UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

**Determinação estrutural e estudo da
estereoespecificidade de compostos de paládio II**

Milene Aparecida Rodrigues de Oliveira

Tese apresentada ao Instituto de
Química de São Carlos – USP
como requisito para a obtenção
do título de Doutor em Ciências
(Química Analítica)

Orientador: Prof. Dr. Maria Teresa do Prado Gambardella

São Carlos
2010

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me dar à vida, força e inteligência.

Agradeço ao meu marido, Gilberto, que apesar de todas as dificuldades, sempre me incentivou a continuar, e aos meus bebês, Laura, Elisa, Pedro e André, pois foi só por vocês que eu cheguei até aqui.

Agradeço aos meus pais, Higino e Helena, pelo amparo e por serem meu porto seguro, aos meus irmãos Renato e Filipe, pelo incentivo e apoio, a minha cunhada Karen, que é como minha irmã, e aos meus sobrinhos Helena, Heloiza e Otavio que eu amo de paixão.

Agradeço a minha sogra, Maria, que sempre foi disponível para ajudar-me com as crianças.

À Profa. Teca, pelos valiosos ensinamentos, pela amizade, orientação, incentivo e confiança.

À Profa. Regina Santos pelo auxílio em diversos momentos e pela amizade.

A todos os professores, funcionários e amigos da Química Estrutural, em especial ao Prof. Eduardo Bessa, Vânia e Shirlei, pelos bons momentos de convívio, auxílio, sugestões e amizade.

À Carol pela amizade, cumplicidade e pelas imprescindíveis contribuições feitas no decorrer deste trabalho.

À Sílvia e a Andréia, por sua gentileza e competência.

Às bibliotecárias, pela atenção e ajuda.

Ao pessoal da seção de Informática, por todos os serviços prestados.

Ao CNPq pelo auxílio financeiro.

Ao Caminho Neocatecumenal, em especial a minha comunidade 7 pelas orientações, pelas verdades ditas, pelos conselhos e pela união em Cristo que nos sustenta nessa caminhada.

E a todos que colaboraram direta ou indiretamente para o desenvolvimento deste trabalho.

À vontade de Deus nunca irá
levá-lo onde a graça de Deus
não possa protegê-lo
(autor desconhecido)

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	i
ÍNDICE DE TABELAS	iii
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
1. INTRODUÇÃO	13
1.1. O Paládio	13
1.2. A QUIMIOTERAPIA.....	15
1.3-MECANISMO DE AÇÃO DA CISPLATINA.....	15
1.3.1 Etapas do mecanismo de ação da cisplatina.....	17
1.3.1.1 Acúmulo celular de cisplatina.....	17
1.3.1.2 Hidrólise da cisplatina.....	18
1.3.1.3 Ligação ao DNA e outros alvos celulares.....	18
1.4- Efeitos da cisplatina.....	19
1.5-Ciclopaladado.....	20
2. OBJETIVO	22
3. DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA CRISTALINA E MOLECULAR DE COMPOSTOS DE PALÁDIO (II)	23
3.1. Coleta de dados e resolução das estruturas	24
3.2. Determinação da estrutura cristalina e molecular	25
3.2.1. Estrutura do composto porPd	27
3.2.2. Estrutura do composto cyPd1	31
3.2.3. Estrutura do composto cyPd2	35
3.2.4. Estrutura do composto cyPd3	38
3.2.5. Estrutura do composto cyPd4	41
3.2.6. Estrutura do composto cyPd5	43
3.2.7. Estrutura do composto cyPd6	46
3.2.8. Estrutura do composto cyPd7	49
3.2.9. Estrutura dos compostos cyPd8, cyPd9, cyPd10 e cyPd11	51
3.2.9.1. Estrutura do cyPd8	51
3.2.9.2. Estrutura do cyPd9	54

3.2.9.3. Estrutura do cyPd10	57
3.2.9.4. Estrutura cyPd11	60
4-RESULTADOS	63
4.1-Distâncias e Ângulos de Ligação	63
5-ANÁLISE QUIMIOMÉTRICA	85
5.1- Distância do paládio ao plano	90
5.2- Ângulo Interatômicos	91
5.3- Superfície de van der Waals	91
5.4- Estudo estatístico	92
6. CONCLUSÃO	98
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
ANEXO I –Resultados Cristalográficos.....	Cd
ANEXO II – Dados Cristalográficos.....	Cd
ANEXOIII – Cálculos e Resultados.....	Cd
ANEXO IV – Cifs das Estruturas Estudadas.....	Cd
ANEXO V – Cifs das Estruturas Encontradas na Literatura.....	Cd

Lista de Figuras

Figura 1-	Representação esquemática do mecanismo de ação da cisplatina.....	16
Figura 2-	Formação e efeito dos adutos da <i>cis</i> -Pt. O átomo de platina da <i>cis</i> -Pt se liga covalentemente a posição N7 das purinas.....	17
Figura 3-	A via de ação da cisplatina na célula. A (entrando na célula), B (no citoplasma), C (no núcleo).....	18
Figura 4-	Toxicidades associadas ao tratamento com cisplatina	19
Figura 5-	Representação ORTEP da molécula porPd	27
Figura 6-	Representação ORTEP das ligações de hidrogênio e do poro formado.....	28
Figura 7-	Representação ORTEP do empacotamento cristalino.....	29
Figura 8-	Espectro de Infravermelho do [Cu {Pd (CN) ₄ } (pn)] _n , em KBr.....	31
Figura 9-	Representação ORTEP da molécula de cyPd1	32
Figura 10-	Representação ORTEP das ligações de hidrogênio não convencionais existentes no composto cyPd1	33
Figura 11-	Representação da interação do tipo $\pi \cdots \pi$ existente entre os anéis Cg2 e Cg2*(-x, -y -z) no cyPd1	34
Figura 12-	Representação ORTEP do empacotamento da cela unitária.....	34
Figura 13-	Representação ORTEP da molécula de cyPd2	36
Figura 14-	Representação da interação do tipo C-H... π . no cyPd2	37
Figura 15-	Representação ORTEP do empacotamento cristalino.....	37
Figura 16-	Representação ORTEP da molécula de cyPd3	38
Figura 17-	Representação das interações intermoleculares do tipo C - H $\cdots \pi$ entre C10-H10A e Cg7 no cyPd3	39
Figura 18-	Representação ORTEP do empacotamento da cela unitária da estrutura cyPd3	40
Figura 19-	Representação ORTEP da molécula de cyPd4	41
Figura 20-	Representação ORTEP da ligação de hidrogênio e das interações intermolecular do tipo C - H $\cdots \pi$ existentes no composto cyPd4	42
Figura 21-	Representação ORTEP do empacotamento cristalino da molécula cyPd4	43

Figura 22-	Representação ORTEP da molécula de cyPd5	44
Figura 23-	Representação da ligação de hidrogênio intermolecular e da interação do tipo C-H $\cdots\pi$	45
Figura 24-	Representação ORTEP do empacotamento cristalino da estrutura cyPd5	46
Figura 25-	Representação ORTEP da molécula de cyPd6	47
Figura 26-	Representação das interações do tipo C-H $\cdots\pi$ no cristal de cyPd6	48
Figura 27-	Representação ORTEP do empacotamento cristalino da molécula cyPd6	48
Figura 28-	Representação ORTEP da molécula de cyPd7	49
Figura 29-	Representação ORTEP das ligações de hidrogênio existentes no composto cyPd7	50
Figura 30-	Representação das interações do tipo C-H $\cdots\pi$ e $\pi\cdots\pi$ no cristal de cyPd7	51
Figura 31-	Empacotamento da cela unitária da estrutura cyPd7	51
Figura 32-	Representação ORTEP da molécula de cyPd8	52
Figura 33-	Representação da ligação de hidrogênio intermolecular e da interação do tipo C-H $\cdots\pi$	53
Figura 34-	Representação ORTEP do empacotamento da cela unitária da estrutura cyPd8	54
Figura 35-	Representação ORTEP da molécula de cyPd9	55
Figura 36-	Representação da ligação de hidrogênio intermolecular.....	56
Figura 37-	Representação ORTEP do empacotamento da cela unitária da estrutura cyPd9	56
Figura 38-	Representação ORTEP da molécula de cyPd10	57
Figura 39-	Representação da ligação de hidrogênio intermolecular(operação de simetria x, y, z).....	58
Figura 40-	Representação da ligação de hidrogênio intermolecular.....	59
Figura 41-	Representação da interação do tipo C-H $\cdots\pi$	59
Figura 42-	Representação ORTEP do empacotamento da cela unitária da estrutura cyPd10	60
Figura 43-	Representação ORTEP da molécula de cyPd11	61
Figura 44-	Representação das ligações de hidrogênio intermolecular, das interações do tipo C-H $\cdots\pi$	62

Figura 45-	Representação ORTEP do empacotamento da cela unitária da estrutura cyPd11	62
Figura 46 -	Representação gráfica das geometrias em torno do átomo de paládio.....	63
Figura 47 -	Análise da distância C1-Pd da estrutura porPd pela base de dados MOGUL.....	67
Figura 48 -	Análise da distância C2-Pd da estrutura porPd pela base de dados MOGUL.....	68
Figura 49 -	Análise da distância C4-Pd da estrutura porPd pela base de dados MOGUL.....	69
Figura 50 -	Análise da distância C1-N1 da estrutura cyPd1 pela base de dados MOGUL.....	70
Figura 51 -	Análise da distância C8-Pd da estrutura cyPd1 pela base de dados MOGUL.....	71
Figura 52 -	Análise da distância C1-Pd da estrutura cyPd1 pela base de dados MOGUL.....	72
Figura 53 -	Análise do ângulo S-C-N da estrutura cyPd4 pela base de dados MOGUL.....	73
Figura 54 -	Análise da distância N1-Pd1 da estrutura cyPd5 pela base de dados MOGUL.....	74
Figura 55 -	Análise da distância N2-N3 da estrutura cyPd7 pela base de dados MOGUL.....	75
Figura 56 -	Análise da distância Pd1-Cl1 da estrutura cyPd8 pela base de dados MOGUL.....	76
Figura 57 -	Análise da distância Pd1-N1 da estrutura cyPd8 pela base de dados MOGUL.....	77
Figura 58 -	Análise da distância C9-Pd da estrutura cyPd9 pela base de dados MOGUL.....	78
Figura 59 -	Análise da distância Pd-Cl1 da estrutura cyPd9 pela base de dados MOGUL.....	79
Figura 60 -	Análise da distância N2-N3 da estrutura cyPd11 pela base de dados MOGUL.....	80
Figura 61A -	Soma dos raios covalentes normais e as distâncias intermoleculares (Å) Pd-C das estruturas estudadas.....	81
Figura 61B -	Soma dos raios covalentes normais e as distâncias	82

	intermoleculares (Å) Pd-N das estruturas estudadas.....	
Figura 62 -	Distâncias (Å) Pd-C das estruturas estudadas e das encontradas na literatura.....	83
Figura 63 -	Distâncias (Å) Pd-N das estruturas estudadas e das encontradas na literatura.....	84
Figura 64 -	HCA.....	89
Figura 65 -	Distância do Paládio ao plano.....	90
Figura 66 -	Ângulos interatômicos.....	91
Figura 67 -	Superfície de van der Waals.....	92
Figura 68 -	Análise estatística das estruturas estudadas.....	93
Figura 69 -	Análise estatística das estruturas que possuem o átomo de cobre.....	94
Figura 70 -	Análise estatística das estruturas estudadas.....	95
Figura 71 -	Análise estatística das estruturas estudadas.....	96

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Principais Parâmetros Cristalográficos.	25
Tabela 2 -	Ligações de hidrogênio não convencionais e interações intermoleculares existentes no cristal de porPd	27
Tabela 3 -	Ligações de hidrogênio não convencionais e interações intermoleculares existentes no cristal de cyPd1	32
Tabela 4 -	Interações não covalentes existentes no composto cyPd2	35
Tabela 5 -	Ligações de hidrogênio não convencionais e interações intermoleculares existentes no cristal de cyPd4	42
Tabela 6 -	Ligações de hidrogênio não convencionais e interações intermoleculares existentes no cristal do composto cyPd5	45
Tabela 7 -	Ligações de hidrogênio não convencionais e interações intermoleculares existentes no cristal cyPd7	51
Tabela 8 -	Ligações de hidrogênio não convencionais e interações intermoleculares existentes no cristal cyPd8	53
Tabela 9 -	Ligações de hidrogênio não convencionais e interações intermoleculares existentes no cristal cyPd9	55
Tabela 10 -	Ligações de hidrogênio não convencionais e interações intermoleculares existentes no cristal cyPd10	58
Tabela 11 -	Ligações de hidrogênio não convencionais e interações intermoleculares existentes no cristal cyPd11	61
Tabela 12 -	Compostos encontrados na literatura e suas atividades	87
Tabela 13 -	Correlação de Spearman entre as variáveis	89

Resumo

Neste trabalho estão apresentadas as estruturas cristalinas e moleculares e o estudo da estereoespecificidade de compostos de paládio com geometria de coordenação quadrado planar. Estas estruturas foram determinadas com o objetivo de verificar a relação entre a geometria e sua potencialidade como um possível agente anti-cancerígeno.

No estudo de correlação através de Quimiometria foi introduzida como parâmetros a distância do átomo de paládio ao plano, que avalia o quanto o átomo de paládio está distante do plano formado pelos seus quatro ligantes, o ângulo de ligação, onde se observa a distorção dos ângulos entre os átomos coordenados ao paládio e a superfície de van der Waals calculada para a molécula.

O estudo da relação destes parâmetros mostrou que eles são suficientes para realizar a separação entre ativos e inativos, indicando para os inéditos, com estrutura estudada neste trabalho, a possível (ou não) atividade.

Abstract

This work presents the crystal and molecular structures and the study of stereospecificity of palladium compounds with square planar coordination geometry. These structures were determined with the objective of verifying the relationship between the molecular geometry and its potential as a possible anti-tumor agent.

In the correlation study by Chemometry, the parameters introduced were: the distance from the palladium atom to the plane, which assesses how much the palladium atom is far from the plane formed by its four ligands, the bond angle, that shows a noticeable distortion of the angles between the atoms coordinated to the palladium atom, and van der Waals surface calculated for the molecule.

The relationship between these parameters showed that they are sufficient to accomplish the separation between active and inactive molecules, indicating for the novel, with structure studied in this work, the possible (or not) activity.

1. INTRODUÇÃO

Não há empreendimento mais importante em Química que a determinação da estrutura geométrica de uma molécula. Esta determinação é o ponto de partida para o entendimento das propriedades físicas, químicas e biológicas da molécula e/ou do arranjo cristalino.

Sem dúvida o método mais poderoso para elucidação da estrutura tridimensional de uma molécula e de seu arranjo cristalino é a cristalografia por difração de raios-X.

Este trabalho apresenta os resultados dos estudos por difração de raios-X de compostos de Paládio (II).

Os estudos cristalográficos por difração de raios-X fornecem um amplo espectro de informações, além da estrutura tridimensional da molécula. Neste sentido uma série de outras análises foi realizada, visando o conhecimento da estereoespecificidade ao redor do átomo de paládio.

Como os estudos foram realizados sobre compostos contendo paládio serão abordados alguns aspectos gerais relacionados a esse elemento.

1.1. O Paládio

Em 1800, formou-se em Londres uma sociedade entre W. H. Wollaston e Smithson Tennant, com o propósito de investigar e aperfeiçoar a tecnologia de refinação da platina. Estes dois investigadores ocuparam-se, durante quinze anos, do tratamento de minérios oriundos da América do Sul. A primeira operação da purificação da platina consistia na adição de água régia ao mineral importado. O composto precipitado resultante era então retirado e a solução excedente era inicialmente desperdiçada. Wollaston ocupou-se do estudo desta solução, o que viria a dar origem à descoberta do paládio, em 1803, e do ródio, em 1804. Wollaston adicionou cianeto de mercúrio à solução, obtendo um precipitado amarelo. Após diversos processos de purificação procedeu a uma lixiviação do precipitado, obtendo um metal branco. A este novo elemento, Wollaston chamou paládio em honra do recém-descoberto asteróide Pallas.

O paládio encontra-se quase sempre associado à platina e aos metais da sua família. Os depósitos mais importantes do elemento situam-se na Sibéria setentrional, nos montes Urais, na região canadiana de Ontário e no Transvaal, na África do Sul. Existem outros depósitos de menor importância dispersos por todo o mundo, embora economicamente apenas sejam viáveis os da Colômbia e do Alasca.

O paládio, tal como todos os metais da família da platina, ocorre em rochas de formação vulcânica, como a peridotite ou a norite. Na Sibéria, o paládio ocorre associado a sulfuretos de ferro, níquel e cobre enquanto na África do Sul o elemento é extraído do piroxeno.

Estima-se que a abundância de paládio na costa terrestre seja de aproximadamente 0,01 gramas por tonelada.

A sua reatividade é típica do grupo em que se insere o grupo 10, que inclui o níquel e a platina, apresentando muitas semelhanças com alguns dos seus vizinhos na tabela periódica, motivo pelo qual é incluído no chamado grupo da platina, que inclui os elementos dos 5º e 6º períodos dos grupos 8, 9 e 10.

O paládio aplica-se na indústria elétrica na fabricação de contatos em sistemas eletromecânicos como, por exemplo, *relays*. Na indústria química e farmacêutica usa-se como catalisador de reações de hidrogenização e na indústria petrolífera, o paládio é importante na catálise de frações de petróleo destilado. Em joalheria, o paládio é endurecido com uma pequena fração de rutênio ou ródio, ou pode ser usado como descolorizante do ouro, dando origem ao chamado "ouro branco". O elemento também se aplica em algumas ligas usadas em medicina dentária. E em química bioorganometálica como agentes quimioterápicos antitumorais.

No presente trabalho estão apresentadas estruturas sintetizadas pelo grupo de pesquisa do Prof. Dr. Antônio Carlos Fávero Caíres, do Centro Interdisciplinar de Investigação Bioquímica (CIIB), da Universidade de Mogi das Cruzes que sintetiza compostos de paládio visando sua aplicação no tratamento quimioterápico de carcinógeno do tipo melanoma B16F10-Nex2 [RODRIGUES, 2003]. Também são estudadas estruturas de compostos sintetizados pelo Grupo de Química Inorgânica di IQA/UNESP, liderado pelo Prof. Dr. Antonio Eduardo Mauro.

