



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO

**SÍNTESE DE COMPLEXOS DE Pt^{II} CONTENDO DERIVADOS DE
CUMARINA COM POSSÍVEL ATIVIDADE CITOTÓXICA**

Elaborado por
HENRIQUE JEFFERSON DE ARRUDA

Orientadora
AMANDA PORTO NEVES

SEROPÉDICA-2017

HENRIQUE JEFFERSON DE ARRUDA
AMANDA PORTO NEVES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE DE COMPLEXOS DE Pt^{II} CONTENDO DERIVADOS DE
CUMARINA COM POSSÍVEL ATIVIDADE CITOTÓXICA**

Dissertação submetida como requisito parcial
para a obtenção do grau de **Mestre em Ciências**,
no Curso de Pós-Graduação em Química, Área
de concentração em Química Inorgânica.

MAIO – 2017

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A773s Arruda, Henrique Jefferson de, 11/11/1991-
SÍNTESE DE COMPLEXOS DE PtII CONTENDO DERIVADOS DE
CUMARINA COM POSSÍVEL ATIVIDADE CITOTÓXICA / Henrique
Jefferson de Arruda. - 2017.
102 f.: il.

Orientadora: Amanda Porto Neves. Dissertação (Mestrado). -
- Universidade Federal Rural
do Rio de Janeiro, Programa de Pós Graduação em
Química, 2017.

1. complexos metálicos. 2. cumarinas. 3. platina.
4. hidrólise. 5. câncer. I. Porto Neves, Amanda, 1983-, orient.
II Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Programa de
Pós Graduação em Química III. Título.

SÍNTESE DE COMPLEXOS DE Pt^{II} CONTENDO DERIVADOS DE CUMARINA COM POSSÍVEL ATIVIDADE CITOTÓXICA.

Dissertação submetida por Henrique Jefferson de Arruda como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Ciências** no Programa de Pós-Graduação em Química da UFRRJ e aprovada pela Banca Examinadora formada pelos seguintes professores:

Prof^a. Dr^a. Amanda Porto Neves
UFRRJ-ICE-DEQUIM
Orientadora

Prof. Dr. Fábio da Silva Miranda
GQI- UFF

Prof. Dr. Guilherme Pereira Guedes
UFRRJ-ICE-DEQUIM

Vista e permitida a impressão
Seropédica, 31/05/2017

Prof. Dr. Marcelo Hawrylak Herbst
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Química da UFRRJ

À minha família, principalmente minha mãe, Elisângela de Arruda e meu irmão, João Arruda, que tanto tiveram paciência e me que também me apoiaram nesta importante etapa da minha vida.

“Um cientista em um laboratório não é um mero técnico: é também uma criança que confronta os fenômenos naturais que o impressionam como faziam os contos de fadas.”

Marie Curie

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), ao Departamento de Química, e ao Programa de Pós-Graduação em Química que tornaram a realização deste trabalho possível.

A minha família de modo geral, pelo incentivo a educação desde cedo, sempre me guiando e me ajudando quando necessário.

Agradeço também ao meu avô, que sempre foi uma referência de pai para mim. Obrigado pelas conversas, puxões de orelha e principalmente por todo o carinho que depositou em mim. Sinto sua falta!

A minha grande amiga Isis, por sempre estar comigo, não importa a distância, não importa os problemas e nem onde a vida nos leve, sempre encontramos um jeito de conversarmos e esquecermos tudo o que nos aflige. Você é minha melhor amiga e sinto orgulho de ter você em minha vida.

Agradeço também a Larissa, pelo carinho, amizade e companheirismo durante grande parte deste trabalho e por acreditar sempre em mim. Agradeço também por toda paciência, compreensão e pelo incentivo durante a elaboração do início deste trabalho.

Aos meus queridos colegas e amigos de laboratório: Patrícia, Bianca, Bruno, Isabela, Emanuel, Esther, Aleixo, Jonathan, Jefferson, Leandro (Harry), Igor, Isac, Iuri e Carol, por toda amizade, ajuda e também por tornarem os dias no laboratório sempre agradáveis, com nossas conversas, brincadeiras, cafés e churrascos.

Agradeço em especial a um membro do laboratório que já não está mais entre nós fisicamente, mas espiritualmente continua e que arrancava sempre as melhores risadas. O Lab 19 já não é o mesmo sem você, Cassiano.

Aos meus queridos amigos, Felipe, Thuany, Michele e Karla, por serem ótimos companheiros, por toda amizade, carinho, ajuda, pelos momentos de alegria e por serem minha família e apoio durante todos esses anos.

Ao Thiago, que confiou seus ligantes a mim e se tornou um amigo com um objetivo em comum. Tenho certeza que esta será a primeira parceria de muitas.

À professora Amanda, por além de ser minha orientadora nesse trabalho, a quem eu considero, além de mestre, uma amiga. Agradeço-a por todo o conhecimento transmitido, pelos bons conselhos, pelo incentivo, por confiar e acreditar em mim e em meu trabalho.

Ao professor Arthur, por se dispor a tirar minhas dúvidas sempre que possível e me permitir fazer parte deste trabalho.

Ao professor Guilherme, por se dispor a medir o meu cristal e por estar acompanhando este trabalho desde a monografia. Tenho certeza de que já deve estar cansado de tanto ler sobre platina e câncer.

Obrigado a todas as pessoas que me fugiram ao pensamento agora, porém de uma forma ou de outra, me ajudaram a construir o caminho até aqui.

À Coordenação de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela bolsa de estudos concedida.

RESUMO

ARRUDA, Henrique Jefferson de, M.Sc., Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Maio de 2016. **Síntese de complexos de Pt^{II} contendo derivados de cumarina com possível atividade citotóxica.** Orientadora: Amanda Porto Neves.

Após a descoberta das propriedades antitumorais da cisplatina, novos complexos de Pt^{II} têm sido amplamente investigados. Apesar do seu sucesso no tratamento contra o câncer, a cisplatina possui diversos efeitos colaterais, como nefrotoxicidade e neurotoxicidade. Uma variedade de moléculas têm sido coordenadas a Pt^{II}, especialmente compostos bioativos, tais como derivados cumarínicos e bases de Mannich, principalmente devido à presença de diversas atividades biológicas reportadas. Este trabalho descreve a síntese e caracterização de três novos complexos de Pt^{II} (**1-3**) contendo derivados cumarínicos híbridos do tipo: i) *N*-acil-hidrazona (H₂L1), ii) base de Mannich (L2) e iii) amino-amida (L3). Os derivados cumarínicos foram cordialmente cedidos pelo grupo do LADMOL-QM. Os complexos de Pt^{II} foram preparados a partir de soluções dos respectivos ligantes em DMF com o precursor de platina *cis*-[Pt(DMSO)₂Cl₂] em 10% de excesso na forma sólida. Os complexos foram caracterizados por espectroscopia na região do IV, RMN de ¹H, UV-Vis, condutivimetria e por difração de raios X, para **1** e **2**. No complexo **1**, do tipo [Pt(HL1)Cl], o ligante encontra-se na sua forma desprotonada (HL1⁻), coordenado de forma tridentada ao metal, que exibe geometria quadrática plana com um átomo de cloro completando a esfera de coordenação, sendo desta forma neutro. O complexo **2**, do tipo *cis*-[Pt(L2)Cl₂] possui o ligante coordenado de forma bidentada ao metal, através do átomo de nitrogênio piridínico e do NH da base de Mannich, com dois átomos de cloro coordenados de forma *cis*. Os ligantes **H₂L1** e **L2** sofreram hidrólise e degradação, respectivamente, durante a síntese ou isolamento dos complexos, sendo assim, os mesmos ainda não foram isolados de forma majoritária na reação. Para o complexo **3**, não foi possível a obtenção da estrutura cristalina, no entanto, as caracterizações realizadas, tais como o LC-MS, onde obteve-se uma *m/z* = 591 e o RMN de ¹⁹⁵Pt = δ - 2972, foram suficientes na elucidação da estrutura deste complexo, no qual o ligante se coordena de forma monodentada através do NH₂, possuindo 2 ligantes cloro em posição *cis* e um DMSO completando a esfera de coordenação.

Palavras-chave: Complexos de platina, derivados de cumarina, hidrólise.

ABSTRACT

ARRUDA, Henrique Jefferson de, M.Sc., Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Maio/Abril de 2016. **Synthesis of Pt^{II} complexes containing coumarin derivatives with possible citotoxic activity.** Supervisor: Amanda Porto Neves.

Pt^{II} complexes have been extensively investigated since the first report of the anticancer properties of cisplatin. Despite of its success on the treatment of certain tumors, cisplatin has shown severe side effects, such as nephrotoxicity and neurotoxicity. A variety of molecules have been attached to Pt^{II}, specially bioactive compounds, such as coumarin derivatives and Mannich bases, due to their great structural diversity, thus presenting several biological activities. This work describes the synthesis and characterization of three new Pt^{II} complexes (1, 2 and 3) containing hybrid coumarin derivatives with i) hydrazone (H₂L1), ii) Mannich base (L2) and iii) amine-amide (L3). The coumarin derivatives were kindly given by the LADMOL-QM group. The platinum compounds have been prepared from solutions of the respective ligands in DMF with the platinum precursor *cis*-[Pt(DMSO)₂Cl₂] in 10% excess in its solid form. The complexes have been characterized by spectroscopy in the IR region, ¹H NMR, UV-Vis, conductometry and X-ray diffraction for 1 and 2. In complex **1**, of the type [Pt(H₂L1)Cl], the ligand is coordinated to the metal in a tridentate mode, exhibiting square planar geometry with a chlorine atom completing the coordination sphere. Complex **2**, of the type *cis*-[Pt(L2)Cl₂], has the ligand coordinated in a bidentate fashion to the metal, square planar and two chlorine ligands coordinated in *acis* form to the metal. The H₂L1 and L2 ligands have undergone hydrolysis and degradation, respectively, during the synthesis or isolation of the complexes; consequently **1** and **2** were not isolated from the reaction in their majority form. Although the crystalline structure of complex **3** has not been obtained, other characterizations, such as LC-MS, where obtained m/z = 591 and ¹⁹⁵Pt NMR = δ - 2972, were efficient at elucidating the structure of this complex, where the ligand is coordinated to the metal in a monodentate form through the NH₂, having two *cis* chlorine ligands and a DMSO completing the coordination sphere.

Keywords: Platinum compounds, coumarin derivatives, hydrolysis.

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

δ – Deslocamento químico

ν – Estiramento axial

d – Duplete

s – Simpleto

sl – Simpleto largo

λ – Comprimento de onda

IV – Infravermelho

RMN de ^1H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ^{195}Pt – Ressonância magnética nuclear de platina

dmf – Dimetilformamida

dmsO – Dimetilsulfóxido

UV-Vis – Ultravioleta-visível

CH_3OH – Metanol

EtOH – Etanol

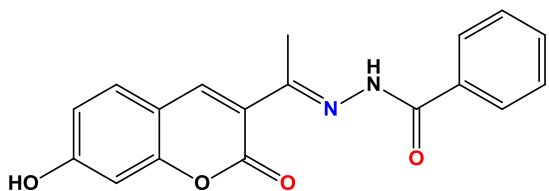
CH_3CN – Acetonitrila

CLAE – Cromatografia líquida de alta eficiência

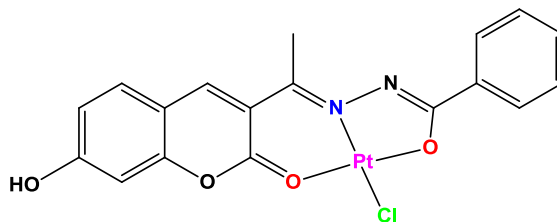
COSY – Acoplamento $1\text{H}-1\text{H}$

LC-MS – Cromatografia líquida com detector de espectrômetro de massas

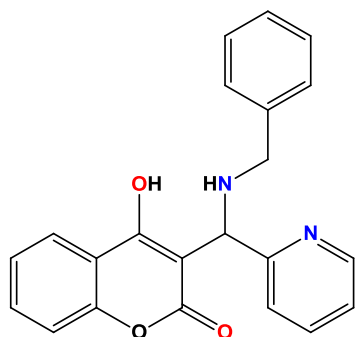
LISTA DE COMPOSTOS



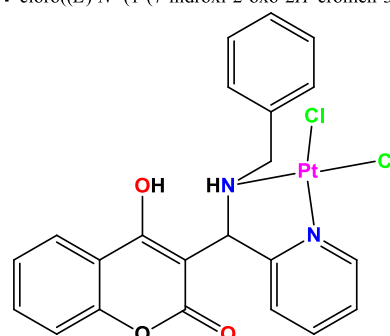
H₂L1 ((*E*)-*N'*-(1-(7-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)etilideno)benzohidrazida)



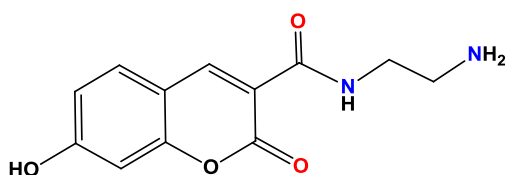
1 cloro((*E*)-*N'*-(1-(7-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)etilideno)benzohidrazonato)platina (II)



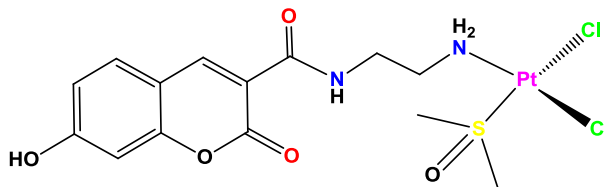
L2* (3-((benzilamino)(piridin-2-il)methyl)-4-hidroxi-2*H*-cromen-2-ona)



2 *cis*-3-((benzilamino)(piridin-2-il)methyl)-4-hidroxi-2*H*-cromen-2-ona)dicloro)platina (II)



L3* (*N*-(2-aminoetil)-7-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxamida)



3 *cis*-(*N*-(2-aminoetil)-7-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxamida)diclorodmsoplatina (II)

* Sintetizados e cedidos pelo LadMol-QM

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Alguns compostos utilizados no tratamento do câncer: taxol (1); vimblastina (2); cisplatina (3) e carboplatina (4).	19
Figura 2: Derivados cumarínicos utilizados neste trabalho.	20
Figura 3: Distribuição proporcional (%) das causas de morte no mundo.	24
Figura 4: Representação esquemática da entrada e ação da cisplatina na célula.	27
Figura 5: Representação dos modos de interação da platina com o DNA. (a) e (c) ligação da Pt ^{II} com uma fita do DNA; (b) ligação 1,2-interfitas; (d) ligação 1,3 intrafita e (e) e (f) ligação 1,2 intrafita [20].	28
Figura 6: Estrutura da carboplatina (4) e da oxaliplatina(5).	29
Figura 7: Estrutura dos complexos picoplatina (6), satraplatina (7).	30
Figura 8: Estrutura da cumarina.....	31
Figura 9: Fármacos contendo o anel cumarínico: himecromona (8), scopoletin (9), acenocumarol (10) e warfarina (11).	32
Figura 10: Complexo de CU ^{II} com derivado da 7-hidroxi-4-metilcumarina com atividade antitumoral	33
Figura 11: Estudos de estrutura x atividade de derivados cumarínicos contendo fragmento hidrazida/hidrazona.....	34
Figura 12: Exemplos de semicarbazonas.	34
Figura 13: Complexo de Pt ^{II} com semicarbazona.....	35
Figura 14: Estrutura genérica de uma base de Mannich.	36
Figura 15: Reação genérica de uma base de Mannich.	36
Figura 16: Compostos quirais bioativos provenientes das reações de Mannich.....	37
Figura 17: Complexos de Pt ^{II} contendo naftoquinonas e bases de Mannich.	37
Figura 18: Formas tautoméricas e pontos de coordenação do H ₂ L1.....	47
Figura 19: Espectros de RMN de ¹ H do H ₂ L1 e da amostra 1 em DMSO-d ₆	49
Figura 20: Unidade molecular da 7-hidroxietocumarina em ORTEP.....	51
Figura 21: Espectros de RMN de ¹ H do H ₂ L1 e da 7-hidroxietocumarina em DMSO-d ₆	52
Figura 22: Gráfico de UV-Vis de acompanhamento da síntese do complexo 1 em DMF, nos tempos de 1h e 3h, comparados com o ligante livre H ₂ L1 e com a 7-hidroxietocumarina.	54
Figura 23: Unidade molecular do complexo 1, do tipo [Pt(HL1)Cl] em ORTEP	56
Figura 24: Unidade molecular do composto de coordenação [Co ^{II} (dien)]ClO ₄ em ORTEP.....	58

Figura 25: Cromatogramas obtidos por CLAE para o ligante H ₂ L1, destacando-se as frações referentes ao ligante e aos seus precursores.....	59
Figura 26: Cromatograma obtido por CLAE para a amostra 3, destacando-se as frações correspondentes.....	61
Figura 27: Espectros de RMN de ¹ H do H _L 1, 7-hidroxicetocumarina e da amostra 3 em DMSO-d ₆	62
Figura 28: Gráfico UV-Vis de acompanhamento da quarta tentativa de síntese do complexo 1 em DMF.....	64
Figura 29: Espectros de RMN de ¹ H do H ₂ L1 e da amostra 4 em DMSO-d ₆	66
Figura 30: Estrutura do ligante L2, com destaque para os possíveis pontos de coordenação em vermelho.....	70
Figura 31: Complexo análogo de platina com base de Mannich.	71
Figura 32: Unidade molecular do complexo 2, do tipo [Pt(L2)Cl ₂] em ORTEP.....	72
Figura 33: Ligações de hidrogênio do complexo 2.....	74
Figura 34: Comparação entre os espectros no infravermelho dos compostos L2 e do complexo 2, em ATR.....	75
Figura 35: Espectros de RMN de ¹ H do L2 e do complexo 2 em DMSO-d ₆	76
Figura 36: Espectros de RMN de ¹ H em DMSO-d ₆ do L2 puro e do L2 nas condições reacionais da síntese do complexo.	78
Figura 37: Estrutura do ligante L3, com destaque para os possíveis pontos de coordenação.	80
Figura 38: Espectros de RMN de ¹ H do L3 e do complexo 3 em DMSO-d ₆	81
Figura 39: Espectro COSY do L3 em DMSO-d ₆	82
Figura 40: Espectro COSY do complexo 3 em DMSO-d ₆	83
Figura 41: Estruturas propostas para o complexo 3, de acordo com os resultados obtidos pelo RMN de ¹ H em DMSO-d ₆	84
Figura 42: Espectro de RMN de ¹⁹⁵ Pt do complexo 3 em DMSO-d ₆ analisado após 72h, para melhor resolução.	86
Figura 43: Estrutura proposta mais provável para o complexo 3.	86
Figura 44: Estruturas contendo 2 ligantes L3 coordenados a platina.	87
Figura 45: Espectro de massas de alta resolução do complexo 3.	89
Figura 46: Proposta de fragmentação para o composto 3.	89
Figura 47: Complexos de platina não encontrados no espectro de massas.....	90
Figura 48: Espectro COSY da amostra 1 (complexo 1) em DMSO-d ₆	101
Figura 49: Espectro COSY da amostra 3 (complexo 1) em DMSO-d ₆	101
Figura 50: Espectro COSY da amostra 4 (complexo 1) em DMSO-d ₆	102

Figura 51: Espectro COSY do complexo 2 em DMSO-d ₆	102
Figura 52: Espectro COSY do complexo 3 em DMSO-d ₆	103

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Alguns exemplos de compostos metálicos com aplicações na clínica médica.	22
Tabela 2: Distribuição proporcional (%) das principais causas de morte no Brasil	24
Tabela 3: Atribuições dos deslocamentos químicos (δ), multiplicidade e acoplamento J (Hz) de RMN ^1H do ligante $\text{H}_2\text{L1}$ e da 7-hidroxicumarina em DMSO-d_6	53
Tabela 4: Principais dados cristalográficos e de refinamento para o complexo 1.	56
Tabela 5: Principais comprimentos [\AA] e ângulos [$^\circ$] de ligação para o complexo 1.	57
Tabela 6: Condições reacionais utilizadas em cada tentativa de síntese e seus respectivos resultados.	68
Tabela 7: Dados cristalográficos e de refinamento estrutural para o complexo 2.	72
Tabela 8: Principais comprimentos de ligação [\AA] e ângulos [$^\circ$] para o complexo 2.	73
Tabela 9: Ligações de hidrogênio para o complexo 2 [\AA e $^\circ$].	74
Tabela 10: Atribuições dos deslocamentos químicos (δ), multiplicidade e acoplamento J (Hz) de RMN de ^1H do ligante (L3) e do complexo 3 em DMSO-d_6	85
Tabela 11: Medida de condutividade molar para o DMF, eletrólito 1:1 e complexo 3.	88
Tabela 12: Dados cristalográficos e de refinamento estrutural para o complexo 1	103
Tabela 13: Dados cristalográficos e de refinamento estrutural para o complexo 2	104

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese da 7-hidroxicetocumarina.	41
Esquema 2: Síntese da benzohidrazida.	41
Esquema 3: Síntese do H ₂ L1.	42
Esquema 4: 1 ^a tentativa de síntese do complexo 1.....	42
Esquema 5: 2 ^a tentativa de síntese do complexo 1.....	43
Esquema 6: 3 ^a tentativa de síntese do complexo 1.....	43
Esquema 7: 4 ^a tentativa de síntese do complexo 1.....	44
Esquema 8: Síntese do complexo 2.....	44
Esquema 9: Síntese do complexo 3.....	45
Esquema 10: 1 ^a tentativa de síntese do complexo 1.....	48
Esquema 11: 2 ^a tentativa de síntese do complexo 1.....	50
Esquema 12: 3 ^a tentativa de síntese do complexo 1.....	54
Esquema 13: Reação de hidrólise do ligante (H ₂ L1) em 7-hidroxicetocumarinae acil-hidrazida.	55
Esquema 14: 4 ^a tentativa de síntese do complexo 1.....	63
Esquema 15: Síntese do complexo 2.....	70
Esquema 16: Síntese do complexo 3.....	79

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	19
2.	REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1.	Compostos Inorgânicos na Química Medicinal	22
2.2.	Câncer.....	23
2.3.	Compostos de platina e o tratamento do câncer	25
2.3.1	Cisplatina.....	26
2.4.	Complexos híbridos de Pt ^{II}	30
2.4.1	Derivados Cumarínicos	31
2.4.2	Semicarbazonas e Hidrazonas e seus complexos	34
2.4.3	Bases de Mannich e seus complexos.....	36
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	38
3.1.	Reagentes e Solventes	38
3.2.	Equipamentos	38
3.3.	Síntese dos Compostos.....	40
3.3.1	Síntese dos ligantes (H ₂ L1, L2 e L3).....	40
3.3.2	Síntese do complexo 1	42
3.3.3	Síntese do Complexo 2.....	44
3.3.4	Síntese do complexo 3.....	45
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
4.1.	Síntese dos complexos (1-3).....	46
4.1.1	Síntese do Complexo 1	46
4.1.2	Síntese do complexo 2.....	70
4.1.3	Síntese do complexo 3.....	79
5.	CONCLUSÕES	91
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92
7.	ANEXOS	101

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das doenças mais investigadas na atualidade, pois constitui a segunda maior causa de mortes nos países industrializados depois das doenças cardiovasculares. Os três principais tipos de tratamento do câncer são a radioterapia, a cirurgia e a quimioterapia, sendo essa última, objeto de estudo nas últimas quatro décadas. Atualmente a quimioterapia do câncer utiliza-se tanto de compostos orgânicos, por exemplo, o taxol (1) e a vimblastina (2); quanto de complexos metálicos, por exemplo, a cisplatina (3) e a carboplatina (4), Figura 1. [1]

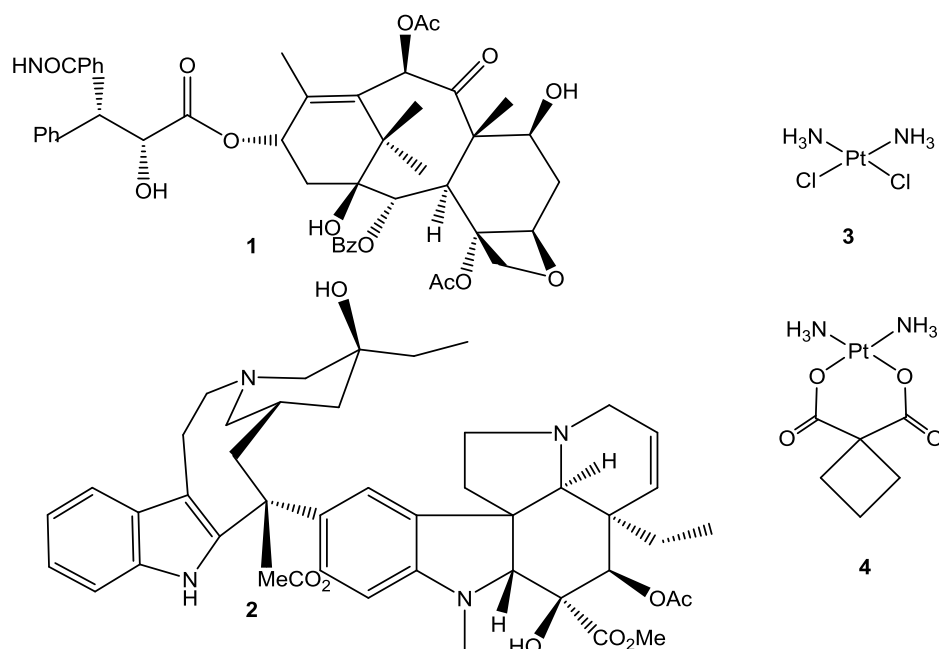


Figura 1: Alguns compostos utilizados no tratamento do câncer: taxol (1); vimblastina (2); cisplatina (3) e carboplatina (4).

Desde a descoberta das propriedades citotóxicas da cisplatina em 1969, houve um aumento na busca por novos fármacos à base de platina devido às suas potenciais propriedades citotóxicas [2]. Atualmente, apenas seis compostos foram aprovados para uso comercial, porém mais de vinte compostos entraram em fase de teste clínico. O mecanismo para a maioria dos fármacos à base de platina baseia-se na inibição dos processos de transcrição e replicação celular, através de ligação covalente com as bases nitrogenadas do DNA, levando assim à morte programada da célula (apoptose)[3].

Alguns obstáculos, entretanto, têm sido enfrentados no uso da cisplatina: o surgimento de resistência celular, a baixa solubilidade em água e o estreito espectro de atividade, além de graves efeitos colaterais, como neurotoxicidade, nefrotoxicidade e toxidez ao trato intestinal, que se manifestam através de náuseas e vômitos intensos. Os efeitos adversos surgem principalmente pela complexação da cisplatina com proteínas e peptídeos, como por exemplo, a glutatona, o que leva ao seu acúmulo no organismo e consequente toxidez [1-3].

Dito isto, vê-se a necessidade da síntese de novos complexos que sejam ativos em células tumorais, principalmente, em células resistentes à cisplatina. Uma das estratégias empregadas é a síntese de complexos híbridos com ligantes que possuam atividade biológica relevante, na tentativa de modular ou aumentar a atividade destes compostos [4-8]. Como ligantes, pode-se destacar a classe das cumarinas, hidrazonas e também as bases de Mannich, que têm sido bastante exploradas em Química Medicinal, devido às diversas propriedades biológicas apresentadas por elas, como por exemplo a antitumoral, que é visada neste trabalho [4-11]. Além disso, há trabalhos na síntese de complexos metálicos utilizando estas classes já citadas acima [6-8].

Para este trabalho, selecionou-se para complexação com Pt^{II} , um derivado híbrido de cumarina-*N*-acil-hidrazona já reportado em literatura [9] (H_2L1) e dois derivados híbridos de cumarina inéditos ($L2$ e $L3$) (Figura 2).

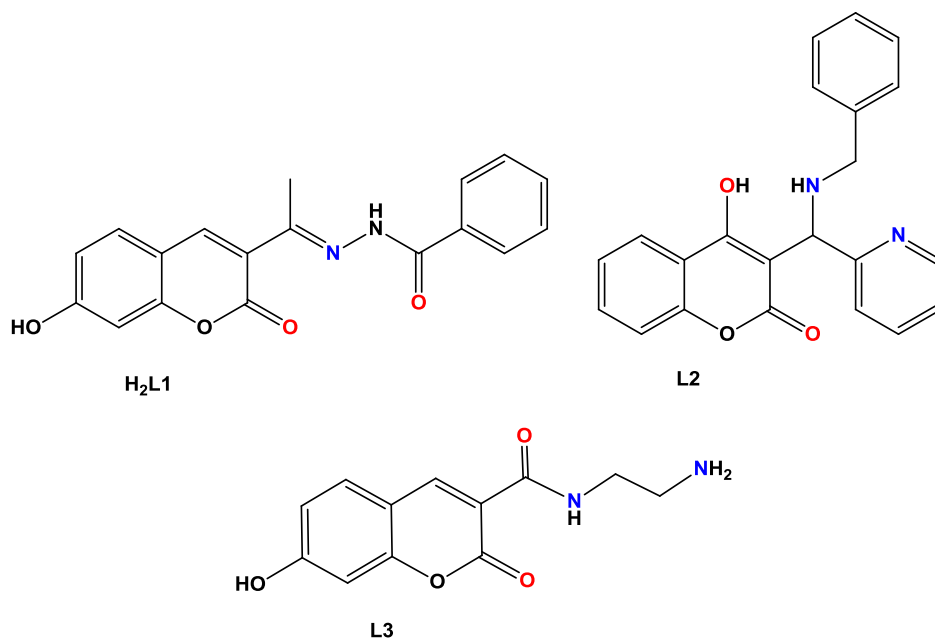


Figura 2: Derivados cumarínicos utilizados neste trabalho.

Essa mudança de ligantes foi feita no intuito de modular o produto final, modificando assim suas propriedades químicas, tais como: solubilidade, estabilidade, reatividade, etc, que podem assim levar a mudanças nas suas possíveis atividades citotóxicas.

Há diversos tipos de complexos de platina na literatura contendo ligantes com atividade biológica relevante, tais como: hidrazonas possuindo atividade citotóxica [8,10,11] e bases de Mannich [6].

Sendo assim, o objetivo geral deste trabalho é a obtenção de complexos inéditos de Pt^{II} contendo derivados híbridos de cumarina e avaliação do potencial citotóxico destes compostos como candidatos a novos fármacos.

Dentre os objetivos específicos, destaca-se:

- a) Sintetizar novos complexos de Pt^{II} com diferentes derivados cumarínicos híbridos, contendo porções de *N*-acil-hidrazona (H₂L1), base de Mannich (L2) e amida (L3), partindo-se do precursor *cis*-[Pt(DMSO)₂Cl₂].
- b) Caracterizar os complexos através de diferentes técnicas espectroscópicas (RMN de ¹H e ¹⁹⁵Pt, IV, UV-Vis, LC-MS), além de condutivimetria e difração de raios X por monocristal, quando possível.
- c) Avaliar o potencial citotóxico dos novos complexos sintetizados frente a algumas linhas celulares tumorais, comparando com os respectivos precursores.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Compostos inorgânicos na Química Medicinal

Diversos processos biológicos, tais como respiração, fixação de nitrogênio, transmissão nervosa, contração muscular, além de muitas outras reações metabólicas, dependem da presença de íons metálicos, como por exemplo, o Fe^{II} , íon essencial no transporte, fixação e estocagem de oxigênio no organismo [12]. Sabe-se também, que muitos íons metálicos não encontrados naturalmente no metabolismo ou encontrados em pequenas quantidades, podem ser utilizados no tratamento de várias patologias, como é o caso de alguns sais de lítio, como carbonatos, sulfatos e citratos, utilizados no tratamento de desordens psíquicas como transtorno bipolar e psicose maníaco-depressiva [13].

