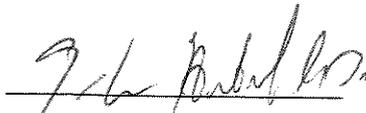


Este exemplar corresponde a versão final corrigida e aprovada pela  
Comissão Julgadora em 21 de setembro de 1994



Prof. Dr. Gilson Herbert Magalhães Dias

Campinas, 28 de setembro de 1994.

**Universidade Estadual de Campinas**

**Instituto de Química**

**Complexos  $\alpha$  - Diimínicos de Platina (II)**

***Alba Denise de Queiroz Ferreira***

**Dissertação de Mestrado**

**Área de Química Inorgânica**

**Orientador: Prof. Dr. Gilson Herbert Magalhães Dias**

**Campinas, SP - Brasil**

**1994**

***À minha Mãe,  
Helenice de Queiroz Ferreira (in memoriam)***

“Jesus, pois, vendo as multidões, subiu ao monte...e ele se pôs a ensiná-los dizendo:

Bem-aventurados os humildes de espírito, porque deles é o reino dos céus.

Bem-aventurados os que choram, porque eles serão consolados.

Bem-aventurados os mansos, porque eles herdarão a terra.

Bem-aventurados os que têm fome e sede de justiça, porque eles serão fartos.

Bem-aventurados os misericordiosos, porque eles alcançarão misericórdia.

Bem-aventurados os limpos de coração, porque eles verão a Deus.

Bem-aventurados os pacificadores, porque eles serão chamados filhos de Deus.

Bem-aventurados os que são perseguidos por causa da justiça, porque deles é o reino dos céus.

Bem-aventurados sois vós, quando vos injuriarem e perseguirem e, mentindo, disserem todo mal contra vós por minha causa.

Alegrai-vos e exultai, porque é grande o vosso galardão nos céus...”

*(Mateus 5.1-12)*

## **Agradecimentos**

Ao Professor Dr. Gilson Herbert Magalhães Dias pela orientação, incentivo e por sua preocupação com meu bom desempenho profissional.

À Professora Dr.<sup>a</sup> Maria Domingues Vargas pelas preciosas sugestões e conhecimentos transmitidos nos seminários e pela revisão desta dissertação.

Ao Professor Dr. Sérgio Gama de Almeida (UFJF) que com sua grande experiência contribuiu na revisão desta dissertação e com sugestões ao longo do trabalho.

Ao Professor Dr. Edison Stein pelas sugestões e contribuições no trabalho de eletroquímica.

À diretoria do Instituto de Química da Unicamp por proporcionar excelentes condições de trabalho.

Ao Professor Dr. Fred Fujiwara, à Sônia e Paula pelas análises de RMN.

Ao CNPq / PADCT pela concessão da bolsa de estudo e financiamento do projeto.

À toda minha família, aos meus irmãos André, Abner e Alexandre, em especial à Andréa pelo carinho, incentivo e apoio durante todos os meus estudos.

À Gitta e Família Bergsten Mendes pela amizade, carinho, apoio e incentivo.

Aos colegas do Laboratório de Organometálicos, em especial ao Luiz pelas sugestões e ao Cleber pela leitura e críticas desta dissertação.

Ao Professor Eloi Alves Filho (UFES) pelos testes microcalorimétricos.

À 'Morá' Carmela (CIP) e à 'Morá' Dora Fraiman Blatyta (CEL - UNICAMP) pelas lições de vida e de hebraico.

À Roseli, Viviane, Nádia e Kátia que compreenderam a minha ausência na equipe das aulas experimentais durante os cursos de hebraico.

À Rute, Gerlanda, Helena, Adriana, Débora, Ednaura, Cidinha, ao Roberto, à Iza, ao Marcelo, Dérlis e à Maria pela amizade.

Ao Autor e Consumador da minha fé por tudo...

## Abreviaturas

A =  $\alpha$  - diiminas

Am = aminas

X = dicarboxilatos

DPP = 2,3-bis(2-piridil)pirazina

QTPY = 2,2':4',2'':6'', 2'''-quaterpiridina

BCP = 2,9-dimetil-4,7-di(4-sulfo)fenil-1,10 fenantrolina (batocuproína)

STSPY = 2-[5,6-bis(4-sulfo)fenilpiridina-1,2,4-triazina-3-il]

BYPKE = 2,2'-bipiridina-6,6'-cetona

DFBPY = 4,4'-difenil-2,2'-bipiridina

DMBPY = 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina

COD = 1,5 - ciclooctadieno

DMSO = dimetilsulfóxido

ETMAL = etilmalonato

CBDCA = 1,1'-ciclobutanodicarboxilato

IV = infravermelho

w = fraco

s = forte

vw = muito fraco

vs = muito forte

br = largo

sh = ombro

RMN = ressonância magnética nuclear

s = singleto

d = dubleto

t = tripleto

q = quarteto

qi = quinteto

m = multipletto

${}^nJ_{x,y}$  = constante de acoplamento do núcleo X a n ligações de Y

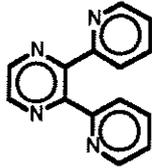
$\delta$  = deslocamento químico

AE = análise elementar

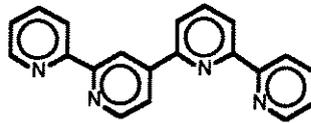
UV/Vis = ultravioleta - visível

SCE = Eletrodo de Calomelano saturado

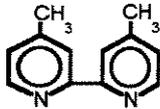
LIGANTES  $\alpha$ -DIMINICOS



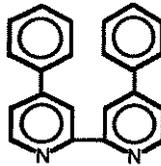
DPP - 2,3 - Bis(2-piridil)-pirazina



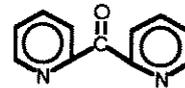
QTPY - 2,2' : 4', 2'' : 6'', 2''' - quaterpiridina



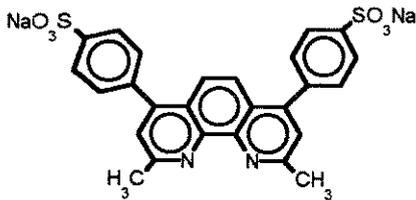
DMBY - 4,4'- dimetil 2,2' - biperidina



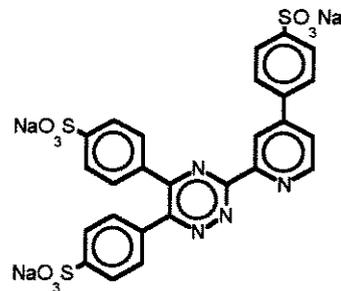
DFBY - 4,4'-difenil 2,2'-biperidina



BPYKE - 2,2'- dipiridil - cetona



BCP - 2,9 - dimetil - 4,7 - di(4-sulfo)fenil 1,10 fenantrolina



STSPY - 2-[5,6-Bis(4-sulfo)fenilpiridina-1,2,4-triazina-3 il]

## ÍNDICE

ASSUNTO	PÁGINA
Novos complexos $\alpha$ -diâminicos de platina (II)	01
Resumo da Dissertação de Mestrado	02
ABSTRACT	03
CAPÍTULO 1. Introdução	04
1.1. Complexos de metais de transição com propriedades anticancerígenas	04
1.1.1. A descoberta	04
1.1.2. O efeito bacteriológico	05
1.1.3. Propriedades clínicas da <i>cis</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$	06
1.1.4. A atividade antitumoral	06
1.1.5. Desenvolvimento de análogos da cisplatina	08
1.1.6. Relação entre estrutura e atividade	08
1.1.7. Novos conceitos para o desenvolvimento de análogos da cisplatina	13
1.1.8. O mecanismo de Ação	15
1.1.9. Outros complexos metálicos com atividade antitumoral	17
1.2. A química dos heterocíclicos nitrogenados coordenados aos metais de transição.	21
1.3. Reações de substituição em complexos planos -quadrados de metais de transição $d^8$	23
1.3.1. A escala de nucleofilicidade dos ligantes em complexos planos -quadrados	24
1.3.2. O efeito do grupo de saída	25
1.3.3. O efeito do solvente	26
1.3.4. O efeito estérico	26
1.3.5. O efeito da carga	27

1.4. O efeito <i>trans</i>	27
1.4.1. A evolução da teoria	27
1.4.2. O efeito $\sigma$	28
1.4.3. O efeito $\pi$	29
1.4.4. Estudo teórico dos estados intermediários	30
1.5. A influência <i>trans</i>	32
1.5.1. As teorias precedentes	33
1.5.2. A ligação $\pi$ e a influência <i>trans</i>	33
1.5.3. Teorias recentes	34
1.5.4. A influência e o efeito <i>trans</i>	36
1.6. Sinopse das metodologias utilizadas na síntese de complexos análogos à cisplatina	37
1.6.1. Síntese de complexos cloretos amínicos de Pt(II)	37
1.6.2. Reações do cis dicloro bis(dimetilsulfóxido) platina(II) com aminas	38
1.6.3. Substituição de haletos por dicarboxilatos em complexos análogos à cisplatina	39
CAPÍTULO 2. Objetivos	41
CAPÍTULO 3. Discussão de Resultados	42
3.1. Síntese	42
3.1.1. Considerações Gerais	42
3.1.2. Substituição dos cloretos por dicarboxilatos na obtenção de análogos da cisplatina	43
3.1.3. Substituição do DMSO por $\alpha$ - diiminas	44
3.1.4. A labilidade dos ligantes dicarboxilatos	48
3.1.5. Síntese dos complexos contendo QTPY	51
3.1.6. Síntese de derivados dicarboxilatos com BCP e STSPY	52
3.1.7. Síntese dos complexos dicarboxilatos contendo derivados de 2,2'-bipiridina	52
3.2. Caracterização	53

3.2.1. RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C de complexos dicarboxilatos de 2,3 - bis(2-píridil)pirazina Pt(II)	53
3.2.2. RMN <sup>1</sup> H de complexos dicarboxilatos contendo 2,2':4',2'':6'',2''' quaterpiridina	61
3.2.3. RMN <sup>1</sup> H de complexos dicarboxilatos contendo ligantes derivados de 2,2'-bipiridina	64
3.2.4. RMN <sup>1</sup> H de complexos dicarboxilatos contendo BCP e STSPY	66
3.2.5. Espectro eletrônico UV/Vis	68
3.2.6. Voltametria cíclica: a interação metal-metal via μ - BL	71
3.2.7. Espectroscopia IV	74
3.2.8. RMN <sup>195</sup> Pt	75
CAPÍTULO 4. Conclusões	79
CAPÍTULO 5. Parte Experimental	81
5.1 Considerações gerais	81
5.1.1. Instrumentação	81
5.1.2. Preparação das soluções para obtenção dos espectros de RMN	82
5.1.3. Eletroquímica	82
5.1.4. Reagentes	82
5.1.5. Solventes	83
5.2. Síntese dos complexos	83
5.2.1. Preparação de [Pt(COD)(ETMAL)] (1a), [Pt(COD)(CBDCA)] (1b), [Pt(DMSO) <sub>2</sub> (ETMAL)] (2a) e [Pt(DMSO) <sub>2</sub> (CBDCA)] (2b)	83
5.2.2. Preparação de [Pt <sub>2</sub> (COD)(DPP)(ETMAL)](ETMAL) (3)	84
5.2.3. Preparação de [Pt(DPP)(ETMAL)] (4a), [Pt(DPP)(CBDCA)] (4b), [Pt <sub>2</sub> (DPP)(ETMAL) <sub>2</sub> ] (5a) e [Pt <sub>2</sub> (DPP)(CBDCA) <sub>2</sub> ] (5b)	85
5.2.4. Preparação de [Pt(DPP)Cl <sub>2</sub> ] (6) e [Pt <sub>2</sub> (DPP)Cl <sub>4</sub> ].H <sub>2</sub> O (7)	87
5.2.5. Preparação de [Pt(QTPY)(ETMAL)] (8a) e [Pt(QTPY)(CBDCA)] (8b) e [Pt <sub>2</sub> (QTPY)(CBDCA) <sub>2</sub> ] (9)	88

5.2.6. Preparação de [Pt(DMBPY)(ETMAL)] (10a), [Pt(DMBPY)(CBDCA)] (10b), [Pt(DFBPY)(ETMAL)] (11a), [Pt(DFBPY)(CBDCA)] (11b), [Pt(BPYKE)(ETMAL)] (12a) e [Pt(BPYKE)(CBDCA)] (12b)	88
5.2.7. Preparação de [Pt(BCP)(CBDCA)].4H <sub>2</sub> O (13b)	89
5.2.8. Preparação de [Pt(STSPY)(CBDCA)].3H <sub>2</sub> O (14b)	89
Espectros de RMN <sup>1</sup> H	Apêndice I
Espectros de RMN <sup>195</sup> Pt	Apêndice II
Espectros de UV/ Vis	Apêndice III
Espectros de IV	Apêndice IV
Testes microcalorimétricos preliminares da interação do complexo 13 b com DNA (calf thymus).	Apêndice V
Testes preliminares de inibição enzimática com os novos complexos α-diimínicos de platina (II)	Apêndice VI

### Índice dos espectros

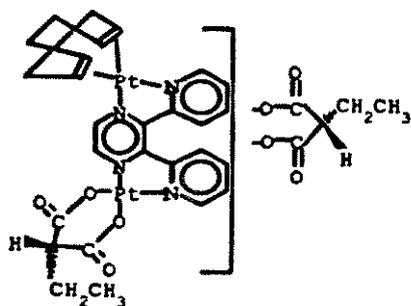
1.1. [Pt(COD)(ETMAL)] ( <b>1 a</b> )	
RMN <sup>195</sup> Pt	Apêndice II
IV	Apêndice IV
1.2. [Pt(DMSO) <sub>2</sub> (ETMAL)] ( <b>2 a</b> )	
IV	Apêndice IV
1.3. [Pt(DMSO) <sub>2</sub> (CBDCA)] ( <b>2 b</b> )	
IV	Apêndice IV
1.4. [Pt <sub>2</sub> (COD)(DPP)(ETMAL)]ETMAL ( <b>3</b> )	
RMN <sup>1</sup> H	58
RMN <sup>13</sup> C	61
RMN <sup>195</sup> Pt	Apêndice II
UV	69
IV	Apêndice IV

IV	Apêndice IV
1.5. [Pt(DPP)(ETMAL)] ( <b>4 a</b> )	55
RMN <sup>1</sup> H	Apêndice III
UV	Apêndice IV
IV	
1.6. [Pt(DPP)(CBDCA)] ( <b>4 b</b> )	56
COSY 45, H-H'	Apêndice I
RMN <sup>1</sup> H	Apêndice II
RMN <sup>195</sup> Pt	Apêndice III
UV	Apêndice IV
IV	
1.6.1. [Pt(DPP)(CBDCA)CuSO <sub>4</sub> nH <sub>2</sub> O] ( <b>4 c</b> )	47
RMN <sup>1</sup> H	47
UV	
1.6.2. [Pt(DPP)(CBDCA)Cu(CBDCA)nH <sub>2</sub> O] ( <b>4 d</b> )	47
RMN <sup>1</sup> H	
1.7. [Pt <sub>2</sub> (DPP)(ETMAL) <sub>2</sub> ] ( <b>5 a</b> )	70
UV	Apêndice IV
IV	
1.8. [Pt <sub>2</sub> (DPP)(CBDCA) <sub>2</sub> ] ( <b>5 b</b> )	57
RMN <sup>1</sup> H	Apêndice IV
IV	
1.9. [Pt(QTPY)(ETMAL)] ( <b>8 a</b> )	63
COSY 45- H,H'	Apêndice I
RMN <sup>1</sup> H	Apêndice II
RMN <sup>195</sup> Pt	Apêndice III
UV	Apêndice IV
IV	

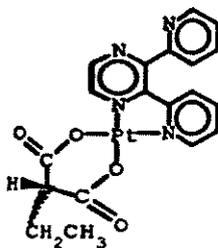
1.10. [Pt( <b>Q</b> TPY)(CBDCA)] ( <b>8 b</b> )	
RMN <sup>1</sup> H	62
RMN <sup>195</sup> Pt	Apêndice II
UV	Apêndice III
IV	Apêndice IV
1.11. [Pt <sub>2</sub> ( <b>Q</b> TPY)(CBDCA) <sub>2</sub> ] ( <b>9</b> )	
RMN <sup>1</sup> H	Apêndice I
1.11.1. [Pt( <b>Q</b> TPY)(CBDCA)CuSO <sub>4</sub> nH <sub>2</sub> O] ( <b>8 c</b> )	
RMN <sup>1</sup> H	51
UV	51
1.12. [Pt(DMBY)(ETMAL)] ( <b>10 a</b> )	
RMN <sup>1</sup> H	Apêndice I
RMN <sup>195</sup> Pt	Apêndice II
UV	Apêndice III
IV	Apêndice IV
1.13. [Pt(DMBY)(CBDCA)] ( <b>10 b</b> )	
RMN <sup>1</sup> H	Apêndice I
RMN <sup>195</sup> Pt	Apêndice II
UV	Apêndice III
IV	Apêndice IV
1.14. [Pt(DFBY)(ETMAL)] ( <b>11 a</b> )	
RMN <sup>1</sup> H	64
RMN <sup>195</sup> Pt	Apêndice II
UV	Apêndice III
IV	Apêndice IV
1.15. [Pt(DFBY)(CBDCA)] ( <b>11 b</b> )	
UV	Apêndice III

IV	Apêndice IV
<b>1.16. [Pt(BPYKE)(ETMAL)] (12 a)</b>	
RMN <sup>1</sup> H	65
RMN <sup>195</sup> Pt	77
UV	Apêndice III
IV	Apêndice IV
<b>1.17. [Pt(BPYKE)(CBDCA)] (12 b)</b>	
RMN <sup>1</sup> H	65
RMN <sup>195</sup> Pt	Apêndice II
UV	Apêndice III
IV	Apêndice IV
<b>1.18. [Pt(BCP)(CBDCA)] (13 b)</b>	
RMN <sup>1</sup> H	66
RMN <sup>195</sup> Pt	Apêndice II
UV	Apêndice III
IV	Apêndice IV
<b>1.19. [Pt(STSPY)(CBDCA)] (14 b)</b>	
RMN <sup>1</sup> H	67
RMN <sup>195</sup> Pt	Apêndice II
UV	Apêndice III
IV	Apêndice IV
<b>1.20. [Pt(DPP)Cl<sub>2</sub>] (6)</b>	
IV	Apêndice IV
<b>1.21. [Pt(DPP)Cl<sub>4</sub>] (7)</b>	
IV	Apêndice IV

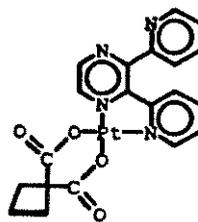
NOVOS COMPLEXOS  $\alpha$ -DIMÍNICOS DE PLATINA (III)



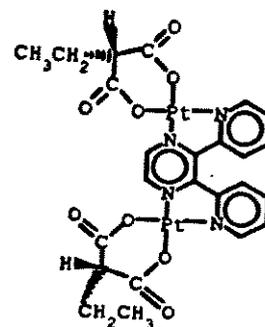
3



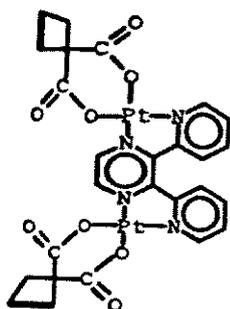
4a



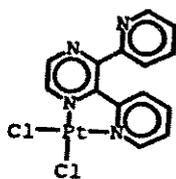
4b



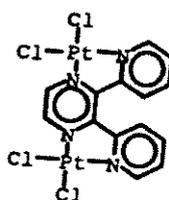
5a



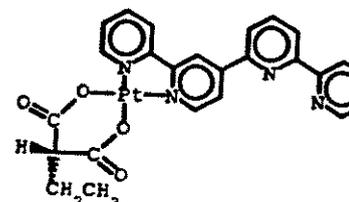
5b



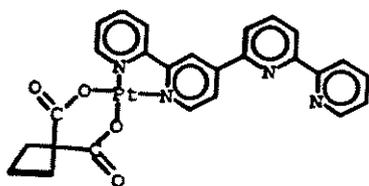
6



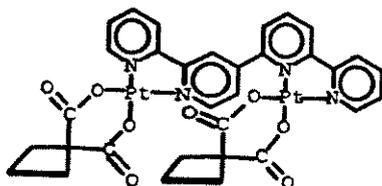
7



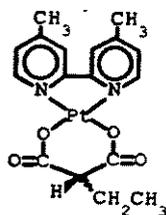
8a



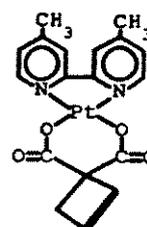
8b



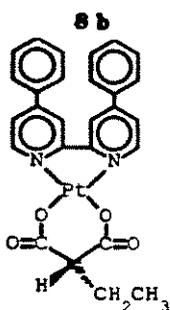
9



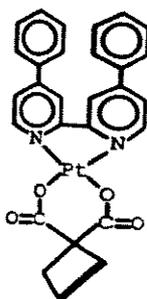
10a



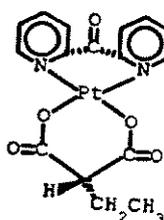
10b



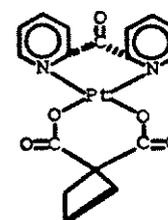
11a



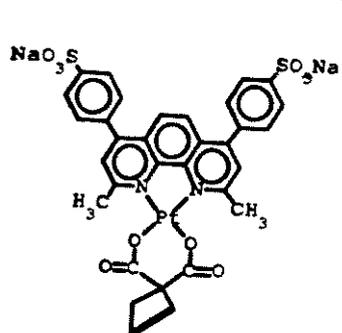
11b



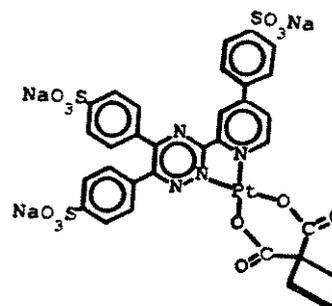
12a



12b



13b



14b

## Resumo

**Título:** Complexos  $\alpha$  - Diimínicos de Platina (II)

**Área:** Química Inorgânica

**Candidata:** Alba Denise de Queiroz Ferreira

**Orientador:** Prof. Dr. Gilson Herbert Magalhães Dias

**Instituição:** Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas

**Endereço:** Cidade Universitária Zeferino Vaz - CEP 13081-970

Cx. Postal 6154 - Campinas, SP - Brasil.

**Ano:** 1994.

Novos complexos bis-cloro, tetracoloro e dicarboxilatos ( $\alpha$ -diimina) platina (II) foram sintetizados. Como ligantes neutros foram utilizados heterocíclicos  $\alpha$ -diimínicos derivados de fenantrolina, 2,2'-bipiridina, triazina e pirazina: 2,3-bis(2-piridil)pirazina (DPP); 2,2':4',2'':6'',2''-quaterpiridina (QTPY); 2,2'-bipiridina-cetona (BPYKE); 4,4'-difenil-2,2'-bipiridina (DFBPY); 4,4-dimetil-2,2'-bipiridina (DMBPY); 2,9-dimetil-4,7-difenil-1,10 fenantrolina (batocuproína-BCP); 2-[5,6-Bis(4-sulfofenil)-1,2,4-triazina-3-il]-4-(4-sulfofenil)piridina (STSPY), e os ligantes aniônicos etilmalonato (ETMAL) e 1,1'-ciclobutano dicarboxilato (CBDCA). Como precursores utilizaram-se: *cis*-[Pt(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**1**), [Pt(COD)Cl<sub>2</sub>] (**2**) e [Pt(DPP)Cl<sub>2</sub>] (**6**) (DMSO = dimetilsulfóxido, COD = 1,5-ciclooctadieno). Partindo-se de (**1**) foram sintetizados os complexos [Pt(DPP)Cl<sub>2</sub>] (**6**), [Pt<sub>2</sub>(DPP)Cl<sub>4</sub>] (**7**), [Pt(DPP)(CBDCA)] (**4b**), [Pt(DPP)(ETMAL)] (**4a**), [Pt<sub>2</sub>(DPP)(CBDCA)<sub>2</sub>] (**5b**), [Pt(QTPY)(ETMAL)] (**8a**), [Pt(QTPY)(CBDCA)] (**8b**), [Pt<sub>2</sub>(QTPY)(CBDCA)<sub>2</sub>] (**9b**), [Pt(BCP)(CBDCA)] (**13b**), [Pt(STSPY)(CBDCA)] (**14b**), [Pt(BPYKE)(CBDCA)] (**12b**), [Pt(BPYKE)(ETMAL)] (**12a**), [Pt(DMBPY)(ETMAL)] (**10a**), [Pt(DMBPY)(CBDCA)] (**10b**), [Pt(DFBPY)(ETMAL)] (**11a**) e [Pt(DFBPY)(CBDCA)] (**11b**). Na preparação do complexo bimetalico [Pt<sub>2</sub>(COD)(DPP)(ETMAL)](ETMAL) (**3**) empregou-se o precursor **2**. Os complexos cloretos contendo DPP foram também preparados a partir de K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> e os complexos dicarboxilatos, através do precursor **6**. Os novos compostos foram caracterizados por espectroscopias de RMN-<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C (complexo **3**) <sup>195</sup>Pt, IV, UV/VIS e análise elementar. O processo de transferência de elétrons entre os centros metálicos nos derivados dicarboxilatos de DPP foi avaliado por experimentos de voltametria cíclica. O calor da interação do complexo **13 b** com DNA foi determinado através da microcalorimetria. Testes preliminares de inibição enzimática foram realizados para alguns compostos.

### Abstract

**Title:**  $\alpha$  - Diimino Platinum (II) Complexes  
**Area:** Inorganic Chemistry  
**Author:** Alba Denise de Queiroz Ferreira  
**Advisor:** Prof. Dr. Gilson Herbert Magalhães Dias  
**Institution:** Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas  
**Address:** Cidade Universitária Zeferino Vaz - CEP 13081 - 970  
Cx. Postal 6154 - Campinas, SP - Brazil.  
**Year:** 1994.

New complexes bis-chloro, tetrachloro and dicarboxylate ( $\alpha$  - diimino) platinum (II) were synthesized. The neutral ligands were the  $\alpha$ -diimino heterocyclic derivatives of phenantroline, 2,2'-bipyridine, triazine and pyrazine: 2,3-bis(2-pyridil)pyrazine (DPP); 2,2':4',2'':6'',2'''-quaterpyridine (QTPY); 2,2'- bipyridine-ketone (BPYKE); 4,4'-diphenyl-2,2'-bipyridine (DFBPY); 4,4- dimethyl- 2,2'-bipyridine (DMBPY); 2,9-dimethyl-4,7-diphenyl-1,10 phenantroline disulfonic salt (batocuproine-BCP); 2-[5,6-Bis(4-sulfophenyl)-1,2,4-triazine-3-yl]-4-(4-sulfophenyl)pyridine (STSPY) and the anionic ligands ethylmalonate (ETMAL) and 1,1'-cyclobutane dicarboxylate (CBDCA). The precursor materials were *cis*-[Pt(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**1**), [Pt(COD)Cl<sub>2</sub>] (**2**), [Pt(DPP)Cl<sub>2</sub>] (**6**) [DMSO = dimethylsulfoxide, COD = 1,5 - cyclooctadiene]. We started from (**1**) to synthesize the complexes [Pt(DPP)Cl<sub>2</sub>] (**6**), [Pt<sub>2</sub>(DPP)Cl<sub>4</sub>] (**7**), [Pt(DPP)(CBDCA)](**4b**), [Pt(DPP)(ETMAL)] (**4a**), [Pt<sub>2</sub>(DPP)(CBDCA)<sub>2</sub>] (**5b**), [Pt(QTPY)(ETMAL)] (**8a**), [Pt(QTPY)(CBDCA)] (**8b**), [Pt<sub>2</sub>(QTPY)(CBDCA)<sub>2</sub>] (**9b**), [Pt(BCP)(CBDCA)] (**13b**), [Pt(STSPY)(CBDCA)] (**14b**), [Pt(BPYKE)(CBDCA)] (**12b**), [Pt(BPYKE)(ETMAL)] (**12a**), [Pt(DMBPY)(ETMAL)] (**10a**), [Pt(DMBPY)(CBDCA)] (**10b**), [Pt(DFBPY)(ETMAL)] (**11a**) e [Pt(DFBPY)(CBDCA)] (**11b**). To prepare the bimetallic complex [Pt<sub>2</sub>(COD)(DPP)(ETMAL)](ETMAL) (**3**), was utilized the precursor **2**. The chloride complexes with DPP were also prepared from K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> and the dicarboxylate compounds from **6**. All complexes were characterized by NMR <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C (compound **3**), <sup>195</sup>Pt, UV/Vis, IR spectroscopies and elemental analysis data. The electron transference process, through metallic centers in the dicarboxylate DPP complexes, was evaluated by cyclic voltametry experiments. Some of the new compounds were submitted to inhibition enzymatic trials. Preliminaries microcalorimetric tests afforded the heat of **13 b** interactions with DNA.

A química de coordenação da platina (II) vem sendo estudada por mais de dois séculos. A partir do estudo do efeito *trans*, iniciado pela Escola Russa em 1920, o interesse por esta química foi despertado. Contudo, foi a descoberta da atividade antitumoral do complexo *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] em 1965, que catalizou um rápido desenvolvimento dos estudos dos complexos de coordenação de platina. O primeiro capítulo desta dissertação, focalizará o desenvolvimento de novos análogos da cisplatina e complexos contendo outros metais do grupo VIII, metais pós-transição e metais representativos, que apresentam potencial quimioterapêutico. A química de coordenação dos complexos contendo  $\alpha$ -díminas será apresentada no item posterior, e o mecanismo de substituição nas reações de complexos plano-quadrados de Pt(II), envolvendo os conceitos da teoria do efeito e influência *trans*, serão abordados nos últimos tópicos da introdução.

## CAPÍTULO 1

### INTRODUÇÃO

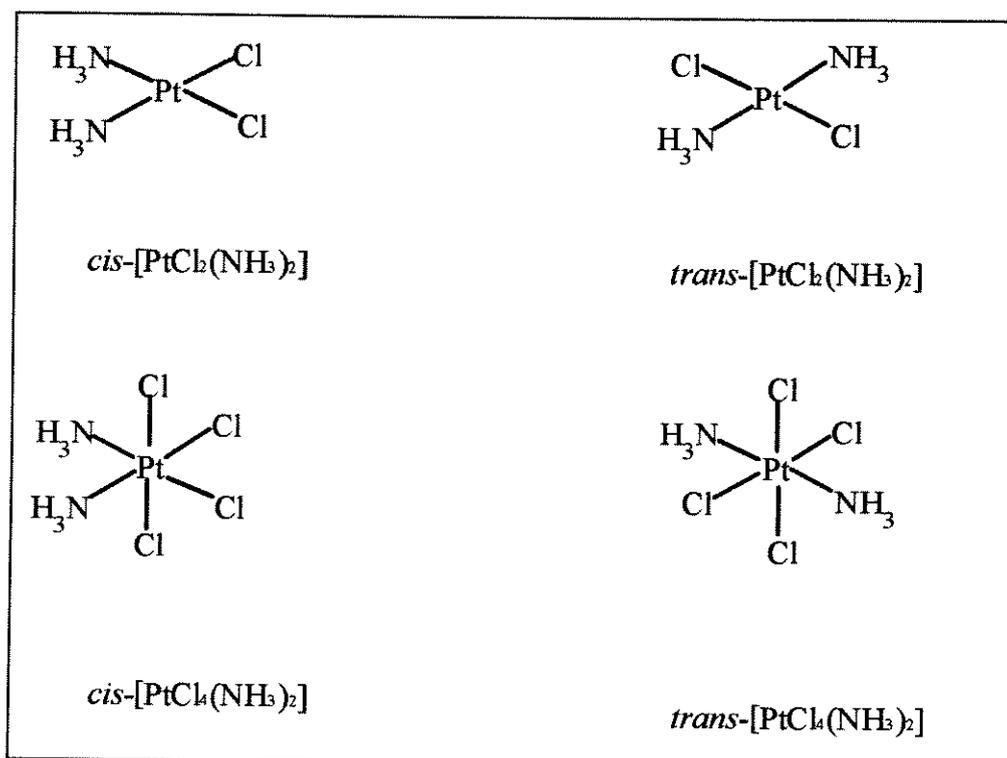
#### **1.1 - Complexos de metais de transição com propriedades anticancerígenas**

##### **1.1.1 - A descoberta**

Em 1965 Rosenberg e colaboradores,<sup>1</sup> durante a investigação do efeito do campo elétrico com eletrodos de platina sobre o processo de crescimento de bactérias *Escherichia coli* em meio amoniacal, observaram a formação de filamentos no sistema. Esta elongação da bactéria deve-se à inibição da divisão celular, sem afetar o crescimento normal das células. Após vários experimentos chegaram à conclusão que,

<sup>1</sup> B. Rosenberg, L. Van Camp, T. Krigas, *Nature*, 1965, **205**, 698.

a corrente dissolvia eletroliticamente o eletrodo de platina, gerando o agente responsável pela filamentação. Trabalhos subsequentes<sup>2</sup> permitiram o isolamento dos compostos formados neste experimento (Fig.1.1), através da reação de  $[\text{PtCl}_6]^{2-}$  com a amônia durante alguns dias. No entanto, foi notado que, somente o isômero *cis* do composto *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$  era efetivo no bloqueio da divisão celular.



**Fig. 1.1:** Primeiros complexos de platina investigados como agentes citotóxicos.

### **1.1.2 - O efeito bacteriológico**

O processo de crescimento de filamentos e a inibição celular, induzidos pela platina, diferem dos demais métodos de inibição mencionados na literatura. Estudos preliminares sugeriram dois modos distintos de ação. No alongamento das células induzido por  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$ , a platina está associada com intermediários metabólitos, proteínas citoplasmáticas e ácidos nucleicos, enquanto que quando é usado  $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ , a

<sup>2</sup> B. Rosenberg, L. Van Camp, J. E. Trosko e V. H. Monsour, *Nature*, 1969, **222**, 385.

platina está associada predominantemente às proteínas citoplasmáticas.<sup>3</sup> Posteriormente foi revelado que o crescimento de filamentos só ocorre na presença de espécies neutras, e que os complexos de platina penetram na parede celular interagindo com os intermediários metabólicos. Esta hipótese relaciona a atividade antitumoral com a velocidade de síntese do DNA, RNA e proteínas.<sup>4</sup> A capacidade citotóxica, sem impedir o crescimento da célula, sugeriu que esses compostos deveriam agir como agentes antitumorais.

### **1.1.3 - Propriedades clínicas da cis - [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]**

Desde a sua descoberta como agente antitumor, o uso clínico da cisplatina vem sendo amplamente investigado. Embora apresente atividade contra vários tumores<sup>5</sup> como o testicular, ovariano e ósseo, o maior obstáculo para o uso amplo deste tipo de droga são os persistentes efeitos tóxicos colaterais.<sup>6</sup> A fim de minimizar estes efeitos, a cisplatina foi utilizada em conjunto com outras drogas e diferentes formas de dosagens.<sup>7</sup>

### **1.1.4 - A atividade antitumoral**

Uma droga antitumor ideal deve ser especificamente tóxica para as células anormais, sem afetar as células normais.

---

<sup>3</sup> H. C. Harder e B. Rosenberg, *Int. J. Cancer*, 1970, **6**, 207.

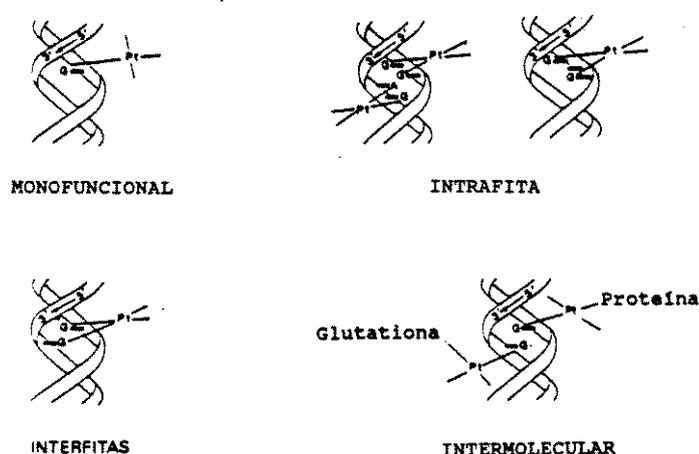
<sup>4</sup> (a) R. C. DeConti, B. R. Toftness, R. C. Longe e W. A. Creasey, *Cancer Res.*, 1973, **33**, 1310; (b) H. C. Harder, "Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy", T. A. Connors e J. J. Roberts (Ed.), Springer-Verlag, Berlin, 1974, p.98; (c) S. B. Howell, ed. "Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy", Plenum Press, New York, 1991.

<sup>5</sup> (a) A. R. Prestayko, S. T. Crooke, S. K. Carter, "Cisplatin Current Status and New Developments", Academic Press, New York, 1980; (b) C. A. McCauliffe, H. L. Sharma, N. D. Tinker, *Chemistry of Platinum Group Metals: Recent Developments*, Cap 16: Cancer Chemotherapy Involving Platinum and others Platinum Group Complexes, in *Studies in Inorganic Chemistry* (F.R. Hartley, Ed.), Elsevier, Amsterdam, vol 11, 1991, p 546.

<sup>6</sup> O. Shaepi, I. A. Heyman, R. W. Fleishman, H. Rosenkrantz, V. Ilievski, R. Phelan, D. A. Cooney e R. D. Davis, *Toxicol. App. Pharmacology*, 1973, **25**, 230; (b) D. Bisset, L. Kunkeler, L. Zwanenberg, J. Paul, C. Gray, I. R. C. Swan, D. J. Kerr e S. B. Kaye, *Br. J. Cancer*, 1990, **62**, 655.

<sup>7</sup> M. De Lena, V. Lorusso, A. Paradiso e S. Tommasi, *Inorg. Chim. Acta*, 1987, **137**, 91.

O objetivo da quimioterapia do câncer é destruir seletivamente todo o tecido afetado através de agentes químicos. Mas, infelizmente as diferenças no grau de interação desses agentes com as células sadias e anormais, são pequenas demais, gerando os efeitos tóxicos anteriormente citados. A maioria das drogas utilizadas inibe a divisão celular através de um dos três seguintes caminhos:<sup>8</sup> 1) coordenação com o RNA inibindo a síntese de amino ácidos e proteínas; 2) inibição de moléculas precursoras; 3) inibição da mitose DNA:DNA. Alguns dos principais modos de interação estão representados na Fig. 1.2.



**Fig. 1.2:** Modos possíveis de interação Metal-DNA.

A seleção de uma droga com ação antitumor envolve a pesquisa de complexos que, eventualmente, preenchem pelo menos um dos requisitos abaixo:<sup>9</sup>

- deve exibir uma maior seletividade e atividade frente aos tumores resistentes à cisplatina;

- deve conduzir a uma modificação do índice terapêutico, seja através de uma eficiência clínica maior ou de uma toxicidade reduzida, de modo que a atividade venha ser no mínimo equivalente à da cisplatina;

<sup>8</sup> (a) N. Farrell, "Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents" Cap 1, Kluwer Academic Publishers, Dodrecht, 1989, in *Catalysis by Metal Complexes* ( R. Ugo, B. R. James, Eds.), vol 11; (b) M. J. McKeage e L. R. Kelland, in "Molecular Aspects of Drug-DNA Interactions" ( S. Neidle e M. J. Waring, Eds), Macmillan, vol 1, 1992.

<sup>9</sup> N. Farrell, [8] Cap 2, p 53-56.

- deve modificar algumas propriedades farmacológicas, tal como a solubilidade, possibilitando outras formas de administração.

#### **1.1.5 - O desenvolvimento de análogos da cisplatina**

Várias técnicas envolvendo abordagens químico-estruturais<sup>10</sup> e farmacológicas<sup>11</sup> são utilizadas para investigar a relação entre estrutura e atividade. Os resultados destes estudos confirmam que o DNA é a molécula alvo, e também fornecem informações necessárias para a síntese de novos complexos.<sup>12,10d</sup> As estruturas dos principais análogos da cisplatina constam da Figura 1.3. A carboplatina (4) é um dos mais importantes complexos de 2ª geração<sup>13</sup>, e vem sendo utilizada nos tratamentos desde 1989.

#### **1.1.6 - Relação entre estrutura e atividade**

A síntese de análogos à cisplatina foi inicialmente dirigida por um conjunto de relações empíricas sobre a estrutura-atividade, mas que atualmente já estão bem estabelecidas.<sup>14</sup>

---

<sup>10</sup> (a) S. E. Sherman e S. Lippard, *Chem. Rev.*, 1987, **87**, 1153; (b) B. Lippert "Modeling Platinum-DNA Interactions", 6<sup>th</sup> International Symposium on Platinum and other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy, San Diego, 1991, p 23; (c) M. Garner e D. M. Orton, *Trans.Met.Chem*, 1992, **17**, 164; (d) T. W. Hambley, *Comments Inorg.Chem.*, 1992, **14**, 1.

<sup>11</sup> S. K. Carter, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1978, **1**, 69.

<sup>12</sup> (a) T. W. Hambley, *Inorg. Chim. Acta*, 1987, **137**, 15; (b) T. W. Hambley, *Drug Design and Delivery*, 1988, **3**, 153; (c) T. W. Hambley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 221.

<sup>13</sup> (a) A. H. Calvert, S. J. Harland, D. R. Newell, Z. H. Siddik, A. C. Jones, T. J. McElwain, S. Raju, E. Wiltshaw, I. E. Smith, J. M. Baker, M. J. Peckham e K. R. Harrap, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1982, **9**, 140; (b) K.R. Harrap, *Platinum Metal Rev.*, 1984, **28**, 14; (c) C. J. F. Barnard, M. J. Cleare e P. C. Hydes, *Chem. Brit.*, 1986, **22**, 1001.

<sup>14</sup> (a) N. Farrell, [8], Cap 3, p 67, (b) G. H. M. Dias, *Química Nova*, 1989, **12**, 57.

