

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Luisa Bastos Pureza de Oliveira**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS FOSFÍNICOS DE Zn(II) E Ag(I)  
COORDENADOS A LIGANTES PLANOS**

**Juiz de Fora  
2020**

**Luisa Bastos Pureza de Oliveira**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS FOSFÍNICOS DE Zn(II) E Ag(I)  
COORDENADOS A LIGANTES PLANOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Química. Área de concentração: Química Inorgânica.

**Orientadora:** Profa. Dra. Maribel Coromoto Navarro Acosta

**Coorientador:** Prof. Dr. Arquímedes Rafael Karam Hernández

**Juiz de Fora**

**2020**

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Oliveira, Luisa Bastos Pureza de.

Síntese e caracterização de complexos fosfínicos de Zn(II) e Ag(I) coordenados a ligantes planos / Luisa Bastos Pureza de Oliveira. -- 2020.

90 f. : il.

Orientadora: Maribel Coromoto Navarro Acosta

Coorientador: Arquímedes Rafael Karam Hernández

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICÉ/Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Química, 2020.

1. Síntese. 2. Ligantes planos. 3. Cáncer. 4. DNA. 5. Complexos metálicos. I. Acosta, Maribel Coromoto Navarro, orient. II. Hernández, Arquímedes Rafael Karam, coorient. III. Título.

**Luisa Bastos Pureza de Oliveira**

**Síntese e caracterização de complexos fosfínicos de Zn(II) e Ag(I) coordenados a ligantes planos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Inorgânica.

Aprovada em 20 de fevereiro de 2020.

**BANCA EXAMINADORA**



Prof.a. Dra. Maribel Coromoto Navarro Acosta - Orientadora  
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. Arquimedes Rafael Karam Hernandez - Coorientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. Wilmar José Villarreal Peña  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul



Prof.a. Dra. Celly Mieko Shinohara Izumi  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

*Dedico este trabalho ao meu querido sobrinho e afilhado Davi, para que lhe sirva como exemplo de persistência e dedicação para a realização dos seus sonhos.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela minha vida e por sempre me ouvir e atender às minhas necessidades.

A minha mãe Dulce, por ser o meu maior exemplo de amor e dedicação e por muitas vezes ser o principal incentivo para eu continuar e não desistir.

Ao meu pai Aloisio, que embora não esteja mais nesse mundo, sempre me incentivou a estudar e pela confiança na minha capacidade. Sem ele essa caminhada jamais teria começado.

A minha irmã Isadora e ao meu cunhado Diego, por muitas vezes serem meus melhores amigos e por estarem ao lado da minha mãe nos momentos em que minha ausência foi necessária.

Aos meus queridos tios José Eduardo e Cristina, pelo carinho e pelo apoio integral durante essa caminhada.

Ao Robertinho, pelos conselhos e por sempre me oferecer ajuda.

A querida Márcia, por todas as vezes que me acalmou com as suas palavras e as suas orações.

A amiga Regina, pela confiança, pelo apoio e pelo incentivo ao longo dos dois anos que estive na UFJF.

Ao Pedrenrique, pela amizade de anos e por ter me ajudado logo que mudei pra Juiz de Fora e em todas as vezes que eu precisei.

Aos meus amigos de Três Rios e Paraíba do Sul, que apesar da distância física sempre se importaram comigo e sempre torceram por mim.

Aos presentes que a UFF me deu: Jéssica Melo, Ana Laura Mulkson, Jonas Alves e ao Me. Luis Felipe Guedes, por serem muitas vezes minha companhia e minha fonte de boas risadas, mesmo que cada um esteja em um lugar diferente.

Aos meus queridos companheiros de laboratório, por terem se tornado minha família e por toda a ajuda, incentivo e amizade (de alguns) que quero levar para o resto da vida.

Um agradecimento muito especial a Ma. Camila Condé, por ter me ajudado desde a primeira vez que pus os pés no LaQBiC, por ter passado muitos finais de semana comigo e pela amizade que se tornou com o decorrer do tempo!

Ao Cassiano, por ter se tornado uma das maiores companhias que tive em Juiz de Fora, sendo dentro do laboratório, me ajudando a escrever meus trabalhos ou em momentos de diversão e descontração!

Ao Mateus, por toda a boa vontade em me ajudar e pelas vezes em que compartilhamos momentos de descontração e risadas.

A todo o departamento de química da UFJF: secretárias, professores, faxineiras, colegas e amigos de outros laboratórios, técnicos e guardas pela gentileza, simpatia e por sempre atenderem aos meus pedidos com muita boa vontade.

A minha orientadora, professora Dra. Maribel Navarro, por toda a atenção, conselhos e ensinamentos que foram passados a mim durante esses dois anos.

Ao meu coorientador, professor Dr. Arquímedes Karam, pela dedicação ao meu projeto, pelo acompanhamento no laboratório, por estar sempre a disposição para me ajudar e por confiar em mim.

Aos professores Dra. Flávia Cavalieri Machado e Dr. Alexandre Cuin pelas sugestões que me deram e que auxiliaram na conclusão desse trabalho.

Aos pesquisadores do INMETRO, pelos testes biológicos e espectrometria de massas que foram realizados.

A CAPES, CNPq, FAPEMIG, Rede Mineira de Química e UFJF, pelo apoio financeiro.

A todos que, de alguma forma, contribuíram e fizeram parte dessa conquista.

Muitíssimo obrigada!

*“A fé na vitória tem que ser inabalável.”*

*(MARCELO FALCÃO, 2013)*



## RESUMO

A busca de substâncias que apresentam potencial anticâncer e anti doenças parasitárias vem se tornando um grande desafio para a ciência. No entanto, até o momento apenas um pequeno número de compostos sintetizados conseguiu chegar até a fase clínica. A cisplatina e os seus derivados representam uma classe de complexos metálicos com atividade antitumoral já comprovada, o que aumentou o interesse na síntese desses tipos de compostos, além de outras substâncias empregadas no tratamento de outras doenças, como tripanossomíase e leishmaniose. O estudo da interação dos mesmos com o DNA tornou-se importante, uma vez que a ligação com essa biomolécula pode ser um dos fatores responsáveis por sua atividade biológica. Os complexos metálicos que contêm os ligantes planos como dipirido[3,2-a:2',3'-h]quinoxolina (dpq) e dipirido[3,2-a:2',3'-c]- fenazina (dppz) apresentam conhecida interação com o DNA via intercalação e, sabendo desse fato, nesse trabalho foi proposta a síntese e a caracterização de compostos de coordenação de Ag(I) e Zn(II) com essas moléculas e ligantes auxiliares como as fosfinas 1,3,5-triaza-7-fosfadamantano (PTA) e trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>), assim como a avaliação das interações dos mesmos com a biomolécula do DNA. Por meio da utilização de técnicas de caracterização, tais como espectroscopias na região do infravermelho (IV) e na região do ultravioleta-visível (UV-Vis), ressonância magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H e <sup>31</sup>P, espectrometria de massas (ESI-MS), análise dos teores de carbono, nitrogênio e hidrogênio (CHN) e cristalografia de raios x (para o composto [Ag(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(dppz)]NO<sub>3</sub>) sugere-se que os complexos metálicos apresentaram coordenação de forma tetracoordenada, com os ligantes planos ligados de forma bidentada, os quais foram obtidos com rendimentos que variaram de 42-88%. No que se diz respeito aos testes com o DNA, os métodos utilizados apontam para uma interação que se ocorreu por via intercalativa. Os compostos [Ag(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(dppz)]NO<sub>3</sub>, [Ag(dppz)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> e [Ag(dpq)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> foram enviados para realização dos ensaios biológicos frente a células tumorais. Os resultados preliminares apontaram que há pouca diferença na viabilidade celular das mesmas se comparadas a linhagem de células que não foram submetidas ao tratamento (controle).

Palavras-chave: Complexos metálicos. Ligantes planos. DNA.

## ABSTRACT

The search for substances with potential anticancer and anti-parasitic diseases potential is becoming a major challenge for science. However, so far only a small number of synthesized compounds have managed to reach the clinical phase. Cisplatin and its derivatives represent a class of metal complexes with known antitumor activity, which has increased interest in the synthesis of these types of compounds, in addition to other substances used in the treatment of other illnesses such as trypanosomiasis and leishmaniasis. The study of the interaction between metal-based compounds with DNA has become important, since the connection with this biomolecule is one of the factors responsible for the biological activity of metallodrugs. Metal complexes that contain planar ligands such as dpq and dppz interacts with DNA via intercalation. Therefore, in this work, the synthesis and characterization of Ag(I) and Zn(II) coordination compounds were proposed with dipyrido[3,2-a:2',3'-h]quinoxaline (dpq) and dipyrido[3,2-a:2',3'-c]-phenazine (dppz) and auxiliary ligands such as phosphines 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane (PTA) and triphenylphosphine (PPh<sub>3</sub>) was carried out, the yields ranging from 42-88%. Their characterizations were made using infrared (IR), ultraviolet-visible (UV-Vis) spectroscopies, <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance (NMR), mass spectrometry (ESI-MS), elemental analyses (carbon, nitrogen and hydrogen) and x-ray crystallography. Complex [Ag(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(dppz)]NO<sub>3</sub> was determined by X-ray. All metal complexes are proposed as tetracoordinated compounds, where the dpq and dppz are bound as bidentate ligands. Additionally, the evaluation of the possible interactions with the DNA were studied, finding that the interaction that took place between them was the intercalative mode. Compounds [Ag(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(dppz)]NO<sub>3</sub>, [Ag(dppz)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> and [Ag(dpq)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> were tested against tumor cells. Preliminary results showed that they did not display significant activity against the tumor cell lines studied.

Keywords: Metal complexes. Planar ligands. DNA.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Estruturas químicas da cisplatina e dos seus análogos.....	19
Figura 2	- Estruturas químicas dos fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose.....	20
Figura 3	- Estruturas químicas do nifurtimox e benznidazol.....	21
Figura 4	- Estrutura química dos ligantes planos dppz e dpq.....	23
Figura 5	- Estrutura química dos complexos de ligantes planos coordenados a íons metálicos.....	23
Figura 6	- Síntese dos complexos metálicos de Ag(I) com ligantes planos e PTA.....	24
Figura 7	- Estrutura química dos complexos fosfínicos de Cu(I) com os ligantes planos dppz e dpq.....	24
Figura 8	- Representação dos possíveis modos de interação composto-DNA.....	25
Figura 9	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da precursora 1,10-fenantrolina-5,6-diona em $\text{CDCl}_3$ .....	38
Figura 10	- Espectro de IV da 1,10-fenantrolina-5,6-diona.....	38
Figura 11	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante dppz ( $\text{CDCl}_3$ ).....	40
Figura 12	- Espectro de IV do ligante dppz.....	40
Figura 13	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante dpq ( $\text{DMSO-d}_6$ ).....	42
Figura 14	- Espectro de IV do ligante dpq .....	42
Figura 15	- Espectro de massas do composto $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$ .....	44
Figura 16	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$ em $\text{DMSO-d}_6$ .....	44
Figura 17	- Espectro de RMN de $^{31}\text{P}$ do complexo $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$ em $\text{DMSO-d}_6$ .....	45
Figura 18	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo $[\text{Zn}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ .....	46
Figura 19	- Espectro de $^{31}\text{P}$ do composto $[\text{Zn}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ .....	46
Figura 20	- Espectro de IV do complexo $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ .....	48
Figura 21	- Espectro de UV-Vis do complexo $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ e do ligante dppz livre.....	48
Figura 22	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$ em $\text{CDCl}_3$ .....	49
Figura 23	- Espectro de RMN de $^{31}\text{P}$ do complexo $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$ .....	50
Figura 24	- Estrutura molecular do composto $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ .....	51
Figura 25	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto $[\text{Zn}(\text{PPh}_3)(\text{dppz})\text{Cl}]\text{Cl}$ .....	54
Figura 26	- Espectro de massas do complexo $[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3$ .....	56
Figura 27	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo $[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3$ em $\text{CDCl}_3$ .....	56

Figura 28	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$ em $\text{DMSO-d}_6$ .....	58
Figura 29	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{dpq})\text{NO}_3]$ em $\text{DMSO-d}_6$ ..	59
Figura 30	- Espectro de RMN de $^{31}\text{P}$ do complexo $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{dpq})\text{NO}_3]$ .....	60
Figura 31	- Espectro de IV do composto $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{dpq})\text{NO}_3]$ .....	61
Figura 32	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dpq})]\text{NO}_3$ em $\text{DMSO-d}_6$ ..	62
Figura 33	- Espectro de RMN de $^{31}\text{P}$ do complexo $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dpq})]\text{NO}_3$ .....	63
Figura 34	- Espectro de IV do complexo $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dpq})]\text{NO}_3$ .....	63
Figura 35	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$ .....	65
Figura 36	- Espectro de RMN de $^{31}\text{P}$ do complexo $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$ .....	66
Figura 37	- Espectro de IV do composto $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$ .....	66
Figura 38	- Espectro de IV do composto $[\text{Zn}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3$ .....	68
Figura 39	- Espectro de IV do composto $[\text{Zn}(\text{dppz})_2]\text{Cl}_2$ .....	69
Figura 40	- Espectro de IV do composto $[\text{Zn}(\text{dpq})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ .....	71
Figura 41	- Espectros de absorção na região do UV-Visível para o composto (3) em DMSO na presença de CT-DNA ( $[\text{composto (3)}]_{\text{inicial}} = 1,54 \times 10^{-3} \text{M}$ ).....	73
Figura 42	- Espectros de absorção na região do UV-Visível para o composto (5) em DMSO na presença de CT-DNA ( $[\text{composto (5)}]_{\text{inicial}} = 2,18 \times 10^{-3} \text{M}$ ).....	73
Figura 43	- Espectros de absorção na região do UV-Visível para o composto (6) em DMSO na presença de CT-DNA ( $[\text{composto (6)}]_{\text{inicial}} = 1,78 \times 10^{-3} \text{M}$ ).....	74
Figura 44	- Espectros de absorção na região do UV-Visível para o composto (7) em DMSO na presença de CT-DNA ( $[\text{composto (7)}]_{\text{inicial}} = 2,69 \times 10^{-3} \text{M}$ ).....	74
Figura 45	- Espectros de absorção na região do UV-Visível para o composto (8) em DMSO na presença de CT-DNA ( $[\text{composto (8)}]_{\text{inicial}} = 1,43 \times 10^{-3} \text{M}$ ).....	75
Figura 46	- Espectros de absorção na região do UV-Visível para o composto (9) em DMSO na presença de CT-DNA ( $[\text{composto (9)}]_{\text{inicial}} = 1,37 \times 10^{-3} \text{M}$ ).....	75
Figura 47	- Linhas de tendência de viscosidade do DNA ( $1,05 \times 10^{-3} \text{M}$ ) com adições crescentes dos compostos.....	77
Figura 48	- Ensaio de viabilidade em células de linhagem A549 e MG63 cultivadas por 48h com concentrações entre 0 e 100 $\mu\text{M}$ dos complexos metálicos (3), (5) e (6).....	80
Figura 49	- Ensaio de viabilidade em células de linhagem DU145 cultivada por 48h sem trocar o meio e trocando o meio de cultivo com concentrações entre 0 e 100 $\mu\text{M}$ dos complexos metálicos (3), (5) e (6).....	81

Figura 50 - Ensaio de viabilidade em células de linhagem DU145 cultivada por 48h sem trocar o meio e trocando o meio de cultivo com concentrações entre 0 e 100  $\mu\text{M}$  dos complexos metálicos (3), (5) e (6)..... 82

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese da 1,10 fenantrolina 5,6 diona.....	37
Esquema 2 - Síntese do ligante plano dppz .....	39
Esquema 3 - Síntese do ligante plano dpq.....	41
Esquema 4 - Síntese do complexo $[Ag(PPh_3)_2]NO_3$ .....	43
Esquema 5 - Síntese do composto $[Zn(PPh_3)_2Cl_2]$ .....	45
Esquema 6 - Síntese do complexo $[Ag(PPh_3)_2(dppz)]NO_3 \cdot CH_3OH$ .....	47
Esquema 7 - Síntese do composto $[Zn(PPh_3)(dppz)Cl]Cl$ .....	53
Esquema 8 - Síntese do complexo $[Ag(dppz)_2]NO_3$ .....	55
Esquema 9 - Síntese do complexo $[Ag(dpq)_2]NO_3$ .....	57
Esquema 10 - Síntese do complexo $[Ag(PPh_3)(dpq)NO_3]$ .....	58
Esquema 11 - Síntese do complexo $[Ag(PTA)_2(dpq)]NO_3$ .....	61
Esquema 12 - Síntese do complexo $[Ag(PTA)_2(dppz)]NO_3$ .....	64
Esquema 13 - Síntese do complexo $[Zn(dppz)_2](NO_3)_2$ .....	67
Esquema 14 - Síntese do complexo $[Zn(dppz)_2]Cl_2$ .....	68
Esquema 15 - Síntese do complexo $[Zn(dpq)_2](NO_3)_2$ .....	70

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Dados de análise elementar para o complexo $[Ag(PPh_3)_2]NO_3$ .....	43
Tabela 2	- Dados de análise elementar para o complexo $[Ag(PPh_3)_2(dppz)]NO_3 \cdot CH_3OH$ ...	47
Tabela 3	- Valores de deslocamento químico do complexo $[Ag(PPh_3)_2(dppz)]NO_3$ .....	49
Tabela 4	- Dados de difração de raios X para o composto $[Ag(PPh_3)_2(dppz)]NO_3 \cdot CH_3OH$ .....	52
Tabela 5	- Parâmetros geométricos selecionados para o composto $[Ag(PPh_3)_2(dppz)]NO_3 \cdot CH_3OH$ .....	53
Tabela 6	- Valores de deslocamento químico para o complexo $[Zn(PPh_3)(dppz)Cl]Cl$ .....	54
Tabela 7	- Dados de análise elementar do composto $[Ag(dppz)_2]NO_3 \cdot H_2O$ .....	55
Tabela 8	- Dados de análise elementar do composto $[Ag(dpq)_2]NO_3 \cdot H_2O$ .....	57
Tabela 9	- Dados de análise elementar para o complexo $[Ag(PPh_3)(dpq)NO_3]$ .....	58
Tabela 10	- Valores de deslocamento químico do complexo $[Ag(PPh_3)_2(dppz)]NO_3$ .....	59
Tabela 11	- Dados de análise elementar para o complexo $[Ag(PTA)_2(dpq)]NO_3$ .....	61
Tabela 12	- Valores de deslocamento químico do complexo $[Ag(PTA)_2(dpq)]NO_3$ .....	62
Tabela 13	- Dados de análise elementar para o complexo $[Ag(PTA)_2(dppz)]NO_3$ .....	64
Tabela 14	- Valores de deslocamento químico do complexo $[Ag(PTA)_2(dppz)]NO_3$ .....	65
Tabela 15	- Dados de análise elementar para o complexo $[Zn(dppz)_2](NO_3)_2$ .....	67
Tabela 16	- Dados de análise elementar para o complexo $[Zn(dppz)_2]Cl_2 \cdot CH_3CH_2OH \cdot 2H_2O$ .....	69
Tabela 17	- Dados de análise elementar para o complexo $[Zn(dpq)_2](NO_3)_2 \cdot CH_3CH_2OH \cdot H_2O$ .....	70
Tabela 18	- Dados obtidos das titulações espectroscópicas dos complexos metálicos com o DNA.....	76

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado
CHN	Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
DRX	Difração de raios X
h	Hora
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
Hz	Hertz
m	Multiplete
m/z	Massa/carga
MeOH	Metanol
OMS	Organização Mundial de Saúde
Ppm	Partes por milhão
RMN de <sup>31</sup> P	Ressonância Magnética Nuclear de Fósforo 31
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
dd	duplo duplete
S	Simpleto
μM	Micromolar (μmol.L <sup>-1</sup> )
UV-Vis	Ultravioleta – Visível
dppz	dipirido[3,2-a:2',3'-c]- fenazina
dpq	dipirido[3,2-a:2',3'- h]quinoxolina
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
PTA	1,3,5-triaza-7-fosfaadamantano



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
1.1	CÂNCER .....	18
1.2	DOENÇAS KINETOPLASTIDÁRIAS .....	19
1.3	COMPLEXOS METÁLICOS NA MEDICINA.....	22
1.4	INTERAÇÃO COM O DNA.....	25
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
2.1	OBJETIVO GERAL .....	26
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
<b>3</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>27</b>
3.1	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA PRECURSORA 1,10-FENANTROLINA-5,6-DIONA E DOS LIGANTES PLANOS dppz E dpq.....	28
<b>3.1.1</b>	<b>Precursora 1,10-fenantrolina-5,6-diona.....</b>	<b>28</b>
<b>3.1.2</b>	<b>Ligante dppz.....</b>	<b>29</b>
<b>3.1.3</b>	<b>Ligante dpq.....</b>	<b>29</b>
3.2	COMPLEXO [Ag(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (1) .....	29
3.3	COMPLEXO [Zn(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] (2).....	30
3.4	COMPLEXO [Ag(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (dppz)]NO <sub>3</sub> .CH <sub>3</sub> OH (3) .....	30
3.5	COMPLEXO [Zn(PPh <sub>3</sub> )(dppz)Cl]Cl (4) .....	31
3.6	COMPLEXO [Ag(dppz) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> .H <sub>2</sub> O (5) .....	31
3.7	COMPLEXO [Ag(dpq) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> .H <sub>2</sub> O (6) .....	31
3.8	COMPLEXO [Ag(PPh <sub>3</sub> )(dpq)NO <sub>3</sub> ] (7) .....	32
3.9	COMPLEXOS [Ag(PTA) <sub>2</sub> (dpq)]NO <sub>3</sub> (8) E [Ag(PTA) <sub>2</sub> (dppz)]NO <sub>3</sub> (9) .....	32
3.10	COMPLEXO [Zn(dppz) <sub>2</sub> ](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .1,5H <sub>2</sub> O (10).....	33
3.11	COMPLEXO[Zn(dppz) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> .CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH.2H <sub>2</sub> O (11).....	33
3.12	COMPLEXO [Zn(dpq) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> .CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH (12) .....	33
<b>4</b>	<b>ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM O DNA .....</b>	<b>35</b>
4.1	TITULAÇÃO ESPECTROFOTOMÉTRICA .....	35

4.2	VISCOSIDADE.....	35
<b>5</b>	<b>AVALIAÇÃO BIOLÓGICA .....</b>	<b>36</b>
5.1	CÉLULAS.....	36
5.2	ANÁLISE DA VIABILIDADE CELULAR .....	36
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>37</b>
6.1	CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.....	37
6.1.1	Precursora 1,10-fenantrolina-5,6-diona.....	37
6.1.2	Ligante Dipirido[3,2-a:2',3'-c]fenazina(dppz) .....	39
6.1.3	Ligante Dipirido[3,2-a:2',3'-h]quinoxalina (dpq).....	41
6.1.4	Complexo [Ag(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (1) .....	43
6.1.5	Complexo [Zn(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] (2) .....	45
6.1.6	Complexo [Ag(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (dppz)]NO <sub>3</sub> .CH <sub>3</sub> OH (3).....	46
6.1.7	Complexo [Zn(PPh <sub>3</sub> )(dppz)Cl]Cl (4) .....	53
6.1.8	Complexo [Ag(dppz) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> .H <sub>2</sub> O (5).....	55
6.1.9	Complexo [Ag(dpq) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> .H <sub>2</sub> O (6) .....	56
6.1.10	Complexo [Ag(PPh <sub>3</sub> )(dpq)NO <sub>3</sub> ] (7) .....	58
6.1.11	Complexo [Ag(PTA) <sub>2</sub> (dpq)]NO <sub>3</sub> (8).....	61
6.1.12	Complexo [Ag(PTA) <sub>2</sub> (dppz)]NO <sub>3</sub> (9).....	64
6.1.13	Complexo [Zn(dppz) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> .1,5H <sub>2</sub> O (10).....	67
6.1.14	Complexo [Zn(dppz) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> .CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH.2H <sub>2</sub> O (11).....	68
6.1.15	Complexo [Zn(dpq) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> .CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH (12) .....	69
6.2	ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM O DNA .....	72
6.2.1	Titulação espectrofotométrica .....	72
6.2.2	Viscosidade .....	76
6.3	AVALIAÇÃO BIOLÓGICA.....	79
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>84</b>
7.1	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	84



## 1 INTRODUÇÃO

No presente trabalho, serão abordadas três doenças que acometem os seres humanos de diferentes maneiras: o câncer e as doenças kinetoplastidárias bem como suas atuais formas de tratamento.

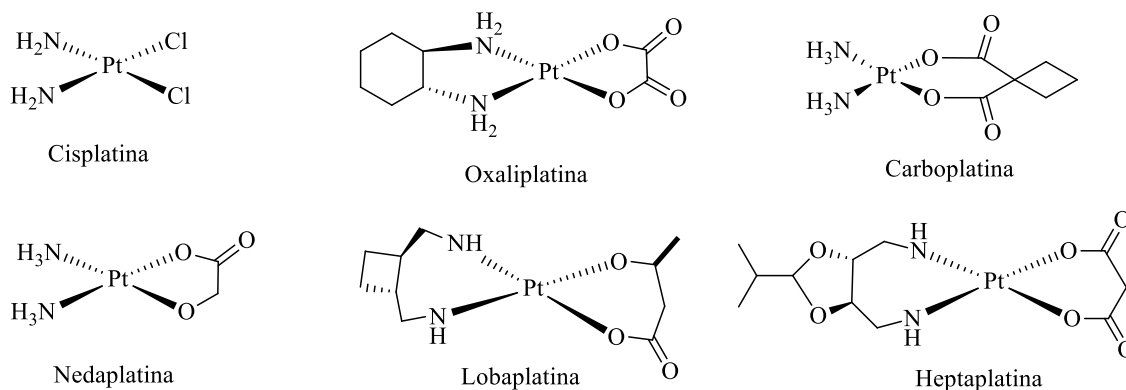
### 1.1 CÂNCER

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), câncer é um termo genérico utilizado para designar um grande grupo de doenças onde há a mutação de células normais em tumorais, passando por diferentes estágios, podendo se espalhar por órgãos e partes adjacentes do corpo, afetando-o praticamente em toda a sua composição. Essa transformação é resultado da relação entre fatores genéticos e externos, como exposição à radiação ultravioleta e ionizante, substâncias já conhecidas como cancerígenas, como o tabaco e infecções biológicas, vindas de vírus, parasitas e/ou bactérias (OPAS/OMS, 2018). Para cada área afetada é adotada uma maneira diferente e específica de tratamento. Essa patologia, que também é conhecida como tumor maligno ou neoplasia, é a segunda principal causa de morte no mundo, sendo responsável por 9,6 milhões de óbitos em 2018. Entre os homens, os tipos mais comuns de ocorrência da doença são câncer de pulmão, próstata, colorretal, estômago e fígado enquanto no público feminino, a incidência é maior nos casos de câncer de mama, colorretal, útero e tireóide (OMS, 2019).

O diagnóstico precoce, a triagem, o tratamento e os cuidados paliativos se tornaram necessários para a manutenção da doença e assim reduzir a significativa incapacidade, o sofrimento e as mortes causadas pelo câncer no mundo. As opções de tratamento incluem cirurgia, medicamentos e/ou radioterapia e seu planejamento deve ser orientado de acordo com o tipo de tumor, estágio, recursos disponíveis e preferência do paciente (OMS, 2019).

Em 2015, a OMS atualizou a lista de medicamentos anticancerígenos, totalizando em trinta (30) os que se enquadram nas exigências para um tratamento clinicamente eficaz comprovado. A cisplatina e seus análogos, como carboplatina, lobaplatina, heptaplatina, nedaplatina e oxaliplatina (Figura 1) constituem agentes quimioterápicos poderosos, porém esses compostos possuem efeitos colaterais que vão desde náuseas e vômitos até toxicidade aguda nos rins e a supressão de células produzidas pela medula (BULA DA CISPLATINA ; FARRELL *et al.* 2015).

