



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

LUANA MUNIQUE SOUSA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS BIOLÓGICOS
ENVOLVENDO COMPLEXOS DE PALÁDIO(II) E RUTÊNIO(II) COM
HIDRAZIDAS E CARBAZATOS**

UBERLÂNDIA-MG

2016

LUANA MUNIQUE SOUSA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS BIOLÓGICOS
ENVOLVENDO COMPLEXOS DE PALÁDIO(II) E RUTÊNIO(II) COM
HIDRAZIDAS E CARBAZATOS**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós Graduação em Química da
Universidade Federal de Uberlândia
como parte dos requisitos necessários
para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Wendell Guerra

Co-Orientador: Gustavo Von Poelhsitz

UBERLÂNDIA-MG

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

S725s Sousa, Luana Munique, 1990-
2016 Síntese, caracterização e estudos biológicos envolvendo complexos de paládio(II) e rutênio(II) com hidrazidas e carbazatos / Luana Munique Sousa. - 2016.
144 f. ; il.

Orientador: Wendell Guerra.

Coorientador: Wenden Guerra.
Coorientador: Gustavo Von Poelhsitz.

Coordenador: Gustavo Von Fischera.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui bibliografia.

1. Química - Teses. 2. Paladio - Síntese - Teses. 3. Rutênio -Síntese - Teses. 4. Câncer - Teses. I. Guerra, Wendell. II. Poelhsitz, Gustavo Von. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.



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 230/PPQUI.

DATA: 23/02/2016

DISCENTE: Luana Munique Sousa

MATRÍCULA: 11412QMI004

TÍTULO DO TRABALHO: Síntese, caracterização e estudos biológicos envolvendo complexos de Paládio(II) e Rutênio(II) com hidrazidas e carbazatos.

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Química

LINHA DE PESQUISA: Química Bioinorgânica

PROJETO DE PESQUISA DE VINCULAÇÃO: Síntese, caracterização e estudos biológicos envolvendo complexos de Platina(II), Platina(IV), Cobre(II) e Paládio(II) contendo hidrazidas (carbazatos).

Às quatorze horas do dia vinte e três de fevereiro do ano dois mil e dezesseis, no Auditório Prof. Manuel Gonzalo Hernández Terrones, Bloco 5I, no Campus Santa Mônica, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos Professores Doutores Priscila Pereira Silva, Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Edson Nossol 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(à) candidato(a) para a exposição do seu trabalho e, em sequência, 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 aprovou o(a) candidato(a). Por sugestão da Banca Examinadora, o título do trabalho será

mantida.

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 16 horas e 23 minutos e lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pela Banca Examinadora.

Priscila Pereira Silva
Profª Dra. Priscila Pereira Silva

CEFET/MG

Edson Nossol
Prof. Dr. Edson Nossol

IQUFU

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

Aos meus Pais, Antônio José e Mônica, por todo o amor e dedicação na minha educação.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pela grande oportunidade a mim concedida em trilhar os caminhos da ciência, e por todos os dias se fazer presente em minha vida, sem o seu amor e compaixão eu nada seria.

Em especial ao professor, orientador e grande amigo Wendell Guerra, pela oportunidade, confiança e competência profissional ao longo desses dois anos.

Ao co-orientador professor Gustavo Von Poelhsitz, pela sua experiência, ensinamentos e paciência.

Aos meus pais, Antônio e Mônica, minha irmã Moniele, por serem o alicerce da minha vida e por acreditarem em mim em todos os momentos.

A minha Vó, Maria Onice, por todos os conselhos e orações. As minhas tias Hely e Heliana, primos Artur, Heitor e Vinicius por completarem minha vida com muito amor, união e alegria.

Ao Thiago pelo seu amor, paciência e por todos os dias me trazer paz e felicidade.

Aos meus colegas de laboratório Drielly, Janaína, Patrícia, Bárbara, Letícia, Larissa, Yasmim e Paulo por compartilharem das mesmas histórias, das mesmas angústias e dos mesmos objetivos.

As minhas queridas amigas Vanessa e Mônica por todos os conselhos, conversas, risos e choros.

À capes pela concessão da bolsa de mestrado.

Aos professores Pedro Paulo Corbi (UNICAMP), Elene Cristina Pereira Maia (UFMG), Marcelo Lancelloti (UNICAMP), Pedro Ivo da Silva Maia (UFTM), Victor Deflon (IQSC-USP), Luciano Morais Lião (UFG), Alzir Azevedo Batista (UFSCar), e aos alunos Ivana M. Marzano (UFMG) Andressa K. Silva, Gabriel H. Ribeiro (UFSCar) e Katia M. Ribeiro (UFSCAR) pelas valiosas sugestões e contribuições durante o desenvolvimento deste trabalho.

À Rede Mineira de Química e FAPEMIG pelo suporte financeiro durante este trabalho.

Ao Grupo de Pesquisa em Materiais Inorgânicos do Triângulo (GMIT).

A todos agradeço pela contribuição dada a este trabalho seja ela direta ou indiretamente.

Só se pode alcançar um grande êxito quando nos mantemos fiéis a nós mesmos”.

Friedrich Nietzsche

“Foi o tempo que dedicaste a tua rosa que a fez tão importante”.

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

O presente trabalho descreve a síntese, caracterização e avaliação da atividade citotóxica de novos complexos de paládio(II) e rutênio(II) com ligantes hidrazidas e carbazatos. Os complexos de Pd(II) do tipo *trans*-[Pd(L)₂Cl₂], onde L = 4-metoxibenzil carbazato (4-MC), benzil carbazato (BC), 4-fluorofenoxiacético hidrazida (4-FH), 3-metoxibenzil hidrazida (3-MH), etil carbazato (EC) e *terc*-butilcarbazato (TC) foram caracterizados por análise elementar, condutimétrica e termogravimétrica, espectrometria de massa com ionização por “eletrospray” (ESI-MS) e por espectroscopia de IV e RMN (solução e estado sólido). Em todas as reações foram obtidos complexos com uma estrutura quadrado planar com ligantes hidrazidas ou carbazatos coordenados via grupos NH₂. A atividade citotóxica dos complexos *trans*-[Pd(4-MC)₂Cl₂] e *trans*-[Pd(4-FH)₂Cl₂] foi avaliada frente à uma linhagem celular de leucemia mieloide crônica e apresentaram baixa atividade. Por sua vez, complexos do tipo *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(L)], onde L = 4-metoxibenzil carbazato (4-MC), benzil carbazato (BC), 3,5-dimetoxi- α,α -dimetilbenzil carbazato (DDC), 4-fluorofenoxiacético hidrazida (4-FH), 3-metoxibenzil hidrazida (3-MH) foram caracterizados por IV (ATR-FTIR), UV Vis, RMN ¹H e análise elementar. Além disso, a estrutura do complexo *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(BC)] foi determinada por difração de raios X de monocrystal, como observado, o íon rutênio apresenta uma geometria octaédrica distorcida e o ligante BC se coordena ao centro metálico por meio do átomo de nitrogênio proveniente do grupo NH₂. Testes de estabilidade em solução aquosa indicaram que após 24 horas em solução tampão e DMSO o composto *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(4-FH)], perde um ligante clorido formando uma espécie catiônica. A atividade citotóxica dos complexos de Ru(II) foi avaliada em três linhagens celulares tumorais, contudo os resultados indicaram que os complexos não são ativos.

Palavras-Chave: Complexos Paládio(II), Complexos Rutênio(II), Carbazatos, Hidrazidas, Atividade Antitumoral.

ABSTRACT

This work describes the synthesis, characterization and evaluation of the cytotoxic activity of new palladium(II) and ruthenium(II) complexes with hydrazides and carbazates. The complexes of type *trans*-[Pd(L)₂Cl₂], in which L = 4-methoxybenzylcarbazate (4-MC), benzyl carbazole (BC), 4-fluorophenoxyacetic acid hydrazide (4-FH), 3- methoxybenzyl hydrazide (3-MH), ethyl carbazole (EC) and *tert*-butylcarbazate (TC) were characterized by elemental analyses, conductivity measurements, TG/DTA, mass spectrometric, IR(ATR-FTIR) and NMR spectroscopy (solution and solid-state). In all reactions, were obtained square planar complexes with hydrazides or carbazates coordinated via NH₂ groups. The cytotoxic activity of the compounds *trans*-[Pd(4-MC)₂Cl₂] (**I**) and *trans*-[Pd(4-FH)₂Cl₂] (**III**) was evaluated in a chronic myelogenous leukemia cell line and they showed poor activity. On the other hand, the complexes of the type *fac*-[RuCl₂(S-dmso)₃(L)], in which L = 4-methoxybenzylcarbazate (4-MC), benzyl carbazole (BC), 3,5-dimethoxy- α,α -dimethylbenzyl carbazole (DDC), 4-fluorophenoxyacetic acid hydrazide (4-FH), 3-methoxybenzyl hydrazide (3-MH) were characterized by IR (ATR-FTIR), UV-Vis, ¹H NMR and elemental analysis. Furthermore, the structure of the complex *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(BC)] was determined by single-crystal X-ray diffraction, and as can see, the ruthenium ion has a distorted octahedral geometry and is coordinated to BC through the nitrogen atom from the NH₂ group. Stability tests in buffer solution and DMSO indicated that after 24 hours the compound *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(4-FH)] loses a chloride ligand forming a cationic specie. The cytotoxic activity of ruthenium(II) complexes was evaluated in three tumor cell lines. However, the results indicate that the compounds are not active.

Keywords: Palladium(II) complexes, Ruthenium(II) complexes, Carbazates, Hydrazides, Antitumoral Activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Compostos organo-arsênicos estudados por Paul Ehrlich.....	2
Figura 2 - Estrutura molecular da cisplatina.....	3
Figura 3 - Representação esquemática da entrada da cisplatina na célula.	4
Figura 4- 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.	4
Figura 5 - Metalofármacos de platina com atividade antitumoral.....	5
Figura 6a - Compostos metálicos utilizados na medicina (diagnóstico e terapia).	7
Figura 6b - Compostos metálicos em fase de testes clínicos.	8
Figura 7- Fórmulas estruturais dos complexos (1) <i>cis</i> -[Pd(L)Cl ₂] (2) <i>cis</i> -[Pd(tdmPz)L ₂] (3) [Pd(dmba)(PPh ₃)(1-Mecyt)]ClO ₄	10
Figura 8- Estrutura dos compostos (a) <i>trans</i> -[Pd(L) ₂ Cl ₂].H ₂ O e (b) <i>cis</i> -[Pt(L) ₂ Cl ₂].H ₂ O.	11
Figura 9 - Estrutura dos compostos <i>trans</i> -[Pd(Cl) ₂ (L) ₂] (L = 3-hidroxipiridina, 2-hidroxipiridina e 4-hidroxipiridina).....	11
Figura 10 - Estrutura do complexo <i>trans</i> -[Pd(NHC) ₂ Cl ₂].....	12
Figura 11- Estrutura molecular do complexo <i>trans</i> -[Pd(SN) ₂ (PTA) ₂].....	12
Figura 12 - Complexos de rutênio(II) e (III) com atividade antitumoral.	13
Figura 13- Compostos de rutênio(III) em fases de testes clínicos.....	16
Figura 14 - Representação esquemática do modo de ação do KP1019.....	17
Figura 15 - Promissores complexos de Ru(II)-DMSO.....	19
Figura 16- Estrutura molecular dos complexos (1) <i>trans</i> - <i>cis</i> -[RuCl ₂ (S-dmso) ₂ (H ₂ biim)] e (2) <i>mer</i> -[RuCl ₃ (S-dmso) (H ₂ biim)].....	20
Figura 17- Estrutura molecular de complexos de fórmula geral <i>fac</i> -[RuCl(S-dmso) ₃ (LH)].	20
Figura 18- Estrutura molecular da isoniazida.....	21
Figura 19- Derivados de hidrazidas que apresentam atividade citotóxica:	22
Figura 20- Estrutura do complexo [Ni(ovanmsh) ₂].....	23
Figura 21- Estruturas dos complexos de Ru(II) coordenados a hidrazidas.	24
Figura 22- Estrutura do complexo [Ag(NO ₃)(H ₂ O)(2-metil-1H-benzimidazol-5-carbohidrazida)]......	24
Figura 23- Estrutura ternária dos complexos de cobre com ligantes hidrazidas.	25

Figura 24- Estrutura molecular do composto <i>cis</i> -[PtX ₂ (4-NH) ₂], onde X= Cl ou I.....	26
Figura 25- Estrutura do complexo <i>cis</i> -[Pt(4-FH) ₂ Cl ₂].	26
Figura 26- Estrutura do complexo [Co(etil(2E)-2-[2-(difenilfosfino)benzilideno].....	27
Figura 27- Estrutura molecular dos compostos de Pd(II) e Fe(III) com ligantes derivados do etil carbazato e 2-(difenilfosfino) benzaldeído.	27
Figura 28- (a) Espectro de massas para o complexo II. (b) padrão isotópico calculado para o íon [Pd(BC) ₂ Cl] ⁺	43
Figura 29 - (a) Espectro de massas para o complexo III. (b) Padrão isotópico previsível para o íon [Pd(FH) ₂ Cl] ⁺	44
Figura 30 - Curva TG/DTA para o complexo II.....	45
Figura 31 - Curva TG/DTA para o complexo III.	46
Figura 32 - Espectro de IV expandido na região entre 3400 e 3000 cm ⁻¹ do complexo II e do ligante BC.	47
Figura 33 - Espectro de IV expandido na região entre 1800 e 1600 cm ⁻¹ do complexo II e do ligante BC.	48
Figura 34 - Espectro no IV (400-300 cm ⁻¹) do complexo III, mostrando v _{Pd-Cl}	49
Figura 35 - Estruturas otimizadas dos ligantes utilizando PBE0/LANL2DZ/6-31G(d). (A) EC, (B) = BC, (C) = TC, (D) = 4-MC, (E) = 3-MH, e (F) = 4-FH.	52
Figura 36 - Estruturas otimizadas dos isômeros <i>trans</i> dos complexos utilizando PBE0/LANL2DZ/6-31G(d). (A) L= EC, (B)L= BC, (C)L= TC, (D)L= 4-MC, (E)L= 3-MH, e (F)L= 4-FH.	53
Figura 37 - Comparação entre os espectros vibracionais simulados usando PBE0/LANL2DZ/6-31G(d) do ligante livre EC e os isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> do complexo de Pd(II).....	54
Figura 38 – Espectros vibracionais experimentais e simulados utilizando PBE0/LANL2DZ/6-31G(d) (d) dos complexos <i>trans</i>	55
Figura 39- Espectro de RMN ¹ H do ligante livre BC em DMSO- <i>d</i> 6.....	57
Figura 40 - Espectro de RMN ¹ H do complexo II em DMSO- <i>d</i> 6.....	57
Figura 41 - Espectro de RMN ¹ H do ligante livre 4-FH em DMSO- <i>d</i> 6.....	58
Figura 42 - Espectro de RMN ¹ H do complexo III em DMSO- <i>d</i> 6.....	58
Figura 43- Espectro de correlação heteronuclear de hidrogênio e nitrogênio a uma ligação do ligante BC (A) e do complexo II (B) em DMF- <i>d</i> 7	60
Figura 44- Espectro de correlação heteronuclear de hidrogênio e nitrogênio a uma ligação do ligante 4-FH (A) e do complexo III (B) em DMSO- <i>d</i> 6.	61

Figura 45 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ no estado sólido do complexo III.	62
Figura 46 - Espectro de RMN $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ no estado sólido do complexo III.	63
Figura 47 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ no estado sólido do complexo II.	64
Figura 48 - Espectro de RMN $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ no estado sólido do complexo II.	64
Figura 49 - Espectros UV-Vis do complexo X e do ligante 4-FH obtidos em CH_2Cl_2 . 67	
Figura 50 - Espectros UV-Vis dos complexos precursor e do VII obtidos em CH_2Cl_2 . 68	
Figura 51 - Espectros UV-Vis dos complexos precursor e do X obtidos em CH_2Cl_2 . 69	
Figura 52 - Espectros de IV expandido na região entre 3400 a 3100 cm^{-1} dos complexos precursor do VIII e do ligante BC.	71
Figura 53 - Espectros de IV expandido na região entre 1800 e 1680 cm^{-1} dos complexos precursor, do VIII e do ligante BC.	72
Figura 54 - Espectros de IV expandido na região entre 1120 e 920 cm^{-1} dos complexos precursor, do VIII e do ligante BC.	73
Figura 55 - Espectro de RMN ^1H do ligante BC em $\text{DMSO}-d_6$	77
Figura 56 - Espectro de RMN ^1H do composto VIII em CDCl_3	77
Figura 57 - Espectro de RMN ^1H do ligante 4-FH em $\text{DMSO}-d_6$	78
Figura 58 - Espectro de RMN ^1H do composto X em CDCl_3	78
Figura 59 - Estrutura cristalina do complexo <i>fac</i> -[$\text{RuCl}_2(\text{S-dmsO})_3(\text{BC})$].	80
Figura 60 - Espectros de absorção UV-Vis em função do tempo do composto X ($1,6 \times 10^{-4}$ mol L^{-1}) em solução tampão pH = 7,04 em temperatura ambiente.	82

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1- Método geral de síntese, ligantes e estruturas propostas dos respectivos complexos de Pd(II).	41
Esquema 2- Método geral de síntese, ligantes e estruturas propostas dos respectivos complexos de Ru(II).	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores de CI_{50} dos compostos <i>cis</i> e <i>trans</i> de Pt e Pd e cisplatina.	10
Tabela 2 - Valores de CI_{50} para os complexos de Pt(II) e ligante livre.	26
Tabela 3 - Dados de análise elementar e condutimétrica dos compostos de Pd(II).	42
Tabela 4 - Principais bandas observadas na região do infravermelho para os ligantes MC, BC e 4-FH e seus respectivos complexos.	50
Tabela 5 - Principais bandas observadas na região do infravermelho para os ligantes 3-MH, EC e TC e seus respectivos complexos.	51
Tabela 6 - Valores de deslocamento químico δ , multiplicidade, integral e constante de acoplamento dos novos compostos de Pd(II).	59
Tabela 7 - Dados de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ CP/MAS e $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ CP/MAS no estado sólido para os complexos <i>cis</i> -[Pd(4-FH) ₂ Cl ₂] e <i>cis</i> -[Pd(BC) ₂ Cl ₂].	65
Tabela 8 - Dados de análise elementar dos compostos de Ru(II) sintetizados.	66
Tabela 9 - Atribuição das bandas observadas ($\lambda_{\text{máx}}$) e valores de absorvância ($\varepsilon_{\text{máx}}$) dos ligantes e dos seus respectivos complexos de Ru(II) e do complexo precursor.	70
Tabela 10 - Frequências (cm^{-1}) e atribuições correspondentes às principais bandas dos complexos de Ru(II).	74
Tabela 11 - Frequências (cm^{-1}) e atribuições correspondentes às principais bandas dos complexos de Ru(II).	75
Tabela 12 - Valores de deslocamento químico δ , multiplicidade, integral e constante de acoplamento dos novos compostos de Ru(II).	79
Tabela 13 - Principais comprimentos e ângulos de ligação obtidos do complexo <i>cis-fac</i> -[RuCl ₂ (S-dmsO) ₃ BC].	81
Tabela 14 - Dados de condutimetria em função do tempo do composto X ($1,6 \times 10^{-4}$ mol L ⁻¹) em solução tampão.	83
Tabela 15 - Valores de CI_{50} para os ligantes 4-MC e 4-FH, cisplatina, carboplatina e complexos.	84

LISTA DE ABREVIATURAS

FDA = Administração de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos

ADN = Ácido desoxirribonucleico

CI₅₀ = concentração necessária para inibir 50% das células tumorais

MIC = Concentração inibitória mínima

Λ_M = condutividade molar

MM = massa molar (g mol⁻¹)

LD₅₀ = Dose letal necessária de uma dada substância para matar 50% de uma população em teste

ESI/MS = Espectroscopia de massas com ionização por eletrospray

RMN ¹H = Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN ¹³C = Ressonância magnética nuclear de carbono

RMN ¹⁵N = Ressonância magnética nuclear de nitrogênio

UV-Vis = Espectroscopia no ultravioleta-visível

FTIR = Fourier transform infrared spectroscopy

IV = Infravermelho

TG/DTA = Análise térmica

ν = Vibração de estiramento axial (ν_{ass} - estiramento assimétrico; ν_s - estiramento simétrico)

δ = Vibração molecular de deformação angular simétrica no plano ("scissors")

ϵ = Coeficiente de extinção molar

TCML = Transferência de carga metal – ligante

IL = Transições inter e intra ligantes

DMSO = dimetilsulfóxido

4-MC = 4-metoxibenzil carbazato

BC = benzil carbazato

4-FH = ácido 4-fluorofenoxyacético hidrazida

3-MH = 3-metoxibenzil hidrazida

EC = etil carbazato

TC = terc-butil carbazato

DDC = 3,5-dimetoxi- α,α -dimetilbenzil carbazato

PPh₃ = trifenilfosfina

PBS = tampão fosfato-salino

MTT = 3-(4,5-dimetil-2- tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Aplicações dos compostos de coordenação em medicina: histórico e avanços.....	1
1.2 Complexos de paládio com potencial atividade antitumoral	8
1.3 Complexos de rutênio com potencial atividade antitumoral.....	13
1.4 Promissores complexos de Ru-DMSO como agentes antitumorais.....	18
1.5 Hidrazidas e Carbazatos	21
1.6 Complexos metálicos com ligantes hidrazidas e carbazatos.....	22
2. OBJETIVOS.....	28
3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	29
3.1 Solventes	29
3.2 Reagentes	29
3.3 Equipamentos	29
3.3.1 Análise elementar (CHN).....	29
3.3.2 Análise condutimétrica.....	29
3.3.3 Análise termogravimétrica (TG/DTA).....	29
3.3.4 Espectroscopia na região do infravermelho (IV).....	30
3.3.5 Espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis).....	30
3.3.6 Espectroscopia de massas com ionização por eletrospray (ESI/MS).....	30
3.3.7 Ressonância magnética nuclear (RMN).....	31
3.3.8 Difração de raios X.....	32
3.3.9 Modelagem molecular.....	32
3.4 Estudos biológicos	33
3.4.1 Determinação da citotoxicidade dos complexos de Pd(II).....	33
3.4.2 Determinação da citotoxicidade dos complexos de Ru(II).....	34

3.5	Síntese dos complexos	35
3.5.1	Sínteses dos complexos de paládio(II).....	35
3.5.2	Sínteses dos complexos de rutênio(II)	37
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
4.1	Complexos de paládio(II) com hidrazidas e carbazatos.....	41
4.1.1	Proposição estrutural.....	42
4.1.2	Análise térmica.....	44
4.1.3	Espectroscopia na região do infravermelho (IV).....	46
4.1.4	Modelagem molecular.....	52
4.1.5	RMN ^1H em solução.....	56
4.1.6	RMN de correlação heteronuclear de hidrogênio e nitrogênio a uma ligação.....	59
4.1.7	RMN ^{13}C e ^{15}N do estado sólido.....	62
4.2	Complexos de rutênio(II) com hidrazidas e carbazatos	65
4.2.1	Análise elementar.....	66
4.2.2	Espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis).....	67
4.2.3	Espectroscopia na região do infravermelho (IV).....	71
4.2.4	RMN ^1H em solução.....	76
4.2.5	Difração de raios X por monocrystal.....	79
4.2.6	Estudos de estabilidade dos complexos de rutênio em solução aquosa.....	81
5	ATIVIDADE CITOTÓXICA.....	83
6.	CONCLUSÕES	85
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
8.	ANEXOS	92

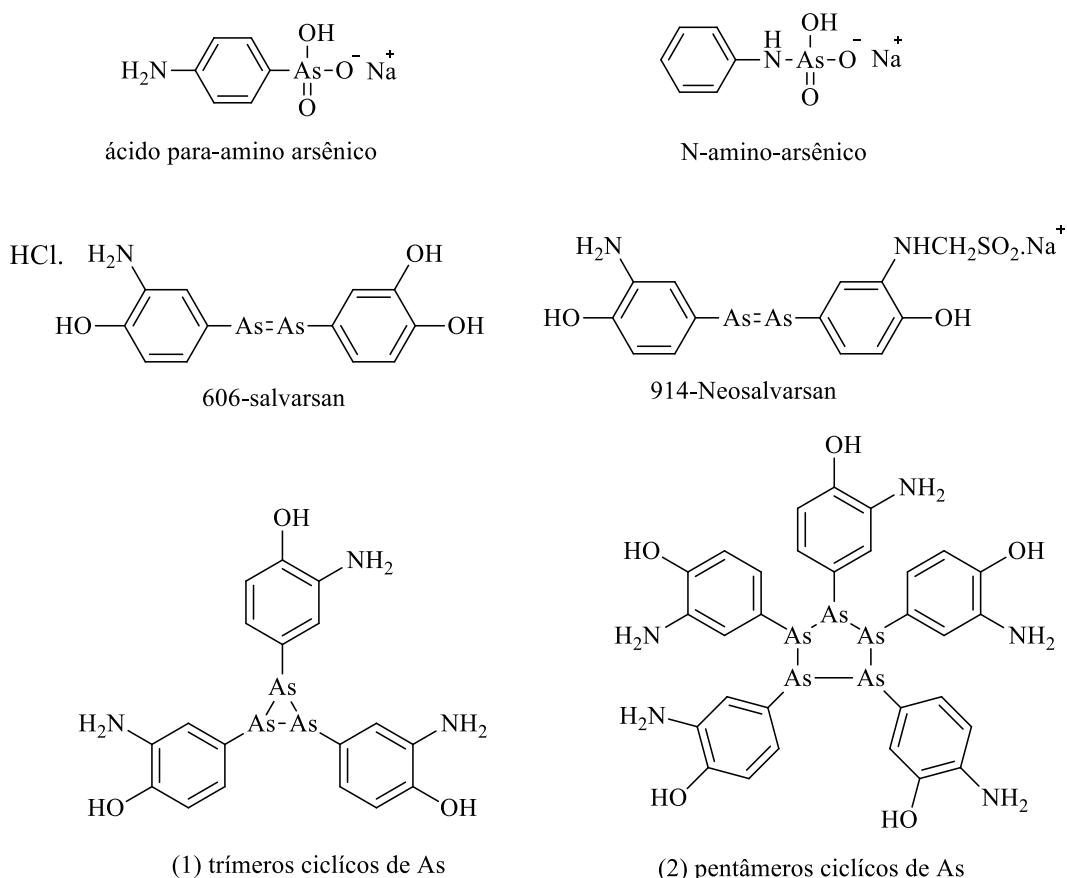
1. INTRODUÇÃO

1.1 Aplicações dos compostos de coordenação em medicina: histórico e avanços

O uso de íons metálicos, especialmente ouro, cobre e ferro, na esterilização da água e como medicamentos é muito antigo, no entanto, a elucidação dos mecanismos de ação destes íons no organismo ainda é relativamente recente. Somente nos últimos cem anos é que as propriedades medicinais de compostos inorgânicos começaram a ser investigadas de forma racional (BERALDO, 2005). O início de estudos mais elaborados ocorreu somente no final do século XIX, com o pesquisador Paul Ehrlich (1854-1915), que é considerado o pai da quimioterapia. Seu trabalho levou ao tratamento da sífilis por meio de complexos metálicos, em especial, os de arsênio, Figura 1. Os compostos 606-salvarsan e 914-neosalvarsan na época foram desenvolvidos para serem comercializados no tratamento da sífilis, porém mais recentemente, descobriu-se, por análise de espectrometria de massas, que as estruturas corretas destes derivados arsênicos estudados por Ehrlich eram relativos à trímeros (1) e pentâmeros cílicos (2) e não aos derivados com ligação dupla arsênio-arsênio. Devido às contribuições, Paul Ehrlich ganhou o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1908 (BOSCH E ROSICH, 2008; NOGUEIRA; MONTANARI; DONNICI, 2009).

Nas últimas décadas, a busca por metalofármacos resultou em progressos importantes e realizações notáveis, como no caso da quimioterapia do câncer. A inserção de compostos de platina, como a cisplatina, no tratamento do câncer foi um grande avanço na medicina, uma vez que, com a administração desses fármacos, a taxa de cura de diferentes tipos de câncer foi elevada. (BARRY E SADLER, 2013).

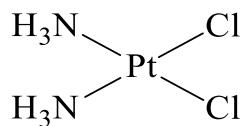
Figura 1- Compostos organo-arsênicos estudados por Paul Ehrlich.



Fonte: A autora.

O fármaco antitumoral cisplatina (Platinol) foi sintetizado pela primeira vez em 1845, pelo químico italiano Michele Peyrone (1813-1883), porém somente em 1965, a atividade citotóxica da cisplatina foi descoberta por Barnett Rosenberg e Loretta VanCamp quando estudavam o efeito de uma corrente elétrica sobre *Escherichia coli*. Rosenberg percebeu que ao passar corrente elétrica através da solução bacteriana, as bactérias presentes paravam de se multiplicar. Este fato foi primeiramente atribuído à corrente elétrica, mas rapidamente esta hipótese foi descartada e posteriormente foi verificado que a atividade antibacteriana estava associada aos compostos de platina liberados pelos eletrodos, sendo a espécie mais ativa o complexo *cis*-diaminodicloroplatina(II) ou cisplatina (Figura 2). Estudos adicionais indicaram que este composto era bastante promissor como agente antitumoral. Em 1971, a cisplatina passou para a fase I de testes clínicos e em 1978 começou a ser utilizada no tratamento do câncer de próstata (ALMEIDA, 2014; RODRIGUES, 2014; ROSENBERG, VAN CAMP, KRIGAS, 1965; ROSENBERG *et al.*, 1969).

Figura 2 - Estrutura molecular da cisplatina.



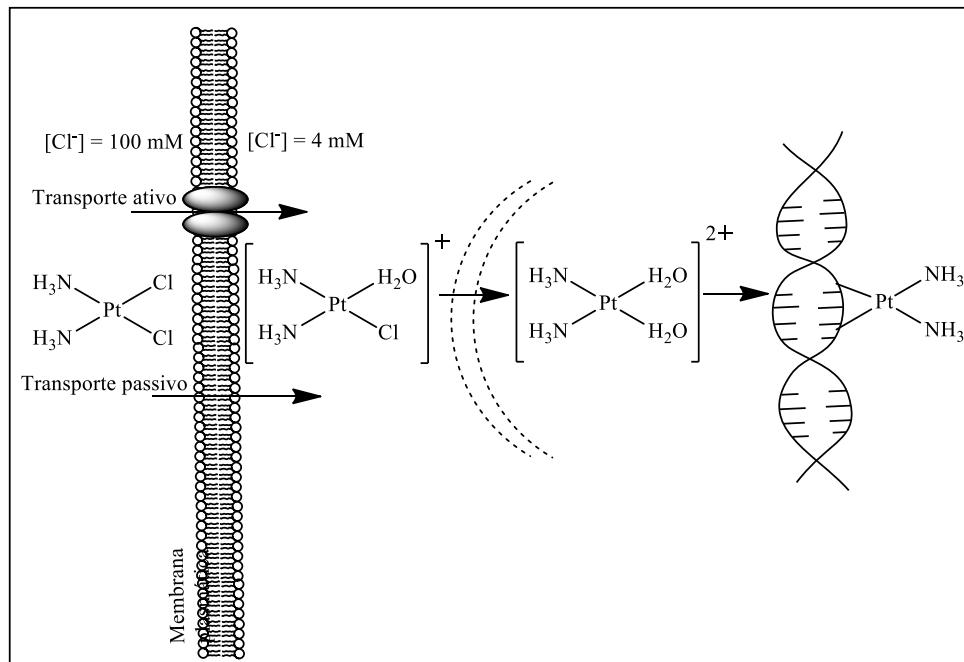
Fonte: A autora.

Desde então, a cisplatina tornou-se um dos fármacos mais utilizados no tratamento do câncer, especialmente nos casos envolvendo tumores de testículo, bexiga, cabeça, pescoço, melanoma, carcinoma de pulmão e câncer de ovário. (ARNESANO; NATILE, 2009; KELLAND, 2007; WHEATE, 2003).

A cisplatina é administrada por via intravenosa por causa de sua baixa solubilidade em água, sendo acumulada principalmente nos rins e no fígado. O mecanismo de ação da cisplatina envolve a hidrólise do fármaco no corpo humano. (PRANCZK *et al.*, 2014). Assim, na corrente sanguínea, a elevada concentração de íons cloretos impede que as reações de substituição dos ligantes cloridos da cisplatina por moléculas de água ocorram, mantendo a cisplatina em sua forma neutra, deste modo o fármaco entra nas células por transporte passivo ou ativo e dentro das células a concentração de íons cloretos é baixa, o que permite que a cisplatina passe por sucessivas reações de hidrólise liberando espécies mais reativas, como $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2]^{2+}$, que irão se ligar ao ADN (Figura 3) (GÓMEZ-RUIZ *et al.*, 2012). A ligação da cisplatina ao ADN é irreversível e diferentes adutos podem ser formados. Os adutos formados representam cerca de 65% ligação cruzada intrafita (na mesma fita do ADN) pGpG, 25% ligação cruzada intrafita pApG, 13% ligações cruzadas interfita (fitas diferentes do ADN) ou intrafita sobre sequências pGpXpG e menos de 1% de adutos monofuncionais (Figura 4). A ligação da platina com o ADN ocorre preferencialmente por meio de um dos átomos de nitrogênio de guanina ou de adenina, sendo a ligação mais estável a 1,2-intrafita, onde a platina(II) liga-se a duas bases adjacentes (G-G 60% ou A-G 20%). A estabilidade dessa ligação está relacionada com a possibilidade de formação de ligação de hidrogênio do grupo NH_3 da cisplatina com o oxigênio da guanina. Isto sugere que a formação deste aduto é o maior responsável pela sua atividade anticancerígena, formando lesões mais difíceis de serem reparadas e induzindo a morte celular, impedindo o desenvolvimento de tumores e do câncer (ALBERTO, BUTERA, RUSSO,

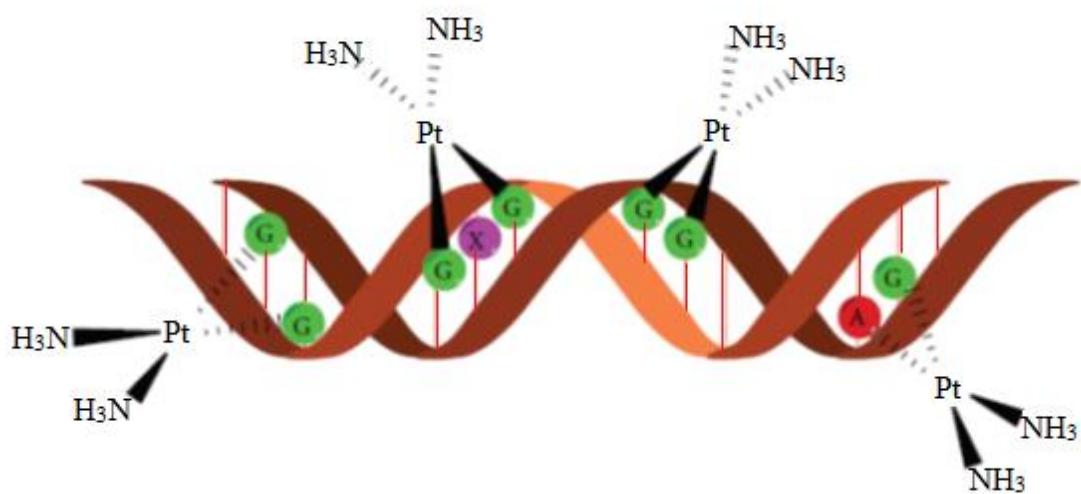
2011). De fato, as interações da cisplatina com o ADN afetam as funções metabólicas e contribui para apoptose celular (morte celular programada).

Figura 3 - Representação esquemática da entrada da cisplatina na célula.



Fonte: Adaptado de (RODRIGUES, 2014).

Figura 4 - Representação da formação de adutos da cisplatina com o ADN.

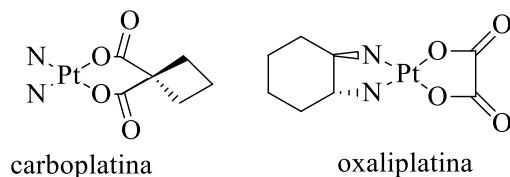


Fonte: Adaptado de (GÓMEZ-RUIZ et al., 2012).

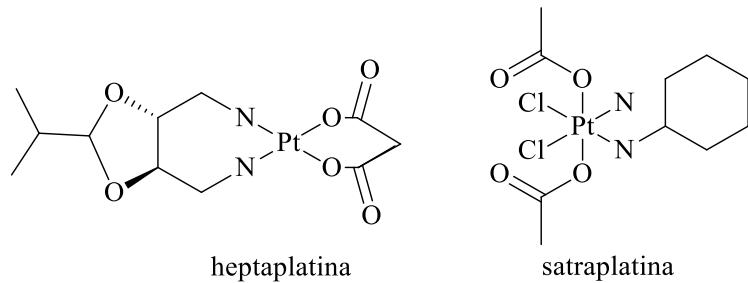
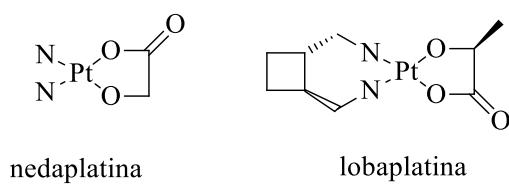
Apesar do grande sucesso da cisplatina na clínica médica, este fármaco apresenta alguns inconvenientes como o surgimento de resistência celular, baixa solubilidade em água e efeitos colaterais graves, tais como a nefrotoxicidade, ototoxicidade, neurotoxicidade, toxicidade gastrointestinal, elevação da pressão sanguínea, entre outros (KELLAND, 2007; WILLIAMS; WHITEHOUSE, 1979). A fim de contornar estas desvantagens, vários análogos da cisplatina foram sintetizados, e observado que a modificação do grupo abandonador está relacionada com a estabilidade química do complexo no organismo. Neste caso a substituição dos ligantes cloridos por ligantes menos lábeis como os dicarboxilatos e oxalatos é uma estratégia utilizada, pois há a formação de complexos biologicamente mais estáveis. Todos os metalofármacos de platina com atividade antitumoral que foram aprovados pela agência norte-americana FDA (Food and Drug Administration) ou que estão atualmente em fase de testes clínicos são ilustrados na Figura 5 (MJOS; ORVIG, 2014; NEVES; VARGAS, 2011).

Figura 5 - Metalofármacos de platina com atividade antitumoral.

Aprovados



Testes Clínicos



Fonte: A autora.

A carboplatina foi sintetizada por Cleare e Hoeschele em 1973, patenteada em 1979. O grupo abandonador 1,1-ciclobutanodicarboxilato (dicarboxilato) no lugar dos ligantes cloridos confere a carboplatina maior solubilidade e uma diminuição de alguns efeitos colaterais graves tais como, a ototoxicidade e nefrotoxicidade. Essas vantagens são atribuídas ao efeito quelante do anel de seis membros e sua lenta substituição nucleofílica (por água), uma vez que, o ligante dicarboxilato é menos lábil que o clorido, conferindo assim uma maior inércia do complexo no meio biológico, fazendo com que o fármaco não se acumule em grandes quantidades no plasma. Como resultado a carboplatina pode ser administrada em altas doses (900 mg m^{-2}) em comparação com a cisplatina ($60\text{-}120 \text{ mg m}^{-2}$). A carboplatina é a primeira escolha no tratamento do câncer de ovário e, além disso, é utilizada no tratamento do câncer das glândulas salivares em combinação com outras drogas (CLEAR E HOESCHELE, 1973; DESOIZE E MADOULET, 2002).

Por sua vez, a oxaliplatina recebeu a aprovação pela FDA em 2002. Ela difere da cisplatina pela presença do grupo abandonador oxalato e do ligante carreador diaminociclohexano (DACH). A oxaliplatina foi à primeira droga ativa contra linhagens de células resistentes à cisplatina, pois gera adutos entre a oxaliplatina e o ADN que não são reconhecidos pelo sistema de reparo do ADN, uma vez que, não possui grupos NH_3 , portanto, não forma o mesmo fragmento “ $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2$ ” ativo da cisplatina. (WHEATE *et al.*, 2010). É utilizada para tratar doentes com câncer colorretal cuja doença tenha retornado ou agravado após a terapia inicial com a combinação de outras drogas.

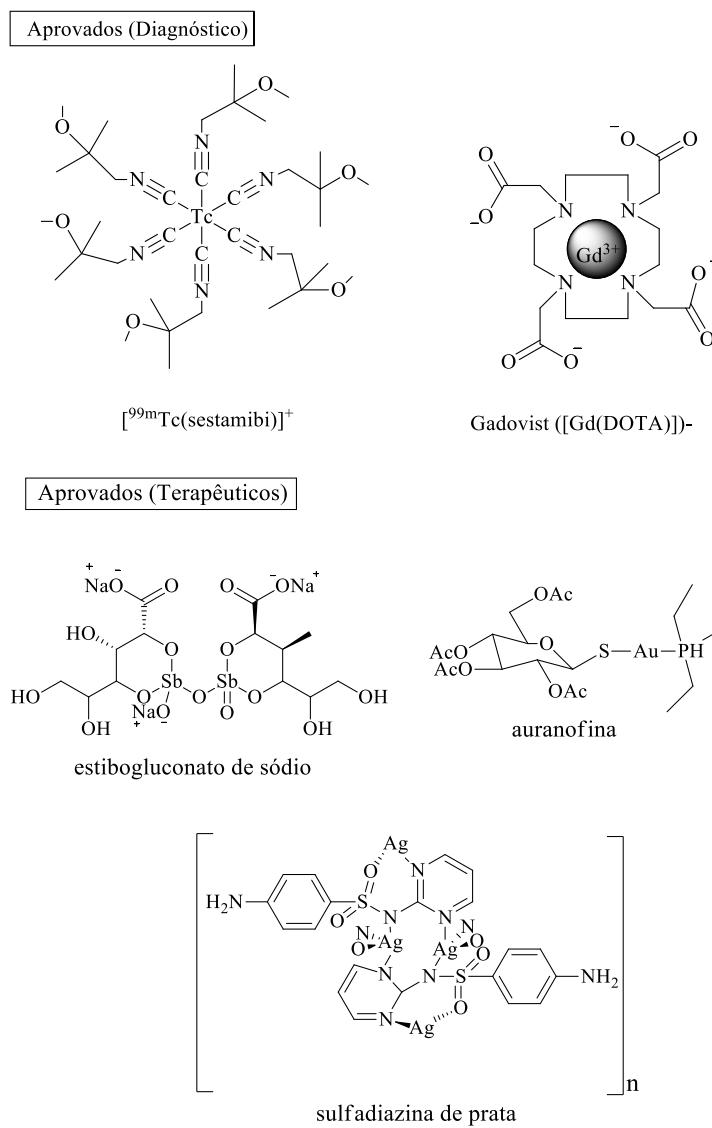
A nedaplatina, lobaplatina e heptaplatina estão atualmente em fase de testes clínicos nos EUA, entretanto, a comercialização destes fármacos ocorre apenas em alguns países (EXTRA *et al.*, 1990; MJOS; ORVIG, 2014; RIXE *et al.*, 1996).

A busca por fármacos de platina ativos administrados por via oral levou a complexos octaédricos de Pt(IV), como exemplo, a satraplatina. Os dois grupos acetato em posições axiais fazem o composto mais lipofílico, além de aumentar a sua biodisponibilidade oral, exibindo assim menor toxicidade em comparação aos compostos de Pt(II). A satraplatina passou para fase III de testes clínicos, porém não foi aprovada pelo FDA, contudo estudos clínicos com o fármaco ainda estão em andamento (CHOY; PARK; YAO, 2008; THEINER *et al.*, 2015).

Considerando as funções biológicas dos íons metálicos e o sucesso dos agentes terapêuticos à base de platina, uma grande variedade de compostos de coordenação vem sendo pesquisados contra inúmeras doenças (BRUIJNINCX; SADLER, 2008; VAN

RIJT; SADLER, 2009). Como consequência desses esforços, diversos fármacos a base de metais são utilizados na medicina moderna ou estão em fase de testes clínicos, como mostrado na Figura 6a e 6b. Complexos de gadolínio (Gd) são utilizados como agente de contraste, garantindo maior possibilidade no diagnóstico de doenças e melhor visualização das estruturas internas. Outro exemplo, são os radiofármacos que apresentam na sua constituição o isótopo ^{99m}Tc . Por sua vez, os complexos de prata, ouro e antimônio são empregados no tratamento de infecções e doenças gastrointestinais. Complexos de vanádio e ferro estão em fase de testes clínicos, pois são promissores no tratamento da diabetes e malária, respectivamente (BARRY; SADLER, 2013; MJOS; ORVIG, 2014).

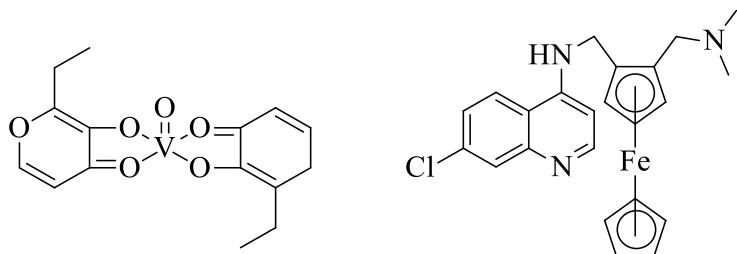
Figura 6a - Compostos metálicos utilizados na medicina (diagnóstico e terapia).



Fonte: A autora.

Figura 6b - Compostos metálicos em fase de testes clínicos.

Ensaios Clínicos



Bis-(etilmaltolato)oxovanádio (IV) (BEOV)

Ferroquina

Fonte: A autora.

1.2 Complexos de paládio com potencial atividade antitumoral

A química de coordenação do íon Pd(II) é muito similar a do íon Pt(II), pois ambos possuem oito elétrons no orbital d, relação carga-raio semelhante, além de exibirem geometria quadrado planar. Muito por conta disso, após a descoberta da cisplatina como agente antitumoral, os complexos de paládio foram avaliados contra diversos tipos de tumores (GAROUFIS; HADJIKAKOU; HADJILIADIS, 2009). Além da sua aplicação biológica o paládio vem se destacando, por apresentar alta aplicabilidade, como em catálise (TYRRELLI, 2011), fotoquímica (BURNS, et al. 2003), na área tecnológica para obtenção de materiais líquido-cristalinos (RAO, et al. 2014), síntese orgânica (NAVARRO-RANNINGER, et al. 1999), entre outras, o que demonstra a versatilidade de seus complexos.

No que se referem às aplicações biológicas os primeiros ensaios citotóxicos não foram muito promissores, pois os experimentos iniciais mostraram que estes compostos eram bem menos ativos do que os compostos de Pt(II). Além disso, muitos autores sugeriram que os avanços nesta área seriam limitados, provavelmente, em função de parâmetros cinéticos, uma vez que complexos de Pd(II) reagem 10⁵ vezes mais rapidamente que seus análogos de Pt(II) (BARRA, 2010). Porém esse processo pode ser evitado com a escolha criteriosa dos ligantes que apresentam afinidade por íons metálicos moles, obtendo-se assim uma maior estabilidade química, desde que o ligante esteja fortemente coordenado (TUŠEK-BOŽIĆ *et al.*, 2008). Um ponto favorável é que

na maioria dos casos, os análogos de paládio são mais solúveis do que os de platina (MEDICI *et al.*, 2015).