Os primeiros pesquisadores estabeleceram algumas regras para que um complexo platínico possua características antitumorais:

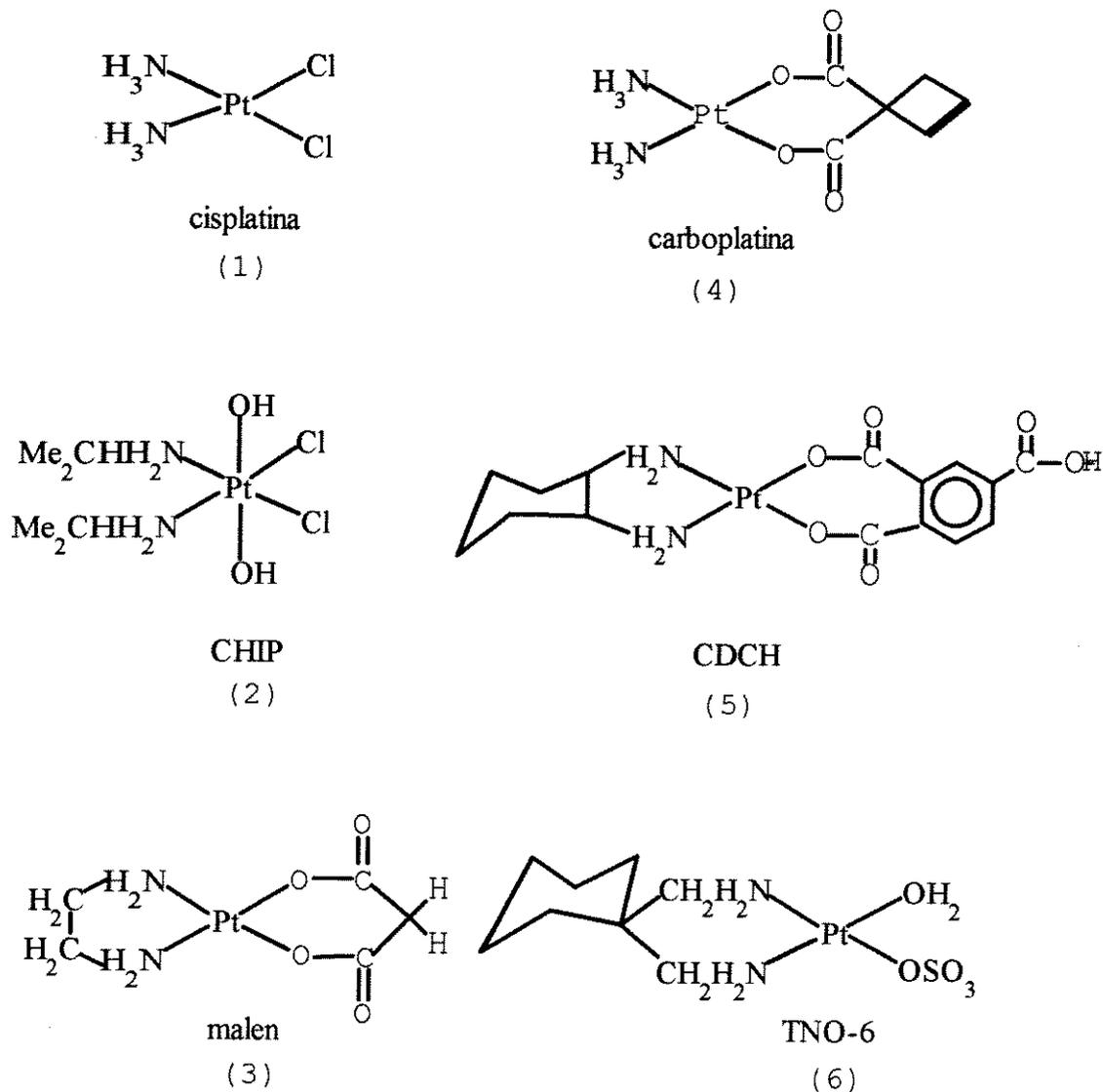
- 1 - configuração cis;
- 2 - complexo neutro e o metal com estado de oxidação (II) ou (IV);
- 3 - grupo aniônico abandonador com labilidade restrita;
- 4 - grupo neutro amínico;
- 5 - razoavelmente solúvel em meio aquoso.

Os dados sobre a toxicidade e solubilidade em meio aquoso desses complexos estão resumidos na Tabela 1.1.<sup>9</sup>

**Tabela 1.1** - Solubilidade em meio aquoso e ação tóxica da cisplatina e análogos de 2ª geração.

complexo	solubilidade (mg/ml)	LD <sub>50</sub> (mg/Kg)	L1210 B16 <sup>a</sup>
1	1.0	14	1 1
2	17	130	0,76 0,95
3	10-20	52	0,95 0,83
4	25(NaHCO <sub>3</sub> )	77	1,21 0,80
5	10	11-20	1,17 0,83
6			0,78 0,86

LD = dose letal, L1210 = leucemia linfóide. Modelo com boa analogia com tumores do tipo linfocítico e B16 = melanoma. Modelo eficiente análogo a tumores sólidos. <sup>a</sup> razão comparativa dos efeitos máximos de cada complexo versus eficiência da cisplatina.



**Fig 1.3** -Estruturas dos principais complexos de 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> geração: (1) cisplatina, (2) {cis-dicloro-*trans*dihidroxi-*cis*-bis (isopropilamina) platina (IV)}, (3) {malonato (etilenodiamina) platina (II)}, (4) carboplatina, (5) {4-carboxifitalato (1,2-diaminocicloexano) platina (II)}, (6) {(aquo) sulfato (1,1 - bis - aminometil) cicloexano platina (II)}.

Atualmente, vários complexos têm demonstrado atividade, mesmo quando não possuem essas propriedades. Contudo, os complexos que apresentam os melhores resultados nos testes clínicos são aqueles que seguem as regras de perto. Os pré-requisitos podem ser justificados:

1 - Em geral, os complexos *trans* são inativos, mas recentemente foram sintetizados complexos que apresentam atividade citostática<sup>15</sup>. É muito provável, que os novos complexos possuam um mecanismo de atuação distinto, pois o isômero *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] é inativo (ver item 1.1.8).

2 - A solubilidade limitada em meio aquoso dos complexos [Pt(am)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] incentivou o desenvolvimento de espécies derivadas de Pt(IV), como os *cis*-[PtCl<sub>4</sub>(am)<sub>2</sub>] e *cis,trans,cis*-[PtCl<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>(am)<sub>2</sub>].<sup>16</sup> Os complexos de Pt(IV) mostraram atividade, de acordo com a proposta inicial de Rosenberg. A atividade destas espécies pode ser o resultado da redução a complexos de Pt(II) devido ao meio hipóxico, e da atuação de agentes biológicos como cisteína e ácido ascórbico.

3 - Quando o ligante *am* não é modificado, a natureza de X determinará a velocidade de substituição, e a eficiência antitumor do complexo.<sup>17</sup> As propriedades quimioterapêuticas desejáveis estão associadas à labilidade intermediária da ligação Pt-X. Complexos com grupos altamente lábeis são muito tóxicos, pois reagem de forma generalizada com vários nucleófilos. Por outro lado, grupos que constituem ligações fortes são cineticamente inertes. Uma exceção são os ligantes dicarboxilatos bidentados.<sup>17b</sup> Estudos cinéticos indicam que esta classe de ligantes é dissociada por meio de ativação enzimática.<sup>18</sup> Outro fator a ser considerado na labilidade do ligante é

---

<sup>15</sup> (a) N. Farrell, T. T. B. Ha, J. P. Souchard, F. L. Wimmer, S. Cros e N.P. Johnson, *J. Med. Chem.*, 1989, **32**, 2240; (b) M. Coluccia, A. Nassi, F. Loseto, A. Boccarelli, M. A. Mariggio, D. Giordano, F. P. Intini, P. Caputo, G. Natile, *J. Med. Chem.*, 1993, **36**, 510; (c) M. Van Beusichen, N. Farrell, *Inorg. Chem.*, 1992, **31**, 634.

<sup>16</sup> M. L. Tobe e A. R. Khokhar, *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 1977, **7**, 14.

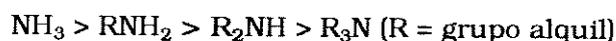
<sup>17</sup> (a) M. J. Cleare, J. D. Hoeshle, *Bioinorg. Chem.*, 1973, **2**, 187; (b) M. J. Cleare, *Coord. Chem. R. ev.*, 1974, **12**, 349; (c) J. P. Macquet, J. L. Butor, *J. Nat. Cancer. Inst.(USA)* 1983, **70**, 899.

<sup>18</sup> (a) I. A. G. Roos e K. H. Stokes, *Recl. Trav. Chem. Pays-Bas*, 1987, **106**, 197; (b) L. Canovese, L. Catalini, G. Chessa e M. L. Tobe, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, 1988, 2135; (c) S. E. Millar e R. W. Hay "Reactions of Platinum(II) Anticancer Drugs. Kinetics of Acid Hydrolysis of Diammine(cyclobutane-1, 1'-dicarboxylate) Platinum(II), 'CARBOPLATIN' ", 5<sup>th</sup> International Conference on The Chemistry of

o efeito *trans*. Assim, enquanto *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] é muito tóxico, os derivados nitratos contendo isopropilamina e 1,2 - diaminociclohexano mantêm uma boa atividade sem os severos efeitos colaterais.<sup>14a</sup>

O derivado oxalato contendo etilenodiamina, [Pt(en)(OX)], apresenta uma forte toxicidade neuromuscular, enquanto que o análogo contendo malonato,<sup>19</sup> [Pt(en)(MAL)], é um complexo de 2<sup>a</sup> geração com testes clínicos em desenvolvimento. No entanto, ainda não está claro se fatores como a estabilidade e a reatividade são constantes em uma série de aminas. O malonato demonstra grande labilidade, mesmo na presença de uma concentração diluída de cloreto.<sup>14a, 19</sup>

4- A característica predominante do complexo provem do grupo inerte amínico. As aminas mais utilizadas são alquilaminas de cadeia normal e ramificada (p.ex., isopropilamina), diaminoalcanos (etilenodiamina, propanodiamina e seus derivados), heterocíclicos (etilenoimina), alicíclicos (cicloexilamina), diaminas cicloalcanos disubstituída (1,2-diaminocicloexano) e diiminas aromáticas (1,10-fenantrolina, 2,2'-bipiridina), bem como a piridina e seus derivados substituídos.<sup>14a</sup> Observou-se originalmente<sup>20</sup> que, a atividade antitumoral diminui ao longo da série abaixo, o que foi atribuído à diminuição das interações hidrogênio:



Estas interações entre os ligantes amínicos e os receptores biológicos são importantes na estabilização do complexo droga-receptor.<sup>10d</sup>

A ação biológica de complexos  $\alpha$ -diimínicos foi também observada para derivados da piridina,<sup>21, 15a</sup> complexos bipiridínicos do tipo [Pt(bipy)Cl<sub>2</sub>],<sup>22</sup> complexos

---

The Platinum Group Metals, 1993, Scotland; (d) R. J. Knox, F. Fieldos, D. A. Lydall e J. J. Roberts, *Cancer Res.*, 1986, **46**, 1972.

<sup>19</sup> S. D. Cutbush, R. Kuroda, S. Neidle e A. B. Robins, *J. Inorg. Biochem.*, 1983, **18**, 213.

<sup>20</sup> M.J. Cleare, P.C. Hydes, B.N. Malerbi e D.M. Watkins, *Biochimie*, 1978, **60**, 835.

<sup>21</sup> (a) F. D. Rochon e P. C. Kong, *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 1987, **12**, 39.

<sup>22</sup> L. Kumar, N. R. Kandasamy, T. S. Srivastava, A. J. Amonkar, M. K. Adwanka e M. P. Chitnis, *J. Inorg. Biochem.*, 1985, **23**, 1.

contendo fenantrolina e seus derivados substituídos.<sup>23</sup> Recentemente espécies bimetálicas contendo imidazol foram sintetizadas e demonstraram uma boa atividade citostática.<sup>24</sup> A vantagem da utilização de  $\alpha$ -diiminas está na propriedade intercalativa dos ligantes na fita do DNA.<sup>25,8</sup>

5 - Uma droga platinica terá maior probabilidade de apresentar bons resultados nos testes clínicos, se possuir uma boa solubilidade em meio aquoso, de modo a proporcionar resultados confiáveis, uma forma de administração adequada do complexo, e um efeito nefrotóxico reduzido. A Tabela 1.1 relaciona a solubilidade da cisplatina e análogos com a dose letal 50%. Esta relação não é linear, pois outros fatores estão envolvidos no mecanismo de ação de cada complexo.

6 - A carga do complexo influi parcialmente sobre a atividade antitumoral. Geralmente, os complexos carregados apresentam uma menor atividade biológica. A explicação baseia-se em conceitos biofísicos e está provavelmente relacionada, com o transporte da droga através das membranas da célula. Cleare e Hoschele<sup>17a</sup> mostraram que as drogas muito solúveis requerem doses mais elevadas.

#### **1.1.7 - Novos conceitos para o desenvolvimento de análogos da cisplatina**

Os complexos de 2<sup>a</sup> geração, como citado no item anterior, apresentam propriedades mais convenientes e resultados clínicos comparáveis aos dos complexos de 1<sup>a</sup> geração. A combinação de ligantes, que proporcionam maior solubilidade e especificidade, forneceu os complexos de 3<sup>a</sup> geração. Os ligantes conferem características interessantes aos novos complexos.<sup>26</sup> Por exemplo:

---

<sup>23</sup> (a) W. D. McFaydyen, L. P. G. Wakelin, I. A. G. Roos e V. A. Leopold, *J. Med. Chem.*, 1985, **28**, 1113; (b) H. Mansuri-Torshizi, T. S. Srivastava, H. K. Parekh e M. P. Chitnis, *J. Inorg. Biochem.*, 1992, **45**, 135.

<sup>24</sup> J. A. Broomhead, L. M. Rendina, L. K. Webster, *J. Inorg. Biochem.*, 1993, **49**, 221.

<sup>25</sup> (a) S. J. Lippard, *Accts. Chem. Res.*, 1978, **11**, 211; (b) J. C. Dewon, S. J. Lippard e W. R. Bawer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 858; (c) J. K. Borton, *Comm. Inorg. Chem.*, 1985, **3**, 321; (d) J. K. Borton, *Science*, 1986, **233**, 727.

<sup>26</sup> A. Pasini e F. Zunino, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1987, **26**, 615.

a) Ligantes carregadores<sup>27</sup> de baixo peso molecular como aminomalonato dicarboxilato,<sup>27a,27b</sup> as sulfadiazinas,<sup>27c</sup> ligantes de peso molecular intermediário como os ligantes carregadores derivados de triptamina<sup>27d</sup> e ligantes dicarboxilatos ligados ao ferroceno<sup>27e</sup> fornecem agentes antitumores ideais, pois são seletivamente acumulados no tecido. Isto é possível, ligando-se as moléculas carregadoras ao complexo ativo.

b) Drogas multifuncionais, associando drogas citotóxicas, como a doxorubicina, com a cisplatina.<sup>28</sup> Este complexo formado é ativo em células que apresentam resistência à cisplatina ou doxorubicina. Complexos contendo intercaladores têm também demonstrado atividade contra tumores resistentes à cisplatina.<sup>29</sup>

c) Derivados diméricos<sup>30</sup> e poliméricos<sup>31</sup> estão sendo investigados, pois algumas células anormais demonstram afinidade por macromoléculas e certos polímeros naturais possuem uma característica citotóxica intrínseca. Estas propriedades conduzem à uma boa atividade para tais complexos.<sup>26</sup>

d) Polímeros neutros carregadores, como anticorpos ou esteróides hormonalmente ativos, aumentam consideravelmente a especificidade da droga, possibilitando o uso efetivo em concentrações mais baixas.<sup>32</sup>

e) Ligantes utilizados na radioterapia, como as espécies contendo nitroimidazol,<sup>33</sup> quando combinados a complexos com potencial quimioterapêutico, proporcionam a associação da quimioterapia com a radioterapia, e a formação de complexos mais efetivos e menos tóxicos.

---

<sup>27</sup> (a) O. Gandolfi, H. C. Apfelbaum e J. Blum, *Inorg. Chim. Acta*, 1987, **27**, 135; (b) D. Gibson, A. Rosenfeld, H. Apfelbaum e J. Blum, *Inorg. Chem.*, 1990, **29**, 5125; (c) A. Pasini, E. Bersanetti, F. Zunino, G. Sari, *Inorg. Chim. Acta*, 1983, **80**, 99. (d) H. C. Apfelbaum, J. Blum e F. Mandelbaum-Shavit, *Inorg. Chim. Acta*, 1991, **186**, 243; (e) A. Rosenfeld, J. Blum, D. Gibson, A. Ramu, *Inorg. Chim. Acta*, 1992, **201**, 219.

<sup>28</sup> F. Zunino, G. Savi, A. Pasini, *Cance. Chemother. Pharmacol.*, 1986, **18**, 180.

<sup>29</sup> S. J. Lippard, B. E. Bowler, *Eur. Pat.* 163316 A, 1984.

<sup>30</sup> F. D. Rochon, P. C. Kong, *Can. J. Chem.*, 1986, **64**, 1894.

<sup>31</sup> C. G. Gebelein, *Biological Activities of Polymers(ACS Symp. Ser.)* 1982, **186**, 193.

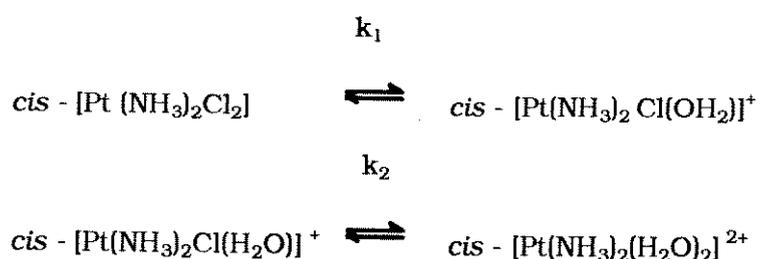
<sup>32</sup> (a) O. Gandolfi, J. Blum e F. Mandelbaum-Shavit, *Inorg. Chim. Acta*, 1984, **91**, 257; (b) O. Gandolfi, H. C. Apfelbaum, Y. Migron e J. Blum, *Inorg. Chim. Acta*, 1989, **161**, 113; (c) H. C. Apfelbaum, J. Blum e M. Wenzel, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 1989, **27**, 75.

<sup>33</sup> J. R. Bales, P. J. Sadler, C. J. Coulson, M. Laverick, A. H. W. Nias, *J. Cancer*, 1982, **46**, 701; (b) K. A. Skov, "Assesment of New Platinum Complexes as Radiosensitizers" 6<sup>th</sup> Internacional Symposium on Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy, San Diego, 1991, p 222.

### 1.1.8 - O mecanismo de ação

O DNA é considerado a molécula alvo dos agentes antitumorais de platina.<sup>34,10</sup> O mecanismo mais aceito sugere que a cisplatina se liga na posição N(7) da guanina e adenina do DNA.<sup>35</sup> Os dois cloretos são substituídos para formar as ligações representadas na Fig. 1.2. Resultados posteriores sugeriram que, a cisplatina é acomodada na dupla hélice DNA, causando pequenas deformações estruturais não reconhecidas pela enzima de reparo. Farrell<sup>34b</sup> discute algumas teorias que propoem uma justificativa para a pequena atividade do *trans* - [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. A citotoxicidade do isômero *cis* é atribuída principalmente à ligação intrafita através das duas guaninas (GG) adjacentes. O isômero *trans* pode coordenar através de ligações cruzadas, com duas moléculas de DNA ou DNA - proteína. A coordenação intrafita deste isômero com GG é desfavorecida por fatores estéricos. No entanto, as rupturas causadas pelo derivado *trans* inativo são maiores, e assim rapidamente identificadas e reparadas.

Sabe-se que a cisplatina em si não é a espécie ativa, mas é convertida em uma espécie hidroxilada/hidratada, que interage com as bases nitrogenadas do DNA:



sendo as constantes de equilíbrio  $k_1 = 2 \times 10^{-5}$ <sup>36</sup> e  $k_2 = 3 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ .<sup>37</sup>

Os complexos dicarboxilatos são relativamente inertes, em consequência do impedimento estérico que dificulta a quebra da ligação Pt-O ou C-O. O tempo de

<sup>34</sup> (a) J. L. Van der Veer e J. Reedijk, *Chem. Brit.*, 1988, **29**, 75, (b) N. Farrell, [8] Cap 4, p. 118.

<sup>35</sup> A. L. Pinto and S. J. Lippard, *Biochim. Biophys. Acta*, 1985, **780**, 167.

<sup>36</sup> F. Aprile, D. S. Martin, *Inorg. Chem.*, 1962, **1**, 551

<sup>37</sup> J. W. Rieshus, D. S. Martin Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 2457.

meia-vida para esta abertura do anel é em torno de 20 h a 25 ° C.<sup>18a</sup> Os estudos cinéticos para a substituição do dicarboxilato na carboplatina foram realizados em solução aquosa.<sup>18b</sup> A primeira etapa, abertura do anel, obedece a equação  $K_{obs.} = (k_0 + k_1 K_0 [H^+]) (1 + K_0 [H^+])^{-1}$ , onde  $k_0 = 8 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ,  $K_0 = 0,6 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ ,  $k_1 = 8,0 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  a 25 ° C. A segunda etapa segue uma equação mais simples  $K_{obs.} = k [H^+]$ ,  $k = 1,61 \times 10^{-4} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$  a 25 ° C. Na ausência de ácido e outros nucleófilos o complexo é inerte, mas na presença de  $\text{Cl}^-$ , segue a equação de primeira ordem  $K_{obs.} = k_{\text{Cl}} [\text{Cl}^-]$ . A 80° C,  $k_{\text{Cl}} = 1,32 \times 10^{-4} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . A substituição dos cloretos pelos dicarboxilatos torna os complexos mais solúveis em meio aquoso, e proporciona uma maior especificidade induzida por esta labilidade intermediária.

Outras reações podem ocorrer entre os complexos de platina e compostos bioquímicos de interesse como proteínas contendo enxofre,<sup>38</sup> aminoácidos e grupos fosfatos.<sup>10b,10c</sup> As investigações da coordenação dos complexos platínicos às proteínas, ofereceu uma melhor compreensão sobre os efeitos tóxicos e mecanismo de resistência da cisplatina.<sup>39</sup> As evidências dessas interações são obtidas através de métodos físico-químicos, sendo os de maior importância a RMN-multinuclear,<sup>40</sup> cristalografia de raios-X,<sup>41</sup> e espectroscopia eletrônica.<sup>42</sup>

---

<sup>38</sup> E. L. M. Lempers e J. Reedijk, *Adv. Inorg. Chem.*, 1991, **37**, 175.

<sup>39</sup> (a) P. A. Andrews e S. B. Howell, *Cancer Cells*, 1990, **2**, 35; (b) S. D. Bernal, J. A. Speak, K. Boehein, A. I. Dreyfuss, J. E. Wright, B. A. Teicher, A. Rosowski, S. W. Tsao e Y. C. Wong, *Mol. Cell. Biochem.*, 1990, **95**, 61; (c) K. Kawai, N. Kamatani, E. Georges e V. Ling, *J. Biol. Chem.*, 1990, **265**, 1337; (d) L. R. Kelland, S. J. Clarke e M. J. McKeage, *Platinum Metal Rev.*, 1992, **36**, 178.

<sup>40</sup> D. J. Patel, A. Pardi e K. Itakura, *Science*, 1982, **216**, 581; (b) W. D. Wilson, B. L. Heyl, R. Reddy, e L. G. Marzilli, *Inorg. Chem.*, 1982, **21**, 2527; (c) R. A. Byrd, M. F. Summers, G. Zon, C. Spellmyer-Fouts e L. G. Marzilli, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 504.

<sup>41</sup> R. C. Elder e M. K. Eidness, *Chem. Rev.*, 1987, **87**, 1027.

<sup>42</sup> L. G. Marzilli, *Prog. Inorg. Chem.*, 1977, **23**, 255.

### **1.1.9 - Outros complexos metálicos com atividade antitumoral**

#### **1.1.9.1 - Considerações gerais**

Além dos compostos apresentados, muitos outros complexos de metais de transição e metais representativos tem uso clínico, tanto na terapia<sup>43 a-c</sup> como nos diagnósticos.<sup>43d</sup> Dentre os íons de metais de transição, somente alguns deles são encontrados associados às biomoléculas. Esta característica está diretamente relacionada com a labilidade e biodisponibilidade do íon metálico.

Em geral, para os metais de transição com a mesma configuração eletrônica *d*, a inércia à substituição para um determinado grupo de ligantes<sup>17b</sup> aumenta na ordem: 1ª série < 2ª série < 3ª série. Via de regra, os complexos metálicos da 2ª e 3ª série são consideravelmente inertes para apresentar alguma atividade biológica. Em uma série em particular, independentemente do mecanismo, a contribuição da energia do campo cristalino para a energia de ativação indica, que nos complexos octaédricos, a ordem de inércia corresponde a sequência :  $d^6$  (baixo) >  $d^3$  >  $d^4$  (baixo) >  $d^5$  (baixo). Os metais com configurações  $d^0$ ,  $d^1$ ,  $d^2$ ,  $d^5$  (alto),  $d^7$  (alto) são relativamente lábeis comparados com esta sequência. Os íons metálicos da 1ª série são muito lábeis (a maioria é de spin alto), exceto o Co(III),  $d^6$  spin baixo, e Cr(III),  $d^3$ . Na 2ª e 3ª série os metais potencialmente úteis para os tratamentos quimioterapêuticos são: Rh(III), Rh(II), Ir(III), Pt(IV)  $d^6$ , Ru(III) ( $d^5$ ), Os(IV) $d^4$ , Mo(III), W(III) e Re(IV)  $d^3$ . Eles são relativamente instáveis e hidrolisáveis em condições fisiológicas. Como Thomson e colaboradores sugeriram,<sup>44</sup> os sistemas biológicos atuam em baixo potencial redox, por conseguinte, muitos metais tendem a existir nos estados de oxidação mais baixos, como por exemplo Os(II) e Ru(II) em vez de Os(III) e Ru(III). No entanto, a introdução de metais com alto estado de oxidação pode ser útil para incrementar a habilidade do transporte

---

<sup>43</sup> (a) P. Köpf-Maier e H. Köpf, *Chem. Rev.*, 1987, **87**, 1137; (b) N. Farrell,[8] Cap 6; (c) R. Najjar, *Química Nova*, 1992, **15**, 323; (d) J. Burgess, *Trans. Met. Chem.*, 1993, **18**, 439.

<sup>44</sup> A. J. Thomson, R. J. P. Williams e S. Reslova, *Struct. Bonding*, 1972, **11**, 1.

celular. Além da Pt(II), os possíveis metais que formam complexos plano-quadrados são Pd(II), Au(III), Rh(I) e Ir(I) (assumindo que Ni(II) é muito lábil). Em condições fisiológicas Au(III) é reduzido a Au(I), sendo que Rh(I) e Ir(I) sofrem adição oxidativa para Rh(III) e Ir(III). Os complexos de Au(III) reagem mais lentamente que os complexos de Pd(II).<sup>17b</sup> Uma comparação entre as velocidades de reação dos complexos de Ni(II), Pd(II) e Pt(II) forneceu a razão  $5 \times 10^6 : 10^5 : 1$ , respectivamente.<sup>45</sup>

### **1.1.9.2 - Metais do grupo da platina**

Uma comparação entre os complexos amínicos de platina e os complexos dos outros metais do mesmo grupo (Rh, Ru, Ir e Pd) comprovou que, embora sejam ativos, a reatividade e toxicidade dos mesmos diferem muito, daquelas apresentadas pelos complexos de platina.

Alguns compostos de paládio apresentam atividade antitumoral.<sup>46</sup> Recentemente, um análogo da carboplatina foi preparado.<sup>46b</sup> Essas espécies reagem aproximadamente  $10^5$  vezes mais rápido do que os análogos de platina. Por serem tão reativas, dificilmente observa-se alguma atividade específica.

Os complexos cloro amínicos Rh(III) ativos, *mer*-[RhCl<sub>3</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] são pouco adequados por causa da insolubilidade. O análogo contendo DMSO e piridina, *mer*-[RhCl<sub>3</sub>(DMSO)py<sub>2</sub>], embora seja solúvel, foi ativo apenas em alguns sistemas. Os dicarboxilatos têm boa atividade, mas são altamente tóxicos.<sup>43b</sup> No entanto, novos complexos de Rh foram sintetizados, e os derivados cinamato<sup>47a</sup> e citrato<sup>47b</sup> forneceram bons resultados.

<sup>45</sup> F. Basolo e R. G. Pearson, *Mechanisms of Inorganic Reactions*, 2<sup>nd</sup> ed., Wiley, New York, 1967.

<sup>46</sup> (a) J. I. Barrell, C. Beti, N. Ventosa, E. Garcia-Puig, A. Alvarez-Larena, J. F. Piniella, *Chem. Ber.*, 1993, **126**, 2159, (b) K. J. Barnham, M. I. Djuram, U. Frey, M. A. Mazid e P. J. Sadler, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 65.

<sup>47</sup> (a) R. Najjar, E. Kimura, W. F. Seidel, T. T Oshiro, J. R. Cursino, *Anais do II Simpósio Nacional de Química Inorgânica* (1984) p 49; (b) S. Zyngier, E. Kimura, R. Najjar, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 1989, **22**, 397.

Complexos de Ru(II)/Ru(III) apresentam também ação citostática.<sup>48,43c</sup> O Ru(III) é relativamente inerte comparado com o Ru(II), permitindo a introdução de um complexo inativo que pode ser ativado com a redução *in vivo*. Os cloretos amínicos de Ru(III) possuem ação biológica significativa e, em geral, são menos tóxicos do que os derivados de Pt.<sup>43b</sup>

### **1.1.9.3 - Metais de transição não pertencentes ao grupo da platina**

Complexos antitumor de metais de transição não pertencentes ao grupo da platina como Ti, V, Zr, Hf e Fe apresentam boa atividade. Os exemplos mais representativos são os metallocenos. Outros complexos de Ti são hexacoordenados como os derivados de bis(benzoilacetato) Ti (IV) e os bis(alcóxidos).<sup>43a</sup>

Os complexos metallocenos na forma de sal (M = Fe(II), Co(III); X = FeCl<sub>4</sub><sup>-</sup>) tiveram a atividade antitumor confirmada em 1984.<sup>49</sup> Ferroceno e outros derivados são carregadores moleculares seletivos<sup>50</sup> e possuem propriedades antineoplásicas.<sup>51</sup> Os ligantes carregadores aumentam a especificidade da droga, pois podem conduzir o agente citotóxico à célula alvo.

### **1.1.9.4 - Elementos pós-transição**

Entre os elementos pós-transição, são conhecidos os complexos de Cu contendo ligantes que possuem atividade antiproliferativa.<sup>43a</sup> Exemplos proeminentes são complexos com os ligantes bleomicina e tiosemicarbazona. Outras espécies contendo bases de Schiff, ou complexos neutros como *trans*-bis(saliciladoximato) Cu(II)

<sup>48</sup> (a) T. Gerald, G. Sava., G. Mestroni, G. Zassinovich, *Cancer Res.*, 1977, **37**, 2662; (b) M. J. Clarke in "Inorganic Chemistry in Biology and Medicine" (E.A. Martell, Ed.) ACS, Washington (1980), p 157.

<sup>49</sup> (a) P. Köpf-Maier, H. Köpf, E. W. Neuse, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1984, **23**, 456; (b) P. Köpf-Maier, H. Köpf, E. W. Neuse, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1984, **108**, 36.

<sup>50</sup> M. Wenzel e Y. Wu, *Appl. Radiat. Isot.*, 1988, **39**, 1237.

<sup>51</sup> P. Köpf-Maier e H. Köpf, *Struct. Bonding* (Berlin) 1988, **70**, 103.

apresentam pequena atividade. O mesmo ocorre para os complexos análogos na forma de sal com o ligante macrocíclico (tetrabenzo[6,f,n]-1,5,9,13-tetraaza-cicloexadeceno).

Os complexos de Au que têm atividade antitumor comprovada *in vivo* são derivados binucleares de Au(I) - fosfina associados ao ligante ditiolato em ponte, e os sais mononucleares na forma tetraédrica, com dois ligantes bidentados 1,2 - bis (difenílfosfina)etano.<sup>52</sup>

#### **1.1.9.5 - Compostos metálicos do grupo sp**

Sais de gálio foram os primeiros compostos do grupo representativo para os quais a atividade antiproliferativa foi descrita.<sup>53</sup> Outros compostos são de elementos vizinhos ao Ga, como o Ge e o Sn. O composto de gálio mais efetivo é o nitrato de gálio(III). Do grupo IV existem dois compostos anticancerígenos de germânio: o composto monomérico 8,8 - dietil-2-[3-(-N-dimetilamino)-propil]2-azo-8 germanospiro[4,5] decano (spiro germânio) e o composto polimérico bis [(carboxietil) germânio] trióxido (sesquióxido de germânio, Ge-132). O terceiro grupo de complexos metálicos antitumorais do grupo representativo é constituído por derivados de estanho (IV),<sup>54</sup> tais como os dihaletos octaédricos de diorganoestanho:  $R_2SnX_2L_2$  (R = alquil, fenil; X = F, Cl, Br, I; L = Py;  $L_2$  = 2,2'-bipy ou phen).

A atividade dos complexos contendo os metais do grupo sp, Cu(I), Cu(II), Au(I), Au(III) ou Rh(I) provem de diferentes mecanismos, através da inibição indireta da síntese do DNA. Os metalocenos e complexos de Ru ligam-se diretamente ao DNA.<sup>43b</sup> No caso dos metalocenos, o modo de interação com nucleotídeos é diferente daquele apresentado pela cisplatina, e ainda não foi estabelecido o seu modo de ação biológica. Em meio aquoso, esses complexos geralmente são instáveis, sofrem dissociação, aquação e reações de hidrólise.<sup>43a</sup>

<sup>52</sup> S. J. Berners-Price e P. J. Sadler, *Chem. Br.*, 1987, 541.

<sup>53</sup> (a) R. H. Adanson, G. P. Canellos, S. M. Sieber, *Cancer Chem. Rep.*, 1975, 59, 599; (b) I. H. Krakoff, R. A. Newman, R. S. Goldberg, *Cancer*, 1979, 44, 1722.

<sup>54</sup> A. J. Crowe, P. J. Smith, G. Atassi, *Chem. Biol. Inter.*, 1980, 32, 171.

## 1.2 - A química dos heterocíclicos nitrogenados coordenados aos metais de transição

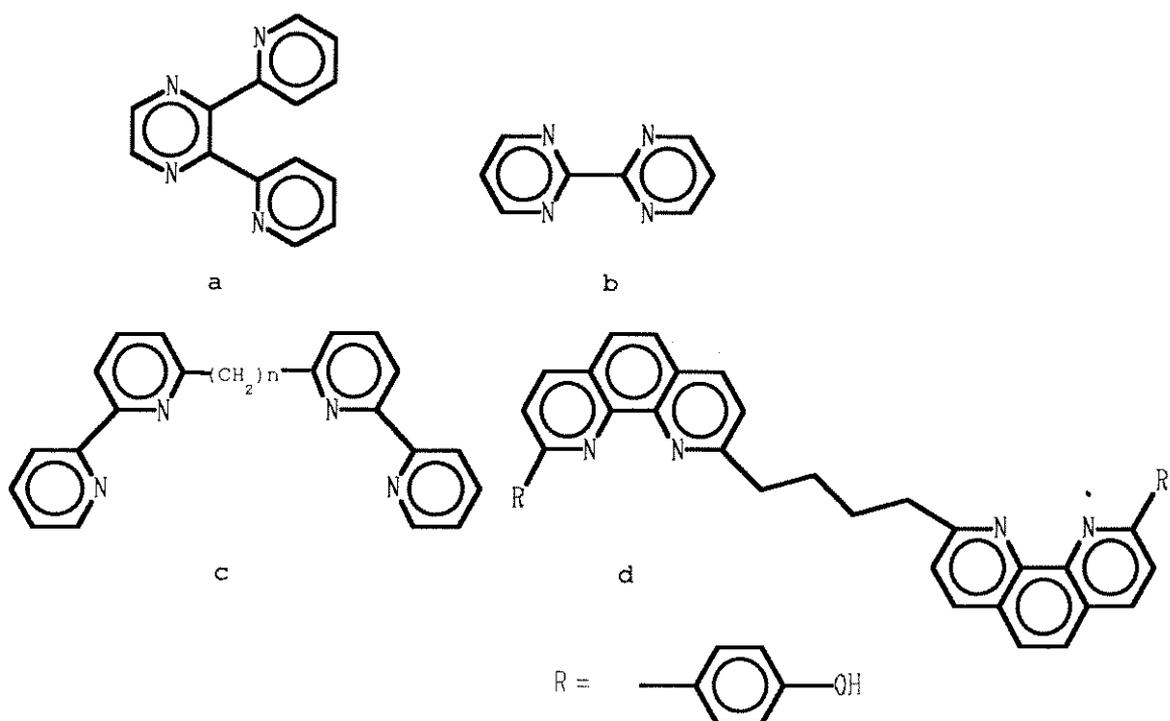
Os ligantes polipiridínicos têm sido alvo de estudos de processos de transferência de elétrons, fotoquímica e interações magnéticas.<sup>55</sup> Certos derivados de piridina são fontes de elétrons, devido às suas propriedades  $\sigma$ -doadoras e  $\pi$ -receptoras. São duas as categorias de complexos contendo polipiridinas.<sup>56</sup> A primeira delas envolve ligantes em ponte que possibilitam a formação de complexos binucleares, tais como 2,2'-bipirimidina, 2,2'-biimidazol, e 2,3-bis(2'-piridil)pirazina. Neste caso, os dois metais estão em uma posição rígida e bem definida, ocupando lados opostos do ligante em ponte.<sup>57</sup> A segunda categoria de complexos polipiridínicos, engloba os complexos com dois quelantes bidentados conectados por uma ligação flexível. Ligantes deste tipo, tais como os derivados de bipy ou 1,10-phen, permitem uma aproximação entre os dois centros metálicos.<sup>58</sup> Algumas vezes, estes complexos comportam-se como compostos monucleares independentes. Na Fig. 1.4 (a) e (b) representam os ligantes em ponte com os centros de coordenação próximos e (c) e (d) os quelantes bidentados conectados por uma ligação flexível.

<sup>55</sup> A. Juris, V. Balzani, F. Barigelletti, S. Campagna, P. Belser, A. Van Zelewsky, *Coord. Chem. Rev.*, 1988, **84**, 85.

<sup>56</sup> (a) V. Balzani, J. M. Lehn, J. Van der Loosdrecht, A. Mecati, N. Sabbatini, R. Zienel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1991, **32**, 190; (b) P. J. Steel, *Coord. Chem. Rev.*, 1990, **106**, 227.

<sup>57</sup> (a) R. M. Berger, *Inorg. Chem.*, 1990, **29**, 1920; (c) S. Campagna, G. Denti, G. De Rosa, L. Sabatino, M. Ciano, V. Balzani, *Inorg. Chem.*, 1989, **28**, 2565; (d) G. Denti, S. Campagna, L. Sabatino, S. Serroni, M. Ciano, V. Balzani, *Inorg. Chem.*, 1990, **29**, 4750; (e) J. B. Cooper, D. B. McQueen, J. D. Peterson, D. W. Wertz, *Inorg. Chem.*, 1990, **29**, 3701.

<sup>58</sup> (a) L. De Cola, P. Belser, F. Ebmeyer, F. Borigelletti, F. Vogtle, A. Von Zelwsky, V. Balzani, *Inorg. Chem.*, 1990, **29**, 495; (b) A. H. A. Tinnemans, K. Timmer, M. Reinten, J. G. Kraajkamp; A. H. Alberts, J. G. M. van der Linden, J. E. J. Schimitz, A. A. Saaman, *Inorg. Chem.*, 1981, **20**, 3698; (c) M. Furue, S. Kinoshita, T. Kushida, *Chem. Lett.*, 1987, 2355; (d) J. R. Shaw, R. T. Webb, R. H. Schmehl, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 1117; (e) W. F. Wachiltz, R. A. Auerbach; R. H. Schmehl, *Inorg. Chem.*, 1987, **26**, 2989.

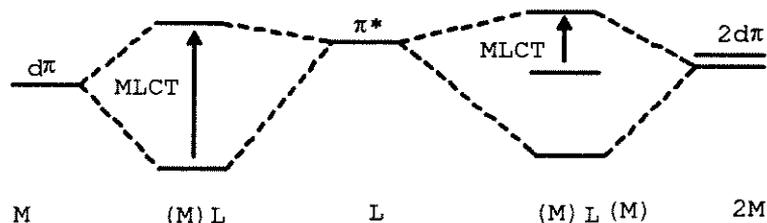


**Fig. 1.4:** Ligantes  $\alpha$ -diimínicos binucleares : a) 2,3-bis(2-piridil)pirazina; b) 2,2'-bipirimidina; c) 2,2':6', 2'':6'', 2'''- quaterpiridina e d) butileno-bis(1,10-fenantrolina).

O desenvolvimento da química de complexos polipiridínicos tem possibilitado a síntese de uma variedade de complexos supramoleculares.<sup>59</sup> As interações entre os centros metálicos são avaliadas por espectros eletrônicos de absorção/emissão, luminescência e eletroquímica. É possível controlar a extensão das interações alterando a distância metal-metal, aumentando a conjugação entre os sítios de coordenação ou mesmo, variando a carga e as propriedades  $\pi$  doadoras/receptoras do ligante em ponte entre os dois centros metálicos. Dois grupos de transições são observados nos espectros de absorção UV/VIS: as transições de transferência de carga intraligante (ILCT) em  $\lambda_{\max} = 200-300$  nm com  $\epsilon \sim 5 \times 10^5$  M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> e as de transferência de carga metal  $\rightarrow$  ligante (MLCT)  $\lambda_{\max} = 350 - 600$  nm com

<sup>59</sup> (a) V. Balzani, F. Scandola, "Supramolecular Photochemistry", Harwood : Chichester, U.K, 1991; (b) J. M. Lehn, *Angew.Chem.*, 1990, **102**, 1347; (c) J. M. Lehn, "Perspectives in Coordination Chemistry" A. I. Willians, C. Floriani, A. E. Merbach , Ed., Verlag Helvetica Chimica Acta, Besel e VCH, Weinhein, P.447.

$\epsilon = 5 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . O efeito da coordenação do segundo metal sobre os orbitais de fronteira é representado no diagrama parcial dos orbitais  $d$  (Fig. 1.5).



