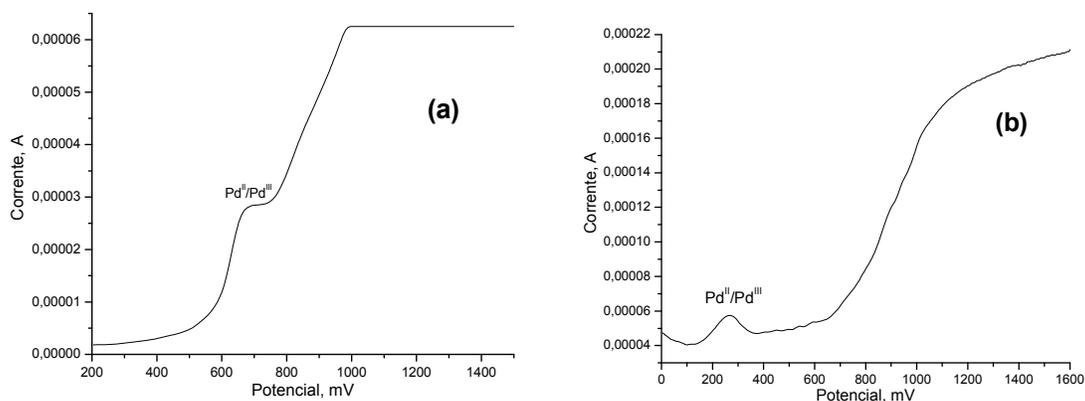


FIGURA 3.52: Voltamograma de pulso diferencial do complexo (a)  $[\text{Pd}(\text{DAPBz})]$  e (b)  $[\text{Pd}(\text{DAPBzNO}_2)]$ , ( $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{DMSO}$ ,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA).

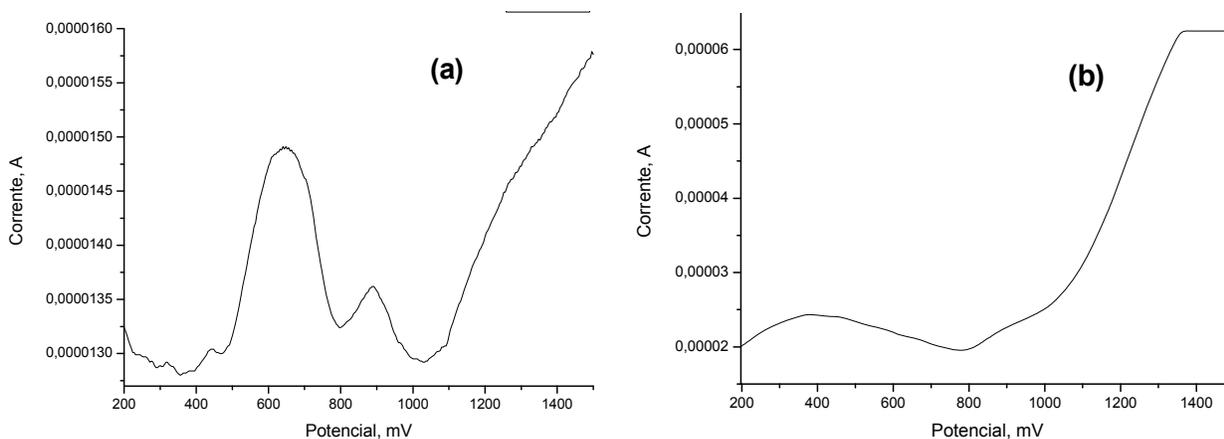


FIGURA 3.53: Voltamograma de pulso diferencial do complexo (a)  $[\text{Ru}(\text{DAPBz})(\text{PPh}_3)_2]$  e (b)  $[\text{Ru}(\text{DAPBzNO}_2)(\text{PPh}_3)_2]$ , ( $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{DMSO}$ ,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA).

TABELA 3.29: Dados de voltametria cíclica (V) para os complexos de Pd e Ru (II) (CDCl<sub>3</sub>/ DMSO, 0,1 mol L<sup>-1</sup> PTBA).

	Pd <sup>II</sup> - Pd <sup>III</sup>	Ru <sup>II</sup> - Ru <sup>III</sup>
	E <sub>p</sub> a (V)	E <sub>p</sub> a (V)
[Pd(DAPBz)]	0,69	-
[Pd(DAPBzNO <sub>2</sub> )]	0,27	-
[Ru(DAPBz)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	-	0,65
[Ru(DAPBzNO <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	-	0,38

---

**Capítulo IV – *TESTES BIOLÓGICOS***

## 4. Testes Biológicos

### 4.1 Ensaio de Citotoxicidade

A citotoxicidade dos compostos de rutênio (II) e paládio (II) e de seus ligantes podem ser comparados através dos valores médios de  $IC_{50}$ , isto é, concentração de composto que inibe o crescimento celular em 50% (densidade ótica após ensaio com MTT) de células tratadas em relação às células não tratadas (controles). Estes ensaios foram realizados nas linhagens K562 (Leucemia mielóide aguda), S180 (sarcoma murino acístico) e MDA-MB231 (Câncer de mama).

As células foram expostas para cada composto em um tempo de incubação de 48 horas. Nos gráficos de viabilidade celular dos ligantes e dos complexos a barra de erro representa um limite de confiança de 95%, obtidos a partir de três experimentos independentes feitos em triplicata. As concentrações foram da ordem de 200, 100, 50, 20, 2 e 0.2  $\mu\text{M}$  e nas mesmas condições foi utilizado como referencia padrão o medicamento aplicado no uso clínico o cisplatina.

Os ensaios de citotoxicidade dos ligantes (FIGURA 3.54) mostram valores de concentrações baixos ( $IC_{50}$ ) nas linhagens S180 e MDA-MB231, já os ligantes AcFBz e AcFBzNO<sub>2</sub> não foram citotóxicos até 200 $\mu\text{M}$  na linhagem K562 (TABELA 3.30).

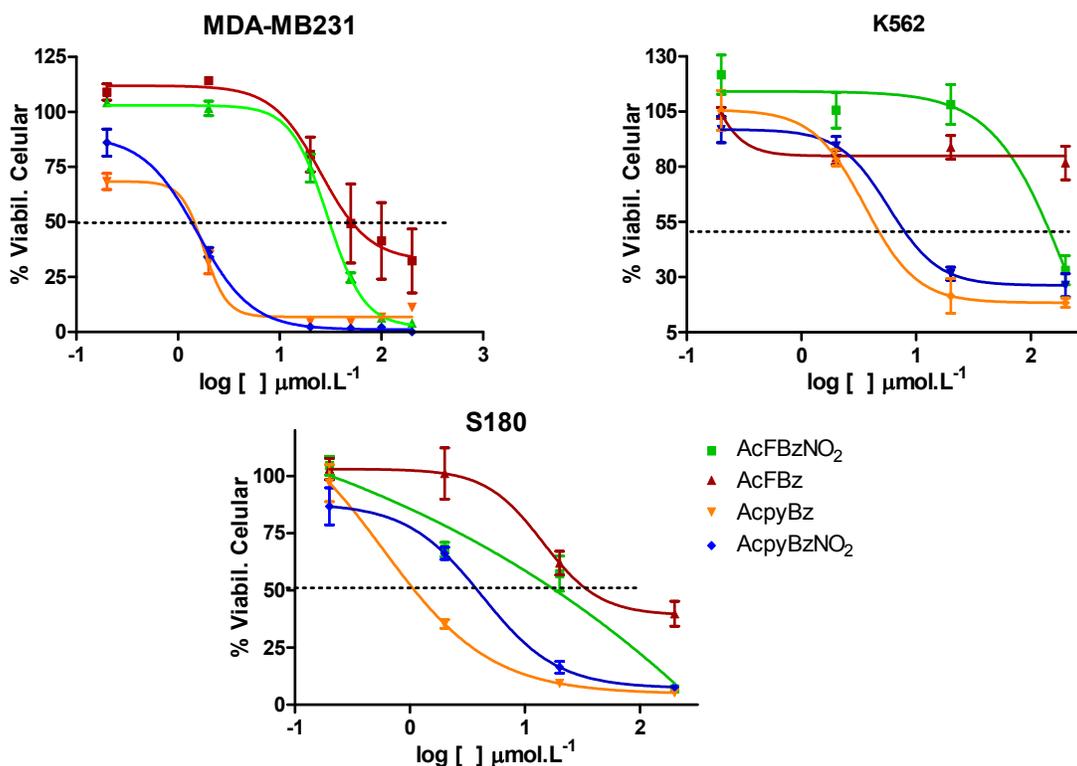


FIGURA 3.54: Gráficos de viabilidade celular dos ligantes nas linhagens estudadas.

Os ligantes FACACBz e FACACBzNO<sub>2</sub> também apresentaram bons valores de IC<sub>50</sub> para a linhagem celular MDA-MB231 (FIGURA 3.55).

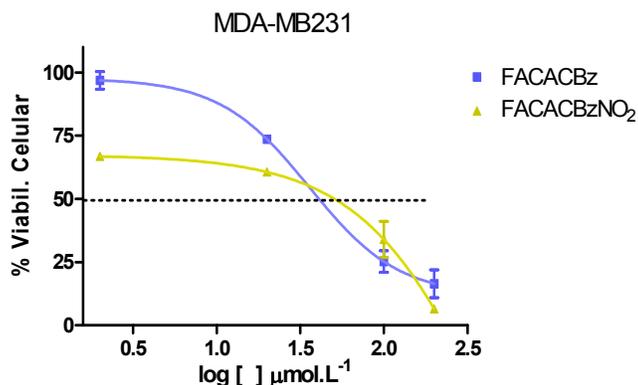


FIGURA 3.55: Gráfico de viabilidade celular dos ligantes FACACBz e FACACBzNO<sub>2</sub> na linhagem MDA-MB231.

