

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**CAROLINE DE SOUZA PEREIRA**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DE COMPLEXOS DE  
PLATINA E PALÁDIO COM DERIVADOS DA BENZILPIPERAZINA E DO FENIL-  
OXADIAZOL**

**Juiz de Fora**

**2016**

**CAROLINE DE SOUZA PEREIRA**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DE COMPLEXOS DE  
PLATINA E PALÁDIO COM DERIVADOS DA BENZILPIPERAZINA E DO FENIL-  
OXADIAZOL**

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.

Orientadora: Profa. Dra. Heveline Silva

Co-orientadora: Profa. Dra. Ana Paula Soares Fontes

**Juiz de Fora**

**2016**

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

Pereira, Caroline de Souza.

Síntese e avaliação da atividade biológica de complexos de platina e paládio com derivados da benzilpiperazina e do fenil oxadiazol / Caroline de Souza Pereira. -- 2016.

109 f.

Orientadora: Heveline Silva

Coorientadora: Ana Paula Soares Fontes

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Química, 2016.

1. Câncer. 2. Benzilpiperazina. 3. Fenil-oxadiazol. 4. Platina(II). 5. Paládio(II). I. Silva, Heveline, orient. II. Fontes, Ana Paula Soares, coorient. III. Título.

**CAROLINE DE SOUZA PEREIRA**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DE COMPLEXOS DE  
PLATINA E PALÁDIO COM DERIVADOS DA BENZILPIPERAZINA E DO FENIL-  
OXADIAZOL**

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.

Aprovada em 05 de agosto de 2016

**BANCA EXAMINADORA**

---

Titulação. Nome e sobrenome - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Titulação. Nome e sobrenome  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Titulação. Nome e sobrenome  
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico este trabalho a minha mãe por me ensinar a sempre persistir e por sempre acreditar em mim. Obrigada por estar ao meu lado nos momentos bons e principalmente nos difíceis. Amo você!

## AGRADECIMENTOS

A Deus por ser meu alicerce em todos os momentos, me ajudando a vencer todas as dificuldades, desânimos e contratemplos. Sou grata a Deus por tudo de maravilhoso em minha vida.

À professora Heveline Silva pela orientação e dedicação desde a iniciação científica. Obrigada por me mostrar o caminho.

À professora Ana Paula por estar sempre pronta a ajudar.

À professora Mara e sua aluna Karine pelo fornecimento dos ligantes derivados do fenil-oxadiazol, e em especial à professora Mara por toda a paciência e atenção sempre dedicadas as minhas dúvidas.

À Angelina e ao professor Cláudio Gallupo Diniz (ICB - UFJF) pela realização dos testes antibacterianos.

A Policarpo Ademar Sales Junior da plataforma de ensaios pré-clínicos de triagem de drogas anti-tripanosoma cruzi, Centro de Pesquisas René Rachou, fundação Oswaldo Cruz – Minas Gerais, pelos testes anti-tripanosoma.

Aos amigos que passaram pelo NICOP pelos anos de convivência compartilhando um único objetivo: crescer! À Camille, em especial pelos testes de citotoxicidade.

Aos meus pais, Maria Aparecida e Jorge, por todo o apoio, confiança, carinho, incentivo e amor incondicional. Agradeço por acreditarem em mim e acreditarem que sou capaz! Amo muito vocês, e foi o amor de vocês que me guiou para essa conquista!

Aos meus irmãos Camilla e Caio por todo o amor e carinho dedicados. Obrigada por sempre estarem ao meu lado tornando essa caminhada mais divertida.

Ao meu namorado Pedro Ivo, por permanecer ao meu lado durante essa jornada sempre me apoiando e me incentivando. Obrigada por ser essa pessoa maravilhosa que me ajudou a vencer os momentos difíceis.

A todos os professores do departamento de Química que contribuíram de alguma forma para a minha formação.

À UFJF, CAPES, FAPEMIG, CNPq e Rede Mineira pelo apoio financeiro.

A todos que, de alguma forma, me ajudaram a chegar até aqui.

## RESUMO

O estudo de complexos metálicos para uso na quimioterapia teve um grande impulso no final da década de 60 com a descoberta da cisplatina [(*cis*-diamindicloridoplatina(II))], que é utilizada para diversos tipos de câncer. No entanto, sua eficácia vem sendo limitada devido surgimento de resistência celular e aos efeitos colaterais, desse modo tem-se buscado por compostos que possam agir eficazmente em um grande número de tumores e apresentar menos efeitos colaterais. Desse modo, há uma busca por análogos e por complexos contendo outros metais, como por exemplo o paládio(II) que apresenta uma química de coordenação muito semelhante a da platina(II). Nesse contexto, esse trabalho descreve a síntese, caracterização, atividade citotóxica, atividade antibacteriana e antiparasitária de complexos de platina(II) e paládio(II) com ligantes derivados da benzilpiperazina e do fenil-oxadiazol. Os complexos foram avaliados quanto à citotoxicidade em duas linhagens de células tumorais e uma saudável, por meio da determinação da viabilidade celular. Também foi avaliada a atividade antibacteriana dos complexos por meio da determinação da concentração inibitória mínima (CIM), onde foi possível observar que a coordenação favoreceu a atividade em determinadas cepas. Tendo conhecimento de que muitos complexos de platina(II) e paládio(II) com diaminas tem apresentado boa atividade citotóxica e que o isômero 1,2,4-oxadiazol está presente em compostos com conhecida ação farmacológica optou-se por sintetizar complexos com ligantes diaminados contendo oxadiazol e outros contendo grupos benzílicos. Os compostos sintetizados foram caracterizados por IV, Raman, RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{195}\text{Pt}$ , e CHN. Apenas os compostos 3, 4 e 8 contendo ligantes derivados do fenil-oxadiazol contendo núcleo metálico platina e substituinte  $\text{NO}_2$  em *meta* e  $\text{CF}_3$  em *para* e contendo paládio e  $\text{CF}_3$ , respectivamente, foram capazes de inibir em 50% a viabilidade celular nas linhagens tumorais sem apresentar o mesmo efeito na linhagem normal, o que demonstra uma seletividade dos mesmos. Com relação à atividade antibacteriana os complexos que mais se destacaram foram os 3, 4, 7 (contendo  $\text{NO}_2$  em *meta* e paládio) e 8, ao passo que os ligantes não apresentaram atividade significativa, o que mostra a importância do íon metálico para a atividade, além disso os complexos ativos são derivados dos ligantes contendo o grupo nitro em *meta* e o grupo  $\text{CF}_3$  em *para* como substituinte no anel aromático, logo, os mesmos também contribuíram para a atividade dos complexos. Finalmente, avaliou-se a atividade anti-tripanosoma e somente os ligantes B e C (contendo  $\text{NO}_2$ ), foram capazes de inibir o parasita.

Palavras-chave: Platina. Paládio. Diaminas.

## ABSTRACT

The study of platinum complexes for use in chemotherapy had a big impulse in the late 60's with discovery of cisplatin [*cis*-diamminedichloridoplatinum(II)], it is useful for many types of cancer. However, its efficacy is limited by an emergency of cellular resistance and side effects, thus it has been search effective compounds for many cancers and to have less side effects. Thus, there is great interest in search for analogs and complexes containing other metals, for example palladium(II) that presents the coordination chemistry similar to the platinum(II). In this context this work describes the synthesis, characterization, cytotoxic activity, antibacterial activity and antiparasitic activity of platinum(II) and palladium(II) complexes with ligands derived from benzylpiperazine and phenyl-oxadiazole. The cytotoxicity of compounds was investigated in two tumor cell lines and one normal cell to determine cell viability ( $IC_{50}$ ). The antibacterial activity of complexes was evaluated for minimum inhibitory concentration (MIC), it was possible to observe the coordination favored the activity in some strains. It is knowing that many platinum(II) and palladium(II) complexes with diamines have shown good cytotoxic activity and the isomer 1,2,4-oxadiazole is present in compounds with known pharmacological action it was decided to synthesize complexes with diamines containing oxadiazole and others benzyl groups. The synthesized compounds were characterized by IR, Raman, RMN  $^1H$ ,  $^{13}C$  and  $^{195}Pt$ , and CHN. Only compounds 3, 4 and 8 containing ligands derivatives from phenyl-oxadiazole containing platinum and  $NO_2$  in *meta* and  $CF_3$  in *para* and containing palladium and  $CF_3$ , respectively, were able to inhibit in 50% the cellular viability in tumor cell lines without inhibit healthy cells growth, which shows selectivity. The antibacterial activity results of complexes 3, 4, 7 (containing  $NO_2$  in *meta* and palladium) and 8 deserves attention while the ligands do not present significant responses, which shows the importance of the metal ion, besides the active complexes were derived from ligands containing  $NO_2$  in meta position and  $CF_3$  in para as a substituent on aromatic ring, therefore they also contributed to the complex activity. Finally, was evaluated the antiparasitic activity, however only ligands B and C,  $NO_2$  derivatives, inhibited the parasite.

Keywords: Platinum. Palladium. Diamines.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> Classificação dos agentes antineoplásicos.....	17
<b>Figura 2</b> Cisplatina.....	18
<b>Figura 3</b> Hidrólise da cisplatina.....	18
<b>Figura 4</b> Representação da estrutura de dupla hélice do DNA.....	19
<b>Figura 5</b> Representação dos tipos de interação com o DNA.....	20
<b>Figura 6</b> Carboplatina e oxaliplatina.....	21
<b>Figura 7</b> Satraplatina.....	21
<b>Figura 8</b> BBR3464.....	22
<b>Figura 9</b> TriplatinNC.....	22
<b>Figura 10</b> Exemplos de compostos que chegaram aos testes clínicos para antitumorais.....	23
<b>Figura 11</b> Composto de paládio derivado da cloroquina.....	24
<b>Figura 12</b> Complexos de paládio com 1,10-fenantrolina.....	24
<b>Figura 13</b> Piperazina.....	25
<b>Figura 14</b> Fluoroquinolonas.....	26
<b>Figura 15</b> Benzilpiperazina.....	26
<b>Figura 16</b> Complexo de platina com um ligante derivado de fluoroquinolona.....	27
<b>Figura 17</b> Representação dos oxadiazóis.....	27
<b>Figura 18</b> Compostos contendo oxadiazol com atividade biológica.....	27
<b>Figura 19</b> Complexo de paládio derivado da tiossemicarbazona.....	27
<b>Figura 20</b> Complexo de platina com atividade anti-tripanosomatídea.....	29
<b>Figura 21</b> Exemplo de composto com atividade antifúngica.....	29
<b>Figura 22</b> Exemplo de complexo de platina(II) com atividade antifúngica.....	30
<b>Figura 23</b> Ligantes derivados do fenil-oxadiazol.....	34
<b>Figura 24</b> Espectro vibracional na região do infravermelho do ligante <b>A</b> e do complexo <b>1</b> ...57	57
<b>Figura 25</b> Espectro Raman do ligante <b>A</b> e do complexo <b>1</b> .....	58
<b>Figura 26</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante <b>A</b> e do complexo <b>1</b> (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).....	59
<b>Figura 27</b> Espectro COSY do complexo <b>1</b> (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).....	59
<b>Figura 28</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ligante <b>A</b> e do complexo <b>1</b> (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)....	61
<b>Figura 29</b> DEPT 135 do complexo <b>1</b> (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).....	61
<b>Figura 30</b> Espectro de $^{195}\text{Pt}$ do complexo <b>1</b> (DMSO- $d_6$ , 107,5 MHz).....	62
<b>Figura 31</b> Espectro vibracional na região do infravermelho do ligante <b>D</b> e do complexo <b>8</b> ...63	63
<b>Figura 32</b> Espectro Raman do ligante <b>D</b> e do complexo <b>8</b> .....	63

<b>Figura 33</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante <b>D</b> e do complexo <b>8</b> (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).....	64
<b>Figura 34</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ligante <b>D</b> e do complexo <b>8</b> (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)....	66
<b>Figura 35</b>	Expansão do RMN de $^{13}\text{C}$ do complexo <b>8</b> (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).....	66
<b>Figura 36</b>	Espectro vibracional na região do infravermelho do ligante <b>E</b> .....	68
<b>Figura 37</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante <b>E</b> (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).....	68
<b>Figura 38</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ligante <b>E</b> (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).....	69
<b>Figura 39</b>	Espectro vibracional na região do infravermelho do ligante <b>F</b> .....	70
<b>Figura 40</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante <b>F</b> (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).....	70
<b>Figura 41</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ligante <b>F</b> (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).....	71
<b>Figura 42</b>	Espectro vibracional na região do infravermelho do ligante <b>G</b> .....	72
<b>Figura 43</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante <b>G</b> (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).....	72
<b>Figura 44</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ligante <b>G</b> (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).....	73
<b>Figura 45</b>	Espectro vibracional na região do infravermelho do ligante <b>F</b> e do complexo <b>10</b> ..	74
<b>Figura 46</b>	Espectro Raman do ligante <b>F</b> e do complexo <b>10</b> .....	75
<b>Figura 47</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante <b>F</b> e do complexo <b>10</b> (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)..	76
<b>Figura 48</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ligante <b>F</b> e do complexo <b>10</b> (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)..	76
<b>Gráfico 1</b>	Viabilidade celular após exposição de 100 $\mu\text{M}$ dos compostos por 72h nas células tumorais (4T1 e CT26WT) e célula normal (BHK-21).....	77
<b>Figura 49</b>	Complexos de ouro(I) com ligantes derivados da tiazolidina.....	83
<b>Figura 50</b>	Compostos derivados da isoniazida.....	83

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> Síntese dos ligantes.....	35
<b>Esquema 2</b> Síntese do brometo de 4-clorobenzila.....	36
<b>Esquema 3</b> Síntese do ligante G.....	36
<b>Esquema 4</b> Síntese dos complexos derivados do fenil-oxadiazol.....	36
<b>Esquema 5</b> Síntese dos complexos derivados da benzilpiperazina.....	37

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> Procedência dos reagentes utilizados nas sínteses.....	32
<b>Tabela 2</b> IC <sub>50</sub> dos complexos na linhagem 4T1.....	78
<b>Tabela 3</b> Concentração Inibitória Mínima (CIM) em diferentes cepas para os ligantes e complexos.....	79
<b>Tabela 4</b> Avaliação da atividade bactericida e bacteriostática dos compostos.....	80
<b>Tabela 5</b> Avaliação da atividade anti-tripanosoma dos compostos.....	81

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BHK21	Célula Normal de Rim de Hamster
BZP	Benzilpiperazina
CI <sub>50</sub>	Concentração Inibitória de 50% da Viabilidade Celular
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CT26	Célula de Carcinoma de Cólon de Murino
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido Deuterado
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IV	Infravermelho
m	Multiplete
MTT	Sal de tetrazólio (3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5-difenil brometo de tetrazolidina)
pH	Potencial Hidrogeniônico
Ppm	Parte por Milhão
q	Quarteto
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RPMI-1640	Meio de cultura desenvolvido no Roswell Park Memorial Institute
s	Simpleto
sl	Sinal largo
USP	Universidade de São Paulo
4T1	Células de Adenocarcinoma Metastático de Mama de Camundongo

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
1.1	CÂNCER.....	16
1.2	COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO NA TERAPIA DO CÂNCER.....	18
1.2.1	<b>Complexos de platina</b> .....	18
1.2.2	<b>Outros complexos como possíveis antitumorais</b> .....	23
1.3	ESCOLHA DO LIGANTE.....	25
1.4	OUTRAS APLICAÇÕES PARA COMPLEXOS DE PLATINA E PALÁDIO.....	28
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	31
2.1	OBJETIVO GERAL.....	31
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
3	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	32
3.1	PROCEDÊNCIA DOS SOLVENTES E REAGENTES.....	32
3.2	MÉTODOS INSTRUMENTAIS.....	33
3.2.1	<b>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)</b> .....	33
3.2.2	<b>Espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho (IV)</b> .....	33
3.2.3	<b>Espectroscopia vibracional de espalhamento Raman</b> .....	33
3.2.4	<b>Análise elementar</b> .....	33
3.2.5	<b>Ponto de fusão</b> .....	33
3.3	LIGANTES DERIVADOS DO FENIL-OXADIAZOL.....	34
3.4	SÍNTESE DOS LIGANTES DERIVADOS DA BENZILPIPERAZINA.....	35
3.5	SÍNTESE DOS COMPLEXOS DERIVADOS DO FENIL-OXADIAZOL.....	37
3.6	SÍNTESE DOS COMPLEXOS DERIVADOS DA BENZILPIPERAZINA.....	37
3.7	DADOS DOS LIGANTES DERIVADOS DO FENIL-OXADIAZOL.....	38
3.7.1	<b>Ligante A</b> .....	38
3.7.2	<b>Ligante B</b> .....	38
3.7.3	<b>Ligante C</b> .....	39
3.7.4	<b>Ligante D</b> .....	39
3.8	DADOS DOS LIGANTES DERIVADOS DA BENZILPIPERAZINA.....	40
3.8.1	<b>Ligante E</b> .....	40
3.8.2	<b>Ligante F</b> .....	40
3.8.3	<b>Ligante G</b> .....	41
3.9	DADOS DOS COMPLEXOS DERIVADOS DO FENIL-OXADIAZOL.....	42

3.9.1	<b>Complexo 1</b> .....	42
3.9.2	<b>Complexo 2</b> .....	43
3.9.3	<b>Complexo 3</b> .....	44
3.9.4	<b>Complexo 4</b> .....	45
3.9.5	<b>Complexo 5</b> .....	46
3.9.6	<b>Complexo 6</b> .....	47
3.9.7	<b>Complexo 7</b> .....	48
3.9.8	<b>Complexo 8</b> .....	49
3.10	DADOS DOS COMPLEXOS DERIVADOS DA BENZILPIPERAZINA.....	50
3.10.1	<b>Complexo 9</b> .....	50
3.10.2	<b>Complexo 10</b> .....	51
3.10.3	<b>Complexo 11</b> .....	52
3.11	INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA EM CÉLULAS NORMAIS E TUMORAIS.....	53
3.12	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA.....	53
3.13	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BACTERICIDA E BACTERIOSTÁTICA.....	54
3.14	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-TRIPANOSSOMA.....	54
4	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	56
4.1	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DERIVADOS DO FENIL-OXADIAZOL.....	56
4.1.1	<b>Complexo 1</b> .....	57
4.1.2	<b>Complexo 8</b> .....	62
4.2	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES DERIVADOS DA BENZILPIPERAZINA.....	67
4.2.1	<b>Ligante E</b> .....	67
4.2.2	<b>Ligante F</b> .....	69
4.2.3	<b>Ligante G</b> .....	71
4.3	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DERIVADOS DA BENZILPIPERAZINA.....	73
4.3.1	<b>Complexo 10</b> .....	74
4.4	TESTE DE CITOTOXICIDADE.....	77
4.5	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA.....	78
4.6	ATIVIDADE BACTERICIDA E BACTERIOSTÁTICA.....	80
4.7	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-TRIPANOSSOMA.....	80

4.8	AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA ESTRUTURA NA ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS.....	82
5	CONCLUSÃO.....	85
	REFERÊNCIAS.....	86
	APÊNDICE A – RELAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS/UTILIZADOS NESTE TRABALHO.....	90
	APÊNDICE B – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DOS COMPOSTOS.....	93
	APÊNDICE C – ESPECTROS DE RAMAN DOS COMPOSTOS.....	97
	APÊNDICE D – ESPECTROS DE RMN DE $^1\text{H}$ E $^{13}\text{C}$ DOS COMPOSTOS.....	100
	APÊNDICE E – ESPECTROS DE RMN DE $^{195}\text{Pt}$ DOS COMPOSTOS.....	108

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CÂNCER

Câncer é o nome dado a um conjunto de doenças que tem em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo se disseminar para outras regiões do corpo, o que recebe o nome de metástase. Segundo a Organização Mundial de Saúde, no ano de 2030, haverá 27 milhões de novos casos de câncer, 17 milhões de mortes pela doença e 75 milhões de pessoas vivendo com câncer e o maior efeito desse aumento incidirá nos países em desenvolvimento (INCA – Instituto Nacional do Câncer - Dia nacional de combate ao câncer). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa para o biênio 2016-2017, aponta a ocorrência de aproximadamente 600 mil novos casos de câncer no Brasil o que reforça a magnitude do problema (INCA – Instituto Nacional do Câncer – Estimativa 2016/2017).

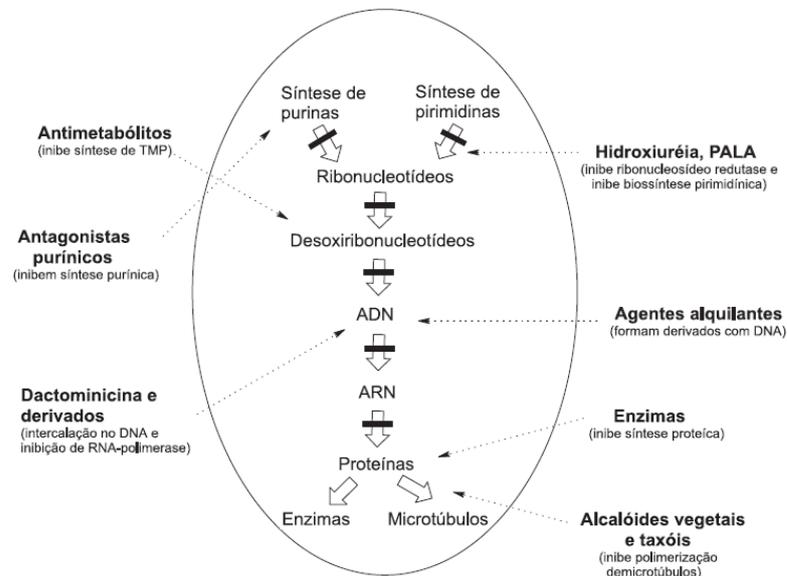
Existem três tipos principais de tratamentos para o câncer: cirurgia, radioterapia e quimioterapia, que podem ser empregadas em separado ou em conjunto, em caso de necessidade. O objetivo da quimioterapia é destruir as células malignas e preservar as normais, no entanto, a maioria dos quimioterápicos atua de forma não-específica, lesando ambas. As células de rápido crescimento são as mais afetadas, como por exemplo as células do tecido capilar, o que explica os efeitos colaterais como náuseas e queda dos cabelos (ALMEIDA *et al*, 2005).

Em 1942, Goodman e Gilman mostraram a redução do tumor de um paciente com linfoma, ao ser tratado com mecloretamina, essa foi a primeira demonstração que compostos químicos poderiam ser usados no tratamento do câncer. Porém, a ideia da cura do câncer surgiu apenas aproximadamente 20 anos depois, com a cura de camundongos com leucemia quando tratado com ciclofosfamida. Desde então muitas pesquisas foram realizadas com o objetivo de encontrar compostos mais ativos, mas a busca pelo fármaco ideal ainda perdura até os dias de hoje (BARRA, NETO, 2015).

Devido ao grande número de compostos que vem sendo desenvolvidos, tornou-se necessário o agrupamento dos mesmos em classes, porém, devido a grande diversidade estrutural destes compostos o critério classificatório não leva em conta a estrutura das moléculas anticancerígenas, leva em conta apenas o ponto de interferência no mecanismo de

ação das diferentes etapas da síntese do DNA, transcrição e transdução (Figura 1). No entanto, essa classificação não abrange todos os agentes antineoplásicos conhecidos, como por exemplo, os agentes hormonais (ALMEIDA *et al*, 2005).

**Figura 1:** Classificação dos agentes antineoplásicos.



**Fonte:** ALMEIDA *et al*, 2005.

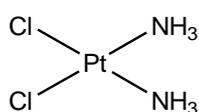
Alguns obstáculos encontrados no tratamento do câncer são os efeitos colaterais e a resistência celular, que pode ser causada pela perda do transportador da droga e pela modificação dos mecanismos de efluxo e reparo (GOTTESMAN, 2002). Para contornar esses fatores, têm sido desenvolvidos novos fármacos, sistemas carreadores de drogas e tem-se buscado novos alvos terapêuticos. Muitos avanços foram alcançados nessa área, no entanto, muitos estudos ainda devem ser feitos, uma vez que, as características específicas de cada célula tornam cada tipo de tumor único, sendo impossível encontrar um tratamento que seja adequado para todas as neoplasias (FLOREA, BUSSELBERG, 2011).

## 1.2 COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO NA TERAPIA DO CÂNCER

### 1.2.1 Complexos de platina

As propriedades antineoplásicas da *cis*-diaminodicloridoplatina(II) (cisplatina), figura 2, foram descobertas por Rosenberg e colaboradores, na década de 60 (KELLAND, 2007). Essa descoberta impulsionou o estudo de complexos metálicos para uso na quimioterapia. A cisplatina é um dos agentes oncológicos mais utilizados e eficazes contra os cânceres de testículo, ovário, cabeça e pescoço (DASARI, TCHOUNWOU, 2014).

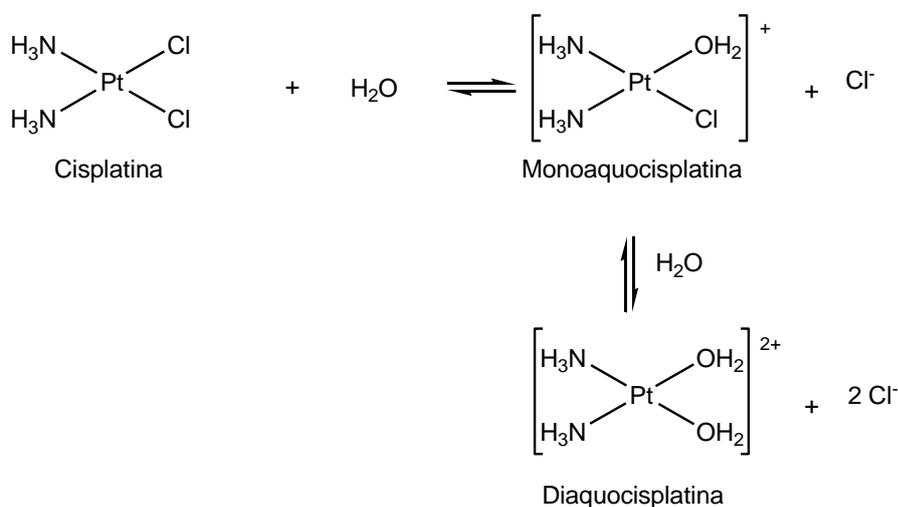
**Figura 2:** Cisplatina



**Fonte:** A própria autora.

Sabe-se que o principal alvo celular da cisplatina é o DNA, e estudos sobre seu mecanismo de ação apontam que ao entrar na célula a mesma sofre sucessivas reações de hidrólise formando espécies mais reativas (figura 3) como  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{OH}_2)]^+$  e  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ , que interagem rapidamente com os alvos celulares. Além do DNA, também são alvo dos complexos de platina as biomoléculas contendo enxofre, como por exemplo, a glutatona, albumina, cisteína e metionina. A concentração de cloreto extracelular é maior do que a concentração intracelular, desse modo no meio intracelular é favorecida a formação de espécies hidrolisadas que se ligam ao DNA inibindo os processos de transcrição e replicação celular, ocasionando a morte programada da célula, também conhecida como apoptose (WANG, LIPPARD, 2005).

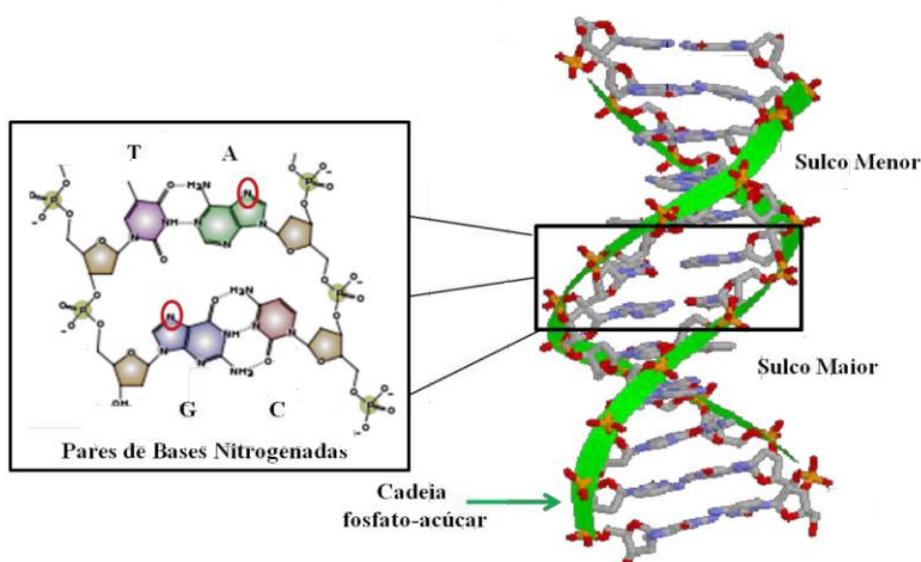
**Figura 3:** Hidrólise da cisplatina.



**Fonte:** A própria autora.

O principal alvo celular da cisplatina, que é o DNA (figura 4), possui a forma de uma dupla hélice, que é formada por blocos repetitivos, onde cada um deles é constituído por uma base nitrogenada, um grupo fosfato e uma molécula de açúcar 2'-desoxi-D-ribose. As bases nitrogenadas são divididas em púricas e pirimídicas, sendo as púricas a guanina (G) e a adenina (A), e as pirimídicas a citosina (C) e a timina (T). A estrutura de dupla hélice é mantida por interações de hidrogênio entre as bases complementares de fitas opostas (FONTES *et al*, 2005).

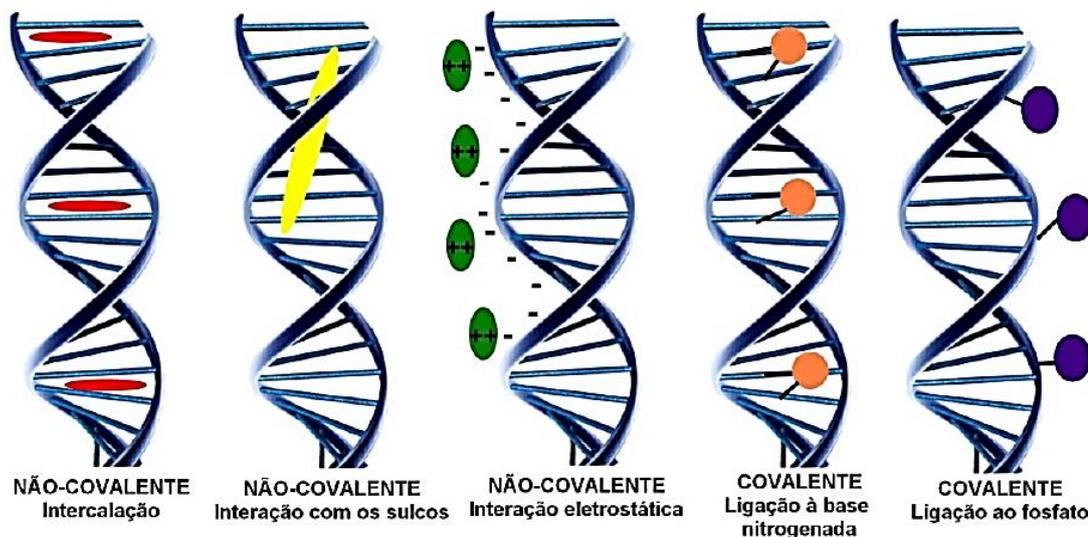
**Figura 4:** Representação da estrutura de dupla hélice do DNA



**Fonte:** NEVES, VARGAS, 2011.

O DNA é uma macromolécula que apresenta uma estrutura muito rica em possibilidades de interações, o que faz com que os complexos metálicos possam interagir com o mesmo de forma covalente, por meio da ligação do metal as bases nitrogenadas ou ao grupo fosfato, de forma não-covalente por meio de interações eletrostáticas entre o complexo carregado e o fosfato, por meio de interações hidrofóbicas, ou ainda por intercalação entre os pares de bases do DNA. Essas interações possíveis estão representadas na figura 5 (BARRA, NETO, 2015).

**Figura 5:** Representação dos tipos de interação com o DNA.



Fonte: BARRA, NETO, 2015.

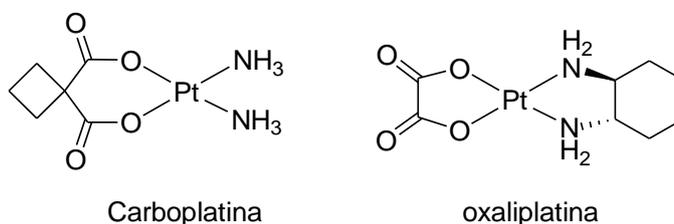
A cisplatina interage com o DNA de maneira covalente podendo se ligar ao DNA por meio de uma ligação intrafita (ligada a duas bases na mesma fita de DNA), interfita (ligada a duas diferentes fitas) e também pode se ligar a uma fita de DNA e a uma proteína. A interação intrafita pode ser dividida em 1,2-intrafita, onde a platina se liga a duas bases adjacentes e 1,3-intrafita que é quando se liga a duas bases não adjacentes (WANG, LIPPARD, 2005). Entretanto, outros complexos de platina podem interagir de outras maneiras dependendo de sua estrutura.

Apesar de sua grande eficácia, o uso clínico da cisplatina vem sendo limitado devido a efeitos colaterais graves tais como nefrotoxicidade, neurotoxicidade e ototoxicidade, e ainda pelo surgimento de células resistentes à cisplatina. Dessa forma, a busca por análogos objetiva agir eficazmente em um grande número de tumores, minimizar efeitos colaterais e superar a resistência das células tumorais (DASARI, TCHOUNWOU, 2014).

No contexto da busca por análogos, foram aprovados para uso mundial dois outros complexos de platina(II), a carboplatina e a oxaliplatina, figura 6. A carboplatina foi o segundo fármaco a receber aprovação para uso clínico e difere da cisplatina pela presença de um ligante carboxilato no lugar dos cloretos. Comparada à cisplatina, a carboplatina é menos reativa, o que implica no fato da mesma se ligar menos a espécies contendo enxofre que estão presentes no plasma e também, é excretada mais facilmente na urina, o que faz com que seja

menos tóxica que a cisplatina. No entanto, este fármaco é menos ativo que a cisplatina em alguns tipos de cânceres (NEVES, VARGAS, 2011).

**Figura 6:** Carboplatina e oxaliplatina.

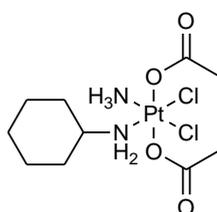


**Fonte:** A própria autora.

Já a oxaliplatina, difere da estrutura tradicional pela presença do ligante carreador DACH (diaminociclohexano) e pelo grupo abandonador oxalato. A mesma forma adutos com o DNA que não são reconhecidos pelo sistema de reparo do mesmo e seus metabólitos ativos se acumulam pouco no plasma, o que implica, respectivamente, em maior atividade em células resistentes à cisplatina e em ausência de nefrotoxicidade (NEVES, VARGAS, 2011).

Ainda na busca por compostos ativos e com poucos efeitos colaterais, outros compostos que foram amplamente estudados foram os complexos de platina(IV), como por exemplo a satraplatina, figura 7, que é o composto de platina(IV) mais estudado, foi o primeiro a ser administrado por via oral e apresentou atividade em células cancerígenas humanas resistentes à cisplatina, a mesma alcançou testes clínicos, mas foi desacreditada (AKSHINTALA *et al.*, 2015).

**Figura 7:** Satraplatina.

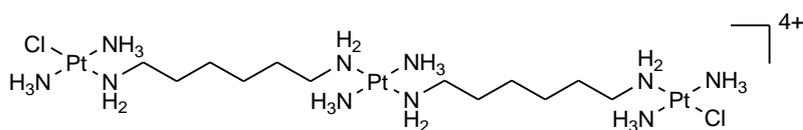


**Fonte:** A própria autora.

Com o objetivo de superar a resistência celular, compostos com a capacidade de interagir com o DNA de forma diferente da tradicional, também foram alvo de grande interesse. Dentre estes compostos destacam-se o BBR3464 e o triplatinNC. O BBR3464,

figura 8, apresenta em sua estrutura três átomos de platina, sendo que os das extremidades se ligam a dois cloretos, que podem ser substituídos por bases nitrogenadas do DNA, formando dois adutos monofuncionais. O mesmo apresenta a capacidade de formar ligações cruzadas flexíveis, intra e interfitas de longo alcance, o que ocasiona distorções na molécula de DNA. Além disso, o mesmo também pode interagir com o fosfato presente na estrutura do DNA, uma vez que o mesmo é carregado (WHEATE *et al.*, 2010).

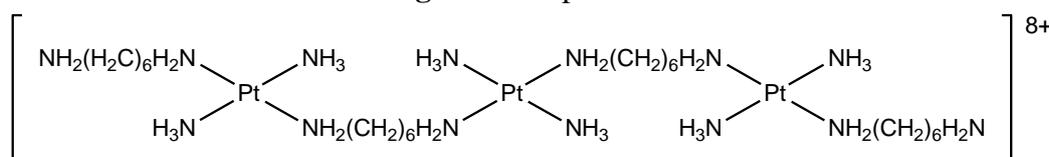
**Figura 8:** BBR3464.