Uma quantidade relevante de fármacos atualmente tem como base a química inorgânica, em especial, compostos de coordenação contendo diferentes metais [14]. Na verdade, são muitos os compostos de coordenação que possuem aplicação clínica relevante, como por exemplo, a *cis*-[(diaminodicloro)platina(II)], *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, comumente chamada “cisplatina”. Tal complexo, cuja atividade farmacológica foi descoberta por Rosenberg e colaboradores em 1965, é um dos compostos mais utilizados no tratamento do câncer. [15].

A descoberta das propriedades antitumorais da cisplatina constituiu um marco na história da Química Medicinal, a qual principalmente se dedicava ao estudo de compostos orgânicos sintéticos e de produtos naturais. Depois dessa descoberta, pode-se dizer que se abriu uma nova perspectiva com a inclusão de vários complexos metálicos como possíveis agentes terapêuticos [16,17].

Na Tabela 1 podem ser observados vários exemplos de fármacos à base de metais e suas aplicações na Química Medicinal [18,19].

Tabela 1: Alguns exemplos de compostos metálicos com aplicações na clínica médica.

Fármacos a base de metais	Aplicação medicinal
Complexos de platina	Agentes antitumorais
Complexos de ouro	Tratamento da artrite reumatóide

Nitroprussiato de ferro(II)	Tratamento da hipertensão
Carbonato de lítio	Ação antidepressiva
Sulfadiazina de prata	Previne e trata infecções em vítimas de queimaduras
Carbonato de lantânio	Controle da hiperfosfatermia em pacientes em diálise
Compostos de antimônio	Tratamento da leishmaniose
Compostos de bismuto	Erradicação do <i>Helicobacterpylori</i>
Complexos de gadolínio(III)	Agentes de contraste em ressonância magnética
Compostos de tecnécio-99m	Usados na obtenção de imagens cardiovasculares
Sulfato de bário	Agente contrastante em imagens do trato intestinal

Além dos compostos citados, já usualmente empregados nas práticas clínicas, há uma gama de compostos de coordenação ainda sob investigação, dentre os quais se destacam os complexos de gálio, rutênio, cobre, cobalto, zinco, vanádio e paládio [20,21].

2.2. Câncer

O Câncer, também conhecido como neoplasia, é o nome genérico para um grupo de mais de 200 doenças. Embora existam muitos tipos de câncer, todos se caracterizam por um crescimento anormal e desordenado das células, que dividem-se e espalham-se rapidamente para outras regiões do corpo por meio dos tecidos sanguíneo e linfático, gerando o fenômeno conhecido como metástase [22]. Devido à velocidade e ao descontrole em que as células cancerosas se dividem e se multiplicam, é comum o aparecimento de tumores ou neoplasias malignos. Os diferentes tipos de câncer estão relacionados com os vários tipos de células do corpo. Por exemplo, existem diversos tipos de câncer de pele, pois a pele é formada de mais de um tipo de célula. Se o câncer tem início em tecidos epiteliais como pele ou

mucosas ele é denominado **carcinoma**. Se começa em tecidos conjuntivos como osso, músculo ou cartilagem é chamado de **sarcoma** [23].

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da Sociedade Americana de Câncer (ACS), o câncer é a segunda maior causa de morte em todo o mundo (Figura 3) e a grande maior causa de morte nos países desenvolvidos [24]. Por exemplo, no Brasil, o câncer está na segunda colocação do ranking de causas de óbito, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares (Tabela 2) [25].

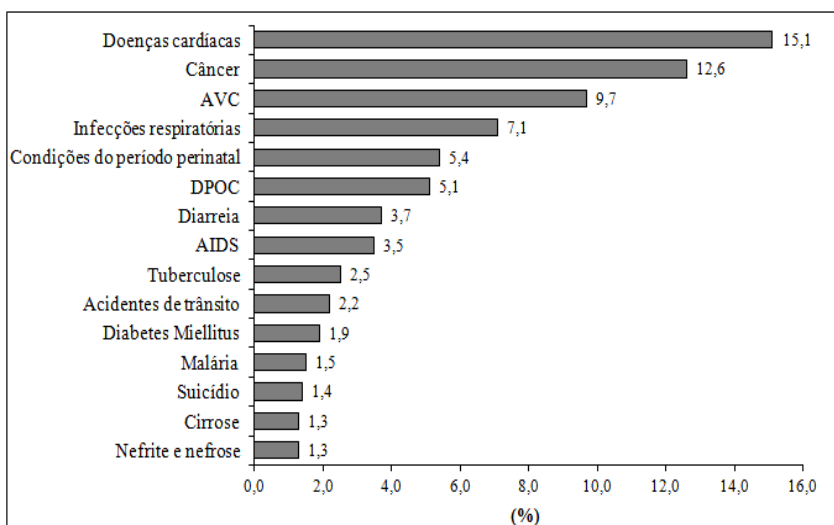


Figura 3: Distribuição proporcional (%) das causas de morte no mundo. [24]

Tabela 2: Distribuição proporcional (%) das principais causas de morte no Brasil. [25]

Grupo de causas de morte	%
Doenças do aparelho circulatório	30,87
Neoplasias	16,93
Causas externas (acidentes)	13,55
Doenças do aparelho respiratório	11,27
Doenças infecciosas e parasitárias	4,62
Afecções originadas no período perinatal	2,24
Demais causas	20,53
Total	100

As principais formas de tratamento contra os diversos tipos de câncer são cirurgia, radioterapia, transplante de medula óssea, imunoterapia e quimioterapia. Na

medicina atual, na maioria dos casos de câncer, é necessária a combinação de mais de uma forma de tratamento, mas ainda assim, a quimioterapia é a mais empregada e estudada [26,27].

A quimioterapia consiste no tratamento sistêmico do câncer utilizando-se um ou mais medicamentos, denominados quimioterápicos ou antineoplásicos, em intervalos de tempo regulares. Estes fármacos podem ser administrados de diversas formas, por uso tópico e por via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intracranial e quando atingem a corrente sanguínea são direcionados a todas as partes do corpo. Desta forma, são capazes de destruir as células doentes formadoras do tumor, além de impedirem o surgimento de metástases [27]. Na maioria das vezes, o tratamento do câncer através da quimioterapia é bastante eficaz, no entanto, são observados vários efeitos colaterais, tais como, dor, fadiga, falta de apetite, náuseas e vômitos, inchaço, problemas intestinais, depressão e outras reações, tais como sensação de queimação na veia ou surgimento de placas avermelhadas na pele e urticária [28].

O tratamento por quimioterapia utiliza-se tanto de compostos orgânicos, como o taxol e a vimblastina, quanto de complexos metálicos como a cisplatina e a carboplatina (Figura 1) [2,3].

2.3. Compostos de platina e o tratamento do câncer

A descoberta de compostos de platina como agentes quimioterápicos foi um grande avanço na medicina, uma vez que, com a administração desses fármacos, elevou-se consideravelmente a taxa de cura de alguns tipos de câncer. Por exemplo, o uso da cisplatina em tumores sólidos, como os de testículo e de ovário fez com que a chance de cura alcançasse índices próximos a 90%, caso sejam detectados no início. Acredita-se que a cisplatina, nos dias de hoje, seja empregada em aproximadamente 50% dos tratamentos quimioterápicos, apresentando bastante eficácia no combate aos cânceres de pulmão, cabeça, estômago, esôfago, pescoço, linfomas, osteossarcoma, melanoma, mama e cervix [29,30].

2.3.1 Cisplatina

A cisplatina foi sintetizada pela primeira vez em 1845, porém teve sua citotoxicidade descoberta de forma casual apenas em 1964 por Rosenberg e colaboradores. Com o intuito de investigar o crescimento de uma colônia de bactérias na presença de um campo elétrico e utilizando eletrodos de platina, Rosenberg notou que ao passar corrente elétrica através da solução bacteriana, as bactérias presentes paravam de se multiplicar. Este fato foi atribuído primeiramente à corrente elétrica, mas rapidamente esta hipótese foi descartada e foi verificado que a atividade antibacteriana estava associada com os compostos de platina liberados pelos eletrodos, tais como $(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}^{\text{IV}}\text{Cl}_6]$, $(\text{NH}_4)[\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{NH}_3)\text{Cl}_5]$, $\text{cis}-[\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$, $\text{cis}-[\text{Pt}^{\text{II}}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ e $[\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_3]\text{Cl}$, sendo o complexo *cis*-diaminodichloroplatina(II) ou cisplatina, a espécie mais ativa. Com essa descoberta, a cisplatina tornou-se alvo de diversos estudos biológicos e em 1971 entrou para a fase I de testes clínicos, sendo aprovada como fármaco no tratamento do câncer de próstata em 1978. [14,15]

Devido à sua baixa solubilidade em água (2,53 mg/mL a 25°C), a cisplatina é administrada por via intravenosa e entra na célula por difusão passiva ou por transporte ativo. Sua atividade antitumoral ocorre devido às suas interações com o DNA (ácido desoxirribonucleico), o que ocasiona a morte da célula cancerosa por apoptose, pois a célula não consegue mais se transcrever e replicar. [16]

O mecanismo de ação da cisplatina pode ser melhor visualizado na Figura 4.

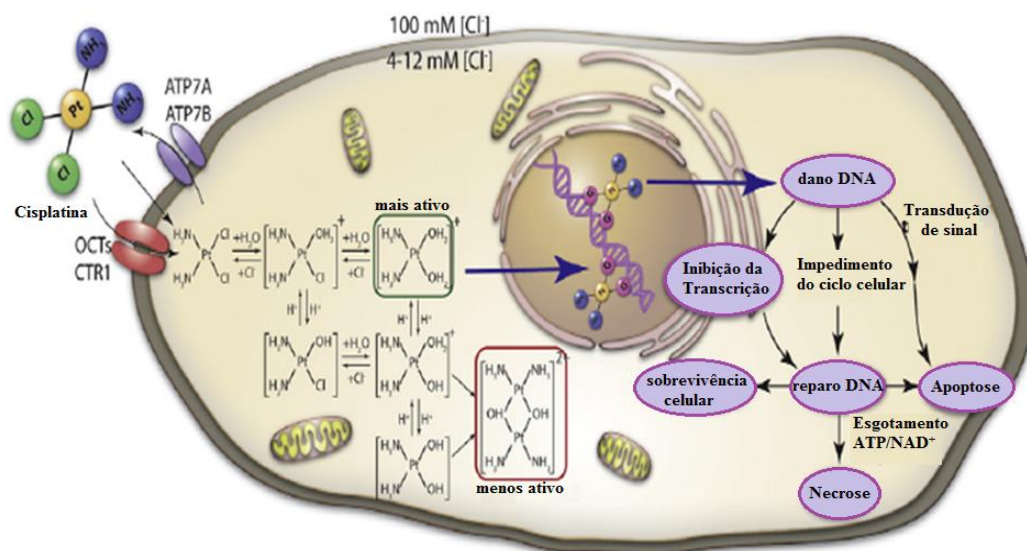


Figura 4: Representação esquemática da entrada e ação da cisplatina na célula. Adaptado da referência [16]

No sangue, a alta concentração de íons cloreto impede que reações de substituição dos ligantes cloro por moléculas de água ocorram, mantendo assim, a cisplatina em sua forma neutra. Dentro das células, porém, a concentração de íons cloreto é muito baixa, o que permite que a cisplatina sofra sucessivas reações de hidrólise (Figura 4) liberando espécies mais reativas que irão se ligar ao DNA e induzir a morte celular, impedindo o desenvolvimento de tumores e do câncer. Dentre as espécies reativas, o *cis*-diaminodiquaplatina(II) é um dos compostos que interagem com o DNA [29,30].

O DNA é constituído por duas fitas, cada uma composta por uma sequência de nucleotídeos, sendo estes constituídos por três diferentes tipos de moléculas: um açúcar, um grupo fosfato e uma base nitrogenada. As bases nitrogenadas podem ser púricas (guanina e adenina) ou pirimídicas (citosina e timina) [18]. As espécies hidrolisadas, mais ativas, ligam-se ao DNA de formas diferentes, formando adutos monofuncionais ou bifuncionais, onde a Pt^{II} se liga ao DNA em uma ou duas posições, respectivamente. Em sua maioria, os principais adutos formados pela cisplatina com o DNA são originados da ligação da Pt^{II} a duas bases nitrogenadas (guanina ou adenina) adjacentes (ligação 1,2-intrafitas) e podem ser observados como os adutos (e) e (f) mostrados na Figura 5.

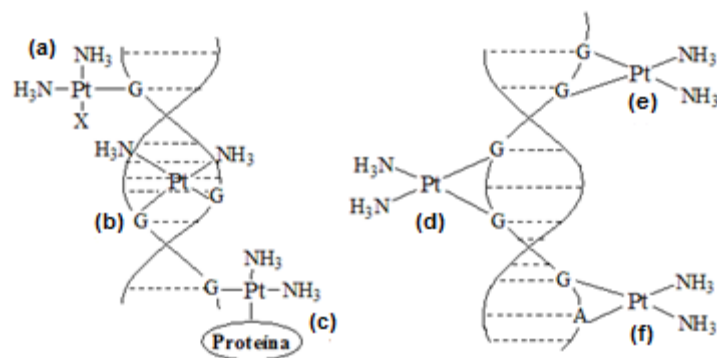


Figura 5: Representação dos modos de interação da platina com o DNA. (a) e (c) ligação da Pt^{II} com uma fita do DNA; (b) ligação 1,2-interfitas; (d) ligação 1,3 intrafitas e (e) e (f) ligação 1,2 intrafitas [20].

As ligações entre a platina e a guanina são estabilizadas por ligações de hidrogênio entre o oxigênio presente na base nitrogenada e o grupo amino (NH_3) da cisplatina e por isso são favorecidas em relação às ligações com a adenina, onde não são formadas ligações de hidrogênio. Estudos indicam que o aduto (e) é o mais estável, não só pelas ligações de hidrogênio formadas, mas também devido à maior basicidade do nitrogênio N7 da guanina. Desta forma, este tipo de aduto é o maior responsável pela atividade antitumoral da cisplatina, pois distorce mais efetivamente a estrutura do DNA, ocasionando lesões mais difíceis de serem reparadas [18-20].

Apesar do elevado sucesso na aplicação da cisplatina no tratamento de diversos tipos de câncer, alguns obstáculos têm sido enfrentados, como o surgimento de resistência celular, além de graves efeitos colaterais, o que justifica a síntese de novos complexos que sejam ativos em células resistentes à cisplatina [1-3].

Levando em consideração os efeitos indesejáveis ocasionados pela cisplatina e a necessidade de busca por uma melhor qualidade de vida para os pacientes portadores do câncer, muitas pesquisas têm sido realizadas em todo o mundo almejando a obtenção de novos fármacos à base de metais que apresentem maior eficácia, maior solubilidade em água, maior seletividade para as células tumorais, além de menor toxicidade e, que também sejam ativos perante as células resistentes à cisplatina [29].

Desde a descoberta de Rosenberg até atualmente, vários complexos foram sintetizados e alguns tiveram sua eficácia comprovada e apresentaram menores efeitos colaterais, podendo ser até administrados em doses maiores, porém apresentaram menor atividade e espectro de ação do que a cisplatina. Dentre eles, se destacam a

carboplatina e a oxaliplatina, fármacos já aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) e comercializados mundialmente, Figura 6 [30].

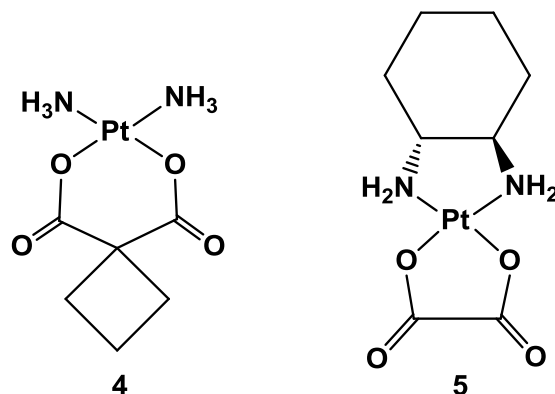


Figura 6: Estrutura da carboplatina (4) e da oxaliplatina(5).

A carboplatina e a oxaliplatina possuem grupos abandonadores 1,1-ciclobutanodicarboxilato e etanodioato (oxalato), respectivamente, no lugar dos ligantes abandonadores cloro. Estes ligantes contribuem para um aumento da solubilidade, redução dos efeitos colaterais e toxicidade desses fármacos. Apesar de poder ser administrada em maiores quantidades que a cisplatina, a resistência celular ainda permanece na carboplatina, pois as espécies ativas que interagem com o DNA são as mesmas. Além disso, a carboplatina possui menor espectro de atividade. A oxaliplatina apresenta o ligante diamino-ciclohexano (dach) no lugar dos grupos NH₃ e, portanto, não forma as mesmas espécies ativas que a cisplatina no organismo. Devido a esse comportamento, a oxaliplatina é eficaz contra algumas linhagens de células resistentes à cisplatina, pois formam adutos com o DNA que não são reconhecidos pelos sistemas de reparo [16].

Atualmente, a carboplatina é administrada principalmente no tratamento do câncer de ovário e do câncer das glândulas salivares, em combinação com outros fármacos existentes. A oxaliplatina é largamente utilizada juntamente a outros fármacos no tratamento de câncer colorretal metastático [15].

Outros fármacos à base de platina também são utilizados na clínica médica, como a lobaplatina, nedaplatina e da heptaplatina, entretanto, a sua comercialização é restrita a apenas alguns países [15-18].

Quanto aos fármacos à base de platina em pleno desenvolvimento, três compostos se destacam por serem drogas bastante promissoras. A picoplatina(6) e a

satraplatina (7) (Figura 7) ganham atenção especial devido a sua eficácia em ensaios clínicos de fase III e por serem ativas quando administradas por via oral. A picoplatina se destaca por não apresentar efeitos colaterais comuns aos outros fármacos de platina, além de apresentar boa atividade citotóxica e ser eficaz em células resistentes à cisplatina. Já a satraplatina faz parte de uma classe de fármacos de Pt^{IV} de grande interesse, pois são mais inertes que os compostos de Pt^{II}, o que permite que resistam à acidez do estômago e possam ser administrados oralmente [31,32].

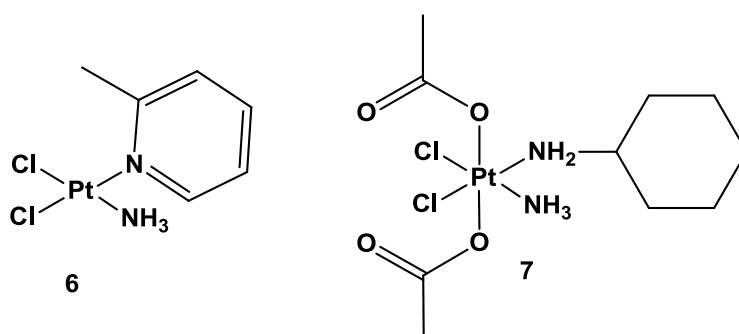


Figura 7: Estrutura dos complexos picoplatina (6), Satraplatina (7).

2.4. Complexos híbridos de Pt^{II}

Os complexos de platina, em geral, apresentam ligantes abandonadores (aqueles que são substituídos no organismo por moléculas de água ou biomoléculas formando espécies ativas), sendo os haletos (Cl⁻, Br⁻ e I⁻) e carboxilatos (R-COO⁻) os mais comuns. Não menos importante, os ligantes não-abandonadores, como por exemplo, aminas e derivados, acompanham o complexo até o interior da célula onde o mesmo interage com o DNA exercendo seu efeito citotóxico. A alteração destes grupos coordenados ao metal pode modificar a atividade biológica dos complexos e também pode resultar numa diminuição da toxicidade dos mesmos. Portanto, a escolha tanto dos ligantes abandonadores, quanto dos ligantes não abandonadores é fator determinante para a obtenção de um complexo biologicamente ativo [33].

Uma estratégia que têm atraído diversos grupos de pesquisa consiste na complexação da platina com compostos orgânicos que já sejam biologicamente ativos

por si próprios [34]. Esta modificação estrutural visa complexos potencialmente ativos, que possam atuar com maior eficácia no sítio ativo (intracelular) e eventualmente, exibam menor toxidez sistêmica [32-34].

2.4.1 Derivados Cumarínicos

As cumarinas são constituintes naturais de plantas e têm sido vastamente usadas em química medicinal, devido à grande diversidade estrutural, apresentando assim diversas atividades biológicas [34]. Dentre as propriedades biológicas relevantes, incluem-se: antiinflamatória [35], antioxidante [36], antiviral [37], antimicrobiana [38] e anti-carcinogênica [39].

O núcleo básico de toda cumarina é resultante da fusão dos anéis benzeno e 1,2-pirona, sendo o representante principal a cumarina, também conhecida como 1,2-benzopirona [34] (Figura 8). A atividade apresentada pelas cumarinas está intimamente ligada com o grau de substituição dos seus substituintes disponíveis [34-38].

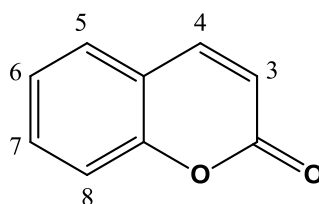


Figura 8: Estrutura da cumarina

As cumarinas podem exercer sua atividade anticancerígena através de diversos mecanismos, tais como: inibição da enzima telomerase (enzima que adiciona sequências específicas e repetitivas de DNA) [40], inibição da atividade da proteína quinase [41] ou indução da apoptose mediada pela caspase-9 [42], entre outros possíveis mecanismos.

Várias drogas naturais e sintéticas contendo o grupamento cumarínico são agentes clinicamente bem conhecidos. Por exemplo, a Himecromona (8), é utilizada como agente antiespasmódico, o Scopoletin (9) têm atividades antiinflamatórias, antifúngicas e antioxidantes, e os derivados da 4-hidroxicumarina, tais como: Acenocoumarol (10) e Warfarina (11) são agentes anticoagulantes e agem como antagonistas da vitamina K (Figura 9). [43]

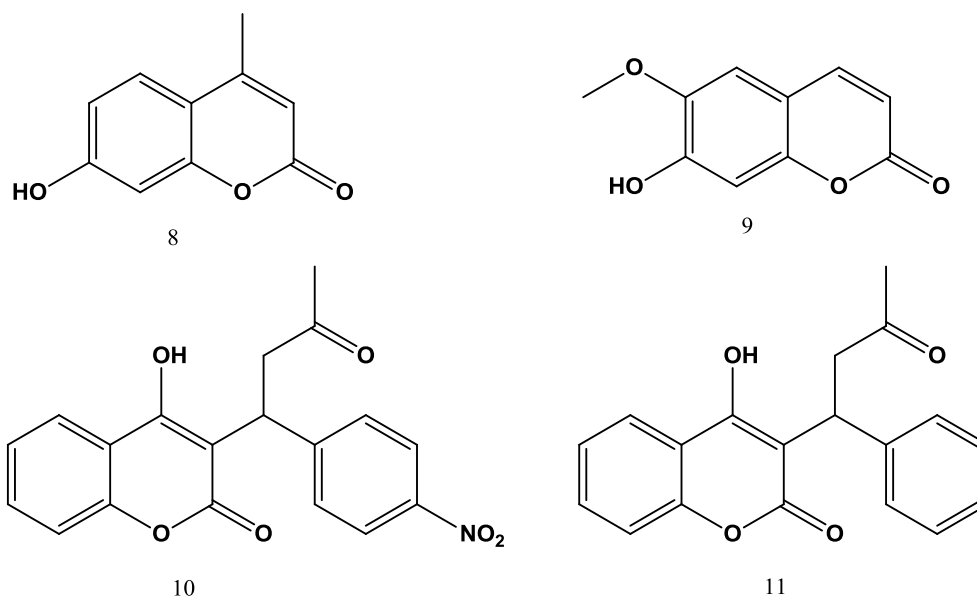


Figura 9: Fármacos contendo o anel cumarínico: Himecromona (8), Scopoletin (9), Acenocumarol (10) e Warfarina (11).

Modificações químicas na estrutura, como a adição de substituintes, principalmente nas posições 7, 4 e 3 do anel cumarínico, alteram suas propriedades biológicas e farmacológicas, podendo melhorar a atividade do composto para determinada doença e/ou diminuir a toxicidade [37-39]. Por exemplo, a relação estrutura-atividade estudada para substituições na posição 3 do anel cumarínico aumentou a atividade inibitória da monoamina oxidase B, que poderia levar ao tratamento da doença de Parkinson [43].

O núcleo cumarínico tem sido usado na síntese de compostos de coordenação com atividade biológica relevante, tais como utilizando diversos metais ligados a 3-aminocumarina para atividades antimicrobianas e antioxidantes [44], bem como se utilizando cobre para testar a atividade antitumoral (Figura 10) [45].

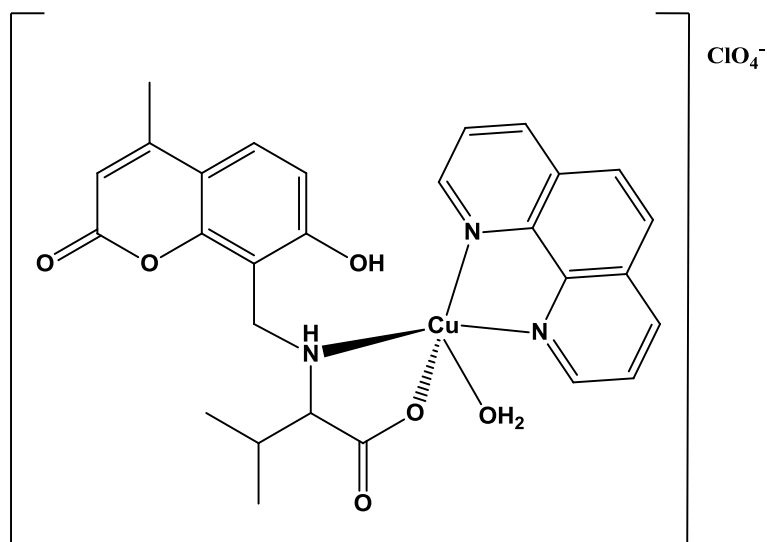


Figura 10: Complexo de Cu^{II} com derivado da 7-hidroxi-4-metilcumarina com atividade antitumoral [45].

Este complexo de cobre foi testado em células cancerosas do tipo LA795 (adenocarcinoma pulmonar) e apresentou atividade antitumoral potente através da apoptose *in vitro* e *in vivo*, obtendo assim 80% da inibição do crescimento celular em 72h pelo método MTT.

A síntese de ligantes híbridos contendo derivados de cumarina tem sido investigada amplamente devido à grande diversidade estrutural possível, e com isso, gerando diversas propriedades biológicas significantes [39].

Por exemplo, alguns grupos de pesquisa conseguiram estabelecer a relação entre algumas mudanças estruturais e o aumento ou decréscimo da atividade dos derivados híbridos de cumarina com hidrazonas, como pode ser visto na Figura 11 [48].

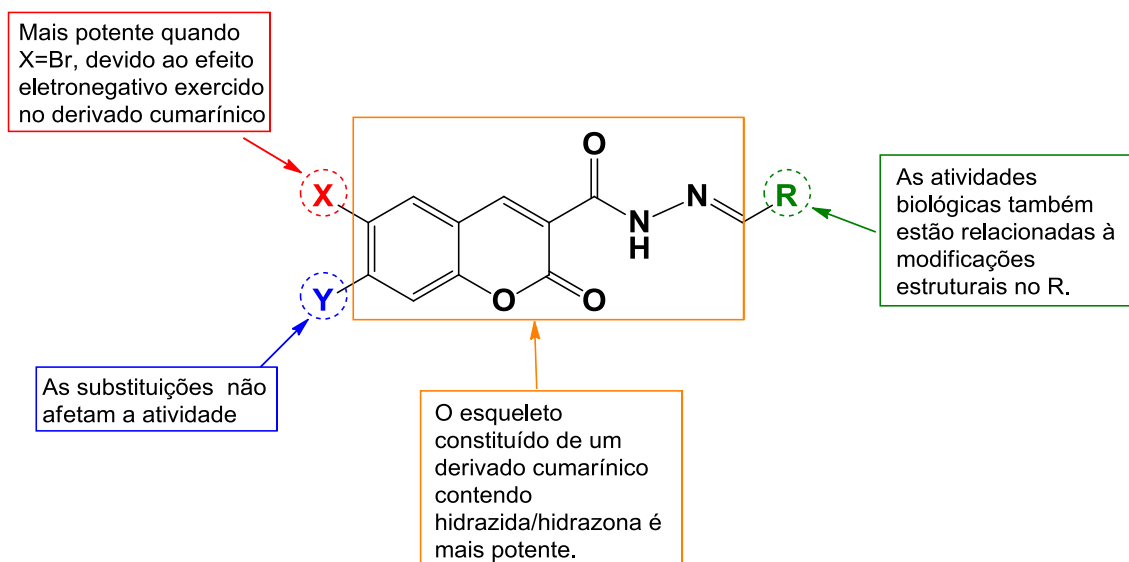


Figura 11: Estudos de estrutura x atividade de derivados cumarínicos contendo fragmento hidrazida/hidrazona[48].

Devido à diversidade estrutural apresentada por esses derivados híbridos cumarínicos, aliado às suas diversas atividades biológicas e também, de não haver complexos de platina sintetizados com os mesmos, este tipo de ligante foi escolhido para a síntese dos compostos deste trabalho.

2.4.2 Semicarbazonas e hidrazonas e seus complexos

Semicarbazonas são compostos do tipo: $R_2C=N-NH-CO-NR_2$, análogos das tiosemicarbazonas, e que apresentam amplo perfil farmacológico (Figura 12). No entanto, muitas das atividades observadas para as tiosemicarbazonas, $R_2C=N-NH-CS-NR_2$, podem sofrer diminuição pela substituição do enxofre por oxigênio. [5]

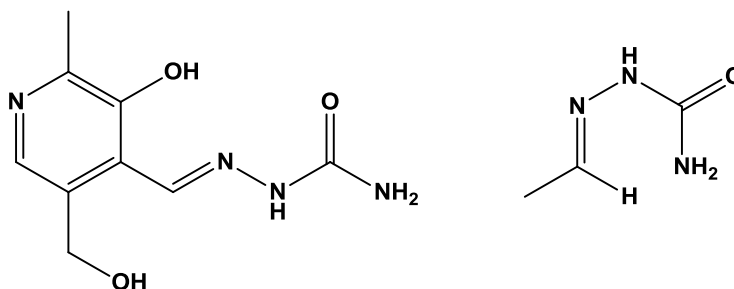


Figura 12: Exemplos de semicarbazonas.

As tiossemicarbazonas e as semicarbazonas são compostos de relevante interesse científico, devido às suas importantes propriedades biológicas, como antitumoral, antibacteriana, antiviral, antiprotozoária, citotóxica entre outras [49], por isso complexos de Pt^{II} com semicarbazonas já foram reportados na literatura (Figura 13) [33].

