

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

**Carolina Mauad Lopes**

**Novos complexos de platina(II) com ligantes diaminais derivados de terpenos**

**Juiz de Fora**  
**2014**

**Carolina Mauad Lopes**

**Novos complexos de platina(II) com ligantes diaminados derivados de terpenos**

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

Orientador: Dr<sup>a</sup> Ana Paula Soares Fontes

**Juiz de Fora**

**2014**

Mauad Lopes, Carolina.

Novos complexos de platina(II) com ligantes diaminados  
derivados de terpenos / Carolina Mauad Lopes. -- 2014.  
144 f.

Orientadora: Ana Paula Soares Fontes

Coorientador: Maurício Frota Saraiva

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de  
Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-  
Graduação em Química, 2014.

1. Câncer. 2. Terpenos . 3. Parte Experimental. 4.  
Resultados e Discussão dos Resultados. 5. Conclusões. I.  
Soares Fontes, Ana Paula, orient. II. Frota Saraiva, Maurício  
, coorient. III. Título.

**Carolina Mauad Lopes**

**Novos complexos de platina(II) com ligantes diaminados derivados de terpenos**

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

Aprovada em 29 de agosto de 2014

**BANCA EXAMINADORA**

---

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

---

Titulação. Nome e sobrenome  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Titulação. Nome e sobrenome  
Universidade Federal de Juiz de Fora

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus que me permitiu chegar até aqui e vencer todas as dificuldades, desânimos e contratemplos e que iluminou meus passos colocando pessoas incríveis e fundamentais em meu caminho.

À professora Ana Paula pela orientação, compreensão e paciência durante todos esses anos.

Ao professor Mauro por toda ajuda e ideias sempre de grande valia.

Ao professor Maurício da Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI) e sua aluna Thalita pela síntese da maior parte dos ligantes.

À professora Heveline por toda colaboração e ideias sempre construtivas, além da realização da avaliação da atividade citotóxica dos complexos sintetizados.

Aos colegas do NUPEQ pelos anos de convivência e parceria.

Aos colegas do laboratório 2. São tantos que por ali passaram, cada qual com seu jeito de ser, mas todos com um único objetivo: crescer! De modo especial, agradeço à Tati que me recebeu de braços abertos como sua aluna de iniciação científica e sempre me auxiliou nos trabalhos desenvolvidos. À Pâmela e Jefferson pela ajuda de síntese, à Adriana pela ajuda com caracterizações, à Caroline, Paola, Moira, Gabriel, Arthur e todos que por lá um dia passaram pela companhia, pelas conversas e dúvidas que sempre nos fazem crescer.

Aos amigos Gustavo e Wesley pelo companheirismo de sempre e amizade sincera!

Ao Paulo Ricardo por toda compreensão, apoio e cuidado. Agradeço por ter tido paciência nos momentos difíceis, por ter oferecido um abraço nos momentos de tristeza e vibrado nos momentos de alegria.

Aos meus pais, Márcia e Osmar pelo amor incondicional e apoio em todo o meu percurso. Agradeço todo carinho, afeto e paciência. Agradeço por acreditarem em mim, e acreditarem que sou capaz! Esta é a grande faísca que ascende a esperança dentro do meu peito!

À minha irmã Amélia pela amizade e alegria contagiante que nunca me deixa entristecer. Agradeço cada sorriso, cada abraço e cada palavra de carinho.

Aos professores que por meu caminho passaram e me ensinaram quão maravilhoso é buscar o conhecimento.

À UFJF pela oportunidade de estudar e por todo recurso e incentivo oferecido.

A CAPES pelo auxílio financeiro.

“Só sabemos com exatidão quando sabemos pouco; à medida que vamos adquirindo conhecimentos, instala-se a dúvida”

Johann Wolfgang von Goethe

[1749-1832]

## RESUMO

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, sendo cada vez maior a busca pela cura desta doença. Atualmente, destacam-se três principais formas de tratamento, sendo elas a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. A quimioterapia tem sido uma alternativa extremamente valiosa no tratamento do câncer, no entanto, é bastante agressiva aos pacientes. Diversos estudos vêm sendo desenvolvidos na tentativa de encontrar novos compostos ativos e menos tóxicos.

Mais da metade das drogas disponíveis para o tratamento do câncer são compostos naturais ou derivados deles. Por outro lado, complexos de platina atraem grande atenção dos pesquisadores em decorrência à eficácia da cisplatina e análogos como agentes antitumorais já bem estabelecidos no uso clínico.

No presente trabalho é apresentada a síntese e caracterização de 15 novos complexos de platina com ligantes sintéticos obtidos de produtos naturais da classe dos terpenos. Os complexos foram caracterizados por espectroscopia vibracional, RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$  e  $^{195}\text{Pt}$ , análise térmica e análise elementar. Foram testadas ainda a atividade antibacteriana dos compostos e a citotoxicidade em células tumorais e células normais.

Nenhum dos compostos analisados mostrou-se ativo contra o crescimento bacteriano nas cepas testadas, no entanto, com relação à citotoxicidade foram obtidos resultados interessantes no que tange a seletividade celular. Destaca-se o composto 9 que apresentou elevado valor de índice de seletividade para melanoma metastático e valor  $\text{IC}_{50}$  não tão distante ao composto de referência, a cisplatina.

Palavras chaves: Câncer, terpenos, platina(II), diaminas.

## ABSTRACT

Cancer is a leading cause of death worldwide, and there is an ongoing search for treatments or cure for this disease. At the present, there are three main forms of treatment: surgery, radiotherapy and chemotherapy. Chemotherapy has been an extremely valuable alternative in the treatment of cancer, however, is quite aggressive to the patients. Many studies have been conducted in an attempt to find more active and less toxic compounds.

More than half of the available anti-cancer drugs are natural compounds or derived from them. On the other hand, platinum complexes attract attention from researchers due to the efficacy of cisplatin and analogues as antitumor agents which are already well established in clinical use.

The present work comprehends the synthesis and characterization of 15 novel platinum complexes derived from modified ligands obtained from natural terpene. The complexes were characterized by vibrational,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{195}\text{Pt}$  NMR spectroscopies, thermal and elemental analyses. The antibacterial activity and cytotoxicity of the compounds in tumor and normal cells were tested.

None of the compounds examined were active against bacterial growth for the tested strains, however, regarding cytotoxicity interesting results were obtained in relation to the selectivity index. For instance, compound 9 exhibited high selectivity index for metastatic melanoma cells and  $\text{IC}_{50}$  value close to the reference drug, cisplatin.

Keywords: Cancer, terpenes, platinum(II), diamines.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.1.</b> Ciclo celular .....	15
<b>Figura 1.2.</b> Fórmula estrutural da cisplatina.....	16
<b>Figura 1.3.</b> Fórmula estrutural da carboplatina e oxaloplatina.....	17
<b>Figura 1.4.</b> DNA .....	17
<b>Figura 1.5.</b> Tetranucleotídeo, evidenciando os possíveis sítios de ligação da cisplatina....	18
<b>Figura 1.6.</b> Principais adutos formados na interação da cisplatina com o DNA.....	18
<b>Figura 1.7.</b> Hidrólise da Cisplatina .....	19
<b>Figura 1.8.</b> Estrutura de alguns complexos de platina considerados promissores.....	20
<b>Figura 1.9.</b> Representação das unidades responsáveis pela formação de um lipossoma .....	21
<b>Figura 1.10.</b> Fórmula estrutural do isopreno.....	23
<b>Figura 1.11...</b> Estrutura de alguns terpenos	24
<b>Figura 1.12.</b> Fórmula estrutural do geraniol e do farnesol .....	26
<b>Figura 2.1.</b> Esquema de síntese dos ligantes isoprenila, geranila, nerila e farnesila.	30
<b>Figura 2.2.</b> Esquema de síntese dos ligantes diaminaados de citronelila .....	31
<b>Figura 2.3.</b> Esquema de síntese dos complexos .....	49
<b>Figura 3.1.</b> Estrutura dos ligantes sintetizados .....	69
<b>Figura 3.2.</b> Estrutura dos complexos sintetizados .....	71
<b>Figura 3.3.</b> Espectros no infravermelho para o ligante <b>a</b> e complexo <b>1</b> .....	73
<b>Figura 3.4.</b> Espectros no infravermelho para o ligante <b>b</b> e complexo <b>2</b> .....	74
<b>Figura 3.5.</b> Espectros no infravermelho para o ligante <b>c</b> e complexo <b>3</b> .....	75
<b>Figura 3.6.</b> Espectros no infravermelho para o ligante <b>d</b> e complexo <b>4</b> .....	76
<b>Figura 3.7.</b> Espectros no infravermelho para o ligante <b>e</b> e complexo <b>5</b> .....	77
<b>Figura 3.8.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante <b>a</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	79
<b>Figura 3.9.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo <b>1</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	79
<b>Figura 3.10.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante <b>b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	81
<b>Figura 3.11.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo <b>2</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	81
<b>Figura 3.12.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante <b>c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	83
<b>Figura 3.13.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo <b>3</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	83
<b>Figura 3.14.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante <b>d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	85
<b>Figura 3.15.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo <b>4</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	85

<b>Figura 3.16.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante <b>m</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	87
<b>Figura 3.17.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo <b>5</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	87
<b>Figura 3.18.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ligante <b>a</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	90
<b>Figura 3.19.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do complexo <b>1</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	90
<b>Figura 3.20.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ligante <b>b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	92
<b>Figura 3.21.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do complexo <b>2</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	92
<b>Figura 3.22.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ligante <b>c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	94
<b>Figura 3.23.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do complexo <b>3</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	94
<b>Figura 3.24.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ligante <b>d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	96
<b>Figura 3.25.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do complexo <b>4</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	96
<b>Figura 3.26.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ligante <b>m</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	98
<b>Figura 3.27.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do complexo <b>5</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	98
<b>Figura 3.28.</b> Curva termogravimétrica do complexo <b>1</b> .....	101
<b>Figura 3.29.</b> Curva termogravimétrica do complexo <b>2</b> .....	102
<b>Figura 3.30.</b> Curva termogravimétrica do complexo <b>3</b> .....	103
<b>Figura 3.31.</b> Curva termogravimétrica do complexo <b>4</b> .....	104
<b>Figura 3.32.</b> Curva termogravimétrica do complexo <b>5</b> .....	105

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.1.</b> Unidades isoprênicas e número de carbonos de cada classe de terpenos .....	23
<b>Tabela 3.1.</b> Tentativa de atribuição das principais bandas do espectro de infravermelho do ligante <b>a</b> e complexo <b>2</b> .....	73
<b>Tabela 3.2.</b> Tentativa de atribuição das principais bandas do espectro de infravermelho do ligante <b>b</b> e complexo <b>2</b> .....	74
<b>Tabela 3.3.</b> Tentativa de atribuição das principais bandas do espectro de infravermelho do ligante <b>c</b> e complexo <b>3</b> .....	75
<b>Tabela 3.4.</b> Tentativa de atribuição das principais bandas do espectro de infravermelho do ligante <b>d</b> e complexo <b>4</b> .....	76
<b>Tabela 3.5.</b> Tentativa de atribuição das principais bandas do espectro de infravermelho do ligante <b>m</b> e complexo <b>5</b> .....	77
<b>Tabela 3.6.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN $^1\text{H}$ do ligante <b>a</b> .....	80
<b>Tabela 3.7.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN $^1\text{H}$ do complexo <b>1</b> .....	80
<b>Tabela 3.8.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN $^1\text{H}$ do ligante <b>b</b> .....	82
<b>Tabela 3.9.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN $^1\text{H}$ do complexo <b>2</b> .....	82
<b>Tabela 3.10.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN $^1\text{H}$ do ligante <b>c</b> .....	84
<b>Tabela 3.11.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN $^1\text{H}$ do complexo <b>3</b> .....	84
<b>Tabela 3.12.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN $^1\text{H}$ do ligante <b>d</b> .....	86
<b>Tabela 3.13.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN $^1\text{H}$ do complexo <b>4</b> .....	86
<b>Tabela 3.14.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN $^1\text{H}$ do ligante <b>m</b> .....	88

<b>Tabela 3.15.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN <sup>1</sup> H do complexo <b>5</b> .....	88
<b>Tabela 3.16.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN <sup>13</sup> C do ligante <b>a</b> .....	91
<b>Tabela 3.17.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN <sup>13</sup> C do complexo <b>1</b> .....	91
<b>Tabela 3.18.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN <sup>13</sup> C do ligante <b>b</b> .....	93
<b>Tabela 3.19.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN <sup>13</sup> C do complexo <b>2</b> .....	93
<b>Tabela 3.20.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN <sup>13</sup> C do ligante <b>c</b> .....	95
<b>Tabela 3.21.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN <sup>13</sup> C do complexo <b>3</b> .....	95
<b>Tabela 3.22.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN <sup>13</sup> C do ligante <b>d</b> .....	97
<b>Tabela 3.23.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN <sup>13</sup> C do complexo <b>4</b> .....	97
<b>Tabela 3.24.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN <sup>13</sup> C do ligante <b>m</b> .....	99
<b>Tabela 3.25.</b> Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN <sup>13</sup> C do complexo <b>5</b> .....	99
<b>Tabela 3.26.</b> Deslocamentos químicos em RMN de <sup>195</sup> Pt dos complexos .....	100
<b>Tabela 3.27.</b> Análise térmica do complexo <b>1</b> .....	101
<b>Tabela 3.28.</b> Análise térmica do complexo <b>2</b> .....	102
<b>Tabela 3.29.</b> Análise térmica do complexo <b>3</b> .....	103
<b>Tabela 3.30.</b> Análise térmica do complexo <b>4</b> .....	104
<b>Tabela 3.31.</b> Análise térmica do complexo <b>5</b> .....	105
<b>Tabela 3.32.</b> Análise elementar dos complexos obtidos .....	106
<b>Tabela 3.33.</b> CI <sub>50</sub> - Concentração Inibitória de 50% do Crescimento Celular (μmol.L <sup>-1</sup> ± SD*) .....	107
<b>Tabela 3.34.</b> Valores da Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos complexos ..	109

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

B16-F10	Linhagem celular tumoral de melanoma metastático de camundongo
BHK-21	Linhagem celular normal de rim de hamster
$\text{CDCl}_3$	Clorofórmio deuterado
$\text{CI}_{50}$	Concentração inibitória de 50% da viabilidade celular
CIM	Concentração inibitória mínima
DEMEM	Dulbecco's Modified Eagle's Medium
$\text{DMSO-}d_6$	Dimetilsulfóxido deuterado
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FBS	Fetal bovine serum (soro bovino fetal)
HEPES	Ácido-4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetasulfônico
IS	Índice de seletividade
IV	Espectroscopia na região do infravermelho
MDA-MB-231	Linhagem celular de adenocarcinoma de mama humano
MTT	Brometo de 3-(4,5-Dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2H-tetrazol
Nd	Não determinado
NUPEC	Núcleo Multifuncional de Pesquisas Químicas
NICOP	Núcleo de Investigação em Complexos de Platina
RMN de $^1\text{H}$	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
RMN de $^{13}\text{C}$	Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13
RMN de $^{195}\text{Pt}$	Ressonância Magnética Nuclear de platina
RNA	Ácido ribonucléico
RPMI	Meio de cultura "Roswell Park Memorial Institute"
SD	Standard Deviation (Desvio Padrão)
$\nu$	Frequência
$\delta$	Deslocamento químico
d	Dupleto
m	Multiplete
s	Singleto
t	Triplete

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
1.1.	CÂNCER .....	15
1.2.	O USO DOS COMPOSTOS DE PLATINA NA QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER .....	16
1.3.	PRODUTOS NATURAIS .....	22
1.4.	JUSTIFICATIVA .....	26
1.5.	OBJETIVOS .....	27
2	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	28
2.1.	EQUIPAMENTOS .....	28
2.2.	REAGENTES .....	28
2.3.	PROCEDIMENTOS .....	29
2.3.1.	<b>Síntese dos ligantes</b> .....	29
2.3.1.1.	<i>Ligantes diaminados de isoprenila, geranila, nerila e farnesila</i> .....	29
2.3.1.2.	<i>Ligantes diaminados de citronelila</i> .....	31
2.3.1.3.	<i>Dados de caracterização dos ligantes</i> .....	33
2.3.2.	<b>Síntese dos complexos</b> .....	49
2.3.2.1.	<i>Dados de caracterização dos complexos</i> .....	50
2.3.3.	<b>Avaliação da atividade citotóxica dos complexos de platina</b> .....	66
2.3.4.	<b>Avaliação da atividade antibacteriana dos complexos de platina</b> .....	66
3	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	68
3.1	ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL .....	72
3.2.	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) ..	78
3.2.1.	<b>RMN de <math>^1\text{H}</math></b> .....	78
3.2.2.	<b>RMN de <math>^{13}\text{C}</math></b> .....	89
3.2.3.	<b>RMN de <math>^{195}\text{Pt}</math></b> .....	100
3.3.	ANÁLISE TÉRMICA .....	101
3.4	ANÁLISE ELEMENTAR .....	106
3.5.	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DOS COMPLEXOS DE PLATINA .....	107

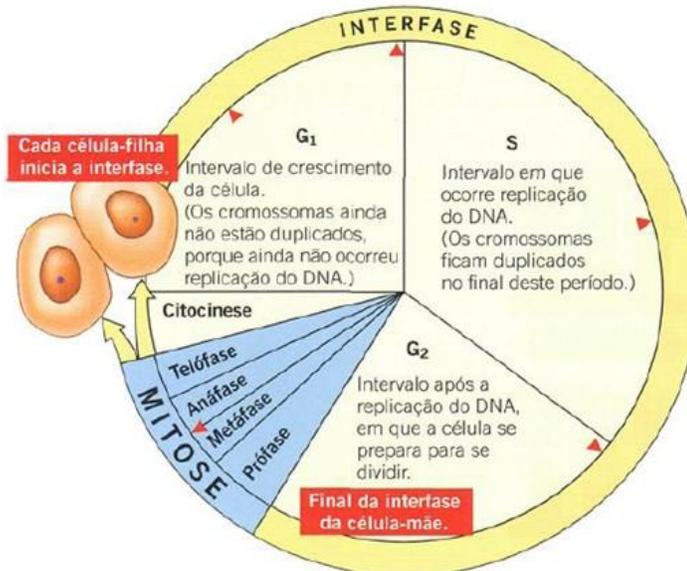
3.6.	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DOS COMPLEXOS DE PLATINA .....	109
4	<b>CONCLUSÕES</b> .....	111
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	112
	<b>APÊNDICE: Espectros no infravermelho e RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos ligantes e complexos</b> .....	116

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1- CÂNCER

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo (INCA - O que é o câncer, 2014).

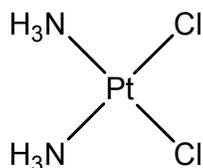
Células tumorais malignas são claramente distinguidas das células normais por sua proliferação caótica devido a uma disfunção grave da máquina reguladora do ciclo celular. Inibidores do ciclo celular ou moduladores que detêm o crescimento incontrolável do tumor são considerados como novos agentes terapêuticos altamente promissores para cânceres humanos. Estudos recentes têm mostrado que a fase G1 do ciclo celular (Figura 1.1) é importante e determinante para a proliferação, diferenciação quiescente e a apoptose de células (Sherr, 1996). Sendo assim, o desenvolvimento de fármacos que atuem nessa fase pode ser uma estratégia a ser considerada por pesquisadores. A utilização de agentes químicos para induzir a diferenciação de células tumorais tem recebido atenção como uma terapia do câncer potencialmente menos tóxica.



**Figura 1.1.** Ciclo celular. (Sherr, 1996)

## 1.2- O USO DOS COMPOSTOS DE PLATINA NA QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER

A quimioterapia consiste na utilização de medicamentos com o objetivo de destruir ou controlar as células cancerosas (INCA - CÂNCER - Tratamento, 2014). Ela tem sido utilizada cada vez mais de forma associada a outros métodos de tratamento, como a cirurgia e a radioterapia (IBCC - Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, 2014). A cisplatina, *cis*-diaminodichloroplatina(II) (Figura 1.2), foi aprovada para uso comercial nos Estados Unidos em 1979 e tem sido usada, sozinha ou em combinação com outros agentes quimioterápicos, no tratamento contra vários tipos de câncer como o testicular, ovariano, de cabeça e de pescoço ( American Cancer Society, 2014; de Almeida *et al.*, 2002; Silva *et al.*, 2008). A cisplatina é um dos medicamentos mais utilizados na quimioterapia, no entanto, sua utilidade clínica tem sido limitada por causar graves efeitos colaterais, tais como nefrotoxicidade (Krakoff, 1979), neurotoxicidade e pelo surgimento de células tumorais resistentes (Farrell *et al.*, 1990; Cesar *et al.*, 2007; Silva *et al.*, 2008).

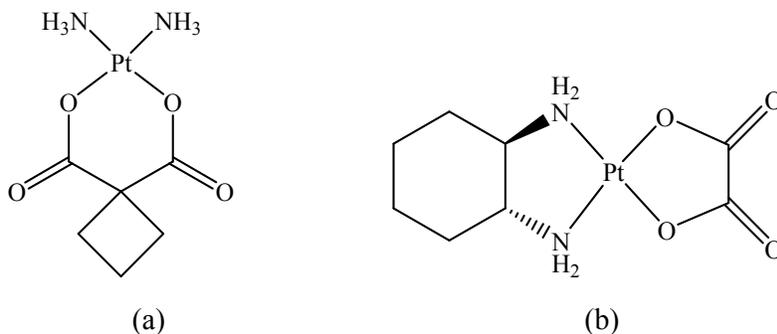


**Figura 1.2.** Fórmula estrutural da cisplatina.

Em geral, o objetivo de todos esses estudos é produzir novos agentes que matem seletivamente as células tumorais ou inibam a sua proliferação, sem a toxicidade geral que limita a quimioterapia tradicional do câncer (Dinsmore e Bell, 2003).

A síntese de vários complexos de platina tem sido realizada a fim de tentar encontrar novos compostos que apresentem propriedades antitumorais com efeitos colaterais mais amenos e que superem a resistência celular.

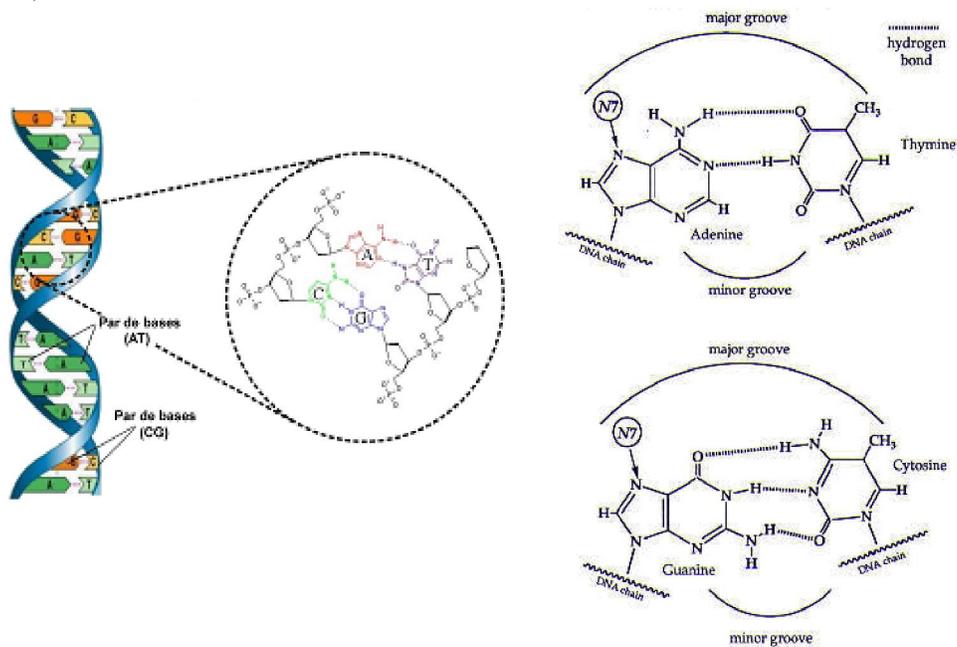
Apesar dos esforços, apenas alguns compostos têm atingido o uso clínico, dentre eles a carboplatina e a oxaloplatina (Figura 1.3). No entanto, estes complexos ainda apresentam efeitos colaterais graves e são ativos em um número limitado de tumores (Cesar *et al.*, 2007).



**Figura 1.3.** Fórmula estrutural da carboplatina (a) e oxaloplatina (b)

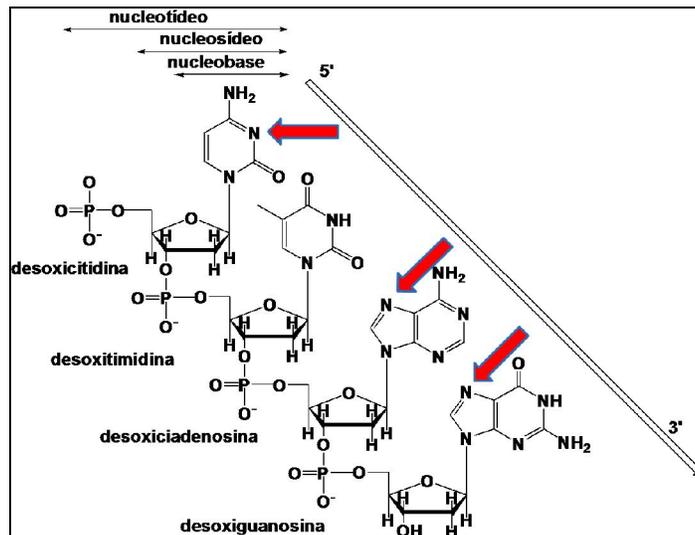
A cisplatina é um complexo neutro com geometria quadrática plana que apresenta baixa solubilidade em água (2,53 mg/mL a 25°C) e por isso é administrada via intravenosa. Sabe-se que a cisplatina e seus análogos exercem seu efeito antitumoral pela interação com o DNA (ácido desoxirribonucléico), induzindo a morte programada da célula (Alderden, R. A. *et al*, 2006).

O DNA é constituído por duas fitas compostas por uma sequência de nucleotídeos, estes por sua vez são formados por três diferentes tipos de moléculas: um açúcar, um grupo fosfato e uma base nitrogenada (figura 1.4). Essas bases nitrogenadas podem ser purínicas (guanina e adenosina) ou pirimídicas (citosina e timina) (Pérez R.P, 1998).



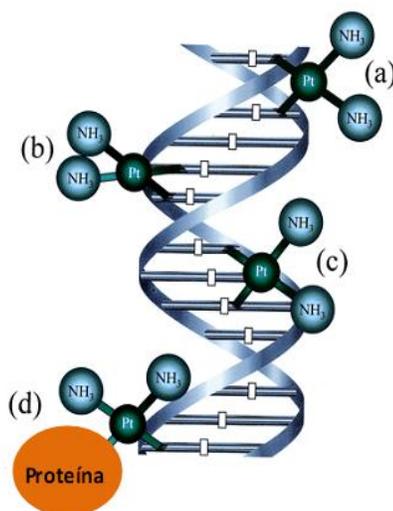
**Figura 1.4.** DNA (Pérez R.P, 1998)

A ligação da platina com o DNA ocorre preferencialmente através de um dos átomos de nitrogênio da guanina ou da adenosina, mais especificamente o N7, devido à possibilidade de formação de ligação de hidrogênio do grupo  $\text{NH}_3$  da cisplatina com o oxigênio da guanina como mostrado na figura 1.5.



**Figura 1.5.** Tetranucleotídeo, evidenciando os possíveis sítios de ligação da cisplatina. (Pérez R.P, 1998)

Estas ligações podem ocorrer de diferentes modos, principalmente na mesma fita do DNA (intrafita) ou em fitas diferentes (interfitas), figura 1.6.



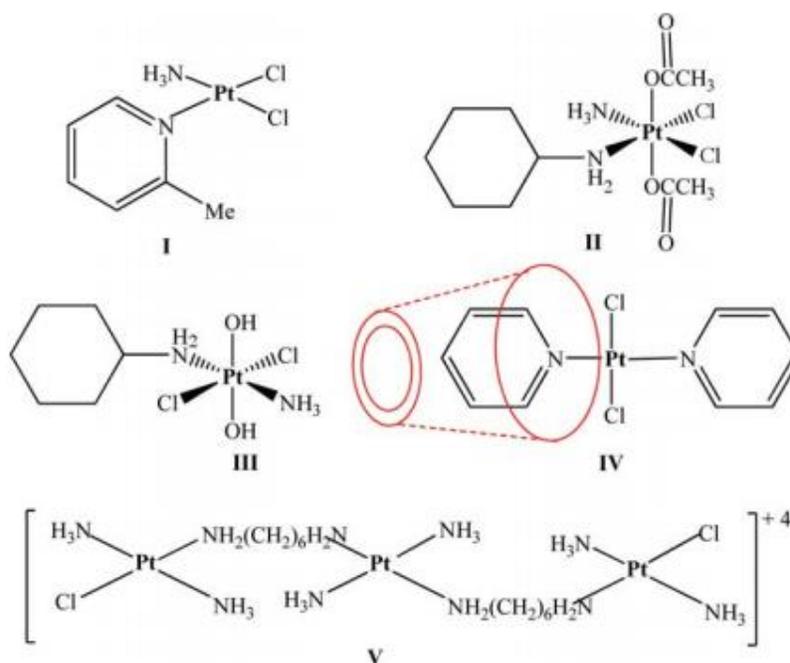
**Figura 1.6.** Principais adutos formados na interação da cisplatina com o DNA (Neves A.P, 2011).

- (a) interfitas;
- (b) 1,2-intrafitas;
- (c) 1,3-intrafitas;
- (d) proteína-DNA.



propriedades físico-químicas do composto, influenciando o seu modo de ação (Rodrigues M., *et al.*, 2009). A interação destes compostos com o DNA é feita de modo mais eficaz, quando comparado aos complexos mononucleares, uma vez que eles têm disponíveis mais do que um centro de platina para que ocorra a coordenação (Qu *et al.*, 2003; Brabec *et al.*, 1999). Um composto trimetálico de platina conhecido como BBR-3464, complexo V da figura 1.8, é considerado bastante promissor (Farrell N., 2004).

Outros compostos de platina promissores também estão representados na figura 1.8. Por exemplo, o composto I, a picoplatina, apresenta estrutura bastante análoga à da cisplatina com a substituição de um grupo  $\text{NH}_3$  pela *orto*-metilpiridina. Esta pequena modificação estrutural resultou em um composto com um perfil de atividade bastante interessante uma vez que apresentou atividade intermediária entre a cisplatina e a carboplatina sem que efeitos adversos fossem identificados. (Galanski *et al.* 2005; Wheate *et. al.*, 2010.).



**Figura 1.8.** Estrutura de alguns complexos de platina considerados promissores (Farrell N., 2004)

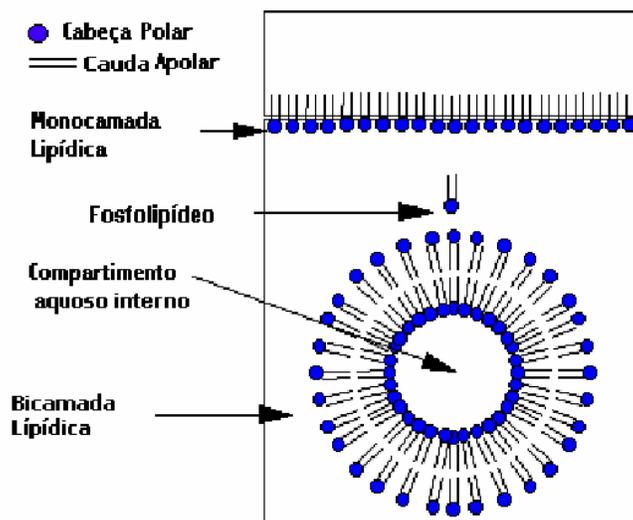
Os complexos de platina(IV) constituem outra linha de compostos de grande interesse, devido a sua melhor solubilidade em água e ao fato de serem mais inertes. Esta característica os torna mais resistentes à acidez do estômago, podendo vir a ser administrados oralmente, o que é bastante interessante para os pacientes que estão

sofrendo o processo de quimioterapia (Fontes A.P., *et al*, 1997). Os compostos II e III da figura 1.8 são representativos desta classe.

A utilização de compostos metálicos como fármacos é limitada principalmente pela toxicidade, pela degradação do fármaco *in vivo* e pela pouca solubilidade em água, além do desenvolvimento de resistência celular. Neste aspecto, a utilização de sistemas capazes de transportar o fármaco até um alvo específico é uma estratégia que vem contribuindo para resolver estes problemas (Horvath G. *et al*, 2008).

As ciclodextrinas são uma classe de compostos macrocíclicos livres de toxicidade e de baixo custo, que formam complexos de inclusão com vários fármacos. Como resultado, obtêm-se complexos que são, em geral, mais solúveis em água, mais estáveis nos meios biológicos e menos tóxicos (Hamelers I.H.L.; Kroon A.I.P.M., 2007; Moreno D. *et al*, 2008). Um exemplo de complexo de inclusão de platina e ciclodextrina está mostrado na figura 1.8 (composto IV).

Na tentativa de driblar os problemas relacionados à toxicidade, diversas formulações lipossomais que encapsulem melhor a cisplatina têm sido testadas (Silva H., 2009). Lipossomas são estruturas esféricas fechadas e podem ser formadas por uma ou mais bicamadas lipídicas concêntricas ou não, com compartimentos aquosos interno, externo e entre as bicamadas lipídicas (figura 1.9).



**Figura 1.9.** Representação das unidades responsáveis pela formação de um lipossoma (Silva H., 2009)

As diversas aplicações dos lipossomas são realizadas por diferentes vias que influenciam a biodistribuição e farmacocinética, como transdérmica, nasal, pulmonar, oral e, principalmente, intravenosa. O tamanho da vesícula, a composição, balanço hidrofílico/hidrofóbico e a capacidade de encapsulação são fatores limitantes dessas vias (Oussoren, C. *et al.*, 1997 e Freise, J. *et al.*, 1982).

### 1.3 - PRODUTOS NATURAIS – OS TERPENOS

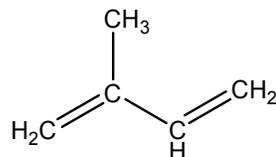
Por milhares de anos, remédios e produtos naturais foram relacionados com o uso de medicamentos tradicionais e venenos naturais (Newman *et al.*, 2000; Butler, 2004).

Produtos naturais constituem uma importante fonte de pesquisa visando a descoberta de novas substâncias com atividades farmacológicas (Butler, 2004). Mais da metade das drogas atualmente disponíveis são compostos naturais ou derivados e, no caso do câncer, essa proporção ultrapassa 60%. Esta situação é acompanhada pelo crescente interesse de empresas farmacêuticas e instituições dedicadas à pesquisa por novas drogas (Gordaliza, 2007).

As plantas produzem uma variedade extremamente diversificada de mais de 100.000 produtos naturais de baixa massa molecular, conhecidos como metabólitos secundários. Estes se distinguem dos metabólitos primários por, de modo geral, não serem essenciais para os processos metabólicos de base da planta, ou seja, não estarem diretamente envolvidos no processo de reprodução, crescimento ou desenvolvimento (Dixon, 2001; Schwab *et al.*, 2013). Esses óleos, sob baixas condições hídricas, protegem a planta contra o ataque de insetos herbívoros, propiciando melhores condições de sobrevivência (Meira *et al.*, 2012; Taiz & Zeiger, 2009).

Dentre os metabólitos secundários vegetais, os terpenos constituem o maior grupo (Passos *et al.*, 2009). Terpenos (ou isoprenóides ou terpenóides) são os mais numerosos e estruturalmente diversos produtos naturais de plantas (Basu, 2008). Baseado em sua quantidade e diversidade, estes compostos oferecem grande potencial em uma variedade de aplicações industrial e medicinal (Basu, 2008). Indústrias farmacêuticas, alimentícias, agrícolas e químicas os têm explorado devido a sua potencialidade e eficácia como medicamentos, intensificadores de sabor, pesticidas e produtos de química fina, respectivamente (Martin *et al.*, 2003; Schwab *et al.*, 2013).

Os terpenos são substâncias cuja origem biossintética deriva de unidades isoprênicas (Passos *et al.*, 2009) que apresentam fórmula molecular unitária igual a  $(C_5H_8)_n$ , figura 1.10. Os terpenos apresentam fórmula geral  $(C_5H_8)_n$  onde n representa o número de unidades isoprênicas.



**Figura 1.10.** Fórmula estrutural do isopreno.

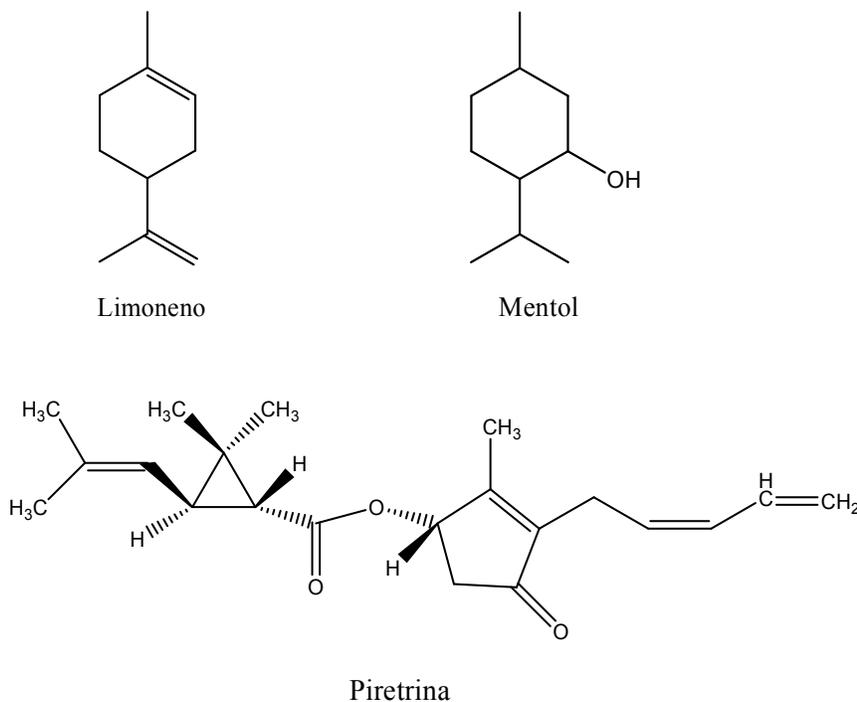
Uma única unidade isoprênica representa a classe mais básica de terpenos conhecidos como hemiterpenos. Duas unidades isoprênicas ligadas formam os monoterpenos e três unidades os sesquiterpenos (Basu, 2008). Os mono e sesquiterpenos são os principais componentes dos óleos essenciais. Os carotenóides são constituídos por 8 unidades isoprênicas, enquanto que a borracha é formada por mais que 100 dessas unidades (Tabela 1.1.).

**Tabela 1.1.:** Unidades isoprênicas e número de carbonos de cada classe de terpenos

Terpenos	Unidades isoprênicas	Nº de átomos de carbono
<b>Hemiterpenos</b>	1	5
<b>Monoterpenos</b>	2	10
<b>Sesquiterpenos</b>	3	15
<b>Diterpenos</b>	4	20
<b>Sesterpenos</b>	5	25
<b>Triterpenos</b>	6	30
<b>Carotenóides</b>	8	40
<b>Borracha</b>	> 100	>500

Os monoterpenos, devido a sua baixa massa molecular, são substâncias voláteis denominados óleos essenciais ou essências. A função dos óleos essenciais nas plantas pode ser tanto de atrair polinizadores (principalmente os noturnos) quanto de repelir insetos (pragas). No primeiro grupo estão o limoneno e o mentol (Figura 1.11), os quais possuem cheiro agradável inclusive para os humanos. Um exemplo clássico de substância do segundo grupo são os piretróides (Figura 1.11). Esses compostos são

inseticidas naturais derivados do cravo-de-defunto (*Chrysanthemum* spp) e sua volatilidade tem sido uma propriedade bastante útil para o desenvolvimento dos conhecidos inseticidas domésticos para pernilongos.



**Figura 1.11.** Estrutura de alguns terpenos

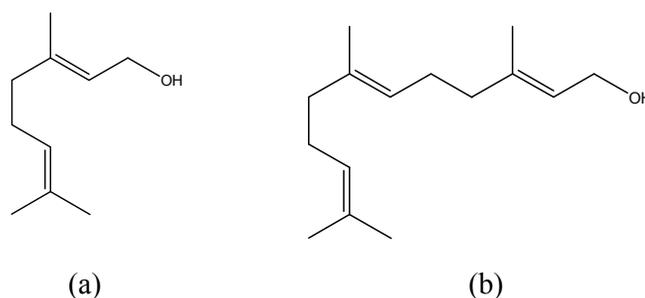
Muitos sesquiterpenos também são voláteis e, assim como os monoterpênos, estão envolvidos na defesa contra pragas e doenças. Dois exemplos são o gossypol, que está associado à resistência a pragas em algumas variedades de algodão, e as lactonas, presentes na família *Compositae* e responsáveis pelo gosto amargo de suas folhas.

Estudos apontam que uma série de monoterpênos encontrados em frutas cítricas, cereja, hortelã e ervas apresenta atividade antitumoral, exibindo não somente a habilidade de prevenir a formação ou progressão do câncer, mas também a regressão de tumores malignos existentes (Crowell, 1999).

Os álcoois geraniol e farnesol (figura 1.12) são compostos derivados de plantas isoprenóides. Exemplos de fontes alimentares de geraniol incluem a cenoura, limão, lima, noz-moscada, laranja, mirtilo e amora (Wiseman *et al.*, 2007). Farnesol é encontrado em damasco, pêssigo, ameixa, amora, framboesa, morango, tomates, capim-limão (Khan e Sultana, 2011), erva-cidreira e camomila (Wiseman *et al.*, 2007). Certas

plantas como lavanda, capim-limão e alecrim são fontes para mais de um dos isoprenóides. Cada isoprenóide tem um potencial quimiopreventivo e atividade terapêutica em uma ampla variedade de ensaios tanto *in vitro* quanto *in vivo* em modelos de câncer, incluindo o de pâncreas para o qual existe pouco sucesso terapêutico na clínica (Wiseman *et al.*, 2007).

No entanto, os mecanismos de ação específicos para o farnesol e geraniol em células cancerosas pancreáticas não são completamente entendidos. A elucidação desses mecanismos poderia conduzir ao desenvolvimento de análogos mais potentes e novos alvos terapêuticos (Wiseman *et al.*, 2007).



**Figura 1.12.** Fórmula estrutural do geraniol (a) e do farnesol (b)

#### 1.4 - JUSTIFICATIVA

O Núcleo de Investigação em Complexos de Platina (NICOP) é um grupo de pesquisa que trabalha investigando compostos de coordenação, em sua maioria, complexos de platina, que possam vir a apresentar atividade biológica.

A pesquisa desenvolvida no grupo tem como principal motivação a considerável atividade antitumoral da cisplatina e sua elevada toxicidade, instigando a busca por novos compostos que venham a ser também ativos, porém com toxicidade inferior à da cisplatina. Neste sentido, busca-se encontrar possíveis compostos orgânicos que apresentem uma atividade biológica, seja antitumoral, antimicrobiana, antiparasitária, e que possam ser coordenados ao metal. A escolha do ligante é uma etapa de extrema importância uma vez que estes irão interferir na solubilidade e especificidade do composto.

Para o desenvolvimento do presente trabalho, escolheu-se utilizar terpenos diaminaados como ligantes. A escolha foi feita considerando-se a grande diversidade de terpenos existentes em plantas e a atividade biológica descrita na literatura de alguns

desses compostos. Foram selecionados terpenos alifáticos que apresentam diferentes números de unidades isoprênicas com os quais foram realizadas reações para inclusão de uma diamina para posterior complexação à platina.

### 1.5 – OBJETIVOS

O trabalho desenvolvido teve como principal objetivo a síntese e caracterização de complexos de platina com diferentes ligantes terpênicos diaminaados.

Os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia vibracional, Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{195}\text{Pt}$ , análise térmica e análise elementar.

A fim de complementar a pesquisa, foram realizados testes de citotoxicidade em células tumorais e não tumorais, além de testes de atividade antibacteriana (CIM). Esses estudos tiveram por objetivo verificar a atividade biológica dos complexos sintetizados e observar se seria possível relacionar a atividade do composto com o tamanho da cadeia lateral.