**Fonte:** A própria autora.

Já o triplatinNC, figura 9, que apresenta carga +8, se difere do BBR3464 pela substituição dos cloretos por uma hexanodiamina e além de interagir com o DNA de forma diferente da *cis*-DDP, também apresenta diferente mecanismo de entrada na célula. Com relação à entrada do triplatinNC na célula, a mesma é mediada por proteoglicanos, diferente da cisplatina que utiliza principalmente os transportadores hCTR1 e OCTs, além do transporte passivo. Já a interação entre o triplatinNC e o DNA é do tipo eletrostática com o fosfato presente nos nucleotídeos que compõem a estrutura do DNA e também por ligações de hidrogênio, o que causa distorções na dupla hélice do DNA (SILVA *et al.*, 2012).

**Figura 9:** TriplatinNC.



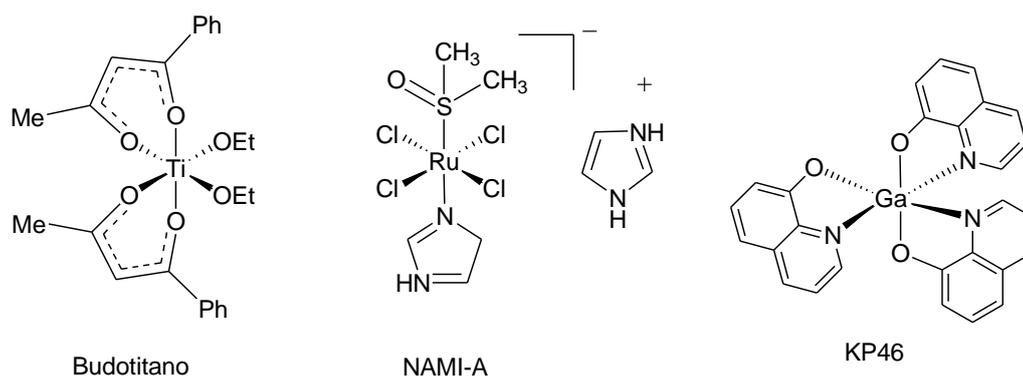
**Fonte:** A própria autora.

O complexo BBR3464 chegou a testes clínicos de fase II e se mostrou ativo em concentrações até 1000 vezes mais baixas que a cisplatina em células sensíveis à mesma e foi ativo também em células resistentes de glioma, ovário e osteosarcoma, no entanto foi desacreditado (WHEATE *et al.*, 2010). Já o triplatinNC apresentou maior acúmulo celular quando comparado à cisplatina e apesar de ser menos ativo que a cisplatina, o mesmo apresenta citotoxicidade da ordem de micromolar ( $\mu\text{M}$ ) (HARRIS, RYAN, FARRELL, 2005) (NEVES, VARGAS, 2011).

### 1.2.2 Outros complexos como possíveis antitumorais

Com a descoberta da cisplatina o interesse por complexos derivados de outros íons metálicos também cresceu como os complexos a base de rutênio (PAGE, 2012), titânio (KOSTOVA, 2009), ouro (TIEKINK, 2008), entre outros (FARRELL, 2003). A figura 10 destaca três desses complexos que chegaram aos testes clínicos: o composto de titânio(IV), o budotitano, foi o primeiro complexo de metal diferente de platina que chegou aos testes clínicos, devido a sua atividade em células tumorais de colón (TSHUVA, ASHENHURTS, 2009); O complexo de Ru(III) NAMI-A, é bastante ativo em tumores com metástase (FARRELL, 2003); e o complexo de gálio(III) KP46, com possibilidade de administração por via oral (ALAMA *et al*, 2009).

**Figura 10:** Exemplos de compostos que chegaram aos testes clínicos para antitumorais.



**Fonte:** A própria autora.

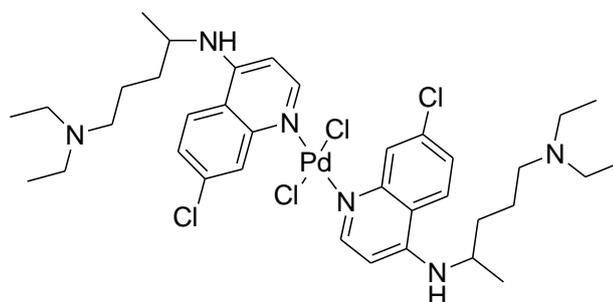
Outro íon metálico que tem sido alvo de constantes investigações é o Pd(II), uma vez que, o mesmo apresenta química de coordenação muito semelhante a da Pt(II), já que ambos possuem raio iônico muito semelhante ( $\text{Pt(II)} = 0,74 \text{ \AA}$  e  $\text{Pd(II)} = 0,78 \text{ \AA}$ ) (RUIZ *et al*, 2005). Os complexos de paládio apresentam algumas vantagens frente aos de Pt(II), como maior facilidade de obtenção e menor custo.

Comparado aos complexos de Pt(II), os análogos de Pd(II) são mais lábeis, visto que os mesmos sofrem troca dos ligantes cerca de  $10^5$  vezes mais rápido, sendo este um fator limitante no avanço da pesquisa desses complexos. Desse modo, deveria ocorrer a formação de espécies muito reativas que poderiam reagir no plasma sanguíneo, sendo o complexo, portanto impedido de alcançar seu alvo farmacológico. No entanto, uma alternativa para

diminuir a elevada reatividade dos complexos de paládio seria o uso de ligantes quelatos (GARAUFIS, HADJIKAKOU, HADJILIADIS, 2009), que é o alvo desse trabalho.

A literatura apresenta diversos compostos de paládio(II) com atividade antiviral, antifúngica, antimicrobiana e antitumoral (GARAUFIS, HADJIKAKOU, HADJILIADIS). Estudos mostraram o aumento da atividade antitumoral de complexos de paládio com derivados da cloroquina, figura 11, quando comparados com o ligante livre (NAVARRO *et al.*, 2006).

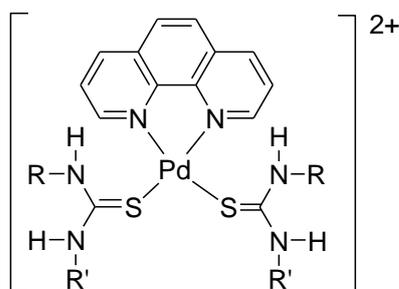
**Figura 11:** Complexo de paládio derivado da cloroquina.



**Fonte:** NAVARRO *et al.*, 2006.

Um outro estudo avalia alguns complexos de paládio em três linhagens tumorais humanas, sendo uma delas resistente a cisplatina. Com base no mesmo, percebe-se que os compostos não apresentaram uma boa atividade nas células sensíveis à cisplatina, no entanto mostraram-se ativos na célula resistente. Na figura 12, é possível visualizar a estrutura dos mesmos, onde os complexos 2 e 3 foram mais ativos que o complexo 1 (BARRA *et al.*, 2016).

**Figura 12:** Complexos de paládio com 1,10-fenantrolina.



- 1; R = R' = H  
 2; R = H; R' = CH<sub>3</sub>  
 3; R = R' = CH<sub>3</sub>

**Fonte:** BARRA *et al.*, 2016.

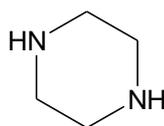
Investigações sobre o mecanismo de ação dos compostos de paládio sugerem que diferente da cisplatina os mesmos atuam ligando-se ao DNA preferencialmente da maneira interfitá, fato que explica alguns compostos de paládio se mostram ativos em células resistentes (QUIROGA *et al.*, 1998).

### 1.3 ESCOLHA DO LIGANTE

Objetivando uma melhor atividade pode-se também variar os ligantes, onde uma classe bastante interessante de ligantes são as diaminas aromáticas. A vantagem de se utilizar aminas relativamente inertes é que as mesmas não sofrem transformações no meio biológico e podem formar interações de hidrogênio com o DNA. O fato de aminas terem a capacidade de formar ligações de hidrogênio com o DNA é bastante positivo, visto que foi observado que a atividade aumenta com o número de interações possíveis. A presença de um anel aromático pode favorecer a intercalação do ligante nas bases ou sulcos do DNA propiciando outra forma de interação (FONTES *et al.*, 2005).

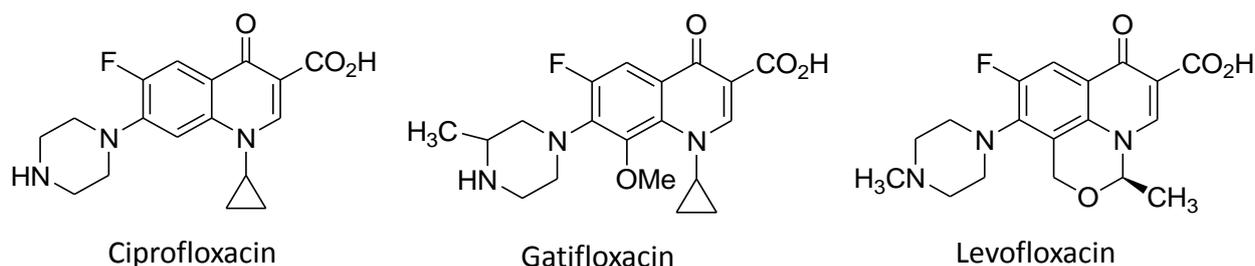
A piperazina, figura 13, é uma diamina utilizada como um agente anti-helmíntico (ARBO, BASTOS, CARMO, 2012) e também está presente em antibióticos, como as fluoroquinolonas (VIEIRA *et al.*, 2009).

**Figura 13:** Piperazina.



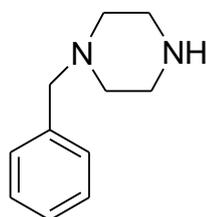
**Fonte:** A própria autora.

As fluoroquinolonas tem mostrado um amplo espectro de atividade contra parasitas, bactérias e micobacterias, incluindo cepas resistentes (VIEIRA *et al.*, 2009). Na figura 14, é possível observar ciprofloxacina, o gatifloxacina e o levofloxacina, que são exemplos de fluoroquinolonas e observando a estrutura dos mesmos, nota-se que ambos apresentam a piperazina em sua estrutura, o que torna interessante o estudo de complexos metálicos empregando a mesma, uma vez que, a coordenação pode potencializar a atividade.

**Figura 14:** Fluoroquinolonas.

**Fonte:** A própria autora.

Nesse contexto, uma classe interessante de ligantes são os derivados da benzilpiperazina, figura 15, que é uma substância psicoativa, ou seja, atua principalmente no sistema nervoso central onde modifica a função cerebral. Derivados da benzilpiperazina foram testados como possíveis anti-depressivos, alcançaram as fases I e II de ensaios clínicos e constatou-se que os mesmos são considerados pró-drogas, visto que, são metabolizados a BZP (Benzilpiperazina), que é ativa no organismo (ARBO, BASTOS, CARMO, 2012).

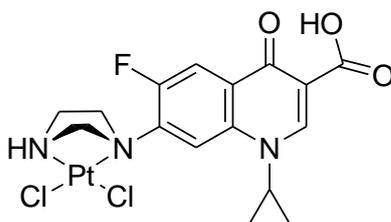
**Figura 15:** Benzilpiperazina.

**Fonte:** A própria autora.

A benzilpiperazina é consumida principalmente na forma de cápsulas e absorvida a partir do trato gastrointestinal (ARBO *et al*, 2014). O fato desse composto ser absorvido no trato gastrointestinal torna interessante a busca por complexos metálicos contendo análogos da BZP, visto que os mesmos devido a essa característica são bons candidatos e a serem administrados por via oral.

Tem sido relatado na literatura estudos que demonstram a capacidade do átomo de platina em se ligar aos dois nitrogênios da piperazina, formando um quelato. Um exemplo da coordenação da platina a essa diamina encontra-se na figura 16, no entanto tal coordenação não é muito comum (VIEIRA *et al.*, 2009).

**Figura 16:** Complexo de platina com um ligante derivado de fluoroquinolona.



**Fonte:** VIEIRA *et al*, 2009.

Ainda no intuito de obter complexos de platina(II) derivados de diaminas aromáticas, os ligantes derivados do feniloxadiazol com diaminas são alvo do presente trabalho. Os oxadiazóis (figura 17) são compostos heterocíclicos constituídos por anéis de cinco membros, sendo dois átomos de nitrogênio, um de oxigênio e dois de carbono e podem existir em diferentes formas isoméricas de acordo com a posição do nitrogênio (SOMANI, SHIRODKAR, 2009).

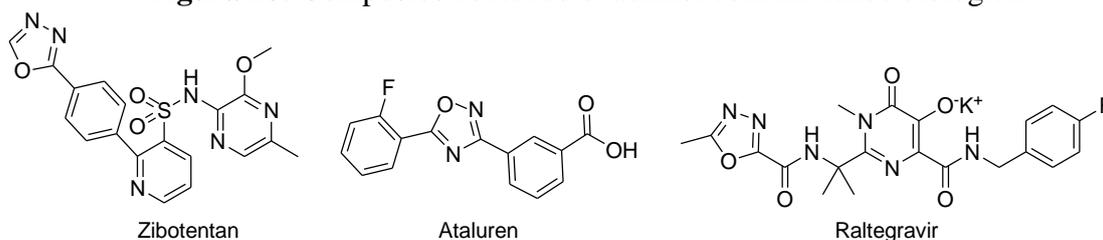
**Figura 17:** Representação dos oxadiazóis.



**Fonte:** A própria autora.

Os oxadiazóis estão presentes em compostos com conhecida ação farmacológica como, por exemplo, o raltegravir, uma droga antirretroviral que é utilizada no tratamento do HIV. Existem também compostos contendo este heterocíclico que ainda estão em fase de testes clínicos como o zibotentan como um agente anticancerígeno e ataluren para a fibrose cística. O raltegravir, zibotentan e o ataluren estão representados na figura 18 (BOSTROM *et al.*, 2011).

**Figura 18:** Compostos contendo oxadiazol com atividade biológica.



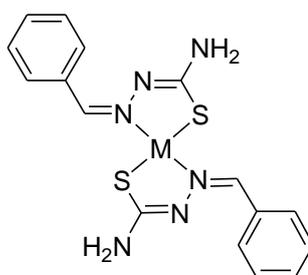
**Fonte:** A própria autora.

#### 1.4 OUTRAS APLICAÇÕES PARA COMPLEXOS DE PLATINA E PALÁDIO

Além da expressiva atividade antitumoral, os complexos de platina e paládio também tem se mostrado ativos em outros tipos de doenças. Alguns estudos tem relatado uma boa atividade antibacteriana, antiparasitária, antifúngica, entre outras.

Com relação à atividade antibacteriana, trabalhos relatam a importância do íon metálico para a atividade dos mesmos. Como por exemplo, na figura 19, encontra-se uma representação de um complexo de paládio e platina que apresentaram melhor atividade na cepa *S. aureus* do que o controle usado, o cloranfenicol (TAVARES *et al.*, 2014).

**Figura 19:** Complexo de paládio e platina derivado de tiossemicarbazona.

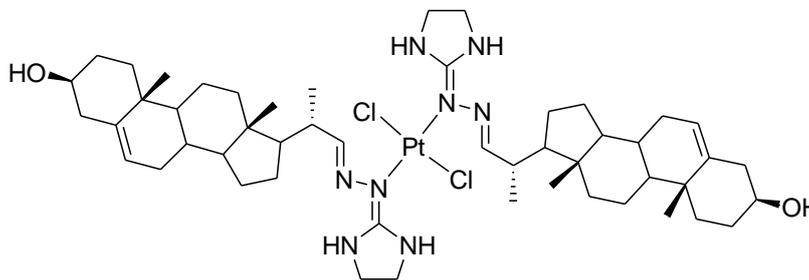


M = Pt e Pd

**Fonte:** TAVARES *et al.*, 2014.

Outra atividade que pode ser observada para esses complexos é a atividade antiparasitária, um exemplo da mesma é a atividade anti-tripanosomatídea, onde os compostos são testados em parasitas da família Trypanosomatidae, a qual pertencem o *Trypanosoma cruzi*, que causa a doença de Chagas e uma variedade de espécies de *Leishmania*, responsável por causar a leishmaniose. Na figura 20, pode se observar um complexo de platina que apresentou uma boa atividade quando testado em *Leishmania mexicana* e *Trypanosoma cruzi*, tendo sido mais ativo nos parasitas *Leishmania*, e não foi citotóxico em células imunocompetentes (NAVARRO *et al.*, 2015).

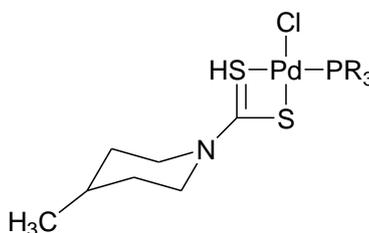
**Figura 20:** Complexo de platina com atividade anti-tripanosomatídea.



**Fonte:** NAVARRO *et al.*, 2015.

Complexos de paládio e platina também têm apresentado atividade antifúngica. Shareen e colaboradores estudaram a atividade antifúngica de nove complexos de paládio, onde observaram a atividade significativa dos mesmos nos fungos *Fusarium moniliformes*, *Fusarium saolani*, *Mucor sp.*, *Aspergillus niger* e *Aspergillus fumigatus*, sendo mais ativos no fungo *F. moniliformes*, encontra-se na figura 21 um desses complexos (SHAREEN *et al.*, 2010).

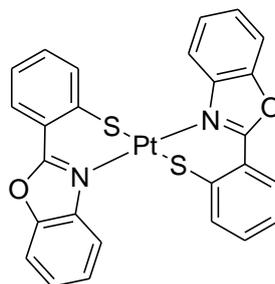
**Figura 21:** Exemplo de composto com atividade antifúngica.



**Fonte:** SHAREEN *et al.*, 2010.

Um exemplo de complexos de platina(II) com atividade antifúngica encontra-se em um trabalho de Samota e Seth, onde avaliou-se a atividade de complexos com ligantes derivados do benzoxazol nos fungos *Aspergillus niger* and *Fusarium oxysporum*. Foi possível observar que a atividade antifúngica aumentou após a complexação, o que mostra a importância do íon metálico, na figura 22, observa-se um desses complexos (SAMOTA, SETH, 2009).

**Figura 22:** Exemplo de complexo de platina(II) com atividade antifúngica.



**Fonte:** SAMOTA, SETH, 2009.

Como pode ser visto por meio dos exemplos acima os complexos de platina e paládio têm apresentado diversas outras aplicações, além da atividade anticancerígena, desse modo uma vez que os mesmos não sejam ativos em células saudáveis, eles podem ser empregados no tratamento de outras doenças, o que os torna tão atrativos.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Obter novos complexos de platina(II) e paládio(II) contendo ligantes derivados do fenil-oxadiazol e da benzilpiperazina na expectativa de que possam apresentar atividade biológica promissora unindo potenciais grupos moleculares com conhecida ação farmacológica.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

**2.2.1** Sintetizar oito complexos com os ligantes derivados do fenil-oxadiazol (ligantes **A**, **B**, **C** e **D**), sendo quatro de platina (**1**, **2**, **3** e **4**) e quatro de paládio (**5**, **6**, **7** e **8**), que variam entre si devido a presença dos substituintes NO<sub>2</sub> em *para* e em *meta*, e do CF<sub>3</sub> no anel aromático.

**2.2.2** Sintetizar três ligantes derivados da benzilpiperazina (**E**, **F** e **G**), que diferem entre si devido ao substituinte na posição para do anel aromático (H, NO<sub>2</sub> e Cl) e seus respectivos complexos de paládio (**9**, **10** e **11**), visando avaliar a influência do substituinte na atividade biológica.

**2.2.3** Caracterizar os ligantes e os complexos pelos métodos usuais de análise, que compreendem espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia Raman, análise elementar de C, N e H, e RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e <sup>195</sup>Pt.

**2.2.4** Avaliar a atividade biológica dos ligantes e dos complexos por meio da viabilidade celular em linhagens normais e tumorais, da atividade antibacteriana pelo CIM dos mesmos em diferentes cepas e atividade antiparasitária através do IC<sub>50</sub> sobre a cepa Talahuen de *Trypanosoma Cruzi*.

### 3 PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1 PROCEDÊNCIA DOS SOLVENTES E REAGENTES

Os reagentes (p.a.) foram utilizados nas sínteses sem purificação prévia. A procedência dos reagentes e solventes empregados nas sínteses está apresentada na tabela 1.

**Tabela 1:** Procedência dos reagentes utilizados nas sínteses.

<b>Reagentes</b>	<b>Procedência</b>	<b>Solventes</b>	<b>Procedência</b>
Ácido Bromídrico	Vetec	Cloreto de metileno	Vetec
Álcool 4-clorobenzílico	Sigma-Aldrich	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Sigma-Aldrich
Cloreto de benzila	Sigma-Aldrich	Etanol	Vetec
Cloreto de 4-nitrobenzila	Sigma-Aldrich	Metanol	Vetec
Tetracloridoplatinato de potássio	Sigma-Aldrich		
Tetracloridopaladato de potássio	Sigma-Aldrich		

**Fonte:** A própria autora.

## 3.2 MÉTODOS INSTRUMENTAIS

### 3.2.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{195}\text{Pt}$ , Dept 135 e COSY foram obtidos utilizando um equipamento de RMN modelo Avancer III HD, Bruker, 500 MHz. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e o solvente utilizado foi DMSO- $d_6$ .

### 3.2.2 Espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho (IV)

Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrômetro BRUCKER ALPHA FT-IR Spectrometer, na região de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ , resolução espectral de 4  $\text{cm}^{-1}$ , com 64 varreduras, utilizando como suporte janelas de NaCl e pastilhas de KBr.

### 3.2.3 Espectroscopia vibracional de espalhamento Raman

Os espectros Raman foram obtidos usando um espectrômetro BRUCKER RFS 100 FT-Raman instrumento equipado com detector de germânio refrigerado com nitrogênio líquido, com excitação de 1064 nm a partir de um laser Nd: YAG, no intervalo entre 4000 e 50  $\text{cm}^{-1}$  e resolução espectral de 4  $\text{cm}^{-1}$ , com uma media de 500 scans, com potencia entre 10 e 20 mW em fase sólida.

### 3.2.4 Análise elementar

A análise de C, H e N dos compostos foi feita na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo – USP em um analisador elementar Perkin Elmer 2400 series ii.

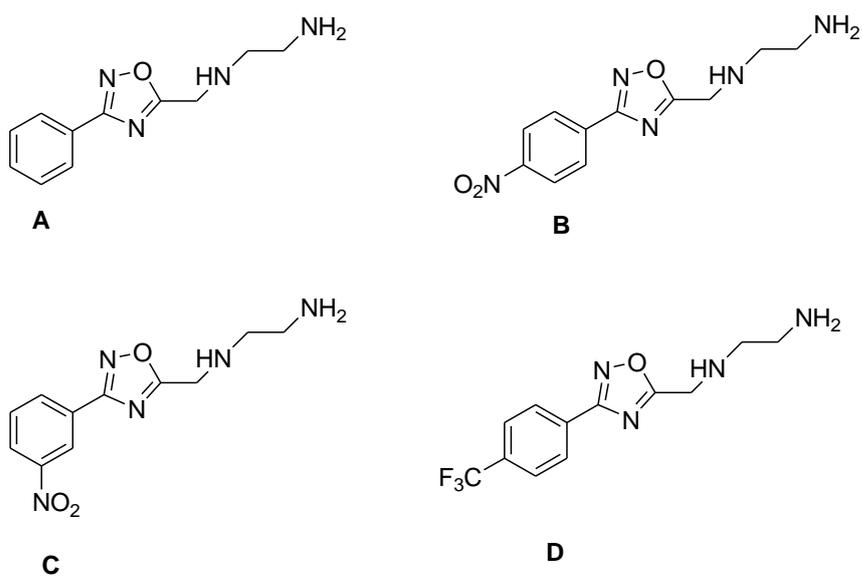
### 3.2.5 Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho digital de ponto de fusão modelo MQAPF/Microquímica.

### 3.3 LIGANTES DERIVADOS DO FENIL-OXADIAZOL:

Os ligantes **A**, **B**, **C** e **D**, derivados de diaminas com fenil-oxadiazol, figura 23, foram fornecidos pelo grupo de pesquisa da professora Mara Rúbia Costa Couri do departamento de Química da UFJF.

**Figura 23:** Ligantes derivados do fenil-oxadiazol.

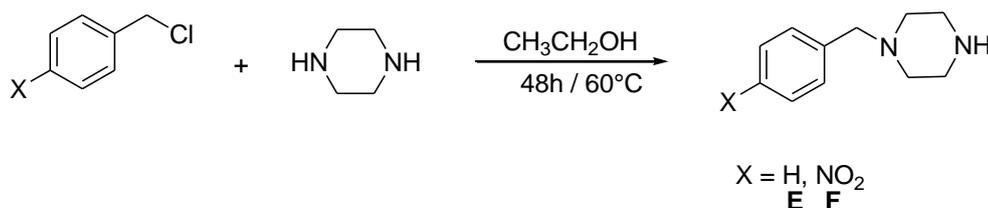


**Fonte:** A própria autora.

### 3.4 SÍNTESE DOS LIGANTES DERIVADOS DA BENZILPIPERAZINA

A síntese dos ligantes **E** e **F** ( $X = \text{H}$  e  $\text{NO}_2$ , respectivamente) foi feita por meio da reação dos respectivos cloretos de benzila com a piperazina, como representado no esquema 1.

**Esquema 1:** Síntese dos ligantes E e F.

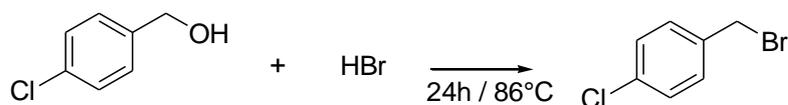


**Fonte:** A própria autora.

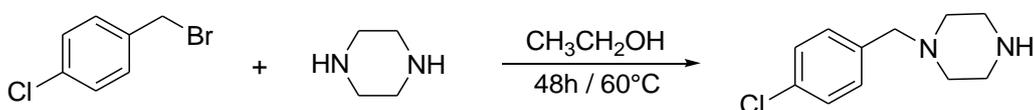
Adicionou-se lentamente 100 mL de solução etanólica contendo 20 mmol do respectivo cloreto de benzila (2,3 e 2,7 mL) a 60 mL de solução etanólica contendo 100 mmol (8,6 g) de piperazina. A reação permaneceu sob agitação a 60 °C por 48 horas até a formação do produto e foi acompanhada por cromatografia em camada delgada utilizando como eluente cloreto de metileno e metanol na proporção 9:1, onde foi observado o consumo dos reagentes de partida.

Foi feita uma extração em cloreto de metileno e água com o objetivo de remover, na fase aquosa, a piperazina usada em excesso, e o conteúdo da fase orgânica foi purificado por coluna cromatográfica com diclorometano e metanol, onde foi possível remover inicialmente o respectivo cloreto e o subproduto dibenzilado, e finalmente o último a ser eluído foi o produto de interesse.

A síntese do ligante contendo cloro como substituinte no anel aromático (ligante **G**) foi feita em duas etapas, onde na primeira etapa, esquema 2, partiu-se do álcool benzílico obtendo-se o brometo de benzila. O brometo foi obtido por meio da reação do álcool com ácido bromídrico 42% a uma temperatura de 86 °C, obtendo-se assim um sólido branco cristalino que foi purificado por extração em diclorometano e água.

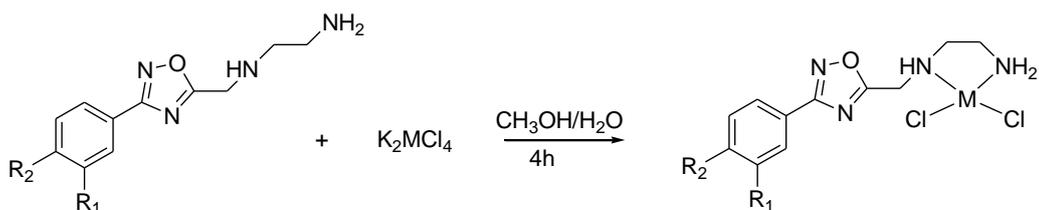
**Esquema 2:** Síntese do brometo de 4-clorobenzila.**Fonte:** A própria autora

A segunda etapa, esquema 3, seguiu o mesmo procedimento da obtenção dos ligantes **E** e **F**.

**Esquema 3:** Síntese do ligante **G**.**Fonte:** A própria autora.

### 3.5 SÍNTESE DOS COMPLEXOS DERIVADOS DO FENIL-OXADIAZOL

A síntese dos complexos foi realizada a partir da reação dos ligantes com o sal do metal ( $\text{K}_2\text{MCl}_4$ ), na proporção de 1:1, como pode ser observado no esquema 4.

**Esquema 4:** Síntese dos complexos derivados do fenil-oxadiazol.

M = Pt	R <sub>1</sub> = -H;	R <sub>2</sub> = -H	<b>1</b>	M = Pd	R <sub>1</sub> = -H;	R <sub>2</sub> = -H	<b>5</b>
	R <sub>1</sub> = -H;	R <sub>2</sub> = -NO <sub>2</sub>	<b>2</b>		R <sub>1</sub> = -H;	R <sub>2</sub> = -NO <sub>2</sub>	<b>6</b>
	R <sub>1</sub> = -NO <sub>2</sub> ;	R <sub>2</sub> = -H	<b>3</b>		R <sub>1</sub> = -NO <sub>2</sub> ;	R <sub>2</sub> = -H	<b>7</b>
	R <sub>1</sub> = -H;	R <sub>2</sub> = -CF <sub>3</sub>	<b>4</b>		R <sub>1</sub> = -H;	R <sub>2</sub> = -CF <sub>3</sub>	<b>8</b>

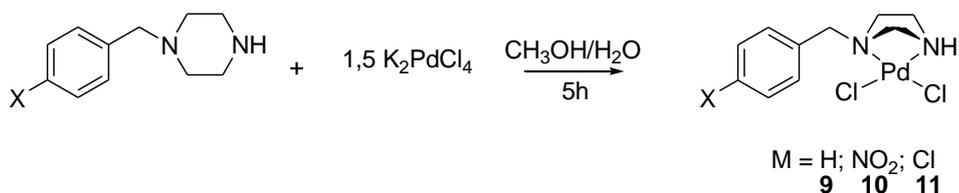
**Fonte:** A própria autora.

A obtenção dos complexos de platina(II) e de paládio(II), foi realizada a partir da adição de 0,3 mmol do ligante em 1 mL de metanol a 0,3 mmol do sal do metal em 2,5 mL de água. A reação foi mantida ao abrigo da luz, em temperatura ambiente por 4 horas. Os sólidos obtidos foram lavados com água, metanol e cloreto de metileno a quente.

### 3.6 SÍNTESE DOS COMPLEXOS DERIVADOS DA BENZILPIPERAZINA

A síntese dos complexos foi realizada a partir da reação dos ligantes com o sal de paládio, na proporção de 1:1,5, como pode ser observado no esquema 4.

**Esquema 5:** Síntese dos complexos derivados da benzilpiperazina.

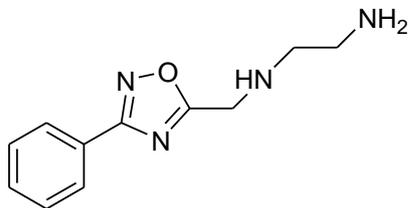


**Fonte:** A própria autora.

Os complexos de paládio foram obtidos por meio da adição de uma suspensão contendo 0,3 mmol do ligante em 1 mL de metanol a uma solução contendo 0,45 mmol do sal de paládio em 2,5 mL de água. A reação foi mantida ao abrigo da luz, em temperatura ambiente por 5 horas. Os sólidos obtidos foram lavados com água, metanol e cloreto de metileno a quente.

## 3.7 DADOS DOS LIGANTES DERIVADOS DO FENIL-OXADIAZOL

## 3.7.1 Ligante A



Nome IUPAC: 1-((3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)etilenodiamina

Fórmula molecular:  $C_{11}H_{14}N_4O$

Massa molar: 218 g/mol

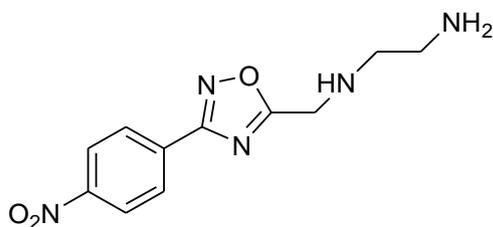
Característica física: óleo amarelo

**IV ( $cm^{-1}$ ):** 3349, 3294, 3063, 2928, 2852, 1444, 1070.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 2,61 (m, 4H,  $CH_2$ -NH e  $CH_2$ - $NH_2$ ); 4,06 (s, 2H,  $CH_2$ -oxadiazol); 7,56 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz, **Ph**), 8,02 (m, 2H, **Ph**).

**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 41,2 (C- $NH_2$ ); 44,2(C-NH); 51,7 (HN-C-oxadiazol); 126,3 (C-Ph); 127,0; 129,3; 131,5 (HC-Ph); 167,4 (N-C-N); 179,6 (N-C-O).

## 3.7.2 Ligante B



Nome IUPAC: 1-[[3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]etilenodiamina

Fórmula molecular:  $C_{11}H_{13}N_5O_3$

Massa molar: 263 g/mol

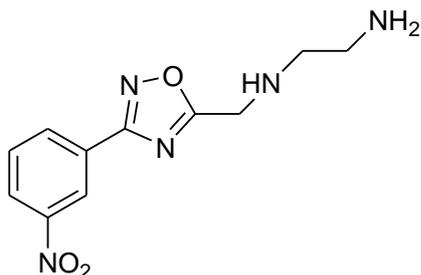
Característica física: óleo marrom

**IV ( $cm^{-1}$ ):** 3360, 3302, 3107, 2946, 2861, 1516, 1415, 1340, 1106.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 2,62 (m, 4H,  $CH_2$ -NH e  $CH_2$ - $NH_2$ ); 4,12 (s, 2H,  $CH_2$ -oxadiazol); 8,27 (d, 2H,  $J = 9$  Hz, **Ph**), 8,41 (d, 2H,  $J = 9$  Hz, **Ph**).

**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 41,1 (C- $NH_2$ ); 44,2(C-NH); 51,5 (HN-C-oxadiazol); 124,5 (C-Ph); 128,4; 132,0; 149,2 (HC-Ph); 166,1 (N-C-N); 180,4 (N-C-O).

### 3.7.3 Ligante C



Nome IUPAC: 1-[[3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]enodiamina

Fórmula molecular:  $C_{11}H_{13}N_5O_3$

Massa molar: 263 g/mol

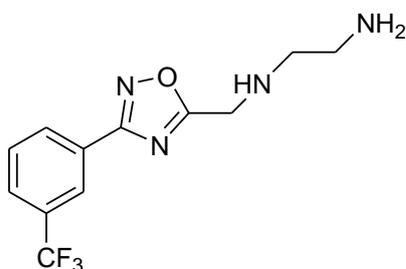
Característica física: óleo marrom

**IV ( $cm^{-1}$ ):** 3362, 3304, 3090, 2939, 2861, 1516, 1446, 1346, 1075.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 2,61 (m, 4H,  $CH_2$ -NH e  $CH_2$ - $NH_2$ ); 4,11 (s, 2H,  $CH_2$ -oxadiazol); 7,86 (t, 1H,  $J = 8$  Hz, **Ph**), 8,43 (m, 3H, **Ph**), 8,70 (m, 1H, **Ph**).

**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 41,2 (C- $NH_2$ ); 44,3 (C-NH); 51,8 (HN-C-oxadiazol); 121,5; 126,1 (HC-Ph); 127,7 (C-Ph); 131,3; 133,1 (HC-Ph), 148,3 (C- $NO_2$ ); 166,1 (N-C-N); 180,4 (N-C-O).

### 3.7.4 Ligante D



Nome IUPAC: 1-[[3-(3-trifluormetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]etilenodiamina

Fórmula molecular:  $C_{12}H_{13}F_3N_4O$

Massa molar: 286 g/mol

Característica física: óleo incolor

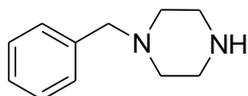
**IV ( $cm^{-1}$ ):** 3357, 2940, 2869, 1418, 1326, 1066.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 2,61 (m, 4H,  $CH_2$ -NH e  $CH_2$ - $NH_2$ ); 4,09 (s, 2H,  $CH_2$ -oxadiazol); 7,92 (d, 2H,  $J = 8$  Hz, **Ph**), 8,21 (d, 2H,  $J = 8$  Hz, **Ph**), 8,70 (m, 1H, **Ph**).

**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 41,2 (C- $NH_2$ ); 44,2 (C-NH); 51,8 (HN-C-oxadiazol); 120,6 (q,  $^1J = 271,5$  Hz, C- $F_3$ ); 126,3; 127,9 (HC-Ph); 130,1 (C-Ph); 130,9 (q,  $^2J = 31,5$  Hz, C- $CF_3$ ); 166,5 (N-C-N); 180,2 (N-C-O).

### 3.8 DADOS DOS LIGANTES DERIVADOS DA BENZILPIPERAZINA

#### 3.8.1 Ligante E



Nome IUPAC: Benzilpiperazina

Fórmula molecular:  $C_{11}H_{16}N_2$

Massa molar: 176 g/mol

Característica física: sólido bege.

