

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

RICHARD NILTON BERG

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE PLATINA(II)
COM DERIVADOS *N*-ALQUILADOS DA 1,2-ETANODIAMINA E DA
1,3-PROPANODIAMINA, POTENCIAIS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS.**

Universidade Federal de Juiz de Fora
2005



Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**“SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE PLATINA(II)
COM DERIVADOS N-ALQUILADOS DA 1,2-ETANODIAMINA E DA
1,3-PROPANODIAMINA, POTENCIAIS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS.**

RICHARD NILTON BERG

ORIENTADOR: Prof. Dr. MAURO VIEIRA DE ALMEIDA
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. ELOI TEIXEIRA CÉSAR

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre em Química do Curso de Pós-Graduação em Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora.

Juiz de Fora
2005

**“Se não houver frutos, valeu a beleza das flores.
Se não houver flores, valeu a sombra das folhas.
Se não houver folhas, valeu a intenção da semente.”**
(Henfil)

DEDICO ESTE TRABALHO

Ao meu Poder Superior, Deus, que foi minha fortaleza e que nos momentos mais difíceis mostrou-me o caminho para continuar esse trabalho.

À minha família, por todo carinho e que sempre me apoiou incondicionalmente.

Ao meu orientador, Professor Doutor Mauro Vieira de Almeida, pela fundamental orientação, dedicação e incentivo, além de sua sincera amizade, contribuindo sobremaneira com a realização do presente trabalho e com o meu crescimento profissional.

AGRADECIMENOS

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização e divulgação deste trabalho. Meu especial agradecimento às pessoas que colaboraram como sujeitos da pesquisa.

Aos companheiros de laboratório Giovanni, Gustavo, Roberta, Sílvia e Simone pelas diferentes contribuições.

Aos colegas de Mestrado, Bruno, Heveline, Juliana Franco, Juliana Fedoce, Marisa e Régis pelo incentivo à diferença.

Aos recém Mestres, Gilson, Ignácio, Joana e Mara, pela amizade e pelo carinho.

Ao Maurício que, como aluno de iniciação científica, deu uma inestimável contribuição na parte experimental deste trabalho.

A todos professores e funcionários do departamento de Química, agradeço pelo incentivo e por todo carinho. Em especial, agradeço ao Professor Doutor Adilson David da Silva pelo apoio e companheirismo.

Agradeço às Professoras Doutoras Ana Paula Soares Fontes e Mireille Le Hyaric, pela atenção e por toda colaboração prestada.

Agradeço aos Professores Doutores Aloísio A. Alves Benício e Dr. José Eugênio J. C. Graúdo que nas mais diferentes circunstâncias me incentivaram na realização do presente trabalho.

Agradeço ao meu amigo e co-orientador Professor Doutor Eloi Teixeira César, pelos conselhos e comentários valiosos prestados no exame de qualificação e na dissertação de mestrado, aprimorando de forma substancial o presente trabalho.

Agradeço ao meu orientador Professor Doutor Mauro Vieira de Almeida, pela oportunidade que me concedeu e pelo brilhante acompanhamento. Com certeza, não teria palavras suficientes para agradecer sua inestimável contribuição.

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

Resumo.....	viii
Abstract	x
Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	xii
Publicações durante a realização deste trabalho	xiv
CAPÍTULO 1- GENERALIDADES	1
1.1- Introdução.....	2
1.2- Relação estrutura-atividade	6
1.3- Mecanismo de ação	7
1.4- Derivados da feniletilamina.....	10
1.4.1- Introdução	10
1.4.2- Relação estrutura-atividade.....	15
1.4.3- Mecanismo de ação.....	16
1.4.4- Importância biológica	19
1.4.5- Metodologias de síntese.....	20
1.5- Objetivos	24
CAPÍTULO 2- SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LIGANTES E COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS <i>N</i>-ALQUILADOS DA 1,2-ETANODIAMINA	27
2.1- Introdução.....	28
2.2- Síntese e caracterização dos ligantes.....	31
a) Síntese	31
b) Caracterização.....	34
2.3- Síntese e caracterização dos complexos de platina(II) com derivados da 1,2-etanodiamina	60
a) Síntese	60
b) Caracterização.....	62
CAPÍTULO 3- SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LIGANTES E COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS <i>N</i>-ALQUILADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA	80
3.1- Introdução.....	81
3.2- Síntese e caracterização dos ligantes.....	82

a) Síntese	82
b) Caracterização	83
3.3- Síntese e caracterização dos complexos de platina(II) com derivados da 1,3-propanodiamina.....	90
a) Síntese	90
b) Caracterização	91
CONCLUSÕES	98
PARTE EXPERIMENTAL	100
1- Métodos instrumentais utilizados.....	101
2- Reagentes e solventes	102
3- Descarte do lixo de platina e dos solventes.....	103
4- Síntese dos ligantes derivados da 1,2-etanodiamina	103
4.1- Método geral para síntese dos ligantes 46 e 48	103
4.2- Síntese dos intermediários 50 e 52	105
4.3- Síntese dos ligantes 53 e 54	106
4.4- Síntese do ligante 55	108
4.5- Síntese do intermediário 57	109
4.6- Síntese do ligante 58	110
5- Método geral para obtenção dos complexos 59 , 60 , 61 , 62 , 63 e 64 ...	111
6- Síntese dos ligantes derivados da 1,3-propanodiamina.....	116
6.1- Método geral para síntese dos ligantes 66 e 67	116
7- Método geral para obtenção dos complexos 68 e 69	117
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	120

RESUMO

Vários derivados da feniletilamina desempenham funções importantes em numerosos processos biológicos e possuem uma grande variedade de propriedades farmacológicas.

Por outro lado, complexos de platina(II), como o composto *cis*-diaminodichloroplatina(II), *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] (cisplatina), são eficazes agentes antitumorais. Contudo, o uso sistêmico da cisplatina em clínica médica tem mostrado o desenvolvimento de resistência celular a este fármaco além de vários efeitos indesejáveis como nefro e neurotoxicidade. A obtenção de novos complexos de platina, que possam apresentar maior atividade antineoplásica e menores efeitos colaterais, tem sido objeto de estudo de vários grupos de pesquisa.

Dentro desse contexto, iniciamos um programa sintético tendo como objetivo a preparação de diferentes ligantes diaminaados derivados da 1,2-etanodiamina e da 1,3-propanodiamina. Nos dois casos, foram preparados ligantes contendo grupos feniletila e fenilpropila. Para a 1,2-etanodiamina obtivemos, também, três novos ligantes *N*-alquilados com substituintes no anel aromático e ainda, um ligante inédito sintetizado a partir de um derivado naftalênico.

Utilizando-se destes ligantes, descrevemos a síntese de oito complexos análogos à cisplatina. As reações de obtenção desses complexos foram efetuadas de maneira simples e sob condições brandas, fornecendo os compostos desejados em rendimentos satisfatórios.

Os compostos assim obtidos foram caracterizados por espectroscopia na região de infravermelho, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e RMN de ^{195}Pt , além de análise elementar para alguns compostos.

ABSTRACT

Several derivatives of the phenylethylamine carry out important functions in numerous biological processes and they possess a great variety of properties pharmacological.

On the other hand, platinum complexes (II), as the compound cis-diaminedichloroplatinum(II) *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] (cisplatin), they are effective antitumoral agents. However, the use systemic of the cisplatin in medical clinic has been showing the development of cellular resistance to this drug besides several undesirable effects as nephro and neurotoxicity. The obtaining of new platinum complexes, that can present larger activity antineoplastic and smaller collateral effects have been object of study of several research groups.

Inside of that context, we began a synthetic program tends objective the preparation of different ligands derivatives diaminades of the 1,2-ethanediamine and of the 1,3-propanediamine. In two cases, they were prepared ligands contends phenylethyl and phenylpropyl groups. For 1,2-ethanediamine we obtained, also, three new ligands N-alkylated with substituents in the aromatic ring and still, an unpublished ligands synthesized starting from a derivative naphthalenic.

Being used of these ligands, we described the synthesis of eight analogs complexes to the cisplatin. The reactions of obtaining of those complexes were made simple way and under soft conditions, supplying the compounds in satisfactory yields.

The compounds like this obtained they were characterized by spectroscopy in area of the infrared, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR and ^{195}Pt NMR spectra, besides elementary analyses for some compounds.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Reagentes e solventes:

DMSO= dimetilssulfóxido

DMF= dimetilformamida

EtOH= etanol

CBDC= 1,1-ciclobutanodicarboxilato

THF= tetraidrofurano

en= etilenodiamina

Ph= fenila

DNA= ácido desoxirribonucléico

A= adenina

G= guanina

D(GpG), d(ApA)= representação de oligonucleotídeos, onde d indica que o açúcar é o 2'-desoxi-D-ribose, p representa um grupo fosfato e G, A, C e T são as bases nitrogenadas guanina, adenina, citosina e timina, respectivamente.

Espectros:

RMN de ^1H = ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ^{13}C = ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN de ^{195}Pt = ressonância magnética nuclear de platina 195

TMS= tetrametilsilano

δ = deslocamento químico

J= constante de acoplamento nuclear spin-spin

Hz= hertz

MHz= megahertz

d= duplete

dd= duplete duplo

s= simpleto

sl= simpleto largo

t= tripleto

m= multiplete

IV= infravermelho

Outros:

F.F.= faixa de fusão

F.dec.= faixa de decomposição

mmol= milimol

CCDS= cromatografia em camada delgada de sílica

PUBLICAÇÕES DURANTE A REALIZAÇÃO DESTE TRABALHO

i) Resumos publicados em anais em congressos:

a) “Síntese de Derivados *N*-Alquilados da Etilenodiamina, Ligantes para Preparação de Novos Complexos de Platina”, Almeida, M. V.; César, E. T.; Berg, R. N.; Chaves, J. D. S.; Saraiva, M. F; XVII Encontro Regional da SBQ, 2003, Juiz de Fora-MG.

b) “Síntese de Complexos de Platina(II) com Ligantes *N*-Alquilados Derivados da Etilenodiamina”, Almeida, M. V.; César, E. T.; Berg, R. N.; Chaves, J. D. S.; Saraiva, M. F; XXVII Reunião Anual da SBQ, 2004, Salvador-BA.

CAPÍTULO 1

GENERALIDADES

1.1- INTRODUÇÃO

A quimioterapia antineoplásica consiste no tratamento sistêmico de tumores malignos por meio da administração de fármacos. Atualmente, um dos agentes quimioterápicos mais utilizados no mundo é o composto *cis*-diaminodicloroplatina(II)¹ (cisplatina **1**, figura 1). Apesar da atividade citotóxica da cisplatina e do grande sucesso em clínica médica, o envolvimento de compostos inorgânicos contendo metais, foi bastante limitado até a demonstração da atividade anticancerígena de complexos contendo platina feita por Barnett Rosenberg^{2,3} no final da década de 60 do século XX.

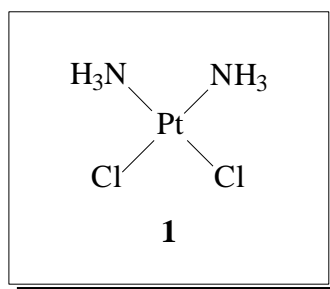


Figura 1- *cis*-diaminodicloroplatina(II)

Estudando o efeito de campos elétricos sobre culturas de bactérias *Escherichia coli*, Rosenberg e colaboradores descobriram que estas apresentavam um crescimento em forma de filamentos devido à inibição da divisão celular^{3,4}. Depois de vários estudos, identificaram o motivo: durante as experiências, uma parte dos eletrodos de platina usados para gerar o campo elétrico dissolvia-se no meio de cultura que continha sais de amônio, formando assim espécies complexas do metal que provocariam a filamentação das bactérias⁵.

Iniciou-se então, uma busca pelos possíveis agentes responsáveis pelo fenômeno. Primeiramente, levou-se em consideração a hipótese de formação do

sal $(\text{NH}_4)_2[\text{PtCl}_6]$, que foi sintetizado e testado nas mesmas condições da experiência inicial⁵. Com as soluções recém-preparadas o fenômeno não se repetia, mas após alguns dias em repouso e expostas à luz, ao serem novamente testadas, causavam a filamentação das bactérias⁶. Mais tarde mostrou-se que ocorria uma reação fotoquímica, ocasionando a troca de Cl^- por NH_3 na esfera de coordenação da platina⁵. Foram sintetizados os complexos *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$ e *trans*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$, sendo que com o composto *cis* repetiram-se os resultados biológicos iniciais enquanto que o composto *trans* se mostrou inativo⁵.

A partir destes resultados, uma série de complexos de platina foi sintetizada e submetida a testes em camundongos portadores de sarcoma-180, um modelo de tumor usado para ensaios farmacológicos. Os compostos que se mostraram mais eficazes eram todos neutros e de configuração *cis*, e dentre eles o que apresentou maior atividade foi o *cis*-diaminodichloroplatina(II), composto **1**, que provocou a regressão total do tumor em 36 dias⁶, enquanto o seu respectivo isômero, *trans*-diaminodichloroplatina(II) (transplatina **2**, figura 2), se mostrou inativo⁷.

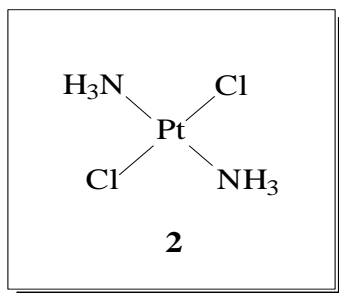


Figura 2- *trans*-diaminodichloroplatina(II)

Após ter sido submetido a vários testes clínicos no início da década de 70 do século passado, inicialmente em pacientes terminais⁸ e posteriormente em

tumores localizados como câncer do testículo e ovário^{9,10}, o composto *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] foi lançado no mercado americano em 1979¹¹. A sua administração no tratamento de pacientes com carcinoma testicular permitiu a cura em cerca de 80% dos casos¹². Atualmente, a cisplatina apresenta eficácia comprovada no tratamento clínico de tumores de ovário, testículos, bexiga, cabeça, cérvix e pescoço^{13,14}, entre outros tipos de neoplasias¹⁴⁻¹⁶, sendo um dos fármacos mais usados em regimes de poliquimioterapia. Em 2001, a comercialização da cisplatina gerava cerca de US\$ 500 milhões por ano em todo mundo¹.

Entretanto, alguns obstáculos têm sido enfrentados como o aparecimento de resistência, a baixa solubilidade em água e diversos efeitos colaterais graves como oto, neuro, nefrotoxicidade e toxicidade ao trato gastrointestinal¹⁷⁻¹⁹. No entanto, com o desenvolvimento de procedimentos clínicos, a sua administração tem se tornado mais tolerável. Por exemplo, a toxicidade renal pode ser reduzida pela pré- e pós-hidratação intravenosa do paciente⁴. O uso de antagonistas receptores da 5-TH₃ (5-hidroxi-triptamina, serotonina), como o ondansetrona, tem diminuído consideravelmente reações adversas como vômitos e náuseas²⁰. O desenvolvimento de grupos protetores como o sal de dietiltiocarbamato de sódio, têm sido usados para reverter ou reduzir a formação de ligações Pt-S(proteína) diminuindo assim, a interação de complexos de platina com biomoléculas e conseqüentemente, alguns dos graves efeitos colaterais como a nefrotoxicidade^{21,22}.

Em 1987, o complexo *cis*-diamino(1,1-ciclobutanodicarboxilato)platina(II) (carboplatina **3**, figura 3) foi aprovado para uso clínico^{23,24}. Este composto apresenta espectro de atividade similar à da cisplatina e com efeitos colaterais

reduzidos²⁵. No entanto, apesar de ser melhor tolerada, a carboplatina não atua em células resistentes à cisplatina²⁶.

O composto *trans*-1,2-diaminocicloexanooxalatoplatina(II) (oxaloplatina **4**, figura 2) consegue atuar em células resistentes à cisplatina e à carboplatina e o seu uso no tratamento do câncer colorretal tem demonstrado resultados promissores^{27,28}. No entanto, a severa neurotoxicidade apresentada por esse composto poderá, eventualmente, limitar o seu uso clínico. Na figura 3, também estão representados os compostos *cis*-diaminoglicolatoplatina(II) (**5**, nedaplatina), que recebeu aprovação para uso clínico no Japão²⁹, e 1,2-diaminometilciclobutanolactatoplatina(II) (**6**, lobaplatina), que foi aprovado em fase de testes clínicos II na China³⁰.

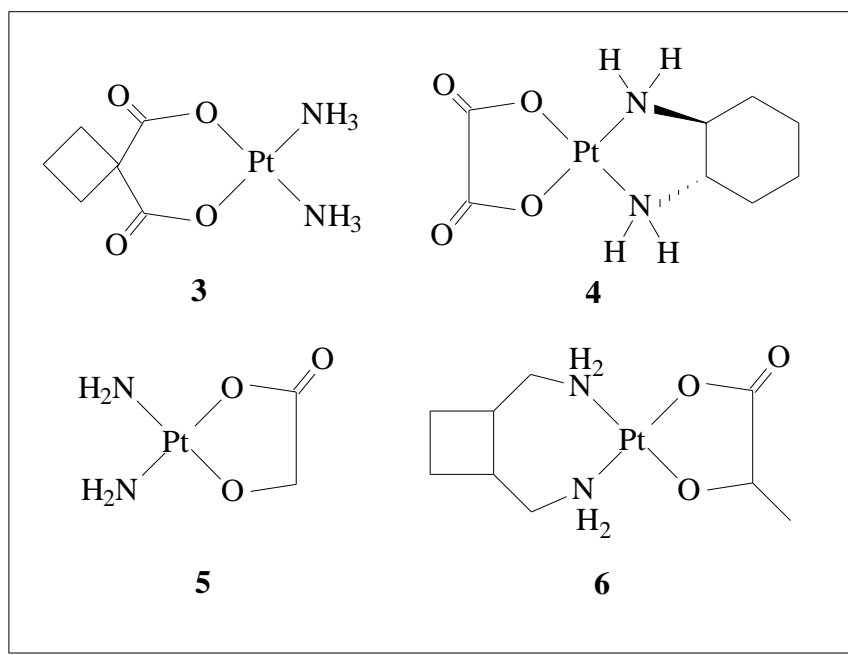


Figura 3- Estrutura de complexos de platina com relevante citotoxicidade.

1.2- RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE

Diante dos resultados obtidos por Rosenberg, milhares de análogos da cisplatina foram sintetizados visando, sobretudo, a obtenção de um espectro de atividade favorável, índice terapêutico alto e toxicidade baixa³¹.

Baseado nesses fatos e a partir de vários estudos da relação entre estrutura e atividade, durante vários anos foram delineados alguns parâmetros para um programa sintético. Por exemplo, a labilidade do grupo abandonador determina a extensão da reatividade do complexo³². Por isso, íons cloretos e dicarboxilatos¹⁷, de labilidade moderada, são mais usados pois reduzem as reações com outros centros metabólicos que diminuirão a atividade do complexo³¹.

A configuração *cis* e a neutralidade de carga do complexo também são alguns dos parâmetros seguidos na grande maioria dos trabalhos publicados^{33,34}. Inicialmente, os complexos com dois grupos abandonadores na configuração relativa *cis* se mostraram mais ativos do que os correspondentes isômeros *trans*^{35,36}. Da mesma forma, quase a totalidade dos complexos testados na década de 70 do século passado⁷ e que apresentaram alguma atividade, eram eletricamente neutros^{17,37}, pois presume-se que estes possam atravessar a membrana celular mais facilmente do que aqueles que possuem carga⁷.

No entanto, novas estratégias têm sido tentadas com resultados positivos e com perspectivas de grande crescimento. Na figura 4 estão representados exemplos de “Compostos não Clássicos” que apresentam relevante atividade citotóxica^{38,39}.

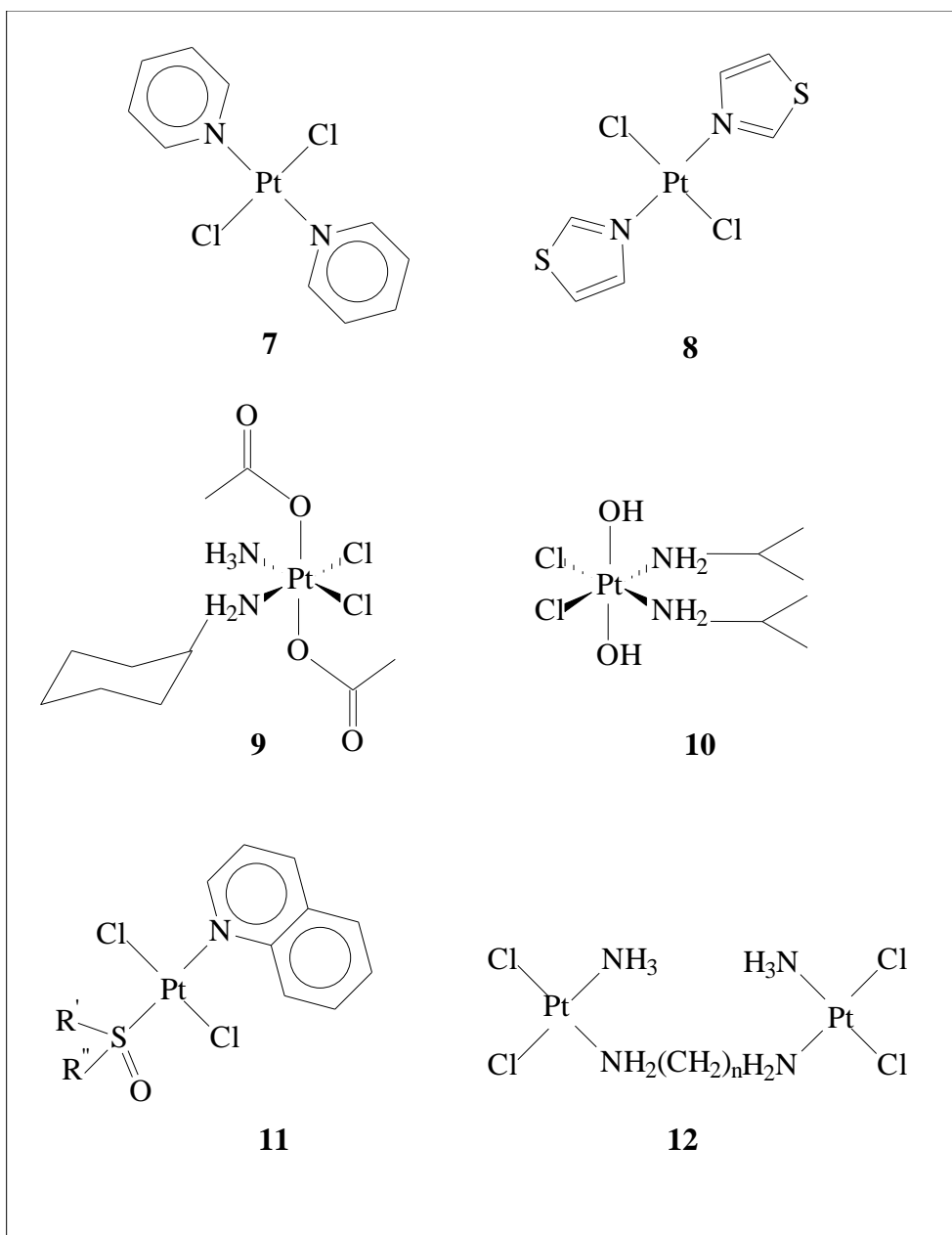


Figura 4- Tipos estruturais de complexos de platina com relevante citotoxicidade.

1.3- MECANISMO DE AÇÃO

Atualmente, é amplamente reconhecido que os compostos de platina interagem preferencialmente com a molécula do DNA^{40,41}. A primeira evidência para esse fato foi o crescimento de filamentos em bactérias observado por Rosenberg³⁸. Tal crescimento é causado pela inibição da replicação do DNA (pré-

requisito para a divisão celular), enquanto que as sínteses de RNA e de proteínas praticamente não são afetadas⁴².

No meio intracelular, na presença de baixa concentração de íons cloreto⁴³, os átomos de cloro do complexo são deslocados pela água, resultando na formação do complexo *cis*-diamindiaquoplatina(II)⁴⁴ (composto **13**, figura 5) que, provavelmente age como espécie ativa⁴⁵ ligando-se preferencialmente na posição N-7 de duas bases guaninas (G) ou de uma base adenina (A) e outra guanina (G) adjacentes de uma mesma fita^{46,47}. Os grupos amino, inertes, não são trocados e permanecem na ligação com o DNA^{17,48}.

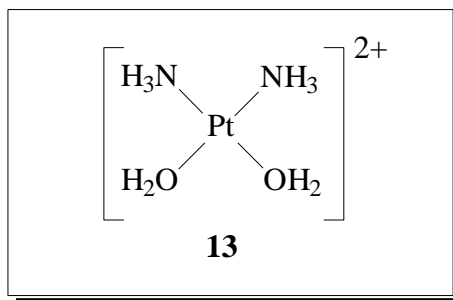


Figura 5- *cis*-diamindiaquoplatina(II)

A grande estabilidade da ligação Pt-G(N-7) advém da maximização do caráter básico pela presença da carbonila na molécula de uma base guanina⁴⁹ (figura 6). A disponibilidade e a conformação favoráveis na hélice do DNA para o acoplamento permite a formação de ligações de hidrogênio entre o H do grupo não-abandonador e o O-6 da guanina. Assim, a atividade citotóxica geralmente decresce na série: $\text{NH}_3 > \text{RNH}_2 > \text{R}_2\text{NH} > \text{R}_3\text{N}$ (R= substituinte alquila)⁵⁰.

A cisplatina interage com o DNA formando adutos Pt-DNA bifuncionais^{51,52}, intrafita ou interfitas, que podem provocar uma lesão a nível molecular da dupla hélice espiralar do DNA e adutos Pt-DNA monofuncionais^{53,54}.

responsáveis, em parte, pela citotoxicidade do composto devido à interação com proteínas e peptídeos do meio biológico como por exemplo, a glutatona^{55,56}.

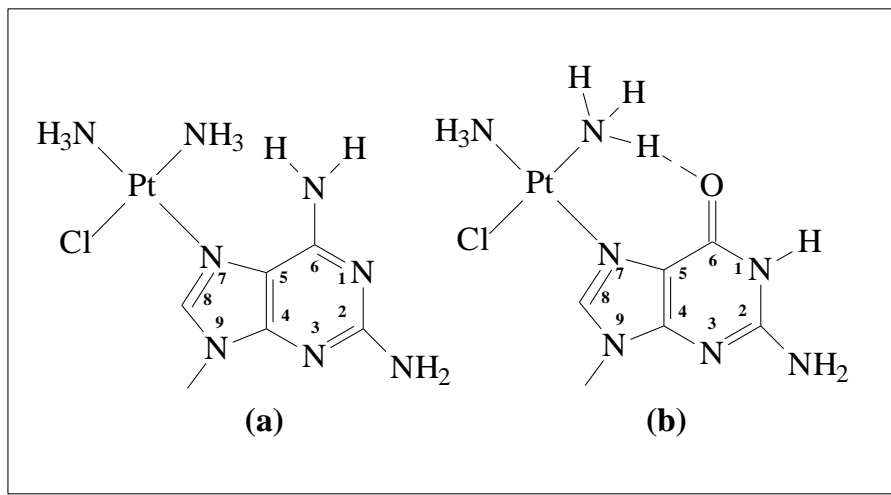


Figura 6- Interações de platina com as bases adenina (a) e guanina (b)

As ligações cruzadas 1,2 intrafita *cis*-Pt(NH₃)₂-d(GpG) (60-65%) e *cis*-Pt(NH₃)₂-d(ApG) (22-30%) (figura 7) correspondem às principais interações Pt-DNA^{57,58}. Em alguns casos, estas ligações podem ser entre bases não-adjacentes separadas por qualquer um dos nucleotídeos. Em adição a estes tem-se o aduto 1,3 intrafita envolvendo bases guaninas. Do total, aparentemente menos de 1% das interações são representadas por ligações cruzadas entre bases de fitas diferentes^{44,59}.

Esta seria, portanto, uma explicação estrutural para a inatividade biológica do isômero *trans* da cisplatina. Ambos os isômeros *cis* e *trans* são capazes de formar ligações bifuncionais com o DNA, ligando-se nas posições N-7 das bases guanina e adenina. Contudo, o isômero *trans* não é capaz de formar o aduto mais eficaz, 1,2 intrafita d(GpG) ou d(ApG), devido à sua estereoquímica⁶⁰.

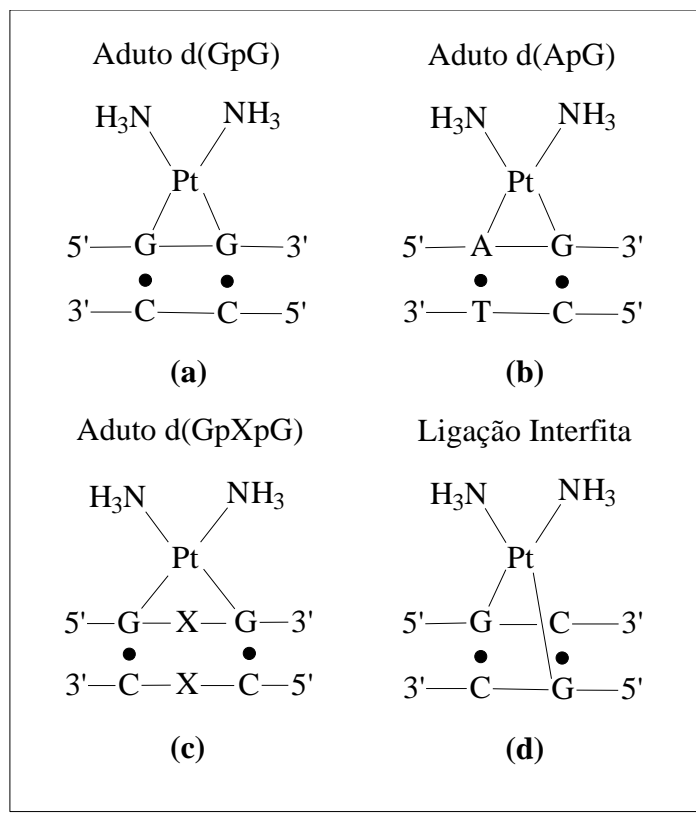


Figura 7- Representação dos principais tipos de ligações Pt-DNA; d= desoxi; p= fosfato.

1.4- DERIVADOS DA FENILETILAMINA

Como neste trabalho utilizamos ligantes derivados da feniletilamina para sintetizar os complexos de platina, faremos aqui uma breve revisão sobre os métodos de síntese e a importância biológica de tal classe de substância.

1.4.1- INTRODUÇÃO

Na cultura ocidental, o uso recreacional de drogas de abuso, principalmente ilícitas, tem se intensificado gradativamente principalmente nos EUA, Canadá e alguns países europeus como Espanha, França, Itália, Grã-Bretanha, Holanda entre outros⁶¹. O uso de drogas é uma prática antiga e universal, porém, foi a partir dos anos 60 que o abuso tornou-se preocupação

mundial, ocupando largos espaços nos meios de comunicação e gerando um modismo em amplas faixas da sociedade⁶².

Em 1953, Gaddum verificou que a dietil-amida do ácido lisérgico (LSD **14**, figura 8) bloqueava o efeito periférico da serotonina, 5-hidroxi-triptamina (5-HT **15**, figura 8), sugerindo que o LSD provocaria seus efeitos alucinógenos por antagonizar o efeito fisiológico da serotonina no cérebro⁶³. Com isso, foi sugerido que as alterações mentais decorrentes da ação de drogas alucinógenas poderiam ser explicadas pela deficiência de 5-HT cerebral, e que as alucinações produzidas eram semelhantes às aquelas observadas em pacientes esquizofrênicos conseqüente do déficit desse neurotransmissor no organismo⁶⁴.

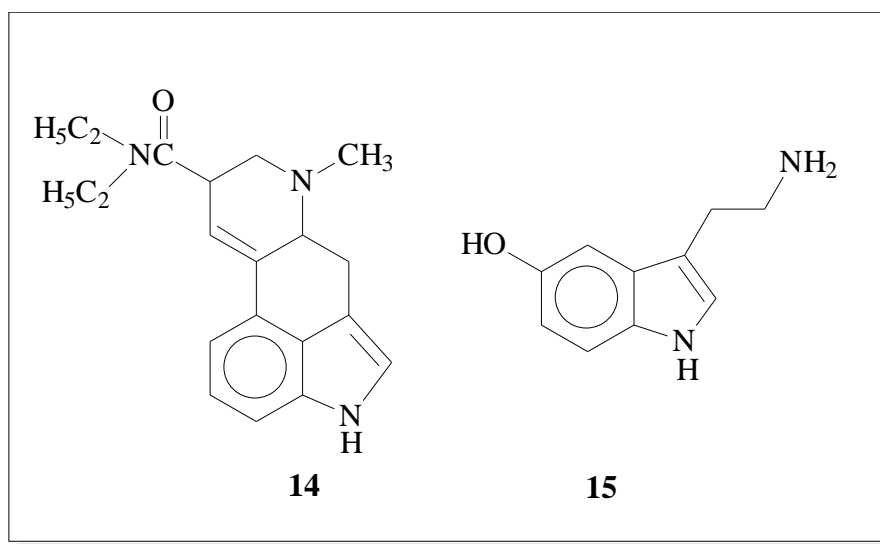


Figura 8

O composto 3,4,5-trimetoxifeniletamina⁶³ (mescalina **16**, figura 9), apresenta mecanismo de ação semelhante ao do LSD **14**, porém os efeitos psicodélicos são menos intensos⁶⁵. A mescalina é um alcalóide natural extraído do cactus Peyote⁶⁶, *Lophophora Williamsi*, e pode provocar sinestesia, distorções da imagem corporal e da percepção do espaço e do tempo, alucinações, instabilidade

emocional, sintomas de despersonalização e idéias paranóides^{63,65}. Um outro alcalóide isolado de diversas plantas do gênero *Ephedra* e dotado de propriedades adrenérgicas é a efedrina⁶⁷ (composto **17**, figura 9).

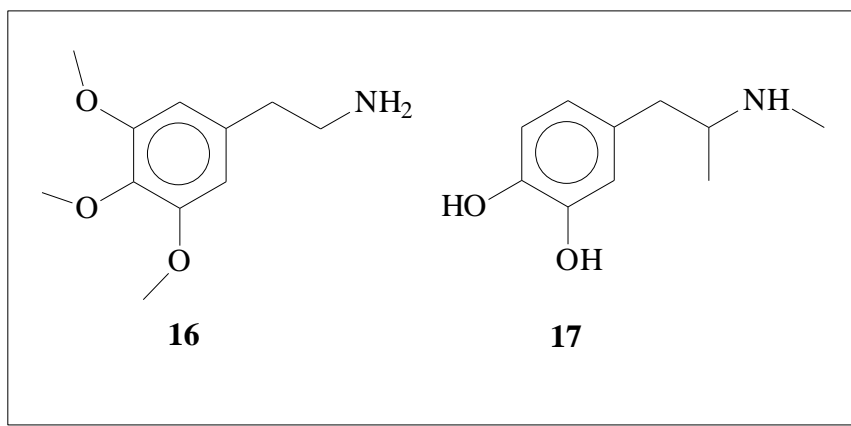


Figura 9- Estruturas de alcalóides derivados da feniletilamina

As drogas adrenérgicas também denominadas simpatomiméticas são substâncias que têm a característica farmacológica de reproduzirem ou imitarem, total ou parcialmente, os efeitos de estimulação do sistema nervoso autônomo simpático⁶⁸. Por esse motivo, muitos derivados da feniletilamina (**18**, figura 10) têm considerável importância medicinal, pois a unidade básica dessa amina faz parte da estrutura de várias substâncias adrenérgicas, como os neurotransmissores catecolamínicos⁶⁹ dopamina **19**, norepinefrina **20** e epinefrina **21**, esta última também conhecida como adrenalina (figura 10).

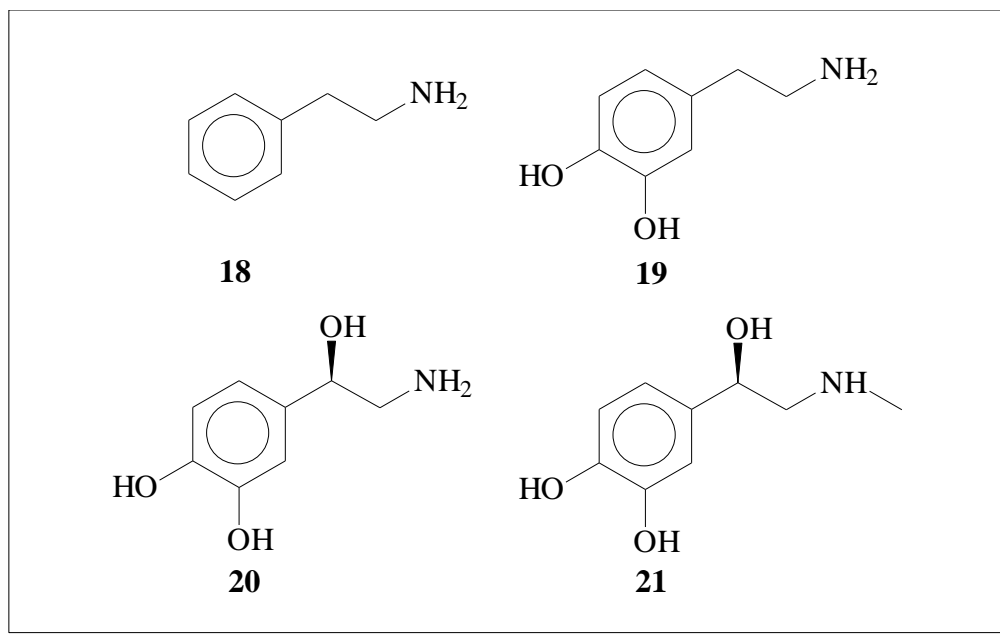


Figura 10- Estrutura da feniletilamina e das catecolaminas

Além disso, modificações na estrutura química da feniletilamina **18** levam à síntese de uma gama de compostos, com ações e respostas farmacológicas variadas⁶⁹. Por exemplo, os derivados da anfetamina⁷⁰ **22** (figura 11) são substâncias estimulantes do sistema nervoso central (SNC) e por isso aumentam o estado de vigília e suprimem o apetite^{61,71}, causando simultaneamente uma sensação de energia crescente, autoconfiança, bem-estar e euforia⁷². Com uso prolongado dessas substâncias, os efeitos podem evoluir até ao desassossego permanente, anorexia, insônia, agitação, tremores e aumento da atividade motora^{73,74}. Os efeitos cardiovasculares incluem aumento da tensão arterial e arritmias cardíacas⁷⁵.

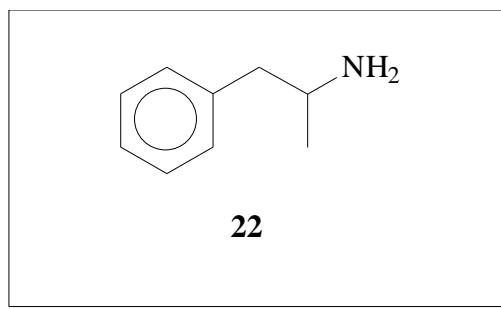


Figura 11- Estrutura da anfetamina

O consumo de análogos metilados da anfetamina aumentou de modo significativo nos últimos anos⁷⁶ como drogas de abuso entre os jovens, especialmente, na forma de metanfetamina⁶¹ também chamada de “ice” (MA 23, figura 12), e sob a forma de 3,4-metilenodioximetanfetamina, vulgarmente conhecida como “ecstasy” (MDMA 24, figura 12).

