

Universidade Federal de Juiz de Fora
Pós-Graduação em Química

Tatiane Teixeira Tavares

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE PLATINA COM
LIGANTES DIAMINADOS *N*-ALQUILADOS DE CADEIA LONGA CONTENDO
UM GRUPO HIDROXILA**

Juiz de Fora

2010

Tatiane Teixeira Tavares

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE PLATINA COM
LIGANTES DIAMINADOS *N*-ALQUILADOS DE CADEIA LONGA CONTENDO
UM GRUPO HIDROXILA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Química, área de concentração: Química Inorgânica,
Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito
parcial para obtenção do Título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Ana Paula Soares Fontes

Juiz de Fora

2010

Dedico esse trabalho à minha família e amigos que sempre estiveram ao meu lado me apoiando e incentivando diante das dificuldades. A vocês o meu eterno amor e agradecimento.

AGRADECIMENTOS

À Deus, em primeiro lugar, pois sem Ele essa jornada não seria cumprida.

À minha orientadora Ana Paula Soares Fontes, pelos ensinamentos, paciência e incentivo, me proporcionando grandes oportunidades.

Aos meus pais Cleuza e Osvaldo, exemplos de vida, pelo apoio em todas as decisões da minha vida, pelo amor incondicional e grande paciência nos momentos mais difíceis, vocês são meus alicerces. Amo vocês.

Ao meu querido irmão Beto pela sua amizade sincera, pelas conversas francas e principalmente conselhos, te amo.

À minha madrinha Marcilene, minha segunda mãe, pelo amor, incentivo, amizade e companheirismo em todos os momentos.

Ao meu namorado Leandro, que esteve sempre comigo nessa etapa final, me apoiando e principalmente me confortando em todos os momentos. Nos conhecemos em uma fase difícil, mas com paciência e sabedoria estamos acostumando a lidar com todas as dificuldades. Te adoro.

Aos meus amigos Bruna, Elgte, Léo, Juninho, Betim e Celso pela amizade sincera, carinho, pelas divertidas horas de almoço no RU, e principalmente pela ajuda em todos os momentos que precisei. Vocês conquistaram um espaço importante no meu coração.

À minha amiga Renatinha, uma verdadeira irmã, que sempre me proporcionou bons momentos, pelo companheirismo e paciência debaixo do mesmo teto.

Aos amigos do lab 2, Heveline, Lígia, Gui, Gláucia, Arthur, Marcelo, Knop, Marinez e Danilo que sempre me proporcionaram momentos agradáveis no ambiente de trabalho, construindo também uma bela amizade. Em especial, à Carol, pela amizade sincera e principalmente pela ajuda na síntese dos compostos.

A todos os colegas do NUPEQ e do NEQC, que de alguma forma, fizeram parte destes anos de trabalho, foi muito bom ter conhecido e convivido com vocês, sentirei saudades.

Aos professores do departamento de química da UFJF em especial ao professor Richard e à professora Mara pelo apoio, orientação nas sínteses dos compostos e ajuda em todas as dificuldades.

A todos os tios, primos e amigos da minha querida cidade, que torceram por mim e comemoraram cada conquista, agradeço o carinho de todos. Em especial à Didinha, Diego,

Lucas, Cris, Ná, Ninha, Raquel, Amanda, Poly, Vanessinha, Nanda, Marina e Larissa pelas longas conversas, risadas e saídas.

À CNPQ pela bolsa concedida.

Por fim, a todos que de uma forma direta ou indireta contribuíram para realização desse trabalho.

MUITO OBRIGADA!!

“Há mais pessoas que desistem do que pessoas que fracassam”

Henry Ford

RESUMO

O câncer, atualmente, é considerado como uma das principais causas de óbito no mundo todo. O tratamento desta disfunção pode ser realizado através da radioterapia, cirurgia e quimioterapia. A partir da descoberta da atividade anticancerígena da cisplatina, a investigação a respeito do uso de complexos metálicos como fármacos cresceu de forma relevante. No intuito de melhorar o espectro de atividade antitumoral, diminuir os efeitos colaterais e a resistência celular, a síntese de complexos de platina têm sido de grande interesse em pesquisas científicas. Neste contexto, o presente trabalho visa obter novos complexos de platina com potencial atividade biológica. Foi realizada a síntese de complexos utilizando ligantes diaminados de cadeia longa possuindo hidroxilas substituintes. Nosso grupo de pesquisa tem estudado complexos que se diferenciam destes pela ausência da hidroxila. O objetivo do grupo de pesquisa é o de estudar a interferência destes novos ligantes na atividade destes compostos, tendo em vista que a presença da hidroxila poderá afetar a polaridade do complexo e, conseqüentemente, sua interação com biomoléculas e a membrana celular. O presente trabalho descreve a preparação de novos complexos de platina(II) e platina(IV) com ligantes diaminados *N*-alquilados de cadeia longa contendo um grupo hidroxila derivados da 1,2-etanodiamina e 1,3-propanodiamina. Para a caracterização dos compostos foram utilizadas técnicas de análise como: espectroscopia na região do infravermelho, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , RMN de ^{195}Pt e análise elementar.

Palavras chave: Complexos de Platina. Diaminas. Agentes Antitumorais.

ABSTRACT

Cancer is considered one of the main causes of death around the world. This disease can be treated using radiotherapy, surgery, and chemotherapy. Since the discovery of the anticancer activity of cisplatin, studies involving the use of metal complexes as drugs have grown substantially. Aiming to improve the spectrum of antitumor activity, to decrease side effects and cellular resistance, the synthesis of platinum complexes is considered of great importance. In this context, the principal objective of the present work is to obtain novel platinum complexes with potential biological activity. The syntheses of the complexes involved the use of long alkyl chain diamine ligands having an hydroxyl substituent. Our research group has previously studied complexes, which lacked an hydroxyl group, that differ from those presented herein. We are interested in investigating the impact of the new ligands on the activity of the complexes, considering that the presence of the hydroxyl group could affect the polarity of the complex and consequently, its interaction with biomolecules and the cellular membrane. The present work describes the preparation of novel platinum(II) and platinum(IV) complexes having as ligands long chain, *N*-alkyl derivatives of 1,2-ethanediamine and 1,3-propanediamine with an hydroxyl group. The complexes were characterized by IR, ^1H , ^{13}C and ^{195}Pt NMR spectroscopy, and elemental analysis.

Key-words: Platinum Complexes. Diamines, Antitumor Agents.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.1.1	Célula normal e célula cancerosa.....	15
Figura 1.1.2	Tipos de câncer mais incidentes, estimados para os anos de 2008 e de 2009, na população brasileira.....	16
Figura 1.1.3	Compostos orgânicos utilizados no tratamento do câncer.....	17
Figura 1.2.1	Cisplatina.....	18
Figura 1.2.2	Análogos da cisplatina.....	19
Figura 1.2.3	Picoplatina.....	20
Figura 1.4.1	Esquema de hidrólise da cisplatina.....	23
Figura 1.4.2	Caminho citotóxico da cisplatina na célula.....	24
Figura 1.4.3	Tetranucleotídeo, evidenciando os possíveis sítios de ligação da cisplatina.....	25
Figura 1.4.4	Representação dos modos de interação da platina com o DNA.....	26
Figura 1.5.1	Complexos de platina(IV).....	27
Figura 1.6.1	Complexos polinucleares de platina.....	29
Figura 3.1.1	Representação esquemática da síntese dos mesilatos.....	65
Figura 3.1.2	Espectro de I.V. do monomesilato 1.....	66
Figura 3.1.3	Espectro de RMN de ^1H do monomesilato 1.....	67
Figura 3.2.1	Representação esquemática da síntese dos ligantes derivados da 1,2-etanodiamina.....	68
Figura 3.2.2	Espectro de I.V. do ligante 6.....	69
Figura 3.2.3	Espectro de RMN de ^1H do ligante 6.....	70
Figura 3.2.4	Espectro de RMN de ^{13}C do ligante 6.....	71
Figura 3.3.1	Representação esquemática da síntese dos ligantes derivados da 1,3-propanodiamina.....	72
Figura 3.3.2	Espectro de I.V. do composto 10.....	73
Figura 3.3.3	Espectro de RMN de ^1H do ligante 10.....	74
Figura 3.3.4	Espectro de RMN de ^{13}C do ligante 10.....	75
Figura 4.1.1	Representação esquemática da síntese dos complexos de platina(II) com derivados da 1,2-etanodiamina.....	76
Figura 4.1.2	Espectro de I.V. do composto 14.....	77
Figura 4.1.3	Espectro de RMN de ^1H do composto 14.....	78

Figura 4.1.4	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 14.....	79
Figura 4.1.5	Espectro de RMN de ^{195}Pt do complexo 14.....	80
Figura 4.2.1	Representação esquemática da síntese dos complexos de platina(II) com derivados da 1,2-etanodiamina.....	81
Figura 4.2.2	Espectro de I.V. do composto 18.....	82
Figura 4.2.3	Espectro de RMN de ^1H do composto 18.....	83
Figura 4.2.4	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 18.....	84
Figura 5.1.1	Representação esquemática da síntese dos complexos de platina(II) com derivados da 1,3-propanodiamina com iodetos.....	85
Figura 5.1.2	Espectro de I.V. do composto 21.....	86
Figura 5.1.3	Espectro de RMN de ^1H do composto 21.....	87
Figura 5.1.4	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21.....	88
Figura 5.1.5	Espectro de RMN de ^{195}Pt do composto 21.....	89
Figura 5.2.1	Representação esquemática da síntese dos complexos de platina(II) com derivados da 1,3-propanodiamina com cloretos.....	90
Figura 5.2.2	Espectro de I.V. do composto 25.....	91

LISTA DE TABELA

Tabela 2.9.1 Rendimentos das novas reações de obtenção dos monomesilatos.....	42
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CCDS = Cromatografia em camada delgada de sílica gel

CD₃OD = Metanol deuterado

CDCl₃ = Clorofórmio deuterado

DMSO = Dimetilssulfóxido

DMSO-*d*₆ = Dimetilssulfóxido deuterado

DNA = Ácido desoxirribonucleico

EtOH = Etanol

INCA = Instituto Nacional do Câncer

IV = Infravermelho

m = Multiplete

MHz = Megahertz

mmol = milimol

NEt₃ = Trietilamina

ppm = partes por milhão

quint = Quinteto

RMN de ¹³C = Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

RMN de ¹⁹⁵Pt = Ressonância Magnética Nuclear de Platina

RMN de ¹H = Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RNA = Ácido ribonucleico

sl = Singleto

t = Tripleto

THF = Tetraidrofurano

TMS = Tetrametilsilano

δ = Deslocamento químico

SUMÁRIO

Capítulo 1 Introdução	14
1.1 Câncer.....	14
1.2 Complexos de Platina.....	17
1.3 Relação Estrutura e Atividade dos Complexos.....	20
1.4 Mecanismo de Ação da Cisplatina.....	22
1.5 Complexos de Platina(IV).....	26
1.6 Complexos Multinucleares de Platina(II).....	28
1.7 Aspectos Clínicos.....	30
1.8 Objetivos.....	30
Capítulo 2 Parte Experimental	31
2.1 Reagentes e Métodos Instrumentais.....	31
2.2- Espectros de Absorção na Região do Infravermelho.....	32
2.3 Faixa de Fusão e de Decomposição.....	32
2.4 Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e de ^{195}Pt	32
2.5 Análise Elementar.....	32
2.6 Síntese dos Ligantes <i>N</i> -alquilados Derivados da 1,2-Etanodiamina.....	33
2.7 Dados e Caracterização dos Monomesilatos.....	34
2.8 Dados e Caracterização dos Ligantes Derivados da 1,2-Etanodiamina.....	38
2.9 Síntese dos Ligantes <i>N</i> -alquilados derivados da 1,2-Propanodiamina.....	42
2.10 Dados e caracterização dos Ligantes Derivados da 1,3-Propanodiamina.....	44
2.11 Síntese dos Complexos de Platina(II) com Derivados da 1,2-Etanodiamina.....	48
2.12 Dados e Caracterização dos Complexos de Platina(II) com Derivados da 1,2-Etanodiamina.....	48
2.13 Síntese dos Complexos de Platina(IV) com Derivados da 1,2-Etanodiamina..	53
2.14 Dados e Caracterização dos Complexos de Platina(IV) com Derivados da 1,2-Etanodiamina.....	53
2.15 Síntese dos Complexos de Platina(II) com Derivados da 1,3-Propanodiamina e Iodeto.....	58
2.16 Dados e caracterização dos Complexos de Platina(II) com Derivados s da 1,3-Propanodiamina e Iodeto.....	58

2.17 Síntese dos Complexos de Platina(II) com Derivados da 1,3-Propanodiamina e Cloreto.....	63
2.18 Dados e Caracterização dos Complexos de Platina(II) com Derivados da 1,3-Propanodiamina e Cloreto.....	63
Capítulo 3 Ligantes Diaminados.....	65
3.1 Monomesilatos.....	65
3.2 Ligantes Derivados da 1,2-Etanodiamina.....	68
3.3 Ligantes Derivados da 1,3-Propanodiamina.....	72
Capítulo 4 Complexos de Platina com Derivados da 1,2-Etanodiamina.....	76
4.1 Complexos de Platina(II) com Derivados da 1,2-Etanodiamina.....	76
4.2 Complexos de Platina(IV) com Derivados da 1,2-Etanodiamina.....	81
Capítulo 5 Complexos de Platina com Derivados da 1,3-Propanodiamina.....	85
5.1 Complexos de Platina(II) com Derivados da 1,3-Propanodiamina com Iodeto.....	85
5.2 Complexos de Platina(II) com Derivados da 1,3-Propanodiamina com Cloreto.....	90
Capítulo 6 Conclusões.....	92
Capítulo 7 Referências Bibliográficas.....	93
Anexo.....	100

1 INTRODUÇÃO

O envolvimento de íons metálicos e seus compostos na medicina ganhou novo impulso após a demonstração da atividade anticancerígena de complexos contendo platina por Rosenberg e colaboradores no final dos anos 60 (Rosenberg *et al.*, 1969; Higby, Wallace e Holland, 1973). Atualmente os compostos de platina possuem uma importante participação no desenvolvimento desta área, ocupando um lugar de destaque no cenário científico (Hambley, 2007).

1.1 CÂNCER

A palavra câncer vem do latim “cancer”, que significa caranguejo. Esse nome se deve à semelhança entre as pernas do crustáceo e os vasos do tumor, que se infiltram nos tecidos sadios do corpo. Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 disfunções que têm em comum o crescimento desordenado de células que tem a capacidade de invadir os órgãos e tecidos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo, fato esse conhecido como metástase.

Estas células dividem-se rapidamente, determinando a formação de tumores, que são o acúmulo de células cancerosas. Por outro lado, um tumor benigno significa simplesmente uma massa localizada de células que se multiplicam e se assemelham ao seu tecido original, raramente constituindo um risco de vida. As causas do câncer são diversas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando ambas diretamente correlacionadas. As causas externas referem-se ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de uma sociedade ou indivíduo. Enquanto as causas internas são, na sua grande maioria, geneticamente pré-determinadas, estando ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas (INCA, 2009). Na Figura 1.1.1 temos a ilustração de uma célula normal e uma célula cancerosa.

O câncer pode ser classificado de acordo com o órgão ou tipo de célula no qual se iniciou, podendo ser agrupado por categorias, sendo que as principais incluem:

✓ Carcinoma: É o tipo mais comum de câncer, originado de células que revestem o corpo, incluindo a pele e uma série de revestimentos internos, como os da boca, garganta, brônquios, esôfago, estômago, intestino, bexiga, útero e ovários, e os revestimentos dos dutos mamários, próstata e pâncreas.

- ✓ Sarcoma: Origina-se de tecidos de suporte em vez dos de revestimento, tais como ossos, tecido gorduroso, músculo e tecido fibroso de reforço, encontrados na maior parte do corpo.
- ✓ Leucemia: Origina-se de células da medula óssea que produzem as células sanguíneas brancas.
- ✓ Linfoma e Mieloma: são cânceres que se originam das células do sistema imunológico.
- ✓ Glioma: Origina-se a partir de células do tecido de suporte cerebral ou da medula espinhal.

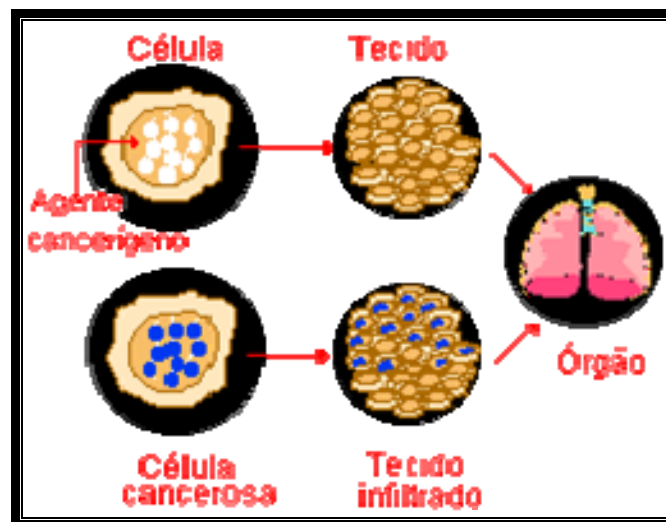


Figura 1.1.1 Célula normal e célula cancerosa

De acordo com o INCA (INCA, 2009), Instituto Nacional do Câncer, no ano de 2005, de um total de 58 milhões de mortes ocorridas no mundo todo, o câncer foi responsável por 7,6 milhões, o que representou 13% de todas as mortes da população mundial. Os principais tipos de câncer com maior mortalidade foram: pulmão (1,3 milhão), estômago (cerca de 1 milhão), fígado (662 mil), cólon (655 mil) e mama (502 mil). Estima-se que em 2020 o número de novos casos anuais seja da ordem de 15 milhões. Cerca de 60% destes novos casos ocorrerão em países em desenvolvimento. No Brasil, as estimativas para os anos de 2008 e de 2009, apontavam para a ocorrência de 466.730 novos casos de câncer. Estima-se que o câncer de pele do tipo não melanoma (115.000 casos) será o mais incidente na população brasileira,

seguido pelos cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e de colo do útero no sexo feminino, dentre outros mostrados na Figura 1.1.2.

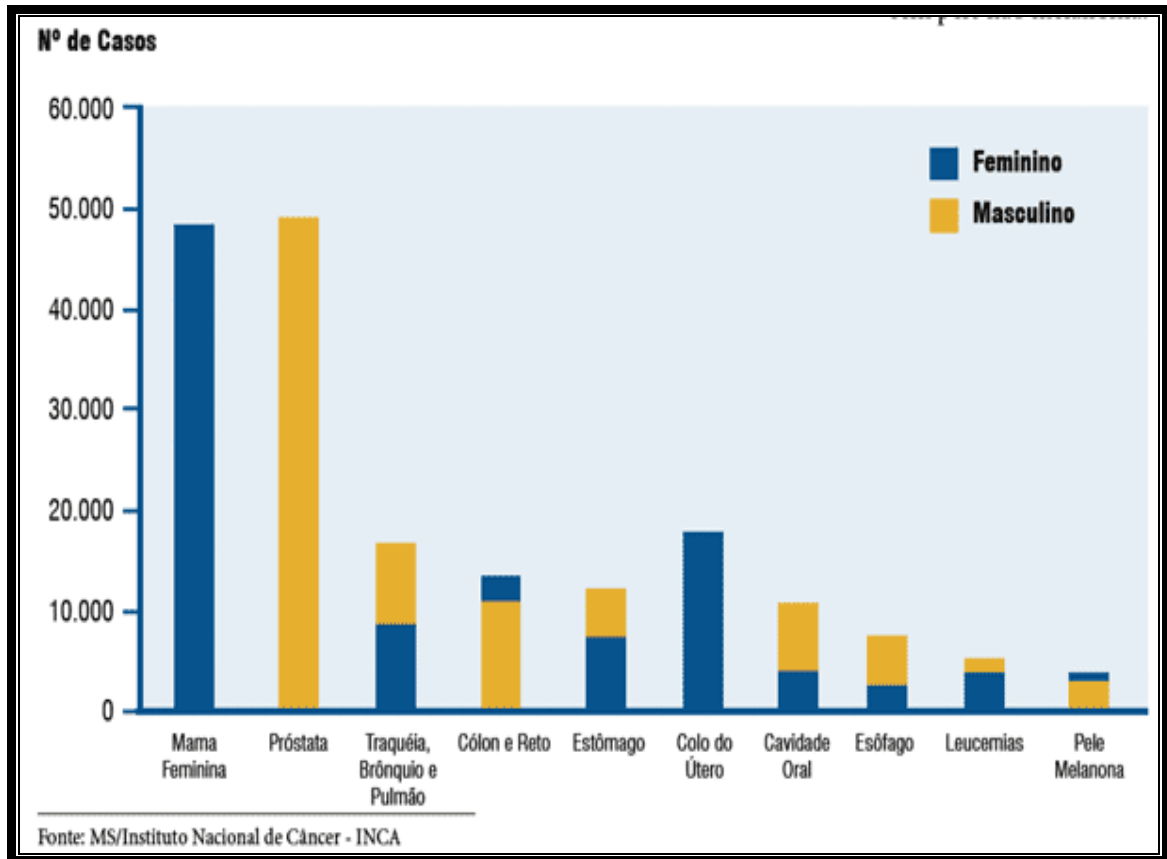


Figura 1.1.2 Tipos de câncer mais incidentes, estimados para os anos de 2008 e 2009, na população brasileira

Existem basicamente três tipos de tratamento do câncer, que são a radioterapia, a cirurgia e a quimioterapia (NCI, 2009), todas tendo como principal objetivo, erradicar totalmente o câncer. A quimioterapia é um tipo de tratamento onde se utiliza medicamentos para o controle e combate desta disfunção. Atualmente há diferentes tipos de quimioterapia, uma vez que ela pode ser usada para destruir as células cancerígenas, para parar a metástase ou ainda retardar o crescimento das células cancerígenas. Tal procedimento pode ser realizado com um ou mais quimioterápicos que são aplicados, em sua maioria, de forma intravenosa, podendo também ser administrados por via oral, intramuscular, subcutânea e tópica. Estes se misturam com o sangue e são levados a todas as partes do corpo, destruindo as células doentes que estão formando o tumor e impedindo, também, que elas se espalhem pelo corpo (INCA, 2009). Hoje em dia a quimioterapia do câncer utiliza-se tanto de compostos orgânicos, como

o taxol e a vimblastina (Figura 1.1.3), quanto de complexos metálicos como a cisplatina e a carboplatina (Fontes, César e Beraldo, 2005).

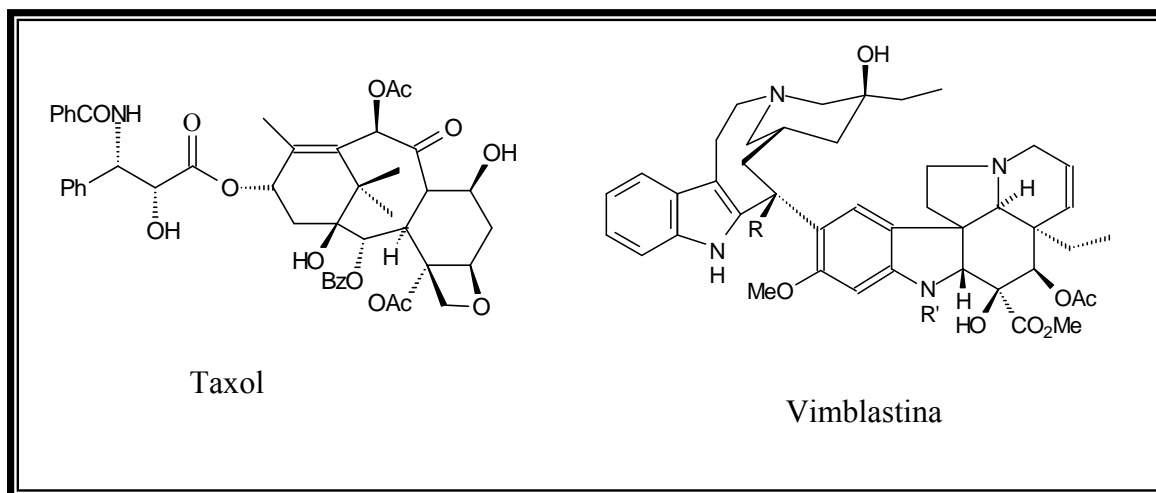


Figura 1.1.3 Compostos orgânicos utilizados no tratamento do câncer

1.2 COMPLEXOS DE PLATINA

A química medicinal dedicou-se, durante muitos anos, principalmente ao estudo de compostos orgânicos e produtos naturais. A investigação a respeito do uso de complexos metálicos como fármacos teve maior impulso após a descoberta feita pelo físico Barnett Rosenberg, da atividade antitumoral do *cis*-diaminodicloroplatina(II), mais conhecido como cisplatina (Figura 1.2.1). Desde então, uma imensa variedade de complexos metálicos foi e tem sido investigada quanto às suas propriedades terapêuticas (Vieira *et al*, 2009; Henderson e Rickard, 2001; Hernández *et al*, 2008; Demertzi *et al*, 2009; Cuin *et al*, 2007).

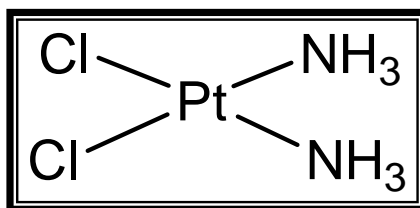


Figura 1.2.1 Cisplatina

Esse complexo foi primeiramente descrito por Reiset no ano de 1844, e um ano após, Peyrone descreveu um outro composto com a mesma fórmula molecular, sendo que apenas em 1893 Werner propôs serem os dois compostos isômeros (Alderden, Hall e Hambley, 2006). O complexo de Reiset é o isômero *cis e* o de Peyrone o isômero *trans*.

Entretanto, as propriedades antitumorais de compostos contendo platina só foram descobertas mais de um século após a descrição dos compostos de Reiset e Peyrone, quando Rosenberg (Rosenberg, Van Camp e Krigs, 1965; Rosenberg *et al*, 1969), na década de 60 do século XX descobriu acidentalmente a atividade inibitória da cisplatina, na divisão da *Escherichia coli* (Chemicase, 2009). A partir desses resultados, uma série de complexos de platina foi sintetizada e submetida a testes em camundongos. Somente no início da década de 70, a cisplatina começou a ser submetida a testes clínicos, inicialmente em pacientes terminais e posteriormente em tumores localizados, como o câncer de testículo e ovário, tendo sido lançada no mercado americano com nome de Platinol no ano de 1979 (FDA, 2009).

Atualmente a cisplatina é usada em vários tipos de neoplasias, como o câncer de pulmão, cabeça, esôfago, estômago, linfomas, melanoma, osteossarcoma, de mama e cervix, sobretudo em associação com outras drogas, em vários esquemas terapêuticos (Squibb e Matthey, 1990; Fiorentino e Ghiotto, 1987).

Apesar de sua eficácia, a cisplatina apresenta severos efeitos colaterais, como elevação da pressão sanguínea, nefrotoxicidade (rins), náuseas, vômitos, ototoxicidade, neurotoxicidade (sistema nervoso) entre outros (Barnard, Cleare e Hydes, 1986; Pasini e Zinino, 1987). Estes efeitos adversos surgem principalmente devido à interação da cisplatina com proteínas e peptídeos, como a glutathione, o que leva ao seu acúmulo no organismo gerando toxicidade (Appleton *et al*, 1989; Van der Veer e Reedijk, 1988).

Durante as últimas décadas, intensas pesquisas têm sido desenvolvidas focando a diminuição desses efeitos colaterais sem afetar o potencial citotóxico da droga. Uma grande atenção foi dada na busca para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, onde

quimioterápicos orais pudessem substituir os intravenosos (Desoize e Madoulet, 2002). Nesse sentido, novos compostos de platina foram propostos, porém poucos têm chegado até os testes clínicos (Jung e Lippard, 2007).

Alguns desses compostos que estão disponíveis para uso em clínica médica são apresentados na Figura 1.2.2:

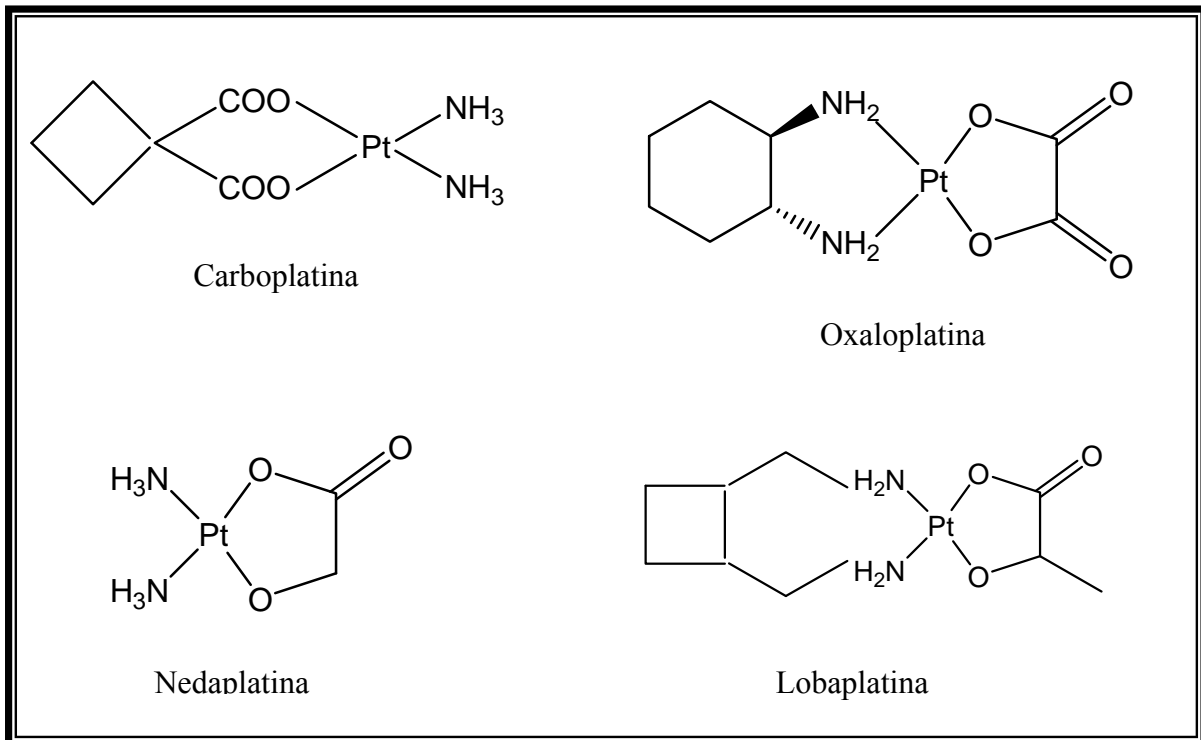


Figura 1.2.2 Análogos da cisplatina

✓ Carboplatina, [diamino(1,1-ciclobutanodicarboxilato)platina(II)], apresenta basicamente o mesmo espectro de atividade da cisplatina, entretanto com menores efeitos colaterais. Este medicamento não atua em células resistentes à cisplatina (Cvitkovic *et al*, 1977; De Lena *et al*, 1987).

✓ Oxaloplatina, *cis*-[1,2-diaminocicloexanooxalatoplatina(II)], este medicamento vem sendo usado para o tratamento de câncer colo-retal em associação com 5-fluorouracila, além de se apresentar ativo contra células resistentes (Fuentes, Alonso e Pérez, 2003; Kidani *et al*, 1978; Raymond *et al*, 2002).

✓ Nedaplatina, *cis*-[diaminoglicolatoplatina(II)], recebeu aprovação para uso em clínica médica no Japão, sendo utilizado para câncer de pulmão, ovário, cabeça e pescoço (Bolelikas e Vougiouka, 2003).

✓ Lobaplatina, *cis*-[1,2-diaminometilciclobutanolactatoplatina(II)], aprovado para uso na China, sendo usado no combate ao câncer de cabeça, pulmão, ovário e pescoço (Gietema *et al*, 1995; Fiebig *et al*, 1996).

Outro complexo de platina em estudo é a picoplatina, *cis*-[PtCl₂(NH₃)(2-picolina)], Figura 1.2.3, que apresenta atividade *in vitro* intermediária entre a cisplatina e a carboplatina (Wheate e Collins, 2003). Como nenhum dos efeitos colaterais comuns às drogas de platina foi observado, esse complexo é apontado como bastante promissor (Kelland *et al*, 1999; Perez *et al*, 2003).

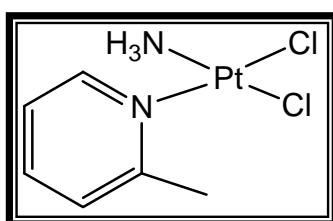


Figura 1.2.3 Picoplatina

A cisplatina e seus análogos tem sido alvo de diversas publicações em diferentes áreas da ciência (Bancroft, Lepre e Lippard, 1990; Berges e Holler, 1991; Zamble e Lippard, 1996; Bose, Ghosh e Moghaddas, 1997; Kozelka *et al*, 1999; Legendre *et al*, 2000; Bulluss, Waller e Hambley, 2003; Jung e Lippard, 2007). Vários trabalhos abordam os diferentes aspectos relacionados ao modo de ação, propriedades estruturais e eletrônicas, propriedades físico-químicas, farmacocinética entre outros.

1.3 RELAÇÃO ESTRUTURA E ATIVIDADE DOS COMPLEXOS

A literatura reporta alguns requisitos importantes para a atividade dos complexos de platina (Fontes, De Almeida e Nader, 1997), como estrutura, carga, configuração, ligantes e sítio de ação. É válido mencionar que tais regras foram estabelecidas inicialmente, entretanto, atualmente, há várias exceções de compostos que não seguem as regras mas que também possuem atividade. Estas características podem ser resumidas como:

✓ Os complexos devem ter configuração preferencialmente *cis*, ou seja, que contenha dois grupos abandonadores com configuração relativa *cis*. Isto está fundamentado no fato de que numa mesma série de compostos *cis* que são ativos, seus respectivos isômeros

trans são inativos, como é o caso da cisplatina e transplatina (Rosenberg *et al*, 1967). Sendo válido ressaltar que alguns complexos de platina com configuração *trans* são reportados na literatura apresentando atividade biológica (Lebwohl e Cannete, 1998; Weiss e Christian, 1993; Pasini e Zunino, 1987; Van der Veer e Reedijk, 1998).

Uma explicação para o fato dos compostos *trans* serem menos ativos pode ser devido a tais complexos formarem *trans*-adutos com o DNA e destes serem facilmente reparados (Sherman e Lippard, 1987). Outra razão pode ser explicada pelo fato dos complexos *trans* serem mais reativos, reagindo mais rapidamente com outras biomoléculas (Coluccia e Natile, 2001).

✓ Os complexos de platina devem ser preferencialmente eletricamente neutros. Esses complexos neutros apresentam uma eficácia terapêutica superior aos carregados, dada a pequena solubilidade que dificulta a sua eliminação acentuada do corpo humano, havendo, por conseguinte, maior probabilidade de alcançarem o alvo cancerígeno (Adomat *et al*, 1991). Apesar disso, há complexos carregados que são reportados na literatura, apresentando atividade biológica (Fontes, de Almeida e Nader, 1997).

✓ O grupo abandonador deve apresentar labilidade moderada, sendo o mais amplamente utilizado o cloreto (Bloemink e Reedijk, 1996). Os complexos com ligantes fortemente coordenados são inativos (Neidle, Ismael e Sadler, 1980), já os ligantes bidentados dicarboxilatos são uma exceção, pois apresentam atividade, devido à sua menor reatividade, causando menos efeitos colaterais (Bloemink e Reedijk, 1996). Sendo válido ressaltar que os complexos com ligantes muito lábeis são tóxicos e não apresentam nenhuma atividade biológica (Gullotti *et al*, 1982).

✓ O grupo não abandonador, ou seja, aquele que permanece na esfera de coordenação da platina, deve ser um grupo relativamente inerte, como as aminas. Podendo ser mono ou bidentados, estes últimos formando preferencialmente com a platina anéis que sejam energeticamente favoráveis, como os de cinco ou seis membros (Gullotti *et al*, 1982).

✓ O estado de oxidação da platina. Comparados com os complexos de platina(II), os complexos de platina(IV) são geralmente menos ativos (Bloemink e Reedijk, 1996). Isto pode ser explicado devido os complexos de platina(IV) passarem por reações de substituição dos ligantes mais lentamente que seus análogos de platina(II) (Talman, 2003) e devido esses manifestarem sua atividade antitumoral apenas após sua redução, *in vivo*, ao derivado de platina(II) (Bloemink e Reedijk, 1996).

É válido ressaltar que atualmente vários compostos de platina estruturalmente distintos das regras mencionadas anteriormente são reportados na literatura, possuindo entretanto, atividade biológica.

1.4 MECANISMO DE AÇÃO DA CISPLATINA

A cisplatina é um complexo neutro com geometria quadrática plana, possui baixa solubilidade em água (2,53 mg/mL a 25°C) sendo administrada via intravenosa em solução salina. Sabe-se que a cisplatina exerce seu efeito antitumoral pela interação com o DNA (ácido desoxirribonucleico), induzindo a morte programada da célula (Alderden, Hall e Hambley, 2006).

Diferentes trabalhos sugerem que a reatividade dos complexos de platina passa por um mecanismo de hidrólise resultando em compostos com água ou grupos OH⁻ coordenados, que produzem metabólitos ativos (Desoize e Madoulet, 2002). Na hidrólise da cisplatina, após a entrada na célula, principalmente por difusão passiva, os ligantes abandonadores, nesse caso cloretos, são substituídos por moléculas de água, originando espécies carregadas positivamente (Green, Garner e Orton, 1992), gerando os íons *cis*-diaminoaquacloroplatina(II) e *cis*-diaminodiaquaplatina(II), Figura 1.4.1.

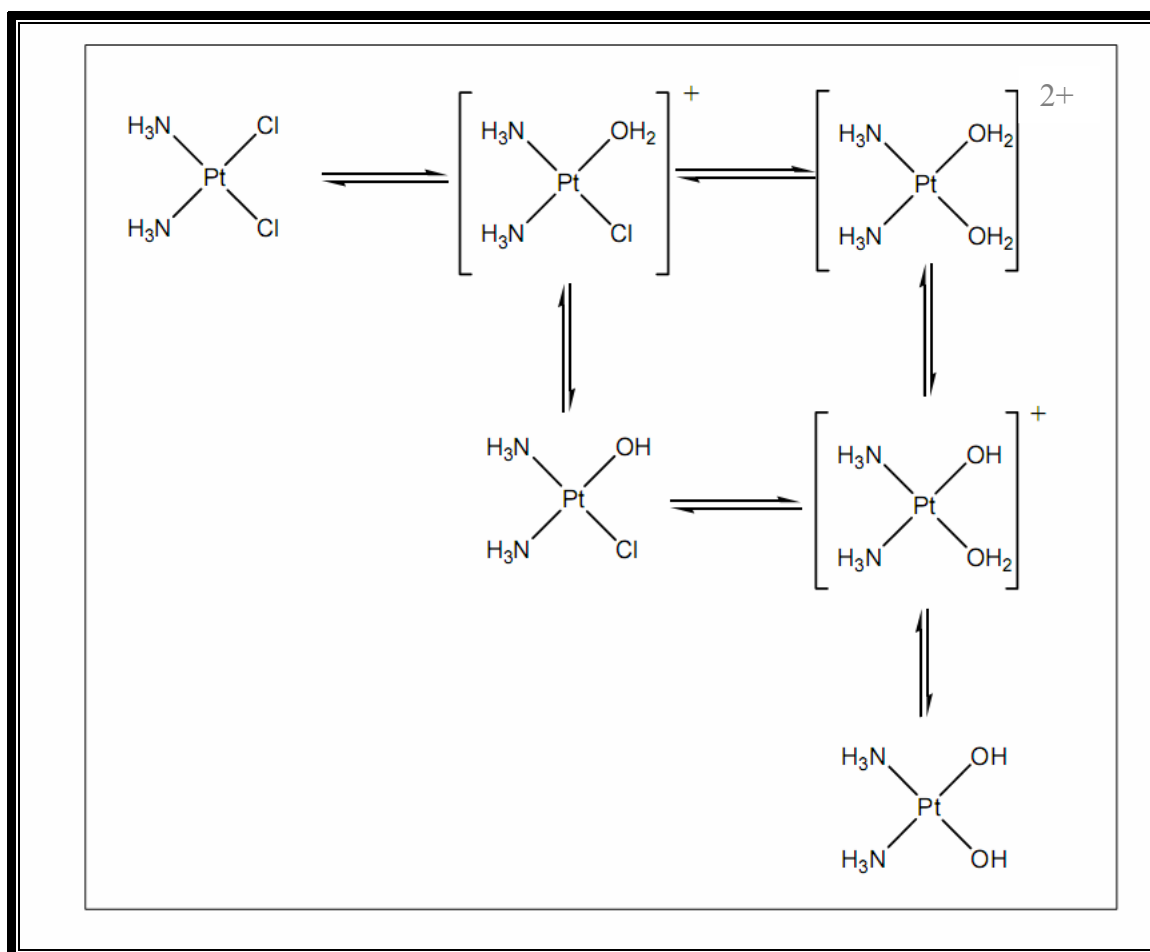


Figura 1.4.1 Esquema de hidrólise da cisplatina

Essa substituição é favorecida devido à diferença de concentração de íons cloreto no plasma sanguíneo e no citoplasma e da alta concentração de moléculas de água (Fontes, De Almeida e Nader, 1997).

A Figura 1.4.2 ilustra o caminho citotóxico da cisplatina em uma célula tumoral.

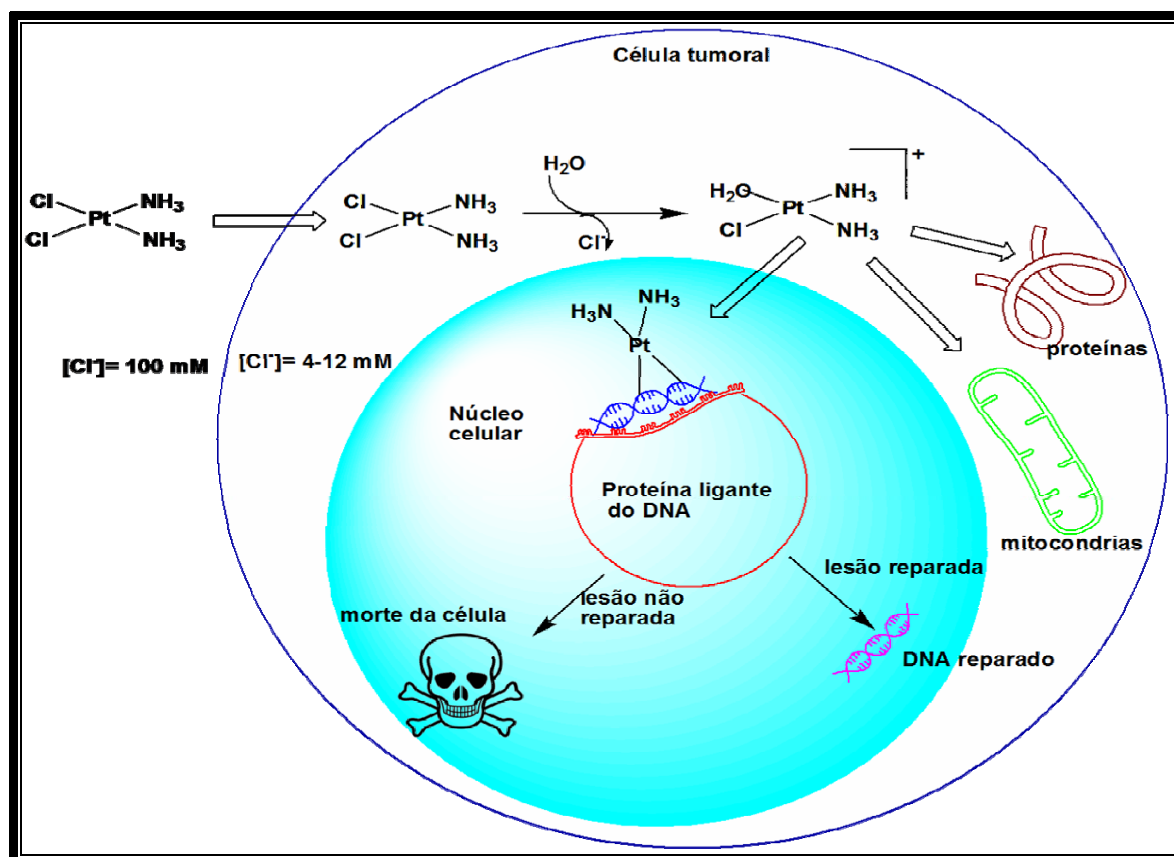


Figura 1.4.2 Caminho citotóxico da cisplatina na célula

Dentro da célula as espécies hidrolisadas podem reagir com diferentes nucleófilos: DNA, RNA, proteínas, e mitocôndrias (Jamieson e Lippard, 1999). Como já havíamos mencionado anteriormente, a ação citotóxica dos complexos de platina envolve interação destes com moléculas de DNA no núcleo da célula formando um aduto Pt-DNA.

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. Essas bases nitrogenadas podem ser purínicas (guanina e adenina) ou pirimídicas (citosina e timina) (Pérez, 1998).

A ligação da platina com o DNA ocorre preferencialmente através de um dos átomos de nitrogênio da guanina ou da adenina, mais especificadamente o N7, Figura 1.4.3, devido à possibilidade de formação de ligação de hidrogênio do grupo NH_3 da cisplatina com o oxigênio da guanina, estando este estruturalmente mais disponível. Os demais átomos de nitrogênio não estão disponíveis, seja por estarem envolvidos em ligações de hidrogênio entre as fitas do DNA, seja por estarem estericamente impedidos, ou por estarem envolvidos em ligações glicosídicas com o açúcar.