1.2. A QUIMIOTERAPIA

Câncer é o nome dado a mais de 100 doenças, que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas. O câncer é uma das causas de morte mais importantes por todo o mundo. De um total de 58 milhões de mortes em todo o mundo no ano de 2005 o câncer foi responsável por 7,6 milhões destas mortes (13%). O câncer pode ser tratado por cirurgia, radiação, hormônios, imunoterapia e quimioterapia [AMERICAN CANCER SOCIETY, 2006].

A *cis*-Platina (*cis*-pt), geralmente em combinação com outras drogas, é utilizada como quimioterápico de primeira linha contra câncer de pulmão, cabeça e pescoço, ovários, esôfago, estômago, cólon, bexiga, testículos, cérvix, útero e como tratamento de segunda linha contra a maioria dos cânceres em estágio avançado como câncer de pâncreas, fígado, rim, próstata bem como glioblastomas, melanomas metastáticos, e mesoteliomas peritoneais ou pleurais [STATHOPOULOS, 1999; BOULIKAS, 2004].

1.3-MECANISMO DE AÇÃO DA CISPLATINA

A cisplatina se liga ao DNA (Ácido desoxirribonucleico) genômico, após sofrer hidrólise e a outros componentes celulares, ocasionando a morte celular que pode ocorrer por apoptose ou necrose. A *cis*-Pt é injetada intravenosamente e se difunde rapidamente pelos tecidos reagindo com a albumina e outras proteínas do plasma sanguíneo. Ao entrar na célula, a concentração dos íons cloreto está mais baixa que aquela encontrada no soro, ocasionando rápida hidrólise dos íons cloreto da cisplatina, deixando a platina disponível para qualquer ligação (Figura 1).

O DNA é o alvo biológico primário da cisplatina (NITISS, 2002) e estudos comprovaram isso ao mostrar que as células deficientes no reparo do DNA são hipersensíveis à cisplatina (POPOFF, 1987; BROUWER, 1981).

Figura 1. Representação esquemática do mecanismo de ação da cisplatina.
Adaptado de BARNES, 2004.

As interações com o DNA resultam na atividade antitumoral da cisplatina. Sua citotoxicidade é atribuída à formação de adutos de Pt-DNA através da adição de platina na posição N7 das bases de guanina no DNA (Figura 2), originando ligações cruzadas intracadeias 1,2-d(GpG) – adutos entre guaninas adjacentes – e 1,2-d(ApG) – adutos entre adenina e guanina adjacentes – e também ligações intercadeias – adutos ligando as duas cadeias da dupla hélice do DNA (Figura 2) (WOZNIAK, 2004, RAJSKI, 1998).

Os adutos formados interferem com a duplicação do DNA pelo bloqueio da enzima DNA polimerase, inibem a transcrição do RNA (ácido ribonucléico), resultando em bloqueio do ciclo celular e ativação das vias de sinalização da apoptose, e também a tradução e o reparo do DNA (CHO., 2008; NADIN, 2006; WOZNIAK, 2004). Devido à formação das ligações cruzadas intracadeias, intercadeias e DNA - proteína, o DNA danificado torna-se incapaz de replicar (COOLEY, 1994; EASTMAN, 1987).

Figura 2. Formação e efeito dos adutos da *cis*-Pt. O átomo de platina da *cis*-Pt se liga covalentemente a posição N7 das purinas.

Várias respostas celulares são causadas pelos adutos DNA- *cis*-Pt como: inibição da replicação celular, inibição de transcrição, parada do ciclo celular, reparo do DNA e apoptose (WANG; 2005).

Estudos *in vitro* verificaram que as ligações da cisplatina com o DNA formam entre 60-65% de adutos do tipo ligações cruzadas intracadeias 1,2-d(GpG) e 20-25% do tipo ligações cruzadas intracadeias 1,2-d(ApG). Juntos, estes são responsáveis por 90% do total de adutos formados.

Os outros 10% dos adutos são formados por ligações cruzadas intracadeias 1,3, ligações cruzadas intercadeias e ligações cruzadas proteína-DNA (AUGE, 1997; FICHTINGER-SCHEPMAN, 1985). Sendo que os adutos intracadeias são os principais responsáveis pela ação citotóxica da cisplatina (SIDDIK, 2002).

1.3.1 Etapas do mecanismo de ação da cisplatina

O alvo primário da cisplatina é o DNA, preferencialmente a posição N7 das bases de guanina (BAIK, 2003). O caminho percorrido pela cisplatina após entrar na célula é descrito a seguir:

1.3.1.1 Acúmulo celular de cisplatina

Como já foi dito anteriormente a cisplatina é administrada nos pacientes através de injeção intravenosa. Sendo uma molécula neutra, ela pode se difundir rapidamente nas células por difusão passiva (GATELY, 1993). A perda dos íons cloreto facilita sua ligação ao DNA. As etapas envolvidas na ligação da cisplatina com o DNA a partir da entrada na célula e a hidrólise no interior da célula seguida por sua ligação com as bases no DNA são apresentadas na Figura 3.

Figura 3. A via de ação da cisplatina na célula. A (entrando na célula), B (no citoplasma), C (no núcleo). (GUMINSKI, 2002; LLOYD, 1999).

1.3.1.2 Hidrólise da cisplatina

A hidrólise da cisplatina é o passo chave na ativação da molécula para sua ligação com alvos celulares, incluindo o DNA (MILLER, 1991). Apesar de a cisplatina permanecer neutra no plasma sanguíneo, perda substancial de platina ainda ocorre devido à reação da cisplatina com proteínas e enzimas extracelulares (BOSE, 2002). Dentro da célula, os íons cloro da cisplatina podem ser substituídos pela água (Figura 3B).

1.3.1.3 Ligação ao DNA e outros alvos celulares

Apenas 1% das moléculas de cisplatina se liga ao DNA (HO, 2003; PEREZ, 1998), essa ligação é responsável, em grande parte, por suas propriedades antitumorais (GONZALEZ, 2001). Estudos de cristalografia por raios X mostram que a posição N7 dos anéis imidazólicos das bases de purinas do DNA (especificamente guanina) são os locais mais favorecidos para a ligação do DNA com a cisplatina (TAKAHARA, 1995).

Apesar disso, sua utilização clínica não pode ser contínua, devido às reações adversas severas as quais incluem toxicidade aguda [BOULIKAS, 2004] e neurotoxicidade [AMERICAN CANCER SOCIETY, 2006; DECATRIS, 2004].

1.4- Efeitos da cisplatina

Mesmo sendo um eficiente agente antitumoral, a cisplatina está sendo usada com cautela devido aos seus efeitos colaterais como nefrotoxicidade, ototoxicidade, neurotoxicidade, mielossupressão, efeitos gastrintestinais e mutagênese (WEIJL, 1997). A dose máxima de cisplatina tolerada está entre 100 e 120 mg/m² (I.V.) ou entre 2,5 e 3,0 mg/Kg (I.V.) por ciclo e deve ser administrada com pré- e pós-hidratação adequada (HARTMANN, 2003; MARKMAN, 2003). A concentração encontrada no plasma de pacientes tratados com cisplatina é de 35 mM (DIMANCHE-BOITREL, 2005). Apesar da reação à quimioterapia ser diferente de paciente para paciente, quase todos os indivíduos que são tratados com cisplatina apresentou problemas gastrintestinais.

A Figura 4 resume os principais efeitos colaterais tóxicos da cisplatina.

Figura 4. Toxicidades associadas ao tratamento com cisplatina (RABIK, 2007).

Um dos grandes problemas no tratamento quimioterápico do câncer é a resistência do organismo aos medicamentos (OHMACHI, 2005). A cisplatina não é exceção, algumas células tumorais (ex. células de melanoma) são altamente

resistentes à cisplatina, enquanto que outras (ex. células de câncer de ovário) desenvolvem resistência devido ao uso repetido (FRAM, 1992). Apesar dos mecanismos de resistência não serem conhecidos, acredita-se que a resistência à cisplatina possa estar associada à redução da absorção celular; da desativação aumentada dentro da célula antes da ligação com o DNA e do aumento no reparo do DNA (OHMACHI, 2005).

A utilização da cisplatina causa queda nos níveis de antioxidantes séricos, que pode ocasionar falência do mecanismo de defesa contra a lesão oxidativa induzida por drogas antineoplásicas (WEIJL, 1998). As células normais também são afetadas, pois os quimioterápicos não são seletivos.

Muitas drogas citotóxicas utilizadas no tratamento do câncer causam significativa neurotoxicidade dose-limitante (QUASTHOFF, 2002). A neurotoxicidade é um dos efeitos colaterais dose-limitante bem conhecidos da cisplatina. A neurotoxicidade tipicamente se apresenta como uma neuropatia sensorial dolorosa que pode tornar necessária a diminuição da dose da droga ou o término do tratamento, podendo diminuir a chance de cura do paciente (COOLEY, 1994).

Atualmente a neuropatia sensorial periférica é considerada o maior efeito colateral dose limitante do tratamento com a cisplatina (GOLDEN, 2004; JIRSOVA, 2006). Aproximadamente 20% dos pacientes são incapazes de completar o tratamento com cisplatina devido à neuropatia sensorial (MCDONALD, 2005a). Essa neuropatia é caracterizada por queixas inicialmente de parestesia nas extremidades distais, que pode progredir para grave ataxia sensorial (MCCARRON, 1999; GILL, 1998).

1.5-Ciclopaladado

Devido aos inúmeros efeitos colaterais apresentados pela *cis*-Pt e derivados, muitos pesquisadores tem se dedicado à busca de novas drogas antitumorais a base de metais de transição que possuam características estruturais similares a carboplatina ou a *cis*-Pt, e que sejam capazes de provocar lesões diferentes e irreversíveis na molécula de DNA, sem causar efeitos indesejáveis.

No que se refere aos complexos de paládio, observa-se que os mesmos, em geral, possuem uma atividade antitumoral muito pequena quando comparados aos

complexos de platina, devido à alta labilidade exibida pelos compostos de paládio (II) em meio biológico [NAVARRO – RANNINGER, 1993].

Neste sentido, a classe dos compostos ciclopaladados tem despertado grande interesse como agentes antineoplásicos por produzirem complexos estáveis o suficiente para permitirem uma eficaz ação da droga no organismo em concentrações muito baixas, em relação aos compostos análogos de platina [NAVARRO-RANNINGER, 1993B; HIGGINS, 1993; CAIRES, 1999].

Devido à reatividade, dos compostos ciclometalados ser aproximadamente 10^5 vezes maior que a da Pt(II) [FARREL, 1989; NAVARRO-RANNINGER, 1996], eles são empregados na obtenção de espécies com potencialidade antitumoral [CAIRES, 1999; DE ALMEIDA, 2005; BINCOLETTTO, 2005].

O estudo, do composto organometálico neutro $[Pd(C\text{-}dm\text{ba})(N_3)(dppp)]$, derivado da reação entre o *orto*-ciclopaladado de natureza dimérica $[Pd(dm\text{ba})N_3]_2$ e a difosfina 1,3-bis (difenilfosfina) propano (dppp), mostrou que este apresentou grande eficácia no combate às células tumorais humanas da linhagem C6 de glioma cerebral [CAIRES, 1999].

A coordenação de determinados ligantes ao paládio(II), tais como a N,N'-dimetilbenzilamina (dm\text{ba}) e a 1,3- bis(difenilfosfina)propano (dppp), potencializa a atividade antitumoral de seus complexos.

No que diz respeito à nuclearidade dos complexos, a reação de clivagem dos dímeros de fórmula geral $[Pd(N,C\text{-}dm\text{ba})(\mu\text{-}X)]_2$, $X = Cl, NCO, SCN$; empregando a difosfina dppp, forneceu complexos de organopaladados de fórmula geral $[Pd(C\text{-}dm\text{ba})(X)(dppp)]$, $dm\text{ba} = N,N\text{-dimetilbenzilamina}$, $dppp = 1,3\text{-bis(difenilfosfina)propano}$, $X = Cl^-, N_3^-, NCO^-, SCN^-$ [COSTA, 2004 DE ALMEIDA, 2005].

Sabendo-se que compostos de paládio (II) de fórmula geral $Pd(dm\text{ba})(X)$, $[Pd(N,C\text{-}dm\text{ba})(\mu\text{-}X)]_2$, $[Pd(C\text{-}dm\text{ba})(X)(dppp)]$ e $[Pd(dm\text{ba})(X)tu]$ ($X = Cl^-, N_3^-, NCO^-, SCN^-$) e seus ligantes dm\text{ba} (N,N-dimetilbenzilamina) e tu (tiouréia), podem apresentar potenciais atividades antitumorais, este trabalho, visa contribuir para a identificação de compostos com potencial atividade antitumoral, uma vez que todos os ciclopaladados encontrados na literatura, considerados ativos, são quadrado planares. Assim, pretende-se identificar o quanto a geometria em torno do átomo de paládio pode influenciar na atividade dos compostos.

2. OBJETIVO

O presente trabalho tem por objetivo principal a determinação de sete estruturas cristalográficas inéditas e a redeterminação de uma estrutura já publicada. Além da determinação das estruturas, foi realizado um estudo da geometria em torno do átomo de paládio, para posterior comparação estatística com as estruturas publicadas que possuem atividade antitumoral, visando assim contribuir com estudos que prevêem a atividade antitumoral dos compostos.

3. DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA CRISTALINA E MOLECULAR DE COMPOSTOS DE PALÁDIO (II)

Os resultados cristalográficos das sete estruturas inéditas de complexos de paládio, incluindo as tabelas de coordenadas atômicas fracionárias e fatores de deslocamento atômicos, distâncias e ângulos de ligação estão disponíveis no Anexo A1.

1. $[\text{Cu} \{ \text{Pd} (\text{CN})_4 \} (\text{pn})]_n$ (**porPd**)
2. $\{ [\text{Pd} (\text{C}^2, \text{N-dmpa}) (\text{Cl}) (\text{C}^1\text{-butilamina})] \}$ (**cyPd1**)
3. $\{ \text{Pd} [\text{P} (\text{C}_6\text{H}_2)_2 (\text{N}_3) (\text{NCH} (\text{CH}_3) \text{CH}_2 \text{CH} (\text{CH}_3) \text{N}, \text{N-N}')]_2 \}$ (**cyPd2**)
4. $[\text{Pd} (\text{C}^2, \text{N-dmba}) (\text{NC}_3\text{H}_6\text{N}', \text{N-N}')]_2 (\text{Pd-Pd}') (\text{cyPd3})$
5. $\text{Pd} [(\mu\text{-dppe})_2 (\text{SCN}) (\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2 \text{ benzonitrila})] (\text{cyPd4})$
6. $[\text{Pd} (\text{C}_6\text{H}_5\text{-N-dmba}) (\text{NCH} (\text{CH}_3) \text{CH}_2 \text{CH} (\text{CH}_3) \text{N}', \text{N-N}')]_2 \text{Pd-Pd}' (\text{cyPd5})$
7. $[\text{Pd} (\text{C}_6\text{H}_5\text{-N-dmba}) (\text{NC}_3\text{H}_6\text{N}', \text{N-N}')]_2 (\text{cyPd6})$

Os resultados cristalográficos obtidos com a redeterminação da oitava estrutura também estão contidos no Anexo A1

8. $\text{Pd} (\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2 \text{NMe}_2 \text{C}^2) (\text{N}_3) [(\text{C}_6\text{H}_5)_2 \text{P} (\text{CH}_2)_3 \text{P} (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{-P,P}'] (\text{cyPd7})$

Todos os dados cristalográficos referentes às estruturas listadas abaixo que foram resolvidas anteriormente no trabalho de dissertação de mestrado (OLIVEIRA, 2004), constam do Anexo A2.

1. $\{ [\text{Pd} (\text{CH}_2 - \text{N} (\text{CH}_3)_2) (\text{Cl}) \text{C}=\text{C} (\text{Ph})] (\mu\text{-Cl}) \} _2 (\text{cyPd8})$
2. $\{ [\text{Pd} (\text{C}^2, \text{N-dmpa}) (\text{Cl}) (\text{C}^1\text{-benzonitrila})] \}$ (**cyPd9**)
3. $\{ [\text{Pd} (\text{C}^2, \text{N-dmba}) (\text{N}_3)]_2 (\mu\text{-dppe}) \}$ (**cyPd10**)
4. $\{ [\text{Pd} (\text{CH}_2\text{-N} (\text{CH}_3)_2 (\text{Cl}) \text{C}=\text{C} (\text{Ph})]_2 \} (\mu\text{-Cl}) (\mu\text{-N}_3) (\text{cyPd11})$

3.1. Coleta de Dados e Resolução das Estruturas

O primeiro passo para se obter um modelo estrutural de um composto, por difração de raio X, é a seleção da amostra. Com o auxílio de um microscópio de luz polarizada escolhe-se um monocristal de dimensões adequadas para ser colado em uma fibra de vidro que será fixada na cabeça goniométrica do difratômetro.

Neste estudo, para a coleta de dados das intensidades dos feixes difratados, utilizou-se o difratômetro CAD4, da Enraf Nonius, instalado no laboratório de Cristalografia do Instituto de Química de São Carlos - USP.

Após a centragem dos vetores de difração, são determinados os parâmetros de cela unitária e o grupo de Laue, efetuando-se, a seguir, a coleta das intensidades dos feixes difratados. As intensidades foram medidas no modo de varredura $\omega-2\theta$, utilizando-se a radiação $K\alpha(\text{Mo})$, monocromatizada por um cristal de grafite, com $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$.

Após a coleta das reflexões, os parâmetros da cela unitária foram refinados aos melhores valores, utilizando-se as reflexões fortes medidas a altos valores de θ .

Como rotina de laboratório para a correção por absorção devida à forma do cristal, o grupo de Cristalografia utiliza o método PSISCAN [NORTH; PHILLIPS; MATHEWS, 1968]. Esta rotina efetua a medida de intensidade de algumas reflexões, medidas com variação de ϕ de 0 a 360° em intervalos de 10° , e as registra em um arquivo especial.

A próxima etapa é a redução dos dados de intensidade à módulos de fatores de estrutura com seus respectivos desvios padrão, aplicando-se as correções pelos fatores de Lorentz, polarização e absorção.