**Figura 1.5**

A coordenação do 2º metal pode proporcionar a estabilização do LUMO, com a retirada de elétrons do 2º centro metálico, resultando no deslocamento da banda da transição de menor energia MLCT. Esta transição também pode ser proveniente do HOMO, mais instável e de caráter altamente não - ligante entre os dois metais.<sup>60</sup>

### 1.3 - Reações de Substituição em Complexos Plano-Quadrados de Metais de Transição $d^8$

Complexos divalentes de platina são plano-quadrados ( $d^8$ , 16 elétrons), enquanto que os complexos de platina (IV) são hexacoordenados e saturados coordenativamente ( $d^6$ , 18 elétrons). Nas descrições dos mecanismos das reações de substituição destes complexos, devem ser considerados tanto o caminho associativo como dissociativo, além dos mecanismos que envolvem a transferência de elétrons.<sup>61 a</sup>

<sup>60</sup> (a) C. H. Brawstein, A. D. Buckner, T. C. Streckas, H. D. Gafney, *Inorg. Chem.*, 1984, **23**, 857; (b) R. R. Ruminski, J. D. Petersen, *Inorg. Chem.*, 1982, **21**, 3706.

<sup>61</sup> (a) D. M. Roundhill, "Comprehensive Coordination Chemistry", G. Wilkinson, Ed.; Pergamon: Oxford, U.K., 1987; Vol 5, p.492, (b) F. Basolo, H. B. Gray e R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **82**, 4200, (c) H. B. Gray e R. J. Olcott, *Inorg. Chem.*, 1962, **1**, 481.

Reações de substituição de ligantes em complexos planares de Pt(II) ocorrem com retenção da configuração. A reação de substituição X por Y em  $\text{PtXL}_3$  segue a equação de velocidade de 2ª ordem:

$$V = (k_1 + k_2[Y])[PtXL_3]$$

Nesta expressão,  $k_2$  e  $k_1$  representam, respectivamente, os caminhos da reação dependentes e independentes do reagente Y (Fig. 1.6).

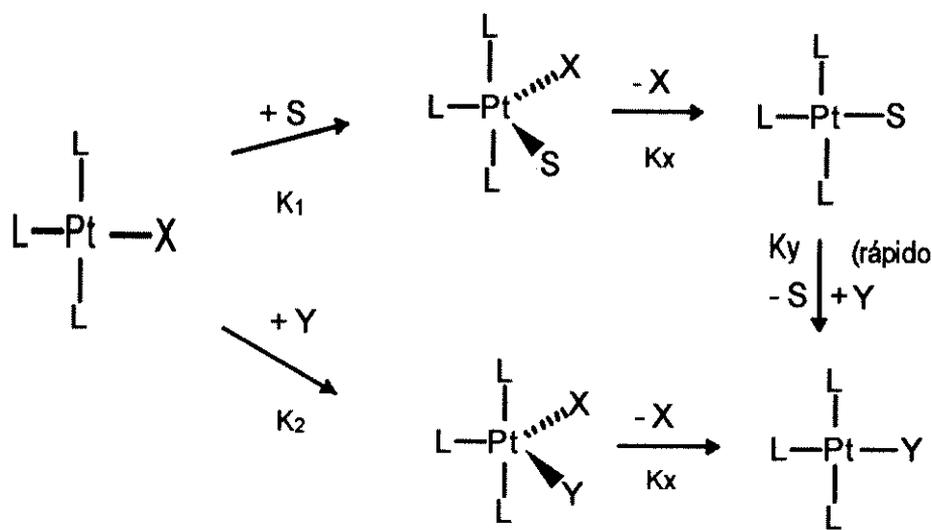


Fig. 1.6

### 1.3.1 - A escala de nucleofilicidade dos ligantes em complexos plano-quadrados

Quando o modo de substituição associativo é predominante no mecanismo, torna-se útil avaliar a constante de 2ª ordem, que depende da natureza do nucleófilo.

Para estabelecer uma escala para nucleofilicidade dos ligantes com relação a platina ( $\eta_{\text{Pt}}$ ), foram realizados estudos sistemáticos de reações de substituição do Cl<sup>-</sup> no complexo *trans*- $[\text{Pt}(\text{py})_2\text{Cl}_2]$ , em MeOH a 30 °C, para uma série de nucleófilos. Os

resultados forneceram os valores de  $\eta_{Pt} = \log_{10}(K_2/K_1)$ ,<sup>62</sup> que posteriormente foram corrigidos para  $\eta_{Pt}^0 = \log_{10}(K_2/K_1)[MeOH]$ .<sup>63</sup>

A nucleofilicidade está relacionada com a característica "mole" da Pt(II). Porém, a extensão com a qual a nucleofilicidade é modificada pelos substituintes ligados ao grupo de saída, ainda não foi completamente avaliada. Para o enxofre, observa-se uma grande variação no  $\eta_{Pt}^0$  de 2,56 para o Me<sub>2</sub>SO e 7,34 para o S<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>2-</sup>, uma vez que  $\eta_{Pt}$  está relacionada com a carga do ligante através da função Hammett ( $\Sigma\sigma$ ).<sup>61</sup> No caso das aminas, a velocidade de coordenação em uma série de fragmentos  $d^8$  depende da basicidade do próton aminico. Em muitos casos existe uma dependência linear do tipo  $\log K_2 = \alpha(pk_a) + b$  ( $pk_a$  para  $amH^+$  a 25 °C).<sup>64</sup> Valores altos de  $\log K_2$  para  $\alpha$ -diiminas são frequentemente observados, embora seja incomum para Pt(II). Algumas vezes, o valor de  $\alpha$  para bases nitrogenadas heterocíclicas é negativo.<sup>65</sup> Este comportamento é observado principalmente nos nucleófilos menos básicos, quando é maximizada a retrodoação dos orbitais cheios do metal para os orbitais  $\pi$  antiligante vazios do nucleófilo.

### 1.3.2 – O efeito do grupo de saída

A seguinte ordem de saída foi observada para os ligantes  $X$ :  $NO_3^- > H_2O > Cl^- > Br^- > I^- > N_3^- > SCN^- > NO_2^- > CN^-$ .<sup>61 b,61 c</sup> Um mecanismo associativo foi proposto para o caminho dependente do nucleófilo. Na etapa independente, ambos os mecanismos associativo e dissociativo precisam ser considerados. Os dados para esta série constam da Tabela 1.3.2.<sup>61 b,61 c</sup>

<sup>62</sup> U. Belluco, L. Cattalini, F. Basolo, R. G. Pearson e A. Turco, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 241.

<sup>63</sup> (a) U. Belluco, M. Martelli e A. Orio, *Inorg. Chem.*, 1966, **5**, 582; (b) R. G. Pearson, H. Sobel e J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 319.

<sup>64</sup> R. Romeo e M. L. Tobe, *Inorg. Chem.*, 1974, **13**, 1991.

<sup>65</sup> (a) B. P. Kennedy, R. Gosling e M. L. Tobe, *Inorg. Chem.*, 1977, **16**, 1744; (b) R. Gosling e M. L. Tobe, *Inorg. Chem.*, 1983, **22**, 1235; (c) R. Gosling e M. L. Tobe, *Inorg. Chim. Acta*, 1980, **42**, 223.

**Tabela 1.3.2** - Efeito do grupo de saída sobre a velocidade de substituição de pyridina em  $[PtX(dien)]^+$ .

LIGANTE X	$10^6 K_{obs} (s^{-1})$
$NO_3^-$	muito rápido
$H_2O$	1900
$Cl^-$	35
$Br^-$	23
$I^-$	10
$N^-$	0,83
$SCN^-$	0,30
$NO_2^-$	0,050
$CN^-$	0,017

### **1.3.3 - O efeito do solvente**

O efeito do solvente é relevante nas reações de substituição de 2ª ordem. Solventes como benzeno, tetracloreto de carbono e alcóois estericamente impedidos, têm pequena capacidade coordenativa. São considerados solventes coordenantes a  $H_2O$ , os alcóois de baixo peso molecular, a dimetilformamida, o dimetilsulfóxido, a acetonitrila, e o nitrometano. Para complexos do tipo  $[Pt(L-L)Cl_2]$ , a substituição do haleto é favorecida com o aumento da capacidade coordenativa do solvente,  $py > Me_2SO > DMF \gg MeCN \cong Me_2CO$ .<sup>66</sup>

### **1.3.4 - O efeito estérico**

O efeito estérico é um fator importante a ser considerado na proposta de mecanismo de reações. Para uma substituição bimolecular, o aumento do impedimento estérico do ligante causa um decréscimo na velocidade, enquanto que a aceleração é geralmente observada no caso de um processo dissociativo.<sup>61</sup>

<sup>66</sup> J. A. Davies, F. R. Hartley e S. G. Murray, *Inorg. Chem.*, 1980, 19, 2299.

### **1.3.5 - O efeito da carga**

O efeito de carga do complexo é muito pequeno nas reações de substituição dos complexos de Pt(II). Esta observação confirma que a primeira etapa da reação é associativa. A neutralização da carga do complexo é devido à quebra e formação da ligação simultâneas. As velocidades são intensificadas com o aumento da carga do complexo.<sup>61</sup> No caminho dissociativo ( $K_1$ ), o processo de separação de cargas está envolvido, portanto, com a diminuição da carga negativa no complexo a velocidade da reação diminuirá.

## **1.4 - O efeito TRANS**

### **1.4.1- A evolução da teoria**

Na química inorgânica de coordenação, o efeito *trans* tem recebido muita atenção desde de que foi proposto por Werner, e desenvolvido na escola Russa por Chernayev.

Um grande número de teorias tenta explicar o favorecimento da substituição de um determinado ligante em relação a outro, nos complexos plano-quadrados. Basolo e Pearson definiram o efeito *trans* como "o efeito de um grupo coordenado sobre a velocidade das reações de substituição de um ligante oposto a ele no complexo metálico".<sup>67</sup>

A primeira teoria foi baseada na polarização. Segundo Grimberg,<sup>68</sup> a carga primária sobre a Pt(II) induz um dipolo no ligante, que por sua vez induz um dipolo no metal. O segundo dipolo repele a carga negativa no ligante X (*trans* a L ). Assim, a atração de X pela Pt(II) é reduzida, ocorrendo o aumento no comprimento da ligação

---

<sup>67</sup> F. Basolo e R. G. Pearson, *Prog. Inorg. Chem.*, 1962, 4, 381.

<sup>68</sup> A. A. Grimberg, *Acta Physicochim. URSS*, 1935, 3, 573.

Pt-X. A segunda teoria<sup>69</sup> surgiu para explicar por que ligantes como CO e C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> possuem um efeito *trans* pronunciado. Estes ligantes (L) com forte caráter  $\pi$ -receptor enfraquecem a ligação Pt-X. Chatt e Orgel propuseram um efeito da estabilização do estado de transição, no qual um ligante  $\pi$ -receptor que está *trans* ao grupo abandonador facilita a formação da ligação. A retrodoação estabiliza o estado de transição pentacoordenado, acelerando a reação de substituição.

Cálculos de orbitais moleculares para a superposição entre os orbitais do ligante labilizante e  $6p\sigma$  da Pt, foram realizados por Langford e Gray<sup>70</sup> e contribuíram para a elaboração de uma nova teoria. Nesta abordagem, os efeitos  $\sigma$  e  $\pi$  foram considerados separadamente.

#### **1.4.2 - O efeito $\sigma$**

O forte efeito *trans* dos ligantes CH<sub>3</sub><sup>-</sup> e H<sup>-</sup> foi explicado por meio dos cálculos de superposição. A partir desses resultados, sugeriu-se uma nova sequência para o efeito labilizante do ligante *trans* : H<sup>-</sup> > PR<sub>3</sub> > SCN<sup>-</sup> > I<sup>-</sup>  $\cong$  CH<sub>3</sub><sup>-</sup>  $\cong$  CO  $\cong$  CN<sup>-</sup> > Br<sup>-</sup> > Cl<sup>-</sup> > NH<sub>3</sub> > H<sub>2</sub>O. Esta série foi fundamental para a evolução dos estudos da influência *trans*, que será discutida no próximo tópico. Naquela época, já se supunha que o enfraquecimento da ligação no estado fundamental conduzia a um aumento da reatividade. Este incremento surge com o aumento da estabilização no estado de transição. Neste caso, o orbital  $p_z$  do metal permanece ortogonal a qualquer orbital  $\sigma$  do ligante *trans* durante a substituição. Consequentemente, o orbital  $p_z$  participa das ligações dos grupos entrante e abandonador no estado de transição, desestabilizando o estado fundamental.<sup>72</sup>

---

<sup>69</sup> (a) J. Chatt, L. A. Duncanson e L. M. Venanzi, *J. Chem. Soc.*, 1955, 4456; (b) L. E. Orgel, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1956, 2, 137.

<sup>70</sup> C. H. Langford e H. B. Gray, *Ligand Substitution Processes*, Benjamin, New York, 1965, p 27.

### 1.4.3 - O efeito $\pi$

O efeito *trans* elevado e influência *trans* desprezível dos ligantes  $C_2H_4$ , CO e DMSO, foram justificados em termos da ligação  $\pi$ . Dos cinco orbitais  $d$  da platina nos complexos plano-quadrados, três apresentam uma simetria adequada para a interação  $\pi$  ( $d_{xy}$ ,  $d_{xz}$  e  $d_{yz}$ ), mas somente os orbitais  $d_{xz}$  e  $d_{yz}$  interagem com o par de ligantes *trans*. Com a formação do estado de transição, os quatro orbitais  $d$  cheios,  $d_{xz}$ ,  $d_{yz}$ ,  $d_{x^2-y^2}$  e  $d_{xy}$ , são utilizados na interação  $\pi$  com os grupos *trans*. Desta forma, a bipirâmide trigonal resultante será estabilizada por um ligante *trans* que possui orbitais antiligante de simetria  $\pi$ . Em outras palavras, um ligante  $\pi$ -ácido, através da remoção da densidade eletrônica do metal irá favorecer o ataque nucleofílico (Fig. 1.7). De acordo com Langford e Gray,<sup>72</sup> o efeito  $\pi$  obedece a seguinte sequência:  $C_2H_4 > CO > CN^- > NO_2^- > SCN^- > I^- > Br^- > Cl^- > OH_2$ .

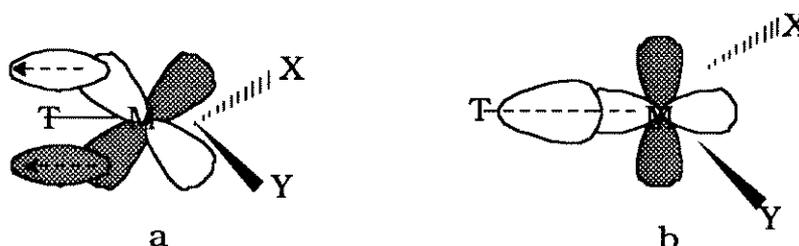


Fig. 1.7: (a) efeito  $\pi$ ; e (b) efeito  $\sigma$ .

A combinação dos efeitos  $\sigma$  e  $\pi$  fornece a ordem mais utilizada para o efeito *trans*:<sup>71</sup>  $C_2H_4$ , CO,  $CN^- > PR_3$ ,  $H^- > CH_3^- > C_6H_5^-$ ,  $NO_2^-$ ,  $SCN^-$ ,  $I^- > Br^-$ ,  $Cl^- > py$ ,  $NH_3$ ,  $OH^-$ ,  $H_2O$ .

Estudos teóricos estabeleceram condições ótimas para a diminuição da barreira de energia no estado de transição. Foi estabelecido que, a velocidade da reação aumenta: a) com o aumento da força  $\sigma$  do ligante entrante; b) quando o ligante entrante tem orbitais  $\pi$  receptores; c) quando há uma boa interação com os orbitais

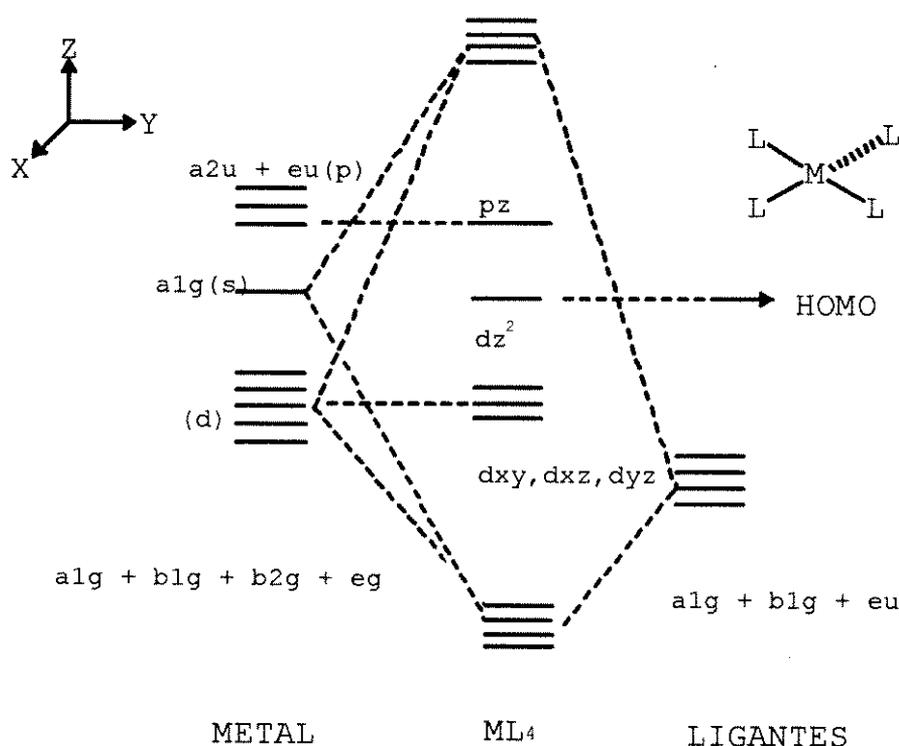
<sup>71</sup> J. D. Atwood, *Inorganic and Organometallic Reaction Mechanisms*; Brooks/Cole Publishing Co. Monterey, CA, 1985.

(n+1)s, p do metal com os orbitais do nucleófilo; d) com o aumento do caráter 'mole' do nucleófilo; e) com a diminuição da força  $\sigma$  do ligante abandonador e f) com o aumento da força dos ligantes cis.

#### 1.4.4 - Estudo teórico dos estados intermediários

Recentemente, Lin e Hall<sup>72</sup> determinaram as geometrias dos estados de transição com cálculos *ab-initio* para complexos plano-quadrados de Pt(II) e Rh(I). As explicações anteriores foram esclarecidas, utilizando-se dos estados intermediários pentacoordenados.

O mecanismo das reações associativas para os complexos de 16 elétrons foi discutido com o auxílio de diagramas de orbitais moleculares simplificados (Fig. 1.8 e 1.9).

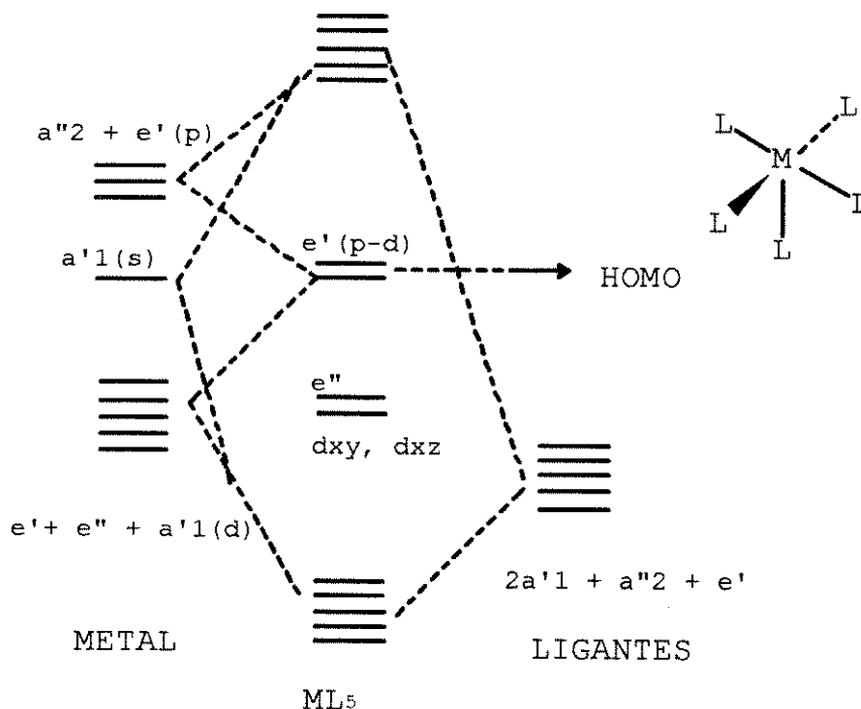


**Fig. 1.8:** Diagrama simplificado dos orbitais moleculares para um complexo de metal de transição plano-quadrado  $ML_4$ .

<sup>72</sup> Z. Lin, M. B. Hall, *Inorg. Chem.*, 1991, 30, 646.

O orbital vago  $p_z$ , perpendicular ao plano molecular e não-ligante no complexo plano-quadrado, pode aceitar um par de elétrons do nucleófilo formando uma bipirâmide trigonal. Existem três orbitais  $d$  não-ligantes ocupados ( $d_z^2$ ,  $d_{xz}$  e  $d_{yz}$ ) com seus lóbulos direcionados acima e abaixo do plano  $xy$  (Fig. 1.9). Estes pares isolados promovem uma interação repulsiva com o ligante entrante. A repulsão eletrônica entre os pares de elétrons isolados do átomo central é diminuída pelo deslocamento deste ligante, com o enfraquecimento da ligação metal-ligante abandonador.

A formação da bipirâmide trigonal no estado de transição permite a associação entre os dois pares de elétrons isolados com os dois orbitais não-ligantes, de acordo com a Fig. 1.8. É conhecido que os estados de transição encontrados nas reações de substituição de complexos plano-quadrados têm uma geometria pseudo-bipirâmide-trigonal. Consequentemente, um diagrama de OM de um complexo metal de transição  $M-L_5$  é de grande utilidade para ilustrar esses sistemas.



**Fig.1.9:** Esquema simplificado dos orbitais moleculares para um complexo metal de transição  $ML_5$

Para um complexo metálico com 18 elétrons, o HOMO (orbitais  $e'$  não-ligantes) é uma mistura dos orbitais atômicos  $nd$  e  $(n+1)p$ . Eles são de alta energia e potencialmente fortes doadores  $\pi$ . Este orbital híbrido possui um máximo de densidade de energia no plano equatorial  $xy$ , e portanto, os ligantes que são  $\pi$ -receptores ocupam preferencialmente as posições equatoriais. Assim, as mudanças estruturais ocorridas no estado de transição estão relacionadas com o plano equatorial da bipirâmide pseudo-trigonal.

Como o ligante *trans* diretor é um forte receptor  $\pi$ , os dois pares isolados podem ser estabilizados através da retrodoação  $\pi$ . Porém, um forte doador- $\sigma$  enfraquece as ligações M-X e M-Y. Este enfraquecimento conduz a uma diminuição da repulsão eletrônica entre os ligantes abandonador e entrante, com os pares isolados do átomo metálico. Com base nestas considerações, conclui-se que o estado de transição pode ser estabilizado diretamente por ligantes  $\pi$  receptores ou indiretamente através da diminuição da repulsão eletrônica que enfraquece a ligação  $\sigma$ .

Como apresentado no item 1.4.1, o efeito  $\sigma$  sempre foi considerado como um fator de enfraquecimento da ligação no estado fundamental. Contudo, quando Lin e Hall compararam os comprimentos de ligações de complexos nos estados de transição e fundamental, por meio da cristalografia de raios-X, concluíram que este efeito é maior no estado de transição. A análise indicou também que os dois efeitos  $\sigma$  e  $\pi$  estão envolvidos no estado de transição dos mecanismos da reação. Assim, as novas evidências experimentais e teóricas corrigiram a teoria de Langford e Gray.

### 1.5 - A influência TRANS

A influência *trans* é definida por Pidcock e colaboradores como "o grau com que um ligante enfraquece a ligação *trans* a ele no estado de equilíbrio do complexo".<sup>73</sup> Esta influência é um conceito termodinâmico, enquanto que o efeito *trans* é um fenômeno cinético (que está ou não relacionado com o a influência *trans*).<sup>74</sup>

<sup>73</sup> A. Pidcock, R. E. Richards e L. M. Venanzi, *J. Chem. Soc.*, 1966, A, 1707.

<sup>74</sup> T. G. Appleton, H. C. Clark e L. E. Manzer, *Coord. Chem. Rev.*, 1973, 10, 335.

### **1.5.1 - As teorias precedentes**

Inicialmente, o enfraquecimento da ligação M-X *trans* a L foi atribuído ao efeito da polarização, mas esta teoria não explicava porque a influência *trans* era mais pronunciada em metais cuja ligação M-L tem um maior caráter covalente, como por exemplo a Pt(II).

A teoria de hibridização de Syrkin foi discutida por Appleton e colaboradores<sup>74</sup>. Segundo esta teoria, o ligante forma ligações covalentes com os orbitais híbridos  $5d_{x^2-y^2} 6s 6p_x 6p_y$ . Por conseguinte, quanto mais forte for a ligação M-L, maior será a participação dos orbitais 5d e 6s e menor a influência do 6p de maior energia. Quando X é um ligante *trans* a L, ambos compartilham dos mesmos orbitais híbridos *s+d*. Portanto, uma participação adicional de *d* e *s* na ligação M-X diminuirá a disponibilidade destes orbitais para a formação da ligação M-L.

### **1.5.2 - A ligação $\pi$ e a influência *trans***

A partir da observação que uma ligação M-P é menos estável quando *trans* a outra fosfina, do que *trans* a um haleto,<sup>75</sup> foi sugerida a competição das fosfinas pelos elétrons *d* disponíveis. Nos complexos *trans*, estes ligantes compartilham do mesmo orbital  $d\pi$  do metal. Não considerando o caráter  $\pi$  das ligações Pt-X, a retrodoação  $\pi$  Pt $\rightarrow$ P fortalece as ligações M-P. Pidcock atribuiu a força da ligação Pt-P ao forte efeito indutivo das fosfinas (alta influência *trans*, que não depende da extensão da retrodoação  $\pi$  Pt $\rightarrow$ P). Os dados experimentais de difração de raios-X e RMN-<sup>31</sup>P e <sup>1</sup>H confirmam estas conclusões.<sup>74</sup>

A influência *trans* baixa do CO e olefinas é atribuída ao efeito sinérgico  $\sigma$  e  $\pi$ . Portanto, a ligação  $\sigma$  ligante-metal, ou seja a influência *trans*, dependerá da disponibilidade dos elétrons dos orbitais  $d\pi$  do metal para a retrodoação.

### 1.5.3 - Teorias recentes

Os tratamentos teóricos realizados após a definição de Pidcock estão fundamentados na maximização da superposição metal-ligante, com os orbitais híbridos  $3s$ ,  $3p_x$ ,  $3p_y$ ,  $3d_{x^2-y^2}$  e  $3d_z^2$ . A contribuição para a superposição total segue a ordem  $p_z > s > d_{x^2-y^2} > d_z^2$ . Quando um ligante L forma uma ligação covalente forte com um valor ótimo de  $\mu\rho$  ( $\mu$  = carga atômica efetiva do metal,  $\rho$  = distância internuclear), a ligação M-L possuirá uma proporção  $p_\sigma$  alta. Contudo, quando a ligação M-L ocorre com baixo valor de  $\mu\rho$ , o caráter  $s$  da ligação M-L aumenta e o caráter  $p$  da ligação M-X diminui.

Esses resultados teóricos não são facilmente aplicados para centros metálicos como a Pt(II), que têm orbitais híbridos  $5d_{x^2-y^2}$ ,  $6s$  e  $6p$ . Langford e Gray enfatizaram o caráter direcional dos orbitais  $p\sigma$  do metal. Eles atribuíram o efeito *trans* elevado dos ligantes  $H^-$ ,  $CH_3^-$  e  $PR_3$  a uma sobreposição efetiva dos orbitais destes ligantes e do orbital  $6p\sigma$  da Pt, reduzindo a disponibilidade do centro metálico para o ligante *trans*.

Mason e colaboradores consideraram que o ligante L tem uma influência *trans* considerável quando o valor de  $S^2/\Delta E$  é alto.<sup>75</sup> ( $S$  = superposição entre o orbital do ligante e o orbital  $p\sigma$  apropriado do metal, e  $\Delta E$  = energia absoluta de separação entre estes orbitais). Eles atribuíram à influência *trans* desprezível dos ligantes CO e olefinas ao cancelamento parcial do efeito indutivo  $\sigma$  provocado pelo fluxo de carga metal-ligante via retrodoação  $\pi$ . Cálculos mais detalhados foram realizados por Zumdahl e Drago<sup>76</sup> com complexos de Pt(II), *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(L)(NH<sub>3</sub>)]. (L = H<sub>2</sub>O, NH<sub>3</sub>, Cl<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>S, PH<sub>3</sub>, H<sup>-</sup> e CH<sub>3</sub><sup>-</sup>). Deste estudo foram obtidas as seguintes conclusões:

(1) a ligação Pt-N *trans* a L torna-se progressivamente mais fraca com o aumento do efeito *trans* de L.

(2) a ligação Pt-Cl *cis* a L também enfraquece em uma proporção menor do que a ligação Pt-N *trans* a L.

<sup>75</sup> (a) R. Mason e A. D. C. Towl, *J. Chem. Soc.*, 1970, A, 1601; (b) R. Mason, R. McWeeny e A. D. C. Towl, *Discuss. Faraday Soc.*, 1969, 47, 20.

<sup>76</sup> S. S. Zumdahl e R. S. Drago, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 6669.

(3) o enfraquecimento da ligação *trans* a L é resultado do enfraquecimento da interação Pt(6s)-N e Pt( $d_{x^2-y^2}$ )-N e não da redução da disponibilidade do orbital Pt(6p<sub>o</sub>) (como afirma a teoria de Syrkin);

(4) a ligação  $\pi$  metal-fosfina não é importante quando L = PH<sub>3</sub>;

(5) o ligante L que exibe um efeito *trans* alto, estabiliza uma estrutura bipirâmide trigonal (estado de transição) por causa da forte superposição com o orbital Pt(6p<sub>o</sub>), compartilhado com o grupo abandonador.

O conceito da rehibridização do metal, induzida por ligações covalente fortes com L está bem estabelecido. Experimentalmente, a influência *trans* é avaliada por diferentes técnicas. As frequências vibracionais de estiramento no IV fornecem poucas informações sobre os rearranjos dos orbitais ao longo da ligação. Contudo, a hibridização do metal tem sido deduzida a partir dos comprimentos de ligação determinados por raios-X. As constantes de acoplamento spin-spin dos espectros de RMN, explicadas em termos de contato de Fermi (Equação 1), sugerem que a ligação M-L adquire um caráter s, às custas da ligação *trans* M-A a L de alta influência *trans*.<sup>76</sup> Nessa equação  $\alpha^2$  representa o caráter s do orbital híbrido, e  $|\Psi(0)|^2$  a densidade eletrônica dos orbitais indicados. Em uma série de complexos análogos contendo a ligação Pt-P, os termos  $\alpha_{Pt}^2$  e  $|\Psi_{Pt}(0)(6s)|^2$  são os responsáveis pela variação de J<sub>AB</sub>.

$$J_{AB} \propto \gamma_A \gamma_B \alpha_A^2 \alpha_B^2 |\Psi_A(0)(ns)|^2 |\Psi_B(0)(ns)|^2 (\Delta E)^{-1} \quad (1)$$

Os valores de  $^1J_{Pt-H}$  (Hz), medidos para os complexos *trans*-[PtH(L)<sub>2</sub>(X)] ou *trans*-[PtHL'L<sub>2</sub>] (L = PMePh<sub>2</sub>), forneceram a sequência abaixo. A ordem indica o aumento de J, por conseguinte o decréscimo da influência *trans*:<sup>76</sup>

CN<sup>-</sup> > PEt<sub>3</sub> > PMePh<sub>2</sub> ≥ P(OMe)<sub>3</sub> > P(OPh)<sub>3</sub> ≅ *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NC > PPh<sub>3</sub> ≅ *p*-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NC ≥ *t*-BuNC > C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> > CO > NO<sub>2</sub><sup>-</sup> > NCO<sup>-</sup> ≅ NCS<sup>-</sup> ≥ py > SCN > Cl<sup>-</sup> ≥ CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup> > Br<sup>-</sup> > NO<sub>3</sub><sup>-</sup> > I<sup>-</sup> > Me<sub>2</sub>CO > ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>.

As frequências do estiramento Pt-Cl para complexos do tipo *cis*-[Pt(L)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], estão inversamente relacionadas com a influência *trans* do ligante L :

$L = \text{phen} \leq \text{bipy} < \text{py} \cong \text{SMe}_2 < \text{COD} \leq \text{en} < \text{NH}_3 \leq \text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 < \text{Ph}_2\text{PC}\equiv\text{CPh}_2$   
 $< \text{PPh}_3 < \text{PEt}_3 < \text{PMe}_3$ .<sup>76</sup>

Uma sugestão para a sequência usual da influência *trans* a seguir, provem da combinação dos dados de RMN e IV das sequências anteriores:  $\text{CN}^- > \text{PMe}_3 > \text{PEt}_3 > \text{PMePh}_2 \geq \text{P(OMe)}_3 > \text{P(OPh)}_3 \cong p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{NC} \cong \text{Ph}_2\text{PC}\equiv\text{CPh}_2 > \text{PPh}_3 \cong p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{NC} \geq t\text{-BuNC} > \text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \geq \text{NH}_3 > \text{en} \geq \text{COD} \cong \text{C}_2\text{H}_4 > \text{CO} > \text{NO}_2^- > \text{NCO}^- \cong \text{NCS}^- \geq \text{SMe}_2 \cong \text{PY} > \text{bipy} \geq \text{phen} > \text{SCN} > \text{Cl}^- \geq \text{CF}_3\text{CO}_2^- > \text{Br}^- > \text{NO}_3^- > \text{I}^- > \text{Me}_2\text{CO} > \text{ClO}_4^-$ .

#### **1.5.4 - A influência e o efeito *trans***

A relação entre a influência e o efeito *trans* permaneceu confusa por muito tempo, em virtude da restrição dos estudos em torno dos complexos tetracoordenados de Pt(II). Desde 1962 foi estabelecido que dois tipos de ligantes determinam a cinética nas reações de substituição no átomo da Pt(II): os que têm alta influência *trans* e aqueles com capacidade para a ligação  $\pi$ . Contudo, o efeito *trans* alto dos dois tipos de ligantes foram melhor explicados pelos estados de transição de uma pseudo-bipirâmide trigonal ( ver tópico 1.4.4).

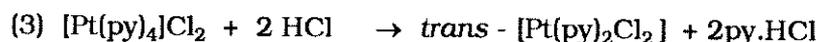
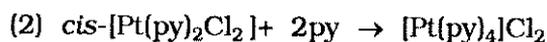
Tratamentos teóricos do estado de transição pentacoordenado têm demonstrado que, mesmo quando os ligantes não possuem simetria  $\pi$  adequada, a ligação metal-ligante abandonador é enfraquecida no estado de transição em consequência da diminuição do caráter Pt( $6p\sigma$ ). Estes resultados ainda sugerem, que um ligante com influência *trans* alta enfraquece a ligação metal-ligante abandonador no estado de transição por um mecanismo semelhante ao do estado fundamental. Com a diminuição do caráter Pt( $6s$ ) da ligação *trans*, a repulsão eletrostática resultante gera uma ligação *trans* mais iônica.<sup>74</sup>

## 1.6 - Sinopse das metodologias utilizadas na síntese de complexos amínicos análogos à cisplatina

### 1.6.1 - Síntese de complexos dicloro bis(amina) platina (II)

Vários procedimentos são conhecidos para a síntese de complexos haletos de platina contendo ligantes aromáticos nitrogenados. A maioria destes procedimentos é similar àqueles utilizados na síntese de complexos com aminas alifáticas.<sup>77</sup>

Para o preparo dos haletos de platina com as  $\alpha$ -diiminas, fenantrolina (phen) e bipyridina (bipy), o método utilizado inicialmente foi a reação da  $\alpha$ -diimina com  $K_2PtX_4$  em meio aquoso.<sup>78</sup> Para os complexos contendo derivados piridínicos (py), os isômeros *cis* e *trans* são sintetizados a partir dos caminhos 1-3 do Esquema I. Os ligantes heterocíclicos nitrogenados bipy e phen são os mais conhecidos entre os que formam quelatos com a Pt(II). A bipy reage mais lentamente do que a etilenodiamina devido ao impedimento estérico no intermediário monodentado formado no início da reação.<sup>79</sup> Intermediários unidentados não são produzidos na formação da  $[Pt(phen)Cl_2]$  partindo-se do  $K_2PtCl_4$ .<sup>80</sup>



#### Esquema I

<sup>77</sup> (a) G. B. Kauffmann, *Inorg. Synth.*, 1963, 7, 236; (b) G. B. Kauffman e D. O. Cowan, *Inorg. Synth.*, 1963, 7, 239.

<sup>78</sup> (a) G. T. Morgan e F. H. Burstall, *J. Chem. Soc.*, 1934, 965; (b) F. Roseblatt, F. Schillede, *Ann. Chemie (Paris)*1933, 505, 51.

<sup>79</sup> F. A. Polocsay e J. V. Rund, *Inorg. Chem.*, 1969, 8, 524.

<sup>80</sup> (a) J.V. Runde F. A. Polocsay, *Inorg.Chem.*, 1969, 8, 2242; (b) J. V. Rund, *Inorg. Chem.*, 1970, 9, 1211.

### 1.6.2 - Reações do cis - dicloro bis(dimetilsulfóxido) platina(II) com aminas

Uma rota sintética alternativa para a preparação dos análogos da cisplatina é substituir o DMSO por aminas no complexo  $cis\text{-[Pt(DMSO)}_2\text{Cl}_2]$ . Este precursor há muito tempo tem sido utilizado na preparação dos complexos de Pt(II) contendo heterocíclicos nitrogenados.<sup>81</sup> Com o uso de ligantes do tipo piridina, picolina ou lutidina, uma das moléculas de DMSO é facilmente substituída para formar  $cis\text{-[Pt(DMSO)(L)Cl}_2]$ . Contudo, o DMSO remanescente é somente substituído em condições mais energéticas.<sup>82</sup> Os sulfóxidos, atuando como ligantes, oferecem muitos problemas nas reações de substituição dos complexos de Pt(II) e em outros derivados plano-quadrados de metais  $d^8$ . Por exemplo, o DMSO pode exercer um efeito *trans* moderadamente forte,<sup>83 a,83 b</sup> mesmo possuindo uma influência *trans* desprezível.<sup>83 c</sup> É também um nucleófilo pobre, assemelhando-se ao etileno.<sup>84</sup> Por isso, a cinética da substituição dos sulfóxidos por ligantes nitrogenado vem sendo intensivamente investigada com várias técnicas.<sup>85</sup>

O Esquema II mostra os métodos mais utilizados para a formação dos complexos amínicos de platina. Nestes casos, o  $[\text{Pt}(\text{COD})\text{X}_2]$  não é um material de partida viável, pois o COD dificilmente é substituído por  $\alpha$ -diiminas. Foi verificado que a phen substitui o COD no complexo  $[\text{Pt}(\text{COD})(\text{FAC})_2]$  (FAC = fenilacetileto) após 3 dias de reação. No entanto, a reação não ocorre com bipy nas mesmas condições.<sup>86</sup>

<sup>81</sup> J. H. Price, A. S. Williamson, R. F. Shramm e B. B. Wayland, *Inorg. Chem.*, 1972, **11**, 1280.

<sup>82</sup> L. Canovese, L. Cattalini, G. Marangoni, G. Michelon e M. L. Tobe, *Inorg. Chem.*, 1981, **20**, 4166.

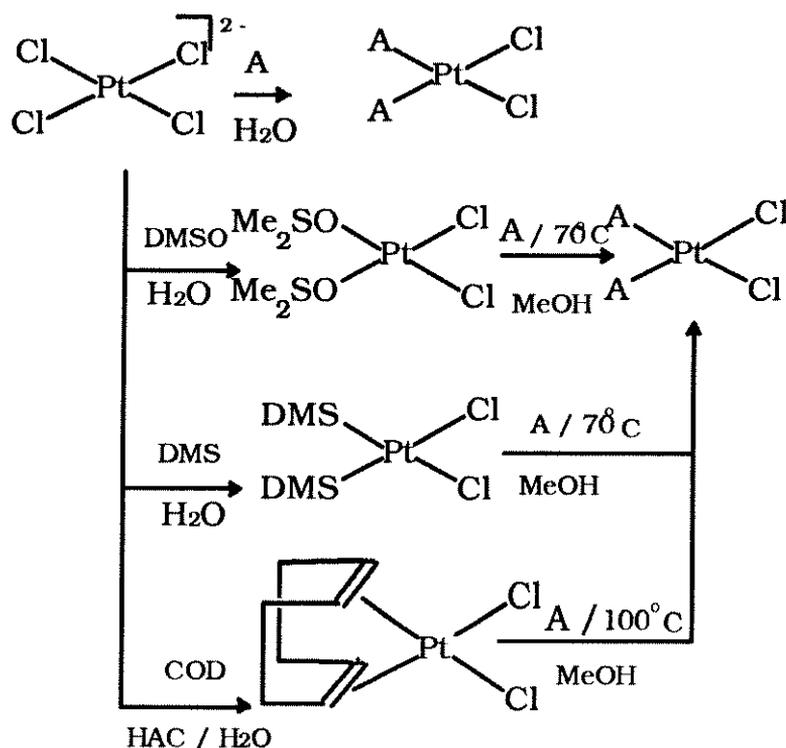
<sup>83</sup> (a) R. Romeo, M. L. Tobe, *Inorg. Chem.*, 1974, **13**, 1991; (b) L. I. Elding, Ö. Gröning, *Inorg. Chem.*, 1978, **17**, 1872, (c) R. Melanson, J. Hubert, F. D. Rochon, *Acta Crystallogr.*, sect. B, 1976, **532**, 1914.

P. D. Braddock, R. Romeo, M. L. Tobe, *Inorg. Chem.*, 1974, **13**, 1170.

<sup>84</sup> (a) P. D. Braddock, R. Romeo, M. L. Tobe, *Inorg. Chem.*, 1974, **13**, 1170, (b) L. I. Elding, A. B. Gröning, *Inorg. Chim. Acta*, 1978, **31**, 243.