## 2. PARTE EXPERIMENTAL

### 2.1 - EQUIPAMENTOS

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Bruker, na região compreendida entre 4000 – 400  $\text{cm}^{-1}$  utilizando como suporte pastilha de KBr. Os espectros foram obtidos com uma média de 64 varreduras e uma resolução espectral de 4  $\text{cm}^{-1}$ .

Os espectros Raman foram obtidos em equipamento Bruker RFS100, com laser  $\text{Nd}^{3+}/\text{YAG}$  operando com uma linha de excitação de 1064 nm na região do infravermelho próximo, com detector CCD refrigerado por  $\text{N}_2$ . Uma boa relação sinal/ruído foi obtida a partir de 560 acumulações, em uma resolução espectral de 4  $\text{cm}^{-1}$ . Os espectros foram obtidos no Departamento de Química da UFJF.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos dissolvendo-se os ligantes e os complexos em  $\text{DMSO-}d_6$  em espectrômetro Bruker (300 MHz para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , 75 MHz para os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e 64 MHz para os espectros de RMN de  $^{195}\text{Pt}$ ) no Departamento de Química da UFJF. Os deslocamentos químicos foram expressos em  $\delta$  (ppm).

As faixas de temperatura de decomposição foram determinadas em um aparelho digital MQAPF-301-Microquímica.

As curvas de análise térmica foram obtidas a partir do equipamento DTG-60 Simultaneous DTA-TG apparatus SHIMADZU, em atmosfera de  $\text{N}_2$ , em um fluxo de 50  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , cadinho de alumina, razão de aquecimento de 10 $^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

A análise elementar dos compostos foi realizada na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo – USP.

Os testes de citotoxicidade foram realizados na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Os testes antibacterianos foram realizados no Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

### 2.2 - REAGENTES

- Citronelol (Aldrich Chemistry)
- Cloreto de metanossulfonila (Fluka Analytical)
- Piridina (Vetec Química Fina)
- Diclorometano (Êxodo Científica)

- Acetato de etila (CRQ cromato produtos químicos)
- Hexano (Êxodo Científica)
- Iodo (Vetec Química Fina)
- Etanol (Fmaia)
- Etanodiamina (Sigma Aldrich)
- Propanodiamina (Aldrich Chemistry)
- Piperazina (Sigma Aldrich)
- Bicarbonato de sódio (Vetec Química Fina)
- Água destilada
- Sulfato de sódio anidro (Vetec Química Fina)
- Metanol (Isofar)
- Tetracloroplatinato(II) de potássio (Sigma Aldrich)
- Dimetilssulfóxido deuterado (Aldrich Chemistry)

## 2.3 – PROCEDIMENTOS

### 2.3.1 - Síntese dos ligantes

#### 2.3.1.1 – Ligantes diaminados de isoprenila, geranila, nerila e farnesila:

Estes ligantes foram sintetizados pelo grupo de pesquisa do Prof. Dr. Maurício Frota Saraiva (UNIFEI), segundo a figura 2.1.

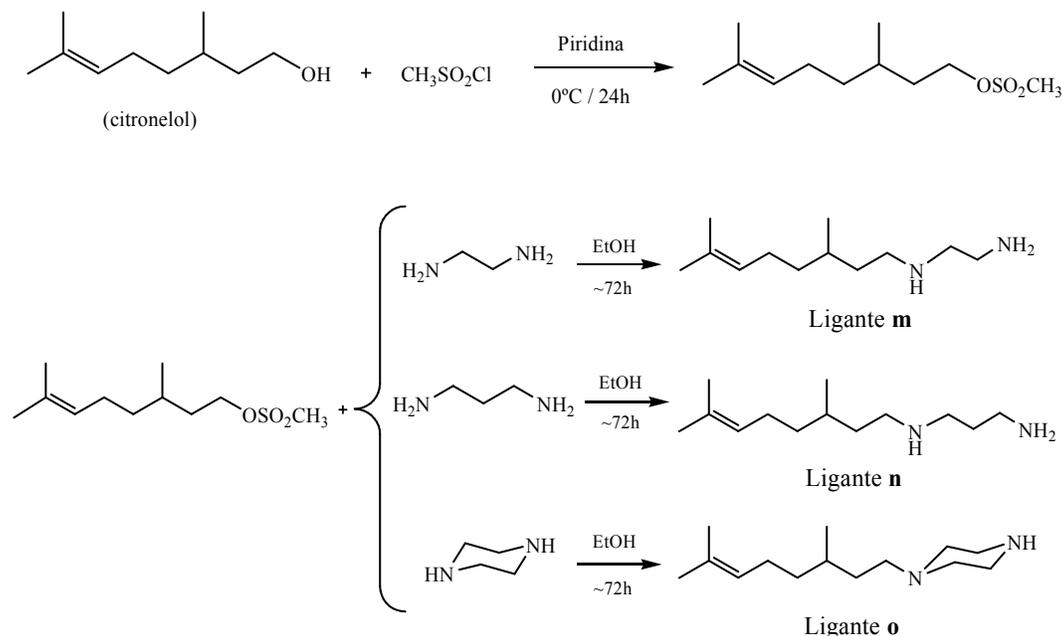
Em um primeiro momento, adicionou-se o álcool (isoprenol, geraniol, nerol ou farnesol) (10 mmol) a um balão contendo 10 mL de tetrahidrofurano (THF) e imerso em uma mistura refrigerante (gelo + cloreto de sódio na proporção 3:1) de modo a manter a temperatura do meio entre -20 e -18°C. Posteriormente, adicionou-se, gota a gota,  $\text{PBr}_3$  (3,3 mmol) em 5 mL de THF. A reação foi mantida em agitação por 40 minutos. Realizou-se uma extração com solução saturada de NaCl e uma mistura 1:1 de hexano/éter etílico. Com a fase orgânica, foi realizada nova extração com  $\text{NaHCO}_3$  5% m/v. Filtrou-se a fase móvel em sulfato de sódio anidro de modo a remover algum resíduo aquoso e evaporou-se todo o solvente obtendo-se o brometo do respectivo terpeno.

Na segunda etapa da síntese, transferiu-se para um balão a diamina a ser utilizada (etanodiamina, propanodiamina ou piperazina) (60 mmol), utilizando-se diclorometano como solvente. O balão foi imerso em mistura refrigerante. O brometo do terpeno (6 mmol), previamente sintetizado, foi solubilizado em 10 mL de diclorometano e foi sendo adicionado gota a gota ao balão contendo a diamina. A solução foi deixada em agitação magnética por 2 h até chegar à temperatura ambiente e



### 2.3.1.2 – Ligante diaminado de citronelila:

Estes ligantes foram sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa como apresentado na figura 2.2 a seguir:



**Figura 2.2.** Esquema de síntese dos ligantes diaminados de citronelila.

O procedimento utilizado consistiu em inicialmente obter o mesilato, conforme descrição a seguir:

Em um balão de 250 mL, solubilizou-se 100 mmol (18,2 mL) do álcool comercial citronelol em 50 mL de diclorometano. Para tornar o meio reacional alcalino, adicionou-se ao balão 15 mL de piridina. Em um béquer, 120 mmol (9,3 mL) de cloreto de metanossulfonila foram diluídos em 10 mL de diclorometano e, lentamente, adicionados ao balão contendo o citronelol. Durante toda a adição, o sistema reacional foi mantido em agitação magnética e a  $0^\circ\text{C}$  (banho de gelo). Com a adição de cloreto de metanossulfonila, a mistura reacional tornou-se amarelada. A mistura foi deixada em agitação magnética por aproximadamente 26 h. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (**Eluente:** 9:1 – hexano:acetato de etila / **Revelador:** iodo). Ao ser observado todo o consumo de citronelol, a reação foi finalizada e o diclorometano foi evaporado no rotavapor. Para a remoção da piridina, fez-se uma extração líquido-líquido com diclorometano e água da seguinte maneira: a um funil de

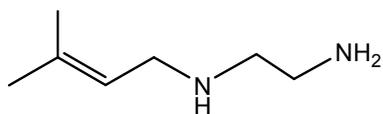
extração de 1 L adicionou-se 100 mL de água destilada, 300 mL de diclorometano e o produto. Após agitação moderada, a mistura ficou repouso para que houvesse a separação de fases. A fase orgânica foi primeiramente coletada. Posteriormente, coletou-se a fase aquosa, deixando-a separada em um béquer. Adicionou-se novamente 100 mL de água destilada à fase orgânica coletada e procedeu-se a separação. Tal procedimento foi repetido e o acompanhamento foi feito por cromatografia em camada delgada até a observação da remoção da piridina (**Eluente:** 9:1 – hexano:acetato de etila / **Revelador:** iodo). Filtrou-se a fase orgânica em sulfato de sódio anidro para remoção de alguma água ainda existente e evaporou-se completamente o volume de diclorometano no rotavapor. Foi obtido um óleo incolor. Para a obtenção do produto puro foi feita uma coluna cromatográfica em sílicagel 60 (0,063 – 0,200 mm) (70 – 230 mesh) utilizando hexano como fase móvel. As frações foram coletadas em tubos de ensaio e a separação da impureza e do produto puro foi observada por cromatografia em camada delgada (**Eluente:** 9:1 – hexano:acetato de etila / **Revelador:** iodo). Após obtenção de frações com o produto puro, as mesmas foram evaporadas no rotavapor até a total remoção do hexano. Foi obtido um óleo amarelado (Rendimento: 86,7 %, 5,5 g).

Após a obtenção do mesilato, procedeu-se a reação com a diamina para a obtenção do ligante, conforme descrição a seguir: solubilizou-se 8 mmol (1,872 g) do mesilato puro em 20 mL de etanol e esta solução foi colocada em um balão de 500 mL. Aqueceu-se o sistema a 90 °C e então, foi sendo adicionado, gota a gota, com o auxílio de um funil de adição, 80 mmol (5,3 mL) (excesso de 10 vezes) da diamina solubilizada em 200 mL de etanol. Após completa adição, o sistema foi deixado em refluxo mantendo-se à 90 °C e em agitação magnética. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (**Eluente:** Diclorometano / **Revelador:** iodo) por aproximadamente 72 h. Após observar o consumo total do mesilato, o etanol foi evaporado no rotavapor. A ausência do mesilato foi confirmada através de nova placa cromatográfica com eluente mais polar (**Eluente:** 6:4 – diclorometano:metanol / **Revelador:** iodo). Para a remoção do excesso da diamina, foram feitas várias extrações líquido-líquido (água saturada com bicarbonato de sódio/diclorometano) acompanhando-se a remoção da diamina na fase aquosa também através de cromatografia em camada delgada (**Eluente:** 6:4 – diclorometano:metanol / **Revelador:** iodo). Após a completa remoção do excesso de diamina, adicionou-se sulfato de sódio anidro à fase orgânica (diclorometano) para a absorção de água. A fase orgânica foi então filtrada e o volume de diclorometano totalmente evaporado no rotavapor. Para a

obtenção do produto puro, foi feita uma coluna cromatográfica em sílicagel 60 (0,063 – 0,200 mm) (70 – 230 mesh) utilizando como fase móvel diclorometano e metanol. A fase móvel inicial utilizada foi diclorometano tendo a polaridade aumentada em 1% a cada 50 mL. A polaridade máxima atingida foi de 70 % de metanol. As frações foram coletadas em tubos de ensaio e a separação do produto puro foi observada por cromatografia em camada delgada (**Eluente:** 6:4 – diclorometano:metanol / **Revelador:** iodo). As frações contendo o produto puro foram evaporadas no rotavapor até total remoção do diclorometano e metanol e a obtenção de um óleo amarelado (rendimento 14 %, 0,2 g).

#### *2.3.1.3. Dados de caracterização dos ligantes*

Os ligantes obtidos estão apresentados a seguir, com os dados de caracterização por espectroscopia na região do infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

**a**

**Nomenclatura:** *N'*-(3-metilbut-2-enil)etano-1,2-diamina

**Fórmula molecular:** C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>

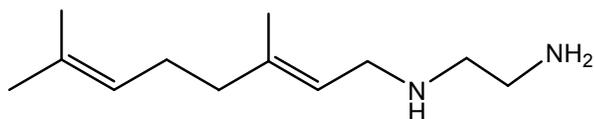
**Massa molecular:** 128,2 g/mol

**Característica física:** óleo amarelado

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3403, 2982, 2925, 2863, 1633, 1571, 1480, 1324, 1269, 818, 755, 590.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,46 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 2,56 (t, 2H, HN-CH<sub>2</sub>); 3,06 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-NH); 5,16 (t, 1H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 17,86; 25,62 (CH<sub>3</sub>); 41,18 (CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 46,63 (HN-CH<sub>2</sub>); 51,59 (CH<sub>2</sub>-NH); 124,01 e 132,56 (C=C).

**b**

**Nomenclatura:** *N*<sup>1</sup>-((*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dienil)etano-1,2-diamina

**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>

**Massa molecular:** 196,3 g/mol

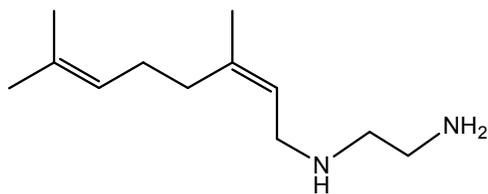
**Característica física:** óleo amarelado

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3386, 2969, 2922, 2854, 1572, 1460, 1270, 818, 755.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,56 (d, 6H, CH<sub>3</sub>); 1,62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,99 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,45 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 2,55 (t, 2H, HN-CH<sub>2</sub>); 3,07 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-NH); 5,06 e 5,16 (t, 1H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 16,10; 17,64; 25,62 (CH<sub>3</sub>); 26,18 (CH<sub>2</sub>); 41,37 (CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 46,60 (HN-CH<sub>2</sub>); 51,87 (CH<sub>2</sub>-NH); 123,95; 124,16; 130,91 e 135,86 (C=C).

c



**Nomenclatura:** *N'*-((*Z*)-3,7-dimetilocta-2,6-dienil)etano-1,2-diamina

**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>

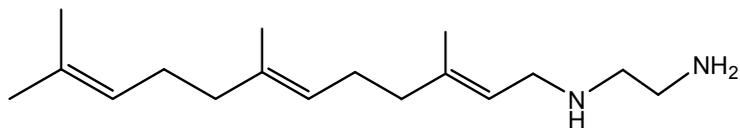
**Massa molecular:** 196,3 g/mol

**Característica física:** óleo amarelado

**IV ν KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3369, 2966, 2921, 2859, 1568, 1455, 1316, 1273, 1107, 817, 754, 590.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,55; 1,63; 1,67 (3 s, 9H, CH<sub>3</sub>); 1,99 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,44 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 2,54 (t, 2H, HN-CH<sub>2</sub>); 3,06 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-NH); 5,07 e 5,17 (t, 1H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 17,61; 23,30; 25,63 (CH<sub>3</sub>); 26,26; 31,80 (CH<sub>2</sub>); 41,42 (CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 46,45 (HN-CH<sub>2</sub>); 52,04 (CH<sub>2</sub>-NH); 124,15; 124,97; 131,22 e 136,09 (C=C).

**d**

**Nomenclatura:**  $N^1$ -((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etano-1,2-diamina

**Fórmula molecular:**  $C_{17}H_{32}N_2$

**Massa molecular:** 264,5 g/mol

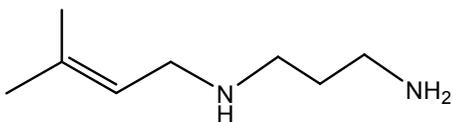
**Característica física:** óleo amarelado

**IV v KBr ( $cm^{-1}$ ):** 3387, 2966, 2925, 2854, 1572, 1452, 1381, 1323, 1276, 1109, 982, 824, 749, 597.

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 1,60; 1,67 (s, d, 12H,  $CH_3$ ); 2,10 (m, 12H,  $CH_2$ ); 2,72 e 2,87 (t, t, 2H,  $NH_2$ ); 3,29 (d, 2H,  $CH_2-NH_2$ ); 5,10 e 5,28 (m, t, 3H,  $CH$ ).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 15,99; 16,36; 17,66 e 25,67 ( $CH_3$ ); 26,39; 26,71; 37,34 e 39,69 ( $CH_2$ ); 41,14 e 46,71 ( $HN-CH_2-CH_2-NH_2$ ); 51,30 ( $CH_2-NH$ ); 121,50; 123,84; 124,29; 131,29; 135,24 e 139,00 ( $C=C$ ).

e



**Nomenclatura:** *N*<sup>1</sup>-(3-metilbut-2-enil)propano-1,3-diamina

**Fórmula molecular:** C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>

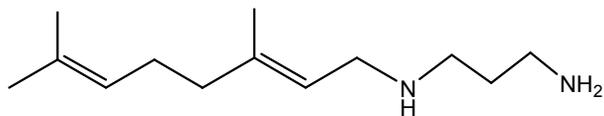
**Massa molecular:** 142,2 g/mol

**Característica física:** óleo amarelado

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3373, 2969, 2925, 2860, 1633, 1567, 1473, 1324, 1096, 820, 751.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,44 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 1,56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,49 (m, 4H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 3,14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-NH); 5,14 (t, 1H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 17,77; 25,53 (CH<sub>3</sub>); 33,27 (NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 46,87 (CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 124,18; 132,16 (C=C).

**f**

**Nomenclatura:** *N*<sup>1</sup>-((*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dienil)propano-1,3-diamina

**Fórmula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>

**Massa molecular:** 210,4 g/mol

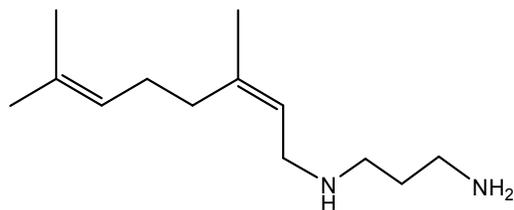
**Característica física:** óleo amarelado

**IV ν KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3390, 2969, 2922, 2855, 1629, 1564, 1474, 1326, 1272, 1107, 821, 753, 610.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,47 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 1,55 e 1,57 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 1,62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,99 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,47 (t, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 2,56 (t, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 3,07 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-NH); 5,06 (t, 1H, CH); 5,15 (t, 1H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 16,12; 17,67; 25,62 (CH<sub>3</sub>); 26,16 (CH<sub>2</sub>); 32,47 (NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 46,67 (CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 123,73; 124,16; 130,94; 136,07 (C=C).

g



**Nomenclatura:**  $N'$ -((*Z*)-3,7-dimetilocta-2,6-dienil)propano-1,3-diamina

**Fórmula molecular:**  $C_{13}H_{26}N_2$

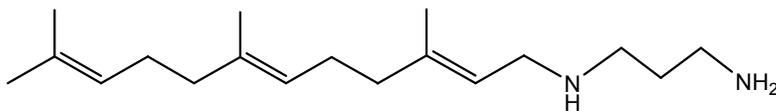
**Massa molecular:** 210,4 g/mol

**Característica física:** óleo amarelado

**IV  $\nu$  KBr ( $cm^{-1}$ ):** 3447, 2968, 2931, 2859, 1635, 1568, 1483, 1333, 1266, 743.

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 1,67 (m, 11H, NH- $CH_2$ - $CH_2$ - $CH_2$ -NH $_2$  e  $CH_3$ ); 2,06 (s, 4H,  $CH_2$ ); 2,70; 2,82 (m, 4H, NH- $CH_2$ - $CH_2$ - $CH_2$ -NH $_2$ ); 3,24 (m, 2H,  $CH_2$ -NH); 5,08 (t, 1H,  $CH$ ); 5,26 (t, 1H,  $CH$ ).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 16,31; 17,63; 23,36 ( $CH_3$ ); 25,65; 26,54 ( $CH_2$ ); 32,10 (NH- $CH_2$ - $CH_2$ - $CH_2$ -NH $_2$ ); 39,62; 40,33; 46,74 ( $CH_2$ -NH- $CH_2$ - $CH_2$ - $CH_2$ -NH $_2$ ); 122,63; 123,87; 131,90; 138,85 ( $C=C$ ).

**h**

**Nomenclatura:**  $N^1$ -((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propano-1,3-diamina

**Fórmula molecular:**  $C_{18}H_{34}N_2$

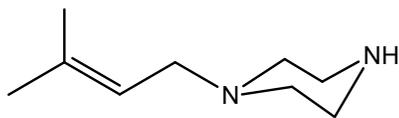
**Massa molecular:** 278 g/mol

**Característica física:** sólido amarelado

**IV v KBr ( $cm^{-1}$ ):** 3444, 2970, 2932, 2864, 1642, 1475, 1385, 1331, 1266, 744.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 1,65 (m, 12H,  $CH_3$ ); 2,03 (m, 8H,  $CH_2$ ); 2,16 (s, 4H,  $NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$ ); 2,71 (t, 2H,  $NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$ ); 2,80 (t, 2H,  $NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$ ); 3,26 (d, 2H,  $CH_2-NH$ ); 5,11 (m, 2H,  $CH$ ); 5,28 (t, 1H,  $CH$ ).

**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 16,20; 16,54; 17,88; 25,19 ( $CH_3$ ); 25,89; 26,62; 37,55; 39,90 ( $CH_2$ ); 33,19 ( $NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$ ); 40,77; 47,26 ( $CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$ ); 109,91; 122,23; 124,10; 131,48; 135,41; 138,65 ( $C=C$ ).

**i**

**Nomenclatura:** 1-(3-metilbut-2-enil)piperazina

**Fórmula molecular:** C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>

**Massa molecular:** 154,3 g/mol

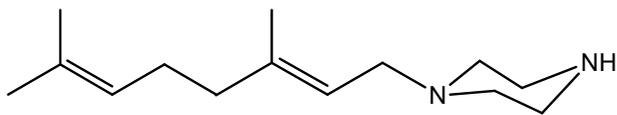
**Característica física:** óleo amarelado

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3414, 2988, 2928, 2817, 1634, 1545, 1459, 1419, 1275, 1138, 998, 750.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,58 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 1,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,25 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 2,65 (m, 4H, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 2,85 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 5,15 (t, 1H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 17,91; 25,71 (CH<sub>3</sub>); 45,44 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 53,83 (N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 56,11 (CH<sub>2</sub>-N); 121,38; 134,26 (C=C).

i



**Nomenclatura:** 1-((*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dienil)piperazina

**Fórmula molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>

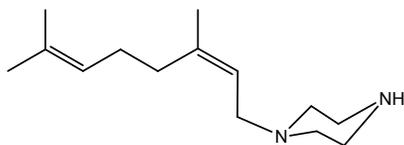
**Massa molecular:** 222,4 g/mol

**Característica física** óleo amarelado

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3390, 3278, 2963, 2927, 2853, 2815, 1669, 1553, 1455, 1268, 1141, 1000, 818, 750, 618.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,57 (t, 9H, CH<sub>3</sub>); 2,00 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,25 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 2,67 (m, 4H, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 2,82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 5,04 (t, 1H, CH); 5,13 (t, 1H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 16,01; 17,50; 25,45 (CH<sub>3</sub>); 25,91 (CH<sub>2</sub>); 45,43 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 53,78 (N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 55,96 (CH<sub>2</sub>-N); 121,39; 124,03; 130,72; 137,35 (C=C).

**k**

**Nomenclatura:** 1-((Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dienil)piperazina

**Fórmula molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>

**Massa molecular:** 222,4 g/mol

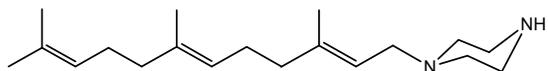
**Característica física:** óleo amarelado

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3431, 2966, 2928, 2851, 2484, 1639, 1450, 1377, 1317, 1274, 1140, 1113, 995, 830, 748.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,61; 1,68; 1,74 (3 s, 9H, CH<sub>3</sub>); 2,06 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,63 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 3,01 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 3,10 (m, 4H, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 5,08 (t, 1H, CH); 5,21 (t, 1H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 17,63; 23,50; 25,63 (CH<sub>3</sub>); 26,42 (CH<sub>2</sub>); 32,12; 44,60; 51,58; 55,67 (CH<sub>2</sub>-N N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 120,50; 123,73; 131,89; 140,17 (C=C).

I



**Nomenclatura:** 1-((2*E*,6*E*)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)piperazina

**Fórmula molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>

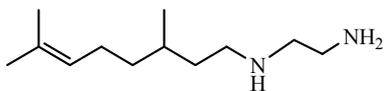
**Massa molecular:** 290 g/mol

**Característica física:** óleo amarelado

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3397, 2962, 2916, 2845, 2470, 1666, 1646, 1618, 1539, 1446, 1378, 1319, 1269, 1180, 1110, 993, 837, 781, 733.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,56; 1,61; 1,65 (3 s, 12H, CH<sub>3</sub>); 2,01 (m, 8H, CH<sub>2</sub>); 2,64 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 3,01 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 3,10 (m, 4H, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 5,05 (m, 2H, CH); 5,18 (t, 1H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 16,24; 16,70; 17,90; 25,88 (CH<sub>3</sub>); 26,56; 26,95 (CH<sub>2</sub>); 39,92; 39,98; 44,49; 51,05; 55,98 (CH<sub>2</sub>-N N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 119,49; 123,99; 124,49; 131,56; 135,58; 140,95 (C=C).

**m**

**Nomenclatura:** *N*<sup>1</sup>-(3,7-dimetiloct-6-enil)etano-1,2-diamina

**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>

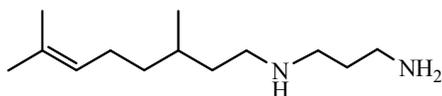
**Massa molecular:** 198 g/mol

**Característica física:** óleo amarelado

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3373, 2962, 2922, 2854, 1574, 1477, 1378, 1314, 1116, 824, 748.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 0,83 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,17 (m, 5H, CH<sub>2</sub> e CH); 1,43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH); 1,55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,93 (m, 3H, NH e NH<sub>2</sub>); 2,51 (m, 4H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 5,07 (t, 1H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 16,18; 17,68; 25,62 (CH<sub>3</sub>); 25,91 (CH<sub>2</sub>); 51,16; 52,65; 55,03 (CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 124,10; 131,03 (C=C).

**n**

**Nomenclatura:** *N*<sup>1</sup>-(3,7-dimetilooct-6-enil)propano-1,3-diamina

**Fórmula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>

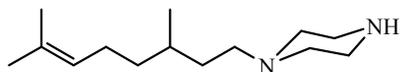
**Massa molecular:** 212 g/mol

**Característica física:** óleo amarelado

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3363, 2962, 2923, 2854, 1562, 1475, 1377, 1312, 1117, 816, 750, 611.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 0,88 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,23 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 1,50 (m, 3H, CH<sub>2</sub> e CH); 1,61; 1,69 (2 s, 6H, CH<sub>3</sub>); 1,96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,54 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 5,13 (t, 1H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 17,47; 19,56; 24,99 (CH<sub>3</sub>); 25,47; 30,01; 33,44; 36,77; 36,86; 47,43 (CH<sub>2</sub>); 124,71; 130,38 (C=C).

**9**

**Nomenclatura:** 1-(3,7-dimetilooct-6-enil)piperazina

**Fórmula molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>

**Massa molecular:** 224 g/mol

**Característica física:** óleo amarelado

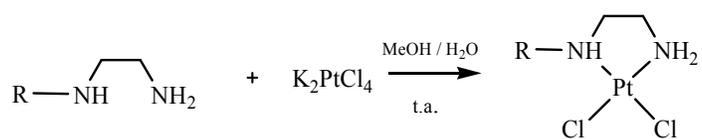
**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3426, 2962, 2923, 2854, 1562, 1475, 1377, 1312, 1117, 816, 750, 611.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 0,83 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,16 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 1,41 (m, 3H, CH<sub>2</sub> e CH); 1,55 e 1,63 (2 s, 6H, CH<sub>3</sub>); 1,92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 1,92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,26 (m, 6H, CH<sub>2</sub> da piperazina); 2,68 (s, 3H, CH<sub>2</sub> e NH); 5,06 (t, 1H, CH).

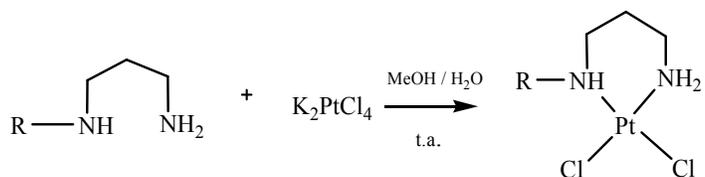
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 18,92; 20,55; 25,08 (CH<sub>3</sub>); 29,45; 31,06; 33,09; 36,87; 45,29 (CH<sub>2</sub>); 45,32; 47,14 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 53,78; 55,58 (N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 56,61 (CH<sub>2</sub>-N); 123,78; 125,72 (C=C).

### 2.3.2 - Síntese dos complexos

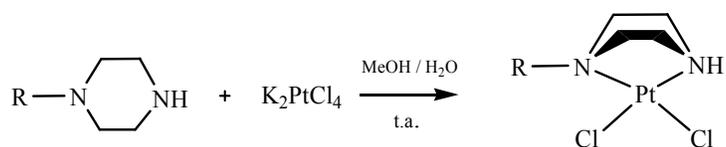
Os complexos de platina (II) foram obtidos de acordo com a figura 2.3 a seguir:



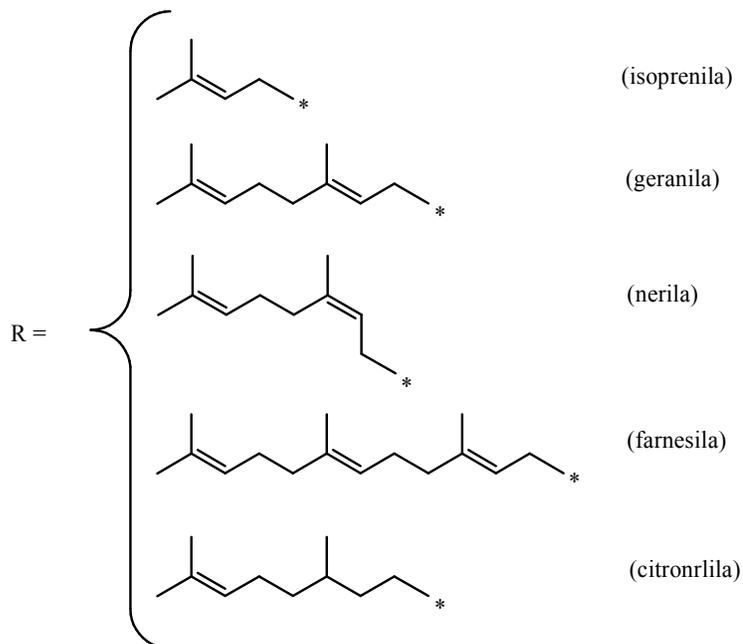
Complexos 1 a 5



Complexos 6 a 10



Complexos 11 a 15

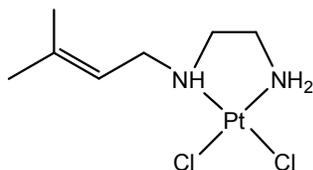


**Figura 2.3.** Esquema de síntese dos complexos

O sal de platina  $K_2PtCl_4$  (0,6 mmol, 0,249 g) foi dissolvido em 3 mL de água destilada e transferido para um balão de 25 mL. O ligante (0,5 mmol) foi solubilizado em 3 mL de metanol e posteriormente, adicionado à solução do sal de platina, gota a gota. A mistura reacional foi deixada a temperatura ambiente, protegida da luz (balão revestido com papel alumínio) e em agitação magnética durante aproximadamente 48 h. Após este período, observou-se a formação de um precipitado que foi filtrado a vácuo, lavado com água e metanol e seco.

#### *2.3.2.1. Dados de caracterização dos complexos*

Os complexos obtidos estão apresentados a seguir, com os dados de caracterização por espectroscopia na região do infravermelho, RMN de  $^1H$ ,  $^{13}C$  e  $^{195}Pt$ , termogravimetria e análise elementar.

**1**

**Nomenclatura:** Dicloro*N'*-(3-metilbut-2-enil)etano-1,2-diaminoplatina(II)

**Fórmula molecular:** C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>

**Massa molecular:** 394,2 g/mol

**Aparência:** Sólido amarelo claro

**Rendimento:** 30 % (0,09 g)

**Faixa de decomposição:** 322,5 – 325,7 °C

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3441, 3244, 3199, 3131, 2972, 2922, 2857, 1669, 1582, 1447, 1381, 1282, 1156, 1015, 845, 773, 621, 581.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,29 (m, 4H, HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 3,36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH), 5,34 (d, 2H, NH<sub>2</sub>); 5,44 (t, 1H, CH), 6,30 (s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 18,10; 25,81 (CH<sub>3</sub>); 46,51 (CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 49,09 (HN-CH<sub>2</sub>); 54,71 (CH<sub>2</sub>-NH); 119,37; 137,33 (C=C).

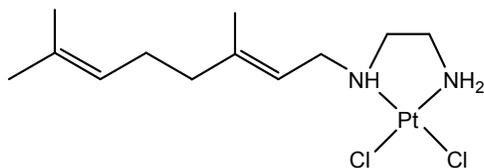
**RMN <sup>195</sup>Pt (DMSO) δ:** - 2368

**Análise térmica\*:** 1<sup>a</sup> perda: 32,92 % (32,47 %), 2<sup>a</sup> perda: 18,78 % (18,01 %); Resíduo: 48,30 % (49,47 %).

**Análise elementar\*:** % C: 21,40 (21,31); % H: 3,97 (4,06); % N: 7,13 (7,10).

\* Experimental (Calculado)

2



**Nomenclatura:** Dicloro  $N^1$ -((*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dienil)etano-1,2-diaminoplatina(II)

**Fórmula molecular:**  $C_{12}H_{24}N_2PtCl_2$

**Massa molecular:** 462,3 g/mol

**Aparência:** Sólido bege amarelado

**Rendimento:** 43 % (0,10 g)

**Faixa de decomposição:** 285,2 – 289,6 °C

**IV v KBr ( $cm^{-1}$ ):** 3454, 3245, 3197, 3132, 2968, 2919, 2857, 1637, 1449, 1381, 1282, 1155, 1059, 773, 578.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 1,55; 1,59 e 1,62 (s, s, s, 9H,  $CH_3$ ); 2,03 (m, 4H,  $CH_2$ ); 2,27 (m, 4H,  $HN-CH_2-CH_2-NH_2$ ), 3,37 (m, 2H,  $CH_2-NH$ ), 5,07 (t, 1H,  $CH$ ); 5,28 (m, 2H,  $NH_2$ ), 5,40 (t, 1H,  $CH$ ); 6,27 (s, 1H,  $NH$ ).

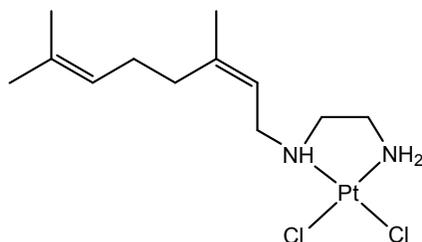
**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 16,40; 17,77 e 25,67 ( $CH_3$ ); 26,05 ( $CH_2$ ); 46,64 e 49,35 ( $HN-CH_2-CH_2-NH_2$ ); 54,81 ( $CH_2-NH$ ); 119,28; 123,99; 131,29 e 140,89 ( $C=C$ ).

**RMN  $^{195}Pt$  (DMSO)  $\delta$ :** - 2370

**Análise térmica\*:** 1ª perda: 42,42 % (42,46 %), 2ª perda: 16,02 % (15,36 %); Resíduo: 41,57 % (42,18 %).

**Análise elementar\*:** % C: 31,51 (31,15); % H: 4,94 (5,19); % N: 5,64 (6,06).

\* Experimental (Calculado)

**3**

**Nomenclatura:** Dicloro $N^1$ -((*Z*)-3,7-dimetilocta-2,6-dienil)etano-1,2-diaminoplatina(II)

**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>

**Massa molecular:** 462,3 g/mol

**Aparência:** Sólido amarelo claro

**Rendimento:** 52,5 % (0,19 g)

**Faixa de decomposição:** 249,9 – 256,6 °C

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3468, 3263, 3185, 3115, 2964, 2919, 2857, 1663, 1579, 1448, 1377, 1279, 1156, 1061, 1006, 844, 747, 576.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,56; 1,62 e 1,72 (s, s, s, 9H, CH<sub>3</sub>); 2,01 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,28 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 5,06 (s, 1H, CH); 5,33 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 5,46 (t, 1H, CH); 6,29 (s, 1H, NH).

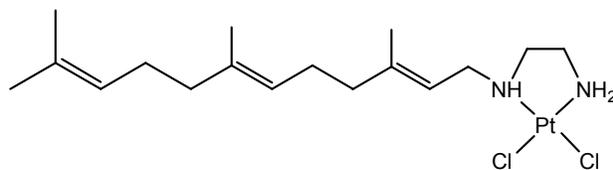
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 17,67; 23,45 e 25,64 (CH<sub>3</sub>); 25,98 e 31,81 (CH<sub>2</sub>); 46,62 e 48,62 (HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 54,86 (CH<sub>2</sub>-NH); 120,30; 123,80; 131,48 e 140,37 (C=C).

**RMN <sup>195</sup>Pt (DMSO) δ:** - 2370

**Análise térmica\*:** 1<sup>a</sup> perda: 41,69 % (42,46 %), 2<sup>a</sup> perda: 15,35 % (15,36 %); Resíduo: 42,96 % (42,18 %).

**Análise elementar\*:** % C: 31,25 (31,15); % H: 5,22 (5,19); % N: 5,46 (6,06).

\* Experimental (Calculado)

**4**

**Nomenclatura:** Dicloro $N^l$ -((2*E*,6*E*)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etano-1,2-diaminoplatina(II)

**Fórmula molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>

**Massa molecular:** 530,5 g/mol

**Aparência:** Sólido amarelo claro

**Rendimento:** 79,4 % (0,14 g)

**Faixa de decomposição:** 251,3 – 252,7 °C

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3525, 3253, 3188, 3131, 2963, 2918, 2853, 1663, 1573, 1446, 1379, 1280, 1222, 1152, 1059, 1011, 832, 760, 577.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,55; 1,61 e 1,62 (m, 12H, CH<sub>3</sub>); 1,92 e 2,01 (m, m, 8H, CH<sub>2</sub>); 2,27 (m, 4H, HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 5,05 (m, 2H, CH); 5,30 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 5,40 (m, 1H, CH); 6,28 (s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 15,85; 16,26; 17,56 e 25,48 (CH<sub>3</sub>); 25,86; 26,21; 45,21 e 46,21 (CH<sub>2</sub>); 49,22 e 53,36 (HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 54,68 (CH<sub>2</sub>-NH); 119,15; 123,60; 124,09; 130,70; 134,73 e 140,68 (C=C).

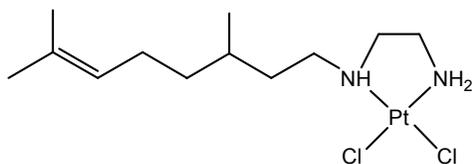
**RMN <sup>195</sup>Pt (DMSO) δ:** - 2265

**Análise térmica\*:** 1<sup>a</sup> perda: 48,59 % (49,86 %), 2<sup>a</sup> perda: 12,07 % (13,38 %); Resíduo: 39,34 % (36,76 %).

**Análise elementar\*:** % C: 38,23 (38,45); % H: 6,00 (6,03); % N: 5,08 (5,28).

\* Experimental (Calculado)

5



**Nomenclatura:** Dicloro $N'$ -(3,7-dimetiloct-6-enil)etano-1,2-diaminoplatina(II)

**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>

**Massa molecular:** 464 g/mol

**Aparência:** Sólido amarelo claro

**Rendimento:** 81 % (0,29 g)

**Faixa de decomposição:** 311,8 – 313,9 °C

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3457, 3247, 3197, 3131, 2965, 2915, 2857, 1632, 1572, 1462, 1378, 1284, 1160, 1034, 846, 767, 580.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 0,84 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,25 (m, 5H, CH<sub>2</sub>, CH), 1,57 e 1,64 (s, s, 6H, CH<sub>3</sub>); 1,94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,35 (m, 4H, HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 2,77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH), 5,08 (t, 1H, CH); 5,32 (d, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,21 (s, 1H, NH).

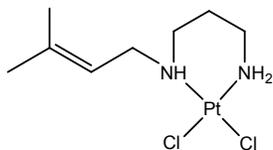
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 17,62; 19,35 e 24,88 (CH<sub>3</sub>); 25,58; 29,92 e 33,40 (CH<sub>2</sub> e CH); 36,35 (CH<sub>2</sub>) 46,70 e 50,24 (HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 55,03 (CH<sub>2</sub>-NH); 124,56 e 130,67 (C=C).

**RMN <sup>195</sup>Pt (DMSO) δ:** - 2358

**Análise térmica\*:** 1<sup>a</sup> perda: 42,97 % (42,67 %), 2<sup>a</sup> perda: 15,87 % (15,30 %); Resíduo: 41,16 % (42,03 %).

**Análise elementar\*:** % C: 31,35 (31,03); % H: 5,61 (5,60); % N: 6,15 (6,03).

\* Experimental (Calculado)

**6**

**Nomenclatura:** Dicloro $N'$ -(3-metilbut-2-enil)propano-1,3-diaminoplatina(II)

**Fórmula molecular:** C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>

**Massa molecular:** 408,2 g/mol

**Aparência:** Sólido amarelo forte

**Rendimento:** 41,3 % (0,13 g)

**Faixa de decomposição:** 183,5 – 185,7 °C

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3445, 3203, 2929, 1628, 1445, 1380, 1116, 1061, 617, 553.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,68 (m, 8H, CH<sub>3</sub> e NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 2,80 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 5,04 (t, 1H, CH).

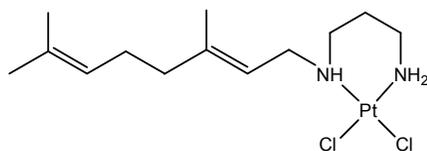
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 18,05 (CH<sub>3</sub>); 25,66 (NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 42,51; 47,55 e 50,17 (CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 119,31; 136,46 (C=C).

**RMN <sup>195</sup>Pt (DMSO) δ:** - 2257

**Análise térmica\*:** 1<sup>a</sup> perda: 34,21 % (34,84 %), 2<sup>a</sup> perda: 17,25 % (17,39 %); Resíduo: 48,54 % (47,77 %).

**Análise elementar\*:** % C: 22,58 (23,52); % H: 4,13 (4,41); % N: 6,43 (6,86).

\* Experimental (Calculado)

7

**Nomenclatura:** Dicloro $N^1$ -((*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dienil)propano-1,3-diaminoplatina(II)

**Fórmula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>

**Massa molecular:** 476,4 g/mol

**Aparência:** Sólido amarelo amarronzado

**Rendimento:** 27,5 % (0,04 g)

**Faixa de decomposição:** 185 – 188,7 °C

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3453, 3207, 2929, 1621, 1450, 1382, 1115, 1046, 615

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,56; 1,63 e 1,70 (s, s, m, 11H, CH<sub>3</sub> e NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 2,01 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,66 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 3,61 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 5,06 (t, 1H, CH); 5,32 (t, 1H, CH); 5,78 (s, 1H, NH).

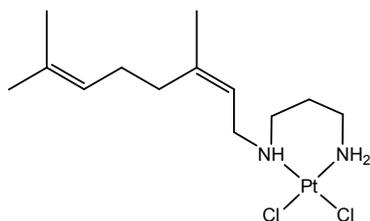
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 16,76; 18,05; 23,65 (CH<sub>3</sub>); 25,96 (CH<sub>2</sub>); 42,99; 47,93; 50,55 (CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 118,51; 119,63; 124,35; 131,42; 140,20; 141,62 (C=C).

**RMN <sup>195</sup>Pt (DMSO) δ:** - 2257

**Análise térmica\*:** 1<sup>a</sup> perda: 43,65 % (44,16 %), 2<sup>a</sup> perda: 14,58 % (14,90 %); Resíduo: 41,77 % (40,94 %).

