

Universidade Federal de Uberlândia
Instituto de Química

Janaina do Couto Almeida

**Síntese, caracterização e atividade citotóxica de complexos de
Pt(II), Pd(II) e Cu(II) contendo β-dicetonas**

Uberlândia - MG
2014

Janaina do Couto Almeida

**Síntese, caracterização e atividade citotóxica de complexos de
Pt(II), Pd(II) e Cu(II) contendo β -dicetonas**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal
de Uberlândia, como requisito
parcial para obtenção do Título de
Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Wendell Guerra

Uberlândia – MG

2014



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Ata da defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO Junto ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia
DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ACADÊMICO, NÚMERO 196/PPQUI.

DATA: 25/7/2014

DISCENTE: Janaina do Couto Almeida

MATRÍCULA: 11222QMI004

TÍTULO DO TRABALHO: Síntese, caracterização e atividade citotóxica de complexos de Pt(II), Pd(II) e Cu(II) contendo β-dicetonas.

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Química

LINHA DE PESQUISA: Química Bioinorgânica

PROJETO DE PESQUISA DE VINCULAÇÃO: Síntese, caracterização e estudos biológicos de novos complexos metálicos de platina, paládio e cobre.

Às oito horas e trinta minutos do dia vinte e cinco de julho do ano dois mil e quatorze, no Auditório do Bloco 55, no Campus Santa Mônica, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos Professores Doutores Pedro Ivo da Silva Maia, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Gustavo Von Poelhsitz e Wendell Guerra, do Instituto de Química da UFU, professor(a) orientador(a) e presidente da mesa. Iniciando os trabalhos, o(a) presidente da mesa apresentou o(a) candidato(a) e a Banca Examinadora, agradeceu a presença do público e discorreu sobre as normas e critérios para a realização desta sessão, baseadas na Norma Interna nº 03/2013/PPQUI. Em seguida, o(a) presidente da mesa concedeu a palavra ao(a) candidato(a) para a exposição do seu trabalho e, em seqüência, aos examinadores, em ordem sucessiva, para arguir o(a) apresentador(a). A duração da apresentação e o tempo de arguição e resposta deram-se conforme as normas do Programa. Ultimada a arguição, desenvolvida dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu os conceitos finais e oprovou o(a) candidato(a). Por sugestão da Banca Examinadora, o título do trabalho será mantido.

Esta defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento do estabelecido nas normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU. As correções observadas pelos examinadores deverão ser realizadas no prazo máximo de 15 dias. Nada mais havendo a tratar, deu-se por encerrada a sessão às 11 horas e 50 minutos e lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pela Banca Examinadora.

Prof. Dr. Pedro Ivo da Silva Maia
UFU

Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz
IQUFU

Orientador(a): Prof. Dr. Wendell Guerra – IQUFU

Dedico essa dissertação aos meus pais que sempre me apoiaram,
incentivaram e não me deixaram desistir.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Wendell Guerra, pela paciência, confiança, dedicação e amizade. Agradeço por me mostrar a beleza da Química Bioinorgânica.

À minha família, por todo o carinho, compreensão, paciência e inúmeros incentivos. Por terem propiciado inúmeros momentos de alegria em minha vida. Agradeço principalmente aos meus pais, pois devo tudo que conquistei a eles.

Ao meu namorado, por ter que aturar minhas mudanças de humor, incertezas, desabafos e por acreditar em mim. Obrigada pelo carinho, amor, apoio e pela paciência que tem tido comigo.

Aos meus amigos de laboratório, Mônica, Leandro, Drielly, Lucianno, Jehorgyelly, Patrícia, por toda a ajuda que vocês me deram, principalmente no começo da minha pesquisa.

Aos meus amigos, Mel, Daly, Fernandinha, Mônica, Sângela, Samuel, Rayane, Hery, que estão comigo nessa jornada a mais de cinco anos. Obrigada por todas as conversas sinceras, pelos bons momentos, pela amizade e carinho de todos vocês.

À CAPES, pela concessão da bolsa de mestrado, durante a realização deste trabalho.

Aos professores Marcos Pivatto (UFU), Waldomiro Borges Neto (UFU), Fernando Pavan (UNESP), Elene Cristina Pereira Maia (UFMG), André Formiga (USP), Ana Maria da Costa Ferreira (USP) e as alunas Ivana M. Marzano (UFMG) e Flávia C. S. de Paula (UFMG) pelas valiosas sugestões e contribuições durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores Gustavo Von Poelhsitz (UFU), Antônio Otávio de Toledo Patrocínio (UFU), Pedro Ivo da Silva Maia (UFTM), Danielle Cangussu de Castro Gomes (UFG), Renata Cristina de Lima (UFU), Silvana Guilardi (UFU) e Sérgio Antônio Lemos de Moraes (UFU) por aceitar compor a banca de qualificação e dissertação.

À UFU, pela disponibilidade de recursos que me ajudaram a concluir esse trabalho.

À Rede Mineira de Química e FAPEMIG pelo suporte financeiro.

Aos funcionários e docentes do Instituto de Química.

À Coordenação da Pós-Graduação pelo apoio ao longo das atividades.

Por fim, a todos que contribuíram direta ou indiretamente na realização desse trabalho.

Nada na vida deve ser temido, somente compreendido.

Agora é hora de compreender mais para temer menos.

- Marie Curie

RESUMO

Este trabalho descreve a síntese de quatro novos complexos de Pt(II) e Pd(II) do tipo $[M(O,O)(DMSO)Cl]$, onde O,O = 4,4,4-trifluoro-1-fenil-1,3-butanodiona (HBTA) ou 2-tenoiltrifluoroacetona (HTTA) e M = Pt(II) ou Pd(II). Também descreve a síntese de complexos de Cu(II) do tipo $[Cu(O,O)(N,N)X]$, onde O,O = 4,4,4-trifluoro-1-fenil-1,3-butanodiona (HBTA), 1-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-1,3-butanodiona (HBTACl) ou 2-tenoiltrifluoroacetona (HTTA); N,N = 2,2-bipiridina (bipy) ou 1,10-fenantrolina (phen) e X = NO_3^- ou ClO_4^- . Todos complexos foram caracterizados por análise elementar, condutimétrica, IV, UV-VIS, espectro de massas de alta resolução (HRESIMS) e TG/DTA. Os resultados indicam que os íons metálicos coordenam-se a uma β -dicetona por meio dos átomos de oxigênio. Para os complexos de cobre, os valores da condutividade molar das soluções 10^{-3} mol L⁻¹ dos compostos em DMSO estão na faixa do eletrólito 1:1. Isto indica a labilização dos ligantes axiais em solução (anion perclorato ou nitrato) resultando na espécie $[Cu(O,O)(N,N)]^+$. As estruturas cristalinas de dois compostos de cobre(II) foram determinadas por difração de raios X confirmado as estruturas propostas para os complexos de cobre. Todos complexos foram avaliados frente à linhagem celular de leucemia mielóide crônica, células K562 e os valores de IC₅₀ variam entre 2,1 – 51,9 μ mol L⁻¹. Os resultados indicam que seis complexos são mais citotóxicos que a carboplatina. Como exemplo, o complexo $[Cu(BTACl)(phen)NO_3]$ é aproximadamente cinco vezes mais ativo que a carboplatina (IC₅₀ = 10,0 μ mol L⁻¹).

Palavras-Chaves: complexos de platina(II); complexos de paládio(II); complexos de cobre(II) ; β -dicetonas; atividade citotóxica; câncer.

ABSTRACT

This work reports on the synthesis of four new Pt(II) and Pd(II) complexes of the type $[M(O,O)(DMSO)Cl]$, where O,O = 4,4,4-trifluoro-1-phenyl-1,3-butanedione (HBTA) or 2-thenoyltrifluoroacetone (HTTA) and M = Pt(II) or Pd(II). It also describes the synthesis of Cu(II) complexes of the type $[Cu(O,O)(N,N)X]$, where O,O = 4,4,4-trifluoro-1-phenyl-1,3-butanedione (HBTA), 1-(4-chlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-1,3-butanedione (HBTACl) or 2-thenoyltrifluoroacetone (HTTA); N,N = 2,2-bipyridine (bipy) or 1,10-phenanthroline (phen) and X = NO_3^- or ClO_4^- . All complexes were characterized by elemental analysis, conductivity measurements, FT-IR, UV-Vis, high-resolution mass spectra (HRESIMS) and TG/DTA. The results indicate that the metallic ions bind to β -diketone via the oxygen atoms. For copper complexes, the molar conductivity values of 10^{-3} mol L $^{-1}$ solutions of compounds in DMSO are in the range of 1:1 electrolytes. This indicates the labilization of the axial ligands in solution (the perchlorate or nitrate anion) resulting in the species $[Cu(O,O)(N,N)]^{2+}$. The crystal structures of two compounds of copper(II) were determined by X-ray diffraction confirming the structural proposed for the copper complexes. All complexes were evaluated against chronic myelogenous leucemia cell line, K562 cells and IC₅₀ values range from 2.1-51.9 μ mol L $^{-1}$. The results showed that six complexes are more cytotoxic than the carboplatin. As example, the compound $[Cu(BTACl)(phen)NO_3]$ is approximately five times more active than the carboplatin (IC₅₀ = 10.0 μ mol L $^{-1}$).

Keywords: platinum(II) complexes; palladium(II) complexes; copper(II) complexes; β -diketones; cytotoxic activity; cancer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01. Proporção de óbitos por Neoplasias no período de 1990 a 2010.	2
Figura 02. Estrutura do taxol e da vimblastina.	3
Figura 03. Estrutura da (a) cisplatina e (b) carboplatina.	4
Figura 04. Representação esquemática da entrada da cisplatina na célula.....	6
Figura 05. Representação dos modos de interação da platina com o ADN: (1) ligação 1,3-intrafita; (2) ligação 1,2-interfitas; (3) ligação 1,2-intrafita; (4) ligação da Pt(II) com uma fita do ADN e uma proteína.	6
Figura 06. Compostos que chegaram a entrar em fase de testes clínicos, mas que não foram aprovados devido a efeitos colaterais graves, falta de atividade ou por razões econômicas.	9
Figura 07. Compostos de platina atualmente disponíveis para uso na clínica médica: (1) carboplatina; (2) nedaplatina; (3) lobaplatina; (4) cisplatina; (5) oxaliplatina; (6) heptaplatina.	10
Figura 08. Estrutura dos compostos: (1) satraplatina, (2) picoplatina e (3) ProLindac TM	11
Figura 09. Estrutura do complexo [Pd(ca ₂ -o-phen)Cl ₂].	12
Figura 10. Estrutura do complexo [Pd(dmba)(N ₃)(dppp)].	13
Figura 11. Estrutura do complexo [Pd(HL)Cl ₂].	14
Figura 12. Complexo de cobre contendo tiossemicarbazona.	15
Figura 13. Estrutura do complexo [Cu ₂ (pdz)(μ-OH)Cl ₄]Cl.	15
Figura 14. Estrutura do complexo [Cu(phen) ₂] ⁺	16
Figura 15. Estrutura do complexo [Cu(dimetilphen)(gly)(H ₂ O)]NO ₃	16
Figura 16. Estrutura do complexo [Cu(H ₂ Btz)(P ₂ R ₆)].	17
Figura 17. Representação da posição das carbonilas nas β-dicetonas, onde (a) = α, (b) = β, (c) = γ.	18
Figura 18. Equilíbrio ceto-enólico das β-dicetonas.	18
Figura 19. Diferentes modos de coordenação das β-dicetonas: (1) ligação por oxigênio, (2) ligação por carbono e (3) ligação tanto por carbono quanto por oxigênio.	19
Figura 20. Estrutura dos complexos [Pt(tfac)(NH ₃) ₂](SO ₄) _{0.5} , [Pt(tfbz)(NH ₃) ₂](NO ₃), [Pt(dbm)(NH ₃) ₂](NO ₃).	20
Figura 21. Estrutura dos complexos: (a) [Cu(bipy)(TTA)ClO ₄] e (b) [Cu(TTA) ₂].	21
Figura 22. Estrutura dos complexos [PtCl(O,O'-acac)(L)] (1) , [Pt(O,O'-acac)(γ-acac)(L)] (2) , onde L = DMSO ou DMS.	21
Figura 23. Estrutura química dos ligantes.	33
Figura 24. Estrutura química proposta para os complexos de Pt(II) e Pd(II) sintetizados.	34

Figura 25. Curva TG/DTA para o complexo (I).	36
Figura 26. Espectros no IV para o ligante livre HTTA e seus respectivos complexos de Pt(II) e Pd(II).	38
Figura 27. Espectros de UV-Vis para o ligante livre HTTA e seus respectivos complexos de Pt(II) e Pd(II).	39
Figura 28. Espectros de UV-Vis para o ligante livre HBTA e seus respectivos complexos de Pt(II) e Pd(II).	41
Figura 29. Espectro de massas para o complexo (II).	42
Figura 30. Espectros vibracionais simulados utilizando PBE0/LANL2DZ/6-31G(d) para A) complexo (I), B) complexo (III), C) complexo (II), D) complexo (IV), onde TPB é igual a HBTA. As linhas contínuas representam os complexos em que o DMSO é <i>cis</i> em relação aos grupos tiofenil ou fenil. Os números na figura são as posições do pico para os isômeros <i>cis</i>	44
Figura 31. Espectros de UV-Vis simulados utilizando PBE0/LANL2DZ/6-31G(d) para A) complexo (I), B) complexo (II), C) complexo (III), e D) complexo (IV), onde TPB é igual a HBTA. As linhas contínuas representam os espectros dos isômeros mais estáveis.....	45
Figura 32. Representação ORTEP da unidade assimétrica do complexo (VII) com elipsóides desenhados a 30% de probabilidade.	
Figura 33. Representação ORTEP da unidade assimétrica do complexo (VIII) com elipsóides desenhados a 30% de probabilidade.	49
Figura 34. Representação MERCURY da rede bidimensional presente no cristal do composto (VII).	49
Figura 35. Curva TG/DTA para o complexo (VII).	50
Figura 36. Espectro no IV para o complexo (VII) e seus respectivos ligantes.	51
Figura 37. Espectros no UV-Vis para o complexo (XVI) e seus respectivos ligantes.	52
Figura 38. Espectro no UV-Vis para o complexo (XVI) em solução correspondente a transição d-d.	52
Figura 39. Espectro no UV-Vis para o complexo (XVI) em estado sólido correspondente a transição d-d.	53
Figura 40. Diagrama de desdobramentos dos níveis de energia dos orbitais d.	54
Figura 41. Espectro de massas para o complexo (XV).	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Distribuição proporcional (%) das principais causas de morte no Brasil.	2
Tabela 02. Dados das análises de CHS e valores de condutividade molar para os complexos de Pt(II) e Pd(II).	35
Tabela 03. Porcentagens de metal ou óxido de metal encontradas nas curvas TG/DTA dos complexos.....	36
Tabela 04. Atribuição das bandas observadas ($\lambda_{\text{máx}}$) e valores de absorvidade ($\epsilon_{\text{máx}}$) do ligante HTTA e dos seus respectivos complexos de Pt(II) e Pd(II).	40
Tabela 05. Atribuição das bandas observadas ($\lambda_{\text{máx}}$) e valores de absorvidade ($\epsilon_{\text{máx}}$) do ligante HBTA e dos seus respectivos complexos de Pt(II) e Pd(II).	41
Tabela 06. Dados das análises de CHN e valores de condutividade molar para os complexos de Cu(II) obtidos.....	46
Tabela 07. Atribuição das bandas observadas ($\lambda_{\text{máx}}$) e respectivos valores de absorvidade ($\epsilon_{\text{máx}}$) dos ligantes HTTA, HBTA, HBTACl, phen e bipy e dos seus respectivos complexos de Cu(II).	54
Tabela 08. Valores de IC ₅₀ para os complexos de Pt(II) e Pd(II) e seus ligantes livres.	58
Tabela 09. Valores de IC ₅₀ para os complexos de Cu(II) e seus ligantes livres.	59

ABREVIATURAS E SIGLAS

ADN = ácido desoxirribonucleico

FDA = “food and drug administration”

ca₂-o-phen = bis(cinamaldeído)-o-fenilenodiamina

dmbo = N,N-dimetilbenzilamina

dppp = 1,3-bis (difenilfosfina) propano

HL = Fenilacetaldeído tiosemicarbazona

pdz = bis(3,6-pirazol-1-il)piridazina

phen = 1,10-fenantrolina

dimetilphen = 4,7-dimetil-1,10-fenantrolina

gly = glicina

tz = bis-3-nitro-1,2,4-triazol-1-il

acac = acetilacetona

HTTA = 2-tenoiltrifluoroacetona

DMSO = dimetilsulfóxido (CH_3SOCH_3)

DMS = dimetil sulfeto

bipy = 2,2-bipiridina

tfac = 1,1,1,-trifluoroacetilacetona

tfbz = 4,4,4-trifluorobenzoilacetona

dbm = dibenzoilmetano

Λ_M = condutividade molar ($\mu\text{S cm}^{-1}$)

MM = massa molar

ν = número de onda (cm^{-1})

λ = comprimento de onda (nm)

HBTA = 4,4,4-trifluoro-1-fenil-1,3-butanodiona

ACN = acetonilida (CH_3CN)

HBTACl = 1-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-1,3-butanodiona

IC₅₀ = concentração necessária para inibir 50% das células tumorais

om = ombro

SUMÁRIO

RESUMO	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE TABELAS	v
ABREVIATURAS E SIGLAS	vi
Introdução	1
Câncer	1
Cisplatina	3
Mecanismo de ação da cisplatina	5
Complexos de platina	7
Complexos de paládio	12
Complexos de cobre	14
Ligantes	17
Objetivos.....	22
Parte Experimental	23
Reagentes e solventes	23
Métodos instrumentais	23
Análise elementar (CHNS) e dosagem de metal	23
Análise condutimétrica	23
Análise termogravimétrica (TG/DTA)	23
Espectroscopia na região do infravermelho (IV)	23
Espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) e reflectância difusa	24
Especrometria de massas de alta resolução (HRESIMS)	24
Difração de Raios X	24
Modelagem molecular	25
Determinação da citotoxicidade	26
Síntese.....	26
Síntese dos complexos de Pt(II)	26

Síntese dos complexos de Pd(II)	27
Síntese dos complexos de Cu(II)	29
Resultados e Discussões.....	33
Caracterização para os complexos de Pt(II) e Pd(II)	33
Análise elementar e condutimétrica	35
Análise térmica	35
Espectroscopia na região do infravermelho	37
Espectroscopia na região do UV-Visível	38
Espectrometria de massas de alta resolução.....	42
Modelagem molecular	43
Caracterização para os complexos de Cu(II)	46
Análise elementar e condutimétrica	46
Difração de Raios X	47
Análise térmica	49
Espectroscopia na região do infravermelho	50
Espectroscopia na região do UV-Visível	51
Espectrometria de massas de alta resolução	57
Atividade citotóxica	58
Complexos de Pt(II) e Pd(II)	58
Complexos de Cu(II)	59
Conclusões	60
Referências Bibliográficas	61
Anexos.....	72

1. Introdução

As atividades exercidas por íons metálicos nos meios biológicos têm estimulado a pesquisa e o desenvolvimento de compostos de coordenação como agentes terapêuticos para o tratamento de uma ampla variedade de doenças. No entanto, o envolvimento de compostos metálicos na clínica médica foi bastante limitado até a descoberta das propriedades antitumorais do composto *cis*-[(diaminodicloro)platina(II)], *cis*[Pt(NH₃)₂Cl₂], também chamado de cisplatina, que é um dos compostos mais usados no tratamento do câncer em todo mundo. (SEKHON, GANDHI, 2006; SILVA *et al.*, 2011).

Após este evento, inúmeros grupos de pesquisadores começaram a se dedicar ao estudo e desenvolvimento de fármacos baseados em metais, e como resultados desses esforços, diversos compostos metálicos são atualmente utilizados como agentes terapêuticos, de imagem e diagnóstico. Como exemplo, tem-se os complexos de gadolínio(III) que são utilizados como agentes de contraste em ressonância magnética, os de tecnécio-99m que são usados na obtenção de imagens de órgãos internos e os de ouro, platina, ferro, prata e bismuto, que são utilizados no tratamento da artrite reumatoide, câncer, hipertensão, infecções da pele e úlceras pépticas, respectivamente. (ORVIG; ABRAMS, 1999; FARRELL, 2002; THOMPSON; ORVIG, 2003; FRICKER, 2007; RODRIGUES, RUGGIERO, GUERRA, 2009).

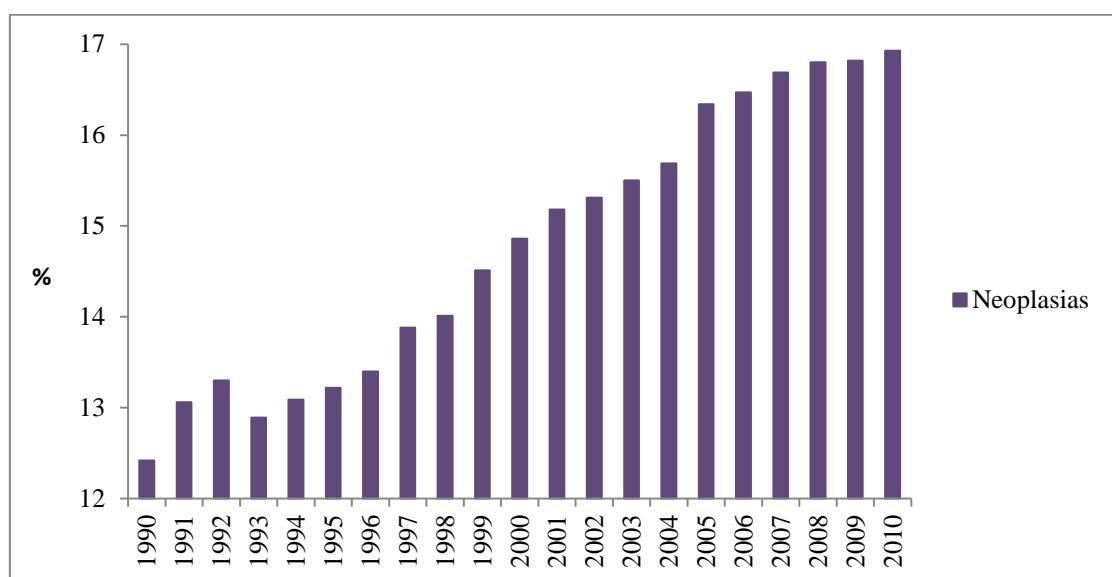
Embora a descoberta da cisplatina tenha ocorrido há mais de quatro décadas, esta e seus diversos análogos ainda têm sido alvo de intensas pesquisas no meio científico, pois apresentam alguns aspectos negativos, como o aparecimento de resistência celular, pouca solubilidade em água e efeitos colaterais graves. Portanto, há a necessidade de se obter fármacos antitumorais à base de metais mais eficientes e seguros e isso de certa forma tem estimulado novas pesquisas.

1.1. Câncer

A palavra câncer vem do grego *karkínos*, que quer dizer caranguejo devido à semelhança dos tentáculos do crustáceo com os vasos dos tumores, que atacam e se infiltram nas células sadias. Atualmente, câncer é o nome geral dado a um conjunto de mais de 100 doenças, que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo. Dividindo-se

rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas. (INCA, 2013).

No Brasil, a mortalidade causada por neoplasias vem crescendo consideravelmente nos últimos anos, o que pode ser observado na Figura 01.



Fonte: SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade)

Figura 01. Proporção de óbitos por Neoplasias no período de 1990 a 2010.

Em 2010, de acordo com o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), as neoplasias representaram a segunda causa de óbito na população brasileira, segundo o grupo de causas, representando 16,93% do total de mortes ocorridas no país, com exceção das “Demais causas definidas”, como mostra a Tabela 01.

Tabela 01. Distribuição proporcional (%) das principais causas de morte no Brasil.

Grupo de causas	Total
Doenças infecciosas e parasitárias	4,62
Neoplasias	16,93
Doenças do aparelho circulatório	30,87
Doenças do aparelho respiratório	11,27
Afecções originadas no período perinatal	2,24
Causas externas	13,55
Demais causas definidas	20,53
Total	100

Fonte: SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade)

No que se refere ao combate da doença, atualmente o câncer pode ser tratado através de cirurgia, radioterapia, imunoterapia, hormonioterapia, transplante de medula óssea e quimioterapia. (INCA, 2012).

A quimioterapia é um tratamento que utiliza um ou mais medicamentos para destruir as células doentes que formam um tumor. Estes medicamentos se misturam com o sangue e são levados a todas as partes do corpo, destruindo as células doentes que estão formando o tumor e impedindo, também, que elas se espalhem pelo corpo. O tratamento pode ser feito via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intracranial ou tópico. A quimioterapia não causa dor. Algumas vezes, certos remédios podem causar uma sensação de desconforto, queimação na veia ou placas avermelhadas na pele, como urticária, além de efeitos colaterais específicos dependendo da droga. Atualmente, a quimioterapia do câncer utiliza tanto compostos orgânicos, como o taxol (Figura 02, a) e a vimblastina (Figura 02, b), quanto de complexos metálicos como a cisplatina e a carboplatina. (Figura 03) (HAMBLEY, 1997; WONG; GIANDOMENICO, 1999). Dentre os compostos utilizados na quimioterapia, destaca-se a cisplatina, que atualmente é utilizada em cerca de 60% dos tratamentos quimioterápicos de diversos tipos de câncer, como o de testículo, ovário, pulmão, cabeça, estômago, esôfago, pescoço, linfomas, osteossarcoma, melanoma, mama e cérvix. (RIOS; ANTUNES; BIANCHI, 2009; BENITE, MACHADO, BARREIRO, 2007). Na década de 70, a taxa de cura do câncer testicular era de 10% e com o uso da cisplatina subiu para cerca de 90%. (HAMBLEY, 2001). No ano de 2000, fármacos à base de platina representaram um mercado da ordem de um bilhão de dólares. (SILVA, VARGAS, 2012).

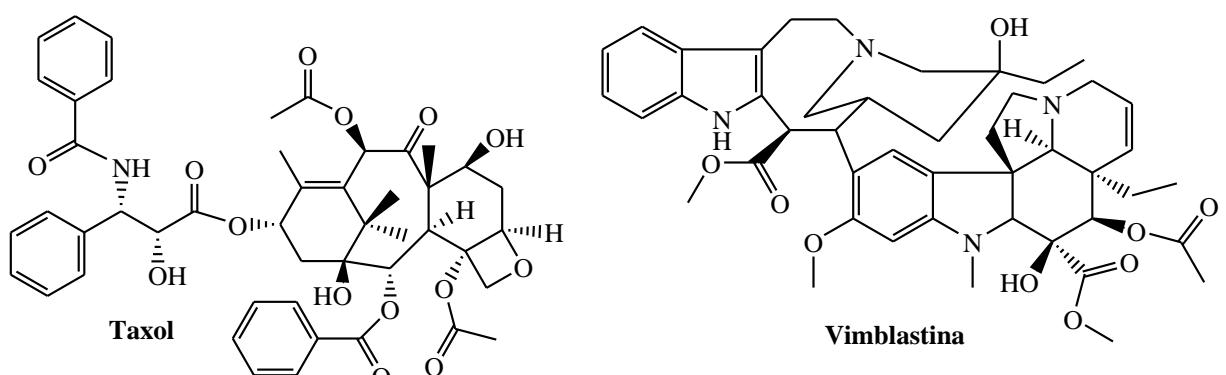


Figura 02. Estrutura do taxol e vimblastina.

1.2. Cisplatina

Em 1965, na Universidade Estadual de Michigan, Barnett Rosenberg e colaboradores começaram a investigar o crescimento de uma colônia de *Escherichia coli* na presença de

campo elétrico. Rosenberg inventou um frasco bacteriano através do qual uma corrente elétrica poderia passar usando dois eletrodos de platina. Ao ligar a eletricidade, ele descobriu que as células bacterianas pararam totalmente de se dividir. De início, supôs que a corrente elétrica fosse um agente ativo de inibição da divisão celular. Mas a eletricidade, como logo descobriu, não exercia nenhum papel. Dentre os compostos liberados pelos eletrodos de platina durante a eletrólise – $(\text{NH}_4)_2[\text{PtCl}_6]$, $(\text{NH}_4)[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_5]$, *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$, *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ e $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_3]\text{Cl}$ – a *cis*-diaminodicloroplatina(II) (cisplatina) foi identificada como a mais ativa, em testes com ratos inoculados com Sarcoma 180 e leucemia L1210. Como todas as células, as bactérias precisavam reproduzir o ADN para se dividir. A cisplatina interagiu quimicamente com o ADN realizando uma ligação cruzada e danificando a molécula de modo irreparável, obrigando as células a suspender sua divisão. (ROSENBERG *et al.*, 1969; ROSENBERG, VAN CAMP, 1970; ROSENBERG, 1973; ORVIG, ABRAMS, 1999).

A cisplatina entrou em fase I de testes clínicos em 1971 e foi aprovada para o tratamento do câncer de próstata apenas em 1978. Apesar de a sua atividade citotóxica ter sido descoberta em 1964, o químico italiano Michele Peyrone (1813-1883) já havia sintetizado pela primeira vez em 1845, e era conhecida como cloreto de Peyrone. Sua estrutura foi proposta corretamente, em 1893, por Alfred Werner. (GÓMEZ-RUIZ *et al.*, 2012; ALDERDEN, HALL, HAMBLEY, 2006).

Apesar da sua alta eficácia, há limitações em sua utilização, como os efeitos colaterais detectados e a resistência adquirida à droga após determinado tempo de administração. Estes efeitos colaterais incluem: nefrotoxicidade (redução da função renal e danos), neurotoxicidade (danos ao sistema nervoso), ototoxicidade (perda auditiva), mielossupressão (redução na atividade da medula óssea), além de vômito, alopecia, aumento da pressão sanguínea, entre outros. Até certo grau, a nefrotoxicidade da cisplatina pode ser reduzida através do uso de hiperidratação salina antes e após o tratamento. (NEVES, VARGAS, 2011; WHEATE *et al.*, 2010).

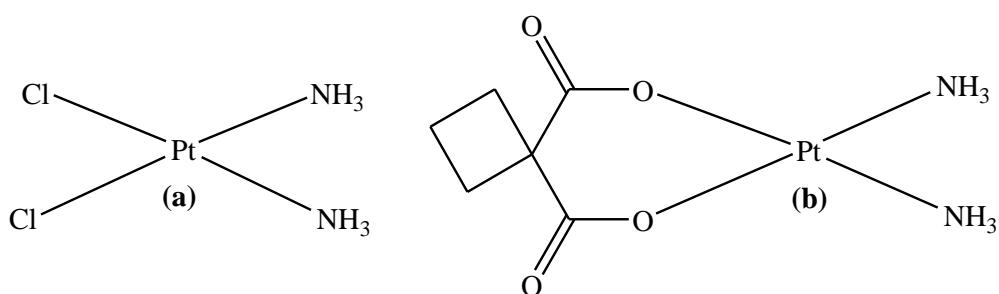


Figura 03. Estrutura da (a) cisplatina e (b) carboplatina.

1.2.1. Mecanismo de ação da cisplatina

A cisplatina exerce seu efeito antitumoral através da interação com o ADN, induzindo a morte celular programada (apoptose). Estudos indicam que ao entrar na célula, este fármaco sofre sucessivas reações de hidrólise gerando as espécies ativas $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{OH}_2)]^+$ e $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ que reagem mais rapidamente com os alvos celulares. (PEREIRA-MAIA, GARNIER-SUILLEROT, 2003).

Após a administração do fármaco na corrente sanguínea por via intravenosa, a cisplatina encontra uma concentração elevada de íons cloreto (cerca de 100 mmol L⁻¹), que impede a hidrólise fazendo com que continue na sua forma neutra. A cisplatina que permanece intacta pode entrar nas células tumorais, atravessando a membrana celular, por difusão passiva e/ou transporte ativo. (GÓMEZ-RUIZ *et al.*, 2012). A baixa concentração de íons cloreto no meio intracelular (cerca de 4-20 mmol L⁻¹) favorece a formação de espécies hidrolisadas que não saem facilmente da célula, portanto os ligantes abandonadores da cisplatina, nesse caso os cloros, são substituídos por moléculas de água, formando as espécies ativas. Estas espécies ligam-se de diferentes maneiras ao ADN no núcleo da célula formando adutos monofuncionais e bifuncionais, em que cada átomo de Pt(II) liga em uma ou duas posições ao ADN, respectivamente. (Figura 04). Estas ligações podem ocorrer na mesma fita do ADN (intrafita) ou em fitas diferentes (interfitas). (Figura 05). Para a cisplatina, a principal ligação é a 1,2-intrafita, onde a platina(II) liga-se a duas bases adjacentes (G-G 60% ou A-G 20%). Esta ligação provoca distorções significativas na dupla hélice do ADN, causando desenovelamento e torção da sua estrutura, que por sua vez é responsável pela indução da apoptose (morte celular programada). Isto sugere que a ligação 1,2-intrafita é a maior responsável pela atividade anticancerígena da cisplatina, formando lesões mais difíceis de serem reparadas. (GREEN, GARDEN, ORTON, 1992; ALBERTO, BUTERA, RUSSO, 2011).

Estudos evidenciam que a ligação ocorre na maior parte nos átomos de nitrogênio N7 das bases guanina, devido não só à grande basicidade deste átomo de nitrogênio, mas também a uma estabilização adicional por causa da formação de ligação de hidrogênio do grupo NH₃ da cisplatina com o oxigênio da guanina, estando este estruturalmente mais disponível. (GOWDA *et al.* 2014).

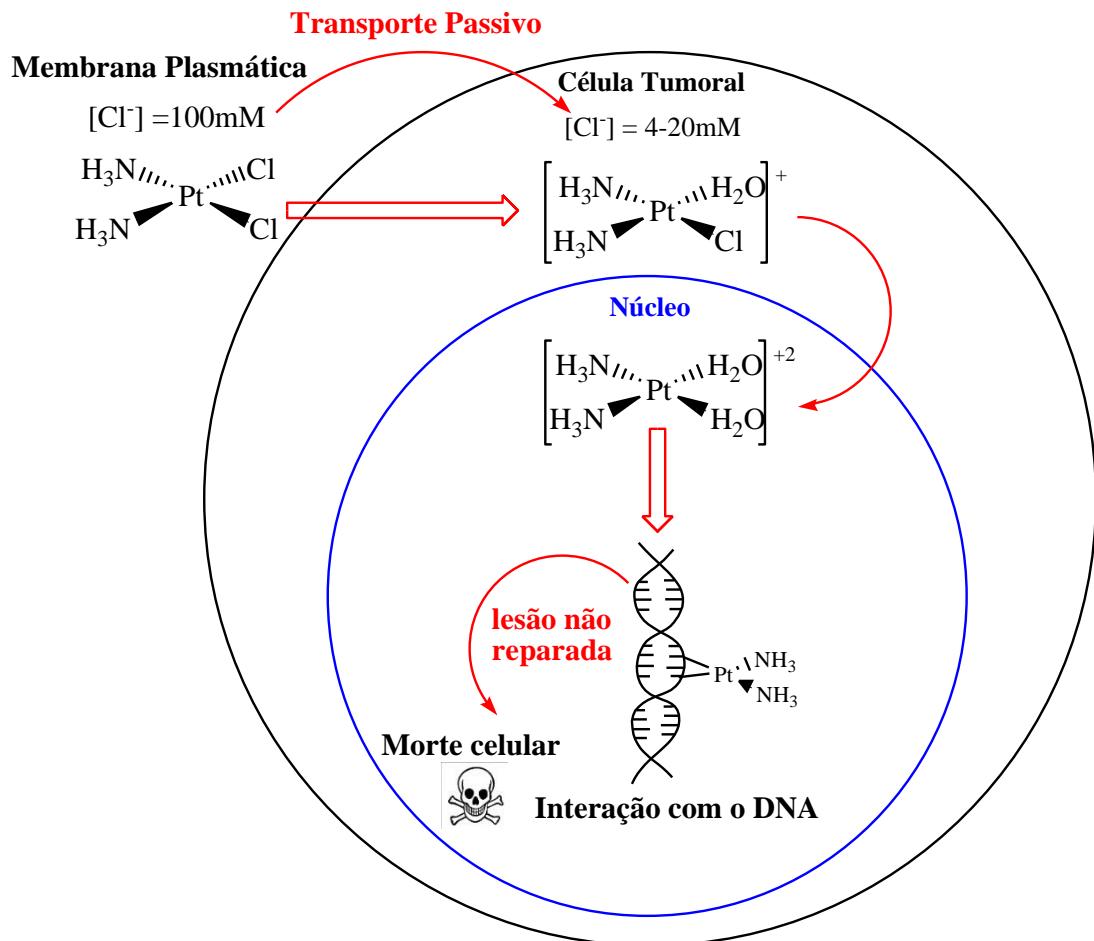


Figura 04. Representação esquemática da entrada da cisplatina na célula.

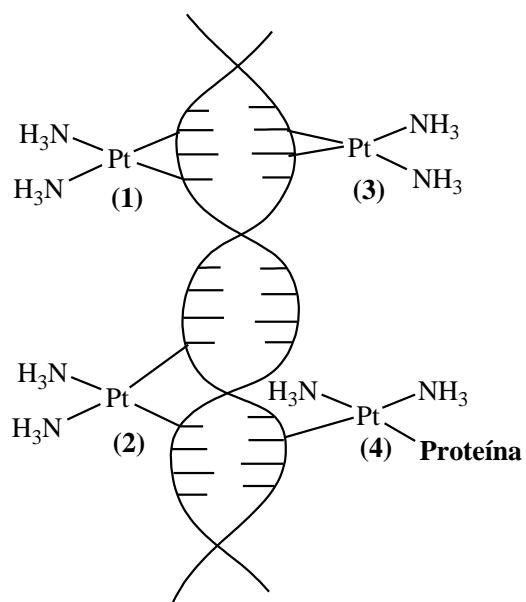


Figura 05. Representação dos modos de interação da platina com o ADN: (1) ligação 1,3-intrafita; (2) ligação 1,2-interfitas; (3) ligação 1,2-intrafita; (4) ligação da Pt(II) com uma fita do ADN e uma proteína.

1.3. Complexos de platina

A platina, quando combinada com outros elementos , exibe vários estados de oxidação que vão de 0 a +6, onde os estados +2 e +4 são os mais comuns. Os únicos compostos nos quais a platina está no estado de oxidação +6, são PtF₆, PtO₃ e H₂[PtCl₆]. Apesar de pouco reativa, seus íons no estado de oxidação +2 e +4 formam um número extremamente elevado de complexos com geometria quadrado planar ou octaédrica, respectivamente (COTTON; WILKINSON; GAUS, 1995).

Como dito anteriormente, diversos fatores indesejáveis têm motivado o desenvolvimento de fármacos anticancerígenos mais seguros e eficientes. Neste aspecto, ressalta-se que desde a aprovação da cisplatina para o uso humano, outros 23 medicamentos à base de platina entraram em fase de testes clínicos, mas somente dois ganharam aprovação para comercialização global, carboplatina e oxaliplatina (Figura 07). Outros três são comercializados em países específicos, pois não foram aprovados até então pela FDA (Figura 07). (ALBERTO, BUTERA, RUSSO, 2011).

Como dito anteriormente, a carboplatina é comercializada em todo o mundo, e difere da estrutura da cisplatina pela presença do grupo abandonador dicarboxilato no lugar dos ligantes abandonadores cloro. Este grupo é responsável pela menor toxicidade e pela maior solubilidade em comparação à cisplatina, por apresentar labilidade moderada em relação ao cloro que é mais lábil. Este fármaco possui menor espectro de ação, ou seja, é menos ativo que a cisplatina, ligando-se em menor extensão às proteínas do plasma, além de ser mais facilmente excretado pela urina. Todos esses fatores reduzem a toxicidade da carboplatina, o que aumenta a dose da droga tolerada pelo organismo. Por ser menos tóxica, possui uma menor ocorrência de náuseas, vômitos e uma total ausência de nefrotoxicidade, mas possui efeitos colaterais como leucopenia, neutropenia e trombocitopenia. Porém, o problema da resistência inerente à cisplatina, prevalece devido à formação da mesma espécie ativa. Atualmente, a carboplatina é a primeira escolha no tratamento do câncer de ovários e, além disso, é utilizado no tratamento do câncer das glândulas salivares, em combinação com outros fármacos. (LAGHA *et al.*, 2012; PASETTO *et al.*, 2006).

A oxaliplatina que também é comercializada mundialmente teve sua primeira aprovação na França em 1996, nos EUA em 2002 e no Japão em 2005. A sua comercialização enquanto genérico iniciou-se em 2009, pela FDA. Difere da cisplatina pela presença do grupo abandonador oxalato e do ligante carreador diamino-ciclohexano (DACH). O ligante oxalato

reduz a severidade dos efeitos colaterais do fármaco, visto que há pouco acúmulo deste no plasma. A oxaliplatina foi a primeira droga ativa contra linhagens de células resistentes à cisplatina, pois formam adutos entre a oxaliplatina e o ADN que não são reconhecidos pelo sistema de reparo do ADN. (WHEATE *et al.*, 2010). Não possui grupos NH₃, portanto não forma o mesmo fragmento “Pt(NH₃)₂” ativo da cisplatina. Além disso, seus metabólitos ativos se acumulam pouco no plasma, implicando a ausência de nefrotoxicidade. Atualmente, este medicamento tem ampla aprovação para o tratamento de câncer colorretal metastático, quando utilizado em combinação com outros fármacos. (NEVES, VARGAS, 2011; FICHTINGER-SCHEPMAN *et al.*, 1985; LEGENDRE *et al.*, 2000).

