

6

Resultados e discussão – parte 3: Caracterização dos complexos de Pt(II) com HL1 e HL2

6.1

Métodos de caracterização dos complexos de platina

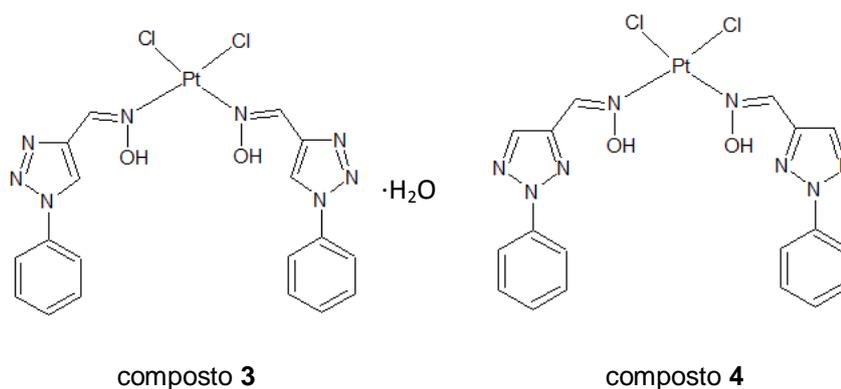


Figura 53. Estrutura proposta para os complexos de platina(II) com HL1 (**3**) e HL2 (**4**).

Os compostos complexos *cis*-[Pt(HL1)₂Cl₂].H₂O (**3**) e *cis*-[Pt(HL2)₂Cl₂] (**4**) sintetizados foram caracterizados por meio de técnicas como análise elementar de CHN, espectroscopia vibracional na região do infravermelho médio e afastado, termogravimetria e RMN de ¹⁹⁵Pt (apenas para **3**), complementadas por testes de condutividade e solubilidade. Os resultados obtidos são discutidos em seguida, a exceção dos dados de CHN já reportados na parte experimental do presente trabalho.

Devido ao fato de a platina ser um metal bastante inerte e a síntese dos complexos, ter em ambos os casos, sido realizada com os ligantes em suspensão, julgou-se mais conveniente processar as reações durante 3 dias, apesar de já ser verificada formação dos produtos após 24h. Optou-se por utilizar água como solvente, embora o ligante se mostrasse insolúvel nesta, a fim de evitar reações paralelas deste com o metal.

Os complexos de platina isolados se mostraram solúveis apenas em DMSO e DMF à temperatura ambiente, sendo o complexo **2** solúvel em menor grau neste último solvente.

6.1.1 Espectroscopia vibracional

As Figuras 54 e 55 representam os respectivos espectros vibracionais dos compostos **3** e **4** em estudo, obtidos na região do infravermelho médio. Uma comparação entre os espectros vibracionais destes complexos e os dos seus respectivos ligantes livres, *HL1* e *HL2*, na região do infravermelho afastado, pode ser observada nas Figuras 56 e 57. As características espectrais dos complexos são bastante próximas daquelas observadas em seus respectivos ligantes livres, sendo um indicativo de que estes se mantiveram íntegros após a complexação; porém, algumas absorções foram deslocadas em função da coordenação ao metal, conforme pode ser observado através do comparativo apresentado nas Tabelas 17 e 18. O surgimento de novas bandas na região do infravermelho afastado dos complexos permite a proposição dos átomos compõem a esfera de coordenação primária dos íons metálicos.

Na sequência segue a listagem completa de todas as absorções referentes a esses dois compostos, acompanhadas por uma breve discussão sobre as mudanças espectrais observadas.

(F) banda forte; (m) banda média; (f) banda fraca; (o) ombro:

Infravermelho médio

Complexo 3 (KBr, cm^{-1}): 3448 (F), 3187 (o), 3151 (o), 3122 (o), 2926 (o), 2858 (o); 2786 (o), 1621 (m), 1596 (F), 1500 (F), 1467 (m), 1422 (m), 1426 (m), 1363 (o), 1340 (f), 1320 (f), 1255 (m), 1204 (m), 1158 (f), 1130 (o), 1107 (o), 1097 (o), 1074 (f), 1041 (o), 1030 (m), 990 (m), 933 (f), 917 (o), 888 (f), 853 (m), 842 (m), 761 (F), 688 (f), 663 (f), 514 (o), 557 (f), 509 (f), 464 (f).

Complexo 4 (KBr, cm^{-1}): 3437 (m), 3135 (m), 3067 (m), 2918 (f), 2849 (f), 1596 (F); 1567 (m), 1495 (F), 1463 (m), 1434 (o), 1413 (m), 1386 (m), 1334 (F), 1309 (F), 1264 (m), 1228 (m), 1172 (m), 1105 (m), 1072 (m), 990 (F), 966 (F), 919 (m), 850 (F), 760 (F), 721 (m), 690 (F), 672 (F), 631 (f), 561 (f), 507 (m), 463 (f).