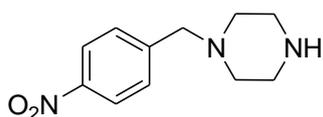
Ponto de fusão: 68,5 °C

**IV ( $cm^{-1}$ ):** 3408, 3028, 2934, 2802, 1534, 1300.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 2,31 (m, 4H,  $CH_2$ -NH); 2,73 (m, 4H,  $CH_2$ -N); 3,42 (s, 2H,  $CH_2$ -Ph); 7,29 (m, 5H, Ph).

**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 45,05 (C-NH); 53,09 (C-N); 62,07 (C-Ph); 126,9; 128,2; 128,9; 138,1 (C, Ph).

#### 3.8.2 Ligante F



Nome IUPAC: 4-nitrobenzilpiperazina

Fórmula molecular:  $C_{11}H_{15}O_2N_3$

Massa molar: 221 g/mol

Característica física: sólido amarelo

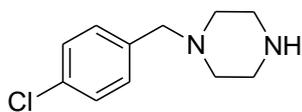
Ponto de fusão: 79,5 °C

**IV ( $cm^{-1}$ ):** 3406, 3078, 2944, 2802, 1516, 1348, 1300.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 2,29 (s, 4H,  $CH_2$ -NH); 2,68 (s, 4H,  $CH_2$ -N); 3,55 (s, 2H,  $CH_2$ -Ph); 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ph), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ph).

**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 45,51 (C-NH); 54,01 (C-N); 61,84 (C-Ph); 123,3; 129,7; 146,5; 146,9 (C, Ph).

### 3.8.3 Ligante G



Nome IUPAC: 4-clorobenzilpiperazina

Fórmula molecular:  $C_{11}H_{15}N_2Cl$

Massa molar: 210,5 g/mol

Característica física: óleo amarelo

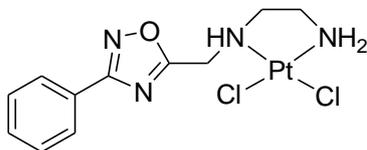
**IV ( $cm^{-1}$ ):** 3382, 3032, 2805, 2765, 1303, 1095.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 2,26 (s, 4H,  $CH_2$ -NH); 2,68 (s, 4H,  $CH_2$ -N); 3,38 (s, 2H,  $CH_2$ -Ph); 7,28 (d, 2H, J = 8,5 Hz, **Ph**), 7,33 (d, 2H, J = 7,5 Hz, **Ph**).

**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 45,48 (C-NH); 53,84 (C-N); 61,90 (C-Ph); 128,08; 131,36; 137,34 (C, Ph).

## 3.9 DADOS DOS COMPLEXOS DERIVADOS DO FENIL-OXADIAZOL

## 3.9.1 Complexo 1



Nome IUPAC: Diclorido[1-{(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil}etilenodiamina- $\kappa^2N$ ]platina(II)

Fórmula molecular:  $C_{11}H_{14}N_4OPtCl_2$

Massa molar: 484 g/mol

Característica física: sólido amarelo

Ponto de decomposição: 262,8 °C

**IV ( $cm^{-1}$ ):** 3284, 3179, 1441, 1070, 1066.

**Raman ( $cm^{-1}$ ):** 3074, 2966, 2893, 1608, 1527, 1475, 1446, 1159, 1005, 966, 577, 332, 160, 114.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 2,36 (m, 2H,  $CH_2-NH_2$ ); 2,69 (m, 2H,  $CH_2-NH$ ); 4,35 (dd, 1H,  $J = 15,5$  Hz,  $J = 9$  Hz  $CH_2$ -oxadiazol); 4,75 (dd, 1H,  $CH_2$ -oxadiazol); 5,42 (m, 2H,  $NH_2$ ); 7,18 (sl, 1H,  $NH$ ); 7,59; 7,60; 7,61 (t, 3H,  $J = 5$  Hz, Ph); 8,03; 8,05 (d, 2H,  $J = 10$  Hz, Ph).

**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 46,6 (C- $NH_2$ ); 46,6 (C-NH); 56,5 (HN-C-oxadiazol); 125,9 (Ph-oxadiazol); 127,1; 129,37; 131,8 (C-Ph); 167,6 (N-C-N); 174,9 (N-C-O).

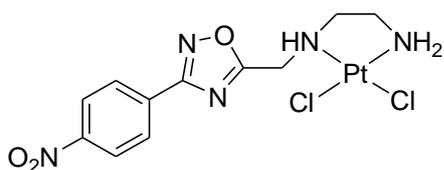
**RMN  $^{195}Pt$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** -2354.

**Análise Elementar (%):**

Calculado: C = 27,27; H = 2,89; N = 11,57

Encontrado: C = 27,55; H = 2,82; N = 11,26

### 3.9.2 Complexo 2



Nome IUPAC: Diclorido[1-{[3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}etilenodiamina- $\kappa^2N$ ]platina(II)

Fórmula molecular:  $C_{11}H_{13}N_5O_3PtCl_2$

Massa molar: 547 g/mol

Característica física: sólido amarelo

Ponto de decomposição: 309 °C

**IV ( $cm^{-1}$ ):** 3569, 3292, 3183, 3097, 2884, 1516, 1416, 1343, 1109.

**Raman ( $cm^{-1}$ ):** 3091, 2962, 1608, 1529, 1473, 1352, 1107, 970, 856, 629, 328.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 2,37 (m, 2H,  $CH_2-NH_2$ ); 2,71 (m, 2H,  $CH_2-NH$ ); 4,41 (dd,  $J = 15,5$  Hz e  $J = 9$  Hz, 1H,  $CH_2$ -oxadiazol); 4,79 (dd,  $J = 15,5$  Hz e  $J = 2$  Hz, 1H,  $CH_2$ -oxadiazol); 5,43 (m, 2H,  $NH_2$ ); 7,24 (sl, 1H,  $NH$ ); 8,31 (m, 2H, Ph); 8,43 (m, 2H, Ph).

**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 46,5 (C- $NH_2$ ); 46,6 (C- $NH$ ); 56,5 (HN-C-oxadiazol); 124,6; 128,6 (CH-Ph); 131,6 (Ph-oxadiazol); 149,3 (C- $NO_2$ ); 166,4 (N-C-N); 175,7 (N-C-O).

**RMN  $^{195}Pt$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** -2355.

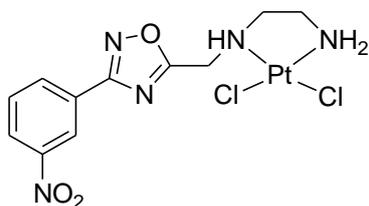
**Análise Elementar (%):**

$C_{11}H_{13}N_5O_3PtCl_2 \cdot H_2O$

Calculado: C = 24,14; H = 2,76; N = 12,80

Encontrado: C = 23,73; H = 2,66; N = 11,89

### 3.9.3 Complexo 3



Nome IUPAC: Diclorido[1-{[3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}etilenodiamina- $\kappa^2N$ ]platina(II)

Fórmula molecular:  $C_{11}H_{13}N_5O_3PtCl_2$

Massa molar: 529 g/mol

Característica física: sólido bege

Ponto de decomposição: 235,2 °C

**IV ( $cm^{-1}$ ):** 3267, 3199, 3118, 2958, 2887, 1519, 1446, 1349, 1070.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 2,36 (m, 2H,  $CH_2-NH_2$ ); 2,68 (m, 2H,  $CH_2-NH$ ); 4,40 (dd,  $J = 15,5$  Hz e  $J = 9$  Hz, 1H,  $CH_2$ -oxadiazol); 4,79 (dd,  $J = 15,5$  Hz e  $J = 2$  Hz, 1H,  $CH_2$ -oxadiazol); 5,44 (m, 2H,  $NH_2$ ); 7,25 (sl, 1H,  $NH$ ); 7,91 (m, 1H, Ph); 8,46 (m, 2H, Ph); 8,73 (m, 1H, Ph).

**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 46,6 (C- $NH_2$ ); 46,8 (C-NH); 56,6 (HN-C-oxadiazol); 121,7; 126,4 (HC-Ph); 127,4 (C-Ph); 131,4; 133,2 (HC-Ph); 148,4 (C- $NO_2$ ); 166,3 (N=C-N); 175,7 (N-C-O).

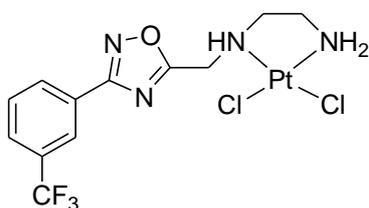
**RMN  $^{195}Pt$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** -2355.

**Análise Elementar (%):**

Calculado: C = 24,95; H = 2,46; N = 13,23

Encontrado: C = 24,54; H = 2,40; N = 12,41

### 3.9.4 Complexo 4



Nome IUPAC: Diclorido[1-{{[3-(4-trifluorometilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}etilenodiamina- $\kappa^2N$ ]platina(II)

Fórmula molecular:  $C_{12}H_{13}N_4OF_3PtCl_2$

Massa molar: 552 g/mol

Característica física: sólido bege

Ponto de decomposição: 298,8 °C

**IV (cm<sup>-1</sup>):** 3303, 3182, 3091, 2957, 2884, 1418, 1065.

**Raman (cm<sup>-1</sup>):** 1624,1542, 1488, 968, 778, 634, 569, 328.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ :** 2,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 2,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH); 4,38 (dd, J = 15,6 Hz e J = 9,6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-oxadiazol); 4,78 (dd, 1H, J = 2 Hz e J = 15,6 Hz, CH<sub>2</sub>-oxadiazol); 5,44 (m, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,23 (sl, 1H, NH); 7,97 (d, J = 8 Hz, 2H, Ph), 8,25 (d, J = 8 Hz, 2H, Ph).

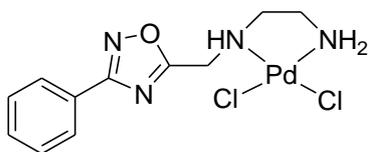
**RMN <sup>195</sup>Pt (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ :** -2357.

**Análise Elementar (%):**

Calculado: C = 26,09; H = 2,35; N = 10,14

Encontrado: C = 26,01; H = 2,41; N = 9,76

### 3.9.5 Complexo 5



Nome IUPAC: Diclorido[1-{(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil}etilenodiamina- $\kappa^2N$ ]paládio(II)

Fórmula molecular:  $C_{11}H_{14}N_4OPdCl_2$

Massa molar: 395 g/mol

Característica física: sólido marrom

Ponto de decomposição: 272,4 °C

**IV ( $cm^{-1}$ ):** 3189, 3104, 2941, 2889, 1446, 1078, 1029.

**Raman ( $cm^{-1}$ ):** 1607,1527, 1000, 962, 550, 337, 303.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 2,46 (m, 2H,  $CH_2-NH_2$ ); 2,76 (m, 2H,  $CH_2-NH$ ); 4,38 (dd,  $J = 9$  Hz e  $J = 16$  Hz, 1H,  $CH_2$ -oxadiazol); 4,57 (dd,  $J = 2$  Hz e  $J = 9$  Hz, 1H,  $CH_2$ -oxadiazol); 4,97 (m, 2H,  $NH_2$ ); 6,78 (sl, 1H,  $NH$ ); 7,61 (m, 3H, Ph); 8,05 (m, 2H, Ph).

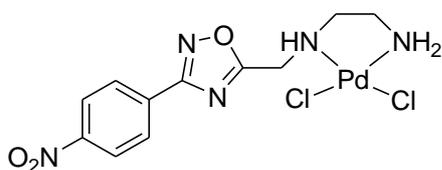
**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 44,7 (C- $NH_2$ ); 45,7 (C-NH); 54,4 (HN-C-oxadiazol); 125,9 (C-Ph); 127,1; 129,3; 131,8 (HC-Ph); 167,5 (N-C-N); 175,0 (N-C-O).

**Análise Elementar (%):**

Calculado: C = 33,42; H = 3,54; N = 14,18

Encontrado: C = 33,56; H = 3,58; N = 13,57

### 3.9.6 Complexo 6



Nome IUPAC: Diclorido[1-{[3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}etilenodiamina- $\kappa^2N$ ]paládio(II)

Fórmula molecular:  $C_{11}H_{13}N_5O_3PdCl_2$

Massa molar: 440 g/mol

Característica física: sólido amarelo

Ponto de decomposição: 184,9 °C

**IV ( $cm^{-1}$ ):** 3308, 3186, 3103, 2958, 2891, 1527, 1414, 1336, 1106.

**Raman ( $cm^{-1}$ ):** 3109, 2962, 1608, 1519, 1473, 1352, 1107, 968, 856, 629, 291.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 2,46 (m, 2H,  $CH_2-NH_2$ ); 2,78 (m, 2H,  $CH_2-NH$ ); 4,42 (dd, J = 16 Hz e J = 9 Hz, 1H,  $CH_2$ -oxadiazol); 4,60 (dd, J = 16 Hz e J = 2 Hz, 1H,  $CH_2$ -oxadiazol); 4,98 (m, 2H,  $NH_2$ ); 6,81 (sl, 1H,  $NH$ ); 8,32 (m, 2H, Ph); 8,43 (m, 2H, Ph).

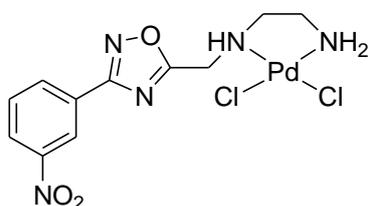
**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 44,7 (C- $NH_2$ ); 45,8 (C-NH); 54,5 (HN-C-oxadiazol); 124,6; 128,6 (CH-Ph); 131,7 (Ph-oxadiazol); 149,3 (C- $NO_2$ ); 166,3 (N-C-N); 175,8 (N-C-O).

**Análise Elementar (%):**

Calculado: C = 30,00; H = 2,95; N = 15,91

Encontrado: C = 30,59; H = 2,95; N = 14,63

### 3.9.7 Complexo 7



Nome IUPAC: Diclorido[1-{[3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}etilenodiamina- $\kappa^2N$ ]paládio(II)

Fórmula molecular:  $C_{11}H_{13}N_5O_3PdCl_2$

Massa molar: 440 g/mol

Característica física: sólido avermelhado

Ponto de decomposição: 202,5 °C

IV ( $cm^{-1}$ ): 3264, 3198, 3107, 2945, 2889, 1517, 1444, 1349, 1079, 1038.

RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,48 (m, 2H,  $CH_2-NH_2$ ); 2,75 (m, 2H,  $CH_2-NH$ ); 4,42 (dd, J = 16 Hz e J = 9 Hz, 1H,  $CH_2$ -oxadiazol); 4,62 (dd, 1H, J = 16 Hz e J = 2 Hz,  $CH_2$ -oxadiazol); 4,98 (m, 2H,  $NH_2$ ); 6,81 (sl, 1H, NH); 7,91 (m, 1H, Ph); 8,48 (m, 2H, Ph), 8,74 (m, 1H, Ph).

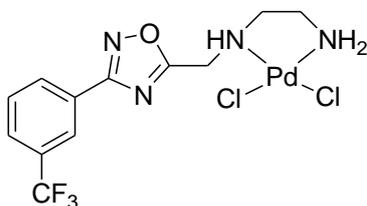
RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 44,7 (C- $NH_2$ ); 45,8 (C-NH); 54,5 (HN-C-oxadiazol); 121,6; 126,4 (HC-Ph); 127,4 (C-Ph); 131,3; 133,2 (HC-Ph); 148,3 (C- $NO_2$ ); 166,2 (N=C-N); 175,8 (O-C=N).

**Análise Elementar (%):**

Calculado: C = 30,00; H = 2,95; N = 15,91

Encontrado: C = 30,59; H = 2,99; N = 15,41

### 3.9.8 Complexo 8



Nome IUPAC: Diclorido[1-{[3-(4-trifluormetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}etilenodiamina- $\kappa^2N$ ]paládio(II)

Fórmula molecular:  $C_{12}H_{13}N_4OF_3PdCl_2$

Massa molar: 463 g/mol

Característica física: sólido bege.

Ponto de decomposição: 272,4

**IV ( $cm^{-1}$ ):** 3311, 3186, 3103, 2955, 2890, 1418, 1324, 1065.

**Raman ( $cm^{-1}$ ):** 3089, 2956, 2891, 1626, 1543, 1489, 1122, 968, 781, 550, 316, 285, 158.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 2,47 (m, 2H,  $CH_2-NH_2$ ); 2,77 (m, 2H,  $CH_2-NH$ ); 4,40 (dd,  $J = 16$  Hz e  $J = 9$  Hz, 1H,  $CH_2$ -oxadiazol); 4,59 (dd, 1H,  $J = 16$  Hz e  $J = 2$  Hz,  $CH_2$ -oxadiazol); 4,97 (m, 2H,  $NH_2$ ); 6,80 (sl, 1H,  $NH$ ); 7,96 (d,  $J = 8$  Hz, 2H, Ph), 8,27 (d,  $J = 8$  Hz, 2H, Ph).

**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 44,8 (C- $NH_2$ ); 45,9 (C-NH); 54,5 (HN-C-oxadiazol); 120,6; 122,8; 124,9; 127,1 (C- $F_3$ , q,  $^1J = 270,9$  Hz); 126,3; 126,4; 128,1 (HC-Ph); 129,8 (C-Ph); 131,2 (C- $CF_3$ , q,  $^2J = 31,5$  Hz); 166,2 (N-C-N); 175,8 (N-C-O).

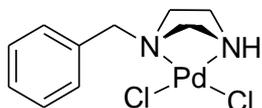
**Análise Elementar (%):**

Calculado: C = 31,10; H = 2,81; N = 12,09

Encontrado: C = 30,66; H = 2,80; N = 11,58

## 3.10 DADOS DOS COMPLEXOS DERIVADOS DA BENZILPIPERAZINA

## 3.10.1 Complexo 9



Nome IUPAC: Dicloridobenzilpiperazina- $\kappa^2$ N-platina(II)

Fórmula molecular:  $C_{11}H_{16}N_2PdCl_2$

Massa molar: 353 g/mol

Característica física: sólido amarelo

Ponto de decomposição: 184,2 °C

**IV ( $cm^{-1}$ ):** 3210, 3030, 2932, 2880, 1286.

**Raman ( $cm^{-1}$ ):** 3055, 2983, 2883, 1608, 1005, 659, 555, 492, 262.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** : 2,25 (m, 2H,  $CH_2$ -NH); 2,57 (m, 2H,  $CH_2$ -NH); 2,94 (m, 2H,  $CH_2$ -N); 3,11 (m, 2H,  $CH_2$ -N); 4,79 (sl, 1H, NH); 7,26 (d, 2H, J = 7,5 Hz, Ph); 7,30 (d, 2H, J = 7 Hz, Ph).

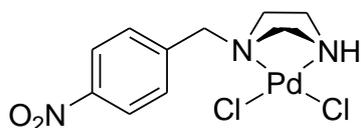
**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 49,6 (C-NH); 52,2 (C-N); 61,7 (C-Ph); 127,1; 128,2; 128,9; 137,7 (C, Ph).

**Análise Elementar (%):**

Calculado: C = 37,37; H = 4,69; N = 7,92

Encontrado: C = 36,34 ; H = 4,62; N = 7,72

### 3.10.2 Complexo 10



Nome IUPAC: Diclorido(4-nitro-benzilpiperazina- $\kappa^2N$ )platina(II)

Fórmula molecular:  $C_{11}H_{15}N_3O_2PdCl_2$

Massa molar: 398 g/mol

Característica física: sólido amarelo

Ponto de decomposição: 207,7 °C

**IV ( $cm^{-1}$ ):** 3206, 3056, 2954, 2886, 1520, 1348, 1294.

**Raman ( $cm^{-1}$ ):** 3058, 2945, 2888, 1601, 1352, 1114, 864, 658, 501, 307, 278.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 2,28 (m, 2H,  $CH_2$ -NH); 2,56 (m, 2H,  $CH_2$ -NH); 2,91 (m, 2H,  $CH_2$ -N); 3,11 (m, 2H,  $CH_2$ -N); 3,53 (s, 2H,  $CH_2$ -Ph); 4,73 (sl, 1H, NH); 7,54 (d, 2H, J = 8,5 Hz, Ph); 8,16 (d, 2H, J = 8,5 Hz, Ph).

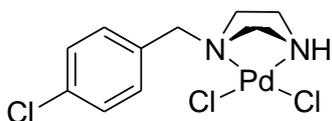
**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 50,1 (C-NH); 52,9 (C-N); 61,3 (C-Ph); 124,0; 130,7; 146,4; 147,3 (C, Ph).

**Análise Elementar (%):**

Calculado: C = 33,15; H = 3,79; N = 10,54

Encontrado C = 32,76; H = 3,90 ; N = 10,23

### 3.10.3 Complexo 11



Nome IUPAC: Diclorido(4-cloro-benzilpiperazina- $\kappa^2N$ )platina(II)

Fórmula molecular:  $C_{11}H_{15}N_2PdCl_3$

Massa molar: 388 g/mol

Característica física: sólido amarelo

Ponto de decomposição: 195,5 °C

**IV ( $cm^{-1}$ ):** 3394, 3006, 2938, 2806, 1298, 1108.

**Raman ( $cm^{-1}$ ):** 3058, 2989, 2887, 1599, 1093, 623, 505, 459, 318, 268.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 2,25 (m, 2H,  $CH_2$ -NH); 2,54 (m, 2H,  $CH_2$ -NH); 2,90 (m, 2H,  $CH_2$ -N); 3,01 (m, 2H,  $CH_2$ -N); 3,39 (s, 2H,  $CH_2$ -Ph); 4,78 (sl, 1H, NH); 7,28 (d, 2H, J = 8 Hz, Ph); 7,35 (d, 2H, J = 8 Hz, Ph).

**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 49,6 (C-NH); 52,2 (C-N); 60,9 (C-Ph); 128,2; 130,8; 131,6 (C, Ph); 136,8 (C-Cl).

**Análise Elementar (%):**

Calculado: C = 34,05; H = 3,90; N = 7,22

Encontrado C = 33,66; H = 4,10; N = 7,14

### 3.11 INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA EM CÉLULAS NORMAIS E TUMORAIS

Para determinação da viabilidade celular foram utilizadas as linhagens B16-F10, melanoma metastático murino; CT26WT, carcinoma de cólon murino; 4T1, adenocarcinoma metastático de mama de camundongo; BHK-21, célula normal de rim de hamster. As células foram distribuídas em meio de cultura RPMI 1640, suplementado com soro fetal bovino (FBS) 10% v/v, em densidades que variaram conforme a linhagem celular entre  $0,5 \times 10^3$  e  $2 \times 10^3$  células/poço/100  $\mu$ L em placas com 96 poços e foram devidamente incubadas a 37 °C em atmosfera umedecida a 5% de CO<sub>2</sub> por 24 horas para total aderência.

Nos poços da placa contendo as células já aderidas, foram distribuídos 100  $\mu$ L de concentrações decrescentes (100 a 0,1  $\mu$ M) da substância a ser testada, em quadruplicatas. Para controle negativo foi utilizado 100  $\mu$ L de meio de cultura suplementado com 10% de FBS.

Após a exposição aos compostos de investigação por 72h, as células foram incubadas com MTT (5  $\mu$ g/10  $\mu$ L/poço) durante 4 horas. A seguir, todo o líquido sobrenadante foi removido por aspiração e foram adicionados 100  $\mu$ L de DMSO/poço, sendo a viabilidade celular (proporcional à concentração dos sais de formazan – produto da redução mitocondrial do MTT nas células viáveis) determinada pela medida de absorvância a 492 nm em um espectrofotômetro de microplacas. Os dados obtidos através dos ensaios citotóxicos foram normalizados considerando-se a viabilidade celular do controle negativo como 100%.

### 3.12 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA

A atividade antibacteriana dos ligantes e complexos foi avaliada sobre as cepas das bactérias *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 (Gram-positivas); *Escherichia coli* ATCC 11229, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (Gram-negativas).

Para tal avaliação, foi realizado o ensaio de susceptibilidade em microdiluição em caldo, usando o método descrito pelo National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 2002), com modificações. Cepas de bactérias foram cultivadas a 37 °C por 24 horas em ágar nutritivo. Foi utilizada solução estoque (em DMSO) das amostras na concentração de 2,0 mg/mL. Foram transferidos 38  $\mu$ L da solução estoque para microplacas de 96 poços e

realizou-se diluição seriada para obtenção das soluções diluídas nas concentrações de 256,0 a 2,0 µg/mL. Em cada poço, foi adicionado 232 µL de caldo Mueller-Hinton e 30 µL do inóculo diluído em solução salina 0,9 % ( $10^8$  UFC/mL, de acordo com a escala turbidimétrica padrão de 0,5 McFarland).

Posteriormente, as placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas. Como controles, foram utilizados caldo Mueller-Hinton e bactéria; caldo Mueller-Hinton e amostra; e como controle positivo, Cloranfenicol nas concentrações de 256,0 a 2,0 µg/mL. A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi calculada como a menor concentração que impediu o crescimento visível da cepa utilizada. Todos os testes foram realizados em duplicata (NCCLS, 2002).

### 3.13 ATIVIDADE BACTERICIDA E BACTERIOSTÁTICA

Para determinar as concentrações bactericidas foram transferidos com um auxílio de um swab estéril para uma placa de Petri contendo meio Agar Mueller Hinton (AMH – Himedia Laboratories, Mumbai, Índia) alíquotas das diluições selecionadas após a determinação do CIM (concentração inibitória mínima) através do método de diluição em caldo. Foram selecionadas duas diluições abaixo do CIM, a concentração relativa à CIM e duas diluições superiores ao CIM. A placa de Petri foi previamente demarcada de acordo com as posições das diluições das soluções desejadas. A placa foi incubada em estufa sob condições aeróbicas a 37 °C por 24 h. A classificação de concentração bactericida mínima foi feita a partir da menor concentração de solução do composto em análise que não permitiu o desenvolvimento dos microrganismos. Os compostos para os quais o crescimento bacteriano foi observado em todas as concentrações foram classificados como bacteriostáticos.

### 3.14 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-TRIPANOSSOMA

A atividade anti-tripanosoma foi determinada sobre as formas amastigotas e tripomastigotas. Para a determinação da concentração inibitória de 50% da viabilidade celular foi utilizada a linhagem L929, que é uma célula de tecido adiposo de rato, as células encontravam-se infectadas pela cepa Talahuen de *Trypanossoma cruzi*, expressando beta-galactosidade. Foram então determinados o  $IC_{50}$  sobre L929 e o  $IC_{50}$  sobre o parasita, que é a concentração para inibir em 50% a viabilidade do parasita. O índice de infecção foi de 10

tripomastigotas por célula durante duas horas e o desenvolvimento da infecção foi de dois dias, as células infectadas foram incubadas com diferentes concentrações dos compostos a serem testados por 96 horas e a 37°C. Após o período de incubação a atividade enzimática foi determinada pela medida da absorvância em 570 nm após a adição de Clorofenol vermelho- $\beta$ -D-galactopiranosídeo (CPRG) que é convertido em vermelho de clorofenol. Os valores de  $IC_{50}$  foram calculados por meio de interpolação linear e por meio da razão entre o  $IC_{50}$  sobre L929 e o  $IC_{50}$  sobre o parasita foi determinado o índice de seletividade das substâncias (ROMANHA *et al.*, 2010).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados três ligantes derivados da benzilpiperazina e, a partir destes, três complexos de paládio. Também foram sintetizados oito complexos, sendo quatro de platina(II) e quatro de paládio(II), empregando ligantes derivados do fenil-oxadiazol.

Para caracterização dos compostos sintetizados foram utilizadas as seguintes técnicas: espectroscopia na região do Infravermelho, espectroscopia Raman, ponto de fusão, análise elementar de C, H e N, e RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{195}\text{Pt}$ .

### 4.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DERIVADOS DO FENIL-OXADIAZOL

A obtenção dos complexos é feita por meio da reação do sal de platina com o respectivo ligante derivado do fenil-oxadiazol, onde ocorre a troca dos cloros da esfera de coordenação pelo ligante em questão, formando um quelato, por meio da coordenação dos nitrogênios da etilenodiamina ao íon metálico, sendo tal formação é favorável energeticamente. Na obtenção desses complexos não ocorre a variação do número de oxidação do íon metálico, porém o complexo é neutro e não necessita de contra íon ao contrário do sal de partida.

A reação ocorreu na proporção de um equivalente do ligante para um equivalente do metal, onde para garantir a remoção de resíduos de sal do metal e dos respectivos ligantes, após a filtração dos complexos obtidos foi feita uma lavagem com água em temperatura ambiente e, metanol e diclorometano a quente, uma vez que o sal de platina é solúvel em água e os ligante em diclorometano, o metanol foi empregado como intermediário para que a utilização do cloreto de metileno pudesse ser realizada, já que o mesmo e água são imiscíveis. Os complexos foram obtidos em rendimentos satisfatórios.

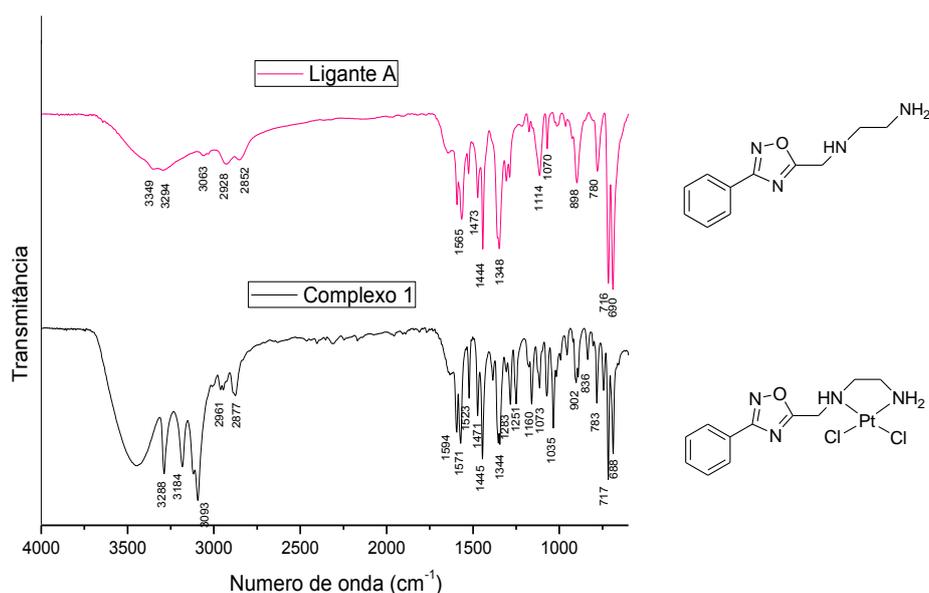
Em função da semelhança estrutural dos complexos, o que faz com que os mesmos apresentem espectros análogos, apresentamos as caracterizações de um complexo de platina (complexo **1**) e um de paládio (complexo **8**). Os demais estão nos apêndices A, B, C, D.

#### 4.1.1 Complexo 1

Na figura 24, encontram-se os espectros vibracionais na região do infravermelho do ligante **A** e do complexo **1**. Observando o espectro do ligante é possível perceber bandas em  $3349\text{ cm}^{-1}$  e  $3294\text{ cm}^{-1}$ , que são atribuídas aos estiramentos NH e em  $3063\text{ cm}^{-1}$ ,  $2928\text{ cm}^{-1}$  e  $2852\text{ cm}^{-1}$  que são atribuídas aos estiramentos CH de aromático e alifático. Nota-se também em  $1444\text{ cm}^{-1}$  e  $1070\text{ cm}^{-1}$  que podem ser atribuídas a C=N e C=O do oxadiazol (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2006).

Em comparação, no espectro do complexo observam-se duas bandas em  $3288\text{ cm}^{-1}$  e  $3104\text{ cm}^{-1}$  que são características do estiramento da ligação NH, em  $3093\text{ cm}^{-1}$ ,  $2961\text{ cm}^{-1}$  e  $2877\text{ cm}^{-1}$ , que são atribuídas aos estiramentos CH de aromático e alifático, respectivamente. Em  $1445\text{ cm}^{-1}$  e  $1073\text{ cm}^{-1}$  observam-se bandas CO e C=N. É possível perceber que as bandas referentes aos estiramentos NH deslocaram-se  $61\text{ cm}^{-1}$  e  $190\text{ cm}^{-1}$ , as bandas CH de alifático  $33\text{ cm}^{-1}$  e  $25\text{ cm}^{-1}$  e as bandas CO e C=N não apresentaram deslocamentos significativos. Tais deslocamentos sugerem que a coordenação proposta foi alcançada, já que as bandas atribuídas aos estiramentos NH, deslocaram-se para valores mais baixos o que é explicado pela presença do metal, uma vez que inicialmente o nitrogênio apresentava um par de elétrons livres e com a coordenação o mesmo passou a se ligar ao íon metálico, afetando assim a força da ligação entre nitrogênio e hidrogênio (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2006).

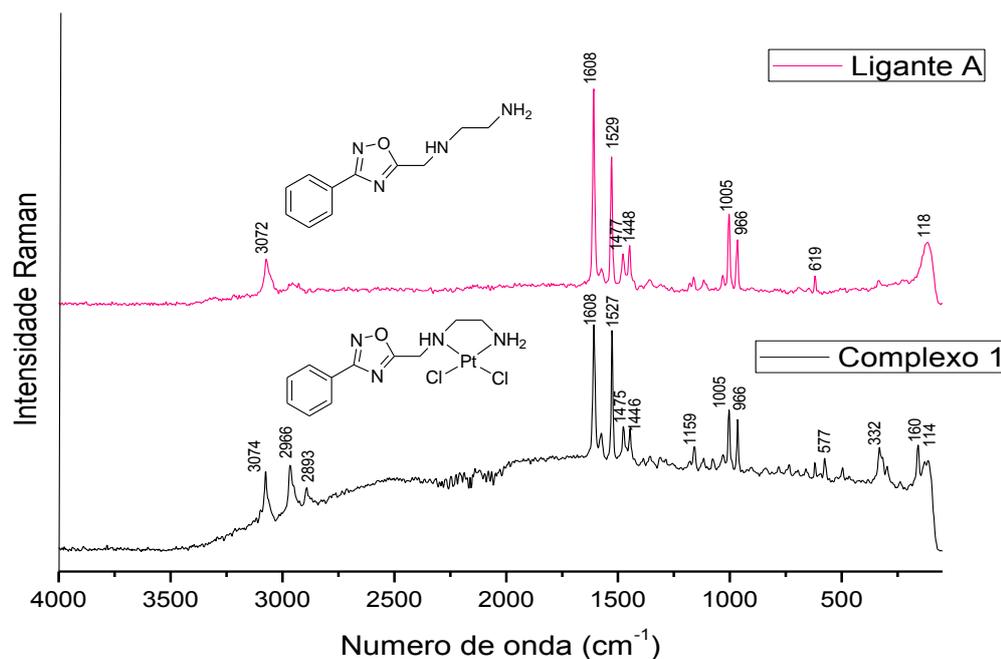
**Figura 24:** Espectro vibracional na região do IV do ligante **A** e do complexo **1**.



**Fonte:** A própria autora.

Também foi obtido o espectro vibracional de espalhamento Raman, na figura 25, estão representados os espectros do ligante e complexo, onde é possível perceber o surgimento de duas bandas em 577 e 332  $\text{cm}^{-1}$ , que são atribuídas aos estiramentos Pt-N e Pt-Cl, respectivamente (NAKAMOTO, 2009).

**Figura 25:** Espectro Raman do ligante **A** e do complexo **1**.

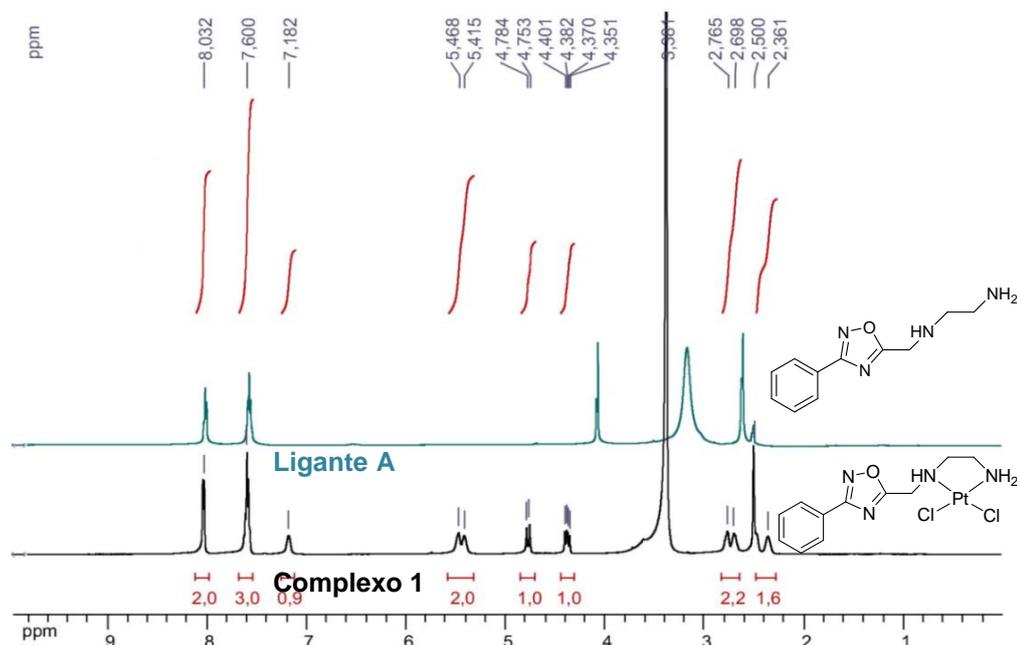


**Fonte:** A própria autora.

Estão representados na figura 26, os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante e do complexo. Nela é possível observar um sinal em 2,61 ppm com quatro hidrogênios que é atribuído aos hidrogênios dos grupos  $\text{CH}_2$  da etilenodiamina, em 4,06 ppm nota-se um sinal com dois hidrogênios que é referente ao outro  $\text{CH}_2$  da molécula e em 7,56 e 8,02 um tripleto e um multipeto com três e dois hidrogênios cada e que são característicos de anel aromático.