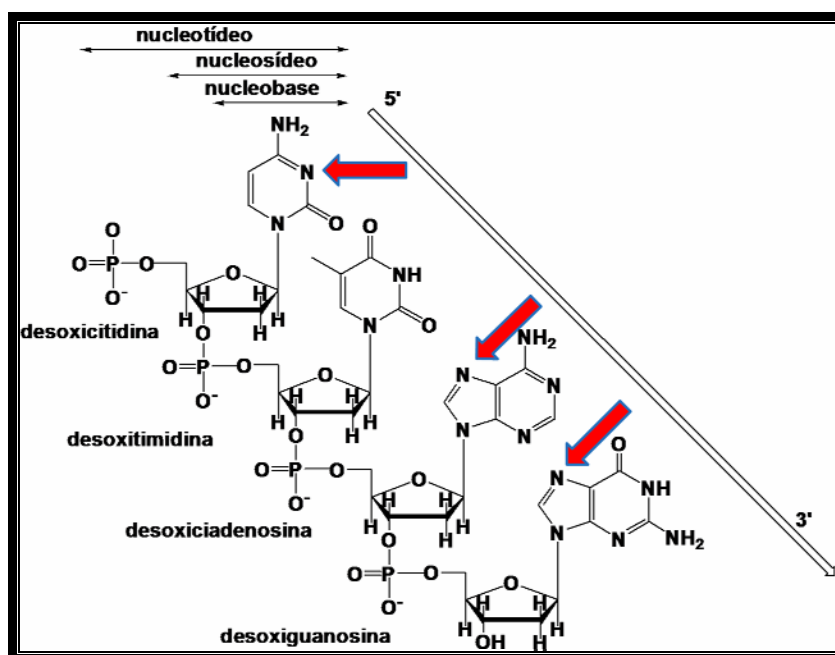


Figura 1.4.3 Tetranucleotídeo, evidenciando os possíveis sítios de ligação da cisplatina

Vários tipos de adutos podem ser formados entre a cisplatina e o DNA, onde podemos destacar os adutos monofuncionais, onde cada íon de platina(II) faz apenas uma ligação com o DNA, ou os bifuncionais, onde cada Pt(II) se liga em duas posições ao DNA. Estas ligações podem ocorrer na mesma fita do DNA (intrafita) ou em fitas diferentes (interfita), Figura 1.4.4. Pode ainda ocorrer outro tipo de ligação bifuncional, chamada de intermolecular, onde cada platina se liga ao DNA em uma posição e a segunda seria feita com outras biomoléculas, como por exemplo proteínas (Liang, Shen e Gottesman, 2004; Takahara *et al*, 1995).

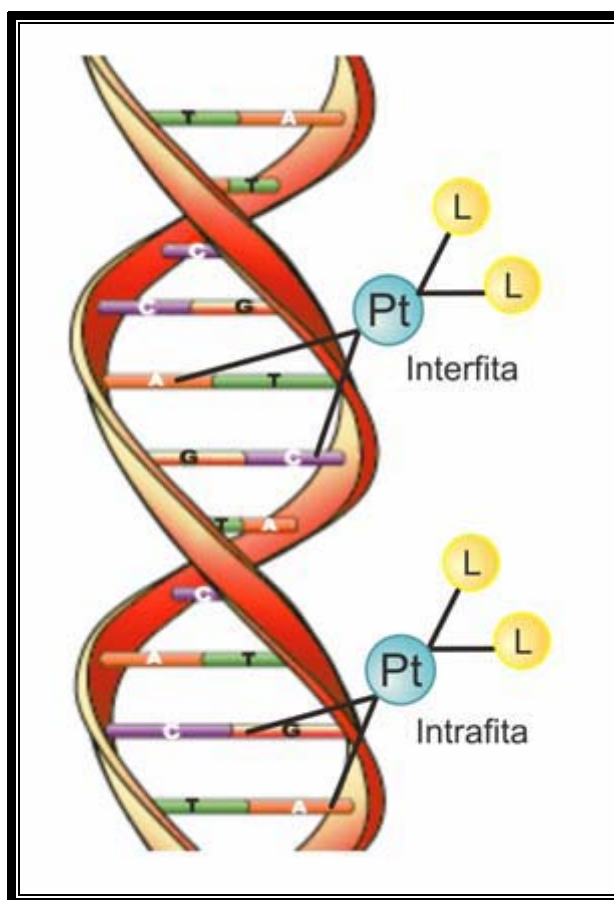


Figura 1.4.4 Representação dos modos de interação da platina com o DNA

Para a cisplatina, o aduto encontrado em maior quantidade é o que corresponde à ligação intrafita, onde há o envolvimento das bases guaninas adjacentes. Isto sugere que a formação deste aduto é o maior responsável pela sua atividade anticancerígena.

1.5 COMPLEXOS DE PLATINA(IV)

Assim como os complexos de platina(II), Rosenberg em suas pesquisas, identificou a atividade anticancerígena dos complexos de platina(IV). Embora a maior parte das pesquisas realizadas até hoje tenha sido feita com complexos de platina(II), atualmente, características como maior solubilidade, a possibilidade de administração por via oral e a baixa toxicidade de complexos de platina(IV) tem alavancado bastante as pesquisas nessa área (Alderden, Hall e Hambley, 2006; Farrel, 1989).

Comparados aos complexos de platina(II), os complexos de platina(IV) são geralmente menos ativos quando submetidos a testes de atividade *in vitro*. Os complexos de platina(IV) são considerados pro-drogas, pois acredita-se que sua atividade antitumoral se manifeste após sua redução, *in vivo*, levando ao derivado de platina(II).

Alguns complexos de platina(IV) que se mostraram promissores para a triagem clínica são mostrados e discutidos a seguir.

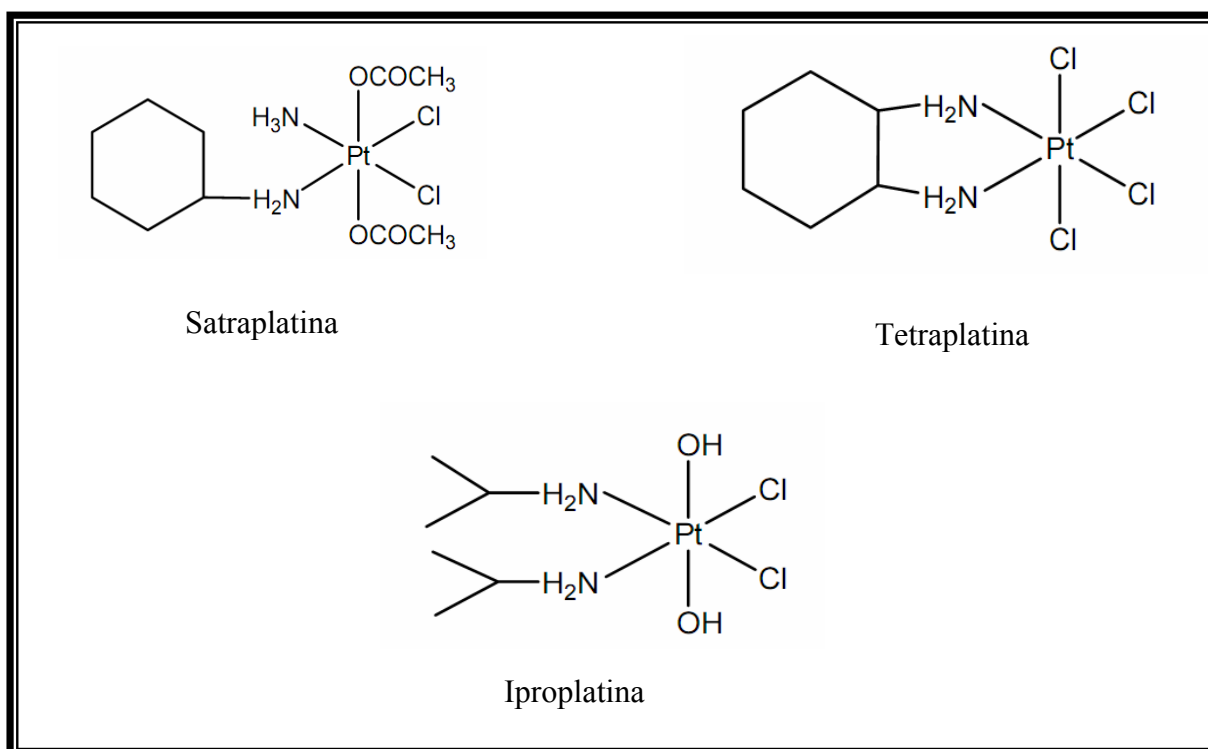


Figura 1.5.1- Complexos de platina(IV)

Satraplatina, $\{trans(diacetato)cis(dicloro-amino-aminocicloexano)platina(IV)\}$ ou JM216 - é uma droga que gerou grande expectativa por ter potencial para ser administrada oralmente, uma vez que é mais estável em meio ácido podendo resistir às condições do estômago, entretanto, possui baixa absorção celular (Groen, 1999; Fichtinger-Schepman e Reedijk, 1985), sua comercialização foi negada por não apresentar melhora significativa na sobrevivência de pacientes.

Tetraplatina $\{tetracloro(1,2-diaminociclohexano)platina(IV)\}$ - inicialmente mostrou-se altamente promissora em estudos pré-clínicos, contudo causou graves efeitos neurotóxicos no tratamento *in vivo* sendo descartada na triagem subsequente (Christian, 1995).

Iproplatina {*cis*(dicloro)(2-diaminopropano)*trans*(dihidroxi)platina(IV)} - essa droga foi selecionada para testes clínicos devido sua alta solubilidade em água, porém não foi aprovada para comercialização por ser menos ativa que a cisplatina (Gordon e Hollander, 1993).

Nenhuma das triagens clínicas *in vivo* dos compostos de platina(IV) tem revelado maior atividade em pacientes do que a cisplatina, o que é considerado decepcionante uma vez que Kelland constatou que análogos do JM216 são 840 vezes mais ativos que o cisplatina nos ensaios *in vitro* (Kelland *et al*, 1992).

1.6 COMPLEXOS MULTINUCLEARES DE PLATINA(II)

Outra linha de pesquisa que vem sendo bastante estudada e considerada promissora é a de compostos multinucleares de platina. Alguns destes complexos têm mostrado atividade citotóxica comparável à da cisplatina em células sensíveis e um efeito maior em células resistentes (Roberts *et al*, 1989), o que se dá provavelmente devido a atuarem por mecanismos distintos de interação com o DNA, resultando em diferentes tipos de lesões na célula. Esses compostos possuem a capacidade de formarem ligações cruzadas intrafitas e interfitas com o DNA, utilizando os diferentes átomos de platina.

Os primeiros compostos dessa classe a serem sintetizados foram os binucleares, denominados de bis(platina), que tem apresentado bons resultados de atividade antitumoral. Estes consistem de duas unidades de platina ligadas através de uma diamina com cadeia carbônica de comprimento variável (Farrel, 1993). Podemos citar também outros compostos que se destacam nessa classe, que são complexos trinucleares de platina. O BBR-3464, sintetizado por Farrel e colaboradores (Farrel, 2004) foi mais ativo que a cisplatina e seus análogos em todas as linhas de células testadas, e também o complexo AH78 (Harris *et al*, 2005), que é um análogo do BBR-3464, se diferenciando deste pela substituição dos cloretos por uma hexanodiamina, vide Figura 1.6.1.

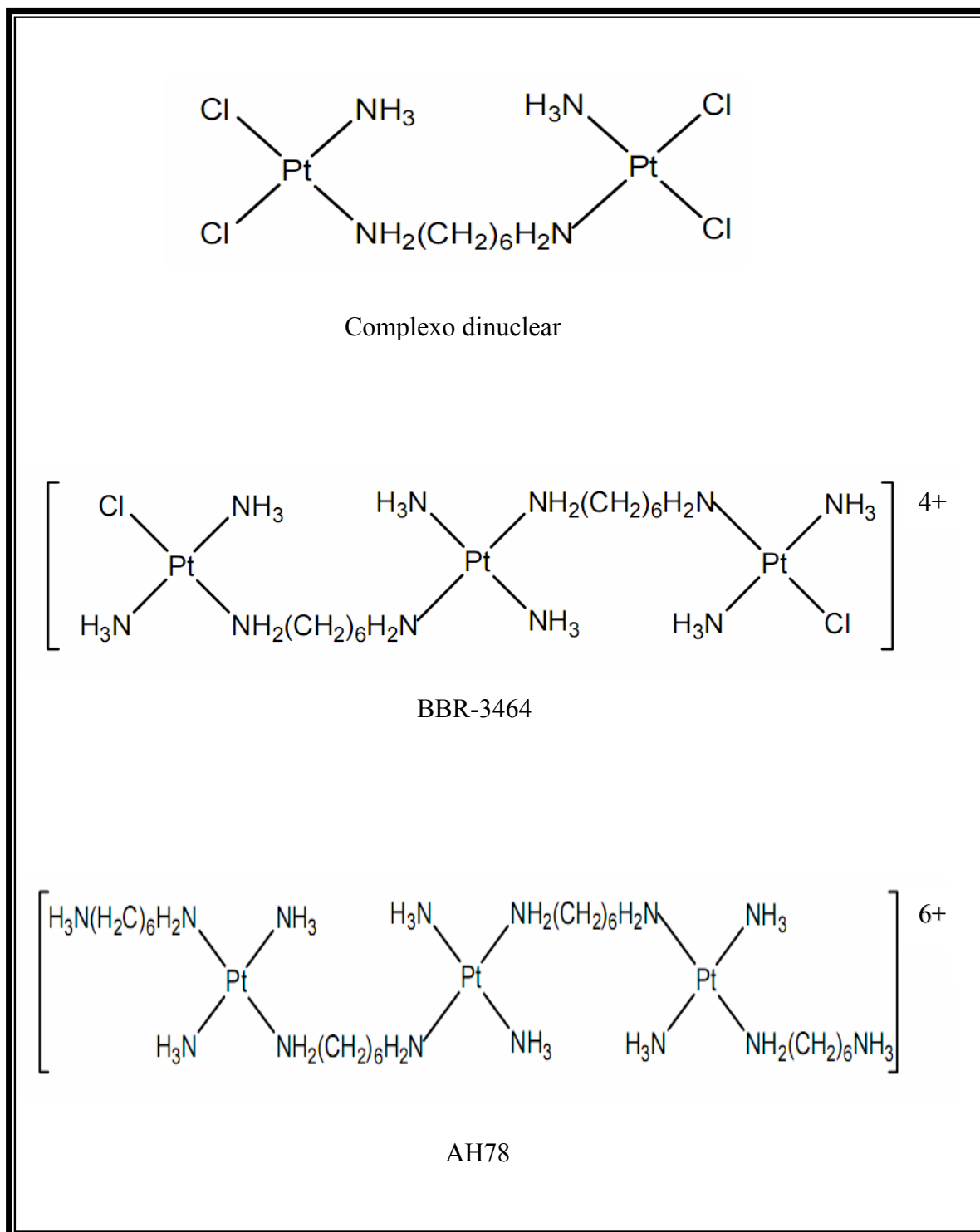


Figura 1.6.1 Complexos polinucleares de platina

1.7 ASPECTOS CLÍNICOS

As drogas contra o câncer não são inócuas, sendo citotóxicas para células normais ou neoplásicas. Decorrente a esse fato, a distribuição e a concentração relativa da platina no corpo humano é preocupante e deve ser considerada.

Diante deste cenário, fica claro a necessidade de pesquisa de novos fármacos tendo foco direcionado para o desenvolvimento de melhores técnicas de administração da droga, visando à diminuição da toxicidade sem interferir no potencial citotóxico da mesma, melhorar a dose terapêutica para cada tipo de tumor, melhorar as vias de administração, dando mais conforto ao paciente e possibilitar associações terapêuticas sinérgicas.

1.8 OBJETIVOS

O desenvolvimento de novos complexos de platina tem como objetivo geral a obtenção de compostos com um maior espectro de atividade antitumoral, com reduzidos efeitos colaterais, que atuem em células resistentes e que possam ter melhores vias de administração, dando uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

Nosso grupo de pesquisa tem trabalhado com complexos de platina com ligantes diaminados *N*-alquilados de cadeia longa, variando o ligante abandonador entre cloreto e oxalato, além de ligantes *N*-benzilados com cloretos ou carboxilatos, e complexos dinucleares de platina que têm mostrado atividade citotóxica em diversas linhagens antitumorais (De Almeida *et al*, 2000; De Almeida *et al*, 2002; Cesar *et al*, 2003; De Almeida *et al*, 2006; Couri *et al*, 2006; Cesar *et al*, 2007; Silva *et al*, 2008) . Mais recentemente nosso grupo apresentou uma série de complexos de platina e paládio coordenados a ligantes derivados do grupo das fluorquinolonas (Vieira *et al*, (1) , 2009; Vieira *et al*, (2), 2009).

Este trabalho tem como objetivo a síntese e a caracterização de complexos de platina(II) e platina(IV) com ligantes derivados de diaminas com cadeias carbônicas alifáticas longas de diferentes comprimentos, contendo hidroxilas substituintes. O objetivo do grupo de pesquisa é o de estudar a interferência destes novos ligantes na atividade antitumoral destes compostos, tendo em vista que a presença da hidroxila poderá afetar a polaridade do complexo e, conseqüentemente, sua interação com biomoléculas e a membrana celular.

2 PARTE EXPERIMENTAL

2.1 REAGENTES

1,2-etanodiamina (Vetec)
1,3-propanodiamina (Fluka)
(*R,S*) 1,2-decandiol (Aldrich)
(*R,S*) 1,2-dodecanediol (Aldrich)
(*R,S*) 1,2-tetradecandiol (Aldrich)
(*R,S*) 1,2-hexadecandiol (Aldrich)
Acetato de etila (Quimex)
Cloreto de mesila (Aldrich)
Cloreto de sódio (Vetec)
Clorofórmio (Merck)
Clorofórmio-*d*₁ (Spectrum)
Diclorometano (Quimex)
Dimetilsulfóxido-*d*₆ (Spectrum)
Etanol (Vetec)
Hexano (Quimex)
Iodeto de potássio (Reagen)
Iodo (Vetec)
Metanol (Quimex)
Metanol-*d*₃ (Cambridge Isotope Laboratories, INC)
Piridina (Vetec)
Solução de peróxido de hidrogênio a 30% (Vetec)
Sulfato de sódio anidro (Vetec)
Tetracloroplatinato(II) de potássio (Aldrich)
Tetraidrofurano (Vetec)
Trietilamina (Aldrich)

2.2 ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Os espectros de absorção na região do infravermelho tanto para os ligantes quanto para os complexos foram obtidos em um espectrofotômetro Bomem FT IR MB-102, no Departamento de Química da UFJF. Estes foram realizados na região de 4000 a 300 cm^{-1} utilizando pastilhas de KBr previamente dessecada em mufla a 500 °C.

2.3 FAIXA DE FUSÃO E DE DECOMPOSIÇÃO

As faixas de temperatura de fusão para os ligantes e de decomposição para os complexos foram determinadas em um aparelho digital MQAPF-Microquímica, no Departamento de Química da UFJF.

2.4 ESPECTROS DE RMN DE ^1H , ^{13}C E ^{195}Pt

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos dissolvendo-se os ligantes em CDCl_3 ou CD_3OD , e os complexos em $\text{DMSO-}d_6$ em espectrofotômetro Bruker (300 MHz para os espectros de RMN de ^1H , 75 MHz para os espectros de RMN de ^{13}C e 64 MHz para os espectros de RMN de ^{195}Pt) no Departamento de Química da UFJF. Os deslocamentos químicos foram expressos em δ (ppm) a partir do padrão interno TMS (RMN de ^1H) e de uma solução de K_2PtCl_4 em D_2O (RMN de ^{195}Pt).

2.5 ANÁLISE ELEMENTAR

A análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos compostos obtidos foi realizada na central analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo–USP e no Departamento de Química- PUC- Rio.

2.6 SÍNTESE DOS LIGANTES *N*-ALQUILADOS DERIVADOS DA 1,2-ETANODIAMINA

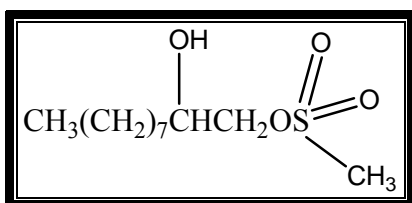
A uma solução de 50 mmol de cada álcool comercial em 40 mL de diclorometano adicionou-se lentamente 10 mL de piridina. Posteriormente foi adicionado gota a gota por aproximadamente 5 horas, um excesso de cloreto de mesila (60 mmol) sob agitação magnética constante a 0°C. Após 24 horas de reação à temperatura ambiente, observou-se por cromatografia em camada delgada de sílica, CCDS, (eluente: diclorometano; revelador iodo) que todo álcool de partida já havia sido consumido. Na etapa seguinte foi realizada uma extração líquido-líquido em diclorometano/água onde a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida conduzindo a uma mistura de mesilatos (monomesilatos e dimesilato). O produto bruto foi purificado através de uma coluna cromatográfica em sílica gel (0,063 – 0,200mm Merck) utilizando-se uma mistura de metanol e diclorometano, tendo como eluente diclorometano e iodo como revelador.

A seguir, a uma solução etanólica com excesso de 1,2-etanodiamina, sob agitação magnética constante e refluxo, adicionou-se lentamente uma solução também etanólica do monomesilato terminal purificado anteriormente. Após aproximadamente 24 horas de reação a 70°C, a formação do produto desejado foi evidenciada por cromatografia em camada delgada de sílica, CCDS (eluente: diclorometano/metanol 8:2 e duas gotas de hidróxido de amônio; revelador iodo). O produto bruto foi concentrado sob pressão reduzida e logo em seguida foi feita uma extração líquido-líquido em diclorometano/água para retirada do excesso da diamina. Após concentração sob pressão reduzida da fase orgânica, o resíduo foi purificado por recristalização em uma mistura de hexano e acetato de etila.

2.7 DADOS E CARACTERIZAÇÃO DOS MONOMESILATOS

Os monomesilatos correspondentes foram purificados e caracterizados, como mostrado a seguir.

1



Fórmula Molecular: C₁₁H₂₄O₄S

Massa Molar: 252 g/mol

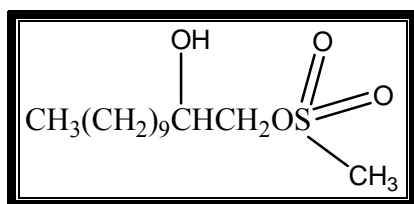
Característica Física: sólido branco

Faixa de fusão: 57,2-58,8 °C

Rendimento: 38 %

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3464, 2963, 2851, 1463, 1340, 1170, 837, 726.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,86 (t, 3H, CH₃); 1,25 (m, 12H, CH₂); 1,47 (m, 2H, CH₂CH-OH); 2,20 (m, 1H, OH); 3,05 (sl, 3H, CH₃O₂SOR); 3,88 (m, 1H, CH-OH); 4,08 e 4,25 (m, 2H, CH₂OSO₂CH₃).

2

Fórmula Molecular: $C_{13}H_{28}O_4S$

Massa Molar: 280 g/mol

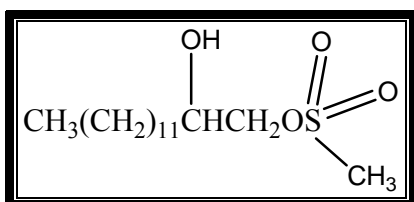
Característica Física: sólido branco

Faixa de fusão: 67,7-70,0 °C

Rendimento: 39 %

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3465, 2945, 2845, 1463, 1351, 1176, 857, 727.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 0,84 (t, 3H, \underline{CH}_3); 1,22 (m, 16H, \underline{CH}_2); 1,45 (m, 2H, \underline{CH}_2 CH-OH); 2,19 (m, 1H, OH); 3,03 (sl, 3H, \underline{CH}_3O_2SOR); 3,87 (m, 1H, \underline{CH} -OH); 4,02 e 4,23 (m, 2H, $\underline{CH}_2OSO_2CH_3$).

3

Fórmula Molecular: C₁₅H₃₂O₄S

Massa Molar: 308 g/mol

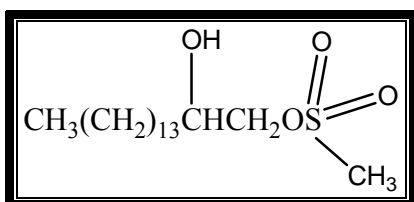
Característica Física: sólido branco

Faixa de fusão: 78,2-79,7 °C

Rendimento: 31 %

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3482, 2951, 2857, 1476, 1345, 1163, 845, 720.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (t, 3H, CH₃); 1,30 (m, 20H, CH₂); 1,48 (m, 2H, CH₂CH-OH); 2,25 (m, 1H, OH); 3,07 (sl, 3H, CH₃O₂SOR); 3,91 (m, 1H, CH-OH); 4,06 e 4,27 (m, 2H, CH₂OSO₂CH₃).

4

Fórmula Molecular: C₁₇H₃₆O₄S

Massa Molar: 336 g/mol

Característica Física: sólido branco

Faixa de fusão: 84,5-86,6 °C

Rendimento: 38 %

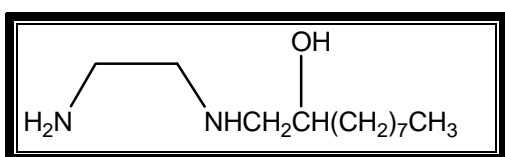
I.V. v KBr (cm⁻¹): 3439, 2914, 2845, 1470, 1333, 1170, 857, 720.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,85 (t, 3H, CH₃); 1,23 (m, 24H, CH₂); 1,46 (m, 2H, CH₂CH-OH); 2,27 (m, 1H, OH); 3,05 (sl, 3H, CH₃O₂SOR); 3,89 (m, 1H, CH-OH); 4,04 e 4,21 (m, 2H, CH₂OSO₂CH₃).

2.8 DADOS E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES DERIVADOS DA 1,2-ETANODIAMINA

Os ligantes derivados da 1,2-etanodiamina estão listados a seguir com os seus respectivos dados de caracterização.

5



Fórmula Molecular: C₁₂H₂₈ N₂O

Massa Molar: 216 g/mol

Característica Física: sólido branco

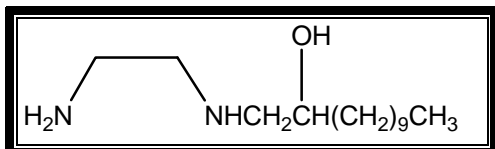
Faixa de fusão: 68-73 °C

Rendimento: 11 %

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3334, 3122, 2954, 2852, 1629, 1467, 1301, 711.

RMN ¹H (MeOD) δ: 0,91 (m, 3H, CH₃); 1,32 (m, 12H, CH₂); 1,45 (m, 2H, CH₂CH-OH); 2,5 (m, 2H, CH₂-NH₂); 2,64 (m, 2H, CH₂-NH da etileno); 2,96 (m, 2H, CH₂-NH da cadeia); 3,68 (m, 1H, CH-OH).

RMN ¹³C (MeOD) δ: 13,9 (CH₃); 23,2 a 36,0 (CH₂); 41,0 (CH₂-NH₂); 51,5 e 55,9 (CH₂-NH); 70,6 (CH-OH).

6

Fórmula Molecular: C₁₄H₃₂ N₂O

Massa Molar: 244 g/mol

Característica Física: sólido branco

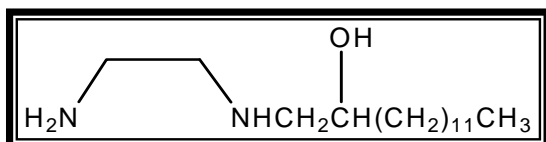
Faixa de fusão: 75-79 °C

Rendimento: 13 %

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3332, 3124, 2954, 2848, 1631, 1427, 1305, 721.

RMN ¹H (MeOD) δ: 0,92 (m, 3H, CH₃); 1,31 (m, 16H, CH₂); 1,46 (m, 2H, CH₂CH-OH); 2,53 (m, 2H, CH₂-NH₂); 2,67 (m, 2H, CH₂-NH da etileno); 2,79 (m, 2H, CH₂-NH da cadeia); 3,68 (m, 1H, CH-OH).

RMN ¹³C (MeOD) δ: 14,0 (CH₃); 23,2 a 36,1 (CH₂); 41,2 (CH₂-NH₂); 51,8 e 56,0 (CH₂-NH); 70,7 (CH-OH).

7

Fórmula Molecular: C₁₆H₃₆ N₂O

Massa Molar: 272 g/mol

Característica Física: sólido branco

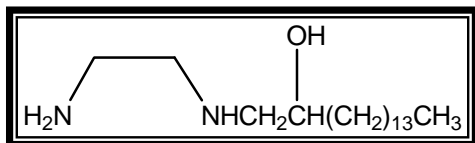
Faixa de Fusão: 79-81 °C

Rendimento: 19 %

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3340, 3120, 2952, 2848, 1627, 1319, 719.

RMN ¹H (MeOD) δ: 0,84 (m, 3H, CH₃); 1,25 (m, 20H, CH₂); 1,41 (m, 2H, CH₂CH-OH); 2,44 (m, 2H, CH₂-NH₂); 2,58 (m, 2H, CH₂-NH da etileno); 2,74 (m, 2H, CH₂-NH da cadeia); 3,62 (m, 1H, CH-OH).

RMN ¹³C (MeOD) δ: 13,8 (CH₃); 23,1 a 36,0 (CH₂); 41,0 (CH₂-NH₂); 51,5 e 55,8 (CH₂-NH); 70,5 (CH-OH).

8

Fórmula Molecular: $C_{18}H_{40}N_2O$

Massa Molar: 300 g/mol

Característica Física: sólido branco

Faixa de Fusão: 80-87 °C

Rendimento: 22 %

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3336, 3124, 2956, 2848, 1635, 1431, 1318, 723.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 0,84 (m, 3H, CH_3); 1,24 (m, 24H, CH_2); 1,40 (m, 2H, CH_2 -CH-OH); 2,05 (m, 4H, NH , NH_2 , OH); 2,44 (m, 2H, CH_2 - NH_2); 2,68 (m, 2H, CH_2 -NH da etileno); 2,80 (m, 2H, CH_2 -NH da cadeia); 3,60 (m, 1H, CH -OH).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 14,0 (CH_3); 22,6 a 35,0 (CH_2); 41,6 (CH_2 - NH_2); 51,9 e 55,2 (CH_2 -NH); 69,6 (CH -OH).

2.9 SÍNTESE DOS LIGANTES N-ALQUILADOS DERIVADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA

Com objetivo de melhorar o rendimento das sínteses e simplificar a metodologia, foi proposto um novo método para obtenção dos ligantes derivados da 1,3-propanodiamina, onde substituímos a piridina pela trietilamina. Os rendimentos das novas reações de obtenção dos monomesilatos estão listados na tabela abaixo:

Tabela 2.9.1 Rendimentos das novas reações de obtenção dos monomesilatos:

Composto	Rendimento (%)
<u>1</u>	83
<u>2</u>	70
<u>3</u>	72
<u>4</u>	89

Solubilizou-se 50 mmol de cada álcool comercial em 50 mL de THF (tetraidrofurano), transferiu-se para um balão de reação de 250 mL, sob agitação e banho de gelo, logo após foi acrescentado 1,05 equivalente de trietilamina. Preparou-se uma solução de 1,05 equivalentes de cloreto de mesila em aproximadamente 50 mL de THF que foi adicionada de forma lenta, através de um funil de adição. Após o término da adição, a reação permaneceu sob agitação magnética constante e temperatura ambiente por aproximadamente 24 horas. Observou-se por cromatografia em camada delgada de sílica, CCDS, (eluente: diclorometano; revelador: iodo) que todo álcool de partida havia sido consumido. Na etapa seguinte foram realizadas três extrações líquido-líquido, sendo que nas duas primeiras foram utilizados THF/água como solventes, e na terceira THF/solução saturada de cloreto de sódio (NaCl), posteriormente o produto foi purificado por coluna cromatográfica e/ou recristalização. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, originando o monomesilato.

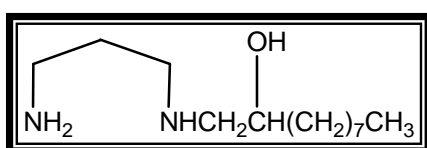
A seguir, a uma solução etanólica com excesso de 1,3-propanodiamina sob agitação magnética constante e refluxo, adicionou-se lentamente uma solução também etanólica do monomesilato obtido anteriormente. Após aproximadamente 24 horas de reação a 60 °C, a formação do produto desejado foi evidenciada por cromatografia em camada delgada de sílica, CCDS (eluente: diclorometano/metanol 8:2 e duas gotas de hidróxido de amônio;

revelador iodo). O produto bruto foi concentrado sob pressão reduzida e logo em seguida foram feitas três extrações consecutivas, utilizando-se nas duas primeiras diclorometano/água e na terceira diclorometano/solução aquosa saturada de NaCl como solventes. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, originando uma mistura de produtos. O produto bruto foi então purificado através de recristalização em acetato de etila e/ou coluna cromatográfica.

2.10 DADOS E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES DERIVADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA

Os ligantes derivados da 1,3-propanodiamina estão listados a seguir com os seus respectivos dados de caracterização.

9



Fórmula Molecular: $C_{13}H_{30}N_2O$

Massa Molar: 230 g/mol

Característica Física: sólido branco

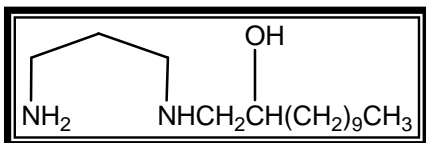
Faixa de Fusão: 94-97 °C

Rendimento: 47 %

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3375, 3083, 2963, 2853, 1655, 1444, 1319, 730.

RMN 1H (MeOD) δ : 0,82 (m, 3H, \underline{CH}_3); 1,24 (m, 12H, \underline{CH}_2); 1,36 (m, 2H, \underline{CH}_2 CH-OH); 1,61 (quint., 2H, N- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N); 2,38 (m, 2H, \underline{CH}_2 -NH $_2$); 2,59 (m, 2H, \underline{CH}_2 -NH da etileno); 2,65 (m, 2H, \underline{CH}_2 -NH da cadeia); 3,60 (m, 1H, \underline{CH} -OH).

RMN ^{13}C (MeOD) δ : 14,2 (\underline{CH}_3); 23,5 a 36,5 (\underline{CH}_2); 40,3 (\underline{CH}_2 -NH $_2$); 47,9 e 56,4 (\underline{CH}_2 -NH); 70,7 (\underline{CH} -OH).

10

Fórmula Molecular: $C_{15}H_{24}N_2O$

Massa Molar: 258 g/mol

Característica Física: sólido branco

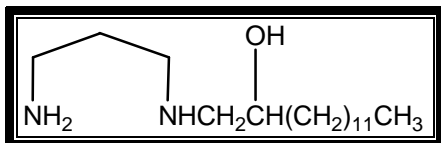
Faixa de Fusão: 97-102 °C

Rendimento: 56 %

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3379, 3087, 2957, 2847, 1647, 1328, 725.

RMN 1H (MeOD) δ : 0,84 (t, 3H, CH_3); 1,22 (m, 16H, CH_2); 1,40 (m, 2H, CH_2CH-OH); 1,67 (quint., 2H, N- CH_2-CH_2-N); 2,42 (m, 2H, CH_2-NH_2); 2,58 (m, 2H, CH_2-NH da etileno); 2,68 (m, 2H, CH_2-NH da cadeia); 3,63 (m, 1H, $CH-OH$).

RMN ^{13}C (MeOD) δ : 13,8 (CH_3); 23,1 a 36,1 (CH_2); 40,0 (CH_2-NH_2); 46,9 e 56,0 (CH_2-NH); 70,4 (CH-OH).

11

Fórmula Molecular: $C_{17}H_{38}N_2O$

Massa Molar: 286 g/mol

Característica Física: sólido branco

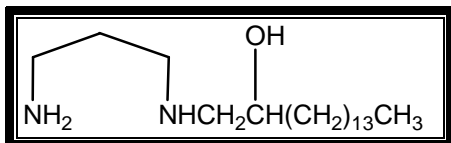
Faixa de Fusão: 101-106 °C

Rendimento: 48 %

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3373, 3114, 2958, 2850, 1647, 1445, 1334, 714.

RMN 1H (MeOD) δ : 0,81 (m, 3H, \underline{CH}_3); 1,23 (m, 20H, \underline{CH}_2); 1,37 (m, 2H, \underline{CH}_2 CH-OH); 1,63 (quint., 2H, N- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N); 2,39 (m, 2H, \underline{CH}_2 -NH $_2$); 2,57 (m, 2H, \underline{CH}_2 -NH da etileno); 2,65 (m, 2H, \underline{CH}_2 -NH da cadeia); 3,60 (m, 1H, \underline{CH} -OH).

RMN ^{13}C (MeOD) δ : 13,9 (\underline{CH}_3); 23,2 a 36,1 (\underline{CH}_2); 40,0 (\underline{CH}_2 -NH $_2$); 47,6 e 56,1 (\underline{CH}_2 -NH); 70,5 (\underline{CH} -OH).

12

Fórmula Molecular: C₁₉H₄₂N₂O

Massa Molar: 314 g/mol

Característica Física: sólido branco

Faixa de Fusão: 104-107 °C

Rendimento: 35 %

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3384, 3127, 2966, 2849, 1627, 1434, 1323, 723.

RMN ¹H (MeOD) δ: 0,82 (t, 3H, CH₃); 1,24 (m, 24H, CH₂); 1,38 (m, 2H, CH₂CH-OH); 1,66 (quint., 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-N); 2,41 (m, 2H, CH₂-NH₂); 2,60 (m, 2H, CH₂-NH da etileno); 2,68 (m, 2H, CH₂-NH da cadeia); 3,62 (m, 1H, CH-OH).

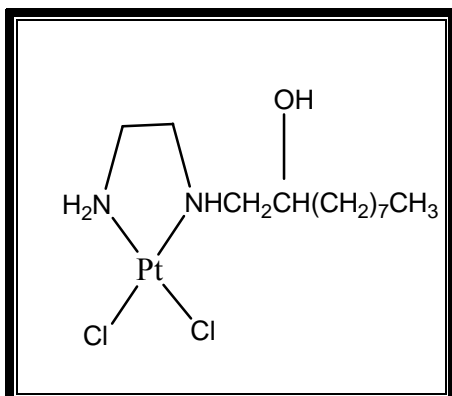
RMN ¹³C (MeOD) δ: 13,8 (CH₃); 23,1 a 36,1 (CH₂); 40,0 (CH₂-NH₂); 47,5 e 56,1 (CH₂-NH); 70,4 (CH-OH).

2.11 SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS DA 1,2-ETANODIAMINA

Solubilizou-se 0,415 g (1 mmol) do sal de platina K_2PtCl_4 em 5 mL de água. Em um balão de 25 mL, adicionou-se gota a gota, durante aproximadamente 5 horas, os respectivos ligantes (1 mmol) solubilizados em uma mistura de aproximadamente 5 mL água/metanol, na proporção de 1:4, respectivamente. Ao término da adição do ligante, a reação permaneceu sob agitação magnética constante à temperatura ambiente por 24 horas. O precipitado obtido foi filtrado sob pressão reduzida e lavado com água e metanol.

2.12 DADOS E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS DA 1,2-ETANODIAMINA

Estes complexos foram devidamente caracterizados e estão representados a seguir com os dados de espectroscopia na região do infravermelho, análise elementar, RMN de 1H , ^{13}C e ^{195}Pt , além de faixa de decomposição.

13

Fórmula Molecular: $C_{12}H_{28}N_2Cl_2OPt$

Massa Molar: 482 g/mol

Característica Física: sólido amarelo

Faixa de Decomposição: 249-251°C

Rendimento: 54%

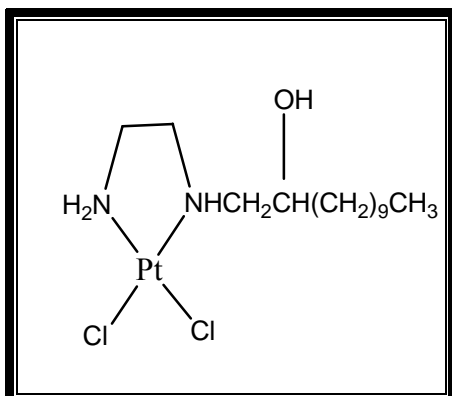
I.V. v KBr (cm^{-1}): 3448, 3197, 2956, 2854, 1575, 1379, 1284, 719, 575, 322.

RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 0,83 (m, 3H, \underline{CH}_3); 1,22 (m, 14H, \underline{CH}_2); 2,35, 2,67 e 2,92 (3m, 6H, \underline{CH}_2-NH_2 e $\underline{CH}_2-NH-\underline{CH}_2$); 3,76 (m, 1H, $\underline{CH-OH}$); 4,56 e 4,75 (dd, 2H, \underline{NH}_2); 5,30 (m, 1H, \underline{NH}); 5,77 e 6,06 (m, 1H, \underline{OH}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ : 13,8 (\underline{CH}_3); 21,9 a 35,0 (\underline{CH}_2); 46,5 (\underline{CH}_2-NH_2); 55,2 e 59,0 (\underline{CH}_2-NH); 66,1 ($\underline{CH-OH}$).

RMN ^{195}Pt (DMSO- d_6) δ : -2332 e -2342.

Análise Elementar (%):	Calculado	C, 29,88; H, 5,81; N, 5,81.
	Encontrado	C, 30,53; H, 5,77; N, 5,66.

14

Fórmula Molecular: $C_{14}H_{32}N_2Cl_2OPt$

Massa Molar: 510 g/mol

Característica Física: sólido amarelo

Faixa de Decomposição: 254-257 °C

Rendimento: 51 %

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3448, 3197, 2956, 2854, 1575, 1379, 1284, 719, 575, 322.

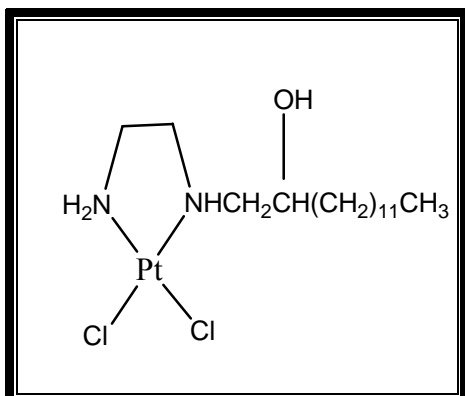
RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 0,84 (m, 3H, \underline{CH}_3); 1,22 (m, 18H, \underline{CH}_2); 2,40, 2,69 e 2,94 (3m, 6H, \underline{CH}_2 -NH $_2$ e \underline{CH}_2 -NH- \underline{CH}_2); 3,75 (m, 1H, \underline{CH} -OH); 4,57 e 4,79 (dd, 2H, \underline{NH}_2); 5,33 (m, 1H, \underline{NH}); 5,80 e 6,09 (m, 1H, \underline{OH}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ : 14,1 (\underline{CH}_3); 22,2 a 35,6 (\underline{CH}_2); 46,8 (\underline{CH}_2 -NH $_2$); 55,5 e 59,5 (\underline{CH}_2 -NH); 66,4 (\underline{CH} -OH).

RMN ^{195}Pt (DMSO- d_6) δ : -2323 e -2329.

Análise Elementar (%): Calculado C, 32,97; H, 6,27; N, 5,49.

 Encontrado C, 33,04; H, 6,23; N, 5,41.

15

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{36}N_2Cl_2OPt$

Massa Molar: 538 g/mol

Característica Física: sólido amarelo

Faixa de Decomposição: 260-265 °C

Rendimento: 55 %

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3450, 3147, 2921, 2852, 1581, 1379, 1293, 723, 587, 322.

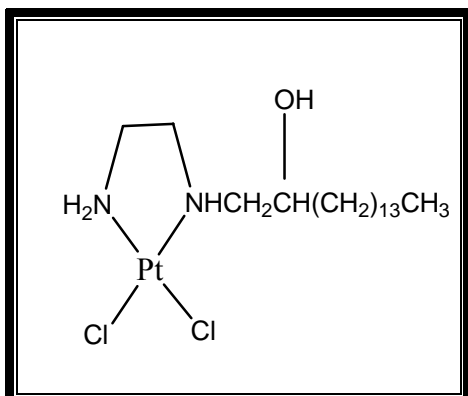
RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 0,85 (m, 3H, \underline{CH}_3); 1,23 (m, 22H, \underline{CH}_2); 2,50, 2,70 e 2,94 (3m, 6H, \underline{CH}_2 -NH $_2$ e \underline{CH}_2 -NH- \underline{CH}_2); 3,75 (m, 1H, \underline{CH} -OH); 4,56 e 4,76 (dd, 2H, \underline{NH}_2); 5,33 (m, 1H, \underline{NH}); 5,81 e 6,11 (m, 1H, \underline{OH}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ : 14,2 (\underline{CH}_3); 22,3 a 35,4 (\underline{CH}_2); 45,6 (\underline{CH}_2 -NH $_2$); 54,1 e 57,4 (\underline{CH}_2 -NH); 66,0 (\underline{CH} -OH).

RMN ^{195}Pt (DMSO- d_6) δ : -2333 e -2342.

Análise Elementar (%): Calculado C, 35,69; H, 6,69; N, 5,20.

Encontrado C, 36,34; H, 6,51; N, 5,36.

16

Fórmula Molecular: $C_{18}H_{40}N_2Cl_2OPt$

Massa Molar: 566 g/mol

Característica Física: sólido amarelo

Faixa de Decomposição: 266-268 °C

Rendimento: 65 %

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3448, 3141, 2920, 2850, 1577, 1380, 1287, 719, 581, 322.

RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 0,85 (m, 3H, \underline{CH}_3); 1,23 (m, 26H, \underline{CH}_2); 2,37, 2,68 e 2,95 (3m, 6H, \underline{CH}_2 -NH $_2$ e \underline{CH}_2 -NH- \underline{CH}_2); 3,75 (m, 1H, \underline{CH} -OH); 4,59 e 4,78 (dd, 2H, \underline{NH}_2); 5,35 (m, 1H, \underline{NH}); 5,81 e 6,10 (m, 1H, \underline{OH}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ : 13,7 (\underline{CH}_3); 21,9 a 34,7 (\underline{CH}_2); 45,7 (\underline{CH}_2 -NH $_2$); 53,9 e 58,2 (\underline{CH}_2 -NH); 65,7 (\underline{CH} -OH).