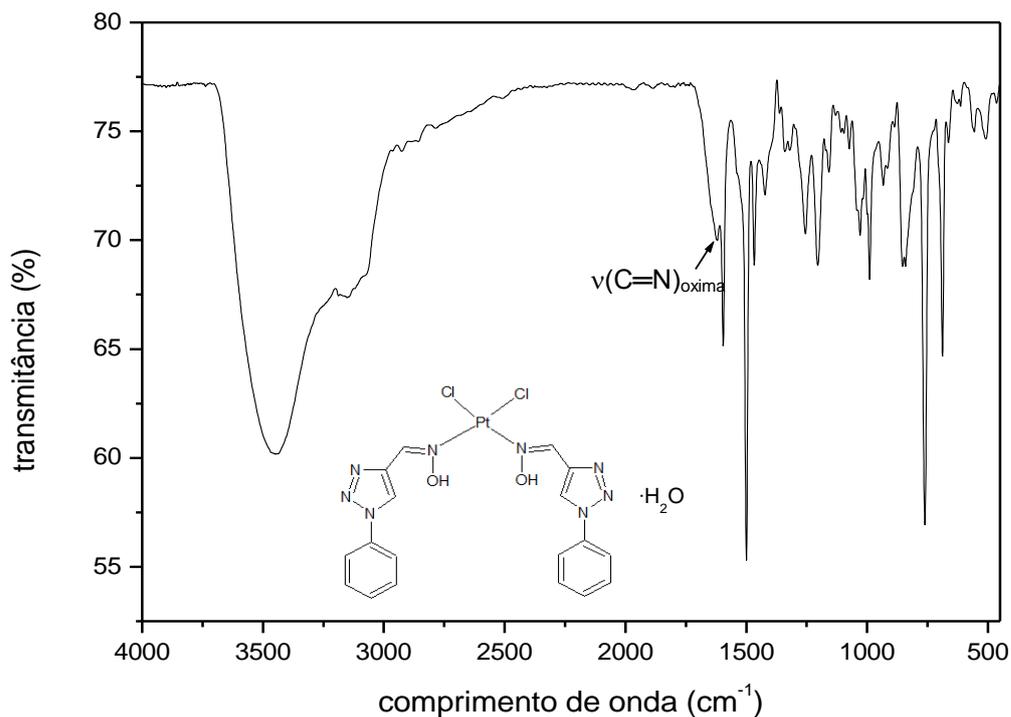


Figura 54. Espectro na região do IV médio do complexo **3** (amostragem: pastilha de KBr).

Tabela 17. Comparação entre as bandas do espectro de HL1 livre e seu respectivo complexo **3**

Atribuição	HL1 (cm ⁻¹)	Complexo 3 (cm ⁻¹)
$\nu(\text{O-H})_{\text{oxima}}$	3215	-
$\nu(\text{C=N})_{\text{oxima}}$	1650	1621
$\nu(\text{C=C})_{\text{triazol}} + \nu(\text{N=C-C})$	1542	1543
$\nu(\text{N=N}) + \delta(\text{C=C-N})$	1426, 1322	1426, 1320
$\nu(\text{N=N})$	1251	1255
$\nu(\text{N-O}) + \nu(\text{N-N})$	990, 933	990, 933

A absorção correspondente ao modo vibracional do grupamento C=N da oxima é consideravelmente afetada pela presença do íon metálico no composto **3**, sendo observada no espectro em 1621 cm⁻¹. O fato de a vibração que envolve o estiramento N-O não ser influenciada pela coordenação é um indício de que a ligação se dá através do átomo de nitrogênio da oxima, o que já era esperado

visto que a platina(II) forma ligações mais estáveis com átomos considerados macios.

Acredita-se que o triazol não participa da coordenação visto que, a banda referente ao estiramento $\nu(\text{N}=\text{N})$ do anel, assim como as demais absorções associadas a este grupamento não são afetadas pela coordenação ao íon metálico. A vibração correspondente ao $\nu(\text{O}-\text{H})$ da oxima parece estar encoberta pela banda larga que aparece em 3448 cm^{-1} , associada ao $\nu(\text{O}-\text{H})$ da molécula de água de hidratação presente no complexo, não observada no ligante livre.

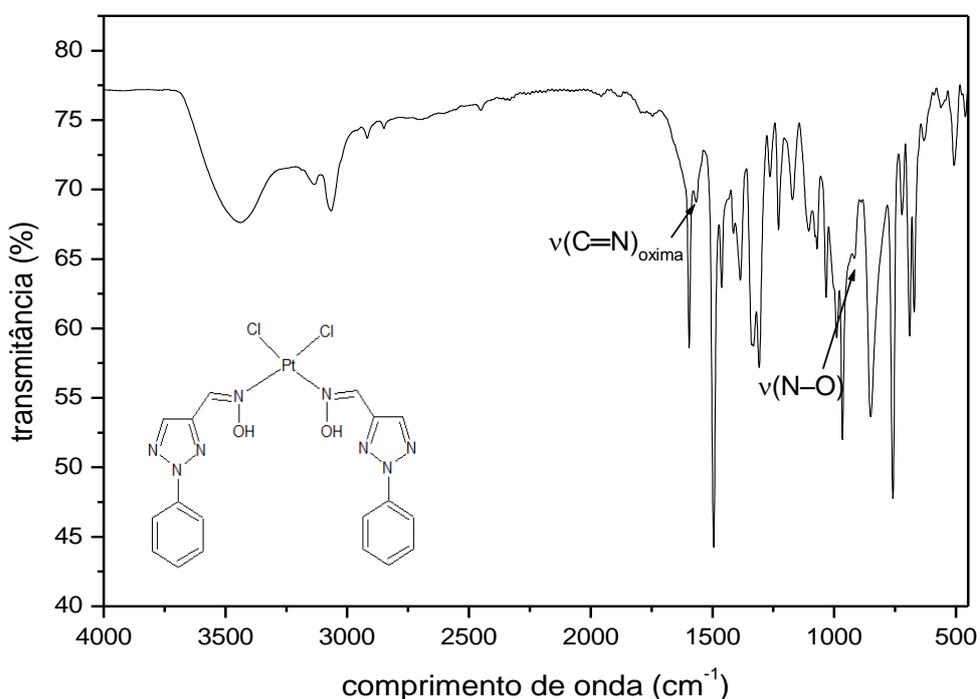


Figura 55. Espectro na região do IV médio do complexo **4** (amostragem: pastilha de KBr).