Já no espectro do complexo é possível perceber que os hidrogênios da etilenodiamina passaram a aparecer separados como dois multipetos em 2,36 e 2,69 ppm, o  $\text{CH}_2$  do oxadiazol que era um grupo homotópico passou a ser diastereotópico aparecendo como dois dupletos duplos em 4,35 e 4,75 ppm. Tais mudanças sugerem a coordenação proposta e já eram esperadas, sendo devidas ao fato do nitrogênio do NH tornar-se um centro quiral após a coordenação (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2006). Também nota-se em 5,42 ppm um sinal referente ao  $\text{NH}_2$  e em 7,18 ppm um sinal alargado referente ao NH, por fim, em 7,60 ppm e em 8,03 ppm os cinco hidrogênios aromáticos.

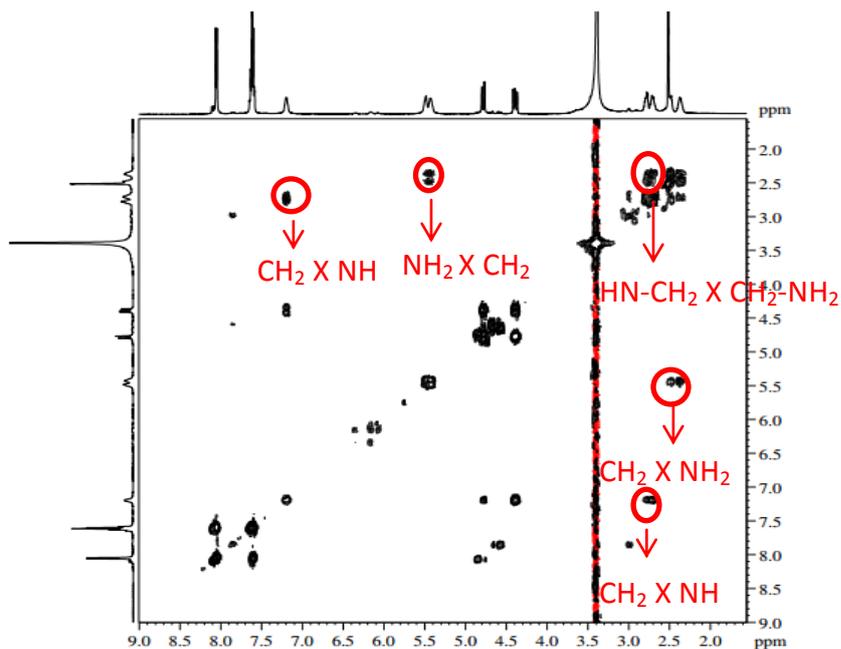
**Figura 26:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **A** e do complexo **1** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).



Fonte: A própria autora.

O espectro COSY, figura 27, ajudou a confirmar os acoplamentos e a presença dos grupos NH e  $\text{NH}_2$  da etilenodiamina. Pode-se observar no espectro o acoplamento do hidrogênio do grupo NH com os hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2$  que está ligado ao oxadiazol e com os hidrogênios do  $\text{CH}_2$  da etilenodiamina que se liga ao mesmo. É possível observar também que o grupo  $\text{NH}_2$  acopla com os hidrogênios do outro  $\text{CH}_2$  da etilenodiamina.

**Figura 27:** Espectro COSY do complexo **1** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).



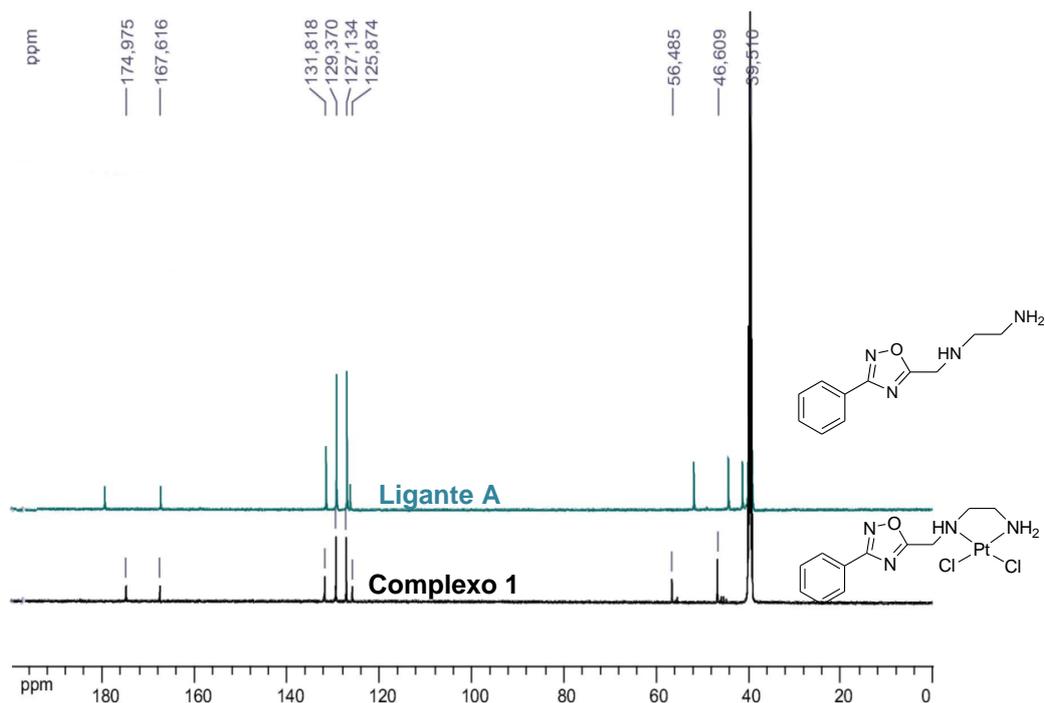
Fonte: A própria autora.

Na figura 28, encontram-se os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante e do complexo, onde é possível observar em 41,2 e 44,2 ppm os carbonos da etilenodiamina, em 51,7 ppm o carbono do  $\text{CH}_2$  ligado ao oxadiazol, em 126,3 ppm o carbono quaternário do anel aromático e entre 127,0 e 131,5 ppm os carbonos hidrogenados do aromático. Também pode-se perceber em 167,4 ppm e 179,6 ppm os carbonos do oxadiazol que estão entre dois nitrogênios e entre um oxigênio e um nitrogênio.

Já no espectro do complexo os carbonos da etilenodiamina passaram a aparecer juntos em 46,6 ppm, o carbono do  $\text{CH}_2$  ligado ao oxadiazol deslocou-se para 56,5 ppm, os carbonos do anel aromático não se deslocaram, aparecendo entre 125,9 e 131,8 ppm, o carbono do oxadiazol que se liga a dois nitrogênios deslocou-se para 167,6 ppm e o outro carbono do oxadiazol deslocou-se para 174,9 ppm.

O fato dos sinais atribuídos aos carbonos dos grupos  $\text{CH}_2$  terem se deslocado para uma região de mais alta frequência concorda com a estrutura proposta, visto que os mesmos encontram-se próximos aos átomos de nitrogênio da etilenodiamina, que inicialmente possuem pares de elétrons livres e com a coordenação passam a estar envolvidos em uma ligação, desse modo essa densidade eletrônica não influencia mais tais átomos, o que faz com que os mesmos desloquem-se para uma região menos blindada. Já o deslocamento do carbono do oxadiazol que se liga a um grupo  $\text{CH}_2$  para frequências mais baixas pode ser devido a presença do metal, que é uma espécie rica em elétrons e desse modo pode estar blindando este átomo.

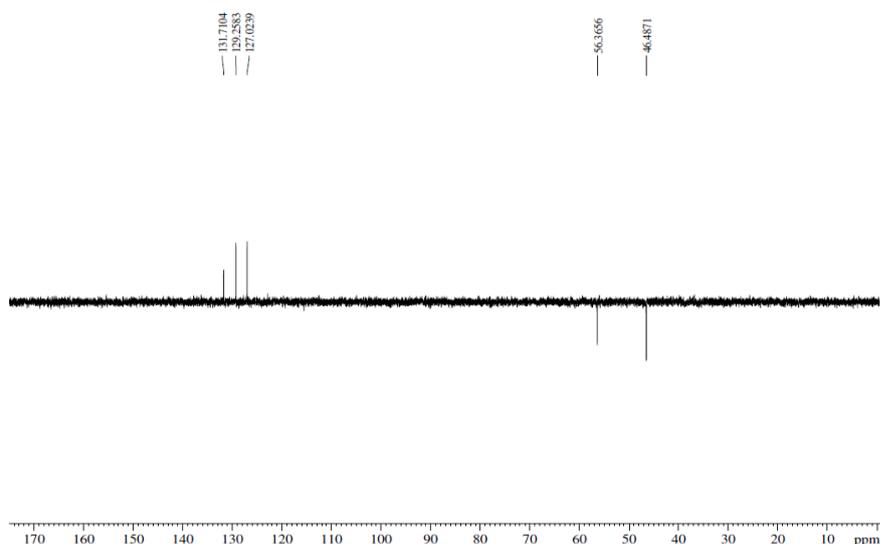
**Figura 28:** Espectro de  $^{13}\text{C}$  do ligante **A** e do complexo **1** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 125 MHz).



**Fonte:** A própria autora.

Para confirmar a presença dos carbonos de CH e de  $\text{CH}_2$  foi feito um DEPT 135, figura 29, onde pode ser visto em 46,5 e 56,4 ppm os carbonos de  $\text{CH}_2$  e entre 127,0 ppm e 131,7 ppm aparecem os sinais dos grupos CH. Os outros carbonos que não apareceram são carbonos não hidrogenados.

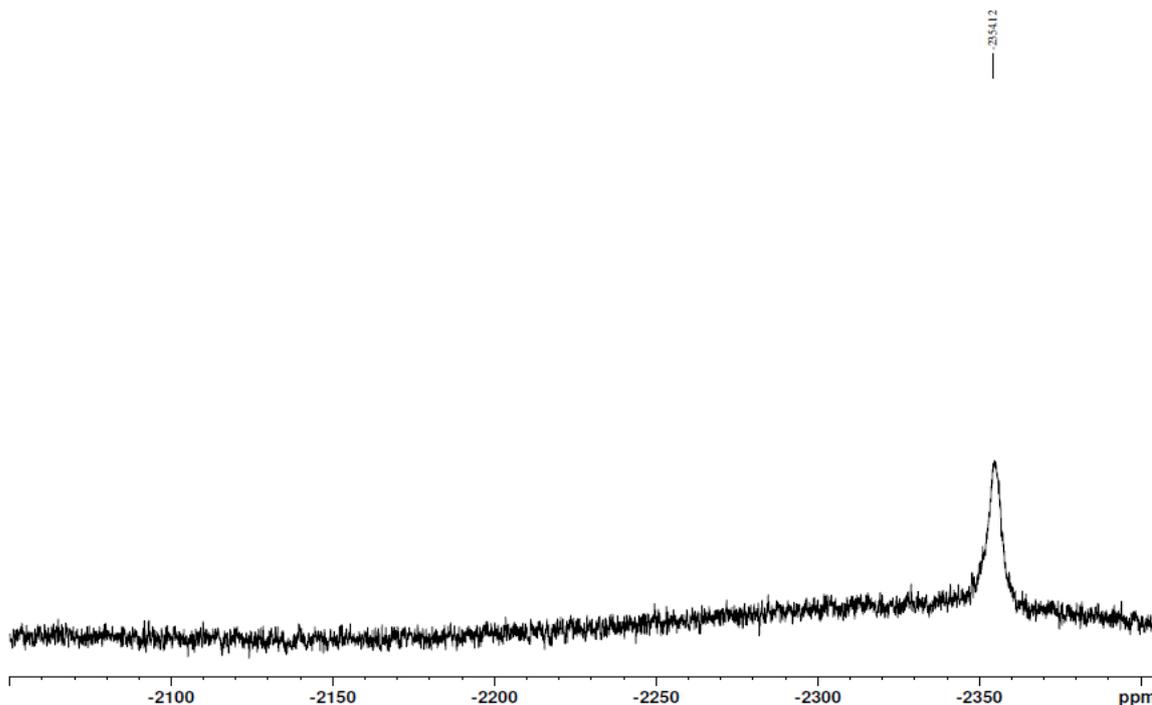
**Figura 29:** DEPT 135 do complexo **1** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 125 MHz).



**Fonte:** A própria autora.

O complexo também foi caracterizado por RMN de platina, figura 30, mostrando apenas um sinal em -2354 ppm, que é bastante característico de platina ligada a dois nitrogênios e dois cloros (SILVA *et al*, 2008).

**Figura 30:** Espectro de RMN de  $^{195}\text{Pt}$  do complexo **1** (DMSO- $d_6$ , 107,5 MHz).



**Fonte:** A própria autora.

As caracterizações discutidas em conjunto com a análise elementar de C, H, e N (dados do complexo item 3.9.1) confirmam a coordenação proposta.

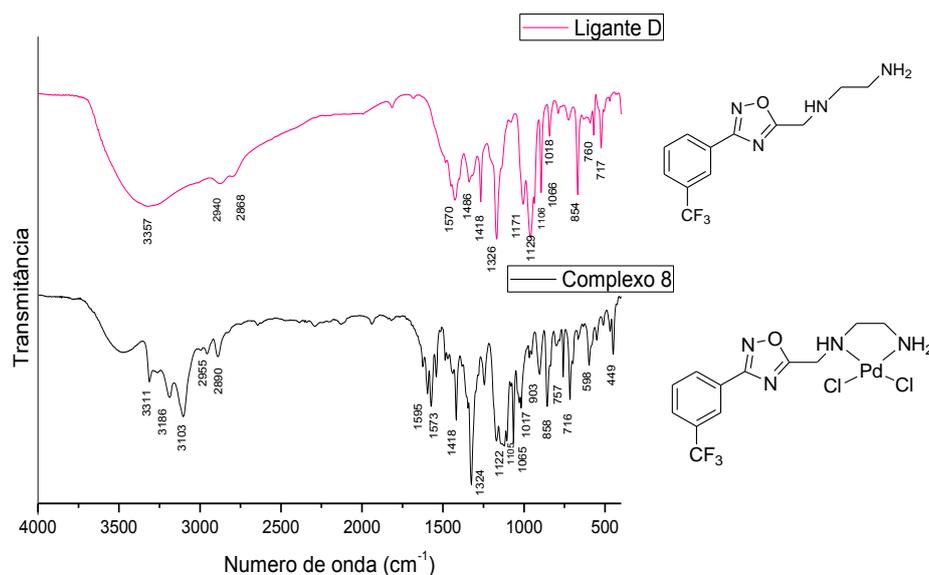
#### 4.1.2 Complexo 8

Observando os espectros vibracionais do ligante **D** e do complexo **8** que se encontram na figura 31, é possível observar no espectro do ligante bandas em  $3357\text{ cm}^{-1}$ ,  $2940\text{ cm}^{-1}$  e  $2869\text{ cm}^{-1}$ , que são atribuídas aos estiramentos NH e CH de alifático. Também nota-se em  $1418\text{ cm}^{-1}$ ,  $1326\text{ cm}^{-1}$  e  $1066\text{ cm}^{-1}$  bandas que são atribuídas a C=N, CF e CO, a presença da deformação axial da ligação C-F é característica desse ligante que apresenta um grupo  $\text{CF}_3$ , que é o substituinte que o difere dos outros (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2006).

Já no espectro do complexo os estiramentos NH aparecem em  $3311\text{ cm}^{-1}$  e  $3186\text{ cm}^{-1}$ , CH de aromático em  $3103\text{ cm}^{-1}$  e CH de alifático em  $2955\text{ cm}^{-1}$  e  $2890\text{ cm}^{-1}$ , como pode

ser observado os estiramentos NH e CH de alifático sofreram deslocamentos significativos o que sugere a coordenação dos átomos de nitrogênio ao íon metálico. Já as bandas referentes a C=N, CF e CO aparecem em  $1418\text{ cm}^{-1}$ ,  $1324\text{ cm}^{-1}$  e  $1065\text{ cm}^{-1}$ , não apresentando deslocamento significativo (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2006).

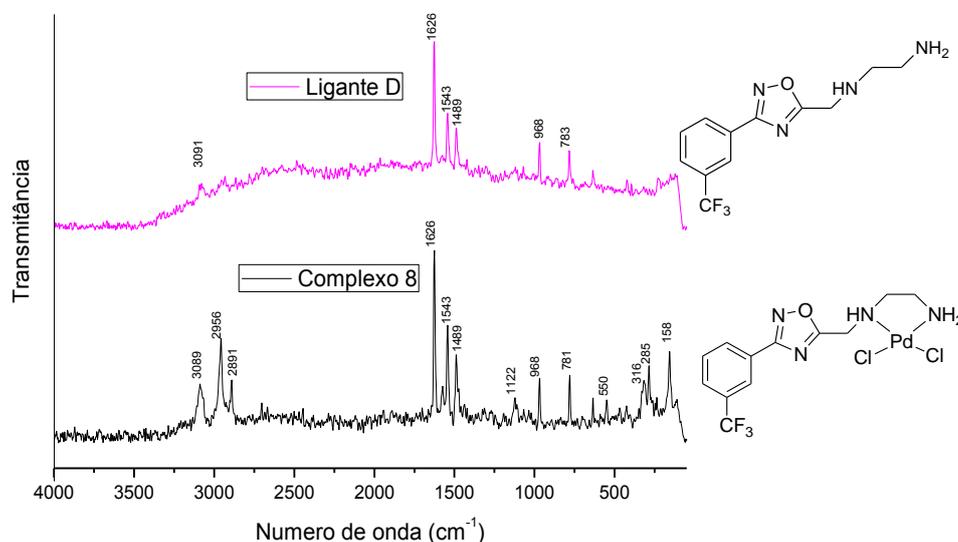
**Figura 31:** Espectro vibracional na região do IV do ligante **D** e do complexo **8**.



**Fonte:** A própria autora.

Na figura 32, pode-se observar os espectros Raman do ligante e do complexo, onde comparando ambos nota-se o surgimento de duas bandas em  $550\text{ cm}^{-1}$  e  $316\text{ cm}^{-1}$  que são atribuídas aos estiramentos Pd-N e Pd-Cl, confirmando a coordenação proposta (NAKAMOTO, 2009).

**Figura 32:** Espectro Raman do ligante **D** e do complexo **8**.

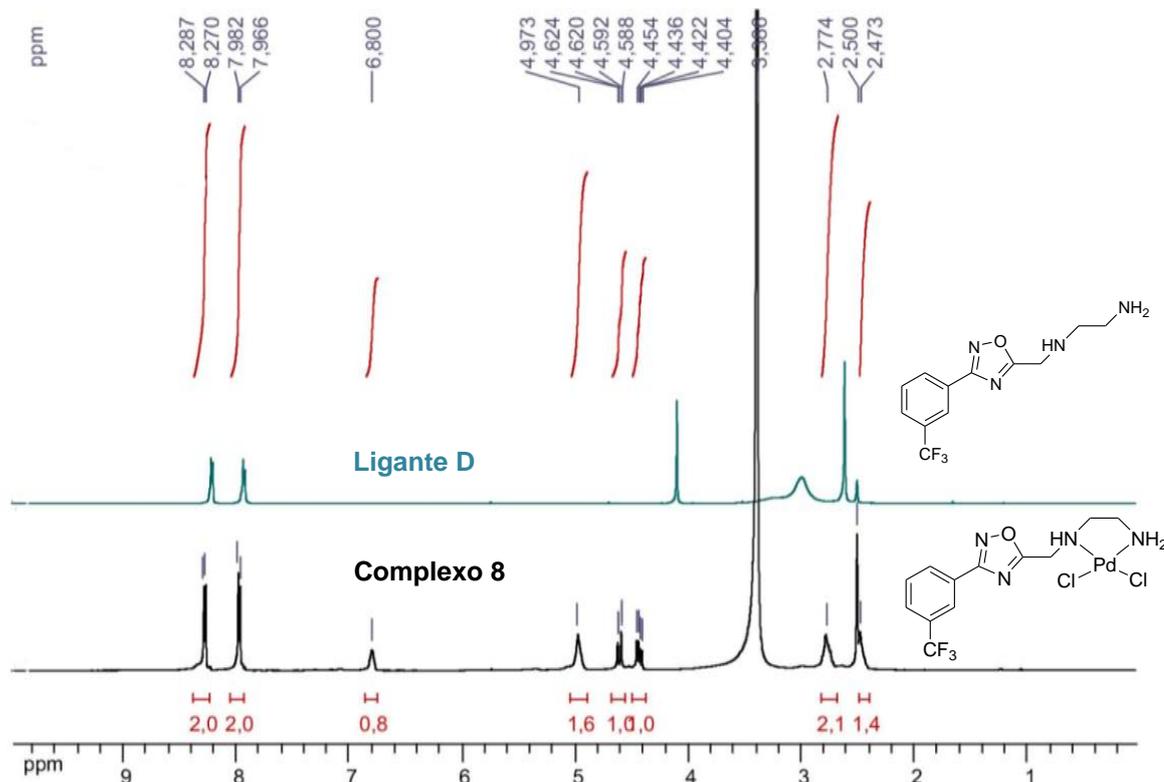


**Fonte:** A própria autora.

No RMN de  $^1\text{H}$  do ligante, figura 33, nota-se um sinal em 2,61 ppm com quatro hidrogênios que é atribuído aos hidrogênios do grupos  $\text{CH}_2$  da diamina, em 4,09 ppm um sinal com dois hidrogênios que é atribuído ao  $\text{CH}_2$  que se liga ao oxadiazol e em 7,92 e 8,21, nota-se dois dupletos, com dois hidrogênios cada, que são atribuídos aos hidrogênios do anel aromático e confirmam a substituição em *para* no aromático.

Já no espectro do complexo os hidrogênios dos grupos  $\text{CH}_2$  que inicialmente se encontravam juntos passaram a aparecer separados em dois multipletos em 2,47 ppm e 2,77 ppm que são atribuídos ao  $\text{CH}_2$  ligado ao  $\text{NH}_2$  e ao  $\text{CH}_2$  ligado ao  $\text{NH}$ , respectivamente. Os hidrogênios do outro  $\text{CH}_2$  passaram a ser diastereotópicos aparecendo como dois dupletos duplos em 4,40 ppm e 4,59 ppm, os hidrogênios dos grupos  $\text{NH}_2$  e  $\text{NH}$  podem ser observados em 4,97 ppm e 6,80, e por fim os hidrogênios aromáticos não apresentaram deslocamentos significativos aparecendo entre 7,96 e 8,27 ppm.

**Figura 33:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **D** e do complexo **8** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz).

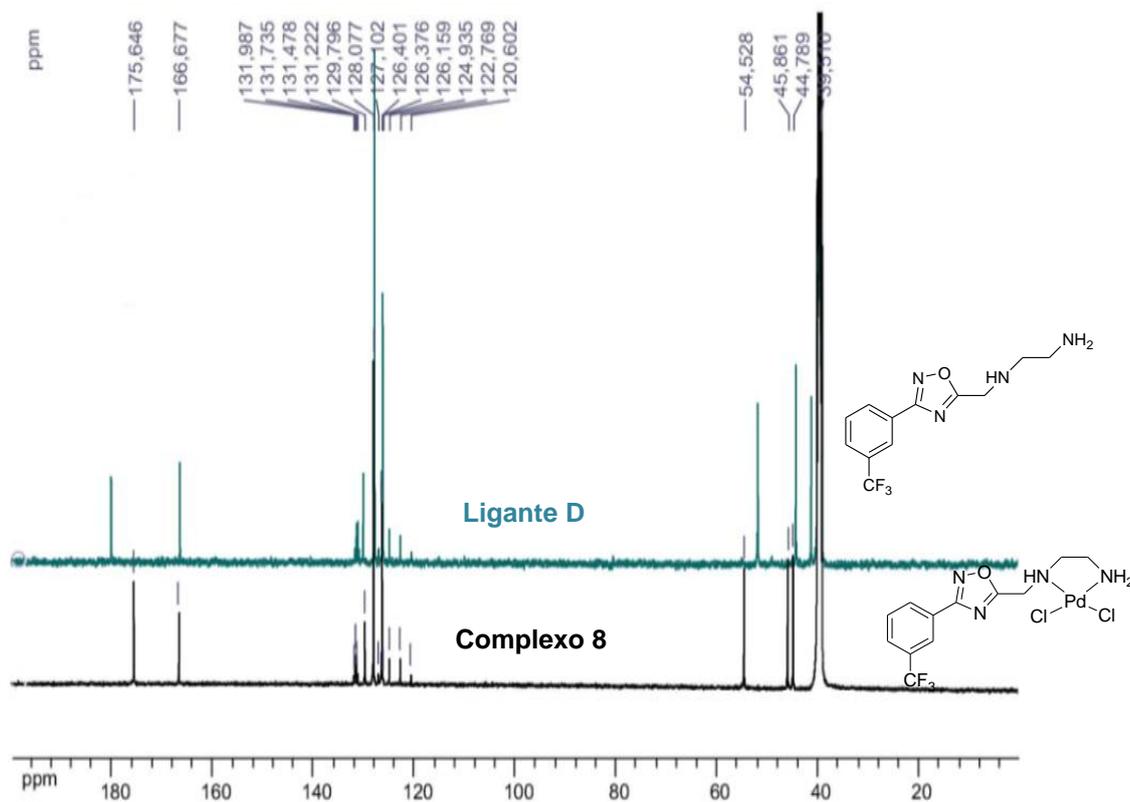


Fonte: A própria autora.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante, figura 34, observa-se sinais em 41,2 ppm, 44,2 ppm e 51,8 ppm que são atribuídos aos carbonos dos grupos  $\text{CH}_2$  da molécula, entre 120,6 ppm e 127,1 ppm aparece um quarteto que é devido ao acoplamento do carbono com o flúor e é atribuído ao carbono do  $\text{CF}_3$  e entre 126,3 ppm e 130,1 ppm os carbonos do anel aromático. Observa-se mais um quarteto que agora é devido ao acoplamento do flúor com o carbono do anel aromático ao qual o grupo  $\text{CF}_3$  se liga, entre 130,9 ppm e 131,8 ppm, e por fim, aparecem dois sinais em 166,5 e 180,2 ppm que são atribuídos aos carbonos do oxadiazol que se ligam a dois nitrogênios e a um nitrogênio e um oxigênio. Os acoplamentos carbono-flúor estão de acordo com a literatura (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2006).

Já no espectro do complexo nota-se os carbonos dos grupos  $\text{CH}_2$  em 44,8 ppm, 45,9 ppm e 54,5 ppm, o carbono do  $\text{CF}_3$  que aparece como um quarteto entre 120,6 e 127,1 ppm, os carbonos hidrogenados do anel aromático entre 126,3 e 128,1 ppm e o carbono quaternário do anel aromático em 129,8 ppm. Percebe-se também entre 131,2 e 131,9 ppm o carbono do anel aromático que se liga ao  $\text{CF}_3$  e que também acopla com o flúor, em 166,2 ppm o carbono do oxadiazol que se liga a dois nitrogênios e finalmente em 175,8 ppm aparece o outro carbono do oxadiazol. Pode-se observar que os carbonos dos grupos  $\text{CH}_2$  e o do oxadiazol que se liga ao  $\text{CH}_2$  foram deslocados com relação ao ligante, o que sugere a coordenação almejada.

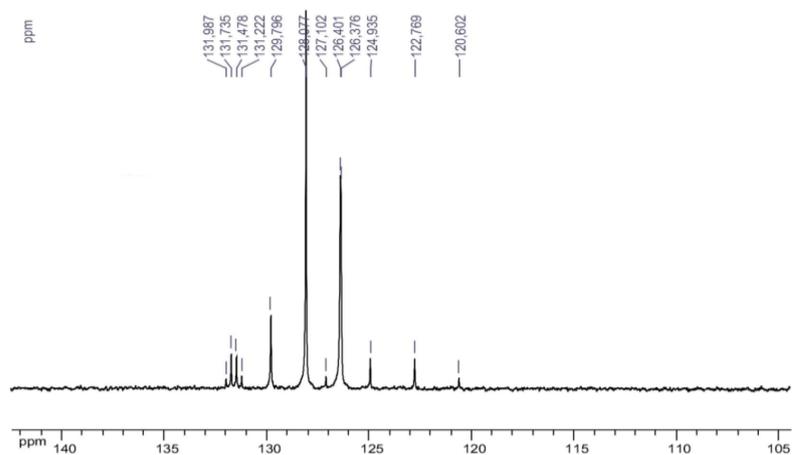
**Figura 34:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante **D** e do complexo **8** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).



Fonte: Autora.

Na expansão abaixo, figura 35, é possível observar os acoplamentos dos dois átomos de carbono com o átomo de flúor.

**Figura 35:** Expansão do RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo **8** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).



Fonte: A própria autora.

## 4.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES DERIVADOS DA BENZILPIPERAZINA

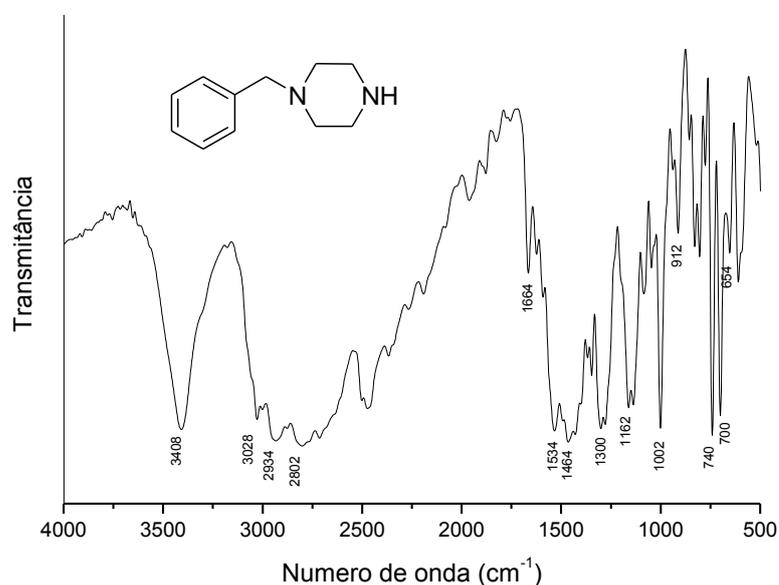
Os derivados da benzilpiperazina foram obtidos através de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (SN<sub>2</sub>), onde o ataque é feito pela diamina ao respectivo cloreto, sendo o cloro um grupo bastante lábil. A reação é feita empregando excesso de piperazina sob aquecimento para favorecer a formação do produto monoalquilado. A purificação é feita em duas etapas, onde inicialmente é feita uma extração para remover o excesso de piperazina e para retirar o subproduto dialquilado é feita uma coluna cromatográfica. Todos os ligantes foram obtidos com rendimentos em torno de 75%.

O ligante C, foi obtido em duas etapas, uma vez que partimos do álcool 4-clorobenzílico, a primeira etapa consiste em uma substituição da hidroxila pelo brometo, essa reação foi feita empregando excesso de ácido bromídrico 42% para a total conversão do grupo funcional mencionado, para garantir o total consumo do reagente minoritário a mesma permaneceu em aquecimento por 24h. O produto foi purificado por extração para remover o excesso de ácido.

### 4.2.1 Ligante E

Na figura 36, encontra-se o espectro de infravermelho do ligante **E**, cujas principais frequências vibracionais foram atribuídas com base em dados disponíveis na literatura para compostos semelhantes. No espectro de **E** é possível perceber em 3408 cm<sup>-1</sup> uma banda intensa que é característica do estiramento da ligação NH, em 3028 cm<sup>-1</sup>, 2934 e 2802 cm<sup>-1</sup> os estiramentos CH de aromático e alifático, respectivamente. Por fim, 1300 cm<sup>-1</sup> nota-se uma banda referente a deformação axial da ligação CN (SILVA *et al*, 2010).

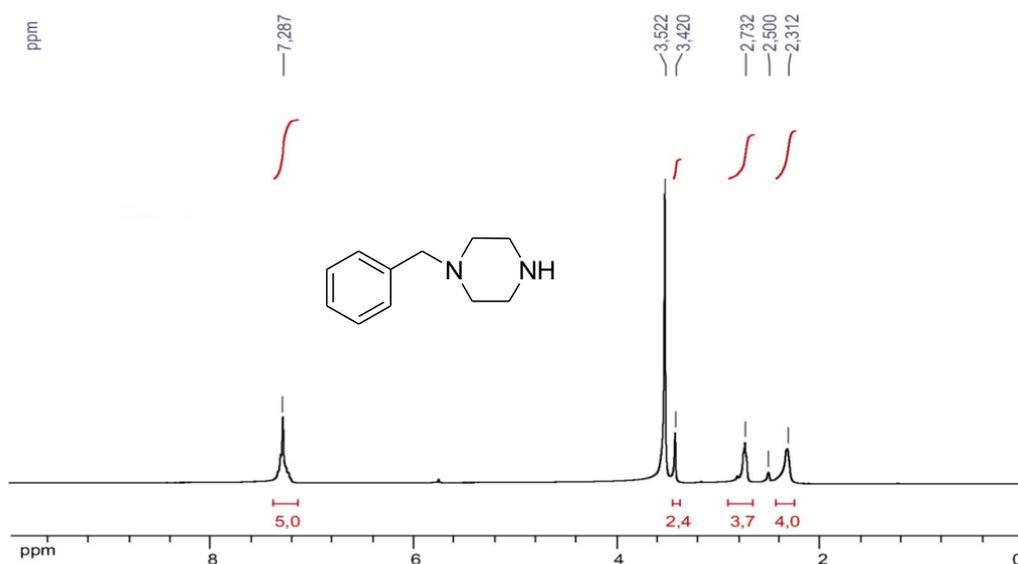
**Figura 36:** Espectro vibracional na região do IV do ligante **E**.



**Fonte:** A própria autora.

Os espectros de RMN foram obtidos usando DMSO- $d_6$  como solvente. A figura 37 mostra o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **E**, onde se observam os sinais em 2,31 e 2,73 ppm com quatro hidrogênios cada que são atribuídos aos hidrogênios dos grupos  $\text{CH}_2$  da piperazina, em 3,42 ppm um sinal com dois hidrogênios que é atribuído ao outro  $\text{CH}_2$  presente na molécula, e finalmente em 7,28 ppm os hidrogênios do anel aromático.

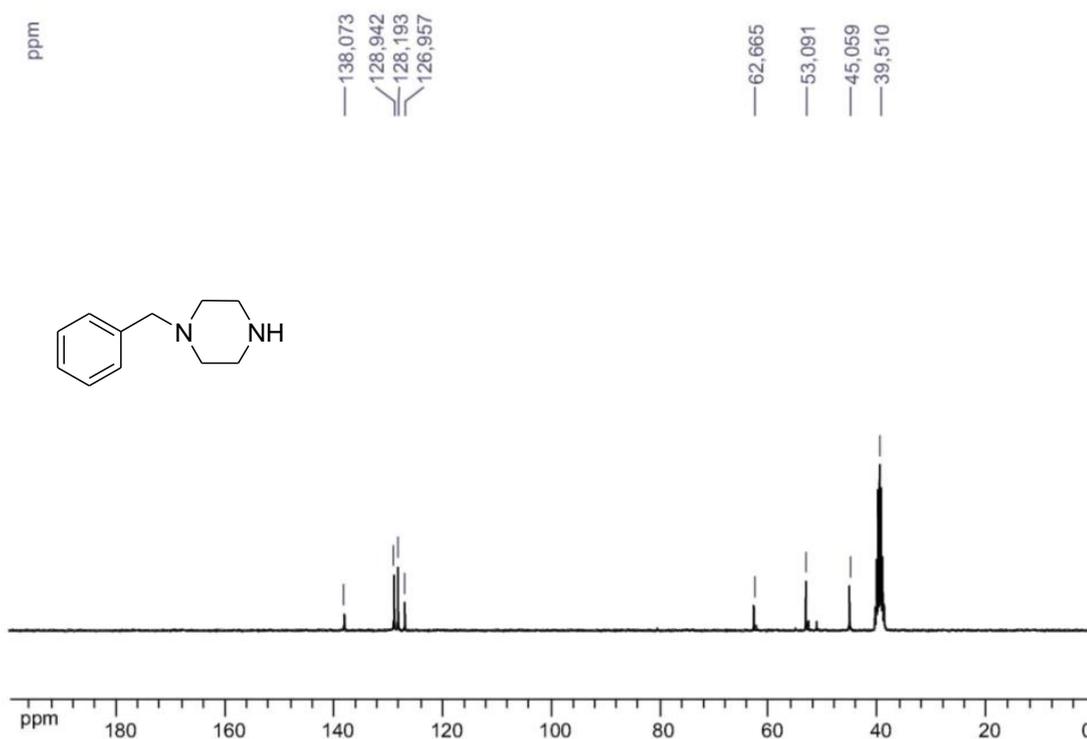
**Figura 37:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **E** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).