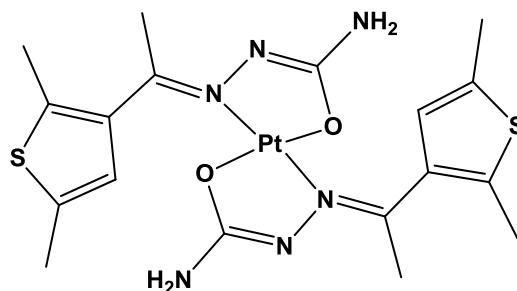


Figura 13: Complexo de Pt^{II} com semicarbazona. [33]

Este complexo foi sintetizado no intuito de se testar a atividade antimicrobiana tanto do ligante livre, quanto do complexo, onde nas duas espécies de bactérias testadas, o complexo apresentou uma porcentagem de inibição maior do que o ligante livre. Por exemplo, para a bactéria *Escherichia coli*, o ligante livre apresentou uma porcentagem de atividade de 47%, enquanto o complexo apresentou uma atividade de 64%, sendo comparados com a tetraciclina, antimicrobiano já conhecido e que possui 100% de índice de atividade contra esta bactéria. [33]

Já as hidrazonas e seus derivados, são classes de compostos orgânicos muito importantes e que também devem ter uma devida atenção, por causa de suas atividades anticâncer [47], anti-inflamatória [47], antibactericida [48], antifúngica [48], anti HIV [48] e antituberculose [50]. Estes derivados ainda podem ser inibidores potenciais de várias enzimas [51].

Os derivados de hidrazonas atuam como ligantes multidentados, devido à sua estrutura, do tipo R₂C=N-NR₂ para as hidrazonas e do tipo R₂C=N-NH-C(O)R' para as *N*-acilhidrazonas, onde podem possuir mais de dois pontos de coordenação, através do nitrogênio imínico existente e os outros pontos dependendo da variação dos substituintes R da estrutura. [47].

Para aplicação biológica, não há na literatura recente um número significativo de complexos metálicos contendo grupamento hidrazona ou do tipo *N*-acilhidrazona, principalmente em se tratando de complexos de platina, por isso esse grupo se torna tão

interessante neste trabalho, visando complexos inéditos com grupos não usuais na síntese de novos metalofármacos.

2.4.3 Bases de Mannich e seus complexos

As bases de Mannich são compostos de estrutura geral $R-CR_2-CH_2-N-R_2$ (Figura 14). [52]

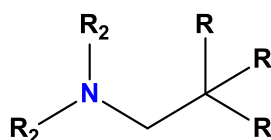


Figura 14: Estrutura genérica de uma base de Mannich.

A reação de Mannich (Figura 15) consiste na condensação de um substrato contendo hidrogênio ativo (alquilcetonas, fenóis, heterocíclicos nitrogenados, dentre outros) com formaldeído, ou outros aldeídos, e uma amina primária ou secundária [53]. Os adutos de Mannich e seus derivados possuem um grande número de aplicações emdiversas áreas da química, devido a sua grande reatividade, entretanto, a mais pungenteé a síntese de produtos farmacêuticos. [52]

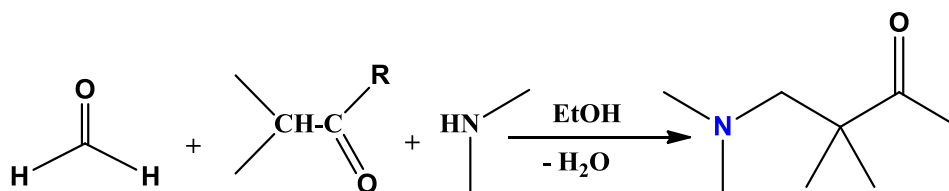


Figura 15: Reação genérica de uma base de Mannich.

Uma pequena seleção de compostos bioativos oriundos de reações de Mannich assimétricas (síntese que visa à preparação de amostras enantiomericamente puras, ou seja, através da síntese exclusiva ou preferencial de um estereoisômero) é mostrada na Figura 16 [6].

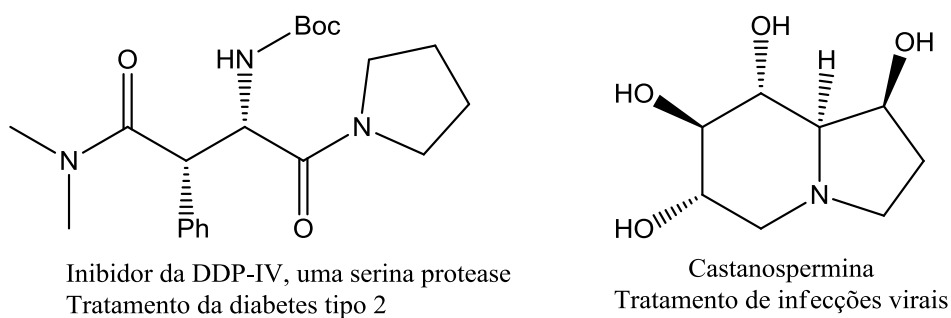


Figura 16: Compostos quirais bioativos provenientes das reações de Mannich.

Há também estudos de complexação de Pt^{II} com bases de Mannich contendo derivados de naftoquinonas (Figura 17), que possuem atividade biológica reconhecida.

[6]

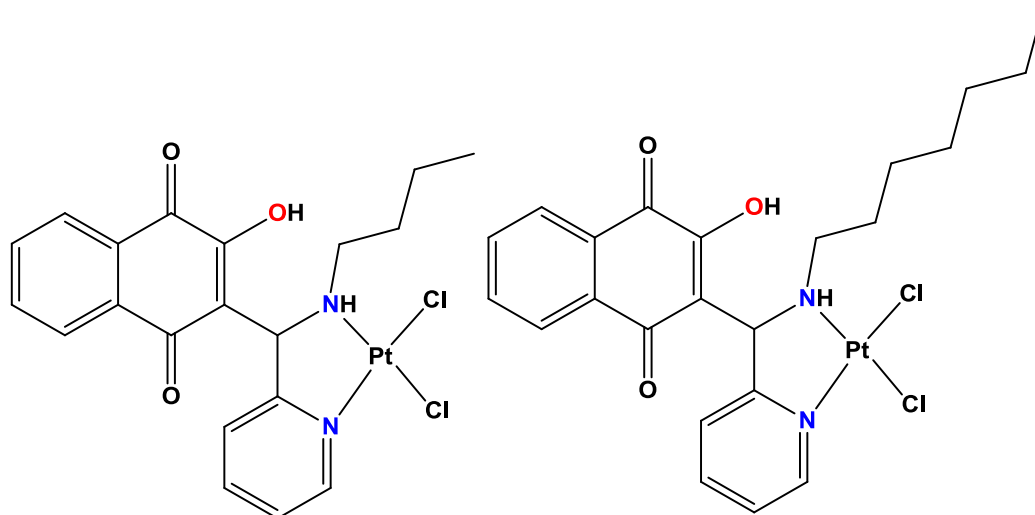


Figura 17: Complexos de Pt^{II} contendo naftoquinonas e bases de Mannich.

Estes complexos, entre outros, foram testados em diversas linhas celulares cancerosas, apresentando atividades citotóxicas de moderadas a boas ($\text{IC}_{50} = 7,1 \mu\text{M}$ para o complexo contendo o grupo *n*-butil e $\text{IC}_{50} = 5,7 \mu\text{M}$ para o complexo contendo a cadeia *n*-heptil, em células do tipo HL-60 – câncer de mama). [6]

Há ainda, trabalhos publicados pelo mesmo grupo, de complexos com outros metais, utilizando estes ligantes para fins biológicos. [54]

Devido ao fato de já haver complexos de Pt^{II} contendo bases de Mannich na literatura e os mesmos terem exibido atividade citotóxica, este grupamento foi escolhido para a complexação utilizada neste trabalho, substituindo o grupo naftoquinona pela cumarina.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Reagentes e Solventes

Os sais K_2PtCl_4 (Sigma-Aldrich) e CH_3COONa (Sigma-Aldrich) foram utilizados sem qualquer tratamento prévio. Os solventes utilizados: metanol (Vetec), etanol (Vetec), éter etílico (Vetec), diclorometano (Vetec), DMF (Vetec), DMSO (Vetec) e acetona (Vetec) foram usados como recebidos.

A síntese do precursor metálico *cis*- $Pt(DMSO)_2Cl_2$ foi realizada conforme procedimento descrito na literatura [55]. Em um balão de 100 mL, adicionou-se K_2PtCl_4 (3mmol, 1,246g) em 15 mL de água destilada. À solução formada, adicionou-se DMSO (0,16mL,9mmol). Após 10 min de reação, houve precipitação de um sólido amarelo pálido. A reação permaneceu em agitação por 24h à temperatura ambiente. O produto foi filtrado, lavado com etanol, água e seco sob vácuo (massa = 750 mg – 72%).

3.2. Equipamentos

• Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Os espectros de infravermelho (IV) na região do FAR foram registrados em espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR1000. As análises foram feitas na região de 4000 - 200 cm^{-1} , em Nujol/CsI, utilizando 2mg de cada composto, no Departamento de Química da UFV. Os espectros na região do MID foram registrados em um espectrofotômetro Bruker-Vertex 70, na Central Analítica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

• Ressonância Magnética Nuclear de 1H e ^{195}Pt

Os espectros de RMN de 1H (1D e 2D – $^1H \times ^1H$ COSY) e de ^{195}Pt foram obtidos em um espectrofotômetro Bruker Ultrashield Plus (400 MHz para 1H e 64 MHz para ^{195}Pt), em DMSO- d_6 , no Departamento de Química da UFRRJ, onde os deslocamentos químicos estão referenciados em parte por milhão (ppm) com relação aos padrões

Met₄Si, para o ¹H e K₂PtCl₄ para a ¹⁹⁵Pt . Os espectros foram interpretados utilizando o programa ACD ¹D NMR Manager[56].

• Espectroscopia Eletrônica

Espectros qualitativos de UV dos ligantes (H₂L1, L2) e do complexo 2, além de monitoramento das reações do complexo 1 foram medidos em espectrofotômetro UV-1800 Shimadzu, a temperatura ambiente, em DMSO, com varredura de 1100 a 260 nm, no LASIM (Laboratório de Síntese Inorgânica e Materiais) da UFRRJ.

• Difração de raios-X por monocristal

As estruturas cristalinas dos complexos 1 (CH₃OH/CH₃CN) e 2 (CH₃OH/Acetato de etila) foram determinadas por difração de raios X por monocristal no Laboratório de Difração de Raio-X (LDRX - UFF), pelo Prof. Guilherme Pereira Guedes e pela pesquisadora Maria Clara R. Freitas em um difratômetro D8 Venture (Bruker), usando radiação MoK α ($\lambda = 0,7107 \text{ \AA}$) em temperatura ambiente. O refinamento dos parâmetros de célula unitária foi realizado com o programa APEX2 [57]. A redução dos dados foi feita utilizando o programa SAINT [57]. A correção de absorção foi feita utilizando reflexões equivalentes através do programa SADABS [57]. A resolução da estrutura cristalina foi realizada nos programas SHELXS-97 e SHELXL-2014[58,59]. As imagens das unidades moleculares dos complexos em forma de elipsóides foram obtidas no programa Mercury [60].

• Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)

Os compostos H₂L1 e 1 foram analisados pela técnica de HPLC. Os cromatogramas foram obtidos em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC20AT com detector PDA_SPM_M20A em coluna de RP1810 x 4,0 nm x 5 μ M Cromolith (uma sílica gel esférica com propriedades de fase reversa) – Merck. A fase móvel consistiu numa mistura de 80% MeOH e 20% CH₃CN com fluxo de 2mL/min. As análises foram

realizadas no Departamento de Química da UFRRJ, com o auxílio da Prof. Rosane Nora Castro.

• **Condutivimetria**

As medidas de condutividade do complexo 3 foram realizadas em um condutivímetro ION DDS-120W equipado com cela de platina e uma constante de célula $1,03236 \mu\text{S cm}^{-1}$, no Departamento de Química da UFRRJ, com auxílio do Prof. Evelton Alves Casartelli. As soluções foram preparadas em DMF grau espectroscópico ($\Lambda_M = 0,96 \mu\text{S cm}^{-1}$) na concentração de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Brometo de tetraetilamônio ($\Lambda_M = 79,56 \mu\text{S cm}^{-1}$) foi utilizado como eletrólito padrão 1:1 [59]. As soluções foram medidas a temperatura ambiente, logo após serem preparadas e após 20 min em solução.

• **Espectrometria de Massas de Alta Resolução (LC/MS)**

Os espectros do complexo 3 foram obtidos em espectrômetro de massas usando o detector Flexar SQ 300 MS, da Perkin Elmer na Universidade Federal Fluminense pelo Prof. Dr. Maurício Lanznaster. Os melhores resultados foram obtidos com CAPEX 50 (voltagem do capilar), modo negativo e foram processados no programa Chromera CDS.

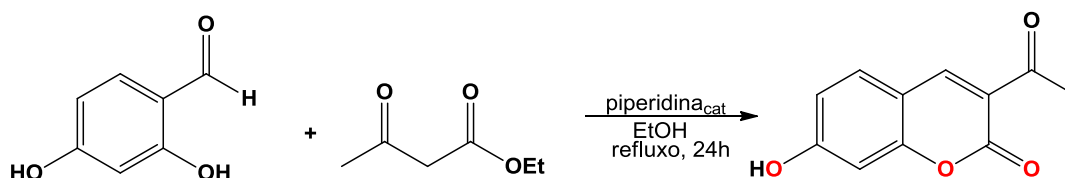
3.3. Síntese dos Compostos

3.3.1 Síntese dos ligantes ($\text{H}_2\text{L1}$, L2 e L3)

Os ligantes foram sintetizados em parceria com grupo do LaDMol-QM – Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal da UFRRJ – coordenado pelo prof^o Dr. Arthur Eugen Kummerle e cedidos para as sínteses dos complexos 1, 2 e 3. Os ligantes L2 e L3 [61] foram apenas cedidos pelo grupo do LadMol-QM em sua forma pura, enquanto a síntese do $\text{H}_2\text{L1}$ foi realizada em conjunto.

3.3.1.1. Síntese de H₂L1

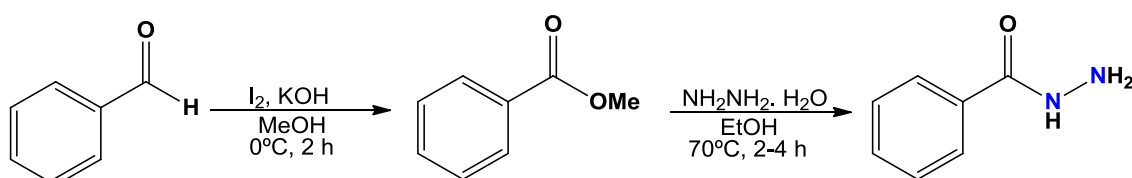
O ligante H₂L1 foi sintetizado através de um protocolo de 3 etapas. A primeira consiste na formação da 3-acetil-7-hidroxi-2H-cromen-2-ona (Esquema 1).



Esquema 1: Síntese da 7-hidroxicetocumarina.

Essa reação consiste na condensação de Knoevenagel entre o aldeído e o acetoacetato de etila refluxando em 5,0 mL de EtOH por 24h usando piperidina como catalisador. A cetona foi obtida após a precipitação do sólido da reação, que foi lavado com EtOH gelado e seco, com 64% de rendimento.

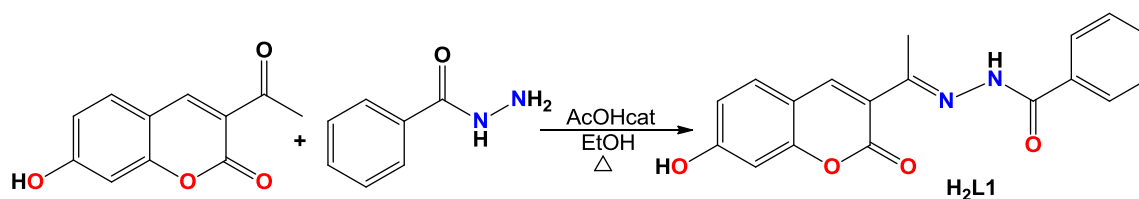
A segunda etapa da síntese consiste na formação do grupamento hidrazida, conforme já descrito na literatura [62] (Esquema 2).



Esquema 2: Síntese da benzohidrazida.

O aldeído aromático converteu-se ao éster através de uma oxidação de Yamada e posteriormente, reagindo com uma hidrazina hidratada por aproximadamente 4 h em 3mL de EtOH a 70°C para a formação da hidrazida correspondente. Após esse tempo o sólido foi isolado através de evaporação do solvente de reação (Rendimento = 78%).

Finalmente, a terceira etapa consiste na formação do derivado cumarínico híbrido com hidrazona (Esquema 3).

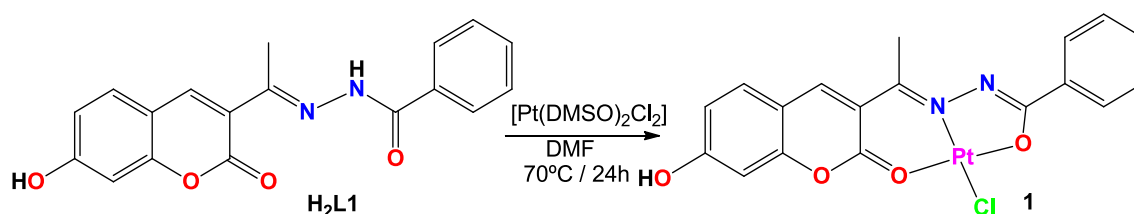


Esquema 3: Síntese do H₂L1.

O H₂L1 foi obtido através de uma reação de condensação entre a cetona (204 mg - 1 eq.) obtida no Esquema 1 e a hidrazida (136 mg -1,05 eq.) obtida no Esquema 2, em 5 mL de EtOH utilizando solução de ácido acético como catalisador de reação. A reação foi mantida a 80°C por 24h em refluxo. Adicionou-se o produto obtido em água gelada para a precipitação do sólido e posteriormente o mesmo foi lavado abundantemente com água gelada. O sólido final foi obtido com aproximadamente 80% de rendimento. Este ligante foi recentemente publicado pelo grupo do LaDMol-QM [9].

3.3.2 Síntese do complexo 1

1^a tentativa:

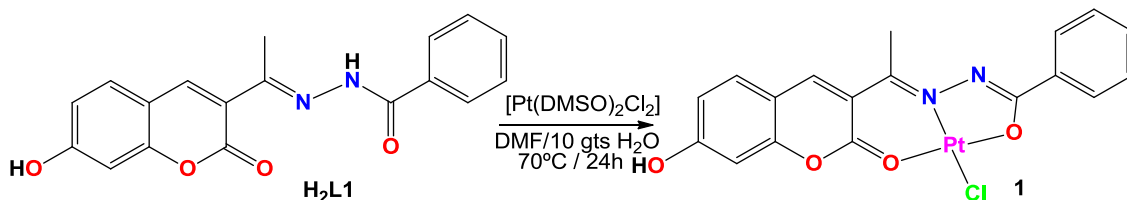


Esquema 4: 1^a tentativa de síntese do complexo 1.

Num balão de 50 mL contendo 5 mL de DMF, adicionou-se o ligante H₂L1 sólido (162 mg, 0,50 mmol), seguido do *cis*-Pt(DMSO)₂Cl₂ sólido (256 mg, 0,55 mmol). A solução amarelada resultante foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1h e, em seguida, foi aquecida em banho de óleo a 70°C acoplado a um condensador de refluxo, onde permaneceu por mais 24h. A solução de coloração vermelho escuro foi evaporada sob vácuo e ao resíduo alaranjado foi adicionado água, onde houve a

precipitação de um sólido amarelo, que foi filtrado a vácuo, lavado com água e seco (massa bruta: 50 mg).

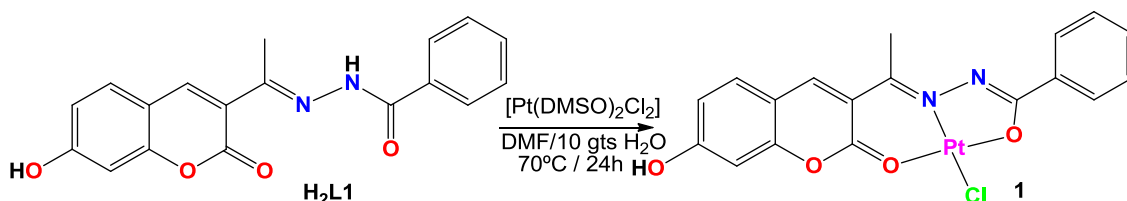
2ª tentativa:



Esquema 5: 2ª Tentativa de síntese do complexo 1.

Num balão de 50 mL contendo 3 mL de DMF, adicionou-se o ligante sólido (51 mg, 0,16 mmol). Em seguida, adicionou-se *cis*-Pt(DMSO)₂Cl₂ (84 mg, 0,18 mmol). A solução amarelada resultante foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente. Após 1h adicionou-se 10 gotas de água e colocou-se a reação em banho de óleo a 70°C acoplado a um condensador de refluxo por 24h. Após este período, a solução alaranjada foi evaporada e ao resíduo foi adicionado água, onde houve a precipitação de um sólido amarelo. O sólido foi centrifugado, lavado com água gelada e seco (massa bruta: 16 mg).

3ª tentativa:

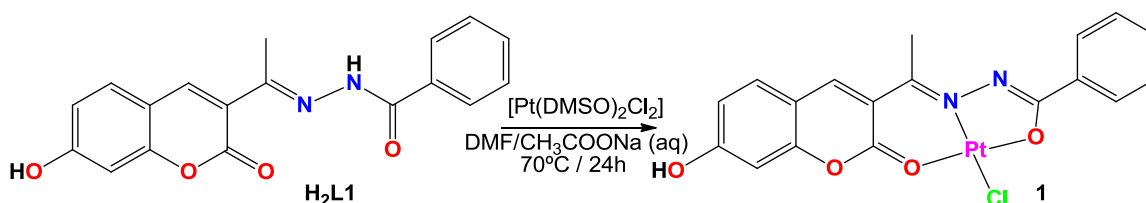


Esquema 6: 3ª Tentativa de síntese do complexo 1.

Num balão de 50 mL contendo 3 mL de DMF, adicionou-se o ligante sólido (90 mg, 0,28 mmol) e o precursor *cis*-Pt(DMSO)₂Cl₂ (140 mg, 0,30 mmol). A solução amarelada foi mantida sob agitação constante a temperatura ambiente por 1h. Em seguida, adicionou-se 10 gotas de água e colocou-se a reação em banho de óleo a 70°C sob agitação por 24h. A solução vermelha escura foi evaporada e ao resíduo alaranjado

foi adicionado água, onde houve a precipitação de um sólido amarelo, que foi centrifugado, lavado com água e seco. Posteriormente o mesmo foi lavado com isopropanol a quente e a suspensão alaranjada formada foi filtrada e evaporada a vácuo. Após a evaporação, o sólido foi seco (massa bruta: 70 mg).

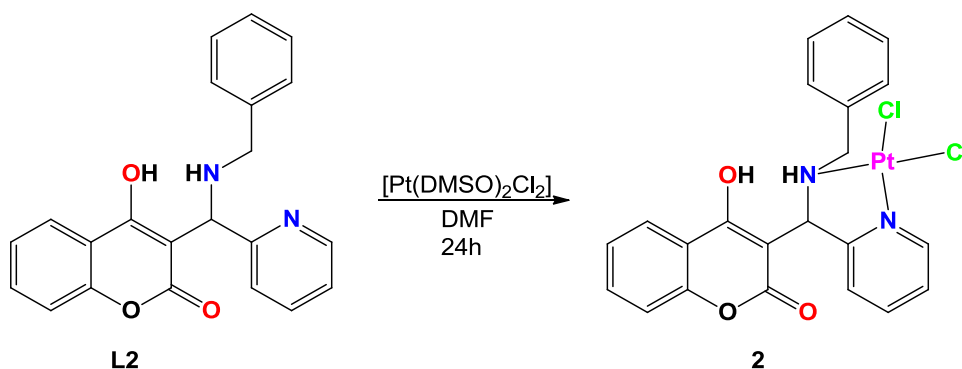
4ª tentativa:



Esquema 7: 4ª Tentativa de síntese do complexo 1.

Num balão de 25 mL contendo 3 mL de DMF, adicionou-se o ligante sólido (53 mg, 0,17 mmol), seguido de 3 mL de solução aquosa contendo acetato de sódio (14 mg, 0,17 mmol). Por último adicionou-se o *cis*-Pt(DMSO)₂Cl₂(49mg, 0,19 mmol). A suspensão mantida sob agitação a 70°C e evaporada até a secura após 24 h. Ao resíduo alaranjado, adicionou-se água, onde o sólido alaranjado foi centrifugado, lavado com água por 3x e seco (massa bruta = 73 mg).

3.3.3 Síntese do Complexo 2

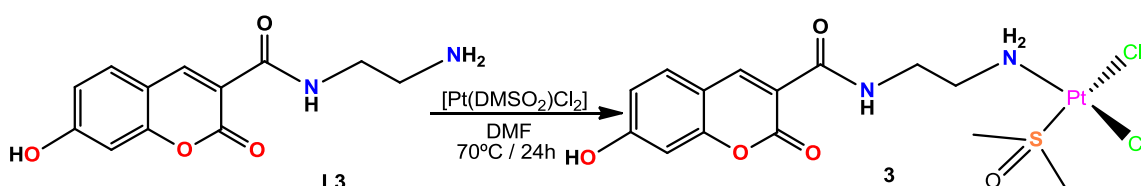


Esquema 8: Síntese do complexo 2.

Num balão de 50 mL contendo 5 mL de DMF, adicionou-se o L2 sólido (70 mg;0,20 mmol). Em seguida, adicionou-se o *cis*-Pt(DMSO)₂Cl₂ sólido (103 mg, 0,22 mmol). A solução amarelada resultante foi mantida sob agitação à temperatura

ambiente. Após 24 h, evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Adicionou-se água ao resíduo do balão e houve precipitação de um sólido amarelo escuro, que foi lavado com isopropanol a quente e filtrado. A solução amarelada obtida foi evaporada e o precipitado amarelo/alaranjado foi seco. (massa bruta: 72 mg).

3.3.4 Síntese do complexo 3



Esquema 9: Síntese do complexo 3

Num balão de 50 mL contendo 3 mL de DMF, adicionou-se o ligante L3 (69 mg, 0,28 mmol), seguido do *cis*-Pt(DMSO)₂Cl₂ sólido (140 mg, 0,30 mmol). A solução alaranjada resultante foi aquecida a 70 °C e mantida sob agitação por 24h. Ao final da reação, foi feita a evaporação total do DMF e o resíduo oleoso obtido foi mantido no congelador por 12h. Houve formação de um material cristalino que foi lavado com MeOH e centrifugado.

Rendimento: 37%

P.f.: 154-155°C (com degradação)

RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz, ppm): 11,25 (sl, 1H, OH); 8,80 (d, 2H, NH (J = 8,72 Hz) e H4); 7,80 (d, 1H, J = 8,40 Hz, H10); 6,80 (dl, 1H, J = 8,40 Hz, H9); 6,70 (d, 1H, J = 8,40 Hz, H7); 5,18-5,02 (s, 2H, NH₂); 3,55 (s, 2H, CH₂(2)); 2,80-2,72 (d, J = 8,72 Hz, 2H, CH₂(1)).

RMN de ¹⁹⁵Pt (DMSO-d₆, 64 MHz, ppm): -2972 ppm.

Condutividade molar: 11,12 μs cm⁻¹.

LC-MS (m/z +): 591 m/z, 591,02 m/z (calculado).

Fórmula molecular: C₁₄H₁₈Cl₂N₂O₅PtS.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Síntese dos complexos

Os complexos de Pt^{II} contendo derivados cumarínicos foram sintetizados a partir do precursor metálico *cis*-[Pt(DMSO)₂Cl₂] e dos ligantes H₂L1, L2e L3. Os respectivos complexos 1-3 foram sintetizados com 10% de excesso do precursor de Pt^{II}, a fim de se consumir totalmente os ligantes.

4.1.1 Síntese do complexo 1

O complexo 1 foi sintetizado utilizando-se um derivado cumarínico híbrido com *N*-acil-hidrazona (H₂L1). Este ligante é muito versátil na química de coordenação, visto que apresenta três pontos suscetíveis à complexação: o átomo de oxigênio da lactona do

grupamento cumarínico, o átomo de nitrogênio imínico e o átomo de oxigênio da cetona do grupamento *N*-acil-hidrazona (Figura 18 - forma ceto).

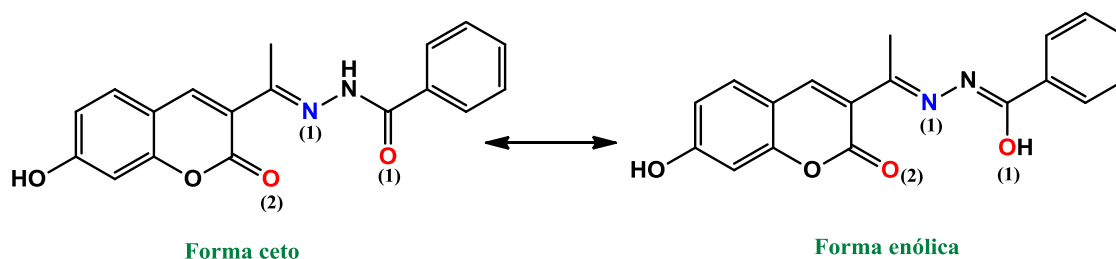


Figura 18: Formas tautoméricas e pontos de coordenação do H₂L1.

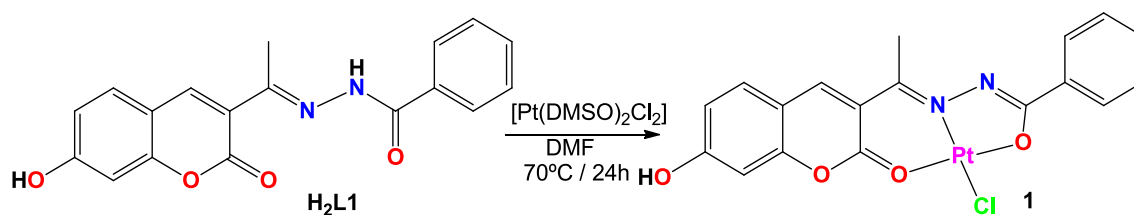
No H₂L1, o hidrogênio fenólico (OH) tem caráter mais ácido (pka = 6,7) que o hidrogênio do grupo *N*-acil-hidrazona (NH) [9]. No entanto, após a interação com o metal através do N(1) e O(1) em solução, acredita-se que haja um aumento da acidez do NH, o que permitiria sua desprotonação e coordenação com o metal na forma –N–N=C–O⁻.