Tabela 18. Comparação entre as bandas do espectro de HL2 livre e seu respectivo complexo **4**

Atribuição	HL2 (cm^{-1})	Complexo 4 (cm^{-1})
$\nu(\text{O}-\text{H})$	3265	-
$\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{oxima}}$	1663	1567
$\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{triazol}}$	1446	1434
$\nu(\text{N}-\text{N}-\text{N})$	1231	1228
$\nu(\text{N}-\text{O})$	968	919

Um comportamento similar é esperado para o espectro do complexo **4**, visto que foi proposto que os compostos são isoestruturais, porém **4** parece ser mais afetado pela presença do metal que o complexo anterior. Um considerável deslocamento é observado para a banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ da oxima, que passa a ser observada no complexo em 1567 cm^{-1} , um deslocamento bem mais discreto é percebido para a vibração $\nu(\text{N}-\text{O})$, de modo que, acredita-se que coordenação assim como em **3** aconteça pelo átomo de nitrogênio do grupamento oxima. Um deslocamento muito pequeno em comparação do observado para o grupamento $\text{C}=\text{N}$ é observado para a banda de $\nu(\text{C}=\text{N})$ do triazol, de modo que, este não participa da coordenação. Assim como em **3** a absorção $\nu(\text{O}-\text{H})$ da oxima parece ser encoberta por uma banda larga em 3437 cm^{-1} , proveniente da umidade do composto.

Infravermelho afastado

Complexo 3 (polietileno, cm^{-1}): 689 (m), 662 (f), 626 (o), 616 (o), 560 (m), 510 (m), 477 (o), 462 (o), 341 (m), 280 (f), 252 (f), 221 (f), 190 (f), 152 (m), 130 (m), 109 (m), 89 (o), 82 (m), 66 (f), 54 (f), 42 (f).

Complexo 4 (polietileno, cm^{-1}): 690 (m), 671 (m), 631 (f), 614 (o), 562 (f), 548 (f), 507 (m), 460 (m), 426 (o), 403 (f), 376 (f), 346 (o), 329 (m), 305 (o), 266 (f), 242 (f), 217 (f), 192 (f), 172 (f), 148 (f), 128 (m), 109 (f), 84 (m), 60 (m), 35 (m).

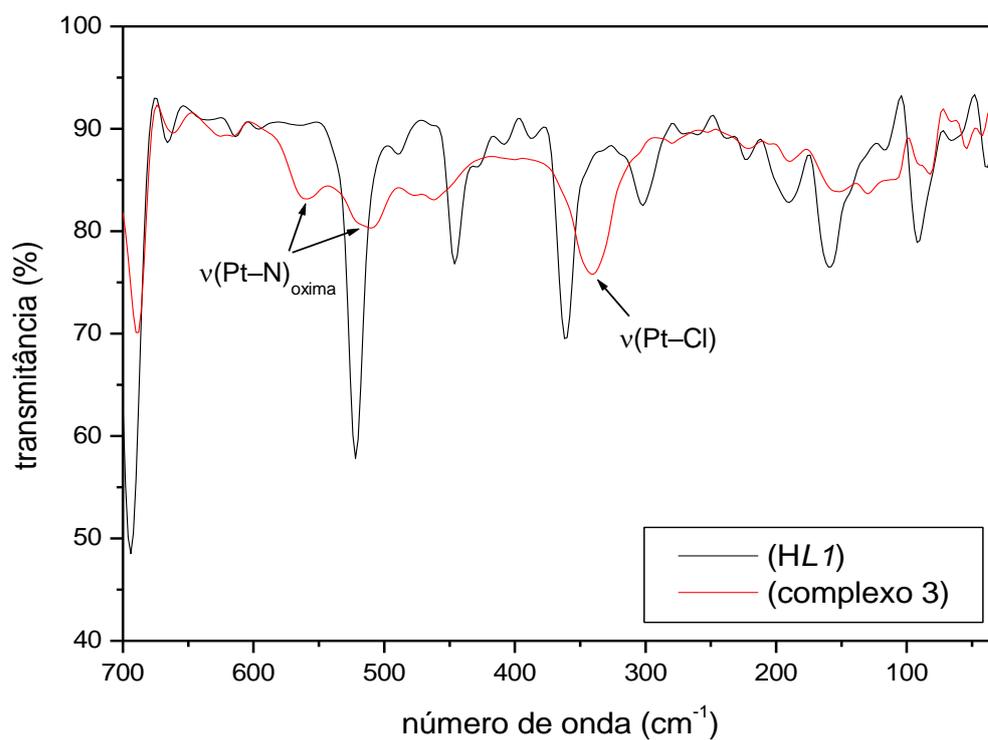


Figura 56. Comparativo entre os espectros de HL1 e do seu complexo de platina, **3**, na região do IV afastado (amostragem: polietileno).