**Fonte:** A própria autora.

No espectro de carbono, figura 38, pode-se perceber em 45,0 ppm e em 53,1 ppm dois sinais que são atribuídos aos grupos CH<sub>2</sub> da diamina, em 62,7 ppm o CH<sub>2</sub> benzílico e por fim, entre 126,9 e 138,1 ppm os carbonos do anel aromático.

**Figura 38:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do ligante **E** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz).

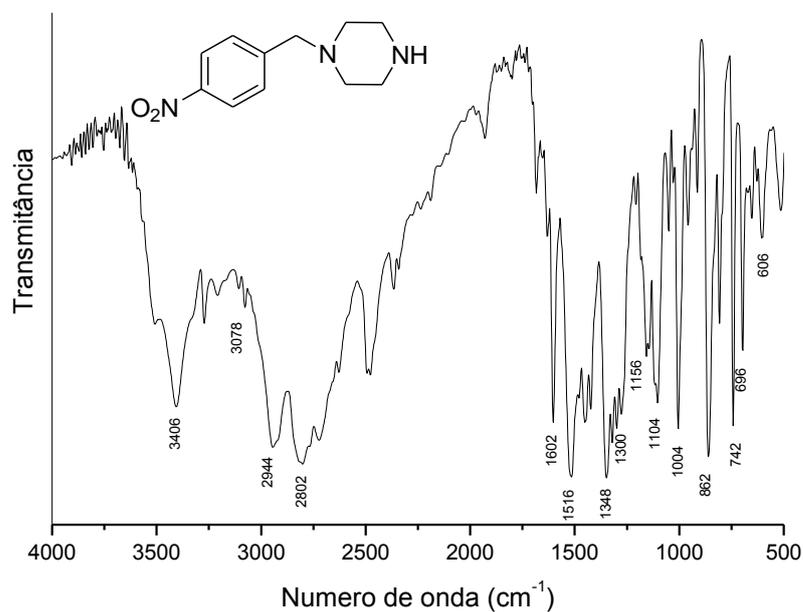


**Fonte:** A própria autora.

#### 4.2.2 Ligante F

Na figura 39, está representado o espectro de infravermelho do ligante **F**, onde é possível observar em 3406 cm<sup>-1</sup>, 3078 cm<sup>-1</sup>, 2944 cm<sup>-1</sup> e em 2802 cm<sup>-1</sup>, bandas que são atribuídas respectivamente, aos estiramentos NH e CH de aromático e de alifático. Também percebe-se em 1300 cm<sup>-1</sup>, uma banda que é referente a deformação axial da ligação CN e em 1348 e 1516 cm<sup>-1</sup>, bandas que são atribuídas as deformações simétricas e assimétricas do grupo nitro que é o substituinte no anel aromático do composto em questão (SILVA *et al*, 2010).

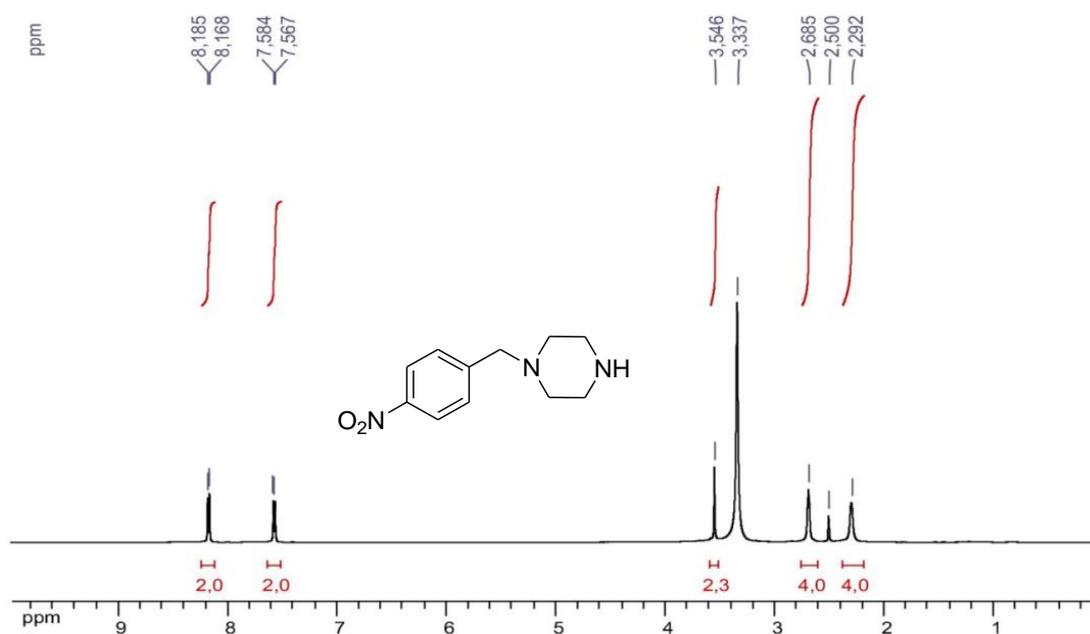
**Figura 39:** Espectro vibracional na região do IV do ligante **F**.



**Fonte:** A própria autora.

De acordo com o espectro de RMN de hidrogênio do ligante **F**, figura 40, pode se perceber em 2,29 e 2,68 ppm dois sinais que são atribuídos aos CH<sub>2</sub> da piperazina e em 3,55 o outro CH<sub>2</sub> presente na molécula. Finalmente, entre 7,57 e 8,18 ppm os hidrogênios do anel aromático.

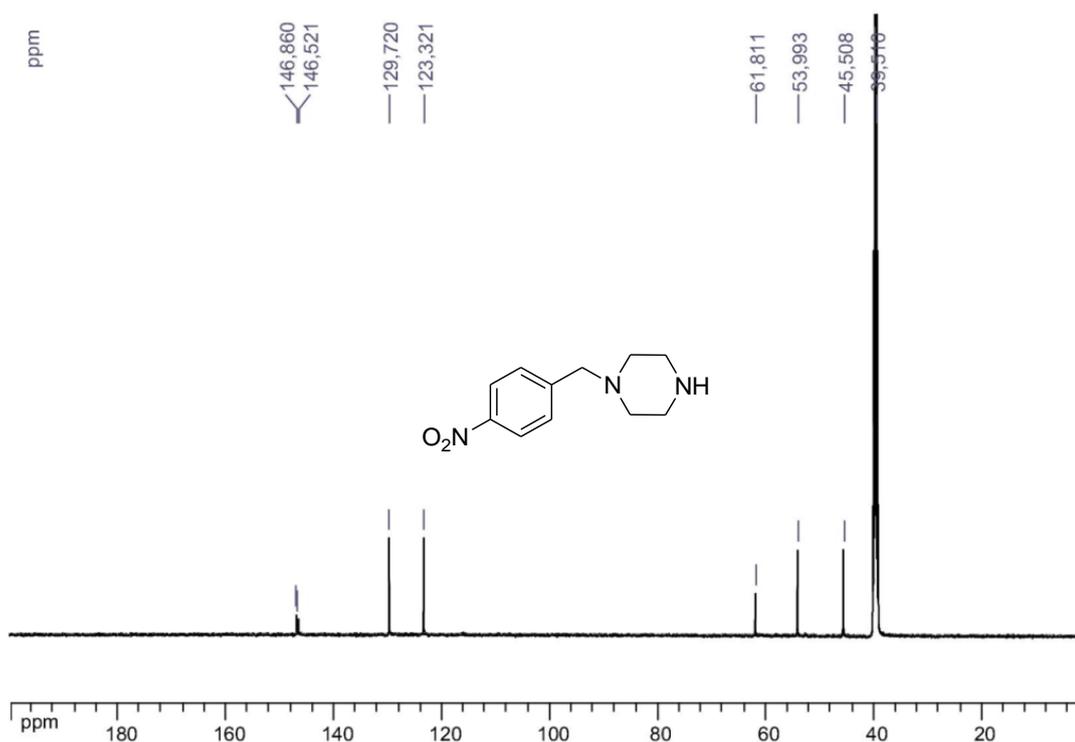
**Figura 40:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do ligante **F** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz).



**Fonte:** A própria autora.

A figura 41, representa o espectro de carbono do ligante F, no mesmo nota-se entre 45,5 e 61,8 ppm os carbonos dos grupos CH<sub>2</sub> da molécula e entre 123,3 e 146,9 ppm os carbonos quaternários e hidrogenados do aromático.

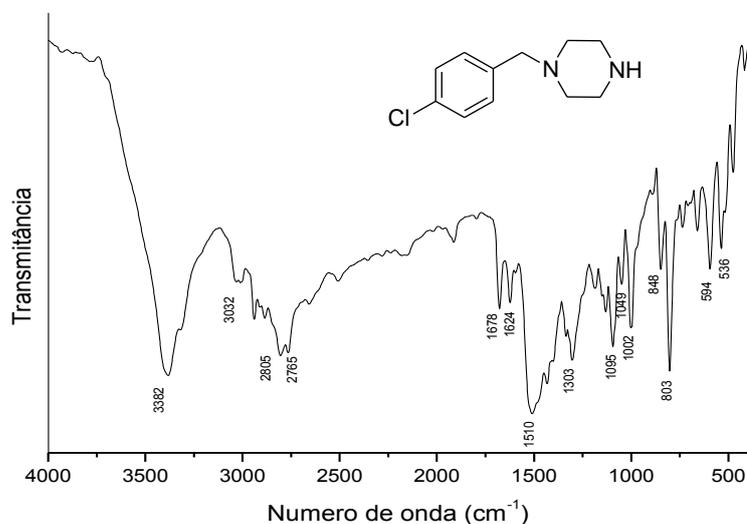
**Figura 41:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do ligante F (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz).



**Fonte:** A própria autora.

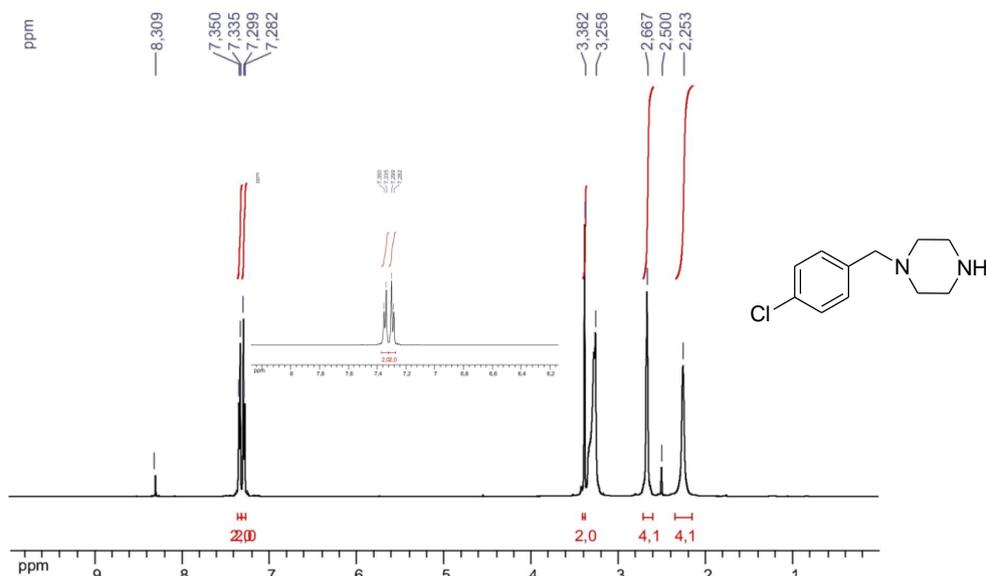
### 4.2.3 Ligante G

Para o ligante G, no espectro de infravermelho que se encontra na figura 42, é possível observar em 3382 cm<sup>-1</sup>, 3032 cm<sup>-1</sup>, 2805 cm<sup>-1</sup> e em 2765 cm<sup>-1</sup>, bandas que assim como nos outros compostos são atribuídas aos estiramentos NH, CH de aromático e CH de alifático, nota-se também uma banda em 1303 cm<sup>-1</sup> que é referente a ligação CN na piperazina e por fim, em 1095 cm<sup>-1</sup> uma banda que é característica da deformação axial C-Cl comprovando a presença do cloro como substituinte (SILVA *et al*, 2010).

**Figura 42:** Espectro vibracional na região do IV do ligante **G**.

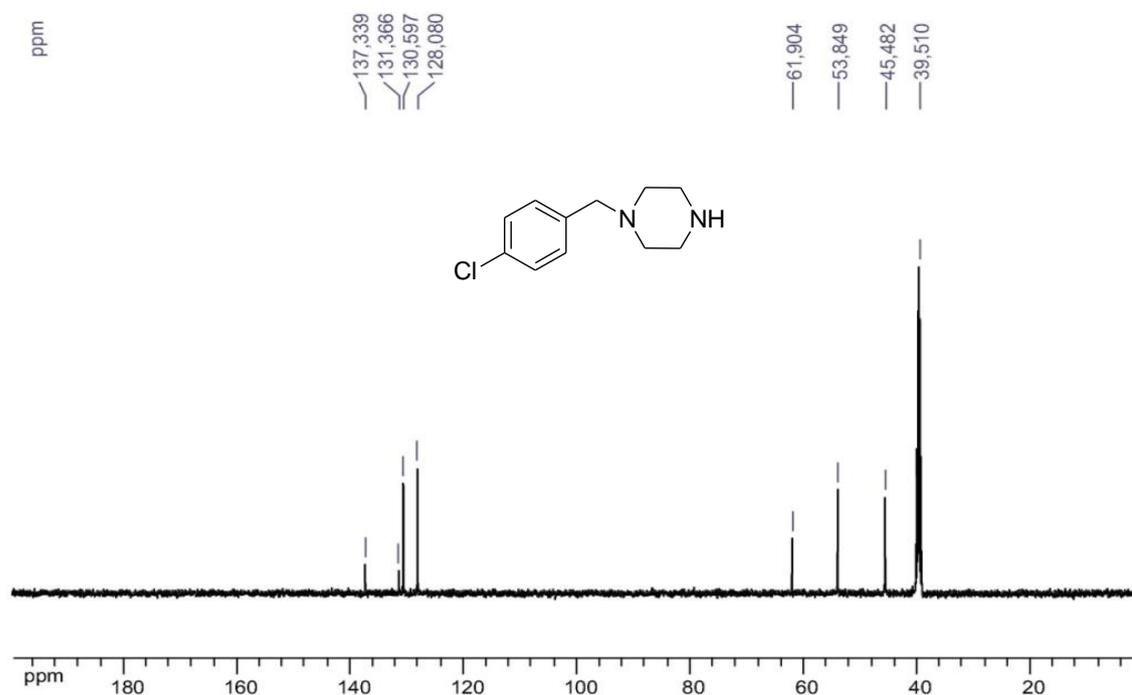
**Fonte:** A própria autora.

Os espectros de RMN de hidrogênio (figura 43) e carbono (figura 44) do ligante **G** estão de acordo com os espectros mostrados anteriormente para os ligantes **E** e **F**. A grande semelhança entre as moléculas gera espectros com as mesmas atribuições discutidas anteriormente. Vale ressaltar que no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  os dois dupletos atribuídos aos hidrogênios do anel aromático aparecem com deslocamento químico muito próximo, por isso, foi mostrada uma pequena expansão.

**Figura 43:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **G** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).

**Fonte:** A própria autora.

**Figura 44:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante **G** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).



**Fonte:** A própria autora.

#### 4.3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DERIVADOS DA BENZILPIPERAZINA

Os complexos de paládio derivados da benzilpiperazina foram obtidos por meio da substituição dos cloros da esfera de coordenação do sal de paládio pelos derivados da BZP, ocorrendo a mudança conformacional da piperazina e formando um complexo quelato por meio da ligação do metal aos nitrogênios da piperazina. Não houve variação do número de oxidação (nox) do metal e o complexo obtido é neutro.

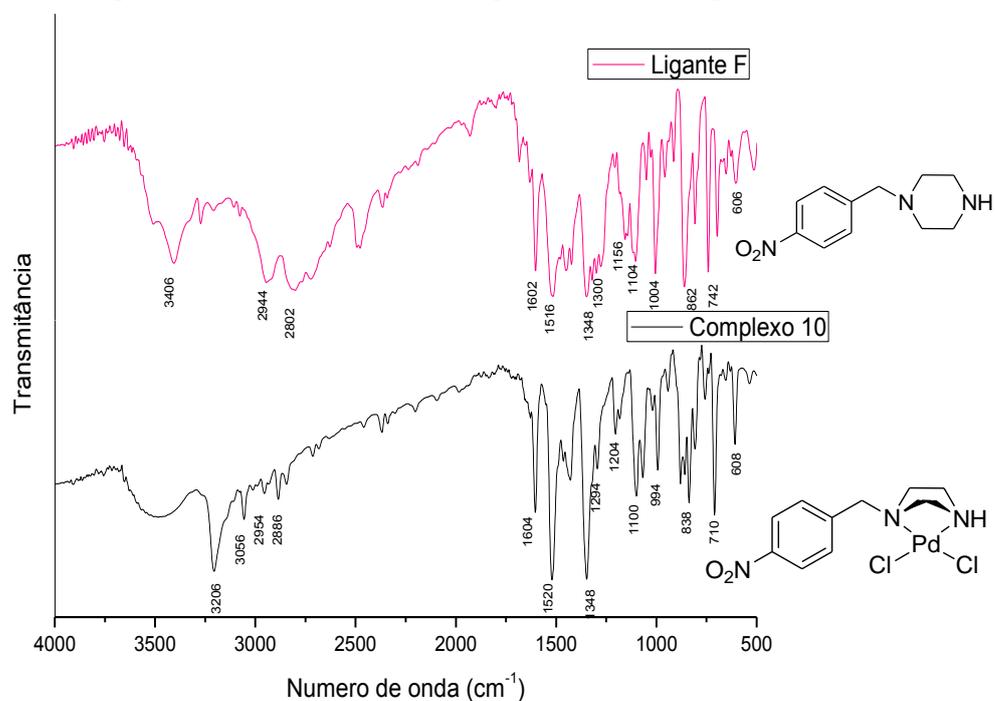
Os complexos de paládio derivados da benzilpiperazina foram obtidos empregando excesso de paládio com o objetivo de favorecer a obtenção do produto de interesse. A reação permaneceu em agitação por cinco horas ao abrigo da luz e os complexos foram então filtrados e lavados com água, metanol e cloreto de metileno a quente. Os complexos obtidos apresentaram coloração amarela e os rendimentos foram em torno de 70%.

Devido a grande semelhança estrutural dos compostos optou-se por discutir as caracterizações apenas do complexo **10**. Os espectros dos outros complexos encontram-se nos apêndices A, B, C e D.

### 4.3.1 Complexo 10

Pode-se observar na figura 45, o espectro de Infravermelho do complexo **10** e do ligante F (já discutido anteriormente), onde é possível perceber em  $3206\text{ cm}^{-1}$ ,  $3056\text{ cm}^{-1}$ ,  $2954\text{ cm}^{-1}$  e  $2886\text{ cm}^{-1}$  bandas que podem ser atribuídas aos estiramentos NH, CH de aromático e de alifático, respectivamente. Também nota-se em  $1520$  e  $1348\text{ cm}^{-1}$  duas bandas que são referentes às deformações simétrica e assimétrica do grupo nitro, que é o substituinte do anel aromático neste caso. Por fim, em  $1294\text{ cm}^{-1}$  uma banda característica da deformação axial da ligação CN (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2006). Em comparação com o espectro do ligante (mencionado no item 4.2.2) observa-se que as bandas referentes a NH, CH de alifático e CN deslocaram  $200\text{ cm}^{-1}$ ,  $10\text{ cm}^{-1}$ ,  $84\text{ cm}^{-1}$  e  $6\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, ao passo que as demais não apresentaram deslocamentos significativos, o que sugere a coordenação proposta.

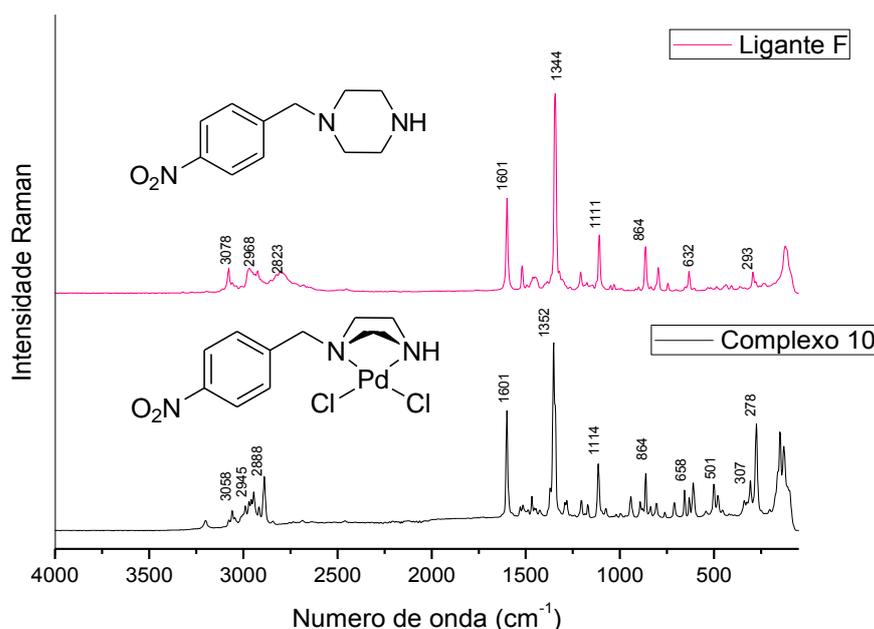
**Figura 45:** Espectro de infravermelho do ligante **F** e do complexo **10**.



**Fonte:** A própria autora.

Na figura 46, encontram-se os espectros Raman do ligante e do complexo, onde é possível perceber o surgimento de duas novas bandas, em 278 e 501  $\text{cm}^{-1}$  que são atribuídas aos estiramentos Pd-Cl e Pd-N, respectivamente (NAKAMOTO, 2009).

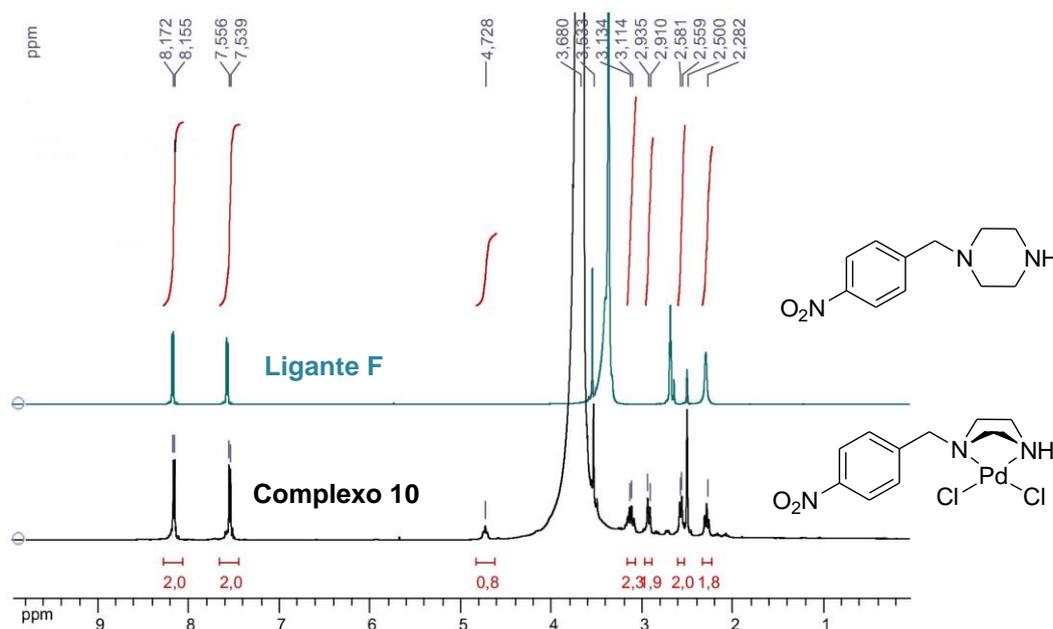
**Figura 46:** Espectro de Raman do complexo F e do ligante **10**.



**Fonte:** A própria autora.

Na figura 47, está representado o RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **10** e do ligante que o originou, o RMN de  $^1\text{H}$  do ligante já foi discutido anteriormente. É possível observar que os hidrogênios dos grupos  $\text{CH}_2$  ligados ao NH e dos ligados ao nitrogênio que inicialmente apareciam juntos passaram a aparecer separados, sendo que os hidrogênios dos grupos  $\text{CH}_2$  ligados ao nitrogênio apareceram em 2,28 ppm e 2,56 ppm e os que se encontram ligados ao nitrogênio em 2,91 ppm e 3,11 ppm, ambos deslocados com relação ao ligante. O sinal referente aos hidrogênios do  $\text{CH}_2$  ligado ao anel aromático não apresentou deslocamento significativo encontrando-se em 3,53 ppm, nota-se também em 4,73 ppm um sinal alargado referente ao NH presente na molécula. Por fim, os hidrogênios do anel aromático também não apresentaram deslocamentos significativos aparecendo como dois dupletos em 7,54 ppm e 8,16 ppm.

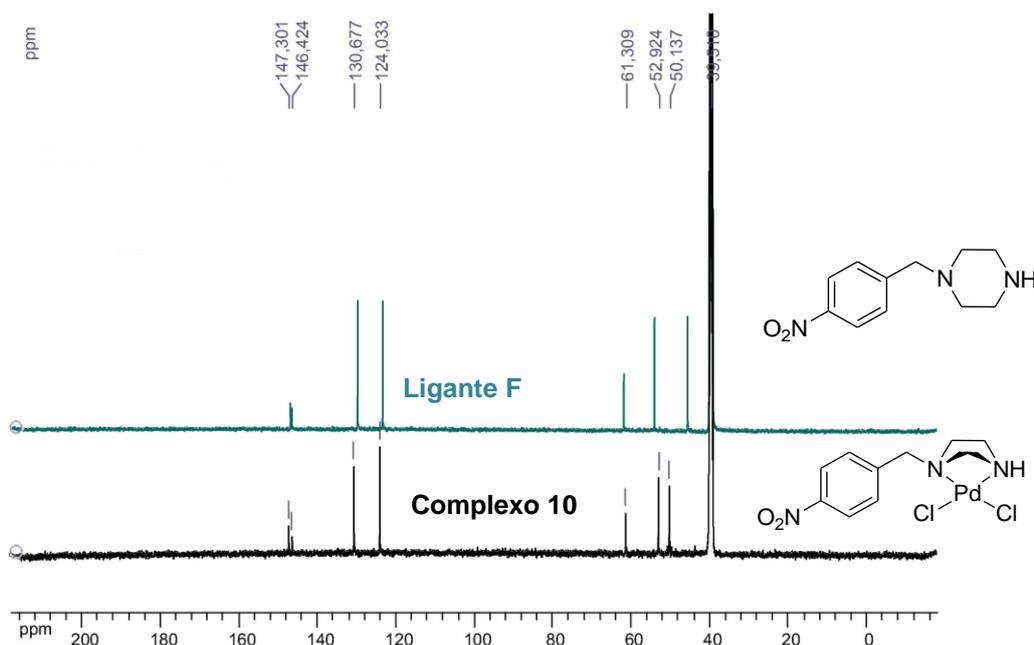
**Figura 47:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **F** e do complexo **10** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz).



Fonte: A própria autora.

É possível observar na figura 48, os espectros de  $^{13}\text{C}$  do complexo **10** e do ligante **F**. No espectro do complexo nota-se que os carbonos relativos aos grupos  $\text{CH}_2$  ligado ao NH e  $\text{CH}_2$  ligado ao nitrogênio deslocaram-se para 50,13 ppm e 52,92 ppm com relação ao ligante, já o carbono do outro grupo  $\text{CH}_2$  não se deslocou. Os carbonos hidrogenados do anel aromático e os quaternários também não apresentaram deslocamento significativo.

**Figura 48:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo **10** e do ligante **F** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 125 MHz).

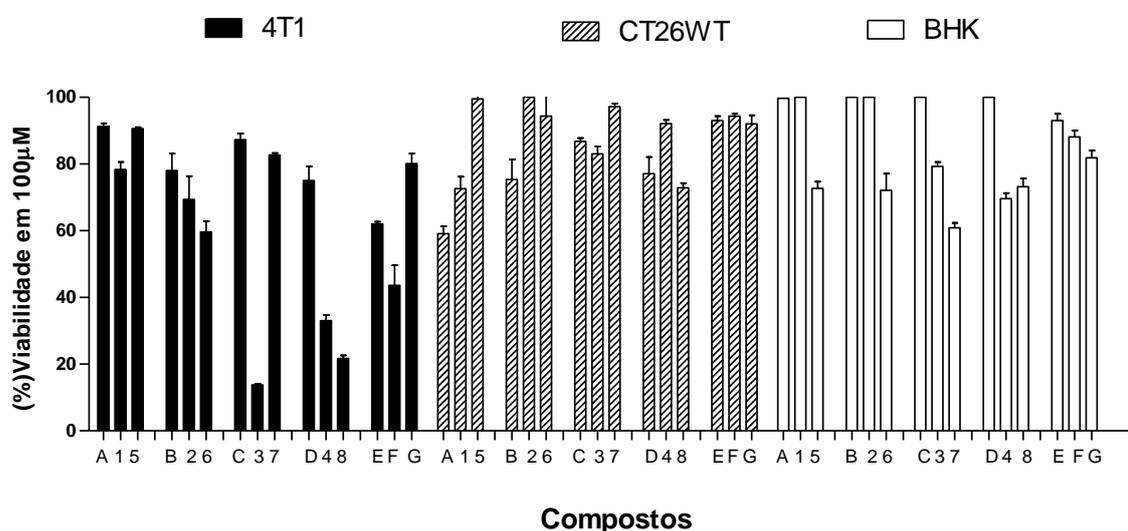


Fonte: A própria autora.

#### 4.4 TESTE DE CITOTOXICIDADE

A atividade citotóxica dos complexos e dos ligantes foi avaliada em duas linhagens de células tumorais diferentes (4T1 e CT26WT) e em uma linhagem de célula normal (BHK-21) que foi utilizada para avaliar a seletividade. As células foram expostas aos compostos por 72 horas e o método utilizado foi o do MTT. Como nem todos os compostos foram ativos optou-se por mostrar um gráfico de barras contendo a viabilidade celular em 100  $\mu$ M dos compostos.

**Gráfico 1:** Viabilidade celular após exposição de 100  $\mu$ M dos compostos por 72h nas células tumorais (4T1 e CT26WT) e célula normal (BHK-21).



**Fonte:** A própria autora.

Pode-se observar que os compostos que mais inibiram o crescimento celular foram os complexos **3**, **4** e **8** na linhagem 4T1, ao passo que os respectivos ligantes não chegaram a inibir nem 50% da viabilidade celular nesta concentração, indicando que a coordenação favoreceu a atividade. Outro fator interessante é que os compostos inibiram a viabilidade celular da linhagem tumoral sem inibir a linhagem saudável, o que indica uma seletividade dos mesmos. Vale ainda ressaltar que a célula saudável é uma célula de rim, o que pode sugerir menor nefrotoxicidade, um dos efeitos colaterais da cisplatina. Todos os compostos foram avaliados em diferentes concentrações e através dos resultados obtidos foi possível calcular a concentração inibitória de 50% ( $IC_{50}$ ) para os três compostos que apresentaram melhor atividade. Os compostos **3**, **4** e **8** apresentaram  $IC_{50}$  na linhagem 4T1, tabela 2, onde foi possível perceber que o que mais se aproximou da cisplatina sem apresentar citotoxicidade relevante na linhagem saudável foi o derivado do fenil-oxadiazol com

substituinte NO<sub>2</sub> na posição *meta* e núcleo metálico de platina (**3**). O respectivo composto com paládio não apresentou tal atividade. Já os compostos **4** e **8** são derivados do feniloxadiazol com substituinte CF<sub>3</sub> na posição para do anel aromático com os metais platina e paládio, respectivamente, mostraram atividades semelhantes. Este perfil de atividade não foi observado na linhagem de carcinoma de colón (CT26WT) o que mostra uma diferente ação em células de origem embrionária distinta. Esta observação pode significar uma seletividade interessante para esse grupo de compostos.

**Tabela 2:** IC<sub>50</sub> – Concentração Inibitória de 50% do Crescimento Celular (µM ± SD\*).

<b>Compostos</b>	<b>4T1</b>
Complexo <b>3</b>	9,85 ± 1,7 µM
Complexo <b>4</b>	51,7 ± 5,0 µM
Complexo <b>8</b>	58,4 ± 7,0 µM
Cisplatina	6,20 ± 2,5 µM

\*SD – Desvio padrão (triplicata de dois experimentos independentes).

**Fonte:** A própria autora.

#### 4.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA

A cepa *Staphylococcus aureus* é causadora de infecções simples como espinhas e furúnculos e infecções graves como pneumonia, meningite, endocardite, entre outras (SANTOS *et al.*, 2007). No caso da *Staphylococcus epidermidis* as principais doenças que a mesma pode causar estão associadas ao uso de dispositivos médicos implantados, tais como cateteres e próteses, e incluem bacteremias/septicemias, endocardites, meningites, peritonites, endoftalmite, meningites, infecções do trato urinário dentre outras (TRABULSI, ALTERTHUM, 2008). Já a *Escherichia coli* faz parte da microbiota normal do intestino, tornando-se patogênico em localizações extra-intestinal ou mesmo intestinal. Podem causar infecções urinárias, diarreia, meningite, osteomielite, dentre outras. Por fim, a *Pseudomonas aeruginosa* é considerada um patógeno oportunista e pode causar infecções do trato respiratório superior e inferior, sistema nervoso central, trato urinário entre outras (TRABULSI, ALTERTHUM, 2008).

A atividade antibacteriana foi testada para os ligantes **A**, **B**, **C** e **D**, e seus respectivos complexos de platina e paládio em quatro diferentes cepas de bactérias. Foi

determinada a concentração inibitória mínima (CIM) para os mesmos e comparou-se os valores obtidos com o valor do controle positivo, o cloranfenicol. Os valores da CIM nas quatro cepas testadas encontram-se na tabela 3.

**Tabela 3:** Concentração inibitória mínima em diferentes cepas dos ligantes e complexos.

Amostras	Concentração inibitória mínima – CIM ( $\mu\text{g/mL}$ )			
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Ligante <b>A</b>	256,0	256,0	256,0	256,0
Ligante <b>B</b>	256,0	256,0	256,0	256,0
Ligante <b>C</b>	256,0	256,0	256,0	256,0
Ligante <b>D</b>	64,0	256,0	128,0	256,0
Complexo <b>1</b>	256,0	256,0	256,0	256,0
Complexo <b>2</b>	256,0	128,0	256,0	256,0
Complexo <b>3</b>	<b>32,0</b>	<b>16,0</b>	256,0	256,0
Complexo <b>4</b>	<b>32,0</b>	<b>8,0</b>	256,0	256,0
Complexo <b>5</b>	256,0	256,0	256,0	256,0
Complexo <b>6</b>	256,0	128,0	256,0	256,0
Complexo <b>7</b>	<b>32,0</b>	<b>8,0</b>	256,0	256,0
Complexo <b>8</b>	<b>16,0</b>	<b>64,0</b>	256,0	128,0
Cloranfenicol	16,0	32,0	16,0	32,0

**Fonte:** A própria autora.

É possível observar na tabela 1 que os ligantes não apresentaram atividade antibacteriana significativa frente às cepas testadas, já os complexos **3**, **4**, **7** e **8** apresentaram uma melhor atividade quando comparados aos ligantes nas cepas *S. aureus* e *S. epidermidis*, o que indica que neste caso a complexação favoreceu a atividade dos mesmos. Nota-se também que o complexo **8** foi tão ativo quanto o cloranfenicol na cepa *S. aureus* e que os complexos **3**, **4** e **7** foram mais ativos que o controle na cepa *S. epidermidis*.

Também é possível perceber que os complexos **3** e **7** são derivados do ligante **C** e os complexos **7** e **8** foram obtidos a partir do ligante **D**, o que sugere que a presença do grupo nitro em *meta* no anel aromático e do grupo  $\text{CF}_3$  na posição *para* favoreceu a atividade dos complexos em questão.

Nota-se que os compostos em estudo não apresentaram atividade significativa nas cepas *E. coli* e *P. aeruginosa*, que são Gram-negativas, essas bactérias apresentam parede celular mais complexa, sendo resistentes à ação de compostos que não são capazes de cruzar

essa barreira lipídica (GUIMARÃES, MOMESSO, PUPO, 2010). Esse fato explica a baixa atividade dos compostos nas cepas em questão.

#### 4.6 ATIVIDADE BACTERICIDA E BACTERIOSTÁTICA:

Antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos e bactérias, desse modo podem ser classificados como bacteriostáticos ou bactericidas. Dentro desse contexto, também foi avaliado se os compostos testados são bacteriostáticos, ou seja, apenas promovem a inibição do crescimento bacteriano ou se são bactericidas, que são capazes de causar a morte da bactéria (GUIMARÃES, MOMESSO e PUPPO, 2010). Os resultados encontram-se na tabela 4.