Além disso, este tipo de ligante apresenta isômeros constitucionais interconversíveis, denominados tautômeros, onde a migração de um hidrogênio alfa do carbono alfa para o oxigênio carbonílico leva a formação de um enol (alceno-álcool). No caso deste tipo de ligante, a migração do hidrogênio ocorre através de um nitrogênio e não de um carbono alfa, como é o usual deste tipo de isomeria funcional. Este processo é conhecido como tautomerização ceto-enólica. [33]

Após conhecer as características estruturais do H₂L1, planejou-se a síntese do complexo 1, a fim de que o ligante se coordene de forma tridentada ao metal, formando assim 2 anéis, um de seis membros e outro de cinco, que seriam estáveis. Essa estrutura desejada estaria em sua forma neutra (forma ceto), se coordenando através dos 3 pontos de coordenação do ligante.

Foi observado pelo nosso grupo, em trabalhos correlatos [63], que o NH precisa estar desprotonado para que haja a coordenação do O(1)⁻ com o metal, pois assim estaria na sua forma enólica, com o oxigênio mais básico e mais predisposto a se coordenar. Apesar dessa observação, em um primeiro momento a síntese foi realizada sem adição de qualquer base, pois poderia levar a desprotonação do OH fenólico.

1^a tentativa:



Esquema 10: 1ª tentativa de síntese do complexo 1.

Alguns parâmetros foram escolhidos a fim de se tentar fazer um *screening* e chegar, posteriormente, numa condição ideal de síntese. O solvente utilizado, DMF, foi escolhido por solubilizar razoavelmente o ligante e por ser utilizado na síntese de complexos de platina, partido do precursor *cis*-[Pt(DMSO)₂Cl₂] [6]. O tempo reacional foi estipulado em 24h, devido à relativa inércia da platina. Após a adição do ligante em DMF, formou-se uma suspensão amarelada. Ao adicionar o precursor de platina *cis*-[Pt(DMSO)₂Cl₂] sólido à suspensão contendo o ligante H₂L1, houve solubilização do ligante e formação de uma solução amarelada. Após 1 h de reação, devido não ter ocorrido mudança de coloração, a solução foi colocada sob aquecimento a 70 °C e acoplada a um condensador de refluxo. Após 30 min de refluxo, formou-se uma solução alaranjada e após 24 h, cessou-se a reação. O sólido bruto isolado na síntese por evaporação do solvente (amostra 1) foi enviado para RMN de ¹H em DMSO-d₆ e comparado com o H₂L1 (Figura 19).

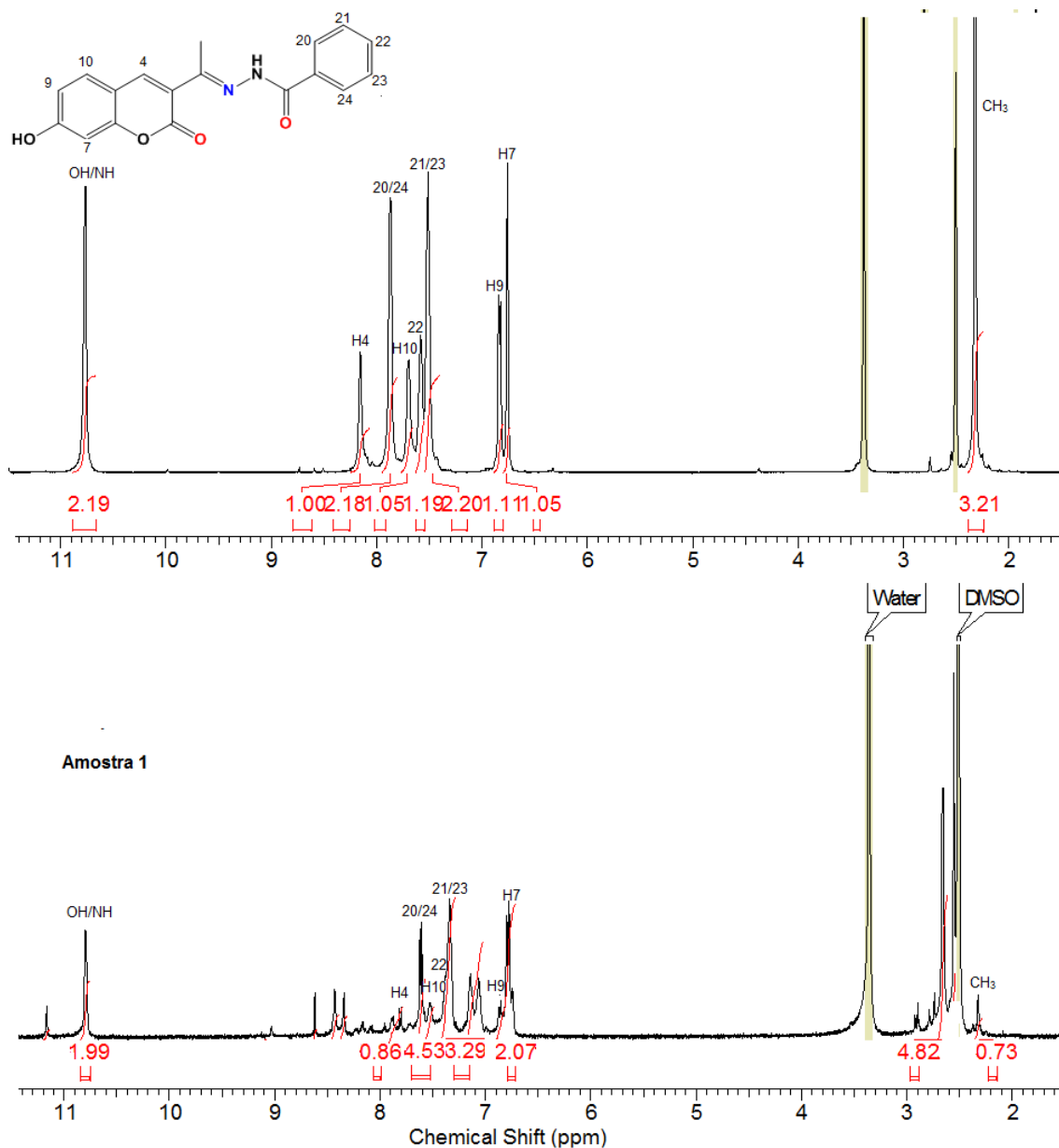


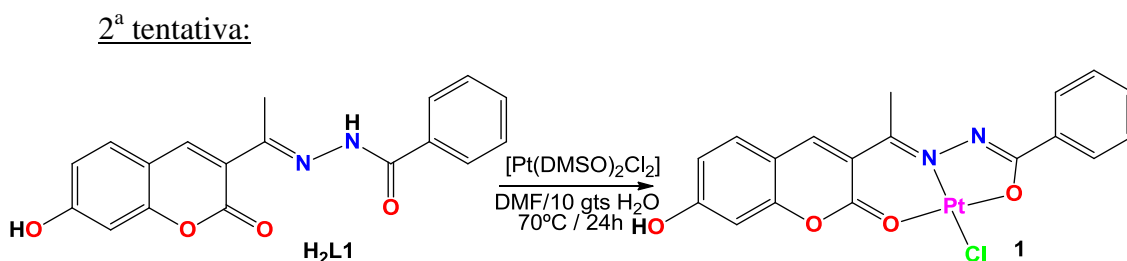
Figura 19: Espectros de RMN de ^1H do $\text{H}_2\text{L1}$ e da amostra 1 em DMSO-d_6 .

No espectro do $\text{H}_2\text{L1}$, os hidrogênios do grupo OH da cumarina e do NH da hidrazida aparecem na forma de um simpleto largo, integrando dois hidrogênios em $\delta 10,77$. O hidrogênio mais desprotegido da cumarina, o H4 presente no anel lactâmico, foi atribuído como simpleto em $\delta 8,20$. Os hidrogênios H20 e H24 se apresentam juntos em $\delta 7,67$ (simpleto), o mesmo ocorre com os hidrogênios H21 e H23, que se encontram juntos como simpleto largo em $\delta 7,51$. O H22 também se encontra como um simpleto em $\delta 7,58$.

Os sinais do H7 e H9 se encontram em δ 6,76 (simpleto) e δ 6,84 (dupleto), respectivamente. O H10 se apresenta como um simpleto em δ 7,65. Os hidrogênios da metila aparecem na região esperada, como um simpleto em δ 2,32 [9].

Observa-se que todos os sinais dos hidrogênios do H₂L1 são observados no espectro da primeira tentativa do complexo 1, indicando que boa parte do ligante não reagiu.

Observam-se ainda novos sinais no espectro, porém com integrações e intensidades muito baixas, e que não puderam ser atribuídos neste momento. Como ainda havia a presença majoritária de H₂L1, resolveu-se realizar a reação adicionando-se 10 gotas de água para eventualmente favorecer a desprotonação do NH da *N*-acilhidrazona e facilitar a complexação. As demais condições reacionais foram mantidas.



Esquema 11: 2^a tentativa de síntese do complexo 1.

A reação foi repetida mantendo o mesmo procedimento anterior, exceto pela adição de 10 gotas de água, que após 30 min, fez com que a reação adquirisse uma coloração mais escura (marrom/alaranjado). Após 24h, a solução apresentava coloração alaranjada escura onde fez-se uma análise de CCD, que mostrou a presença de um produto diferente do ligante.

No intuito de tentar remover o precursor de platina *cis*-[Pt(DMSO)₂Cl₂] utilizado em excesso na reação, purificou-se o resíduo da reação (após evaporação total do DMF) com isopropanol. A massa de sólido obtida foi mínima, por isso não se obteve espectro de RMN desta amostra. Dentre as tentativas de cristalização, foram obtidos monocristais na mistura MeOH/CH₃CN, cuja estrutura cristalina tratava-se da 7-hidroxicetocumarina (Figura 20).

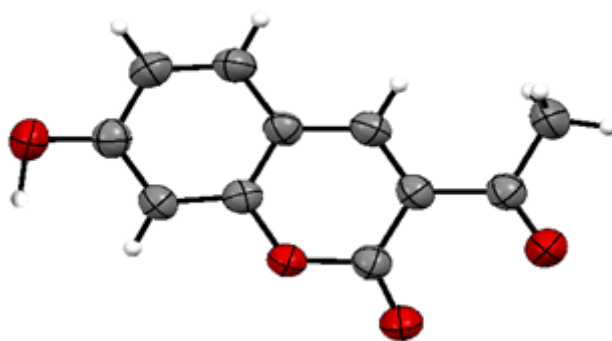


Figura 20: Unidade molecular da 7-hidroxicetocumarina em ORTEP.

O fato de se obter a estrutura da 7-hidroxicetocumarina colocou-se em dúvida a metodologia de síntese empregada, pois a água do DMF poderia estar hidrolisando o ligante. Como a Pt^{II} é relativamente inerte e com isso demora a se coordenar, a hidrólise poderia estar ocorrendo mais rapidamente. Outra hipótese é o solvente utilizado para cristalização estar hidrolisando o sólido da reação, muito embora seja menos provável, pois o eventual complexo formado seria mais estável que o ligante.

A 7-hidroxicetocumarina possui fluorescência azul, o que poderia explicar a CCD obtida nesta síntese, onde o composto da síntese apresentava uma fluorescência azul intensa. Analisou-se comparativamente os RMNs de 1H em DMSO- d_6 do H_2L1 e da 7-hidroxicetocumarina (amostra obtida de colaboradores) (Figura 21).

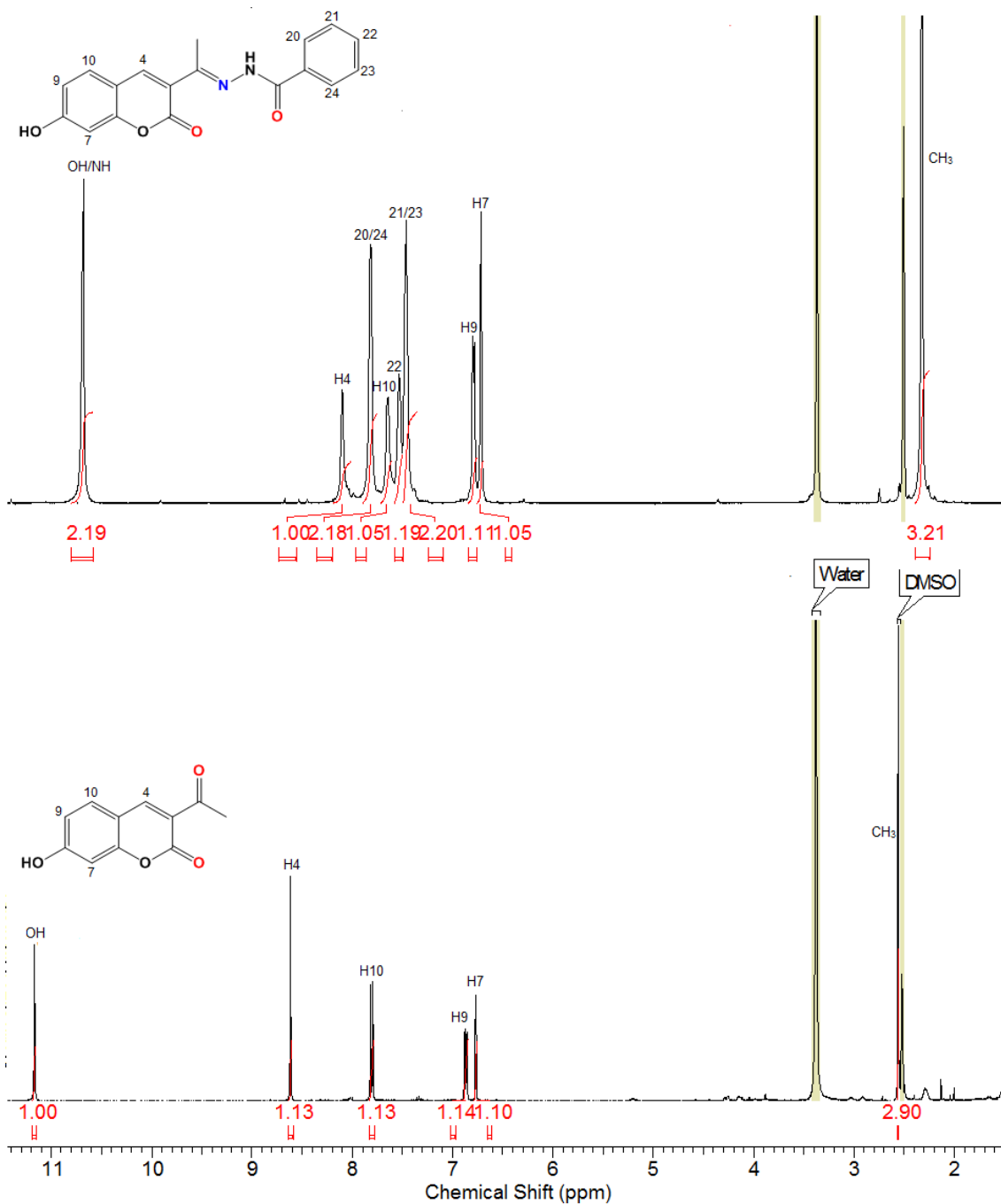


Figura 21: Espectros de RMN de ¹H do H₂L1 e da 7-hidroxietocumarina em DMSO-d₆.

O grupo OH na 7-hidroxietocumarina aparece como um simpleto em δ 11,17. O hidrogênio mais desprotegido da cumarina, o H4 presente no anel lactâmico, foi atribuído como singleto em δ 8,61.

Os sinais do H7 e H9 não sofreram deslocamento, se comparados ao ligante, mantendo seus sinais em δ 6,76 e 6,84, respectivamente. O H10 se apresenta como um

duplete em δ 7,82 e os hidrogênios da metila aparecem na forma de um simpleto em δ 2,56.

Esta análise foi feita a fim de se analisar futuros sólidos obtidos em reações, comparando com o ligante (H_2L1), com a 7-hidroxicetocumarina, visto que possivelmente poderia ocorrer hidrólise do H_2L1 . Para facilitar a compreensão, os deslocamentos químicos dos hidrogênios do ligante e da 7-hidroxicetocumarina, bem como os valores de J e a multiplicidade dos sinais estão explicitados na Tabela 3.

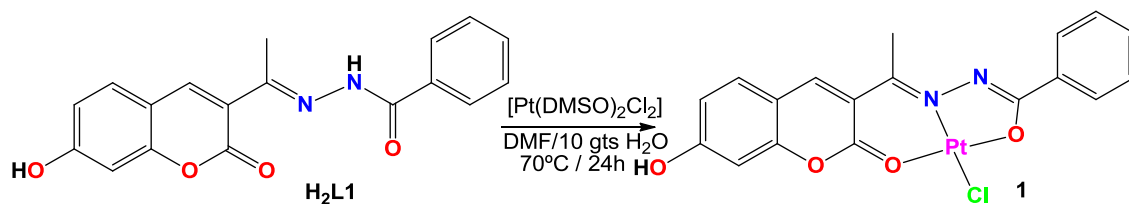
Tabela 3: Atribuições dos deslocamentos, multiplicidade e acoplamento J (Hz) de RMN 1H do ligante (H_2L1) e da 7-hidroxicumarina em DMSO- d_6 .

	Cetocumarina	H_2L1
OH	11,17 (s, 1H)	10,77 (s, 2H)
H4	8,61 (s, 1H)	8,20 (s, 1H)
H10	7,82 – 7,80 (d, 1H, J = 8 Hz)	7,65 (s, 1H)
H9	6,88 (dl, 1H, J = 8 Hz)	6,84 (dl, 1H, J = 8 Hz)
H7	6,77 (sl, 1H)	6,76 (sl, 1H)
CH_3	2,56 (s, 3H)	2,32 (s, 3H)
NH	-	10,77 (s, 2H)
H20,H24	-	7,67 (sl, 2H)
H22	-	7,58 (s, 1H)
H21,H23	-	7,51 (s, 2H)

Como o rendimento desta síntese foi baixo, realizou-se a síntese novamente, nas mesmas condições reacionais, a fim de se obter sólido suficiente para realização de técnicas de caracterização.

Os sinais da 7-hidroxicetocumarina mostram que a primeira tentativa de síntese também continha picos referentes à mesma, evidenciando que esta metodologia não foi favorável à formação do complexo 1. Ocorreu, no entanto, a hidrólise parcial do H_2L1 nos seus precursores de origem.

3^a tentativa:



Esquema 12: 3ª tentativa de síntese do complexo 1.

Nesta ocasião, a reação foi monitorada através de UV-Vis, comparando-se o $\text{H}_2\text{L1}$, a 7-hidroxicetocumarina e as alíquotas da reação após 1h e 3h (Figura 22).

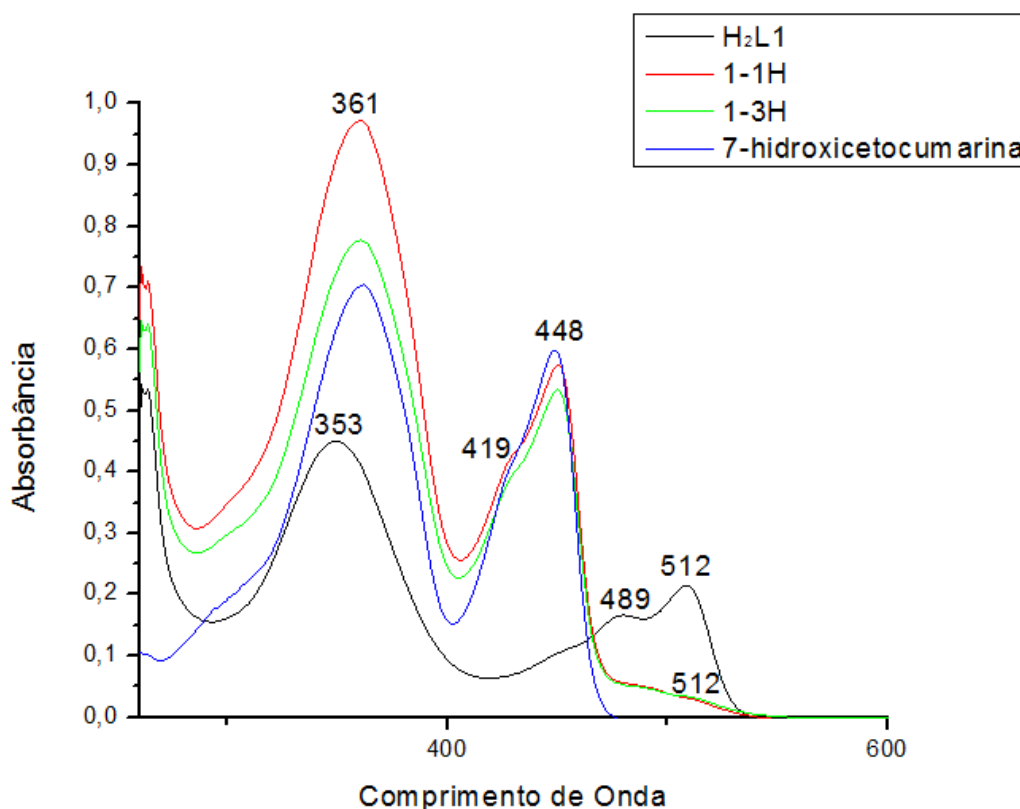
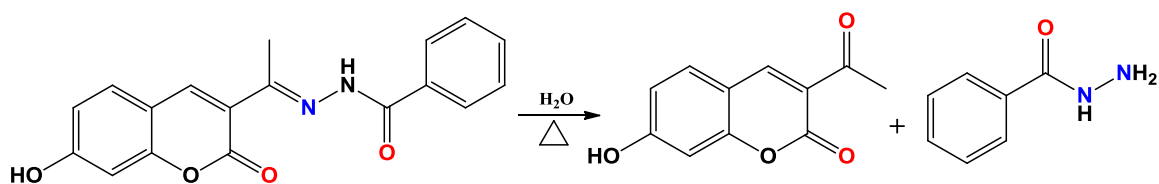


Figura 22: Gráfico de UV-Vis de acompanhamento da síntese do complexo 1 em DMF, nos tempos de 1h e 3h, comparados com o ligante livre $\text{H}_2\text{L1}$ e com a 7-hidroxicetocumarina.

O espectro do $\text{H}_2\text{L1}$ apresenta uma banda característica em 353 nm correspondente a uma transição $\pi \rightarrow \pi^*$, localizada no núcleo da 7-hidroxicumarina [9]. Além dessa absorção já descrita na literatura, o ligante possui mais 2 absorções próximas e menos intensas, uma em 483 nm e outra em 512 nm. A 7-hidroxicetocumarina também apresenta a transição característica $\pi \rightarrow \pi^*$, porém deslocada para um número

de onda maior (361 nm) comparado com H₂L1 além de possuir uma banda em 448 nm com um ombro em 419 nm.

Constatou-se que o perfil do espectro da reação em 1h já era bem semelhante ao da 7-hidroxicetocumarina, com bandas em 361, 419 e 448 nm. Apesar disso, ainda havia um pequeno ombro em 512 nm, que poderia indicar ainda a presença do ligante H₂L1, e que se manteve nos monitoramentos seguintes. Não foi possível, no entanto, afirmar se houve formação do complexo a partir dos espectros. A hidrólise do H₂L1 está representada no Esquema 13.



Esquema 13: Reação de hidrólise do ligante (H₂L1) em 7-hidroxicetocumarina e acil-hidrazida.

Após purificação com isopropanol, outras análises foram feitas, tais como: RMN de ¹H e análise cromatográfica. As mesmas foram realizadas para identificar quantas amostras estavam presentes no sólido isolado da reação. Paralelamente, monocristais do complexo 1 foram obtidos por evaporação lenta do sólido da reação em MeOH/CH₃CN (1:1) e foram elucidadas por difração de raios X por monocristal. O produto também foi analisado por espectroscopia na região do infravermelho.

4.1.1.1. *Determinação estrutural por difração de raios X de monocristal*

A Figura 23 mostra a representação ORTEP da unidade molecular do complexo 1.

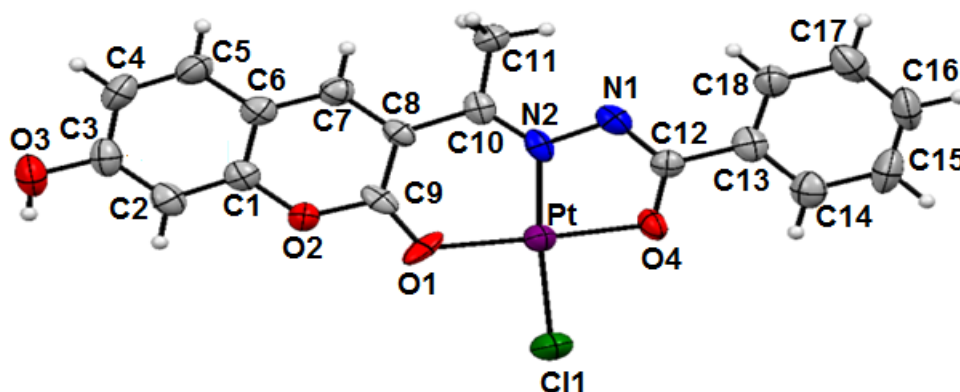


Figura 23: Unidade molecular do complexo 1, do tipo [Pt(HL1)Cl] em ORTEP.

A tabela 4 apresenta os principais dados de refinamento do complexo.

Tabela 4: Principais dados cristalográficos e de refinamento para o complexo 1.

Código de identificação	Complexo 1
Fórmula Empírica	C18 H13 Cl N2 O6 Pt
Massa Molecular	583,84
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino / grupo de espaço	Monoclínico /P2 ₁ /c
Dimensões de célula unitária	a = 6,9950Å(3) α= 90° b = 20,9246Å(2) β = 101,960° c = 12,4041Å(1) γ= 90°
Volume	1776,15(18) Å ³

A estrutura cristalina de 1 mostra que o ligante se coordena de forma tridentada ao metal, através do átomo de oxigênio da lactona, do nitrogênio imínico e do oxigênio enólico. Percebe-se que o hidrogênio do OH se mantém e o NH foi desprotonado. Essa desprotonação do NH frente ao OH, deve-se ao fato de após a complexação, o nitrogênio imínico doar a densidade eletrônica para a platina, tornando assim o hidrogênio ligado a ele mais ácido, favorecendo assim a formação da forma enólica do ligante. Provavelmente, esta desprotonação ocorreu pela abstração do hidrogênio do NH pela água presente na reação.

Completando a esfera de coordenação da platina, encontra-se um íon cloreto em posição *trans* ao N da imina. O centro metálico se encontra na forma Pt^{II} e exibe geometria quadrática plana distorcida.

Os ângulos das ligações O-Pt-O e O-Pt-N se encontram dentro do previsto, em torno de aproximadamente 180° para átomos de oxigênio, como em O4-Pt-O1 e em

torno de aproximadamente 96° para N2-Pt-O1 (Tabela 5). As ligações Pt-O apresentam uma distância média de 1,98Å para a Pt ligada ao oxigênio e isso está de acordo com os valores encontrados na literatura para complexos quadráticos [5]. As distâncias entre os carbonos e os oxigênios foram avaliadas, a fim de tornar clara a formação do enolato com isso, uma distância de 1,268(7) Å para o carbono (C9) ligado ao oxigênio da lactona (O1) e uma distância 1,310(7) Å para o carbono (C12) ligado ao oxigênio do enol (O2), evidenciando assim, que houve a formação do enolato pelo comprimento mais longo da ligação C(12)-O(4) (Tabela 5).

Tabela 5: Principais comprimentos [Å] e ângulos [°] de ligação para o complexo 1.

	Comprimento [Å]
Pt-O(1)	2,006(5)
Pt-N(2)	1,960(7)
Pt-O(4)	1,952(7)
Pt-Cl(1)	2,304(2)
C(12)-O(4)	1,310(7)
C(9)-O(1)	1,268(7)
C(3)-O(3)	1,308(9)
	Ângulos [°]
O(4)-Pt-N(2)	81,7(3)
O(4)-Pt-O(1)	177,4(2)
N(2)-Pt-O(1)	96,1(3)
O(4)-Pt-Cl(1)	93,35(19)
N(2)-Pt-Cl(1)	174,8(2)
O(1)-Pt-Cl(1)	88,92(18)

Um complexo de Co^{III} contendo o ligante L1²⁻ foi obtido por nosso grupo, e mostra a cumarina coordenada também na forma enólica e com o OH desprotonado (O4) (Figura 24)[64].

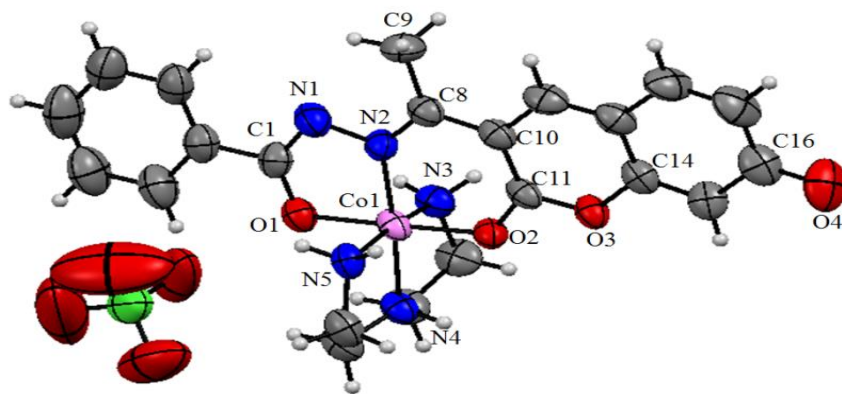


Figura 24: Unidade molecular do composto de coordenação [Co(L1)(dien)]ClO₄ em ORTEP.

Percebe-se a mesma variação em termos de comprimento de ligação nos oxigênios, tanto da lactona (C11-O2) com comprimento de ligação de 1,259 (3)Å, ainda com caráter de dupla, como no enolato formado na *N*-acil-hidrazona (C1-O1) que possui comprimento de ligação de 1,307(7)Å.

O complexo de cobalto ainda possui a hidroxila desprotonada (C16-O4), possuindo caráter de dupla ligação, com comprimento de 1,281(3) Å. Se compararmos com o complexo 1, que possui a hidroxila em sua estrutura (C3-O3), observamos que o comprimento de ligação é maior, 1,308(9)Å, caracterizando uma ligação simples.

A estrutura cristalina do complexo 1 é estabilizada por ligações de hidrogênio. No entanto, devido ao fato das ligações de hidrogênio serem com os solventes da cristalização, MeOH e CH₃CN, que estavam em desordem, não foi possível retratar a imagem dessas interações.

Embora o acompanhamento da reação por UV-Vis tenha indicado a conversão quase total do ligante em cetocumarina, a obtenção de cristais, a partir da amostra 3 mostram que houve formação do complexo 1. No intuito de verificar a composição do precipitado obtido na síntese e eventualmente purificar o provável complexo, foi realizada a análise desta amostra por HPLC.

4.1.1.2. Análise cromatográfica da 3^a Tentativa do complexo 1

A amostra 3 foi medida em conjunto com o H₂L1 e a cetocumarina, a título de comparação. As amostras foram injetadas separadamente no cromatógrafo, utilizando

uma coluna de R18 e analisadas em um tempo de 15 minutos com um fluxo de 2mL/min, onde a fase móvel utilizada foi uma solução metanol:água (80:20). Obtiveram-se, também, os espectros eletrônicos das frações e seus respectivos tempos de retenção. O cromatograma do H₂L1 encontra-se ilustrado na Figura 25, e a amostra 3 na Figura 26.