**Análise elementar\*:** % C: 30,76 (32,74); % H: 5,58 (5,46); % N: 5,57 (5,88).

\* Experimental (Calculado)

**8**

**Nomenclatura:** Dicloro $N^l$ -((*Z*)-3,7-dimetilocta-2,6-dienil)propano-1,3-diaminoplatina(II)

**Fórmula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>

**Massa molecular:** 476,4 g/mol

**Aparência:** Sólido amarelo

**Rendimento:** 20 % (0,07 g)

**Faixa de decomposição:** 182,6 – 184,1 °C

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3467, 3207, 3139, 2963, 2925, 1595, 1446, 1378, 1182, 1134, 1049, 875, 534.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,65 (m, 9H, CH<sub>3</sub>); 2,06 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,40; 2,67 e 3,00 (s, s, s, 6H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 3,60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-NH); 4,97 e 5,09 (s, s, 3H, NH<sub>2</sub> e CH); 5,32 (s, 1H, CH); 5,74 (s, 1H, NH).

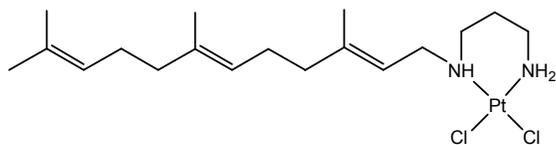
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 17,66; 23,28; 25,58 (CH<sub>3</sub> e CH<sub>2</sub>); 31,61; 42,83; 42,88; 49,84 (CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 110,64; 120,12; 123,91; 131,34 (C=C).

**RMN <sup>195</sup>Pt (DMSO) δ:** - 2254

**Análise térmica\*:** 1<sup>a</sup> perda: 44,28 % (44,16 %), 2<sup>a</sup> perda: 14,64 % (14,90 %); Resíduo: 41,08 % (40,94 %).

**Análise elementar\*:** % C: 31,92 (32,74); % H: 5,18 (5,46); % N: 5,52 (5,88).

\* Experimental (Calculado)

**9**

**Nomenclatura:** Dicloro $N^l$ -((2*E*,6*E*)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propano-1,3-diaminoplatina(II)

**Fórmula molecular:** C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>

**Massa molecular:** 544 g/mol

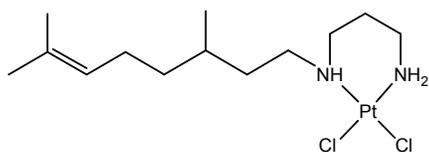
**Aparência:** Sólido marrom

**Rendimento:** 40,2 % (0,07 g)

**Faixa de decomposição:** 231,5 – 232,7 °C

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3498, 3049, 2954, 1581, 1452, 1377, 1220, 1062, 752, 553.

**OBS:** O composto 9 foi sintetizado, porém não foi completamente caracterizado, tendo em vista que o rendimento da reação foi baixo, gerando uma quantidade pequena de produto, o que impossibilitou a realização de todas as análises usuais.

**10**

**Nomenclatura:** Dicloro $N'$ -(3,7-dimetilooct-6-enil)propano-1,3-diaminoplatina(II)

**Fórmula molecular:**  $C_{13}H_{28}N_2PtCl_2$

**Massa molecular:** 478 g/mol

**Aparência:** Sólido bege levemente amarelado

**Rendimento:** 47 % (0,18 g)

**Faixa de decomposição:** 246,8 – 247,5 °C

**IV v KBr ( $cm^{-1}$ ):** 3472, 3243, 3207, 3142, 2959, 2918, 2854, 1599, 1453, 1377, 1280, 1182, 1063, 933, 828, 526.

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 0,87 (d, 3H,  $CH_3$ ); 1,27 (m, 2H,  $CH_2$ ); 1,37 (m, 3H,  $CH_2$  e  $CH$ ); 1,57; 1,64 (s, s, 6H,  $CH_3$ ); 1,94 (m, 2H,  $CH_2-NH$ ); 2,80 (m, 6H,  $NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH$ ); 4,84 (m, 2H,  $NH_2$ ); 5,10 (s, 1H,  $CH$ ) e 5,72 (s, 1H,  $NH$ ).

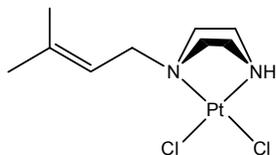
**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :** 17,63; 19,45; 22,99 ( $CH_3$ ); 24,95; 25,58; 30,07; 34,43; 36,74 ( $CH_2$ ); 42,83; 50,03; 51,46 ( $NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH$ ); 124,65; 130,67 ( $C=C$ ).

**RMN  $^{195}Pt$  (DMSO)  $\delta$ :** - 2250

**Análise térmica\*:** 1ª perda: 45,40 % (44,35 %), 2ª perda: 13,52 % (14,85 %); Resíduo: 41,08 % (40,80 %).

**Análise elementar\*:** % C: 33,06 (32,64); % H: 5,82 (5,86); % N: 5,64 (5,86).

\* Experimental (Calculado)

**11**

**Nomenclatura:** Dicloro1-(3-metilbut-2-enil)piperazinoplatina(II)

**Fórmula molecular:** C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>

**Massa molecular:** 420,3 g/mol

**Aparência:** Sólido amarronzado

**Rendimento:** 43 % (0,09 g)

**Faixa de decomposição:** 228,8 °C

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3451, 3213, 2973, 2931, 1630, 1452, 1384, 950, 610, 545.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,66 (m, 6H, CH<sub>3</sub>); 1,95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,81 (m, 8H, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 5,14 (t, 1H, CH).

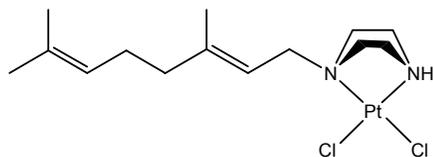
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 17,83; 25,61 (CH<sub>3</sub>); 49,84; 51,17; 51,84; 53,51 e 54,88 (CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 120,52; 135,11 (C=C).

**RMN <sup>195</sup>Pt (DMSO) δ:** - 2153

**Análise térmica\*:** 1<sup>a</sup> perda: 33,97 % (36,71 %), 2<sup>a</sup> perda: 17,23 % (16,89 %); Resíduo: 48,80 % (46,40 %).

**Análise elementar\*:** % C: 24,01 (25,71); % H: 4,02 (4,29); % N: 6,24 (6,67).

\* Experimental (Calculado)

12

**Nomenclatura:** Dicloro1-((*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dienil)piperazinoplatina(II)

**Fórmula molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub> PtCl<sub>2</sub>

**Massa molecular:** 488,4 g/mol

**Aparência:** Sólido amarelo amarronzado

**Rendimento:** 30 % (0,04 g)

**Faixa de decomposição:** 163,9 °C

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3474, 3168, 2921, 1663, 1446, 1377, 1215, 1109, 994, 863, 680, 547.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,58 (t, 9H, CH<sub>3</sub>); 2,12 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 2,95 (m, 8H, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 5,03 e 5,13 (t, t, 2H, CH); 5,88 (s, 1H, NH).

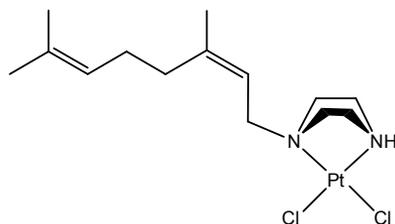
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 16,15; 17,63; 25,57 (CH<sub>3</sub>); 25,90 (CH<sub>2</sub>); 51,13; 51,19; 52,69; 53,48 e 54,81 (CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 124,08; 130,99 (C=C).

**RMN <sup>195</sup>Pt (DMSO) δ:** - 2261

**Análise térmica\*:** 1<sup>a</sup> perda: 45,81 % (45,54 %), 2<sup>a</sup> perda: 15,10 % (14,54 %); Resíduo: 39,09 % (39,92 %).

**Análise elementar\*:** % C: 36,04 (34,40); % H: 5,64 (5,32); % N: 6,08 (5,73).

\* Experimental (Calculado)

**13**

**Nomenclatura:** Dicloro1-((Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dienil)piperazinoplatina(II)

**Fórmula molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub> PtCl<sub>2</sub>

**Massa molecular:** 488,4 g/mol

**Aparência:** Sólido grudento cor caramelo

**Rendimento:** 53 % (0,21 g)

**Faixa de decomposição:** 184,3 – 185,0 °C

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3499, 3161, 2963, 2921, 2860, 2562, 1666, 1450, 1377, 1191, 1097, 951, 834, 733, 690, 548.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,66 (m, 9H, CH<sub>3</sub>); 2,09 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 2,80 (m, 8H, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 5,07 e 5,19 (t, t, 2H, CH); (t, 1H, CH), 5,70 (s, 1H, NH).

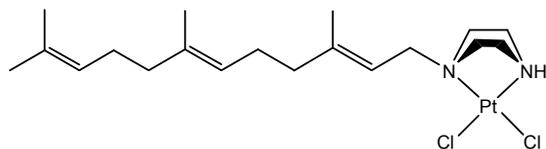
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 17,68; 23,55; 25,66 (CH<sub>3</sub>); 25,90; 26,44 (CH<sub>2</sub>); 40,12; 46,62; 51,60; 53,70; 55,62 (CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 123,51; 123,80; 131,60; 132,52 (C=C).

**RMN <sup>195</sup>Pt (DMSO) δ:** Não foi visualizado.

**Análise térmica\*:** 1<sup>a</sup> perda: 45,13% (45,54%), 2<sup>a</sup> perda: 14,84% (14,54%); Resíduo: 40,03% (39,92%).

**Análise elementar\*:** %C: 36,04 (34,40); %H: 5,64 (5,32); %N: 6,08 (5,73).

\* Experimental (Calculado)

**14**

**Nomenclatura:** Dicloro1-((2*E*,6*E*)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)  
piperazinoplatina(II)

**Fórmula molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>

**Massa molecular:** 556 g/mol

**Aparência:** Sólido bege

**Rendimento:** 30 % (0,08 g)

**Faixa de decomposição:** 241,2 - 243,6 °C

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3529, 3173, 2966, 2924, 2854, 2765, 1668, 1450, 1381, 1217, 1109, 1076, 996, 945, 852, 786, 682, 543.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 1,59 (m, 12H, CH<sub>3</sub>); 1,98 (m, 8H, CH<sub>2</sub>); 2,86 (m, 10H, CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 5,06 e 5,16 (m, 3H, CH); 7,01 (s, 1H, NH).

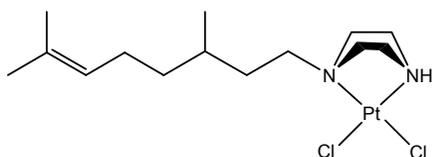
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 15,86; 16,37; 17,60; 25,52 (CH<sub>3</sub>); 25,73; 26,21; 29,02 (CH<sub>2</sub>); 49,51; 51,31; 54,22 (CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 123,61; 124,07; 130,77; 134,80; (C=C).

**RMN <sup>195</sup>Pt (DMSO) δ:** - 2246

**Análise térmica:** Quantidade insuficiente de amostra.

**Análise elementar\*:** % C: 41,54 (41,01); % H: 6,49 (6,12); % N: 5,24 (5,04).

\* Experimental (Calculado)

**15**

**Nomenclatura:** Dicloro-1-(3,7-dimetiloct-6-enil)piperazinoplatina(II)

**Fórmula molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub> PtCl<sub>2</sub>

**Massa molecular:** 490 g/mol

**Aparência:** Sólido marrom

**Rendimento:** 50 % (0,12 g)

**Faixa de decomposição:** 197,9 – 198,3 °C

**IV v KBr (cm<sup>-1</sup>):** 3464, 3168, 2956, 2922, 2860, 1633, 1453, 1378, 1083, 875, 555.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 0,85 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,19 (m, 3H, CH e CH<sub>2</sub>); 1,43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,56 e 1,64 (s, s, 6H, CH<sub>3</sub>); 1,93 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,84 (m, 8H, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 5,06 (t, 1H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 17,47; 19,41; 24,83 (CH<sub>3</sub>); 25,43; 29,91; 36,53 (CH<sub>2</sub>); 53,24; 55,36; 55,52 (CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH); 124,56; 130,43 (C=C).

**RMN <sup>195</sup>Pt (DMSO) δ:** Não foi visualizado.

**Análise térmica\*:** 1<sup>a</sup> perda: 43,05 % (45,71 %), 2<sup>a</sup> perda: 15,49 % (14,49 %); Resíduo: 41,46 % (39,80 %).

**Análise elementar\*:** % C: 34,93 (34,29); % H: 6,03 (5,71); % N: 5,74 (5,71).

\* Experimental (Calculado)

### 2.3.3 – Avaliação da atividade citotóxica dos complexos de platina

A atividade citotóxica foi investigada em células tumorais, MDA-MB-231 – carcinoma de mama humano e B16-F10 – melanoma metastático murino, (Ludwig Instituto de pesquisa do câncer - São Paulo - Brasil) e células não tumorais, BHK-21 de rim de hamster. Todas as linhagens foram propagadas em meio de cultura RPMI ou DEMEM em pH 7,4, suplementado com 10 % de soro fetal bovino, hepes ( $4,0 \text{ mmolL}^{-1}$ ),  $\text{NaHCO}_3$  ( $14,0 \text{ mmolL}^{-1}$ ), ampicilina ( $0,27 \text{ mmolL}^{-1}$ ) e streptomina ( $0,06 \text{ mmolL}^{-1}$ ).

Para a determinação da concentração inibitória de 50 % da viabilidade celular ( $\text{CI}_{50}$ ), as células foram distribuídas em meio de cultura em densidades de  $1 \times 10^3$  células/poço/100  $\mu\text{L}$  numa placa com 96 poços e foram devidamente incubadas a  $37^\circ\text{C}$  em atmosfera umedecida e 5 %  $\text{CO}_2$  por 24 horas para ideal aderência.

Nos poços da placa contendo as células já aderidas, foram distribuídos 100  $\mu\text{L}$  de concentrações decrescentes (de 100 a  $0,1 \text{ }\mu\text{molL}^{-1}$ ) da substância a ser testada, em triplicatas. Para controle negativo, foi utilizado meio de cultura suplementado com 10 % de FBS. As células foram expostas aos compostos por 72 h, seguido de adição de MTT ( $5\mu\text{g}/10\mu\text{L}/\text{poço}$ ) que permaneceu incubado por 4 h, sendo a viabilidade celular (proporcional à concentração dos sais de formazan) determinada pela medida de absorvância a 570 nm num espectrofotômetro de microplacas.

Os dados obtidos foram normalizados considerando-se a viabilidade celular do controle negativo como 100 %. As  $\text{CI}_{50}$  foram calculadas usando regressão linear sobre os valores de concentração em escala logarítmica *versus* a porcentagem de viabilidade celular em cada concentração. Para tal foi utilizado o programa Graphpad Prism 5.0.

### 2.3.4 – Avaliação da atividade antibacteriana dos complexos de platina

A atividade antibacteriana das amostras foi avaliada sobre cepas das bactérias *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Salomonella entericasubsp. Entericaserovar Choleraesuis* ATCC 10708, *Escherichia coli* ATCC 10536.

Foi realizado o ensaio de susceptibilidade em microdiluição em caldo, usando o método descrito pelo National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 2002), com modificações. Cepas de bactérias foram cultivadas a  $37^\circ\text{C}$  por 24 horas em

ágar BHI (Brain Heart Infusion). Soluções estoque das amostras foram diluídas de 100 a 12,5 µg/mL e 160 µL dessas foram transferidas para microplacas de 96 poços, que já continham 200 µL de caldo Mueller-Hinton. Em cada poço, foi adicionado 20 µL do inóculo diluído em solução salina 0,9 % ( $10^8$  UFC/mL, de acordo com a escala turbidimétrica padrão de McFarland). Posteriormente, as placas foram incubadas a 37°C por 24 horas. Como controles, foram utilizados caldo Mueller-Hinton e microorganismo; caldo Mueller-Hinton e amostra; e como controle positivo, cloranfenicol nas concentrações de 100 a 0,78 µg/mL. A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi calculada como a menor diluição que apresenta completa inibição da cepa testada. Todos os testes foram realizados em duplicata.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

No trabalho realizado foram sintetizados e caracterizados 15 ligantes e 15 complexos, apresentados na figuras 2.1 e 2.2:

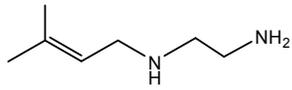
Foram obtidos compostos derivados da isoprenila (ligantes **a**, **e**, **i**), da geranila (ligantes **b**, **f**, **j**), da nerila (ligantes **c**, **g**, **k**), da farnesila (ligantes **d**, **h**, **l**) e da citronelila (ligantes **m**, **n**, **o**).

A reação de síntese dos ligantes consistiu, em uma primeira fase, na bromação do álcool com o intuito de substituir o grupo hidroxila por brometo, melhor abandonador. Posteriormente, foi feita a reação com uma diamina (etanodiamina, propanodiamina ou piperazina) gerando o ligante desejado (Figura 2.1).

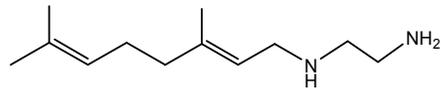
Para a síntese dos ligantes derivados citronelila realizou-se uma reação de mesilação reagindo-se o álcool comercial citronelol com cloreto de metanossulfonila em meio básico com o intuito de substituir o grupo hidroxila pelo grupo mesila, melhor abandonador. Sendo formado o mesilato, realizou-se a reação com a diamina (etanodiamina, propanodiamina ou piperazina) gerando o ligante desejado (Figura 2.2).

Para a síntese dos complexos reagiu-se o sal de platina(II), tetracloroplatinato(II) de potássio, com o ligante ocorrendo a substituição de dois cloretos do sal de platina pelos nitrogênios do ligante formando, por sua vez, o complexo desejado (Figura 2.3).

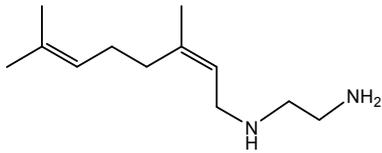
Os ligantes e complexos sintetizados, cujas estruturas estão representadas nas figuras 3.1 e 3.2 respectivamente, apresentaram resultados semelhantes nas análises realizadas em decorrência da similaridade entre as estruturas. Sendo assim, será realizada uma discussão geral mostrando as principais características. Após a discussão, serão apresentados, em forma de tabela, os valores específicos para cada análise de um composto de cada série.



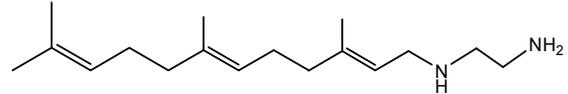
Ligante a



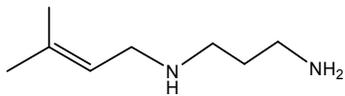
Ligante b



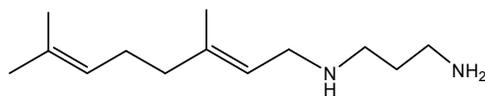
Ligante c



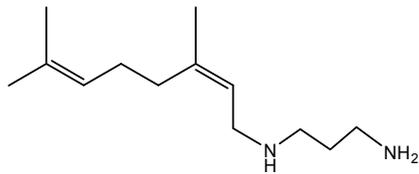
Ligante d



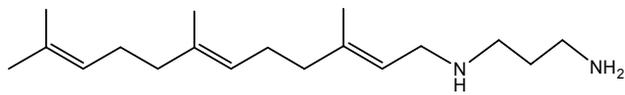
Ligante e



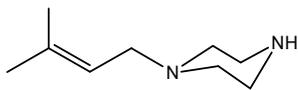
Ligante f



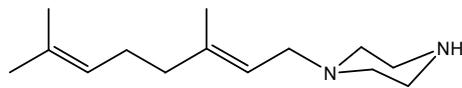
Ligante g



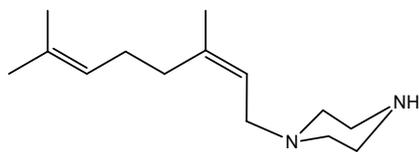
Ligante h



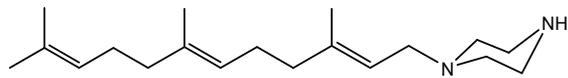
Ligante i



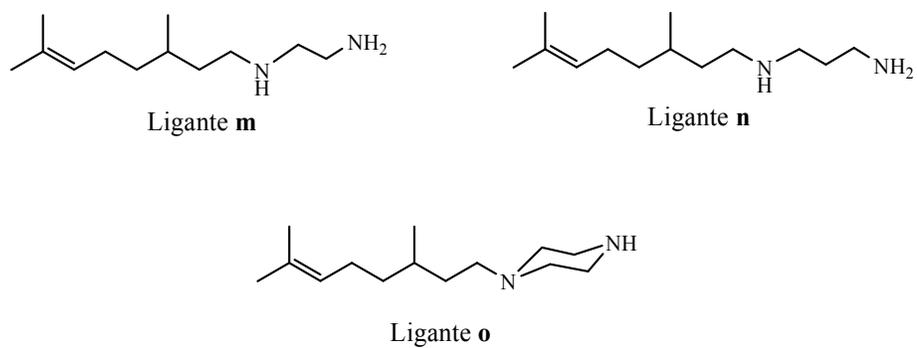
Ligante j



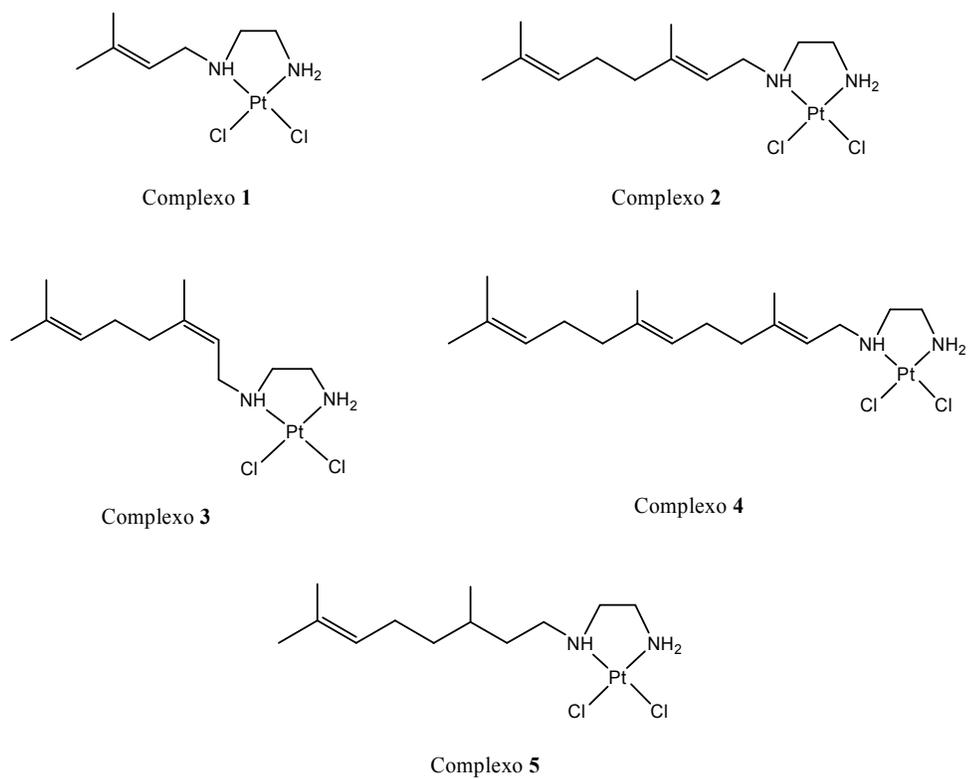
Ligante k

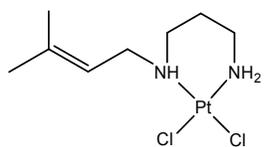


Ligante l

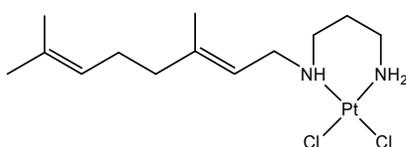


**Figura 3.1.** Estrutura dos ligantes sintetizados.

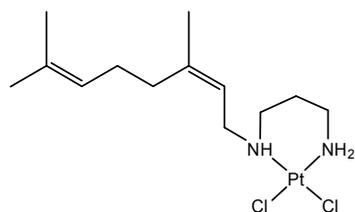




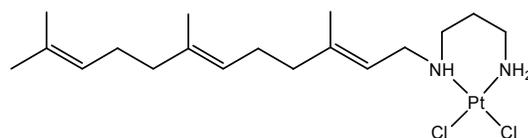
Complexo 6



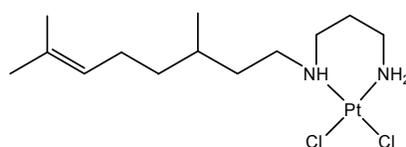
Complexo 7



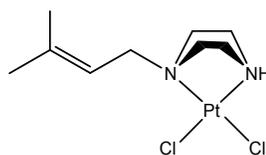
Complexo 8



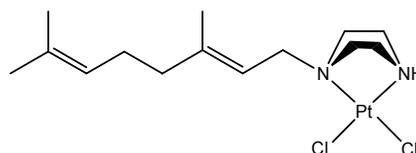
Complexo 9



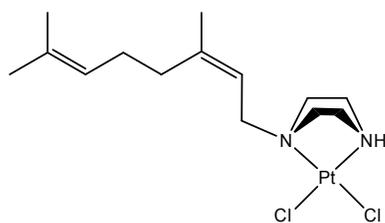
Complexo 10



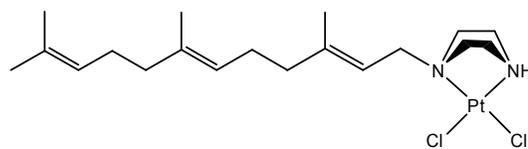
Complexo 11



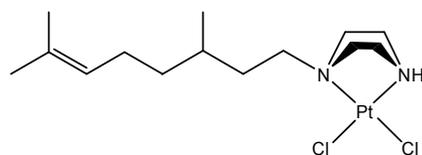
Complexo 12



Complexo 13



Complexo 14



Complexo 15

**Figura 3.2.** Estrutura dos complexos sintetizados.

### 3.1. ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL

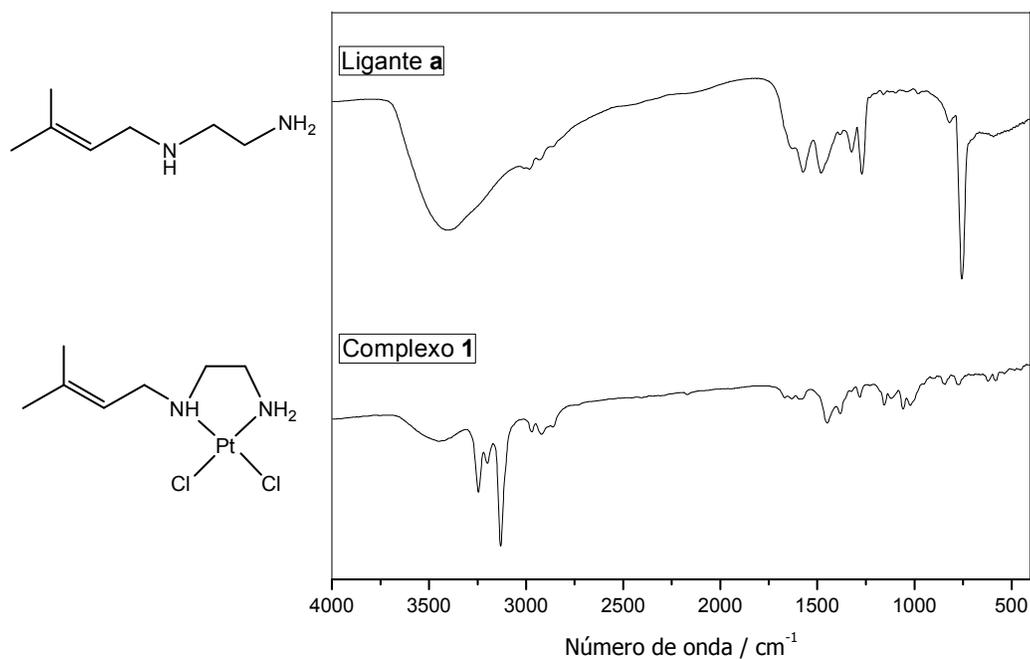
Os espectros na região do infravermelho dos ligantes apresentaram bandas na região de  $3400\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos simétrico e assimétrico de N-H, bandas entre  $2990$  e  $2800\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos C-H dos grupos  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  e CH, bandas em torno de  $1600\text{ cm}^{-1}$  referentes ao estiramento C=C, bandas entre  $1490$  e  $1300\text{ cm}^{-1}$  referentes à deformação axial de C-H, bandas entre  $1280$  e  $1000\text{ cm}^{-1}$  referentes à deformação axial da ligação C-N, banda em aproximadamente  $810\text{ cm}^{-1}$  referente à deformação axial de N-H e, por fim, banda em  $750\text{ cm}^{-1}$  referente à deformação angular fora do plano da ligação C-H.

Em comparação aos espectros dos ligantes, os espectros na região do infravermelho dos complexos apresentaram bandas mais definidas na região entre  $3550$  e  $3100\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos simétrico e assimétrico da ligação N-H. Esta modificação, é uma das evidências de que ocorreu a complexação, pois são os nitrogênios da diamina os responsáveis pela ligação com o metal e formação do quelato.

Outra modificação observada nos espectros dos complexos foi a diminuição na intensidade da banda referente ao deslocamento angular fora do plano da ligação C-H, possivelmente, em virtude da presença da platina. Observou-se também o surgimento de uma banda em torno de  $580\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento Pt-N, sendo mais uma evidência da formação do complexo. As demais bandas apresentaram-se de modo semelhante nos espectros dos ligantes e seus respectivos complexos.

Por uma limitação do equipamento utilizado, os espectros no infravermelho foram obtidos em uma faixa de número de onda de  $4000$  a  $400\text{ cm}^{-1}$  impossibilitando a visualização da banda referente ao estiramento Pt-Cl que deve estar presente na faixa de  $320 - 315\text{ cm}^{-1}$ . Desse modo, realizou-se a análise dos espectros Raman a fim de confirmar a presença da banda Pt-Cl. Tal confirmação não foi possível para todos os complexos, visto que as amostras são em sua maioria de coloração amarela ou marrom e não permitiram um bom espalhamento inelástico da luz, o que acabou gerando um corpo de fundo que se sobrepôs aos sinais.

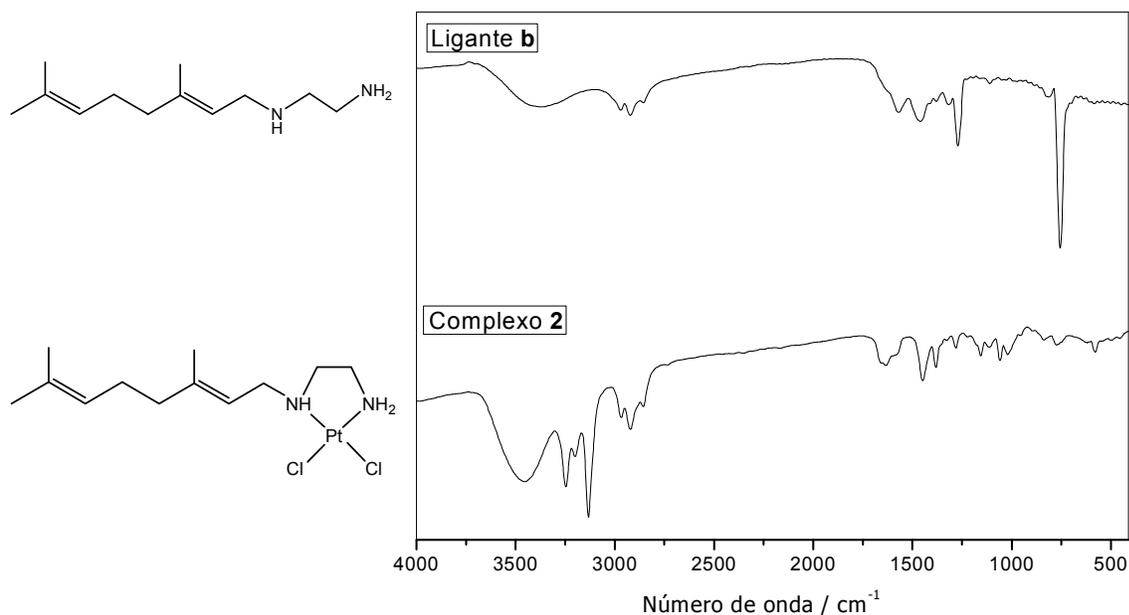
As figuras 3.3 a 3.7, a seguir, apresentam espectros representativos de um ligante e seu respectivo complexo de cada série de terpeno e as tabelas 3.1 a 3.5 mostram as tentativas de atribuição das principais absorções.



**Figura 3.3.** Espectros no infravermelho para o ligante **a** e complexo **1**.

**Tabela 3.1.** Tentativa de atribuição das principais bandas do espectro no infravermelho do ligante **a** e complexo **1**.

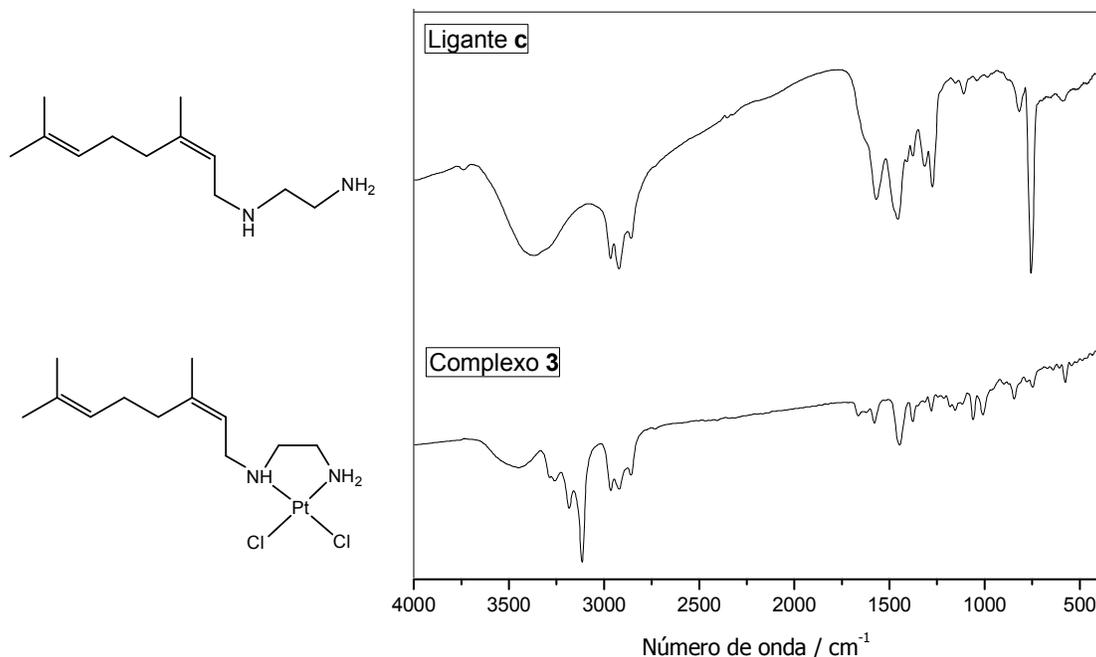
Número de onda (cm <sup>-1</sup> )		Atribuição
Ligante a	Complexo 1	
3403	3441 – 3131	v N-H
2982 – 2863	2972 – 2857	v C-H alifático
1633 – 1571	1669 – 1582	v C=C
1480 – 1324	1447 – 1381	δ C-H
1269	1282-1015	δ C-N
818	845	δ N-H
755	773	δ angular fora do plano C-H
-	581	v Pt-N



**Figura 3.4.** Espectros no infravermelho para o ligante **b** e complexo **2**.

**Tabela 3.2.** Tentativa de atribuição das principais bandas do espectro no infravermelho do ligante **b** e complexo **2**.

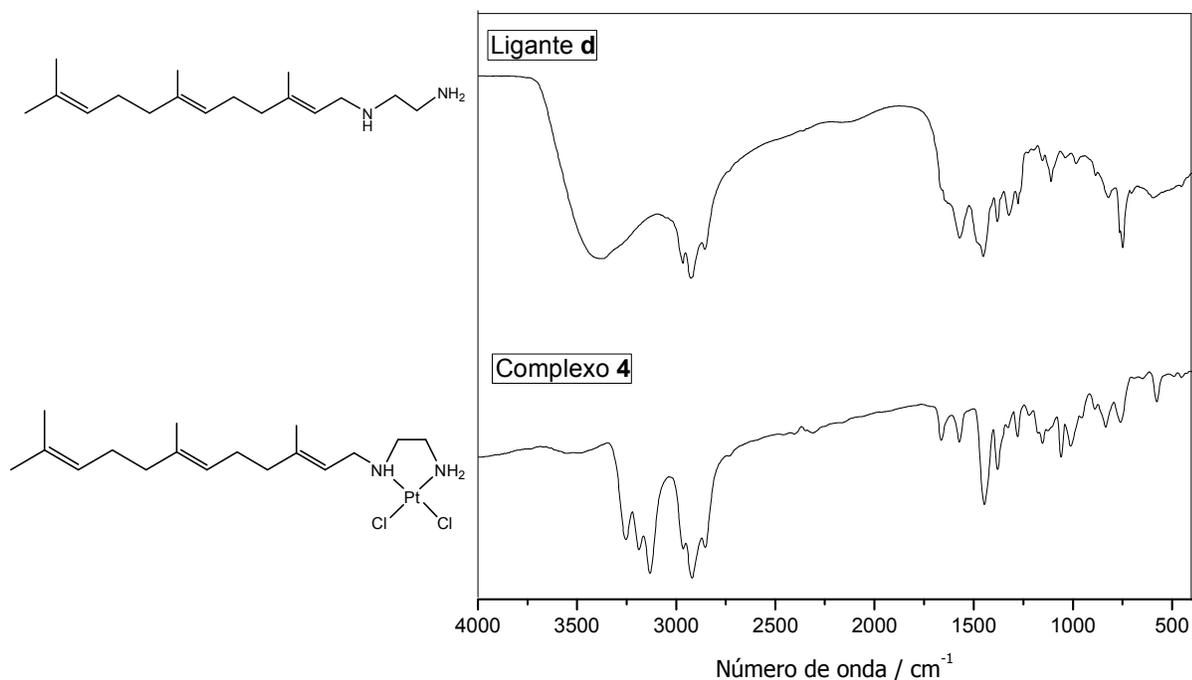
Número de onda (cm <sup>-1</sup> )		Atribuição
Ligante <b>b</b>	Complexo <b>2</b>	
3386	3454 – 3132	v N-H
2969 – 2854	2968 – 2857	v C-H alifático
1572	1637	v C=C
1460	1449 – 1381	δ C-H
1270	1282 – 1059	δ C-N
818	-	δ N-H
755	773	δ angular fora do plano C-H
-	578	v Pt-N



**Figura 3.5.** Espectros no infravermelho para o ligante **c** e complexo **3**.

**Tabela 3.3.** Tentativa de atribuição das principais bandas do espectro no infravermelho do ligante **c** e complexo **3**.

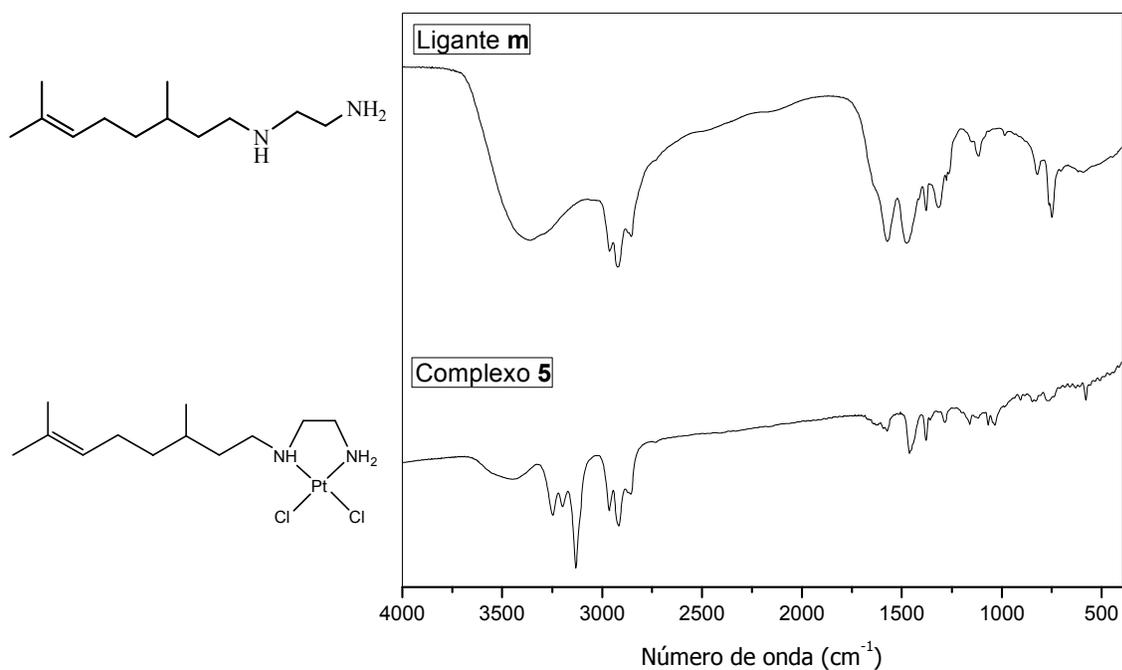
Número de onda (cm <sup>-1</sup> )		Atribuição
Ligante <b>c</b>	Complexo <b>3</b>	
3369	3468 – 3115	v N-H
2966 – 2859	2964 – 2857	v C-H alifático
1568	1663 – 1579	v C=C
1455 – 1316	1448 – 1377	δ C-H
1273 – 1107	1279 – 1006	δ C-N
817	844	δ N-H
754	747	δ angular fora do plano C-H
-	576	v Pt-N



**Figura 3.6.** Espectros no infravermelho para o ligante **d** e complexo **4**.

**Tabela 3.4.** Tentativa de atribuição das principais bandas do espectro no infravermelho do ligante **d** e complexo **4**.

Número de onda (cm <sup>-1</sup> )		Atribuição
Ligante <b>d</b>	Complexo <b>4</b>	
3387	3525 – 3131	ν N-H
2966 – 2854	2963 – 2853	ν C-H alifático
1572	1663 – 1573	ν C=C
1452 – 1323	1446 – 1379	δ C-H
1276 – 1109	1280 – 1011	δ C-N
824	832	δ N-H
749	760	δ angular fora do plano C-H
-	577	ν Pt-N



**Figura 3.7.** Espectros no infravermelho para o ligante **m** e complexo **5**.

**Tabela 3.5.** Tentativa de atribuição das principais bandas do espectro no infravermelho do ligante **m** e complexo **5**.

Número de onda (cm <sup>-1</sup> )		Atribuição
Ligante <b>m</b>	Complexo <b>5</b>	
3373	3457 – 3131	v N-H
2962 – 2854	2965 – 2857	v C-H alifático
1574	1632 – 1572	v C=C
1477 – 1314	1462 – 1378	δ C-H
1116	1284 – 1034	δ C-N
824	846	δ N-H
748	767	δ angular fora do plano C-H
-	580	v Pt-N

## 3.2. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

### 3.2.1. RMN de $^1\text{H}$

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos ligantes foram observados sinais mais blindados na região entre  $\delta$  1,50 e  $\delta$  1,70 referentes aos hidrogênios dos grupos  $\text{CH}_3$ , sinais em aproximadamente  $\delta$  2,00 referentes aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2$  da cadeia lateral, sinais entre  $\delta$  2,40 e  $\delta$  2,60 referentes aos hidrogênios de  $\text{CH}_2$  da diamina, sinais em cerca de  $\delta$  3,00 referentes aos hidrogênios do  $\text{CH}_2$  ligado ao NH e, por fim, sinais em torno de  $\delta$  5,05 e  $\delta$  5,15 atribuídos aos dois hidrogênios CH. Observou-se em aproximadamente  $\delta$  3,16 um singleto referente ao metanol residual do solvente.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos complexos foram observados sinais entre  $\delta$  1,50 e  $\delta$  1,75 referentes aos hidrogênios dos grupos  $\text{CH}_3$ , sinais em torno de  $\delta$  2,00 referentes aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2$  da cadeia lateral, sinais em aproximadamente  $\delta$  2,30 referente aos hidrogênios de  $\text{CH}_2$  da diamina, sinais em cerca de  $\delta$  3,30 referente ao  $\text{CH}_2$  ligado ao NH, sinais em aproximadamente  $\delta$  5,05 e  $\delta$  5,40 atribuídos ao hidrogênio dos grupos CH, sinal referente aos hidrogênios do grupo  $\text{NH}_2$  próximo  $\delta$  5,30 e, por fim, sinal referente ao hidrogênio do grupo NH em torno de  $\delta$  6,30.