TABELA 3.30: Valores de IC<sub>50</sub> dos ligantes nas linhagens S180, K562 e MDA-MB231

Ligantes	IC <sub>50</sub> (μmol L <sup>-1</sup> )		
	S180	K562	MDA-MB231
AcFBz	13,3 ± 2,3	> 200	50,1 ± 1,4
AcFBzNO <sub>2</sub>	69,2 ± 1,4	200	29,5 ± 0,3
AcpyBz	0,6 ± 0,8	3,5 ± 1,3	1,8 ± 2,1
AcpyBzNO <sub>2</sub>	3,4 ± 0,4	5,7 ± 0,7	1,5 ± 1,1
FACACBz	Na	na	35,8 ± 0,5
FACACBzNO <sub>2</sub>	Na	na	50,6 ± 0,8

na – não-avaliado

Para os compostos de paládio (II) observou-se que os compostos com os ligantes AcpyBz e AcpyBzNO<sub>2</sub> apresentaram baixos valores de IC<sub>50</sub>. Já os complexos de paládio com os ligantes FACACBz e FACACBzNO<sub>2</sub> não apresentaram atividade até a concentração de 200 μmol L<sup>-1</sup>. Observa-se que os compostos ativos de paládio neste caso são iônicos, apesar dos ligantes serem diferentes, mas em ambos os casos os ligantes livres são ativos. Observa-se também que os valores de IC<sub>50</sub> dos complexos de paládio são bem menores que para o padrão cisplatina nas três linhagens estudadas (FIGURA 3.56). No caso do complexo [Pd(AcpyBz)PPh<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> este apresentou um valor de IC<sub>50</sub> de aproximadamente 200 vezes menor que o cisplatina (TABELA 3.31). Vale ressaltar que o precursor de paládio estudado não foi realizado devido à insolubilidade em água e em dimetilsulfóxido.

TABELA 3.31: Valores de IC<sub>50</sub> dos complexos de paládio (II) com os ligantes ditiocarbazatos.

Complexos	IC <sub>50</sub> (μmol L <sup>-1</sup> )		
	S180	K562	MDA-MB231
[Pd(AcpyBz)PPh <sub>3</sub> ]PF <sub>6</sub>	2,7 ± 4,9	9,9 ± 0,3	0,4 ± 0,5
[Pd(AcpyBzNO <sub>2</sub> )PPh <sub>3</sub> ]PF <sub>6</sub>	1,7 ± 1,2	8,1 ± 0,6	1,9 ± 2,3
[Pd(FACACBz)PPh <sub>3</sub> ]	> 200	na	> 200
[Pd(FACACBzNO <sub>2</sub> )PPh <sub>3</sub> ]	> 200	na	> 200
<i>Cisplatina</i>	40,2 ± 15,7	na	87,5 ± 12,6

na – não-avaliado

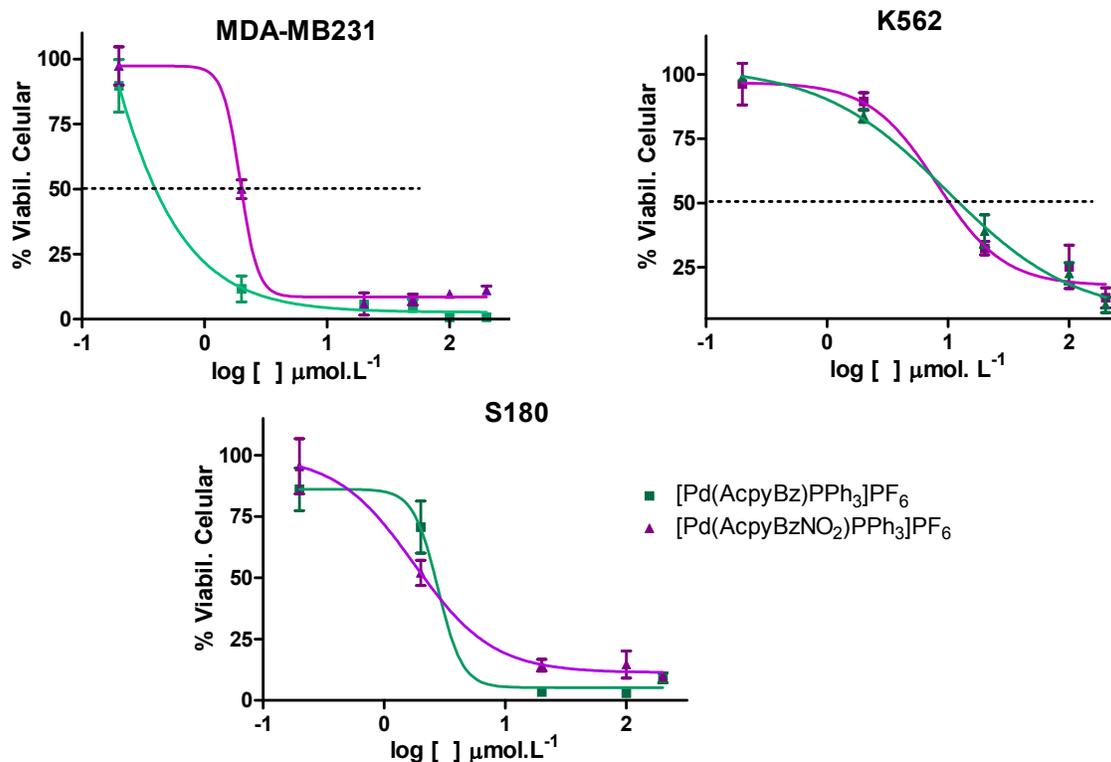


FIGURA 3.56: Gráficos de viabilidade celular dos complexos de Pd nas linhagens MDA-MB231, K562 e S180

Os ensaios de citotoxicidade dos compostos de rutênio mostram que somente os compostos [RuCl(AcpyBz)(dppb)] e [RuCl(AcpyBzNO<sub>2</sub>)(dppb)] apresentaram citotoxicidade nas três linhagens estudadas K562, S180 e MDA-MB231 (FIGURA 3.57). Os valores de IC<sub>50</sub> destes complexos e dos seus respectivos ligantes livres são muito próximos. Contudo, poder-se-ia inferir que a atividade está relacionada somente ao ligante. Mas ao analisar estes mesmos ligantes coordenados a complexos do tipo [RuCl(AcpyBz)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e [RuCl(AcpyBzNO<sub>2</sub>)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] no qual a diferença é a

presença de duas trifenilfosfinas ( $\text{PPh}_3$ ) ao invés de uma bifosfina (dppb), observamos que os valores de  $\text{IC}_{50}$  são maiores que os seus respectivos ligantes livres, mas menores que o padrão cisplatina. Ou seja, a atividade pode não estar relacionada somente com a presença dos ligantes, mas também com a conformação estrutural e as diferenças entre os outros ligantes presentes na molécula (TABELA 3.32).

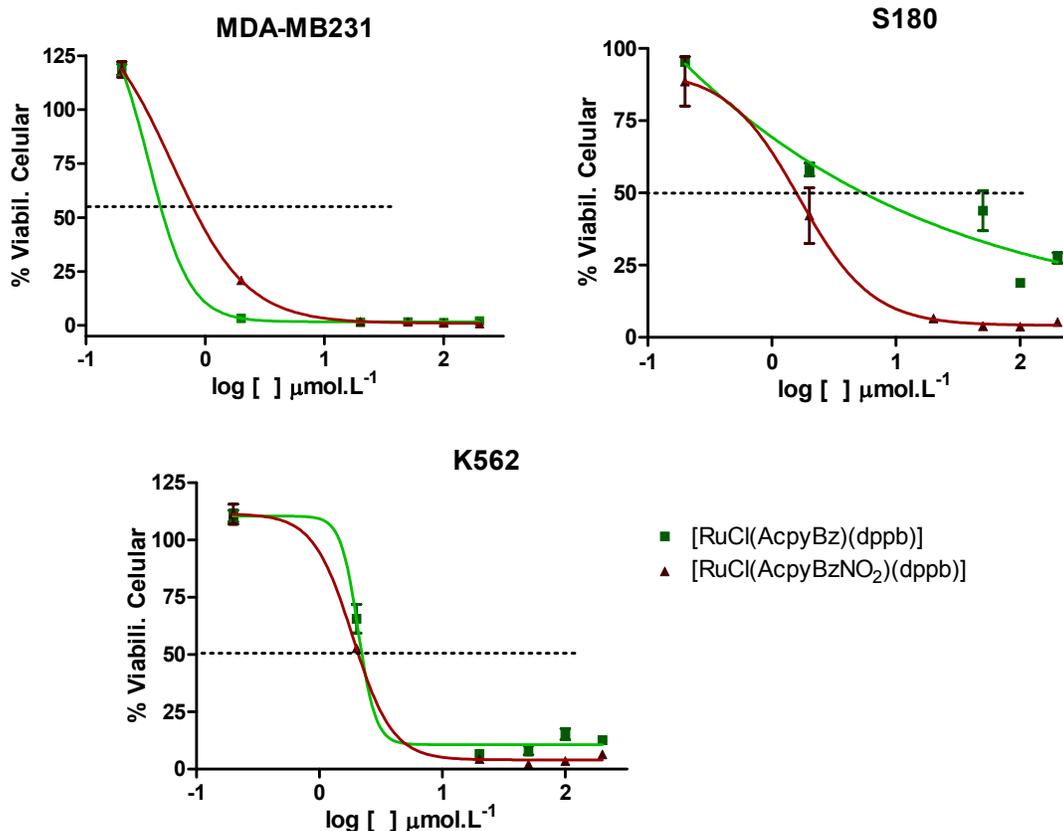


FIGURA 3.57: Gráficos de viabilidade celular dos complexos Ru nas linhagens MDA-MB231, S180 e K562.

Para os complexos  $[\text{RuCl}(\text{AcPyBz})(\text{PPh}_3)_2]$ ,  $[\text{RuCl}(\text{AcPyBzNO}_2)(\text{PPh}_3)_2]$ ,  $[\text{RuCl}(\text{AcFBz})(\text{PPh}_3)_2]$  e  $[\text{RuCl}(\text{AcFBzNO}_2)(\text{PPh}_3)_2]$  observa-se que nas três linhagens estudadas eles foram ativos somente na linhagem de câncer de mama (MDA-MB231) (TABELA 3.32). Este efeito seletivo contra a linhagem MDA-MB231 mostra que são complexos promissores, pois observa-se que a interação do ligante ao complexo levou a especificidade dos mesmos favorecendo a citotoxicidade (FIGURA 3.58).