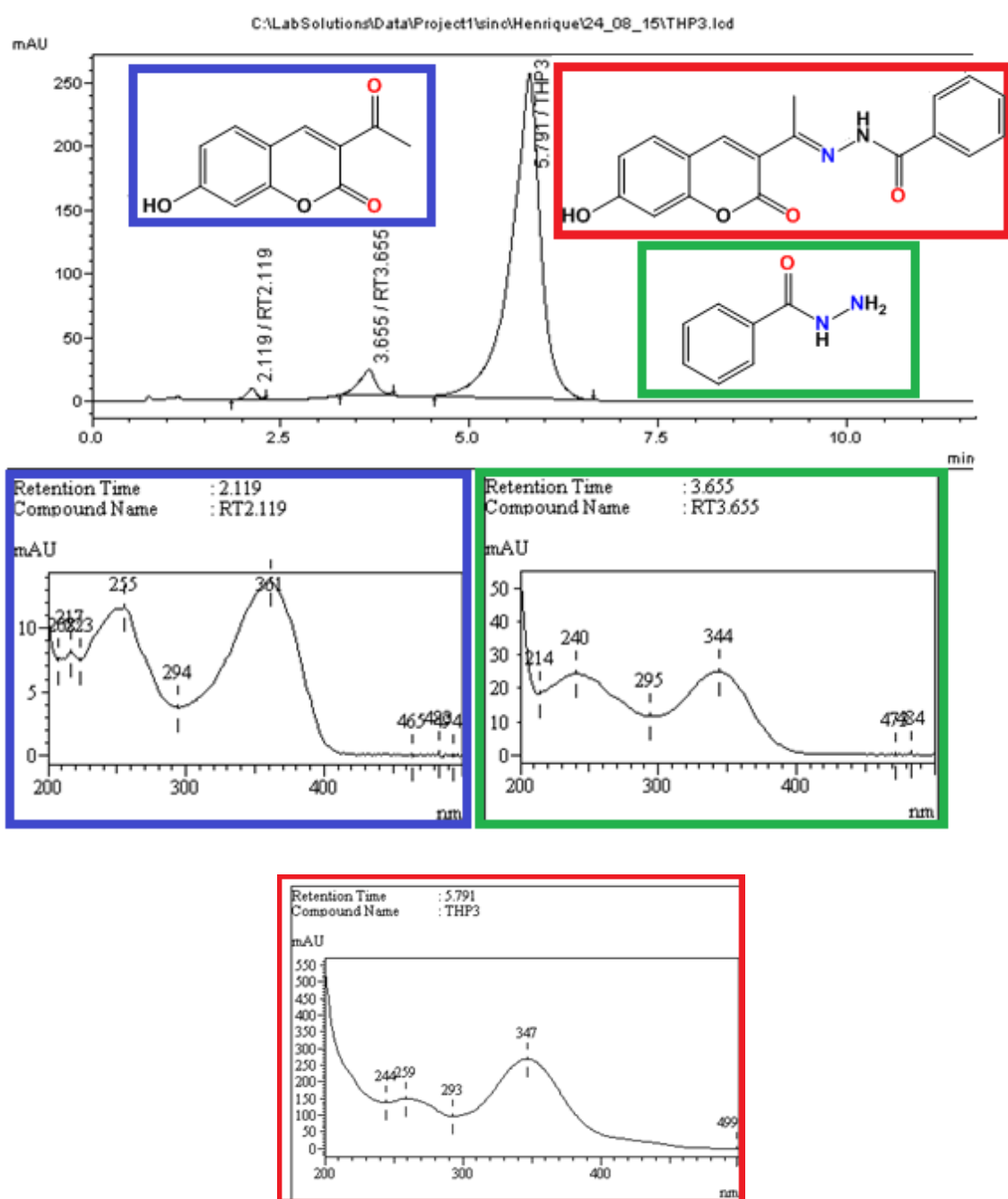


Figura 25: Cromatogramas obtidos por CLAE para o ligante H₂L1, destacando-se as frações referentes ao ligante e aos seus precursores.

Pela análise dos cromatogramas e dos espectros UV-Vis, observa-se a presença de três compostos no ligante H₂L1 onde o pico mais intenso (TR: 5.791 – 347 nm) é referente ao constituinte (majoritário) e os outros picos são dos produtos de partida, a 7-hidroxicetocumarina (TR: 2.119 – 361 nm), e da benzohidrazida (destacado em verde) correspondente (TR: 3.665 – 344 nm); esses outros dois picos foram atribuídos através dos UV-Vis gerados pelo cromatograma e comparados com os obtidos experimentalmente.

Em seguida, a amostra 3 foi analisada (Figura 26).

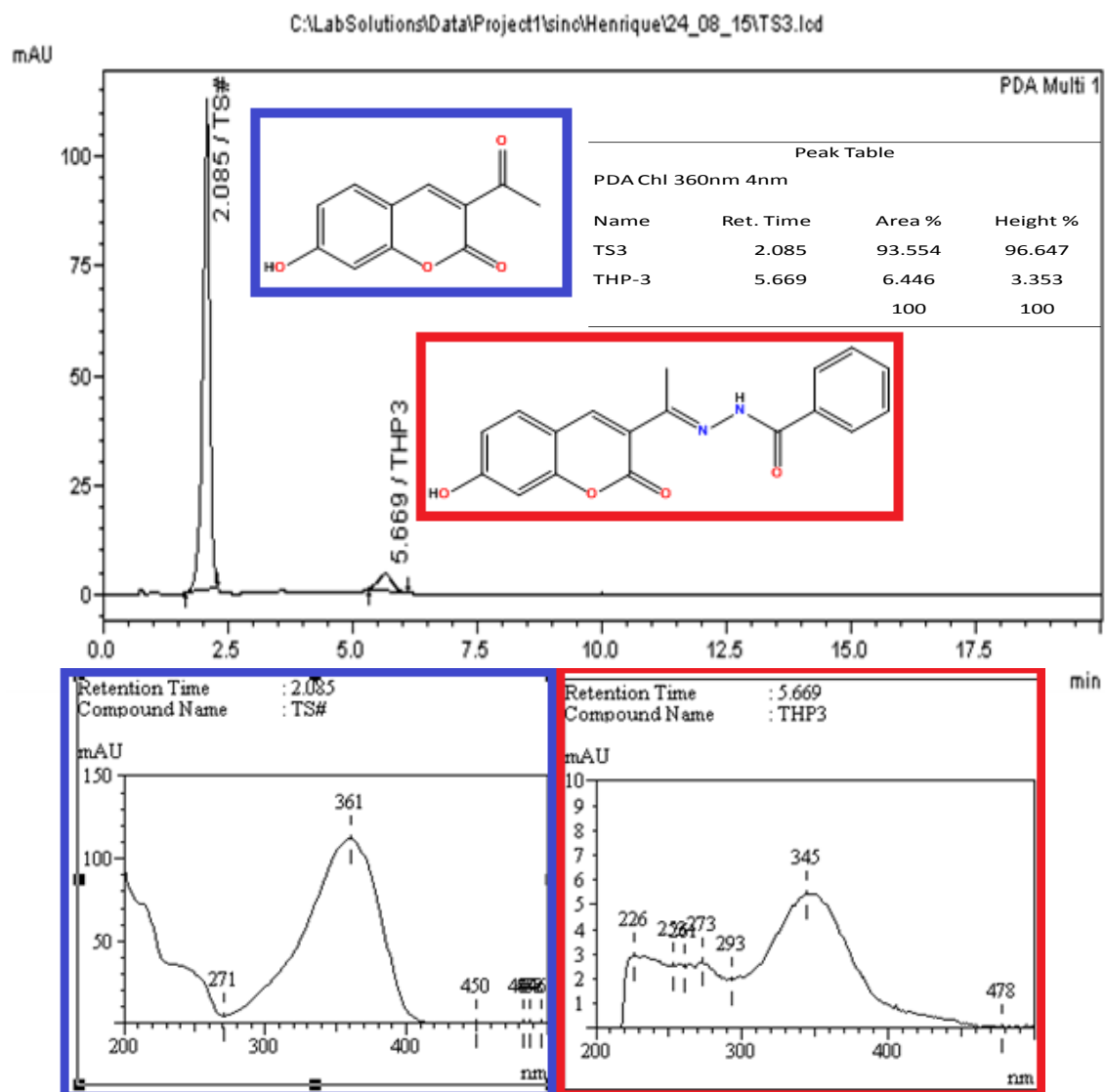


Figura 26: Cromatograma obtido por CLAE para a amostra 3, destacando-se as frações correspondentes.

De acordo com o cromatograma obtido do produto, percebe-se que há apenas dois picos, um majoritário (TR: 2.085 – 361 nm – 96.647%), atribuído à cetocumarina destacado em azul, e outro minoritário (TR: 5.669 – 345 nm – 3.353%) referente ao H₂L1, destacado em vermelho.

Logo, através dos cromatogramas, constatou-se que a maior parte do sólido obtido na síntese era a 7-hidroxicetocumarina, oriunda da hidrólise do ligante, e a outra pequena parte era referente ao ligante, como pôde ser visto anteriormente por

espectroscopia eletrônica. Apesar da estrutura de raios-X apontar para a complexação, não foi possível observar a presença de pico do complexo no cromatograma. Acredita-se que a quantidade formada foi muito pequena a ponto de ser detectada.

4.1.1.3. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

O RMN de ^1H da amostra purificada com isopropanol foi analisada em DMSO-d_6 , comparando-se com o ligante ($\text{H}_2\text{L1}$) e com a 7-hidroxicetocumarina (Figura 27).

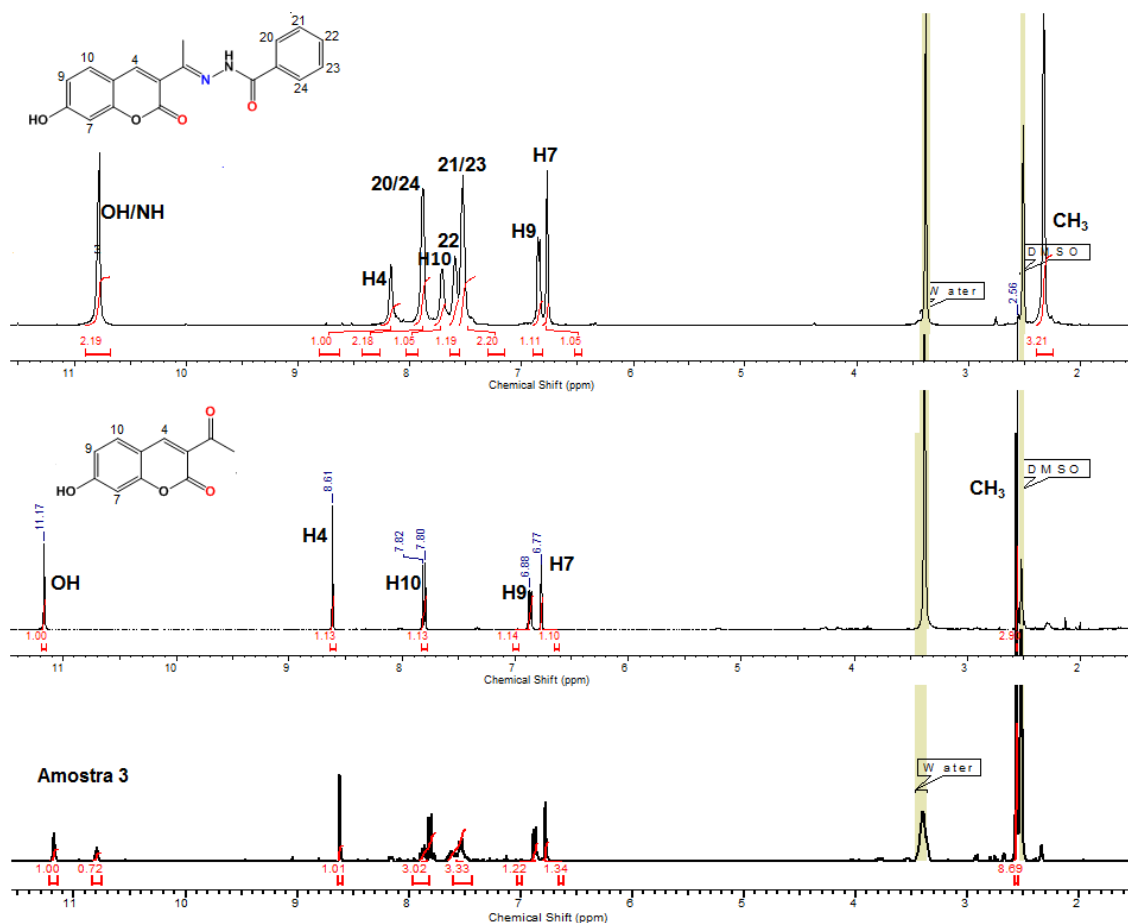


Figura 27: Espectros de RMN de ^1H do $\text{H}_2\text{L1}$, 7-hidroxicetocumarina e da amostra 3 em DMSO-d_6 .

De acordo com a comparação dos espectros, observa-se que nesta síntese há todos os sinais referentes à 7-hidroxicetocumarina e de acordo com a intensidade dos sinais, observa-se claramente, que o produto da hidrólise é a fração majoritária da reação.

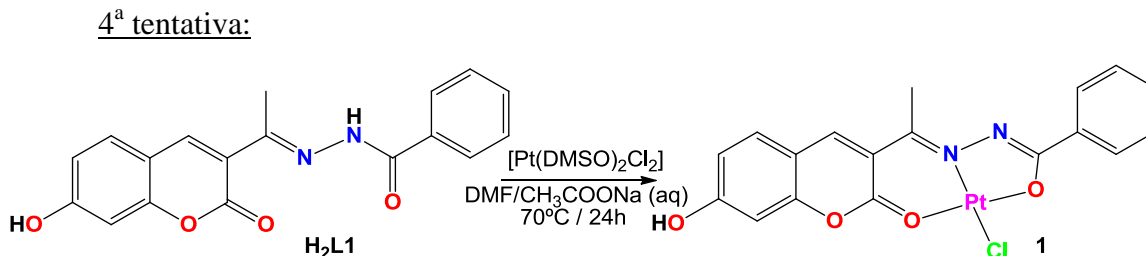
Percebe-se ainda que há resquício de ligante, como pode ser observado no sinal em 10,88 referente ao NH/OH do ligante, o H9/H7 e o CH₃ que se encontram nas mesmas regiões do ligante, porém nota-se que há uma menor quantidade frente ao produto de hidrólise, de acordo com a intensidade dos sinais e integrações.

No espectro da síntese do complexo há dois sinais para a metila, um referente ao ligante, em 2,33 e outro referente a 7-hidroxicetocumarina em 2,55.

Sinais de um possível complexo não são encontrados neste espectro, provavelmente devido à sua baixa quantidade no sólido utilizado para esta análise.

Esses deslocamentos químicos observados para o sólido da síntese corroboram com os resultados obtidos no cromatograma, onde se percebeu que a fração majoritária obtida na síntese era o da 7-hidroxicetocumarina.

Agrupando todas as análises, percebe-se que houve a complexação, conforme observado a partir da estrutura cristalina, porém foi um produto minoritário da reação. A reação de hidrólise do ligante é mais rápida frente à complexação com a platina. Dito isso, mudanças na rota sintética foram planejadas a fim de se evitar a hidrólise e favorecer a formação do complexo 1.



Esquema 14: 4^a tentativa de síntese do complexo 1.

Resolveu-se utilizar uma solução aquosa de acetato de sódio a fim de desprotonar a imina do ligante mais facilmente e assim favorecer a complexação frente à hidrólise.

Ao verter a solução aquosa do acetato de sódio na suspensão do ligante, formou-se uma suspensão alaranjada bem intensa, e após a adição do *cis*-[Pt(DMSO)₂Cl₂], formou-se uma solução avermelhada. A reação foi monitorada através de UV-Vis a cada hora, comparando-se com o ligante em presença de acetato, a 7-hidroxicetocumarina e as alíquotas da reação (Figura 28).

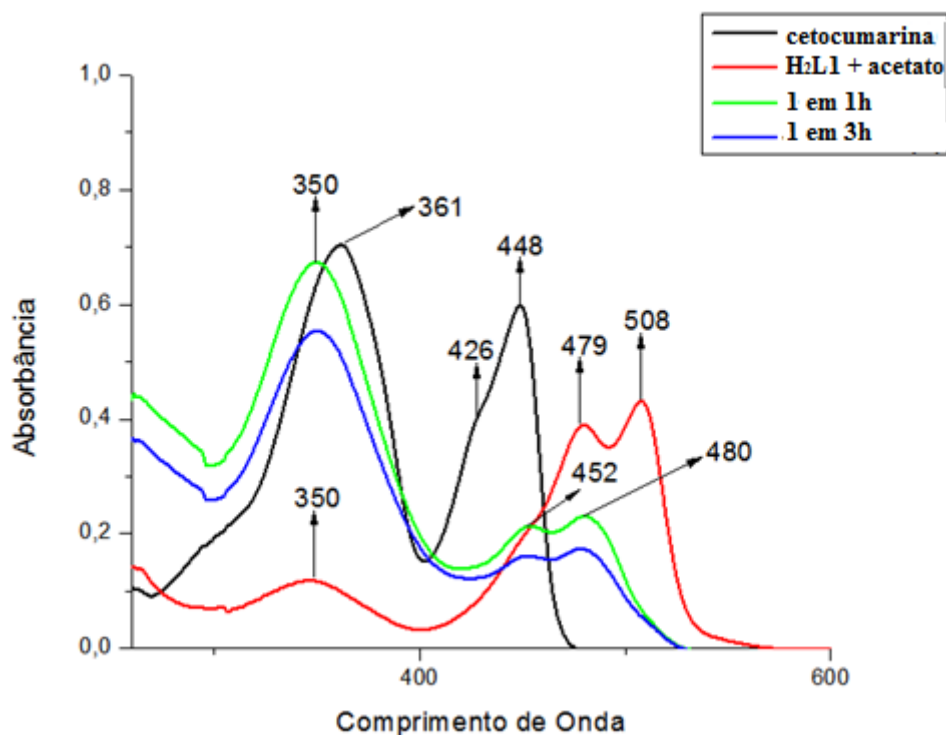


Figura 28: Gráfico UV-Vis de acompanhamento da quarta tentativa de síntese do complexo 1 em DMF.

O monitoramento da reação por UV-Vis foi feito durante toda a síntese, retirando-se uma gota da solução-mãe da 4^a tentativa do complexo 1. Como na síntese utilizou-se acetato de sódio, o espectro do ligante em acetato foi usado como comparação, onde após desprotonação, houve uma inversão na intensidade das bandas. A banda em 350 nm diminuiu de intensidade e as bandas em 479 e 508 nm aumentaram, devido a desprotonação do OH, que ocorre em pH 5,0, resultando assim maior deslocalização eletrônica no sistema e mudanças na absorção e emissão da amostra, [9].

Pode-se observar que os espectros eletrônicos do complexo 1 em 1h e em 3h foram diferentes do que o do ligante, H₂L1, e também que a da 7-hidroxycetocumarina, onde a banda em 350 nm aumentou de intensidade, se comparado ao ligante desprotonado. Após a complexação, com o hidrogênio mais ácido sendo do NH e não do OH, o OH pode estar novamente protonado. As bandas que antes no ligante se encontravam em 479 e 508 nm, se deslocaram para 452 e 480 nm e diminuíram de intensidade. Além disso, observa-se também que as absorções da 7-hidroxycetocumarina não foram observadas nas alíquotas da reação, ou seja, ou as bandas da 7-hidroxycetocumarina podem estar pouco intensas e encobertas pelo complexo, ou a desprotonação do ligante favorece a complexação frente a hidrólise.

Após 3h sob aquecimento, não houve mudança visível de coloração e nem nos espectros eletrônicos e por isso, resolveu-se deixar a reação de um dia para o outro mantendo o aquecimento. Após as 24 h, a solução adquiriu uma cor alaranjada bem intensa. Devido a isso, resolveu-se cessar a reação e evaporá-la sob pressão reduzida. A coloração do sólido obtido se apresentou diferente das sínteses anteriores, neste caso vermelho, enquanto nas demais tentativas o mesmo era alaranjado.

Após a amostra 4 estar seca, resolveu-se analisá-la ainda bruta em RMN de ^1H em DMSO- d_6 , Figura 29.

Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

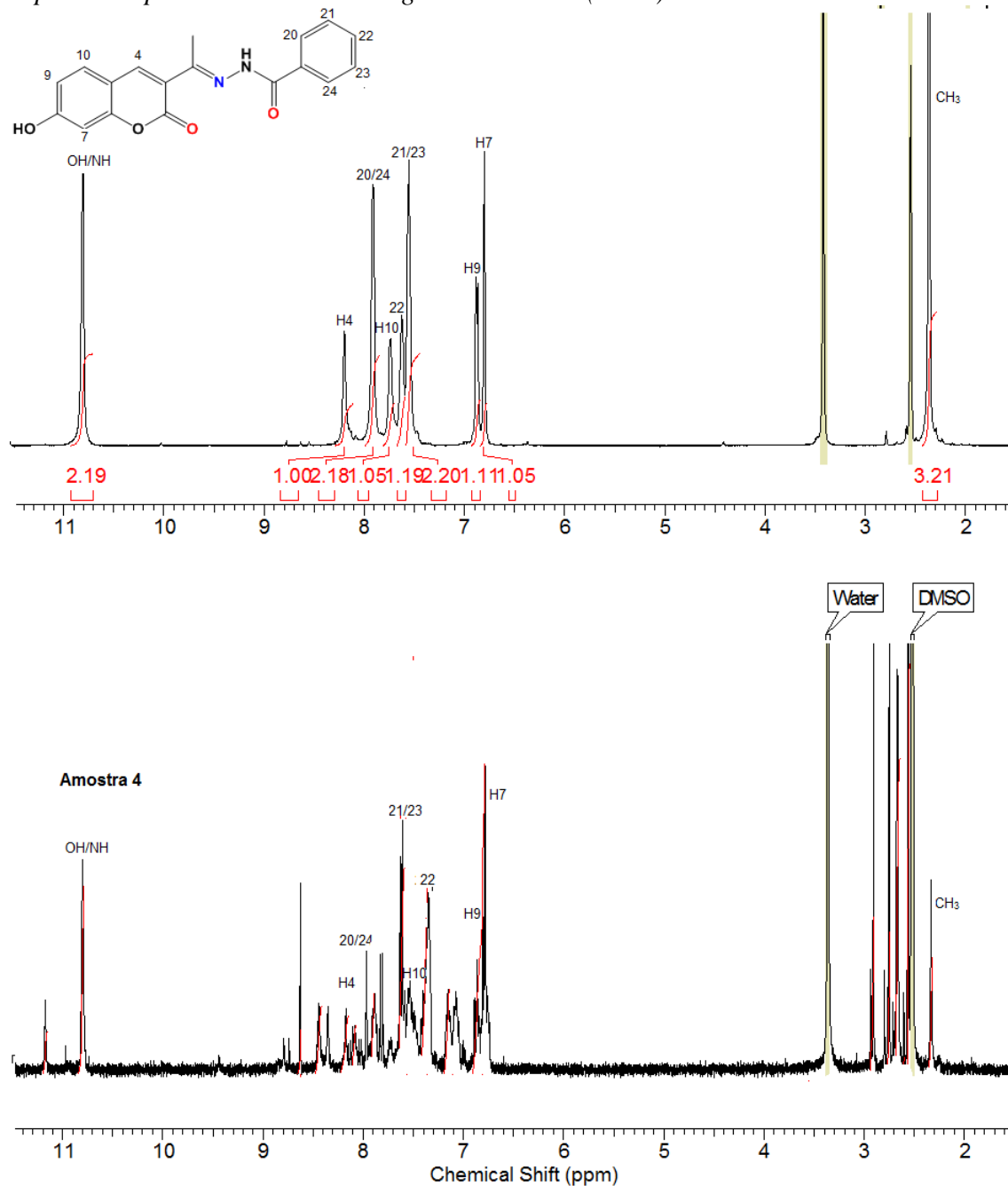


Figura 29: Espectros de RMN de ^1H do H₂L1 e da amostra 4 em DMSO-d₆.

Todos os sinais do ligante foram encontrados e nas suas respectivas regiões, confirmando assim a presença de grande quantidade de ligante na reação, ou seja, o ligante não foi totalmente consumido com esta metodologia. Apesar da grande quantidade de ligante encontrado, também houve formação da 7-hidroxycetocumarina, que pode ser visto em sinais característicos em δ 11,16 (OH) e δ 8,63 (H4), porém em termos de intensidade de sinal, a presença do produto de hidrólise foi pequena.

Há a presença de alguns outros sinais que podem ser referentes ao complexo, como os picos em δ 8,44 e 7,15 ppm, que não são encontrados nem no espectro do ligante e nem da 7-hidroxietocumarina. A fim de comparação, resolveu-se procurar sinais referentes ao outro produto de hidrólise do ligante, a benzohidrazida, que possui cinco sinais no RMN de ^1H : δ 4.56 (br. s, 2 H, NH_2), 7.42-7.46 (m, 2 H, 3- e 5-PhH), 7.48-7.52 (m, 1 H, 4-PhH), 7.82-7.84 (m, 2 H, 2- e 6-PhH) e 9.78 (br. s, 1 H, NH) [64], no entanto, esses sinais não foram encontrados no espectro da tentativa de síntese do complexo. Acredita-se que houve formação de um produto novo, que pode ser o complexo de interesse, apesar de ainda estar ocorrendo a hidrólise, mesmo que em menor quantidade.

Mesmo utilizando acetato para desprotonar o ligante e favorecer a complexação, ocorreu a hidrólise, porém em uma quantidade menor. Além disso, o ligante não foi totalmente consumido, essa variação de consumo do ligante frente às sínteses anteriores pode ter sido efeito da solução aquosa de acetato de sódio adicionada. Provavelmente precisaria de um maior tempo de reação para que o ligante fosse todo consumido ou para que ocorresse uma maior quantidade de hidrólise sob essa condição.

A tabela 6 correlaciona os produtos obtidos com a metodologia utilizada em todas as tentativas de síntese.

Tabela 6: Condições reacionais utilizadas em cada tentativa de síntese e seus respectivos resultados.

Solvente	Tempo	Acetato de sódio	H ₂ O	Resultados
1) DMF	24h	X	X	Formação da 7-hidroxicetocumarina, porém em pequena quantidade, se comparado as outras sínteses.
2) DMF	24h	X	0,5 mL	Formação e obtenção do cristal da 7-hidroxicetocumarina, porém sem sólido suficiente para outras análises.
3) DMF	24h	X	0,5 mL	Formação da 7-hidroxicetocumarina, porém obteve-se a estrutura cristalina do complexo 1.
4) DMF	24h	0,17mmol	0,5 mL	Apresentou novos sinais no espectro de RMN de ¹ H, que podem ser do complexo 1, porém ainda há sinais da 7-hidroxicetocumarina e do ligante.

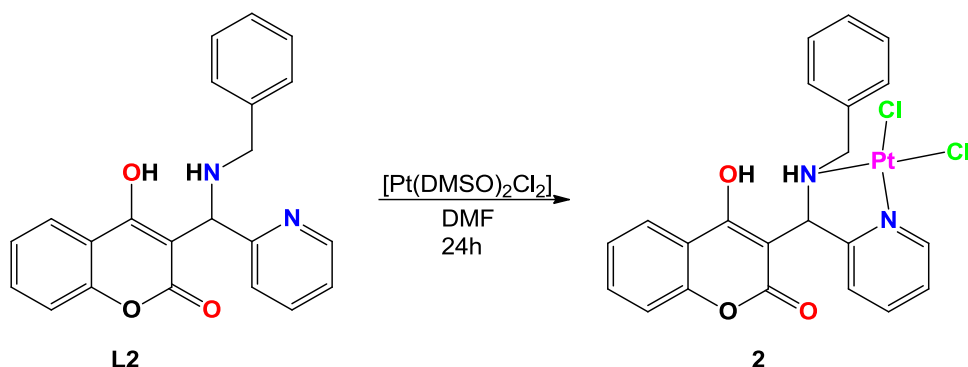
Das 4 tentativas de síntese realizadas, em nenhuma delas conseguiu-se obter o complexo de forma majoritária ou evitar totalmente a hidrólise, devido ao fato da reação de hidrólise ser preferencial e mais rápida do que a reação de complexação, já que a platina é relativamente inerte. Outros fatores podem estar envolvidos, tais como instabilidade do ligante em solução e as etapas posteriores de isolamento de cada reação, onde se necessitou de temperatura elevada para a evaporação do solvente.

A metodologia mais eficaz, onde se observou sinais diferentes do ligante e da 7-hidroxietocumarina, que podem ser provenientes da formação do complexo, foi o da síntese 4, utilizando acetato de sódio para desprotonação do ligante. Ficou claro nas tentativas, que o aquecimento faz-se necessário para a síntese do complexo, visto que mudanças visíveis na reação, em coloração ou UV-Vis, só é percebida após aquecimento da reação.

Comparando-se todas as tentativas, percebe-se claramente que uma base diminuiria o produto de hidrólise, como pôde ser observado na síntese 4, visto que o ligante desprotonado será menos propenso a sofrer hidrólise, pois estará “ativado”, possuindo maior densidade eletrônica, e se coordenaria a platina na forma de enolato. Foi observado também pelo nosso grupo, na síntese de complexos de cobalto, que o ligante H₂L1 aparentemente não é desprotonado em solventes polares apróticos, mesmo com adição de base, e a reação apenas ocorre com a adição de água.

Lembrando ainda, que a platina tem uma relativa inércia, necessitando de um maior tempo de reação se comparado a outros metais, por isso a ativação do ligante através da desprotonação se faz tão necessária, aliado ainda com o aquecimento durante a reação, o que pode facilitar a obtenção do complexo de interesse. Uma tentativa de purificar o produto da 4^a tentativa foi realizada, utilizando-se coluna de alumina em acetato de etila e metanol como eluentes, variando a proporção dos solventes. Entretanto, essa separação não foi eficaz, por isso, resolveu-se cessar as tentativas de síntese com o ligante H₂L1.

4.1.2 Síntese do complexo 2



Esquema 15: Síntese do complexo 2.

O ligante L2 é um derivado cumarínico híbrido com uma base de Mannich. Este ligante possui quatro potenciais pontos de coordenação distintos (Figura 30), podendo se coordenar a diferentes metais, tais como bases de Mannich análogas já reportadas na literatura [3,10].

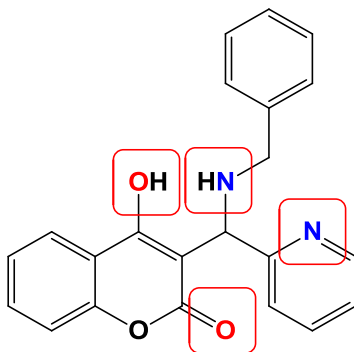


Figura 30: Estrutura do ligante L2, com destaque para os possíveis pontos de coordenação em vermelho.

