



# UFAL

INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA

**SÍNTESE DE COMPLEXOS ORGANOMETÁLICOS DE PALÁDIO(II)  
DERIVADOS DO DIAZEPAM E REATIVIDADE FRENTE A REAÇÕES  
DE INSERÇÃO DE ALCINOS**

**Artur Vieira da Silva**

**Universidade Federal de Alagoas**

**Campus A. C. Simões  
Tabuleiro do Martins  
57072-970 - Maceió-AL**

**ARTUR VIEIRA DA SILVA**

**SÍNTESE DE COMPLEXOS ORGANOMETÁLICOS DE PALÁDIO(II)  
DERIVADOS DO DIAZEPAM E REATIVIDADE FRENTE A REAÇÕES  
DE INSERÇÃO DE ALCINOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia, Área Química Inorgânica, Linha de pesquisa Química Biológica e Medicinal, da Universidade Federal de Alagoas como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Química.

**Orientador: Prof. Dr. Mario Roberto Meneghetti**  
**Coorientador: Prof. Dr. Thiago Mendonça de Aquino**

**Maceió**

**2018**

**Catálogo na fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**

Bibliotecária Responsável: Helena Cristina Pimentel do Vale CRB4 - 661

S586s Silva, Artur Vieira da.  
Síntese de complexos organometálicos de paládio (II) derivados do Diazepam e reatividade frente a reações de inserção de alcinos / Artur Vieira da Silva. – 2018.  
114 f. : il.

Orientador: Mario Roberto Meneghetti.  
Coorientador: Thiago Mendonça de Aquino.  
Dissertação (mestrado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, 2018.

Bibliografia: f. 84-87.  
Apêndices: f. 88-100.

1. Complexos benzodiazepínicos. 2. Paladaciclos. 3. Inserção de alcinos em ligações Pd-C. I. Título.

CDU: 546.98:615.31



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E  
BIOTECNOLOGIA

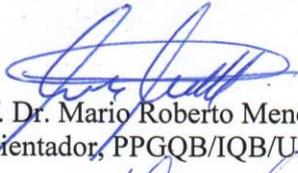


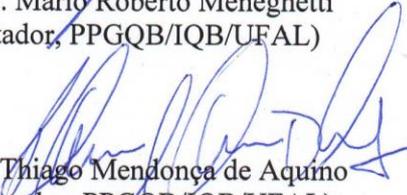
BR 104 Km14, Campus A. C. Simões  
Cidade Universitária, Tabuleiro dos Martins  
57072-970, Maceió-AL, Brasil  
Fone/Fax: (82) 3214-1144  
email: ppgqb.ufal@gmail.com

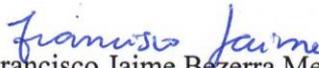
FOLHA DE APROVAÇÃO

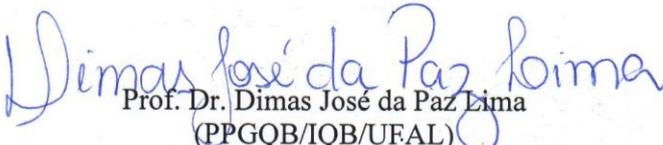
Membros da comissão julgadora da defesa de dissertação de mestrado de **Artur Vieira da Silva**, intitulada: “Síntese e caracterização de complexos organometálicos de paládio(II) derivados do diazepam e reatividade frente a reações de inserção de alcinos”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, no dia 26 de janeiro de 2018, às 14h, na Sala de Aulas do PPGQB/IQB/UFAL.

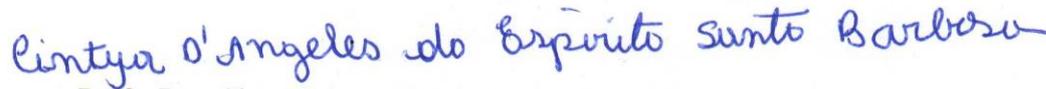
COMISSÃO JULGADORA

  
Prof. Dr. Mario Roberto Meneghetti  
(Orientador, PPGQB/IQB/UFAL)

  
Prof. Dr. Thiago Mendonça de Aquino  
(Coorientador, PPGQB/IQB/UFAL)

  
Prof. Dr. Francisco Jaime Bezerra Mendonça Júnior  
(UEPB/CCBS)

  
Prof. Dr. Dimas José da Paz Lima  
(PPGQB/IQB/UFAL)

  
Prof. Dra. Cintya D'Angeles do Espírito Santo Barbosa  
(IQB/UFAL)

Dedico essa dissertação aos meus pais, Josué e Iêlda, aos meus irmãos, Amanda e Anderson, e a minha sobrinha, Maria Clara, que tem sido uma bênção de Deus em nossa família.

## AGRADECIMENTOS

A **Deus**, pela sua infinita misericórdia e bondade em minha vida;

Aos meus pais, **Josué Vieira e Silva e Iêlda Moreira da Silva**, pelo apoio incondicional durante a realização deste mestrado, e meus irmãos, **Amanda Vieira da Silva e Anderson Vieira da Silva**, por contribuírem indiretamente com este trabalho;

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Mario Roberto Meneghetti**, que com muita competência soube me orientar, ensinar, corrigir e incentivar a buscar o novo, fazendo parte da construção do conhecimento;

Ao meu coorientador, **Prof. Dr. Thiago Mendonça de Aquino**, por ter aceitado me coorientar e auxílio nas análises dos complexos;

Aos professores, **Dr. Dimas José da Paz Lima, Dr. Francisco Jaime Bezerra Mendonça Júnior e Dra. Cintya D' Angeles do Espírito Santo Barbosa**, por aceitarem fazer parte da banca de defesa, contribuindo para a consolidação desse trabalho;

Aos professores, **Dr. Dimas José da Paz Lima e Dra. Ana Soraya Lima Barbosa**, por aceitarem fazer parte da banca de qualificação, pelas contribuições valiosas para o aprimoramento das sínteses e caracterizações dos compostos;

À **Dra. Walleska Bismaida Zacarias Galvão Barros Correia**, por sua amizade e contribuição nos procedimentos de síntese e caracterizações, por tudo que aprendi durante o período de realização do mestrado;

Ao **Prof. Dr. Edson de Souza Bento** e aos componentes do Núcleo de Análise e Pesquisa em Ressonância Magnética Nuclear (NAPRMN) da UFAL, em especial o técnico **Dr. Adilson Rodrigues Sabino**, por contribuírem com a caracterização dos complexos;

À Central Analítica da Universidade de São Paulo, também por contribuírem com a caracterização dos complexos;

Aos meus amigos de profissão, professores da Escola Estadual Padre Aurélio Góis, no município de Junqueiro/Alagoas, pelo imenso incentivo e compreensão para a consolidação deste trabalho;

À doutoranda e amiga pessoal, **Roberta Anjos de Jesus**, pelas análises de Espectroscopia na Região do Infravermelho Médio e discussões das mesmas;

A todos os integrantes do Grupo de Catálise e Reatividade Química, GCaR, em especial **Daniele Costa Souza Barros, Tiago Gomes dos Santos e Douglas Rozendo da Silva** pelas discussões, momentos de descontração e ajuda durante o mestrado;

Aos integrantes do GCaR, doutorandos **Cristian José Giertyas** e **Débora Soares da Silva**, pelas análises de Espectrometria de massas;

Às professoras, **Dra. Simoni Margareti Plentz Meneghetti** e **Dra. Isis Martins Figueiredo**, pelo acompanhamento semestral das atividades do mestrado, contribuindo com sugestões e conselhos, apoiando e incentivando sempre;

Ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia do Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas (PPGQB/IQB/UFAL), pela oportunidade de realização do mestrado;

A todos os professores do PPGQB/IQB/UFAL pela contribuição de minha formação acadêmica e profissional;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), pelo apoio financeiro.

## RESUMO

Neste trabalho foi realizada a inserção de alcinos em complexos organometálicos diazepam-paládio(II). O diazepam foi escolhido como ligante tendo em vista ser um fármaco com potencial bioativo já conhecido e passível de sofrer reações de complexação com metais. Para isso, utilizou-se cloreto de paládio(II) como fonte do metal para sintetizar os dímeros: [(DZP)PdCl]<sub>2</sub>, *bis*[2-{(7-cloro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzodiazepin-5-il)fenil-κ<sup>2</sup>-C,N}-μ<sub>2</sub>-cloropaládio(II)] e o [(DZP)PdI]<sub>2</sub>, *bis*[2-{(7-cloro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzodiazepin-5-il)fenil-κ<sup>2</sup>-C,N}-μ<sub>2</sub>-iodopaládio(II)], sendo este último sintetizado através de metátese halogênica a partir do [(DZP)PdCl]<sub>2</sub>. Também foram sintetizados os correspondentes monômeros a partir da adição de piridina, formando o [(DZP)PdClPy] e o [(DZP)PdIPy]. A reatividade dos dímeros frente a reações de inserção foi avaliada com os alcinos metil fenilpropiolato (MPP) e dimetil acetilenodicarboxilato (DMAD) na proporção de 1:2 de dímero:alcino. Vale ressaltar que o MPP também foi testado em reação de di-inserção na proporção de 1:4 dímero:alcino. Os complexos foram caracterizados por RMN, espectrometria na região do infravermelho médio, espectroscopia de massas e análise elementar. A metátese do cloro pelo iodo aumentou a reatividade do complexo gerado, uma vez que a ligação Pd-C ficou mais polarizada no dímero com iodo, além de ter aumentado a solubilidade do mesmo no meio reacional. Foi possível inserir até duas moléculas de alcino em cada paladaciclo (di-inserção), entretanto, mais caracterizações precisam ser realizadas a fim de elucidar de forma mais conclusiva a regioseletividade da inserção quando a mesma se trata de alcinos dissimétricos como o MPP, por exemplo. Nos complexos obtidos por monoinserção, [(DZP)PdI(DMAD)]<sub>2</sub> e [(DZP)PdI(MPP)]<sub>2</sub>, é possível identificar alterações significativas nos sinais de RMN, cujos dados comprovam a inserção dos respectivos alcinos. Para o composto sintetizado por di-inserção, “DZP(MPP)<sub>2</sub>”, verificou-se a possível descoordenação do metal durante a reação e conseqüentemente a formação de um composto orgânico catiônico derivado do diazepam. O alcino MPP mostrou-se mais reativo que o DMAD, o que já era previsto, uma vez que este último é um alcino simétrico, diminuindo a polaridade da ligação entre os carbonos acetilênicos. Por fim, a partir dos resultados obtidos, é possível informar que foram obtidos complexos organometálicos diazepam-paládio(II) a partir de reações de ativação C-H, assim como realizar inserções de alcinos entre a ligação Pd-C do paladaciclo, aumentando as possibilidades que a química inorgânica medicinal possui de planejar e sintetizar metalofármacos.

**Palavras-chave:** Complexos benzodiazepínicos; paladaciclos; inserção de alcinos em ligações Pd-C.

## ABSTRACT

In this present work, we investigated the possibility of performing alkyne insertions in organometallic diazepam-palladium(II) complexes. Diazepam was chosen as a ligand in due to its well known bioactive potential and its ability to coordinate with metals. Palladium(II) chloride was used as metal source to synthesize the dimers: [(DZP)PdCl]<sub>2</sub>, *bis*[2-{(7-chloro-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzodiazepin-5-yl)phenyl-κ<sup>2</sup>-C,N}-μ<sub>2</sub>-chloropalladium(II)] and [(DZP)PdI]<sub>2</sub>, *bis*[2-{(7-chloro-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzodiazepin-5-yl)phenyl-κ<sup>2</sup>-C,N}-μ<sub>2</sub>-iodopalladium(II)], this last one was synthesized by halogenic metathesis from [(DZP)PdCl]<sub>2</sub>. The corresponding monomers were synthesized from the addition of pyridine to the dimers, producing [(DZP)PdClPy] and [(DZP)PdIPy]. The reactivity of the dimers face to the insertion reactions was evaluated by using the alkynes methylphenylpropiolate (MPP) and dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) in a 1:2 ratio of dimer:alkyne. MPP was also tested in di-insertion reaction in a 1:4 ratio of dimer:alkyne. The complexes were characterized by NMR, infrared spectrometry, mass spectroscopy and elemental analysis. The chlorine-iodine metastasis increased the reactivity of the dimer complex, since the Pd-C bond became more polarized in the dimer bearing iodine. In addition, this process increases the formed complex solubility in the reaction medium. It has been possible to perform a double insertion of the alkyne molecule in each palladium centre. However, this study demands additional characterizations in order to elucidate the regioselectivity of the insertion when the dimer is treated with dissymmetric alkynes such as MPP. In the complexes obtained by monoinsertion, [(DZP)PdI(DMAD)]<sub>2</sub> and [(DZP)PdI(MPP)]<sub>2</sub>, it was possible to identify significant changes in the NMR signals which reveals the insertion of the respective alkynes. For the compound synthesized by insertion, “DZP(MPP)<sub>2</sub>”, the decoordination of the metal was verified during the reaction and consequently the formation of an organic compound derived from diazepam. The MPP alkyne showed to be more reactive than DMAD, which was already predicted, since the DMAD is a symmetric alkyne, decreasing the polarity of the bond between the acetylenic carbons. Finally, from the obtained data, it is possible to note that the organometallic diazepam-palladium(II) complexes were obtained from CH activation reactions, as well as it was possible to perform insertions of alkynes in the Pd-C of the palladacycle, increasing the possibilities of planning and synthesizing new metallo-drugs by the inorganic medicinal chemistry.

**Keywords:** Benzodiazepine complexes; paladacycles; insertion of alkynes into Pd-C bonds.

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 4.1	Síntese do [(DZP)PdCl] <sub>2</sub>	42
Esquema 4.2	Síntese do [(DZP)PdI] <sub>2</sub>	43
Esquema 4.3	Síntese do [(DZP)PdClPy]	44
Esquema 4.4	Síntese do [(DZP)PdI(DMAD)] <sub>2</sub>	45
Esquema 4.5	Síntese do [(DZP)PdI(MPP)] <sub>2</sub>	46
Esquema 4.6	Síntese do “DZP(MPP) <sub>2</sub> ”	47
Esquema 5.1	Mecanismo de ativação C-H	51
Esquema 5.2	Rota de monoinserção de alcinos na ligação Pd-C	52
Esquema 5.3	Rota de di-inserção de alcinos na ligação Pd-C	53
Esquema 5.4	Possível estrutura obtida após rearranjo do composto após a descomplexação do paládio(II), “DZP(MPP) <sub>2</sub> ”	65

## LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1	Estrutura do cisplatina (1), estrutura genérica dos tiossemicarbazonas (2) e estrutura dos complexos de paládio (3), M = Pd(II) e platina, M = Pt(II) com fenilacetaldéido tiossemicarbazona.	27
Figura 3.2	Estrutura química de alguns metalofármacos.	28
Figura 3.3	Localização do paládio na Tabela Periódica.	30
Figura 3.4	Reações de ciclopaladação do diazepam na presença de sais de paládio(II), formando [(DZP)PdCl] <sub>2</sub> e [(DZP)PdOAc] <sub>2</sub> .	31
Figura 3.5	Mono e di-inserção de alcinos.	34
Figura 3.6	Sínteses realizadas por monoinserções.	34
Figura 3.7	Reações com alcinos.	35
Figura 3.8	Reações de inserção em paladaciclos contendo enxofre.	36
Figura 3.9	Reação de di-inserção com fenilacetileno.	37
Figura 3.10	Compostos sintetizados por mono e di-inserção.	37
Figura 5.1	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do DIAZEPAM em CDCl <sub>3</sub> .	55
Figura 5.2	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do [(DZP)PdCl] <sub>2</sub> em DMSO-d <sub>6</sub> .	56
Figura 5.3	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do [(DZP)PdI] <sub>2</sub> em DMSO-d <sub>6</sub> .	57
Figura 5.4	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do [(DZP)PdClIPy] em CDCl <sub>3</sub> .	59
Figura 5.5	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do [(DZP)PdIPy] em CDCl <sub>3</sub> .	60
Figura 5.6	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do [(DZP)PdI(DMAD)] <sub>2</sub> em CDCl <sub>3</sub> .	63
Figura 5.7	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do [(DZP)PdI(MPP)] <sub>2</sub> em CDCl <sub>3</sub> .	64

Figura 5.8	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do “DZP(MPP) $_2$ ” em $\text{CDCl}_3$ .	66
Figura 5.9	Acompanhamento da reação do dímero $[(\text{DZP})\text{PdI}]_2$ com metil fenilpropiolato por RMN de $^1\text{H}$ (solvente $\text{CDCl}_3$ ) durante 24 horas.	69
Figura 5.10	Experimento COSY do $[(\text{DZP})\text{PdCl}]_2$ em $\text{DMSO-d}_6$ .	71
Figura 5.11	Experimento COSY do $[(\text{DZP})\text{PdI}]_2$ em $\text{DMSO-d}_6$ .	72
Figura 5.12	Experimentos COSY dos complexos obtidos por monoinserção - $[(\text{DZP})\text{PdI}(\text{DMAD})]_2$ e $[(\text{DZP})\text{PdI}(\text{MPP})]_2$ em $\text{CDCl}_3$ .	73
Figura 5.13	Experimentos COSY do composto obtido por di-inserção – “DZP(MPP) $_2$ ” em $\text{CDCl}_3$ .	74
Figura 5.14	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do DIAZEPAM em $\text{CDCl}_3$ .	76
Figura 5.15	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do $[(\text{DZP})\text{PdCl}]_2$ em $\text{DMSO-d}_6$ .	77
Figura 5.16	Espectro APT do $[(\text{DZP})\text{PdI}]_2$ em $\text{CDCl}_3$ .	78
Figura 5.17	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do $[(\text{DZP})\text{PdClPy}]$ em $\text{CDCl}_3$ .	79
Figura 5.18	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do $[(\text{DZP})\text{PdIPy}]$ em $\text{CDCl}_3$ .	80
Figura 5.19	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do $[(\text{DZP})\text{PdI}(\text{DMAD})]_2$ em $\text{CDCl}_3$ .	81

## LISTA DE QUADROS

Quadro 3.1	Usos medicinais de alguns metais complexados em compostos orgânicos.	26
Quadro 3.2	Algumas propriedades atômicas e físicas do paládio.	29
Quadro 3.3	Complexos de paládio derivados de benzodiazepínicos.	30
Quadro 4.1	Locais de realização das atividades experimentais.	39
Quadro 4.2	Procedência e fórmula molecular dos reagentes e solventes.	40

## LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1	RMN de $^1\text{H}$ do $[(\text{DZP})\text{PdCl}]_2$ com piridina deuterada, em $\text{CDCl}_3$	61
Tabela 5.2	RMN de $^1\text{H}$ do $[(\text{DZP})\text{PdI}]_2$ com piridina deuterada, em $\text{CDCl}_3$	61
Tabela 5.3	Principais deslocamentos de carbono nos complexos sintetizados	75
Tabela 5.4	Principais bandas dos compostos sintetizados comparadas ao ligante diazepam	82

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

[(DZP)PdCl] <sub>2</sub>	<i>bis</i> [2-{(7-cloro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzodiazepin-5-il)fenil-κ <sup>2</sup> - C,N}-μ <sub>2</sub> -cloropaládio(II)]
[(DZP)PdClPy]	[2-{(7-cloro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzodiazepin-5-il)fenil-κ <sup>2</sup> - C,N}-μ <sub>2</sub> -cloropiridinopaládio(II)]
[(DZP)PdI(DMAD)] <sub>2</sub>	Paladaciclo com dimetil acetilenodicarboxilato por monoinserção
[(DZP)PdI(MPP)] <sub>2</sub>	Paladaciclo com metil fenilpropiolato por monoinserção
[(DZP)PdI] <sub>2</sub>	<i>bis</i> [2-{(7-cloro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzodiazepin-5-il)fenil-κ <sup>2</sup> - C,N}-μ <sub>2</sub> -iodopaládio(II)]
[(DZP)PdIPy]	[2-{(7-cloro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzodiazepin-5-il)fenil-κ <sup>2</sup> - C,N}-μ <sub>2</sub> -iodopiridinopaládio(II)]
[(DZP)PdOAc] <sub>2</sub>	<i>bis</i> [2-{(7-cloro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzodiazepin-5-il)fenil-κ <sup>2</sup> - C,N}-μ <sub>2</sub> -acetatopaládio(II)]
“DZP(MPP) <sub>2</sub> ”	Composto obtido por di-inserção com metil fenilpropiolato
APT	<i>Attached Proton Test</i> (Teste de próton anexado)
Capes	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado
COSY	<i>Homonuclear Correlation Spectroscopy</i> (Espectroscopia de correlação homonuclear)
DMAD	Dimetil acetilenodicarboxilato
DMSO	Dimetilsulfóxido
DZP	Diazepam
FTIR	Espectrofotômetro de Infravermelho por Transformada de Fourier
GCaR	Grupo de Catálise e Reatividade Química
GCMS	<i>Gas chromatography–mass spectrometry</i> (Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas)
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i> (Coerência de ligação múltipla heteronuclear)
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy</i> (Espectroscopia de coerência quântica individual heteronuclear)
Hz	Hertz
IQB	Instituto de Química e Biotecnologia
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> (União

	Internacional de Química Pura e Aplicada)
IV	Infravermelho
MeOH	Metanol
MHz	Mega-hertz
MPP	Metil 3-fenilpropiolato
NAPRMN	Núcleo de Análise e Pesquisa em Ressonância Magnética Nuclear
OAc	Acetato
PhCl	Clorobenzeno
PPGQB	Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia
PTX	Picrotoxina
PTZ	Pentilenotetrazol
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TMS	Tetrametilsilano
UFAL	Universidade Federal de Alagoas

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	20
<b>1.1</b>	<b>Considerações Iniciais</b> .....	21
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	23
<b>2.1</b>	<b>Geral</b> .....	24
<b>2.1</b>	<b>Específicos</b> .....	24
<b>3</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	25
<b>3.1</b>	<b>Química Inorgânica Medicinal</b> .....	26
<b>3.2</b>	<b>Propriedades e aplicações do paládio (Pd)</b> .....	29
<b>3.3</b>	<b>Características de alguns complexos de paládio derivados de benzodiazepínicos</b> .....	30
<b>3.4</b>	<b>Reações de inserção de alcinos em paladaciclos</b> .....	33
<b>4</b>	<b>EXPERIMENTAL</b> .....	38
<b>4.1</b>	<b>Atividades desenvolvidas e locais de realização</b> .....	39
<b>4.2</b>	<b>Reagentes e solventes</b> .....	39
<b>4.3</b>	<b>Instrumentação para caracterização</b> .....	40
4.3.1	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) .....	40
4.3.2	Espectroscopia na Região do Infravermelho Médio (IV) .....	41
4.3.3	Análise elementar .....	41
4.3.4	Espectrometria de massas .....	41
<b>4.4</b>	<b>Procedimentos de síntese</b> .....	41
4.4.1	Síntese do <i>bis</i> [2-{(7-cloro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -benzodiazepin-5-il)fenil- $\kappa^2$ - <i>C,N</i> }- $\mu_2$ -cloropaládio(II)], [(DZP)PdCl] <sub>2</sub> .....	42
4.4.2	Síntese do <i>bis</i> [2-{(7-cloro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -benzodiazepin-5-il)fenil- $\kappa^2$ - <i>C,N</i> }- $\mu_2$ -iodopaládio(II)], [(DZP)PdI] <sub>2</sub> .....	43
4.3.3	Síntese do [2-{(7-cloro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -benzodiazepin-5-il)fenil- $\kappa^2$ - <i>C,N</i> }- $\mu_2$ -cloropiridinopaládio(II)], [(DZP)PdClPy] .....	44
4.4.4	Síntese do paladaciclo com dimetil acetileno dicarboxilato por monoinservação, [(DZP)PdI(DMAD)] <sub>2</sub> .....	45
4.4.5	Síntese do paladaciclo com metil fenilpropiolato por monoinservação, [(DZP)PdI(MPP)] <sub>2</sub> .....	46
4.4.6	Síntese por di-inservação com metil fenilpropiolato, “DZP(MPP) <sub>2</sub> ” .....	47
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	49

<b>5.1</b>	<b>Síntese dos paladaciclos</b> .....	50
<b>5.2</b>	<b>Caracterização dos paladaciclos</b> .....	53
5.2.1	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ (RMN de $^1\text{H}$ ) .....	53
5.2.2	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear COSY (RMN de $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) .	70
5.2.3	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$ (RMN de $^{13}\text{C}$ ) .....	74
5.2.4	Espectroscopia no Infravermelho Médio (IV) .....	82
5.2.5	Análise Elementar e Espectrometria de Massas .....	83
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</b> .....	84
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	87
	<b>APÊNDICES</b> .....	91
	APÊNDICE A – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do DIAZEPAM em DMSO- $d_6$ .....	92
	APÊNDICE B – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do [(DZP)PdI] $_2$ em CDCl $_3$ .....	93
	APÊNDICE C – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$ (HSQC) do [(DZP)PdI] $_2$ em CDCl $_3$ .....	94
	APÊNDICE D – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$ (HMQC) do [(DZP)PdI] $_2$ em CDCl $_3$ .....	95
	APÊNDICE E – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$ (NOESY) do [(DZP)PdI] $_2$ em CDCl $_3$ .....	96
	APÊNDICE F – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do [(DZP)PdCl] $_2$ com piridina deuterada em CDCl $_3$ .....	97
	APÊNDICE G – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$ (COSY) do [(DZP)PdClPy] em CDCl $_3$ .....	98
	APÊNDICE H – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$ (HSQC) do [(DZP)PdClPy] em CDCl $_3$ .....	99
	APÊNDICE I – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$ (HMBC) do [(DZP)PdClPy] em CDCl $_3$ .....	100
	APÊNDICE J – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$ (NOESY) do [(DZP)PdClPy] em CDCl $_3$ .....	101
	APÊNDICE K – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do [(DZP)PdI] $_2$ com piridina deuterada, em CDCl $_3$ .....	102
	APÊNDICE L – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$ (COSY) do [(DZP)PdIPy] em CDCl $_3$ .....	103

APÊNDICE M – Espectro de RMN de $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (HSQC) do [(DZP)PdIPy] em $\text{CDCl}_3$ .....	104
APÊNDICE N – Espectro de RMN de $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (HMBC) do [(DZP)PdIPy] em $\text{CDCl}_3$ .....	105
APÊNDICE O – Espectro de RMN de $^1\text{H} - ^1\text{H}$ (NOESY) do [(DZP)PdIPy] em $\text{CDCl}_3$ .....	106
APÊNDICE P – Espectro na região do IV do [(DZP)PdCl] $_2$ .....	107
APÊNDICE Q – Espectro na região do IV do [(DZP)PdI] $_2$ .....	108
APÊNDICE R – Espectro na região do IV do [(DZP)PdClIPy] .....	109
APÊNDICE S – Espectro na região do IV do [(DZP)PdIPy] .....	110
APÊNDICE T – Espectro na região do IV do [(DZP)PdI(DMAD)] $_2$ .....	111
APÊNDICE U – Espectro na região do IV do [(DZP)PdI(MPP)] $_2$ .....	112
APÊNDICE V – Espectro na região do IV do “DZP(MPP) $_2$ ” .....	113
APÊNDICE W – Espectro na região do IV do DIAZEPAM .....	114

---

---

# 1 INTRODUÇÃO

---

---

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Considerações iniciais

Os fármacos são, geralmente, compreendidos como compostos orgânicos ativos planejados ou não pelo homem. No entanto, muitos metais podem ser encontrados complexados nas estruturas desses fármacos, evidenciando, nesse contexto, a importância da Química Inorgânica Medicinal para a elaboração de novos compostos bioativos no combate a diversas patologias (BERALDO, 2005).

A síntese de novos fármacos com metais complexados em sua estrutura caracteriza-se como uma das possibilidades que o químico dispõe para planejar novos fármacos, melhorando as características tanto inerentes ao fármaco quanto ao complexo metálico (BERALDO, 2005). Nesse sentido, têm-se os complexos de paládio(II) derivados do diazepam, os quais podem ser obtidos a partir da coordenação do diazepam com o paládio, seguido de uma ciclometalação por ativação da ligação C-H (OMAE, 2004; BARROS et al., 2016).

Derivados organometálicos diazepam-paládio(II) foram sintetizados com bons rendimentos a partir de sais de paládio, dentre os quais alguns mostraram resultados significativos no combate a convulsões (BARROS et al., 2016).

Barros e colaboradores (2016) sintetizaram dímeros e monômeros contendo diazepam como ligante a partir de sais de paládio (cloreto de paládio e acetato de paládio). Os correspondentes complexos diazepam-paládio(II) foram testados como anticonvulsivos em camundongos, os quais sofreram convulsões induzidas por pentilenotetrazol (PTZ) e picrotoxina (PTX). Ambos responderam positivamente aos testes realizados, comparados ao ligante livre diazepam. Entretanto, mais estudos estão sendo realizados para comprovação da eficaz ação desses complexos e sua utilização como possíveis metalofármacos no combate a convulsões.

Estudos voltados para complexos benzodiazepínicos como diazepam-paládio(II) podem aumentar consideravelmente as possibilidades de desenvolvimento de metalofármacos como novas formas de tratamento da epilepsia.

De fato, essa foi uma das estratégias empregadas nesse trabalho. Para isso, sintetizou-se complexos de paládio(II) derivados do diazepam, um anticonvulsivo, e buscou-se realizar modificações estruturais no dímero através de inserção de alcinos na ligação Pd-C, ao tempo que, paralelamente, avaliou-se a reatividade do mesmo frente às inserções dos alcinos.

A escolha do diazepam se deu pelo fato de ser um fármaco com propriedades bioativas já conhecidas e reportadas na literatura, além de ser capaz de formar complexos organometálicos com metais como ouro (MINGHETTI et al., 1998), platina (STOCCORO et al., 1994), paládio (CINELLU et al., 1991), cobre (MOSSET et al., 1980), dentre outros.

Assim, o desenvolvimento de novos fármacos, bem como o aprimoramento das características bioativas já identificadas dessas drogas, mostra-se promissor, uma vez que contribui para a elaboração de medicamentos mais potentes e de baixa toxicidade.

Espera-se com esse trabalho obter resultados significativos com relação à melhoria das propriedades dos derivados organometálicos diazepam-paládio(II) a fim de aprimorar a bioatividade desses derivados, contribuindo para o avanço da pesquisa voltada para a química inorgânica medicinal.

---

---

## **2 OBJETIVOS**

---

---

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Geral

Sintetizar dímeros organometálicos a partir da complexação de sais de paládio(II) ao ligante diazepam e os respectivos monômeros, e realizar reações de inserção de alcinos na ligação Pd-C dos complexos sintetizados a fim de investigar a reatividade desses metalaciclos frente as inserções.

### 2.2. Específicos

- Sintetizar o dímero  $[(DZP)PdCl]_2$  utilizando cloreto de paládio(II) como fonte do metal;
- Realizar metátese halogênica para sintetizar o dímero  $[(DZP)PdI]_2$ ;
- Sintetizar os respectivos monômeros  $[(DZP)PdClIPy]$  e  $[(DZP)PdIPy]$ ;
- Realizar inserção de alcinos, como metil fenilpropiolato (MPP) e dimetil acetileno dicarboxilato (DMAD) no dímero  $[(DZP)PdI]_2$ ;
- Caracterizar os complexos sintetizados por técnicas como: Ressonância Magnética Nuclear – experimentos de RMN de  $^1H$ , COSY, HSQC, HMBC, APT e  $^{13}C$ ; Espectroscopia no infravermelho médio (IV); Espectrometria de massas; e análise elementar;
- Avaliar a reatividade de complexos de paládio(II) derivados do diazepam frente a reações de inserção de alcinos.

---

---

## **3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

---

---

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. Química Inorgânica Medicinal

A Química Inorgânica Medicinal é um campo da química que se utiliza de aspectos das ciências biológica, médica e farmacêutica, visando planejar, sintetizar e identificar compostos biologicamente ativos com a finalidade de construir relações entre a estrutura química e a atividade farmacológica dos protótipos (LIMA, 2007).

Até a descoberta das propriedades antitumorais do cisplatina, pensava-se que praticamente somente os compostos orgânicos possuíam propriedades medicinais. No entanto, esse pensamento foi revertido, em 1978, quando esse composto foi utilizado clinicamente, reduzindo consideravelmente o número de pacientes com tumor de testículo, por exemplo. A partir desse marco, houve um considerável interesse pelas propriedades dos complexos metálicos como agentes terapêuticos, passando a serem investigados e empregados de forma racional (**Quadro 3.1**) (BERALDO, 2005).

**Quadro 3.1- Usos medicinais de alguns metais complexados com compostos orgânicos.**

<b>Metal</b>	<b>Aplicação</b>
Antimônio (Sb)	Tratamento de leishmaniose.
Arsênio (As)	Tratamento de sífilis.
Bismuto (Bi)	Tratamento de úlcera gástrica.
Ferro (Fe)	Emergências hipertensivas.
Ouro (Au)	Tratamento de tuberculose e artrite.
Platina (Pt)	Tratamento de tumores.

Fonte: BERALDO, 2005.

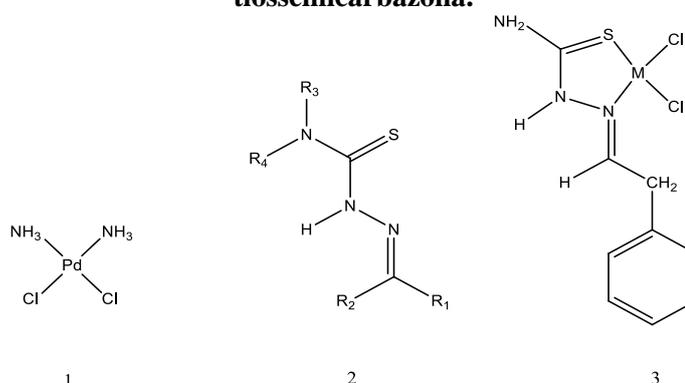
O químico inorgânico medicinal dispõe de diversas metodologias para o desenvolvimento de novos fármacos, envolvendo o planejamento dessas drogas com base em propriedades como a lipofilia e farmacocinética, além da combinação com as propriedades inerentes à porção metálica do complexo, como propriedades magnéticas, estados de oxidação, dentre outros. Tais estratégias para o desenvolvimento e identificação de possíveis compostos bioativos baseia-se em modificações planejadas na estrutura química de outros com atividades farmacológicas já conhecidas (LIMA, 2007; BERALDO, 2005).

Sabe-se que alguns metais são empregados por sua natureza em sistemas biológicos, porém alguns questionamentos surgem no tocante ao emprego dos mesmos como medicamentos. Um dos maiores desafios é combinar as propriedades orgânicas do composto às inorgânicas, geralmente inerentes à porção metálica dos complexos, pois o perfil fisiológico das drogas pode alterar significativamente quando cátions metálicos são coordenados, podendo tanto reduzir os efeitos colaterais quanto elevar sua toxicidade (BENITE, MACHADO, BARREIRO, 2007).

O emprego de alguns metais, tidos como essenciais ao organismo, se contrapõe à toxicidade dos fármacos, o que justifica o fato de estarem sendo substituídos pelo princípio dose-resposta, uma vez que os compostos essenciais também podem apresentar efeitos deletéricos, quando empregados em altas doses (BERALDO, 2005). Além disso, a utilização de ligantes que possuem elevada bioatividade vem se constituindo como uma importante estratégia para obtenção de metalofármacos eficazes no tratamento de doenças como câncer, por exemplo.

Os efeitos colaterais, resistência celular e baixa solubilidade do cisplatina, apesar de exibir boas propriedades e ser um dos mais difundidos, levaram a estudos visando a obtenção de novos compostos modificados estruturalmente a fim de melhorar suas características bioativas. Nesse sentido, alguns exemplos importantes de complexos ativos que agem em células resistentes ao cisplatina são complexos de platina e paládio com ligantes orgânicos (Figura 3.1), como tiossemicarbazonas (FONTES, CÉSAR, BERALDO, 2005).

**Figura 3.1- Estrutura do cisplatina (1), estrutura genérica dos tiossemicarbazonas (2) e estrutura dos complexos de paládio (3), M = Pd(II) e platina, M = Pt(II) com fenilacetaldéido tiossemicarbazona.**

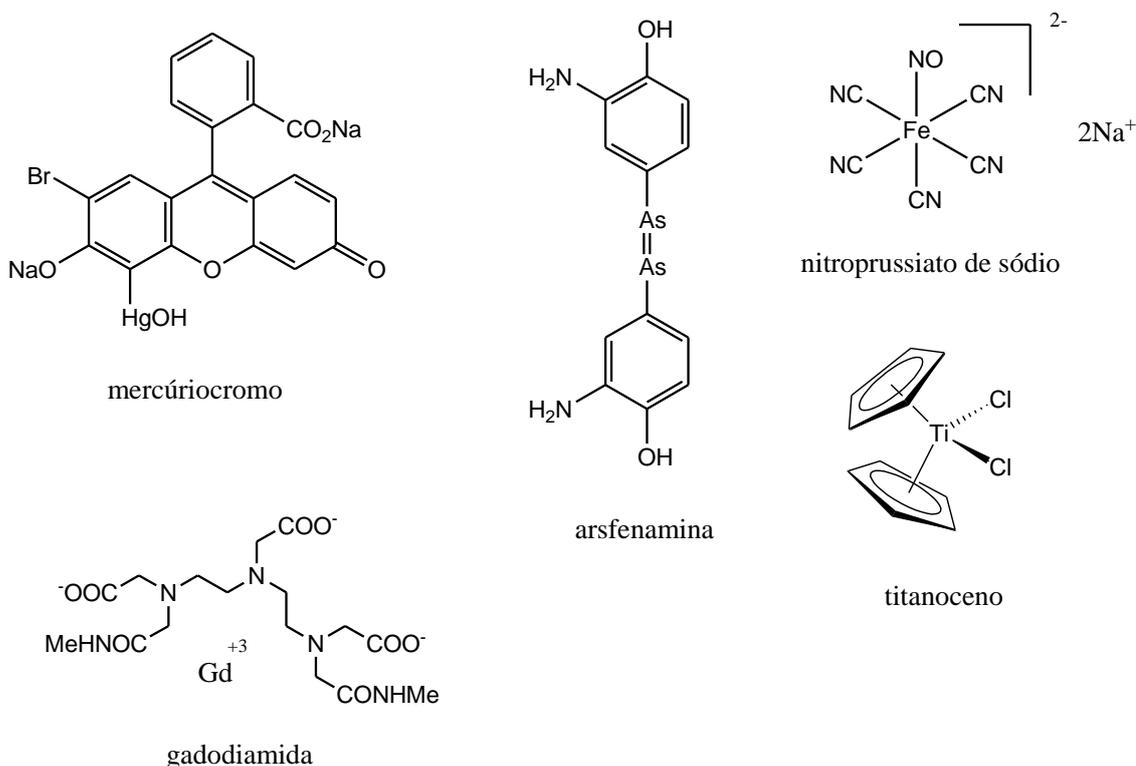


Fonte: FONTES, CÉSAR E BERALDO, 2005.