Sobre testes clínicos, até o momento, 14 medicamentos à base de platina completou pelo menos a fase I de testes clínicos, mas poucos chegaram a fase III. A Figura 06 mostra alguns dos compostos antineoplásicos à base de platina, que entraram em fase de testes clínicos em humanos, mas cujo desenvolvimento não foi continuado. (WHEATE *et al.*, 2010). Em alguns casos, as drogas são interrompidas em ensaios clínicos por falta de atividade, por causa da toxicidade ou simplesmente por razões econômicas.

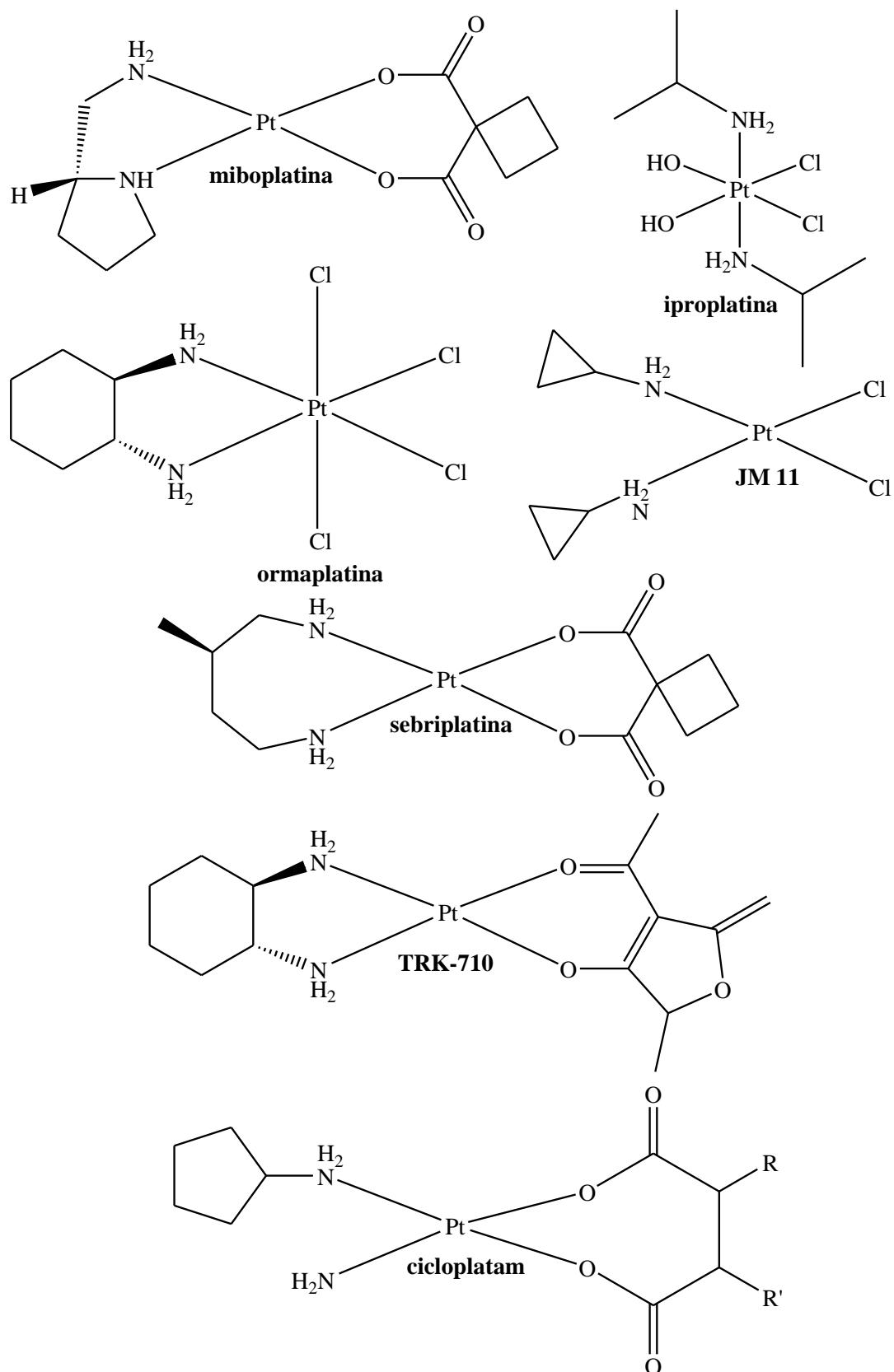


Figura 06. Compostos que chegaram a entrar em fase de testes clínicos, mas que não foram aprovados devido a efeitos colaterais graves, falta de atividade ou por razões econômicas.

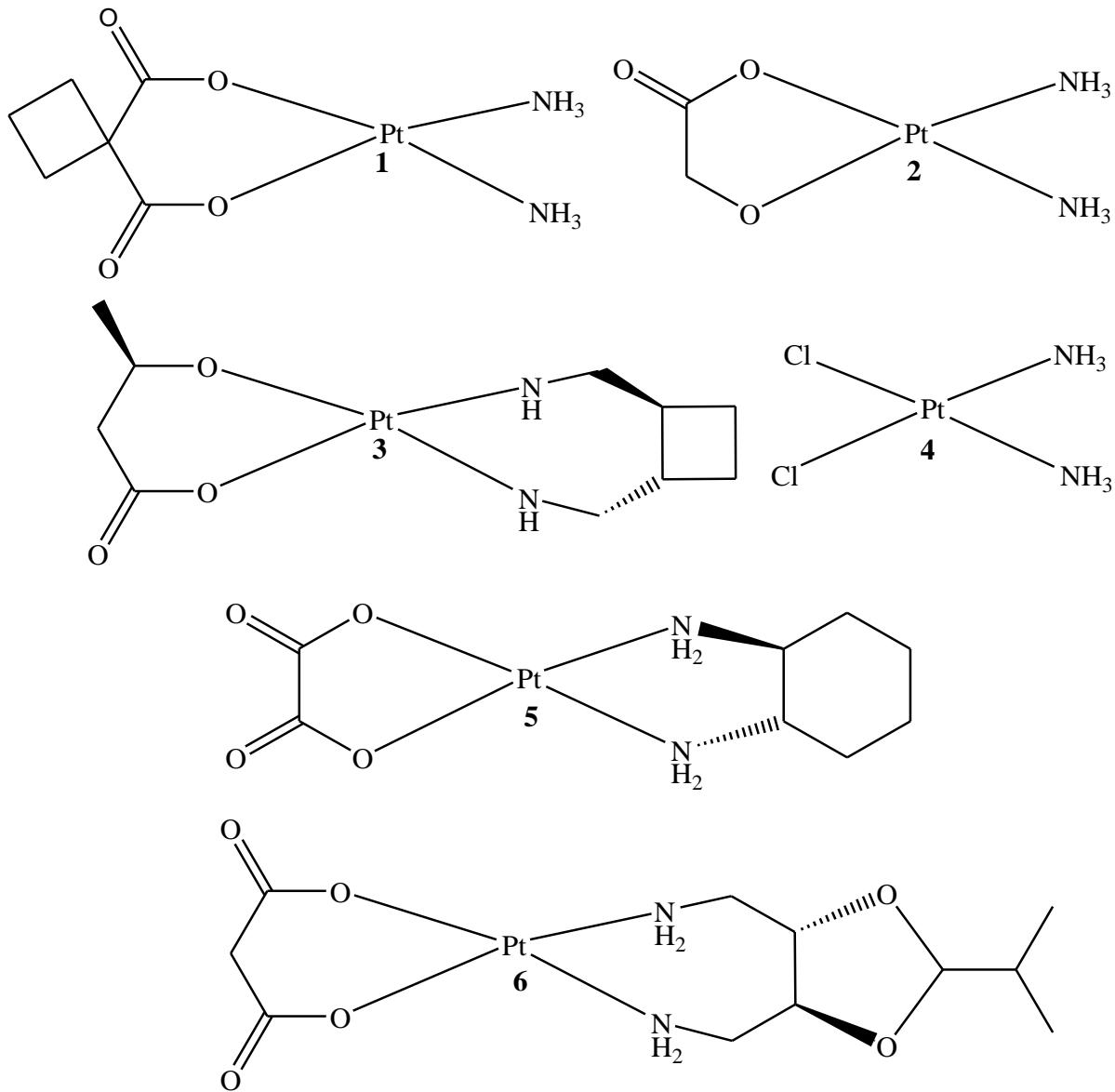


Figura 07. Compostos de platina atualmente disponíveis para uso na clínica médica: (1) carboplatina; (2) nedaplatina; (3) lobaplatina; (4) cisplatina; (5) oxaliplatin; (6) heptaplatina.

No que se refere ao desenvolvimento de novos fármacos, atualmente, existem quatro drogas em diferentes fases de ensaios clínicos, com duas delas estando perto de ganhar a aprovação de comercialização, a satraplatina e a picoplatina (Figura 08). Ambas têm demonstrado eficácia em ensaios de fase III e são ativas quando administrados por via oral. Duas outras drogas, ProLindacTM (Figura 08) e LipoplatinTM podem se tornar os primeiros polímeros a serem utilizados como agentes antitumoriais, se aprovados. (SILVA, VARGAS, 2012; WHEATE *et al.*, 2010).

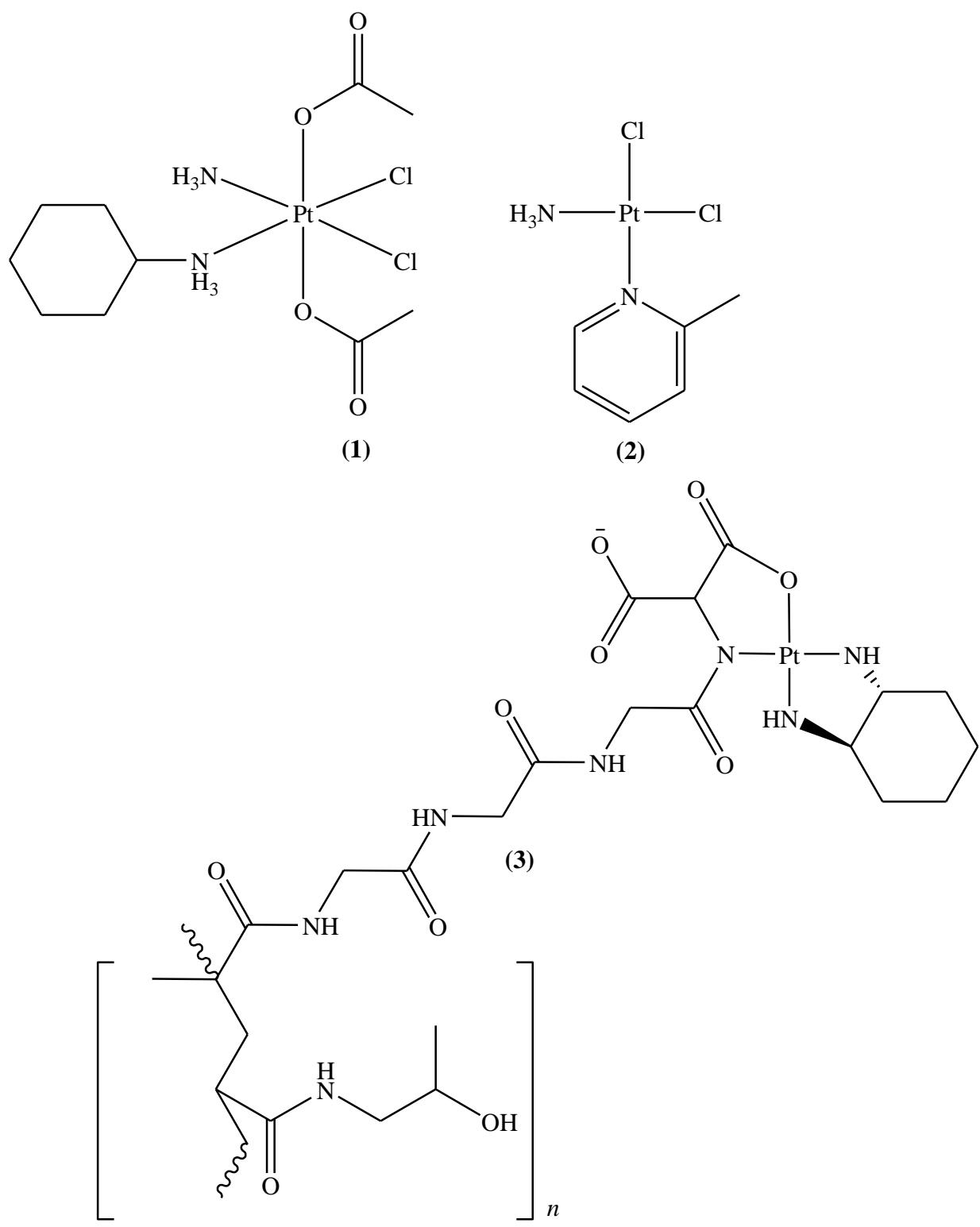


Figura 08. Estrutura dos compostos: (1) satraplatina, (2) picoplatina e (3) ProLindacTM.

1.4. Complexos de paládio

O paládio, quando combinado com outros elementos, exibe os estados de oxidação 0, +1, +2 e +4, sendo que o estado +2 é o estável, ocorrendo no íon hidratado $[Pd(H_2O)_4]^{2+}$ e em um número extremamente elevado de complexos. O estado de oxidação +4 é instável, mas pode ser atingido quando combinado com flúor e oxigênio, formando PdF_4 e PdO_2 , respectivamente, podendo também ocorrer em alguns poucos complexos. (COTTON; WILKINSON; GAUS, 1995). Em razão da semelhança química do paládio com a platina, alguns complexos de Pd(II) têm despertado interesse na aplicação como agentes antineoplásicos. Da mesma forma que alguns complexos de platina(II), há compostos de paládio(II) que possuem boa atividade antitumoral, como os complexos com ligantes quelatos inertes, contendo átomos doadores como o enxofre ou o nitrogênio, que possuem a labilidade adequada para o metal interagir com o ADN. (GAROUFIS, HADJIKAKOU, HADJILIADIS, 2009). Por exemplo, o complexo $[Pd(c_{a_2-o-phen})Cl_2]$ (Figura 09) foi avaliado utilizando células de adenocarcinoma de mama humano (MDA-MB-435). Este complexo inibiu significativamente o crescimento celular e houve alterações morfológicas nas células tratadas, como encolhimento, condensação nuclear e redução do comprimento da célula, indicando assim que o complexo é citotóxico para a linhagem celular de adenocarcinoma de mama, daí a sua potencialidade como agente antineoplásico. (CAMPANELLA *et al.*, 2012).

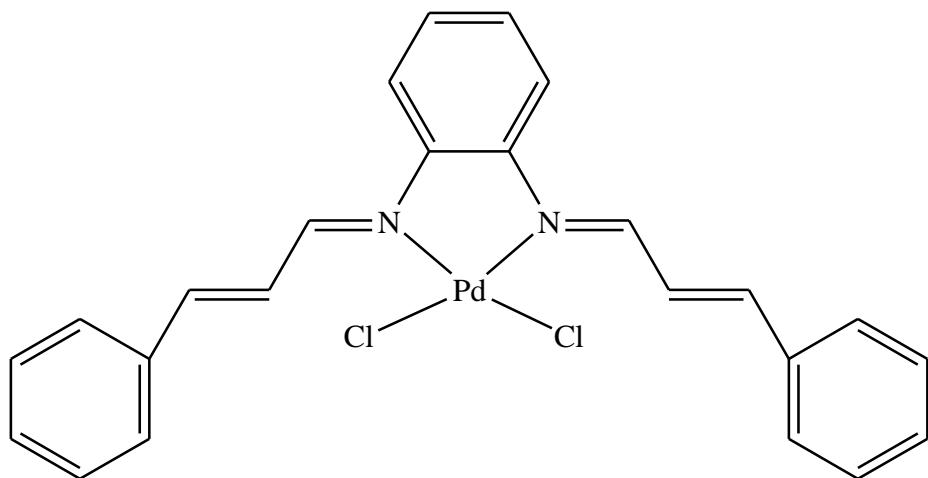


Figura 09. Estrutura do complexo $[Pd(c_{a_2-o-phen})Cl_2]$.

Outra classe que desperta interesse são os azido-ciclopalladados, que são empregados na obtenção de espécies com potencialidade antitumoral, devido à vasta reatividade

apresentada pelo grupo azida coordenado. Por exemplo, o composto $[\text{Pd}(\text{dmiba})(\text{N}_3)(\text{dppp})]$ (Figura 10) apresenta uma grande eficácia no combate à células tumorais humanas da linhagem C6 de glioma cerebral. (CAIRES *et al.*, 1999; DE ALMEIDA *et al.*, 2005; BINCOLETTTO *et al.*, 2005).

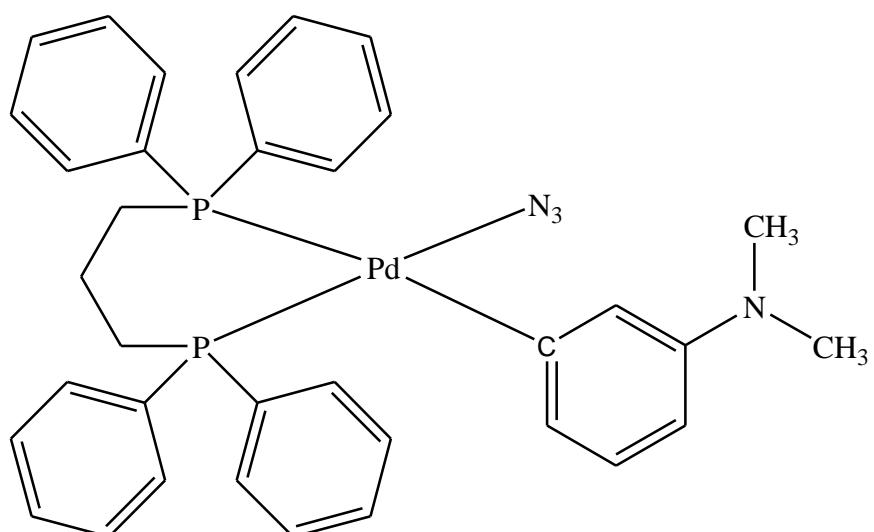


Figura 10. Estrutura do complexo $[\text{Pd}(\text{dmiba})(\text{N}_3)(\text{dppp})]$.

Complexos de paládio com tiossemicarbazonas, também têm-se mostrado ativos em células tumorais resistentes à cisplatina. Estudos a respeito do mecanismo de ação propõem que esses compostos se ligam ao ADN através de adutos interfitas, ao contrário da cisplatina, que se liga principalmente através de adutos intrafitas. Acredita-se que seria esta a razão pelas quais os complexos de paládio contendo tiossemicarbazonas sejam ativos nas células resistentes à cisplatina. (GAROUFIS, HADJIKAKOU, HADJILIADIS, 2009). Por exemplo, o complexo de paládio(II) com fenilacetaldeído tiossemicarbazona (Figura 11), é citotóxico frente a uma variedade de linhagens tumorais, com um bom índice terapêutico ($< 10 \mu\text{mol L}^{-1}$) e valores de IC₅₀ igual a $23 \mu\text{mol L}^{-1}$ para células resistentes a cisplatina (Pam-ras) e de $124 \mu\text{mol L}^{-1}$ para células normais (Pam), enquanto o complexo *cis*-ddp possui valores de $157 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $164 \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. (ORVIG; ABRAMS, 1999; FARRELL, 2002; THOMPSON; ORVIG, 2003).

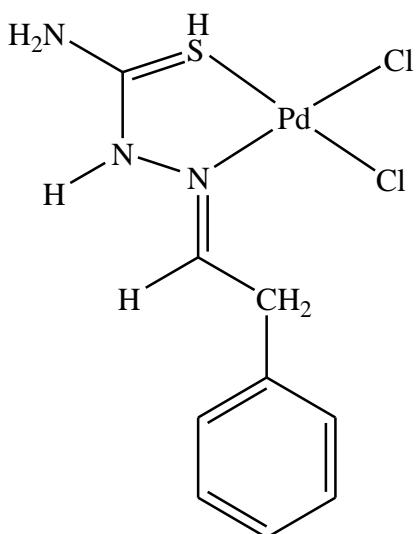


Figura 11. Estrutura do complexo de $[Pd(HL)Cl_2]$.

Apesar das diversas pesquisas e de serem bastante promissores, os compostos de paládio não são utilizados na clínica médica até o presente momento. É interessante comentar que o isótopo radioativo ^{103}Pd é usado no tratamento do câncer de próstata em estágio avançado. (COTTINGTON; MATTHEY; GARDEN, 1991). Estes resultados promissores encorajam novas pesquisas para aplicações futuras.

1.5. Complexos de cobre

O cobre, quando combinado com outros elementos, apresenta uma grande variedade de número de oxidação (+1, +2 e +3), sendo o estado de oxidação +2 é o mais comum e o +3 é bastante raro, ocorrendo em poucos compostos que são fortes agentes oxidantes. O número de coordenação do cobre(II) varia entre 4 e 8, onde NC igual a 4, 5 e 6 são os mais comuns, apresentando geometria quadrado planar ou tetraédrica; bipirâmide trigonal ou pirâmide de base quadrada; e geometria tetragonal, respectivamente. (TISATO *et al.*, 2010).

O cobre é um elemento traço essencial para a maioria dos organismos aeróbios e importante para a função de diversas enzimas envolvidas no metabolismo e respiração celular e síntese do ADN, além de a sua homeostase ser fortemente regulada. (SANTINI *et al.*, 2014; LOPES *et al.*, 2013).

Estes complexos atraem os pesquisadores não só por suas propriedades biológicas, mas também pelas propriedades químicas e físicas. O íon cobre é vastamente utilizado na química de coordenação devido à sua elevada reatividade, à facilidade de manipulação, ao seu

baixo custo, grande disponibilidade e variedade de sais metálicos, além da alta solubilidade em solventes comuns e ser de fácil manuseio. (SILVA *et al.*, 2011; SILVA, 2009). No entanto, se não eficientemente coordenado, íons de cobre podem sofrer processo redox, e provocar danos oxidativos a muitas biomoléculas, incluindo lipídios, proteínas-chave e ADN. (SANTINI *et al.*, 2014; LOPES *et al.*, 2013).

O desenvolvimento de pequenas moléculas capazes de catalisar a hidrólise do ADN em condições fisiológicas é muito importante para aplicações em biotecnologia e no desenvolvimento de novas drogas. Portanto, atualmente, os complexos de cobre têm sido avaliados como agentes antitumorais, já que o ADN é um alvo importante para estes fármacos. (SILVA *et al.*, 2014).

Complexos de cobre contendo derivados de N-azabiciclo-[3.2.2] nonano, onde R = CH₃ ou CH₂CH₃ e R¹ = H ou CH₃ ou 3-CH₃ ou 5-CH₃ (Figura 12) apresentam atividade citotóxica potente contra leucemia linfoblástica aguda, adenocarcinoma de cólon, células de carcinoma de cólon humano e de pulmão, com valores de IC₅₀ na faixa nanomolar, entre 0,004 e 1,16 μmol L⁻¹. Estes compostos são potentes indutores de apoptose em células de linfoma de Burkitt. (EASMON *et al.*, 2001).

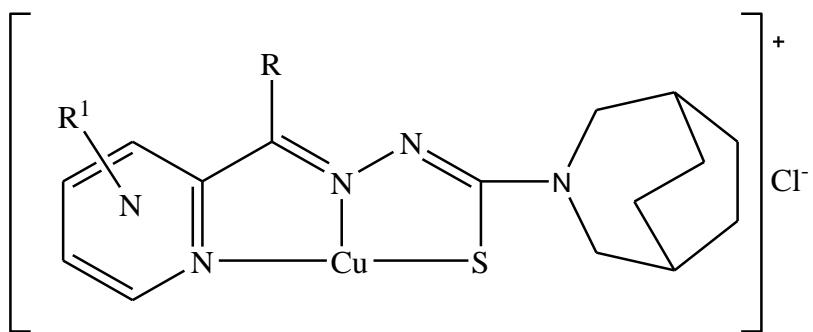


Figura 12. Complexo de cobre contendo tiosemicarbazona.

Complexos de cobre contendo imidazol também apresentam atividade citotóxica, por exemplo, o composto [Cu₂(pdz)(μ-OH)Cl₄]Cl (Figura 13) é eficaz contra células do câncer de mama independente de estrogênio BT-20, com IC₅₀ igual a 1,73 μmol L⁻¹ e células do câncer prostático independente de andrógeno PC-3, com IC₅₀ igual a 1,42 μmol L⁻¹. (DUTTA *et al.*, 2005).

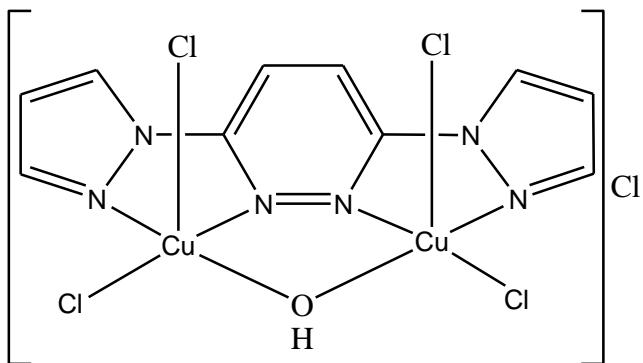


Figura 13. Estrutura do complexo $[\text{Cu}_2(\text{pdz})(\mu\text{-OH})\text{Cl}_4]\text{Cl}$.

Outro exemplo bem estudado é o do complexo $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^{2+}$ (phen =1,10-fenantrolina) (Figura 14). Nos meios biológicos, este complexo sofre redução gerando a espécie $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ que subsequentemente se liga ao sulco menor do ADN, combinando com o oxigênio molecular e, finalmente, induzindo a cisão da cadeia por oxidação do esqueleto ribose. (SILVA *et al.*, 2011).

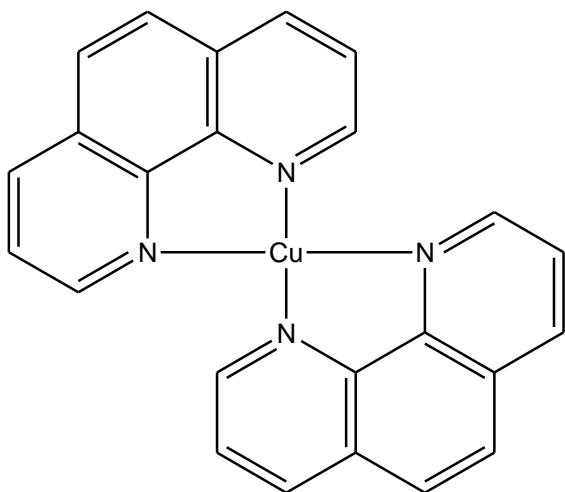


Figura 14. Estrutura do complexo $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$.

Portanto, complexos de cobre com fenantrolina ou bipiridina têm sido estudados como potenciais agentes antitumoriais. Experiências em ratos mostraram que o complexo $[\text{Cu}(\text{dimetilphen})(\text{gly})(\text{H}_2\text{O})\text{NO}_3]$ (Figura 15) exibe uma forte atividade antitumoral contra células de glioma C6, como evidenciado pela diminuição significativa no volume do tumor e nos índices de proliferação. (TREJO-SOLIS *et al.*, 2005). Estes compostos de cobre contendo fenantrolina são capazes de clivar a molécula de DNA através do seu sulco maior por um processo majoritariamente oxidativo. (SILVA *et al.*, 2011).

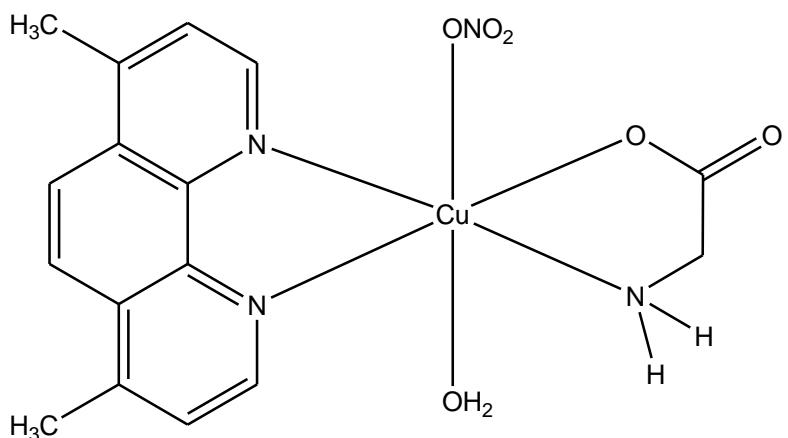


Figura 15. Estrutura do complexo $[\text{Cu}(\text{dimetilphen})(\text{gly})(\text{H}_2\text{O})\text{NO}_3]$.

Em suma, compostos de cobre contendo fosfinas como ligantes (Figura 16), exercem atividade citotóxica contra diversas linhagens celulares tumorais, incluindo células de ovário (2008), colo do útero (A431), pulmão (A549), melanoma (A375) e leucemia (HL60). Os valores de IC₅₀ indicam que os compostos $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{Btz})(\text{P}_2\text{R}_6)]$, onde R = (ρ -C₆H₄F)₃ ou $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2(\rho\text{-C}_6\text{H}_5\text{COOH})]$ ou $(m\text{-tolyl})_3$ são sensivelmente mais eficazes contra as linhagens celulares avaliadas quando comparados à cisplatina, por exemplo, o composto $[\text{H}_2\text{B}(\text{tz})]\text{Cu}[\text{P}(m\text{-tolyl})_3]_2$ é 25 vezes mais ativo que a cisplatina na linhagem celular A549. (MARZANO *et al.*, 2006; ZHANG *et al.*, 2003).

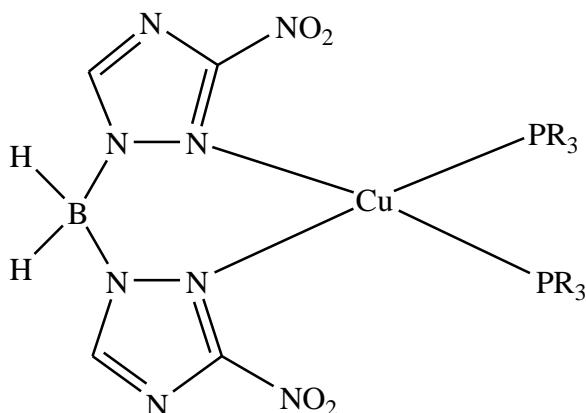


Figura 16. Estrutura do complexo $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{Btz})(\text{P}_2\text{R}_6)]$.

1.6. Ligantes

β -dicetonas ou 1,3-dicetonas, são moléculas que apresentam duas carbonilas separadas por um grupo metíleno (-CH₂) substituído ou não. A letra grega indica a posição relativa das

duas carbonilas na cadeia. (Figura 17). A presença dos grupos carbonila permite um equilíbrio tautomérico entre as formas cetônica e enólica (Figura 18), sendo esta a característica mais importante destes compostos. Quando coordenada a íons metálicos, β -dicetonas atuam preferencialmente como ligantes bidentados e formam inúmeros complexos com vários elementos. Os complexos são formados a partir da forma enólica, pois, como o hidrogênio enólico é lábil, ele pode ser substituído por um cátion metálico para formar um anel quelato de seis membros. (VAIDYA *et al.*, 2012; SINGH, JOSHI, 2013).

Uma vez que β -dicetonas podem se ligar aos íons metálicos de várias maneiras, os diferentes modos de coordenação podem ser divididos em três categorias: (1) ligação por oxigênio, (2) ligação por carbono e (3) ligação tanto por carbono quanto por oxigênio. (Figura 19). (MEHROTRA, BOHRA, GAUR, 1978).

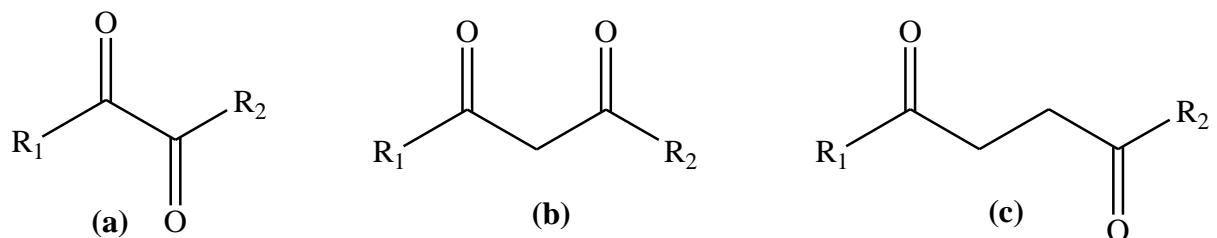


Figura 17. Representação da posição das carbonilas nas β -dicetonas, onde (a) = α , (b) = β , (c) = γ .

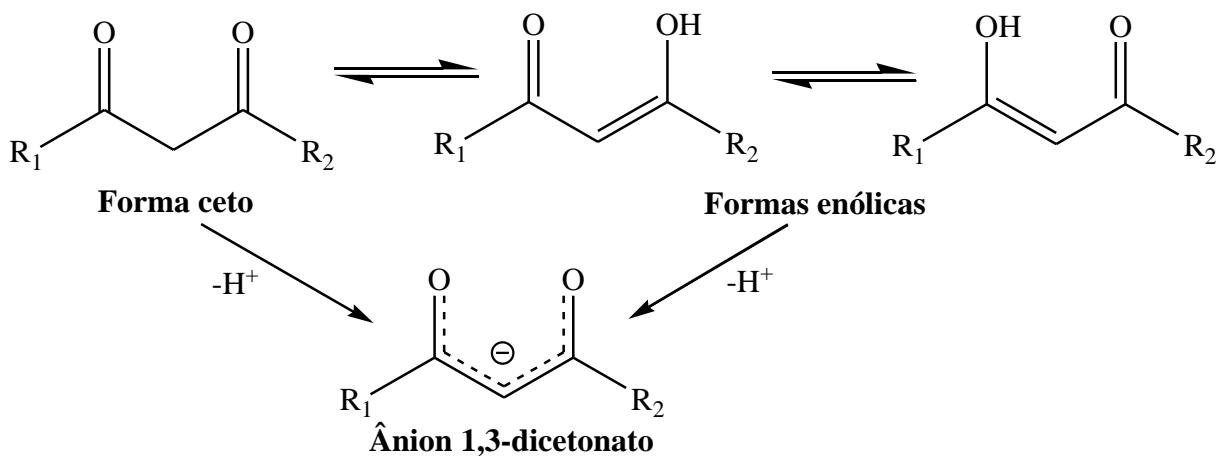


Figura 18. Equilíbrio keto-enólico das β -dicetonas.

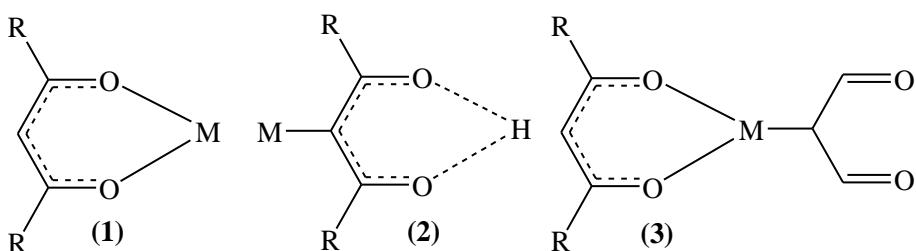


Figura 19. Diferentes modos de coordenação das β -dicetonas: (1) ligação por oxigênio, (2) ligação por carbono e (3) ligação tanto por carbono quanto por oxigênio.

As propriedades das β -dicetonas são de grande interesse devido à sua utilização como agente de extração de metal e na síntese de compostos luminescentes. (DA SILVA, MARTINS, 1992; ZHANG *et al.*, 2009; CHENG *et al.*, 2011). No que se refere à química medicinal, β -dicetonas apresentam uma ampla variedade de atividades farmacológicas como antibacteriana, antiviral, inseticida sistêmico, anti-inflamatória, imunomoduladoras, antioxidante e antitumoral. (MEHROTRA, BOHRA, GAUR, 1978). Sobre a atividade antitumoral, β -dicetonas vêm sendo considerada um fator quimiopreventivo, atuando como agente bloqueador, agente antiestrogênica e anticarcinogênica. (SINGH, JOSHI, 2013; SHEIKH *et al.*, 2013). Como exemplo, destacamos o composto 2–tenoiltrifluoroacetona que é um inibidor clássico do fluxo de elétron mitocondrial (OKAMURA *et al.*, 2010), sendo que as mitocôndrias parecem desempenhar um papel importante nos mecanismos de atividade antitumoral (MELCHART *et al.*, 2007).

No que se refere aos compostos de coordenação, Wilson e colaboradores (WILSON, LIPPARD, 2012), mostraram que complexos de platina contendo β -dicetonas exibem atividade anticancerígena contra diversos tipos de células tumorais. As atividades foram determinadas em células HeLa (câncer de colo do útero), A549 (câncer de pulmão), U₂OS (osteossarcoma) e MCF-7 (câncer de mama). Os valores de IC₅₀ para os compostos [Pt(tfac)(NH₃)₂](SO₄)_{0.5}, [Pt(tfbz)(NH₃)₂](NO₃), [Pt(dbm)(NH₃)₂](NO₃) (Figura 20) são menores que 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$, exceto para o complexo [Pt(tfbz)(NH₃)₂](NO₃) em células MCF-7, onde a IC₅₀ é de 15 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Outro exemplo interessante refere-se aos compostos de platina contendo acetilacetonato (acac). Os compostos [PtCl(O,O'-acac)(L)] (**1**), [Pt(O,O'-acac)(γ -acac)(L)] (**2**) (Figura 22) têm demonstrado atividade anti-metastática *in vitro*. Estes compostos não só são capazes de induzir a apoptose em células de câncer endometrial (HeLa) com atividade cerca de 100 vezes maior do que a cisplatina, como também revelam uma elevada citotoxicidade em linhagem celular de câncer de mama resistente à cisplatina (MCF-

7). O complexo $[\text{Pt}(\text{O},\text{O}'\text{-acac})(\gamma\text{-acac})(\text{DMS})]$ é o mais ativo entre os complexos testados. (DE PASCALI *et al.*, 2011; MUSCELLA *et al.*, 2007; MUSCELLA *et al.*, 2008; MUSCELLA *et al.*, 2010).

Complexos de cobre também parecem ser promissores. Xu e colaboradores (XU *et al.*, 2010) sintetizaram um complexo de cobre contendo 2-tenoiltrifluoroacetona, $[\text{Cu}(\text{TTA})_2]$ (Figura 21), que exibe potente efeito antitumoral contra a linhagem celular K562, cujo valor de IC_{50} é de $0,0198 \mu\text{mol L}^{-1}$. Nossa grupo de pesquisa também sintetizou um complexo de cobre(II) com 2-tenoiltrifluoroacetona e 2,2 bipiridina (Figura 21) que inibe o crescimento de células K562 com um valor de IC_{50} igual a $28,2 \mu\text{mol L}^{-1}$ (LOPES *et al.*, 2013). Deste modo, estes resultados nos encorajam a sintetizar novos complexos contendo β -dicetonas como potenciais novos agentes antitumorais.

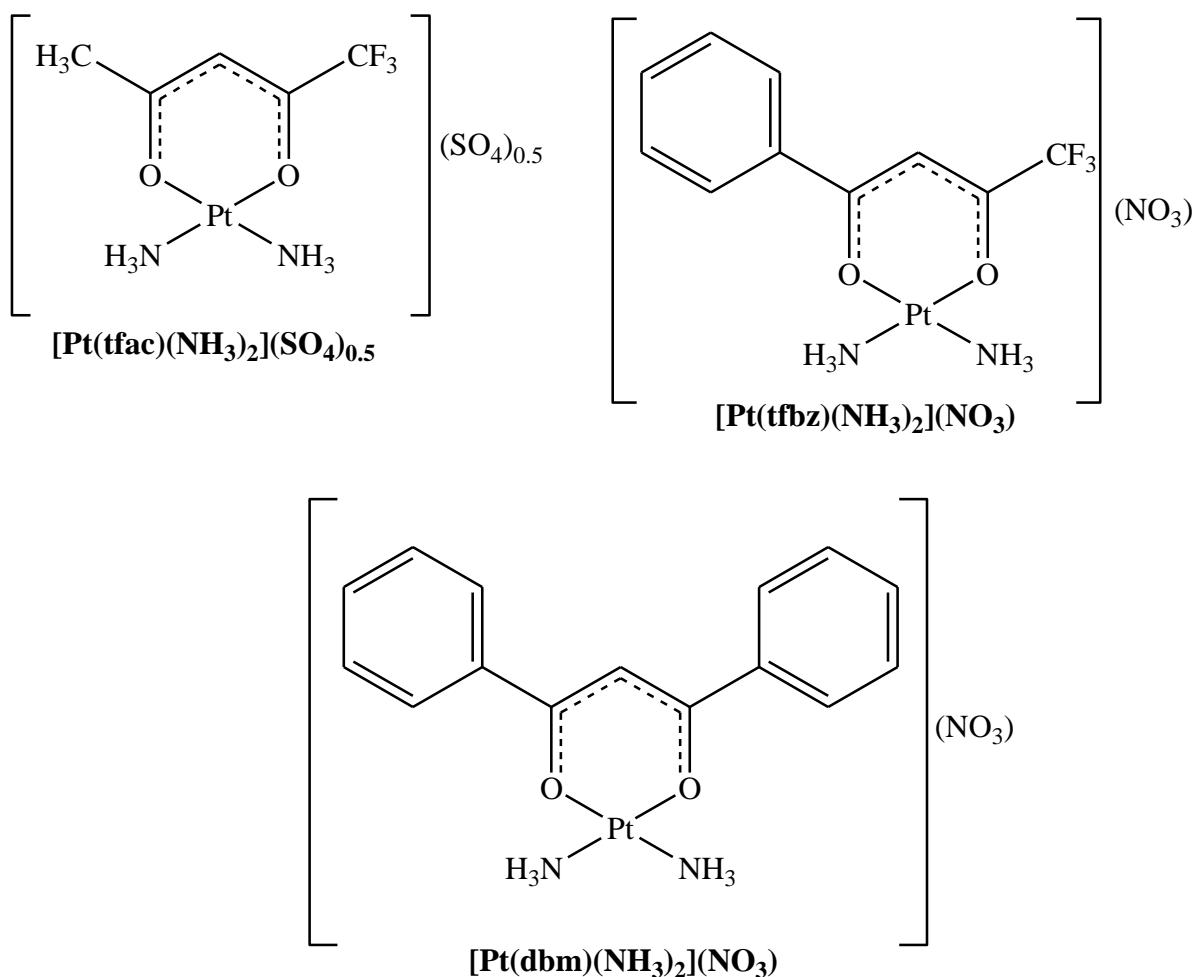


Figura 20. Estrutura dos complexos $[\text{Pt}(\text{tfac})(\text{NH}_3)_2](\text{SO}_4)_{0.5}$, $[\text{Pt}(\text{tfbz})(\text{NH}_3)_2](\text{NO}_3)$, $[\text{Pt}(\text{dbm})(\text{NH}_3)_2](\text{NO}_3)$.