Figura 1 - Estruturas químicas da cisplatina e dos seus análogos.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

## 1.2 DOENÇAS KINETOPLASTIDÁRIAS

Enquadram-se nas doenças kinetoplastidárias aquelas que são transmitidas por protozoários flagelados que possuem estruturas celulares semelhantes e chegam até o ser humano através de picadas de insetos. Entre as doenças mais comuns estão a doença de Chagas, transmitida pelo *Trypanosoma cruzi* e várias formas de leishmaniose, infecção causada pelo protozoário do gênero *Leishmania* (BURRI *et al.* 2003).

As leishmanioses consistem em um grupo de doenças onde os parasitas são transmitidos aos seres humanos e animais através da picada do mosquito flebotomíneo fêmea, um vetor de apenas 2 a 3 mm de comprimento (OMS, 2019). A doença pode se manifestar de três maneiras: a cutânea, mucocutânea e visceral, sendo essa última a mais grave, podendo levar a morte (EJAZI *et al.* 2013).

Em 2017, mais de 90% dos casos de Leishmaniose que foram reportados a OMS ocorreram em países como Brasil, Etiópia, Índia, Somália, Sudão e Sudão do Sul. Na região das Américas, com exceção do Chile, das ilhas do Caribe e do Uruguai, foram registrados casos da doença desde o sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina. Nessa região, são diagnosticados a cada ano, uma média de 60.000 casos de leishmaniose cutânea e mucocutânea e 4.000 casos da enfermidade em sua forma visceral, com uma taxa de mortalidade de 7%. No mundo, a coinfeção entre o vírus da imunodeficiência humana causador da AIDS (HIV) e leishmania agrava a carga da doença, dificultando ainda mais o seu tratamento clínico (OMS, 2019).

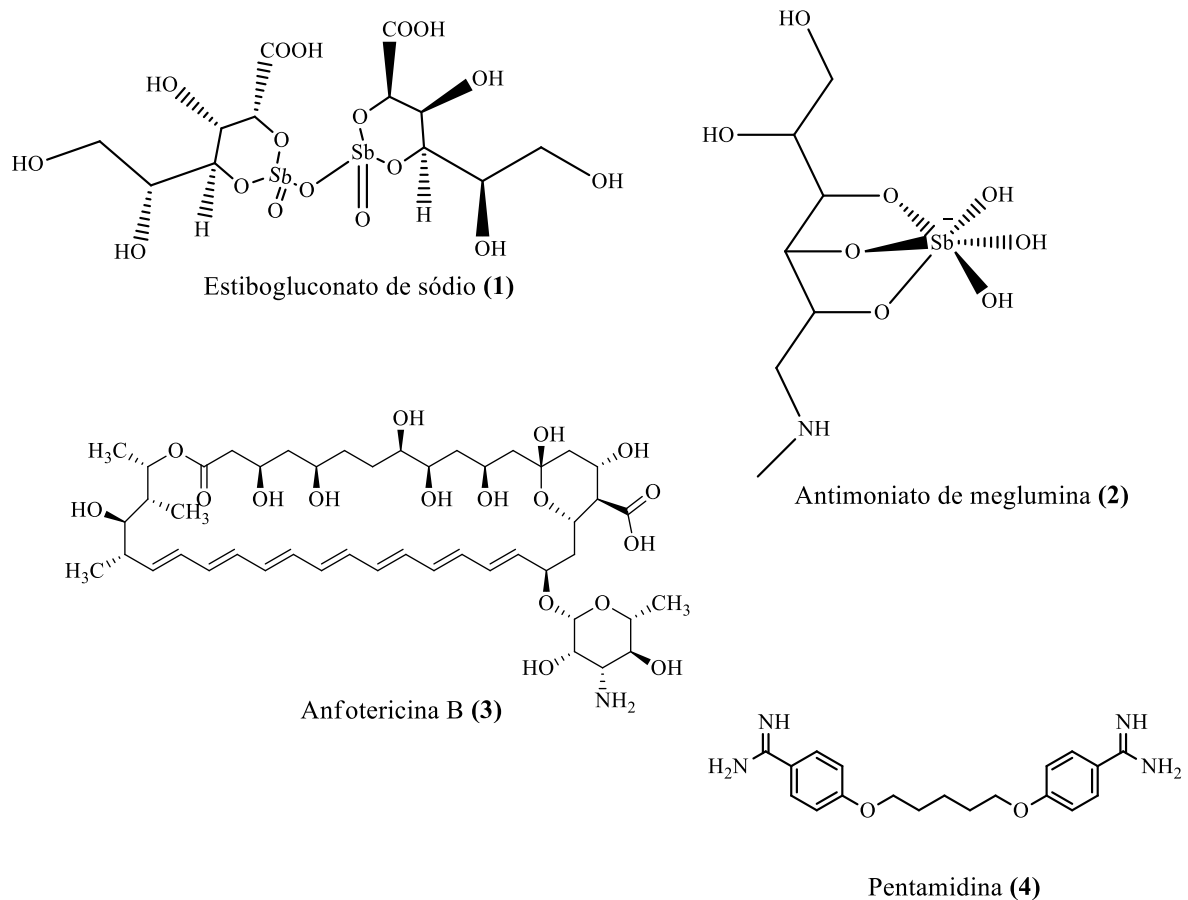
O estibogluconato de sódio (**1**) (Figura 2) foi a primeira alternativa ao tratamento da leishmaniose. Seu uso, entretanto, foi refutado por pesquisadores ainda no início do século XX devido aos seus efeitos adversos e sua ineficácia em regiões tropicais, por conta de outras

complicações relacionadas à doença (HALDAR *et al.* 2011). Nos dias atuais, o antimoniato de meglumina (**2**) vem sendo utilizado como primeira escolha de tratamento. Embora seu mecanismo não tenha sido totalmente elucidado, aceita-se que a redução do  $Sb^{+5}$  a  $Sb^{+3}$  dentro do organismo gere a alta toxicidade e ação contra a enfermidade (FRÉZARD *et al.* 2009; KATO *et al.* 2014). Sua administração é feita via intramuscular e os efeitos colaterais vão desde dor no local até a cardiotoxicidade (ALMEIDA *et al.* 2007).

A anfotericina B (**3**) e a pentamidina (**4**) combinadas com outros antibióticos vêm sendo utilizados como segunda linha de tratamento da doença desde a década de 60.

O principal desafio encontrado no tratamento dessa enfermidade é que cada região endêmica recebe um tipo de medicamento e como se tratam das áreas mais pobres dos países atingidos, a distribuição de fundos para apoiar pesquisas de novos tratamentos é limitada, o que faz com que novas metodologias com outras entidades químicas se tornem urgentes para a erradicação da doença (ROY, P. 2012).

Figura 2 - Estruturas químicas dos fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose.



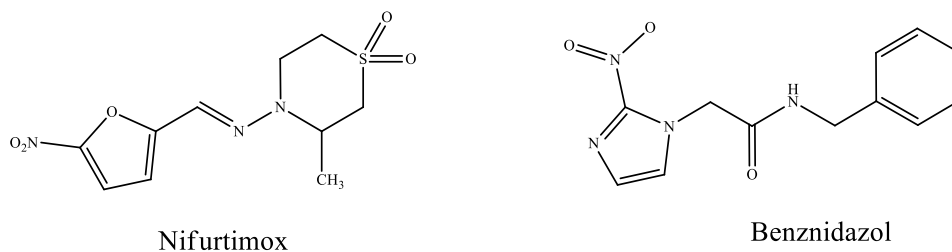
Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

A doença de Chagas é uma enfermidade causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Sua incidência se dá principalmente na América Latina, onde se encontram o maior número de indivíduos doentes e acarreta mais de 10 mil mortes por ano, de acordo com a OMS. Ao longo do último século, a doença de Chagas se espalhou para outros continentes, devido ao aumento do fluxo migratório da população, que sai e chega às Américas. Essa patologia, que foi descoberta em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Justiniano Chagas, pode ser transmitida ao ser humano através da picada do mosquito, conhecido como barbeiro. Nesse momento, o inseto elimina as fezes e junto às mesmas ocorre a liberação dos parasitas, que penetram na corrente sanguínea através da picada. Existe ainda a possibilidade de contaminação através da transfusão de sangue, do transplante de órgãos e por via oral (STUART K *et al.* 2008; OMS, 2019).

A tripanossomíase americana, como também é conhecida, possui duas fases sucessivas: a fase aguda, que geralmente é assintomática e a fase crônica, onde há o desenvolvimento para formas cardíaca, digestiva e/ou neurológica da doença, que podem levar o paciente a óbito se o diagnóstico preciso e o devido tratamento lhe forem negligenciados (OMS, 2019).

O tratamento da doença de Chagas é feito com o nifurtimox, descontinuado no Brasil, e o benznidazol (Figura 3), porém esses compostos apresentam eficácia elevada (50-80%) apenas em sua fase aguda, enquanto na fase crônica essa probabilidade de cura se reduz a 20-60%. No caso do paciente exibir complicações cardíacas, o tratamento pode incluir até desfibriladores implantáveis (GRAY *et al.* 2018). Fazem parte das metas da OMS para 2020 o controle de vetores, afim de se interromper a transmissão intradomiciliar, além de manter todos os infectados sob cuidados médicos nas regiões endêmicas (CUCUNUBÁ *et al.* 2018). Apesar de ser um campo de extensas pesquisas, ainda não foram obtidos fármacos efetivos e de baixa toxicidade que sejam mais baratos para o tratamento da mesma.

Figura 3 - Estruturas químicas do nifurtimox e benznidazol.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

É importante ressaltar que até o presente momento, não há nenhum medicamento ou vacina totalmente efetivos contra essas enfermidades, o que faz com que o desenvolvimento de novos fármacos e novas metodologias de prevenção sejam buscadas (ROY *et al.* 2012; DOS REIS *et al.*, 2016; ALEXANDRE *et al.*, 2017).

### 1.3 COMPLEXOS METÁLICOS NA MEDICINA

O uso e a aplicação dos complexos metálicos na medicina vêm avançando e conquistando bastante espaço como possíveis novos medicamentos que se mostraram eficazes contra diversas doenças como câncer, artrite, doenças gastrointestinais, virais e parasitárias, como a tripanossomíase e a leishmaniose (BARAN *et al.*, 2014; FONTES *et al.*, 2005; FRANCISCO *et al.*, 2010; NAVARRO *et al.*, 2010; REDDY *et al.*, 2017; SINGH *et al.*, 2017; TAPANELLI *et al.*, 2017). Uma das justificativas para tal avanço é que os compostos que combinam substâncias orgânicas bioativas coordenadas a metais de transição são capazes de inibir mais de um alvo e/ou através de mais de um modo de ação.

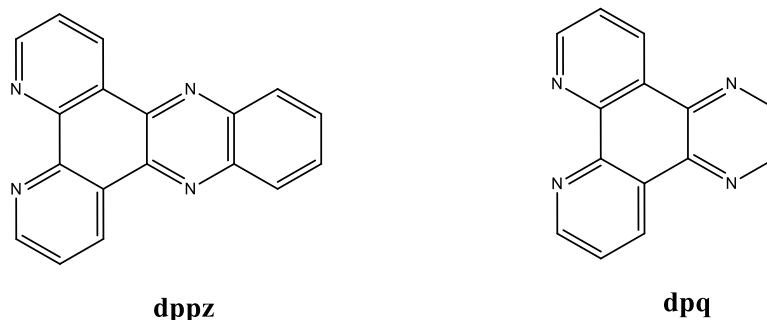
Dentre os metais de transição da tabela periódica, o zinco(II) têm atraído bastante atenção devido a participação de seus derivados em processos como a apoptose, que pode eliminar células doentes durante o seu desenvolvimento (ADHIKARI *et al.*, 2017).

Outro metal conhecido por sua aplicação na medicina é a prata(I), que possui comprovada atividade antibacteriana e seus compostos sintetizados até o momento apresentaram potencial farmacêutico satisfatório como agentes antimicrobianos, anticâncer e antifúngicos (LIANG *et al.*, 2018).

Se tratando dos ligantes, os derivados da fenantrolina, dipirido[3,2-a:2',3'-h]quinoxolina (**dpq**) e dipirido[3,2-a:2',3'-c]- fenazina (**dppz**), conhecidos como polipiridínicos ou planos (Figura 4), apresentam forte intercalação parcial no DNA, o que os torna interessantes para a área da química medicinal (RAJENDIRAN *et al.* 2007; NAGABABU *et al.* 2015).



Figura 4 - Estrutura química dos ligantes planos dppz e dpq.

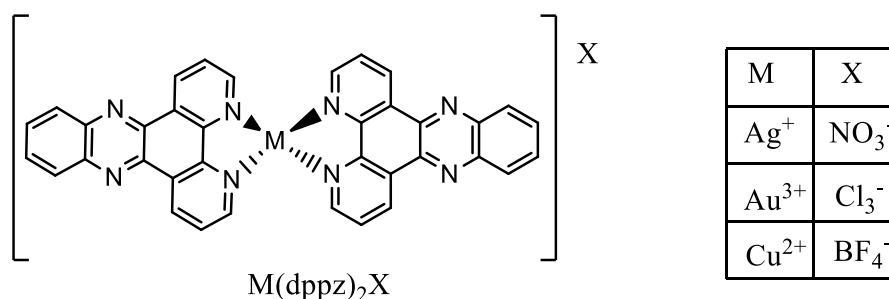


Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

Além dos ligantes planos, as fosfinas também são conhecidas por auxiliarem em mudanças nas propriedades físico-químicas dos complexos metálicos, além de serem capazes de estabilizar os centros metálicos através da retrodoação (VILLARREAL *et al.*, 2017). Complexos metal-fosfina têm se mostrado bem sucedidos no tratamento de doenças como artrite, câncer, leishmania, malária e tuberculose, principalmente (DO NASCIMENTO *et al.*, 2008; PAVAN *et al.*, 2010; BARBOSA *et al.*, 2014; CORREA *et al.*, 2015; COLINA-VEGAS *et al.*, 2016).

O grupo Navarro reportou a síntese de complexos dos íons metálicos Cu(II), Ag(I) e Au(III) coordenados ao dppz (Figura 5), que apresentaram interação com o DNA associada a atividade leishmanicida *in vitro*, podendo dar início a síntese de potenciais fármacos com esses metais (NAVARRO *et al.*, 2003a, 2006, 2007).

Figura 5 - Estrutura química dos complexos de ligantes planos coordenados a íons metálicos

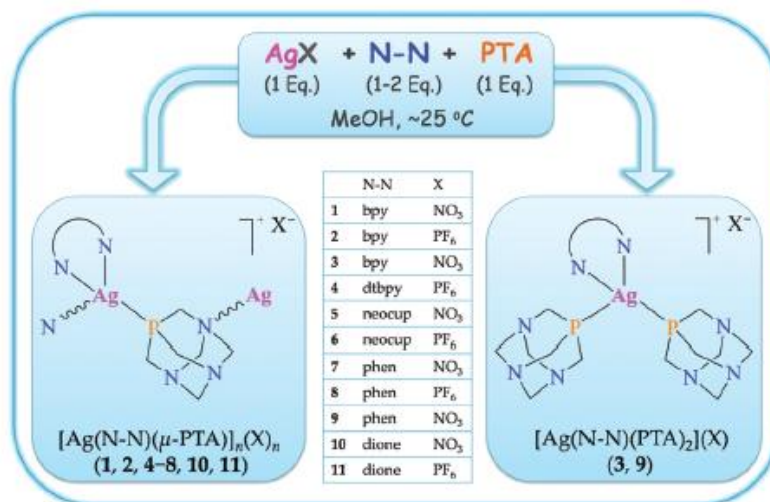


Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

Em 2013, Smolenski e colaboradores reportaram a síntese de complexos de prata(I) com ligantes N,N como bipyridina, 1,10-fenantrolina e seus análogos, tendo como ligante auxiliar a fosfina 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantano (PTA), conhecida por fornecer aos complexos metálicos maior solubilidade em água (Figura 6). Nesse trabalho, todos os

compostos foram testados e exibiram atividades antifúngica, antibacteriana e antiproliferativa satisfatórias, além de sugerir interação com o DNA através da intercalação (SMOLENSKI *et al.*, 2013).

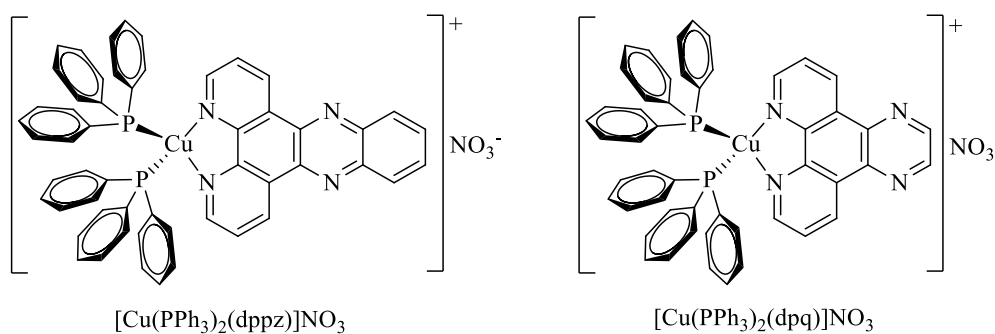
Figura 6 - Síntese dos complexos metálicos de Ag(I) com ligantes planos e PTA.



Fonte: Smolenski *et al.*, 2013

Em 2017, nosso grupo sintetizou ligantes planos derivados da 1,10-fenantrolina coordenados ao cobre(I), utilizando a trifenilfosfina como ligante auxiliar (Figura 7), o que aumentou a atividade destes complexos metálicos contra células cancerígenas, uma vez que seus valores de IC<sub>50</sub> foram menores que os encontrados para a cisplatina (VILLARREAL *et al.*, 2017).

Figura 7 - Estrutura química dos complexos fosfínicos de Cu(I) com os ligantes planos dppz e dpq.

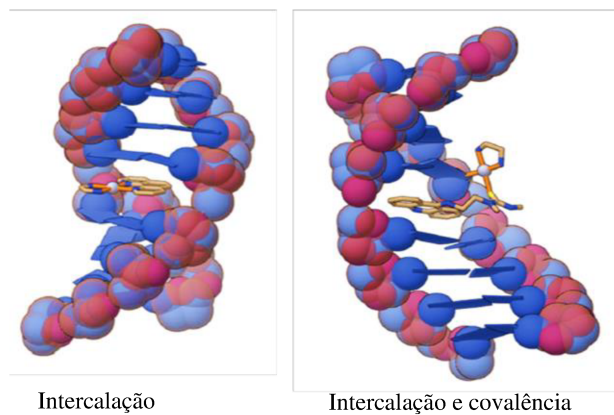


Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

#### 1.4 INTERAÇÃO COM O DNA

O DNA é uma macromolécula em forma de dupla hélice, composta por blocos repetitivos formados por uma base nitrogenada, um grupo fosfato e uma molécula de 2'-desoxi-D-ribose, formando uma estrutura com muitas possibilidades de interações, seja pela forma covalente, através da ligação do metal às bases nitrogenadas ou ao grupo fosfato; por meio não-covalente, através de interações eletrostáticas entre o complexo carregado e o fosfato; por interações hidrofóbicas ou ainda por intercalação entre os pares de bases do DNA, que ocorre devido a planaridade dos ligantes ou ainda dos complexos metálicos, conforme mostrado na Figura 8 (BARRA *et al.*, 2015).

Figura 8 - Representação dos possíveis modos de interação composto-DNA.



Fonte: Dalton Trans, 2015. **44**. 3505.

A interação dos complexos metálicos com o DNA ainda é um assunto que gera debate. A carga positiva do centro metálico é um fator que contribui para que os compostos de coordenação sejam capazes de ligar-se a biomoléculas negativamente carregadas, o que torna as proteínas e ácidos nucleicos excelentes alvos para essas substâncias (TUREL *et al.*, 2011). A coordenação do centro metálico aos átomos de oxigênio e nitrogênio presentes na estrutura do DNA respeita a teoria ácido-base de Pearson e, além disso, fatores como impedimento estereoquímico e ainda a labilidade dos ligantes podem afetar no modo com que a ligação complexo metálico-DNA é estabelecida (PEARSON *et al.*, 1968; FONTES *et al.*, 1997; PIZARRO *et al.*, 2009).

Nesse contexto, esse trabalho tem como objetivo sintetizar complexos dos íons metálicos prata(I) e zinco(II) com ligantes fosfínicos e planos e testar suas interações com a biomolécula do DNA.

## 2 OBJETIVOS

O presente trabalho possui um objetivo principal e outros seis objetivos específicos, apresentados a seguir.

### 2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo principal desse trabalho consiste em sintetizar e caracterizar ligantes planos e complexos metal-fosfinas contendo os íons metálicos Zn(II) e Ag(I) coordenados a esses ligantes e ainda avaliar sua atividade contra o câncer e doenças kinetoplastidárias.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) sintetizar e caracterizar por meio de espectroscopia na região do infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear (RMN), espectroscopia de massas e ponto de fusão, quando for o caso o precursor 1,10 fenantrolina-5,6-diona;
- b) sintetizar e caracterizar por meio das mesmas técnicas já mencionadas, os ligantes planos dppz e dpq;
- c) sintetizar e caracterizar por meio das mesmas técnicas já mencionadas, além de condutividade, raios X de pó e cristalografia (no caso de obtenção de cristais) os complexos metal-fosfinas dos íons metálicos Zn(II) e Ag(I);
- d) sintetizar e caracterizar por meio das mesmas técnicas já mencionadas, raios X de pó e cristalografia (no caso de obtenção de cristais), os complexos metal-fosfinas coordenados aos ligantes planos;
- e) sintetizar e caracterizar por meio das mesmas técnicas já mencionadas, raios X de pó e cristalografia (no caso de obtenção de cristais), os complexos metálicos contendo os ligantes planos;
- f) avaliar a interação desses compostos com o DNA e atividade contra o câncer e doenças kinetoplastidárias em colaboração com pesquisadores da área.

Algumas das técnicas de caracterização dos compostos foram realizadas em outros departamentos da UFJF ou em parceria com outras instituições.

### 3 PARTE EXPERIMENTAL

Algumas sínteses desse trabalho foram realizadas utilizando técnica de Schlenk, que consiste na passagem de um fluxo de gás inerte, podendo ser nitrogênio ou argônio, provenientes da White Martins, onde houve a condução dos gases através de uma coluna contendo sílica gel e peneira molecular, afim de se retirar ao máximo a umidade do sistema.

Os solventes utilizados nesse trabalho, de procedência Synth P.A. ou VETEC foram submetidos a purificação prévia. Na síntese dos complexos, os mesmos foram previamente desaerados com o auxílio de nitrogênio. Nos procedimentos sintéticos, os principais solventes utilizados foram: etanol, metanol, diclorometano, acetonitrila, éter dietílico e hexano. No caso dos experimentos de RMN os solventes deuterados utilizados foram  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO-d}_6$ .

A 1,10-fenantrolina (Acros), os ácidos  $\text{HNO}_3$  e  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (Synth P.A.) e o KBr (ChemCruz) utilizados para a síntese da precursora 1,10-fenantrolina-5,6-diona, foram utilizados como recebidos. Para a síntese dos ligantes dppz e dpq, a ortofenildiamina (Alfaesar) e a etilenodiamina (VETEC), foram utilizadas sem purificação prévia, assim como os sais  $\text{AgNO}_3$  e  $\text{ZnCl}_2$  (VETEC) usados para as sínteses dos complexos metal-fosfinas de Ag(I) e Zn(II). A trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) (VETEC) e a 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantano (PTA) (Santa Cruz Biotechnology), também foram utilizadas como recebidas.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avance III HD 500, onde os compostos foram solubilizados em  $\text{CDCl}_3$  ou  $\text{DMSO-d}_6$ .

Para obter os espectros de absorção na região do infravermelho, foi utilizado o espectrofotômetro Brucker alpha FT-IR Spectrometer, na região de  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ , resolução espectral de  $4\text{ cm}^{-1}$ , com 128 varreduras, utilizando pastilhas de KBr.

A obtenção dos espectros de absorção na região do UV-visível foi feita por meio de um espectrômetro UV-1800 Shimadzu, com largura de banda espectral de 1 nm, utilizando a faixa de comprimento de onda de 200 a 1100 nm, em celas de quartzo e caminho ótico de 1 cm.

A determinação dos teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foi realizada em um analisador CHN modelo Flash 2000 da Thermocientific no departamento de química da UFJF.

Os experimentos de determinação da condutividade dos compostos foram realizados em um condutivímetro da marca MS Tecnopon, com célula de constante  $K=1$ . Foram preparadas soluções de concentração 10 mM em DMSO.

A elucidação e a discussão da estrutura do cristal obtido foram realizadas pelo professor Dr. Chris Hebert e a medida de difração de raios X por monocristal foi feita em um difratômetro Supernova Agilent, com detector de área CCD ATLAS S2, contendo duas microfones de radiação X (Cu e Mo) e sistema de medidas a baixa temperatura utilizando N<sub>2</sub> líquido.

Os espectros de massa foram feitos pela Dra. Sandra Scapin em parceria com o Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO). O aparelho utilizado foi um espectrômetro de massas Synapt G1 por meio da técnica de ionização por eletrospray (ESI) e os espectros foram adquiridos na faixa de 50-2000 m/z.

Os procedimentos sintéticos desse trabalho foram divididos em quatro partes: a síntese da 1,10-fenantrolina-5,6-diona e dos ligantes planos dppz e dpq, a preparação dos complexos metal-fosfinas de Ag(I) e de Zn(II), a síntese dos complexos metal-fosfinas desses mesmos metais contendo os ligantes planos e por fim a síntese dos complexos de Ag(I) e Zn(II) contendo os ligantes planos dppz e dpq na proporção 2:1.

### 3.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA 1,10-FENANTROLINA-5,6-DIONA E DOS LIGANTES PLANOS dppz E dpq

#### 3.1.1 Precursora 1,10-fenantrolina-5,6-diona

Esse composto foi sintetizado como descrito na literatura (CALDERAZZO F *et al.*, 1999), onde adicionou-se 5,00 g (0,02 mol) de 1,10-fenantrolina e 8,35 g (0,07 mol) de KBr em um balão de três bocas conectado a um condensador. Em seguida, adicionou-se lentamente 50 mL de HNO<sub>3</sub> concentrado e 25 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. Fez-se necessário colocar o meio reacional em banho de gelo. Após total dissolução do sólido, a reação foi colocada em aquecimento a 110°C por 3 horas. A solução amarelada foi diluída cuidadosamente em 400 mL de água e posteriormente neutralizada com solução saturada de NaOH. Extraiu-se a fase orgânica com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> em porções de 50/25/25 mL. Secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e em seguida filtrou-se a mesma e evaporou-se todo o solvente.

Sólido amarelo obtido com rendimento de 75%. (4,38 g). IV (KBr) [ $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> (atribuição)]: 1575 (C=N aromático), 1681 (C=O). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) [ $\delta$  ppm, (atribuição, multiplicidade)]: 9,08 (dd, 2H, H<sub>A</sub>, <sup>3</sup>J<sub>AB</sub> = 4,60 Hz, <sup>3</sup>J<sub>AC</sub> = 1,70 Hz); 8,47 (dd, 2H, H<sub>C</sub>, <sup>3</sup>J<sub>CB</sub> = 7,85 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CA</sub> = 1,65 Hz); 7,57 (dd, 2H, H<sub>B</sub>, <sup>3</sup>J<sub>BC</sub> = 7,85 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BA</sub> = 4,70 Hz). Massas (CH<sub>3</sub>OH) ESI-MS: [M + H]<sup>+</sup>: 211,02 m/z.