Como exemplos da utilização de metais no tratamento de patologias na Medicina, podemos citar: o uso de sais de mercúrio, durante o Renascimento, como o mercúriocromo, com atividade antisséptica; a arsfenamina, derivado inorgânico para o tratamento da sífilis,

que possibilitou o primeiro estudo sobre a relação estrutura química e atividade biológica; o nitroprussiato de sódio, um complexo de ferro(II)-nitrosila empregado no controle da pressão arterial, dentre outros (**Figura 3.2**) (BENITE, MACHADO, BARREIRO, 2007).

**Figura 3.2- Estrutura química de alguns metalofármacos.**



Fonte: BENITE, MACHADO, BARREIRO, 2007.

Dessa forma, observa-se que a Química Inorgânica Medicinal compreende uma área de estudo bastante abrangente no desenvolvimento de compostos-protótipo com bioatividade satisfatória e alta biodisponibilidade. Vale destacar que a aplicação de estratégias de identificação desses compostos baseia-se em modificações planejadas na estrutura de princípios ativos já conhecidos (LIMA, 2007).

O universo da Química Medicinal é ainda mais amplo, uma vez que engloba tanto as características da Química Orgânica quanto da Química Inorgânica, pois esta contribui significativamente para o desenvolvimento de novas drogas e aumento do arsenal terapêutico (BERALDO, 2005).

### 3.2. Propriedades e aplicações do paládio (Pd)

O paládio é um dos elementos pertencente ao grupo da platina (**Quadro 3.2**) (**Figura 3.3**). Possui características como coloração prateada e é considerado denso ( $d = 12,26 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ), apesar de ser, dentre os elementos do grupo da platina, o menos denso. Por ser pouco reativo é resistente à corrosão. Quando combinado, este metal exhibe os estados de oxidação 0, +1, +2 e +4, embora o estado +2 seja o mais estável. O estado de oxidação +2 ocorre no íon hidratado  $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{+2}$  e em um número extremamente elevado de complexos (ALVES, SILVA & GUERRA, 2010; SILVA & GUERRA, 2011).

Atualmente, o paládio é mais caro que o ouro, dada a sua escassez na crosta terrestre. Na tabela periódica, está localizado no bloco *d* (metal de transição), grupo 10, período 5. Em virtude de sua semelhança química com a platina, alguns complexos de paládio têm sido estudados, objetivando a obtenção de fármacos, pois já existem registros de compostos desse metal com boa atividade antitumoral, além de serem promissores agentes anti-infecciosos. Enquanto metálico, adsorve hidrogênio gasoso em até 900 vezes o seu volume à temperatura ambiente, sendo utilizado na sua purificação, dada essa característica. O composto cloreto de paládio ( $\text{PdCl}_2$ ) adsorve monóxido de carbono (CO), sendo usado para detectores desse gás (ALVES, SILVA & GUERRA, 2010; SILVA & GUERRA, 2011).

**Quadro 3.2- Algumas propriedades atômicas e físicas do paládio.**

<b>Paládio</b>	
Número atômico	$Z = 46$
Massa molar	$M = 106,42 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$
Ponto de fusão	$T_f = 1554 \text{ }^\circ\text{C}$
Isótopos naturais	$^{102}\text{Pd}$ (1,02%), $^{104}\text{Pd}$ (11,14%), $^{105}\text{Pd}$ (22,33%), $^{106}\text{Pd}$ (27,33%), $^{108}\text{Pd}$ (26,46%) e $^{110}\text{Pd}$ (11,72%)

Fonte: ALVES, SILVA & GUERRA, 2010.

Figura 3.3- Localização do paládio na Tabela Periódica.

**IUPAC Periodic Table of the Elements**

IUPAC Periodic Table of the Elements																																								
1 H hydrogen 1.00784, 1.00812																	2 He helium 4.0026																							
3 Li lithium 6.941	4 Be beryllium 9.0122	Key: atomic number Symbol element conventional atomic weight standard atomic weight										13 Al aluminium 26.982	14 Si silicon 28.086	15 P phosphorus 30.974	16 S sulfur 32.06	17 Cl chlorine 35.45	18 Ar argon 39.948																							
11 Na sodium 22.990	12 Mg magnesium 24.305	19 K potassium 39.098	20 Ca calcium 40.078(4)	21 Sc scandium 44.956	22 Ti titanium 47.867	23 V vanadium 50.942	24 Cr chromium 51.996	25 Mn manganese 54.938	26 Fe iron 55.845(2)	27 Co cobalt 58.933	28 Ni nickel 58.693	29 Cu copper 63.546(3)	30 Zn zinc 65.38(2)	31 Ga gallium 69.723	32 Ge germanium 72.630(8)	33 As arsenic 74.922	34 Se selenium 78.971(8)	35 Br bromine 79.904	36 Kr krypton 83.798(2)																					
37 Rb rubidium 85.468	38 Sr strontium 87.62	39 Y yttrium 88.906	40 Zr zirconium 91.224(2)	41 Nb niobium 92.906	42 Mo molybdenum 95.95	43 Tc technetium 98.906	44 Ru ruthenium 101.07(2)	45 Rh rhodium 102.91	46 Pd palladium 106.42	47 Ag silver 107.87	48 Cd cadmium 112.41	49 In indium 114.82	50 Sn tin 118.71	51 Sb antimony 121.76	52 Te tellurium 127.60(3)	53 I iodine 126.90	54 Xe xenon 131.29	55 Cs caesium 132.91	56 Ba barium 137.33	57-71 lanthanoids	72 Hf hafnium 178.49(2)	73 Ta tantalum 180.95	74 W tungsten 183.84	75 Re rhenium 186.21	76 Os osmium 190.23(3)	77 Ir iridium 192.22	78 Pt platinum 195.08	79 Au gold 196.97	80 Hg mercury 200.59	81 Tl thallium 204.38, 204.39	82 Pb lead 207.2	83 Bi bismuth 208.98	84 Po polonium	85 At astatine	86 Rn radon					
87 Fr francium	88 Ra radium	89-103 actinoids	104 Rf rutherfordium	105 Db dubnium	106 Sg seaborgium	107 Bh bohrium	108 Hs hassium	109 Mt meitnerium	110 Ds darmstadtium	111 Rg roentgenium	112 Cn copernicium	113 Nh nihonium	114 Fl flerovium	115 Mc moscovium	116 Lv livermorium	117 Ts tennessine	118 Og oganesson				119 Uue unbinilium	120 Uub ununilium	121 Uut ununtrium	122 Uuq ununquadium	123 Uup ununpentium	124 Uuq ununhexium	125 Uuq ununseptium	126 Uuq ununoctium	127 Uuq ununnonium	128 Uuq ununnilium	129 Uuq ununundecium	130 Uuq ununbium	131 Uuq ununtrium	132 Uuq ununquadium	133 Uuq ununpentium	134 Uuq ununhexium	135 Uuq ununseptium	136 Uuq ununoctium	137 Uuq ununnonium	138 Uuq ununnilium

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY

Fonte: IUPAC, 2016.

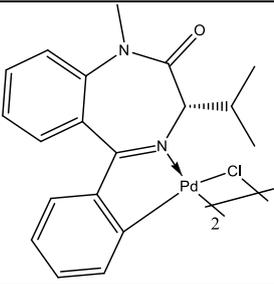
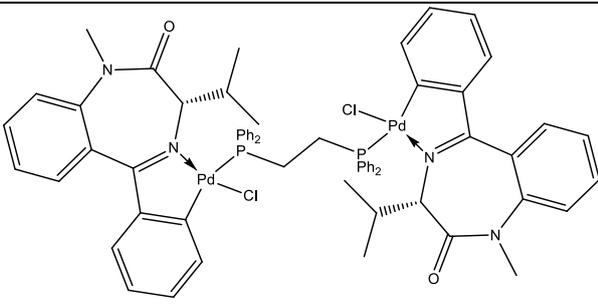
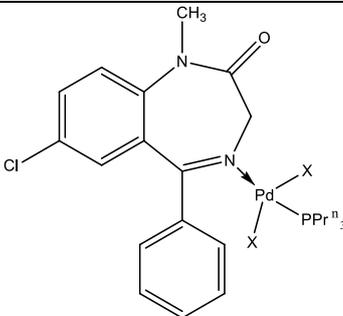
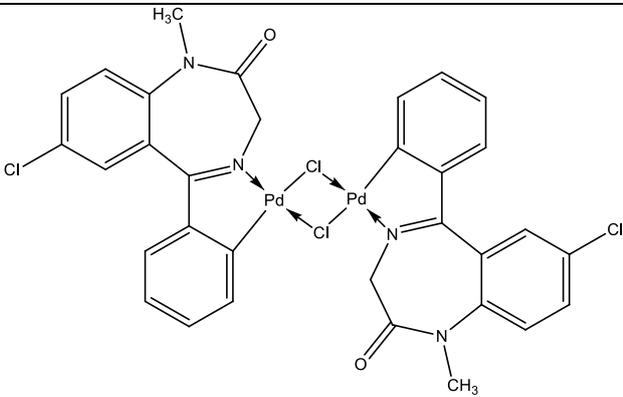
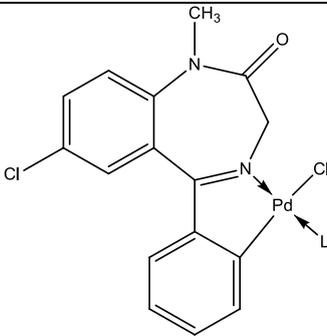
Nesse contexto, observa-se que as propriedades do paládio, assim como dos demais metais do grupo da platina, têm sido utilizadas para as mais diversas aplicações industriais como, por exemplo, na produção de catalisadores e de medicamentos (ALVES, SILVA & GUERRA, 2010; SILVA & GUERRA, 2011).

### 3.3. Características de alguns complexos de paládio derivados de benzodiazepínicos

Há relatos na literatura de complexos benzodiazepínicos de paládio (Quadro 3.3).

Quadro 3.3- Complexos de paládio derivados de benzodiazepínicos.

Complexos metálicos	Referências
	Aversa et al., 1990

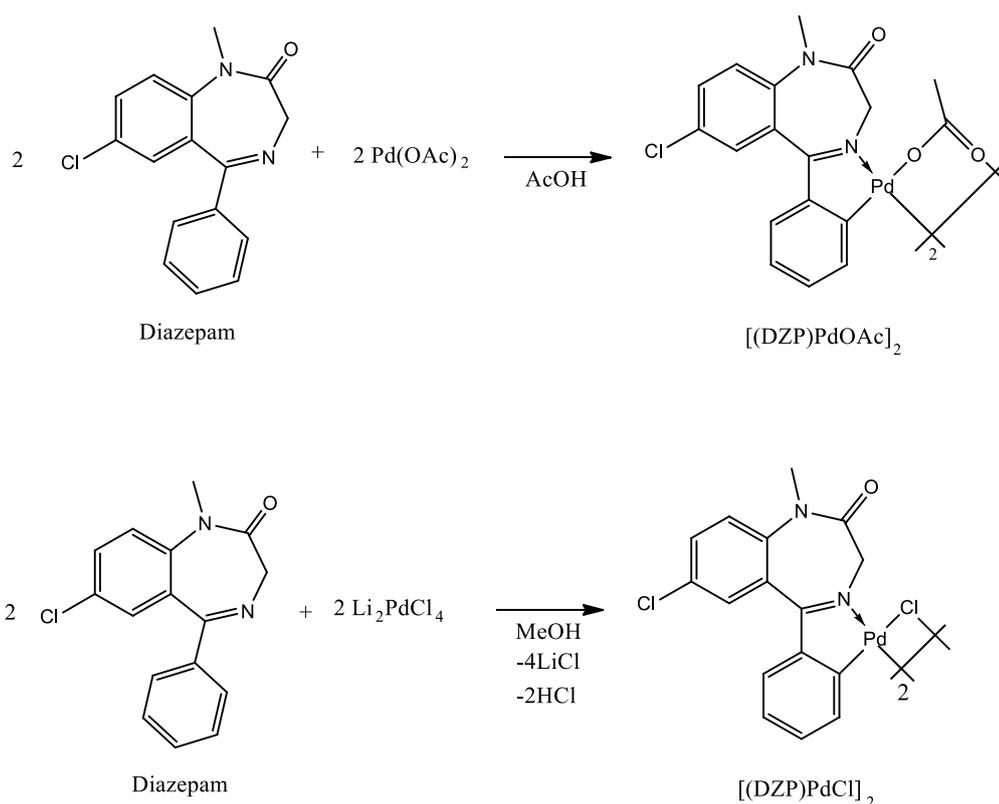
	Spencer et al., 2008
	Spencer et al., 2008
 <p>Onde: X = Cl ou I</p>	Cusumano et al., 1991
	Cinellu et al., 1991
 <p>Onde: L = PPh<sub>3</sub> ou CO</p>	Cinellu et al., 1991

Fonte: Autor, 2017.

Spencer e colaboradores (2009) realizaram estudos *in vitro* de toxicidade de complexos derivados de 1,4-benzodiazepínicos frente a uma linhagem celular de câncer humano, além de avaliar a atividade inibitória sobre uma das enzimas envolvidas em eventos relacionados ao câncer, a catepsina B bovina. Dos sete complexos testados, três apresentaram boa atividade citotóxica dos quais, dois foram bons inibidores da catepsina B e um, inibidor moderado.

Quanto ao estudo de complexos de paládio com aplicações na Química Medicinal podemos citar os benzodiazepínicos  $[(DZP)PdCl]_2$  e  $[(DZP)PdOAc]_2$ , complexos do tipo paladaciclo (**Figura 3.4**). Tais derivados organometálicos de diazepam-paládio(II) apresentaram resultados significativos como anticonvulsivos (BARROS et al., 2016).

**Figura 3.4- Reações de ciclopaladação do diazepam na presença de sais de paládio(II), formando  $[(DZP)PdCl]_2$  e  $[(DZP)PdOAc]_2$ .**



Fonte: BARROS et al., 2016.

Barros e colaboradores (2016) estudaram a síntese dos paladaciclos derivados do diazepam por meio de reações relativamente simples. Foram obtidos sólidos estáveis ao ar e com bons rendimentos a partir da ciclopaladação do diazepam, por meio da coordenação do nitrogênio do grupo imina e ativação da ligação C-H da fenila substituinte na posição *orto*,

tendo como fontes de paládio, os sais cloreto de paládio ( $\text{PdCl}_2$ ) e acetato de paládio [ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ].

Os dímeros sintetizados foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e outras técnicas como Análise Elementar e Espectroscopia na Região do Infravermelho Médio (FTIR). Os compostos foram obtidos com proporções distintas de conformação espacial, uma vez que foram identificados tanto isômeros cisoides como transoides para ambos os dímeros. Também foram obtidos correspondentes compostos na forma monomérica através da adição de piridina aos dímeros, a qual se coordena ao paládio, formando os correspondentes monômeros [(DZP) $\text{PdClPy}$ ] e [(DZP) $\text{PdOAcPy}$ ] (BARROS et al., 2016).

Os correspondentes dímeros foram testados como potenciais agentes anticonvulsivos em camundongos, os quais foram tratados com pentilenotetrazol (PTZ) e picrotoxina (PTX), que são agentes que induzem convulsão. Ambos responderam positivamente aos testes realizados. Entretanto, mais estudos são necessários para comprovação, de fato, da eficaz ação desses complexos e sua utilização como possíveis metalofármacos no combate a convulsões (BARROS et al., 2016; BARROS, 2012).

### 3.4. Reações de inserção de alcinos em paladaciclos

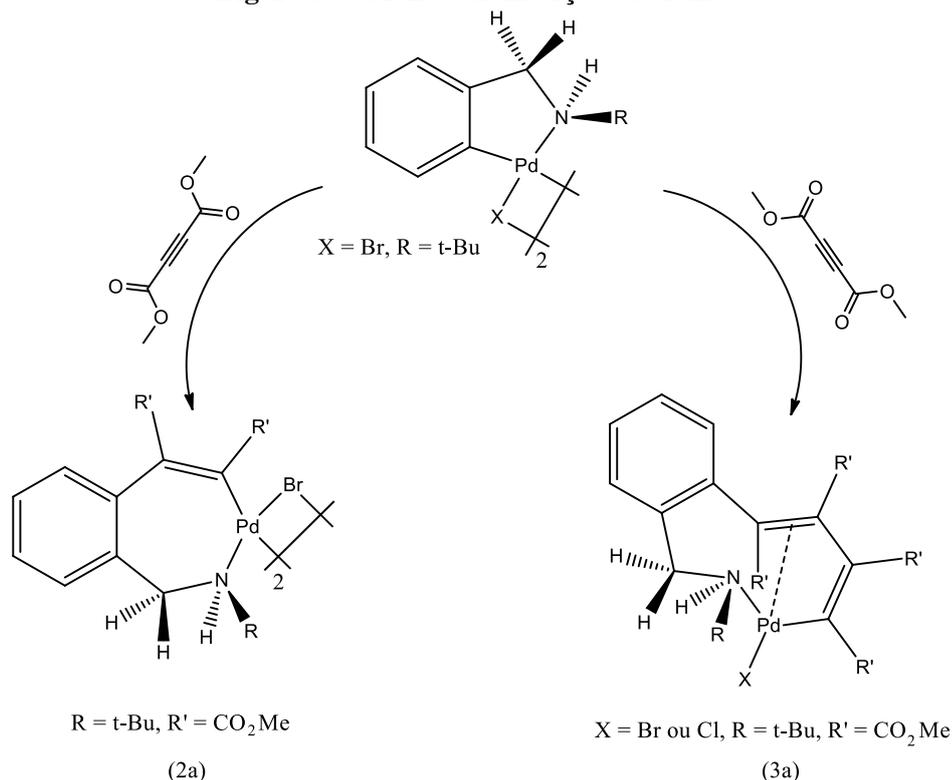
Partindo de um paladaciclo de cinco membros, Karami e colaboradores (2014) realizaram estudos de mono e di-inserções em complexos de paládio(II) por meio da inserção e posterior coordenação do alcino ao centro metálico. O precursor empregado possuía como halogênios coordenados ao paládio, cloro (Cl) e bromo (Br), o que confere, aos respectivos complexos, características peculiares. Os alcinos empregados são descritos na **Figura 3.5**.

Os produtos obtidos das reações descritas foram identificados, e comprovadas as inserções por meio de técnicas como RMN e FTIR, uma vez que foram identificadas as presenças dos sinais característicos de dois e quatro grupos metóxi, respectivamente, para os compostos **2a** e **3a**. Vale ressaltar que os alcinos foram inseridos na ligação Pd-C. Em geral, a inserção de duas moléculas de alcino levam a formação de uma estrutura monomérica, tanto em função de um efeito estérico, quanto a possível coordenação intramolecular por parte da ligação dupla formada (KARAMI et al., 2014).

Nesse contexto, observa-se que a formação de complexos mono e di-inseridos é possível no trabalho desenvolvido por Karami e colaboradores (2014) através das reações com dimetil acetilenodicarboxilato e difenilacetileno.

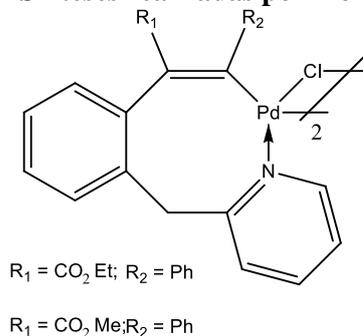
Outros estudos foram realizados com inserção de alcinos a complexos de paládio. A monoinserção de etil 3-fenilpropiolato na ligação M-C proporcionou a formação de um produto com bons rendimentos em sínteses realizadas por Maassarani e colaboradores (1987). Análise elementar, aliada a análises de RMN e FTIR comprovaram as sínteses dos compostos por adição de uma molécula de alcino (**Figura 3.6**).

**Figura 3.5- Mono e di-inserção de alcinos.**



Fonte: KARAMI et al., 2014.

**Figura 3.6- Sínteses realizadas por monoinserções.**



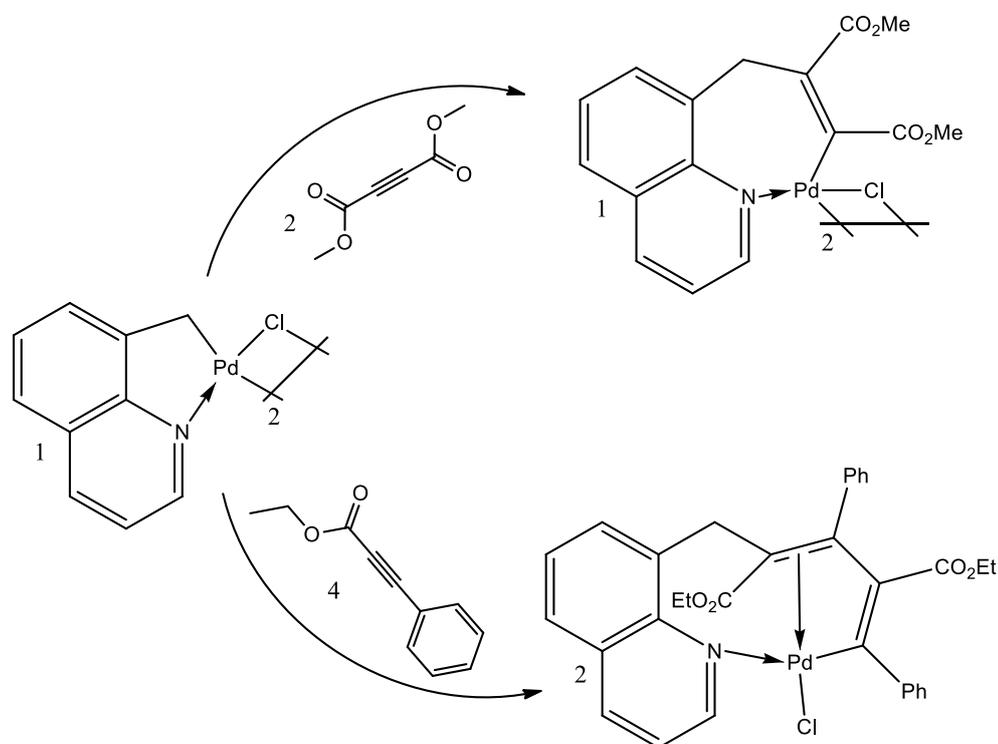
Fonte: MAASSARANI et al, 1987.

Pfeffer, Pereira & Rotteveel (1989) também realizaram reações de ciclopaladação, seguida de inserções de alcinos ao complexo levando a formação de um dímero estável quando inserida uma molécula de dimetil acetilenodicarboxilato em clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>), sob

refluxo. No entanto, quando o precursor foi tratado com excesso do correspondente alcino, o paládio foi descoordenado do composto. Estudos de RMN e difração de raio-X comprovaram a descoordenação do paládio antes presente no precursor.

A reação com excesso de etil 3-fenilpropiolato, em clorobenzeno (PhCl), sob temperatura ambiente, proporcionou a formação do monômero, sem a saída do paládio do composto (**Figura 3.7**). Foram inseridas duas moléculas de alcino por átomo de paládio no complexo. Vale ressaltar que não foi observada a inserção de apenas uma molécula desse alcino, mesmo variando as proporções estequiométricas e as condições da reação (PFEFFER, PEREIRA & ROTTEVEEL, 1989).

**Figura 3.7- Reações com alcinos.**



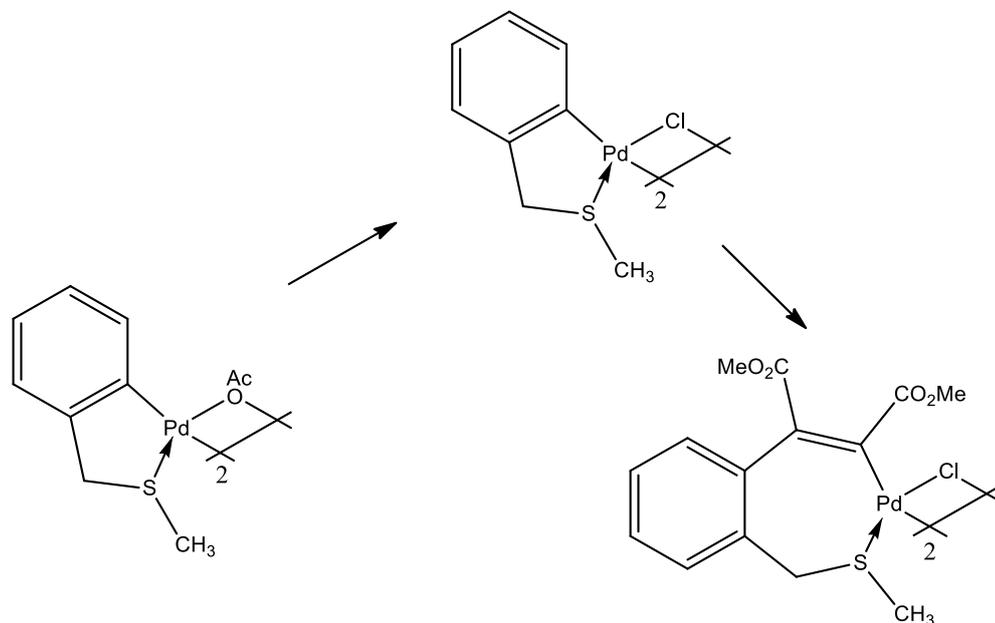
Fonte: PFEFFER, PEREIRA & ROTTEVEEL, 1989.

A utilização de intermediários reativos em reações de ciclopaladação foi objeto de interesse no estudo de reações de inserção de alcinos. Alguns resultados foram relatados em trabalhos utilizando complexos ciclopaladados contendo enxofre com a finalidade de obter sínteses mais fáceis com esse elemento (PFEFFER & DUPONT, 1987).

As reações proporcionaram produtos com bons rendimentos a temperatura ambiente (**Figura 3.8**). Utilizando metil 3-fenilpropiolato, a inserção foi régio e estereosseletiva, sendo

os isômeros identificados por espectros de RMN. Já as reações com difenilacetileno ocorreram em solução de clorobenzeno, sob refluxo (PFEFFER & DUPONT, 1987).

**Figura 3.8- Reações de inserção em paladaciclos contendo enxofre.**



Fonte: PFEFFER & DUPONT, 1987.

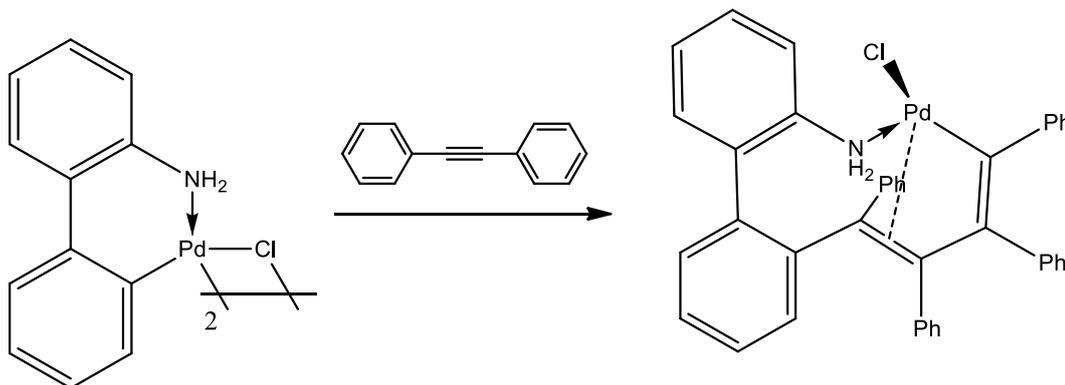
Nos últimos anos, tem sido crescente o interesse por reações de ciclometalação. Cada vez mais, surgem estudos voltados para os complexos metálicos dos mais variados tipos. Com as reações de inserção em paladaciclos, esse estudo não é diferente, uma vez que o interesse no aprimoramento das propriedades dos complexos por meio de modificações estruturais cresce cada vez mais.

Alcinos como o difenilacetileno foram também utilizados em reações de di-inserção em complexos de paládio(II) (ALBERT et al., 2007).

O complexo reagiu separadamente com difenilacetileno, na proporção de duas moléculas de alcino para cada átomo de paládio (**Figura 3.9**). O produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica de sílica, obtendo-se um produto na forma monomérica com rendimentos satisfatórios (ALBERT et al., 2007).

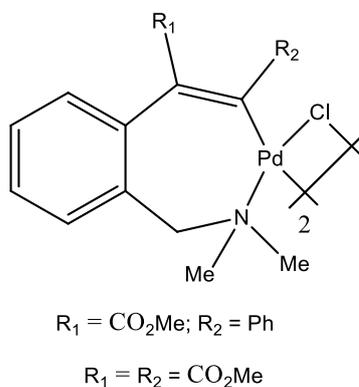
Outros estudos também destacam as reações de inserção de alcinos em paladaciclos. Um dímero obtido a partir de cloreto de paládio(II) reagiu com dimetil acetilenodicarboxilato, na proporção de uma molécula de alcino por átomo de paládio. Também foi utilizado o alcino metil 3-fenilpropiolato. Uma segunda molécula também foi inserida obtendo-se monômeros como produtos (**Figura 3.10**) (MAASSARANI, PFEFFER & BORGNE, 1987).

**Figura 3.9- Reação de di-inserção com fenilacetileno.**



Fonte: ALBERT et al., 2007.

**Figura 3.10- Compostos sintetizados por mono e di-inserção.**



Fonte: MAASSARANI, PFEFFER & BORGNE, 1987.

Outra alternativa para aumentar a reatividade dos complexos é substituir o halogênio coordenado ao metal. Nesse contexto, foram sintetizados compostos análogos aos complexos já sintetizados a partir da reação do precursor organometálico com sais como iodeto de sódio ou iodeto de potássio que, por metátese, substitui o átomo de cloro na coordenação ao centro metálico (MAASSARANI, PFEFFER & BORGNE, 1987).

Dessa forma, podemos observar várias formas de inserção de alcinos aos diversos complexos tendo o paládio como centro metálico. A partir dessa revisão bibliográfica, verifica-se a importância do presente estudo, que tem por objetivo sintetizar complexos organometálicos diazepam-paládio(II) e avaliar a reatividade frente a reações de inserção de alcinos.

---

---

## **4 EXPERIMENTAL**

---

---

## 4. EXPERIMENTAL

### 4.1. Atividades desenvolvidas e locais de realização

As atividades desenvolvidas nesse trabalho e seus respectivos locais de realização encontram-se no **Quadro 4.1**.

**Quadro 4.1- Locais de realização das atividades experimentais.**

<b>Atividades</b>	<b>Locais de realização</b>
Síntese dos dímeros e monômeros de paládio(II) derivados do diazepam; e reações de inserção de alcinos aos complexos diméricos.	Laboratório do Grupo de Catálise e Reatividade Química (GCaR) do Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas (IQB/UFAL), Maceió/AL.
Análises de espectroscopia de ressonância magnética nuclear.	Núcleo de Análise e Pesquisa em Ressonância Magnética Nuclear do IQB/UFAL, Maceió/AL.
Análises por espectroscopia na região do infravermelho médio e Espectrometria de Massas.	Laboratório do Grupo de Catálise e Reatividade Química (GCaR) do Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas (IQB/UFAL), Maceió/AL.
Análises elementares.	Central Analítica da Universidade de São Paulo, São Paulo/SP.

Fonte: Autor, 2018.

### 4.2. Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes utilizados na síntese dos complexos de partida, bem como nas sínteses de inserção de alcinos estão presentes no **Quadro 4.2**, com sua procedência e fórmula molecular.

**Quadro 4.2- Procedência e fórmula molecular dos reagentes e solventes.**

<b>Reagentes e solventes</b>	<b>Fórmula Molecular</b>	<b>Origem</b>
Acetona P.A.	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O	Dinâmica
Cloreto de lítio	LiCl	Acros Organics
Cloreto de paládio(II)	PdCl <sub>2</sub>	Sigma-Aldrich
Clorobenzeno	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	Aldrich
Clorofórmio P.A.	CHCl <sub>3</sub>	Dinâmica
Diazepam	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O	União Química, Brasil, doação do Hospital Universitário / UFAL
Diclorometano P.A.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dinâmica
Dimetil acetilenodicarboxilato	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	Aldrich
Dimetilsulfóxido P.A.	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> OS	Dinâmica
Éter dietílico P.A.	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O	Dinâmica
Hexano P.A.	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	Dinâmica
Iodeto de potássio	KI	Aldrich
Metanol P.A.	CH <sub>4</sub> O	Dinâmica
Metil-fenilpropiolato	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	Aldrich
Metilpropiolato	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	Aldrich
Piridina P.A.	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N	Quimibrás Indústrias Químicas S.A

Fonte: Autor, 2018.

### **4.3. Instrumentação para caracterização**

#### **4.3.1. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)**

Cada amostra foi solubilizada em solvente deuterado apropriado (CDCl<sub>3</sub> ou DMSO-*d*<sub>6</sub>, Sigma Aldrich) e transferidas para tubos de RMN. As amostras foram analisadas por colaboradores do laboratório de RMN/IQB/UFAL, sob a coordenação do Prof. Dr. Edson de Souza Bento. O equipamento utilizado para as análises foi o Espectrômetro Bruker Avance 400. Cada espectro foi obtido a temperatura ambiente e operando na frequência de 400,13 MHz para os núcleos de <sup>1</sup>H e 100,61 MHz para os núcleos de <sup>13</sup>C. Os deslocamentos químicos (δ) de <sup>1</sup>H, bem como os de <sup>13</sup>C, foram medidos usando-se como padrão interno o tetrametilsilano (TMS, δ = 0).

#### **4.3.2. Espectroscopia na região do infravermelho médio (IV)**

As análises por espectroscopia na região do infravermelho médio foram realizadas no Espectrofotômetro de Infravermelho por Transformada de Fourier, modelo Nicolet IR200 da Thermo Scientific, utilizando o método de transmissão e pastilhas de brometo de potássio (KBr), resultando na média de 64 varreduras numa resolução de  $4\text{ cm}^{-1}$ . Os espectros abrangeram as regiões de 4000 a  $400\text{ cm}^{-1}$ .

#### **4.3.3. Análise elementar**

As análises elementares de C, H e N foram realizadas junto a Central Analítica da Universidade de São Paulo, São Paulo/SP, empregando-se uma unidade *Perkin-Elmer CHN 2400*.

#### **4.3.4. Espectrometria de massas**

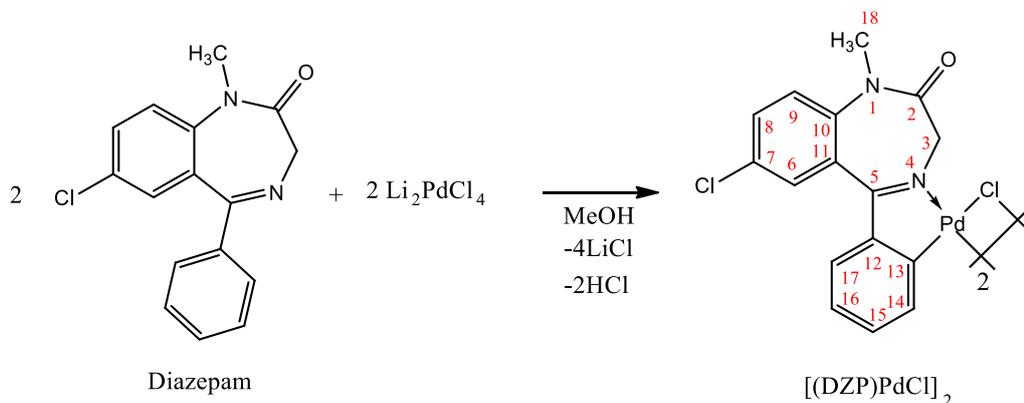
As análises por espectrometria de massas foram realizadas no Laboratório de Catálise e Reatividade Química (GCaR), no Instituto de Química e Biotecnologia, da Universidade Federal de Alagoas (IQB/UFAL). Foi utilizado um Espectrômetro de massas GCMS – QP2010 / Shimadzu, por injeção direta.

#### **4.4. Procedimentos de síntese**

Todas foram realizadas sob atmosfera comum a temperatura ambiente ou sob refluxo. Maiores detalhes das sínteses estão descritos nos tópicos a seguir.

#### 4.4.1. Síntese do bis[2-{(7-cloro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzodiazepin-5-il)fenil- $\kappa^2$ -C,N}- $\mu_2$ -cloropaládio(II)], [(DZP)PdCl]<sub>2</sub>

Esquema 4.1-Síntese do [(DZP)PdCl]<sub>2</sub>



Fonte: Autor, 2018.

Foi preparada, inicialmente, uma solução metanólica de Li<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> por meio do seguinte procedimento: solubilizou-se o cloreto de lítio (0,1060 g; 2,50 mmol) em metanol (10 mL). O cloreto de paládio(II) (0,1773 g; 1,00 mmol) foi adicionado à solução metanólica que ficou sob agitação e aquecimento (T = 60 °C) por 10 min. Em seguida, a mistura foi filtrada, obtendo a solução de coloração castanho-escuro de Li<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub>. A essa solução foi adicionado o ligante diazepam, 7-Cloro-1-metil-2-oxo-5-fenil-3*H*-1,4- benzodiazepina, (0,2847 g; 1,00 mmol) sob agitação, seguido de aquecimento sob refluxo (T ≈ 75 °C) por 1 hora e 30 minutos (**Esquema 4.1**). Após o tempo de reação, separou-se o precipitado do sobrenadante por filtração e o sólido obtido foi lavado com metanol até que o filtrado ficasse incolor. Por fim, secou-se o material em uma bomba de alto vácuo, obtendo-se assim um sólido amarelo. Rendimento: 75%.