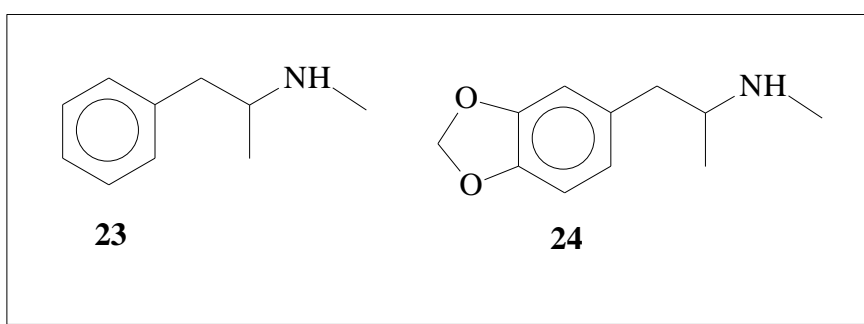


Figura 12- Derivados anfetamínicos

Infelizmente, a maioria dos compostos pertencentes ao grupo das feniletilaminas⁷⁶, por apresentarem propriedades psicoestimulantes e de indução de euforia, têm sido alvo de síntese em laboratórios clandestinos^{76,77}. O aumento de mortes associadas ao consumo dessas drogas tem atraído a atenção dos meios de comunicação e de pesquisadores. A preocupação mantém-se no que se refere a possível morbidade em longo prazo decorrente do uso repetido da droga por uma população muito jovem⁷⁸.

1.4.2- RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE

É possível estabelecer uma relação entre estrutura química e a ação dessas aminas no organismo⁷⁹. A distância de dois carbonos entre o anel benzênico e o grupo amínico é a ideal para a atividade adrenérgica devido a especificidade do substrato do adrenoceptor. Alterações no tamanho desta cadeia diminuem a atividade⁷⁹ e o aumento do volume do grupo ligado ao nitrogênio⁸⁰ confere maior atividade beta estimulante, ou seja, aumenta a capacidade de vasodilatação e broncodilatação⁸¹. Por exemplo, os agonistas β -adrenérgicos têm sido vastamente usados no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva resultante da incapacidade do coração bombear sangue suficiente para suprir a demanda metabólica dos locais periféricos do organismo⁸⁰. Sobressaem, entre os fármacos que compõe esta classe terapêutica, alguns derivados da feniletilamina^{80,82} **18** como a dobutamina **25** e a dopexamina **26**, representados na figura 13.

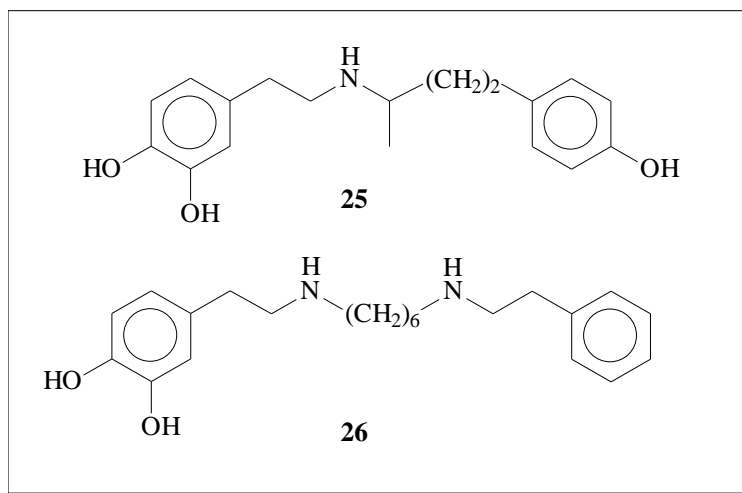


Figura 13- Agonistas β -adrenérgicos

Já a presença de duas hidroxilas no anel benzênico aumenta sensivelmente a atividade simpatomimética^{68,79} e reduz a ação central, como ocorre nas

catecolaminas⁶⁸ dopamina, norepinefrina e epinefrina, compostos **19**, **20** e **21**, respectivamente, representados na figura 10. A ausência de hidroxilas no anel benzênico favorece a atividade estimulante central, mas torna o composto inativo na glicogenólise como nos casos dos derivados anfetamínicos⁶⁸.

Apesar de a anfetamina **22** apresentar uma discreta ação adrenérgica periférica, uma das suas principais características é a sua ação intensa estimulante sobre o sistema nervoso central⁷⁸. Diferentes substituintes na estrutura da feniletilamina, cuja fórmula geral está representada na figura 14, podem alterar os efeitos simpatomiméticos⁷⁶. Por exemplo, um grupo metila no carbono alfa (R'), aumenta a lipofilicidade e a resistência à monoamino-oxidase (MAO), enzima responsável pelo metabolismo no plasma⁷⁶. A presença de um ou mais grupos metoxila no anel aromático faz aumentar os efeitos alucinógenos^{76,77}.

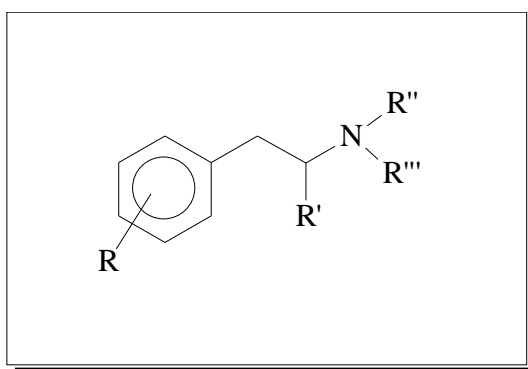


Figura 14- Fórmula geral das feniletilaminas; R= substituinte

1.4.3- MECANISMO DE AÇÃO

O sistema nervoso autônomo (SNA) é constituído de duas grandes divisões: simpático ou parassimpático⁶⁸. Estas duas divisões teriam como função mais generalizada a de se oporem através de seus efeitos, uma vez que na maioria dos órgãos seus efeitos são antagônicos. Por exemplo, a atividade simpática tende

a predominar no estresse, sendo altamente catabólica. A atividade parassimpática predomina durante a saciedade e o repouso sendo, portanto, anabólica⁶⁸.

As terminações dos neurônios adrenérgicos, cujo corpo celular está no gânglio simpático, possuem um grande número de vesículas ligadas à membrana, concentradas perto da porção sináptica da célula, que contêm como mediador químico a norepinefrina⁸³ **20**. A sinapse é o ponto de contato entre um neurônio e o seu vizinho, um local próprio para a transmissão de sinais. Na sinapse, um neurônio (o pré-sináptico) libera neurotransmissores, que viajam pelo meio intercelular, até os receptores sinápticos do neurônio seguinte (o pós-sináptico), desencadeando um potencial de ação no segundo neurônio⁸³.

A síntese da norepinefrina⁶⁸ (composto **20**, figura 15) se faz a partir do aminoácido essencial fenilalanina **27** que sob a ação de uma enzima, a fenilalanina hidroxilase, etapa **a**, converte-se em tirosina **28**. Esta última penetra no interior do neurônio simpático através de mecanismo ativo e, no seu citoplasma, transforma-se em 3,4-diidroxifenilalanina, DOPA **29** (figura 15), sob ação da enzima tirosina hidroxilase, etapa **b**. A seguir, a DOPA, sob ação de uma descarboxilase, etapa **c**, origina a dopamina **19**. Formada a dopamina **19**, esta penetra nas vesículas sinápticas, onde o carbono beta é oxidado sob a ação da dopamina-beta-oxidase, etapa **d**, originando a norepinefrina **20**.

A liberação do transmissor ocorre quando um potencial de ação atinge os terminais nervosos e dispara um influxo de íons Ca^{2+} que desestabiliza as vesículas de armazenamento liberando a norepinefrina **20** na fenda sináptica⁸³. A norepinefrina liberada interage principalmente com os α -adrenoreceptores e os principais efeitos são vasoconstrição, secreção salivar e glicogenólise hepática⁶⁸.

Já na porção medular da supra-renal, a norepinefrina formada volta ao citoplasma onde, sob ação da feniletanolamina-*N*-metil-transferase, etapa **e**, transforma-se em epinefrina **21**, a qual é armazenada no interior de outras vesículas⁶⁸.

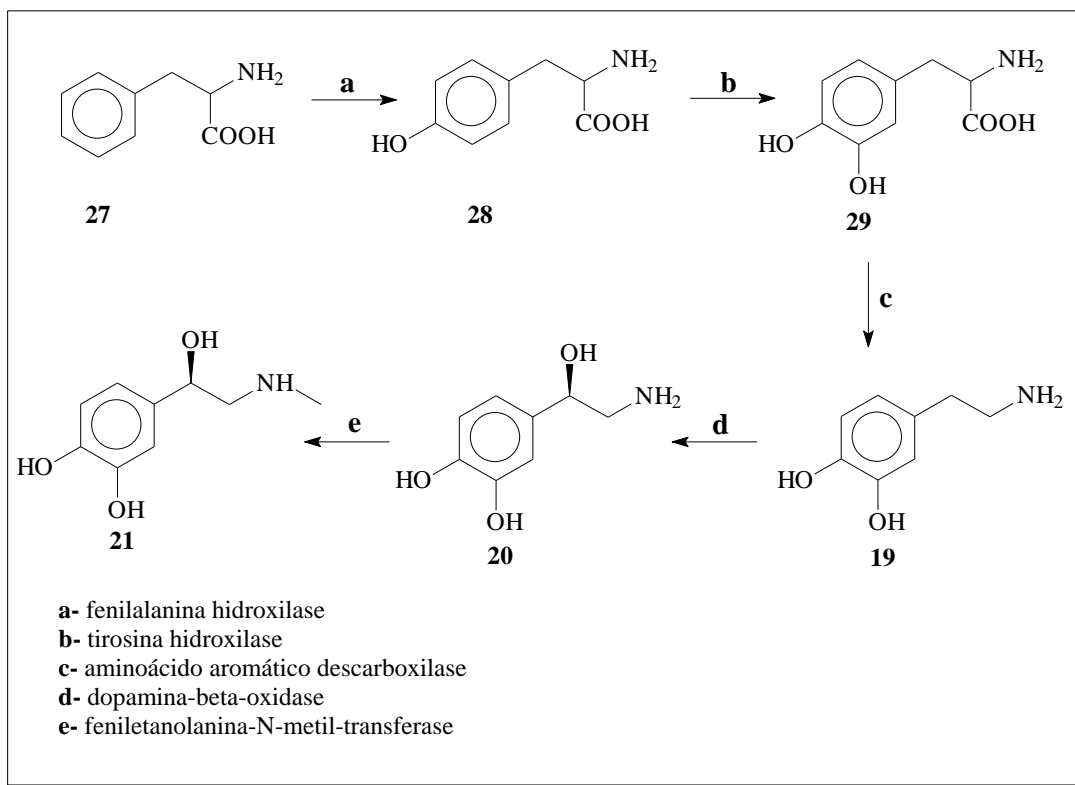


Figura 15- Biossíntese de catecolaminas

Portanto, os derivados feniletilamínicos influenciam a neurotransmissão noradrenérgica e dopaminérgica^{83,84}, podendo agir estimulando a liberação e/ou bloqueando a recaptação. Por exemplo, os fármacos simpatomiméticos de ação indireta, como os derivados anfetamínicos⁸⁵, promovem a liberação de dopamina⁸³ **19**, levando ao desenvolvimento de um quadro de paranóia semelhante àquele manifestado por pacientes esquizofrênicos⁸⁶.

Um outro mecanismo possível para essas aminas é que elas podem afetar a liberação e a recaptação de serotonina **15** do organismo pois as vias serotoninérgicas ascendentes seguem um estreito paralelismo com as vias noradrenérgicas e

dopaminérgicas^{65,84,87}. Diversos estudos fisiológicos têm demonstrado múltiplos receptores para 5-HT no sistema nervoso central^{88,89}. Esses receptores possuem afinidades específicas e papéis fisiológicos distintos, possibilitando uma variedade de funções que variam na dependência do subtipo do receptor^{63,87}. Por exemplo, a mescalina **16** (figura 9) e o MDMA **24** (figura 12), têm grande afinidade pelo sub-receptor serotoninérgico 5-HT₂, considerado responsável pelos efeitos alucinógenos causados pelo LSD^{63,65,87}.

1.4.4- IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA

Tendo em vista a larga e difusa distribuição do SNA e sua relação com o equilíbrio homeostático do organismo através das funções motora, metabólica e secretora dos vários órgãos, poucas são as patologias que não envolvem alterações do mesmo⁶⁸. O conjunto dos efeitos do SNA simpático corresponde a uma redução do funcionamento digestivo, aceleração cardíaca, vasodilatação, broncodilatação, hiperglicemia, controle de secreções exócrinas, entre outras⁶⁸.

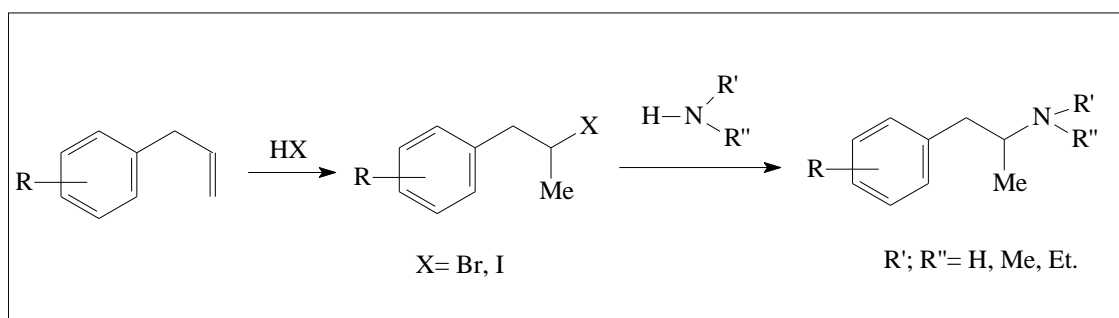
No que se refere à sua utilização terapêutica, os análogos psicoativos da feniletilamina podem produzir efeitos estimulantes ou depressores decorrentes do estímulo de adrenoreceptores cujos efeitos variam na dependência do subtipo de receptor^{63,76}. Vários desses agentes estão química e farmacologicamente relacionado com as estruturas dos neurotransmissores catecolamínicos. Portanto, esses fármacos agem sobre os mesmos sistemas como agentes que mimetizam os efeitos dessas aminas no organismo^{68,76}.

1.4.5- METODOLOGIAS DE SÍNTESE

Diante da importância biológica dos derivados da feniletilamina, é crescente o interesse no desenvolvimento de métodos para a obtenção de novos derivados. Uma breve descrição de algumas das principais metodologias utilizadas na obtenção deste tipo de compostos será feita em seguida.

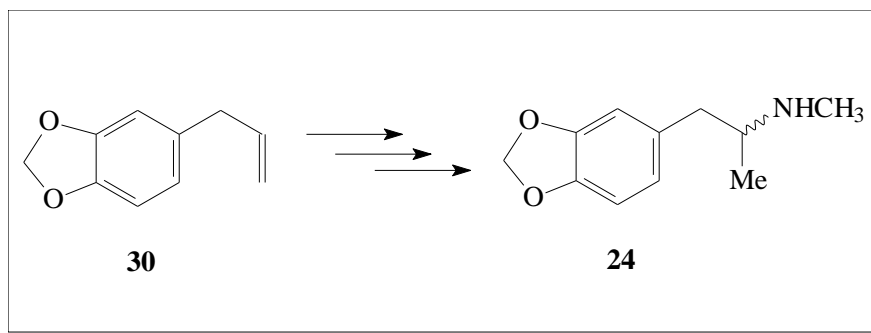
Via reações de substituição

É um método bastante utilizado⁹⁰ que apresenta uma enorme aplicabilidade na síntese de feniletilaminas substituídas. A rota sintética pode ser adaptada para preparar análogos da amfetamina utilizando diferentes precursores e/ou diferentes nucleófilos⁹¹ (por exemplo amônia, metilamina, dimetilamina ou hidroxilamina). Um esquema geral desse método é mostrado abaixo (esquema 1).



Esquema 1

Recentemente, o safrol **30** foi empregado como matéria-prima para a síntese do alucinógeno 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) (“Ecstasy”), composto **24**, estruturalmente relacionado à classe das amfetaminas endógenas^{92,93} (esquema 2).



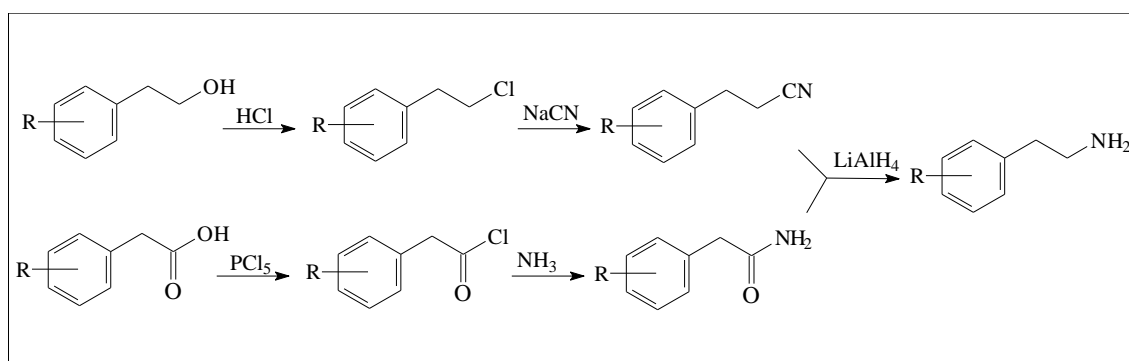
Esquema 2

Via reações de redução

Um dos métodos mais simples para a síntese de derivados feniletilamínicos envolve a redução completa de variados grupos funcionais a um grupo amino usando diferentes agentes redutores⁹⁴.

- **Redução de nitrilas, amidas e nitroalquenos**

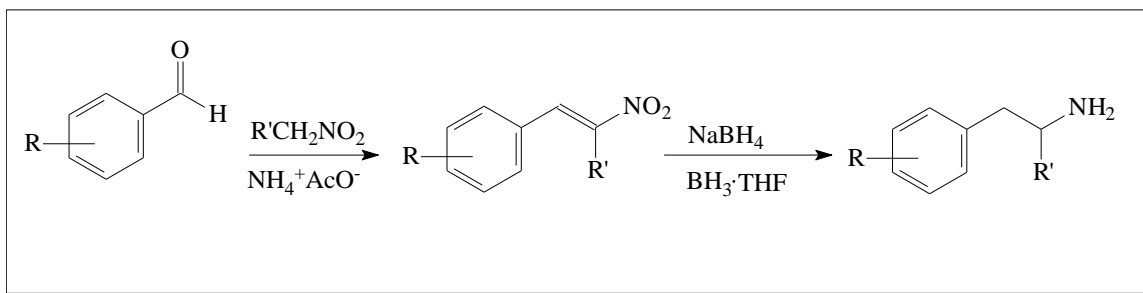
A redução de amidas, nitrilas e de nitroalquenos é um método simples e conveniente de obter feniletilaminas. As reações gerais *via* redução de uma nitrila e *via* redução de uma amida já são bastante conhecidas⁷⁹ e estão representadas no esquema abaixo (esquema 3).



Esquema 3

A redução de nitroalquenos tem sido também bastante empregada e apresenta uma rota sintética prática. A característica essencial dessas sínteses é o desenvolvimento de agentes redutores que não produzem misturas de produtos e a

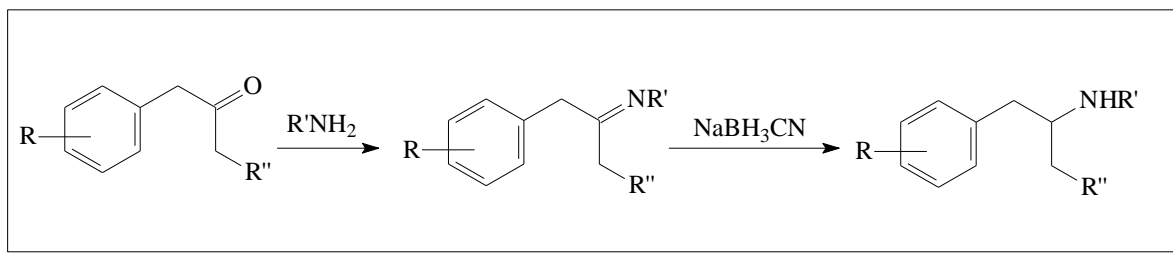
obtenção de rendimentos altos⁹⁵. Por exemplo, feniletilaminas podem ser facilmente preparadas *in situ* a partir da redução do respectivo nitroalqueno via redução com $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ em refluxo^{95,96} como mostra o esquema 4. O uso de borohidreto de sódio (NaBH_4) possibilita que essas amins sejam obtidas em rendimentos altos.



Esquema 4

- **Redução de Base de Schiff (aminação redutiva)**

As bases de Schiff são iminas provenientes da condensação de compostos carbonílicos (aldeídos e cetonas) com amins primárias, sendo importantes intermediários na síntese de feniletilaminas^{76,79,97}. Um esquema geral desse método é mostrado abaixo (esquema 5).

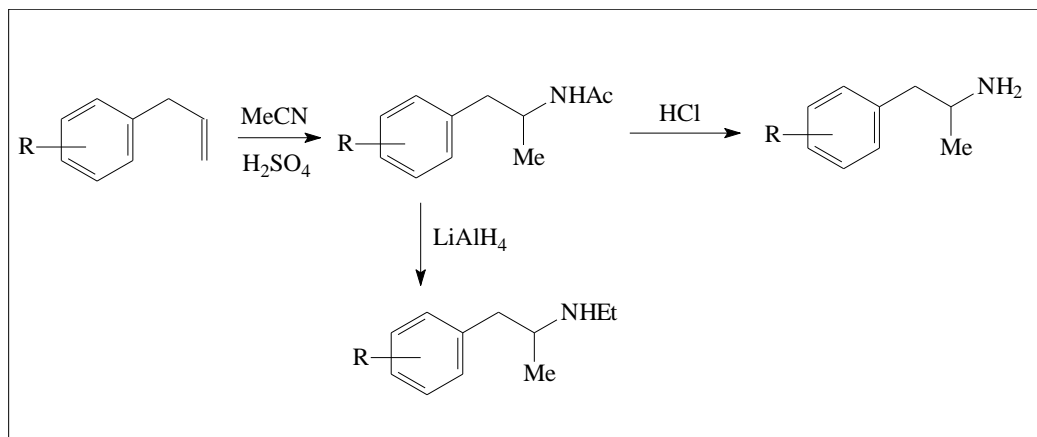


Esquema 5

Via reação de Ritter

Amins primárias e análogos da *N*-etil-anfetamina podem ser obtidos a partir de alil-benzenos através da reação com acetonitrila e posterior redução do grupo ciano à grupo amino^{76,98}. A reação de Ritter (esquema 6) ocorre em duas

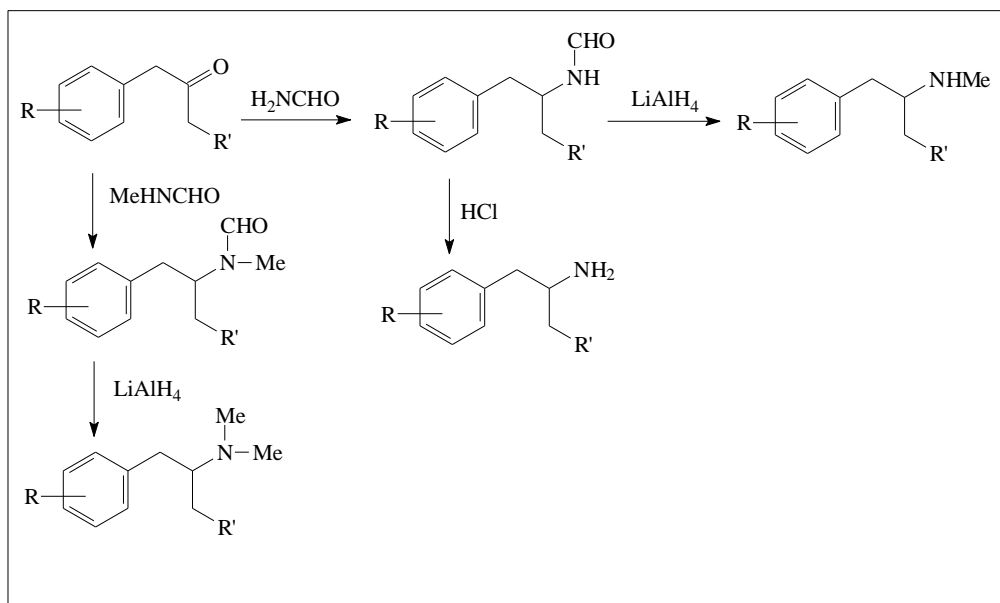
etapas através de um procedimento simples, contudo, a presença de substituintes doadores de elétrons no anel aromático diminui os rendimentos da reação⁷⁶.



Esquema 6

Via reação de Leuckart-Wallach

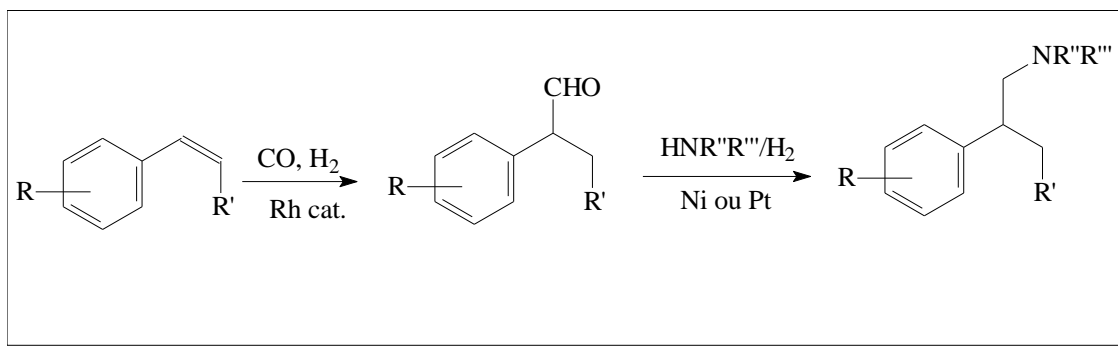
A reação de Leuckart–Wallach^{90,99,100} envolve o tratamento de aril-cetonas com formamida ou *N*-metilformamida e posterior redução da amida formada para fornecer análogos da amfetamina como mostra o esquema 7.



Esquema 7

Via reação de hidroformilação

Arilfeniletilaminas podem ser convenientemente obtidas através da hidroformilação regioselectiva de 1-aryl-alcenos¹⁰¹, seguida da aminação redutiva¹⁰² dos aldeídos correspondentes (esquema 8).



Esquema 8

Os complexos carbonílicos de ródio constituem os sistemas catalíticos para a hidroformilação desses substratos¹⁰³.

1.5- OBJETIVOS

Como foi discutido anteriormente, derivados da feniletilamina desempenham funções essenciais em alguns processos biológicos e possuem uma grande variedade de propriedades farmacológicas. Sabe-se que as catecolaminas dopamina, norepinefrina e epinefrina agem como neurotransmissores no sistema nervoso autônomo e por isso apresentam atividade adrenérgica⁸³. Além disso, os derivados anfetamínicos apresentam propriedades estimulantes centrais e psicomiméticas⁷⁶⁻⁷⁹.

Por outro lado, existe um grande interesse no desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos à base de metais de transição¹⁰⁴, especialmente

complexos de platina, que sejam menos tóxicos e/ou que possuam um espectro de atividade antitumoral mais amplo do que a cisplatina.

Recentemente, em nosso grupo de pesquisa, foram sintetizados diversos complexos análogos à cisplatina, utilizando como ligantes não-abandonadores unidades 1,2-etanodiamina e 1,3-propanodiamina *N*-benziladas^{105,106} (figura 16).

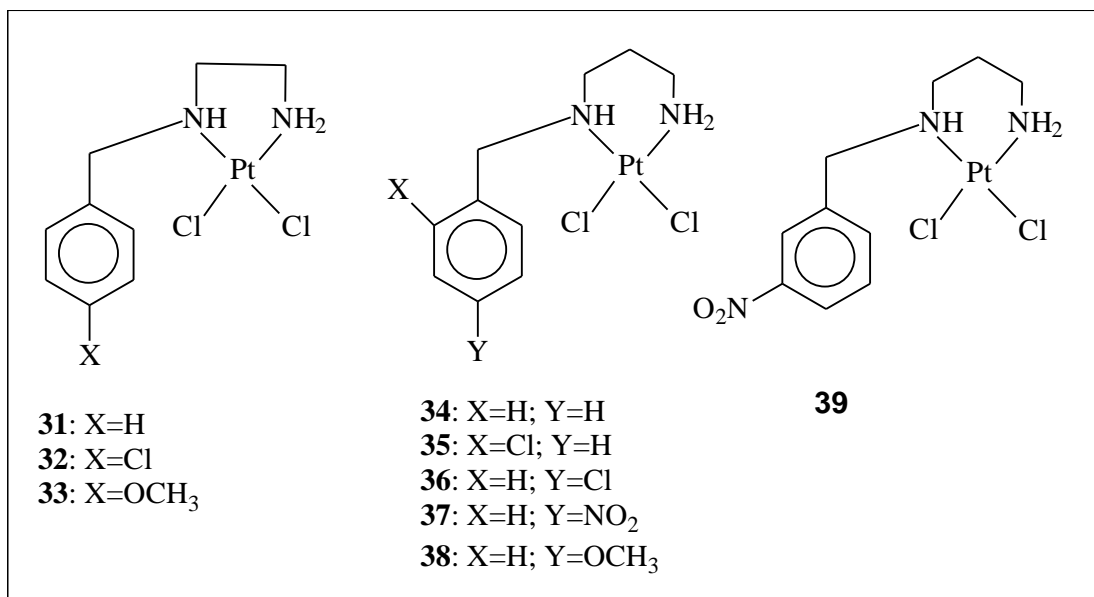


Figura 16

Levando em consideração que complexos contendo diaminas como ligantes têm mostrado relevante atividade contra vários tipos de tumores^{107,108}, buscamos sintetizar e caracterizar novos complexos de platina(II), análogos à cisplatina, a partir de ligantes diaminados derivados da 1,2-etanodiamina e da 1,3-propanodiamina.

Além disso, considerando que compostos aromáticos apresentam a possibilidade de se intercalarem entre as bases do DNA¹⁰⁹, pretendemos igualmente preparar novos complexos de platina(II) que apresentem maior mobilidade do agente intercalador e maior lipofilicidade com o aumento do número de átomos de carbono na parte alifática do ligante. Isto possibilitaria uma

maior afinidade do complexo com a molécula de DNA e ainda, facilitaria a passagem do mesmo pela membrana citoplasmática.

Desta forma, almejamos neste trabalho a síntese de complexos de platina(II) com derivados da feniletilamina e da fenilpropilamina. Esperamos assim, levar ao desenvolvimento de novos compostos que apresentem menos efeitos indesejáveis e um espectro de atividade maior que os atualmente utilizados em clínica médica.

CAPÍTULO 2

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LIGANTES
E COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS
N-ALQUILADOS DA 1,2-ETANODIAMINA**

2.1- INTRODUÇÃO

Um outro composto estudado por Rosenberg e colaboradores, para avaliação da atividade anticancerígena, foi o complexo *cis*-dicloroetilenodiaminoplatina(II)⁶ (**40**, figura 17), que apresentou-se como um dos mais eficazes na regressão do sarcoma 180 implantados em ratos, embora tenha se mostrado menos ativo do que a cisplatina⁶.

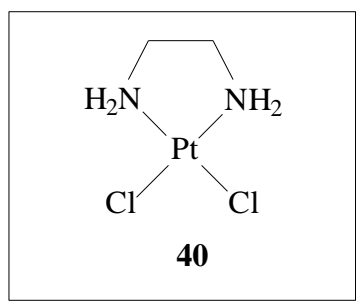


Figura 17- *cis*-dicloroetilenodiaminoplatina(II)

O intenso trabalho de síntese na busca de novos complexos de platina que pudessem apresentar atividade biológica, despertado pelos resultados obtidos por Rosenberg, levou à preparação de um grande número de complexos contendo a 1,2-etanodiamina.

Além disso, variações na natureza da amina coordenada e a obtenção de novos análogos da cisplatina são frequentemente descritos na literatura. Por exemplo, Cleare e colaboradores¹⁰⁷ descrevem a síntese e os resultados de testes biológicos para uma série de complexos mononucleares de platina (compostos **41**, **42**, **43** e **44**, figura 18), contendo como grupos não-abandonadores ligantes *N*-alquil-1,2-etanodiamina. Segundo o autor, os complexos contendo ligantes mais substituídos são menos ativos pois diminuem a possibilidade de ligações de hidrogênio com a molécula de DNA.

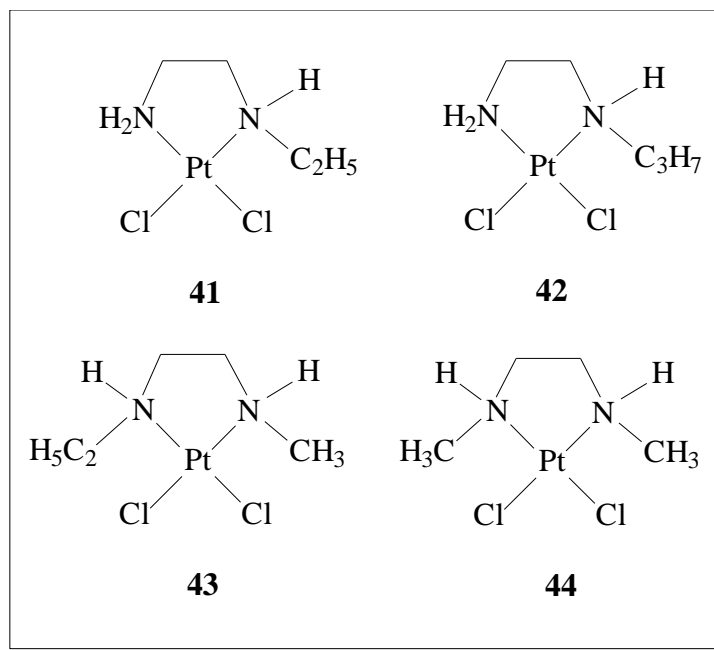


Figura 18- Alguns complexos sintetizados e testados por Cleare e colaboradores

Alguns resultados interessantes também foram obtidos durante um recente trabalho³⁹ realizado no Instituto de Química Inorgânica da Universidade de Regensburg, Alemanha. Neste trabalho, foram testados em vários sistemas de ensaio farmacológico, cerca de 30 compostos cujas fórmulas estruturais gerais estão representadas na figura abaixo (figura 19).

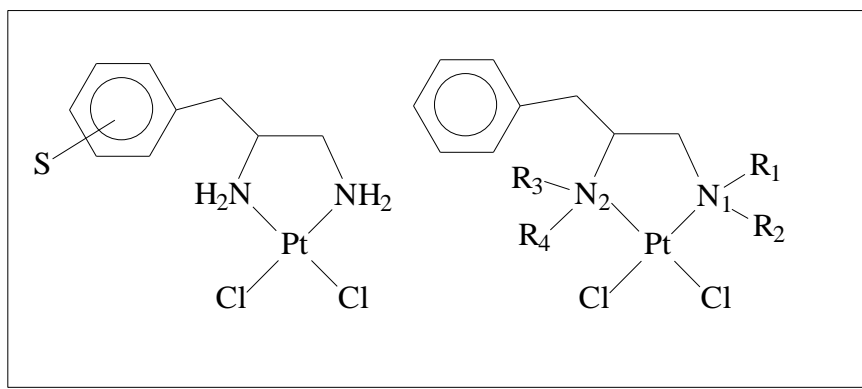


Figura 19- Fórmulas gerais de alguns complexos de platina; S= substituinte

A maioria dos compostos que não tinham substituintes no anel aromático apresentou atividade biológica nos testes *in vivo*. Já a presença de substituintes

halogenados no anel aromático ampliou a atividade biológica enquanto que, o aumento da cadeia do radical ligado ao nitrogênio N-2, diminuiu a atividade³⁹.

É obvio que estas conclusões levam a uma clara e sutil dependência entre a estrutura dos complexos e sua atividade biológica, sendo necessário um estudo mais aprofundado para um melhor entendimento das relações estrutura/atividade obtidas.

De acordo com Bednarski¹¹⁰ o “efeito quelato” é outro fator importante na obtenção de complexos de platina, pois aumentaria a estabilidade desses compostos evitando, conseqüentemente, a fragmentação durante o trajeto corporal até as células neoplásicas³¹. Por outro lado, a presença de grupos planares ligados à amina coordenada³⁰, permite que estes compostos possam manifestar a sua atividade biológica tanto através da ligação da platina ao DNA quanto através do mecanismo de intercalação do ligante entre as bases do DNA¹⁰⁹.

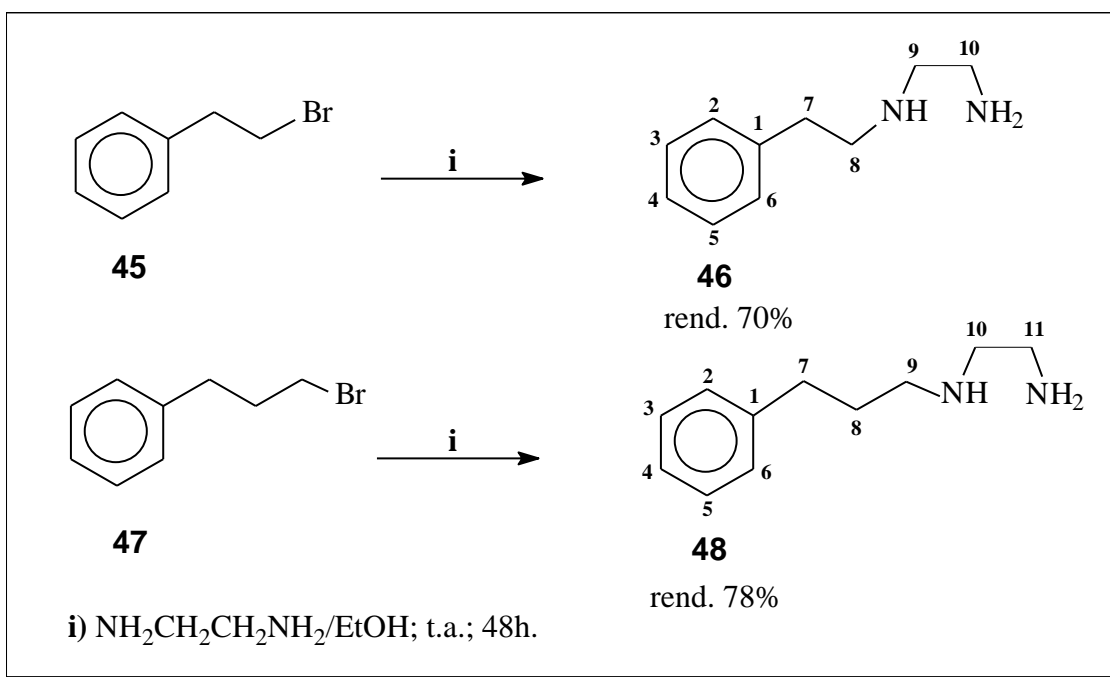
Levando-se em consideração todos esses fatos, sintetizamos uma série de complexos de platina inéditos, contendo como ligantes, derivados *N*-substituídos da 1,2-etanodiamina.

2.2- SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES

a) Síntese

Foram sintetizados seis novos ligantes derivados da 1,2-etanodiamina *N*-substituída e três intermediários utilizados para prepará-los.