Todas as estruturas deste trabalho foram resolvidas e refinadas dentro do sistema de programas WinGX [FARRUGIA, 1999]. A solução foi feita pelos Métodos Diretos, por meio do programa SIR92 [ALTOMARE, 1993].

O processo de refinamento foi acompanhado pela verificação da geometria e pela coerência química do modelo, através de cálculos de parâmetros geométricos utilizando-se o sistema PLATON [SPEK, 1998].

O refinamento foi feito pelo método de mínimos quadrados com matriz completa, através do sistema SHELXL97 [SHELDRICK, 1998].

Uma vez obtido o modelo do composto em questão, realiza-se o posicionamento dos átomos de hidrogênio, baseados na geometria dos átomos a que eles se ligam. As posições destes átomos de hidrogênio não são refinadas, mas sim, recalculadas a cada etapa do refinamento.

Os ciclos de refinamento foram feitos até a convergência dos parâmetros refinados.

O índice de verificação da adequação do sistema de pesos utilizado no refinamento foi o goodness of fit (GOF), ou S (desvio sobre uma observação).

A representação gráfica das moléculas foi feita pelo programa ORTEP3 [FARRUGIA, 1997], usando elipsóides com 50% de probabilidade.

A análise das interações foi realizada com o auxílio do programa Platon [SPEK, 1998].

Depois de concluída a análise das estruturas, buscou-se compostos semelhantes, na literatura e no banco de dados de Cambridge [ALLEN, 2002], visando comparações estruturais.

Estão descritos os procedimentos utilizados e os resultados obtidos na determinação das oito estruturas cristalinas e moleculares dos compostos fornecidos pelo grupo do Prof Caíres e pelo grupo de Química Inorgânica do IQA/UNESP.

3.2. Determinação Da Estrutura Cristalina E Molecular

Na Tabela 1 serão apresentados os principais dados cristalográficos das sete estruturas determinadas nesse trabalho.

Tabela1- Principais Parâmetros Cristalográficos

	Pd C₁₆ H₂₂ N₂ Cl₂ cyPd1	C₂₄H₃₀N₆Pd₂ cyPd3	C₄₀H₅₆N₂P₂SPdCl₃ cyPd4	C₃₂H₂₆N₆Pd₂ cyPd6	[Cu{Pd(CN)₄}(pn)]_n porPd	C₄₆H₄₄N₁₀P₂Pd₂ cyPd2	C₃₆H₃₄N₆Pd₂ cyPd5
Dimensões do Cristal(mm)	0,27 x 0,23 x 0,2	0,30 x 0,20 x 0,10	0,15 x 0,20 x 0,25	0,10 x 0,10 x 0,05	0,15 x 0,125 x 0,1	0,15 x 0,20 x 0,25	0,10 x 0,20 x 0,25
Cor	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
θ_{min}/θ_{max} (°)	2,87/29,94	2,5/19,00	2,4/30,00	2,4/30,00	2,12/29,98	2,44/29,97	2,3/29,4
Sistema cristalino	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n	Pbca	P $\bar{1}$	P $\bar{1}$
Grupo espacial	Monoclinico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrômbico	Triclínico	Triclínico
a (Å)	6,1467(1)	14,5210(5)	9,9975(6)	12,2345(1)	9,6731(1)	11,6401(1)	10,2922(1)
b (Å)	28,4801 (5)	11,1911(2)	16,6007(1)	11,7350(7)	12,3648(3)	12,5149(1)	12,0685(2)
c (Å)	10,6175(3)	15,6361(6)	24,1469(3)	20,5883(2)	19,2427(2)	17,7425(2)	14,5091(2)
V(Å³)	1810,60(8)	2436,22(1)	4005,02(1)	2905,07(5)	2301,54(6)	2281,60(3)	1667,34(9)
α (°)	90,00	90,00	90,00	90,00	90,00	70,743(2)	101,319(1)
β (°)	103,06(2)	106,508(1)	92,037(7)	100,636(8)	90,00	88,776(1)	98,147(1)
γ (°)	90,00	90,00	90,00	90,00	90,00	70,059(2)	105,416(1)
hkl min e max	-8/8; 0/40; 0/14	-13/12; -10/0; 0/14	-14/14; -23/0; 0/33	0/17; -16/0; -8/28	-3/13; -17/2; -27/4	-3/13; -17/2; -27/4	-14/0; -16/16; -19/20
Reflexões medidas	5252	2076	11884	8453	3447	13672	9667
r/wR(I≥2σ (I))	0,086/0,228	0,030/0,078	0,075/0,223	0,056/0,120	0,037/0,081	0,061/0,125	0,048/0,111
r/wR (all)	0,185/0,288	0,034/0,080	0,194/0,284	0,194/0,160	0,116/0,103	0,220/0,168	0,142/0,139
S	1,142	1,089	1,017	0,938	1,034	0,954	0,993

3.2.1. Estrutura do composto porPd

A estrutura foi resolvida sem grande dificuldade com os átomos localizados através dos métodos diretos e de mapas de Fourier diferença.

O composto apresenta a distribuição espacial mostrada na representação ORTEP mostrada na Figura 5. A listagem completa dos parâmetros geométricos encontra-se no Anexo 1 nas Tabelas de A1.1 a A1,5.

Figura 5- Representação ORTEP da molécula **porPd**.

Com exceção dos átomos de hidrogênio, todos os outros tiveram seus fatores de deslocamento térmico transformados e refinados como anisotrópicos.

Para os átomos de hidrogênio das metilas, os fatores de deslocamento térmico foram assumidos como sendo iguais a 1,5 vezes e para os demais 1,2 vezes o fator de vibração dos átomos de carbono - posicionados conforme a geometria dos mesmos e recalculados a cada estágio do refinamento

O mapa de Fourier diferença mostrou, ao final do refinamento, densidade eletrônica máxima de 1,050 e/Å³ a 1,50 Å do átomo C2 e mínima de -1,09 e/Å³ a 1,57 Å do átomo C4.

Neste composto o átomo de paládio apresenta geometria de coordenação quadrada planar, como representado pela Figura 5, onde o átomo de paládio

coordena-se com quatro átomos de carbono [Pd- C1 1,991(5), Pd-C2 2,006(5), Pd-C3 1,992(5) e Pd-C4 1,988(5) Å].

A soma dos raios covalentes normais de Pd e C_{sp} é igual a 1,77 Å, o que difere dos valores encontrados para estrutura.

Este composto diferentemente das outras estruturas é um polímero poroso onde os poros são formados pelas ligações de hidrogênio não convencionais descritas na Tabela 2 e representadas na Figura 6, que influenciam no empacotamento da cela unitária mostrado na Figura 7.

Tabela 2 - Ligações de hidrogênio não convencionais e interações intermoleculares existentes no cristal de **porPd**

Átomo D	H	Átomo A	dH....A (Å)	dD....A (Å)	Ângulo (°)	Operação de simetria
N5	Hn6b	N2	2,29	3,094	152	$\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, 1-z$
N6	Hn5b	N2	2,10	3,086	148	$2-x, 1-y, -z$

Figura 6-Representação ORTEP das ligações de hidrogênio e do poro formado

Figura 7- Representação ORTEP do empacotamento cristalino.

Os ângulos de coordenação em torno do átomo de paládio estão próximos do valor teórico para uma estrutura quadrado planar [C1-Pd-C4 178,1(2); C1-Pd-C2 88,1(2); C4- Pd- C2 93,3(2); C1- Pd- C3 90,2(2); C4- Pd- C3 88,4(2) e C2- Pd- C3 175,9(2)°]

A equação do plano de mínimos quadrados e distância do átomo central ao plano (Anexo A1, Tabela A1.5), mostram que o átomo de paládio está no plano formado pelos átomos C1, C2, C3 e C4, [-0.02 (3) Å = d_{Pd}] não apresentando distorção significativa.

O foco principal do estudo realizado são as características do paládio (II), porém este composto possui uma estrutura hetero-metálica, onde o cobre (II), é o outro metal existente na estrutura.

A síntese e origem desse composto estão descritas no artigo de LEGENDRE (2008), cuja cópia encontra-se nos Anexos.

O composto $[Cu \{Pd (CN)_4\} (pn)]_n$ é um polímero com uma estrutura porosa, que pode atuar como adsorvente de gases [AMO-OCHOA, 2007], como peneira molecular [FLETCHER, 2004], em sensores e dispositivos [RAKOW, 2000] e como hospedeiro para moléculas pequenas [BERNHARDT, 2003].

O cobre é um metal essencial na concepção de materiais tecnológicos, uma vez que combina baixo custo, com a estrutura de esfera de coordenação muito flexível, ou seja, os íons bivalentes podem adotar várias geometrias, de tetraédrica a octaédrica [MAURO, 2004].

Neste composto, cada átomo Cu(II) tem número de coordenação cinco. A geometria em torno dele é uma pirâmide quadrada distorcida, com dois átomos de nitrogênio do ligante quelatante pn (N5 e N6) e dois átomos de nitrogênio dos grupos ciano de duas unidades distintas (Pd (CN)₄) (N1 e N4ⁱⁱ) que formam o plano equatorial e outro átomo de nitrogênio (N2ⁱ) de um terceiro grupo (Pd (CN)₄) que ocupa a posição axial, resultando em um CuN5 cromóforo. Os comprimentos de ligação de Cu-N5 e Cu-N6 são respectivamente de 2,015 (4) e 2,010 (4) Å que estão muito próximos aos encontrados para o complexo [Cu (SCN)₂(pn)]_n (2,005 Å e 2,006 Å) [LEGENDRE, 2007]. Além disso, a distância de ligação do Cu-N1 de 2,004(5) Å, é próxima ao valor médio de 2,010 Å para a ligação equatorial Cu-N_{CN} em compostos {[Cu (pn)]₂ [Fe (CN)₆]}·KCl·5H₂O [THÉTIOT, 2002]. O comprimento de ligação do Cu-N4 2,027 (4) Å é um pouco mais longo que o anterior. Esse valor já foi relatado, por exemplo, no complexo [Cu (pn)₂Ag₂(CN)₄] [CERNAK, 2000] (2,028Å).

Como esperado para um complexo piramidal, a ligação axial do Cu-N2ⁱ 2,175 (5) Å é consideravelmente maior do que as outras ligações Cu-N.

Através do infravermelho apresentado na Figura 8, pode ser observada a presença dos grupos ciano. A banda com menor frequência, 2149 cm⁻¹, é atribuída ao grupo ciano terminal, C3N3, enquanto as maiores frequências são atribuídas às ligações C-N dos outros grupos. Pode-se perceber que esses grupos CN mais fortemente ligados ao átomo de cobre, C1N1 e C4N4, dão origem à banda em 2192 cm⁻¹ e o que está ligado axialmente, C2N2 (cuja distância de ligação Cu-N é mais longa), apresenta banda em 2176 cm⁻¹. Também se pode observar a ocorrência de ligações de hidrogênio verificadas pela análise de raios X.

Figura 8 – Espectro de Infravermelho do [Cu {Pd (CN)₄} (pn)]_n, em KBr.

As distâncias de ligação Cu-N (2,004(5), 2,015(4), 2,010(4), 2,175(5), 2,027(4)Å), são ligeiramente diferentes dos valores preditos pela soma dos raios covalentes normais (Cu-N 2,08 Å).

3.2.2- Estrutura do composto cyPd1.

Essa estrutura é a de um ciclopaladado e está mostrada na Figura 9 com os átomos identificados e elipóides com probabilidade de 50%.

Como nos outros casos para os átomos de hidrogênio das metilas, os fatores de vibração foram assumidos como sendo iguais a 1,5 vezes e para os demais 1,2 vezes o fator de vibração dos átomos de carbono ligados, e posicionados conforme a geometria dos mesmos.

O resumo dos resultados de coleta de dados e refinamento da estrutura estão na Tabela 1. Os parâmetros de distâncias, ângulos de ligação e demais cálculos estão listados nas Tabelas de A1.6 a A1.10 do Anexo 1.

O mapa de Fourier diferença mostrou, ao final do refinamento, densidade eletrônica máxima de 0,67 e/Å³ a 0,85 Å do átomo de Pd e a mínima de -1,07 e/Å³ a 0,89 Å do átomo de Pd.

A equação do plano de mínimos quadrados e distâncias dos átomos ao plano (Anexo A1, Tabela A1.9), mostra que o átomo de paládio está no plano formado pelos átomos C1, C8, N2 e Cl1, [0.017 (7) Å = dPd].

Figura 9 –Representação ORTEP da molécula de **cyPd1**.

O átomo de paládio apresenta geometria de coordenação primária quadrada planar, onde se coordena com um átomo de Csp [Pd- C1 1,910(1)], com um átomo de Csp² [Pd-C8 2,006(1) Å], um átomo de nitrogênio [Pd-N2 2,074(1) Å] e um átomo de cloro [Pd-Cl1 2,391(3) Å], estando próximas do valor previsto pela soma dos raios covalentes normais de Pd – Csp 1,77 Å, Pd - Csp² 1,977 Å, Pd - N 2,01 Å e Pd –Cl 2,30 Å.

Os ângulos de coordenação em torno do átomo de paládio estão próximos do valor teórico para uma estrutura quadrado planar [C1-Pd-C8 92,8(5)⁰; C1-Pd-N2 176,6(4)⁰; C8- Pd- N2 84,1(4)⁰; C1- Pd- Cl1 89,1(3)⁰; C8- Pd- Cl1 176,3(3)⁰ e N2- Pd- Cl1 94,0(3)⁰]

Na estrutura do composto cyPd1 foi verificada a presença de duas ligações de hidrogênio não convencionais, uma intermolecular entre o átomo H6A, ligado a C6, e o Cl1 (dH6-Cl1 =2,74 e dNC₆-Cl1 =3,670(2)Å) e outra intermolecular entre o H15A, ligado ao C15, e Cl1 (dNH15-Cl1 =2,62 e dNC15-Cl1 =3,290(3)Å). Estas ligações estão representadas na Figura 10 por uma linha tracejada. Os elipsóides estão representados com 50% de probabilidade.

Figura 10: Representação ORTEP das ligações de hidrogênio não convencionais existentes no composto **cyPd1**

Existem ainda interações do tipo $\pi \cdots \pi$ entre os anéis de C9-C14 (por operação de simetria de inversão) que também influenciam no empacotamento na cela unitária. A

Tabela 3 e a Figuras 11 mostram estas interações. . Os elipsóides estão representados com 30% de probabilidade.

Tabela 3 - Ligações de hidrogênio não convencionais e interações intermoleculares existentes no cristal de **cyPd1**

Átomo D	H	Átomo A	dH....A (Å)	dD....A (Å)	Ângulo (°)	Operação de simetria
C6	H6A	Cl1 ^a	2,74	3,670(2)	162	-1+x, y, z
C15	H15A	Cl1	2,62	3,290 (3)	127	
Cg2 ^b		Cg2		3,954 (1)	3,568*	-x, -y, -z

*Ângulo entre as normais aos planos

A partir dessas interações a visualização do empacotamento cristalino (Figura 12) fica mais clara.

Figura 11: Representação da interação do tipo $\pi \cdots \pi$ existente entre os anéis Cg2 e Cg2* (-x, -y -z) no **cyPd1**

Figura 12 – _Representação ORTEP do empacotamento da cela unitária.

3.2.3. Estrutura do composto cyPd2

O resumo dos principais dados cristalográficos e de refinamento da determinação da estrutura cristalina e molecular deste composto está disponível na Tabela 1.

A geometria primária de coordenação quadrada planar pode ser vista na Figura 13.

O mapa de Fourier diferença mostrou, ao final do refinamento, densidade eletrônica máxima de $1,94 \text{ e}/\text{\AA}^3$ a $0,86 \text{ \AA}$ do átomo Pd2 e mínima e $-1,11 \text{ e}/\text{\AA}^3$ a $0,16 \text{ \AA}$ do átomo Pd2.

Cada átomo de paládio coordena-se com três átomos de nitrogênio [Pd1- N4P $2,011(5)$, Pd1-N1A $2,033(6)$, Pd1-N2P $2,046(4)$ e Pd2-N1P $2,018(5)$, Pd2-N1 $2,026(6)$ e Pd2-N3P $2,049(5) \text{ \AA}$] e um átomo de fósforo [Pd1-P1 $2,262(2)$ e Pd2-P2 $2,297(2) \text{ \AA}$] estando próximas do valor previsto pela soma dos raios covalentes normais de Pd-N $2,01$ e Pd-P $2,37 \text{ \AA}$.

Os ângulos de coordenação em torno do átomo de paládio estão próximos do valor teórico para uma estrutura quadrado planar [N4P-Pd1-N1A $175,2(3)$; N4P-Pd1- N2P $85,74(2)$; N1A- Pd1- N2P $92,8(2)$; N4P- Pd1- P1 $98,66(1)$; N1A - Pd1- P1 $82,91(1)$ e N2P- Pd1- P1 $175,45(1)$ e N1P-Pd2-N1 $178,7(3)$; N1P- Pd2- N3P

Figura 14: Representação da interação do tipo C-H... π . no **cyPd2**.

O empacotamento cristalino é melhor visualizado na Figura 15

Figura 15 – Representação ORTEP do empacotamento cristalino

3.2.4. Estrutura do composto **cyPd3**

A representação ORTEP da molécula com os átomos identificados e elipsóides de vibração com 50% de probabilidade está na Figura 16, e os principais dados cristalográficos na Tabela 1. Os dados de parâmetros geométricos estão listados nas Tabelas de A1.16 a A1.20, no Anexo 1.

Figura 16 - Representação ORTEP da molécula de **cyPd3**.

Com exceção dos átomos de hidrogênio, todos os outros átomos tiveram seus fatores de vibração térmica transformados em anisotrópicos. Para os átomos de hidrogênio das metilas, os fatores de vibração foram assumidos como sendo iguais a 1,5 vezes e para os demais 1,2 vezes o fator de vibração dos átomos de carbono - posicionados conforme a geometria dos mesmos - não sendo refinados.