**Tabela 4:** Avaliação da atividade bactericida, ou bacteriostática dos compostos (concentração em µg/mL).

<b>Compostos</b>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Ligante <b>A</b>	Bacteriostático	Bacteriostático	Bacteriostático	Bacteriostático
Ligante <b>B</b>	Bacteriostático	Bacteriostático	Bacteriostático	Bacteriostático
Ligante <b>C</b>	Bacteriostático	Bacteriostático	Bacteriostático	Bacteriostático
Ligante <b>D</b>	Bacteriostático	Bacteriostático	Bacteriostático	Bacteriostático
Complexo <b>1</b>	Bacteriostático	Bactericida, 256	Bacteriostático	Bacteriostático
Complexo <b>2</b>	Bacteriostático	Bactericida, 256	Bactericida, 256	Bacteriostático
Complexo <b>3</b>	Bactericida, 32	Bactericida, 128	Bacteriostático	Bacteriostático
Complexo <b>4</b>	Bactericida, 256	Bactericida, 128	Bacteriostático	Bacteriostático
Complexo <b>5</b>	Bacteriostático	Bactericida, 256	Bacteriostático	Bacteriostático
Complexo <b>6</b>	Bacteriostático	Bactericida, 256	Bacteriostático	Bacteriostático
Complexo <b>7</b>	Bactericida, 32	Bactericida, 64	Bactericida, 256	Bacteriostático
Complexo <b>8</b>	Bactericida, 32	Bactericida, 64	Bactericida, 256	Bactericida, 256

**Fonte:** A própria autora.

Com base nos resultados obtidos foi possível observar que se destacam os complexos **3**, **7** e **8**, que foram bactericidas na menos concentração, o que é bastante importante, visto que os mesmos foram capazes de matar a bactéria e não de somente inibi-la.

#### 4.7 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-TRIPANOSSOMA

A atividade anti-tripanosossoma foi avaliada para os ligantes **A**, **B**, **C**, **D** e seus respectivos complexos de platina e paládio. Foram determinados o IC<sub>50</sub> sobre o parasita, o IC<sub>50</sub> sobre a linhagem celular L929 e o índice de seletividade dos mesmos e os valores obtidos foram comparados ao benzonidazol, que é utilizado no tratamento da doença de Chagas. Os dados encontram-se na tabela 5.

Com base nos dados obtidos é possível perceber que os ligantes foram mais ativos que os complexos e destacam-se os ligantes **B** e **C**, que foram capazes de reduzir as formas amastigotas e tripomastigotas do parasita e que inibem a viabilidade celular em concentrações acima de 200  $\mu\text{M}$ , o que indica seletividade dos mesmos. Os dois ligantes ativos possuem em sua estrutura um grupo nitro como substituinte no anel aromático, semelhante ao benzonidazol que apresenta um grupo nitro ligado a um heterocíclico. Evidências indicam que o grupo nitro presente na estrutura desse composto é reduzido por enzimas do tipo nitroredutases a grupo amino, porém durante esse processo ocorre a formação de um grupo nitro radicalar que por meio da ligação a biomoléculas do parasita exerceria seu efeito tripanocida. Desse modo, a presença do grupo nitro nos ligantes **B** e **C** pode ser responsável pela atividade dos mesmos (DIAS *et al.*, 2009).

**Tabela 5:** Avaliação da atividade anti-tripanosoma dos compostos.

Amostra	Concentração ( $\mu\text{M}$ )	Atividade <sup>1</sup> (%)	IC <sub>50</sub> sobre o parasita <sup>2</sup> ( $\mu\text{M}$ )	IC <sub>50</sub> sobre L929 <sup>3</sup> ( $\mu\text{M}$ )	Índice de Seletividade <sup>4</sup>
Ligante A	200	0	Inativo	-	-
Ligante B	200	85	42,3	> 200	> 4,7
	100	83			
	50	63			
	25	21			
	12,5	0			
Ligante C	200	70	69,4	> 200	> 1,2
	100	15			
	50	13			
	25	0			
Ligante D	200	86	Inativo	> 200	> 2,9
	100	80			
	50	31			
	25	6			
	12,5	0			
Complexo 1	200	0	Inativo	-	-
Complexo 2	200	0	Inativo	-	-
Complexo 3	200	0	Inativo	-	-
Complexo 4	200	0	Inativo	-	-
Complexo 5	100	13	Inativo	-	-
Complexo 6	100	22	>100	>100	-
Complexo 7	100	24	>100	>100	-
Complexo 8	100	25	>100	>100	-
Benzonidazol	-	-	3,8	2.381	625

<sup>1</sup> Porcentagem de redução das formas amastigotas e tripomastigotas sob ação do composto.

<sup>2</sup> Concentração do composto que reduz em 50% o crescimento parasitário.

<sup>3</sup> Concentração do composto que induz 50% de morte celular (L929).

<sup>4</sup> IC<sub>50</sub> do composto sobre as células dividido pelo IC<sub>50</sub> do composto sobre o parasita.

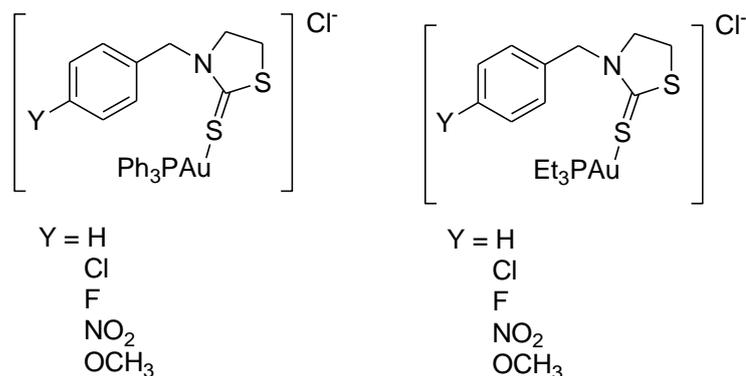
Os valores de IC<sub>50</sub> foram calculados através de interpolação linear.

#### 4.8 AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA ESTRUTURA NA ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS

Com base nos dados obtidos na avaliação da atividade citotóxica, avaliação da atividade antibacteriana e atividade anti-tripanososoma, foi possível observar que no primeiro caso os complexos de platina e paládio com o ligante derivado do fenil-oxadiazol que possui o grupo  $\text{CF}_3$  como substituinte e o complexo de platina com o ligante derivado do fenil-oxadiazol com grupo  $\text{NO}_2$  em *meta* foram os mais ativos, já na avaliação da atividade antibacteriana os complexos de platina e paládio com os ligantes mencionados anteriormente também foram os mais ativos, sendo inclusive até mais ativos que o cloranfenicol em determinadas cepas. Finalmente, na avaliação da atividade anti-tripanososoma foi constatado que os ligantes que possuem grupo nitro tanto em para quanto em meta, apresentaram melhores resultados. Portanto, com base nos três experimentos mencionados pode-se concluir que a variação do substituinte para  $\text{NO}_2$  e  $\text{CF}_3$  no anel aromático foi importante para a atividade dos compostos.

Em sua tese, Chaves avaliou a atividade citotóxica de complexos de Au(I) com ligantes sulfurados em três linhagens de células, sendo uma saudável (BHK21) e duas tumorais (CT26WT e B16F10), onde na linhagem CT26WT, de carcinoma de colón, todos os complexos foram mais ativos que a cisplatina e que a maioria dos ligantes, os complexos com substituinte nitro no anel aromático fazem parte dos que mais se destacaram, apresentando  $\text{IC}_{50} < 0,1 \mu\text{M}$  e bons índices de seletividade, na figura 50, encontram-se os complexos testados. Com relação aos ligantes livres, o que possui o grupo nitro como substituinte também foi mais ativo que a cisplatina e para essa linhagem foi possível concluir que os ligantes mais citotóxicos foram os que possuem como substituinte o flúor ou o nitro, ambos os grupos retiradores de elétrons (CHAVES, 2014).

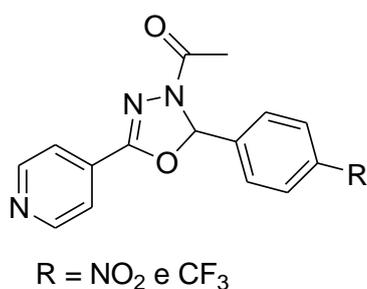
**Figura 49:** Complexos de ouro(I) com ligantes derivados da tiazolidina.



**Fonte:** CHAVES, 2014.

Em sua dissertação Caneschi, sintetizou e avaliou a atividade biológica de 1,3,4-oxadiazóis derivados da isoniazida. Um dos testes realizados foi à avaliação da atividade antibacteriana dos compostos, onde um dos compostos que se destacou na cepa *Escherichia coli*, foi o composto que apresentava o grupo nitro como substituinte em para no anel aromático. Outro teste executado foi o da avaliação da atividade citotóxica dos compostos, dentre os compostos testados um dos que se destacou foi o que apresentava como substituinte na posição 4 do anel aromático um grupo  $\text{CF}_3$ , o mesmo apresentou  $\text{LC}_{50}$  na linhagem HeLa (Câncer cervical humano) de  $43,0 \pm 2,4 \mu\text{M}$ , valor este muito próximo ao do Etoposídeo que foi o padrão usado e apresentou  $\text{LC}_{50} = 42,4 \pm 1,4 \mu\text{M}$ , porém o composto testado apresentou índice de seletividade nas linhagens testadas maior que o padrão. Os compostos mencionados encontram-se na figura 51. Neste teste também foi possível observar altos índices de citotoxicidade nas linhagens tumorais testadas para os compostos mais eletronegativos.

**Figura 50:** Compostos derivados da isoniazida.



**Fonte:** CANESCHI, 2013.

De posse dos dados obtidos e observando os exemplos mencionados acima é possível perceber que a variação do substituinte no anel aromático pode influenciar a atividade biológica, onde variando o substituinte para os grupos  $\text{NO}_2$  e  $\text{CF}_3$  é possível obter melhores resultados de atividade em diferentes testes. Também foi possível observar que a presença de grupos retiradores de elétrons favorece a atividade.

## 5 CONCLUSÃO

Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados pelos métodos usuais de análise 3 ligantes e 11 complexos, dos quais 8 são derivados do fenil-oxadiazol (sendo 4 complexos de platina e 4 complexos de paládio) e outros 3 complexos derivados da benzilpiperazina com paládio. Foram realizados estudos da atividade biológica destes compostos que compreende avaliação da atividade citotóxica em células normais e tumorais, atividade antibacteriana e antiparasitária. Com relação à atividade citotóxica, os complexos que mais se destacaram na linhagem tumoral 4T1 sem provocarem citotoxicidade significativa na linhagem saudável BHK-21 foram **3** (derivado NO<sub>2</sub>), **4** e **8** (derivado CF<sub>3</sub>), o que mostra seletividade dos mesmos. Já na avaliação da atividade antibacteriana, além dos compostos mencionados o composto **7** (derivado NO<sub>2</sub>) também apresentou uma excelente atividade frente as cepas Gram-positivas utilizadas. Finalmente, na avaliação da atividade antiparasitária apenas os ligantes **B** e **C** (derivados NO<sub>2</sub>) foram capazes de reduzir o crescimento parasitário sem induzir a morte celular. Foi possível por meio dos testes realizados observar a influencia do substituinte no anel aromático para a atividade e pode-se concluir que os grupos NO<sub>2</sub> e CF<sub>3</sub> são bons substituintes.

## REFERÊNCIAS

- AFRATI, T.; PANTAZAKI, A. A.; SAMARA, C. D.; RAPTOPOULOU, C.; TERZIS, A.; KESSISSOGLU, D. P. Copper inverse-9-metallacrown-3 compounds interacting with DNA. **Dalton Transactions**, v. 39, p. 765-775, 2010.
- AKSHINTALA, S.; MARCUS, L.; WARREN, K. E.; MURPHY, R. F.; SISSUNG, T. M.; SRIVASTAVA, A.; GOODSPEED, W. J.; GOODWIN, A.; BREWER, C. C.; ZALEWSKI, C.; KING, K. A.; KIM, A.; FIGG, W. D.; WIDEMANN, W. C. Phase 1 Trial and Pharmacokinetic Study of the Oral Platinum Analog Satraplatin in Children and Young Adults With Refractory Solid Tumors Including Brain Tumors. **Pediatr Blood Cancer**, v. 62, p. 603-610, 2015.
- ALAMA, A.; TASSO, B.; NOVELLI, F.; SPARATORE, F. Organometallic compounds in oncology: implications of novel organotin as antitumor agents. **Drug Discovery today**, v. 14, n. 9/10, p. 501-508, 2009.
- ALMEIDA, M, L.; LEITÃO, A.; REINA, L, C, B.; MONTARI, A, C.; DONNICI, C, L. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. **Química Nova**, v. 28, p. 118-129, 2005.
- ARBO, M.D.; BASTOS, M. L.; CARMO, H. F. Piperazine compounds as drugs of abuse. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 122, p. 174-185, 2012.
- ARBO, M. D.; SILVA, R.; BARBOSA, D. J.; SILVA, D. D.; ROSSATO, L. G.; BASTOS, M. L.; CARMO, H. Piperazine designer drugs induce toxicity in cardiomyoblast h9c2 cells through mitochondrial impairment. **Toxicology Letters**, v. 229, p. 178-189, 2014.
- BARRA, C. V.; ROCHA, F. V.; MOREL, L.; GAUTIER, A.; GARRIDO, S. S.; MAURO, A. E.; FREM, R. C. G.; NETO, A. V. G.; DNA binding, topoisomerase inhibition and cytotoxicity of palladium(II) complexes with 1,10-phenanthroline and thioureas. **Inorganica Chimica Acta**, v. 446, p. 54-60, 2016.
- BARRA, C. V.; NETO, A. V. G.; Antitumour Complexes and DNA Interactions and their Tools of Analysis: an Approach to Metalintercalators. **Revista virtual de química**, v. 7, p. 1998-2016, 2015.
- CANESCHI, Wiliam. **Síntese e avaliação da atividade biológica de 1,3,4-oxadiazóis derivados da isoniazida**. 2013. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2013.
- CHAVES, Joana Darc Souza. **Síntese de complexos de ouro com ligantes sulfurados e aminados, potenciais agentes anticancerígenos e antituberculose**. 2014. Tese (Doutorado em Química) – Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2014.
- CLSI – Manual *Clinical and Laboratory Standards Institute* – Metodologia dos testes de sensibilidade a agentes antimicrobianos por diluição para bactéria de crescimento aeróbico: Norma aprovada. Disponível em < <http://www.anvisa.gov.br/servicos/health/manuals/clsi.asp>>. Acessado em: 27/05/2016.

- DASARI, S.; TCHOUNWOU, P. B. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. **European Journal of Pharmacology**, v. 740, p. 364-378, 2014
- DIAS, L. C.; DESSOY, M. A.; SILVA, J. J. N.; THIEMANN, O. H.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. **Química Nova**, v. 32, p. 2444-2457, 2009.
- FARRELL, N. Metal complexes as drug and chemotherapeutic agentes. **Comprehensive Coordination Chemistry II**, v. 9, p. 809-340, 2003.
- FLOREA, A. M.; BUSSELBERG, D. Cisplatin as an Anti-Tumor Drug: Cellular Mechanisms of Activity, Drug Resistance and Induced Side Effects. **Cancers**, v. 3, n. 1, p. 1351-1371, 2011.
- FONTES, A. P. S.; TEIXEIRA, E.; BERALDO, H. “A química inorgânica na terapia do câncer”. **Química Nova na Escola (cadernos temáticos)**, v. 6, p. 13-18, 2005.
- GAROUFIS, A.; HADJILIADIS, N. Palladium coordination compounds as anti-viral, anti-fungal, anti-microbial and anti-tumor agentes. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 253, p. 1384-1397, 2009.
- GOTTESMAN, M. M. Mechanisms of cancer drug resistance. **Annual Reviews in Medicine**, v. 53, p. 615-627, 2002.
- INCA – Instituto Nacional de Câncer – Estimativa 2014. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>>. Acesso em 22 de dezembro de 2014.
- KELLAND, L. The resurgence of platinum-based câncer chemotherapy. **Nature Reviews**, v. 7, p. 573-584, 2007.
- KOSTOVA, I. Titanium and Vanadium Complexes as anticancer agentes. **Anticancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 9, p. 827-842, 2009.
- KRISHNAMOORTHY, P.; SATHYADEVI, P.; COWLEY, A. H., BUTORA, R. R.; DHARMARAJ, N. “Evaluation of DNA binding, DNA cleavage, protein binding and in vitro cytotoxic activities of bivalent transition metal hydrazone complexes”. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 3376-3387, 2011.
- NAVARRO, M.; MARCHÁM, E.; MALDONADO, A.; SIMONI, Z.; VELÁSQUEZ, M.; HERRERA, L.; VISBAL, G. Anti-trypanosomatid activity of platinum–sterol hydrazone imidazoline complexes. **Transitions Met Chem**, v. 40, p. 707-713, 2015.
- NAVARRO, M.; PEÑA, N. P.; COLMENARES, I.; GONZÁLEZ, T.; ARSENAK, M.; TAYLOR, P. Synthesis and characterization of new palladium-clotrimazole and palladium-chloroquine complexes showing cytotoxicity for tumos cell lines in vitro. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 100, p. 152-157, 2006.
- NAKAMOTO, K. Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds. 6 ed. EUA: Wiley, 2009.
- NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Complexos de platina(II) na terapia do câncer. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 3, p. 196-209, 2011.

QUIROGA, A. G.; PÉREZ, J. M.; MONTERO, E. I.; MASANGUER, J. R.; ALONSO, C.; RANNINGER, C. N. Palladated and platinated complexes derived from phenylacetaldehyde thiosemicarbazone with cytotoxic activity in cis-DDP resistant tumor cells. Formation of DNA interstrand cross-links by these complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 70, p. 117-123, 1998.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

HARRIS, A. L.; RYAN, J. J.; FARRELL, N. Biological Consequences of Trinuclear Platinum Complexes: Comparison of [ $\{trans\text{-PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2\mu\text{-}(trans\text{-Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2)_2\}$ ]<sup>4+</sup> (BBR 3464) with Its Noncovalent Congeners. **Molecular Pharmacology**, v. 69, n. 2, p. 666-672, 2006.

PAGE, S. Ruthenium compounds as anticancer agentes. **Education in Chemistry**, v. 49, n. 1, p. 26-29, 2012.

RUIZ, J.; CUTILLAS, N.; VICENTE, C.; VILLA, M. D.; LÓPEZ, G. New Palladium(II) and Platinum(II) Complexes with the model Nucleobase 1-Methylcytosine: Antitumor Activity with DNA. **Inorganic Chemistry**, v. 44, p. 7365-7376, 2005.

SAMOTA, M. K.; SETH, G. Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity of Palladium(II) and Platinum(II) Complexes with 2-Substituted Benzoxazole Ligands. **Heteroatom Chemistry**, v. 21, n. 1, p. 44-50, 2010.

SANTOS, A. L.; SANTOS, D. O.; FREITAS, C. C.; FERREIRA, B. L. A.; AFONSO, I. S.; RODRIGUES, C. R.; CASTRO, H. C.; *Staphylococcus aureus*: visiting a strain of clinical importance. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 6, p. 413-423, 2007.

SILVA, H.; BARRA, C. V.; COSTA, C. F.; ALMEIDA, M. V.; CESAR, E. T.; SILVEIRA, J. N.; SUILLEROT A. G.; PAULA, F. C. S.; MAIA, E. C. P.; FONTES, A. P. S. Impact of the carbon chain length of novel platinum complexes derived from N-alkyl-propanediamines on their cytotoxic activity and cellular uptake. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, p. 767-772, 2008.

SILVA, H.; BARRA, C. V.; ROCHA, F. V.; ALMEIDA, M. V.; CESAR, E. T.; SILVA, L. M.; LOPES, M. T. P.; FONTES, A. P. S. Synthesis, Characterization, and Cytotoxic Activity of Novel Platinum(II) Complexes Derived from N-Benzyl-Ethylenediamine and Oxalate. **Chemical Biology & drug design**, v. 75, p. 407-4011, 2010.

SILVA, H.; FRÉZARD, F.; PETERSON, E. J.; KABOLIZADEH, P.; RYAN, J. J.; FARELL, N. P. Heparan Sulfate Proteoglycan-Mediated Entry Pathway for Charged Tri-Platinum Compounds: Differential Cellular Accumulation Mechanisms for Platinum. **Molecular Pharmaceutics**, v. 9, p. 1795-1802, 2012.

SHAHEEN, F.; BADSHAH, A.; GIELEN, M.; CROCE, G.; FLORKE, U.; VOS, D.; ALI, S. In vitro assessment of cytotoxicity, anti-inflammatory, antifungal properties and Crystal

structures of metallacyclic palladium(II) complexes. **Journal of organometallic chemistry**, v. 695, p. 315-322, 2010.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, M.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2006.

SIRAJUDDIN, M.; ALI, S.; BADSHAH, A. Drug-DNA interactions and their study by UV-Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltammetry. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 124, p. 1-19, 2013.

SOMANI, R. R.; SHIRODKAR, P. Oxadiazole: A biologically importante heterocycle. **Der Pharma Chemica**, v.1, p. 130-140, 2009.

TAVARES, T. T.; PASCHOAL, D.; MOTTA, E. V. S.; CARPANEZ, A. G.; LOPES, M. T. P.; FONTES, E. S.; SANTOS, H. F.; SILVA, H.; GRAZUL, R. M.; FONTES, A. P.S. Platinum(II) and palladium(II) aryl-thiosemicarbazone complexes: synthesis, characterization, molecular modeling, cytotoxicity, and antimicrobial activity. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 67, p. 956-968, 2014.

TIEKINK, E. R. T. Anti-cancer potential of gold complexes. **Inflammopharmacology**, v. 16, p. 138-142, 2008.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 5 ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

VIEIRA, L. M. M.; ALMEIDA, M.V.; ABREU, H. A.; DUARTE, A. H.; GRAZUL, R. M.; FONTES, A. P. Platinum(II) complexes with fluoroquinolones: Synthesis and characterization of unusual metal-piperazina chelates. **Inorganica Chimica Acta**, v. 362, p. 2060-2064, 2009.

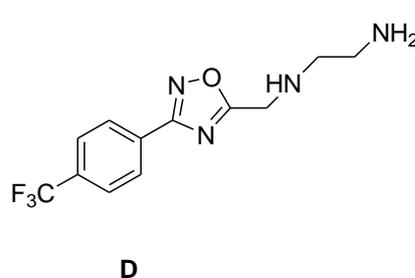
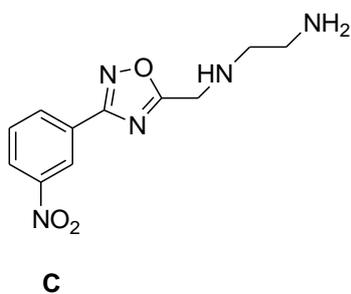
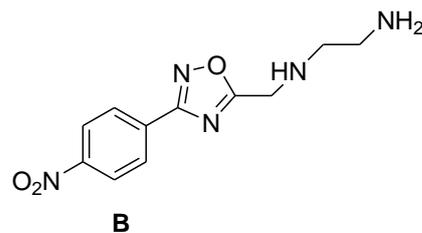
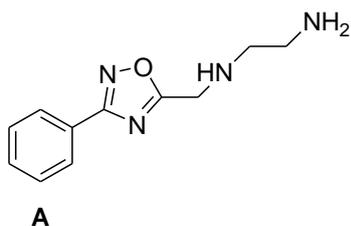
WANG, D.; LIPPARD, S. J.; Cellular processing of platinum anticancer drugs. **Nature**, v. 4, p. 307-320, 2005.

WHEATE, N. J.; WALKER, S.; CRAIG, G. E.; OUN, R. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. **Dalton Transactions**, v.39, p. 8113-8127, 2010.

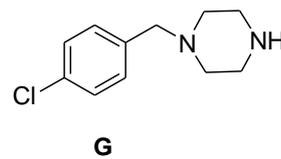
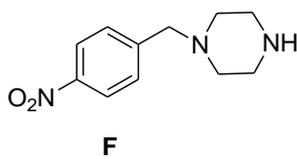
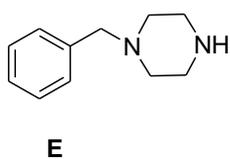
## APÊNDICE A – RELAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS/FORNECIDOS NESTE TRABALHO

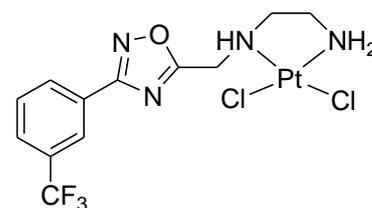
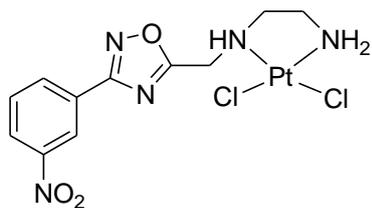
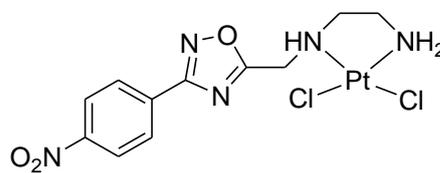
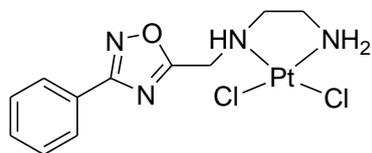
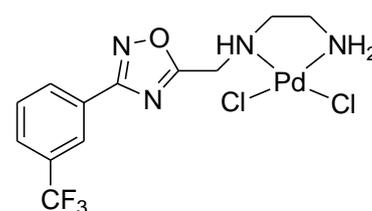
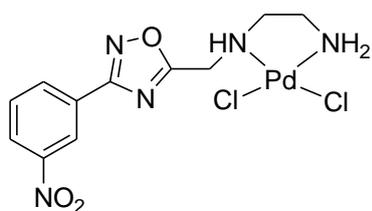
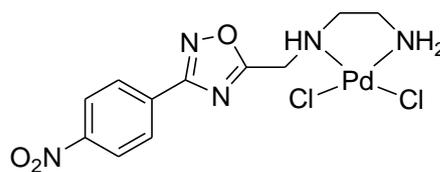
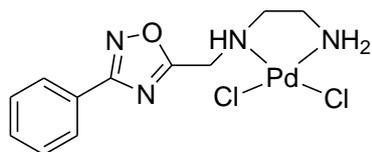
Ligantes:

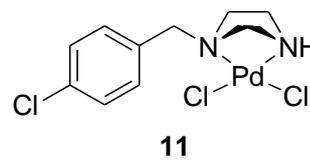
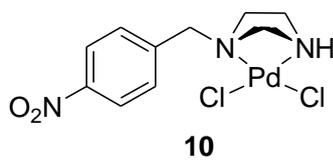
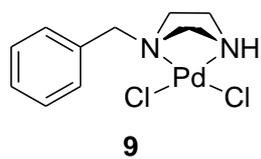
• Derivados do feniloxadiazol (fornecido):

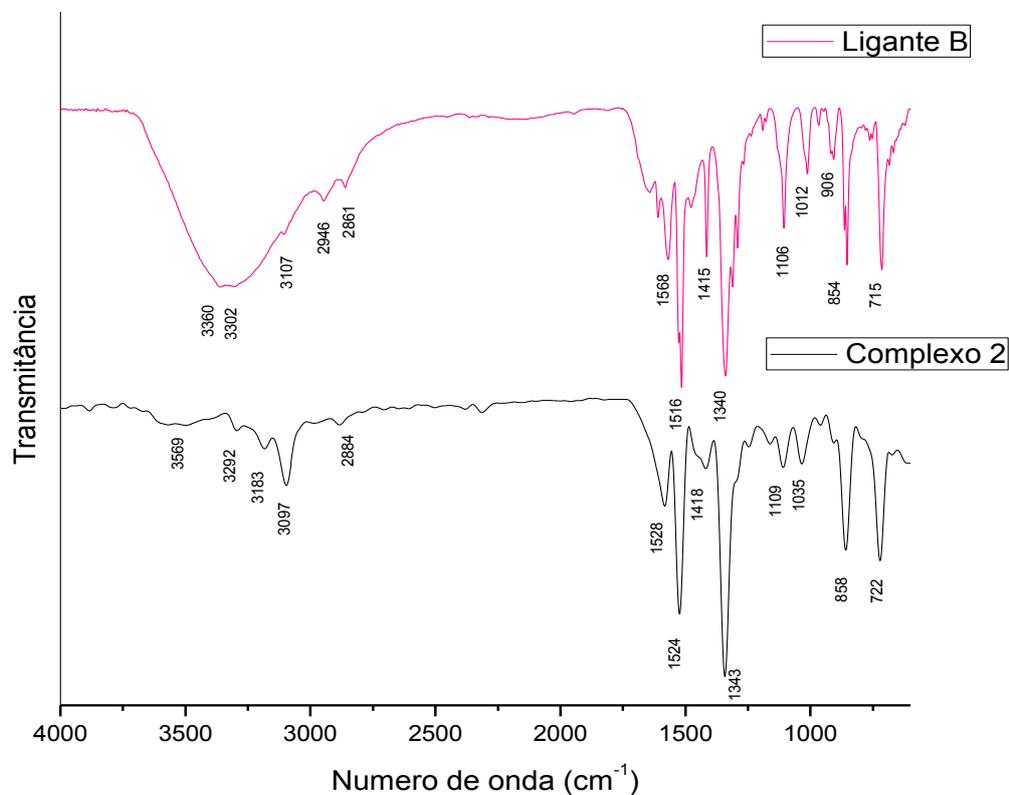
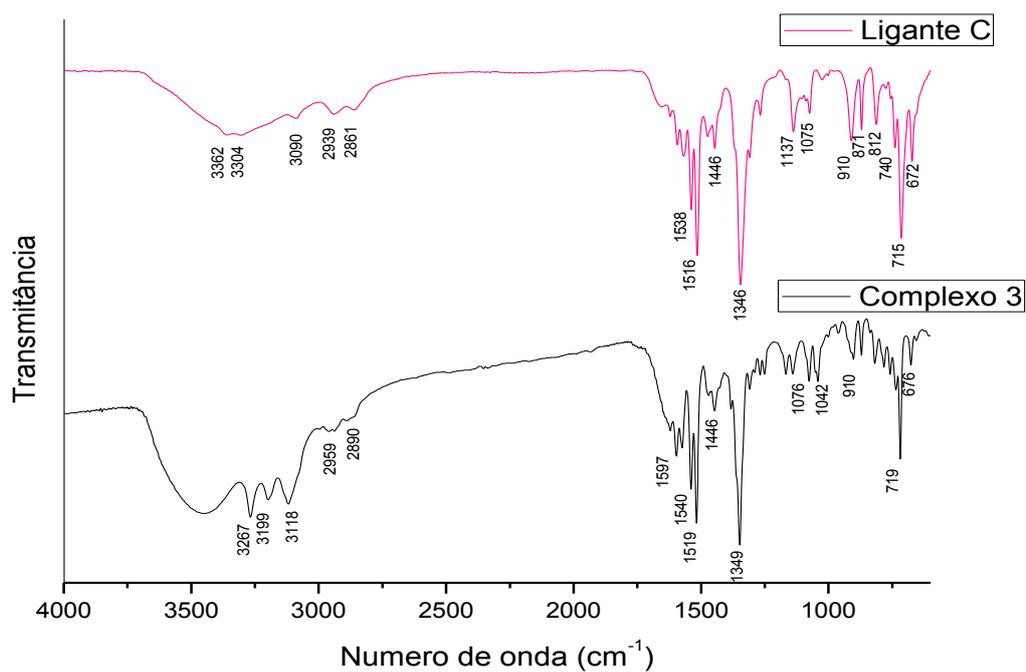


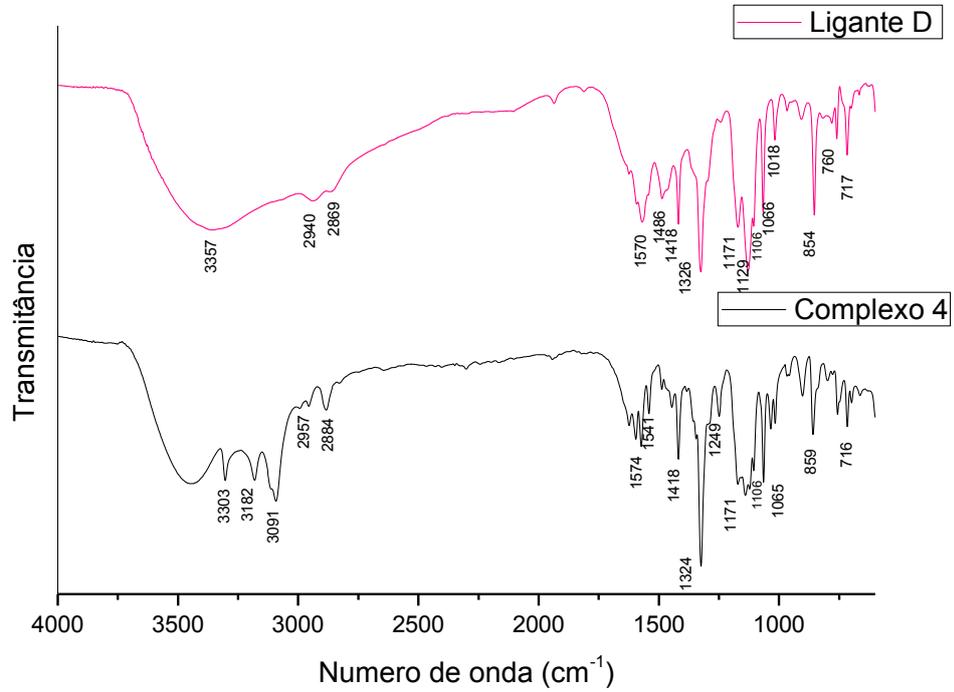
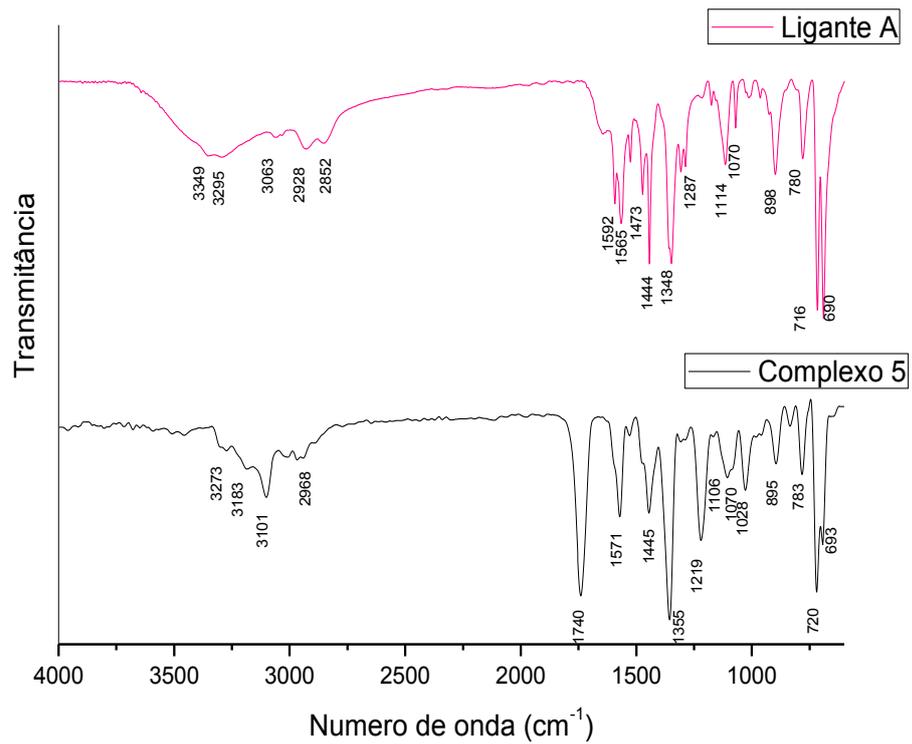
• Derivados da benzilpiperazina (sintetizado):