Para a platina, o modo de coordenação mais provável é através dos dois nitrogênios, devido à natureza macia da platina e do nitrogênio, o que favoreceria a ligação por estes pontos. Um exemplo de complexo de Pt^{II} contendo uma Base de Mannich derivada de naftoquinona foi descrita na literatura e mostra o metal coordenado pelos nitrogênios da piridina e ao NH (Figura 31).[6]

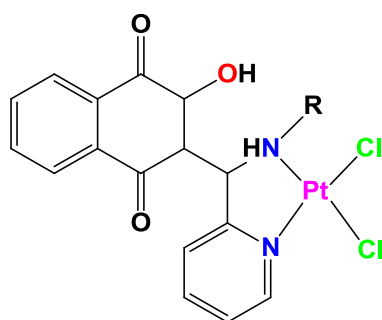


Figura 31: Complexo análogo de platina com base de Mannich.

Para outros metais, tais como o Cu^{II} , outros pontos de coordenação podem ser possíveis, por exemplo o átomo de oxigênio, devido à natureza mais dura do metal [54].

Com isso, percebe-se a grande versatilidade de ligantes contendo base de Mannich como um dos constituintes, podendo gerar a diversos complexos distintos, com variadas geometrias.

A metodologia desta síntese foi adaptada da literatura [6], apenas diminuindo o tempo de reação de 48h para 24h. Utilizou-se DMF como solvente, primeiramente, devido à síntese com ligantes análogos já serem reportados na literatura de modo eficiente [6]. Além do mais, o ligante possui baixa solubilidade nos solventes orgânicos usuais e é mais solúvel em DMF.

A reação foi realizada com excesso do precursor metálico (10%), a fim de se tentar consumir totalmente o ligante e favorecer assim a complexação, visto que o precursor metálico é fácil de ser eliminado do sólido da reação, através de purificação com isopropanol, por ser insolúvel neste solvente. Após 24h de reação, obteve-se uma solução amarelada, que após ser evaporada, foi adicionada água, dando origem a um sólido amarelo claro. O produto bruto foi purificação com isopropanol a quente, a fim de eliminar o precursor metálico utilizado.

Cristais adequados do complexo 2 para difração de raios X foram obtidos a partir da evaporação lenta de uma solução do sólido purificado em CH_3OH /acetato de etila (1:1).

4.1.2.1. Difração de raios X

A estrutura molecular do complexo 2 se encontra ilustrada na Figura 32.

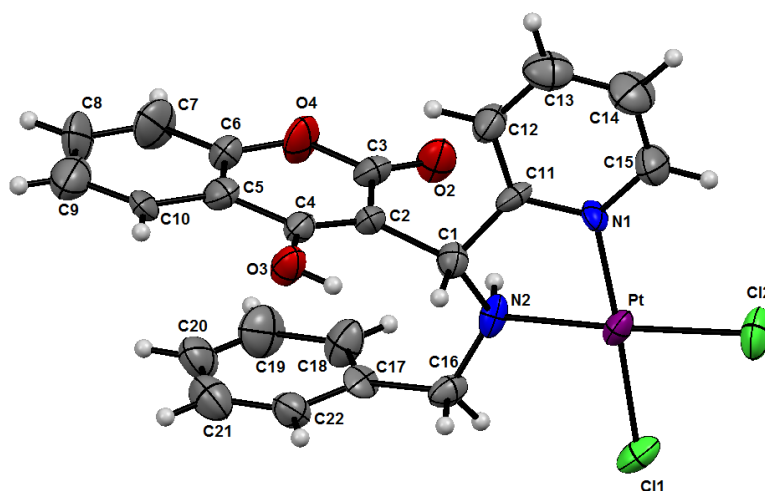


Figura 32: Unidade molecular do complexo 2, do tipo [Pt(L2)Cl₂] em ORTEP.

O composto de coordenação cristaliza no sistema monoclinico, possuindo grupo de espaço C 2/c, com parâmetros de célula unitária $a = 23,608\text{Å}$, $b = 11,7230\text{Å}$ e $c = 18,264\text{Å}$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 125,650^\circ$ e volume da célula igual a $4.107,24\text{Å}^3$. A Tabela 7 apresenta os principais dados de refinamento do complexo.

Tabela 7: Dados cristalográficos e de refinamento estrutural para o complexo 2.

Código de identificação	Complexo 2
Fórmula Empírica	C21 H16 Cl2 N3 O3 Pt
Massa Molecular	583,84
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino, grupo de espaço	Monoclinico, C 2/c
Dimensões de célula unitária	$a = 23,608\text{Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 11,7230\text{Å}$ $\beta = 125,650^\circ$ $c = 18,264\text{Å}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	$4.107,24\text{Å}^3$

A figura em perspectiva do complexo mostra que o mesmo exibe uma geometria quadrática plana, onde o ligante está coordenado de forma bidentada ao metal através do nitrogênio da amina e do nitrogênio da piridina, possuindo ainda dois cloros na posição *cis*, formando assim um anel estável de cinco membros. A tabela 8 lista os principais comprimentos e ângulos de ligação para o complexo.

As ligações Pt-N apresentam uma distância média de aproximadamente $2,05\text{Å}$, enquanto as ligações Pt-Cl apresentam uma distância média de $2,29\text{Å}$, valores estes considerados típicos para complexos de platina ligados a aminas e também para os

complexos possuindo cloro em sua esfera de coordenação [8]. Os ângulos das ligações N1-Pt-Cl1 e N2-Pt-Cl1 se encontram dentro do previsto [6], em torno de aproximadamente 180° e 95°, respectivamente, confirmando assim a geometria quadrática com pequenas distorções (Tabela 8).

Tabela 8: Principais Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o complexo 2.

Pt(1)-N(1)	2.0315(2) Å
Pt(1)-N(2)	2.0841(3) Å
Pt(1)-Cl(2)	2.2960(5) Å
Pt(1)-Cl(1)	2.2983(5) Å
Cl(1)-Pt(1)-Cl(2)	87.59(2) °
Cl(1)-Pt(1)-N(2)	94.99(3) °
Cl(1)-Pt(1)-N(1)	177.34(4)°
Cl(2)-Pt(1)-N(2)	177.19(2)°
Cl(2)-Pt(1)-N(1)	95.03(7) °
N(2)-Pt(1)-N(1)	82.41(3) °

Todos os valores de comprimentos de ligação e de ângulos foram comparados com complexos análogos e encontram-se de acordo com o esperado [6]

A estrutura cristalina é ainda estabilizada pelas ligações de hidrogênio que ocorrem entre o Cl(1) coordenado a platina com o hidrogênio ligado ao O(3) do grupamento cumarínico, conforme pode ser visto na Figura 33 e os parâmetros geométricos estão listados na Tabela 9.

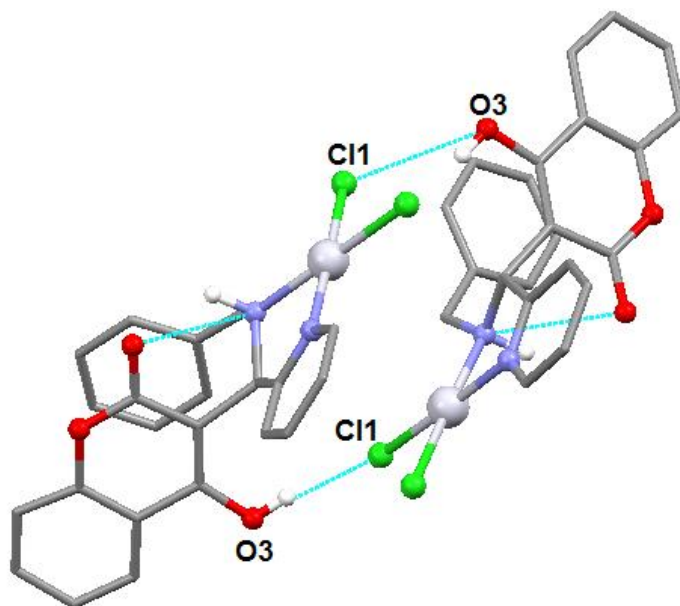


Figura 33: Ligações de hidrogênio do complexo 2.

Tabela 9: Ligações de hidrogênio para o complexo 2 [Å e °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(3)-H(3)...Cl(1)	0.77	1.91	2.671(16)	165.2
O(2)-(H1)...N(1)	0.85	1.75	2.773(9)	173.5

O sólido purificado da síntese, obtido a partir do cristal medido, foi ainda caracterizado por espectroscopia na região UV-Vis, por RMN de ^1H e por espectroscopia na região do infravermelho.

4.1.2.2. Espectroscopia de absorção na Região do Infravermelho

O sólido da síntese também foi caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho e comparado ao respectivo ligante (L2), Figura 34.

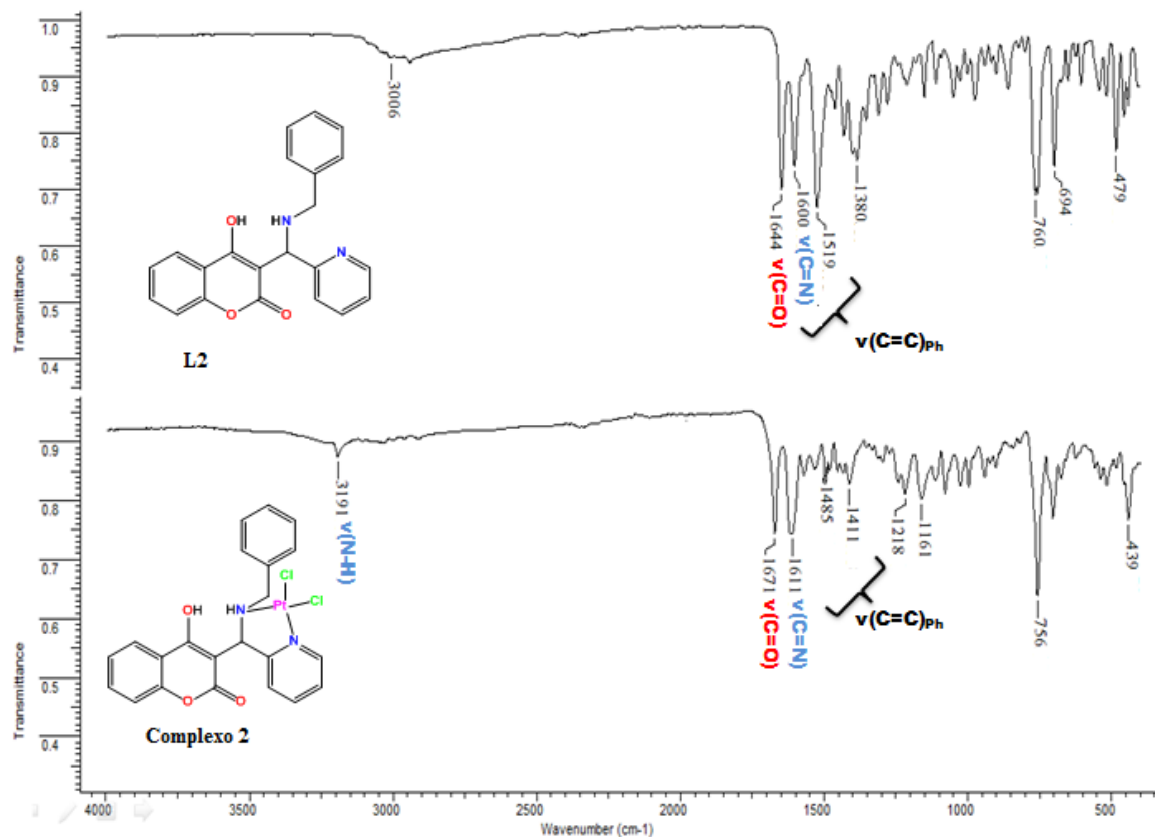


Figura 34: Comparação entre os espectros no infravermelho dos compostos L2 e do complexo 2, em ATR.

O complexo 2 apresentou uma absorção pouco intensa em 3191 cm^{-1} que foi atribuída à ligação NH [67]. Para o ligante L2 não foi observada banda nessa região, provavelmente devido à sensibilidade do aparelho ou da quantidade de amostra medida.

Apesar de se ter a estrutura cristalina do complexo e de com ela, perceber a presença da OH, no espectro de infravermelho tanto do complexo, como do ligante, esta banda não aparece. Acredita-se que configurações padrão do aparelho estejam contribuindo para a falta de resolução do espectro nesta região.

A absorção da carbonila do L2 (1644 cm^{-1}) sofreu deslocamento para uma maior frequência no complexo (1671 cm^{-1}), porém não há coordenação através desta carbonila ao metal, de acordo com a estrutura cristalina. Essa carbonila pode estar sofrendo este

deslocamento devido à ligação de hidrogênio que faz com o cloro de outra molécula, visto na difração de raios-X (Figura 33).

A absorção em 1600 cm^{-1} , referente à ligação C=N presente no ligante, aparentemente sofreu deslocamento para uma maior frequência, em 1611 cm^{-1} , sugerindo a coordenação da platina através do nitrogênio da piridina do ligante [12].

4.1.2.3. Ressonância magnética nuclear de ^1H (RMN de ^1H)

O sólido purificado com isopropanol foi analisado por RMN de ^1H em DMSO- d_6 comparado com o ligante (Figura 35).

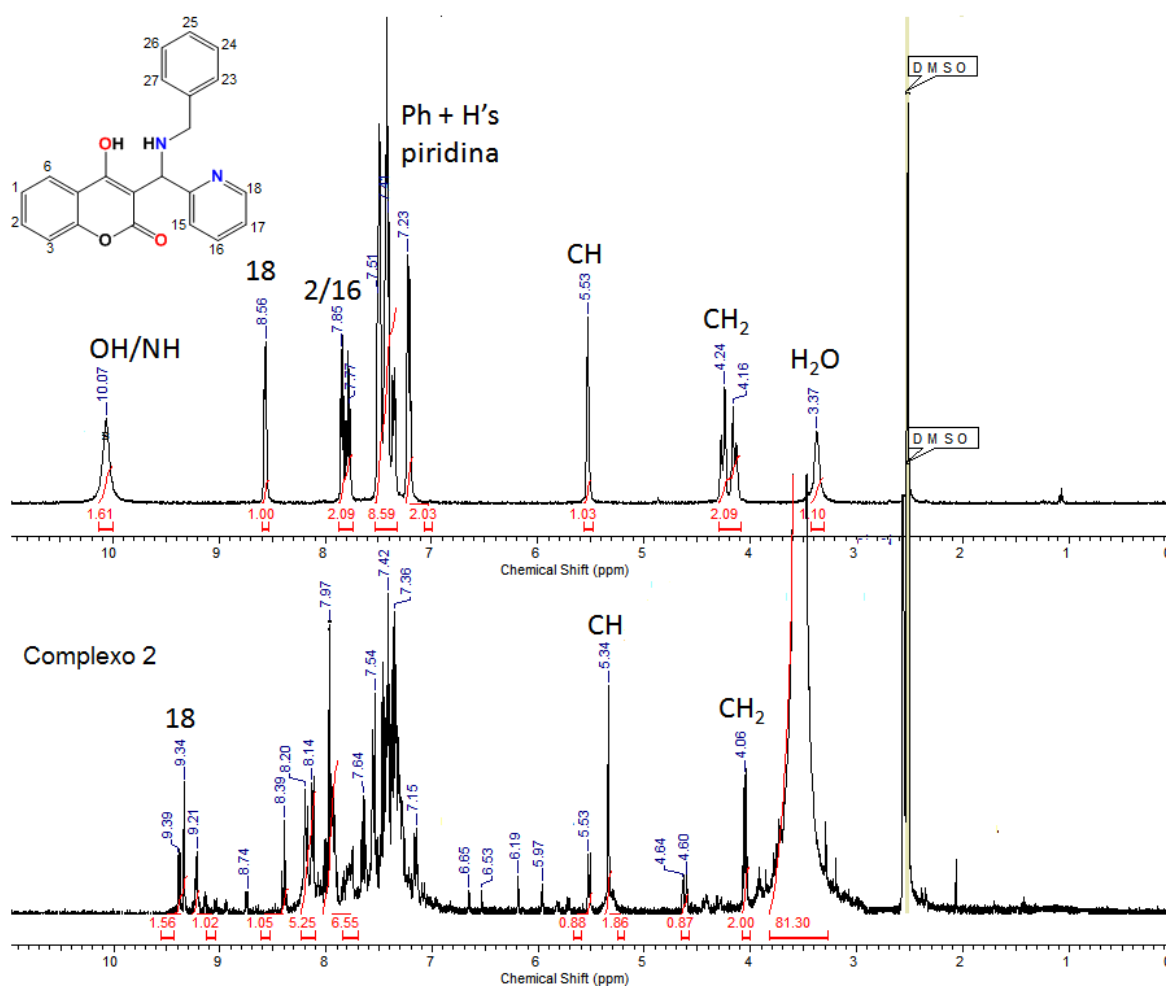


Figura 35: Espectros de RMN de ^1H do L2 e do complexo 2 em DMSO- d_6 .

Constatou-se que o ligante encontrava-se puro e que o produto obtido é o derivado híbrido de cumarina-base de Mannich, confirmado através do sinal em δ 5,53, referente ao hidrogênio do CH.

Em δ 10,07 há um sinal com integração para 2 hidrogênios, referentes ao OH e ao NH. O sinal em δ 8,56 foi atribuído ao hidrogênio mais desprotegido do ligante, o hidrogênio 18, que está *orto* ao nitrogênio piridínico.

O sinal em δ 7,85 foi atribuído aos hidrogênios 2 e 16, enquanto os demais sinais dos hidrogênios da fenila e da piridina foram todos encontrados na faixa de δ 7,51-7,23.

Os sinais em δ 4,24 e 4,16 são referentes ao CH₂ vizinho ao NH da base de Mannich. Algumas mudanças observadas no espectro sugerem a complexação. Por exemplo, o H18, que está na posição *orto* ao nitrogênio piridínico e no ligante possui δ 8,56, aparentemente sofreu deslocamento para campo mais baixo, encontrando-se em δ 9,34 no espectro de 2. Com a complexação, a Pt^{II} retira densidade eletrônica do N piridínico, conseqüentemente, desprotegendo seu hidrogênio vizinho, H18. Esta atribuição foi baseada no acoplamento observado no COSY (ANEXO), que também ocorre no espectro do L2. O deslocamento observado para o H18 está de acordo com valores já reportados na literatura para complexo análogo com naftoquinona, que apresentava sinal em δ 9,40 [6].

Outro indício de complexação foi o aparecimento de um sinal intenso em δ 5,34, na região característica de CH. Acredita-se que este sinal seja referente ao CH do complexo, que se deslocou para campo mais alto com relação ao ligante (δ 5,53). Pelo fato deste sinal ter integrado para dois hidrogênios, acredita-se que o mesmo encontra-se sobreposto ao pico do NH, que também deve aparecer nesta região, conforme já observado para complexos análogos na literatura [6].

Aparentemente o único sinal do ligante encontrado no espectro da reação, é referente ao CH característico das bases de Mannich em δ 5,53. Os demais sinais não foram encontrados, o que pode indicar que além do complexo formado, não há de fato o ligante em si, mas sim, produtos oriundos de degradação.

No espectro do complexo formou-se um sinal alargado em δ 3,50, devido à formação de uma camada de solvatação proveniente da água. O pico de OH do complexo provavelmente encontra-se nessa região. Outros sinais característicos de solventes utilizados na síntese também se encontram no espectro (Figura 36). Há ainda sinais remanescentes de DMF em 7,97, 2,87 e 2,95 [68].

Há diversos sinais não identificados no espectro, principalmente na região de aromático (5,53 – 9,50). Acredita-se que esteja havendo decomposição do ligante. Com isso, colocou-se o ligante sob as mesmas condições reacionais usadas na síntese do complexo. A comparação dos espectros, do L2 puro e do L2 em condições reacionais, se encontra na Figura 36.

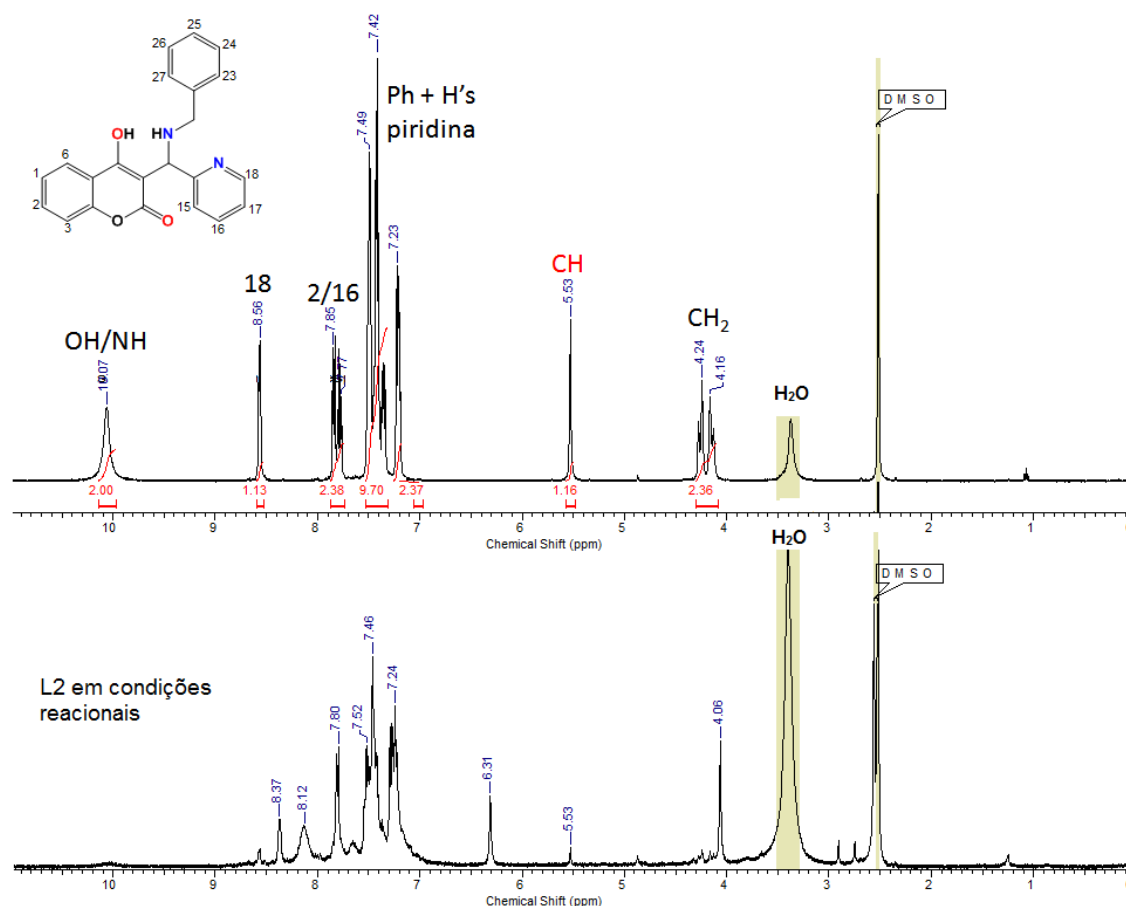


Figura 36: Espectros de RMN de ¹H em DMSO-d₆ do L2 puro e do L2 nas condições reacionais da síntese do complexo.

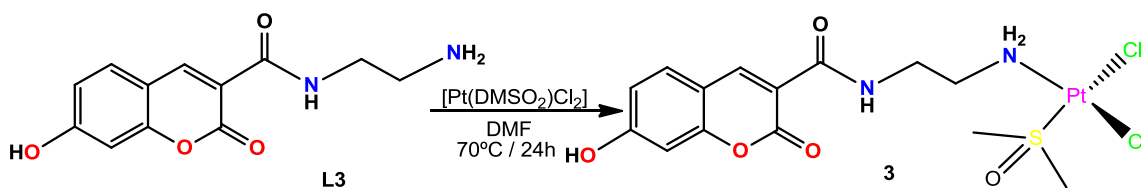
A quantidade de amostra enviada para a análise, nos dois casos foi a mesma e percebe-se claramente que o espectro do ligante, L2, nas condições reacionais do complexo teve um aspecto bem diferente do L2 puro. Um dos sinais característicos da formação da base de Mannich, o CH em 5,53 ppm diminuiu de intensidade após colocar o ligante nas condições reacionais. O sinal referente ao NH/OH praticamente desapareceu e apresentou um alargamento no espectro do L2 em condições reacionais. Outro sinal característico deste ligante, o H18, quase não aparece no espectro das condições reacionais, possuindo

uma intensidade bem baixa. O mesmo ocorre também com os sinais referentes ao CH₂. Alguns sinais novos apareceram, como em 8,37, 8,12, 6,31 e 4,06 ppm que não apareciam no ligante puro, o que pode indicar a degradação do ligante neste meio.

Já foi descrito na literatura que bases de Mannich em solução podem apresentar uma instabilidade muito grande [6]. Há compostos reportados contendo bases de Mannich, onde em equilíbrio, a amina é abstraída da estrutura com facilidade, caso haja outro nucleófilo em solução (a própria água do DMF pode ter catalisado essa abstração), favorecendo a formação de um produto de Knoevenagel [69]. Isso pode estar ocorrendo com o ligante L2 levando assim, a formação de outros produtos, o que causaria a modificação do espectro em solução nas condições reacionais. Outra proposta de decomposição da base de Mannich se baseia na instabilidade das mesmas em solução, levando em consideração o pH e a temperatura do meio. Este processo, já reportado na literatura, ocorre provavelmente pela formação de uma espécie quinona-metídeo, sendo favorecido pelas misturas de espécies neutra e zwitterônica [70]. Processo similar poderia estar ocorrendo com o ligante L2, que não contém o grupamento quinona, porém possui similaridade, assim levando a decomposição do mesmo.

Uma forma de tentar contornar a degradação do ligante seria a procura de novos solventes, mais voláteis, que não necessitassem de temperatura elevada para a evaporação. Apesar de se obter cristal do complexo 2, não foi possível obter uma quantidade considerável do composto puro.

4.1.3 Síntese do complexo 3



Esquema 16: Síntese do complexo 3.

O ligante L3 é um derivado cumarínico híbrido com amida e, possui alguns potenciais pontos de coordenação, por exemplo, carbonilas, NH da amida e NH₂ (Figura 37).

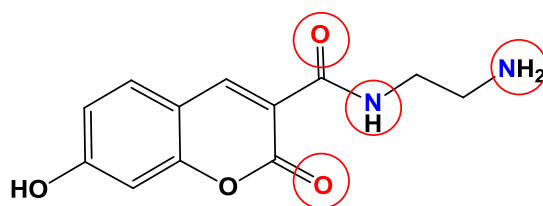


Figura 37: Estrutura do ligante L3, com destaque para os possíveis pontos de coordenação.

A síntese empregada visou a investigação do modo preferencial de coordenação do ligante com Pt^{II} , utilizando-se o precursor *cis*-[Pt(DMSO)₂Cl₂] na sua forma sólida. Após a adição do sal de platina à suspensão amarelada do ligante, imediatamente houve total solubilização da suspensão, formando uma solução amarelada intensa. O tempo reacional foi fixado em 24h, visto que após algumas tentativas de síntese, o melhor rendimento foi obtido neste tempo, porém todos os sólidos obtidos foram idênticos.

A purificação deste complexo também foi feita com isopropanol a quente, a fim de se eliminar o excesso do precursor de platina. O produto da reação foi analisado por RMN de ¹H (1D e 2D), RMN de ¹⁹⁵Pt, condutivimetria e por espectro de massas de alta resolução.

4.1.3.1. Ressonância magnética nuclear de ¹H (RMN de ¹H)

Os espectros do L3 e do complexo 3 foram obtidos em DMSO-d₆ e estão ilustrados na Figura 38.

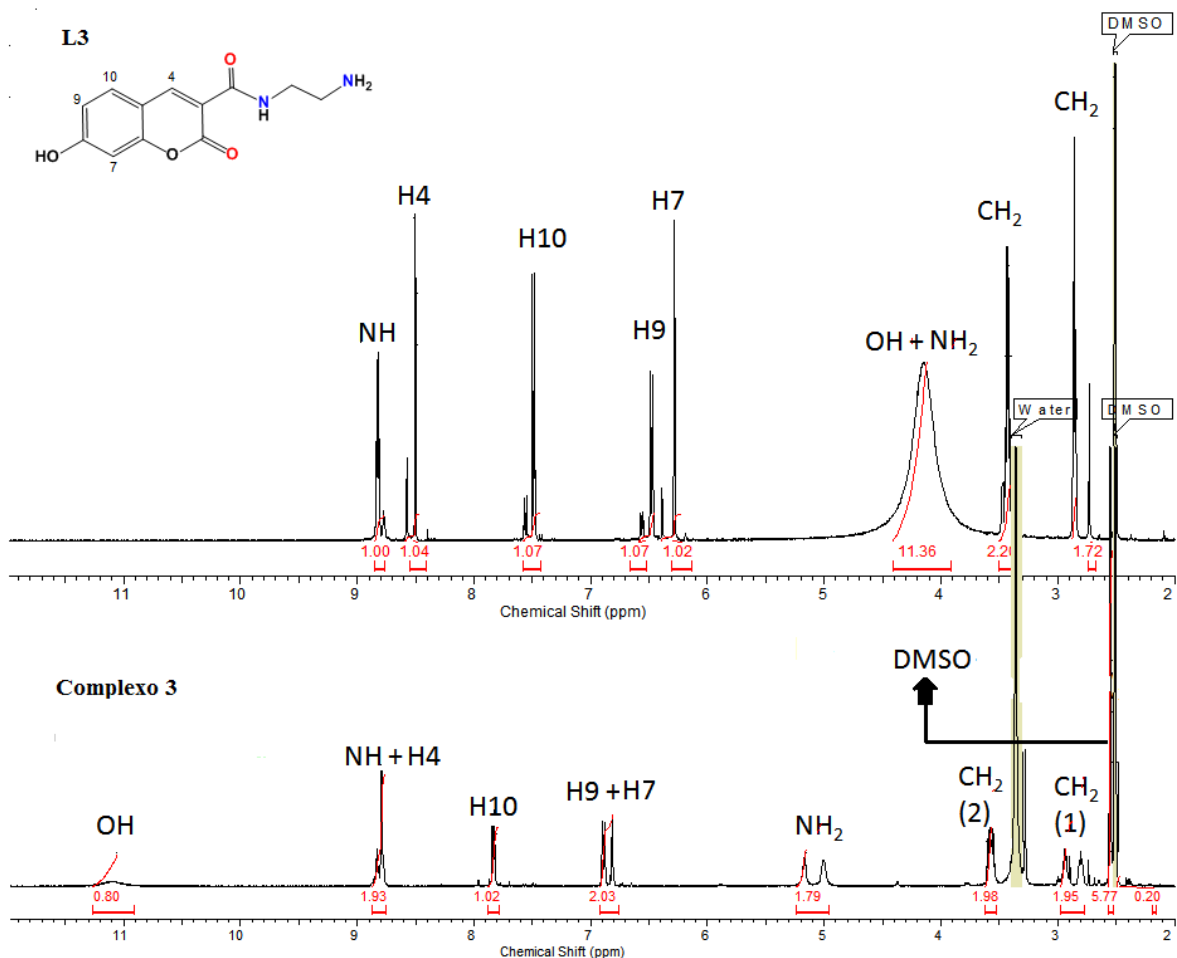


Figura 38: Espectros de RMN de ^1H do L3 e do complexo 3 em DMSO-d_6 .