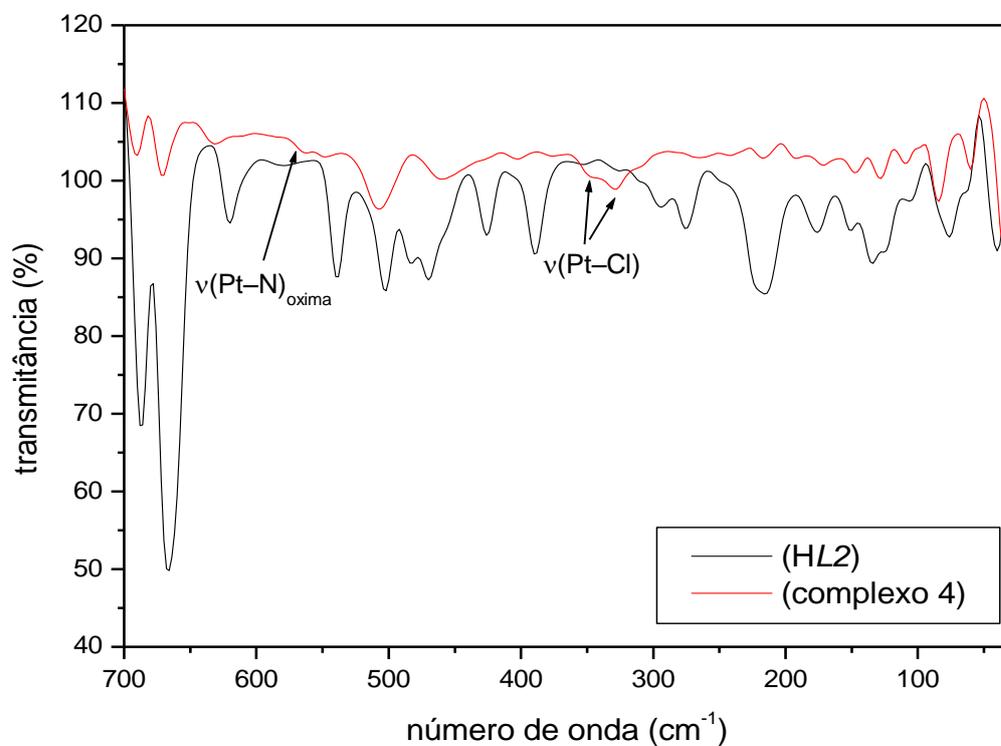


Figura 57. Comparativo entre os espectros de HL2 e do seu complexo de platina, **4**, na região do IV afastado (amostragem: polietileno).

A comparação dos espectros na região do infravermelho afastado dos complexos **3** e **4** com seus respectivos ligantes livres mostrou o surgimento de bandas novas de intensidade bastante considerável, associadas aos modos vibracionais da platina com as espécies a ela coordenadas. Para o complexo **3** foi verificado o surgimento de um par de bandas em 560 e 510 cm^{-1} , região normalmente atribuída a $\nu(\text{Pt-N})_{\text{oxima}}$, a duplicidade desta bandas é um indicativo de que os nitrogênios orientam-se segundo uma conformação *cis*. Para o complexo **4** também é esperado um par de bandas nesta região, porém devido à proximidade entre elas, estas acabam por acoplar-se de modo a originar uma única banda vista em 562 cm^{-1} .

O estiramento $\nu(\text{Pt-Cl})_{\text{terminal}}$ com *cis*- Cl_2 também dá origem a um par de bandas características, que aparecem acopladas para o complexo **3** dando origem a uma única banda alargada vista em 341 cm^{-1} , para o complexo **4** há um maior afastamento entre as absorções sendo possível verificar nitidamente duas bandas distintas em 346 e 329 cm^{-1} sendo correspondes aos modos simétrico e assimétrico, respectivamente.

6.1.2 Análise termogravimétrica

A curva TG do complexo **3** apresenta um maior número de etapas de decomposição que a curva obtida para o ligante livre, pois como este agora encontra-se preso ao metal, existe uma tendência a formar fragmentos menores. Ao todo foram verificadas três etapas de perda de massa, sendo a primeira perda localizada entre 20 e 145°C, característica da presença de solvente de hidratação na estrutura, sendo correspondente a 2,1% de sua massa, podendo ser atribuída a 1 molécula de H_2O de hidratação (teórico H_2O : 2,7%). O equivalente a 37,6% da massa total é perdido até 530°C, tendo o máximo ocorrido próximo a 320°C, a análise da derivada correspondente e esta segunda perda permite afirmar que esta na verdade é composta por três perdas menores. A última perda verificada se estende até 900°C, nenhum dos fragmentos formados foi estável assim como não foi verificado resíduo final dentro do intervalo de temperatura estudado.

De forma análoga ao composto anterior a curva TG do complexo **4** também apresenta um maior número de etapas de termodecomposição que seu

respectivo ligante. Para este composto são observadas ao todo cinco etapas de decomposição, onde a primeira perda tem início já em 19°C e se estende até aproximadamente 130°C, sendo equivalente a 0,7% de sua massa total. A segunda etapa, correspondente a 16,0% prossegue até 235°C. As etapas seguintes ocorrem nos intervalos entre 235-336°C, 336-500°C, 500-890°C, sendo equivalentes a 16,0%, 9,0% e 26,0%, respectivamente, não tendo sido verificada estabilização ao final da curva TG.