O mapa de Fourier diferença mostrou, ao final do refinamento, densidade eletrônica máxima de $0,59 \text{ e}/\text{\AA}^3$ a $0,96 \text{ \AA}$ do átomo N1 e a mínima de $-0,75 \text{ e}/\text{\AA}^3$ a $1,19 \text{ \AA}$ do átomo N2

Os átomos de paládio apresentam geometria de coordenação quadrada planar, onde se coordenam a um átomo de carbono [Pd1- C4 $1,981(6)$ e Pd2-C4A $1,972(6) \text{ \AA}$] e três átomos de nitrogênio [Pd1-N1 $2,011(5)$, Pd1-N3 $2,085(5)$, Pd1-N2A $2,126(5)$, Pd2-N1A $2,020(5)$, Pd2-N3A $2,089(5)$ e Pd2-N2 $2,140(5) \text{ \AA}$] estas distâncias estão próximas do valor predito pela soma dos raios covalentes normais de Pd e $\text{C}_{\text{sp}2}$ de $1,977 \text{ \AA}$ e Pd e N igual a $2,01 \text{ \AA}$.

Os ângulos de coordenação em torno do átomo de paládio estão próximos de 90° e 180° , ideais para uma estrutura quadrada planar, [C4-Pd1-N1 93,2(2); C4-Pd1-N3 82,1(2); N1-Pd1-N3 174,74(2); C4-Pd1-N2A 175,65(2); N1-Pd1-N2A 87,41(2); N3-Pd1-N2A 97,18(2); C4A-Pd2-N1A 92,3(2); C4A-Pd2-N3A 82,4(2); N1A-Pd2-N3A 174,49(2); C4A-Pd2-N2 176,6(2); N1A-Pd2-N2 88,55(2); N3A-Pd2-N2 96,63(2)^o].

O cálculo do plano de mínimos quadrados e das distâncias dos átomos ao plano (Anexo A1, Tabela A1.20), mostra que o átomo de paládio está no plano formado pelos átomos C4, N1, N2A e N3 [-0.06 (2) Pd1] e C4A, N1A, N2 e N3A [0.05 (2) Pd2].

No cristal, observa-se que entre o átomo de hidrogênio H1A1 do carbono C10A existe uma interação C-H... π com o centróide do anel Cg7, formado pelos átomos C4A, C5A, C6A, C7A, C8A e C9A ($d_{C10A \cdots \pi} = 3,589(7)\text{\AA}$, $d_{C10A - H1A1 \cdots \pi} = 159^\circ$, Operação de simetria 1-x, -y, 1-z) representada na Figura 17.

Figura 17: Representação das interações intermoleculares do tipo C - H ... π entre C10-H10A e Cg7 no **cyPd3**

A representação ORTEP do empacotamento da cela unitária está mostrada na Figura 18

Figura 18- Representação ORTEP do empacotamento da cela unitária da estrutura **cyPd3**.

Pode ser verificado que nessa estrutura os átomos de paládio estão bastante próximos ($d_{\text{Pd1-Pd}} = 2,319 \text{ \AA}$), com distância menor que a soma dos raios de van der Waals $3,26 \text{ \AA}$.

3.2.5 Estrutura do composto cyPd4

O resumo dos principais dados cristalográficos e de refinamento da determinação da estrutura cristalina e molecular deste composto está disponível na Tabela 1. Nas Tabelas de A1.21 a A1.25 do Anexo 1 estão compilados os parâmetros geométricos calculados para a molécula.

O mapa de Fourier diferença mostrou, ao final do refinamento, densidade eletrônica máxima de 1,424 e/Å³ próxima do átomo de Cl1 e a mínima de -1,495 e/Å³ no átomo de Pd.

A Figura 19 ilustra a geometria de coordenação quadrada planar do átomo de paládio, que se une a um átomo de carbono Csp² [Pd1-C1B 2,035(6) Å], dois átomos de fósforo [Pd1-P1 2,354(2) e Pd1-P2 2,2562(2) Å] e um átomo de enxofre [Pd1-S 2,423(2) Å], com distâncias próximas do valor previsto pela soma dos raios covalentes normais de Pd e Csp² (1,97 Å) Pd e P (2,37 Å) e Pd e S (2,33 Å).

Figura 19 –Representação ORTEP da molécula de **cyPd4**

Os ângulos de coordenação em torno do átomo de paládio estão próximos ao esperado para uma estrutura quadrado planar [C1B-Pd1-P2 85,86(2); C1B-Pd1-P1 171,2(2); P2-Pd1-P1 94,46(7); C1B-Pd1-S 87,27(2); P2-Pd1-S 172,66(7) e P1-Pd1-S 92,72(7) °].

A equação do plano de mínimos quadrados e distâncias dos átomos ao plano estão na Tabela do Anexo A1 (Tabela A1.25), que mostram que o átomo de paládio está no plano formado pelos átomos C1B, P1, P2 e S [$-0.06(2) \text{ \AA} = d_{\text{Pd}}$].

Na estrutura do composto **cyPd4** foi verificada a presença de uma ligação de hidrogênio intramolecular não convencional, entre o átomo de hidrogênio H20, ligado ao carbono C20 e o nitrogênio N ($d_{\text{C20H20-N}} = 2,45$ e $d_{\text{C20-N}} = 3,319(2) \text{ \AA}$).

Existe ainda uma interação do tipo $\text{C-H} \cdots \pi$ entre os átomos C15-H15 e o anel Cg4 formado pelos átomos de C7 a C12 que influencia o empacotamento na cela unitária. A Tabela 5 e a Figura 20 mostram estas interações. Na figura estas ligações estão representadas por uma linha tracejada. Os elipsóides estão representados com 50% de probabilidade.

Tabela 5 - Ligações de hidrogênio não convencionais e interações intermoleculares existentes no cristal de **cyPd4**

Átomo doador (D)		Átomo Aceptor (A)	$d_{\text{H} \cdots \text{A}}$ (Å)	$d_{\text{D} \cdots \text{A}}$ (Å)	Ângulo $\text{D-H} \cdots \text{A}$ (°)	Operação de simetria
C20	H20	N	2,45	3,319(2)	156	$-1+x, y, z$
C15	H15	Cg4	2,96	3,685(1)	136	$3/2-x, -1/2+y, 1/2-z$

Figura 20: Representação ORTEP da ligação de hidrogênio e das interações intermoleculares do tipo $\text{C-H} \cdots \pi$ existentes no composto **cyPd4**.

Com essas interações o empacotamento cristalino é gerado conforme representado na Figura 21

Figura 21- Representação ORTEP do empacotamento cristalino da molécula **cyPd4**.

3.2.6. Estrutura do composto **cyPd5**

A representação ORTEP da molécula de **cyPd5** está na Figura 22, com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica com 50% de probabilidade.

A Tabela 1 contém um resumo dos resultados de coleta de dados e refinamento da estrutura, e nas Tabelas de A1.26 a A1.30 do Anexo A1 estão mostrados os parâmetros calculados para as interações intramoleculares..

Ao final do refinamento o mapa de Fourier diferença mostrou densidade eletrônica máxima de 0,89 e/Å³ a 1,02 Å do átomo Pd1 e mínima de -0,95 e/Å³ a 0,93 Å no átomo Pd2.

O átomo de paládio apresenta geometria de coordenação quadrada planar, ligando-se com um átomo de carbono Csp² [Pd1- C16A 1,985(5), Pd2-C16 1,989(6) Å] e três átomos de nitrogênio [Pd1-N1 2,005(4), Pd1-N3A 2,063(4), Pd1-N1A 2,098(4), Pd2-N2A 2,018(4), Pd2-N3 2,056(5) e Pd2-N2 2,094(4) Å].

Os ângulos de coordenação em torno do átomo de paládio [C16A-Pd1-N1 93,33(2); C16A-Pd1-N3A 81,2(2); N1- Pd1- N3A 174,1(2); C16A- Pd1- N1A 177,6(2); N1- Pd1- N1A 85,37(2) e N3A- Pd1- N1A 100,0(2), C16-Pd2-N2A 93,1(2); C16-Pd2-N3 81,7(2); N2A- Pd2- N3 174,5(2); C16- Pd2- N2 177,7(2); N2A- Pd2- N2 86,22(2) e N3- Pd2- N2 98,89(2)^o] estão próximos do valor esperado para uma estrutura quadrado planar

Figura 22 – Representação ORTEP da molécula de **cyPd5**.

A equação do plano de mínimos quadrados e distâncias dos átomos ao plano formado pelos átomos C16A, N1, N3A e N1A (Anexo A1, Tabela A1.30), mostra que o Pd1 está a -0,038(3) Å deste e o Pd2 a 0,039 (4) Å do plano formado por C16, N2A, N3 e N2.

Neste composto foi verificada a presença de uma ligação de hidrogênio intermolecular não convencional entre o hidrogênio ligado ao átomo de carbono C9A e o nitrogênio (N1A, dH9A...N1A=2,59Å e ângulo C9A – H9A...N1A = 116^o).

Existe ainda uma interação do tipo C-H--- π stacking entre o átomo H19A ligado ao carbono C19A e o anel formado pelos átomos C15, C16, C17, C18, C19 e C20 (Anel Cg8) (operação de simetria correspondente: -x,-y,1-z). Estas interações estão listadas na Tabela 6 e representadas na Figura 23 por linha tracejada. Os elipsóides

estão representados com 50% de probabilidade e os nomes dos demais dos átomos foram omitidos para melhor visualização.

Figura 23: Representação da ligação de hidrogênio intermolecular e da interação do tipo C-H... π .

Tabela 6 - Ligações de hidrogênio não convencionais e interações intermoleculares existentes no cristal do composto **cyPd5**

Átomo doador (D)		Átomo Aceptor (A)	dH...A (Å)	dD...A (Å)	Ângulo D-H...A (°)	Operação de simetria
C9A	H9A	N1A	2,59	3,117(8)	116	
C19A	H19A	Cg8	2,94	3,664(6)	135	-x, -y, 1-z

O empacotamento cristalino está representado na Figura 24

Figura 24- Representação ORTEP do empacotamento cristalino

3.2.7. Estrutura do composto cyPd6

A Figura 25 mostra a representação da molécula com os átomos identificados. As Tabelas de A1.31 a A1.35 mostram os dados de distâncias de ângulos intramoleculares.

O resumo dos principais dados cristalográficos e de refinamento da determinação da estrutura cristalina e molecular deste composto está disponível na Tabela 1.

O mapa de Fourier diferença mostrou, ao final do refinamento, densidade eletrônica máxima e mínima de $0,75 \text{ e/Å}^3$ e $-0,68 \text{ e/Å}^3$ localizados a $0,89 \text{ Å}$ e a $0,99 \text{ Å}$ do átomo Pd2, respectivamente.

Cada um dos átomos de paládio coordena-se com um átomo de carbono Csp^2 [Pd1- C5 $1,974(7)$ e Pd2-C18 $2,011(6) \text{ Å}$] e três átomos de nitrogênio [Pd1-N1A $2,001(5)$, Pd1-N3 $2,030(5)$, Pd1-N1 $2,096(6)$, Pd2-N2 $1,991(6)$, Pd2-N3A $2,039(6)$ e Pd2-N2A $2,129(6) \text{ Å}$].

Figura 25 –Representação ORTEP da molécula de **cyPd6**.

Os ângulos de coordenação em torno do átomo de paládio estão próximos do valor teórico para uma estrutura quadrado planar [C5-Pd1-N1A 94,9(3); C5-Pd1-N3 81,1(3); N1A- Pd1- N3 175,4(2); C5- Pd1- N1 175,6(3); N1A- Pd1- N1 87,8(2), N3-Pd1- N1 96,0(2), C18-Pd2-N2 94,2(3); C18-Pd2-N3A 80,9(3); N2- Pd2- N3A 175,0(2); C18- Pd2- N2A 176,5(2); N2- Pd2- N2A 85,7(2) e N3A- Pd2- N2A 99,3(2)°]

A distância do átomo ao plano (Anexo A1, Tabela A1.35), mostra que o átomo Pd1 esta no plano formado pelos átomos C5, N1A, N3 e N1 [-0,052(3) Å] e Pd2 está a -0.027(3) Å do plano formado por C18, N2, N3A e N2A.

A Figura 26 (elipsóides com 30% de probabilidade) mostra uma interação do tipo C - H ... π existente entre os anéis de moléculas vizinhas, através da operação de simetria $3/2-x, -1/2+y, 1/2-z$. O átomo de hidrogênio H28 que esta ligado ao átomo C28 interage com Cg6 que é um anel formado pelos átomos de C5 a C10 [dH28---Cg6 2,84 Å, dC28---Cg6 3,621 (1) Å C28-H28---Cg6 143°], a operação de simetria que gera essa interação é $3/2-x, -1/2+y, 1/2-z$ Os nomes dos demais átomos foram omitidos para uma melhor visualização.

Figura 26: Representação das interações do tipo C-H... π no cristal de **cyPd6**.

O empacotamento cristalino está representado na Figura 27

Figura 27- Representação ORTEP do empacotamento cristalino da molécula **cyPd6**

3.2.8. Estrutura do composto cyPd7

Todos os dados cristalográficos referentes a estrutura **cyPd7** estão descritos na Tabela 1. A representação ORTEP da molécula com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica anisotrópicos com 50% de probabilidade está na Figura 28. Os dados de distâncias e ângulos estão nas Tabelas de A1.36 a A1.40.

Figura 28 - Representação ORTEP da molécula de **cyPd7**.

O mapa de Fourier diferença mostrou, ao final do refinamento, densidade eletrônica máxima de 0,97 e/Å³ a 2,00 Å do átomo N3 e mínima de -1,07 e/Å³ a 1,52 Å do átomo H22.

A coordenação do paládio é feita através de um átomo de carbono Csp² [Pd-C4 2,043(3) Å], um átomo de nitrogênio [Pd-N1 2,160(3) Å] e dois átomos de fósforo [Pd-P1 2,346(8) e Pd-P2 2,238(8) Å, consideradas normais para este tipo de composto.

Os ângulos de coordenação em torno do átomo de paládio estão próximos do valor ideal para uma estrutura quadrado planar [C4-Pd-N1 88,09(1); C4-Pd-P2 89,03(1); N1-Pd-P2 173,25(4); C4-Pd-P1 174,08(1); N1-Pd-P1 86,69(8) e P2-Pd-P1 96,46(3)°]

O átomo de paládio está no plano formado pelos átomos C4, N1, P1 e P2 [$d = -0,034(1)\text{\AA}$]. A equação do plano de mínimos quadrados e distâncias dos átomos ao plano estão na Tabela A1.40 (Anexo A1).

Na estrutura do composto **cyPd7** foi verificada a presença de duas ligações de hidrogênio intramoleculares não convencionais. Uma delas entre o átomo de hidrogênio H8, ligado ao carbono C8, e o nitrogênio N4 ($d_{\text{H8-N4}} = 2,51$ e $d_{\text{NC8-N4}} = 2,855(7)\text{\AA}$) e a outra entre o H11B, ligado ao C11B, e o átomo de nitrogênio N3 ($d_{\text{H11B-N3}} = 2,57$ e $d_{\text{C11B-N3}} = 3,451(1)\text{\AA}$). Estas ligações estão representadas na Figura 29 por uma linha tracejada. Os elipsóides estão representados com 50% de probabilidade.

Figura 29: Representação ORTEP das ligações de hidrogênio existentes no composto **cyPd7**.

Existem ainda interações do tipo $\text{C-H}\cdots\pi$ e $\pi\cdots\pi$ que também influenciam o empacotamento das moléculas na cela unitária. A Tabela 7 e a Figura 30 mostram estas interações.

Tabela 7 - Ligações de hidrogênio não convencionais e interações intermoleculares existentes no cristal

Átomo doador (D)		Átomo Aceptor (A)	dH...A (Å)	dD...A (Å)	Ângulo D-H...A (°)	Operação de simetria
C8	H8	N4	2,51	2,855(7)	102	
C11B	H11B	N3	2,57	3,451(1)	158	-1+x, y, z
C4A	H4A	Cg5(C7A-C12A)	2,74	3,652(5)	167	1-x, 1/2+y, 3/2-z
C6B	H6B	Cg2(C1A-C6A)	2,78	3,627(4)	151	-x, -1/2+y, 3/2-z
C10	H101	Cg6(C7B-C12B)	2,96	3,767(7)	141	x, y, z

Figura 30: Representação das interações do tipo C-H ... π e π ... π no cristal de **cyPd6**.

A Influência dessas interações gera o empacotamento da cela unitária representado na Figura 31.

Figura 31- Empacotamento da cela unitária da estrutura **cyPd7**

3.2.9. Estrutura dos compostos **cyPd8**, **cyPd9**, **cyPd10** e **cyPd11**

Todos os dados referentes às determinações dessas estruturas estão descritos em OLIVEIRA, 2004. Os principais dados cristalográficos, bem como as tabelas de coordenadas atômicas fracionadas e parâmetros de deslocamento térmico equivalente, distâncias e ângulos interatômicos e a equação do plano de mínimos quadrados e distância dos átomos ao plano, estão contidos no Anexo A2.

3.2.9.1. Estrutura do **cyPd8**

O átomo de Pd na molécula **cyPd8** encontra-se em posição especial, sobre um centro de inversão cristalográfico.

A Figura 32 mostra a representação ORTEP da molécula de **cyPd8** com os átomos identificados.

Nessa estrutura os átomos de paládio coordenam-se com um átomo de carbono [Pd-C7 1,993(3) Å], um átomo de nitrogênio [Pd-N1 2,068(2) Å], e ao átomo de cloro e seu simétrico [Pd-Cl1 2,3378(8) e Pd-Cl1* 2,4597(8) Å].

Figura 32 – (A) Representação ORTEP da molécula de **cyPd8**.

Os cálculos mostraram a existência de uma ligação de hidrogênio não convencional e duas interações, sendo uma hidrogênio – anel e outra anel-anel (Tabela 8).

A ligação não convencional é entre o átomo H10C do átomo de carbono C10 com o átomo de cloro Cl1 ($dH\cdots A$ 2,78 Å e $D-H\cdots A$ 114°) (operação de simetria 1-x, 1-y, -z). A interação H-Anel é entre o átomo de hidrogênio H11A e o anel Cg3 formado pelos átomos C1 a C6 ($dH\cdots A$ 2,89 Å e $D-H\cdots A$ 146°) (operação de simetria x, -1+y, z) (Figura 33).

Tabela 8 - Ligações de hidrogênio não convencionais e interações intermoleculares existentes no cristal

Átomo doador (D)		Átomo Aceptor (A)	$dH\cdots A$ (Å)	$dD\cdots A$ (Å)	Ângulo $D-H\cdots A$ (°)	Operação de simetria
C10	H10C	Cl1	2,78	3,289 (4)	114	1-x, 1-y, -z
C11	H11A	Cg3	2,89	3,728 (4)	146	x, -1+y, z

Figura 33: Representação da ligação de hidrogênio intermolecular e da interação do tipo C-H ... π .