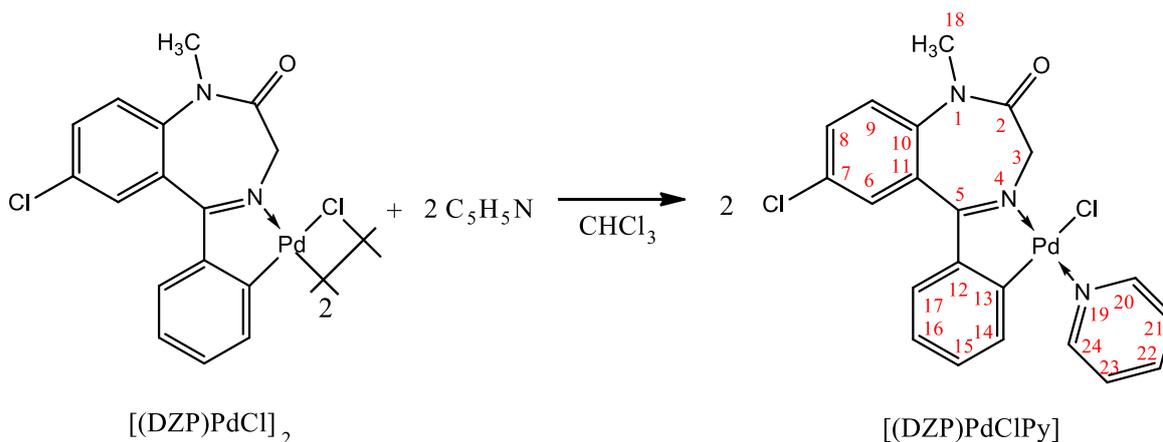
Fórmula molecular (F.M.): C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Pd<sub>2</sub>. Massa molar (M.M.): 851,21 g/mol. MALDI-TOF (sem matriz): m/z: 816 [M-Cl]. Anal. Elem. Teórico: C: 45,15; H: 2,84; N: 6,58. Experimental: C: 44,81; H: 2,89; N: 6,48. IV (ν<sub>máx</sub>/cm<sup>-1</sup>, KBr): 3070 – 3058 (ν C-H aromático); 2988 – 2854 (ν CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>); 1685 (ν C=O); 1598 – 1484 (ν C=C aromático). RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): - Majoritário: 4,63 (d, 2H, H3a, J = 12,72 Hz); 3,94 (d, 2H, H3b, J = 12,72 Hz); 3,30 (s, 6H, H18); 7,12 (br sig, 6H, H15, H16 e H17); 7,74 (m, 8H, H6, H8, H9 e H14); - Minoritário: 4,41 (d, 1H, H3a, J = 12,72 Hz); 3,88 (d, 1H, H3b, J = 12,72 Hz); 3,16 (s, 3H, H18). RMN de <sup>13</sup>C (100MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 178,04 (C5); 167,07 (C2); 153,99 (C13); 145,43 (C11); 142,20 (C10); 136,61 (C6); 132,91 (C15); 130,55 (C8);



(C11); 144,50 (C6); 142,21 (C10); 132,89 (C15); 131,39 (C8); 130,86 (C17); 129,49 (C16); 129,22 (C12); 126,45 (C7); 125,08 (C14); 123,99 (C9); 53,50 (C3); 35,03 (C18).

#### 4.4.3. Síntese do [2-{(7-cloro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzodiazepin-5-il)fenil- $\kappa^2$ -*C,N*}cloropiridinopaládio(II)], [(DZP)PdClPy]

Esquema 4.3-Síntese do [(DZP)PdClPy]



Fonte: Autor, 2018.

Preparou-se uma suspensão do [(DZP)PdCl]<sub>2</sub> (0,8512 g; 1,00 mmol) em clorofórmio (100 mL) e adicionou-se piridina (0,16 mL; 2,00 mmol) (**Esquema 4.3**). A reação procedeu sob agitação em temperatura ambiente por 1 hora. Em seguida, filtrou-se com celite e hexano foi adicionado à solução obtida até completa precipitação do composto, o qual foi separado do sobrenadante e secado à vácuo, obtendo-se assim um sólido amarelo claro. Rendimento: 72 %.

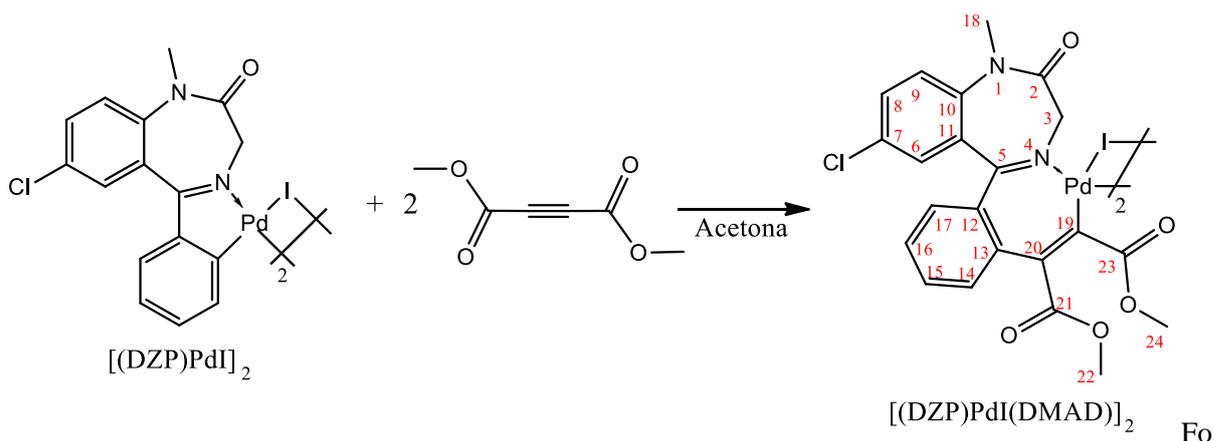
F.M.: C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>OPd. M.M.: 504,71 g/mol. Anal. Elem. Teórico: C: 49,97; H: 3,40; N: 8,33. Experimental: C: 43,43; H: 2,97; N: 6,68. IV ( $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3105 – 3021 ( $\nu$  C-H aromático); 2969 – 2853 ( $\nu$  CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>); 1682 ( $\nu$  C=O); 1600 – 1484 ( $\nu$  C=C aromático). RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 3,39 (s, 3H, H18); 3,80 (d, 1H, H3a, *J* = 12,53 Hz); 5,91 (d, 1H, H3b, *J* = 12,56 Hz); 6,24 (d, 1H, H14, *J* = 7,45 Hz); 7,06 (m, 3H, H15, H16 e H17); 7,35 (d, 1H, H9, *J* = 9,07 Hz); 7,47 (t, 2H, H21 e H23); 7,60 (d, 1H, H8, *J* = 2,49 Hz); 7,62 (s, 1H, H6); 7,89 (t, 1H, H22); 8,90 (d, 2H, H20 e H24, *J* = 4,98 Hz). RMN de <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 180,49 (C5); 168,65 (C2); 158,73 (C13); 153,20 (C20 e C24); 145,4 (C12); 142,06 (C10); 138,17 (C22); 132,61 (C8 e C15); 131,59 (C16); 130,05 (C7); 129,97 (C14);

129,47 (C6); 126,40 (C11); 125,59 (C21 e C23); 124,37 (C17); 123,24 (C9); 55,94(C3); 34,94 (C18).

De forma análoga foi sintetizado o monômero [(DZP)PdIPy]. Rendimento: 65 %. F.M.: C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClIN<sub>3</sub>OPd. M.M.: 594,91 g/mol. Anal. Elem. Teórico: C: 42,31; H: 2,87; N: 7,05. Experimental: C: 41,85; H: 2,61; N: 7,08. IV (ν<sub>máx</sub>/cm<sup>-1</sup>, KBr): 3113 – 3055 (ν C-H aromático); 2963 – 2856 (ν CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>); 1683 (ν C=O); 1600 – 1485 (ν C=C aromático). RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 3,38 (s, 3H, H18); 3,81 (d, 1H, H3a, *J* = 12,53 Hz); 5,91 (d, 1H, H3b, *J* = 12,56 Hz); 6,31 (d, 1H, H14, *J* = 7,45 Hz); 7,06 (m, 3H, H15, H16 e H17); 7,36 (d, 1H, H9, *J* = 9,07 Hz); 7,50 (t, 2H, H21 e H23); 7,62 (d, 1H, H8, *J* = 2,49 Hz); 7,64 (s, 1H, H6); 7,87 (t, 1H, H22); 8,86 (d, 2H, H20 e H24, *J* = 4,98 Hz). RMN de <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 180,41 (C5); 168,40 (C2); 155,36 (C13); 151,90 (C20 e C24); 145,87 (C12); 141,62 (C10); 138,05 (C22); 132,60 (C8); 132,02 (C15); 130,64 (C16); 130,25 (C7); 129,68 (C6); 126,86 (C11); 125,46 (C21 e C23); 124,89 (C14); 124,14 (C17); 123,26 (C9); 55,40(C3); 34,83 (C18).

#### 4.4.4. Síntese do paladacilo com dimetil acetilenodicarboxilato por monoinserção, [(DZP)PdI(DMAD)]<sub>2</sub>

Esquema 4.4-Síntese do [(DZP)PdI(DMAD)]<sub>2</sub>



nte: Autor, 2018.

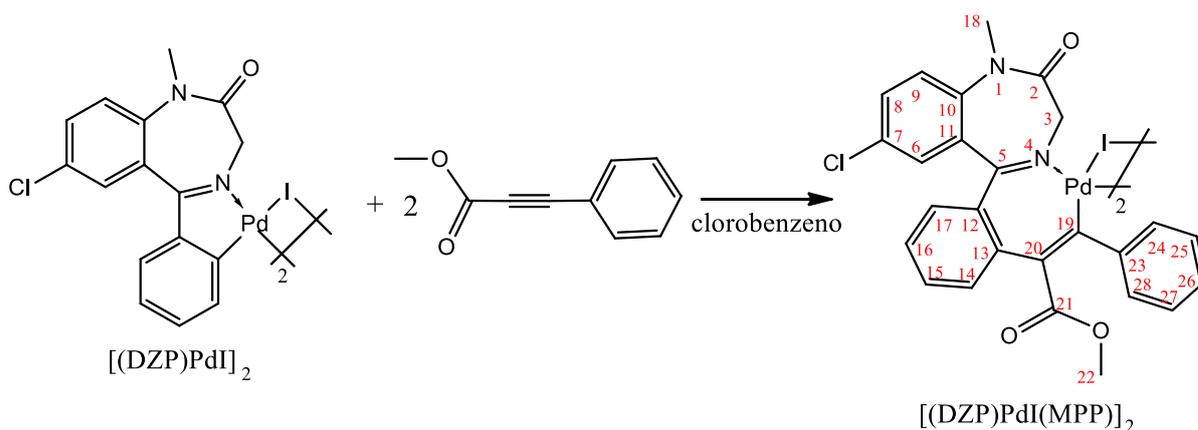
Preparou-se uma solução do complexo [(DZP)PdI]<sub>2</sub> (1,0341 g; 1,00 mmol) em acetona (100 mL) e adicionou-se o alcino dimetil acetilenodicarboxilato, em excesso (0,373 mL; 3,00 mmol) (**Esquema 4.4**). A reação procedeu sob agitação à temperatura ambiente por 3,5 horas,

a medida que um foi formando uma suspensão. Em seguida, submeteu-se a aquecimento a 70°C por 1 hora, formando uma solução alaranjada. Em seguida, filtrou-se com celite e todo o solvente foi removido à vácuo. Solubilizou-se o sólido obtido em diclorometano e éter dietílico foi adicionado até completa precipitação do complexo, o qual foi separado do sobrenadante e secado à vácuo, obtendo-se assim um sólido alaranjado. Rendimento: 82 %.

F.M.:  $C_{44}H_{36}Cl_2I_2N_4O_{10}Pd_2$ . M.M.: 1318,33 g/mol. Anal. Elem. Teórico: C: 40,09; H: 2,75; N: 4,25. Experimental: C: 39,43; H: 2,74; N: 3,31. IV ( $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3123 – 3072 ( $\nu$  C-H aromático); 2995 – 2840 ( $\nu$  CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>); 1741, 1699 ( $\nu$  C=O); 1604 – 1486 ( $\nu$  C=C aromático). RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 3,44 (s, 6H, H18); 4,13 (s, 6H, H24); 4,19 (s, 6H, H22); 5,41 (d, 2H, H3a,  $J = 14,80$  Hz); 5,65 (d, 2H, H3b,  $J = 14,70$  Hz); 7,83 (d, 2H, H8,  $J = 8,83$  Hz); 8,03 (d, 2H, H9,  $J = 8,74$  Hz); 8,08 (s, 2H, H6); 8,29 (t, 2H, H15); 8,40 (m, 4H, H16 e H17); 8,55 (d, 2H, H14,  $J = 8,39$  Hz). RMN de <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 165,13 (C21); 163,30 (C2); 160,52 (C23); 157,81 (C5); 142,94 (C20); 138,85 (C11); 136,47 (C6); 136,04 (C19); 135,51 (C10); 134,97 (C15); 133,88 (C8); 132,24 (C17); 131,41 (C16); 129,80 (C12); 127,94 (C13); 126,95 (C7); 124,82 (C14); 122,77 (C9); 59,20 (C3); 55,39 (C24); 54,61 (C22); 35,11 (C18).

#### 4.4.5. Síntese do paladacilo com metil fenilpropiolato por monoinserção, [(DZP)PdI(MPP)]<sub>2</sub>

Esquema 4.5-Síntese do [(DZP)PdI(MPP)]<sub>2</sub>



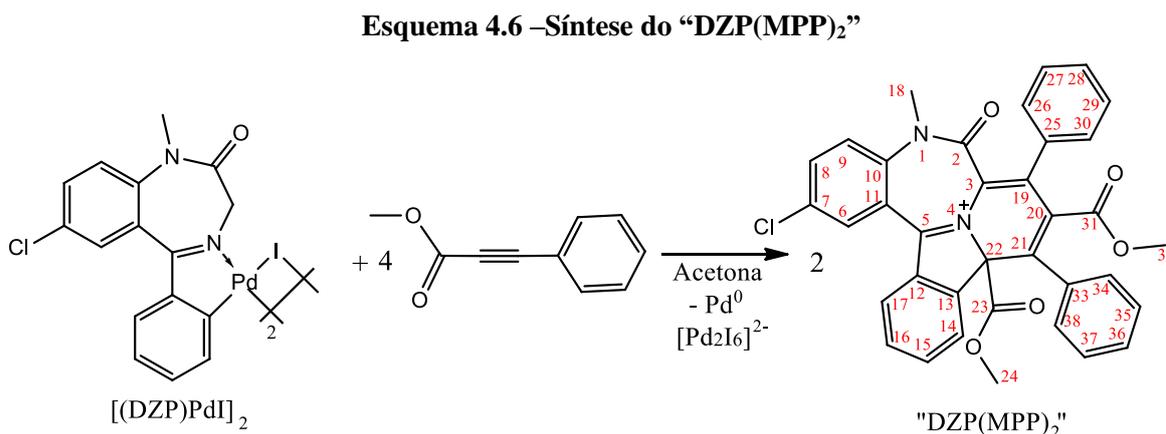
Fonte: Autor, 2018.

Preparou-se uma solução do complexo [(DZP)PdI]<sub>2</sub> (1,0341 g; 1,00 mmol) em clorobenzeno (100 mL) e adicionou-se o alcino metil fenilpropiolato (0,300 mL; 2,00 mmol) (Esquema 4.5). A reação procedeu sob agitação à temperatura ambiente por 1 hora. Em

seguida, todo o solvente foi removido à vácuo e o sólido foi dissolvido em diclorometano e a solução filtrada com celite. Éter dietílico foi adicionado à solução obtida até completa precipitação do composto, o qual foi separado do sobrenadante e secado à vácuo, obtendo-se assim um sólido marrom. Rendimento: 58 %.

F.M.:  $C_{52}H_{40}Cl_2I_2N_4O_6Pd_2$ . M.M.: 1354,45 g/mol. IV ( $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3054 – 3022 ( $\nu$  C-H aromático); 2947 – 2877 ( $\nu$   $CH_2$  e  $CH_3$ ); 1738, 1692 ( $\nu$  C=O); 1597 – 1485 ( $\nu$  C=C aromático). RMN de  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ , ppm): 3,45 (s, 6H, H18); 3,73 (s, 6H, H22); 5,18 (d, 2H, H3a,  $J = 14,92$  Hz); 5,74 (d, 2H, H3b,  $J = 14,94$  Hz); 7,35 (d, 2H, H8,  $J = 7,17$  Hz); 7,57 (m, 8H, H15, H16, H17 e H26); 7,69 (d, 2H, H9,  $J = 8,27$  Hz); 7,87 (m, 4H, H24 e H28); 8,12 (m, 4H, H25 e H27); 8,22 (s, 2H, H6); 8,39 (d, 2H, H14,  $J = 8,55$  Hz).

#### 4.4.6. Síntese por di-inserção com metil fenilpropiolato, “DZP(MPP) $_2$ ”



Fonte: Autor, 2018.

Preparou-se uma solução do complexo  $[(DZP)PdI]_2$  (1,0341 g; 1,00 mmol) em acetona (100 mL) e adicionou-se o alcino metil fenilpropiolato (0,600 mL; 4,00 mmol) (**Esquema 4.6**). A reação procedeu sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Em seguida, filtrou-se com celite e hexano foi adicionado à solução obtida até completa precipitação do composto, o qual foi separado do sobrenadante e secado à vácuo, obtendo-se assim um sólido marrom. Rendimento: 62 %.

F.M.:  $C_{36}H_{27}ClN_2O_5$ . M.M.: 603,06 g/mol. Anal. Elem. Teórico: C: 43,04; H: 2,61; N: 2,79. Experimental: C: 42,33; H: 2,99; N: 3,86. IV ( $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3057 – 3024 ( $\nu$  C-H aromático); 2948 – 2887 ( $\nu$   $CH_2$  e  $CH_3$ ); 1738, 1689, 1657 ( $\nu$  C=O); 1605 – 1485 ( $\nu$  C=C

aromático). RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 2,89 (s, 3H, H24); 3,72 (s, 3H, H18); 4,27 (s, 3H, H32); 6,80 – 8,20 (17H aromáticos).

---

---

## **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

---

---

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. Síntese dos paladaciclos

Podemos compreender os paladaciclos como complexos que possuem um anel intramolecular contendo o paládio como um de seus membros, no qual geralmente o anel de cinco membros mostra-se mais estável. Nesses complexos, existe coordenação intramolecular organometálica na qual o metal (paládio) pode encontrar-se ligado diretamente a um átomo de carbono via ligação covalente clássica (BARROS, 2012).

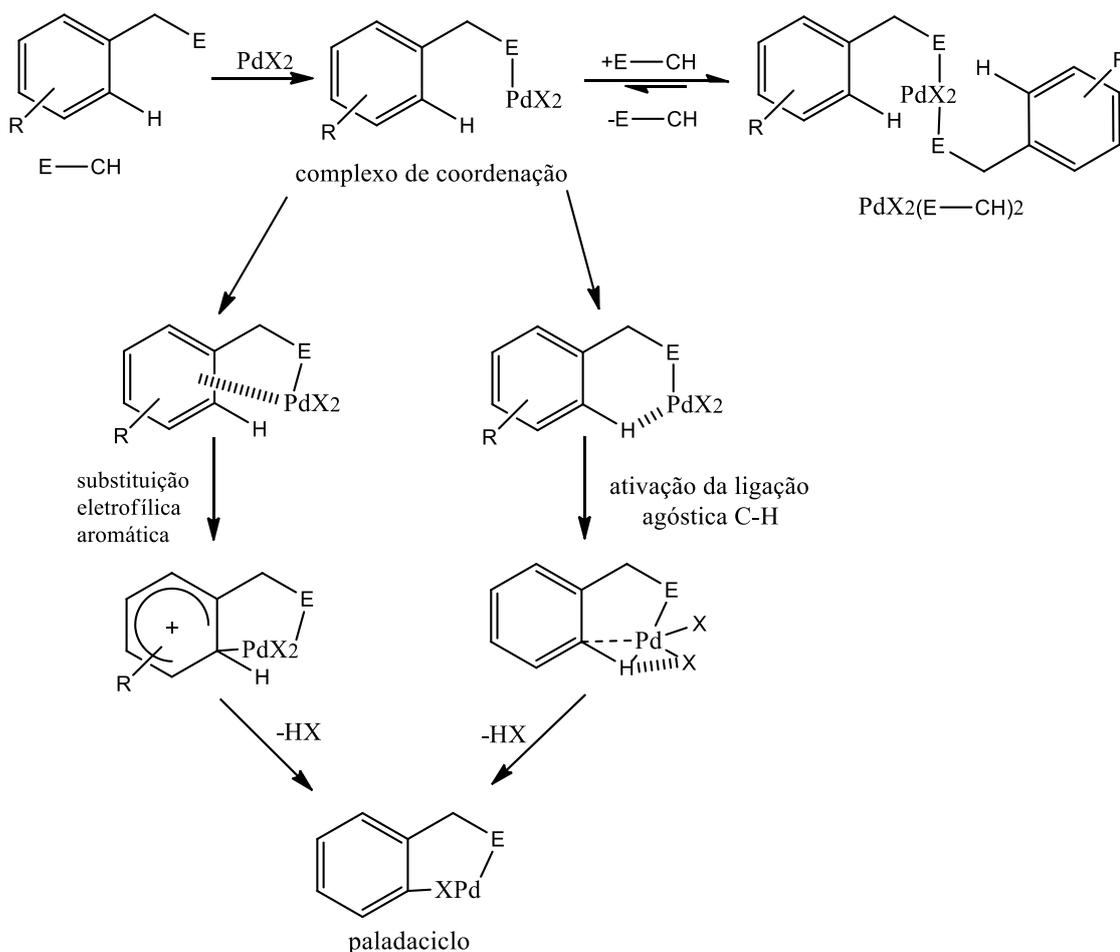
Neste trabalho, empregamos uma metodologia de síntese relativamente rápida e em condições reacionais relativamente simples, uma vez que não houve a necessidade de se trabalhar sob atmosfera controlada e o tempo reacional são relativamente pequenos, de 1 hora e 30 minutos, para a síntese dos compostos diméricos de partida e seus respectivos monômeros. As reações de inserção de alcinos na ligação Pd-C seguem a mesma tendência, mas com tempos reacionais maiores, em torno de 2 a 3 horas, para as monoinserções e 24 horas para a di-inserção. Os rendimentos reacionais podem ser considerados de moderados a bons.

Inicialmente, sintetizamos dímeros partindo do sal PdCl<sub>2</sub> como fonte de paládio e, em seguida, realizamos a reação de metátese do dímero com ponte cloro por iodo, via adição de iodeto de potássio (KI). As respectivas formas monoméricas dos dímeros sintetizados foram obtidas através da adição de um ligante nitrogenado, como a piridina, a qual funcionou como uma base de Lewis, coordenando-se ao metal, rompendo as ligações em ponte.

A reação de ciclopaladação a fim de obter o dímero de partida, [(DZP)PdCl]<sub>2</sub>, ocorreu envolvendo a ativação da ligação agóstica C-H, formando o complexo dimérico explicado por dois mecanismos reacionais (**Esquema 5.1**). Um dos mecanismos trata da formação da ligação agóstica e o outro descreve uma substituição eletrofílica aromática. Nos mecanismos citados ocorre a coordenação do nitrogênio 4 do anel benzodiazepínico, durante a primeira etapa, essa coordenação favorece a aproximação da fenila do carbono 5 ao centro metálico, favorecendo as demais etapas da reação.

Após a coordenação do nitrogênio ao paládio, ocorre a formação da ligação agóstica, seguindo da formação do complexo agóstico e, conseqüentemente do paladaciclo (BARROS, 2012).

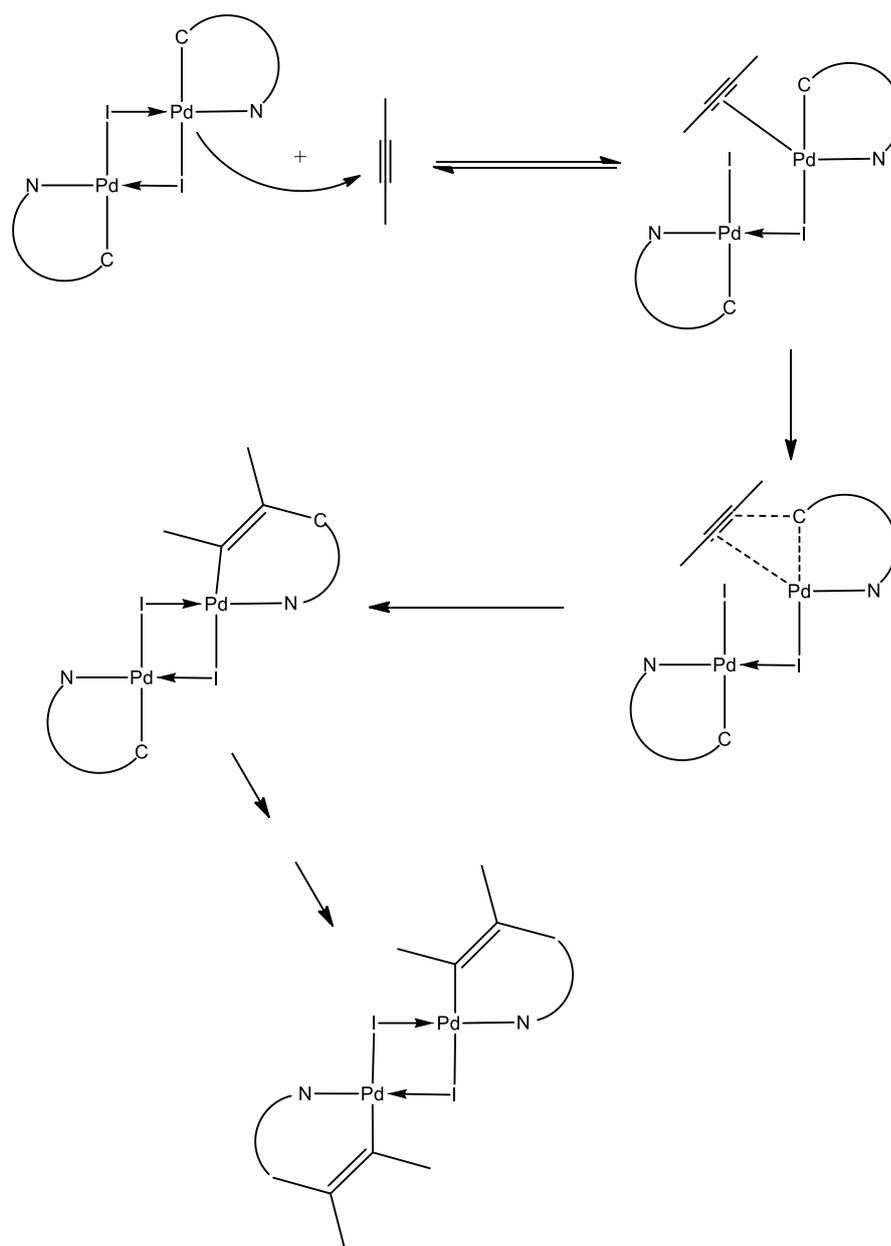
Esquema 5.1 – Mecanismo de ativação C-H



Fonte: ALBRECHT, 2008.

No **Esquema 5.2** é sugerido a rota da síntese de uma monoinserção, na qual é possível identificar a orientação em que o alcino entra na esfera de coordenação e sua consequente inserção na ligação Pd-C. Há a ruptura da coordenação de uma das ligações Pd-halogênio para que o metal possa se coordenar ao alcino via interação com a ligação tripla do alcino, formando um intermediário. Em seguida, o carbono que estava ligado ao metal interage com um dos carbonos do alcino que, após sofrer um rearranjo molecular, formam um paladaciclo com o alcino inserido na ligação M-C.

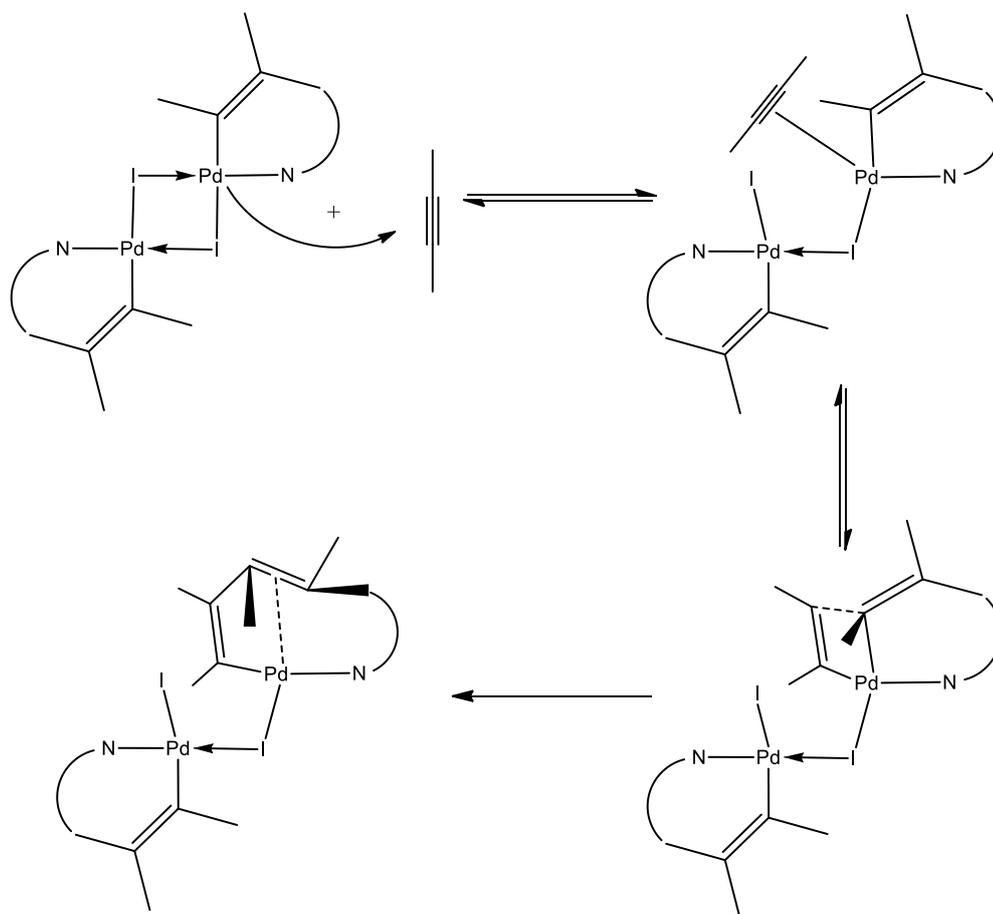
**Esquema 5.2 – Rota de monoinservação de alcinos na ligação Pd-C**



FONTE: Adaptado de RYABOV et. al, 1993.

O mecanismo da di-inservação ainda é pouco compreendido, entretanto, a ponte do metal com o halogênio favorece o prosseguimento das inserções para uma segunda molécula de alcino no centro metálico através da coordenação ao paládio(II) seguida do ataque nucleofílico do carbono (**Esquema 5.3**).

**Esquema 5.3 – Rota de di-inserção de alcinos na ligação Pd-C**



FONTE: Adaptado de RYABOV et. al, 1993.

## 5.2. Caracterização dos paladacilos

Todos os complexos resultantes das sínteses de inserções de alcinos foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (alguns com experimentos COSY, NOESY, HSQC e HMBC) e também foram caracterizados por  $^{13}\text{C}$  (experimento APT). Além de RMN, os complexos também foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, espectrometria de massas e análise elementar.

### 5.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ (RMN de $^1\text{H}$ )

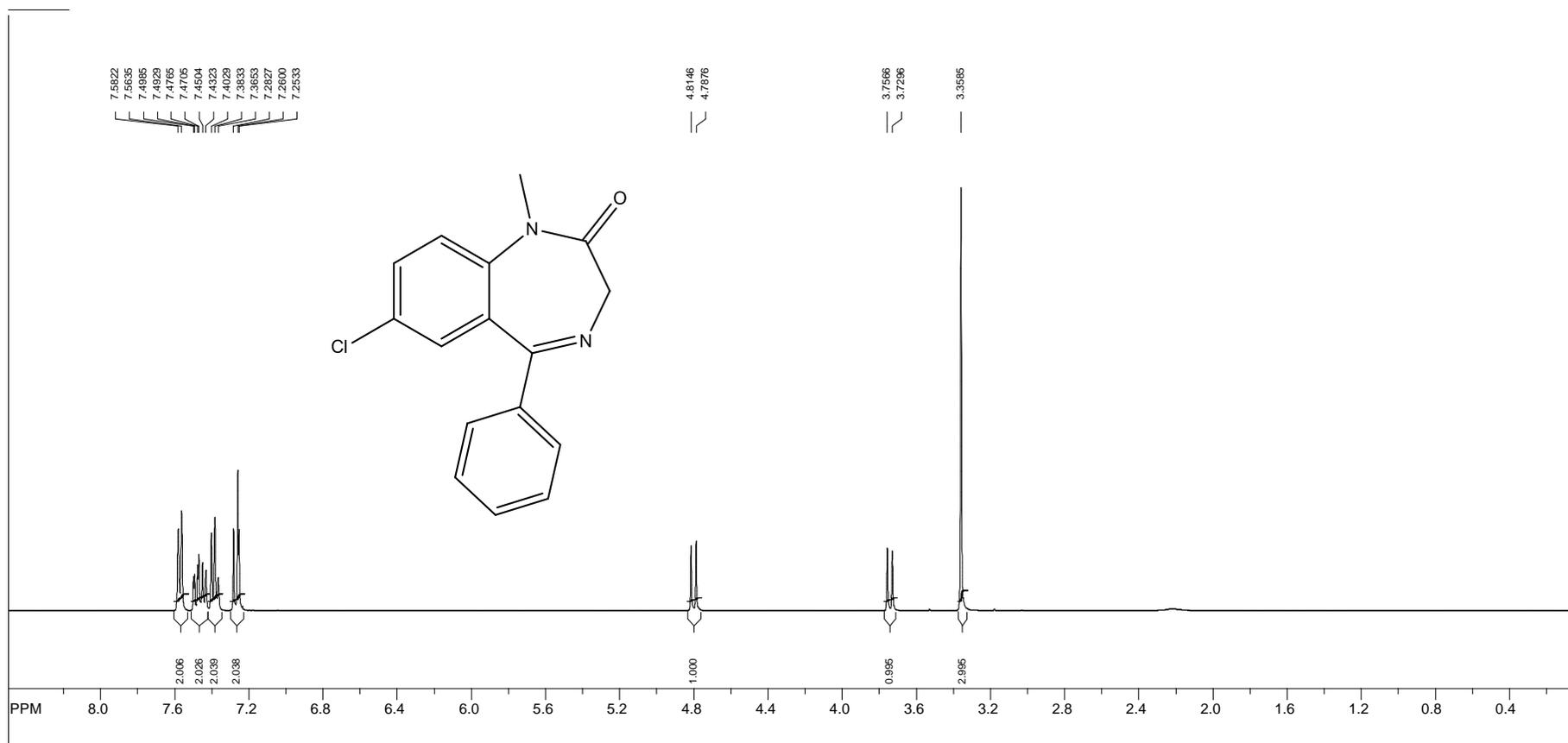
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do dímero precursor sintetizado mostra-se de difícil resolução dada à alta fluxionalidade de conformação que este complexo apresenta. No entanto, ao compararmos os espectros do precursor diazepam (**Figura 5.1**) (**página 55**) com os complexos diméricos,  $[(\text{DZP})\text{PdCl}]_2$  (**Figura 5.2**) (**página 55**) e  $[(\text{DZP})\text{PdI}]_2$  (**Figura 5.3**)

(**página 56**), podemos observar a formação efetiva desses compostos. A interconversão entre os isômeros cisoide e transoide dos dímeros resultam em sinais alargados e de difícil interpretação quando observados na forma dimérica, além da questão da presença de um centro de quiralidade no esqueleto benzodiazepínico. Tal efeito é mais evidente com o dímero [(DZP)PdCl]<sub>2</sub>. Vale ressaltar que sinais mais característicos, como os dos hidrogênios do grupo metila ligados ao nitrogênio 1 do anel benzodiazepínico ( $\delta \approx 3,3$  ppm) e dos hidrogênios aromáticos ( $\delta$  entre 8,4 e 6,4 ppm), são claramente observados em ambas estruturas diméricas.