RMN ^{195}Pt (DMSO- d_6) δ : -2333 e -2344.

Análise Elementar (%): Calculado C, 38,16; H, 7,07; N, 4,95.

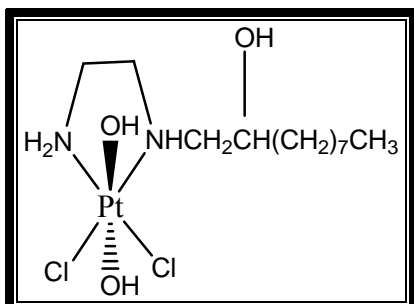
Encontrado C, 39,39; H, 6,97; N, 4,76.

2.13 SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE PLATINA(IV) COM DERIVADOS DA 1,2-ETANODIAMINA

Foi feita uma suspensão com 1 mmol do respectivo complexo de platina(II) precursor em 5 mL de água. Adicionou-se logo a seguir, 5 mL de solução de H₂O₂ a 30 %, durante cerca de 30 minutos, a 50 °C . Após a adição de peróxido, o aquecimento foi desligado e a reação permaneceu sob agitação por 24 horas à temperatura ambiente. O precipitado obtido foi então filtrado sob pressão reduzida e lavado com água e metanol.

2.14 DADOS E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE PLATINA(IV) COM DERIVADOS DA 1,2-ETANODIAMINA

Estes complexos foram devidamente caracterizados e estão representados a seguir com os dados de espectroscopia na região do infravermelho, análise elementar, RMN de ¹H, ¹³C e ¹⁹⁵Pt, além de faixa de decomposição.

17

Fórmula Molecular: $C_{12}H_{30}N_2Cl_2O_3Pt$

Massa Molar: 516 g/mol

Característica Física: sólido amarelo

Faixa de Decomposição: 212-219 °C

Rendimento: 27 %

I. V. v KBr (cm^{-1}): 3488, 3190, 2927, 2854, 1629, 1376, 1299, 723, 552, 335.

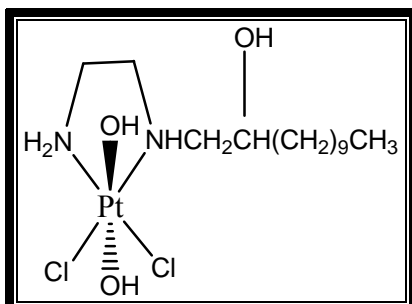
RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 0,86 (m, 3H, \underline{CH}_3); 1,25 (m, 12H, \underline{CH}_2); 1,47 (m, 2H, \underline{CH}_2 -CH-OH); 2,50, 2,80 e 2,98 (3m, 6H, \underline{CH}_2 -NH $_2$ e \underline{CH}_2 -NH- \underline{CH}_2); 3,85 (m, 1H, \underline{CH} -OH).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ : 13,8 (\underline{CH}_3); 21,9 a 33,5 (\underline{CH}_2).

RMN ^{195}Pt (DMSO- d_6) δ : 762.

Análise Elementar (%): Calculado C, 27,91; H, 5,86; N, 5,43.

Encontrado C, 27,95; H, 5,52; N, 5,37.

18

Fórmula Molecular: $C_{14}H_{34}N_2Cl_2O_3Pt$

Massa Molar: 544 g/mol

Característica Física: sólido esverdeado

Faixa de Decomposição: 225-229 °C

Rendimento: 38 %

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3481, 3193, 2923, 2852, 1627, 1373, 1295, 719, 567, 336.

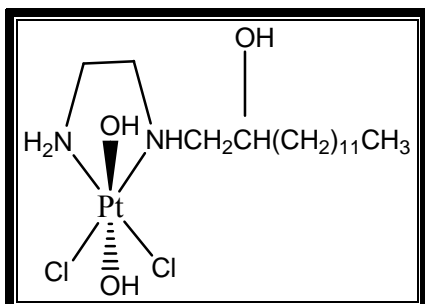
RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 0,83 (m, 3H, \underline{CH}_3); 1,22 (m, 18H, \underline{CH}_2); 2,48, e 2,76 (m, 6H, \underline{CH}_2 -NH $_2$ e \underline{CH}_2 -NH- \underline{CH}_2); 3,82 (m, 1H, \underline{CH} -OH).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ : 13,4 (\underline{CH}_3); 21,5a 30,7 (\underline{CH}_2).

RMN ^{195}Pt (DMSO- d_6) δ : 742.

Análise Elementar (%): Calculado C, 30,89; H, 6,29; N, 5,15.

 Encontrado C, 31,32; H, 6,15; N, 4,71.

19

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{38}N_2Cl_2O_3Pt$

Massa Molar: 572 g/mol

Característica Física: sólido amarelo

Faixa de Decomposição: 232-237 °C

Rendimento: 58 %

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3448, 3186, 2923, 2852, 1627, 1379, 1315, 721, 565, 332.

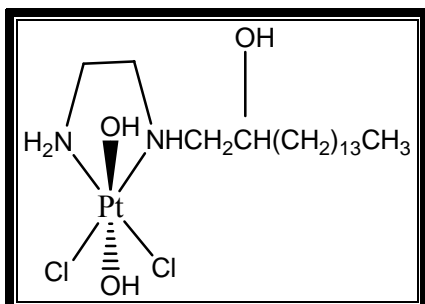
RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 0,81 (m, 3H, \underline{CH}_3); 1,21 (m, 22H, \underline{CH}_2); 2,48, e 2,76 (m, 6H, \underline{CH}_2 - NH_2 e \underline{CH}_2 - NH - \underline{CH}_2).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ : 14,1 (\underline{CH}_3); 22,3 a 35,9 (\underline{CH}_2).

RMN ^{195}Pt (DMSO- d_6) δ : 790.

Análise Elementar (%): Calculado C, 33,57; H, 6,69; N, 4,89.

Encontrado C, 34,98; H, 6,70; N, 5,01.

20

Fórmula Molecular: $C_{18}H_{42}N_2Cl_2O_3Pt$

Massa Molar: 600 g/mol

Característica Física: sólido amarelo

Faixa de Decomposição: 235-238 °C

Rendimento: 44 %

I.V. ν KBr (cm^{-1}): 3464, 3188, 2926, 2870, 1613, 1382, 1313, 714, 551, 331.

RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 0,83 (m, 3H, CH₃); 1,24 (m, 26H, CH₂).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ : 13,8 (CH₃); 21,9 a 31,1 (CH₂).

RMN ^{195}Pt (DMSO- d_6) δ : 765.

Análise Elementar (%): Calculado C, 36,00; H, 7,05; N, 4,66.

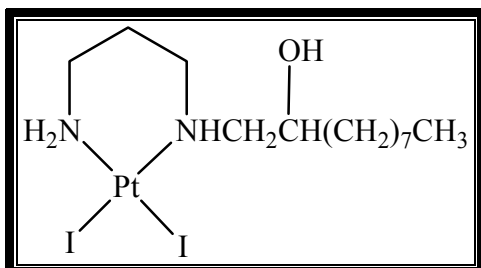
Encontrado C, 36,34; H, 6,82; N, 4,67.

2.15 SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA E IODETO

Solubilizou-se 0,415 g (1 mmol) do sal de platina K_2PtCl_4 em 5 mL de água. Em um balão de 25 mL, adicionou-se solução aquosa de iodeto de potássio $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ (5 mL) em excesso de 5 vezes, deixando sob agitação magnética cerca de 10 minutos para formação do sal K_2PtI_4 . Após tal período, adicionou-se gota a gota, durante aproximadamente 5 horas, os respectivos ligantes *N*-alquilados (1 mmol) solubilizados em uma mistura de água/metanol. Ao término da adição do ligante, a reação permaneceu sob agitação magnética constante à temperatura ambiente por 24 horas. O precipitado obtido foi filtrado sob pressão reduzida e lavado com água e metanol.

2.16 DADOS E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA E IODETO

Estes complexos foram devidamente caracterizados e estão representados a seguir com os dados de espectroscopia na região do infravermelho, análise elementar, RMN de ^1H , ^{13}C e ^{195}Pt , além de faixa de decomposição.

21

Fórmula Molecular: $C_{13}H_{30}ON_2I_2Pt$

Massa Molar: 679 g/mol

Característica Física: sólido amarelo

Faixa de Decomposição: 126-129 °C

Rendimento: 78 %

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3477, 3193, 2927, 2849, 1589, 1389, 1298, 723.

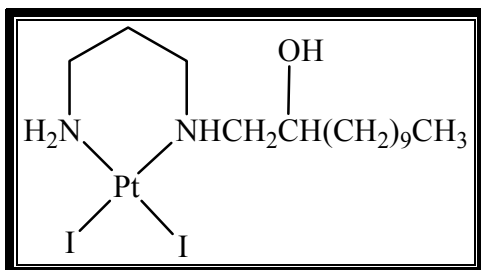
RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 0,88 (m, 3H, \underline{CH}_3); 1,28 (m, 14H, \underline{CH}_2); 1,94 (m, 2H, N- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N); 2,52, 2,84 e 2,93 (3m, 6H, \underline{CH}_2 -NH $_2$ e \underline{CH}_2 -NH- \underline{CH}_2); 3,70 (m, 1H, \underline{CH} -OH); 4,87 (m, 2H, N \underline{H}_2); 5,31 (m, 1H, N \underline{H}); 5,84 (m, 1H, O \underline{H}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ : 13,8 ($\underline{C}H_3$); 21,9 a 35,0 ($\underline{C}H_2$); 46,7 ($\underline{C}H_2$ -NH $_2$); 50,7 e 55,7 ($\underline{C}H_2$ -NH); 64,4 ($\underline{C}H$ -OH).

RMN ^{195}Pt (DMSO- d_6) δ : -3157.

Análise Elementar (%): Calculado C, 22,98; H, 4,42; N, 4,13.

Encontrado C, 22,90; H, 4,39; N, 4,13.

22

Fórmula Molecular: $C_{15}H_{34}ON_2I_2Pt$

Massa Molar: 707 g/mol

Característica Física: sólido amarelo

Faixa de Decomposição: 136-140 °C

Rendimento: 42 %

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3495, 3186, 3127, 2933, 2862, 1576, 1382, 1298, 710.

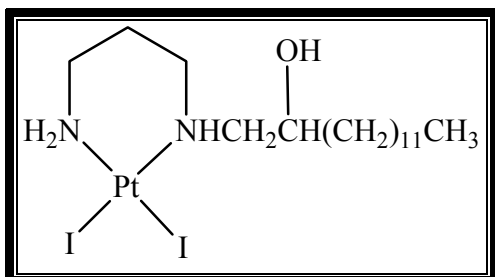
RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 0,89 (m, 3H, \underline{CH}_3); 1,28 (m, 18H, \underline{CH}_2); 1,94 (m, 2H, N- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N); 2,53, 2,75 e 2,87 (3m, 6H, \underline{CH}_2 -NH $_2$ e \underline{CH}_2 -NH- \underline{CH}_2); 3,72 (m, 1H, \underline{CH} -OH); 4,90 (m, 2H, N \underline{H}_2); 5,13 (m, 1H, N \underline{H}); 5,83 (m, 1H, \underline{OH}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ : 13,8 (\underline{CH}_3); 21,9 a 35,1 (\underline{CH}_2); 46,9 (\underline{CH}_2 -NH $_2$); 51,0 e 55,9 (\underline{CH}_2 -NH); 64,5 (\underline{CH} -OH).

RMN ^{195}Pt (DMSO- d_6) δ : -3156.

Análise Elementar (%): Calculado C, 25,47; H, 4,81; N, 3,96.

Encontrado C, 25,09; H, 4,69; N, 3,89.

23

Fórmula Molecular: $C_{17}H_{38}ON_2I_2Pt$

Massa Molar: 735 g/mol

Característica Física: sólido amarelo

Faixa de Decomposição: 141-143 °C

Rendimento: 78 %

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3489, 3198, 3122, 2933, 2849, 1576, 1382, 1272, 710.

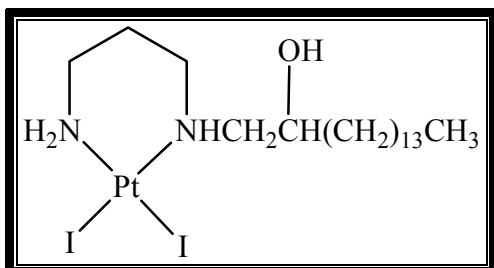
RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 0,88 (m, 3H, \underline{CH}_3); 1,27 (m, 22H, \underline{CH}_2); 1,95 (m, 2H, N- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N); 2,43, 2,73 e 2,94 (3m, 6H, \underline{CH}_2 -NH $_2$ e \underline{CH}_2 -NH- \underline{CH}_2); 3,71 (m, 1H, \underline{CH} -OH); 5,10 (m, 2H, N \underline{H}_2); 5,34 (m, 1H, N \underline{H}); 5,84 (m, 1H, O \underline{H}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ : 13,8 ($\underline{C}H_3$); 21,9 a 35,0 ($\underline{C}H_2$); 46,7 ($\underline{C}H_2$ -NH $_2$); 51,1 e 55,7 ($\underline{C}H_2$ -NH); 64,4 ($\underline{C}H$ -OH).

RMN ^{195}Pt (DMSO- d_6) δ : -3159.

Análise Elementar (%): Calculado C, 27,76; H 5,17 ; N, 3,81.

Encontrado C, 26,58; H, 4,94; N, 3,64.

24

Fórmula Molecular: $C_{19}H_{42}ON_2I_2Pt$

Massa Molar: 763 g/mol

Característica Física: sólido amarelo

Faixa de Decomposição: 142-145 °C

Rendimento: 82 %

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3489, 3193, 3133, 2927, 2849, 1582, 1394, 1285, 710.

RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 0,85 (m, 3H, \underline{CH}_3); 1,24 (m, 26H, \underline{CH}_2); 1,92 (m, 2H, N- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N); 2,50, 2,71 e 2,95 (3m, 6H, \underline{CH}_2 -NH $_2$ e \underline{CH}_2 -NH- \underline{CH}_2); 3,68 (m, 1H, \underline{CH} -OH); 4,88 (m, 2H, N \underline{H}_2); 5,12 (m, 1H, N \underline{H}); 5,81 (m, 1H, O \underline{H}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ : 13,8 (\underline{CH}_3); 21,9 a 35,0 (\underline{CH}_2); 46,9 (\underline{CH}_2 -NH $_2$); 51,2 e 55,7 (\underline{CH}_2 -NH); 64,4 (\underline{CH} -OH).

RMN ^{195}Pt (DMSO- d_6) δ : -3162.

Análise Elementar (%): Calculado C, 29,89; H 5,51 ; N, 3,67.

Encontrado C, 27,82; H, 5,13; N, 3,44.

2.17 SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA E CLORETO

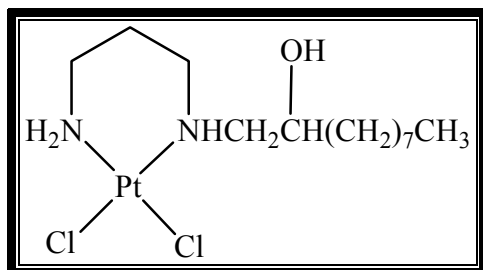
Com objetivo de sintetizar complexos de platina com ligantes derivados da 1,3-propanodiamina com cloretos, decidimos fazer uma adaptação do método de Dhara (Dhara, 1970), com os respectivos complexos de platina com iodeto.

A primeira etapa consistiu em solubilizar 1 mmol dos respectivos complexos de platina(II) com iodetos em aproximadamente 5 mL de acetona. Esta solução foi transferida para um balão de 50 mL recoberto com papel alumínio, ao abrigo da luz e adicionou-se 1,1 mmol de AgNO_3 na forma sólida. Deixou-se a reação em agitação magnética constante e após total adição de AgNO_3 a temperatura foi ajustada para 60 °C. Após 24 horas de reação, filtrou-se o precipitado em celite por duas vezes acrescentando acetona quando necessário.

Na segunda etapa do procedimento, acrescentou-se KCl ao filtrado, numa razão de 1:3 em relação ao material de partida. Deixou-se a reação em repouso, ao abrigo de luz, por aproximadamente 24 horas. Após tal período concentrou-se o produto sob pressão reduzida e logo em seguida filtrou-se o precipitado.

2.18 DADOS E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA E CLORETO

Estes complexos estão sendo obtidos e serão devidamente caracterizados. Até o presente momento, caracterizou-se somente o complexo 25 através de espectroscopia na região do infravermelho, análise elementar e faixa de decomposição.

25

Fórmula Molecular: $C_{13}H_{30}ON_2Cl_2Pt$

Massa Molar: 496 g/mol

Característica Física: sólido amarelo

Faixa de Decomposição: 168-171 °C

Rendimento: 47 %

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3452, 3145, 2940, 2851, 1576, 1320, 726, 570, 320-312.

Análise Elementar (%): Calculado C, 31,45; H 6,04 ; N, 5,60.

 Encontrado C, 30,70; H, 5,70; N, 9,19.

3 LIGANTES DIAMINADOS

3.1 MONOMESILATOS

A etapa precedente à obtenção dos ligantes diaminados consistiu na preparação de monomesilatos, conforme descrito a seguir.

Os ligantes foram obtidos através de duas etapas. A primeira etapa consiste na reação dos respectivos alcoóis com cloreto de mesila quando se obtém uma mistura do monomesilato e do dimesilato, de acordo com o esquema apresentado na Figura 3.1.1. A seguir o monomesilato é separado e purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel.

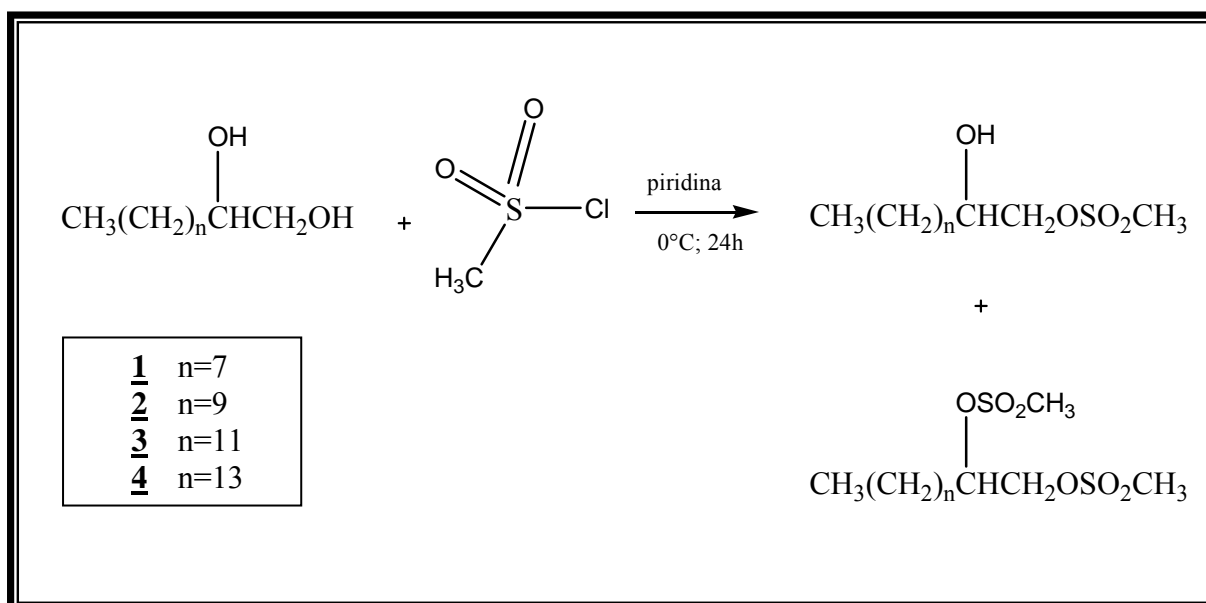


Figura 3.1.1 Representação esquemática da síntese dos mesilatos

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr, na região de 4000 cm^{-1} a 300 cm^{-1} . A presença do grupo hidroxila foi evidenciada pela banda intensa na região de aproximadamente 3500 cm^{-1} , referente ao modo de estiramento O-H. Entre 2990 cm^{-1} e 2840 cm^{-1} ocorrem bandas atribuídas aos estiramentos assimétricos e simétricos dos grupos CH_2 e CH_3 , respectivamente. Nota-se também banda na região de 1460 cm^{-1} , referente à deformação angular de C-H. Na região de 1350 cm^{-1} e 1180 cm^{-1} observam-se bandas correspondentes ao estiramento ($-\text{SO}_2$), banda também na região de 850 cm^{-1} característica do estiramento (S-O). Uma banda na região de 720 cm^{-1} pode ser atribuída à deformação angular

assimétrica do grupo CH_2 . A Figura 3.1.2 apresenta o espectro de infravermelho de um dos monomesilatos sintetizados, o composto **1**.

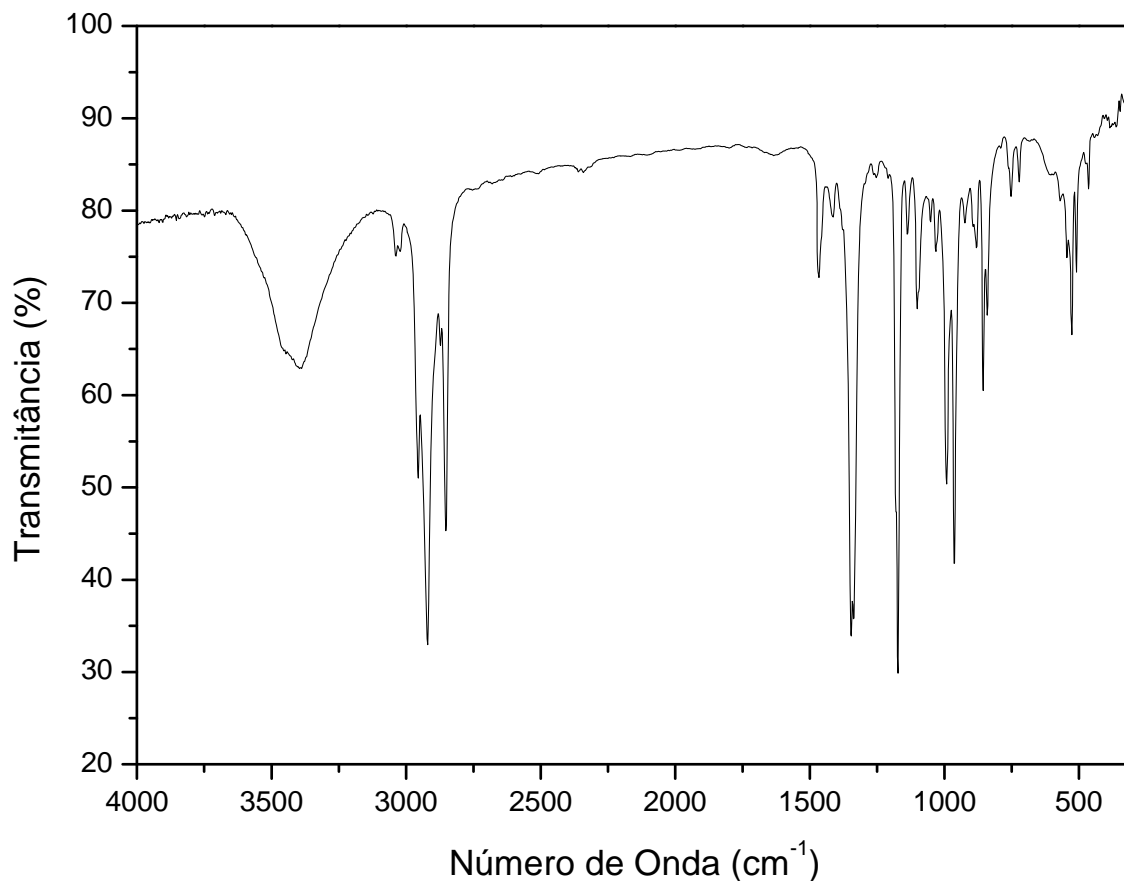


Figura 3.1.2 Espectro na região do infravermelho do monomesilato **1**, (KBr)

Como o espectro de RMN de ^1H dos monomesilatos são bastante similares, discutiremos abaixo a caracterização de apenas um deles, o monomesilato **1**. A espectroscopia de ressonância magnética foi realizada em clorofórmio deuterado para todos os monomesilatos sintetizados.

No espectro de RMN de ^1H do composto **1** (Figura 3.1.3) observa-se um tripleto em δ 0,86 correspondente aos hidrogênios do grupo CH_3 , multipletos em δ 1,21 e δ 1,47 atribuídos aos hidrogênios de grupos CH_2 da cadeia lateral, singlete largo em δ 2,20 correspondente ao hidrogênio da hidroxila. Nota-se também um singlete em δ 3,05 atribuível aos três hidrogênios do grupo $\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{R}$. Foi observado ainda um multiplete em δ 3,88 correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono coordenado à hidroxila, além de multipletos em δ 3,90 e δ 4,25 atribuídos aos hidrogênios do grupo CH_2 ligado ao grupo mesila, tal

comportamento ocorre devido os hidrogênios metilênicos não serem equivalentes, pois estão coordenados a um carbono quiral, exibindo assim deslocamentos diferentes.

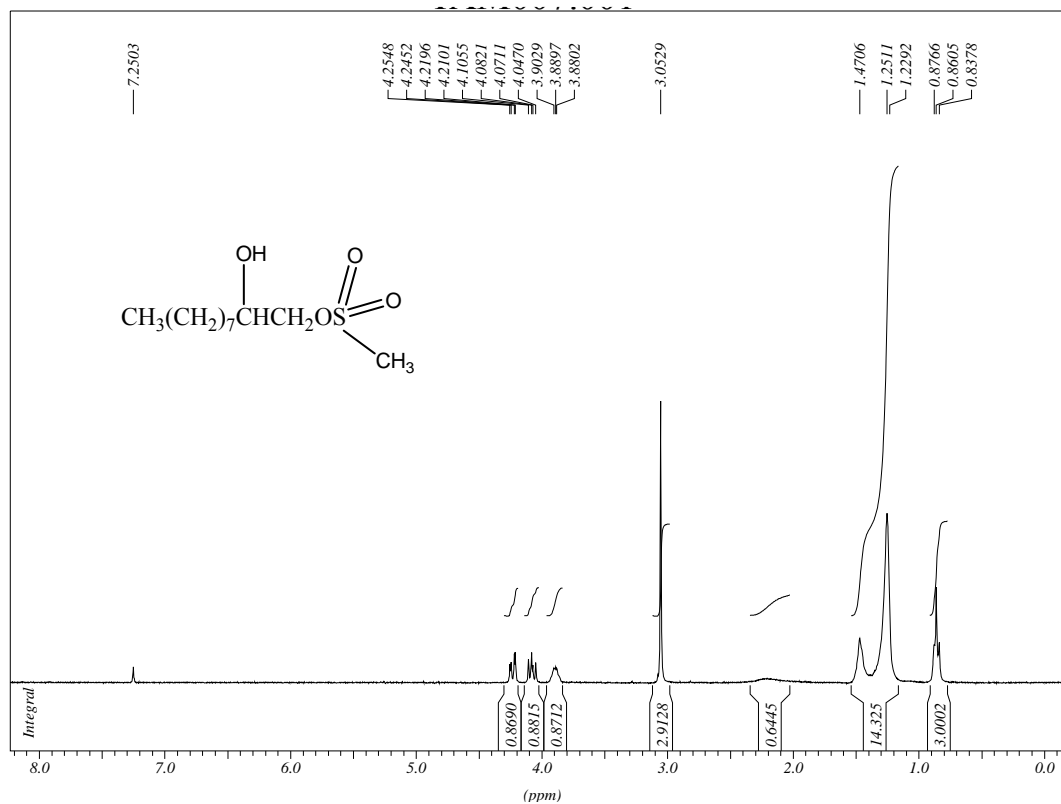


Figura 3.1.3 Espectro de RMN de ^1H do monomesilato **1**, (CDCl_3 , 300 MHz)

3.2 LIGANTES DERIVADOS DA 1,2-ETANODIAMINA

A segunda etapa para síntese dos ligantes derivados da etanodiamina consiste na reação dos monomesilatos sintetizados anteriormente com a 1,2-etanodiamina de acordo com esquema apresentado na Figura 3.2.1.

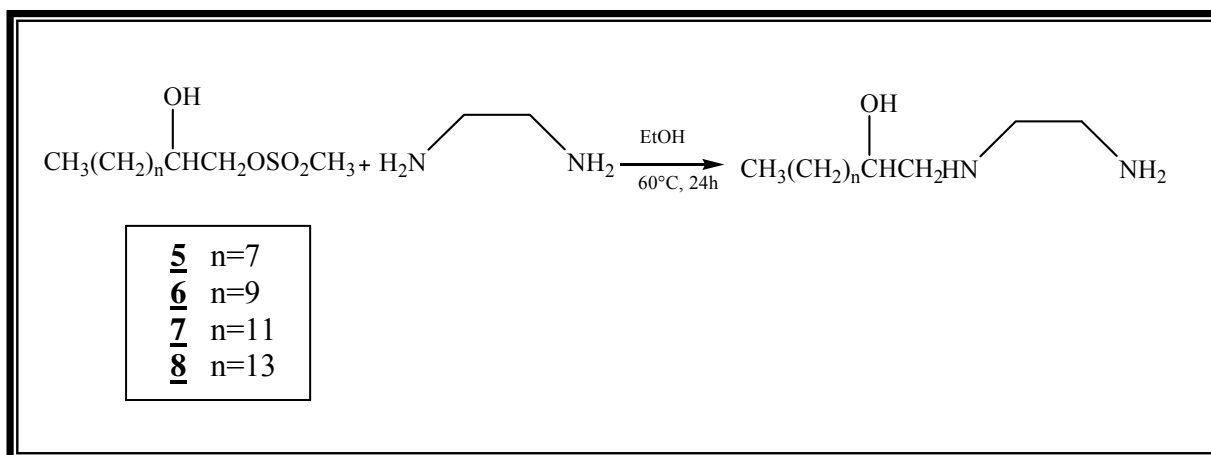


Figura 3.2.1 Representação esquemática da síntese dos ligantes derivados da 1,2-etanodiamina

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr, na região de 4000 cm^{-1} a 300 cm^{-1} . A presença dos grupos amino e hidroxila foram evidenciadas pelas bandas intensas entre 3340 e 3100 cm^{-1} , referentes aos modos de estiramentos O-H e N-H, respectivamente. Entre 2970 cm^{-1} e 2850 cm^{-1} ocorrem bandas atribuídas aos estiramentos assimétricos e simétricos dos grupos CH_2 e CH_3 . Notam-se também bandas na região de 1630 cm^{-1} a 1460 cm^{-1} , referentes à deformação angular de N-H e deformação axial de C-H, respectivamente. Em 1300 cm^{-1} observa-se uma banda atribuível à deformação axial da ligação C-N. Observa-se na região de 710 cm^{-1} , banda de deformação angular assimétrica do grupo CH_2 . Observa-se também a ausência da banda na região de 1340 cm^{-1} correspondente a ligação do grupo mesila (R-OSO₂R), evidenciando a reação de substituição do grupo mesila. A Figura 3.2.2 apresenta o espectro na região do infravermelho do ligante **6**.

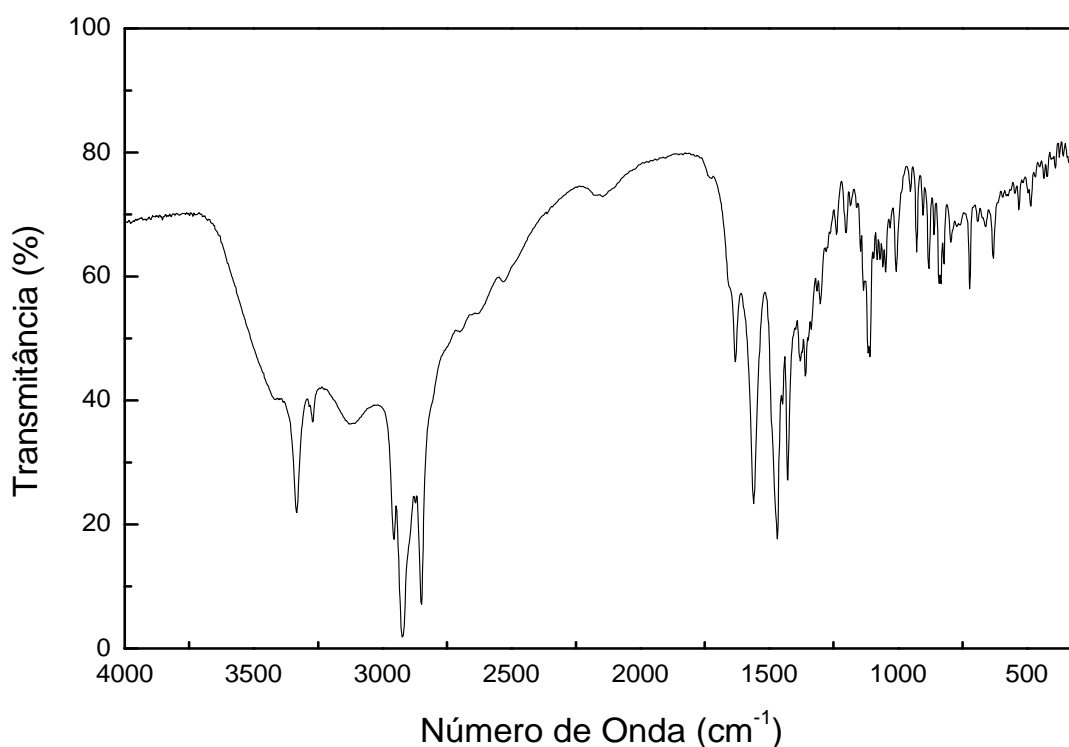


Figura 3.2.2 Espectro na região do infravermelho do ligante **6**, (KBr)

Como os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos ligantes são bastante similares, discutiremos abaixo a caracterização de apenas um deles, do ligante **6**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **6** (Figura 3.2.3) observa-se um tripleto em δ 0,91 correspondente aos hidrogênios do grupo CH_3 , multipletos em δ 1,31 e em δ 1,45 atribuídos aos hidrogênios de grupos CH_2 da cadeia lateral, três multipletos em δ 2,49, δ 2,77 e δ 2,92 referentes a hidrogênios dos grupos CH_2 vizinhos a nitrogênio. Observa-se ainda sinal em δ 3,68 referente ao hidrogênio do grupo CH-OH .

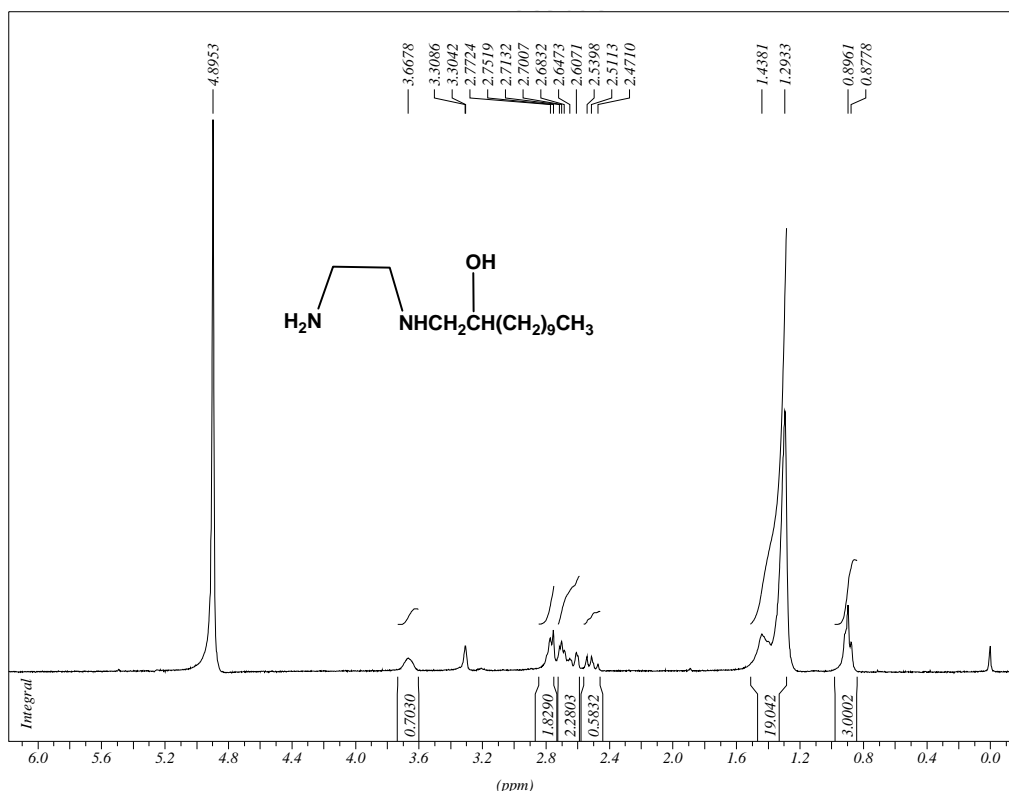


Figura 3.2.3 Espectro de RMN de ^1H do ligante **6**, (CD_3OD , 300 MHz)

A Figura 3.2.4 mostra o espectro de RMN de ^{13}C do composto **6**. Podemos atribuir os seguintes sinais de ressonância: sinal em δ 14,0 que corresponde ao carbono do grupo CH_3 , sinais entre δ 23,3 a δ 36,1 atribuídos a carbonos metilênicos da cadeia lateral, sinal em δ 41,8 referente ao carbono CH_2 vizinho a NH_2 , sinal em δ 51,8 referente ao carbono vizinho a NH da etanodiamina e outro sinal em δ 56,0 atribuído ao carbono vizinho a NH e β à hidroxila, além de sinal em δ 70,8 referente ao carbono ligado diretamente à hidroxila.

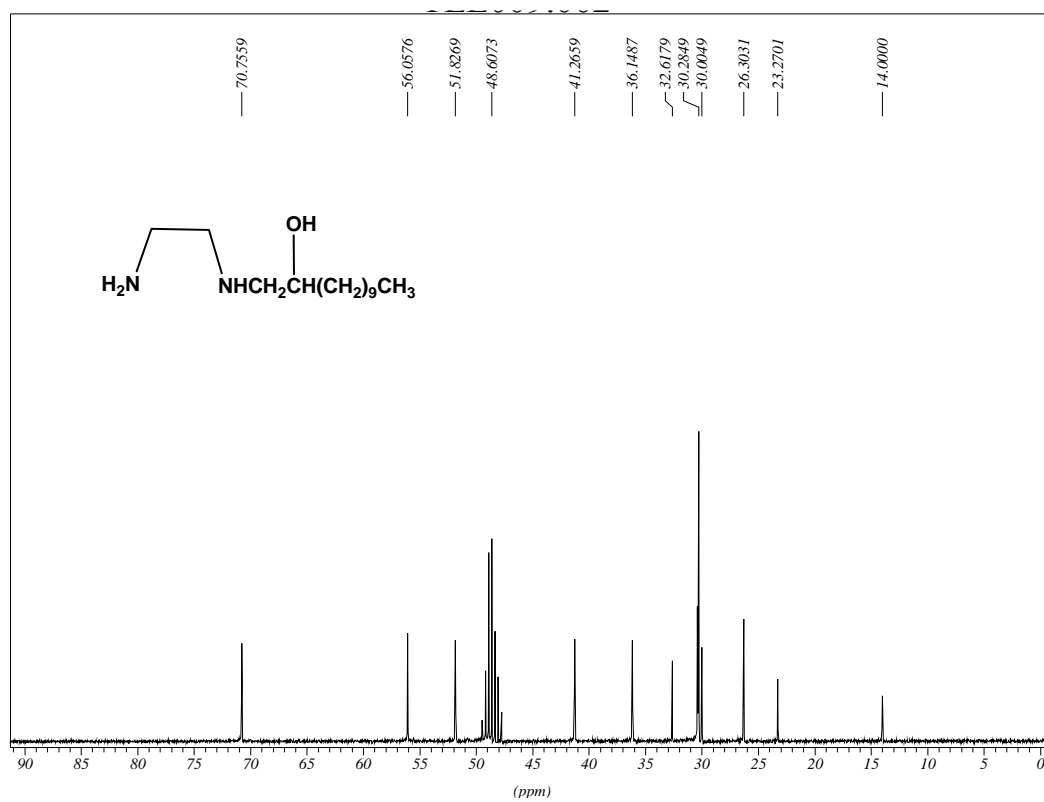


Figura 3.2.4 Espectro de RMN de ^{13}C do ligante **6**, (CD_3OD , 75 MHz)

3.3 LIGANTES DERIVADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA

Objetivando melhorar o rendimento da síntese, foi proposto um novo método de obtenção dos ligantes derivados da 1,3-propanodiamina. Estes foram sintetizados a partir dos alcoóis através da reação com cloreto de mesila, gerando uma mistura de mesilatos (monomesilato e dimesilato), os quais foram purificados e separados através de coluna cromatográfica. Posteriormente foi feita a reação do monomesilato com a 1,3-propanodiamina, diferenciando do método proposto para a 1,2-etanodiamina pela troca de solventes, conforme demonstrado através do esquema apresentado na Figura 3.3.1.

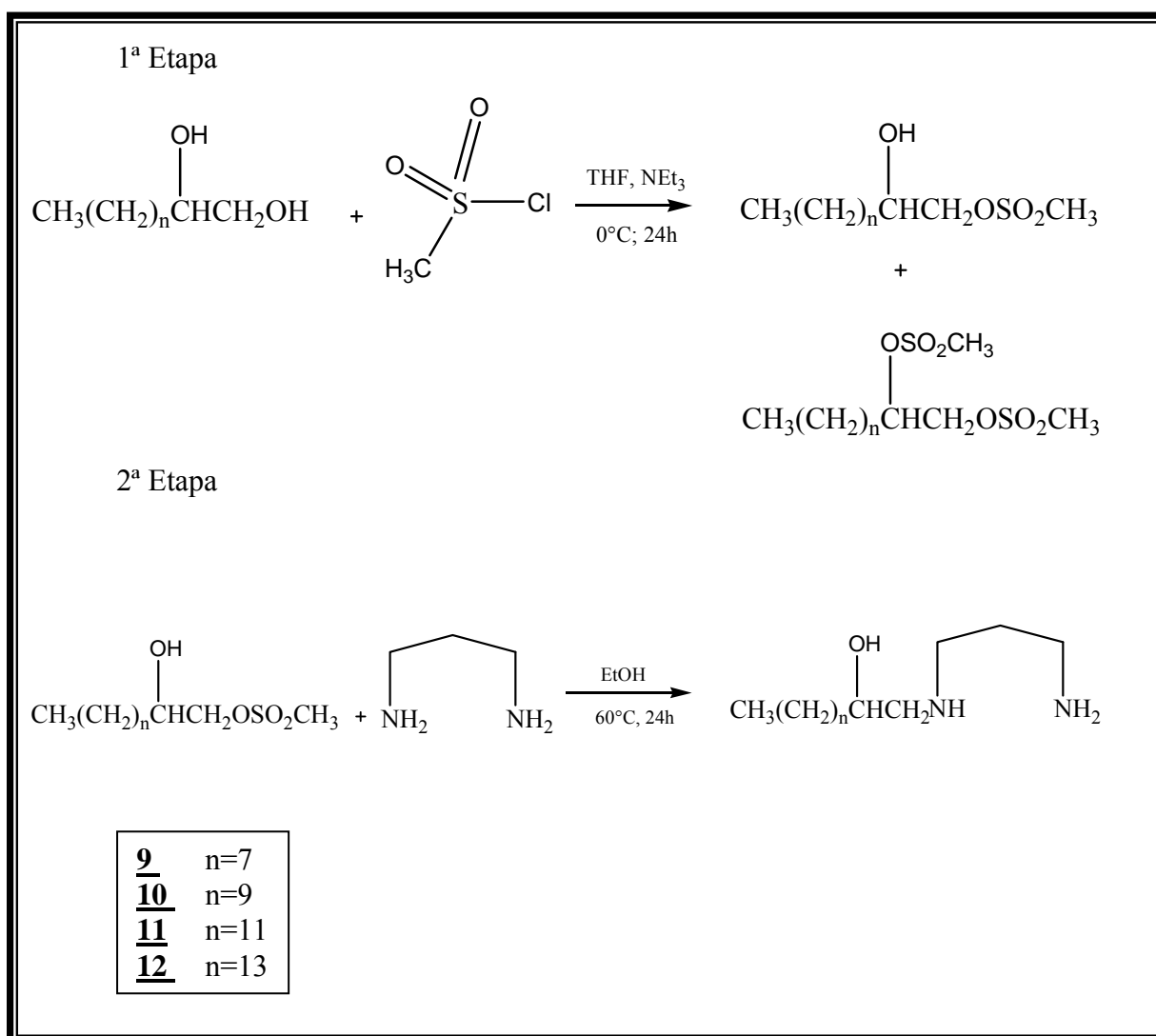


Figura 3.3.1 Representação esquemática da síntese dos ligantes derivados da 1,3-propanodiamina

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr, na região de 4000 cm^{-1} a 300 cm^{-1} . As presenças dos grupos amina e hidroxila foram evidenciadas pelas bandas intensas entre 3376 e 3095 cm^{-1} , referentes aos modos de estiramentos O-H e N-H, respectivamente. Entre 2957 cm^{-1} e 2851 cm^{-1} ocorrem bandas atribuídas aos estiramentos assimétricos e simétricos dos grupos CH_2 e CH_3 . Notam-se também bandas na região de 1639 cm^{-1} a 1445 cm^{-1} , referentes à deformação angular de N-H e deformação axial de C-H, respectivamente. Em 1333 cm^{-1} observa-se uma banda atribuível à deformação axial da ligação C-N. Observa-se na região de 714 cm^{-1} , banda de deformação angular assimétrica do grupo CH_2 . Observa-se também a ausência da banda em 1340 cm^{-1} correspondente a ligação do grupo mesila ($\text{R-OSO}_2\text{R}$), evidenciando a reação de substituição do grupo mesila. A Figura 3.3.2 apresenta o espectro na região do infravermelho do ligante **10**.