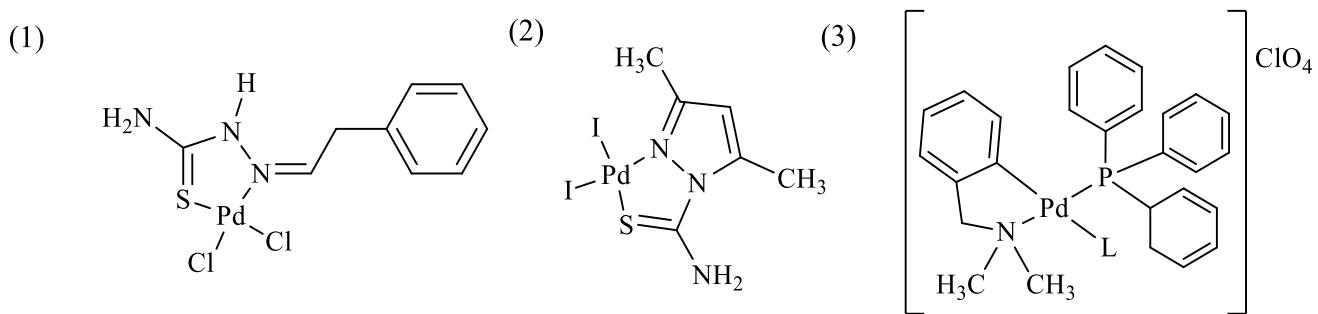
Assim, vários complexos de Pd(II) têm sido relatados por apresentarem atividade citotóxica contra diversos tipos de câncer. Em muitos casos, os complexos de paládio exibiram melhor atividade antitumoral do que os análogos de platina (cisplatina, carboplatina, etc.) (MEDICI *et al.*, 2015).

A Figura 7 apresenta complexos de paládio coordenados a ligantes como tiosemicarbazona, pirazol e fosfina com excelente atividade antitumoral. O potencial antineoplásico de complexos de paládio coordenado a tiosemicarbazona foi estudado pela primeira vez por Quiroga *et al.* (1998). O complexo *cis*-[Pd(L)Cl₂], onde L= tiosemicarbazona, foi testado *in vitro* contra várias linhagens celulares de câncer humano e de murino que são sensíveis ou resistentes à cisplatina. Os resultados obtidos em termos de valores CI₅₀ (concentração necessária para inibir 50% do crescimento das células tumorais) apontam para o potencial citotóxico desse complexo em comparação a cisplatina. Estudos de mecanismo de ação, da interação do complexo com o ADN, indicam que o complexo *cis*-[Pd(L)Cl₂] exibe maior atividade citotóxica sobre as células resistentes e forma mais ligações interfitas provavelmente em razão da sua maior reatividade (QUIROGA *et al.*, 1998).

Um outro exemplo refere-se ao complexo *cis*-[Pd(tdmPz)₂I₂], onde tdmPz = 1-tiocarbamoil-3,5-dimetilpirazole, que foi sintetizado e a atividade citotóxica *in vitro* foi avaliada contra as células de adenocarcinoma mamário de murino (LM3 e LMM3) e adenocarcinoma de pulmão (LP07) bem como para as células peritoneais de murino normal (PEC). Um promissor valor de citotoxicidade contra a célula LM3 foi encontrado mostrando que o CI₅₀ igual a 24,5 μM, é comparável ao valor obtido para a cisplatina (30,3 μM) (ROCHA *et al.*, 2010).

Um composto organometálico de paládio(II), [Pd(dmba)(PPh₃)(L)]ClO₄, onde dmba = 2-(dimetilaminometil)fenil, PPh₃ = trifenilfosfina, L = 1-metilcitosina foi avaliado em células tumorais de leucemia (HL-60) e mostrou-se mais ativo que a cisplatina num período de incubação de 24h, além de induzir a apoptose celular (RUIZ *et al.*, 2005).

Figura 7- Fórmulas estruturais dos complexos (1) *cis*-[Pd(L)Cl₂] (2) *cis*-[Pd(tdmPz)L₂] (3) [Pd(dmba)(PPh₃)(1-Mecyt)]ClO₄.



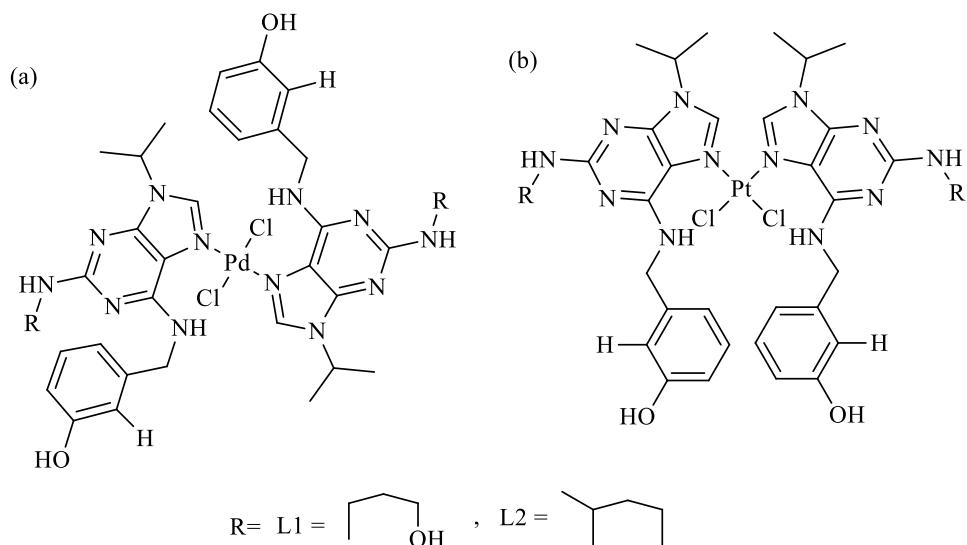
Fonte: A autora.

Alguns trabalhos na literatura mostram que complexos *trans* podem ser mais citotóxicos quando comparados aos isômeros *cis* (KAPDI e FAIRLAMB, 2014). Como exemplo, Szucova *et al* (2006) sintetizou compostos do tipo *trans*-[Pd(L)₂Cl₂].H₂O e *cis*-[Pt(L)₂Cl₂].H₂O com ligantes derivados do 6-benzilamino-9-isopropilpurina (Figura 8). Estes complexos apresentaram atividade antitumoral frente a quatro linhagens de células de câncer humano (MCF-7, K-562, G-361 e HOS) (Tabela 1). Comparando os valores de citotoxicidade, verifica-se que os compostos *trans* são mais ativos nas linhagens MCF-7 em comparação aos compostos *cis*, além de serem mais citotóxicos que a droga de referência (SZUCOVÁ *et al.*, 2006).

Tabela 1 – Valores de CI₅₀ dos compostos *cis* e *trans* de Pt e Pd e cisplatina.

Compostos	CI ₅₀ (μM)			
	MCF-7	K-562	G-361	HOS
<i>cis</i> -[Pt(L ₁) ₂ Cl ₂].H ₂ O	15	17	6	6
<i>cis</i> -[Pt(L ₂) ₂ Cl ₂].3H ₂ O	19	17	18	21
<i>trans</i> -[Pd(L ₁) ₂ Cl ₂].H ₂ O	3	7	20	12
<i>trans</i> -[Pd(L ₂) ₂ Cl ₂].H ₂ O	3	6	15	15
cisplatina	11	5	3	3

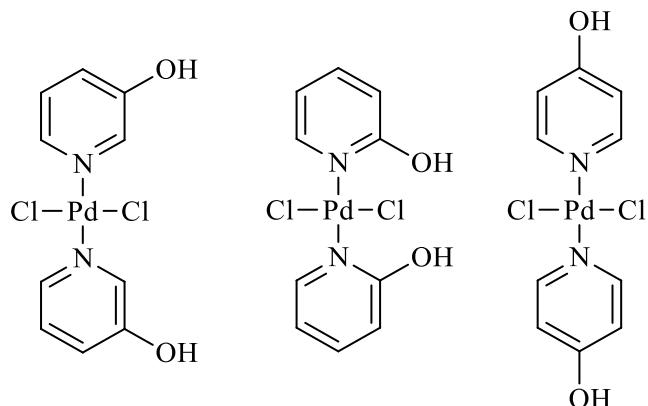
Figura 8- Estrutura dos compostos **(a)** *trans*-[Pd(L)₂Cl₂].H₂O e **(b)** *cis*-[Pt(L)₂Cl₂].H₂O.



Fonte: Autor.

Complexos com ligantes heterocíclicos N doadores também vêm se mostrando bastante promissores. Compostos de fórmula geral *trans*-[Pd(L)₂Cl₂], em que L = 3-hidroxipiridina, 2-hidroxipiridina e 4-hidroxipiridina (Figura 9) foram testados frente às linhagens celulares tumorais de ovário: A2780, A2780_{cisR} e A2780_{ZD0473R}. Os compostos são menos ativos que a cisplatina, com exceção do composto com L = 2-hidroxipiridina; porém foram mais ativos nas células resistentes A2780_{cisR} e A2780_{ZD0473R} (HUQ *et al.*, 2007).

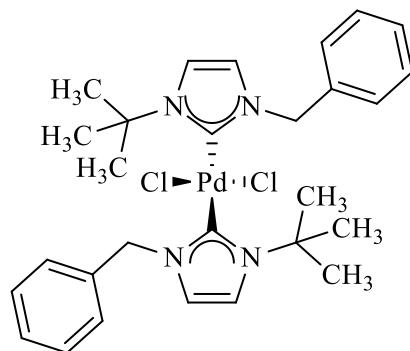
Figura 9 - Estrutura dos compostos *trans*-[Pd(Cl)₂(L)₂] (L = 3-hidroxipiridina, 2-hidroxipiridina e 4-hidroxipiridina).



Fonte: A autora.

Outro exemplo interessante é o complexo do tipo *trans*-[Pd(NHC)₂Cl₂], onde NHC é [1-Benzil-3-terc-butilimidazol-2-ilideno] (Figura 10) que apresentou atividade citotóxica contra três linhagens de células tumorais: câncer de colo de útero (HeLa), câncer de mama (MCF7) e adenocarcinoma de cólon (HCT 116) e maior atividade antiproliferativa quando comparada a cisplatina (RAY *et al.*, 2007).

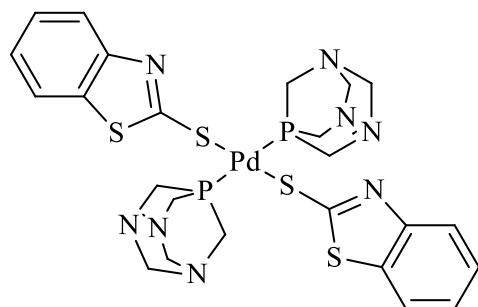
Figura 10 - Estrutura do complexo *trans*-[Pd(NHC)₂Cl₂].



Fonte: A autora.

Guererro *et al.* sintetizou uma nova classe de compostos organometálicos, de fórmula *trans*-[M(SN)₂(PTA)₂] onde, M = Pt ou Pd , SN = benzotiazol-2-tionato e PTA= (1,3,5-triaza-7-fosfadamantane). Estes compostos foram avaliados *in vitro* contra células de câncer humano de ovário A2780 e A2780_{cisR}. A atenção é para o complexo *trans*-[Pd(SN)₂(PTA)₂] (Figura 11) que apresentou valor de IC₅₀ de 3,10 μM quando comparado ao seu análogo de platina 3,12 μM, isto indica que complexos *trans* de paládio podem ser bons candidatos no estudo para avaliar sua capacidade antitumoral em comparação a complexos de platina iso-estruturais (GUERRERO *et al.*, 2013).

Figura 11- Estrutura molecular do complexo *trans*-[Pd(SN)₂(PTA)₂].

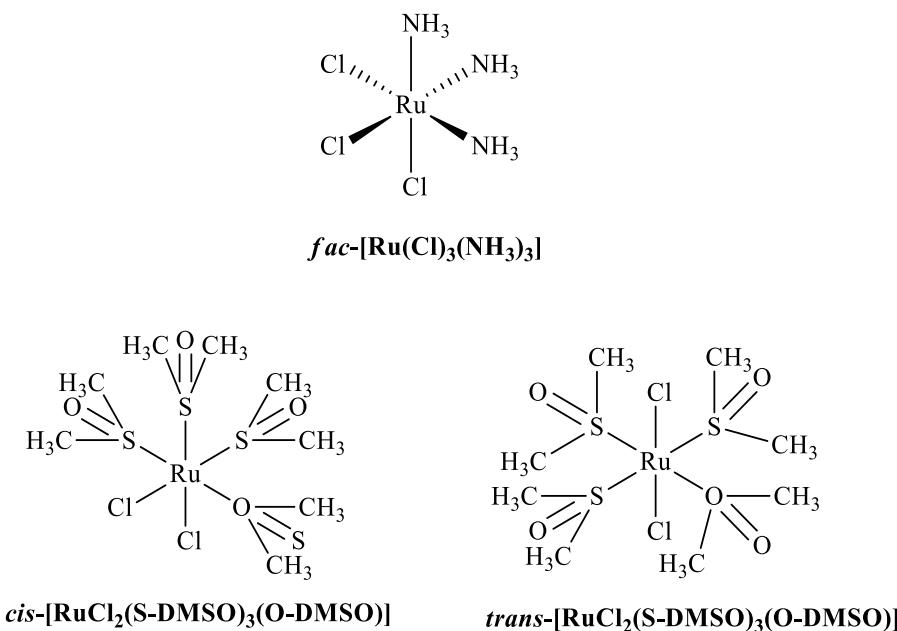


Fonte: A autora.

1.3 Complexos de rutênio com potencial atividade antitumoral

A descoberta das propriedades antitumorais dos complexos de rutênio teve inicio em 1980, quando Clarke *et al* (1980) relataram a síntese do complexo *fac*- $[\text{RuCl}_3(\text{NH}_3)_3]$. Este complexo apresentou atividade antiproliferativa *in vitro*, porém sua ação foi limitada devido a uma baixa solubilidade. Anos depois, os isômeros *cis* e *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{S-DMSO})_3(\text{O-DMSO})]$ mostraram atividade antitumoral, em particular, notável atividade contra câncer metastático em tumores de leucemia (P388), carcinoma pulmonar de Lewis, melanoma (B16) e carcinoma mamário (MCa) (HENN *et al.*, 1991, CLARKE *et al.*, 1980, COLUCCIA *et al.*, 1993, SAVA, 1989). As estruturas dos complexos supracitados encontram-se na Figura 12.

Figura 12 - Complexos de rutênio(II) e (III) com atividade antitumoral.



Fonte: A autora.

Dessa forma, complexos de rutênio têm sido extensivamente avaliados como potenciais agentes antitumorais, pois além de apresentar atividade citotóxica em ampla variedade de tumores e eficácia contra metástase pulmonar, eles apresentam vantagens adicionais, tais, como (1) a versátil troca de ligantes comparados à platina (2) geometria de coordenação octaédrica, em contraste com a geometria quadrado planar de complexos de Pt(II) (3) acessibilidade aos estados de oxidação II, III e IV em condições

fisiológicas (4) capacidade de mimetizar o ferro em ligações com determinadas moléculas biológicas (BERGAMO *et al.*, 2012; JAKUPEC *et al.*, 2008; SOBRINHO, 2015). Cada uma dessas propriedades citadas será discutida logo a seguir.

(1) Troca de ligantes é um fator determinante da atividade biológica, poucos metalofármacos atingem o alvo biológico sem serem modificados. Um dos fatores que explica por que a platina pode funcionar como uma droga antineoplásica relaciona-se com a sua cinética de troca de ligantes, que são da ordem de minutos a dias, em vez de microssegundos para segundos (como para muitos outros compostos de coordenação), conferindo à platina uma alta estabilidade. Complexos de Ru(II) e Ru(III) têm uma cinética de troca de ligantes semelhantes aos compostos de Pt(II), um intervalo de 10^{-2} a 10^{-3}s^{-1} , aproximadamente. Algumas interações são essenciais para a indução às propriedades terapêuticas pretendidas dos complexos, como a cinética de troca de ligantes do rutênio está na escala de tempo da reprodução celular (mitose), significa que se o rutênio estabelecer uma interação com qualquer componente celular, provavelmente permanecerá ligado durante o tempo de vida da célula (ALLARDYCE E DYSON, 2001).

(2) Os íons Ru(II) e Ru(III) formam compostos octaédricos hexacoordenados permitindo assim a interconversão *in vivo* entre os dois estados de oxidação sem necessidade de energia extra para rearranjos estruturais. A geometria octaédrica favorece a possibilidade de coordenação a relevantes alvos moleculares em comparação a geometria quadrado planar da Pt. Os sítios de coordenação axiais da geometria octaédrica poderiam ser usados para ajustar propriedades farmacologicamente relevantes dos compostos (ALLARDYCE E DYSON, 2001).

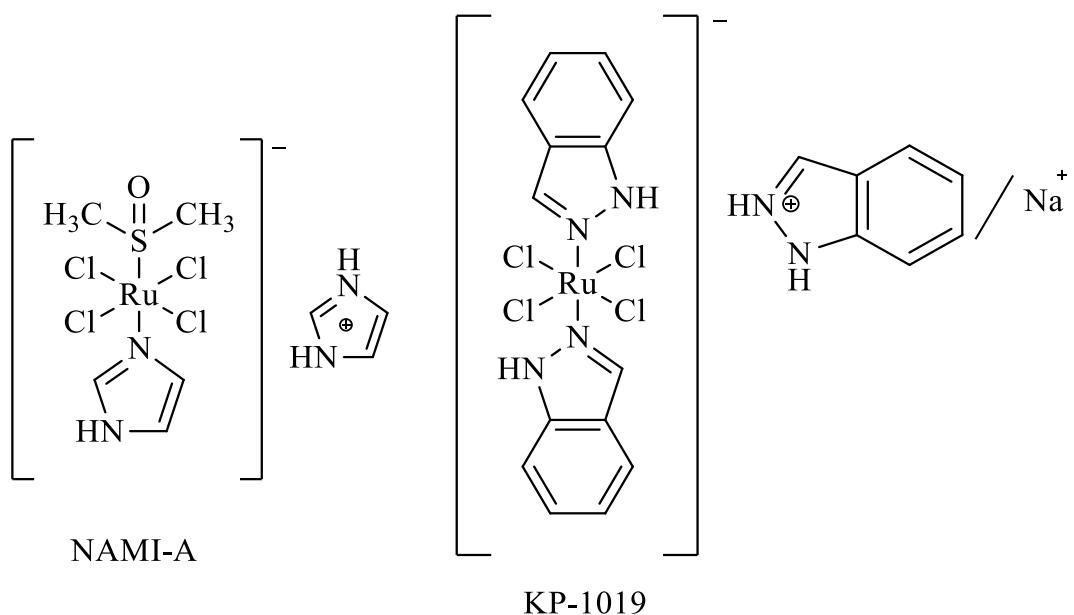
(3) Para o rutênio os estados de oxidação II, III, e IV são acessíveis em condições fisiológicas. Nesses estados, o centro de rutênio é predominantemente hexacoordenante com geometria octaédrica. O ambiente de coordenação em torno do rutênio desempenha um papel importante na estabilização dos seus diferentes estados de oxidação e, portanto, determina as propriedades redox do centro metálico. Entre as alterações do metabolismo associadas ao câncer está a menor concentração de oxigênio (hipoxia) em tecidos tumorais, especialmente tumores sólidos que crescem rapidamente e não possuem vascularização suficiente, além disso, as células cancerosas apresentam níveis elevados de glutatona e um valor de pH mais baixo do que os tecidos normais, criando um ambiente fortemente redutor. Para aumentar a toxicidade do rutênio em relação às células cancerosas e para minimizar os danos para as células normais, o

potencial redox do rutênio pode ser modificado para melhorar a seletividade das drogas. Por exemplo, estes agentes podem ser administrados como complexos de Ru(III), relativamente inertes (pró-fármacos), que são, em seguida, ativados por redução nos tecidos malignos. Em teoria, se os complexos de Ru(II), mais ativos, deixarem o ambiente de baixo teor de oxigênio, este pode ser convertido por uma variedade de oxidantes biológicos novamente para o composto mais inerte de Ru(III) (GAMBINO E OTERO, 2012).

(4) A baixa toxicidade dos complexos de rutênio é explicada pela habilidade que esse elemento tem de imitar o ferro na ligação em várias biomoléculas, incluindo transferrina e a albumina. Em mamíferos, essas duas proteínas são responsáveis pela solubilização e transporte de ferro, reduzindo a toxicidade desse metal. Em condições fisiológicas, a transferrina circula no sangue com cerca de 30% de saturação de Fe(III) e, portanto, está disponível como proteína transportadora para outros íons metálicos trivalentes. As células tumorais apresentam um requerimento elevado de ferro, o que faz com que essas células tenham uma maior quantidade de receptores sobre a superfície celular, resultando no sequestro de mais transferrinas circulantes. Atingindo o interior das células tumorais ou dos endossomos, o baixo pH e o potencial de redução do complexo transferrina-Ru acessível em condições fisiológicas favorecem a liberação de compostos de rutênio dos sítios de ligação da apoproteína (KEPPLER *et al.*, 1990; ALESSIO *et al.*, 2001; KOSTOVA, 2006).

O sucesso dos primeiros compostos fez com que diversos grupos de pesquisa direcionassem esforços para a obtenção de drogas antitumorais tendo o rutênio como base. Assim, os complexos NAMI-A e KP1019 (Figura 13) foram desenvolvidos. O primeiro está em fase II de testes clínicos e é estudado como quimioterápico de segunda linha em combinação com o fármaco gemcitabina contra câncer de pulmão (NSCLC). O último já completou a fase I de testes clínicos. O que chama a atenção destes dois complexos é a diferença na atividade citotóxica dos mesmos em relação à cisplatina e a outros medicamentos quimioterápicos de platina (BRATSOS, 2011).

Figura 13- Compostos de rutênio(III) em fases de testes clínicos.



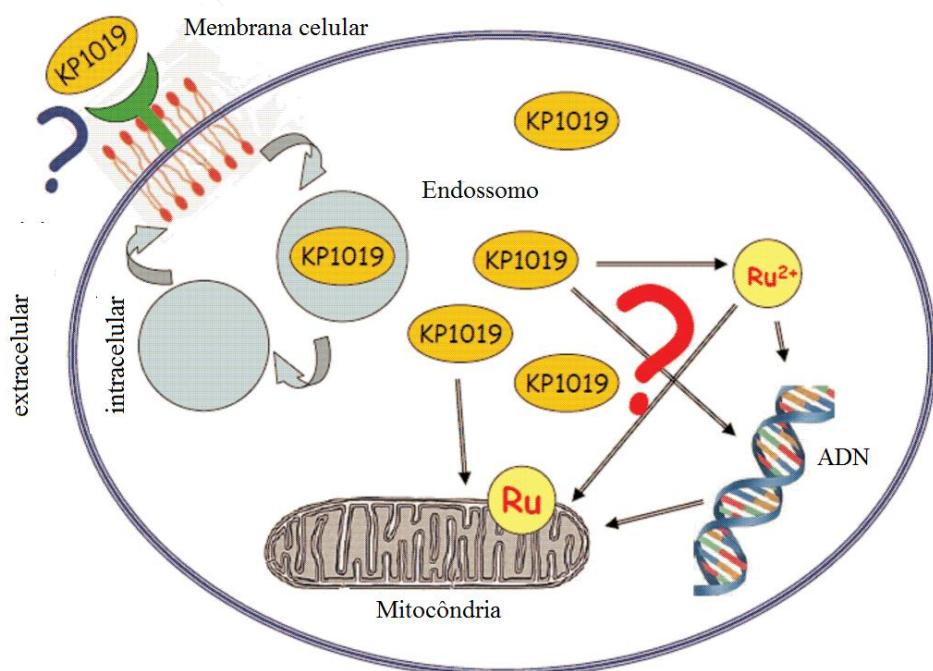
Fonte: Autor.

Mais especificamente, o composto conhecido por NAMI-A, primeiramente obtido por Alessio *et al*, não apresenta atividade biológica *in vitro*, porém, *in vivo* é ativo contra carcinoma de Lewis de pulmão, melanoma B16 e carcinoma mamário MCA, possuindo efeitos antimetastáticos não apresentados pela cisplatina. Estudos sobre função-estrutura demonstraram que a atividade biológica deste composto está relacionada à liberação progressiva de um ou mais ligantes clorados e que seu mecanismo de ação pode estar relacionado a reações redox envolvendo espécies de rutênio(III) e (II), que podem provocar quebra das fitas de ADN. A contribuição de efeitos antiangiogênicos nas propriedades antimetastática, também foi sugerida, ao passo que a baixa capacidade de ligação ao ADN é pouco provável para explicar este tipo de atividade (KOSTOVA, 2006).

A síntese e a atividade antitumoral do KP1019 foi primeiro descrita por Kepler *et al* (1989). O complexo apresenta atividade antitumoral significativa contra carcinoma 256 de Walker, tumor de colón MAC 15A, melanoma B16 e sarcoma 180. A ação deste composto contra o câncer colorretal em ratos é superior ao fármaco de referência, o 5-fluorouracil. Ainda que o mecanismo de ação deste composto não seja totalmente elucidado, sabe-se, que ele se liga a proteínas do sangue como albumina e transferrina que são responsáveis pelo transporte do fármaco (KOSTOVA, 2006).

A Figura 14 mostra um possível mecanismo de ação do composto KP1019. Acredita-se que o composto é transportado pela transferrina até às células, depois é liberado pela proteína em ambientes de pH ácido, como o dos endossomos. A capacidade de interação do complexo com a membrana mitocondrial leva a apoptose celular, porém não se exclui a hipótese de interação com o ADN (BERGAMO E SAVA, 2011; KOSTOVA, 2006).

Figura 14 - Representação esquemática do modo de ação do KP1019.



Fonte: Adaptado de (BERGAMO E SAVA, 2011)

Além dos compostos NAMI-A e KP1019, um grande número de complexos de rutênio(II) e (III) com diferentes ligantes (amina, polipiridil, arenos, fosfinas) têm sido testados em ensaios pré-clínicos para potencial atividade antitumoral (GHEBREYESSUS *et al.*, 2015; GOLFETO *et al.*, 2010; KALUĐEROVIĆ *et al.*, 2015; LI *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2015).

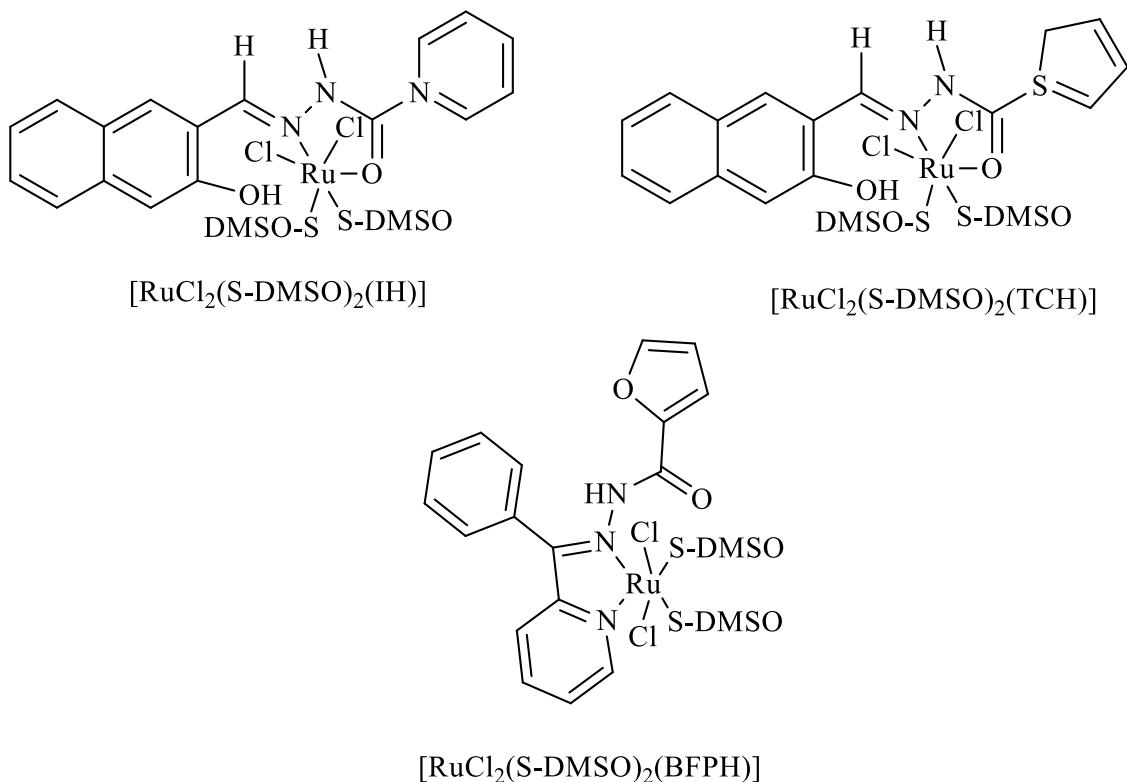
1.4 Promissores complexos de Ru-DMSO como agentes antitumorais

Muita atenção tem sido dada para complexos de Ru(II) e Ru(III) com ligante dimetilsulfóxido (DMSO), devido apresentarem atividade antitumoral e serem relativamente não-tóxicos com DL_{50} até 1g/kg, valor que corresponde a maior dose necessária para se obter um efeito terapêutico em animais. (CLARKE E ZHU; FRASCA, 1999; KOSTOVA, 2006).

Com base nesses estudos Alagesan *et al* (2014) vem mostrando em trabalhos recentes que compostos octaédricos de Ru(II)-DMSO coordenados a hidrazonas apresentam excelente citotoxicidade contra células de câncer humano (HeLa, A431 e HepG-2). Os complexos $[RuCl_2(S\text{-DMSO})_2(IH)]$, onde DMSO = dimetilsulfóxido , IH = ácido isonicotínico hidrazida e $[RuCl_2(S\text{-DMSO})_2(TCH)]$, onde TCH= ácido tiofeno carboxílico hidrazida, mostraram ser mais citotóxicos, como também mais seletivos contra células de câncer de pele e cervical em relação a outras células tumorais avaliadas no trabalho. É interessante observar que o complexo $[RuCl_2(S\text{-DMSO})_2(TCH)]$ apresentou valor de CI_{50} inferior ao seu análogo Ru- PPh_3 , $[RuH(CO)(PPh_3)_2TCH]$, ressaltando assim que o grande potencial citotóxico deste complexo é devido a presença do DMSO como co-ligante. Exemplos de complexos de Ru(II) com ligantes DMSO são apresentados na Figura 15 (ALAGESAN *et al.*, 2014).

Nessa mesma linha de pesquisa Alagesan *et al.* sintetizou o composto $[RuCl_2(S\text{-DMSO})_2(BFPH)]$ onde BFPH = ácido benzoíla furóico piridina hidrazona, Figura 15, e avaliou a atividade citotóxica por ensaios *in vitro* contra células de câncer cervical (Hela) e fibroblastos embrionários de ratos (NIH 3T3), o estudo mostrou que a atividade citotóxica desse complexo, na célula Hela, é maior do que no ligante livre e por comparação maior que a cisplatina (ALAGESAN; BHUVANESH; DHARMARAJ, 2014).

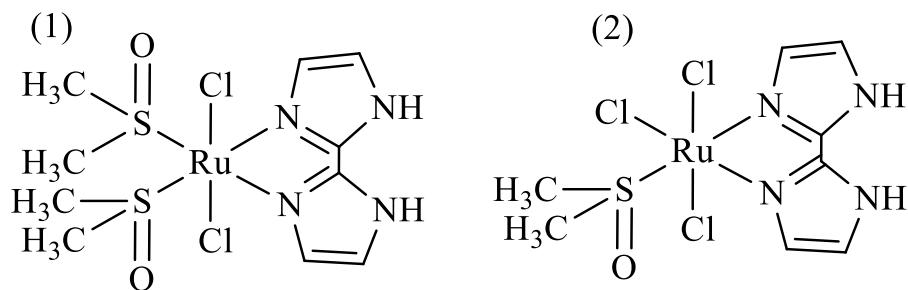
Figura 15 - Promissores complexos de Ru(II)-DMSO.



Fonte: A autora.

Tan *et al.* (2011) estabeleu que dois novos complexos de Ru(II) e Ru(III) com fórmulas (*trans-cis*-[RuCl₂(S-DMSO)₂(H₂biim)]) (1) e *mer*-[RuCl₃(S-DMSO)(H₂biim)] (2) onde H₂biim = 2,2' biimidazol, Figura 16, apresentam citotoxicidade contra quatro linhagens celulares de tumores humanos (HepG2, MCF-7, 95-D, HeLa), estes estudos *in vitro* mostram que os complexos exibem melhor citotoxicidade, em comparação com NAMI-A. O complexo *mer*-[RuCl₃(S-DMSO)(H₂biim)], no estado de oxidação III é mais citotóxico do que o *trans-cis*- [RuCl₂(S-DMSO)₂(H₂biim)] em todos as linhagens de células tumorais. Estudos avaliando a causa da apoptose celular mostram que a indução é mediada por via mitocondrial pelos dois complexos. O composto *mer*-[RuCl₃(S-DMSO)(H₂biim)] apresenta efeitos inibitórios mais elevados sobre a metástase de células em comparação à do fármaco NAMI-A com atividade anti-metastática (TAN *et al.*, 2011).

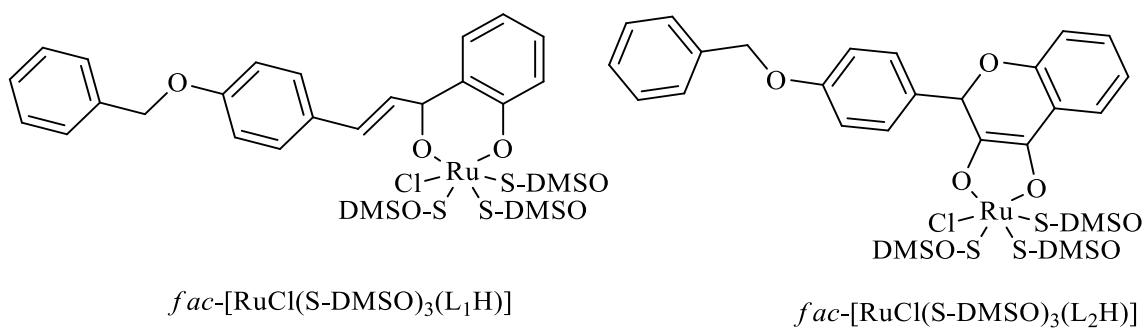
Figura 16- Estrutura molecular dos complexos (1) *trans-cis* -[RuCl₂(S-DMSO)₂(H₂biim)] e (2) *mer*-[RuCl₃(S-DMSO)(H₂biim)].



Fonte: A autora.

Dois complexos de Ru(II) de fórmula *fac*-[RuCl(S-DMSO)₃(L)], onde L = derivados de chalconas e flavonas (Figura 17), apresentaram potencial citotóxico em linhagem celular contra linfoma de Dalton. Os resultados também mostraram que os compostos são mais ativos do que os ligantes livres (PRAJAPATI *et al.*, 2010).

Figura 17- Estrutura molecular de complexos de fórmula geral *fac*-[RuCl(S-DMSO)₃(LH)].



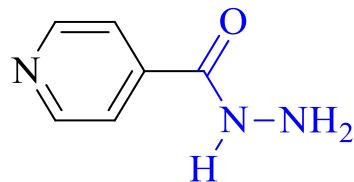
Fonte: A autora.

1.5 Hidrazidas e Carbazatos

Hidrazidas ($R-CO-NH-NH_2$) apresentam uma ampla variedade de propriedades biológicas, tais como antibacteriana, antimicobacteriana, antifúngica, antitumoral, antiviral, antioxidante, diurética, anticonvulsionante, analgésica, antiinflamatória, entre outras (AIN E ASHIQ, 2013). Um composto importante dessa classe é a piridina-4-carbohidrazida ou isoniazida, Figura 18, que é utilizada no tratamento da tuberculose (NARANG; NARASIMHAN; SHARMA, 2012).

Os carbazatos ($R-O-CO-NH-NH_2$) apresentam estrutura química semelhante à dos ligantes hidrazidas, diferenciando somente pela presença do oxigênio ligado ao grupo carbonila. As propriedades biológicas desses ligantes são pouco conhecidas, embora um dos primeiros trabalhos publicado na literatura feito pelo nosso grupo de pesquisa indica que os carbazatos apresentam atividade antitumoral (RODRIGUES, 2014).

Figura 18- Estrutura molecular da isoniazida.



Fonte: A autora.

A busca por fármacos antitumorais levou a descoberta de vários derivados de hidrazida com atividade antitumoral. A Figura 19 mostra diversos derivados de hidrazidas que possuem boa atividade citotóxica frente a diferentes linhagens de células tumorais (IMRAMOVSKÝ *et al.*, 2007; GURSOY, KARALI 2003; TERZIOGLU; GÜRSOY, 2003).

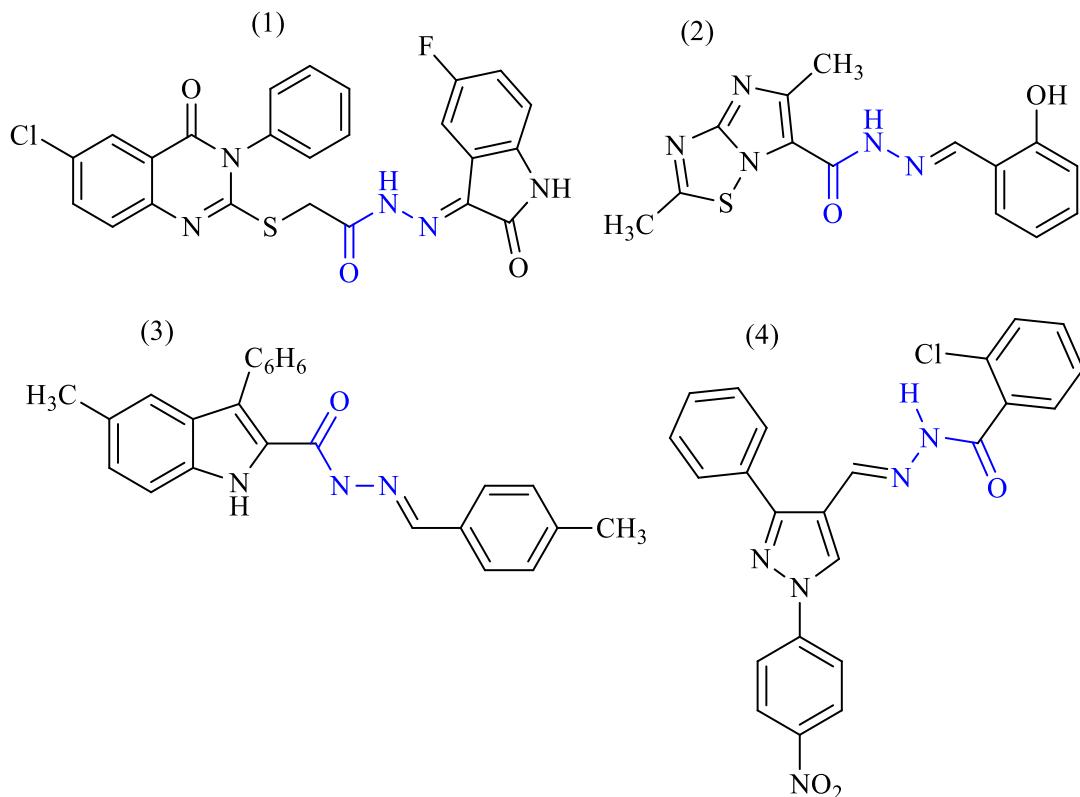
Figura 19- Derivados de hidrazidas que apresentam atividade citotóxica:

- (1) 3-[(6-cloro-3-fenil-4(3H)-quinazolinona-2-il)mercaptopacetil]hidrazona]-5-fluoro-1H-2-indolinona;

(2) (2,6-Dimetil-N'-(2-hidroxifenilmetilideno)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiodiazol-5-carbohidrazida;

(3) 5-metil-3-fenilindol-2-carboxílico acido (4-metil benzilideno);

(4) N'-(1-{ 1-[4-nitrofenil-3-fenil-1H-pirazol-4-il- }metileno)-2-clorobenzohidrazida.



Fonte: A autora.

1.6 Complexos metálicos com ligantes hidrazidas e carbazatos

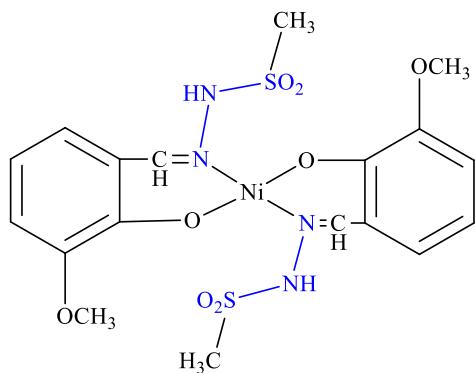
As hidrazidas possuem a capacidade de se coordenarem a uma grande variedade de metais de transição devido à presença de grupos doadores de elétrons: oxigênio ($\text{C}=\text{O}$) e nitrogênios (NH e NH_2). Portanto, hidrazidas apresentam mais de um modo de coordenação, dependendo do metal e das condições da reação.

Inúmeros estudos indicam que a coordenação a um centro metálico melhora a atividade biológica das hidrazidas, uma vez que seus complexos geralmente são mais ativos, muito provavelmente por causa de um maior caráter lipofílico que proporciona maior facilidade de permeação através da camada lipídica de micro-organismos.

(COHEN, 2007; COHAN, SHERAZI, PRAVEEN, 1998). Sendo assim, uma grande variedade de complexos metálicos com hidrazidas têm sido sintetizados e avaliados como potenciais agentes farmacológicos.

Como primeiro exemplo, complexos de níquel, paládio e platina com ligantes derivados da hidrazida sulfonamida ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NNH}_2$) foram avaliados quanto à atividade antimicrobiana contra diferentes tipos de bactérias (gram negativas e positivas). Todos apresentaram bons resultados, mas vale ressaltar o complexo $[\text{Ni}(\text{ovanmsh})_2]$ (Figura 20), que foi mais ativo que o ligante livre e que o antibiótico sulfisoxazol apresentando atividade contra a bactéria *Pseudomona aeruginosa* ATCC 27853(KATHIRESAN *et al.*, 2012).

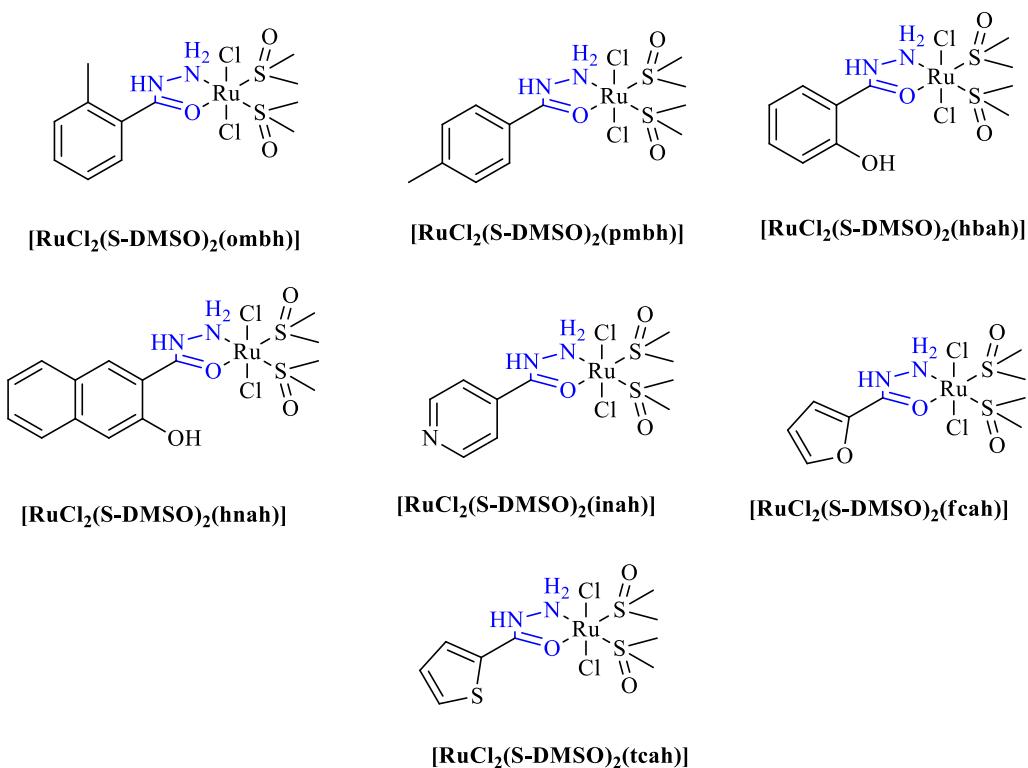
Figura 20- Estrutura do complexo $[\text{Ni}(\text{ovanmsh})_2]$.



Fonte: A autora.

Mahalingam *et al* (2009) avaliou a atividade antibacteriana de sete compostos de rutênio(II) coordenados a hidrazidas via N,O (Figura 21). O complexo $[\text{RuCl}_2(\text{S}-\text{DMSO})_2(\text{hbah})]$ onde, hbah = ácido 2-hidroxibenzóico hidrazida, apresentou boa atividade antibacteriana ao ser testado contra cinco tipos de bactérias: *Escherichia coli*, *Shigella sonney*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Klebsiella pneumoniae*. Para todas as linhagens testadas, os valores de CIM (Concentração Inibitória Mínima) encontrados foram próximos de $50 \mu\text{g mL}^{-1}$, menores que os valores observados para o correspondente ligante livre (MAHALINGAM *et al.*, 2009).

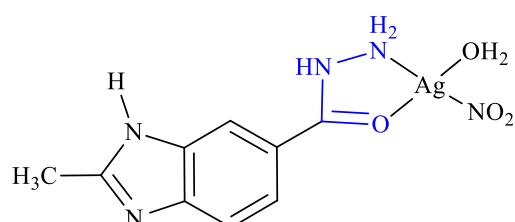
Figura 21- Estruturas dos complexos de Ru(II) coordenados a hidrazidas.



Fonte: A autora.

O composto [Ag(NO₃)(H₂O)(2-metil-1H-benzimidazol-5-carbohidrazida)] (Figura 22) se destaca por sua elevada citotoxicidade contra células A549 e MCF-7, de câncer de pulmão e de mama, respectivamente. Este complexo apresentou valores de CI₅₀ por volta de 2,0 μM. Uma vez que o ligante livre não se mostrou ativo (CI₅₀ > 100 μM), a complexação aumentou potencialmente a citotoxicidade do mesmo (GALAL *et al.*, 2009).

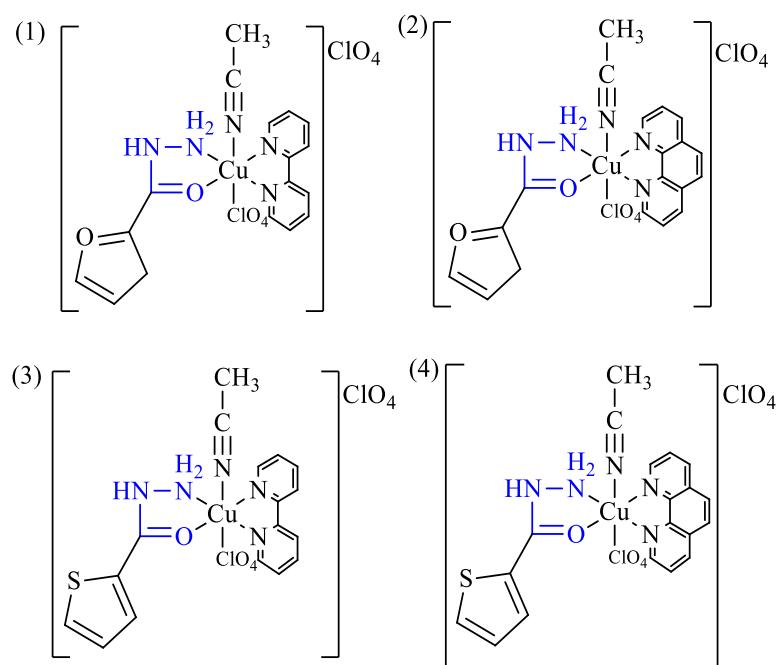
Figura 22- Estrutura do complexo [Ag(NO₃)(H₂O)(2-metil-1H-benzimidazol-5-carbohidrazida)].