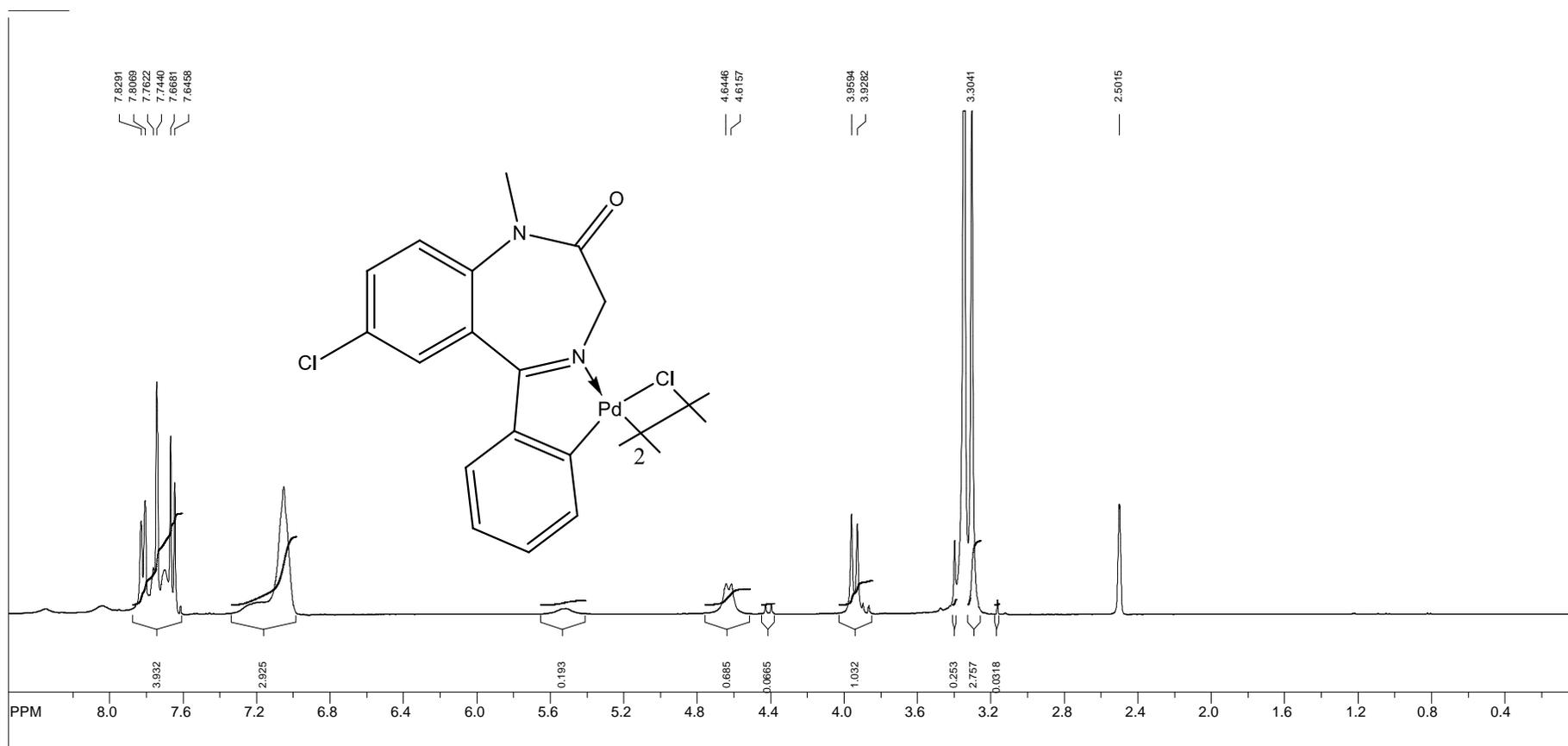
A análise do dímero [(DZP)PdI]<sub>2</sub> (**Figura 5.3**) (**página 56**), obtido através da metátese de halogênios, também mostra claramente a efetiva manutenção da estrutura de paladaciclo, além do comprovado desaparecimento do sinal característico do hidrogênio aromático ligado ao carbono 13 do precursor diazepam.

A metátese halogênica foi necessária, pois em geral aumenta a polaridade da ligação Pd-C, uma vez que o iodo é menos eletronegativo comparado ao cloro, o que minimiza os efeitos do paládio atrair para si a densidade eletrônica do carbono, tornando a ligação mais polar e facilita a ocorrência de reações de inserção.

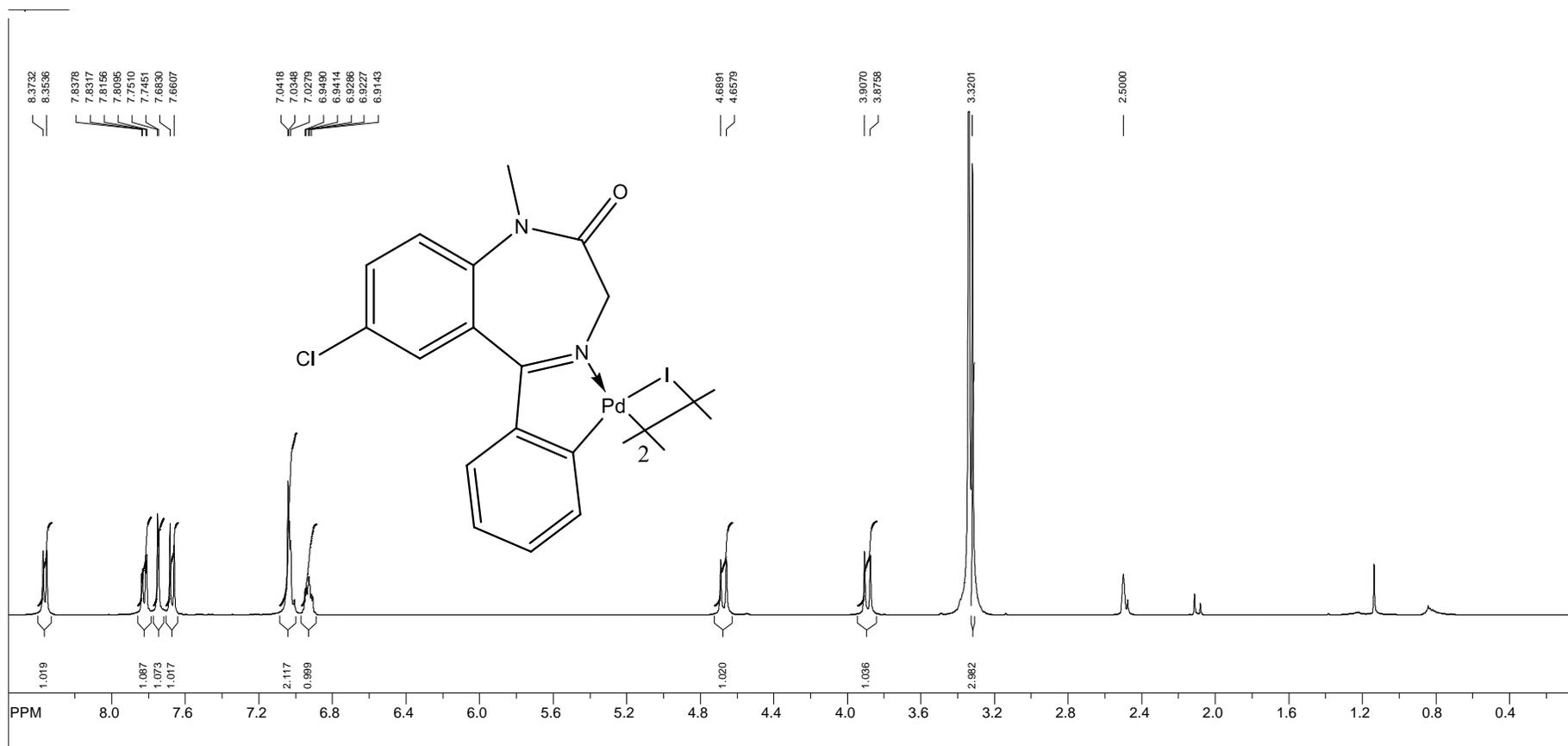
Além disso, o dímero [(DZP)PdI]<sub>2</sub> mostrou-se mais solúvel que o seu precursor [(DZP)PdCl]<sub>2</sub>, solubilizando-se completamente em solventes polares como clorofórmio, diclorometano, acetona e clorobenzeno, e parcialmente solúveis em metanol e etanol. Tal mudança na solubilidade desse dímero é favorável, uma vez que seu precursor, [(DZP)PdCl]<sub>2</sub>, é solúvel apenas em DMSO, o que dificulta a absorção e conseqüentemente a ação do mesmo nos sistemas biológicos.

Figura 5.1 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do DIAZEPAM em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: Autor, 2018.

Figura 5.2 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $[(\text{DZP})\text{PdCl}]_2$  em  $\text{DMSO-d}_6$ .

Fonte: Autor, 2018.

Figura 5.3 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $[(\text{DZP})\text{PdI}]_2$  em  $\text{DMSO-d}_6$ .

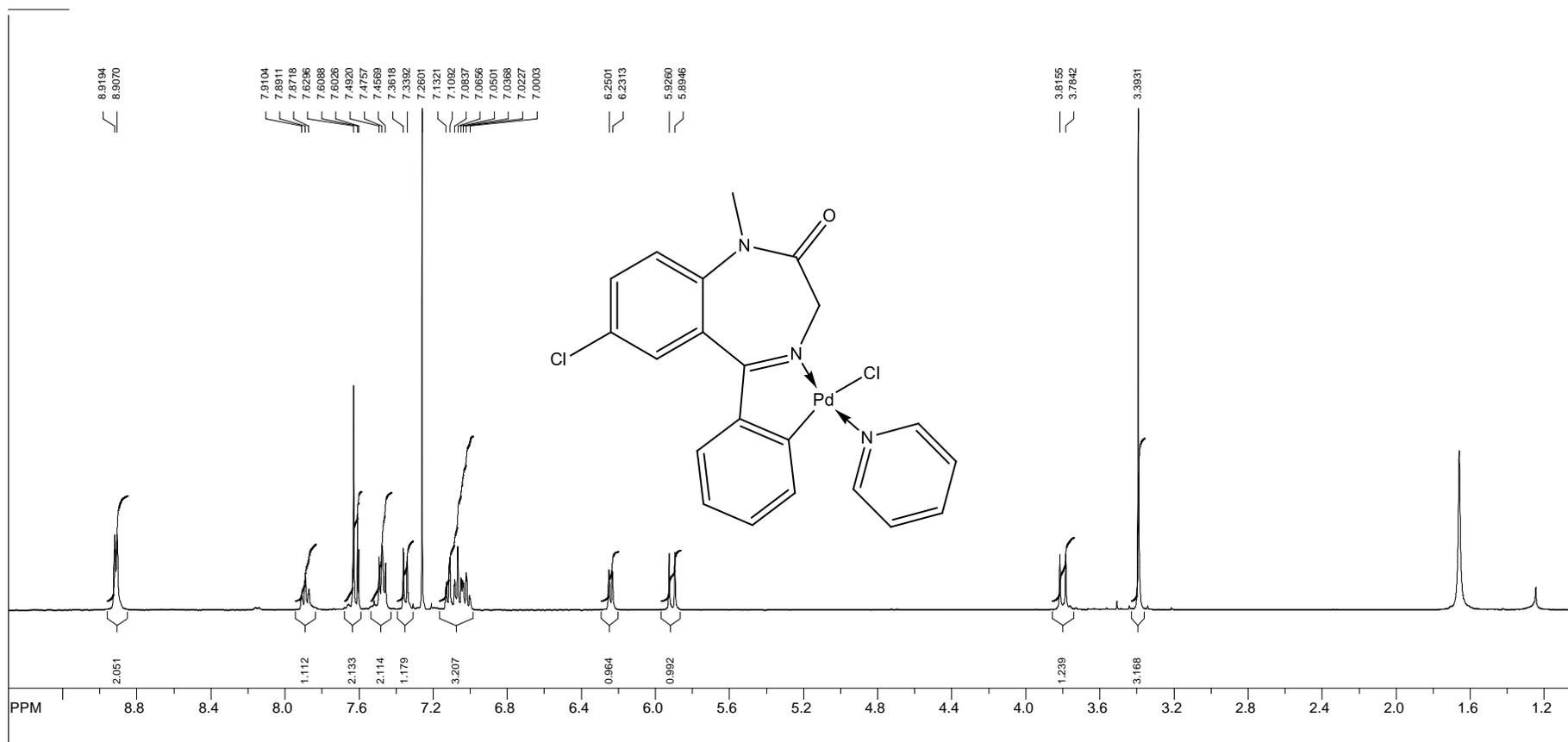
Fonte: Autor, 2018.

Para o complexo  $[(DZP)PdCl]_2$ , os hidrogênios da metila ligada ao nitrogênio 1 do anel benzodiazepínico (numeração conforme indicações apresentadas na seção parte experimental) sofreram poucos deslocamentos químicos ao comparar com o ligante livre diazepam. Por outro lado, por serem diastereoisotópicos, os hidrogênios metilênicos do carbono 3 apresentam deslocamentos distintos, os quais alguns podem, inclusive, estarem superpostos a outros sinais na ressonância, corroborando com BARROS et al. (2016). A presença do cone de blindagem, em decorrência da carbonila no carbono 2, faz com que esses hidrogênios metilênicos estejam em ambientes magnéticos bastante distintos, aparecendo na ressonância como dois dubletos. Vale ressaltar que a proporção entre esses sinais, tanto majoritários quanto minoritários foram empregados na determinação da proporção dos isômeros cisoide e transoide das formas diméricas em solução durante a análise de RMN.

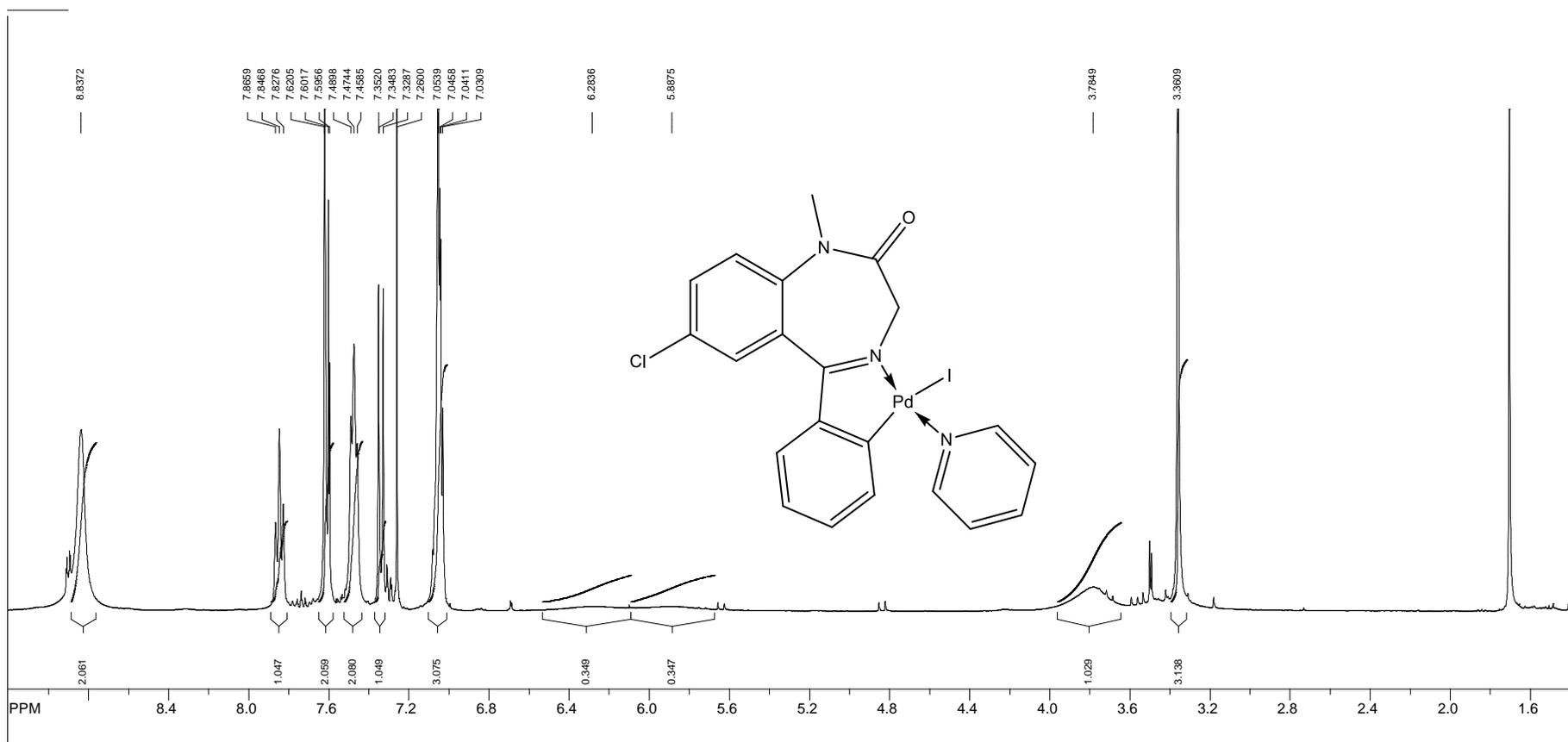
Parte dos sinais característicos do diazepam podem ser visualizados juntamente com suas respectivas multiplicidades e comparados aos sinais dos dímeros complexados, no qual observa-se claramente o desaparecimento do sinal característico do hidrogênio ligado ao carbono 13 que estabelece a ligação com o paládio, uma vez que observamos a presença de sete hidrogênios aromáticos em cada complexo, e não oito, presentes apenas no ligante diazepam. Possivelmente, a presença da densidade eletrônica do cloro e sua influência nos hidrogênios metilênicos, no dímero  $[(DZP)PdCl]_2$ , contribui para a diferença de deslocamentos de ambos os hidrogênios.

Quando analisada a influência da metátese halogênica do cloro pelo iodo, observa-se o deslocamento dos hidrogênios metilênicos mais próximos dos deslocamentos dos mesmos no diazepam de partida das reações, o que devido à baixa afinidade eletrônica do iodo, os hidrogênios sofrem menos influência do halogênio coordenado ao metal, tornando os sinais mais característicos e de fácil identificação. A facilidade em identificar os sinais, bem como a ausência de sinais minoritários sugere, ainda, que há maior proporção do dímero  $[(DZP)PdI]_2$  e poucos isômeros, podendo chegar a uma quantidade mínima do isômero minoritário, uma vez que tais sinais não são observados no RMN.

Na forma dimérica, alguns sinais dos hidrogênios aromáticos são de difícil identificação. Por isso, adicionou-se piridina deuterada para sintetizar as formas monoméricas de cada dímero em solução e, a partir de então, identificar os sinais por RMN de  $^1H$  de cada monômero sintetizado:  $[(DZP)PdClPy]$  (**Figura 5.4**) (**página 58**) e  $[(DZP)PdIPy]$  (**Figura 5.5**) (**página 59**).

Figura 5.4 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $[(\text{DZP})\text{PdClPy}]$  em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: Autor, 2018.

Figura 5.5 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do [(DZP)PdIPy] em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: Autor, 2018.

Nas Tabelas 5.1 e 5.2 a seguir, podemos observar, com maiores detalhes, todos os sinais dos hidrogênios do ligante diazepam coordenados nos monômeros sintetizados *in situ* após adição de piridina deuterada, com exceção do hidrogênio que estava ligado ao carbono 13, que foi substituído após ligação desse carbono com o paládio:

**Tabela 5.1 – RMN de  $^1\text{H}$  do  $[(\text{DZP})\text{PdCl}]_2$  com piridina deuterada, em  $\text{CDCl}_3$**

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	Integral	$J$ (Hz)	Atribuição
3,32	s	3	-	H18
3,75	d	1	12,55	H3a
5,70	br sig	1	-	H3b
6,33	br sig	1	-	H14
7,03	m	3	-	H15, H16 e H17
7,28	d	1	8,68	H9
7,55	d	1	-	H8
7,57	s	1	-	H6

Fonte: Autor, 2018.

**Tabela 5.2 – RMN de  $^1\text{H}$  do  $[(\text{DZP})\text{PdI}]_2$  com piridina deuterada, em  $\text{CDCl}_3$**

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	Integral	$J$ (Hz)	Atribuição
3,34	s	3	-	H18
3,78	d	1	12,50	H3a
4,54	br sig	1	-	H3b
7,03	m	3	-	H15, H16 e H17
7,31	d	1	8,58	H9
7,57	d	1	-	H8
7,60	s	1	-	H6
7,62	br sig	1	-	H14

Fonte: Autor, 2018.

Nas duas estruturas monoméricas, observam-se alterações significativas em parte de alguns sinais como, por exemplo, dos hidrogênios H3a e H3b, em função da presença de halogênios diferentes em cada composto. De fato, a presença do ligante facilitou a identificação do sinal dubleto do hidrogênio 3b. Além disso, observa-se deslocamentos

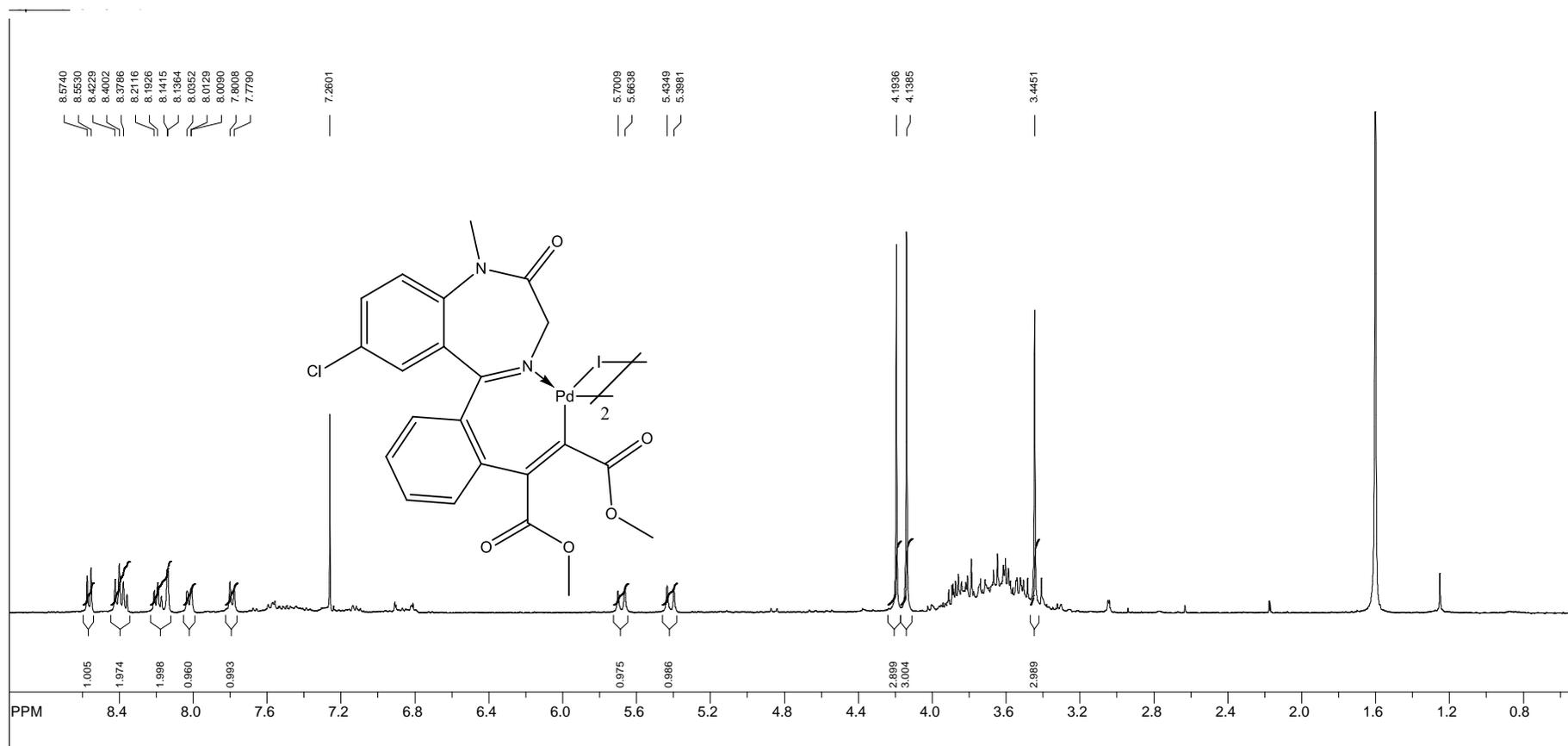
significativamente diferentes para o sinal do hidrogênio 14 dada a maior polarização da ligação Pd-C no dímero com iodo.

A baixa eletronegatividade do iodo aumenta a densidade eletrônica no carbono 13 e, conseqüentemente no carbono 14 diminui, deslocando o sinal do hidrogênio 14, de  $\delta = 6,33$  ppm, no  $[(DZP)PdCl]_2$ , para  $\delta = 7,62$  ppm, no  $[(DZP)PdI]_2$ , ambos com piridina deuterada. Vale salientar que a análise de acoplamento de  $^1H-^1H$  comprova esse deslocamento.

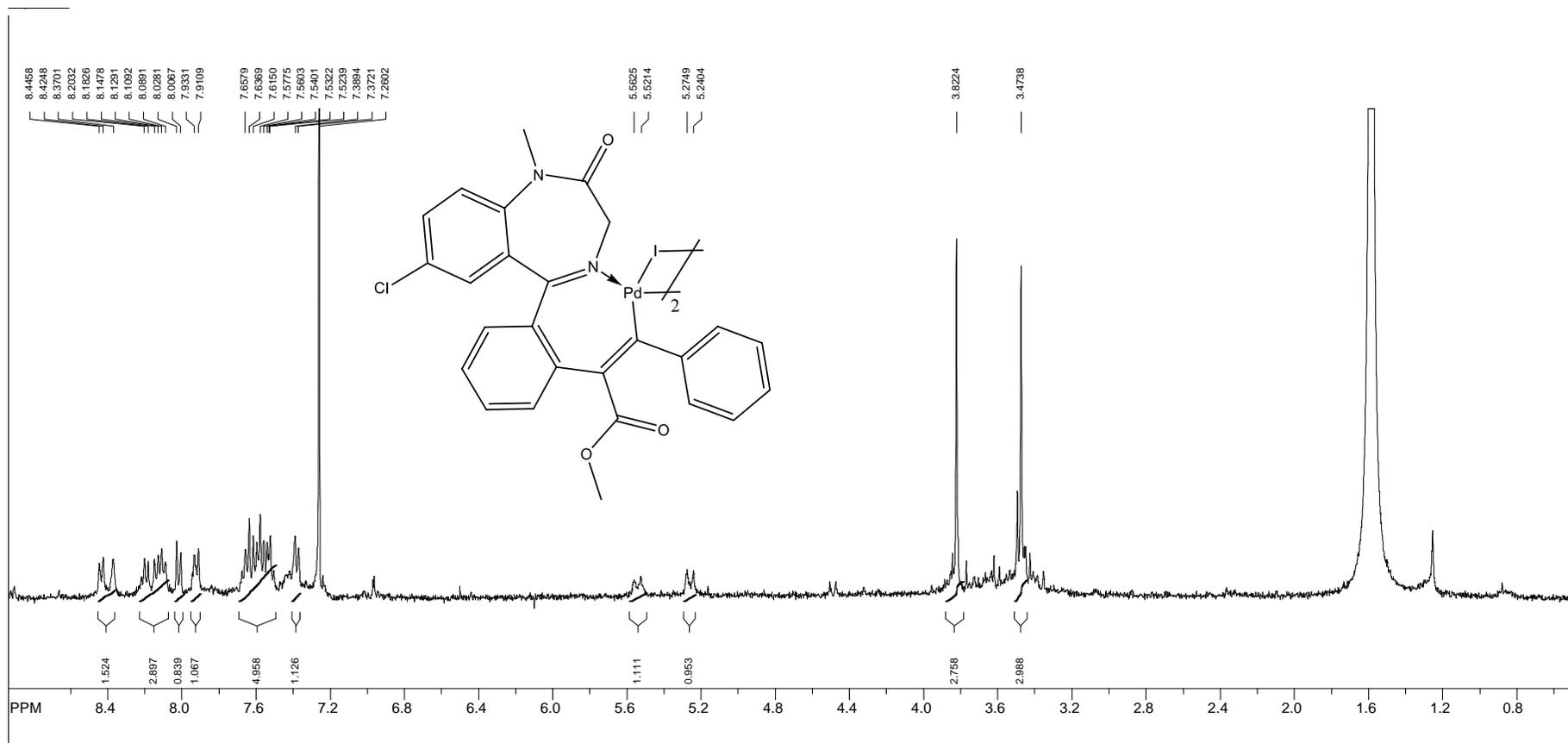
Ao analisar o espectro de RMN de  $^1H$  do complexo obtido por monoinserção com dimetil acetileno dicarboxilato (DMAD) e o dímero com iodo (**Figura 5.5**) (**página 62**), podemos perceber alterações nas frequências dos hidrogênios aromáticos e dos hidrogênios metilênicos. Estes últimos estavam em  $\delta = 3,88$  e  $4,67$  ppm, no  $[(DZP)PdI]_2$ , passando para  $\delta = 5,41$  e  $5,68$  ppm, no complexo após inserção do DMAD (a ressonância COSY que comprova o acoplamento desses hidrogênios encontra-se na **página 72**). Já os hidrogênios aromáticos também ficaram mais desblindados, variando na região de  $\delta = 6,91 - 8,37$  ppm, no  $[(DZP)PdI]_2$ , e para  $\delta = 7,77 - 8,55$ , no complexo  $[(DZP)PdI(DMAD)]_2$ . Tal efeito pode ser explicado pelo aumento da densidade eletrônica no anel aromático em decorrência da inserção do alcino, aumentando também o efeito de ressonância no composto.

As metoxilas provenientes do alcino DMAD eram observadas como apenas um singlete com integral relativa a 6 hidrogênios na frequência de  $\delta = 3,80$  ppm. Após a inserção, elas aparecem como dois singletos, cada um com integral relativa a 3 hidrogênios nas frequências de  $\delta = 4,13$  ppm e  $\delta = 4,19$  ppm. Essa diferença se dá devido ao ambiente magnético, agora distinto, uma estando mais próxima do paládio em relação a outra, por exemplo. É possível observar, ainda, uma variação mais discreta na metila ligada ao nitrogênio 1 do anel benzodiazepínico, variando de  $\delta = 3,32$  ppm, no dímero de partida, para  $\delta = 3,44$  ppm, no complexo sintetizado.

Ao observar a ressonância do complexo obtido por monoinserção com metil fenilpropiolato (MPP) (**Figura 5.6**) (**página 63**) é possível identificar os singletos correspondentes a metila do nitrogênio 1, em  $\delta = 3,47$  ppm, e a metoxila em  $\delta = 3,82$  ppm. É possível identificarmos, ainda, os hidrogênios metilênicos em  $\delta = 5,26$  ppm e  $\delta = 5,64$  ppm. Esse complexo demonstrou maior reatividade comparado ao dímero com DMAD, pois dispensou condições de reação em refluxo, sendo obtido à temperatura ambiente por 1 hora. Entretanto, esse complexo demonstrou maior facilidade em degradar, o que dificultou maiores caracterizações. Vale ressaltar que mais estudos estão sendo feitos para verificar a regioquímica em que o alcino foi inserido.

Figura 5.6 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $[(\text{DZP})\text{PdI}(\text{DMAD})]_2$  em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: Autor, 2018.

Figura 5.7 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $[(\text{DZP})\text{PdI}(\text{MPP})]_2$  em  $\text{CDCl}_3$ .

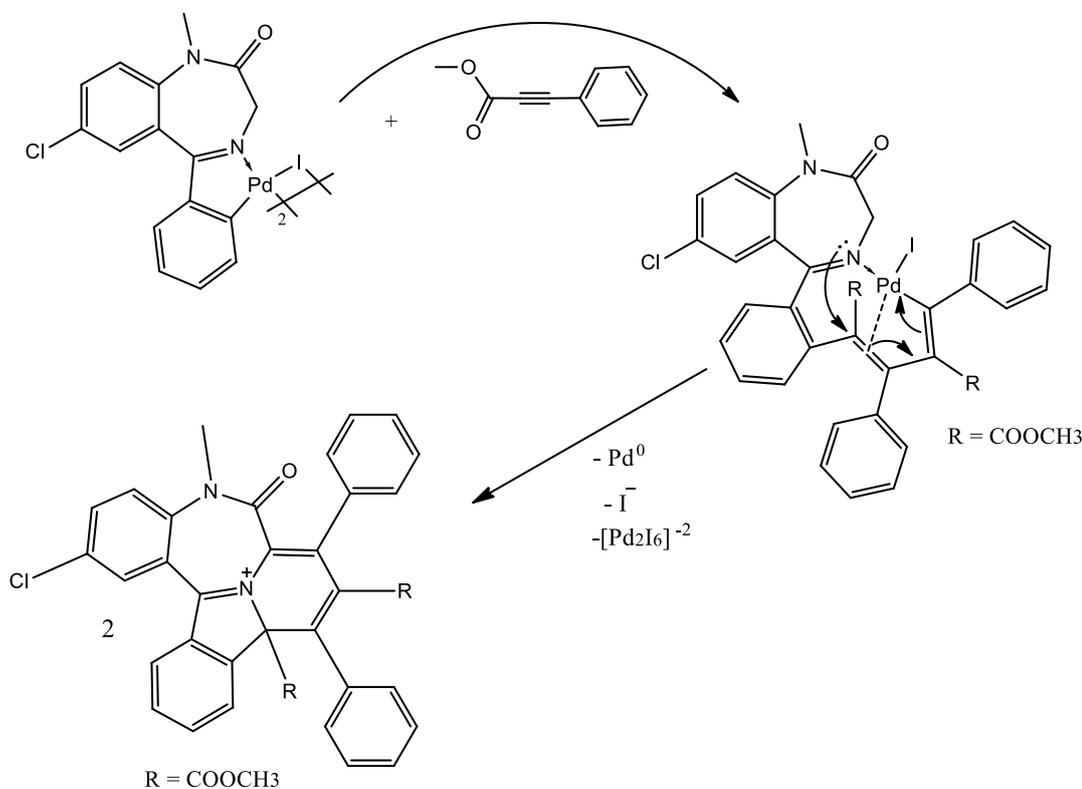
Fonte: Autor, 2018.

Ao realizar a reação do dímero [(DZP)PdI]<sub>2</sub> com o alcino metil fenilpropiolato (MPP) na proporção de 1:4 (dímero/alcino), é possível obter um produto de uma di-inserção. Tal reação foi realizada à temperatura ambiente sob agitação por 24 horas. É possível identificar os sinais referentes à metila, ligada ao nitrogênio em  $\delta = 3,70$  ppm, e às metoxilas provenientes das duas metoxilas inseridas no paladaciclo, em  $\delta = 2,87$  ppm e  $\delta = 4,28$  ppm.

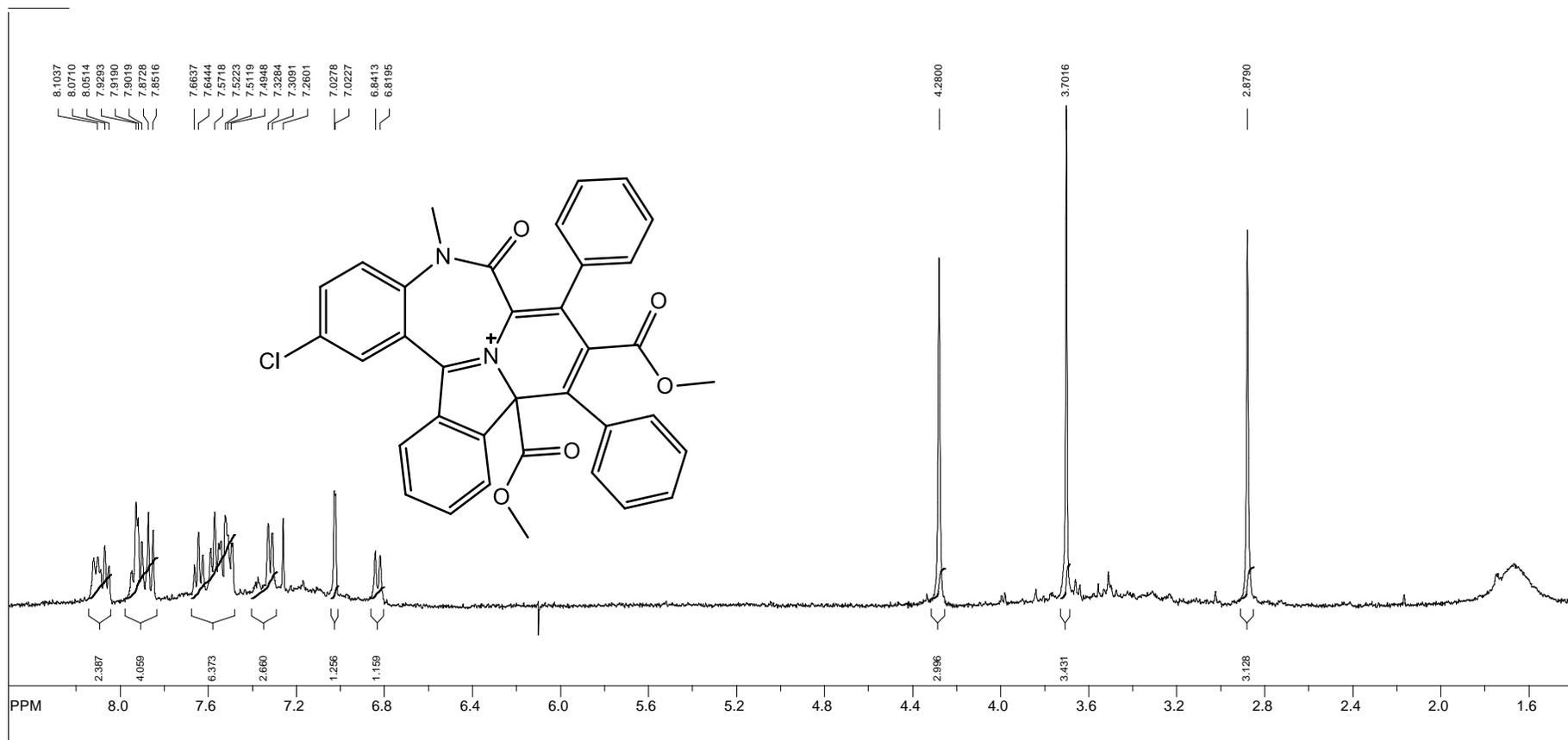
É possível identificar no espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 5.7) (página 65) as integrais dos 17 hidrogênios aromáticos, sendo: 7 hidrogênios provenientes do dímero com iodo e 10 hidrogênios das fenilas das duas moléculas de alcino inseridas.