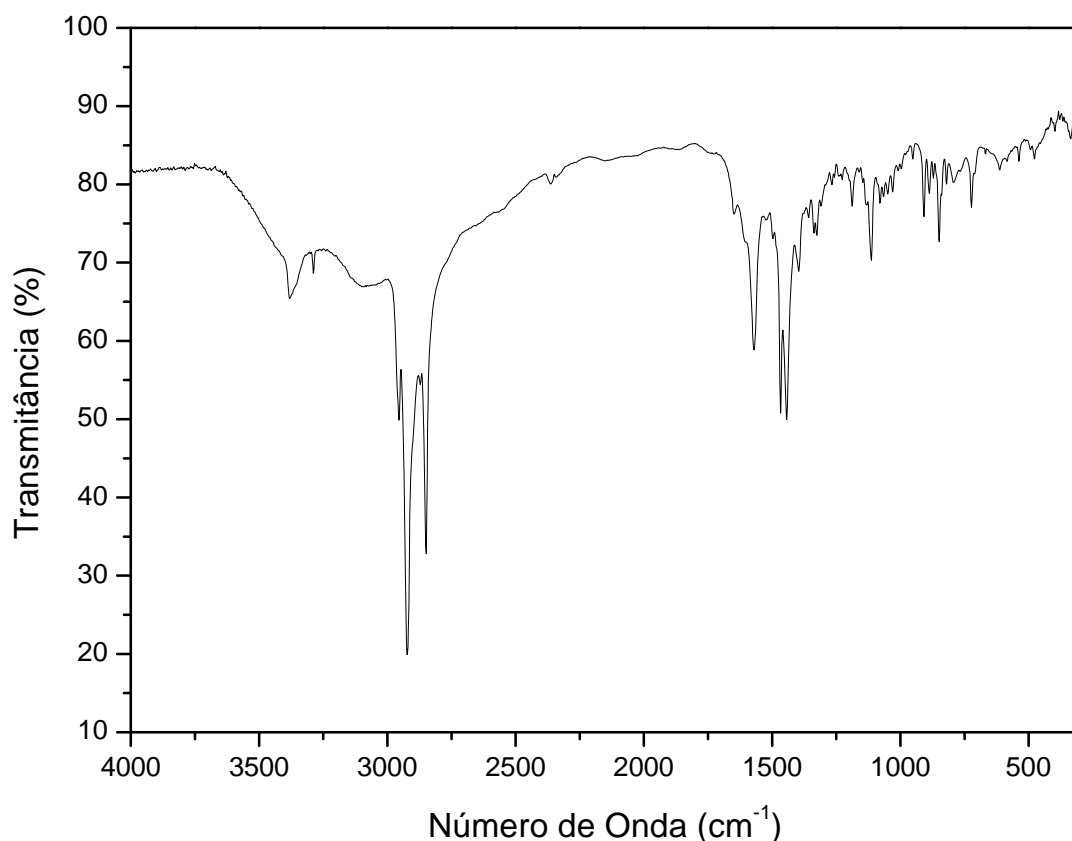


Figura 3.3.2 Espectro na região do infravermelho do composto **10**, (KBr)

Como os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos ligantes são bastante similares, discutiremos abaixo a caracterização de apenas um deles, do ligante **10**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **10** (Figura 3.3.3) observa-se um triplo em δ 0,84 correspondente aos hidrogênios do grupo CH_3 , multipletos em δ 1,26 e em δ 1,40 atribuídos aos hidrogênios de grupos CH_2 da cadeia lateral, um quinteto em δ 1,64 correspondente ao grupo CH_2 da propanodiamina ($\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), três multipletos em δ 2,42, δ 2,49 e δ 2,68 referentes a hidrogênios dos grupos CH_2 vizinhos a nitrogênio. Observa-se ainda sinal em δ 3,63 referente ao hidrogênio do grupo CH-OH .

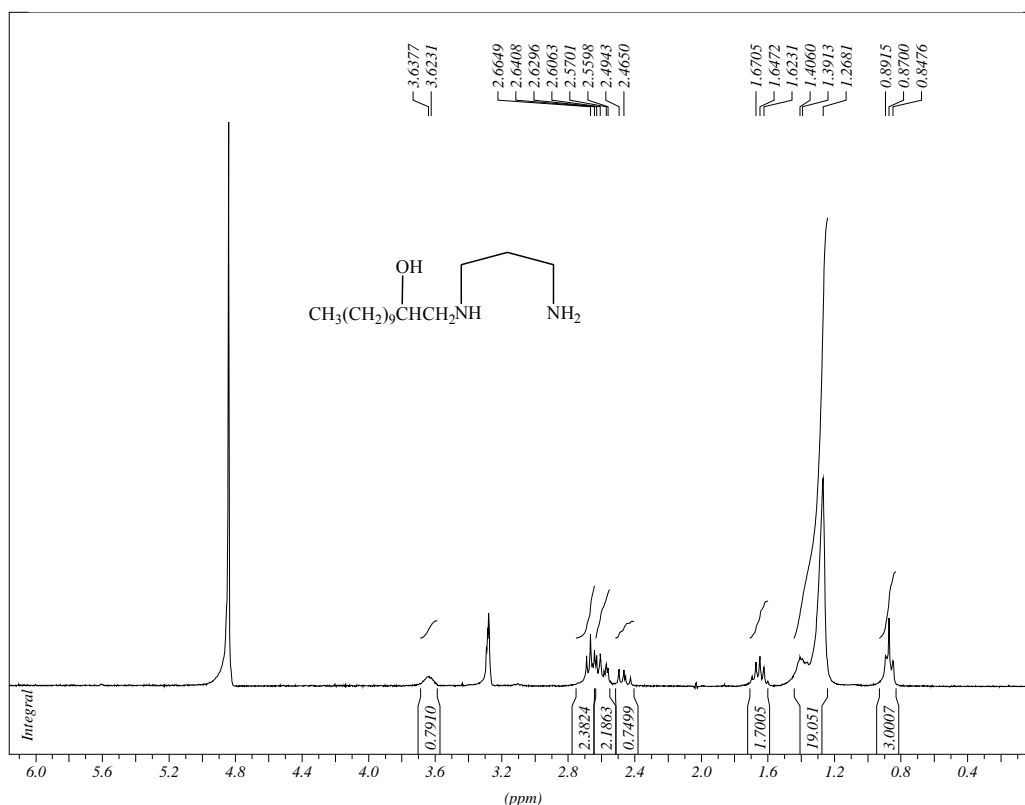


Figura 3.3.3 Espectro de RMN de ^1H do ligante **10**, (CD_3OD , 300 MHz)

A Figura 3.3.4 mostra o espectro de RMN de ^{13}C do composto **10**. Podemos atribuir os seguintes sinais de ressonância: sinal em δ 13,8 que corresponde ao carbono do grupo CH_3 , sinais entre δ 23,1 a δ 36,1 atribuídos aos carbonos metilênicos da cadeia lateral e ao carbono ($\text{RHNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$) da propanodiamina, sinal em δ 40,0 referente ao carbono CH_2 vizinho a NH_2 , sinal em δ 46,9 referente ao carbono vizinho a NH da propanodiamina, outro

sinal em δ 56,0 atribuído ao carbono vizinho a NH e β à hidroxila, além de sinal em δ 70,4 referente ao carbono ligado diretamente à hidroxila.

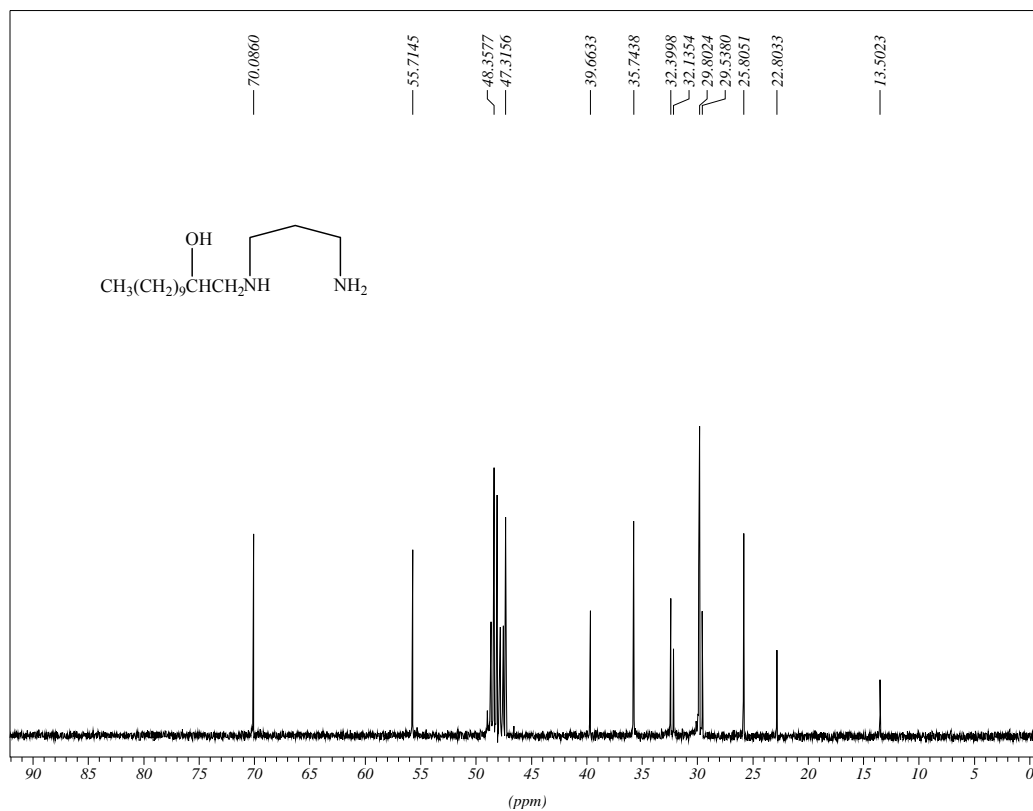


Figura 3.3.4- Espectro de RMN de ^{13}C do ligante **10**, (CD_3OD , 75 MHz)

4 COMPLEXOS DE PLATINA COM DERIVADOS DA 1,2-ETANODIAMINA

4.1 COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS DA 1,2-ETANODIAMINA

Os complexos de platina(II) foram obtidos através da reação do sal de platina K_2PtCl_4 com as diaminas monoalquiladas, conforme apresenta o esquema 4.1.1.

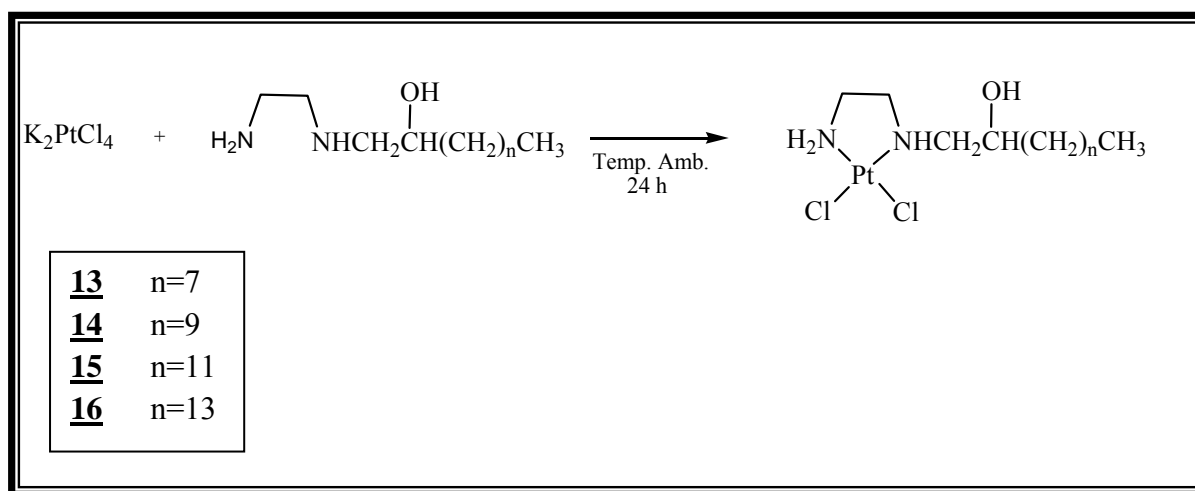


Figura 4.1.1 Representação esquemática da síntese dos complexos de platina(II) com derivados da 1,2-etanodiamina

Os complexos de platina(II) foram devidamente caracterizados e estão apresentados a seguir os dados de espectroscopia na região do infravermelho, RMN de 1H , ^{13}C e ^{195}Pt e de análise elementar.

Os espectros de infravermelho destes complexos foram obtidos em pastilhas de KBr, na região de 4000 cm^{-1} a 300 cm^{-1} . Todos os complexos sintetizados apresentam bandas entre 3450 a 3150 cm^{-1} referentes aos modos de estiramento O-H e N-H, respectivamente. Nas regiões de aproximadamente 2910 e 2860 cm^{-1} observamos bandas referentes ao estiramento assimétrico dos grupos CH_2 e CH_3 e estiramento simétrico dos grupos CH_2 e CH_3 , respectivamente. Nota-se também uma banda na região de 1590 cm^{-1} referente à deformação angular de N-H. Em 1280 cm^{-1} ocorre uma banda de deformação axial da ligação C-N. Observa-se também uma banda na região de 725 cm^{-1} referente à deformação angular assimétrica do grupo CH_2 . Além de uma banda na região de 580 cm^{-1} referente ao estiramento

Pt-N e bandas na região de $322\text{-}314\text{ cm}^{-1}$ atribuídas ao estiramento Pt-Cl que se apresentam na forma larga ou desdobrada, característica da configuração *cis* dos complexos sintetizados, o que pode ser observado através da Figura 4.1.2, que apresenta o espectro de infravermelho do composto **14**.

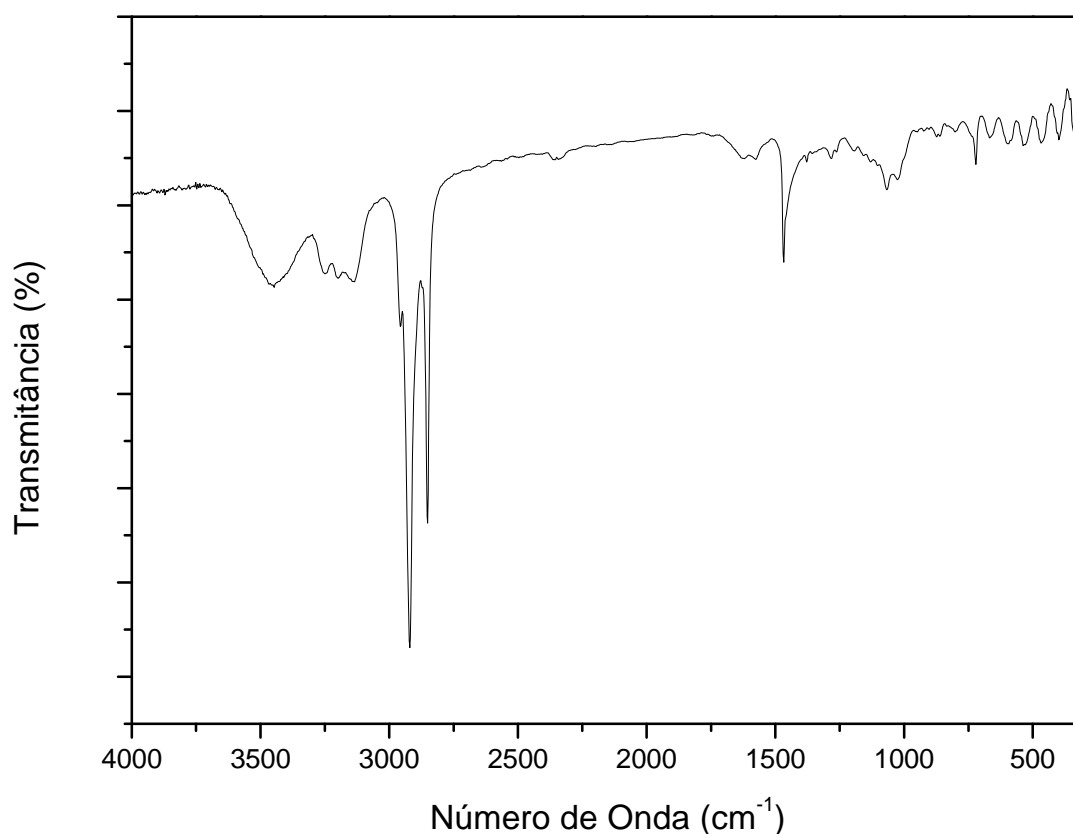


Figura 4.1.2 Espectro na região do infravermelho do composto **14**, (KBr)

A análise por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de todos os complexos sintetizados foi realizada em DMSO- d_6 . Como os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{195}Pt dos complexos são bastante similares, discutiremos a caracterização de apenas um deles, o complexo **14**.

O espectro de RMN de ^1H (Figura 4.1.3) apresentou os seguintes sinais: um sinal em torno de δ 0,83 referente aos três hidrogênios do grupo CH_3 , em δ 1,22 ocorre um multipeto atribuível aos hidrogênios do grupo CH_2 da cadeia lateral; entre δ 2,40 e δ 2,94, observa-se sinais referentes aos hidrogênios de CH_2 vizinhos a nitrogênio; na região de δ 3,75 ocorre um multipeto referente ao hidrogênio do carbono ligado diretamente à hidroxila. Sinais em δ

4,57 e δ 4,79 na forma de duplo duplete podem ser atribuídos aos hidrogênios ligados a nitrogênio (NH_2). Observa-se também sinal um pouco mais largo em δ 5,49 atribuível ao hidrogênio ligado a nitrogênio (NH), além de sinais em δ 5,8 e δ 6,09 referentes ao hidrogênio da hidroxila.

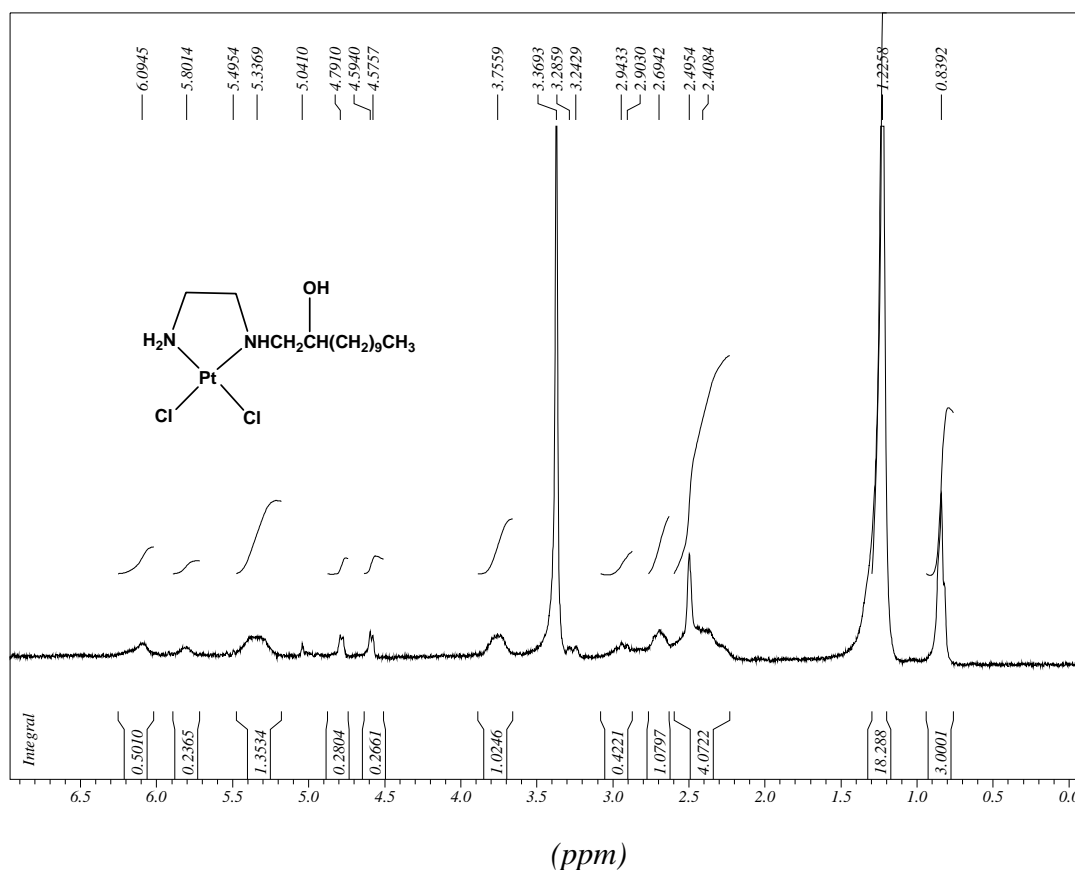


Figura 4.1.3 Espectro de RMN de ^1H do composto **14**, ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz)

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do complexo **14** (Figura 4.1.4), observamos os seguintes sinais de ressonância: um sinal em δ 13,8 referente ao carbono do grupo CH_3 , sinais entre δ 21,9 e δ 35,0 referentes aos carbonos da cadeia lateral, em δ 46,1 e δ 46,4 ocorrem sinais referente ao carbono de CH_2 vizinho ao grupo NH_2 , entre δ 55,1 e δ 57,2 observa-se sinais referentes ao CH_2 vizinho ao grupo NH e β à hidroxila, além de sinais em δ 65,7 e δ 66,0 referentes ao carbono ligado diretamente à hidroxila.

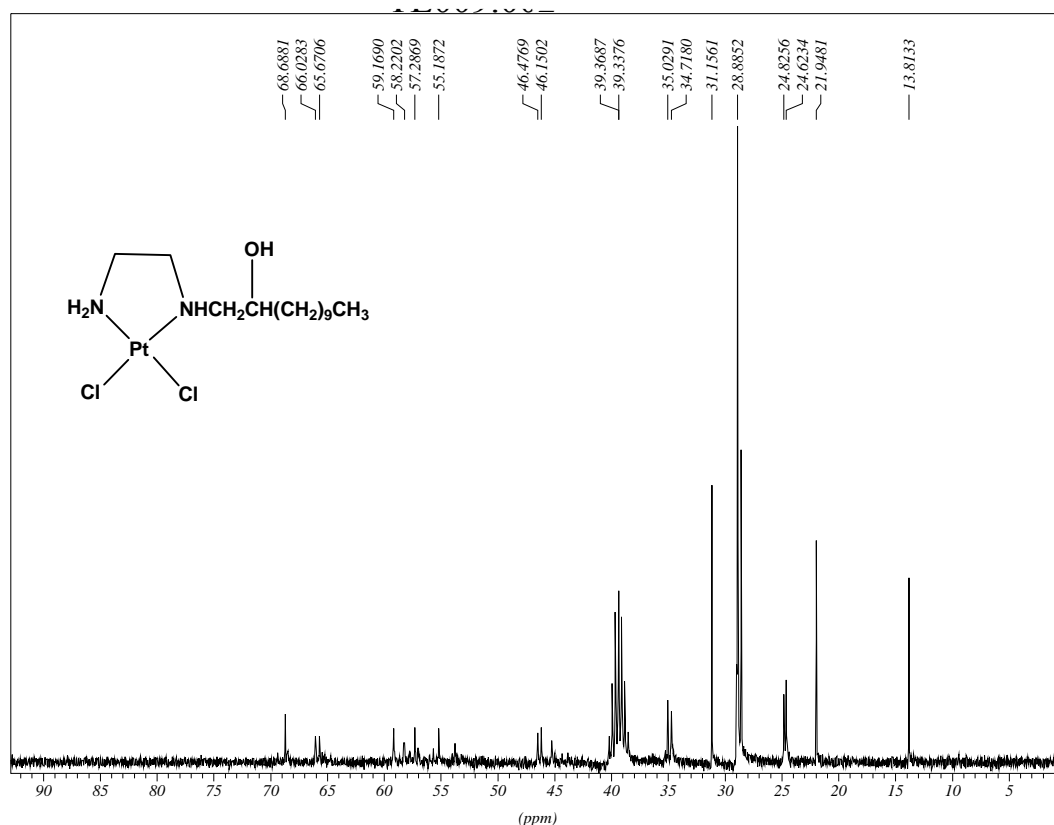


Figura 4.1.4 Espectro de RMN de ¹³C do composto **14**, (DMSO-*d*₆, 75 MHz)

No espectro de RMN de ¹⁹⁵Pt dos complexos podemos observar dois sinais em aproximadamente δ -2300 ppm que é a região esperada para a esfera de coordenação da platina ligada a dois átomos de cloro e dois átomos de nitrogênio (Gabano *et al*, 2006). O fato de terem sido observados dois sinais se deve à presença de dois centros quirais em nossa molécula, que são o carbono ligado diretamente à hidroxila e o nitrogênio ligado ao anel quelato e à cadeia lateral, gerando assim uma mistura de diastereoisômeros. O espectro do complexo **14** está apresentado na Figura 4.1.5.

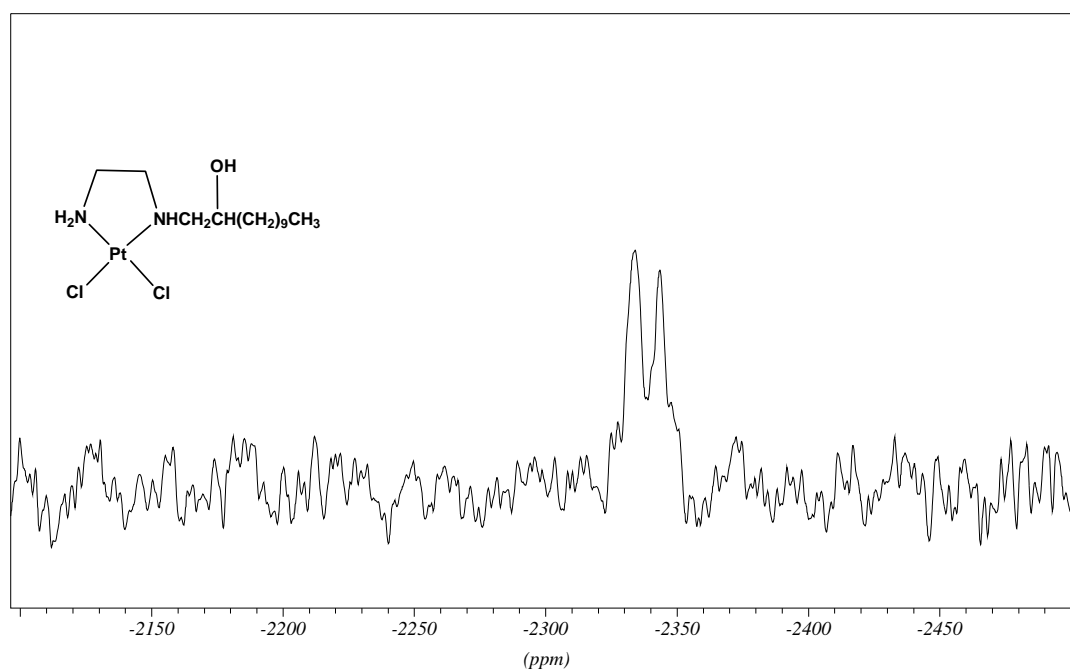


Figura 4.1.5 Espectro de RMN de ^{195}Pt do complexo **14**, (DMSO- d_6 , 64 MHz)

4.2 COMPLEXOS DE PLATINA(IV) COM DERIVADOS DA 1,2-ETANODIAMINA

Os complexos de platina(IV) foram obtidos pela reação dos respectivos complexos de platina(II) com peróxido de hidrogênio conforme esquema descrito na Figura 4.2.1.

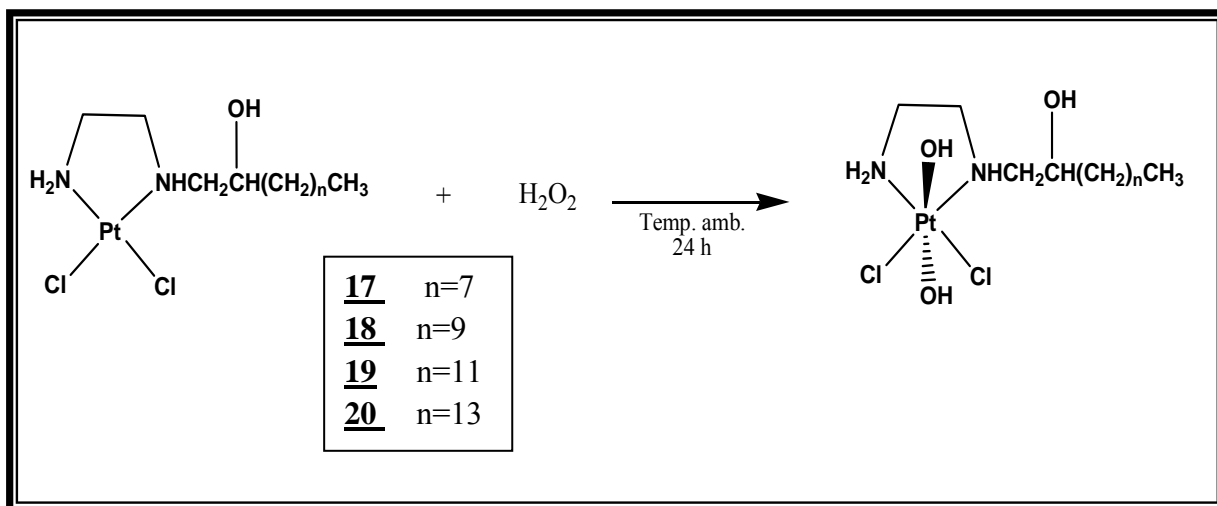


Figura 4.2.1 Representação esquemática da síntese dos complexos de platina(IV) com derivados da etanodiamina

Os espectros na região do infravermelho dos complexos de platina(IV) foram obtidos em pastilhas de KBr, na região de 4000 cm^{-1} a 300 cm^{-1} e apresentaram bandas entre 3500 a 3200 cm^{-1} referentes aos modos de estiramento O-H e N-H, respectivamente. Nas regiões de aproximadamente 2910 e 2850 cm^{-1} observa-se bandas referentes aos estiramentos assimétricos e simétricos dos grupos CH_2 e CH_3 . Observa-se também uma significativa diferença em relação aos complexos de platina(II), que é o aparecimento de uma banda na região de 555 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação Pt-O. Uma banda na região de 335 cm^{-1} atribuída ao estiramento Pt-Cl aparece mais intensa, como podemos observar através da Figura 4.2.2, que corresponde ao espectro na região do infravermelho do composto 18.

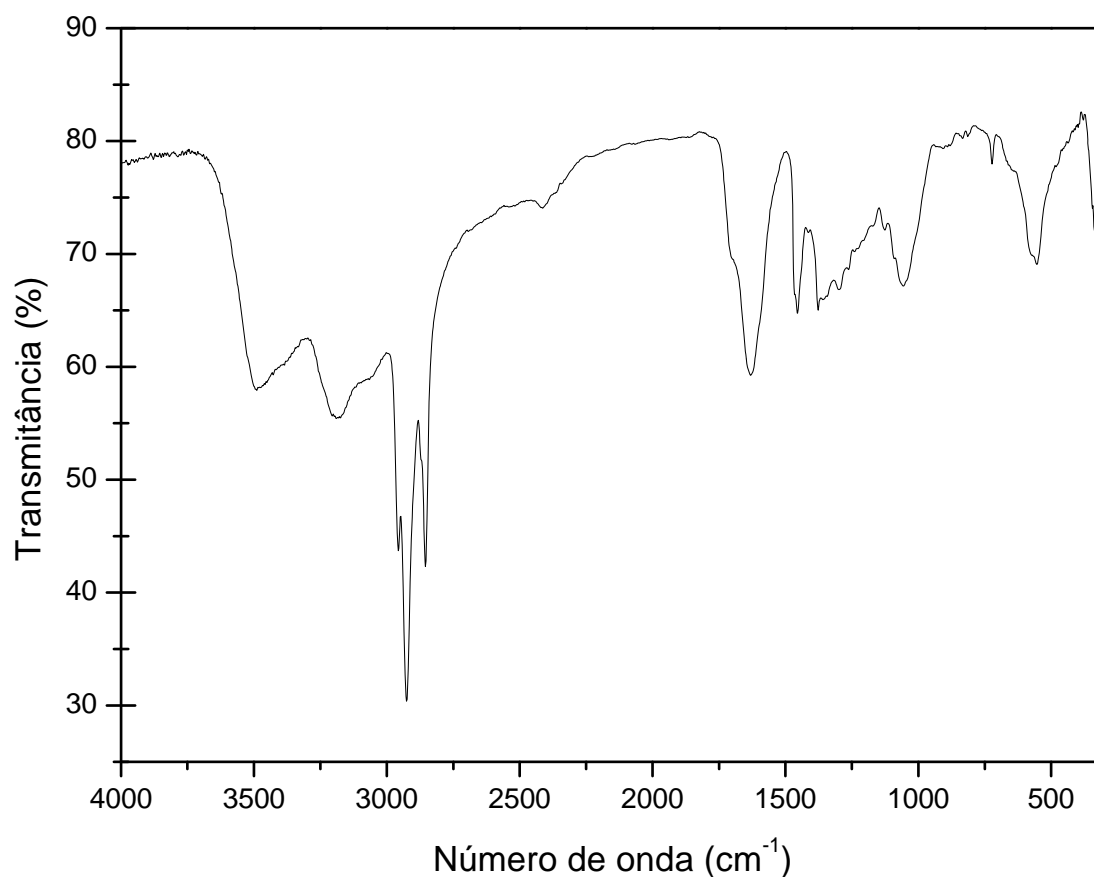


Figura 4.2.2 Espectro na região do infravermelho do composto **18**, (KBr)

A análise por espectroscopia de ressonância magnética nuclear dos complexos de platina(IV) também foi realizada em DMSO- d_6 . Como os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos complexos são bastante similares, discutiremos a caracterização de apenas um deles, o complexo **18** (Figura 4.2.3). Este apresenta um sinal em torno de δ 0,83 referente aos hidrogênios do grupo CH_3 , em δ 1,22 ocorre um multipletto atribuível aos hidrogênios de grupos CH_2 da cadeia lateral, na região de δ 2,4 e δ 2,7 podem ser observados multiplettos de hidrogênios do grupo CH_2 ligados a nitrogênio, além de um sinal em δ 3,8 na forma de multipletto atribuível ao hidrogênio do carbono ligado diretamente à hidroxila. Os hidrogênios diretamente ligados a nitrogênio e oxigênio destes compostos não puderam ser observados nos espectros obtidos.

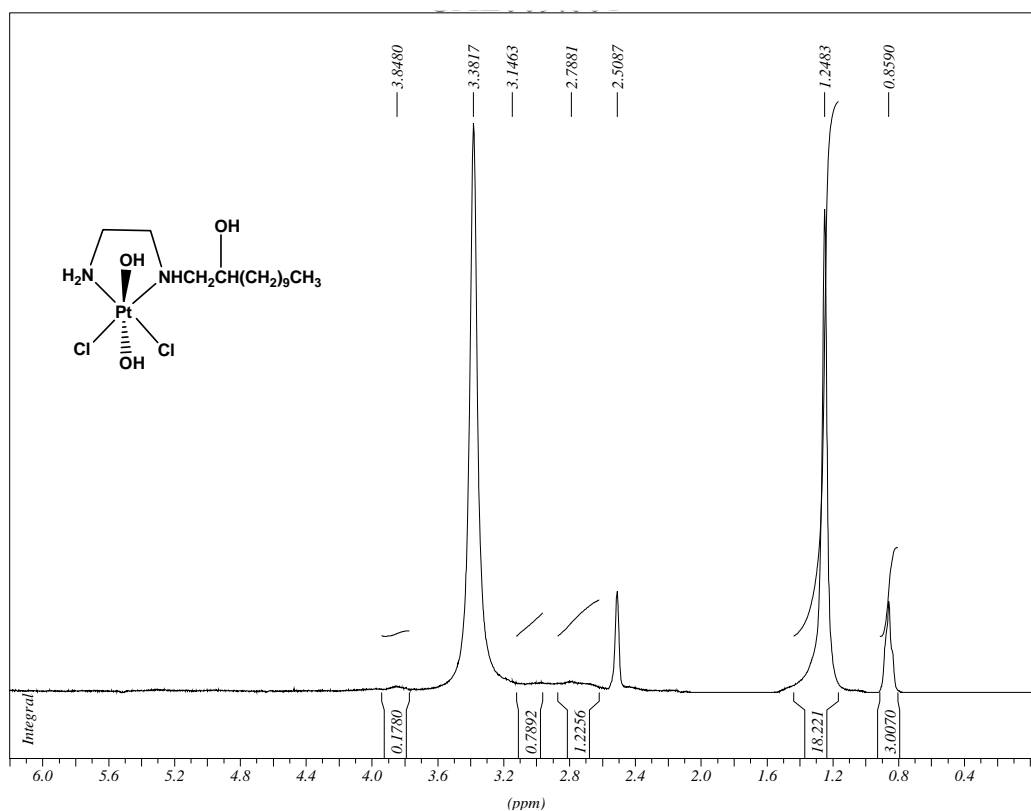


Figura 4.2.3 Espectro de RMN de ^1H do composto **18**, ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz)

Os espectros de RMN de ^{13}C do complexo **18** (Figura 4.2.4), apresenta sinal em δ 13,4 referente ao carbono CH_3 e sinais entre δ 21,5 e δ 30,7 referentes aos carbonos da cadeia lateral. Os sinais dos carbonos vizinhos a NH e NH_2 não puderam ser observados, possivelmente por apresentarem tempo de relaxação superior aos demais carbonos neste tipo de complexo. Tal comportamento foi observado em trabalhos anteriores realizados pelo nosso grupo de pesquisa.

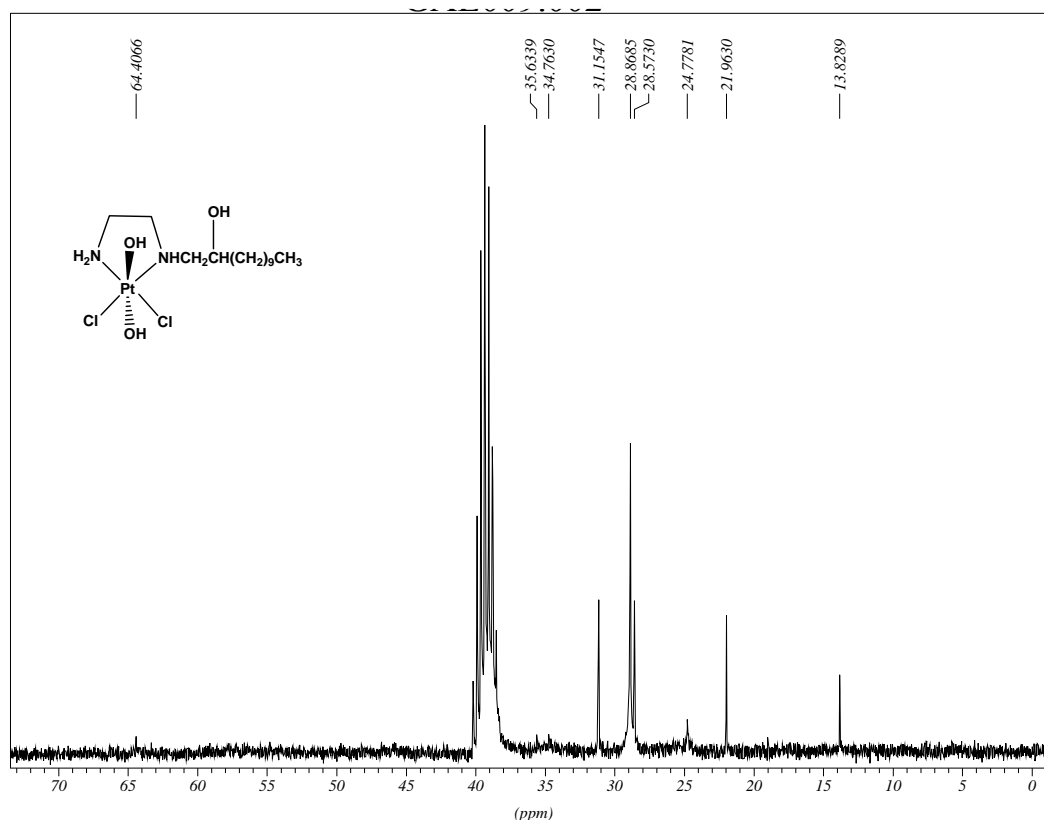


Figura 4.2.4 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **18**, ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz)

Os espectros de RMN de ^{195}Pt foram obtidos em $\text{DMSO-}d_6$. Estes complexos possuem na esfera de coordenação da platina, dois átomos de nitrogênio, dois átomos de cloro e dois átomos de oxigênio, tendo sido observado sinal na região de aproximadamente δ 800, o que está de acordo com dados da literatura (Gabano *et al*, 2006). Os espectros de RMN de ^{195}Pt para estes complexos também são de difícil aquisição, provavelmente também pelo fato de ter um maior tempo de relaxação que os demais. Diante disso, não foi possível obter os espectros para todos os complexos.

5 COMPLEXOS DE PLATINA COM DERIVADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA

5.1 COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA COM IODETO

Estes complexos são um pouco mais difíceis de serem obtidos do que os análogos derivados da 1,2-etanodiamina. Estudos teóricos estão sendo realizados e sugerem que a dificuldade de coordenação se dá devido à conformação estrutural da molécula (ligante) no espaço. Após várias tentativas de síntese dos complexos de platina(II) com derivados da 1,3-propanodiamina sem sucesso, optou-se fazer a síntese partindo-se do sal K_2PtI_4 já que o iodeto é mais lábil do que o cloreto. A rota sintética proposta e realizada com sucesso está apresentada no esquema 5.1.1.

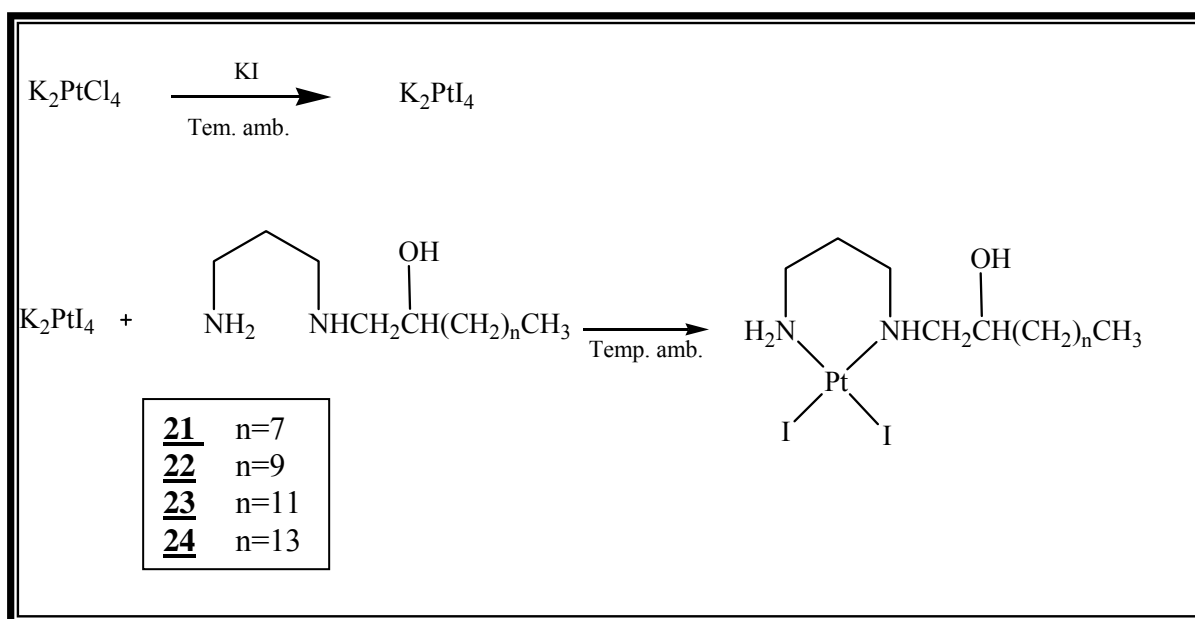


Figura 5.1.1 Representação esquemática da síntese dos complexos de platina(II) com derivados da 1,3-propanodiamina com iodetos

Os complexos de platina(II) com derivados da 1,3-propanodiamina foram devidamente caracterizados e estão apresentados a seguir os dados de espectroscopia na região do infravermelho, RMN de ^1H , ^{13}C e ^{195}Pt e de análise elementar.

Os espectros de infravermelho destes complexos foram obtidos em pastilhas de KBr, na região de 4000 cm^{-1} a 300 cm^{-1} . Todos os complexos sintetizados apresentam bandas entre 3470 a 3130 cm^{-1} referentes aos modos de estiramento O-H e N-H, respectivamente. Nas regiões de aproximadamente 2920 e 2850 cm^{-1} observamos bandas referentes ao estiramento assimétrico dos grupos CH_2 e CH_3 e estiramento simétrico dos grupos CH_2 e CH_3 , respectivamente. Nota-se também uma banda na região de 1580 cm^{-1} referente à deformação angular de N-H. Em 1290 cm^{-1} ocorre uma banda de deformação axial da ligação C-N. Observa-se também uma banda na região de 720 cm^{-1} referente à deformação angular assimétrica do grupo CH_2 . Além de uma banda na região de 550 cm^{-1} referente ao estiramento Pt-N, o que pode ser observado através da Figura 5.1.2, que apresenta o espectro de infravermelho do composto **21**.