Fonte: A autora.

Quatro novos complexos ternários de cobre (II) foram sintetizados: $[\text{Cu}(\text{hyd})(\text{bpy})(\text{acn})(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)$ (1), $[\text{Cu}(\text{hyd})(\text{fen})(\text{acn})(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)$ (2), $[\text{Cu}(\text{Shyd})(\text{bpy})(\text{acn})(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)$ (3) e $[\text{Cu}(\text{Shyd})(\text{fen})(\text{acn})(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)$ (4), em que acn = acetonitrila; hyd = ácido 2-furóico hidrazida, bpy = 2,2-bipiridina; phen = 1,10-fenantrolina e Shyd = ácido 2-tiofenocarboxílico hidrazida (Figura 23). A atividade citotóxica dos complexos em uma linhagem celular de leucemia mielóide crónica foi investigada, de modo que a atividade é mais elevada do que os correspondentes ligantes livres. (SILVA *et al.*, 2014).

Figura 23- Estrutura ternária dos complexos de cobre com ligantes hidrazidas.

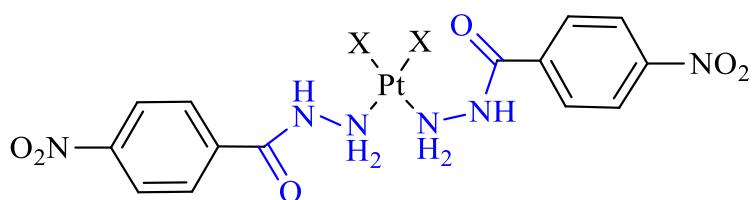


Fonte: A autora.

Ressalta-se também que em trabalhos anteriores de nosso grupo de pesquisa foi mostrado que complexos de platina(II) do tipo *cis*- $[\text{PtX}_2(4-\text{NH})_2]$, onde X = Cl ou I e NH = 4-nitrobenzóico hidrazida, Figura 24, apresentam maior atividade citotóxica na célula K562 em comparação com o ligante livre e a cisplatina, como pode ser observado na Tabela 2. Mostrando, nesse caso, que a coordenação do ligante ao centro metálico torna o composto mais ativo (DE SOUZA *et al.*, 2012).

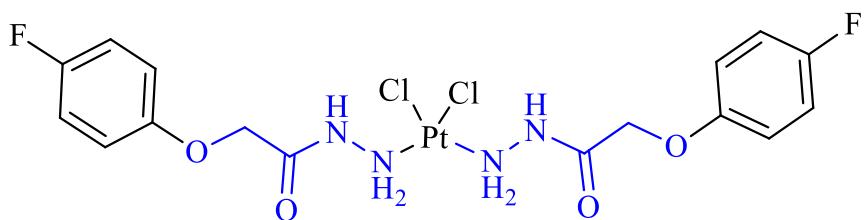
Tabela 2- Valores de CI_{50} para os complexos de Pt(II) e ligante livre.

Composto	CI_{50} (μM .)
4-NH	10,5
$[PtCl_2(4-NH)_2]$	3,8
$[PtI_2(4-NH)_2]$	0,96
cisplatina	4,7

Figura 24- Estrutura molecular do composto *cis*-[PtX₂(4-NH)₂], onde X= Cl ou I.

Fonte: A autora.

Quanto aos compostos metálicos contendo carbazatos, um dos primeiros trabalhos foi publicado por Rodrigues *et al* (2015), em que complexos de platina com ligantes hidrazidas ou carbazatos foram sintetizados. O composto *cis*-[Pt(4-FH)₂Cl₂], onde FH = 4-fluorofenoxyacético hidrazida (Figura 25), mostrou ser bastante promissor contra células de leucemia humana ($CI_{50} = 7,0 \mu M$) sendo mais ativo que a carboplatina ($CI_{50} = 10,1 \mu M$) (RODRIGUES *et al.*, 2015).

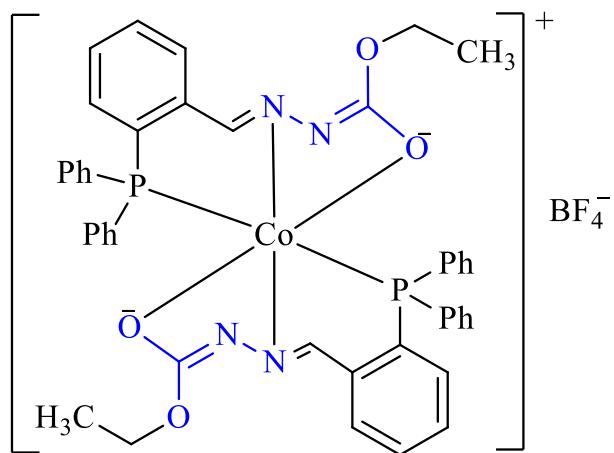
Figura 25- Estrutura do complexo *cis*-[Pt(4-FH)₂Cl₂].

Fonte: A autora.

Outro exemplo interessante é o complexo de cobalto(III) contendo um derivado da condensação do 2-(difenilfosfino)benzaldeído e o etil carbazato (Figura 26). O complexo apresentou uma atividade citotóxica muito elevada e se mostrou aproximadamente duas vezes mais ativo que a cisplatina em células tumorais de colo do

útero (HeLa) e melanoma (FemX), e quase três vezes mais ativo ao ser testado em uma linhagem de células tumorais de colorretal (LS-174) (MILENKOVIĆ *et al.*, 2013).

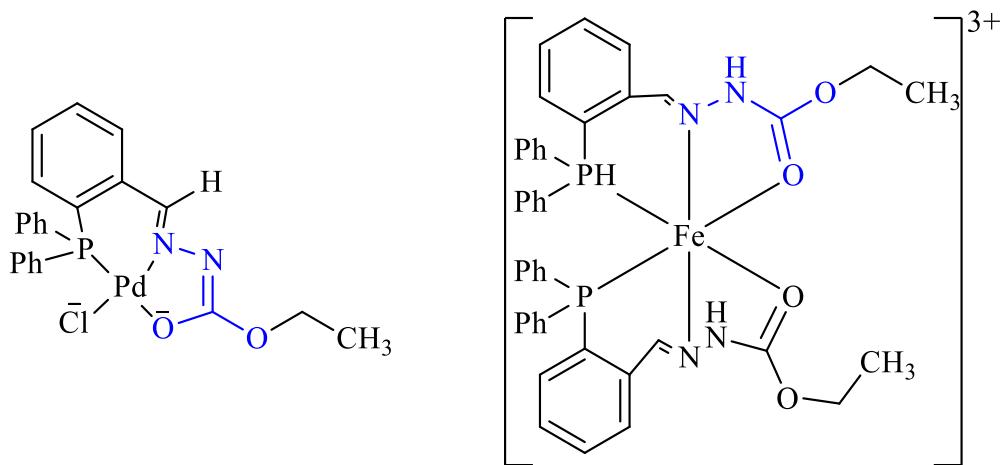
Figura 26- Estrutura do complexo [Co(etyl(2E)-2-[2-(difenilfosfino)benzilideno]).



Fonte: A autora.

Em outros estudos, complexos de Pd(II) e Fe(III) contendo ligantes derivados do etil carbazato e 2-(difenilfosfino) benzaldeído (Figura 27) foram sintetizados e os estudos antimicrobianos revelaram que a atividade do ligante é aumentada por complexação (MILENKOVIĆ *et al.*, 2014).

Figura 27- Estrutura molecular dos compostos de Pd(II) e Fe(III) com ligantes derivados do etil carbazato e 2-(difenilfosfino) benzaldeído.



Fonte: A autora.

2. OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo aliar a síntese de novos compostos metálicos aos estudos da atividade citotóxica. Mais especificamente os objetivos foram:

- (1)** Sintetizar novos complexos de paládio(II) e rutênio(II) contendo os ligantes 4-metoxibenzil carbazato (4-MC), benzil carbazato (BC), 3,5-dimetoxi- α,α -dimetilbenzil carbazato (DDC), 4-fluorofenoxiacético hidrazida (4-FH), 3-metoxibenzil hidrazida (3-MH), etil carbazato (EC) e *terc*-butil carbazato (TC).
- (2)** Caracterizar os novos complexos de Pd(II) e Ru(II) pelas técnicas de análise elementar, condutimétrica, termogravimétrica, espectrometria de massa com ionização por “eletrospray” (ESI-MS), espectroscopia de IV, RMN de ^1H , ^{13}C e ^{15}N e difração de raios X por monocrystal
- (3)** Analisar a estabilidade química em solução aquosa dos complexos de Ru(II) e Pd(II) por meio das técnicas de espectroscopia de UV-vis e análise condutimétrica.
- (4)** Avaliar a atividade citotóxica dos novos compostos em células tumorais de origem humana.

3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.1 Solventes

Os solventes utilizados neste trabalho são da empresa Aldrich ou Vetec e foram utilizados sem prévia purificação por apresentarem grau de pureza analítico.

3.2 Reagentes

Os compostos orgânicos e os sais metálicos foram adquiridos das empresas Sigma-Aldrich ou Vetec.

3.3 Equipamentos

3.3.1 Análise elementar (CHN)

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN) presentes nas amostras foram determinados em um analisador Perkin-Elmer 2400.

3.3.2 Análise condutimétrica

As medidas de condutividade foram realizadas em um condutivímetro Tecnopen mCA-150, equipado com cela de platina, operando com uma constante de célula igual a $1,03236 \mu\text{S cm}^{-1}$. As soluções foram preparadas em dimetilsulfóxido (DMSO) grau espectroscópico (Vetec) ($\Lambda_M = 0,96 \mu\text{S cm}^{-1}$) na concentração de $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Brometo de tetraetilamônio ($\Lambda_M = 79,19 \mu\text{S cm}^{-1}$) foi usado como eletrólito padrão 1:1.

3.3.3 Análise termogravimétrica (TG/DTA)

As análises termogravimétricas (TG/DTA) foram realizadas em um aparelho Shimadzu TGA-50, utilizando 6,0 mg de amostras acondicionadas em cadinho de alumínio. As amostras foram aquecidas (taxa de aquecimento igual a $10 \text{ }^{\circ}\text{C/min}$) desde a temperatura ambiente até $500 \text{ }^{\circ}\text{C}$, em uma atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão = 50 ml min^{-1}).

3.3.4 Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro FTIR SPECTRUM TWO, na região compreendida entre 4000 e 600 cm^{-1} . As análises das amostras foram feitas no estado sólido, com a utilização do acessório de Reflectância Total Atenuada (ATR) com cristal de seleneto de zinco (ZnSe). O espectrofotômetro utilizado pertence ao Laboratório de Separação e Pré-concentração do Instituto de Química da UFU. Os espectros de IV na região entre 400-200 cm^{-1} foram obtidos na Universidade Federal de São Carlos utilizando um espectrômetro FTIR Bomem-Michelson 102. As amostras sólidas foram prensadas em pastilhas de iodeto de césio (CsI).

3.3.5 Espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis)

Um espectrofotômetro UV-2501 PC Shimadzu foi utilizado nos experimentos de absorção na região do UV-Vis.

3.3.6 Espectroscopia de massas com ionização por eletrospray (ESI/MS)

Os espectros de massa foram obtidos na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) em um equipamento *Micromass Quattro Waters Micro API*, Waters Corporation. Soluções contendo 1 mg dos complexos de Pd(II) com BC e 4-FH em 10 μL de dimetilformamida (DMF) e dimetilsulfóxido, respectivamente, foram diluídas em metanol até uma concentração de 1 mg mL^{-1} . As soluções resultantes foram diluídas 100 vezes em metanol e infundidas na fonte de ESI do instrumento a uma velocidade de fluxo de 50 mL min^{-1} , com um fluxo auxiliar de 50:50 de água / metanol (ácido fórmico a 0,1%). As condições de análise utilizadas foram: voltagem capilar 3 kV, amostragem do cone de tensão 15 V, temperatura da fonte 150 °C, temperatura de dessolvatação 200 °C, fluxo de gás de cone 50 L h^{-1} , fluxo de gás de dessolvatação 800 L h^{-1} .

3.3.7 Ressonância magnética nuclear (RMN)

(a) RMN ^1H

Os espectros de RMN ^1H dos complexos de paládio(II) foram obtidos na Universidade Federal de São Carlos utilizando um espetrômetro Bruker (400 MHz). As amostras foram dissolvidas em dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO}-d_6$) e os deslocamentos químicos foram expressos em δ (ppm), tendo o tetrametilsilano (TMS) como padrão interno de referência.

Por sua vez, os espectros de RMN ^1H dos complexos de rutênio(II) foram obtidos em um espetrômetro BRUKER (AVANCE III), 11,75 TESLA (500,13 MHZ para ^1H) no laboratório de RMN do Departamento de Química da UFG - Goiânia. Todos os deslocamentos químicos no RMN ^1H são reportados em relação ao TMS. As amostras foram solubilizadas em CDCl_3 em um capilar contendo CHCl_3 introduzido no interior do tubo de RMN, este tinha a finalidade de ser a referência externa para a frequência do deutério.

(a) RMN ^{13}C e ^{15}N em estado sólido

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^{13}C em estado sólido (RMN-ES) foram registrados em um equipamento Bruker 300 MHz Avance II (7.046 T) operando a 75,47 MHz, utilizando polarização cruzada, desacoplamento de próton e fiação de ângulo mágico (CP/MAS) a 10 kHz. Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^{15}N em estado sólido também foram registrados em um espetrômetro Bruker de 300 MHz operando a 30,42 MHz, utilizando combinação de polarização cruzada, desacoplamento de próton e fiação de ângulo mágico (CP/MAS) a 10 kHz. As análises foram obtidas na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

(b) RMN $\{^{15}\text{N}, ^1\text{H}\}$

Os espectros de correlação de RMN $\{^{15}\text{N}, ^1\text{H}\}$ em solução HSQC foram obtidos num espetrômetro Bruker de 500 MHz (11,746 t). As amostras do ligante 4-FH e do complexo $[\text{Pd}(4\text{FH})_2\text{Cl}_2]$ foram analisadas a 298 K em soluções de $\text{DMSO}-d_6$, enquanto o ligante BC e o complexo $[\text{Pd}(\text{BC})_2\text{Cl}_2]$ foram analisados em soluções de $\text{DMF}-d_7$. Os

desvios químicos foram dados em relação ao TMS. As análises foram obtidas na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

3.3.8 Difração de raios X

Cristais amarelos do complexo *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(BC)] foram obtidos pela evaporação lenta de uma solução de diclorometano e etanol em uma temperatura de aproximadamente 10°C. O monocrystal teve a sua estrutura resolvida pelo professor Pedro Ivo da Silva Maia na Universidade Federal do Triângulo Mineiro. A coleta de dados foi realizada na Universidade de São Paulo (USP) no Grupo de Química Inorgânica Estrutural e biológica (GQIEB), sob supervisão do professor Dr. Victor Deflon utilizando o equipamento Mo-K radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) em um difratômetro BRUKER APEX II Duo. Foram aplicados procedimentos padrão para a redução de dados e correção de absorção. Os átomos de hidrogênio foram calculados em posições idealizadas usando a “riding model” de SHELXL97. A figura ORTEP foi preparada utilizando-se ORTEP-3 para Windows.

3.3.9 Modelagem molecular

As estruturas dos complexos de 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} au em um algoritmo de gradiente conjugado. As estruturas dos ligantes foram obtidas sem restrições. Os complexos com geometria *trans* ou *cis* foram otimizados usando uma simetria C_i ou C₂, respectivamente. O potencial de caroço efetivo LANL2DZ (HAY E WADT, 1985) foi utilizado para o metal e o conjunto de bases atômicas 6-31G(d) (DITCHFIE; HEHRE; POPLE, 1971; HEHRE; DITCHFIE, 1972; FRANCL *et al*, 1982; HARIHARA E POPLE, 1973) para todos os outros átomos. Os cálculos de teoria do funcional de densidade (DFT) foram realizados utilizando o funcional PBE0 (ADAMO E 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 calculados no IV 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 dos isômeros. As frequências harmônicas dimensionadas por um fator de 0,9513 (TANTIRUNGROTECHAI *et al*, 2006) e as intensidades foram usadas para gerar os espectros teóricos. 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). Todos os modelos e figuras foram representados graficamente utilizando Jmol (<http://www.jmol.org>).

3.4 Estudos biológicos

3.4.1 Determinação da citotoxicidade dos complexos de Pd(II).

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%, CI₅₀. Soluções estoque dos compostos foram preparadas numa mistura contendo DMSO/H₂O. As soluções estoque foram preparadas em DMSO e rapidamente foram diluídas com o intuito de obter as concentrações utilizadas nos ensaios citotóxicos. A concentração final de DMSO nos ensaios foi inferior a 0,5% e foi verificado que o solvente não tem nenhum efeito sobre o crescimento celular a esta concentração. As concentrações dos ligantes utilizadas nos ensaios citotóxicos variaram de 0 a 100 µM. A faixa de concentrações para os

complexos de platina foram: 0 a 50 μM . Para carboplatina, as concentrações variavam de 0 a 25 μM e, para a cisplatina, de 0 a 3 μM .

3.4.2 Determinação da citotoxicidade dos complexos de Ru(II).

Os testes foram realizados no Departamento de Química da UFSCAR, em colaboração com o Prof Dr. Alzir Azevedo Batista.

As células foram cultivadas como cultura de monocamada aderente em meio DMEM para o caso da linhagem MDA-MB-231 (Adenocarcinoma de mama) e RPMI para a linhagem MCF-7 (adenocarcinoma de mama), suplementado com soro fetal bovino (FBS) 10%. As culturas foram mantidas a 37 °C, em atmosfera umidificada contendo 5% de CO₂. Para a realização dos ensaios de citotoxicidade, as células foram tripsinizadas para a contagem e ajuste da concentração de células. Em seguida, aplicou-se as células em placas de cultura de 96 poços (estéril) (densidade de células $1,5 \times 10^4$). As placas foram armazenadas em estufa (37 °C / 5% CO₂) por 24 h para a adesão celular. Após este tempo os complexos em diferentes concentrações (200; 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,13 e 1,56 $\mu\text{mol L}^{-1}$) foram adicionados à placa e a mesma foi novamente mantida na estufa por 48 horas. O mesmo procedimento foi realizado deixando os complexos incubados por 72 horas.

Após este período, retirou-se todo o meio de cultura das placas e lavou-se duas vezes com PBS (estéril) e, em seguida, adicionou-se 50 μL de MTT (0,5 mg mL^{-1}). As mesmas foram deixadas em estufa por um período de 3 horas e adicionou-se isopropanol para solubilizar os cristais formados. Neste período de incubação o MTT é reduzido pela dehidrogenase mitocondrial e assume-se que a viabilidade celular (correspondente à atividade redutiva) é proporcional à produção de cristais de formazan (violeta) que, depois de solubilizado, é medido espectrofotometricamente. A densidade óptica (absorbância dos poços) foi medida em um leitor de microplacas a 540 nm. Para verificar o efeito do solvente DMSO, controles adicionais receberam 0,5% deste solvente.

3.5 Síntese dos complexos

3.5.1 Sínteses dos complexos de paládio (II)

(a) Complexo I ou $[\text{Pd}(\text{4-MC})_2\text{Cl}_2]$

Tetracloropaladato de potássio ou $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$ (0,25 mmol, 0,0816 g) foi dissolvido em 5 mL de etanol quente. Posteriormente, adicionaram-se a esta solução, 0,5 mmols de 4-metoxibenzil-carbazato previamente dissolvidos em 5 mL etanol. A mistura foi aquecida a 50 °C durante 24 h quando o precipitado formado foi separado por filtração, lavado com água, etanol e seco sob pressão reduzida. Rendimento: 87% (0,12 g). Cor: Amarelo. MM (g mol⁻¹): 569,73. Análise elementar para $[\text{Pd}(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3)_2\text{Cl}_2]$: C, 37,94; H, 4,25; N, 9,83; Pd, 18,68%; Encontrado: C, 38,07; H, 4,26; N, 9,57; Pd, 18,41%. RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 8,48, 7,31, 6,92, 6,47, 5,01, 3,41. IV, ν (cm⁻¹): 3239, 3205, 3119, 3004, 2836, 1704, 1619, 1508, 1471, 1453, 1387, 1327, 1287, 1264, 1246, 1236, 1174, 1131, 1032, 943, 921, 843, 813, 751. IV (CsI), ν (cm⁻¹): 557, 358. Λ_M = 2,01 μs/cm.

(a) Complexo II ou $[\text{Pd}(\text{BC})_2\text{Cl}_2]$

À uma solução de $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$ (0,25 mmol, 0,0816 g) em água (5 mL), sob agitação, foram adicionados (gota-a-gota) 5 mL de uma solução etanólica do ligante benzil-carbazato (0,5 mmol). A mistura ficou em agitação por 24 h quando o precipitado formado foi separado por filtração, lavado com água, etanol e seco sob pressão reduzida. Rendimento: 89% (0,22 g). Cor: Amarelo. MM (g mol⁻¹): 509,68. Análise elementar para $[\text{Pd}(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}_2]$: C, 37,70; H, 3,96; N, 10,90; Pd, 20,88%; Encontrado: C, 37,54; H, 3,92; N, 10,78; Pd, 20,71%. ES-MS (DMF/MeOH) *m/z* 474 [M – Cl]⁺. RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 9,08, 7,36, 6,51, 5,09. RMN ¹³C do estado sólido (300 MHz) δ (ppm): C₁, 158,5; C₂, 69,8; C₃, 135,9; C₄, 128,1. RMN ¹⁵N do estado sólido (300 MHz) δ (ppm): NH, 107,8; NH₂, 31,7. IV, ν (cm⁻¹): 3264, 3175, 3148, 3082, 2954, 2896, 1720, 1550, 1499, 1465, 1455, 1381, 1330, 1295, 1254, 1143, 1023, 962, 851, 783, 766, 743, 697. IV (CsI), ν (cm⁻¹): 621, 336. Λ_M = 1,5 μs/cm.

(b) Complexo III ou $[\text{Pd}(4\text{-FH})_2\text{Cl}_2]$

À uma solução de $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$ (0,25 mmol, 0,0816 g) em água (5 mL), sob agitação, foram adicionados (gota-a-gota) 5 mL de uma solução metanólica do ligante 4-fluorofenoxiacético ácido hidrazida (0,5 mmol). A mistura ficou em agitação por 24 h. Após este tempo, o precipitado formado foi separado por filtração, lavado com água, etanol e seco sob pressão reduzida. Rendimento: 81% (0,26 g). Cor: Amarelo. MM (g mol⁻¹): 545,66. Análise elementar para $[\text{Pd}(\text{C}_8\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}_2]$: C, 35,22; H, 3,33; N, 10,26; Pd, 19,50%; Encontrado: C, 35,01; H, 3,37; N, 10,14; Pd, 19,24%. ES-MS (DMSO/MeOH) m/z 510 [$\text{M} - \text{Cl}$]⁺. RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 9,67, 7,12, 6,97, 6,82, 4,57. RMN ¹³C do estado sólido (300 MHz) δ (ppm): C₁, 168,7; C₂, 65,8; C₃, 152,9; C₄, 114,7; C₅, 117,1; C₆, 157,4; C₇, 117,1; C₈, 114,7. RMN ¹⁵N do estado sólido (300 MHz) δ (ppm): NH, 132,4; NH₂, 7,15. IV, ν (cm⁻¹): 3310, 3235, 3206, 3081, 2909, 2852, 1681, 1613, 1504, 1437, 1361, 1293, 1253, 1216, 1206, 1156, 1102, 1067, 1022, 970, 832, 808, 775, 745, 700. IV (CsI), ν (cm⁻¹): 516, 328. Λ_M = 3,94 $\mu\text{s}/\text{cm}$.

(c) Complexo IV ou $[\text{Pd}(3\text{-MH})_2\text{Cl}_2]$

A síntese deste complexo foi descrita por Ain *et al* utilizando um método de síntese diferente do que foi realizado neste trabalho (AIN; ASHIQ, 2013). O complexo foi obtido da seguinte forma: À uma solução de $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$ (0,25 mmol, 0,0816 g) em água (5 mL), sob agitação, foi adicionada gota-a-gota uma solução metanólica (5 mL) do ligante 3-metoxibenzóico hidrazida (0,5 mmol). A mistura ficou em agitação por 1 h. Após este tempo o precipitado formado foi separado por filtração, lavado com água, etanol e seco sob pressão reduzida. Rendimento: 81% (0,13 g). Cor: Amarelo. MM (g mol⁻¹): 509,32. Análise elementar para $[\text{Pd}(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}_2]$: C, 37,73; H, 3,97; N, 11,00%; Encontrado: C, 37,25; H, 3,95; N, 10,73%. IV, ν (cm⁻¹): 3306, 3241, 3203, 3129, 3070, 3032, 3004, 2944, 2837, 1704, 1652, 1621, 1586, 1506, 1488, 1423, 1384, 1322, 1286, 1265, 1246, 1235, 1171, 1131, 1032, 942, 881, 816, 742, 681. Λ_M = 5,14 $\mu\text{s}/\text{cm}$.

(d) Complexo V ou $[\text{Pd}(\text{EC})_2\text{Cl}_2]$

À uma solução de $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$ (0,25 mmol, 0,0816 g) em água (1 mL), sob agitação, foi adicionada gota-a-gota uma solução etanólica (7 mL) do ligante etil-carbazato (0,5 mmol). A mistura ficou em agitação por 1 h, o precipitado formado foi separado por filtração, lavado com água, etanol e seco sob pressão reduzida. Rendimento: 87% (0,08 g). Cor: Amarelo. MM (g mol⁻¹): 385,54. Análise elementar para $[\text{Pd}(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3)_2\text{Cl}_2]$: C, 18,69; H, 4,19; N, 14,53%; Encontrado: C, 18,90; H, 4,63; N, 14,44%. RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 8,82, 6,43, 4,05 (q, $J_{1-4} = 7,04$), 1,17 (t, $J_{1-3} = 7,02$). IV, ν (cm⁻¹): 3307, 3213, 3124, 3071, 2999, 2986, 1667, 1584, 1543, 1470, 1459, 1448, 1371, 1293, 1219, 1155, 1027, 1011, 880, 781, 761, 717. IV (CsI), ν (cm⁻¹): 564, 301. $\Lambda_M = 0,98 \mu\text{s}/\text{cm}$.

(e) Complexo VI ou $[\text{Pd}(\text{TC})_2\text{Cl}_2]$

À uma solução de $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$ (0,25 mmol, 0,0816 g) em água (1 mL), sob agitação, foram adicionados (gota-a-gota) 7 mL de uma solução etanólica do ligante *terc*-butil-carbazato (0,5 mmol). A mistura ficou em agitação por 2 h, o precipitado formado foi separado por filtração, lavado com água, etanol e seco sob pressão reduzida. Rendimento: 69% (0,08 g). Cor: Amarelo. MM (g mol⁻¹): 441,64. Análise elementar para $[\text{Pd}(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}_2]$: C, 27,19; H, 5,49; N, 12,68%; Encontrado: C, 27,17; H, 5,51; N, 12,41%. RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 7,96, 6,31, 3,40. IV, ν (cm⁻¹): 3266, 3222, 3157, 3034, 3019, 2988, 2974, 2935, 1710, 1549, 1515, 1467, 1452, 1397, 1372, 1313, 1258, 1246, 1157, 1143, 1045, 1000, 862, 795, 767, 759. $\Lambda_M = 1,32 \mu\text{s}/\text{cm}$.

3.5.2 Sínteses dos complexos de rutênio(II)

(a) Síntese do complexo precursor: *cis*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(O-DMSO)]

Em um balão contendo 2,00 g (7,65 mmol) de cloreto de rutênio trihidratado ($\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), foram adicionados 50 mL de etanol. A solução resultante foi mantida sob refluxo (T = 80 °C) e agitação magnética por aproximadamente 3 h. Durante este

período a cor da solução mudou de marrom para verde escuro, quando o solvente foi removido utilizando um rotaevaporador. O sólido remanescente foi dissolvido em DMSO (8 mL) e colocado sob refluxo ($T = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$) por 2 h. Após 1 h de reação pode-se observar a formação de um sólido amarelo. A formação completa do sólido amarelo cristalino é realizada com a adição de 60 mL de acetona, sem agitação, durante 1 dia. Após este tempo, o precipitado formado é filtrado e lavado cuidadosamente com acetona (3 porções de 5 mL) e seco sob pressão reduzida (BRATSOS E ALESSIO, 2010). Rendimento: 75 % (2,8 g).

(b) Síntese dos compostos de rutênio com hidrazidas ou carbazatos

O método de síntese para os complexos de Ru(II) é semelhante e será relatado a seguir. O precursor *cis*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(O-DMSO)] (0,1 g; 0,21 mmol) foi solubilizado em 20 mL de diclorometano a quente em um balão de 50 mL, logo em seguida foram adicionadas gota a gota 5 mL de uma solução do ligante hidrazida ou carbazato (0,21 mmol) em diclorometano sob refluxo e agitação magnética por 24 h. Depois de remover todo o solvente, 10 mL de éter foram adicionados e logo após ocorreu a formação de um precipitado amarelo claro que então foi filtrado e lavado com diclorometano, etanol, éter e secado sob pressão reduzida.

(c) Complexo VII ou *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(4-MC)]

Rendimento: 64% (0,08 g). Cor: Amarelo. MM (g mol⁻¹): 590,54. Análise elementar para RuCl₂C₁₅H₃₀N₂O₆S₃: C, 29,89; H, 5,01; N, 4,64%; Encontrado: C, 29,65; H, 5,17; N, 4,56%. RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 7,72, 7,28, 6,88, 5,91, 5,08, 3,81, 3,42, 3,37. ATR-FTIR, ν (cm⁻¹): 3331, 3193, 3116, 3102, 3025, 3017, 2933, 2922, 2880, 2835, 1715, 1612, 1584, 1517, 1490, 1464, 1413, 1395, 1250, 1096, 1087, 832, 723, 768, 685, 677. UV-Vis (CH₂Cl₂), λ_{max} (nm/ L mol⁻¹ cm⁻¹): 352 (0,46 x 10³), 300 (0,33 x 10³), 280 (1,4 x 10³), 274 (1,7 x 10³).

(d) Complexo VIII ou *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(BC)]

Rendimento: 86% (0,1 g). Cor: Amarelo. MM (g mol⁻¹): 572,55. Análise elementar para RuCl₂C₁₄H₂₈N₂O₅S₃: C, 29,36; H, 4,92; N, 4,89%; Encontrado: C, 29,39; H, 5,05; N, 4,92%. RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 7,79, 7,38, 7,29, 5,91, 5,15, 3,42; 3,37, 3,37. ATR-FTIR, ν(cm⁻¹): 3301, 3261, 3208, 3129, 3034, 3010, 3000, 2926, 2914, 1732, 1610, 1482, 1465, 1411, 1402, 1257, 1099, 1089, 851, 767, 753, 724, 703, 683. UV-Vis (CH₂Cl₂), λ_{max} (nm/ L mol⁻¹ cm⁻¹): 353 (0,51 x 10³), 299 (0,35 x 10³), 268 (0,36 x 10³).

(e) Complexo IX ou *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(DDC)]

Rendimento: 88% (0,1 g). Cor: Amarelo. MM (g mol⁻¹): 660,65. Análise elementar para RuCl₂C₁₈H₃₆N₂O₇S₃: C, 32,72; H, 5,49; N, 4,24%; Encontrado: C, 32,57; H, 5,55; N, 4,39%. RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 7,71, 6,45, 6,35, 5,84, 3,79, 3,43, 3,39, 3,34, 1,73. ATR-FTIR, ν (cm⁻¹): 3228, 3146, 3102, 3017, 3044, 3006, 2944, 2933, 2838, 1720, 1609, 1594, 1410, 1385, 1212, 1102, 926, 895, 848, 835, 725, 715, 700, 684. UV-Vis (CH₂Cl₂), λ_{max} (nm/ L mol⁻¹ cm⁻¹): 353 (0,41 x 10³), 282 (2,4 x 10³), 278 (2,4 x 10³).

(f) Complexo X ou *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(4-FH)]

Rendimento: 72% (0,09 g). Cor: Amarelo. MM (g mol⁻¹): 590,54. Análise elementar para RuCl₂C₁₄H₂₇FN₂O₅S₃: C, 28,47; H, 4,61; N, 4,74%; Encontrado: C, 28,68; H, 4,77; N, 4,79%. RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 9,78, 7,01, 6,91, 6,15, 4,59, 4,56, 3,39, 3,37. ATR-FTIR, ν(cm⁻¹): 3273, 3235, 3168, 3113, 3023, 3009, 2916, 1686, 1600, 1505, 1492, 1434, 1425, 1412, 1222, 1117, 1096, 820, 720. UV-Vis (CH₂Cl₂), λ_{max} (nm/ L mol⁻¹ cm⁻¹): 352 (0,6 x 10³), 283 (3 x 10³), 277 (4 x 10³).

(g) Complexo XI ou *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(3-MH)]

Rendimento: 90% (0,1 g). Cor: Amarelo. MM (g mol⁻¹): 572,55. Análise elementar para RuCl₂C₁₄H₂₈N₂O₅S₃: C, 29,36; H, 4,92; N, 4,89%; Encontrado: C, 29,32; H, 4,74; N, 5,03%. RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 9,80, 7,26, 7,09, 6,32, 3,84, 3,46, 3,44, 3,42. ATR-FTIR, ν (cm⁻¹): 3251, 3239, 3126, 3125, 3028, 3011, 2923, 2836, 1665, 1606, 1598, 1481, 1420, 1400, 1081, 1063, 755, 742, 719, 691, 682. UV-Vis (CH₂Cl₂), λ_{max} (nm/ L mol⁻¹ cm⁻¹) = 355 (0,52 x 10³), 294 (3,5 x 10³).

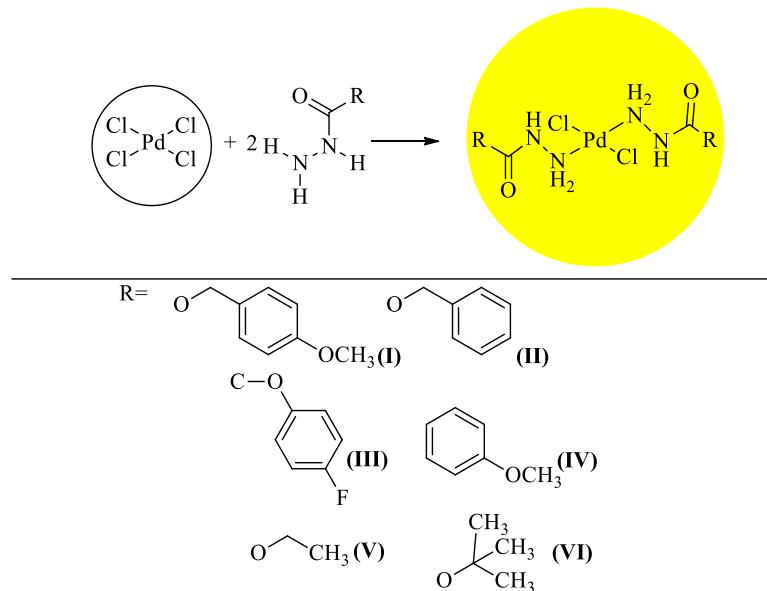
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente trabalho descreve a síntese e a caracterização de dez novos complexos de paládio(II) e rutênio(II). Para uma melhor compreensão dos resultados, a discussão será realizada em função do íon metálico envolvido.

4.1 Complexos de paládio(II) com hidrazidas e carbazatos

Seis compostos de coordenação do tipo *trans*-[Pd(Cl)₂(L)₂], em que L = 4-metoxibenzil carbazato (4-MC), benzil carbazato (BC), 4-fluorofenoxiacético hidrazida (4-FH), 3-metoxibenzil hidrazida (3-MH), etil carbazato (EC) e *terc*-butilcarbazato (TC) foram obtidos a partir de diferentes rotas sintéticas (metal/ligante). Os complexos caracterizados indicam a coordenação dos ligantes ao centro metálico por meio de dois átomos de nitrogênio provenientes do grupo NH₂, resultando em compostos de coordenação de geometria quadrado planar, como ilustrado no Esquema 1. Os complexos de paládio(II) sintetizados são de cor amarela, estáveis ao ar, a luz, solúveis em solventes orgânicos como DMSO e DMF e insolúveis em CHCl₃, CH₂Cl₂ e CCl₄.

Esquema 1- Método geral de síntese, ligantes e estruturas propostas dos respectivos complexos de Pd(II).



Fonte: A autora.

4.1.1 Proposição estrutural

Os resultados de análise elementar (C, H e N) estão em excelente acordo com as estruturas propostas e também permitem inferir, em conformidade com as demais análises, que os compostos estão puros, uma vez que os desvios foram menores que $\pm 0,50$ (Tabela 3).

Os valores de condutividade molar de soluções 10^{-3} mol L⁻¹ dos complexos em DMSO, a 25°C, foram inferiores quando comparados ao valor obtido para o eletrólito padrão 1:1, indicando que os compostos são neutros (GEARY, 1971). Além disso, considerando os baixos valores de condutividade, é possível inferir que os complexos não sofreram solvólise significativa, saída dos ligantes cloridos, ao menos durante o tempo de realização das medidas (Tabela 3).

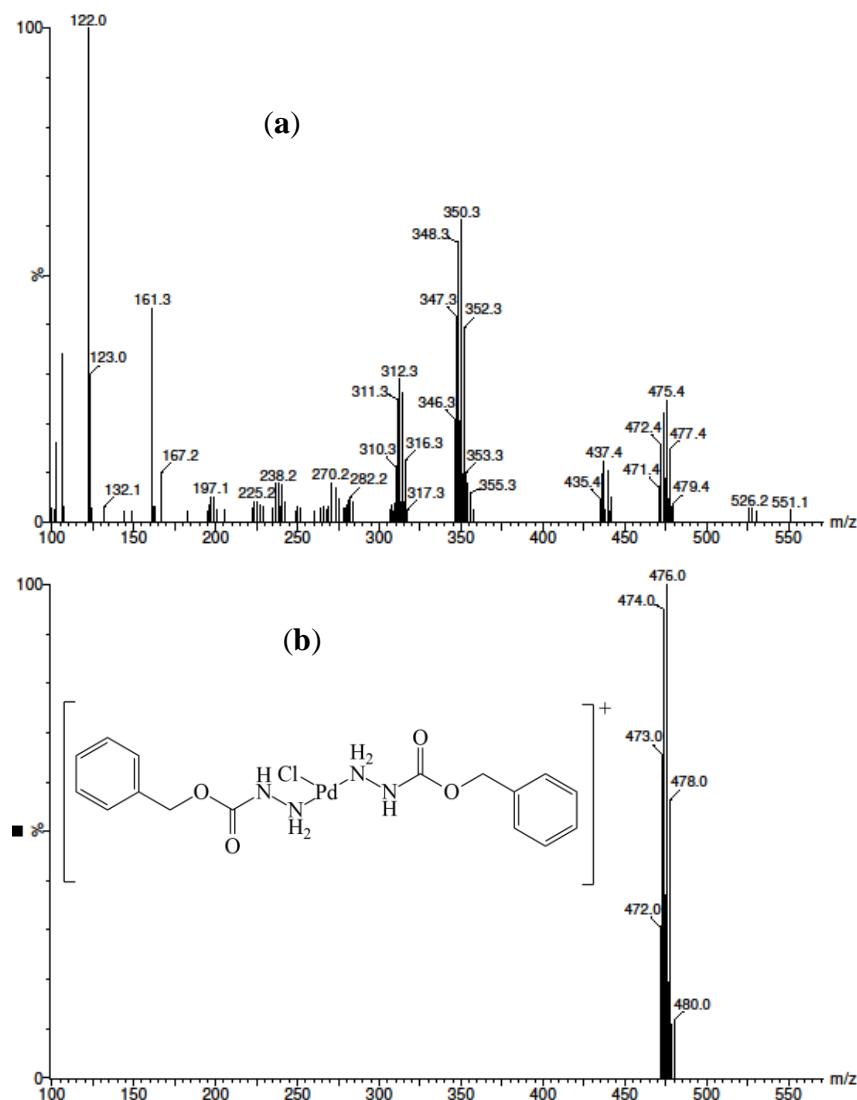
Tabela 3- Dados de análise elementar e condutimétrica dos compostos de Pd(II).

Complexo	%C _{teór.}	%C _{exp.}	%H _{teór.}	%H _{exp.}	%N _{teór.}	%N _{exp.}	ΔM (μ S/cma)
I	37,94	38,07	4,25	4,26	9,83	9,57	2,01
II	37,70	37,54	3,96	3,92	10,99	10,78	1,5
III	35,22	35,01	3,33	3,37	10,26	10,14	3,94
IV	37,73	37,25	3,97	3,95	11,00	10,73	5,14
V	18,69	18,90	4,19	4,63	14,53	14,44	0,98
VI	27,19	27,17	5,49	5,51	12,68	12,41	1,32

Fonte: Dados da Pesquisa.

Os complexos **II** e **III** foram analisados por meio da técnica espectrometria de massa com o intuito de reforçar a proposição estequiométrica $[Pd(L)_2Cl_2]$. No espectro de massa do complexo **II**, Figura 28a, observa-se um pico com valor m/z igual a 474 que pode ser atribuído ao íon $[M-Cl]^+$ (calculado: 474 m/z). O padrão isotópico deste íon - $[Pd(C_8H_{10}N_2O_2)_2Cl]^+$ - foi calculado e está de acordo (m/z = 474) com o padrão isotópico experimental, Figura 28b. Um pico com razão m/z igual 167 (observado:167) refere-se ao ligante BC.

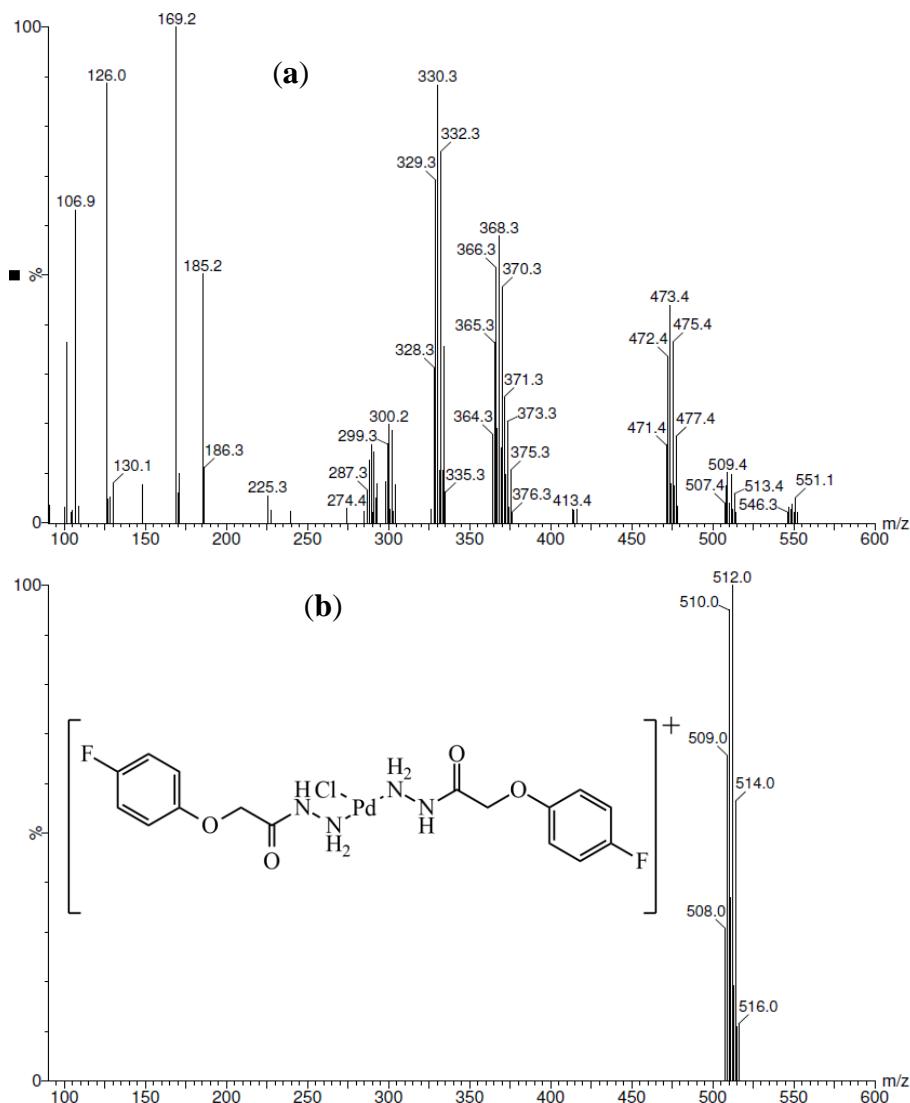
Figura 28- (a) Espectro de massas para o complexo **II**. (b) padrão isotópico calculado para o íon $[\text{Pd}(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+$.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Por sua vez, para o complexo **III** (Figura 29a) observa-se também um pico com valor de m/z igual a 510 relativo ao íon $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ (calculado: 510 m/z). O padrão isotópico do íon- $[\text{Pd}(\text{C}_8\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+$ foi calculado, Figura 29b, e está em acordo ($m/z = 510$) com o padrão isotópico experimental. Um pico com razão m/z igual a 185 [observado:185] é referente ao ligante 4-FH.

Figura 29 - (a) Espectro de massas para o complexo **III**. (b) Padrão isotópico calculado para o íon $[\text{Pd}(\text{C}_8\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+$.



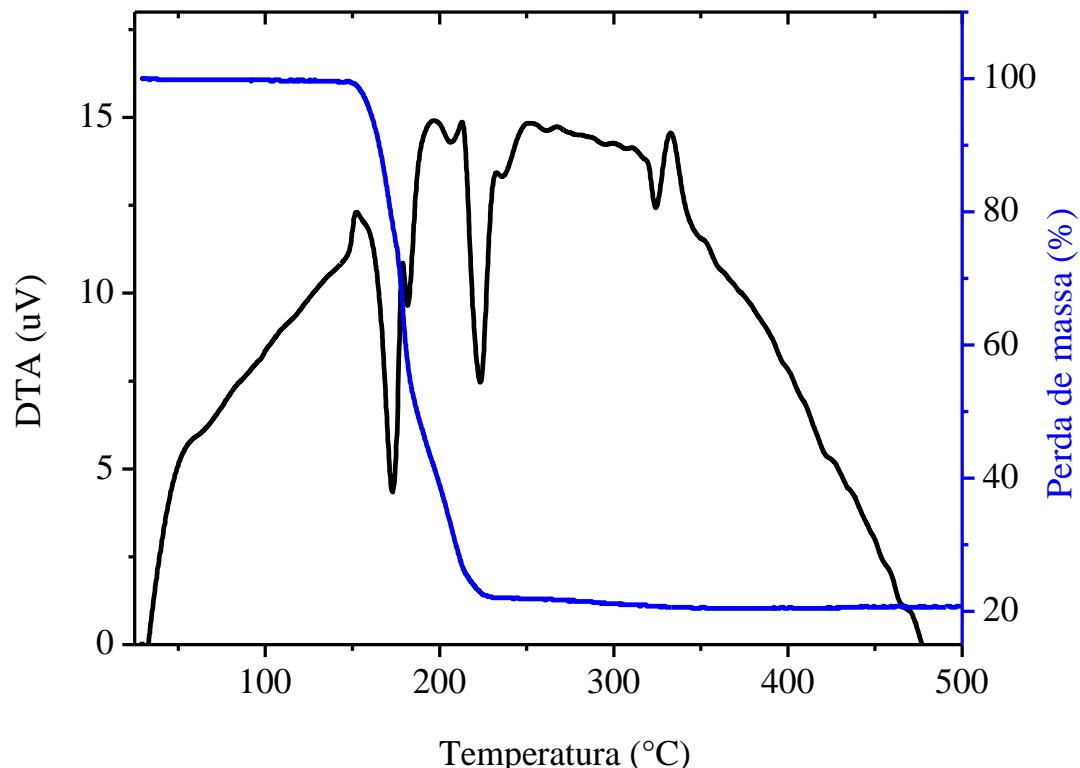
Fonte: Dados da Pesquisa.