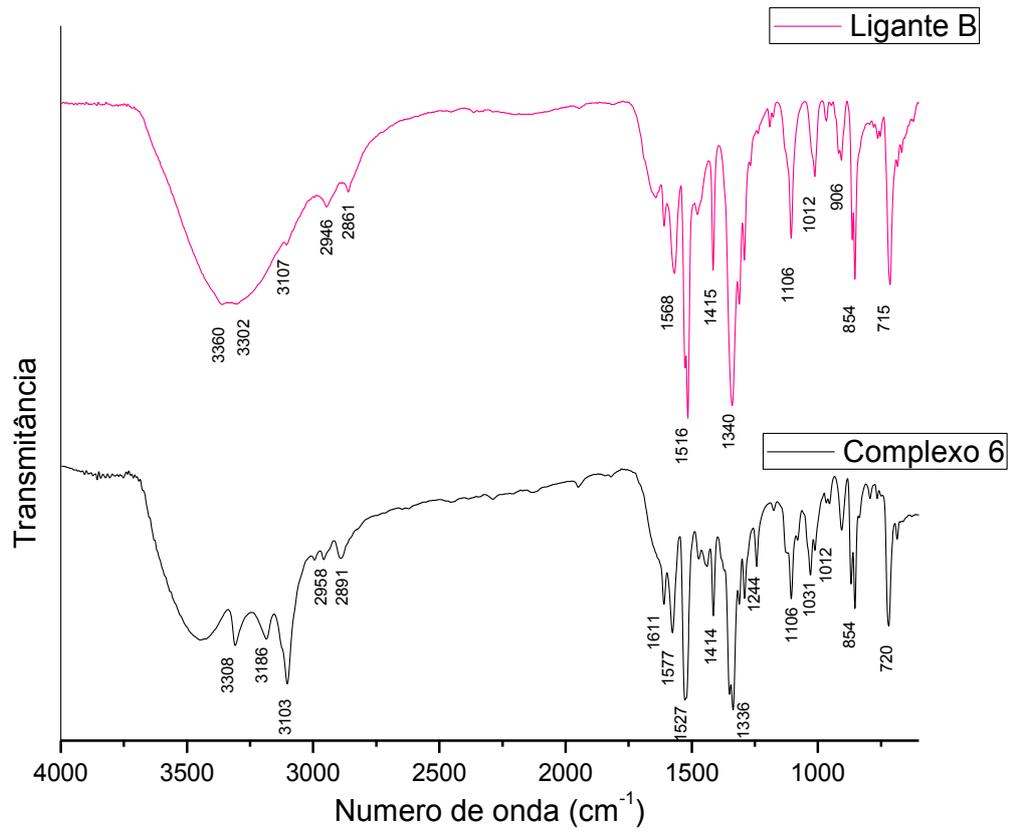
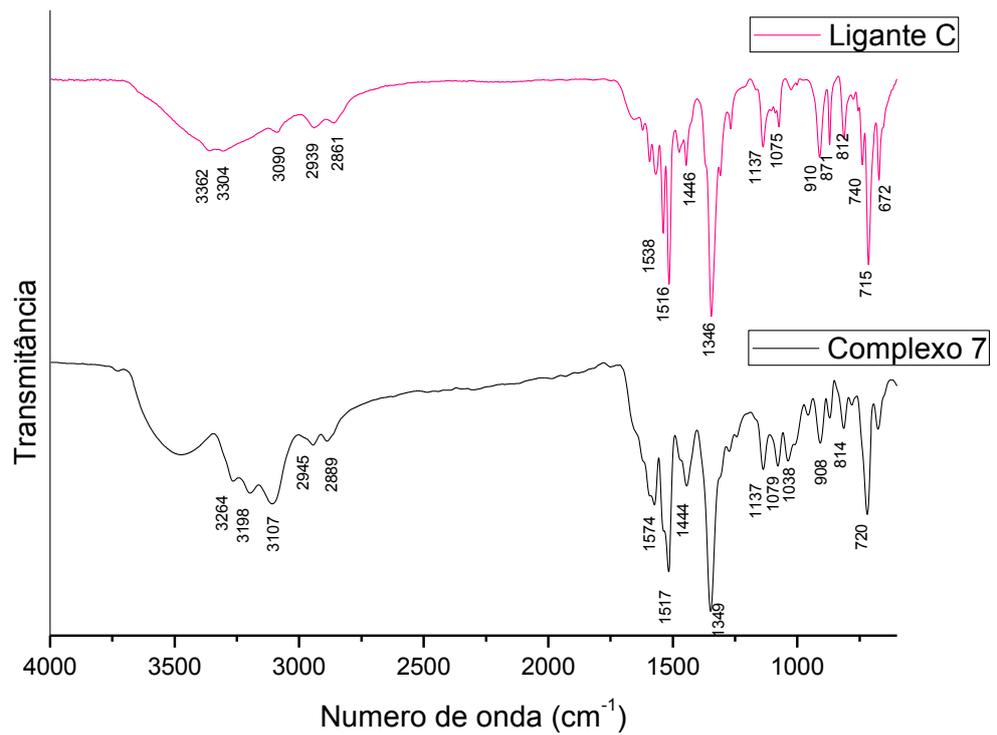


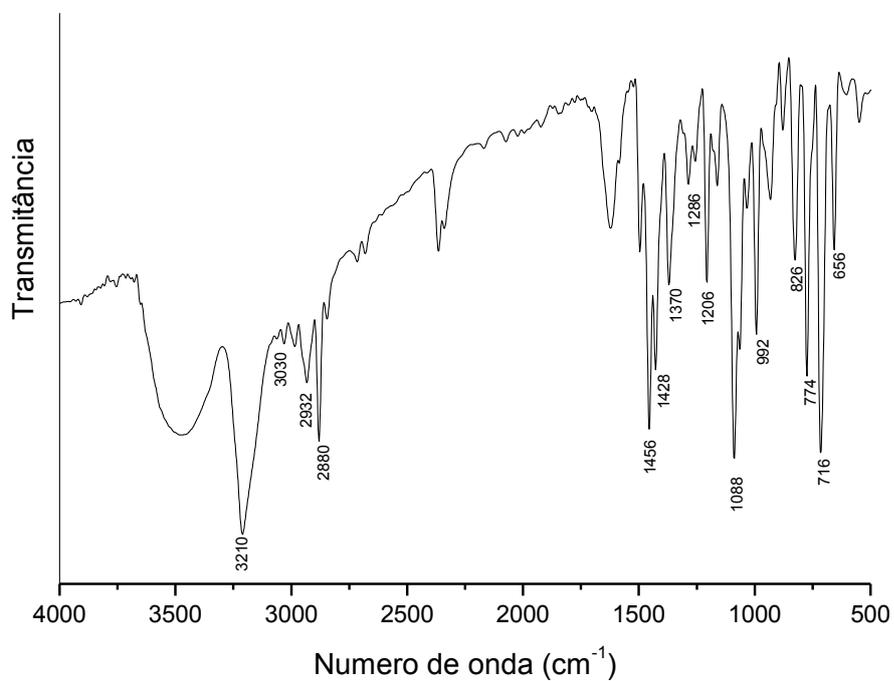
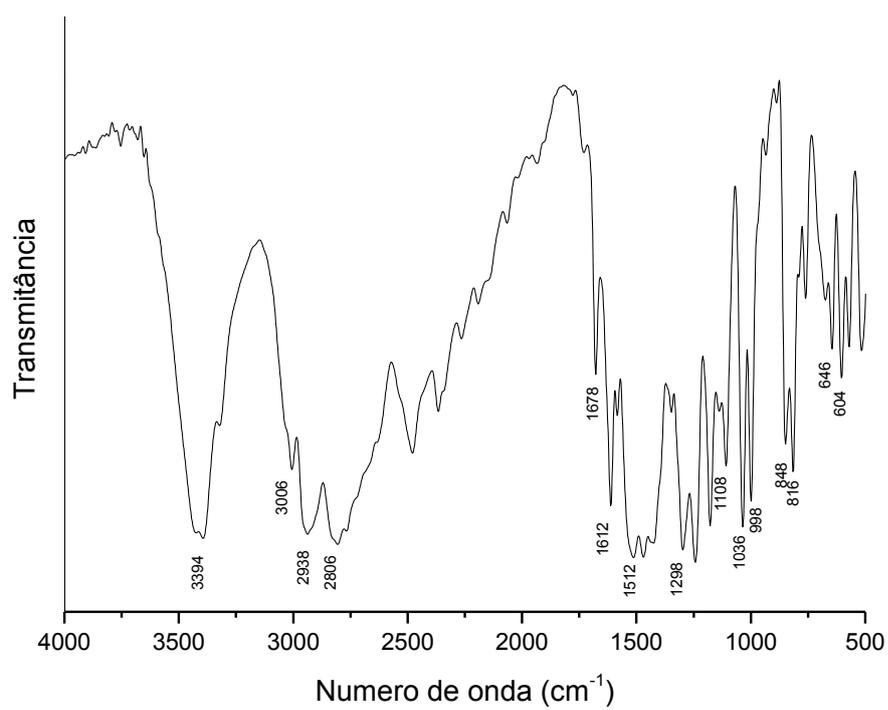
**Complexos derivados do feniloxadiazol:****• Complexos de platina:****• Complexos de paládio:**

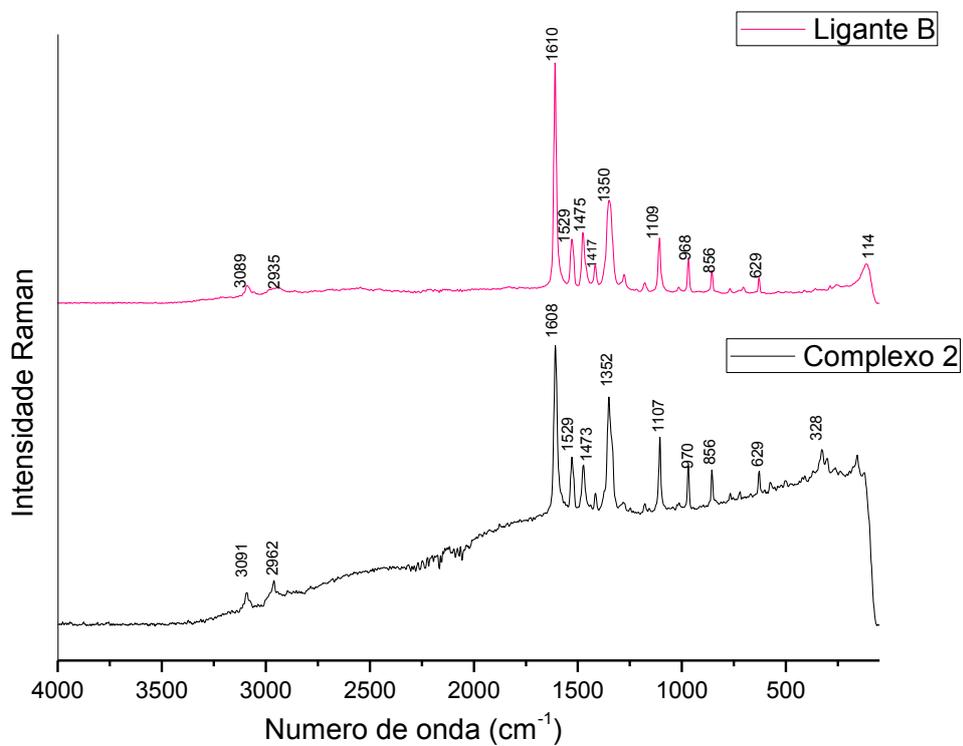
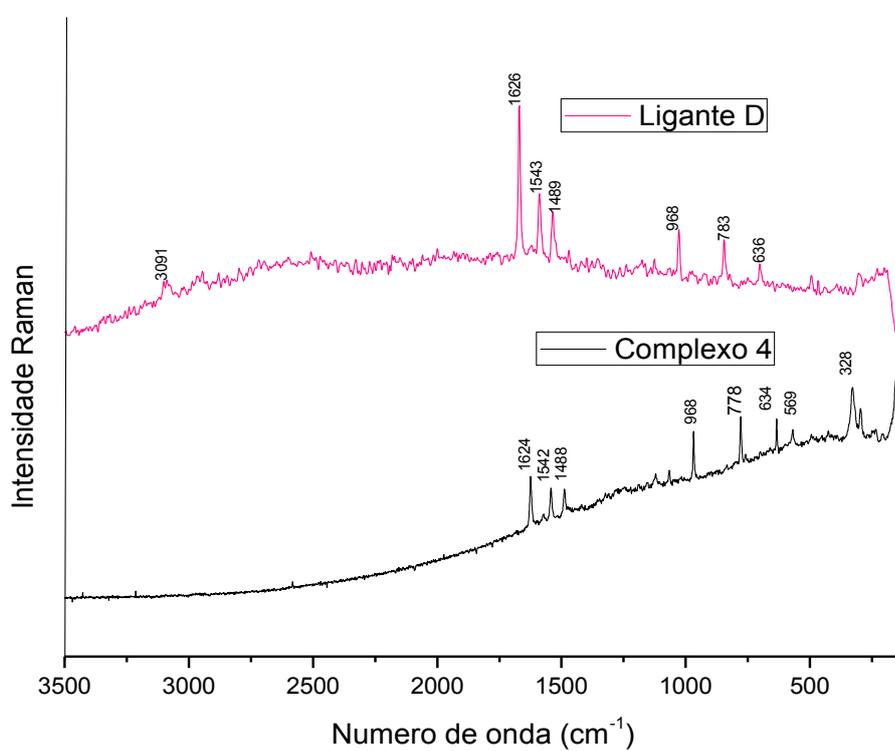
**Complexos derivados da benzilpiperazina:**

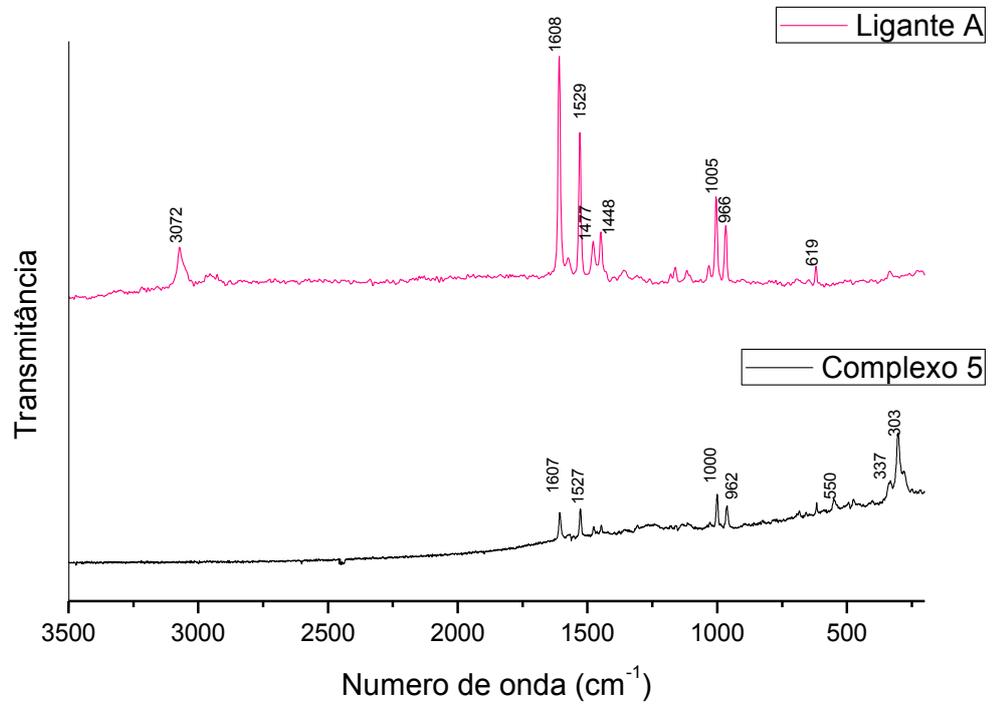
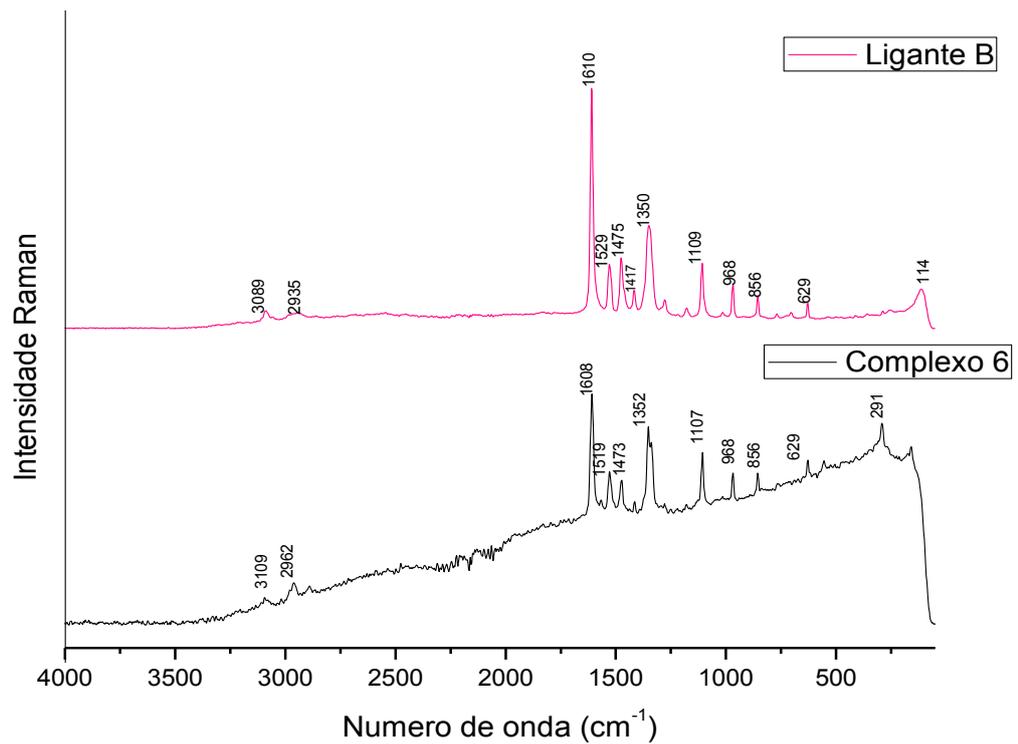
**APÊNDICE B – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DOS COMPOSTOS**Espectro de infravermelho do ligante **B** e do complexo **2**.Espectro de infravermelho do ligante **C** e do complexo **3**.

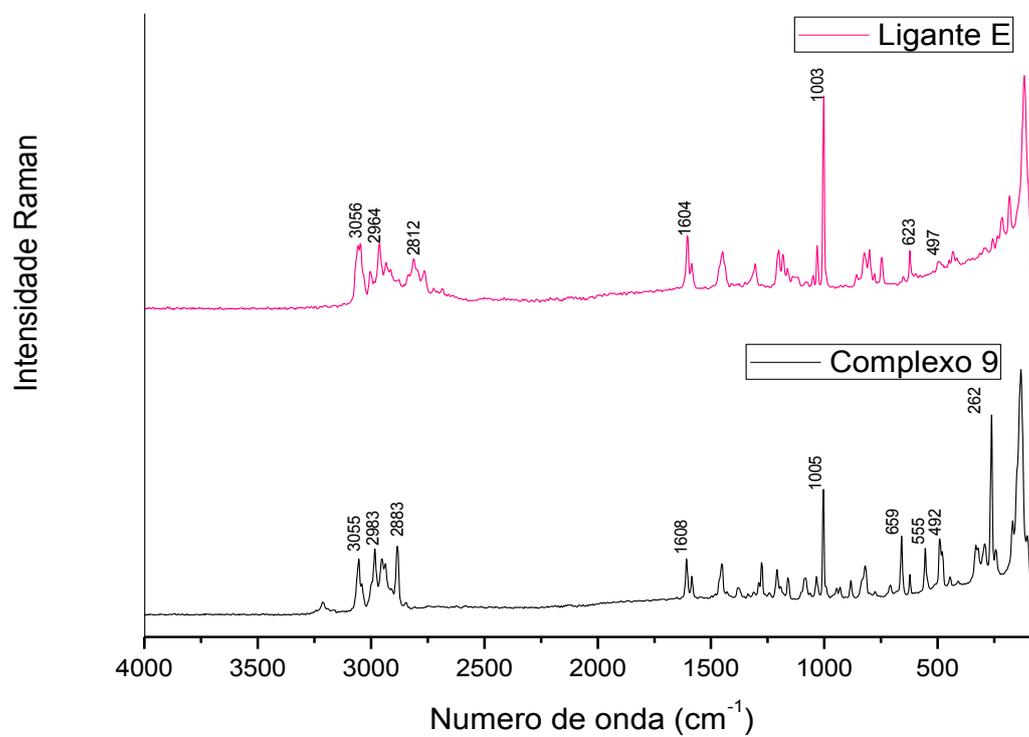
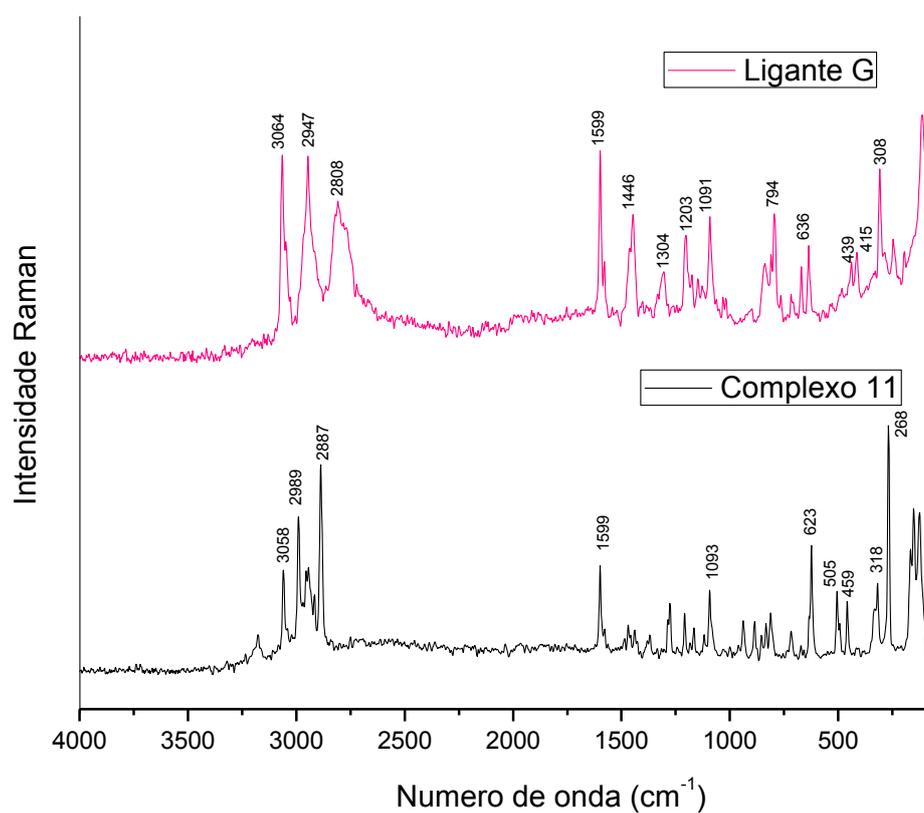
Espectro de infravermelho do ligante **D** e do complexo **4**.Espectro de infravermelho do ligante **A** e do complexo **5**.

Espectro de infravermelho do ligante **B** e do complexo **6**.Espectro de infravermelho do ligante **B** e do complexo **7**.

Espectro de infravermelho do complexo **9**.Espectro de infravermelho do complexo **11**.

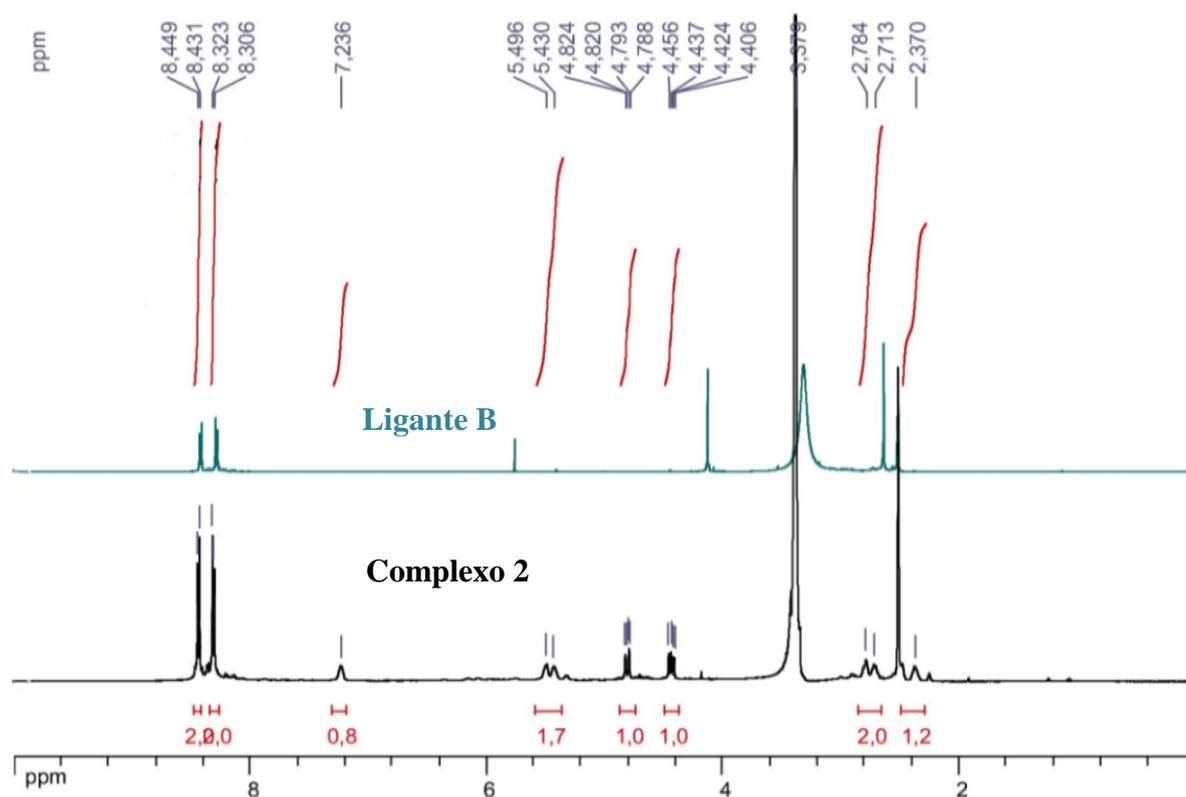
**APÊNDICE C – ESPECTROS RAMAN DOS COMPOSTOS**Espectro de infravermelho do ligante **B** e do complexo **2**.Espectro de infravermelho do ligante **D** e do complexo **4**.

Espectro de infravermelho do ligante **A** e do complexo **5**.Espectro de infravermelho do ligante **B** e do complexo **6**.

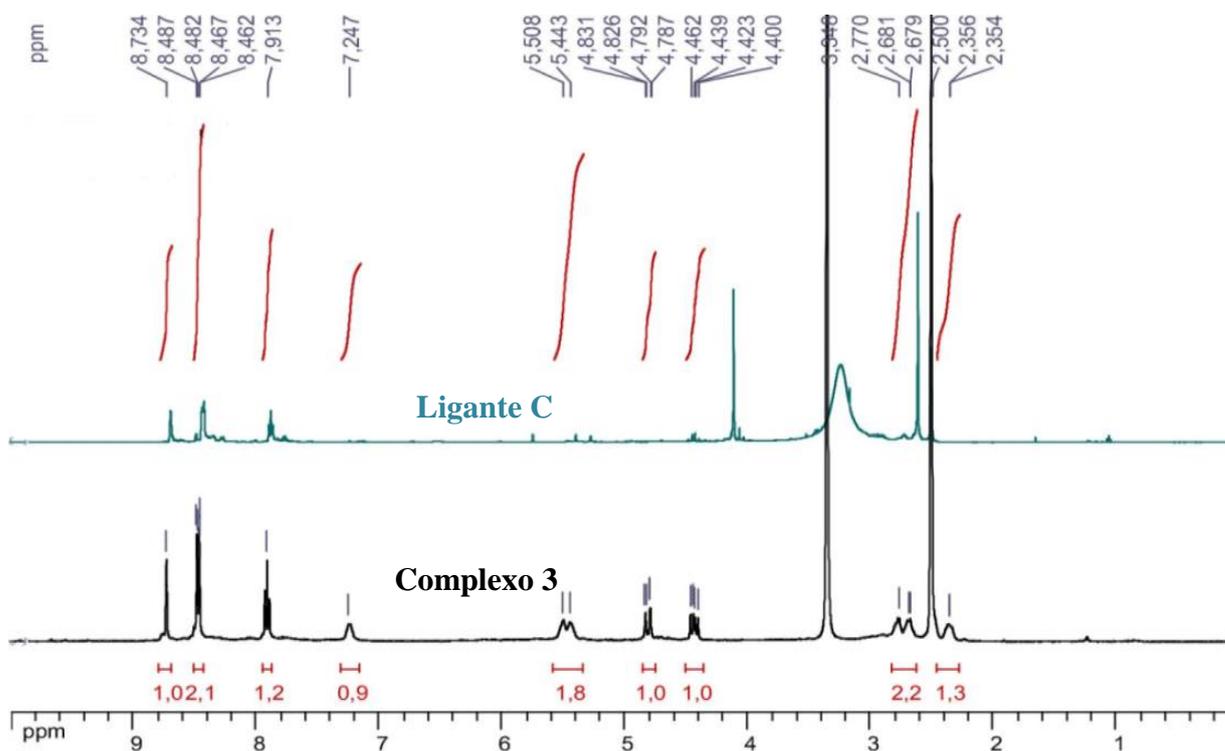
Espectro de infravermelho do ligante **E** e do complexo **9**.Espectro de infravermelho do ligante **G** e do complexo **11**.

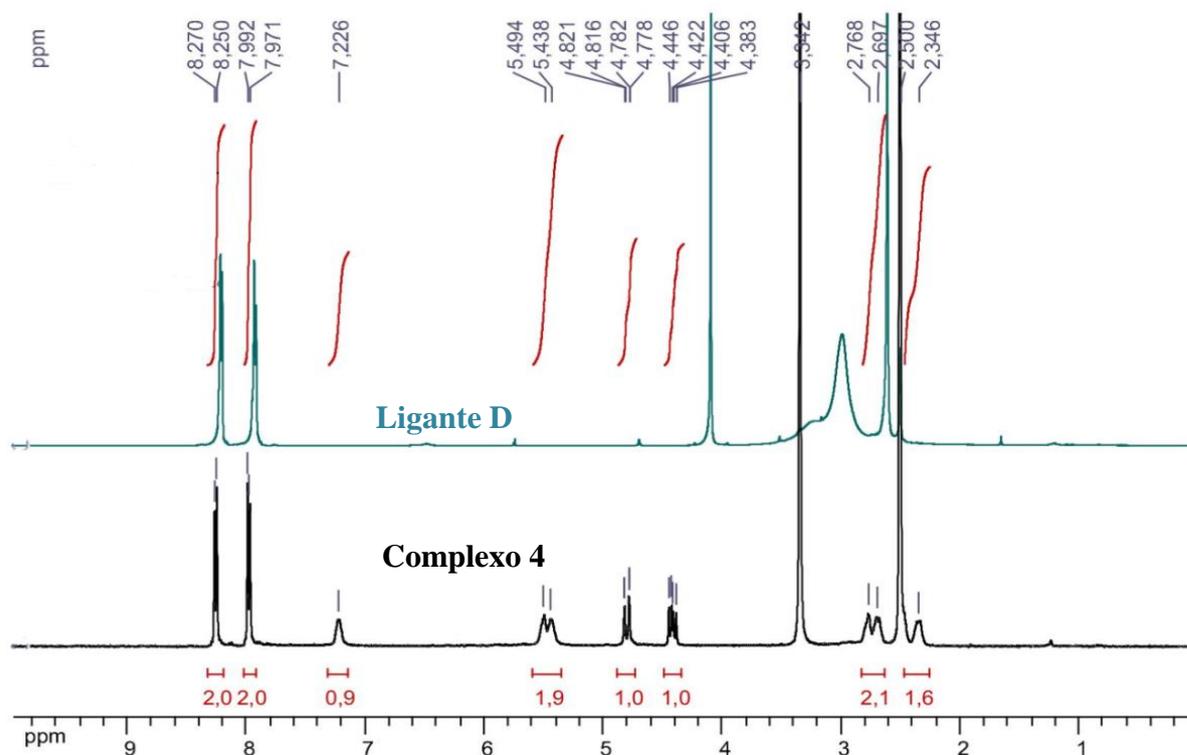
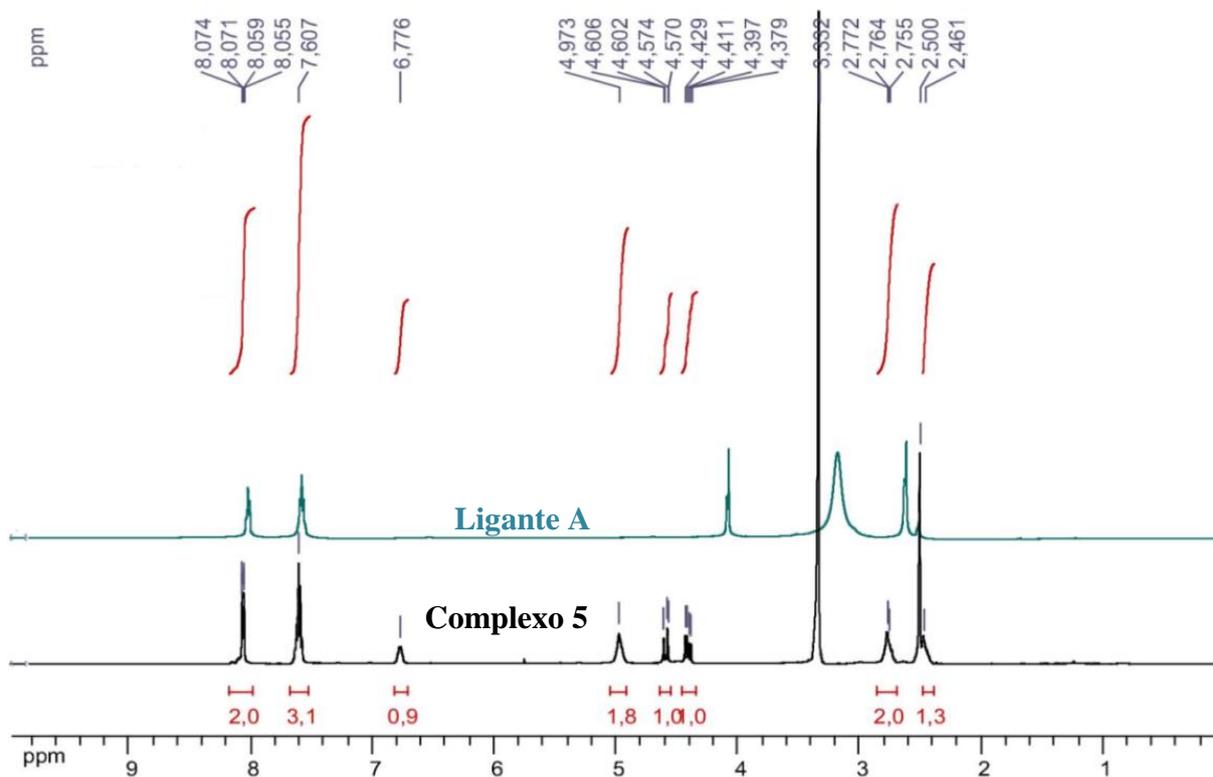
## APÊNDICE D – ESPECTROS DE RMN DE $^1\text{H}$ E $^{13}\text{C}$ DOS COMPOSTOS

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **B** e do Complexo **2** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).

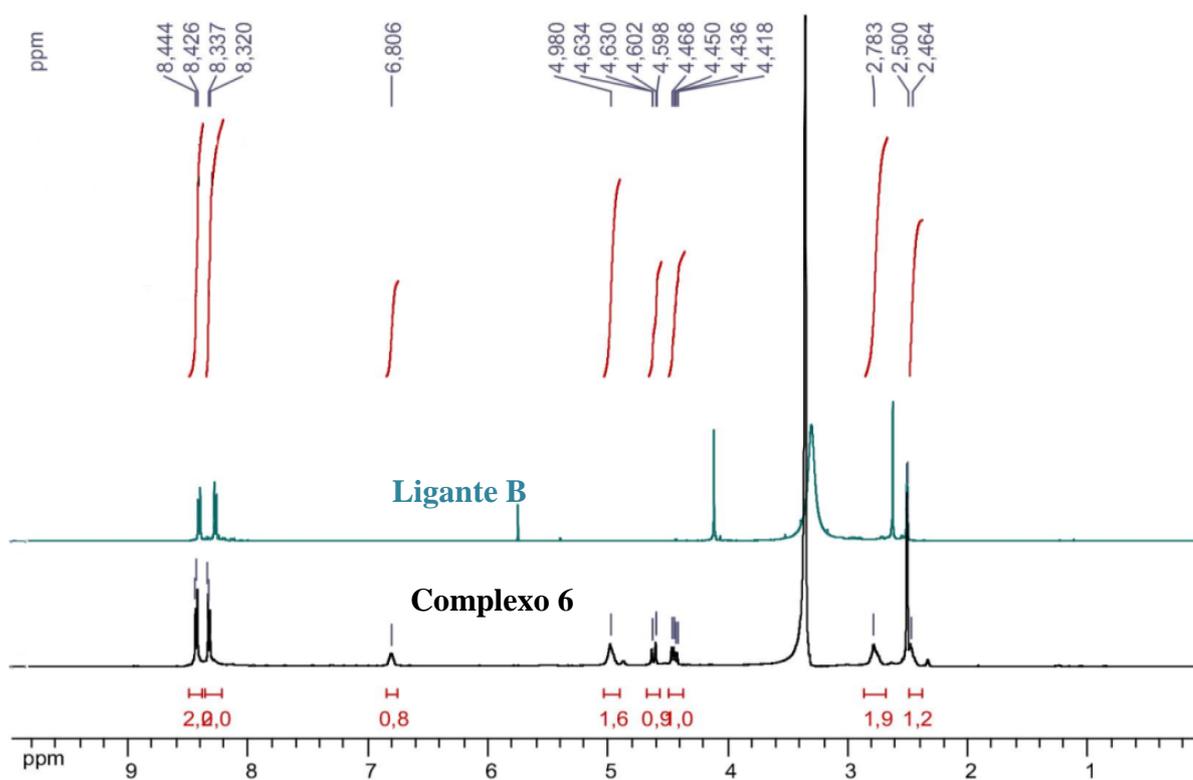


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **C** e do Complexo **3** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).