<sup>85</sup> (a) P. C. Kong, D. Iyamuremye e F. D. Rochon, *Can. J. Chem.*, 1976, **54**, 3224; (b) M. D. Reily, K. Wilkewsky, K. Shinozuka e L. G. Marzilli, *Inorg. Chem.*, 1985, **24**, 27; (c) L. G. Marzilli, Y. Hayden e M. D. Reily, *Inorg. Chem.*, 1986, **25**, 1974; (d) M. Bonivento, L. Canovese, L. Cattalini, G. Marangoni, G. Michelon e M. L. Tobe, *Inorg. Chem.*, 1981, **20**, 1493; (e) G. Annibale, M. Bonivento, L. Cattalini e M. L. Tobe, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1992, 3433.

<sup>86</sup> C. V. Ursini, Tese de Doutorado em andamento - Instituto de Química, Unicamp.



### 1.6.3 - Substituição de haletos por dicarboxilatos em complexos análogos à cisplatina

A substituição dos ligantes cloretos por alcanodicarboxilatos é realizada através de diferentes estratégias sintéticas descritas na literatura:

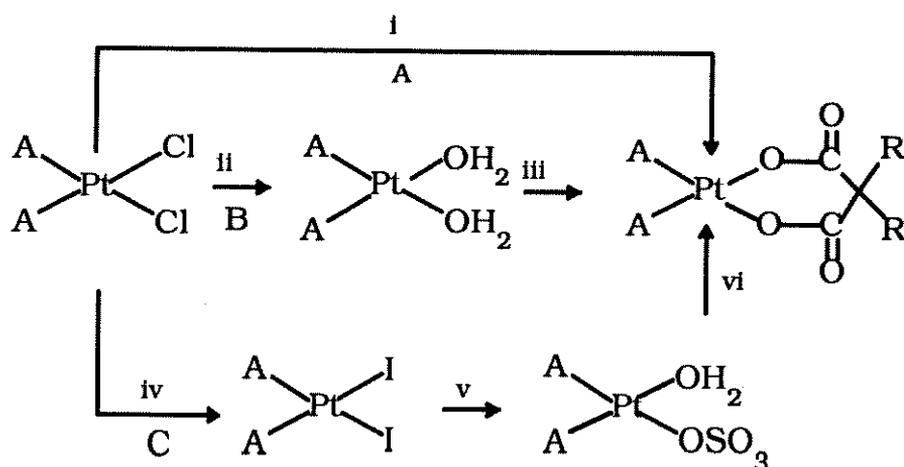
- reação do complexo  $[Pt(L)_2Cl_2]$  com dicarboxilato de prata;<sup>87</sup>
- reação do complexo  $[Pt(L)_2Cl_2]$  com nitrato de prata e dicarboxilato de sódio;<sup>88</sup>
- Reação do complexo diiodo,  $[Pt(L)_2I_2]$  com sulfato de prata e dicarboxilato de bário.<sup>89, 46 b</sup>

<sup>87</sup> F. K. Leh, W. Wolf, *J. Pharm. Sci.*, 1976, **65**, 315.

<sup>88</sup> P. Schwartz, S. J. Meischen, G. R. Gale, L. M. Atkins, A. B. Smith, E. M. Walker, *Cancer Treat. Rep.*, 1977, **61**, 1519.

<sup>89</sup> R. C. Harrison, C. A. McAuliffe, A. M. Zaki, *Inorg. Chim. Acta*, 1980, **46**, L15.

O Esquema III ilustra os métodos convencionais utilizados para a síntese dos dicarboxilatos de Pt(II).



**Esquema III**

(i)  $\text{Ag}_2(\text{C}_2\text{O}_4\text{R})/\text{H}_2\text{O}$ ; (ii)  $\text{AgNO}_3/\text{H}_2\text{O}$ ; (iii)  $\text{Na}_2(\text{C}_2\text{O}_4\text{R})$ ; (iv)  $\text{KI}/\text{H}_2\text{O}$ ; (v)  $\text{Ag}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ ; (vi)  $\text{Ba}(\text{C}_2\text{O}_4\text{R})$ .

Outras rotas alternativas descritas na literatura incluem: a) substituição do sal de prata por um dicarboxilato de potássio<sup>90</sup> (a eficiência desta rota dependerá do ligante A); b) reação do complexo contendo cloreto com o diácido em uma solução de  $\text{KOH}/\text{DMF}$ <sup>91</sup> e c) preparação do complexo carbonato e a adição do diácido para a formação do complexo dicarboxilato.<sup>92</sup>

<sup>90</sup> J. M. Bevilacqua, J. A. Zuleta e R. Eisenberg, *Inorg. Chem.*, 1993, **32**, 3689.

<sup>91</sup> A. Pasini, C. Caldirola, *Inorg. Chim. Acta*, 1988, **151**, 19.

<sup>92</sup> A. R. Khokhar, G. Lumetta e S. L. Doran, *Inorg. Chim. Acta*, 1988, **151**, 87.

## CAPÍTULO 2

### Objetivos

Sintetizar novos complexos  $\alpha$ -diimínicos de platina(II) com características antitumorais. Os ligantes escolhidos para configurar os complexos são os alquildicarboxilatos, pois favorecem a solubilidade no meio aquoso e possuem labilidade intermediária, e os ligantes  $\alpha$  - diimínicos que podem atuar como intercaladores.

Elucidar as novas estruturas com as técnicas espectroscópicas de IV, UV/Vis e RMN, sendo os núcleos de interesse  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e ou  $^{195}\text{Pt}$ , dependendo das características de cada complexo.

Tendo em vista as propriedades de transferência de elétrons entre centros metálicos de complexos binucleares, considerou-se relevante investigar por meio da voltametria cíclica, as propriedades redutivas dos complexos contendo 2,3 - bis (2-piridil) pirazina.

Confirmar a capacidade de interação dos novos complexos com biomacromoléculas, submetendo-os aos testes de inibição enzimática (transcritase reversa).

Avaliar o calor da interação complexo metálico - DNA através de testes microcalorimétricos preliminares, utilizando um dos compostos com resultados positivos na inibição enzimática.

## CAPÍTULO 3

### Discussão de Resultados

#### **3.1- Síntese**

##### **3.1.1 - Considerações gerais**

O efeito e a influência *trans* são fatores relevantes para prever e justificar a formação dos produtos que serão apresentados, no entanto, é necessário considerar ainda, a participação do solvente e a nucleofilicidade do ligante entrante. Como material de partida foram utilizados os complexos [Pt(COD)Cl<sub>2</sub>], *cis*-[Pt(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] e [Pt(DPP)Cl<sub>2</sub>], sendo os ligantes COD, DMSO e Cl<sup>-</sup>, respectivamente, os grupos de saída.

A influência *trans* do COD e do DMSO é desprezível, mas o efeito *trans* é considerável.<sup>93</sup> As  $\alpha$ -diiminas não apresentam um efeito *trans* muito significativo, no entanto, a influência *trans* é maior do que as dos ligantes Cl<sup>-</sup>, COD, DMSO e carboxilatos (tópico 1.5). A influência *trans* reduzida da diolefina deve-se ao cancelamento do efeito indutivo  $\sigma$ , como consequência da retrodoação. O enxofre do DMSO pode usar igualmente, em princípio, os seus orbitais 3d induzindo um carácter  $\pi$ -ácido.<sup>82</sup> O fluxo de elétrons para o oxigênio, pode também aumentar esta habilidade  $\pi$ . Com base apenas nestas considerações, não é possível explicar porque, em determinadas reações, o DMSO é preferencialmente substituído no complexo *cis*-[Pt(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. A eliminação da 2<sup>a</sup> molécula ocorre somente em condições mais energéticas. O efeito *trans* do dimetilsulfóxido em complexos de Pt(II) é muito maior do que o do cloreto,<sup>83,85e</sup> e a ligação entre Pt-S é mais estável do que a Pt-Cl. O efeito da labilização mútua<sup>83</sup> foi proposto para explicar a labilidade das moléculas de DMSO.

---

<sup>93</sup> M.L. Tobe in "Comprehensive Coordination Chemistry", G. Wilkinson, Ed., Pergamon, Oxford, UK, 1987, vol 5, p 317.

Em complexos do tipo  $[PtCl(RR'SO)(diam)]$ , observou-se que a labilidade dos sulfóxidos é incrementada quando os substituintes R são volumosos ( $Me_2SO < MePhSO < Ph_2SO$ ).<sup>94</sup> A investigação das estruturas de complexos com tais ligantes<sup>95</sup> comprovou que, as diferenças nos parâmetros estruturais entre esses complexos e os derivados contendo DMSO são insignificantes. Estas evidências experimentais sugerem a existência de uma variação não linear da labilidade dos sulfóxidos, com aumento do impedimento estérico entre os seus substituintes.

### 3.1.2 - Substituição dos cloretos por dicarboxilatos na obtenção de análogos da cisplatina

Vários métodos de síntese de complexos amínicos dicarboxilatos de Pt(II) são conhecidos. Os procedimentos usuais estão representados no Esquema III do item 1.6 da introdução. Na reação A desse esquema, o cloreto de prata precipita e a solução do sobrenadante é concentrada à vácuo resultando no produto. A solubilidade do precursor é fundamental para o bom rendimento dessa reação. No procedimento B, o complexo nitrato solúvel em  $H_2O$  é filtrado, e o sal de sódio do dicarboxilato é adicionado. Este método é eficiente, somente quando o complexo alquildicarboxilato é insolúvel no meio aquoso. Em caso contrário, os produtos são na maioria contaminados com  $NaNO_3$ . No método C, após a filtração do  $AgI$  formado, adiciona-se o sal  $BaX$ . O complexo dicarboxilato é obtido após a filtração do  $BaSO_4$  e a concentração da solução à vácuo. Este método permite que o complexo dicarboxilato seja formado em meio neutro, livre de íons inorgânicos. O procedimento A forneceu bons resultados na preparação dos precursores  $[Pt(COD)(X)]$  e  $[Pt(DMSO)_2(X)]$ .

A substituição do cloreto depende fortemente do solvente, quando o material de partida é o complexo  $[Pt(DPP)Cl_2]$ . Resultados satisfatórios foram obtidos reagindo este complexo com  $K_2X$ , sob refluxo em  $MeOH$ . Na reação com  $Ag_2X$  em  $CH_2Cl_2$ , a formação

<sup>94</sup> N. Farrell, D. M. Kiley, W. Schmidt e M. P. Hacker, *Inorg. Chem.*, 1990, **29**, 397.

<sup>95</sup> S. G. Almeida, J. L. Hubbard e N. Farrell, *Inorg. Chem. Acta*, 1992, **193**, 149.

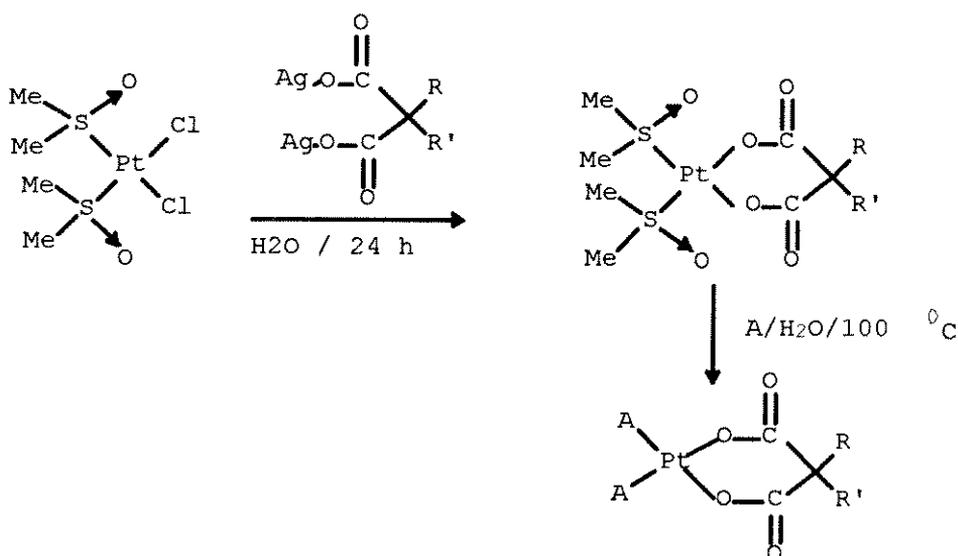
do complexo dicarboxilato ocorreu após 36 horas, com baixo rendimento devido a decomposição do produto.

### 3.1.3 - Substituição do DMSO por $\alpha$ -diiminas

#### 3.1.3.1 - Síntese dos complexos dicloro, tetracloro e dicarboxilatos

##### 2,3-bis(2-piridil)pirazina platina(II)

Entre os métodos apresentados no tópico 1.6.3, o procedimento eficiente mas pouco usual, descrito por Bitha<sup>96</sup> e colaboradores (Esquema I, onde A = ligante amínico), foi utilizado com algumas adaptações na preparação dos novos complexos.



**Esquema I**

A escolha adequada do solvente e do material de partida foi fundamental para o sucesso na preparação dos complexos contendo DPP. Este ligante possibilita a formação de complexos mono e bimetálicos. Observou-se que em MeOH as duas espécies são formadas. A partir desta reação, o complexo monometálico é purificado

<sup>96</sup> P. Bitha, G. O. Morton, T. S. Dunne, E. F. Delos Santos, Y. Lin, S. R. Boonee, R. C. Haltiwanger, C. G. Pierpont, *Inorg. Chem.*, 1990, **29**, 645.

por cromatografia em coluna. No entanto, em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ou  $\text{CHCl}_3$ , o complexo monometálico é o produto principal. Isto sugere, que em MeOH ocorre a participação do solvente, resultando no intermediário que favorece cineticamente a formação do produto.

Reagindo dois equivalentes do precursor  $[\text{Pt}(\text{DMSO})_2(\text{CBDCA})]$  com um equivalente de DPP em MeOH à temperatura ambiente, foram necessárias apenas algumas horas para a formação da solução vermelha com um precipitado amarelo. Após a filtração, o solvente do sobrenadante foi evaporado e o produto vermelho identificado como sendo a espécie  $[\text{Pt}_2(\text{DPP})(\text{CBDCA})_2]$ . Neste caso, sugere-se que o efeito quelato favorece a eliminação das moléculas de DMSO, e o efeito do solvente contribui na obtenção do complexo bimetálico.

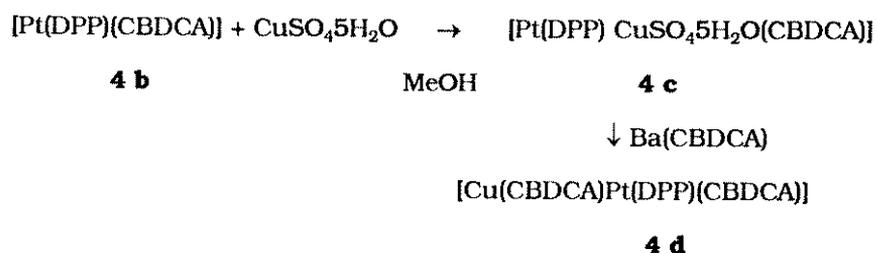
A reação de  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  com DPP em  $\text{H}_2\text{O}$  à temperatura ambiente, resulta do mesmo modo na mistura de complexos mono,  $[\text{Pt}(\text{DPP})\text{Cl}_2]$  e bimetálico,  $[\text{Pt}_2(\text{DPP})\text{Cl}_4]$ . No entanto, reagindo *cis*- $[\text{Pt}(\text{DMSO})_2\text{Cl}_2]$  com DPP em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , o complexo monometálico é formado nos primeiros instantes da reação. Mantendo-se a agitação por mais 20 min, observou-se a formação do complexo bimetálico insolúvel.

O complexo  $[\text{Pt}_2(\text{DPP})\text{Cl}_4]$ , devido à sua baixa solubilidade, teve sua formulação confirmada por análise elementar e IV. A partir deste complexo foram realizadas várias tentativas para a síntese das espécies bimetálicas. Inicialmente, fez-se a reação de  $[\text{Pt}_2(\text{DPP})\text{Cl}_4]$  com  $\text{Ag}_2\text{X}$  em  $\text{Me}_2\text{CO}$  por 48 h. O rendimento foi insignificante. Para proporcionar maior solubilidade do precursor, a reação foi realizada em  $\text{Me}_2\text{SO}$ . O produto foi formado após 30 min de reação, mas a eliminação do solvente favoreceu a sua rápida decomposição. Na tentativa seguinte, utilizou-se o procedimento para a síntese do complexo monometálico. Como consequência da baixa solubilidade do material de partida, insolúvel em MeOH, mesmo sob aquecimento com excesso de  $\text{K}_2\text{X}$ , não foi observada a formação do produto. A melhor alternativa sintética foi utilizar o precursor dicarboxilato bis(dimetilsulfóxido) platina(II). A espécie binuclear com dicarboxilato é menos solúvel na mistura  $\text{CHCl}_3/\text{EtOEt}$ . O complexo mononuclear é extraído e purificado por cromatografia em coluna. Neste procedimento, a espécie

bimetálica permaneceu retida na célula. A eluição com MeOH provocou a sua decomposição, de acordo com os resultados da análise elementar da amostra isolada. Portanto, neste caso a diferença de solubilidade<sup>97</sup> foi utilizada para a purificação dos compostos binucleares **5 a** e **5 b**.

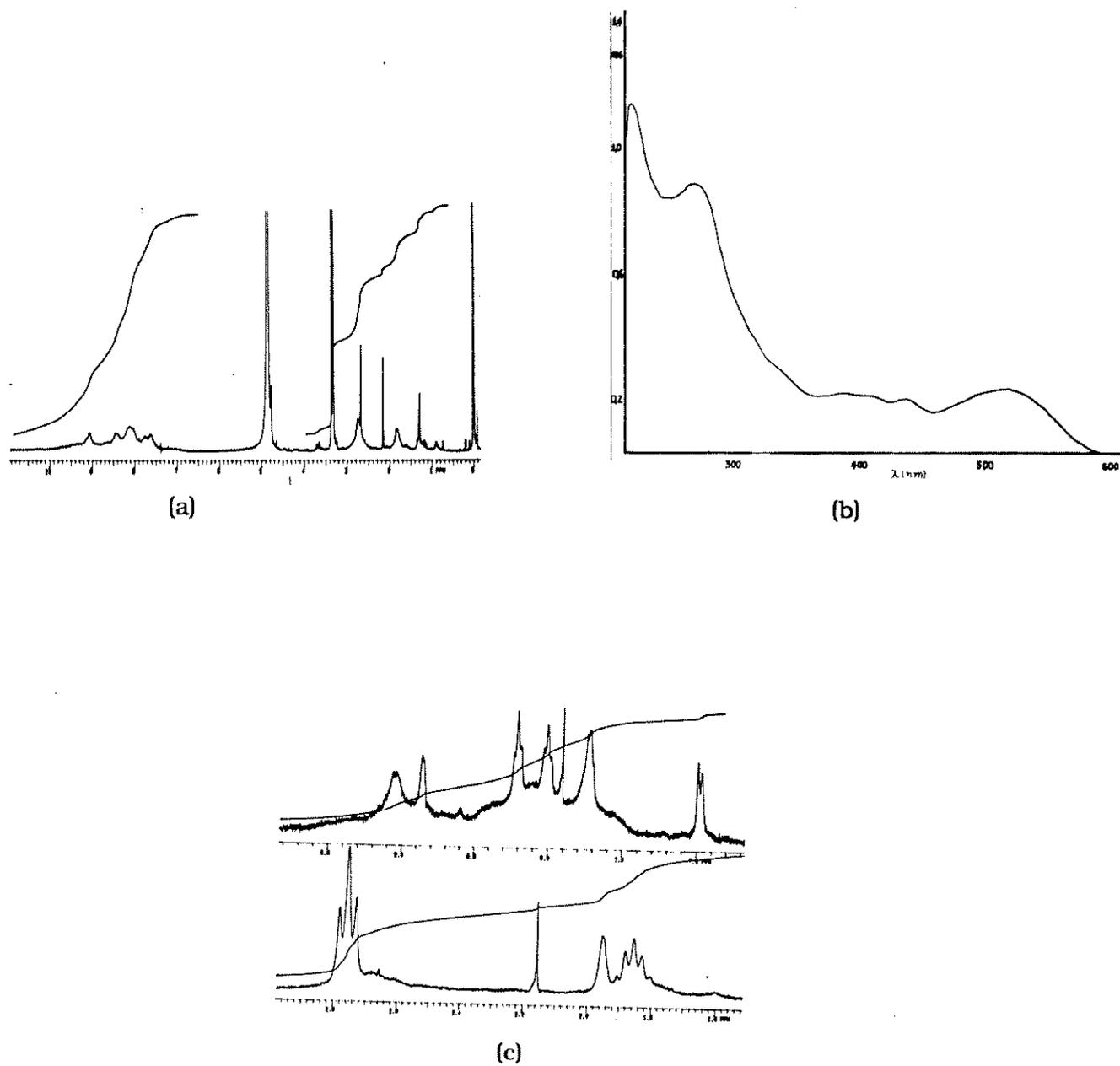
Durante a síntese dos complexos bimetálicos dicarboxilatos, qualquer traço de H<sub>2</sub>O deve ser evitado, pois favorece o desproporcionamento de tais espécies. O complexo [Pt<sub>2</sub>(DPP)(CBDCA)<sub>2</sub>] demonstrou-se mais estável do que [Pt<sub>2</sub>(DPP)(ETMAL)<sub>2</sub>]. Após duas semanas verificou-se a modificação na coloração (de vermelho para marrom) do composto contendo ETMAL<sup>2-</sup>, mesmo quando guardado sobre atmosfera inerte e a baixa temperatura. O análogo com CBDCA<sup>2-</sup> permanece inalterado por várias semanas à temperatura ambiente.

Na tentativa de preparação do complexo bimetálico heteronuclear, reagiu-se o complexo **4 b** com CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O. Os dados preliminares de RMN <sup>1</sup>H (Fig. 3.1 a), quando comparados com os espectros das espécies monoméricas (p. 51 e Fig. I.1 do Apêndice I) conduziram para a formulação proposta de **4 c**. Os dados do espectro eletrônico ( Fig. 3.1 b) confirmaram a formação da espécie bimetálica, pois observa-se em 520 nm uma absorção característica das transições MLCT das espécies bimetálicas ( ver p. 65). Em seguida, fez-se a substituição do grupo SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> por CBDCA<sup>2-</sup> com a formação de **4 b** (Esquema II).



**Esquema II**

<sup>97</sup> R. A. Krause, *Struct. and Bond.*, 1987, **67**, 1.



**Fig. 3.1:** Evidências da formação de  $[\text{Pt}(\text{DPP})(\text{CBDCA})\text{CuSO}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}]$  **4c**:  
 (a) espectro de RMN -  $^1\text{H}$  de **4 c**, (b) espectro eletrônico UV/Vis de  
**4 c** e (c) RMN- $^1\text{H}$  de **4 d**.

### 3.1.4 - A labilidade dos ligantes dicarboxilatos

As diferenças na variação conformacional e no  $pK_a$ <sup>98</sup> (Tabela 1.4) entre esses ânions, são fatores relevantes para a compreensão das observações experimentais. Por exemplo, o malonato é um grupo facilmente substituído no complexo em uma solução aquosa diluída de cloreto.<sup>19</sup> O complexo análogo contendo oxalato é instável com relação ao derivado com 1,1'-ciclobutanodicarboxilato.<sup>9</sup> O malonato pode adotar várias conformações, tais como barco, envelope e outras, devido o alto grau de flexibilidade conformacional desse anel.<sup>99</sup> A rigidez do CBDCA<sup>2-</sup> complexado<sup>100</sup> (representada nas conformações (a) e (b) da Fig.3.2) e a maior basicidade do ânion, conferem a estabilidade relativa em meio aquoso neutro, observada nos complexos do tipo [Pt(A)(CBDCA)].

**Tabela 3.1** - Valores de  $pK_a$  de ânions alquildicarboxilatos

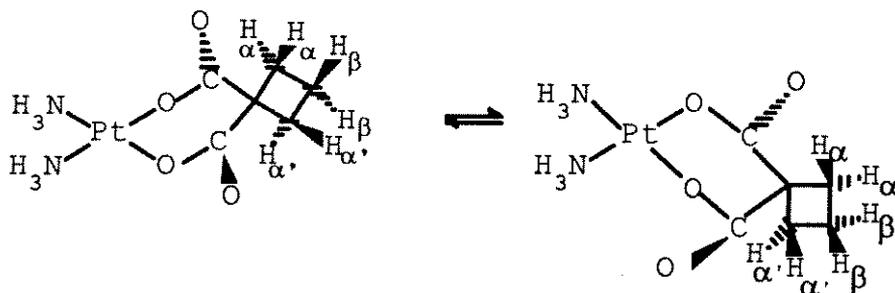
$X^{2-}$	$pK_1$	$pK_2$
OXAL	1,27	4,27
MAL	2,83	5,69
ETMAL	2,90	5,55
CBDCA	3,13	5,88

<sup>98</sup> J. A. Dean, N. A. Lange (Ed.), "Lange's Handbook of Chemistry", 30<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill Book-Company, 1985.

<sup>99</sup> (a) K. Toriumi, S. Sato, e Y. Saito, *Acta Crystallogr., Sect. B*, 1977, **33**, 1378; (b) R. P. Scaringe, W. E. Hatfield, e D. J. Hodgson, *Inorg. Chem.*, 1977, **16**, 1600; (c) A. Pujunen e E. Nasakkala, *Finn. Chem. Lett.*, 1977, 189; (d) K. R. Butler e M. R. Snow, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1976, 251; (e) K. Matsumoto e H. Kuroya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1972, **45**, 1755; (f) E. Hansson, *Acta Chem. Scand.*, 1973, **27**, 2827; (g) G. Van Kralingen, J. Reedijk e A. L. Spek, *Inorg. Chem.*, 1980, **19**, 1481.

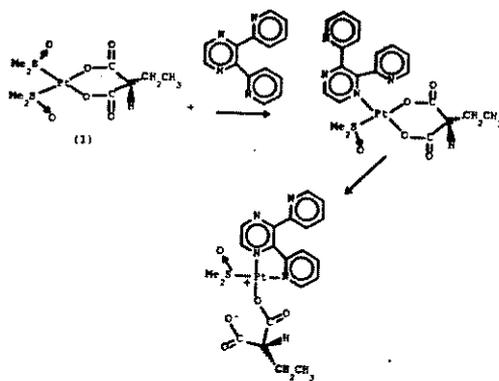
<sup>100</sup> (a) B. Beagley, D. W. J. Cruickshank, C. A. McAuliffe, R. G. Pritchard e A. M. Zaki, *J. Mol. Struct.*, 1985, **130**, 97; (b) S. Neidle, I. M. Ismail, e R. J. Sadler, *J. Inorg. Biochem.*, 1980, **13**, 205.

A instabilidade do complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{CBDCA})]$  provem das contribuições térmica e fotoquímica.<sup>101</sup> O fator térmico é desprezível em relação ao fotoquímico. Existe também, uma dependência da fotodegradação deste complexo com o pH. A porcentagem do complexo degradado é maior em meio ácido.



**Fig.3.2**

Nas reações de complexos  $[\text{Pt}(\text{DMSO})_2(\text{X})]$  com DPP, o ânion  $\text{ETMAL}^{2-}$  mostrou-se mais lábil do que o  $\text{CBDCA}^{2-}$ . Para a reação do  $[\text{Pt}(\text{DMSO})_2(\text{CBDCA})]$  com DPP foram necessárias aproximadamente 4 h para iniciar o desproporcionamento do complexo  $[\text{Pt}(\text{DPP})(\text{CBDCA})]$ . No caso do  $[\text{Pt}(\text{DPP})(\text{ETMAL})]$ , mesmo com a adição lenta da solução de DPP, verificou-se a formação rápida do produto, seguindo a decomposição. Com base nestas considerações e observações foi proposto o Esquema III, segundo o mecanismo sugerido por Bitha e colaboradores<sup>4</sup>. Este esquema ilustra a formação do intermediário que, supostamente, conduz à rápida decomposição.

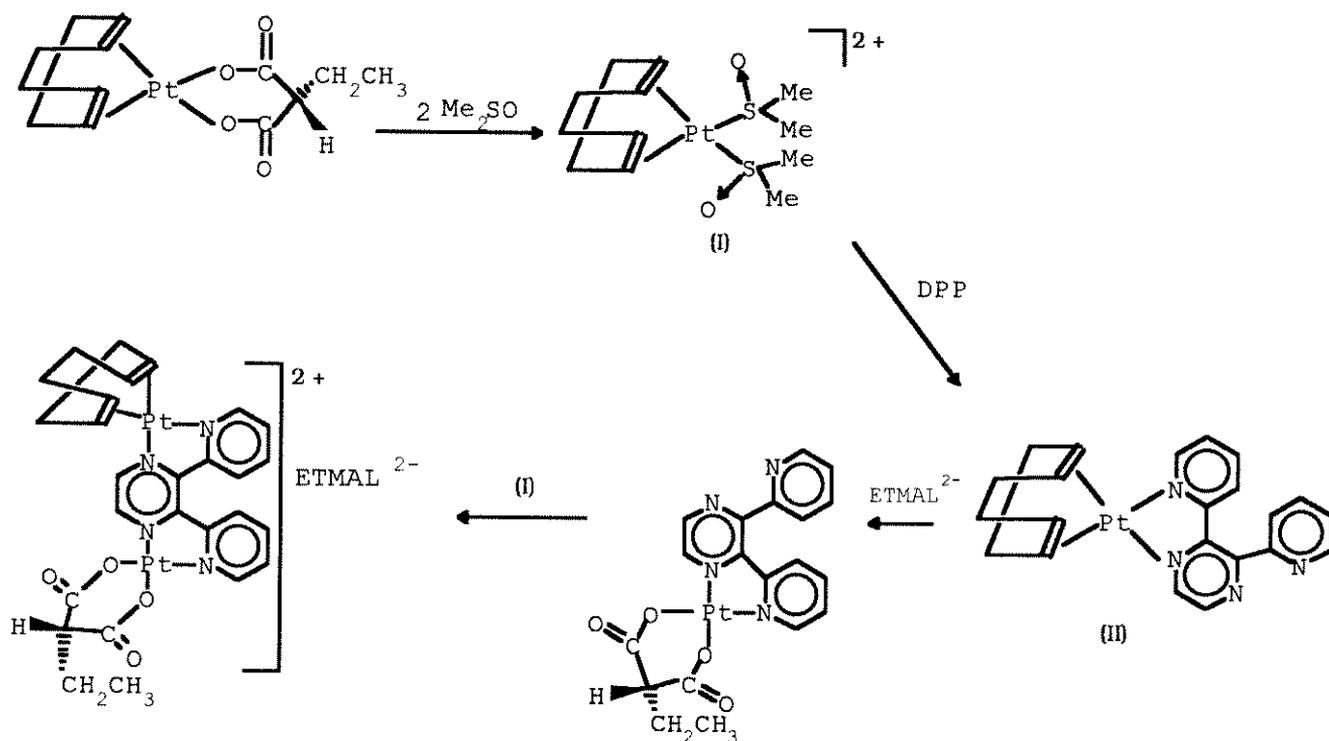


**Esquema III**

<sup>101</sup> M. Pujol, J. Part, M. Trillas, X. Domènech, *Monatshefte für Chemie*, 1993, **124**, 1077.

A labilidade restrita do  $\text{CBDCA}^{2-}$  tem sido confirmada por estudos cinéticos do complexo  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{CBDCA})]$ .<sup>18</sup> A inércia relativa deste ânion foi ainda observada, quando tentou-se reagir  $[\text{Pt}(\text{COD})(\text{CBDCA})]$  com DPP. A reação ocorreu somente para o complexo  $[\text{Pt}(\text{COD})(\text{ETMAL})]$ , sugerindo que a substituição rápida do dicarboxilato é a etapa determinante para a formação da espécie bimetálica **3**.

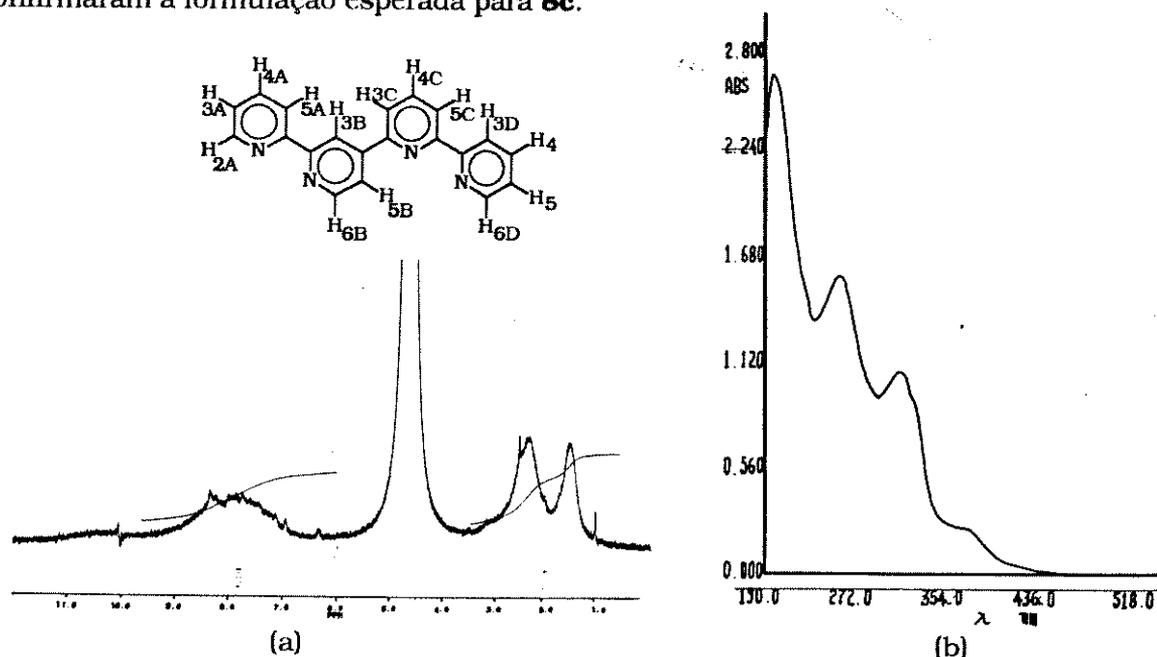
Partindo-se do complexo  $[\text{Pt}(\text{COD})(\text{ETMAL})]$  foram realizadas uma série de reações, intentando a substituição do COD por DPP. Essas reações foram conduzidas sob refluxo em solventes com pequena capacidade coordenativa e também no solvente coordenante DMSO ( $\eta^0 \text{Pt} = 2,56$ ). Observou-se que a formação da espécie bimetálica  $[\text{Pt}_2(\text{COD})(\text{DPP})(\text{ETMAL})](\text{ETMAL})$  é favorecida, mesmo quando se utiliza os reagentes na proporção 1:1. A fim de explicar esta tendência, atribuiu-se uma alta reatividade ao intermediário (I) no mecanismo proposto do Esquema IV.



**Esquema IV** - Mecanismo para a formação do complexo  $[\text{Pt}_2(\text{COD})(\text{DPP})(\text{ETMAL})](\text{ETMAL})$  (**3**).

### 3.1.5 - Síntese dos complexos contendo QTPY

As espécies monometálicas [Pt(QTPY)(X)] foram preparadas em condições análogas as dos complexos anteriores, partindo-se de [Pt(DMSO)<sub>2</sub>(X)] em MeOH a temperatura ambiente. Os anéis C e D (Fig. 3.3), coordenam-se a platina somente em condições mais energéticas. O impedimento estérico entre H<sub>5B</sub> e um grupo entrante volumoso, torna este modo de coordenação desfavorecido. No entanto, a adição de uma quantidade equimolar de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O à solução contendo [Pt(QTPY)(CBDCA)], proporcionou a formação imediata do complexo heterometálico [Pt(QTPY)Cu(SO<sub>4</sub>)(CBDCA)]<sub>n</sub>·H<sub>2</sub>O (**8c**). Os dados preliminares dos espectros de RMN-<sup>1</sup>H e UV/VIS (Fig. 3.3 (a) e 3.3(b)), comparados com os resultados da caracterização das espécies monoméricas ( ver p.58, 59, Fig. I.2 do Apêndice I e Fig. III.2 do Apêndice II), confirmaram a formulação esperada para **8c**.



**Fig.3.3:** Evidências da formação do complexo heterometálico **8c**: (a) RMN-<sup>1</sup>H, D<sub>2</sub>O/TMS, (b) UV/VIS, 1,0 x 10<sup>-5</sup> em MeOH.

### 3.1.5 - Síntese dos derivados dicarboxilatos com BCP e STSPY

Os complexos contendo os derivados de fenantrolina (BCP) e triazina (STSPY) foram também preparados através do precursor  $[Pt(DMSO)_2X]$ . Estes ligantes são nucleófilos mais fracos, em consequência dos substituintes retiradores de elétrons nos anéis. Por esta razão, as reações foram conduzidas sob refluxo, a  $70^\circ C$  em solvente coordenante. Nos espectros de RMN- $^1H/D_2O$ , verificou-se que os complexos  $[Pt(BCP)(ETMAL)]$  e  $[Pt(BCP)(CBDCA)]$  são facilmente hidrolisados. Os sinais atribuídos aos prótons do dicarboxilato apresentaram modificações significativas, e algumas vezes não puderam ser identificados. Em ambos os casos, o efeito indutivo dos ligantes enfraquece a ligação Pt-O.

### 3.1.7 - Síntese dos dicarboxilatos contendo derivados de 2,2'-bipiridina

As condições de reação variaram de acordo com a reatividade do ligante em questão. Partindo-se de  $[Pt(DMSO)_2(X)]$ , os complexos contendo DMBPY e DFBPY foram preparados em um tempo relativamente menor, do que os complexos contendo BPYKE.

Estruturas cristalinas de raios-X de análogos, dicloro Au(III), Pd(II) e Pt(II) contendo BPYKE, indicaram a formação de quelatos na forma de barco.<sup>102</sup> O metal e o carbono carbonílico estão acima do plano do dois nitrogênios e dos dois átomos de carbono dos anéis piridínicos. Com a destruição da coplanaridade do ligante e da conjugação sobre o grupo carbonílico, o ataque eletrofílico é facilitado, no entanto a forma ceto é mais estável para os complexos de Pt(II). A estabilidade das espécies resultantes do ataque da  $H_2O$ , aumenta ao longo da série Pt(II) < Pd(II) < Au(III). Esta observação está de acordo com o caráter eletrofílico do cátion metálico, e com a habilidade do mesmo em coordenar na forma de pirâmide trigonal.

---

<sup>102</sup> G. Annibale, L. Canovese, L. Cattalini, G. Natile, M. Biagini-Cingi, A. M. Mannotti-Lanfredi e A. Tiripichio, *J. Chem. Soc. Dalton*, 1981, 2280.

### **3.2 - Caracterização**

As variações eletrônicas e estruturais no ligante amínico foram acompanhadas com as técnicas espectroscópicas de RMN  $^1\text{H}$ , IV e UV/Vis. Os prótons aromáticos apresentam espectros de alta ordem,<sup>103</sup> por esta razão, as constantes de acoplamento obtidas para os prótons  $\alpha$  - diimínicos são aproximadas. O estudo da redução do ligante nos complexos contendo DPP foi realizado por voltametria cíclica.

#### **3.2.1 - RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$**

##### **3.2.1.1 - Complexos dicarboxilatos de 2,3 - bis (2 - piridil) pirazina Pt(II):**

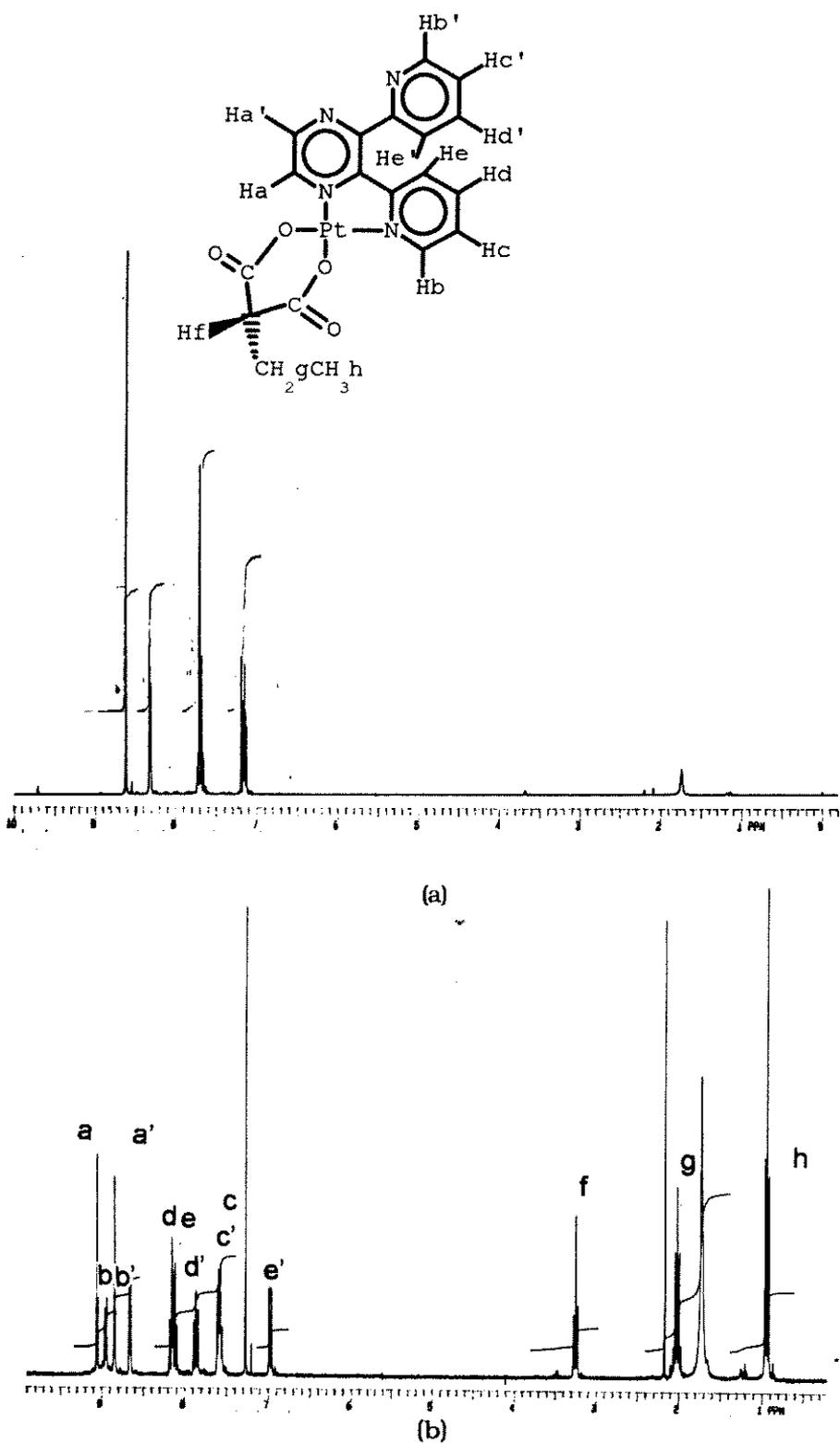
O efeito da coordenação do ligante no metal foi observado nos espectros de RMN  $^1\text{H}$ . A Fig. 3.4 ilustra a estrutura para o composto **4 a**. Comparando os resultados da Tabela 3.2 e o espectro da Fig 3.4 a, com o espectro do ligante livre (Fig. 3.4 b), verifica-se uma variação significativa no deslocamento químico dos prótons  $\alpha$  - diimínicos, como resultado do efeito coordenativo. As atribuições dos sinais no complexo **4 b** foram confirmadas com a técnica COSY (Fig. 3.5). As conexões de interesse são: *b-c*, *b-d*, *d-c*, *d-e* e *c-e*. O próton *b* acopla fracamente com *d*, mas com *c* o acoplamento é maior. Os acoplamentos *c-d* e *d-e* também são maiores do que *c-e*. Verifica-se a proximidade nos deslocamentos químicos dos prótons *d',e'* e *c, c'*. A grande diferença ( $\Delta\delta$ ) entre *e - e'* foi atribuída ao efeito indutivo do metal e a torção do ligante.