4.1.2 Análise térmica

A estabilidade térmica dos complexos **II** e **III** também foi avaliada. A curva TG/DTA para o complexo **II** (Figura 30) apresenta eventos endotérmicos de perda de massa na faixa compreendida entre 150 e 340°C, que são atribuídos à decomposição térmica do complexo ou perda dos ligantes, que juntos correspondem a 79,39% (calculado: 79,38%). Em 400°C há um resíduo, paládio elementar, que corresponde a 20,61 % (calculado: 20,88%), corroborando com a estrutura proposta. Na curva pode ser

observado também um evento exotérmico em 330 °C, mas é difícil atribuí-lo sem experimentos adicionais.

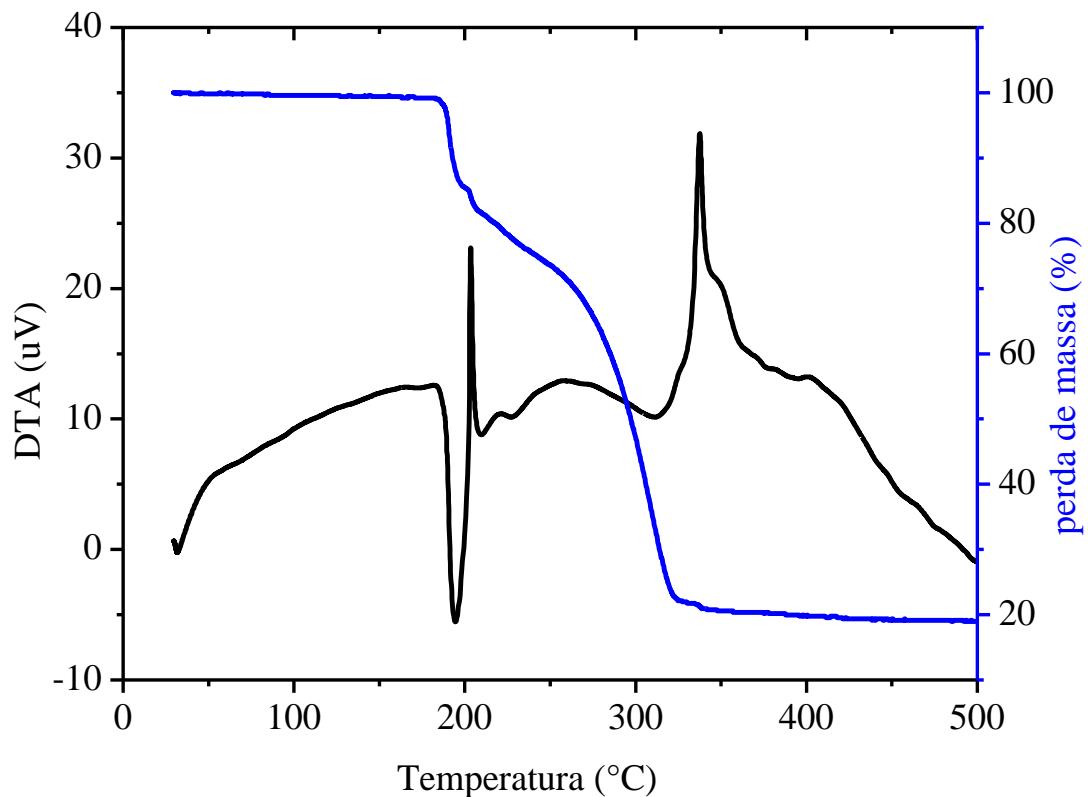
Figura 30 - Curva TG/DTA para o complexo **II**.



Fonte: Dados da Pesquisa.

A curva TG/DTA do complexo **III** (Figura 31) mostra um evento endotérmico próximo de 200 °C, que pode ser atribuído a decomposição térmica do complexo. Contudo, este evento é seguido de pelo menos outros três exotérmicos, que provavelmente pode ser devido à formação de uma espécie mais estável ou combustão de fragmentos orgânicos. Em 500°C há um resíduo (paládio elementar) correspondendo a 19,16% (calculado: 19,50%). A inexistência de perda de massa até 140°C indica a ausência de molécula de água no complexo.

Figura 31 - Curva TG/DTA para o complexo III.



Fonte: Dados da Pesquisa.

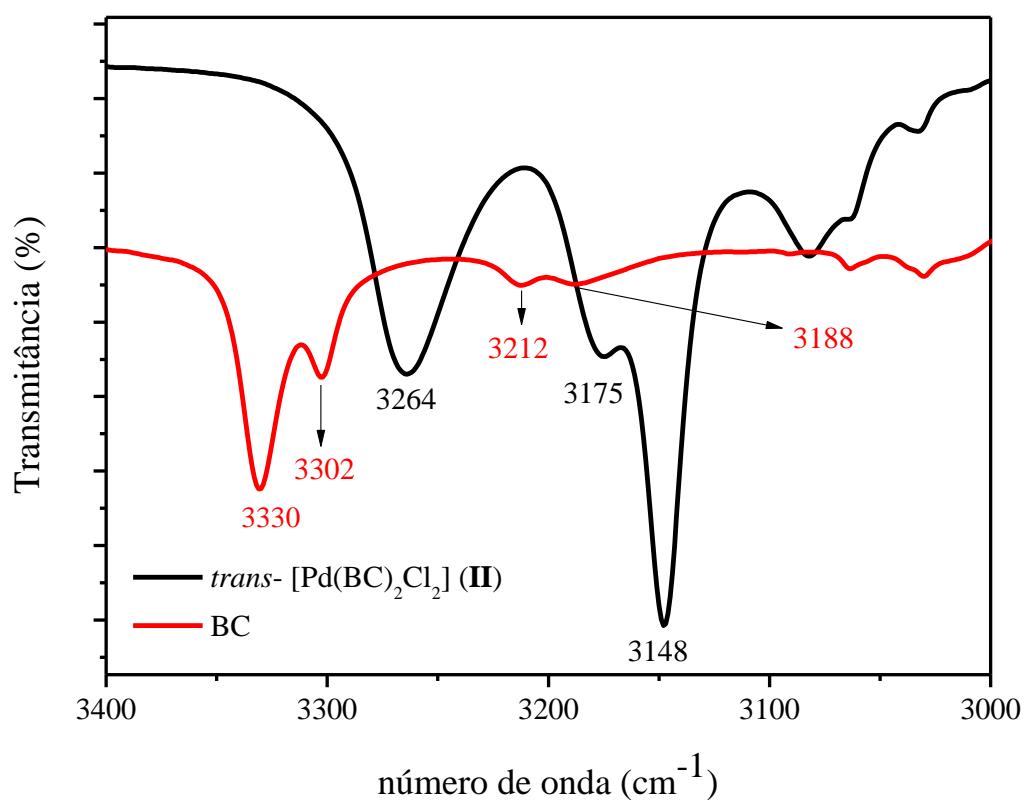
4.1.3 Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

Os espectros de absorção no IV dos ligantes livres e de seus respectivos complexos de Pd(II) foram comparados e indicam a coordenação dos ligantes ao centro metálico.

Nos espectros de todos os ligantes foram observadas absorções características entre 3378-3166 cm^{-1} , que correspondem aos estiramentos dos grupos NH_2 (simétrico e assimétrico) e NH . Uma banda entre 1619-1650 cm^{-1} refere-se à deformação angular do grupo NH_2 . Em todos os casos, uma banda atribuível ao grupo $\text{C}=\text{O}$ foi observada entre 1720 e 1667 cm^{-1} e o estiramento $\text{C}-\text{O}$, exceto para o ligante 3-MH, pode ser observado entre 1292-1157 cm^{-1} . Bandas de estiramento e deformação angular $\text{C}=\text{C}$ do anel aromático dos ligantes, com exceção do EC e TC, foram localizadas entre 1530 -1505 cm^{-1} e entre 694-825 cm^{-1} , respectivamente. Além disso, o espectro do ligante 4-FH revela uma banda referente ao estiramento $\text{C}-\text{F}$ em 1245 cm^{-1} , (PAVIA, 2010).

Por sua vez, os espectros no IV dos complexos de paládio(II) **I** a **VI**, são semelhantes aos espectros dos respectivos ligantes livres, porém as bandas referentes aos grupos NH_2 e NH ocorrem em regiões de frequências bem mais baixas. Como exemplo, no ligante BC essas bandas ocorrem em 3330 , 3302 , 3212 , 3188 cm^{-1} e no complexo **II** em 3264 , 3175 , 3148 cm^{-1} , apresentando um deslocamento médio entre 15 – 66 cm^{-1} (Figura 32). Considerando estas observações é possível propor que a coordenação do ligante ao centro metálico ocorre via átomo de nitrogênio (DODOFF *et al.*, 1994).

Figura 32 - Espectro de IV expandido na região entre 3400 e 3000 cm^{-1} do complexo **II** e do ligante BC.

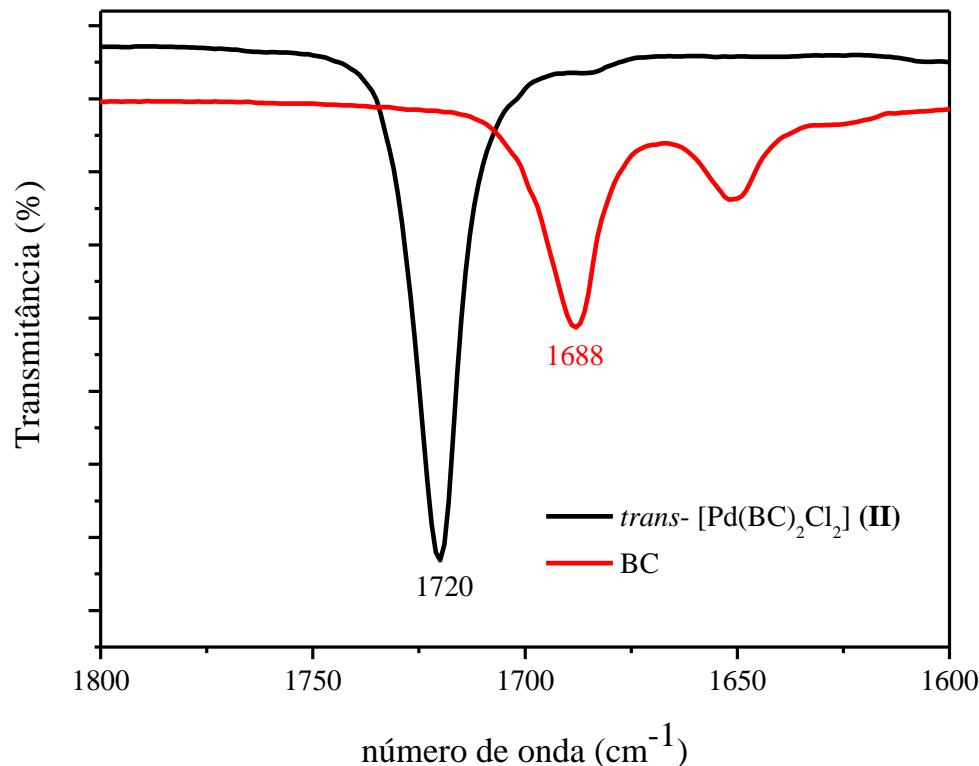


Fonte: Dados da Pesquisa.

Um aspecto interessante nos espectros dos complexos refere-se aos estiramentos dos grupos $\text{C}=\text{O}$, que também aparecem em frequências bem distintas daquelas observadas para os respectivos ligantes. Como exemplo, no espectro do complexo **II** esta banda ocorre em 1720 cm^{-1} e no ligante em 1688 cm^{-1} , um deslocamento de 32 cm^{-1} , Figura 33. Esse deslocamento pode ser atribuído a possíveis interações de hidrogênio que ocorrem em estado sólido (RODRIGUES *et al.*, 2015). Além disso, os

espectros dos complexos revelam uma nova banda entre 516-621 cm⁻¹ que podem ser atribuídas ao $\nu_{\text{Pd-N}}$. Como esperado nenhuma banda característica de $\nu_{\text{Pd-O}}$ (~380 cm⁻¹) foi observada (NAKAMOTO, 1997).

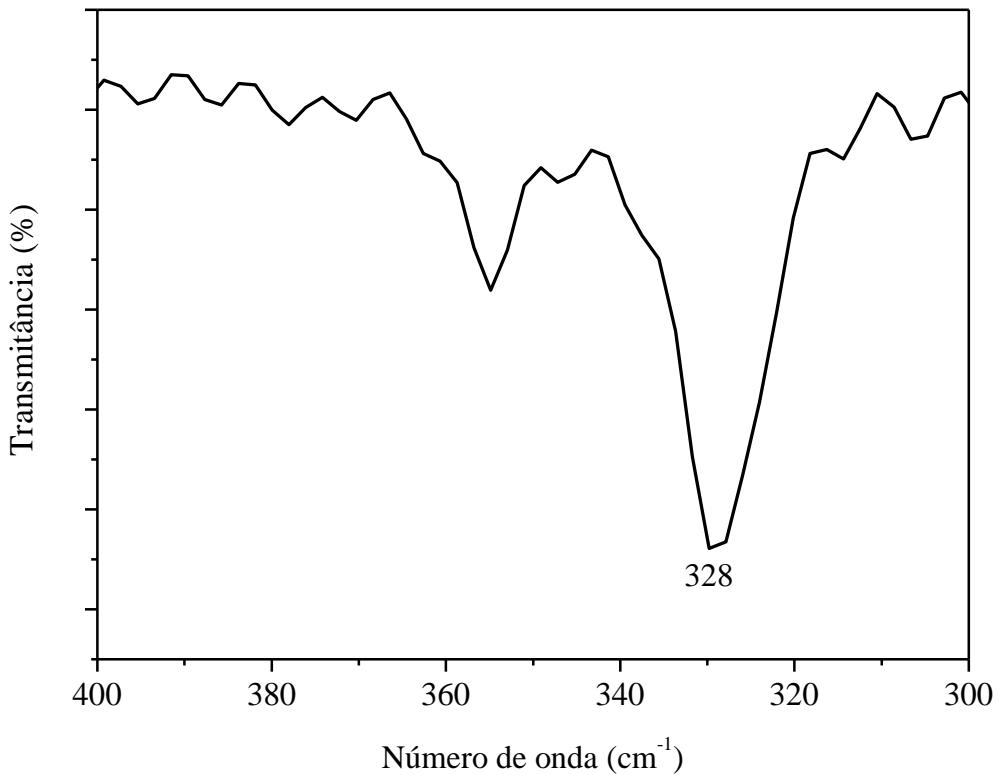
Figura 33 - Espectro de IV expandido na região entre 1800 e 1600 cm⁻¹ do complexo **II** e do ligante BC.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Por fim, os espectros no IV na região de baixa frequência (400-200 cm⁻¹), apresentaram absorções não desdobradas características de $\nu_{\text{Pd-Cl}}$ entre 301-358 cm⁻¹. Como exemplo, no espectro do complexo **III** este estiramento ocorre em 328 cm⁻¹ (Figura 34). O aparecimento de apenas uma banda ativa no IV nesta região está de acordo com a geometria *trans* proposta para os complexos (NAKAMOTO, 1997).

Figura 34 - Espectro no IV (400-300 cm⁻¹) do complexo **III**, mostrando $\nu_{\text{Pd-Cl}}$.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Os espectros de infravermelho de todos compostos de Pd(II) estudados podem ser visualizados nos Anexos A e B. As atribuições mais relevantes são apresentadas nas Tabelas 4 e 5 (PAVIA, 2010, DODOFF; GRANCHAROV; SPASSOVSKA, 1995; DODOFF *et al.*, 1994).

Tabela 4 - Principais bandas observadas na região do infravermelho para os ligantes MC, BC e 4-FH e seus respectivos complexos.

Atribuições	MC	I	BC	II	4-FH	III
$\nu_{\text{NH}_2}, \nu_{\text{NH}}$	3330 m 3306 f 3213 f	3239 m 3205 f 3119 f	3330 m 3302 f 3212 f 3188 f	3264 m 3175 f	3311 m 3208 f	3310 m 3235 f 3206 f
$\nu_{\text{C-Char}}$	3014 f	3030f	3063 f	3082 f	3081 i	3073f
ν_{CH3ass}	2967 f	2950 f	-	-	-	-
ν_{CH3s}	2894 f	2894 f	-	-	-	-
ν_{CH2ass}	2943 f	2943 f	2953 f	2954 f	2912 f	2910 f
ν_{CH2s}	2839 f	2836 f	2899 f	2896 f	2848 f	2852 f
$\nu_{\text{C=O}}$	1686 i	1704 i	1688 i	1720 i	1666 m	1681 i
δ_{NH_2}	1649 f	1620 m	1650 m	1684 f	1642 f	1663 sh
$\nu_{\text{C=Car}}$	1516 i 1460 f 1451 f	1508 i 1470 f 1453 f	1517 m 1460 f 1451 f	1550 i 1465 f 1455 f	1505 m	1504 i
$\nu_{\text{C-N}}$	1372 f	1385 f	1389 f	1384 m	1369 f	1363 f
$\nu_{\text{C-F}}$	-	-	-	-	1245 m	1253 m
$\nu_{\text{C-O}}$	1280 m 1248 i	1246 i 1236 i	1278 m 1218 w	1297 i 1254 i 1216 f	1229 o 1222 i 1206 i	1230 f 1217 i
$\delta_{\text{C=Car}}$	825 f	815 f	735 f 695 f	745 f 697 f	820 f 772 f	833 f 774 f
$\nu_{\text{Pd-N}}$	-	557 f	-	621 f	-	516 f
$\nu_{\text{Pd-Cl}}$	-	358 f	-	336 f	-	328 f

Abreviações: i, intensa; m, média; f, fraca; o, ombro

Fonte: Dados da Pesquisa.

Tabela 5 - Principais bandas observadas na região do infravermelho para os ligantes 3-MH, EC e TC e seus respectivos complexos.

Atribuições	3-MH	IV	EC	V	TC	IV
$\nu_{\text{NH}_2}, \nu_{\text{NH}}$	3292 m	3241 m	3319 m	3307 m	3378 o	3266 f
	3207 f	3203 f	3232 f	3213 f	3326 f	3222 f
	3169 f	3129 m	3166 f	3124 f	3216 f	3157 f
$\nu_{\text{C}=\text{H}}$	3005 f	3004 f	-	-	-	-
$\nu_{\text{CH}_3\text{ass}}$	2941 f	2943 f	3013 f	2999 f	2981 i	2986 f
$\nu_{\text{CH}_3\text{s}}$	2841 f	2835 f	2937 f	2942 f	2934 m	2935 f
$\nu_{\text{CH}_2\text{ass}}$	-	-	2984 f	2985 f	-	-
$\nu_{\text{CH}_2\text{s}}$	-	-	2873 f	2875 f	-	-
$\nu_{\text{C}=\text{O}}$	1638 i	1704 m	1709 i	1667 i	1694 i	1710 i
δ_{NH_2}	1619 f	1652 f	1649 f	1667*	1629 i	1696 sh
$\nu_{\text{C}-\text{Car}}$	1530 i	1507 f				
	1482 f	1487 f	-	-	-	-
	1470 f	1469 f				
$\nu_{\text{C}-\text{N}}$	1343 f	1385 f	1368 f	1368 f	1388 f	1369 f
$\nu_{\text{C}-\text{O}}$	-	-	1292 i	1281 f	1157 i	1194 o
			1219 f	1187 m	1141 f	1168 i
$\delta_{\text{C}-\text{Car}}$	694 f	681 m	-	-	-	-
$\nu_{\text{Pd}-\text{N}}$	-	-	-	564 f	-	-
$\nu_{\text{Pd}-\text{Cl}}$	-	-	-	301 f	-	-

Abreviações: i, intensa; m, média; f, fraca; o, ombro.

*sobreposição das bandas de $\delta(\text{NH}_2)$ e $\text{C}=\text{O}$.

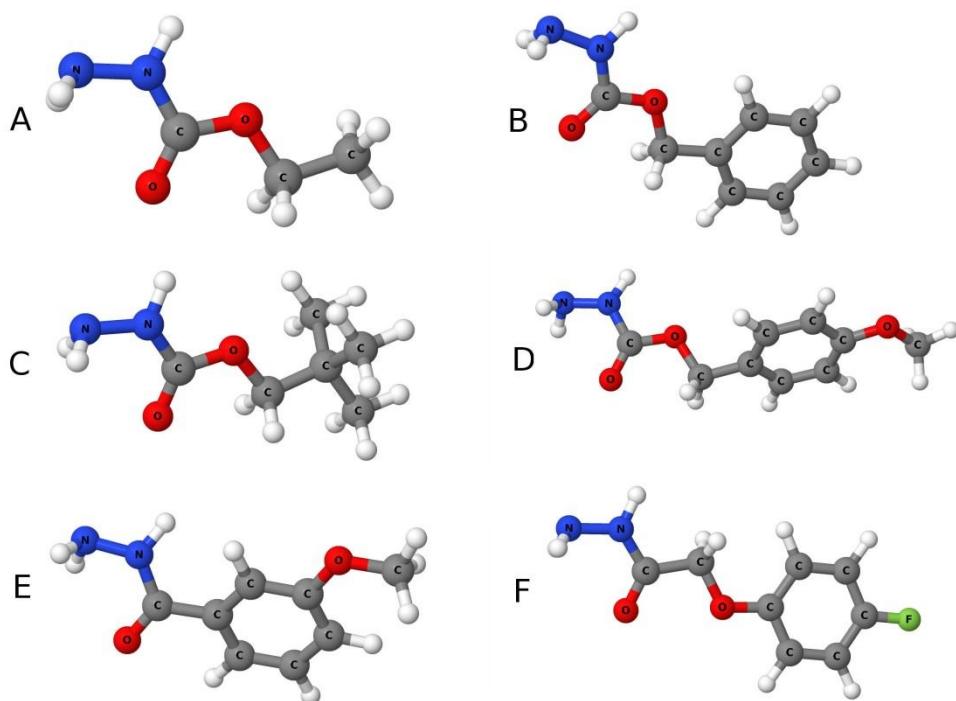
Fonte: Dados da Pesquisa.

4.1.4 Modelagem molecular

Com o propósito de investigar a estabilidade relativa dos isômeros *cis* e *trans* dos complexos **I** a **VI**, as estruturas do ligante EC e de ambos os isômeros do complexo $[\text{Pd}(\text{EC})_2\text{Cl}_2]$ foram obtidas realizando cálculos de DFT. De acordo com os resultados obtidos, o isômero *trans* é $11,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável que o isômero *cis*. Assim, pode-se propor que esta é a geometria preferencial para todos os complexos. As estruturas otimizadas dos ligantes e dos complexos *trans* podem ser vistas nas Figuras 35 e 36.

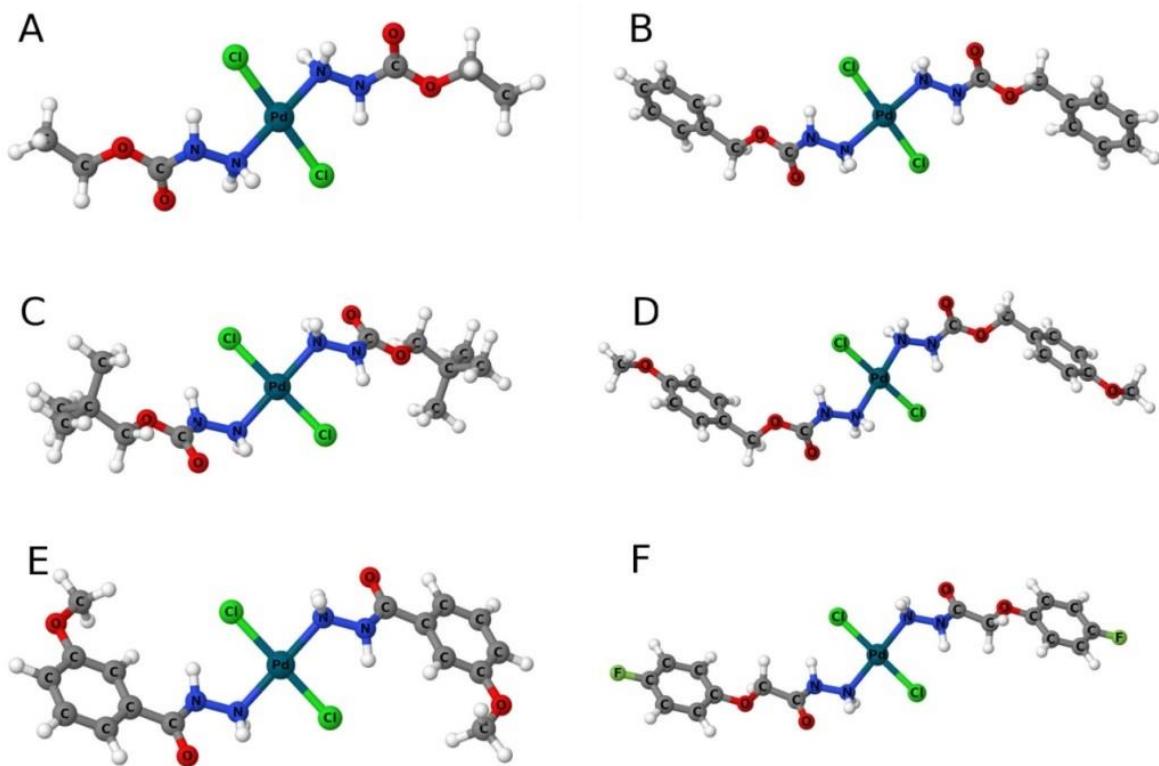
Por uma questão de comparação, a Figura do isômero *cis*- $[\text{PdCl}_2(\text{EC})_2]$ juntamente com as coordenadas atômicas de todas as moléculas podem ser encontradas no anexo C (Figura C1 e Tabelas C1 a C13).

Figura 35 - Estruturas otimizadas dos ligantes utilizando PBE0/LANL2DZ/6-31G(d). (A) EC, (B) = BC, (C) = TC, (D) = 4-MC, (E) = 3-MH, e (F) = 4-FH.



Fonte: Dados da Pesquisa.

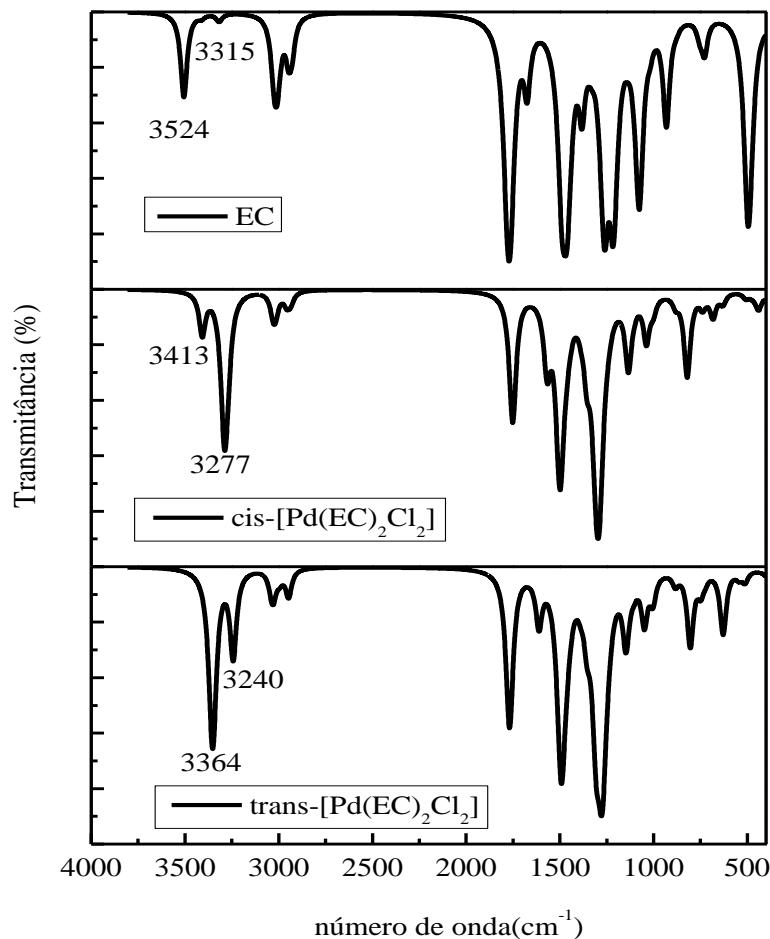
Figura 36 - Estruturas otimizadas dos isômeros *trans* dos complexos utilizando PBE0/LANL2DZ/6-31G(d). (A) L= EC, (B)L= BC, (C)L= TC, (D)L= 4-MC, (E)L= 3-MH, e (F)L= 4-FH.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Os espectros no IV do ligante EC e dos isômeros *cis* e *trans* do complexo **V** foram simulados, Figura 37. No espectro do ligante, as absorções características dos vNH₂ (simétrico e assimétrico) e NH podem ser observadas em 3524 e 3315 cm⁻¹. Por sua vez, nos espectros dos isômeros *cis* e *trans* do complexo **V**, a diferença observada é no padrão de intensidade das bandas, apesar de estas serem largas nos espectros experimentais, elas podem ser utilizados para diferenciar isômeros *cis* e *trans* na região de 4000-500 cm⁻¹, uma vez que a banda referente ao grupo NH₂ segue o mesmo padrão de intensidade quando se compara os espectros teóricos e experimentais, uma exceção foi o composto **II** (Figura 38), que apresenta padrão de intensidade referente a geometria *cis*, porém os dados experimentais obtidos de estiramento Pd-Cl (Tabela 4) estão condizentes com a geometria *trans* proposta para o complexo. Os espectros vibracionais no IV dos ligantes livres podem ser encontrados no anexo C da Figura C2.

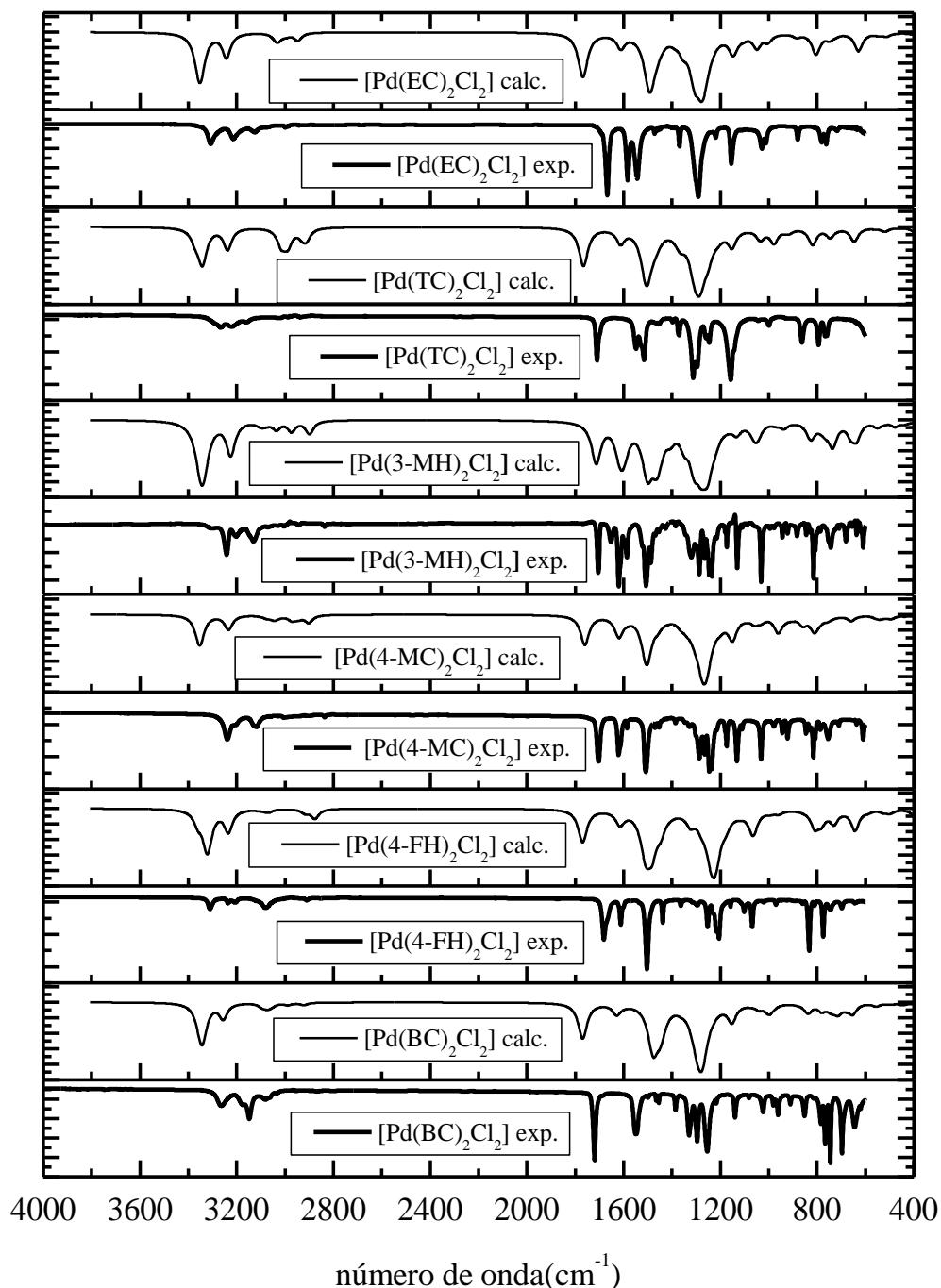
Figura 37 - Comparação entre os espectros vibracionais simulados usando PBE0/LANL2DZ/6-31G(d) do ligante livre EC e os isômeros *cis* e *trans* do complexo de Pd(II).



Fonte: Dados da Pesquisa.

As atribuições no IV utilizando o método DFT contribuem para o não envolvimento do oxigênio da carbonila na coordenação ao centro metálico, complexo, Figura 38, uma vez que não houve mudanças na energia desta banda. Portanto, estes resultados corroboram com a hipótese de que a coordenação ao centro metálico se dá via grupo NH₂. Estiramentos referentes ao grupo Pd-Cl foram observados por volta de 290-360 cm⁻¹, corroborando com os dados experimentais.

Figura 38 – Espectros vibracionais experimentais e simulados utilizando PBE0/LANL2DZ/6-31G(d) (d) dos complexos *trans*.



Fonte: Dados da Pesquisa.

4.1.5 RMN ^1H em solução

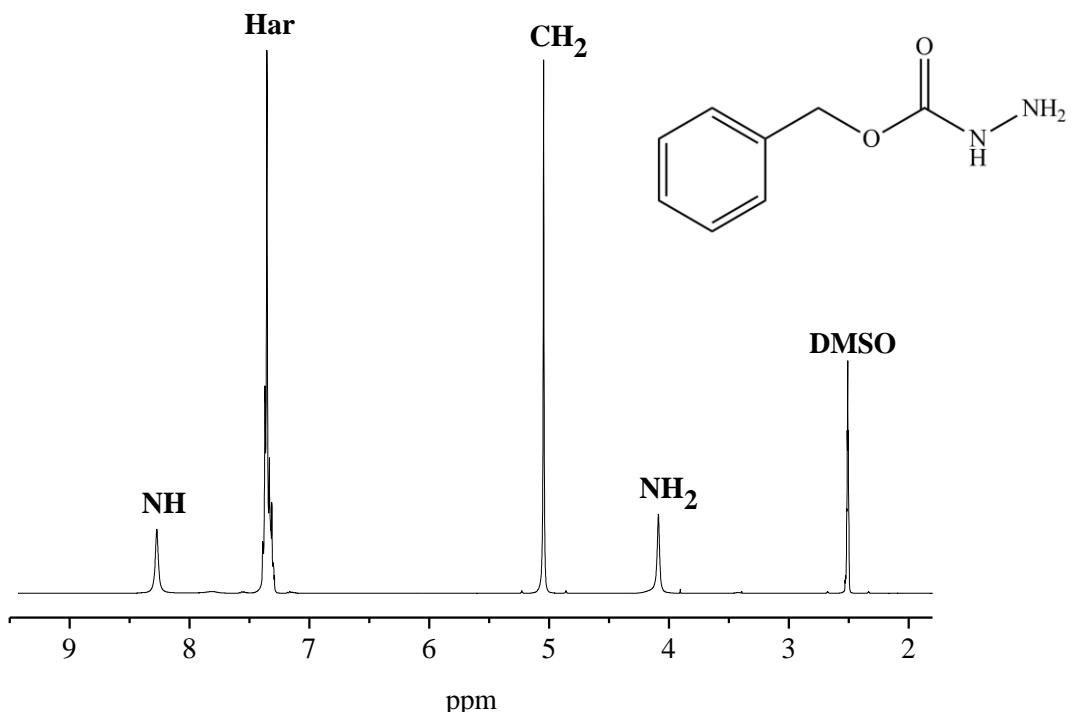
Os espectros de RMN ^1H dos complexos de Pd(II) e dos ligantes livres foram obtidos em DMSO-d6.

Nos espectros de RMN de ^1H dos ligantes livres observa-se um singuleto entre 4,05 – 5,04 ppm que pode ser atribuído aos hidrogênios do grupo CH_2 . Um singuleto largo entre 3,40-4,33 ppm corresponde aos hidrogênios do grupo NH_2 e outro encontrado entre 7,83 – 9,35 ppm é característico do grupo NH. Sinais referentes aos hidrogênios aromáticos são encontrados entre 6,91 – 7,15 ppm. Os experimentos mostram que quando um hidrogênio aromático é substituído pelo grupo metoxi ou fluoro, aparecem dois conjuntos de sinais (multipletos) que são atribuídos aos prótons do anel aromático que não são magneticamente equivalentes. Como exemplo, no espectro do ligante 4-FH os prótons H_a e H_a' são os mais blindados deste grupo devido ao efeito eletrodoador do halogênio em orto (Figura 39) (Pavia, 2010).

Nos espectros dos complexos, os sinais referentes aos hidrogênios dos grupos CH_2 , CH_3 e prótons aromáticos não sofrem alterações relevantes. Por sua vez, o sinal correspondente ao grupo NH_2 encontra-se bastante deslocado (~ 3,0 ppm), em torno de 6,31-6,82. Essa grande variação indica que estes prótons foram fortemente desblindados e confirma o envolvimento dos nitrogênios do grupo NH_2 na coordenação ao íon metálico. Em todos os espectros referentes aos complexos, observa-se que o sinal referente ao hidrogênio do grupo NH apresentou alterações menos significativas (~ 0,8 ppm). Estas alterações são atribuídas à proximidade com o grupo coordenante da molécula, contudo, exclui o grupo NH de envolvimento na coordenação ao íon metálico (MAHALINGAM et al., 2009). Sinais de menor intensidade são atribuídos a solvólise parcial dos complexos em DMSO, em conformidade com resultados previamente publicados. (AL-ALAFF *et al.*, 1992; ĆURIĆ *et al.*, 2003).

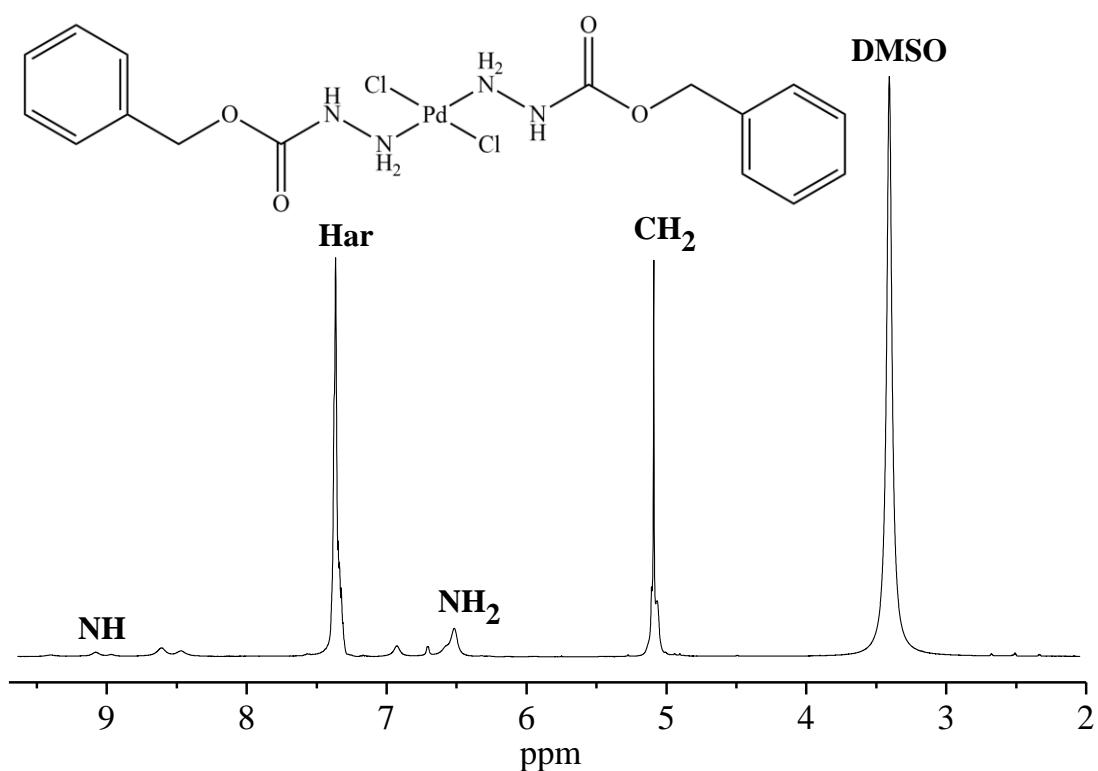
As Figuras 39 a 42 mostram os espectros de RMN ^1H dos ligantes BC e 4-FH e seus respectivos complexos. Os espectros dos ligantes MC, EC e TC e dos compostos **I**, **V** e **VI** são encontrados nos anexos D e E.

Figura 39- Espectro de RMN ^1H do ligante livre BC em DMSO-*d*6.



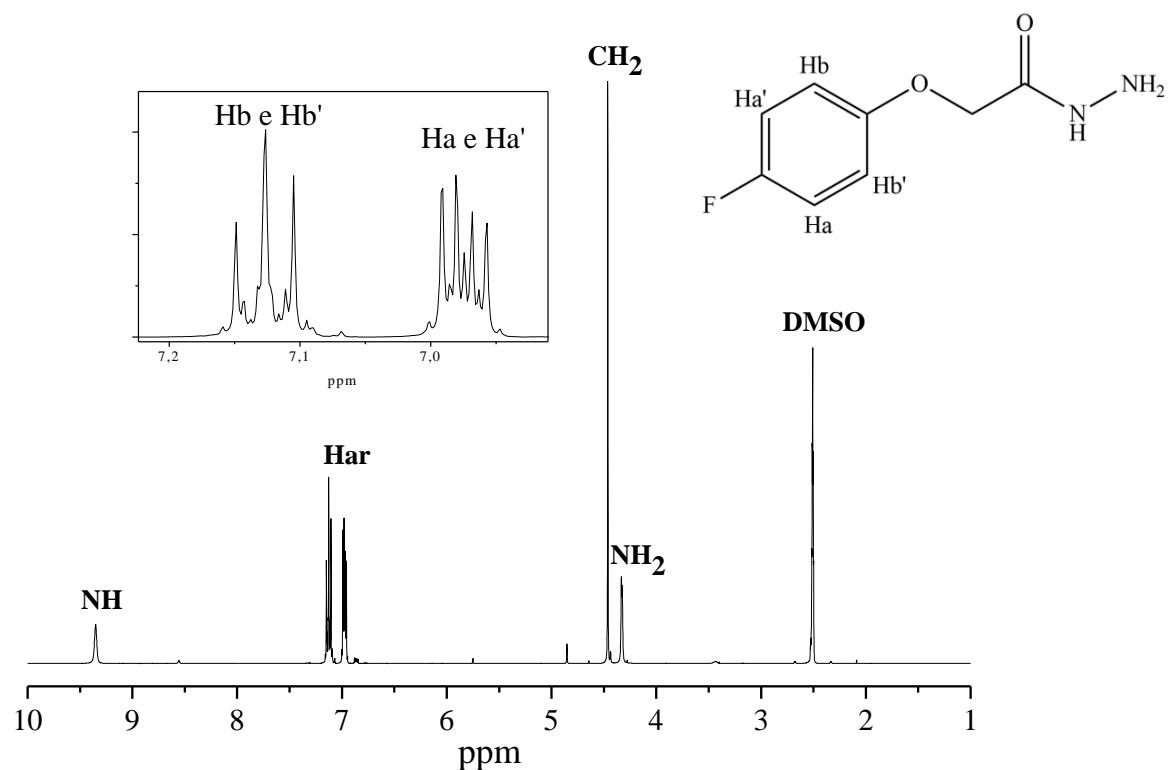
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 40 - Espectro de RMN ^1H do complexo **II** em $\text{DMSO}-d_6$.



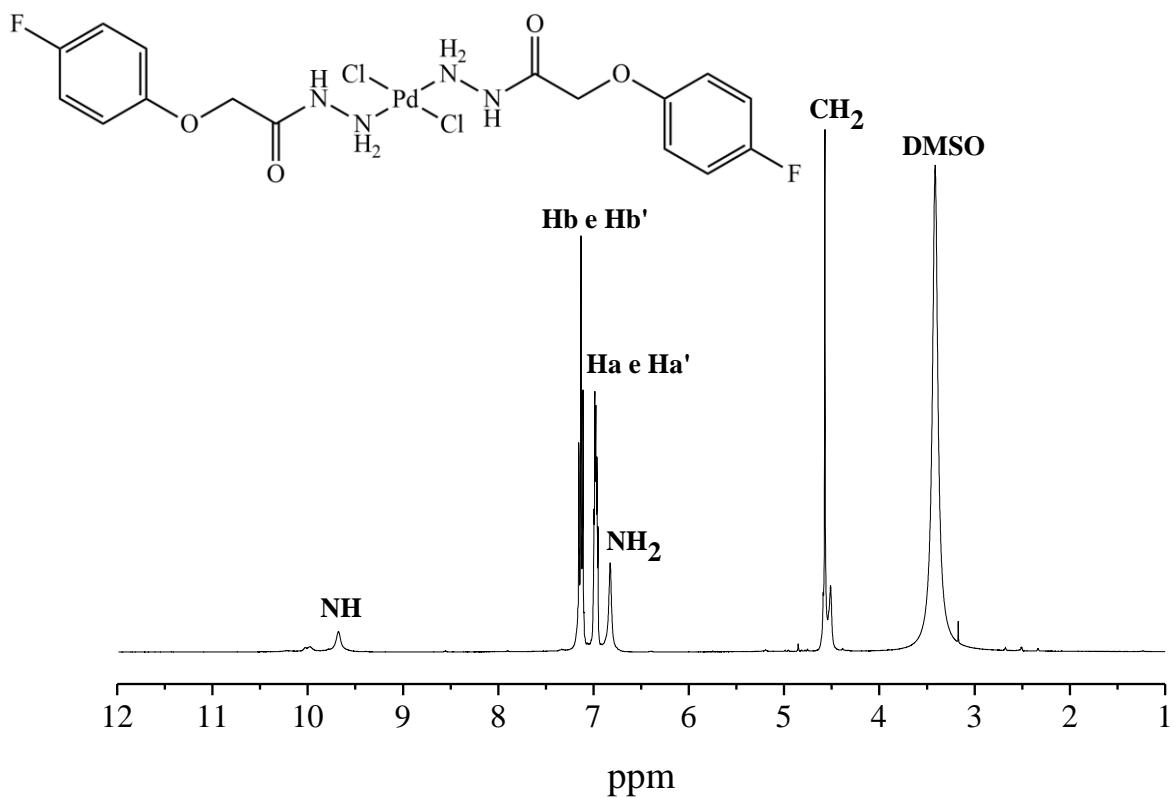
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 41 - Espectro de RMN ^1H do ligante livre 4-FH em $\text{DMSO}-d_6$.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 42 - Espectro de RMN ^1H do complexo **III** em $\text{DMSO}-d_6$.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Os dados de deslocamento químico δ , multiplicidade, valores da integral e constante de acoplamento obtidos por RMN ^1H dos ligantes livres e dos novos complexos de Pd(II) estão dispostos na Tabela 6.