Comparado ao alcino DMAD, que possui dois grupos ésteres, o alcino MPP é mais reativo, pois a ligação tripla do alcino é mais polar que a ligação do mesmo no DMAD. Acredita-se que haja a descoordenação de todo o fragmento orgânico do paládio(II), pois observou-se a formação de um precipitado cinza, típico da formação de paládio metálico. Dessa forma, sugere um possível rearranjo na estrutura do complexo, levando à formação de um produto orgânico catiônico, conforme proposto no Esquema 5.4 a seguir:

**Esquema 5.4 – Possível estrutura obtida após rearranjo do composto após a descomplexação do paládio(II), “DZP(MPP)<sub>2</sub>”**



Fonte: Autor, 2018.

Figura 5.8 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do “DZP(MPP) $_2$ ” em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: Autor, 2018.

Uma verificação importante foi observada ao retirar alíquotas em diferentes intervalos de tempo, para realização de análises de RMN de  $^1\text{H}$ , durante a reação do dímero  $[(\text{DZP})\text{PdI}]_2$  com MPP na proporção de 1:4 (dímero:alcino) durante 24 horas (**Figura 5.8**) (**página 68**). Cada alíquota foi rapidamente seca sob vácuo e feita a preparação das mesmas com clorofórmio deuterado.

O dímero (de coloração amarelo escura) mostrou-se completamente solúvel em acetona e o alcino (incolor) também é solúvel no referido solvente, facilitando a formação do produto em solução. Após cerca de 15 minutos, a solução começou a mudar de tonalidade, passando de amarelo escuro para marrom escuro. Nos minutos seguintes, observou-se a completa mudança na tonalidade da solução, tornando-se cada vez mais escura.

Após os primeiros 30 minutos de reação, retirou-se a primeira alíquota para obtenção do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para verificar o andamento da reação. Observa-se claramente os sinais referentes a metila do nitrogênio 1 do anel benzodiazepínico (em  $\delta = 3,4$  ppm) e o sinal referente a metoxila (em  $\delta = 3,8$  ppm), do alcino empregado na inserção. Vale ressaltar que a presença de apenas um sinal da metoxila comprova a inserção de apenas uma molécula do alcino em cada paladaciclo do dímero neste momento da reação, mesmo havendo sido utilizada a proporção de 4 moléculas de alcino para cada molécula do dímero. Neste espectro também é possível identificar os hidrogênios metilênicos do carbono 3 em regiões mais desblindadas ( $\delta = 5,2$  e  $\delta = 5,5$  ppm), comparadas as mesmas regiões dos respectivos sinais no ligante diazepam e no dímero com iodo.

Entretanto, a reação não finaliza neste momento, pois ressonâncias do acompanhamento da inserção comprovam o prosseguimento da mesma para inserir uma segunda molécula do alcino em cada paladaciclo do dímero.

Após 4 horas de reação, é possível verificar a permanência dos sinais referentes à monoinserção e o surgimento de novos sinais referentes a di-inserção, em  $\delta = 2,8$  ppm,  $\delta = 3,7$  ppm e  $\delta = 4,2$  ppm (em concentração mais baixa comparado ao produto da monoinserção). Identifica-se claramente a presença dos hidrogênios metilênicos ainda presentes da monoinserção, mas não é possível identificar os mesmos hidrogênios provenientes da di-inserção. Apesar da pequena proporção do complexo obtido após dupla inserção de alcino, já é possível observar sinais característicos das fenilas desse composto, como o dubleto em torno de  $\delta = 7,0$  ppm.

Com 5 horas de reação é perceptível que, com o passar do tempo a reação prossegue com as inserções, uma vez que há quantidade estequiométrica de alcino suficiente para a di-inserção. Transcorridas 6 horas de reação, observa-se sinais referentes aos complexos da

monoinserção e da di-inserção obtidos em solução. Entretanto, os dois produtos encontram-se misturados, possivelmente em proporções semelhantes, de forma que não há como identificar com clareza os hidrogênios aromáticos e os hidrogênios metilênicos de ambos os complexos formados e presentes na mistura analisada.

Após 6 horas de reação, observa-se a presença de dois dubletos, entre  $\delta = 5,2$  ppm e  $\delta = 5,7$  ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos, oriundos do produto da monoinserção, em frequências praticamente idênticas às da ressonância do produto com uma molécula de alcino por paladaciclo no complexo.

Verifica-se, ainda, os três sinais das metoxilas, sendo uma proveniente da monoinserção, e duas provenientes da di-inserção. Além dos dois sinais das metilas do do anel benzodiazepínico, uma do complexo com monoinserção e a outra do composto da di-inserção.

Após 8 horas de reação, observa-se uma gradativa redução do complexo obtido por monoinserção e conseqüentemente aumento da intensidade dos sinais do complexo obtido pela di-inserção. Esse fato pode ser comprovado a partir da ressonância na qual identifica-se maior intensidade dos sinais referentes à dupla inserção no paladaciclo. Identifica-se, ainda, pequenos sinais referentes à monoinserção, o que sugere a conseqüente redução desse complexo no decorrer da reação. Vale salientar que não é possível, ainda, identificar claramente os hidrogênios aromáticos da mistura analisada, uma vez que há vários sinais sobrepostos decorrentes dos dois compostos em solução, interferindo na ressonância.

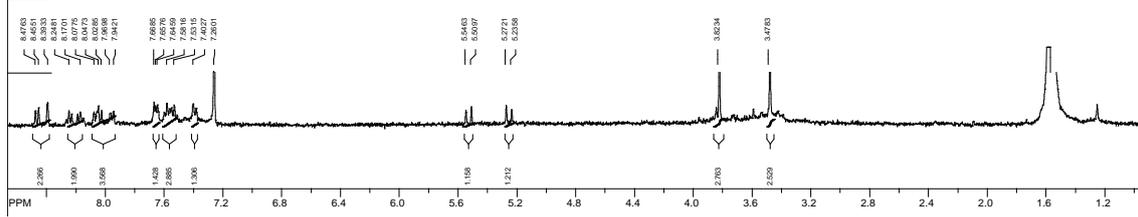
Praticamente não são observados sinais dos hidrogênios metilênicos, pois os mesmos são vistos somente como pequenos sinais alargados, entre  $\delta = 5,2$  ppm e  $\delta = 5,8$  ppm.

Com 10 horas de reação, a ressonância comprova a existência somente do produto da di-inserção, o que sugere uma completa inserção do alcino existente antes na proporção estequiométrica correspondente a duas moléculas do mesmo por paladaciclo. Verifica-se, ainda, o desaparecimento dos sinais correspondentes a metila e o grupo metóxi do complexo da monoinserção, como podemos observar na **Figura 5.8** a seguir.

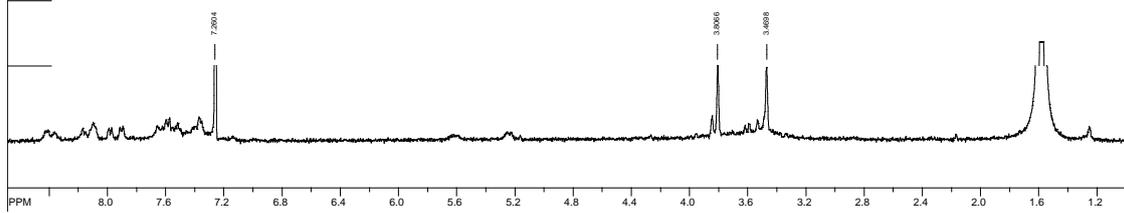
As ressonâncias de  $^1\text{H}$  do complexo após a di-inserção não permitem a identificação dos sinais dos hidrogênios metilênicos. Possivelmente, dado ao rearranjo ocasionado pela descomplexação do paládio(II). Após 24 horas de reação, os sinais do complexo permanecem os mesmos que na ressonância com 10 horas. Isso permite concluir que para a di-inserção utilizando a acetona como solvente são necessárias apenas 10 horas de duração, otimizando o tempo anteriormente empregado, que era de 24 horas.

**Figura 5.9 – Acompanhamento da reação do dímero [(DZP)PdI]<sub>2</sub> com metil fenilpropiolato por RMN de <sup>1</sup>H (solvente CDCl<sub>3</sub>) durante 24 horas.**

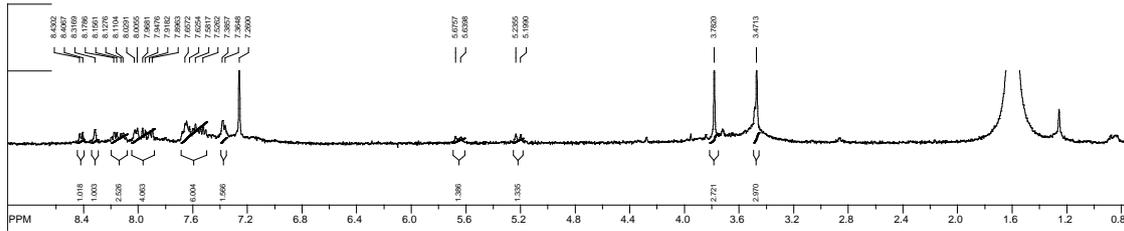
0,5 h:



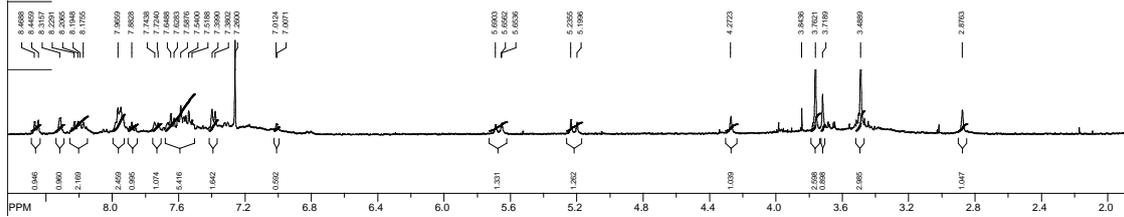
2 h:



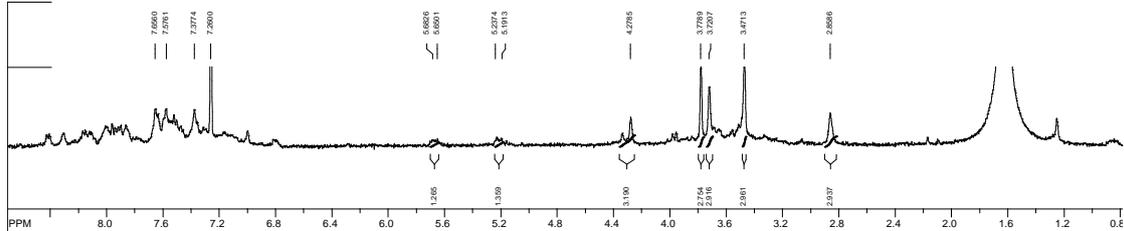
3 h:



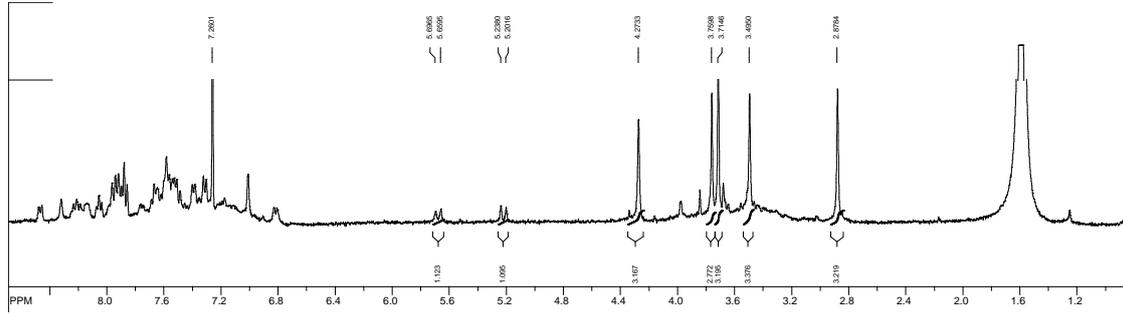
4 h:



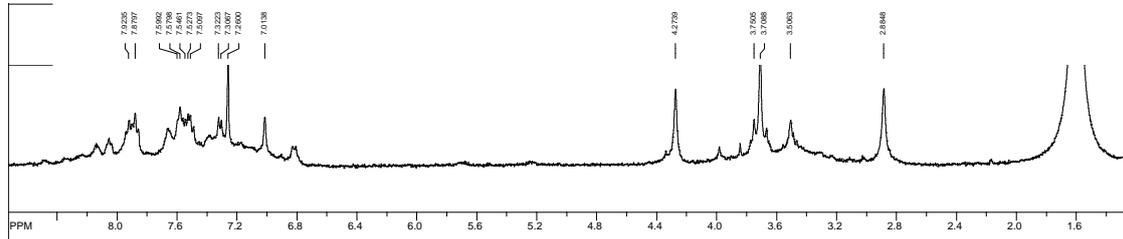
5 h:



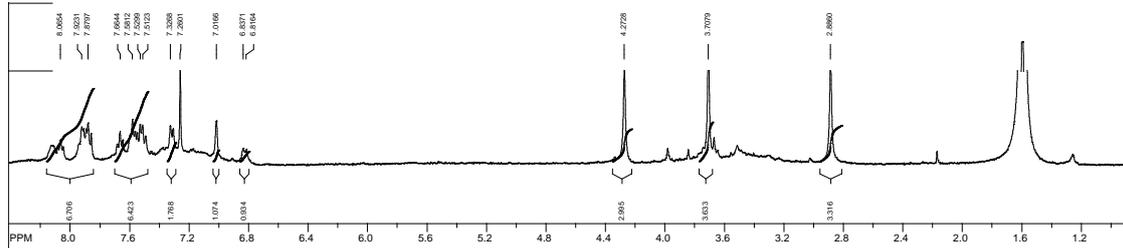
6 h:



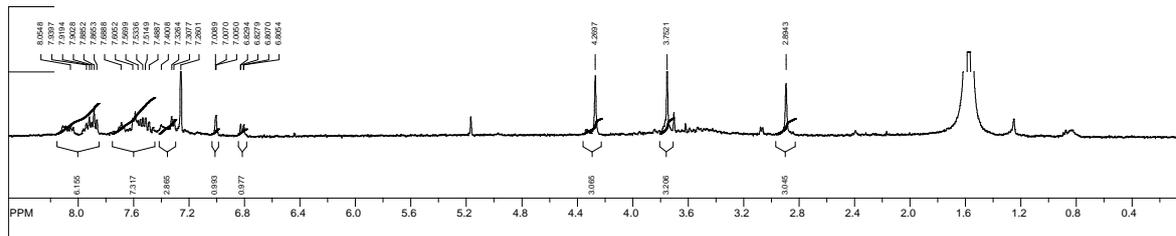
8 h:



10 h:



24 h:

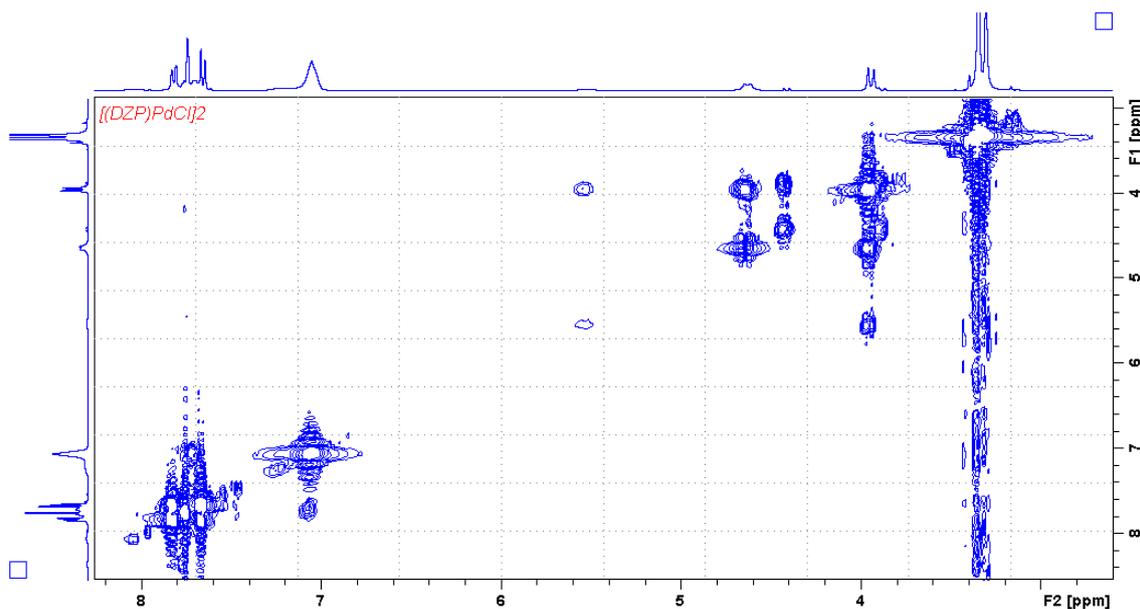


Fonte: Autor, 2018..

## 5.2.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear COSY (RMN de $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ )

A análise do acoplamento entre os núcleos de hidrogênio permite identificar as interações existentes entre os mesmos na estrutura da molécula.

**Figura 5.10 – Experimento COSY do [(DZP)PdCl]<sub>2</sub>, em DMSO-d<sub>6</sub>**



Fonte: Autor, 2018.

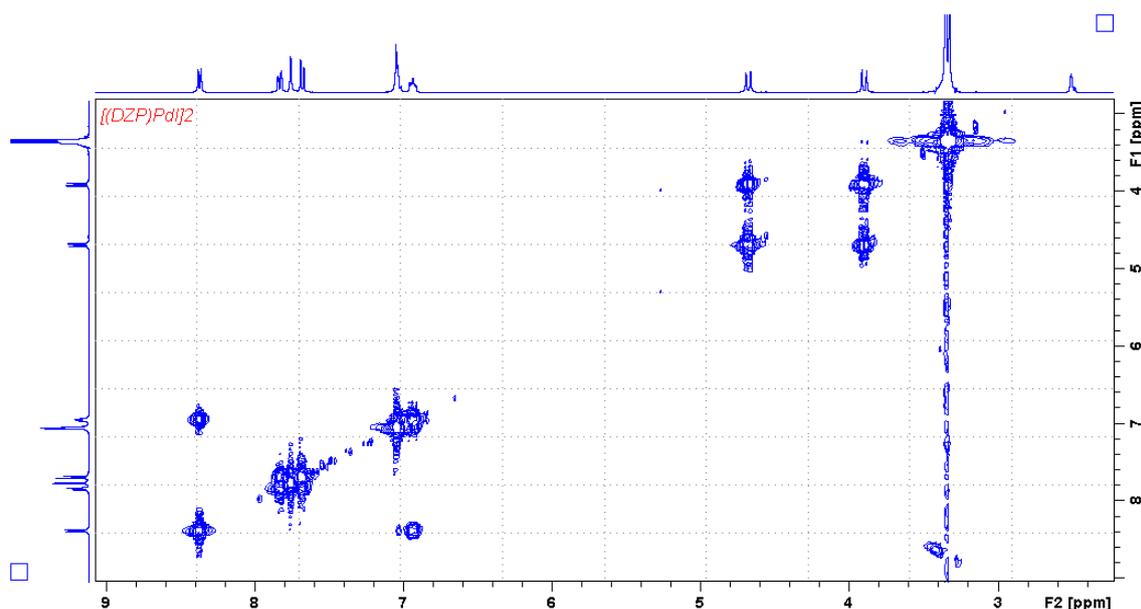
Observa-se, na ressonância do complexo [(DZP)PdCl]<sub>2</sub>, a existência de sinais minoritários, principalmente referentes à metila do nitrogênio 1 do anel benzodiazepínico e aos hidrogênios metilênicos do carbono 3 (**Figura 5.9**). Ao analisar o acoplamento desses últimos hidrogênios, é possível verificar a relação existente entre os sinais que estão acoplados, como o sinal referente ao hidrogênio 3a, em  $\delta = 4,6$  ppm, que acopla com o hidrogênio 3b, em  $\delta = 3,9$  ppm. Essa relação é claramente identificada quando traçamos uma diagonal nos sinais da ressonância e verificamos os correspondentes sinais existentes na vertical e na horizontal da mesma.

Pode-se identificar, ainda, os sinais minoritários dos hidrogênios metilênicos decorrentes dos isômeros do dímero em solução e o respectivo acoplamento dos mesmos em  $\delta = 4,4$  ppm acoplando com o sinal em  $\delta = 3,8$  ppm. É importante ressaltar a existência do sinal alargado em torno de  $\delta = 5,5$  ppm e a correlação deste com o sinal em  $\delta = 3,9$  ppm. Esse acoplamento <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H demonstra claramente que não há nenhuma interação deste com o sinal do hidrogênio 3a, o que sugere a existência de um equilíbrio ceto-enólico nesse dímero entre os hidrogênios metilênicos. Esse equilíbrio está ocorrendo justamente com o hidrogênio 3a interagindo com o oxigênio do carbono 2, estando na função cetona quando o hidrogênio se localiza em  $\delta = 4,6$  ppm e na função enol quando está localizado em  $\delta = 5,5$  ppm.

Na ressonância de acoplamento do complexo [(DZP)PdI]<sub>2</sub> é possível identificarmos claramente os sinais dos acoplamentos dos hidrogênios (**Figura 5.10**).

O solvente empregado para a análise foi o DMSO deuterado, o que proporcionou maior deslocamento químico e separação dos sinais dos hidrogênios aromáticos, facilitando a caracterização de cada núcleo de próton no acoplamento. Tanto na ressonância de  $^1\text{H}$  quanto no acoplamento dos mesmos é perceptível a redução de sinais minoritários no dímero em solução, sugerindo a conseqüente minimização da proporção isomérica antes existente no complexo de partida empregado na reação de metátese halogênica.

**Figura 5.11 – Experimento COSY do  $[(\text{DZP})\text{PdI}]_2$ , em  $\text{DMSO-d}_6$**



Fonte: Autor, 2018.

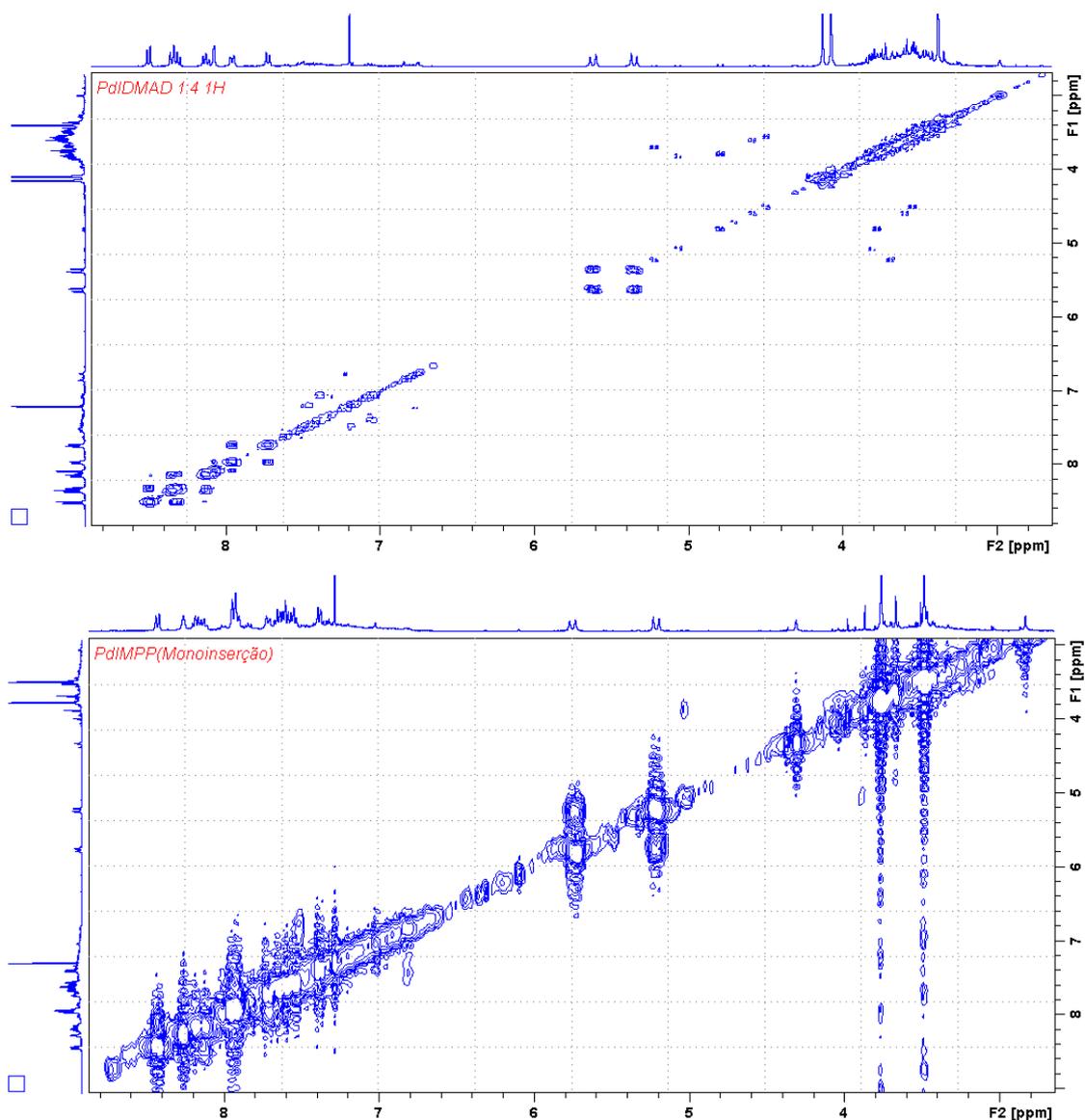
É possível observar os hidrogênios metilênicos do carbono 3 e seus respectivos acoplamentos, localizados em  $\delta = 3,8$  ppm e  $\delta = 4,6$  ppm. Verifica-se o desaparecimento do sinal correspondente ao equilíbrio cetona-enólica antes observado no acoplamento do dímero  $[(\text{DZP})\text{PdCl}]_2$ .

A análise COSY dos hidrogênios aromáticos do complexo  $[(\text{DZP})\text{PdI}]_2$  permite identificar cada um. Observa-se um acoplamento entre o hidrogênio em  $\delta = 6,9$  ppm e o hidrogênio em  $\delta = 8,3$  ppm. Este último corresponde ao hidrogênio do carbono 14 do complexo, o que permite identificar o correspondente acoplamento com o hidrogênio do carbono 15. Os hidrogênios 16 e 17 aparecem na frequência de  $\delta = 7,0$  ppm. Entre  $\delta = 7,6$  ppm e  $\delta = 7,8$  ppm encontramos dois dubletos e um singlete. Este último referente ao hidrogênio aromático do carbono 6, que não acopla com nenhum outro próton. Os dubletos correspondem aos hidrogênios 8 e 9 que acoplam entre si, mas que, devido ao fato do

hidrogênio 8 estar mais próximo do cloro, ligado ao carbono 7, estes aparecem em frequências distintas.

Observando o acoplamento dos dímeros após a inserção dos alcinos é possível identificar os hidrogênios metilênicos acoplando-se na monoinserção em  $\delta = 5,2$  e  $\delta = 5,7$ , no complexo com MPP e  $\delta = 5,4$  e  $\delta = 5,7$  no complexo com DMAD (Figura 5.11).

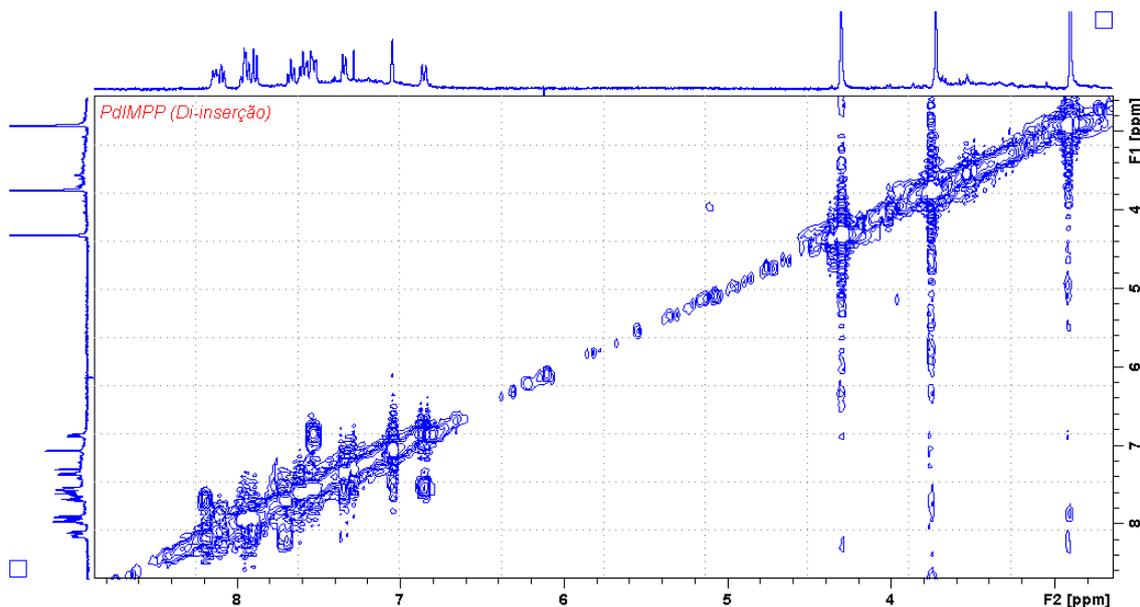
**Figura 5.12 – Experimentos COSY dos complexos obtidos por monoinserção -  $[(DZP)PdI(DMAD)]_2$  e  $[(DZP)PdI(MPP)]_2$ , em  $CDCl_3$**



Fonte: Autor, 2018.

Na ressonância COSY do composto obtido por di-inserção do metil fenilpropiolato, é possível identificar a presença dos sinais da metila e das duas metoxilas. É notável o desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios metilênicos (Figura 5.12).

**Figura 5.13 – Experimentos COSY do composto obtido por di-inserção – “DZP(MPP)<sub>2</sub>”, em CDCl<sub>3</sub>**



Fonte: Autor, 2018.

### 5.2.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>13</sup>C (RMN de <sup>13</sup>C)

As análises de RMN de <sup>13</sup>C dos complexos [(DZP)PdI]<sub>2</sub> e [(DZP)PdCl]<sub>2</sub> sintetizados, comparados à ressonância do ligante livre diazepam (**Figuras 5.13 – 5.15**), demonstram a notável presença do sinal característico do grupo carbonila, em torno de  $\delta \approx 170$  ppm. Em consonância com os dados obtidos por Barros e colaboradores (2016) e Barros (2012), observa-se, claramente, o deslocamento do sinal do carbono 3 (ligado aos hidrogênios metilênicos), do carbono 5 ligado ao nitrogênio (C=N) e um deslocamento significativo do carbono 13, localizado na posição orto da fenila, comprovando a ciclopaladação.

A ressonância do complexo [(DZP)PdI]<sub>2</sub>, comparada à ressonância de <sup>13</sup>C do [(DZP)PdCl]<sub>2</sub> mostra pequenos deslocamentos nos carbonos referentes à carbonila, de  $\delta \approx 167$  ppm, no [(DZP)PdCl]<sub>2</sub>, para  $\delta \approx 169$  ppm, no [(DZP)PdI]<sub>2</sub>, muito próximos do mesmo sinal no diazepam. Após realizar a complexação do paládio(II) ao diazepam, o carbono metilênico sofreu pequeno deslocamento químico, deslocando de  $\delta \approx 56$  ppm, no diazepam, para  $\delta \approx 54$  ppm, no [(DZP)PdCl]<sub>2</sub>.

Mudança mais significativa foi observada no carbono 5, ligado ao nitrogênio do anel benzodiazepínico (C=N), que deslocou de  $\delta \approx 170$  ppm, no diazepam, para  $\delta \approx 178$  ppm, no [(DZP)PdCl]<sub>2</sub>. Situação semelhante ocorreu com o carbono 13 da fenila, o qual após ser

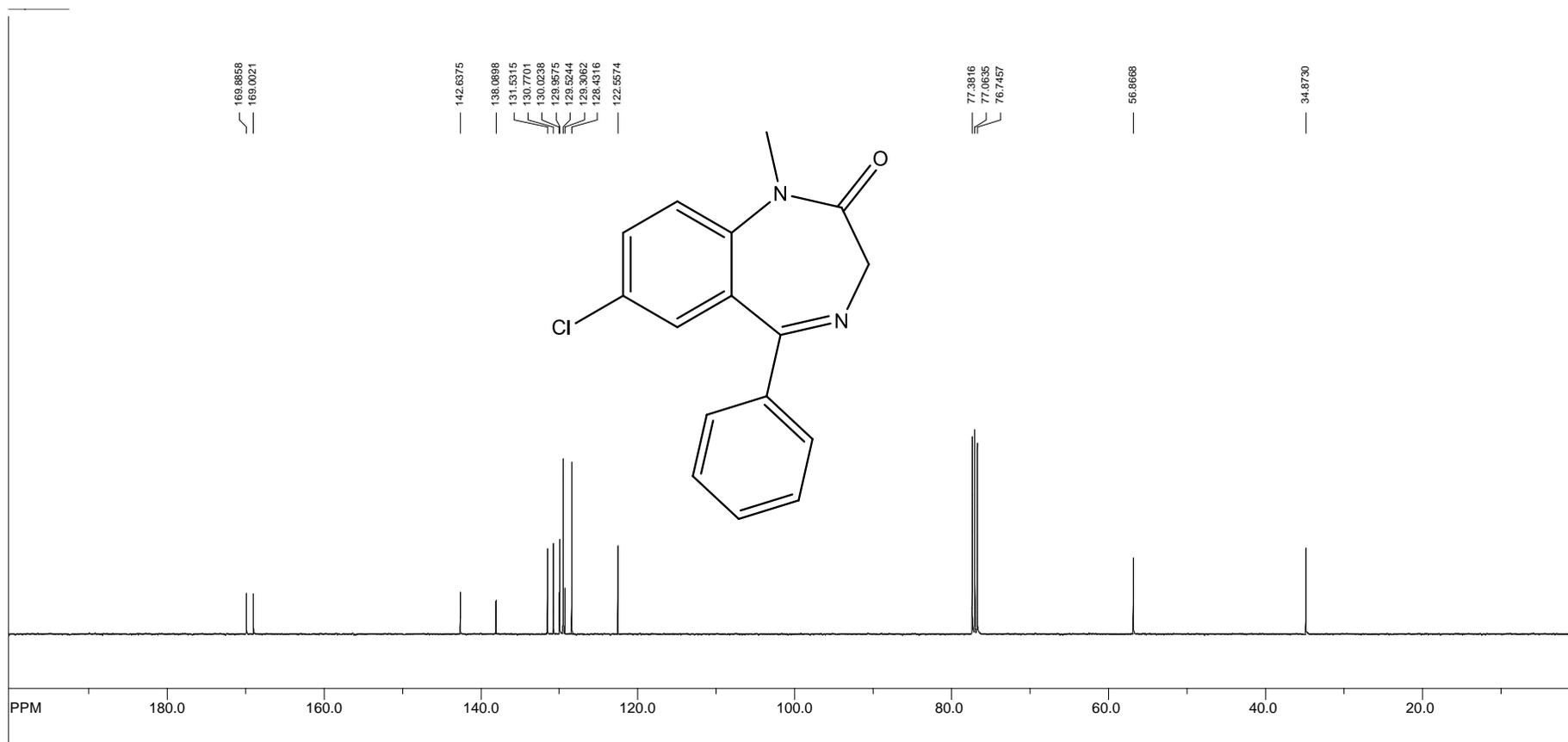
coordenado ao paládio(II) ficou mais desblindado, deslocando-se de  $\delta \approx 128$  ppm para  $\delta \approx 154$  ppm, no [(DZP)PdCl]<sub>2</sub>, em consequência da ligação com o metal. Na Tabela 5.3 a seguir é possível verificar os principais deslocamentos de carbonos do diazepam em decorrência da formação dos dímeros e monômeros sintetizados:

**Tabela 5.3 – Principais deslocamentos de carbono nos complexos sintetizados.**

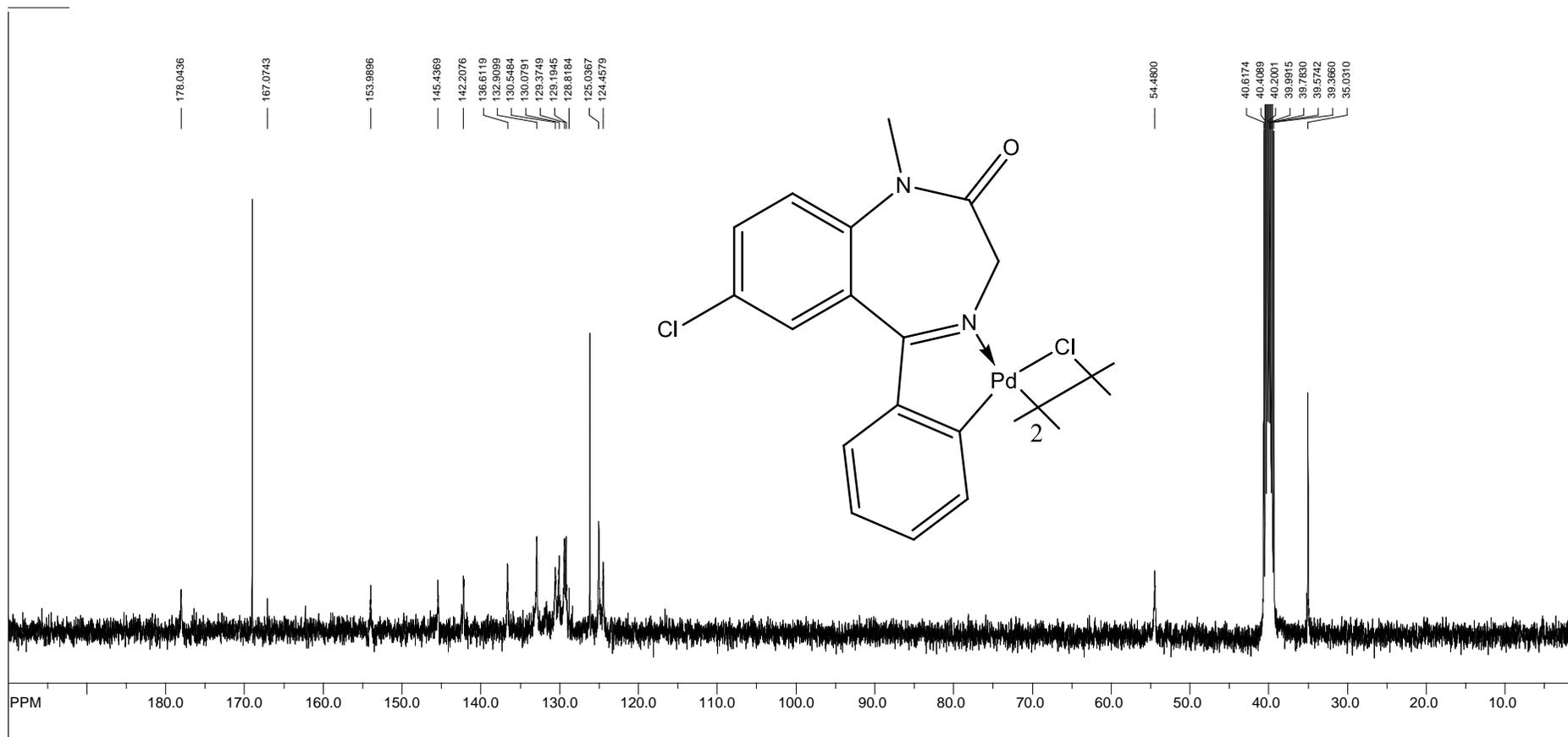
	C2	C3	C5	C13	C14	C18
Diazepam	169	56	170	128	129	34
[(DZP)PdCl] <sub>2</sub>	167	54	178	154	125	35
[(DZP)PdI] <sub>2</sub>	169	53	178	153	125	35
[(DZP)PdClPy]	168	56	180	158	124	35
[(DZP)PdIPy]	168	55	180	155	124	34
[(DZP)PdI(DMAD)] <sub>2</sub>	163	59	157	127	124	35

Fonte: Autor, 2018.