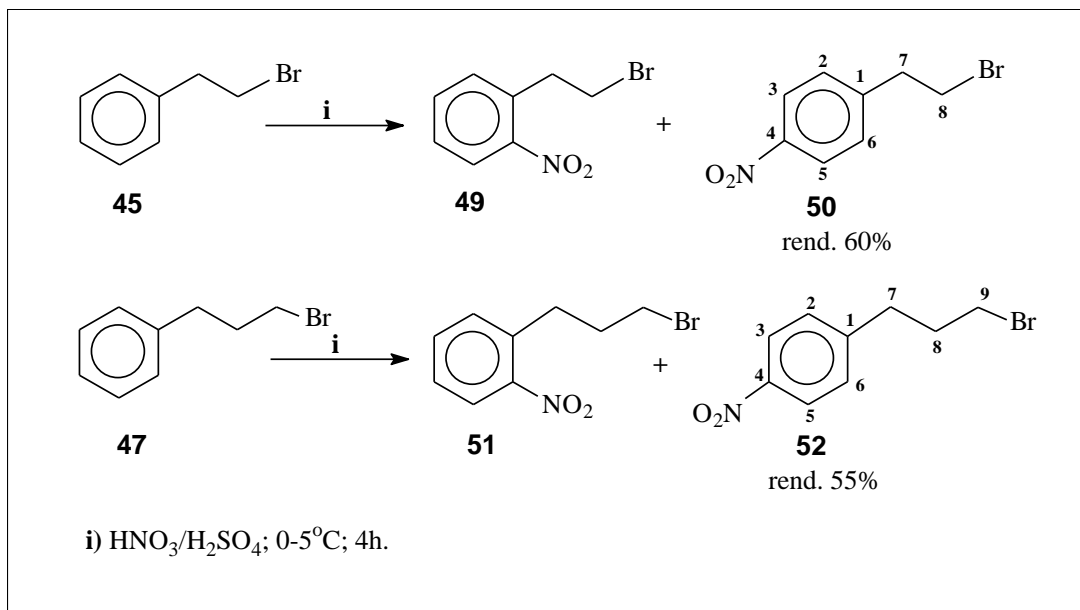
Os ligantes **46** e **48** foram obtidos, respectivamente, a partir dos brometos comerciais **45** e **47** pelo tratamento com excesso de etilenodiamina, em etanol (esquema 9). A proporção utilizada dos compostos de partida em relação à etilenodiamina foi de 1:5 e levou também à formação de compostos *N-N'*-Di-alquilados, que são igualmente interessantes para a obtenção de novos complexos de platina, mas que não foram purificados no decorrer deste trabalho.



Esquema 9- Síntese dos ligantes **46** e **48**.

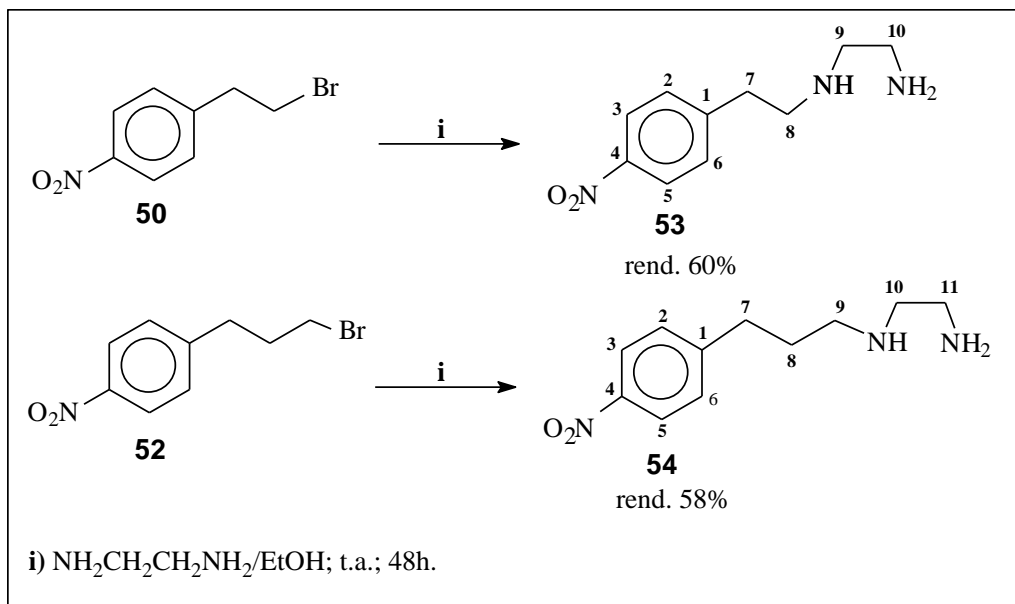
Os compostos nitrados **49**, **50**, **51** e **52** (esquema 10) foram preparados, respectivamente, através da reação de nitração dos brometos **45** e **47** pelo tratamento com $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$. Os brometos de 2-(4-nitrofenil)-etila **50** e de 3-(4-nitrofenil)-propila **52**, obtidos de forma majoritária e utilizados neste trabalho, foram separados da mistura

por recristalização (hexano/acetato de etila) e por coluna cromatográfica (eluente: CCl_4), respectivamente. Os brometos **49** e **51** não foram obtidos na forma pura e não foram utilizados para preparação dos seus respectivos ligantes.



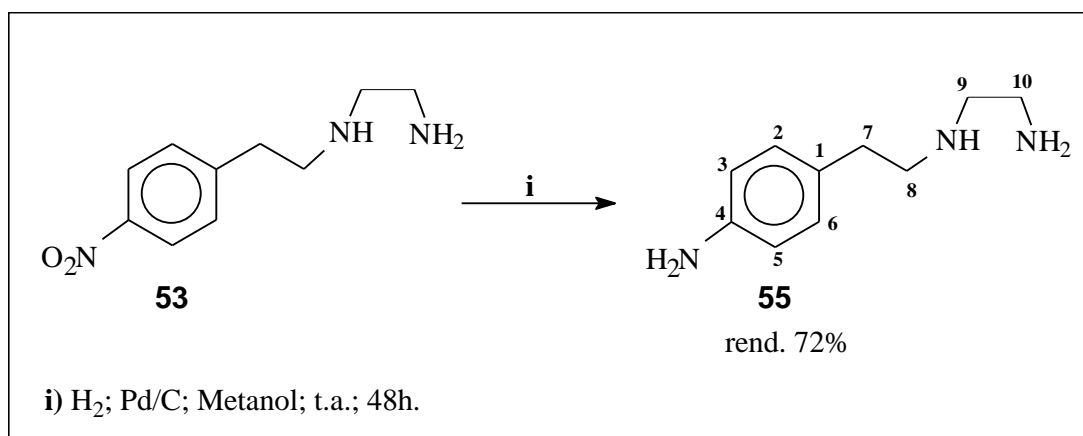
Esquema 10- Síntese dos compostos **50** e **52**.

Os ligantes **53** e **54** foram obtidos, respectivamente, a partir dos brometos **50** e **52** pelo tratamento com excesso de etilenodiamina, em etanol (esquema 11).



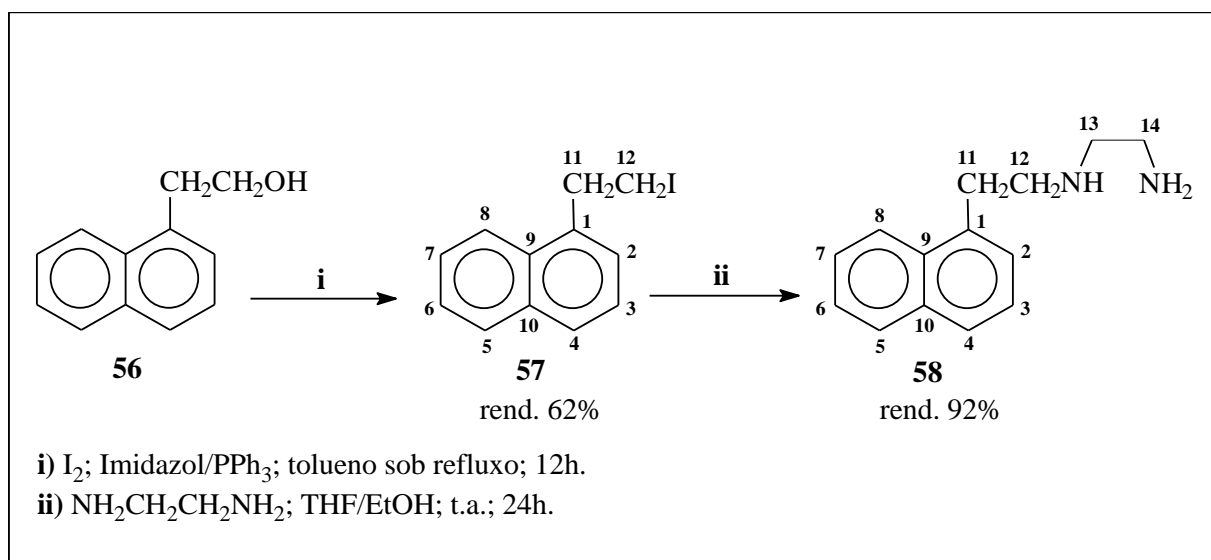
Esquema 11- Síntese dos ligantes **53** e **54**.

O ligante **55** foi preparado através da hidrogenação (H_2 ; Pd/C) do composto **53** em metanol (esquema 12).



Esquema 12- Síntese do ligante **55**.

Para obtenção do ligante **58**, preparamos inicialmente o iodeto **57** pela reação do álcool **56** com iodo molecular, imidazol e trifetilfosfina, em tolueno sob refluxo durante 12h. O composto **57** foi tratado com etilendiamina em etanol/THF à temperatura ambiente fornecendo o composto diaminado **58** (esquema 13).



Esquema 13- Síntese do ligante **58**.

Todos os ligantes foram purificados por coluna cromatográfica (diclorometano/metanol).

Na Tabela 1 estão listados os ligantes sintetizados, seus respectivos materiais de partida e os rendimentos obtidos.

Tabela 1- Materiais de Partida, Ligantes Derivados da 1,2-etanodiamina e Rendimento

MATERIAL DE PARTIDA	LIGANTE	RENDIMENTO
<u>45</u>	<u>46</u>	70%
<u>47</u>	<u>48</u>	78%
<u>50</u>	<u>53</u>	60%
<u>52</u>	<u>54</u>	58%
<u>53</u>	<u>55</u>	72%
<u>57</u>	<u>58</u>	92%

b) Caracterização

b.1) *N*-[2-(fenil)-etil]-1,2-etanodiamina 46

No espectro de infravermelho (figura 20) verifica-se a presença de uma banda larga de absorção a 3416 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação N-H, além de bandas de absorção a 3025 , 2931 e 1603 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos das ligações C-H aromático, C-H alifático e C=C, respectivamente.

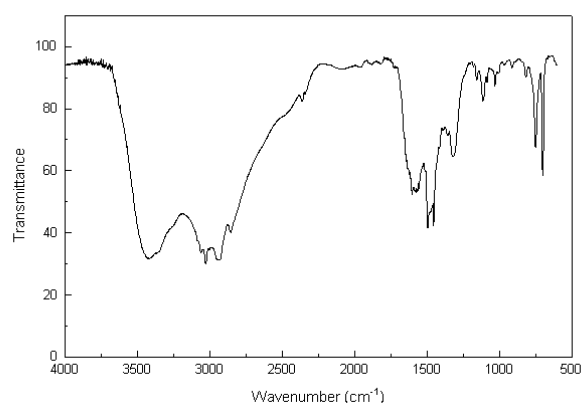


Figura 20- Espectro no infravermelho do composto **46**.

O espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , figura 21) nos revela sinais de absorção sob a forma de multipletos entre δ 2,60 e 2,85 que podem ser atribuídos aos átomos de hidrogênio metilênicos CH_2Ph , CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ e CH_2NH . Os sinais dos 5 hidrogênios aromáticos aparecem sob a forma de um multipletos centrado em δ 7,21.

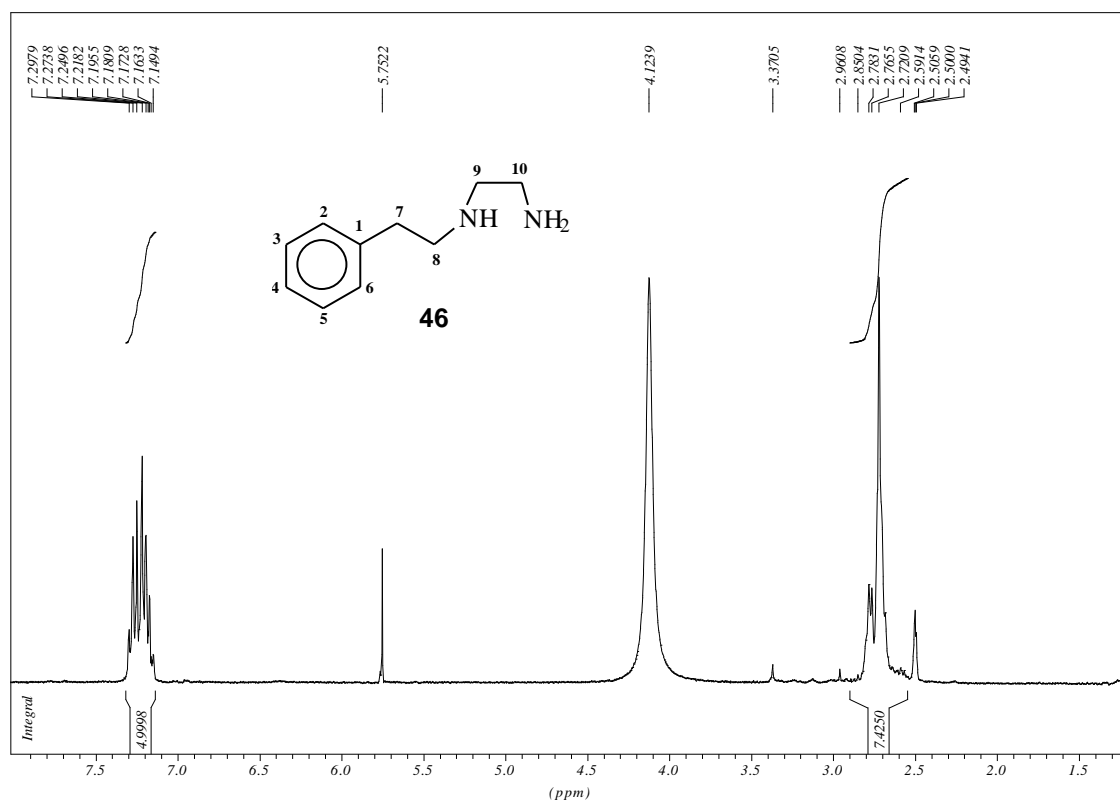


Figura 21- Espectro de RMN de ^1H de **46**.

No espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, figura 22) são observados os sinais de absorção a δ 35,6; 39,0; 47,2 e 50,5 correspondentes aos carbonos metilênicos C-7, C-10, C-9 e C-8, respectivamente (figura 22 a), além dos sinais correspondentes ao anel aromático a δ 125,9; 128,3; 128,6 e 140,1.

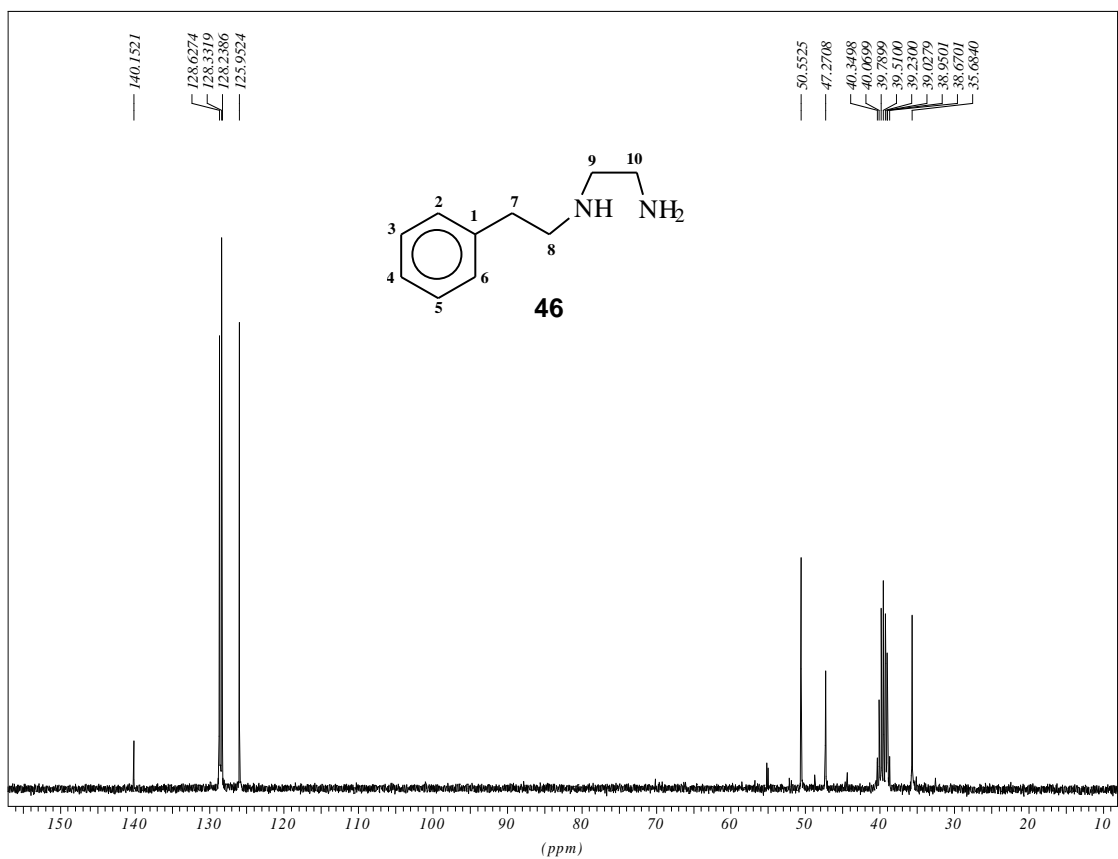


Figura 22- Espectro de RMN de ^{13}C de **46**.

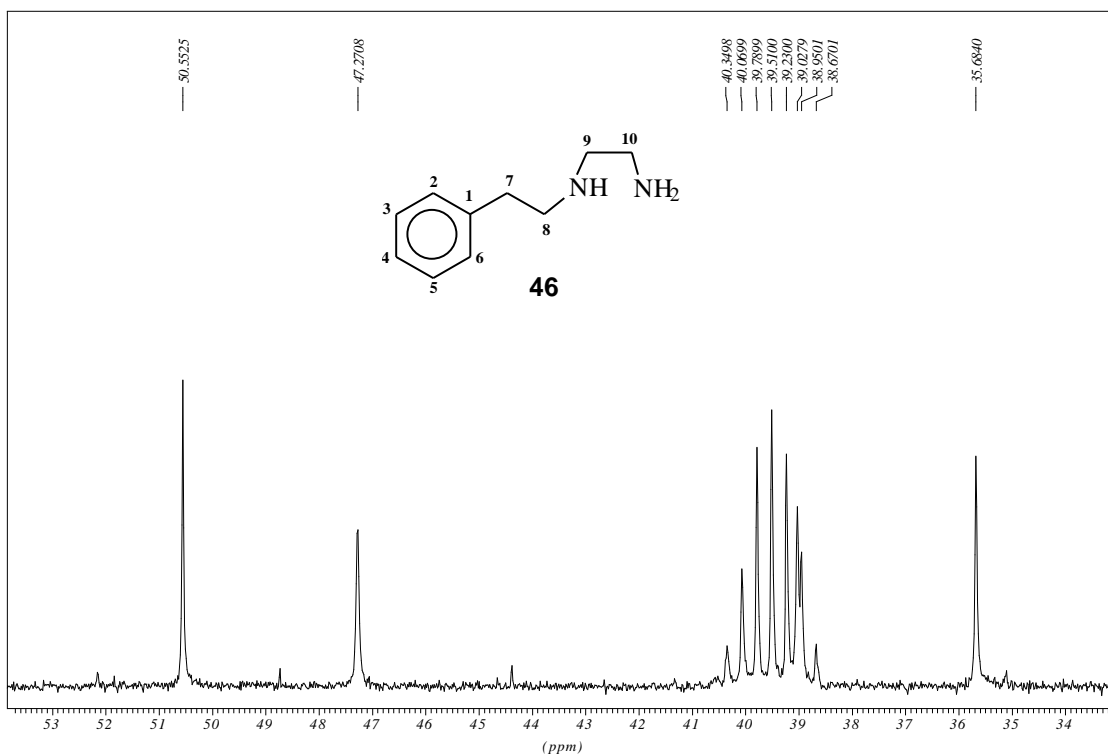


Figura 22 a- Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **46**.

O resultado de análise elementar (tabela 2) é condizente com a fórmula estrutural proposta para o ligante **46** na forma de bromidrato.

Tabela 2- Dados de análise elementar, teórico e experimental, do ligante **46**.

LIGANTE	C%		H%		N%	
	TEOR.	EXP.	TEOR.	EXP.	TEOR.	EXP.
46*	48,98	48,72	6,93	7,39	11,42	10,73

* valores acrescidos de uma molécula de HBr no cálculo teórico.

b.2) *N*-[3-(fenil)-propil]-1,2-etanodiamina **48**

O espectro vibracional (figura 23) na região do IV desse composto apresenta bandas de absorção a 3276, 3025, 2935 e 1653 cm^{-1} que podem ser atribuídas aos estiramentos das ligações N-H, C-H aromático, C-H alifático e C=C, respectivamente.

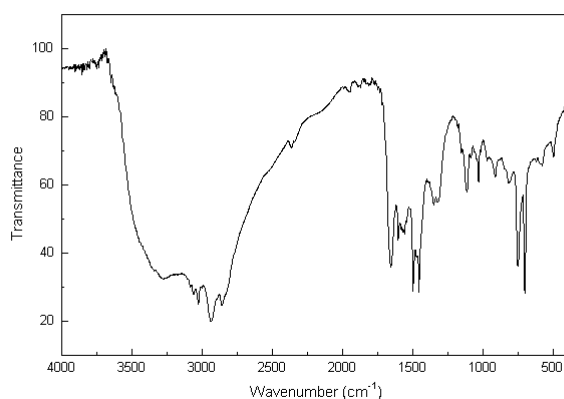


Figura 23- Espectro no infravermelho do composto **48**.

No espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , figura 24), observa-se um sinal de absorção na forma de quinteto a δ 1,82 referente aos hidrogênios $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ e ainda, um sinal sob a forma de um multiplete centrado em δ 2,65 que foi atribuído aos hidrogênios dos grupos CH_2Ph e CH_2NH_2 . O sinal referente aos hidrogênios CH_2NH da porção etilenodiamina é um tripleto a δ 2,81, enquanto que o sinal a δ 3,13, observado como um simpleto largo, pode ser atribuído aos hidrogênios metilênicos H-9 do grupo CH_2NH . Os sinais de absorção dos hidrogênios aromáticos são observados sob a forma de um multiplete centrado a δ 7,20.

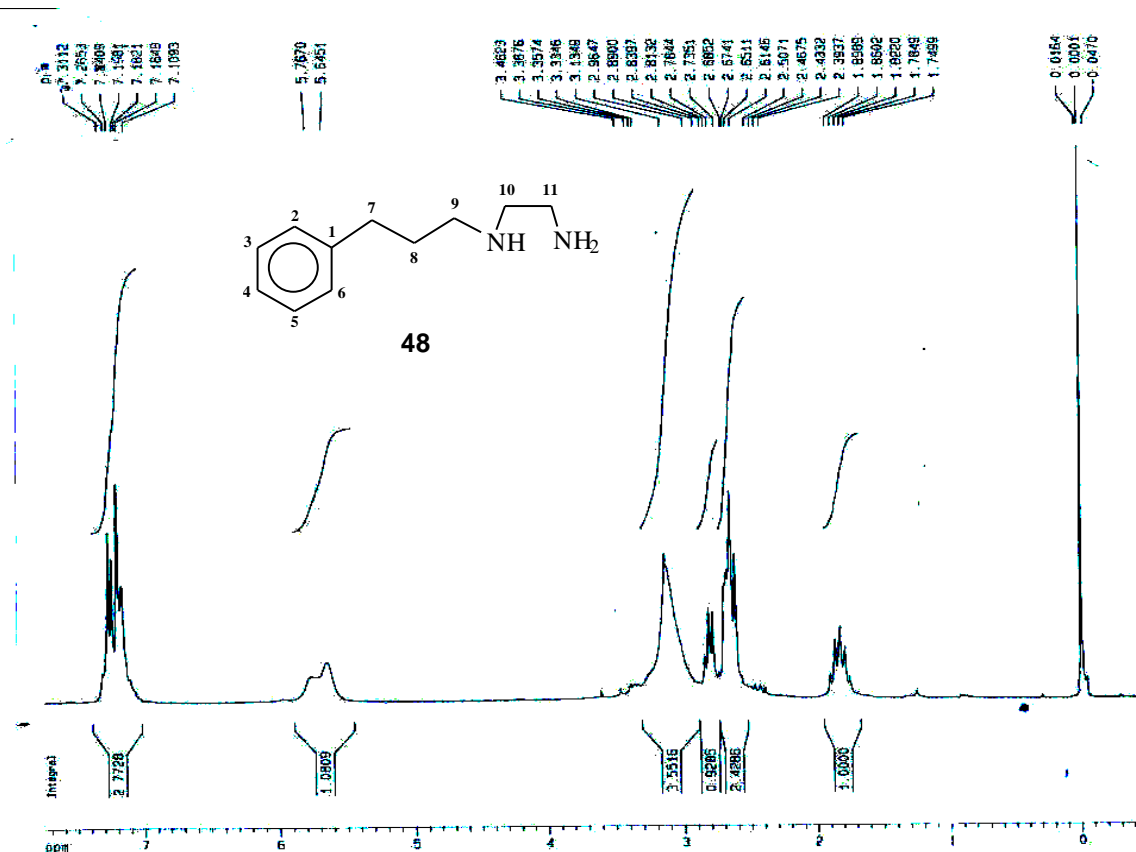


Figura 24- Espectro de RMN de ^1H de **48**.

No espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , figura 25) verifica-se a presença dos sinais de absorção a δ 31,5; 33,6; 41,4; 49,2 e 52,0 devidos aos carbonos C-8, C-7, C-11, C-10 e C-9, respectivamente, além dos sinais correspondentes aos carbonos aromáticos a δ 125,79; 128,35; 128,37 e 142,07.

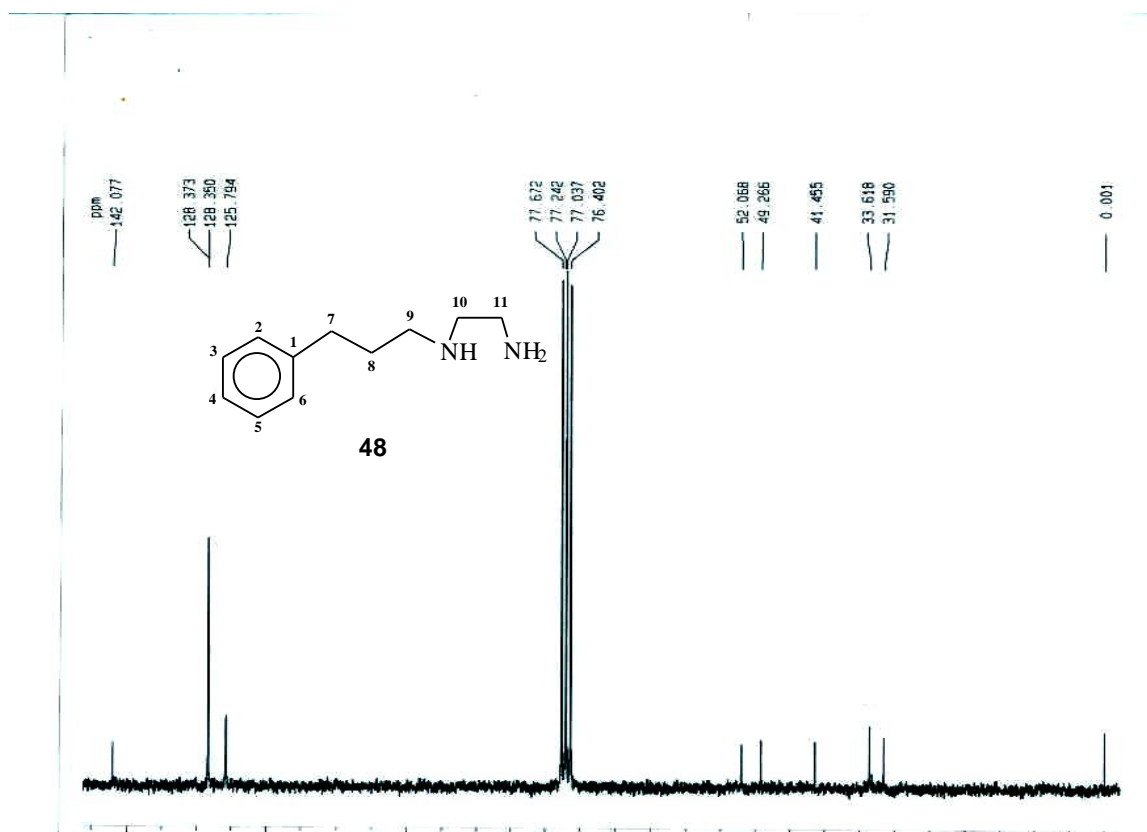


Figura 25- Espectro de RMN de ^{13}C de **48**.

b.3) Brometo de 2-(4-nitrofenil)-etila **50**

Observa-se no espectro de infravermelho (figura 26) bandas de absorção a 3081, 2960 e 1606 cm^{-1} que podem ser atribuídas aos estiramentos das ligações C-H aromático, C-H alifático e C=C, respectivamente. As bandas de absorção correspondentes aos estiramentos da ligação N-O do grupo NO_2 podem ser observadas a 1520 e 1346 cm^{-1} . Além disso, observa-se uma banda de absorção a 703 cm^{-1} que pode ser atribuída ao estiramento da ligação C-Br.

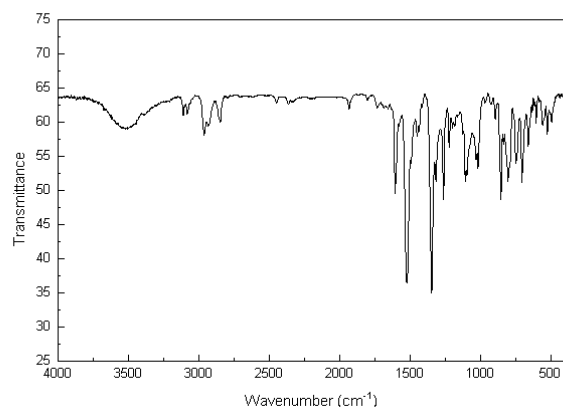


Figura 26- Espectro no infravermelho do composto **50**.

A análise do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , figura 27) nos permite observar dois tripletos a δ 3,29 e 3,62 ($J_{7-8} = 7,1$ Hz) atribuídos aos hidrogênios H-7 e H-8 dos grupos CH_2Ph e CH_2Br , respectivamente. Os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático aparecem como dupletos a δ 7,39 ($J = 8,7$ Hz) e 8,17 ($J = 8,7$ Hz).

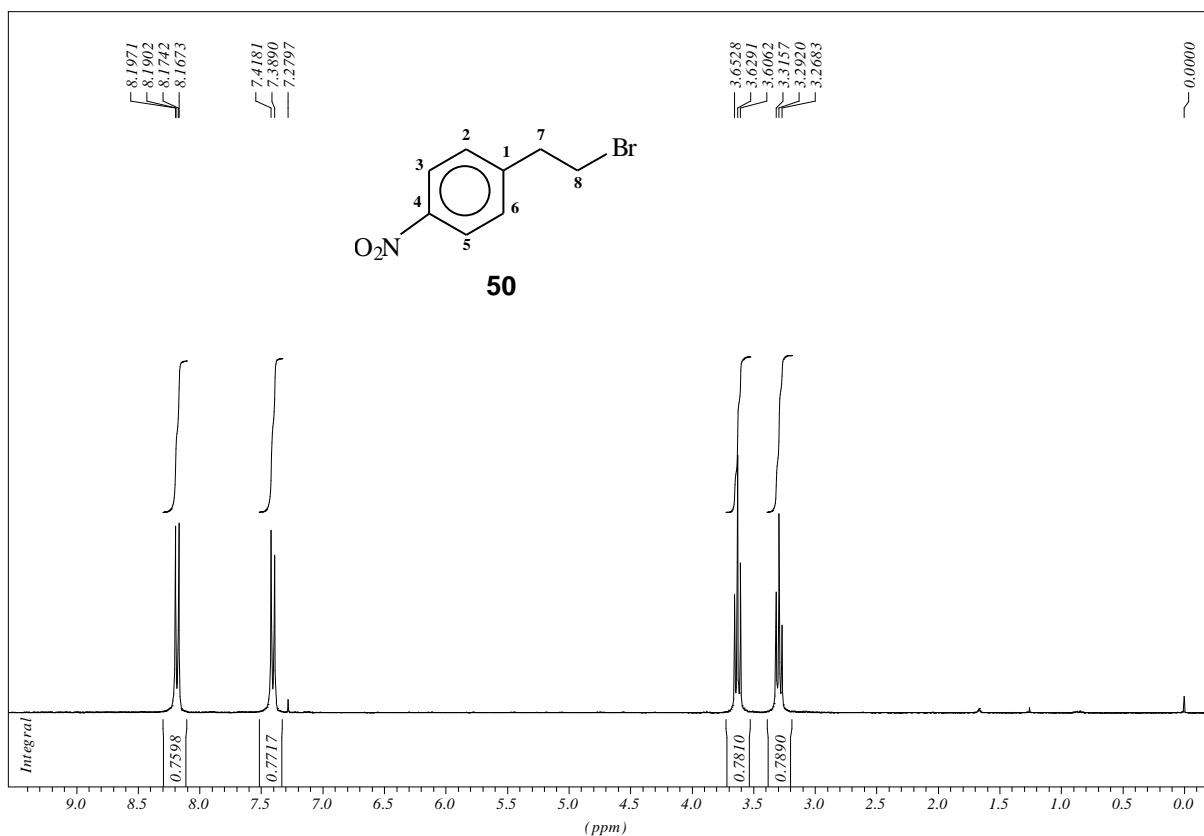


Figura 27- Espectro de RMN de ^1H de **50**.

No espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , figura 28) observam os sinais a δ 31,7 e 38,5 correspondentes aos carbonos metilênicos C-7 e C-8, além dos sinais correspondentes ao anel aromático a 123,7; 129,5; 146,2 e 146,9 atribuíveis aos carbonos C-3/C-5; C-2/C-6; C-1 e C-4.

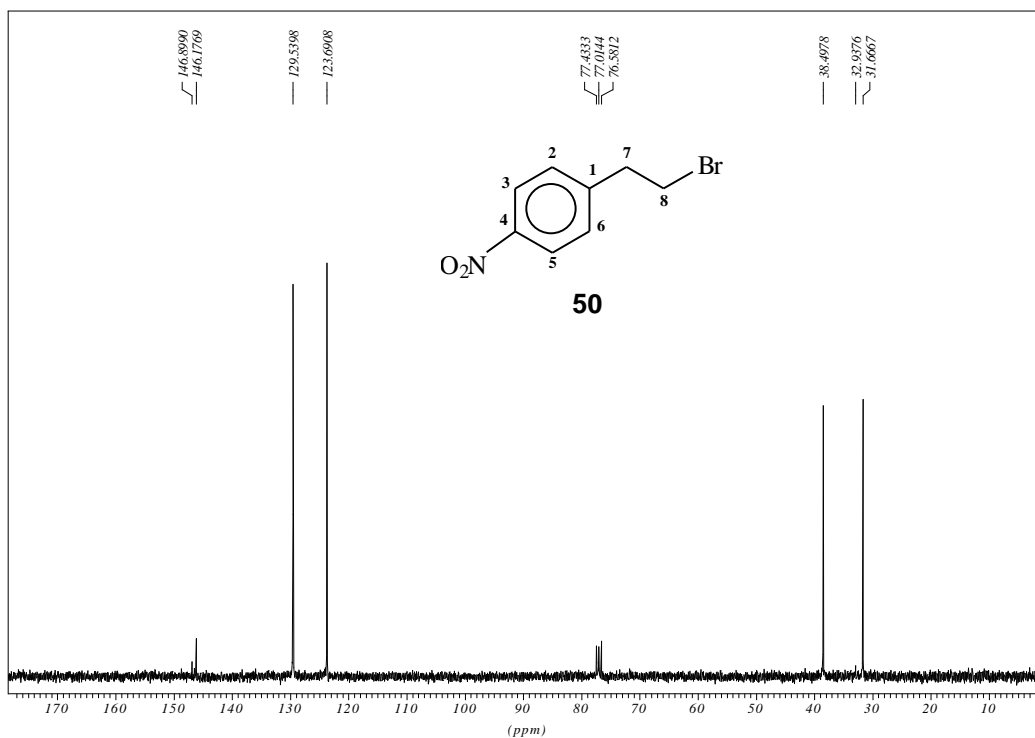


Figura 28- Espectro de RMN de ^{13}C de **50**.

b.4) Brometo de 3-(4-nitrofenil)-propila **52**

O espectro de infravermelho (figura 29) deste composto mostra bandas de absorção a 3076 , 2942 e 1598 cm^{-1} que podem ser atribuídas aos estiramentos das ligações C-H aromático, C-H alifático e C=C, respectivamente. As bandas de absorção a 1517 e 1345 cm^{-1} evidenciam a presença do grupo NO_2 . Também é observado uma banda de absorção a 697 cm^{-1} que pode ser atribuída ao estiramento da ligação C-Br.

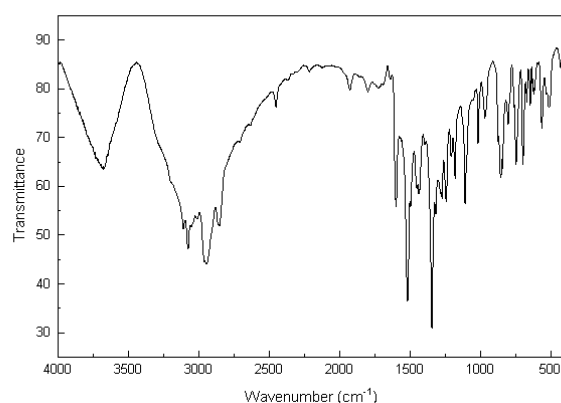


Figura 29- Espectro no infravermelho do composto **52**.

No espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , figura 30) observa-se um multipeto a δ 2,21 atribuível aos hidrogênios H-8 do grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$. Além disso, aparecem dois tripletos a δ 2,91 e 3,41 correspondentes aos hidrogênios H-7 ($J_{7-8} = 7,4$ Hz) do grupo CH_2Ph e dos hidrogênios H-9 ($J_{9-8} = 6,4$ Hz) do grupo CH_2Br (figura 30 a). Os sinais devidos aos hidrogênios aromáticos aparecem como dupletos a δ 7,37 e 8,13 que podem ser atribuíveis aos hidrogênios H-2/H-6 ($J = 8,7$ Hz) e H-3/H-5 ($J = 8,7$ Hz), respectivamente.