Tabela 6 - Valores de deslocamento químico δ , multiplicidade, integral e constante de acoplamento dos novos compostos de Pd(II).

Compostos	RMN ^1H Deslocamento Químico δ (ppm), multiplicidade, integral, constante de acoplamento J (Hz)				
	NH₂	NH	CH₂	H_{ar}	CH₃
4-MC	4,05(s)(2P)	8,18(s)(1P)	4,95(s)(2P)	7,28-6,91(m)(4P)	3,74(s)(3P)
I	6,47(s)(2P)	8,48(s)(1P)	5,01(s)(2P)	7,31-6,92(m)(4P)	3,41(s)(3P)
BC	4,08(s)(2P)	8,27(s)(1P)	5,04(s)(2P)	7,38-7,29(m)(4P)	-
II	6,51(s)(2P)	9,08(s)(1P)	5,09(s)(2P)	7,30-7,31(m)(4P)	-
4-FH	4,33(s)(2P)	9,35(s)(1P)	4,46(s)(2P)	7,15-6,94(m)(4P)	-
III	6,82(s)(2P)	9,67(s)(1P)	4,57(s)(2P)	7,15-6,95(m)(4P)	-
EC	3,40(s)(2P)	8,51(s)(1P)	5,70(s)(2P)	-	1,14(t,3P, $J_{1-3}=7,05$)
V	6,43(s)(2P)	8,82(s)(1P)	4,05(q,2P, $J_{1-1}=7,04$)	-	1,17 (t,3P, $J_{1-3}=7,02$)
TC	3,90(s)(2P)	7,83(s)(1P)	-	-	3,39(s)(3P)
VI	6,31(s)(2P)	7,96(s)(1P)	-	-	3,40(s)(3P)

Abreviações: s, singlet; m, multiplet; t, triplet e q, quartet.

Fonte: Dados da Pesquisa.

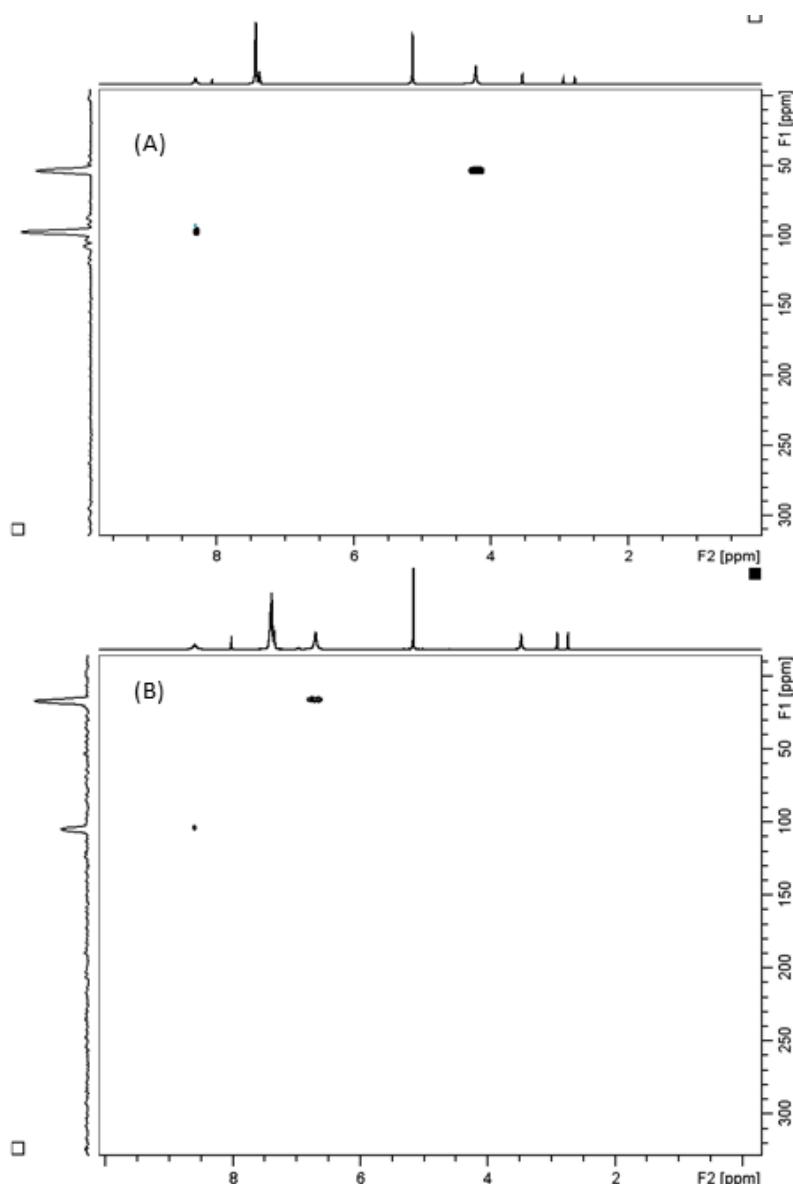
4.1.6 RMN de correlação heteronuclear de hidrogênio e nitrogênio a uma ligação

Foram obtidos espectros de correlação heteronuclear hidrogênio e nitrogênio a uma ligação, para os ligantes BC e 4-FH e os compostos *cis*-[Pd(BC)₂Cl₂] e *cis*-[Pd(4-FH)₂Cl₂], a fim de se observar os deslocamentos químicos dos átomos de nitrogênio dos grupos NH₂ e NH no ligante livre e no complexo correspondente.

No espectro do ligante BC, um sinal referente ao átomo de N do grupo NH₂ é encontrado em 53,7 ppm, enquanto que um sinal referente ao átomo de N do grupo NH ocorre em 97,3 ppm. No caso do complexo [Pd(BC)₂Cl₂], observa-se que o sinal atribuído ao átomo de N do grupo NH₂ é deslocado para campo alto, sendo encontrado em 16,8 ppm ($\Delta\delta = -36,9$), enquanto que o sinal referente ao átomo de N do grupo NH ocorre 104,8 ppm ($\Delta\delta = 7,5$). Os dados observados indicam a coordenação do

nitrogênio do grupo NH_2 do BC ao centro metálico Pd(II). O espectro do ligante BC e do complexo $[\text{Pd}(\text{BC})_2\text{Cl}_2]$ é observado na Figura 43.

Figura 43 - Espectro de correlação heteronuclear de hidrogênio e nitrogênio a uma ligação do ligante BC (A) e do complexo **II** (B) em $\text{DMF}-d_7$.

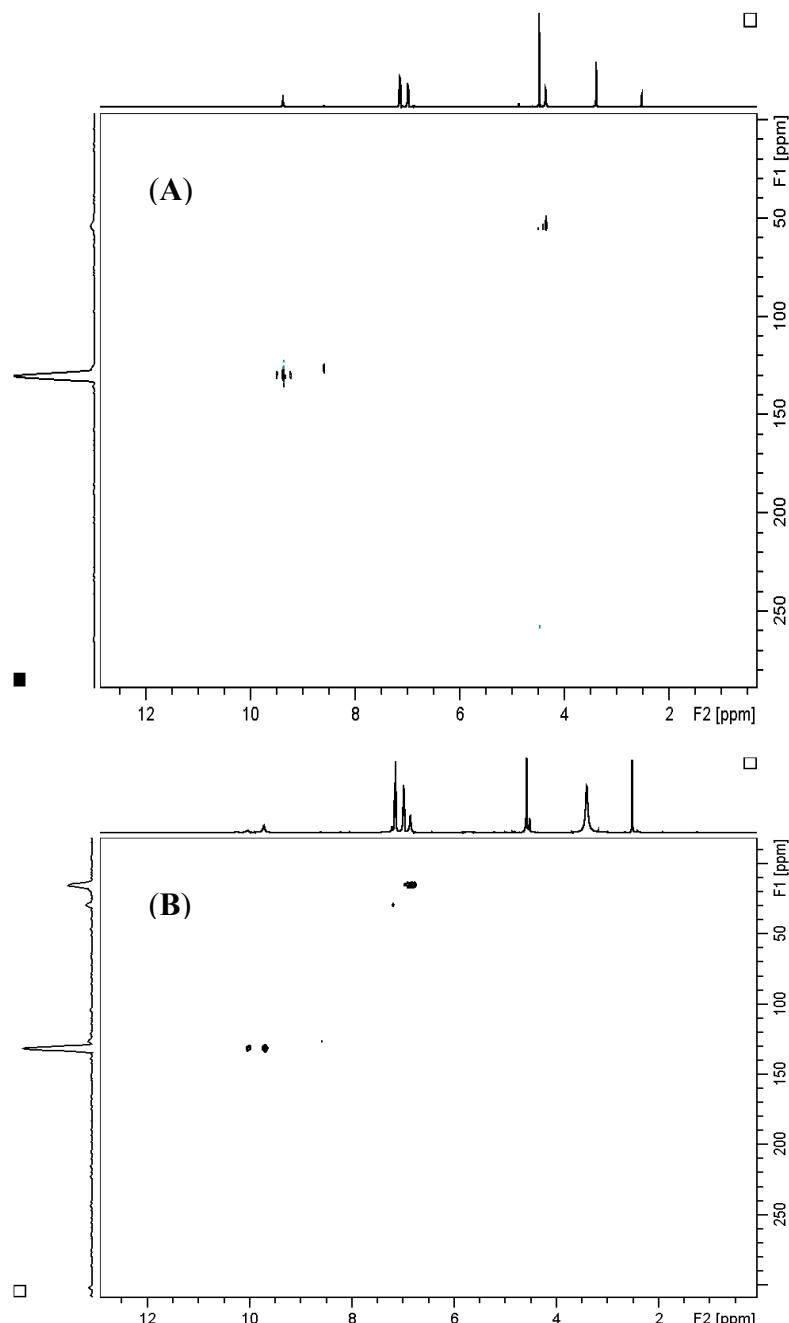


Fonte: Dados da pesquisa.

No espectro do ligante 4-FH, um sinal referente ao átomo de N do grupo NH_2 é encontrado em 53,9 ppm, enquanto que um sinal referente ao átomo de N do grupo NH ocorre em 130,4 ppm. No complexo *cis*- $[\text{Pd}(4\text{-FH})_2\text{Cl}_2]$, o nitrogênio do grupo NH_2 é deslocado para campo alto, sendo encontrado em 15,6 ppm ($\Delta\delta = -38,3$), enquanto que

o sinal referente ao átomo de N do grupo NH ocorre 131,7 ppm ($\Delta\delta = -1,3$). A diferença no desvio químico para o átomo de N do grupo NH₂ quando comparados os espectros do complexo e do ligante livre, reforça a hipótese de coordenação deste grupo ao metal. O espectro de correlação do ligante 4-FH e do complexo [Pd(4-FH)₂Cl₂] é observado na Figura 44.

Figura 44 - Espectro de correlação heteronuclear de hidrogênio e nitrogênio a uma ligação do ligante 4-FH (A) e do complexo **III** (B) em DMSO-*d*6.



Fonte: Dados da Pesquisa.

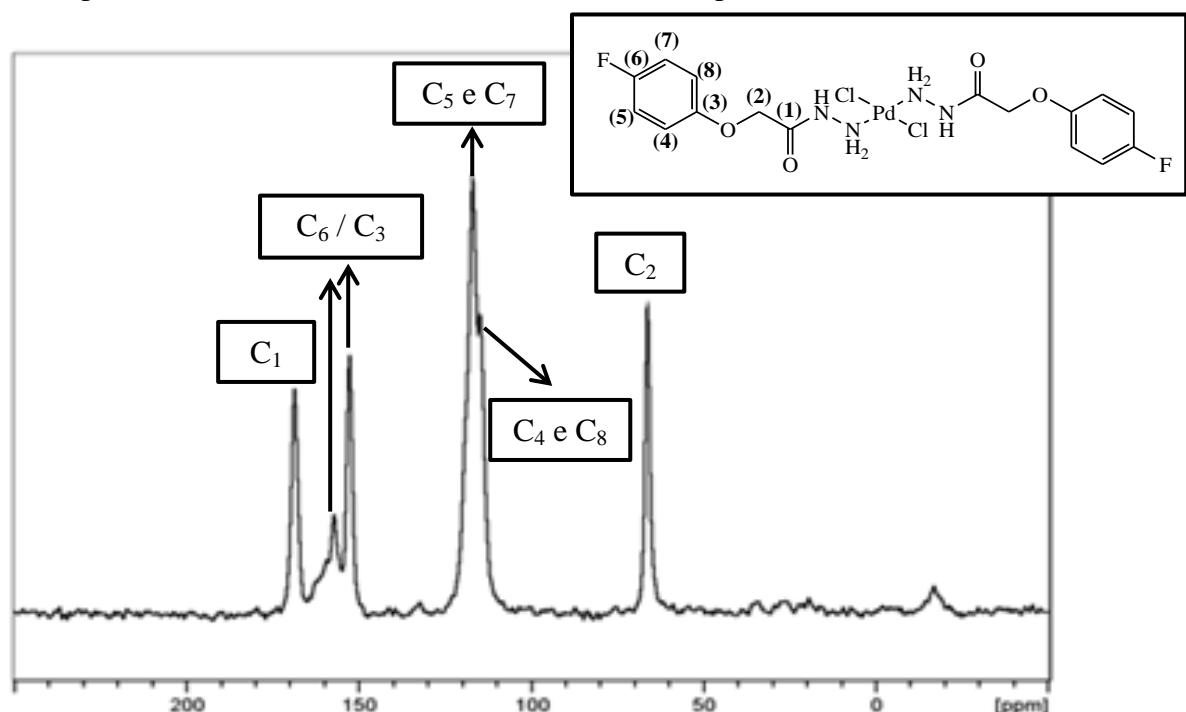
4.1.7 RMN ^{13}C e ^{15}N do estado sólido

Estudos de RMN no estado sólido dos complexos *cis*-[Pd(4-FH)₂Cl₂] e *cis*-[Pd(BC)₂Cl₂] também foram realizados.

Os desvios químicos em 168,7 e 65,8 ppm no espectro do complexo *cis*-[Pd(4-FH)₂Cl₂] (Figura 45) são atribuídos aos átomos de carbono C1 e C2, respectivamente. A presença de sinais observados para os átomos de carbono do anel aromático na região de 114,7-157,4 ppm é causado pela presença do substituinte flúor, que leva a deslocamentos de carbonos química e magneticamente diferentes, como no caso dos C₆ e C₃. Note, contudo, que os carbonos orto no anel (C₅ e C₇), bem como os dois carbonos meta (C₄ e C₈) são equivalentes por simetria e que cada um deles gera apenas um único sinal.

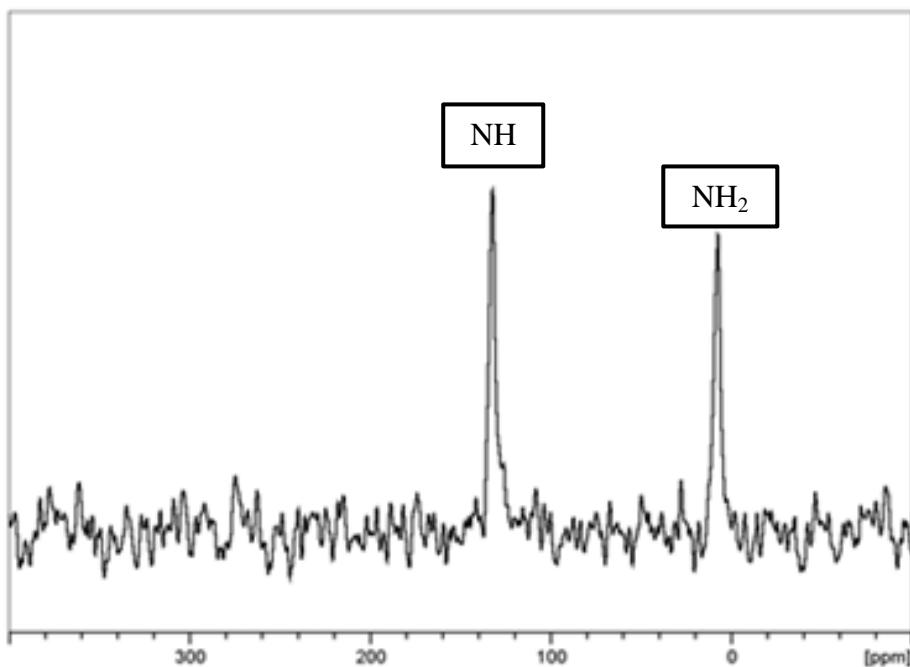
Os desvios químicos dos átomos de N dos grupos NH e NH₂ foram observados a 7,15 e 132,4 ppm, respectivamente (Figura 46). Os resultados observados para o complexo [Pd(4-FH)₂Cl₂] são bastante semelhantes àqueles encontrados nos estudos de RMN em solução, o que apoia a coordenação do átomo de N do grupo NH₂ ao íon metálico Pd(II) e a não coordenação do átomo de N do grupo NH.

Figura 45 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ no estado sólido do complexo **III**.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 46 - Espectro de RMN $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ no estado sólido do complexo **III**.

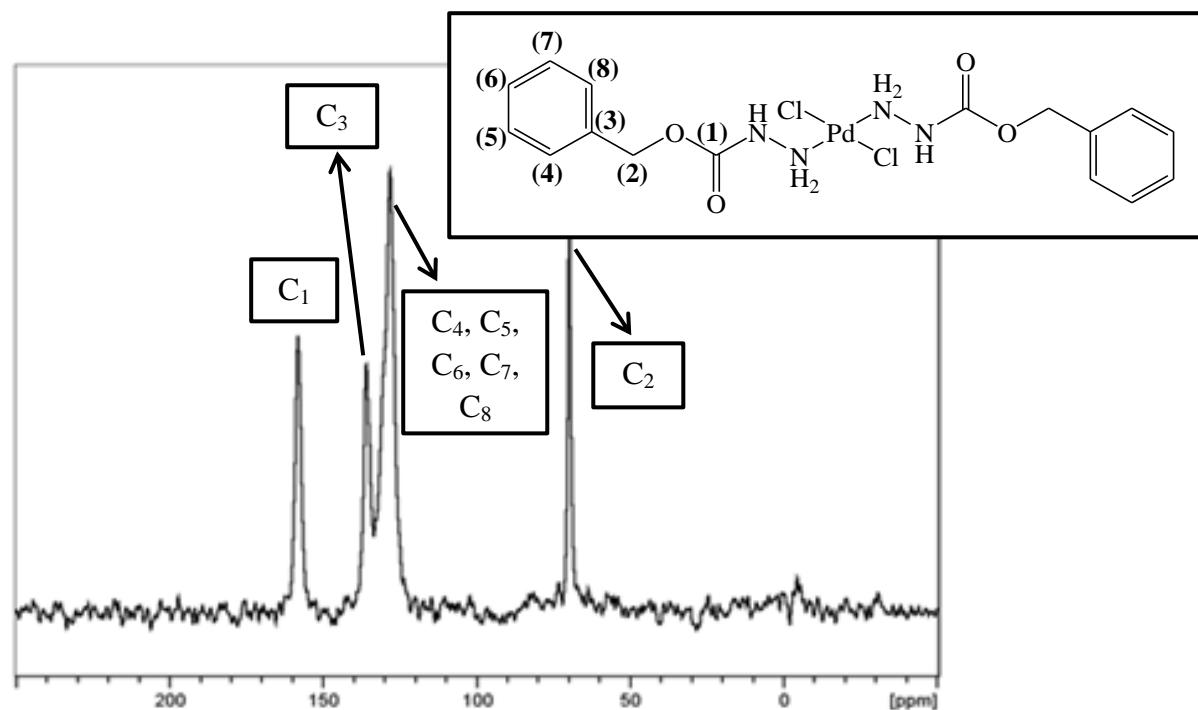


Fonte: Dados da Pesquisa.

Para o complexo $[\text{Pd}(\text{BC})_2\text{Cl}_2]$, os desvios químicos dos átomos de carbono C1 e C2 são observadas em 158,5 e 69,8 ppm, respectivamente. Os átomos de carbono C4, C5, C6, C7 e C8 aparecem como um sinal largo centrado a 128,7 ppm, enquanto C3 é atribuído ao sinal a 135,9 ppm (Figura 47).

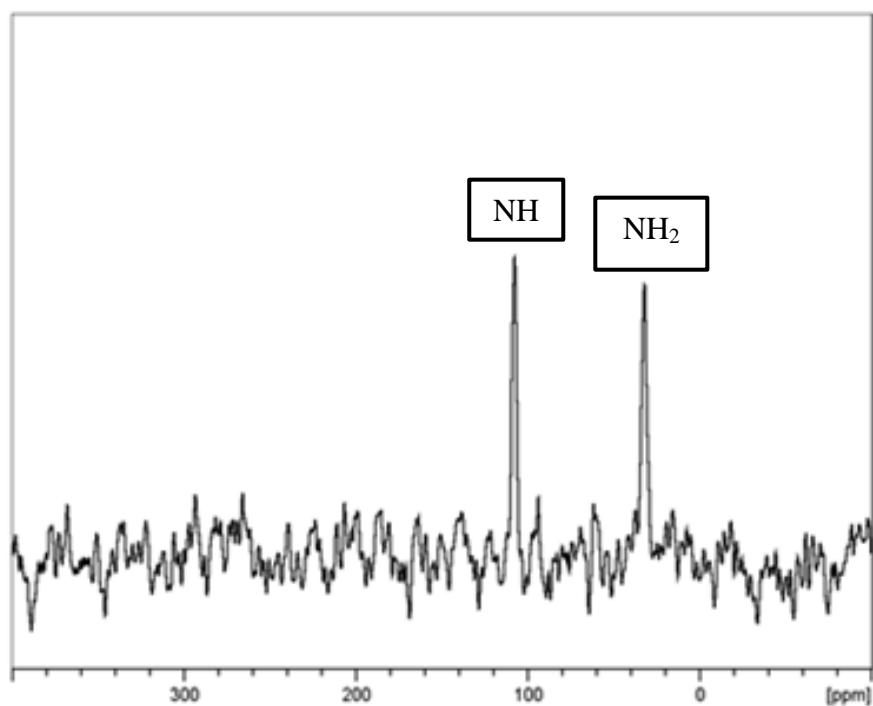
Os desvios químicos dos átomos de N dos grupos NH e NH₂ são observados a 107,8 e 31,7 ppm, respectivamente (Figura 48), os valores encontrados no RMN em estado sólido estão próximos dos valores experimentais encontrados em solução. Assim, os estudos de RMN confirmam que a coordenação dos ligantes ocorre por meio do grupo NH₂ ao íon metálico. O mesmo modo de coordenação foi observado em trabalhos anteriores relacionados com complexos de platina e de paládio contendo hidrazidas como ligantes (AIN E ASHIQ, 2013; DE SOUZA et al., 2013; GUERRA, 2005; RODRIGUES, 2014; SOUZA, 2012). Os deslocamentos químicos obtidos por RMN ^{13}C e ^{15}N do estado sólido dos complexos $[\text{Pd}(4\text{-FH})_2\text{Cl}_2]$ e $[\text{Pd}(\text{BC})_2\text{Cl}_2]$ encontram-se listados na Tabela 7.

Figura 47 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ no estado sólido do complexo **II**.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 48 - Espectro de RMN $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ no estado sólido do complexo **II**.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Tabela 7 - Dados de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ CP/MAS e $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ CP/MAS no estado sólido para os complexos **III** e **II**.

Compostos	Deslocamento Químico (ppm)									
	C₁	C₂	C₃	C₄	C₅	C₆	C₇	C₈	NH	NH₂
III	168,7	65,8	152,9	114,7	117,1	157,4	117,1	114,7	132,4	7,15
II	158,5	69,8	135,9			128,1			107,8	31,7

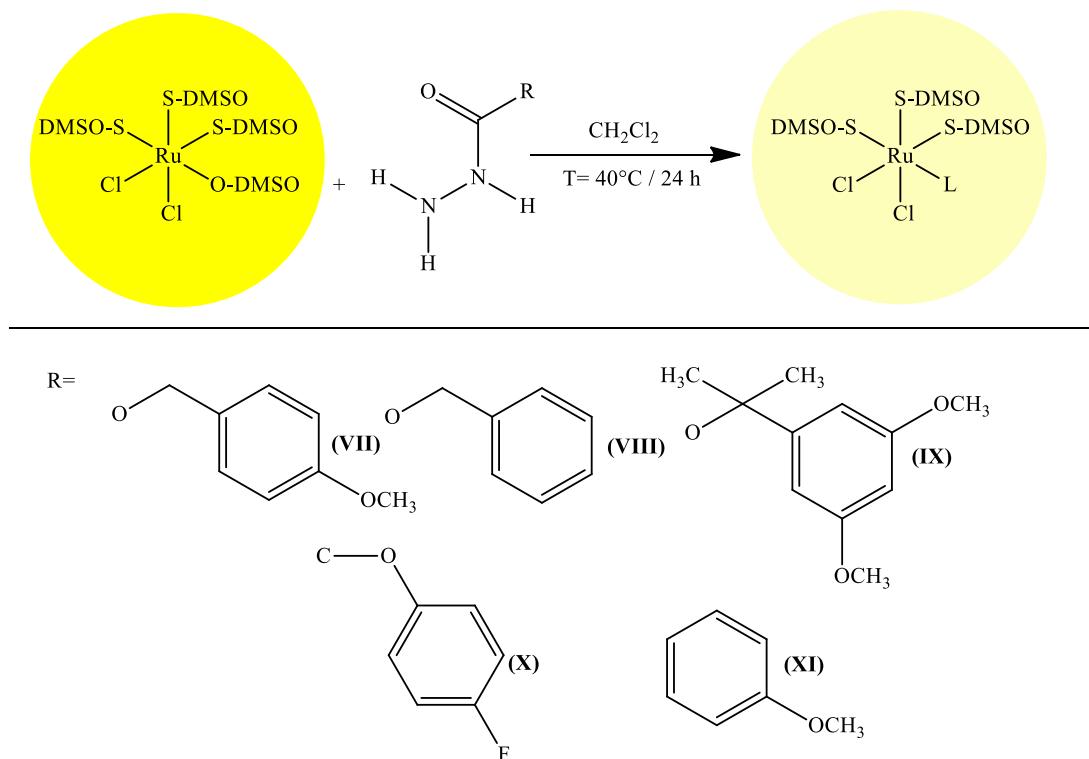
Fonte: Dados da Pesquisa.

4.2 Complexos de rutênio(II) com hidrazidas e carbazatos

A segunda parte deste trabalho relata a síntese, discussão dos resultados provenientes das técnicas de caracterização e a estabilidade química dos cinco novos complexos de rutênio(II), obtidos a partir do precursor *cis*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(O-DMSO)]. Os compostos apresentam fórmulas do tipo *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(L)], onde L = 4- metoxibenzil carbazato (4-MC), benzil carbazato (BC), 3,5-dimetoxi- α , α -dimetilbenzil carbazato (DDC), 4-fluorofenoxiacético hidrazida (4-FH) e 3-metoxibenzil hidrazida (3-MH). Com os dados obtidos das caracterizações e da difração de raios X, é possível afirmar que a coordenação dos ligantes ao centro metálico se dá através do átomo de nitrogênio proveniente do grupo NH₂, resultando em compostos de geometria octaédrica, como ilustrado no Esquema 2.

Os complexos sintetizados são coloridos, estáveis ao ar e a luz, solúveis em solventes orgânicos como CHCl₃ e CH₂Cl₂ e parcialmente solúveis em etanol e DMSO.

Esquema 2- Método geral de síntese, ligantes e estruturas propostas dos respectivos complexos de Ru(II).



Fonte: A autora.

4.2.1 Análise elementar

A partir dos dados de análise elementar dispostos na Tabela 8, é possível verificar que os valores experimentais obtidos estão de acordo com os valores teóricos, confirmando a pureza dos compostos uma vez que os desvios foram menores que $\pm 0,50$.

Tabela 8 - Dados de análise elementar dos compostos de Ru(II) sintetizados.

Complexo	%C _{teór.}	%C _{exp.}	%H _{teór.}	%H _{exp.}	%N _{teór.}	%N _{exp.}
VII	29,89	29,65	5,01	5,17	4,64	4,56
VIII	29,36	29,39	4,92	5,05	4,89	4,92
IX	32,72	32,57	5,49	5,55	4,24	4,39
X	28,47	28,68	4,61	4,77	4,74	4,79
XI	29,36	29,32	4,92	4,74	4,89	5,03

Fonte: Dados da Pesquisa.

4.2.2 Espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis)

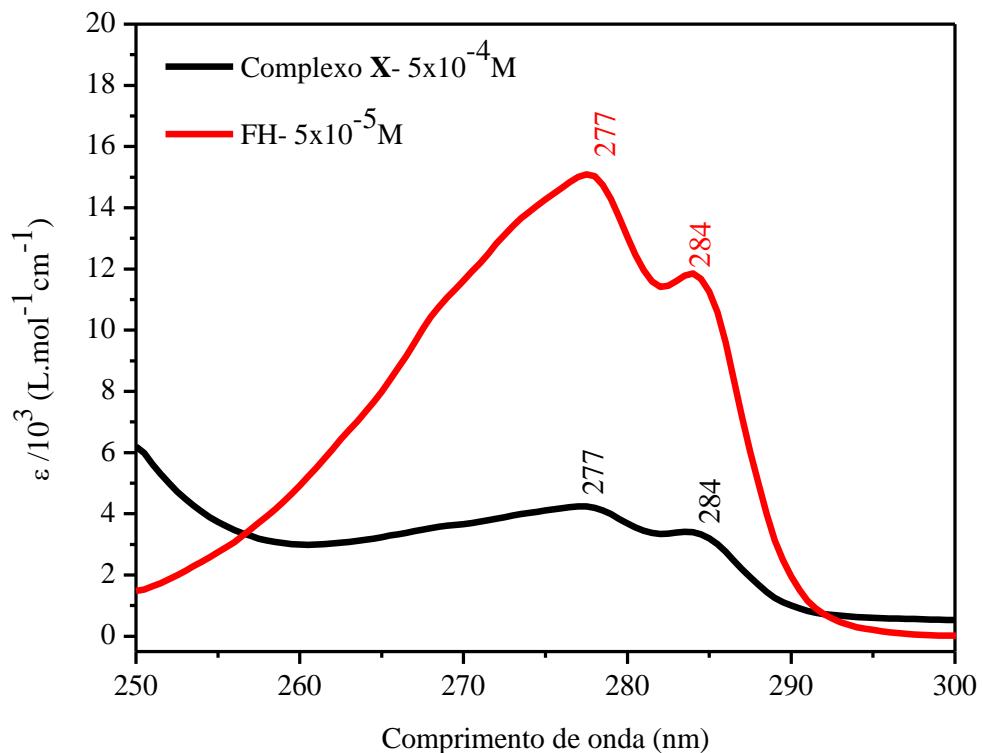
Os espectros de absorção no ultravioleta visível foram obtidos para relacionar a energia associada às transições eletrônicas que envolvem o complexo precursor, os ligantes e os novos complexos obtidos.

O complexo precursor apresenta duas bandas pouco intensas na região do visível, em 310 e 358 nm. Estas bandas são características de transições de transferência de carga metal ligante (TCML), $d\pi(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{L})$, típicas de complexos Ru(II)-DMSO (ALAGESAN et al., 2014; MOLA et al., 2007).

Devido à presença do anel aromático nas estruturas dos ligantes, as bandas entre 283 e 268 nm são atribuídas a transições intra-ligante (IL).

As bandas atribuídas a transições intraligante nos complexos não apresentam deslocamento, contudo, observa-se uma diminuição da absorvidade molar, como exemplo, o complexo **X** apresentou bandas definidas em 277 e 284 nm (Figura 49), que são características de transições intraligantes $n \rightarrow \pi^*$ e $\pi \rightarrow \pi^*$ nos carbazatos não coordenados (AL-DAHER; AL-QASSAR, 2011; DE SOUZA *et al.*, 2012).

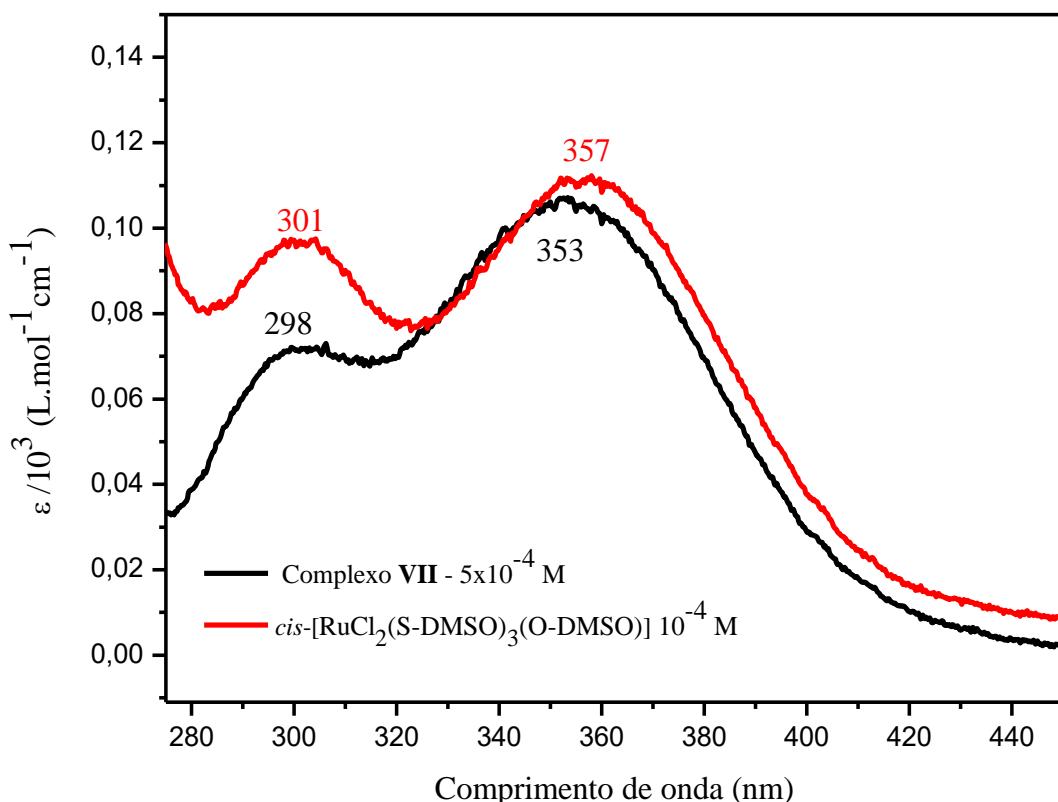
Figura 49 - Espectros UV-Vis do complexo **X** e do ligante 4-FH obtidos em CH_2Cl_2 .



Fonte: Dados da Pesquisa.

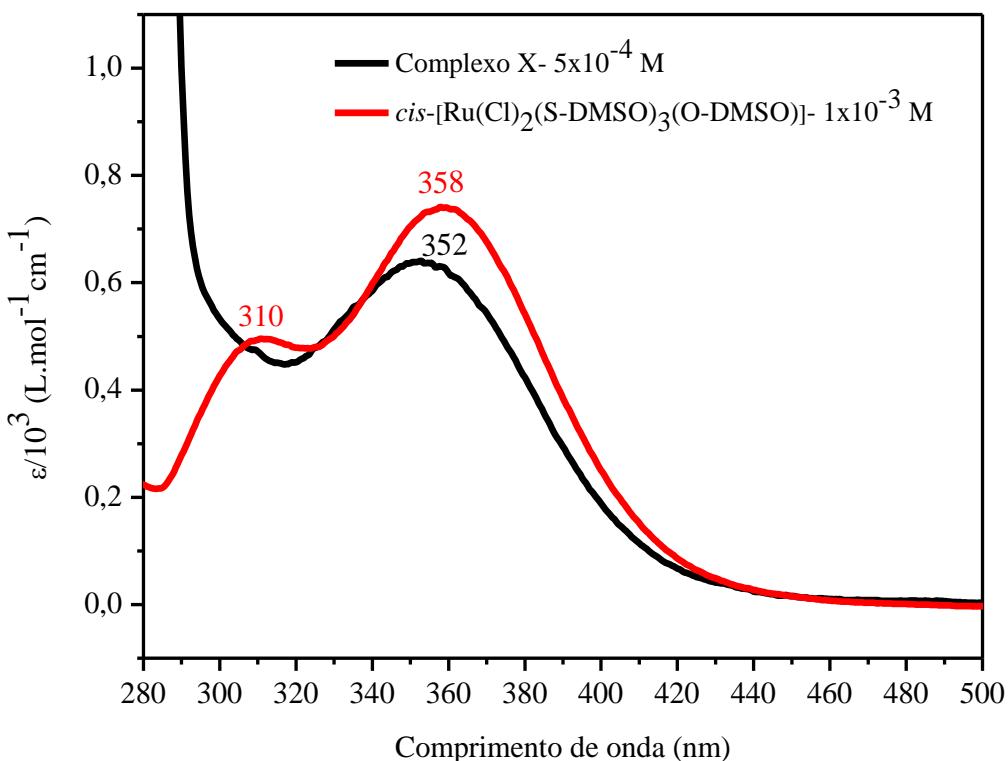
Com relação às bandas associadas às TCML do Ru(II) para os dimetilsulfóxidos, dois comportamentos foram observados. Para os complexos **VII** e **VIII** duas bandas podem ser visualizadas em aproximadamente 300 e 350 nm (Figura 50), por sua vez, para os complexos **IX** a **XI** apenas uma banda alargada na região de 350 nm foi verificada (Figura 51).

Figura 50 - Espectros UV-Vis dos complexos precursor e do **VII** obtidos em CH_2Cl_2 .



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 51- Espectros UV-Vis dos complexos precursor e do X obtidos em CH_2Cl_2 .



Fonte: Dados da Pesquisa.

Na Tabela 9 são apresentados os comprimentos de onda (λ), as respectivas absorvatividades molares (ε) e suas possíveis transições encontradas nos espectros dos novos complexos de rutênio e do complexo precursor *cis*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(O-DMSO)]. Os espectros de UV-vis dos demais compostos são encontrados no anexo F.

Tabela 9 - Atribuição das bandas observadas (λ máx) e valores de absorvividade (ε máx) dos ligantes e dos seus respectivos complexos de Ru(II) e do complexo precursor.

Composto	λ (nm)	$\varepsilon / 10^3$ (L.mol ⁻¹ cm ⁻¹)	Atribuição
MC	280	9	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
	274	11	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
VII	352	0,46	d π (Ru) \rightarrow π^* (DMSO)
	300	0,33	d π (Ru) \rightarrow π^* (DMSO)
	280	1,59	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
	274	1,75	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
BC	267	0,64	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
	263	1,05	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
	257	1,27	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
	252	0,97	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
VIII	352	0,51	d π (Ru) \rightarrow π^* (DMSO)
	299	0,35	d π (Ru) \rightarrow π^* (DMSO)
	268	0,36	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
DDC	281	5,67	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
	276	5,64	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
IX	353	0,41	d π (Ru) \rightarrow π^* (DMSO)
	282	2,42	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
	278	2,39	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
FH	283	11	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
	277	15	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
X	352	0,6	d π (Ru) \rightarrow π^* (DMSO)
	283	3	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
	277	4	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
MH	288	19	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
XI	355	0,52	d π (Ru) \rightarrow π^* (DMSO)
	294	3,5	IL (n \rightarrow π^* e $\pi^*\rightarrow\pi^*$)
<i>cis</i> -[Ru(Cl) ₂ (DMSO) ₄]	358	0,73	d π (Ru) \rightarrow π^* (DMSO)
	310	0,48	d π (Ru) \rightarrow π^* (DMSO)

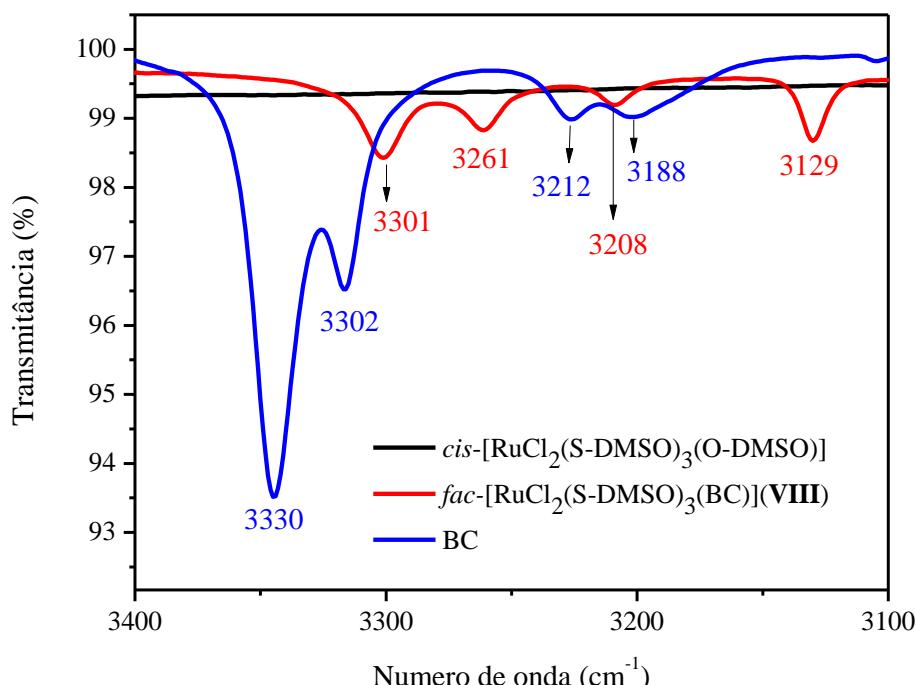
Fonte: Dados da Pesquisa.

4.2.3 Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

Os espectros de absorção no infravermelho sugerem a coordenação dos ligantes ao metal, uma vez que os novos modos vibracionais que estão ausentes no precursor apresentam deslocamentos significativos nos espectros dos novos compostos de Ru(II).

Os espectros de IV dos complexos **VII** a **XI** apresentam absorções características dos ligantes, sendo assim, conforme discutido anteriormente para os compostos de Pd(II), as bandas referentes aos grupos NH₂ e NH ocorrem em regiões de frequências mais baixas. Como exemplo desse efeito, no ligante livre BC essas bandas ocorrem em 3330, 3302, 3212 e 3188 cm⁻¹ e no complexo **VIII** ocorrem em 3301, 3261, 3208 e 3129 cm⁻¹, apresentando um deslocamento que varia entre 4 e 59 cm⁻¹ dependendo do modo vibracional. Essas observações permitem atribuir a coordenação dos ligantes ao íon metálico através do grupo NH₂, como será mostrado posteriormente pelas técnicas RMN ¹H e difração de raios X. O espectro de IV na Figura 52 mostra o deslocamento dos grupos NH₂ e NH para menor número de onda no composto **VIII** (MAHALINGAM *et al.*, 2009).

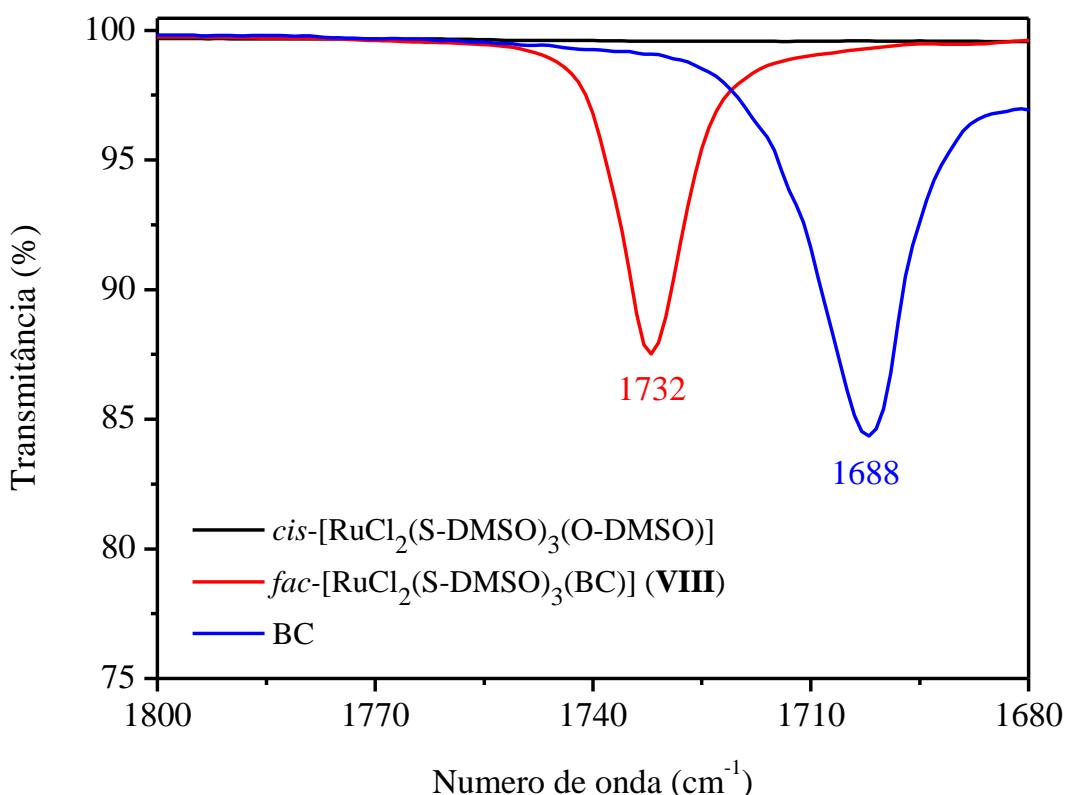
Figura 52 - Espectros de IV expandido na região entre 3400 a 3100 cm⁻¹ dos complexos precursor do **VIII** e do ligante BC.



Fonte: Dados da pesquisa.

As bandas características do grupo carbonila também se encontram deslocadas nos complexos de Ru(II), apresentando uma variação entre 5 e 44 cm^{-1} , dependendo do ligante. Como exemplo a Figura 53 mostra a banda da carbonila presente em 1688 cm^{-1} no ligante livre BC e em 1732 cm^{-1} no composto **VIII**.

Figura 53 - Espectros de IV expandido na região entre 1800 e 1680 cm^{-1} dos complexos precursor, do **VIII** e do ligante BC.

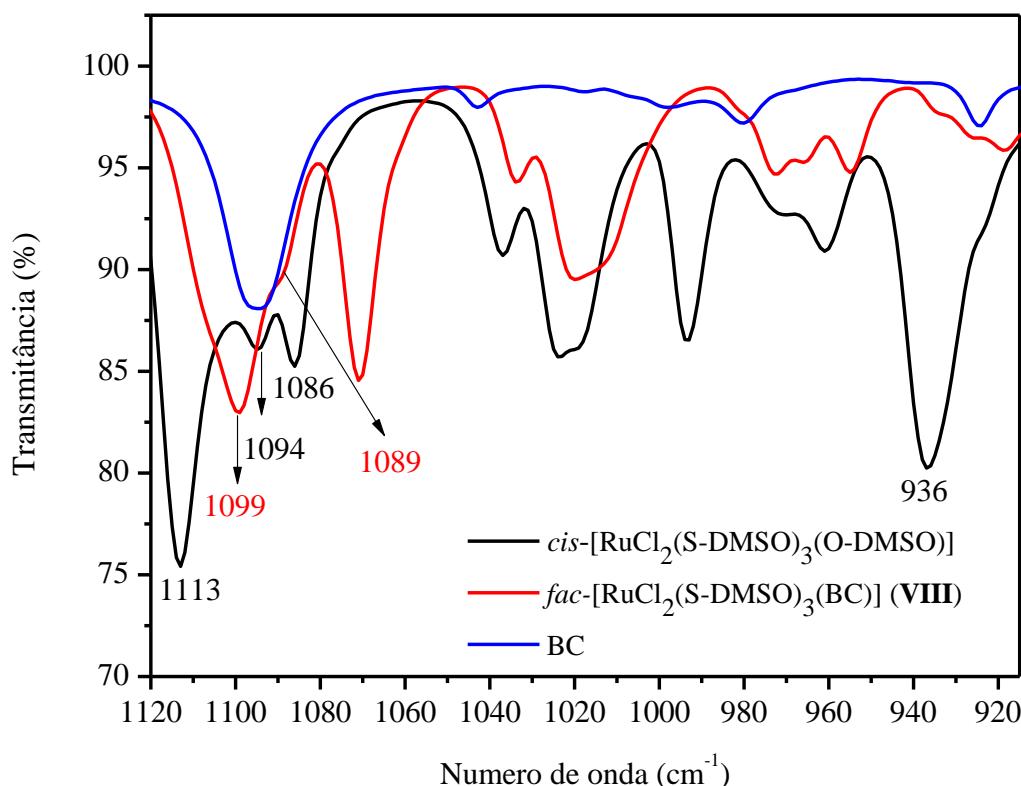


Fonte: Dados da Pesquisa.