### 3.1.2 Ligante dppz

Esse composto foi sintetizado conforme metodologia descrita por Dickeson e colaboradores (1970) que consiste em solubilizar 503,60 mg (2,40 mmol) de 1,10-fenantrolina-5,6-diona previamente sintetizada em 20 mL de etanol. Depois dessa etapa, adicionou-se lentamente ao meio 20 mL de uma solução etanólica de 515,50 mg (4,76 mmol) de o-fenildiamina e manteve-se a reação em refluxo por 3 horas.

Sólido marrom obtido com rendimento de 61%. (415 mg). IV (KBr) [ $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$  (atribuição)]: 735, 815, 1132 (C-H aromático), 1625 (C=C aromático), 1574 (C=N aromático). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) [ $\delta_{\text{ppm}}$ , (atribuição, multiplicidade)]: 9,59 (dd, 2H,  $\text{H}_A$ ,  $^3J_{AB} = 8,05$  Hz,  $^3J_{AC} = 1,75$  Hz); 9,23 (dd, 2H,  $\text{H}_C$ ,  $^3J_{CA} = 1,75$  Hz,  $^3J_{CB} = 4,40$  Hz); 8,31 (m, 2H,  $\text{H}_D$ ); 7,89 (m, 2H,  $\text{H}_E$ ); 7,76 (dd, 2H,  $\text{H}_B$ ,  $^3J_{BA} = 8,05$  Hz,  $^3J_{BC} = 4,40$  Hz). UV-Vis (DMSO) [ $\lambda$  (atribuição)]: 269 nm, 294 nm, 362 nm e 381 nm ( $n - \pi$  e  $\pi - \pi^*$ ). Massas ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) ESI-MS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 283,08 *m/z*.

### 3.1.3 Ligante dpq

Esse composto foi sintetizado conforme metodologia descrita por Navarro e colaboradores (2003) que consiste em solubilizar 503,10 mg (2,40 mmol) de 1,10-fenantrolina-5,6-diona previamente sintetizada em 30 mL de água. Depois dessa etapa, adicionou-se ao meio 0,70 mL (7,50 mmol) de etilenodiamina. A reação foi mantida em refluxo por 5 horas.

Sólido bege obtido com 68% de rendimento. (376 mg). IV (KBr) [ $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$  (atribuição)]: 740, 806, 1078 (C-H aromático), 1576 (C=N aromático). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) [ $\delta_{\text{ppm}}$ , (atribuição, multiplicidade)]: 9,40 (dd, 2H,  $\text{H}_A$ ,  $^3J_{AB} = 8,10$  Hz,  $^3J_{AC} = 1,75$  Hz); 9,20 (dd, 2H,  $\text{H}_C$ ,  $^3J_{CA} = 1,75$  Hz,  $^3J_{CB} = 4,35$  Hz); 9,13 (s, 2H,  $\text{H}_D$ ); 7,92 (dd, 2H,  $\text{H}_B$ ,  $^3J_{BA} = 8,10$  Hz,  $^3J_{BC} = 1,75$  Hz). Massas ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) ESI-MS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 233,06 *m/z*.

## 3.2 COMPLEXO $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$ (1)

Esse complexo foi sintetizado de acordo com metodologia reportada por Barron e colaboradores (1986). Em um tubo de Schlenk, dissolveu-se 510,20 mg (3,00 mmol) de  $\text{AgNO}_3$  em 5 mL de acetonitrila quente. Em seguida, adicionou-se gota a gota à mesma 60 mL de solução etanólica de 1,50 g (5,70 mmol) de  $\text{PPh}_3$  previamente preparada em outro tubo de Schlenk. A reação foi mantida sob agitação e atmosfera de  $\text{N}_2$  a temperatura ambiente por 1 hora. Após essa etapa, o sólido branco formado foi filtrado e lavado com metanol por três vezes e levado a seco.

Sólido branco obtido com 57% de rendimento (1,19 g). IV (KBr) [ $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$  (atribuição)]: 694 (Ph-P), 1096 (P-C), 1382 ( $\text{NO}_3$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) [ $\delta$ ppm, (atribuição, multiplicidade)]: 7,52 (t, 6H,  $\text{H}_C$ ,  $^3J_{CB} = ^3J_{CA} = 7,50$  Hz); 7,43 (t, 12H,  $\text{H}_B$ ,  $^3J_{BA} = ^3J_{BC} = 7,50$  Hz); 7,35 (t, 12H,  $\text{H}_B$ ,  $^3J_{BA} = ^3J_{BC} = 7,50$  Hz); RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 8,94 (s,  $\text{PPh}_3$ ). Análise elementar  $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{AgNO}_3\text{P}_2$ : % Calc.: C (62,20), H (4,32), N (2,01); % Enc.: C (62,15), H (4,28), N (1,95). Massas ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) ESI-MS:  $[\text{M} - \text{NO}_3]^+$ : 632,035  $m/z$ .  $\Lambda_{\text{M}}(\text{DMSO})$ : 28,17  $\text{ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ .

### 3.3 COMPLEXO $[\text{Zn}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (2)

Esse composto foi sintetizado de acordo com metodologia reportada por Chauhan e colaboradores (2003). Em um tubo de Schlenk, dissolveu-se 2,00 g (7,63 mmol) de trifetilfosfina em 15 mL de metanol. Em seguida, adicionou-se gota a gota à mesma 15 mL de solução metanólica de 531,30 mg (3,89 mmol) de  $\text{ZnCl}_2$  anidro previamente preparada em outro tubo de Schlenk. A reação foi mantida sob agitação e atmosfera de  $\text{N}_2$  a temperatura ambiente por 5 horas. Após essa etapa, o sólido branco foi filtrado, lavado com metanol por três vezes e levado a seco.

Sólido branco obtido. (1,44 g). IV (KBr) [ $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$  (atribuição)]: 694 (Ph-P), 1088 (P-C). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) [ $\delta$ ppm, (atribuição, multiplicidade)]: 7,38 (m, 18H,  $\text{PPh}_3$ ); 7,23 (m, 12H,  $\text{PPh}_3$ ). RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 6,83 (s,  $\text{PPh}_3$ ).

### 3.4 COMPLEXO $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (3)

Em um tubo de Schlenk solubilizou-se 110,10 mg (0,15 mmol) de  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$  em 10 mL de metanol. Ao mesmo tempo, em outro tubo, adicionou-se 41,70 mg (0,15 mmol) do ligante dppz, também em 10 mL de metanol. Após total dissolução dos sólidos, transferiu-se por meio de cânula o conteúdo do primeiro tubo ao segundo de maneira lenta e contínua. A solução de cor amarela foi mantida sob agitação a temperatura ambiente em atmosfera de  $\text{N}_2$  por 1 hora. Após essa etapa, a mesma foi deixada em repouso na geladeira. Houve a formação de cristais amarelos, que foram filtrados e levados a seco.

Cristais amarelos obtidos com 70% de rendimento (144,30 mg). IV (KBr) [ $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$  (atribuição)]: 744, 818, 1181 (C-H aromático), 1628 (C=C aromático), 1584 (C=N aromático), 694 (Ph-P), 1096 (P-C), 1382 ( $\text{NO}_3$ ). UV-Vis (DMSO) [ $\lambda$  (atribuição)]: 269 nm, 362 nm e 381 nm ( $n - \pi$  e  $\pi - \pi^*$ ). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) [ $\delta$ ppm, (atribuição, multiplicidade)]: 9,68 (dd, 2H,  $\text{H}_A$ ,  $^3J_{AB} = 8,05$  Hz,  $^3J_{AC} = 1,75$  Hz); 9,05 (dd, 2H,  $\text{H}_C$ ,  $^3J_{CA} = 1,75$  Hz,  $^3J_{CB} = 4,40$  Hz); 8,34 (m, 2H,  $\text{H}_D$ ); 7,91 (m, 2H,  $\text{H}_E$ ); 7,78 (dd, 2H,  $\text{H}_B$ ,  $^3J_{BA} = 8,05$  Hz,  $^3J_{BC} = 4,40$  Hz); 7,31 (m, 30H,  $\text{PPh}_3$ ). RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 10,26 (s,  $\text{PPh}_3$ ). Análise



elementar  $C_{55}H_{44}AgN_5O_4P_2$ : % Calc.: C (64,92), H (4,30), N (6,88); % Enc.: C (65,42), H (4,36), N (6,93).  $\Lambda_M(\text{DMSO})$ :  $20,00 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ .

### 3.5 COMPLEXO $[\text{Zn}(\text{PPh}_3)(\text{dppz})\text{Cl}]\text{Cl}$ (4)

Em um tubo de Schlenk dissolveu-se 130,50 mg (0,46 mmol) de dppz em 30 mL de metanol. Em seguida, adicionou-se gota a gota à mesma 15 mL de solução metanólica de 306,7 mg (0,46 mmol) de  $[\text{Zn}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$  previamente preparada em outro tubo de Schlenk. A reação foi mantida sob agitação e atmosfera de  $\text{N}_2$  a temperatura ambiente por 1h. O sólido amarelo obtido foi filtrado, lavado com metanol por três vezes e levado a seco.

Sólido amarelo obtido com 5% de rendimento. (9,31 mg). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) [ $\delta$ ppm, (atribuição, multiplicidade)]: 9,67 (dd, 2H,  $\text{H}_A$ ,  $^3J_{AB} = 8,05 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{AC} = 1,75 \text{ Hz}$ ); 9,28 (dd, 2H,  $\text{H}_C$ ,  $^3J_{CA} = 1,65 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{CB} = 4,35 \text{ Hz}$ ); 8,37 (m, 2H,  $\text{H}_D$ ); 7,93 (m, 2H,  $\text{H}_E$ ); 7,81 (dd, 2H,  $\text{H}_B$ ,  $^3J_{BA} = 8,05 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{BC} = 4,40 \text{ Hz}$ ); 7,32 (m, 15H,  $\text{PPh}_3$ ). RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 5,21 (s.  $\text{PPh}_3$ ).

### 3.6 COMPLEXO $[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5)

Esse composto foi sintetizado conforme relatado por Navarro e colaboradores (2006), com algumas alterações. A um balão com 147,80 mg (0,52 mmol) de dppz solubilizado previamente em 20 mL de etanol, adicionou-se lentamente 5 mL uma solução etanólica de 30,20 mg (0,17 mmol) de  $\text{AgNO}_3$ . A reação foi mantida em refluxo por 10 h. Houve a formação de um sólido bege que foi lavado três vezes com etanol e éter etílico. Levou-se a seco.

Sólido bege obtido com 88% de rendimento. (152,5 mg). IV (KBr) [ $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (atribuição)]: 741, 818, 1137 (C-H aromático), 1639 (C=C aromático), 1580 (C=N aromático), 1382 ( $\text{NO}_3$ ). UV-Vis (DMSO) [ $\lambda$  (atribuição)]: 269 nm, 362 nm e 381 nm ( $n - \pi$  e  $\pi - \pi^*$ ). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) [ $\delta$ ppm, (atribuição, multiplicidade)]: 9,68 (dd, 2H,  $\text{H}_A$ ,  $^3J_{AB} = 8,05 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{AC} = 1,75 \text{ Hz}$ ); 9,28 (dd, 2H,  $\text{H}_C$ ,  $^3J_{CA} = 1,75 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{CB} = 4,40 \text{ Hz}$ ); 8,38 (m, 2H,  $\text{H}_D$ ); 7,94 (m, 2H,  $\text{H}_E$ ); 7,81 (dd, 2H,  $\text{H}_B$ ,  $^3J_{BA} = 8,05 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{BC} = 4,40 \text{ Hz}$ ). Análise elementar  $C_{36}H_{22}AgN_9O_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : % Calc.: C (57,40), H (2,90), N (16,80); % Enc.: C (57,78), H (3,20), N (16,96). Massas ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) ESI-MS:  $[\text{M} - \text{NO}_3]^+$ : 672,121  $m/z$ .  $\Lambda_M(\text{DMSO})$ :  $13,31 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ .

### 3.7 COMPLEXO $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6)

Esse composto foi sintetizado conforme metodologia descrita por Navarro e colaboradores (2006), onde adicionou-se 57,30 mg (0,24 mmol) de dpq em 20 mL de etanol. Em seguida, adicionou-se gota a gota ao meio 15 mL de solução etanólica de 19,60 mg (0,11

mmol) de  $\text{AgNO}_3$ . A reação se manteve em refluxo por aproximadamente 8 horas. Houve a formação de um sólido bege que foi lavado três vezes com etanol e éter etílico. Levou-se a seco.

Sólido bege obtido com 60% de rendimento. (84,0 mg). IV (KBr) [ $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (atribuição)]: 739, 808, 1082 (C-H aromático), 1577 (C=N aromático). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) [ $\delta$ ppm, (atribuição, multiplicidade)]: 9,58 (dd, 2H,  $H_A$ ,  $^3J_{AB} = 7,80$  Hz,  $^3J_{AC} = 4,25$  Hz); 9,27 (dd, 2H,  $H_C$ ,  $^3J_{CA} = 4,35$  Hz,  $^3J_{CB} = 4,35$  Hz); 9,24 (s, 2H,  $H_D$ ); 8,10 (dd, 2H,  $H_B$ ,  $^3J_{BA} = 7,90$  Hz,  $^3J_{BC} = 4,35$  Hz). Análise elementar  $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{AgN}_9\text{O}_4$ : % Calc.: C (51,50), H (2,75), N (19,31); % Enc.: C (50,81), H (2,52), N (20,00).  $\Lambda_{\text{DMSO}}$ :  $18,40 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ .

### 3.8 COMPLEXO $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{dpq})\text{NO}_3]$ (7)

Em um tubo de Schlenk, solubilizou-se 31,20 mg (0,13 mmol) de dpq em 10 mL de diclorometano. Após total dissolução do sólido, adicionou-se ao meio solução de 107,10 mg (0,15 mmol) de  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$  em 10 mL de diclorometano. A reação foi mantida sob agitação em banho de gelo e atmosfera de  $\text{N}_2$  por 1 hora. Após esse tempo, a solução foi gotejada em hexano. O sólido bege formado foi filtrado, lavado três vezes com hexano e levado a seco.

Sólido bege obtido com 45% de rendimento. (65,7 mg). IV (KBr) [ $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (atribuição)]: 737, 805, 1082 (C-H aromático), 1633 (C=C aromático), 1584 (C=N aromático), 694 (Ph-P), 1115 (P-C), 1382 ( $\text{NO}_3$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) [ $\delta$ ppm, (atribuição, multiplicidade)]: 9,58 (dd, 2H,  $H_A$ ); 9,21 (m, 4H,  $H_C$  e  $H_D$ ); 8,10 (dd, 2H,  $H_D$ ); 7,50 (m, 15H,  $\text{PPh}_3$ ). RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: - 12,98 (s,  $\text{PPh}_3$ ). Análise elementar  $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{AgN}_5\text{O}_3\text{P}_2$ : % Calc.: C (57,79), H (3,46), N (10,53); % Enc.: C (58,60), H (3,67), N (10,54).  $\Lambda_{\text{M}}(\text{DMSO})$ :  $1,31 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ .

### 3.9 COMPLEXOS $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dpq})\text{NO}_3]$ (8) E $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dppz})\text{NO}_3]$ (9)

Em um tubo de Schlenk, solubilizou-se 37,10 mg (0,21 mmol) de  $\text{AgNO}_3$  em 10 mL de metanol. Após total dissolução do sólido, adicionou-se ao meio 0,21 mmol do ligante plano sólido. Depois de meia hora, adicionou-se ao meio 83,40 mg (0,53 mmol) de PTA sólido. A reação foi mantida sob agitação em banho de gelo e atmosfera de  $\text{N}_2$  por 1 hora. O sólido formado foi filtrado, lavado com metanol por três vezes e levado a seco.

(8) Sólido bege obtido com 56% de rendimento. (88,5 mg). IV (KBr) [ $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (atribuição)]: 742, 810 (C-H aromático), 1578 (C=N aromático), 967 (P-C), 1382 ( $\text{NO}_3$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) [ $\delta$ ppm, (atribuição, multiplicidade)]: 9,59 (dd, 2H,  $H_A$ ); 9,24 (m, 4H,  $H_C$  e  $H_D$ ); 8,15 (dd, 2H,  $H_D$ ); 4,55 (d, 7H, PTA); 4,40 (d, 7H, PTA); 4,18 (d, 10H, PTA).

RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: -85,48 (s, PTA). Análise elementar  $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{AgN}_{11}\text{O}_7\text{P}_2$ : % Calc.: C (41,15), H (5,38), N (18,86); % Enc.: C (40,96), H (4,88), N (18,79).  $\Lambda_{\text{M}}(\text{DMSO})$ : 23,31  $\text{ohm}^{-1}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ .

(9) Sólido amarelo obtido com 59% de rendimento. IV (KBr) [ $v_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ (atribuição)]: 739, 1020 (C-H aromático), 1583 (C=N aromático), 975 (P-C), 1382 ( $\text{NO}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) [ $\delta$ ppm, (atribuição, multiplicidade)]: 9,64 (dd, 2H,  $\text{H}_A$ ); 9,23 (dd, 2H,  $\text{H}_C$ ); 8,40 (m, 2H,  $\text{H}_D$ ); 8,16 (m, 2H,  $\text{H}_E$ ); 8,10 (m, 2H,  $\text{H}_B$ ); 4,61 (d, 6H, PTA); 4,46 (d, 6H, PTA); 4,30 (d, 18H, PTA). RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: -85,45 (PTA). Análise elementar  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{AgN}_{11}\text{O}_4\text{P}_2$ : % Calc.: C (46,58), H (4,75), N (19,28); % Enc.: C (47,24), H (3,79), N (18,53).  $\Lambda_{\text{M}}(\text{DMSO})$ : 26,36  $\text{ohm}^{-1}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ .

### 3.10 COMPLEXO $[\text{Zn}(\text{dppz})_2](\text{NO}_3)_2\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ (10)

Em um balão, adicionou-se 15,00 mg (0,05 mmol) de  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dissolvidos previamente em 10 mL de etanol. Após toda a dissolução do sólido, adicionou-se gota a gota solução etanólica de 45,00 mg (0,15 mmol) de dppz. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Houve formação de um sólido bege que foi lavado três vezes com etanol e éter etílico. Levou-se a seco.

Sólido bege obtido com 58% de rendimento. IV (KBr) [ $v_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ (atribuição)]: 730, 1070 (C-H aromático), 1572 (C=N aromático), 1391 ( $\text{NO}_3^-$ ).  $\text{C}_{36}\text{H}_{23}\text{ZnN}_{10}\text{O}_6\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ : % Calc.: C (55,32), H (2,94), N (17,92); % Enc.: C (54,88), H (2,67), N (18,83). Esse composto não apresentou solubilidade em solventes orgânicos e em água.

### 3.11 COMPLEXO $[\text{Zn}(\text{dppz})_2]\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (11)

Em um balão, solubilizou-se 40,20 mg (0,15 mmol) de dppz em 25 mL de etanol. Após toda a dissolução do sólido, adicionou-se gota a gota solução etanólica de 15,00 mg (0,11 mmol) de  $\text{ZnCl}_2$ . A reação foi mantida em agitação por 3 horas a temperatura ambiente. Houve formação de um sólido bege que foi lavado três vezes com etanol e éter etílico. Levou-se a seco.

Sólido bege obtido com 42% de rendimento. IV (KBr) [ $v_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ (atribuição)]: 737, 830, 1132 (C-H aromático), 1583 (C=N aromático).  $\text{C}_{36}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{Zn}\cdot\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : % Calc.: C (58,23), H (3,83), N (14,30); % Enc.: C (58,31), H (3,15), N (15,18). Esse composto não apresentou solubilidade em solventes orgânicos e em água.

### 3.12 COMPLEXO $[\text{Zn}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3\cdot\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (12)

Em um balão, adicionou-se 109,00 mg (0,36 mmol) de  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dissolvidos previamente em 10 mL de etanol. Após toda a dissolução do sólido, adicionou-se gota a gota

solução etanólica de 76,70 mg (0,33 mmol) de dpq. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Houve formação de um sólido bege que foi lavado três vezes com etanol e éter etílico. Levou-se a seco.

Sólido bege obtido com 47% de rendimento. IV (KBr) [ $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ (atribuição)]: 739, 830, 1090 (C-H aromático), 1469 (C=C aromático), 1583 (C=N aromático), 1380 ( $\text{NO}_3^-$ ).  $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_9\text{Zn} \cdot \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ : % Calc.: C (54,88), H (3,65), N (19,20); % Enc.: C (54,24), H (3,14), N (19,20). Esse composto não apresentou solubilidade em solventes orgânicos e em água.

## 4 ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM O DNA

A solução de CT-DNA (*Calf Thymus*) foi preparada utilizando-se como solvente Buffer Trizma (0,5 mM de tris base, 4,5 mM de tris HCl e 50 mM NaCl, pH 7,4). A concentração da solução foi calculada através do UV-Vis, utilizando o máximo de absorvância do DNA em 260 nm, que tem uma absorvância molar de 6600 cm<sup>-1</sup>M<sup>-1</sup> (MARMUR *et al.*, 1961), e a percentagem de proteínas foi calculada pela razão entre as absorvâncias em 260 e 280 nm, obtendo resultados no intervalo de 1,8-2,0 (HAY *et al.*, 1985).

### 4.1 TITULAÇÃO ESPECTROFOTOMÉTRICA

No decorrer desse experimento, foram adicionadas alíquotas sucessivas de DNA à cubeta contendo o composto de interesse, e assim foram obtidos espectros na região UV-vis da solução do composto na ausência e presença de DNA. O DNA também foi adicionado à cubeta do branco, para fins de subtração de sua absorção. As medidas foram feitas após um período de incubação de 1 minuto a temperatura ambiente. A partir dos dados coletados foi construída uma curva e a constante de interação ( $K_b$ ) foi determinada pelo gráfico  $[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$  versus  $[DNA]$ , onde  $[DNA]$  é a concentração do DNA entre os pares de base e os coeficientes de absorção  $\epsilon_a$ ,  $\epsilon_f$  e  $\epsilon_b$  correspondem a  $A_{obs}/[\text{complexo}]$ , o coeficiente de extinção dos complexos metálicos livres e o coeficiente de extinção dos complexos metálicos totalmente ligados ao DNA, respectivamente. Os dados foram ajustados a Equação 1, com coeficiente angular igual a  $1/(\epsilon_b - \epsilon_f)$  e o intercepto igual a  $1/[K_b(\epsilon_b - \epsilon_f)]$ , e  $K_b$  foi obtida através da razão entre o coeficiente angular e o intercepto (NAVARRO *et al.*, 2013).

$$\frac{[DNA]}{\epsilon_a - \epsilon_f} = \frac{[DNA]}{(\epsilon_b - \epsilon_f)} + \frac{1}{[K_b(\epsilon_b - \epsilon_f)]} \quad (\text{Equação 1})$$

### 4.2 VISCOSIDADE

O experimento de determinação da viscosidade do DNA foi realizado em um viscosímetro de Ostwald, imerso em um banho a temperatura constante de 25°C. Os tempos de escoamento foram medidos com o auxílio de um cronômetro digital, repetindo cada medida cinco vezes. Fez-se então uma média das mesmas, variando-se as concentrações das soluções dos complexos metálicos a distintas relações complexo metálico/DNA e os dados foram representados em um gráfico da razão da viscosidade do DNA na presença e na ausência do complexo metálico  $(\eta/\eta_0)^{1/3}$  pela razão da concentração do complexo e do DNA ( $[\text{complexo}]/[\text{DNA}]$ ). A variação da viscosidade do DNA indica se existe intercalação ou outro tipo de interação (NAVARRO *et al.*, 2013).

## 5 AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

Os testes biológicos foram feitos em parceria com o Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia – INMETRO, pelo grupo do Dr. Celso Santana.

### 5.1 CÉLULAS

A avaliação do efeito antitumoral dos compostos intercaladores de DNA coordenados com prata  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2\text{dppz}]\text{NO}_3$  (**3**);  $[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3$  (**5**) e  $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$  (**6**) foi feita utilizando-se as linhagens A549 (adenocarcinoma de pulmão), MG63 (tumor ósseo) e DU145 (câncer de próstata). Como controle foi utilizada a linhagem não tumoral LLC-MK2 (células epiteliais de rim de macaco Rhesus). As linhagens A549 e MG63 foram cultivadas em meio DMEM low glucose. Já as linhagens DU145 e LLC-MK2 foram cultivadas em meio RPMI. Todas as linhagens tiveram o meio suplementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibiótico (Penicillin-Streptomycin 10000 U/mL, Gibco) e foram mantidas em estufa a 37°C e atmosfera com 5% de CO<sub>2</sub>. Ao atingirem confluência, as células foram ressuspensas pela ação da solução enzimática tripsina-EDTA 0,05% por 2 a 5 minutos a 37°C. Para a realização dos experimentos, as células em suspensão foram contadas utilizando o corante vital Azul de Tripán e semeadas em placas de 96 poços, a uma densidade celular de  $1 \times 10^3$  células/poço.

### 5.2 ANÁLISE DA VIABILIDADE CELULAR

A análise da citotoxicidade nas linhagens A549, MG63, DU145 E LLC-MK2 foi realizada utilizando-se o corante fluorimétrico/colorimétrico Resazurina para a determinação do número de células viáveis em proliferação. As células foram semeadas em placas de 96 poços, a uma densidade celular de  $1 \times 10^3$  células/cm<sup>2</sup> e cultivadas em meio DMEM low glucose (A549 e MG63) e RPMI (DU145 e LLC-MK2) suplementado com 10% de soro fetal bovino. As linhagens foram tratadas com os compostos  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2\text{dppz}]\text{NO}_3$  (**3**);  $[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3$  (**5**) e  $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$  (**6**) nas concentrações de 1,56; 3,125; 6,25; 12,5; 25; 50 e 100 µM. As células foram mantidas em estufa a 37°C em atmosfera com 5 % de CO<sub>2</sub>, por 48 h. A viabilidade celular foi avaliada através da absorbância, em espectrofotômetro UV-visible Spectra Max 190, a um comprimento de onda de 570 nm.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse tópico serão apresentados todos os resultados obtidos no presente trabalho, que constituem a caracterização dos compostos sintetizados, as interações de tais complexos metálicos com o DNA e ainda a avaliação biológica dos mesmos.

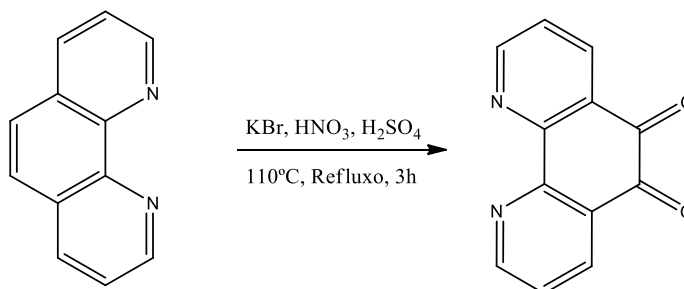
### 6.1 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

Por razões didáticas, decidiu-se usar denominações para os átomos de hidrogênio que podem não corresponder àquelas empregadas pela IUPAC para a atribuição dos sinais nos espectros de todos os compostos desse trabalho.

#### 6.1.1 Precursora 1,10-fenantrolina-5,6-diona

A precursora 1,10-fenantrolina-5,6-diona foi obtida a partir da reação de oxidação da 1,10-fenantrolina, onde utilizou-se KBr e os ácidos nítrico e sulfúrico concentrado (Esquema 1) de acordo com metodologia previamente descrita na literatura (CALDERAZZO F *et al.*,1999).