A representação ORTEP do empacotamento está na Figura 34

Figura 34 Representação ORTEP do empacotamento da cela unitária do **cyPd8**

3.2.9.2. Estrutura do cyPd9

No cristal de **cyPd9** o átomo de paládio está localizado no plano definido pelos seus quatro ligantes, como esperado pela geometria quadrado planar, estando, portanto ligado á dois átomos de carbono, sendo um Csp^2 e Csp [Pd-C9 2,006(5) Å, Pd-C1 1,928(6) Å], um átomo de nitrogênio [Pd-N2 2,098(4) Å], e a um átomo de cloro [Pd-Cl1 2,3929(2)Å. A representação ORTEP está na Figura 35.

Figura 35 - Representação ORTEP da molécula de **cyPd9**.

No cristal o complexo forma algumas interações não covalentes que são encontradas na Tabela 9. A representação ORTEP destas interações está apresentada na Figuras 36.

Tabela 9 - Ligações de hidrogênio não convencionais e interações intermoleculares existentes no cristal

Átomo doador		Átomo	dH....A (Å)	dD....A (Å)	Ângulo D-H....A	Operação de simetria
--------------	--	-------	-------------	-------------	-----------------	----------------------

(D)		Acceptor (A)			(°)	
C17	H17A	Cl1	2,80	3,730 (6)	160	-1+x, y, z
C19	H19B	Cl1	2,64	3,275 (7)	124	
C4	H4	Cg3(C9-C14)	2,76	3,622(7)	155	x, y, z

Figura 36: Representação da ligação de hidrogênio intermolecular

O empacotamento da cela unitária esta representado na Figura 37

Figura 37- Representação ORTEP do empacotamento da cela unitária do **cyPd9**

3.2.9.3. Estrutura do **cyPd10**.

Uma representação ORTEP da molécula **cyPd10** pode ser vista na Figura 38.

Figura 38 – Representação ORTEP da molécula de **cyPd10**.

Como a azida é desordenada, cada Pd está ligado a dois átomos de nitrogênio, sendo um da azida [Pd1-N3a 2,141(2), Pd1-N3B 2,136(1), Pd2-N6A 2,165(2) e Pd2-N6B 2,118(1) Å] e outro do grupo dimetil fenetilamina [Pd1-N1 2,144(7) e Pd2-N2 2,146(7) Å] e a um átomo de carbono [Pd1-C6 2,028(8); Pd2-C37 2,026(8) Å] e um átomo de fósforo do ligante difenilfosfina [Pd1-P2 2,254(2) e Pd2-P1 2,245(2) Å].

Os grupos azidas apresentam desordem estática com fatores de ocupação: N3A 0,36, N3B 0,64; N5A 0,48, N5B 0,52; N6A 0,42, N6B 0,58; N8A 0,48, N8B 0,52.

Na estrutura do composto **cyPd10** foi verificada a presença de nove ligações de hidrogênio intramoleculares não convencionais, que estão descritas na Tabela 10. Estas ligações estão representadas nas Figuras 39, 40 e 41 por uma linha tracejada. Os elipsóides estão representados com 50% de probabilidade

Tabela 10 - Ligações de hidrogênio não convencionais e interações intermoleculares existentes no cristal

Átomo doador (D)		Átomo Aceptor (A)	dH....A (Å)	dD....A (Å)	Ângulo D-H....A (°)	Operação de simetria
C8B	H8B	N2A	2,50	3,255 (1)	139	
C10B	H10B	N3A1	2,60	3,430 (2)	150	1+x, y, z
C12A	H12A	N1B	2,56	3,408 (1)	151	
C14A	H14A	P1	2,86	3,353 (8)	115	
C14B	H14B	P2	2,79	3,294 (8)	115	
C15A	H15A	N3A1	2,56	3,337 (2)	141	x, y, 1+z
C15B	H15B	N3B1	2,62	3,260 (4)	126	x, y, -1+z
C21B	H21E	N1B	2,61	3,009 (1)	106	
C23A	H23B	N2B	2,46	3,231 (1)	136	
C3A	H3A	Cg7(C13A-C18A)	2,70	3,598 (1)	162	1+x, y, z
C5B	H5B	Cg8(C13B-C18B)	2,89	3,711 (1)	148	-1+x, y, z

Figura 39: Representação da ligação de hidrogênio intermolecular (operação de simetria x, y, z)

Figura 40: Representação da ligação de hidrogênio intermolecular

Figura 41: Representação da interação do tipo C-H $\cdots \pi$

A Figura 42 é a Representação ORTEP do empacotamento da cela unitária.

Figura 42- Representação ORTEP do empacotamento da cela unitária da estrutura **cyPd10**.

3.2.9.4. Estrutura **cyPd11**.

A Figura 43 é a representação ORTEP da molécula com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica com 50% de probabilidade.

Cada Pd está ligado a dois átomos de nitrogênio sendo um da azida [Pd1-N1 2,060(7) e Pd2-N1 2,054(8) Å] e outro de um grupo amina [Pd1-N4 2,064(7) e Pd2-N5 2,086(7) Å] um átomo de carbono [Pd1-C7a 1,979(9) e Pd2-C7b 1,988(9) Å] e um átomo de cloro [Pd1-Cl1 2,454(3) e Pd2-Cl1 2,457(3) Å].

No estado sólido o cyPd11 apresenta uma molécula de CCl₃ cristalizada juntamente para cada molécula do composto.

Figura 43 –Representação ORTEP da molécula de **cyPd11**.

Neste composto foi verificada a presença de duas ligações de hidrogênio intermoleculares não convencionais, três interações do tipo C-H--- π e uma interação tipo π --- π . Todas as ligações e interações estão mostradas na Tabela 11 e na Figura 44, na qual os elipsóides estão representados com 30% de probabilidade e o nome dos átomos foram omitidos para melhor visualização

Tabela 11 - Ligações de hidrogênio não convencionais e interações intermoleculares existentes no cristal

Átomo doador (D)		Átomo Aceptor (A)	dH...A (Å)	dD...A (Å)	Ângulo D-H...A (°)	Operação de simetria
C10A	H10C	Cl1	2,82	3,297 (1)	111	
C11B	H11E	Cl1	2,75	3,296 (1)	117	
C	Cl4	Cg4		3,562 (7)	127,8	-x, -y, -z
N2	N3	Cg4		3,380 (1)	89,1	x, y, z
N2	N3	Cg5		3,380 (1)	84,2	x, y, z

Figura 44: Representação das ligações de hidrogênio intermolecular, das interações do tipo C-H $\cdots \pi$.

A Figura 45 é uma representação ORTEP do empacotamento da cela unitária.

Figura 45-Representação ORTEP do empacotamento da cela unitária da estrutura **cyPd11**.

4. RESULTADOS

A configuração primária, ao redor do paládio (II), observada para todos os compostos, é quadrada planar, formada por quatro ligações na posição equatorial, e dois pares isolados de elétrons, ocupando as posições axiais. Esta configuração está em completo acordo com a teoria da repulsão dos pares de elétrons na camada de valência (GILLESPIE, 1972) (Figura 46).

Porém nas estruturas cyPd3 e cyPd5, o átomo de paládio possui número de coordenação igual a 5, levando a uma configuração primária ao redor do paládio de pirâmide de base quadrada. (Figura 46)

Figura 46- Representação gráfica das geometrias em torno do átomo de paládio (GILLESPIE, 1972)

4.1. Distâncias e Ângulos de Ligação

Os valores de distâncias e ângulos encontrados para cada estrutura estão discriminados na Tabela A3.1 no Anexo A3.

Para comparar os dados estruturais obtidos, fez-se uma análise de dados, usando o programa MOGUL(SMITH, 2004), da base de dados CCDC(ALLEN, 2002). Este programa compara as distâncias e ângulos obtidos com os de estruturas semelhantes encontradas na base de dados. Os resultados obtidos estão mostrados nas Figuras 47 a 60, sob a forma de gráficos.

porPd

Na Figura 47 é apresentada a comparação da ligação C1-Pd com outras 36 estruturas que apresentam ligações semelhantes, o valor médio encontrado foi de 1,990(1) Å. Para a estrutura estudada a distância é de 1,986(5) Å.

Para a ligação C2-Pd, foram analisadas 63 estruturas onde a média para essa ligação foi de 1,995(1) Å, e a distância da estrutura estudada foi de 1,994(5) Å (Figura 48).

Para a ligação C4-Pd (Figura 49), foram encontradas 44 estruturas com uma média de ligação de 1,991(1) Å; que é o mesmo valor encontrado para a estrutura (1,991(5) Å).

Assim com essas três análises pode-se afirmar que os dados obtidos na determinação da estrutura do **porPd** estão dentro do padrão de ligação encontrado na literatura para as ligações C-Pd do mesmo tipo.

cyPd1

A Figura 50 mostra a análise para a ligação C1-N1, com 27 estruturas semelhantes, e a média para essa ligação foi de 1,134(9) Å, sendo o valor encontrado neste trabalho é de 1,133(2) Å.

A distância C8-Pd, foi analisada com 19 estruturas e a média das distâncias encontrada foi de 2,009(7) Å (Figura 51) e a distância C-Pd para estrutura estudada foi 2,003(1) Å.

A distância de ligação C1-Pd (1,935(1) Å) foi comparada a 15 estruturas onde a média das distâncias foi de 1,942(3) Å (Figura 52).

Com os resultados obtidos nessas três análises, pode-se afirmar que a estrutura estudada está dentro dos valores de distâncias encontrados no banco de dados, onde a maior variação se deu na ligação C1-Pd.

cyPd4

A Figura 53 mostra uma análise do ângulo formado pela ligação de S-C-N (176,02 (1)°), com 73 estruturas do banco de dados. A média do ângulo formado por esses átomos foi de 176,527(3)°, confirmando o ângulo da estrutura estudada.

cyPd5

A estrutura **cyPd5** é semelhante a **cyPd3** e para essa mesma ligação a Pd-N a distância é 2,011(5) Å. A distância Pd1-N1, foi analisada com 58 estruturas, com

média de ligação de 1,986(4) Å. A distância encontrada para a estrutura estudada foi de 2,005(4) Å.

Assim verifica-se que ambas as estruturas possuem um valor de distância de ligação maior do que o valor obtido para as outras estruturas usadas na comparação.

cyPd7

A análise apresentada na Figura 55 é da ligação entre N2-N3 da azida (1,182(6) Å), com 2375 estruturas do banco de dados, onde a média encontrada para essa distância foi de 1,146(4) Å. Com esse resultado pode-se afirmar que ocorre uma pequena variação nessa ligação.

cyPd8

Para essa estrutura foram feitas duas análises de distâncias entre Pd1-CI1 (Figura 56) e Pd1-N1 (Figura 57)

Para Pd1-CI1 foram encontradas 86 estruturas com o mesmo tipo de ligação com uma média de distância de ligação de 2,403(7) Å. Para a estrutura estudada essa distância foi de 2,338(7) Å.

Para Pd1-N1, o valor encontrado para a estrutura foi de 2,068(2) Å, e analisada com 29 estruturas do banco de dados obteve-se uma média da distância de 2,074(1) Å.

Com essas duas análises pode-se concluir que a estrutura está com os valores de distância dentro do esperado, onde a maior variação ocorreu na ligação Pd1-CI1.

cyPd9

Na Figura 58 é apresentada a análise da distância C9-Pd com 19 estruturas do banco de dados. A média das distâncias encontrado foi de 2,009(7) Å, e para a estrutura estudada a distância foi de 2,006(5) Å.

Para a ligação Pd-CI1 (2,393(2) Å), foram analisados 17 estruturas com média das ligações de 2,389(6) Å (Figura 59).

Com esses resultados pode-se concluir que a estrutura está dentro do esperado com ambas as ligações variando dentro do erro experimental.

cyPd11

A Figura 60 é uma análise da distância N2-N3 da azida, com 691 estruturas do banco de dados, onde a média das distâncias foi de 1,145(3) Å e a distância encontrada para a azida da estrutura estudada foi de 1,142(1) Å, com variação dentro do desvio padrão.

Uma comparação mais ampla também foi realizada para as distâncias de ligação, Pd-C e Pd-N (Figura 61A e 62; 61B e 63, respectivamente) usando banco de dados Cambridge [Allen, 2002], comparando desta vez a estrutura como um todo e não apenas uma distância de ligação específica, os dados referentes a essas comparações estão mostradas na Tabela A3.2 e A3.33 do Anexo A3, respectivamente.

Figura 47 - Análise da distância C1-Pd da estrutura **porPd** pela base de dados MOGUL

Figura 48 - Análise da distância C2-Pd da estrutura **porPd** pela base de dados MOGUL

Figura 49 - Análise da distância C4-Pd da estrutura **porPd** pela base de dados MOGUL

Figura 50 - Análise da distância C1-N1 da estrutura **cyPd1** pela base de dados MOGUL

Figura 51 - Análise da distância C8-Pd da estrutura **cyPd1** pela base de dados MOGUL

Figura 52 - Análise da distância C1-Pd da estrutura **cyPd1** pela base de dados MOGUL

Figura 53 - Análise do ângulo S-C-N da estrutura **cyPd4** pela base de dados MOGUL

Figura 54 - Análise da distância N1-Pd1 da estrutura **cyPd5** pela base de dados MOGUL

Figura 55 - Análise da distância N2-N3 da estrutura **cyPd7** pela base de dados MOGUL

Figura 56 - Análise da distância Pd1-Cl1 da estrutura **cyPd8** pela base de dados MOGUL

Figura 57 - Análise da distância Pd1-N1 da estrutura **cyPd8** pela base de dados MOGUL

Figura 58 - Análise da distância C9-Pd da estrutura **cyPd9** pela base de dados MOGUL

Figura 59 - Análise da distância Pd-Cl1 da estrutura **cyPd9** pela base de dados MOGUL

Figura 60 - Análise da distância N2-N3 da estrutura **cyPd11** pela base de dados MOGUL

Figura 61A - Soma dos raios covalentes normais e as distâncias intermoleculares (Å) **Pd-C** das estruturas estudadas (Estruturas de 1 a 4 porPd; 5 cyPd1; 6 e 7 cyPd2; 8 cyPd4; 9 e 10 cyPd5; 11 e 12 cyPd6; 13 cyPd7; 14 cyPd8; 15 e 16 cyPd9; 17 e 18 cyPd10; 19 e 20 cyPd1).

Figura 61B- Soma dos raios covalentes normais e as distâncias intermoleculares (Å) **Pd-N** das estruturas estudadas (Estruturas de 1 a 2 cyPd1; 3 a 8 cyPd2; 9 a 14 cyPd3; 15 a 20 cyPd5; 21 a 26 cyPd6; 27 cyPd7; 28 cyPd8; 29 cyPd9; 30 a 33 cyPd10; 34 a 37 cyPd11)

Figura 62 - Distâncias (Å) Pd-C das estruturas estudadas e das encontradas na literatura

Figura 63 - Distâncias (Å) Pd-N das estruturas estudadas e das encontradas na literatura

5. ANÁLISE QUIMIOMÉTRICA

A quimiometria é uma área de estudo que faz uso da aplicação de métodos estatísticos e matemáticos, assim como aqueles baseados em lógica matemática, para auxiliar na solução de problemas de origem química.

Com a sofisticação crescente das técnicas instrumentais, impulsionada pela invasão de microprocessadores e microcomputadores no laboratório químico, tornaram-se necessários tratamentos de dados, do ponto de vista matemático e estatístico, mais complexos, com a finalidade de relacionar os sinais obtidos (intensidades, por exemplo) com os resultados desejados (concentrações).

Muita ênfase tem sido dada aos sistemas multivariados, nos quais pode-se medir muitas variáveis simultaneamente, ao se analisar uma amostra qualquer. Nesses sistemas, a conversão da resposta instrumental no dado químico de interesse, requer a utilização de técnicas de estatística multivariada, álgebra matricial e análise numérica. Essas técnicas, no momento, constituem-se na melhor alternativa para a interpretação de dados e para a aquisição do máximo de informação sobre o sistema.

De todos os ramos da química clássica, talvez a química analítica tenha sido a mais afetada pelo desenvolvimento recente da instrumentação química associada a computadores.

De fato, a "*Chemometrics Society*", organização internacional dedicada ao uso e desenvolvimento de métodos em quimiometria, é composta principalmente por químicos interessados em problemas analíticos.

Atualmente é muito raro encontrar qualquer periódico respeitável sobre pesquisas em química analítica, que não traga artigos reportando dados obtidos com o auxílio de microcomputadores, ou tratados por matemática multivariada ou métodos estatísticos, sempre com o objetivo de melhorar a qualidade dos resultados ou facilitar a sua interpretação.

A análise hierárquica de agrupamentos (HCA) é um processo hierárquico no qual, em cada passo, a matriz de dados é diminuída em uma dimensão, pela reunião de pares semelhantes, até a reunião de todos os pontos em um único

grupo. O objetivo da HCA é exibir os dados em um espaço bidimensional de maneira a enfatizar os seus agrupamentos e padrões naturais. A distância entre os pontos (amostras ou variáveis) reflete a similaridade de suas propriedades, portanto quanto mais próximos estiverem os pontos no espaço amostral, mais similares eles são. Os resultados são apresentados na forma de dendogramas, os quais agrupam amostras ou variáveis em função da similaridade. A distância euclidiana e a técnica de conexão baseada na distância do vizinho mais próximo são as metodologias mais utilizadas para o cálculo da similaridade (BUSSAD, 1990).

A análise de componentes principais (PCA) é um método de análise multivariada utilizado para projetar dados n-dimensionais em um espaço de baixa dimensão, normalmente duas ou três. Isso é feito através do cálculo de componentes principais obtidas fazendo-se combinações lineares das variáveis originais.

PCA é um método exploratório porque auxilia na elaboração de hipóteses gerais a partir dos dados coletados, contrastando com estudos direcionados nos quais hipóteses prévias são testadas. É também capaz de separar a informação importante da redundante e aleatória.