A comparação entre os espectros de IV do complexo precursor e dos compostos **VII** a **XI** mostra que não houve mudanças significativas das bandas de ν_{CH_3} e ν_{CS} (Figura 54). As bandas de ν_{CH_3} no precursor ocorrem em 3022 e 2922 cm^{-1} , nos compostos essas bandas são encontradas em 3028-2916 cm^{-1} . As bandas de ν_{CS} no precursor ocorrem em 717 e 676 cm^{-1} enquanto nos compostos em 720-677 cm^{-1} . É possível observar também que o ligante DMSO permanece coordenado pelo enxofre pela presença das bandas de ν_{SO} , essas bandas no precursor ocorrem em 1113, 1094 e 1086 cm^{-1} e nos complexos **VII** a **XI** entre 1117 e 1063 cm^{-1} . A banda referente ao modo vibracional ν_{SO} do DMSO coordenado pelo átomo de oxigênio que ocorre em 936

cm^{-1} no precursor, não é observado nos espectros dos novos complexos (Oliveira, 1990).

Figura 54 - Espectros de IV expandido na região entre 1120 e 920 cm^{-1} dos complexos precursor, do **VIII** e do ligante BC.



Fonte: Dados da pesquisa.

As frequências dos principais modos vibracionais dos complexos **VII** a **XI**, dos ligantes livres e do precursor *cis*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(O-DMSO)] estão dispostos nas Tabelas 10 e 11. Os espectros de infravermelho de todos compostos de Ru(II) estudados podem ser visualizados no Anexo G.

Tabela 10 - Frequências (cm^{-1}) e atribuições correspondentes às principais bandas dos complexos de Ru(II).

Atribuição (intensidade)	[$\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$]	MC	VII	BC	VIII	DDC	IX
$\nu_{\text{NH}_2}, \nu_{\text{NH}}$	-	3330 m 3306 f 3213 f	3331 m 3193 f 3212 f 3188 f	3330 m 3302 f 3212 f 3208 m 3188 f	3301 m 3261 m 3208 m 3129 i	3333 f 3305 f 3226 f	3228 i 3146 i 3102 f
$\nu_{\text{CH}_3(\text{DMSO})}$	3022 f 2922 f	-	3025 f 3017 f	-	3010 f 2926 f	-	3017 f 2933 f
ν_{CChar}	-	3014 f	3116 m 3102 o	3063 f	3034 f	3021 f	3044 f
$\nu_{\text{CH}_3(\text{ass e s})}$	-	2967 f 2894 f	2933 f 2880 f	-	-	2975 f 2878 f	2976 f 2877 f
$\nu_{\text{CH}_2(\text{ass e s})}$	-	2943 f 2839 f	2922 f 2835 f	2953 f 2899 f	2914 f -	2961 f 2845 f	2955 f 2838 m
$\nu_{\text{C=O}}$	-	1686 i	1715 i	1688 i	1732 i	1725 f	1720
$\nu_{\text{C-N}}$	-	1372 f	1371 f	1389 f	1376 f	1377 f	1385 f
$\nu_{\text{C=Car}}$	-	1516 i 1460 f 1451 f	1612 m 1584 f 1517 i 1490 i	1517 m 1460 f 1451 f	1610 m 1482 m	1610 i 1595 i	1609 i 1594 i
$\nu_{\text{C-O}}$	-	1280 m 1248 i	1250 i	1278 m 1218 w	1257 i	1211 m	1212 m
$\delta_{\text{C=Car}}$	-	825 i	832 i 723 m 768 m	735 i 695 i 753 i	851 i 767 i 753 i	848 i 836 i 698 i	845 i 835 i 700 i
$\delta_{\text{CH}_3(\text{DMSO})}$	-		1413 f 1395 f	-	1411 f 1402 f	-	1410 f 1385 f
$\nu_{\text{S=O}(\text{DMSO})}$	1113 i 1094 f 1086 f	-	1096 f 1087 f	-	1099 i 1089 o	-	1102 i
$\nu_{\text{O=S}(\text{DMSO})}$	936 i	-	-	-	-	-	-
$\nu_{\text{C-S}(\text{DMSO})}$	717 i 676 i	-	685 i 677 i	-	724 i 683 i	-	725 i 715 i 684 i

Abreviações: i, intensa; m, média; f, fraca; o, ombro. **Fonte:** Dados da Pesquisa.

Tabela 11 - Frequências (cm^{-1}) e atribuições correspondentes às principais bandas dos complexos de Ru(II).

Atribuição (intensidade)	[$\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$]	FH	X	MH	XI
$\nu_{\text{NH}_2}, \nu_{\text{NH}}$	-	3311 m 3208 f	3273 m 3235 f 3168 f	3292 m 3207 f 3169 f	3251 i 3239 o 3125 i
$\nu_{\text{CH}_3(\text{DMSO})}$	3022 f 2922 f	-	3023 f 3009 f 2916 f	-	3028 f 3011 f 2923 f
ν_{CHar}	-	3081 i	3113 f	3005 f	3126 f
$\nu_{\text{CH}_3(\text{ass e s})}$	-	-	-	2941 f 2841 f	2952 f 2836 f
$\nu_{\text{CH}_2(\text{ass e s})}$	-	2912 f 2848 f	-	-	-
$\nu_{\text{C=O}}$	-	1666 m	1686 i	1638 i	1665 m
$\nu_{\text{C=Car}}$	-	1505 m	1600 f 1505 i 1492 i	1530 i 1482 f 1470 f	1606 f 1598 f 1481 i
$\nu_{\text{C-N}}$	-	1369 f	1374 f	1343 f	1340 f
$\nu_{\text{C-F}}$	-	1245 m	1239 m	-	-
$\nu_{\text{C-O}}$	-	1229 o 1222 i	1222 i	-	-
$\delta_{\text{C=Car}}$	-	820 i 772 i	820 i	694 i	755 m 742 m 691 o 682 i
$\delta_{\text{CH}_3(\text{DMSO})}$		-	1425 m 1412 m	-	1420 f 1400 f
$\nu_{\text{S=O}(\text{DMSO})}$	1113 i 1094 i 1086 i	-	1117 i 1096 i	-	1081 i 1063 f
$\nu_{\text{O=S}(\text{DMSO})}$	936 i	-	-	-	-
$\nu_{\text{C-S}(\text{DMSO})}$	717 i 676 i	-	720 i	-	719 i

Abreviações: i, intensa; m, média; f, fraca; o, ombro.

Fonte: Dados da Pesquisa.

4.2.4 RMN ^1H em solução

A discussão realizada para atribuição dos prótons dos ligantes é a mesma feita no item 4.1.5.

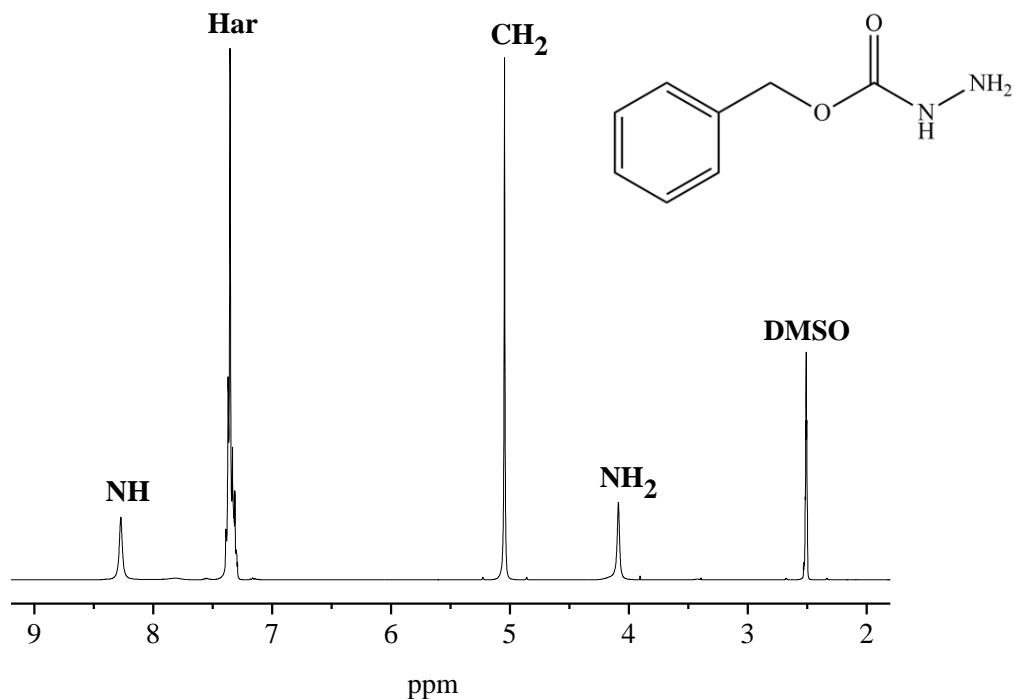
Para os complexos **VII** a **XI**, os sinais referentes aos hidrogênios dos grupos CH_2 , CH_3 e prótons aromáticos não sofrem alterações relevantes em relação ao espectro do ligante livre. O sinal correspondente ao grupo NH_2 encontra-se deslocado para campo baixo em relação ao ligante livre ocorrendo entre 5,91 e 6,32 ppm, dependendo do ligante. Esse deslocamento indica a coordenação do ligante ao rutênio através do grupo NH_2 . Em todos os espectros dos complexos o sinal referente ao hidrogênio do grupo NH também apresentou alterações, porém menos significativas.

O espectro do complexo precursor *cis*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(O-DMSO)] exibe seis singletos em δ 3,50, 3,48, 3,43, 3,32, 2,72, 2,66 ppm, sendo o sinal 2,66 ppm atribuído ao DMSO livre, o sinal em δ 2,72 ppm atribuído ao DMSO coordenando pelo oxigênio (O-DMSO) e os outros singletos, que aparecem em conjunto, são atribuídos às três moléculas de DMSO coordenadas pelo enxofre (S-DMSO) (MAHALINGAM *et al.*, 2008).

No espectro de RMN ^1H dos novos complexos, com exceção do composto **VII**, é possível observar na região dos prótons do grupo metila do S-dmso a presença de três singletos, um singuleto acentuado entre 3,42- 3,56 ppm e dois singletos de menor e mesma intensidade entre 3,44-3,37 ppm. O singuleto entre 3,42- 3,56 ppm pode ser atribuído ao grupo de hidrogênios metila equivalentes do DMSO *trans* ao ligante. Os singletos em 3,44-3,37 ppm, são referentes aos prótons dos dois DMSO ligados *trans* aos cloridos. O valor da integral de cada sinal equivale a uma molécula de DMSO (6 hidrogênios). O pico característico do próton metílico (O-DMSO) não aparece em δ 2,72 ppm, como observado no espectro das Figuras 56 e 58 (ALESSIO *et al.*, 1991; BRATSOS *et al.*, 2011, 2013).

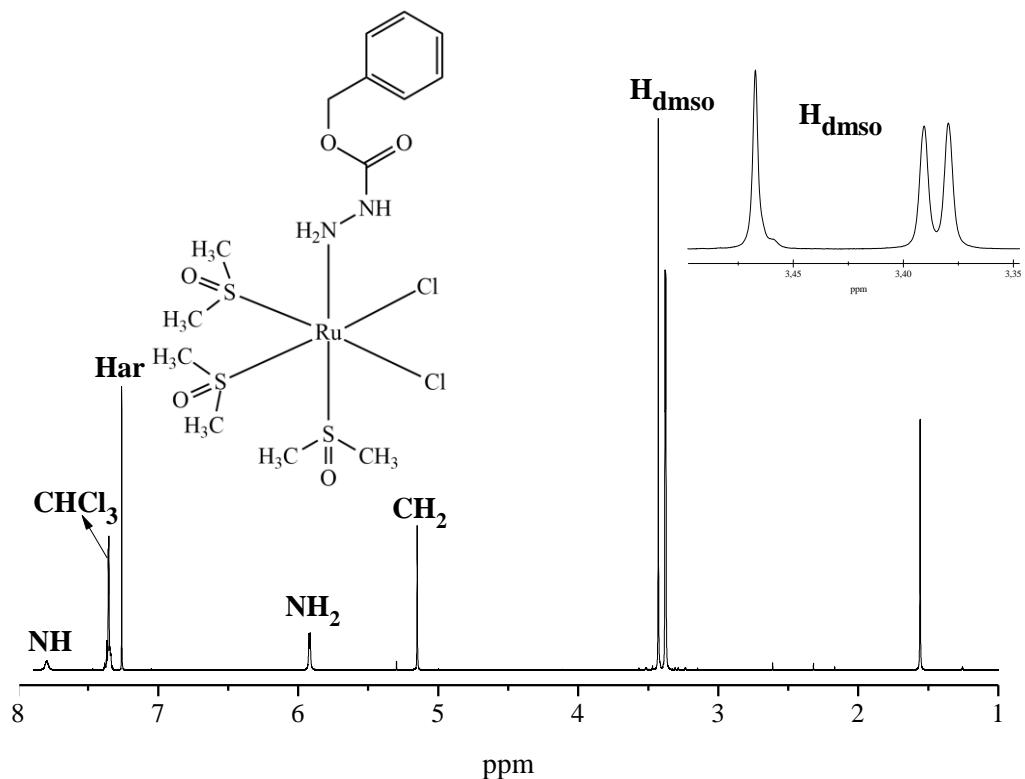
Os espectros dos compostos **VII**, **IX** e **XI** são encontrados no anexo H.

Figura 55 - Espectro de RMN ^1H do ligante BC em $\text{DMSO}-d_6$.



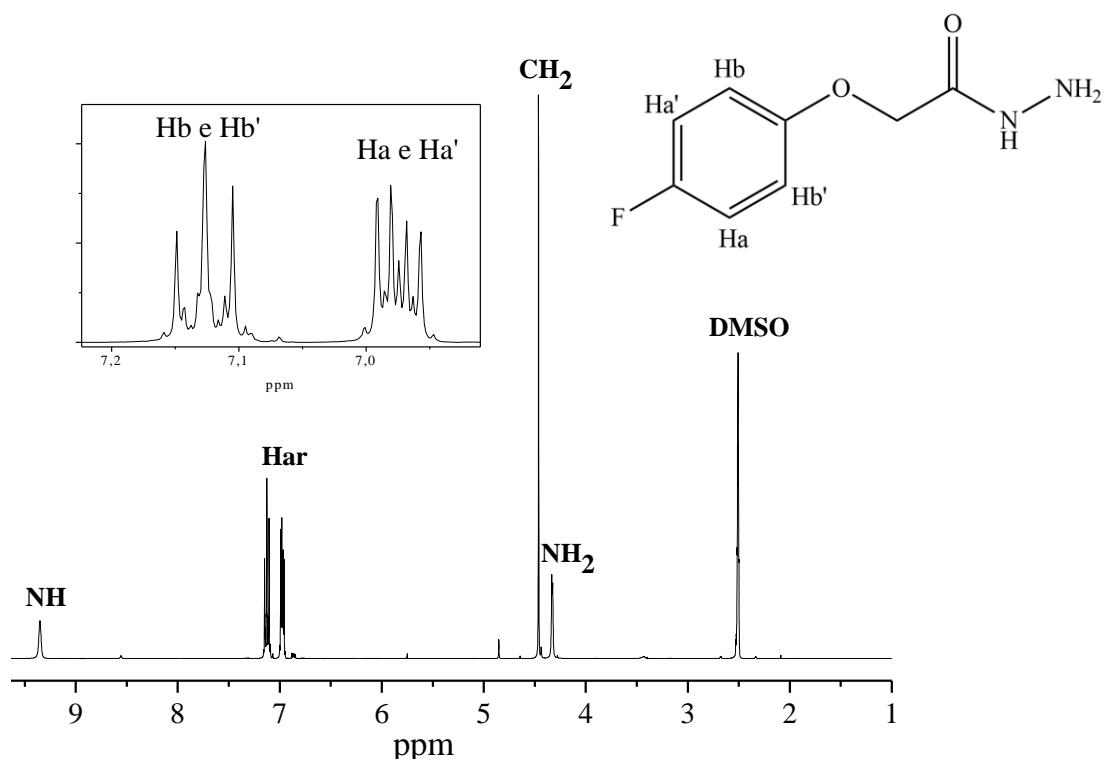
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 56 - Espectro de RMN ^1H do composto **VIII** em CDCl_3 .



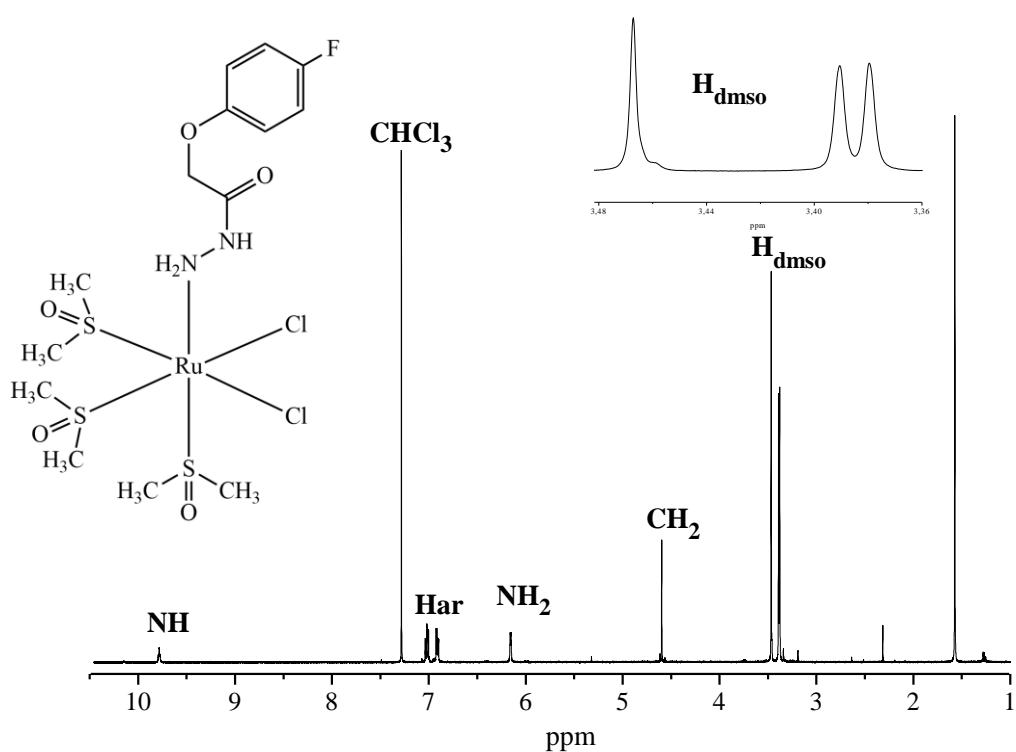
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 57 - Espectro de RMN ^1H do ligante 4-FH em $\text{DMSO}-d_6$.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 58 - Espectro de RMN ^1H do composto X em CDCl_3 .



Fonte: Dados da Pesquisa.

Os demais espectros dos ligantes MC, DDC e 3-MH e dos compostos **VII**, **IX** e **XI** são encontrados em anexo (H).

Os dados de deslocamento químico δ , multiplicidade e valor da integral dos ligantes livres e de seus respectivos compostos estão dispostos na Tabela 12.

Tabela 12 - Valores de deslocamento químico δ , multiplicidade e integral dos novos compostos de Ru(II).

Compostos		RMN ^1H Deslocamento Químico δ (ppm), multiplicidade, integral						
		NH_2	NH	CH_2	H_{ar}	CH_3	$\text{CH}_{3\text{ar}}$	$\text{CH}_{3\text{DMSO}}$
4-MC		4,05(s) (2P)	8,18(s) (1P)	4,95(s) (2P)	7,28-6,91(m) (4P)	-	3,74(s) (3P)	-
VII		5,91(s) (2P)	7,72(s) (1P)	5,08(s) (2P)	7,28-6,88(m) (4P)	-	3,81(s) (3P)	3,42,3,37(s) (18P)
BC		4,08(s) (2P)	8,27(s) (1P)	5,04(s) (2P)	7,35(m) (5P)	-	-	-
VIII		5,91(s) (2P)	7,79(s) (1P)	5,15(s) (2P)	7,38-7,29(m) (5P)	-	-	3,42; 3,37, 3,37 (s)(18P)
IX		5,84(s) (2P)	7,71(s) (1P)	-	6,45-6,35(m) (3P)	1,73(s) (3P)	3,79(s) (3P)	3,43, 3,39, 3,34 (s)(18P)
FH		4,33(s) (2P)	9,35(s) (1P)	4,46(s) (2P)	7,15-6,94(m) (4P)	-	-	-
X		6,15(s) (2P)	9,78(s) (1P)	4,59(s) (2P)	7,01-6,91(m) (5P)	-	-	3,56; 3,39; 3,37 (s)(18P)
XI		6,32(s) (2P)	9,80(s) (1P)	-	7,26-7,09(m) (4P)	-	3,84(s) (3P)	3,46, 3,44, 3,42 (s)(18P)

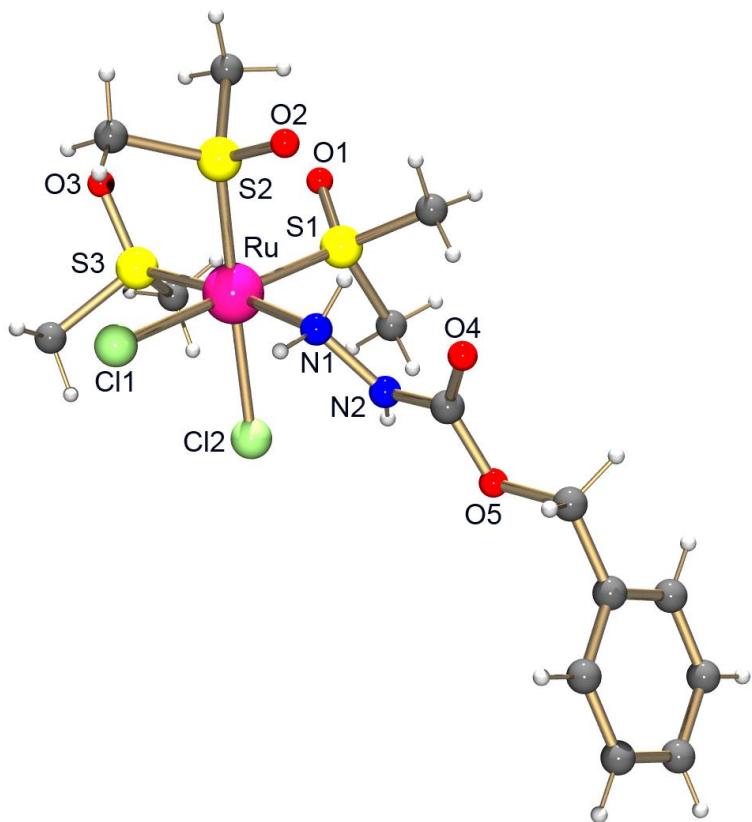
Abreviações: s, singuleto; m, multipletos.

Fonte: Dados da Pesquisa.

4.2.5 Difração de raios X por monocrystal

A técnica de difração de raios X por monocrystal consolidou o trabalho, juntamente com as técnicas de caracterização já discutidas que pré determinaram a estrutura do complexo. A estrutura cristalina obtida do complexo de fórmula *fac*- $[\text{RuCl}_2(\text{S-DMSO})_3(\text{BC})]$ é mostrada na Figura 59.

Figura 59 - Estrutura cristalina do complexo *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(BC)].



Fonte: Dados da Pesquisa.

O íon rutênio no complexo é ligado por seis átomos doadores em uma geometria octaédrica distorcida, determinada por três moléculas de DMSO ligadas pelo enxofre, dois ligantes cloridos em posição *cis* e o carbazato coordenado monodentado pelo nitrogênio do grupo NH₂. O complexo cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial P2₁/c. A distorção da geometria octaédrica é explicada devido ao alargamento do ângulo da ligação S(1)-Ru-S(2) (91,14(2)°). Também é possível notar a distorção octaédrica pela diferença nas distâncias de ligação: 0,005 Å para Ru-Cl e 0,006 Å para Ru-S trans ao cloro.

A distância da ligação Ru(1)-S(3) de 2.2943(5) Å é maior que as distâncias Ru-S(1) e Ru-S(2) que são 2,2603 (5) e 2,2666 (5) Å, respectivamente. Este alongamento na distância da ligação pode ser atribuído à maior influência *trans* do grupo NH₂, em relação ao cloro, e em partes ao efeito estérico (HENN *et al.*, 1991; MAHALINGAM *et al.*, 2009).

O comprimento da ligação Ru-N do complexo [RuCl₂(DMSO)₂(L)₂] onde L é uma hidrazida bidentada coordenada via átomos de nitrogênio e oxigênio é de 2,13 (13)

Å (MAHALINGAM et al., 2009). No complexo *cis*-[RuCl₂(DMSO)₃(NH)₃] coordenado monodentado via nitrogênio, o comprimento da ligação Ru-N é de 2,151 (2) Å, semelhante ao que é observado para o complexo *fac*-[RuCl₂(DMSO)₃BC] de 2.1544(18) Å (HENN *et al.*, 1991).

Dados referentes ao comprimento das ligações e ângulos de ligação encontram-se dispostos na Tabela 13. Os demais dados cristalográficos obtidos por meio da resolução da estrutura do composto são apresentados no Anexo I.

Tabela 13 - Principais comprimentos e ângulos de ligação obtidos do complexo *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(BC)].

Ligaçāo	Comprimento (Å), Ângulo (°).
S(1)-Ru(1)-S(2)	91.14(2)
S(1)-Ru(1)-S(3)	92.80(2)
S(2)-Ru(1)-S(3)	95.28(19)
N(1)-Ru(1)-Cl(1)	82.42(5)
N(1)-Ru(1)-Cl(2)	86.22(5)
Ru(1)-S(1)	2.26(5)
Ru(1)-S(2)	2.26(5)
Ru(1)-S(3)	2.29(5)
Ru(1)-Cl(1)	2.41(6)
Ru(1)-Cl(2)	2.42(5)
Ru(1)-N(1)	2.15(18)

Fonte: Dados da Pesquisa.

4.2.6 Estudos de estabilidade dos complexos de rutênio em solução aquosa

Devido ao potencial biológico dos complexos derivados do precursor *cis*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(O-DMSO)], o comportamento químico do composto **X** foi estudado em solução aquosa. Os estudos foram analisados por duas técnicas: absorção no ultravioleta visível e condutimetria.

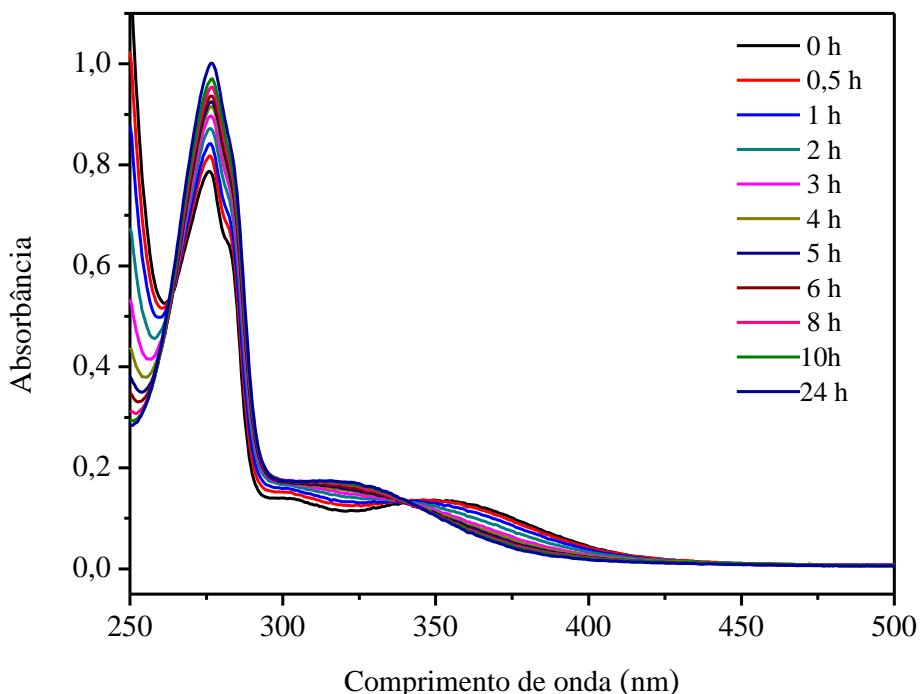
A primeira técnica utilizada para avaliar a estabilidade química do complexo **X** em solução, foi o UV-Vis, o perfil espectral do composto é apresentado na Figura 60. Como se pode ver, quatro bandas de absorção são observadas, uma banda de grande

intensidade em 276 nm, um ombro em 282 nm e outras duas bandas de menor intensidade em 303 e 357 nm (TAN *et al.*, 2011). Como discutido, a banda de maior energia é atribuída a transições intra-ligante e as de menor energia é atribuída a TCML.

Pode se notar no perfil do espectro que durante 24 horas há mudanças na região próxima a 300 nm, essas alterações nas bandas de absorção podem ser atribuídas provavelmente à hidrólise do ligante clorido.

A presença do ponto isosbético em 340 nm na Figura 60, indica apenas duas espécies no processo de equilíbrio, onde a absorbância dos compostos será a mesma. De fato o composto neutro em água é evidenciado pela saída de um clorido e entrada de uma molécula de água como já estudado por vários autores e também mostrado por condutimetria na Tabela 14 (CAUCI *et al.*, 1987; MEHROTRA; SHUKLA; GAUR, 2015; TAN *et al.*, 2011). Os resultados mostram que em 24 horas de leitura de uma solução tampão do composto **X**, a proporção de eletrólito é de 1:1, evidenciando a saída de um clorido, e tornando o composto carregado.

Figura 60 - Espectros de absorção UV-Vis em função do tempo do composto **X** ($1,6 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹) em DMSO e solução tampão (1:9) pH = 7,04 e temperatura ambiente.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Tabela 14 - Dados de condutimetria em função do tempo do composto **X** ($1,6 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹) em DMSO e solução tampão (pH = 7,04) e temperatura ambiente.

<i>fac</i> -[RuCl ₂ (S-DMSO) ₃ (FH)] [1,63.10 ⁻⁴ mol L ⁻¹]	
Tempo (h)	Valor real (μS/cma) a 25°C
0	11,34
0,5	18,40
1	21,78
2	27,05
3	34,41
4	40,31
5	47,12
6	54,17
7	59,38
8	65,39
24	109,14

Fonte: Dados da pesquisa.

5 ATIVIDADE CITOTÓXICA

Testes preliminares de citotoxicidade para os complexos **I** e **III** foram realizados para verificar o seu potencial como agentes anticancerígenos e os valores de CI₅₀ obtidos estão representados na Tabela 15. Os valores de CI₅₀ obtidos para os dois complexos de platina usados em quimioterapia, cisplatina e carboplatina, também são mostrados por uma questão de comparação. Estes complexos apresentam valores de CI₅₀ contra a linha celular de leucemia mielóide crônica, K562, muito mais alto do que a cisplatina, o que significa que eles não são muito ativos, enquanto o composto orgânico 4-MC apresentou atividade significativa contra as células K562. Por fim, na literatura há vários exemplos de aumento de atividade biológica de hidrazidas por complexação, contudo, no presente caso a coordenação ao íon de Pd(II) resultando em compostos *trans* não parece ser uma boa estratégia (DODOFF *et al.*, 1994; SILVA *et al.*, 2014).

Tabela 15 - Valores de CI_{50} para os ligantes 4-MC e 4-FH, cisplatina, carboplatina e complexos.

Complexos	CI_{50} (μM)
4-MC	38.0 ± 3.8
4-FH	>100
(I)	97.0 ± 9.7
(III)	147.0 ± 15.0
carboplatina	10.0 ± 1.2
cisplatina	1.1 ± 0.1

Fonte: Dados da pesquisa.

Testes de citotoxicidade utilizando o método MTT para todos os complexos de rutênio(II) foram realizados em três linhagens de células testadas, MDA-MB-231 (Câncer de mama), MCF-7 (Câncer de mama) e V79 (Normal de fibroblasto de pulmão de camundongo), contudo a absorbância obtida para os controles e para os poços tratados com diferentes concentrações de complexos foi a mesma, ou seja, os complexos não foram ativos nas linhagens avaliadas, não sendo possível determinar um valor de CI_{50} .

6. CONCLUSÕES

Este trabalho descreveu a síntese de onze complexos metálicos com hidrazidas e carbazatos coordenados de forma monodentada. Os dados de RMN ^1H , ^{13}C e ^{15}N mostraram que dois ligantes orgânicos se coordenam ao íon Pd(II) de forma monodentada via nitrogênio do grupo NH_2 . Os dados de espectroscopia na região do infravermelho a baixa frequência indicam que os complexos sintetizados possuem geometria *trans*. Nos complexos de Ru(II), evidenciou-se por meio da técnicas de IV e RMN que os ligantes comportam-se da mesma forma que no caso dos compostos de paládio. Adicionalmente, cristais adequados do complexo *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(BC)] foram analisados por difração de raios X de monocrystal confirmado as propostas estruturais dos complexos. Dados de análise elementar indicaram a pureza de todos os compostos.

Testes de estabilidade em solução aquosa indicaram que em 24 horas de leitura de uma solução tampão do composto *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(4-FH)], a proporção de eletrólito é de 1:1, evidenciando a saída de um cloreto que torna o composto carregado.

A atividade citotóxica dos ligantes 4-MC e 4-FH e dos complexos **I** e **III** foi analisada frente a células K562. Os resultados indicam que esses complexos são pouco ativos em comparação com as drogas de referência cisplatina e carboplatina. Testes preliminares de citotoxicidade dos complexos de Ru(II) nas células MDA-MB-231, MCF-7 e V79 mostraram que esses complexos não apresentam atividade citotóxica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- AIN, Q.; ASHIQ, U. Synthesis, spectroscopic and radical scavenging studies of palladium (II)-hydrazide complexes. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 115, p. 683–689, nov. 2013.
- ALAGESAN, M. et al. DMSO containing ruthenium(II) hydrazone complexes: in vitro evaluation of biomolecular interaction and anticancer activity. **Dalton Transactions**, v. 43, n. 42, p. 15829–15840, 2014.
- ALAGESAN, M.; BHUVANESH, N. S. P.; DHARMARAJ, N. An investigation on new ruthenium(II) hydrazone complexes as anticancer agents and their interaction with biomolecules. **Dalton Transactions**, v. 43, n. 16, p. 6087–99, 2014.
- AL-ALAFF, T. et al. Solvolysis of palladium(II) and platinum(II) complexes of asymmetric ligands: Synthesis and structural characterization of $[\text{Pd}(\text{AMP})(\text{dmo})\text{Cl}]\text{BF}_4^*$ and $[\text{Pt}(\text{AMP})(\text{dmso})\text{Cl}]\text{C}_10_4^*$. **Transition Metal Chemistry**, v. 582, p. 579–582, 1992.
- AL-DAHER; AL-QASSAR. Synthesis and Characterization of Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II) Complexes with Thiophene -2- carboxylic Acid Hydrazide. **Raf. J. Sci**, v. 22, n. 3, p. 108–118, 2011.
- ALESSIO, E. et al. Synthesis , Molecular Structure , and Chemical Behavior of Hydrogen trans -Bis(dimethyl sulfoxide) tetrachlororuthenate(III) and mer-Trichlorotris(dimethyl sulfoxide) ruthenium(III): The First Fully Characterized Chloride-Dimethyl Sulfoxide-Ruthenium. **Inorganic Chemistry**, v. 30, p. 609–618, 1991.
- ALMEIDA, J. C. **Síntese, caracterização e atividade citotóxica de complexos de Pt(II), Pd(II) e Cu(II) contendo β -dicetonas**. [s.l.] Universidade Federal de Uberlândia, 2014.
- ARNESANO, F.; NATILE, G. Mechanistic insight into the cellular uptake and processing of cisplatin 30 years after its approval by FDA. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, n. 15-16, p. 2070–2081, 2009.
- BARRA, C. V. **INVESTIGAÇÃO DAS POTENCIALIDADES DE COMPLEXOS PIRAZÓLICOS DE Pd (II) NO DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METALODROGAS**. [s.l.] Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Araraquara., 2010.
- BARRY, N. P. E.; SADLER, P. J. Exploration of the medical periodic table: towards new targets. **Chemical communications**, v. 49, n. 45, p. 5106–5131, 2013.
- BERALDO, H. Contribuições da química inorgânica para a química medicinal. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p. 4–6, 2005.
- BERGAMO, A. et al. Approaching tumour therapy beyond platinum drugs: Status of the art and perspectives of ruthenium drug candidates. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 106, n. 1, p. 90–99, 2012.

- BERGAMO, A.; SAVA, G. Ruthenium anticancer compounds: myths and realities of the emerging metal-based drugs. **Dalton transactions**, v. 40, n. 31, p. 7817–7823, 2011.
- BOSCH, F.; ROSICH, L. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. **Pharmacology**, v. 82, n. 3, p. 171–9, 2008.
- BRATSOS, I. et al. New half sandwich-type Ru(II) coordination compounds characterized by the fac-Ru(dmso-S)(3) fragment: influence of the face-capping group on the chemical behavior and in vitro anticancer activity. **Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)**, v. 40, n. 37, p. 9533–9543, 2011.
- BRATSOS, I. et al. New cationic and neutral Ru(II)- and Os(II)-dmso carbonyl compounds. **Inorganic Chemistry**, v. 52, n. 20, p. 12120–12130, 2013.
- BRUIJNINCX, P. C.; SADLER, P. J. New trends for metal complexes with anticancer activity. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 12, n. 2, p. 197–206, 2008.
- CAUCI, S. et al. Reaction of cis-Ru(II)(DMSO)₄Cl₂ with DNA and with some of its Bases in Aqueous Solution. **Inorganica Chimica Acta**, v. 137, p. 19–24, 1987.
- CHOY, H.; PARK, C.; YAO, M. Current status and future prospects for satraplatin, an oral platinum analogue. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 6, p. 1633–1638, 2008.
- CLARKE, M. J.; ZHU, F.; FRASCA, D. R. Non-Platinum Chemotherapeutic Metallopharmaceuticals. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2511–2533, 1999.
- CLEAR, M. J.; HOESCHELE, J. D. Studies on the antitumor activity of group VIII transition metal complexes. Part I. Platinum (II) complexes. **Bioinorganic Chemistry**, v. 2, n. 3, p. 187–210, 1973.
- ĆURIĆ, M. et al. Synthesis and characterisation of Pd(II) complexes with a derivative of aminoazobenzene. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 687, n. 1, p. 85–99, 2003.
- DE SOUZA, G. D. et al. Complexes of platinum and palladium with 4-nitrobenzoic hydrazide: synthesis and cytotoxic activity. **Central European Journal of Chemistry**, v. 11, n. 2, p. 290–294, 2012.
- DE SOUZA, G. D. et al. A New Complex of Palladium(II) With 2-Furoic Hydrazide: Synthesis, Characterization, Theoretical Calculations and Biological Studies. **Croatica Chemica Acta**, v. 86, n. 2, p. 201–206, 2013.
- DESOIZE, B.; MADOULET, C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 42, p. 317–325, 2002.
- DODOFF, N. et al. Platinum(II) Complexes of Benzoic- and 3-Methoxybenzoic Acid Hydrazides . Synthesis ; Characterization , and Cytotoxic Effect. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 233, n. Ii, p. 221–233, 1994.
- DODOFF, N.; GRANCHAROV, K.; SPASSOVSKA, N. Platinum(II) Complexes of 4-Methoxy- and 4-Chlorobenzoic Acid Hydrazides . Synthesis , Characterization , and Cytotoxic Effect. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 266, n. II, p. 257–266, 1995.
- EXTRA, J. M. et al. Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer. **Cancer Chemotherapy Pharmacology**, p. 299–303, 1990.

- GALAL, S. A. et al. New transition metal ion complexes with benzimidazole-5-carboxylic acid hydrazides with antitumor activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 4, p. 1500–1508, 2009.
- GAMBINO, D.; OTERO, L. Perspectives on what ruthenium-based compounds could offer in the development of potential antiparasitic drugs. **Inorganica Chimica Acta**, v. 393, p. 103–114, 2012.
- 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.
- GHEBREYESSUS, K. et al. Ruthenium(II) -arene complexes with naphthalimide-tagged N, O- and N, N-chelating ligands : Synthesis and biological evaluation. **Inorganica Chimica Acta**, v. 434, p. 239–251, 2015.
- GOLFETO, C. C. et al. Synthesis, characterization and cytotoxic activities of the $[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dPPP})(\text{L})]\text{PF}_6$ complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 104, n. 5, p. 489–495, 2010.
- 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. 15–17, 2012.
- GUERRERO, E. et al. Trans-thionate derivatives of Pt(II) and Pd(II) with water-soluble phosphane PTA and DAPTA ligands: Antiproliferative activity against human ovarian cancer cell lines. **Inorganic Chemistry**, v. 52, p. 6635–6647, 2013.
- GURSOY, A.; KARALI, N. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of 3-[(3-phenyl-4(3H)-quinazolinone-2-yl)mercaptoacetyl]hydrazone-1H-2-indolinones. **European journal of medicinal chemistry**, v. 38, p. 633–643, 2003.
- HENN, M. et al. Ruthenium(II)-dimethyl sulfoxide complexes with nitrogen ligands: synthesis, characterization and solution chemistry. The crystal structures of *cis*,*fac*- $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_3(\text{NH}_3)$ and *trans,cis,cis*- $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_2(\text{NH}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. **Inorganica Chimica Acta**, v. 187, n. 1, p. 39–50, 1991.
- HUQ, F. et al. Studies on the activity of three palladium(II) compounds of the form: *trans*- PdL_2Cl_2 where L = 2-hydroxypyridine, 3-hydroxypyridine, and 4-hydroxypyridine. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 101, n. 1, p. 30–35, 2007.
- IMRAMOVSKÝ, A. et al. A new modification of anti-tubercular active molecules. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 7, p. 2551–2559, 2007.
- JAKUPEC, M. A. et al. Antitumour metal compounds: more than theme and variations. **Dalton Trans.**, n. 2, p. 183–194, 2008.
- KALUĐEROVIĆ, G. N. et al. Ruthenium(II) p-cymene complex bearing 2,2'-dipyridylamine targets caspase 3 deficient MCF-7 breast cancer cells without disruption of antitumor immune response. **Journal of Inorganic Biochemistry**, n. II, p. 4–10, 2015.
- KAPDI, A. R.; FAIRLAMB, I. J. S. Anti-cancer palladium complexes: a focus on PdX_2L_2 , palladacycles and related complexes. **Chemical Society reviews**, v. 43, n. 13, p. 4751–77, 7 jul. 2014.
- KATHIRESAN, A. et al. Synthesis and characterization of cobalt(II), nickel(II),

- copper(II) and zinc(II) complexes of 2-nitrobenzoic acid with methyl carbazate as ancillary ligand. Crystal structure of the copper(II) complex. **Transition Metal Chemistry**, v. 37, n. 4, p. 393–397, 2012.
- KELLAND, L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, n. 8, p. 573–584, 2007.
- KOSTOVA, I. Ruthenium complexes as anticancer agents. **Current medicinal chemistry**, v. 13, n. 9, p. 1085–1107, 2006.
- LI, W. et al. Ruthenium(II) complexes: DNA-binding, cytotoxicity, apoptosis, cellular localization, cell cycle arrest, reactive oxygen species, mitochondrial membrane potential and western blot analysis. **Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology**, v. 140, p. 94–104, 2014.
- MAHALINGAM, V. et al. New Ru(II)-dmso complexes with heterocyclic hydrazone ligands towards cancer chemotherapy. **Polyhedron**, v. 27, n. 7, p. 1917–1924, 2008.
- MAHALINGAM, V. et al. Ru(II)-DMSO complexes containing aromatic and heterocyclic acid hydrazides: Structure, electrochemistry and biological activity. **Polyhedron**, v. 28, n. 8, p. 1532–1540, 2009.
- MAHALINGAM, V. et al. New Ru(II)-DMSO complexes of ON/SN chelates: Synthesis, behavior of Schiff bases towards hydrolytic cleavage of CN bond, electrochemistry and biological activities. **Polyhedron**, v. 29, n. 18, p. 3363–3371, 2010.
- MEDICI, S. et al. Noble metals in medicine: Latest advances. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 284, p. 329–350, 2015.
- MEHROTRA, R.; SHUKLA, S.; GAUR, P. A study on tailor made ruthenium sulfoxide complexes: Synthesis, characterization and application. **Journal of the Serbian Chemical Society**, v. 80, n. 5, p. 639–649, 2015.
- MILENKOVIC, M. et al. Synthesis , characterization and antimicrobial activity of Pd(II) and Fe(III) complexes with ethyl (2E)-2-[2-(diphenylphosphino) benzylidene] hydrazinecarboxylate. **Polyhedron**, v. 80, p. 47–52, 2014.
- MILENKOVIC, M. et al. Synthesis, characterisation and biological activity of Co(III) complex with the condensation product of 2-(diphenylphosphino)benzaldehyde and ethyl carbazate. **Inorganica Chimica Acta**, v. 395, p. 33–43, 2013.
- MJOS, K. D.; ORVIG, C. Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry. **Chemical reviews**, v. 114, n. 8, p. 4540–63, 2014.
- MOLA, J. et al. Mechanistic insights into the chemistry of Ru(II) complexes containing Cl and DMSO ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 46, n. 25, p. 10707–10716, 2007.
- NARANG, R.; NARASIMHAN, B.; SHARMA, S. A Review on Biological Activities and Chemical Synthesis of Hydrazide Derivatives. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 4, p. 569–612, 2012.
- NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Platinum(II) Complexes in Cancer Therapy. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 3, p. 196–209, 2011.
- NOGUEIRA, L. J.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. The history, evolution and importance of lipophilicity in medicinal chemistry: from Hippocrates and Galeno to Paracelsus and the contributions of Overton and Hansch. **Revista Virtual de Química**,

v. 1, n. 3, p. 227–240, 2009.

PEREIRA, F. DE C. et al. *cis*-[RuCl(BzCN)(N–N)(P–P)]PF₆ complexes : Synthesis and in vitro antitumor activity (BzCN = benzonitrile; N–N = 2,2'-bipyridine; 1,10-phenanthroline; P–P = 1,4-bis(diphenylphosphino) butane, 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane, or 1,1' - (diphenylphosphino . v. 149, p. 91–101, 2015.

PRAJAPATI, R. et al. Structural characterization and cytotoxicity studies of ruthenium(II)-dmso-chloro complexes of chalcone and flavone derivatives. *Polyhedron*, v. 29, n. 3, p. 1055–1061, 2010.

PRANCZK, J. et al. Platinum(II) and Palladium(II) Complex Compounds as Anti-cancer Drugs . Methods of Cytotoxicity Determination. **Current Pharmaceutical Analysis**, v. 10, p. 2–9, 2014.

RAY, S. et al. Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 48, p. 15042–15053, 2007.

RIXE, O. et al. Oxaliplatin, tetraplatin, cisplatin, and carboplatin: Spectrum of activity in drug-resistant cell lines and in the cell lines of the National Cancer Institute's Anticancer Drug Screen panel. **Biochemical Pharmacology**, v. 52, n. 12, p. 1855–1865, 1996.