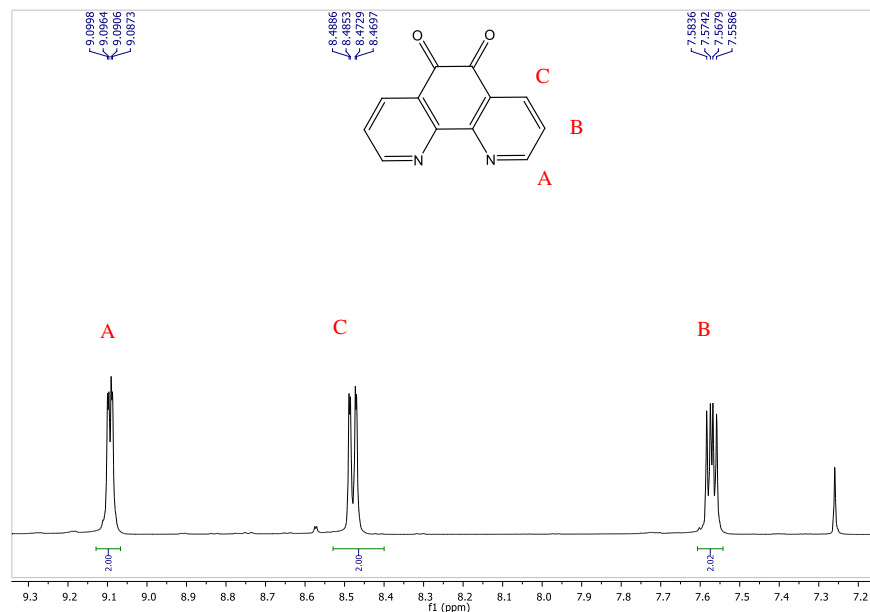
Esquema 1 - Síntese da 1,10 fenantrolina 5,6 diona.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H obtido em CDCl<sub>3</sub> do composto (Figura 9), observou-se a presença de três duplos dupletos, onde o mais blindado, em 7,57 ppm, se refere aos hidrogênios denominados H<sub>B</sub>, com desdobramentos do sinal referentes ao acoplamento com os hidrogênios H<sub>A</sub>, e com os hidrogênios H<sub>C</sub>. O segundo sinal, em 8,47 ppm é atribuído aos hidrogênios H<sub>C</sub>, que se acoplam com os hidrogênios H<sub>A</sub>. Já o terceiro sinal se refere aos hidrogênios H<sub>A</sub> em 9,09 ppm, acoplados aos hidrogênios H<sub>B</sub> e H<sub>C</sub>.

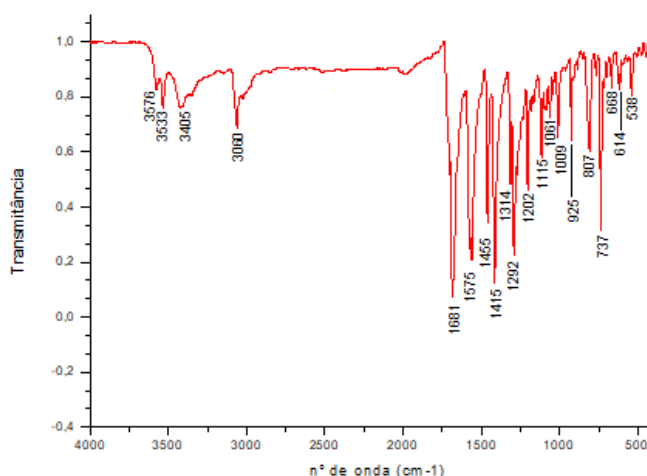
Figura 9 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da precursora 1,10-fenantrolina-5,6-diona em  $\text{CDCl}_3$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

No espectro de infravermelho do composto (Figura 10), realizado em pastilha de KBr, observa-se uma banda em  $1575\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento das ligações  $\text{C}=\text{N}$  em compostos aromáticos e uma segunda banda em  $1681\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento decorrente das ligações  $\text{C}=\text{O}$ .

Figura 10 - Espectro de IV da 1,10-fenantrolina-5,6-diona



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

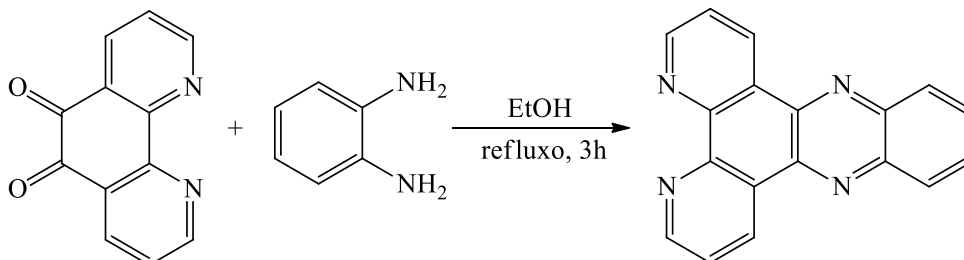
As duas caracterizações permitiram afirmar que o sólido amarelo obtido dessa reação é o desejado e está em concordância com os dados reportados, tornando-se possível assim a síntese dos ligantes planos usados nas sínteses dos complexos de zinco e prata descritos nesse trabalho.



### 6.1.2 Ligante Dipirido[3,2-a:2',3'-c]fenazina (dppz)

Esse ligante plano foi sintetizado através de uma reação de condensação, utilizando a 1,10-fenantrolina-5,6-diona e a o-fenildiamina (Esquema 2). O procedimento experimental seguiu uma metodologia previamente publicada (DICKESON *et al.*, 1970).

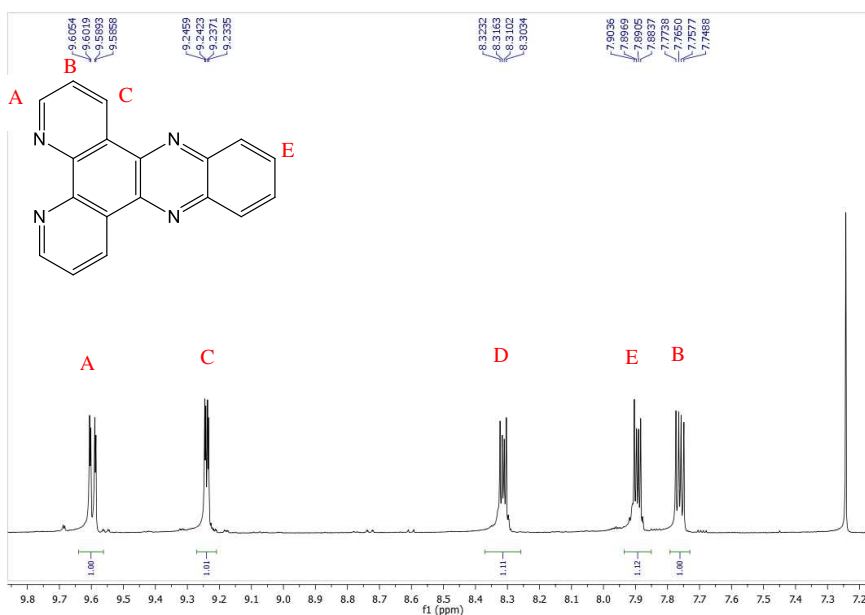
Esquema 2 - Síntese do ligante plano dppz



Fonte: Elaborado pela própria autora(2018).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  desse composto (Figura 11) são observados cinco sinais, todos situados na região aromática do espectro. Em 9,59 ppm, estão localizados os hidrogênios denominados  $\text{H}_\text{A}$ , que possuem  $^3\text{J}_{\text{AB}} = 8,05 \text{ Hz}$  e  $^3\text{J}_{\text{AC}} = 1,75 \text{ Hz}$ . Observa-se também um duplo duplete em 9,32 ppm, que é atribuído aos hidrogênios  $\text{H}_\text{C}$ , que além de acoplarem com os hidrogênios  $\text{H}_\text{A}$ , estão associados com os hidrogênios  $\text{H}_\text{B}$ , com  $^3\text{J}_{\text{CB}} = 4,40 \text{ Hz}$ . Os hidrogênios identificados como  $\text{H}_\text{B}$  se localizam em 7,76 ppm e a sua multiplicidade é referente aos acoplamentos com os hidrogênios  $\text{H}_\text{A}$  e  $\text{H}_\text{C}$ . Os hidrogênios  $\text{H}_\text{D}$  e  $\text{H}_\text{E}$  são aqui identificados como multipletos, pois possuem acoplamentos de ordem superior. O sinal mais desblindado é referente aos hidrogênios  $\text{H}_\text{D}$ , já que esses estão mais próximos do heteroátomo do ciclo.

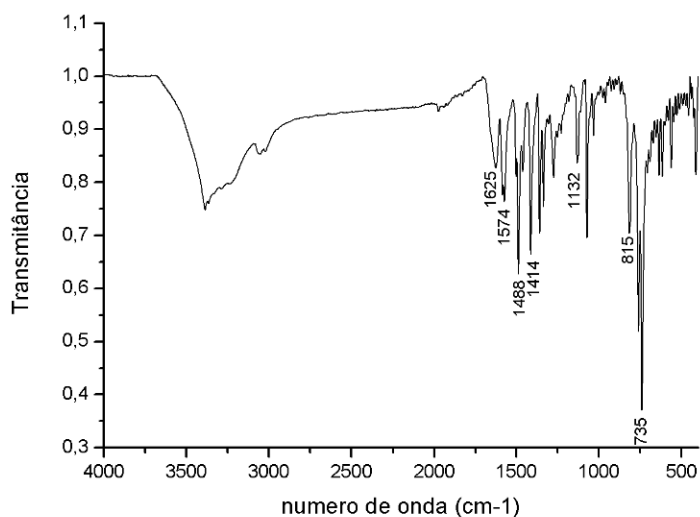
Figura 11 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante dppz ( $\text{CDCl}_3$ )



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

No espectro de infravermelho, feito em pastilha de KBr (Figura 12), observam-se os estiramentos C=C e C=N em  $1625\text{ cm}^{-1}$  e  $1574\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, além dos sinais referentes a deformação C-H em compostos heterocíclicos em  $1132\text{ cm}^{-1}$ ,  $815\text{ cm}^{-1}$  e  $735\text{ cm}^{-1}$ .

Figura 12 - Espectro de IV do ligante dppz



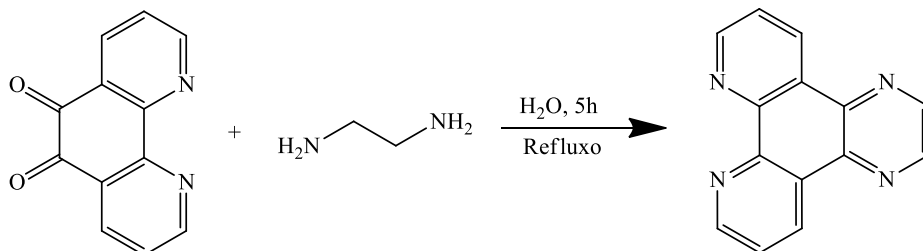
Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

Com base nessas caracterizações, nota-se a formação do composto desejado, possibilitando assim a síntese de complexos metálicos usando o mesmo como ligante.

### 6.1.3 Ligante Dipirido[3,2-a:2',3'-h]quinoxalina (dpq)

Esse ligante plano foi sintetizado através de uma reação de condensação, utilizando a 1,10-fenantrolina-5,6-diona e a etilenodiamina (Esquema 3). O procedimento experimental seguiu uma metodologia previamente publicada (NAVARRO *et al.*, 2003).

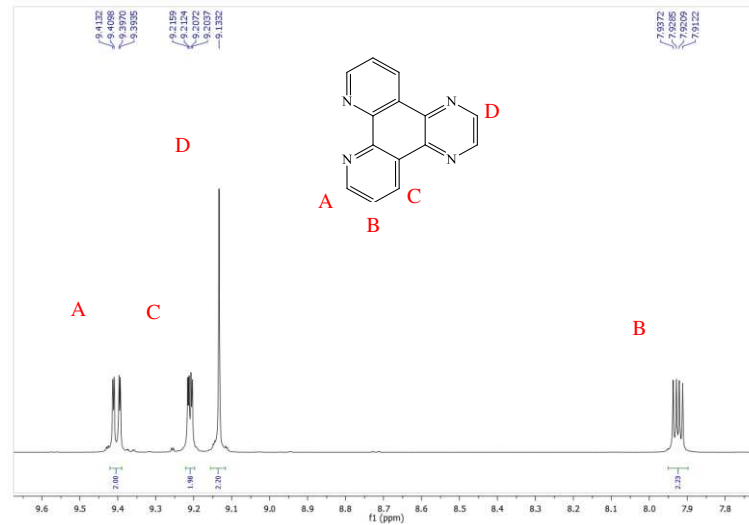
Esquema 3 - Síntese do ligante plano dpq



Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H desse composto (Figura 13) são observados quatro sinais, também situados na região aromática do espectro. Em 9,40 ppm, estão localizados os hidrogênios denominados H<sub>A</sub>, que possuem <sup>3</sup>J<sub>AB</sub> = 8,15 Hz e <sup>3</sup>J<sub>AC</sub> = 1,75 Hz. Observa-se também um duplo duplete em 9,20 ppm que é atribuído aos hidrogênios H<sub>C</sub>, que além de acoplarem com os hidrogênios H<sub>A</sub>, estão associados com os hidrogênios H<sub>B</sub>, com <sup>3</sup>J<sub>CB</sub> = 4,35 Hz. Os hidrogênios identificados como H<sub>D</sub> se localizam em 9,13 ppm e têm como multiplicidade um simpleto. Por último, em 7,92 ppm, nota-se um duplo duplete referente aos hidrogênios H<sub>B</sub>, que acoplam com os hidrogênios H<sub>A</sub> e H<sub>C</sub>.

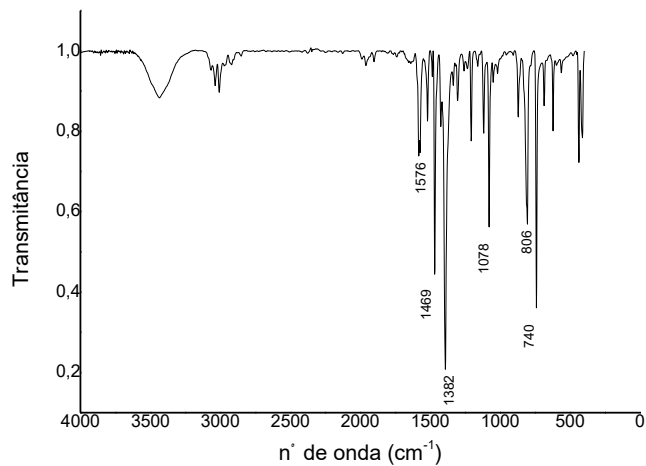
Figura 13 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante dpq (DMSO- $d_6$ ).



Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

No espectro de infravermelho, feito em pastilha de KBr (Figura 14), observa-se o estiramento C=N em  $1576\text{ cm}^{-1}$  além dos sinais referentes a deformação C-H em compostos heterocíclicos em  $1078\text{ cm}^{-1}$ ,  $806\text{ cm}^{-1}$  e  $740\text{ cm}^{-1}$ .

Figura 14 - Espectro de IV do ligante dpq



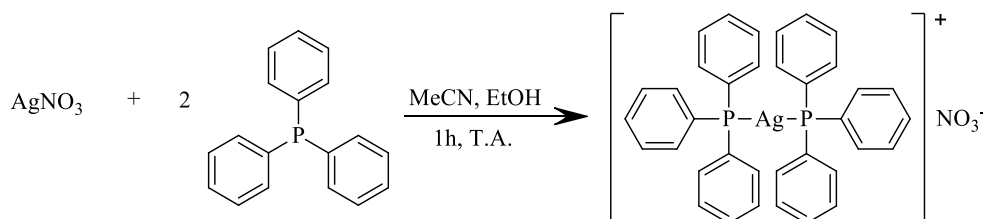
Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

A partir das caracterizações realizadas, observou-se que o sólido bege obtido possui os sinais referentes ao produto desejado, possibilitando assim a síntese de complexos metálicos que possuem o mesmo como ligante.

### 6.1.4 Complexo $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$ (1)

Esse composto foi sintetizado de acordo com metodologia descrita por Barron e colaboradores (1986), conforme mostrado no Esquema 4.

Esquema 4 - Síntese do complexo  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

O sólido branco obtido com 57% de rendimento apresentou os valores de análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio segundo a Tabela 1 abaixo:

Tabela 1 - Dados de análise elementar para o complexo  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$

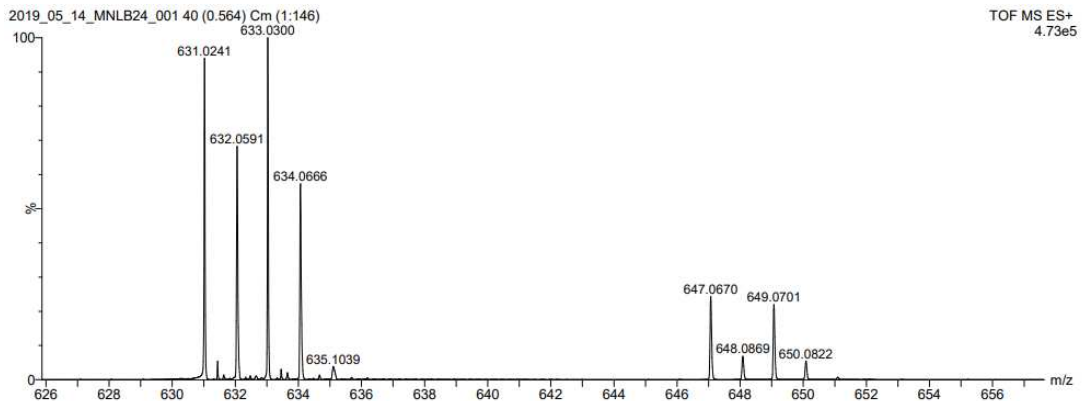
$[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$			
(%)	C	H	N
Calculado	62,20	4,32	2,01
Encontrado	62,15	4,28	1,95
$\Delta$	0,05	0,04	0,06

Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

Pela análise dos dados, a diferença máxima observada foi de 0,06%, entre os teores calculados e encontrados para o composto proposto, evidenciando a sua pureza.

Usando a espectrometria de massas (Figura 15), observou-se o pico do íon molecular  $[\text{M} - \text{NO}_3^-]$  em  $632\text{ m/z}$ , que corrobora com a estrutura proposta para o complexo catiônico de prata.

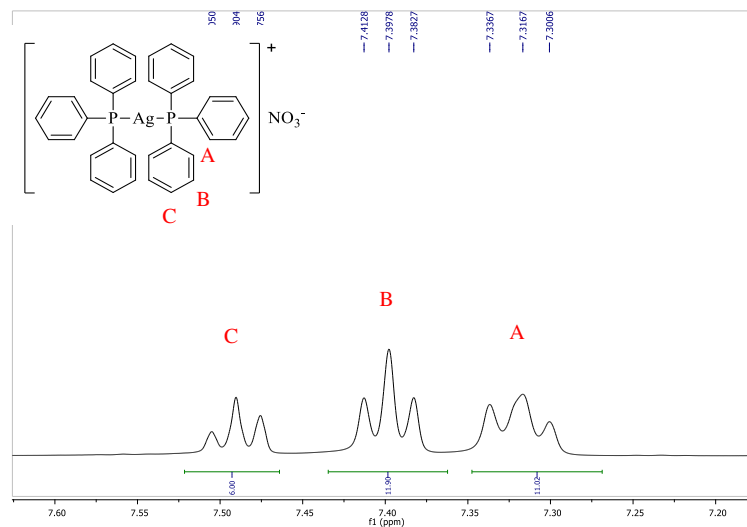
Figura 15 - Espectro de massas do composto  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  desse composto (Figura 16), pode-se observar a presença de três multipletos. O primeiro em 7,49 ppm, corresponde aos hidrogênios  $\text{H}_\text{C}$ , seguido de um sinal em 7,39 ppm, que corresponde aos hidrogênios  $\text{H}_\text{B}$ , que acopla com os hidrogênios  $\text{H}_\text{A}$  e  $\text{H}_\text{C}$  e ainda um multipletto em 7,31 ppm referente aos hidrogênios  $\text{H}_\text{A}$ .

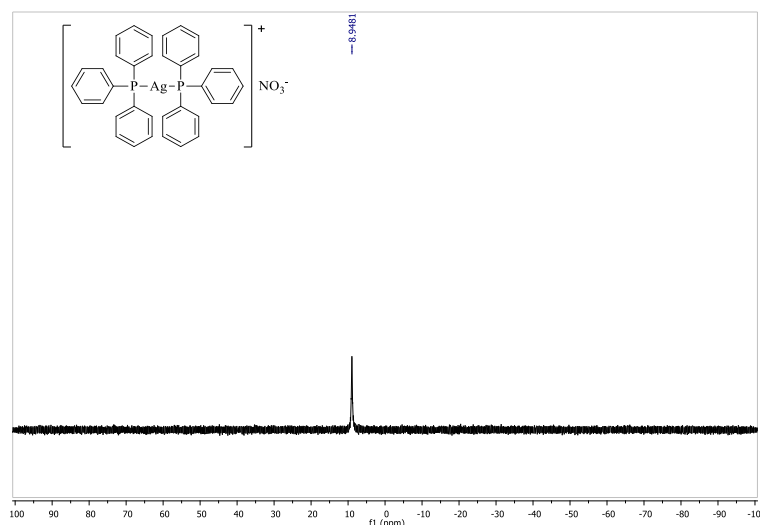
Figura 16 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$  em  $\text{DMSO-d}_6$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

No espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  (Figura 17), observa-se um simpleto em 8,94 ppm, correspondente aos átomos de fósforo das moléculas de trifetilfosfina coordenadas ao metal.

Figura 17 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$  em  $\text{DMSO-d}_6$

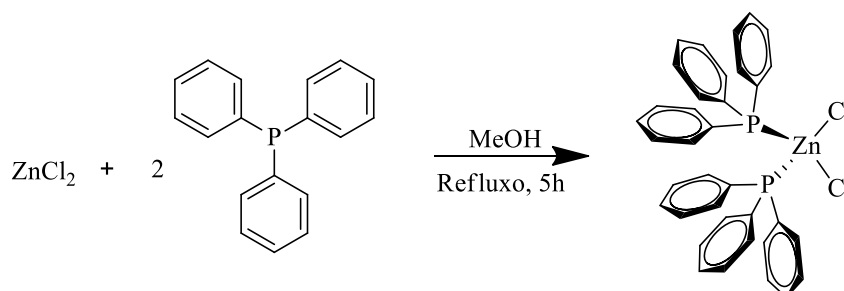


Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

### 6.1.5 Complexo $[\text{Zn}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (2)

Esse composto foi sintetizado conforme metodologia reportada por Chahuan e colaboradores (2003) (Esquema 5).

Esquema 5 - Síntese do composto  $[\text{Zn}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$

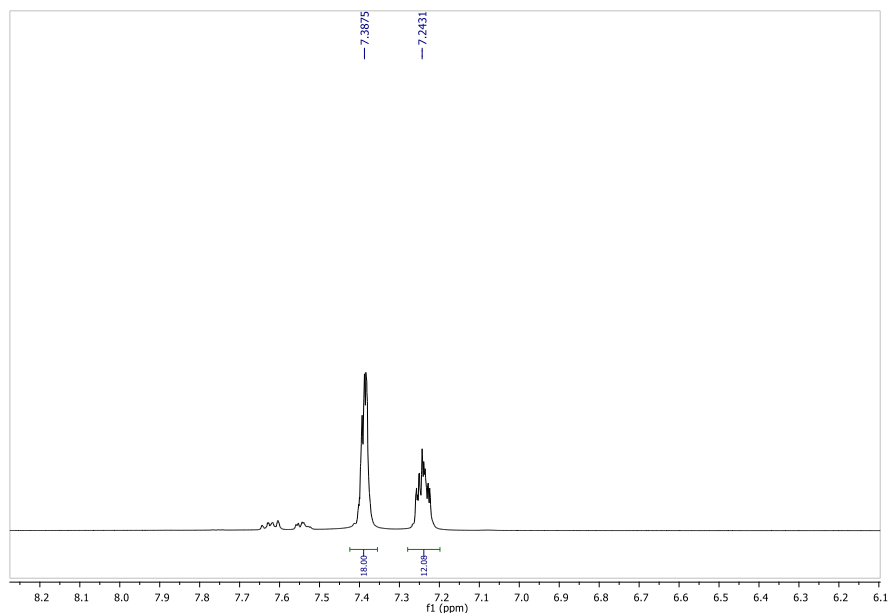


Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  desse composto, feito em  $\text{DMSO-d}_6$ , (Figura 18) indica dois multipletos: um em 7,38 ppm, referente aos hidrogênios mais afastados do átomo de fósforo e um segundo multiplete em 7,24 ppm, referente aos 12 hidrogênios que se encontram mais próximos desse heteroátomo.

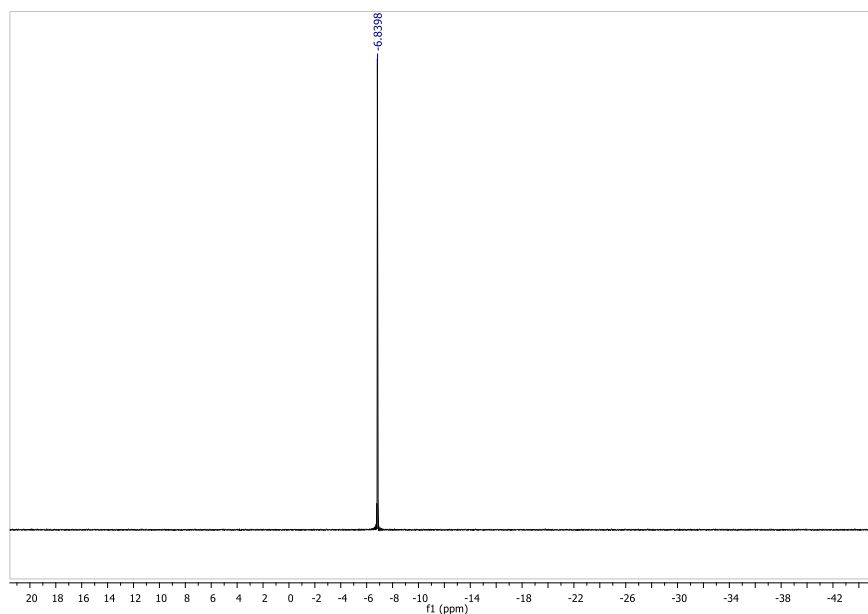
No espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  desse composto (Figura 19), observa-se um simpleto em 6,83 ppm referente ao átomo de fósforo das duas moléculas de trifenilfosfina.

Figura 18 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo  $[\text{Zn}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

Figura 19 - Espectro de  $^{31}\text{P}$  do composto  $[\text{Zn}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$



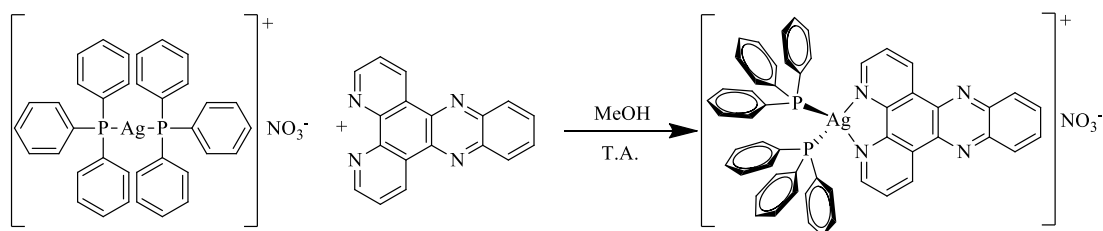
Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

### 6.1.6 Complexo $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (3)

Esse composto foi sintetizado por meio da complexação do ligante plano dppz com o complexo Ag(I)-fosfina, na razão 1:1. (Esquema 6).