Em uma análise de componentes principais, o agrupamento das amostras define a estrutura dos dados através de gráficos de escores e *loadings*, cujos eixos são componentes principais (PCs) nos quais os dados são projetados. Os escores fornecem a composição das PCs em relação às amostras, enquanto os *loadings* fornecem essa mesma composição em relação às variáveis. Como as PCs são ortogonais, é possível examinar as relações entre amostras e variáveis através dos gráficos dos escores e dos *loadings*. O estudo conjunto de escores e *loadings* ainda permitem estimar a influência de cada variável em cada amostra.

A análise quimiométrica deste trabalho foi feita usando 40 compostos encontrados na literatura e os 12 compostos aqui estudados.

A Tabela.14 mostra os compostos usados na análise e suas atividades, onde A (ativos), NA (não ativos) e I (não estudado).

Tabela 14- Compostos encontrados na literatura e suas atividades

	Estrutura	Atividade	Referência
1	$[\text{Pd}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{NMe}_2(\mu-\text{Cl})]_2$	A	Zanine, 2002
2	$[\text{Pd}(\text{C}_2\text{F}_3\text{O}_2)(\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_3)]$	I	Bröring, 2007
3	$[\text{Pd}(\text{CH}_3)\text{Cl}(\text{C}_{23}\text{-H}_{25}\text{O}_2\text{P})]$	I	Elsegood, 2007
4	$[\text{Pd}(\text{O}_2\text{CMe})_2(4\text{-FC}_6\text{H}_3\text{CHMe-NH}_2)_2]$	NA	Calmuschi, 2004
5	(S)- $\text{NH}_2\text{CHMeC}_6\text{H}_3\text{F}$	NA	Calmuschi, 2004
6	$[\text{PdCl}_2\{\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}_2]1/2(\text{p-C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2)]$	NA	Kitano, 1983
7	$[\text{Pd}-\text{C}(\text{o-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4)=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{NMe}_2(\mu-\text{Cl})]_2$	A	Zanine, 2002
8	cis- $[\text{Pd}(\text{N}_3)_2(\text{tmen})]$	A	Treu-Filho, 2007
9	$[\text{Pd}(\text{CH}_3)\text{Cl}(\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{-NOP}_2)]_2\text{-C}_2\text{H}_6\text{OS}$	I	Elsegood, 2007
10	cis- $[\text{Pd}(\text{Cl}_2)(\text{tmen})]$	A	Treu-Filho, 2007
11	$[\text{Pd}(\text{dmba})\text{Cl}(\text{L}^3)]$	Na	Burrows, 2000
12	$[\text{Pd}_2(\text{L}^3)_2\text{Cl}_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$	A	Lekkas, 2006
13	$[\text{PdCl}(\text{CH}_3)(\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P})_2]$	NA	Otto, 2001
14	$[\text{Pd}(\mu\text{-pz})(\text{pzH})_2]_2^{+2}$	NA	Boixassa, 2003
15	$[\text{Cu}(\text{dpt})\text{Pd}(\text{CN})_4]$	NA	Manna, 2007
16	$[\text{Cu}_2(\text{medpt})_2\text{Pd}(\text{CN})_4](\text{ClO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	NA	Manna, 2007
17	$[\text{Cu}_2(\text{dien})_2\text{Pd}(\text{CN})_4](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$	NA	Manna, 2007
18	$[\text{Cu}_2(\text{iPrdien})_2\text{Pd}(\text{CN})_4](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	NA	Manna, 2007
19	$[\text{PdCl}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{ClN})(\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P})], \text{CH}_2\text{Cl}_2$	A	Asma, 2005
20	$[\text{Cu}_2\text{Pd}(\text{CN})_4(\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_3)_2]\text{Br}_2$, $[\text{Cu}_2\text{Pd}_2(\text{CN})_8(\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_3)_2], \text{H}_2\text{O}$	NA	Kuchár, 2009
21	$[\text{Pd}(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N})\text{Cl}(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})]$	A	Calmuschi-Cula, 2009
22	$[\text{PdBr}(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N})(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})]$	A	Calmuschi-Cula, 2009
23	$[\text{PdBr}(\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN})(\text{C}_6\text{H}_7\text{N})]$	A	Calmuschi-Cula, 2009
24	$[\text{Pd}(\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN})\text{I}(\text{C}_6\text{H}_7\text{N})]$	A	Calmuschi-Cula, 2009
25	$[\text{Pd}(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2)_2\text{Cl}_2]$	A	Navarro, 1983
26	$[\text{Pd}(\text{I-OOCMe})_4\text{Co}]_2[\text{I-OOCMe}]_2\text{Pd}(\text{py})_2$	NA	Nefedov, 2007

Continuação Tabela 14

27	cis-Pd(2,2'-bipyridine)(NO ₃) ₂ , H ₂ O	A	Adrian, 2007
28	[Pd(PPh ₃)Cl] ₂ (μ, η ² -SCNMe ₂) ₂	NA	Yih, 2003
29	Pd[PhP(C ₆ H ₄ -2-SCH ₂ Cl)(C ₆ H ₄ -2-S)] (Ph ₂ PCH ₂ CH ₂ PPh ₂)] ₂ +	NA	Benítez, 2006
30	[Pd ₂ (C ² ,N-dmba) ₂ (μ-N ₃)(μ-Cl)]	A	Almeida, 2007
31	[Pd(C ² ,N-dmba)(μ-N ₃)] ₂	A	Almeida, 2007
32	C ₂₉ H ₃₆ ClN ₃ OPd	NA	Günay, 2009
33	C ₃₁ H ₄₀ ClN ₃ OPd	NA	Günay, 2009
34	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	NA	Cui, 2009
35	[Pd(dmba)(μ-Cl)] ₂	NA	Mentes, 2004
36	[Pd(dmba)(PPh ₃)]	NA	Mentes, 2004
37	Trans-PdMe(N ₃)(Pme ₃) ₂	NA	Kim, 1997
38	Trans-PdMe[CN ₄ (C ₆ H ₁₁)](Pme ₃) ₂	NA	Kim, 1997
39	[Pd(N,C-dmba)(NCO)(2,3-lut)]	A	Ananias, 2004
40	[Pd(H ₂ CCOMe)Cl(2,2'-bipy)]	A	Ananias, 2004

A fim de estimar quais compostos podem ser ativos, foram calculados e relacionados estatisticamente os seguintes fatores geométricos:

- Distância do paládio ao plano;
- Ângulo intermolecular entre o paládio e seus ligantes;
- Área molecular superficial polar;
- Área molecular total;

Em primeiro lugar foi realizada uma análise de correlação de Spearman (Tabela 15) entre as variáveis, ao que podemos concluir que a distância do paládio ao plano não está relacionado com o ângulo intermolecular e nem com a superfície de van der Waals (área molecular), mas está fortemente relacionado com a área polarizada, portanto essa variável não foi utilizada na análise.

Tabela 14 - Correlação de Spearman entre as variáveis

Variáveis	Distância do paládio ao plano	Ângulo	Área Polarizada	Área Molecular
Distância do paládio ao plano	1.000000	0.105409	0.517910	0.147057
Ângulo	0.105409	1.000000	0.044034	-0.226687
Área Polarizada	0.517910	0.044034	1.000000	0.113928
Área Molecular	0.147057	-0.226687	0.113928	1.000000

Após escolher as variáveis (Distância do Paládio ao plano, Ângulo e Área Molecular), as estruturas foram analisadas em um HCA, onde se separou um cluster para as estruturas que contem o átomo de cobre na sua composição (Figura 64).

nº de variáveis: 3

nº de casos: 52

Joining of cases

Missing data were **casewise**

deleted

Amalgamation (joining) rule: **Single Linkage**

Distance metric is: **Euclidean distances (non-standardized)**

Figura 64 – HCA

Antes de iniciar a análise estatística, cada fator foi calculado e comparado separadamente.

5.1- Distância do paládio ao plano

O plano equatorial formado pelos quatro átomos ligados ao átomo de paládio, foi estudado através da análise dos mínimos quadrados, tanto para as 12 estruturas aqui apresentadas, (onde as equações dos planos mínimos quadrados e as distâncias dos átomos aos planos encontram-se nas Tabelas de Anexo A1), como também, para as 40 estruturas encontradas na literatura (A3.5, que se encontra no anexo A3.).

Analisando os resultados (Figura 65), pode-se observar que nas estruturas que contém o átomo de cobre, o paládio se encontra mais distante do plano. Outra estrutura onde o paládio se encontra mais distante do plano é a 38 que possui dois átomos de cobalto

Figura 65 – Distância do Paládio ao plano

5.2- Ângulo Interatômicos

O ângulo interatômico usado é média dos ângulos formado pelos ligantes com o átomo de paládio.

Uma comparação entre a média dos ângulos entre as estruturas estudadas e as encontradas na literatura, mostra que os menores ângulos estão nas estruturas **cyPd3**, **cyPd5** e **cyPd10** (Figura 66), mas que estão coerentes com as estruturas 20 (TREU-FILHO, 2007), **41** (BENITEZ, 2006), **48** (MENTES, 2004), **49** e **50** (KIM, 1997).

Figura 66- Ângulos interatômicos.

5.3- Superfície de van der Waals

Se considerarmos a forma de átomos como uma esfera em que o raio dos átomos é igual ao raio de van der Waals pode então ser obtida a superfície de van der Waals (VSA) das moléculas. Em uma molécula, a quantidade de VSA de um átomo que não é igual a VSA do outro átomo, e são considerados como VSA

disponíveis. A soma dos VSA disponíveis dos átomos em uma molécula é igual ao VSA molecular.

Analisando, as VSA das estruturas através do cálculo realizado pelo programa MarvinSketch5.0.0, foram obtidos os seguintes resultados ilustrados na Figura 67.

Figura 67 - Superfície de van der Waals.

Pode-se concluir por esse gráfico que as estruturas que possuem um átomo de cobre em sua estrutura tem um valor menor de VSA.

5.4- Estudo estatístico

O estudo estatístico foi realizado com o intuito de separar as estruturas entre ativas e não ativas, utilizando para isso variáveis geométricas (Distância do Paládio ao plano, Ângulo e Área Molecular)

No primeiro estudo foram utilizados todos os dados obtidos (Figura 68), onde o resultado foi a separação das estruturas que além do átomo de paládio possuem na sua composição o átomo de cobre, como já era previsto pelo HCA. Além dessas outra estrutura, a que contém átomo de cobalto ficou separada das demais estruturas.

Figura 68 - Análise estatística das estruturas estudadas

Com essa separação pode-se afirmar que as estruturas contendo cobre não possuem nenhuma similaridade com as outras estruturas em estudo, como era esperado por tratar-se de polímeros.

Assim foi realizado um estudo estatístico incluindo apenas as estruturas que possuem o átomo de cobre na sua composição (Figura 69).

Figura 69 – Análise estatística das estruturas que possuem o átomo de cobre.

Por essa análise concluiu-se, portanto, que todas as estruturas estudadas, estão na curva, que tem a equação:

$$\text{Área Molecular} = -1.592\text{E}6 + 54913.2407*x + 17542.4883*y - 759.4901*x*x - 298.6499*x*y - 48.3231*y*y$$

onde x = Distância do paládio ao plano e y= Ângulo intermolecular

O próximo passo foi analisar os dados restantes, para verificar se ocorre algum tipo de separação(Figura 70).

Figura 70-Análise estatística das estruturas estudadas

Analisando esse resultado pode-se concluir que ocorre uma separação entre as estruturas, Para saber se essa separação é entre as ativas(A) e não ativas(NA) foi identificado as estruturas, nomeando as estruturas aqui estudadas como (I), tendo como fator de separação a distância do paládio ao plano, ângulo intermolecular e área molecular (Figura 71).

Figura 71 – Análise estatística das estruturas estudadas

Com o exame desses gráficos conclui-se que os fatores utilizados separaram os compostos em ativos e não ativos.

Pela Figura 71 é possível identificar três estruturas localizadas mais entre as não ativas, **cyPd3**, **cyPd5** e **cyPd10**. A estrutura **porPd** apareceu separada juntamente com as estruturas que possuíam um átomo de cobre. E as demais estruturas, estão entre as ativas.

6. CONCLUSÃO

Nos compostos estudados, exceto os **cyPd3** e **cyPd5**, o paládio apresentou geometria quadrado planar. Isto foi confirmado pelo estudo das distâncias e ângulos interatômicos e pela análise da distância do Pd aos planos de mínimos quadrados calculados para os quatro átomos aos quais se liga.

O estudo realizado através do programa MOGUL, mostrou que as distâncias e ângulos de ligações específicas estão de acordo com as ligações semelhantes já publicadas na literatura, as variações observadas estão dentro do limite de erro.

A comparação das distâncias e ângulos das estruturas estudadas, com as encontradas na literatura, usando o banco de dados de Cambridge [Allen, 2002] mostrou uma variação em torno de 0,10 Å. Assim conclui-se que essa variação encontra-se dentro do erro, validando os resultados obtidos.

Com os valores preditos pela soma dos raios covalentes normais, pode-se concluir que as estruturas estudadas não apresentam variações muito significativas, exceto na estrutura **porPd** nas ligações Pd-C, onde esses valores podem ser explicados pelas duas ligações que os nitrogênios ligados a esses carbonos fazem por simetria com o átomo de Cu: Cu...N2 - 2,175 Å ($x-1/2$, y , $-z+1/2$) e Cu....N4 - 2,027 Å ($-x+3/2$, $y-1/2$, z), e também na estrutura **cyPd10**, onde as ligações Pd-N que destoaram são as que envolvem os nitrogênios das azidas, que apresentam uma desordem estrutural com fatores de ocupação estatísticos N3A1 0,48, N3A2 0,52, N3B1 0,48 e N3B2 0,52.

As distâncias do paládio ao plano de coordenação, tanto das estruturas estudadas quanto das estruturas da literatura, não mostram nenhuma distorção significativa, variando entre 0,01 a 0,05 Å, com exceção das estruturas que contém o átomo de cobre em sua composição, onde a variação foi de 0,8 a 1,3 Å.

Através desses fatores acima relacionados pode-se concluir que as estruturas estudadas, com exceção das estruturas **cyPd3** e **cyPd5**, possuem uma geometria quadrada planar. O Pd nas estruturas **cyPd3** e **cyPd5** possui geometria piramidal de base quadrada.

Os resultados obtidos nos estudos estatísticos/quimiométricos, mostram que as estruturas que possuem um átomo de cobre, se comportam como polímeros e

não tem nenhuma atividade biológica. Os demais ciclopaladados foram separados quanto a atividade, através da análise dos fatores estéricos: distância do Pd ao plano de coordenação, ângulo C-Pd-C e superfície de van der Waals.

Portanto, a estereoespecificidade do átomo de paládio pode ser um dos fatores que poderão ser utilizados para prever e estimar a atividade desses compostos.

Referências Bibliográficas

- AAKERÖY, C. B.; SEDDON, K. R. The hydrogen bond and crystal engineering. **Chemical Society Review**, v. 22, p. 397, 1993.
- ADRIAN, R.A.; ZHU, S.; KLAUSMEYER, K.K.; WALMSLEY, J. A. Synthesis and X-ray crystal structure determination of monomeric cis-Pd(2,20-bipyridine)(NO₃)₂. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 10, p. 1527, 2007.
- ALLEN, F.H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising, **Acta Crystallographica Section B**, v.58, p. 380, 2002.
- ALMEIDA, E.T. ; MAURO, A.E.; SANTANA, A.M.; ANANIAS, S.R.; GODOY-NETTO A.V.; FERREIRA J.G.; SANTOS, R.H.A. Self-assembly of organometallic Pd(II) complexes via CH₃... π interactions: The first example of a cyclopalladated compound with herringbone stacking pattern. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 10, p. 1394, 2007.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer facts and figures 2004. Atlanta, p. 60, 2004. Disponível em: www.cancer.org Acesso em: 20 maio. 2010.
- AMO-OCHOA, P.; GIVAJA, G.; MIGUEL, P. J. S.; CASTILLO, O.; ZAMORA, F. [Microwave assisted hydrothermal synthesis of a novel Cu^I-sulfate-pyrazine MOF](#). **Inorganic Chemistry Communications**, v. 10, p. 921, 2007.
- ANANIAS, Sandra Regina. **Investigação espectroscópica, e comportamento térmico de espécies mono e polinucleares de paládio (II). Aplicação de compostos polinucleares em sistemas hospede-hospedeiro**. 2001. 229 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2001.
- ANANIAS, S.R.; MAURO, A.E.; ZUTIN, K.; PICCHI, C.M.C.; SANTOS, R.H.A. [Mono- and dinuclear palladium\(II\) compounds containing nitrogen ligands. Crystal and molecular structure of \[Pd\(N,C-dmba\)\(NCO\)\(2,3-lut\)\] and \[Pd\(H₂CCOMe\)Cl\(2,2'-bipy\)\]](#). **Transition Metal Chemistry**, v. 29, p. 284, 2004.
- ASMA, M.; KAMINSKY, W.; BADSHAH, A. Trans-Dichloro(2-chloroaniline-jN)(triphenylphosphine-jP)palladium(II) dichloromethane solvate. **Acta Crystallographica Section E**, v. 61, p. 1797, 2005.
- AUGE, P.; KOZELKA, J. Transformations and recognition of platinum-DNA adducts: recent developments. **Transition Met. Chem.**, v.22, p.91-96, 1997.
- BAIK, M.H.; FRIESNER, R.A.; LIPPARD, S.J. Theoretical study of cisplatin binding to purine bases: why does cisplatin prefer guanine over adenine? **J. Am. Chem. Soc.**, v.125, n.46, p.14082-14092, 2003.

BENÍTEZ, V. G.; TOSCANO, R.A.; MORALES, D.M. Synthesis and characterization of $[Pd\{PhP(C_6H_4-2-SCH_2Cl)(C_6H_4-2-S)\}(Ph_2PCH_2CH_2PPh_2)]Cl$: An example of hemilability and dichloromethane activation. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 10, p. 1, 2007.

BERNHARDT, P. V.; HAYES, E. J. Redox active macrocyclic receptors for neutral guests. **Inorganic Chemistry**, v. 42, p. 1371, 2003.

BINCOLETTO, C.; TERSARIOL, I. L. S.; OLIVEIRA, C. R.; DREHER, S.; FAUSTO, D. M.; SOUFEN, M. A.; NASCIMENTO, F. D.; CAIRES, A. C. F. [Chiral cyclopalladated complexes derived from *N,N*-dimethyl-1-phenethylamine with bridging bis\(diphenylphosphine\)ferrocene ligand as inhibitors of the cathepsin B activity and as antitumoral agents](#). **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 3047, 2005.