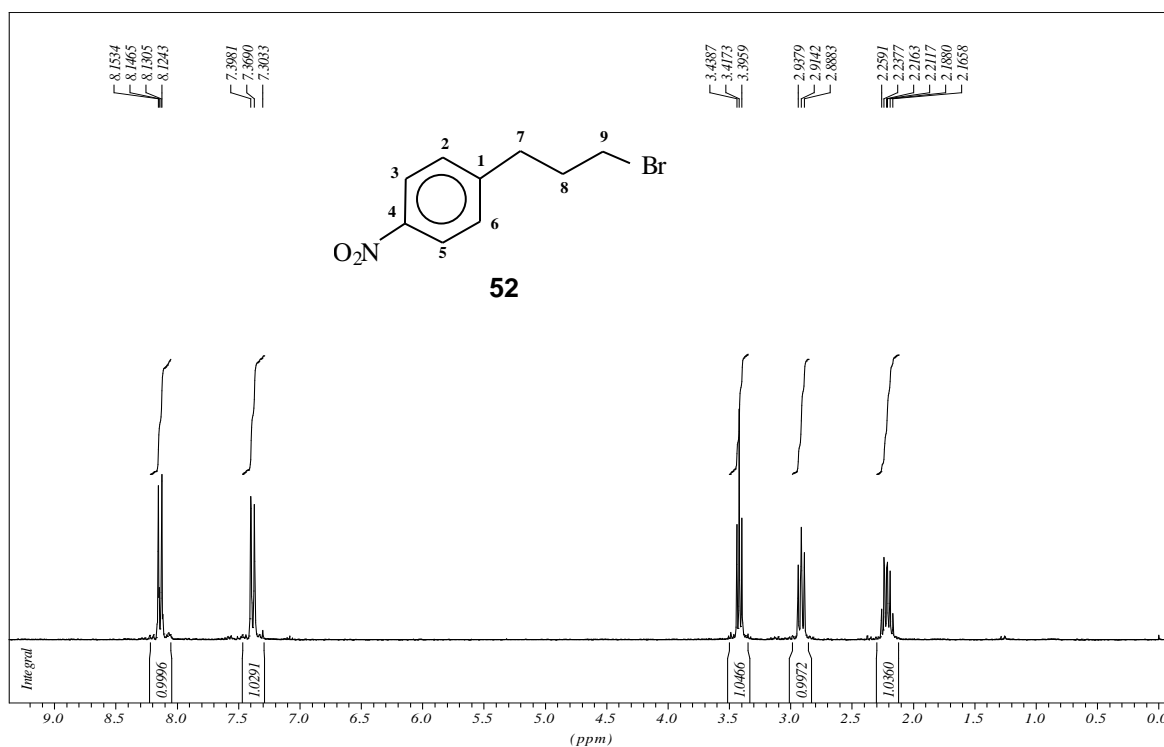


Figura 30- Espectro de RMN de ^1H de **52**.

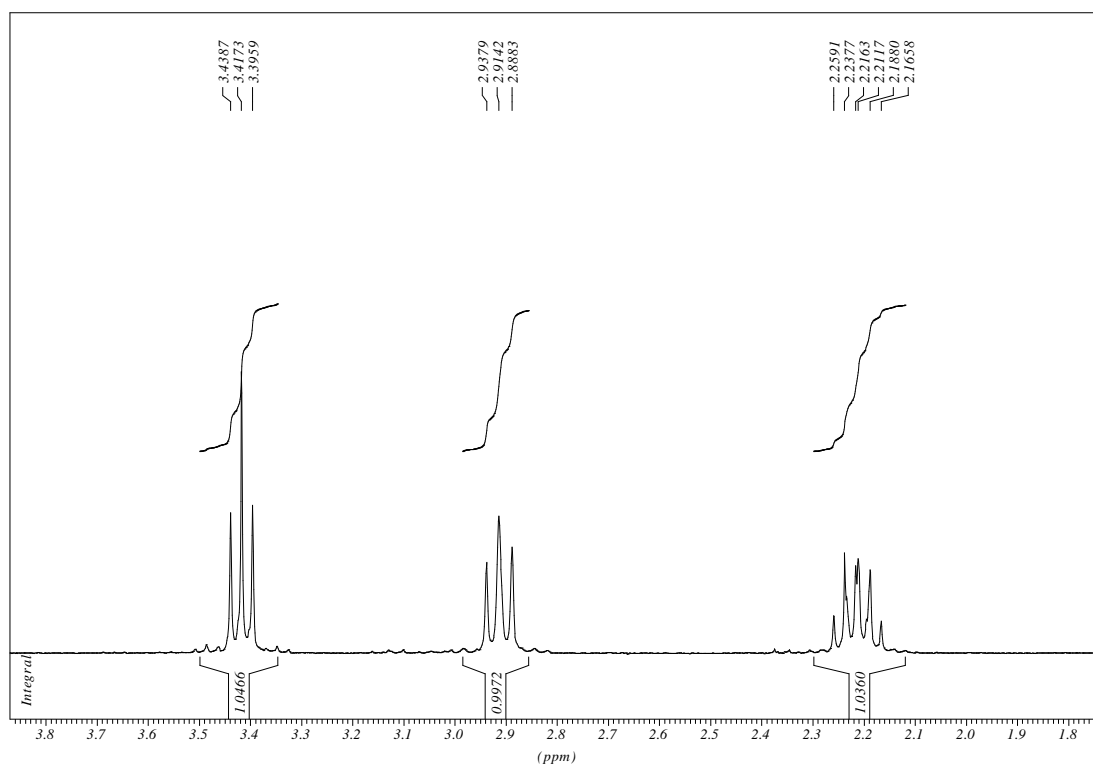


Figura 30 a- Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **52**.

O espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) nos revela sinais em δ 32,5; 33,4 e 33,8 pertencentes aos carbonos metilênicos C-7, C-8 e C-9. Os sinais dos carbonos aromáticos C-3/C-5 e C-2/C-6 aparecem em δ 123,7 e 129,4 e os sinais referentes aos carbonos não hidrogenados C-1 e C-4 em δ 146,5 e 148,5.

b.5) *N*-[2-(4-nitrofenil)-etil]-1,2-etanodiamina **53**

No espectro de infravermelho (figura 31) observa-se uma banda larga de absorção a 3290 cm^{-1} , relativa ao estiramento da ligação N-H. Podem ainda ser observadas bandas a 2953 , 2930 e 1599 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos das ligações C-H aromático, C-H alifático e C=C, respectivamente, além de duas bandas de absorção intensas a 1516 e 1347 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos da ligação N-O do grupo NO_2 .

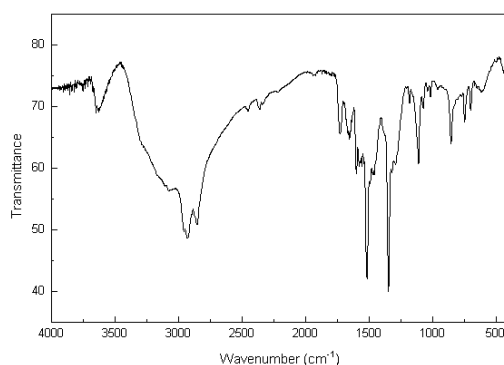


Figura 31- Espectro no infravermelho do composto **53**.

Pode-se observar no espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , figura 32 a) um tripleto a δ 2,72 que corresponde aos hidrogênios H-7 ($J_{7-8} = 6,4\text{ Hz}$) do grupo CH_2Ph , um sinal largo a δ 2,89 correspondente aos hidrogênios CH_2NH_2 e CH_2NH e ainda, um tripleto a δ 3,27 ($J_{8-7} = 6,4\text{ Hz}$) atribuído aos hidrogênios H-8 do grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$. Além disso, são observados (figura 32 b) dois dupletos a δ 7,43 ($J = 8,6\text{ Hz}$) e 8,11 ($J = 8,6\text{ Hz}$) relativos aos 4 hidrogênios aromáticos.

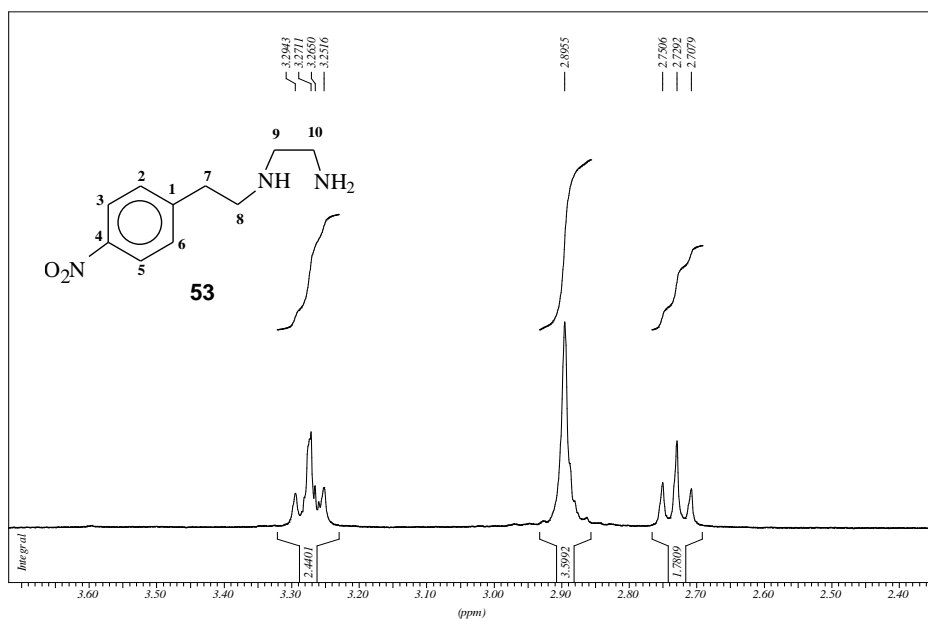


Figura 32 a- Expansão do espectro de RMN de ^1H de **53** na região de δ 2,30-3,70.

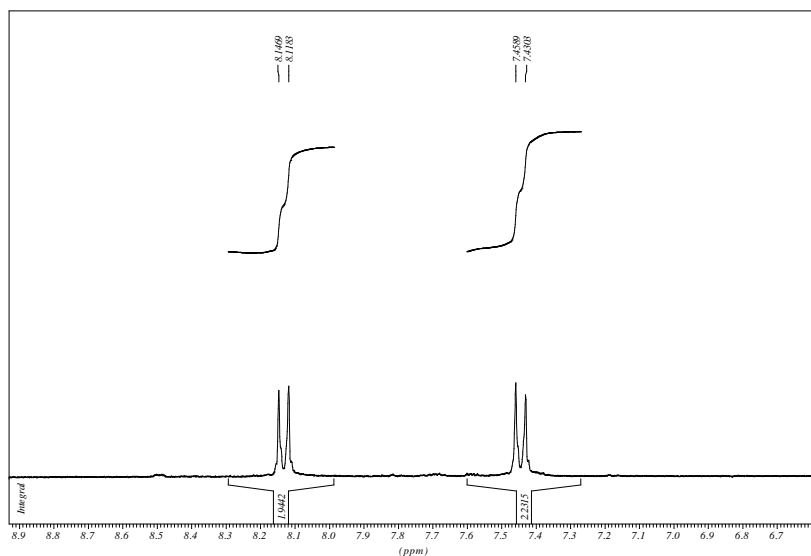


Figura 32 b- Expansão do espectro de RMN de ^1H de **53** na região de δ 6,60-8,90.

No espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , figura 33) verificam-se os sinais a δ 36,5; 39,8; 49,4 e 51,1 referentes aos dos carbonos C-7, C-10, C-9 e C-8, respectivamente, e aqueles correspondentes aos carbonos aromáticos a δ 124,8; 131,0; 147,0 e 149,1.

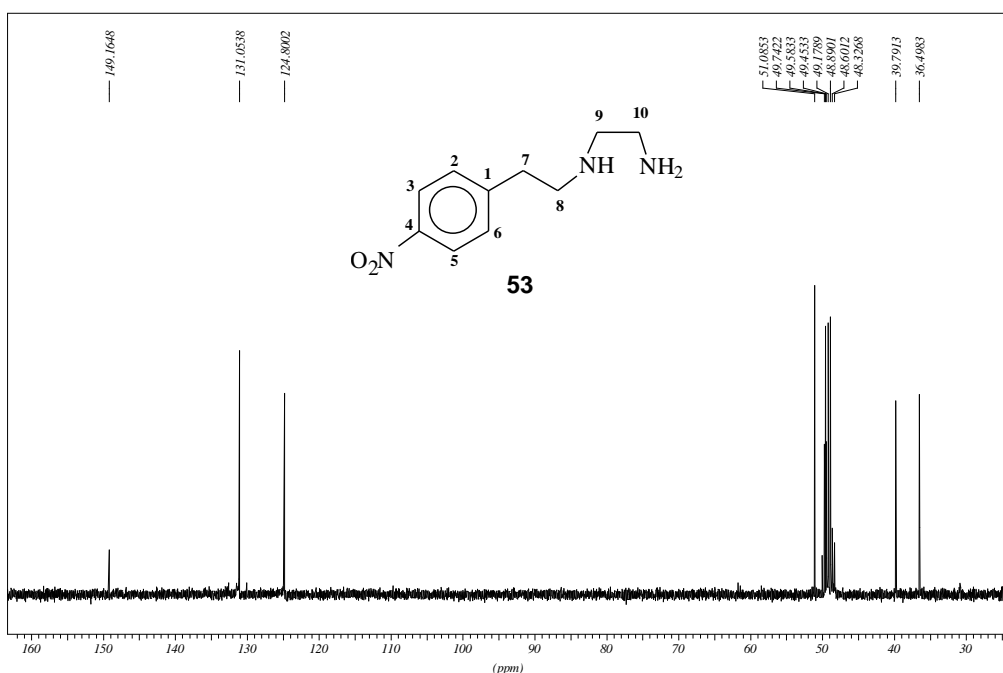


Figura 33- Espectro de RMN de ¹³C de **53**.

b.6) *N*-[3-(4-nitrofenil)-propil]-1,2-etanodiamina **54**

Observa-se no espectro de infravermelho (figura 34) desse composto uma banda larga de absorção a 3435 cm⁻¹, relativa ao estiramento da ligação N-H e bandas a 2995, 2961 e 1598 cm⁻¹ correspondentes aos estiramentos das ligações C-H aromático, C-H alifático e C=C, respectivamente, além de duas bandas de absorção intensas a 1514 e 1348 cm⁻¹ correspondentes aos estiramentos da ligação N-O do grupo NO₂.

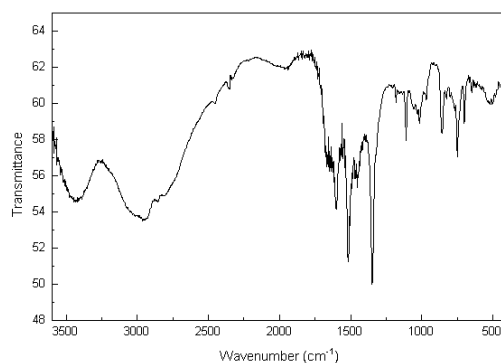


Figura 34- Espectro no infravermelho do composto **54**.

A análise do espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , figura 35) revelou a presença de um multiplete δ 2,05 atribuído aos hidrogênios H-8 do grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, dois tripletos a δ 2,85 e 3,07 referentes, respectivamente, aos hidrogênios H-7 ($J_{7-8} = 7,5$ Hz) do grupo CH_2Ph e aos hidrogênios H-11 ($J_{11-10} = 7,5$ Hz) do grupo CH_2NH_2 . Os sinais relativos aos hidrogênios H-9 e H-10 aparecem sob a forma de um multiplete a δ 3,27. Os sinais devidos aos hidrogênios aromáticos aparecem como dupletos a δ 7,47 e 8,12 que podem ser atribuíveis aos hidrogênios H-2/H-6 ($J = 8,8$ Hz) e H-3/H-5 ($J = 8,8$ Hz), respectivamente.

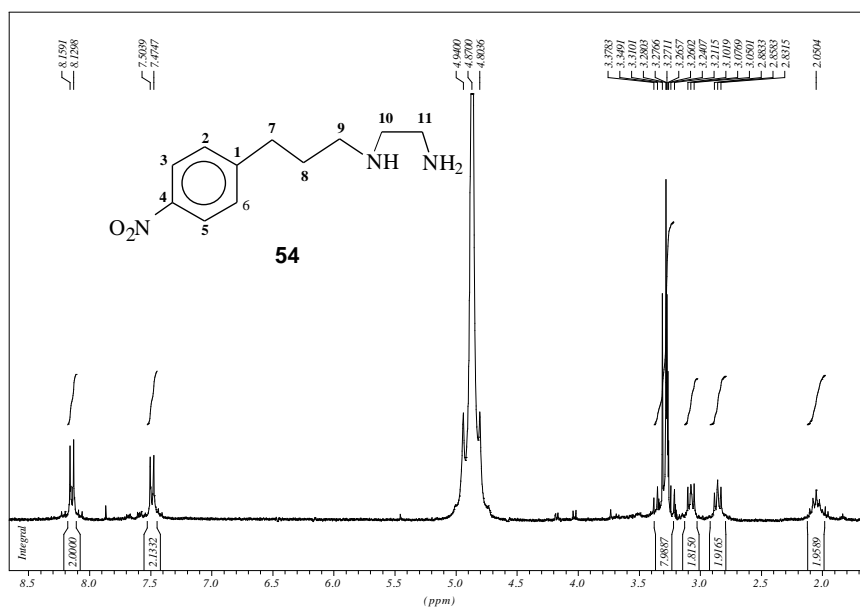


Figura 35- Espectro de RMN de ¹H de 54.

No espectro de RMN de ¹³C (CD₃OD, figura 36) verifica-se a presença dos sinais a δ 29,2; 33,6; 37,5; 46,2 e 49,2 atribuíveis aos carbonos C-8, C-7, C-11, C-10 e C-9, respectivamente, além dos sinais correspondentes aos carbonos aromáticos a δ 124,9; 130,9; 148,0 e 150,1.

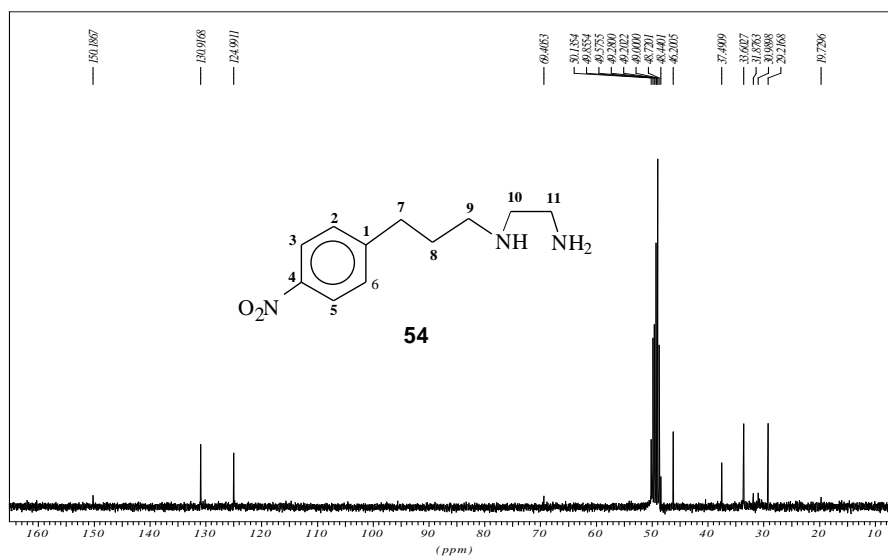


Figura 36- Espectro de RMN de ¹³C de 54.

b.7) *N*-[2-(4-aminofenil)-etil]-1,2-etanodiamina **55**

No espectro vibracional na região do IV desse composto (figura 37) observam-se bandas de absorção a 3410, 3310, 3010, 2926 e 1615 cm^{-1} que podem ser atribuídas aos estiramentos das ligações N-H aromático, N-H alifático, C-H aromático, C-H alifático e C=C, respectivamente. Por outro lado, não há bandas de absorção referentes ao grupo nitro, presente no espectro material de partida (composto **54**), evidenciando assim a redução do mesmo.

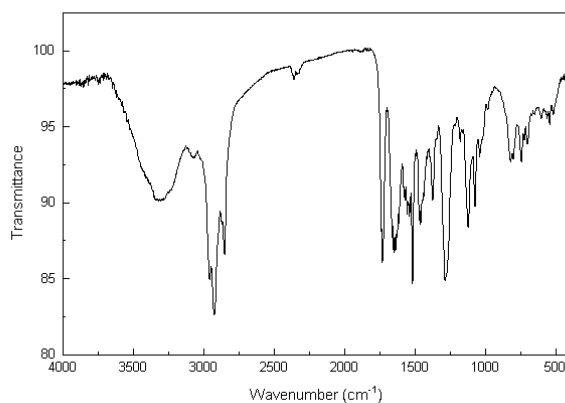


Figura 37- Espectro no infravermelho do composto **55**.

No espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , figura 38) observa-se um tripleto a δ 2,85 que corresponde aos hidrogênios H-7 ($J_{7-8} = 7,3$ Hz) do grupo CH_2Ph , um multipletto a δ 3,12 correspondente aos hidrogênios CH_2NH_2 e CH_2NH , e ainda, um tripleto a δ 3,48 ($J_{8-7} = 7,3$ Hz) atribuído aos hidrogênios H-8 do grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$. Além disso, são observados dois dupletos a δ 6,70 ($J = 8,4$ Hz) e 7,00 ($J = 8,4$ Hz) relativos aos 4 hidrogênios aromáticos.

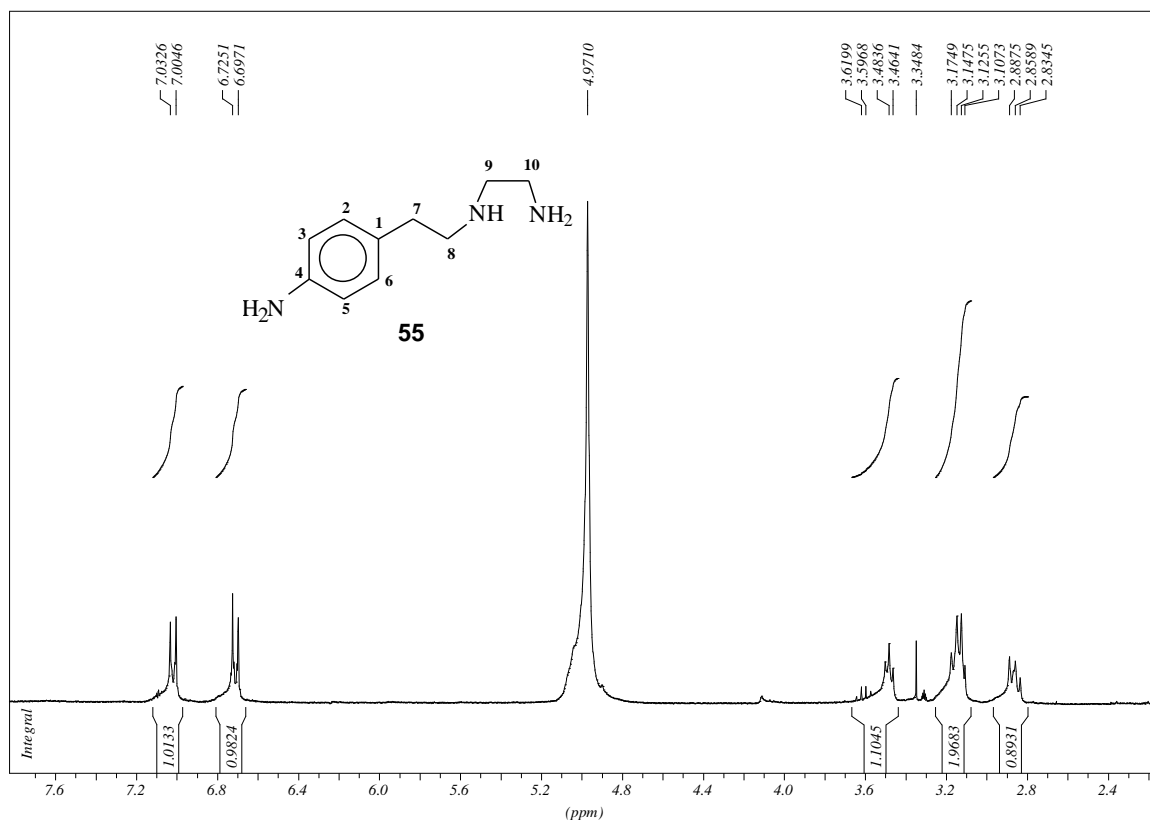


Figura 38- Espectro de RMN de ¹H de **55**.

No espectro de RMN de ¹³C (CD₃OD, figura 39) verifica-se a presença dos sinais a δ 32,8; 37,3; 49,1 e 50,6 relativos aos carbonos metilênicos C-7, C-10, C-9 e C-8, respectivamente, e dos sinais correspondentes aos carbonos aromáticos a δ 117,2; 127,0; 130,6 e 147,9.

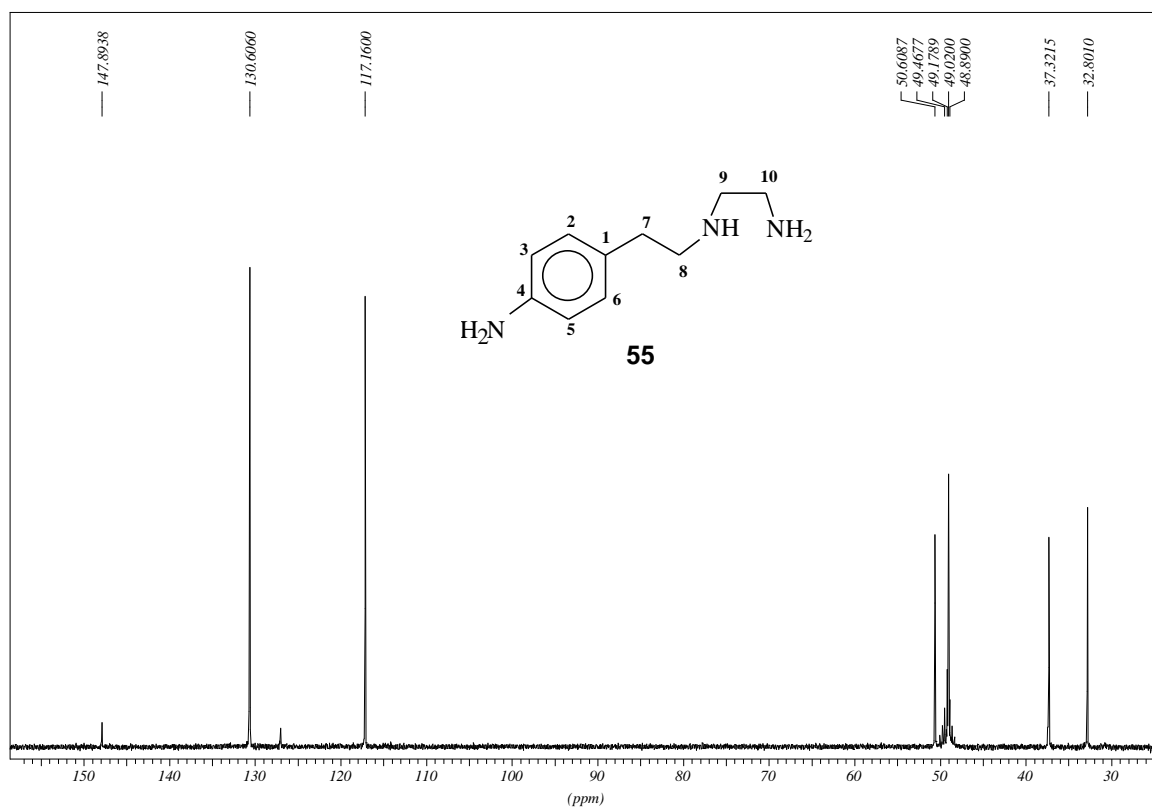


Figura 39- Espectro de RMN de ^{13}C de 55.

b.8) Iodeto de 2-(α -naftil)-etila 57

No espectro de infravermelho (figura 40) são observadas bandas de absorção a 3058, 2960 e 1596 cm^{-1} que podem ser atribuídas aos estiramentos das ligações C-H aromático, C-H alifático e C=C, respectivamente. A banda de absorção correspondente ao estiramento da ligação C-I pode ser observada a 529 cm^{-1} .

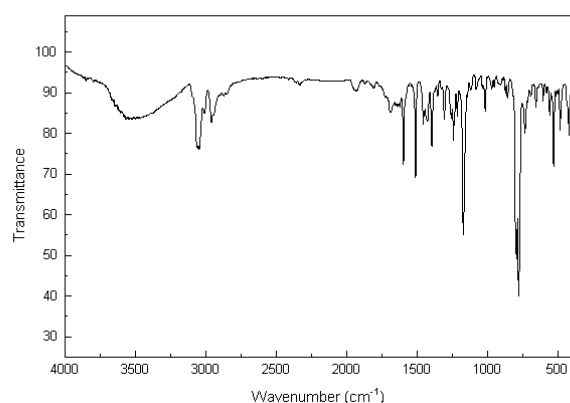


Figura 40- Espectro no infravermelho do composto **57**.

No espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , figura 41) são observados dois multipletos centrados a δ 3,48 e 3,68 que podem ser atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-11 e H-12. Os sinais devidos aos hidrogênios H-2, H-3, H-6 e H-7 são multipletos entre δ 7,35 e 7,62. Além disso, sinais sob a forma de dupletos duplos a δ 7,79; 7,89 e 8,01 são atribuíveis aos hidrogênios H-4, H-5 e H-8.

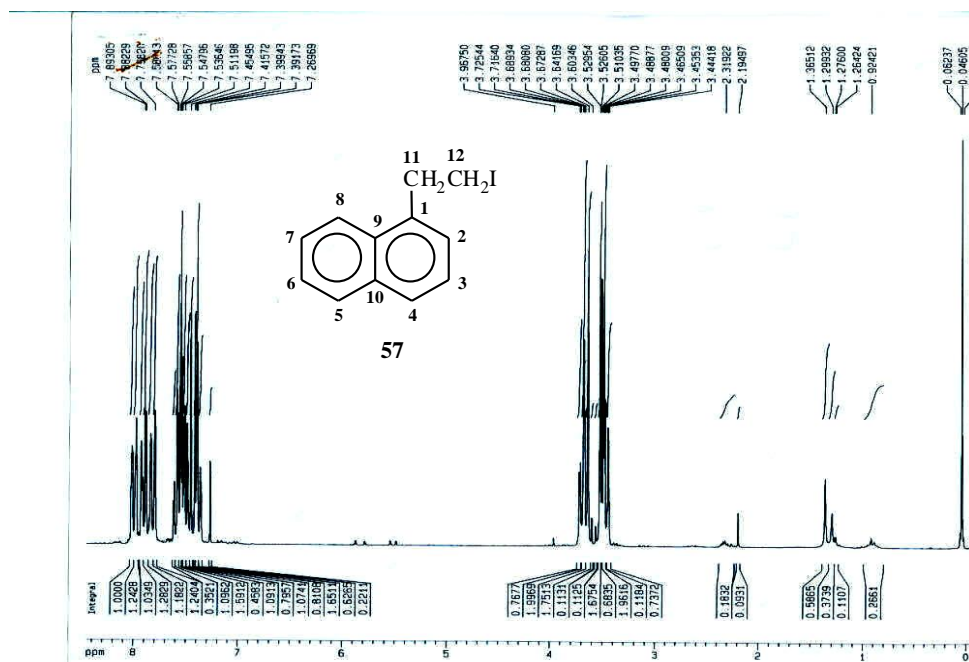


Figura 41- Espectro de RMN de ^1H de **57**.

No espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , figura 42) observam-se os sinais de absorção a δ 4,4 e 37,9 correspondentes aos carbonos metilênicos C-12 e C-11, respectivamente. Os sinais correspondentes aos carbonos do grupamento naftila podem ser encontrados a δ 123,0, atribuível ao carbono C-8, a δ 125,5; 125,7; 126,2; 126,5, e 127,6 que podem ser atribuídos aos carbonos C-2, C-3, C-4, C-6 e C-7, e o sinal encontrado a δ 128,9, pode ser atribuído ao carbono C-5. Além disso, os sinais correspondentes aos carbonos não hidrogenados C-1, C-9 e C-10 encontram-se a δ 131,2; 133,9 e 136,7.

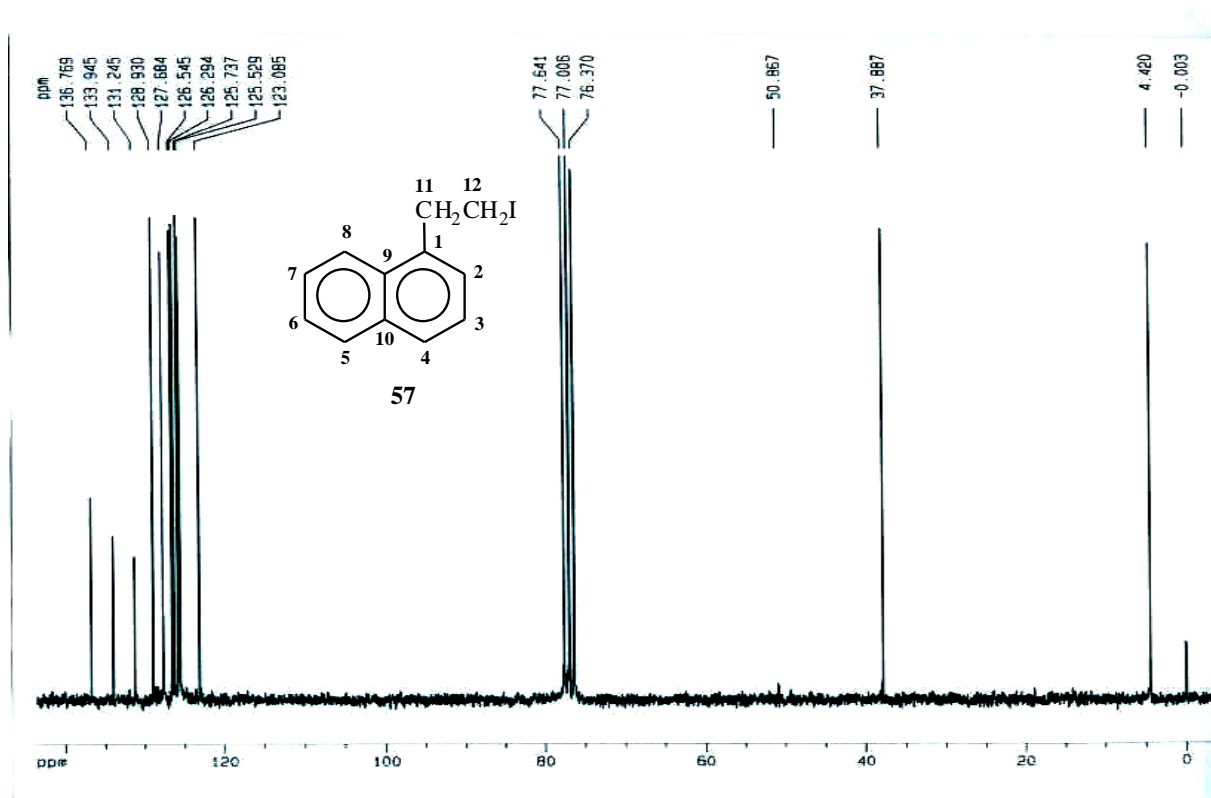


Figura 42- Espectro de RMN de ^{13}C de **57**.

b.9) *N*-[2-(α -naftil)-etil]-1,2-etanodiamina **58**

No espectro de infravermelho (figura 43) verifica-se a presença de uma banda larga de absorção a 3224 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação N-H, além de bandas de absorção a 3064 , 2851 e 1597 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos das ligações C-H aromático, C-H alifático e C=C, respectivamente.

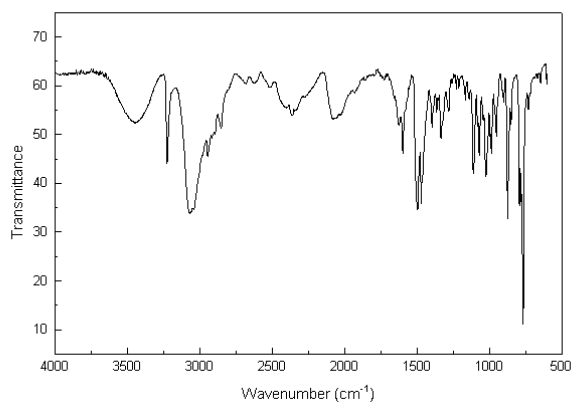


Figura 43- Espectro no infravermelho de composto **58**.

No espectro de RMN de ^1H (D_2O , figura 44) observa-se um multipletto centrado a δ 2,90 que corresponde aos hidrogênios H-11 do grupo CH_2Ar . Também são observados dois multipletos centrados a δ 2,98 e 3,03 que podem ser atribuídos aos hidrogênios H-14 e H-13 dos grupamentos CH_2NH_2 e CH_2NH , respectivamente, e um multipletto centrado a δ 3,29 referente aos hidrogênios H-12 do grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ (figura 44 a). Além disso, observa-se um multipletto centrado a δ 7,41 correspondente aos hidrogênios H-2 e H-3, um multipletto centrado a δ 7,54 correspondente aos hidrogênios H-6 e H-7, e três dupletos duplos a δ 7,79; 7,90 e 8,03 relativos aos hidrogênios H-4, H-5 e H-8 (figura 44 b).

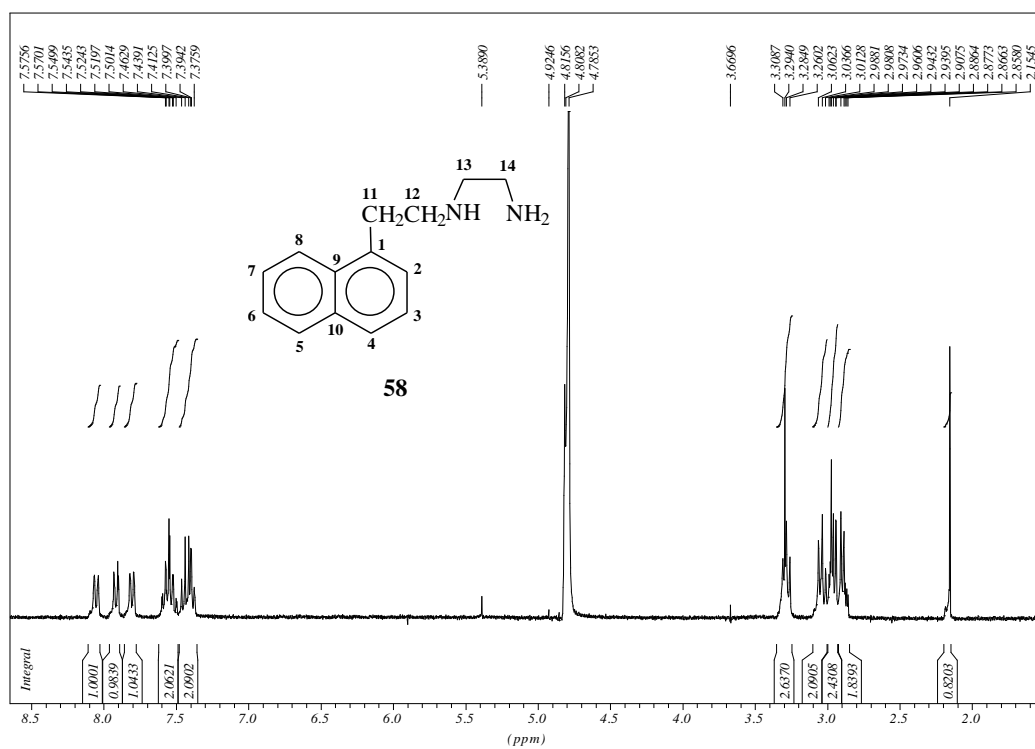


Figura 44- Espectro de RMN de ^1H de **58**.