Esquema 6 - Síntese do complexo  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

Os cristais amarelos obtidos com 70% de rendimento apresentaram resultados de análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2 - Dados de análise elementar para o complexo  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$

<b><math>[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2\text{dppz}]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}</math></b>			
(%)	C	H	N
Calculado	64,92	4,30	6,88
Encontrado	65,42	4,36	6,93
$\Delta$	0,50	0,05	0,05

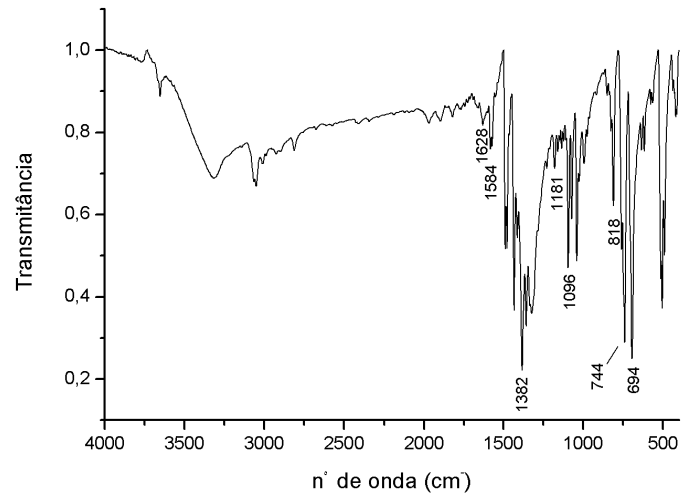
Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

Pela análise dos dados, a diferença máxima observada foi de 0,50% entre os teores calculados e encontrados para o composto proposto, o que evidencia a sua pureza.

No espectro de infravermelho, feito em pastilha de KBr (Figura 20), observa-se bandas referentes aos estiramento P-C em  $1096 \text{ cm}^{-1}$  e a deformação angular Ph-P em  $694 \text{ cm}^{-1}$ , que confirmam a presença da trifenilfosfina na molécula e a banda de estiramento do contra íon nitrato, em  $1382 \text{ cm}^{-1}$ . Além disso, nota-se o deslocamento das bandas que correspondem as ligações C=C aromático ( $1625 \text{ cm}^{-1}$  para  $1628 \text{ cm}^{-1}$ ) e C=N aromático, ( $1574 \text{ cm}^{-1}$  para  $1584 \text{ cm}^{-1}$ ) que pertencem ao ligante dppz, o que corrobora com a formação do complexo metálico.

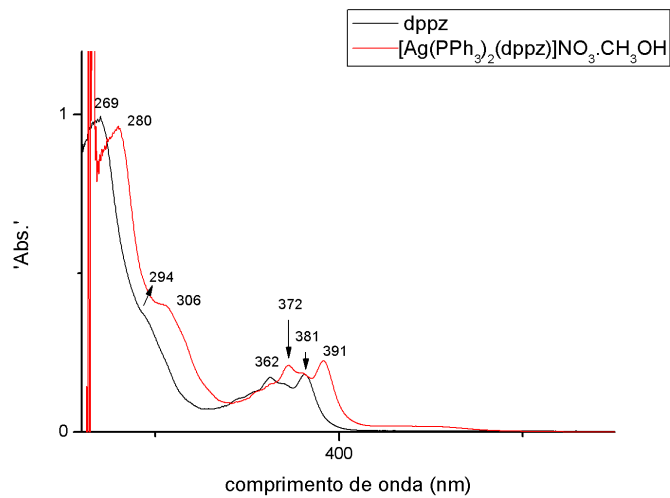
Na Figura 21, encontram-se os espectros de UV-Vis do composto e do ligante dppz livre. Ao comparar ambos, observa-se a presença de bandas referentes as transições de energia do tipo  $n-\pi$  e  $\pi-\pi^*$  com deslocamentos batocrômicos de aproximadamente 10 nm em cada uma. Tal variação ocorre devido a alteração nas propriedades eletrônicas do ligante no momento da formação do complexo metálico.

Figura 20 - Espectro de IV do complexo  $[Ag(PPh_3)_2(dppz)]NO_3 \cdot CH_3OH$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

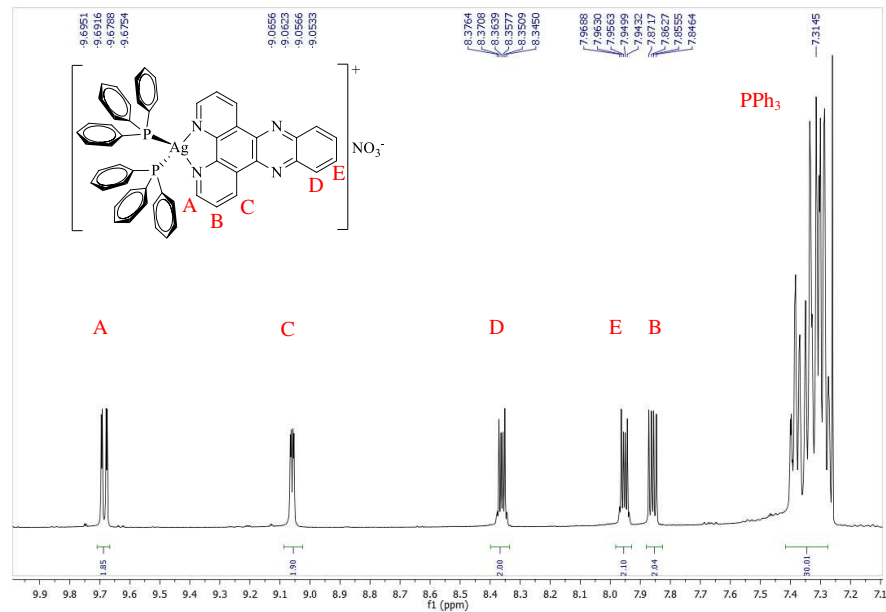
Figura 21 - Espectro de UV-Vis do complexo  $[Ag(PPh_3)_2(dppz)]NO_3 \cdot CH_3OH$  e do ligante dppz livre



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

No espectro de RMN de  $^1H$  desse composto, feito em  $CDCl_3$  (Figura 22), observa-se, em 7,31 ppm, um multipeto equivalente a 30 hidrogênios, referentes aos hidrogênios das duas fosfinas coordenadas ao metal; um duplo dupeto em 7,85 ppm ( $^3J_{BC} = 4,55$  Hz;  $^3J_{BA} = 8,10$  Hz), que equivale a 2 hidrogênios, atribuído aos hidrogênios  $H_B$ ; um multipeto em 7,95 ppm referente aos 2 hidrogênios  $H_E$ ; um multipeto em 8,36 ppm, atribuído aos 2 hidrogênios  $H_D$ ; um duplo dupeto em 9,05 ppm ( $^3J_{CB} = 4,55$  Hz;  $^3J_{CA} = 1,65$  Hz), referente aos 2 hidrogênios  $H_C$ ; um duplo dupeto em  $\delta$  9,68 ppm ( $^3J_{AB} = 8,10$  Hz,  $^3J_{AC} = 1,70$  Hz), atribuído aos 2 hidrogênios  $H_A$ .

Figura 22 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$  em  $\text{CDCl}_3$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

Ao fazer a comparação entre os espectros do complexo metálico em questão com seu ligante de origem, o dppz (Tabela 3), observa-se variações nos deslocamentos químicos de todos os hidrogênios, o que evidencia a ocorrência da coordenação. O sinal correspondente ao hidrogênio  $\text{H}_\text{C}$  obteve um deslocamento químico maior, que pode ser justificado pela ressonância do sistema aromático conjugado dessa molécula. Além disso, nota-se a presença do multipeto correspondente aos 30 hidrogênios das duas fosfinas, que também estão coordenadas ao centro metálico.

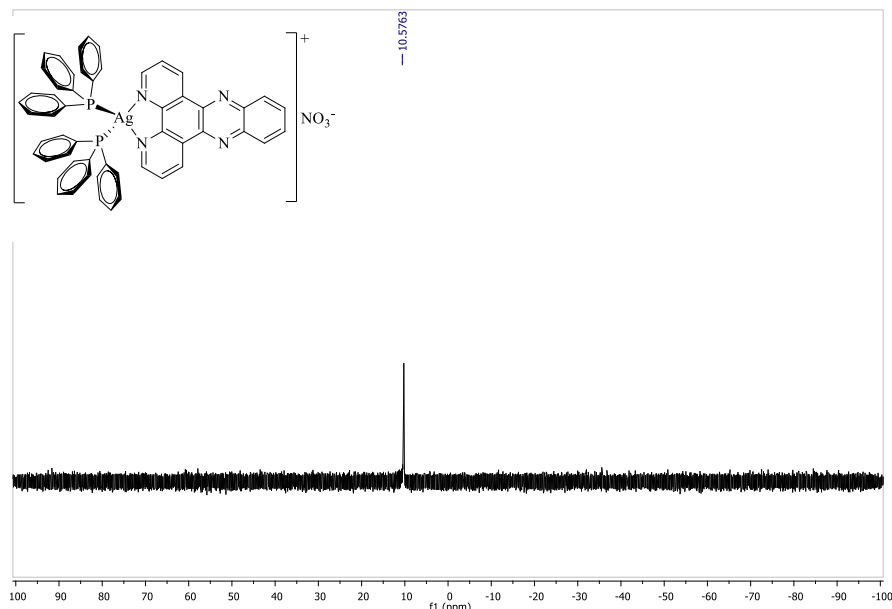
Tabela 3 - Valores de deslocamento químico do complexo  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$

Hidrogênios	$\delta_{\text{dppz}}$ (ppm)	$\delta_{\text{complexo (3)}}$ (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)	Direção do deslocamento
$\text{H}_\text{A}$	9,59	9,68	0,09	Maior blindagem
$\text{H}_\text{B}$	7,76	7,85	0,09	Maior blindagem
$\text{H}_\text{C}$	9,23	9,05	0,18	Menor blindagem
$\text{H}_\text{D}$	8,31	8,36	0,05	Maior blindagem
$\text{H}_\text{E}$	7,89	7,95	0,06	Maior blindagem

Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

No caso do espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  do composto (Figura 23), observa-se um simples em 10,57 ppm, referente aos átomos de fósforo das duas moléculas de trifetilfosfina coordenadas a prata.

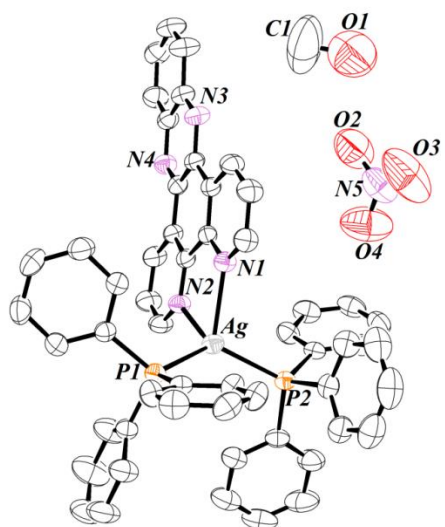
Figura 23 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

Esse composto se apresentou na forma de cristais amarelos, que foram levados para análise por difração de raios X, sendo o tamanho e a qualidade desses cristais considerados adequados para a medida ser realizada.

Os dados cristalográficos, de coleta e de refinamento para a estrutura cristalina desse composto estão sumarizados na Tabela 4. O complexo de prata(I),  $[\text{Ag}(\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P})_2(\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_4)]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ , é um sólido cristalino de coloração levemente amarelada e os dados de difração revelam que o composto cristalizou-se no sistema cristalino triclinico e grupo espacial, P-1, com um centro metálico de prata(I) em uma geometria pirâmide trigonal com um íon de nitrato na rede cristalina responsável pela neutralidade do composto e estabilidade da rede. Os ligantes se coordenam ao centro metálico com distâncias médias de 2,470 (5) Å, como apresentado na Tabela 5. O empacotamento cristalino do composto apresenta fracas interações do tipo C-H $\cdots$ C entre os anéis fenila derivados da trifetilfosfina com distância média de 2,892(2) Å e interações do tipo C-H $\cdots$ O com distâncias médias de 2,661(4) Å, para o ligante dppz e a molécula de metanol com os íons nitratos. A representação da estrutura molecular do complexo metálico está representada na Figura 24, onde os elipsoides foram desenhados com 50% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio foram retirados para um maior entendimento.

Figura 24 - Estrutura molecular do composto  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ 

Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

Tabela 4 - Dados de difração de raios X para o composto [Ag(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(dppz)]NO<sub>3</sub>.CH<sub>3</sub>OH

[Ag(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (dppz)]NO <sub>3</sub> .CH <sub>3</sub> OH	
Fórmula Química	C <sub>54</sub> H <sub>40</sub> AgN <sub>4</sub> P <sub>2</sub> .NO <sub>3</sub> .CH <sub>4</sub> O
Massa molar (g mol <sup>-1</sup> )	1008,76
Sistema cristalino, Grupo espacial	Triclínico, P-1
Temperatura (K)	293
a, b, c (Å)	10,9143 (3); 14,5294 (4); 16,5034 (4)
α, β, γ (°)	95,520 (2); 103,730 (2); 109,283 (2)
V (Å <sup>3</sup> )	2355,78 (11)
Z	2
Tipo de radiação	MoKα
μ(mm <sup>-1</sup> )	0,55
<b>Dados da Coleta</b>	
Difratômetro	SuperNova, Dual, Cu at home/near, CCD AtlasS2.
N° de reflexões medidas, independentes e observadas [I > 2σ(I)]	34011, 8585, 7533
Rint	0,031
(sin θ/λ)max (Å <sup>-1</sup> )	0,602
<b>Dados do Refinamento</b>	
R[F <sub>2</sub> > 2σ(F <sub>2</sub> )], wR(F <sub>2</sub> ), S	0,036; 0,096; 1,04
N° de reflexões	8585
N° de parâmetros	606
Δρmax, Δρmin (e Å <sup>-3</sup> )	0,86; - 0,51

Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

Tabela 5 - Parâmetros geométricos selecionados para o composto



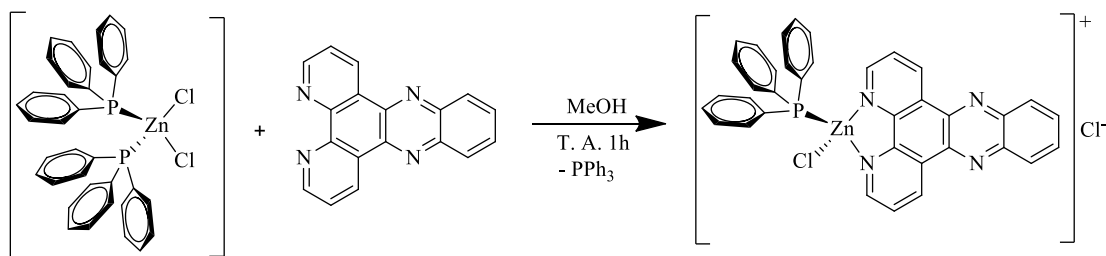
Distâncias (Å)			
Ag1—P1	2,4340 (7)	Ag1—N1	2,379 (2)
Ag1—P2	2,4427 (7)	Ag1—N2	2,388 (2)
Ângulos (°)			
P1—Ag1—P2	127,94 (2)	N1—Ag1—N2	70,13 (7)
N1—Ag1—P1	109,91 (6)	N2—Ag1—P1	114,11 (6)
N1—Ag1—P2	109,68 (6)	N2—Ag1—P2	110,25 (6)

Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

### 6.1.7 Complexo $[\text{Zn}(\text{PPh}_3)(\text{dppz})\text{Cl}]\text{Cl}$ (4)

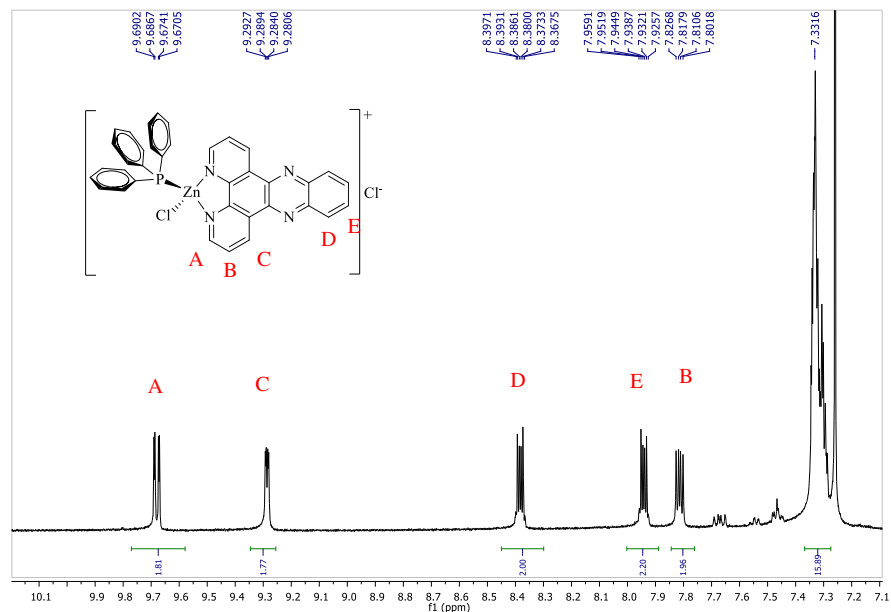
Esse composto foi sintetizado por meio da complexação do composto  $[\text{Zn}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$  com o ligante dppz na proporção 1:1, de acordo com o Esquema 7.

Esquema 7 - Síntese do composto  $[\text{Zn}(\text{PPh}_3)(\text{dppz})\text{Cl}]\text{Cl}$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

Analisando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 25), notam-se os sinais referentes ao ligante dppz, além do multipeto referente aos hidrogênios da trifenilfosfina. Como foi observado um deslocamento dos sinais do composto em relação ao ligante livre (Tabela 6), é possível inferir que houve coordenação. Porém, a integral do multipeto em 7,32 ppm é igual a 15, o que indica a possível coordenação de apenas uma molécula de trifenilfosfina e não duas, segundo proposto no Esquema 7.

Figura 25 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto  $[\text{Zn}(\text{PPh}_3)(\text{dppz})\text{Cl}]\text{Cl}$ 

Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

Tabela 6 - Valores de deslocamento químico para o complexo  $[\text{Zn}(\text{PPh}_3)(\text{dppz})\text{Cl}]\text{Cl}$ 

Hidrogênios	$\delta_{\text{dppz}}$ (ppm)	$\delta_{\text{complexo}}$ (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)	Direção do deslocamento
H <sub>A</sub>	9,59	9,67	0,06	Maior blindagem
H <sub>B</sub>	7,76	7,81	0,05	Maior blindagem
H <sub>C</sub>	9,23	9,28	0,05	Maior blindagem
H <sub>D</sub>	8,31	8,37	0,06	Maior blindagem
H <sub>E</sub>	7,89	7,93	0,04	Maior blindagem

Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

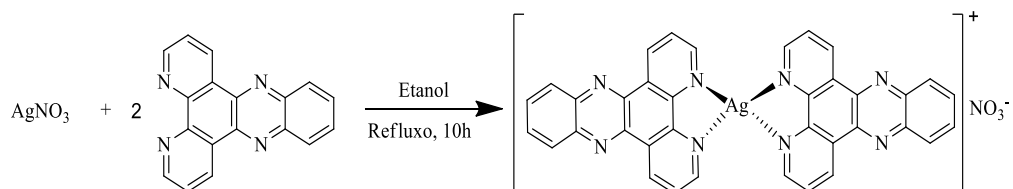
Devido ao baixo rendimento apresentado por essa reação, outras técnicas de caracterização não foram feitas para propor com mais clareza a estrutura para esse composto. Acredita-se que, ao realizar a reação de complexação entre a trifenilfosfina e o cloreto de zinco, o produto majoritário encontrado tenha sido trifenilfosfina livre. O complexo diclorobistrifenilfosfinazinc(II) (**2**) usado como precursor para essa síntese foi formado em menor escala, resultando em uma reação de baixo rendimento quando o mesmo foi complexado com o ligante plano dppz.



### 6.1.8 Complexo $[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5)

Esse composto foi sintetizado de acordo com metodologia proposta por Navarro e colaboradores (2006) e pode ser representado pelo Esquema 8.

Esquema 8 - Síntese do complexo  $[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

O sólido bege obtido com 68% de rendimento apresentou resultados de análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio de acordo com a Tabela 7.

Tabela 7 - Dados de análise elementar do composto  $[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

$[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$			
(%)	C	H	N
Calculado	57,40	2,90	16,80
Encontrado	57,78	3,20	16,96
$\Delta$	0,38	0,30	0,16

Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

Através da análise dos dados, a diferença máxima observada foi de 0,38% entre os teores calculados e encontrados para o composto proposto, evidenciando sua pureza.

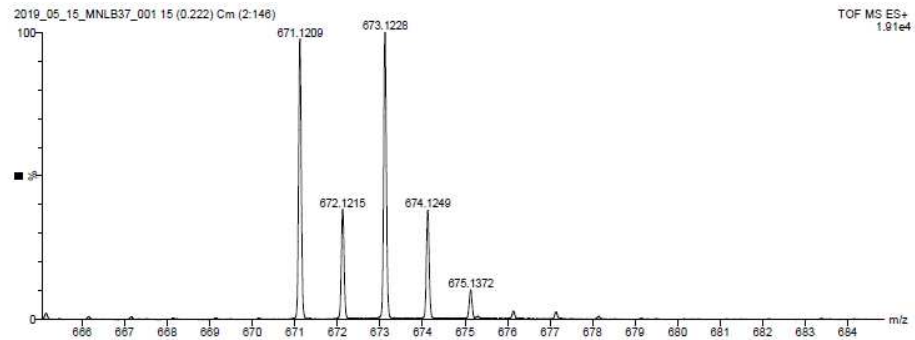
Usando a espectrometria de massas (Figura 26), observou-se o pico do íon molecular  $[\text{M} - \text{NO}_3^- + \text{H}^+]$  em 673  $m/z$ , que concorda com a estrutura do complexo sem seu contra íon nitrato somando-se a ele um próton.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , feito em  $\text{CDCl}_3$  (Figura 27), observou-se os sinais correspondentes ao ligante dppz. Os hidrogênios denominados  $\text{H}_A$ , aparecem como um duplo duplete em 9,68 ppm, devido ao acoplamento desses hidrogênios com os hidrogênios  $\text{H}_B$  e  $\text{H}_C$ , com constantes de acoplamento iguais a 8,05 Hz e 1,75 Hz, respectivamente. Os hidrogênios  $\text{H}_C$ , com deslocamento químico em 9,28 ppm, se apresentam como um duplo duplete, referente aos acoplamentos com  $\text{H}_A$  e  $\text{H}_B$ , com respectivas constantes iguais a 1,75 Hz e 4,44 Hz. O multipletto correspondente aos hidrogênios  $\text{H}_D$  se situa em 8,38 ppm, seguido por mais dois multipletos, referentes aos hidrogênios  $\text{H}_E$ , em 7,94 ppm, e  $\text{H}_B$ , em 7,81 ppm,

respectivamente. É importante mencionar que a fraca intensidade dos sinais desse espectro se deve a baixa solubilidade do composto no solvente utilizado.

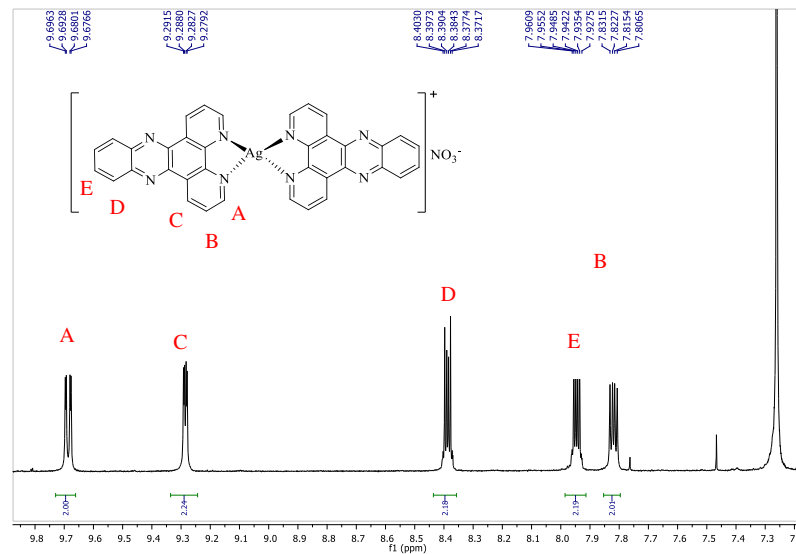
Além disso, como observado, o hidrogênio H<sub>A</sub> é o que mais se desloca, evidenciando a coordenação dos nitrogênios piridínicos do ligante dppz à prata.

Figura 26 - Espectro de massas do complexo [Ag(dppz)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

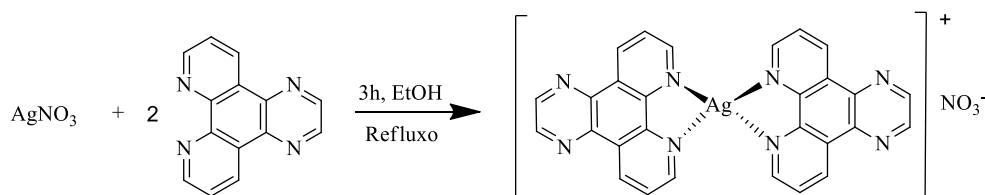
Figura 27 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do complexo [Ag(dppz)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> em CDCl<sub>3</sub>



Fonte: Elaborado pela própria autora (2018).

### 6.1.9 Complexo [Ag(dpq)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O (6)

Esse composto foi sintetizado de acordo com metodologia proposta por Navarro e colaboradores (2006) e pode ser representado pelo Esquema 9.

Esquema 9 - Síntese do complexo  $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$ 

Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

O sólido bege obtido com 60% de rendimento apresentou resultados de análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio de acordo com a Tabela 8.

Tabela 8 - Dados de análise elementar do composto  $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

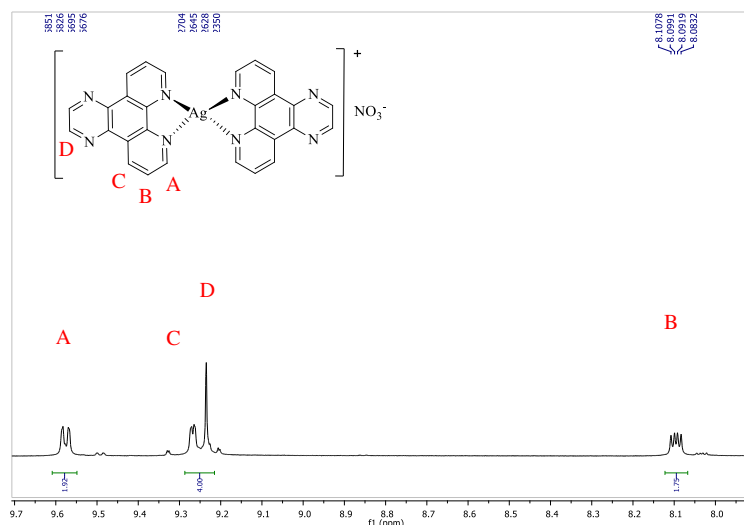
<b><math>[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}</math></b>			
(%)	C	H	N
Calculado	51,50	2,75	19,31
Encontrado	50,81	2,52	20,00
$\Delta$	0,69	0,23	0,69

Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

Através da análise dos dados, a diferença máxima observada foi de 0,69% entre os teores calculados e encontrados para o composto proposto, evidenciando sua formação.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , feito em  $\text{DMSO-d}_6$  (Figura 28), observou-se os sinais correspondentes ao ligante dpq. Os hidrogênios denominados  $\text{H}_A$ , aparecem como um duplo duplo em 9,58 ppm, devido ao acoplamento desses hidrogênios com os hidrogênios  $\text{H}_B$  e  $\text{H}_C$ , com constantes de acoplamento iguais a 7,80 Hz e 4,25 Hz, respectivamente. Os hidrogênios  $\text{H}_C$ , com deslocamento químico em 9,27 ppm, se apresentam como um duplo duplo, referente aos acoplamentos com  $\text{H}_A$  e  $\text{H}_B$ , com respectivas constantes iguais a 1,75 Hz e 4,35 Hz. O simpleto correspondente aos prótons  $\text{H}_D$  se situa em 9,24 ppm, seguido por mais um duplo duplo, referente aos prótons  $\text{H}_B$ , em 7,94 ppm, respectivamente. É importante mencionar que a fraca intensidade dos sinais desse espectro se deve a baixa solubilidade do composto no solvente utilizado.