<sup>103</sup> C. Brevard, P. Granger, "Handbook of High Resolution Multinuclear NMR", p.4, Wiley-Interscience Publication, New York, 1981.

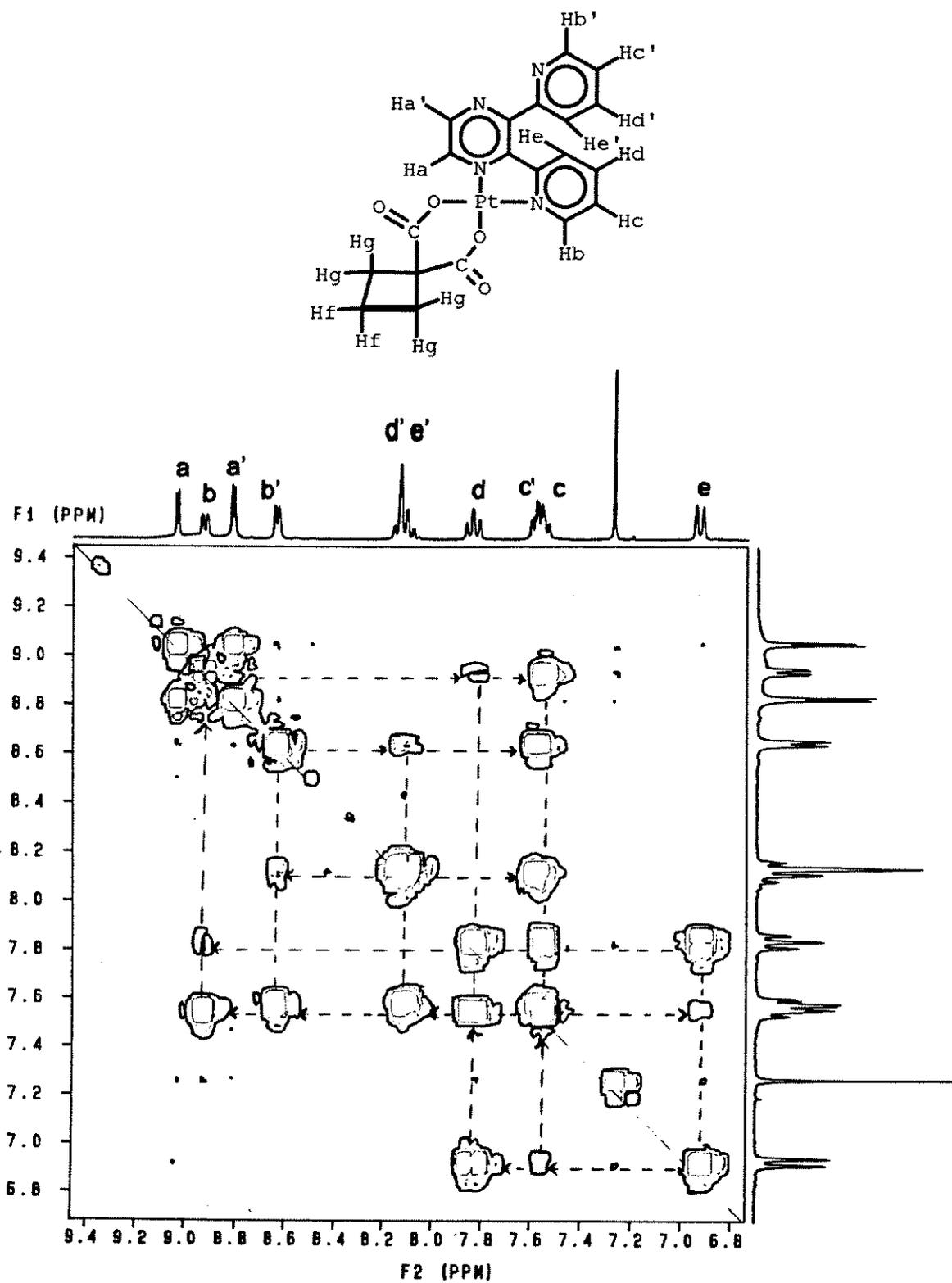
**Tabela 3.2** - Dados de RMN  $^1\text{H}$  do  $[\text{Pt}(\text{DPP})(\text{ETMAL})]$  (**4 a**) em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$

(\* sobreposição de sinais)

$\text{H}_x$ e deslocamento químico ( $\delta = \text{ppm}$ )	multiplicidade e $J_{x-y}$ (Hz)
a' 8,85	d, 1H, $J_{a'a}$ 3,1
a 9,06	d, 1H, $J_{aa'}$ 3,0
b' 8,65	d, 1H, $J_{b'c}$ 4,7 $J_{b'd'} \cong 0$
b 8,96	d, 1H, $J_{bc}$ 4,4 $J_{bd} \cong 0$
c 7,58	$m^*$ , 1H
c 7,61	$m^*$ , 1H
d 7,80	td, 1H, $J_{de, d c}$ 8,0, $J_{db}$ 1,6
d' 8,14	$m^*$ , 1H
e 6,9	d, 1H, $J_{ed}$ 7,7
e' 8,16	$m^*$ , 1H
f 3,25	t, 1H, $J_{fg}$ 7,0
g 2,00	qt, 2H, $J_{gf}$ 7,4
h 0,90	t, 3H, $J_{hg}$ 7,3

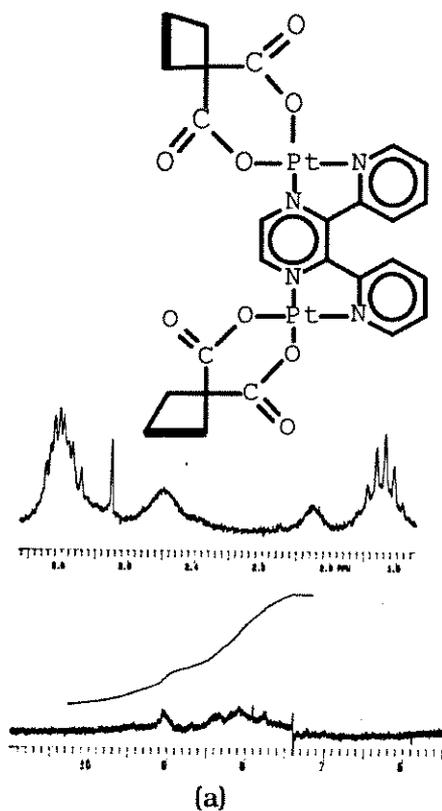


**Fig. 3.4** - Espectro RMN <sup>1</sup>H: (a) DPP em CDCl<sub>3</sub> / TMS (b) do complexo 4 a em CDCl<sub>3</sub> / TMS.

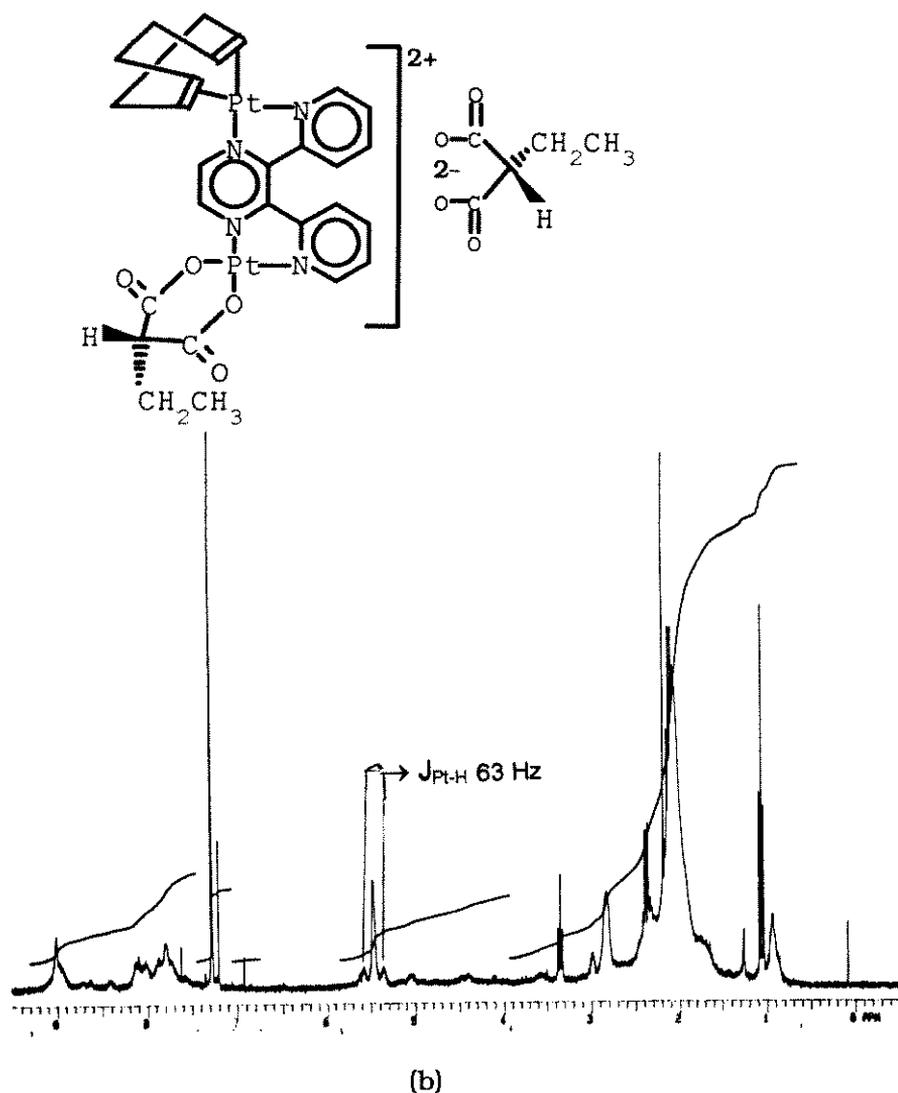


**Fig 3.5:** COSY 45 do **4 b** - região dos prótons aromáticos.

A principal característica nos espectros dos complexos bimetálicos é o alargamento dos sinais na região de alta frequência, como indicado nas Fig. 3.6 a e 3.6 b. Neste caso, não foi possível fazer uma atribuição rigorosa para os sinais dos prótons diimínicos. Vários fatores influenciam o alargamento das linhas espectrais,<sup>104</sup> e entre eles estão o tempo de relaxação spin-spin efetivo ( $T_2$  curto) e a fluxionalidade da molécula.  $T_2$  é inversamente proporcional a largura a meia altura do sinal. O alargamento dos sinais é observado em sólidos, macromoléculas, líquidos viscosos ou seja, quando a interação spin-spin é maximizada, em consequência da pequena mobilidade molecular. Neste caso os sinais se sobrepõem, resultando o alargamento da linha.



<sup>104</sup> J. A. Pople, W. G. Schneider, H. J. Bernstein, "High - Resolution Nuclear Magnetic Resonance", McGraw-Hill, New York, 1959.



**Fig 3.6:** RMN  $^1\text{H}$  dos compostos (a) **5 b** em  $\text{CD}_3\text{OD}$ , (b) **3** em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ .

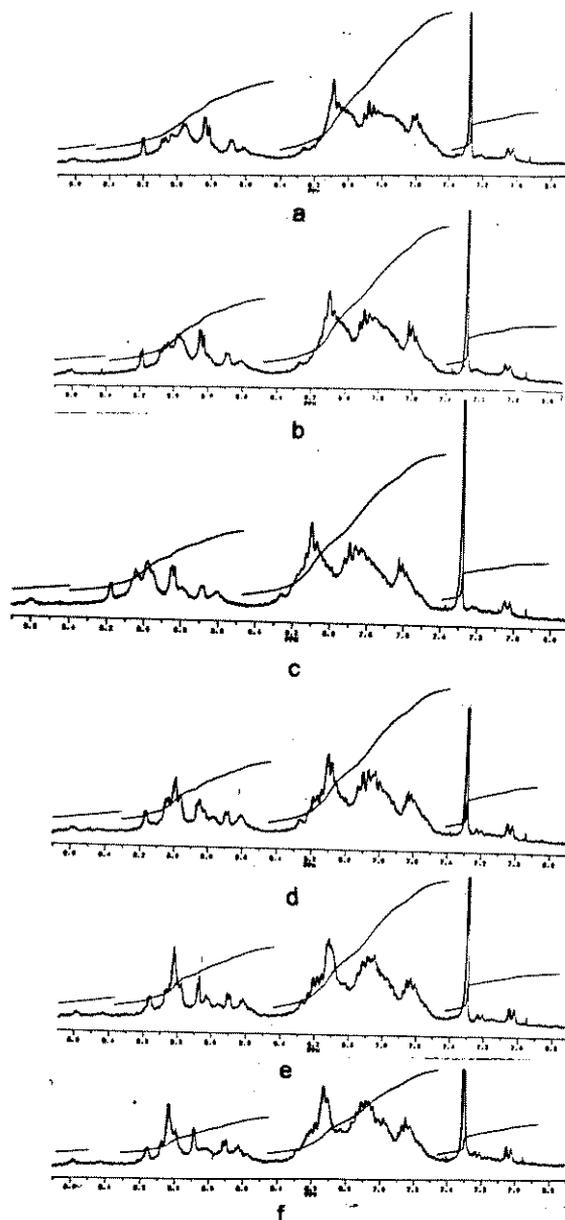
O abaixamento da temperatura para a obtenção do espectro do complexo **3**, proporcionou uma pequena separação dos sinais dos prótons aromáticos, representada na Fig 3.7. Esta observação confirma a fluxionalidade proposta. Contudo, para os complexos planos - quadrados de Pt, um fator relevante é o mecanismo de relaxação CSA - anisotropia da blindagem química<sup>104</sup> (Equação 2.1). Verifica-se a influência desse mecanismo no alargamento dos picos satélites em núcleos acoplados com a  $^{195}\text{Pt}$ .<sup>105</sup>

<sup>105</sup> P. S. Pregosin, *Ann. Rep. on NMR Spec.*, 1986, 17, 285.

Quando o mecanismo CSA predomina, aumentando o campo efetivo  $B_0$ ,  $T_1$  da platina reduz e conseqüentemente o sinal é alargado.<sup>106</sup>

$$1/T_1 \text{ (CSA)} = (2/15)v^2B_0^2 (\sigma_{\parallel} - \sigma_{\perp})^2\tau_c \quad (2.1)$$

Nesta equação:  $T_1$  = tempo de relaxação spin - rede,  $v$  = frequência de ressonância,  $B_0$  = campo magnético,  $\sigma$  = medida da blindagem,  $\tau_c$  = tempo de correlação da reorientação molecular.



**Fig 3.7:** Efeito da variação de temperatura no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3** em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ : (a) 35 °C, (b) 25 °C, (c) 15 °C, (d) 0 °C, (e) -15 °C, (f) -30 °C.

<sup>106</sup> C. Anklin e P. S. Pregosin, *Magnetic Resonance*, 1985, **23**, 671.

A estrutura do complexo **3** foi confirmada com os dados de RMN-  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ . Observando os dois espectros nas Fig. 3.6 b e 3.8, são encontrados os sinais dos dicarboxilatos coordenado e livre. Com a troca química, perdeu-se no espectro de próton, a resolução nos acoplamentos  $J_{\text{H-H}}$  do ânion não - coordenado. Não foi possível verificar os tripletos e quadrupletos referentes a etila. O sinal característico de núcleos ativos próximos a platina, constam dos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **3**. Este sinal, um singlete com dois picos satélites, fornecendo um 'triplete aparente' com intensidades 1:4:1, é o resultado do acoplamento de um núcleo ativo com a  $^{195}\text{Pt}$  ( $I = 1/2$ , abundância natural 33,7 % e  $\gamma = 5,8383 \cdot 10^7 \text{ rad s}^{-1} \text{ T}^{-1}$ ). As constantes de acoplamento obtidas  $^1J_{\text{Pt-C}} = 177 - 178 \text{ Hz}$  e  $^2J_{\text{Pt-H}} = 63 \text{ Hz}$ , estão na faixa dos valores encontrados na literatura para complexos contendo COD coordenado à Pt (II).<sup>107</sup>

**Tabela 3.3** - Dados de RMN $^{13}\text{C}$  do  $[\text{Pt}_2(\text{COD})(\text{DPP})(\text{ETMAL})]^{+2}$  (**3**) em  $\text{CHCl}_3/\text{TMS}$

atribuição	deslocamento químico ( $\delta = \text{ppm}$ )	$J_{\text{C-Pt}}^{13\text{C}-195\text{Pt}}$ (Hz)
$\text{C}_1$ $\text{CH}_3$	15,27	
$\text{C}_2$	12,43	
$\text{C}_3$ $\text{CH}_2$	30,90	
$\text{C}_4$	24,76	
$\text{C}_5$ $\text{CH}$	65,85	
$\text{C}_6$	59,18	
$\text{C}_7, \text{C}_8$ $\text{CH}_2$ (COD)	30,07	
$\text{C}_9, \text{C}_{10}$		
$\text{C}_{11}, \text{C}_{12}$ $\text{CH}$ (COD)	97,20	177
$\text{C}_{13}, \text{C}_{14}$ $\text{CH}'$ (COD)	97,34	178
$\text{C}_{15}, \text{C}_{16}, \text{C}_{17}, \text{C}_{18}, \text{C}_{27}, \text{C}_{28}$ C-N	125-155	
$\text{C}_{20}, \text{C}_{21}, \text{C}_{22}, \text{C}_{23}, \text{C}_{24}, \text{C}_{25}, \text{C}_{26}$ C=C (DPP)		
$\text{C}_{29}, \text{C}_{30}, \text{C}_{31}, \text{C}_{32}$ C=O	175,33	

<sup>107</sup> (a) H. P. Fritz e D. Sellmann, *Spectrochimica Acta*, 1967, **23 A**, 1991; (b) P. S. Pregosin, *Ann. Report. NMR Spectroscopy*, (1981), **11**, 256.

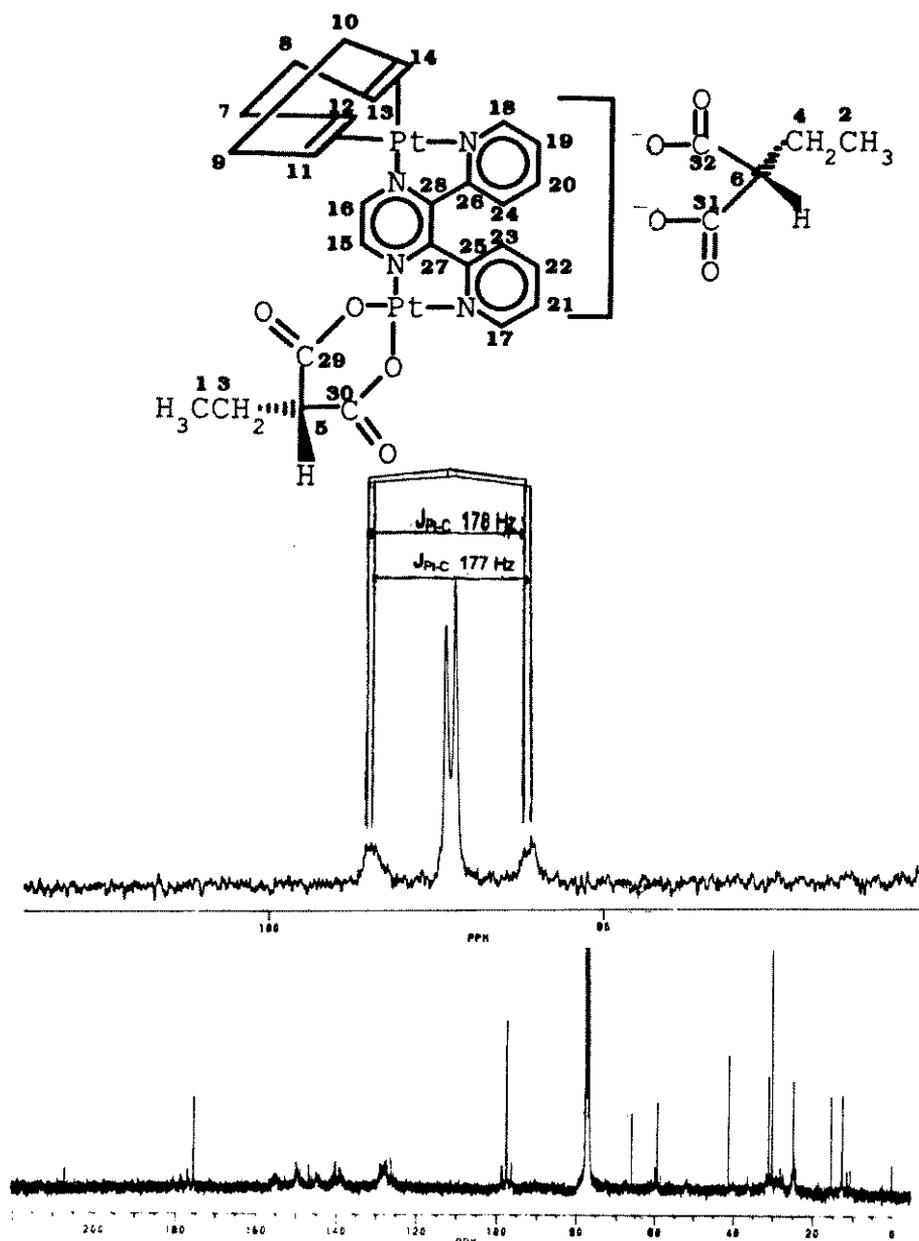
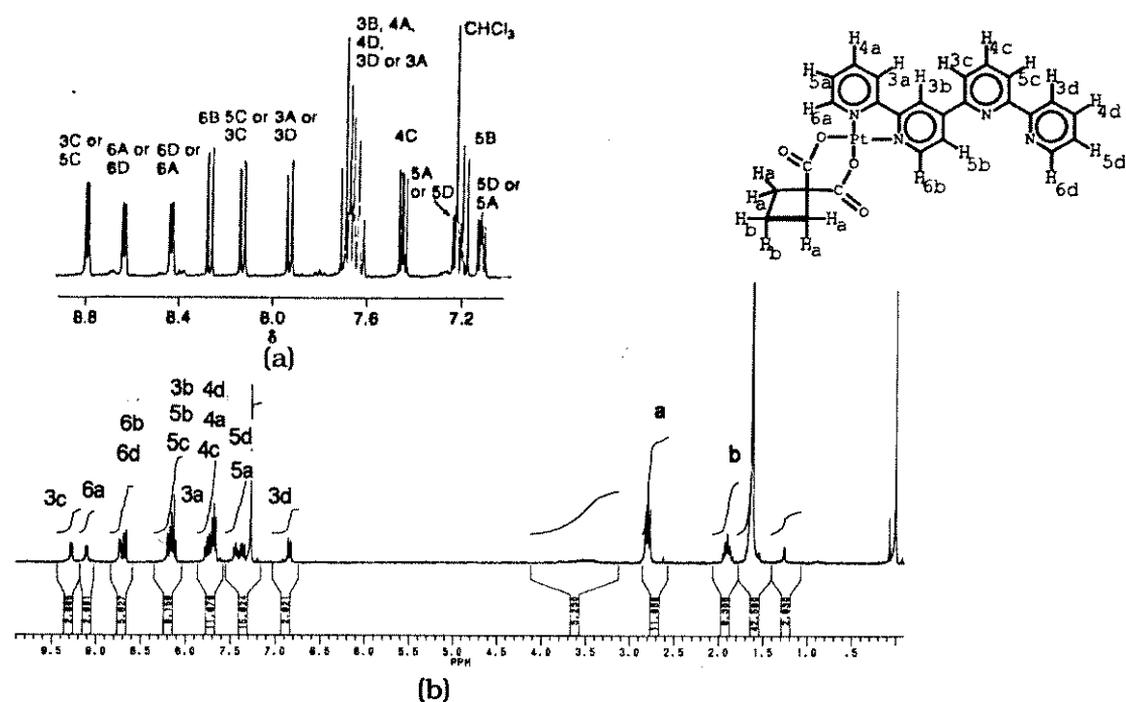


Fig. 3.8: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3** em  $\text{CHCl}_3/\text{TMS}$ .

### 3.2.1.2 - Complexos dicarboxilatos contendo 2,2': 4', 2'': 6'',2'' quaterpiridina

A atribuição dos sinais do complexo **8 b** (Fig. 3.8) foi auxiliada com o experimento COSY-45 (Fig. 3.9). O acoplamento redutivo previsto entre os anéis piridínicos B e C durante a síntese do ligante QTPY, foi confirmado por esta técnica. A ausência das conexões entre  $\text{H}_{3\text{B}} - \text{H}_{4\text{b}}$  e  $\text{H}_{4\text{b}} - \text{H}_{5\text{b}}$ , indica a existência da ligação entre

os dois anéis. Em A e D, observa-se o acoplamento dos prótons 6 com 5 e 4, e um acoplamento a longa distância com o próton 3.



**Fig.3.8:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do complexo **8 b** em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ .

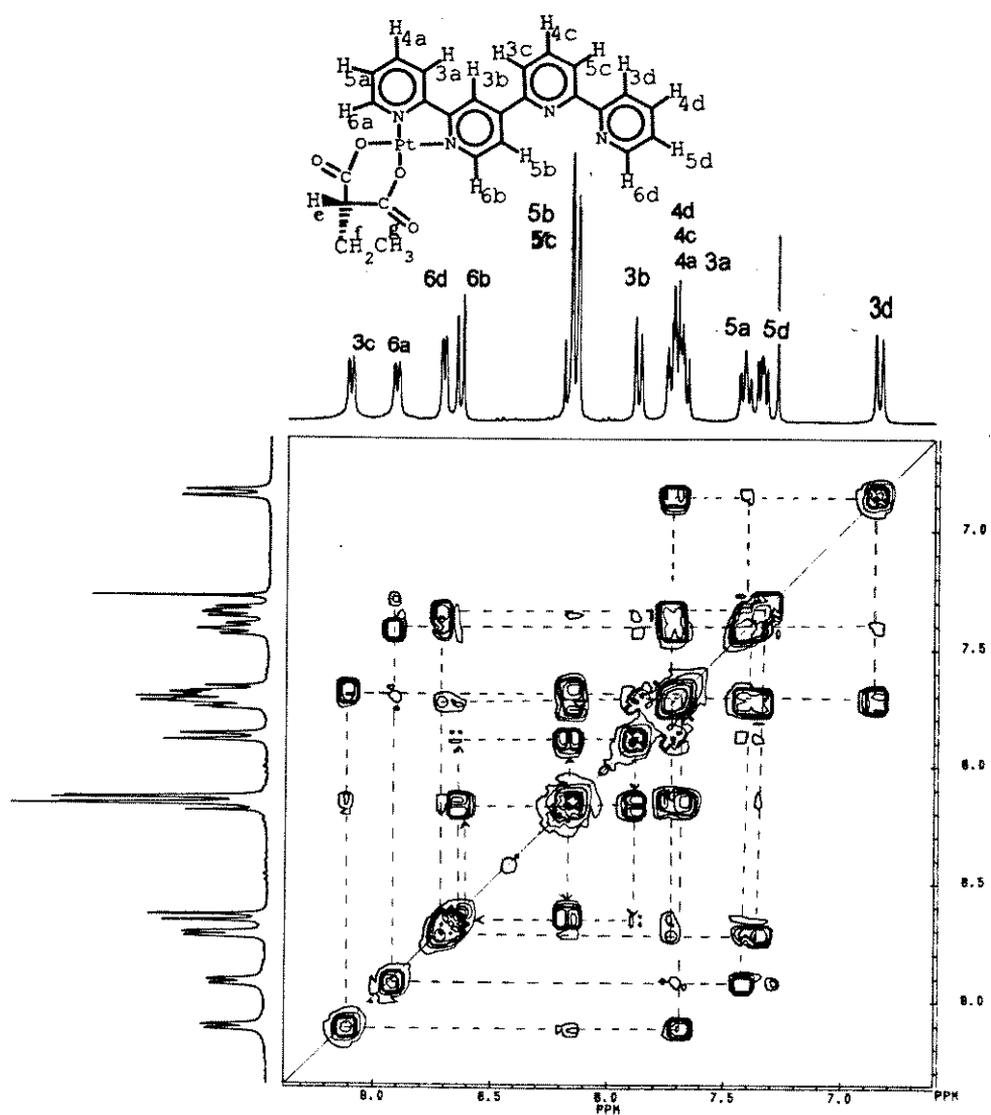
**Tabela 3.4** - Propriedades de RMN- $^1\text{H}$  do complexo  $[\text{Pt}(\text{QTPY})(\text{CBDCA})]$  (**8 b**)

(\* sinal com baixa resolução, # sobreposição de sinais)

$\text{H}_x$ e deslocamento químico ( $\delta = \text{ppm}$ )	multiplicidade e J (Hz)
3c 9,27	dd, 1H, $J_{3c-4c}$ 5,7, $J_{3c-5c}$ 1,4
6a 9,11	dd*, 1H, $J_{6a-5a}$ 4,7 $J_{6a-4a}$ 1,1
6d 8,72	dd*, 1H, $J_{6d-5d}$ 4,1 $J_{6d-4d}$ 0,7
6b 8,67	d, 1H, $J_{6b-5b}$ 8,0
3b, 5b, 5c 8,19-8,13	m#, 3H
3a 7,76	dd, 1H, $J_{3a-4a}$ 7,7, $J_{3a-5a}$ 1,7
4d,4a,4c,3b 7,70 - 7,65	m#, 4H
5a 7,35	ddd*, 1H, $J_{5a-6a}$ 4,9 $J_{5a-4a}$ 5,95 $J_{5a-3a}$ 1,1
5d 7,44	ddd*, 1H, $J_{5d-6d}$ 4,2 $J_{5d-4d}$ 5,6 $J_{5d-3d}$ 0,7
3d 6,83	d, 1H, $J_{3d-4d}$ 8,2
a 2,76	t, 4H, $J_{ab}$ 7,7
b 1,85	q, 2H, $J_{ba}$ 7,7

O espectro do complexo bimetálico **9**, obtido em  $\text{DMSO-}^6\text{d}$  (Fig.1.2 **b** do Apêndice I), apresentou variações significativas no deslocamento químico e na forma do espectro,

comparando-se com os complexos **8 b** e **8 a**. Essas modificações foram atribuídas não somente ao efeito do solvente, mas principalmente à coordenação do 2º centro metálico.



**Fig 3.9:** COSY - 45 do complexo **8 a**, região dos prótons aromáticos.

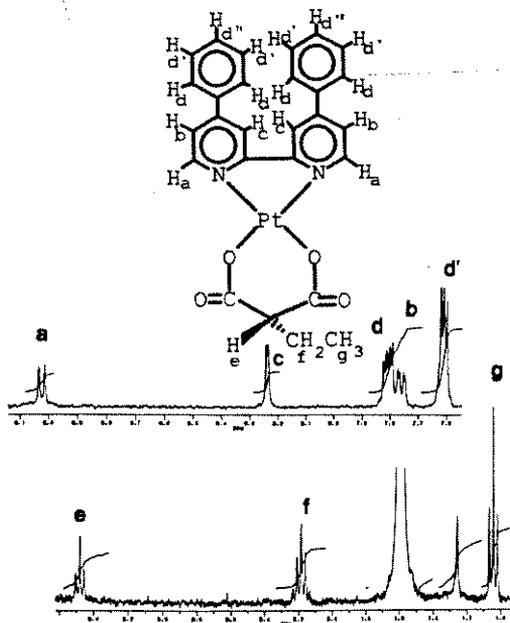
**3.2.3 - Complexos dicarboxilatos contendo ligantes derivados de 2,2'-bipiridina (10 a -12 b)**

Nos complexos desta série, as variações dos deslocamentos químicos dos prótons próximos ao nitrogênio foram claramente observados com a coordenação ao centro metálico. Os espectros apresentaram na região dos prótons diimínicos, sinais fortemente acoplados ( $\delta_{ab} \leq {}^nJ_{ab}$ )<sup>103</sup> (Fig.3.10) como nos complexos anteriores.

**Tabela 3.5** - Dados de RMN <sup>1</sup>H do [Pt(DFBPY)(ETMAL)] (**11 a**) em CDCl<sub>3</sub>/TMS.

(\* sobreposição de sinais)

H <sub>x</sub> e deslocamento químico (δ = ppm)	multiplicidade e J <sub>x,y</sub> (Hz)
a 9.25	d, 2H, J <sub>ab</sub> 6.06
c 8.23	d, 2H, J <sub>cb</sub> 1.62
b 7.76	dd, 2H, J <sub>ba</sub> 6.02, J <sub>bc</sub> 1.80
d 7.81	m, 4H
d', d'' 7.61	t*, 6H, J <sub>d'd</sub> 3.2, J <sub>d'd''</sub> 7.04
e 3.25	t, 1H, J <sub>ef</sub> 7.0
f 2.00	qt, 2H, J <sub>fg</sub> 7.4
g 0.90	t, 3H, J <sub>gf</sub> 7.3



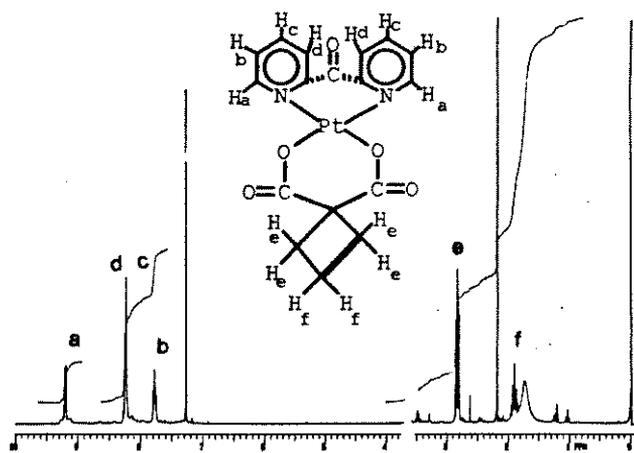
**Fig 3.10:** Espectro de RMN -<sup>1</sup>H do composto **11 a** em CDCl<sub>3</sub> / TMS.

Os derivados contendo BPYKE diferenciam dos complexos análogos, por causa das características intrínsecas deste ligante. Os valores de  $\delta$  dos prótons *c* e *d* estão próximos, o que foi atribuído à ausência de planaridade proporcionada para esta estrutura. Dependendo da fluxionalidade da molécula, os sinais do ligante BPYKE apresentam modificações significativas (Fig. 3.11 a e 3.11 b).

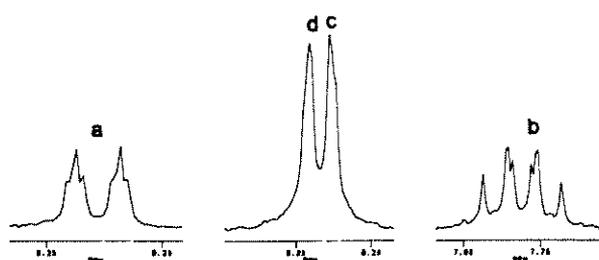
**Tabela 3.6** - Dados de RMN  $^1\text{H}$  do  $[\text{Pt}(\text{BPYKE})(\text{CBDCA})]$  (**12 b**) em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ .

(\*sinal com baixa resolução, # sobreposição de sinais)

Hx e deslocamento químico ( $\delta = \text{ppm}$ )	multiplicidade e $J_{x-y}$ (Hz)
a 9,2	d*, 2H, $J_{ab}$ 5,73, $J_{ac} \cong 0$
dc 8,23	dt#, 4H
b 7,78	ddd, 2H, $J_{bc}$ 6,01, $J_{ba}$ 5,94, $J_{bd}$ 2,56
e 2,8	t, 4H, $J_{ef}$ 7,93
f 1,83	qt, 2H, $J_{fe}$ 7,88



(a)

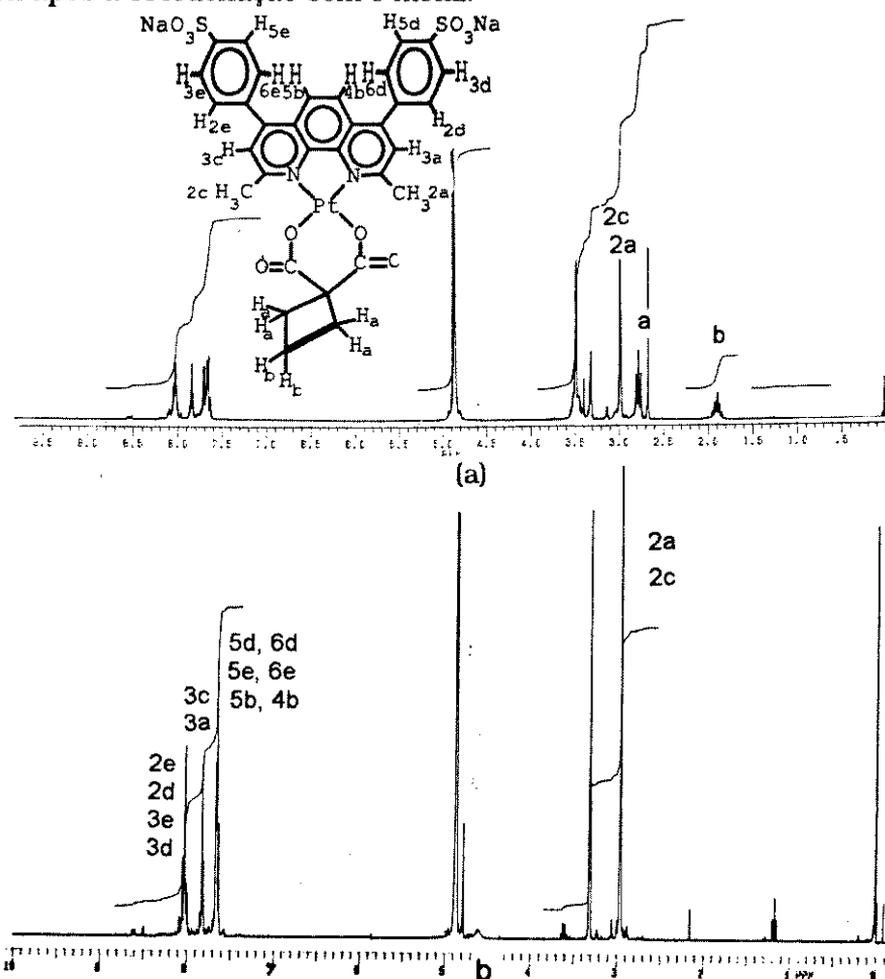


(b)

**Fig.3.11** - Espectros de RMN  $^1\text{H}$ : (a) **12 b** em  $\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$ , (b) região dos prótons aromáticos de **12 a** em  $\text{CD}_3\text{OD} / \text{TMS}$ .