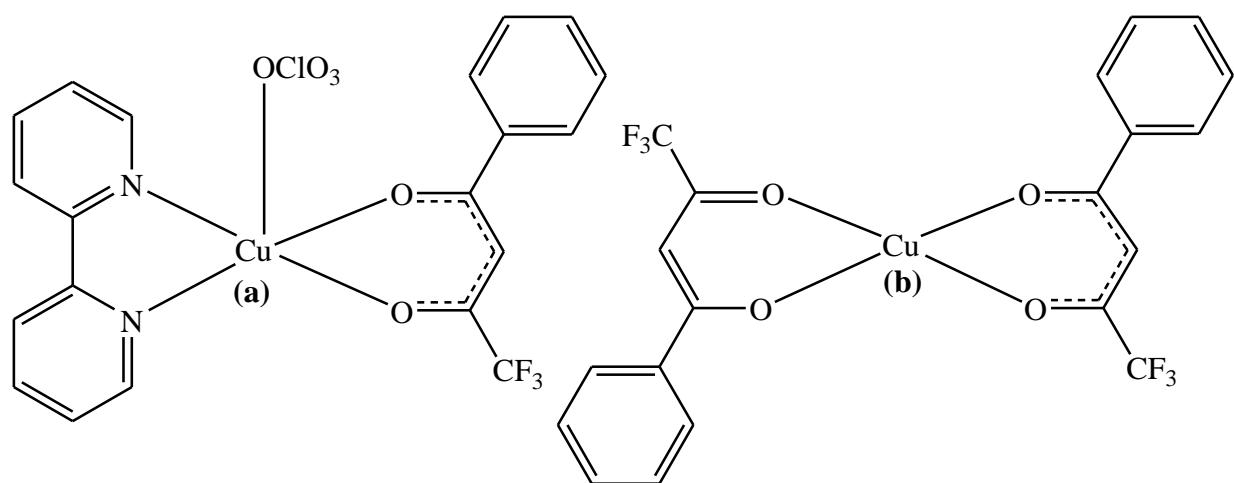


Figura 21. Estrutura dos complexos: (a) $[\text{Cu}(\text{bipy})(\text{TTA})\text{ClO}_4]$ e (b) $[\text{Cu}(\text{TTA})_2]$.

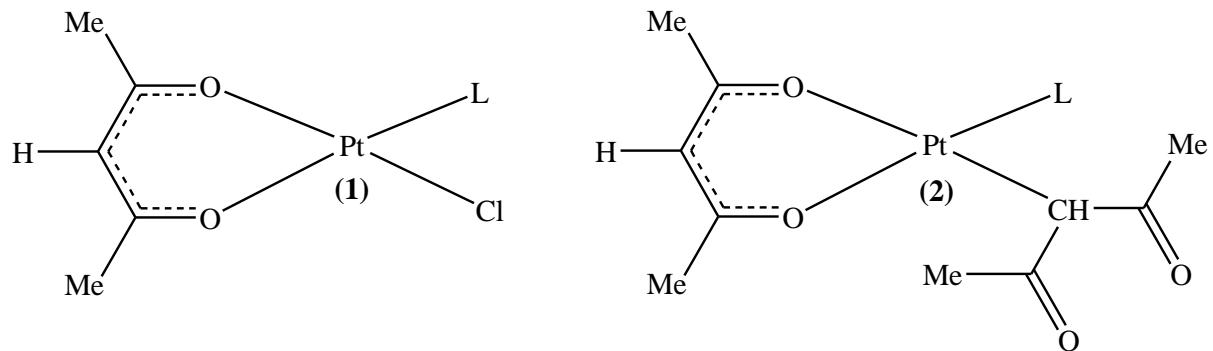


Figura 22. Estrutura dos complexos $[\text{PtCl}(\text{O},\text{O}'\text{-acac})(\text{L})]$ (1), $[\text{Pt}(\text{O},\text{O}'\text{-acac})(\gamma\text{-acac})(\text{L})]$ (2), onde $\text{L} = \text{DMSO}$ ou DMS .

2. Objetivos

Tendo em vista o uso de complexos metálicos na terapia do câncer e as atividades biológicas de β -dicetonas e seus compostos de coordenação, este trabalho teve como objetivo:

- i) Sintetizar e caracterizar novos complexos de platina(II), paládio(II) e cobre(II), com maior atividade citotóxica *in vitro*, principalmente em linhagens celulares resistentes aos complexos já utilizados na clínica médica e menor toxicidade em células normais.
- ii) Determinar a IC₅₀ (concentração necessária para inibir o crescimento celular em 50%) dos novos compostos em células tumorais de origem humana.
- iii) Avaliar o potencial biotecnológico dos complexos obtidos.

3. Parte Experimental

3.1. Reagentes e solventes

Todos os reagentes (ligantes e sais metálicos) foram adquiridos comercialmente (Sigma Aldrich). Todos os outros reagentes químicos possuíam grau analítico, adquiridos de diferentes fontes e usados sem purificação prévia.

3.2. Métodos Instrumentais

3.2.1. Análise elementar (CHNS) e dosagem de metal

As porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio presentes nas amostras foram determinadas em um analisador CHNS Perkin-Elmer 2400. As análises por absorção atômica foram realizadas em um espectrofotômetro Hitachi 8200.

3.2.2. Análise condutimétrica

As medidas de condutividade foram realizadas em um condutivímetro de bancada Digimed DM 31, utilizando uma constante de célula de $1,00\text{ cm}^{-1}$. As soluções foram preparadas em dimetilsulfóxido grau espectroscópico ($\Lambda_M = 0,96\text{ }\mu\text{S/cm}$) na concentração de $1.10^{-3}\text{ mol L}^{-1}$ e brometo de tetraetilâmônio ($\Lambda_M = 79,19\text{ }\mu\text{S/cm}$) como composto padrão.

3.2.3. Análise termogravimétrica (TG/DTA)

As análises termogravimétricas (TG/DTA) foram obtidas em um aparelho Shimadzu TGA-50, utilizando 6,0 mg de amostras acondicionadas em um cadinho de alumínio. As amostras foram aquecidas a $10\text{ }^{\circ}\text{C/min}$ desde a temperatura ambiente até $600\text{ }^{\circ}\text{C}$, em uma atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão = 200 mL/min).

3.2.4. Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Bruker Equinox 55. Estes foram realizados na região de 400-4000 cm⁻¹ utilizando pastilhas de KBr previamente seco.

3.2.5. Espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) e reflectância difusa

Para as medições de absorção na região do UV-Vis e reflectância difusa foi utilizado um espectrofotômetro UV-2501 PC Shimadzu.

3.2.6. Espectrometria de massas de alta resolução (HRESIMS)

Os espectros de massas foram feitos na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, na Universidade de São Paulo. O equipamento utilizado foi o ultrOTOF da Bruker Daltonics. A técnica aplicada para espectrometria de massas foi HR-MS com ionização por electrospray. As amostras foram solubilizadas em acetonitrila e infundidas na fonte de ESI com um caudal de 5 mL/min no modo positivo. Os valores calculados para os íons pseudomolecular foram feitas usando ChemDraw Ultra 12.0.

3.2.7. Difração de Raios X

A coleta de dados dos feixes de raios X difratados foi realizada em um difratômetro Enraf-Nonius Kappa-CCD, instalado no Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, em parceria com a profa. Dra. Silvana Guilardi do IQUFU. A radiação utilizada foi gerada por um tubo selado com anodo de molibdênio (radiação MoK α de $\lambda = 0,71073\text{\AA}$) monocromatizada com cristal de grafite, à 293 (2) K. A coleta de dados foi efetuada usando o programa COLLECT (Nonius, 2000) e o refinamento da cela unitária e a redução dos dados com o sistema de programas HKL Denzo-Scalepack (OTWINOWSKI & MINOR, 1997). Correção por absorção foi realizada pelo método Numérico (COPPENS *et al.*, 1965).

As estruturas foram resolvidas por Métodos Diretos com o programa SHELXS-97 (SHELDICK, 2008). Os modelos foram refinados pelo método dos Mínimos Quadrados, usando matriz completa, através do programa SHELXL-97 (SHELDICK, 2008). Todos os átomos de hidrogênio foram posicionados estereoquimicamente de acordo com o modelo fixo e foram refinados isotropicamente com um parâmetro térmico 20% maior do que o parâmetro

de deslocamento isotrópico equivalente do átomo ao qual cada um estava ligado. Os demais átomos foram refinados anisotropicamente.

Os programas ORTEP-3 (FARRUGIA, 1997) e MERCURY 2.4 (MACRAE *et al.*, 2006) foram utilizados para análise e elaboração das representações gráficas das estruturas. Os programas utilizados, com exceção do MERCURY, fazem parte do pacote de programas WinGX (FARRUGIA, 1999).

3.2.8. Modelagem Molecular

As estruturas dos complexos de platina e paládio foram otimizadas pelo Prof. Dr. André Luiz Barboza Formiga do Instituto de Química da UNICAMP. Os cálculos foram realizados utilizando o software GAMESS (SCHMIDT *et al.*, 1993) com um critério de convergência de 10^{-4} a.u. em um algoritmo de gradiente conjugado sem restrições. O potencial efetivo do caroço LANL2DZ (HAY; WADT, 1985) foi usado para os metais, platina e paládio, e o conjunto de bases atômicas 6-31G(d) para todos os outros átomos (DITCHFIELD; HEHRE; POPLE, 1971; HEHRE; DITCHFIELD; POPLE, 1972; HARIHARAN; POPLE, 1973; FRANCL *et al.*, 1982). Os cálculos de teoria do funcional de densidade (DFT) foram realizados utilizando o funcional PBE0 (ADAMO; BARONE, 1999) com correção de gradiente híbrida para resolver as equações de Kohn-Sham, com 10^{-5} a.u. como critério de convergência para a mudança de densidade.

Os espectros de IV calculados para os complexos foram obtidos no mesmo nível de teoria. As estruturas obtidas foram confirmadas com um mínimo na superfície de energia potencial (SEP), não apresentando frequências imaginárias. A energia de ponto zero destes cálculos foi usada para corrigir as energias totais e comparar a estabilidade de isômeros. As freqüências harmônicas (sem escala) e intensidades foram usadas para gerar o espectro teórico. Os espectros vibracionais simulados foram obtidos a partir da soma de funções do tipo Lorentziana utilizando o parâmetro de largura da banda à meia altura igual a 20 cm^{-1} . (BONACIN *et al.*, 2007; TIMM *et al.*, 2008).

A teoria do funcional de densidade dependente do tempo (TD-DFT) foi utilizada para obter espectros eletrônicos de todas as estruturas, com o cálculo dos 30 mais baixos estados singlete. Os espectros simulados de UV-Vis foram obtidos a partir da soma de funções do tipo Gauss utilizando o parâmetro de largura da banda à meia altura igual a 2000 cm^{-1} . Todos os modelos e figuras foram plotados usando Jmol. (<http://www.jmol.org>).

3.2.9. Determinação da citotoxicidade

A linhagem celular K562 (número CR083 do acervo do BCRJ) foi adquirida no Banco de Células do Rio de Janeiro. Esta linhagem celular foi obtida a partir de derrame pleural de uma mulher de 53 anos de idade com leucemia mielóide crônica em fase blástica terminal. Os testes foram realizados no Departamento de Química da UFMG, em colaboração com a Profa Dra. Elene Cristina Pereira Maia.

As células foram cultivadas em meio RPMI 1640 (Sigma Chemical Co.) suplementado com 10% de soro fetal bovino (Cultilab, São Paulo, Brasil) a 37 °C em atmosfera umidificada contendo 5% de CO₂. As culturas cresceram exponencialmente (de 10⁵ células.mL⁻¹ para cerca de 8.10⁵ células.mL⁻¹) em três dias. A viabilidade celular foi verificada por exclusão, utilizando corante azul de tripan. O número de células foi determinado por análise Coulter balcão. Para a avaliação de citotoxicidade, 1.10⁵ células.mL⁻¹ foram cultivados por 72h na ausência e presença de diferentes concentrações dos compostos testados. A sensibilidade para o complexo foi avaliada pela concentração que inibe o crescimento celular em 50%, IC₅₀. Soluções estoque dos compostos foram preparadas em DMSO.

3.3. Síntese

3.3.1. Síntese dos complexos de Pt(II)

a) Complexo (I) – [Pt(TTA)(DMSO)Cl]

0,25 mmol de [PtCl₂(DMSO)₂] previamente dissolvido em água quente (5 mL, 60-70 °C) foi adicionado a 5 mL de uma solução aquosa de 2-tenoiltrifluoracetona (1,0 mmol). A mistura foi agitada durante 48h a temperatura ambiente, o sólido formado foi separado por filtração, lavado com água, etanol e seco sob pressão reduzida.

M.M.: 529,84 g mol⁻¹. Rendimento: 71%. Cor: Amarelo. Análise Elementar para (PtC₁₀H₁₀F₃O₃S₂Cl): C, 22,64; H, 1,88; S, 12,10; Pt, 36,82 %; Encontrado: C, 22,95; H, 1,91; S, 12,06; Pt, 36,99 %. IV (KBr) v (cm⁻¹): 3083, 3016, 2922, 1573, 1537, 1411, 1349, 1312, 1270, 1260, 1197, 1133, 1029, 939, 793, 745, 691, 608, 561, 532, 446. HRESIMS (ACN), m/z: 534,9964 [M – Cl⁻ + CH₃CN]⁺. UV-Vis (etanol), λ_{max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) 295 (1,41.10⁴), 361 (4,58.10³). AM = 1,98 μS cm⁻¹.

b) Complexo (II) – [Pt(BTA)(DMSO)Cl]

0,25 mmol de $[PtCl_2(DMSO)_2]$ previamente dissolvido em água quente (5 mL, 60-70 °C), foi adicionado a 5 mL de uma solução metanólica de 4,4,4-trifluoro-1-fenil-1,3-butanodiona (0,25 mmol). A mistura foi agitada durante 48 h a temperatura ambiente, o sólido formado foi separado por filtração, lavado com água, metanol e seco sob pressão reduzida.

M.M.: 523,82 g mol⁻¹. Rendimento: 40%. Cor: Amarelo. Análise Elementar para $(PtC_{12}H_{12}F_3O_3SCl)$: C, 27,50; H, 2,29; S, 6,12; Pt, 37,25 %; Encontrado: C, 28,08; H, 2,01; S, 6,25; Pt, 36,83 %. IV (KBr) v (cm⁻¹): 3029, 3010, 2931, 1599, 1566, 1539, 1486, 1460, 1394, 1322, 1302, 1256, 1190, 1144, 1032, 939, 808, 774, 735, 689, 603, 557, 452. HRESIMS (ACN), m/z: 529,0371 $[M - Cl^- + CH_3CN]^+$. UV-Vis (etanol), λ_{max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) 271 (1,57.10⁴), 319 (8,04.10³). $\Lambda M = 2,29 \mu S\text{ cm}^{-1}$.

3.3.2. Síntese dos complexos de Pd(II)

a) Complexo (III) – [Pd(TTA)(DMSO)Cl]

Uma solução contendo 0,163 g de K_2PdCl_4 (0,50 mmol) previamente dissolvido em água (2 mL) foi adicionado a 0,50 mmol de DMSO. Após 1 h de agitação, 0,50 mmol de 2-tenoiltrifluoracetona previamente dissolvido em etanol foi adicionado. A mistura foi agitada durante 24 h e o sólido formado foi separado por filtração, lavado com água, metanol e seco sob pressão reduzida.

M.M.: 441,25 g mol⁻¹. Rendimento: 48%. Cor: Amarelo. Análise Elementar para $(PdC_{10}H_{10}F_3O_3S_2Cl)$: C, 27,19; H, 2,26; S, 14,53; Pd, 24,12 %; Encontrado: C, 27,22; H, 1,80; S, 14,01; Pd, 24,44 %. IV (KBr) v (cm⁻¹): 3083, 3023, 2365, 1571, 1404, 1306, 1208, 1132, 1018, 936, 860, 785, 747, 671, 603. UV-Vis (etanol), λ_{max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) 283 (2,13.10⁴), 332 (1,77.10⁴), 361 (1,06.10⁴). $\Lambda M = 2,73 \mu S\text{ cm}^{-1}$.

b) Complexo (IV) – [Pd(BTA)(DMSO)Cl]

Este complexo foi sintetizado utilizando o mesmo método descrito para o **Complexo (III)**.

M.M.: 435,16 g mol⁻¹. Rendimento: 19%. Cor: Amarelo. Análise Elementar para $(PdC_{14}H_{18}F_3O_3SCl)$: C, 33,11; H, 2,76; S, 7,37; Pd, 24,46 %; Encontrado: C, 33,88; H, 2,94;

S, 7,01; Pd, 23,96 %. IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3031, 2924, 2365, 1593, 1571, 1541, 1488, 1457, 1420, 1321, 1291, 1268, 1185, 1132, 1079, 1034, 951, 807, 761, 717, 679, 596, 557. UV-Vis (etanol) λ_{max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) 274 (2,61.10⁴), 354 (5,47.10⁴). $\Delta M = 1,68 \mu\text{S cm}^{-1}$.

c) Complexo (V) – [Pd(TTA)₂]

Este complexo foi sintetizado pela primeira vez por Okeya e colaboradores utilizando um método diferente. Neste trabalho, 0,163 g de K₂PdCl₄ (0,50 mmol) previamente dissolvido em água (2 mL) foi adicionado a 5 mL de uma solução etanólica de 2-tenoiltrifluoracetona (1,0 mmol). A mistura foi agitada durante 48 h e o sólido formado foi separado por filtração, lavado com água, etanol e seco sob pressão reduzida.

M.M.: 548,78 g mol⁻¹. Rendimento: 81%. Cor: Amarelo. Análise Elementar para (PdC₁₆H₈F₆O₄S₂): C, 34,85; H, 1,45; S, 11,69; Pd, 19,39 %; Encontrado: C, 34,80; H, 1,36; S, 11,39; Pd 19,01 %. IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3100, 3095, 3079, 1578, 1536, 1507, 1434, 1405, 1354, 1317, 1261, 1234, 1185, 1151, 1068, 942, 861, 795, 727, 713, 609, 565, 523, 493, 476, 458, 423. HRESIMS (ACN), m/z: 570,8715 [M + Na]⁺. UV-Vis (etanol), λ_{max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) 283 (2,27.10⁴), 330 (1,86.10⁴), 364 (9,36.10³). $\Delta M = 2,20 \mu\text{S cm}^{-1}$.

d) Complexo (VI) – [Pd(BTA)₂]

O complexo também foi sintetizado pela primeira vez por Okeya *et al.* utilizando um método diferente. Neste trabalho, 0,0816 g de K₂PdCl₄ (0,25 mmol), previamente dissolvido em água (2 mL) foi adicionado a 5 mL de uma solução metanólica de 4,4,4-trifluoro-1-fenil-1,3-butanodiona (0,50 mmol) com trietilamina a um pH de 6,3. A mistura foi agitada durante 24 h e o sólido formado foi separado por filtração, lavado com água, metanol e seco sob pressão reduzida.

M.M.: 536,74 g mol⁻¹. Rendimento: 61%. Cor: Amarelo. Análise Elementar para (PdC₂₀H₁₂F₆O₄): C, 44,71; H, 2,24; Pd, 19,83 %; Encontrado: C, 45,38; H, 1,53; Pd, 19,81 %. IV(KBr) ν (cm⁻¹): 2370, 2345, 1593, 1568, 1540, 1529, 1509, 1490, 1451, 1437, 1420, 1324, 1312, 1297, 1255, 1193, 1181, 1163, 1147, 1097, 1075, 1027, 1000, 975, 949, 930, 843, 816, 804, 766, 730, 708, 691, 612, 565, 525, 458, 420. HRESIMS (ACN), m/z: 558,9583 [M + Na]⁺. UV-Vis (etanol), λ_{max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) 272 (1,12.10⁴), 300 (2,17.10⁴), 359 (1,88.10⁴). $\Delta M = 1,20 \mu\text{S cm}^{-1}$.

3.3.3. Síntese dos complexos de Cu(II)

Os complexos foram sintetizados seguindo o mesmo procedimento geral e descrevemos a seguir apenas a síntese do complexo VII ou $[\text{Cu}(\text{TTA})(\text{bipy})\text{NO}_3]$. Este composto foi preparado pela reação de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0,0604 g, 0,25 mmol) com 0,25 mmol do composto orgânico 2-tenoiltrifluoroacetona (HTTA) em acetonitrila (5 mL). A mistura foi agitada durante 20 minutos, seguida pela adição de 2,2-bipiridina (0,25 mmol). Depois de alguns dias à temperatura ambiente, cristais verdes foram removidos por filtração, lavado com água e seco sob pressão reduzida.

a) Complexo (VII) – $[\text{Cu}(\text{TTA})(\text{bipy})\text{NO}_3]$

M.M.: 502,92 g mol⁻¹. Rendimento: 61%. Cor: Verde. Análise Elementar para ($\text{CuC}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$): C, 42,95; H, 2,39; N, 8,35 %. Encontrado: C, 43,09; H, 1,82; N, 8,35 %. IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3428, 3115, 3094, 3074, 3063, 3040, 2925, 2891, 2859, 2821, 2797, 2736, 2553, 2502, 2440, 2391, 2350, 1606, 1574, 1540, 1499, 1476, 1448, 1404, 1384, 1354, 1313, 1268, 1252, 1233, 1190, 1141, 1062, 1036, 1020, 976, 941, 909. UV-Vis (etanol), λ_{\max} (nm/mol⁻¹ L cm⁻¹) = 357 (1,16.10⁴), 348 (1,17.10⁴), 310 (1,33.10⁴), 300 (1,34.10⁴), [619, (4,10.10¹), ACN]. ΔM = 116,78 $\mu\text{S cm}^{-1}$.

b) Complexo (VIII) – $[\text{Cu}(\text{BTA})(\text{bipy})\text{NO}_3]$

M.M.: 496,90 g mol⁻¹. Rendimento: 61%. Cor: Verde. Análise Elementar para ($\text{CuC}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{F}_3\text{O}_5$): C, 48,30; H, 2,82; N, 8,45 %. Encontrado: C, 47,85; H, 2,49; N, 9,64 %. IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3450, 3107, 3088, 3069, 3053, 3029, 2948, 2919, 2886, 2854, 2815, 2779, 2764, 2722, 2683, 2671, 2644, 2608, 2154, 2133, 2095, 2069, 2053, 2023, 1999, 1973, 1943, 1927, 1915, 1898, 1874, 1836, 1763, 1623, 1616, 1600, 1579, 1540, 1498, 1491, 1473, 1459, 1446, 1384, 1318, 1290, 1249, 1192, 1178, 1138, 1096, 1074, 1061, 1024, 999, 973, 947, 902. UV-Vis (etanol), λ_{\max} (nm/mol⁻¹ L cm⁻¹) = 335 (6,42.10³), 309 (1,20.10⁴), 300 (1,29.10⁴), 258 (8,52.10³), [631, (4,90.10¹), ACN]. ΔM = 157,86 $\mu\text{S cm}^{-1}$.

c) Complexo (IX) – $[\text{Cu}(\text{BTACl})(\text{bipy})\text{NO}_3]$

M.M.: 531,34 g mol⁻¹. Rendimento: 76%. Cor: Verde. Análise Elementar para (CuC₂₀H₁₃N₃F₃O₅Cl): C, 45,17; H, 2,45; N, 7,90 %. Encontrado: C, 45,49; H, 1,89; N, 8,05 %. IV (KBr) v (cm⁻¹): 3211, 3147, 3118, 3086, 3066, 2876, 2755, 2591, 2422, 2357, 2223, 2142, 2092, 2012, 1996, 1954, 1905, 1868, 1829, 1806, 1777, 1746, 1709, 1612, 1587, 1565, 1540, 1518, 1487, 1472, 1449, 1436, 1393, 1332, 1309, 1293, 1247, 1200, 1182, 1144, 1111, 1089, 1072, 1059, 1044, 1033, 1007, 946. UV-Vis (etanol), λ_{\max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) = 338 (1,76.10⁴), 309 (2,66.10⁴), 299 (2,99.10⁴), 260 (1,68.10⁴), [621, (5,10.10¹), ACN]. ΔM = 132,52 μS cm⁻¹.

d) Complexo (X) – [Cu(BTA)(bipy)ClO₄]

M.M.: 534,35 g mol⁻¹. Rendimento: 80%. Cor: Verde. Análise Elementar para (CuC₂₀H₁₄N₂F₃O₆Cl): C, 44,91; H, 2,62; N, 5,24 %. Encontrado: C, 45,08; H, 2,22; N, 5,20 %. IV (KBr) v (cm⁻¹): 3412, 3078, 1612, 1575, 1538, 1498, 1472, 1447, 1318, 1291, 1253, 1197, 1093, 946. HRESIMS (ACN), m/z: 434,0333 [M – ClO₄]⁺. UV-Vis (etanol), λ_{\max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) = 334 (1,06.10⁴), 309(2,42.10⁴), 298 (2,72.10⁴), 258 (1,86.10⁴), [619, (5,80.10¹), ACN]. ΔM = 160,75 μS cm⁻¹.

e) Complexo (XI) – [Cu(BTACl)(bipy)ClO₄]

M.M.: 568,79 g mol⁻¹. Rendimento: 70%. Cor: Verde. Análise Elementar para (CuC₂₀H₁₃N₂F₃O₆Cl₂): C, 42,19; H, 2,29; N, 4,92 %. Encontrado: C, 42,29; H, 1,87; N, 4,90 %. IV (KBr) v (cm⁻¹): 3090, 1938, 1617, 1581, 1567, 1546, 1525, 1485, 1474, 1450, 1311, 1296, 1251, 1203, 1172, 1145, 1120, 1092, 1071, 1003, 947. HRESIMS (ACN), m/z: 467,9915 [M – ClO₄]⁺. UV-Vis (etanol), λ_{\max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) = 336 (1,69.10⁴), 309 (2,59.10⁴), 299 (2,89.10⁴), 259 (1,61.10⁴), 225 (2,35.10⁴), [621, (5,40.10¹), ACN]. ΔM = 144,26 μS cm⁻¹.

f) Complexo (XII) – [Cu(TTA)(phen)NO₃]

M.M.: 527,03 g mol⁻¹. Rendimento: 71%. Cor: Verde. Análise Elementar para (CuC₂₀H₁₂N₃F₃O₅S): C, 45,54; H, 2,28; N, 7,97 %. Encontrado: C, 45,28; H, 2,31; N, 7,97 %. IV (KBr) v (cm⁻¹): 3129, 3112, 3082, 3018, 2949, 2870, 2858, 2806, 2731, 2663, 2619,

2129, 2014, 1973, 1942, 1913, 1837, 1794, 1785, 1745, 1726, 1708, 1677, 1631, 1583, 1545, 1520, 1510, 1433, 1407, 1384, 1354, 1348, 1310, 1266, 1241, 1224, 1192, 1150, 1130, 1109, 1090, 1072, 1052, 1040, 1016, 965, 938, 920, 912. UV-Vis (etanol), λ_{max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) = 349 (1,97.10⁴), 293 (2,03.10⁴), 273 (4,29.10⁴), [631, (4,70.10¹), ACN]. ΔM = 125,82 μ S cm⁻¹.

g) Complexo (XIII) – [Cu(BTA)(phen)NO₃]

M.M.: 521,01 g mol⁻¹. Rendimento: 64%. Cor: Verde. Análise Elementar para (CuC₂₂H₁₄N₃F₃O₅): C, 50,67; H, 2,69; N, 8,06 %. Encontrado: C, 50,60; H, 2,03; N, 8,02 %. IV (KBr) v (cm⁻¹): 3091, 3055, 3005, 2887, 2717, 2076 2050, 2011, 1974, 1926, 1911, 1896, 1827, 1790, 1778, 1757, 1746, 1610, 1594, 1574, 1537, 1521, 1488, 1455, 1436, 1398, 1320, 1291, 1245, 1225, 1201, 1165, 1141, 1107, 1094, 1076, 1039, 1021, 1007, 1000, 947, 931, 912. UV-Vis (etanol), λ_{max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) = 333 (1,62.10⁴), 293 (2,53.10⁴), 273 (5,73.10⁴), [629, (4,90.10¹), ACN]. ΔM = 127,84 μ S cm⁻¹.

h) Complexo (XIV) – [Cu(BTACl)(phen)NO₃]

M.M.: 555,45 g mol⁻¹. Rendimento: 76%. Cor: Verde. Análise Elementar para (CuC₂₂H₁₃N₃F₃O₅Cl): C, 47,53; H, 2,34; N, 7,56 %. Encontrado: C, 46,62; H, 2,35; N, 7,44 %. IV (KBr) v (cm⁻¹): 3435, 3087, 3068, 2922, 2843, 2766, 2614, 2597, 2563, 2519, 2403, 2359, 2341, 2137, 1999, 1959, 1916, 1866, 1806, 1798, 1743, 1714, 1694, 1618, 1588, 1568, 1547, 1521, 1487, 1454, 1426, 1382, 1311, 1256, 1222, 1192, 1153, 1136, 1110, 1093, 1070, 1050, 1037, 1008, 966, 945, 910. UV-Vis (etanol), λ_{max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) = 337 (1,26.10⁴), 293 (2,01.10⁴), 273 (3,87.10⁴), 223 (3,42.10⁴), [628, (5,00.10¹), ACN]. ΔM = 127,26 μ S cm⁻¹.

i) Complexo (XV) – [Cu(TTA)(phen)ClO₄]

M.M.: 564,48 g mol⁻¹. Rendimento: 55%. Cor: Verde. Análise Elementar para (CuC₂₀H₁₂N₂F₃O₆SCl): C, 42,52; H, 2,13; N, 4,96 %. Encontrado: C, 42,39; H, 2,34; N, 4,97 %. IV (KBr) v (cm⁻¹): 3411, 3084, 1587, 1550, 1519, 1494, 1428, 1407, 1351, 1318, 1296, 1262, 1237, 1223, 1202, 1150, 1109, 1091, 1082, 1055, 940. HRESIMS (ACN), m/z:

463,9868 $[M - ClO_4]^+$. UV-Vis (etanol), λ_{max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) = 347 (9,42.10³), 293 (1,55.10⁴), 272 (3,82.10⁴), 225 (4,07.10⁴), [667, (1,80.10¹), ACN]. ΔM = 157,92 μ S cm⁻¹.

j) Complexo (XVI) – [Cu(BTA)(phen)ClO₄]

M.M.: 558,46 g mol⁻¹. Rendimento: 59%. Cor: Verde. Análise Elementar para (CuC₂₂H₁₄N₂F₃O₆Cl): C, 47,27; H, 2,51; N, 5,01 %. Encontrado: C, 46,96; H, 1,86; N, 4,98 %. IV (KBr) v (cm⁻¹): 3126, 3092, 3076, 1608, 1595, 1573, 1543, 1521, 1491, 1454, 1429, 1411, 1325, 1297, 1257, 1225, 1203, 1150, 1121, 1109, 1077, 1050, 1022, 997, 967, 946, 928. HRESIMS (ACN), m/z: 458,0305 $[M - ClO_4]^+$. UV-Vis (etanol), λ_{max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) = 333 (7,94.10³), 293 (1,26.10⁴), 273 (2,82.10⁴), 224 (2,27.10⁴), [627, (5,80.10¹), ACN]. ΔM = 156,88 μ S cm⁻¹.

k) Complexo (XVII) – [Cu(BTACl)(phen)ClO₄]

M.M.: 592,90 g mol⁻¹. Rendimento: 56%. Cor: Verde. Análise Elementar para (CuC₂₂H₁₃N₂F₃O₆Cl₂): C, 44,53; H, 2,19; N, 4,72 %. Encontrado: C, 44,58; H, 2,51; N, 6,50 %. IV (KBr) v (cm⁻¹): 3412, 3089, 3061, 1617, 1586, 1566, 1549, 1518, 1495, 1486, 1450, 1427, 1343, 1313, 1295, 1285, 1253, 1203, 1146, 1095, 1005, 947. HRESIMS (ACN), m/z: 491,9906 $[M - ClO_4]^+$. UV-Vis (etanol), λ_{max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) = 337 (9,60.10³), 293 (2,19.10⁴), 273 (5,15.10⁴), 225 (5,30.10⁴), [665, (2,00.10¹), ACN]. ΔM = 148,42 μ S cm⁻¹.

4. Resultados e discussões

4.1. Caracterização para os complexos de Pt(II) e Pd(II)

Neste trabalho foram sintetizados quatro novos complexos de platina(II) e paládio(II) do tipo $[M(O,O)(DMSO)Cl]$, onde $M = Pt^{2+}$ ou Pd^{2+} e $O,O = 4,4,4$ -trifluoro-1-fenil-1,3-butanodiona (HTTA) ou 2-tenoiltrifluoroacetona (HTTA). Os complexos isolados foram caracterizados por IV, UV-Vis, HRESIMS, análise elementar, térmica e condutimétrica. No que se refere à estrutura destes compostos, propomos que os íons metálicos estejam coordenados a uma β -dicetona via seus dois átomos de oxigênio, a um cloro e a uma molécula de DMSO por meio de seu átomo de enxofre (geometria quadrado planar). Dois outros complexos do tipo $[Pd(O,O)_2]$, complexos (V) e (VII) também foram obtidos, porém não são inéditos. (STABNIKOV *et al.*, 2000; OKEYA *et al.*, 1981).

As estruturas dos ligantes (Figura 23) e seus respectivos complexos (Figura 24) são apresentados a seguir.

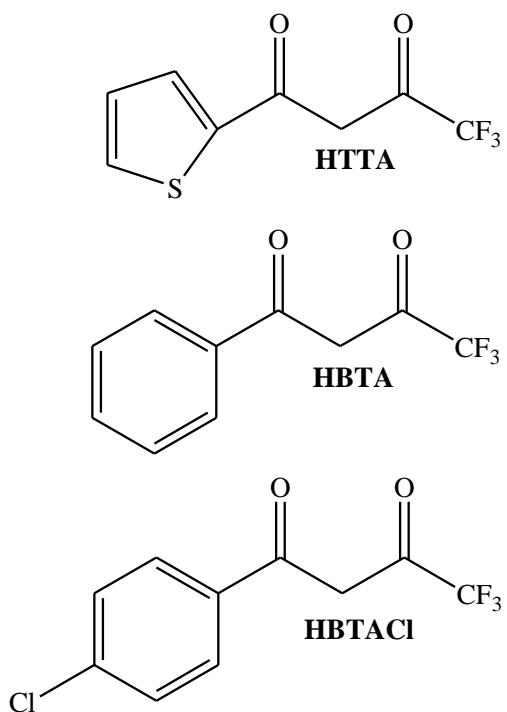


Figura 23. Estrutura química dos ligantes.

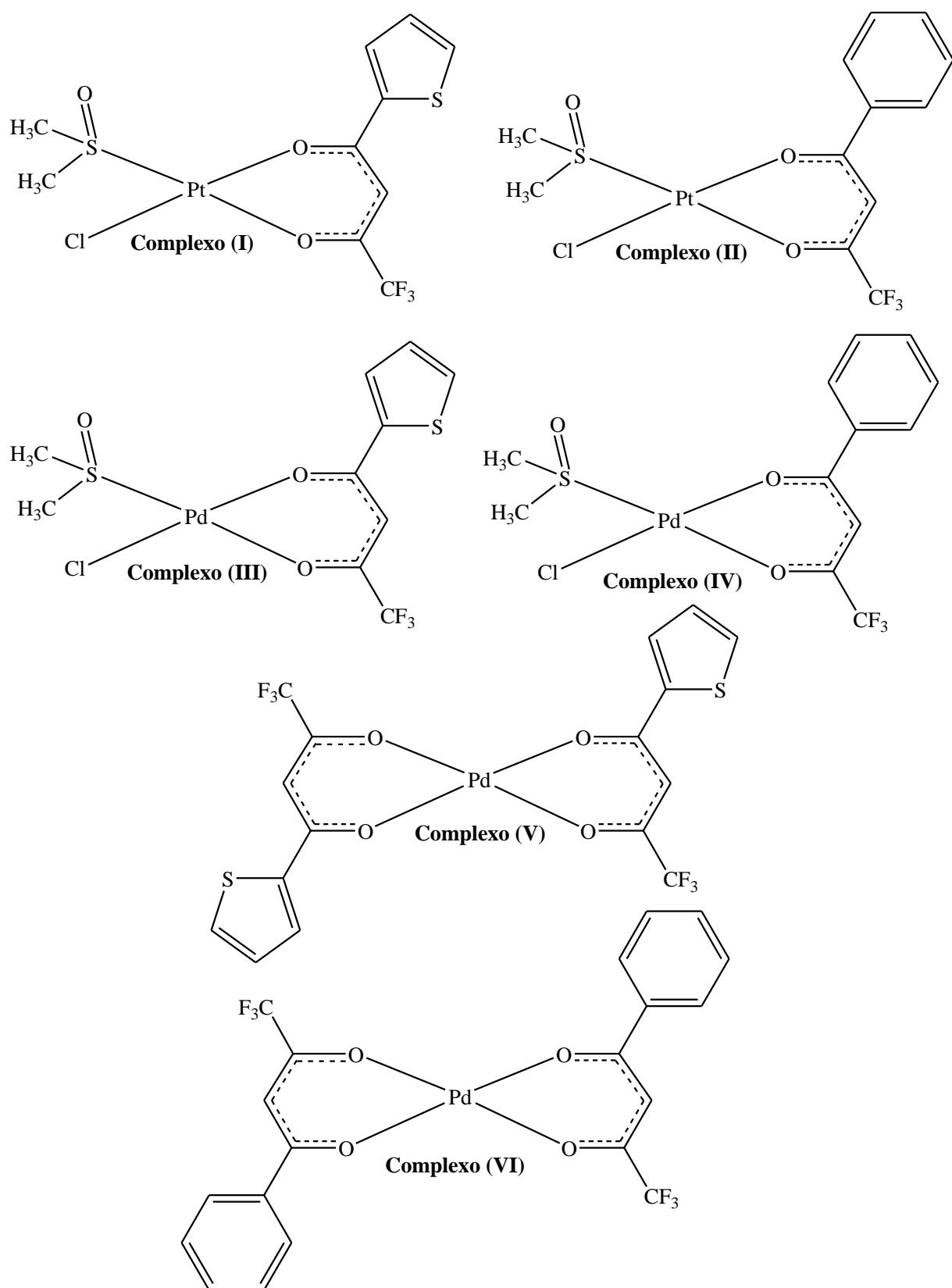


Figura 24. Estrutura química proposta para os complexos de Pt(II) e Pd(II) sintetizados.

4.1.1. Análise elementar e condutimétrica

Os resultados de análise elementar (CHNS) estão condizentes com as estruturas propostas e refletem a pureza dos compostos obtidos.

Os valores de condutividade molar (10^{-3} mol L⁻¹, solvente DMSO) para todos os complexos foram inferiores ao do eletrólito padrão 1:1, indicando que são neutros. (GEARY, 1971). O mesmo padrão foi observado quando os compostos de Pt(II) e Pd(II) foram dissolvidos em DMSO, inclusive após 30 minutos, indicando que estes são estáveis em solução durante o intervalo de tempo pré-estabelecido.

Os dados das análises de CHS e valores de condutividade são apresentados na Tabela 02.

Tabela 02. Dados das análises de CHS e valores de condutividade molar para os complexos de Pt(II) e Pd(II).

Compostos	%C _{teórico}	%C _{exp}	%H _{teórico}	%H _{exp}	%S _{teórico}	%S _{exp}	ΛM (μ S/cm)
(I)	22,64	22,95	1,88	1,91	12,10	12,06	1,98
(II)	27,50	28,08	2,29	2,01	6,12	6,25	2,29
(III)	27,19	27,22	2,26	1,80	14,53	14,01	2,73
(IV)	33,11	33,88	2,76	2,94	7,37	7,01	1,68
(V)	34,85	34,80	1,45	1,36	11,69	11,39	2,20
(VI)	44,71	45,38	2,24	1,53	-	-	1,20

4.1.2. Análise térmica

A estabilidade térmica de todos os compostos de Pt(II) e Pd(II) contendo HTTA e HBTA foi avaliada na faixa de temperatura compreendida entre 25-600 °C, em atmosfera de nitrogênio. Para os complexos com DMSO, os eventos observados nas curvas termogravimétricas são bem semelhantes, portanto apenas a curva TG/DTA do complexo de platina será discutida.