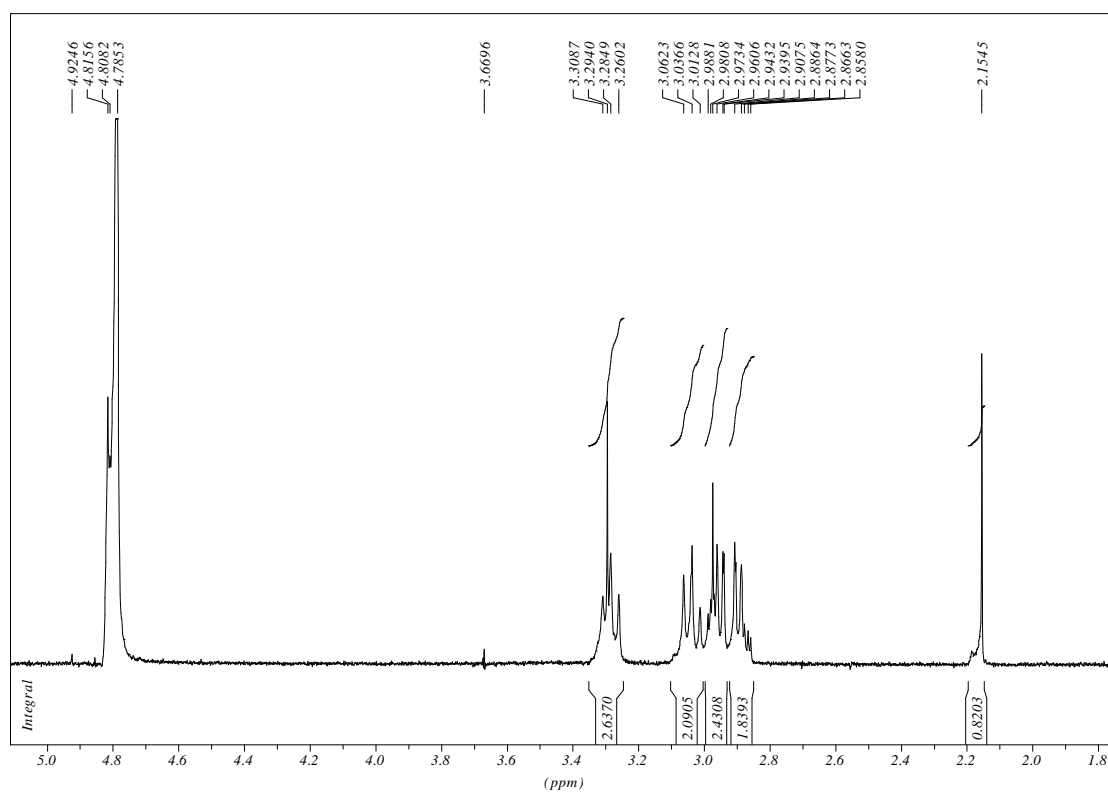


Figura 44 a- Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **58**.

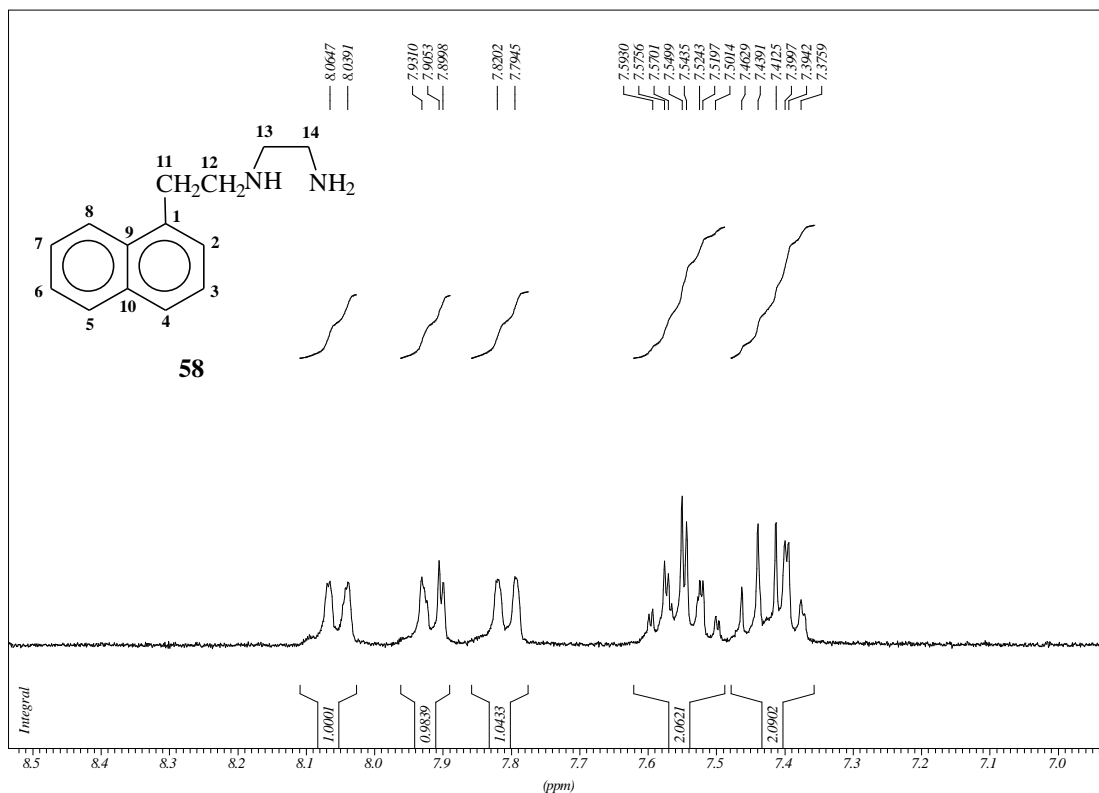


Figura 44 b- Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **58**.

No espectro de RMN de ^{13}C (D_2O , figura 45) observa-se o aparecimento dos sinais de absorção a δ 31,5; 38,3; 47,0 e 49,0 correspondentes aos carbonos metilênicos C-11, C-14, C-13 e C-12, respectivamente. Os sinais dos carbonos do grupamento naftila podem ser observados a δ 123,9 que corresponde ao carbono C-8, a δ 126,3 e 126,6 que foram atribuídos aos carbonos C-6 e C-7, a δ 127,0; 127,6 e 127,9, referentes aos carbonos C-2, C-3 e C-4 e a δ 129,3, devido ao carbono C-5. Além disso, os sinais correspondentes aos carbonos não hidrogenados C-9, C-10 e C-1 aparecem a δ 131,7; 134,2 e 134,9, respectivamente (figura 45 a).

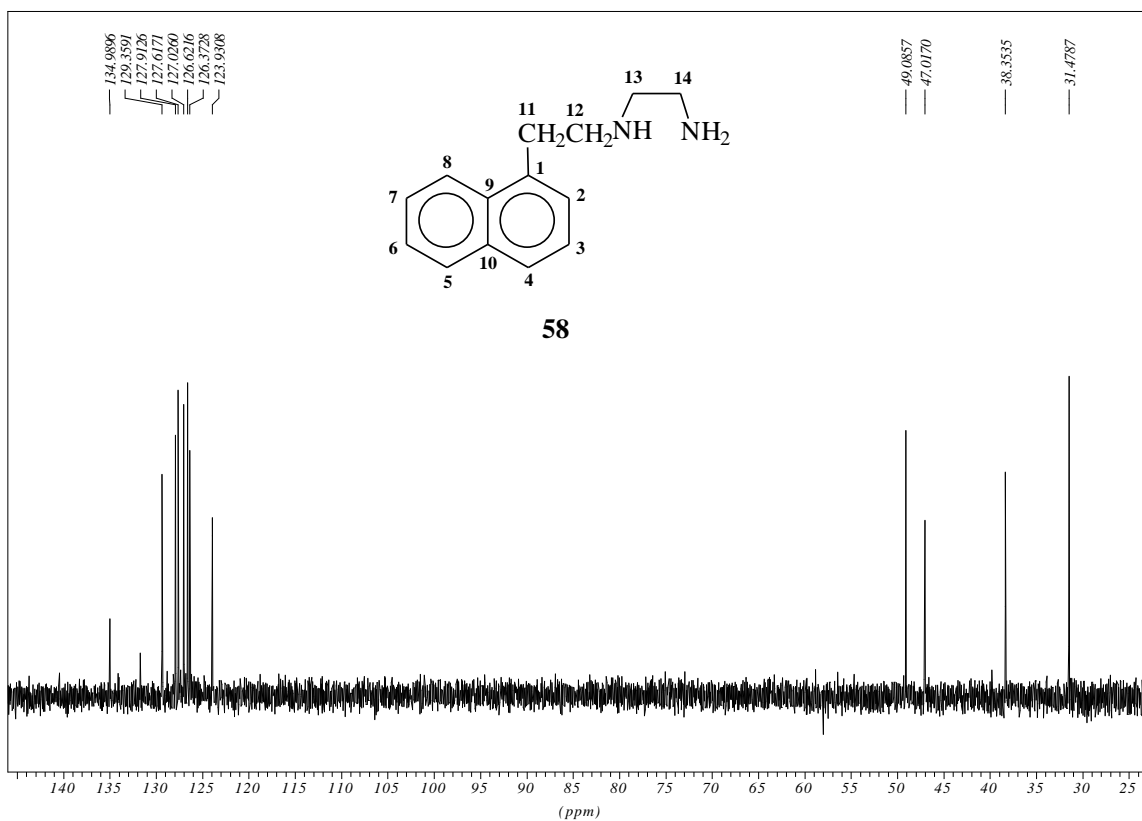


Figura 45- Espectro de RMN de ^{13}C de **58**

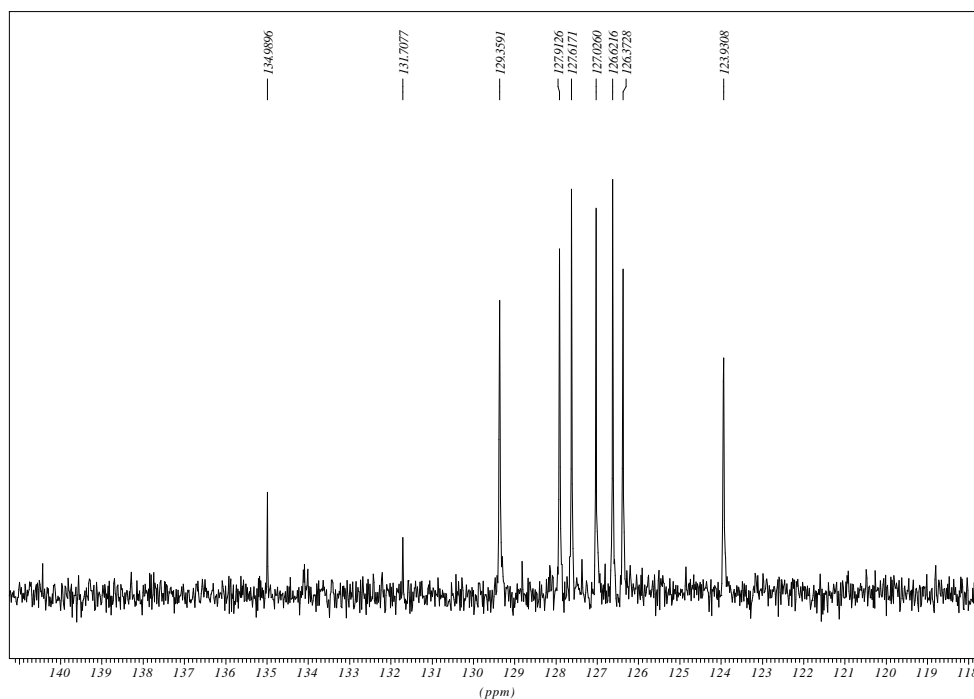


Figura 45 a- Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **58**.

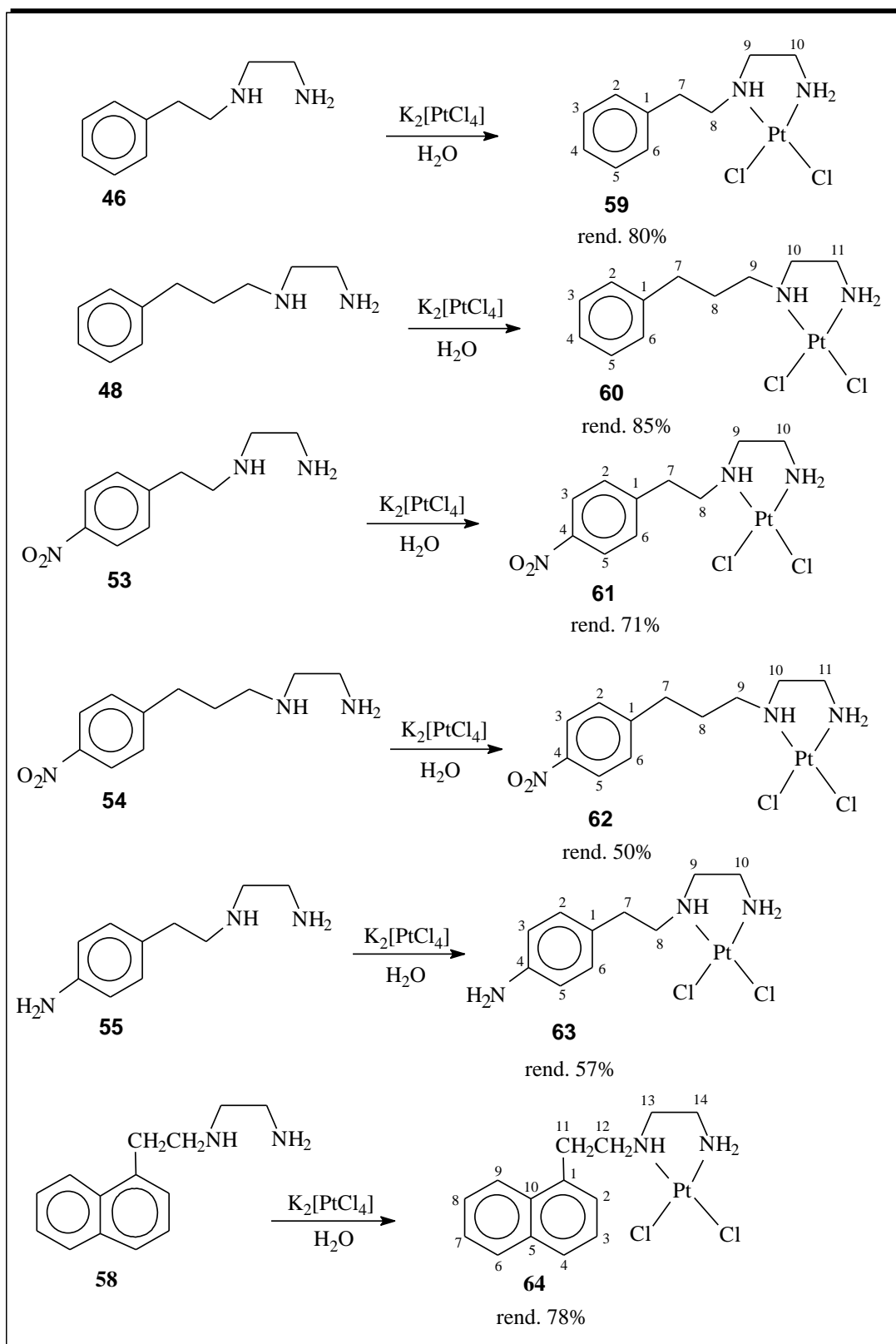
2.3- SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS DA 1,2-ETANODIAMINA

a) Síntese

Os complexos de platina(II) preparados são monometálicos, análogos da cisplatina, e contêm dois grupos cloretos moderadamente lábeis e uma porção composta por um ligante diaminado bidentado formando um anel de cinco membros.

Os complexos 59, 60, 61, 62, 63 e 64 foram preparados, respectivamente, através da reação dos ligantes 46, 48, 53, 54, 55 e 58 (esquema 14) com tetracloroplatinato(II) de potássio, $K_2[PtCl_4]$, em água e à temperatura ambiente. A relação estequiométrica da reação é de 1:1 (ligante/ $K_2[PtCl_4]$).

Os complexos foram separados por simples filtração do meio reacional e obtidos em rendimentos de moderados a satisfatórios (50-85%). Todos os complexos são sólidos, de colorações que variam de amarelo-claro a castanho, e são solúveis em dimetilssulfóxido.



Esquema 14- Síntese dos complexos de platina(II) com derivados da 1,2-etanodiamina.

b) Caracterização

No espectro vibracional na região do IV realizado em pastilha de KBr para todos complexos são observadas, na região de alta frequência, bandas de absorção bem definidas relativas aos modos normais de vibração das ligações N-H alifático, C-H aromático e C-H alifático. Na região de baixa frequência foi possível verificar a presença de bandas de absorção de intensidade média, relativas aos estiramentos das ligações Pt-N e Pt-Cl.

No espectro de RMN de ^1H de todos os complexos, os hidrogênios próximos ao sítio de coordenação da platina apresentam um comportamento bastante diferente daqueles dos seus respectivos ligantes livres. Cada átomo de hidrogênio acopla diferentemente, originando sinais de absorção com maior multiplicidade. Em geral, nos complexos de platina são observados os sinais de absorção dos hidrogênios ligados diretamente ao átomo de nitrogênio (NH). Para os demais sinais de absorção não são observadas grandes variações de deslocamento químico se comparadas com as regiões dos sinais dos ligantes, principalmente, no caso dos hidrogênios aromáticos.

b.1) *Cis*-dicloro{*N*-[2-(fenil)-etil]-1,2-etanodiamina}platina(II) **59**

O estiramento da ligação N-H pode ser observado a 3243 cm^{-1} no seu espectro de infravermelho (figura 46). As bandas observadas a 3025 e 2918 cm^{-1} indicam a presença de ligações C-H aromático e C-H alifático. Também podem ser observadas bandas de absorção a 540 e 316 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos das ligações Pt-N e Pt-Cl, respectivamente.

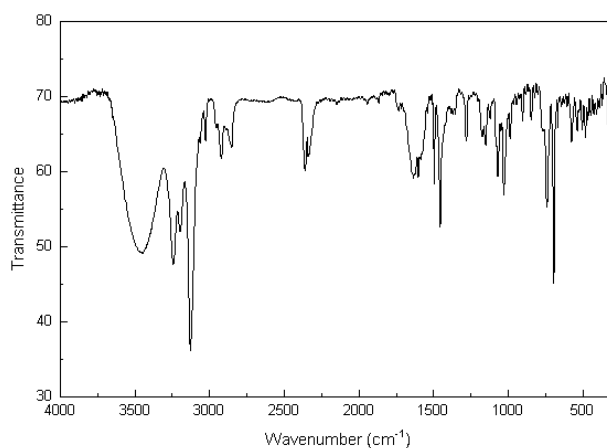


Figura 46- Espectro no infravermelho do composto **59**.

No seu espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, figura 47) são observados quatro sinais de absorção sob a forma de multipletos a δ 2,35; 2,81; 2,98 e 3,24, relativos aos hidrogênios dos grupos CH_2Ph , CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, respectivamente. Os sinais dos hidrogênios dos grupos NH_2 e NH podem ser vistos como simpletos largos a δ 5,37; 5,42 e 6,48 e os hidrogênios aromáticos como um multiplete centrado a δ 7,25.

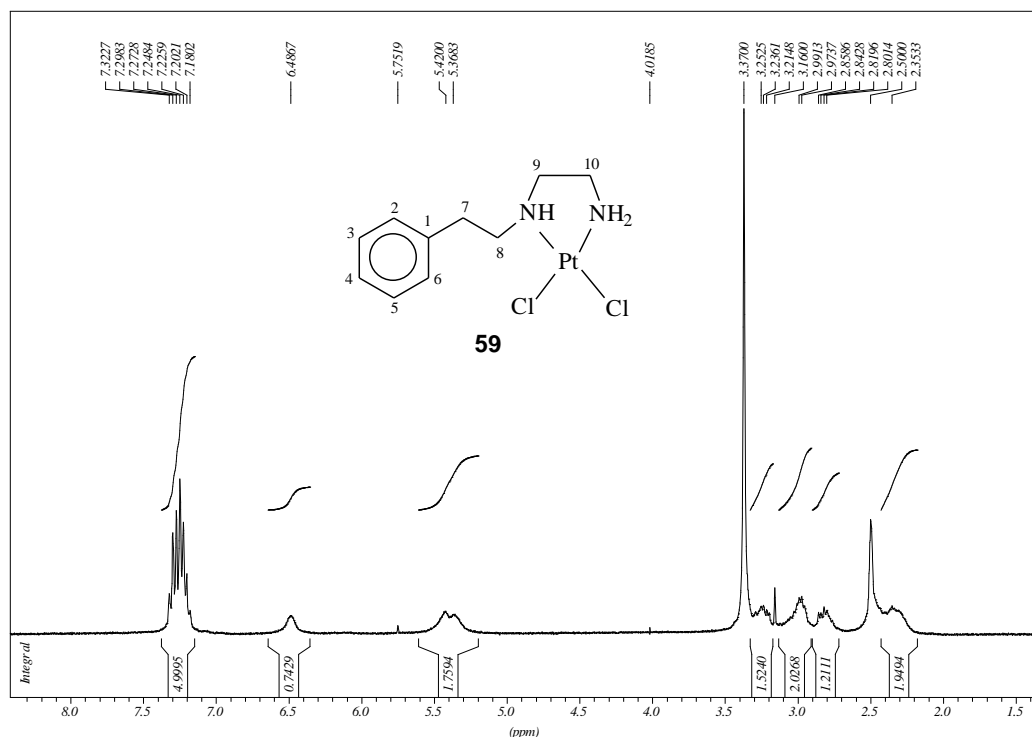


Figura 47- Espectro de RMN de ^1H de **59**.

No seu espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, figura 48) são observados sinais a δ 33,1; 46,6; 53,2 e 55,3 relativos aos carbonos metilênicos C-7, C-10, C-9 e C-8, respectivamente, além dos sinais correspondentes aos carbonos do anel aromático a δ 126,2; 128,4; 128,6 e 138,7.

De acordo com a literatura¹¹¹, complexos de platina que têm em sua esfera de coordenação dois cloretos e dois átomos de nitrogênio ligados diretamente à platina apresentam, no espectro de RMN de ^{195}Pt , um deslocamento químico na região de δ -2300. No espectro de RMN de ^{195}Pt desse complexo ($\text{DMSO-}d_6$) mostrou um único sinal a δ -2365 conforme esperado para a estrutura proposta.

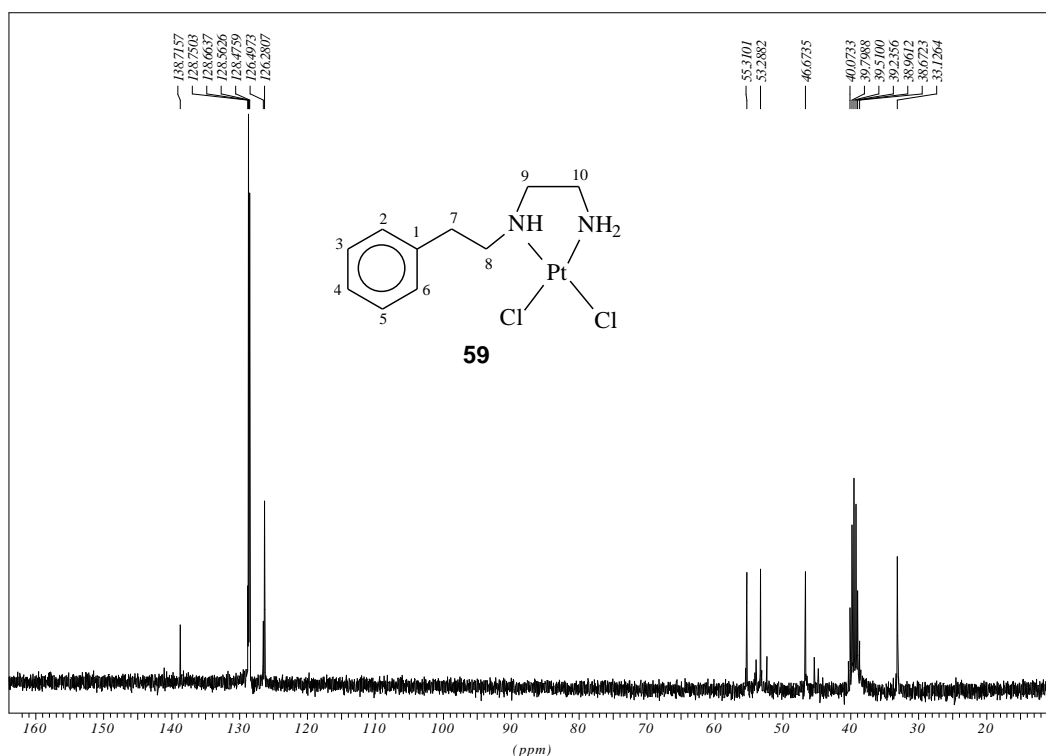


Figura 48- Espectro de RMN de ^{13}C de **59**.

Os resultados da análise elementar (tabela 3) são condizentes com a fórmula mínima proposta para este complexo.

Tabela 3- Dados de análise elementar, teórico e experimental, do complexo **59**.

COMPLEXO	C%		H%		N%		Cl%	
	TEOR.	EXP.	TEOR.	EXP.	TEOR.	EXP.	TEOR.	EXP.
59	27,90	27,42	3,72	3,73	6,51	5,99	16,51	15,95

b.2) *Cis*-dicloro{*N*-[3-(fenil)-propil]-1,2-etanodiamina}platina(II) **60**

No seu espectro de infravermelho (figura 49), bandas de absorção a 3133, 3026, 2926 e 1603 cm^{-1} indicam a existência dos estiramentos das ligações N-H, C-H aromático, C-H alifático e C=C. As absorções a 540 e 321 cm^{-1} correspondem aos estiramentos Pt-N e Pt-Cl, respectivamente.

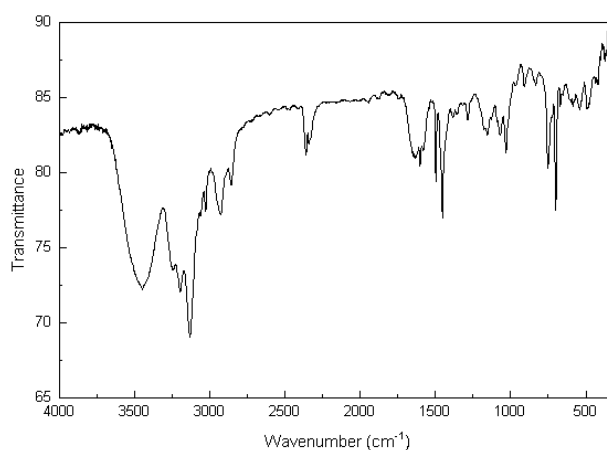


Figura 49- Espectro no infravermelho do composto **60**.

Podemos observar, no seu espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, figura 50), três sinais sob a forma de multipletos a δ 2,07; 2,31 e 2,49 atribuídos, respectivamente, aos hidrogênios $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, CH_2Ph e CH_2NH_2 ; um tripleto a δ 2,59 ($J = 7,7$ Hz) relativo aos hidrogênios H-10 e um multipletto a δ 2,84 atribuível aos hidrogênios metilênicos H-9. Além disso, podemos observar simpletos largos a δ 5,28; 5,36 e 6,28, relativos aos hidrogênios dos grupos NH_2 e NH , respectivamente, e um multipletto a δ 7,22 devido aos hidrogênios aromáticos.

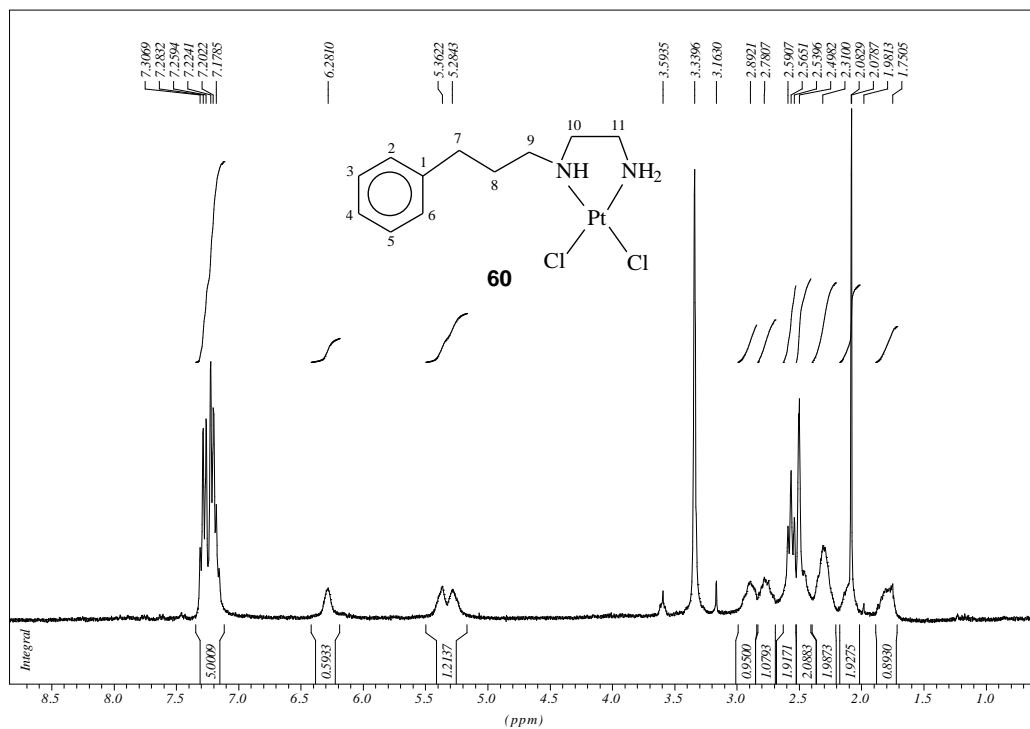


Figura 50- Espectro de RMN de ^1H de **60**.

Os sinais de absorção devidos aos carbonos dos grupos metilênicos aparecem no espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , figura 51) a δ 28,7; 32,5; 46,4; 51,5 e 54,9 e podem ser atribuíveis aos carbonos C-8, C-7, C-11, C-10 e C-9, respectivamente. Os sinais de absorção correspondentes aos carbonos aromáticos podem ser observados a δ 124,4; 126,7; 126,8 e 139,8.

No seu espectro de RMN de ^{195}Pt (DMSO- d_6) é observado um único sinal a δ -2353 condizente com a estrutura proposta.

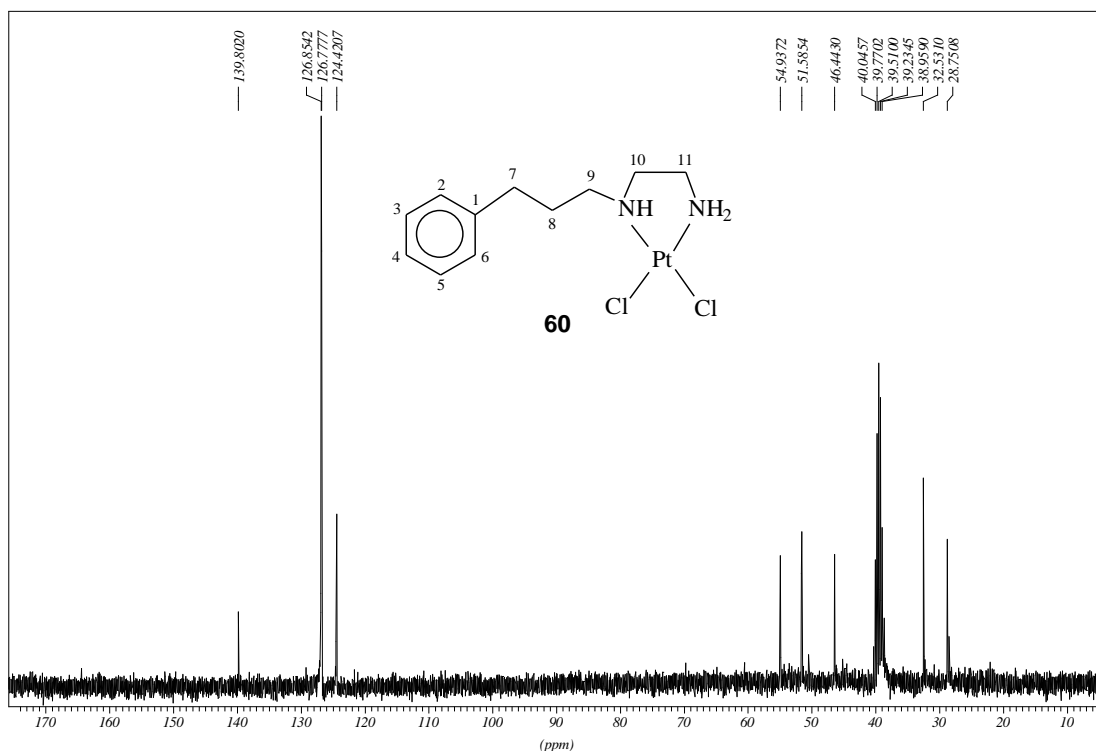


Figura 51- Espectro de RMN de ^{13}C de **60**.

b.3) *Cis*-dicloro{*N*-[2-(4-nitrofenil)-etil]-1,2-etanodiamina}platina(II) **61**

Os estiramentos das ligações N-H, C-H aromático e C-H alifático e C=C podem ser verificados pelas bandas de absorção a 3197, 3118, 2959 e 1600 cm^{-1} , respectivamente, no espectro de infravermelho deste composto (figura 52). Bandas a 1517 e 1348 cm^{-1} correspondem aos estiramentos da ligação N-O do grupo NO_2 . Os estiramentos correspondentes às ligações Pt-N e Pt-Cl são observados a 527 e 323 cm^{-1} , respectivamente.

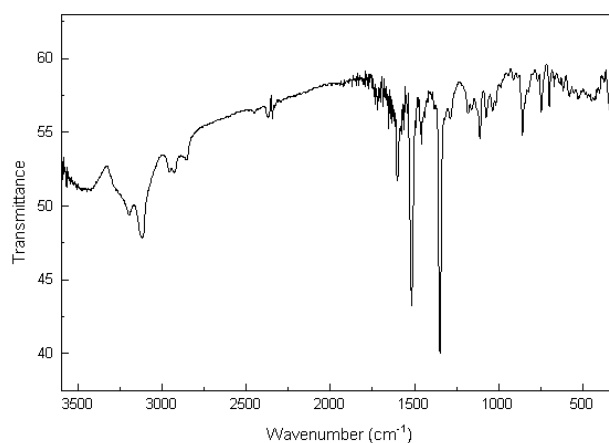


Figura 52- Espectro no infravermelho do composto **61**.

Os sinais observados no espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , figura 53) a δ 2,36 correspondem aos hidrogênios dos grupos CH_2Ph enquanto que aquele centrado em δ 3,03 é atribuível aos hidrogênios dos grupos CH_2NH_2 e CH_2NH . Já o sinal devido aos hidrogênios do grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ pode ser observado a δ 3,35. Os hidrogênios dos grupos NH_2 e NH aparecem na forma de sinais largos a δ 5,36; 5,43 e 6,55 enquanto que os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos se revelam a δ 7,52 ($J = 7,1$ Hz) e 8,15 ($J = 7,1$ Hz).

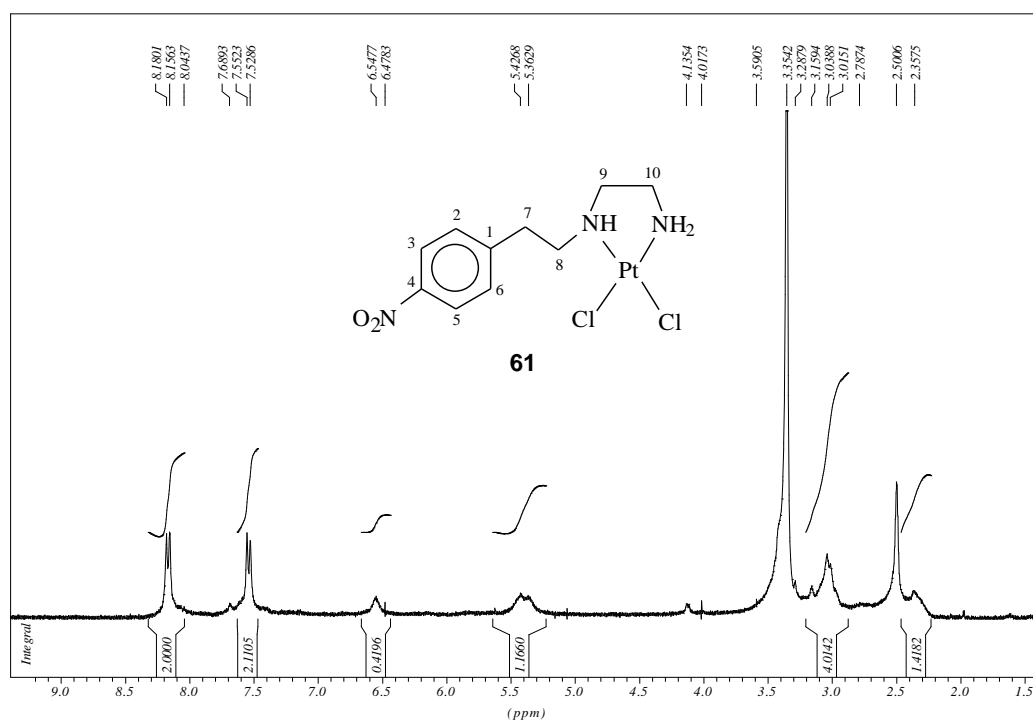


Figura 53- Espectro de RMN de ^1H de **61**.

Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , figura 54), os sinais dos carbonos metilênicos C-7, C-10, C-9 e C-8, encontram-se a δ 33,0; 46,4; 52,1 e 55,0 respectivamente, e os carbonos aromáticos a δ 122,2; 128,5; 144,5 e 145,3.

O espectro de RMN de ^{195}Pt (DMSO- d_6) mostra um único sinal a δ -2366 condizente com a estrutura proposta.

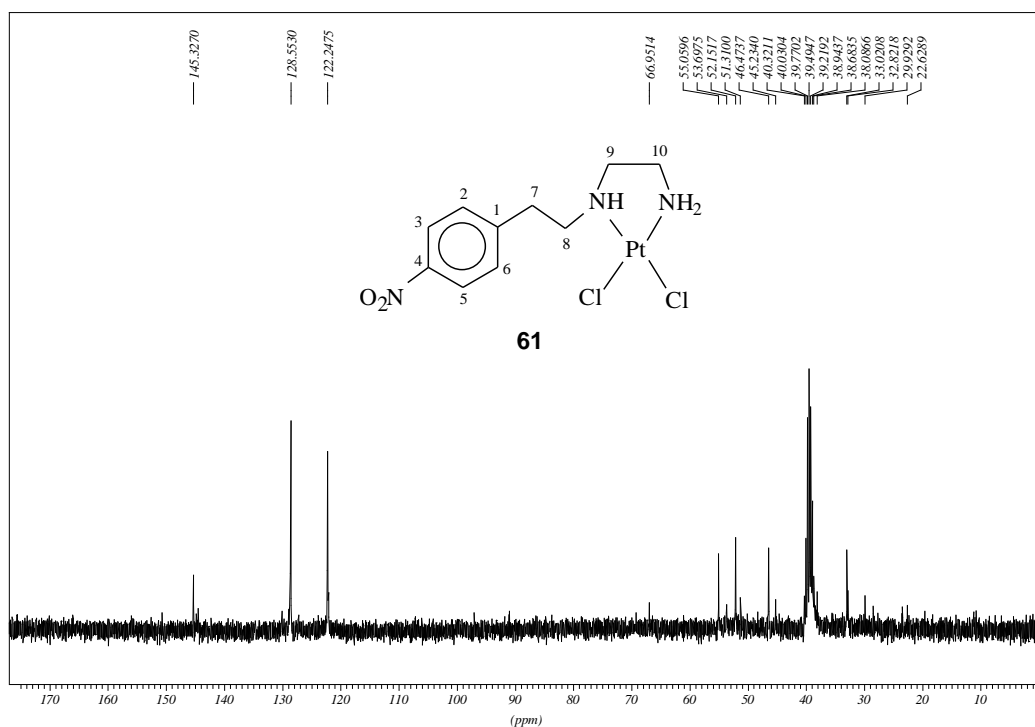


Figura 54- Espectro de RMN de ^{13}C de **61**.

b.4) *Cis*-dicloro{*N*-[3-(4-nitrofenil)-propil]-1,2-etanodiamina}platina(II) **62**

Podem ser observadas no espectro de infravermelho deste composto (figura 55), bandas de absorção a 3137, 2958, 2919 e 1599 cm^{-1} que indicam a existência do estiramento das ligações N-H, C-H aromático, C-H alifático e C=C. A presença de bandas a 1517 e 1347 cm^{-1} indicam a existência dos estiramentos da ligação N-O do grupo NO_2 , enquanto que absorções a 431 e 326 cm^{-1} podem ser atribuídas aos estiramentos das ligações Pt-N e Pt-Cl, respectivamente.