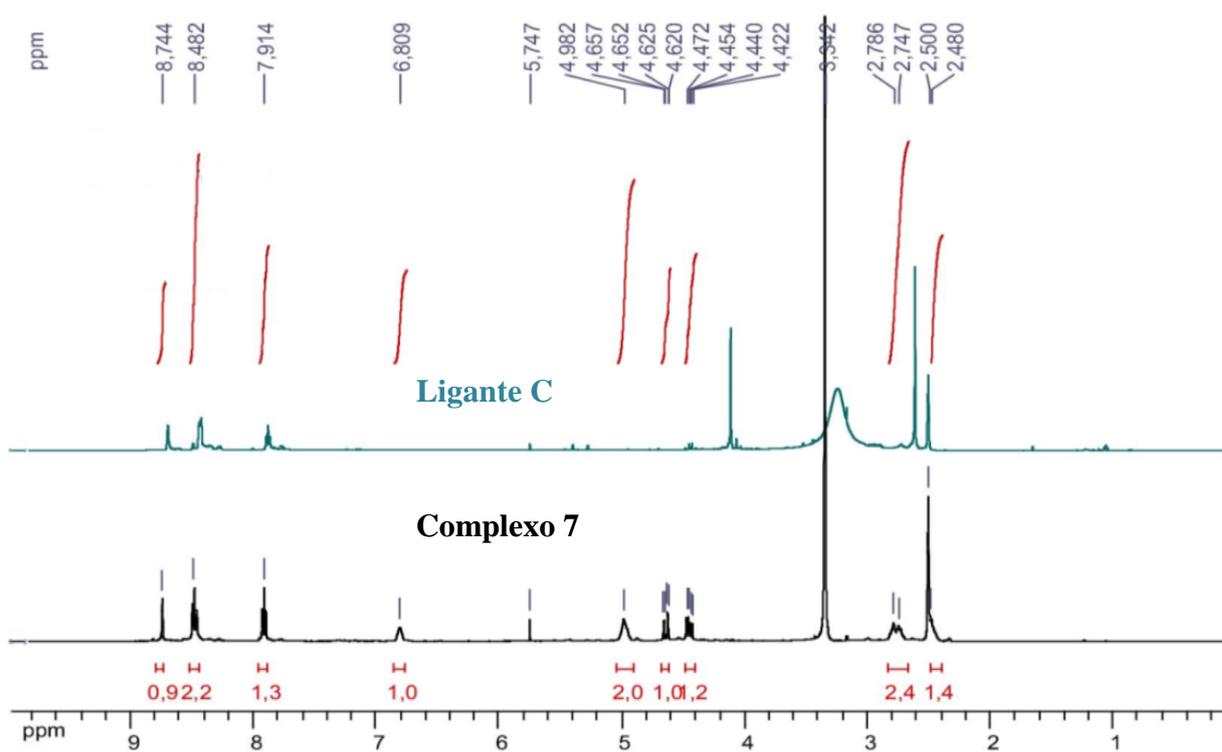


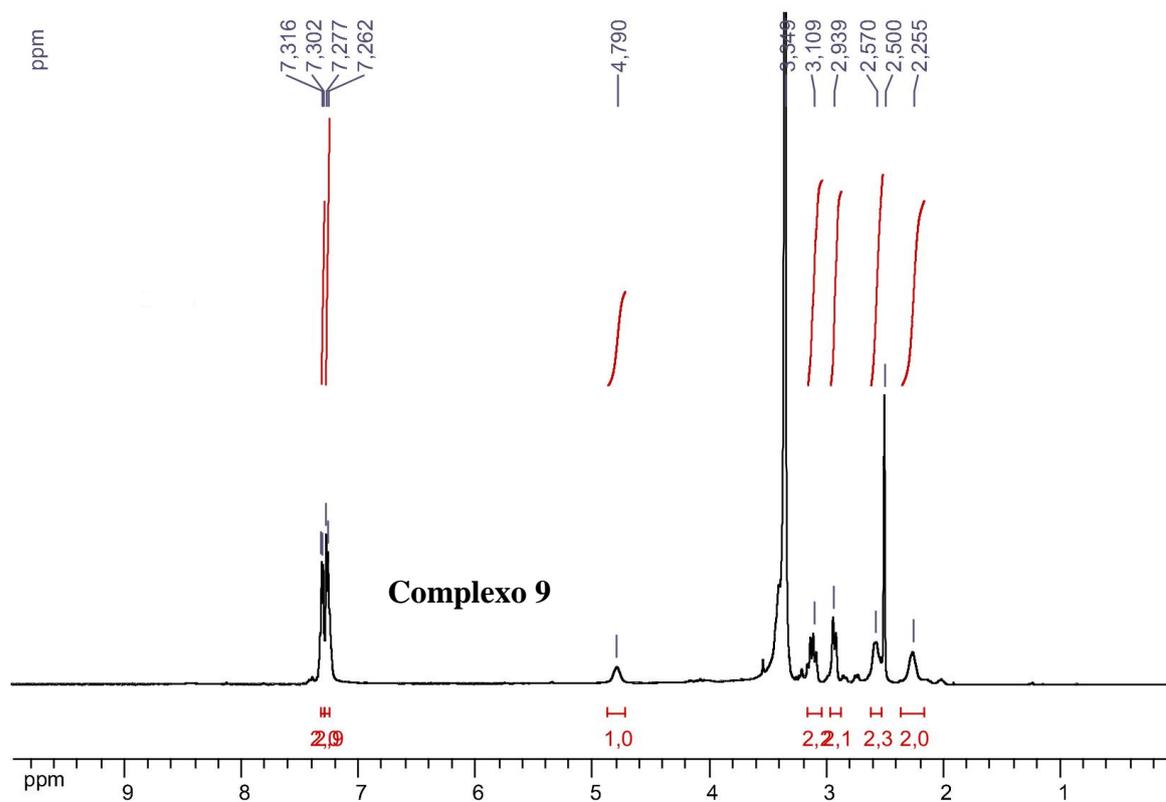
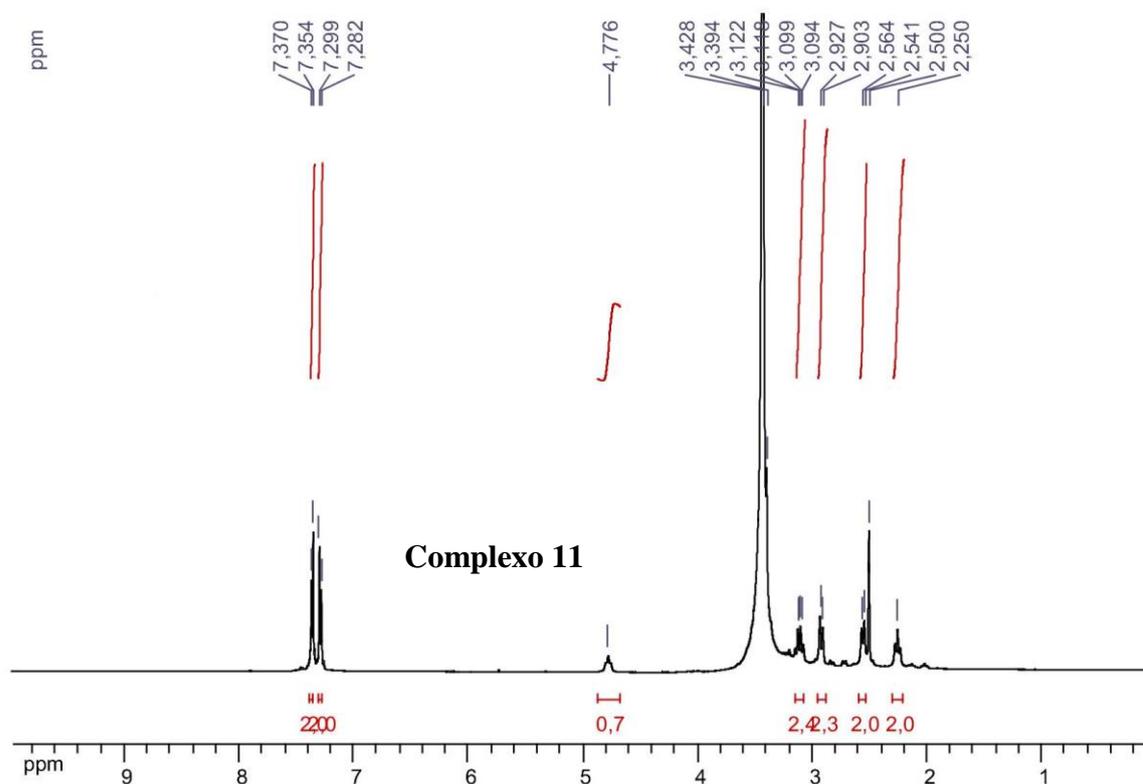
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **D** e do Complexo **4** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **A** e do Complexo **5** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **B** e do Complexo **6** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).

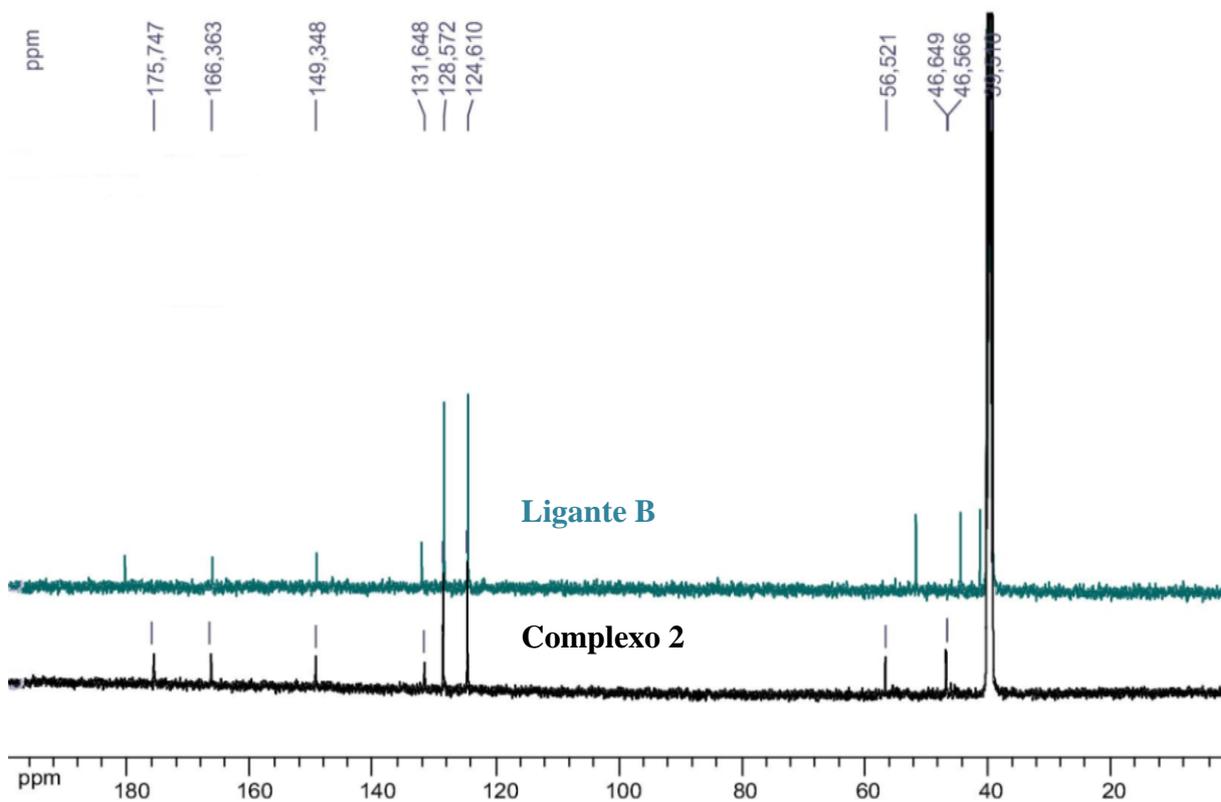


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **C** e do Complexo **7** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).

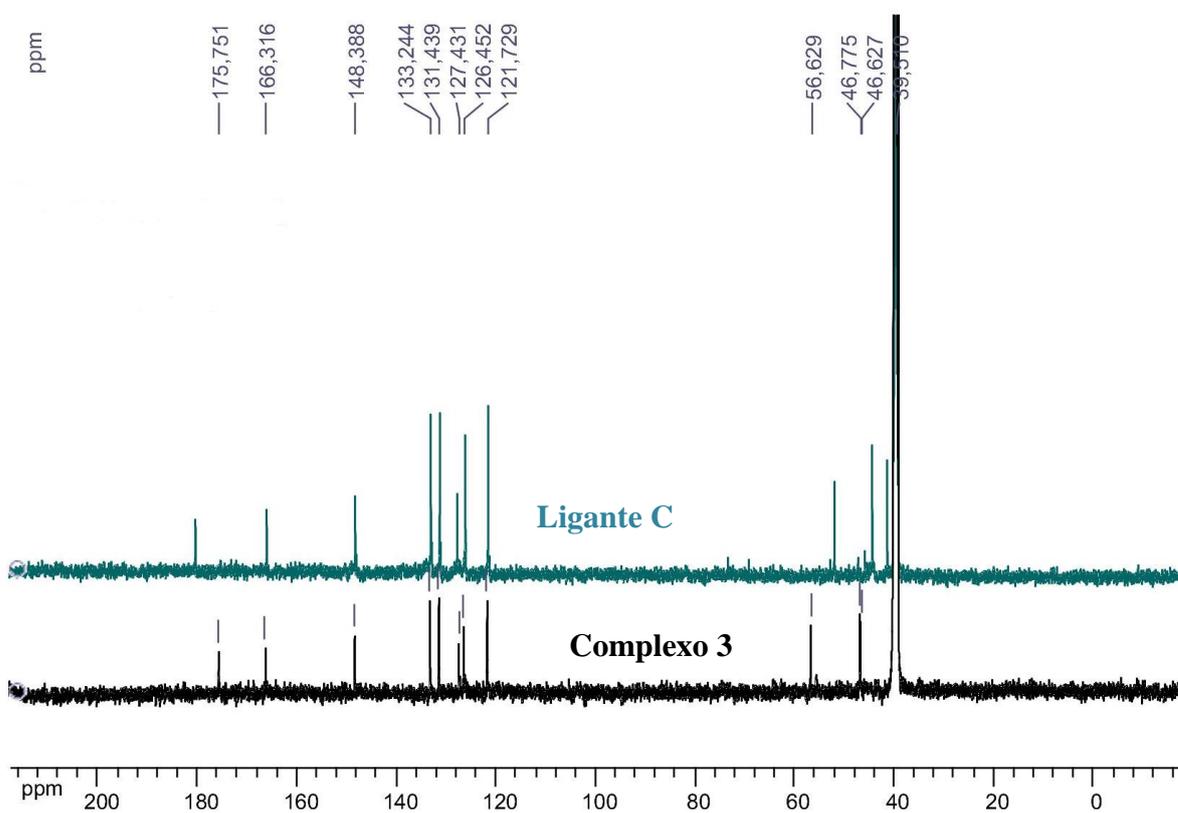


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do Complexo **9** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do Complexo **11** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).

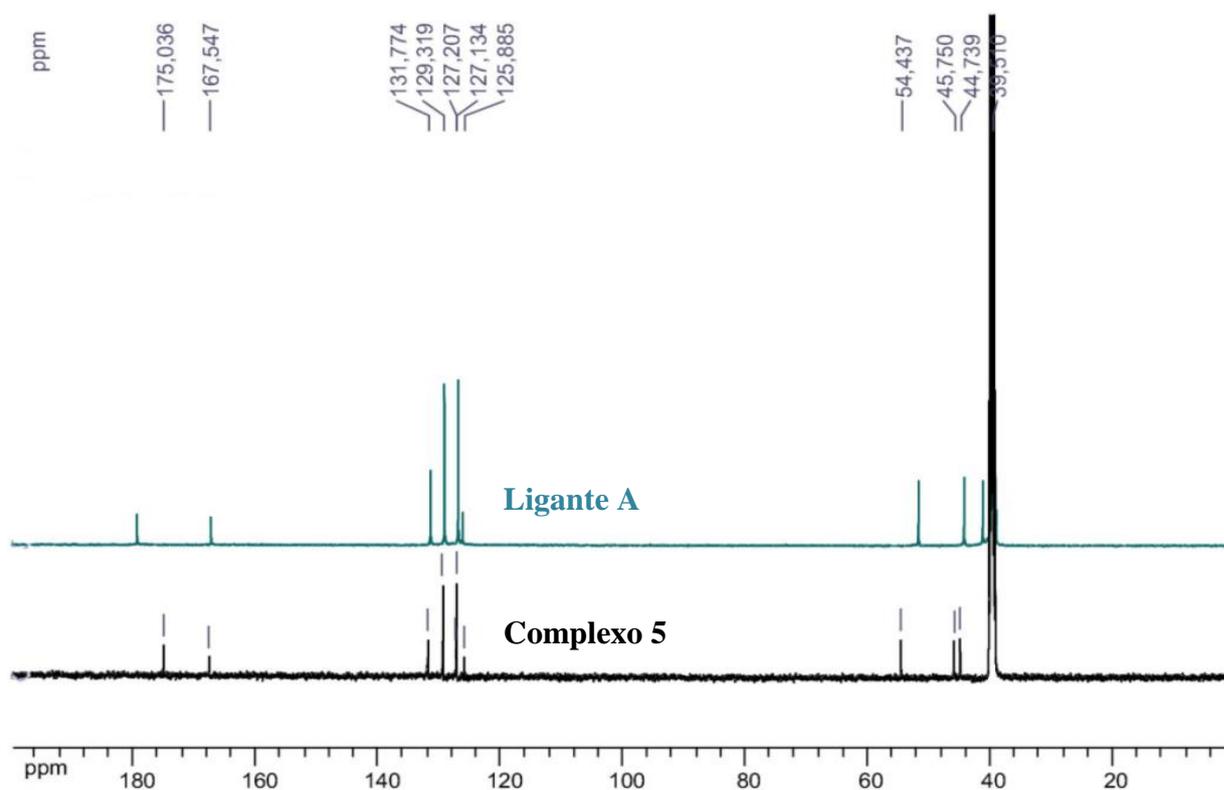
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante **B** e do Complexo **2** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).



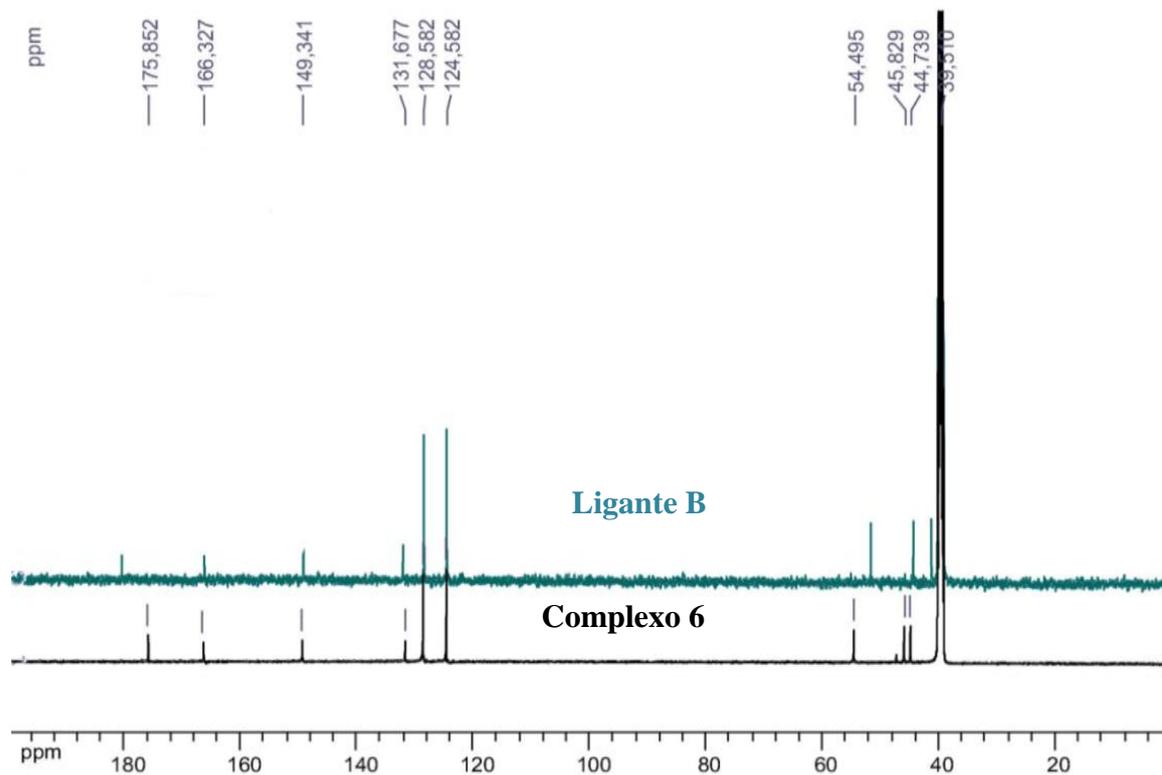
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante **C** e do Complexo **3** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).



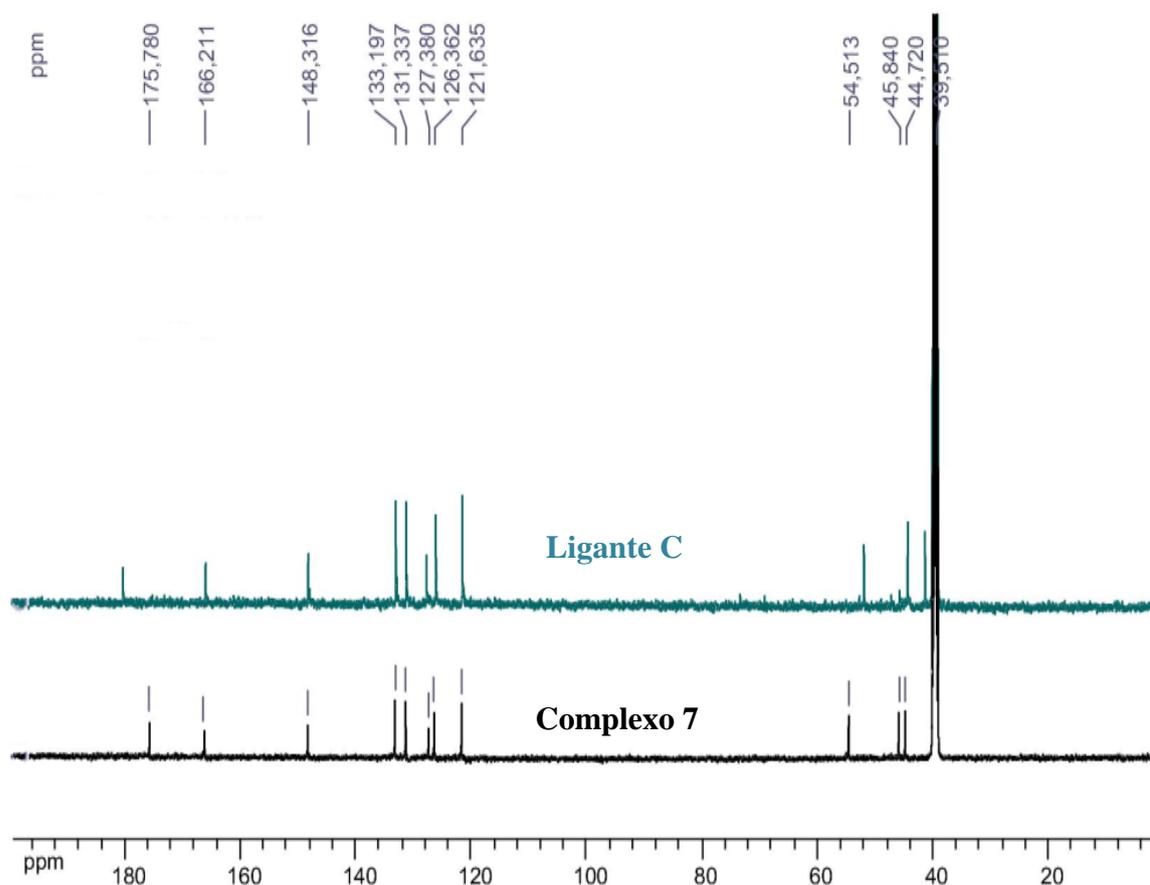
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante **A** e do Complexo **5** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).



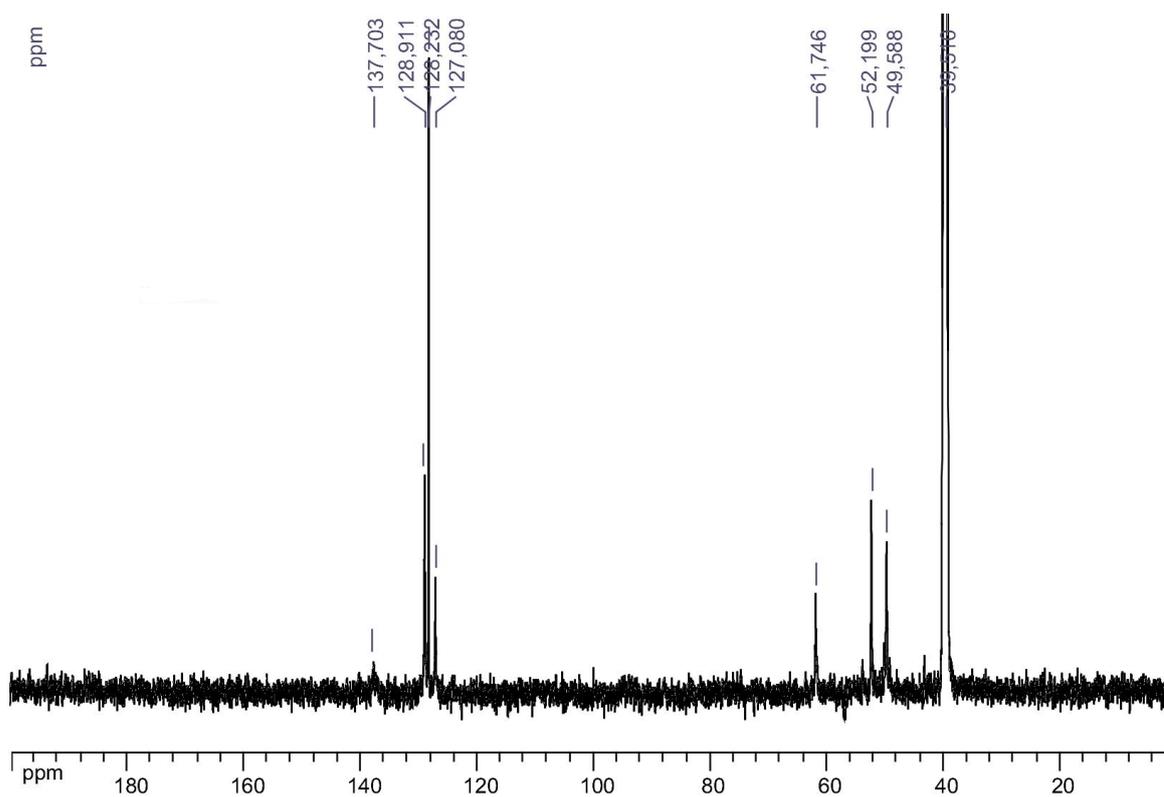
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante **B** e do Complexo **6** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).



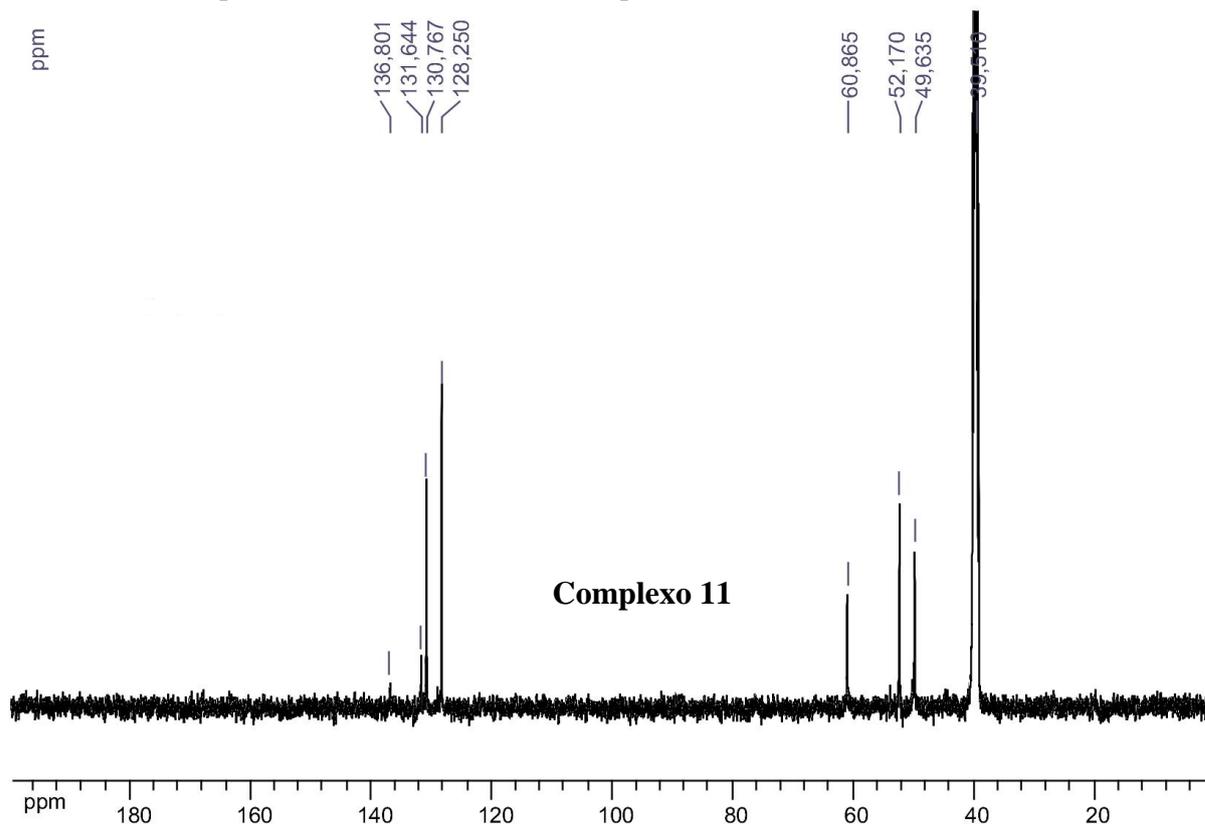
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante **C** e do Complexo **7** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do Complexo **9** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).

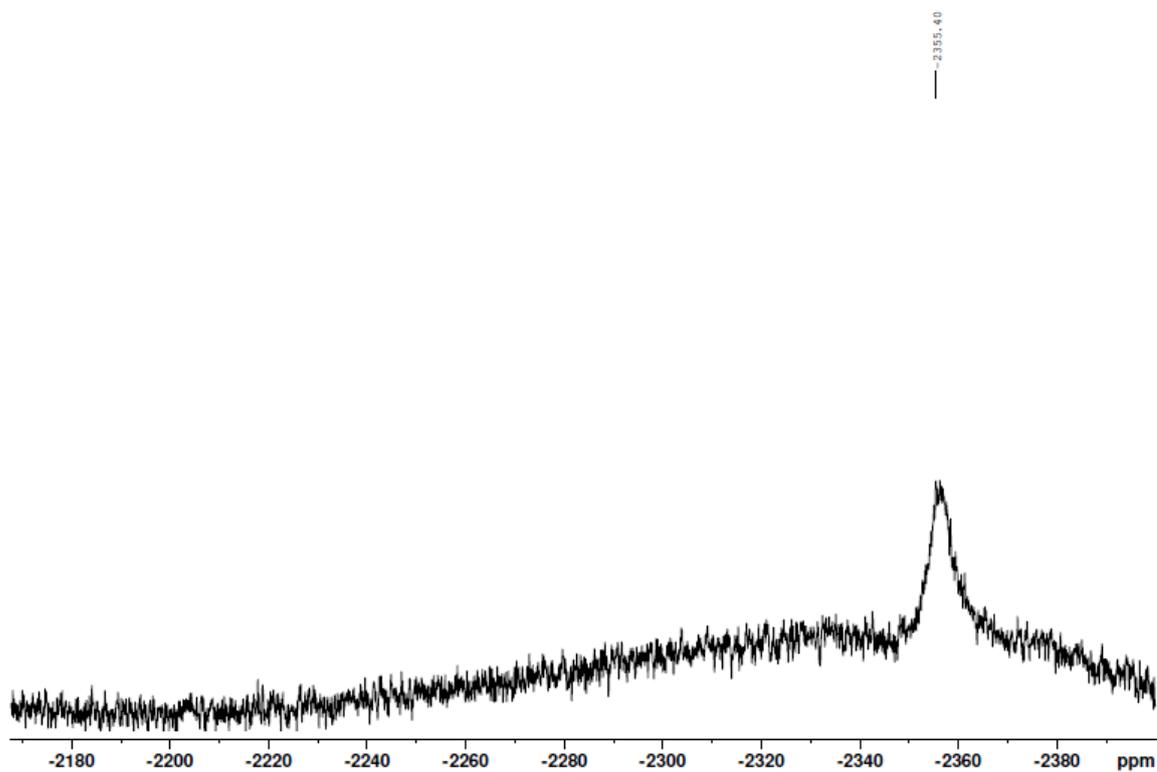


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do Complexo **11** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).

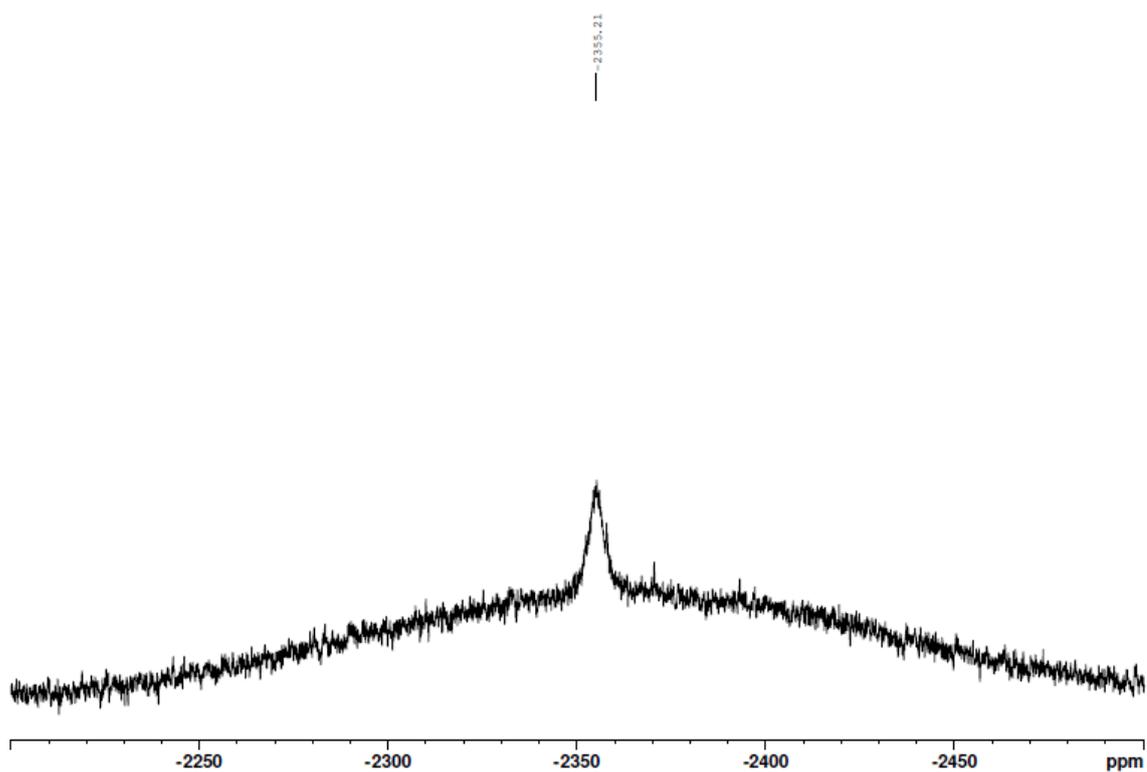


**APÊNDICE E – ESPECTROS DE RMN DE  $^{195}\text{Pt}$** 

Espectro de RMN de  $^{195}\text{Pt}$  do complexo **2** (DMSO- $d_6$ , 107,5 MHz).



Espectro de RMN de  $^{195}\text{Pt}$  do complexo **3** (DMSO- $d_6$ , 107,5 MHz).



Espectro de RMN de  $^{195}\text{Pt}$  do complexo **4** (DMSO- $d_6$ , 107,5 MHz).