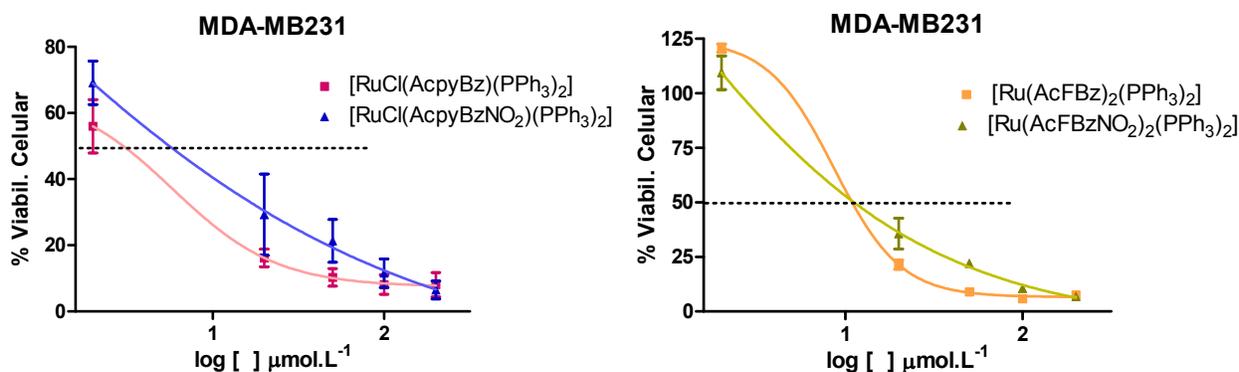


FIGURA 3.58: Gráficos de viabilidade celular dos complexos rutênio nas linhagem MDA-MB231.

TABELA 3.32: Valores de IC<sub>50</sub> dos complexos de rutênio (II).

Complexos	IC <sub>50</sub> (μmol L <sup>-1</sup> )		
	S180	K562	MDA-MB231
[RuCl(AcPyBz)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	>200	>200	3,3 ± 3,1
[RuCl(AcPyBzNO <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	>200	>200	5,5 ± 2,9
[RuCl(AcPyBz)(dppb)]	6,7 ± 3,8	2,1 ± 7,1	0,4 ± 0,8
[RuCl(AcPyBzNO <sub>2</sub> )(dppb)]	1,6 ± 1,4	1,8 ± 3,1	0,8 ± 0,9
[Ru(AcFBz) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	>200	na	10,8 ± 1,1
[Ru(AcFBzNO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	>200	na	11,1 ± 1,3
[Ru(AcFBz) <sub>2</sub> (dppb)]	>200	na	> 200
[Ru(AcFBzNO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (dppb)]	>200	na	>200
<i>Cisplatina</i>	40,2 ± 15,7	na	87,5 ± 12,6

na – não avaliado

Há poucos relatos na literatura sobre a atividade citotóxica antitumoral de complexos de rutênio com ligantes ditiocarbazatos. Ligantes similares estudados neste trabalho com rutênio não foram encontrados na literatura. Entretanto, complexos de rutênio (II) com tiossemicarbazonas derivadas de benzolpiridina (FIGURA 3.59) foi estudado pelo nosso grupo de pesquisa [103].

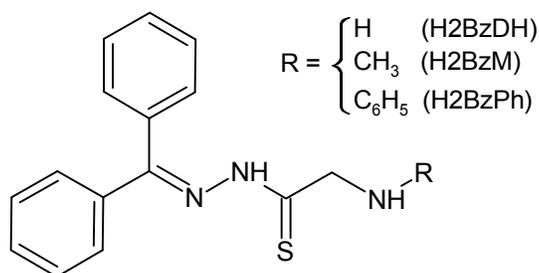


FIGURA 3.59: Estrutura geral da 2-benzolpiridina tiossemicarbazona.

O complexo 1 foi o que apresentou atividade nas três linhagens celulares estudadas, assim como melhor atividade que o ligante livre, mas ainda menor que os valores do etoposídeo e a colchicina que são as drogas de referencia.

TABELA 3.33: Efeito das tiossemicarbazonas e seus complexos de rutênio (II), no crescimento das linhagens UACC-62, TK-10 e MCF-7, células humanas de câncer. [102]

	UACC-62	TK-10	MCF-7
[RuCl <sub>3</sub> (dppb)H <sub>2</sub> O]	100 ± 0	43 ± 4.5	29 ± 5.0
H2BzDH	66 ± 3.2	Cytostatic	Cytostatic
[RuCl(dppb)(H2BzDH)]Cl (1)	94 ± 4	49 ± 6	10 ± 29
H2Bz4M	56 ± 8	Cytostatic	Cytostatic
[RuCl(dppb)(H2Bz4M)]Cl (2)	83 ± 14	Cytostatic	Cytostatic
H2Bz4Ph	100 ± 0	83 ± 15	100 ± 0
[RuCl(dppb)(H2Bz4Ph)]Cl (3)	86 ± 16	20 ± 3.7	Cytostatic
Colchicine	41 ± 1.6	Cytostatic	Cytostatic
Etoposídeo	35 ± 1.2	Cytostatic	Cytostatic

Para os complexos de paládio com os mesmos ligantes benzoilpiridina tiossemicarbazona estudados por Rebolledo et al. [94] observou que o complexo que apresentou melhor atividade entre os três compostos de paládio estudado foi o [Pd(2Bz4Ph)Cl] sendo que este não foi melhor que as drogas de referencia estudada, assim como seu respectivo ligante.

TABELA 3.34: Concentração do composto que apresenta 50% de inibição do crescimento (efeito citostático) e dose letal para 50% das células (efeito citocida) para H2Bz4DH, H2Bz4M, H2Bz4Ph e seus complexos de Pd (II) [93].

Compound	Results (µM)					
	MCF-7		TK-10		UACC-62	
	GI <sub>50</sub>	LC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>	LC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>	LC <sub>50</sub>
Etoposídeo	0.03	97.4	20.4	>169.9	3.1	>169.9
H2Bz4DH	2.7	>390.3	4.7	>390.3	5.1	93.2
H2Bz4M	0.007	>369.9	1.8	>369.9	0.2	25.9
H2Bz4Ph	<0.003	13.4	9.3	12.9	<0.003	13.8
[Pd(2Bz4DH)Cl]	75.5	146.0	120.3	217.8	99.5	133.2
[Pd(2Bz4M)Cl]	9.5	56.4	27.5	32.6	25.0	42.6
[Pd(2Bz4Ph)Cl]	6.4	63.0	24.3	29.6	22.2	33.0

GI<sub>50</sub>, growth inhibition for 50% of the cells and LC<sub>50</sub>, lethal dose for 50% of the cells.

Apesar das diferentes linhagens estudadas neste trabalho em comparação aos compostos da literatura citados anteriormente pode-se tentar uma comparação entre os complexos estudados neste trabalho em relação à literatura. Observa-se que os complexos de rutênio e paládio mais ativo nas três linhagens estudadas neste

trabalho são derivados de acetilpiridina ao invés de uma benzoilpiridina como relatado na literatura. Outra diferença estrutural é a presença de um outro enxofre que caracteriza o ligante como ditiocarbazato enquanto que o ligante citado na literatura é uma tiossemicarbazona que possui um grupo amino ou amida dependendo do grupo substituinte. Outra diferença observada com relação aos complexos de paládio, é que o complexo neutro da literatura possui um ligante tridentado e um cloro ligado na quarta posição. Entretanto, os complexos de paládio deste trabalho são iônicos e além do ligante tridentado a quarta posição é uma trifenilfosfina, um ligante bem mais volumoso e uma labilidade bem menor que o íon cloreto.

## **Capítulo VI – CONCLUSÕES**

---

## 5. Conclusões

Nesta dissertação foram sintetizados e caracterizados oito novos ligantes de Bases de Schiff derivadas de ditiocarbazatos, sendo que seis destes são inéditos (FACACBz, FACACBzNO<sub>2</sub>, ACFBz, AcFBzNO<sub>2</sub>, AcpyBzNO<sub>2</sub>, DAPBzNO<sub>2</sub>). As caracterizações dos ligantes ACFR, AcpyR e DAPR (R = Bz ou BzNO<sub>2</sub>) indicam a formação de ligantes bi-, tri- e tetradentados, respectivamente, sendo que ACFR, AcpyR se comportam anionicamente e DAPR, dianionicamente, na complexação ao metal. A estrutura cristalográfica do ligante AcFBz foi determinada assumindo uma configuração *E*, um grupo espacial C<sub>2</sub>/c. As caracterizações dos ligantes FACACBz, FACACBzNO<sub>2</sub> derivados da benzoilacetona mostraram um rearranjo durante a reação, formando ligantes ciclizados, mas contendo a mesma fórmula molecular do ligante original, ou seja, sem ciclizar. Estes ligantes durante a reação com o metal reagem de forma aberta, como proposto pra estrutura principal.

As reações entre os ligantes *S*-benzil-*N*-(benzoilacetona)ditiocarbazato (FACACBz) e *S*-*p*-nitrobenzil-*N*-(benzoilacetona)ditiocarbazato (FACACBzNO<sub>2</sub>) com Pd(II) formara complexos de fórmula geral [Pd(FACACR)(PPh<sub>3</sub>)] (R = Bz ou BzNO<sub>2</sub>). Neste caso o ligantes coordenam-se tridentado pelo oxigênio, nitrogênio e enxofre com carga negativa -2. Estes compostos foram caracterizados e as estruturas cristalográficas dos complexos [Pd(FACACBz)(PPh<sub>3</sub>)] e [Pd(FACACBzNO<sub>2</sub>)(PPh<sub>3</sub>)] foram determinadas, apresentando um quadrado planar levemente distorcido. Os estudos eletroquímicos destes compostos apresentam a formação de processos irreversíveis de Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>II</sup>, sendo que na presença de solventes coordenantes, observa-se a formação de um novo processo Pd<sup>III</sup>/Pd<sup>I</sup> referente à espécie complexo-solvente. Para os complexos de Pd(II) com os ligantes *S*-benzil-*N*-(2-acetilpiridina)ditiocarbazato (AcpyBz) e *S*-*p*-nitrobenzil-*N*-(2-acetilpiridina)ditiocarbazato (AcpyBzNO<sub>2</sub>) com fórmula geral [Pd(AcpyR)(PPh<sub>3</sub>)]PF<sub>6</sub> (R = Bz ou BzNO<sub>2</sub>) o ligante coordena-se tridentado pelo nitrogênio (piridinico), nitrogênio (imínico) e pelo enxofre, na forma aniônica. A presença do contra íon PF<sub>6</sub> pode ser confirmada através da condutimetria, IV e RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}. Os estudos eletroquímicos destes complexos apresentam um comportamento diferente do observado para os complexos de paládio comentados anteriormente. Estes

compostos apresentam inicialmente a redução irreversível de Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>I</sup> e em seguida uma oxidação irreversível de Pd<sup>I</sup>/Pd<sup>II</sup>.