A curva TG/DTA para o complexo (I) (Figura 25) mostra três eventos de perda de massa entre 130-480 °C, um endotérmico e dois exotérmicos, respectivamente, que podem ser atribuídos à decomposição térmica do complexo, saída dos ligantes (valor experimental: 63,19

%; calculado: 63,18 %). A 600 °C há um resíduo que corresponde à platina elementar. Para o complexo (III), entre 390-590 °C ocorre a oxidação do Pd⁰ para Pd^{II}. (ROCHA *et al.*, 2011). Deste modo, a 600 °C há um resíduo de óxido de paládio. Por sua vez, para o complexo (V) a curva TG/DTA indica dois eventos (exotérmico e endotérmico) de perda de massa, entre 120-450 °C, que podem ser atribuídos à decomposição térmica do complexo, saída dos ligantes (valor experimental: 80,67 %; calculado: 81,25 %). As curvas TG/DTA para todos os complexos podem ser encontradas no Anexo E.

Em todos os casos, as porcentagens de metal ou óxido (Tabela 03) encontradas nos experimentos estão condizentes com os valores teóricos. A inexistência de perda de massa até 150 °C indica a ausência da molécula de água nos compostos.

Tabela 03. Porcentagens de metal ou óxido encontradas nas curvas TG/DTA dos complexos.

Complexos	%Resíduo teórico	%Resíduo experimental
(I)	36,82 (Pt)	36,99 (Pt)
(III)	27,75 (PdO)	27,21 (PdO)
(IV)	24,80 (Pd)	24,46 (Pd)
(V)	19,83 (Pd)	19,83 (Pd)
(VI)	19,83 (Pd)	19,83 (Pd)

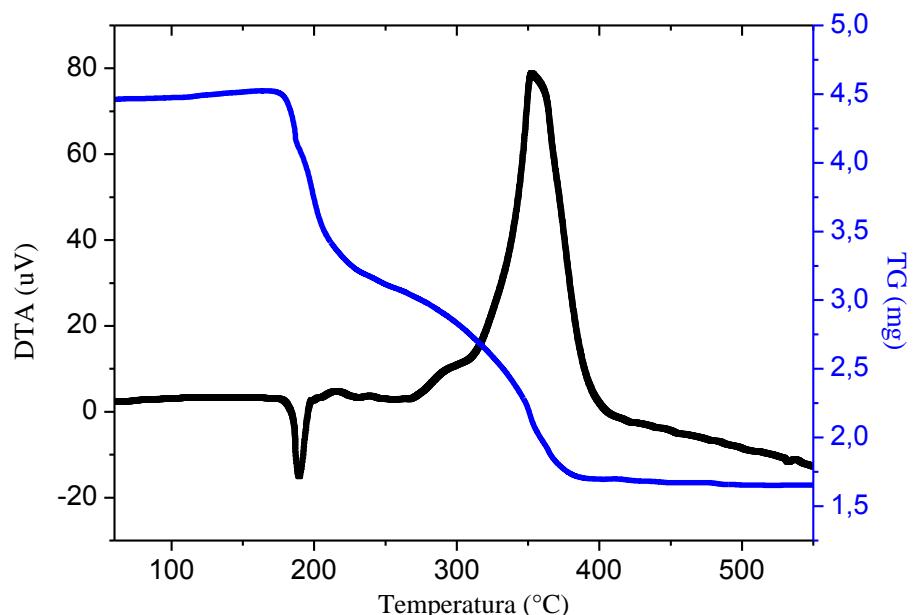


Figura 25. Curva TG/DTA para o complexo (I).

4.1.3. Espectroscopia na região do infravermelho

Os espectros no infravermelho dos ligantes livres foram realizados para posterior comparação com os complexos correspondentes. Nestes espectros foram observadas absorções características na região de 3158 a 2984 cm⁻¹, correspondendo ao ν_{CH} e ν_{CH} (tiofenil). Frequências vibracionais que ocorrem entre 1660 e 1620 cm⁻¹ são atribuídas ao grupo C=O.

Nos espectros dos complexos de Pt(II) e Pd(II), percebe-se que as bandas referentes aos $\nu_{\text{C=O}}$ foram deslocadas para números de ondas mais baixos quando comparadas aos ligantes livres. Assim, é possível verificar que em todos os casos a coordenação aos íons metálicos em todos os ligantes ocorre via átomos de oxigênio. (PRICE *et al.*, 1972). O pico referente ao estiramento C-H do respectivo ligante livre também é deslocado para uma maior frequência, como resultado da coordenação ao íon metálico através dos átomos de oxigênio da carbonila. Para os complexos com DMSO, o modo de coordenação foi evidenciado por meio do estiramento da banda S-O próximo a 1124 cm⁻¹, sugerindo que o ligante coordena-se à platina ou paládio, através do átomo de enxofre. Para os complexos com HTTA, estiramientos simétricos e assimétricos da banda CF₃ podem ser vistos na região de 1138 e 1314 cm⁻¹, respectivamente. Estas bandas aparecem no espectro do ligante livre na região de 1120 e 1278 cm⁻¹. A absorção em 1072 cm⁻¹ nos espectros dos complexos com HTTA pode ser atribuída ao $\nu_{\text{C-S}}$. (NAKAMOTO, 1997).

As bandas restantes características dos ligantes livres não foram afetadas pelo processo de coordenação e estes resultados sugerem que os ligantes coordenam-se aos íons metálicos através do grupo β -dicetona. Na Figura 26 são apresentados os espectros de infravermelho para os complexos de Pt(II) e Pd(II) contendo o ligante HTTA. Os espectros de infravermelho para os complexos contendo o ligante HBTA podem ser vistos no Anexo D.

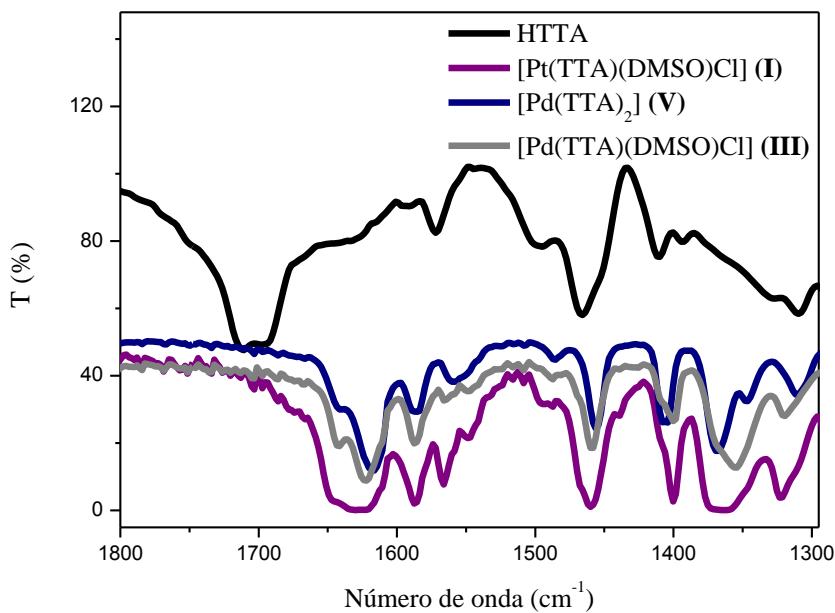


Figura 26. Espectros no IV para o ligante livre HTTA e seus respectivos complexos de Pt(II) e Pd(II).

4.1.4. Espectroscopia na região do UV-Visível

Nos espectros UV/Vis de complexos metálicos, as principais bandas de absorção registradas são atribuídas basicamente a três tipos de transições eletrônicas. As absorções na região do ultravioleta, de alta energia, frequentemente estão relacionadas com as transições intraligantes ($n \rightarrow \pi^*$ e $\pi \rightarrow \pi^*$), onde n é orbital não ligante, π é o orbital ligante e π^* é o orbital anti-ligante. As bandas que aparecem na região do ultravioleta próximo/visível estão relacionadas às transições de transferência de carga, TC. Outro tipo de transição observada na região do visível é a transição d-d. Para os ligantes orgânicos, as transições $\pi \rightarrow \pi^*$, referentes aos grupos cromóforos C=N, C=C, são registrados na literatura na região entre 196-313 nm, com coeficiente de absorvidade molar (ϵ) maior que $10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$, indicando transições completamente permitidas pelas regras de seleção. Nos complexos, estas bandas podem sofrer deslocamentos devido à presença do íon metálico, indicando o grupo coordenante. O mesmo pode ocorrer com as bandas $n \rightarrow \pi^*$. (SHRIVER; ATKINS, 2008).

A Figura 27 mostra os espectros eletrônicos de soluções etanólicas ($5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) obtidos para o HTTA e seus respectivos compostos de platina e paládio. Os dados de $\lambda_{\text{máx}}$ e $\epsilon_{\text{máx}}$ estão na Tabela 04.

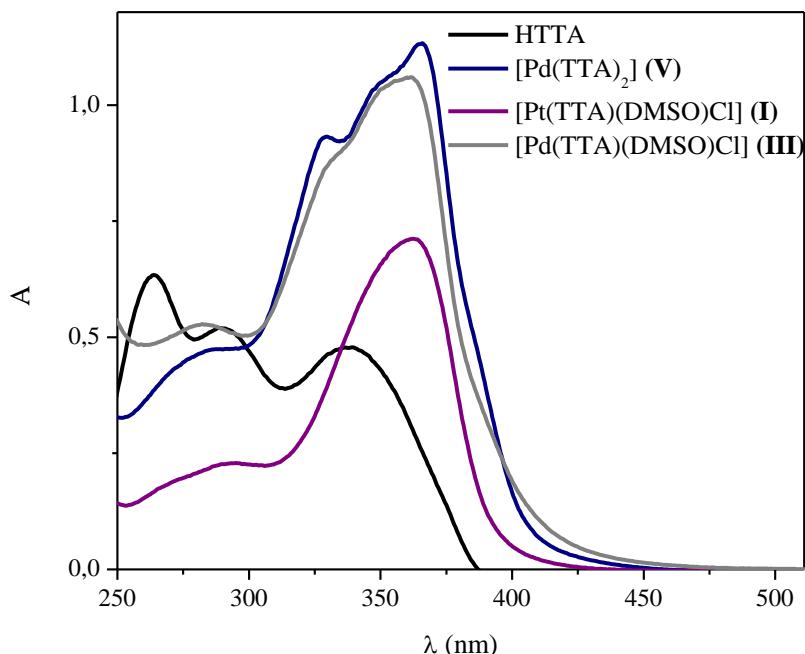


Figura 27. Espectros de UV-Vis para o ligante livre HTTA e seus respectivos complexos de Pt(II) e Pd(II).

O espectro do ligante HTTA mostra três bandas centradas em 263, 288 e 338 nm. De acordo com Chen e colaboradores (CHEN *et al.*, 2007), as bandas centradas em 338 e 263 nm, podem ser atribuídas às transições eletrônicas $\pi \rightarrow \pi^*$ envolvendo a conjugação e deslocalização de todo sistema eletrônico do ligante e do anel do tiofeno, respectivamente. A banda centrada em 288 nm pode ser atribuída à transição $n \rightarrow \pi^*$ envolvendo o grupo carbonila que sofre tautomerismo ceto-enólico. Nos espectros dos complexos, as bandas acima de 300 nm possuem uma contribuição TCML justificando o aumento das suas intensidades. Um deslocamento batocrômico em relação ao ligante livre confirma a presença dos complexos em solução.

Pode-se também notar que a banda localizada a 288 nm no ligante livre, desaparece ou é observada como um ombro de baixa intensidade, em todos os compostos. Este resultado confirma a complexação e sugere que o oxigênio do grupo β -dicetona está envolvido na esfera de coordenação.

Tabela 04. Atribuição das bandas observadas ($\lambda_{\text{máx}}$) e valores de absorvidade ($\varepsilon_{\text{máx}}$) do ligante HTTA e dos seus respectivos complexos de Pt(II) e Pd(II).

HTTA	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ε (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	Transição
	338	4,04 x 10 ³	$\pi-\pi^*$
	288	3,70 x 10 ³	n- π^*
	263	5,32 x 10 ³	$\pi-\pi^*$
(I)	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ε (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	Transição
	361	1,41 x 10 ⁴	$\pi-\pi^*$
	295 (om)	4,58 x 10 ³	$\pi-\pi^*$
(III)	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ε (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	Transição
	361	2,13 x 10 ⁴	$\pi-\pi^*$
	332 (om)	1,77 x 10 ⁴	-
	283	1,06 x 10 ⁴	$\pi-\pi^*$
(V)	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ε (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	Transição
	364	2,27 x 10 ⁴	$\pi-\pi^*$
	330 (om)	1,86 x 10 ⁴	-
	283	9,36 x 10 ³	$\pi-\pi^*$

Por outro lado, o espectro de absorção do HBTA em etanol (5×10^{-5} mol L⁻¹) apresenta duas bandas centradas em 246 e 326 nm. Nos espectros dos complexos, pode-se notar que a banda localizada a 246 nm no composto orgânico livre, apresenta um deslocamento batocrômico (≈ 26 nm), o que confirma a presença de complexos na solução.

A Figura 28 refere-se aos espectros eletrônicos de soluções etanólicas obtidos para o HBTA e seus respectivos compostos de platina e paládio. Os dados de $\lambda_{\text{máx}}$ e $\varepsilon_{\text{máx}}$ estão na Tabela 05.

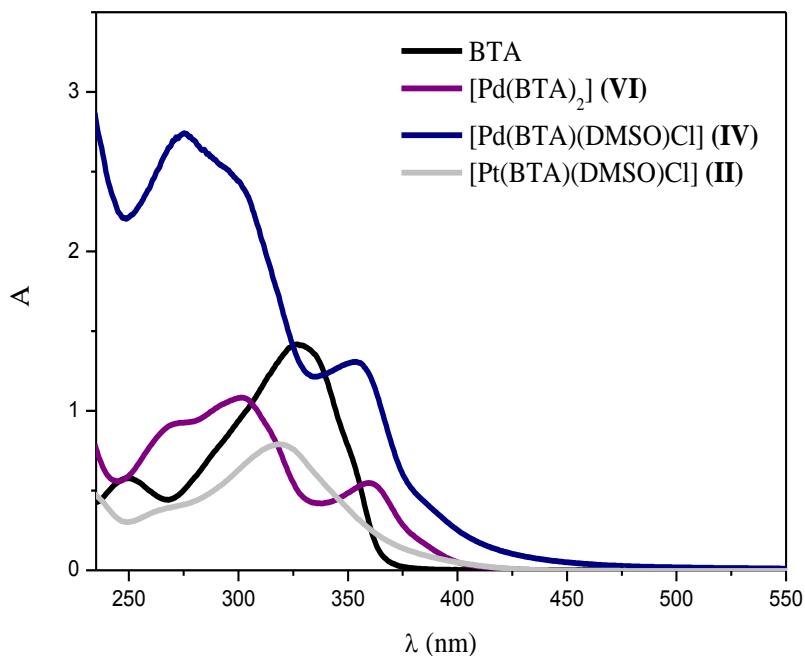


Figura 28. Espectros de UV-Vis para o ligante livre HBTA e seus respectivos complexos de Pt(II) e Pd(II).

Tabela 05. Atribuição das bandas observadas ($\lambda_{\text{máx}}$) e valores de absorvidade ($\epsilon_{\text{máx}}$) do ligante HBTA e dos seus respectivos complexos de Pt(II) e Pd(II).

HBTA	$\lambda_{\text{máx}} \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ (mol}^{-1}\text{L cm}^{-1})$	Transição
	326	$1,33 \times 10^3$	$\pi-\pi^*$
	246	$1,09 \times 10^3$	-
(II)	$\lambda_{\text{máx}} \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ (mol}^{-1}\text{L cm}^{-1})$	Transição
	319	$1,57 \times 10^4$	$\pi-\pi^*$
	271 (om)	$8,04 \times 10^3$	-
(IV)	$\lambda_{\text{máx}} \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ (mol}^{-1}\text{L cm}^{-1})$	Transição
	354	$2,61 \times 10^4$	$\pi-\pi^*$
	274	$5,47 \times 10^4$	-
(VI)	$\lambda_{\text{máx}} \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ (mol}^{-1}\text{L cm}^{-1})$	Transição
	359	$1,12 \times 10^4$	$\pi-\pi^*$
	300	$2,17 \times 10^4$	-
	272 (om)	$1,88 \times 10^4$	$\pi-\pi^*$

4.1.5. Espectrometria de massas de alta resolução

Os espectros de massas de compostos de platina contendo cloro indicam a presença de isótopos ^{194}Pt (32,97 %), ^{195}Pt (33,83%), ^{196}Pt (25,24 %), ^{198}Pt (7,16 %), ^{35}Cl (75,77 %) e ^{37}Cl (24,23 %), com a respectiva abundância em parênteses (A %). Os valores de m/z listados abaixo são referentes aos picos atribuídos aos isótopos ^{195}Pt e ^{35}Cl . Os espectros registados para os complexos (I) e (II) indicam que estes compostos sofrem solvólise, ou seja, há uma substituição dos íons cloreto por uma molécula do solvente (acetonitrila). Logo, o padrão isotópico do espectro de massas também sofre alteração. Como exemplo, o espectro de massas (Figura 29) do complexo (II) possui um pico com m/z igual a 529,0371 referente ao íon $[\text{M} - \text{Cl}^- + \text{CH}_3\text{CN}]^+$ (calculado para $[\text{Pt(BTA)}(\text{DMSO})(\text{CH}_3\text{CN})]$, 529,0372).

Na espectrometria de massas, moléculas neutras podem ser convertidas para íons positivos por combinação com íons Na^+ que leva a formação de moléculas cationizadas. Portanto, o espectro de massas do complexo (VI) exibiu íon cationizado $[\text{M} + \text{Na}]^+$ com m/z igual a 558,9583 (calculado para $\text{Pd(BTA)}_2\text{Na}$, 558,9572). O mesmo padrão foi encontrado para o complexo (V) que também exibiu íon cationizado $[\text{M} + \text{Na}]^+$ com m/z igual a 570,8715 (calculado para $\text{Pd(TTA)}_2\text{Na}$, 570,8701).

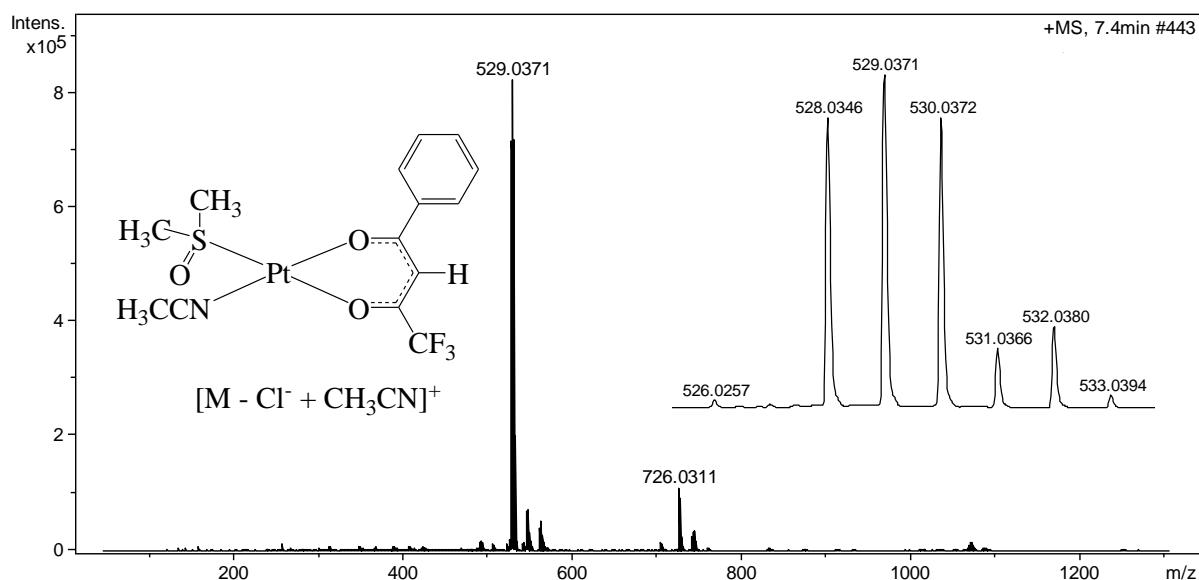


Figura 29. Espectro de massas para o complexo (II).

4.1.6. Modelagem molecular

Os complexos **I-IV** possuem dois possíveis isômeros, pois o DMSO pode ocupar uma posição *cis* ou *trans* em relação aos grupos tiofenil ou fenil das β-dicetonas. A fim de avaliar as suas estabilidades relativas, realizamos uma investigação teórica de todas as estruturas possíveis. Tal como esperado, todas as estruturas apresentam uma geometria quadrado planar no entorno do íon metálico e as distâncias de ligação estão em boa concordância com complexos similares. (SPERA *et al.*, 2011). Por exemplo, as ligações M-OTTA variam entre 2,01-2,03 Å e as ligações M-Cl estão entre 2,31-2,32 Å. Todas as estruturas otimizadas incluindo as distâncias e ângulos de ligação podem ser encontrados nos Anexos (Figuras H1 e H2).

Para os complexos (**I**) e (**III**), o isômero *trans* foi o mais estável (~ 1,3 e 1,9 Kcal mol⁻¹, respectivamente) e para os complexos (**II**) e (**IV**), a situação se inverteu e o isômero *cis* foi o mais estável (~ 1,6 e 2,1 Kcal mol⁻¹, respectivamente). É bastante oportuno comentar que o grupo DMSO é um bom grupo abandonador e que não deve fazer parte da espécie ativa, ou seja, aquela que vai interagir com o alvo biológico.

Os espectro no UV-Vis e no infravermelho das geometrias otimizadas foram avaliados. Os espectros vibracionais simulados são muito semelhantes e não podem ser utilizado para diferenciar isômeros *cis* e *trans* na região de 400-4000 cm⁻¹. Para o complexo *cis*-[Pt(TTA)(DMSO)Cl] (**I**) as bandas C=O e C=C das dicetonas são previstas em 1663 e 1617 cm⁻¹, respectivamente. A deformação angular no plano de C=O é encontrada em 1383 cm⁻¹ e a deformação angular no plano de C-H_{tiofenil} é previsto em 1270 cm⁻¹. O estiramento C-H da dicetona é previsto em 1200 cm⁻¹. Estas designações são as mesmas para todos os isômeros e corroboram com os espectros experimentais. Os espectros simulados podem ser visualizados na Figura 30.

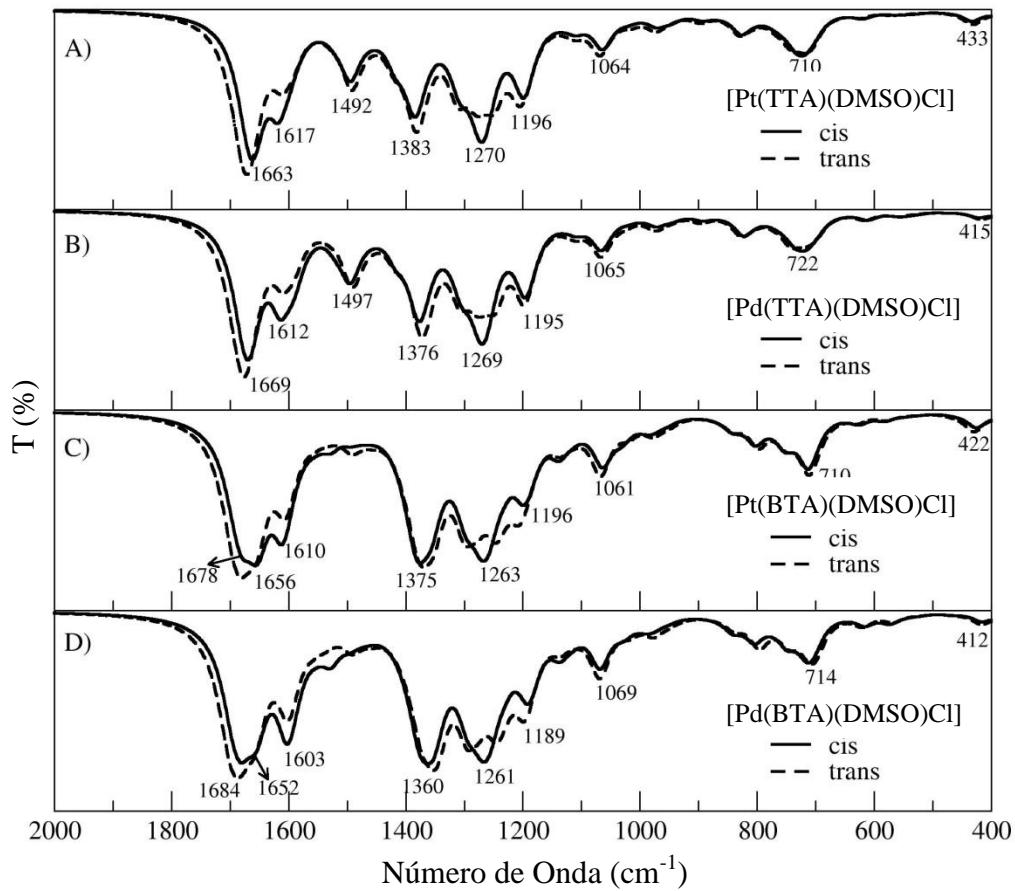


Figura 30. Espectros vibracionais simulados utilizando PBE0/LANL2DZ/6-31G(d) para A) complexo **(I)**, B) complexo **(III)**, C) complexo **(II)**, D) complexo **(IV)**, onde TPB é igual a HBTA. As linhas contínuas representam os complexos em que o DMSO é *cis* em relação aos grupos tiofenil ou fenil. Os números na figura são as posições do pico para os isômeros *cis*.

Os espectros eletrônicos de todas as estruturas foram previstos utilizando TD-DFT e podem ser visualizados na Figura 31. Nas tabelas H1 e H2 dos Anexos são encontrados os valores das energias de excitação para todos os estados calculados e a força de oscilador. Para todos os complexos, os espectros teórico e experimental do isômero mais estável são bem semelhantes. Para os complexos de Pt(II), os cálculos preveem duas bandas intensas em 220 nm e 300 nm que podem ser comparadas com as bandas em 295 e 361 nm para o complexo **(I)** e 271 e 319 nm para o complexo **(II)**. Com base na análise do orbital (Anexos), a banda mais intensa do espectro experimental (~ 300 nm) pode ser atribuída a uma transição $\pi-\pi^*$ do ligante β -dicetona para ambos os complexos com uma contribuição importante dos anéis tiofenil e fenil. Em todos os casos, existe uma contribuição relevante do M(II) no estado fundamental, o que sugere uma mistura de estados TCML para essas bandas. A diferença

observada entre energias de transição previstas e experimentais era esperada para TD-DFT e foram observadas para outros complexos. (ABBEHAUSEN *et al.*, 2013).

Os espectros teóricos dos complexos de Pd(II) são muito semelhantes aos análogos de Pt(II), como também é observado experimentalmente. A única diferença é a presença de um ombro no espectro experimental. Os cálculos também preveem essa característica e revelou que é devido a um desdobramento das mesmas transições já observadas para os complexos de Pt(II).

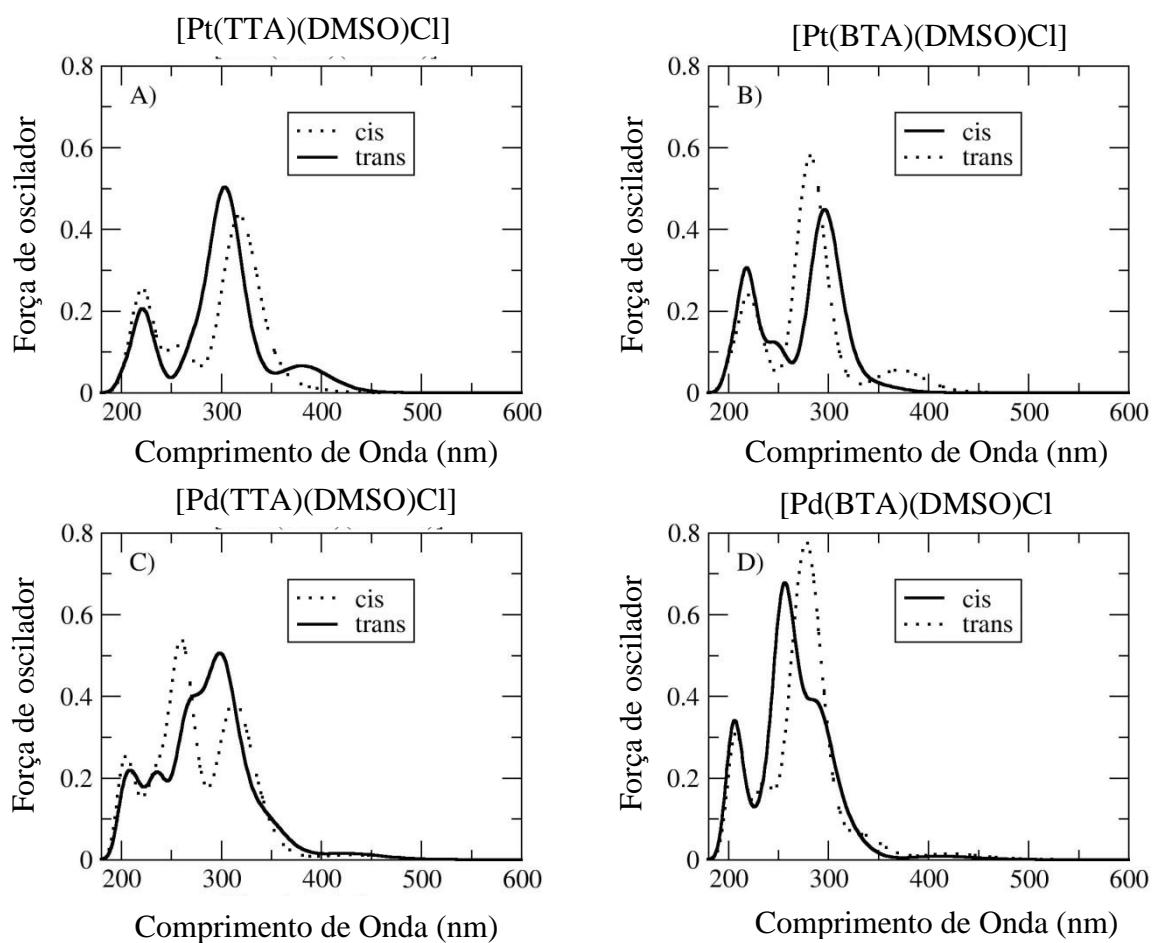


Figura 31. Espectros de UV-Vis simulados utilizando PBE0/LANL2DZ/6-31G(d) para A) complexo (I), B) complexo (II), C) complexo (III), e D) complexo (IV), onde TPB é igual a HBTA. As linhas contínuas representam os espectros dos isômeros mais estáveis.

4.2. Caracterização para os complexos de Cu(II)

Foi obtido também neste trabalho novos complexos de cobre do tipo $[Cu(O,O)(N,N)X]$, onde O,O = 4,4,4-trifluoro-1-fenil-1,3-butanodiona (HBTA), 1-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-1,3-butanodiona (HBTACl) ou 2-tenoiltrifluoroacetona (HTTA), N,N = 2,2-bipiridina (bipy) ou 1,10-fenantrolina (phen) e X refere-se a um íon NO_3^- ou ClO_4^- . Estes complexos foram caracterizados por IV, UV-Vis, HRESIMS, análise elementar e condutimétrica. As estruturas cristalinas de dois destes compostos foram determinadas por difração de raios X. Assim, é possível afirmar que em todos os complexos, o íon cobre tem uma geometria piramidal quadrada distorcida e liga-se a β -dicetona por meio dos átomos de oxigênio e ao ligante heterocíclico N-doador, via seus dois átomos de nitrogênio. Um íon perclorato ou nitrato ocupa a posição apical, completando a esfera de coordenação.

4.2.1. Análise elementar e condutimétrica

Os resultados de análise elementar (CHN) para os complexos de Cu(II) obtidos estão condizentes com as formulações propostas, refletindo a pureza dos compostos isolados.

Para todos os complexos de cobre os valores de condutividade molar (10^{-3} mol L⁻¹, solvente ACN) indicam que eles são eletrólitos 1:1 (GEARY, 1971). Portanto, em solução observa-se a labilização dos ligantes axiais (ânion perclorato ou nitrato), provindo na formação de compostos do tipo $[Cu(O,O)(N,N)]^+$.

Os dados das análises de CHN e os valores de condutividade molar são apresentados na Tabela 06.

Tabela 06. Dados das análises de CHN e valores de condutividade molar para os complexos de Cu(II) obtidos.

Compostos	%C _{teórico}	%C _{exp}	%H _{teórico}	%H _{exp}	%N _{teórico}	%N _{exp}	ΛM ($\mu S\ cm^{-1}$)
(VII)	42,95	43,09	2,39	1,82	8,35	8,35	116,78
(VIII)	48,30	47,85	2,82	2,49	8,45	9,64	157,86
(IX)	45,17	45,49	2,45	1,89	7,90	8,05	132,52
(X)	44,91	45,08	2,62	2,22	5,24	5,20	160,75
(XI)	42,19	42,29	2,29	1,87	4,92	4,90	144,26
(XII)	45,54	45,28	2,28	2,31	7,97	7,97	125,82

(XIII)	50,67	50,60	2,69	2,03	8,06	8,02	127,84
(XIV)	47,53	46,62	2,34	2,35	7,56	7,44	127,26
(XV)	42,52	42,39	2,13	2,34	4,96	4,97	156,92
(XVI)	47,27	46,96	2,51	1,86	5,01	4,98	156,88
(XVII)	44,53	44,58	2,19	2,51	4,72	6,50	148,42

4.2.2. Difração de Raios X

Os complexos **(VII)** e **(VIII)** foram caracterizado por difração de raios X, pois apresentaram monocristais adequados a esta técnica.

Os dados cristalográficos obtidos da resolução das estruturas dos compostos **(VII)** e **(VIII)** estão apresentados no anexo G, Tabela G1. As principais distâncias e ângulos de ligação são dados na Tabela G2. A representação da unidade assimétrica dos compostos **(VII)** e **(VIII)** está ilustrada nas Figuras 32 e 33, respectivamente.

Em ambos, o íon metálico apresenta geometria piramidal quadrada distorcida. A esfera de coordenação é ocupada por dois ligantes bidentados [bipy e (HTTA ou HBTA)] no plano basal e um íon nitrato fracamente ligado na posição apical. O ângulo N-Cu-N é consideravelmente menor do que 90° devido ao caráter bidentado do ligante. O comprimento da ligação Cu-O3 [2,260(3) Å para **(VII)** e 2,2445(19) Å para **(VIII)**] é consideravelmente maior do que as distâncias Cu-O1 e Cu-O2 no plano basal (1,927(3) Å para **(VII)** e 1,9187(19) Å para **(VIII)** e 1,931(3) Å para **(VII)** e 1,9351(18) Å para **(VIII)**, respectivamente). Esta elongação pode ser explicada pelo efeito Jahn-Teller.

Os parâmetros geométricos dos compostos em estudo estão dentro dos valores esperados para esta classe de compostos e concordam com os dados reportados para compostos correlatos (Lopes *et al.*, 2013).

Analizando o empacotamento cristalino dos complexos **(VII)** e **(VIII)**, foi possível constatar a existência de ligações de hidrogênio não clássicas do tipo C–H…O, envolvendo o átomo de oxigênio do íon nitrato (Tabelas G3 e G4) e interações do tipo empilhamento π – π , que são contatos hidrofóbicos que ocorrem entre a nuvem eletrônica de dois anéis. Também foram observadas interações intramoleculares do tipo C-H…O e C-H…F.

No empacotamento cristalino do complexo **(VII)**, as interações intermoleculares C4-H4…O3, C7-H7…O5 e C18-H18…O4 formam uma rede bidimensional ao longo da direção

[001], como mostra a Figura 34. Uma estabilidade adicional surge a partir de uma interação do tipo π - π entre a nuvem eletrônica gerada pelo anel Cu/N1/N2/C5/C6 e a nuvem do anel S/C15/C16/C17/C18 com distância de 3,75(1) Å (Figura G1), esta interação é responsável por ligar as redes.

No empacotamento cristalino do complexo (**VIII**), as interações intermoleculares C4-H4···O3, C7-H7···O3, C7-H7···O5 e C18-H18···O3 formam uma rede bidimensional ao longo da direção [001] como mostra a Figura G2. Há ainda duas interações intermoleculares do tipo C-H···O que ligam as redes (Figura G3). Uma estabilidade adicional surge a partir de uma interação do tipo π - π entre a nuvem eletrônica gerada pelo anel Cu/N1/N2/C5/C6 e a nuvem do anel C15/C16/C17/C18/C19/C20 com distância de 3,60(1) Å.

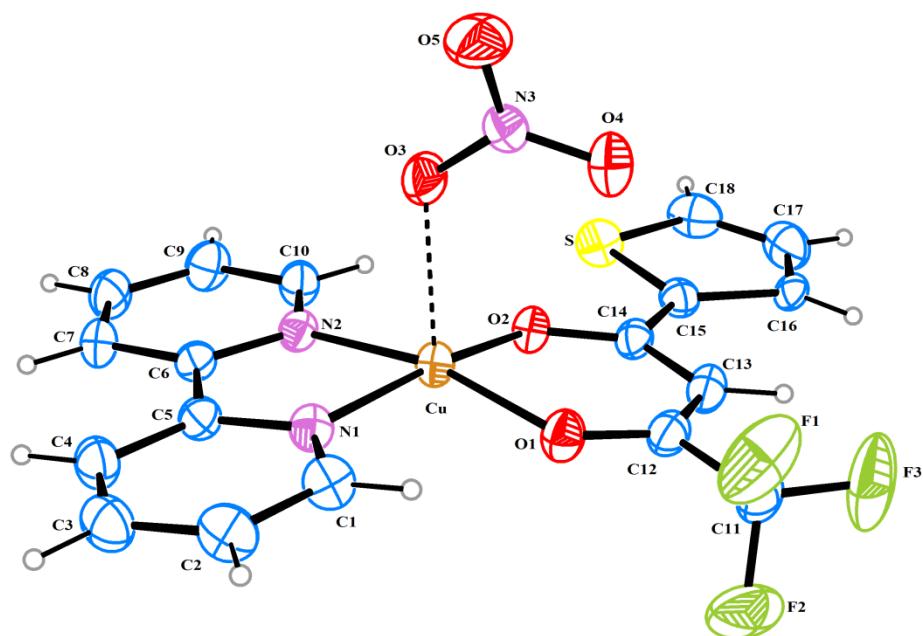


Figura 32. Representação ORTEP da unidade assimétrica do complexo (**VII**) com elipsóides desenhados a 30% de probabilidade.

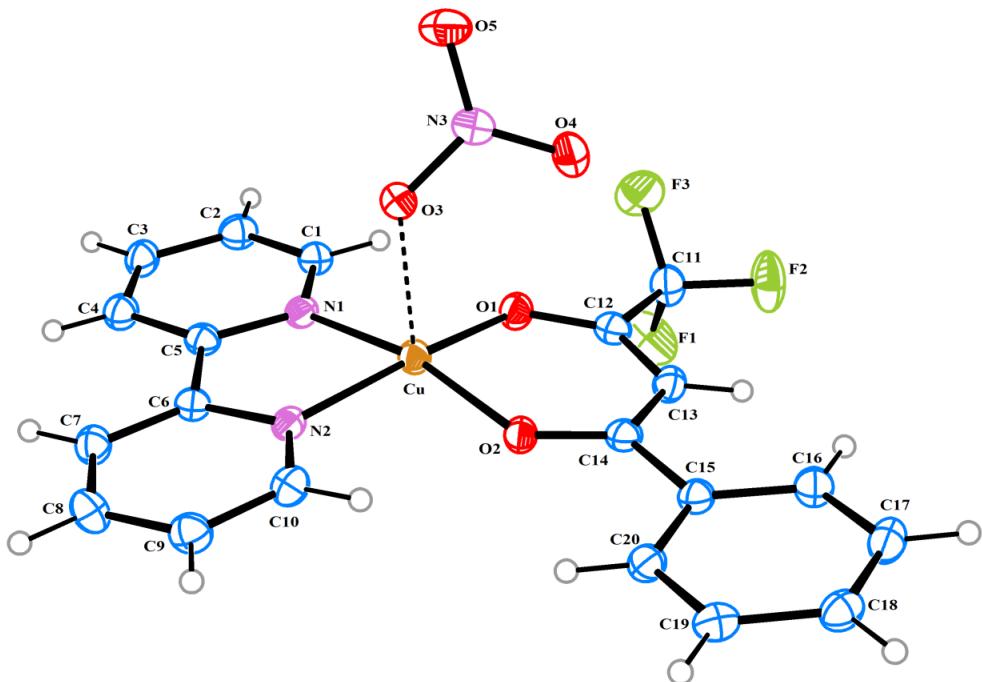


Figura 33. Representação ORTEP da unidade assimétrica do complexo (VIII) com elipsóides desenhados a 30% de probabilidade.

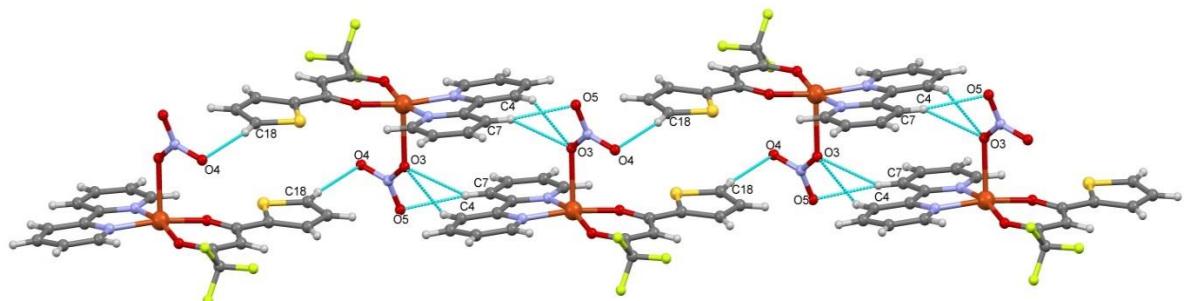


Figura 34. Representação MERCURY da rede bidimensional presente no cristal do composto (VII).