As curvas TG, acompanhadas da primeira derivada seguem representadas nas Figuras 58 e 59 abaixo. Também é apresentada, para **3**, uma tabela (Tabela 19) contendo todas as perdas correspondente a este composto com respectivas massas correspondentes.

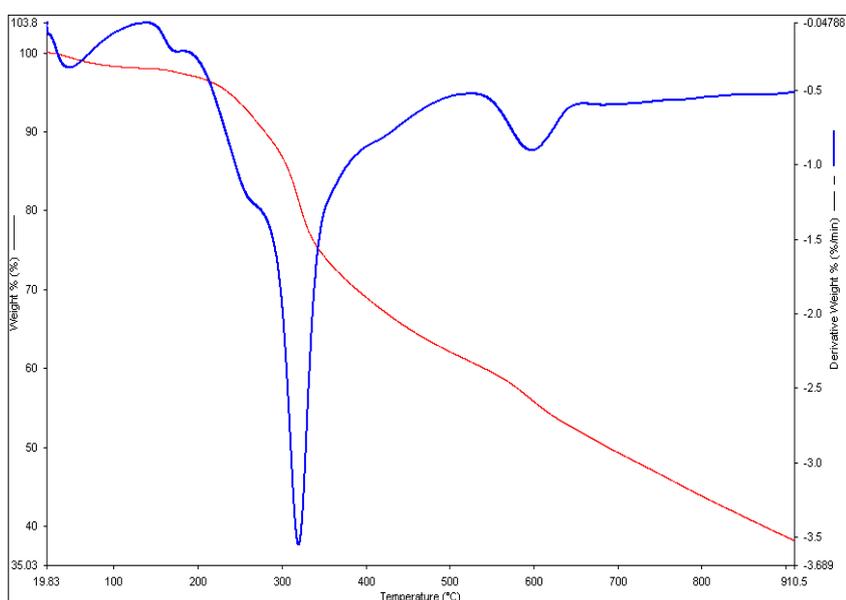


Figura 58. Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do complexo **3**, em atmosfera de nitrogênio, sob taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

Tabela 19. Análise termogravimétrica do composto **3**

Etapa	ΔT ($^{\circ}\text{C}$)	Perda	Massa	Atribuições (fragmentos)
		Experimental (teórica) (%)	experimental (calc.) (g)	
1	20-145	2,1	13,9 (18,0)	1 H ₂ O
2	145-530	37,6	248,3	-
3	530-900	22,2	146,6	-

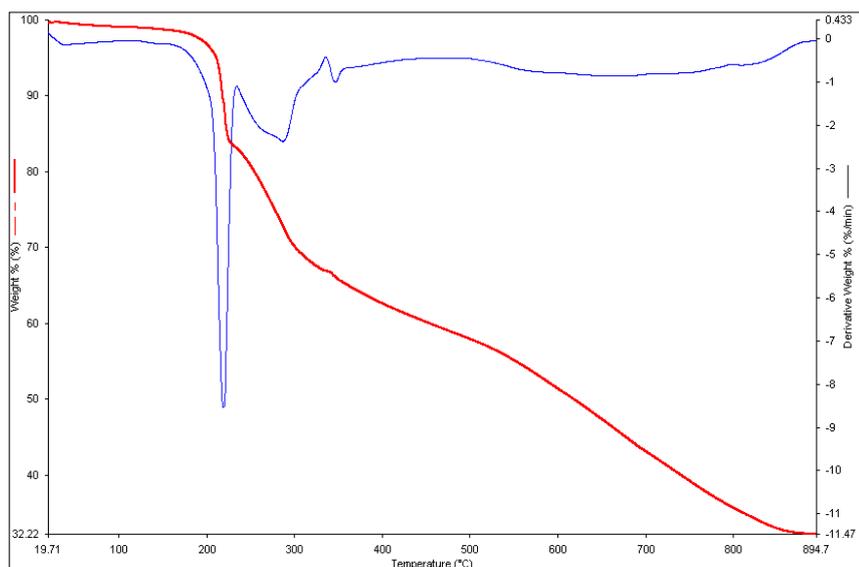


Figura 59. Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do complexo **4**, em atmosfera de nitrogênio, sob taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

6.1.3 Medida da condutividade

Metodologia similar à empregada aos complexos de cobre(II) descritos no capítulo anterior, na qual a condutividade molar dos compostos foi medida a partir de uma solução $10^{-3}\text{ mol L}^{-1}$ em dimetilformamida (DMF), foi aplicada aos complexos **3** e **4**.

Os parâmetros de condutividade encontrados para os compostos em estudo indicam que ambos comportam-se como não-eletrólitos no referido solvente, tomando por base os valores de condutividade molar descritos Geary. [117] Medidas realizadas após uma semana em solução mostraram resultados que levam à mesma conclusão, indicando que os complexos são estáveis em solução de DMF.

6.1.4 Ressonância magnética nuclear de platina

Na Figura 60, é apresentado o espectro de RMN de ^{195}Pt do complexo **3** em solução de $\text{DMSO-}d_6$.