Figura 28 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$  em  $\text{DMSO-d}_6$

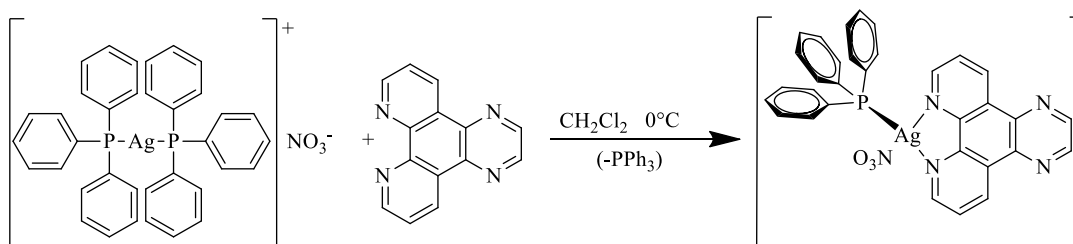


Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

#### 6.1.10 Complexo $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{dpq})\text{NO}_3]$ (7)

Esse composto foi sintetizado por meio da complexação do ligante plano dpq com o complexo Ag(I)-fosfina, na razão 1:1 (Esquema 10):

Esquema 10 - Síntese do complexo  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{dpq})\text{NO}_3]$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

O sólido bege obtido com 45% de rendimento apresentou resultados de análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio de acordo com a Tabela 9.

Tabela 9 - Dados de análise elementar para o complexo  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{dpq})\text{NO}_3]$

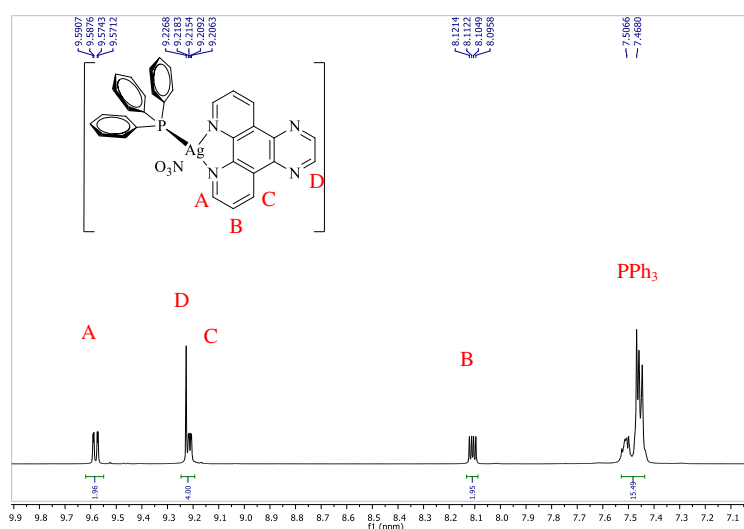
$[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{dpq})\text{NO}_3]$			
(%)	C	H	N
Calculado	58,60	3,46	10,53
Encontrado	57,79	3,67	10,54
$\Delta$	0,80	0,21	0,01

Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

Pela análise dos dados, a diferença máxima observada foi de 0,80% entre os teores calculados e encontrados para o composto proposto, o que evidencia a sua pureza.

No espectro de  $^1\text{H}$  desse composto, feito em  $\text{DMSO-d}_6$  (Figura 29), observa-se, em 7,50 ppm, um multipeto equivalente a 15 hidrogênios, referentes aos hidrogênios da fosfina coordenada ao metal; um duplo dupeto em 8,10 ppm ( $^3J_{\text{BC}} = 4,60 \text{ Hz}$ ;  $^3J_{\text{BA}} = 8,25 \text{ Hz}$ ), que equivale a 2 hidrogênios, atribuído aos hidrogênios  $\text{H}_\text{B}$ ; um multipeto em 9,21 ppm referente aos 2 hidrogênios  $\text{H}_\text{C}$  e aos dois hidrogênios  $\text{H}_\text{D}$ , respectivamente e um duplo dupeto em 9,58 ppm ( $^3J_{\text{AB}} = 8,20 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{AC}} = 1,55 \text{ Hz}$ ), atribuído aos 2 hidrogênios  $\text{H}_\text{A}$ .

Figura 29 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{dpq})\text{NO}_3]$  em  $\text{DMSO-d}_6$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

Ao fazer a comparação entre os espectros do complexo metálico em questão com seu ligante de origem, o dpq (Tabela 10), observam-se variações nos deslocamentos químicos de todos os hidrogênios. O sinal correspondente ao próton  $\text{H}_\text{C}$  obteve um deslocamento químico maior, que pode ser explicado pela ressonância do sistema aromático conjugado dessa molécula. Além disso, nota-se a presença do multipeto correspondente aos 15 hidrogênios da fosfina, que também está coordenada ao centro metálico.

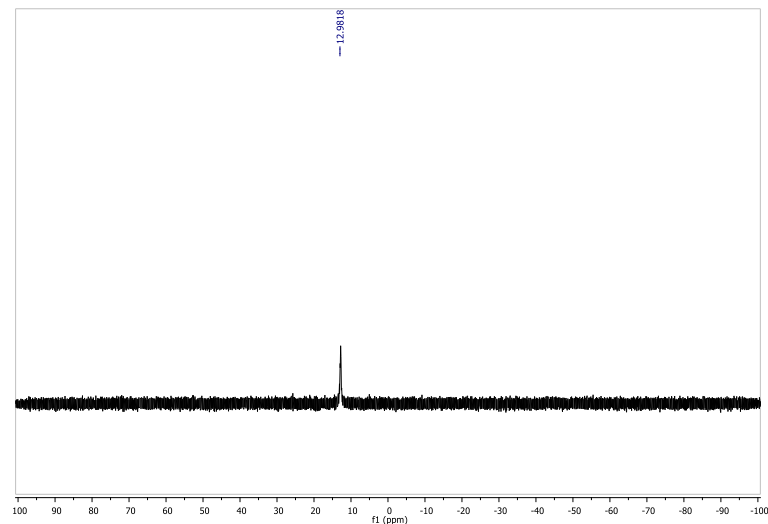
Tabela 10 - Valores de deslocamento químico do complexo  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{dpq})(\text{NO}_3)]$

Hidrogênios	$\delta_{\text{dpq}}$ (ppm)	$\delta_{\text{complexo}}$ (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)	Direção do deslocamento
$\text{H}_\text{A}$	9,41	9,58	0,17	Maior blindagem
$\text{H}_\text{B}$	7,93	8,10	0,17	Maior blindagem
$\text{H}_\text{C}$	9,21	9,20	0,01	Menor blindagem
$\text{H}_\text{D}$	9,14	9,20	0,06	Maior blindagem

Fonte: Elaborada pela própria autora (2019).

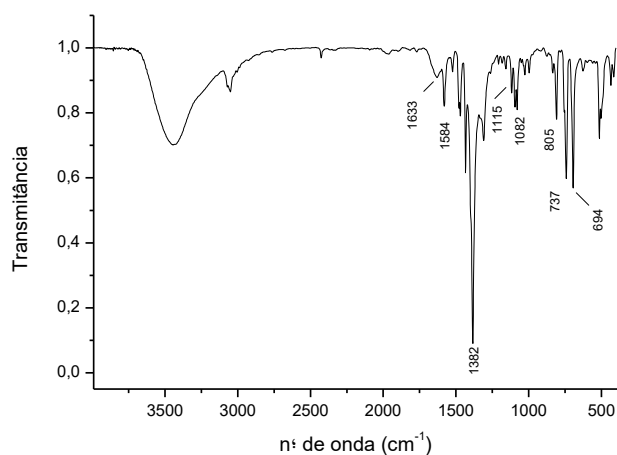
No caso do espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  do composto (Figura 30), além de se observar o simples em 12,98 ppm, ao comparar o mesmo com o espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  do complexo nitrato de bistrifenilfosfina de prata(I), usado como composto de partida para essa síntese, nota-se o deslocamento do sinal, que nesse caso, se encontra em 8,94 ppm. Tal sinal evidencia a presença dos átomos de fósforo da molécula de trifenilfosfina.

Figura 30 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{dpq})\text{NO}_3]$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

No espectro de infravermelho desse composto, feito em pastilha de KBr (Figura 31), observa-se o deslocamento das bandas do ligante plano dpq em  $737\text{ cm}^{-1}$  e  $805\text{ cm}^{-1}$ , referentes ao estiramento C-H em compostos aromáticos,  $1633\text{ cm}^{-1}$ , referentes ao estiramento C=C em compostos aromáticos e  $1584\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento C=N aromático. Há ainda a presença de uma banda intensa em  $1382\text{ cm}^{-1}$ , referente ao contra íon nitrato e uma banda em  $1115\text{ cm}^{-1}$ , referente a ligação P-C.

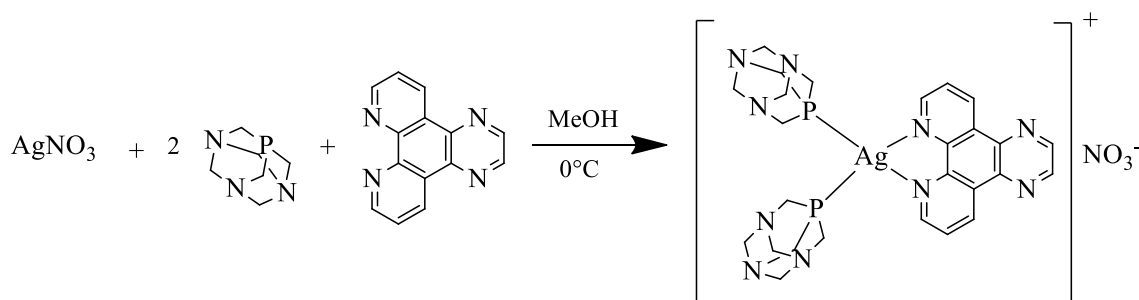
Figura 31 - Espectro de IV do composto  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{dpq})\text{NO}_3]$ 

Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

#### 6.1.11 Complexo $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dpq})]\text{NO}_3$ (8)

Esse composto foi sintetizado por meio da complexação do ligante plano dpq e a fosfina PTA como metal Ag(I), na razão 1:2:1 (Esquema 11):

Esquema 11 - Síntese do complexo  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dpq})]\text{NO}_3$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

O sólido bege obtido com 56% de rendimento apresentou resultados de análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio de acordo com a Tabela 11:

Tabela 11 - Dados de análise elementar para o complexo  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dpq})]\text{NO}_3$

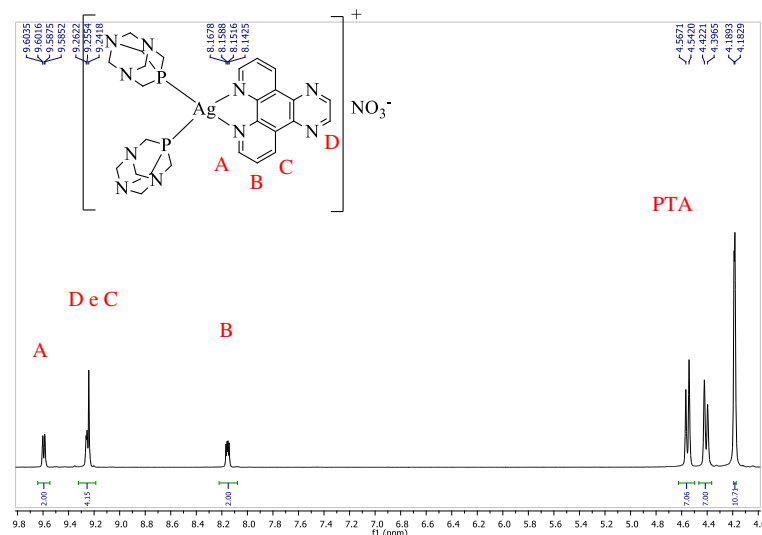
$[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dpq})]\text{NO}_3$			
(%)	C	H	N
Calculado	41,15	5,38	18,86
Encontrado	40,96	4,88	18,79
$\Delta$	0,19	0,50	0,07

Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

Pela análise dos dados, a diferença máxima observada foi de 0,50% entre os teores calculados e encontrados para o composto proposto, o que evidencia a sua pureza.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  desse composto (Figura 32), pode-se observar a presença de um multipletos correspondente aos hidrogênios das fosfinas coordenadas ao metal, além dos sinais correspondentes aos hidrogênios do ligante plano dpq.

Figura 32 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dpq})]\text{NO}_3$  em  $\text{DMSO-d}_6$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

Ao fazer a comparação entre os espectros do complexo metálico em questão com seu ligante de origem, o dpq (Tabela 12), observa-se variações nos deslocamentos químicos de todos os hidrogênios. O sinal correspondente ao hidrogênio  $\text{H}_B$  obteve um deslocamento químico maior, que pode ser explicado pela ressonância do sistema aromático conjugado dessa molécula. Nota-se ainda, que os sinais correspondentes aos hidrogênios  $\text{H}_C$  e  $\text{H}_D$  se juntam, o que não ocorre no espectro do ligante livre. Além disso, nota-se a presença de dois dupletos com integral 7 (em 4,55 e 4,41, respectivamente) e um dupletos com integral 10 em 4,18 ppm que correspondem aos 24 hidrogênios da fosfina, que também está coordenada ao centro metálico.

Tabela 12 - Valores de deslocamento químico do complexo  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dpq})]\text{NO}_3$

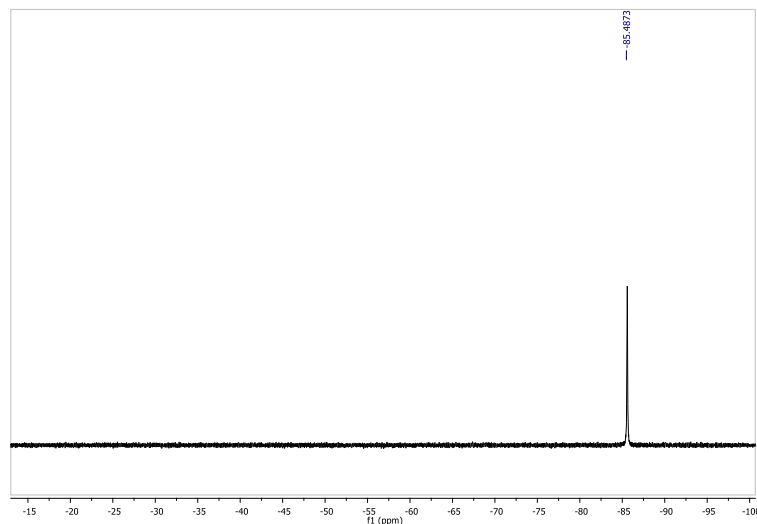
Hidrogênios	$\delta_{\text{dpq}}$ (ppm)	$\delta_{\text{complexo}}$ (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)	Direção do deslocamento
$\text{H}_A$	9,41	9,59	0,18	Maior blindagem
$\text{H}_B$	7,93	8,15	0,22	Maior blindagem
$\text{H}_C$	9,21	9,25	0,04	Maior blindagem
$\text{H}_D$	9,14	9,25	0,11	Maior blindagem

Fonte: Elaborada pela própria autora (2019).



No espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  desse composto (Figura 33), observa um simpleto em -85,48 ppm, referente aos dois átomos de fósforo presentes na molécula do complexo metálico.

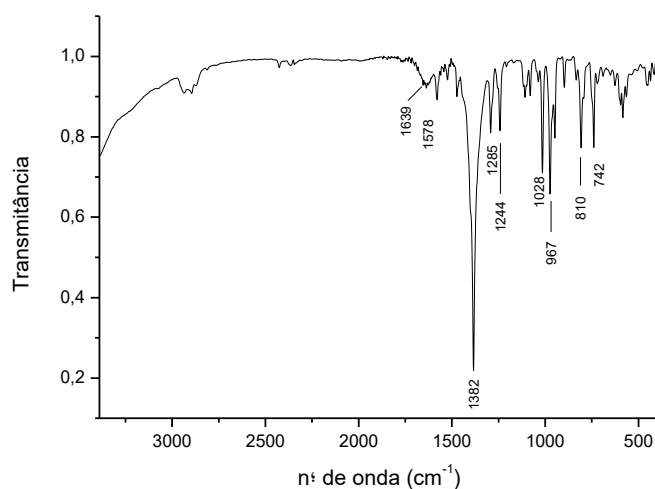
Figura 33 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dpq})]\text{NO}_3$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

No espectro de infravermelho desse composto, feito em pastilha de KBr (Figura 34), observa-se o deslocamento das bandas do ligante plano dpq em  $742\text{ cm}^{-1}$  e  $810\text{ cm}^{-1}$ , referentes ao estiramento C-H em compostos aromáticos e  $1578\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento C=N aromático. Há ainda a presença de uma banda intensa em  $1382\text{ cm}^{-1}$ , referente ao contra íon nitrato e uma banda em  $967\text{ cm}^{-1}$ , referente a ligação P-C.

Figura 34 - Espectro de IV do complexo  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dpq})]\text{NO}_3$

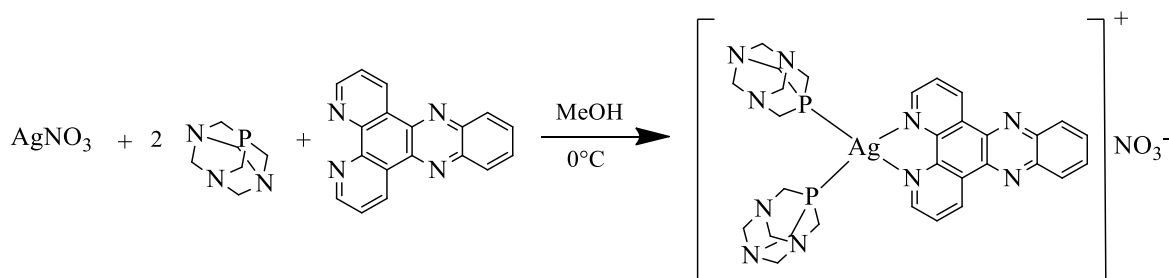


Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

### 6.1.12 Complexo $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$ (9)

Esse composto foi sintetizado por meio da complexação do ligante plano dppz e a fosfina PTA com o íon metálico Ag(I), na razão 1:2:1 (Esquema 12):

Esquema 12 - Síntese do complexo  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

O sólido amarelo obtido com 59% de rendimento apresentou resultados de análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio de acordo com a Tabela 13:

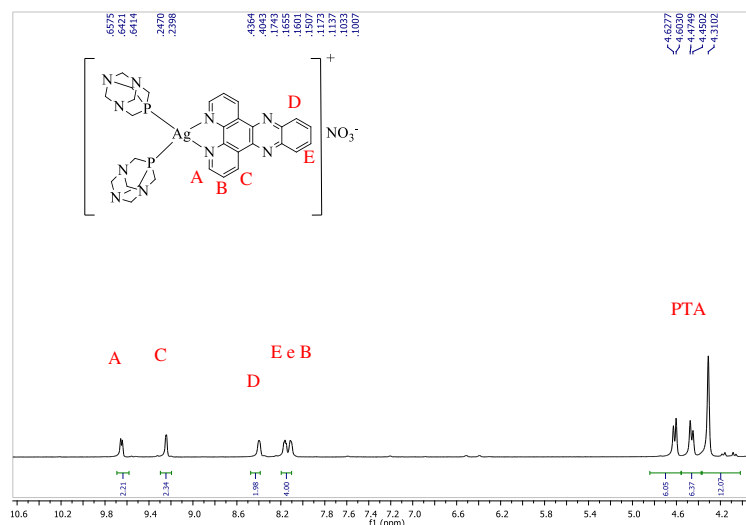
Tabela 13 - Dados de análise elementar para o complexo  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$

<b><math>[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dppz})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}</math></b>			
(%)	C	H	N
Calculado	46,58	4,75	19,28
Encontrado	47,24	3,79	18,53
$\Delta$	0,66	0,96	0,75

Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

Pela análise dos dados, a diferença máxima observada foi de 0,96% entre os teores calculados e encontrados para o composto proposto, o que evidencia a sua pureza.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  desse composto feito em  $\text{DMSO-d}_6$  (Figura 35), pode-se observar a presença de um três dupletos correspondente aos hidrogênios das fosfinas coordenadas ao metal, além dos sinais correspondentes aos hidrogênios do ligante plano dppz. Devido a baixa solubilidade do composto no solvente utilizado, o espectro apresenta sinais de baixa intensidade e multiplicidades pouco definidas.

Figura 35 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$ 

Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

Ao fazer a comparação entre os espectros do complexo metálico em questão com seu ligante de origem, o dppz (Tabela 14), observa-se variações nos deslocamentos químicos de todos os hidrogênios. Nota-se a presença de dois dupletos com integral 6 (em 4,61 e 4,46, respectivamente) e um simpleto com integral 12 em 4,31 ppm que correspondem aos 24 hidrogênios da fosfina, que também está coordenada ao centro metálico.

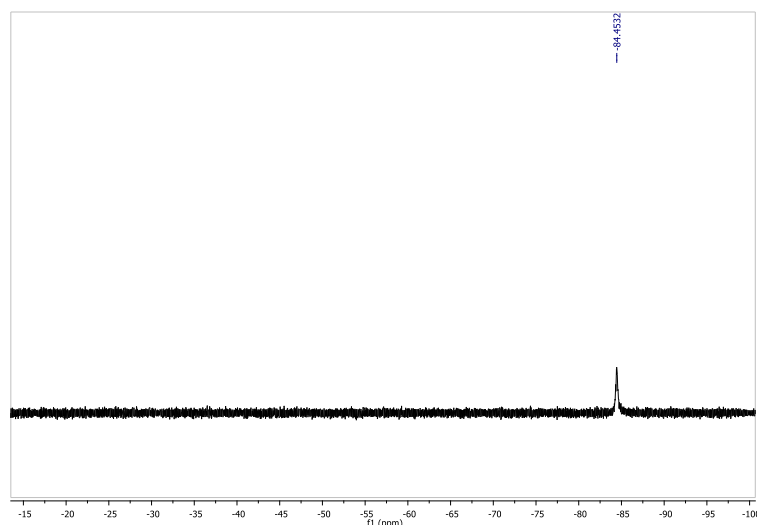
Tabela 14 - Valores de deslocamento químico do complexo  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$ 

Hidrogênios	$\delta_{\text{dppz}}$ (ppm)	$\delta_{\text{complexo}}$ (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)	Direção do deslocamento
$\text{H}_A$	9,37	9,64	0,27	Maior blindagem
$\text{H}_B$	7,89	8,10	0,21	Maior blindagem
$\text{H}_C$	9,14	9,23	0,09	Maior blindagem
$\text{H}_D$	8,25	8,40	0,15	Maior blindagem
$\text{H}_E$	7,98	8,16	0,18	Maior blindagem

Fonte: Elaborada pela própria autora (2019).

No espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  desse composto (Figura 36), observa-se um simpleto em -85,45 ppm, referente aos dois átomos de fósforo presentes na molécula do complexo metálico.

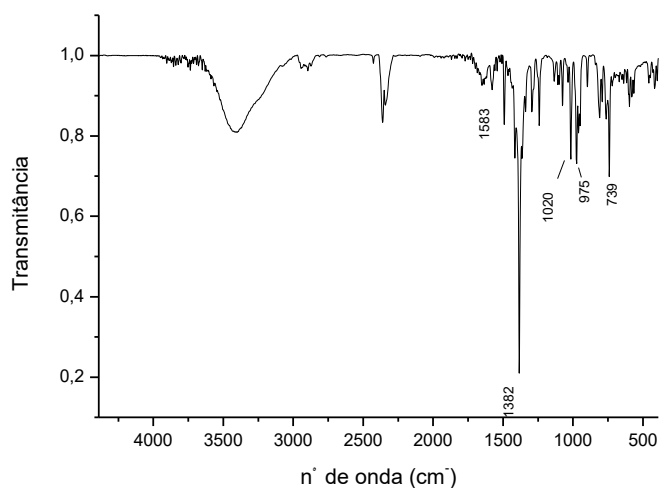
Figura 36 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

No espectro de infravermelho desse composto, feito em pastilha de KBr (Figura 37), observam-se as bandas referentes ao ligante plano dppz em  $739\text{ cm}^{-1}$  e  $1020\text{ cm}^{-1}$ , referentes ao estiramento C-H em compostos aromáticos e  $1583\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento C=N aromático. Há ainda a presença de uma banda intensa em  $1382\text{ cm}^{-1}$ , referente ao contra íon nitrato e uma banda em  $975\text{ cm}^{-1}$ , referente a ligação P-C das moléculas de PTA coordenadas a prata.

Figura 37 - Espectro de IV do composto  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$

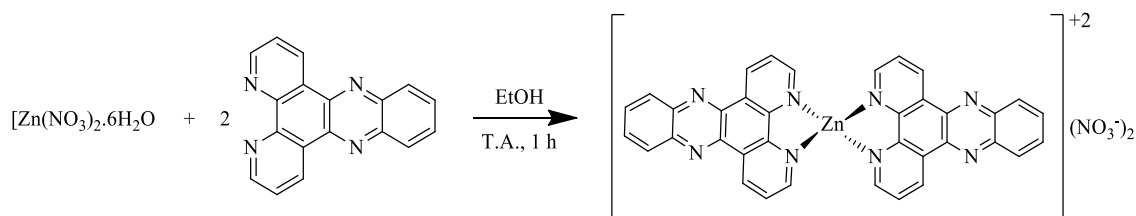


Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

### 6.1.13 Complexo $[\text{Zn}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ (10)

Esse composto foi sintetizado por meio da complexação do ligante plano dppz com o sal  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  na proporção 2:1. (Esquema 13)

Esquema 13 - Síntese do complexo  $[\text{Zn}(\text{dppz})_2](\text{NO}_3)_2$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

Devido a insolubilidade nos solventes utilizados, as caracterizações possíveis de serem realizadas para esse complexo metálico foram a análise elementar, que apresentou resultados de acordo com a Tabela 15 e a espectroscopia no infravermelho, feita em pastilhas de KBr.

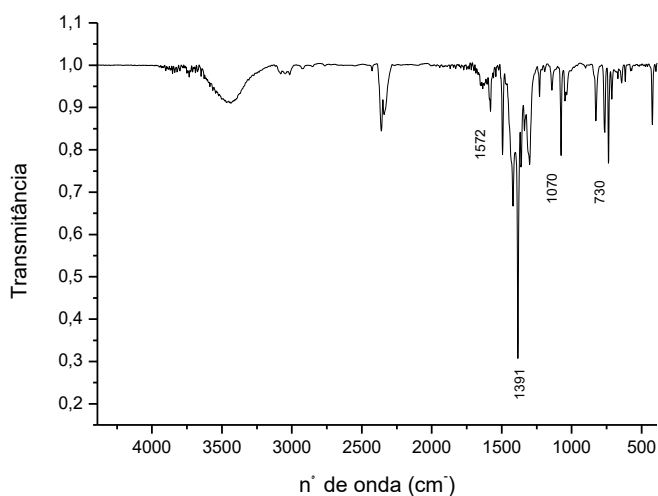
Tabela 15 - Dados de análise elementar para o complexo  $[\text{Zn}(\text{dppz})_2](\text{NO}_3)_2$

$[\text{Zn}(\text{dppz})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$			
(%)	C	H	N
Calculado	55,32	2,94	17,92
Encontrado	54,88	2,67	18,83
$\Delta$	0,43	0,27	0,90

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Através da análise dos dados, a diferença máxima observada foi de 0,90 % entre os teores calculados e encontrados para o composto proposto, evidenciando sua pureza. No espectro de infravermelho desse composto, feito em pastilha de KBr (Figura 38), observa-se o deslocamento das bandas do ligante plano dppz em  $730\text{ cm}^{-1}$  e  $1070\text{ cm}^{-1}$ , referentes ao estiramento C-H em compostos aromáticos e  $1572\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento C=N aromático. Há ainda a presença de uma banda intensa em  $1391\text{ cm}^{-1}$ , referente ao contra íon nitrato.

