

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE PLATINA(IV) COM DERIVADOS *N*-BENZILADOS DA 1,3-PROPANODIAMINA**Ana Paula Soares Fontes***, Mauro Vieira de Almeida e Bruno de Araújo Faria

Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, 36036-900 Juiz de Fora – MG, Brasil

Eloi Teixeira César

Departamento de Ciências Naturais, Colégio de Aplicação João XXIII, Universidade Federal de Juiz de Fora, 36015-260 Juiz de Fora – MG, Brasil

Recebido em 18/6/09; aceito em 2/3/10; publicado na web em 10/6/10

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF PLATINUM(IV) COMPLEXES DERIVED FROM *N*-BENZYL-PROPANEDIAMINE. The present work describes the synthesis of a series of platinum(IV) complexes with *N*-benzyl 1,3-propanediamine derivatives. Since substitution of the axial ligands in the platinum(IV) complexes may alter their pharmacological properties, we have prepared complexes with different groups, such as hydroxide, chloride and acetate using a sequence of substitution reactions. The resulting complexes were fully characterized by IR, ¹H, ¹³C and ¹⁹⁵Pt NMR spectroscopies, and elemental analysis.

Keywords: platinum(IV) complexes; anticancer agents; diamines.

INTRODUÇÃO

Complexos de platina(II) são conhecidos agentes antitumorais, sendo a cisplatina e a carboplatina drogas de primeira escolha para o tratamento de vários tipos de câncer. Vários outros complexos de platina têm sido sintetizados e testados quanto ao seu potencial anticancerígeno, incluindo complexos de platina(IV) e multinucleares.^{1,2}

A atividade anticancerígena dos complexos de platina(IV) é conhecida desde a descoberta da atividade antitumoral da cisplatina.³ A principal vantagem dos complexos de platina(IV) em relação a seus análogos de platina(II) é que o alto estado de oxidação do átomo de platina lhe confere maior inércia química e, conseqüentemente, baixa reatividade. Os complexos estão, desta forma, menos sujeitos a sofrer reações secundárias com biomoléculas, que são a principal causa dos efeitos colaterais da terapia com drogas à base de platina.⁴ Além disso, a estabilidade de tais complexos em meio ácido faz com que sejam capazes de resistir às condições do trato gastrointestinal, viabilizando a administração oral. Em geral, a inércia química dos complexos de platina(IV) aumenta a probabilidade de que a droga chegue intacta ao interior das células.⁵

Acredita-se que os complexos de platina(IV) manifestem sua atividade citotóxica após serem reduzidos a análogos de platina(II) com a remoção dos ligantes axiais.⁶⁻¹² Se isso realmente é verdadeiro, há uma relação aparente entre os potenciais de redução dos complexos de platina(IV) e a citotoxicidade exibida por eles.

A busca pelo desenvolvimento de drogas de platina administráveis oralmente visa a melhoria da qualidade de vida do paciente.⁵ A modificação dos ligantes axiais dos complexos de platina(IV) pode alterar o perfil farmacológico da droga pela mudança de sua hidrossolubilidade e do quão rapidamente o átomo de platina é reduzido do estado de oxidação +4 para +2.⁶

Diversos complexos de platina(IV) têm sido submetidos a testes clínicos.^{1,13} Um dos exemplos mais notáveis é o complexo denominado JM-216 que apresenta grupos acetato nas posições axiais e que gerou grande expectativa por poder vir a ser administrado oralmente. Nos últimos anos tem havido um renovado interesse pelo desenvolvimento deste tipo de complexo como agentes antitumorais.^{14,15}

Exemplos mais recentes incluem complexos de Pt(IV) com ligantes carboxilatos de cadeia carbônica longa, que apresentam citotoxicidade excepcionalmente alta.¹⁶

Nosso grupo de pesquisa já descreveu a preparação e a caracterização de uma série de complexos de platina(II) contendo como ligantes derivados *N*-alquilados e *N*-benzilados da 1,2-etanodiamina e da 1,3-propanodiamina.¹⁷⁻²⁰ No presente artigo, reporta-se a síntese de complexos de platina(IV) com derivados *N*-benzilados da 1,3-propanodiamina contendo hidroxilas, cloretos e acetatos nas posições axiais, visando a obtenção de compostos de platina com potencial atividade antineoplásica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As sínteses dos compostos aqui reportados podem ser visualizadas nos Esquemas 1 e 2. Os ligantes **1**, **2** e **3**, derivados da 1,3-propanodiamina, foram preparados conforme metodologia descrita previamente.¹⁹