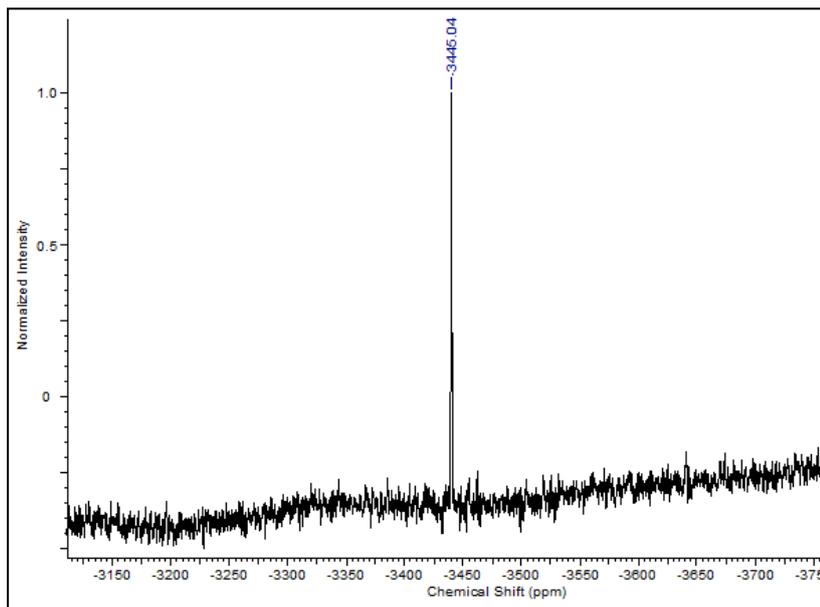


Figura 60. Espectro de RMN de ^{195}Pt para o complexo **3** em solução de DMSO, a 25 °C.

O valor do deslocamento químico está associado à natureza dos ligantes que compõem a esfera de coordenação da platina e também ao estado de oxidação desta. De forma geral, complexos de platina(II) apresentam sinais a frequências mais baixas quando comparados àqueles de platina(IV). [119] No caso do composto **3**, a presença de um único sinal a -3445 ppm é um indicativo da existência de apenas um núcleo de platina em solução, isto é, uma única espécie. O deslocamento químico observado sugere que houve solvólise parcial do complexo **3**, com uma ou duas moléculas de DMSO ocupando as posições de coordenação que eram originalmente dos cloretos.

6.1.5 Modelagem molecular

Buscando determinar a conformação mais estável, para, a partir desta, obter parâmetros estruturais teóricos de modo a permitir a realização de um estudo espectroscópico vibracional mais detalhado, cálculos de modelagem computacional em fase gás foram realizados para complexos de platina **3** e **4**, nos quais foi empregada a teoria do funcional da densidade com o conjunto de bases LANL2DZ no funcional B3LYP, [107] tendo sido aplicado fator de correção igual a 0,961. [113] Metodologia análoga à empregada para os cálculos dos ligantes e do complexo **2** foi aplicada aos complexos de platina, na qual a

comparação entre os espectros vibracionais teóricos e experimentais permitiu a determinação da estrutura mais estável para os compostos em estudo.

É importante lembrar que, nos cálculos teóricos dos complexos em fase gás, não é levada em consideração a presença de solvente de hidratação, observada pela TG dos complexos, bem como possíveis interações deste com os ligantes e até mesmo interações de natureza intramolecular, também vale ressaltar que no ambiente de vácuo a molécula é simulada como se estivesse isolada; porém, no estado sólido, condição em que o espectro experimental é obtido, a molécula encontra-se empacotada em uma rede cristalina, de modo que, apesar das pequenas discrepâncias observadas, as otimizações obtidas representam bons modelos para descrever o comportamento dos complexos em estudo. As conformações mais estáveis encontradas para os complexos **3** e **4**, são apresentadas nas Figuras 61 e 63, seguidas pela representação de suas esferas de coordenação (Figuras 62 e 64). Nas Tabelas 20 e 23 é apresentado um comparativo entre os espectros vibracionais experimentais e teóricos dos compostos em estudo. Distâncias interatômicas e ângulos de ligação da esfera de coordenação do metal seguem descritas nas Tabelas 21, 22, 24 e 25.