4.2.3. Análise térmica

A curva de TG / DTA para o complexo (VII) (Figura 35) mostra uma série de eventos endotérmicos de perda de massa no intervalo de 230-590 °C, devido à decomposição térmica do complexo (perda dos ligantes bipy e HTTA e NO₂). A 600 °C há um resíduo (óxido de

cobre), correspondendo a 15,81% (calculado: 16,30%). A inexistência de perda de massa até 230 °C indica a ausência da molécula de água no composto.

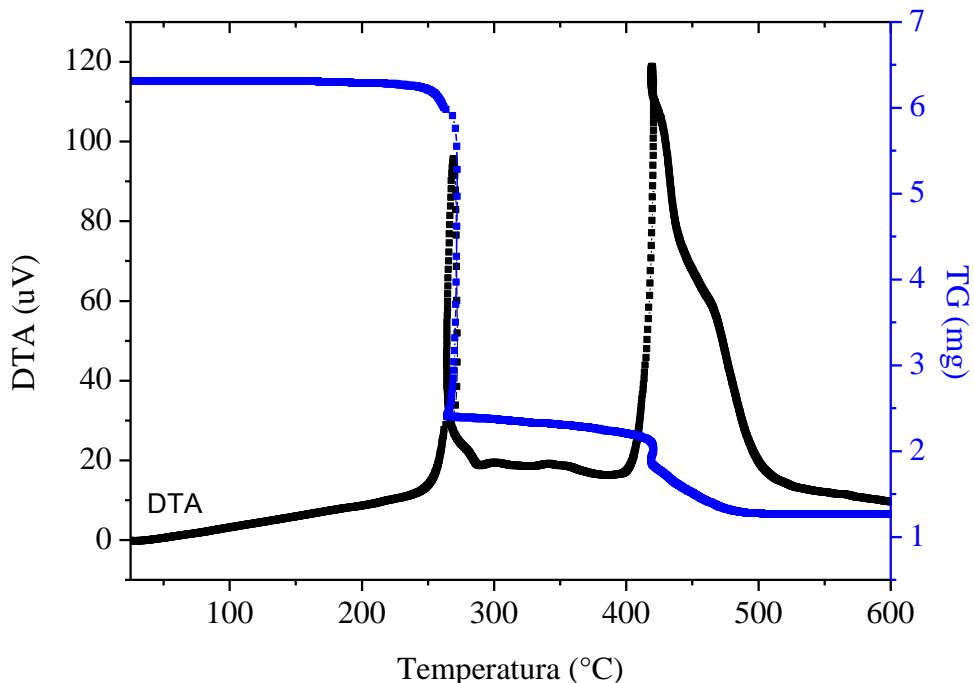


Figura 35. Curva TG/DTA para o complexo (VII).

4.2.4. Espectroscopia na região do infravermelho

Os espectros no infravermelho dos ligantes livres foram realizados para comparação com os correspondentes complexos isolados. Nestes espectros foram observadas absorções características na região de 3158 a 2984 cm⁻¹, correspondendo aos ν_{CH} e ν_{CH} (anel aromático). Frequências vibracionais entre 1657 e 1594 cm⁻¹ são atribuíveis ao grupo C=O.

No espectro dos complexos de Cu(II), o estiramento C–H do ligante livre é deslocado para uma maior frequência, indicando que os átomos de oxigênio da carbonila do HTTA participam da coordenação. A observação mais importante é que a banda referente ao grupo C=O desloca-se para uma frequência mais baixa (10-70 cm⁻¹) nos complexos, confirmando que a coordenação ao íon metálico ocorre através do grupo β -dicetona. Algumas bandas fracas no intervalo de 500-463 cm⁻¹ nos espectros dos complexos podem provisoriamente ser atribuídas a estiramentos M–O. (NAKAMOTO, 1997). As bandas referentes ao grupo Cu–N estão localizadas entre 500 e 400 cm⁻¹. Para todos os complexos, foram observadas absorções características correspondentes ao ν_{ClO_4} ou ν_{NO_3} , onde dois picos por volta de 1110 e 1090

cm^{-1} confirmam a presença de um íon perclorato coordenado e dois picos intensos por volta de 1384 e 1289 cm^{-1} confirmam a presença de um íon nitrato também coordenado. Para os complexos com HTTA, os estiramentos simétrico e assimétrico correspondentes ao ν_{CF_3} são identificados por uma absorção na região de 1140 e 1315 cm^{-1} , respectivamente. Essas bandas aparecem no espectro do ligante livre em 1120 e 1278 cm^{-1} . A absorção na região de 1060 cm^{-1} nos espectros dos complexos com HTTA pode ser atribuído ao grupo C-S. A Figura 36 mostra o espectro do complexo (VII).

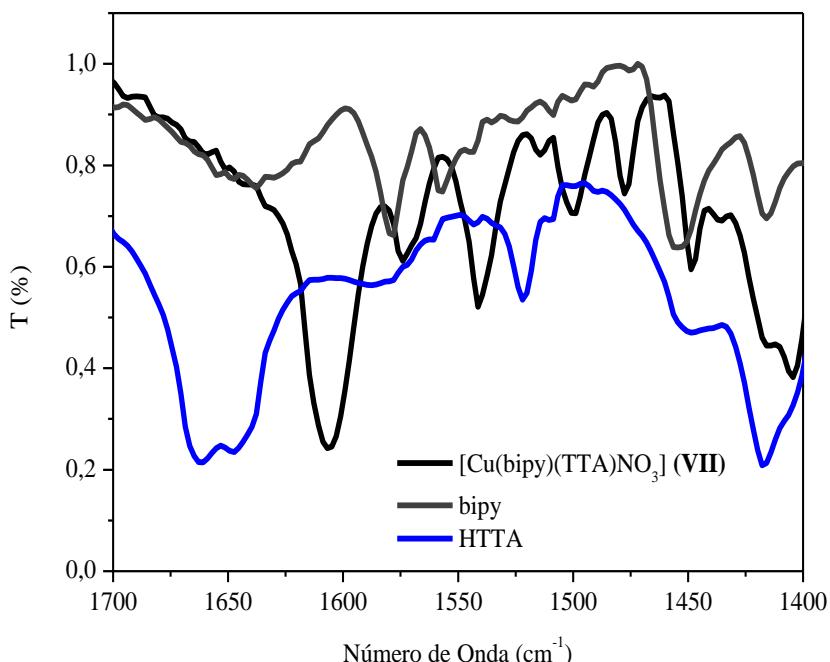


Figura 36. Espectro para o complexo (VII) e seus respectivos ligantes.

4.2.5. Espectroscopia na região do UV-Visível

Como mencionado anteriormente, nos espectros UV/VIS de complexos metálicos, as principais bandas de absorção registradas são $n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$, bandas de transferência de carga e transições d-d, de menor intensidade ($\varepsilon \approx 10$ a $10^2 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$), características de metais com subcamada d não totalmente preenchida.

A discussão dos espectros será feita apenas para o composto (XVI), pois todos complexos tiveram o mesmo comportamento. Portanto, a Figura 37 refere-se ao espectro eletrônico do complexo (XVI) e as Figuras 38 e 39 referem-se à banda d-d do mesmo complexo. Os dados de $\lambda_{\text{máx}}$ e $\varepsilon_{\text{máx}}$ para todos os complexos de Cu(II) estão na Tabela 07.

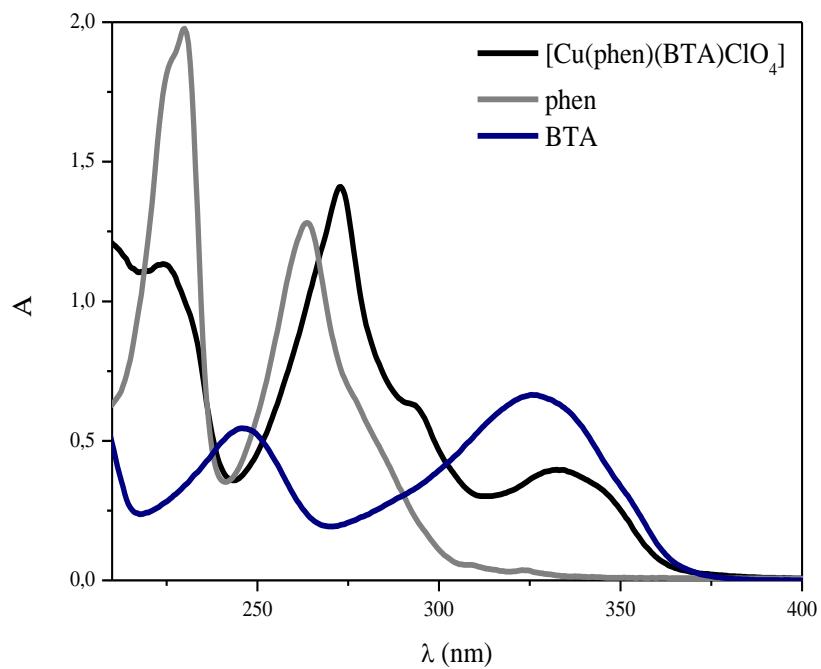


Figura 37. Espectros de UV-Vis para o complexo (XVI) e seus respectivos ligantes.

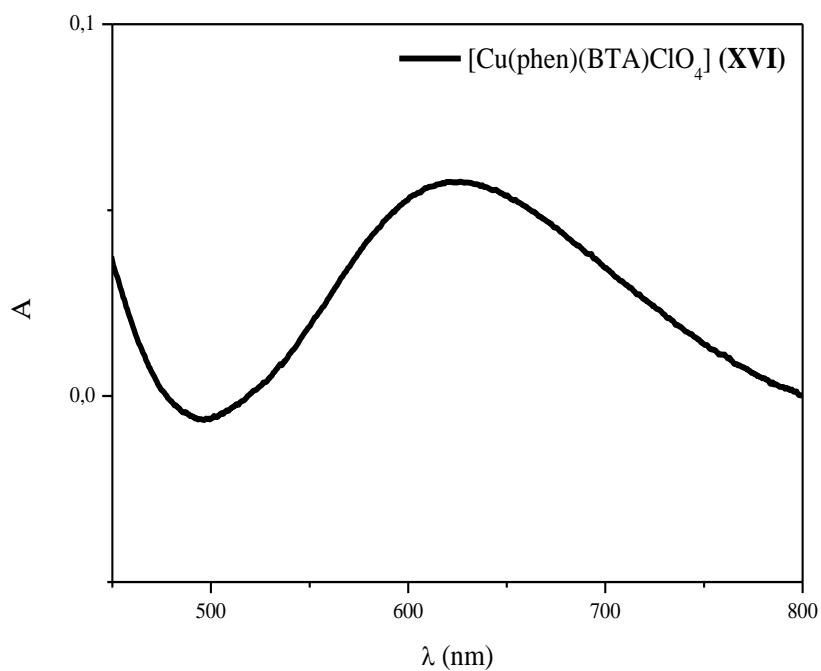


Figura 38. Espectro de UV-Vis para o complexo (XVI) em solução correspondente a transição d-d.

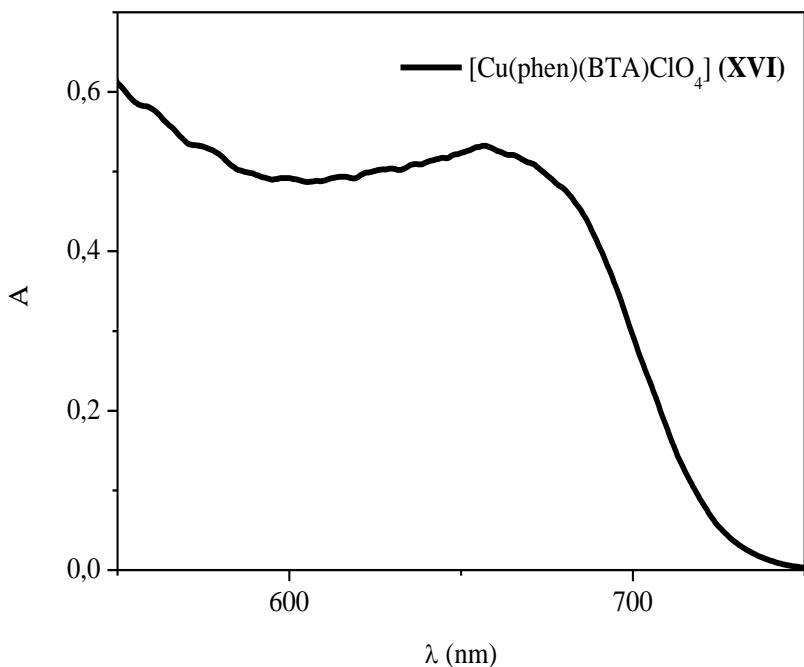


Figura 39. Espectro de UV-Vis para o complexo **(XVI)** em estado sólido correspondente a transição d-d.

O espectro UV-Vis do complexo em etanol apresentou bandas em 333, 273 e 224 nm e um ombro em 293 nm.

A banda em 263 nm, encontrada para o ligante livre phen, também foi observada no composto, porém foi deslocada para 273 nm. Por sua vez, a banda em 326 nm, encontrada para o ligante livre HBTA, também foi observada no complexo, porém foi deslocada para 333 nm. Os deslocamentos observados indicam que os ligantes estão coordenados ao íon metálico. Portanto, para todos os complexos de Cu(II), um deslocamento para o vermelho, em relação aos ligantes livres confirma a presença dos complexos em solução.

O íon cobre(II) livre, configuração d^9 , possui nove elétrons distribuídos em cinco orbitais d degenerados. Quando submetido à influência de um campo ligante, estes orbitais sofrem um desdobramento em diferentes níveis de energia (Figura 40), o que possibilita a ocorrência de transições eletrônicas do tipo d-d. A energia de desdobramento desses orbitais é bastante influenciada pelo ligante (série espectroquímica) e pela geometria de coordenação do íon metálico. Em um espectro de absorção eletrônica, essas transições são facilmente reconhecidas, pois geram bandas largas com baixos valores de absorvância molar (ϵ). (SHRIVER; ATKINS, 2008).

O espectro do complexo **XVI** em acetonitrila (10^{-3} mol L⁻¹) apresentou uma banda larga típica de geometria piramidal quadrada distorcida centrada em 627 nm ($\epsilon = 58$ mol⁻¹ L cm⁻¹), que pode ser atribuída a uma transição do tipo d-d do orbital dxy (HOMO) para o orbital dx²-y² (LUMO). No estado sólido (reflectância difusa), a mesma banda d-d encontra-se centrada em ≈ 650 nm, o que indica que a geometria do complexo em solução é diferente da que foi observada no estado sólido.

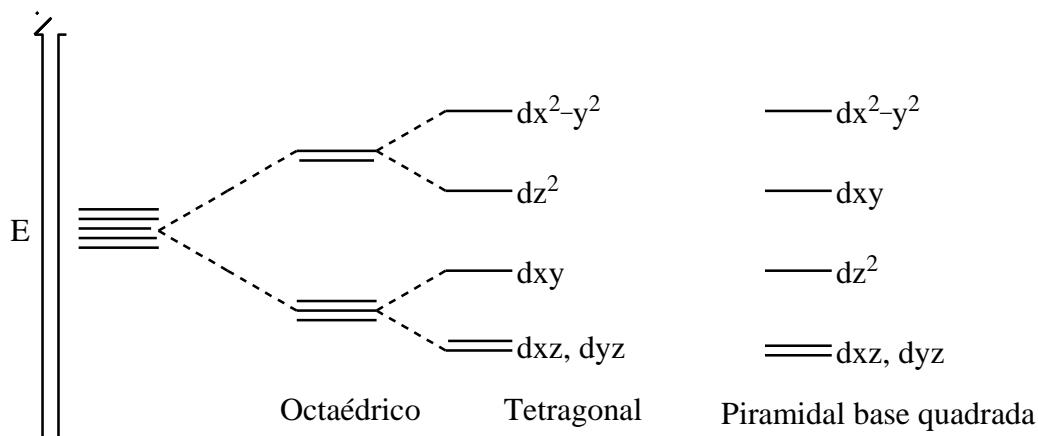


Figura 40. Diagrama de desdobramentos dos níveis de energia dos orbitais d.

Tabela 07. Atribuição das bandas observadas ($\lambda_{\text{máx}}$) e respectivos valores de absoratividade ($\epsilon_{\text{máx}}$) dos ligantes HTTA, HBTA, HBTACl, phen e bipy e dos seus respectivos complexos de Cu(II).

HTTA	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	Transição
	338	$4,04 \times 10^3$	$\pi-\pi^*$
	288 (om)	$3,70 \times 10^3$	n- π^*
	263	$5,32 \times 10^3$	$\pi-\pi^*$
HBTA	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	Transição
	326	$1,33 \times 10^3$	$\pi-\pi^*$
	246	$1,09 \times 10^3$	-
HBTACl	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	Transição
	328	$6,94 \times 10^3$	$\pi-\pi^*$
	252	$8,84 \times 10^3$	$\pi-\pi^*$
Bipy	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	Transição
	282	$1,25 \times 10^4$	$\pi-\pi^*$

	234	$1,04 \times 10^4$	$\pi-\pi^*$
Phen	$\lambda_{\text{máx}} \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ (mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}\text{)}$	Transição
	263	$2,55 \times 10^4$	$\pi-\pi^*$
	230	$3,94 \times 10^4$	$\pi-\pi^*$
(VII)	$\lambda_{\text{máx}} \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ (mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}\text{)}$	Transição
	357	$1,16 \times 10^4$	$\pi-\pi^*$
	348	$1,17 \times 10^4$	-
	310 (om)	$1,33 \times 10^4$	-
	300	$1,34 \times 10^4$	-
	619	$4,10 \times 10^1$	d-d
(VIII)	$\lambda_{\text{máx}} \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ (mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}\text{)}$	Transição
	335	$6,42 \times 10^3$	$\pi-\pi^*$
	309 (om)	$1,20 \times 10^4$	-
	300	$1,29 \times 10^4$	-
	258	$8,52 \times 10^3$	-
	631	$4,90 \times 10^1$	d-d
(IX)	$\lambda_{\text{máx}} \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ (mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}\text{)}$	Transição
	338	$1,76 \times 10^4$	$\pi-\pi^*$
	309 (om)	$2,66 \times 10^4$	-
	299	$2,99 \times 10^4$	-
	260	$1,68 \times 10^4$	-
	621	$5,10 \times 10^1$	d-d
(X)	$\lambda_{\text{máx}} \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ (mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}\text{)}$	Transição
	334	$1,06 \times 10^4$	$\pi-\pi^*$
	309 (om)	$2,42 \times 10^4$	-
	298	$2,72 \times 10^4$	-
	258	$1,86 \times 10^4$	-
	619	$5,80 \times 10^1$	d-d
(XI)	$\lambda_{\text{máx}} \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ (mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}\text{)}$	Transição
	336	$1,69 \times 10^4$	$\pi-\pi^*$
	309 (om)	$2,59 \times 10^4$	-
	299	$2,89 \times 10^4$	-
	259	$1,61 \times 10^4$	-

	225 621	$2,35 \times 10^4$ $5,40 \times 10^1$	- d-d
(XII)	$\lambda_{\text{máx}} \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ (mol}^{-1}\text{ L cm}^{-1}\text{)}$	Transição
	349 293 (om) 273 631	$1,97 \times 10^4$ $2,03 \times 10^4$ $4,29 \times 10^4$ $4,70 \times 10^1$	$\pi-\pi^*$ - - d-d
(XIII)	$\lambda_{\text{máx}} \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ (mol}^{-1}\text{ L cm}^{-1}\text{)}$	Transição
	333 293 (om) 273 629	$1,62 \times 10^4$ $2,53 \times 10^4$ $5,73 \times 10^4$ $4,90 \times 10^1$	$\pi-\pi^*$ - - d-d
(XIV)	$\lambda_{\text{máx}} \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ (mol}^{-1}\text{ L cm}^{-1}\text{)}$	Transição
	337 293 (om) 273 223 (om) 628	$1,26 \times 10^4$ $2,01 \times 10^4$ $3,87 \times 10^4$ $3,42 \times 10^4$ $5,00 \times 10^1$	$\pi-\pi^*$ - - - d-d
(XV)	$\lambda_{\text{máx}} \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ (mol}^{-1}\text{ L cm}^{-1}\text{)}$	Transição
	347 293 (om) 272 225 667	$9,42 \times 10^3$ $1,55 \times 10^4$ $3,82 \times 10^4$ $4,07 \times 10^4$ $1,80 \times 10^1$	$\pi-\pi^*$ - - - d-d
(XVI)	$\lambda_{\text{máx}} \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ (mol}^{-1}\text{ L cm}^{-1}\text{)}$	Transição
	333 293 (om) 273 224 627	$7,94 \times 10^3$ $1,26 \times 10^4$ $2,82 \times 10^4$ $2,27 \times 10^4$ $5,80 \times 10^1$	$\pi-\pi^*$ - - - d-d
(XVII)	$\lambda_{\text{máx}} \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ (mol}^{-1}\text{ L cm}^{-1}\text{)}$	Transição
	337 293	$9,60 \times 10^3$ $2,19 \times 10^4$	$\pi-\pi^*$ -

	273	$5,15 \times 10^4$	-
	225	$5,30 \times 10^4$	-
	665	$2,00 \times 10^1$	d-d

4.2.6. Espectrometria de massas de alta resolução

Os espectros de massas de alta resolução dos complexos dissolvidos em acetonitrila foram registados e os valores de m/z listados no texto referem-se ao pico contendo o isótopo de cobre mais abundante (^{63}Cu). Como já discutido anteriormente, observa-se também neste estudo a labilização do ligante perclorato em solução. Como exemplo, o espectro de massas do complexo (XV) (Figura 41) exibiu íon cationizado $[\text{M} - \text{ClO}_4]^+$ com m/z igual a 463,9868 (calculado para $\text{Cu}(\text{phen})(\text{TTA})$, 463,9868). O mesmo padrão foi encontrado para todos os complexos com perclorato. Este resultado confirma que a geometria dos complexos em solução é diferente daquela encontrada no estado sólido, como verificado por outras técnicas.

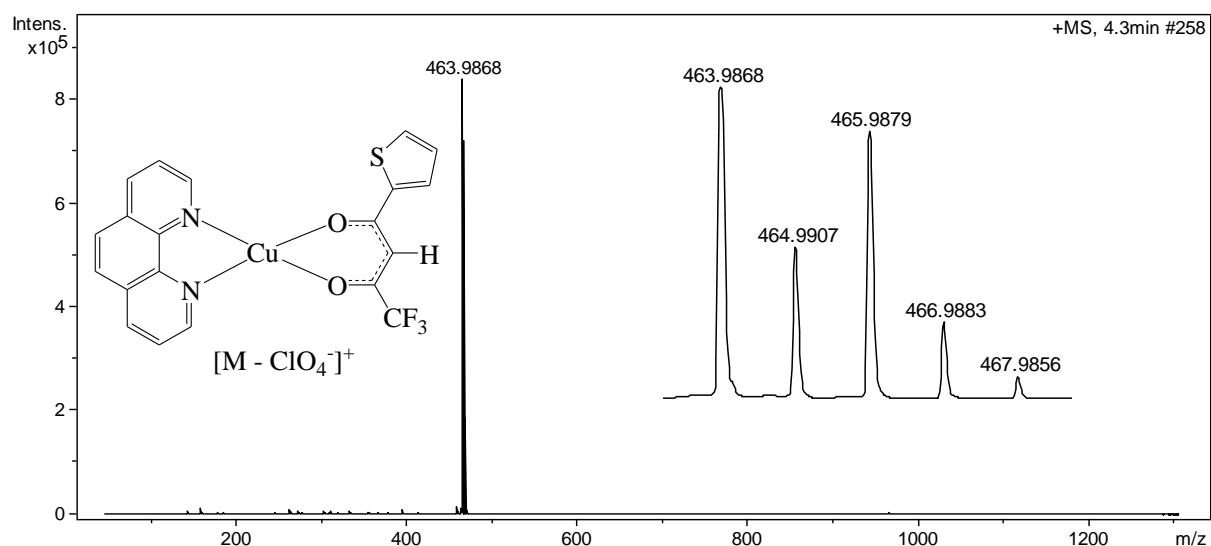


Figura 41. Espectro de massas para o complexo (XV).

4.3. Atividade citotóxica

4.3.1. Complexos de Pt(II) e Pd(II)

As atividades citotóxicas dos ligantes e de seus respectivos complexos foram examinadas em célula K562 (eritroleucemia mielóide crônica). Todos os complexos inibiram o crescimento de células K562 com valores de IC₅₀ entre 2,5 e 51,9 μmol L⁻¹. Na Tabela 08, também fornecemos os valores obtidos de IC₅₀ dos ligantes livres e dos fármacos cisplatina e carboplatina para fins de comparação. De acordo com os resultados encontrados, o complexo (II) é o mais ativo com valor de IC₅₀ próximo ao da cisplatina e, em todos os casos, a atividade dos complexos de platina é superior a dos ligantes livres correspondentes. A substituição do HTTA pelo HBTA também produz compostos mais ativos, uma vez que o HBTA é provavelmente mais lipofílico. Como exemplo o complexo (VI) foi quase cinco vezes mais ativo que o complexo (V). Como esperado, os complexos de paládio foram menos ativos do que os correspondentes complexos de platina, por exemplo, o complexo (II) foi quase dez vezes mais ativo do que o complexo (IV). (AJIBADE, IDEMUDIA, 2013; MARQUES, 2013). Um dado importante é que todos os complexos de platina e o ligante livre HBTA foram mais ativos que a carboplatina. Estes resultados são importantes e fazem com que esses compostos sejam candidatos a estudos posteriores.

Tabela 08. Valores de IC₅₀ para os complexos de Pt(II) e Pd(II) e seus ligantes livres.

Compostos	IC₅₀ (μmol L⁻¹)
HTTA	51,5 ± 2,1
HBTA	7,6 ± 0,7
[Pt(TTA)(DMSO)Cl] (I)	7,7 ± 0,8
[Pt(BTA)(DMSO)Cl] (II)	2,5 ± 0,3
[Pd(TTA)(DMSO)Cl] (III)	14,3 ± 1,2
[Pd(BTA)(DMSO)Cl] (IV)	23,0 ± 2,3
[Pd(TTA) ₂] (V)	51,9 ± 3,7
[Pd(BTA) ₂] (VI)	12,2 ± 1,2
Carboplatina	10,0 ± 1,2
Cisplatina	1,1 ± 0,1

4.3.2. Complexos de Cu(II)

As atividades citotóxicas dos ligantes e de seus respectivos complexos também foram examinadas em célula K562. Todos os complexos inibiram o crescimento de células K562 com valores de IC₅₀ entre 1,2 e 33,7 μmol L⁻¹. Na Tabela 09, disponibilizamos os valores obtidos de IC₅₀ dos complexos e dos ligantes livres para fins de comparação. De acordo com os resultados encontrados, o complexo (**XIV**) é o mais ativo com valor de IC₅₀ semelhante ao da cisplatina, e, em todos os casos, a atividade dos complexos com fenantrolina é superior a dos ligantes livres e a dos complexos com bipiridina. A substituição do HTTA e HBTA pelo BTACl também produz compostos mais ativos, provavelmente devido ao aumento na lipofilicidade do HBTACl. Um dado relevante é que todos os complexos com fenantrolina e seus respectivos ligantes, com exceção do HTTA, foram mais ativos que a carboplatina. Estes resultados são importantes e fazem com que esses compostos sejam candidatos a estudos posteriores.

Tabela 09. Valores de IC₅₀ para os complexos de Cu(II) e seus ligantes livres.

Compostos	^a IC ₅₀ (μmol L ⁻¹ ± s.d.)
HTTA	51,5 ± 3,9
HBTA	7,6 ± 0,7
HBTACl	8,0 ± 0,8
Bipy	30,0 ± 3,0
Phen	3,2 ± 0,3
[Cu(TTA)(bipy)NO ₃] (VII)	33,7 ± 3,4
[Cu(BTA)(bipy)NO ₃] (VIII)	13,7 ± 1,4
[Cu(BTACl)(bipy)NO ₃] (IX)	9,2 ± 1,0
[Cu(TTA)(phen)NO ₃] (XII)	2,5 ± 0,3
[Cu(BTA)(phen)NO ₃] (XIII)	2,9 ± 0,3
[Cu(BTACl)(phen)NO ₃] (XIV)	2,1 ± 0,2
Carboplatina	10,0 ± 1,2
Cisplatina	1,1 ± 0,1

5. Conclusões

Quatro novos complexos de Pt(II) ou Pd(II), contendo 2,2-Tenoiltrifluoracetona e 4,4,4-trifluoro-1-fenil-1,3-butanodiona, foram sintetizados e caracterizados por métodos usuais de análise. As técnicas espectroscópicas mostraram que os ligantes estão coordenados a platina ou o paládio pelo grupo β -dicetona, portanto o íon metálico tem uma geometria quadrada planar. A atividade citotóxica dos ligantes e dos seus respectivos complexos foi analisada em células K562. Os complexos de platina foram mais eficazes do que os ligantes livres e do que os complexos de paládio, exibindo atividade anticâncer promissora, portanto são candidatos a estudos posteriores.

Os complexos de cobre(II) contendo β -dicetonas e ligantes heterocíclicos N-doadores foram preparados e caracterizados também por métodos usuais de análise. Em todos os complexos, o íon metálico tem uma geometria piramidal quadrada distorcida e liga-se a β -dicetona por meio dos átomos de oxigênio e ao ligante heterocíclico, via seus dois átomos de nitrogênio. Íons perclorato ou nitrato, fracamente ligados, ocupam a posição apical, completando a esfera de coordenação.

A atividade citotóxica dos ligantes e os seus complexos foram analisados em células K562. Os complexos de cobre contendo fenantrolina foram mais eficazes do que os ligantes livres e complexos de cobre contendo bipiridina, exibindo atividade anticâncer promissora contra células K562. Considerando nossos estudos, conclui-se que todos os complexos cujo IC_{50} foi menor que $10 \mu\text{mol L}^{-1}$ apresentam boa atividade citotóxica contra células de leucemia mielóide crônica e são candidatos promissores para estudos posteriores. Portanto, pretende-se estudar a interação destes complexos com o ADN, além de avaliar a toxicidade em células normais e tumorais em diferentes linhagens celulares.

6. Referências Bibliográficas

- ABBEHAUSEN, C. *et al.*. Synthesis, spectroscopic characterization, DFT studies, and antibacterial and antitumor activities of a novel water soluble Pd(II) complex with L-alliin. **Journal of Molecular Structure**, v. 1035, p. 421-426, 2013.
- ADAMO, C.; BARONE, V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model. **The Journal of Chemical Physics**, v. 110, n. 13, p. 6158-6169, 1999.
- AJIBADE, P. A. e IDEMUDIA, O. G. Synthesis, characterization, and antibacterial studies of Pd(II) and Pt(II) complexes of some diaminopyrimidine derivatives. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, v. 2013, p. 1-8, 2013.
- ALBERTO, M. E., BUTERA, V. e RUSSO, N. Which one among the Pt-containing anticancer drugs more easily forms monoadducts with G and A DNA bases? A comparative study among oxaliplatin, nedaplatin, and carboplatin. **Inorganic Chemistry**, v. 50, n. 15, p. 6965-6971, 2011.
- ALDERDEN, R. A.; HALL, M. D.; HAMBLEY, T. W. The discovery and development of cisplatin. **Journal of Chemical Education**, v. 83, n. 5, p. 728-734, 2006.
- BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P.; BARREIRO, E. J. Considerações sobre a química bioinorgânica medicinal. **Revista eletrônica de Farmácia**, v. 4, n. 2, p. 131-142, 2007.
- BINCOLETTTO, C. *et al.*. Chiral cyclopalladated complexes derived from N,N-dimethyl-1-phenethylamine with bridging bis(diphenylphosphine)ferrocene ligand as inhibitors of the cathepsin B activity and as antitumoral agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 8, p. 3047-3055, 2005.
- BONANCIN, J.A. *et al.*. Vibrational spectra and theoretical studies of tautomerism and hydrogen bonding in the violuric acid and 6-amino-5-nitrosouracil system. **Vibrational Spectroscopy**, v. 44, n. 1, p. 133-141, 2007.

CAIRES, A. C. F. *et al.*. Síntese e atividade citotóxica de alguns azido-ciclopaldados estabilizados com ligantes bifosfínicos. **Química Nova**, v. 22, n. 3, p. 329-334, 1999.

CAMPANELLA, N. C. *et al.*. The cytotoxic and growth inhibitory effects of palladium(II) complexes on MDA-MB-435 cells. **Genetics and Molecular Biology**, v. 35, n. 1, p. 159-163, 2012.

CARLAND, M. *et al.*. Syntheses, Crystal structure and cytotoxicity of diamine platinum (II) complexes containing maltol. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 99, n. 8, p. 1738-1743, 2005.

CHEN, Z. *et al.*. Synthesis, spectral, and thermal characterizations of Ni(II) and Cu(II) β-diketone complexes with thenoyltrifluoroacetone ligand. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 66, p. 1024-1029, 2007.

CHENG, G. *et al.*. Synthesis, characterization and luminescence properties of novel beta-diketone and Eu(III) ternary complex. **Spectroscopy and Spectral Analysis**, v. 31, n. 9, p. 2346-2349, 2011.

COPPENS, P., LEISEROWITZ, L., RABINOVICH, D. Calculation of absorption corrections for camera and diffractometer data. **Acta Crystallographica**, v.18, p. 1035-1038, 1965.

COTTINGTON, I. E.; MATTHEY, J. e GARDEN, H. Palladium or new silver. No stranger to scientific controversy. **Platinum Metals Reviews**, v. 35, n. 3, p. 141-151, 1991.

COTTON, F. A.; WILKINSON, G.; GAUS, P. L. **Basic inorganic chemistry**. 3.ed. New York: Wiley, 1995.

DA SILVA, J. F.; MARTINS, W. Extraction of Fe(III), Cu(II), Co(II), Ni(II) and Pb(II) with thenoyltrifluoroacetone using the ternary solvent system water/ethanol/methylisobutylketone. **Talanta**, v. 39, n. 10, p. 1307-1312, 1992.

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

DE PASCALI, *et al.*. Mutagenic tests confirm that new acetylacetone Pt(II) complexes induce apoptosis in cancer cells interacting with nongenomic biological targets. **Metal-Based Drugs**, v. 2011, p. 1-15, 2011.

DITCHFIELD, R.; HEHRE, W. J.; POPLE, J. A. Self-consistent molecular-orbital methods. IX. An extended gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. **The Journal of Chemical Physics**, v. 54, n. 2, p. 724, 1971.

DUTTA, S. *et al.*. Pyridazolate-bridged dicopper(II) SOD mimics with enhanced antiproliferative activities against estrogen and androgen independent cancer cell lines. **Inorganica Chimica Acta**, v. 358, n. 13, p. 3617-3624, 2005.

EASMON, J. *et al.*. Synthesis, cytotoxicity and antitumor activity of copper(II) and iron(II) complexes of ⁴N-azabicyclo[3.2.2]nonane thiosemicarbazones derived from acyl diazines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 13, p. 2164-2171, 2001.

ENRAF-NONIUS. COLLECT, Nonius BV. **Delft, The Netherlands**, 1997-2000.

FARRELL, N. Biomedical uses and applications of Inorganic Chemistry. An overview. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 232, n. 1-2, p. 1-4, 2002.

FARRUGIA, L. ORTEP-3 for Windows - a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI). **Journal of Applied Crystallography**, v. 30, n. 5 Part 1, p. 565, 1997.

FARRUGIA, L. WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography. **Journal of Applied Crystallography**, v. 32, n. 4, p. 837-838, 1999.

FICHTINGER-SCHEPMAN, A. M. J. *et al.*. Adducts of the antitumor drug *cis*-diamminedichloroplatinum(II) with DNA: formation, identification, and quantitation. **Biochemistry**, v. 24, n. 3, p. 707-713, 1985.

FRANCL, M. M. *et al.*. Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements. **The Journal of Chemical Physics**, v. 77, n. 7, p. 3654-3665, 1982.

FRICKER, S. P. Metal based drugs: from serendipity to design. **Dalton Transactions**, v. 43, n., p. 4903-4917, 2007.

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

GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterization of coordination compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 7, p. 81-122, 1971.

GÓMEZ-RUIZ, S. *et al.*. On the discovery, biological effects, and use of cisplatin and metallocenes in anticancer chemotherapy. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, v. 2012, p. 1-14, 2012.

GOWDA K. R. S. *et al.*. Mechanism of DNA binding and cleavage. **Biomedicine and Biotechnology**, v. 2, n. 1, p. 1-9, 2014.

GREEN, M.; GARNER, M.; ORTON, D. M.; Literature highlights-29 - cisplatin-the last five years. **Transition Metal Chemistry**, v.17, n.2, p. 164-176, 1992.

HAMBLEY, T.W. The influence of structure on the activity and toxicity of Pt anti-cancer drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 166, p. 181-223, 1997.

HAMBLEY, T. W. Platinum binding to DNA: structural controls and consequences. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, v., n. 19, p. 2711-2718, 2001.

HARIHARAN, P.; POPLE, J. A. The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 28, n. 3, p. 213-222, 1973.

HAY, P. J.; WADT, W. R. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 82, n. 1, p. 299-310, 1985.

HEHRE, W. J.; DITCHFIELD, R.; POPLE, J. A. Self-consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of gaussian-type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. **The Journal of Chemical Physics**, v. 56, n. 5, p. 2257, 1972.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **ABC do câncer**. Abordagens básicas para o controle do câncer. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2012. 134f. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_abc_2ed.pdf>

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **O câncer e seus fatores de riscos**. O que a educação pode evitar? 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2013. 56f. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/pdf_final_Cancerfatoresrisco.pdf>

JAVA. JMOL: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D. JMOL. Disponível em: <<http://www.jmol.org>>. Acesso em: 09 de Abril de 2014.

LAGHA, A. *et al.*. Systemic therapy in the management of metastatic or advanced salivary gland cancers. **Head Neck Oncology**, v. 4, n. 19, p. 1-12, 2012.

LEGENDRE, F. *et al.*. A complete kinetic study of GG versus AG platination suggests that the doubly aquated derivatives of cisplatin are the actual DNA binding species. **Chemistry – A European Journal**, v. 6, n. 11, p. 2002-2010, 2000.

LOPES, P.S. *et al.*. A new copper(II) complex with 2-thenoyltrifluoroacetone and 2,2-bipyridine: Crystal structure, spectral properties and cytotoxic activity. **Journal of Molecular Structure**, v.1034, n., p. 84-88, 2013.

MACRAE, C. F. *et al.*. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 39, p. 453-457, 2006.

MARQUES, M. P. M. Platinum and palladium polyamine complexes as anticancer agents: The structural factor. **International Scholarly Research Notices Spectroscopy**, v. 2013, p. 1-29, 2013.

MARZANO, C. *et al.*. New copper(I) phosphane complexes of dihydridobis(3-nitro-1,2,4-triazolyl)borate ligand showing cytotoxic activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 100, n. 2, p. 299-304, 2006.

MEHROTRA, R. C.; BOHRA, R.; GAUR, D. P. **Metal beta-diketonates and allied derivatives**. New York: Academic Press, 1978.

MELCHART, M. *et al.*. Chlorido-, aqua-, 9-ethylguanine- and 9-ethyladenine-adducts of cytotoxic ruthenium arene complexes containing O,O'-chelating ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 101, n. 11-12, p. 1903-1912, 2007.

MUSCELLA, A. *et al.*. New platinum(II) complexes containing both an O,O'-chelated acetylacetone ligand and a sulfur ligand in the platinum coordination sphere induce apoptosis in HeLa cervical carcinoma cells. **Biochemical Pharmacology**, v. 74, n. 1, p. 28-40, 2007.

MUSCELLA, A. *et al.*. Sublethal concentrations of the platinum(II) complex [Pt(O,O'-acac)(γ -acac)(DMS)] alter the motility and induce anoikis in MCF-7 cells. **British Journal of Pharmacology**, v. 160, n. 6, p.1362-1377, 2010.

MUSCELLA, A. *et al.*. [Pt(O,O'-acac)(γ -acac)(DMS)], a new Pt compound exerting fast cytotoxicity in MCF-7 breast cancer cells via the mitochondrial apoptotic pathway. **British Journal of Pharmacology**, v. 153, n. 1, p. 34-49, 2008.

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds.** Part B: Applications in coordination, organometallic and bioinorganic chemistry. 5. ed. New York: Wiley, 1997.

NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Complexos de platina(II) na terapia do câncer. **Revista Virtual de Química**, v.3, n.3, p. 196-209, 2011.

OHTSU, H. *et al.*. Synthesis and characterization of imidazolate-bridged dinuclear complexes as active site models of Cu, Zn-SOD. **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, n. 24, p. 5733-5741, 2000.

OKAMURA, H. *et al.*. Synergistic effect of 18-crown-6 derivatives on chelate extraction of lanthanoids(III) into an ionic liquid with 2-Thenoyltrifluoroacetone. **Analytical Sciences**, v. 26, p. 607-611, 2010.

OKEYA, S. *et al.*. Bis(β -diketonato)-palladium(II) and -platinum(II) complexes. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 54, n. 4, p. 1085-1095, 1981.

ORVIG, C.; ABRAMS, M. J. Medicinal inorganic chemistry: introduction. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2201-2204, 1999.

OTWINOWSKI, Z.; MINOR, W. Processing of X-ray diffraction data collected in oscillation mode. **Macromolecular Crystallography, Pt A**, v. 276, p. 307-326, 1997.

PALOMINO, J. C. *et al.*. Resazurin microtiter assay plate: Simple and inexpensive method for detection of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 40, n. 8, p. 2720-2722, 2002.