A formação do complexo pode ser evidenciada pelo considerável deslocamento dos sinais referentes aos hidrogênios diretamente ligados aos nitrogênios, onde ocorre a complexação. A formação do quelato provoca uma blindagem nos hidrogênios do carbono da diamina e uma desblindagem nos hidrogênios do carbono diretamente ligado ao nitrogênio da cadeia lateral. Outra evidência da formação do complexo seria o surgimento do sinal referente ao hidrogênio do grupo NH, que não é visualizado no espectro do ligante,

As figuras 3.8 a 3.17 a seguir apresentam espectros de RMN de  $^1\text{H}$  representativos de um ligante e seu respectivo complexo de cada série de terpeno e as tabelas 3.6 a 3.15 as tentativas de atribuição dos principais deslocamentos químicos.

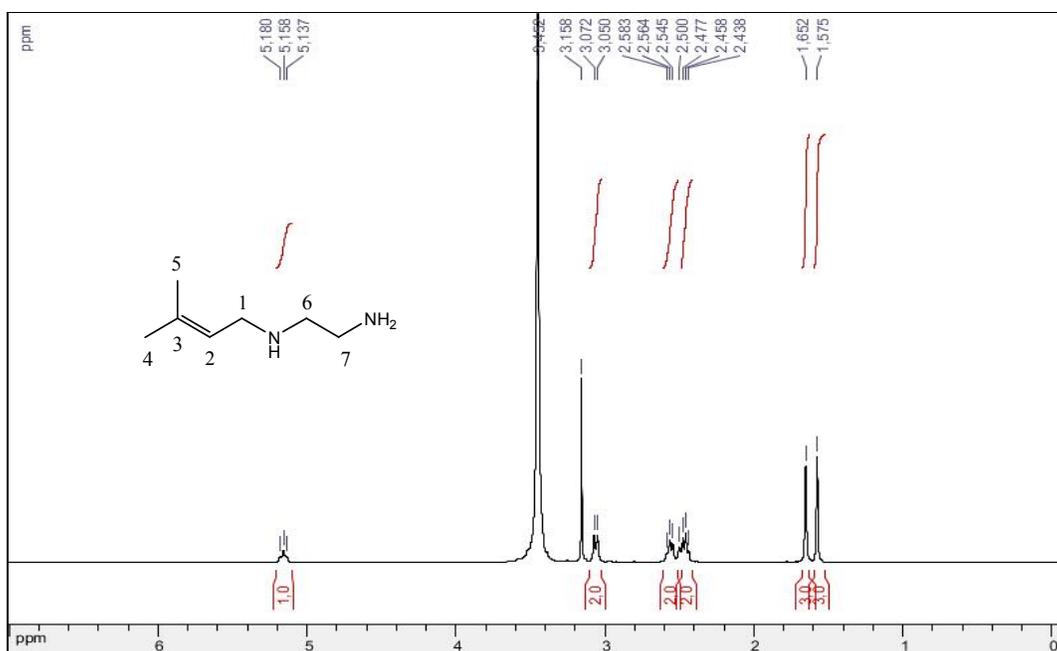


Figura 3.8. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **a** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

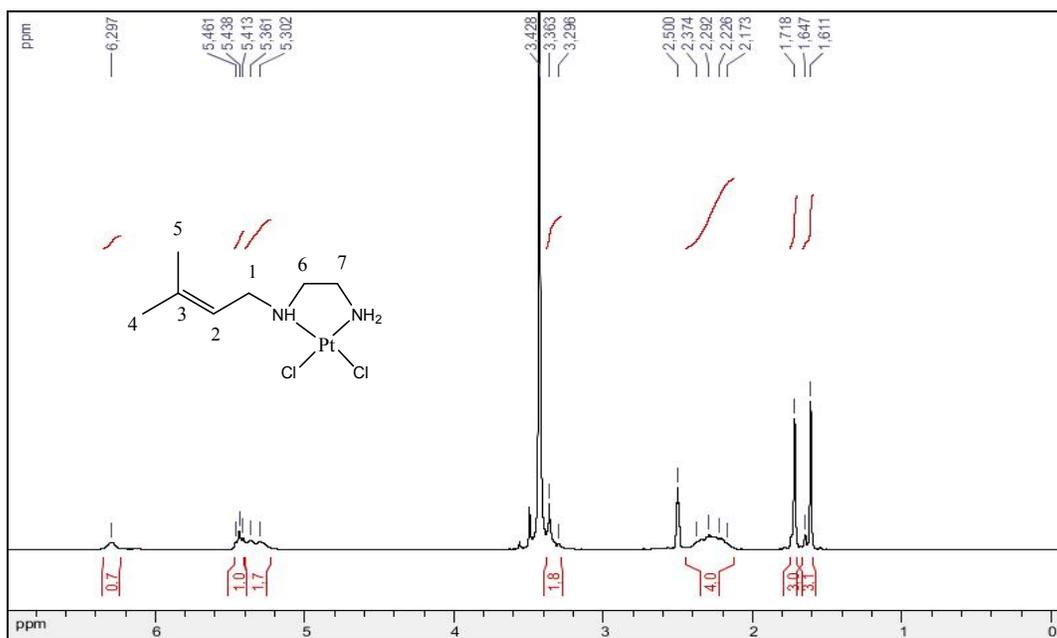


Figura 3.9. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **1** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

**Tabela 3.6.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ligante **a**.

<b>Ligante a</b>			
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Número de prótons</b>	<b>Atribuição</b>
1,58 e 1,65	s, s	6	CH <sub>3</sub> (4 e 5)
2,46 e 2,56	t, t	4	CH <sub>2</sub> da etanodiamina (6 e 7)
3,06	d	2	-CH <sub>2</sub> -NH (1)
5,16	t	1	CH (2)
2,50	s	-	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>
3,16	s	-	MeOH residual
3,45	s	-	Água do DMSO

**Tabela 3.7.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do complexo **1**.

<b>Complexo 1</b>			
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Número de prótons</b>	<b>Atribuição</b>
1,61 e 1,72	s, s	6	CH <sub>3</sub> (4 e 5)
2,29	m	4	CH <sub>2</sub> da etanodiamina (6 e 7)
3,36	m	2	-CH <sub>2</sub> -NH (1)
5,44	t	1	CH (2)
6,30	s	1	NH
2,50	s	-	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>
3,43	s	-	Água do DMSO

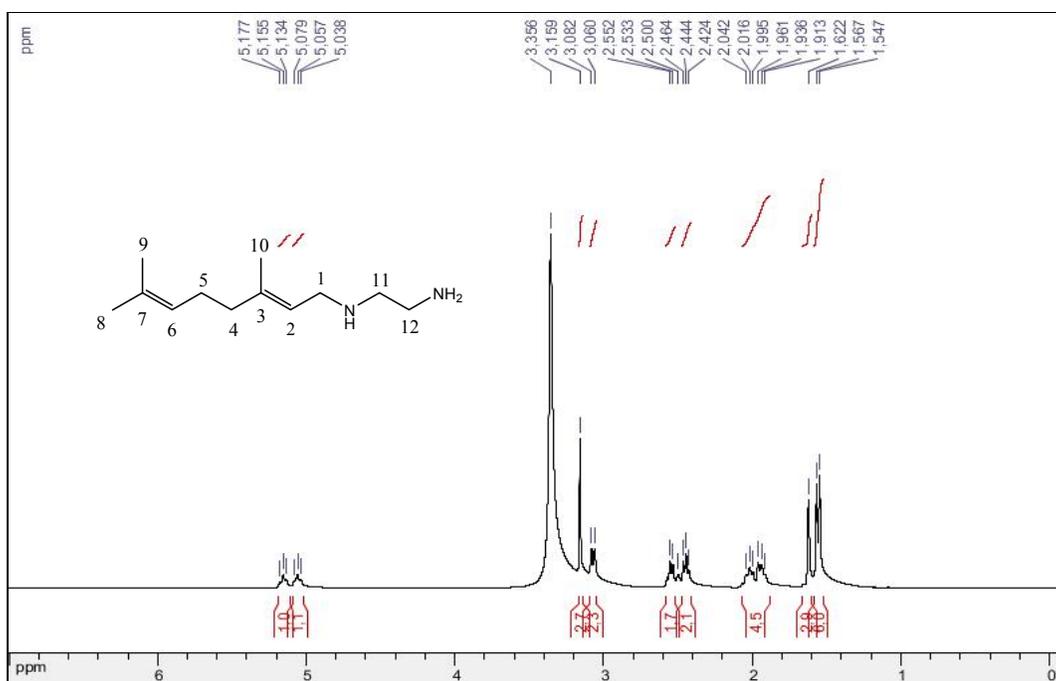


Figura 3.10. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **b** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

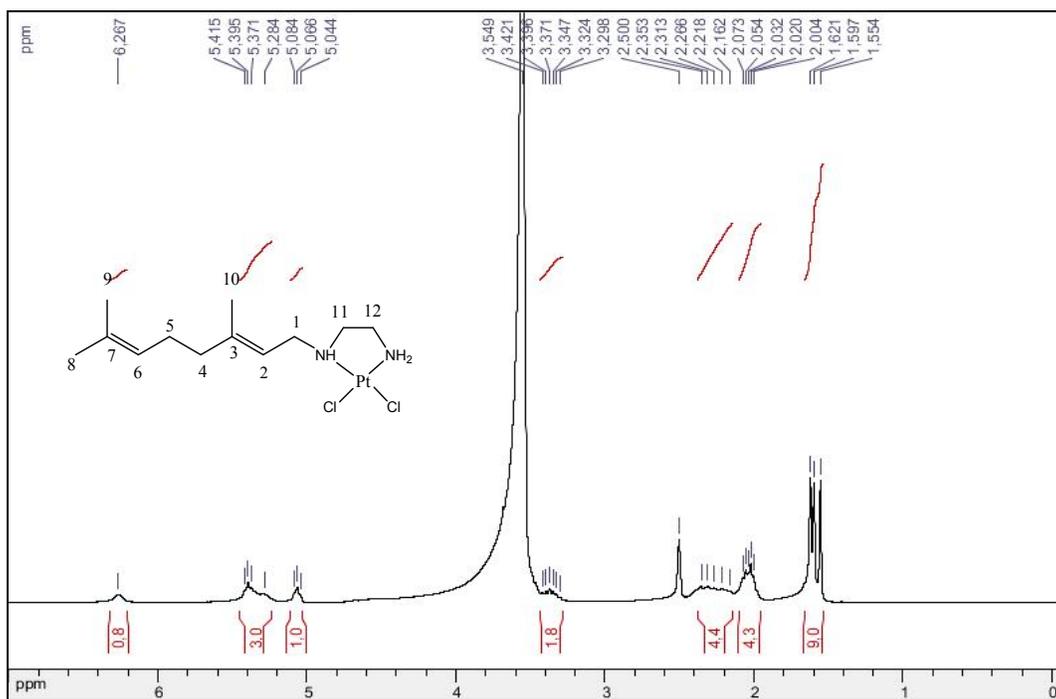


Figura 3.11. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **2** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

**Tabela 3.8.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ligante **b**.

<b>Ligante b</b>			
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Número de prótons</b>	<b>Atribuição</b>
1,56 e 1,62	d, s	9	CH <sub>3</sub> (8, 9 e 10)
1,99	m	4	CH <sub>2</sub> (4 e 5)
2,45 e 2,55	t, t	4	CH <sub>2</sub> da etanodiamina (11 e 12)
3,07	d	2	-CH <sub>2</sub> -NH (1)
5,06 e 5,16	t, t	2	CH (2 e 6)
2,50	s	-	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>
3,16	s	-	MeOH residual
3,36	s	-	Água do DMSO

**Tabela 3.9.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do complexo **2**.

<b>Complexo 2</b>			
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Número de prótons</b>	<b>Atribuição</b>
1,55; 1,59 e 1,62	s, s, s	9	CH <sub>3</sub> (8, 9 e 10)
2,03	m	4	CH <sub>2</sub> (4 e 5)
2,27	m	4	CH <sub>2</sub> da etanodiamina (11 e 12)
3,37	m	2	-CH <sub>2</sub> -NH (1)
5,07 e 5,40	t, t	2	CH (2 e 6)
5,28	m	2	NH <sub>2</sub>
6,27	s	1	NH
2,50	s	-	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>
3,55	s	-	Água do DMSO

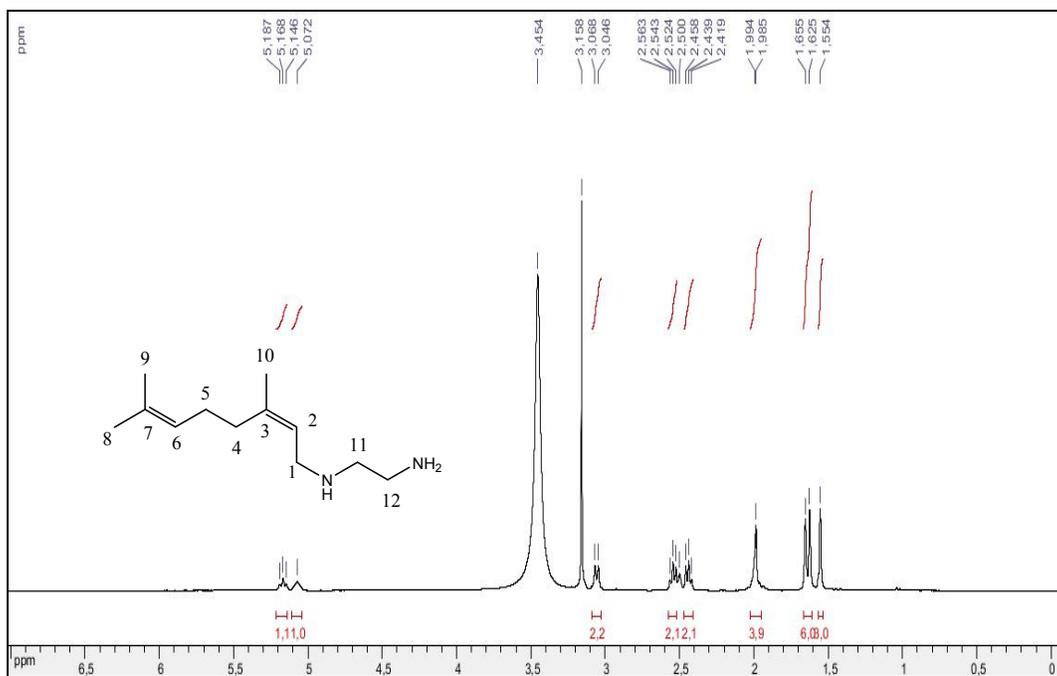


Figura 3.12. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **c** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

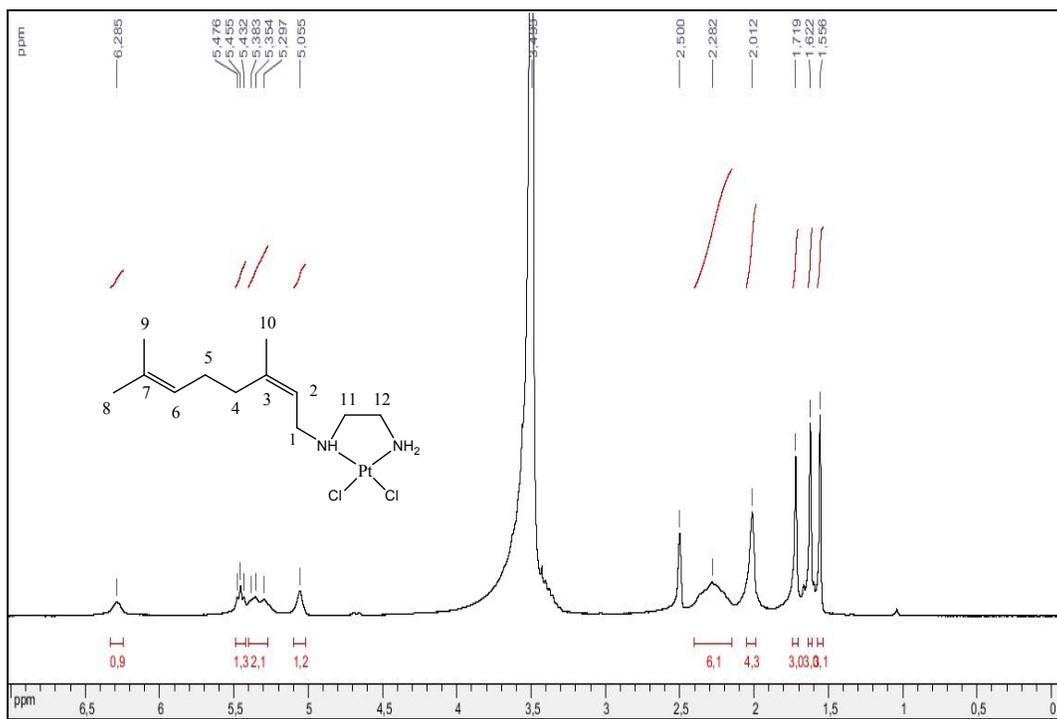


Figura 3.13. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **3** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

**Tabela 3.10.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ligante **c**.

<b>Ligante c</b>			
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Número de prótons</b>	<b>Atribuição</b>
1,55; 1,63 e 1,67	s, s, s	9	$\text{CH}_3$ (8, 9 e 10)
1,99	m	4	$\text{CH}_2$ (4 e 5)
2,44 e 2,54	t, t	4	$\text{CH}_2$ da etanodiamina (11 e 12)
3,06	d	2	$-\text{CH}_2-\text{NH}$ (1)
5,07 e 5,17	t, t	2	CH (2 e 6)
2,50	s	-	DMSO- $d_6$
3,16	s	-	MeOH residual
3,45	s	-	Água do DMSO

**Tabela 3.11.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do complexo **3**.

<b>Complexo 3</b>			
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Número de prótons</b>	<b>Atribuição</b>
1,56; 1,62 e 1,72	s, s, s	9	$\text{CH}_3$ (8, 9 e 10)
2,01	m	4	$\text{CH}_2$ (4 e 5)
2,28	m	6	$\text{CH}_2$ da etanodiamina (11 e 12) e $-\text{CH}_2-\text{NH}$ (1)
5,06 e 5,46	s, t	2	CH (2 e 6)
5,33	d	2	$\text{NH}_2$
6,29	s	1	NH
2,50	s	-	DMSO- $d_6$
3,49	s	-	Água do DMSO

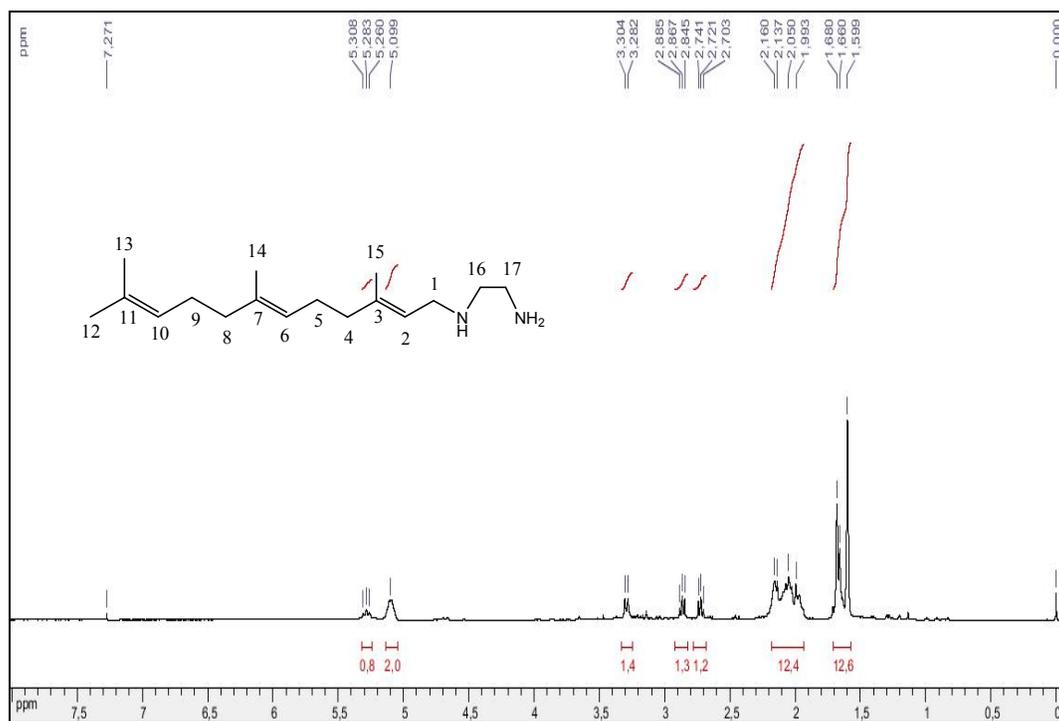


Figura 3.14. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **d** em  $\text{CDCl}_3$

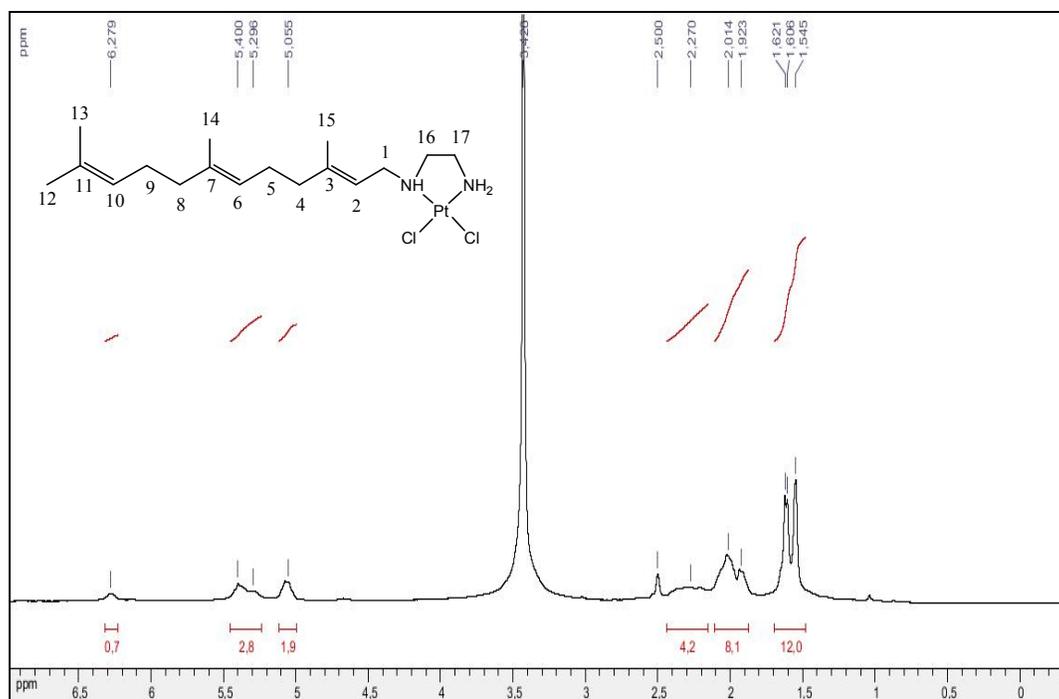


Figura 3.15. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **4** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

**Tabela 3.12.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ligante **d**.

<b>Ligante d</b>			
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Número de prótons</b>	<b>Atribuição</b>
1,60; 1,67	s, d	12	$\text{CH}_3$ (12, 13, 14 e 15)
2,10	m	12	$\text{CH}_2$ (4, 5, 8, 9, 16 e 17)
2,72 e 2,87	t, t	2	$\text{NH}_2$
3,29	d	2	$-\text{CH}_2-\text{NH}$ (1)
5,10 e 5,28	m, t	3	$\text{CH}$ (2, 6 e 10)
0,00	s	-	TMS
7,27	s	-	$\text{CDCl}_3$

**Tabela 3.13.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do complexo **4**.

<b>Complexo 4</b>			
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Número de prótons</b>	<b>Atribuição</b>
1,55; 1,61 e 1,62	m	12	$\text{CH}_3$ (12, 13 14 e 15)
1,92 e 2,01	m, m	8	$\text{CH}_2$ (4, 5, 8 e 9)
2,27	m	4	$\text{CH}_2$ da etanodiamina (6 e 7)
5,05 e 5,40	m, m	3	$\text{CH}$ (2, 6 e 10)
5,30	m	2	$\text{NH}_2$
6,28	s	1	NH
2,50	s	-	$\text{DMSO}-d_6$
3,42	s	-	Água do DMSO

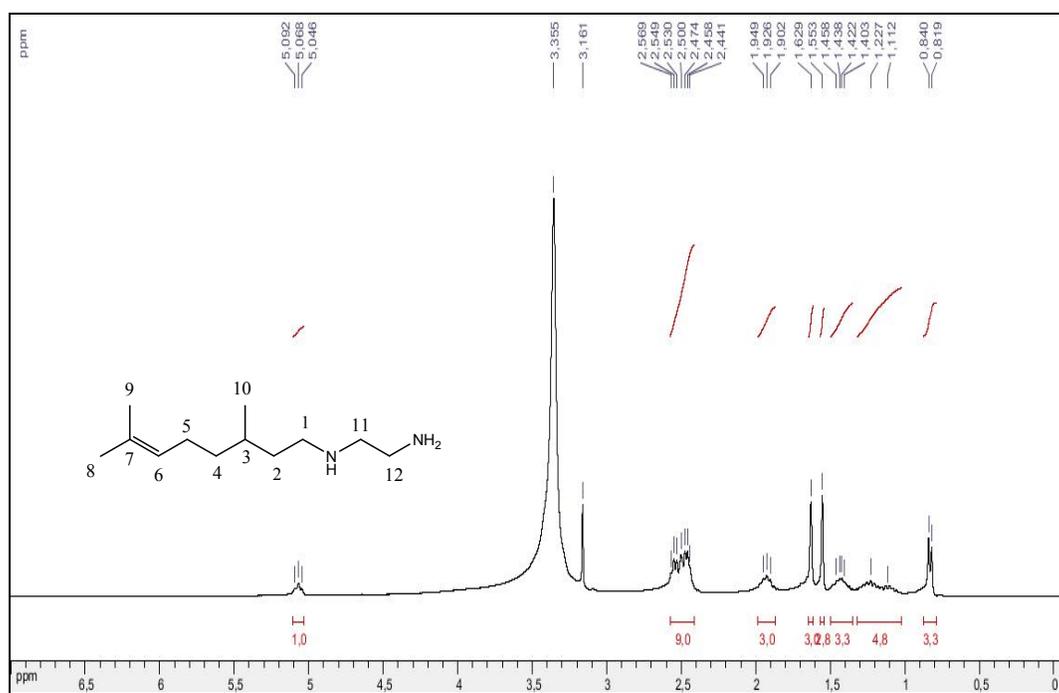


Figura 3.16. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **m** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

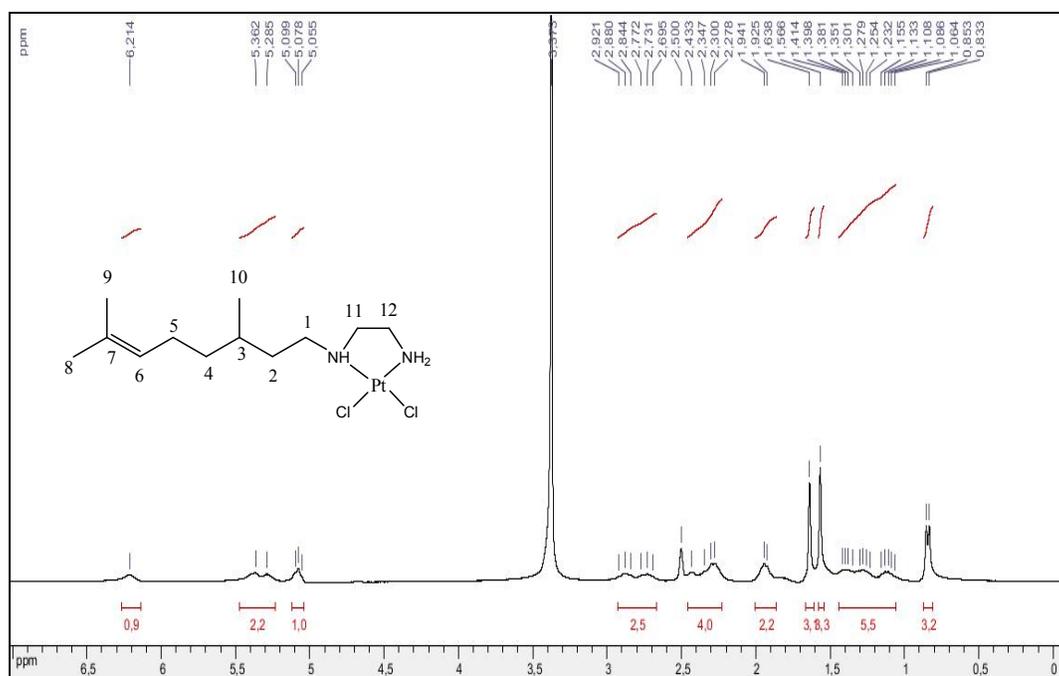


Figura 3.17. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **5** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

**Tabela 3.14.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ligante **m**.

<b>Ligante m</b>			
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Número de prótons</b>	<b>Atribuição</b>
0,83	d	3	CH <sub>3</sub> (10)
1,17	m	5	CH <sub>2</sub> e CH (2, 3 e 4)
1,43	m	3	NH e NH <sub>2</sub>
1,55 e 1,63	s, s	6	CH <sub>3</sub> (8 e 9)
1,93	m	2	CH <sub>2</sub> (5)
2,51	m	6	CH <sub>2</sub> da etanodiamina (11 e 12) e -CH <sub>2</sub> -NH (1)
5,07	t	1	CH (6)
2,50	s	-	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>
3,16	s	-	MeOH residual
3,36	s	-	Água do DMSO

**Tabela 3.15.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do complexo **5**.

<b>Complexo 5</b>			
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Número de prótons</b>	<b>Atribuição</b>
0,84	d	3	CH <sub>3</sub> (10)
1,25	m	5	CH <sub>2</sub> e CH (2, 3 e 4)
1,57 e 1,64	s, s	6	CH <sub>3</sub> (8 e 9)
1,94	m	2	CH <sub>2</sub> (5)
2,35	m	4	CH <sub>2</sub> da etanodiamina (11 e 12)
2,77	m	2	-CH <sub>2</sub> -NH (1)
5,08	t	1	CH (6)
5,32	d	2	NH <sub>2</sub>
6,21	s	1	NH
2,50	s	-	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>
3,37	s	-	Água do DMSO

### 3.2.2. RMN de $^{13}\text{C}$

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos ligantes foram observados sinais entre  $\delta$  16,00 e  $\delta$  26,00 referentes aos carbonos dos grupos  $\text{CH}_3$ , sinais entre  $\delta$  26,00 e  $\delta$  40,00 referentes aos carbonos do grupo  $\text{CH}_2$ , sinais entre  $\delta$  41,00 e  $\delta$  50,00 referentes aos carbonos da diamina, próximo a  $\delta$  52,00 sinal atribuído ao carbono do grupo  $\text{CH}_2$  ligado ao NH e, por fim, sinais entre  $\delta$  121,00 e  $\delta$  139,00 referentes aos carbonos ligados pela dupla ligação. Observa-se em cerca de  $\delta$  48,00 um sinal referente ao metanol residual do solvente.

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos complexos foram observados sinais entre  $\delta$  15,50 e  $\delta$  26,00 referentes aos carbonos dos grupos  $\text{CH}_3$ , sinais entre  $\delta$  26,00 e  $\delta$  46,00 referentes aos carbonos do grupo  $\text{CH}_2$ , entre  $\delta$  46,00 e  $\delta$  53,00 sinais referentes aos carbonos da diamina, sinal próximo a  $\delta$  55,00 referente ao carbono do grupo  $\text{CH}_2$  ligado ao NH pela cadeia lateral e, por fim, sinais entre  $\delta$  119,00 e  $\delta$  141,00 referentes aos carbonos ligados pela dupla ligação.

Comparando-se os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos complexos com os espectros dos respectivos ligantes livres foi possível observar uma desblindagem dos três carbonos diretamente ligados a nitrogênio. A desblindagem pode ser justificada pela formação da ligação coordenada na qual o par de elétrons é doado ao orbital d livre do metal reduzindo assim a densidade eletrônica no nitrogênio.

As figuras 3.18 a 3.27 a seguir apresentam espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  representativos de um ligante e seu respectivo complexo de cada série de terpeno e as tabelas 3.16 a 3.25 as tentativas de atribuição dos principais deslocamentos químicos.

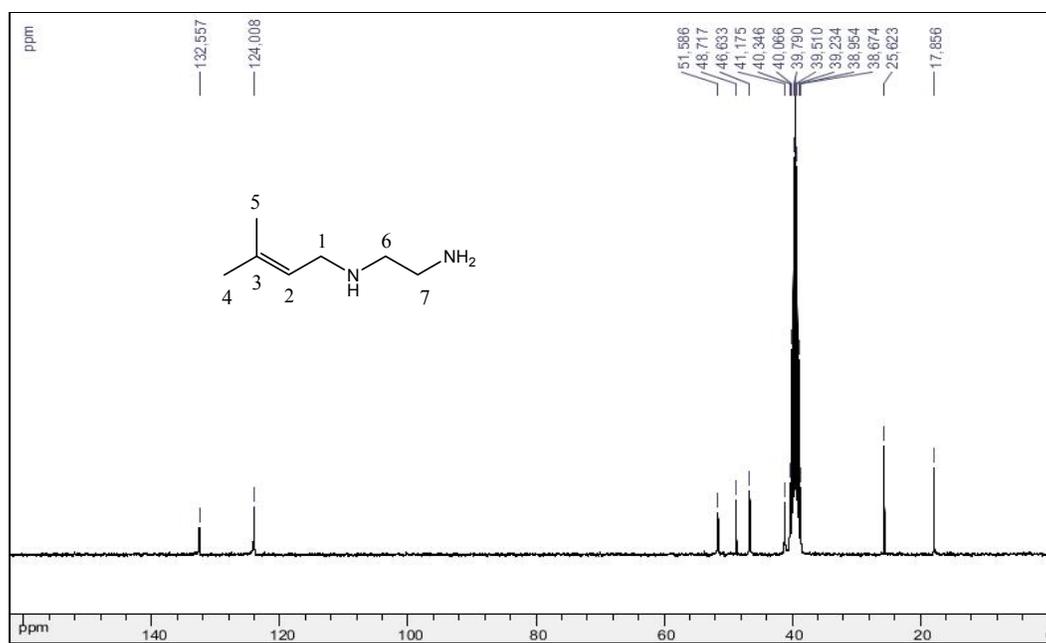


Figura 3.18. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante **a** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

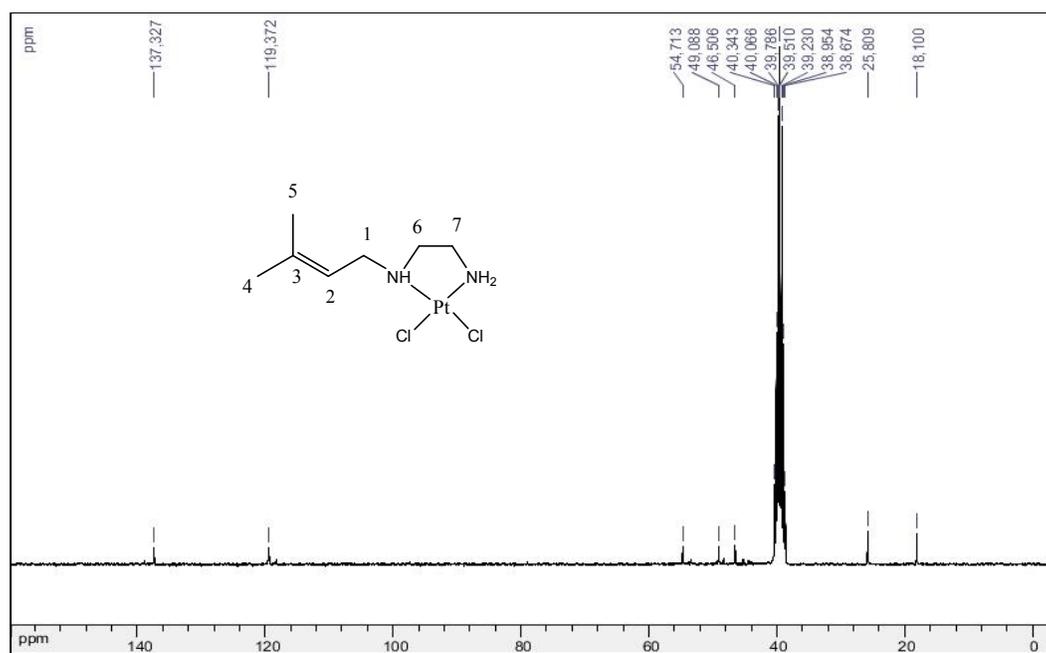


Figura 3.19. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo **1** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

**Tabela 3.16.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do ligante **a**.

<b>Ligante a</b>	
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Atribuição</b>
17,86; 25,62	$\text{CH}_3$ (4 e 5)
41,18 e 46,63	$\text{CH}_2$ da etanodiamina (6 e 7)
51,59	$-\text{CH}_2\text{-NH}$ (1)
124,01 e 132,56	$\text{C}=\text{C}$ (2 e 3)
39,51	$\text{DMSO-}d_6$
48,72	MeOH residual

**Tabela 3.17.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do complexo **1**.

<b>Complexo 1</b>	
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Atribuição</b>
18,10; 25,81	$\text{CH}_3$ (4 e 5)
46,51 e 49,09	$\text{CH}_2$ da etanodiamina (6 e 7)
54,71	$-\text{CH}_2\text{-NH}$ (1)
119,37 e 137,33	$\text{C}=\text{C}$ (2 e 3)
39,51	$\text{DMSO-}d_6$

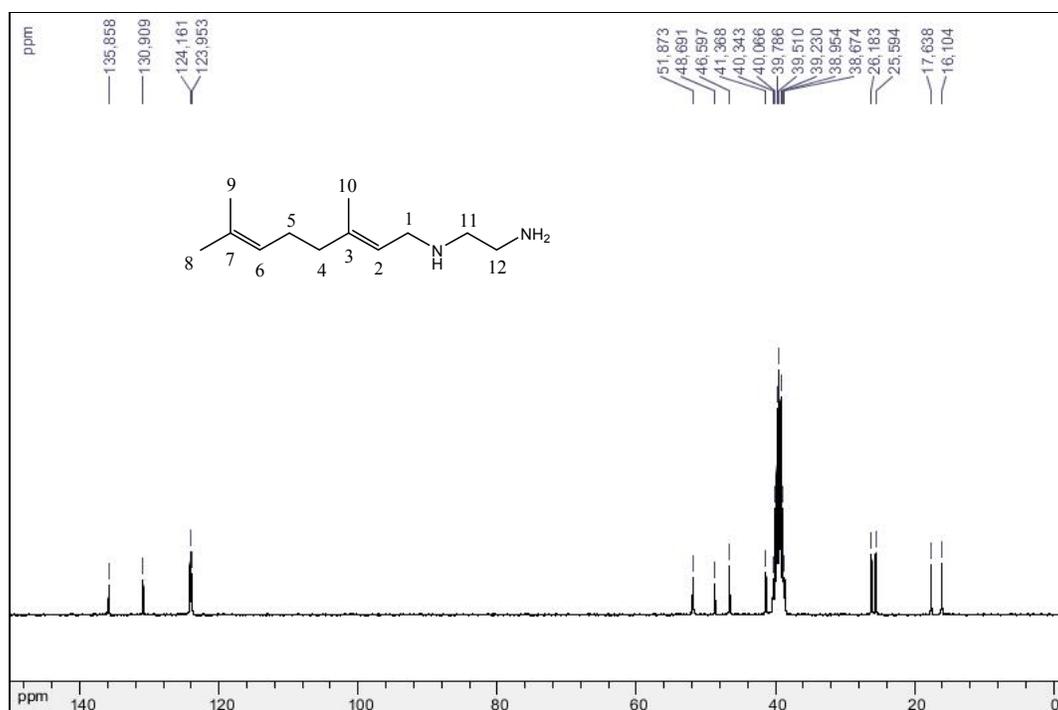


Figura 3.20. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante **b** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

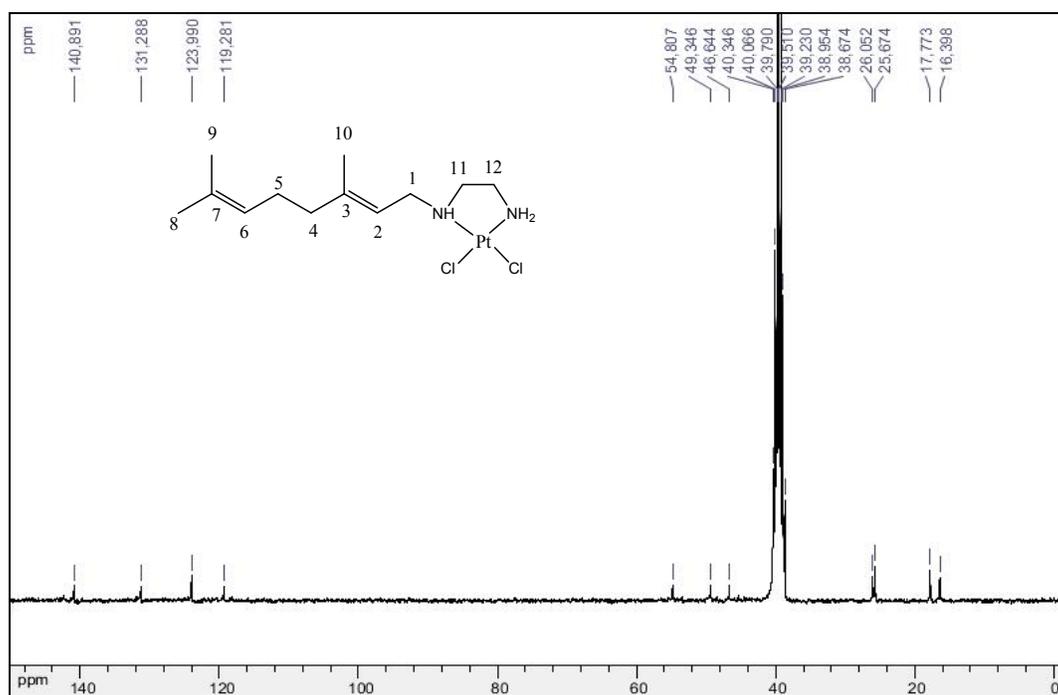


Figura 3.21. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo **2** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

**Tabela 3.18.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do ligante **b**.

<b>Ligante b</b>	
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Atribuição</b>
16,10; 17,64 e 25,59	$\text{CH}_3$ (8,9 e 10)
26,18	$\text{CH}_2$ (4 e 5)
41,37 e 46,60	$\text{CH}_2$ da etanodiamina (11 e 12)
51,87	$-\text{CH}_2\text{-NH}$ (1)
123,95; 124,16; 130,91 e 135,86	$\text{C}=\text{C}$ (2, 3 e 6, 7)
39,51	$\text{DMSO-}d_6$
48,69	MeOH residual

**Tabela 3.19.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do complexo **2**.

<b>Complexo 2</b>	
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Atribuição</b>
16,40; 17,77 e 25,67	$\text{CH}_3$ (8, 9 e 10)
26,05	$\text{CH}_2$ (4 e 5)
46,64 e 49,35	$\text{CH}_2$ da etanodiamina (11 e 12)
54,81	$-\text{CH}_2\text{-NH}$ (1)
119,28; 123,99; 131,29 e 140,89	$\text{C}=\text{C}$ (2, 3 e 6, 7)
39,51	$\text{DMSO-}d_6$