As caracterizações dos complexos de rutênio (II) com ligantes ACFR, AcpyR (R = Bz ou BzNO<sub>2</sub>) a partir de [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] indicam a formação de compostos do tipo [Ru(AcFR)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e [RuCl(AcpyR)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Ambos os complexos apresentam processos reversíveis referente ao processo Ru<sup>II</sup>/Ru<sup>III</sup>, mas observa-se que os complexos [RuCl(AcpyR)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] apresentam potenciais de meia-onda (E<sup>1/2</sup>) menores que os complexos [Ru(AcFR)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Isso talvez ocorra devido ao maior caráter doador do nitrogênio piridínico presente no ligante AcpyR, assim como a presença do íon cloreto *trans* ao mesmo. As caracterizações dos complexos de rutênio a partir de [RuCl<sub>2</sub>(dppb)PPh<sub>3</sub>], com os ligantes anteriormente comentados apresentam a formação de complexos do tipo [Ru(AcFR)<sub>2</sub>(dppb)] e [RuCl(AcpyR)(dppb)]. Também neste caso, os estudos eletroquímicos mostram processos reversíveis referentes ao processo Ru<sup>II</sup>/Ru<sup>III</sup>, assim como maiores valores para os complexos contendo o ligante tridentado aniônico AcpyR.

Complexos de paládio e rutênio com bis-*S*-benzil (DAPBz) e bis-*S*-*p*-nitrobenzilditiocarbazato (DAPBzNO<sub>2</sub>) foram sintetizados e caracterizados. Estes compostos apresentaram baixa solubilidade em solventes orgânicos comuns, dificultando suas caracterizações e aplicações. Pelas caracterizações realizadas indicam a formação de complexos do tipo [Pd(DAPR)] e [Ru(DAPR)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Estes ligantes estão coordenados dianiônicos tetradentados na forma S-N-N-S. Os estudos eletroquímicos mostram que estes ligantes tetradentados, que possuem dois grupos substituintes doadores como o *p*-nitrobenzil (BzNO<sub>2</sub>) afetam mais intensivamente a densidade eletrônica do metal, o que não é observado para os outros ligantes não tetradentados contendo o -NO<sub>2</sub> como grupo substituinte.

Os testes de citotoxicidade, em geral, mostraram baixos valores de IC<sub>50</sub> para os ligantes. Observa-se que com a complexação ao metal para alguns compostos a citotoxicidade aumenta. Já os compostos de paládio e de rutênio e [Pd(L)PPh<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> [RuCl(L)(dppb)] com os ligantes AcpyF e AcpyFNO<sub>2</sub> apresentaram alta citotoxicidade em todas as linhagens estudadas, em relação a droga de referência utilizada, o cisplatina. Os complexos [Ru(AcFBz)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e [Ru(AcFBzNO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] sugerem ser seletivos,

uma vez que apresentaram citotoxicidade somente na linhagem de câncer de mama (MDA-MB231).

## **Capítulo V – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 6. Referências Bibliográficas

- 1 [http://www1.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp/](http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp/) acessada em 12 de novembro de 2009.
- 2 JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. *Biologia celular e molecular*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, 332p.
- 3 GRIFFITHS, A.J.; WESSLER, S.R.; LEWONTIN, R.C.; GELBART, W.M.; SUZUKI, D.T.; MILLER, J.H. [trad. Paulo A. Motta], *Introdução a Genética*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, 743p.
- 4 ALBERTS, B., [trad. Ana L.C. Santiago-Santos], *Fundamentos da Biologia Celular*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2006, 866p.
- 5 ALMEIDA, V.L.; LEITÃO, A.; REINA, L.C.B.; MONTANARI, C.A.; DONNICI, C.L., Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. *Quim. Nova*, 28, (1): 118-129, 2005.
- 6 [www.prevencaoocancer.com.br/risco.php/](http://www.prevencaoocancer.com.br/risco.php/) acessada em 15 de novembro de 2009.
- 7 <http://www.oncoguia.com.br/site/interna.php/> acessada em 7 de janeiro de 2010.
- 8 [http://www.msd-brazil.com/mm\\_sec15\\_166.html/](http://www.msd-brazil.com/mm_sec15_166.html/) acessada em 7 de janeiro de 2010.
- 9 [http://www.radioterapiamg.med.br/info\\_gerais.html/](http://www.radioterapiamg.med.br/info_gerais.html/) acessada em 7 de janeiro de 2010.
- 10 [http://www.nacc.org.br/infantil/infantil\\_quimioterapia.shtml/](http://www.nacc.org.br/infantil/infantil_quimioterapia.shtml/) acessada em 7 de janeiro de 2010.
- 11 FOYE, W.O. *Câncer chemotherapeutic Agents*. ACS Professional Reference Book, Washington, 1995, 698p
- 12 FONTES, A.P.S.; ALMEIDA, S.G.; NADER, L.A., "Compostos de Platina em Quimioterapia do Câncer", *Química Nova*, 20 ,(4): 398-404, 1997.
- 13 BERALDO H., "Contribuições da Química Inorgânica para a Química Medicinal", *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, 6: 4-6, 2005.
- 14 PIZARRO, A.M.; SADLER, P.J., "Unusual DNA binding modes for metal anticancer complexes", *Biochimie*, 91: 1198-1211, 2009.
- 15 FONTES, A.P.S.; ELOI, T.C.; BERALDO, H., "A Química Inorgânica na Terapia do Câncer" *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, 6: 13-18, 2005.
- 16 HEFFETER, P.; JUNGWIRTH, U.; JAKUPEC, M.; HARTINGER, C.; GALANSKI, M.; ELBLING, L.; MICKSCHE, M.; KEPLER, B.; BERGER, W., "Resistance against novel anticancer metal compounds: Differences and similarities" *Drug Resistance Updates*, 11: 1–16, 2008.
- 17 KUO, M.T.; CHEN, H.H.; SONG, I.S.; SAVARAJ, N.; ISHIKAWA, T., "The roles of copper transporters in cisplatin resistance", *Cancer Metastasis Rev.*, 26: 71–83, 2007.
- 18 PEREZ, R.P., "Cellular and molecular determinants of cisplatin resistance", *Eur. J. Cancer*, 34: 1535-1542, 1998.
- 19 HALL, M.D.; HAMBLEY, T.W., "Platinum(IV) antitumour compounds: their bioinorganic chemistry", *Coordination Chemistry Reviews*, 232:49-67, 2002.
- 20 ISHIKAWA, T.; ALI-OSMAN, F., "Glutathione-associated cis-diamminedichloro platinum (II) metabolism and ATP-dependent efflux from leukemia cells: molecular characterization of

- glutathione-platinum complex and its biological significance”, *J. Biol. Chem.*, **268**: 20116-20125, 1993.
- 21 GOSSAGE, L., MADHUSUDAN, S., “Current status of excision repair cross complementing-group 1 (ERCC1) in cancer”, *Cancer Treat. Rev.*, **33**: 565–577, 2007.
  - 22 KARRAN, P.; BIGNAMI, M., “DNA damage tolerance, mismatch repair, and genome instability”, *BioEssays*, **16**: 833 – 839, 1994.
  - 23 FISHEL, R.; KOLODNER, R.D., “Identification of mismatch repair genes and their role in the development of cancer”, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **5**: 382-395, 1995.
  - 24 LIPPARD, S.J.; BERG, J.M., *Principles of Bioinorganic Chemistry*. University Science Books, California, 1994, 411p.
  - 25 JENNERWEIN, M.; ANDREWS, P.A., “Effect of intracellular chloride on the cellular pharmacodynamics of *cis*-diamminedichloroplatinum(II)”, *Drug Metab. Dispos.*, **23**: 178–184, 1995.
  - 26 KELLAND, L.R.; FARREL, N.P. *Platinum-Based Drugs in Cancer Therapy*. Human Press, Totowa, New Jersey, 2000, 341p.
  - 27 SUNDQUIST, W. I.; LIPPARD, S. J.; STOLLAR, B. D., “Monoclonal antibodies to DNA modified with *cis*- or *trans*-diamminedichloroplatinum(II)”, *Biochemistry*, **84** (23): 8225-8229, 1987.
  - 28 EASTMAN, A., “Reevaluation of interaction of *cis*-dichloro(ethylenediamine) platinum(II) with DNA”, *Biochemistry*, **25**: 3912–3915, 1986.
  - 29 CARADONNA, J.P.; LIPPARD, S.J.; GAIT, M.J.; SINGH, M., “The antitumor drug *cis*-dichlorodiammineplatinum forms an intrastrand d(GpG) crosslink upon reaction with [d(ApGpGpCpCpT)]<sub>2</sub>”, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**: 5793–5795, 1982.
  - 30 JAKUPEC, M.A.; GALANSKI, M.; ARION, V.B.; HARTINGER, C.G.; KEPPLER, B.K., “Antitumour metal compounds: more than theme and variations”, *Dalton Trans.*, 183–194, 2008.
  - 31 LIPPERT, B., *Cisplatin. Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*. VCHA & Wiley-VCH, Zurich, 1999, 341p.
  - 32 RONCONI, L.; SADLER, P.J., “Using coordination chemistry to design new medicines”, *Coordination Chemistry Reviews*, **251**:1633–1648, 2007.
  - 33 GAROUFIS, A.; HADJIKAKOU, S.K.; HADJILIADIS, N.; GIELEN, M.; TIEKINK, E.R.T.(Eds.), “Metals in Medicine, Palladium (Pd), in Metallotherapeutic Drugs and Metalbased Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine”, John Wiley & Sons, Ltd., 2005, 399p, Chapter 21.
  - 34 GAROUFIS, A.; HADJIKAKOU, S.K.; HADJILIADIS, N., “Palladium coordination compounds as anti-viral, anti-fungal, anti-microbial and anti-tumor agents”, *Coordination Chemistry Reviews*, **253**: 1384–1397, 2009.
  - 35 STONE, N.N.; STOCK, P.G., “Complications Following Permanent Prostate Brachytherapy”, *Eur. Urol.*, **41**: 427- 433, 2002.
  - 36 POTTERS, L.; CAO, Y.; CALUGARU, E.; TORRE, T.; FEARN, P.; WANG, X.H., “A comprehensive review of CT-based dosimetry parameters and biochemical control in patients treated with permanent prostate brachytherapy”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **50**: 605-614, 2001.