PASETTO, L. M. *et al.*. The development of platinum compounds and theirs possible combination. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 60, n. 1, p. 59-75, 2006.

PEREIRA-MAIA, E.; GARNIER-SUILLEROT, A. Impaired hydrolysis of cisplatin derivatives to aquated species prevents energy-dependent uptake in GLC4 cells resistant to cisplatin. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 8, n. 6, p. 626-634, 2003.

PRICE, J. H. Palladium(II) and platinum(II) alkyl sulfoxide complexes. Examples of sulfur-bonded, mixed sulfur- and oxygen-bonded, and totally oxygen-bonded complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 11, n. 6, p. 1280-1284, 1972.

RIOS, A. O.; ANTUNES, L. M. G.; BIANCHI, M. L. P. Proteção de carotenoides contra radicais livres gerados no tratamento do câncer com cisplatina. **Alimentos e Nutrição**, v. 20, n. 2, p. 343-350, 2009.

ROCHA, F. V. *et al.*. Study on the thermal behavior of the complexes of the type [PdX₂(tdmPz)] (X = Cl⁻, Br⁻, I⁻, SCN⁻). **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 106, n. 2, p. 385-389, 2011.

RODRIGUES, M. A.; RUGGIERO, R.; GUERRA, W. Compostos inorgânicos como fármacos. **Boletim da Sociedade Portuguesa de Química**, v. 115, p. 25-30, 2009.

ROSENBERG, B. Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy. **Naturwissenschaften**, v. 60, n. 9, p. 399-406, 1973.

ROSENBERG, B. *et al.*. Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents. **Nature**, v. 222, n. 5191, p. 385-386, 1969.

ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L. The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds. **Cancer Research**, v. 30, p. 1799-1802, 1970.

SANTINI, C. *et al.*. Advances in copper complexes as anticancer agents. **Chemical Reviews**, v. 114, n.1, p. 815–862, 2014.

SCHMIDT, M. W. *et al.*. General atomic and molecular electronic structure system. **Journal of Computational Chemistry**, v. 14, n. 11, p. 1347-1363, 1993.

SEKHON, B. S.; GANDHI, L. Medicinal uses of inorganic compounds - 1. **Resonance**, v. 11, p. 75-89, issue 4, 2006.

SHEIKH, J. *et al.*. Synthesis and in vitro biology of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zinc(II) complexes of functionalized beta-diketone bearing energy buried potential antibacterial and antiviral O,O pharmacophore sites. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 17, p. 269-276, 2013.

SHELDRICK, G. M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A**, v. 64, p. 112-122, 2008.

SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W. **Química Inorgânica**. 4. Ed. Porto Alegre: Bookman, 2008.

SILVA, P. P. *et al.*. Correlation between DNA interactions and cytotoxic activity of four new ternary compounds of copper(II) with N-donor heterocyclic ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 132, p. 67-76, 2014.

SILVA, G. B.; VARGAS, M. D. Complexos de Pt⁴⁺: Estratégia Molecular no Combate ao Câncer. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 2, p. 102-117, 2012.

SILVA, P. P. *et al.*. Two new ternary complexes of copper(II) with tetracycline or doxycycline and 1,10-phenanthroline and their potential as antitumoral: Cytotoxicity and DNA cleavage. **Inorganic Chemistry**, v. 50, n. 14, p. 6414-6424, 2011.

SILVA, P. P. **Sínteses, caracterizações e estudos da potencial atividade antitumoral de alguns complexos de cobre(II)**. 2009. 73 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

SINGH, S.; JOSHI, Y. C. Synthesis and antimicrobial screening of novel β -diketones containing 2-substituted 2-imidazoline moiety. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 4, p. 398-404, 2013.

SPERA, M. B. M. *et al.*. Palladium(II) complex with S-allyl-L-cysteine: New solid-state NMR spectroscopic measurements, molecular modeling and antibacterial assays. **Spectrochimica Acta Part A – Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 78, n. 1, p. 313-318, 2011.

STABNIKOV, P. A. *et al.*. Packing of complexes and intermolecular interactions in the crystals of volatile palladium(II) β -diketonates. Crystal structure of palladium(II) benzoyltrifluoroacetonate. **Journal of Structural Chemistry**, v. 41, n. 1, p. 106-115, 2000.

THOMPSON, K. H.; ORVIG, C. Boon and bane of metal ions in medicine. **Science**, v. 300, n. 5621, p. 936-939, 2003.

TIMM, R. A. *et al.*. A theoretical study of the tautomerism and vibrational spectra of 4,5-Diamine-2,6-dimercaptopyrimidine. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 19, n. 2, p. 287-292, 2008.

TISATO, F. *et al.*. Copper in diseases and treatments, and copper-based anticancer strategies. **Medicinal Research Reviews**, v. 30, n. 4, p. 708-749, 2010.

TREJO-SOLÍS, C. *et al.*. Cas ilgly induces apoptosis in glioma C6 cells in vitro and in vivo through caspase-dependent and caspase-independent mechanisms. **Neoplasia**, v. 7, n. 6, p. 563-574, 2005.

VAIDYA, S. R. *et al.*. Synthesis and characterization of β -diketone ligands and their antimicrobial activity. **Archives of Applied Science Research**, v. 4, n. 4, p. 1839-1843, 2012.

WHEATE, N. J. *et al.*. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. **Dalton Transactions**, v. 39, n. 35, p. 8097-8340, 2010.

WILSON, J. J.; LIPPARD, S. J. In vitro anticancer activity of *cis*-diammineplatinum(II) complexes with β -diketonate leaving group ligands. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 11, p. 5326-5336, 2012.

WONG, E.; GIANDOMENICO, C. M. Current status of platinum-based antitumor drugs. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2451-2466, 1999.

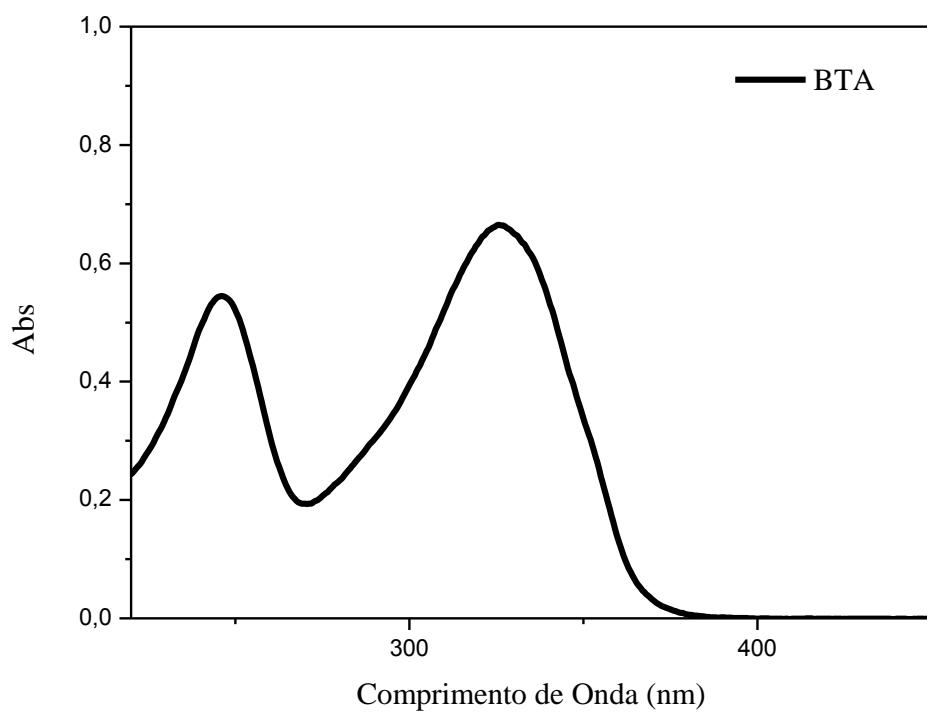
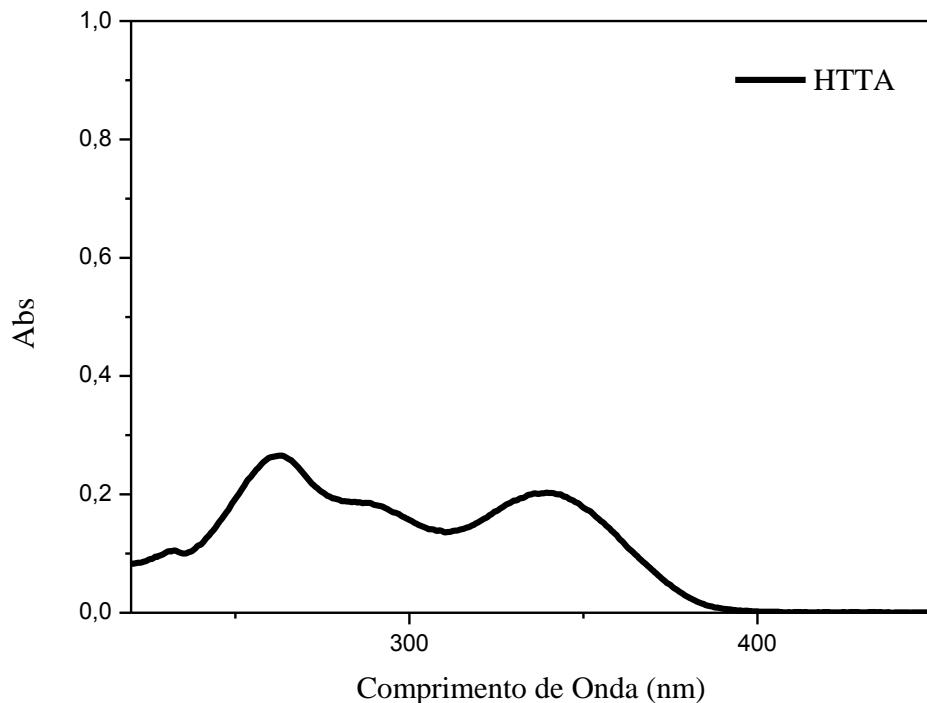
XU, D. F. *et al.*. Synthesis, characterization, crystal structure, and biological activity of the copper complex¹. **Russian Journal of Coordination Chemistry**, v. 36, n. 6, p. 458-462, 2010.

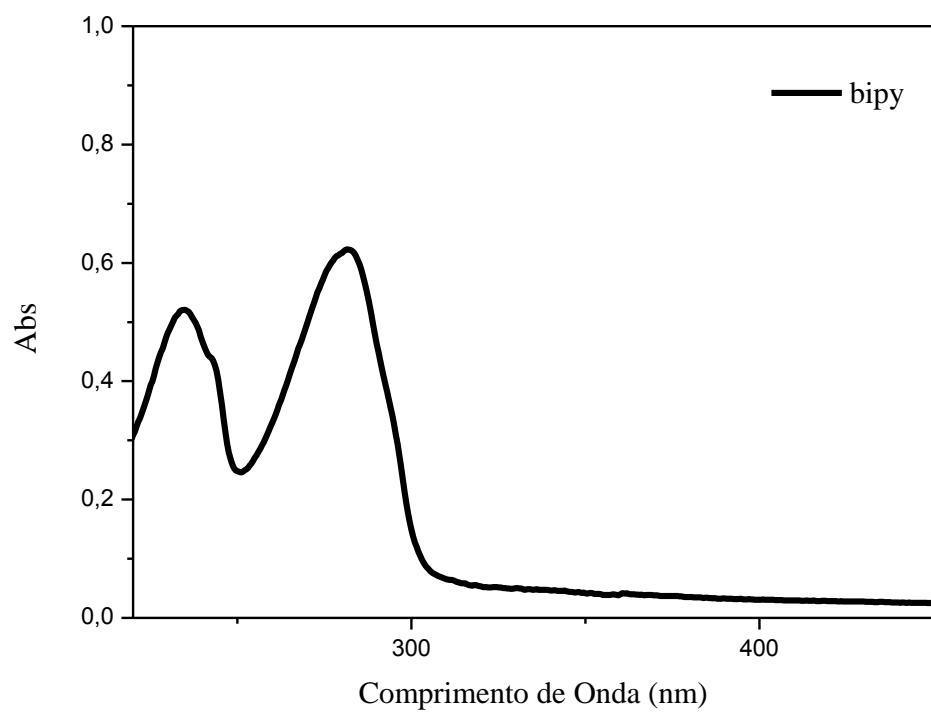
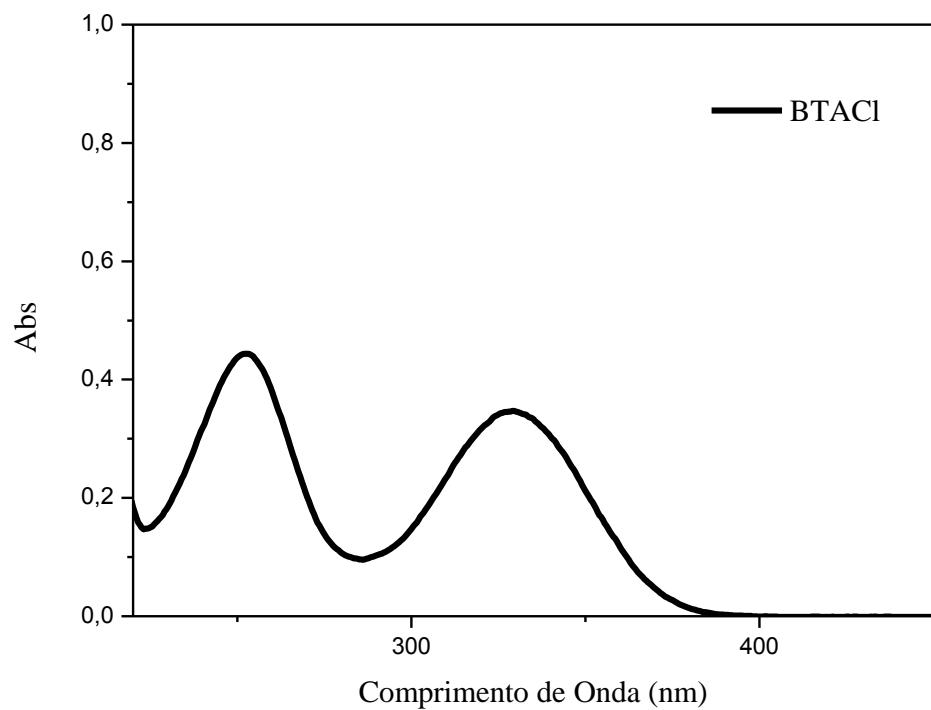
ZHANG, G. *et al.*. Luminescent donor-acceptor beta-diketones: modulation of emission by solvent polarity and group II metal binding. **Journal of Fluorescence**, v. 19, n. 5, p. 881-889, 2009.

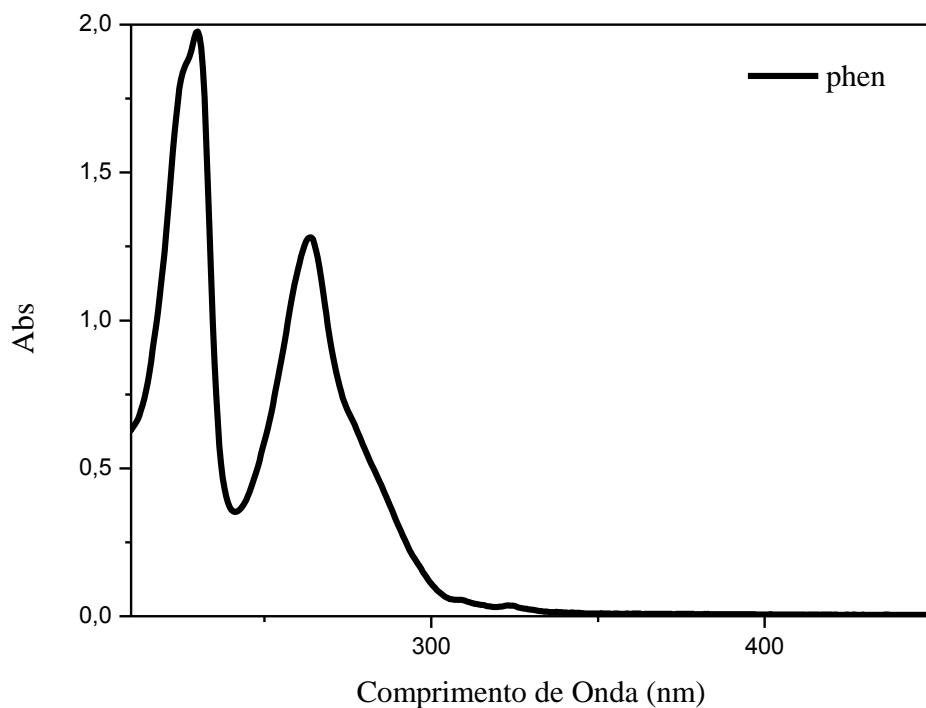
ZHANG, P. *et al.*. Gleevec (STI-571) inhibits lung cancer cell growth (A549) and potentiates the cisplatin effect in vitro. **Molecular Cancer**, v. 2, n.1, p., 2003.

7. Anexos

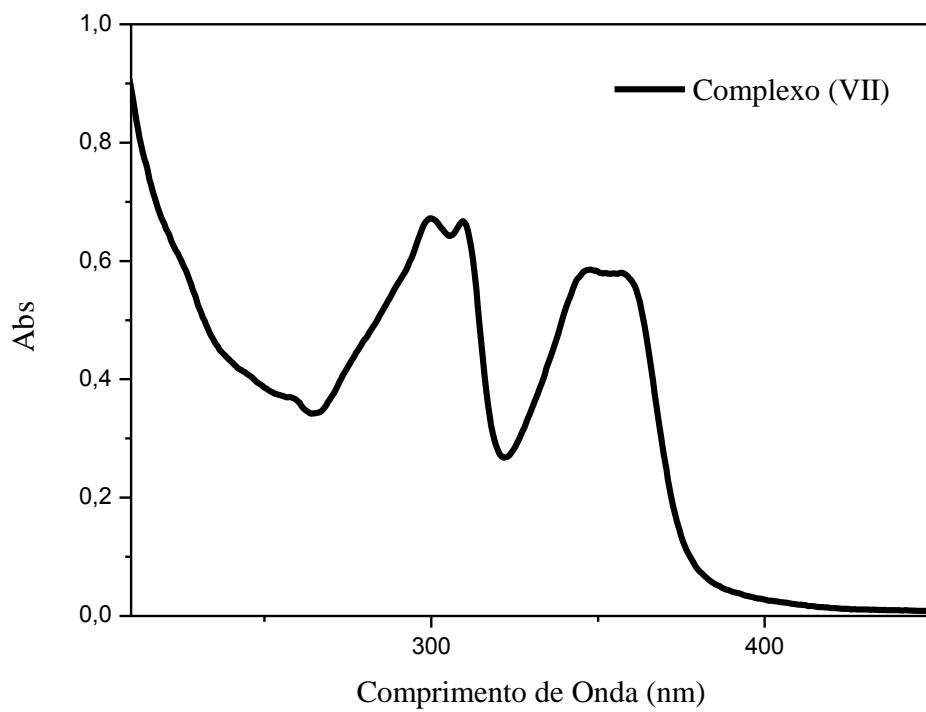
A. Espectros de UV-Vis dos ligantes:

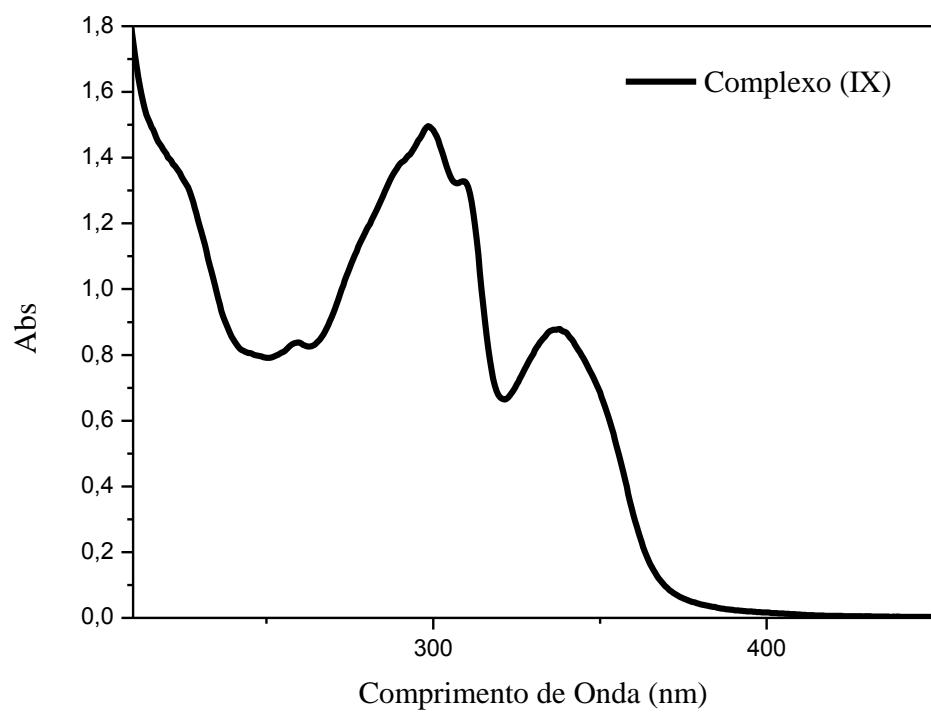
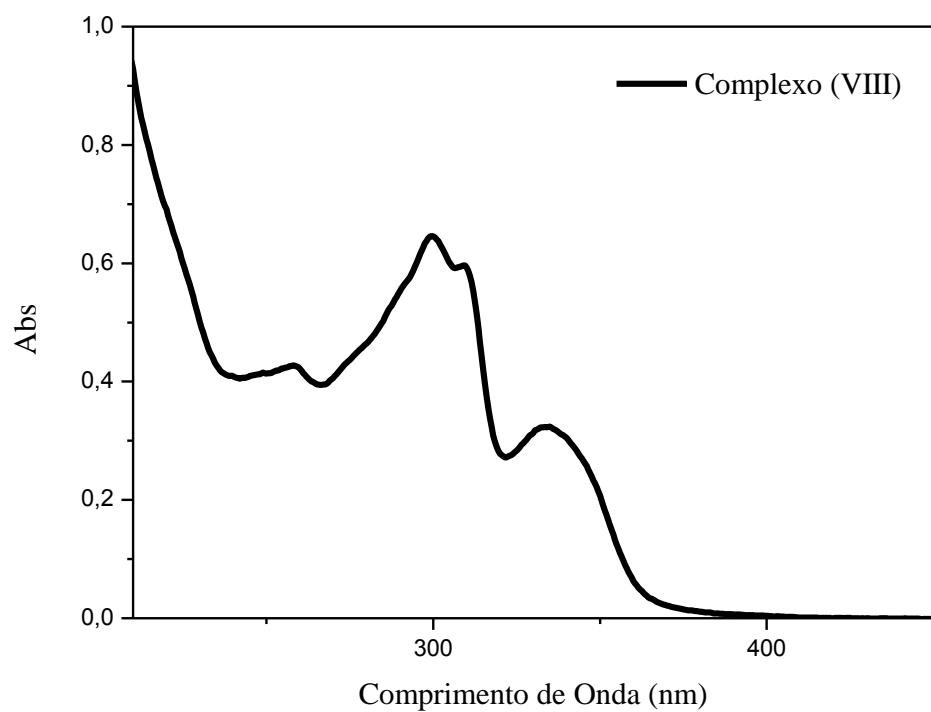


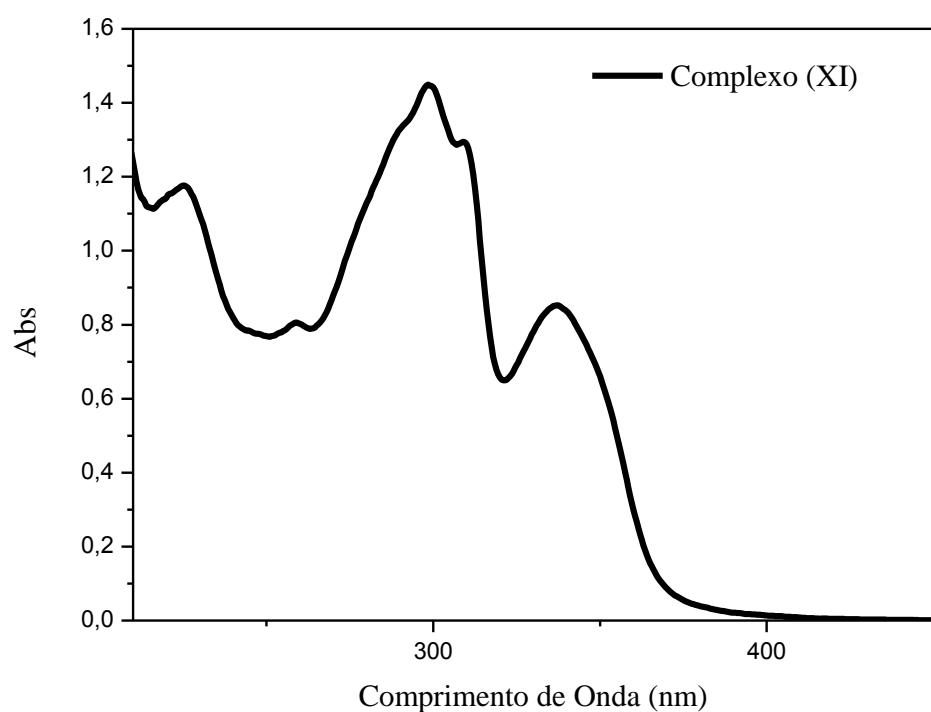
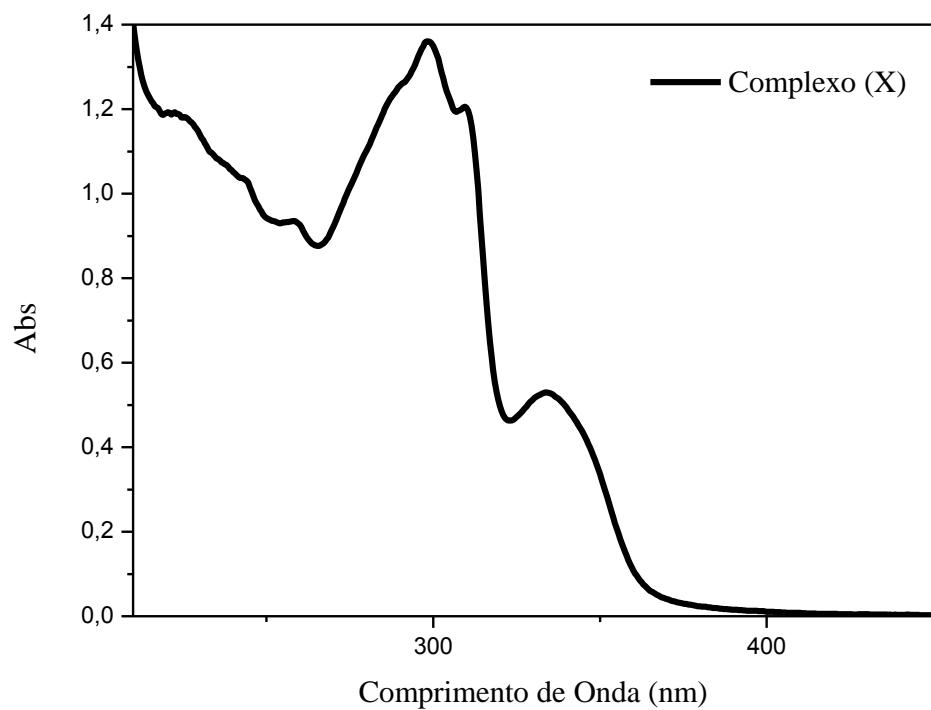


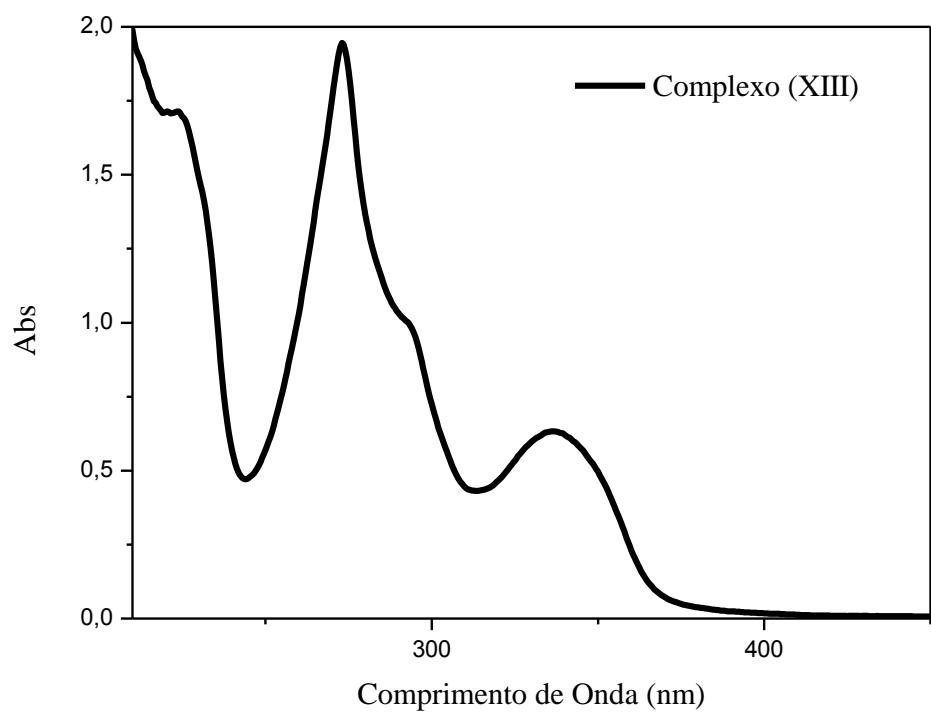
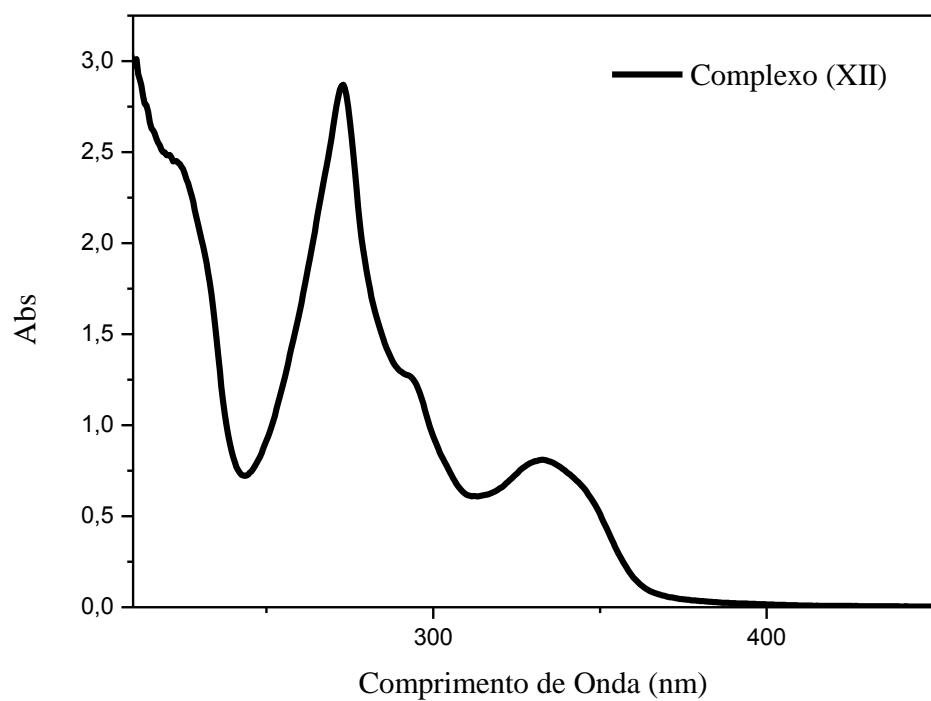


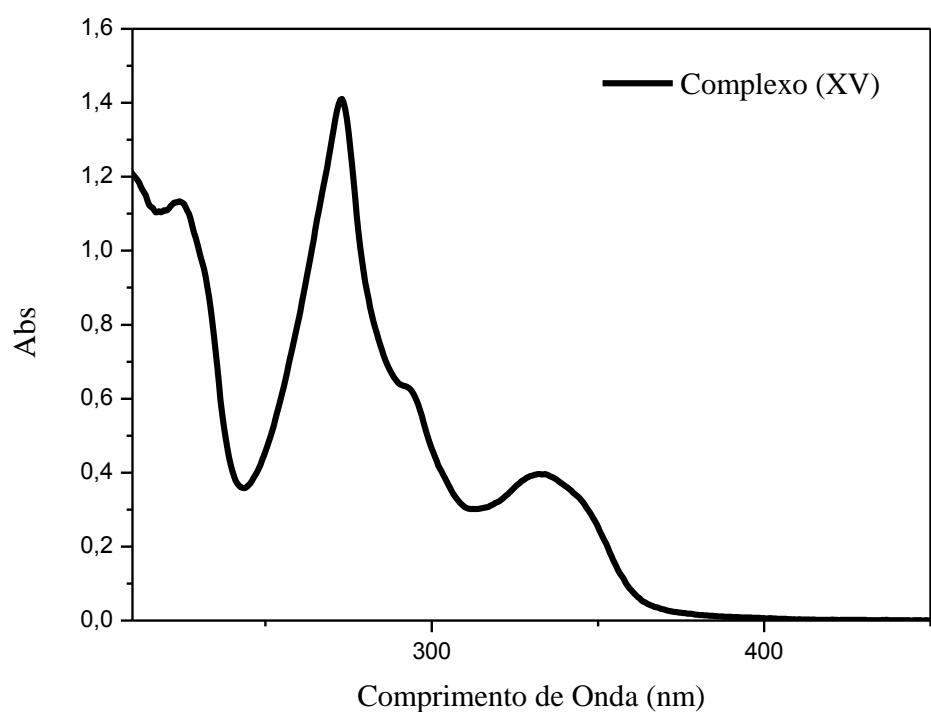
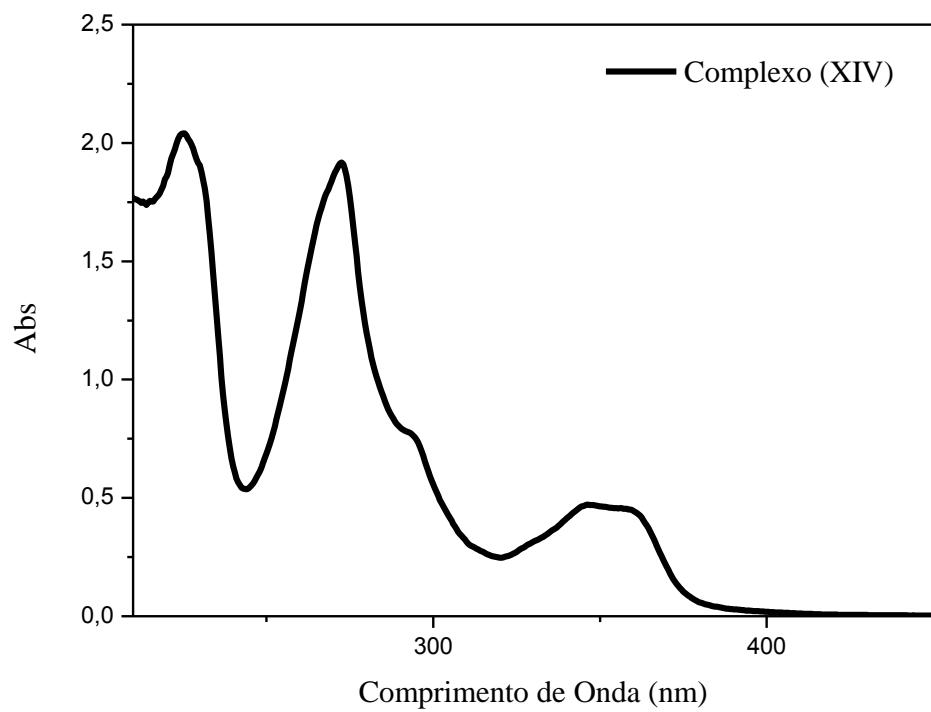
B. Espectros de UV-Vis dos complexos:



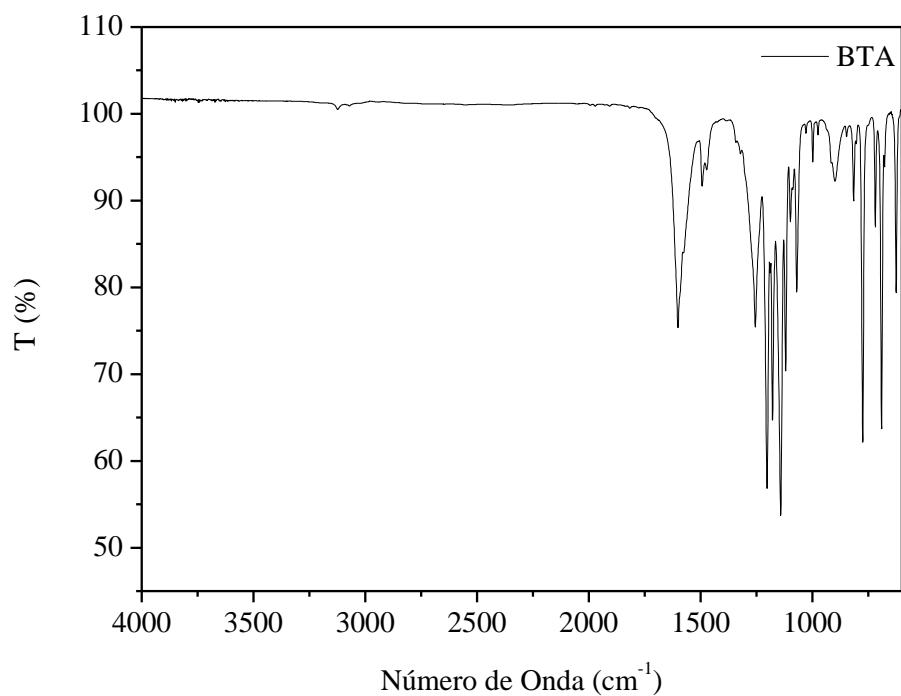
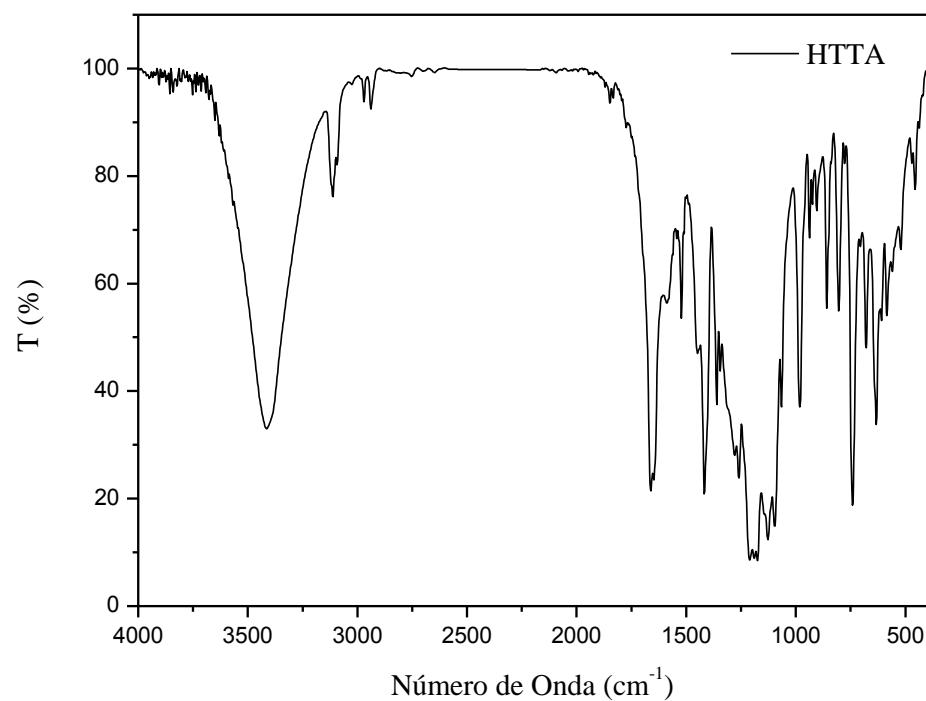