### 3.2.4' - Complexos dicarboxilatos contendo BCP (13 b) e STSPY (14 b)

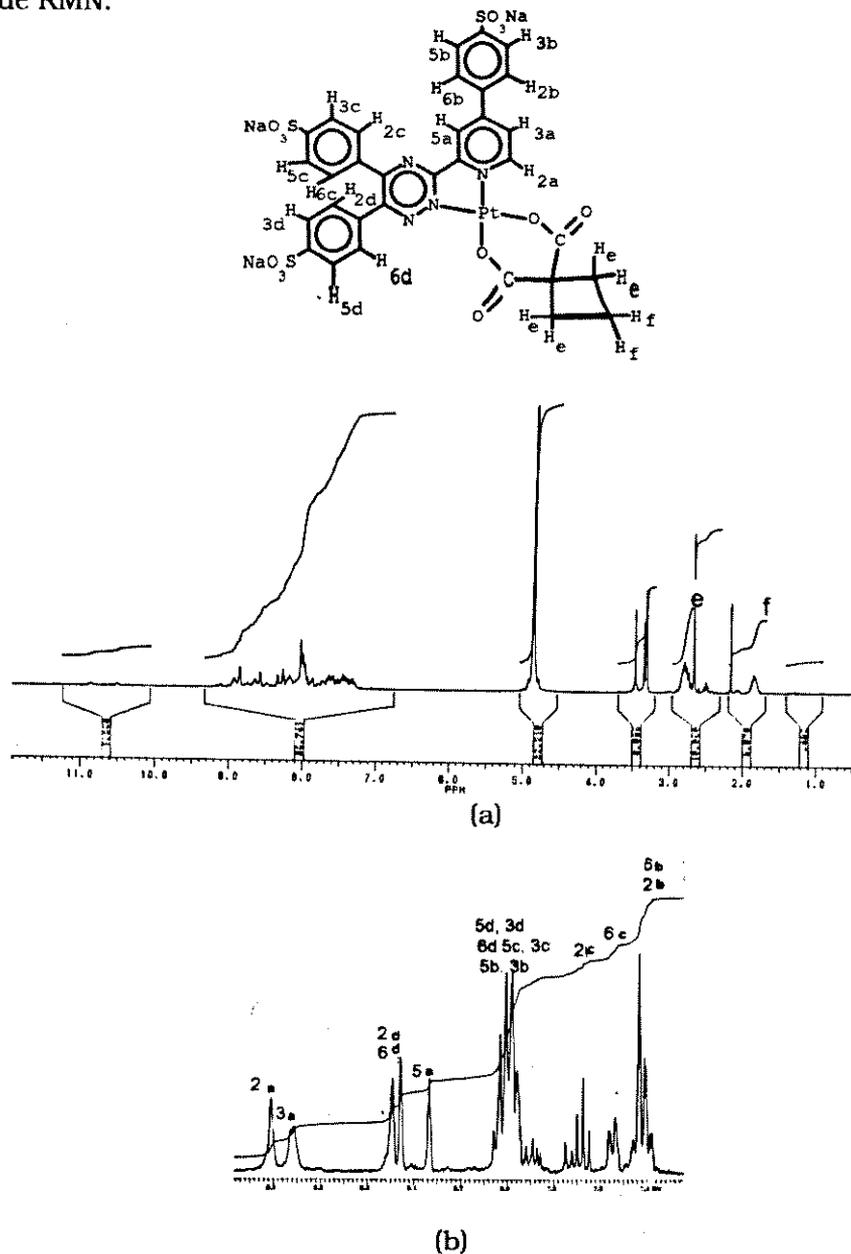
Os sinais referentes aos prótons diimínicos neste complexo não apresentaram modificações significativas quando coordenado à platina. A referência para estas atribuições é o espectro do ligante livre. Pequenas variações foram notificadas nos sinais referentes aos prótons 2e, 2d, 3e, 3d, 5d, 6d, 5e, 6e e 5b, 4b (Fig.3.12 a). Ankianic e Young também observaram, que o deslocamento químico dos 6 prótons da metila no ligante 2,9 - dimetil - 4,7 - difenil - 1,10 - fenantrolina permaneceu em 2,64 ppm após a coordenação com o metal.<sup>108</sup>



**Fig 3.12:** Espectros de RMN - <sup>1</sup>H (a) composto **14 b** em CD<sub>3</sub>OD/ TMS e (b) BCP em CD<sub>3</sub>OD / TMS.

<sup>108</sup> B. C. Ankianic, G. B. Young, *Polyedron*, 1989, **8**, 57,

No complexo **14 b**, o efeito da coordenação foi verificado nos sinais dos prótons *2a*, *3a*, *5a*, *2d* e *6d* (Fig. 3.13 b). Os sinais dos dicarboxilatos não estão bem resolvidos. Com a coordenação do ligante volumoso STSPY à platina, o equilíbrio entre os prótons  $\alpha$  e  $\beta$  do CBDCA<sup>2-</sup> (Fig. 3.2) não ocorre dentro do intervalo de tempo para a obtenção do espectro de RMN.



**Fig. 3.13:** Espectros de RMN <sup>1</sup>H: (a) composto **14 b** em CD<sub>3</sub>OD/TMS e (b) STSPY/CD<sub>3</sub>OD / TMS.

### 3.2.5 - Espectro eletrônico UV/Vis

As propriedades espectroscópicas dos complexos monometálicos de metais transição são discutidas, considerando que os estados fundamental e excitado podem ser descritos por configurações de orbitais moleculares localizados.<sup>109</sup> Com base nesta aproximação, as transições eletrônicas são classificadas como centrada no metal (MC) ou MLCT (transferência de carga metal ligante), e centrada no ligante (LC) ou LMCT (transferência de carga ligante metal).<sup>108a</sup>

Nos complexos  $\alpha$  - diimínicos de Pt(II), as bandas de interesse correspondem a dois grupos de transições: IL ( $\lambda < 300$  nm,  $\epsilon \cong 10^5$  M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>) e MLCT ( $\lambda > 330$  nm,  $\epsilon \cong 10^3$  M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>). As bandas próximas de 330 nm no complexo [Pt(bipy)Cl<sub>2</sub>] foram atribuídas às transições MLCT.<sup>110</sup> Em complexos quaterpiridínicos, as fortes bandas de absorção em 200 a 300 nm foram consideradas transições intraligante (IL)  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Um outro grupo de bandas foi observado em 340 - 450 nm ( $\epsilon \cong 10^3$  M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>), sugerindo que essas transições têm caráter MLCT. Nos complexos de platina, a transição MLCT envolve os orbitais  $5d\pi$  ( $5dxz$  e  $5dyz$ ). Partindo-se destas interpretações e considerações, fez-se as atribuições das transições referentes aos novos complexos. Os dados constam do Capítulo 5 e Apêndice III.

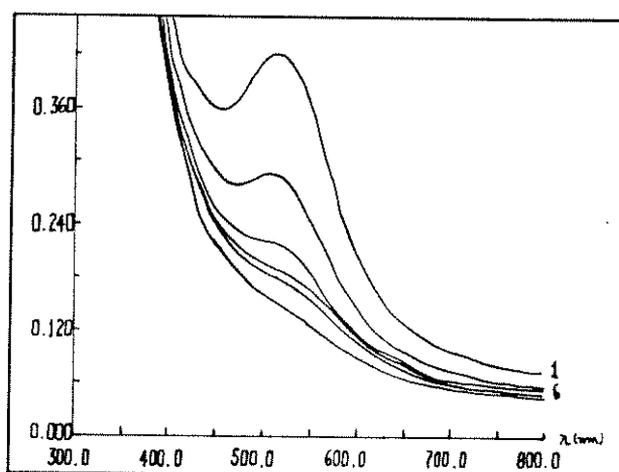
#### 3.2.5.1 - Complexos mono e bimetalícos contendo DPP (3, 4 a, 4 b e 5 a)

Os complexos mono e bimetalícos desta série foram estudados comparativamente, a fim de investigar a possível interação entre os dois centros metálicos. Os complexos bimetalícos **5 a**, **5 b** e **3** apresentam as colorações vermelha e roxa, respectivamente, tanto no estado sólido como em solução.

<sup>109</sup> (a) V. Balzani, V. Carassiti, "Photochemistry of Coordination Compounds", Academic Press, London, 1970; (b) A. J. Lees, *Chem. Rev.*, 1987, **87**, 711.

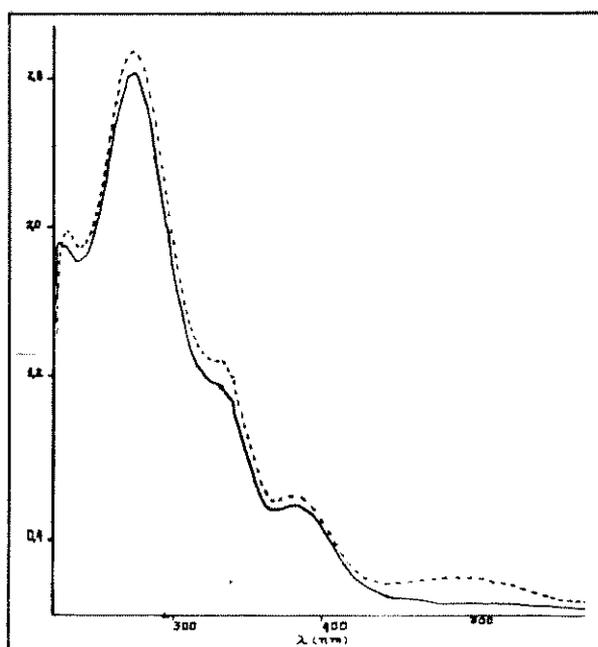
<sup>110</sup> (a) P. M. Gidney, R. D. Gillard, B. T. Heaton, *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, 1973, 132; (b) C. Bartocci, S. Sostero, O. Traverso, A. Cox, T. J. Jemp, W. J. Reed, *J. Chem. Soc., Faraday Trans 1*, 1980, **76**, 797.

O complexo **3** foi mantido em acetonitrila por 150 min. Os espectros obtidos a cada 30 min, indicaram o deslocamento da banda MLCT, resultando na coloração amarela (Fig.3.14). A curva da variação da absorbância com o tempo ( $a = 0,0107$ ,  $b = 0,88017$ ,  $cr = 0,9941$ ), forneceu o tempo de meia-vida para a espécie em solução,  $t_{1/2} = 64,78$  s.



**Fig. 3.14:** Variação da absorbância do composto **3** ( $2,0 \times 10^{-4}$  M em MeCN) com o tempo.

O complexo **5 a** em acetonitrila apresentou uma banda em  $\lambda = 505$  nm. Com o tempo a solução vermelha tornou-se amarela. O espectro obtido após 2 h não indicou a banda MLCT em 505 nm (Fig. 3.15).



**Fig. 3.15:** Espectro eletrônico de **5 a** (a) ----  $1,24 \times 10^{-4}$  M em MeCN, (b) — após 2 h.

Estudos comparativos de espécies monoméricas e diméricas contendo DPP,<sup>111</sup> notificaram este comportamento característico em solução. Rumisnki e Johnson verificaram a variação no comprimento de onda de 540 nm para 480 nm, o que atribuíram ao desproporcionamento da espécie bimetalica  $[\text{Mo}(\text{CO})_4]_2\text{DPP}$ . O produto final não foi identificado, mas é possível que na espécie resultante não exista nenhuma coordenação M-DPP. O mesmo comportamento em solução foi detectado<sup>58e</sup> para a espécie  $[\text{Ru}(\text{BPY})_2]_2\text{DPP}^{4+}$ . Nesse estudo, supõe-se que o mecanismo de quebra da ligação envolve um rearranjo dos anéis piridínicos. Provavelmente, ocorre um ataque nucleofílico dos ligantes ( $\text{Me}_2\text{CN}$  ou  $\text{CN}^-$ ) na ligação M-DPP do 2º centro de coordenação.

<sup>111</sup> R. R. Rumisnki, J. O. Johnson, *Inorg. Chem.*, 1987, **26**, 210.

### 3.2.5.2 - Complexos contendo derivados de BPY (10 a - 12 b), BCP (13 b) e STSPY (14 b)

O efeito da coordenação foi melhor observado no complexo **14 b**. As transições de baixa energia para **13 b e 14 b** foram observadas em  $\lambda = 350$  nm e  $\lambda = 486$  nm, respectivamente. As absorções referentes as transições IL ( $\pi \rightarrow \pi^*$ ) dos complexos **10 a-12 a**, apresentaram modificações significativas com a variação do ligante  $\alpha$ -diiminico. (Ver Apêndice III).

### 3.2.6 - Voltametria cíclica - a interação metal-metal via $\mu$ -BL

No caso específico do ligante  $\mu$ -2,3 DPP, o acoplamento metal-metal é considerado "fraco" por Fuchs<sup>112</sup>, Petersen e seus colaboradores<sup>113</sup>, e "forte" por Kalyanasundaram e Nazuruddin<sup>114</sup>. A contradição aparente é resultado da escolha dos parâmetros. O grau de interação entre as subunidades em um complexo oligometálico pode ser avaliado com base nos seguintes dados experimentais: (1) diferenças no potencial para a redução do ligante nos complexos mono e bimetálicos, (2) deslocamentos espectrais nas transições metal  $\rightarrow \mu$ -BL, (3) diferença entre o 1º e 2º potencial de oxidação dos metais. Os parâmetros (1) e (2) refletem a estabilização dos orbitais  $\pi^*$  BL, e (3) indica a estabilização dos orbitais  $\pi_M$  do metal. A estabilização dos orbitais  $\pi^*$  BL é um efeito de 1ª ordem, enquanto que a estabilização  $\pi_M$  é um efeito muito fraco, e portanto, de 2ª ordem. Este efeito está presente somente em  $\mu$ -BL com grande delocalização de elétrons.<sup>58 d</sup>

O estudo do comportamento eletroquímico em acetonitrila dos complexos **4 a e 5 a**, na varredura catódica mostrou dois pares de picos de redução reversíveis para os

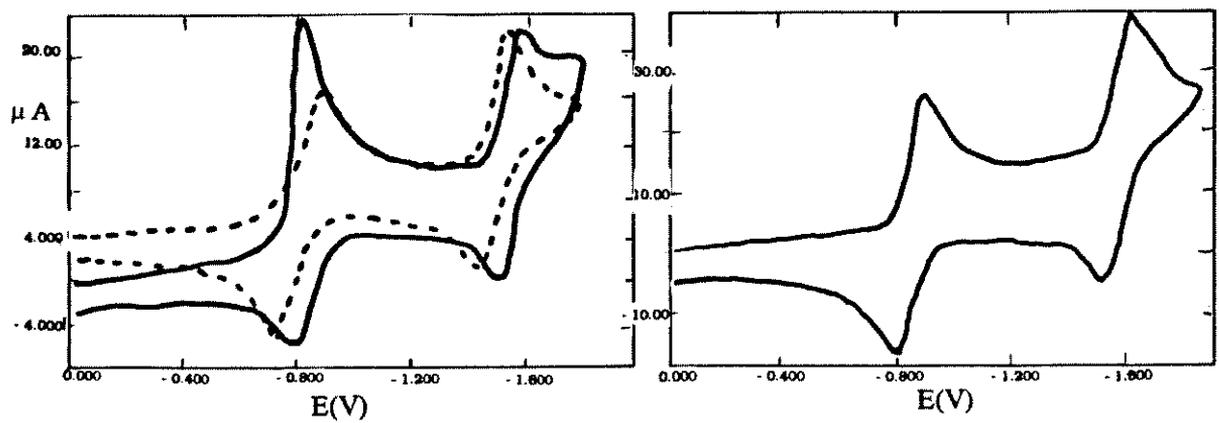
<sup>112</sup> Y. Fuchs, S. Lofters, T. Dieter, W. Shi, R. Morgan, T. C. Streckas, H. D. Gafney, A. D. Baker, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 2691.

<sup>113</sup> W. R. Murphy, K. J. Brewer, G. Gettliffe, J. D. Petersen, *Inorg. Chem.*, 1989, **28**, 81.

<sup>114</sup> K. Kalyanasundaram, Md. K. Nazuruddin, *Chem. Phys. Lett.*, 1989, **159**, 45.

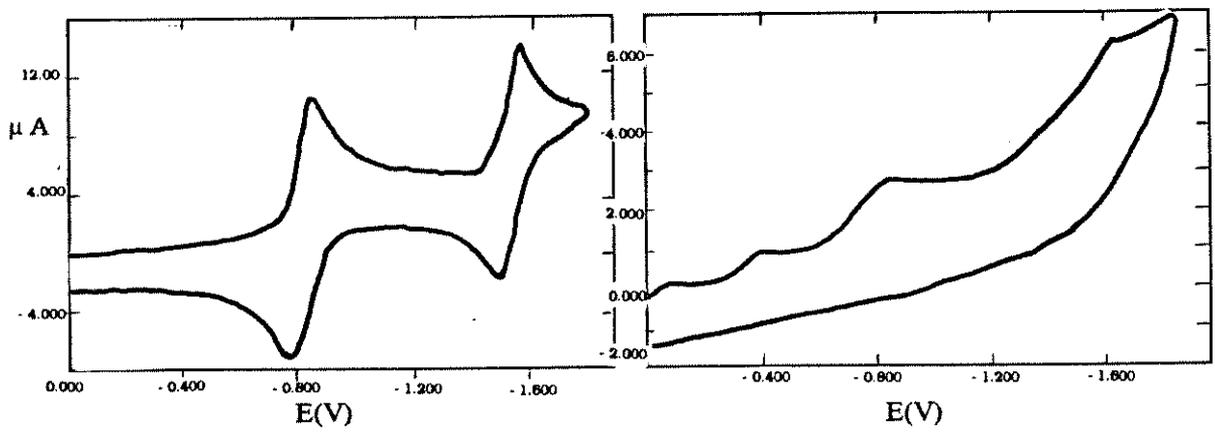
dois complexos, correspondendo ao processo de transferência de um elétron cada em  $E_{1/2} = -0,791 \text{ V e } -1,47 \text{ V vs SCE}$  e  $E_{1/2} = -0,803 \text{ V e } -1,52 \text{ V vs SCE}$ , respectivamente. Analogamente, o complexo **4 b** apresentou dois pares de picos reversíveis referentes ao processo de transferência de 1 elétron ( $E_{1/2} = -0,809 \text{ V e } -1,54 \text{ V vs SCE}$ ), e o complexo dimérico **5 b**, duas ondas irreversíveis de 1 elétron cada ( $E_p = -0,812 \text{ V e } -1,59 \text{ V vs SCE}$ ) (Fig 3.16). Essas ondas foram atribuídas à redução do ligante. Os potenciais para o processo de redução da espécie bimetálica são praticamente iguais (desvio  $\pm 0,02 \text{ V}$ ). Os dados indicam, que a interação entre os centros metálicos através de DPP, é mínima ou inexistente. Uma explicação para a interação metal-metal limitada, é a torção do ligante DPP necessária para remover o impedimento estérico entre os prótons piridínicos. Cálculos MNDO para DPP livre, indicaram que o HOMO têm caráter antiligante, entre os carbonos do anel interno da pirazina e os carbonos piridínicos.<sup>58c</sup> Os orbitais *pz* do carbono estão fora de fase. A torção dos anéis piridínicos, além de remover o impedimento estérico, estabiliza o HOMO, pois a superposição entre os orbitais *pz* do carbono diminui com  $\cos^2 \theta$ .

A interação entre os centros metálicos para as espécies  $[(\text{BPY})_2\text{Ru}(\text{DPP})\text{Ru}(\text{BPY})_2]^{4+}$  e  $[\text{Mo}(\text{CO})_4]_2\text{DPP}$  foi investigada através do potencial de oxidação do metal.<sup>61a</sup> Nesses estudos, verificou-se que os potenciais de oxidação das espécies mono e bimetálicas são equivalentes. Este resultado reflete a pequena interação M-M. Conseqüentemente, o deslocamento do máximo da banda MLCT para valores de baixa energia, observado nos complexos bimetálicos **3**, **5 a**, **5 b**, é explicado por dois fatores: (1) a coordenação do 2º metal gera um orbital *dπ* não-ligante (HOMO) de maior energia do que o complexo monometálico, (2) a energia do orbital *pπ\** (LUMO) do ligante  $\mu$ -BL diminui nos complexos bimetálicos.



(a)

(b)



(c)

(d)

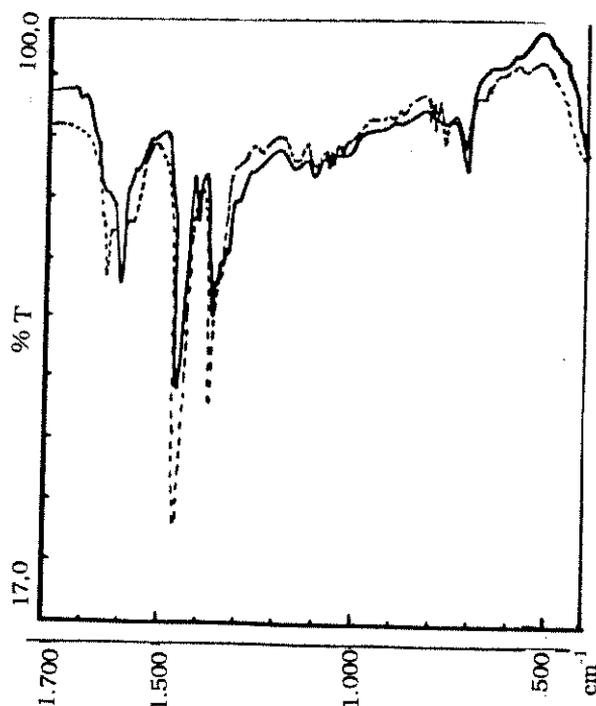
**Fig. 3.16:** Voltamogramas do processo de redução em MeCN para os compostos:

(a) **4 a** 25° C (—) -10° C (---) , (b) **5 a**, (c) **4 b**, (d) **5 b**,  $v = 200 \text{ mV/s}$ .

### 3.2.7 - Espectroscopia IV

Os espectros de IV foram utilizados para monitorar a reação de substituição dos cloretos pelos alquildicarboxilatos. Os complexos dicarboxilatos apresentaram as bandas de estiramento  $\nu(\text{CO})$  em  $1670 \pm 5$  e  $1640 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ . Em alguns casos, dependendo da simetria da molécula, esta absorção apresentou duas bandas, em outros uma banda alargada. O fraco estiramento  $\nu(\text{CN})$  na região de  $1550 \text{ cm}^{-1}$ , via de regra não foi observado. Os espectros obtidos (Apêndice IV) indicaram as bandas características esperadas para esta série de dicarboxilatos.<sup>91 b</sup>

As espécies mono e bimetalicas contendo DPP, podem ser diferenciadas nos espectros de IV. Por exemplo, o espectro do complexo  $[\text{Ru}(\text{CO})_2\text{Cl}_2(\text{DPP})]$  contem uma banda fraca do estiramento do anel em  $1551 \text{ cm}^{-1}$ , que no complexo bimetalico desloca para  $1591 \text{ cm}^{-1}$ . Ainda no composto monomérico, são observadas 3 bandas de deformação em  $700\text{-}800 \text{ cm}^{-1}$ , que com a coordenação do 2º metal tornam-se em uma única absorção.<sup>110,115a</sup> Este efeito foi verificado nos compostos **5 a** e **5 b**. (Fig. 3.17).



**Fig. 3.17:** Espectro IV para os complexos (a) **4 a** (---) e (b) **5 a** (—).

As espécies dicloro e tetracloro de platina contendo o ligante DPP, também foram diferenciadas por esta técnica, analisando-se os estiramentos  $\nu(\text{Pt-Cl})$  na região de 400-250 nm ( Fig. IV.9 do Apêndice IV). A simetria local nos dois complexos é a mesma, no entanto verifica-se um efeito nas ligações Pt-Cl, resultante da coordenação do 2º metal.

Os estiramentos  $\nu(\text{S=O})$ , referentes ao DMSO coordenado são observados em 1150 - 1100  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>95, 115 b</sup> O DMSO livre tem a sua absorção característica,  $\nu(\text{S-O})$  em 1030  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>115</sup> Os dados para os demais complexos constam do Capítulo 5.

### 3.2.8 - RMN <sup>195</sup>Pt

Os deslocamentos químicos foram os dados obtidos para os complexos estudados por esta técnica. O momento quadrupolar do <sup>14</sup>N ( I = 1), inviabilizou a observação da constante de acoplamento  $J_{\text{Pt-N}}$ . Os dados constam da Tabela 3.8. Em geral, o  $\delta$  de um núcleo é uma função das variações nas contribuições paramagnética e diamagnética na blindagem total ( $\sigma = \sigma_d + \sigma_p$ ). Se uma larga faixa em ppm está envolvida, a blindagem diamagnética ( $\sigma_d$ ) é desprezível, quando comparada com a paramagnética ( $\sigma_p$ ).<sup>116</sup> Na Equação 2.2,  $r$  = distância dos elétrons  $d$  do núcleo,  $E_k$  = energia dos orbitais ocupados do metal,  $E_j$  = energia dos orbitais desocupados do metal,  $C$  = função resultante da combinação linear dos orbitais atômicos - CLOA.<sup>105</sup>

$$|\sigma_p \propto - \langle r^{-3} \rangle \sum_k \sum_j (E_k - E_j)^{-1} C| \quad (2.2)$$

O número de dados encontrado na literatura para deslocamentos químicos de <sup>195</sup>Pt é vasto. Isto proporcionou estabelecer algumas generalizações, quanto aos principais fatores que influenciam na variação de  $\delta$ . Por exemplo, a substituição de um

<sup>115</sup> (a) N. C. Thomas, J. Cox, *Polyhedron*, 7, 731, (b) F. A. Cotton, R. Francis, W. D. Horrocks, *J. Phys. Chem.*, 1960, 64, 1534.

<sup>116</sup> T. G. Appleton, H. C. Clark e L. E. Manzer, [74], p. 394.

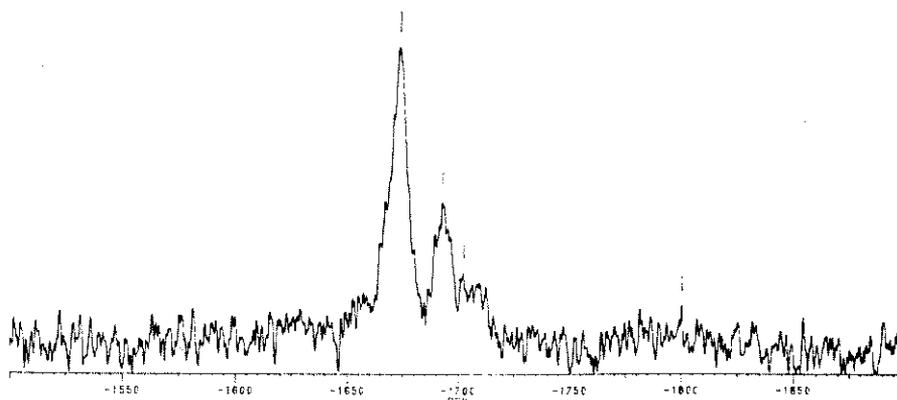
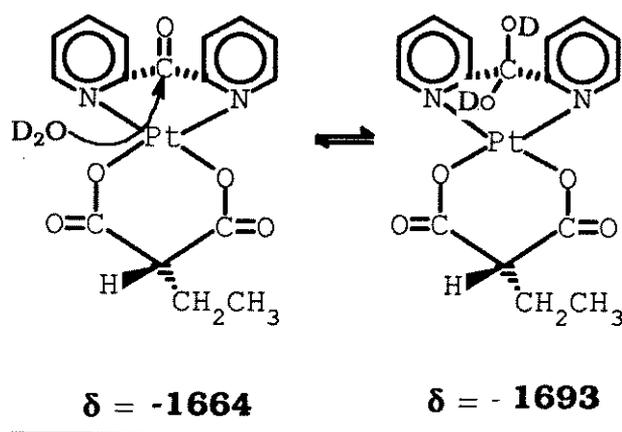
ligante A 'duro', tipo H<sub>2</sub>O ou Cl<sup>-</sup>, por um que é mais 'mole', e coordena facilmente com a Pt(II), como H<sup>-</sup>, CH<sub>3</sub><sup>-</sup>, Ph<sup>-</sup>, AsR<sub>3</sub>, PR<sub>3</sub> induz uma variação significativa nos valores  $\delta$  (<sup>195</sup>Pt) em 500 - 1000 ppm ou mais.<sup>105</sup>

<i>trans</i> - [PtCl <sub>3</sub> L] <sup>-</sup>					
L	H <sub>2</sub> O	Cl <sup>-</sup>	SMe <sub>2</sub>	AsMe <sub>3</sub>	PMe <sub>3</sub>
$\delta$ ( <sup>195</sup> Pt)	-1180	-1715	-2757	-3173	-3500

Existe também, uma dependência com o estado de oxidação, com a geometria do complexo, e com o número de coordenação, no entanto é importante ressaltar que, o fator principal é a soma das diferenças  $E_k - E_j$ .<sup>105</sup>

**Tabela 3.8** - Deslocamentos químicos de RMN-<sup>195</sup>Pt dos complexos ( $\alpha$ - diâminicos) platina(II) tendo como referência K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> /D<sub>2</sub>O (-1624 ppm)

complexo	$\delta$ , ppm	solvente
[Pt(COD)(ETMAL)] (1a)	- 2974	CHCl <sub>3</sub> / D <sub>2</sub> O
[Pt <sub>2</sub> (COD)(DPP)(ETMAL)](ETMAL) (3)	- 2975	CHCl <sub>3</sub> / D <sub>2</sub> O
[Pt(DPP)(ETMAL)] (5a)	- 1882	CHCl <sub>3</sub> / D <sub>2</sub> O
[Pt(DPP)(CBDCA)] (5b)	- 1896	CHCl <sub>3</sub> / D <sub>2</sub> O
[Pt(QTPY)(ETMAL)] (8 a)	- 1950	CHCl <sub>3</sub> / D <sub>2</sub> O
[Pt(QTPY)(CBDCA)] (8 b)	- 1959	CHCl <sub>3</sub> / D <sub>2</sub> O
[Pt(BPYKE)(ETMAL)] (12 a)	- 1674	MeOH/ D <sub>2</sub> O
[Pt(BPYKE)(CBDCA)] (12 b)	- 1698	MeOH / D <sub>2</sub> O
[Pt(DMBPY)(ETMAL)] (10a)	- 1947	CHCl <sub>3</sub> / D <sub>2</sub> O
[Pt(DMBPY)(CBDCA)] (10b)	- 1966	CHCl <sub>3</sub> / D <sub>2</sub> O
[Pt(DFBPY)(ETMAL)] (11 a)	- 1932	CHCl <sub>3</sub> / D <sub>2</sub> O
[Pt(BCP)(CBDCA)] (13 b)	- 1557	MeOH/ D <sub>2</sub> O
[Pt(STSPY)(CBDCA)] (14 b)	- 1912	MeOH / D <sub>2</sub> O



**Fig.3.18** - Espectro de RMN  $^{195}\text{Pt}$  em MeOH/D $_2$ O. [Pt(BPYKE)(ETMAL)] ( $\delta = -1674$ ) e [Pt(D $_2$ O)(BPYKE)(ETMAL)] ( $\delta = -1693$ ).

A variação apenas do ligante aniônico, proporcionou deslocamentos para frequências mais baixas com o CBDCA $^{2-}$ . Esta observação confirma as suposições (apresentadas no tópico 3.1.4), de uma ligação Pt-O mais fraca para o ETMAL $^{2-}$ . Colocando as frequências na ordem crescente em função dos ligantes  $\alpha$ -diimínicos, obteve-se a sequência que sugere uma correlação com a basicidade do ligante: DMBPY < DFBPY < QTPY < DPP < STSPY < BPYKE < BCP.

Contudo, os  $\delta$  ( $^{195}\text{Pt}$ ) não constituem-se em uma observação experimental da influência *trans*.<sup>74</sup> Os dados da Tabela 3.8 indicam o efeito do ligante no metal, pois  $\delta$  depende de vários parâmetros que são facilmente influenciados com as variações das

condições experimentais. Os valores de  $\delta$  obtidos estão em concordância com os dados encontrados na literatura para complexos dicarboxilatos amínicos análogos.<sup>117</sup>

Dois sinais foram obtidos para o composto **12 a** (Fig. 3.18). O deslocamento em -1674 ppm refere-se a forma ceto do complexo. O sinal em frequência mais baixa, -1693 ppm foi atribuído ao complexo [Pt(BPKE)(D<sub>2</sub>O)(ETMAL)] (ver tópico 3.1.7). No espectro do composto **3** eram esperados dois sinais, mas observou-se apenas um em -2975 ppm. Este resultado confirma a fluxionalidade proposta para a molécula, e está relacionado com a diferença nos tempos de relaxação T<sub>1</sub> das duas platinas quimicamente não-equivalentes.

Os valores de  $\delta$  (<sup>195</sup>Pt) são influenciados pela força doadora dos ligantes coordenados ao metal.<sup>118</sup> Por conseguinte, nesta série de complexos dicloro e dicarboxilatos  $\alpha$ -diimínicos de Pt(II), os ligantes nitrogenados têm a maior contribuição nos valores de  $\delta$ . Analisando os dados da Tabela 3.8, verifica-se esta tendência. Trocando-se o ligante aniônico, ocorre uma pequena variação de 4 - 14 ppm. Quando o ligante  $\alpha$ -diimínico é substituído, a diferença no deslocamento está entre 63 - 339 ppm e entre os complexos **1a** e **4 a** a diferença é de 1092 ppm.

---

<sup>117</sup> I. M. Ismail e P. J. Sadler in "Metal Chemotherapeutic Agents" (S. J. Lippard, Ed.), ACS Symposium Series, American Chemical Society, 1983, **209**, 171.

<sup>118</sup> (a) P. S. Pregosin, *Coord. Chem. Rev.*, 1982, **33**, 512; (b) T. G. Appleton, J. R. Hall, S. F. Ralph, *Inorg. Chem.*, 1985, **24**, 4685.

## Capítulo 4

### Conclusões

A partir dos estudos desenvolvidos neste projeto e dos resultados apresentados e discutidos nesta dissertação, as seguintes conclusões foram destacadas:

1 - Na preparação dos novos complexos  $\alpha$  - diimínicos de platina (II), o precursor *cis*-[Pt(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] foi um material de partida adequado. A nucleofilicidade do ligante entrante e a capacidade labilizante do ligante *trans* ao grupo abandonador determinaram as condições reacionais. O efeito e a influência *trans*, em alguns casos, não são suficientes para justificar a formação dos produtos.

2 - O complexo [Pt(COD)Cl<sub>2</sub>] não apresentou a eficiência esperada como material de partida na preparação dos complexos  $\alpha$  - diimínicos. O COD é substituído por ligantes heterocíclicos aromáticos somente em condições energéticas.

3 - O complexo **3** foi preparado partindo-se do precursor **1 a**, no entanto, o análogo **1 b** não reagiu da mesma forma, indicando que a labilidade do ânion ETMAL<sup>2-</sup> favorece cineticamente a formação de **3**.

4 - Na escolha dos ligantes dicarboxilatos para configurar os novos complexos, o ligante neutro *trans* à ligação Pt-O deve ser considerado. Se este possuir em efeito *trans* elevado, o meio reacional precisa ser condicionado de forma adequada através do controle do pH e evitando expor o sistema à luz, para que a substituição indesejada do dicarboxilato não ocorra na síntese dos complexos.

5 - Durante as observações experimentais e com os dados de deslocamentos químicos dos espectros de RMN <sup>195</sup>Pt, verificou-se que a labilidade dos ligantes dicarboxilatos nos complexos de platina (II) está relacionada com a capacidade  $\sigma$  doadora dos átomos de oxigênio. Diminuindo o número de carbonos no ligante, a habilidade  $\sigma$  doadora é reduzida. Esta propriedade está refletida nos valores de pK<sub>a</sub>

desses ligantes. Por esta razão, nos sistemas reacionais estudados, os ligantes OXAL<sup>2-</sup> e MAL<sup>2-</sup> não foram incluídos na série dos novos compostos dicarboxilatos.

6 - Os complexos contendo o ligante DPP apresentaram propriedades distintas em relação aos complexos análogos, durante a síntese e nas análises das estruturas, devido a existência de dois sítios coordenantes no ligante DPP. As espécies monometálicas e bimetalicas **4 a**, **4 b**, **5 a** e **5 b** são formadas partindo-se de *cis*-[Pt(DMSO)<sub>2</sub>(X)], e os complexos bimetalicos são obtidos preferencialmente através do precursor [Pt(DPP)Cl<sub>2</sub>].

7 - As técnicas de análise estrutural empregadas foram suficientes para elucidar as estruturas propostas. Foi possível diferenciar as espécies mono e bimetalicas com as técnicas espectroscópicas utilizadas.

8 - Os espectros de RMN <sup>195</sup>Pt informaram sobre a correlação existente entre os deslocamentos químicos e a capacidade σ doadora dos ligantes.

9 - A voltametria cíclica confirmou a não - planaridade dos complexos bimetalicos contendo DPP. O processo de transferência de elétrons entre os centros metálicos foi praticamente inexistente.

10 - Os testes preliminares de inibição enzimática dos complexos mais solúveis em meio aquoso, confirmaram a capacidade de interação prevista dos novos compostos com o DNA. A porcentagem de inibição está relacionada, em princípio, com a natureza do ligante neutro. Os complexos **13 b** e **14 b**, que contém os ligantes mais substituídos, demonstraram uma maior eficiência na inibição. O pequeno calor de interação do complexo **13 b** com o DNA foi um indicio de uma interação também pequena, acompanhada de desnaturação. Estes resultados sugeriram que, se esses complexos apresentarem atividade quimioterapêutica, devido a ausência de um grupo contendo N-H, o mecanismo de ação não será o usual e, possivelmente, o modo de interação intercalativo predominará.

## **CAPÍTULO 5**

### **Parte Experimental**

#### **1- Considerações gerais**

##### **5.1.1 - Instrumentação**

As análises elementares foram realizadas no microanalisador elementar *Perkin-Elmer 2400 CHN*. Os espectros de IV, em emulsão de nujol, foram registrados no espectrômetro *Jasco-IR 700*, em pastilha de KBr no *Perkin Elmer 1600 FTIR*. Os espectros na região de 400 - 250  $\text{cm}^{-1}$  foram obtidos no *Specord M 80*. Os espectrômetros *DMS-100* e *Cary - 2300* (cela de 1 cm) foram utilizados para a obtenção dos espectros eletrônicos UV/Vis. Os experimentos de RMN foram realizados no *Varian Gemini-300* ( $^1\text{H}$  300,08 MHz) e no *Brucker AC-300/P* ( $^1\text{H}$  300,13,  $^{13}\text{C}$  75,47 e  $^{195}\text{Pt}$  64,52 MHz). O TMS foi a referência utilizada para os deslocamentos químicos nos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Para a obtenção dos espectros de  $^{195}\text{Pt}$  utilizou-se a sonda de 10 mm e o  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  ( $\delta = -1624$ ) como padrão externo. As frequências absolutas foram usadas no cálculo dos deslocamentos químicos. A largura espectral foi de 125.000 Hz (3000 ppm). Os sinais foram desacoplados dos prótons com o método desacoplador Waltz-16. Os experimentos de eletroquímica foram realizados no potenciostato *EG & G Princeton Applied Research (PAR) M273A* interfaciado por um microcomputador *IBM*, empregando um programa eletroquímico *PAR M270*. As medidas foram realizadas sobre argônio. Os testes preliminares de microcalorimetria foram realizados no *Microcalorímetro LKB 2277*.

### 5.1.2 - Preparo das soluções para obtenção de espectros de RMN

As soluções dos complexos contendo os ligantes DPP, DMBPY, DFBPY, BPYKE e QTPY foram preparadas em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  (~ 20 mg/0,6 ml); os dímeros derivados de DPP e os complexos contendo BCP e STSPY foram preparadas em  $\text{CD}_3\text{OD}$ , nas concentrações ~ 15 mg/0,5 ml e 20 mg/0,5 ml, respectivamente. O dímero contendo QTPY foi preparado em  $\text{DMSO-d}^6$ . Para os espectros de  $^{195}\text{Pt}$ , as soluções foram preparadas em  $\text{MeOH}/\text{D}_2\text{O}$  ou  $\text{CHCl}_3$ .

### 5.1.3 - Eletroquímica

Todas as medidas foram realizadas sob argônio, em solvente anidro e degasado; as soluções ca.  $1 \times 10^{-3}$  M com respeito ao composto estudado e ca.  $1 \times 10^{-1}$  M do eletrólito suporte,  $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{BF}_4]$ . Nos experimentos foram utilizados como eletrodo de trabalho, um disco de platina de 2 mm de diâmetro, um fio de platina como eletrodo auxiliar, e um eletrodo de calomelano saturado (SCE) como referência. Todos os experimentos foram calibrados com ferroceno como padrão interno, em concentrações conhecidas. Nas condições experimentais, o par  $\text{F}_c/\text{F}_c^+$  está localizado à + 0,44V vs SCE.

### 5.1.4 - Reagentes

O sal  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$ , os ligantes BCP, DPP, DFBY, DMBY, BYCE, STSPY, os ácidos etilmalônico e 1,1'-ciclobutânico foram adquiridos da Aldrich. O ligante QTPY<sup>119</sup> e os complexos  $[\text{Pt}(\text{COD})\text{Cl}_2]$ <sup>120</sup> e  $[\text{Pt}(\text{DMSO})_2\text{Cl}_2]$ <sup>81</sup> foram sintetizados seguindo os procedimentos descritos na literatura. Os sais de prata derivados dos dicarboxilatos foram preparados a partir da reação dos respectivos sais de potássio com  $\text{AgNO}_3$  (PA).

<sup>119</sup> M. D. Ward, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, 1993, 1321.

<sup>120</sup> J.Y. McCermott, G. F. White e G. M. Whiterides, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **88**, 6521.

### 5.1.5 - Solventes

O metanol PA foi tratado com óxido de cálcio (ativado a 900 °C/ 2h em mufla), magnésio metálico e iodo. A mistura foi refluxada sobre argônio e o solvente destilado em um balão contendo peneira molecular de 3 A recém ativada em mufla (400 °C/ 5 h).

O éter etílico foi inicialmente tratado com uma solução aquosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10 %. Em seguida utilizou-se uma solução saturada de NaCl (com algumas gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e nas últimas lavagens, 2 vezes com 100 ml de solução saturada de NaCl. Depois de seco com CaCl<sub>2</sub>, foi destilado sob argônio lentamente. Em seguida adicionou-se sódio metálico, benzofenona e o refluxo foi mantido por 8 horas. A solução etílica azul foi destilada sob argônio antes do uso.

A acetona foi mantida em CaSO<sub>4</sub> anidro (240 °C/ 3h) por 12 h. Em seguida destilou-se sob argônio. Adicionou-se KMnO<sub>4</sub> (3g/l), refluxando em seguida até a coloração violeta persistir. O destilado foi recolhido sob peneira molecular 3 A recém ativada (400 °C/ 5 h)

### 5.2 - Síntese dos complexos

As manipulações, em geral, foram conduzidas usando as técnicas Schlenk e alto vácuo sob atmosfera inerte de argônio seco e livre de oxigênio.

#### 5.2.1 - Preparação de [Pt(COD)(ETMAL)] (1a), [Pt(COD)(CBDCA)] (1b),

#### [Pt(DMSO)<sub>2</sub>(ETMAL)] (2a) e [Pt(DMSO)<sub>2</sub>(CBDCA)] (2b)

Em um Schlenk com 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> degasado e protegido da luz, foram adicionados 120 mg (0,324 mmol) de [Pt(COD)Cl<sub>2</sub>]. Em seguida acrescentou-se 0,108 mmol (com 3% de excesso) de AgX e manteve-se o sistema sob agitação por 24 h. A suspensão foi filtrada em uma coluna (15 X 3 cm) utilizando-se 4 cm de α-celulose e o solvente foi completamente evaporado. Com a adição de 2 ml do mesmo solvente e

mais 5 ml de éter etílico ocorreu a formação de um precipitado branco que foi lavado com 15 ml de éter etílico (3 X 5 ml). e mantido sob pressão reduzida por 8 h. Rendimento **(1a)**: 103,2 mg (74 %) Análise exp(calc): C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Pt **(1a)** C 35,90 (36,04), H 3,85 (4,14%); IV (cm<sup>-1</sup>) ν(CO): 1676 (m), 1643 (s); rendimento **(1b)**: 112 mg (78 %); análise exp(calc): C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Pt **(1b)**: C 37,69 (37,77), H 3,80 (4,04 %); IV (cm<sup>-1</sup>) ν(CO): 1.667 (s,br), 1.638 (m,sh).