Figura 38 - Espectro de IV do composto  $[\text{Zn}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3$

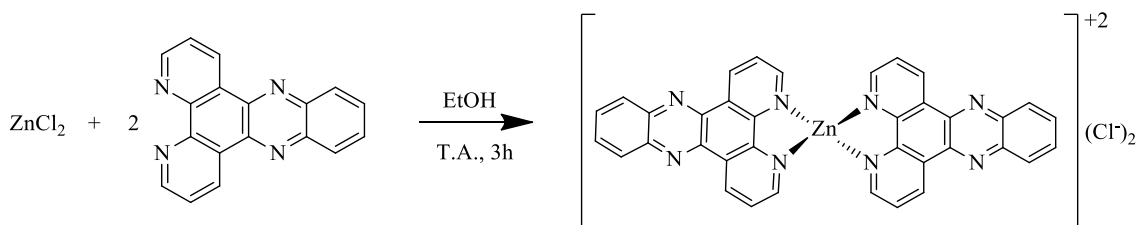


Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

#### 6.1.14 Complexo $[\text{Zn}(\text{dppz})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (11)

Esse composto foi sintetizado por meio da complexação do ligante plano dppz com o sal  $\text{ZnCl}_2$  na proporção 2:1. (Esquema 14)

Esquema 14 - Síntese do complexo  $[\text{Zn}(\text{dppz})_2]\text{Cl}_2$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

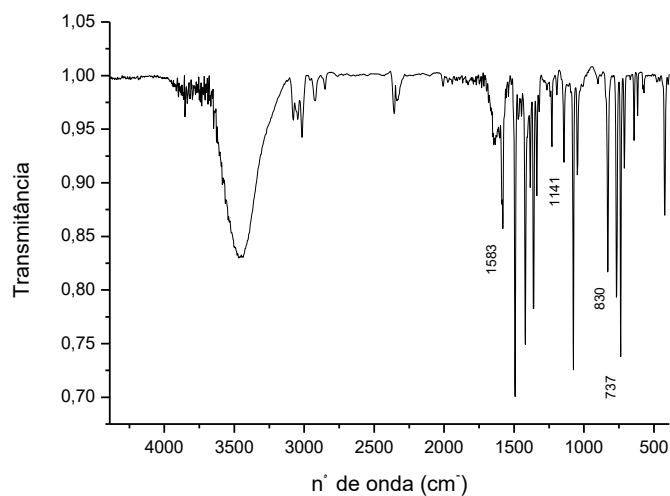
Assim como o complexo metálico anteriormente mencionado, esse composto foi insolúvel nos solventes testados. Dessa forma, as caracterizações possíveis para o mesmo foram a análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio, que apresentou resultados de acordo com a Tabela 16 e espectroscopia no infravermelho, feita em pastilhas de  $\text{KBr}$ .

Tabela 16 - Dados de análise elementar para o complexo  $[\text{Zn}(\text{dppz})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 

$[\text{Zn}(\text{dppz})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$			
(%)	C	H	N
Calculado	58,23	3,83	14,30
Encontrado	58,31	3,15	15,18
$\Delta$	0,07	0,67	0,87

Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

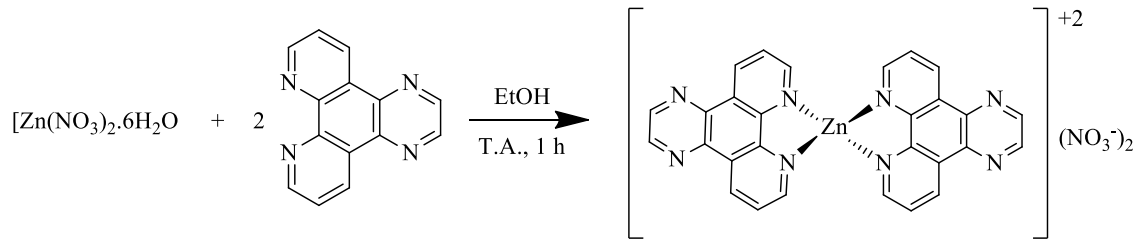
Analisando-se os dados apresentados, a diferença máxima observada foi de 0,87% entre os teores calculados e encontrados para o composto proposto, evidenciando sua pureza. No espectro de infravermelho desse composto, feito em pastilha de KBr (Figura 39), observa-se o deslocamento das bandas do ligante plano dppz em  $737 \text{ cm}^{-1}$ ,  $830 \text{ cm}^{-1}$  e  $1132 \text{ cm}^{-1}$ , referentes ao estiramento C-H em compostos aromáticos e  $1583 \text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento C=N aromático.

Figura 39 - Espectro de IV do composto  $[\text{Zn}(\text{dppz})_2]\text{Cl}_2$ 

Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

#### 6.1.15 Complexo $[\text{Zn}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (12)

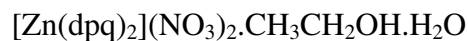
Esse composto foi sintetizado por meio da complexação do ligante plano dpq com o sal  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  na proporção 2:1. (Esquema 15)

Esquema 15 - Síntese do complexo  $[\text{Zn}(\text{dpq})_2](\text{NO}_3)_2$ 

Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

Assim como os complexos metálicos anteriormente mencionados, esse composto foi insolúvel nos solventes testados. Dessa forma, as caracterizações possíveis para o mesmo foram a análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio, que apresentou resultados de acordo com a Tabela 17 e espectroscopia no infravermelho, feito em pastilhas de KBr.

Tabela 17 - Dados de análise elementar para o complexo



<b><math>[\text{Zn}(\text{dpq})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}</math></b>			
(%)	C	H	N
Calculado	54,88	3,65	19,20
Encontrado	54,24	3,14	19,20
$\Delta$	0,63	0,51	0,00

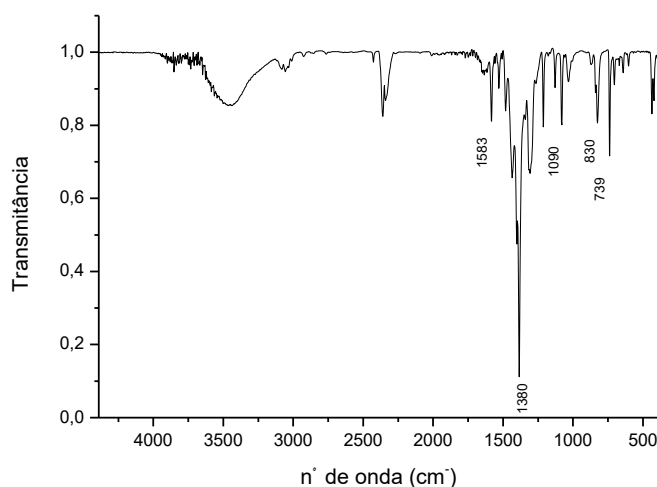
Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

Analisando-se os dados apresentados, a diferença máxima observada foi de 0,63% entre os teores calculados e encontrados para o composto proposto, evidenciando sua pureza.

No espectro de infravermelho desse composto, feito em pastilha de KBr (Figura 40), observa-se o deslocamento das bandas do ligante plano dpq em  $739 \text{ cm}^{-1}$ ,  $830 \text{ cm}^{-1}$  e  $1090 \text{ cm}^{-1}$ , referentes ao estiramento C-H em compostos aromáticos e  $1583 \text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento C=N aromático. Há ainda a presença de uma banda intensa em  $1380 \text{ cm}^{-1}$ , referente ao contra íon nitrato.



Figura 40 - Espectro de IV do composto  $[\text{Zn}(\text{dpq})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$



Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

Com base em todas as caracterizações discutidas, há evidências da obtenção dos compostos de coordenação desejados contendo os íons metálicos Ag(I) e Zn(II) com ligantes planos dpz e dpq. Os complexos metálicos  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dpz})]\text{NO}_3$  (**3**),  $[\text{Zn}(\text{PPh}_3)(\text{dpz})\text{Cl}]\text{Cl}$  (**4**),  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{dpq})\text{NO}_3]$  (**7**),  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dpq})]\text{NO}_3$  (**8**) e  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dpz})]\text{NO}_3$  (**9**) apresentaram uma molécula dos mesmos ligantes coordenados aos centros metálicos de forma bidentada e as fosfinas  $\text{PPh}_3$  e PTA coordenadas através do átomo de fósforo de maneira monodentada, enquanto os compostos  $[\text{Ag}(\text{dpz})_2]\text{NO}_3$  (**5**),  $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$  (**6**),  $[\text{Zn}(\text{dpz})_2](\text{NO}_3)_2$  (**10**),  $[\text{Zn}(\text{dpz})_2]\text{Cl}_2$  (**11**) e  $[\text{Zn}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$  (**12**) apresentaram os ligantes coordenados aos íons metálicos na proporção 2:1, também de forma bidentada. De acordo com a técnica de condutividade empregada, todos os complexos metálicos solúveis sintetizados nesse trabalho são catiônicos, na proporção eletrolítica de 1:1, com exceção do composto  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{dpq})\text{NO}_3]$  (**7**) que se apresentou na forma neutra. A coordenação se deu de maneira tetracoordenada e a estrutura cristalina obtida para o composto  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dpz})]\text{NO}_3$  (**3**) indicou que o mesmo apresentou geometria pirâmide trigonal. Sendo assim, a geometria sugerida para os compostos onde há um ligante plano e as fosfinas coordenadas aos centros metálicos é a mencionada anteriormente e para os complexos metálicos onde a coordenação se dá na proporção 2:1 de ligante plano para o íon metálico sugere-se uma geometria quadrática plana.

## 6.2 ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM O DNA

A interação entre um complexo metálico e a molécula de DNA tem como consequências perturbações eletrônicas nessa biomolécula, e tais perturbações podem ser detectadas através de estudos espectrofotométricos.

Os estudos de interação com o DNA foram feitos com todos os complexos metálicos de Ag(I) sintetizados nesse trabalho, uma vez que os compostos de Zn(II) não apresentaram solubilidade em DMSO, inviabilizando a realização de tais testes.

### 6.2.1 Titulação espectrofotométrica

A titulação espectrofotométrica é um método que mostra se há alterações nos espectros do complexo metálico a medida que alíquotas sucessivas de DNA são adicionadas ao mesmo, afim de evidenciar a presença (ou ausência) de interações reversíveis entre ambos (VILLARREAL *et al.*, 2017).

A partir desse experimento, obteve-se as constantes de interação entre os complexos metálicos e o DNA, permitindo que se tenha uma ideia do quão forte é esse tipo de interação. Quanto maior a constante, maior a interação entre esses compostos e o nucleotídeo.

Para o cálculo da constante, utilizou-se a Equação 1.

$$\frac{[DNA]}{\varepsilon_a - \varepsilon_f} = \frac{[DNA]}{(\varepsilon_b - \varepsilon_f)} + \frac{1}{[K_b(\varepsilon_b - \varepsilon_f)]} \text{ (Equação 1)}$$

$$\text{Onde: } \varepsilon_a = \frac{A_{\text{observada}}}{[\text{complexo metálico}]}$$

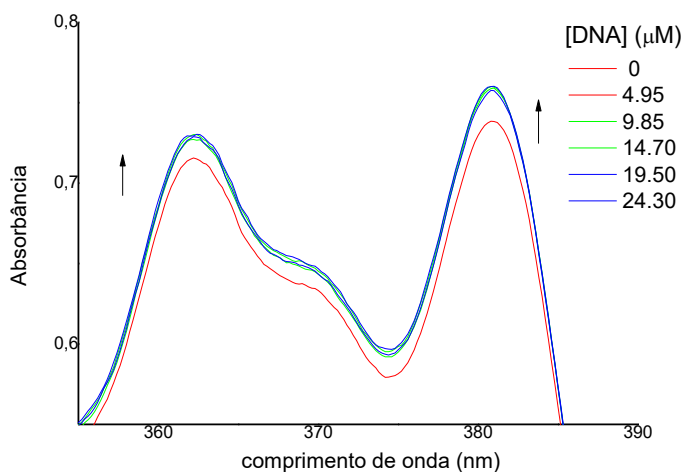
$$\varepsilon_f = \text{absortividade molar do complexo metálico livre}$$

$$\varepsilon_b = \text{absortividade molar do complexo metálico ligado}$$

$$K_b = \text{constante de interação intrínseca}$$

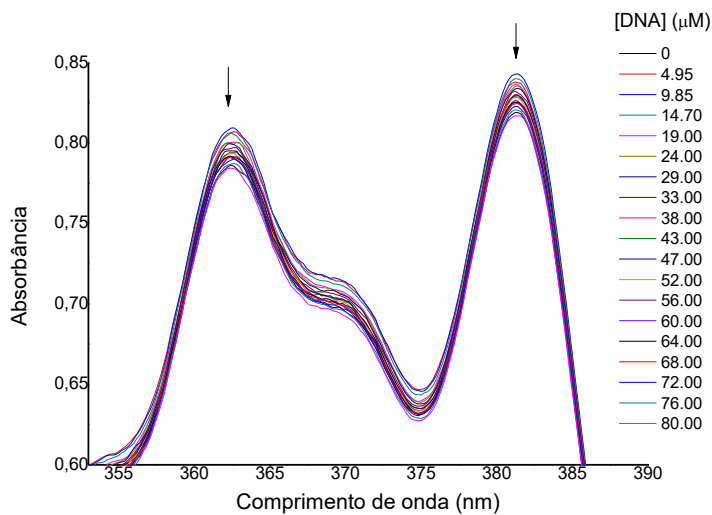
Para a realização desse procedimento, foram preparadas soluções de concentrações próximas a  $10^{-3}$  mol.L<sup>-1</sup> dos complexos metálicos [Ag(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(dppz)]NO<sub>3</sub> (**3**), [Ag(dppz)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> (**5**), [Ag(dpq)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> (**6**), [Ag(PPh<sub>3</sub>)(dpq)]NO<sub>3</sub> (**7**), [Ag(PTA)<sub>2</sub>(dpq)]NO<sub>3</sub> (**8**) e [Ag(PTA)<sub>2</sub>(dppz)]NO<sub>3</sub> (**9**), todas em DMSO. Foram adicionadas alíquotas sucessivas da solução de DNA de concentração  $10^{-3}$  mol.L<sup>-1</sup>, preparada previamente na solução tampão Trizma pH 7,4 à cubeta do branco e também à cubeta que continha o composto. Os gráficos de absorbância versus comprimento de onda estão nas Figuras 41-46.

Figura 41 - Espectros de absorção na região do UV-Visível para o composto  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$  (**3**) em DMSO na presença de CT-DNA ( $[[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3]_{\text{inicial}} = 1,54 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ).



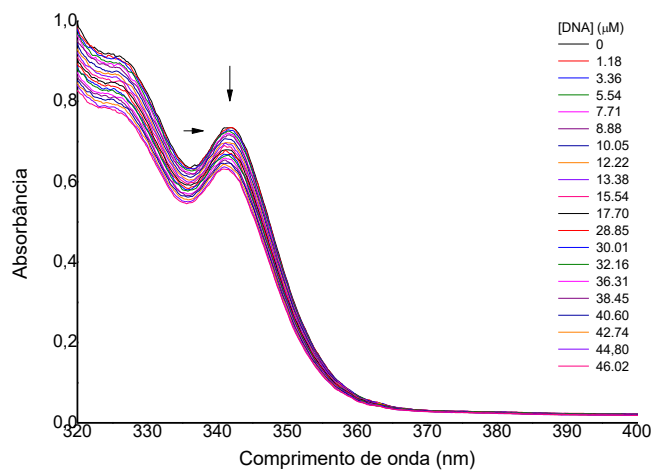
Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

Figura 42 - Espectros de absorção na região do UV-Visível para o composto  $[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3$  (**5**) em DMSO na presença de CT-DNA ( $[[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3]_{\text{inicial}} = 2,18 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ).



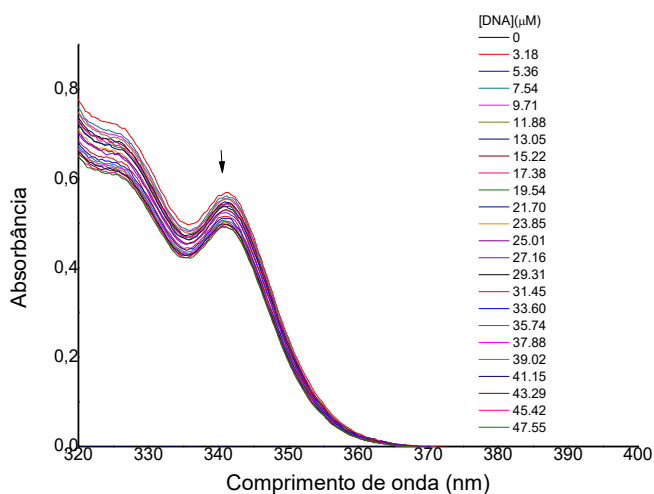
Fonte: Elaborado pela própria autora (2019).

Figura 43 - Espectros de absorção na região do UV-Visível para o composto  $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$  (6) em DMSO na presença de CT-DNA ( $[[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3]_{\text{inicial}} = 1,78 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ).



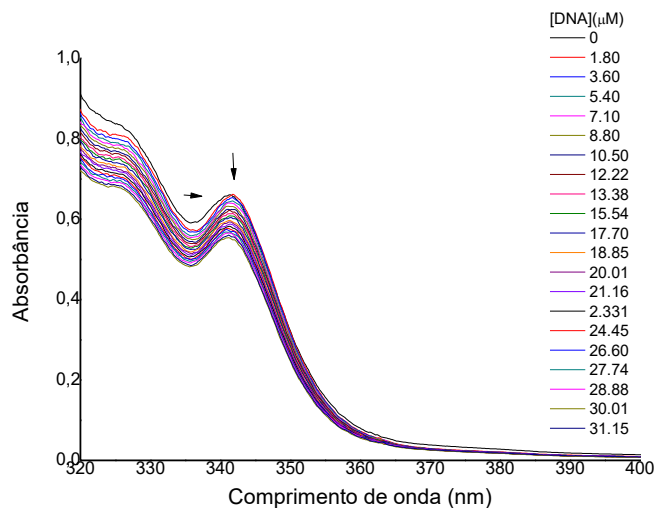
Fonte: Elaborado pela própria autora (2020).

Figura 44 - Espectros de absorção na região do UV-Visível para o composto  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{dpq})\text{NO}_3]$  (7) em DMSO na presença de CT-DNA ( $[[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{dpq})\text{NO}_3]_{\text{inicial}} = 2,69 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ).



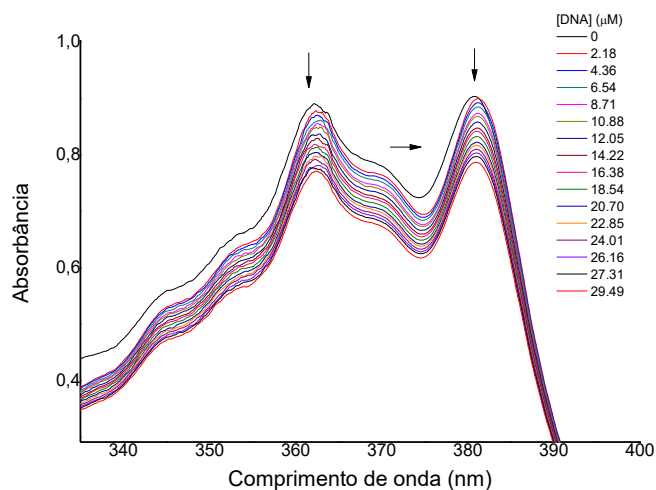
Fonte: Elaborado pela própria autora (2020).

Figura 45 - Espectros de absorção na região do UV-Visível para o composto  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dpq})]\text{NO}_3$  (**8**) em DMSO na presença de CT-DNA ( $[[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dpq})]\text{NO}_3]_{\text{inicial}} = 1,43 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ).



Fonte: Elaborado pela própria autora (2020).

Figura 46 - Espectros de absorção na região do UV-Visível para o composto  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$  (**9**) em DMSO na presença de CT-DNA ( $[[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dppz})]\text{NO}_3]_{\text{inicial}} = 1,37 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ).



Fonte: Elaborado pela própria autora (2020).

Através da interpretação dos gráficos obtidos, observou-se que para todos os complexos metálicos houve um hipocromismo nos sinais de absorbância, como mostrado pelas setas dos mesmos, com exceção do complexo  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$  (**3**), onde houve um hiperchromismo nas absorbâncias, fatores que contribuem para evidenciar a interação entre

os mesmos e o DNA. Além disso, todos compostos apresentaram deslocamentos batocrômicos, que também corroboram com os indícios de interação.

A partir dos dados gerados pelos experimentos, foi possível realizar o cálculo das constantes  $K_b$  para cada complexo metálico (Tabela 18), que indicam o quão forte é a interação entre o composto e a biomolécula do DNA. Quanto maior o valor dessa constante, mais aduto composto-DNA está sendo formado e conseqüentemente maior a interação entre os mesmos. As constantes estão dentro da magnitude esperada para complexos metálicos que apresentam grandes interações reversíveis com a molécula de DNA, que segundo a literatura, se encontram na faixa de  $10^3$ - $10^7$  (NAVARRO *et al.*, 2006). Observa-se ainda que os valores de  $K_b$  possuem magnitude maior para os compostos  $[Ag(dppz)_2]NO_3$  (**5**) e  $[Ag(dpq)_2]NO_3$  (**6**), que são os complexos metálicos onde os ligantes planos se coordenam a prata na proporção de 2:1, o que faz com que a superfície de contato com o DNA seja maior que os compostos que possuem as fosfinas como ligantes auxiliares.

Tabela 18 - Dados obtidos das titulações espectroscópicas dos complexos metálicos com o DNA

Complexo metálico	K ( $M^{-1}$ )	% Hipocromismo		%Hiper Cromismo	%Batocromismo	
		342 nm	362 nm		342 nm	362 nm
$[Ag(PPh_3)_2(dppz)]NO_3$	$1,00 \times 10^4$	-	10,0	-	-	0,10
$[Ag(dppz)_2]NO_3$	$1,20 \times 10^5$	-	-	9,6	-	0,09
$[Ag(dpq)_2]NO_3$	$1,40 \times 10^5$	19,0	-	-	0,11	-
$[Ag(PPh_3)(dpq)]NO_3$	$1,23 \times 10^4$	16,8	-	-	-	-
$[Ag(PTA)_2(dpq)]NO_3$	$1,68 \times 10^4$	11,0	-	-	0,05	-
$[Ag(PTA)_2(dppz)]NO_3$	$2,07 \times 10^4$	-	13,6	-	-	0,08

Fonte: Elaborado pela própria autora (2020).

A titulação espectrofotométrica fornece dados a respeito da ocorrência de interação entre o complexo metálico e o DNA, entretanto, para que haja maiores evidências a respeito de tais interações se faz necessário o uso de outras técnicas como por exemplo: medidas de viscosidade, corridas eletroforéticas e estudos de covalência por absorção atômica (VILLARREAL *et al.*, 2017).

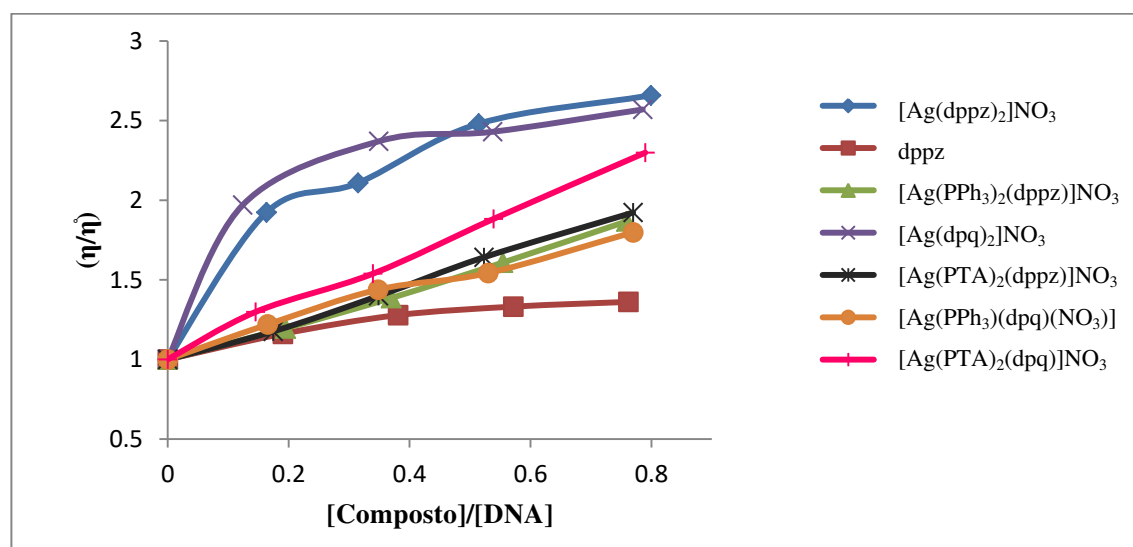
### 6.2.2 Viscosidade

A viscosidade se trata de uma técnica considerada sensível quanto a mudanças no comprimento da cadeia do DNA. Além disso, através desse método torna-se possível distinguir entre os modos de interação do composto com o DNA, uma vez que interações

covalentes e não covalentes apresentam características hidrodinâmicas diferentes (NAVARRO *et al.*, 2003)

Os estudos de viscosidade foram realizados em um viscosímetro de Ostwald e com os resultados obtidos foi construído um gráfico de  $(\frac{\eta}{\eta_0})^{1/3}$  em função de  $\frac{[composto]}{[DNA]}$  (Figura 47), onde observa-se que a tendência em todos os casos é ascendente. O aumento da viscosidade da solução de DNA quando os compostos foram adicionados é um indicativo de intercalação, devido ao aumento na separação dos pares de base com o objetivo de acomodar o composto ligado (VILLARREAL *et al.*, 2017). O mesmo comportamento é observado quando o brometo de etídio, conhecido intercalador, é submetido a esse teste (SATYANARAYANA *et al.*, 1992). Outros complexos metálicos dos mesmos ligantes coordenados a metais como Ru(II), Au(III), Ir(II) e Cu(I), apresentaram essa mesma característica (HAQ *et al.*, 1995; NAVARRO *et al.*, 2007; RAJENDIRAN *et al.*, 2007; SCHÄFER *et al.*, 2007). Comportamento similar também foi relatado quando complexos metal-fosfina de Cu(I) coordenados a ligantes planos da mesma classe dos ligantes aqui estudados foram submetidos a esse ensaio (VILLARREAL *et al.*, 2017).

Figura 47 - Linhas de tendência de viscosidade do DNA ( $1,05 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) com adições crescentes dos compostos



Fonte: Elaborado pela própria autora (2020).