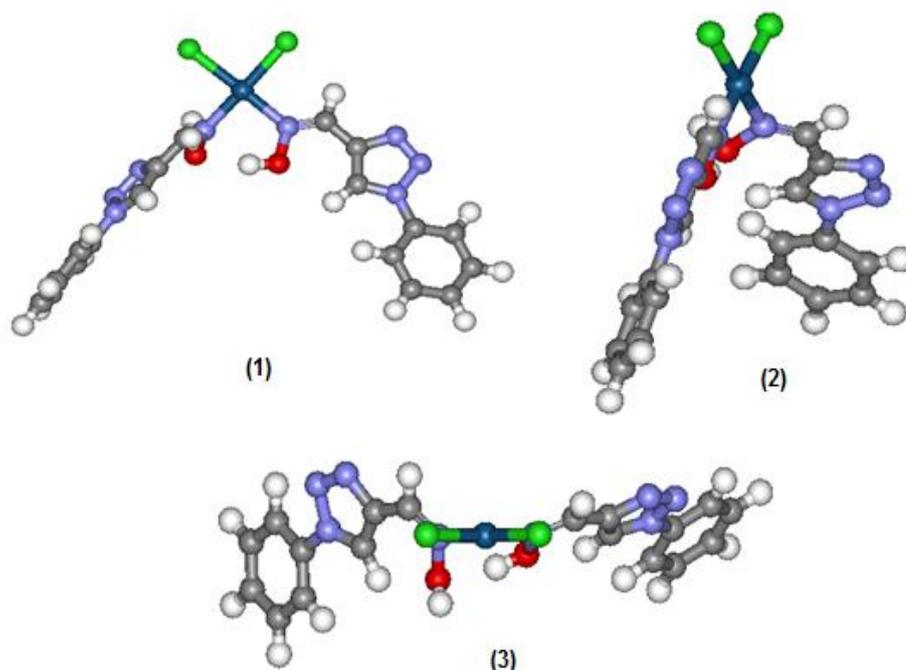


Figura 61. Estrutura em fase gás para o complexo **3** (nível teórico B3LYP/LANL2DZ), visão frontal (1), visão lateral (2), visão superior (3).

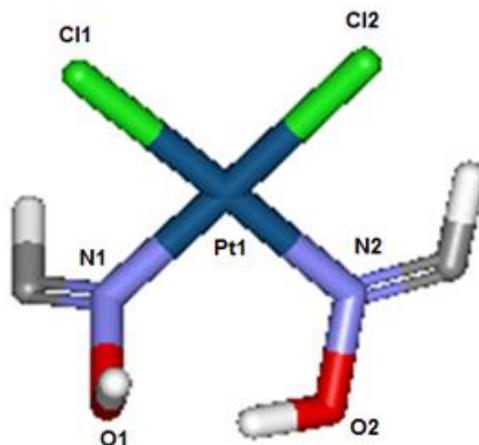


Figura 62. Esfera de coordenação primária do complexo **3** com átomos numerados.

Tabela 20. Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para o complexo **3**

Atribuição	Valor experimental (cm^{-1})	Valor teórico (cm^{-1})
$\nu(\text{O-H})$	-	3379
$\nu(\text{C=N})_{\text{oxima}}$	1621	1635
$\nu(\text{N=N})$	1255	1250
$\nu(\text{N-O}) + \nu(\text{N-N})$	990, 933	893, 876
$\nu(\text{Pt-N})_{\text{oxima,s}}$	560	636
$\nu(\text{Pt-N})_{\text{oxima, ass}}$	510	632
$\nu(\text{Pt-Cl})_{\text{terminal,s}}$	341	327
$\nu(\text{Pt-Cl})_{\text{terminal, ass}}$	341	319

s: simétrico; ass: assimétrico

Tabela 21. Distâncias interatômicas selecionadas para os átomos do complexo **3**

Ligação	Distâncias interatômicas (Å)
Pt1–Cl1	2,39
Pt1–Cl2	2,39
Pt1–N1	2,02
Pt1–N2	2,07

Tabela 22. Principais ângulos de ligação calculados para os átomos que compõem a esfera de coordenação primária do complexo **3**

Ligação	Ângulos (°)
Cl1–Pt1–N1	86,73
N1–Pt1–N2	91,72
N2–Pt1–Cl2	89,72
Cl1–Pt1–Cl2	91,82
Cl1–Pt1–N2	178,28
Cl2–Pt1–N1	178,51

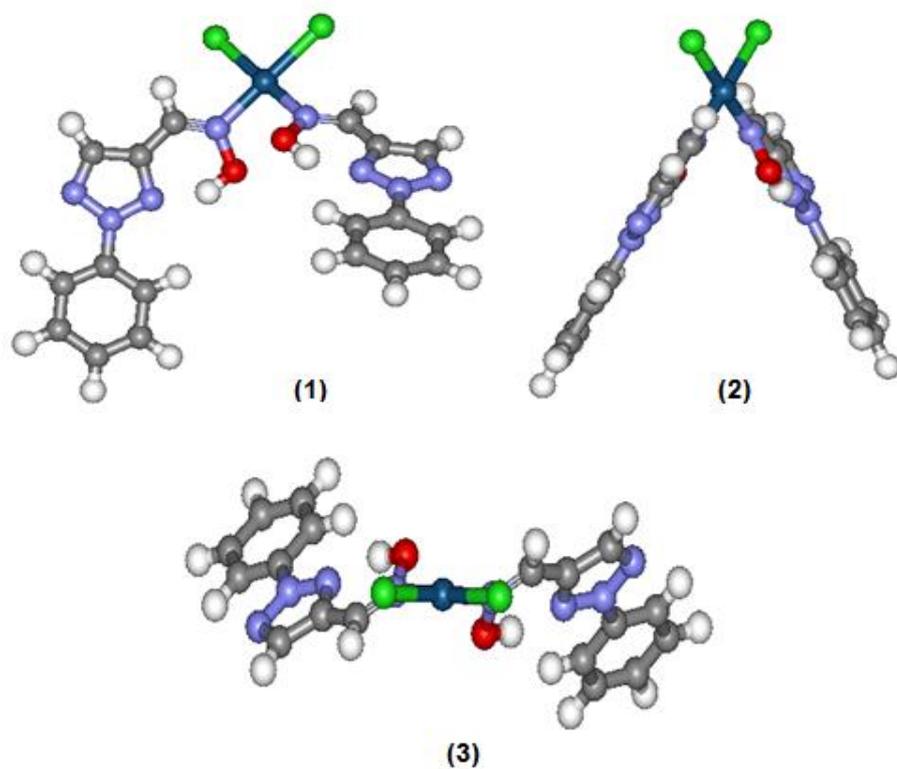


Figura 63. Estrutura em fase gás para o complexo **4** (nível teórico B3LYP/LANL2DZ), visão frontal (1), visão lateral (2), visão superior (3).