O procedimento foi semelhante para a preparação dos complexos [Pt(DMSO)<sub>2</sub>(ETMAL)] **(2a)** e [Pt(DMSO)<sub>2</sub>(CBDCA)] **(2b)**, diferenciando no solvente utilizado, neste caso acetona. Os cristais brancos foram formados com a adição de éter etílico. Rendimento **(2a)**: 72 mg (53 %), **(2b)**: 79,2 mg (78 %). Análise exp(cal) C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>S<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Pt **(2a)**: C 22,46 (22,76); H 2,49 (2,59 %); IV (cm<sup>-1</sup>) ν(CO): 1.673 (s,br), 1.642 (s,br), ν(SO): 1.167 (s,br), 1.024 (m,br); rendimento **(2b)**: 79,2 mg (57 %); C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>S<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Pt **(2b)**: C 24,74 (24,35), H 2,28 (3,68 %); IV (cm<sup>-1</sup>) ν(CO): 1.679 (s,br), 1.643 (s,br), ν(SO): 1.152 (s,br), 1.025 (m.br).

### **5.2.2 - Preparação de [Pt<sub>2</sub>(COD)(DPP)(ETMAL)](ETMAL) (3)**

Dissolveu-se 40 mg (0,092 mmol) de [Pt(COD)(ETMAL)] em 2 ml de DMSO degasado. Foram adicionados em seguida 10,8 mg (0,0461 mmol) de DPP. Após 1h de reação, a solução amarela tornou-se avermelhada. Manteve-se a agitação por 24 h. O solvente aquecido foi eliminado à vácuo. O resíduo violeta foi dissolvido em acetona e o precipitado foi formado com a adição lenta de éter etílico. Este procedimento foi repetido várias vezes para garantir a eliminação completa do DMSO. O produto violeta foi recristalizado em CH<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>/éter etílico e mantido no vácuo por 8 h. Rendimento: 28,10 mg (62 %). Análise exp(calc): C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Pt<sub>2</sub> **(3)**: C 39,72 (38,69), H 3,64 (3,43), N 5,67 (5,64 %). IV (cm<sup>-1</sup>) ν(CO): 1.600 ; UV/Vis (MeCN, λ<sub>máx</sub>, nm): 274 (ε =17.124), 505 (ε =1.238).

### **5.2.3 - Preparação de [Pt(DPP)(ETMAL)] (4a), [Pt(DPP)(CBDCA)] (4b),**

### **[Pt<sub>2</sub>(DPP)(ETMAL)<sub>2</sub>] (5a) e [Pt<sub>2</sub>(DPP)(CBDCA)<sub>2</sub>] (5b).**

#### **5.2.3.1 - [Pt(DPP)(ETMAL)] (4 a) e [Pt(DPP)(CBDCA)] (4 b)**

Dissolveu-se 28,5 mg (0,12 mmol) de DPP em 10 ml de MeOH degasado. Acrescentou-se uma solução em MeOH contendo 60 mg (0,12 mmol) de [Pt(DMSO)<sub>2</sub>(CBDCA)]. Após alguns minutos de reação verificou-se a formação da solução amarela. Depois de 3 h, o solvente foi evaporado. O produto foi purificado em coluna com celite, usando CHCl<sub>3</sub> como eluente. Esta solução foi evaporada e os cristais amarelos foram formados com a adição lenta de éter etílico. O produto foi mantido no vácuo por 8 h. Rendimento (**4 a**): ~ 36 mg (60 %), Análise exp(cal): C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Pt (**4 a**): 39,63 (40,79), H 2,45 (2,88), N 9,11 (10,01 %); IV (cm<sup>-1</sup>) ν(CO): 1664 (s), 1631 (s) ν(CN):1553; UV/Vis (MeCN, λ<sub>máx</sub>, nm): 270 (ε = 9.551), 384 (ε = 1.685).

rendimento (**4 b**): 46 mg (77 %); C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Pt (**4 b**): C 41,39 (42,03), H 1,93 (2,82), N 9,32 (9,81 %); IV (cm<sup>-1</sup>) ν(CO): 1.674 (m), 1645 (s), ν(CN): 1.564 (sh,br); UV/Vis (MeCN, λ<sub>máx</sub>, nm): 274 (ε = 15.290), 384 (ε = 2838).

Observação: Deixando a solução em repouso, ocorreu a formação do precipitado amarelo e sobrenadante vermelho. O sobrenadante foi cuidadosamente retirado. Após várias extrações com um mínimo de MeOH, o precipitado amarelo foi redissolvido e cromatografado como descrito no procedimento acima. Posteriormente, o precipitado amarelo foi identificado como a espécie [Pt(DPP)(CBDCA)] e o sobrenadante como o dímero [Pt<sub>2</sub>(DPP)(CBDCA)<sub>2</sub>].

**5.2.3.2 - Procedimento alternativo para a preparação de [Pt(DPP)(ETMAL)] (4 a), [Pt(DPP)(CBDCA)] (4 b), [Pt<sub>2</sub>(DPP)(ETMAL)<sub>2</sub>] (5 a) e [Pt<sub>2</sub>(DPP)(CBDCA)<sub>2</sub>] (5 b).**

Adicionou-se 50 mg (0,9 mmol) de [Pt(DPP)Cl<sub>2</sub>] em um balão contendo 12 ml de MeOH degasado. A esta emulsão acrescentou-se 21 mg (0,9 mmol) de K<sub>2</sub>(ETMAL). A reação foi mantida sob refluxo por 3 h em argônio. O solvente foi eliminado e o produto extraído cuidadosamente com CHCl<sub>3</sub>. O volume do solvente foi reduzido e o complexo bimetálico precipitou com adição lenta de éter etílico. O monômero foi extraído na solução de CHCl<sub>3</sub>. O procedimento foi repetido várias vezes, até a solução extraída permanecer incolor. Os produtos foram mantidos sob pressão reduzida por 6 h. Rendimento monometálico: ~ 7,5 mg (15 %), bimetálico: ~ 29,4 mg (66 %). Observação: este procedimento foi preferencialmente utilizado para a obtenção do complexo (4 b).

**5.2.3.3 - [Pt<sub>2</sub>(DPP)(ETMAL)<sub>2</sub>] (5 a) e [Pt<sub>2</sub>(DPP)(CBDCA)<sub>2</sub>] (5 b)**

Em um balão com 10 ml de MeOH degasado foram dissolvidos 40 mg (0,08 mmol) de [Pt(DMSO)<sub>2</sub>(CBDCA)]. Em seguida adicionou-se uma solução contendo 9,5 mg (0,04 mmol) de DPP. Manteve-se a reação sob refluxo brando, em atmosfera de argônio por 6h. Após esse tempo, o solvente foi completamente evaporado e o produto redissolvido em CHCl<sub>3</sub>. O precipitado vermelho foi formado com a adição de éter etílico. O produto monometálico (4 b) foi extraído na solução de CHCl<sub>3</sub>. O produto foi lavado várias vezes com CHCl<sub>3</sub>/éter etílico. Nota; na preparação do complexo (5 a) a reação foi conduzida a temperatura ambiente por 4 horas. Rendimento (5 b): 10 mg (27 %). Análise exp(calc): C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Pt<sub>2</sub> (5 a): C 34,82 (32,59), H 2,35 (2,51), N 7,31 (6,33 %); IV (cm<sup>-1</sup>) v (CO): 1.670 (s, br). C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Pt<sub>2</sub> (5 b): C 32,31 (34,37), H 2,25 (2,44), N 6,65 (6,17 %); IV (cm<sup>-1</sup>) v (CO): 1.663 (s, br).

#### **5.2.4 - Preparação de [Pt(DPP)Cl<sub>2</sub>] (6) e [Pt<sub>2</sub>(DPP)Cl<sub>4</sub>].H<sub>2</sub>O (7)**

Em uma solução contendo 56,2 mg (0,24 mmol) de DPP em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foram adicionados 100 mg (0,24 mmol) de [Pt(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. Após 1 h e 30 min de reação, manteve-se a solução em repouso. A solução amarela contendo o complexo **6** foi filtrada. O precipitado vermelho (**7**) foi lavado várias vezes com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para extrair completamente o complexo **6** e em seguida várias vezes com acetona/éter etílico, para a eliminação do DMSO. A solução contendo **6** em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi evaporada. Adicionou-se éter etílico/acetona para a formação dos cristais amarelos. Os produtos foram mantidos no vácuo por 8 h. Rendimento **6**: ~ 10 mg (17 %), **7**: ~ 65,3 mg (71 %). Análise exp(calc): C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>Pt (**6**): C 34,88 (33,56), H 1,53 (1,99), N 10,26 (11,99 %); IV (cm<sup>-1</sup>) v (Pt-Cl): 350 (m, sh), 336 (s,br), 318 (w); C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>4</sub>Pt<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (**7**): C 21,42 (21,44), H 1,31 (1,54) e N 7,31 (7,14 %); IV (cm<sup>-1</sup>) v(Pt-Cl): 350 (s, br), 336(s, br), 296 (m).

#### **5.2.5 -Preparação de [Pt(QTPY)(ETMAL)] (8 a) e [Pt(QTPY)(CBDCA)] (8 b) e [Pt<sub>2</sub>(QTPY)(CBDCA)<sub>2</sub>] (9)**

##### **5.2.5.1 - [Pt(QTPY)(ETMAL)] (8 a) e [Pt(QTPY)(CBDCA)] (8 b)**

Em uma solução contendo 18,85 mg (0,06 mmol) de QTPY em MeOH, adicionou-se uma solução 30 mg (0,06 mmol) de [Pt(DMSO)<sub>2</sub>(CBDCA)] preparada no mesmo solvente. Deixou-se agitando por 5 h. O MeOH foi evaporado completamente e o produto recristalizado em acetona/éter etílico, resultando na formação de cristais amarelos . O produto foi purificado em coluna com celite, usando CHCl<sub>3</sub> como eluente. Os cristais amarelos foram mantidos no vácuo por 8 h. Rendimento **8 b**: 36 mg (68 %). Análise exp(calc) C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Pt (**8 a**): C 44,76(47,24), H 2,16 (3,15) e N 8,05 (8,81 %); IV (cm<sup>-1</sup>) v (CO): 1.673 (m), 1.644 (m), v (CN): 1.558 (w); UV/Vis (MeCN, λ<sub>máx</sub>, nm): 270. (ε = 8.462), 370 (ε = 1.154). C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Pt (**8 b**): C 46,80 (48,25), H 2,51 (3,12) e N 8,41 (8,66 %); IV (cm<sup>-1</sup>) v (CO): 1.669 (m), 1.653 (m), v (CN): 1.547 (w,sh); UV/Vis (MeCN, λ<sub>máx</sub>, nm): 274 (ε = 9.903), 372 (ε = 1.618).

### 5.2.5.2 - [Pt<sub>2</sub>(QTPY)(CBDCA)<sub>2</sub>] (9)

Adicionou-se 40 mg (0,08 mmol) de [Pt(DMSO)<sub>2</sub>(CBDCA)] em um balão contendo 25 ml de etileno glicoldimetiléter degasado, previamente destilado. Em seguida acrescentou-se 12,4 mg (0,04 mmol) de QTPY. A reação foi mantida sob refluxo (80 °C) por 8 h. O solvente foi evaporado e a espécie monomérica [Pt(QTPY)(CBDCA)], formada em maior rendimento, foi extraída com a adição da mistura éter etílico/acetona. O produto foi purificado como descrito no procedimento anterior. O complexo bimetálico amarelo [Pt<sub>2</sub>(QTPY)(CBDCA)<sub>2</sub>] foi mantido sob pressão reduzida por 6h. Rendimento: ~ 12 mg (30 %). Análise exp(calc): C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Pt<sub>2</sub> (9): C 38,73 (39,02), H 2,57 (2,64), N 5,73 (5,69 %); IV (cm<sup>-1</sup>) v (CO): 1.640 (m,br).

### 5.2.6 - Preparação de [Pt(DMBPY)(ETMAL)] (10a), [Pt(DMBPY)(CBDCA)] (10b), [Pt(DFBPY)(ETMAL)] (11a), [Pt(DFBPY)(CBDCA)] (11b), [Pt(BPYKE)(ETMAL)] (12a) e [Pt(BPYKE)(CBDCA)] (12b)

Em 10 ml de MeOH degasado foram adicionados 40 mg (0,08 mmol) de [Pt(DMSO)<sub>2</sub>X] e em seguida, a esta solução acrescentou-se 0,08 mmol de L (α-diimina). A reação foi conduzida por 5 h sob refluxo (para BPYKE o tempo foi de 8 h). O solvente foi evaporado e o produto recristalizado em éter etílico/acetona. Os cristais amarelos foram mantidos no vácuo por 6 h. Rendimento **10 a**: 36,8 mg (87 %), **12 a**: 29,8 mg (73 %). Análise exp(calc) C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt (**10 a**): C 40,10 (40,08), H 2,48 (3,56) e N 5,26 (5,49 %); v (CO): 1.674 (s, sp) 1.648 (m,s), v (CN): 1.549 (w,sh); UV/Vis (MeCN, λ<sub>máx</sub>, nm): 266(ε = 69.333), 357 (ε = 13.667); C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt (**10 b**): C 40,40 (41,46), H 2,63 (3,48), N 4,97 (5,37 %); IV (cm<sup>-1</sup>) v (CO): 1.653 (m, s), 1.643 (m, sp), v(CN): 1.551 (w, sh). UV/Vis (MeCN, λ<sub>máx</sub>, nm): 268 (ε = 17.471), 360 (ε = 3.129); C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt (**11 a**): C 51,24 (51,26), H 2,43 (3,35) e N 4,33 (4,43 %), %); IV (cm<sup>-1</sup>) v (CO): 1.663 (s, sp), 1.642 (s, sp) v (CN): 1.534 (w, sh); UV/Vis (MeCN, λ<sub>máx</sub>, nm): 286 (ε = 92.533), 376 (ε = 17.600). C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Pt (**12 a**): C 34,76 (37,73), H 2,08 (2,77), N 4,99 (5,50 %);

IV ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  (CO): 1.669 (m), 1.653 (m),  $\nu$  (CN): 1.547 (w,sh). UV/Vis (MeCN,  $\lambda_{\text{máx}}$ , nm): 268 ( $\epsilon = 13.843$ ), 372 ( $\epsilon = 1.623$ ).  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{Pt}$  (**12 b**): C 37,13 (39,16), H 1,93 (2,71), N 4,91 (5,37%); IV  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  (CO): 1.647 (s, br); UV/Vis (MeCN,  $\lambda_{\text{máx}}$ , nm): 266 ( $\epsilon = 12.035$ ), 376 ( $\epsilon = 1.600$ ).

#### **5.2.7 - Preparação de [Pt(BCP)(CBDCA)].4H<sub>2</sub>O (13 b)**

Em uma solução contendo 40 mg (0,08 mmol) de [Pt(DMSO)<sub>2</sub>(CBDCA)] em MeOH degasado, foram adicionados 47,38 mg (0,0824 mmol) de BCP. Manteve-se a reação sob refluxo por 8 h, resultando em uma solução marron levemente amarelada. Em seguida, todo o solvente foi evaporado, e o produto lavado várias vezes com acetona. Os cristais dourados foram mantidos no vácuo com aquecimento por 8 h. Rendimento: ~ 28 mg (70 %). Análise exp(calc):  $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}_2\text{Pt}.4\text{H}_2\text{O}$  (**13 b**): C 35,48 (38,06), H 3,07 (2,58) e N 2,24 (2,77 %); IV ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  (CO): 1.646 (s,br),  $\nu$  (CN): 1.543 (w,sh),  $\nu$  (SO): 1.194 (s,br), 1.035 (m,br). UV/Vis (MeOH,  $\lambda_{\text{máx}}$ , nm): 221 ( $\epsilon = 11.424$ ), 351 ( $\epsilon = 969$ ).

#### **5.2.8 - Preparação de [Pt(STSPY)(CBDCA)].3H<sub>2</sub>O (14b)**

Em uma solução contendo 40 mg (0,08 mmol) de [Pt(DMSO)<sub>2</sub>(CBDCA)] em MeOH degasado, foi adicionado 0,08 mmol de STSPY. Manteve-se a reação sob refluxo sob argônio por 8 h. Houve a formação de uma solução vermelha. Após esse tempo de reação, o solvente foi evaporado e os cristais vermelhos foram formados com a adição de acetona e éter etílico. O produto foi mantido sob pressão reduzida e aquecimento. Rendimento: ~ 75 mg (84 %) Análise exp(calc):  $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}_3\text{Na}_3\text{Pt}.3\text{H}_2\text{O}$  (**14 b**): C 32,66 (35,49), H 2,55 (1,86) e N 5,09 (5,17 %); IV ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  (CO): 1641 (s,br),  $\nu$  (CN): 1526 (w),  $\nu$  (SO) 1189 (s,br), 1119 (m,br); UV/Vis (MeOH,  $\lambda_{\text{máx}}$ , nm): 278 ( $\epsilon = 13.664$ ), 350 ( $\epsilon = 4.332$ ).

## **Apêndices**

I - Espectros de RMN  $^1\text{H}$

II - Espectros de RMN  $^{195}\text{Pt}$

III - Espectros eletrônicos UV/Vis

IV - Espectros de IV

V - Testes preliminares de microcalorimetria

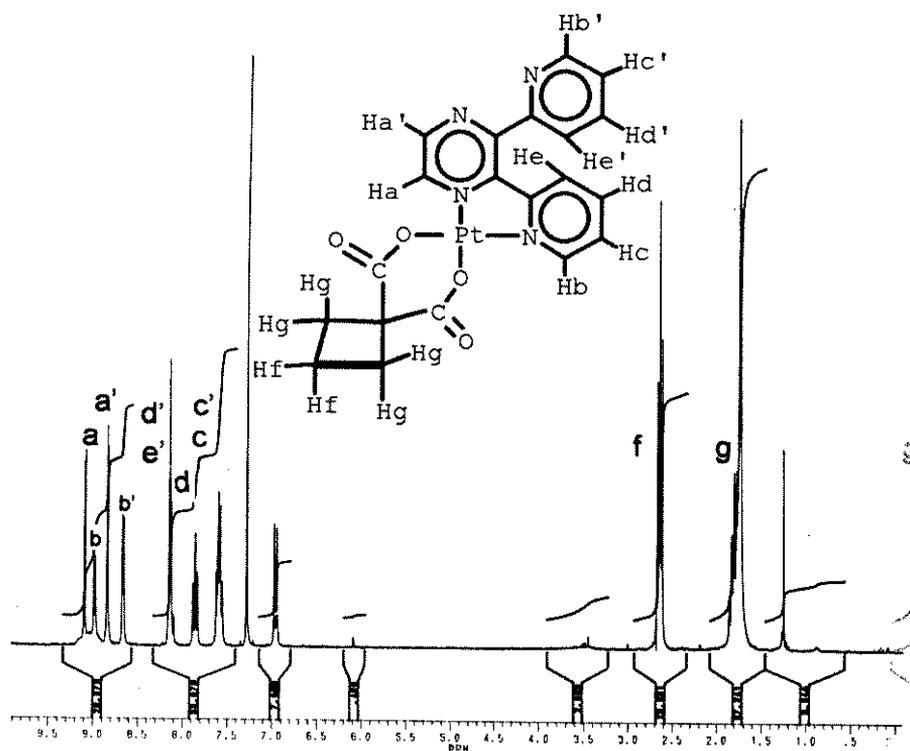
VI - Testes preliminares de inibição enzimática

## APÊNDICE I

### ESPECTROS DE RMN <sup>1</sup>H

**Tabela I.1** - Dados de RMN <sup>1</sup>H do [Pt(DPP)(CBDCA)] (**5 b**) em CDCl<sub>3</sub>/TMS em (\* sobreposição de sinais)

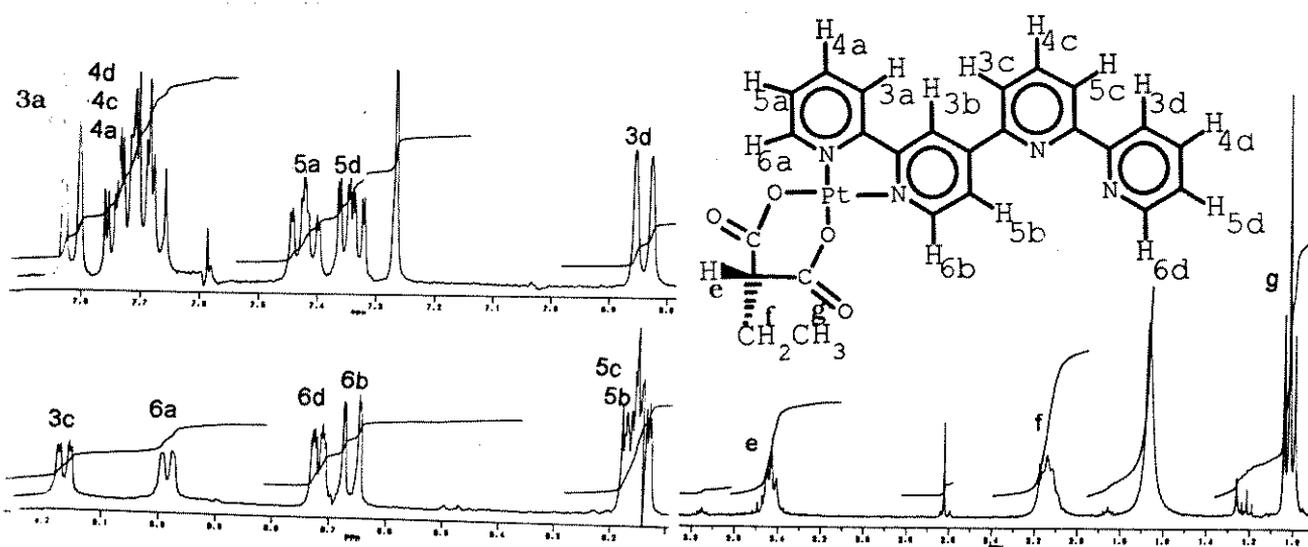
H <sub>x</sub> e deslocamento químico (δ = ppm)	multiplicidade e J <sub>x-y</sub> (Hz)
a 9,08	d, 1 H, J <sub>aa'</sub> 2,9
a' 8,83	d, 1 H, J <sub>a'a</sub> 2,9
b 8,97	d, 1 H, J <sub>bc</sub> 4,8
b' 8,65	d, 1 H, J <sub>b'c'</sub> 4,8
c' 7,61	m*, 1H
c 7,54	m*, 1 H
d 7,83	dd, 1H, J <sub>de, dc</sub> 8,2, J <sub>db</sub> 1,4
d' 8,14	m*, 1H
e' 8,15	m*, 1H
e 6,95	d, 1H J <sub>ed</sub> 8,2
f 2,65	t, 4 H, J <sub>fg</sub> 7,9
g 1,82	qt, 2H, J <sub>gf</sub> 7,9



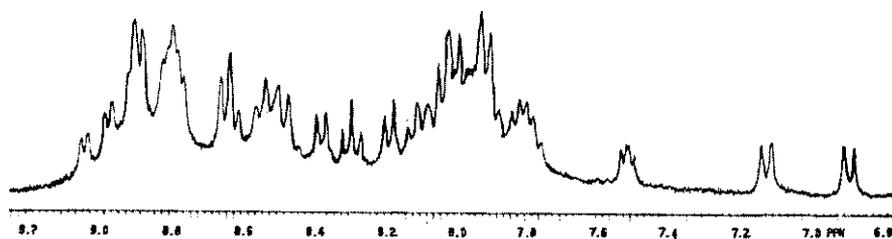
**Fig. I.1**

**Tabela I.2** - Dados de RMN  $^1\text{H}$  do  $[\text{Pt}(\text{GTPY})(\text{ETMAL})]$  (**8 a**) em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$   
 (# sobreposição de sinais, \* sinal com baixa resolução)

$\text{H}_x$ e deslocamento químico ( $\delta = \text{ppm}$ )	atribuição e multiplicidade
3c 9,17	dd, 1H, $J_{3c,5c-4c}$ 5,7, $J_{3c,5c}$ 1,52
6a 9,15	dd*, 1H, $J_{6a-5a}$ 4,9, $J_{6a-4a} \cong 0,5$
6d 8,72	dd*, 1H, $J_{6d-5d}$ 4,8, $J_{6d-4d} \cong 0,5$
6b 8,66	dd, 1H, $J_{6b-5b}$ 7,59, $J_{6b-3b}$ 0,7
3b, 5b, 5c 8,17 - 8,15	m#, 3H
3a 7,81	d, 1H, $J_{3a-4a}$ 7,5
4d,4a,4c,3d 7,75 - 7,65	m#, 4H
5a 7,43	ddd*, 1H, $J_{5a-4a}$ 6,73 $J_{5a-6a}$ 6,4 $J_{5a-3a}$ 1,2
5d 7,35	ddd*, 1H, $J_{5d-4d}$ 7,5 $J_{5d-6d}$ 4,9 $J_{5d-3d}$ 1,1
3d 6,83	d, 1H, $J_{3d-4d}$ 8,24
e 3,43	t*, 1H, $J_{ef}$ 6,8
f 2,15	qt, 2H, $J_{fc}$ , $J_{fa}$ 6,8
g 1,04	t, 3H, $J_{gf}$ 6,8



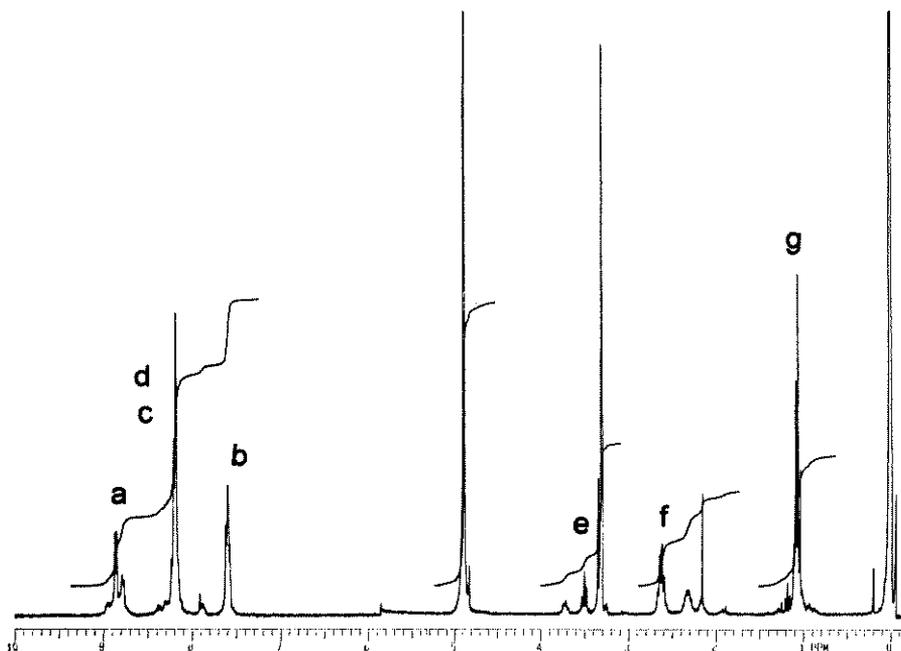
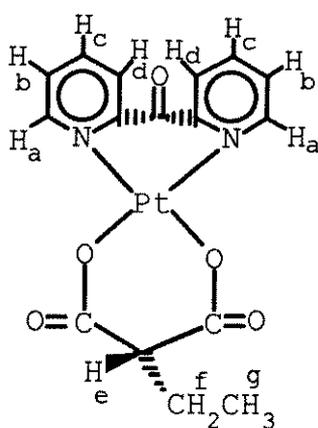
**Fig. I.2a**



**Fig I.2b:** região dos prótons aromáticos do **9** em  $\text{DMSO}-d_6$

**Tabela I.3** - Dados de RMN  $^1\text{H}$  do  $[\text{Pt}(\text{BYCE})(\text{ETMAL})]$  (**12 a**) em  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$ .  
 (\* sobreposição de sinais)

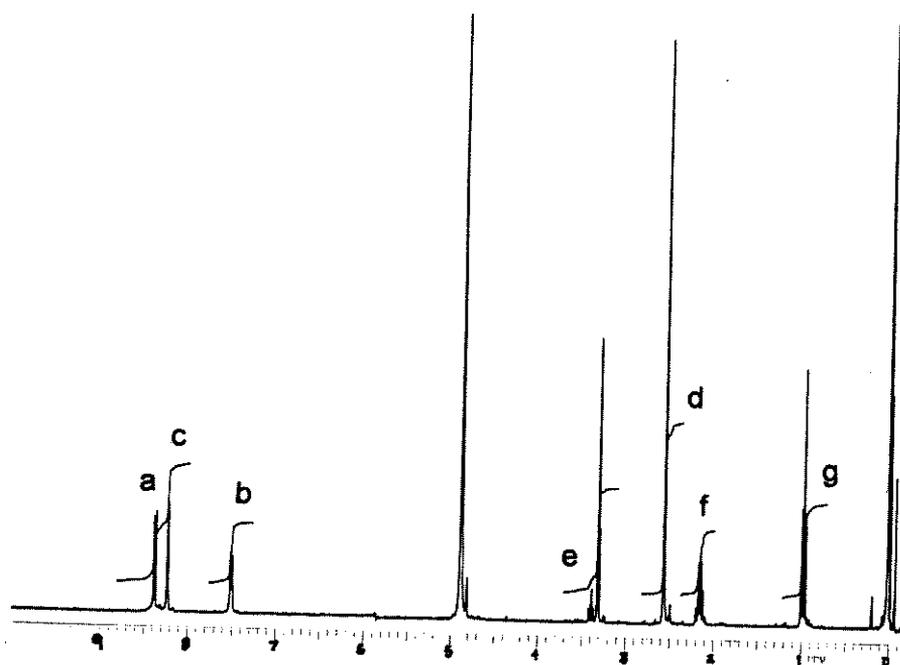
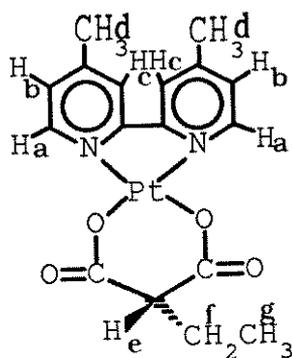
$\text{H}_x$ e deslocamento químico ( $\delta = \text{ppm}$ )	multiplicidade e $J_{x-y}$ (Hz)
a 8,86	d, 2H, $J_{ab}$ 5,5 $J_{ac} \cong 0$
d,c 8,19	$m^*$ , 4 H
b 7,59	ddd, 2 H, $J_{ba}$ 5,2, $J_{bc}$ 6,2, $J_{bd}$ 2,4
e 3,63	t, 1 H, $J_{ef}$ 7,4
f 2,63	qt, 2 H, $J_{fe}$ , $J_{fg}$ 7,4
g 1,83	t, 3 H, $J_{gf}$ 7,4



**Fig.I.3**

**Tabela I.4** - Dados de RMN  $^1\text{H}$  do  $[\text{Pt}(\text{DMBY})(\text{ETMAL})]$  (**10a**) em  $\text{CD}_3\text{OD}$  / TMS

$\text{H}_x$ e deslocamento químico ( $\delta = \text{ppm}$ )	atribuição e multiplicidade
a 8,37	d, 2H, $J_{ab}$ 5,9
b 7,50	d, 2H, $J_{ba}$ 5,9
c 8,23	s, 2H
d 2,56	s, 6H
e 2,65	t, 2H, $J_{ef}$ 7,3
f 2,15	q, 2H, $J_{fg}$ , $J_{fe}$ 7,4
g 0,98	t, 3H, $J_{gf}$ 7,4



**Fig.I.4**

## Apêndice II

### RMN $^{195}\text{Pt}$

#### 1- Cálculo do deslocamento químico tendo como padrão externo $\text{K}_2\text{PtCl}_4$

$$\begin{aligned}\nu_{\text{TMS}} &= \text{SF} + \text{O}_1 \text{ (Hz)} \\ &= 300.130.000 + 4357,61 \\ &= 300.134.358,0 \text{ Hz}\end{aligned}$$

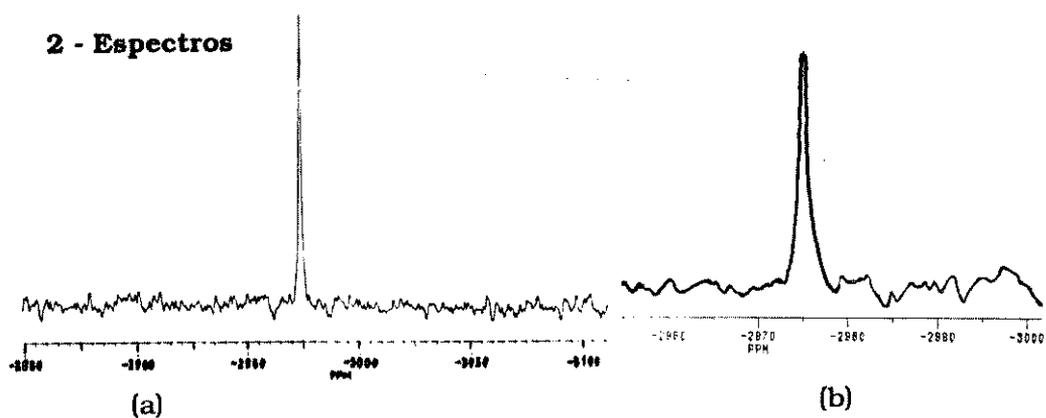
$$\begin{aligned}\nu_{\text{K}_2\text{PtCl}_4} &= \text{SF} + \text{O}_1 \text{ (Hz)} \\ &= 64.310.710,000 + 105.416,884 \text{ Hz} \\ &= 64.416.126,884 \text{ Hz}\end{aligned}$$

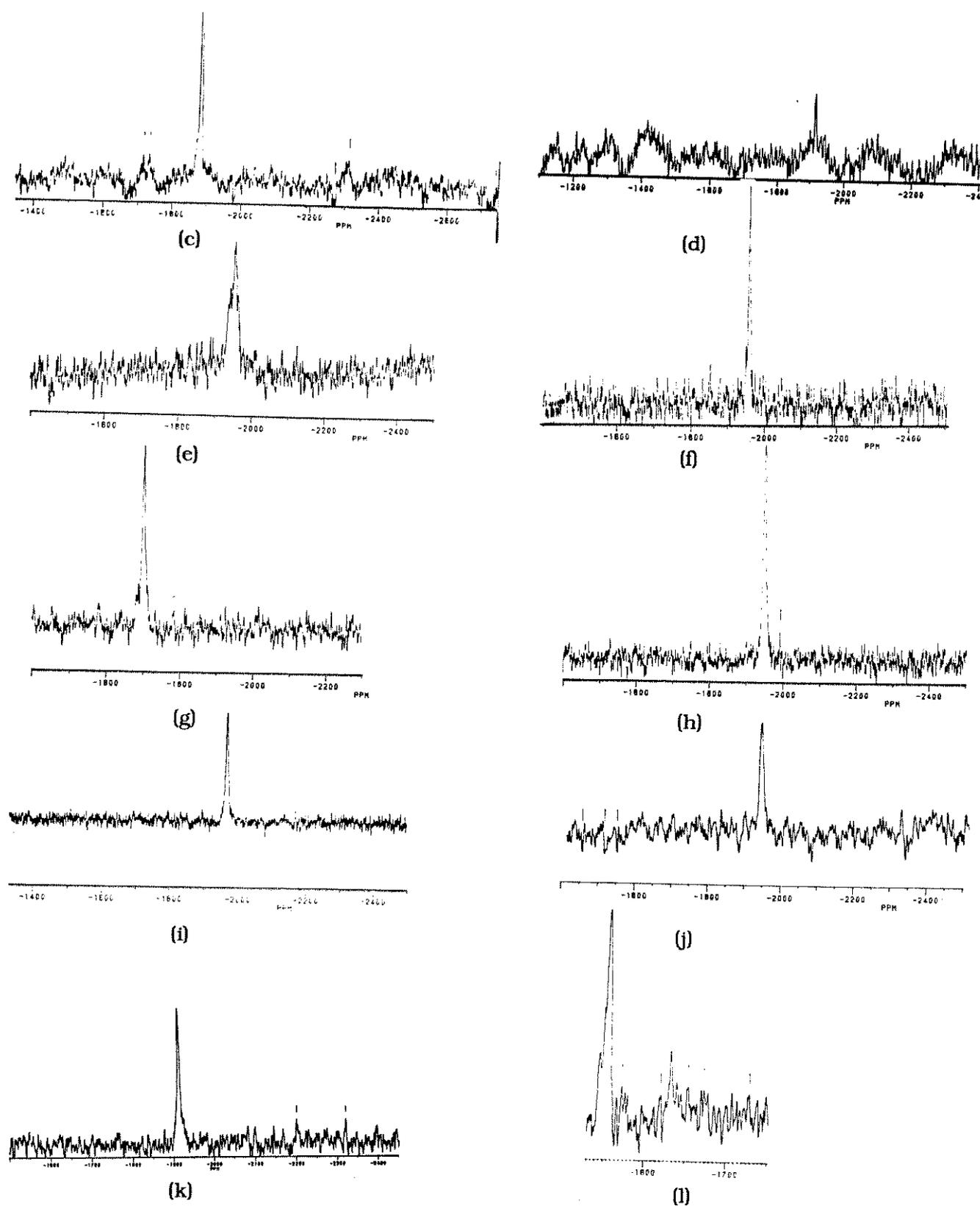
$$\nu_{\text{AMOSTRA}} = 64.310.710,000 + X \text{ (Hz)}$$

$$\nu_{\text{K}_2\text{PtCl}_4} - \nu_{\text{amostra}} = \Delta \text{ (Hz)}$$

$$\begin{aligned}\Delta(\text{Hz}) &= \Delta\text{ppm} \\ &\text{SF}\phi\end{aligned}$$

$$\delta_{\text{amostra}} = -1624 - \Delta \text{ ppm}$$





**Fig II:** (a) **1 a** em  $\text{CHCl}_3 / \text{D}_2\text{O}$ , (b) **3** em  $\text{CHCl}_3 / \text{D}_2\text{O}$ , (c) **4 a** em  $\text{CHCl}_3 / \text{D}_2\text{O}$ , (d) **4 b** em  $\text{CHCl}_3 / \text{D}_2\text{O}$ , (e) **8 a** em  $\text{CHCl}_3 / \text{D}_2\text{O}$ , (f) **8 b** em  $\text{CHCl}_3 / \text{D}_2\text{O}$ , (g) **12 b** em  $\text{MeOH} / \text{D}_2\text{O}$ , (h) **10 a** em  $\text{CHCl}_3 / \text{D}_2\text{O}$ , **10 b** em  $\text{CHCl}_3 / \text{D}_2\text{O}$ , (j) **11 a** em  $\text{CHCl}_3 / \text{D}_2\text{O}$  (k) **13 b** em  $\text{MeOH} / \text{D}_2\text{O}$  (l) **14 b** em  $\text{MeOH} / \text{D}_2\text{O}$

Apêndice III

Espectro eletrônico UV/Vis

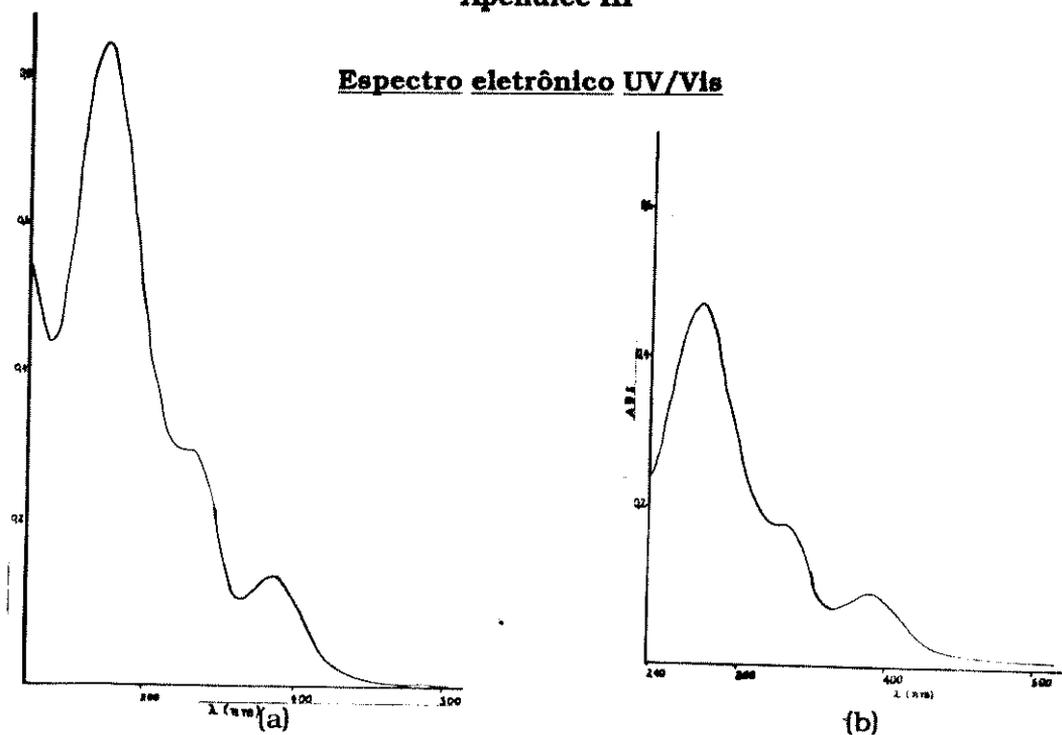


Fig III.1 - (a) **5 a** ( $8,9 \times 10^{-5}$  M em MeCN) e (b) **5 b** ( $5,25 \times 10^{-5}$  M em MeCN)