No espectro do L3, os hidrogênios apresentam sinais duplicados, devido a presença de confôrmeros diferentes, *sin* e *anti-periplanar*. Já foi atribuído por nossos colaboradores, situação similar para moléculas diferentes. [9] Já no espectro de 3, os sinais perdem esta característica e passam a apresentar pico único, sugerindo que houve a complexação e, conseqüentemente, a formação de uma estrutura mais rígida.

No ligante, os sinais do OH e do NH_2 foram atribuídos em 4,20 ppm, num sinal alargado. Aparentemente o ligante sofre influência da água do solvente deuterado, apresentando assim uma camada de solvatação, que deixa o sinal alargado e em campo mais alto. O hidrogênio mais desprotegido da cumarina, o H4 presente no anel lactâmico, foi atribuído em δ 8,50 no ligante, com a ajuda do COSY, devido ao fato deste sinal não acoplar com nenhum outro (Figura 39).

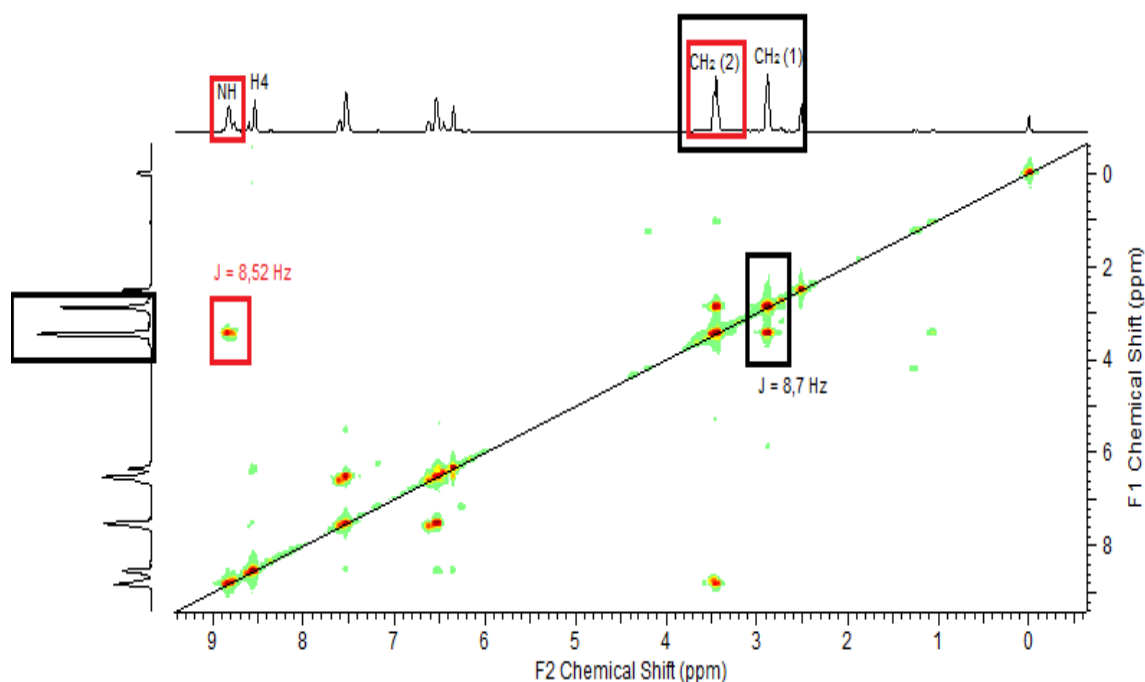


Figura 39: Espectro COSY do L3 em DMSO-d₆.

O H10 aparece como um duplete em δ 7,50 e os hidrogênios H9 e H7 também aparecem como dupletos em δ 6,42 e δ 6,27, respectivamente.

Na região alifática, os hidrogênios dos CH₂ (1), vizinho ao NH₂, aparecem na forma de um multiplete em δ 2,72 e o CH₂ (2) aparece também na forma de um multiplete em δ 3,50, estes sinais também foram caracterizados com a ajuda do COSY, através dos acoplamentos dos hidrogênios.

No complexo 3, observa-se que o OH aparece na forma de um simpleto largo em 11,25 ppm e o NH₂ apareceu como um sinal desdobrado em 5,20 e 5,00 ppm, devido ao seu acoplamento com os hidrogênios do CH₂(1), sugerindo a complexação através deste ponto e com isso, deslocando esses sinais para campo mais baixo.

O sinal do CH₂(1), vizinho ao NH₂, também sofreu desdobramento no complexo e deslocamento para campo mais baixo, de δ 2,70 no ligante, para dois picos em δ 2,80/2,70; efeito da coordenação do NH₂ com o metal.

O sinal em δ 8,80 no complexo 3, com integração para 2 hidrogênios, corresponde ao H4 e ao NH. Observou-se o acoplamento (Figura 40) deste sinal com o pico do NH₂(2), indicando a presença do NH neste sinal, junto com o H4. O NH não se deslocou quando comparado com o ligante livre (δ 8,80), sugerindo a não coordenação através do nitrogênio da amida, provavelmente devido à sua pouca basicidade.

O CH₂(2), vizinho ao NH, permanece como simpleto no complexo 3 e sofreu deslocamento para campo mais baixo, δ 3,55. Esse deslocamento poderia indicar a coordenação pelo NH, já que o CH₂(2) e o NH são vizinhos. No entanto, o NH não sofreu deslocamento após a complexação, portanto o deslocamento do CH₂(2) pode ter ocorrido por causa da sua proximidade com o NH₂ que se coordenou com o metal.

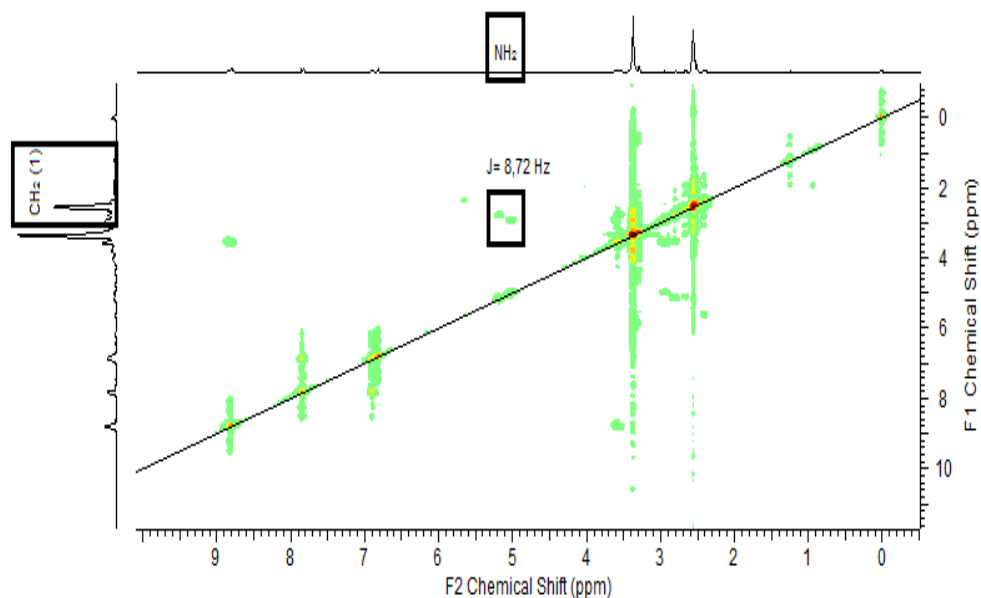


Figura 40: Espectro COSY do complexo 3 em DMSO-d₆.

Todos os hidrogênios do anel cumarínico (H4, H10, H9 e H7) sofreram deslocamento para campo mais baixo no complexo. Estes hidrogênios podem estar sofrendo influência de uma possível coordenação do metal através de uma das carbonilas do ligante L3.

Observa-se um sinal bem intenso em δ 2,55, com integração próximo a seis e vizinho ao solvente DMSO (δ 2,50). É possível que este sinal seja devido à presença do precursor utilizado na síntese ou até mesmo de uma coordenação com o complexo. A partir das mudanças observadas no RMN foram propostas algumas estruturas, baseadas principalmente nos deslocamentos dos hidrogênios do anel da cumarina e do CH₂(1), que apontariam para a coordenação da Pt^{II} ao ligante pelo oxigênio da lactona ou da amida, e pelo NH₂. (Figura 41)

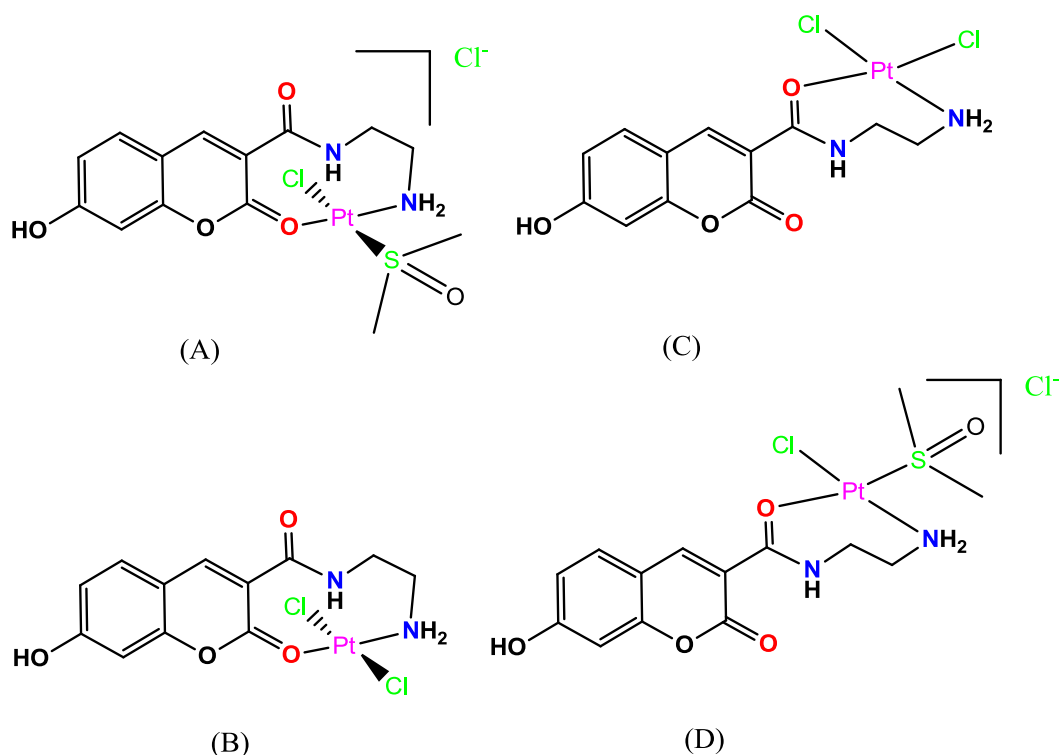


Figura 41: Estruturas propostas para o complexo 3, de acordo com os resultados obtidos pelo RMN de ^1H em DMSO-d_6 .

As estruturas (A) e (B), ambas coordenadas através da carbonila da lactona possivelmente não são estáveis, primeiramente por formarem estruturas com um anéis de 9 membros, e também, por darem origem a complexos *trans*, porém o precursor metálico utilizado para a síntese do complexo está na forma *cis*. Essa conversão de um isômero ao outro, não é comumente observado para os complexos de platina [71].

A estruturas(C) e (D), coordenadas através do oxigênio da amida são viáveis, por estarem formando anéis de 7 membros, com alguns complexos de platina de 7 membros já reportados na literatura [72,73], além de exibirem o complexo em sua forma *cis*.

Na tabela 10 encontram-se agrupados os dados de RMN de ^1H para L3 e o complexo 3.

Tabela 10: Atribuições dos sinais do RMN de ^1H do ligante (L3) e do complexo 3 em DMSO-d_6 .

	L3	Complexo 3
OH	4,20 (sl, 11H)	11,25 (s, 1H)
H4	8,50 (s, 1H)	8,80 (s, 2H)
H10	7,50 (d, 1H)	7,80 (d, 1H, J = 8,7 Hz)
H9	6,42 (d, 1H, J = 8,4 Hz)	6,80 (dl, 1H, J = 8,7 Hz)
H7	6,27 (d, 1H, J = 8,4 Hz)	6,70 (d, 1H, J = 8,7 Hz)
CH ₂ (1)	2,70 (m, 2H, J = 8,7 Hz)	2,80/2,72 (s, 2H)
CH ₂ (2)	3,50 (m, 2H, J = 8,4 Hz)	3,55 (s, 2H)
NH	8,80 (s, 1H)	8,80 (s, 2H)
NH ₂	4,20 (sl, 11H)	5,02-5,18 (s, 2H)

4.1.3.2. Ressonância magnética nuclear de ^{195}Pt (RMN de ^{195}Pt)

A fim de ter uma maior clareza em qual ambiente químico a platina estava inserida, resolveu-se caracterizar o sólido obtido também por espectro de RMN de ^{195}Pt , Figura 42.

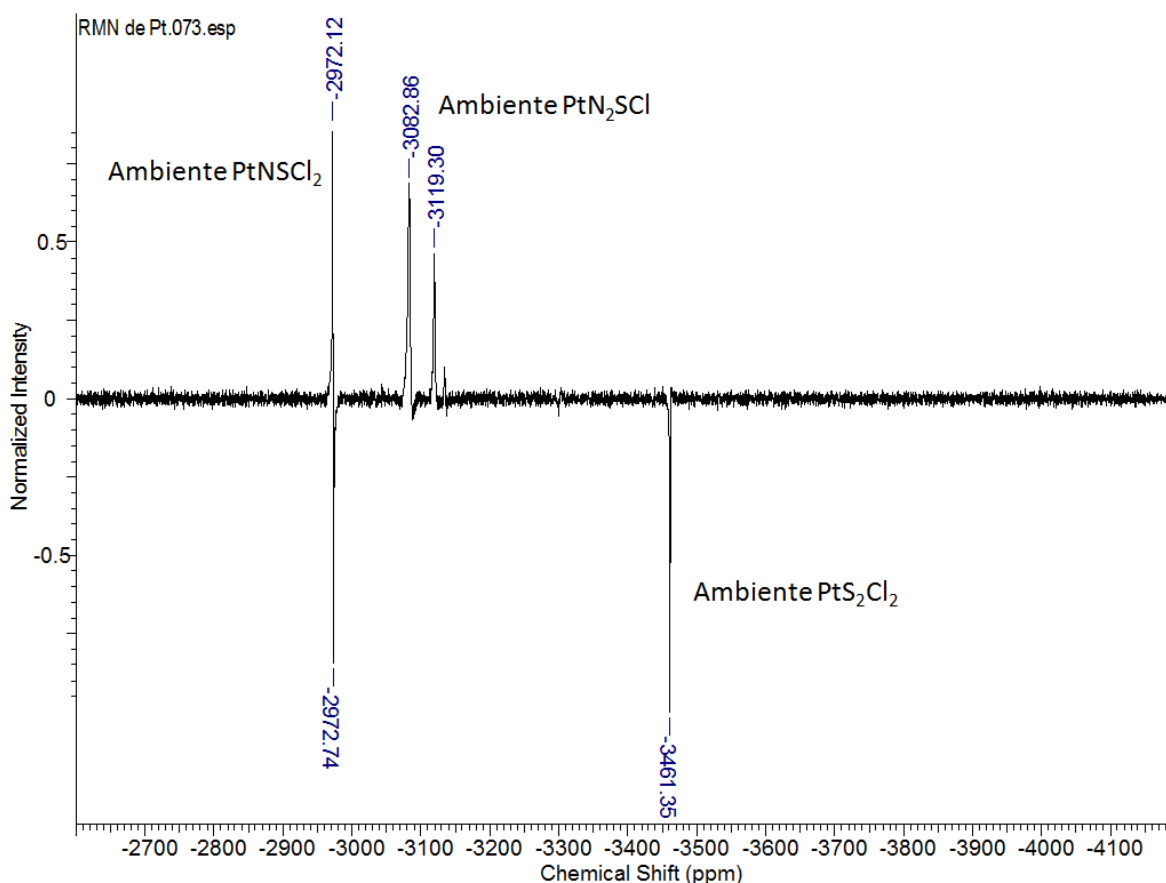


Figura 42: Espectro de RMN de ^{195}Pt do complexo 3 em DMSO- d_6 analisado após 72h, para melhor resolução.

O espectro de RMN de ^{195}Pt foi realizado na faixa de -1600 até -4100 ppm, porém a figura foi recortada, a fim de mostrar apenas os ambientes químicos encontrados na amostra. Percebe-se que a amostra apresenta vários picos, que se referem à ambientes químicos distintos. O primeiro ambiente químico identificado foi o PtNSCl₂ nos picos em $\delta - 2972$ [74]. Este ambiente indica que a platina se ligou de forma monodentada ao metal através do NH₂, possuindo ainda dois cloros e um DMSO coordenado para completar a esfera de coordenação (Figura 43).

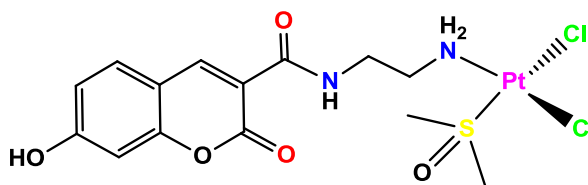


Figura 43: Estrutura proposta mais provável para o complexo 3.

O ambiente químico do tipo PtN_2SCl foi encontrado em $\delta -3082$ (para o complexo *cis*) e em $\delta -3119$ (para o complexo *trans*). Estes ambientes químicos indicariam que o enxofre estaria exercendo um efeito *trans* ao cloro, facilitando a coordenação de outra molécula de ligante ao metal (Figura 44).

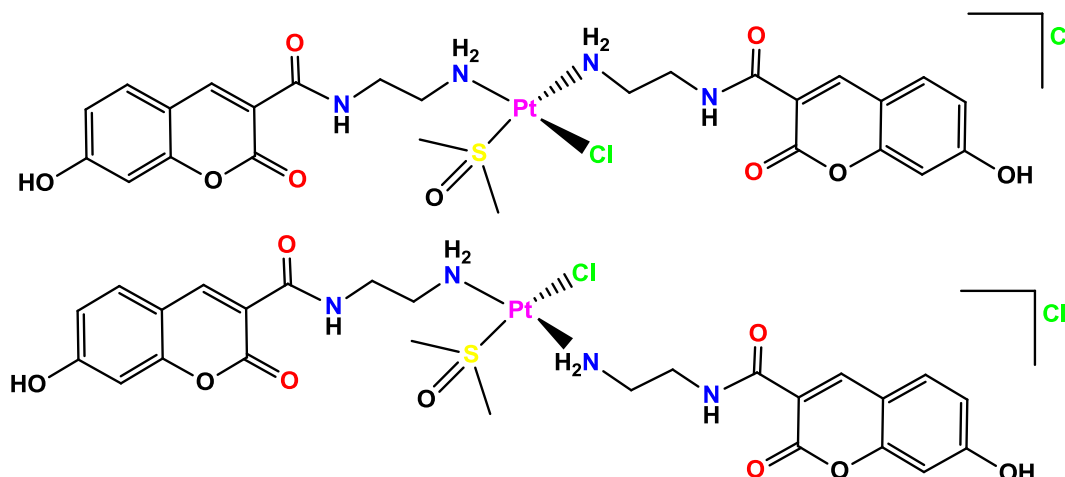


Figura 44: Estruturas contendo 2 ligantes L3 coordenados a platina.

O pico em $\delta -3461$ foi atribuído ao ambiente químico do tipo PtS_2Cl_2 [75], que se refere ao precursor metálico utilizado nesta síntese, *cis*- $[Pt(DMSO)_2Cl_2]$. A explicação para a observação deste pico pode ser devido à presença ainda do precursor metálico na reação ou ao tempo utilizado para a leitura do espectro (72h), que pode ter causado o deslocamento do ligante pelo DMSO e formação do precursor.

Outros possíveis complexos, tais como o que foi proposto com o RMN de 1H , onde o ligante se coordena de forma bidentada ao metal, não foram encontrados no RMN de ^{195}Pt . O sinal para os ambientes químicos PtN_2Cl_2 ($\delta -3200$) e $PtNOCl_2$ ($\delta -1600$) não foram encontrados [74].

4.1.3.3. Condutivimetria

Uma solução do complexo 3 em DMF, na concentração de $1.10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, foi utilizada para a realização de medidas de condutividade. A título de comparação, realizou-se também a medida de condutividade do DMF e de um eletrólito padrão 1:1, o brometo de tetraetilamônio. Os valores obtidos encontram-se na Tabela 11.

Tabela 11: Medida de condutividade molar para o DMF, o eletrólito 1:1 e para o complexo 3.

Complexo	$\Lambda_M (\mu\text{S cm}^{-1})$
DMF	1,09
Brometo de Tetraetilamônio	79,56
Complexo 3	11,12

O valor de condutividade molar obtido para o complexo 3, de 11,12 $\mu\text{S cm}^{-1}$, a temperatura ambiente foi inferior ao do eletrólito padrão 1:1, 79,56 $\mu\text{S cm}^{-1}$, indicando que o complexo é neutro. [59]

A medida de condutividade molar foi realizada novamente após 20 minutos, onde foi obtido um valor muito próximo ao primeiro, indicando que o complexo é estável em DMF durante este tempo.

Estando o complexo em sua forma neutra, logo este deve possuir dois cloretos coordenados à platina. Em conjunto com as análises de RMN de ^1H e ^{195}Pt , que apontam coordenação através do NH_2 e DMSO, acredita-se que a estrutura representada na figura 43 corresponde ao complexo metálico formado.

A fim de se ter maior clareza sobre a estrutura, resolveu-se obter um espectro de massas de alta resolução do complexo.

4.1.3.4. *Massas de Alta Resolução por LC-MS*

Para a obtenção do espectro de massas de alta resolução, o complexo 3 foi solubilizado em MeOH. (Figura 45)

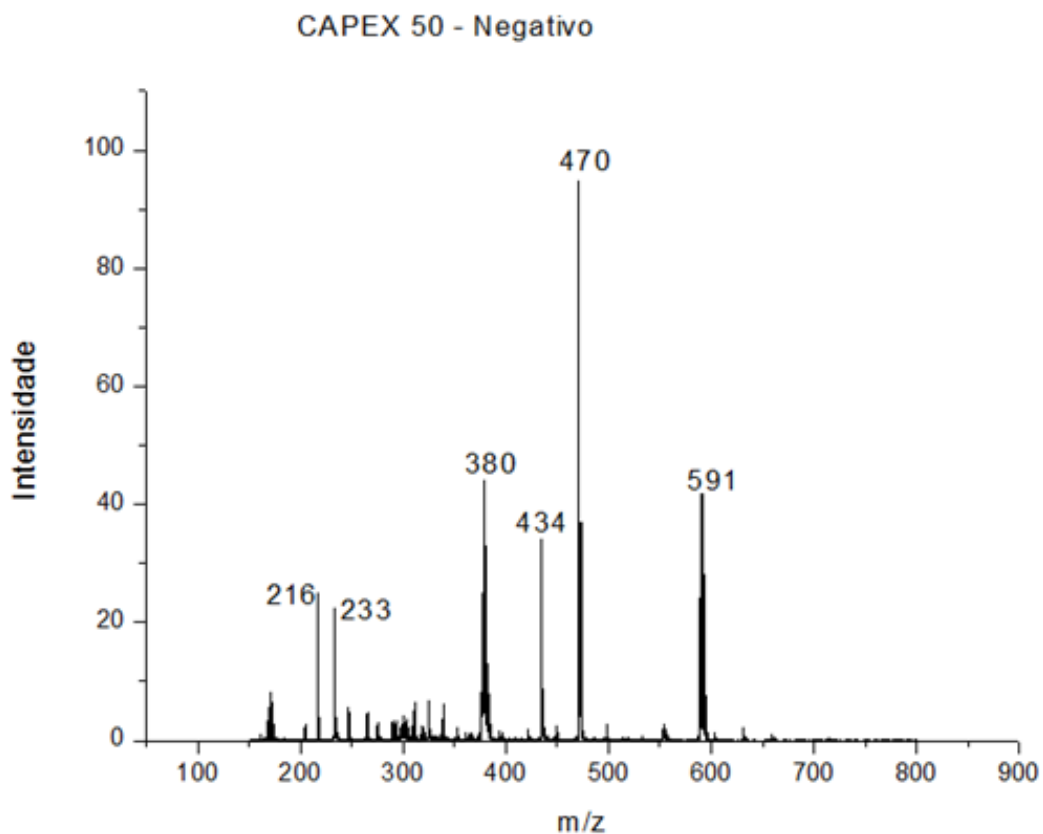


Figura 45: Espectro de massas de alta resolução do complexo 3.

O espectro de massas de alta resolução corrobora com os resultados obtidos em outras análises, mostrando que a estrutura proposta do complexo 3, coordenado pelo NH_2 , com dois cloros e um DMSO ($m/z = 591$), está condizente.

Algumas quebras de massas foram feitas a fim de tentar atribuir alguns outros picos (Figura 46).

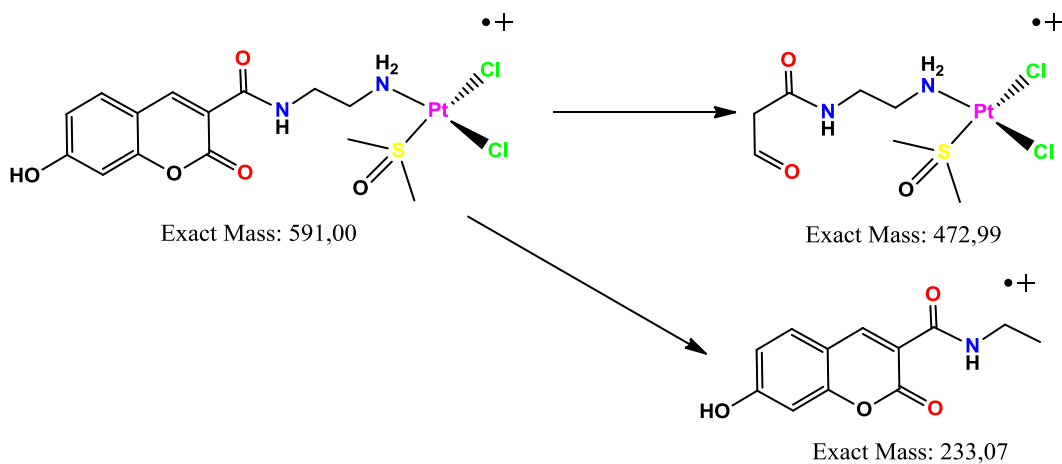


Figura 46: Proposta de fragmentação para o composto 3.

Observa-se que o pico do complexo em 591 (50%) é de fato o íon molecular. O pico base, em 470 (100%) é de um complexo de platina, porém não se encontrou essa quebra de massas, mas sim uma massa em 473. Como o espectro de massas está no modo negativo, pode ter ocorrido abstração dos 3 hidrogênios ácidos presentes, formando assim o pico base de 470. Outro pico encontrado foi o de 233 (20%), referente a um derivado cumarínico contendo um derivado de amida.

Tanto o precursor metálico como outras propostas de complexos não foram encontrados no espectro de massas de alta resolução, tanto no modo positivo quanto no negativo. (Figura 47)

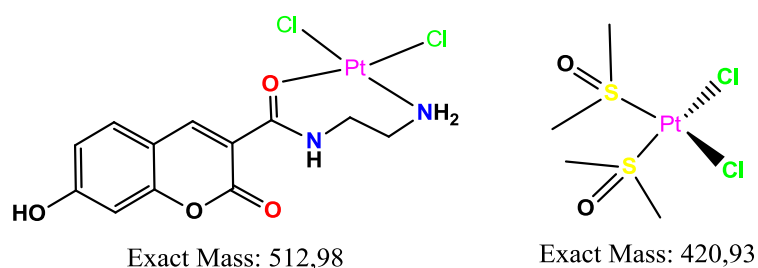


Figura 47: Complexos de platina não encontrados no espectro de massas.

Embora ainda não haja estrutura cristalina do complexo 3, as técnicas de caracterização realizadas foram eficientes na proposição da estrutura deste complexo.

5. CONCLUSÕES

O ligante H₂L1 sofre hidrólise em todos os meios testados, seja em DMF contendo ou não acetato de sódio.

Até o momento não se obteve uma rota eficiente para a obtenção do complexo 1, visto que em todas as tentativas há formação do produto de hidrólise do ligante, porém quanto maior a quantidade de água e caso não haja presença de base, maior é a conversão do ligante a 7-hidroxietocumarina. Além disso, nos casos em que se tenta evitar a hidrólise com a não utilização de H₂O (tentativas 1 e 4) e diminuição do tempo de aquecimento (tentativa 4), percebe-se que o H₂L1 não é totalmente consumido e, portanto, não reage com a platina.

A estrutura cristalina obtida para o complexo 1 na síntese em DMF/H₂O confirma a complexação do metal ao H₂L1, mesmo o produto majoritário da reação sendo o produto de hidrólise. O RMN de ¹H da síntese em DMF/acetato apresentou sinais que podem ser do complexo de interesse, indicando que a utilização de uma base faz-se necessária para favorecer a complexação.

A rota sintética para o complexo 2 levou à degradação do ligante. A estrutura cristalina obtida para o complexo confirma sua formação, estando o ligante coordenado ao metal de forma bidentada através do NH e do N da piridina, além de dois cloros completando a esfera de coordenação. No entanto, a presença de produtos de degradação impossibilitou a purificação eficiente do complexo.

Uma rota sintética para o complexo 3, utilizando-se DMF e mantendo-se sob agitação por 24h a 70°C, foi eficaz e reprodutível. As caracterizações realizadas indicam que o complexo se encontra em sua forma neutra, com o ligante se coordenando ao metal de forma monodentada através do NH₂, além de dois cloros e de um DMSO completando a esfera de coordenação.

Infelizmente, devido ao fato de não conseguir isolar os complexos 1 e 2 na suas formas puras, não foi possível realizar os testes biológicos que fazia parte dos objetivos iniciais deste trabalho. Apesar do complexo 3 ter sido obtido na sua forma pura, não era viável realizar os testes biológicos apenas com o mesmo.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) KOSTOVA, I. Platinum Complexes as Anticancer Agents. *Recent Pat. Anticancer Drug Discov*, 2006, 1, 1-22.
- (2) NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Complexos de Platina(II) na Terapia do Câncer. *Rev. Virtual Quim*, 2011, 3, 196-209.
- (3) WEXSELBLATT, E.; YAVIN, E.; GIBSON, D. Cellular interactions of platinum drugs. *Inorg.Chim.Acta*, 2012, 75, 393-398.
- (4) GRAZUL, M.; BUDZISZ, E. Biological activity of metal ions complexes of chromones, coumarins and flavones. *Coord.Chem. Rev.* 2009, 253, 2588–2598.
- (5) BERALDO, H.; GAMBINO, D. The Wide Pharmacological Versatility of Semicarbazones, Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes. *Mini-Rev. Med.Chem*, 2004, 4, 31-39.
- (6) NEVES, A. P.; SILVA, G. B.; VARGAS, M. D.; PINHEIRO, C. B.; VISENTIN, L. C.; FILHO, J. D. B. M.; ARAUJO, A. J.; COSTA-LOTUFO, L. V.; PESSOA, C.; MORAES, M. O. Novel platinum(ii) complexes of 3-(aminomethyl)naphthoquinone Mannich bases: synthesis, crystal structure and cytotoxic activities. *Dalton Trans.* 2010, 39, 10203-10216.
- (7) PARK, H. Y.; HA, Y. Synthesis and Luminescence Studies of the Platinum Complexes Chelated with Coumarin Ligands. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 2014, 597, 114-119.
- (8) KOBAYASHI, A.; DAISUKE, YAMAMOTO.; HORIKI, HIROYUKI.; SAWAGUCHI, K.; MATSUMOTO, TAKESHI.; NAKAJIMA, KIYOHICO, CHANG, H-C.; KATO, M. Photoinduced Dimerization Reaction Coupled with Oxygenation of a Platinum(II)–Hydrazone Complex. *Inorg.Chem.* 2014, 53, 2573-2581.
- (9) PEREIRA, T. M; VITÓRIO, F; AMARAL, R. C; ZANONI, K.P.S; MURAKAMI, N. Y. and KÜMMERLE, A.E. Microwave-Assisted Synthesis and Photophysical Studies of

Novel Fluorescent *N*-acylhydrazone and Semicarbazone-7-OH-Coumarin Dyes. *New J. Chem.* 2016, 40,8846-8854.