ROCHA, F. V et al. 3,5-Dimethyl-1-thiocarbamoylpyrazole and its Pd(II) complexes: synthesis, spectral studies and antitumor activity. **European journal of medicinal chemistry**, v. 45, n. 5, p. 1698–702, 2010.

RODRIGUES, M. A. **Síntese , caracterização e estudos biológicos de complexos de platina(II) contendo hidrazidas e carbazatos**. [s.l.] Universidade Federal de Uberlândia, 2014.

RODRIGUES, M. A. et al. Platinum(II) complexes with carbazates and hydrazides: Synthesis, spectral characterization, computational modeling, and biological studies. *Polyhedron*, v. 98, p. 146–153, 2015.

RUIZ, J. et al. New Palladium(II) and Platinum(II) Complexes with the Model Nucleobase 1-Methylcytosine : Antitumor Activity and Interactions with DNA. **Inorganic Chemistry**, v. 44, n. 21, p. 7365–7376, 2005.

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.

SOBRINHO, L. L. G. **Complexos de rutênio(II) contendo 2-mercaptopimidazol e derivados: Síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica**. [s.l.] Universidade Federal de Uberlândia, 2015.

SZUCOVÁ, L. et al. Novel platinum(II) and palladium(II) complexes with cyclin-dependent kinase inhibitors: synthesis, characterization and antitumour activity. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 14, n. 2, p. 479–491, 2006.

TAN, C. et al. Synthesis, characterization, antiproliferative and anti-metastatic properties of two ruthenium-DMSO complexes containing 2,2'-biimidazole. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 5, p. 1555–1563, 2011.

TERZIOGLU, N.; GÜRSOY, A. Synthesis and anticancer evaluation of some new

- hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, p. 781–786, 2003.
- THEINER, S. et al. Comparative in vitro and in vivo pharmacological investigation of platinum(IV) complexes as novel anticancer drug candidates for oral application. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 89–99, 2015.
- TUŠEK-BOŽIĆ, L. et al. Synthesis, characterization and antitumor activity of palladium(II) complexes of monoethyl 8-quinolylmethylphosphonate. **Polyhedron**, v. 27, n. 4, p. 1317–1328, 2008.
- VAN RIJT, S. H.; SADLER, P. J. Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 23-24, p. 1089–1097, 2009.
- WANG, J. et al. A ruthenium(II) complex inhibits tumor growth in vivo with fewer side-effects compared with cisplatin. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 146, p. 89–96, 2015.
- WHEATE, N. Multi-nuclear platinum complexes as anti-cancer drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 241, n. 1-2, p. 133–145, 2003.
- WILLIAMS, C. J.; WHITEHOUSE, J. M. A. Cis-platinum: a new anticancer agent. **British Medical Journal**, v. 1, n. June, p. 1689–1691, 1979.

8. ANEXOS

Anexo A: IV dos ligantes e dos complexos de Pd(II)

Figura A1 - Espectros de IV do complexo **I** e do ligante 4-MC.

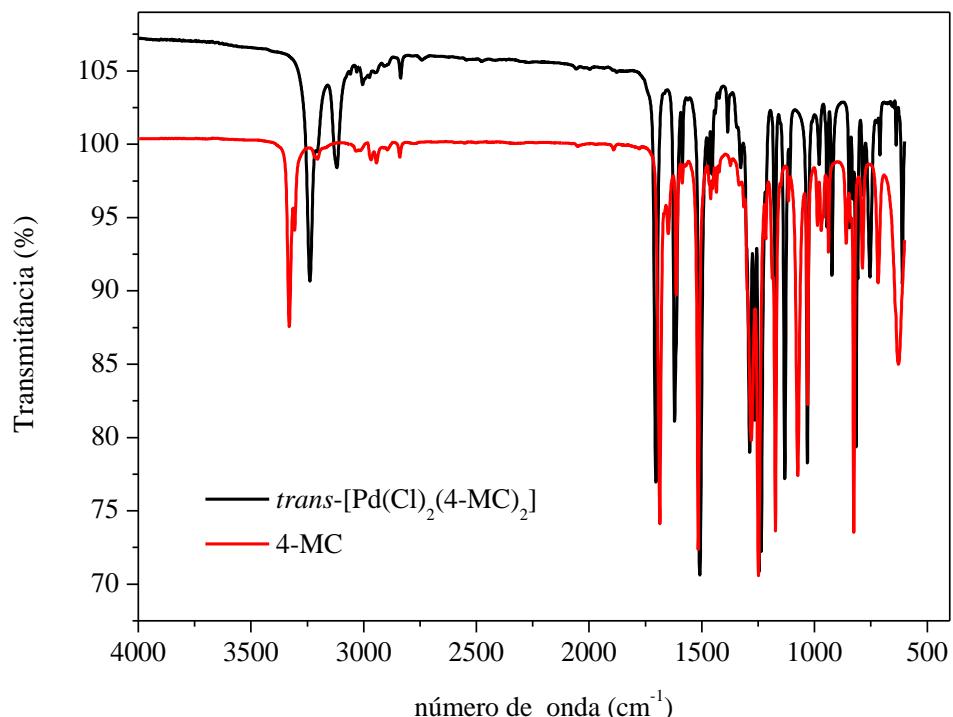


Figura A2 - Espectros de IV do complexo **III** e do ligante 4-FH.

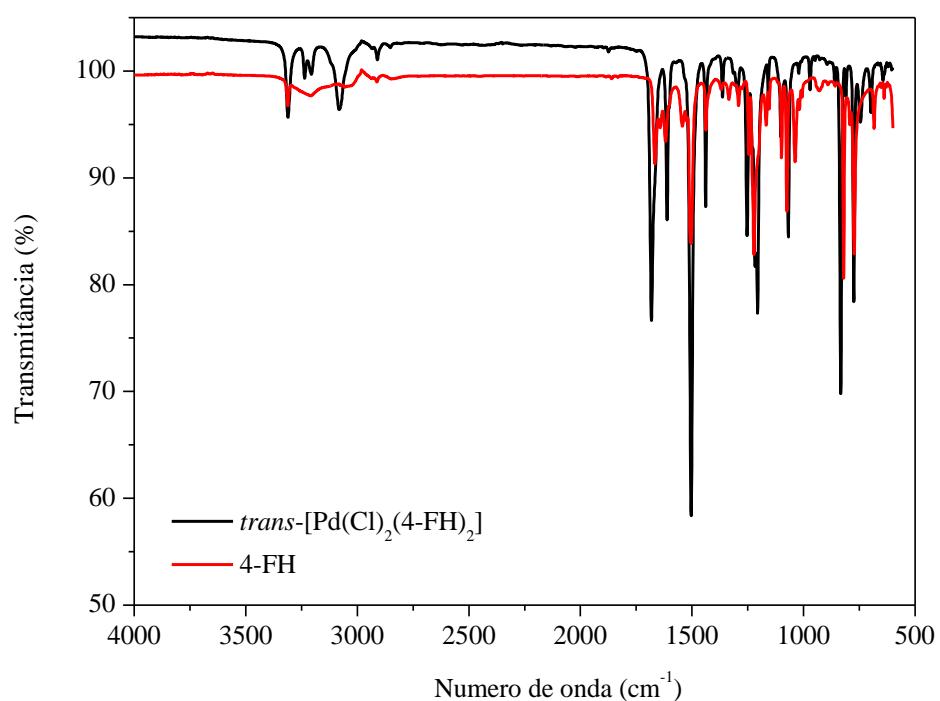


Figura A3- Espectros de IV do complexo **IV** e do ligante 3-MH.

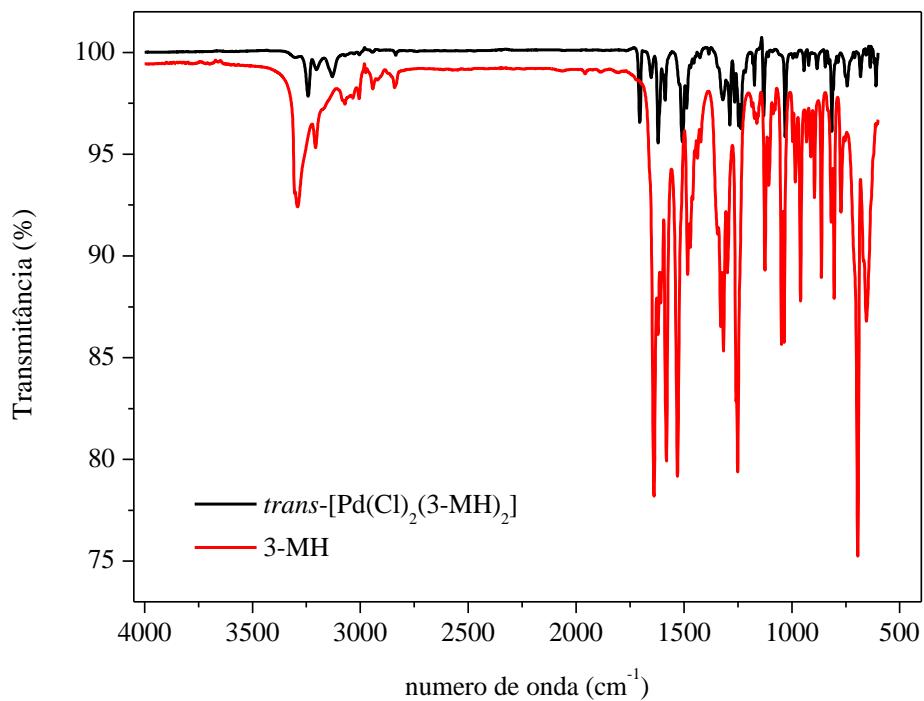


Figura A4 - Espectros de IV do complexo **V** e do ligante EC.

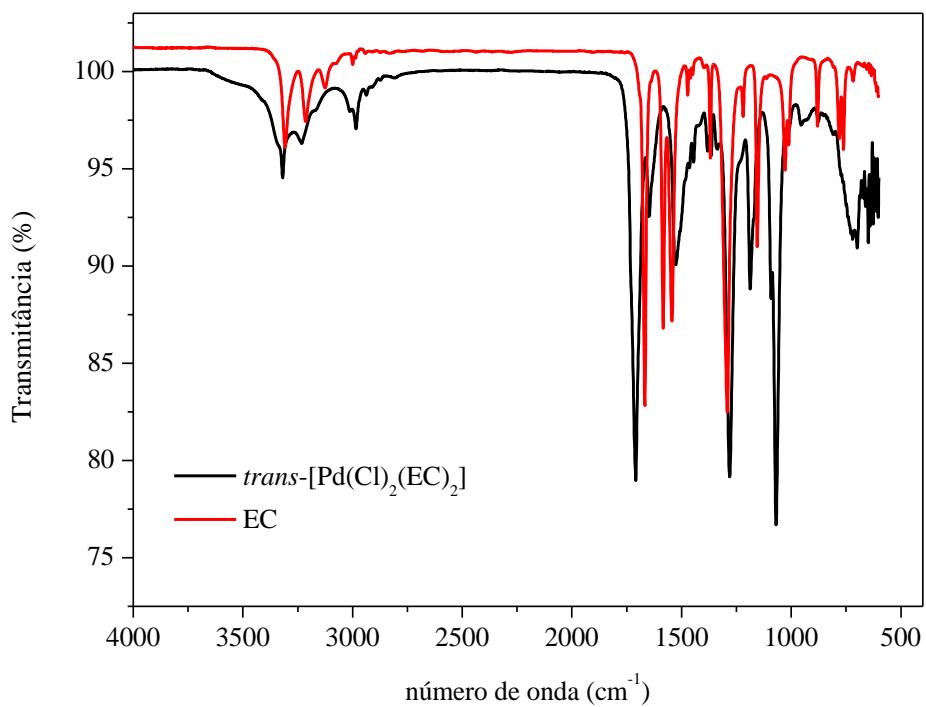
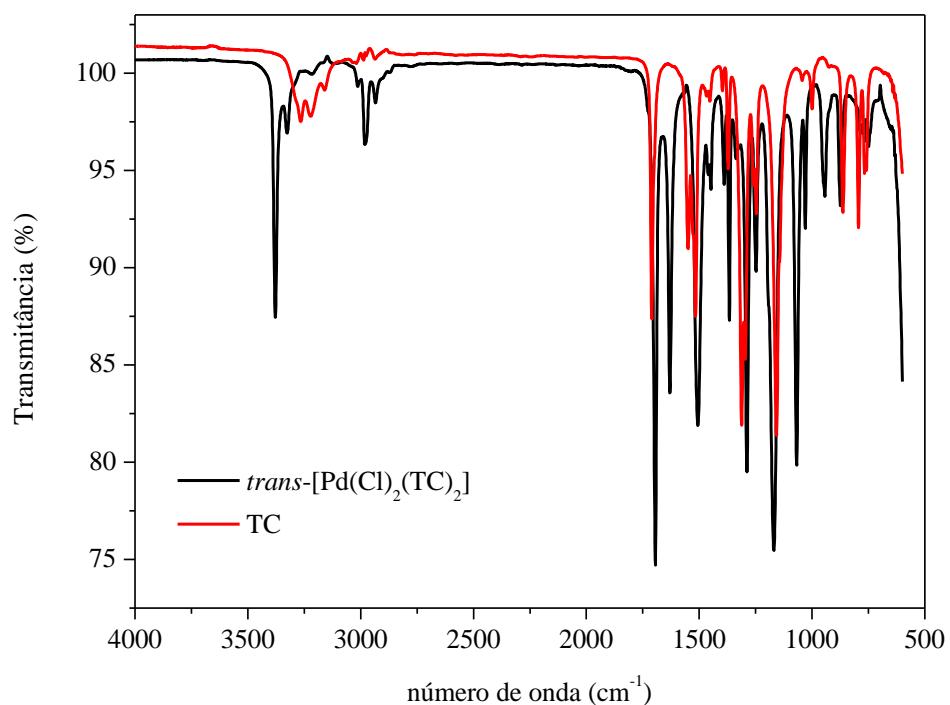


Figura A5 - Espectros de IV do complexo **VI** e do ligante TC.



Anexo B: IV a baixa frequência dos complexos de Pd(II)

Figura B1 - Espectro de IV a baixa frequência do complexo **I**.

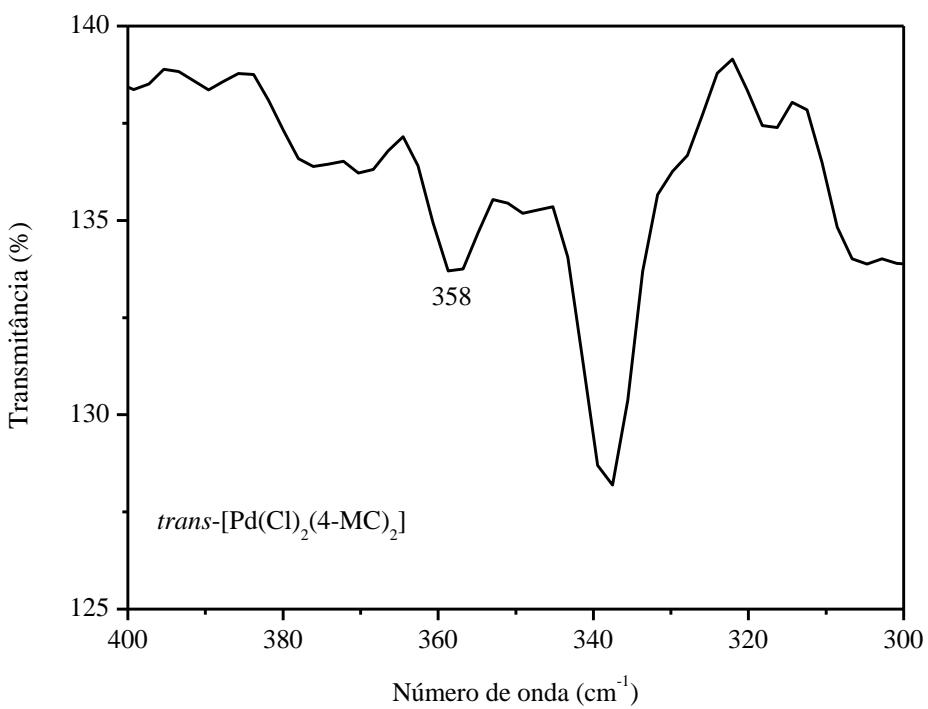


Figura B2 - Espectro de IV a baixa frequência do complexo **III**.

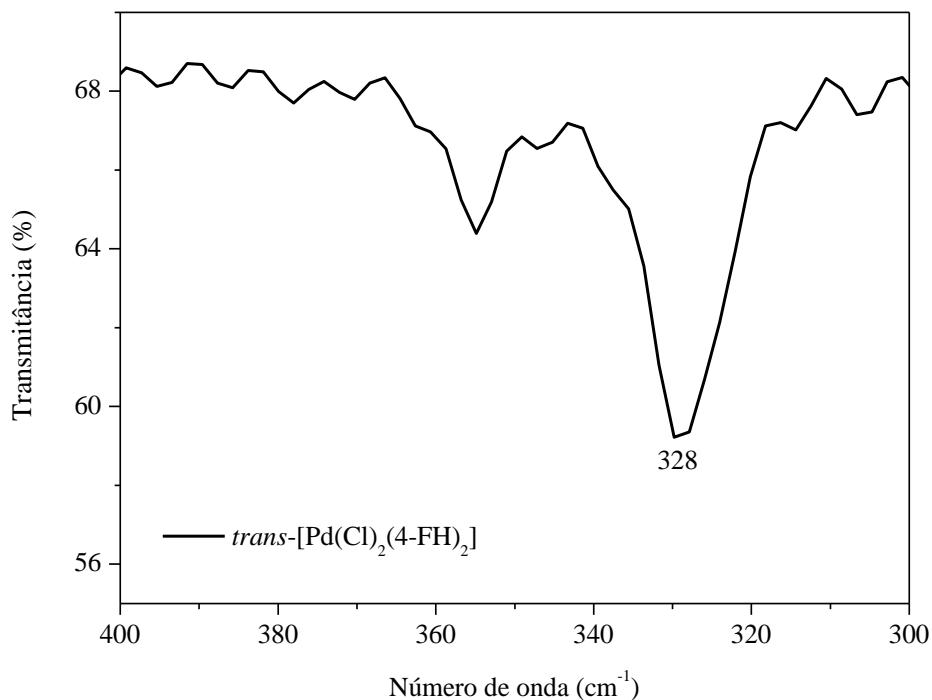
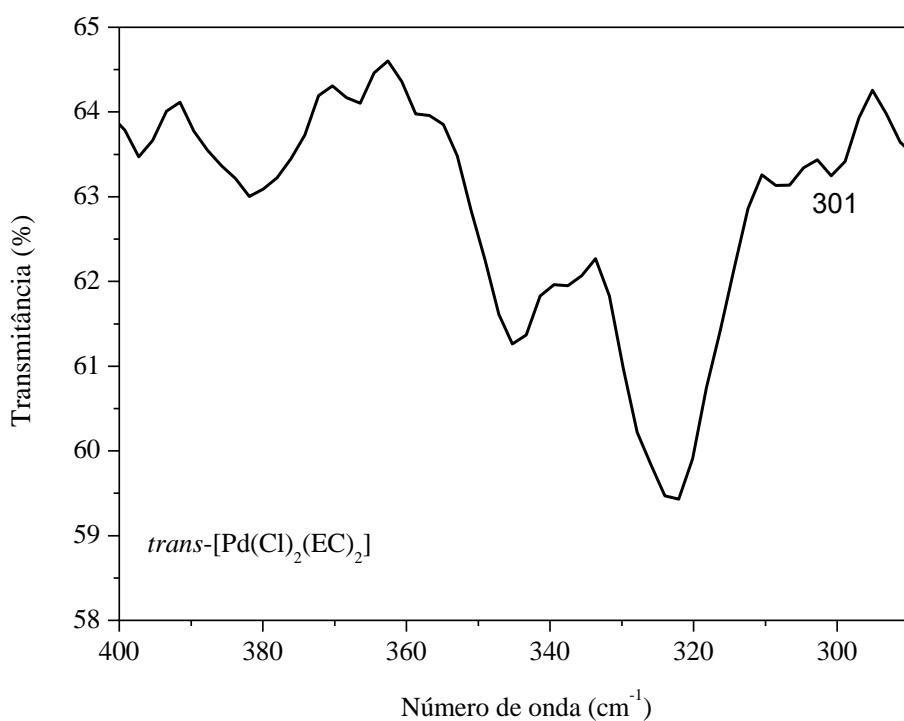


Figura B3 - Espectro de IV a baixa frequência do complexo **V**.



Anexo C: Modelagem Molecular

Figura C1- Estrutura otimizada do isômero *cis*-[Pd(EC)₂Cl₂] obtida com PBE0/LANL2DZ/6-31G(d).

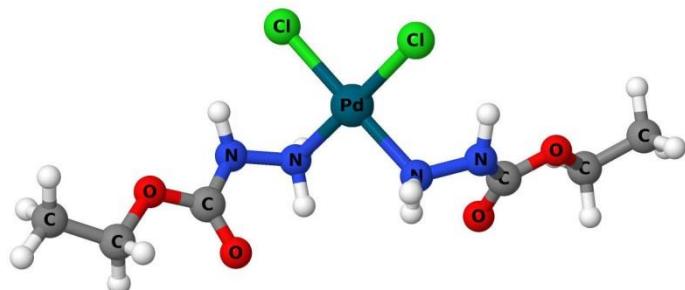


Tabela C1- Coordenadas cartesianas da geometria mais estável do ligante BC obtida com cálculo de DFT.

N	0.000000	0.000000	0.000000
H	-0.263320	-0.552300	0.813020
H	-0.693250	-0.208920	-0.717090
N	1.237820	-0.457610	-0.443390
H	1.947280	0.246320	-0.576140
C	1.353980	-1.655110	-1.079880
O	0.464230	-2.475060	-1.173270
O	2.600010	-1.797820	-1.578330
C	2.834990	-3.039260	-2.235980
H	2.571440	-3.859010	-1.557110
H	2.168600	-3.119880	-3.103010
C	4.276820	-3.128010	-2.654280
C	4.673040	-4.211640	-3.443150
C	5.998210	-4.354690	-3.836490
C	6.947330	-3.410570	-3.450090
C	6.557950	-2.328010	-2.668610
C	5.230030	-2.187070	-2.270020
H	3.936380	-4.950740	-3.753320

H	6.289790	-5.203920	-4.448840
H	7.983560	-3.519020	-3.758550
H	7.290570	-1.585540	-2.362970
H	4.930090	-1.341960	-1.659370

Tabela C2- Coordenadas cartesianas da geometria mais estável do ligante EC obtida com cálculo de DFT.

N	0.000000	0.000000	0.000000
H	-0.976750	0.052140	0.280230
H	0.440280	0.840170	0.373110
N	0.044920	0.066510	-1.390510
H	0.581760	-0.652840	-1.849730
C	-0.196170	1.238600	-2.042080
O	-0.619290	2.244660	-1.509580
O	0.091110	1.110780	-3.352320
C	-0.172730	2.278270	-4.138470
H	-1.239790	2.517410	-4.075270
H	0.378130	3.125600	-3.717530
C	0.251300	1.975240	-5.555700
H	0.057940	2.842920	-6.194590
H	1.319920	1.744110	-5.604400
H	-0.304320	1.121840	-5.956520

Tabela C3- Coordenadas cartesianas da geometria mais estável do ligante 4-FH obtida com cálculo de DFT.

N	0.000000	0.000000	0.000000
H	0.316700	-0.929990	0.268290
H	-0.700050	0.257630	0.695070
N	-0.654500	-0.118390	-1.226470
H	-0.291410	0.474340	-1.958160
C	-1.874220	-0.717960	-1.329620
O	-2.405080	-1.286900	-0.397890
C	-2.493860	-0.585910	-2.718880
H	-1.757860	-0.882570	-3.483100
H	-2.749970	0.471140	-2.898600
O	-3.630410	-1.393260	-2.765490
C	-4.366290	-1.381620	-3.909900
C	-4.039610	-0.659700	-5.058370
C	-4.869850	-0.720950	-6.177700
C	-6.011450	-1.499800	-6.135400
C	-6.350070	-2.226330	-4.999780
C	-5.525120	-2.165220	-3.888060
H	-3.145340	-0.047820	-5.102560
H	-4.631220	-0.167020	-7.079860
H	-5.758790	-2.716670	-2.982970
H	-7.252670	-2.828830	-4.997720
F	-6.810180	-1.557200	-7.212840

Tabela C4- Coordenadas cartesianas da geometria mais estável do ligante 4-MC obtida com cálculo de DFT.

N	0.000000	0.000000	0.000000
H	0.937120	-0.362200	-0.160730
H	-0.338210	-0.467180	0.840380
N	-0.797740	-0.398140	-1.070420
H	-1.327060	0.333140	-1.520050
C	-1.229460	-1.686800	-1.175390
O	-0.832410	-2.602700	-0.483530
O	-2.146320	-1.790570	-2.157400
C	-2.632500	-3.124730	-2.376780
H	-1.773460	-3.778550	-2.563850
H	-3.125390	-3.483930	-1.467740
C	-3.579560	-3.099400	-3.536390
C	-4.914370	-3.456240	-3.380380
C	-5.800070	-3.461380	-4.457880
C	-5.343180	-3.089550	-5.722030
C	-4.002360	-2.719700	-5.892370
C	-3.137500	-2.730190	-4.813660
H	-5.281110	-3.741960	-2.396930
H	-6.833050	-3.750370	-4.297910
H	-2.099230	-2.440770	-4.956950
H	-3.667670	-2.433880	-6.884780
O	-6.109100	-3.053720	-6.839410
C	-7.462390	-3.424030	-6.719850
H	-7.889930	-3.333510	-7.719730
H	-7.568540	-4.461040	-6.374700

H	-8.004320	-2.759570	-6.033880
---	-----------	-----------	-----------

Tabela C5-. Coordenadas cartesianas da geometria mais estável do ligante 3-MH obtida com cálculo de DFT.

N	0.000000	0.000000	0.000000
H	-0.888700	-0.390120	0.309190
H	-0.000690	0.963270	0.339270
N	-0.045120	0.073300	-1.396700
H	0.725440	-0.389290	-1.856060
C	-0.627350	1.152910	-2.003300
O	-1.225460	2.001360	-1.356040
C	-0.472690	1.227910	-3.487710
C	-0.602540	2.484250	-4.088620
C	-0.459590	2.598430	-5.462400
C	-0.200310	1.479350	-6.254770
C	-0.088810	0.223460	-5.654660
C	-0.226600	0.102420	-4.268820
H	-0.816080	3.343350	-3.461730
H	-0.551540	3.571300	-5.937700
H	-0.097250	1.595600	-7.328060
H	-0.174640	-0.893170	-3.837750
O	0.143130	-0.932700	-6.323340
C	0.264960	-0.867280	-7.725410
H	0.437730	-1.891190	-8.060690
H	-0.651580	-0.483610	-8.192450
H	1.113880	-0.240300	-8.028330

Tabela C6- Coordenadas cartesianas da geometria mais estável do ligante TC obtida com cálculo de DFT.

N	0.000000	0.000000	0.000000
H	-0.979150	0.026100	0.275530
H	0.413240	0.859090	0.360750
N	0.048600	0.045520	-1.391570
H	0.609930	-0.665480	-1.834580
C	-0.199810	1.207680	-2.059440
O	-0.637680	2.215220	-1.542610
O	0.099480	1.067120	-3.365320
C	-0.156130	2.222240	-4.170190
H	-1.224620	2.463090	-4.117400
H	0.397590	3.073850	-3.758240
C	0.267480	1.931090	-5.606830
C	-0.532070	0.748730	-6.160090
H	-1.609430	0.952710	-6.132160
H	-0.254690	0.549580	-7.201690
H	-0.345050	-0.159190	-5.578310
C	1.765750	1.621180	-5.660740
H	2.007970	0.742720	-5.054290
H	2.079560	1.420660	-6.691580
H	2.357580	2.465900	-5.287400
C	-0.030350	3.187890	-6.429030
H	0.526140	4.054560	-6.052140
H	0.256800	3.036200	-7.475610
H	-1.098350	3.436430	-6.408490

Tabela C7- Coordenadas cartesianas da geometria mais estável do complexo *cis*-Pd[(EC)₂Cl₂] obtida com cálculo de DFT.

Pd	0.000000	0.000000	0.000000
Cl	-1.500230	0.745270	1.602370
Cl	1.500230	-0.745270	1.602370
N	-1.379540	0.689310	-1.417570
N	1.379540	-0.689310	-1.417570
H	-1.326570	1.706740	-1.459980
H	1.326570	-1.706740	-1.459980
H	-1.198970	0.321290	-2.358820
H	1.198970	-0.321290	-2.358820
N	-2.733530	0.347350	-1.181800
N	2.733530	-0.347350	-1.181800
H	-2.933800	0.335490	-0.178740
H	2.933800	-0.335490	-0.178740
C	-3.152760	-0.716780	-1.948390
C	3.152760	0.716780	-1.948390
O	-2.549500	-1.097240	-2.936540
O	2.549500	1.097240	-2.936540
O	-4.293820	-1.206360	-1.481750
O	4.293820	1.206360	-1.481750
C	-4.867710	-2.284720	-2.243840
C	4.867710	2.284720	-2.243840
H	-4.969980	-1.962610	-3.284470
H	4.969980	1.962610	-3.284470
H	-4.178420	-3.134580	-2.218990
H	4.178420	3.134580	-2.218990

C	-6.198490	-2.614820	-1.614250
C	6.198490	2.614820	-1.614250
H	-6.669020	-3.438340	-2.160320
H	6.669020	3.438340	-2.160320
H	-6.072440	-2.919190	-0.571160
H	6.072440	2.919190	-0.571160
H	-6.869300	-1.751280	-1.646020
H	6.869300	1.751280	-1.646020

Tabela C8- Coordenadas cartesianas da geometria mais estável do complexo *trans*-Pd[(EC)₂Cl₂] obtida com cálculo de DFT.

Pd	0.000000	0.000000	0.000000
Cl	-0.469120	-0.700420	-2.182530
Cl	0.469120	0.700420	2.182530
N	-1.975870	0.607240	0.054380
N	1.975870	-0.607240	-0.054380
H	-2.540330	-0.228970	-0.095770
H	2.540330	0.228970	0.095770
H	-2.146350	1.220730	-0.753690
H	2.146350	-1.220730	0.753690
N	-2.455700	1.286790	1.192560
N	2.455700	-1.286790	-1.192560
H	-1.783550	1.242500	1.958460
H	1.783550	-1.242500	-1.958460
C	-2.986100	2.529940	0.902830
C	2.986100	-2.529940	-0.902830
O	-3.277310	2.881810	-0.222860

O	3.277310	-2.881810	0.222860
O	-3.147270	3.232120	2.018660
O	3.147270	-3.232120	-2.018660
C	-3.736410	4.533640	1.843560
C	3.736410	-4.533640	-1.843560
H	-4.697040	4.416990	1.332460
H	4.697040	-4.416990	-1.332460
H	-3.083470	5.128550	1.197330
H	3.083470	-5.128550	-1.197330
C	-3.891360	5.144220	3.214440
C	3.891360	-5.144220	-3.214440
H	-4.343070	6.137130	3.124480
H	4.343070	-6.137130	-3.124480
H	-2.921600	5.249270	3.709740
H	2.921600	-5.249270	-3.709740
H	-4.537470	4.527040	3.845610
H	4.537470	-4.527040	-3.845610

Tabela C9 - Coordenadas cartesianas da geometria mais estável do complexo *trans*-Pd[(BC)₂Cl₂] obtida com cálculo de DFT.

Pd	0.000000	0.000000	0.000000
Cl	1.669558	-0.609224	-1.521310
Cl	-1.669558	0.609224	1.521310
N	-0.943119	0.843900	-1.633042
N	0.943119	-0.843900	1.633042
H	-1.162457	0.079073	-2.272373
H	1.162457	-0.079073	2.272373

H	-0.274578	1.449478	-2.128064
H	0.274578	-1.449478	2.128064
N	-2.107388	1.606553	-1.415915
N	2.107388	-1.606553	1.415915
H	-2.449725	1.515896	-0.458864
H	2.449725	-1.515896	0.458864
C	-2.050951	2.873812	-1.954287
C	2.050951	-2.873812	1.954287
O	-1.220740	3.218998	-2.770206
O	1.220740	-3.218998	2.770206
O	-3.041491	3.619512	-1.470679
O	3.041491	-3.619512	1.470679
C	-3.141437	4.935182	-2.027308
C	3.141437	-4.935182	2.027308
H	-3.230403	4.844034	-3.116543
H	3.230403	-4.844034	3.116543
H	-2.215753	5.482954	-1.821501
H	2.215753	-5.482954	1.821501
C	-4.333671	5.631999	-1.434498
C	4.333671	-5.631999	1.434498
C	-4.423443	7.020755	-1.552986
C	4.423443	-7.020755	1.552986
C	-5.530915	7.701307	-1.059693
C	5.530915	-7.701307	1.059693
C	-6.557782	7.000589	-0.431375
C	6.557782	-7.000589	0.431375
C	-6.469081	5.617927	-0.304591

C	6.469081	-5.617927	0.304591
C	-5.365013	4.934145	-0.807415
C	5.365013	-4.934145	0.807415
H	-3.619613	7.574661	-2.034327
H	3.619613	-7.574661	2.034327
H	-5.588097	8.781911	-1.159096
H	5.588097	-8.781911	1.159096
H	-7.420564	7.531402	-0.038511
H	7.420564	-7.531402	0.038511
H	-7.262460	5.064145	0.190172
H	7.262460	-5.064145	-0.190172
H	-5.296958	3.856224	-0.703230
H	5.296958	-3.856224	0.703230

Tabela C10 - Coordenadas cartesianas da geometria mais estável do complexo *trans*-[Pd(4-FH)₂Cl₂] obtida com cálculo de DFT.

Pd	0.000000	0.000000	0.000000
Cl	1.785106	0.103710	-1.513949
Cl	-1.785106	-0.103710	1.513949
N	-1.140224	0.804333	-1.529739
N	1.140224	-0.804333	1.529739
H	-1.145879	0.126994	-2.292114
H	1.145879	-0.126994	2.292114
H	-0.672145	1.650849	-1.885123
H	0.672145	-1.650849	1.885123
N	-2.464491	1.188461	-1.237080
N	2.464491	-1.188461	1.237080

H	-2.773075	0.753860	-0.366118
H	2.773075	-0.753860	0.366118
C	-2.703786	2.539526	-1.406165
C	2.703786	-2.539526	1.406165
O	-1.938873	3.249368	-2.023443
O	1.938873	-3.249368	2.023443
C	-4.005477	2.994258	-0.772862
C	4.005477	-2.994258	0.772862
H	-4.830892	2.384841	-1.173256
H	4.830892	-2.384841	1.173256
H	-3.952507	2.807304	0.312555
H	3.952507	-2.807304	-0.312555
O	-4.170317	4.347187	-1.055295
O	4.170317	-4.347187	1.055295
C	-5.263994	4.972644	-0.533305
C	5.263994	-4.972644	0.533305
C	-5.352715	6.341629	-0.802993
C	5.352715	-6.341629	0.802993
C	-6.422501	7.080197	-0.324014
C	6.422501	-7.080197	0.324014
C	-7.403172	6.441858	0.426158
C	7.403172	-6.441858	-0.426158
C	-7.332565	5.089175	0.703321
C	7.332565	-5.089175	-0.703321
C	-6.255081	4.345284	0.221041
C	6.255081	-4.345284	-0.221041
H	-4.567152	6.805790	-1.390607

H	4.567152	-6.805790	1.390607
H	-6.506512	8.143724	-0.522402
H	6.506512	-8.143724	0.522402
H	-6.209708	3.284704	0.443804
H	6.209708	-3.284704	-0.443804
H	-8.114481	4.620865	1.292148
H	8.114481	-4.620865	-1.292148
F	-8.439723	7.156054	0.890254
F	8.439723	-7.156054	-0.890254

Tabela C11 - Coordenadas cartesianas da geometria mais estável do complexo *trans*-Pd[(TC)₂Cl₂] obtida com cálculo de DFT.

Pd	0.000000	0.000000	0.000000
Cl	0.343430	-0.868470	-2.147120
Cl	-0.343430	0.868470	2.147120
N	1.672580	1.153740	-0.353870
N	-1.672580	-1.153740	0.353870
H	1.422030	1.855540	-1.050630
H	-1.422030	-1.855540	1.050630
H	2.387860	0.550760	-0.784460
H	-2.387860	-0.550760	0.784460
N	2.301370	1.795870	0.732080
N	-2.301370	-1.795870	-0.732080
H	1.684900	1.875990	1.541090
H	-1.684900	-1.875990	-1.541090
C	3.589150	1.350940	0.956600
C	-3.589150	-1.350940	-0.956600

O	4.221410	0.713810	0.137830
O	-4.221410	-0.713810	-0.137830
O	4.012860	1.746430	2.151430
O	-4.012860	-1.746430	-2.151430
C	5.367570	1.388410	2.477880
C	-5.367570	-1.388410	-2.477880
H	6.040560	1.941900	1.812790
H	-6.040560	-1.941900	-1.812790
H	5.503080	0.318730	2.286630
H	-5.503080	-0.318730	-2.286630
C	5.628740	1.731820	3.939250
C	-5.628740	-1.731820	-3.939250
C	7.083140	1.355630	4.235220
C	-7.083140	-1.355630	-4.235220
H	7.780140	1.919240	3.603440
H	-7.780140	-1.919240	-3.603440
H	7.264840	0.286400	4.071660
H	-7.264840	-0.286400	-4.071660
H	7.325110	1.578930	5.279940
H	-7.325110	-1.578930	-5.279940
C	5.424860	3.231850	4.172430
C	-5.424860	-3.231850	-4.172430
H	6.096110	3.826000	3.540210
H	-6.096110	-3.826000	-3.540210
H	5.635090	3.486910	5.217030
H	-5.635090	-3.486910	-5.217030
H	4.395890	3.530580	3.950100

H	-4.395890	-3.530580	-3.950100
C	4.689710	0.926920	4.841390
C	-4.689710	-0.926920	-4.841390
H	4.834390	-0.151200	4.700270
H	-4.834390	0.151200	-4.700270
H	3.640530	1.158250	4.631710
H	-3.640530	-1.158250	-4.631710
H	4.882840	1.155610	5.895490
H	-4.882840	-1.155610	-5.895490

Tabela C12 - Coordenadas cartesianas da geometria mais estável do complexo *trans*-Pd[(4-MC)₂Cl₂] obtida com cálculo de DFT.

Pd	0.000000	0.000000	0.000000
Cl	1.763900	-1.537310	-0.005520
Cl	-1.763900	1.537310	0.005520
N	-1.056560	-1.469680	-0.993890
N	1.056560	1.469680	0.993890
H	-1.138390	-2.262660	-0.356530
H	1.138390	2.262660	0.356530
H	-0.497350	-1.797570	-1.793560
H	0.497350	1.797570	1.793560
N	-2.336260	-1.158800	-1.499030
N	2.336260	1.158800	1.499030
H	-2.677760	-0.270320	-1.131540
H	2.677760	0.270320	1.131540
C	-2.452350	-1.357460	-2.861030
C	2.452350	1.357460	2.861030

O	-1.652700	-2.008440	-3.505020
O	1.652700	2.008440	3.505020
O	-3.549810	-0.764070	-3.316870
O	3.549810	0.764070	3.316870
C	-3.814970	-0.940640	-4.730070
C	3.814970	0.940640	4.730070
H	-4.247040	-1.937180	-4.865610
H	4.247040	1.937180	4.865610
H	-2.862170	-0.904340	-5.263980
H	2.862170	0.904340	5.263980
C	-4.749650	0.137340	-5.173630
C	4.749650	-0.137340	5.173630
C	-4.254130	1.357700	-5.648080
C	4.254130	-1.357700	5.648080
C	-5.109060	2.371580	-6.041520
C	5.109060	-2.371580	6.041520
C	-6.495140	2.187510	-5.966660
C	6.495140	-2.187510	5.966660
C	-7.007320	0.976300	-5.494910
C	7.007320	-0.976300	5.494910
C	-6.130040	-0.032780	-5.105490
C	6.130040	0.032780	5.105490
H	-3.179060	1.512100	-5.710730
H	3.179060	-1.512100	5.710730
H	-4.732140	3.318550	-6.414720
H	4.732140	-3.318550	6.414720
H	-8.076540	0.808190	-5.430760

H	8.076540	-0.808190	5.430760
H	-6.537350	-0.973050	-4.740760
H	6.537350	0.973050	4.740760
O	-7.249200	3.233530	-6.377460
O	7.249200	-3.233530	6.377460
C	-8.650440	3.106080	-6.301470
C	8.650440	-3.106080	6.301470
H	-9.059220	4.048560	-6.669980
H	9.059220	-4.048560	6.669980
H	-8.983490	2.946470	-5.267570
H	8.983490	-2.946470	5.267570
H	-9.015900	2.283380	-6.930180
H	9.015900	-2.283380	6.930180

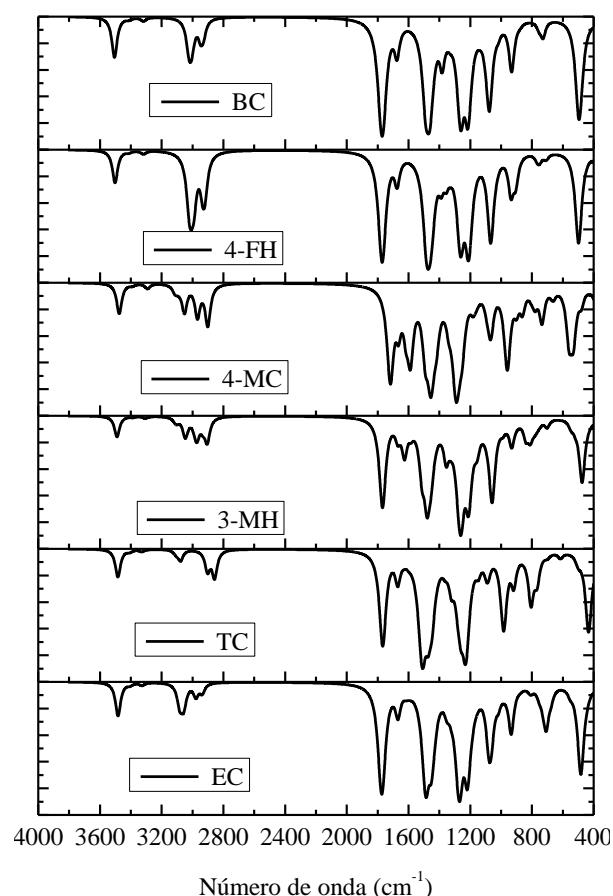
Tabela C13 - Coordenadas cartesianas da geometria mais estável do complexo *trans*-Pd[(3-MH)₂Cl₂] obtida com cálculo de DFT.

Pd	0.000000	0.000000	0.000000
Cl	1.856750	0.453530	-1.361570
Cl	-1.856750	-0.453530	1.361570
N	-1.092180	0.961510	-1.466370
N	1.092180	-0.961510	1.466370
H	-1.054230	0.376820	-2.302430
H	1.054230	-0.376820	2.302430
H	-0.655880	1.860360	-1.724440
H	0.655880	-1.860360	1.724440
N	-2.438020	1.253340	-1.167040
N	2.438020	-1.253340	1.167040

H	-2.710550	0.799220	-0.296670
H	2.710550	-0.799220	0.296670
C	-2.794860	2.572080	-1.376500
C	2.794860	-2.572080	1.376500
O	-2.051330	3.312310	-2.006280
O	2.051330	-3.312310	2.006280
C	-4.101450	2.997660	-0.811430
C	4.101450	-2.997660	0.811430
C	-4.431910	4.345170	-0.932340
C	4.431910	-4.345170	0.932340
C	-5.628950	4.805530	-0.390190
C	5.628950	-4.805530	0.390190
C	-6.483520	3.937250	0.270760
C	6.483520	-3.937250	-0.270760
C	-6.153570	2.581110	0.393390
C	6.153570	-2.581110	-0.393390
C	-4.964830	2.106780	-0.157610
C	4.964830	-2.106780	0.157610
H	-3.743610	5.008820	-1.444160
H	3.743610	-5.008820	1.444160
H	-5.896150	5.854610	-0.478880
H	5.896150	-5.854610	0.478880
H	-7.417370	4.280520	0.705450
H	7.417370	-4.280520	-0.705450
H	-4.724720	1.052140	-0.089370
H	4.724720	-1.052140	0.089370
O	-7.048100	1.814440	1.057080

O	7.048100	-1.814440	-1.057080
C	-6.730180	0.454820	1.264430
C	6.730180	-0.454820	-1.264430
H	-7.551810	0.041530	1.851100
H	7.551810	-0.041530	-1.851100
H	-5.791910	0.342050	1.822930
H	5.791910	-0.342050	-1.822930
H	-6.655430	-0.091590	0.315340
H	6.655430	0.091590	-0.315340

Figura C2- Espectros vibracionais simulados utilizando PBE0/LANL2DZ/6-31G(d) (d) dos ligantes.



Anexo D: RMN ^1H dos ligantes

Figura D1- Espectro de RMN de ^1H do ligante 4-MC em $\text{DMSO}-d_6$.

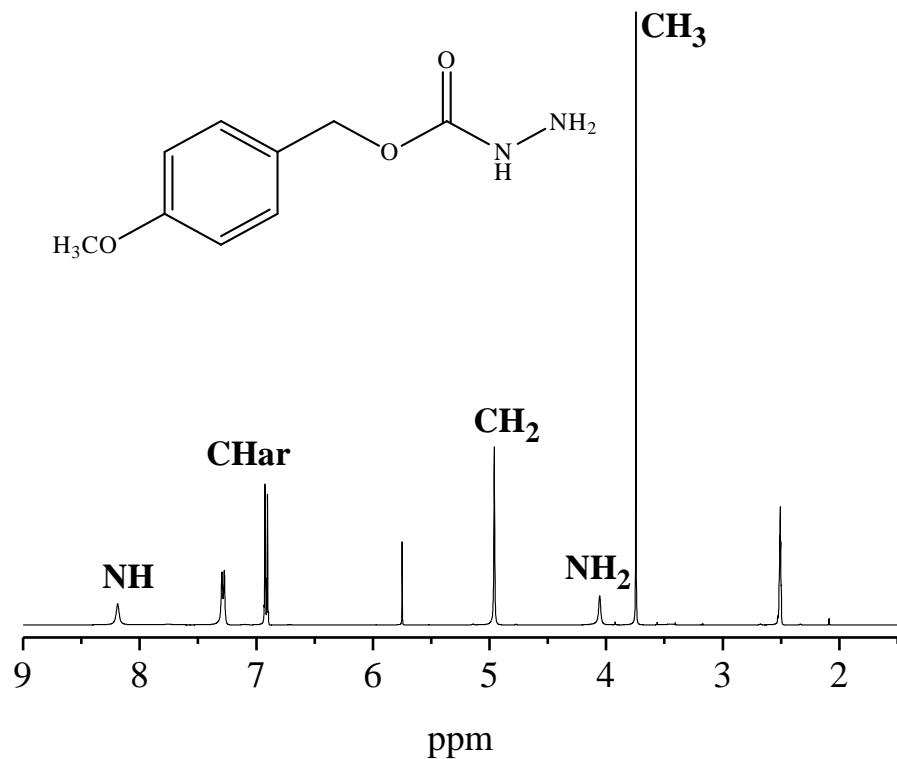


Figura D2- Espectro de RMN de ^1H do ligante EC em $\text{DMSO}-d_6$.