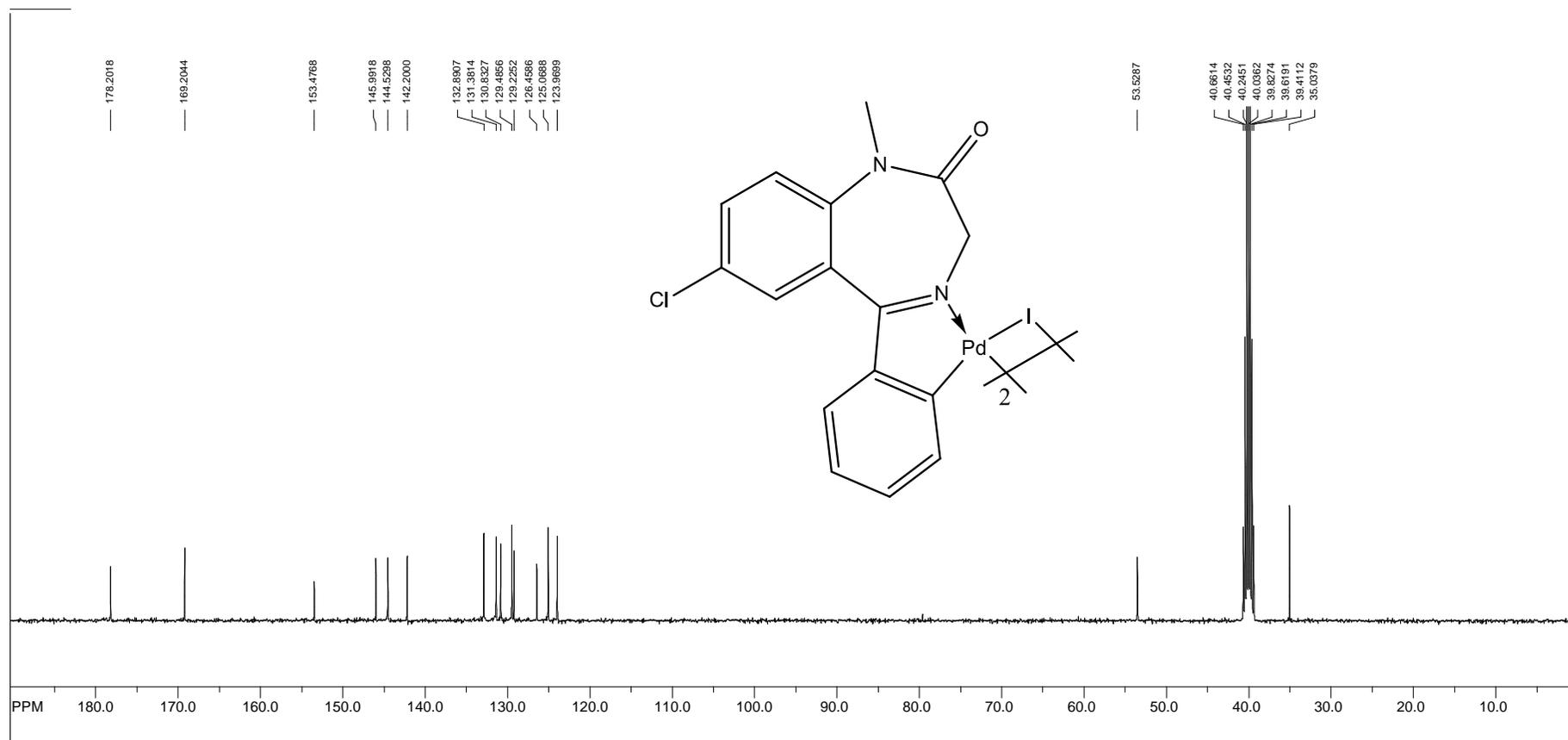
Figura 5.14 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do DIAZEPAM em  $\text{CDCl}_3$ .



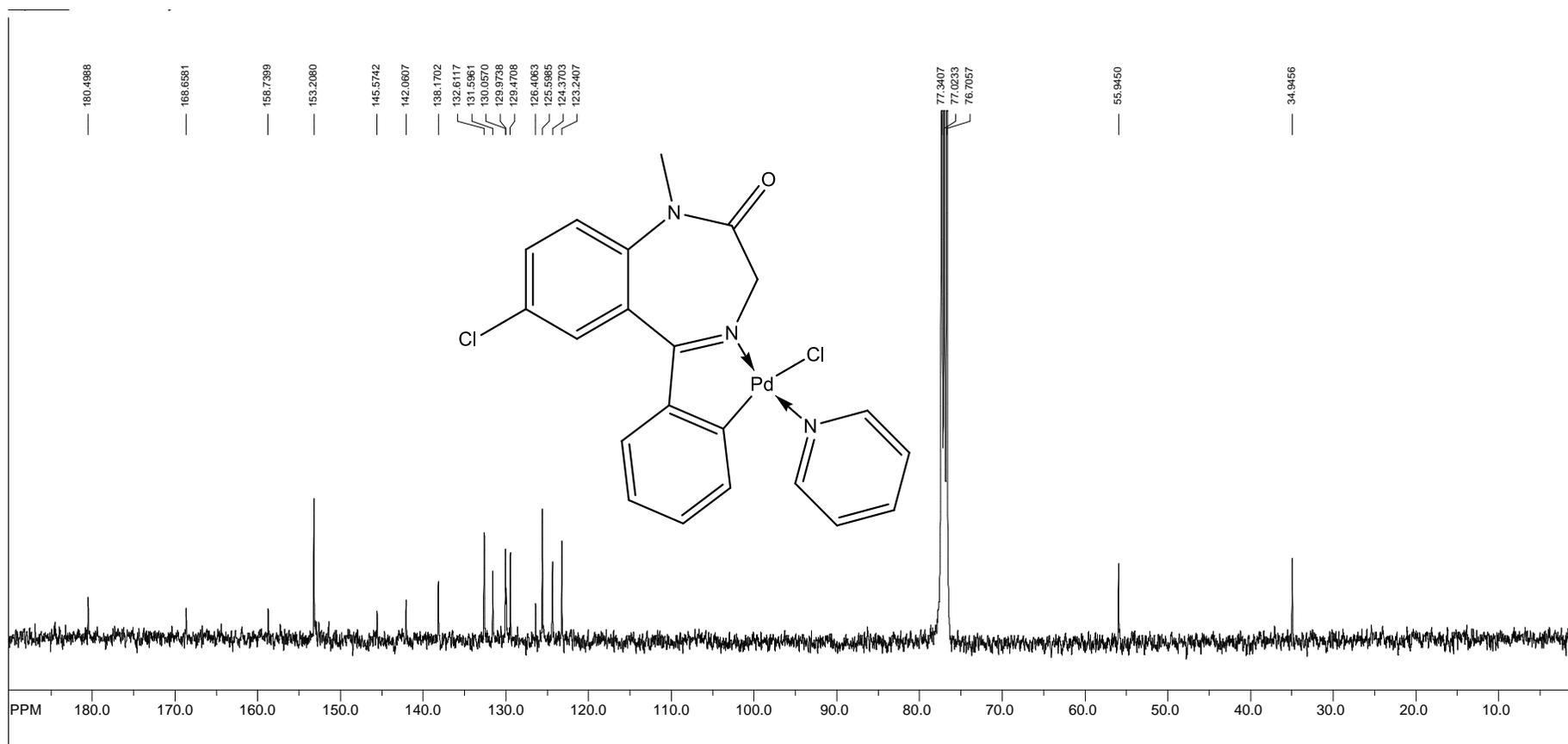
Fonte: Autor, 2018.

Figura 5.15 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do  $[(\text{DZP})\text{PdCl}]_2$  em  $\text{DMSO-d}_6$ .

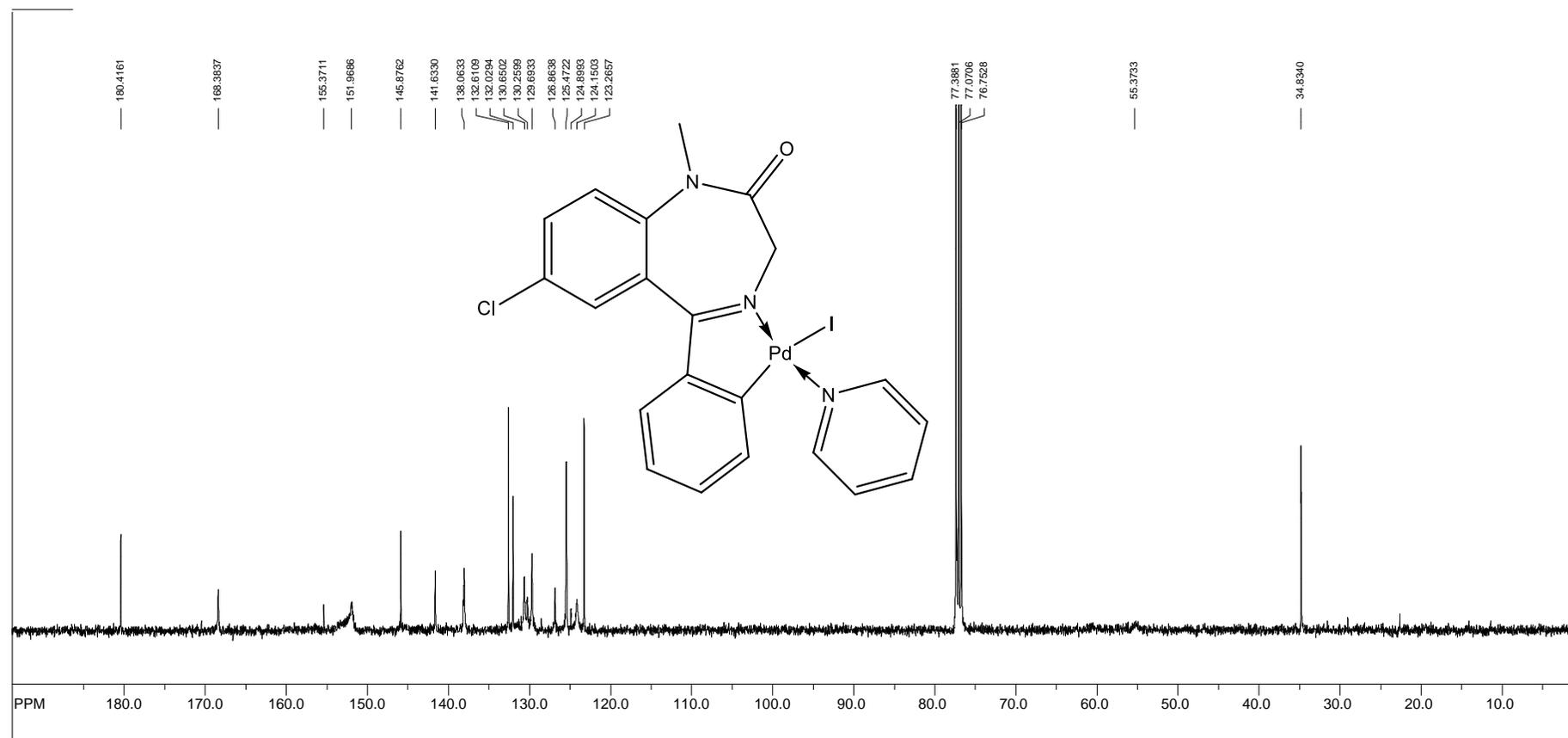
Fonte: Autor, 2018.

Figura 5.16 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do  $[(\text{DZP})\text{PdI}]_2$  em  $\text{DMSO-d}_6$ .

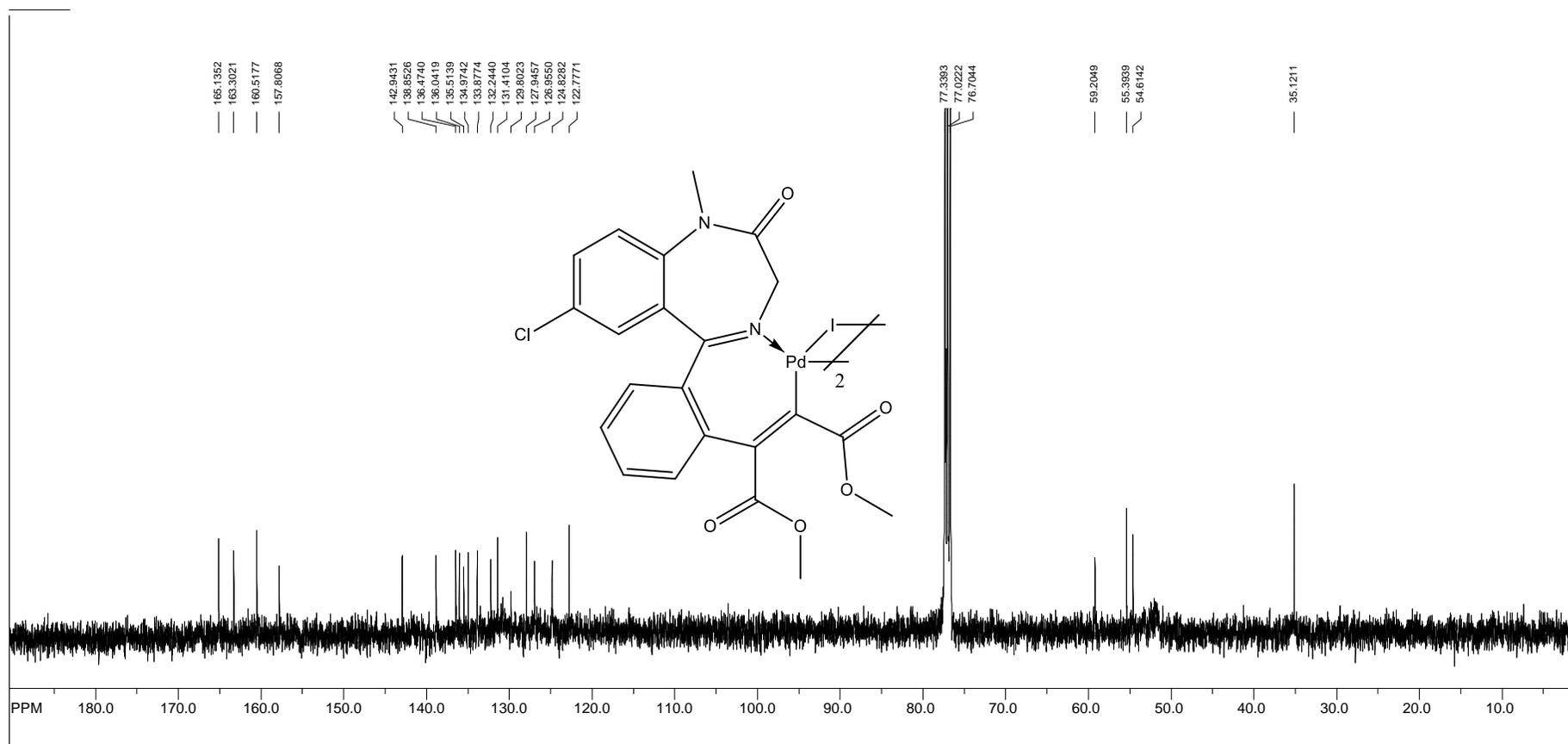
Fonte: Autor, 2018.

**Figura 5.17 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do [(DZP)PdClPy] em  $\text{CDCl}_3$ .**

Fonte: Autor, 2018.

Figura 5.18 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do [(DZP)PdIPy] em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: Autor, 2018.

Figura 5.19v – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do  $[(\text{DZP})\text{PdI}(\text{DMAD})]_2$  em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: Autor, 2018.

#### 5.2.4. Espectroscopia no Infravermelho Médio (IV)

Os espectros de infravermelho dos complexos diméricos (Apêndices E e F) e dos respectivos monômeros (Apêndices G e H) puderam ser comparados com o do ligante diazepam (Apêndices L), uma vez que foi possível identificar todas as bandas características do ligante como, por exemplo, as bandas em  $\approx 3060 \text{ cm}^{-1}$  referentes aos hidrogênios aromáticos;  $\approx 2900 \text{ cm}^{-1}$  referentes aos grupos  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ ;  $\approx 1685 \text{ cm}^{-1}$  referente à carbonila e a imina do anel benzodiazepínico; e as bandas em  $\approx 1605 - 1484 \text{ cm}^{-1}$  referentes as ligações  $\text{C}=\text{C}$  aromáticas.

Nos dímeros  $[(\text{DZP})\text{PdCl}]_2$  e  $[(\text{DZP})\text{PdI}]_2$ , é possível identificar uma discreta variação nas bandas referentes aos grupos  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$  do anel benzodiazepínico comparadas às mesmas no diazepam. Tal observação corrobora com os dados obtidos da ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , que demonstram um pequeno deslocamento desses grupos após a complexação do paládio(II). Situação semelhante acontece com os monômeros, que aumentam as regiões das bandas relativas às ligações  $\text{C}-\text{H}$  aromáticas, decorrentes do acréscimo dessas ligações com a coordenação da piridina.

Na Tabela 5.4 a seguir podemos observar de forma sintetizada as regiões onde aparecem as bandas mais características dos compostos sintetizados nesse trabalho, além das bandas do ligante diazepam.

**Tabela 5.4 – Principais bandas dos compostos sintetizados comparadas ao ligante diazepam**

	C-H aromático	$\text{CH}_2$ e $\text{CH}_3$	C=O	C=C aromático
Diazepam	3074 – 3057	2973 – 2838	1685	1605 – 1484
$[(\text{DZP})\text{PdCl}]_2$	3070 – 3058	2988 – 2854	1685	1598 – 1484
$[(\text{DZP})\text{PdI}]_2$	3052 – 3020	2951 – 2866	1688	1596 – 1484
$[(\text{DZP})\text{PdClPy}]$	3105 – 3021	2969 – 2853	1682	1600 – 1484
$[(\text{DZP})\text{PdIPy}]$	3113 – 3055	2963 – 2856	1683	1600 – 1485
$[(\text{DZP})\text{PdI}(\text{DMAD})]_2$	3123 – 3072	2995 – 2840	1741; 1699	1604 – 1486
$[(\text{DZP})\text{PdI}(\text{MPP})]_2$	3054 – 3022	2947 – 2877	1738; 1692	1597 – 1485
“ $\text{DZP}(\text{MPP})_2$ ”	3057 – 3024	2948 – 2887	1738; 1689; 1657	1605 – 1485

Fonte: Autor, 2018.

Nos compostos obtidos por monoinserção dos alcinos podemos identificar a presença de duas bandas referentes às carbonilas, uma do anel benzodiazepínico; e a outra referente ao

alcino inserido. Já no composto obtido por di-inserção, verificamos três carbonilas, sendo duas relativas aos alcinos inseridos.

### **5.2.5. Análise Elementar e Espectrometria de Massas**

Na análise elementar, foram obtidos resultados satisfatórios para os dímeros [(DZP)PdCl]<sub>2</sub> e [(DZP)PdI]<sub>2</sub>, além do monômero [(DZP)PdIPy], obtido a partir do dímero [(DZP)PdI]<sub>2</sub>.

A partir da análise de espectrometria de massas foi possível identificar os fragmentos iônicos do diazepam presentes na molécula dos dímeros sintetizados.

---

---

## **6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS**

---

---

## 6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A síntese dos dímeros de partida para as reações de inserção de alcinos mostraram-se fáceis de serem realizadas e de rápida duração, uma vez que não passam de 1 hora e 30 min para efetivarem a reação de formação dos respectivos paladaciclos. O dímero proveniente da complexação do cloreto de paládio(II), [(DZP)PdCl]<sub>2</sub>, mostrou-se menos reativo para as inserções de alcinos, haja vista a menor polaridade da ligação Pd-C nesse complexo. No entanto, ao realizar a metátese halogênica com esse dímero, havendo a troca do cloro pelo iodo na esfera de coordenação, formando o [(DZP)PdI]<sub>2</sub>, a reatividade da ligação M-C aumentou significativamente, uma vez que inserções puderam ser realizadas somente sob agitação a temperatura ambiente, em sua maior parte.

Dentre os alcinos empregados nas inserções, o metil fenilpropiolato (MPP) foi o mais reativo, dispensando o uso do refluxo para reagir com o complexo diazepam-paládio(II). Tal observação pode ser explicada devido à diferença de polaridade entre os carbonos acetilênicos desse alcino comparados com os mesmos carbonos do alcino dimetil acetilenodicarboxilato (DMAD) que, por sua vez, possuem a mesma polaridade e necessitam da temperatura de refluxo para reagirem em solução. Vale ressaltar que ambos os alcinos foram empregados em reações de monoinserção, ou seja, inserção de uma molécula de alcino em cada paladaciclo do dímero.

A di-inserção foi possível com o alcino MPP, com a inserção de duas moléculas de alcino por paladaciclo. Entretanto, observa-se a descoordenação do fragmento orgânico do paládio, ocasionando um possível rearranjo na estrutura, no qual é sugerida a formação de um composto orgânico catiônico. Análises de RMN e infravermelho confirmam os sinais desse composto.

Os dímeros de partida e seus respectivos monômeros foram bem caracterizados por diversos experimentos de RMN, infravermelho, espectrometria de massas e análise elementar. Já os produtos obtidos através das inserções foram caracterizados por RMN, infravermelho e Espectrometria de massas. Mais estudos têm sido realizados para elucidar de forma mais efetiva as estruturas desses compostos, como por exemplo, saber a regioquímica em que o alcino MPP foi inserido.

Como perspectivas futuras desse trabalho, pode-se citar:

- Aprimoramento das condições reacionais das monoinserções e di-inserções já realizadas e obtenção das respectivas formas monoméricas;

- Realização de estudos teóricos (mecânico-quânticos) para verificação de outros possíveis alcinos que possam potencializar a atividade farmacofórica do diazepam;
- Avaliação da toxicidade de todos os compostos sintetizados;
- Avaliação da atividade anticonvulsivante e antioxidante dos compostos;
- Obtenção de cristais para realização de Raio-X e consequente elucidação das respectivas estruturas.

---

---

## REFERÊNCIAS

---

---

## REFERÊNCIAS

- ALBERT, J. et al. Reactivity of cyclopalladated compounds derived from biphenyl-2-ylamine towards carbon monoxide, t-butyl isocyanide and alkynes. **Journal of Organometallic Chemistry**. vol 692, p. 4895-4902, 2007.
- ALBRECHT, M. C-H bond activation. In: DUPONT, J.; PFEFFER, M. **Palladacycles: synthesis, characterization and applications**. Weinheim: WILEY-VCH, 2008.
- ALVES, F. E.; SILVA, P. P.; GUERRA, W. Metais do grupo da platina: história, propriedades e aplicações. **Boletim da Sociedade Portuguesa de Química**, v. 119, p. 27-33, 2010.
- AVERSA, M. C. *et al.* Metal complexes of benzodiazepines: part 1; synthesis, crystal structure, and characterization in solid and solution of *trans*-dichloro(7,8-dichloro-2,3-dihydro-2,2,4-trimethyl-1*H*-1,5-benzodiazepine)(tri-*n*-propylphosphine)-palladium(II). **Journal of Chemical Society, Dalton Transactions**, p. 2433-2436, 1990.
- BARROS, W. B. Z. G. *et al.* Palladium–benzodiazepine derivatives as promising metallodrugs for the development of antiepileptic therapies. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 155, 129–135, 2016.
- BARROS, W. B. Z. G. **Síntese, caracterização estrutural e avaliação da atividade anticonvulsivante de complexos de paládio (II) derivado do diazepam**. Dissertação (Mestrado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, 2012.
- BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P.; BARREIRO, E. J. Considerações sobre a química bioinorgânica medicinal. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 4, p. 131-142, 2007.
- BERALDO, H; MORTIMER, E. F. Introdução. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p. 3, 2005.
- CINELLU, M. A. et al. Cyclometallated derivatives of palladium(II) with 1,4-benzodiazepin-2-ones: crystal structure of (L-H)Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl·CHCl<sub>3</sub> (L = prazepam: 7-chloro-1-cyclopropylmethyl-1,3-dihydro-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one); synthesis of isoindolo[2,1*d*][1,4]benzodiazepine derivatives by reaction of [(L-H)PdCl]<sub>2</sub> species with carbon monoxide. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 401, n. 3, p. 371-384, 1991.

CUSUMANO, M. et al. Metal complexes of benzodiazepines: part 2; the reaction of 1,4-benzodiazepines with halide-bridged complexes of palladium(II)  $[Pd_2X_4(PPrn_3)_2]$  (X = Cl or I). **Journal of Chemical Society, Dalton Transactions**, p.1581-1584, 1991.

FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERALDO, H. A química inorgânica na terapia do câncer. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p.13-18, 2005.

KARAMI, K. *et al.* Structural and theoretical studies of mono and di-insertion of symmetric alkynes into the Pd-C  $\sigma$  bond of cyclopalladated secondary (tert-butyl and ethyl) benzylamines. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 752, 152-160, 2014.

LIMA, L. M. **Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira**. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, *Quim. Nova*, Vol. 30, No. 6, 1456-1468, Rio de Janeiro - RJ, Brasil, 2007.

MAASSARANI, F.; PFEFFER, M.; LE BORGNE, G. Controlled synthesis of heterocyclic compounds through ring enlargement by alkyne insertions into the Pd-C bonds of cyclopalladated amines followed by subsequent ring closure. **Organometallics**. vol 6, p. 2029-2043, 1987.

MINGHETTI, G. et al. C(3) aminated 1,4-benzodiazepin-2-ones: synthesis and characterization; crystal structure of  $(L)Au[P(C_6H_4CH_3-4)_3]$  (HL = 7-chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one, diazepam). **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 553, p. 405-415, 1998.

MOSSET, A et al. Solution and solid-state structural study of the copper(II) complex of diazepam. **Inorganic Chemistry**, v. 19, n. 2, p. 290-294, 1980.

OMAE, I. Intramolecular five-membered ring compounds and their applications. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 248, n. 11-12, p. 995-1023, 2004.

PFEFFER, M.; DUPONT, J. One-pot synthesis of heterocyclic compounds through insertion of alkynes into the Pd-C bond of activated cyclopalladated benzyl methyl sulphide. **Journal of Organometallic Chemistry**. vol 321, C13-C16, 1987.

PFEFFER, M.; PEREIRA, M. T.; ROTTEVEEL, M. A. Reactivity of cyclopalladated compounds. XXI – Direct palladation of the prochiral  $CH_2$  group of the  $\alpha$ -trimethylsilyl-8-methylquinoline ligand by palladium(II), and reactions of the resulting Pd-C bond with alkynes. **Journal of Organometallic Chemistry**. vol 375, p. 139-145, 1989.

PFEFFER, M.; MAASSARANI, F.; LE BORGNE, G. Stepwise insertion of one, two, and three alkyne molecules into the Pd-C bond of a six-membered palladacycle. One-pot synthesis of spirocycle compounds. **Organometallics**, vol 6, p. 2043-2053, 1987.

RYABOV, A. D. et al. Insertion of alkynes into the Pd-C bond of palladacycles. Mechanistic information from high-pressure kinetic and X-ray structural data. **Organometallics**, 12 (4), pp 1386–1393, 1993.

SILVA, P. P.; GUERRA, W. Paládio. **Química Nova na Escola**, v. 33, n. 1, p. 65-66, 2010.

SPENCER, J. et al. C-H activations on a 1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one template. **Tetrahedron**, v. 64, n. 26, p. 6082–6089, 2008.

SPENCER, J. et al. Excellent correlation between cathepsin B inhibition and cytotoxicity for a series of palladacycles. **Dalton Transactions**, v. 48, p. 10731-10735, 2009.

STOCCORO, S. et al. Cyclometallated derivatives of platinum(II) derived from 1,4-benzodiazepin-2-ones: crystal and molecular structure of Pt(L)(HL)Cl(HL=7-chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one, diazepam), a molecule containing a neutral and a deprotonated 1,4-benzodiazepin-2-one. **Inorganica Chimica Acta**, v. 215, n. 1-2, p. 17-26, 1994.

**Tabela periódica dinâmica**. Disponível em: <https://iupac.org/what-we-do/periodic-table-of-elements/>. Acesso em: 20 jan. 2017. il. color.

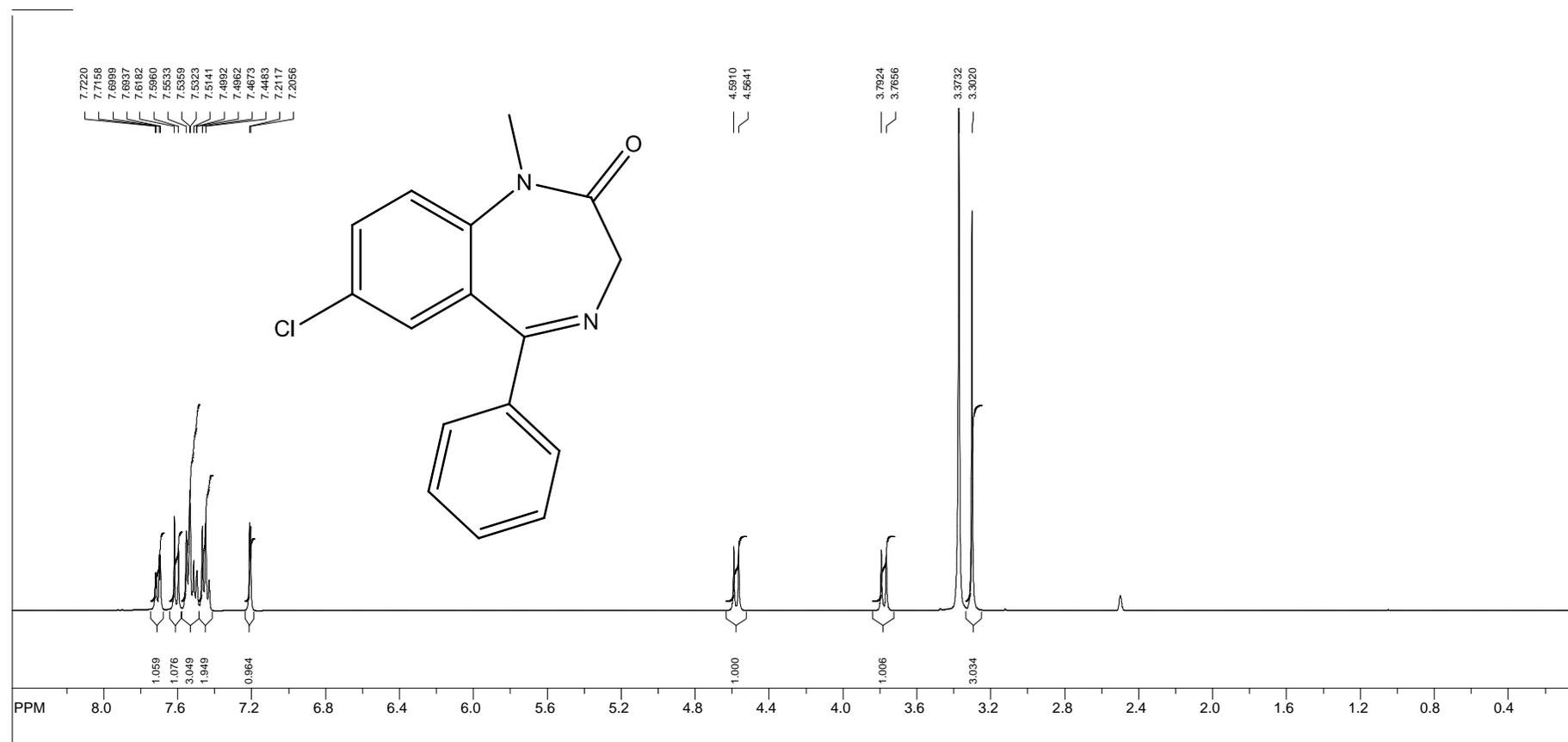
---

---

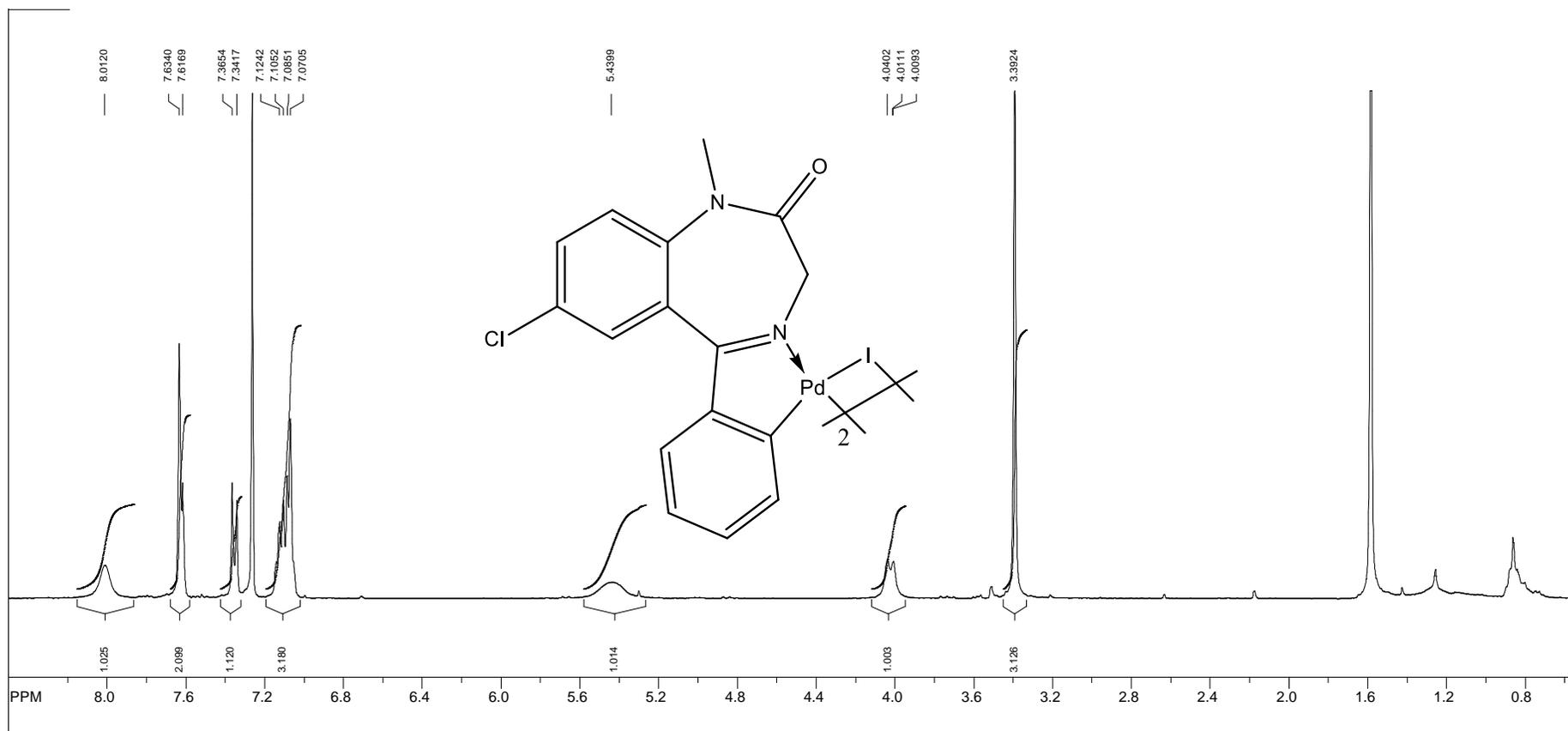
# APÊNDICES

---

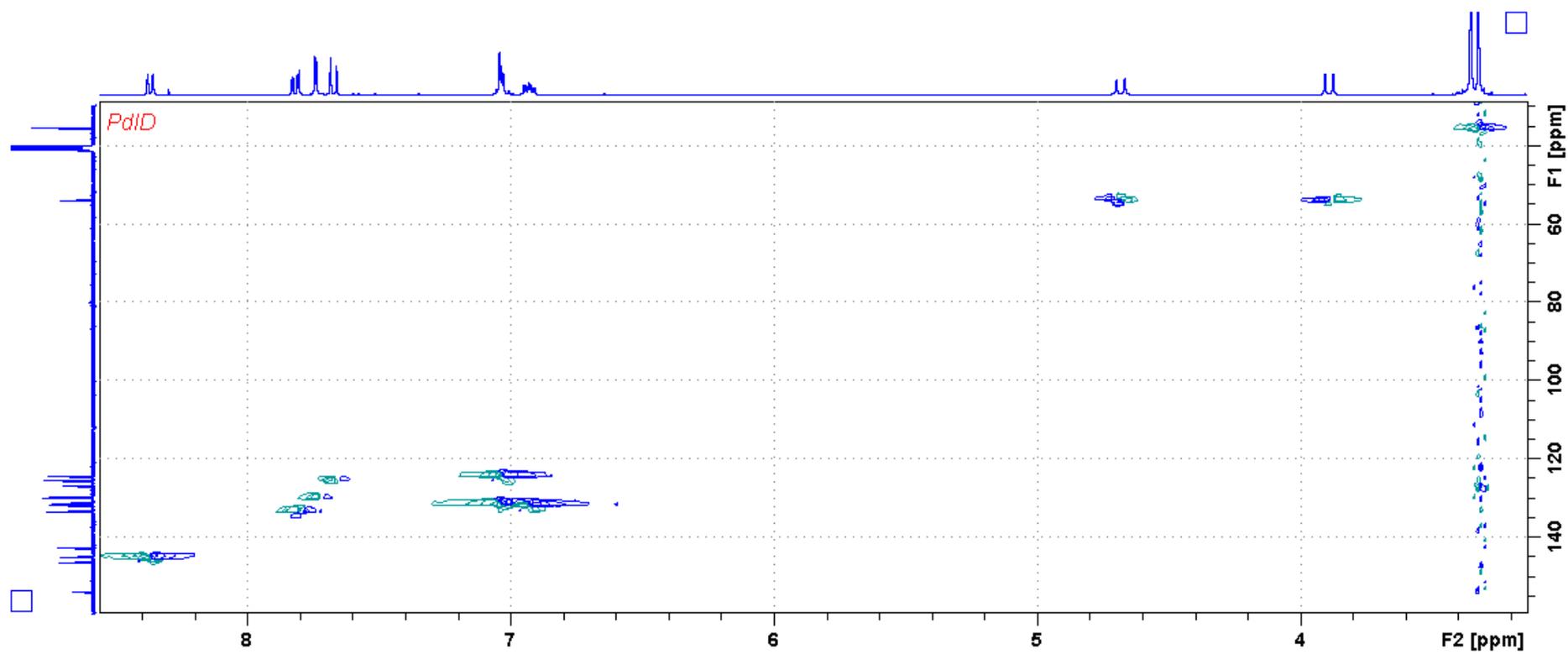
---

APÊNDICE A – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do DIAZEPAM em  $\text{DMSO-d}_6$ 