- 37 QUIROGA, A.G.; RANNINGER, A.N., "Contribution to the SAR field of metallated and coordination complexes Studies of the palladium and platinum derivatives with selected thiosemicarbazones as antitumoral drugs", *Coordination Chemistry Reviews*, **248**: 119–133, 2004.
- 38 BERMEJO, E.; CARBALLA, R.; CASTINEIRAS, A.; DOMINGUEZ, R.; LIBERTA, A.E.; MAICHELLE-MÖSSMER, C.; SALBERG, M.M.; WEST, D.W., "Synthesis, Structural Characteristics and Biological Activities of Complexes of ZnII, CdII, HgII, PdII, and PtII with 2-Acetylpyridine 4-Methylthiosemicarbazone", *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1999**: 965-973, 1999.
- 39 QUIROGA, A.G.; PEREZ, J.M.; LOPEZ-SOLERA, I.; MASAGUER, J.R.; LUQUE, A.; ROMAN, P.; EDWAEDS, A.; ALONSO, C.; NAVARRO-RANNINGER, C., "Novel Tetranuclear Orthometalated Complexes of Pd(II) and Pt(II) Derived from *p*-Isopropylbenzaldehyde Thiosemicarbazone with Cytotoxic Activity in *cis*-DDP Resistant Tumor Cell Lines. Interaction of These Complexes with DNA" *J. Med. Chem.*, **41**: 1399-1408, 1998.
- 40 ALI, M.A.; MIRZA, A.H.; BUTCHER, R.J.; TARAFDER, M.T.H.; KEAT, T.B.; ALI, A.M., "Biological activity of palladium(II) and platinum(II) complexes of the acetone Schiff bases of *S*-methyl- and *S*-benzylthiocarbamate and the X-ray crystal structure of the [Pd(asme)<sub>2</sub>] (asme=anionic form of the acetone Schiff base of *S*-methylthiocarbamate) complex" *J. Inorg. Biochem.*, **92**: 141-148, 2002.
- 41 MANSOURI-TORSHIZI, H.; I-MOGHADDAM, M.; DIVSALAR, A.; SABOURY, A.A., "2,2'-Bipyridinebutyldithiocarbamateplatinum(II) and palladium(II) complexes: Synthesis, characterization, cytotoxicity, and rich DNA-binding studies", *Bioorg. Med. Chem.*, **16**: 9616–9625, 2008
- 42 WERNYJ, R.P.; MORIN, P.J., "Molecular mechanisms of platinum resistance: still searching for the Achilles' heel". *Drug Resist. Update*, **7**: 227–232, 2004
- 43 WONG, E.; GIANDOMENICO, C.M., "Current status of platinum-based antitumor drugs", *Chem. Rev.*, **99**: 2451–2466, 1999.
- 44 BRABEC, V.; NOVÁKOVÁ, O., "DNA binding mode of ruthenium complexes and relationship to tumor cell toxicity" *Drug Resistance Updates* **9**: 111–122, 2006
- 45 RICHARDS, A.D.; RODGER, A., "Synthetic metallomolecules as agents for the control of DNA structure", *Chem. Soc. Rev.*, **36**: 471–483, 2007.
- 46 CLARKE, J.; ZHU, F.; FRASCA, D.R., "Non-Platinum Chemotherapeutic Metallopharmaceuticals", *Chem. Rev.*, **99** (9): 2511-2534, 1999.
- 47 ALLARDYCE, C.S.; DYSON, P.J., "Ruthenium in Medicine: Current Clinical uses and Future Prospects" *Platinum Metals Rev*, **45** (2): 62- 69, 2001.
- 48 CLARKE, M.J., "Oncological implication of the chemistry of ruthenium", *Met. Ions Biol. Syst.*, **11**: 231–283, 1980.
- 49 MESTRONI, G.; ALESSIO, E.; CALLIGARIS, M., "Chemical, biological and antitumor properties of ruthenium(II) complexes with dimethyl sulfoxide", *Prog. Clin. Biochem. Med.*, **10**: 71–87, 1989.
- 50 GIANFERRARA, T.; BRATSOS, L.; ALESSIO, E., "A categorization of metal anticancer compounds based on their mode of action", *Dalton Trans.*, 7588–7598, 2009.

- 51 BRINDELL, M.; PIOTROWSKA, D.; SHOUKRY, A.A.; STOCHEL, G.; VAN, R., "Kinetics and mechanism of the reduction of (ImH) [trans-RuCl<sub>4</sub>(dmsO)(Im)] by ascorbic acid in acidic aqueous solution" *J. Biol. Inorg. Chem.*, **12**: 809-818, 2007.
- 52 SAVA, G.; BERGAMO, A.; ZORZET, S., "Influence of chemical stability on the activity of the antimetastasis ruthenium compound NAMI-A", *Eur. J. Cancer*, **38**: 427-435, 2002.
- 53 BERGAMO, A.; SAVA, G., "Ruthenium complexes can target determinants of tumour malignancy", *Dalton Trans.*, 1267-1272, 2007.
- 54 PACOR, S.; ZORZET, S.; COCCHIETTO, M.; BACAC, M.; VADORI, M.; TURRIN, C.; GAVA, B.; CASTELLARIN, A.; SAVA, G., "Intratumoral NAMI-A Treatment Triggers Metastasis Reduction, Which Correlates to CD44 Regulation and Tumor Infiltrating Lymphocyte Recruitment", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **310**: 737-744, 2004.
- 55 ZORZET, S.; BERGAMO, A.; COCCHIETTO, M.; GAVA, B.; ALESSIO, E.; IENGO, E.; SAVA, G., "Lack of In Vitro Cytotoxicity, Associated to Increased G<sub>2</sub>-M Cell Fraction and Inhibition of Matrigel Invasion, May Predict In Vivo-Selective Antimetastasis Activity of Ruthenium Complexes" *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **295**: 927-933, 2000;
- 56 HARTINGER, C.G.; ZORBAS-SEIFRIED, S.; JAKUPEC, M.A.; KYNAST, B.; ZORBAS, H.; KEPLER, B.K., "From bench to bedside – preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium *trans*-[tetrachlorobis(1*H*-indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A)", *J. Inorg. Biochem.*, **100**: 891-904, 2006.
- 57 SCHLUGA, P.; HARTINGER, C.G.; EGGER, A.; REISNER, E.; GALANSKI, M.; JAKUPEC, M.A.; KEPLER, B.K., "Redox behavior of tumor-inhibiting ruthenium(III) complexes and effects of physiological reductants on their binding to GMP", *Dalton Trans.*, 1697-1812, 2006.
- 58 EGGER, A.; ARION, V.B.; REISNER, E.; CEBRIÁN-LOSANTOS, B.; SHOVA, S.; TRETENHAHN, G.; KEPLER, B.K., "Reactions of Potent Antitumor Complex *trans*-[RuIIICl<sub>4</sub>(indazole)<sub>2</sub>] - with a DNA-Relevant Nucleobase and Thioethers: Insight into Biological Action", *Inorg. Chem.*, **44**: 122-132, 2005.
- 59 MESSORI, L.; VILCHEZ, F.G.; VILAPLANA, R.; PICCIOLI, F.; ALESSIO, E.; KEPLER, B., "Binding of Antitumor Ruthenium(III) Complexes to Plasma Proteins", *Met. Based Drugs*, **7**: 335-342, 2000.
- 60 LI, H.; SADLER, P.J.; SUN, H., "Rationalization of the strength of metal binding to human serum transferrin", *Eur. J. Biochem.*, **242**: 387-393, 1996.
- 61 FRASCA, D.R.; GEHRIG, L.E.; CLARKE, M.J., "Cellular effects of transferrin coordinated to [Cl(NH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>Ru]Cl<sub>2</sub> and *cis*-[Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Ru]Cl" *Journal of Inorganic Biochemistry* **83**: 139 -149, 2001.
- 62 CLARKE, M.J., "Ruthenium metallopharmaceuticals", *Coordination Chemistry Reviews*, **236**: 209-233, 2003.
- 63 FRASCA, D.; CIAMPA, J.; EMERSON, J.; UMANS, R.S.; CLARKE, M.J., "Effects of Hypoxia and Transferrin on Toxicity and DNA Binding of Ruthenium Antitumor Agents in Hela Cells", *Metal-Based Drugs*, **3**: 197-209, 1996.
- 64 MESTRONI, G.; ALESSIO, E.; SAVA, G.; PACOR, S.; COLUCCIA, M.; BOCCARELLI, A., "Water-Soluble Ruthenium(III)-Dimethyl Sulfoxide Complexes: Chemical Behaviour and Pharmaceutical Properties", *Metal-Based Drugs*, **1**: 41-63, 1994.