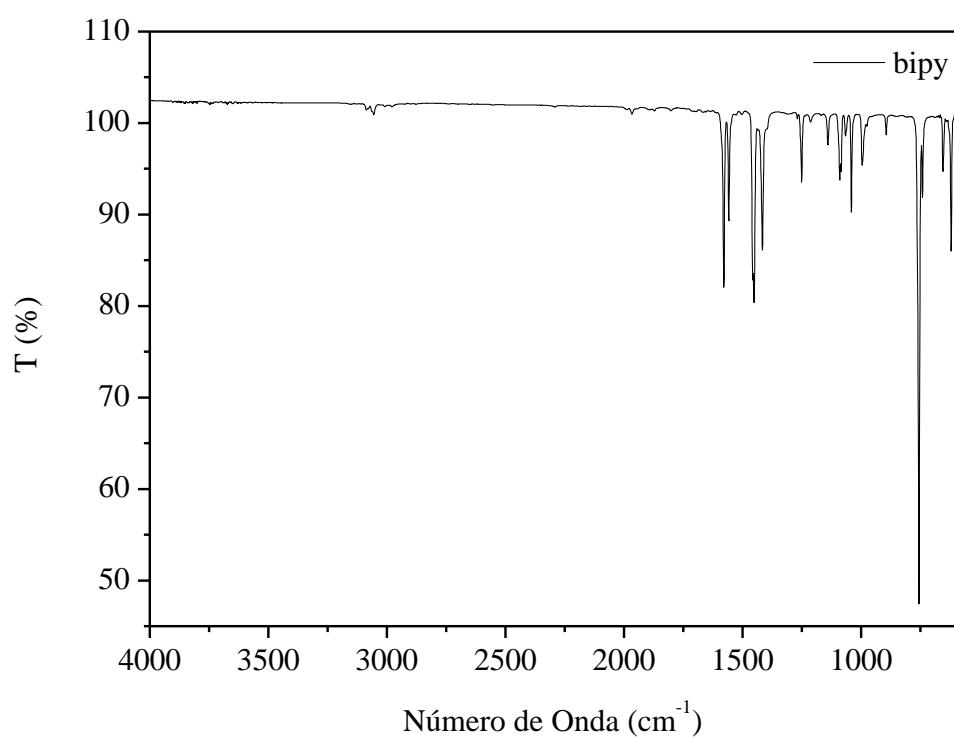
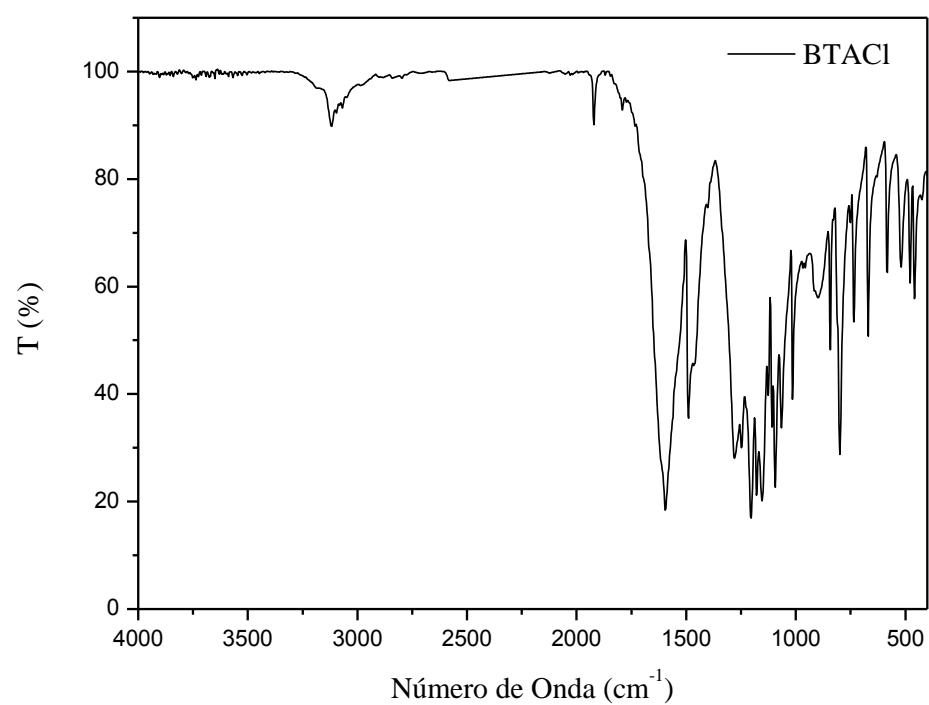


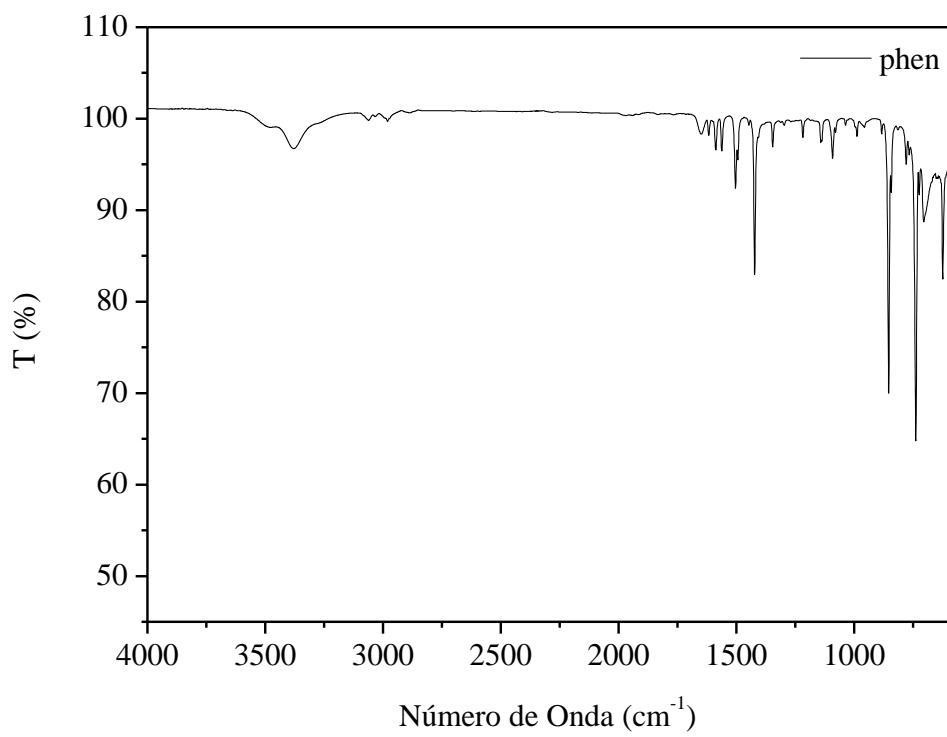




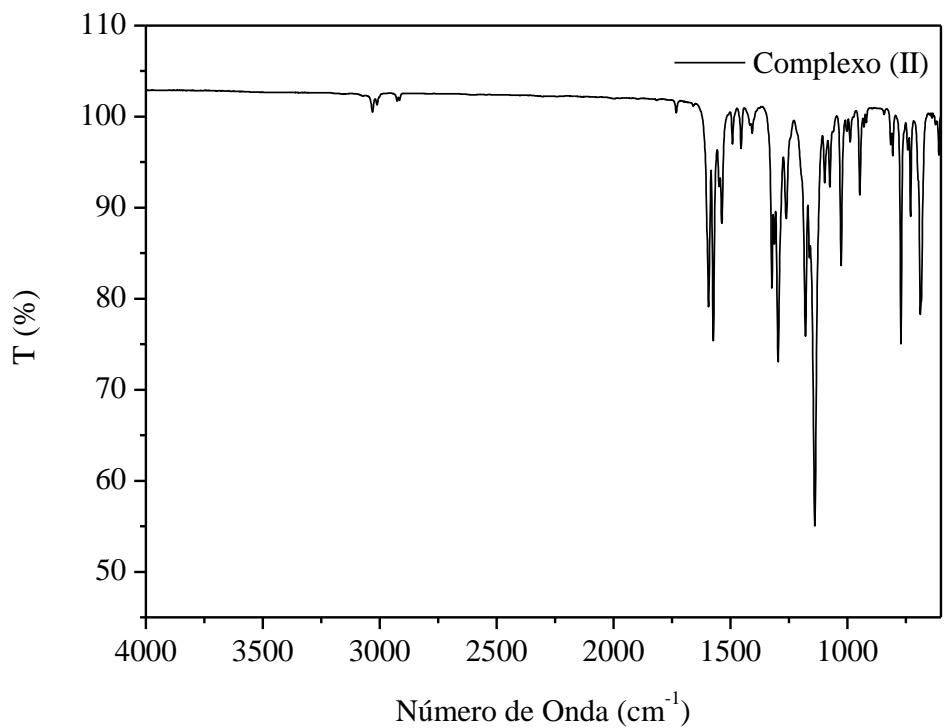
C. Espectros IV dos ligantes:

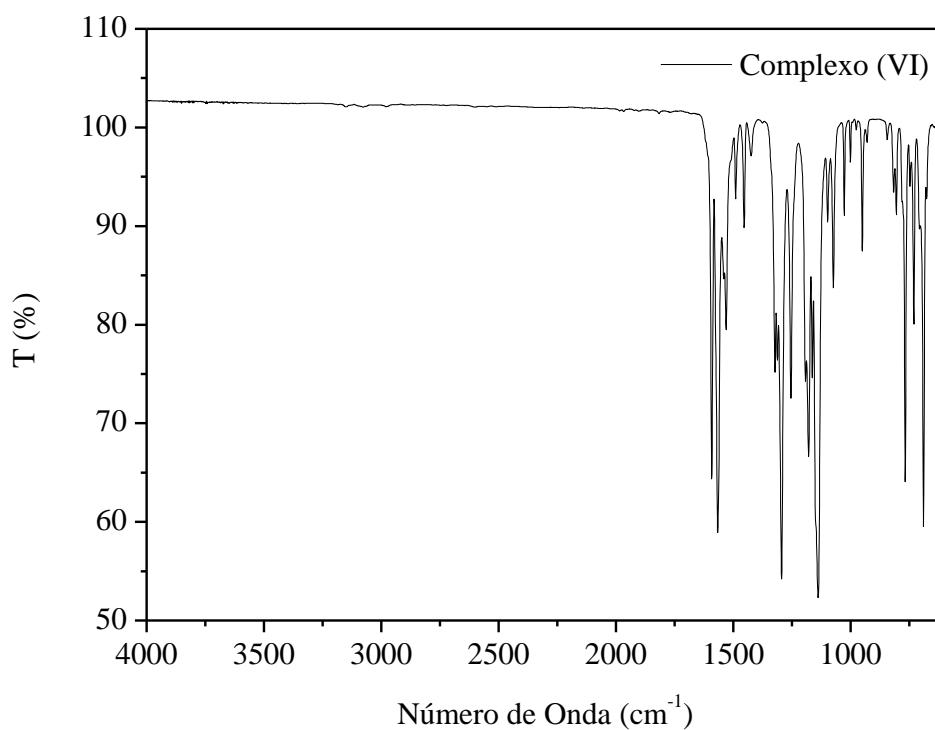
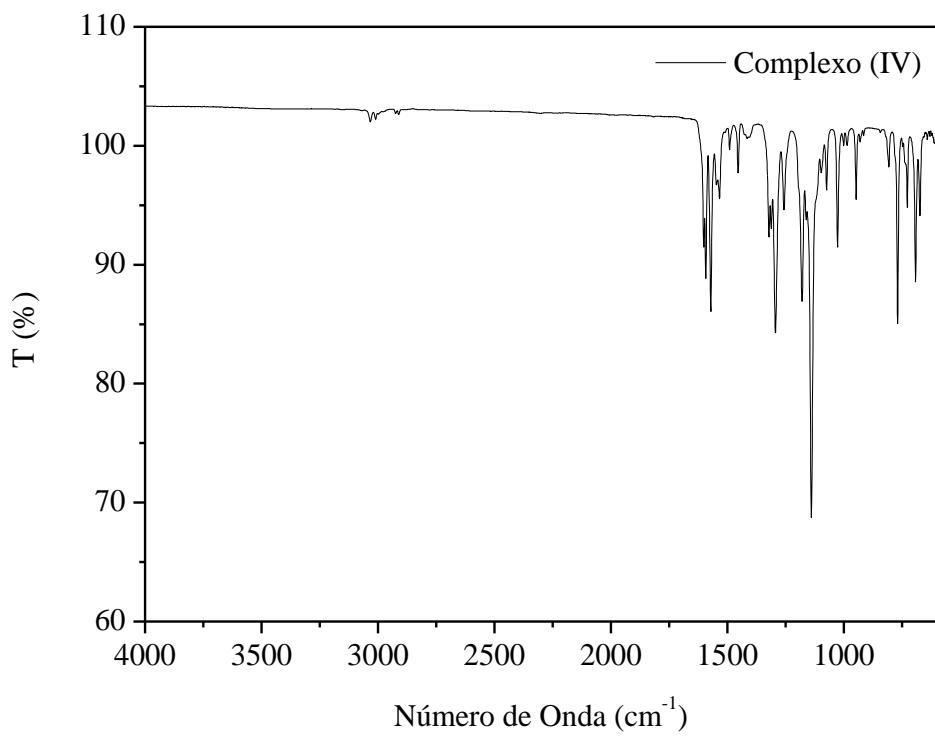


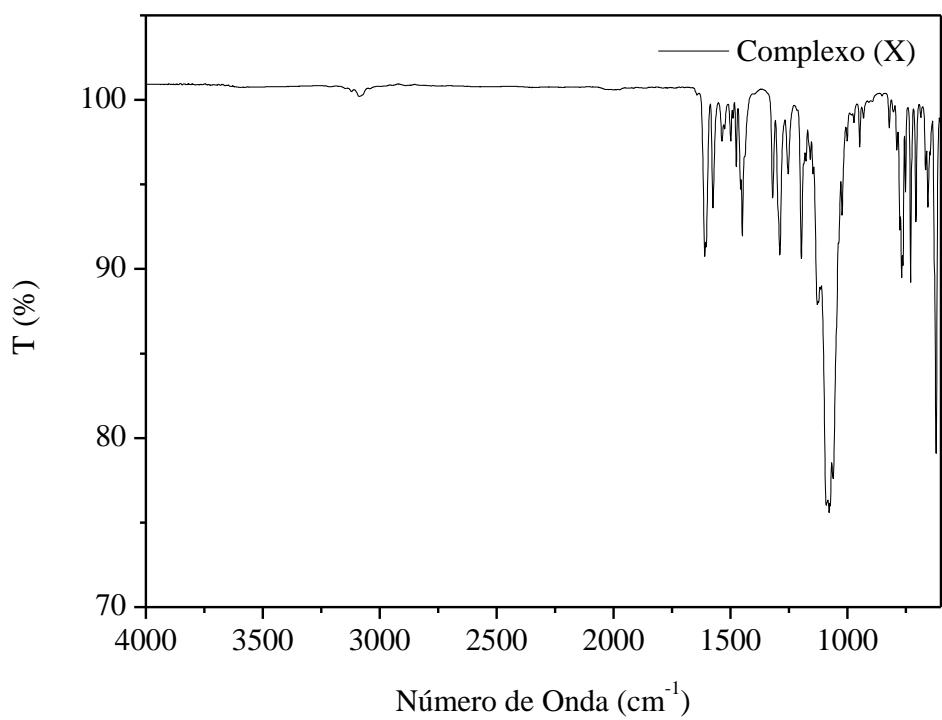
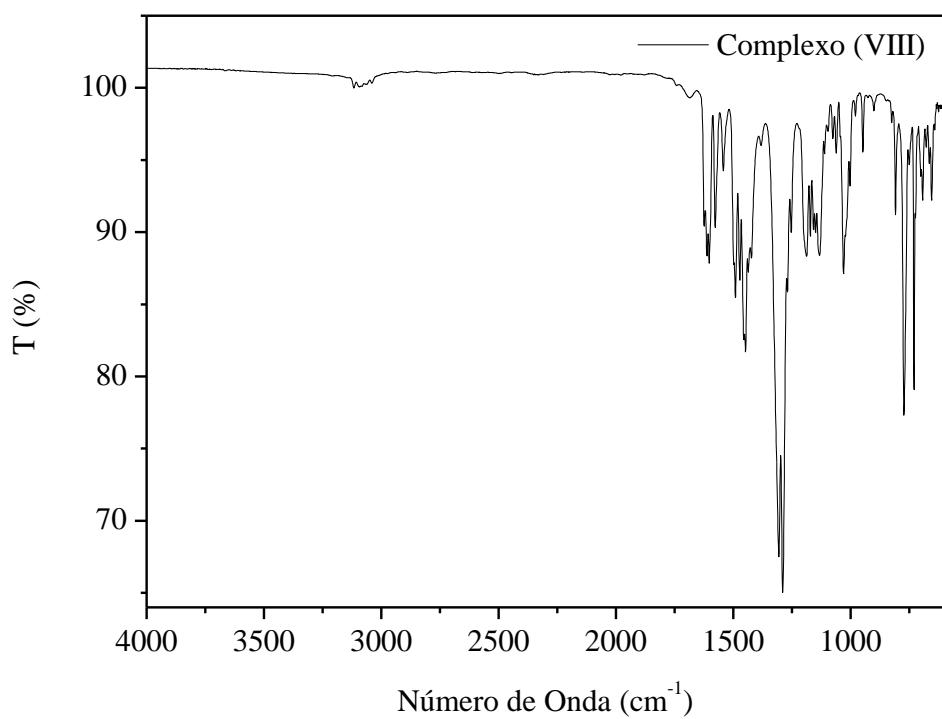


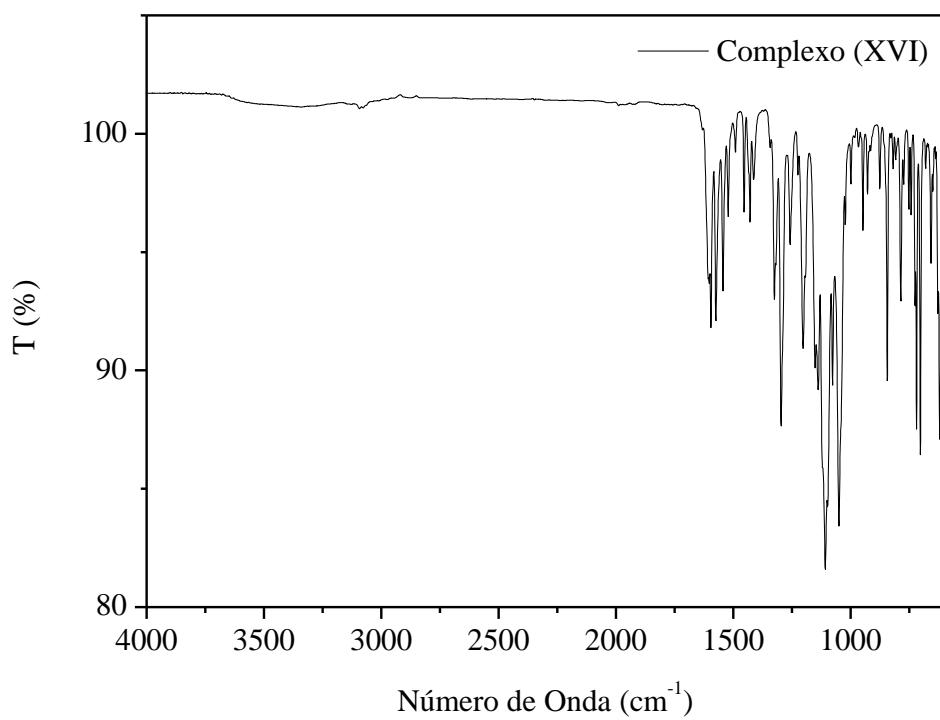
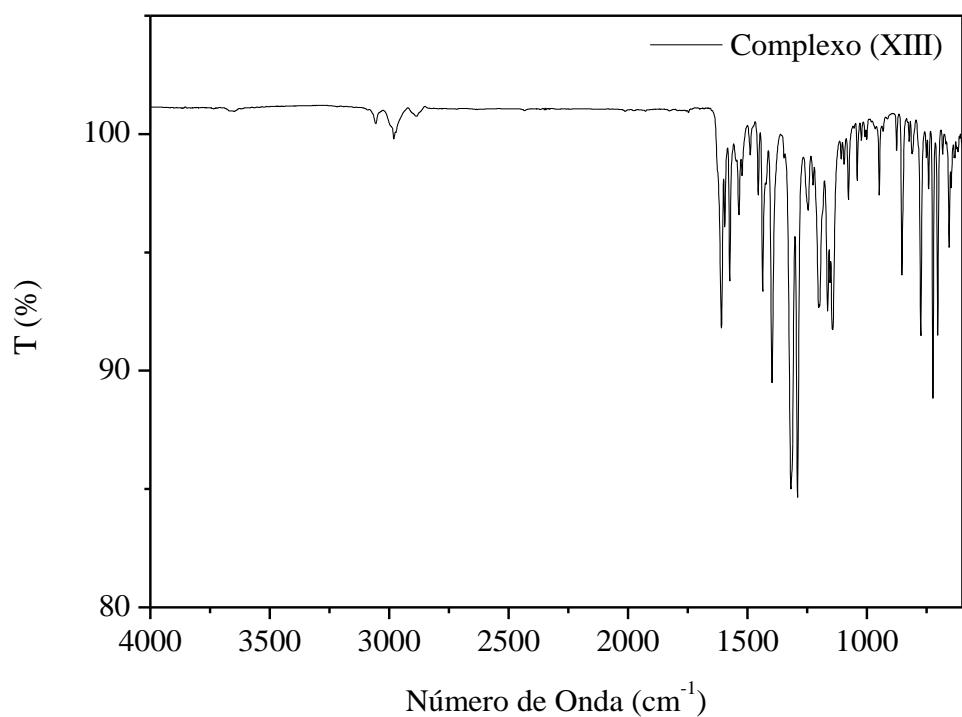


D. Espectros IV dos complexos:

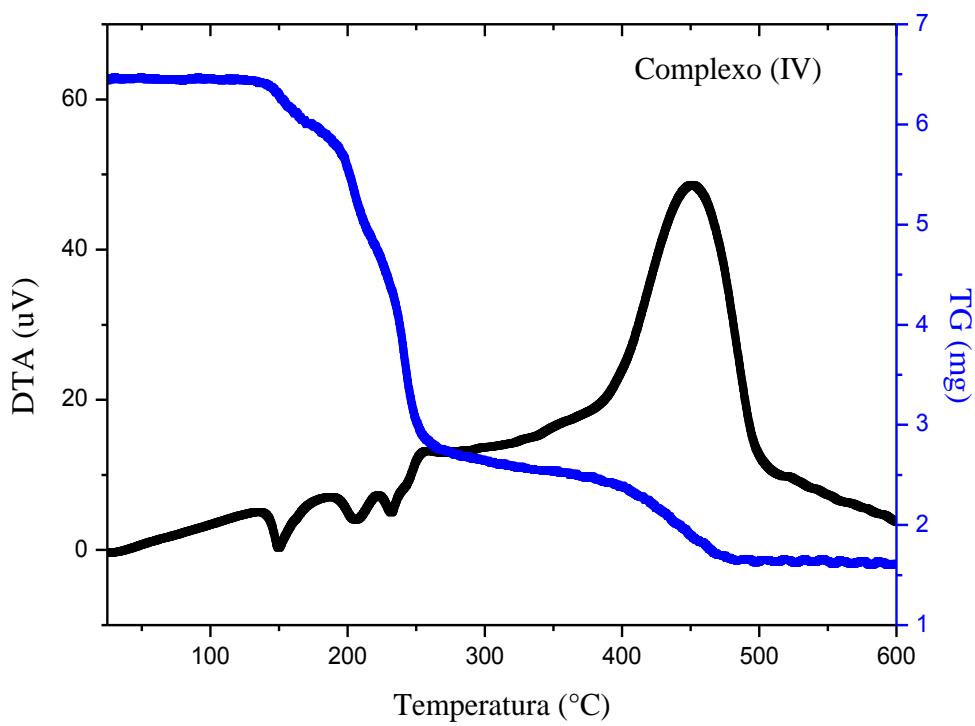
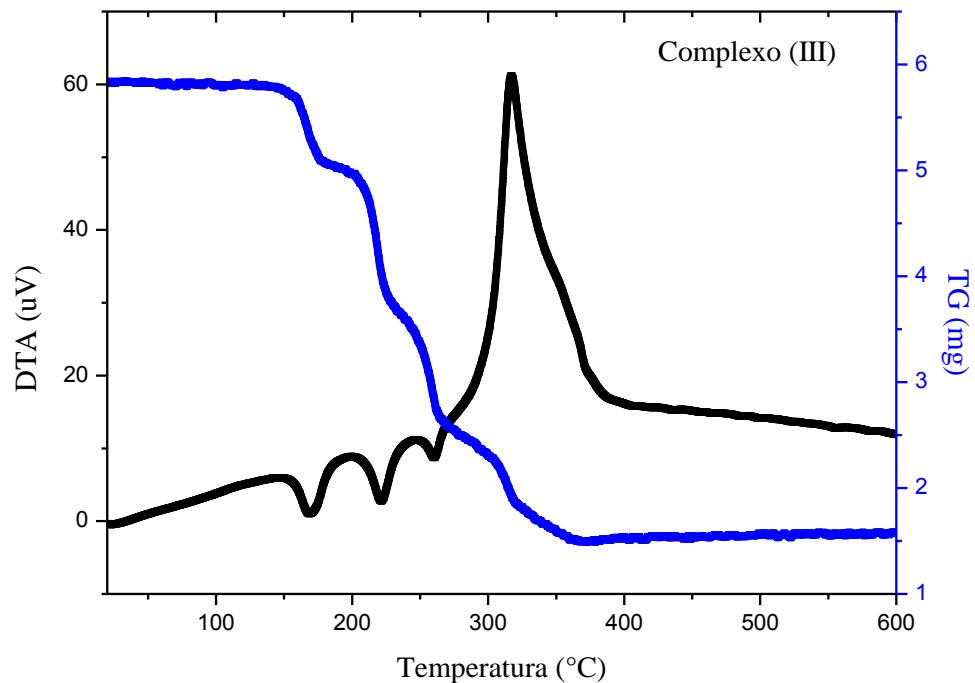


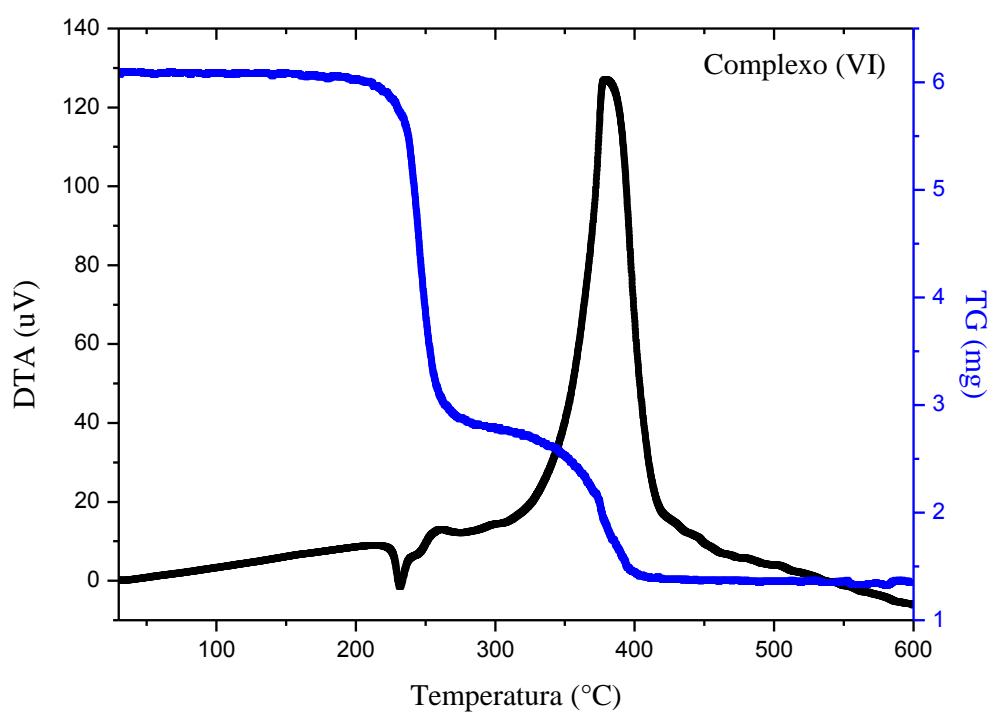
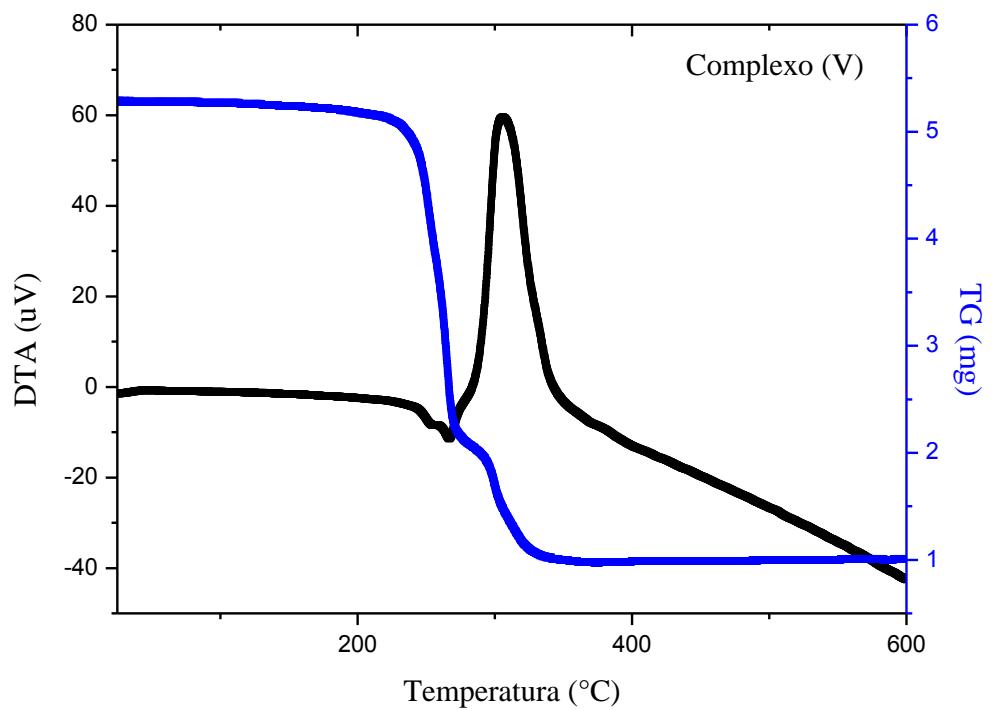




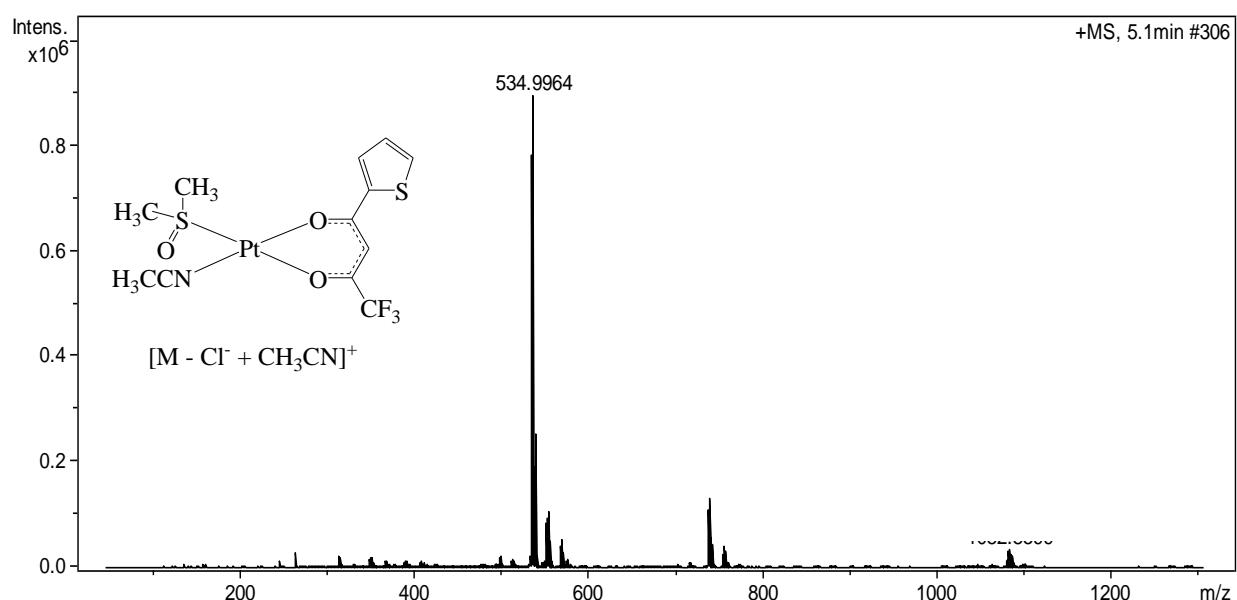


E. Curva TG/DTA:

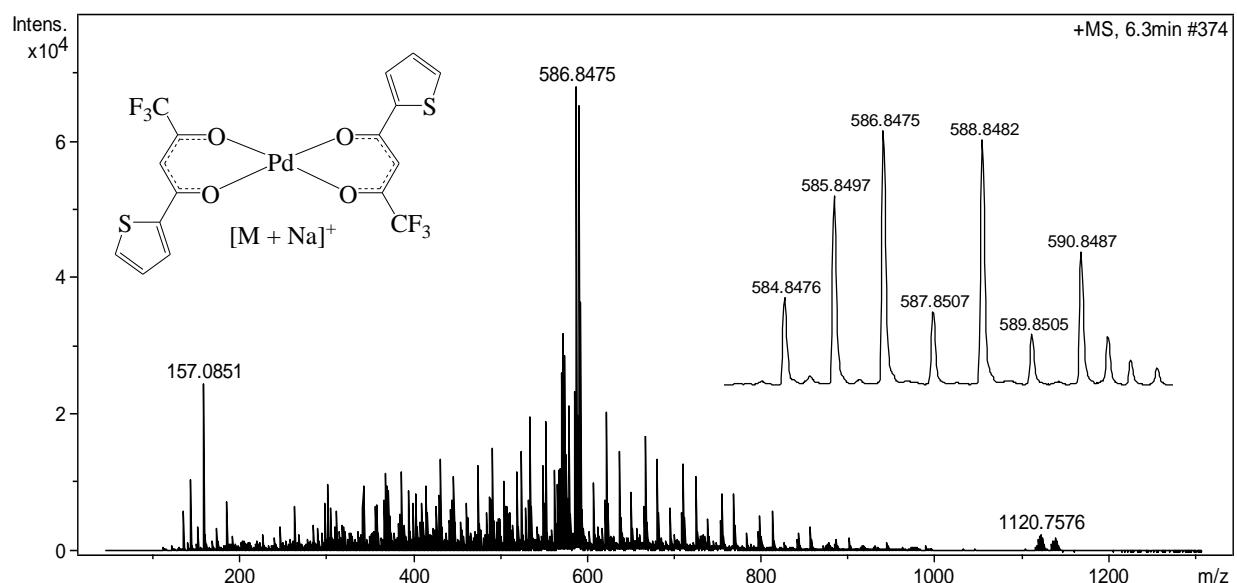




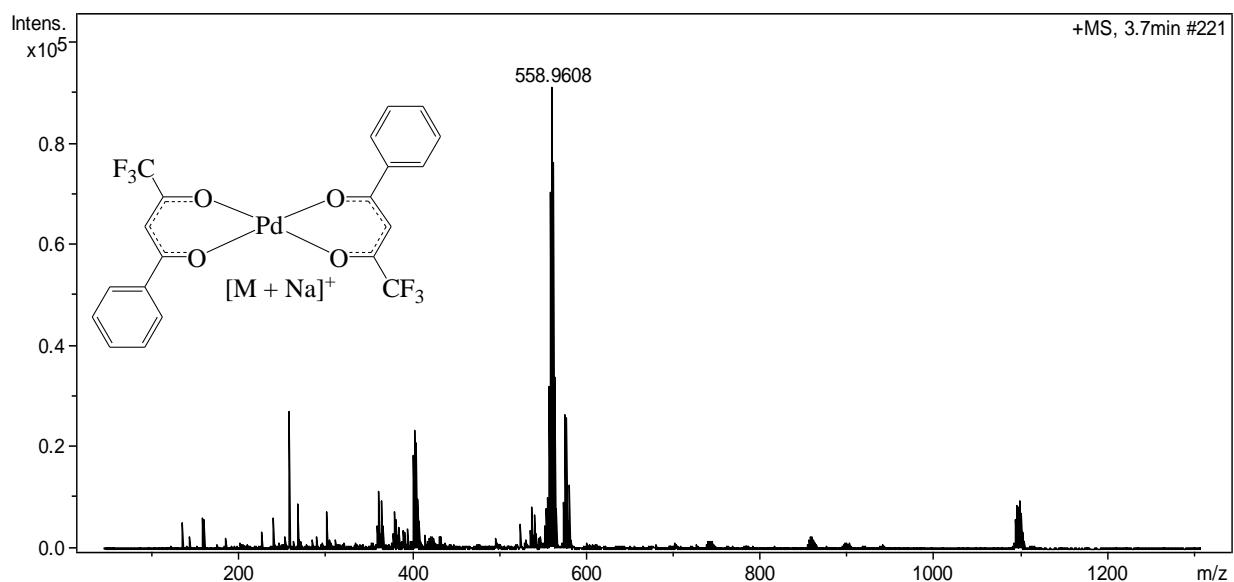
F. Espectros de massas dos complexos:



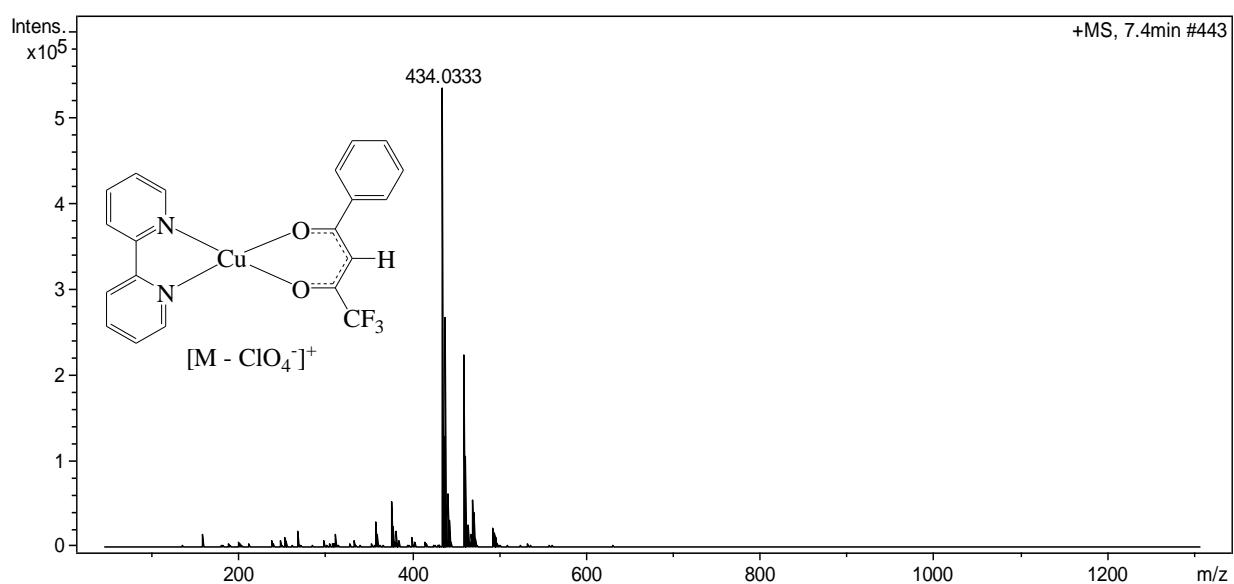
Complexo (I)



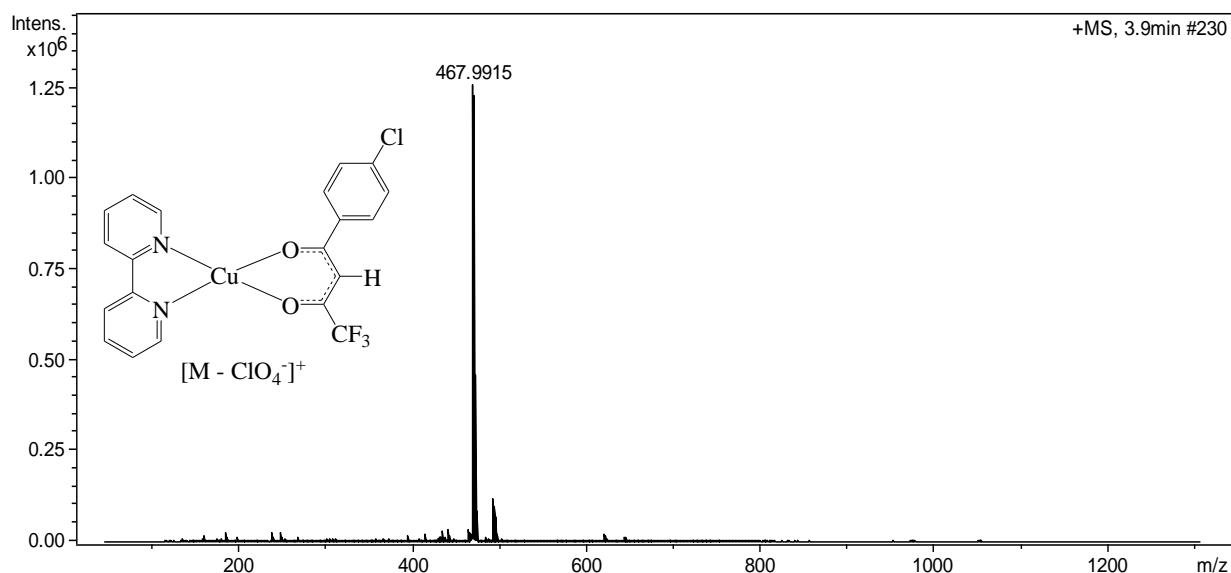
Complexo (V)



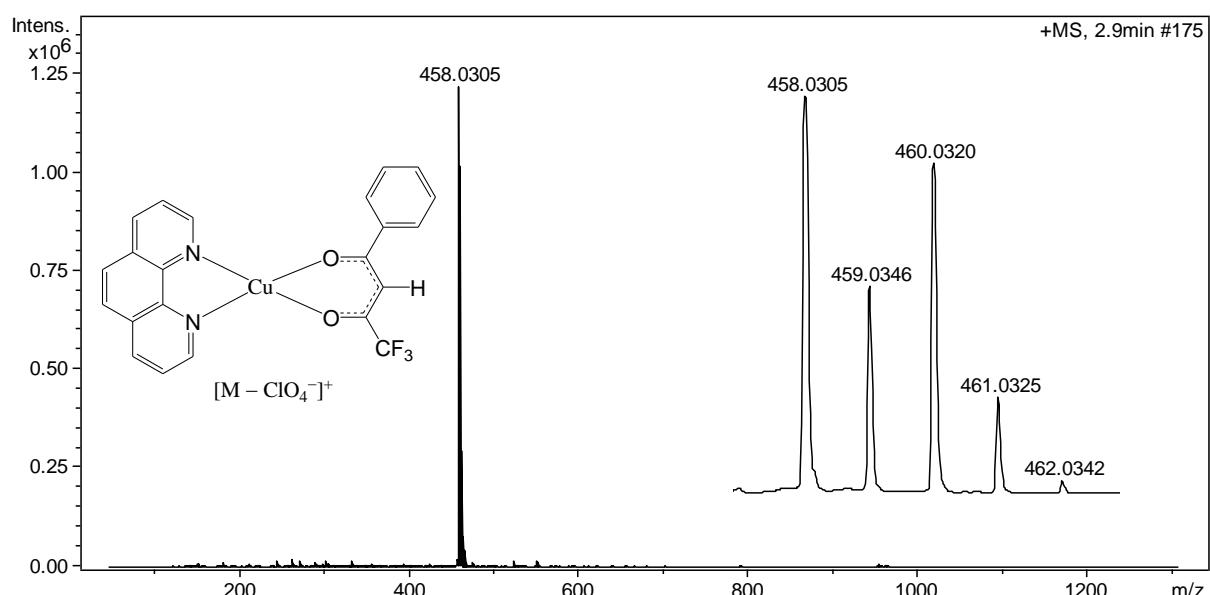
Complexo (VI)



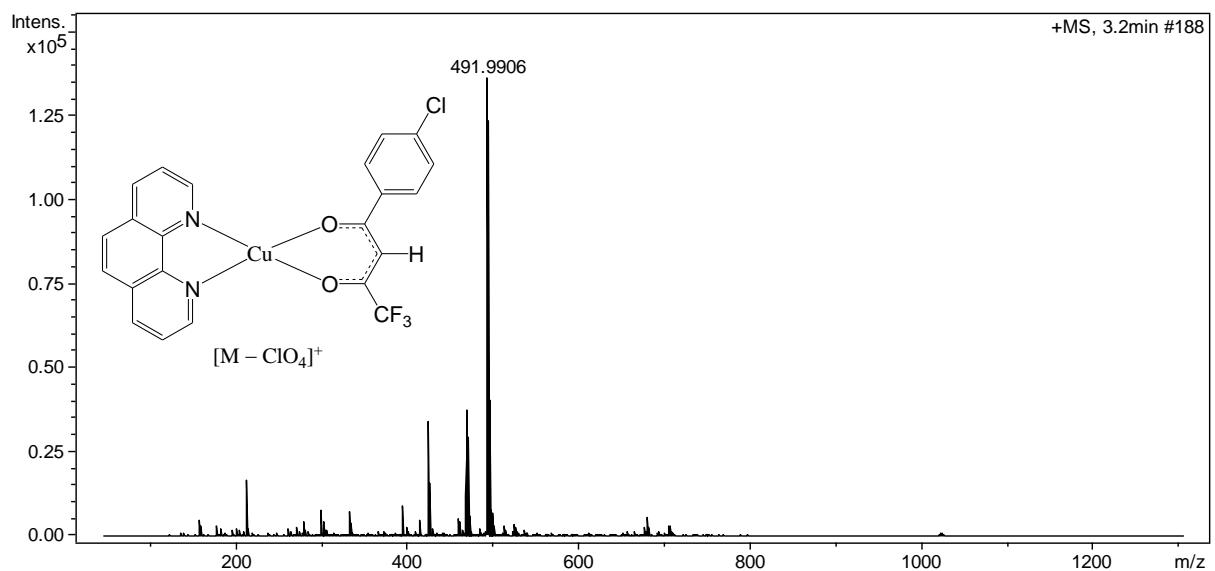
Complexo (X)



Complexo (XI)



Complexo (XVI)



Complexo (XVII).