Os complexos de platina(IV) com hidroxilas axiais foram obtidos em duas etapas. Inicialmente foram preparados os complexos de platina(II) (compostos **4**, **5** e **6**), de acordo com procedimento descrito previamente na literatura.²⁰ Estes foram posteriormente oxidados com solução de H₂O₂ a 30%, a 50 °C, fornecendo em 54-84% de rendimento os respectivos complexos de platina(IV) com os ligantes hidroxila nas posições axiais (compostos **7**, **8** e **9**).

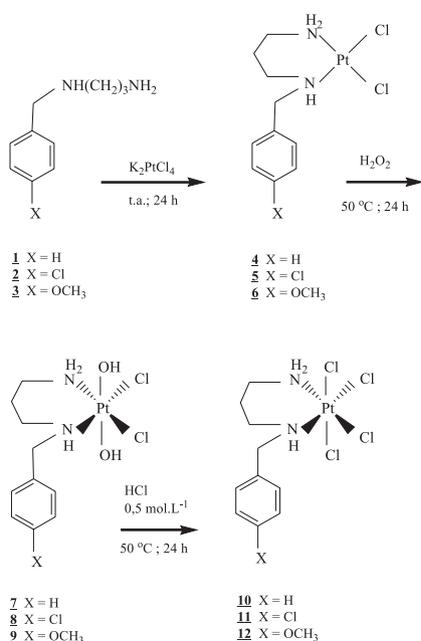
Os complexos de platina(IV) contendo ligantes cloro nas posições axiais (compostos **10**, **11** e **12**) foram sintetizados em 55-77% de rendimento pelo tratamento dos respectivos complexos hidroxilados com solução de HCl 0,5 mol/L a 50 °C.

O complexo de platina(IV) com grupos acetato nas posições axiais (composto **13**) foi obtido em 56% de rendimento pelo tratamento do complexo hidroxilado **8** com anidrido acético a 50 °C.

A caracterização dos complexos preparados foi feita por técnicas usuais de análise como espectroscopia na região do IV, RMN de ¹H, de ¹³C e de ¹⁹⁵Pt e, também, por análise elementar.

A Figura 1 mostra os espectros de IV dos complexos **5**, **8** e **11**. A diferença mais notável nos espectros de infravermelho dos complexos de platina(IV) com hidroxilas nas posições axiais em relação aos espectros dos análogos de platina(II) é o surgimento de

*e-mail: ana.fontes@ufjf.edu.br



Esquema 1. Síntese dos complexos de platina (IV) com ligantes hidroxila e cloro

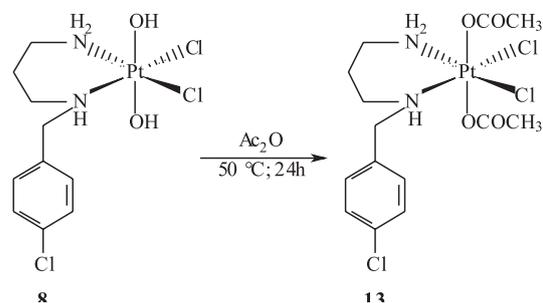
banda intensa na região de 3500 cm⁻¹, que corresponde à deformação axial da ligação O-H. Para estes complexos, esta banda se apresenta larga e desdobrada, o que é um comportamento típico no caso de espécies poli-hidroxiladas. As bandas referentes à deformação angular das ligações Pt-O-H também aparecem nos referidos espectros em frequências em torno de 950 cm⁻¹, apresentando-se como bandas finas e de média intensidade. Além disso, pode-se observar nesses complexos bandas referentes aos estiramentos das ligações Pt-N, Pt-O e Pt-Cl, em aproximadamente 580, 530 e 330 cm⁻¹, respectivamente. Foram observadas ainda outras absorções correspondentes ao ligante, que permaneceram praticamente inalteradas em relação aos espectros dos complexos de partida.