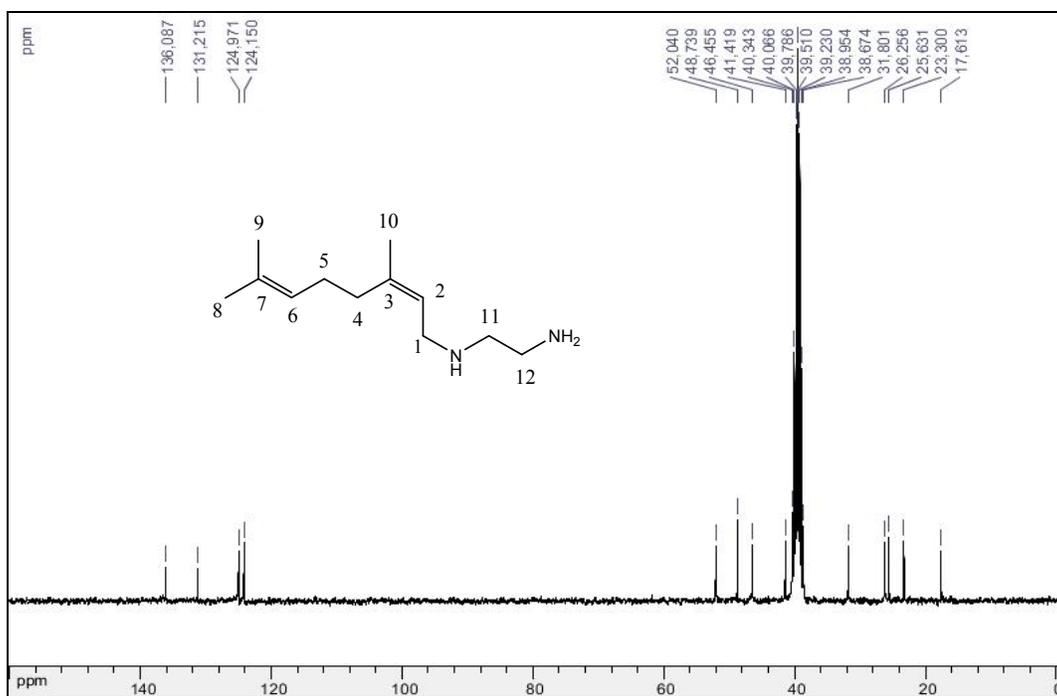


Figura 3.22. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante **c** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

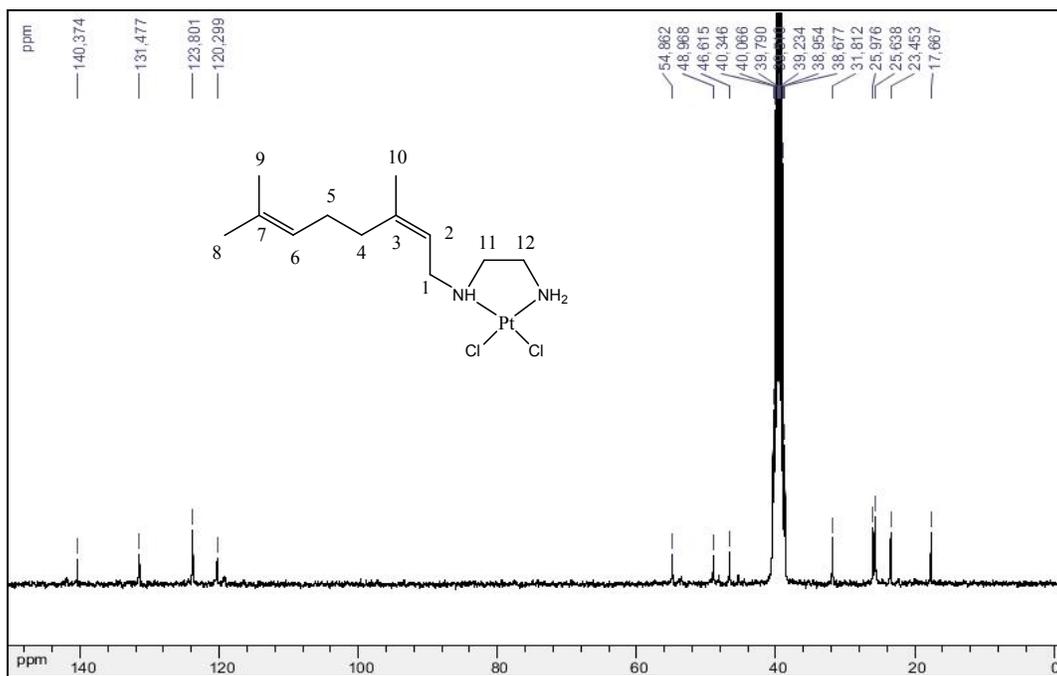


Figura 3.23. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo **3** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

**Tabela 3.20.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do ligante **c**.

<b>Ligante c</b>	
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Atribuição</b>
17,61; 23,30 e 25,63	$\text{CH}_3$ (8, 9 e 10)
26,26 e 31,80	$\text{CH}_2$ (4 e 5)
41,42 e 46,45	$\text{CH}_2$ da etanodiamina (11 e 12)
52,04	$-\text{CH}_2\text{-NH}$ (1)
124,15; 124,97; 131,22 e 136,09	$\text{C}=\text{C}$ (2, 3 e 6, 7)
39,51	$\text{DMSO-}d_6$
48,74	MeOH residual

**Tabela 3.21.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do complexo **3**.

<b>Complexo 3</b>	
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Atribuição</b>
17,67; 23,45 e 25,64	$\text{CH}_3$ (8, 9 e 10)
25,98 e 31,81	$\text{CH}_2$ (4 e 5)
46,62 e 48,62	$\text{CH}_2$ da etanodiamina (11 e 12)
54,86	$-\text{CH}_2\text{-NH}$ (1)
120,30; 123,80; 131,48 e 140,37	$\text{C}=\text{C}$ (2, 3 e 6, 7)
39,51	$\text{DMSO-}d_6$

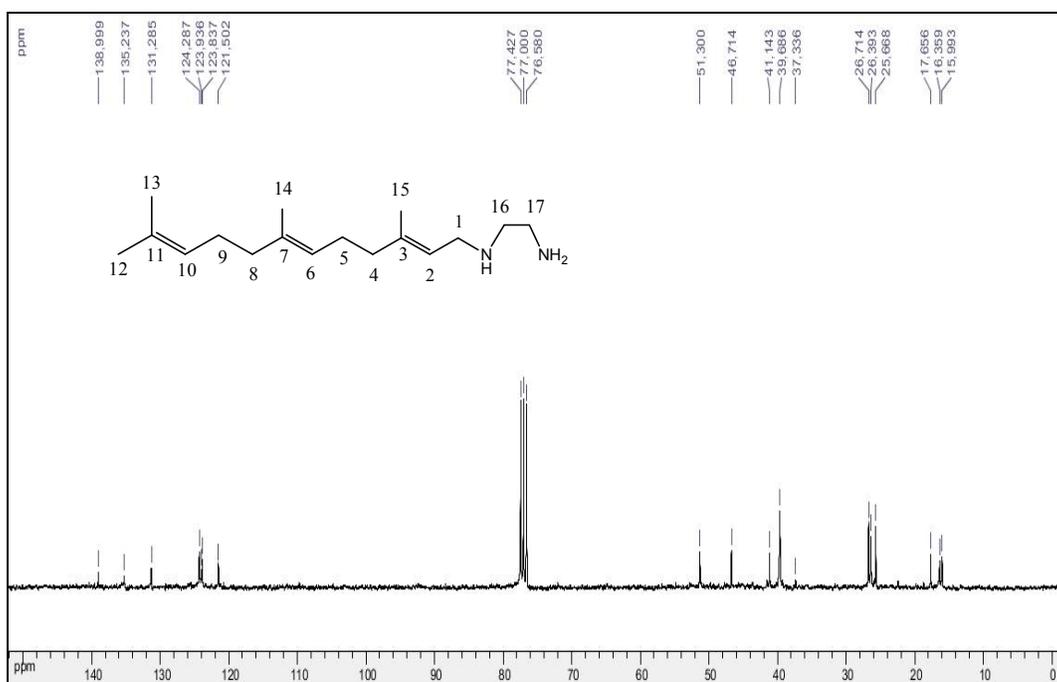


Figura 3.24. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante **d** em  $\text{CDCl}_3$

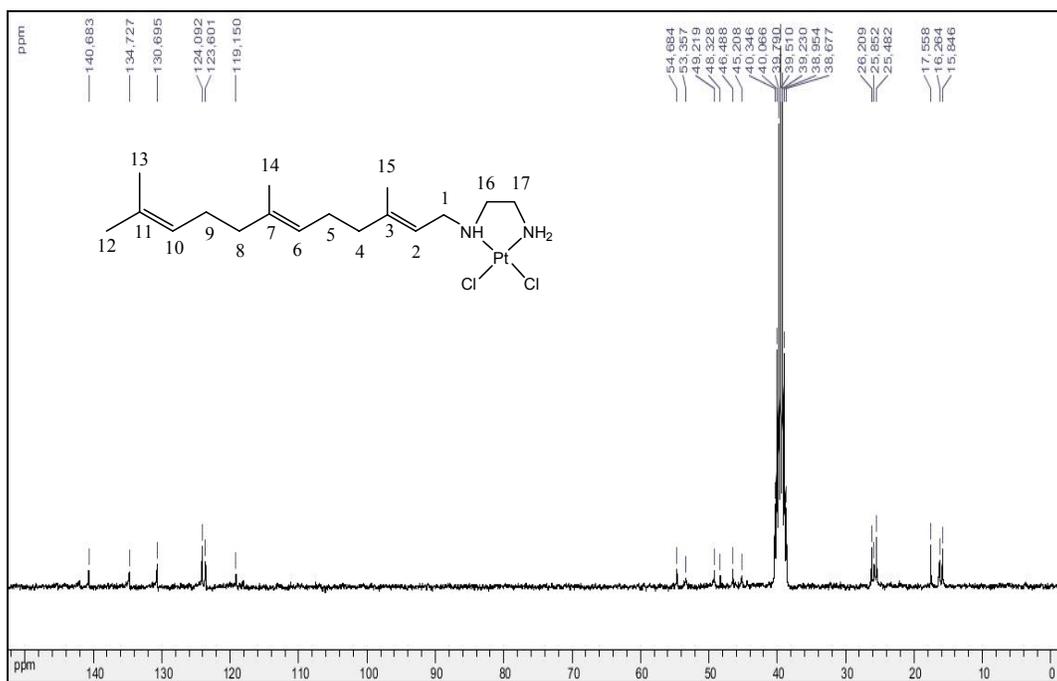


Figura 3.25. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo **4** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

**Tabela 3.22.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do ligante **d**.

<b>Ligante d</b>	
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Atribuição</b>
15,99; 16,36; 17,66 e 25,67	$\text{CH}_3$ (12, 13, 14 e 15)
26,39; 26,71; 37,34 e 39,69	$\text{CH}_2$ (4, 5, 8 e 9)
41,14; 46,71	$\text{CH}_2$ da etanodiamina (16 e 17)
51,30	$-\text{CH}_2-\text{NH}$ (1)
121,50; 123,84; 124,29; 131,29; 135,24 e 139,00	$\text{C}=\text{C}$ (2, 3; 6, 7 e 10, 11)
77,00	$\text{CDCl}_3$

**Tabela 3.23.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do complexo **4**.

<b>Complexo 4</b>	
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Atribuição</b>
15,85; 16,26; 17,56 e 25,48	$\text{CH}_3$ (12, 13, 14 e 15)
25,85; 26,21; 45,21 e 46,49	$\text{CH}_2$ (4, 5, 8 e 9)
49,22 e 53,36	$\text{CH}_2$ da etanodiamina (16 e 17)
54,68	$-\text{CH}_2-\text{NH}$ (1)
119,15; 123,60; 124,09; 130,70; 134,73 e 140,68	$\text{C}=\text{C}$ (2 e 3)
39,51	$\text{DMSO}-d_6$

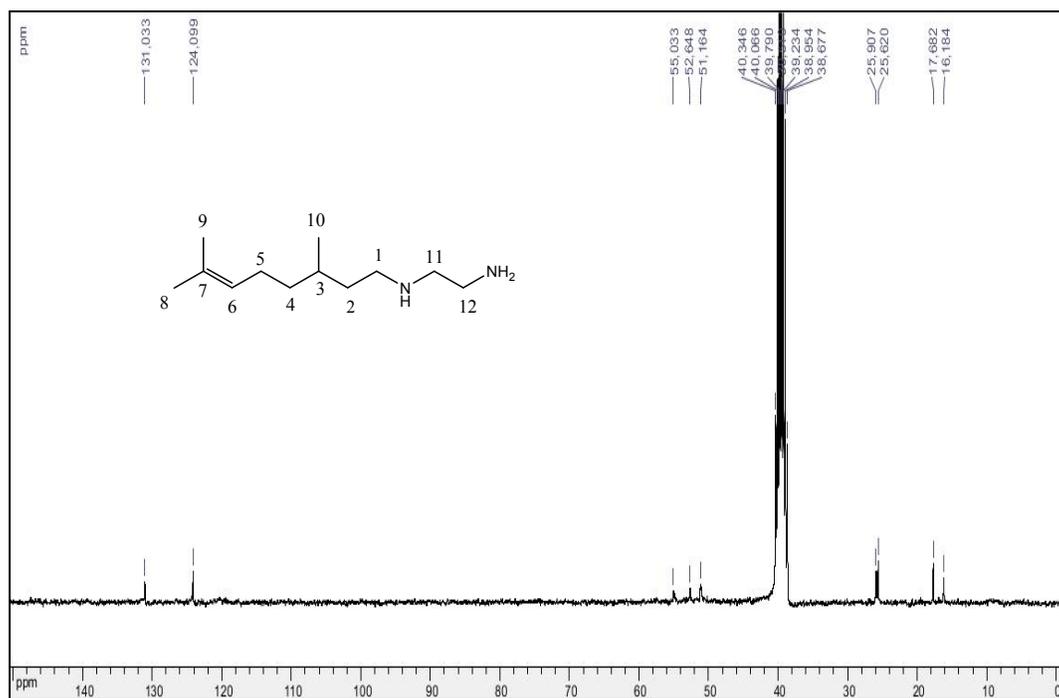


Figura 3.26. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante **m** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

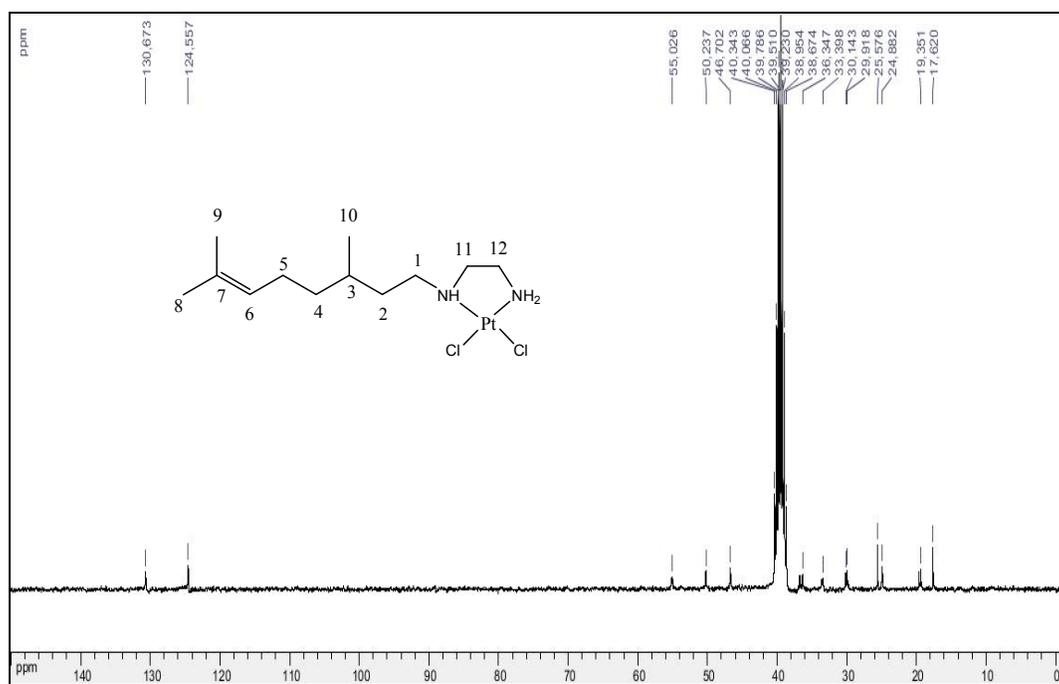


Figura 3.27. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo **5** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

**Tabela 3.24.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do ligante **m**.

<b>Ligante m</b>	
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Atribuição</b>
16,18; 17,68 e 25,62	$\text{CH}_3$ (8, 9 e 10)
25,91	$\text{CH}_2$ (2 e 4) e CH (3)
51,16 e 52,65	$\text{CH}_2$ da etanodiamina (11 e 12)
55,03	$-\text{CH}_2-\text{NH}$ (1)
124,10 e 131,03	$\text{C}=\text{C}$ (6 e 7)
39,51	$\text{DMSO}-d_6$

**Tabela 3.25.** Atribuição dos sinais observados no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do complexo **5**.

<b>Complexo 5</b>	
<b>Deslocamento químico (ppm)</b>	<b>Atribuição</b>
17,62; 19,35 e 24,88	$\text{CH}_3$ (8, 9 e 10)
25,58; 29,92 e 33,40	$\text{CH}_2$ (2 e 4) e CH (3)
36,35	$\text{CH}_2$ (5)
46,70 e 50,24	$\text{CH}_2$ da etanodiamina (11 e 12)
55,03	$-\text{CH}_2-\text{NH}$ (1)
124,56 e 130,67	$\text{C}=\text{C}$ (2 e 3)
39,51	$\text{DMSO}-d_6$

### 3.2.3. RMN de $^{195}\text{Pt}$

Para os complexos de platina(II) que possuem na esfera de coordenação dois átomos de nitrogênio e dois átomos de cloro, foi possível observar no espectro de RMN de  $^{195}\text{Pt}$  um sinal na região de aproximadamente  $\delta$  -2300, valor este compatível com o encontrado na literatura (de Almeida *et al.*, 2000).

Os valores de deslocamento químico para os compostos sintetizados estão apresentados na tabela 3.26.

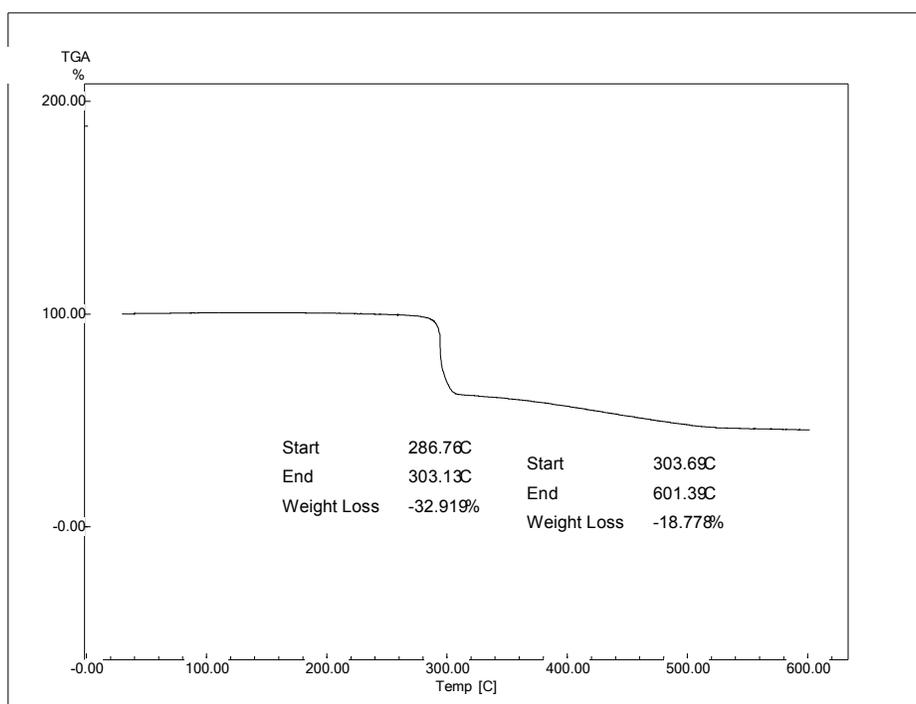
**Tabela 3.26.** Deslocamentos químicos em RMN de  $^{195}\text{Pt}$  dos complexos

Complexo	$\delta$ , RMN de $^{195}\text{Pt}$
1	-2368
2	-2370
3	-2370
4	-2265
5	-2358
6	-2257
7	-2257
8	-2254
9	-
10	-2250
11	-2153
12	-2261
13	-
14	-2246
15	-

### 3.3. ANÁLISE TÉRMICA

As curvas termogravimétricas dos complexos apresentaram duas perdas de massa sendo a primeira correspondente à perda do ligante orgânico e a segunda à perda dos cloretos. A massa residual é referente à platina metálica que permanece no cadinho onde é feita a análise.

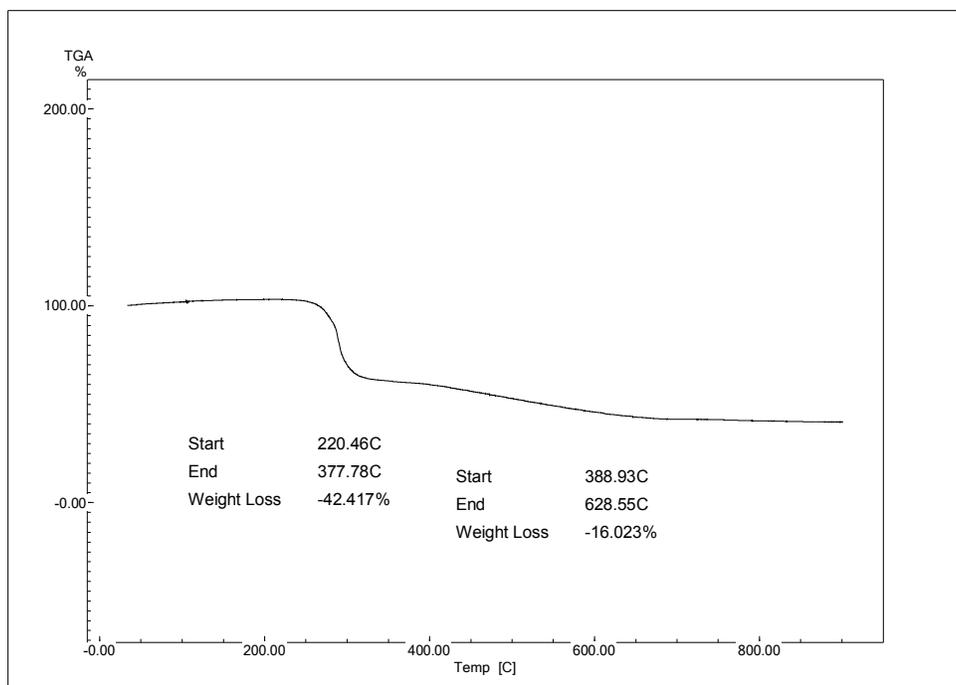
As figuras 3.28 a 3.32 a seguir apresentam as curvas termogravimétricas representativas de um complexo de cada série de terpeno e as tabelas 3.27 a 3.31 apresentam as perdas obtidas teoricamente e experimentalmente.



**Figura 3.28.** Curva termogravimétrica do complexo 1.

**Tabela 3.27.** Análise térmica do complexo 1.

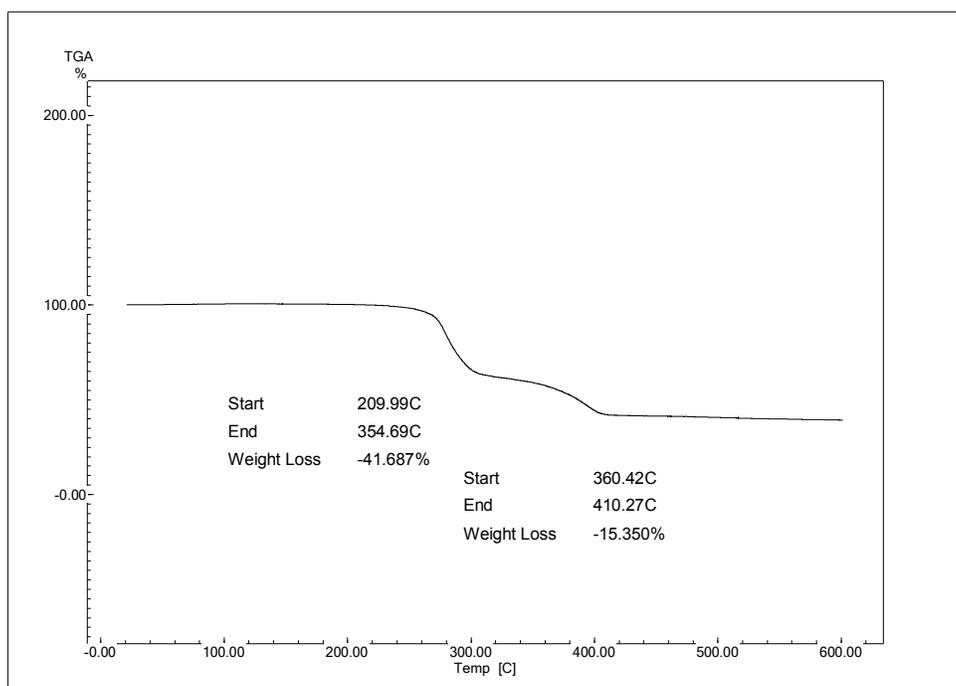
	1ª perda (%)	2ª perda (%)	Resíduo (%)
<b>Calculado</b>	32,47	18,01	49,47
<b>Experimental</b>	32,92	18,78	48,30
<b>Erro</b>	1,39	4,28	2,37



**Figura 3.29.** Curva termogravimétrica do complexo 2.

**Tabela 3.28.** Análise térmica do complexo 2.

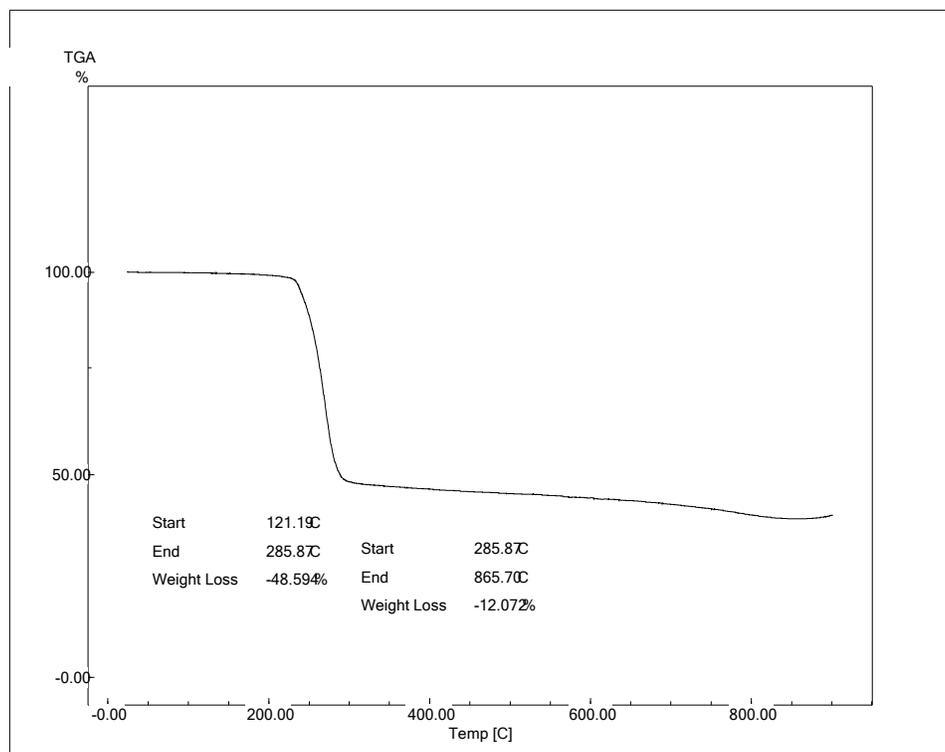
	1ª perda (%)	2ª perda (%)	Resíduo (%)
<b>Calculado</b>	42,46	15,36	42,18
<b>Experimental</b>	42,42	16,02	41,57
<b>Erro</b>	0,12	4,30	1,45



**Figura 3.30.** Curva termogravimétrica do complexo 3.

**Tabela 3.29.** Análise térmica do complexo 3.

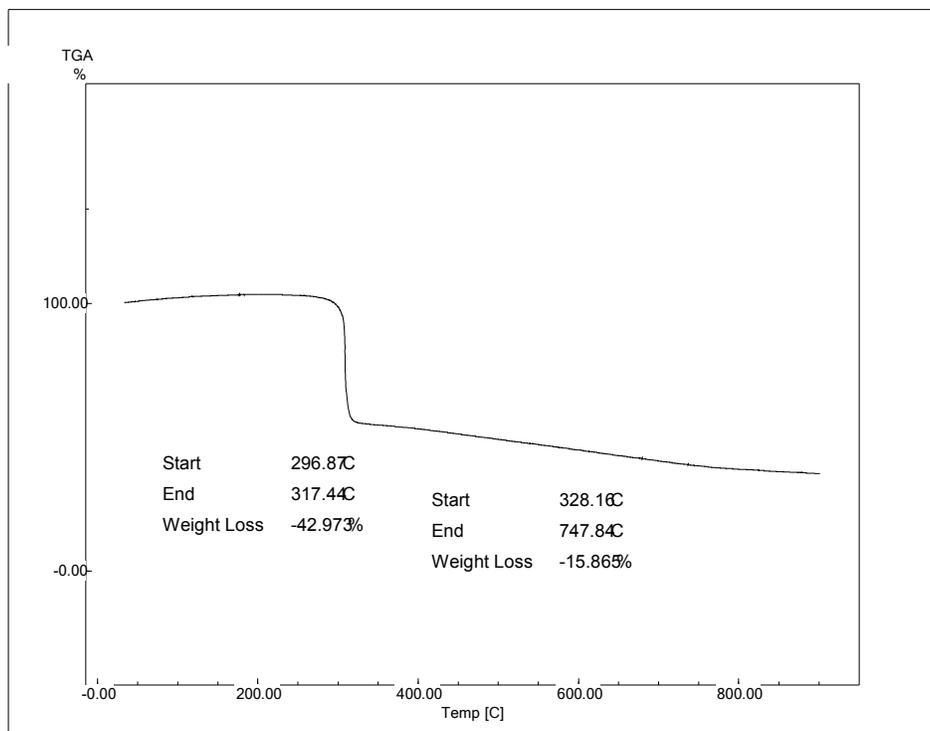
	1ª perda (%)	2ª perda (%)	Resíduo (%)
<b>Calculado</b>	42,46	15,36	42,18
<b>Experimental</b>	41,69	15,35	42,96
<b>Erro</b>	1,81	0,07	1,85



**Figura 3.31.** Curva termogravimétrica do complexo 4.

**Tabela 3.30.** Análise térmica do complexo 4.

	1ª perda (%)	2ª perda (%)	Resíduo (%)
<b>Calculado</b>	49,86	13,38	36,76
<b>Experimental</b>	48,59	12,07	39,34
<b>Erro</b>	2,55	9,79	7,02



**Figura 3.32.** Curva termogravimétrica do complexo 5.

**Tabela 3.31.** Análise térmica do complexo 5.

	1ª perda (%)	2ª perda (%)	Resíduo (%)
<b>Calculado</b>	42,67	15,30	42,03
<b>Experimental</b>	42,97	15,87	41,16
<b>Erro</b>	0,70	3,73	2,07

### 3.4. ÁLISE ELEMENTAR

Os resultados de análise elementar para carbono, hidrogênio e nitrogênio para os complexos mostram boa concordância entre os valores teóricos e experimentais para a maioria dos complexos sintetizados.

Os resultados obtidos na análise elementar dos complexos estão apresentados na tabela 3.32, sendo possível observar concordância entre os valores experimentais e calculados.

**Tabela 3.32.** Análise elementar dos complexos obtidos.

Complexo	%C	%H	%N
1	21,40 (21,31)	3,97 (4,06)	7,13 (7,10)
2	31,51 (31,15)	4,94 (5,19)	5,64 (6,06)
3	31,25 (31,15)	5,22 (5,19)	6,46 (6,06)
4	38,23 (38,45)	6,00 (6,03)	5,08 (5,28)
5	31,35 (31,03)	5,61 (5,60)	6,15 (6,03)
6	22,58 (23,52)	4,13 (4,41)	6,43 (6,86)
7	30,76 (32,74)	5,58 (5,46)	5,57 (5,88)
8	31,92 (32,74)	5,18 (5,46)	5,52 (5,88)
9	-	-	-
10	33,06 (32,64)	5,82 (5,86)	5,64 (5,86)
11	24,01 (25,71)	4,02 (4,29)	6,24 (6,67)
12	36,04 (34,43)	5,64 (5,33)	6,08 (5,74)
13	34,90 (34,40)	5,54 (5,32)	5,70 (5,73)
14	41,54 (41,01)	6,49 (6,12)	5,24 (5,04)
15	34,93 (34,29)	6,03 (5,71)	5,74 (5,71)

\* Obs: Valor experimental (valor calculado)

### 3.5. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DOS COMPLEXOS DE PLATINA

A atividade citotóxica foi investigada em células tumorais, MDA-MB-231 – carcinoma de mama humano e B16-F10 – melanoma metastático murino, (Ludwig Instituto de pesquisa do câncer - São Paulo - Brasil) e células não tumorais, BHK-21 de rim de hamster.

Os resultados obtidos para cada composto podem ser observados na tabela 3.33 a seguir:

**Tabela 3.33.**  $CI_{50}$  - Concentração Inibitória de 50 % do Crescimento Celular ( $\mu\text{mol.L}^{-1} \pm \text{SD}^*$ ).

Complexo	MDA-MB-231	IS	B16-F10	IS	BHK-21
<b>1</b>	>100	Nd	>100	Nd	>100
<b>2</b>	16,9 ± 0,8	1,5	24,6 ± 1,6	1,0	24,6 ± 1,6
<b>3</b>	21,1 ± 2,0	1,2	33,5 ± 3,0	0,8	25,6 ± 0,8
<b>4</b>	19,6 ± 1,5	1,2	11,4 ± 1,0	2,1	23,7 ± 3,0
<b>5</b>	23,7 ± 0,9	1,1	10,6 ± 1,5	2,5	26,6 ± 1,9
<b>6</b>	>100,0	Nd	>100,0	Nd	>100,0
<b>7</b>	22,0 ± 1,8	1,0	33,5 ± 2,7	0,7	22,8 ± 0,7
<b>8</b>	16,2 ± 1,5	1,3	21,1 ± 0,2	1,0	20,3 ± 1,0
<b>9</b>	61,9 ± 1,8	1,3	9,8 ± 1,0	8,0	77,9 ± 2,1
<b>10</b>	12,8 ± 0,5	0,8	15,0 ± 0,3	0,7	10,6 ± 0,5
<b>11</b>	91,0 ± 3,0	>1,1	>100,0	Nd	>100,0
<b>12</b>	11,0 ± 0,9	2,8	20,3 ± 1,0	1,5	31,0 ± 1,4
<b>13</b>	22,8 ± 1,5	1,7	28,7 ± 1,5	1,3	37,6 ± 2,0
<b>14</b>	55,2 ± 2,1	>1,8	45,5 ± 2,2	>2,2	>100,0
<b>15</b>	49,2 ± 2,0	>2,0	51,1 ± 2,0	>2,0	>100,0
<b>Cisplatina</b>	1,4 ± 0,1	2,6	4,2 ± 0,3	0,9	3,6 ± 0,5

\*SD – Desvio padrão (experimento realizado em triplicata).

MDA-MB-231 – Carcinoma mamário (humano)

B16-F10 – Melanoma Metastático

BHK-21 – Célula normal de Rim

IS – Índice de Seletividade (IS = Concentração citotóxica ( $CC_{50}$  BHK-21) / Concentração Inibitória ( $CI_{50}$  célula tumoral))

Nd – Não determinado

Analisando os resultados obtidos pode-se dizer que nenhum dos compostos sintetizados apresentou atividade superior à cisplatina para as células testadas. No entanto, alguns resultados mostraram-se interessantes, principalmente no que diz respeito ao índice de seletividade, pois alguns compostos apresentaram IS superiores ao da cisplatina, o que seria um ponto positivo para a redução de efeitos colaterais. Para as

células tumorais MDA-MB-231 (carcinoma mamário humano) nota-se que o complexo **12** foi o que apresentou melhor resposta ( $11 \pm 0,9 \mu\text{mol.L}^{-1}$ ) para inibir 50% do crescimento celular. Observa-se ainda que a  $\text{CI}_{50}$  desse mesmo composto para a célula normal testada (BHK-21) é cerca de três vezes maior, no entanto o índice de seletividade é semelhante ao da cisplatina.

Já para as células de melanoma metastático (B16-F10) pode-se destacar o composto **9** que apresenta o menor valor de  $\text{CI}_{50}$  entre os complexos e um elevado valor de  $\text{CI}_{50}$  para a célula normal testada. Este composto apresenta consequentemente o maior índice de seletividade entre os compostos testados, o que é um ponto positivo, pois potencialmente o complexo pode apresentar reduzido efeito colateral visto que apresenta um índice de seletividade maior ao da cisplatina, permitindo, se necessário, a administração de maiores doses. Sendo assim, pode-se dizer que é um composto que merece ser avaliado e aperfeiçoado.

De modo geral, foi possível observar que para as células tumorais os compostos que apresentaram as melhores atividades foram compostos com cadeia lateral média como os compostos geranila (complexos **2**, **7** e **12**), nerila (complexos **3**, **8** e **13**) e citronelila (complexos **5** e **15**), os quais em sua maioria apresentaram valores de  $\text{IC}_{50}$  para células tumorais inferiores ao  $\text{IC}_{50}$  de células normais. Merece destaque o complexo **9** que apresentou o maior índice de seletividade para a célula de melanoma metastático.

Os demais compostos que apresentaram valores de  $\text{CI}_{50}$  maiores que  $100 \mu\text{mol.L}^{-1}$  podem ser considerados inativos para as células testadas. De modo geral, os compostos isoprenila (complexos **1**, **6** e **11**) não foram ativos em nenhuma das células testadas.

Observou-se, em geral, que o tamanho da cadeia lateral influencia a atividade dos compostos testados, provavelmente por este fator ser importante para a lipofilicidade do complexo. Sendo assim, o tamanho da cadeia lateral é fundamental para a atividade celular, pois influenciará na afinidade do composto pela parede celular e, portanto, será fator importante que interferirá no transporte do complexo pela membrana celular.

### 3.6. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DOS COMPLEXOS DE PLATINA

A atividade antibacteriana das amostras foi avaliada sobre cepas das bactérias *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Salomonella entericasubsp. Entericaserovar Choleraesuis* ATCC 10708, *Escherichia coli* ATCC 10536.

Os resultados obtidos para cada composto podem ser observados na tabela 3.34 a seguir:

**Tabela 3.34.** Valores da Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos complexos

Amostras	CIM ( $\mu\text{g/mL}$ )			
	<i>S. aur</i>	<i>P. aer</i>	<i>S. cho</i>	<i>E. col</i>
1	>100	>100	>100	>100
2	>100	>100	>100	>100
3	>100	>100	>100	>100
4	>100	>100	>100	>100
5	>100	>100	>100	>100
6	>100	>100	>100	>100
7	>100	>100	>100	>100
8	50	>100	50	50
9	100	>100	>100	>100
10	>100	>100	>100	>100
11	>100	>100	>100	>100
12	>100	>100	>100	>100
13	50	>100	>100	>100
14	>100	>100	>100	>100
<b>Cloranfenicol (100 a 0,78 <math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	12,5	100	3,12	0,78

Através dos resultados apresentados na tabela, pode-se observar que nenhum dos complexos sintetizados apresentou atividade antibacteriana.

A maioria dos compostos apresentou valor de CIM >100 para todas as cepas testadas, mostrando-se inativos. O complexo 8 foi o único a apresentar CIM igual a 50

para as cepas *Staphylococcus aureus*, *Salomonella entericasubsp. Entericaserovar Choleraesuis* e *Escherichia coli*. O complexo **13** também apresentou valor de CIM igual a 50 para a cepa *Staphylococcus aureus*, no entanto, tais concentrações são muito superiores às concentrações do cloranfenicol utilizado como controle positivo.

#### 4. CONCLUSÕES

Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados 15 novos complexos de platina(II) a partir de diferentes terpenos diaminados. Os compostos podem ser agrupados de acordo com o terpeno utilizado, sendo 3 derivados da isoprenila, 3 derivados da geranila, 3 derivados da nerila, 3 derivados da farnesila e 3 derivados da citronelila.

As caracterizações realizadas, principalmente por IV e RMN, evidenciaram a formação dos complexos através da comparação com os respectivos espectros dos ligantes.

A partir dos dados de caracterização foi possível observar, através de sinais característicos, que houve a formação da ligação Pt-N, o que evidencia que nos complexos, o ligante se coordena à platina através dos pares de elétrons disponíveis nos átomos de nitrogênio da diamina.

A fim de investigar uma possível atividade biológica, foram realizados testes para a avaliação da atividade antibacteriana e da atividade citotóxica dos complexos. A atividade antibacteriana das amostras foi avaliada pela determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) com cepas das bactérias *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonasaeruginosa*, *Salomonella entericasubsp. Entericaserovar Choleraesuis*, *Escherichia coli*. Já a avaliação da atividade citotóxica foi realizada com duas linhagens de células tumorais e uma linhagem de célula normal. Apesar dos compostos não terem apresentado atividade comparada à cisplatina, alguns exibiram menor toxicidade às células normais, o que é um resultado importante levando-se em conta que o tratamento com a cisplatina é bastante agressivo ao paciente em decorrência de efeitos colaterais.

O trabalho permitiu o desenvolvimento de novos compostos com potencial atividade biológica. Os compostos são quimicamente interessantes uma vez que são derivados inorgânicos inéditos de produtos naturais. Apesar dos testes biológicos iniciais não terem apresentado os resultados esperados, investigações futuras poderão ser feitas com outros derivados quimicamente modificados na tentativa de se obter compostos com maior atividade biológica.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ALDERDEN, R. A. *et al.* The discovery and development of Cisplatin. **Journal of Chemical Education**, v. 83, n. 5, p 728, 2006.

AMERICAN CANCER SOCIETY -

<http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/guidetocancerdrugs/cisplatin>  
- acesso em 01-02-2014

BASU, S. Z. A. C. Plant terpenoids: applications and future potentials. **Biotechnology and Molecular Biology Reviews**, v. 3 (1) p. 001-007, 2008.

BUTLER, M. S. The role of natural product chemistry in drug discovery. **Journal of Natural Products**, v. 67, n. 12, p. 2141-2153, 2004.

CESAR, E. T. *et al.* Synthesis of platinum(II) complexes from *N*-alkyl-1,2-ethanediamine and *N*-alkyl-1,3-propanediamine derivatives. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 28, n. 2, p. 295-298, 2007.

CHEMCASES - <http://www.chemcases.com/cisplat/cisplat12.htm> - acesso em 16-04-2014

CROWELL, P. L. Prevention and therapy of cancer by dietary monoterpenes. **Journal of Nutrition**, v. 129, n. 3, p. 775s-778s, 1999.

DE ALMEIDA, M. V. *et al.* Synthesis of platinum complexes from *N*-benzyl ethylenediamine derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 11, n. 2, p. 154-158, 2000.

DE ALMEIDA, M. V. *et al.* Synthesis of platinum complexes from *N*-benzyl-1,3-propanediamine derivatives, potential antineoplastic agents. **Molecules**, v. 7, n. 4, p. 405-411, 2002.

DINSMORE, C. J.; BELL, I. M. Inhibitors of farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase-I for antitumor therapy: Substrate-based design, conformational constraint and biological activity. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 3, n. 10, p. 1075-1093, 2003.

DIXON, R.A. Natural products and plant disease resistance. **Nature**, v.411, p.843-847, 2001.

FARRELL, N.; QU, Y.; HACKER, M. P. Cytotoxicity and Antitumor-Activity of Bis(Platinum) Complexes - a Novel Class of Platinum Complexes Active in Cell-Lines

Resistant to Both Cisplatin and 1,2-Diaminocyclohexane Complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 33, n. 8, p. 2179-2184, 1990.

FARRELL, N., *et al.* DNA modifications by a novel bifunctional trinuclear platinum phase I anticancer agent. **Biochemistry**, v. 38, n. 21, p. 6781-6790, 1999.

FONTES, A. P. S.; DE ALMEIDA, S. G.; NADER, L. D. Platinum complexes in cancer chemotherapy. **Quimica Nova**, v. 20, n. 4, p. 398-406, 1997.