G. Dados dos raios X:

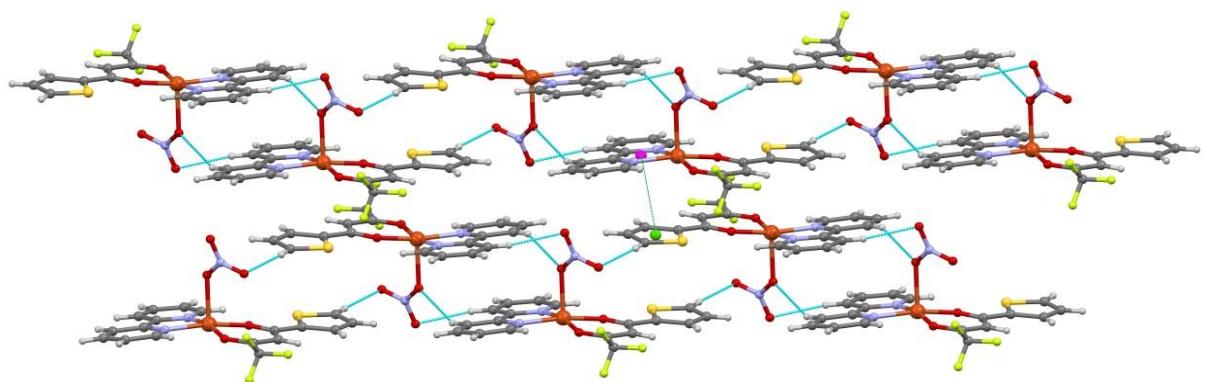


Figura G1. Representação MERCURY das interações intermoleculares presentes no cristal do composto (VII).

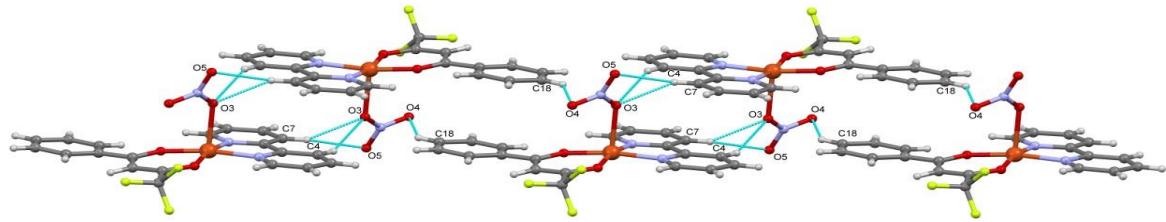


Figura G2. Representação MERCURY da rede bidimensional presente no cristal do composto (VIII).

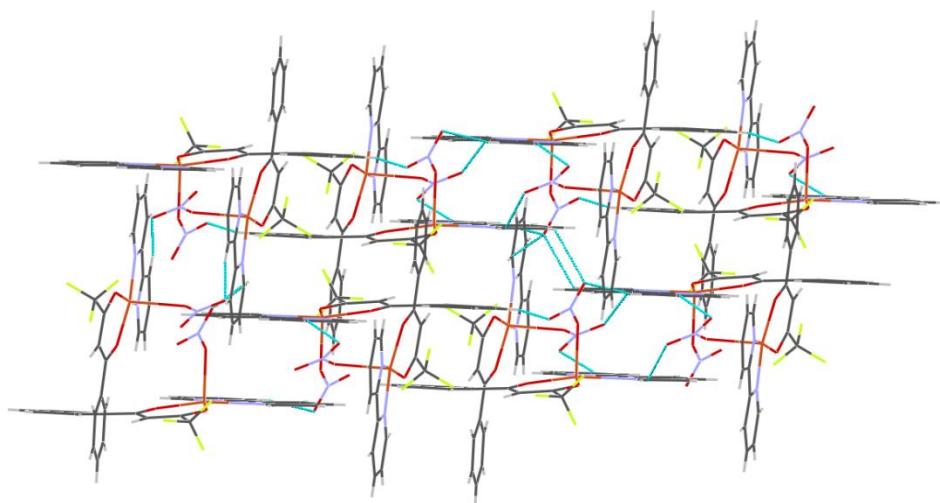


Figura G3. Representação MERCURY das interações intermoleculares presentes no cristal do composto (VIII).

Tabela G1. Dados Cristalográficos dos compostos em estudo.

Complexo	(VII)	(VIII)
Fórmula	CuC ₁₈ H ₁₂ N ₃ F ₃ O ₅ S	CuC ₂₀ H ₁₄ N ₃ F ₃ O ₅
Massa Molar (g mol ⁻¹)	502,91	496,88
Temperatura de coleta (K)	293(2)	293(2)
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c
Parâmetros da cela unitária (Å, °)		
a	12,5475(3)	12,6488(3)

b	8,9514(2)	8,5714(3)
c	18,4534(4)	19,0753(6)
β	106.729(2)	107,921(2)
Volume da cela (\AA^3); Z	1984,92(8); 4	1967,76(10); 4
Densidade Calculada (mg/m^3)	1,683	1,677
Coeficiente de absorção (mm^{-1})	1,270	1,178
F(000)	1012	1004
Tamanho do cristal (mm)	0,201 x 0,274 x 0,305	0,155 x 0,189 x 0,191
Intervalo de hkl	-14,14; -10,10; -21,20	-14,15; -10,10; -23,23
Intervalo de θ ($^\circ$)	3,23 – 24,65	2,92 – 26,03
Coeficiente de transmissão max.; min.	0,7899; 0,6943	0,8464; 0,8057
Reflexões coletadas	21869	31049
Reflexões únicas [R_{int}]	3346[0.0547]	3875 [0.0935]
Reflexões observadas [$I > 2\sigma(I)$]	2809	2729
Parâmetros Refinados	280	289
S	1,052	1,104
$R[I > 2\sigma(I)]; wR$	0,0518; 0,1431	0,0435; 0,1062
R (todos os dados); wR	0,0626; 0,1540	0,0715; 0,1182
$\Delta\rho_{\text{máx}}; \Delta\rho_{\text{min}}$ (e \AA^{-3})	0,592; -0,410	0,930; -0,536

Tabela G2. Principais distâncias (\AA) e ângulos de ligação ($^\circ$), com os desvios padrão entre parênteses, para os compostos em estudo.

Complexo	(VII)	(VIII)
<i>Distâncias de ligação</i>		
Cu-N(1)	1,996(3)	1,981(2)
Cu-N(2)	1,992(3)	1,998(2)
Cu-O(1)	1,927(3)	1,9187(19)
Cu-O(2)	1,931(3)	1,9351(18)

Cu-O(3)	2,260(3)	2,2445(19)
<i>Ângulos de ligação</i>		
O(1)-Cu-O(2)	92,84(12)	93,49(8)
O(1)-Cu-N(1)	91,57(13)	91,25(8)
O(1)-Cu-N(2)	167,04(13)	168,52(9)
O(2)-Cu-N(1)	168,05(12)	167,75(8)
O(2)-Cu-N(2)	91,89(12)	91,84(8)
N(1)-Cu-N(2)	81,55(13)	81,60(9)
O(1)-Cu-O(3)	102,89(13)	98,50(8)
O(2)-Cu-O(3)	97,00(13)	99,89(8)
N(1)-Cu-O(3)	92,83(13)	90,56(8)
N(2)-Cu-O(3)	88,48(12)	90,58(8)
C(1)-N(1)-Cu	126,2(3)	125,93(19)
C(5)-N(1)-Cu	114,1(3)	115,21(17)
C(10)-N(2)-Cu	126,8(3)	126,77(19)
C(6)-N(2)-Cu	114,8(3)	114,82(18)
C(12)-O(1)-Cu	123,2(3)	123,22(18)
C(14)-O(2)-Cu	127,0(2)	127,15(17)
N(3)-O(3)-Cu	123,3(3)	122,13(16)

Tabela G3. Interações do tipo D-H...A presentes no cristal do composto (**VII**).

Interação D-H...A	Distância (D-H) (Å)	Distância (H...A) (Å)	Distância (D...A) (Å)	Ângulo (DHA) (°)
C(1)-H(1)…O(1)	0,93	2,47	2,971(5)	113,7
C(10)-H(10)…O(2)	0,93	2,51	3,002(5)	113,3
C(13)-H(13)…F(3)	0,93	2,37	2,724(5)	102,1
C(4)-H(4)…O(3) ⁱ	0,93	2,49	3,299(5)	145,5
C(7)-H(7)…O(5) ⁱ	0,93	2,55	3,446(7)	161,7
C(18)-H(18)…O(4) ⁱⁱ	0,93	2,37	3,252(7)	159,3

(i) 2-x,1-y,1-z ; (ii) 1-x,-y,1-z

Tabela G4. Interações do tipo D-H...A presentes no cristal do composto (**VIII**).

Interação D-H...A	Distância (D-H) (Å)	Distância (H...A) (Å)	Distância (D...A) (Å)	Ângulo (DHA) (°)
C(1)-H(1)…O(1)	0,93	2,43	2,941(3)	114,3
C(10)-H(10)…O(2)	0,93	2,51	3,004(3)	113,6
C(13)-H(13)…F(2)	0,93	2,36	2,728(3)	103,2
C(4)-H(4)…O(3) ⁱ	0,93	2,48	3,322(4)	150,6
C(7)-H(7)…O(3) ⁱ	0,93	2,48	3,309(3)	148,4
C(7)-H(7)…O(5) ⁱ	0,93	2,57	3,433(4)	154,0
C(18)-H(18)…O(3) ⁱⁱ	0,93	2,49	3,404(4)	169,7
C(1)-H(1)…O(5) ⁱⁱⁱ	0,93	2,56	3,116(3)	118,6
C(8)-H(8)…O(4) ^{iv}	0,93	2,52	3,207(4)	130,5

(i) -x,-y,-z ; (ii) 1-x,1-y,-z; (iii) -x,-1/2+y,-1/2-z; (iv) x,1/2-y,1/2+z

H. Modelagem Molecular:

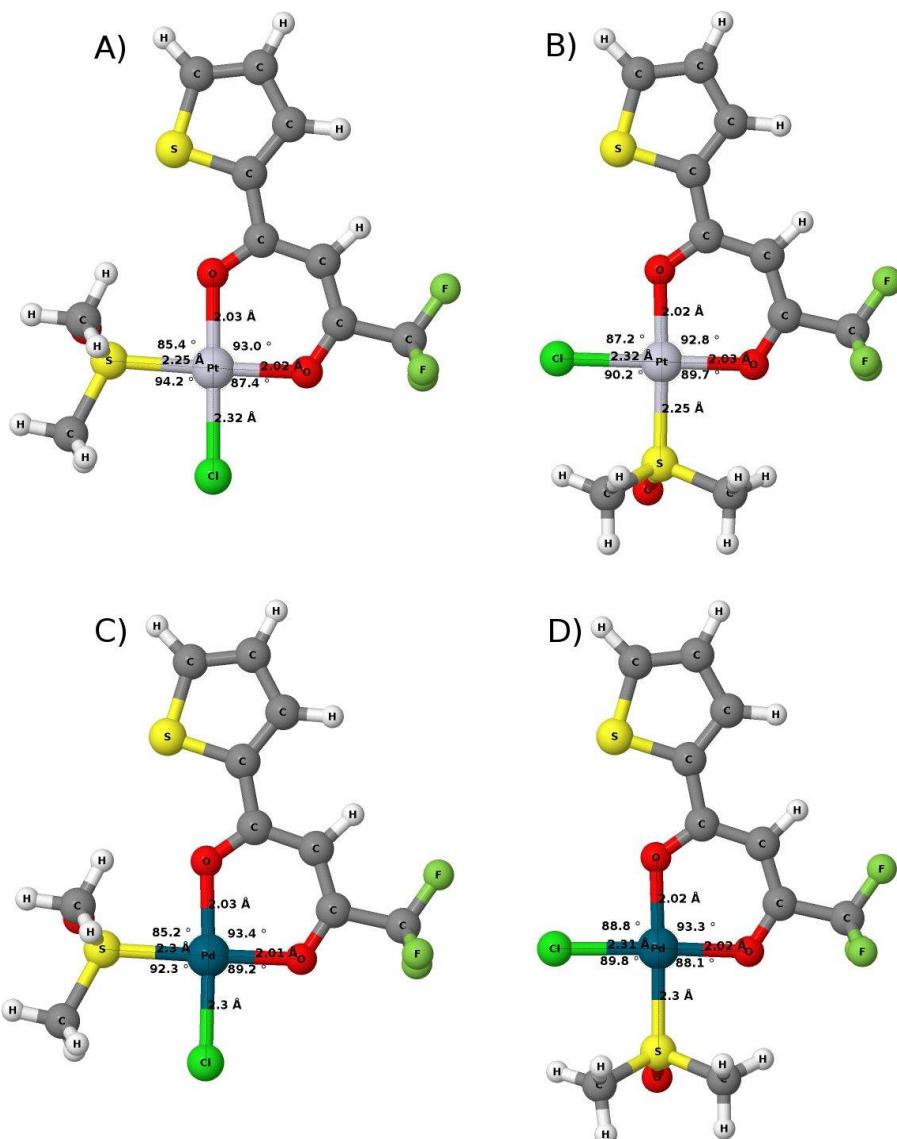


Figura H1. Geometrias de equilíbrio obtidas com PBE0/LANL2DZ/6-31G(d) para A) $[\text{Pt}(\text{TTA})(\text{DMSO})\text{Cl}]$ com DMSO *cis* em relação ao grupo tiofenil, B) $[\text{Pt}(\text{TTA})(\text{DMSO})\text{Cl}]$ com DMSO *trans* em relação ao grupo tiofenil, C) $[\text{Pd}(\text{TTA})(\text{DMSO})\text{Cl}]$ com DMSO *cis* em relação ao grupo tiofenil e D) $[\text{Pd}(\text{TTA})(\text{DMSO})\text{Cl}]$ com DMSO *trans* em relação ao grupo tiofenil.

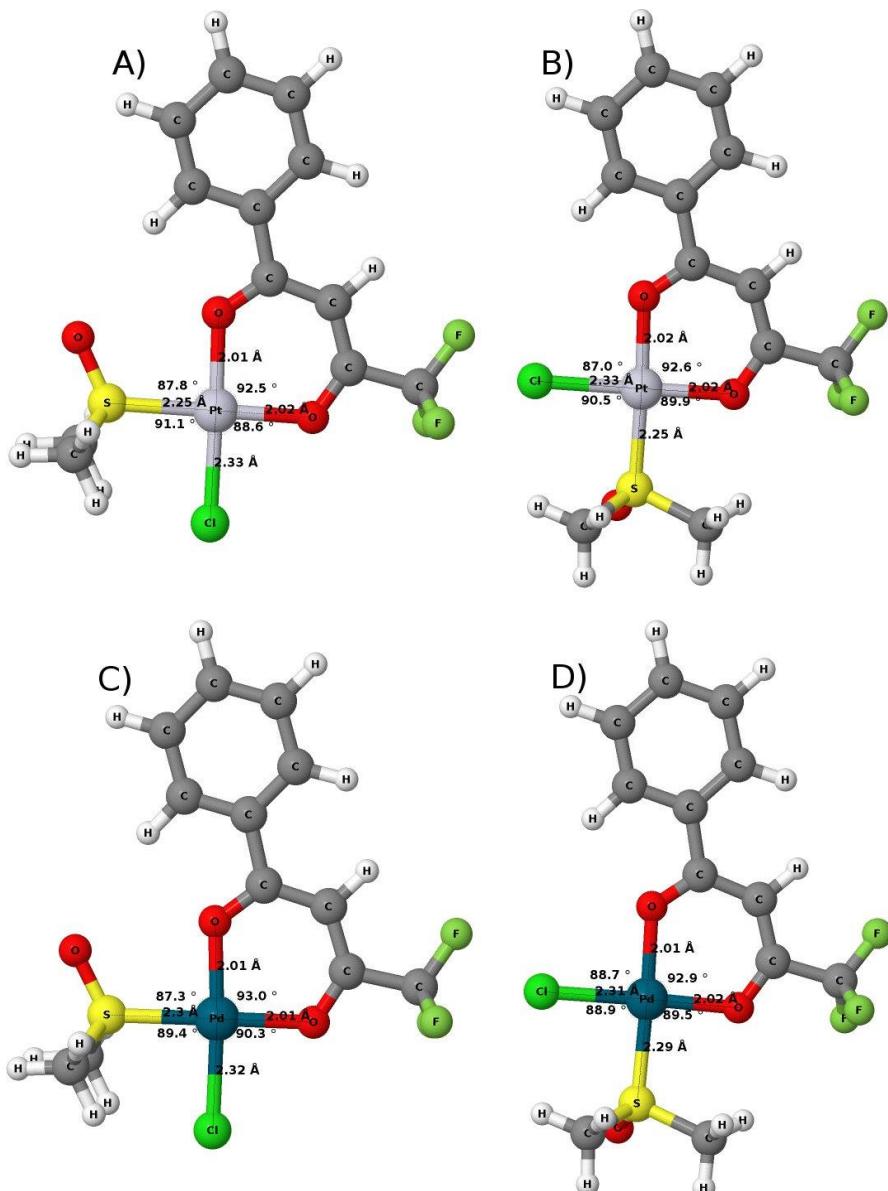


Figura H2. Geometrias de equilíbrio obtidas com PBE0/LANL2DZ/6-31G(d) para A) [PtCl(BTA)(DMSO)] com DMSO *cis* em relação ao grupo fenil, B) [PtCl(BTA)(DMSO)] com DMSO *trans* em relação ao grupo fenil, C) [Pd(BTA)(DMSO)Cl] com DMSO *cis* em relação ao grupo fenil e D) [Pd(BTA)(DMSO)Cl] com DMSO *trans* em relação ao grupo fenil.

Tabela H1. Forças do oscilador e energias de excitação para complexos do tipo [M(TTA)(DMSO)Cl], calculadas com TD-DFT.

	<i>cis</i> -Pt		<i>trans</i> -Pt		<i>cis</i> -Pd		<i>trans</i> -Pd		
#	nm	f	nm	f	nm	f	nm	F	
1	387.1	0	388.3	0	494.8	0	498.9	0	
2	373.5	0.012	382.2	0.065	442.2	0.004	437.5	0.002	
3	343.8	0.020	339.8	0.002	425.9	0.008	424.7	0.013	
4	333.7	0.003	334.5	0.003	396.4	0	359.1	0.001	
5	328.5	0	330.3	0	338.3	0.043	352.5	0	
6	320.7	0.160	322.9	0.001	315.2	0.125	342.9	0.094	
7	316.4	0.265	304.9	0.479	312.1	0.219	310.8	0	
8	310.1	0.001	292.1	0.001	308.6	0.010	303.1	0.015	
9	276.7	0.019	287.0	0.025	303.2	0.021	301.3	0.442	
10	270.5	0.011	275.4	0.064	301.2	0	286.1	0.017	
11	259.0	0.083	271.8	0.002	283.2	0.003	284.9	0.007	
12	255.2	0.002	268.8	0.041	276.4	0.009	281.2	0.008	
13	243.6	0.033	239.3	0.003	274.4	0.002	278.7	0.001	
14	241.0	0.005	236.8	0.018	271.8	0.014	274.8	0.001	
15	239.2	0.008	233.3	0.026	262.2	0.331	270.9	0.192	

16	233.2	0.009	232.0	0	260.6	0.017	266.3	0.115
17	230.3	0.003	230.1	0.005	256.7	0.172	258.5	0.062
18	228.8	0.001	228.5	0.008	249.1	0.007	250.4	0.003
19	226.1	0.002	227.9	0.005	242.6	0.018	239.9	0.009
20	224.2	0.143	224.6	0.030	235.4	0.130	236.1	0.182
21	223.1	0.042	222.5	0.067	231.5	0.050	227.6	0
22	218.7	0.007	219.9	0.008	223.9	0.001	223.4	0.002
23	214.5	0.001	217.6	0.031	217.9	0.028	218.4	0.081
24	213.3	0.080	216.8	0.051	217.5	0.025	216.2	0.034
25	212.4	0.003	212.6	0	211.0	0.053	212.4	0.007
26	212.0	0.013	210.8	0.001	208.7	0.037	206.9	0.117
27	210.9	0.005	205.6	0.023	205.6	0.002	205.1	0.002
28	205.2	0.022	204.3	0.019	203.0	0.119	202.6	0.025
29	201.6	0.005	201.7	0.006	199.8	0.034	200.1	0.021

Tabela H2. Forças do oscilador e energias de excitação para complexos do tipo [MCl(BTA)(DMSO)], calculadas com TD-DFT.

	<i>cis</i> -Pt		<i>trans</i> -Pt		<i>cis</i> -Pd		<i>trans</i> -Pd		
#	nm	f	nm	f	nm	f	nm	F	
1	376.2	0	386.0	0.002	480.6	0	493.4	0	
2	349.7	0.015	371.2	0.052	427.8	0.003	433.7	0.002	
3	328.2	0.007	338.1	0.003	408.1	0.005	420.4	0.012	
4	322.5	0.002	332.5	0.003	387.2	0.001	357.5	0	
5	306.9	0.004	322.7	0	318.9	0.059	334.2	0.053	
6	303.8	0.013	315.9	0.001	310.1	0	333.6	0.005	
7	296.3	0.394	290.0	0	297.3	0.001	305.3	0.001	
8	294.2	0.032	287.7	0.023	292.2	0.061	297.5	0	
9	281.5	0.011	283.6	0.462	289.8	0.265	287.9	0.005	
10	262.6	0.001	276.4	0.077	287.8	0.003	285.7	0.081	
11	251.1	0.003	269.6	0.045	281.1	0.003	283.1	0.267	
12	249.2	0.103	262.6	0.001	279.4	0.011	282.4	0.125	
13	239.8	0	236.9	0.009	277.6	0.008	275.8	0.026	
14	235.8	0.003	234.9	0.044	266.6	0.007	275.5	0.003	
15	234.0	0.017	233.6	0.011	259.9	0.224	271.7	0.299	

16	233.2	0.006	231.4	0.008	258.8	0.139	263.7	0.079
17	228.4	0.027	228.9	0.001	252.8	0.314	256.8	0.023
18	225.8	0.013	226.1	0.019	245.6	0.002	249.8	0.003
19	223.8	0.004	225.9	0.004	237.2	0.006	238.2	0.035
20	219.4	0.210	222.3	0.073	235.8	0.079	235.4	0.142
21	214.4	0.010	220.1	0.041	223.5	0.042	225.3	0.001
22	214.0	0.023	219.4	0.002	219.0	0	220.6	0.006
23	213.3	0.002	215.9	0.070	213.9	0.032	215.7	0.047
24	210.5	0.044	215.5	0.011	210.5	0.070	214.6	0
25	208.6	0.002	212.2	0.003	208.6	0.098	210.6	0.063
26	207.4	0.002	211.9	0.016	204.9	0.006	209.5	0.066
27	204.3	0.022	207.8	0	203.1	0.088	206.4	0.085
28	203.9	0.004	206.4	0.022	202.4	0.081	203.8	0.070
29	201.9	0.031	201.9	0.031	198.5	0.013	203.0	0.002

Tabela H3. Natureza das transições mais intensas calculadas com TD-DFT usando PBE0/LANL2DZ/6-31G(d) para os mais estáveis complexos de Pt(II) e Pd(II).

Complexos	λ / nm	Transição	Atribuição
<i>trans</i> -[PtCl(TTA)(DMSO)]	304,9	92 → 95 (78%)	$\pi-\pi^*$ HTTA
<i>trans</i> -[PdCl(TTA)(DMSO)]	301,3	93 → 96 (81%)	$\pi-\pi^*$ HTTA
<i>cis</i> -[PtCl(BTA)(DMSO)]	296,3	92 → 94 (84%)	$\pi-\pi^*$ HBTA
<i>cis</i> -[PdCl(BTA)(DMSO)]	289,8	92 → 95 (71%)	$\pi-\pi^*$ HBTA

Tabela H4. Energias dos orbitais de fronteira Kohn-Sham (a.u.) e composições (%) calculadas usando PBE0/LANL2DZ/6-31G(d) para todos os complexos estáveis.

	Orbital	E / a.u.	M(II)	Cl ⁻	DMSO	β -dicetona
<i>trans</i> -[Pt(TTA)(DMSO)Cl]						
	92	-0.26	13.4	25.1	1.2	60.3
	93	-0.26	23.7	61.4	3.0	11.9
HOMO	94	-0.24	38.2	35.1	0.3	26.4
LUMO	95	-0.09	2.7	0.0	1.3	96.0
	96	-0.06	48.3	11.2	24.8	15.7
<i>trans</i> -[Pd(TTA)(DMSO)Cl]						
	92	-0.27	16.1	74.1	6.5	3.3
	93	-0.26	12.3	37.1	0.2	50.4
HOMO	94	-0.25	22.1	27.8	0.2	49.9
LUMO	95	-0.1	49.7	10.7	23.0	16.6
	96	-0.09	2.0	0.0	0.5	97.5
<i>cis</i> -[Pt(TPB)(DMSO)Cl]						
	92	-0.26	20.3	11.0	1.5	67.2
HOMO	93	-0.25	39.1	30.4	1.0	29.5
LUMO	94	-0.08	3.4	0.1	0.3	96.2

95 -0.06 49.9 11.2 22.8 16.1

<i>cis</i> -[Pd(TPB)(DMSO)Cl]						
	92	-0.27	24.8	36.3	0.8	38.1
HOMO	93	-0.25	17.7	17.8	0.8	63.7
LUMO	94	-0.1	50.8	10.5	20.9	17.8
	95	-0.08	2.4	0.1	0.3	97.2

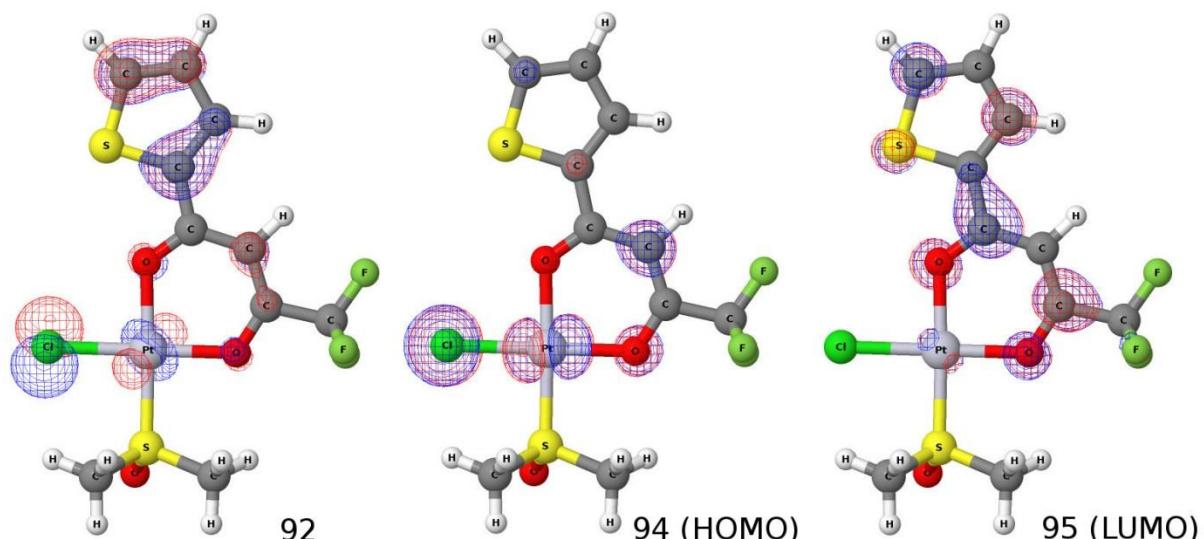


Figura H2. Orbitais de fronteira Kohn-Sham obtidos com PBE0/LANL2DZ/6-31G(d) para [Pt(TTA)(DMSO)Cl] com DMSO *trans* ao tiofenil.

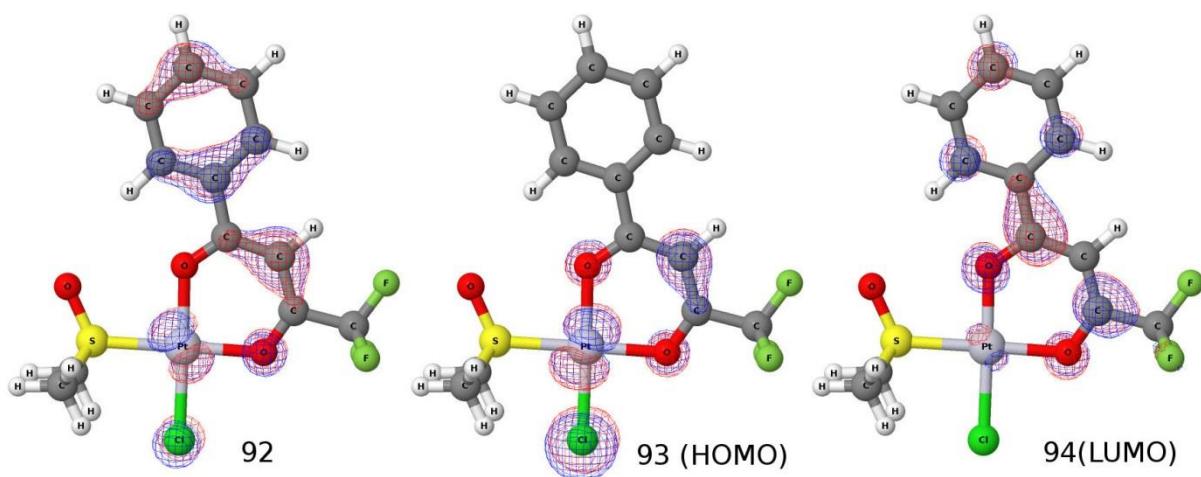


Figura H3. Orbitais de fronteira Kohn-Sham obtidos com PBE0/LANL2DZ/6-31G(d) para [PtCl(BTA)(DMSO)] com DMSO *cis* ao fenil.

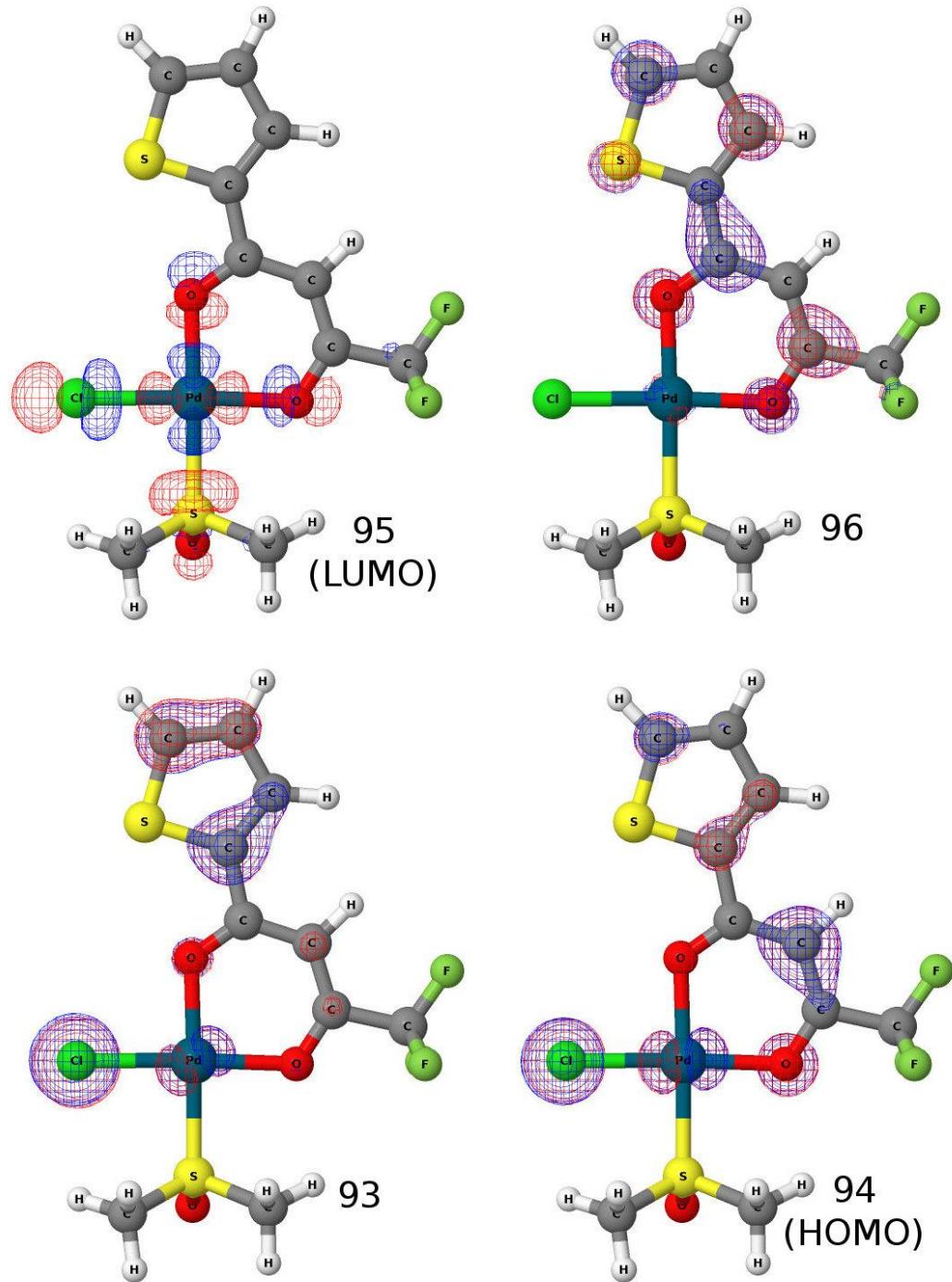


Figura H4. Orbitais de fronteira Kohn-Sham obtidos com PBE0/LANL2DZ/6-31G(d) para $[\text{Pd}(\text{TTA})(\text{DMSO})\text{Cl}]$ com DMSO *trans* ao tiofenil.

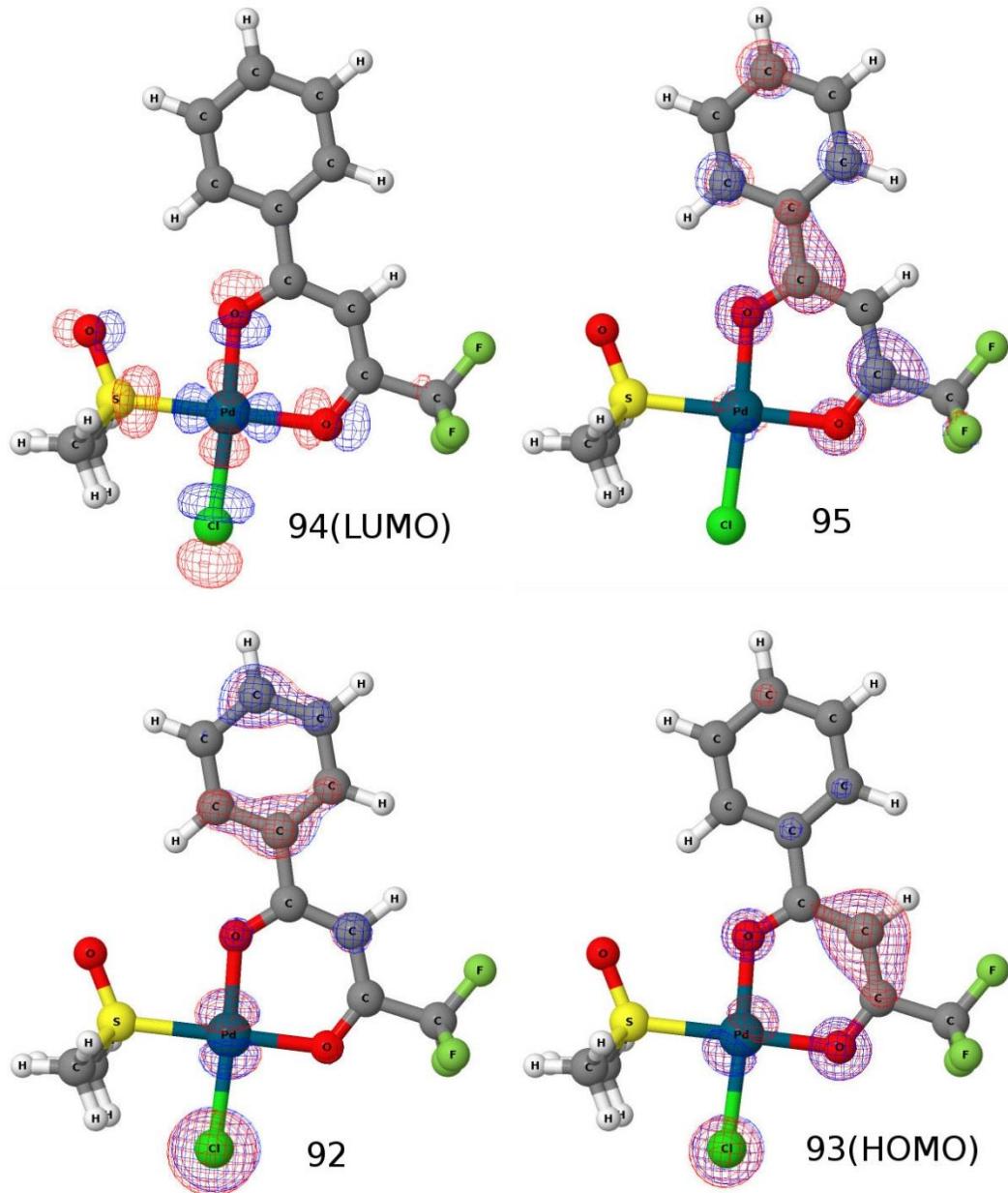


Figura H5. Orbitais de fronteira Kohn-Sham obtidos com PBE0/LANL2DZ/6-31G(d) para $[\text{Pd}(\text{BTA})(\text{DMSO})\text{Cl}]$ com DMSO *cis* ao fenil.