- 65 CLARKE, M.J.; BITLER, S.; RENNERT, D.; BUCHBINDER, M.; KELMAN, A.D., "Reduction and Subsequent Binding of Ruthenium Ions Catalyzed by Subcellular Components" *J. Inorg. Biochem.*, **12**: 79-87, 1980.
- 66 STANBURY, D.M.; HAAS, O.; TAUBE, H., "Reduction of oxygen by ruthenium(II) ammines", *Inorg. Chem.*, 19 (2): 518-524, 1980.
- 67 DESHPANDE, S.M.; KUMBHAR, A.A.; KUMBHAR, A.S.; KUMBHAKAR, M.; PAL, H.; SONAWANE, U.B.; JOSHI, R.R., "Ruthenium(II) Complexes of Bipyridine-Glycoluril and their Interactions with DNA", *Bioconjugate Chem.*, **20**: 447-459, 2009.
- 68 DE SILVA, A.P.; MCCLENAGHAN, N.D., "Molecularscale logic gates". *Chem. Eur. J.*, **10**: 574-586, 2004.
- 69 DOUGAN, S.J.; SADLER, P.J., "The Design of Organometallic Ruthenium Arene Anticancer Agents", *Chimia*, 61 (11): 704-715, 2007.
- 70 DYSON, P.J., "Systematic Design of a Targeted Organometallic Antitumour Drug in Pre-clinical Development", *Chimia*, 61 (11): 698-703, 2007.
- 71 DOUGAN, S.J.; MELCHART, M.; HABTEMARIAM, A.; PARSONS, S.; SADLER, P.J., "Phenylazopyridine and phenylazo-pyrazole chlorido ruthenium(II) arene complexes: arene loss, aquation, and cancer cell cytotoxicity", *Inorg. Chem.*, **45**: 10882-10894, 2006.
- 72 CHEN, H.; PARKINSON, J.A.; PARSON, S.; COXALL, R.A.; GOULD, R.O.; SADLER, P.J., "Organometallic Ruthenium(II) Diamine Anticancer Complexes: Arene-Nucleobase Stacking and Stereospecific Hydrogen-Bonding in Guanine Adducts" *J. Am. Chem. Soc.*, 124(12): 3064-3082, 2002.
- 73 SMALLEY, K.S.M.; CONTRACTOR, R.; HAASS, N.K.; KULP, A.N.; ATILLA- GOKCUMEN, G.E.; WILLIAMS, D.S.; BREGMAN, H.; SOENGAS, M.S.; MEGGERS, E.; HERLYN, M., "An Organometallic Protein Kinase Inhibitor Pharmacologically Activates p53 and Induces Apoptosis in Human Melanoma Cells", *Cancer Res.*, 67(1): 209 -217, 2007.
- 74 BERALDO, H., "Semicarbazonas e Tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos", *Química Nova*, 27 (3): 461-471, 2004.
- 75 ALI, M.A.; MIRZA, A.H.; BUTCHER, R.J.; TARAFDER, M.T.H.; ALI, M.A., "Synthetic, spectroscopic, biological and X-ray crystallographic structural studies on a novel pyridine-nitrogen-bridged dimeric nickel(II) complex of a pentadentate N<sub>3</sub>S<sub>2</sub> ligand" *Inorg. Chim. Acta*, **320**: 1-6, 2001.
- 76 PADHYE, S.; KAUFMAN, G.B., "Transition metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones", *Coord. Chem. Rev.*, **63**: 127-160, 1985.
- 77 DOMAGK, G. BHNISH, R.; MIETZCH, F., "Über eine neue, gegen Tuberkelbazillen in vitro wirksame Verbindungsklasse", *Naturwissenschaften*, 33 (10): 315 - 319, 1946.
- 78 TARAFDER, M.T.H., ASMADI, A.; TALIB, S.M.S.; ALI, A.M.; CROUSE, K.A., "Studies on coordination chemistry of a nitrogen-sulfur donor ligand with lighter and heavier metal ions and biological activities of its complexes", *Trans. Met. Chem.*, 26 (1-2): 170-174 , 2001.
- 79 WEST, D.X.; LIBERTA, A.; PADHYE, S.B.; CHIKATE, R.C.; SONAWANE, P.B.; KUMBHAR, A.S.; YERANDE, R.G., "Thiosemicarbazone complexes of copper(II): structural and biological studies", *Coord. Chem. Rev.*, **123**: 49-71, 1993.
- 80 CROUSE, K.A.; CHEW, K.B.; TARAFDER, M.T.H.; KASBOLLAH, A.; ALI, A.M.; YAMIN, B. M.; FUN, H.K., "Synthesis, characterization and bio-activity of S-2-picolylidithiocarbazate

- (S2PDTc), some of its Schiff bases and their Ni(II) complexes and X-ray structure of S-2-picolyl- $\beta$ -N-(2-acetylpyrrole)dithiocarbazate”, *Polyhedron*, **23**:161-168, 2004.
- 81 SARTORELLI, A.C.; AGRAWAL, K.C.; TSIFITSOGLU, A.S.; MOORE, E.C., “Characterization of the biochemical mechanism of action of  $\alpha$ -(N)-heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones”, *Adv. Enzyme Regul.*, **15**: 117-139, 1977.
- 82 (a) KLAYMAN, D.L.; SCOVILL, J. P.; BARTOSEVICH, J.F.; BRUCE, J., “2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 5. 1-[1-(2-Pyridyl)ethyl]-3-thiosemicarbazides as potential antimalarial agents”, *J. Med. Chem.*, **26** (1): 35-39, 1983. (b) KLAYMAN, D. L.; SCOVILL, J. P.; BARTOSEVICH, J. F.; MASON, C. J., “2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 2. N4,N4-Disubstituted derivatives as potential antimalarial agents”, *J. Med. Chem.*, **22** (11): 1367-11373, 1979.
- 83 CHEW, K.-B.; TARAFDER, M.T.H.; CROUSE, K. A.; ALI, A.M.; YAMIN, B.M.; FUN, H.-K., “Synthesis, characterization and bio-activity of metal complexes of bidentate N–S isomeric Schiff bases derived from S-methyldithiocarbazate (SMDTC) and the X-ray structure of the bis[S-methyl- $\beta$ -N-(2-furyl-methylketone)dithiocarbazato] cadmium(II) complex” *Polyhedron*, **23**: 1385-1392, 2004.
- 84 LIBERTA, A.E; WEST, D. X., “Antifungal and antitumor activity of heterocyclic thiosemicarbazones and their metal complexes: current status” *Biometals*, **5** (2): 121-126, 1992.
- 85 WEST, D. X.; PADHYE, S.; SONAWANE, P.B., “Structural and physical correlations in the biological properties of transition metal heterocyclic thiosemicarbazone and S-alkyldithiocarbazate complexes” *Structure and Bonding*, **76**: 1-50, 1991.
- 86 SAMANTA, S.; GHOSH, D.; MUKHOPADHYAY, S.; ENDO, A.; WEAKLEY, T.J.R.; CHAUDHURY, M., “Oxovanadium(IV) and -(V) Complexes of Dithiocarbazate-Based Tridentate Schiff Base Ligands: Syntheses, Structure, and Photochemical Reactivity of Compounds Involving Imidazole Derivatives as Coligands”, *Inorg. Chem.*, **42**: 1508-1517, 2003
- 87 PERRIN, D.D.; ARMAREGO, W.L.E.; PERRIN, D.R. *Purification of Laboratory Chemicals*. 2<sup>a</sup> Edition, New York, Pergamon Press, 1980.
- 88 NEELAM, B.; MANNAR, M.; FEHMIDA, N.; ALOK, B.; SUDHA, B.; AMIR, A., “Palladium(II) complexes of NS donor ligands derived from S-methyl-dithiocarbazate, S-benzylidithiocarbazate and thiosemicarbazide as antiamoebic agents”. *Eur. J. Med. Chem.*, **35**: 481-486, 2000.
- 89 STEPHENSON, T. A.; WILKINSON, G. A., “New complexes of ruthenium (II) and (III) with triphenylphosphine, triphenylarsine, trichlorostannate, pyridine and other ligands”, *Journal of Inorganic Nuclear Chemistry*, **28**: 945-956, 1966.
- 90 JUNG, C. W.; GARROU, P. E.; HOFFMAN, P. R.; CAULTON, K. G., “Reexamination of the reactions of Ph<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PPh<sub>2</sub> (n = 1-4) with RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>” *Inorganic Chemistry*, **23** (6): 726-729, 1984.
- 91 SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F.X.; KIEMLE, D.J. “*Spectrometric Identification of Organic Compounds*”. 7<sup>a</sup> edição, Editora John Wiley & Sons, Inc., 2005, 502p.
- 92 AKBAR ALI, M.; MIRZA A. H.; BUTCHER, R. J.; TARAFDER, M.T.H.; KEAT, T.B.; MANAF ALI, A., “Biological activity of palladium(II) and platinum(II) complexes of the acetone Schiff bases of S-methyl- and S-benzylidithiocarbazate and the X-ray crystal structure of the