GALANSKI, M. ; JAKUPEC, M.A.; KEPLER, B.K. Update of the preclinical situation of anticancer platinum complexes: novel design strategies and innovative analytical approaches. **Current Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 18, p. 2075 - 2094, 2005.

GORDALIZA, M. Natural products as leads to anticancer drugs. **Clinical & Translational Oncology**, v. 9, n. 12, p. 767-776, 2007.

HAMELERS I.H.L.; KROON A.I.P.M. Nanocapsules: A Novel Lipid Formulation Platform for Platinum-based Anti-cancer Drugs. **Journal of Liposome Research**, v. 17, n. 3-4, p. 183-189, 2007.

HORVATH G.; PREMKUMAR T.; BOZTAS A.; LEE E.; JON S.; GECKELER K.E. Supramolecular nanoencapsulation as a tool: solubilization of the anticancer drug trans-dichloro(dipyridine)platinum(II) by complexation with beta-cyclodextrin. **Molecular Pharmaceutics**, v. 5, n. 2, p. 358-363

IBCC - Instituto Brasileiro de Controle do Câncer. 2013. Disponível em: < <http://www.ibcc.org.br/Terapias-Tratamentos/Quimioterapia.asp> >. Acesso em: 18-01-2014.

INCA - CÂNCER - Tratamento. 2013. Disponível em: < <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento> >. Acesso em: 20-01-2014.

INCA - O que é o câncer. 2013. Disponível em: < <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee> >. Acesso em: 20-01-2014.

KHAN, R.; SULTANA, S. Farnesol attenuates 1,2-dimethylhydrazine induced oxidative stress, inflammation and apoptotic responses in the colon of Wistar rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 192, n. 3, p. 193-200, 2011.

KRAKOFF, I. H. Nephrotoxicity of *Cis*-Dichlorodiammineplatinum(II). **Cancer Treatment Reports**, v. 63, n. 9-10, p. 1523-1525, 1979.

LOPES W.A.; FASCIO M. Esquema para interpretação de espectro de substâncias orgânicas na região do infravermelho. **Química Nova**, v.27, n. 4, p. 670-673, 2004

MARTIN, V. J. J. et al. Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids. **Nature Biotechnology**, v. 21, n. 7, p. 796-802, 2003.

MEIRA, M.R., et al. Crescimento vegetativo, produção de fitomassa e de óleo essencial de *Melissa officinalis* L. sob diferentes lâminas de irrigação. **Ciência Rural, Santa Maria, Online**, 2012.

MORENO D., et al. Characterization of cisplatin cytotoxicity delivered from PLGA-systems. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 68, n.3, p.503-512, 2008.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.; SNADER, K. M. The influence of natural products upon drug discovery. **Natural Product Reports**, v. 17, n. 3, p. 215-234, 2000.

NEVES A.P.; VARGAS, M.D. Complexos de Platina(II) na Terapia do Câncer. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 3, p.196-209, 2011.

PAIVA D.L.; LAMPMAN G.M.; KRIZ G.S.; VYVYAN J.R. Introdução à Espectroscopia, 4ª edição, CENGAGE Learning, 2010.

PASSOS, C. S. et al. Terpenoids with activity in the Central Nervous System (CNS). **Revista Brasileira De Farmacognosia-Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 19, n. 1A, p. 140-149, 2009.

**PÉREZ, R. P.** Cellular and molecular determinants of cisplatin resistance. **European Journal of Cancer**, v. 34, p.1535-1542.

SCHWAB, W.; FUCHS, C.; HUANG, F. C. Transformation of terpenes into fine chemicals. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v. 115, n. 1, p. 3-8, 2013.

SHERR, C. J. Cancer cell cycles. **Science**, v. 274, n. 5293, p. 1672-1677, 1996.

SILVA, H. *et al.* Impact of the carbon chain length of novel platinum complexes derived from *N*-alkyl-propanediamines on their cytotoxic activity and cellular uptake. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, n. 4, p. 767-772, 2008.

TAIZ, L; ZEIGER, E. Fisiologia vegetal. 4.ed. Porto Alegre: ARTMED. p.719, 2009.

TAVARES, T. T. *et al.* Platinum(II) complexes containing long-chain hydrophobic *N*-alkyl-diamine ligands: Synthesis, characterization, molecular modeling, and cytotoxic activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 115, p. 13-19, 2012.

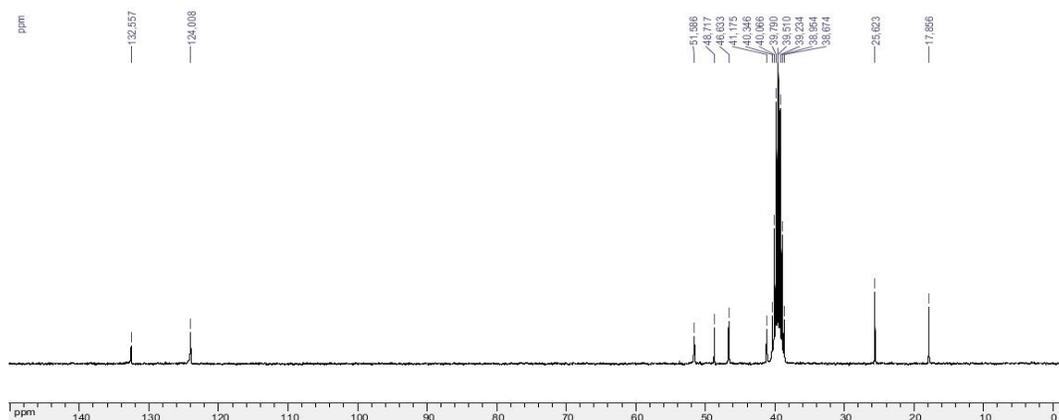
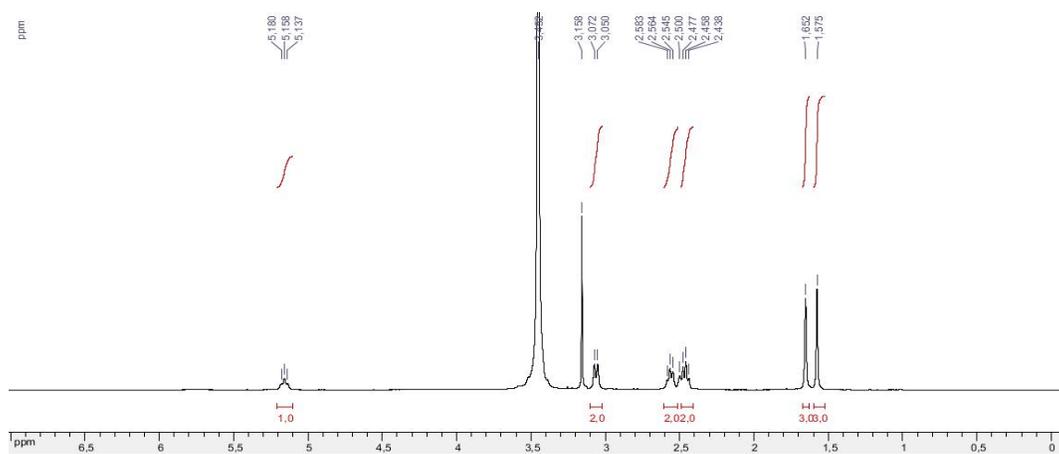
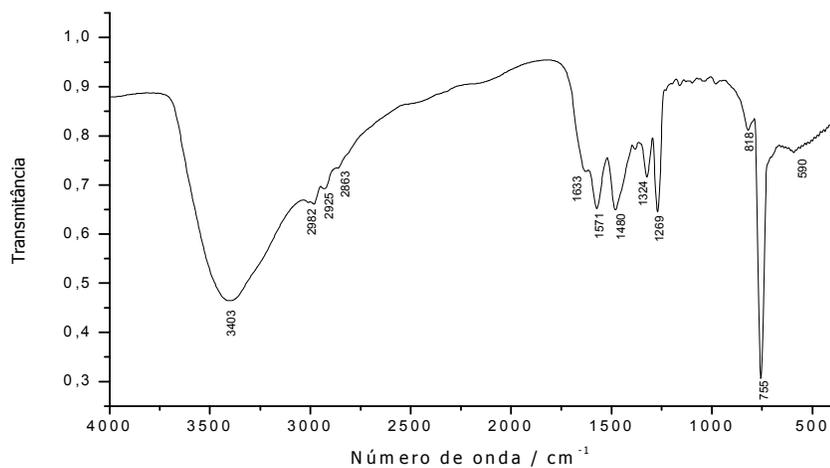
WHEATE, N.J. *et al.* The status of platinum anticancer drugs in the clinic clinical trials. **Dalton Transaction**, 39, p. 8113-8127, 2010.

WISEMAN, D. A.; WERNER, S. R.; CROWELL, P. L. Cell cycle arrest by the isoprenoids perillyl alcohol, geraniol, and farnesol is mediated by p21(Cip1) and p27(Kip1) in human pancreatic adenocarcinoma cells. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 320, n. 3, p. 1163-1170, 2007.

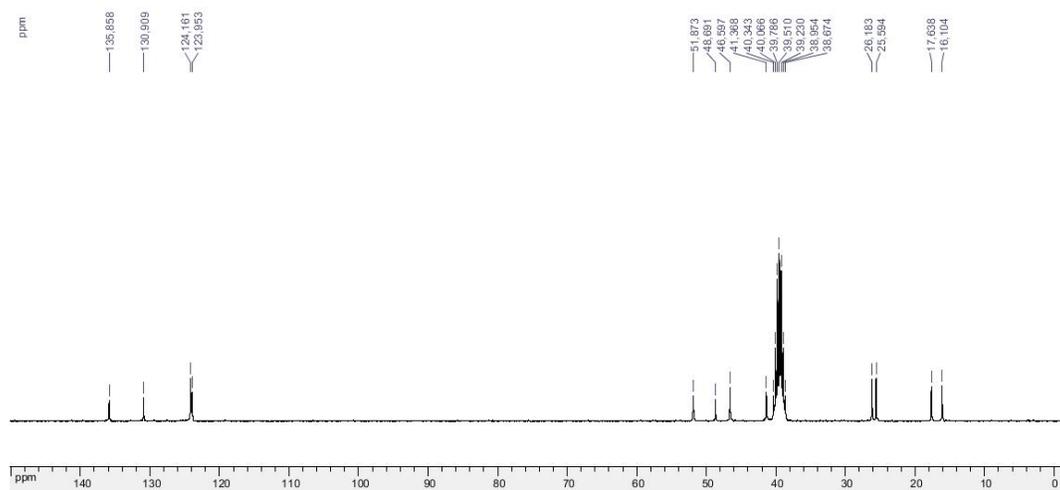
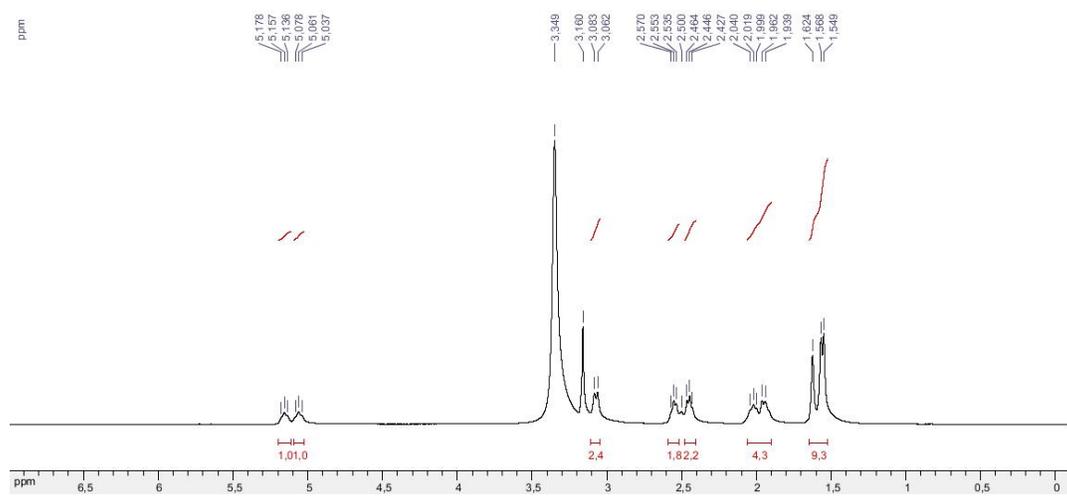
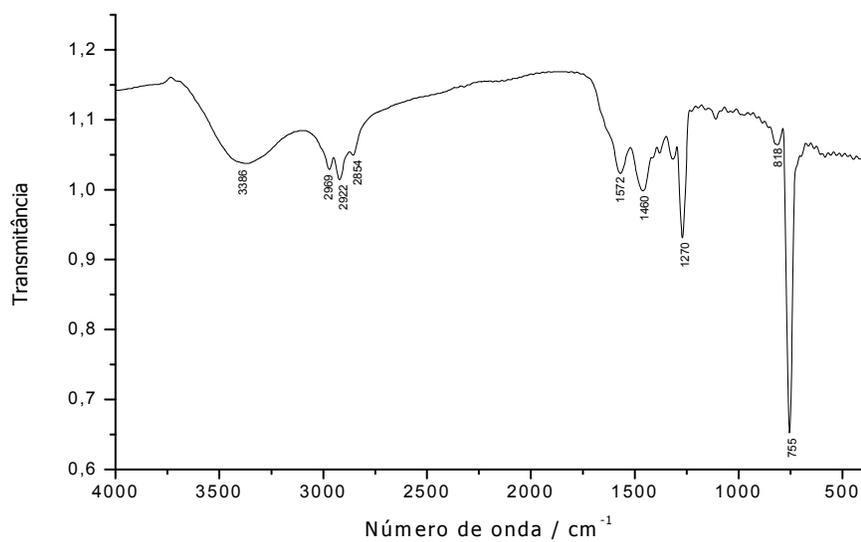
## APÊNDICE:

Espectros no infravermelho e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos ligantes e complexos

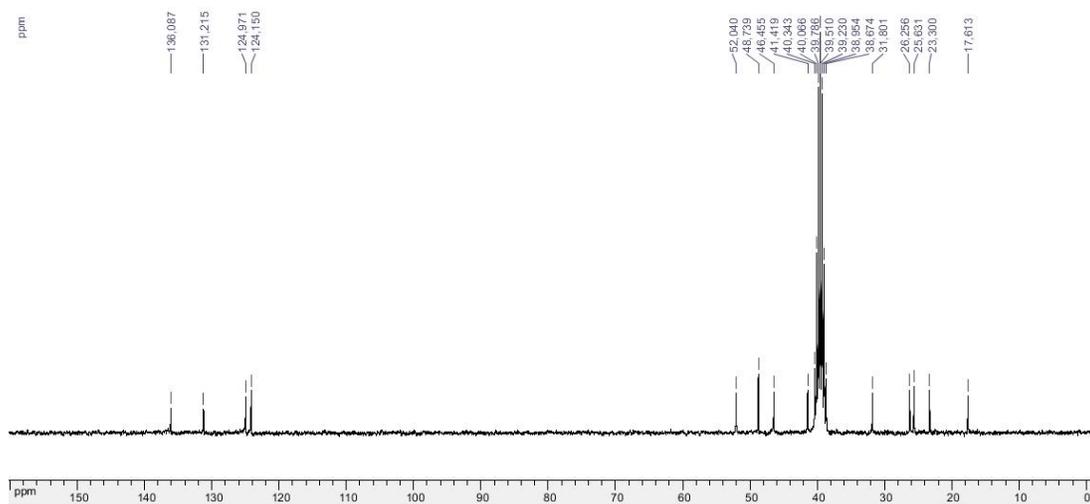
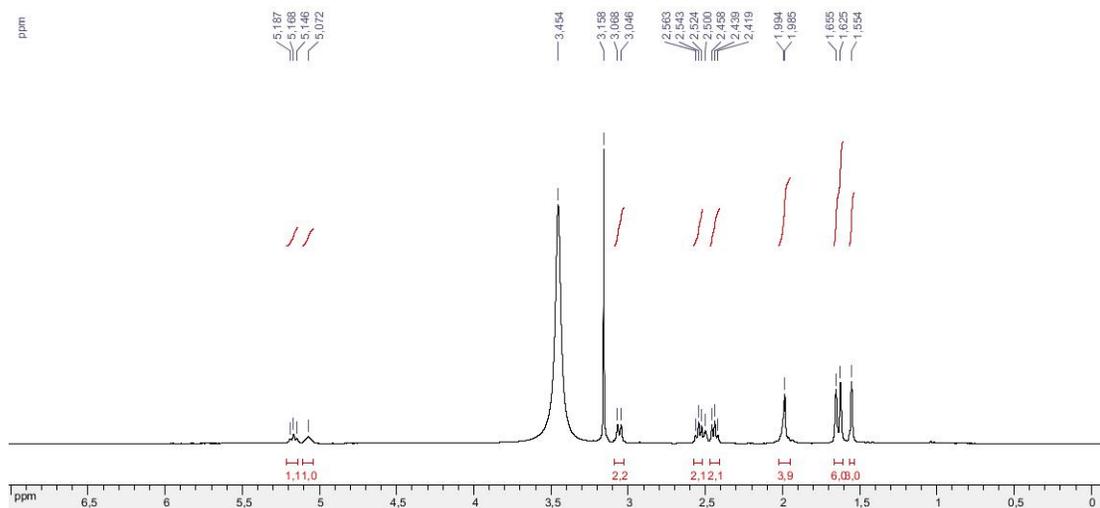
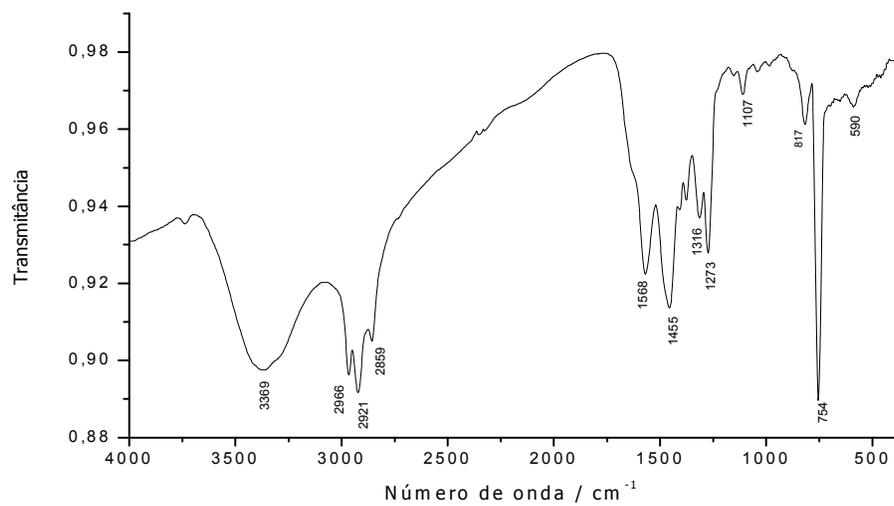
## Ligante a



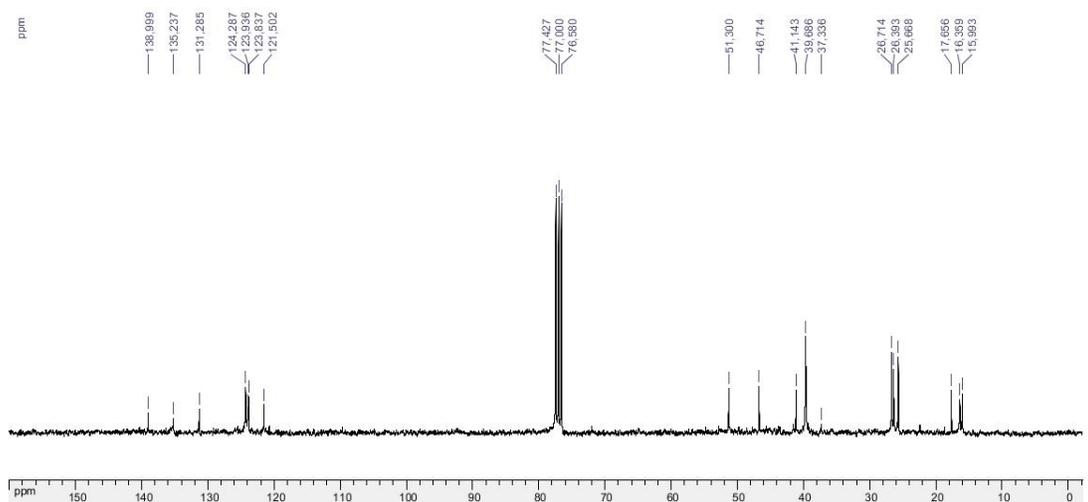
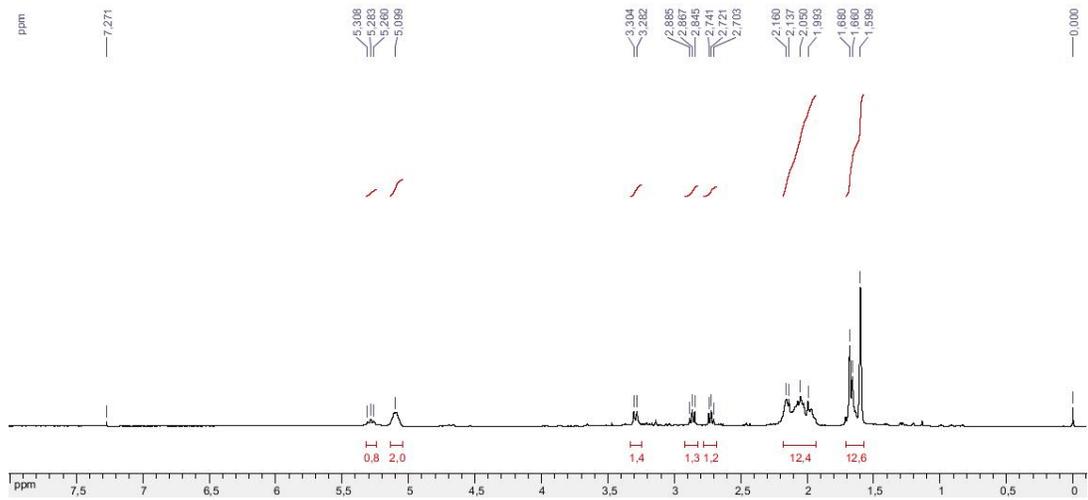
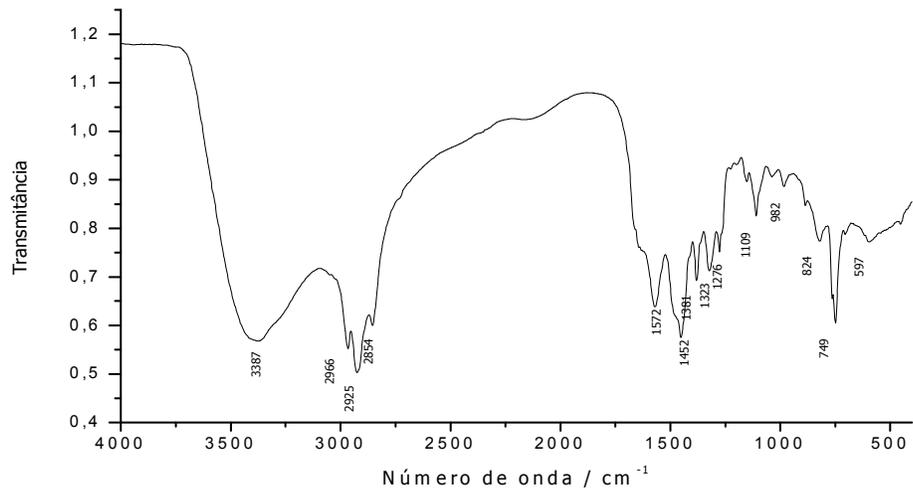
## Ligante b



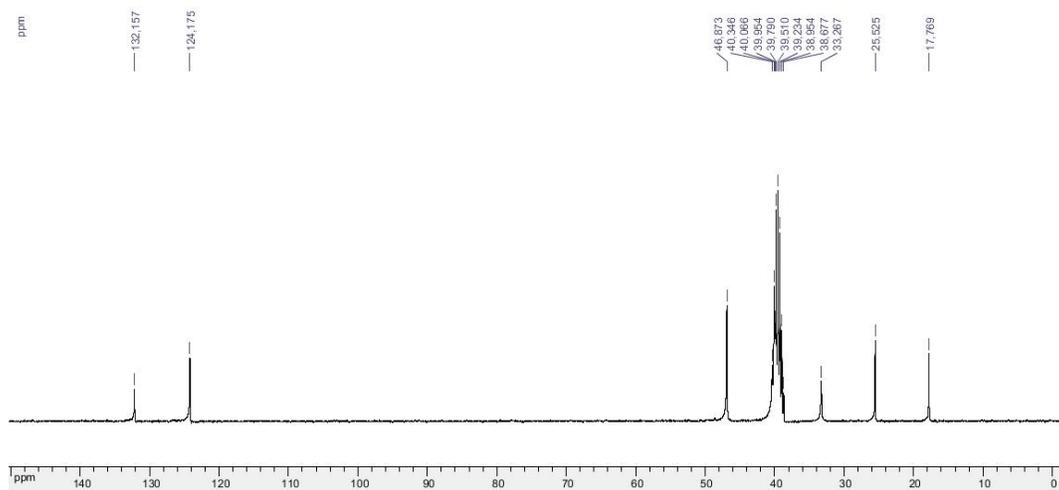
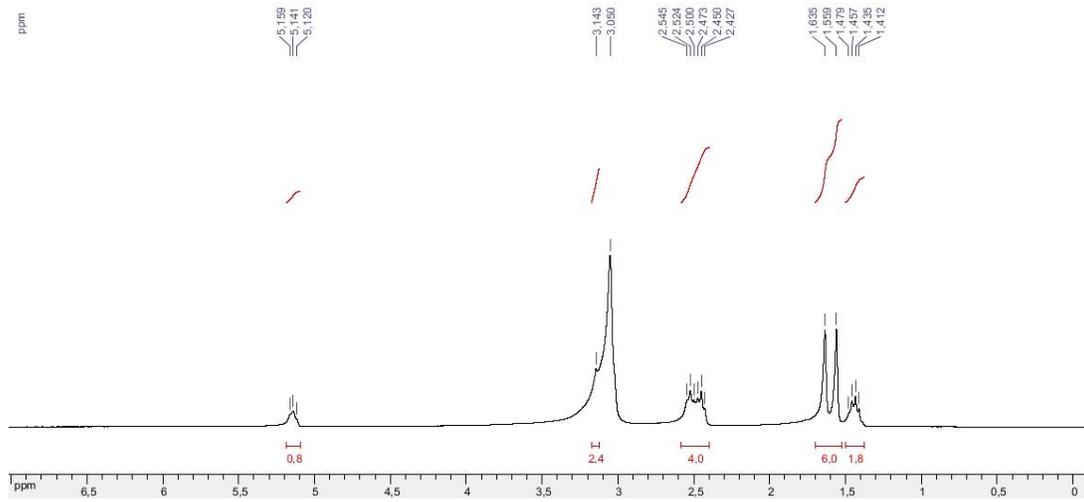
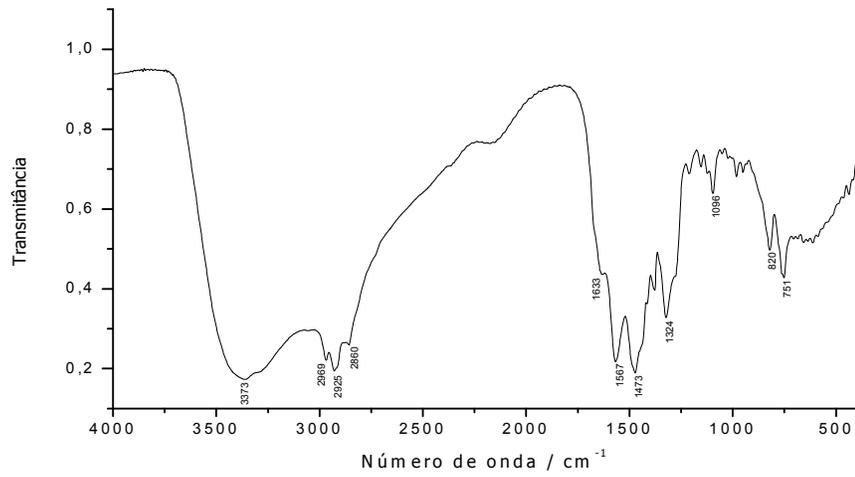
## Ligante c



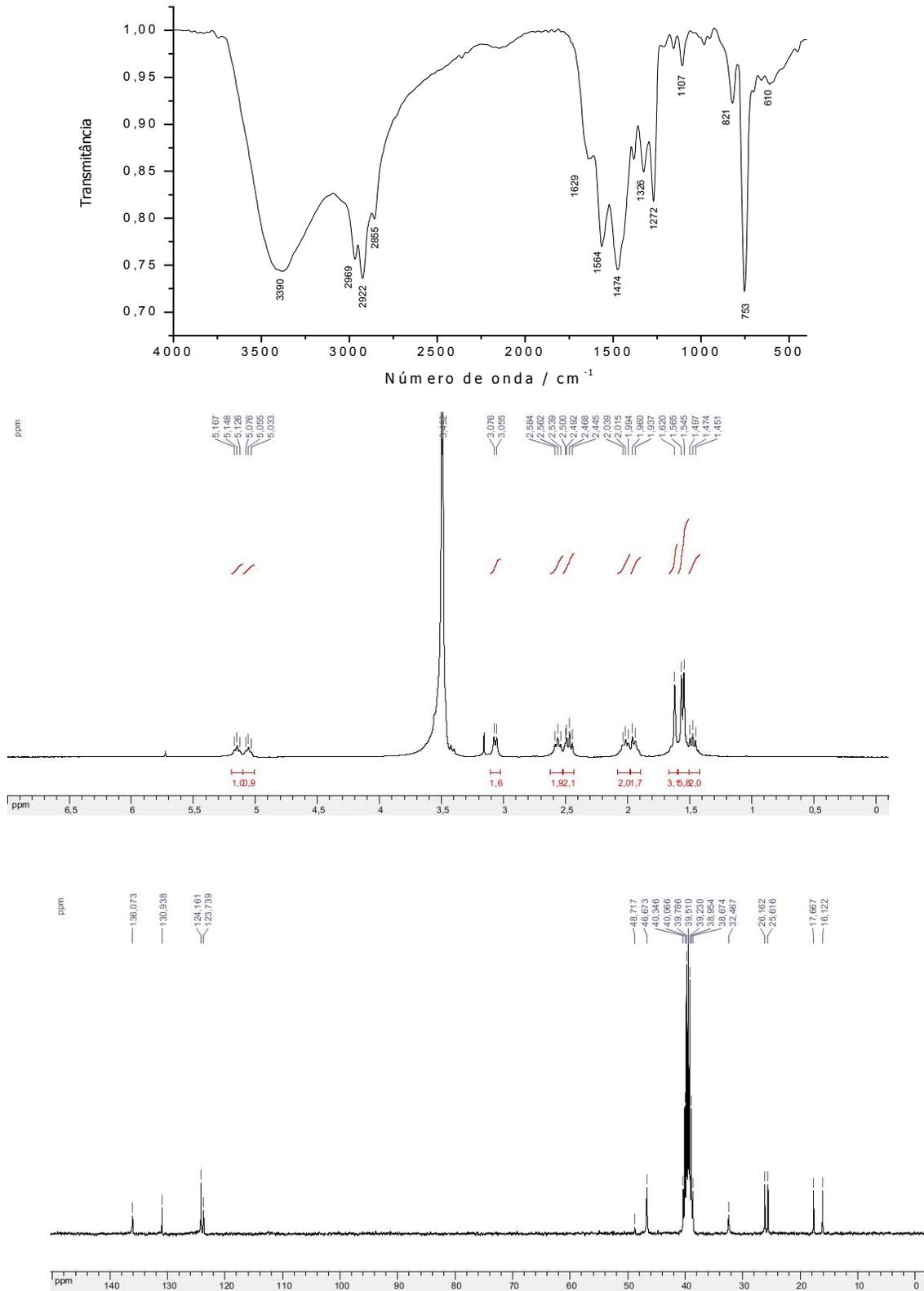
## Ligante d



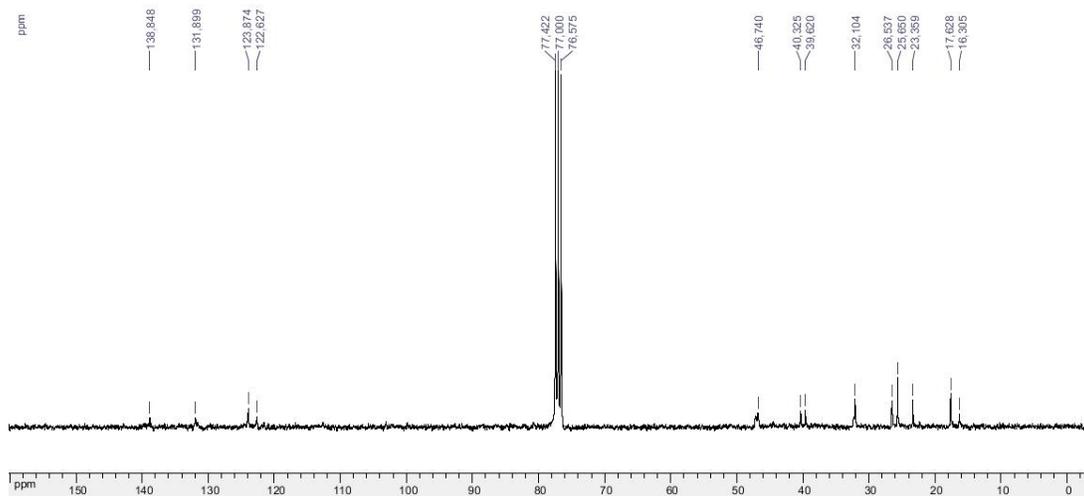
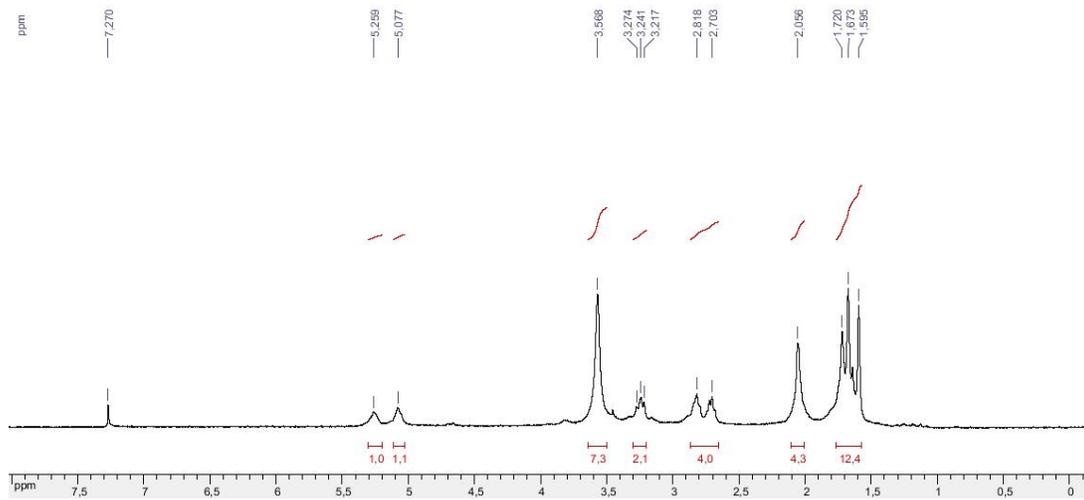
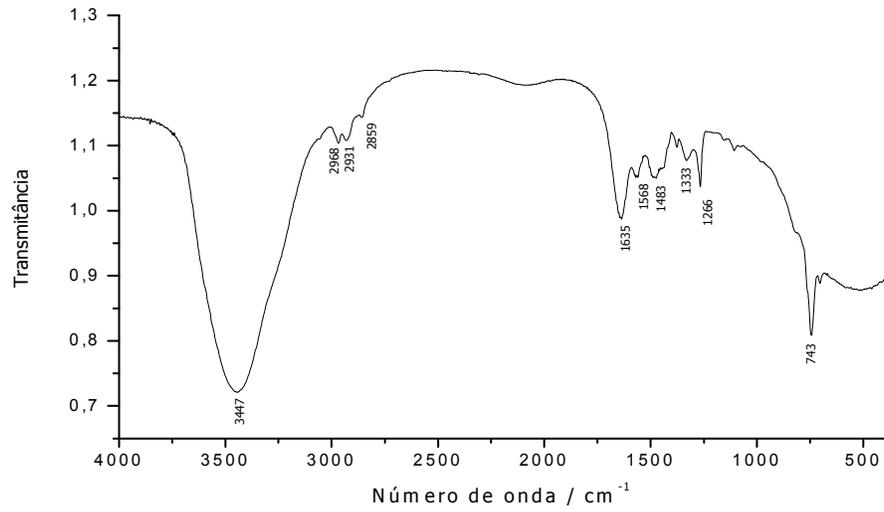
## Ligante e



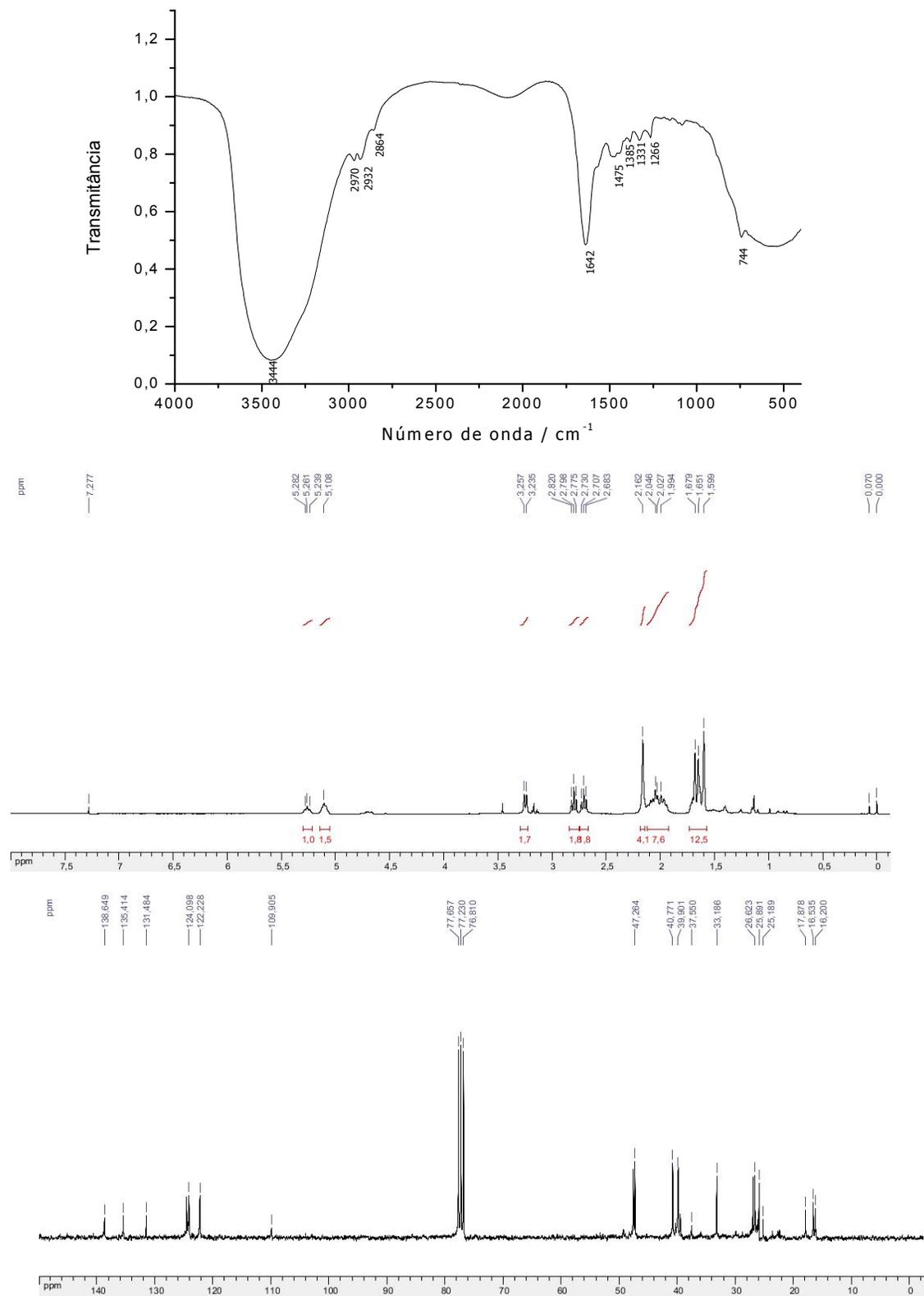
# Ligante f



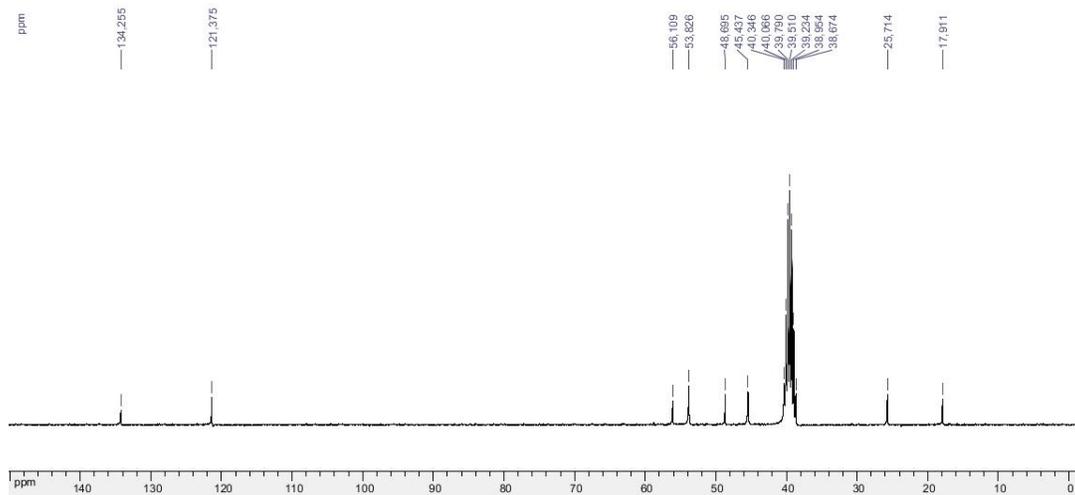
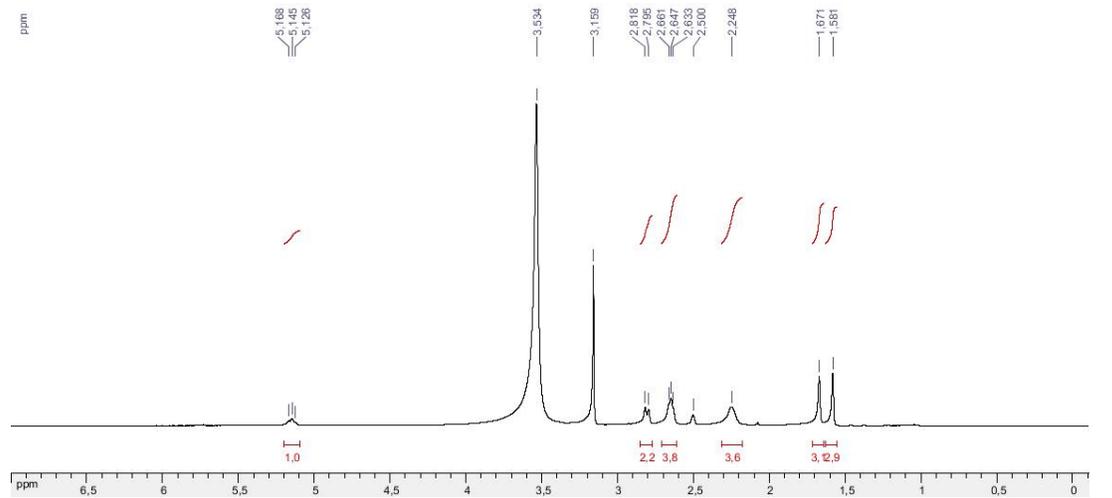
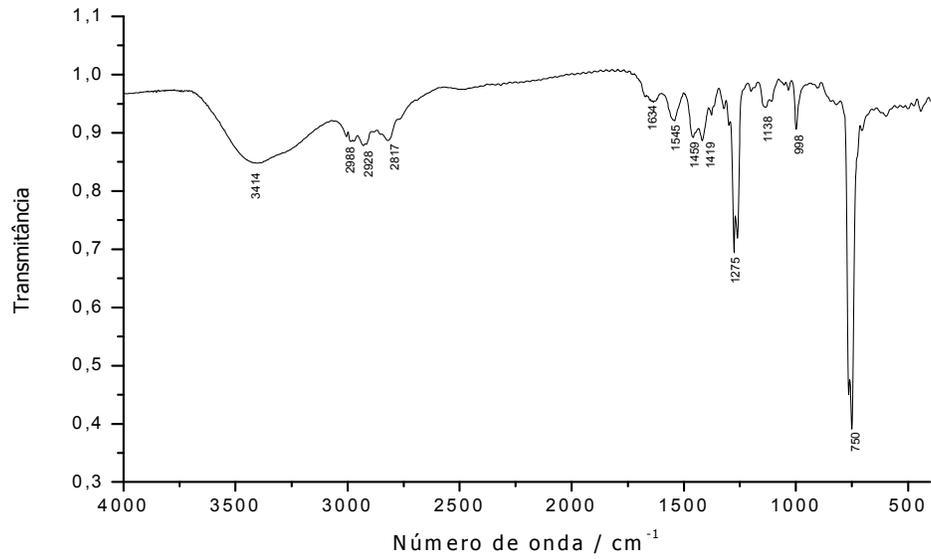
## Ligante g