BLANCO-GOMIS, D.; FERNANDEZ-RUBIO, P.; GUTIÉRREZ-ALVAREZ, M. D.; MANGAS-ALONSO, J. J. Use of high-performance liquid chromatographic-chemometric techniques to differentiate apple juices clarified by microfiltration and ultrafiltration. **The Analyst**, v. 123, p. 125, 1998.

BOIXASSA, A.; PONS, J.; SOLANS, X.; BARDIA, M.F.; ROS, J. New dinuclear Pd(II) complex with pyrazolate bridges. Synthesis and crystal structure of $[Pd(I-pz)(pzH)_2]_2(BF_4)_2$ ($pzH=pyrazole$). **Inorganic Chemistry Communications**, v. 6, p. 922, 2003.

BOSE, R.N. Biomolecular targets for platinum antitumor drugs. **Mini Rev. Med. Chem.**, v.2, n.2, p.103-111, 2002.

BOULIKAS, T.; VOUGIOUKA, M. Cisplatin and platinum drugs at the molecular level. **Oncol. Rep.**, v.10, p.1663-1682, 2003.

BRAGA, D.; MAINI, L.; POLITO, M.; GREPIONI, F. [Hydrogen bonding interactions between ions: A powerful tool in molecular crystal engineering](#). **Structure and Bonding**, v. 111, p. 1, 2004.

BRÖRING, M.; PRIKHODOVSKI, S.; KÖHLER, S. (3,8,9,14-tetraethyl-2,4,13,15-tetra-methyltripyrinato) (trifluoroacetato)-palladium(II). **Acta Crystallographica Section E**, v. 63, p. m68, 2007.

BROUWER, J.; VAN DE PUTTE, P.; FICHTINGER-SCHEPMAN, A.M.J.; REEDIJK, J. Base-pair substitution hotspots in GAG and GCG nucleotide sequences in Escherichia coli K-12 induced by cis-diamminedichloroplatinum (II). **Proc. Natl.Acad. Sci.**, v.78, n.11, p.7010-7014, 1981.

BROWNING, C. S.; FARRAR, D. H.; FRANKEL, D. C. Structures of $Pd[(PPh_2)_2(NMe)]Cl_2$, $Pt[(PPh_2)_2(NMe)]Cl_2$ and $Pt[(PPh_2)_2(NMe)](CN)_2$. **Acta Crystallographica Section C**, v. 48, p. 806, 1992.

BRUNO, I.J.; COLE, J.C.; KESSLER, M.; JIE LUO, MOTHERWELL, W.D.S.; PURKIS, L.H.; SMITH, B.R.; TAYLOR, R.; COOPER, R.I.; HARRIS, S.E.; ORPEN, A.G.; Retrieval of Crystallographically-Derived Molecular Geometry Information **Journal Chemistry Inf. Computacional**, vol. 44, p. 2133, 2004

BUSSAD, W. O.; MIAZAKI, E. S.; ANDRADE, D. F. Introdução à análise de agrupamentos. In: SIMPÓSIO NACIONAL DE PROBABILIDADE E ESTATÍSTICA, 9., 1990, São Paulo. **Anais...** São Paulo: Editora Nobel, 1990. p. 105.

BURROWS, A. D.; MAHON, M. F.; PALMER, M. T. Ether functionalised aminophosphines: synthesis and co-ordination chemistry of palladium(II) and platinum(II) complexes. **Journal of the American Chemical Society, Dalton Transactions**, p. 1669, 2000.

CAIRES, Antonio Carlos Fávero. **Síntese, caracterização e reatividade do ciclometalado di- μ -azidobis[N,N-dimetilbenzilamina-2-C,N]Paládio(II)]. Aplicações em processos catalíticos de carbonilação em fase homogênea.** 1993. 262 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 1993.

CAIRES, A. C. F.; MAURO, A. E.; ANANIAS, S. R.; MORO, A. C.; LEGENDRE, A. O. Síntese e emprego do ciclometalado [Pd(dmba)(N₃)(PPh₃)] em processos catalíticos envolvendo a n-carbonilação redutiva de nitroarenos a carbamatos e na síntese de derivados da uréia. **Química Nova**, v. 29, p. 750, 2006.

CAIRES, A. C. F.; ALMEIDA, E. T.; MAURO, A. E.; HEMERLY, J. P.; VALENTINI, S. R. Síntese e atividade citotóxica de alguns azido-ciclopaladados estabilizados com ligantes bifosfínicos. **Química Nova**, v. 22, p. 329, 1999.

CALMUSCHI, B.; JONAS, A.E.; ENGLERT, U. Diacetato- κ^2 O-bis[(S)-1-(4-fluorophenyl)ethylamine- κ N]palladium(II) and di- μ -acetato- κ^4 O:O'-bis{[(S)-2-(1-aminoethyl)-5-fluorophenyl- κ^2 C¹,N]palladium(II)} benzene hemisolvate. **Acta Crystallographica Section C**, v. 60, p. 320, 2004.

CALMUSCHI, B.; ENGLERT, U. (R)-Di- μ -acetato- κ^2 O:O'-bis{[2-(1-aminoethyl)phenyl- κ^2 C¹,N]palladium(II)}, (R)-di- μ -chloro-bis{[2-(1-aminoethyl)phenyl- κ^2 C¹,N]palladium(II)} and [SP-4-4]-(R)-[2-(1-aminoethyl)phenyl- κ^2 C¹,N]chloro(pyridine- κ N)palladium(II). **Acta Crystallographica Section C**, v. 58, p. 545, 2002.

CALMUSCHI-CULA, B.; KALF, I.; TIMOFTE, C.; ENGLERT, U. Robust packing in cyclopalladated primary amines: isomorphous crystal structures of four complexes with varying substitution patterns. **Acta Crystallographica Section C**, v. 65, p. 48, 2009.

CERNAK, J.; ABOUD, K. A.; CHOMIC, J.; MEISEL, M. W.; ORENDAC, M.;

ORENDACOVA, A.; FEHER, A. [Ni\(tn\)₂Ag₂\(CN\)₄ and Cu\(tn\)₂Ag₂\(CN\)₄ \(tn=1,3-diaminopropane\): preparation, crystal structure, magnetic and spectral properties](#). **Inorganica Chimica Acta**, v. 311, p.126, 2000.

CHO, J.-M.; MANANDHAR, S.; LEE, H.-R.; PARK, H.-M.; KWAK, M.-K. Role of the Nrf2-antioxidant system in cytotoxicity mediated by anticancer cisplatin: implication to cancer cell resistance. **Cancer Lett.**, v.260, n.1-2, p.96-108, 2008.

COOLEY, M.E.; DAVIS, L.E.; DESTEFANO, M.; ABRAHM, J. Cisplatin: a clinical review. Part I - current uses of cisplatin and administration guidelines. **Cancer Nurs.**, v.17, n.3, p.173-84, 1994.

CUI, J.; ZHANG, M.; WANG, Y. [Synthesis and characterization amino-salicylaldehyde palladium-based complexes and their Suzuki coupling reaction study](#). **Inorganic Chemistry Communications**, v.12, p. 839, 2009.

DECATRIS, M.P.; SUNDAR, S.; O'BYRNE, K.J. Platinum – based chemotherapy in metastatic breast cancer: current status. **Cancer Treat. Rev.**, v.4, p.53-81, 2004

DIMANCHE-BOITREL, M.T.; MEURETTE, O.; REBILLARD, A.; LACOUR, S. Role of early plasma membrane events in chemotherapy-induced cell death. **Drug Resist. Updat.**, v.8, p.5-14, 2005.

DIJKSTRA, H. P.; MEIJER, M. D.; PATEL, J.; KREITER, R.; KLINK, G. P. M.; LUTZ, M.; SPEK, A. L.; CANTY, A. J.; KOTEN, G. Design and performance of rigid nanosize multimetallic cartwheel pincer compounds as Lewis-acid catalysts. **Organometallics**, v. 20, p. 3159, 2001.

DINOLFO, P. H.; HUPP, J. T. Supramolecular coordination chemistry and functional microporous molecular materials. **Chemistry of Materials**, v. 13, p. 3113, 2001.

DUPONT, J.; CONSORTI, C. S.; SPENCER, J. The potential of palladacycles: more than just precatalysts. **Chemical Reviews**, v. 105, p. 2527, 2005.

EASTMAN, A. The formation, isolation and characterization of DNA adducts produced by anticancer platinum complexes. **Pharmacol. Ther.**, v.34, n.2, p.155-66, 1987.

ELSEGOOD, M. R. J.; SMITH, M. B.; DALE, S.H. Two square-planar palladium(II) complexes with *P,O*-bidentate hybrid ligands. **Acta Crystallographica Section C**, v. 63, p. 7, 2007.

EVANS, P.; HOGG, P.; GRIGG, R.; NURNABI, M.; HINSLEY, J.; SRIDHARAN, V.; SUGANTHAN, S.; KORN, S.; COLLARD, S.; MUIR, J. E. [8-Methylquinoline](#)

[palladacycles: stable and efficient catalysts for carbon–carbon bond formation.](#) **Tetrahedron**, v. 61, p. 9696, 2005.

FANG MA, J., YAMAMOTO, Y. [Reaction of di- \$\mu\$ -dichloro-bis\(*N,N*-dimethylbenzylamine- \$C^2\$,*N*\)dipalladium\(II\) with diphosphines. Six-membered ring complexes bearing spiro rings.](#) **Inorganica Chimica Acta**, v. 299, p. 164, 2000.

FARRUGIA, L.J. ORTEP-3 for Windows - a version of ORTEP-III with a graphical user interface (GUI). [Journal of Applied Crystallography](#), v. 30, p. 565, 1997.

FARRUGIA, L.J., WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography. [Journal of Applied Crystallography](#), v. 32, p. 837, 1999.

FARRUGIA, L.J. **WinGX**: a windows program for crystal structure analysis. Glasgow: University of Glasgow. 1999. [Programa de Computador].

FEHLHAMMER, W. P.; DAHL, L. F. Structural characterization of the di- μ -azido-bis(diazidopalladate(II)) anion, $[Pd_2(N_3)_6]^{2-}$. Stereochemical similarity between stable bridging azide ligands of the N-diazonium type and terminal azide ligands. **Journal of the American Chemical Society**, v. 94, p. 3377, 1972

FERREIRA, M.M.C.; ANTUNES, A.M.; MELGO, M.S.; VOLPE, P. L. O. Quimiometria I: calibração multivariada, um tutorial. **Química. Nova**, v. 22, p. 724, 1999.

FLETCHER, J.; CUSSEN, E. J.; BRADSHAW, D.; ROSSEINSKY, M. J.; THOMAS, K. M. Adsorption of gases and vapors on nanoporous $Ni_2(4,4'$ -Bipyridine) $_3(NO_3)_4$ metal–organic framework materials templated with methanol and ethanol: structural effects in adsorption kinetics. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, p. 9750, 2004.

FICHTINGER-SCHEPMAN, A.M.J.; VAN DER VEER, J.L.; DEN HARTOG, J.H.J.; LOHMAN, P.H.M.; REEDIJK, J. Adducts of the antitumor drug cisdiamminedichloroplatinum (II) with DNA: formation, identification, and quantitation. **Biochemistry**, v.24, n.3, p.707-713, 1985.

FRAM, R.J. Cisplatin and platinum analogues: recent advances. **Curr. Opin. Oncol.**, v.4, n.6, p.1073-1079, 1992

GATELY, D.P.; HOWELL, S.B. Cellular accumulation of the anticancer agent cisplatin: a review. **Br. J. Cancer**, v.67, n.6, p.1171-1176, 1993.

GILL, J.S.; WINDEBANK, A.J. Cisplatin-induced apoptosis in rat dorsal root ganglion neurons is associated with attempted entry into the cell cycle. **J. Clin. Invest.**, v.101, n.12, p.2842-2850, 1998.

GISSELLESPIE, R.J. **In molecular geometry**. London: Van Nostrand Reinhold, p. 10, 1972.

GOLDEN, J.P.; JOHNSON JR, E.M. Models of chemotherapy drug-induced peripheral neuropathy. **Drug Discov. Today Dis. Models**, v.1, n.2, p.186-191, 2004.

GONZALEZ, V.M.; FUERTES, M.A.; ALONSO, C.; PEREZ, J.M. Is cisplatin-induced cell death always produced by apoptosis? **Mol. Pharmacol.**, v.59, n.4, p.657-663, 2001.

GROVE, D.M.; KOTEN, G.; UBBELS, H. J. C. Homo- and heterodinuclear platinum and palladium complexes with a single unsupported monoatomic bridging group. Crystal structure of the 2,6-bis[(dimethylamino) methyl] phenylpalladium(II) derivative $[(\text{Pd}\{\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2\text{NMe}_2)_2\text{-o,o'}\})_2(\mu\text{-Cl})]\text{BF}_4$. **Journal of the American Chemical Society**, v. 104, p. 4285, 1982.

GUMINSKI, A.D.; HARNETT, P.R.; DEFAZIO, A. Scientists and clinicians test their metal-back to the future with platinum compounds. **Lancet Oncol.**, v.3, n.5, p.312-318, 2002.

GÜNAY, M. E.; GÜMÜŞADA, R.; ÖZDEMİR, N.; DINÇER, M.; ÇETINKAYA, B. [New \(\$\kappa^2\$ -C,M\)-palladacyclic complexes with benzimidazol-2-ylidene ligand: Synthesis, crystal structures and characterization](#). **Inorganic Chemistry Communications**, v. 12, p. 990, 2009.

HALL, N. **Neoquímica**. Porto Alegre: Bookman, 2004, p. 1.

HARDIE, M. J., [Hydrogen bonded network structures constructed from molecular hosts](#). **Structure & Bonding**, v. 111, p. 139, 2004.

HARTMANN, J.T.; LIPP, H.P. Toxicity of platinum compounds. **Expert Opin. Pharmacother.**, v.4, n.6, p.889-901, 2003.

HASWELL, S., J.; WALMSLEY, A. D. Multivariate data visualization methods based on multi-elemental analysis of wines and coffees using total reflection X-ray fluorescence analysis. **Journal of Analytical Atomic Spectrometry**, v.13, p.131, 1998.

HIGGINS, I. J. D.; NEELY, L.; FRICKER, S. [Synthesis and cytotoxicity of some cyclometallated palladium complexes](#). **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 49, p. 149, 1993.

HO, Y.P.; AU-YEUNG, S.C.F.; TO, K.K.W. Platinum-based anticancer agents: innovative design strategies and biological perspectives. **Med. Res. Rev.**, v.23, n.5, p.633-655, 2003.

HORMILLOSA, C. **VALENCE**: bond valence calculator. Canadá: McMaster University, 1993. [Programa de computador]

HUBBERSTEY, P.; SUKSANGPANYA, U. [Hydrogen-bonded supramolecular chain and sheet formation by coordinated guanidine derivatives](#). **Structure & Bonding**, v. 111, p. 33, 2004.

HUI-XIANG, L.; ZHI-LIANG, L.; GUI-LIN, D.; QIONG-SI, B.; RU-QIN, Y. Preliminary fluorimetric screening of fourteen palladium complexes as potential antitumor agents. **Science in China Series B: Chemistry**, v. 36, p. 1216, 1993.

JIE WU, Y.; CUI, X. L.; DU, C. X.; WANG, W. L.; GUO, R. Y.; FENG, C. R. Resolution of a cyclopalladated ferrocenylketimine. **Journal of the American Chemical Society, Dalton Transactions**, v. 22, p. 3727, 1998.

JIRSOVA, K.; MANDYS, V.; GISPEN, W.H.; BAR, P.R. Cisplatin-induced apoptosis in cultures of human Schwann cells. **Neurosci. Lett.**, v.392, n.1-2, p.22-26, 2006.

JONES, P. G.; SERRANO, J. L. An organometallic compound with $Z' = 4$: {2-[2-(benzylideneamino)phenyl]-1,2-bis(methoxycarbonyl)ethenyl- κ^2C^1, N]iodo-(triphenylphosphine- κP)palladium(II)}. **Acta Crystallographica Section C**, v. 63, p. 16, 2007.

KELLY, A. E.; MACGREGOR, S. A.; WILLIS, A. C.; NELSON, J. H.; WENGER, E. [Insertion reactions of unsymmetrical ester-activated alkynes with \$\alpha\$ -benzylamine palladacycles: a regioselectivity study](#). **Inorganica Chimica Acta**, v. 352, p. 79, 2003.

KIM, Y.J.; KIM, D.H.; LEE, J.Y.; LEE, S.W. [Preparation and reactions of methylpalladium\(II\) and -platinum\(II\) azido complexes the crystal structure of *trans*-PdMe\(N₃\)\(PMe₃\)₂ and *trans*-PdMe\[CN₄\(C₆H₁₁\)\]\(PMe₃\)₂](#). **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 538, p. 189, 1997.

KITANO, Y.; KINOSHITA, Y.; NAKAMURA, R.; ASHIDA, T. Structure of a complex of *trans*-dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) with *p*-dichlorobenzene, [PdCl₂{P(C₆H₅)₃}₂]. 1/2(*p*-C₆H₄Cl₂). **Acta Crystallographica Section C**, v. 39, p. 1015, 1983.

KRAKOFF, H. Platinum and other metal coordination compound. In: Nicolini, M.; Ed.; Martinus Nijhoff Publishing. **Cancer Chemotherapy: Clinical Applicationsof Platinum Complexes**, Boston: Martinus Nijhoff, 1998. p. 351.

KUCHÁR, J.; CERNÁK, J. Two different one-dimensional structural motifs in [catena-{Cu(tacn)}₂Pd(CN)₄]Br₂·[catena-Cu(tacn)Pd(CN)₄]₂·H₂O (tacn is 1,4,7-triazacyclononane). **Acta Crystallographica Section C**, v. 65, p. 246, 2009.

LEE, K. H.; HONG, J. I. [C₃-Symmetric metacyclophane-based anion receptors with three thiourea groups as linkers between aromatic groups](#). **Tetrahedron Letters**, v. 41, p. 6083, 2000.

LEGENDRE, O.; MAURO, A. E.; FERREIRA, J. G.; ANANIAS, S. R.; SANTOS, R. H. A.; GODOY-NETTO, A. V. [A 2D coordination polymer with brick-wall network topology based on the \[Cu\(NCS\)₂\(pn\)\] monomer](#). **Inorganic Chemistry Communications**, v. 10, p. 815, 2007.