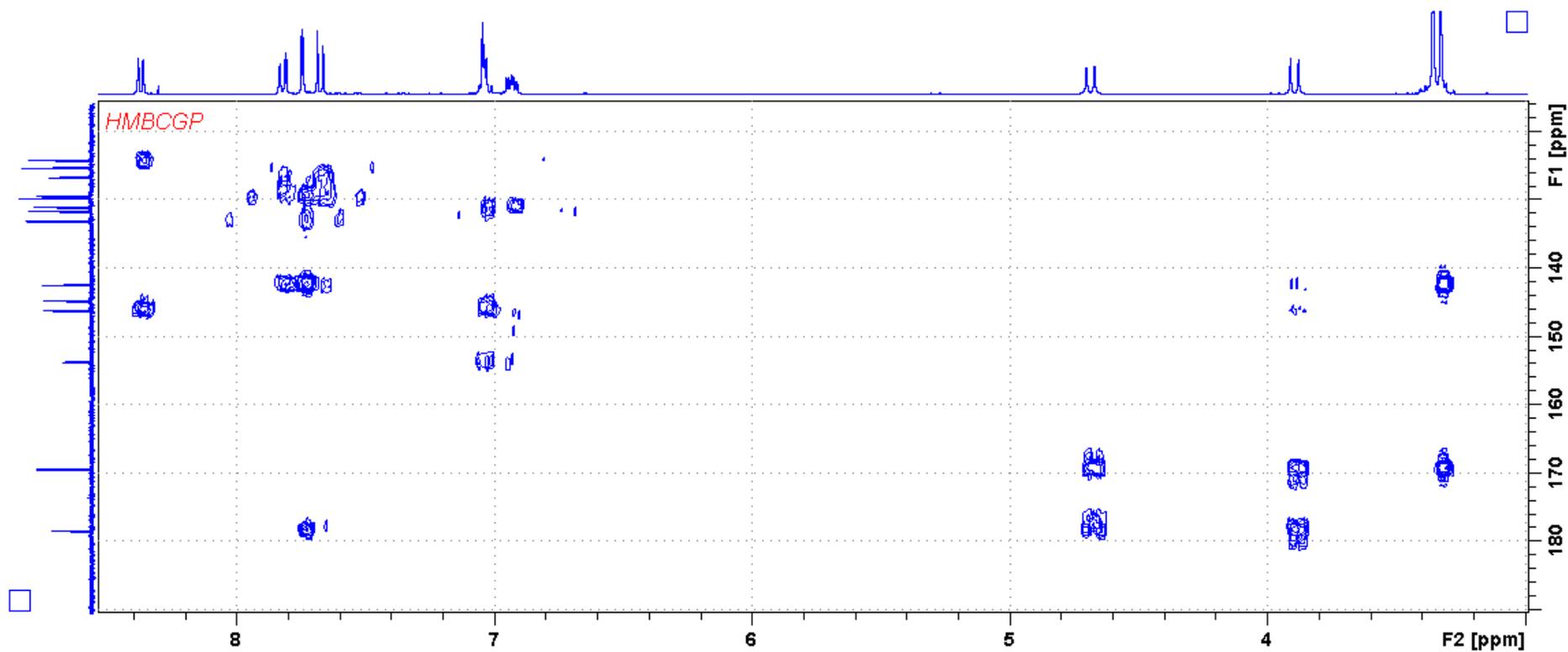
Fonte: Autor, 2018.

APÊNDICE B – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $[(\text{DZP})\text{PdI}]_2$  em  $\text{CDCl}_3$ 

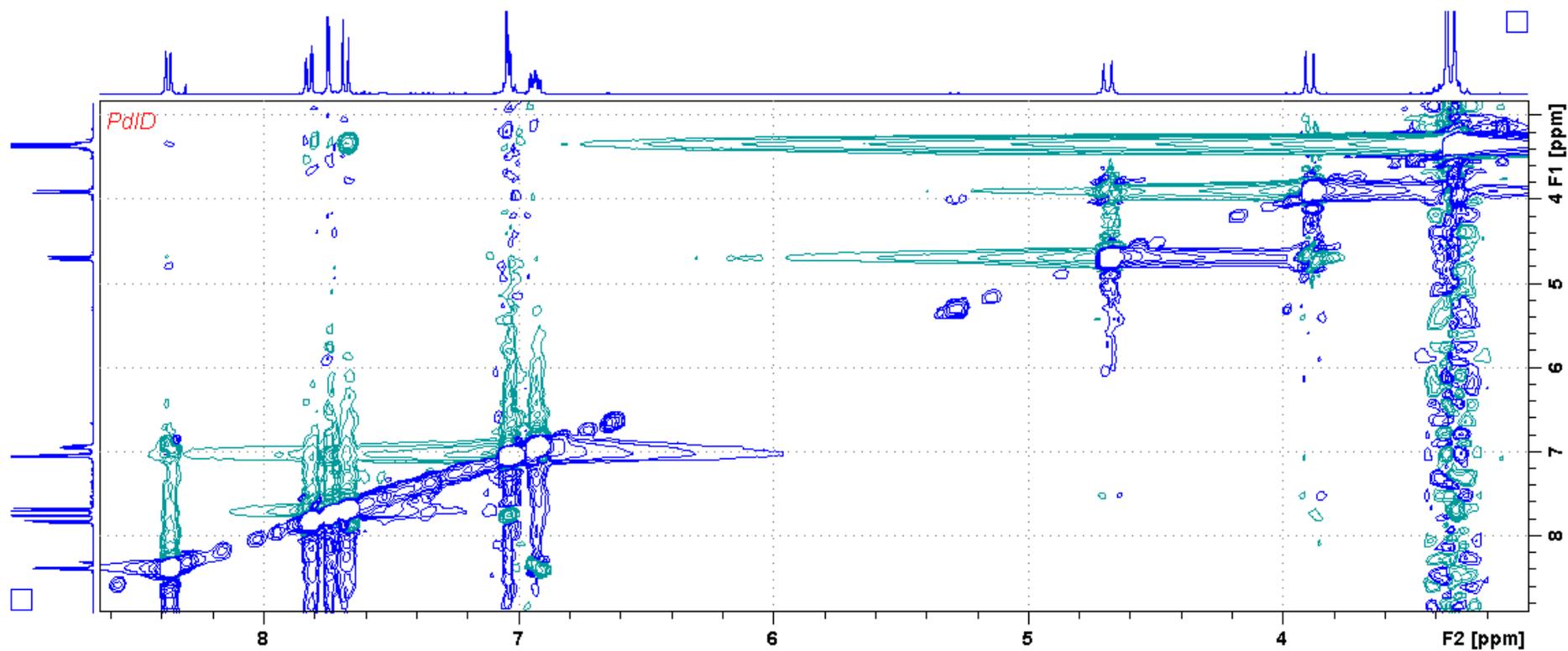
Fonte: Autor, 2018.

APÊNDICE C – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (HSQC) do  $[(\text{DZP})\text{PdI}]_2$  em  $\text{CDCl}_3$ 

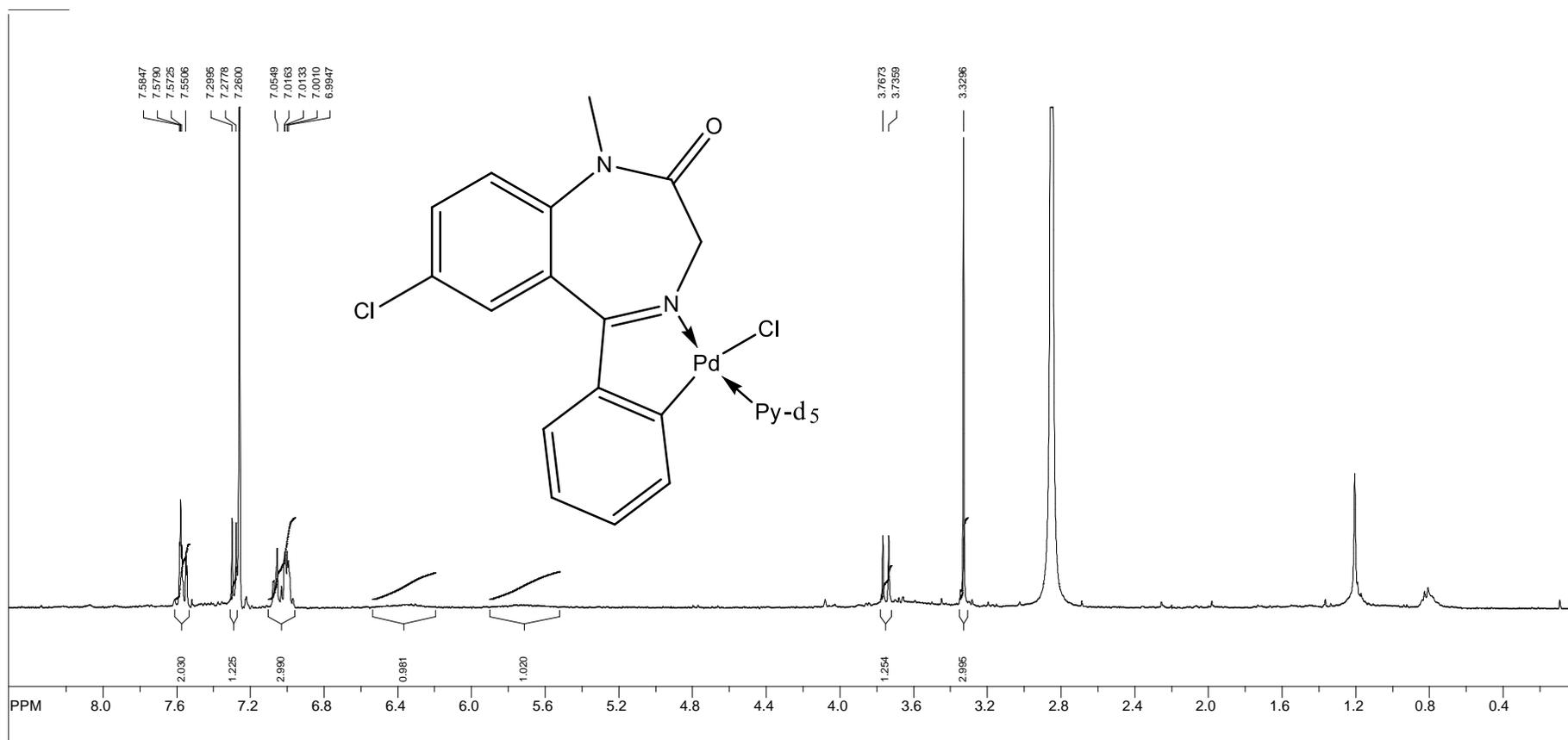
Fonte: Autor, 2018.

APÊNDICE D – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (HMBC) do  $[(\text{DZP})\text{PdI}]_2$  em  $\text{CDCl}_3$ 

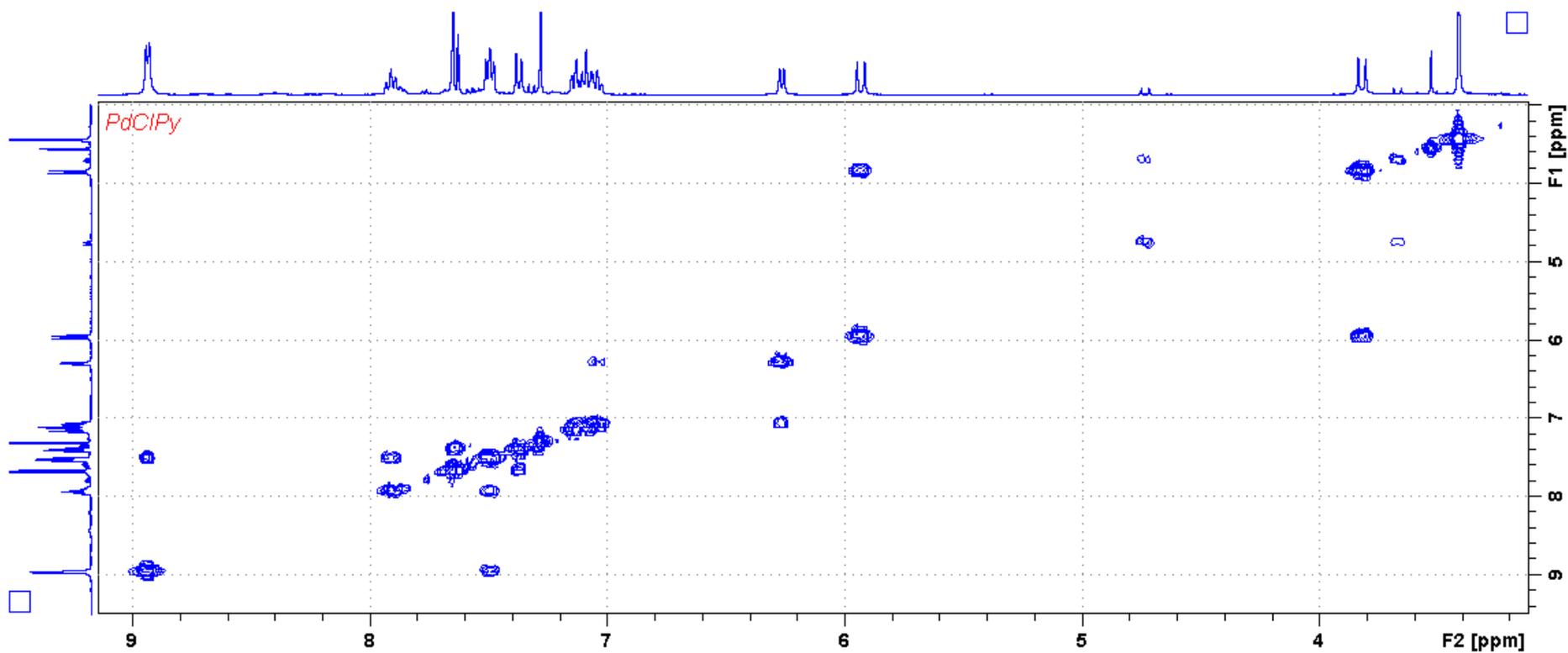
Fonte: Autor, 2018.

APÊNDICE E – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (NOESY) do  $[(\text{DZP})\text{PdI}]_2$  em  $\text{CDCl}_3$ 

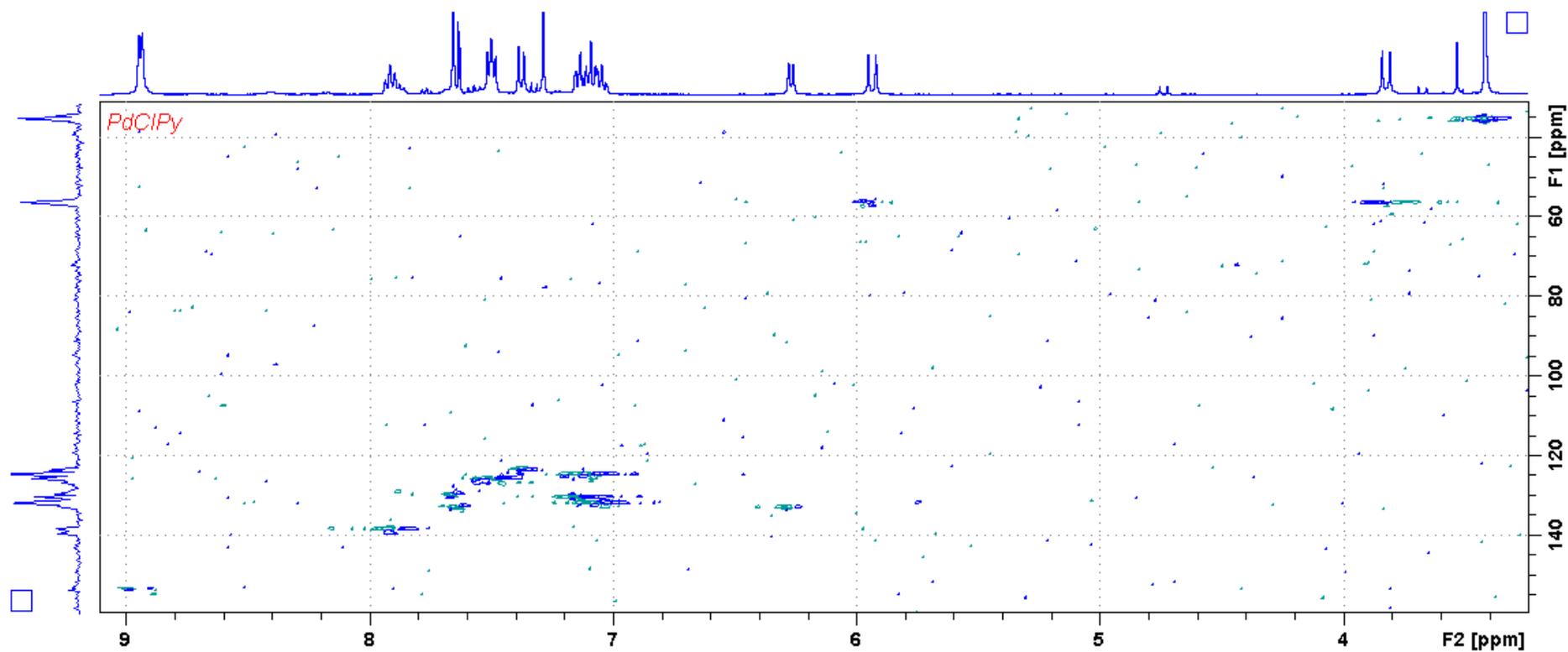
Fonte: Autor, 2018.

APÊNDICE F – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $[(\text{DZP})\text{PdCl}]_2$  com piridina deuterada em  $\text{CDCl}_3$ 

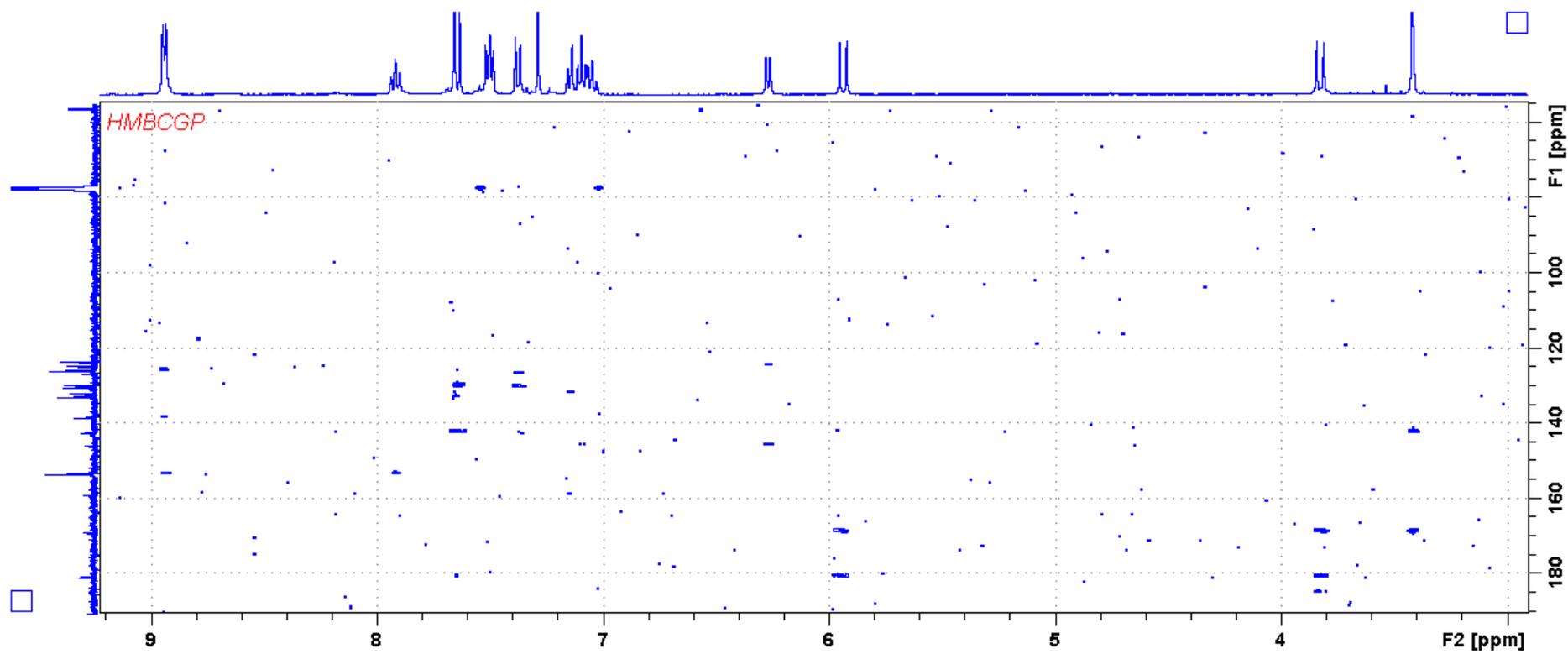
Fonte: Autor, 2018.

APÊNDICE G – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) do [(DZP)PdClPy] em  $\text{CDCl}_3$ 

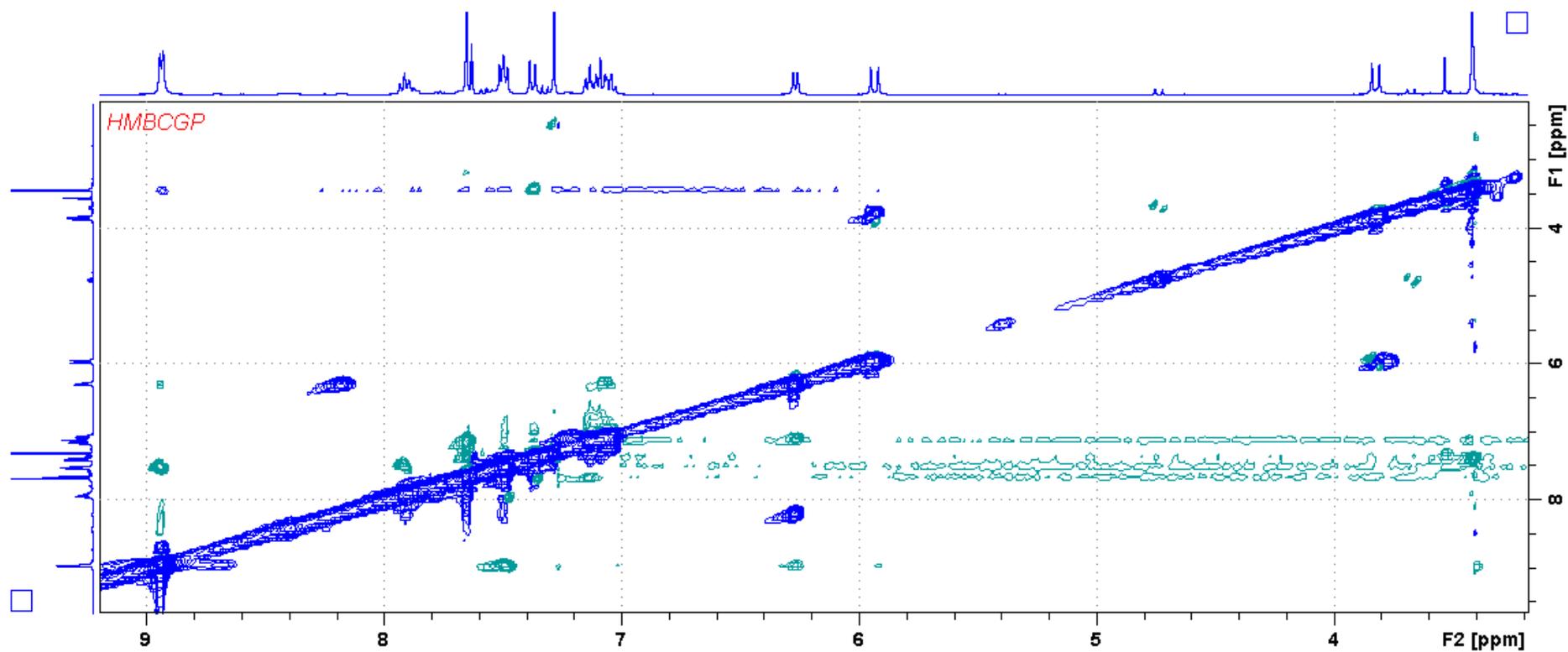
Fonte: Autor, 2018.

APÊNDICE H – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (HSQC) do  $[(\text{DZP})\text{PdClPy}]$  em  $\text{CDCl}_3$ 

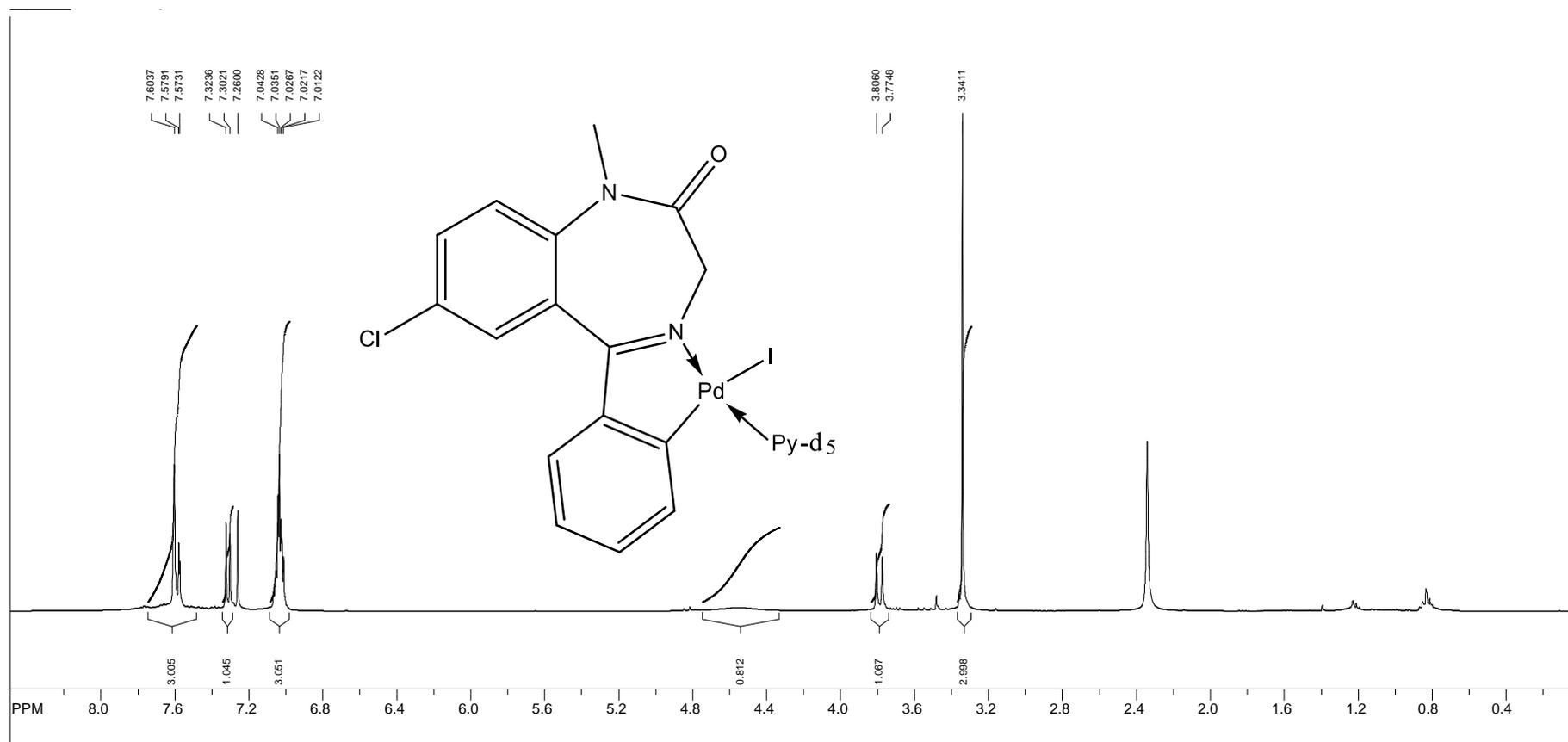
Fonte: Autor, 2018.

APÊNDICE I – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (HMBC) do  $[(\text{DZP})\text{PdClPy}]$  em  $\text{CDCl}_3$ 

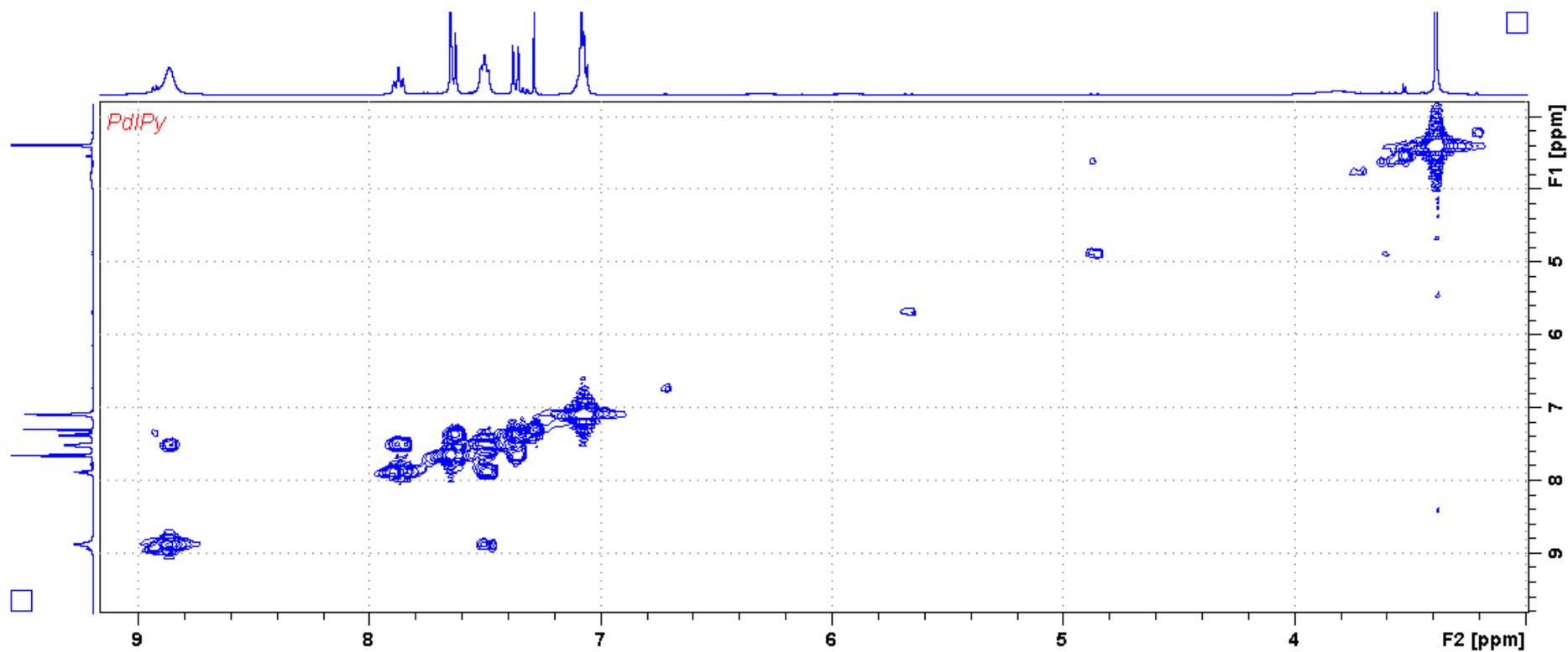
Fonte: Autor, 2018.

APÊNDICE J – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (NOESY) do  $[(\text{DZP})\text{PdClPy}]$  em  $\text{CDCl}_3$ 

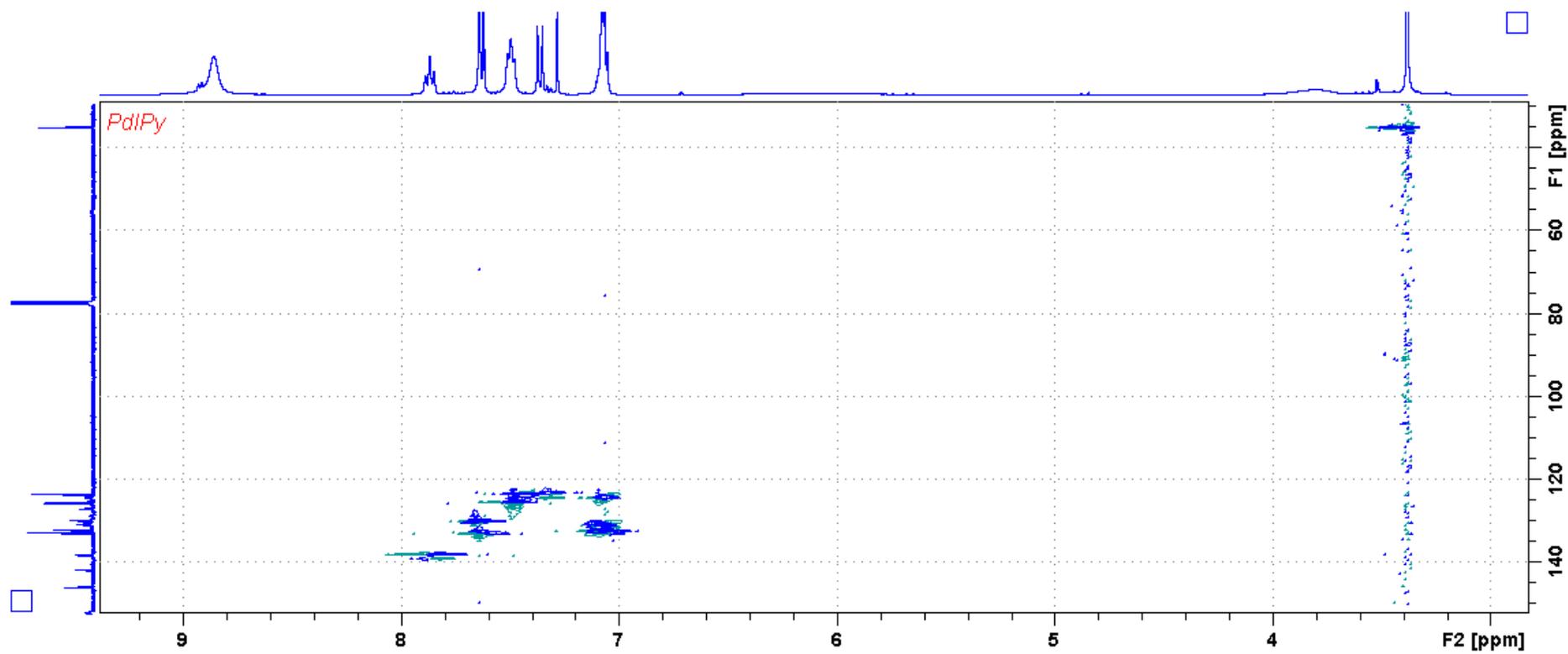
Fonte: Autor, 2018.