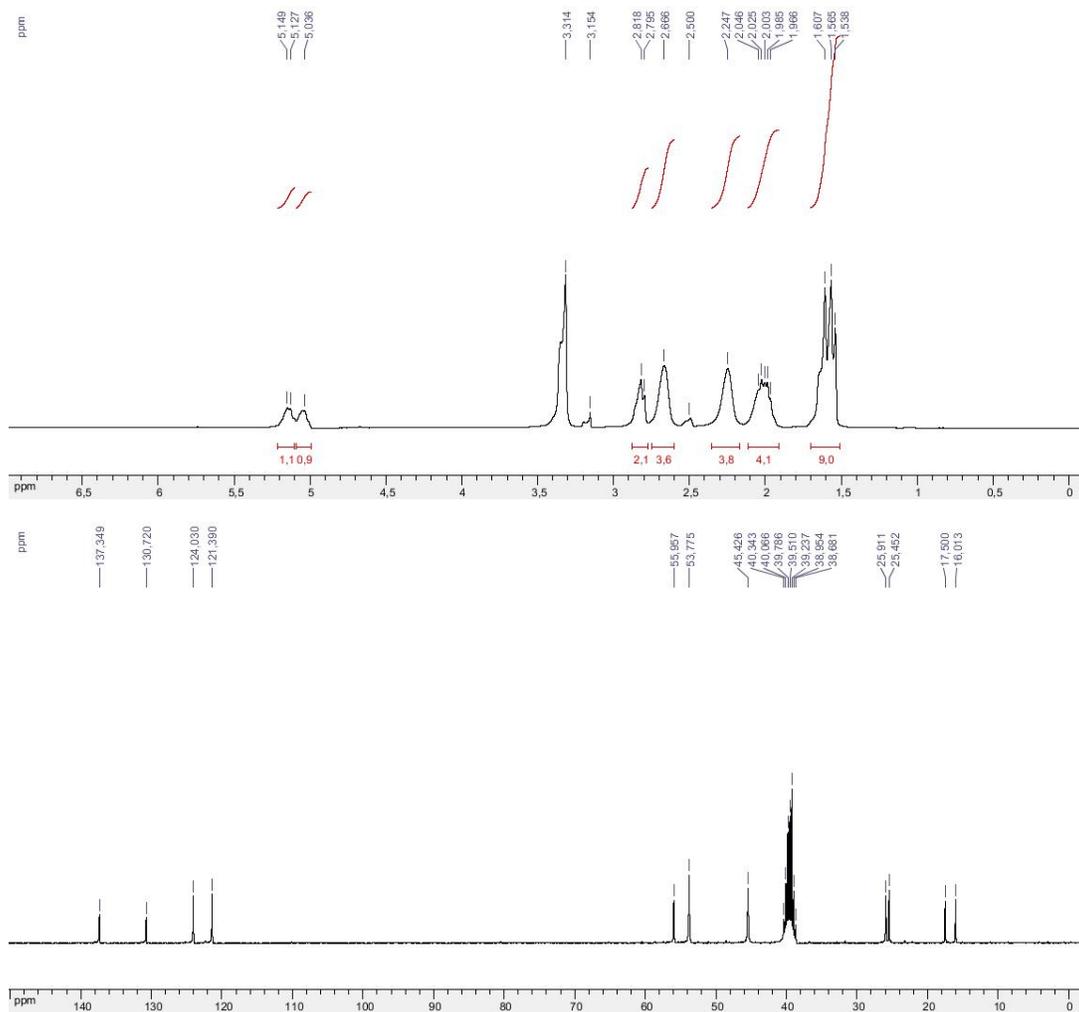
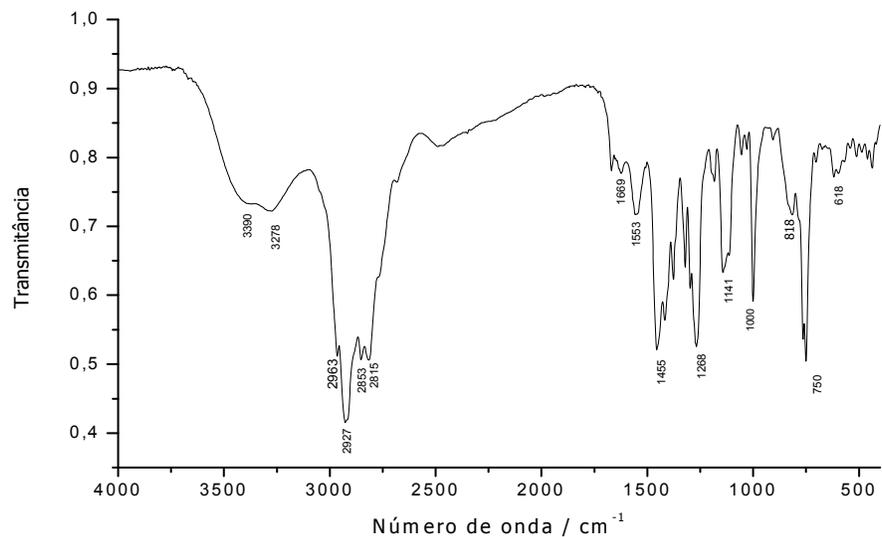
## Ligante h



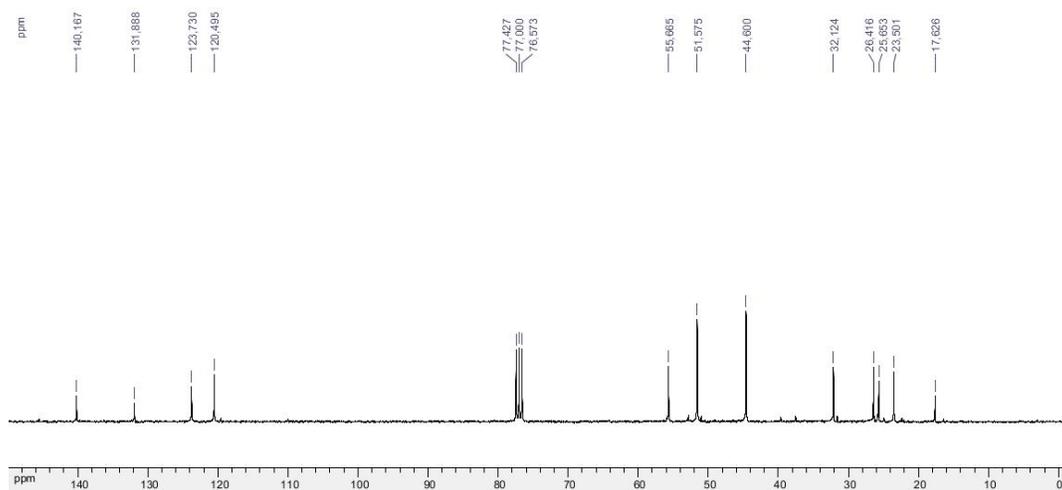
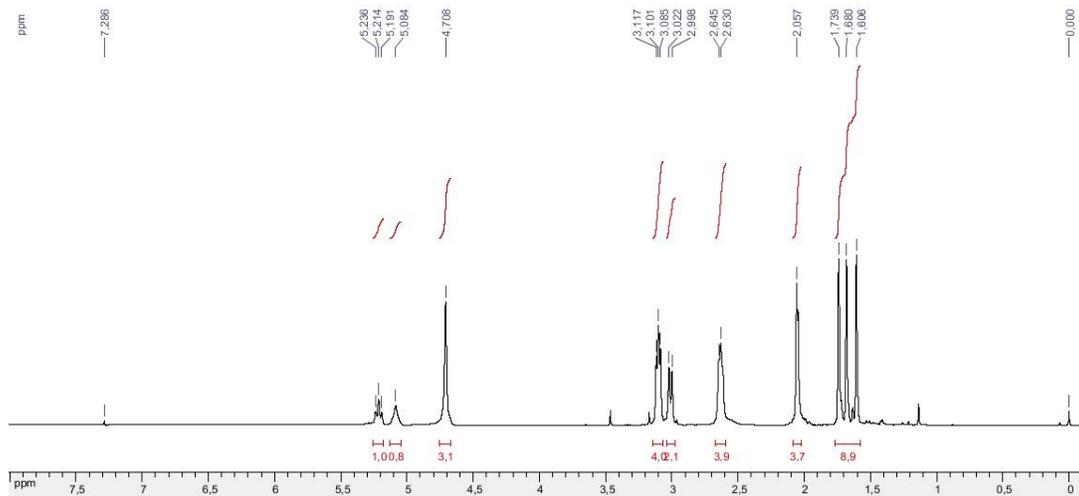
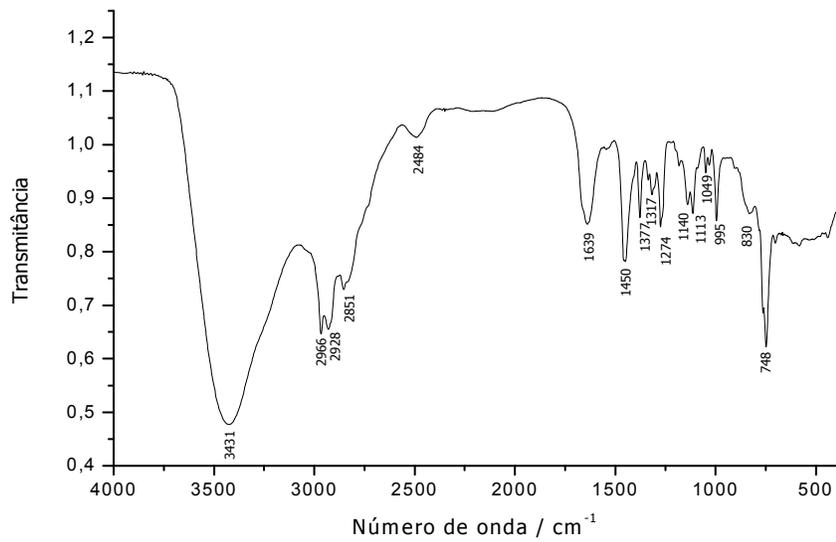
# Ligante i



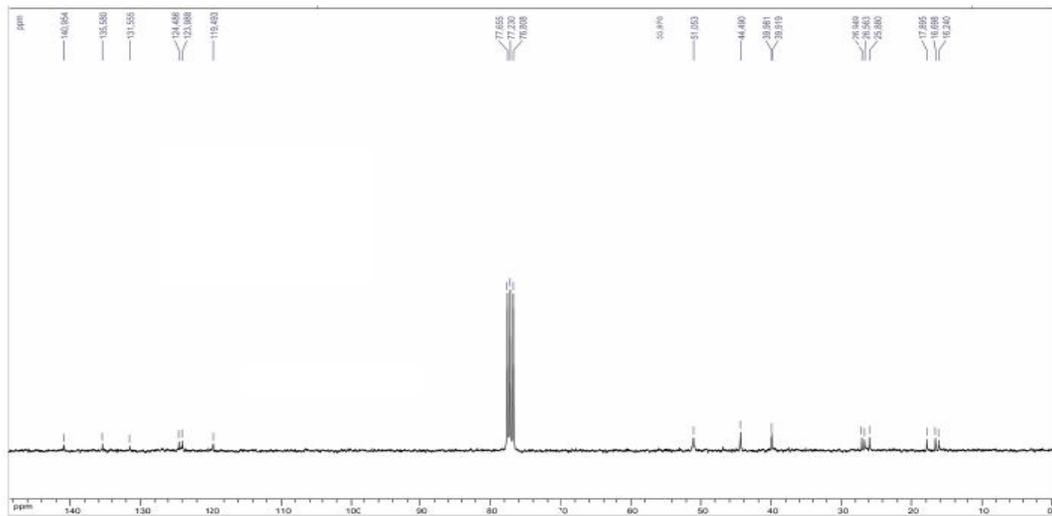
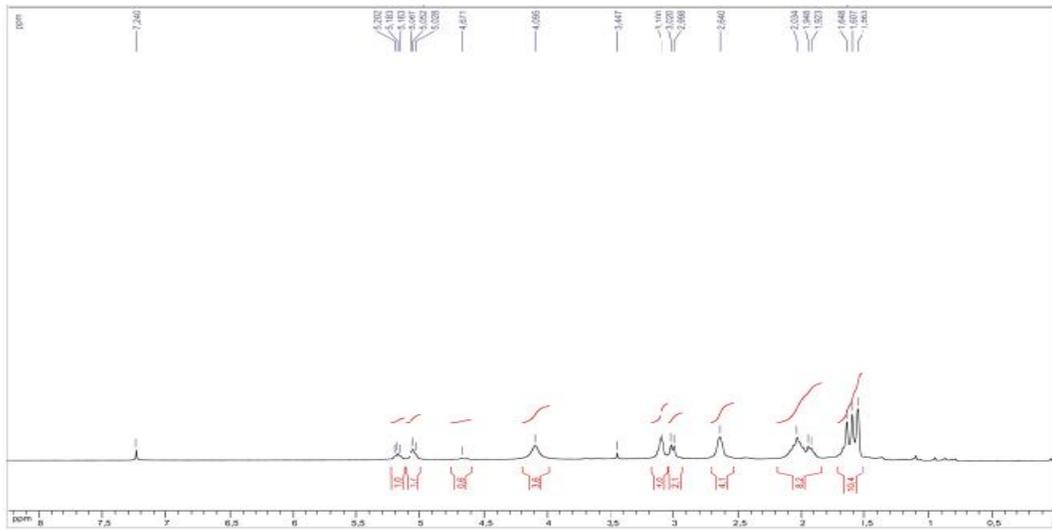
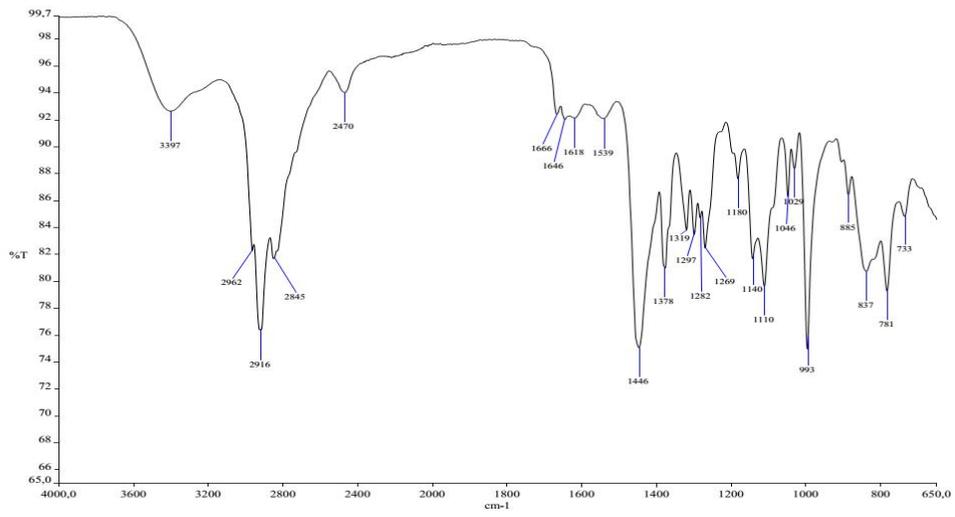
## Ligante j



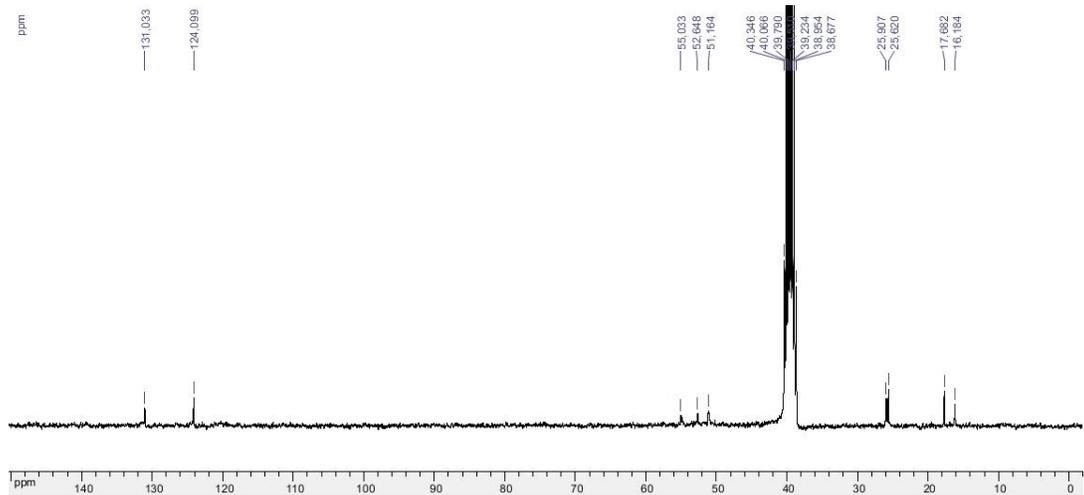
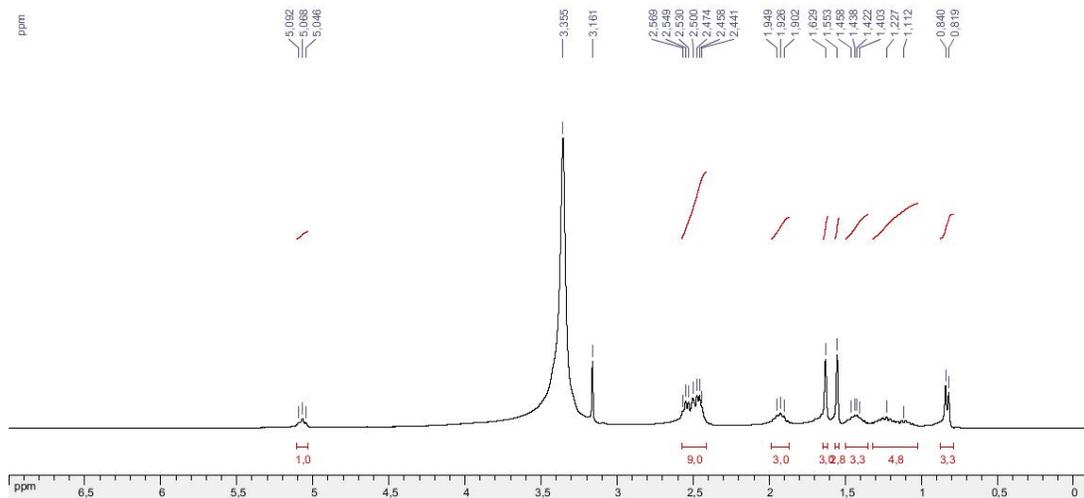
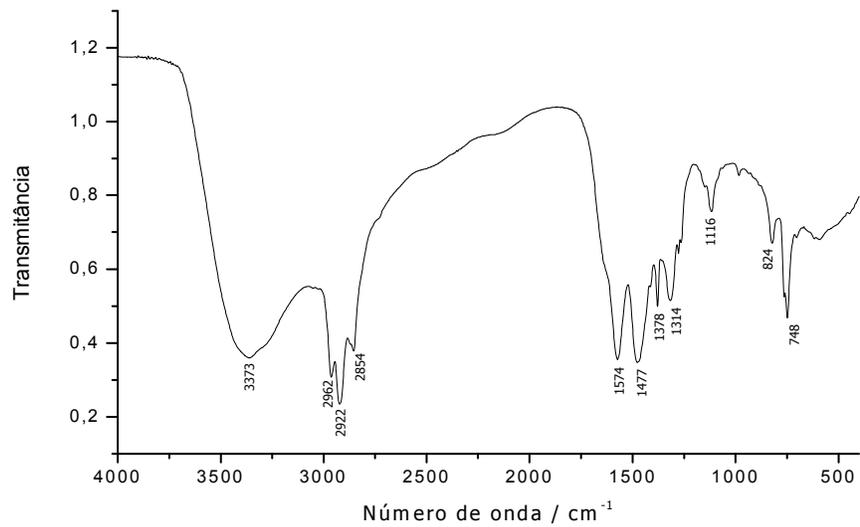
## Ligante k



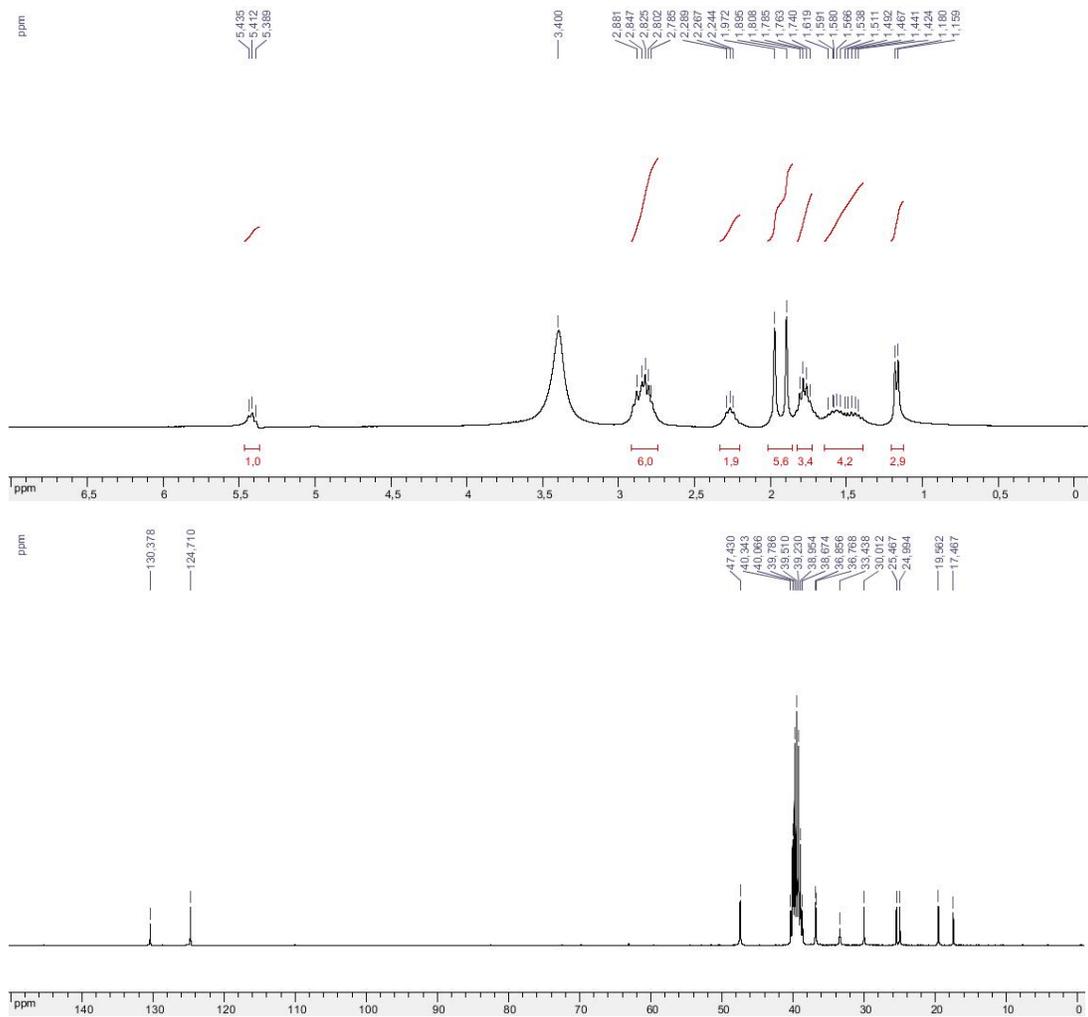
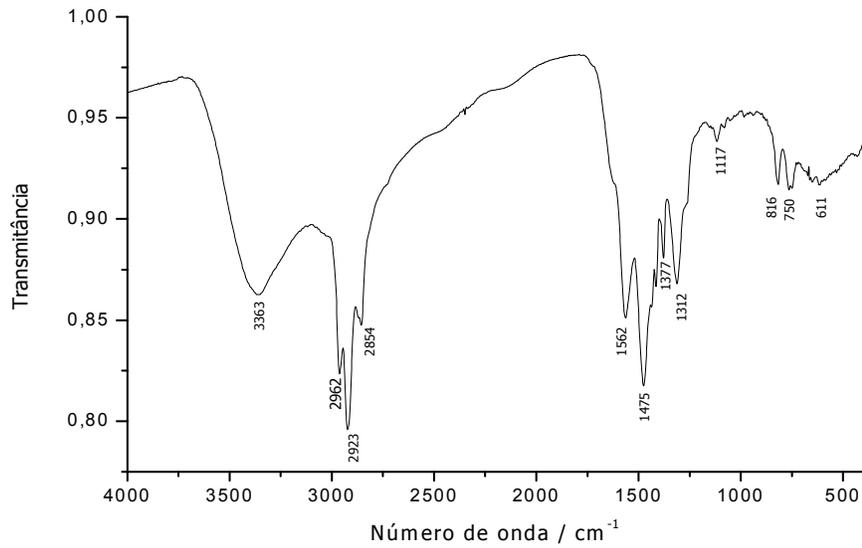
# Ligante I



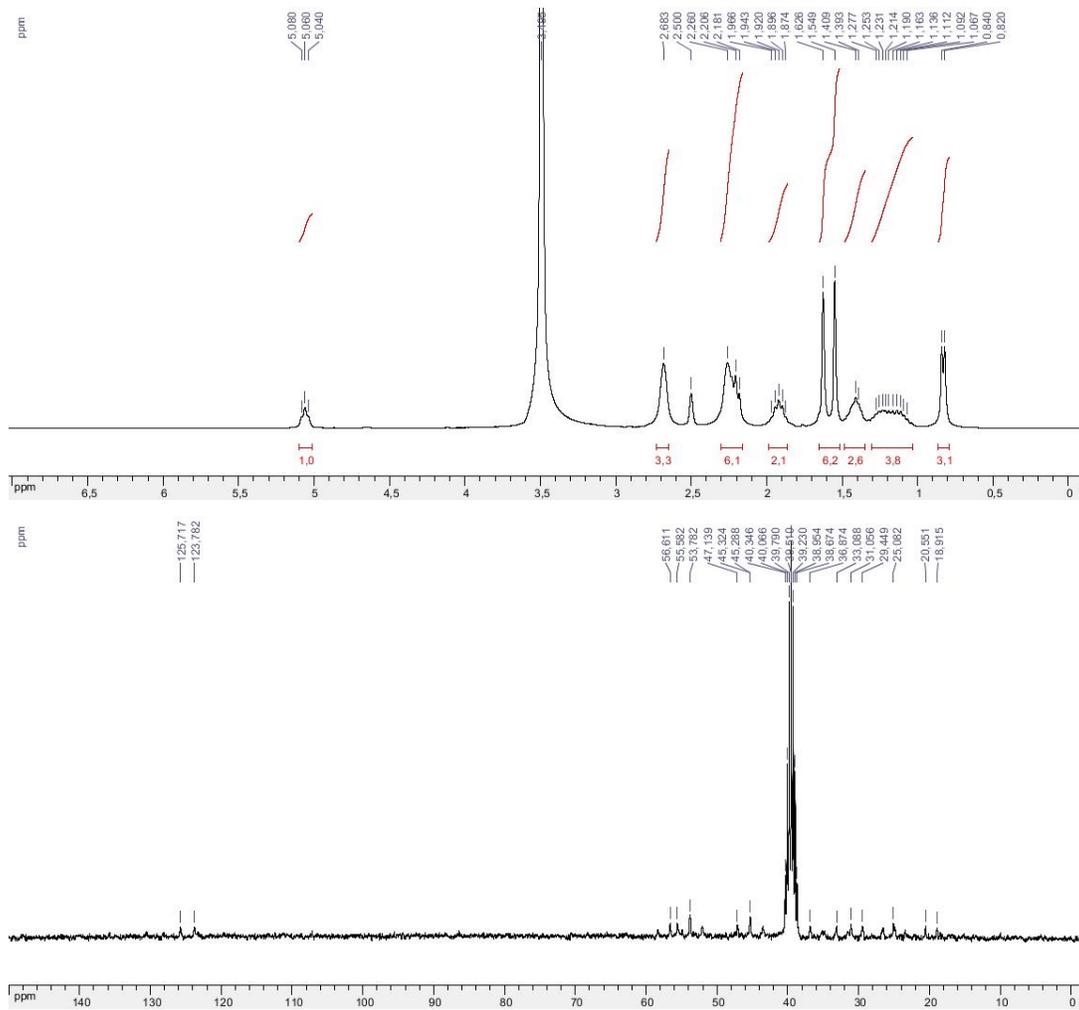
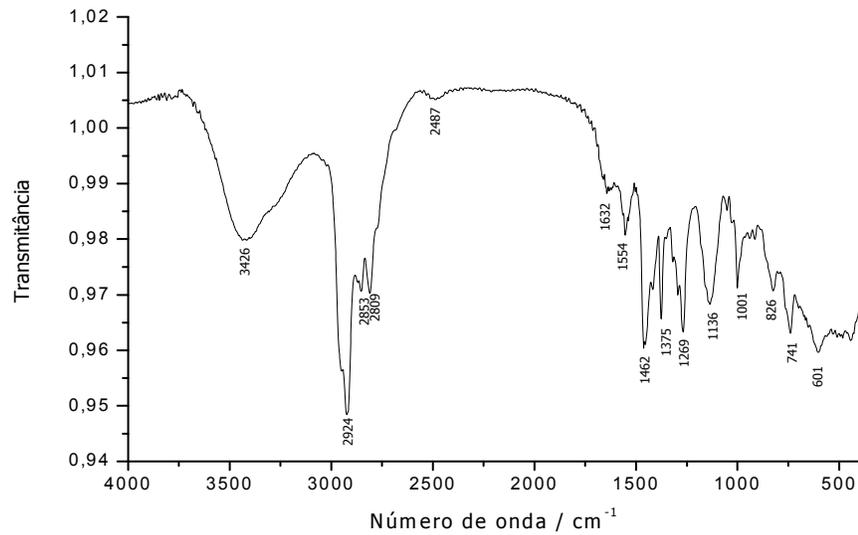
## Ligante m



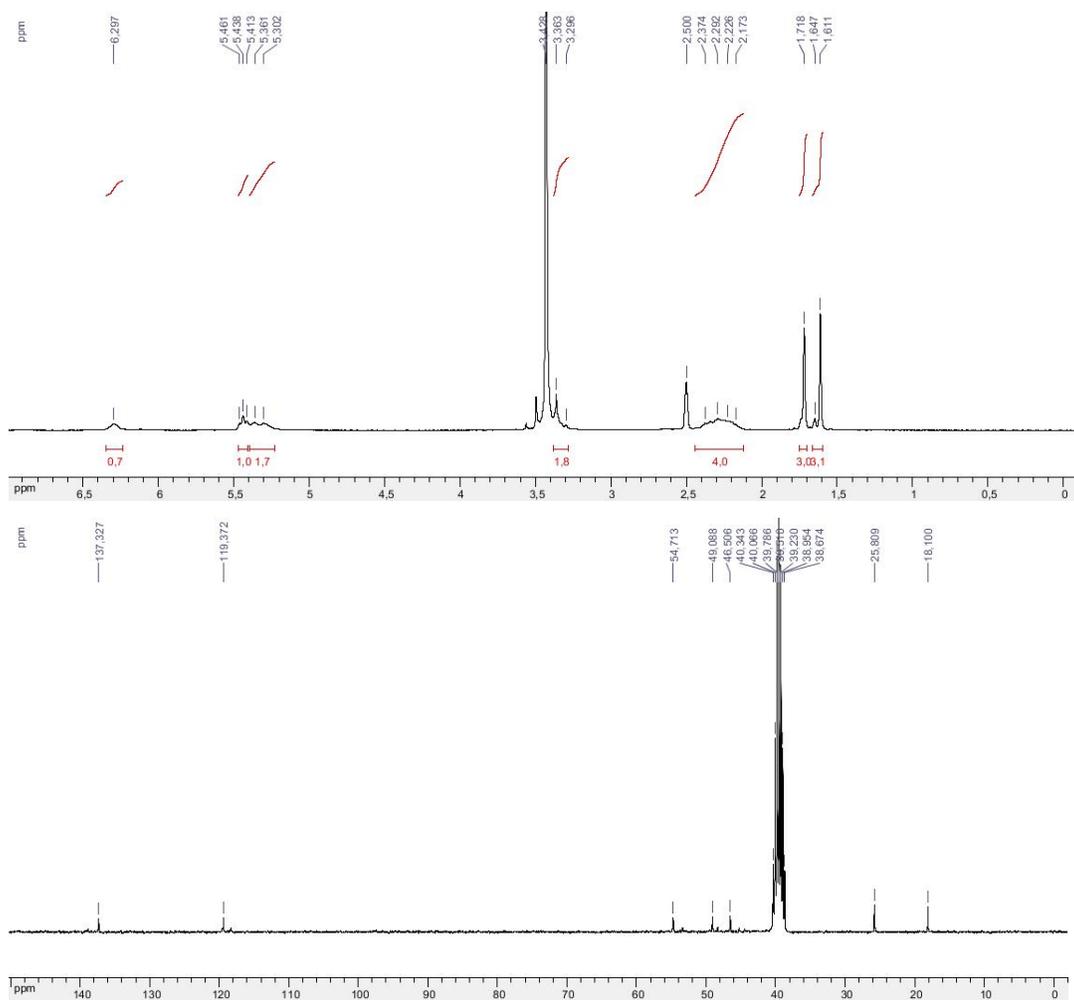
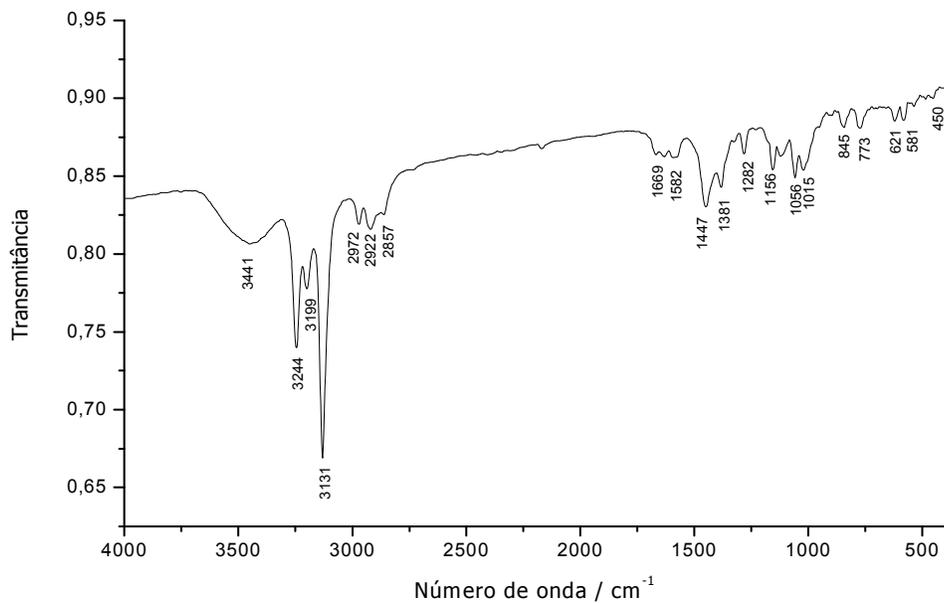
## Ligante n



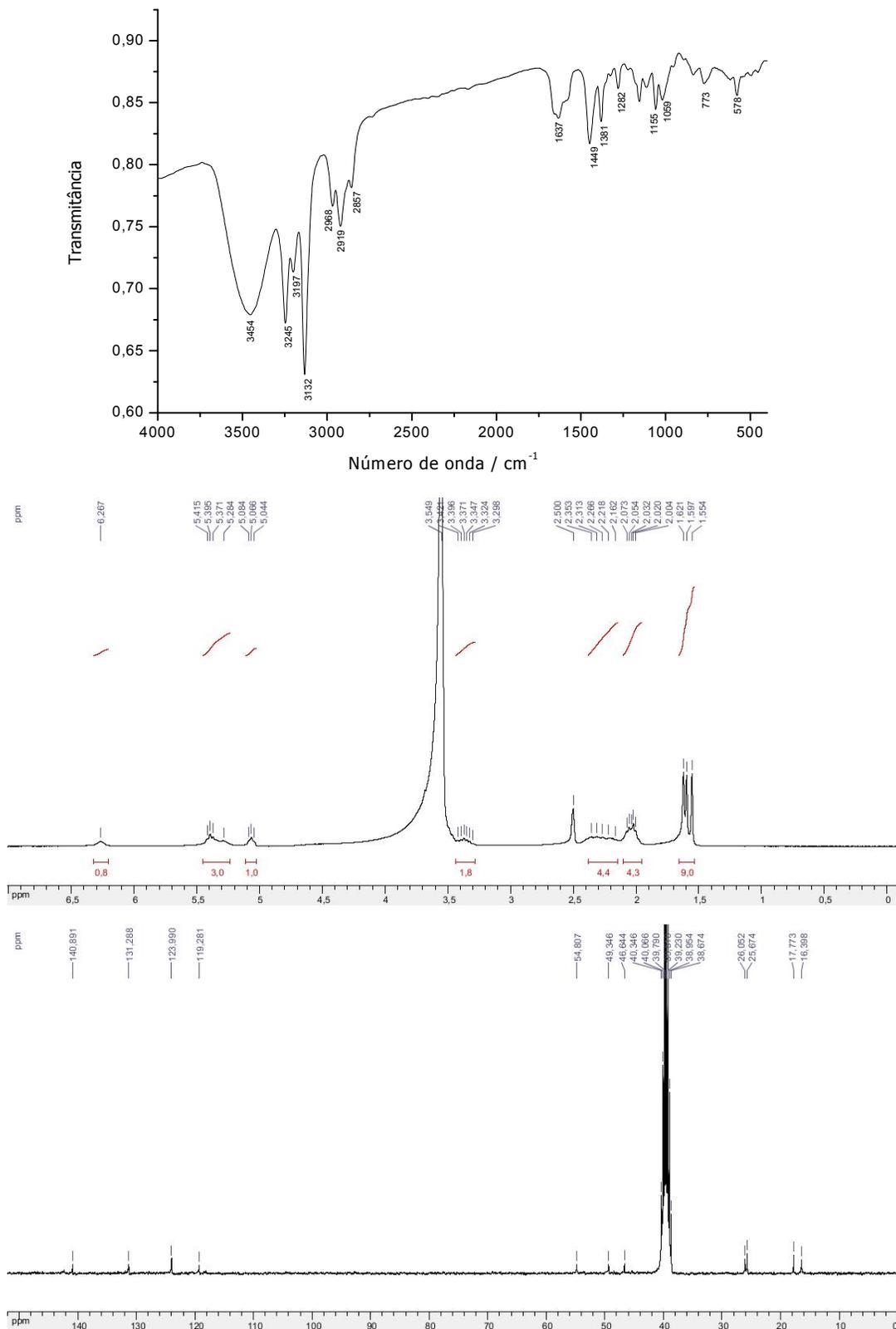
## Ligante o



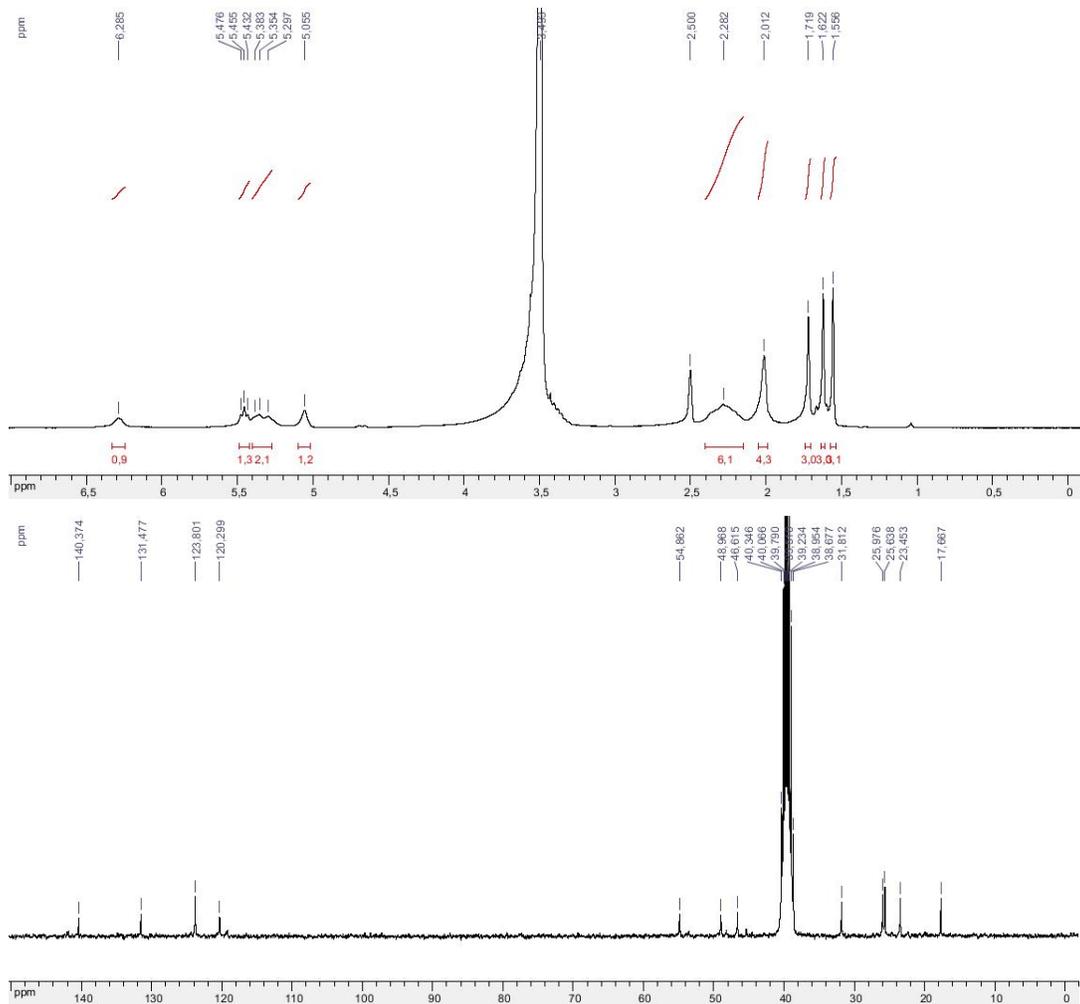
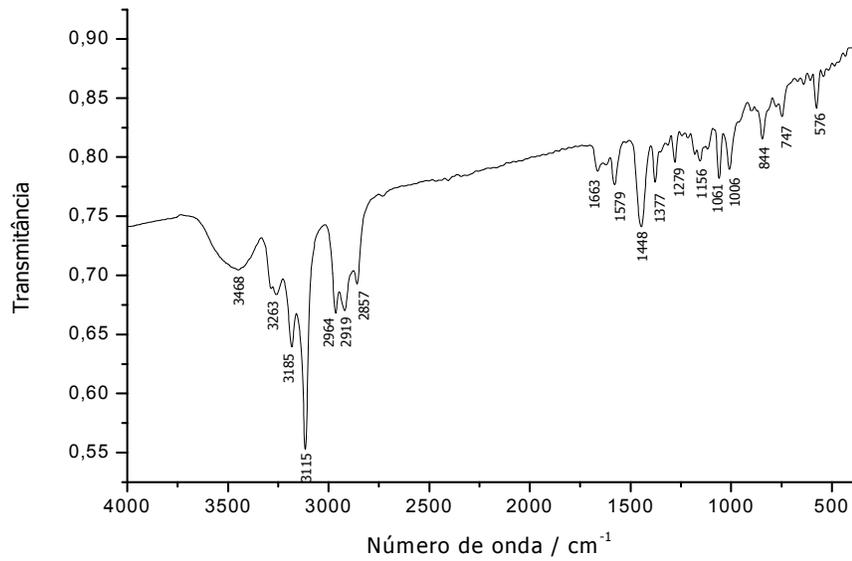
# Complexo 1