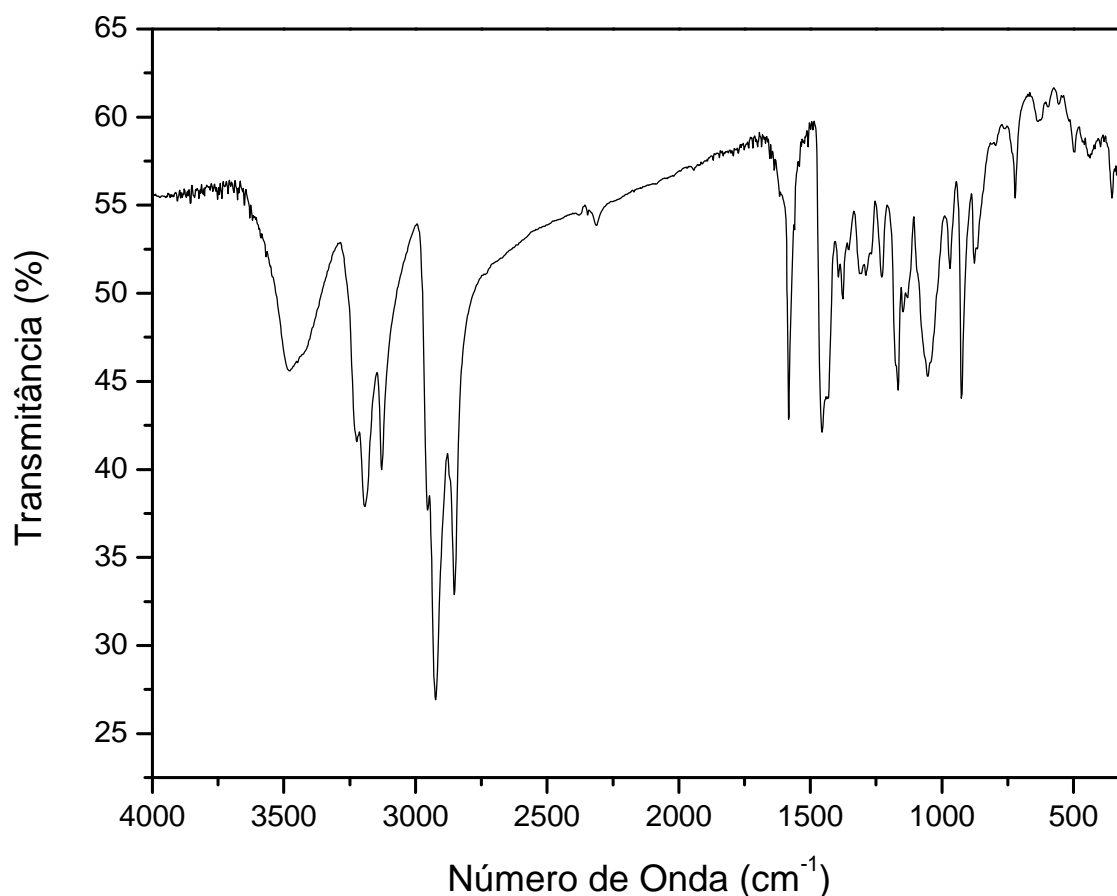


Figura 5.1.2 Espectro na região do infravermelho do composto **21**, (KBr).

A análise por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de todos os complexos sintetizados foi realizada em DMSO- d_6 . Como os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{195}Pt dos complexos são bastante similares, discutiremos a caracterização de apenas um deles, o complexo **21**.

O espectro de RMN de ^1H (Figura 5.1.3) apresentou os seguintes sinais: um sinal em torno de δ 0,86 referente aos três hidrogênios do grupo CH_3 , em δ 1,28 ocorre um multipeto atribuível aos hidrogênios do grupo CH_2 da cadeia lateral, sinal em δ 1,94 referente ao $(\text{RNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$ da propanodiamina, entre δ 2,52 e δ 2,93, observa-se sinais referentes aos hidrogênios de CH_2 vizinhos a nitrogênio, na região de δ 3,70 ocorre um multipeto referente ao hidrogênio do carbono ligado diretamente à hidroxila. Sinais em aproximadamente δ 4,87 podem ser atribuídos aos hidrogênios ligados a nitrogênio (NH_2). Observa-se também sinal um pouco mais largo na região de δ 5,31 atribuível ao hidrogênio ligado a nitrogênio (NH), além de sinais em aproximadamente δ 5,84 referentes ao hidrogênio da hidroxila.

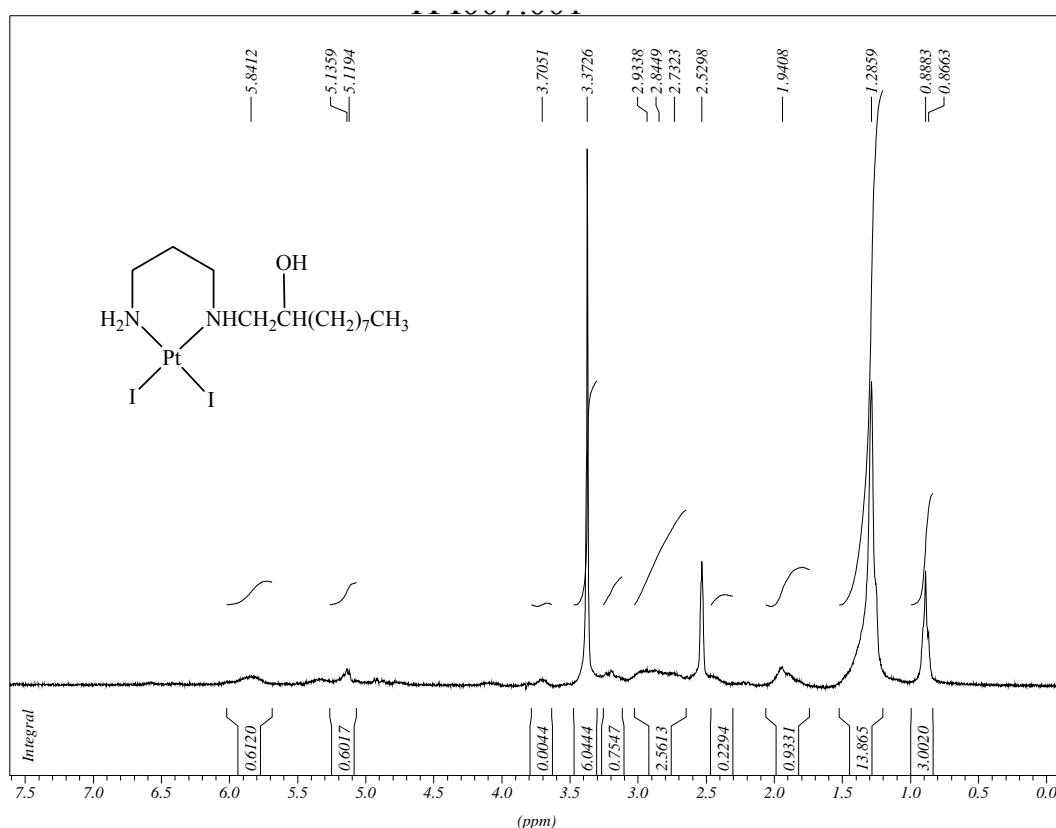


Figura 5.1.3 Espectro de RMN de ^1H do complexo **21**, (DMSO- d_6 , 300 MHz)

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do complexo **21** (Figura 5.1.4), observamos os seguintes sinais de ressonância: um sinal em δ 13,8 referente ao carbono do grupo CH_3 , sinais entre δ 21,9 e δ 35,0 referentes aos carbonos da cadeia lateral, na região de δ 46,7 ocorrem sinais referentes ao carbono de CH_2 vizinho ao grupo NH_2 , em aproximadamente δ 50,7 e δ 55,7 observa-se sinais referentes ao CH_2 vizinho ao grupo NH , além de sinais em δ 64,4 referentes ao carbono ligado diretamente à hidroxila.

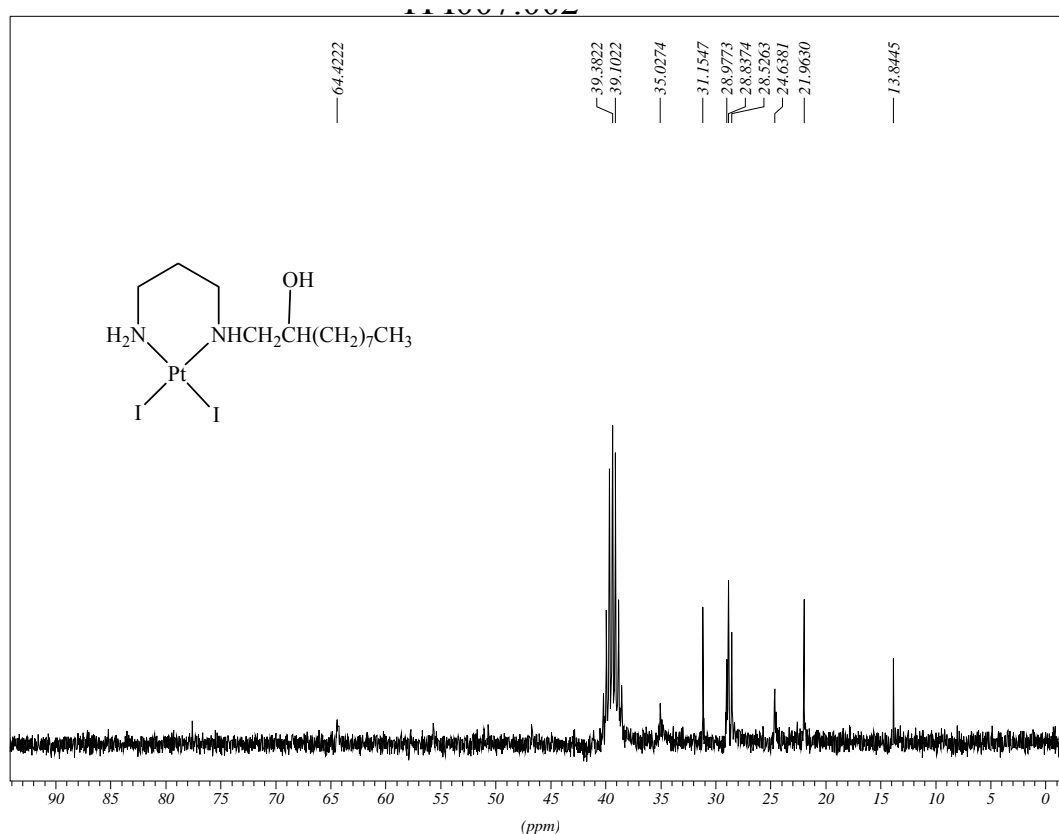


Figura 5.1.4 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **21**, ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz)

No espectro de RMN de ^{195}Pt dos complexos podemos observar sinal em aproximadamente δ -3157 ppm que é a região esperada para a esfera de coordenação da platina ligada a dois átomos de iodo e dois átomos de nitrogênio. Neste caso também esperamos uma mistura de diastereoisômeros e o sinal observado provavelmente é composto de mais de um sinal próximo que não aparece claramente no espectro. O espectro do complexo **21** está apresentado na Figura 5.1.5.

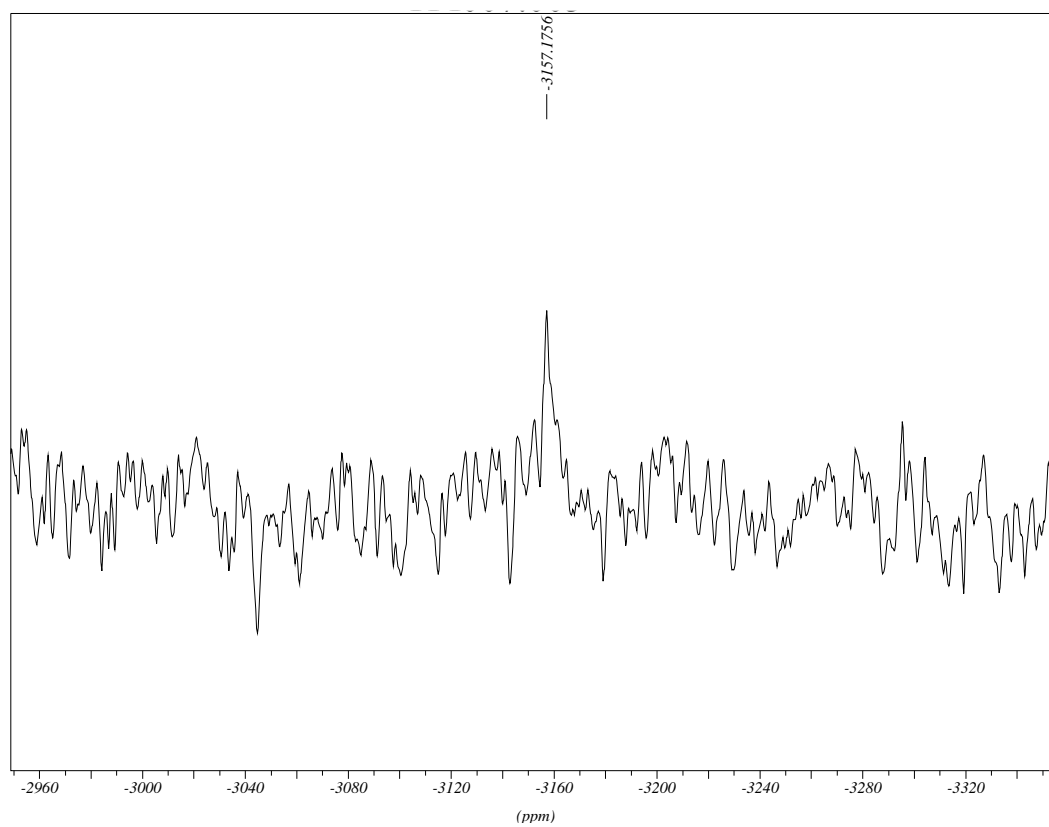


Figura 5.1.5 Espectro de RMN de ^{195}Pt do complexo **21**, (DMSO- d_6 , 64 MHz)

5.2 COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA COM CLORETO

Com objetivo de sintetizar complexos de platina com ligantes derivados da 1,3-propanodiamina com cloretos, decidimos proceder a reação dos complexos de platina com ligantes derivados da 1,3-propanodiamina com iodeto tendo por base o método de Dhara (Dhara, 1970), que consiste basicamente no uso de nitrato de prata para realizar a troca do iodeto pelo cloreto, passando por um intermediário, que não se sabe ao certo se é o nitro ou aquo complexo. A figura 5.2.1 ilustra a rota sintética realizada para obtenção do complexo 25.

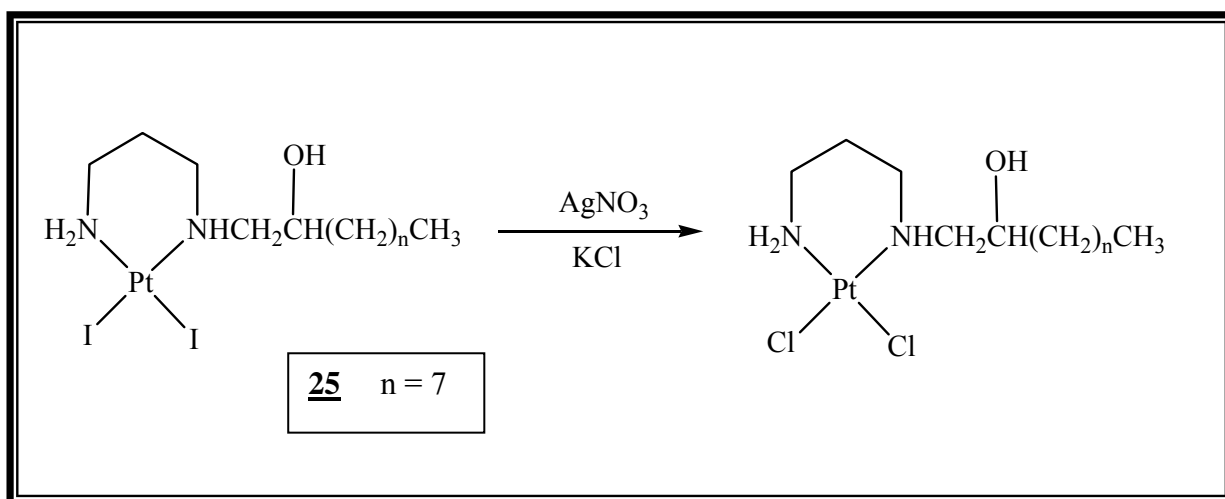


Figura 5.2.1 Representação esquemática da síntese dos complexos de platina(II) com derivados da 1,3-propanodiamina com cloretos

Até o momento foi sintetizado apenas o complexo 25. As sínteses dos outros análogos estão ainda em andamento. O resultado da análise elementar evidenciou que o complexo não está puro, e por isso está sendo necessário aprimorar o método.

O complexo de platina(II) com ligante derivado da 1,3-propanodiamina com cloreto foi devidamente caracterizado e estão apresentados a seguir os dados obtidos através da análise de espectroscopia na região do infravermelho.

O espectro de infravermelho do complexo 25 (Figura 5.2.2) foi obtido em pastilha de KBr, na região de 4000 cm^{-1} a 300 cm^{-1} . O complexo sintetizado apresenta bandas entre 3452 a 3145 cm^{-1} referentes aos modos de estiramento O-H e N-H, respectivamente. Nas regiões de

aproximadamente 2940 e 2851 cm^{-1} observamos bandas referentes ao estiramento assimétrico dos grupos CH_2 e CH_3 e estiramento simétrico dos grupos CH_2 e CH_3 , respectivamente. Nota-se também uma banda na região de 1576 cm^{-1} referente à deformação angular de N-H. Em 1300 cm^{-1} ocorre uma banda de deformação axial da ligação C-N. Observa-se também uma banda na região de 726 cm^{-1} referente à deformação angular assimétrica do grupo CH_2 . Além de uma banda na região de 570 cm^{-1} referente ao estiramento Pt-N e bandas na região de 320-312 cm^{-1} atribuídas ao estiramento Pt-Cl que se apresentam na forma larga ou desdobrada, característica da configuração *cis* do complexo sintetizado, o que pode ser observado através da Figura 5.2.2.

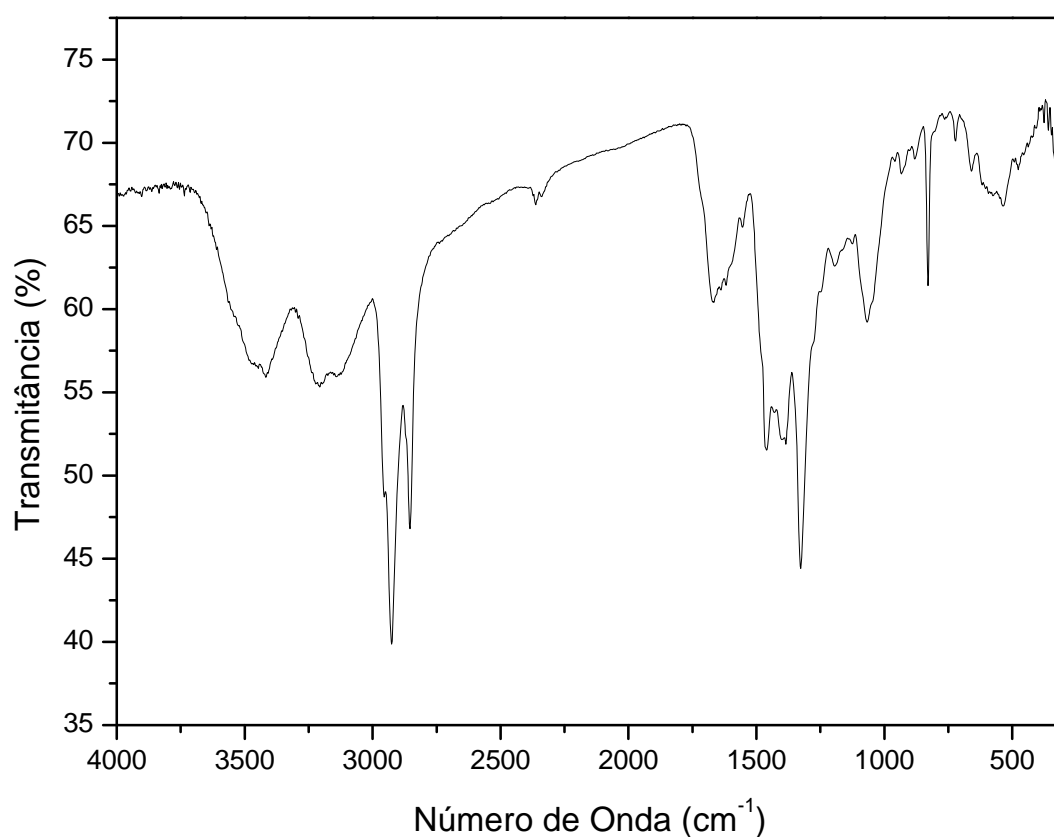


Figura 5.2.2 Espectro na região do infravermelho do composto **25**, (KBr)

6 CONCLUSÕES

O presente trabalho descreve a síntese de quatro ligantes *N*-alquilados de cadeia longa contendo hidroxilas substituintes derivados da 1,2-etanodiamina, a partir dos quais foi possível obter quatro novos complexos de platina(II), exibindo resultados satisfatórios. Estes complexos de platina(II) foram oxidados com peróxido de hidrogênio, resultando em novos complexos de platina(IV), os quais também foram devidamente caracterizados.

Foram sintetizados também quatro ligantes *N*-alquilados de cadeia longa contendo hidroxilas substituintes derivados da 1,3-propanodiamina, que foram purificados através de recristalização e/ou coluna cromatográfica. Após purificação todos foram caracterizados pelos métodos usuais de análise, também exibindo resultados satisfatórios. A partir desses ligantes foram sintetizados quatro novos complexos de platina(II), com iodetos, que também foram caracterizados pelos métodos usuais de análise.

Acreditamos que o objetivo deste trabalho foi alcançado no que tange à contribuição para síntese inorgânica de compostos metálicos com possível atividade biológica e a caracterização dos mesmos, além de nos proporcionar maior conhecimento na síntese de compostos orgânicos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, M. V. et al. Synthesis of platinum complexes from n-benzyl-1,3-propanediamine derivatives, potential antineoplastic agentes. **Molecules (Basel)**, v. 7, p. 405-411, 2002.

_____. Cancer and cell cycle-specific and cell cycle nonspecific anticancer DNA-interactive agents: An introduction. **Química Nova**, São Paulo, 2005. v. 28, n. 1, p. 118-129.

_____. Synthesis and characterization of platinum(II) complexes from trifluoromethylphenylenediamine, picoline and n-benzylethylenediamina derivatives. **Journal Of Brazilian Chemical Society**, 2006, v. 17, n. 07, p. 1266-1273.

_____. Synthesis of platinum complexes from n-benzyl ethylenediamine derivatives. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, 2000, v. 11, n. 02, p. 154-158.

ADOMAT, H. et al. Radiosensitizing and toxic properties of quinoline and nitroquinoline complexes of platinum [PtCl₂(NH₃)quinoline. **Anticancer Drug Design**, San Diego, 1991, v. 6, p. 233.

ALDERDEN, R. A.; HALL, M. D.; HAMBLEY, T. W. The discovery and development of cisplatin. **Journal of Chemical Education**, Washington, 2006. v. 83, n. 5, p. 728-34.

APPLETON, T. G. et al. NMR Study of the Reactions of the *Cis*-diamminediaquaplatinum(II) Cation with Glutathione and Amino Acids Containing a Thiol Group. **Inorganic Chemistry**, Rockhampton, 1989, v.28, p. 2030-2037.

BANCROFT, D. P.; LEPRE, C. A.; LIPPARD, S. J. Pt-195 NMR Kinetic and Mechanistic Studies of *Cis*-Diamminedichloroplatinum and *Trans*-Diamminedichloroplatinum(II) Binding to DNA. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, 1990, v. 112, n. 19, p. 6860-6871.

BARNARD, C. F.J.; CLEAR, M. J.; HYDES, P. C. Second generation of anticancer platinum compounds. **Chemistry in Britain**, 1986, v. 22, p. 1001-1004.

BERNGES, F.; HOLLER, E. The Reaction of Platinum(II) Complexes with DNA – Kinetics of Intrastrand Cross-Link Formation In vitro. **Nucleic Acids Research**, Southampton, 1991. v. 19, n. 7, p. 1483-1489.

BLOEMINK, M. J.; Reedijk, J. Cisplatin and derived anticancer drugs: mechanism and current status of DNA binding. **Metal ions in biological systems**, New York, 1996, v. 32, p. 641-85.

BOLELIKAS, T.; VOUGIOUKA, M. Cisplatin and platinum drugs at the molecular level. **Oncology Reports**, 2003, v. 10, p. 1663.

BOSE, R. N.; GHOSH, S. K.; MOGHADDAS, S. Kinetic analysis of the cisdiamminedichloroplatinum(II)-cysteine reaction: Implications to the extent of platinum-DNA binding. **Journal of Inorganic Biochemistry**, Washington, 1997. v. 65, n. 3, p. 199-205.

BULLUSS, G. H.; WALLER, M. P.; HAMBLEY, T. W. Mechanism of action of platinum complex binding to DNA. **Journal of Inorganic Biochemistry**, Washington, 2003. v. 96, n. 1, p. 109-109.

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**, 2007, v. 28, p. 295-298.

CESAR, E. T. et al. Synthesis, characterization, cytotoxic activity, and cellular accumulation of dinuclear platinum complexes derived from N, N'-di-(2-aminoethyl)-1,3-diamino-2-propanol, aryl substituted N-benzyl-1,4-butanediamine, and N-benzyl-1,6-hexanediamines. **Journal of Inorganic Biochemistry**, 2003, v. 95, n. 4, p. 297-305.

CHRISTIAN, M. C. Proceedings of the Sixth International Symposium on Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy, **S B Howell**. Plenum Press, New York, 1990, S128, p. 453-458.

CLEARE, M. J. Transition metal complexes in cancer chemotherapy. **Coordination Chemistry Reviews**, 1974, v. 12, n. 4, p. 349-405.

COLUCCIA, M.; NATILE, G. Current status of trans-platinum compounds in cancer therapy. **Coordination Chemistry Review**, 2001, v. 216, p. 383-410.

COURI, M. R. et al. Synthesis of polyamines from ethylenediamine and their platinum (II) complexes, potential antitumor agents. **European Journal of Inorganic Chemistry**, 2006, v. 9, p. 1868-1874.

CUIN, A. et al. Synthesis, X-Ray Structure and Antimycobacterial Activity of Silver Complexes with alpha-hydroxycarboxylic Acids. **Journal of Inorganic Biochemistry**, 2007, v. 101, p. 291-296.

CVITKOVIC, E. et al. Improvement of cis-dichlorodiammineplatinum (NSC 119875): therapeutic index in an animal model. **Cancer**, 1977, v. 39, n. 4, p. 1357-61.

DE LENA, M. et al. Prognostic value of hormonal receptors. **Pathologica**, 1987, v. 79, p. 1059-1060.

DEMERTZI, D. K. et al. Synthesis, characterization, toxicity, cytogenetic and in vivo antitumor studies of 1,1-dithiolate Cu(II) complexes with di-, tri-, tetra-amines and 1,3-thiazoles. Structure-activity correlation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2009, v. 7, n. 8, p. 3142-315.

DESOIZE, B.; MADOULET, C. Metal ions and cancer. **Metal Ions in Biology and Medicine**, 2002, v. 7, p. 589-594.

DHARA, S. C. A raped method for the synthesis of cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂]. **Indian Journal of Chemistry**, 1970, v. 8, p. 193-196.

FARRELL, N. et al. Multinuclear platinum-195 and nitrogen-15 magnetic resonance spectroscopic studies of the reaction of potassium trichloroammineplatinate with potassium iodide and amines. **Magnetic Resonance in Chemistry**, 1993, v. 31, n. 10, p. 920-4.

_____. Metal complexes as drugs and chemotherapeutic agents. **Comprehensive Coordination Chemistry II**, 2004, v. 9, p. 809-840.

_____. Synthesis and characterization of diastereomeric (substituted iminodiacetato)(1,2-diaminocyclohexane)platinum(II) complexes. **Inorganic Chemistry**, 1988, v. 27, n. 23, p. 4106-13.

FDA. Food and Drug Administration. 2009. Disponível em: <<http://www.FDA.gov/>>. Acesso em: 02 dez. 2009.

FICHTINGER-SCHEPMAN, A. M. J.; REEDIJK, J. A simple method for the inactivation of monofunctionally DNA-bound cis-diamminedichloroplatinum(II). **Journal of Inorganic Biochemistry**, 1984, v. 21, n. 2, p. 103-11.

FIEBIG, H. H. et al. New anticancer drug development: interim results of the cooperative program between the Freiburg [Germany] Preclinical Anticancer Drug Development Group and the EORTC [European Organization for Research and Treatment of Cancer] New Drug Development Office. **Contributions to Oncology**, 1996, v. 51, p. 108-114.

FIORENTINO, M. V.; GHIOTTO, C. High-dose medroxyprogesterone in disseminated breast cancer. Correlation between bioavailability and clinical response. **Tumori**, 1987, v. 73, n. 6, p. 617-21.

FONTES, A. P. S.; CESAR, E. T.; BERALDO, H. O. Química Inorgânica Medicinal na Terapia do Câncer. **Química Nova na Escola**, São Paulo, 2005, v. 6, n. c. temático, p. 13-18.

FONTES, A. P. S. et al. Compostos de platina em quimioterapia do cancer. **Química nova**, São Paulo, 1997, v. 20, p. 398-406.

FUERTES, M. A.; ALONSO, C.; PEREZ, J. M. Novel concepts in the development of platinum antitumor drugs. **Current medicinal chemistry. Anti-cancer agents**, 2002, v. 2, n. 4, p. 539-51.

GABANO, E. et al. 195Pt NMR spectroscopy: a chemometric approach. **Coordination Chemistry Reviews**, 2006, v. 50, p. 2158-2174.

GIETEMA, J. A. et al. Phase II and pharmacokinetic study of lobaplatin in patients with relapsed ovarian cancer. **British journal of cancer**, 1995, v. 71, n. 6, p. 1302-7.

GREEN, M.; GARNER, M.; ORTON, D. M. Cisplatin – the last 5 years. **Transition metal chemistry**, 1992, v. 17, n. 164.

GROEN, H. J. M. Phase II study of oral platinum drug JM216 as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. **Journal of Clinical Oncology**, 1999, v. 17, n. 12, p. 3822-3827.

GULLOTTI, M. et al. Stereoselective effects in the coordination of amino acids. Crystal structure of the copper(II) complex with the Schiff base between (1R)-3-hydroxymethylenecamphor and (S)-phenylalanine. **Inorganica Chimica Acta**, 1978, v. 26, p. 1.

HAMBLEY, T. W. Chemistry - Metal-based therapeutics. **Science**, Washington, 2007, v. 318, n. 5855, p. 1392-1393.

HARRIS, A. L. et al. Synthesis and Characterization of the DNA Binding and Cytotoxicity of a Novel Trinuclear Highly Charged Compound. **Inorganic Chemistry**, 2005, v. 44, p. 9598.

HENDERSON, W.; NICHOLSON, B. K.; RICKARD, C. E. F. Platinum(II) complexes of chelating and monodentate thiourea monoanions incorporating chiral, fluorescent or chromophoric groups. **Inorganica Chimica Acta**, 2001, v. 320, p. 101-109.

HERNANDEZ, W. et al. Nucleotide and amino acid mutations in human immunodeficiency virus corresponding to CD4+ decline. **Archives of Virology**, 2006, v. 151, p. 1149-1158.

HIGBY, D. J.; Wallace, H. J. Jr.; Holland, J. F. Cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875): a phase I study. **Cancer chemotherapy reports. Part 1**, 1973, v. 57, n. 4, p. 459-63.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. 2009. Disponível em: <www.INCA.gov.br>. Acesso em: 2 dez. 2009.

JAMIESON, E. R.; LIPPARD, S. J. Structural and kinetic studies of a cisplatin-modified DNA icosamer binding to HMG1 domain B. **The Journal of biological chemistry**, 1999, v. 274, n. 18, p. 12346-54.

JUNG, Y. W.; LIPPARD, S. J. Direct cellular responses to platinum-induced DNA damage. **Chemical Reviews**, Washington, 2007. v. 107, n. 5, p. 1387-1407.

KELLAND, L. R. et al. Ammine/amine platinum(IV) dicarboxylates: a novel class of platinum complex exhibiting selective cytotoxicity to intrinsically cisplatin-resistant human ovarian carcinoma cell lines. **Cancer research**, 1992, v. 52, n. 4, p. 822-8.

_____. Mini-review: discovery and development of platinum complexes designed to circumvent cisplatin resistance. **Journal of inorganic biochemistry**, 1999, v. 77, p. 111-5.

KIDANI, Y. et al. Antitumor activity of 1,2-diaminocyclohexane--platinum complexes against sarcoma-180 ascites form. **Journal of medicinal chemistry**, 1978, v. 21, n. 12, p. 1315-8.

KOZELKA, J. et al. Kinetic aspects of interactions between DNA and platinum complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, Maryland Heights, 1999. v. 192, p. 61-82.

LEBWOHL, D.; CANETTA, R. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update. **European Journal of Cancer**, 1998, v. 34, n. 10, p. 1522-1534.

LEGENDRE, F. et al. A complete kinetic study of GG versus AG platination suggests that the doubly aquated derivatives of cisplatin are the actual DNA binding species. **Chemistry-a European Journal**, New York, 2000. v. 6, n. 11, p. 2002-2010.

LIANG, X. J.; SHEN, D. W.; GOTTESMAN, M. M. Reduced endocytosis and altered lysosome function in cisplatin-resistant cell lines. **British Journal of Cancer**, 2003, v. 88, n. 8, p. 1327-1334.

NCI. National Cancer Institute. 2009. Disponível em: <www.cancer.gov>. Acesso em: 2 dez. 2009.

NEIDLE, S.; ISMAEL, I. M.; SADLER, P. J. EXAFS studies of platinum anticancer drugs. **Journal of Inorganic Biochemistry**, 1980, v. 13, p. 205.

PASINI, A.; ZUNINO, F. Synthesis and antitumor activity of a platinum (II)-doxorubicin complex. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, 1986, v. 18, p. 180-2.

PEREZ, M. et al. Pd(II) and Pt(II) complexes with aromatic diamines: study of their interaction with DNA. **Journal of Inorganic Biochemistry**, 2004, v. 98, p. 510-521.

_____. Synthesis, characterization and DNA modification induced by a novel Pt(IV)-bis(monoglutarate) complex which induces apoptosis in glioma cells. **Chemico-Biological Interactions**, 1999, v. 117, n. 2, p. 99-115.

RAYMOND, E. et al. Phase I and pharmacokinetic study of E7070, a novel chloroindolyl sulfonamide cell-cycle inhibitor, administered as a one-hour infusion every three weeks in patients with advanced cancer. **Journal of Clinical Oncology**, 2002, v. 20, n. 16, p. 3508-3521.

ROBERTS, J. D. et al. Interaction of novel bis(platinum) complexes with DNA. **Nucleic acids research**, 1989, v. 17, n. 23, p. 9719-33.

ROSENBERG, B. et al. Platinum Compounds - a New Class of Potent Antitumour Agents. **Nature**, New York, 1969. v. 222, n. 5191, p. 385-&.

_____. The inhibition of growth or cell division in Escherichia coli by different ionic species of platinum(IV) complexes. **The Journal of biological chemistry**, 1967, v. 242, n. 6, p. 1347-52.

ROSENBERG, B.; VANCAMP, L.; KRIGAS, T. Inhibition of cell division in escherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode. **Nature**, 1965, v. 205, p. 698-9.

SHERMAN, S. E.; LIPPARD, S. J. ICCC34 - golden edition of coordination chemistry reviews. Coordination chemistry for the neurosciences. **Coordination Chemistry Reviews**, 2001, v. 216-217, p. 333-361.

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**, 2008, v. 102, p. 767-772.

SMITH, A. Cisplatin: The Invention of an Anticancer Drug. 2009. Disponível em: <<http://www.chemcases.com/cisplat>>. Acesso em: 2 dez. 2009.

TAKAHARA, P. M. et al. Crystal structure of double-stranded DNA containing the major adduct of the anticancer drug cisplatin. **Nature**, 1995, v. 377, p. 649-52.

TALMAN, E. G. et al. Platinum(II)-based coordination compounds as nucleic acid labeling reagents: synthesis, reactivity, and applications in hybridization assays. **European journal of chemical biology**, 2003, v. 4, p. 573-83

VAN DER VEER, J. L.; REEDIJK, J. Investigating antitumor drug mechanisms. **Chemistry in Britain**, 1988, v. 24, p. 779-80.

VIEIRA, L. M. M. et al. Platinum(II) complexes with fluoroquinolones: Synthesis and characterization of unusual metal piperazine chelates. **Inorganica Chimica Acta**, 2009, v. 362, p. 2060-2064.

_____. Synthesis and antitubercular activity of palladium and platinum complexes with fluoroquinolones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2009, v. 44, p. 4107-4111.

WEISS, R. B.; CHRISTIAN, M. C. New cisplatin analogues in development. A review. **Drugs**, 1993, v. 46, p. 360-77.

WHEATE, N. J.; COLLINS, J. G. Synthesis, cytotoxicity, cell uptake and DNA interstrand cross-linking of 4,4'-dipyrazolylmethane-linked multinuclear platinum anti-cancer complexes. **Anti-cancer drug design**, 2001, v. 16, p. 91-8.

ZAMBLE, D. B.; LIPPARD, S. J. Cisplatin and DNA repair in cancer chemotherapy (vol 20, 435 1995). **Trends in Biochemical Sciences**, Maryland Heights, 1996. v. 21, n. 1, p. 38-38.

RESUMOS PUBLICADOS EM ANAIS DE CONGRESSO

- ✓ “Síntese e caracterização de novos complexos de platina(II) com ligantes N-alquilados de cadeia longa contendo um grupo hidroxila derivados da 1,2-etanodiamina”, Tavares, T. T., Pereira, G. A., Coutinho, M. L., Fontes, A. P. S., Almeida, M. V.; 32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2009, Fortaleza - Ce.

- ✓ “Síntese e caracterização de ligantes diaminados n-alquilados de cadeia longa contendo um grupo hidroxila derivados da 1,3-propanodiamina”, Tavares, T. T., Lopes, C. M., Grazul, R. M., Fontes, A. P. S.; 23º Encontro Regional da SBQ, 2009, Juiz de Fora – MG.

SESSÃO COORDENADA

- ✓ “Síntese e caracterização de novos complexos de platina(II) com ligantes N-alquilados de cadeia longa contendo um grupo hidroxila derivados da 1,2-etanodiamina”, Tavares, T. T., Pereira, G. A., Coutinho, M. L., Fontes, A. P. S., Almeida, M. V.; 32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2009, Fortaleza - Ce.

ESPECTROS

1 ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

1.1 ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DOS MONOMESILATOS DE ALQUILA 1-4

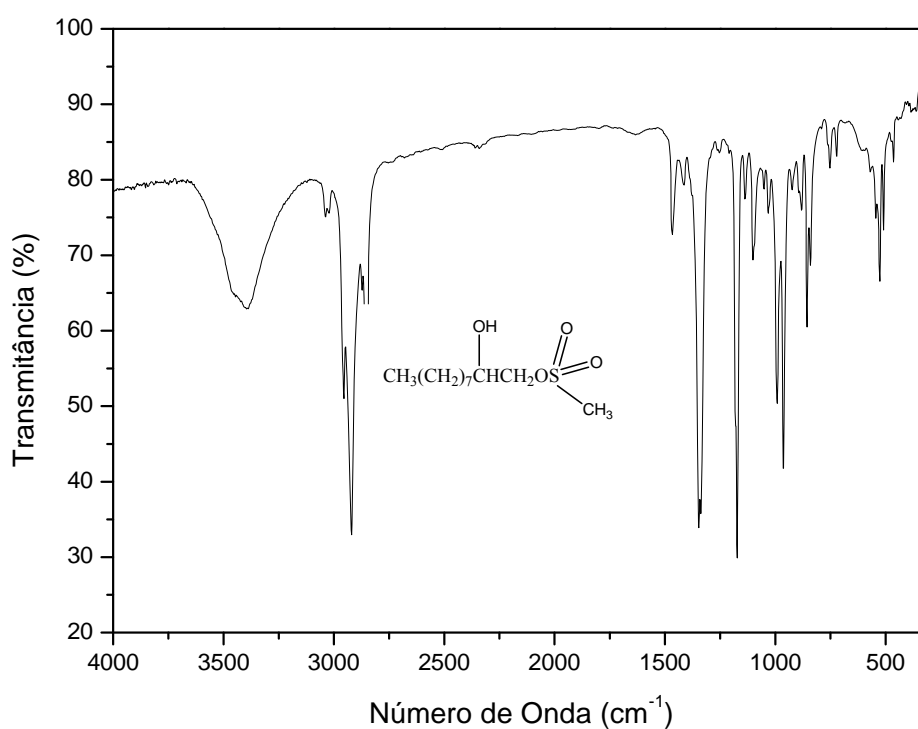


Figura 1.1.1 Espectro do IV do composto 1, (KBr)

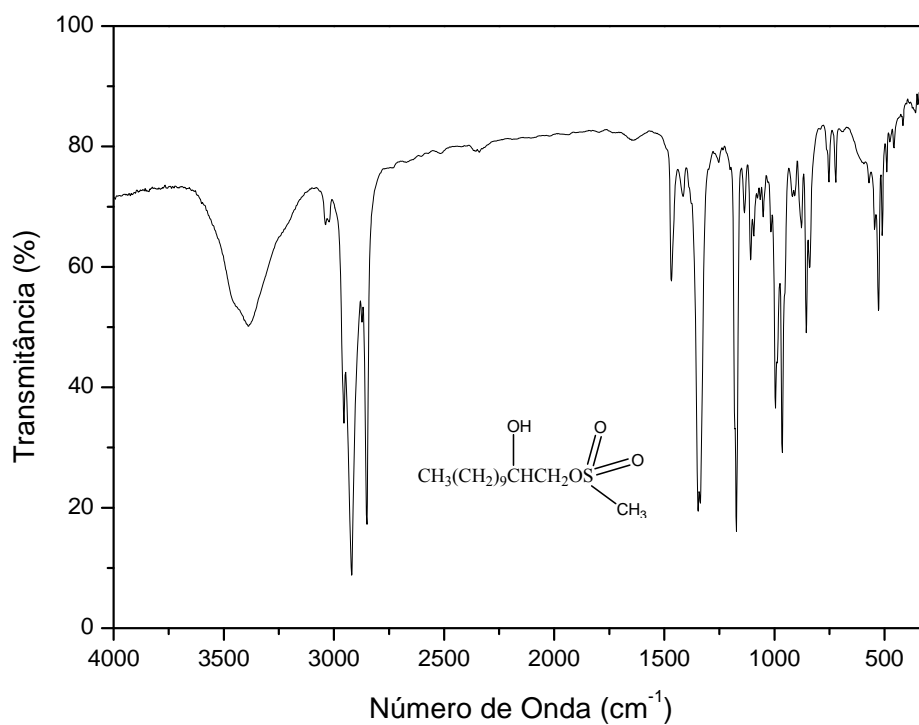


Figura 1.1.2 Espectro do IV do composto **2**, (KBr)

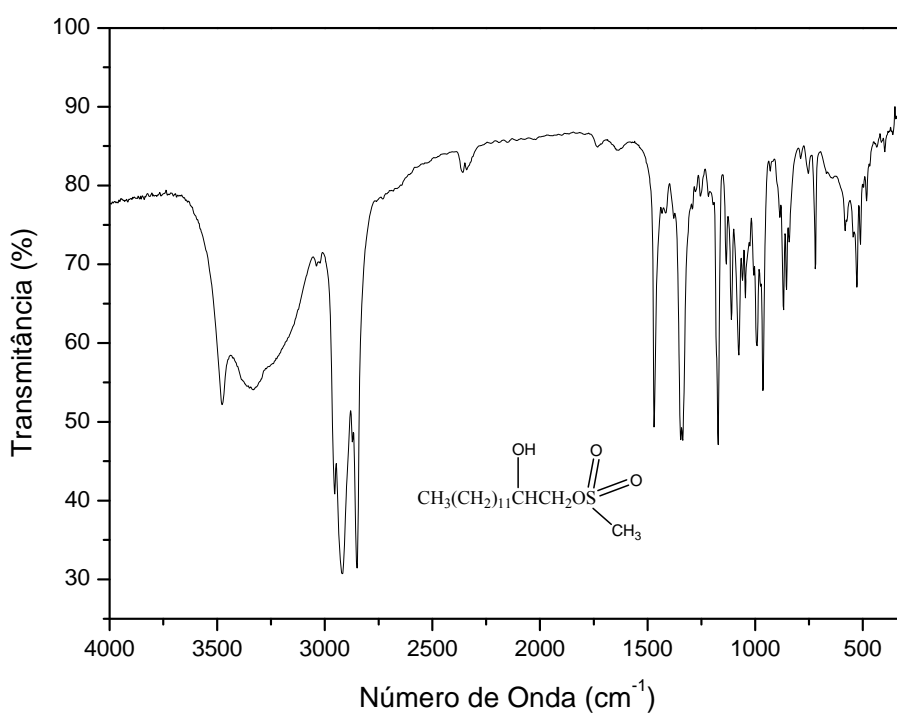


Figura 1.1.3 Espectro do IV do composto **3**, (KBr)