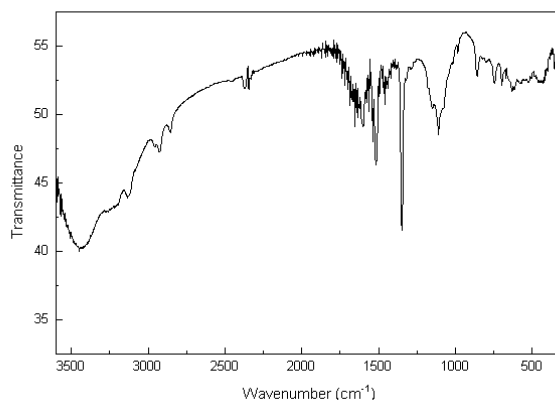


Figura 55- Espectro no infravermelho do composto **62**.

Podemos observar, no espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, figura 56), dois sinais sob a forma de multipletos a δ 1,96 e 2,31 atribuídos, respectivamente, aos hidrogênios H-8 do grupamento $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ e H-7 do grupamento CH_2Ph , um multiplete centrado a δ 2,80 relativos aos hidrogênios H-11, H-10 e H-9, respectivamente, e ainda dois simpletos largos a δ 5,32; 5,39 e 6,34, relativos aos hidrogênios dos grupos NH_2 e NH , respectivamente. Além disso, podemos observar dois dupletos a δ 7,50 ($J = 7,4$ Hz) e 8,14 ($J = 7,4$ Hz) devido à presença dos hidrogênios aromáticos.

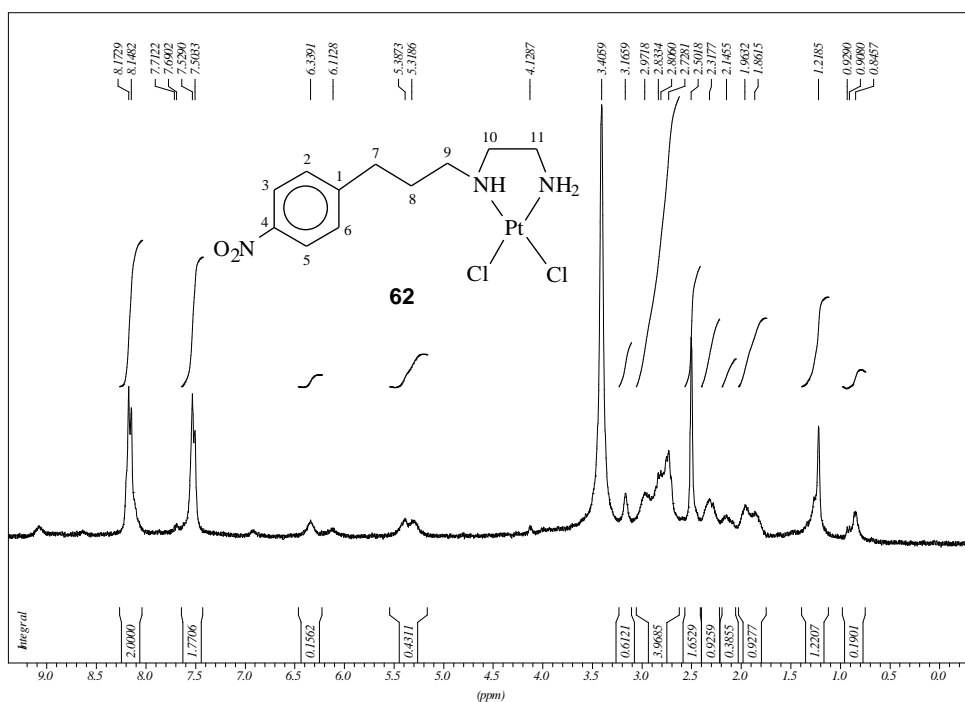


Figura 56- Espectro de RMN de ¹H de **62**.

Os sinais de absorção devidos aos carbonos dos grupos metilênicos aparecem no espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆) a δ 27,8; 32,1; 45,2; 50,4 e 53,8 e podem ser atribuíveis aos carbonos C-8, C-7, C-11, C-10 e C-9, respectivamente. Os sinais de absorção correspondentes aos carbonos aromáticos podem ser observados a δ 123,5; 129,6; 145,9 e 149,6.

b.5) *Cis*-dicloro{*N*-[2-(4-aminofenil)-etil]-1,2-etanodiamina}platina(II) **63**

No espectro de infravermelho deste composto (figura 57) podemos verificar bandas de absorção a 3342, 3204, 3091 e 1653 cm⁻¹ atribuíveis, respectivamente, aos estiramentos das ligações N-H, C-H aromático e C-H alifático e C=C. Os estiramentos correspondentes às ligações Pt-N e Pt-Cl são observados a 527 e 323 cm⁻¹, respectivamente.

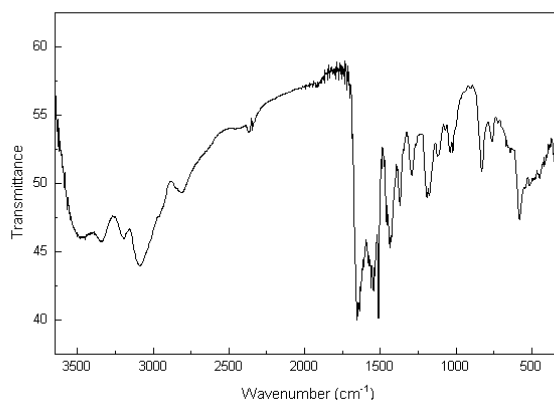


Figura 57- Espectro no infravermelho do composto **63**.

O sinal observado no espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , figura 58) sob a forma de simpleto largo a δ 2,50 foi atribuído aos hidrogênios H-7 do grupo CH_2Ph . O sinal sob a forma de multiplete centrado a δ 3,00 corresponde aos hidrogênios H-10 e H-9, enquanto que aquele centrado a δ 3,33 foi atribuído aos hidrogênios H-8 do grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$. Já os hidrogênios dos grupos NH e NH_2 se revelam como sinais a δ 8,12 e 8,62 enquanto que os hidrogênios aromáticos mostram um sinal sob a forma de multiplete centrado a δ 7,12.

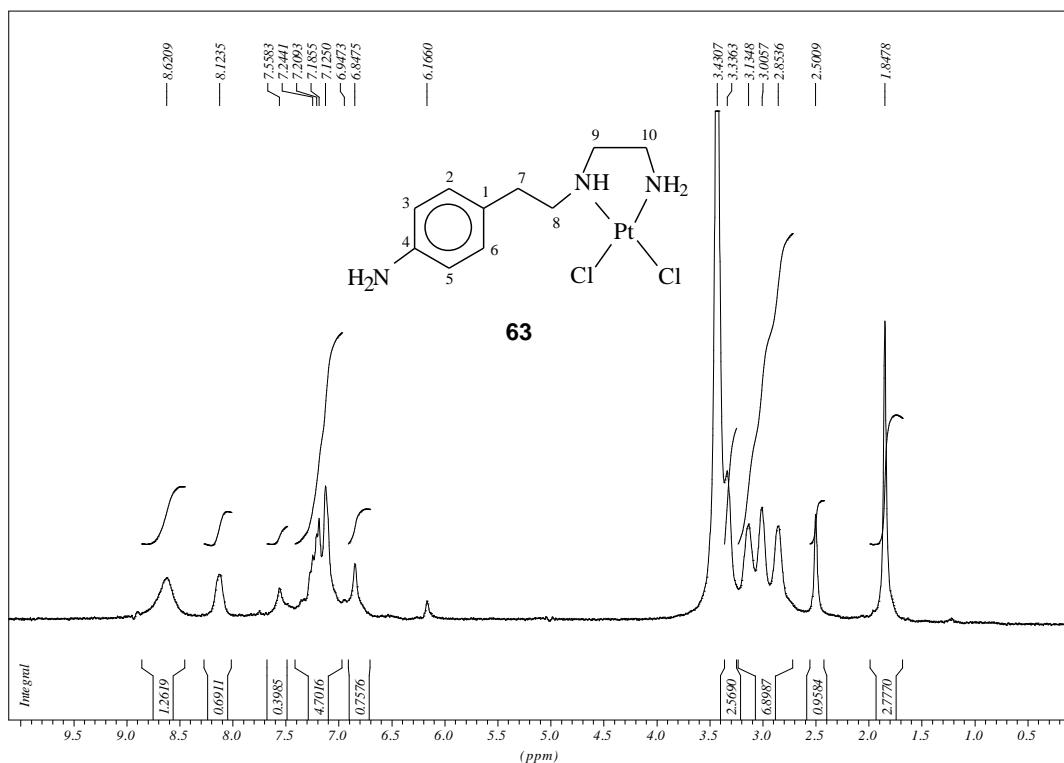


Figura 58- Espectro de RMN de ^1H de **63**.

Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), os carbonos metilênicos C-7, C-10, C-9 e C-8 aparecem sob a forma de sinais de absorção a δ 31,0; 35,2; 46,5 e 47,8 respectivamente, e os carbonos aromáticos a δ 122,6; 128,6; 133,5 e 140,1.

b.6) *Cis*-dicloro{*N*-[2-(α -naftil)-etil]-1,2-etanodiamina}platina(II) **64**

No espectro de infravermelho (figura 59) verifica-se a presença de uma banda de absorção a 3241 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação N-H, além de bandas de absorção a 3050 , 2946 e 1595 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos das ligações C-H aromático, C-H alifático e C=C, respectivamente. Também podem ser observadas bandas de absorção a 493 e 317 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos das ligações Pt-N e Pt-Cl, respectivamente.

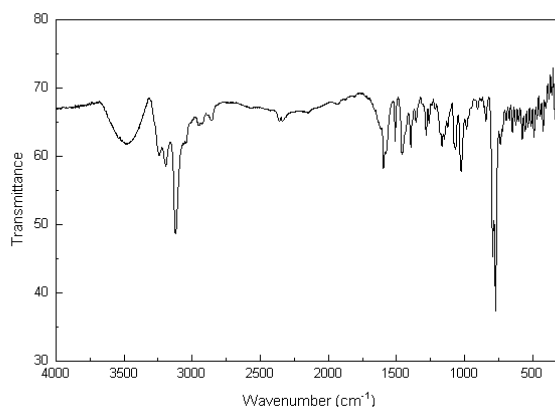


Figura 59- Espectro no infravermelho do composto **64**.

No espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, figura 60) observam-se sinais sob a forma de multipletos centrados a δ 2,36; 2,64; 3,10 e 3,67 que correspondem, respectivamente, aos hidrogênios H-11 do grupo CH_2Ar , aos hidrogênios H-14 do grupamento CH_2NH_2 e aos hidrogênios H-13 e H-12 dos grupos $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$. Além disso, podemos observar simpletos largos a δ 5,39; 5,46 e 6,65, relativos aos hidrogênios dos grupos NH_2 e NH , e ainda, um multiplete centrado a δ 7,42 correspondente aos hidrogênios H-2 e H-3, um multiplete centrado a δ 7,53 correspondente aos hidrogênios H-6 e H-7, e três dupletos a δ 7,78; 7,91 e 8,18 relativos aos hidrogênios H-4, H-5 e H-8 (figura 60 a).

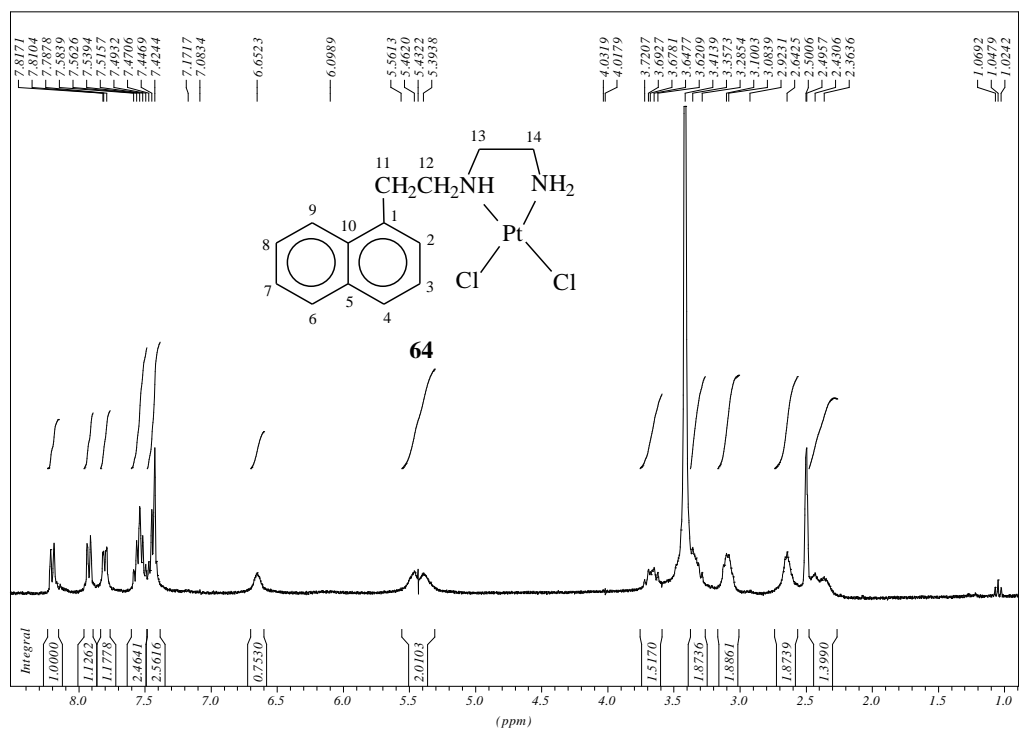


Figura 60- Espectro de RMN de ¹H de **64**.

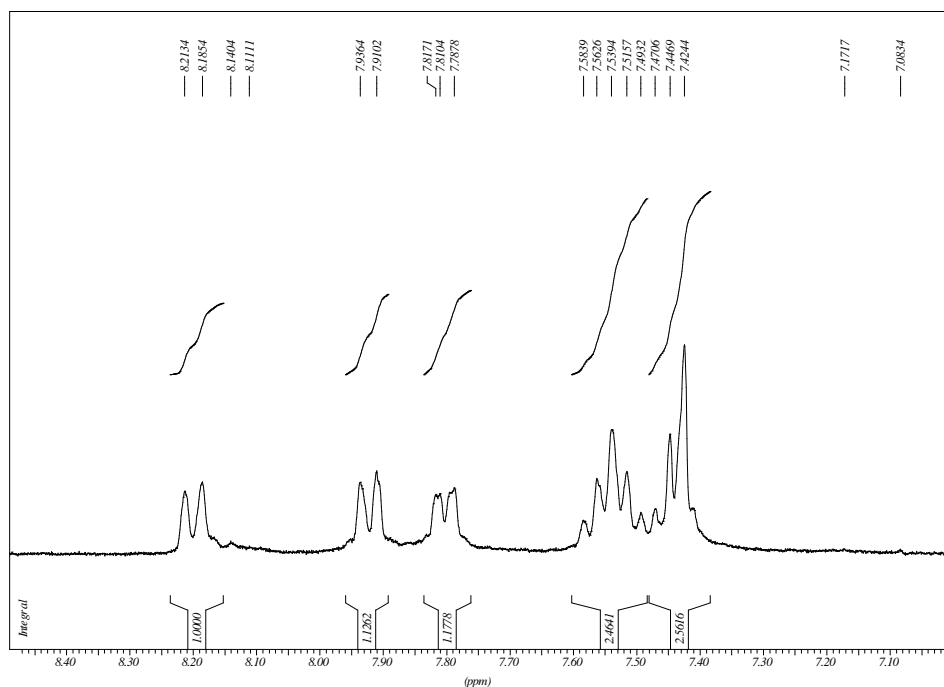


Figura 60 a- Expansão do espectro de RMN de ¹H do composto **64**.

No espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , figura 61) observa-se o aparecimento de sinais de absorção a δ 30,3; 46,8; 52,8 e 55,4 correspondentes aos carbonos metilênicos C-11, C-14, C-13 e C-12, respectivamente. Os sinais dos carbonos aromáticos podem ser observados a δ 123,8 correspondente ao carbono C-8, a δ 125,6 e 125,7 correspondentes aos carbonos C-6 e C-7, e ainda a δ 126,1; 126,7 e 126,9 correspondentes aos carbonos C-2, C-3 e C-4 e a δ 128,5 correspondente ao carbono C-5. Além disso, os sinais correspondentes aos carbonos não hidrogenados C-9, C-10 e C-1 aparecem a δ 131,3; 133,4 e 134,8, respectivamente.

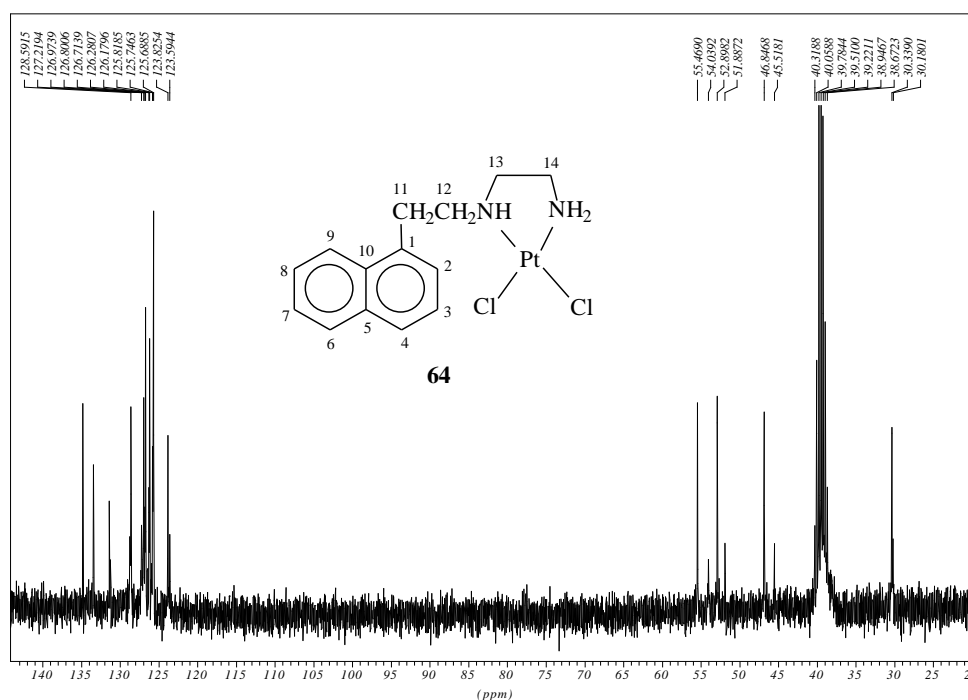


Figura 61- Espectro de RMN de ^{13}C de **64**.

O espectro de RMN de ^{195}Pt (DMSO- d_6 , figura 62) mostrou um único sinal a δ -2362 condizente com a estrutura proposta.

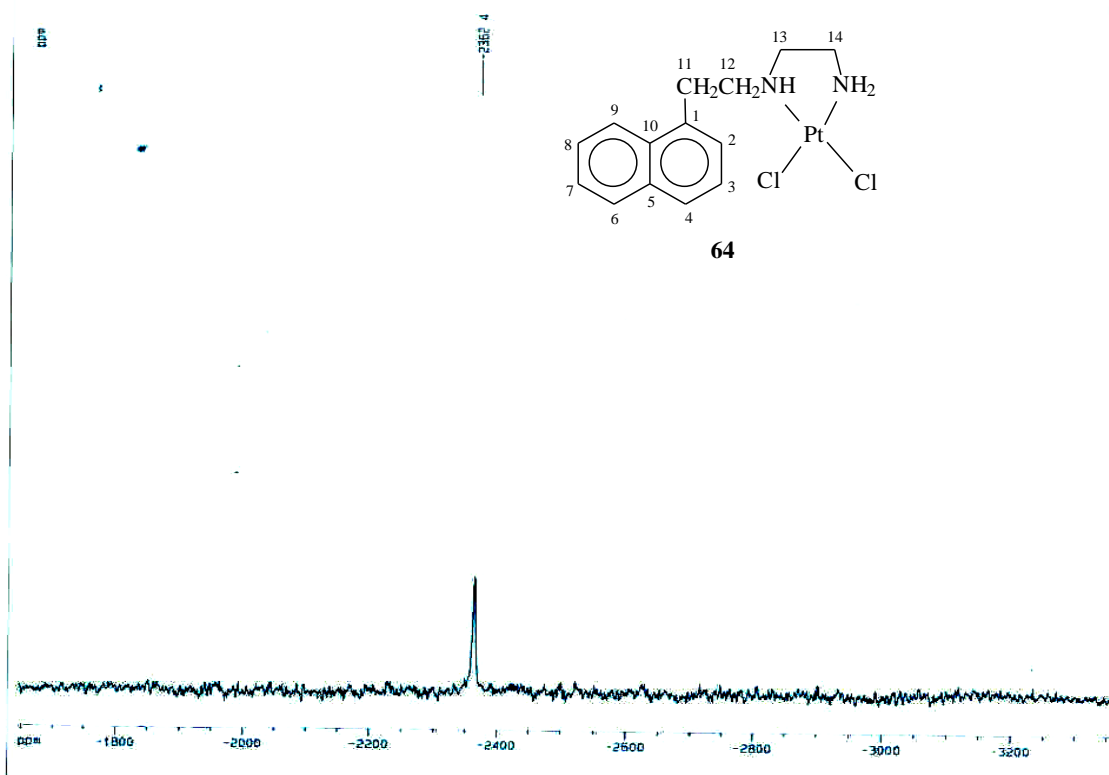


Figura 62- Espectro de RMN de ^{195}Pt de **64**.

CAPÍTULO 3

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LIGANTES
E COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS
N-ALQUILADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA**

3.1- INTRODUÇÃO

A constante busca por novos compostos de platina que pudessem apresentar propriedade anticancerígena superior à da cisplatina, preferencialmente com diminuição dos efeitos adversos causados por esta, levou a síntese de um grande número de complexos análogos contendo ligantes diaminados. Além dos complexos contendo 1,2-etanodiamina e derivados já sintetizados, como foi discutido anteriormente, podemos destacar os complexos análogos da cisplatina contendo ligantes derivados da 1,3-propanodiamina.

Cleare também reporta o resultado biológico do complexo *cis*-dicloro(1,3-propanodiamina)platina(II) (composto **65**, figura 63) em ratos portadores do sarcoma 180⁷. Apesar de o complexo ter sido capaz de provocar a regressão do tumor, ele se mostrou menos eficaz do que a cisplatina⁷.

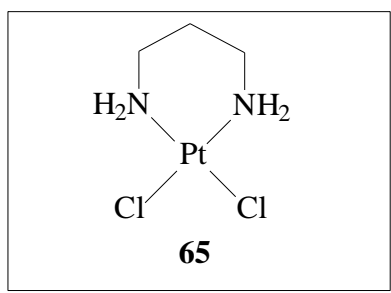


Figura 63- *cis*-dicloro(1,3-propanodiamina)platina(II)

Apesar deste resultado pouco promissor, vários complexos de platina contendo ligantes derivados da 1,3-propanodiamina foram preparados e submetidos a ensaios para a determinação de sua atividade citotóxica¹¹².

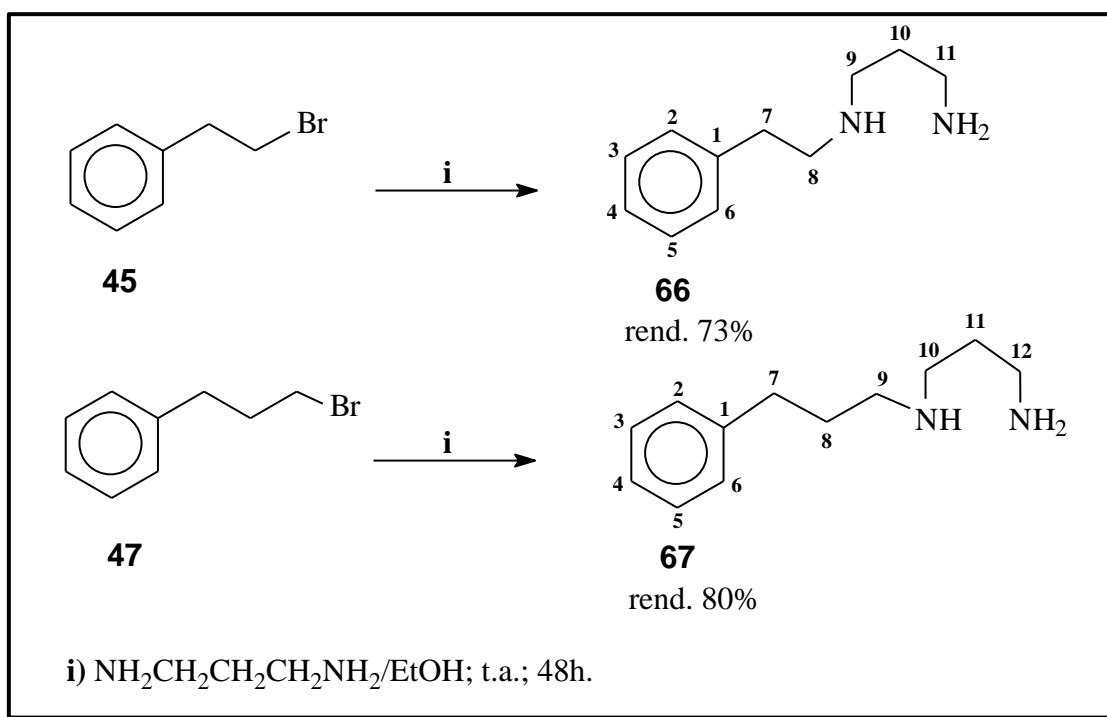
Dentro desse contexto, preparamos dois complexos análogos da cisplatina, contendo ligantes *N*-alquilados derivados da 1,3-propanodiamina. Pretendemos assim verificar o provável potencial citotóxico destes complexos, bem como

estabelecer uma correlação entre estrutura e atividade destes com os respectivos compostos contendo os derivados da 1,2-etanodiamina.

3.2- SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES

a) Síntese

Os ligantes derivados da 1,3-propanodiamina **66** e **67** foram preparados, respectivamente, pelo tratamento dos brometos **45** e **47** com excesso de 1,3-propanodiamina na proporção de 1:5 em etanol (esquema 15). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 48 h à temperatura ambiente e estes ligantes foram purificados por coluna cromatográfica (diclorometano/metanol).



Esquema 15- Síntese dos ligantes **66** e **67**.

b) Caracterização

b.1) *N*-[2-(fenil)-etil]-1,3-propanodiamina **66**

No espectro de infravermelho (figura 64) verifica-se a presença de bandas de absorção a 3380, 3015, 2986 e 1598 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos das ligações N-H, C-H aromático, C-H alifático e C=C respectivamente, além de outros sinais de absorção.

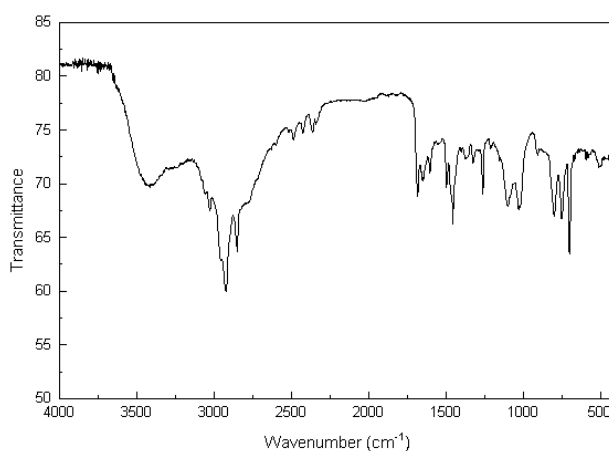


Figura 64- Espectro no infravermelho do composto **66**.

A análise do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , figura 65) revelou um quinteto a δ 1,61, que pode ser atribuído aos hidrogênios H-10 do grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (figura 65 a), e sinais que aparecem sob a forma de multipletos entre δ 2,65 e 2,87 atribuíveis aos hidrogênios metilênicos H-7, H-11, H-9 e H-8. Os sinais relativos aos hidrogênios aromáticos aparecem sob a forma de um multiplete centrado a δ 7,21.

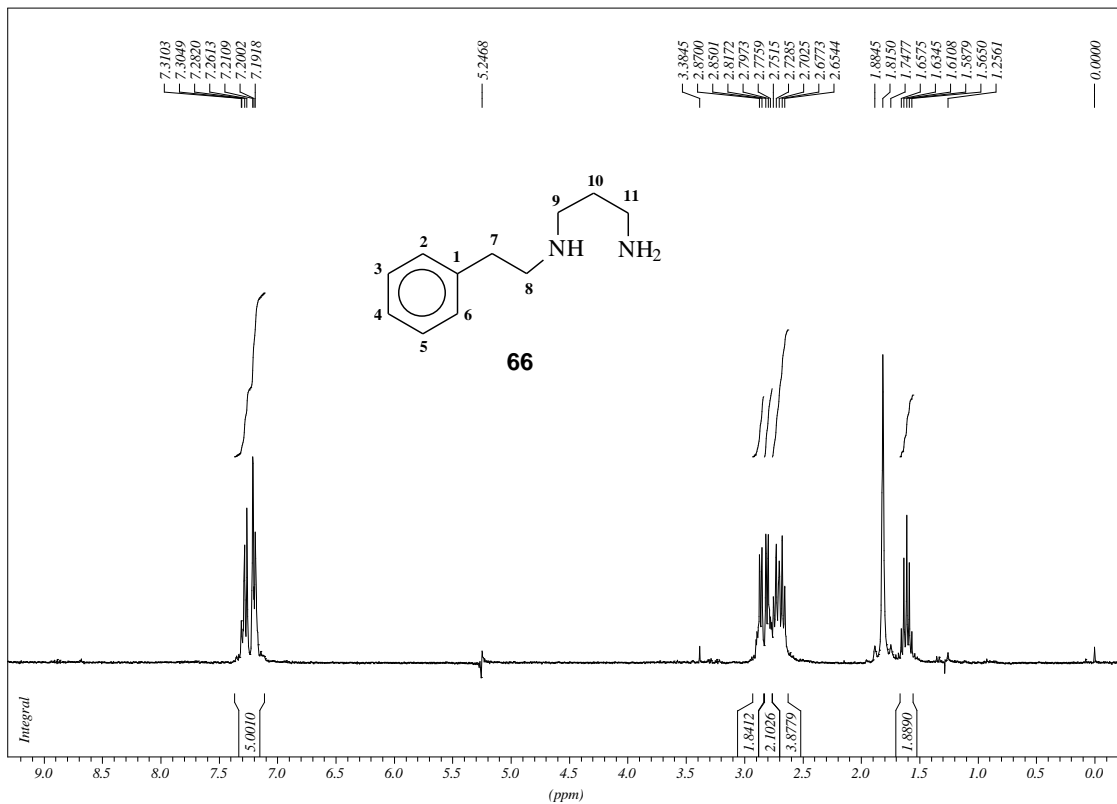


Figura 65- Espectro de RMN de ^1H de **66**.

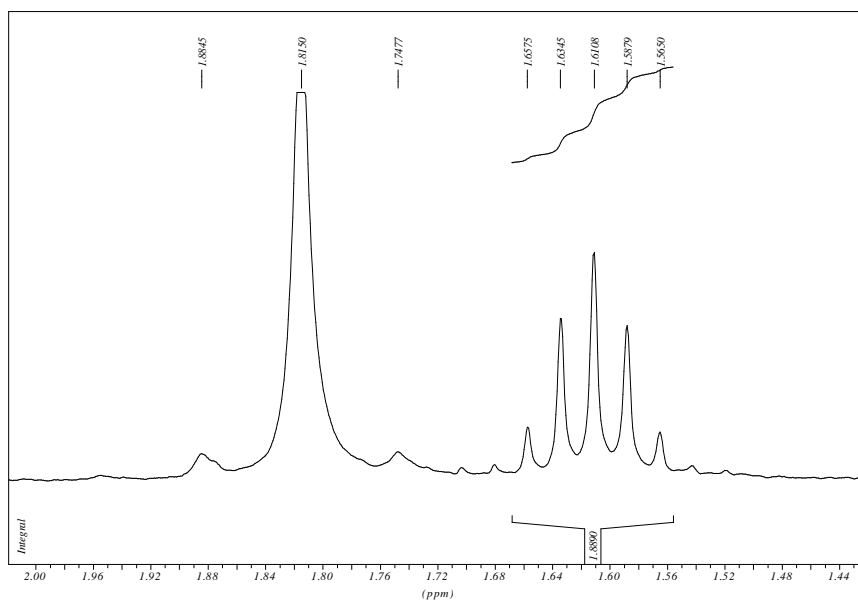


Figura 65 a- Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **66**.

O espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , figura 66) revela sinais a δ 33,4; 36,3; 40,5; 47,7 e 51,2 pertencentes aos carbonos C-10, C-7, C-11, C-9 e C-8, respectivamente, além dos sinais correspondentes aos 5 carbonos do anel aromático a δ 126,2; 128,5; 128,7 e 140,0.

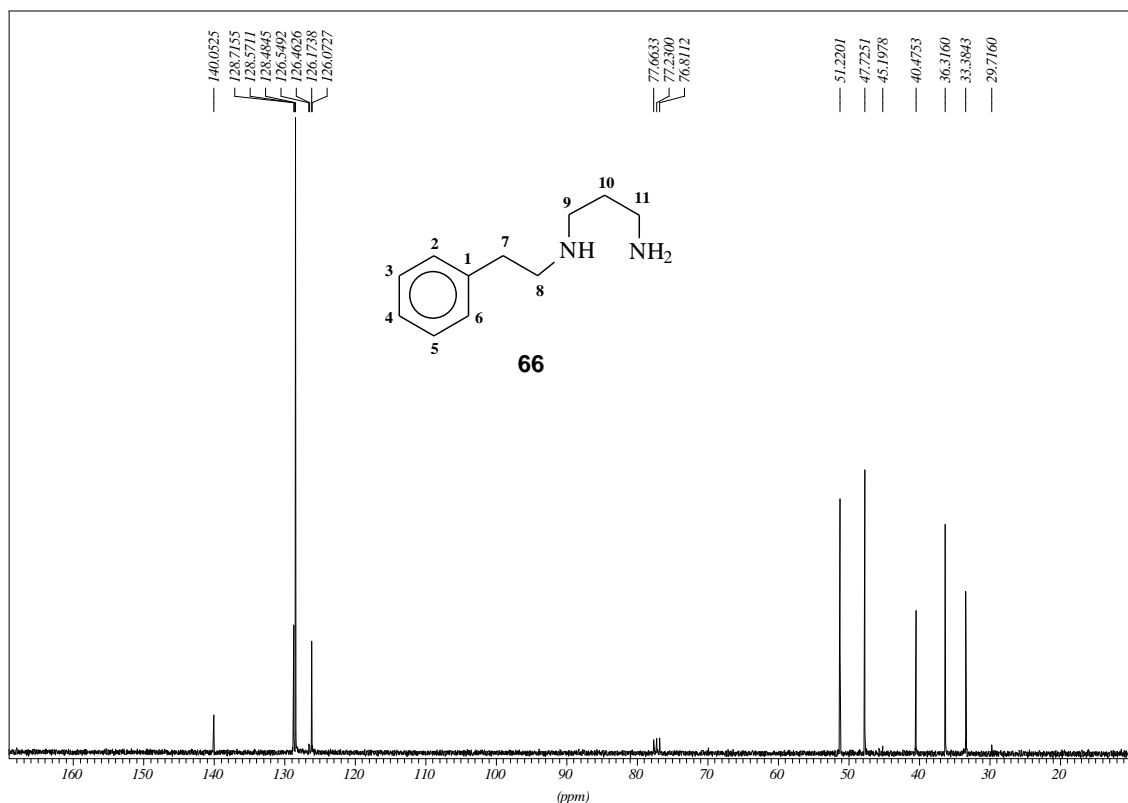


Figura 66- Espectro de RMN de ^{13}C de **66**.

b.2) N -[3-(fenil)-propil]-1,3-propanodiamina **67**

Observam-se no seu espectro de infravermelho (figura 67) bandas de absorção que podem ser atribuídas às ligações N-H a 3349 cm^{-1} , C-H aromático a 3025 cm^{-1} , C-H alifático a 2931 cm^{-1} e C=C a 1562 cm^{-1} .

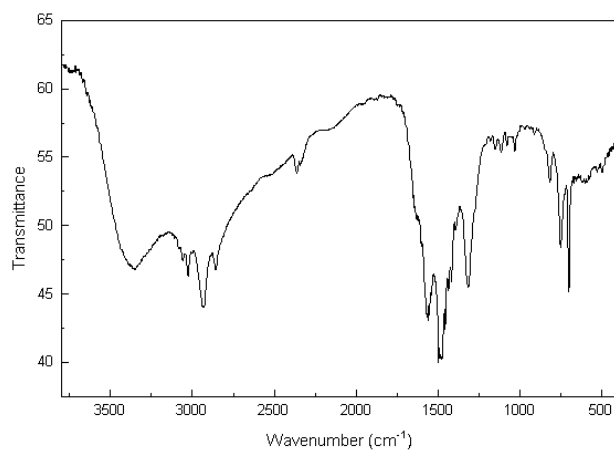


Figura 67- Espectro no infravermelho do composto **67**.

No espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , figura 68), observam-se dois multipletos na região de δ 1,66 a 1,83 devido a presença dos hidrogênios H-11 e H-8. Além disso, pode-se ver no espectro sinais sob a forma de multipletos na região de δ 2,50 a 2,80 que podem ser atribuídos aos hidrogênios H-7, H-12, H-10 e H-9 (figura 68 a). O sinal dos hidrogênios aromáticos é um multipletto centrado a δ 7,11.

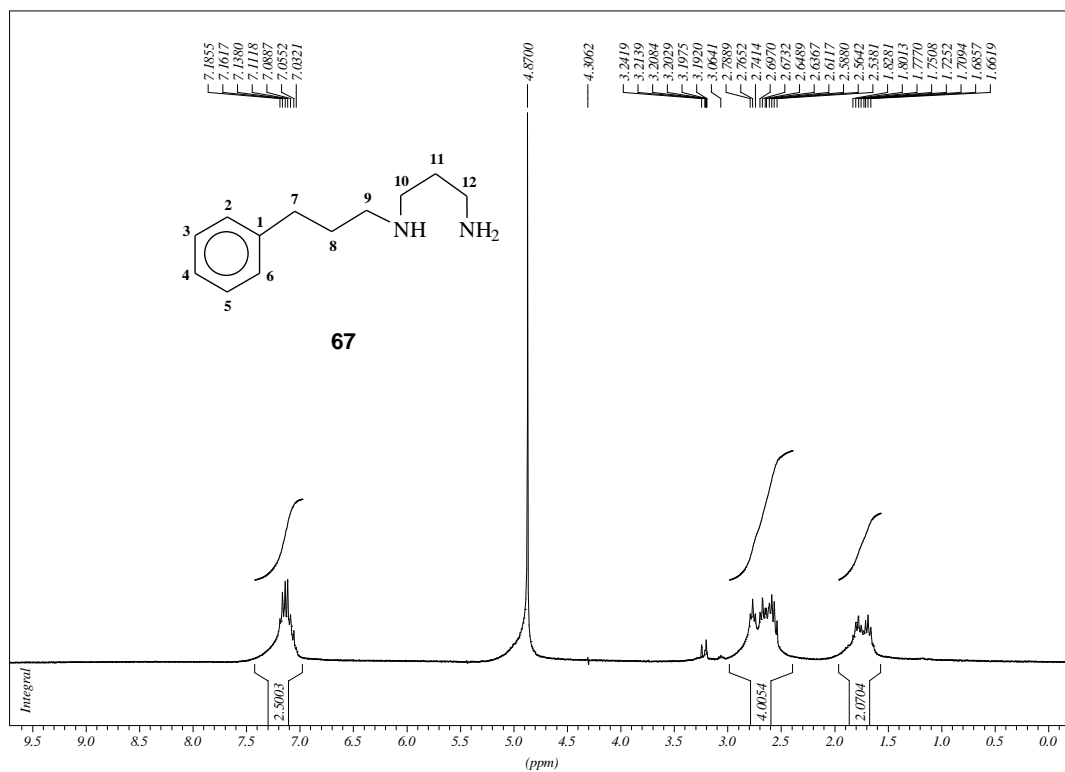


Figura 68- Espectro de RMN de ^1H de **67**.