- [Pd(asme)<sub>2</sub>] (asme=anionic form of the acetone Schiff base of S-methyldithiocarbazate complex" *Journal of Inorganic Biochemistry*, **92**: 141-148, 2002.
- 93 YU, J.H.; ZHAO, X.L.; LI, S.L.; FUN, H.K; TEH, J.B.J, "S-Methyl 3-[4-(diethylamino)benzylidene]dithiocarbazate", *Acta Cryst.*, E62, 2387–2388, 2006.
- 94 REBOLLEDO, A.P.; VIEITES, M.; GAMBINO, D.; PIRO, O.E.; CASTELLANO, E.E.; ZANI, C.L.; SOUZA-FAGUNDES, E. M.; TEIXEIRA, L.R.; BATISTA, A.A.; BERALDO, H., "Palladium(II) complexes of 2-benzoylpyridine-derived thiosemicarbazones: spectral characterization, structural studies and cytotoxic activity", *Journal of Inorganic Biochemistry*, **99**: 698-706, 2005
- 95 PESSOA, M.M.B.; ANDRADE, G.F.S.; DOS SANTOS, M.R.; TEMPERINI, M.L.A., "The electrochemical reduction of 2-formylpyridine thiosemicarbazone monitored by SERS and UV-vis spectroscopies", *J. Electroanal. Chem.*, **545**: 117-123, 2003.
- 96 RODRIGUES, C.; BATISTA, A.A.; AUCÉLIO, R.Q.; TEIXEIRA, L.R.; VISENTIN, L.C.; BERALDO, H., "Spectral and electrochemical studies of ruthenium(II) complexes with *N*<sup>4</sup>-methyl-4-nitrobenzaldehyde and *N*<sup>4</sup>-methyl-4-nitrobenzophenone thiosemicarbazone: Potential anti-trypanosomal agents", *Polyhedron*, **27**: 3061-3066, 2008.
- 97 VELHO, R.G. de. *Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico*, São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, 2006. Dissertação de Mestrado em Química Inorgânica, 60p.
- 98 KOVALA-DEMERTZI, D.; ALEXANDROS, A.; PAPAGEORGIOU, A.; DEMERTZIS, M.A., "Synthesis, characterization, crystal structures, *in vitro* and *in vivo* antitumor activity of palladium(II) and zinc(II) complexes with 2-formyl and 2-acetyl pyridine N(4)-1-(2-pyridyl)-piperazinyl thiosemicarbazone", *Polyhedron*, **27**: 2731-2738, 2008.
- 99 NETO, J.L.; LIMA, G.M.; BERALDO, H., "Platinum and palladium complexes of thiosemicarbazones derived of 2-acetylthiophene: Synthesis and spectral studies" *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **63**: 669-672, 2006.
- 100 NAKAMOTO, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*. 6ª edição, Editora Wiley Inter-Science, 2009, 419p.
- 101 PRABHAKARAN, R.; RENUKADEVI, S.V.; KARVEMBU, R.; HUANG, R.; MAUTZ, J.; HUTTNER, G.; SUBASHKUMAR, R.; NATARAJAN, K., "Structural and biological studies of mononuclear palladium(II) complexes containing *N*-substituted thiosemicarbazones" *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**: 268-273, 2008.
- 102 LI, K.; HORTON, P.N.; HURSTHOUSE, M.B.; HIL, K.K., "Air- and moisture-stable cationic (diphosphine)palladium(II) complexes as hydroamination catalysts - X-ray crystal structures of two [(diphosphine)Pd(NCMe)(OH<sub>2</sub>)]<sup>2+</sup>[OTf]<sub>2</sub> complexes" *Journal Organometallic Chemistry*, **665** (1): 250-257, 2003.
- 103 GRAMINHA, A.E.; RODRIGUES, C.; BATISTA, A.A.; TEIXEIRA, L.R.; FAGUNDES, E.S.; BERALDO, H., "Ruthenium(II) complexes of 2-benzoylpyridine-derived thiosemicarbazones with cytotoxic activity against human tumor cell lines". *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **69**: 1073-1176, 2008.
- 104 BATISTA, A.A.; PEREIRA, C.; WOHNATH, K.; QUEIROZ, S.L.; SANTOS, R.H.A.; GAMBARDELLA, M.T.P., "Synthesis and characterization of the *mer*-[RuCl<sub>3</sub>(NO)(dppb)] isomer. X-ray structures of *fac*-[RuCl<sub>3</sub>(NO)(dppm)], *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] and *mer*-[RuCl<sub>3</sub>(NO)(dppb)] [dppm=1,2-Bis(diphenylphosphino)methane and dppb=1,4-Bis(diphenylphosphino)butane]", *Polyhedron*, **18**: 2079-2083, 1999.

- 
- 105 ÜLKÜSEVEN, B.; BAL-DEMIRCI, T.; AKKURT, M.; YALÇIN, S.P.; BÜYÜKGÜNGÖR, O., "Chelate structures of 5-(H/Br)-2-hydroxybenzaldehyde-4-allyl-thiosemicarbazones (H<sub>2</sub>L): Synthesis and structural characterizations of [Ni(L)(PPh<sub>3</sub>)] and [Ru(HL)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]", *Polyhedron*, **27**: 3646-3652, 2008.
- 106 MAJI, M.; CHATTERJEE, M.; GHOSH, S.; CHATTOPADHYAY, S.K.; WU, B.; MAK, T.C.W., "Chemistry of ruthenium (II) complexes of the tridentate NNS donor methyl 2-pyridyl ketone 4-(4-tolyl)thiosemicarbazone. Isolation and structural characterization of a novel ruthenium (II) complex containing a co-ordinated imine of an  $\alpha$ -N heterocyclic ketone", *Dalton Trans.*, 135-140, 1999.
- 107 GRAMINHA, A.E.; BATISTA, A.A.; MENDES, I.C.; TEIXEIRA, L.R.; BERALDO, H., "Ruthenium(II) complexes containing 2-pyridineformamide- and 2-benzoylpyridine-derived thiosemicarbazones and PPh<sub>3</sub>: NMR and electrochemical studies of *cis-trans*-isomerization", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **69**: 1277-1282, 2008.
- 108 GRAMINHA, A.E.; BATISTA, A.A.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E.E.; TEIXEIRA, L.R.; MENDES, I.C.; BERALDO, H., "Ruthenium(II) complexes containing *N*(4)-tolyl-2-acetylpyridine thiosemicarbazones and phosphine ligands: NMR and electrochemical studies of *cis-trans* isomerization", *Journal of Molecular Structure* **875**: 219-225, 2008.

**ANEXOS**

---

## Anexos

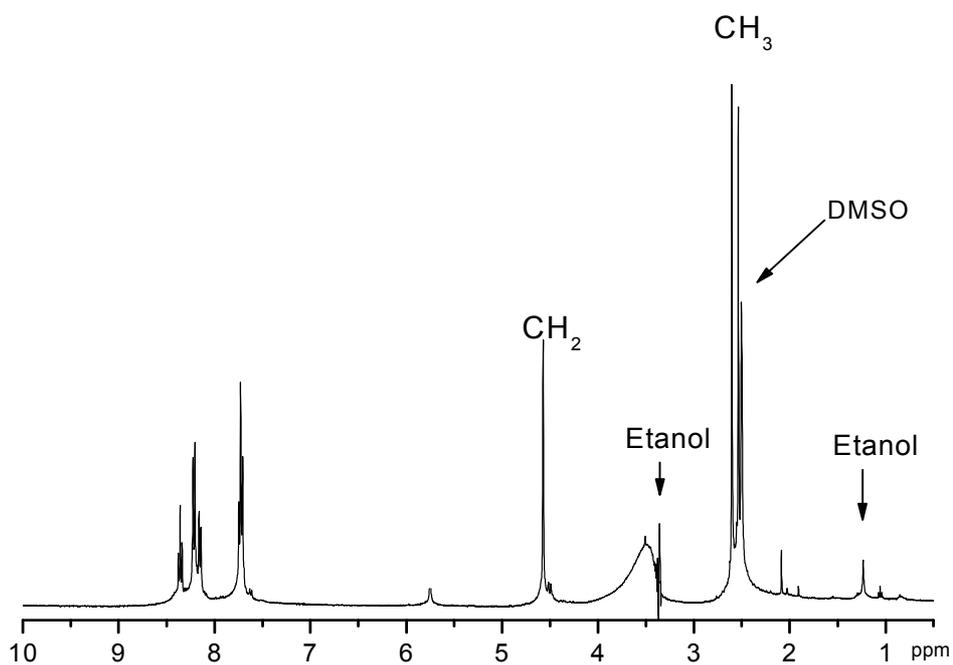


Figura 1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do complexo  $[\text{Pd}(\text{DAPBzNO}_2)_2]$  em  $\text{DMSO}$ .

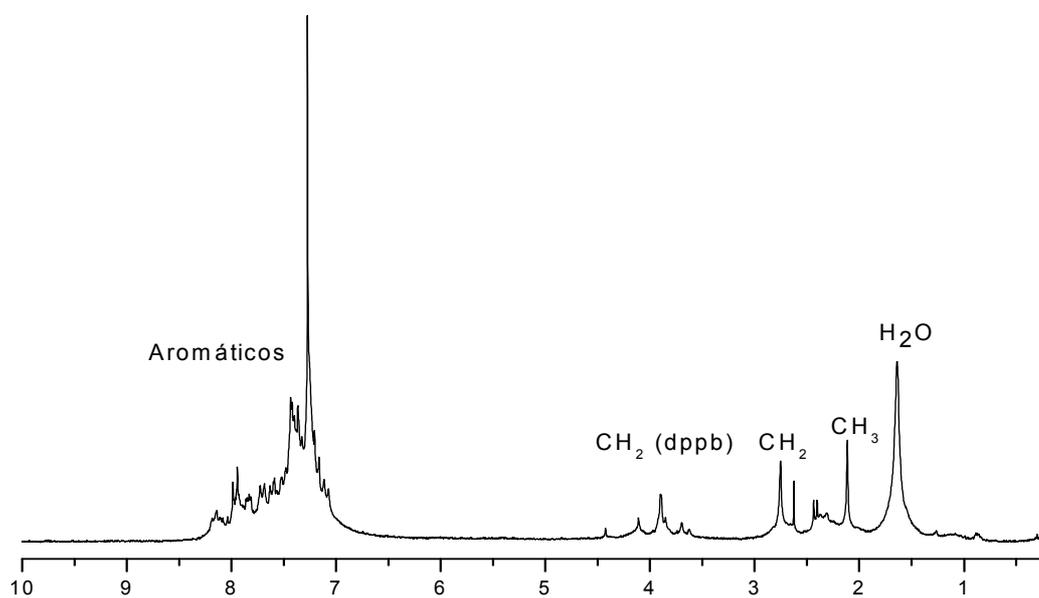


Figura 2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do complexo  $[\text{Ru}(\text{AcFBzNO}_2)_2(\text{dppb})]$  em  $\text{CD}_3\text{Cl}$ .