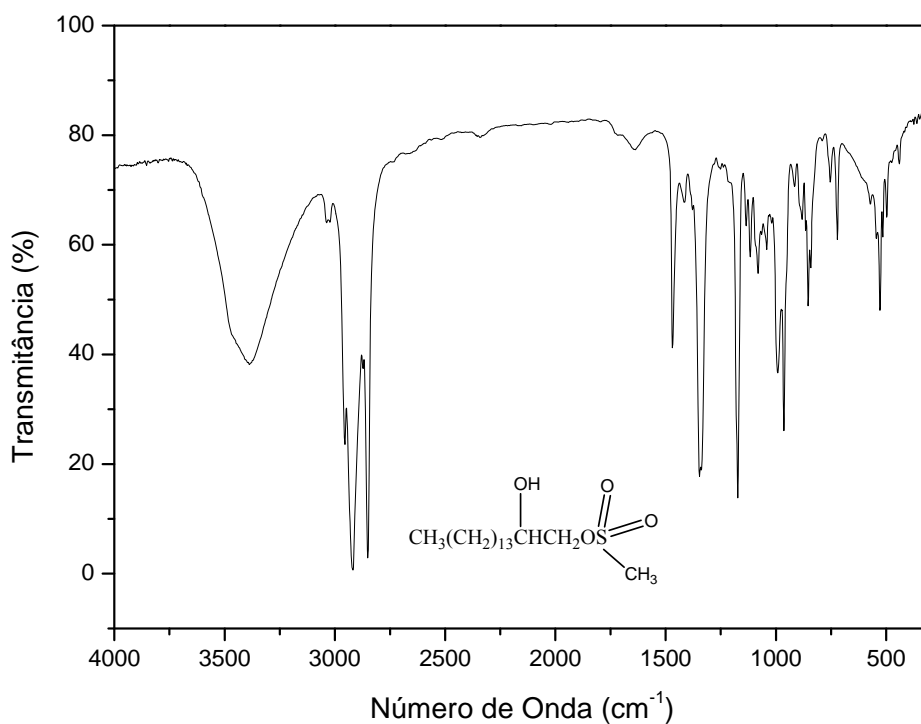


Figura 1.1.4 Espectro do IV do composto **4**, (KBr)

1.2 ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DOS LIGANTES DERIVADOS DA 1,2-ETANODIAMINA **5-8**

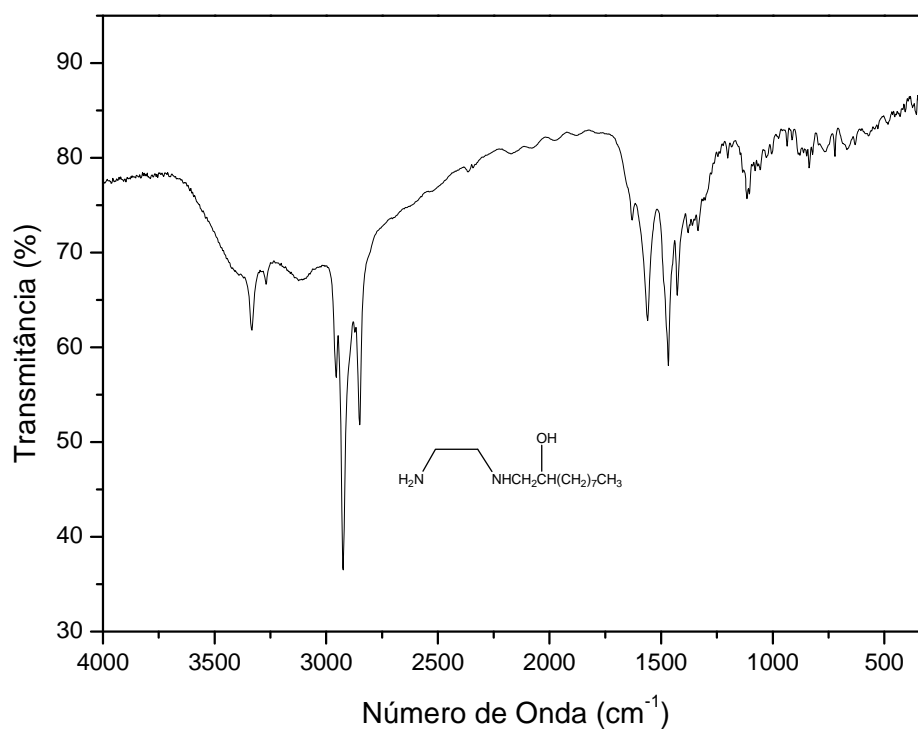


Figura 1.2.1 Espectro do IV do composto **5**, (KBr)

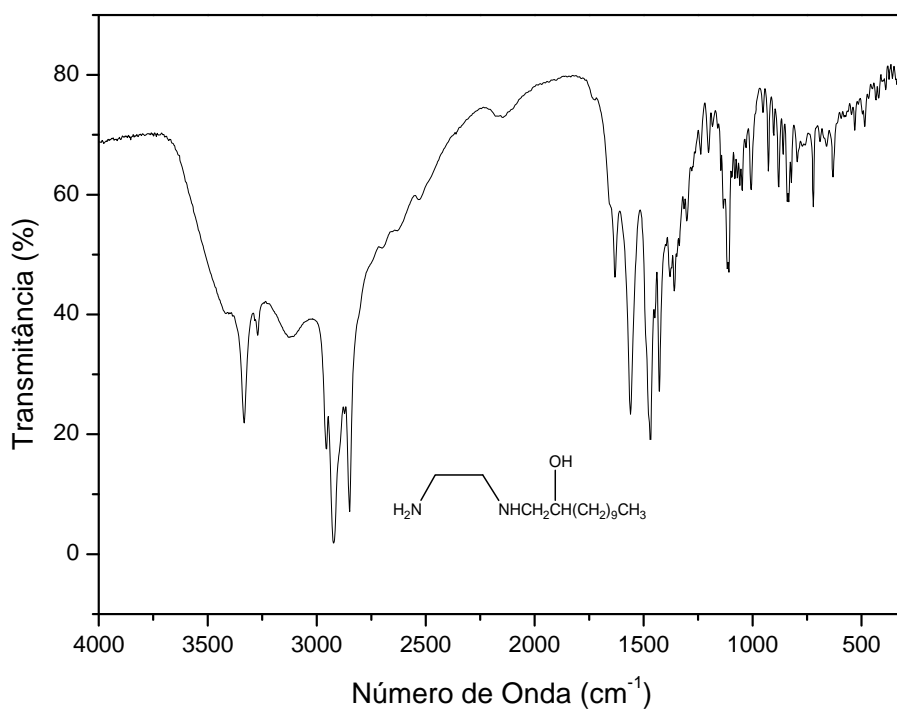


Figura 1.2.2 Espectro do IV do composto **6**, (KBr)

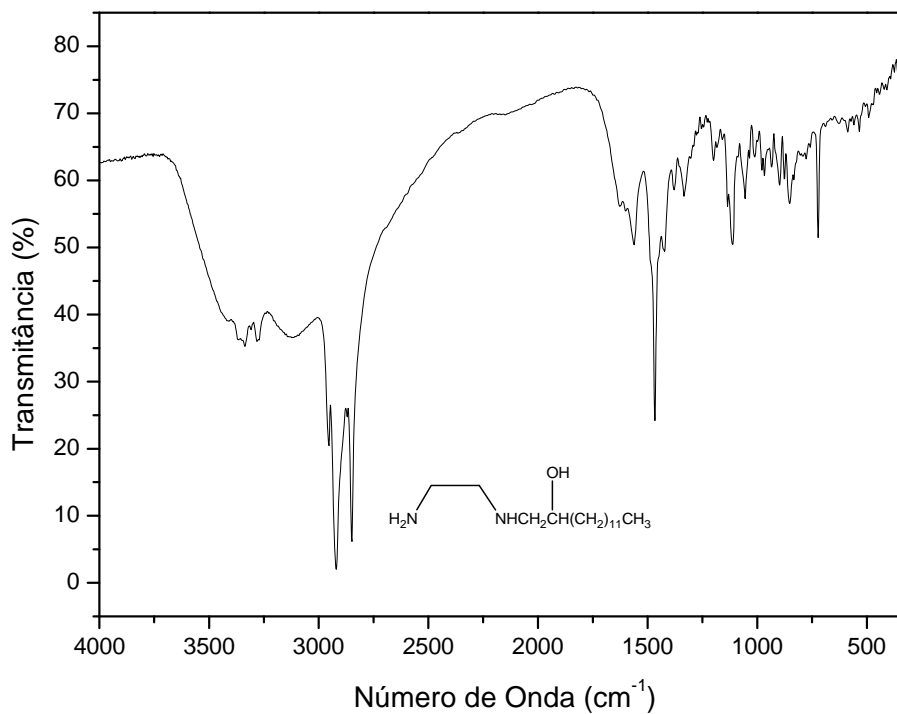


Figura 1.2.3 Espectro do IV do composto **7**, (KBr)

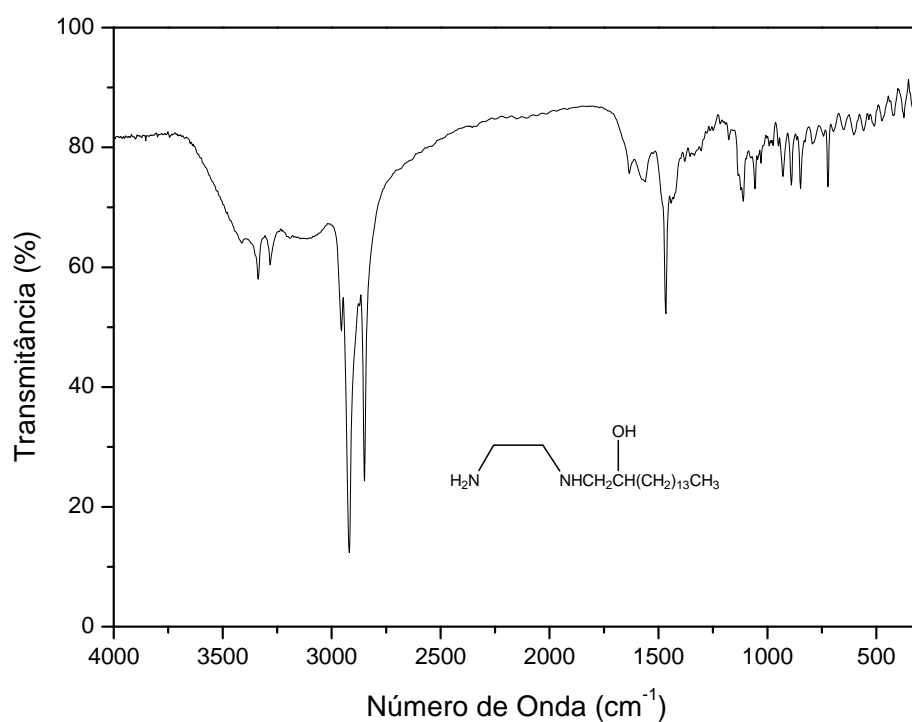


Figura 1.2.4 Espectro do IV do composto **8**, (KBr)

1.3 ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DOS LIGANTES DERIVADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA 9-12

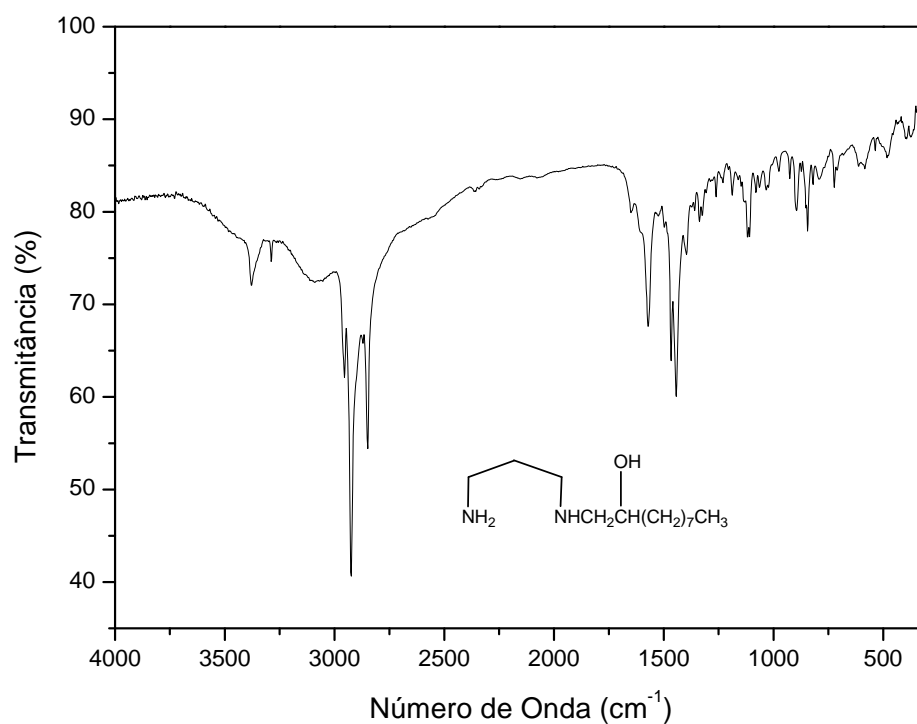


Figura 1.3.1 Espectro do IV do composto **9**, (KBr)

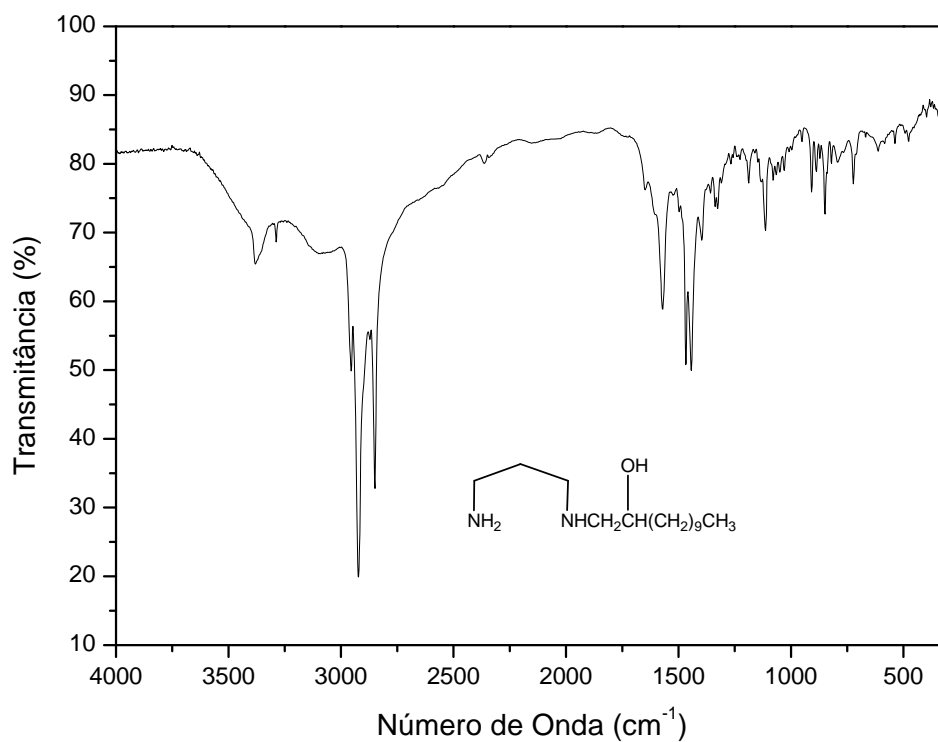


Figura 1.3.2 Espectro do IV do composto **10**, (KBr)

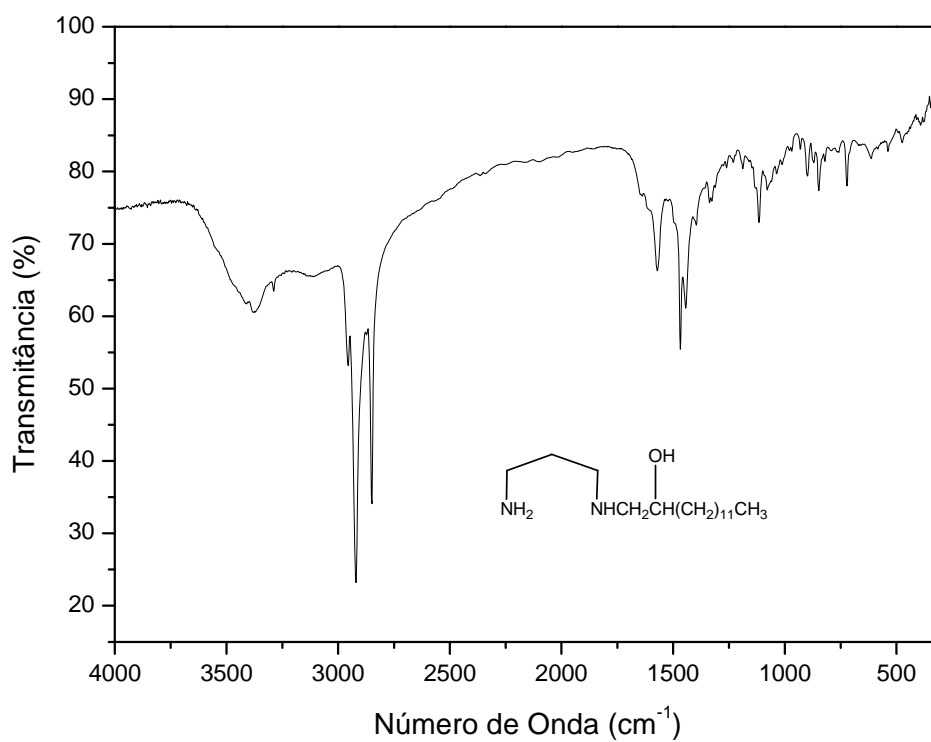


Figura 1.3.3 Espectro do IV do composto **11**, (KBr)

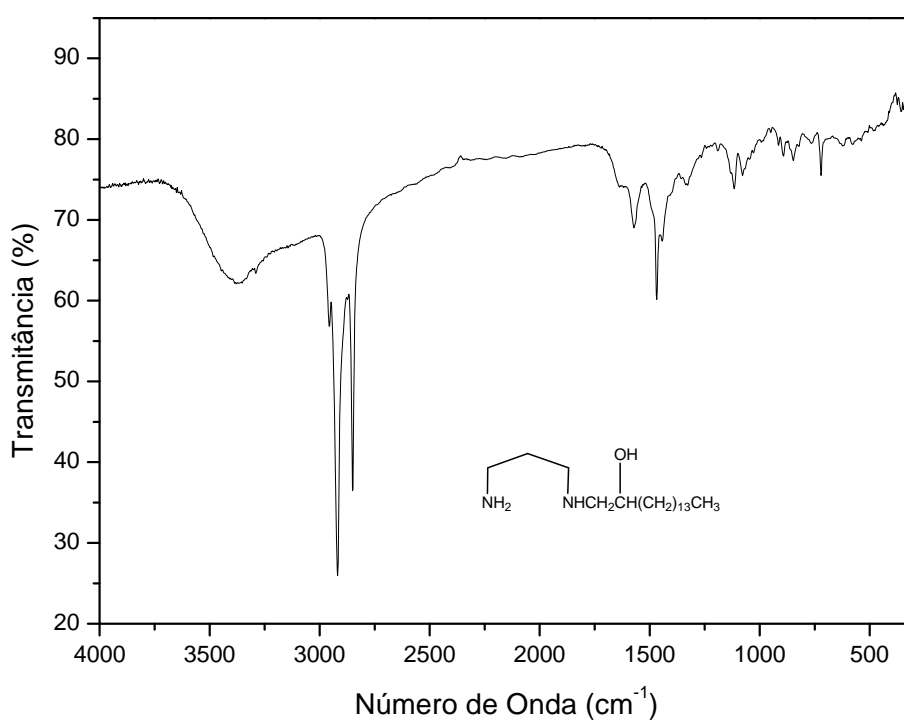


Figura 1.3.4 Espectro do IV do composto **12**, (KBr)

1.4 ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DOS COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS DA 1,2-ETANODIAMINA **13-16**

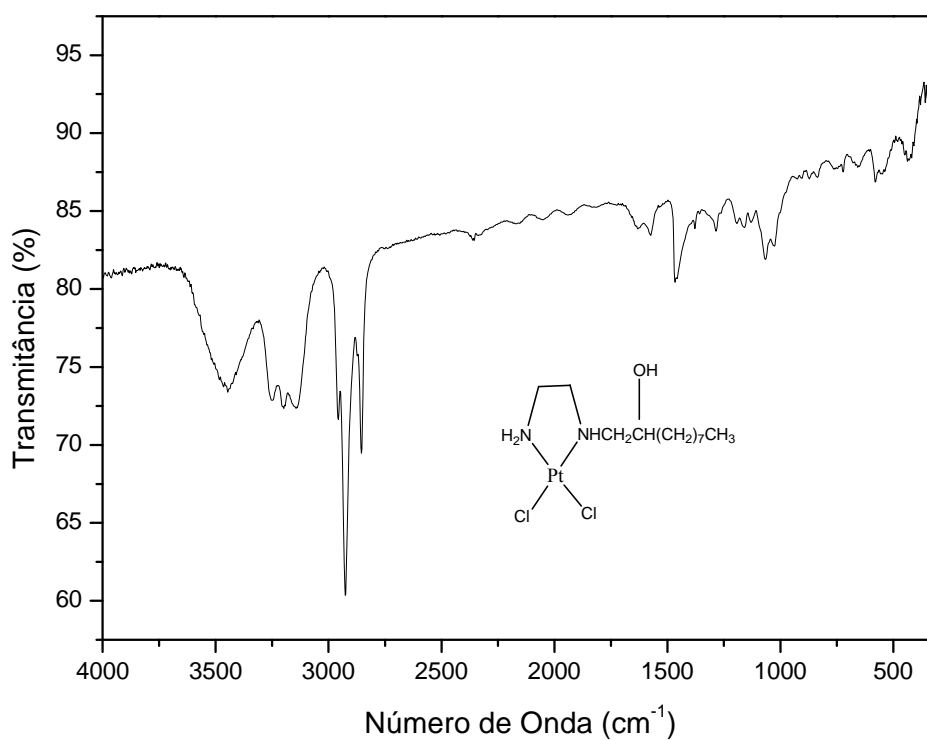


Figura 1.4.1 Espectro do IV do composto **13**, (KBr)

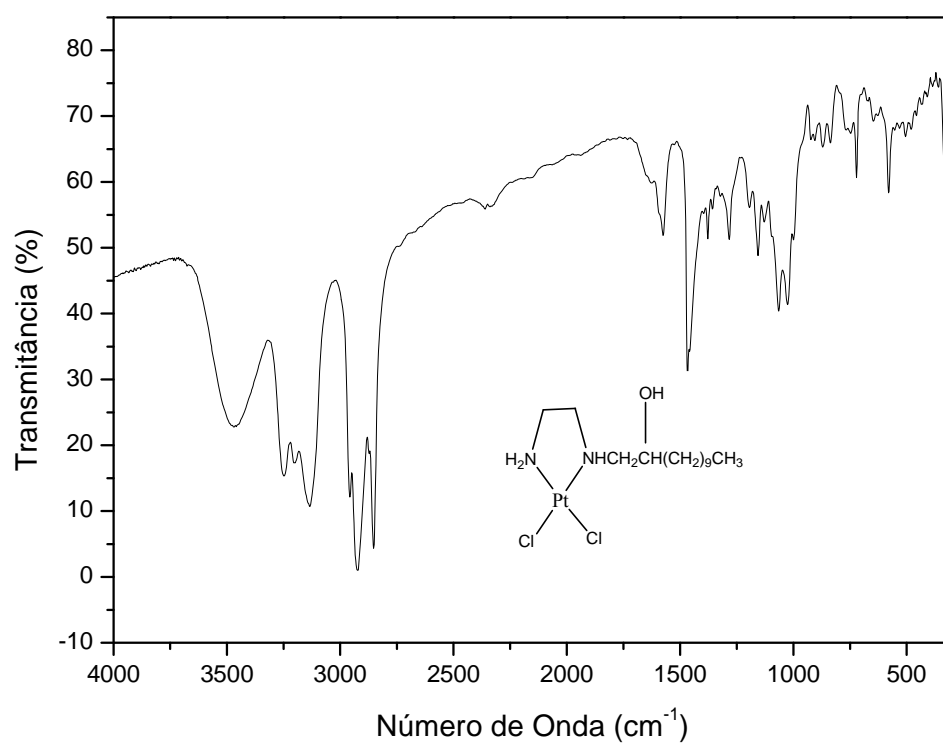


Figura 1.4.2 Espectro do IV do composto **14**, (KBr)

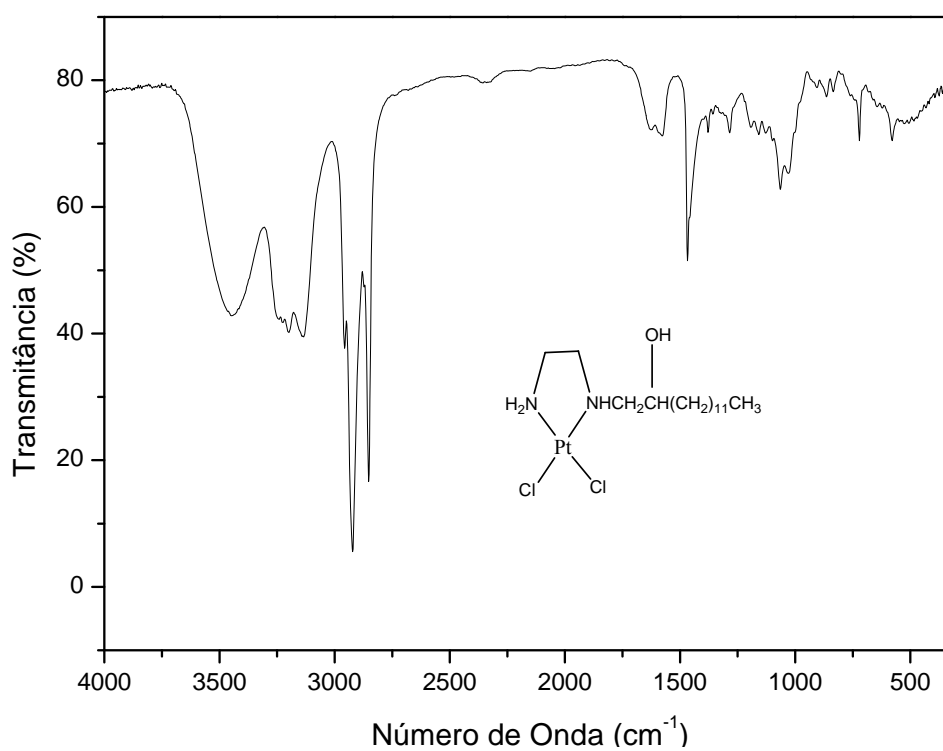


Figura 1.4.3 Espectro do IV do composto **15**, (KBr)

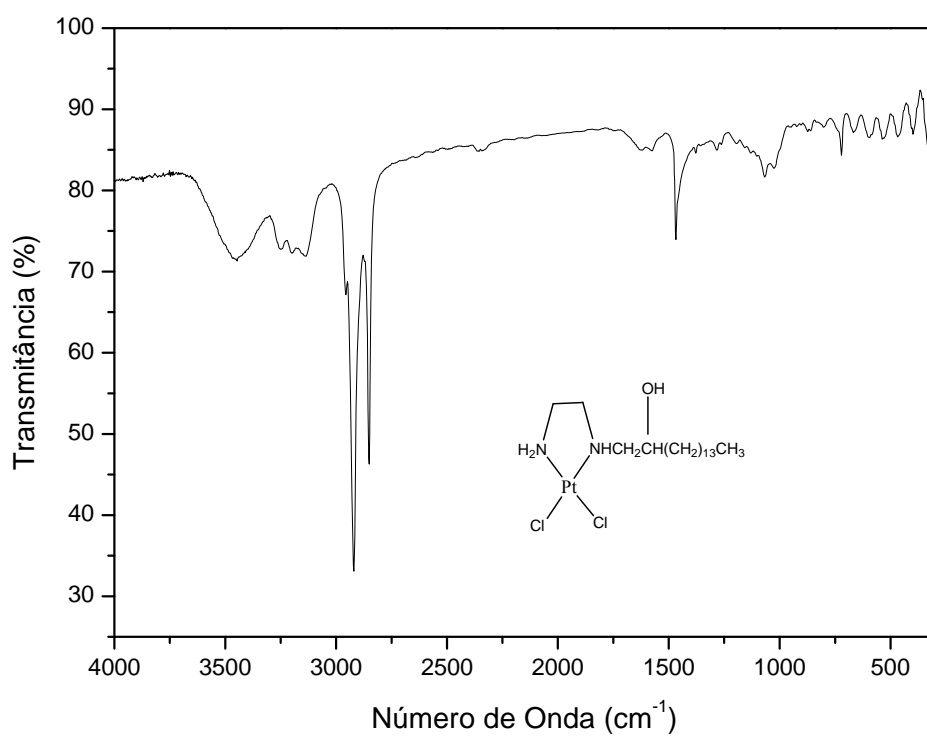


Figura 1.4.4 Espectro do IV do composto **16**, (KBr)

1.5 ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DOS COMPLEXOS DE PLATINA(IV) COM DERIVADOS DA 1,2-ETANODIAMINA **17-20**

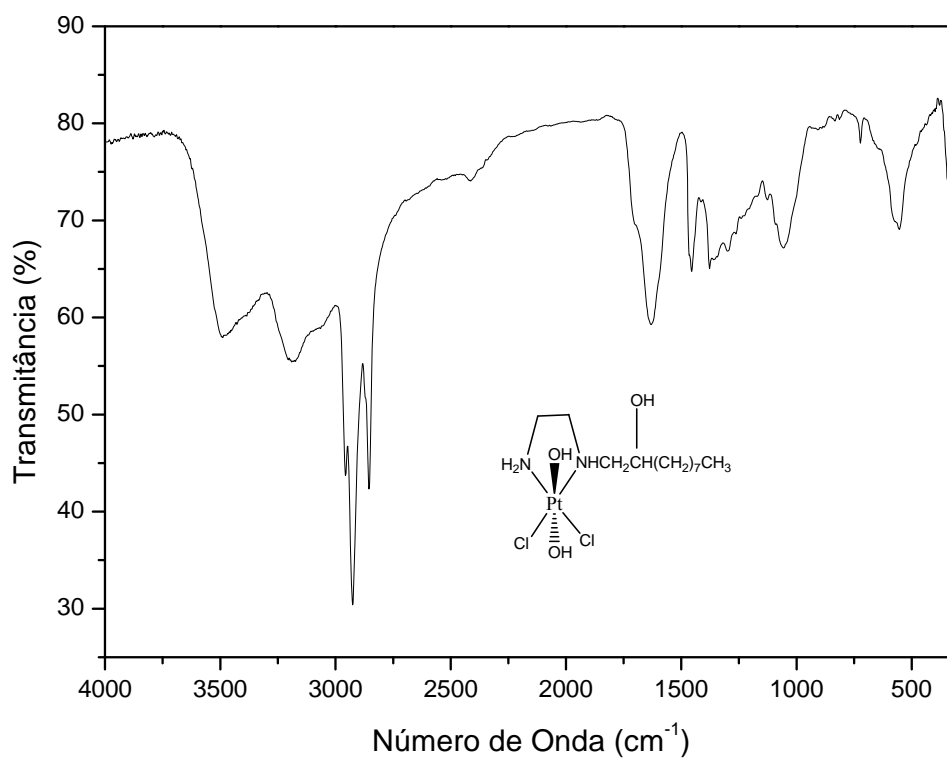


Figura 1.5.1 Espectro do IV do composto **17**, (KBr)

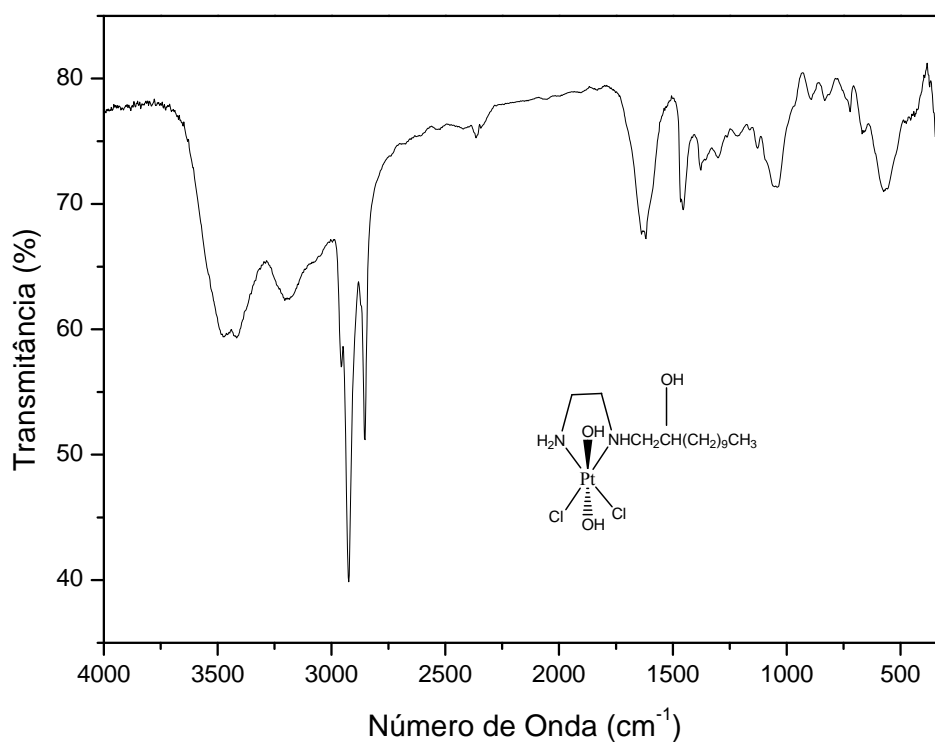


Figura 1.5.2 Espectro do IV do composto **18**, (KBr)

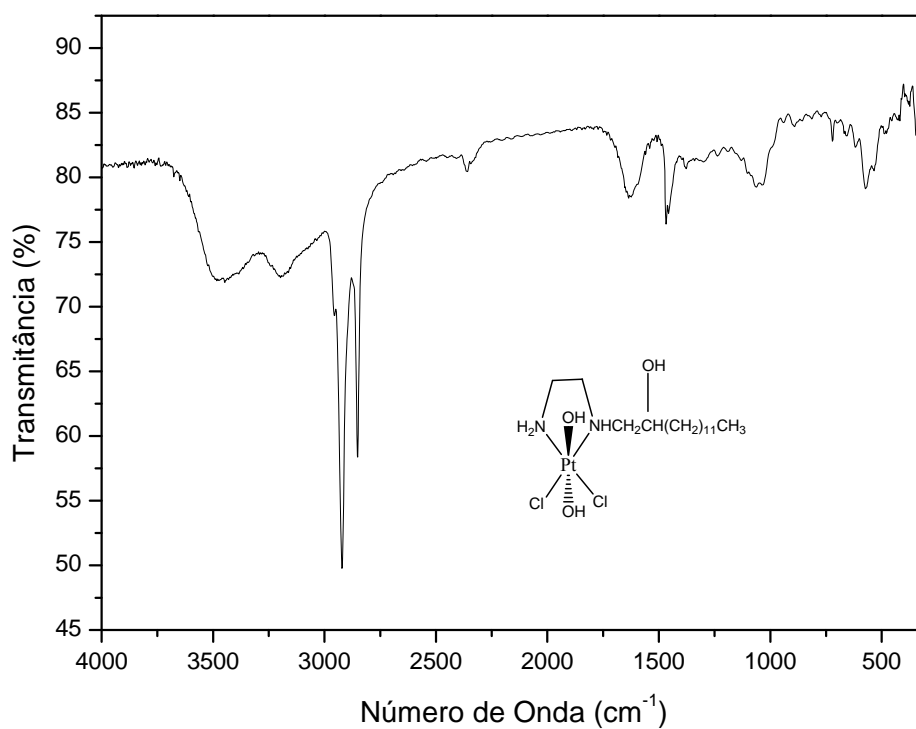


Figura 1.5.3 Espectro do IV do composto **19**, (KBr)

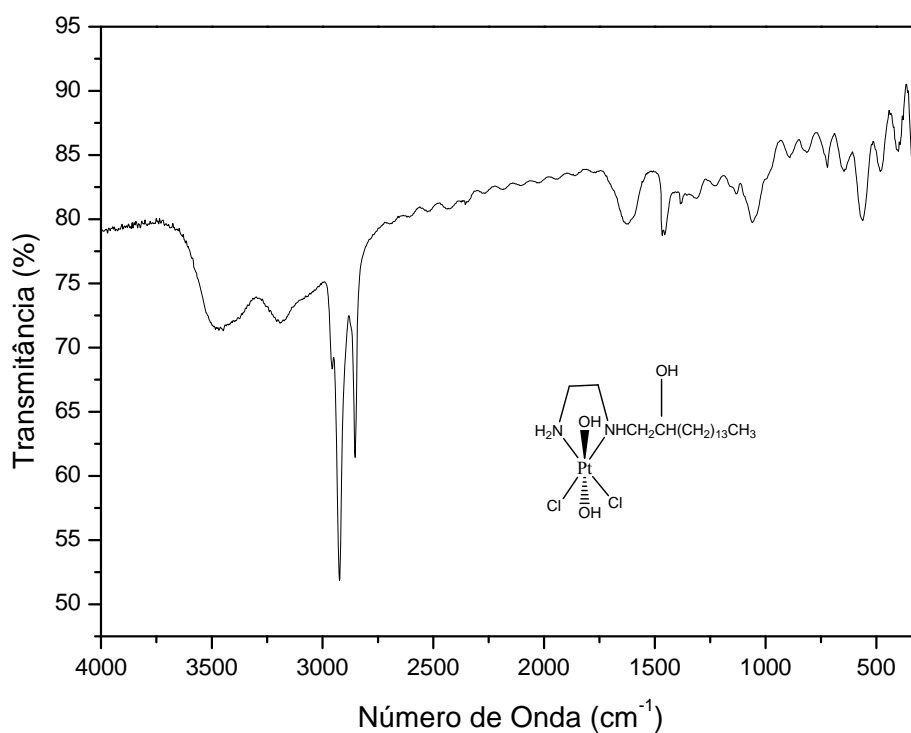


Figura 1.5.4 Espectro do IV do composto **20**, (KBr)

1.6 ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DOS COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA **21-24**

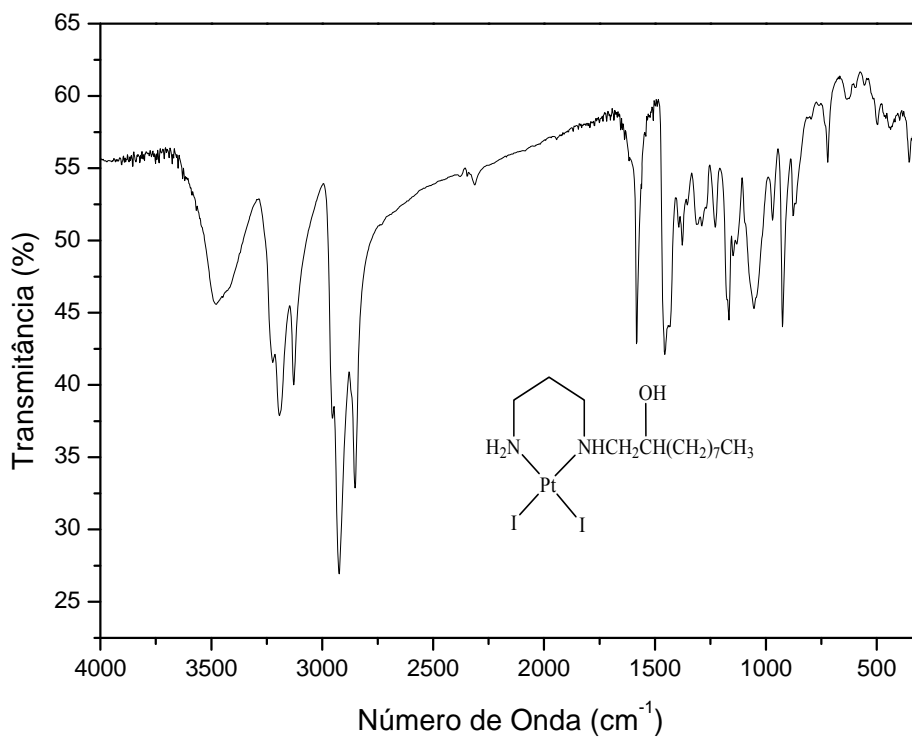


Figura 1.6.1 Espectro do IV do composto **21**, (KBr)

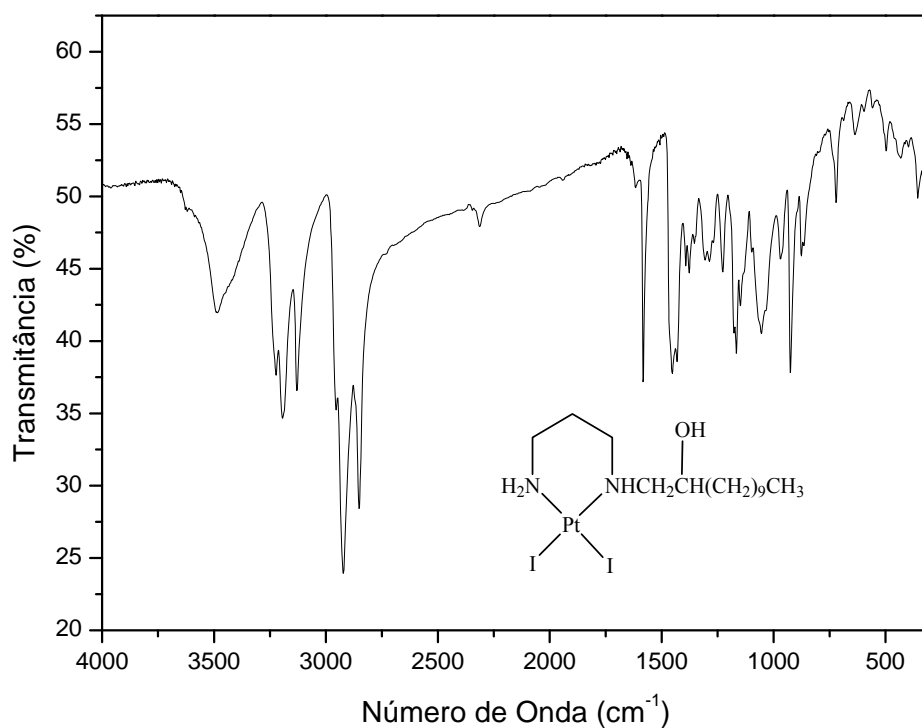


Figura 1.6.2 Espectro do IV do composto **22**, (KBr)

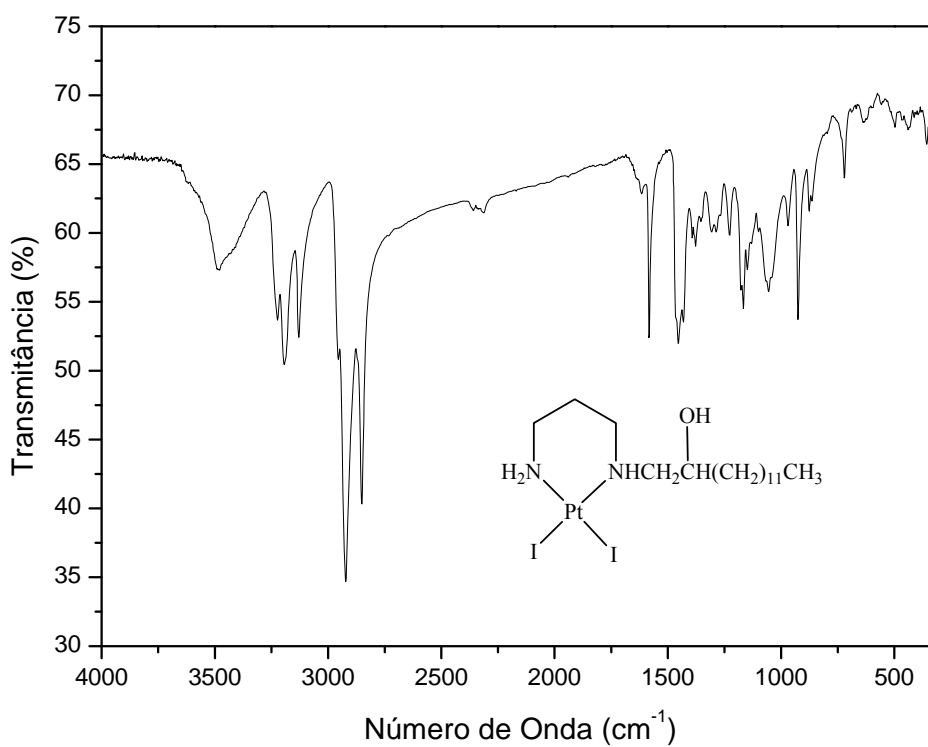


Figura 1.6.3 Espectro do IV do composto **23**, (KBr)

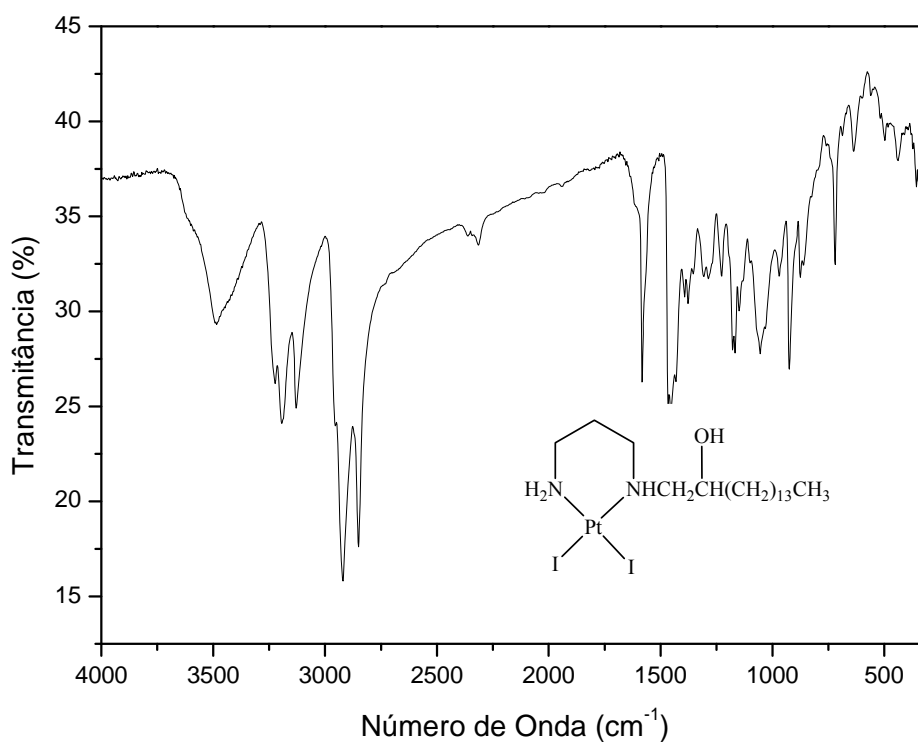


Figura 1.6.4 Espectro do IV do composto **24**, (KBr)