(10) ABU-DIEF, A. M; MOHAMED, I. M. A. A review on versatile applications of transition metal complexes incorporating Schiff bases. *Beni-Suef Univ. J. Appl. Sci.* 2015, 5, 119-133.

(11) YOUSIF, E.; MAJEED, A.; AL-SAMMARRAE, K.; SALIH, N.; SALIMON, J.; ABDULLAH, B. Metal complexes of Schiff base: Preparation, characterization and antibacterial activity. *Arab. J.Chem.* 2013, 6, 6-12.

(12) BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P.; BARREIRO, E. J. Considerações sobre a química bioinorgânica medicinal. *Revista Eletrônica de Farmácia.* 2007, 4, 131-142.

(13) RODRIGUES, M. A.; RUGGIERO, R.; GUERRA, W. Compostos inorgânicos como fármacos. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química.* 2009, 115, 25-30.

(14) GÓMEZ-RUIZ, S. MAKSIMOVIC-IVANIC, D.; MIJATOVIC, S.; KALUDEROVIC, G. N. On the discovery, biological effects, and use of cisplatin and metallocenes in anticancer chemotherapy. *Bioinorg. Chem. Appl.* 2012, 2012, 1-14.

(15) JOHNSTONE, T. C.; SUNTHARALINGAM, K.; LIPPARD, S. J. The next generations of platinum drugs: target Pt(II) agents, nanoparticle delivery, and Pt(IV) prodrugs. *Chem. Rev.* 2016, 116, 3436-3486.

(16) WANG, X.; GUO, Z. Targeting and delivery of platinum based anticancer drugs. *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 202-224.

(17) SOUZA, G. D.; RODRIGUES, M. A.; SILVA, P. P.; PEREIRA-MAIA, E. C.; BOTELHO, F. V.; CAMPOS, T. A.; FRANCA, E. F.; ALMEIDA, K. J.; GUERRA, W. A New Complex of Palladium(II) with 2-furoic hydrazide: Synthesis, characterization, theoretical calculations and biological studies. *Croat. Chem. Acta.* 2013, 86, 201-206.

(18)BARRY, N. P.; SADLER, P. J. 100 years of metal coordination chemistry: from Alfred Werner to anticancer metallodrugs. *Pure Appl.Chem.*2014, 86, 1897-1910.

(19)FRICKER, S. P. Metal based drugs: from serendipity to design. *Dalton Trans.* 2007, 43, 4903-4917.

(20)GASSER, G. Metal Complexes and Medicine: A Successful Combination. *Chimia.*2015, 69, 442-446.

(21) MÉDICI, S. PEANA, M.; NURCHI, V. M.; LACHOWICS, J.; CRISPONI, G, ZORODDU, M. A.Noblemetalsinmedicine:Latestadvances. *Coord.Chem. Rev.* 2015, 284, 329-350.

(22)TORRE, L. A., BRAY, F., SIEGEL, R. L., FERLAY, J., LORTET-TIEULENT, J. AND JEMAL, A.Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2015, 65, 87-108.

(23) SIEGEL, R. L.; MILLER, K.D.; JEMAL, A. *Cancer statistics, 2015. CA: A cancer journal for clinicians.* 2015, 65, 5-29.

(24) American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures.2.ed.Atlanta, ACS, 2011.Disponível em<<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf>>Acessado em 07/03/2016.

(25) Sistema de Informações de Mortalidade. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060701>> Acessado em 09/04/2016.

(26) DESANTIS, CAROL, E. LIN, C. C.; MARIOTTO, A. B.; SIEGEL, R. L.; STEIN, K. D.; KRAMER, J. L.; ALTERI, R.; ROBBINS, A. S. JEMAL, A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for clinicians.* 2014, 64, 252-271.

- (27) NDAGI, U.; MHLONGO, N.; SOLIMAN, M. E. Metal complexes in cancer therapy – an update from drug design perspective. *Drug.Des.Devel.Ther.* 2017, 11, 599-616.
- (28) LAMARCA, A.; HUBNER, R. A.; RYDER, W. D.; VALLE, J. W. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann.Oncol.* 2015, 25, 2328-2338.
- (29) DASARI, S.; TCHOUNWOU, P. B. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur. J. Farmacol.* 2014, 5, 364-378.
- (30) IMRAN, A.; WASSEN, W.; KISHWAR, S.; ASHANUL, H. Platinum Compounds: A Hope for Future Cancer Chemotherapy. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2013, 13, 296-306.
- (31) SCHREIBER-BRYNZAK, E.; PICHLER, V.; HEFFETER, P.; HANSON, B.; THEINER, S.; LICHTSCHEIDL-SCHULTZ, I.; KORNAUTH, C.; BAMONTI, L.; DHERY, V.; GROZA, D.; BERRY, D.; BERGER, W.; GALANSKI, M.; JAKUPEC, M. A.; KEPPLER, B. K. Behavior of platinum(IV) complexes in models of tumor hypoxia: cytotoxicity, compound distribution and accumulation. *Metallomics.* 2016, 8, 422-433.
- (32) GÖSCHL, S.; SCHREIBER-BRYNZAK, E.; PICHLER, V.; CSEH, K.; HEFFETER, P.; JUNGWIRTH, U.; JAKUPEC, M. A.; BERGER, W.; KEPPLER, B. K. Comparative studies of oxaliplatin-based platinum(IV) complexes in different in vitro and in vivo tumor models. *Metallomics.* 2017, 9, 309-322.
- (33) SHARMA, K.; SINGH, R.; FAHMI, N. e SINGH, R.V. Microwave assisted synthesis, characterization and biological evaluation of palladium and platinum complexes with azomethines. *Spectrochim.Acta Part A.* 2010, 75, 422-427.
- (34) PENG, X-M.; DAMU, G. L. V.; ZHOU, C-H. Current Developments of Coumarin Compounds in Medicinal Chemistry. *Curr.Farmac.Des.* 2013, 19, 3883-3930.
- (35) ASIF, M. Pharmacologically potentials of different substituted coumarin derivatives. *ChemistryInternational.* 2015, 1, 1-11.

- (36) PEREZ-CRUZ, F.; SERRA, S.; DELOQU, G.; LAPIER, M.; OLEA-AZAR, C.; SANTANA, L.; URIARTE E. Antitrypanosomal and antioxidant properties of 4-hydroxycoumarins derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 22, 258-263.
- (37) AL-MAJEDY, Y. K. KADHUM, A. A. H.; AL-ALMIERY, A.; MOHAMAD, A. B. Synthesis and Characterization of Some New 4-hydroxy-coumarin Derivatives. *Molecules.* 2014, 19, 11791-11799.
- (38) SHI, Y.; SHOU, C-H. Synthesis and evaluation of a class of new coumarin triazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, 21, 95.
- (39) ZHANG, W. LI, Z.; ZHOU, M.; HOU, X.; LUO, H.; LIU, H.; HAN, X.; YAN, G.; DING, Z.; LI, R. Synthesis and biological evaluation of 4-(1,2,3-triazol-1-yl)coumarin derivatives as potential antitumor agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 24, 799-807.
- (40) WU, X-Q.; HUANG, C.; JIA, Y-M.; SONG, B-A.; LIN, J.; LIU, X-H. Novel coumarin-dihydropyrazolethio-ethanone derivatives: Design, synthesis and anticancer activity. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 74, 717-725.
- (41) VIANA, D.R.; HAMERSKI, L.; BERNARDI, A.; VISENTIN, L. C.; PIRES, E. N. S.; TEIXEIRA, H. F.; SALBEGO, C. G.; EIFLER-LIMA, V. L.; BATTASTINI, A. M. O.; VON POSER, G. L.; PINTO, A. C. Selective cytotoxicity and apoptosis induction in glioma cell lines by 5-oxygenated-6,7-methylenedioxy coumarins from *Pterocaulon* species. *Eur. J. Med. Chem.* 2012, 57, 268-274.
- (42) JAMEEL, E.; UMAR, T.; KUMAR, J.; HODA, N. Coumarin: A Privileged Scaffold for the Design and Development of Antineurodegenerative Agents. *Chem. Biol. Drug Des.* 2016, 87, 21-38.
- (43) HE, X.; CHEN, Y-Y.; SHI, J-B.; TANG, W-J.; PAN, Z-X.; DONG, Z-Q.; SONG, B-A.; LI, J. New coumarin derivatives: Design, synthesis and use as inhibitors of hMAO. *Bioorg. Med. Chem.* 2014, 22, 3732-3738.

- (44) KADHUM, A. A. H; MOHAMAD, A. B.; AL-ALMIERY, A. A.; TAKRIFF, M. S. Antimicrobial and Antioxidant Activities of New Metal Complexes Derived from 3-Aminocoumarin. *Mol.* 2011, 16, 6969-6984.
- (45) ZHU, T.; CHEN, R.; YU, H.; FENG, Y.; CHEN, J.; LU, Q.; XIE, J.; DING, W.; MA, T. Antitumor effect of a copper (II) complex of a coumarin derivative and phenanthroline on lung adenocarcinoma cells and the mechanism of action. *Mol. Med. Rep.* 2014, 10, 2477-2482.
- (46) THAKUR, A.; SINGLA, R.; JAITAK, V. Coumarins as anticancer agents: A review on a synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies. *Eur. J. Med.Chem.* 2015, 101, 476-495.
- (47) NASR, T.; BONDOCK, S.; YOUNS, M. Anticancer activity of new coumarin substituted hydrazide-hydrazone derivatives. *Eur. J.Med.Chem.* 2014, 76, 539-548.
- (48) XIA, Y.; FAN, C.; ZHAO, B.; ZHAO, J.; SHIN, D.; MIAO, J. Synthesis and structure-activity relationships of novel 1-arylmethyl-3-aryl-1H-pyrazole-5-carbohydrazidehydrazine derivatives as potential agents against A549 lung cancer cells. *Eur. J.Med. Chem.* 2008, 43, 2347-2353.
- (49) SINGH, M.; SINGH, S. K.; GANGWAR, M.; NATH, G.; SINGH, S. K. Design, synthesis and mode of action of novel 2-(4-aminophenyl)benzothiazole derivatives bearing semicarbazone and thiosemicarbazone moiety as potent antimicrobial agents. *Med. Chem. Lett.* 2016, 25, 263-282.
- (50) PANDEYA, S.N.; SRIRAM, D.; NATH, G.; DECLERCQ, E. Synthesis, antibacterial, anti-fungal and anti-HIV activities of schiff and mannich bases derived from isatinderivatives and N-[4-(49-chlorophenyl)thiazol-2-yl] thiosemicarbazide. *Eur. J.Pharm.* 1999, 9, 25-31.
- (51) MELNYK, P.; LEROUX, V.; SERGHERAERT, C.; GRELLIER, P. Design, synthesis and in vitroantimalarial activity of an acylhydrazone library. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 31-35.

- (52) ROMAN, G. Mannich bases in medicinal chemistry and drug design. *Eur. J. Med.Chem.* 2015, 89, 743-816.
- (53) KUCUKOGLU, K.; GUL, M.; ATALAY, M.; METE, E.; KAZAZ, C.; HANNIEHERI, O.; GULI, H. I. Synthesis of some Mannich bases with dimethylamine and their hydrazones and evaluation of their cytotoxicity against Jurkat cells, *Arzneimittelforschung.* 2011, 61, 366-371.
- (54) NEVES, A. P.; VARGAS, M. D.; SOTO, C. A. T.; RAMOS, J. M.; VISENTIN, L. C.; PINHEIRO, C. B.; MANGRICH, A. S.; REZENDE, E. I. P. Novel zinc(II) and copper(II) complexes of a Mannich base derived from lawsone: Synthesis, single crystal X-ray analysis, *ab initio* density functional theory calculations and vibrational analysis. *Spectrochim.Acta, Part A.* 2012, 94, 152-163.
- (55) PRICE, J. H.; SCHRAMM, R. F.; WAYLAND B. B.; WILLIAMS, A. Palladium(II) and Platinum(II) Alkyl Sulfoxide Complexes. Examples of Sulfur-Bonded, Mixed Sulfur- and Oxygen-Bonded, and Totally Oxygen-Bonded Complexes. *Inorg. Chem.* 1972, 11, 1280-1284.
- (56) MASUNOV, A. ACD/I-Lab 4.5: An Internet Service Review. *J. Chem. Inf. Model.* 2001, 41, 1093-1095.
- (57) Bruker - APEX2, SAINT & SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin USA (2012)
- (58) SHELDRIK, G. M. Crystal structure refinement with *SHELXL*. *Acta Crystallogr.C.* 2015, 71, 3-8.
- (59) SHELDRIK, G. M. A short history of *SHELX*. *Acta Crystallogr. A. Found. Crystallogr.* 2008, 64, 112-122.
- (60) MACRAE, C. F.; BRUNO, I. J.; CHISHOLM, J. A.; EDGINGTON, P. R.; MCCABE, P.; PIDCOCK, E.; RODRIGUEZ-MONGE, L.; TAYLOR, R.; VAN DE

STREEK, J.; WOOD, P. A. *Mercury CSD 2.0* - new features for the visualization and investigation of crystal structures. *J. Appl. Crystallogr.* 2008, 41, 466-470

(61) GEARY, W J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. *Coord. Chem. Rev.* 1972, 7, 81-122.

(62) Thiago Moreira Pereira e Arthur Eugen Kümmerle. UFRRJ. Dados não publicados.

(63) KUMMERLE, A. E.; SCHMITT, M.; CARDOZO, S. V. S.; LUGNIER, C.; VILLA, P.; LOPES, A. B.; ROMEIRO, N. C.; JUSTIANO, H.; MARTINS, M. A.; FRAGA, C. A. M.; BOURGUIGNON, J-J.; BARREIRO, E. J. Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of *N*-Acylhydrazones and Novel Conformationally Constrained Compounds as Selective and Potent Orally Active Phosphodiesterase-4 Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 7525-7545.

(64) AREAS, E. S.; BRONSATO, B. J. DA S. ; PEREIRA, T. M.; GUEDES, G. P. ; MIRANDA, F. DA S. ; KÜMMERLE, A. E. ; DA CRUZ, A. G.B. ; NEVES, A. P. . Novel Co III complexes containing fluorescent coumarin-*N*-acylhydrazone hybrid ligands: Synthesis, crystal structures, solution studies and DFT calculations. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2017, 187, 130-142.

(65) BARBOSA, L. C. A. Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos. Editora UFV, 2011.

(66) HALDER, S.; PAUL, P.; PENG, S-M.; LEE, G-H.; MUKHERJEE, A.; DUTTA, S.; SANYAL, U. e BHATTACHARYA, S. Benzaldehydethiosemicarbazone complexes of platinum: Syntheses, structures and cytotoxic properties. *Polyhedron.* 2012, 45, 177-184.

(67) ANGELUSIU, M. V; BARBUCEANU, S-F; DRAGHICI, C; ALMAJAN, G. L. New Cu(II), Co(II), Ni(II) complexes with aroyl-hydrazone based ligand. Synthesis, spectroscopic characterization and *in vitro* antibacterial evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 2055-2062.

- (68) KLINGELE, M. H.; BROOKER, S. From *N*-Substituted Thioamides to Symmetrical and Unsymmetrical 3,4,5-Trisubstituted 4*H*-1,2,4-Triazoles: Synthesis and Characterisation of New Chelating Ligands. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 16, 3422-3434.
- (69) NAKAMOTO, K. Infrared and Raman Spectra of inorganic and Coordination Compounds: Theory and application in inorganic chemistry. 6^a ed. Wiley, 2009.
- (70) GOTTLIEB, H. E.; KOTLYAR, V.; NUDELMAN, A. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7512-7515.
- (71) MONTAGUT-ROMANS, A.; BOULVEN, M.; LEMAIRE, M.; POPOWYCZ, F. 3-Methylene-2,4-chromandione *in situ* trapping: introducing molecular diversity on 4-hydroxycoumarin. *RSC Advances*. 2016, 6, 4540-4544.
- (72) VAUGHAN, W. R.; HABIB, M. S.; MC ELHINNEY, R. S.; TAKAHASHI, N.; WATERS, J. A. Synthesis of Potential Anticancer Agents. IX. Lawsonsone Derivatives Containing an Alkylating Function. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 2692-2396.
- (73) SUNDQUIST, W. I.; AHMED, K. J.; HOLLIS, L. S.; LIPPARD, S. J. Solvolysis reactions of *cis*- and *trans*-diamminedichloroplatinum (II) in dimethyl sulfoxide. Structural characterization and DNA binding of *trans*-[Pt(NH₃)₂(Me₂SO)Cl]⁺. *Inorg. Chem.* 1987, 26, 1524-1528.
- (74) WHEATE, N. J.; WALKER, S.; CRAIG, G. E.; OUN, R. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. *Dalton Trans.* 2010, 39, 8097-8340.
- (75) KELLAND, L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2007, 7, 573-584.
- (76) KUKUSHKIN, V. Y., BELSKY, V. K., KIRAKOSYAN, G. A.; KONOVALOV, L. V.; MOISEEV, A. I.; TKACHUK, V. M. *cis*-Influence determination of ethylene and benzyl cyanide ligands in the complexes *cis*-[Pt(Me₂SO)(C₂H₄)Cl₂] and *cis*-[Pt(Me₂SO)-(PhCH₂CN)Cl₂] on the basis of X-ray structure data. IR and ¹H, ¹³C and ¹⁹⁵Pt NMR characterization of the *cis*-[Pt(Me₂SO)LCl₂] series. *Inorg. Chim. Acta.* 1991, 185, 143-154.

(77) PREGOSIN, P. S. Platinum-195 nuclear magnetic resonance. *Coord. Chem. Rev.* 1982, 44, 47-291.

7. ANEXOS

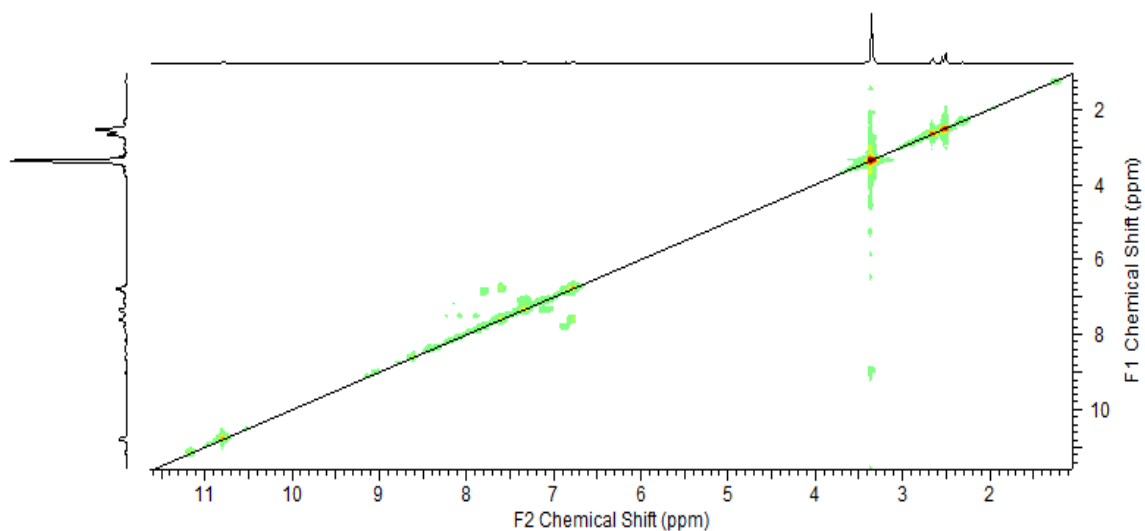


Figura 48: Espectro COSY da amostra 1 (complexo 1) em DMSO-d₆.

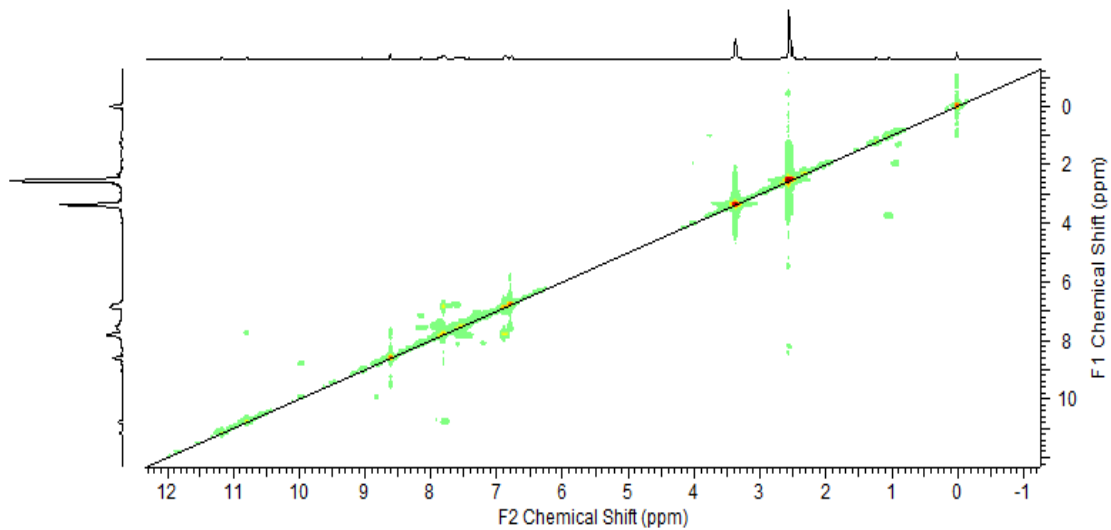


Figura 49: Espectro COSY da amostra 3 (complexo 1) em DMSO-d₆.

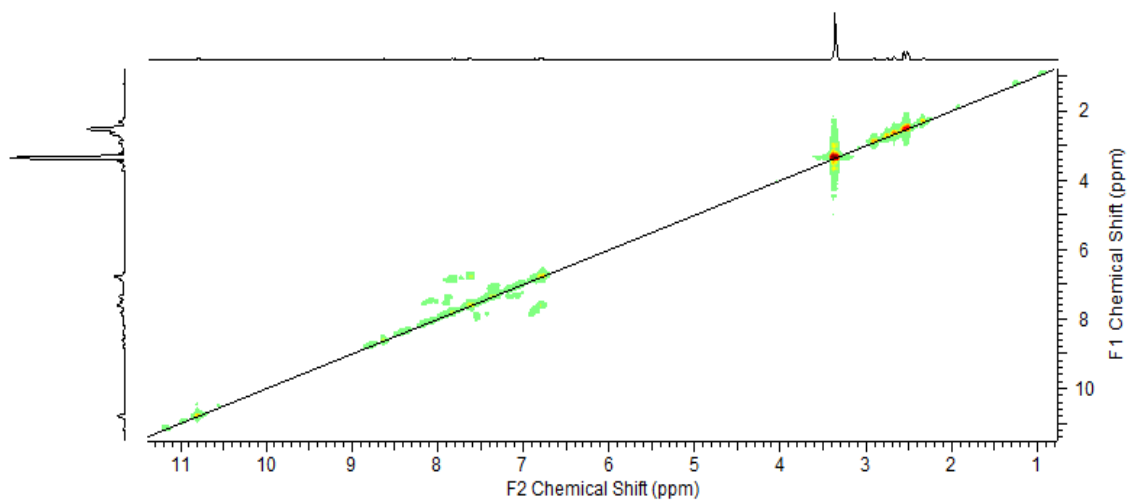


Figura 50: Espectro COSY da amostra 4 (complexo 1) em DMSO-d₆.

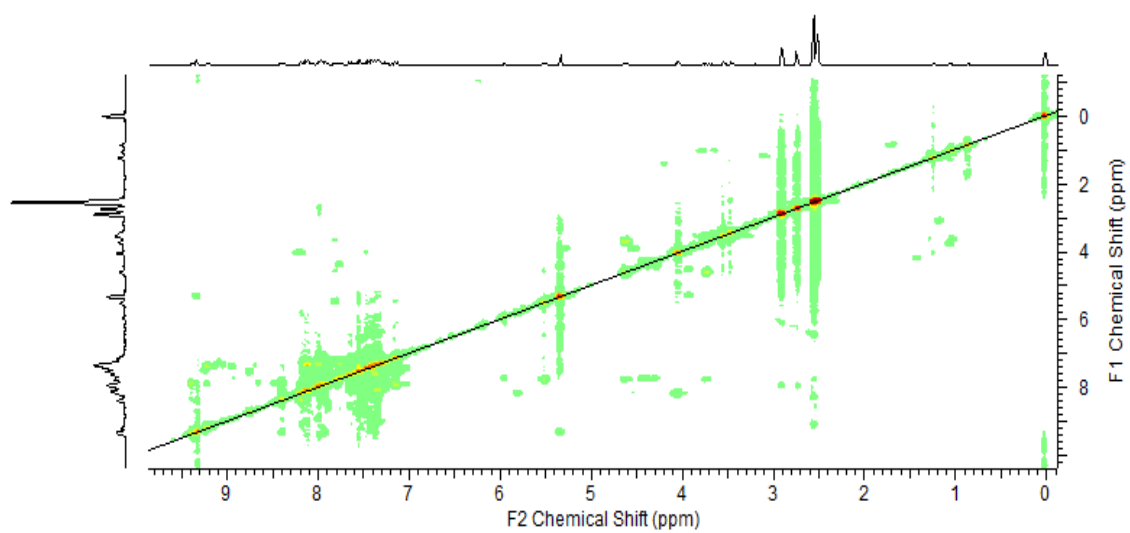


Figura 51: Espectro COSY do complexo 2 em DMSO-d₆.

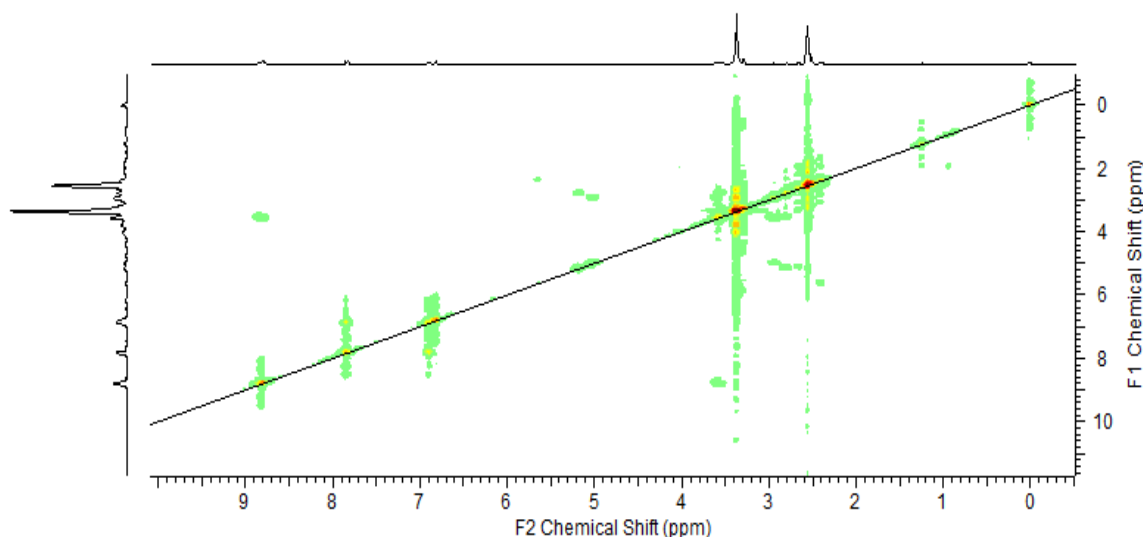


Figura 52: Espectro COSY do complexo 3 em DMSO-d₆.

Tabela 12: Dados cristalográficos e de refinamento estrutural para o complexo 1

Código de identificação	complexo 1
Fórmula Empírica	C ₁₈ H ₁₃ Cl N ₂ O ₆ Pt
Massa Molecular	583.84
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino, grupo de espaço	Monoclínico, P 21/c
Dimensões de célula unitária	a = 6.9950 Å α = 90° b = 20.9246 Å β = 101.960° c = 12.4041 Å γ = 90°
Volume	1776.15(18) Å ³
Z, Densidade Calculada	4,2.183 Mg/m ³
Coefficiente de Absorção	8.091 mm ⁻¹
F(000)	1112
Tamanho do cristal	0.130 x 0.051 x 0.038 mm
Variação de theta para coleta de dados	2.570 to 25.027 deg.
Índices limitantes	-8 ≤ h ≤ 7, -24 ≤ k ≤ 22, -14 ≤ l ≤ 14
Reflexões coletadas /única	12637 / 3132 [R(int) = 0.0360]
Plenitude de theta	25.02799.7 %
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Dados/ restrições / parâmetros	3132 / 0 / 333
Qualidade de ajuste em F²	1.104
Índices finais de R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0411, wR2 = 0.0794
Índices de R (todos dados)	R1 = 0.0582, wR2 = 0.0897
Coefficiente de extinção	n/a
Maior diferença pico e buraco	2.317 and -1.840 e.Å ⁻³

Tabela 13: Dados cristalográficos e de refinamento estrutural para o complexo 2

Código de identificação	complexo 2
Fórmula Empírica	C ₂₁ H ₁₆ Cl ₂ N ₃ O ₃ Pt
Massa Molecular	583.84
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino, grupo de espaço	Monoclínico, C 2/c
Dimensões de célula unitária	a = 23.608 Å α = 90° b = 11.7230 Å β = 125.650° c = 18.264 Å γ = 90°
Volume	4107.24 Å ³
Z, Densidade Calculada	4,2.183 Mg/m ³
Coefficiente de Absorção	8.091 mm ⁻¹
F(000)	1109
Tamanho do cristal	0.130 x 0.051 x 0.038 mm
Variação de theta para coleta de dados	2.570 to 25.027 deg.
Índices limitantes	-8 ≤ h ≤ 7, -24 ≤ k ≤ 22, -14 ≤ l ≤ 14
Reflexões coletadas /única	12637 / 3132 [R(int) = 0.0360]
Plenitude de theta	25.01999.4 %
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Dados/ restrições / parâmetros	3132 / 0 / 333
Qualidade de ajuste em F²	1.104
Índices finais de R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0421, wR2 = 0.0794
Índices de R (todos dados)	R1 = 0.0519, wR2 = 0.0897
Coefficiente de extinção	n/a
Maior diferença pico e buraco	2.312 and -1.822 e.Å ⁻³