A partir da análise do comportamento dos compostos submetidos a esse ensaio, sugere-se que com exceção do composto  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$  (**9**), todos os complexos metálicos testados obtiveram um aumento na viscosidade maior que a do ligante dppz livre. Observa-se também, que os compostos  $[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3$  (**5**) e  $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$  (**6**) apresentaram uma variação maior nas viscosidades se comparados aos demais compostos

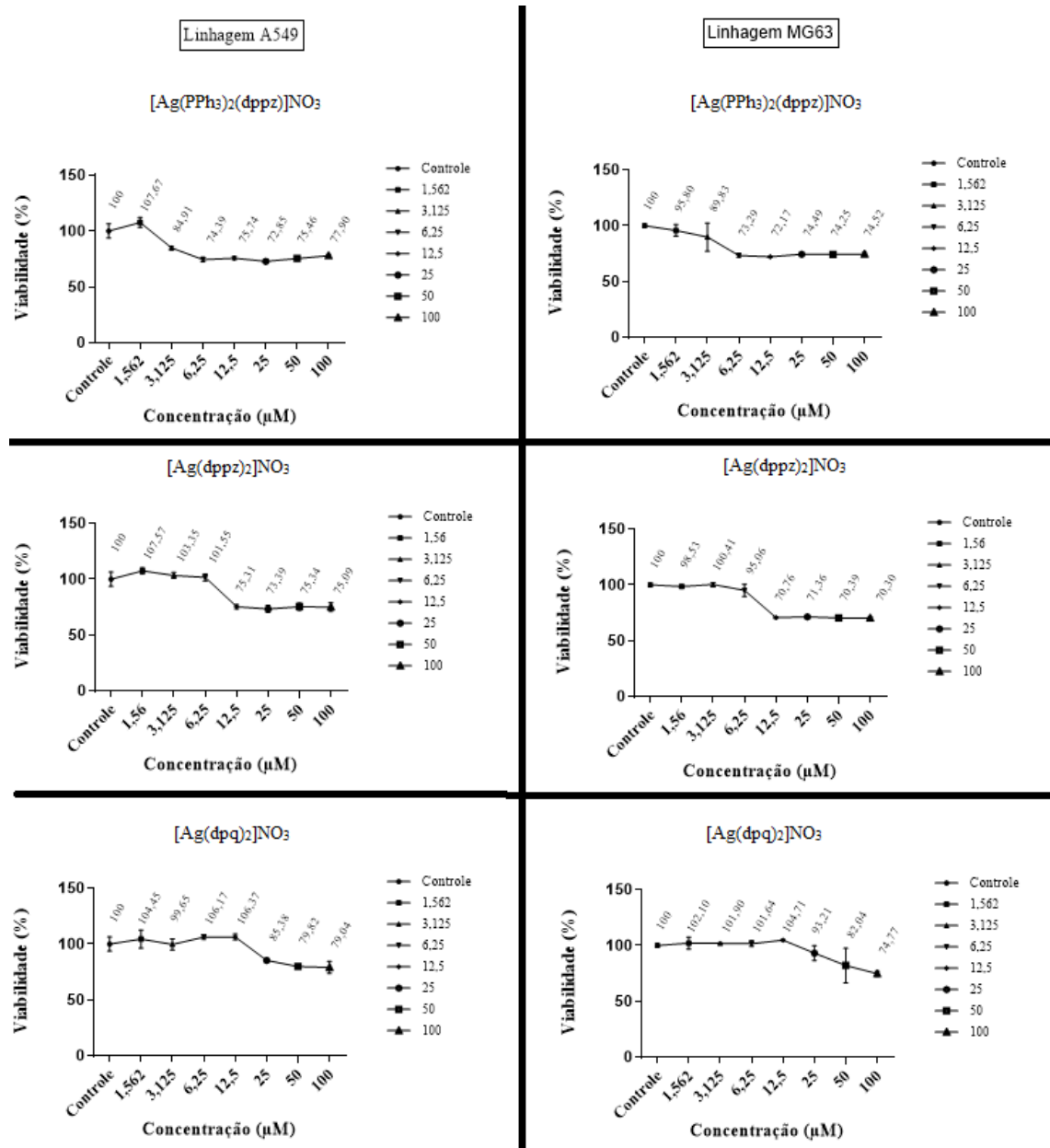
testados. Assim como nos ensaios de titulação espectrofotométrica, essa diferença observada se deve ao fato de que esses complexos metálicos possuem uma maior superfície de contato, o que pode acarretar em um aumento mais significativo da viscosidade do DNA.



### 6.3 AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

As linhagens celulares A549 (adenocarcinoma de pulmão) e MG63 (tumor ósseo) tiveram a viabilidade celular avaliada após 48h de tratamento com concentrações entre 0 e 100  $\mu\text{M}$  dos compostos intercaladores de DNA  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2\text{dppz}]\text{NO}_3$  (**3**);  $[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3$  (**5**) e  $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$  (**6**). Os resultados demonstraram que para as condições testadas, as linhagens tumorais apresentaram uma queda na viabilidade celular em relação ao controle (células sem tratamento) a partir da concentração de 3,125  $\mu\text{M}$  para o composto  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2\text{dppz}]\text{NO}_3$  (**3**) e a partir da concentração de 12,5  $\mu\text{M}$  para o composto  $[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3$  (**5**). Já para o composto  $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$  (**6**), essa queda foi observada a partir da concentração de 25  $\mu\text{M}$  (Figura 48). A diminuição da viabilidade nos três casos entretanto não foi acentuada.

Figura 48 - Ensaio de viabilidade em células de linhagem A549 e MG63 cultivadas por 48h com concentrações entre 0 e 100  $\mu\text{M}$  dos complexos metálicos  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$  (3),  $[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3$  (5) e  $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$  (6).

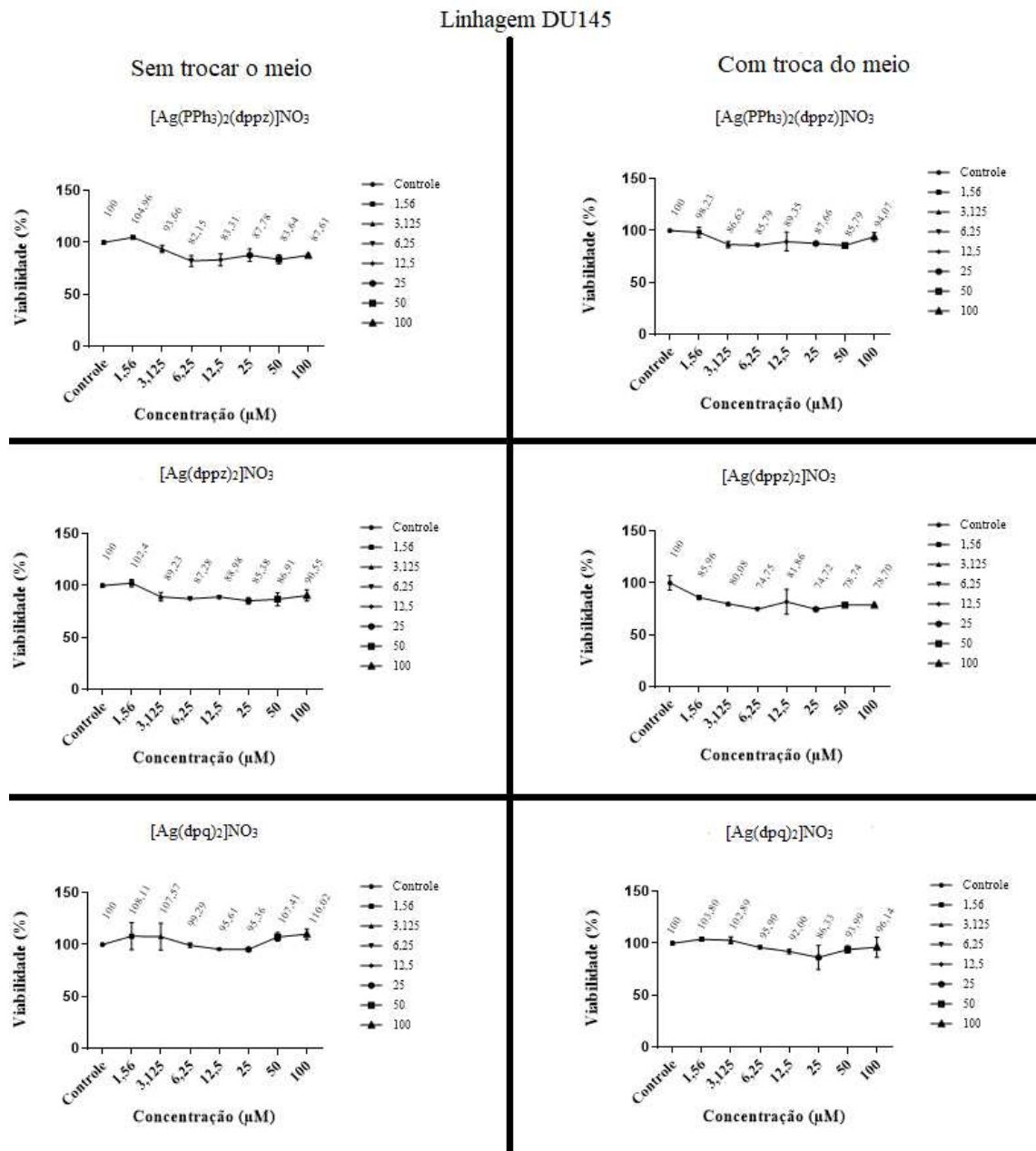


Fonte: Elaborado pela própria autora (2020).

Também foram avaliadas as viabilidades da linhagem DU145 de formas distintas com concentrações entre 0 e 100  $\mu\text{M}$  dos compostos  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$  (3),  $[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3$  (5) e  $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$  (6): após 48h, de modo similar ao tratamento dado às linhagens anteriores e com troca do meio de cultura contendo os nutrientes e o tratamento após as primeiras 24h do ensaio (Figura 49). Em ambos os casos, poucas mudanças foram observadas no tratamento

dessa linhagem de células com os complexos metálicos testados quando comparadas ao controle.

Figura 49 - Ensaio de viabilidade em células de linhagem DU145 cultivada por 48h sem trocar o meio e trocando o meio de cultivo com concentrações entre 0 e 100  $\mu\text{M}$  dos complexos metálicos  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$  (**3**),  $[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3$  (**5**) e  $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$  (**6**).

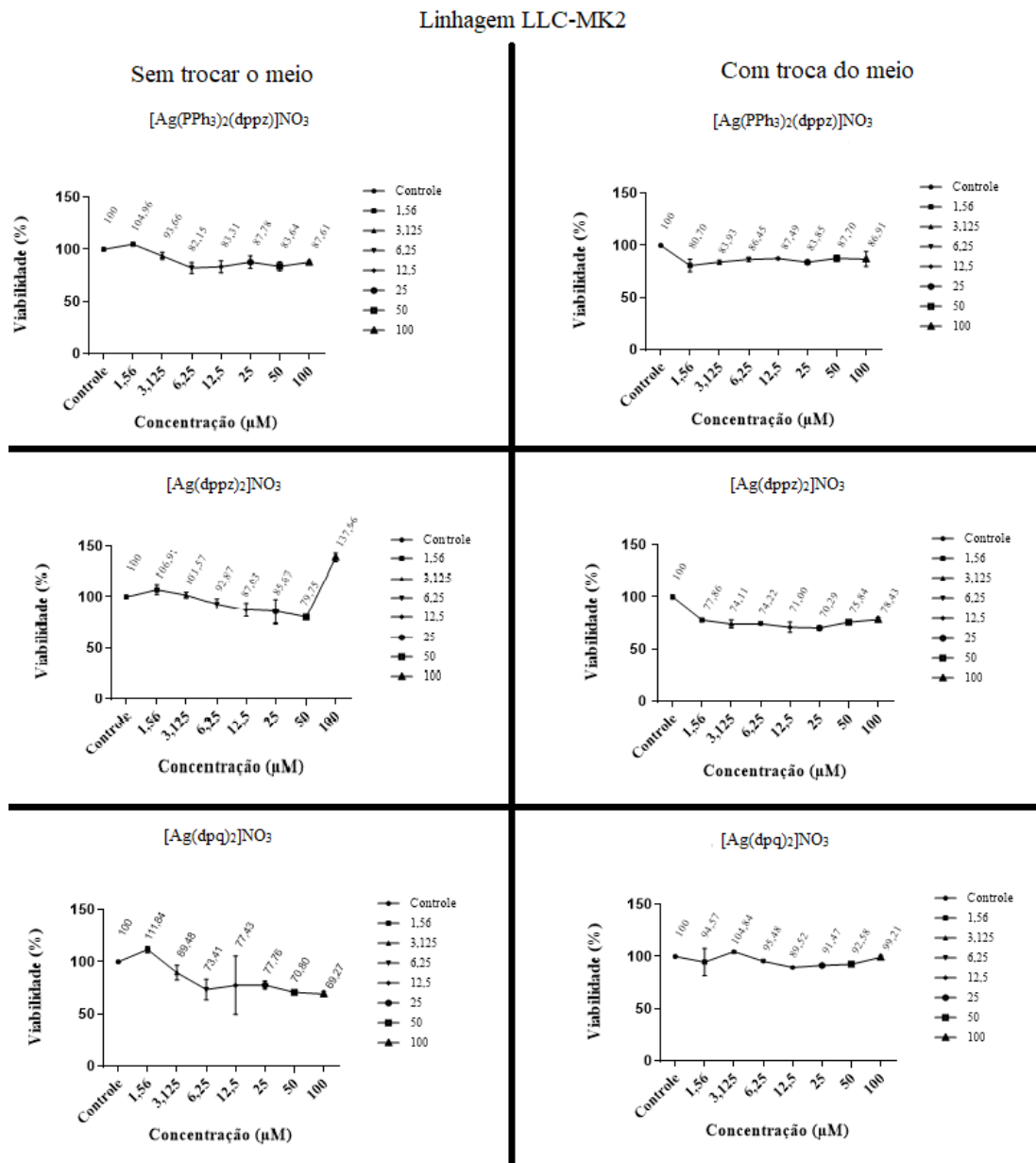


Fonte: Elaborado pela própria autora (2020).

Por fim, a linhagem de células não tumorais LLC-MK2 apresentou pouca variação da viabilidade celular após o tratamento com os complexos metálicos a diferentes concentrações quando comparados ao controle. Em alguns casos, como no tratamento feito utilizando-se os

complexos metálicos  $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$  (**6**) e  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$  (**3**) houve um aumento nesse valor em comparação ao controle (Figura 50).

Figura 50 - Ensaio de viabilidade em células de linhagem LLC-MK2 cultivada por 48h sem trocar o meio e trocando o meio de cultivo com concentrações entre 0 e 100  $\mu\text{M}$  dos complexos metálicos  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$  (**3**),  $[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3$  (**5**) e  $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$  (**6**).



Fonte: Elaborado pela própria autora (2020).

Os resultados parciais referentes à atividade biológica dos compostos demonstraram que os tipos celulares avaliados até o momento apresentaram susceptibilidade discreta aos tratamentos empregados, havendo necessidade da realização de mais testes. Posteriormente

também serão feitas análises morfológicas que ajudarão a compreender possíveis mudanças estruturais ocasionadas pelas diferentes condições testadas.

## 7 CONCLUSÕES

Nesse trabalho, foram sintetizados a 1,10-fenantrolina-5,6-diona, com rendimento de 75%, os ligantes dppz e dpq, com rendimentos de 61% e de 68%, respectivamente, e os complexos metálicos  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$  (**1**),  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$  (**3**),  $[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3$  (**5**),  $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$  (**6**),  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{dpq})]\text{NO}_3$  (**7**),  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dpq})]\text{NO}_3$  (**8**),  $[\text{Ag}(\text{PTA})_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$  (**9**),  $[\text{Zn}(\text{dppz})_2](\text{NO}_3)_2$  (**10**),  $[\text{Zn}(\text{dppz})_2]\text{Cl}_2$  (**11**) e  $[\text{Zn}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$  (**12**) com rendimentos que variaram de 42-88%.

Por meio da utilização de todas as técnicas espectroscópicas e analíticas disponíveis, tais como espectroscopia na região do UV-Vis., infravermelho, massas, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{31}\text{P}$ , análise elementar de CHN e difração de raios X (para o complexo  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$ ), tais compostos puderam ser caracterizados e tiveram sua estrutura elucidada.

Os testes de interação dos complexos de Ag(I) com o DNA, feitos utilizando-se as técnicas de ensaios de titulação espectrofotométrica e viscosidade indicaram que os mesmos interagem com o DNA via intercalação.

Os compostos  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3$  (**3**),  $[\text{Ag}(\text{dppz})_2]\text{NO}_3$  (**5**) e  $[\text{Ag}(\text{dpq})_2]\text{NO}_3$  (**6**) foram enviados para teste biológico em parceria com o Dr. Celso Santana, da Divisão de Metrologia Aplicada às Ciências da Vida (DIMAV) – INMETRO e os resultados preliminares apontaram pouca variação na viabilidade das linhagens celulares estudadas em comparação ao controle. Os demais compostos serão enviados posteriormente.

Não houve sucesso na tentativa de melhorar as condições experimentais para aumentar o rendimento da reação de obtenção do complexo metálico  $[\text{Zn}(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}_2$  (**2**) e, conseqüentemente, não foi possível aumentar o rendimento da reação do mesmo com o ligante dppz.

### 7.1 PERSPECTIVAS FUTURAS

Pretende-se realizar mais experimentos de interação com o DNA dos compostos obtidos nesse trabalho por meio de ensaios de mudança eletroforética e absorção atômica.

Pretende-se também, utilizar os resultados obtidos nesse trabalho na produção de artigos científicos com posterior publicação em revistas científicas especializadas e em congressos da área.

## REFERÊNCIAS

- ADHIKARI, A. *et al.* Zinc complex of tryptophan appended 1,4,7,10-tetraazacyclododecane as potential anticancer agent: Synthesis and evaluation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, p. 3483–3490, 2017.
- ALEXANDRE, T. *et al.* Ergosterol isolated from the basidiomycete *Pleurotus salmoneostramineus* affects *Trypanosoma cruzi* plasma membrane and mitochondria. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 23, p. 1-10, 2017.
- ALMEIDA, M. V. *et al.* Synthesis and antitubercular activity of lipophilic moxifloxacin and gatifloxacin derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, p. 5661–5664, 2007.
- ANJOS (Pra quem tem fé). Marcelo Falcão, Tom Saboia. Rio de Janeiro: Warner Records, 2013. 1 CD (51 min).
- BARAN, E. J. Metalofármacos: Una nueva perspectiva para la farmacología y la medicina. **Anales de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales**, v. 66, p. 5–21, 2014.
- BARBOSA, M. I. F. *et al.* Antiparasitic activities of novel ruthenium/lapachol complexes. **J. Inorg. Biochem.**, v. 136, p. 33-39, 2014.
- BARRA, C. V.; NETO, A.V.G. Antitumour Complexes and DNA Interactions and their Tools of Analysis: na approach to metalintercalators. **Revista virtual de química**, v. 7, p. 1998-2016, 2015.
- BARRON, P. F.; DYASON, J. C.; HEALY, P. C. Lewis Base Adducts of Group 11 t Metal Compounds. Part 24.\$ Co-ordination of Triphenylphosphine with Silver Nitrate. A Solid-state Cross-polarization Magic Angle Spinning 31 P Nuclear Magnetic Resonance, Crystal Structure, and Infrared Spectroscopic Study. **J. Chem. Soc. Dalton Trans.**, p. 1965-1970, 1986.
- Bula da Cisplatina.** Acesso em 20 de junho de 2019, disponível em MedicinaNET: <http://www.medicinanet.com.br/bula/1446/cisplatina.htm>
- BURRI, C. B. Human African trypanosomiasis In Manson's tropical diseases. **W.B. Saunders/Elsevier**, p. 1303-1323, 2003.
- CALDERAZZO F, M. F. Co-ordination properties of 1,10-phenanthroline-5,6-dione towards group 4 and 5 metals in low and high oxidation states . **The Royal Society of Chemistry**, p. 4389-4396, 1999.
- CHAUHAN, A. K. S. *et al.* Synthesis and characterization of triarylphosphine complexes of zinc(II) halides. **Appl. Organometal. Chem**, v. 17, 2003.

COLINA-VEGAS, L. *et al.* Ru(II)/clotrimazole/diphenylphosphine/bipyridine complexes: Interaction with DNA, BSA and biological potential against tumor cell lines and *Mycobacterium tuberculosis*. **J. Inorg. Biochem.**, v. 162, p. 135-145, 2016.

CORREA, R.S. *et al.* Ru(II)-based complexes with N-(acyl)-N',N'-(disubstituted)thiourea ligands: Synthesis, characterization, BSA- and DNA-binding studies of new cytotoxic agents against lung and prostate tumour cells. **J. Inorg. Biochem.**, v. 150, p. 63-71, 2015.

CUCUNUBÁ, Z. M. *et al.* Complementary paths to Chagas disease elimination: the impact of combining vector control with etiological treatment. **Clin Infect Dis.** 66(S 4):S293–S300, 2018.

DICKESON, J.E.; SUMMERS, L. A. Derivatives of 1,10-Phenanthroline-5,6-quinone. **Aust J Chem**, v. 23(5), p. 1023-1027, 1970.

DO NASCIMENTO, F. B. *et al.* Synthesis, characterization, X-ray structure and in vitro antimycobacterial and antitumoral activities of Ru(II) phosphine/diimine complexes containing the "SpymMe2" ligand, SpymMe2=4,6-dimethyl-2-mercaptopyrimidine. **J. Inorg. Biochem.**, v. 102(9), p. 1783-1789, 2008.

DOS REIS, D. B. *et al.* Synthesis and biological evaluation against *Mycobacterium tuberculosis* and *Leishmania amazonensis* of a series of diaminated terpenoids. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v. 84, p. 1739–1747, 2016.

EJAZI, S. A.; ALI, N. Developments in diagnosis and treatment of visceral leishmaniasis during the last decade and future prospects **Expert Rev. Anti-Infect. Ther**, v. 11(1), p. 79+, 2013.

FARRELL, N. P. Multi-platinum anti-cancer agents. Substitution inert compounds for tumor selectivity and new targets. **Chem. Soc. Rev.**, p. 8773–8785, 2015.

FONTES, A. P. S.; ALMEIDA S. G. Compostos de platina em quimioterapia do câncer. **Química Nova**, v. 20, p. 398, 1997.

FONTES, A. P.; CÉSAR, E.T.; BERARDO, H. A. Química inorgânica na terapia do câncer. **Química Nova na Escola**, v. 6, p. 2–7, 2005.

FRANCISCO, A. I.; VARGAS, M. D. Ferroquina: O Antimalárico do Futuro. **Revista virtual de química**, v. 2, p. 118-129, 2010.

FRÉZARD, F.; DEMICHELI, C.; RIBEIRO, R. R. Pentavalent Antimonials: New Perspectives for Old Drugs. **Molecules** v. 14, p. 2317- 2336, 2009.

GRAY, A. *et al.* Reactivation of Chagas disease among heart transplant recipients in the United States, 2012–2016. **Transpl Infect Dis**, 2018.

HALDAR, A. K.; SEN, P.; ROY, S. Use of Antimony in the Treatment of Leishmaniasis: Current Status and Future Directions. **Molecular Biology International** 2011, v. 1, 2011.



HAQ, I. *et al.* Interaction of  $\Delta$ - and  $\Lambda$ -[Ru(phen)<sub>2</sub>dppz]<sup>2+</sup> with DNA: A Calorimetric and Equilibrium Binding Study. **J. Am. Chem. Soc.** v. 117, p. 4788-4796, 1995.

Hay, P. J.; Wadt, W. R. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals. **J. Chem. Phys.**, v. 82, p. 299–310, 1985.

KATO, K. C. *et al.* Hepatotoxicity of Pentavalent Antimonial Drug: Possible Role of Residual Sb(III) and Protective Effect of Ascorbic Acid. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, p.481, 2014.

LIANG, X. *et al.* Recent advances in the medical use of silver complex. **Eur. J. Med. Chem.** p. 62-80, 2018.

MARMUR, J. A procedure for the isolation of deoxyribonucleic acid from micro-organisms. **J Mol. Biol.** v.3, p. 208-218, 1961.

NAVARRO, M. *et al.* Metal-based drugs for malaria, trypanosomiasis and leishmaniasis: recent achievements and perspectives. **Drug Discovery Today**, v. 15, p. 1070–1078, 2010.

NAVARRO, M. *et al.* Synthesis, characterization, DNA binding study and biological activity against *Leishmania mexicana* of [Cu(dppz)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>. **Journal of Inorganic Biochemistry**, p. 364-369, 2003a.

NAVARRO, M. *et al.* Synthesis and characterization of [Au(dppz)<sub>2</sub>]Cl<sub>3</sub>. DNA interaction studies and biological activity against *Leishmania (L) mexicana*. **Journal of Inorganic Biochemistry**, p.111-116, 2007.

NAVARRO, M.; CISNEROS-FAJARDO, E.; MARCHAN, E. Synthesis, Characterization and Biological Activity on *Leishmania mexicana*. **Arznelm Forsch/Drug Res**, p. 600-604, 2006.

NAVARRO, M. *et al.* Design of cooper DNA intercalators with leishmanicidal activity. **J Biol Inog Chem** , p. 401-408, 2003.

NAVARRO, M. *et al.* Synthesis and anticancer activity of gold(I)-chloroquine complexes. **J. Mex. Chem. Soc.**, v. 57, p. 220-229, 2013.

**Organização Mundial da Saúde (OMS)**. Acesso em 30 de junho de 2019, disponível em <http://www.who.int/cancer/en/> ; <https://www.who.int/leishmaniasis/disease/en/>; <https://www.who.int/chagas/disease/en/>

PAVAN, F. R. *et al.* Ruthenium (II) phosphine/picolinate complexes as antimycobacterial agents. **Eur. J. Med. Chem.**, p. 598-601, 2010.

PEARSON, R. G. Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: fundamental principles. **Journal of Chemical Education**, v. 45, p. 581, 1968.

PIZARRO, A. M.; SADLER, P. J. Unusual DNA binding modes for metal anticancer complexes. **Biochimie**, v. 91, p. 1198, 2009.

RAJENDIRAN, V. *et al.* Mixed-Ligand Copper(II)-phenolate Complexes: Effect of Coligand on Enhanced DNA and Protein Binding, DNA Cleavage, and Anticancer Activity. **Inorg. Chem**, p. 8208–8221, 2007.

REDDY, A. *et al.* Glycosylated metal chelators as anti-parasitic agents with tunable selectivity. **Dalton Transactions**, v. 46, p. 5297–5307, 2017.

ROY, P. Biological targeting and drug delivery in control of Leishmaniasis. **Journal of Cell and Animal Biology**, p. 73-87, 2012.

SATYANARAYANA, S; DRABOWIAK, J.C.; CHAIRES, J. B. Neither  $\Delta$ -nor  $\Lambda$  tris(phenanthroline)ruthenium(II) binds to DNA by classical intercalation, **Biochemistry**, v. 31, p. 9319-9324, 1992.

SCHÄFER, S.; SHELDRIK, W. S. Coligand tuning of the DNA binding properties of half-sandwich organometallic intercalators: Influence of polypyridyl (pp) and monodentate ligands (L=Cl,(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CS,(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CS) on the intercalation of ( $\eta$ 5-pentamethylcyclopentadienyl)-iridium(III)-dipyridoquinoxaline and dipyridophenazine complexes. **J. Organomet. Chem.** v. 692, p.1300–1309, 2007.

SINGH, M. K. *et al.* Copper salisylaldoxime (CuSAL) imparts protective efficacy against visceral leishmaniasis by targeting Leishmania donovani topoisomerase IB. **Experimental Parasitology**, v. 175, p. 8–20, 2017.

SMOLENSKI, P. *et al.* New water-soluble polypyridine silver(I) derivatives of 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane (PTA) with significant antimicrobial and antiproliferative activities. **Dalton Trans.**, v.42(18), p. 6572-6582, 2013.

STUART K. *et al.* Kinetoplastids: related protozoan pathogens, different diseases. **J Clin Invest**, p. 1301-1310, 2008.

TAPANELLI, S. *et al.* Novel metalloantimalarials: Transmission blocking effects of water soluble Cu(I), Ag(I) and Au(I) phosphane complexes on the murine malaria parasite *Plasmodium berghei*. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 166, p. 1–4, 2017.

TUREL, I.; KLJUN, J. Interactions of metal ions with DNA, its constituents and derivatives, which may be relevant for anticancer research. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 11, p. 2661, 2011.

VILLARREAL, W. *et al.* Copper(I)–Phosphine Polypyridyl Complexes: Synthesis, Characterization, DNA/HSA Binding Study, and Antiproliferative Activity. **Inorganic Chemistry**, p. 3781-3793, 2017.