LEGENDRE, A.O.; CORREA, J. R. A.; BANNACH, G.; MAURO, A. E.; IONASHIRO, M. An investigation of the thermal behavior of heterobimetallic species containing copper(II) and tetracyanopalladate(II). **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 87, p. 779, 2007.

LEGENDRE, A.O.; MAURO, A.E.; OLIVEIRA, M.A.R.; GAMBARDELLA, M.T.P. [A three-dimensional network constructed from the assembly of 1,3-diaminopropane-copper\(II\) and tetracyanopalladate\(II\) moieties](#). **Inorganic Chemistry Communications**, v. 11, p. 896, 2008.

LEKKAS, N.; HADJILIADIS, N.; GAROUFIS, A.; KOBE, J.; BERNHARDT, P.V.; TIEKINK, E.R.T. [Synthesis and characterization of Pd\(II\) and Pt\(II\) complexes with triazolopyrimidine derivatives: The crystal structure of \[Pd₂L₂Cl₄\] where L = 5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo\[1,5-a\]pyrimidine](#). **Inorganica Chimica Acta**, v. 359, p. 4297, 2006.

LLOYD, R.; KELLAND, L. Cisplatin-based anticancer agent. Uses of inorganic chemistry in medicine. Farrell, N. Cambridge, **Royal Society of Chemistry**, p.109-134, 1999.

LOPEZ, C.; CAUBET, A.; PEREZ, S.; SOLANS, X. [Assembly of cyclopalladated units: synthesis, characterisation, X-ray crystal structure and study of the reactivity of the tetrametallic cyclopalladated complex \[Pd{C₆H₄---CH=N---\(C₆H₄---2-O\)}₄·2CHCl₃\]](#). **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 681, p. 82, 2003.

MCCARRON, M.O.; RUSSEL, A.J.; METCALFE, R.A.; DEYSILVA, R. Chronic vitamin E deficiency causing spinocerebellar degeneration, peripheral neuropathy, and centro-cecal scotomata. **Nutrition**, v.15, n.3, p.217-219, 1999.

MCDONALD, S.R.; SOHAL, R.S.; FORSTER, M.J. Concurrent administration of coenzyme Q10 and μ -tocopherol improves learning in aged mice. **Free Radic. Biol. Med.**, v.38, n.6, p.729-736, 2005a.

MANNA, S.C.; RIBAS, J.; ZANGRANDO, E.; CHAUDHURI, N.R. [Hetero-metallic frameworks of \[Pd\(CN\)₄\]²⁻ and Cu\(II\) with triamines: A rare example of a tetracyanommetallate bridged 2D coordination polymer](#). **Polyhedron**, v. 26, p. 3189, 2007.

MAURO, A.E.; HADDAD, P.S.; ZOREL, JR H. E.; SANTOS, R. H. A.; ANANIAS, S. R.; MARTINS, F. R.; TARRASQUI, L. H. R. [Mixed pseudohalide complexes of copper\(II\). Crystal and molecular structure of \$\[\text{Cu}\(\text{N}_3\)\(\text{NCS}\)\(\text{tmen}\)\]_n\$ and of \$\[\text{Cu}\(\text{N}_3\)\(\text{NCO}\)\(\text{tmen}\)\]_2\$ \(tmen = *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine\).](#) **Transition Metal Chemistry**, v. 29, p. 893, 2004.

MARKMAN, M. Toxicities of the platinum antineoplastic agents. **Expert Opin. Drug Saf.**, v.2, n.6, p.597-607, 2003.

MCKEAGE, M. J.; HIGGINS, J. D.; KELLAND, L. R. Platinum and other metal coordination compounds in cancer chemotherapy. **British Journal of Cancer**, v. 64, p. 788, 1991.

MENTES, A.; KEMMITT, R.D.W.; FAWCETT, J.; RUSSELL, D.R. [The synthesis and Crystal Structures of di- \$\mu\$ -dichloro-bis{\[*N,N*-dimethylaminobenzyl- \$\text{C}^1\$,*N*\] dipalladium\(II\)} and of the Cocrystals of {chloro-\(triphenylphosphino\)-bis\[*N,N*-dimethylaminobenzyl- \$\text{C}^1\$,*N*\]palladium\(II\)} and {*trans*-bis\(triphenylphosphino\)-chloro-\[*N,N*-dimethylaminobenzyl- \$\text{C}\$ \]palladium\(II\)}.](#) **Journal of Molecular Structure**, v. 693, p. 241, 2004.

MILLER, S.E.; HOUSE, D.A. The hydrolysis products of cisdiamminedichloroplatinum (II). The anation kinetics of cis- $\text{Pt}(\text{X})(\text{NH}_3)_2(\text{OH}_2)^+$ ($\text{X}=\text{Cl}, \text{OH}$) with glycine, monohydrogen malonate and chloride. **Inorganica Chim. Acta**, v.187, n.2, p.125-132, 1991.

MONTANARI, M. L. C.; MONTANARI, C. A.; PILÓ-VELOSO, D. Sistemas transportadores de drogas. **Química Nova**, v. 21, p. 470, 1998.

MORO, A. C.; MAURO, A. E.; ANANIAS, S. R. Clivagem dos ciclopaladados diméricos $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{m-X})]_2$ (dmba = *N,N*-dimetilbenzilamina; $\text{X} = \text{Cl}, \text{N}_3, \text{NCO}$) por tiouréia. **Eclética Química**, v. 29, p. 57, 2004.

MORO, A. C.; WATANABE, F. W.; ANANIAS, S. R.; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V.; LIMA, A. P. R.; FERREIRA, J. G.; SANTOS, R. H. A. Supramolecular assemblies of cis-palladium complexes dominated by C-H...Cl interactions. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 9, p. 493, 2006.

NADIN, S.B.; VARGAS-ROIG, L.M.; DRAGO, G.; IBARRA, J.; CIOCCA, D.R. DNA damage and repair in peripheral blood lymphocytes from health individuals and cancer patients: A pilot study on the implications in the clinical response to chemotherapy. **Cancer Lett.**, v.239, n.1, p.84-97, 2006.

NAVARRO-RANNINGER, M. C. Structure of *trans*-dichlorobis(1-methylimidazole)palladium(II), $[\text{Pd}(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2)_2\text{Cl}_2]$. **Acta Crystallographica Section C**, v. 39, p. 186, 1983.

NAVARRO - RANNINGER, C.; LÓPEZ-SOLERA, I.; PÉREZ, J. M.; MASAGUER, J. R.; ALONSO, C. In vitro antitumour activity of two isomeric

cyclopalladiated compounds derived from benzoylbenzylidenimines. **Applied organometallic chemistry**, v. 7, p. 57, 1993.

NAVARRO - RANNINGER, C.; LÓPEZ-SOLERA, I.; PÉREZ, J. M.; RODRIGUES, J.; GARCIA-RUANO, J. L.; RAITHBY, P. R.; MASAGUER, J. R.; ALONSO, C. Analysis of two cycloplatinated compounds derived from N-(4-methoxyphenyl)-alpha-benzoylbenzylidenamine. Comparison of the activity of these compounds with other isostructural cyclopalladated compounds. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 36, p. 3795, 1993.

NEFEDOV, S.E.; YAKUSHEV, I.A.; KOZITSYNA, N.Y.; DOBROKHOTOVAZ, V.; IKORSKY, V.N.; VARGAFTIK, M.N.; MOISEEV, I.I. [Two-way synthesis of a double-lantern heterobimetallic complex \$\[Pd\(\mu-OOCMe\)_4Co\]_2\(\mu-OOCMe\)_2Pd\(py\)_2\$](#) . **Inorganic Chemistry Communications**, v.10, p. 948, 2007.

NEVE, F.; CRISPINI, A.; PIETRO, C. D.; CAMPAGNA, S. Light-emitting cyclopalladated complexes of 6-phenyl-2,2'-bipyridines with hydrogen-bonding functionality. **Organometallics**, v. 21, p. 3511, 2002.

NITISS, J.L. A copper connection to the uptake of platinum anticancer drugs. **Proc.Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v.99, n.22, p.13963-13965, 2002.

NORTH, A. C. T.; PHILLIPS, D. C.; MATHEWS, F. S. A semi-empirical method of absorption correction. **Acta Crystallographica Section A**, v. 24, p. 351, 1968.

O'KEEFFE M.; HYDE, B.G. **Structure and bonding in crystals**. New York: Academic Press, 1981, v.1, p. 227.

O'KEEFFE, B. J.; STEEL, P. J. Cyclometallated compounds. XVI. Double cyclopalladations of bis(2-pyridyloxy)naphthalenes. Kinetic versus thermodynamic control of regioselectivity. **Organometallics**, v. 22, p. 1281, 2003.

OLIVEIRA, Milene Aparecida Rodrigues. **Estudo Cristalográfico de complexos de paládio(II)**, 2004. 104 f. Dissertação (Mestrado em Química Analítica)- Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2004.

OHMACHI, M.; HAYAKAWA, J.; TASAKA, K.; KURACHI, H.; MURATA, Y. Mechanisms of platinum drug resistance. **Trends Pharmacol. Sci.**, v.26, n.3, p.113- 116, 2005.

OTTO, S. trans-chloro(methyl)bis(triphenylphosphine)palladium(II). **Acta Crystallographica Section E**, v. 57, p. 75, 2001.

PAHOT, N. B.; CALLIGARIS, M.; RANDACCIO, L. [Geometry and bonding of nitro- an azido-groups in palladium\(II\) four-co-ordinate complexes containing terdentate ligands](#). **Journal of the American Chemical Society, Dalton Transactions**, v. 8, p. 725, 1976.

PAULING, L. **The nature of the chemical bond**. 3. ed. Ithaca: Cornell University Press, 1960, p. 56.

PEREZ, R.P. Cellular and molecular determinants of cisplatin resistance. **Eur. J. Cancer**, v.34, n.10, p.1535-1542, 1998.

POPOFF, S.; BECK, D.J.; RUPP, W.D. Repair of plasmid DNA damaged in vitro with cis- or trans-diamminedichloroplatinum(II) in *Escherichia coli*. **Mutat. Res.**, v.183, n.2, p.129-137, 1987.

QUASTHOFF, S.; HARTUNG, H.P. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **J. Neurol.**, v.249, n.1, p.9-17, 2002

RABIK, C.A.; DOLAN, M.E. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. **Cancer Treat. Rev.**, v.33, n.1, p.9-23, 2007.

RAKOW, N. A.; SUSLICK, K. S.; A colorimetric sensor array for odour visualization. **Nature**, v. 406, p. 710, 2000.

RAJSKI, S.R.; WILLIAMS, R.M. DNA cross-linking agents as antitumor drugs. **Chem.Rev.**, v.98, n.8, p.2723-2795, 1998.

REEDIJK, J. The mechanism of action of platinum antitumor drugs. **Pure and Applied Chemistry**, v. 59, p. 181, 1987.

RODRIGUES, E. G.; SILVA, L. S.; FAUSTO, D. M.; HAYASHI, M. S.; DREHER, S.; SANTOS, E. L.; PESQUERO, J. B.; TRAVASSOS, L. R.; CAIRES, A. C. F. Cyclopalladated compounds as chemotherapeutic agents: Antitumor activity against a murine melanoma cell line. [International Journal of Cancer](#), v. 107, p. 498, 2003.

SACCOMANDO, D. J.; BLACK, C.; CAVE, G. W. V.; LYDON, D. P.; ROURKE, J. [Chiral cyclopalladated liquid crystals from amino acids](#). **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 601, p. 305, 2000.

SENA, M. M.; POPPI, R. J.; FRIGHETTO, R. T. S.; VALARINI, P. J. Avaliação do uso de métodos quimiométricos em análise de solos. **Química Nova**, v. 23, p. 547, 2000.

SHELDRICK, G. M. **SHELX97**: programs for crystal structure analysis (Release 97-2). Germany: University of Göttingen, 1998. [Programa de Computador].

SHERMAN, S. E.; LIPPARD, S. J. Structural aspects of platinum anticancer drug interactions with DNA. **Chemical Reviews**, v. 87, p. 1153, 1987.

SIDDIK, Z.H. Mechanisms of action of cancer chemotherapeutic agents: DNAinteractive alkylating agents and antitumour platinum-based drugs. **The Cancer Handbook**. Alison, M. R. London, Nature Publishing Group: p.1295-1313, 2002.

STATHOPOULOS, G.P.; RIGATOS, S.; MALAMOS, N.A. Paclitaxel combined with cisplatin as second-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancers refractory to cis-platin. **Oncol. Rep.**, v.6, p.797-800, 1999.

SUZUKI, T.; HASEGAWA, A.; YAMAGUCHI, H.; KASHIWABARA, K.; TAKAGI, H. D. *cis*-Bis[(3-aminopropyl)dimethylphosphine-κ²N,P]palladium(II) dichloride methanol solvate. **Acta Crystallographica Section C**, v. 62, p. 461, 2006.

TAKAHASHI, P. M.; MELO, L. P.; FREM, R. C. G.; GODOY-NETTO A. V.; MAURO, A. E.; SANTOS, R.H.; FERREIRA, J. G. [Self-assembly of metallocsupramolecules directed by \(N-H\)₂...SCN-M \(M=Co, Ni\), C-H...π and π-π synthons](#). **Journal of Molecular Structure**, v. 783, p. 161, 2006.

TAKAHARA, P.M.; ROSENZWEIG, A.C.; FREDERICK, C.A.; LIPPARD, S.J. Crystal structure of double-stranded DNA containing the major adduct of the anticancer drug cisplatin. **Nature**, v.377, n.6550, p.649-652, 1995.

TAVARES, L. C. QSAR: a abordagem de Hansch. **Química Nova**, v. 27, p. 631, 2004.

THETIOT, F.; TRIKI, S.; PALA, J. S. {[Cu^{II}(tn)]₂[Fe^{II}(CN)₆]}·KCl·5H₂O (tn = 1,3-diaminopropane): a two-dimensional bimetallic layered material with “Cu₄Fe₃” defective cubane units. **New Journal of Chemistry**, v. 26, p. 196, 2002.

TREU-FILHO, O.; PINHEIRO, J.C. ; SOUZA, R.A. ; KONDO, R.T. ; FERREIRA, R.D.P.; FIGUEIREDO, A.F. ; MAURO, A.E. [Molecular structures and vibrational frequencies for cis-\[PdCl₂\(tmen\)\] and cis-\[Pd\(N₃\)₂\(tmen\)\]: A DFT study](#). **Inorganic Chemistry Communications**, v. 10, p. 1501, 2007.

WANG, D.; LIPPARD, S.J. Cellular processing of platinum anticancer drugs. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v.4, n.4, p.307-320, 2005.

WANG, X.; HE, L.; HE, Y.; ZHANG, J. ; SU, C.Y. [Solvent-free synthesis of a Pd\(II\) coordination networked complex as reusable catalyst based on 3,5-bis\(diphenylphosphino\)benzoic acid](#). **Inorganica Chimica Acta**, v. 362, p. 3513, 2009.

WEIJL, N.I.; CLETON, F.J.; OSANTO, S. Free radicals and antioxidants in chemotherapy-induced toxicity. **Cancer Treat. Rev.**, v.23, n.4, p.209-240, 1997.

WILLIAM, C. J.G.; SCANLAN, T.H.; ELSEGOOD, M.R.J. [Iminophosphines: synthesis, formation of 2,3-dihydro-1H-benzo\[1,3\] azaphosphol-3-ium salts and N-\(pyridin-2-yl\)-2-diphenylphosphinoylaniline, coordination chemistry and applications in platinum group catalyzed Suzuki coupling reactions and hydrosilylations](#). **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 650, p. 231, 2002.

WOZNIAK, K.; CZECHOWSKA, A.; BLASIAK, J. Cisplatin-evoked DNA fragmentation in normal and cancer cells and its modulation by free radical scavengers and the tyrosine kinase inhibitor STI571. **Chem. Biol. Interact.**, v.147, n.3, p.309-318, 2004.

YIH, K. H.; LEE, G.H.; WANG, Y. [Sulfur-assisted chloride and triphenylphosphine dissociation of palladium\(II\) complex \[Pd\(PPh₃\)₂\(η¹-SCNMe₂\)\(Cl\)\]. X-ray structures of \[Pd\(PPh₃\)₂\(η¹-SCNMe₂\)\(Cl\)\], \[Pd\(PPh₃\)\(Cl\)\]₂\(μ,η²-SCNMe₂\)₂, and \[Pd\(PPh₃\)₂\(η²-SCNMe₂\)\]PF₆](#). **Inorganic Chemistry Communications**, v. 6, p. 577, 2003.

YOSHIZAWA, M.; NAGAO, M.; KUMAZAWA, K.; FUJITA, M. J. [Side chain-directed complementary cis-coordination of two pyridines on Pd\(II\): Selective multicomponent assembly of square-, rectangular-, and trigonal prism-shaped molecules](#). **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 690, p. 5383, 2005.

ZANINE, Mara Lise. **Síntese e Análise Estrutural de novos Ciclopaladados e Síntese de N-Heterociclos a Partir de Ciclopaladatos e Alenos**. 2002. 130 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2002.

ZHAO, G.; WANG, Q.G.; MAK, T.C. W. [Optically active cyclopalladated derivatives of arylimines. Crystal structures of \(+\)-\[Pd{p-MeOC₆H₃CH=NCH₂-\(1S,2R,5S\)CHCH₂CH₂CHC\(Me\)₂CHCH₂}\(μ-X\)\]₂ \(X = Cl or Br\), \(+\)-\[Pd{p-MeOC₆H₃CH=NCH₂-\(1S,2R,5S\)-CHCH₂CH₂CHC\(Me\)₂CHCH₂}Cl\(PPh₃\)\] and \(+\)-\[Pd{p-MeOC₆H₃CH=NCH₂-\(1S,2R,5S\)-CHCH₂CH₂CHC\(Me\)₂CHCH₂}Cl\]₂{Fe\(δ⁵-C₅H₄PPh₂\)}](#). **Journal of the American Chemical Society. Dalton Transactions**, v. 7, p.1241, 1998.

ZOIA, Jussara Ramos. **Determinação da estrutura cristalina e molecular de compostos de paládio por difração de raios-X**, 1999. 99 f. Dissertação (Mestrado em Físico Química) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 1999.