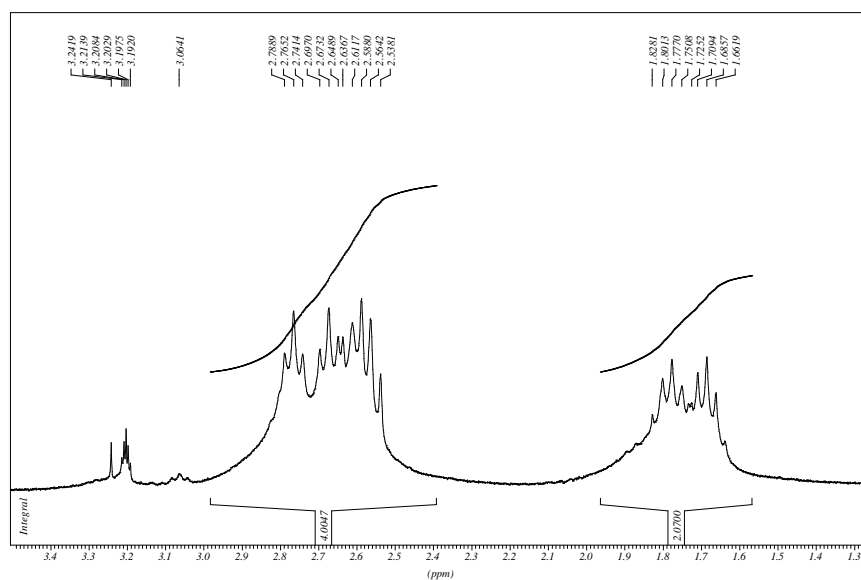


Figura 68 a- Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **67**.

No espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , figura 69), observam-se sinais a δ 29,1; 31,2; 34,1; 39,8; 47,7 e 49,4 que correspondem, respectivamente, aos carbonos metilênicos C-11, C-8, C-7, C-12, C-10 e C-9 (figura 69 a) e sinais a δ 126,9; 129,2; 129,3 e 142,6 devidos aos carbonos do anel aromático.

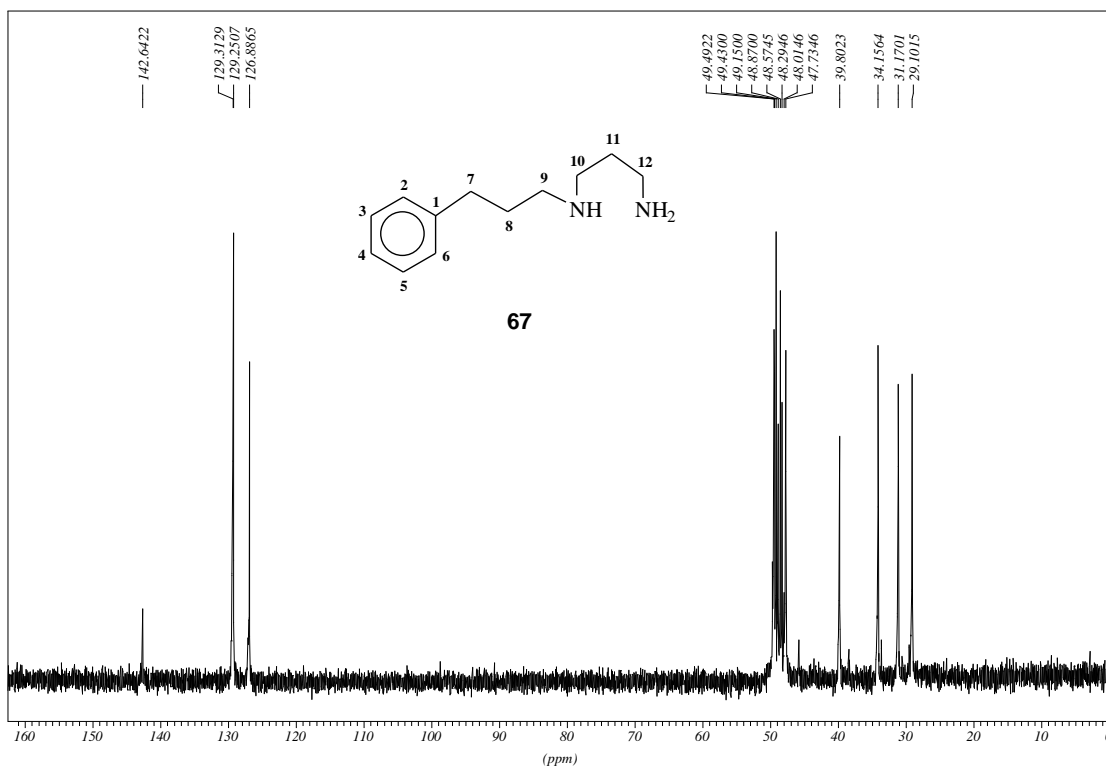


Figura 69- Espectro de RMN de ^{13}C de **67**.

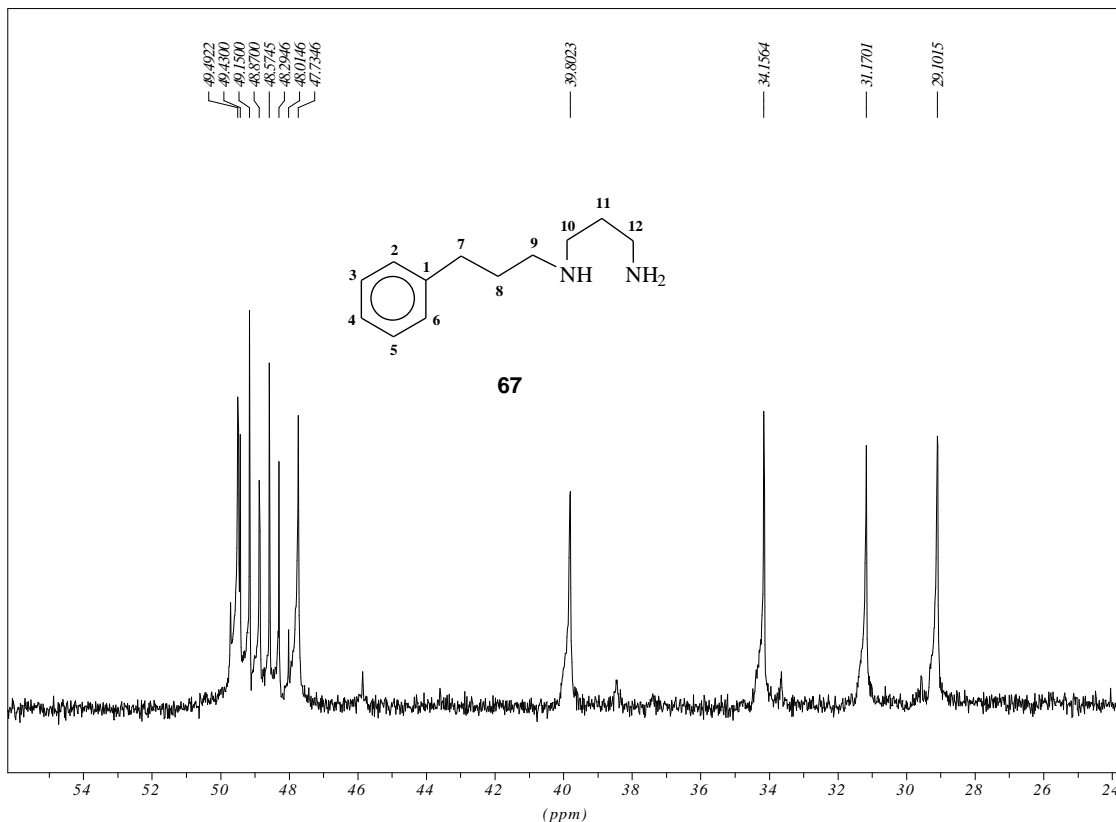


Figura 69 a- Expansão do espectro de RMN de ¹³C do composto **67**.

O resultado de análise elementar (tabela 4) é condizente com a fórmula estrutural proposta para o ligante **67**.

Tabela 4- Dados de análise elementar, teórico e experimental, do ligante **67**.

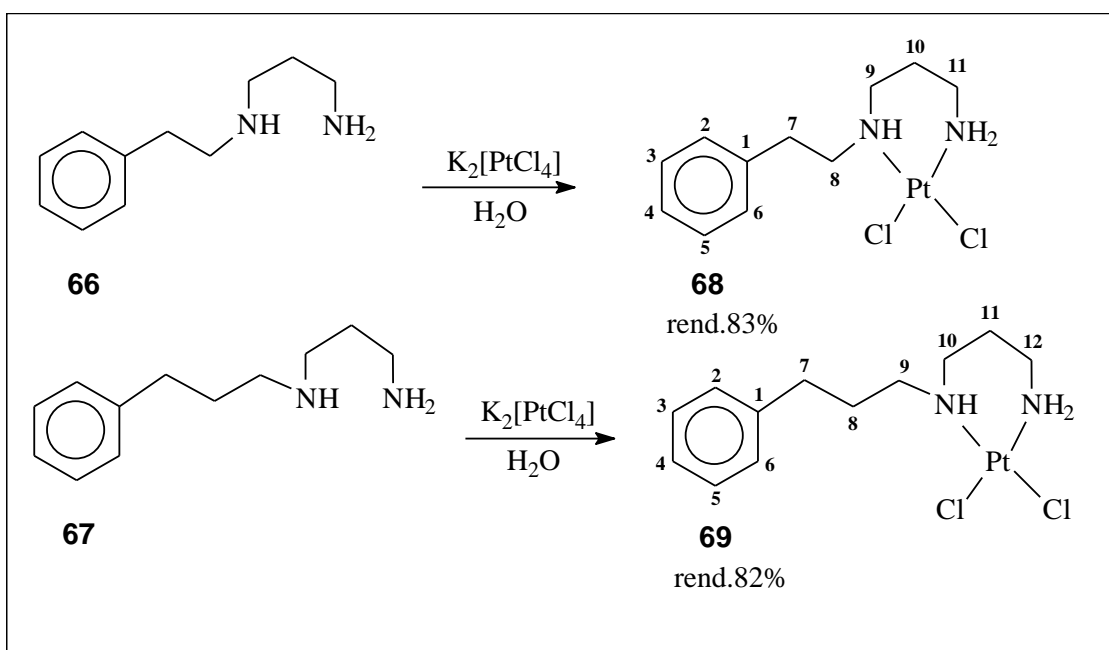
LIGANTE	C%		H%		N%	
	TEOR.	EXP.	TEOR.	EXP.	TEOR.	EXP.
67 *	57,48	58,78	8,98	8,23	11,17	11,22

* valores acrescidos de ½ HBr·H₂O no cálculo teórico.

3.3- SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA

a) Síntese

Os complexos de platina(II) **68** e **69** (esquema 16) foram obtidos em rendimentos satisfatórios (82-83%) através das reações dos respectivos ligantes, **66** e **67**, com tetracloroplatinato(II) de potássio, $K_2[PtCl_4]$ (proporção 1:1), em água e à temperatura ambiente por 48h e isolados por simples filtração.



Esquema 16- Síntese de complexos de platina(II).

b) Caracterização

Os dados da análise elementar (tabela 5) são condizentes com a fórmula mínima proposta para os complexos sintetizados.

Tabela 5- Dados de análise elementar, teórico e experimental, para os complexos 68 e 69.

COMPLEXO	C%		H%		N%		Cl%	
	TEOR.	EXP.	TEOR.	EXP.	TEOR.	EXP.	TEOR.	EXP.
<u>68</u>	29,73	29,30	4,05	4,08	6,31	6,58	16,00	16,52
<u>69</u>	31,44	30,66	4,37	4,27	6,11	5,82	15,50	15,89

Os complexos foram caracterizados pelas espectroscopias na região do infravermelho, de RMN de ^1H , de RMN de ^{13}C e de RMN de ^{195}Pt . De acordo com a literatura¹¹¹, complexos de platina que têm em sua esfera de coordenação dois cloretos e dois átomos de nitrogênio ligados diretamente à platina apresentam, no espectro de RMN de ^{195}Pt , um deslocamento químico na região de δ -2300. Os compostos 68 e 69 mostram sinais nessa região conforme mostrado na tabela 6.

Tabela 6- Valores de deslocamento químico no espectro de RMN de ^{195}Pt para os complexos com ligantes derivados da 1,3-propanodiamina.

COMPLEXO	DESLOCAMENTO QUÍMICO
<u>68</u>	-2260
<u>69</u>	-2256

b.1) *Cis*-dicloro{*N*-[2-(fenil)etil]-1,3-propanodiamina}platina(II) **68**

No espectro de infravermelho (figura 70) podem ser observadas bandas de absorção a 3207, 3026, 2945 e 1600 cm^{-1} que podem ser atribuídas aos estiramentos das ligações N-H, C-H aromático, C-H alifático e C=C, respectivamente. As absorções correspondentes às ligações Pt-N e Pt-Cl podem ser observadas a 529 e 320 cm^{-1} , respectivamente.

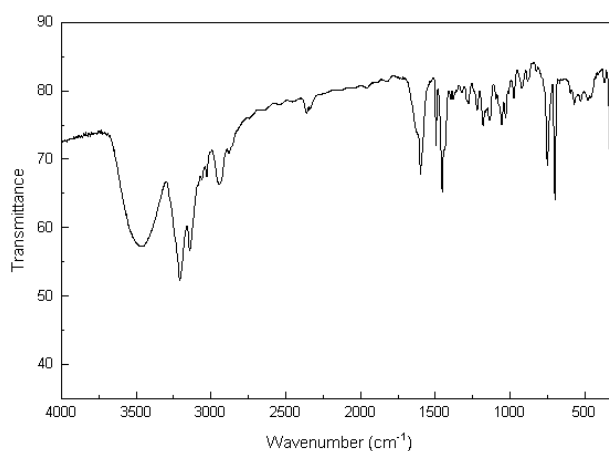


Figura 70- Espectro no infravermelho do composto **68**.

Sinais a δ 1,71; 2,59; 2,79; 2,90 e 3,40 no espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , figura 71), foram atribuídos aos hidrogênios H-10, H-7, H-11, H-9 e H-8, respectivamente. Os hidrogênios NH_2 e NH se mostram como sinais sob a forma de simpletos largos a δ 4,92; 5,15 e 5,99, respectivamente, enquanto que os hidrogênios aromáticos aparecem sob a forma de um multipletto centrado a δ 7,29.

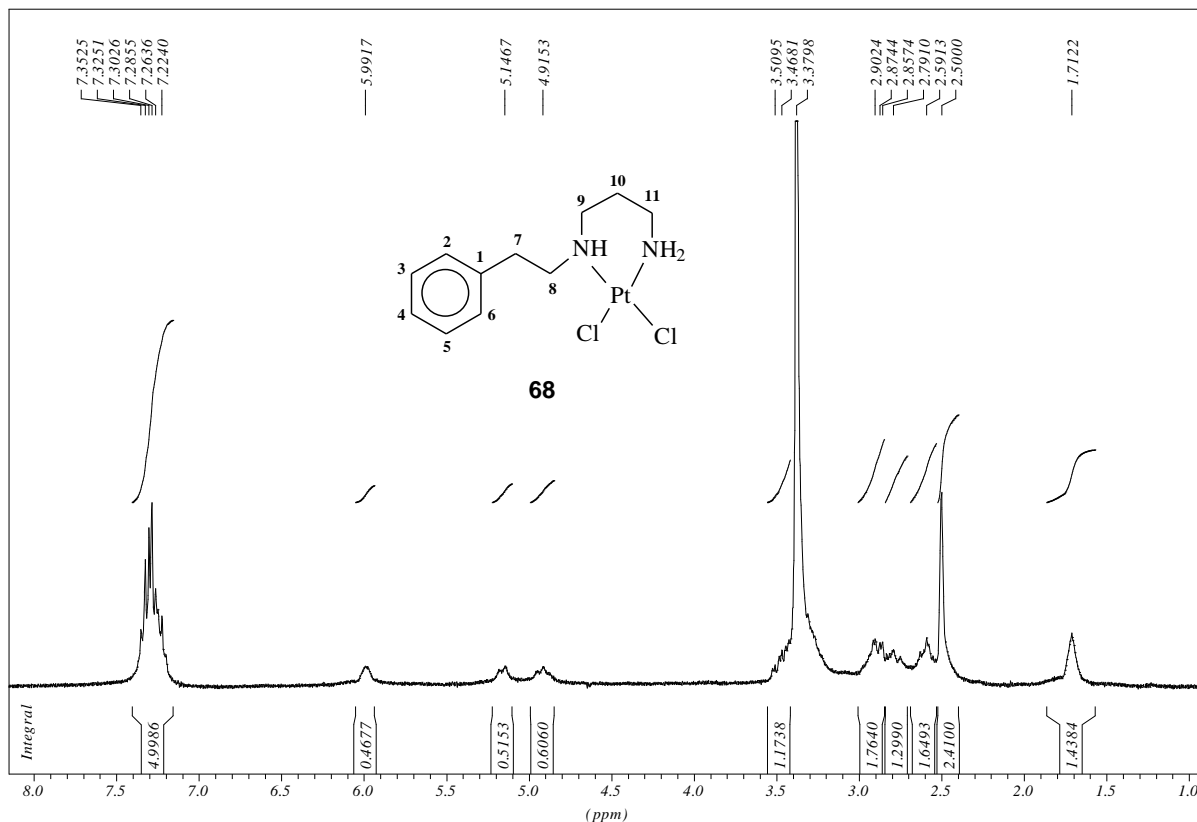


Figura 71- Espectro de RMN de ^1H de **68**.

No espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, figura 72), os carbonos metilênicos C-10, C-7, C-11, C-9 e C-8 mostram sinais, respectivamente, a δ 22,5; 33,8; 42,3; 50,1 e 54,0. Além disso, podemos observar os sinais correspondentes aos carbonos do anel aromático a δ 125,7; 127,9; 128,1 e 138,2. Nesse espectro também pode-se observar a duplicação dos sinais devido a transformação do complexo **68** em um outro composto, provavelmente pela troca dos ligantes cloreto pelo DMSO, conforme já observado em nosso grupo para outros complexos semelhantes.

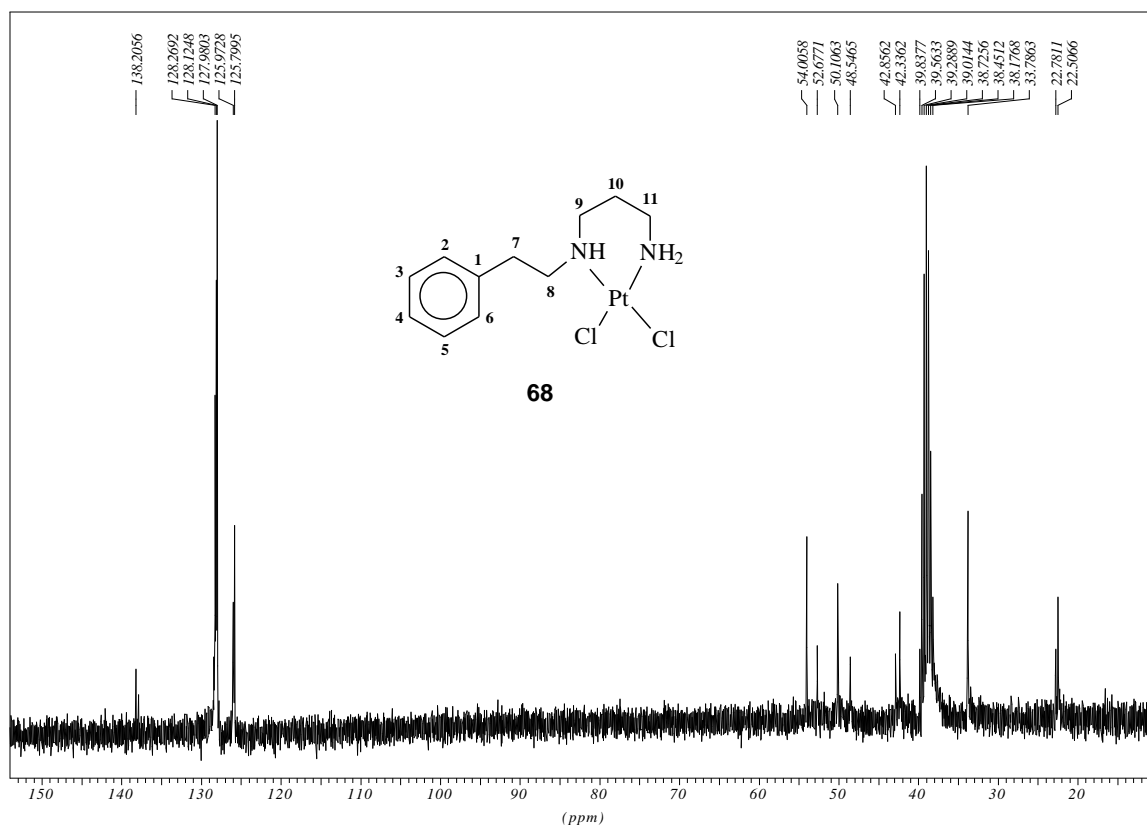


Figura 72- Espectro de RMN de ^{13}C de **68**.

b.2) *Cis*-dicloro{*N*-[3-(fenil)-propil]-1,3-propanodiamina}platina(II) **69**

No espectro vibracional na região do IV desse complexo (figura 73) podemos observar bandas de absorção a 3241, 3024, 2942 e 1598 cm^{-1} que podem ser atribuídas aos estiramentos das ligações N-H, C-H aromático, C-H alifático e C=C, respectivamente. Além disso, também podemos observar bandas de absorção a 520 e 321 cm^{-1} atribuídas às ligações Pt-N e Pt-Cl, respectivamente.

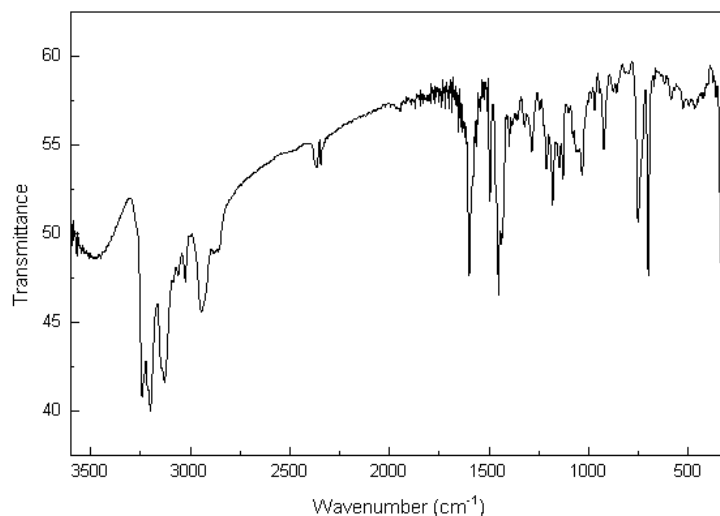


Figura 73- Espectro no infravermelho do composto **69**.

A análise do espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , figura 74) deste complexo mostra sinais a δ 1,69; 1,99 e 2,30; referente aos hidrogênios H-11, H-8 e H-7, respectivamente. Um outro sinal pode ser observado a δ 2,64 e atribuível aos hidrogênios H-10 e H-12, respectivamente. Sinais a δ 2,88 e 3,10 foram atribuídos aos hidrogênios H-9 e H-9' (figura 74 a). Além disso, observa-se nesse espectro, os sinais dos hidrogênios NH_2 e NH a δ 4,85; 5,10 e 5,86, respectivamente, e os sinais correspondentes aos 5H do anel aromático centrados a δ 7,24.

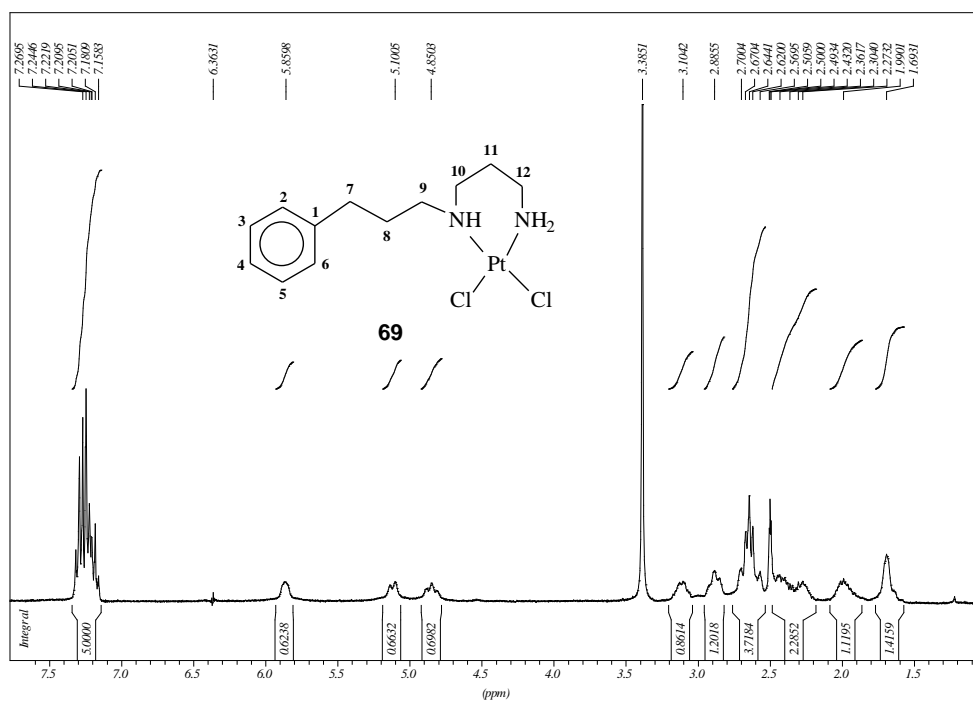
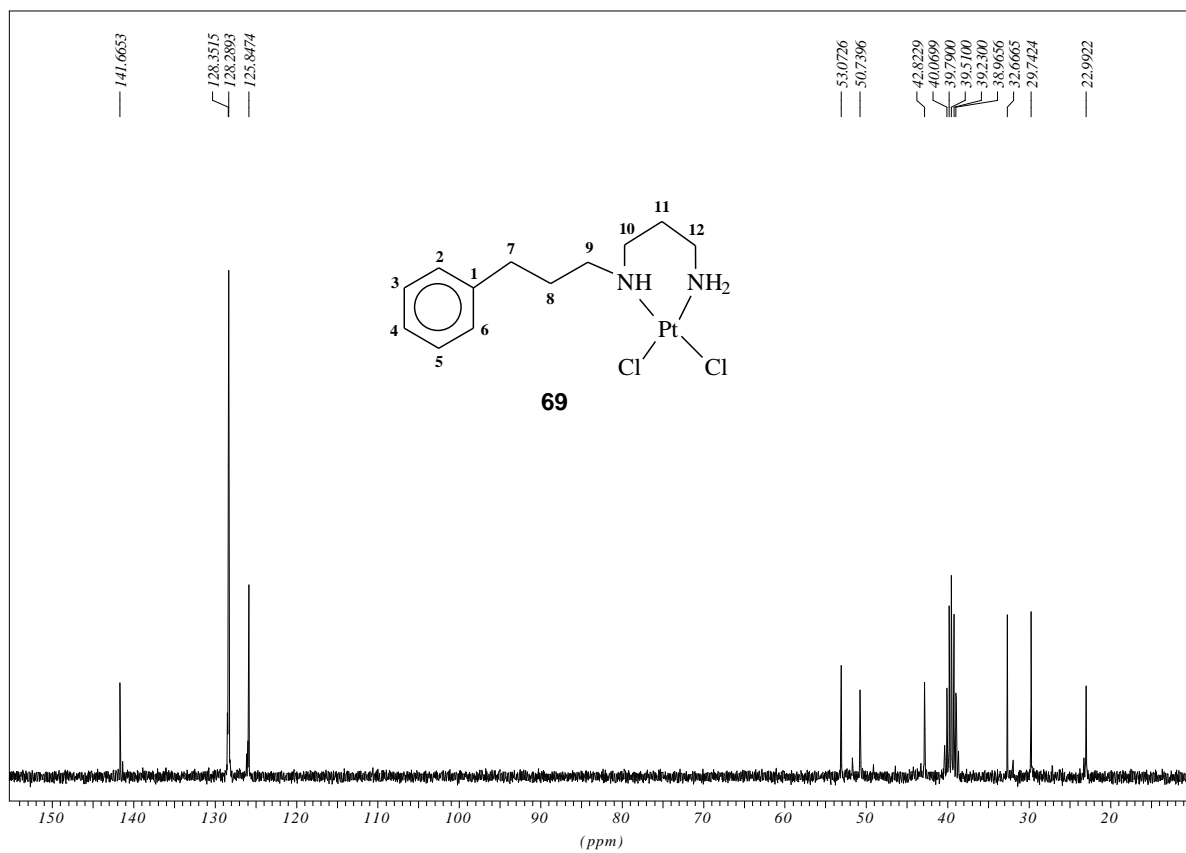


Figura 74- Espectro de RMN de ^1H de **69**.

O espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , figura 75) apresenta sinais a δ 22,9; 29,7; 32,7; 42,8; 50,7 e 53,0 referentes aos carbonos metilênicos C-11, C-8, C-7, C-12, C-10 e C-9, respectivamente. Sinais a δ 125,8; 128,2; 128,3; 141,7 foram atribuídos aos carbonos aromáticos.

Figura 75- Espectro de RMN de ^{13}C de **69**.



CONCLUSÕES

Este trabalho descreve a síntese de 16 substâncias inéditas, a saber: seis ligantes derivados da 1,2-etanodiamina (**46**, **48**, **53**, **54**, **55** e **58**), dois ligantes derivados da 1,3-propanodiamina (**66** e **67**) e oito complexos de platina (II) (**59**, **60**, **61**, **62**, **63**, **64**, **68** e **69**). Sintetizamos também 3 intermediários (**50**, **52** e **57**) utilizados para obtenção dos ligantes **53**, **54** e **58**, respectivamente.

Os ligantes foram obtidos em rendimentos satisfatórios e, posteriormente, utilizados para preparação de complexos de platina. As reações de obtenção destes ligantes foram efetuadas de maneira simples e sob condições brandas. A proporção utilizada dos compostos de partida em relação à 1,2-etanodiamina ou em relação à 1,3-propanodiamina foi de 1:5 e levou também a formação de compostos *N-N'*-Di-alkilados, que são igualmente interessantes para síntese de outros complexos de importância biológica.

Para facilitar a purificação dos ligantes, utilizou-se de um procedimento experimental simples e eficiente. A extração líquido-líquido ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$) permitiu, em grande parte, a separação do ligante (fase orgânica) do excesso de 1,2-etanodiamina ou de 1,3-propanodiamina (fase aquosa).

A metodologia sintética usada para obtenção dos complexos foi também conduzida de maneira simples e sob condições brandas, permitindo que estes fossem obtidos por filtração a partir do meio reacional.

Finalmente, este trabalho vem-nos proporcionando conhecimentos na área de síntese orgânica, com a preparação dos intermediários e dos ligantes, e na área de química de coordenação, com a síntese dos complexos de platina.

PARTE EXPERIMENTAL

1- MÉTODOS INSTRUMENTAIS UTILIZADOS

a) Análise elementar (C, H, N, Cl):

As análises elementares de carbono, hidrogênio, nitrogênio e cloro dos complexos sintetizados foram realizados na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

b) Espectros de absorção na região do infravermelho:

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos num espectrofotômetro Bomem FT IR MB-102, na região de 4.000 a 300 cm^{-1} em pastilhas KBr, no Departamento de Química da UFJF.

c) Espectros de ressonância magnética nuclear (RMN):

Os espectros de RMN de ^1H (200 e 400 MHz), RMN de ^{13}C (50 e 100 MHz) e RMN de ^{195}Pt (86 MHz) foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance DRX 200 e DRX 400, no LAREMAR/UFMG. Os RMN de ^1H (300 MHz) e os RMN de ^{13}C (75 MHz) em espectrômetro Bruker do Departamento de Química da UFJF.

Os deslocamentos químicos foram expressos em δ a partir do padrão interno TMS (RMN de ^1H) e de uma solução de $\text{K}_2 [\text{PtCl}_4]$ em D_2O (RMN de ^{195}Pt).

d) Faixas de Fusão e decomposição:

As faixas de fusão e decomposição foram determinadas em um aparelho digital MQAPF-Microquímica, do Departamento de Química da UFJF.

2- REAGENTES E SOLVENTES

Alguns reagentes foram purificados antes da utilização e todos os solventes foram utilizados sem qualquer purificação prévia.

- 1,2-etanodiamina (Merck)
- 1,3-propanodiamina (Fluka)
- Brometo de 2-feniletila (Aldrich)
- Brometo de 3-fenilpropila (Aldrich)
- Álcool 2-(α -naftil)-etílico (Aldrich)
- Ácido nítrico (Quimex)
- Ácido sulfúrico (Quimex)
- Hidróxido de sódio (Quimex)
- Hidróxido de amônio (Reagen)
- Tetracloroplatinato(II) de potássio (Degussa)
- Bicarbonato de sódio (Vetec)
- Gás hidrogênio (White Martins)
- Paládio/5%C (Merck)
- Imidazol (Sigma)
- Iodo (Merck)
- Trifenilfosfina (Merck)
- Tetraidrofurano (Isogar)

Solventes:

- Etanol (Quimex)
- Hexano (Quimex)
- Acetato de etila (Isogar)

- Diclorometano (Vetec)
- Metanol (Quimex)
- Acetona (Quimex)
- Tolueno (Quimex)

3- DESCARTE DO LIXO DE PLATINA E DOS SOLVENTES

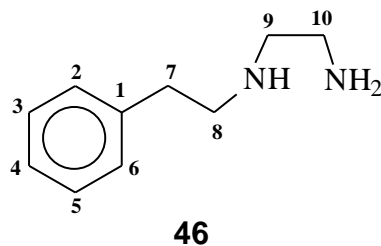
Os resíduos contendo platina foram armazenados em frascos separados e posteriormente transformados em $K_2[PtCl_4]$ de acordo com metodologia previamente utilizada em nossos laboratórios.

Os solventes utilizados foram descartados em galões separados para serem recuperados ou incinerados.

4- SÍNTESE DOS LIGANTES DERIVADOS DA 1,2-ETANODIAMINA

4.1- Método geral para a síntese dos ligantes 46 e 48

Em um balão contendo 30 mL de etanol e 6,67 mL (100 mmols) de 1,2-etanodiamina foram adicionados lentamente, durante um período de 4 horas, 20 mmols dos compostos 45 (2,73 mL) ou 47 (3,03 mL). Após 48 horas de agitação, à temperatura ambiente, o consumo completo dos materiais de partida foi evidenciado por CCDS (eluente: hexano/acetato de etila 8:2, revelador: UV/ninidrina). A cada mistura reacional adicionou-se água e logo após, foi realizada extração líquido-líquido (CH_2Cl_2/H_2O). Em seguida, o solvente de cada fase orgânica foi eliminado em um evaporador rotatório. Os resíduos obtidos foram purificados por coluna de cromatografia (eluente: diclorometano/metanol) fornecendo 2,29 g do ligante 46 (rendimento 70%) e 2,77 g do ligante 48 (rendimento 78%), respectivamente.



Fórmula molecular: $C_{10}H_{16}N_2$

Massa Molar: 164 g.mol^{-1}

Óleo

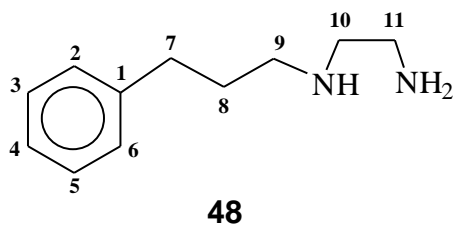
I.V. v KBr (cm^{-1}): 3416, 3025, 2931, 2854, 1603, 1495, 1317, 750, 700.

RMN de ^1H (300 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,60-2,85 (m, 8H, H-7, H-8, H-9, H-10);
7,21 (m, 5H, Ph).

RMN de ^{13}C (300 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) δ 35,6; 39,0; 47,2; 50,5 (CH_2); 125,9; 128,3;
128,6; 140,1 (Ph).

Análise calculada para $C_{10}H_{16}N_2 \cdot \text{HBr}$: C, 48,98; H, 6,93; N, 11,42.

Encontrado: C, 48,72; H, 7,39; N, 10,73.



Fórmula molecular: $C_{11}H_{18}N_2$

Massa Molar: 178 g.mol^{-1}

Óleo

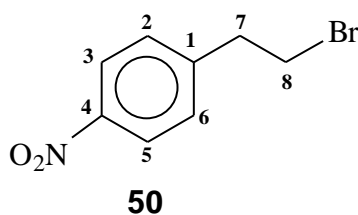
I.V. v KBr (cm^{-1}): 3276, 3025, 2935, 2858, 1653, 1495, 1350, 750, 700.

RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) δ 1,82 (q, 2H, H-8); 2,60-2,71 (m, 4H, H-7, H-11);
2,81 (t, 2H, H-11); 3,13 (sl, 2H, H-9); 7,20 (m, 5H, Ph).

RMN de ^{13}C (200 MHz; CDCl_3) δ 31,5; 33,6; 41,4; 49,2; 52,0 (CH_2); 125,79; 128,35; 128,37; 128,37; 142,07 (Ph).

4.2- Síntese dos intermediários **50** e **52**

Em um balão de 50 mL, a 0 °C, contendo 7,0 mL (100 mmols) de ácido nítrico p. a. e 3,5 mL de ácido sulfúrico p. a., foram adicionados 50 mmols dos compostos **45** (6,8 mL) ou **47** (7,6 mL) previamente dissolvidos em diclorometano. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 4 horas, quando se verificou por CCDS (eluente: hexano/acetato de etila 8:2; revelador: iodo, UV) o consumo total dos materiais de partida. A cada mistura reacional adicionou-se água e logo após, foi realizada extração líquido-líquido ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$). Em seguida, o solvente de cada fase orgânica foi eliminado em um evaporador rotatório. Para purificar o composto **50**, o resíduo obtido foi recristalizado (hexano/acetato de etila) e filtrado sob pressão reduzida, fornecendo 6,90 g de produto (rendimento de 60%). Já para o composto **52**, o resíduo obtido foi purificado por coluna de cromatografia (eluente: CCl_4) fornecendo 6,71 g (rendimento de 55%).



Fórmula molecular: $\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}_2\text{Br}$

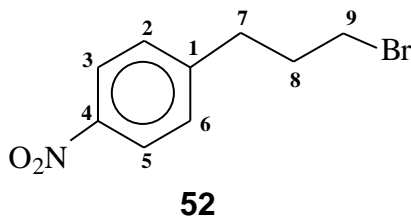
Massa Molar: $230 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

F. F.: 70-73 °C

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3109, 3081, 2960, 2849, 1606, 1520, 1346, 703.

RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) δ 3,29 (t, 2H, H-7, $J_{7-8} = 7,1$ Hz); 3,62 (t, 2H, H-8, $J_{8-7} = J_{7-8}$); 7,39 (d, 2H, H-2, H-6, $J_{2-3} = 8,7$ Hz); 8,17 (d, 2H, H-3, H-5, $J_{3-2} = J_{2-3}$).

RMN de ^{13}C (300 MHz; CDCl_3) δ 31,7; 38,5 (CH_2); 123,7; 129,5; 146,2; 146,9 (Ph).



Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Br}$

Massa Molar: $244 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Óleo

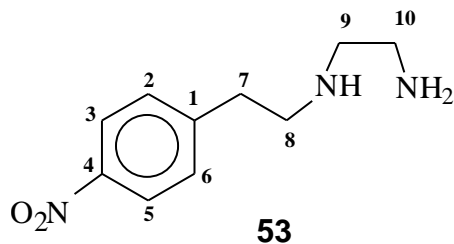
I.V. v KBr (cm^{-1}): 3109, 3076, 2942, 2854, 1598, 1517, 1345, 697.

RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) δ 2,21 (m, 2H, H-8); 2,91 (t, 2H, H-7, $J_{7-8} = 7,4$ Hz); 3,41 (t, 2H, H-9, $J_{9-8} = 6,4$ Hz); 7,37 (d, 2H, H-2, H-6, $J_{2-3} = 8,7$ Hz); 8,13 (d, 2H, H-3, H-5, $J_{3-2} = J_{2-3}$).

RMN de ^{13}C (300 MHz; CDCl_3) δ 32,5; 33,4; 33,8 (CH_2); 123,7; 129,4; 146,5; 148,5 (Ph).

4.3- Síntese dos ligantes **53** e **54**

Para a obtenção dos compostos **53** (2,51 g; 60% de rendimento) e **54** (2,58 g; 58% de rendimento) foi realizado o mesmo procedimento experimental mencionado no item 4.1 partindo-se de 20 mmols dos compostos **50** e **52**, respectivamente.



Fórmula molecular: C₁₀H₁₅N₃O₂

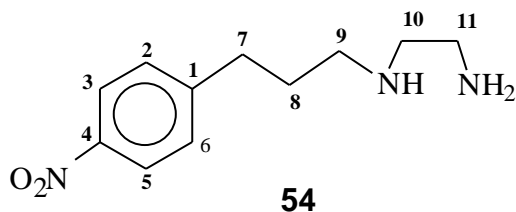
Massa Molar: 209 g.mol⁻¹

Óleo

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3290; 2953; 2930; 2852; 1599; 1516; 1347; 1110; 855; 747; 699.

RMN de ¹H (300 MHz; CD₃OD) δ 2,72 (t, 2H, H-7, J₇₋₈ = 6,4 Hz); 2,89 (sl, 4H, H-9, H-10); 3,27 (t, 2H, H-8, J₈₋₇ = J₇₋₈); 7,43 (d, 2H, H-2, H-6, J₂₋₃ = 8,6 Hz); 8,11 (d, 2H, H-3, H-5, J₃₋₂ = J₂₋₃).

RMN de ¹³C (300 MHz; CD₃OD) δ 36,5; 39,8; 49,4; 51,0 (CH₂); 124,8; 131,0; ; 147,0; 149,1 (Ph).



Fórmula molecular: C₁₁H₁₇N₃O₂

Massa Molar: 223 g.mol⁻¹

Óleo

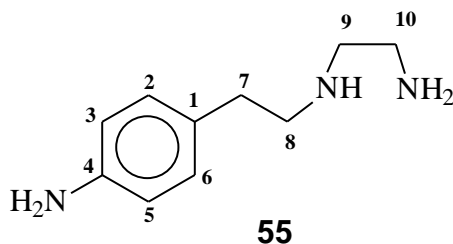
I.V. v KBr (cm⁻¹): 3435, 3109, 2995, 2961, 1598, 1514, 1345, 697.

RMN de ^1H (300 MHz; CD_3OD) δ 2,05 (m, 2H, H-8); 2,85 (t, 2H, H-7, $J_{7-8} = 7,5$ Hz); 3,07 (t, 2H, H-11, $J_{11-10} = 7,5$ Hz); 3,27 (m, 4H, H-9, H-10); 7,47 (d, 2H, H-2, H-6, $J_{2-3} = 8,8$ Hz); 8,12 (d, 2H, H-3, H-5, $J_{3-2} = J_{2-3}$).

RMN de ^{13}C (300 MHz; CD_3OD) δ 29,2; 33,6; 37,5; 46,2; 49,2 (CH_2); 124,9; 130,9; 148,0; 150,1 (Ph).

4.4- Síntese do ligante **55**

Em um balão de 50 mL contendo 0,418 g (2 mmols) do ligante **53** dissolvidos em 4 mL de metanol foi adicionado paládio sobre carvão 10% em quantidade catalítica. A reação permaneceu sob atmosfera de hidrogênio e agitação por 48 horas à temperatura ambiente. O consumo completo do composto **53** foi evidenciado por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 9:1; revelador: UV, ninidrina). Em seguida a mistura reacional foi filtrada e o solvente evaporado. O resíduo obtido foi purificado por coluna de cromatografia (diclorometano/metanol) fornecendo 0,258 g (72% de rendimento) do composto **55**.



Fórmula molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3$

Massa Molar: $179 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Óleo

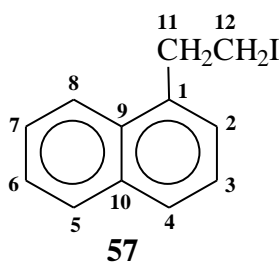
I.V. v KBr (cm^{-1}): 3410, 3310, 3010, 2926, 2852, 1615, 1517, 1376, 1122, 1073, 744.

RMN de ^1H (300 MHz; CD_3OD) δ 2,85 (t, 2H, H-7, $J_{7-8} = 7,3$ Hz); 3,12 (m, 4H, H-10, H-11); 3,48 (t, 2H, H-8, $J_{8-7} = J_{7-8}$); 6,70 (d, 2H, H-3, H-5, $J_{3-2} = 8,4$ Hz); 7,00 (d, 2H, H-2, H-6, $J_{2-3} = J_{3-2}$).

RMN de ^{13}C (300 MHz; CD_3OD) δ 32,8; 37,3; 49,1; 50,6 (CH_2); 117,2; 127,0; 130,6; 147,9 (Ph).

4.5- Síntese do intermediário **57**

Em um balão foram adicionados 20 mmols de imidazol (1,36 g), 20 mmols de trifetilfosfina (5,24 g) e 20 mmols de iodo molecular (5,08 g) a uma solução de 10 mmols do composto **56** (1,72 g) dissolvidos em 20 mL de tolueno. A mistura foi mantida sob agitação magnética e refluxo por 12 horas quando verificou-se por CCDS (eluente: hexano/acetato de etila 9:1; revelador: UV) o consumo completo do material de partida. Após extração (tolueno/água), o solvente foi evaporado e o resíduo obtido foi submetido a uma coluna de cromatografia (eluente: hexano) fornecendo o composto iodado **57** (1,74 g; rendimento de 62%).



Fórmula molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{I}$

Massa Molar: $282 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Óleo

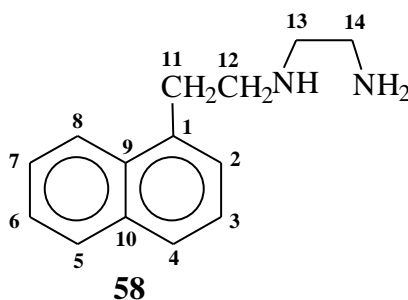
I.V. v KBr (cm^{-1}): 3058, 2960, 2872, 1596, 1509, 1171, 776, 529.

RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) δ 3,48 (m, 2H, H-11); 3,68 (m, 2H, H-12); 7,35-7,62 (m, 4H, H-2, H-3, H-6, H-7); 7,79; 7,89; 8,01 (3 dd, 3H, H-4, H-5, H-8).

RMN de ^{13}C (200 MHz; CDCl_3) δ 4,4 (CH_2I); 37,9 (CH_2Ph); 123,0; 125,5; 125,7; 126,2; 126,5; 127,6; 128,9; 131,2; 133,9; 136,7 (Ar).

4.6- Síntese do ligante **58**

Em um balão de 50 mL contendo 10 mL de etanol e 25 mmols (1,67 mL) de 1,2-etanodiamina foram adicionados, lentamente, durante um período de 4 horas, 5 mmols (1,41 g) do composto **57** previamente dissolvido em 5 mL de THF. Após 12 horas de agitação magnética à temperatura ambiente, o consumo completo do composto de partida foi evidenciado por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 8:2, revelador: UV, ninidrina). Após extração ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$), a fase orgânica foi evaporada e o resíduo obtido foi purificado por coluna de cromatografia (eluente: diclorometano/metanol) fornecendo 0,98 g



(92% de rendimento) do composto **58**.

Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$

Massa Molar: $214 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

F. F.: 140-145 °C

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3224, 3064, 2944, 2851, 1597, 1496, 1110, 1023, 768.

RMN de ^1H (300 MHz; D_2O) δ 2,90 (m, 2H, H-11); 2,98 (m, 2H, H-14); 3,03 (m, 2H, H-13); 3,29 (m, 2H, H-12); 7,41 (m, 2H, H-2, H-3); 7,54 (m, 2H, H-6, H-7); 7,79; 7,90; 8,03 (3 dd, 3H, H-4, H-5, H-8).

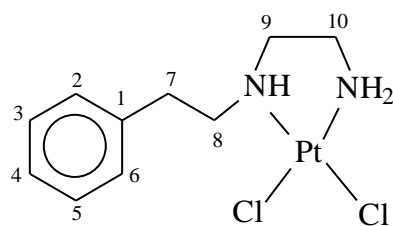
RMN de ^{13}C (300 MHz; D_2O) δ 31,5; 38,3; 47,0; 49,0 (CH_2); 123,9; 126,3; 126,6; 127,0; 127,6; 127,9; 129,3; 131,7; 134,2; 134,9 (Ar).

5- MÉTODO GERAL PARA OBTENÇÃO DOS COMPLEXOS 59, 60, 61, 62, 63 e 64

Em um balão, sob a proteção de luz e sob agitação, foram adicionados 0,415 g (1 mmol) de $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ e 10 mL de água. Em seguida, foi adicionado, lentamente 1 mmol do respectivo ligante previamente dissolvido em 5 mL de água. A reação permaneceu sob agitação por 24 horas à temperatura ambiente. O sólido obtido foi filtrado sob pressão reduzida, lavado com água destilada e secado em dessecador. Na tabela 7 estão listados os complexos obtidos e os rendimentos das reações.

Tabela 7- Quantidade obtida e rendimento das reações de síntese dos complexos de platina(II) com ligantes derivados da 1,2-etanodiamina.

LIGANTE	COMPLEXO	Quantidade (mg)	Rendimento (%)
<u>46</u>	<u>59</u>	344,0	80%
<u>48</u>	<u>60</u>	377,4	85%
<u>53</u>	<u>61</u>	337,3	71%
<u>54</u>	<u>62</u>	244,5	50%
<u>55</u>	<u>63</u>	253,7	57%
<u>58</u>	<u>64</u>	374,4	78%



59

Fórmula molecular: C₁₀H₁₆N₂PtCl₂

Cor: amarelo-claro

Massa Molar: 430 g.mol⁻¹

F. dec.: 296-300 °C

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3243, 3129, 2916; 1605; 1456; 1031; 742; 696; 540; 316.

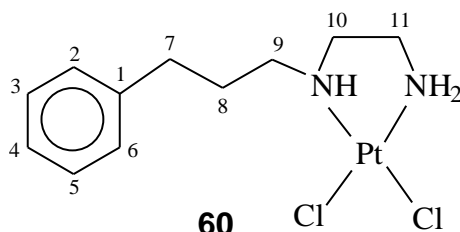
RMN de ¹H (300 MHz; DMSO-*d*₆) δ 2,35 (m, 2H, H-7); 2,81 (m, 2H, H-10); 2,98 (m, 2H, H-9); 3,24 (m, 2H, H-8); 5,37; 5,42 (sl, 2H, NH₂); 6,48 (sl, 1H, NH); 7,25 (m, 5H, Ph).

RMN de ¹³C (300 MHz; DMSO-*d*₆) δ 33,1; 46,6; 53,2; 55,3 (CH₂); 126,2; 128,4; 128,6; 138,7 (Ph).

RMN de ¹⁹⁵Pt (86 MHz, DMSO-*d*₆) δ -2365.

Análise calculada para C₁₀H₁₆N₂PtCl₂: C, 27,90; H, 3,72; N, 6,51; Cl, 16,51.

Encontrada: C, 27,42; H, 3,73; N, 5,99; Cl, 15,95.



60

Fórmula molecular: C₁₁H₁₈N₂PtCl₂

Cor: bege

Massa Molar: 444 g.mol⁻¹

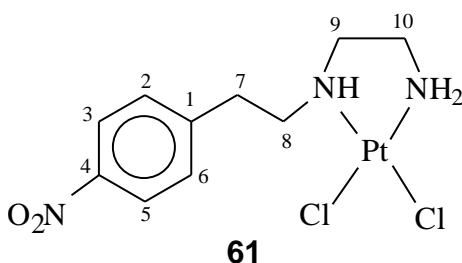
F. dec.: 280-288 °C

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3244; 3195; 3133; 3026; 2926; 1603; 1453; 1285; 752; 699; 540; 321.

RMN de ¹H (300 MHz; DMSO-*d*₆) δ 2,07 (m, 2H, H-8); 2,31 (m, 2H, H-7); 2,49 (m, 2H, H-11); 2,59 (t, 2H, H-10, J₁₀₋₁₁ = 7,7 Hz); 2,84 (m, 2H, H-9); 5,28; 5,36 (sl, 2H, NH₂); 6,28 (sl, 1H, NH); 7,22 (m, 5H, Ph).

RMN de ¹³C (300 MHz; DMSO-*d*₆) δ 28,7; 32,5; 46,4; 51,5; 54,9 (CH₂); 124,4; 126,7; 126,8; 139,8 (Ph).

RMN de ¹⁹⁵Pt (86 MHz, DMSO-*d*₆) δ -2353.



Fórmula molecular: C₁₀H₁₅N₃O₂PtCl₂

Cor: laranja

Massa Molar: 475 g.mol⁻¹

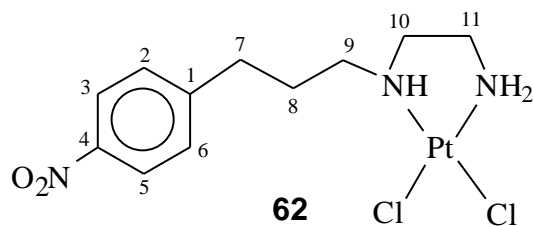
F. dec.: 253-260 °C

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3197; 3118; 2959; 2919; 1600; 1517; 1458; 1348; 1110; 746; 699; 527; 323.

RMN de ¹H (300 MHz; DMSO-*d*₆) 2,36 (m, 2H, H-7); 2,95-3,15 (m, 4H, H-9, H-10); 3,35 (m, 2H, H-8); 5,36; 5,43 (sl, 2H, NH₂); 6,55 (sl, 1H, NH); 7,52 (d, 2H, H-2, H-6, J₂₋₃ = 7,1 Hz); 8,15 (d, 2H, H-3, H-5, J₃₋₂ = J₂₋₃).

RMN de ¹³C (300 MHz; DMSO-*d*₆) δ 33,0; 46,4; 52,1; 55,0 (CH₂); 122,2; 128,5; 144,5; 145,3 (Ph).

RMN de ¹⁹⁵Pt (86 MHz, DMSO-*d*₆) δ -2366.



Fórmula molecular: C₁₁H₁₇N₃O₂PtCl₂

Cor: castanho

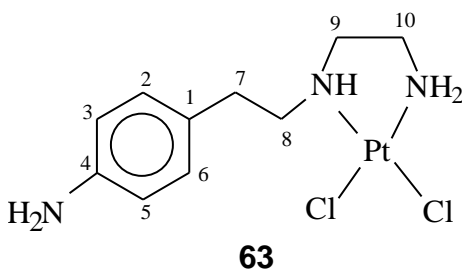
Massa Molar: 489 g.mol⁻¹

F. dec.: 200-215 °C

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3276, 3137, 2958, 2919, 1599, 1517, 1347, 1109, 853, 540, 326.

RMN de ¹H (300 MHz; DMSO-*d*₆) δ 1,96 (m, 2H, H-8); 2,31 (m, 2H, H-7); 2,65-2,97 (m, 6H, H-9, H-10, H-11); 5,32; 5,39 (sl, 2H, NH₂); 6,34 (sl, 1H, NH); 7,50 (d, 2H, H-2, H-6, J₂₋₃ = 7,4 Hz); 8,14 (d, 2H, H-3, H-5, J₃₋₂ = J₂₋₃).

RMN de ¹³C (300 MHz; DMSO-*d*₆) δ 27,8; 32,1; 45,2; 50,4; 53,8 (CH₂); 123,5; 129,6; 145,9; 149,6 (Ph).



Fórmula molecular: C₁₀H₁₇N₃PtCl₂

Cor: castanho-claro

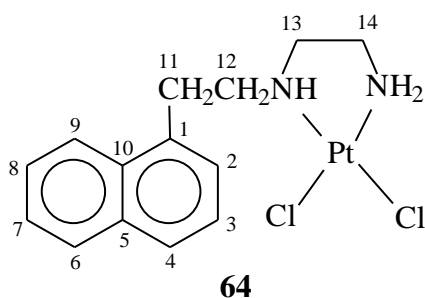
Massa Molar: 445 g.mol⁻¹

F. dec.: 250-267 °C

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3342, 3204, 3091, 2915, 1653, 1511, 1438, 1369, 1176, 761, 527, 323.

RMN de ^1H (300 MHz; DMSO- d_6) δ 2,80-3,20 (m, 6H, H-7, H-9, H-10); 3,33 (m, 2H, H-8); 7,12 (m, 4H, Ph); 8,12 (sl, 1H, NH); 8,62 (sl, 2H, NH₂).

RMN de ^{13}C (300 MHz; DMSO- d_6) δ 31,0; 35,2; 46,5; 47,8 (CH₂); 122,6; 128,6; 133,5; 140,1 (Ph).



Fórmula molecular: C₁₄H₁₈N₂PtCl₂

Cor: marrom-escuro

Massa Molar: 480 g.mol⁻¹

F. dec.: 240-247 °C

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3241, 3196, 3050, 2946, 1595, 1461, 1027, 798, 493, 317.

RMN de ^1H (300 MHz; DMSO- d_6) δ 2,36 (m, 2H, H-11); 2,64 (m, 2H, H-14); 3,10 (m, 2H, H-13); 3,67 (m, 2H, H-12); 5,39; 5,46 (sl, 2H, NH₂); 6,65 (sl, 1H, NH); 7,40-7,48 (m, 2H, H-2, H-3); 7,49-7,59 (m, 2H, H-6, H-7); 7,78; 7,91; 8;18 (3 dd, 3H, H-4, H-5, H-8).

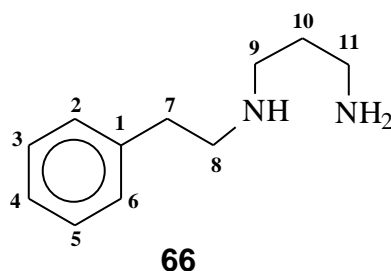
RMN de ^{13}C (300 MHz; DMSO- d_6) δ 30,3; 46,8; 52,8; 55,4 (CH₂); 123,8; 125,6; 125,7; 126,1; 126,7; 126,9; 128,5; 131,3; 133,4; 134,8 (Ph).

RMN de ^{195}Pt (86 MHz, DMSO- d_6) δ -2362.

6- SÍNTESE DOS LIGANTES DERIVADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA

6.1- Método geral para a síntese dos ligantes **66** e **67**

Em um balão contendo 30 mL de etanol e 8,35 mL (100 mmols) de 1,3-propandiamina, foram adicionados lentamente, durante um período de 4 horas, 20 mmols dos compostos **45** (2,73 mL) ou **47** (3,03 mL). Após 48 horas de agitação, à temperatura ambiente, o consumo completo dos materiais de partida foi evidenciado por CCDS (eluente: hexano/acetato de etila 8:2, revelador: UV/ninidrina). Após adição de água, foi realizada extração líquido-líquido (CH₂Cl₂/H₂O). O solvente de cada fase orgânica foi eliminado sob pressão reduzida e os resíduos obtidos foram submetidos a uma coluna de cromatografia (eluente: diclorometano/metanol) fornecendo em bons rendimentos os ligantes **66** (2,59 g; rendimento 73%) e **67** (3,07 g; rendimento 80%), respectivamente.



Fórmula molecular: C₁₁H₁₈N₂

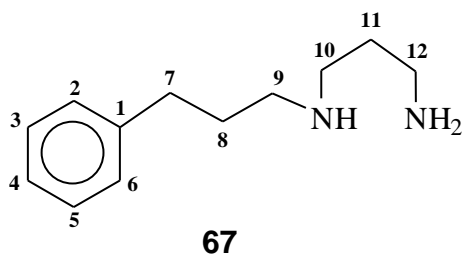
Massa Molar: 178 g.mol⁻¹

Óleo

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3380, 3015, 2986, 1598, 1444, 1029, 700.

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃) δ 1,61 (m, 2H, H-10); 2,65-2,87 (m, 8H, H-7, H-8, H-9, H-11); 7,21 (m, 5H, Ph).

RMN de ¹³C (300 MHz; CDCl₃) δ 33,4; 36,3; 40,5; 47,7; 51,2 (CH₂); 126,2; 128,5; 128,7; 140,0 (Ph).



Fórmula molecular: C₁₂H₂₀N₂

Massa Molar: 192 g.mol⁻¹

F. F.: 150-154 °C

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3349, 3025; 2931; 2853; 1562; 1495; 1316; 750; 699.

RMN de ¹H (300 MHz; CD₃OD) δ 1,66-1,83 (m, 4H, H-8, H-11); 2,50-2,90 (m, 8H, H-7, H-9, H-10, H-12); 7,11 (m, 5H, Ph).

RMN de ¹³C (300 MHz; CD₃OD) δ 29,1; 31,2; 34,1; 39,8; 47,7; 49,4 (CH₂); 126,9; 129,2; 129,3; 142,6 (Ph).

Análise calculada para C₁₂H₂₀N₂.1/2 HBr.H₂O: C, 57,48; H, 8,98; N, 11,17.

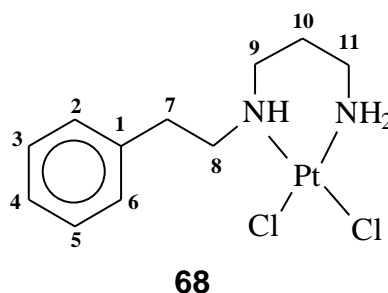
Encontrada: C, 58,78; H, 8,23; N, 11,22.

7- MÉTODO GERAL PARA OBTENÇÃO DOS COMPLEXOS **68** e **69**

Em um balão, protegido da luz e sob agitação, foram adicionados 0,415 g (1mmol) de K₂[PtCl₄] em 10 mL de água. Em seguida, foi adicionado, lentamente 1 mmol dos ligantes **66** (0,178 g) ou **67** (0,192 g) previamente dissolvidos em 5 mL de água. A reação permaneceu sob agitação por 24 horas à temperatura ambiente. Os sólidos obtidos foram filtrados sob pressão reduzida, lavados com água destilada e secados em dessecador. Na tabela 8 estão listados os complexos obtidos e os rendimentos das reações.

Tabela 8- Quantidade obtida e rendimento das reações de síntese dos complexos de platina (II) com ligantes derivados da 1,3-propanodiamina

LIGANTE	COMPLEXO	Quantidade (mg)	Rendimento (%)
<u>27</u>	<u>29</u>	368,5	83
<u>28</u>	<u>30</u>	375,5	82



Fórmula molecular: C₁₁H₁₈N₂PtCl₂

Cor: castanho-claro

Massa Molar: 444 g.mol⁻¹

F. dec.: 220-228 °C

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3207; 3142; 3026; 2945; 1600; 1454; 1179; 1057; 752; 529; 320.

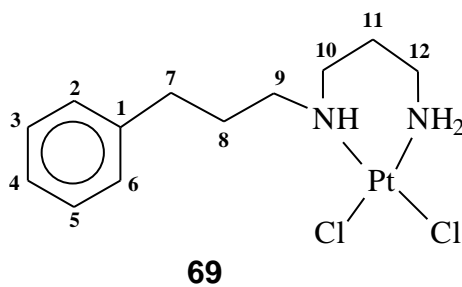
RMN de ¹H (300 MHz; DMSO-*d*₆) δ 1,71 (m, 2H, H-10); 2,59 (m, 2H, H-7); 2,79 (m, 2H, H-11); 2,90 (m, 2H, H-9); 3,40 (m, 2H, H-8); 4,92; 5,15 (sl, 2H, NH₂); 5,99 (sl, 1H, NH); 7,29 (m, 5H, Ph).

RMN de ¹³C (300 MHz; DMSO-*d*₆) δ 22,5; 33,8; 42,3; 50,1; 54,0 (CH₂); 125,7; 127,9; 128,1; 138,2 (Ph).

RMN de ¹⁹⁵Pt (86 MHz, DMSO-*d*₆) δ -2260.

Análise calculada para C₁₁H₁₈N₂PtCl₂: C, 29,73; H, 4,05; N, 6,31; Cl, 16,00.

Encontrada: C, 29,30; H, 4,08; N, 6,58; Cl, 16,52.



Fórmula molecular: C₁₂H₂₀N₂PtCl₂

Cor: cinza

Massa Molar: 458 g.mol⁻¹

F. dec.: 224-228 °C

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3241; 3198; 3127; 3024; 2942; 1598; 1452; 1181; 751; 520; 321.

RMN de ¹H (300 MHz; DMSO-*d*₆) δ 1,69 (m, 2H, H-11); 1,99 (m, 2H, H-8); 2,30 (m, 2H, H-7); 2,64 (m, 4H, H-10, H-12); 2,88 (m, 1H, H-9); 3,10 (m, 1H, H-9'); 4,85; 5,10 (sl, 2H, NH₂); 5,85 (sl, 1H, NH); 7,24 (m, 5H, Ph).

RMN de ¹³C (300 MHz; DMSO-*d*₆) δ 22,9; 29,7; 32,7; 42,8; 50,7; 53,0 (CH₂); 125,8; 128,2; 128,3; 141,7 (Ph).

RMN de ¹⁹⁵Pt (86 MHz, DMSO-*d*₆) δ -2256.

Análise calculada para C₁₂H₂₀N₂PtCl₂: C, 31,44; H, 4,37; N, 6,11; Cl, 15,50.

Encontrada: C, 30,66; H, 4,27; N, 5,82; Cl, 15,89.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Hambley, T. W.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2711.
- 2- Fontes, A. P. S.; De Almeida, S. G.; Nader, L. A.; *Quím. Nova* **1997**, *20*, 398.
- 3- Rosenberg, B.; van Camp, L.; Krigas, T.; *Nature* **1965**, *205*, 698.
- 4- Rosenberg, B.; *Platinum Met. Rev.* **1971**, *15*, 42.
- 5- Najjar, R.; *Quím. Nova* **1992**, *15*, 323.
- 6- Rosenberg, B.; van Camp, L.; Trosko, J. F.; Mansour, V. H.; *Nature* **1969**, *222*, 385.
- 7- Cleare, M. J.; *Coord. Chem. Rev.* **1974**, *12*, 349.
- 8- Higby, D. J.; Wallace, H. G.; Holland, J. F.; *Cancer Chemother. Rep.* **1973**, *57*, 459.
- 9- Wallace, H. J.; Higby, D. J.; *Recent Results in Cancer Research: Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy*, Connors, T. A.; Roberts, J. J., Eds.; Springer-Verlag, New York, 1974, p. 167.
- 10- Wiltshaw, E.; Carr, B.; *Recent Results in Cancer Research Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy*, Connors, T. A.; Roberts, J. J., Eds.; Springer-Verlag, New York, 1974, p. 178.
- 11- Kepler, B. K.; *New J. Chem.* **1990** *14*, 389.
- 12- Barnard, C. F. J.; Cleare, M. J.; Hydes, P. C.; *Chem. Brit.* **1986**, *22*, 1001.
- 13- Krakoff, I. H.; *Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy: Clinical Applications of Platinum Complexes*, Nicolini, M., Ed.; Martinus Nijhoff Publishing; Boston, 1998, p. 351.
- 14- Loehrer, P. J.; Einhorn, L. H.; *Ann. Intern. Med.* **1984**, *100*, 704.
- 15- Fiorentino, M. V.; Ghiotto, C.; *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *59*, 137.
- 16- Bristol-Myers Squibb & Johnson Matthey; *Drugs of the Future* **1990**, *15*, 739.

- 17- Pasini, A.; Zunino, F.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 615.
- 18- Vonhoff, D.; Schilky, R.; Reichert, C. M.; *Cancer Treat. Resp.* **1979**, *63*, 1527.
- 19- Krakoff, I. H.; *Cancer Treat. Resp.* **1979**, *63*, 1623.
- 20- Delgado, J. L.; *Vitrô* **1994**, *1*, 14.
- 21- Bodenner, D. L.; Dendon, P. C.; Keng, P. C.; Katz, J. C.; Borch, R. F.; *Cancer Res.* **1986**, *46*, 2745.
- 22- Treskes, M.; Van der Vijgh, W. J. F.; *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1993**, *33*, 93.
- 23- Barnard, C. F. J.; *Platinum Metals Rev.* **1989**, *33*, 162.
- 24- Egorin, M. J.; Van Echo, D. A.; Olman, E. A.; Whitacre, M. Y.; Forrest, A.; *J. Cancer Res.* **1985**, *45*, 6502.
- 25- Bunn, P.; Canetta, R.; Ozols, R. F.; Rozenzweig, M; *Carboplatin (JM-8): Current Perspectives and Future Directions*; W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1990.
- 26- Eisenhauer, E.; *South Am. J. Cancer* **1997**, *1*, 26.
- 27- Cvikbovic, E.; *Br. J. Cancer* **1998**, *77*, 11.
- 28- Bleiberg, H.; *Br. J. Cancer* **1998**, *77*, 3.
- 29- Lebwohl, D.; Cannete, R; *Eur. J. Cancer* **1998**, *34*, 1522.
- 30- Wong, E.; Giandomenico, C. M.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2451.
- 31- Dias, G. M. H.; *Quím. Nova* **1989**, *12*, 57.
- 32- Bloemink, M. J.; Reedijk, J.; *Metal Ions in Biological Systems*; Sigel, H., Ed.; Marcel Dekker, New York, **1996**, *32*, 64.

- 33- *Platinum and other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy*, Nicolini, M., Ed.; Martinus Nijhoff Publishing; Boston, 1984.
- 34- *Platinum and other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy*, Howell, B., Ed.; Plenum Press, New York, 1991.
- 35- Connors, T. A.; Jones, M.; Ross, W. C. J.; Braddock, P. D.; Khokhar, A. R.; Tobe, M. L.; *Chem. Biol. Interact.* **1975**, *5*, 415.
- 36- Braddock, P. D.; Connors, T. A.; Jones, M.; Khokhar, A. R.; Melzack, D. H.; Tobe, M. L.; *Chem. Biol. Interact.* **1975**, *11*, 145.
- 37- Cleare, M. J.; Hoeschele, J. D.; *Bioinorg. Chem.* **1973**, *2*, 187.
- 38- Jamieson, E. R.; Lippard, S. J.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2467.
- 39- Hambley, T. W.; *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *166*, 181.
- 40- Reedijk, J.; Schepman, A. M. J. F.; van Oosterom, A. T.; Van de Putte, P.; *Struct. and Bond* **1987**, *67*, 53.
- 41- Pinto, A. L.; Lippard, S. J.; *Biochem. Biophys. Acta* **1985**, *780*, 167.
- 42- Whittaker, J.; McFadyen, W. D.; Wickham, G.; Wakelin, L. P. G.; Murray, V; *Nucleic Acids Res.* **1998**, *26*, 3933.
- 43- Lim, M. C.; Martin, R. B.; *J. Inorg. and Nuclear Chem.* **1976**, *38*, 1911.
- 44- Lippard, S. J.; *Pure and Appl. Chem.* **1987**, *59*, 731.
- 45- Green, M.; Garner, M.; Orton, D. M.; *Transition Met. Chem.* **1992**, *17*, 164.
- 46- Rahn, O. R.; *J. Inorg. Biochem.* **1984**, *21*, 311.
- 47- van Hemelryck, B.; Girault, J. P.; Chottard, G.; Valadon, P.; Laoui, A.; Chottard, J. C.; *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 787.
- 48- Macquet, J. P.; Butour, J. L.; *J. Nat. Cancer Inst. (USA)* **1983**, *70*, 899.
- 49- Sherman, S. E.; Lippard, S. J.; *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1153.

- 50- van der Veer, J. L.; Reedijk, J.; *Chem. Brit.* **1988**, *24*, 775.
- 51- Sorenson, C. M.; Barry, M. A.; Eastman, A.; *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, *82*, 749.
- 52- Martin, R. B.; *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 32.
- 53- Bancroft, D. P.; Lepre, C. A.; Lippard, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6860.
- 54- Barnham, K. J.; Berners-Price, S. J.; Frenkiel, T. A.; Frey, U.; Sadler, P. J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1874.
- 55- Lempers, E. L. M.; Reedijk, J.; *Adv. Inorg. Chem.* **1991**, *37*, 175.
- 56- Hacker, M. P.; Roberts, J. D.; *Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy*, Nicolini, M., Ed.; Martinus Nijhoff Publishing, Boston, 1988, p. 163.
- 57- Fichtinger-Schepman, A. M. J.; van der Veer, J. L.; den Hartog, J. H. J.; Lohman, P. H. M.; Reedijk, J.; *Biochemistry* **1985**, *24*, 707.
- 58- Eastman, A.; *Biochemistry* **1986**, *25*, 3912.
- 59- Meyn, R. E.; Jenkins, S. F.; Thompson, L. H.; *Cancer Res.* **1982**, *42*, 3106.
- 60- Lepre, C. A.; Strothkamp, K. G.; Lippard, S. J.; *Biochemistry* **1997**, *26*, 5651.
- 61- Da Silva, J. G.; Tavares, M. A.; *Rev. Port. Psicossom.* **1999**, *1*, 31-54.
- 62- Cho, A. K.; *Science* **1990**, *249*, 631.
- 63- Marek, G. J.; Aghajanian, G. K.; *Drug Alcohol Depend.* **1998**, *51*, 189.
- 64- Bussato, G. F.; Kerwin, R. W.; *J. Psychopharmacol.* **1997**, *11*, 3.
- 65- Rowley, M.; Bristow, L. J.; Huston, P. H.; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 477.
- 66- Agurrel, S.; *Lloydia* **1969**, *32*, 206.
- 67- Young, R.; Glennon, R. A.; *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1998**; *60*, 771.

- 68- Foye, W. O.; *Principles of Medicinal Chemistry*, 4th ed.; Williams & Williams, New York, 1995.
- 69- Samanin R.; Garattini S.; *Pharmacol. Toxicol.* **1993**, *73*, 63.
- 70- Biel, J. H.; Bopp, B. A.; "Amphetamines: Structure-Activity Relationships", Iversen, L. L., Iverson, S. D., Snyder. S. H., Eds.; Plenum Publishing Company, New York, 1978.
- 71- Foltin R. W.; Kelly T.H.; Fischman M. W.; *Physiol. Behav.* **1995**, *58*, 899.
- 72- Downing, J; *J. Psychoactive Drugs* **1986**, *18*, 335.
- 73- Nichols, D. E.; *J. Psychoactive Drugs* **1986**, *18*, 305.
- 74- McCann, U.; Ricaurte, G.; *J. Clin. Psychopharmacol.* **1991**, *11*, 302.
- 75- Randall, T.; *J. Am. Med. Assoc.* **1992**, *268*, 1505.
- 76- Freeman, S.; Alder, J. F.; *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 527.
- 77- Dal Cason, T. A.; *J. Forensic. Sci.* **1990**, *35*, 675.
- 78- Ferigolo, M; Medeiros, F. B.; Barros, H. M.; *Rev. Saúde Pub.* **1998**, *19*, 1137.
- 79- A. Shulgin; A. Shulgin, PiHKAL, Transform Press, Berkeley, CA, USA, 2000.
- 80- Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Quím. Nova* **1996**, *19*, 182.
- 81- Docherty, J. R.; *Pharmacol. Rev.* **1990**, *42*, 103.
- 82- Erhardt, P. W.; *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 231.
- 83- Hardmann, J.; *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Goodman & Gilman's, eds.; MacGraw-Hill, New York, 1996.
- 84- Rothman R. B.; Baumann M. H.; Dersch C. M.; Romero D. V.; Rice K. C.; Carroll F. I.; Partilla J. S.; *Synapse* **2001** *39*, 32.
- 85- Solomon, H.; Snyder, M. D.; *Am. J. Psychiatry* **1973**, *130*, 61.

- 86- Laruelle M.; Abi-Dargham A.; *J. Psychopharmacol.* **1999**, *13*, 358.
- 87- Menegatti, R.; *Quím. Nova* **2004**, *27*, 447.
- 88- Orjales, A.; Alonso-Cires, L.; Labeaga, L.; Corcóstegui, R.; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1273.
- 89- Diouf, O.; Depreux, P.; Chavatte, P.; Poupaert, H.; *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 699.
- 90- Renton; R. J.; Cowie, J. S.; Oon, M. C. H; *Forensic Sci. Int.* **1993**, *60*, 189.
- 91- Noggle, F. T.; Clark, C. R.; de Ruiter, J. J.; *J. Chromatogr. Sci.* **1995**, *33*, 153.
- 92- Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Quím. Nova* **1999**, *22*, 744.
- 93- French, L. G.; *J. Chem. Ed.* **1995**, *72*, 484.
- 94- Allen, A.; Cantrell, T. S.; *Forensic. Sci. Int.* **1989**, *42*, 183.
- 95- Varma, R. S.; Kabalka, G. W.; *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 843.
- 96- Kabalka, G. W.; Guindi, L. H. M.; Varma, R. S.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7443.
- 97- Glennon, R. A.; Raghupathi, R.; Bartyzel, P.; Teitler, M.; Leonhardt, S.; *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 734.
- 98- Ellern, J. B.; *J. Forensic. Sci.* **1986**, *31*, 14.
- 99- Valenta, V.; Protiva, M.; *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1977**, *42*, 2240.
- 100- Hahn, W. E.; Bartnik, R.; Mloston, G.; Orłowska, B.; *Acta Pol. Pharm.* **1979**, *36*, 259.
- 101- Botteghi, C.; Marchetti, M.; Del Ponte, G.; *Quím. Nova*, **1997**, *20*, 30.
- 102- MarKò, L.; Bakos, J.; *J. Organom. Chem.* **1974**, *81*, 411.
- 103- Siegel, H.; Himmele, W.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 178.
- 104- F. A. Cotton and G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, 5th ed.; J. Wiley and Sons, 1988, p. 925.

- 105- De Almeida, M. V.; Fontes, A. P. S.; Felício, E. C. A.; César, E. T.; Robert-Gero, M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *11*, 158.
- 106- De Almeida, M. V.; Fontes, A. P. S.; Felício, E. C. A.; César, E. T.; de Souza, J. D.; Berg, R. N.; *Molecules* **2002**, *7*, 405.
- 107- Beaumont, K. P.; McAuliffe, C. A.; Cleare, M. J.; *Chem. Biol. Interact.* **1976**, *14*, 179.
- 108- Paul, A. K.; Srivastava, T. S.; Chavan, S. J.; Chitnis, M. P.; Desai, S.; Rao, K. K.; *Inorg. Biochem.* **1996**, *61*, 179.
- 109- Farrel, N. P.; *Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents*; Kluwer Academic Publishers; Dordrecht, 1989, p.18.
- 110- Bednarski, P.; *J. Inorg. Biochem.* **1995**, *80*, 1.
- 111- Rochon, F. D.; Morneau, A.; *Magn. Resson. in Chem.* **1991**, *29*, 120.
- 112- César, E. T.; *Síntese e Caracterização de Complexos de platina (II) com Ligantes Diaminados, Potenciais Agentes Antineoplásicos*. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2001 (Tese de Doutorado).