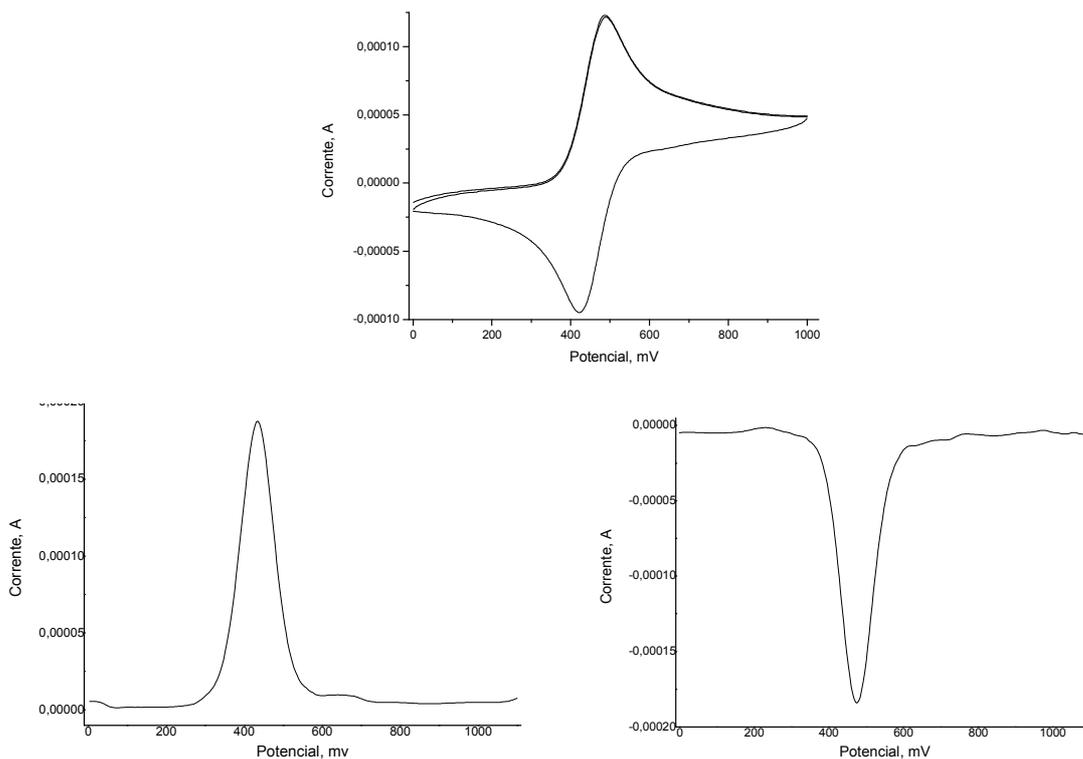


Figura 2: Voltamograma cíclico e pulso diferencial do complexo  $[\text{RuCl}(\text{AcpyBz})(\text{dppb})]$ , ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA).

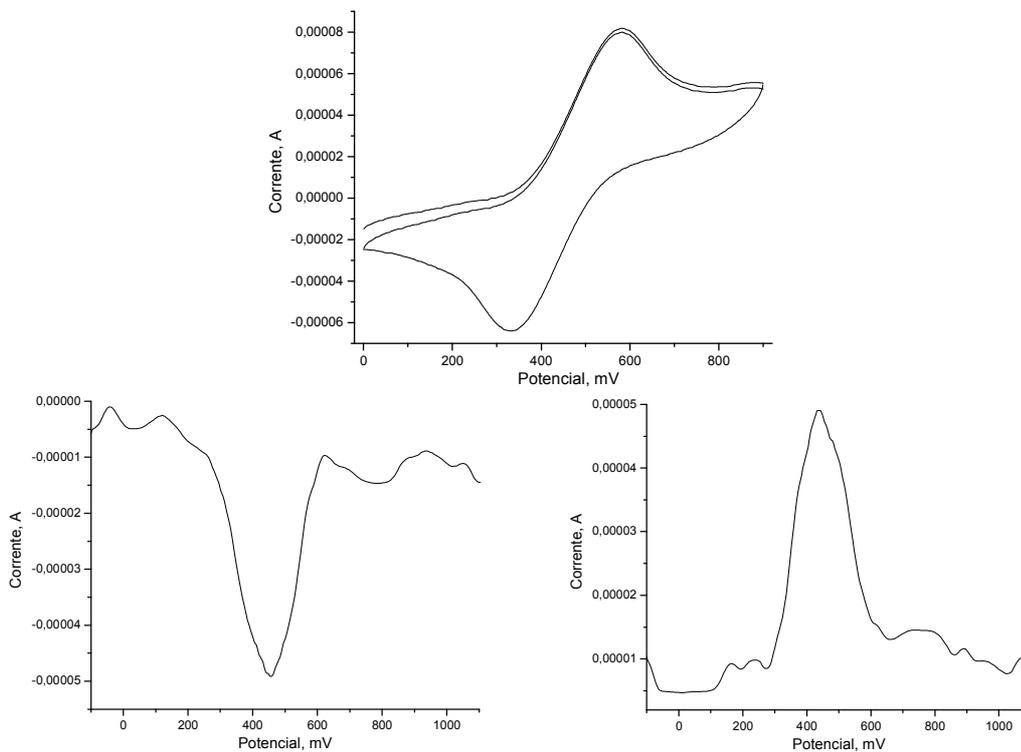


Figura 3: Voltamograma cíclico e pulso diferencial do complexo  $[\text{RuCl}(\text{AcpyBz})(\text{PPh}_3)_2]$ , ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA).

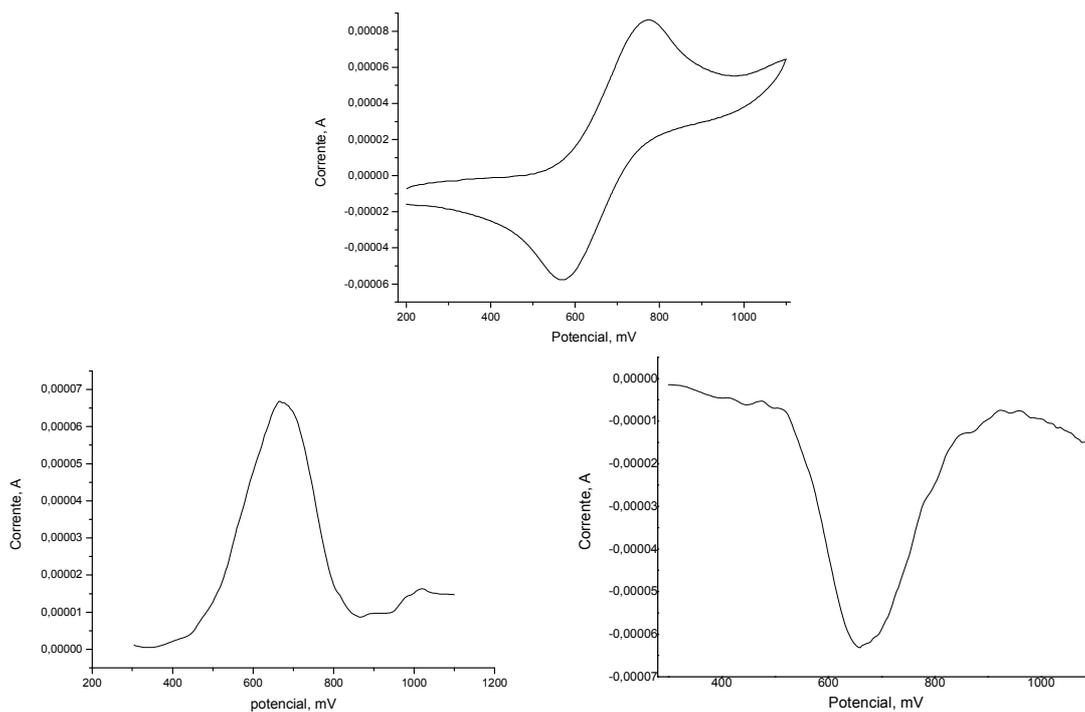


Figura 4: Voltamograma cíclico e pulso diferencial do complexo  $[\text{Ru}(\text{AcFBzNO}_2)_2(\text{PPh}_3)_2]$ , ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA).

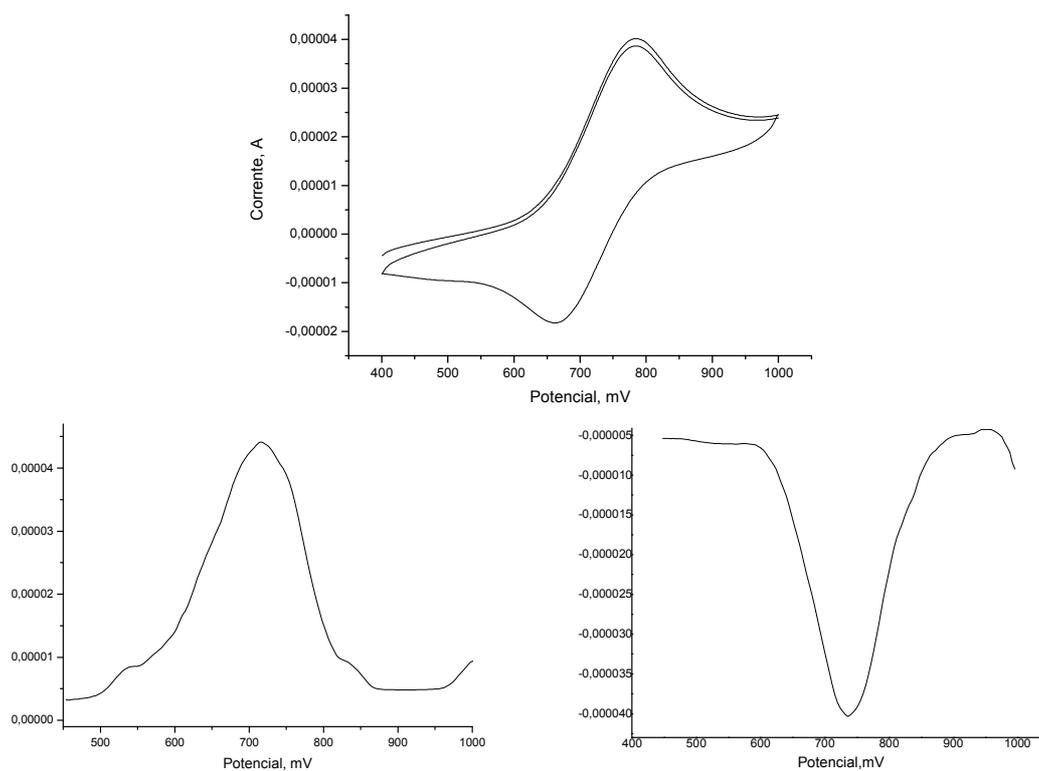


Figura 5: Voltamograma cíclico e pulso diferencial do complexo  $[\text{Ru}(\text{AcFBzNO}_2)_2(\text{dppb})]$ , ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  PTBA).