Nos espectros de infravermelho dos complexos contendo cloretos (compostos **10**, **11** e **12**) observa-se o desaparecimento das bandas referentes aos estiramentos das ligações O-H e Pt-O, evidenciando a substituição dos ligantes axiais. Outra modificação significativa nesses espectros foi o aumento da intensidade da absorção correspondente ao estiramento da ligação Pt-Cl em relação aos espectros dos complexos de partida. Outras absorções referentes ao ligante orgânico não sofreram alterações significativas.

Observa-se no espectro de infravermelho do complexo de platina(IV) **13** o aparecimento de uma banda forte em torno de 1600 cm⁻¹, correspondente ao estiramento assimétrico da ligação C=O, e outras duas bandas em torno de 1290 e 1360 cm⁻¹ referentes ao estiramento simétrico da ligação C-O, além do desaparecimento das bandas relativas ao estiramento e deformação da ligação O-H presente no material de partida **8**. A absorção referente à ligação Pt-O teve uma discreta diminuição de intensidade e também se deslocou ligeiramente para menor número de onda, corroborando o fato do acetato ser um ligante mais fraco do que a hidroxila.

O espectro de RMN de ¹H do complexo **8** revela dois sinais em δ 3,80 e 4,22, referentes aos hidrogênios do grupo metilênico ligado ao anel fenila. Os sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos aparecem em δ 7,35 e 7,43. Os sinais referentes aos grupos $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, CH_2NH_2 e CH_2NH podem ser observados como multipletos em δ 1,62 e δ 2,59. Observam-se, ainda, dois sinais em δ 5,05 e δ 6,05 atribuídos aos hidrogênios dos grupos NH_2 e NH .

Para os complexos **10** e **11**, o espectro de RMN de ¹H revela dois sinais na região entre δ 3,83 e 4,52, referentes aos hidrogênios do



Esquema 2. Síntese do complexo de platina (IV) com ligantes acetato

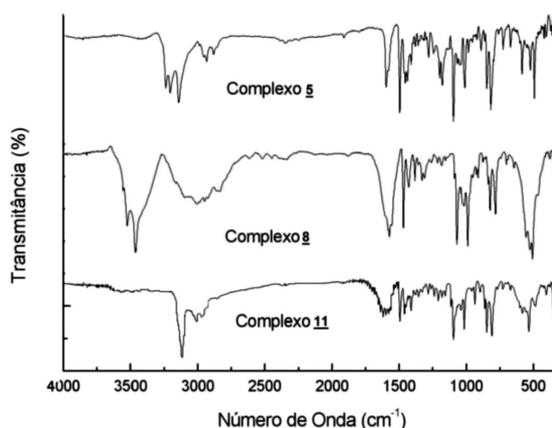


Figura 1. Espectros de IV dos complexos **5**, **8** e **11**

grupo metilênico ligado ao anel fenila. Os sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos aparecem na região entre δ 7,31 e 7,43. Os sinais referentes aos grupos $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, CH_2NH_2 e CH_2NH aparecem como multipletos, respectivamente, nas regiões entre δ 1,81-1,82; 2,15-2,19 e 2,70-2,73. Observa-se, ainda, um sinal na região entre δ 6,86-6,89 atribuído aos hidrogênios dos grupos NH_2 e NH .

No espectro de RMN de ¹H do complexo **13** observam-se dois sinais em δ 3,74 e 4,45, referentes aos hidrogênios do grupo metilênico ligado ao anel fenila. Os sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos aparecem em δ 7,46 e δ 7,47. Os sinais referentes aos grupos $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2NH_2 e CH_2NH aparecem como multipletos, respectivamente, em δ 1,73 e 2,44. Observam-se, ainda, dois sinais em δ 1,90 e 1,96 referentes aos grupos acetato.

Nos espectros de RMN de ¹³C observam-se quatro sinais na região entre δ 23,1 e 56,7, referentes aos carbonos metilênicos. Os sinais correspondentes aos carbonos aromáticos aparecem na região entre δ 128,3 e 133,7. Para o complexo **13** observam-se, ainda, os sinais referentes aos carbonos dos grupos metila em δ 23,0 e 23,3 e os sinais correspondentes aos carbonos carbonílicos em δ 179,9. Segundo Lee e colaboradores,²¹ os dois sinais diferentes referentes aos grupos metila estão relacionados à presença de um ligante diaminado assimétrico ligado de maneira bidentada.