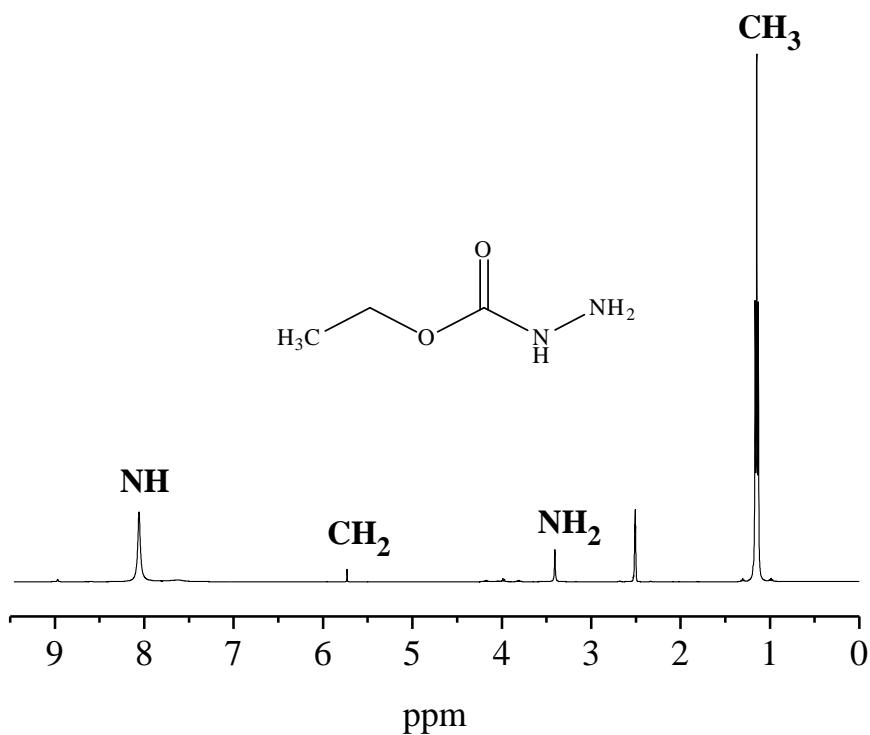
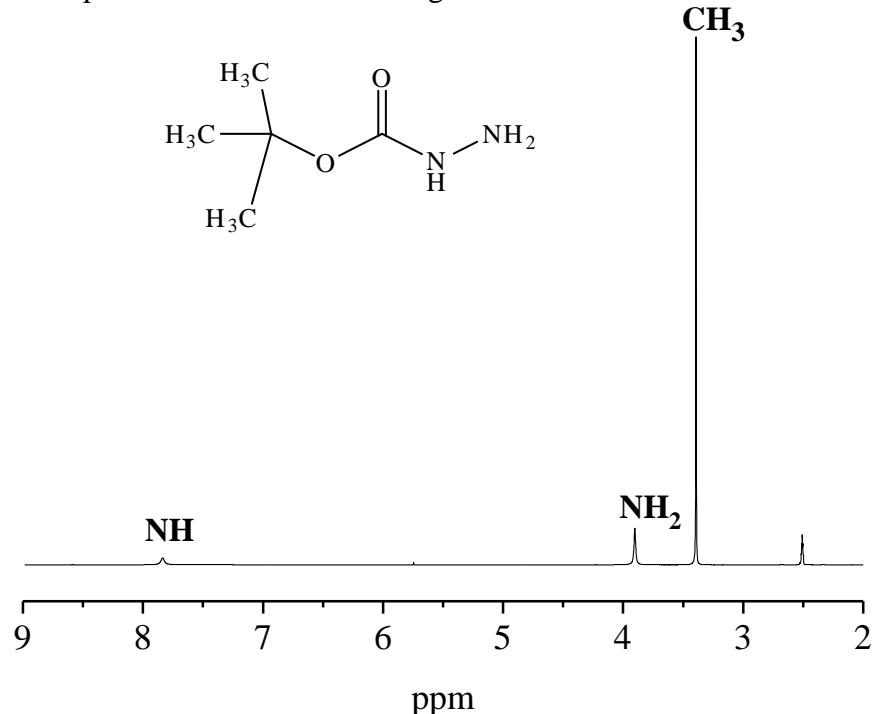


Figura D3- Espectro de RMN de ^1H do ligante TC em $\text{DMSO}-d_6$.

11. Anexo E: RMN ^1H dos Complexos de Pd(II)

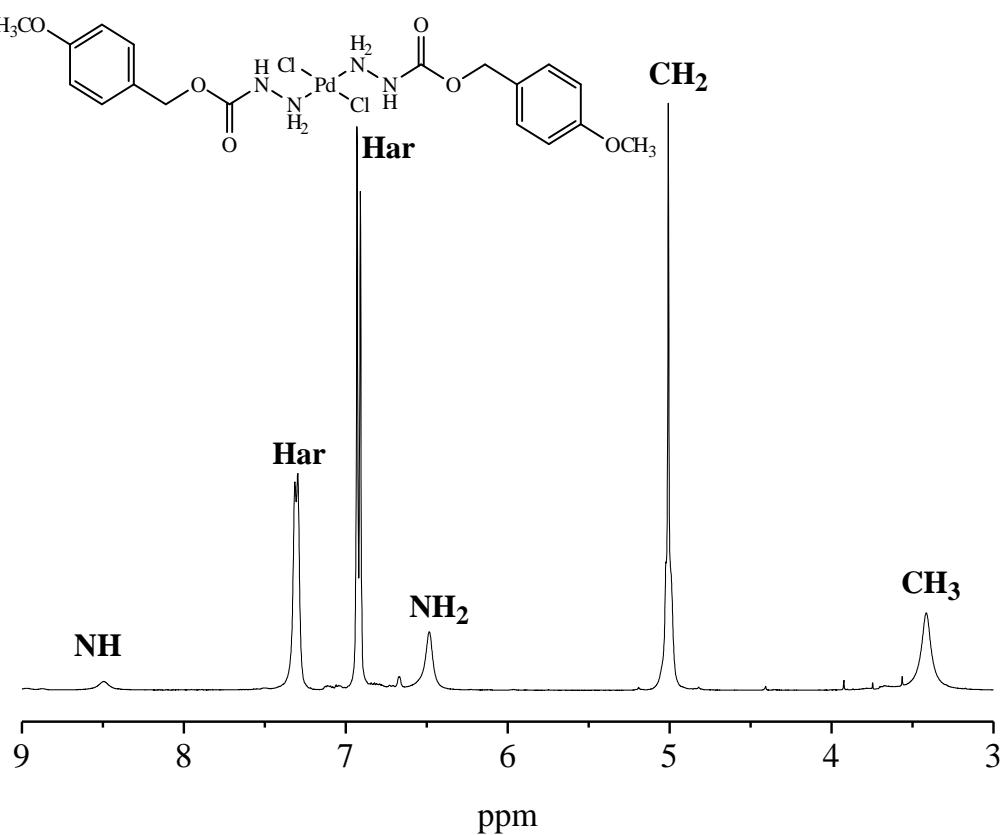
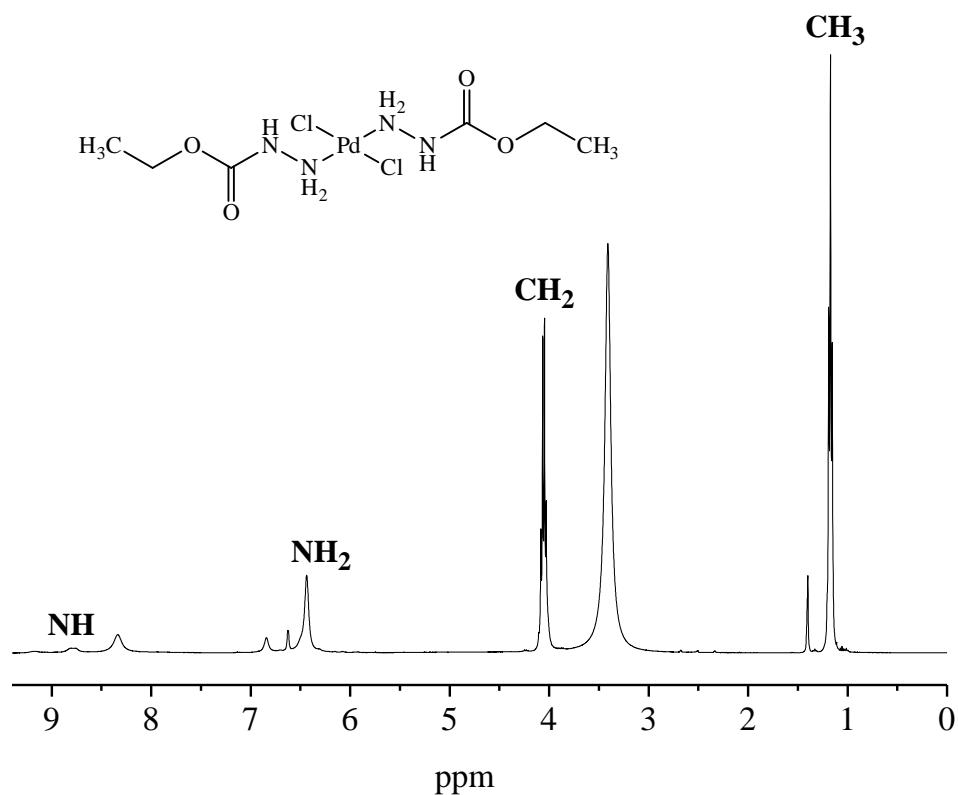
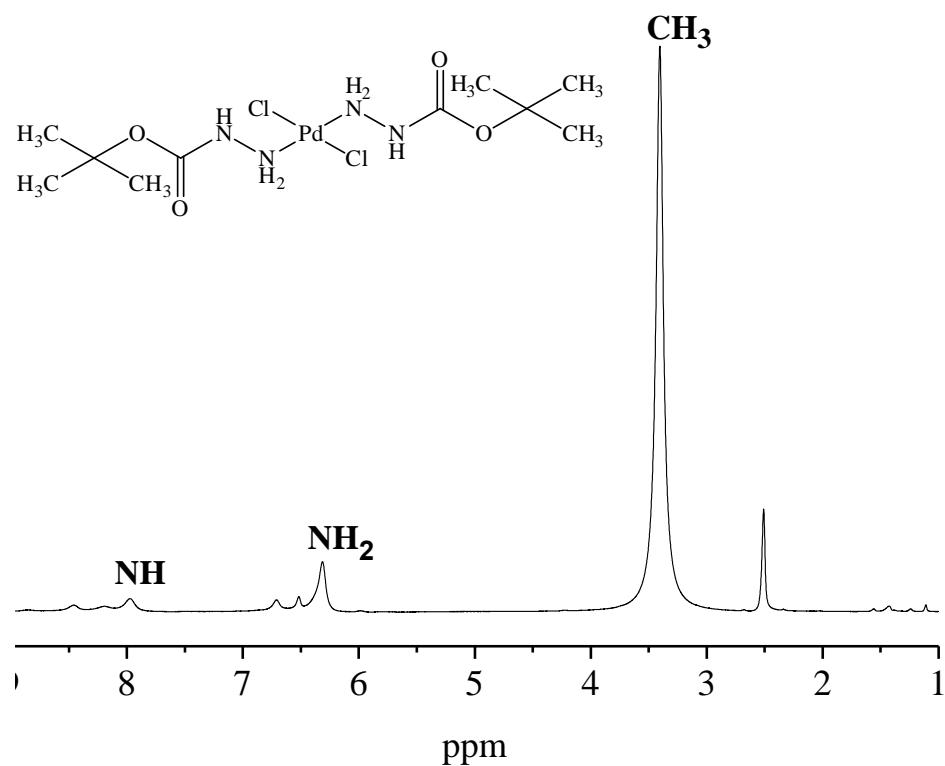
Figura E1- Espectro de RMN de ^1H do complexo I em $\text{DMSO}-d_6$.

Figura E2- Espectro de RMN de ^1H do complexo Vem DMSO-*d*6.Figura E3- Espectro de RMN de ^1H do complexo **XI** em DMSO-*d*6.

Anexo F: UV-vis dos Complexos de Ru(II)

Figura F1- Espectro UV-Vis do complexo precursor, do ligante 4-MC e do complexo **VII** obtidos em CH_2Cl_2 .

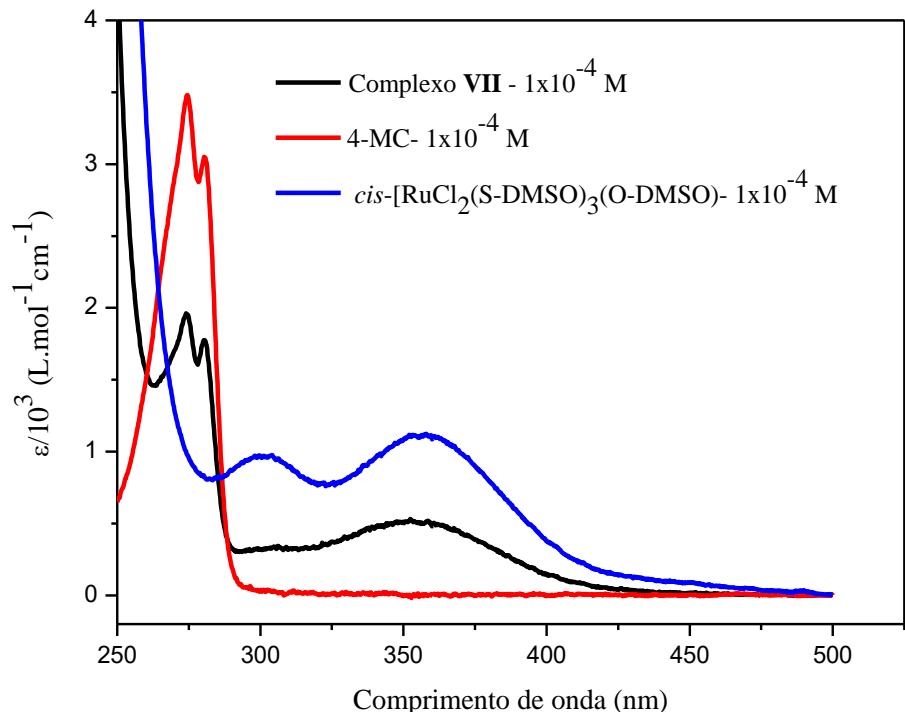


Figura F2- Espectro UV-Vis do complexo precursor, do ligante BC e do complexo **VIII** obtidos em CH_2Cl_2 .

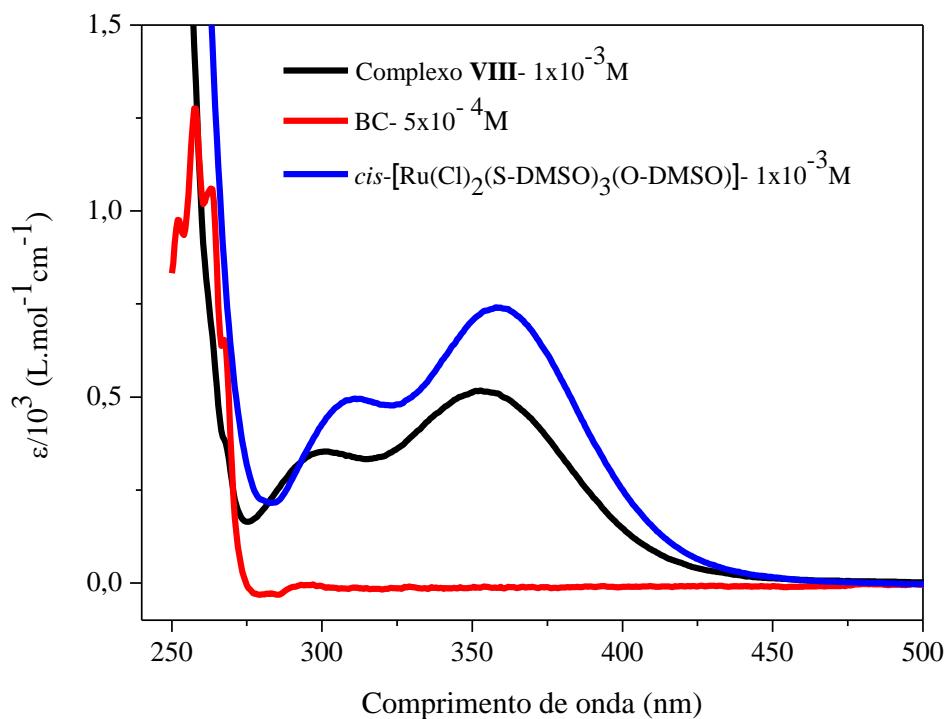


Figura F3- Espectro UV-Vis do complexo precursor, do ligante DDC e do complexo **IX** obtidos em CH_2Cl_2 .

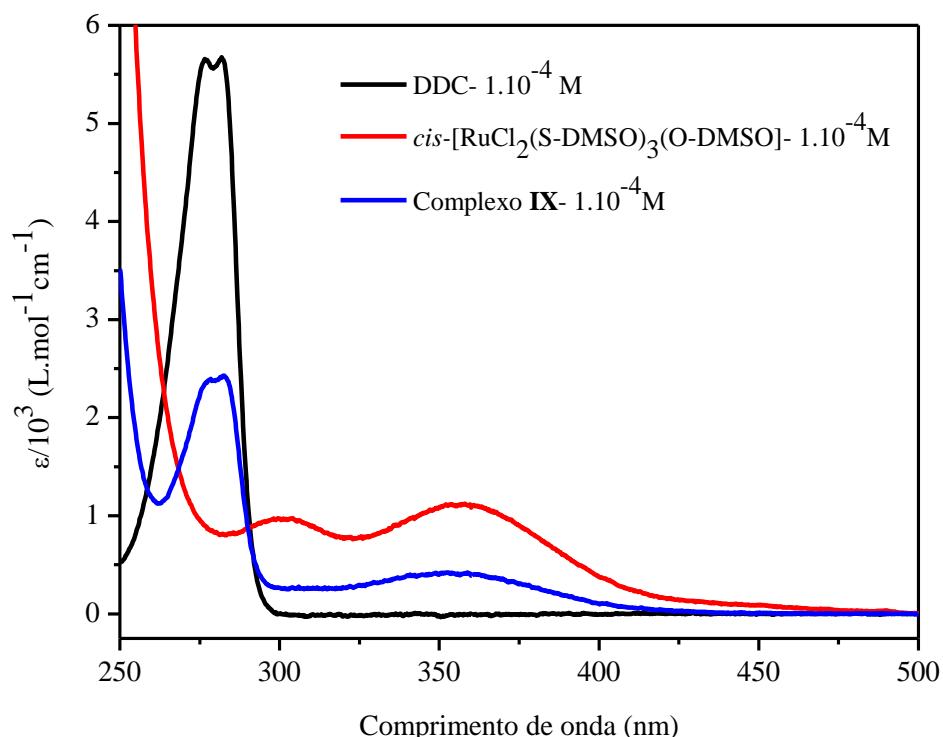
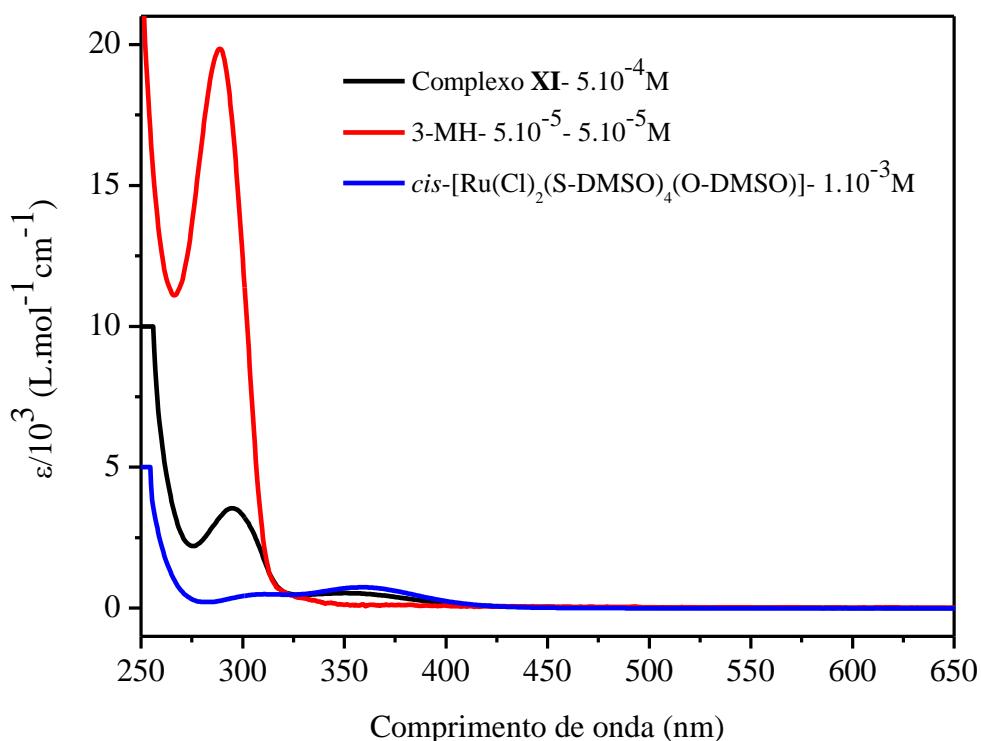


Figura F4- Espectro UV-Vis do complexo precursor, do ligante 3-MH e do complexo **XI** obtidos em CH_2Cl_2 .



Anexo G: IV dos Complexos de Ru(II)

Figura G1- Espectro no IV do complexo precursor, complexo **VII** e do ligante MC, na região compreendida entre 3500 a 500 cm^{-1} .

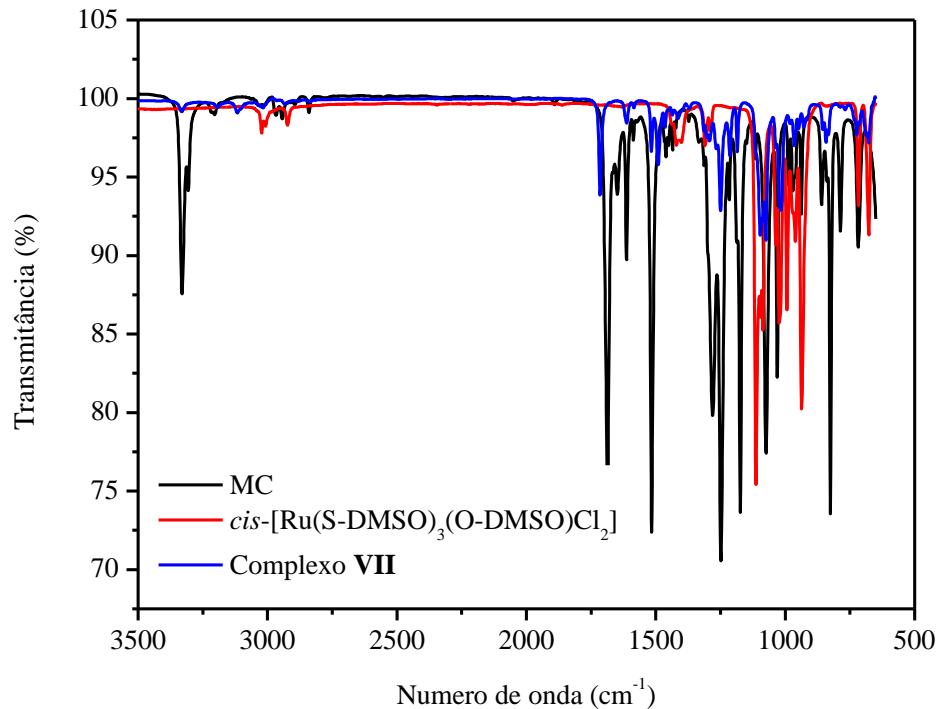


Figura G2- Espectro no IV do complexo precursor, complexo **IX** e do ligante DDC, na região compreendida entre 3500 a 500 cm^{-1} .

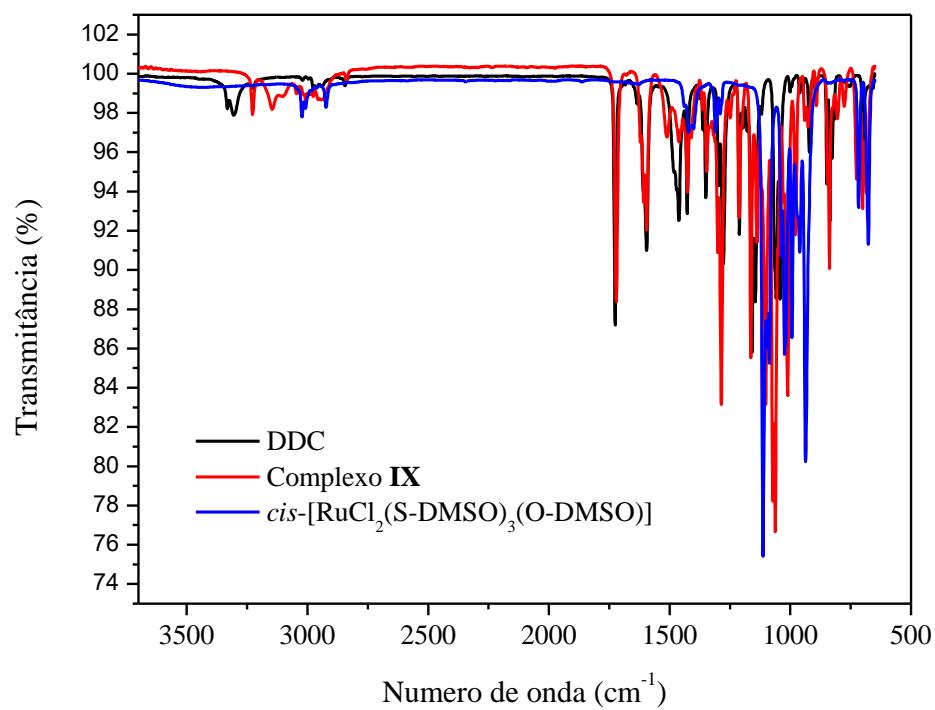


Figura G3- Espectro no IV do complexo precursor, complexo **X** e do ligante 4-FH, na região compreendida entre 3500 a 500 cm^{-1} .

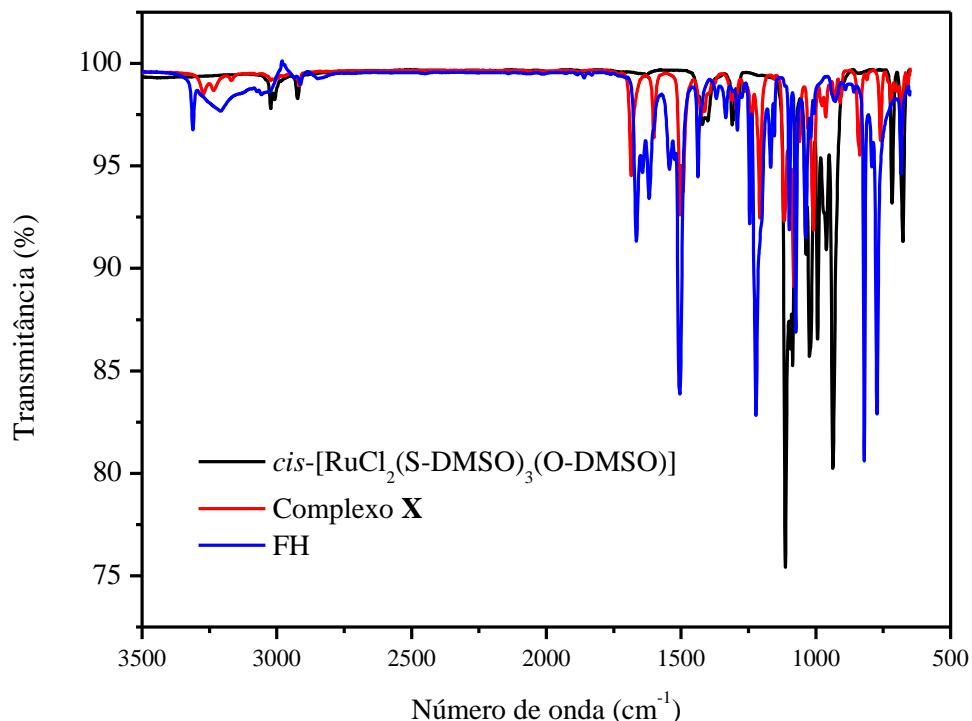
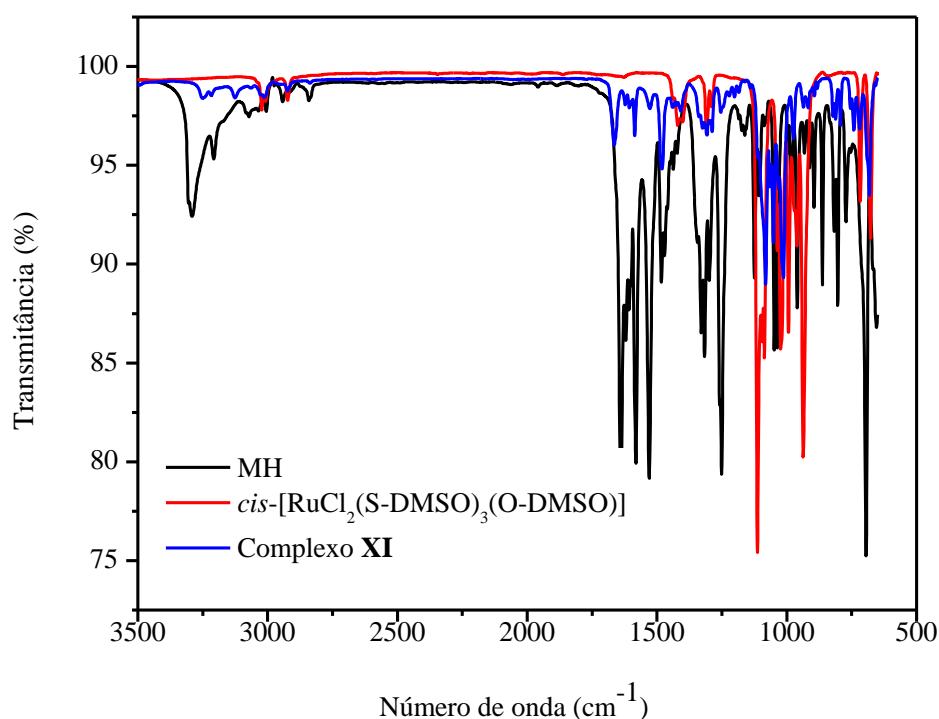


Figura G4- Espectro no IV do complexo precursor, complexo **XI** e do ligante 3-MH, na região compreendida entre 3500 a 500 cm^{-1} .



Anexo H: RMN ^1H dos Complexos de Ru(II)

Figura H1-Espectro de RMN ^1H do composto *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(4-MC)] em CDCl₃.

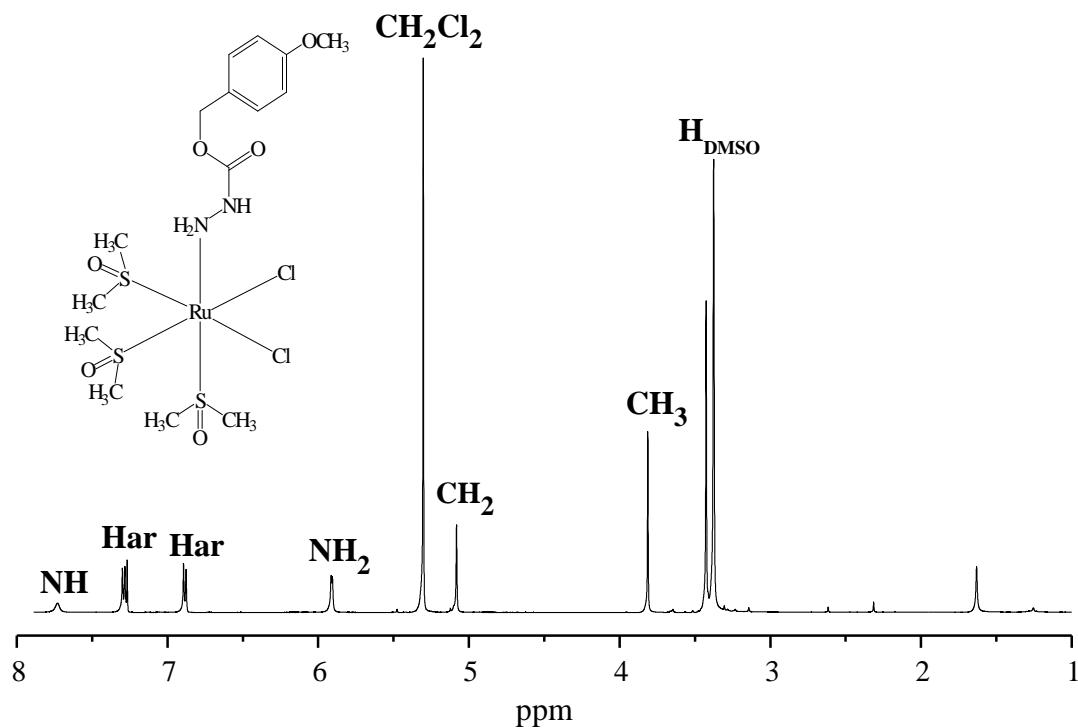


Figura H2-Espectro de RMN ^1H do composto *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(DDC)] em CDCl₃.

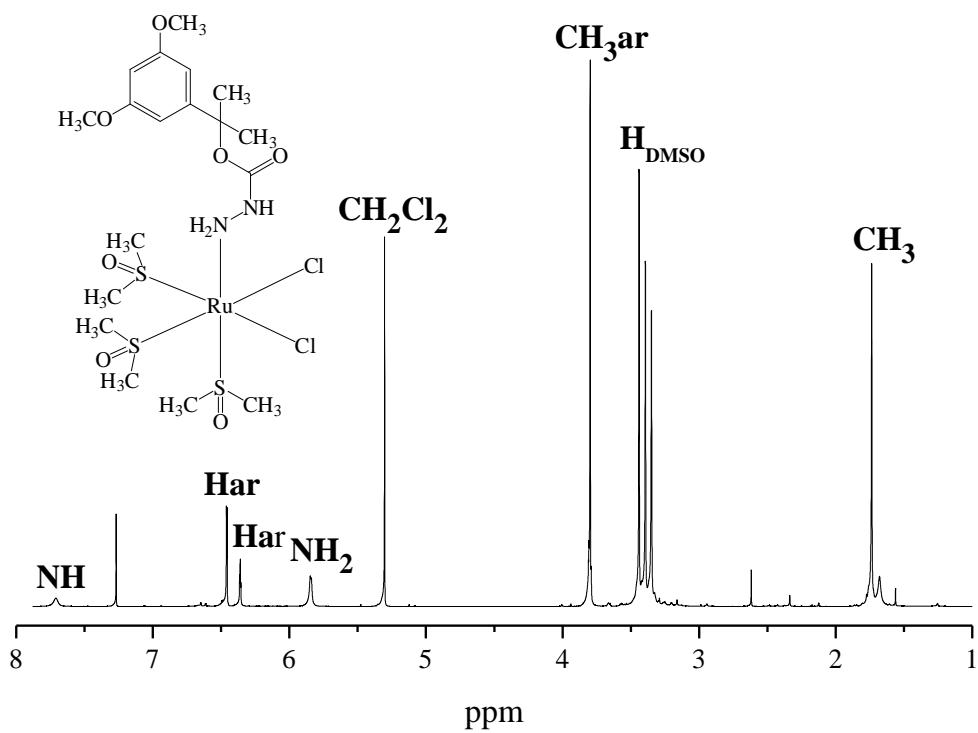
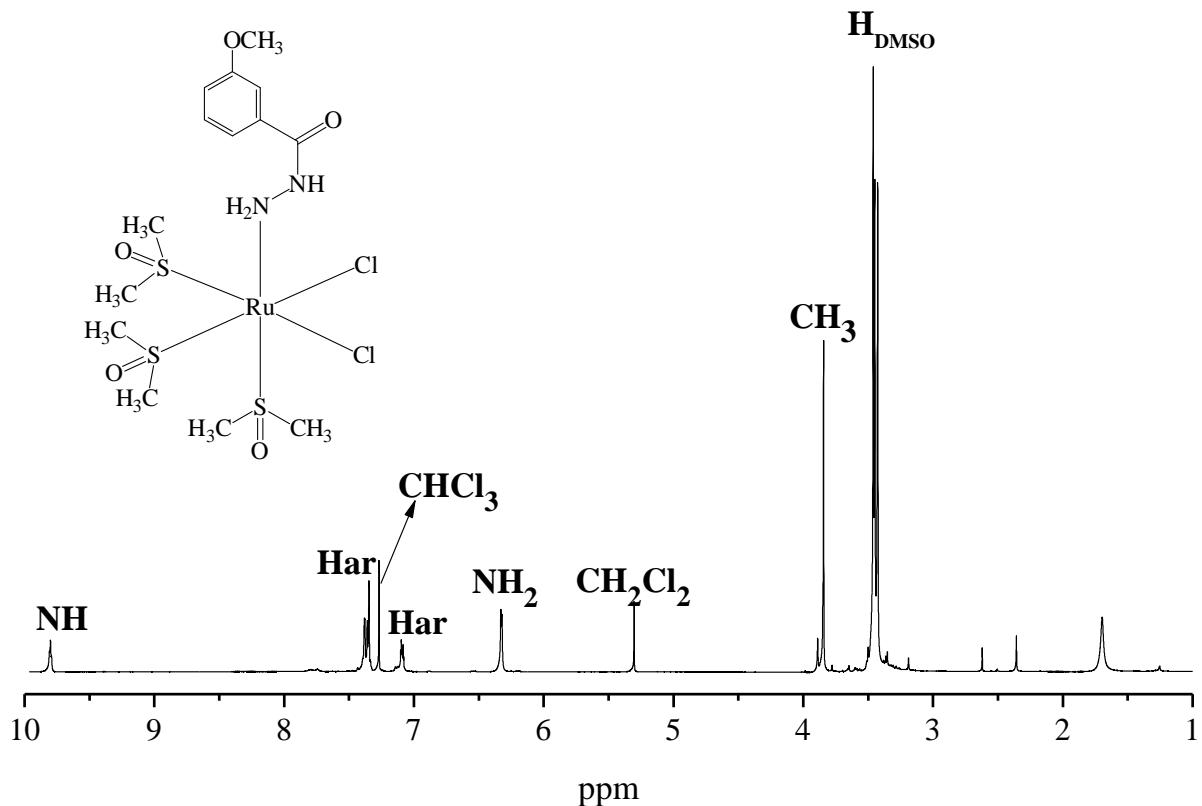


Figura H3-Espectro de RMN ^1H do composto *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(3-MH)] em CDCl₃.



Anexo I: DADOS CRYSTALOGRÁFICOS DO COMPLEXO *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(BC)]

Tabela I1 - Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(BC)].

Complexo	Dados de refinamento da estrutura
Fórmula empírica	C ₁₄ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O ₅ RuS ₃
Massa molar (g mol ⁻¹)	572,53
Temperatura de coleta (K)	296(2) K
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	P2(1)/c
Parâmetros da célula unitária (Å, °)	a = 13,0128(4) Å α = 90°
	b = 20,6599(6) Å β = 101.6100(10)°
	c = 8,5859(3) Å γ = 90°
Volume da cela (Å ³); Z	2261,03(12) Å ³ , (4)
Densidade calculada (mg/m ³)	1,682 mg x m ³
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	1,233 mm ⁻¹
F(000)	1168
Tamanho do cristal (mm ³)	0,23 x 0,20 x 0,03 mm ³
Intervalo de <i>hkl</i>	-15, 15; -24,20; -10,10
Intervalo de θ(°)	1,60 a 25,43°
Coeficiente de transmissão max.; min	0,7452 e 0,6554
Integralidade para teta	25,43° de 99,8 %
Reflexões coletadas	13877
Reflexões únicas [Rint]	4169 [0,0251]

Método de refinamento	Matriz completa de mínimos quadrados em F2
F2	1,029
Reflexões observadas R[I > 2σ(I)]	R1 = 0,0209, wR2 = 0,0539
R (todos os dados); wR	R1 = 0,0236, wR2 = 0,0558
Parâmetro de estrutura absoluta	4169 / 0 / 256
Δρmáx ; Δρmin (e.Å-3)	0,453 e -0,453

Tabela I2- Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(BC)].

Ligaçao	Distânci (Å), Ângulo (°)	Ligaçao	Distânci (Å), Ângulo (°)
Ru(1)-N(1)	2,1544(18)	C(2)-H(6)	0,9600
Ru(1)-S(1)	2,2603(5)	C(3)-H(8)	0,9600
Ru(1)-S(2)	2,2666(5)	C(3)-H(9)	0,9600
Ru(1)-S(3)	2,2943(5)	C(3)-H(7)	0,9600
Ru(1)-Cl(1)	2,4175(6)	C(4)-H(12)	0,9600
Ru(1)-Cl(2)	2,4226(5)	C(4)-H(10)	0,9600
S(1)-O(1)	1,4794(17)	C(4)-H(11)	0,9600
S(1)-C(4)	1,783(2)	C(6)-C(7)	1,496(3)
S(1)-C(3)	1,784(2)	C(6)-H(20)	0,9700
S(3)-O(3)	1,4737(17)	C(6)-H(19)	0,9700
S(3)-C(13)	1,774(3)	C(7)-C(8)	1,372(3)
S(3)-C(14)	1,779(3)	C(7)-C(12)	1,383(3)
S(2)-O(2)	1,4798(17)	C(8)-C(9)	1,387(4)
S(2)-C(2)	1,777(3)	C(8)-H(18)	0,9300
S(2)-C(1)	1,782(2)	C(9)-C(10)	1,357(5)
O(4)-C(5)	1,196(3)	C(9)-H(17)	0,9300
O(5)-C(5)	1,342(2)	C(10)-C(11)	1,366(4)
O(5)-C(6)	1,457(3)	C(10)-H(16)	0,9300
N(1)-N(2)	1,423(2)	C(11)-C(12)	1,364(4)
N(1)-H(13)	0,91(4)	C(11)-H(15)	0,9300
N(1)-H(23)	0,82(4)	C(12)-H(14)	0,9300
N(2)-C(5)	1,365(3)	C(13)-H(26)	0,9600
N(2)-H(22)	0,8600	C(13)-H(24)	0,9600
C(1)-H(3)	0,9600	C(13)-H(25)	0,9600
C(1)-H(1)	0,9600	C(14)-H(27)	0,9600
C(1)-H(2)	0,9600	C(14)-H(28)	0,9600
C(2)-H(4)	0,9600	C(14)-H(29)	0,9600
C(2)-H(5)	0,9600		

Tabela I3- Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(BC)].

Ligaçao	Distânci (Å), Ângulo (°)	Ligaçao	Distânci (Å), Ângulo (°)
N(1)-Ru(1)-S(1)	94,52(5)	C(1)-S(2)-Ru(1)	114,27(10)
N(1)-Ru(1)-S(2)	86,67(5)	C(5)-O(5)-C(6)	114,70(17)
S(1)-Ru(1)-S(2)	91,14(2)	N(2)-N(1)-Ru(1)	118,20(12)
N(1)-Ru(1)-S(3)	172,39(6)	N(2)-N(1)-H(13)	106(2)
S(1)-Ru(1)-S(3)	92,80(2)	Ru(1)-N(1)-H(13)	108(2)
S(2)-Ru(1)-S(3)	95,283(19)	N(2)-N(1)-H(23)	109(2)
N(1)-Ru(1)-Cl(1)	82,42(5)	Ru(1)-N(1)-H(23)	103(2)
S(1)-Ru(1)-Cl(1)	176,82(2)	H(13)-N(1)-H(23)	114(3)
S(2)-Ru(1)-Cl(1)	87,84(2)	C(5)-N(2)-N(1)	116,54(16)
S(3)-Ru(1)-Cl(1)	90,29(2)	C(5)-N(2)-H(22)	121,7
Cl(1)-Ru(1)-Cl(2)	86,22(5)	N(1)-N(2)-H(22)	121,7
O(1)-S(1)-C(4)	92,76(2)	S(2)-C(1)-H(3)	109,5
O(1)-S(1)-C(3)	172,14(2)	S(2)-C(1)-H(1)	109,5
C(4)-S(1)-C(3)	91,350(19)	H(3)-C(1)-H(1)	109,5
O(1)-S(1)-Ru(1)	94,52(5)	S(2)-C(1)-H(2)	109,5
C(4)-S(1)-Ru(1)	86,67(5)	H(3)-C(1)-H(2)	109,5
C(3)-S(1)-Ru(1)	91,14(2)	H(1)-C(1)-H(2)	109,5
O(3)-S(3)-C(13)	172,39(6)	S(2)-C(2)-H(4)	109,5
O(3)-S(3)-C(14)	92,80(2)	S(2)-C(2)-H(5)	109,5
C(13)-S(3)-C(14)	95,283(19)	H(4)-C(2)-H(5)	109,5
O(3)-S(3)-Ru(1)	82,42(5)	S(2)-C(2)-H(6)	109,5
C(13)-S(3)-Ru(1)	176,82(2)	H(4)-C(2)-H(6)	109,5
C(14)-S(3)-Ru(1)	0,8600	H(5)-C(2)-H(6)	109,5
O(2)-S(2)-C(2)	0,9600	S(1)-C(3)-H(8)	109,5
O(2)-S(2)-C(1)	0,9600	S(1)-C(3)-H(9)	109,5
C(2)-S(2)-C(1)	0,9600	H(8)-C(3)-H(9)	109,5
O(2)-S(2)-Ru(1)	0,9600	S(1)-C(3)-H(7)	109,5
C(2)-S(2)-Ru(1)	0,9600	H(8)-C(3)-H(7)	109,5

Tabela I4- Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para *fac*-[RuCl₂(S-DMSO)₃(BC)].

Ligaçao	Distânci (Å), Ângulo (°)	Ligaçao	Distânci (Å), Ângulo (°)
H(9)-C(3)-H(7)	109,5	C(12)-C(11)-C(10)	120,3(3)
S(1)-C(4)-H(12)	109,5	C(12)-C(11)-H(15)	119,8
S(1)-C(4)-H(10)	109,5	C(10)-C(11)-H(15)	119,8
H(12)-C(4)-H(10)	109,5	C(11)-C(12)-C(7)	121,3(2)
S(1)-C(4)-H(11)	109,5	C(11)-C(12)-H(14)	119,4
H(12)-C(4)-H(11)	109,5	C(7)-C(12)-H(14)	119,4
H(10)-C(4)-H(11)	109,5	S(3)-C(13)-H(26)	109,5
O(4)-C(5)-O(5)	125,69(19)	S(3)-C(13)-H(24)	109,5
O(4)-C(5)-N(2)	124,09(19)	H(26)-C(13)-H(24)	109,5
O(5)-C(5)-N(2)	110,13(17)	S(3)-C(13)-H(25)	109,5
O(5)-C(6)-C(7)	107,66(19)	H(26)-C(13)-H(25)	109,5
O(5)-C(6)-H(20)	110,2	H(24)-C(13)-H(25)	109,5
C(7)-C(6)-H(20)	110,2	S(3)-C(14)-H(27)	109,5
O(5)-C(6)-H(19)	110,2	S(3)-C(14)-H(28)	109,5
C(7)-C(6)-H(19)	110,2	H(27)-C(14)-H(28)	109,5
H(20)-C(6)-H(19)	108,5	S(3)-C(14)-H(29)	109,5
C(8)-C(7)-C(12)	117,8(2)	H(27)-C(14)-H(29)	109,5
C(8)-C(7)-C(6)	121,9(2)	H(28)-C(14)-H(29)	109,5
C(12)-C(7)-C(6)	120,2(2)		
C(7)-C(8)-C(9)	120,7(3)		
C(7)-C(8)-H(18)	119,7		
C(9)-C(8)-H(18)	119,7		
C(10)-C(9)-C(8)	120,3(3)		
C(10)-C(9)-H(17)	119,8		
C(8)-C(9)-H(17)	119,8		
C(9)-C(10)-C(11)	119,6(3)		
C(9)-C(10)-H(16)	120,2		
C(11)-C(10)-H(16)	120,2		

Figura I1 - Representação ORTEP da estrutura cristalográfica do complexo *fac*- $[\text{RuCl}_2(\text{S-DMSO})_3(\text{BC})]$.