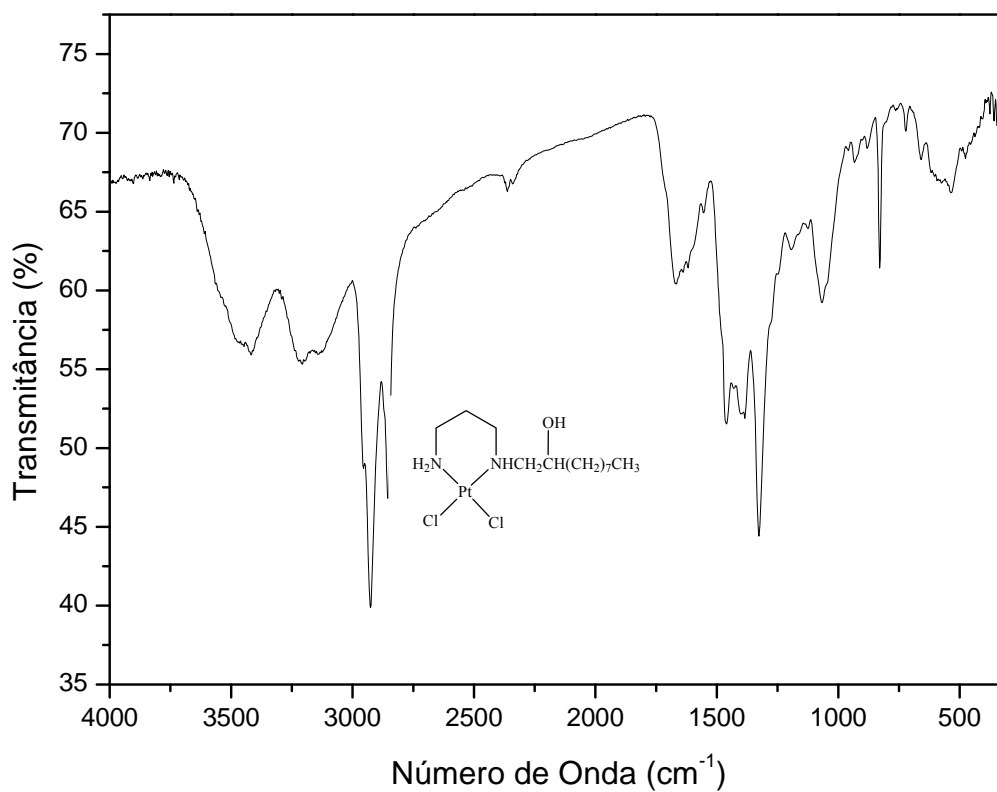


Figura 1.6.5 Espectro do IV do composto **25**, (KBr)

2 ESPECTROS DE RMN

2.1 ESPECTROS DE RMN DE ^1H DOS MONOMESILATOS 1-4

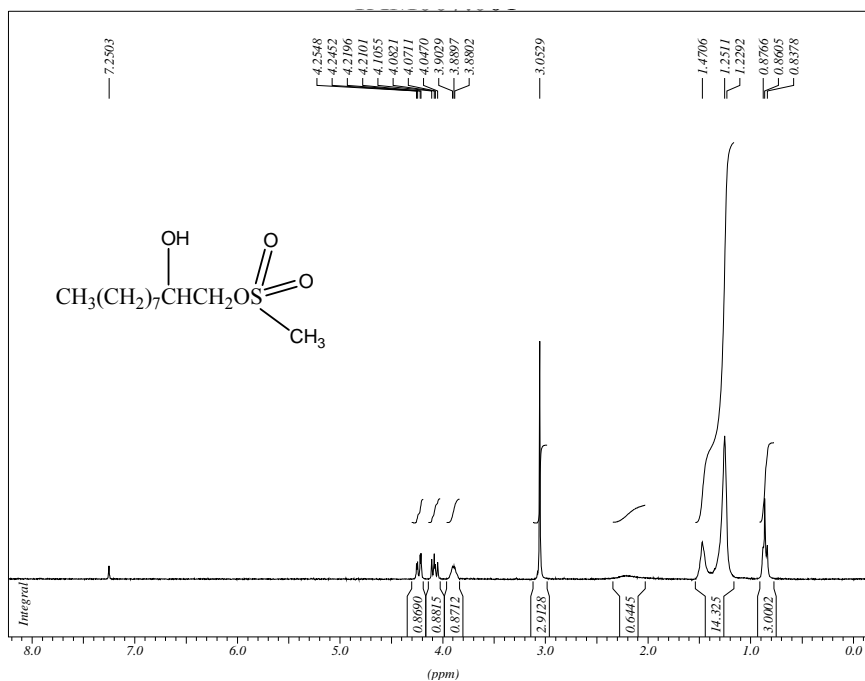


Figura 2.1.1 Espectro de RMN de ^1H do composto **1**, (CDCl₃, 300 MHz)

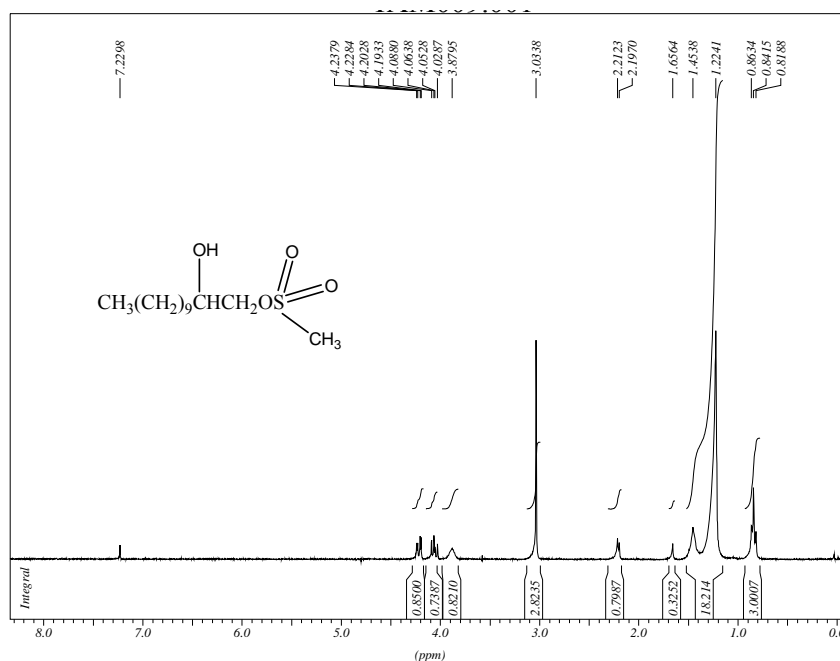


Figura 2.1.2 Espectro de RMN de ^1H do composto **2**, (CDCl₃, 300 MHz)

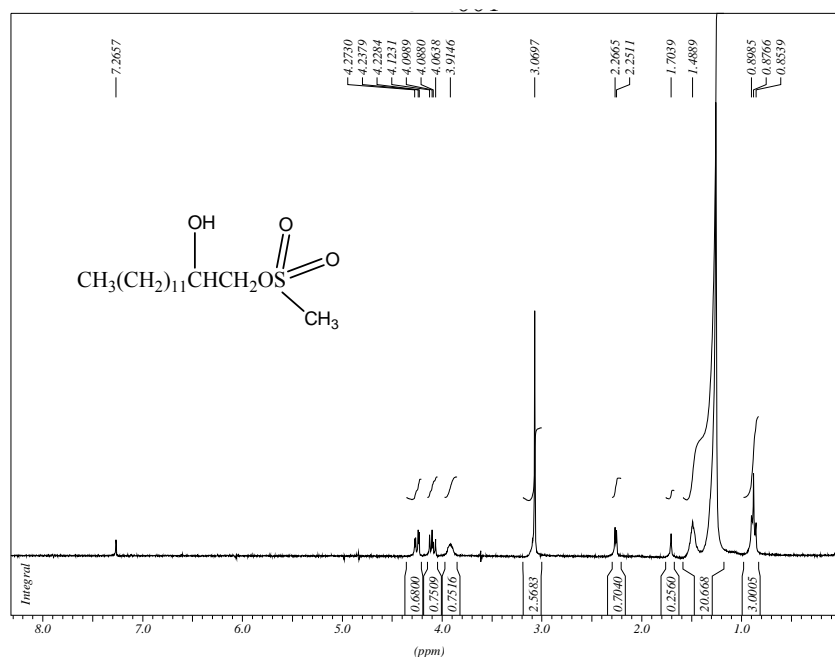


Figura 2.1.3 Espectro de RMN de ^1H do composto **3**, (CDCl₃, 300 MHz)

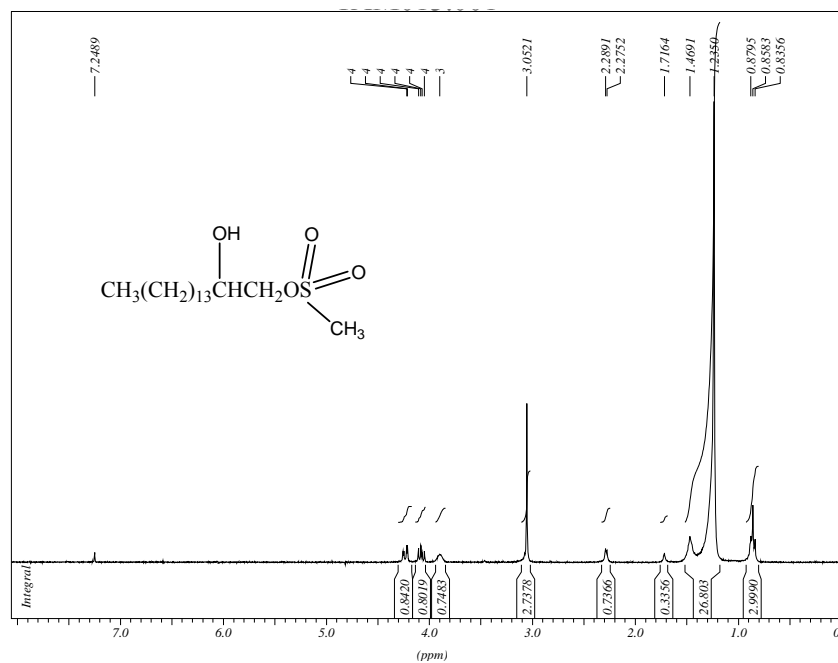


Figura 2.1.4 Espectro de RMN de ^1H do composto **4**, (CDCl₃, 300 MHz)

2.2 ESPECTROS DE RMN DE ^1H E DE ^{13}C DOS LIGANTES DERIVADOS DA 1,2-ETANODIAMINA 5-8

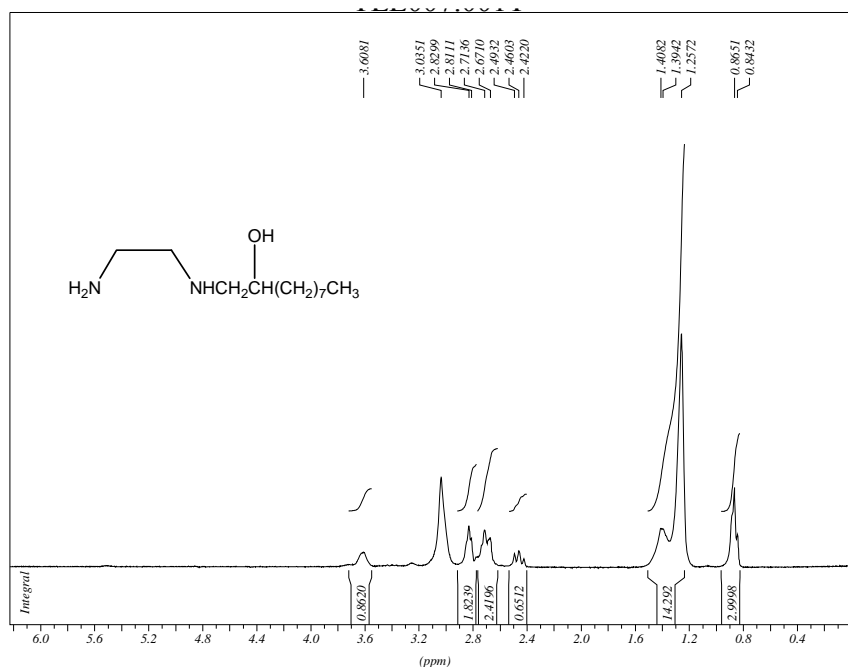


Figura 2.2.1 Espectro de RMN de ^1H do composto 5, (CD_3OD , 300 MHz)

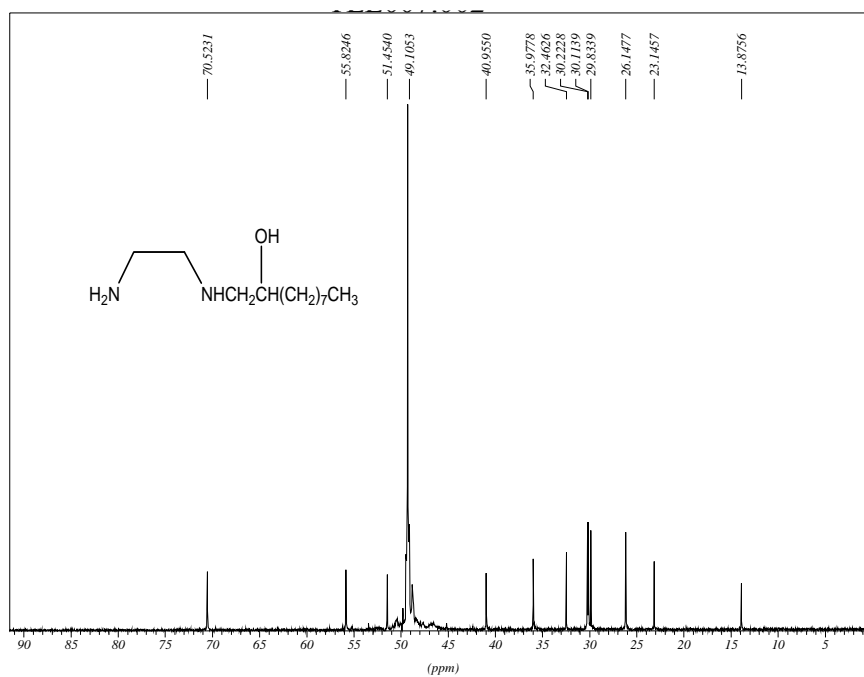


Figura 2.2.2 Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5, (CD_3OD , 75 MHz)

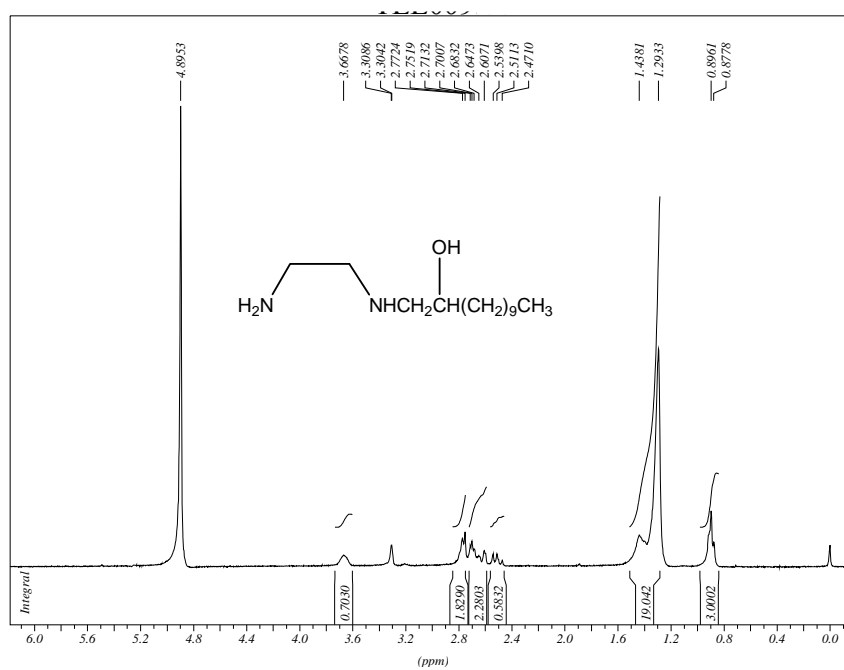


Figura 2.2.3 Espectro de RMN de ¹H do composto **6**, (CD₃OD, 300 MHz)

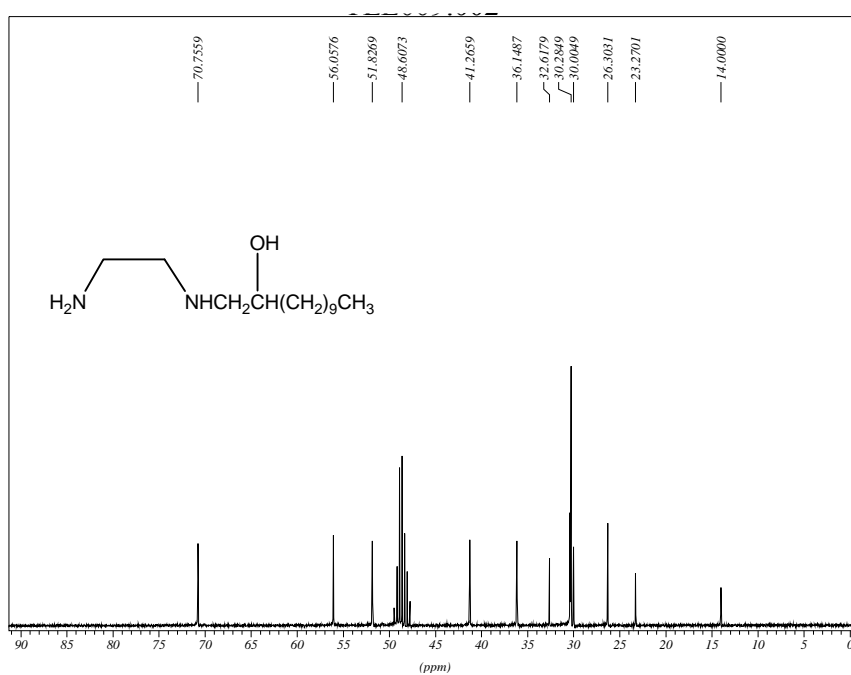


Figura 2.2.4 Espectro de RMN de ¹³C do composto **6**, (CD₃OD, 75 MHz)

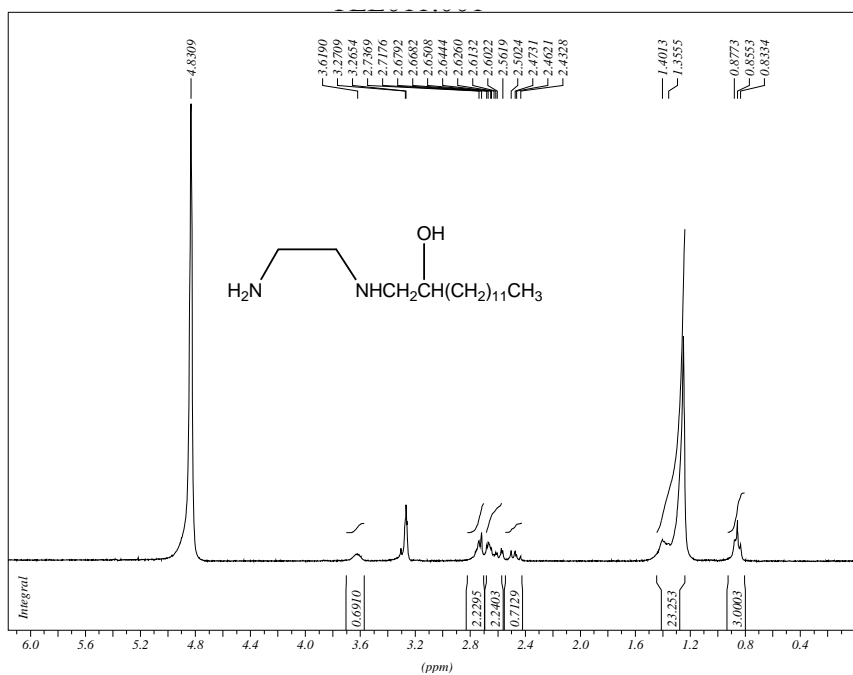


Figura 2.2.5 Espectro de RMN de ¹H do composto **7**, (CD₃OD, 300 MHz)

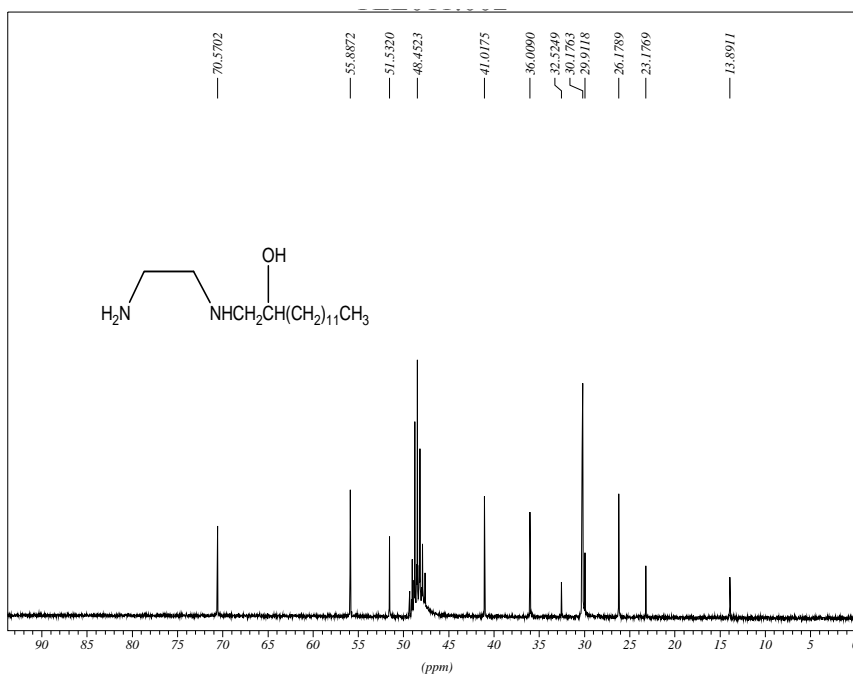


Figura 2.2.6 Espectro de RMN de ¹³C do composto **7**, (CD₃OD, 75 MHz)

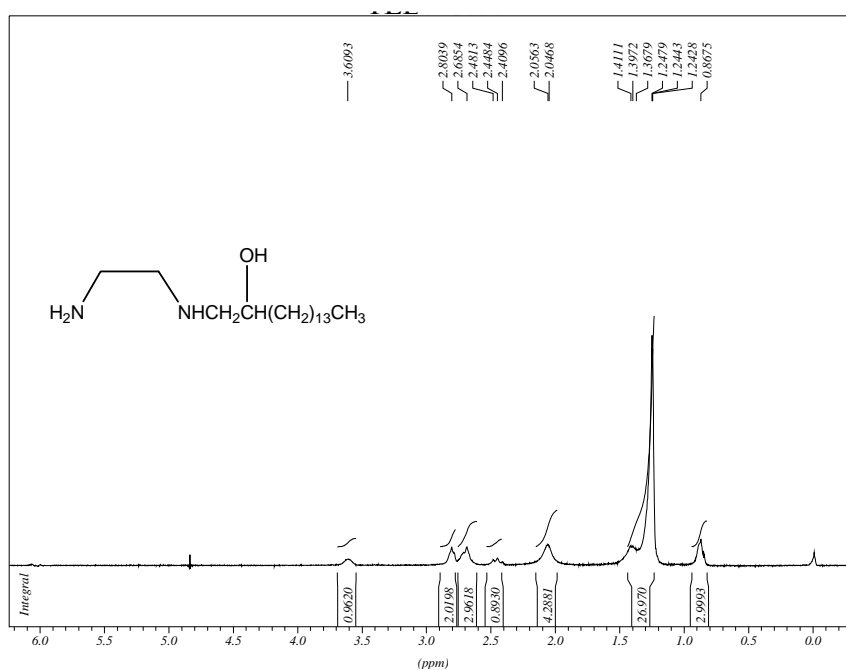


Figura 2.2.7 Espectro de RMN de ¹H do composto **8**, (CDCl₃, 300 MHz)

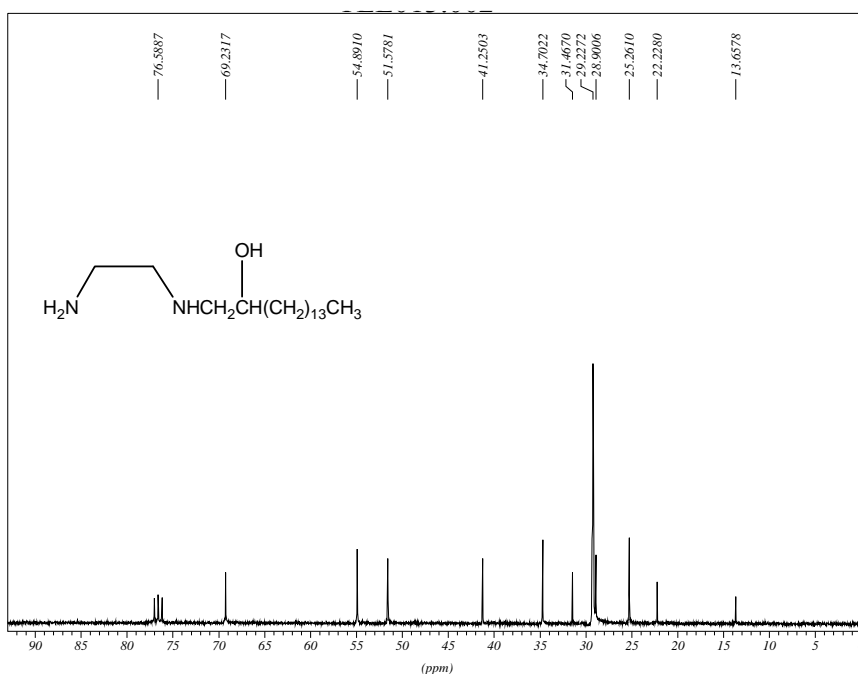


Figura 2.2.8 Espectro de RMN de ¹³C do composto **8**, (CDCl₃, 75 MHz)

2.3 ESPECTROS DE ^1H E DE ^{13}C DOS LIGANTES DERIVADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA 9-12

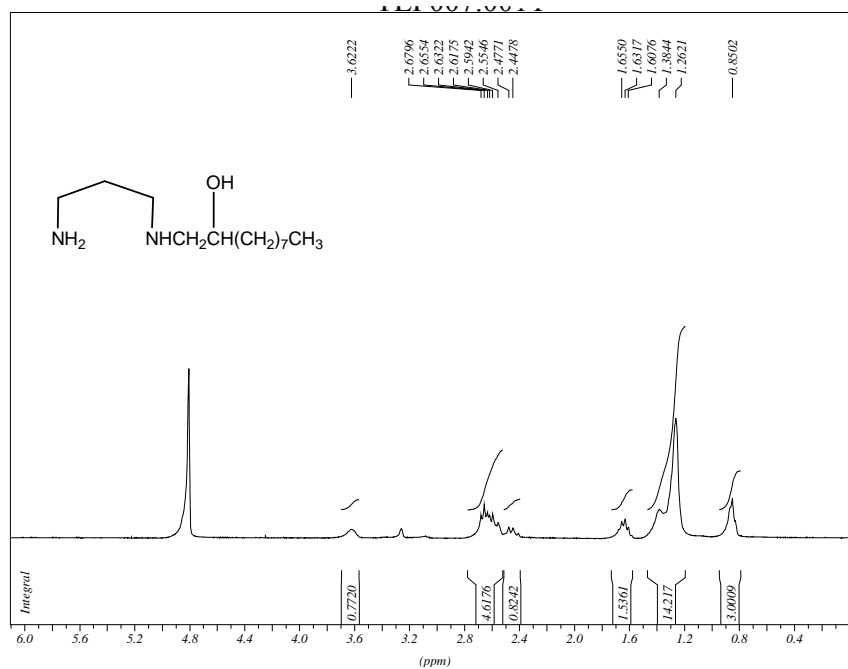


Figura 2.3.1 Espectro de RMN de ^1H do composto **9**, (CD₃OD, 300 MHz)

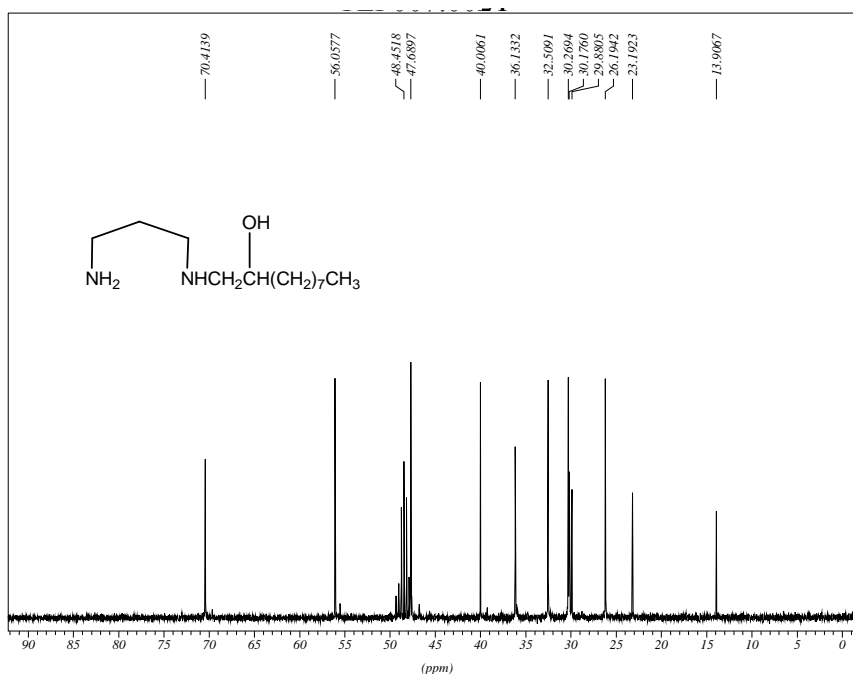


Figura 2.3.2 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9**, (CD₃OD, 75 MHz)

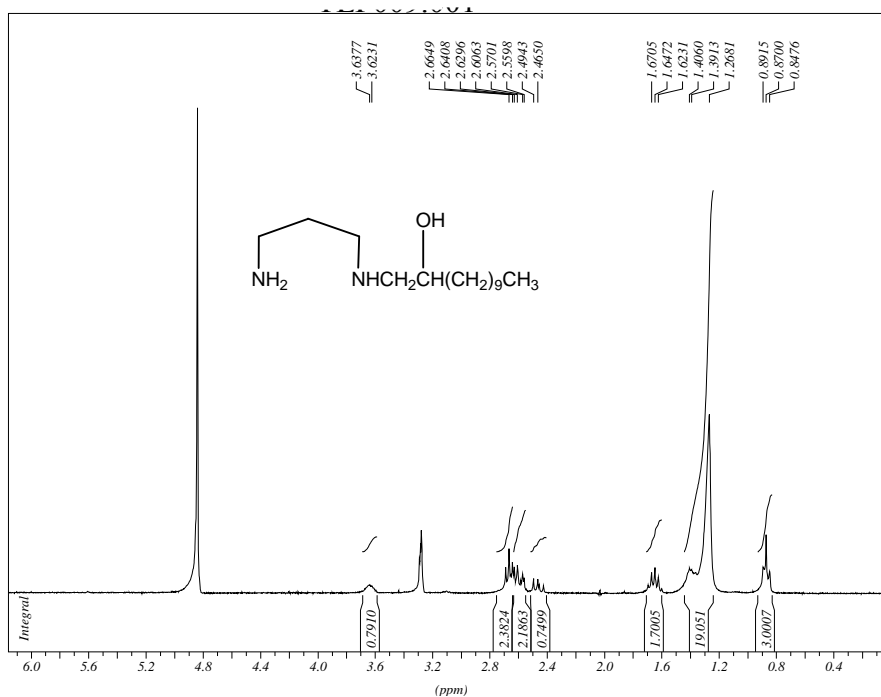


Figura 2.3.3 Espectro de RMN de ¹H do composto **10**, (CD₃OD, 300 MHz)

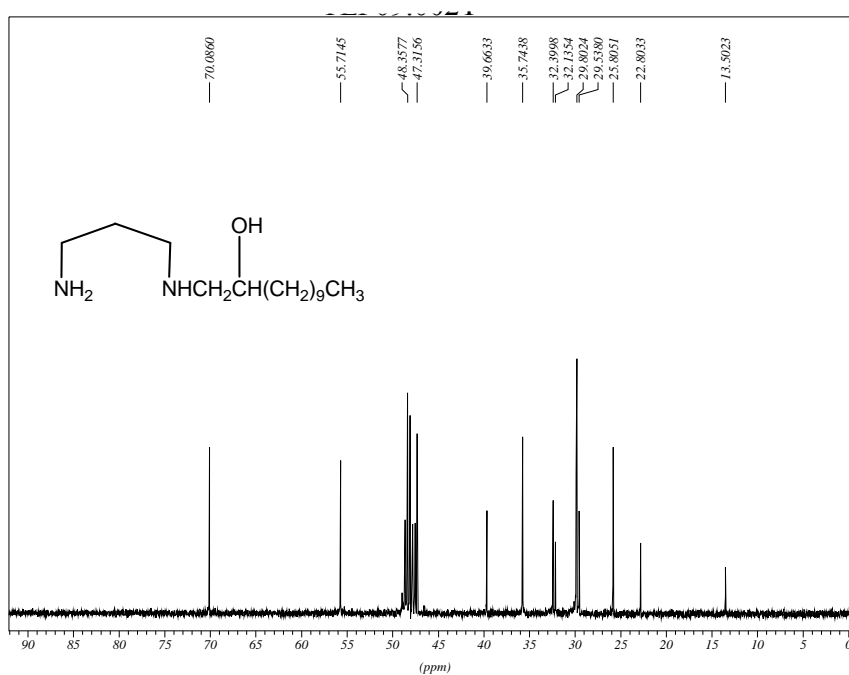


Figura 2.3.4 Espectro de RMN de ¹³C do composto **10**, (CD₃OD, 75 MHz)

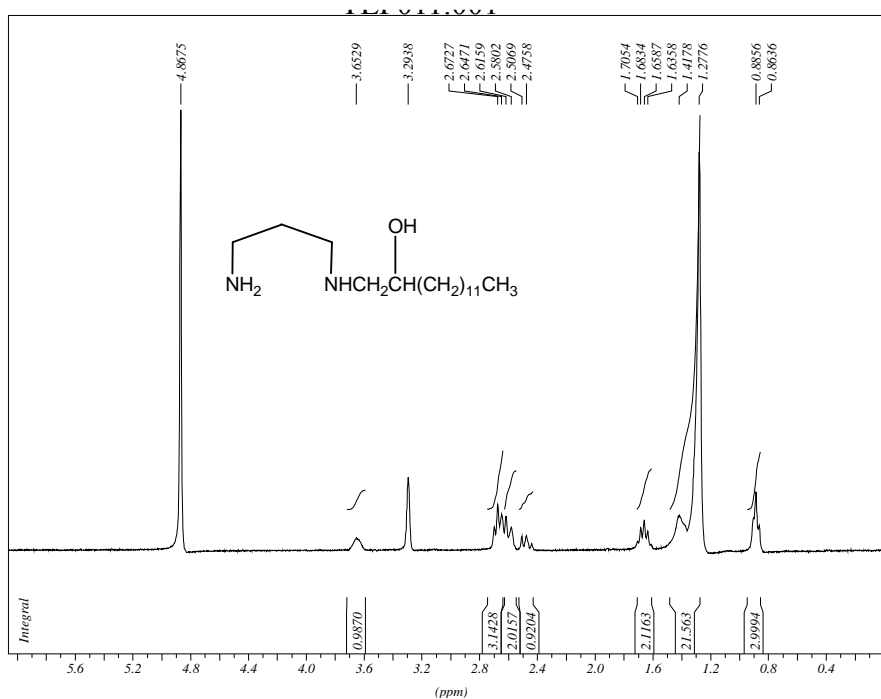


Figura 2.3.5 Espectro de RMN de ¹H do composto **11**, (CD₃OD, 300 MHz)

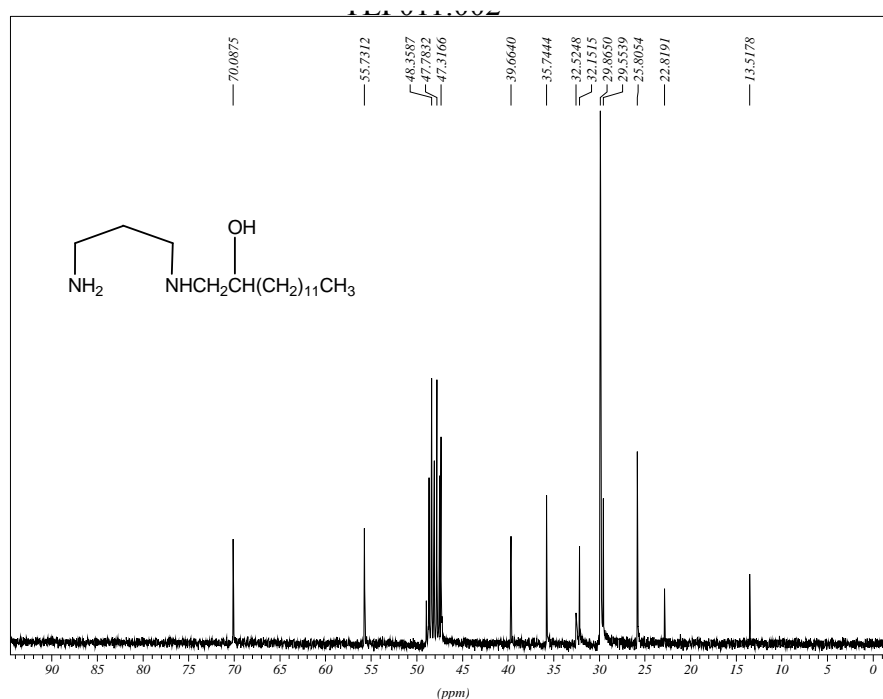


Figura 2.3.6 Espectro de RMN de ¹³C do composto **11**, (CD₃OD, 75 MHz)

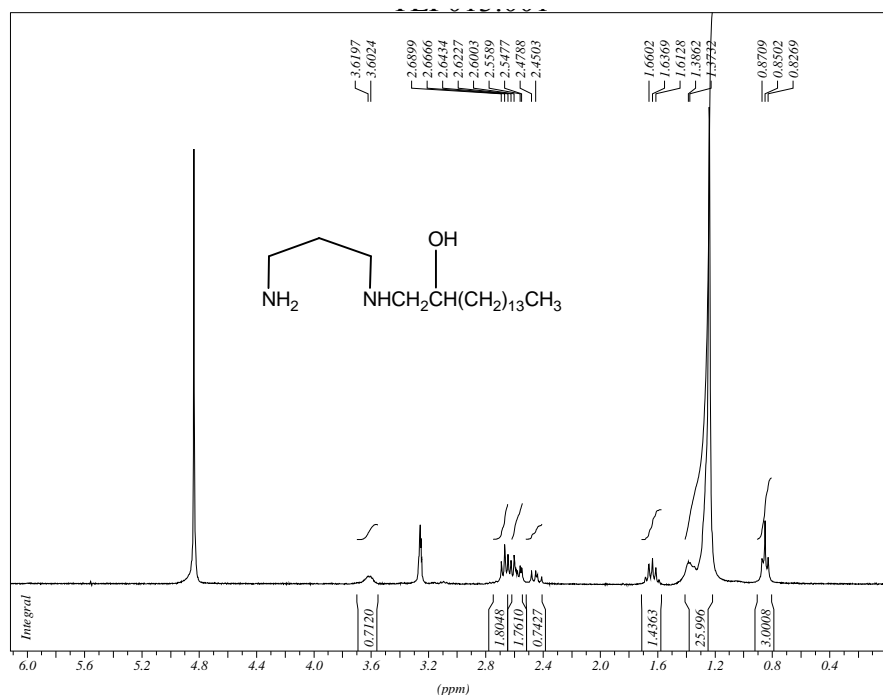


Figura 2.3.7 Espectro de RMN de ¹H do composto **12**, (CD₃OD, 300 MHz)

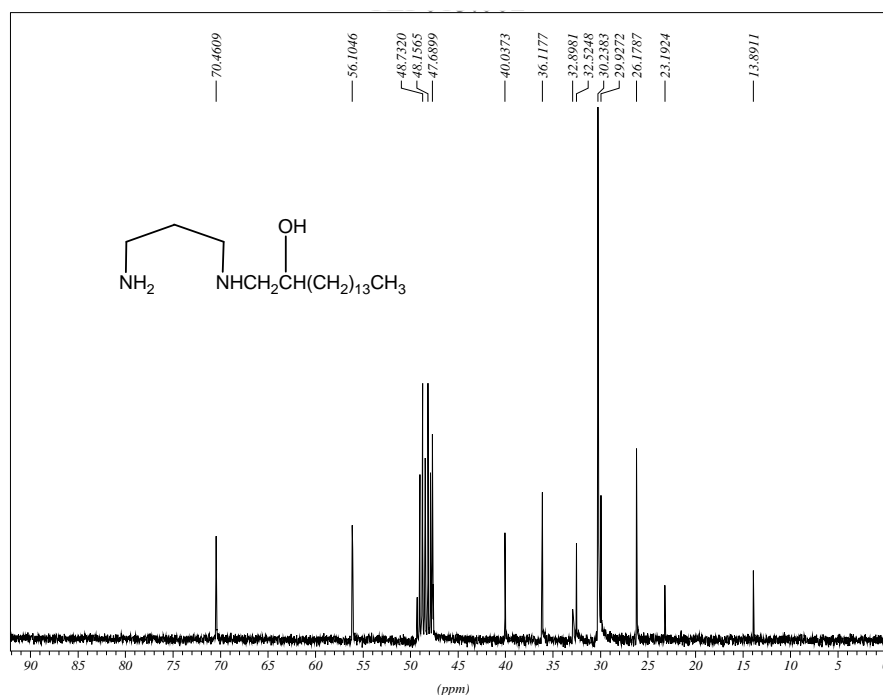


Figura 2.3.8 Espectro de RMN de ¹³C do composto **12**, (CD₃OD, 75 MHz)

2.4 ESPECTROS DE RMN ^1H E DE ^{13}C DOS COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS DA 1,2-ETANODIAMINA 13-16

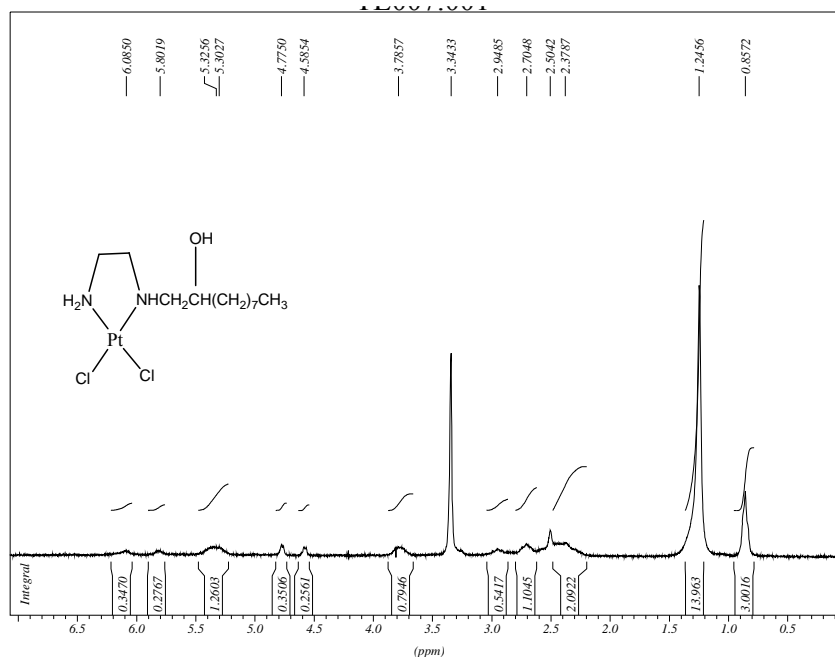


Figura 2.4.1 Espectro de RMN de ^1H do composto **13**, (DMSO- d_6 , 300 MHz)