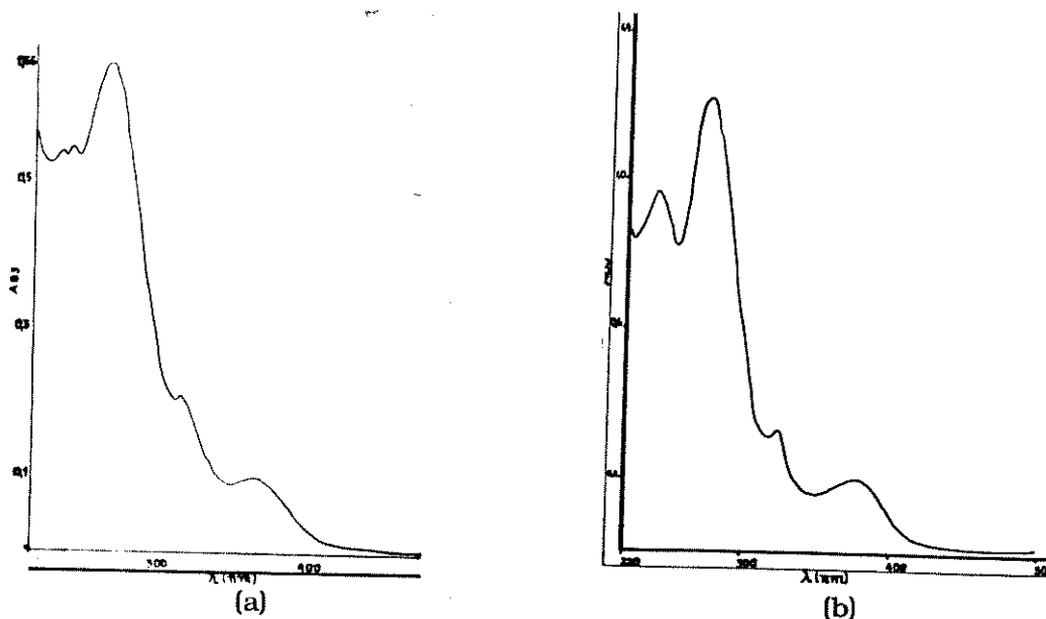
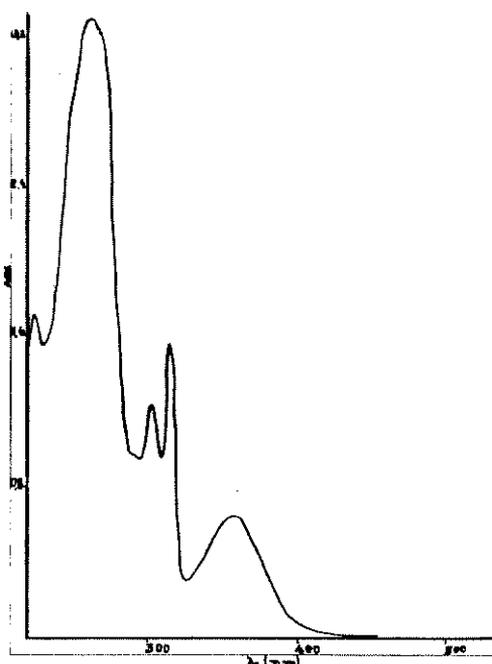
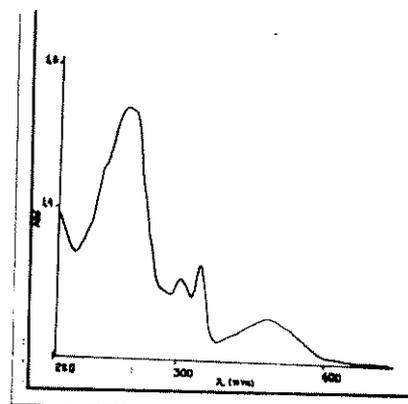


Fig. III.2 (a) - **8 a** ( $7,8 \times 10^{-5}$  M em MeCN) e (b) **8 b** ( $6,18 \times 10^{-5}$  M em MeCN)

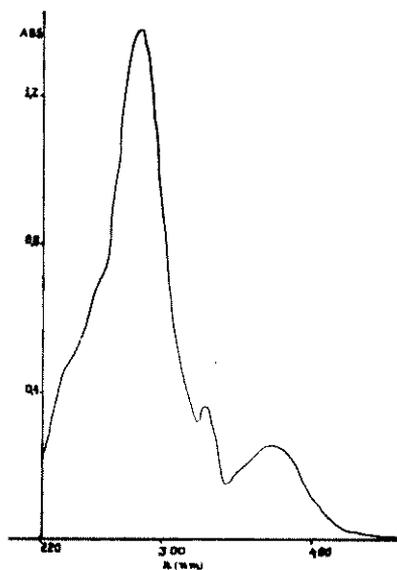


(a)

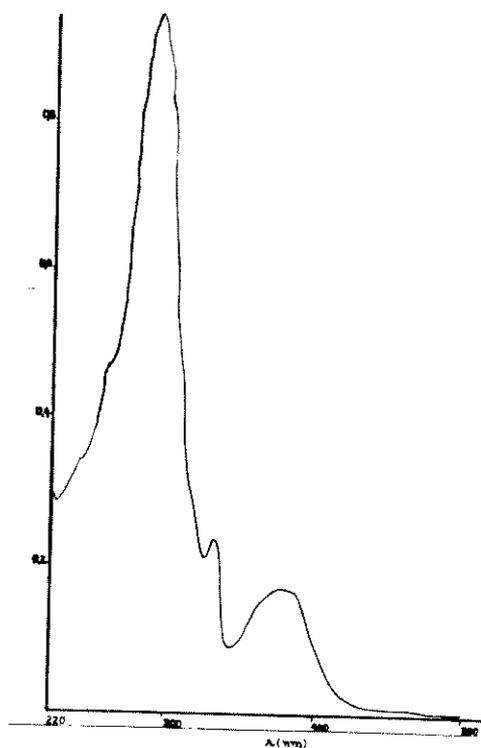


(b)

Fig.III.3 - (a) **10 a** ( $7,7 \times 10^{-5}$  M em MeCN) e (b) **10 b** ( $4,8 \times 10^{-5}$  em MeCN)

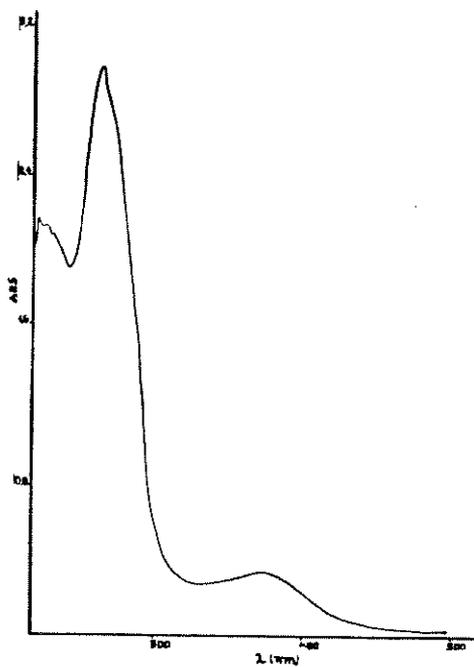


(a)

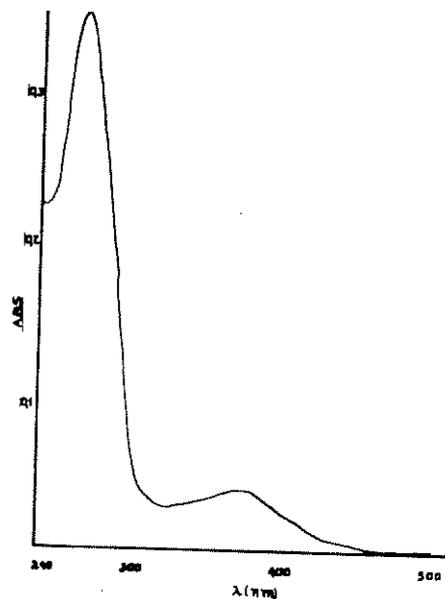


(b)

Fig.III.4 - (a) **11 a** ( $1,5 \times 10^{-4}$  M em MeCN) e (b) **11 b** ( $6,2 \times 10^{-5}$  M em MeCN)

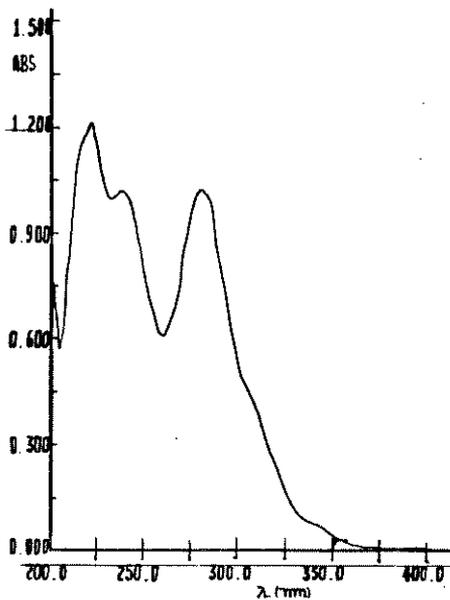


(a)

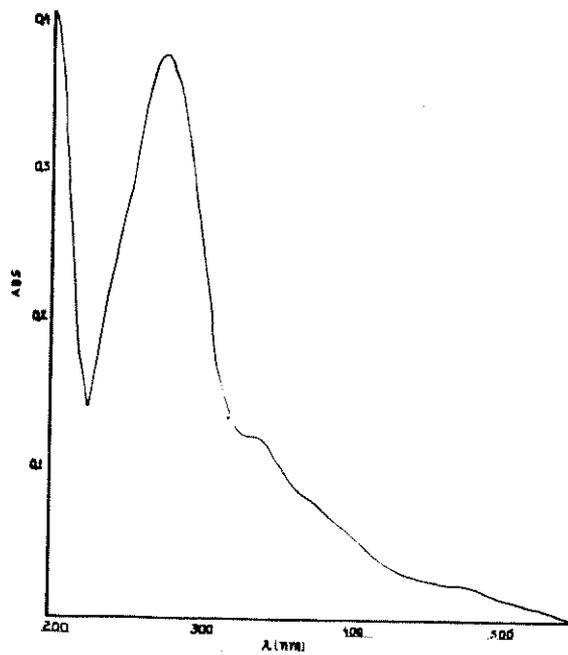


(b)

Fig.III.5 - (a) **12 a** ( $2,16 \times 10^{-4}$  M em MeCN) e (b) **12 b** ( $5,75 \times 10^{-5}$  M em MeCN)



(a)



(b)

Fig.III.6 - (a) **13 b** ( $3,3 \times 10^{-6}$  M em MeOH) e (b) **14 b** ( $2,8 \times 10^{-6}$  M em MeOH)

Apêndice IV

**Espectros IV**

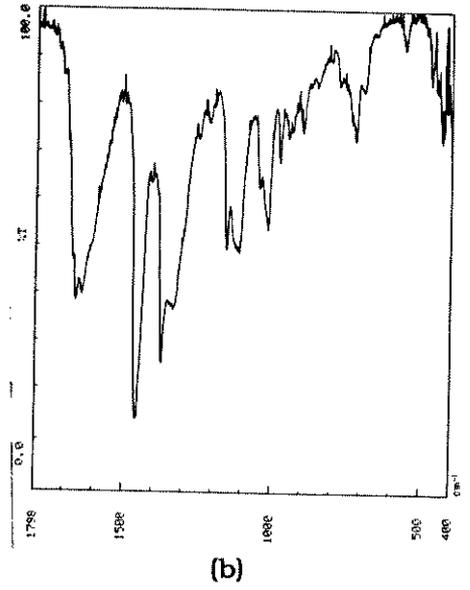
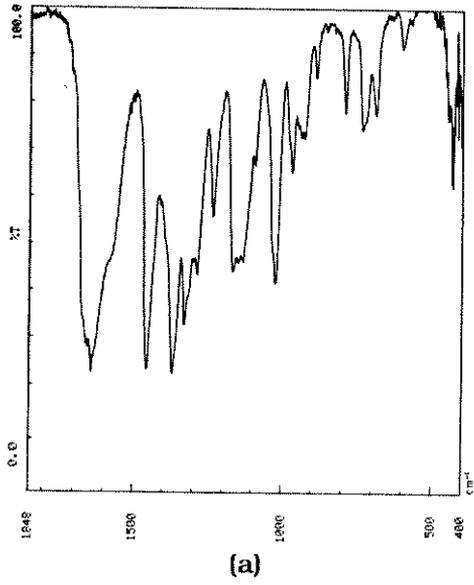


Fig.IV.1 - (a) **2 a e** (b) **2 b**

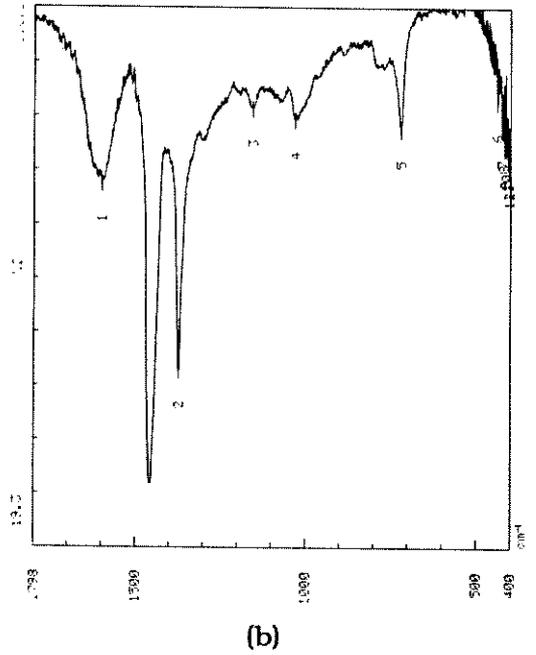
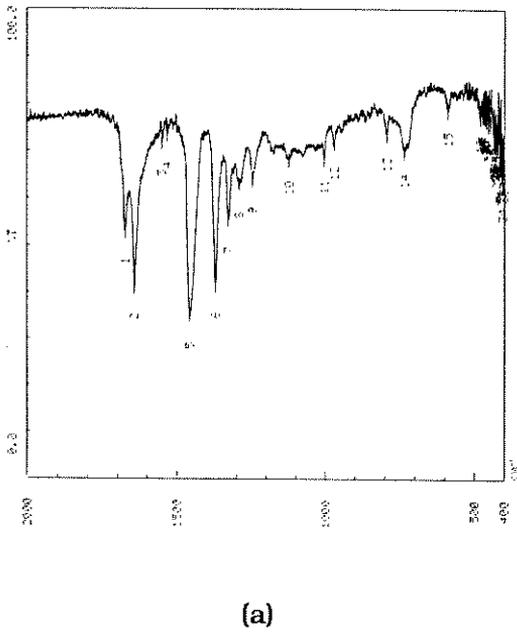


Fig.IV.2 - (a) **1 a e** (b) **3**

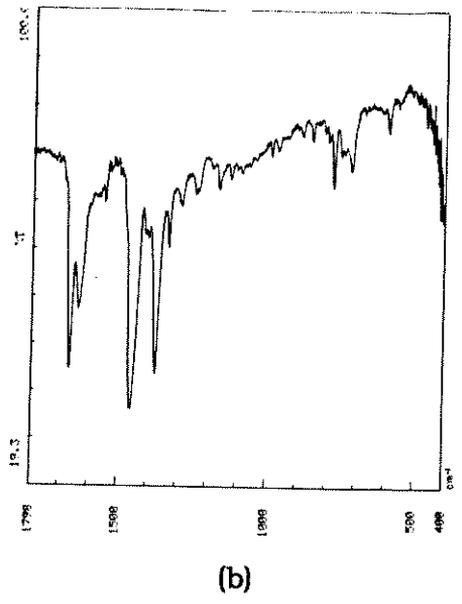
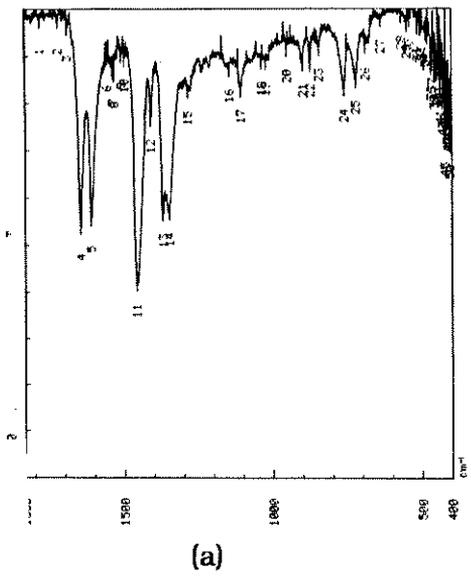


Fig.IV.3 - (a) 4 a e (b) 4 b

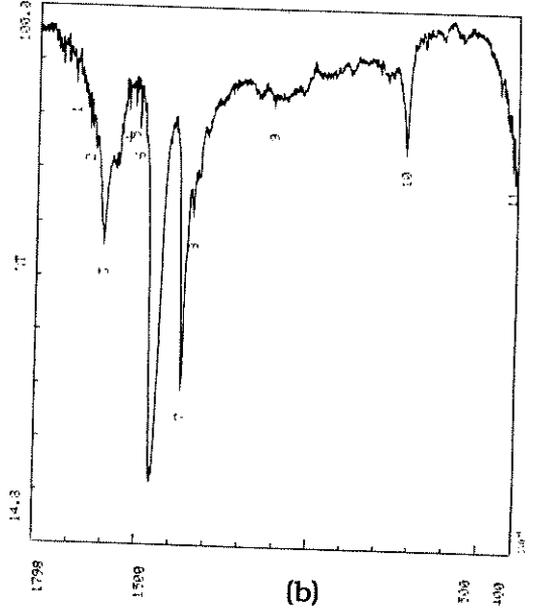
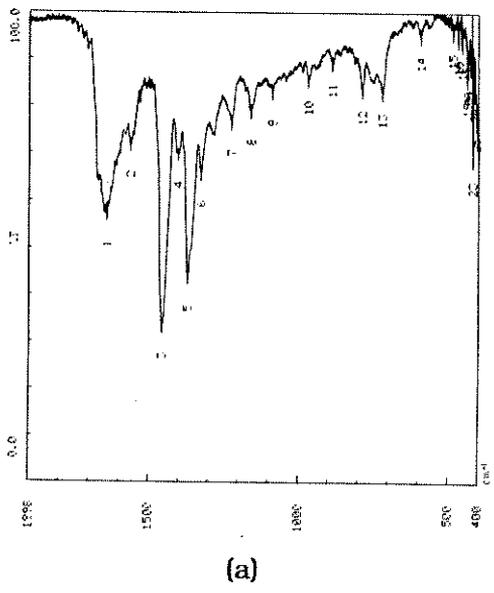
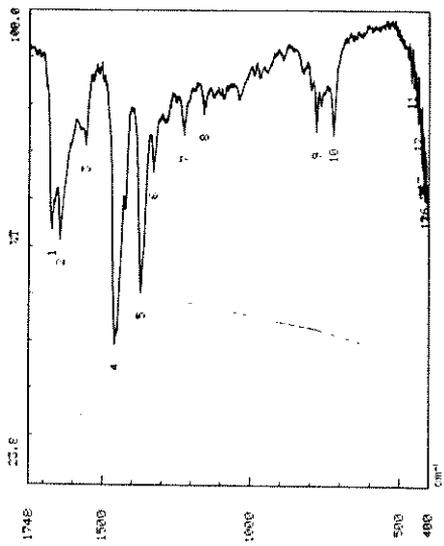
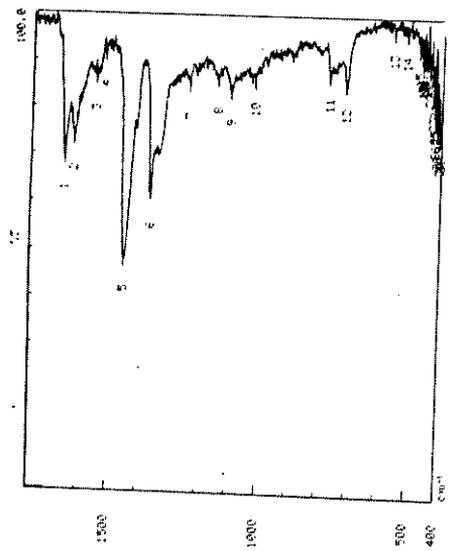


Fig.IV.3 - (a) 5 a e (b) 5 b

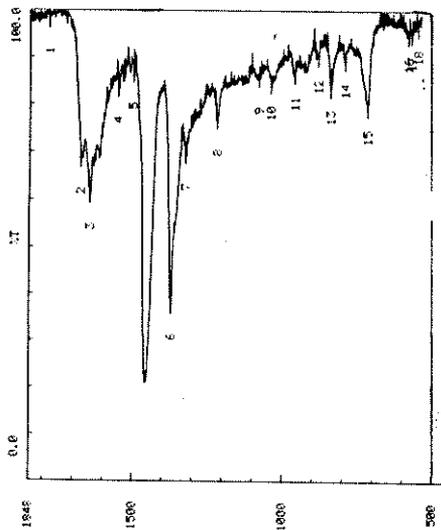


(a)

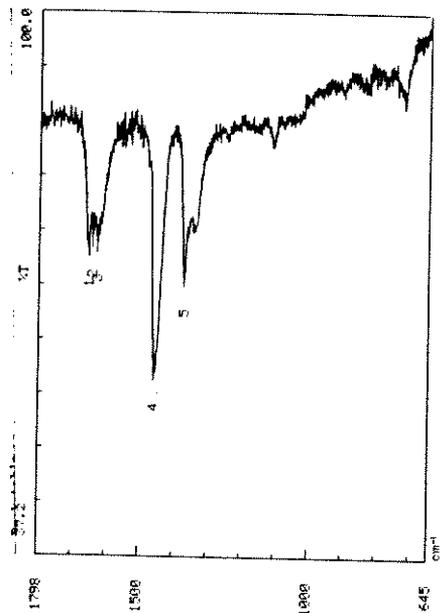


(b)

Fig.IV.3 - (a) **8 a** e (b) **8 b**

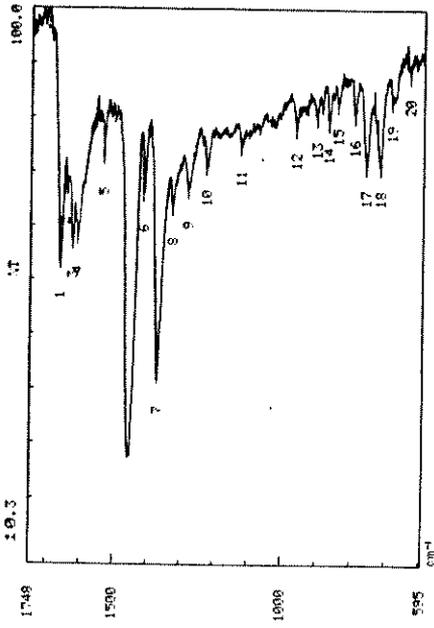


(a)

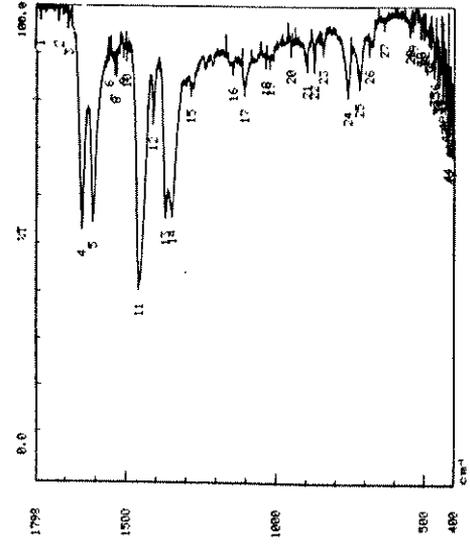


(b)

Fig.IV.4 - (a) **10 a** e (b) **10 b**

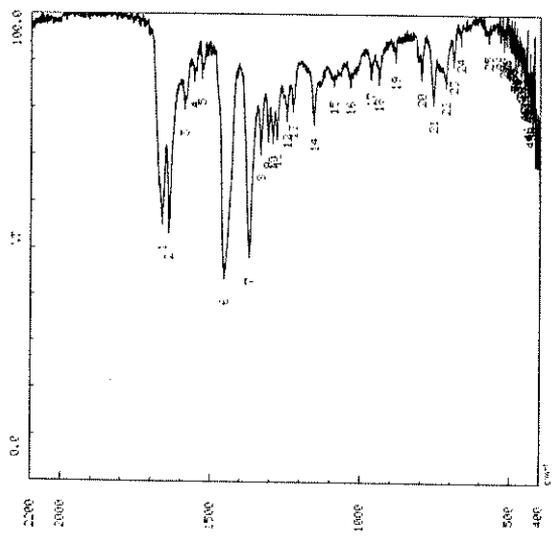


(a)

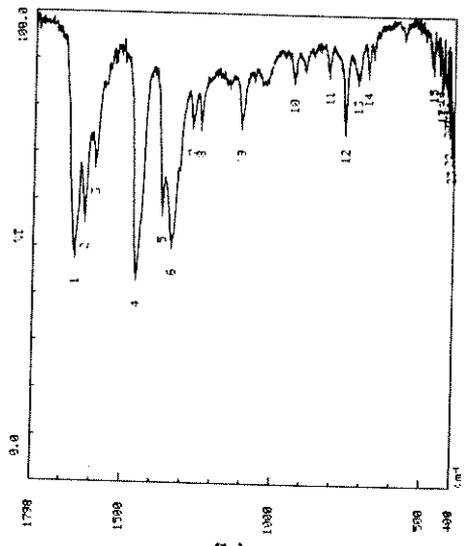


(b)

Fig.IV.5 - (a) 11 a e (b) 11 b

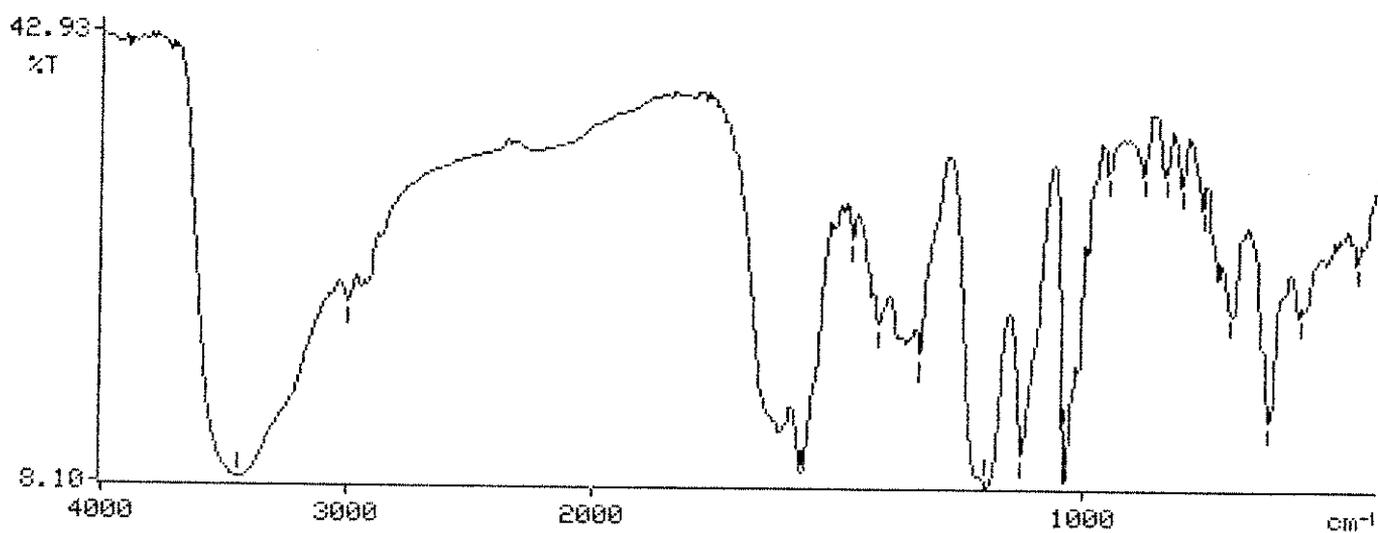


(a)

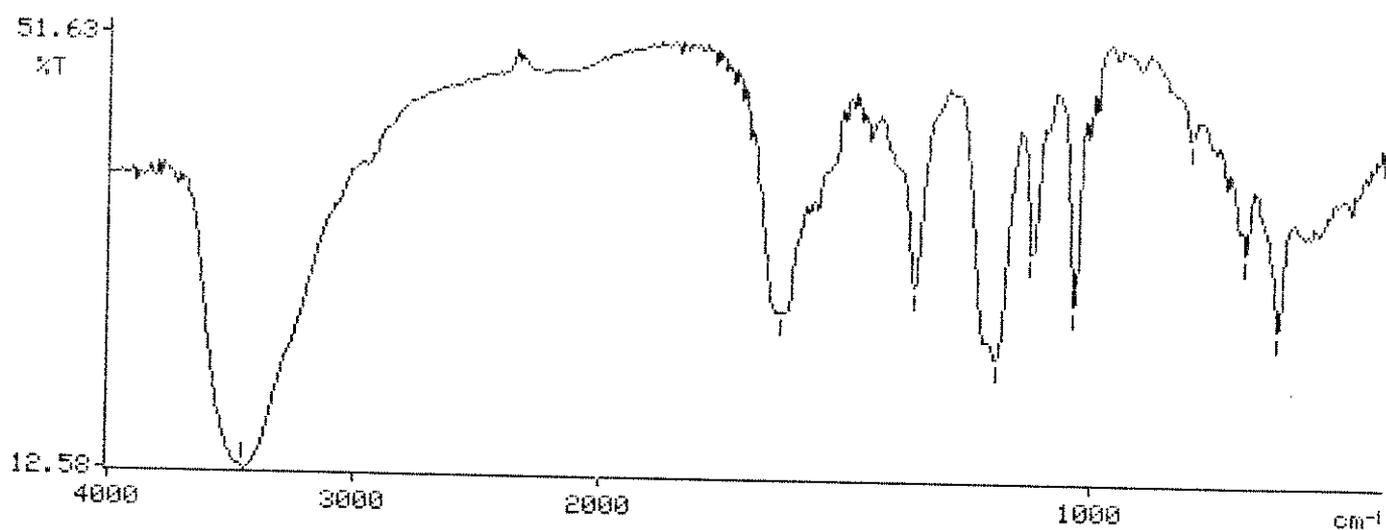


(b)

Fig.IV.6 - (a) 12 a e (b) 12 b



(a)



(b)

Fig.IV.8 - (a) **13 b** e (b) **14 b**

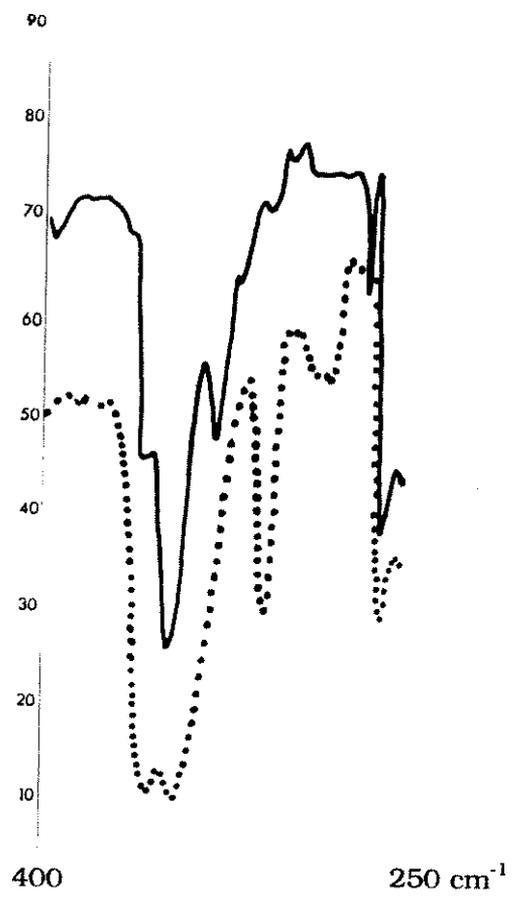


Fig.IV.9 - 6 (—) e 7 (....)

## Apêndice V

### **Testes microcalorimétricos preliminares da interação do complexo 13 b com DNA (calf thymus).**

#### **1- Método**

Titulação microcalorimétrica.<sup>1</sup>

#### **2 - Preparação da solução de DNA**

Os materiais foram limpos e manipulados cuidadosamente para evitar o contato do DNA com qualquer protease.

Pequenas porções do DNA (sal de sódio, D - 1501 da Sigma) foram separadas e colocadas em um balão de 10 ml. Acrescentou-se lentamente a solução de tampão fosfato (pH 6,8). A solução foi mantida em repouso por 48 h. A concentração foi determinada com o espectro eletrônico UV,<sup>2</sup> em  $\lambda = 260 \text{ nm}$ , considerando  $\epsilon = 6650$ .

#### **3 - Avaliação preliminar do calor de interação**

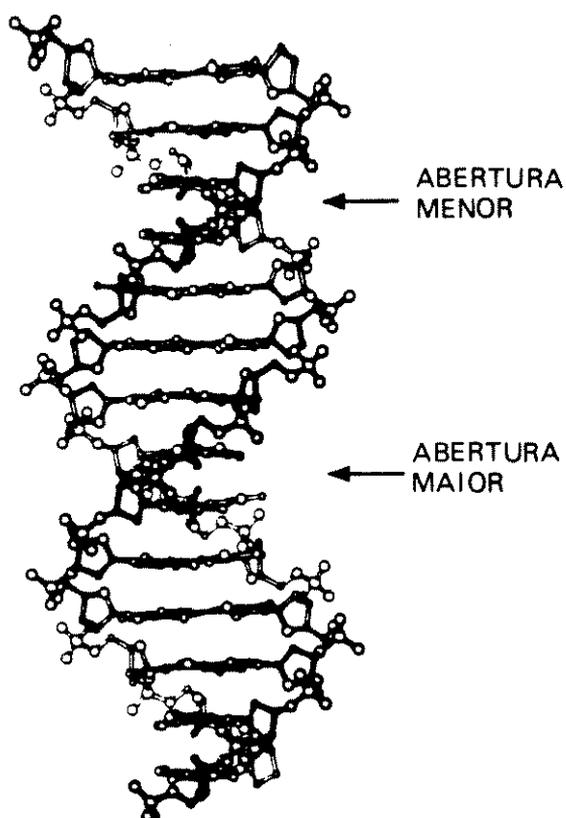
Inicialmente foram realizadas as titulações DNA x tampão e tampão água para determinar os calores de diluição do tampão fosfato e do DNA. Ambos foram muito pequenos, e portanto, considerados desprezíveis para os cálculos.

---

<sup>1</sup> P. Bäckman, M. Bastos, L. -E. Briggner, S. Hägg, D. Hallén, P. Lömbro, S.-O. Nilsson, G. Olofsson, A. Schön, J. Suurkuusk, C. Teixeira e T. Wadsö, *Pure & Appl. Chem.*, 1994, **66**, 375.

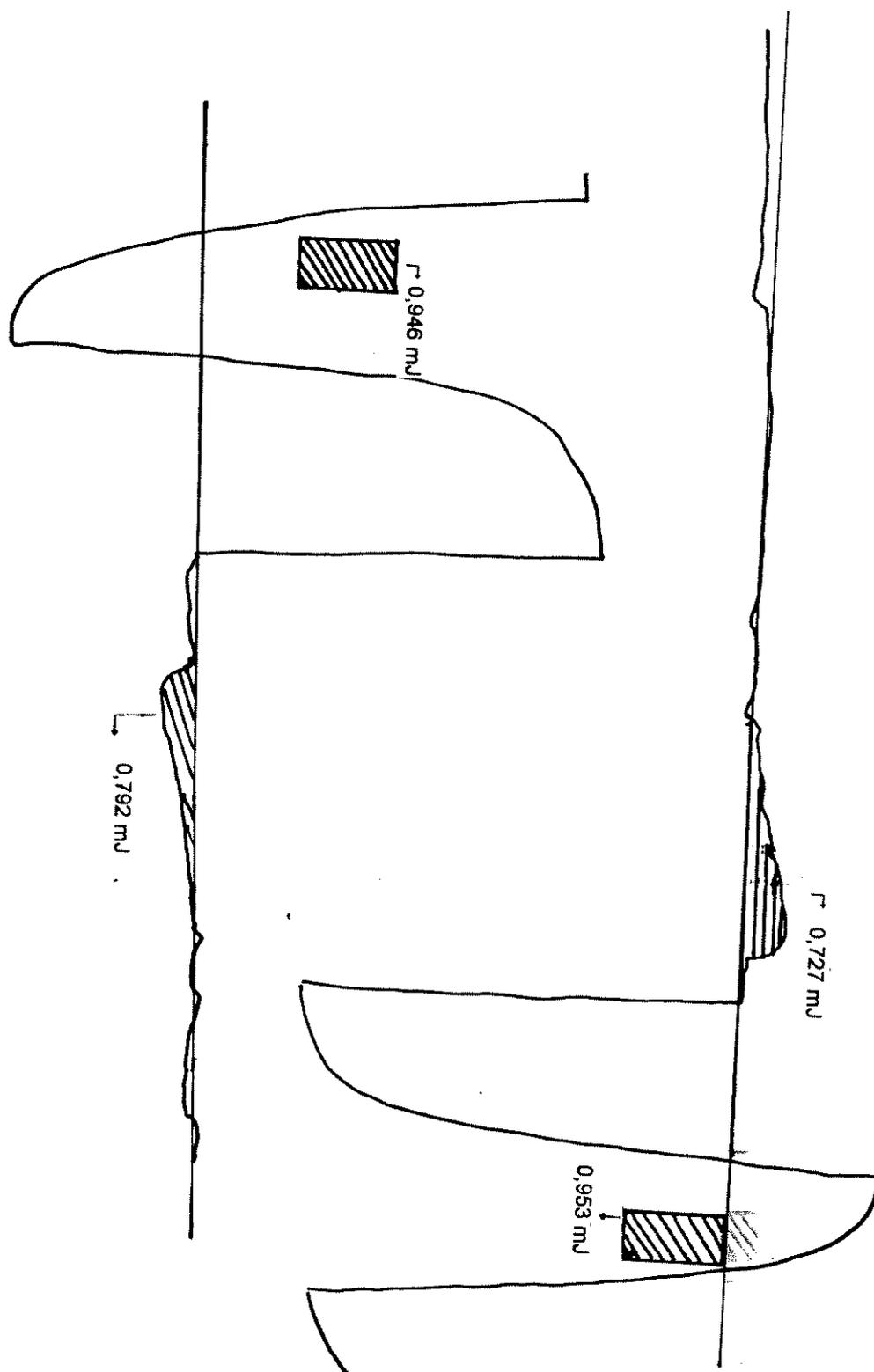
<sup>2</sup> L. G. Davis, M. D. Dibner, J. F. Battey in *"Molecular Biology"*, Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 1986, p.327.

Com a adição de 26  $\mu$  l de uma solução  $8,3 \times 10^{-3}$  M do complexo **13 b**, obteve-se o calor referente apenas a uma adição. Após este ponto ocorreu, provavelmente, a desnaturação do DNA, pois nas adições seguintes, nenhuma variação de calor foi detectada pelo aparelho (Fig V.II). Repetindo o experimento, o mesmo comportamento foi observado. Calculando-se as áreas dos termogramas, obteve-se os calores globais, referentes ao primeiro e segundo experimento  $Q_1 = 0,727$  mJ e  $Q_2 = 0,792$  mJ, respectivamente. Estes valores, segundo dados encontrados na literatura<sup>3</sup> indicam a ocorrência de uma pequena interação.



**Fig. V.1:** Representação esquemática do DNA.

<sup>3</sup> M. N. Jones (Ed.), "Biochemical Thermodynamics", Amsterdam, Elsevier, 1988.



**Fig. V.2:** Termograma correspondente a adição de  $26 \mu\text{l}$  de **13 b** ( $8,3 \times 10^{-3}$ ) a uma solução  $4,05 \times 10^{-4}$  M de DNA.

## Apêndice VI

### Testes preliminares de inibição enzimática com os novos complexos $\alpha$ -diimínicos de platina (II)<sup>1</sup>

#### Métodos

##### 1) Preparação das matrizes iniciadoras

a) DNA ativado

DNase

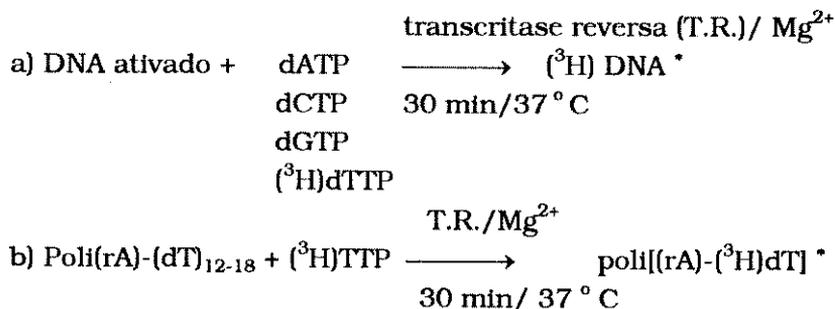
DNA dupla fita → DNA ativado  
(calf thymus)

b) Polinucleotídeos sintéticos

$2A_{260}\text{poli}(\text{ra}) + 0,4 A_{260}(\text{dT})_{12-18} \rightarrow \text{poli}(\text{ra})-(\text{dT})_{12-18}$

##### 2) Ensaos enzimáticos

A atividade enzimática foi monitorada através da incorporação de (<sup>3</sup>H)TMP em poli(ra)-oligo(dT) ou DNA ativado como matriz iniciadora



(\*) Os produtos foram filtrados através de membranas de nitrocelulose e a radioatividade foi quantificada com a mistura de cintilação PPO/POPOP/tolueno.

<sup>1</sup> M. B. Jucá, Tese de Doutorado em andamento, Instituto de Biologia da Unicamp, 1994.

**Tab. VI.1** - Efeito dos complexos de platina sobre a transcriptase reversa do vírus de mieloblastose de aves.

<b>Adição</b>	<b>Poll(rA) oligo (dT) 12-18 % de inibição</b>	<b>DNA ativado % inibição</b>
<b>K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> (500 µg/ml)</b>	49	26
<b>(1000 µg/ml)</b>	52	69
<b>[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CBDCA) (500 µg/ml)</b>	13	30
<b>(1000 µg/ml)</b>	20	28
<b>[Pt(DPP)(ETMAL) (500 µg/ml)</b>	40	83
<b>(1000 µg/ml)</b>	82	96
<b>[Pt(DPP)(CBDCA) (1000 µg/ml)</b>	12	13
<b>[Pt(BCP)(CBDCA) (500 µg/ml)</b>	84	92
<b>(1000 µg/ml)</b>	88	94
<b>[Pt(STSPY)(ETMAL) (500 µg/ml)</b>	63	58
<b>(1000 µg/ml)</b>	72	82