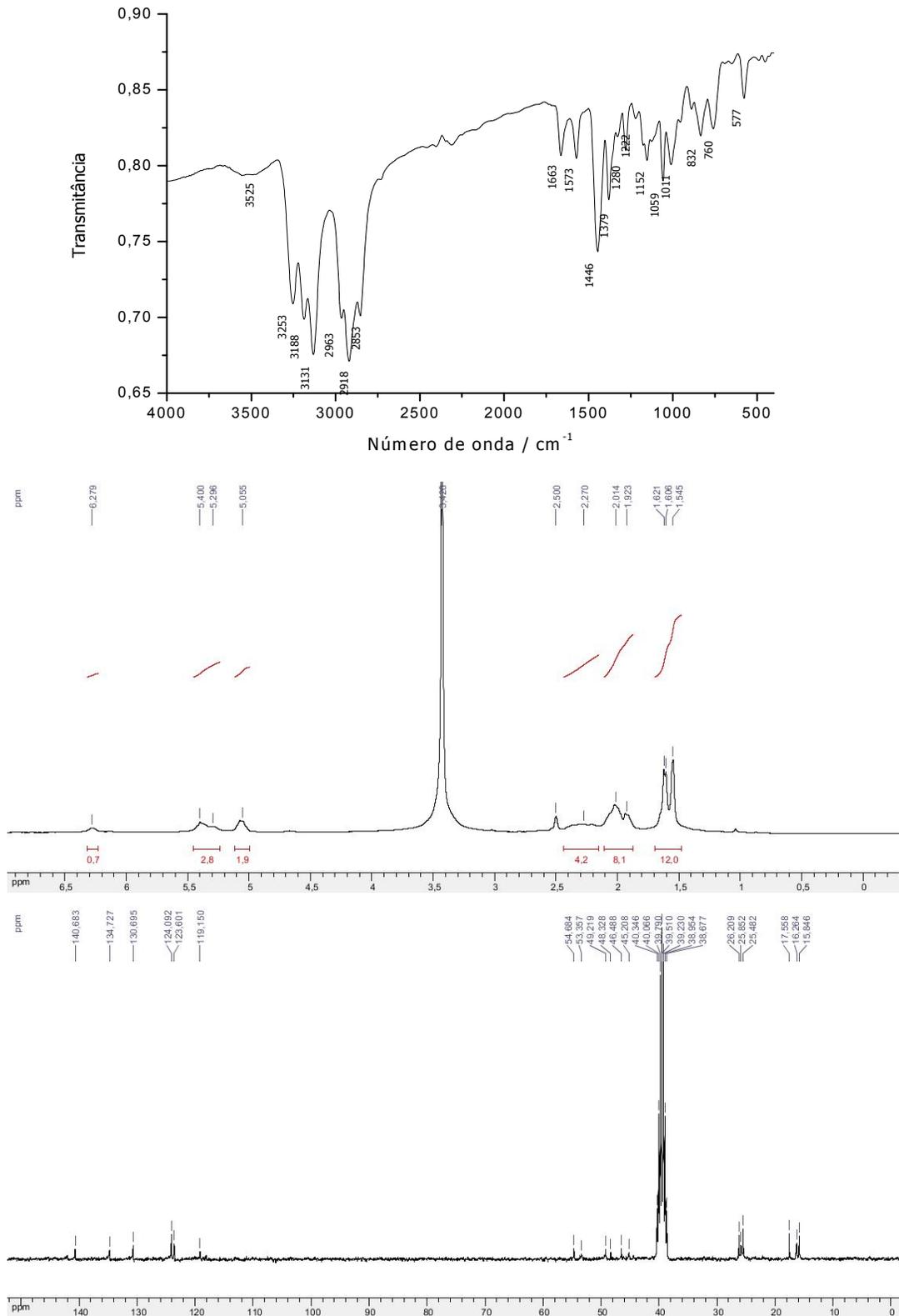
## Complexo 2



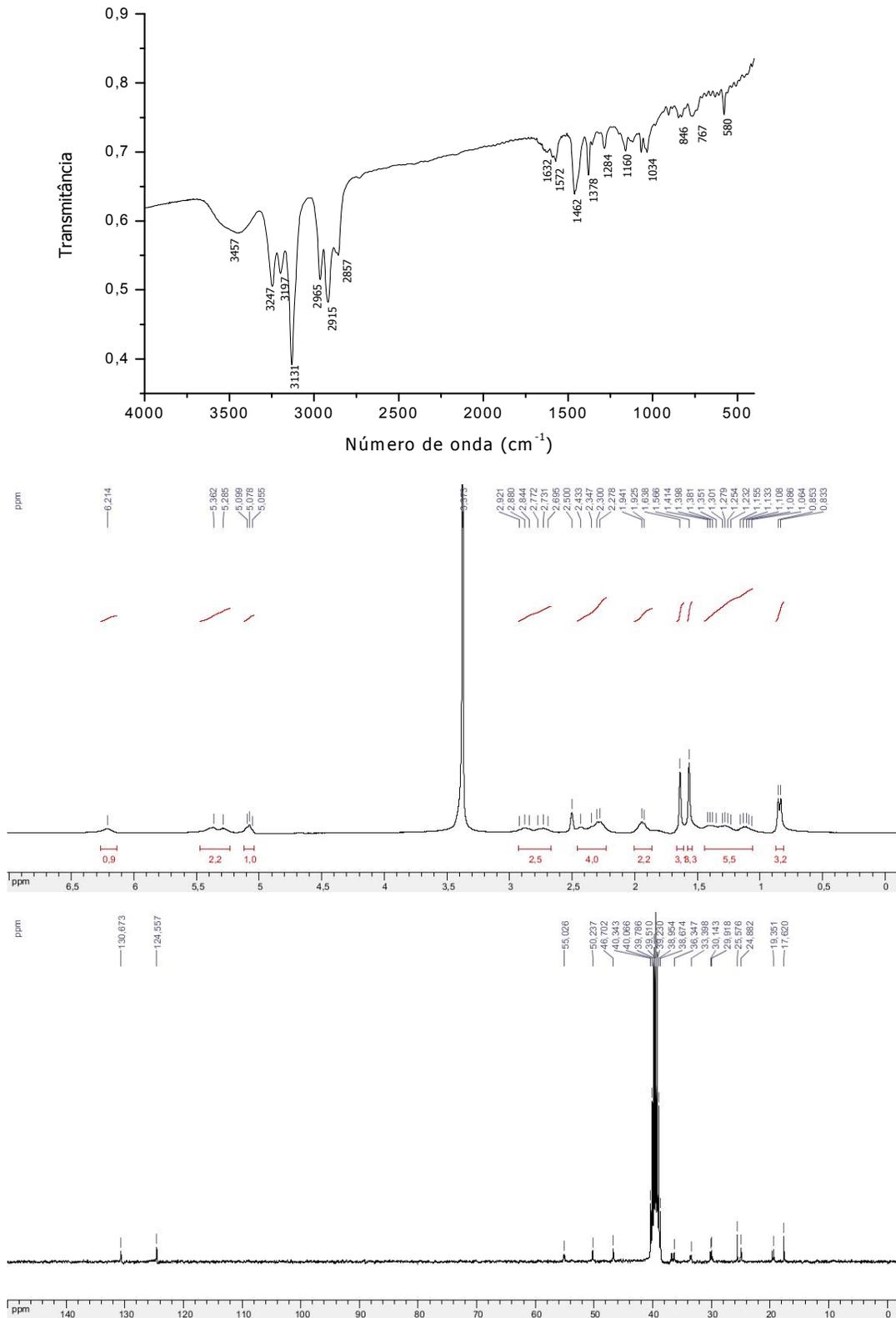
### Complexo 3



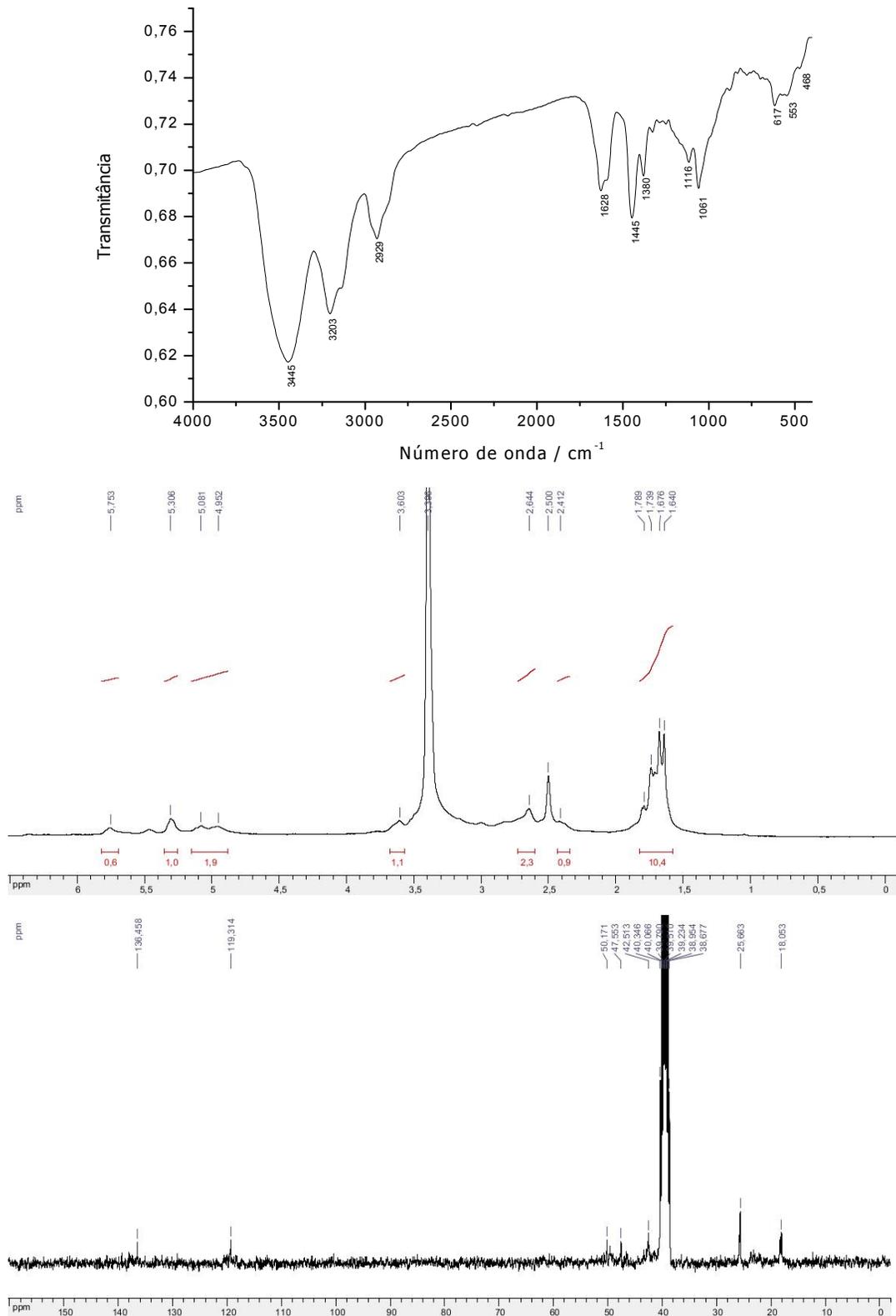
## Complexo 4



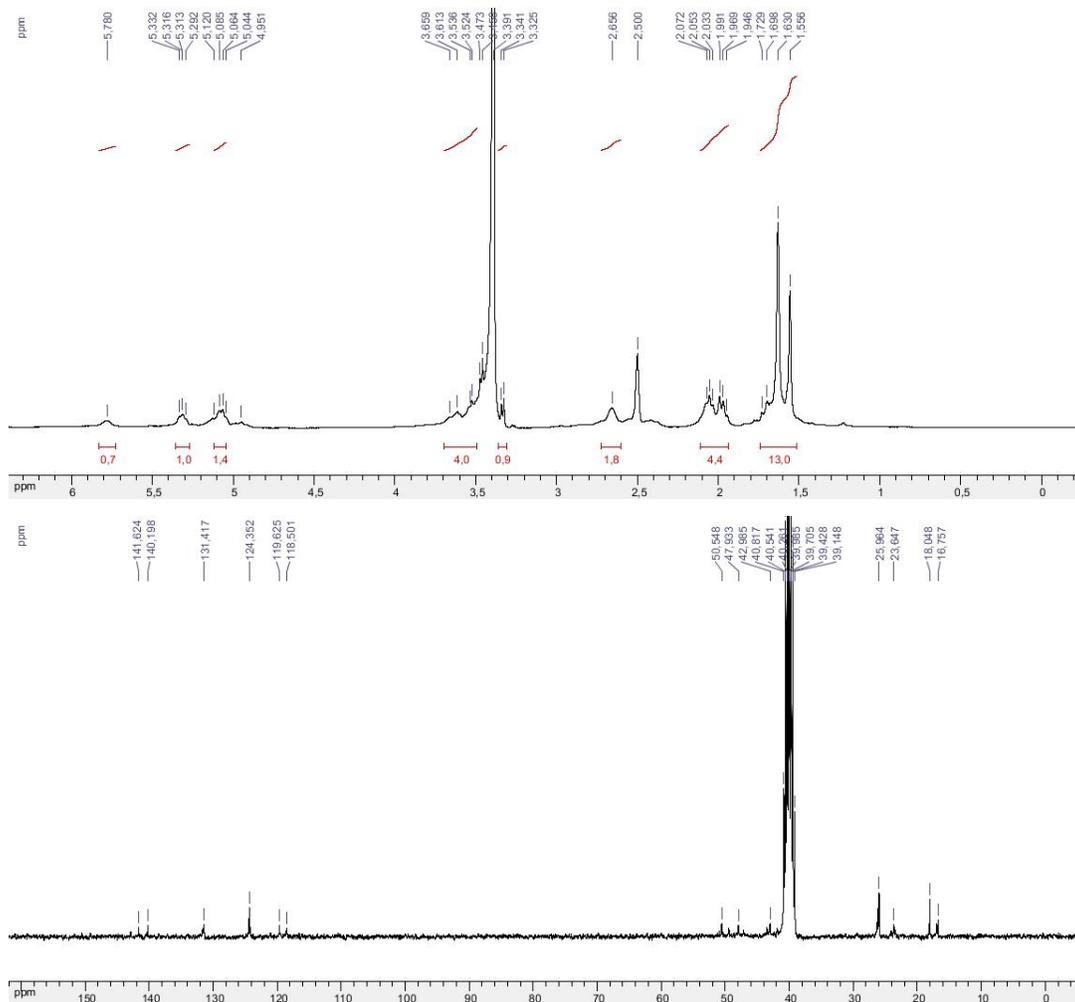
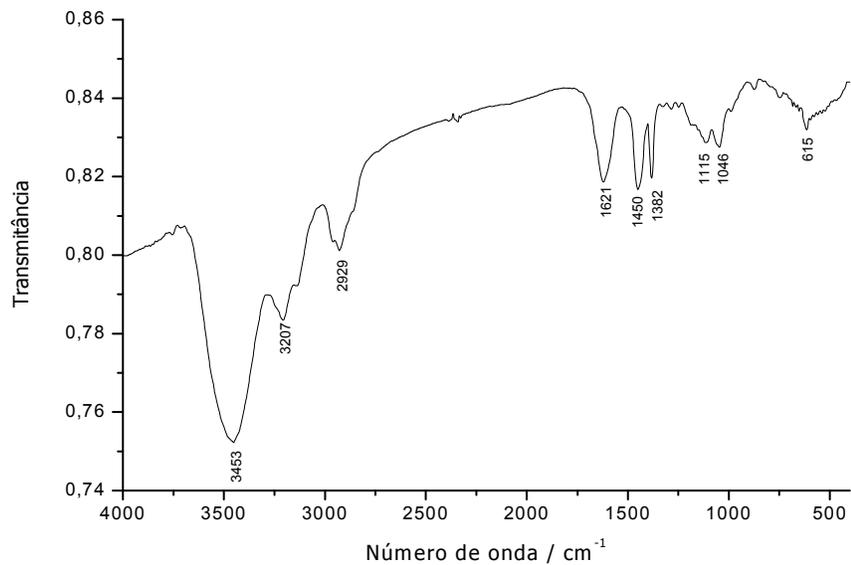
## Complexo 5



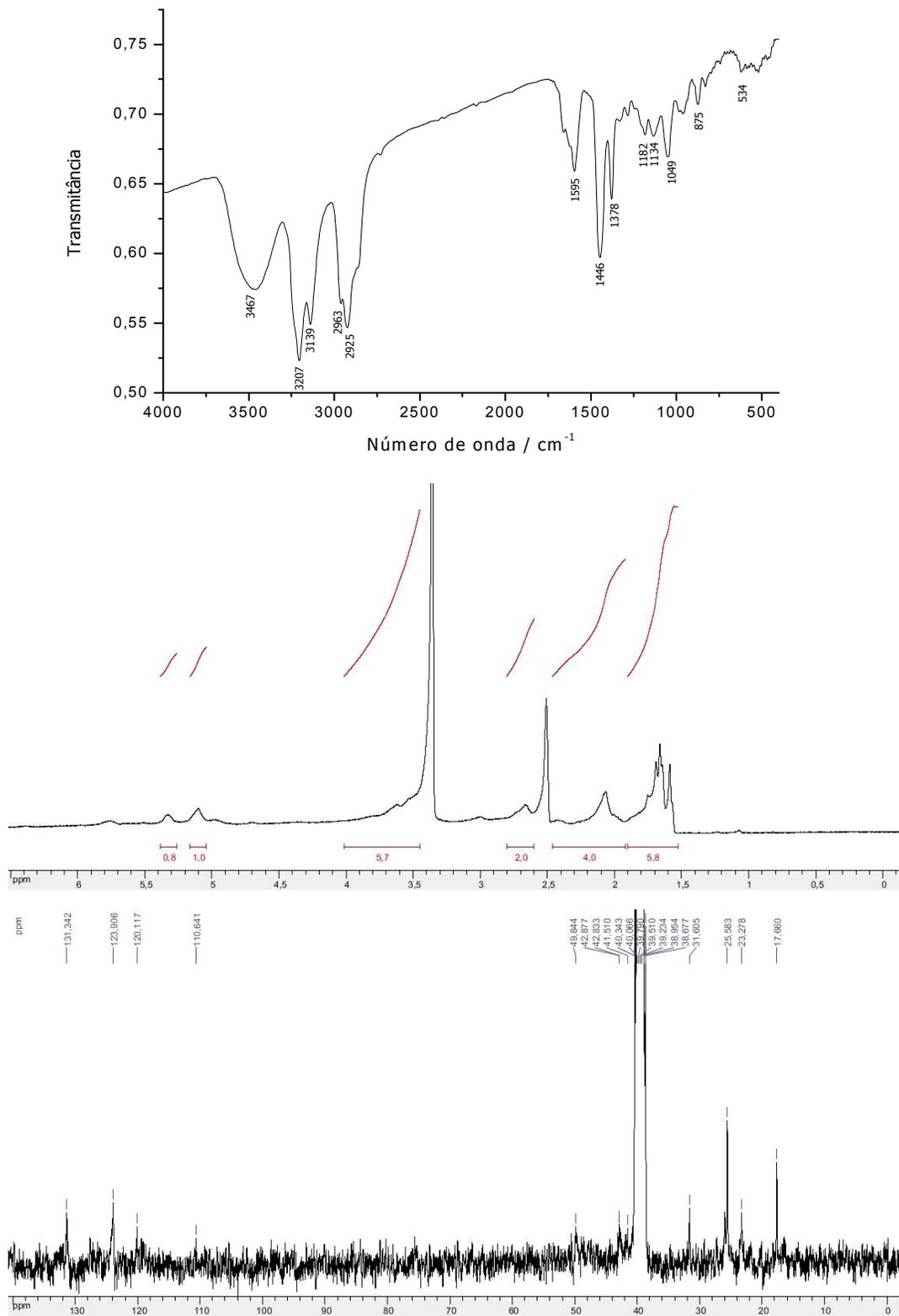
## Complexo 6



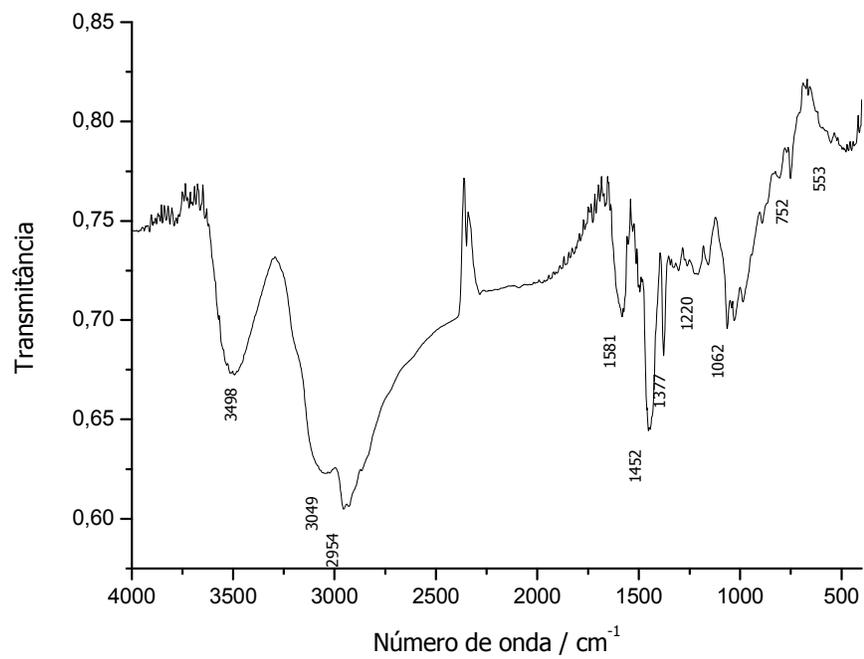
## Complexo 7



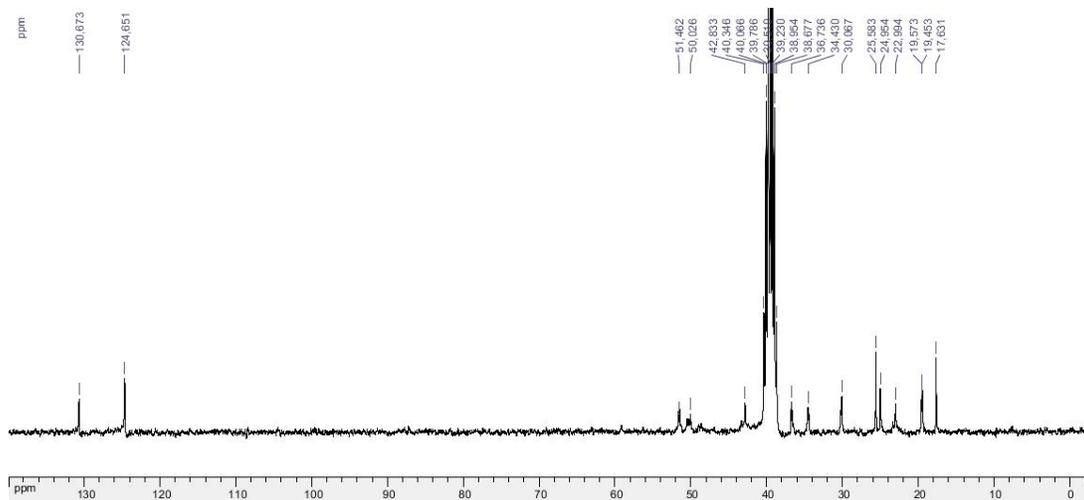
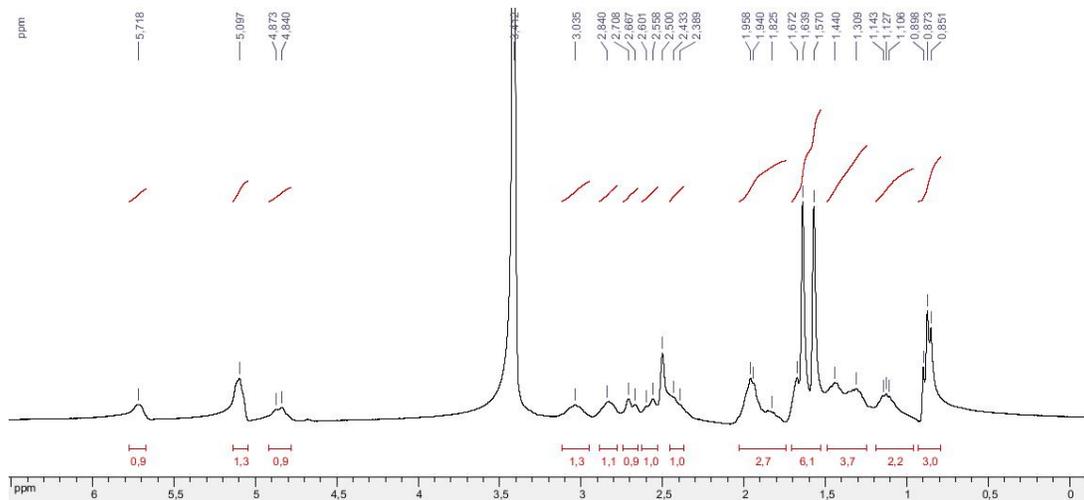
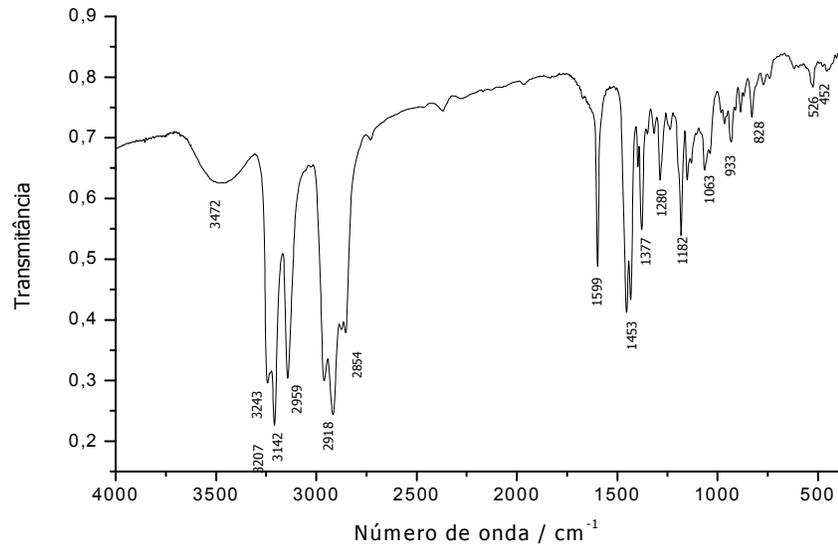
## Complexo 8



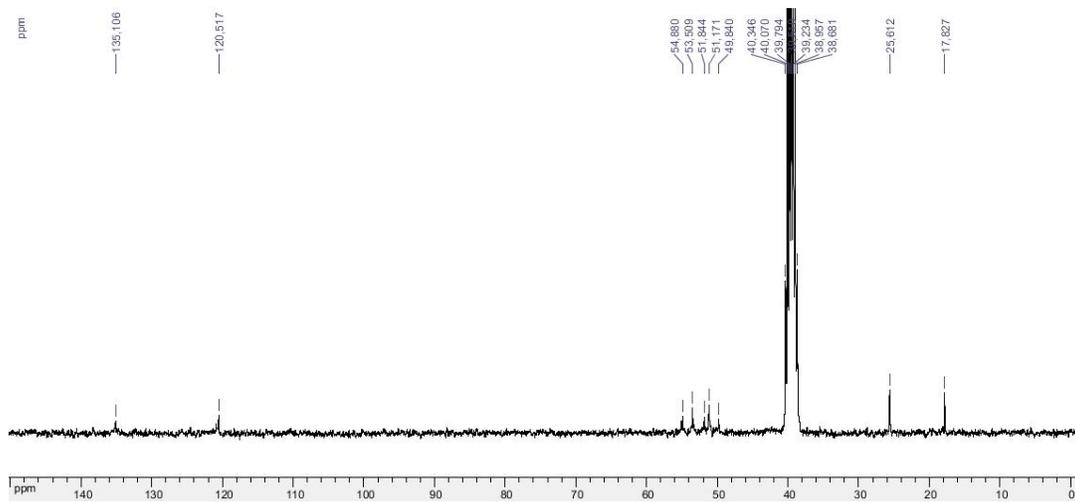
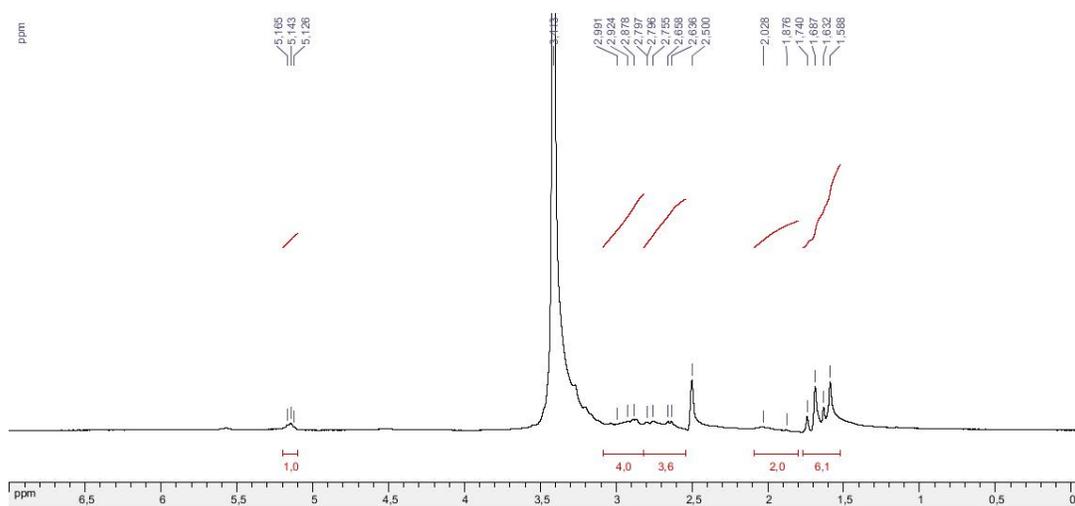
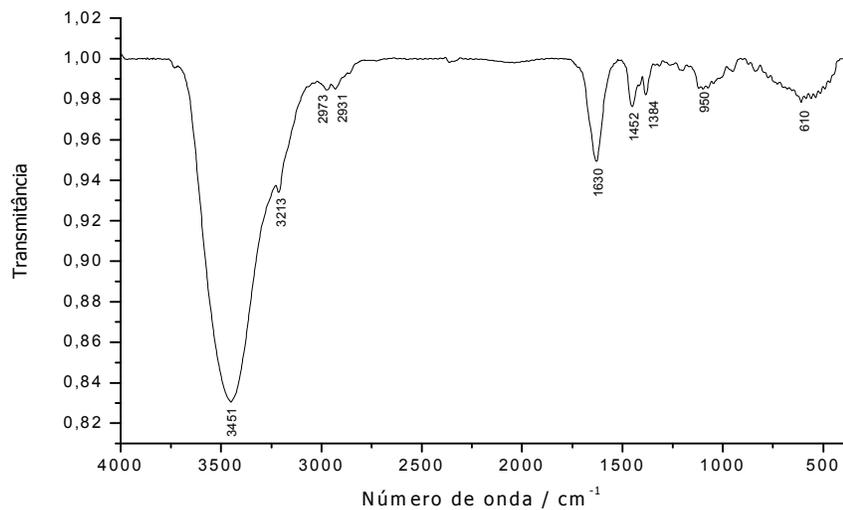
## Complexo 9



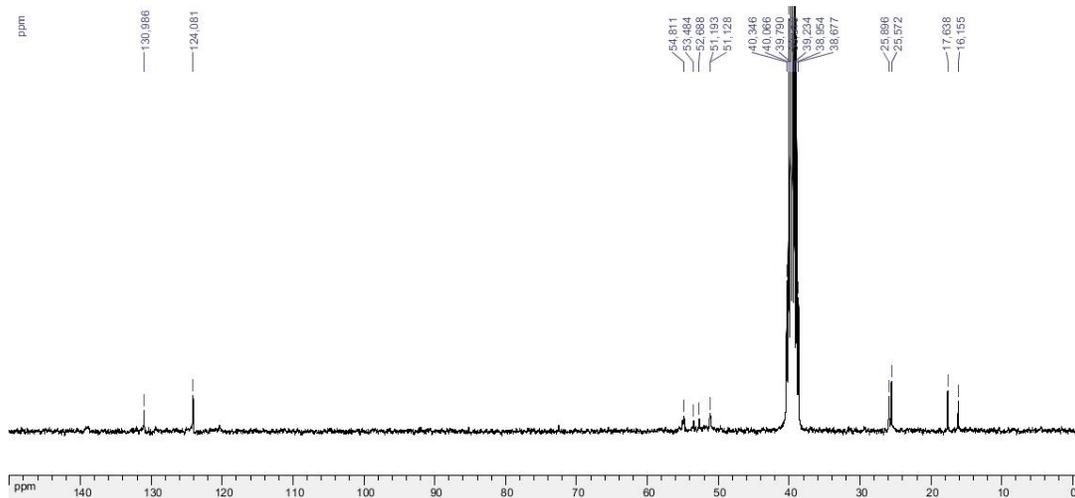
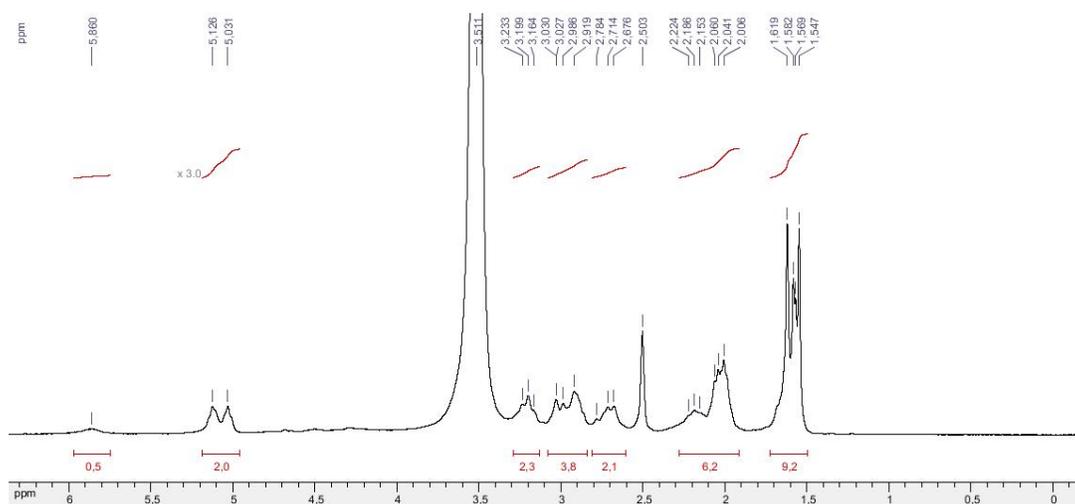
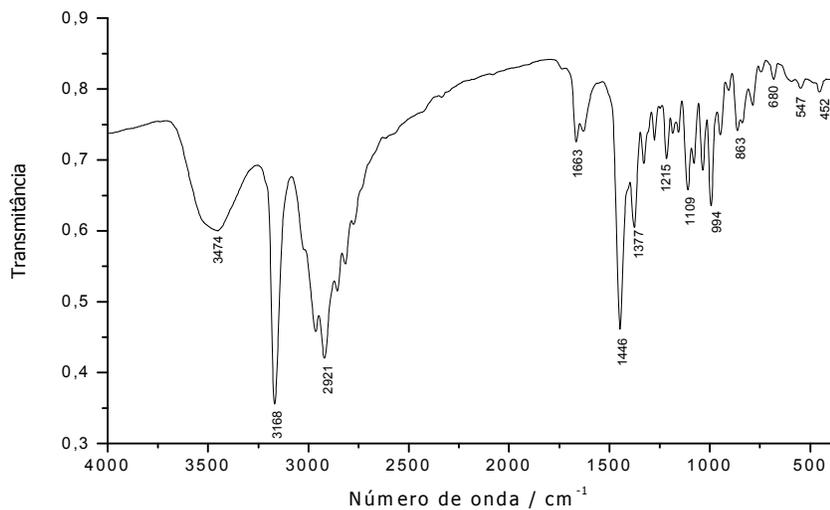
## Complexo 10



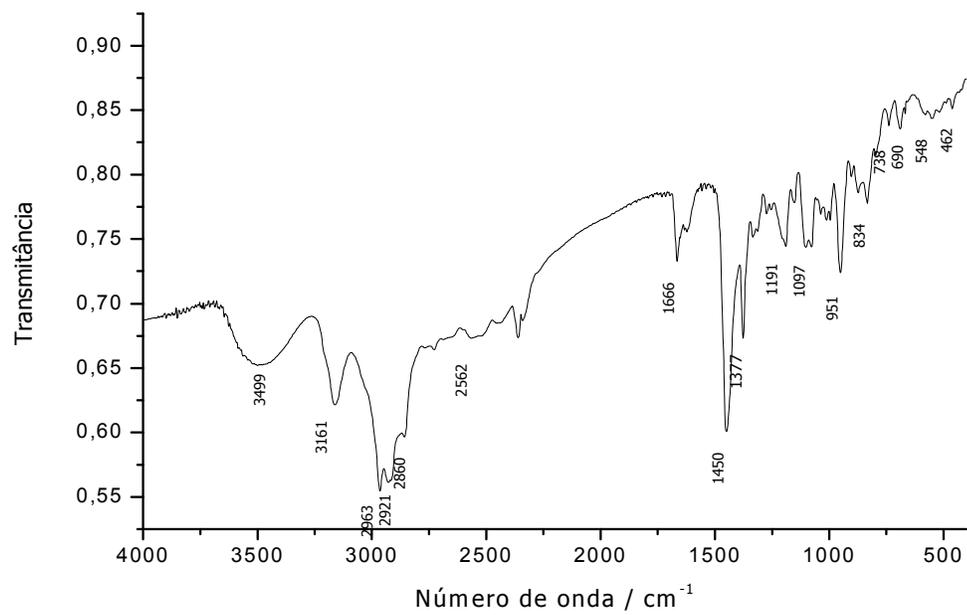
## Complexo 11



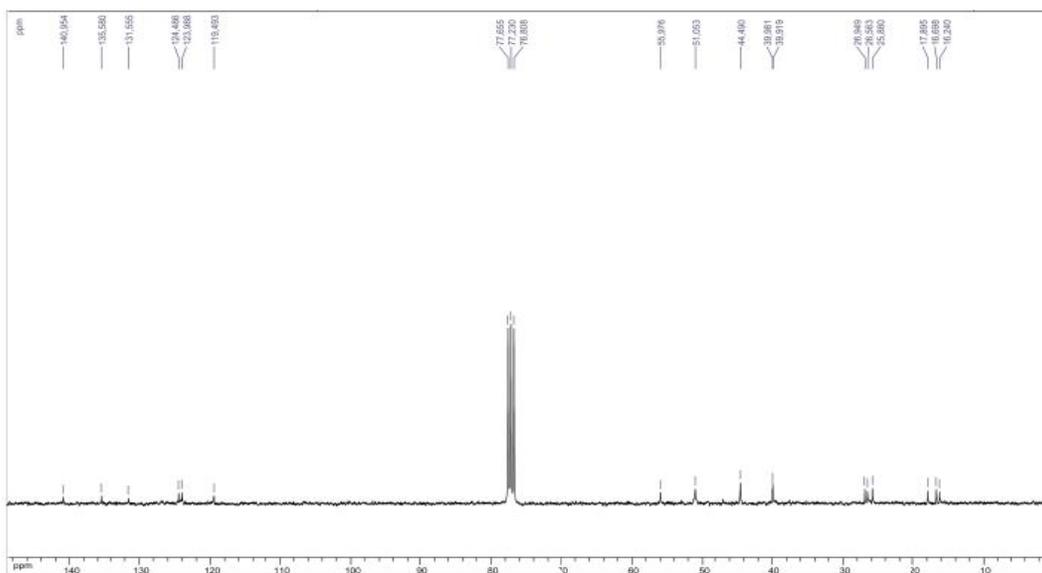
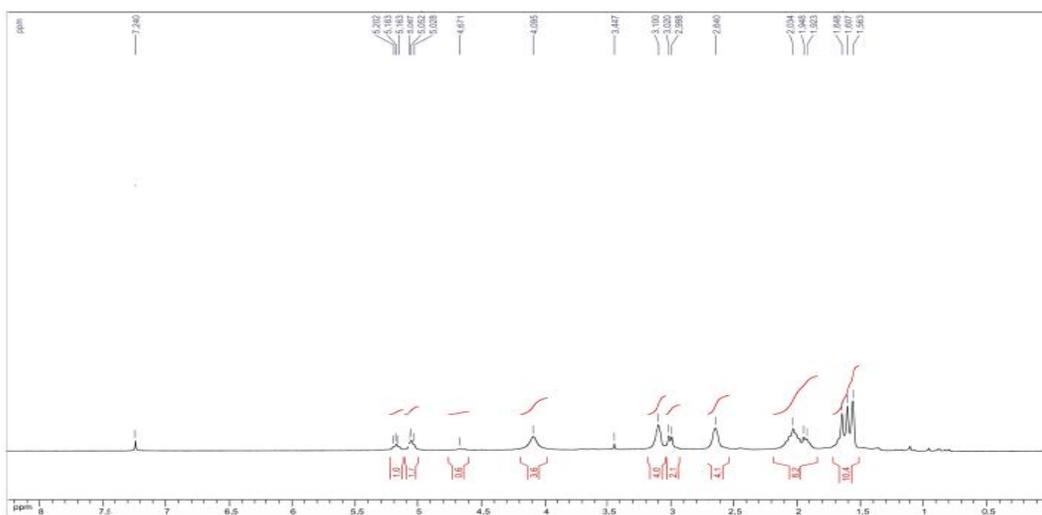
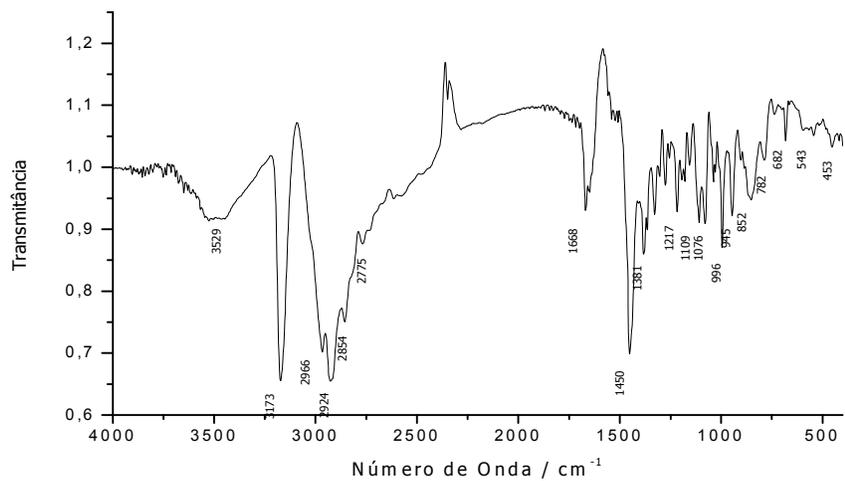
## Complexo 12



## Complexo 13



## Complexo 14



**Complexo 15**