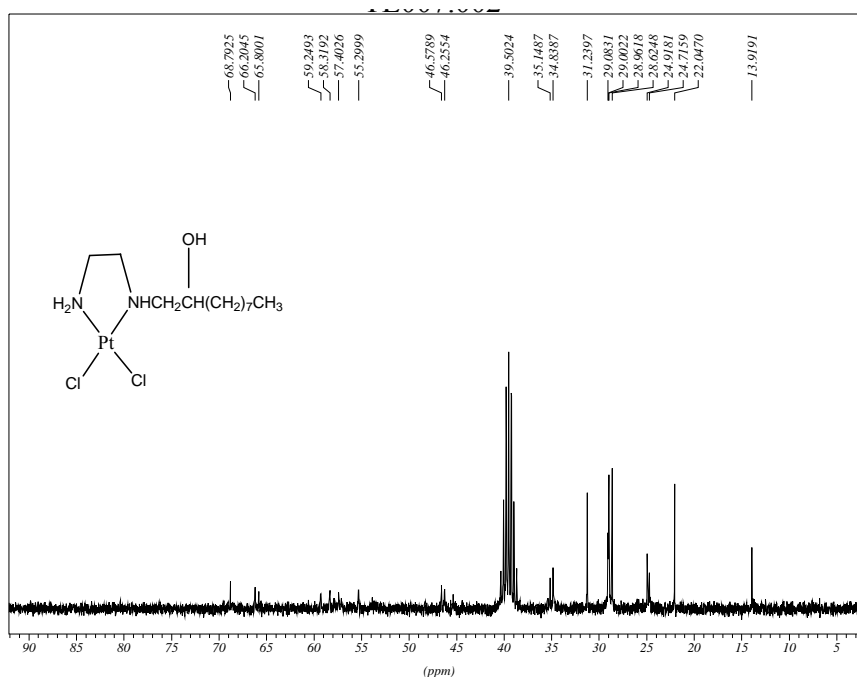


Figura 2.4.2 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13**, (DMSO- d_6 , 75 MHz)

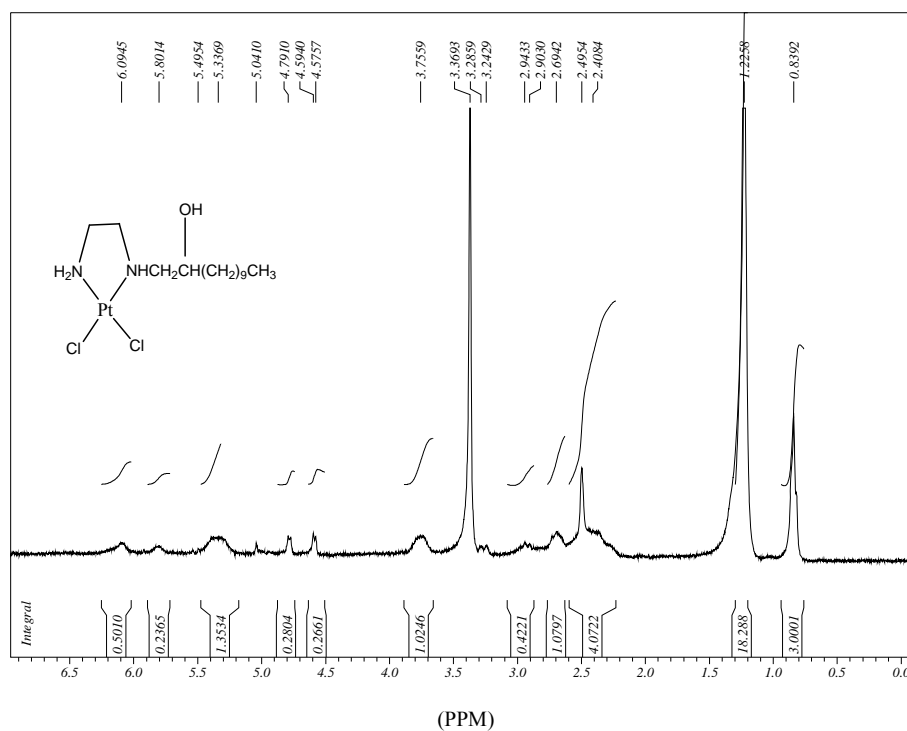


Figura 2.4.3 Espectro de RMN de ^1H do composto **14**, ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz)

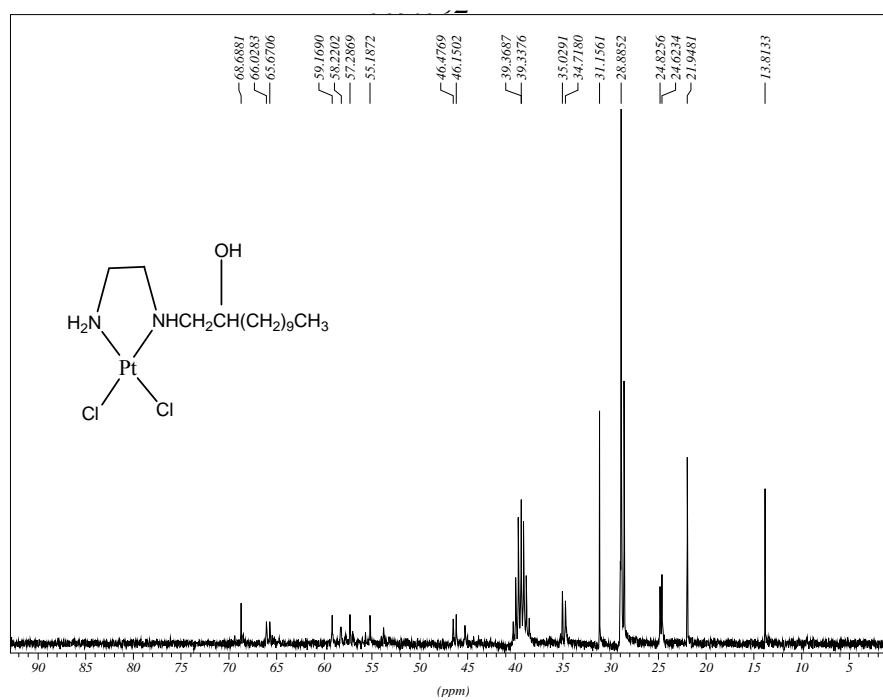


Figura 2.4.4 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **14**, ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz)

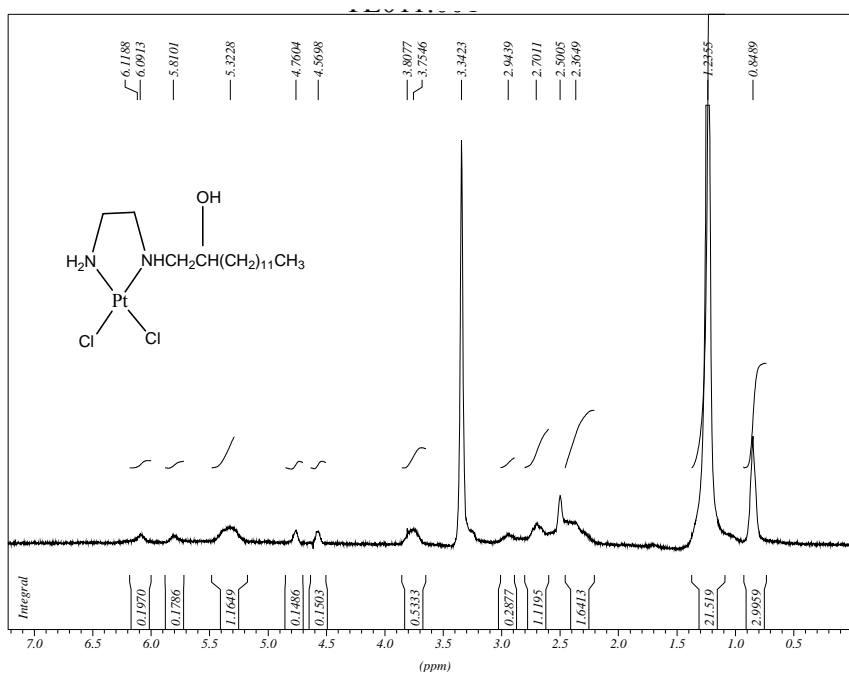


Figura 2.4.5 Espectro de RMN de ^1H do composto **15**, ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz)

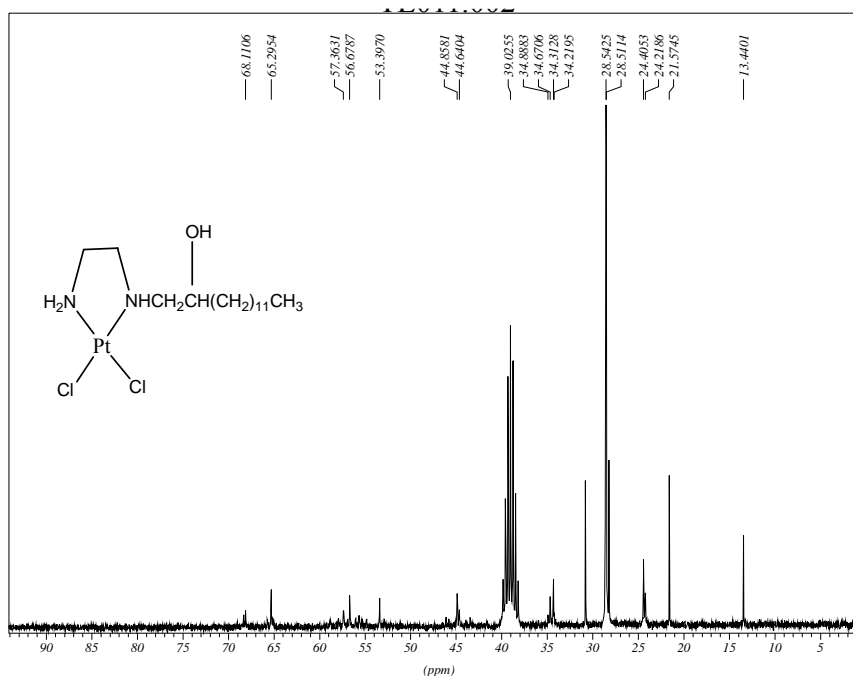


Figura 2.4.6 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **15**, ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz)

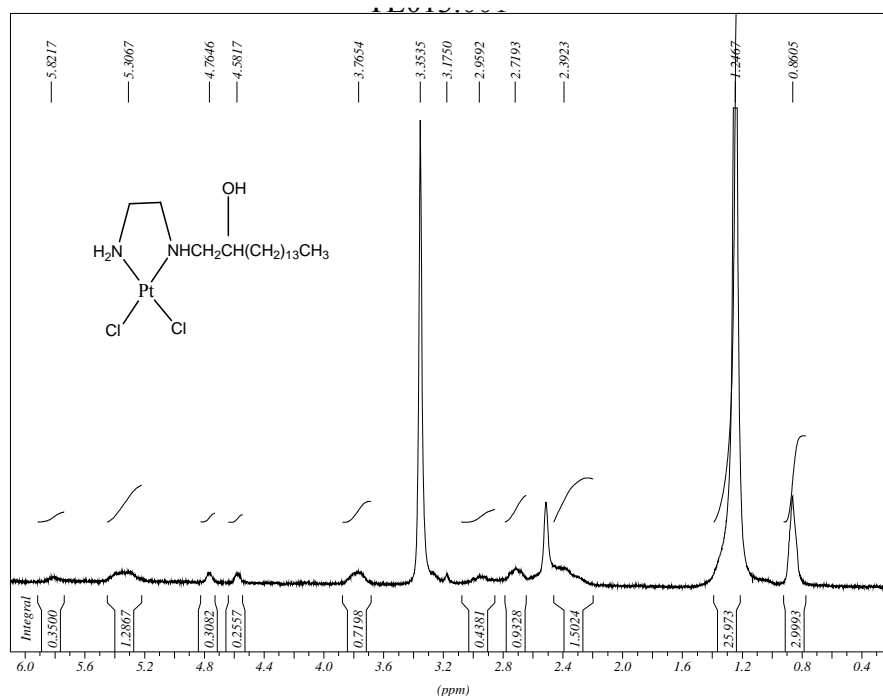


Figura 2.4.7 Espectro de RMN de ^1H do composto **16**, (DMSO- d_6 , 300 MHz)

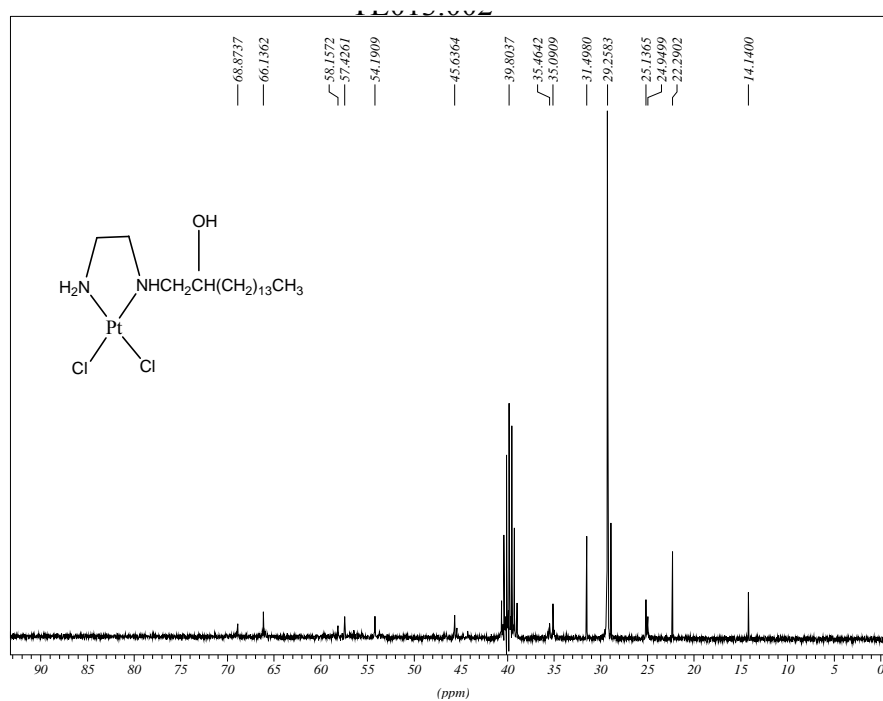


Figura 2.4.8 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **16**, (DMSO- d_6 , 75 MHz)

2.5 ESPECTROS DE RMN DE ^1H E DE ^{13}C DOS COMPLEXOS DE PLATINA(IV) COM DERIVADOS DA 1,2-ETANODIAMINA 17-20

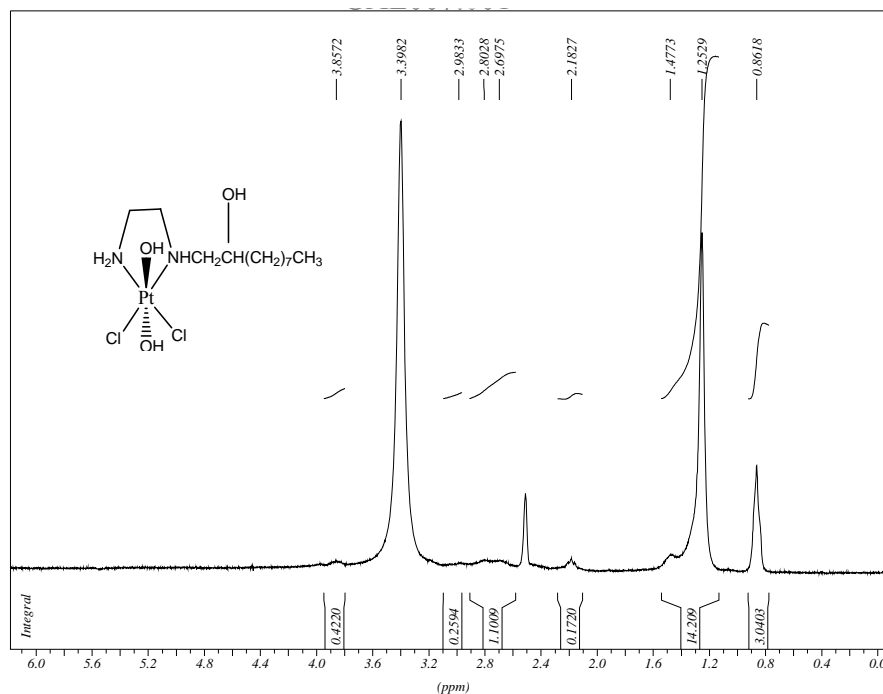


Figura 2.5.1 Espectro de RMN de ^1H do composto **17**, (DMSO- d_6 , 300 MHz)

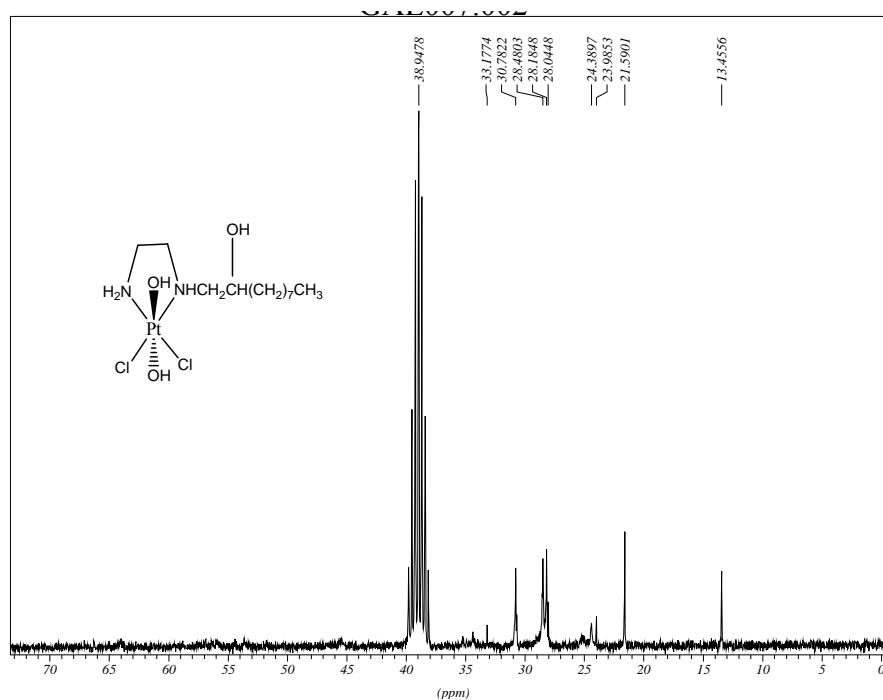


Figura 2.5.2 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **17**, (DMSO- d_6 , 75 MHz)

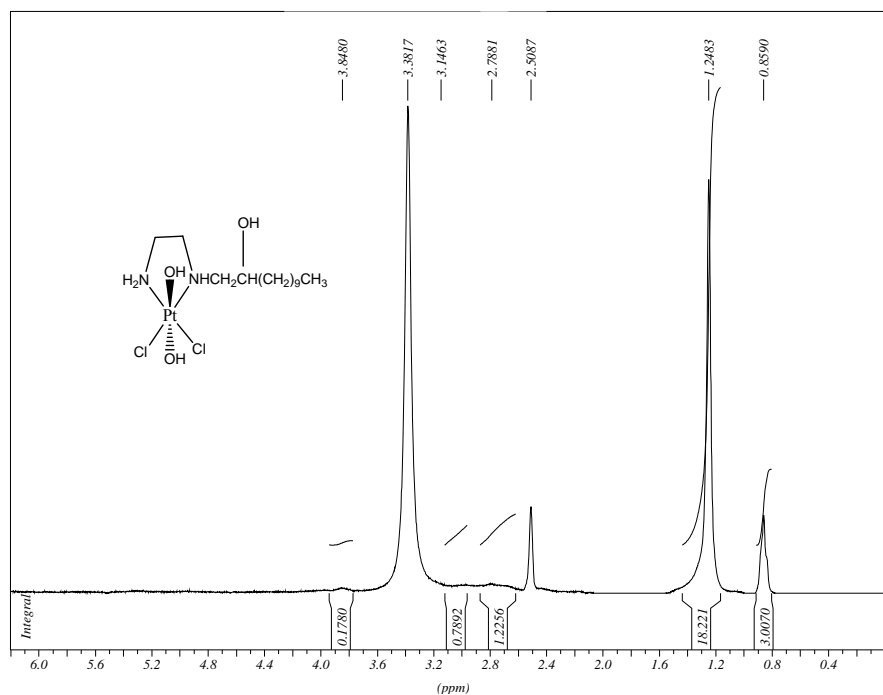


Figura 2.5.3 Espectro de RMN de ^1H do composto **18**, (DMSO- d_6 , 300 MHz)

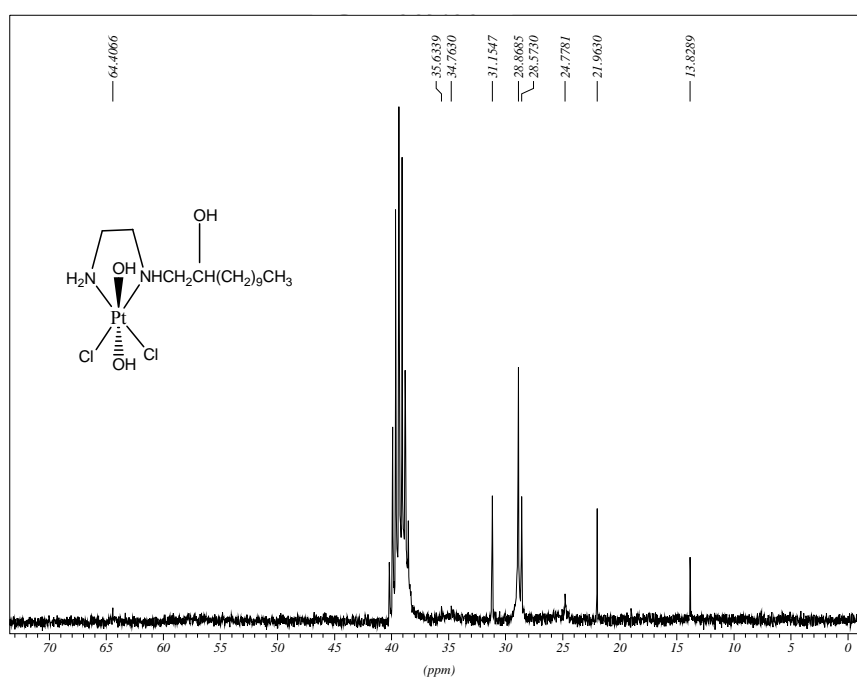


Figura 2.5.4 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **18**, (DMSO- d_6 , 75 MHz)

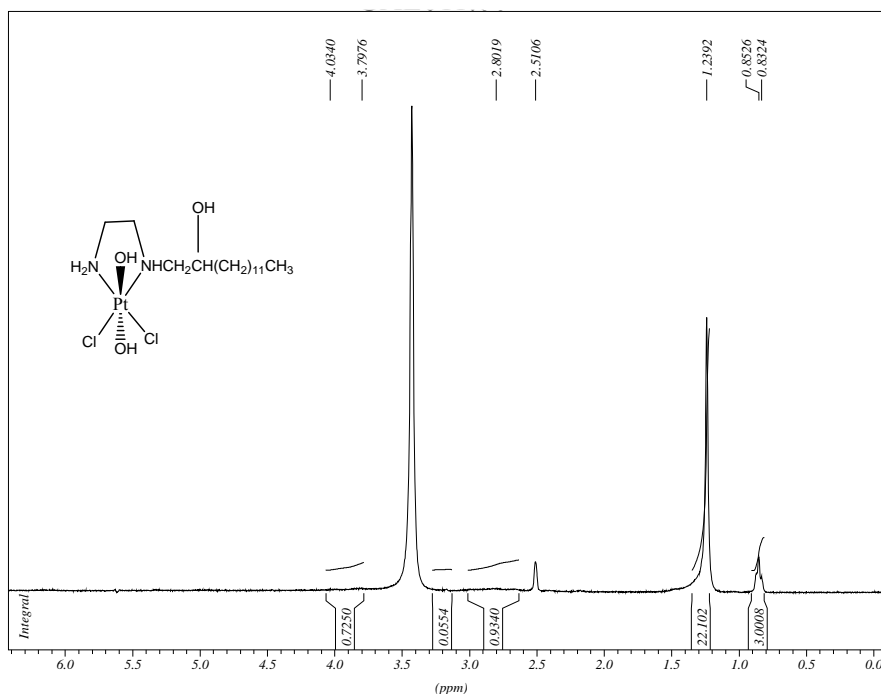


Figura 2.5.5 Espectro de RMN de ^1H do composto **19**, (DMSO- d_6 , 300 MHz)

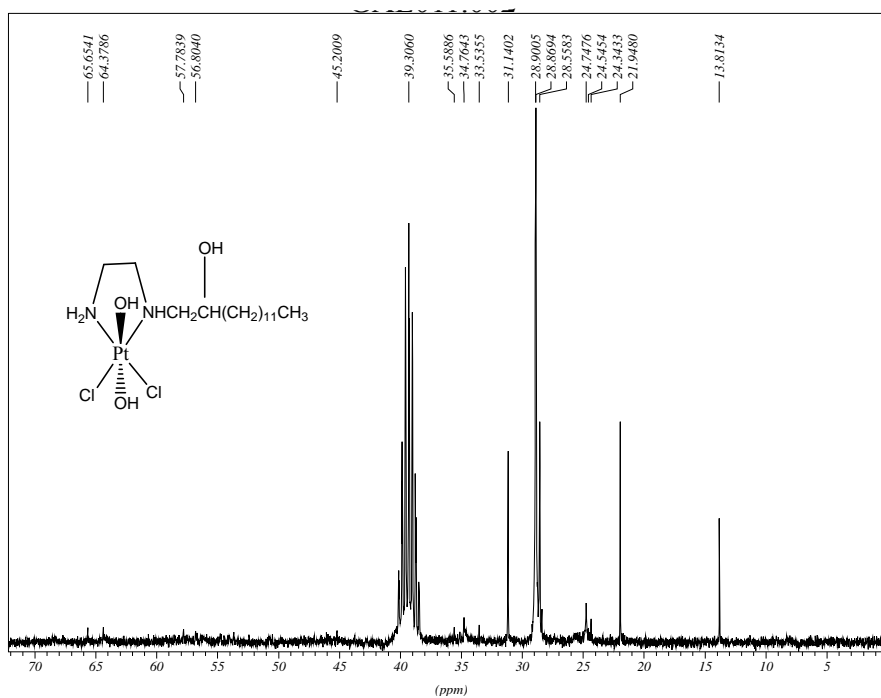


Figura 2.5.6 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **19**, (DMSO- d_6 , 75 MHz)

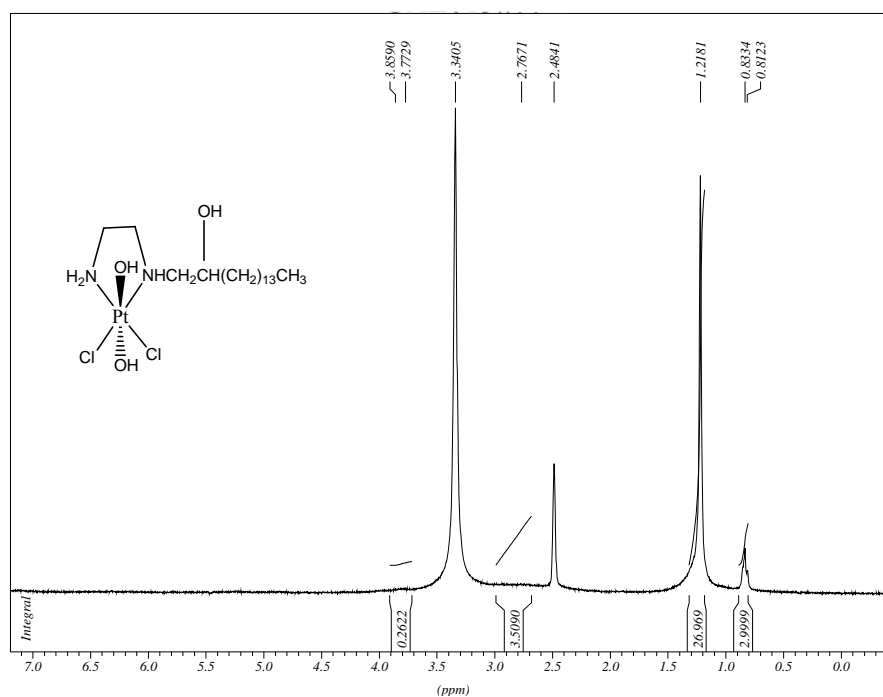


Figura 2.5.7 Espectro de RMN de ¹H do composto **20**, (DMSO-*d*₆, 300 MHz)

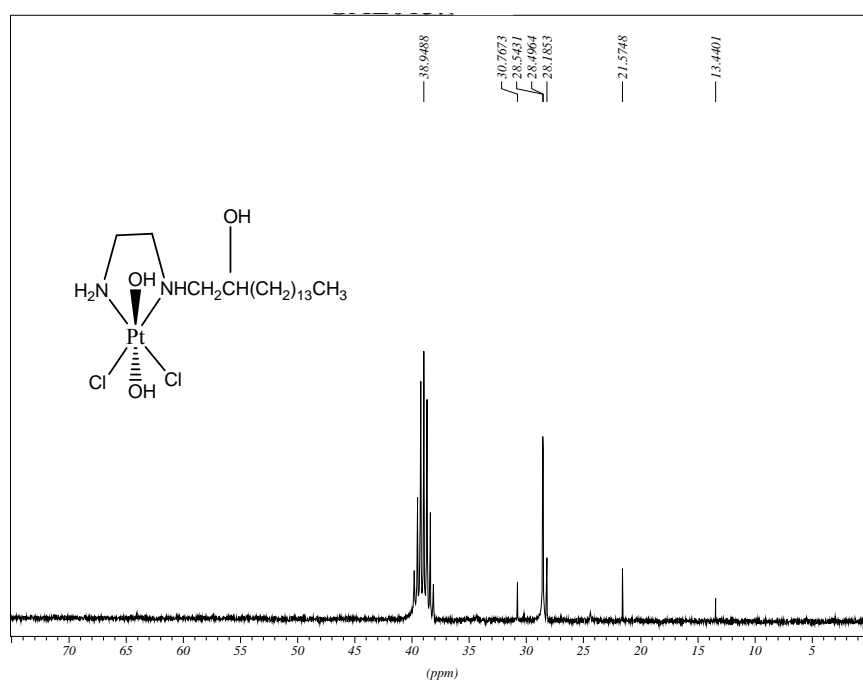


Figura 2.5.8 Espectro de RMN de ¹³C do composto **20**, (DMSO-*d*₆, 75 MHz)

2.6 ESPECTROS DE RMN DE ^1H E DE ^{13}C DOS COMPLEXOS DE PLATINA(II) COM DERIVADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA 21-24

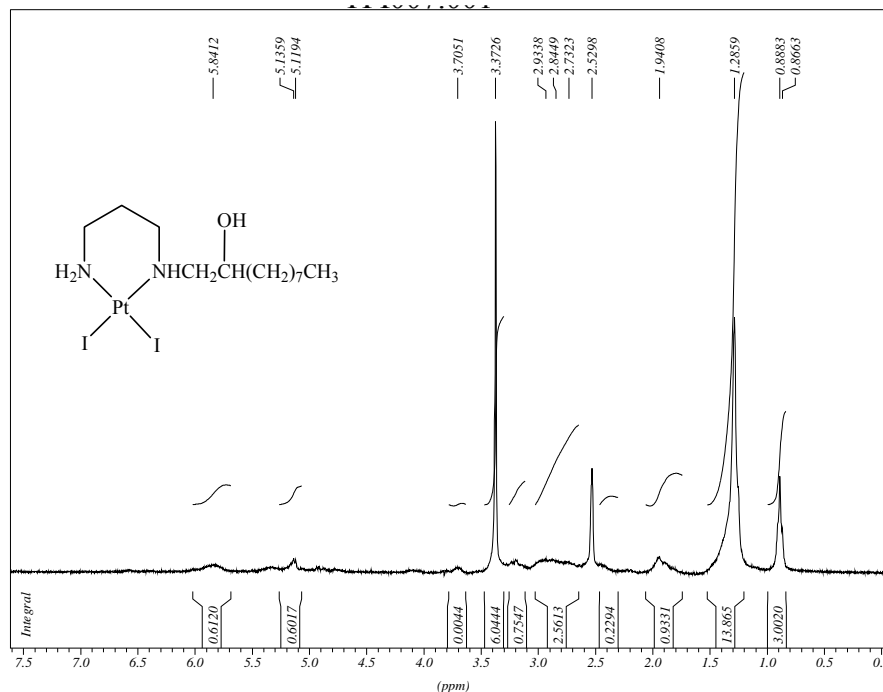


Figura 2.6.1 Espectro de RMN de ^1H do composto **21**, (DMSO- d_6 , 300 MHz)

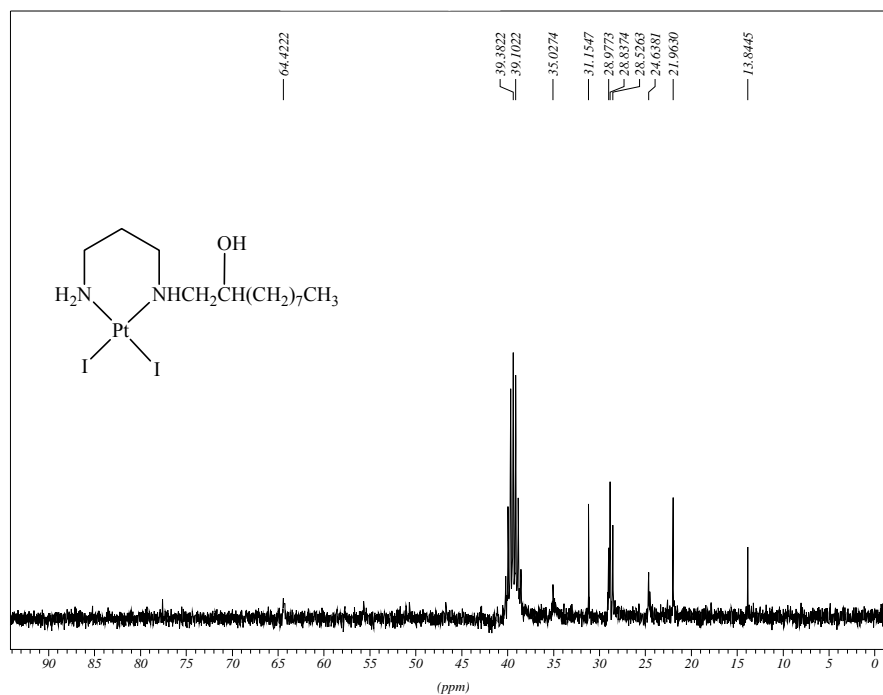


Figura 2.6.2 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **21**, (DMSO- d_6 , 75 MHz)

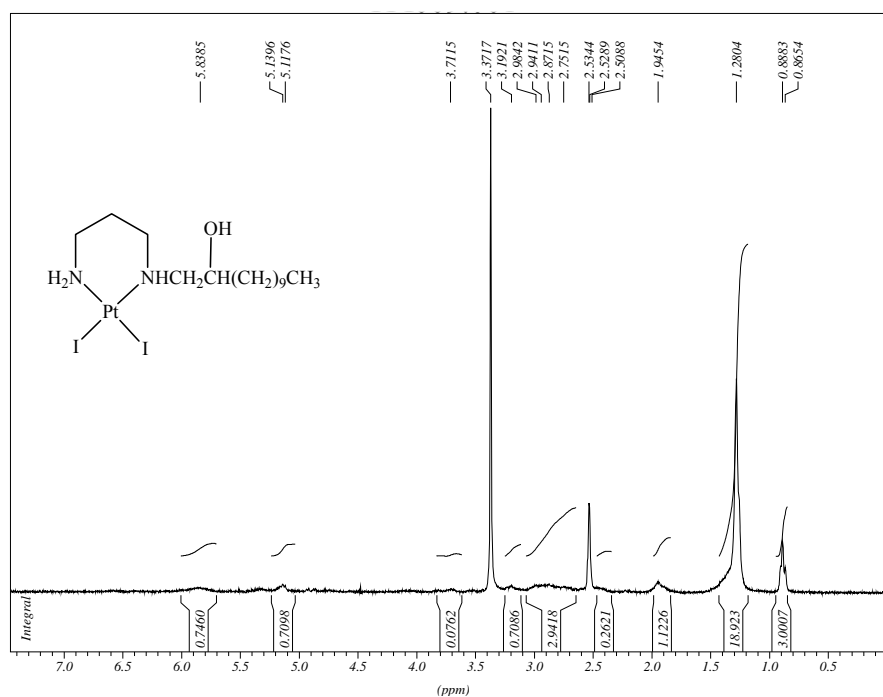


Figura 2.6.3 Espectro de RMN de ¹H do composto **22**, (DMSO-*d*₆, 300 MHz)

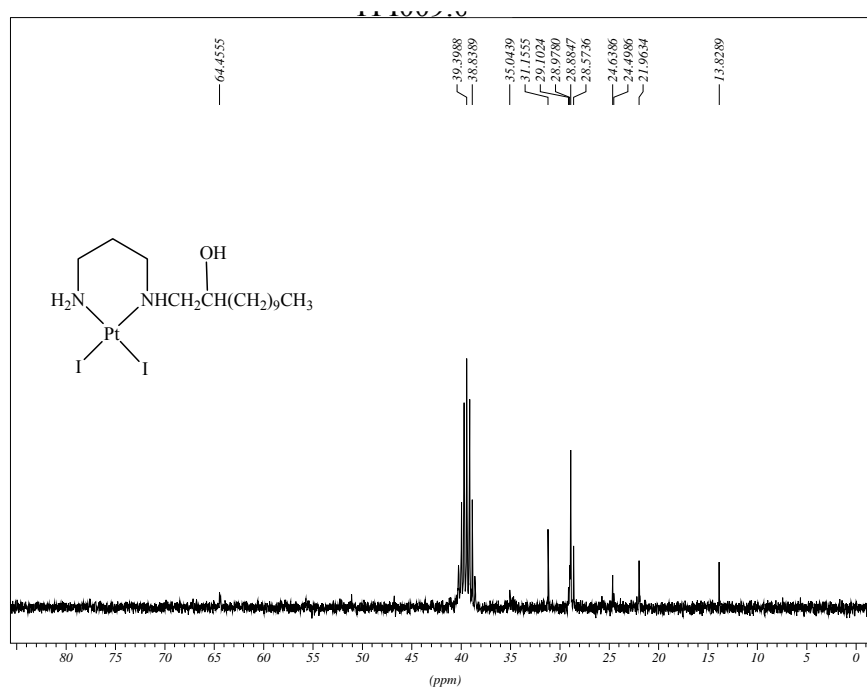


Figura 2.6.4 Espectro de RMN de ¹³C do composto **22**, (DMSO-*d*₆, 75 MHz)

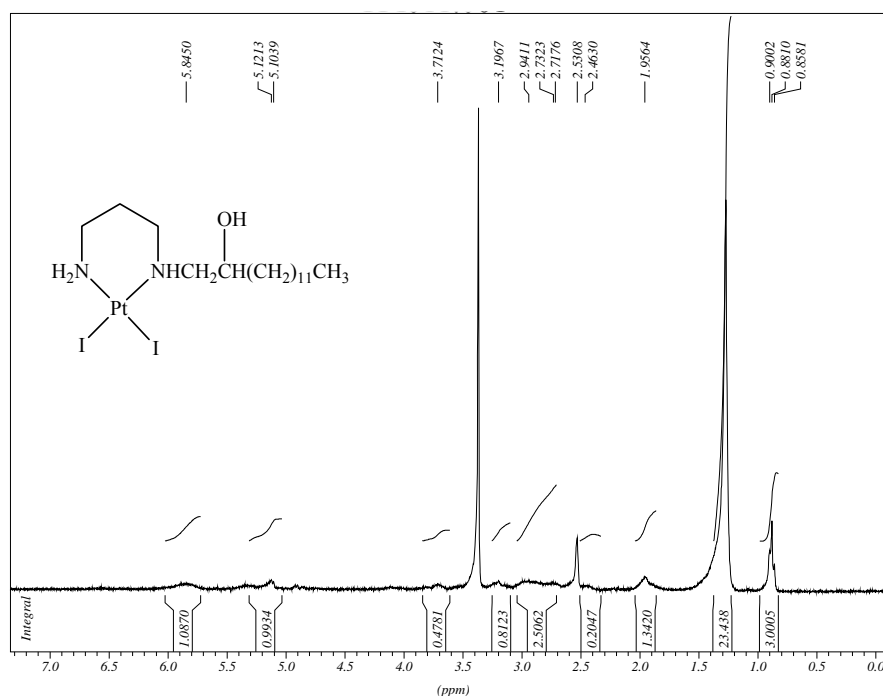


Figura 2.6.5 Espectro de RMN de ^1H do composto **23**, (DMSO- d_6 , 300 MHz)

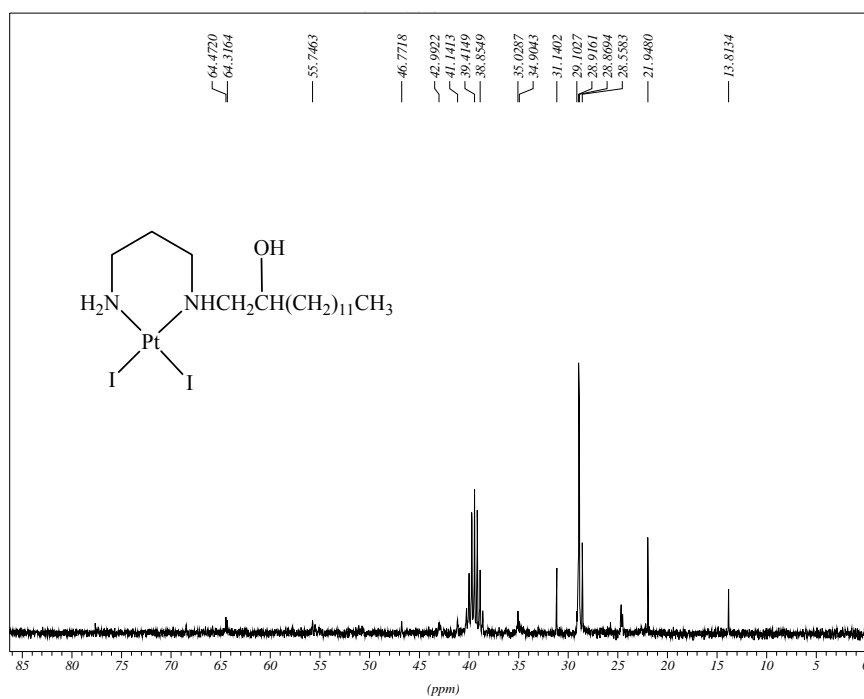


Figura 2.6.6 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **23**, (DMSO- d_6 , 75 MHz)

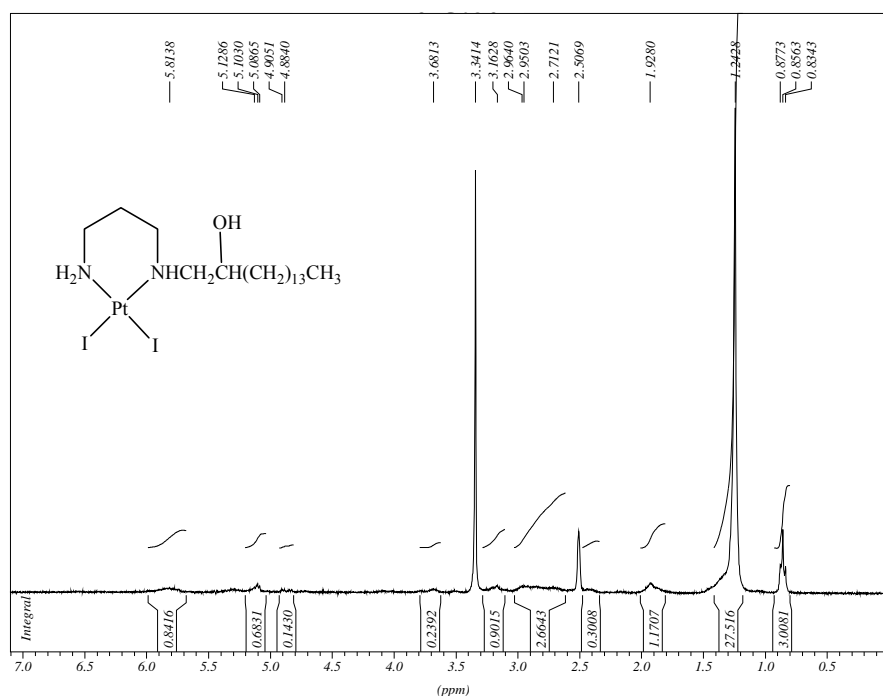


Figura 2.6.7 Espectro de RMN de ¹H do composto **24**, (DMSO-*d*₆, 300 MHz)

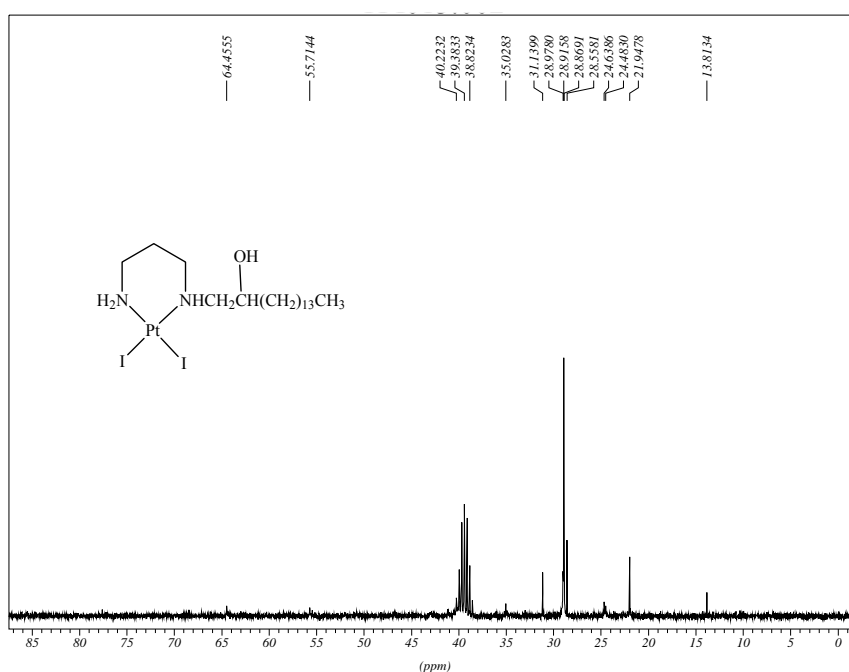


Figura 2.6.8 Espectro de RMN de ¹³C do composto **24**, (DMSO-*d*₆, 75 MHz).