APÊNDICE K – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $[(\text{DZP})\text{PdI}]_2$  com piridina deuterada, em  $\text{CDCl}_3$ 

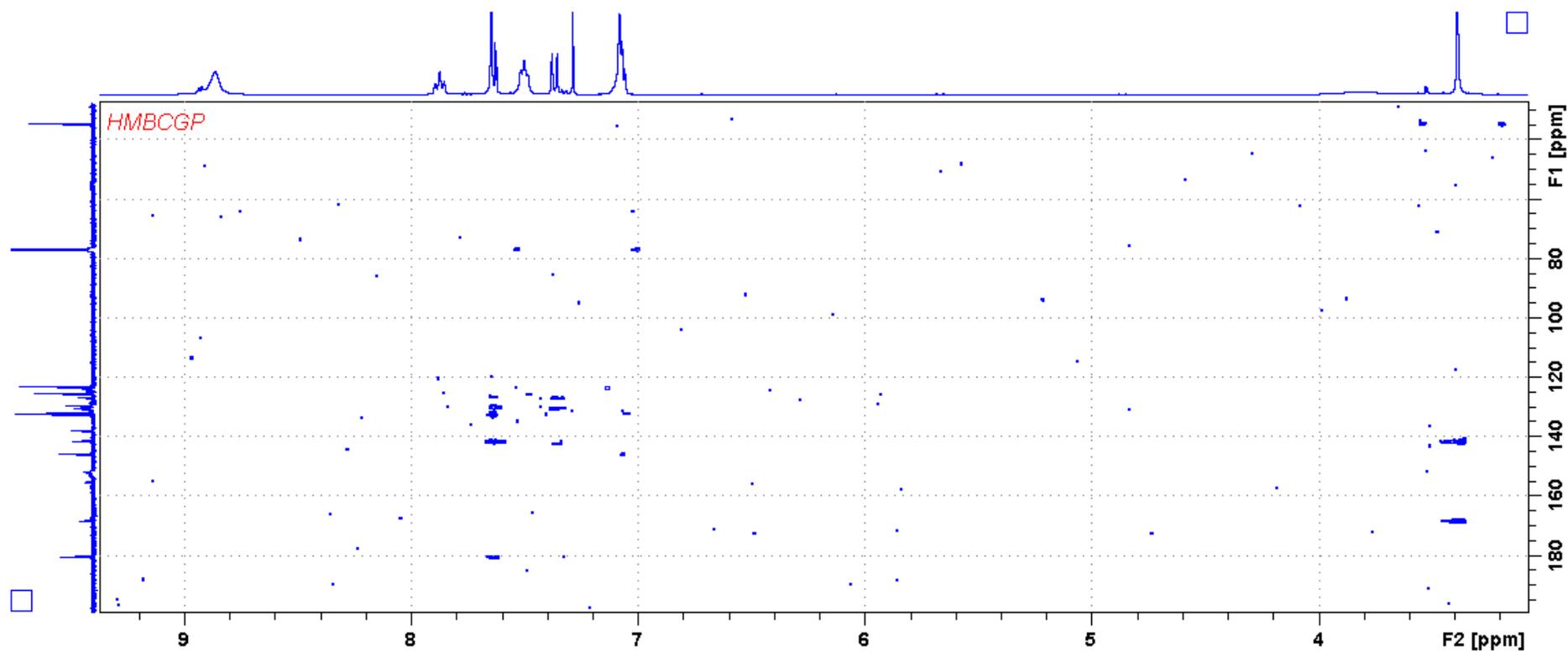
Fonte: Autor, 2018.

APÊNDICE L – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) do [(DZP)PdIPy] em  $\text{CDCl}_3$ 

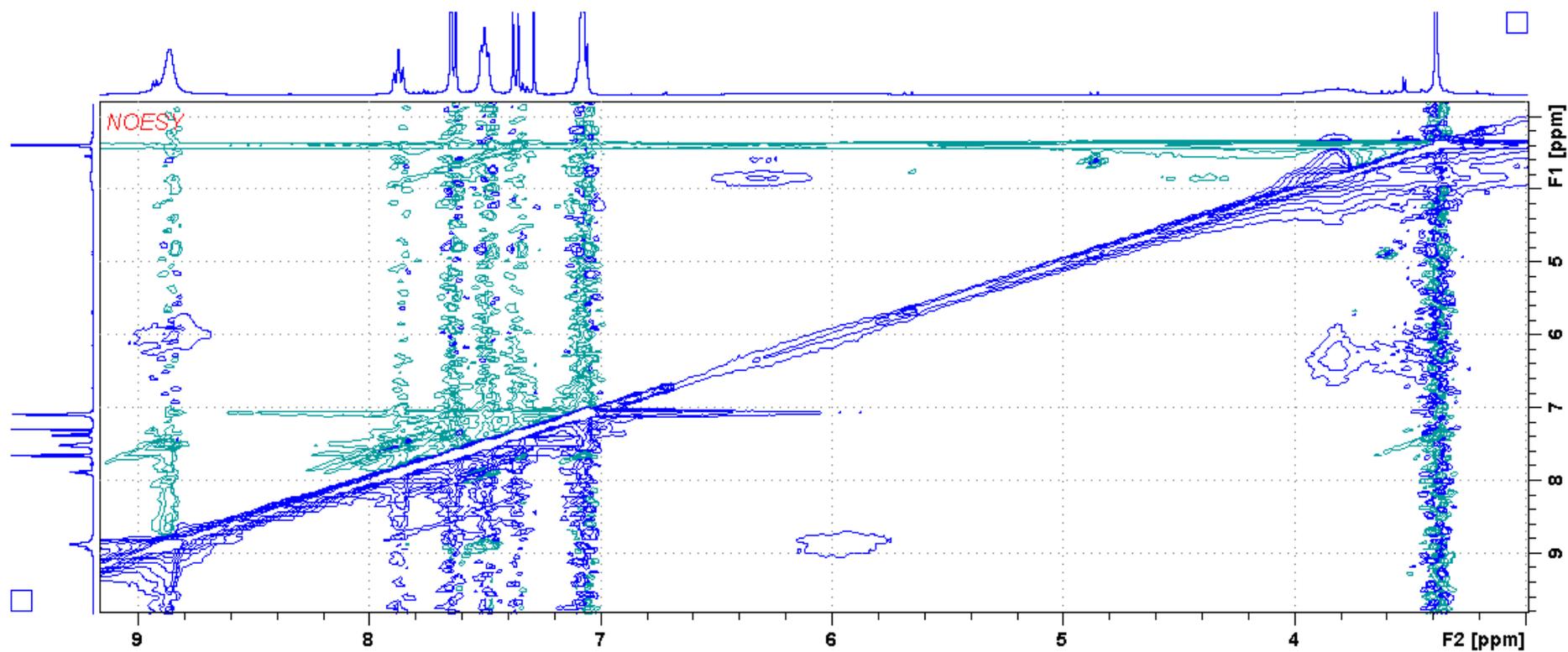
Fonte: Autor, 2018.

APÊNDICE M – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (HSQC) do [(DZP)PdIPy] em  $\text{CDCl}_3$ 

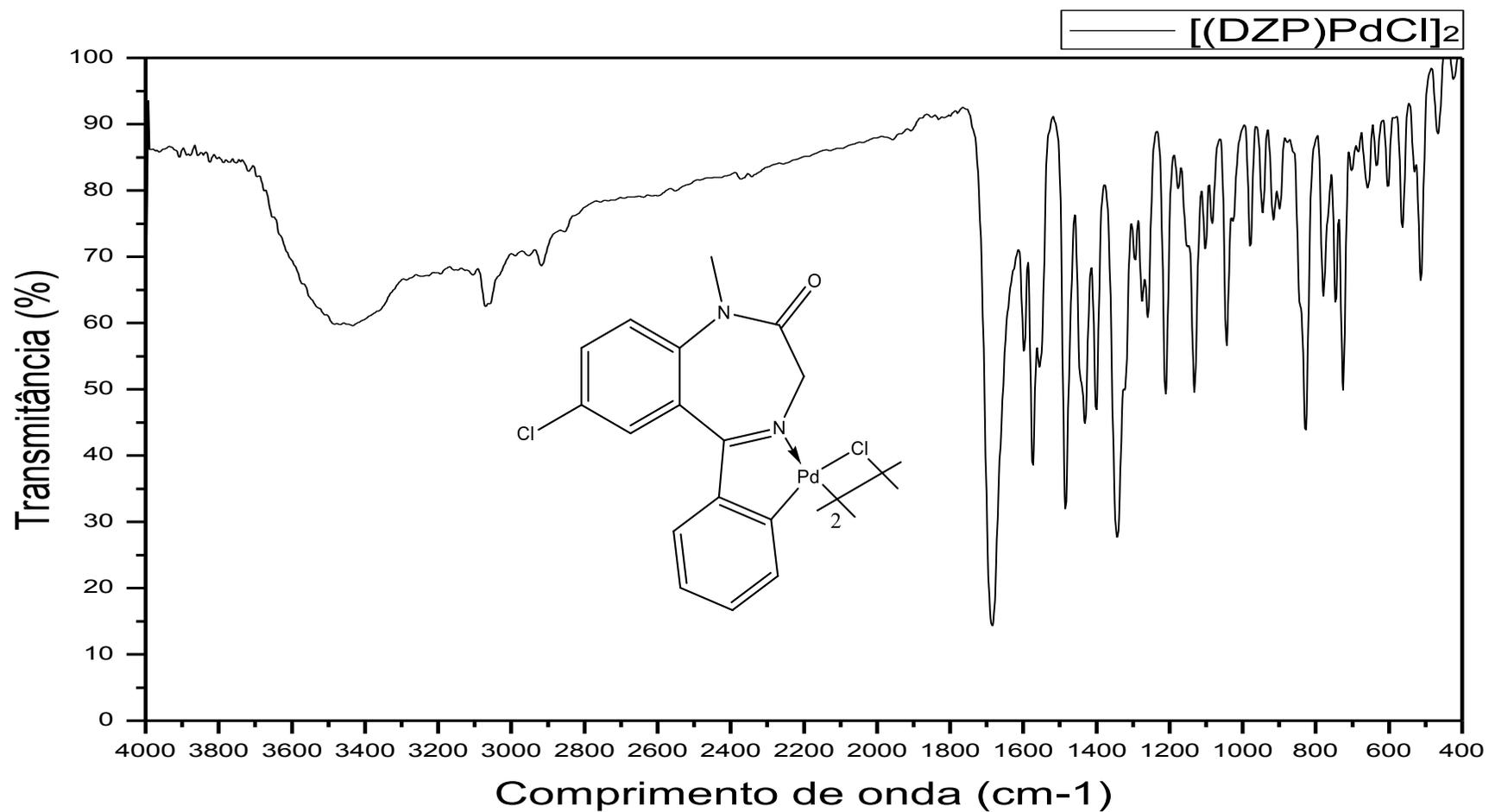
Fonte: Autor, 2018.

APÊNDICE N – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (HMBC) do [(DZP)PdIPy] em  $\text{CDCl}_3$ 

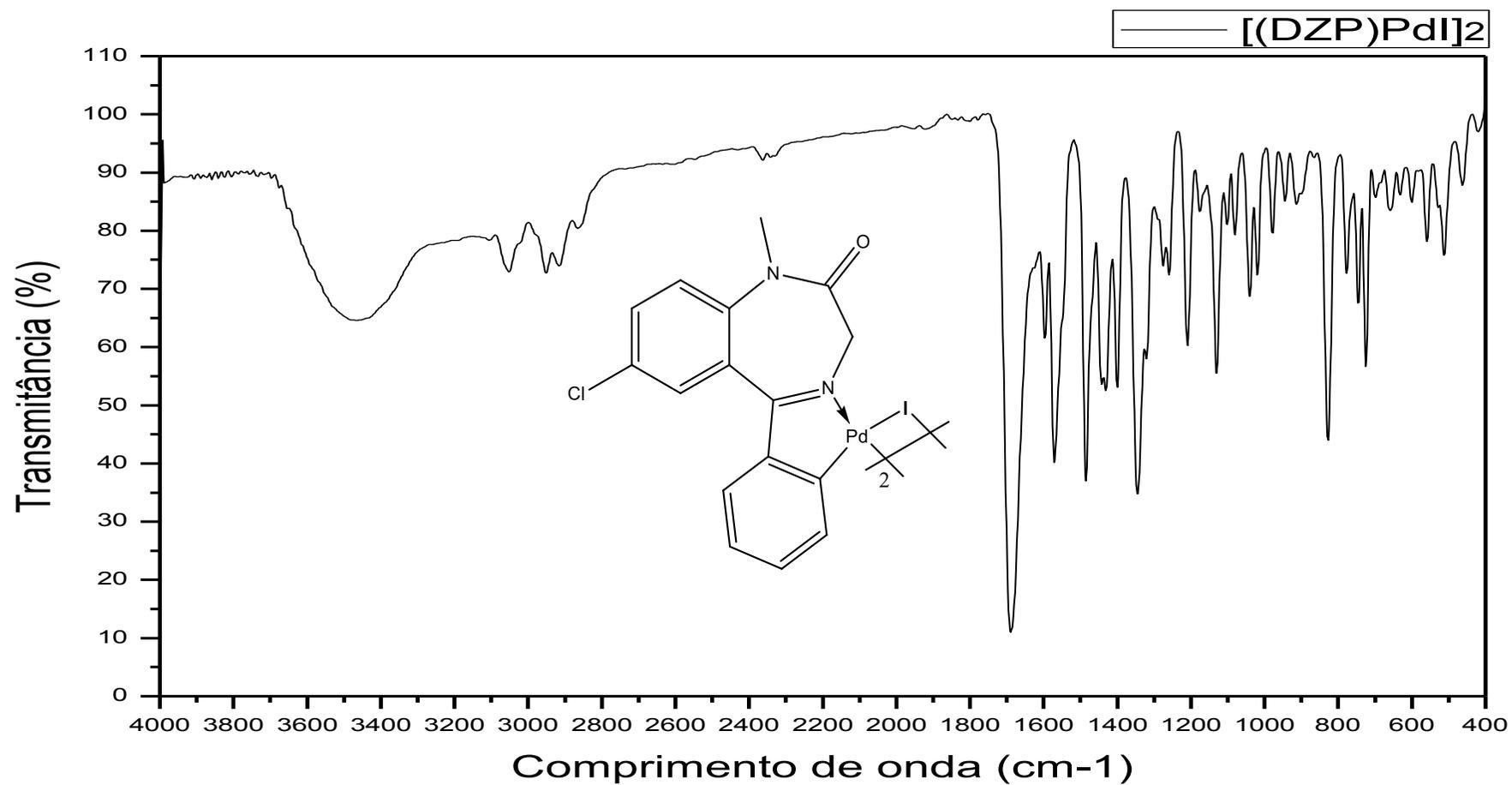
Fonte: Autor, 2018.

APÊNDICE O – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (NOESY) do  $[(\text{DZP})\text{PdIPy}]$  em  $\text{CDCl}_3$ 

Fonte: Autor, 2018.

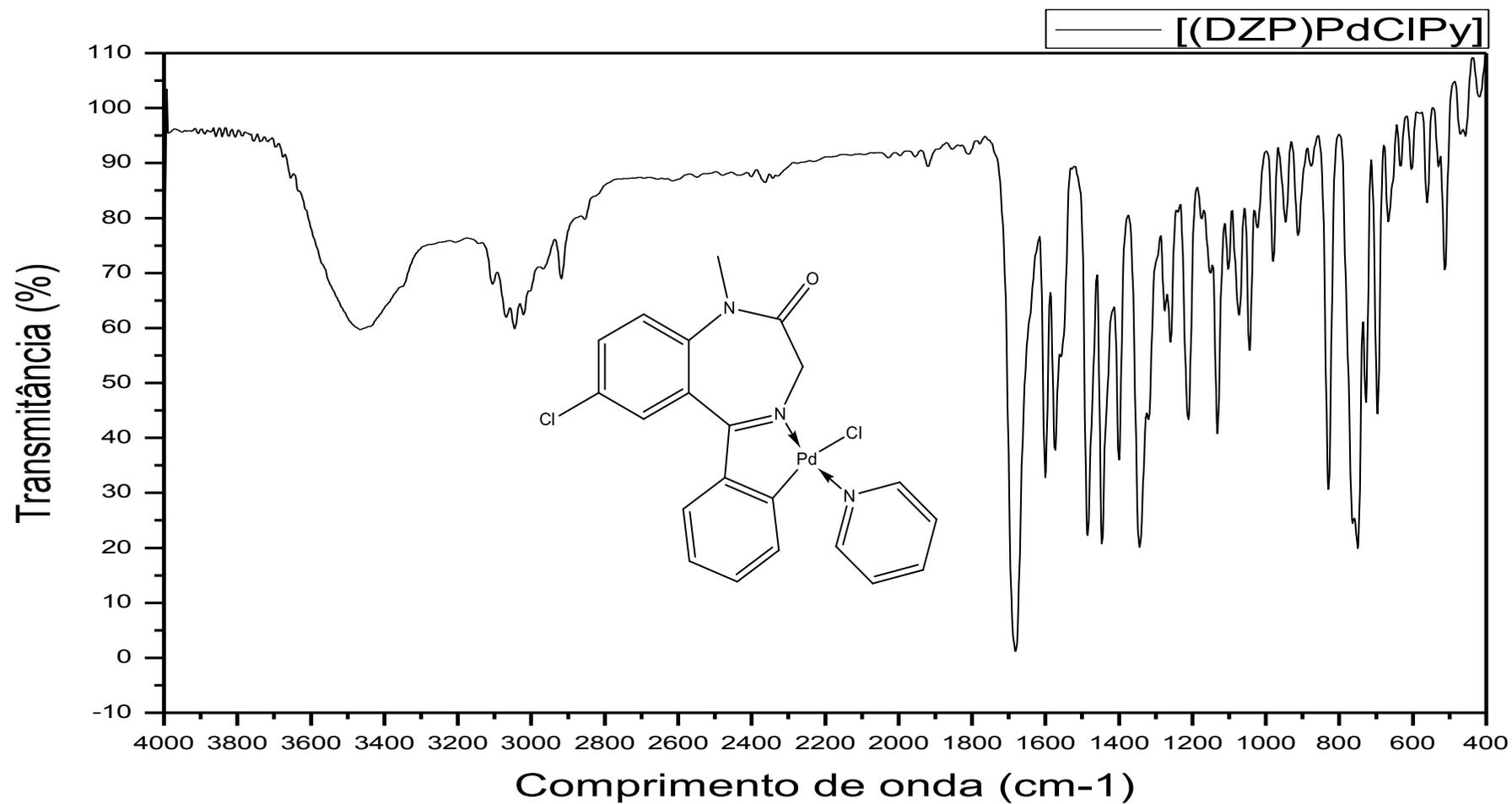
APÊNDICE P – Espectro na região do IV do [(DZP)PdCl]<sub>2</sub>

Fonte: Autor, 2018..

APÊNDICE Q – Espectro na região do IV do [(DZP)PdI]<sub>2</sub>

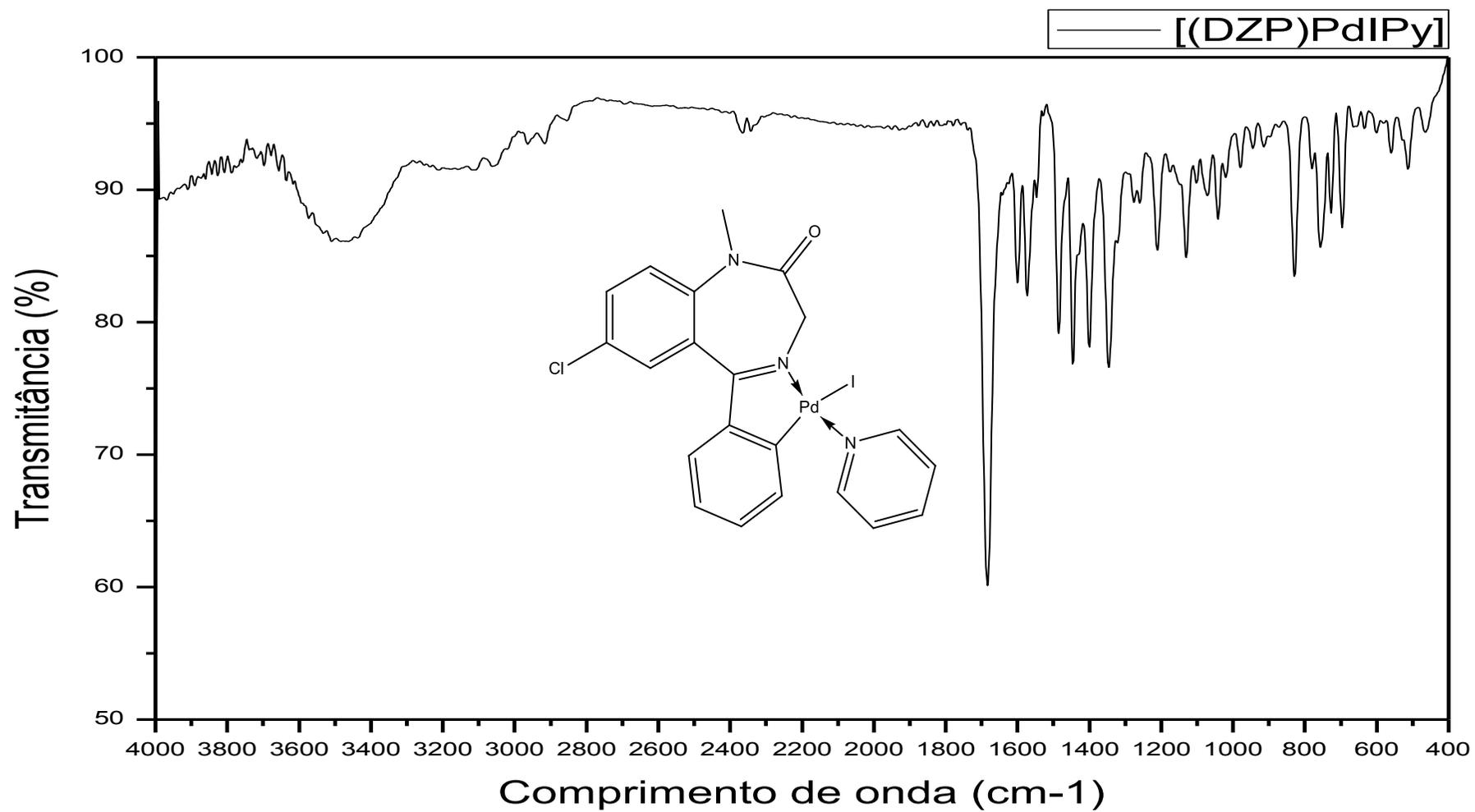
Fonte: Autor, 2018.

## APÊNDICE R – Espectro na região do IV do [(DZP)PdClPy]

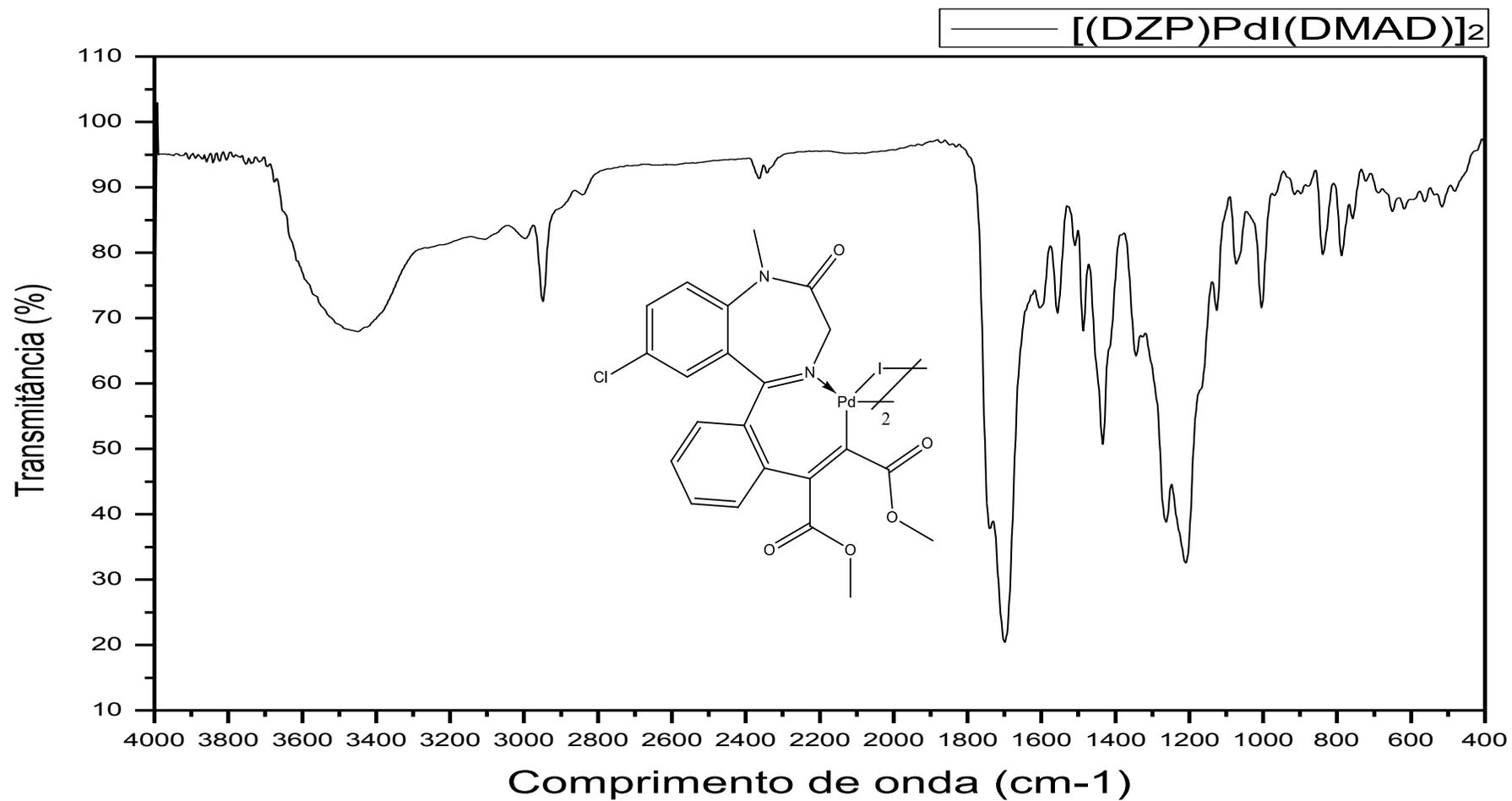


Fonte: Autor, 2018.

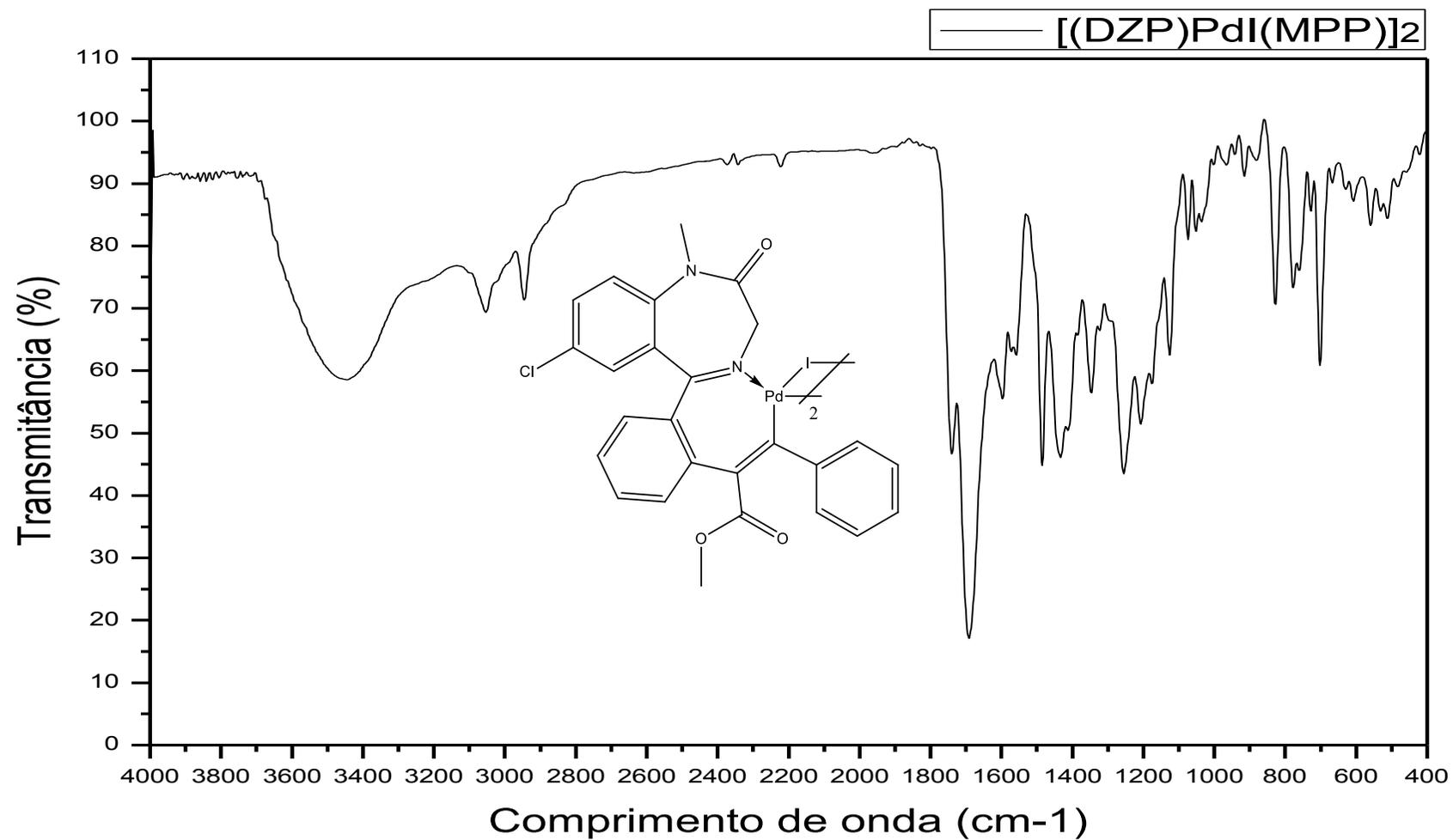
## APÊNDICE S – Espectro na região do IV do [(DZP)PdIPy]



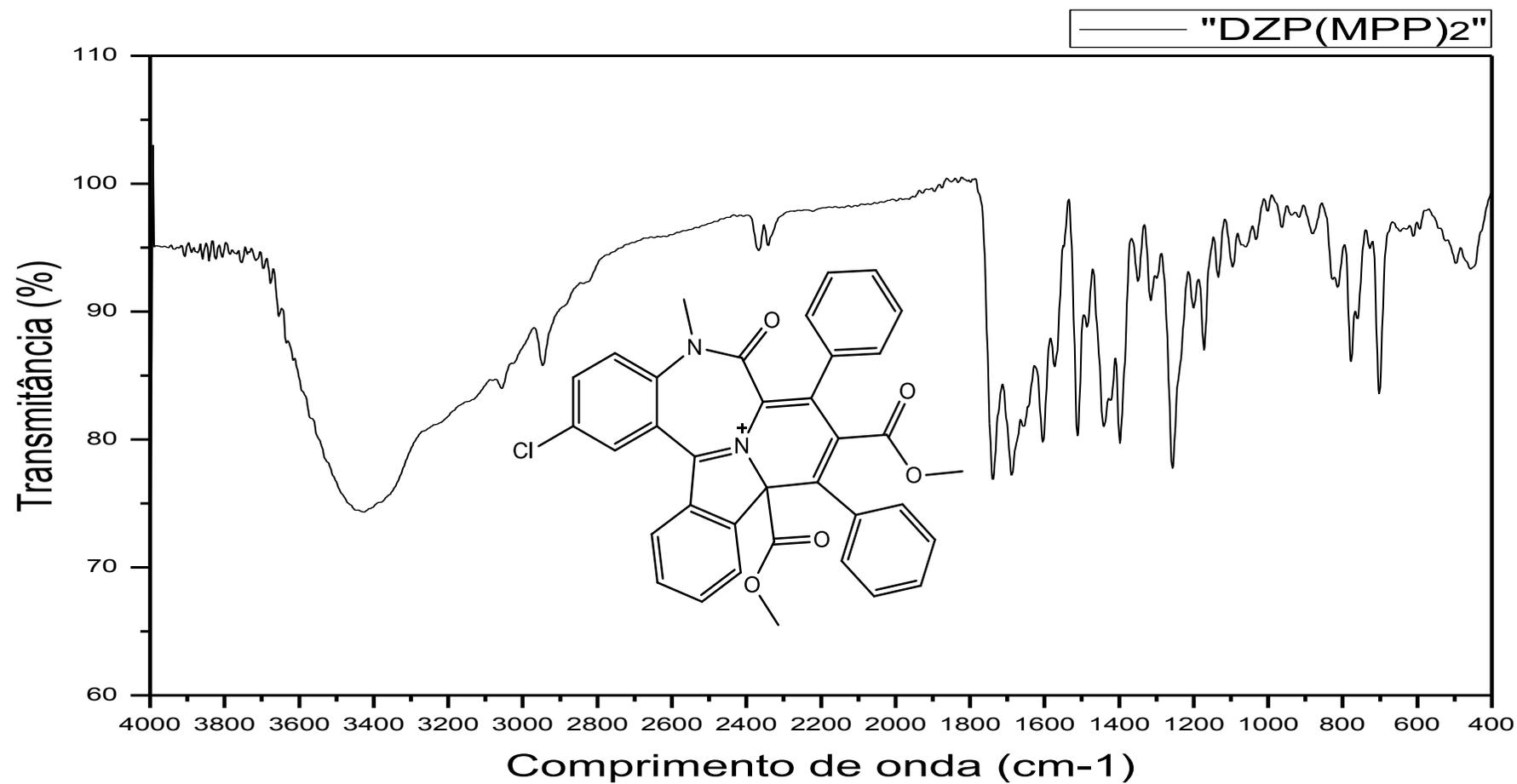
Fonte: Autor, 2018.

APÊNDICE T – Espectro na região do IV do [(DZP)PdI(DMAD)]<sub>2</sub>

Fonte: Autor, 2018.

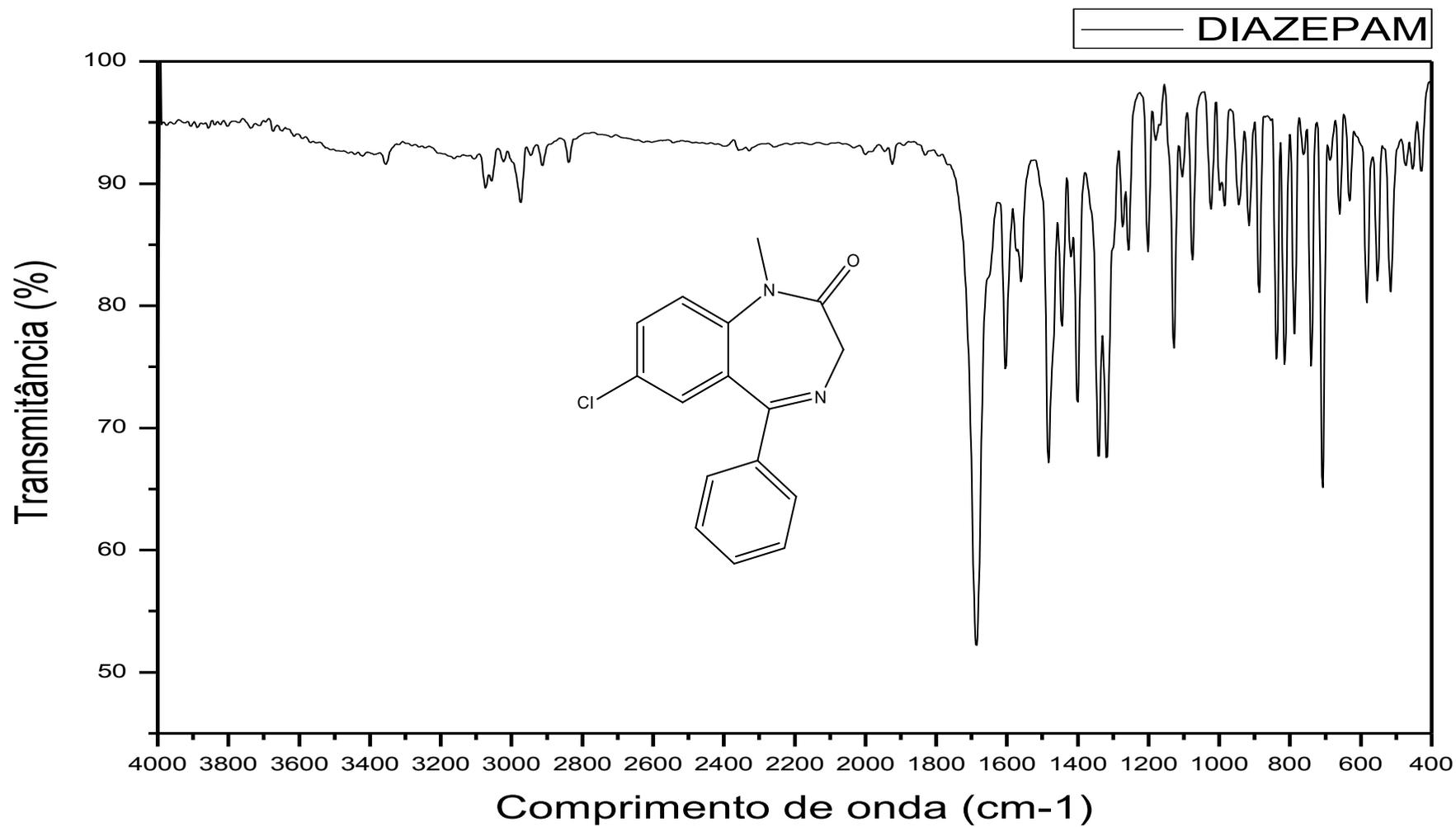
APÊNDICE U – Espectro na região do IV do [(DZP)PdI(MPP)]<sub>2</sub>

Fonte: Autor, 2018.

APÊNDICE V – Espectro na região do IV do “DZP(MPP)<sub>2</sub>”

Fonte: Autor, 2018.

## APÊNDICE W – Espectro na região do IV do DIAZEPAM



Fonte: Autor, 2018.