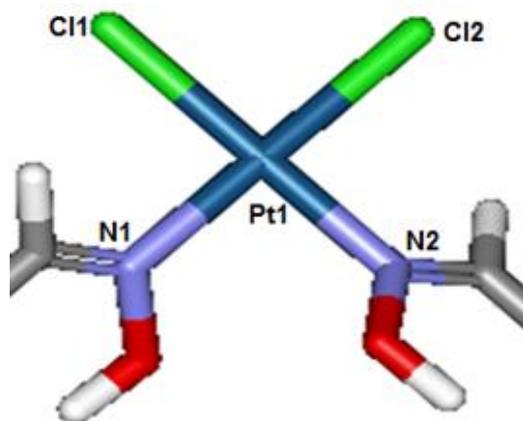


Figura 64. Esfera de coordenação primária do complexo **4**, com átomos numerados.

Tabela 23. Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para o complexo **4**

Atribuição	Valor experimental (cm⁻¹)	Valor teórico (cm⁻¹)
$\nu(\text{O-H})_s$	-	2997
$\nu(\text{C=N})_{\text{oxima}}$	1567	1586
$\nu(\text{C=N})_{\text{triazol}}$	1434	1447
$\nu(\text{N-O})$	919	948
$\nu(\text{Pt-N})_s$	562	648
$\nu(\text{Pt-N})_{\text{ass}}$	562	643
$\nu(\text{Pt-Cl})_s$	346	325
$\nu(\text{Pt-N})_{\text{ass}}$	329	312

s: simétrico; ass: assimétrico

Tabela 24. Distâncias interatômicas selecionadas para os átomos do complexo **4**

Ligação	Distâncias interatômicas (Å)
Pt1-Cl1	2,40
Pt1-Cl2	2,40
Pt1-N1	2,03
Pt1-N2	2,03

Tabela 25. Principais ângulos de ligação calculados para os átomos que compõem a esfera de coordenação primária do complexo **4**

Ligação	Ângulos (°)
Cl1–Pt1–N1	88,43
N1–Pt1–N2	91,84
N2–Pt1–Cl2	88,43
Cl1–Pt1–Cl2	91,31
Cl1–Pt1–N2	178,98
Cl2–Pt1–N1	178,98

No espectro do composto **3** foi observada discrepância em relação ao modo vibracional $\nu(\text{N-O})$ quando comparado ao valor experimental, o que já era esperado, visto que, no cálculo não é considerada a presença da água de hidratação presente na estrutura da molécula. Foram observados, em ambos os casos, diferenças significantes com relação os modos vibracionais de estiramento $\nu(\text{Pt-N})$, o que se deve ao fato de que na simulação esta absorção aparece acoplada à vários modos vibracionais de toda a molécula, liberdade vibracional que não seria experimentada no estado sólido, no qual a molécula encontra-se empacotada. Para o composto **4** é prevista separação igual 5 cm^{-1} entre os modos simétrico e assimétrico, de modo que ao considerar o erro intrínseco a análise seria prevista uma única banda como observado no espectro experimental, caso semelhante é observado em relação a vibração $\nu(\text{Pt-Cl})_{\text{terminal}}$ no complexo **3**, em que dada a proximidade das bandas do espectro teórico, é observada apenas uma única banda em 341 cm^{-1} no espectro experimental.

A estrutura otimizada em ambos os casos, mostra compostos mononucleares, tendo um íon platina(II) como espécie central. Os ângulos de ligação observados sugerem que este obedece a uma geometria muito próxima a quadrática plana. Dois ligantes coordenam-se de forma monodentada e simétrica ao centro de platina, que tem os nitrogênios das oximas como átomos doadores. Dois cloretos completam a esfera de coordenação primária do metal e

garantem a neutralidade do complexo, estes assim como os nitrogênios oxímicos estão dispostos conforme uma configuração relativa *cis*.

6.1.6

Ensaio de citotoxicidade dos complexos de platina(II) por exclusão com azul de Trypan

As concentrações nas quais os complexos são capazes de inibir o crescimento de 50% das células tumorais, parâmetro conhecido como IC₅₀, seguem representadas na Tabela 26. Os complexos **3** e **4** demonstraram a mesma citotoxicidade frente a linhagem tumoral K562 considerada, sendo aproximadamente duas vezes menos ativos que a droga padrão de referência cisplatina, mas cinco vezes mais ativos que a carboplatina, também comumente utilizada no tratamento de neoplasias.

Tabela 26. Valores de IC₅₀ contra a linhagem de células leucêmicas K562 para os complexos **3**, **4**, e para as drogas de referência cisplatina e carboplatina

Compostos	IC ₅₀ (μmol L ⁻¹ ± s.d.)
3	3,9 ± 0,4
4	3,9 ± 0,4
cisplatina	2,3*
carboplatina	20,5*

* Ref. 120