Os complexos foram caracterizados também por RMN de ¹⁹⁵Pt. A presença de um único sinal no espectro indica a presença de apenas uma espécie de platina. O valor de deslocamento químico depende da natureza dos ligantes na esfera de coordenação e do estado de oxidação da platina, sendo que, em geral, os complexos de platina(IV) apresentam sinal em campo mais baixo do que os respectivos complexos de platina(II). Nos espectros de RMN de ¹⁹⁵Pt dos complexos **7** e **8** observa-se o sinal em torno de δ +900. Para o complexo **13**, no qual a platina também apresenta em sua esfera de coordenação dois ligantes nitrogenados, dois cloretos e dois grupos acetato, o sinal passa a ser observado em δ +1218. Estes dados estão de acordo com o esperado para esses tipos de complexo.^{5,22,23} Para os

complexos **10**, **11** e **12**, nos quais a platina apresenta em sua esfera de coordenação dois átomos de nitrogênio e quatro cloretos, os sinais aparecem na região de δ -110, estando também de acordo com dados previamente publicados.²⁴

Todos os complexos de platina(IV) sintetizados foram submetidos à análise elementar, obtendo-se resultados satisfatórios, de acordo com as fórmulas moleculares propostas.

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimentos experimentais gerais

Os reagentes e solventes foram utilizados sem tratamento e prévia purificação.

As determinações de análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos compostos obtidos foram realizadas na central analítica do Instituto de Química/USP.

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos num espectrofotômetro Bomem FT IR MB-102, na região de 4000 a 300 cm^{-1} em pastilhas de KBr previamente dessecado em mufla a 500 °C, no DQ/UFJF.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos dissolvendo-se os complexos em DMSO- d_6 , sendo os espectros registrados nos espectrofotômetros Bruker dos laboratórios Laremar/UFMG (200 e 400 MHz para os espectros de RMN de ^1H , 50 e 100 MHz para os espectros de RMN de ^{13}C e 86 MHz para os espectros de RMN de ^{195}Pt) e DQ/UFJF (300 MHz para os espectros de RMN de ^1H , 75 MHz para os espectros de RMN de ^{13}C e 64 MHz para os espectros de RMN de ^{195}Pt). Os deslocamentos químicos foram expressos em δ (ppm).

Os pontos de fusão e decomposição foram determinados em um aparelho digital MQAPF-Microquímica, no DQ/UFJF.

Procedimentos sintéticos

Os ligantes *N*-benzilados derivados da 1,3-propanodiamina e seus respectivos complexos de platina(II) foram preparados de acordo com os métodos descritos previamente na literatura por nosso grupo de pesquisa.^{19,20}

Preparação dos complexos de platina(IV) com derivados *N*-benzilados da 1,3-propanodiamina com hidroxilas nas posições axiais

Em um balão, sob proteção da luz e agitação a 50 °C, foi feita uma suspensão com 1 mmol do respectivo complexo de platina(II) (430, 465 e 460 mg dos complexos **4**, **5** e **6**, respectivamente) em 5 mL de água. Adicionou-se em seguida, durante 2 h, 5 mL de solução de H_2O_2 a 30%. Após este período, o aquecimento foi desligado e a reação permaneceu em agitação por 24 h. O sólido amarelo obtido foi filtrado sob pressão reduzida e lavado com água. Os complexos **7**, **8** e **9** foram obtidos com rendimentos de 84% (0,84 mmol; 390 mg), 78% (0,78 mmol; 389 mg) e 54% (0,54 mmol; 267 mg), respectivamente.

7 F. d.: 204,3-230,2 °C. IV (KBr, cm^{-1}) ν_{max} : 3553, 3489, 2978, 2856, 1617, 1450, 1333, 1019, 945, 862, 750, 700, 554, 517, 331. RMN de ^{195}Pt (DMSO- d_6) δ +960,2. Anal. calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{Pt}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 24,01; H, 4,43; N, 5,60; encontrado: C, 23,07; H, 3,66; N, 5,28.

8 F. d.: 201,5-204,4 °C. IV (KBr, cm^{-1}) ν_{max} : 3550, 3490, 3031, 2975, 1598, 1492, 1408, 1352, 1094, 1018, 850, 809, 581, 533, 335. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,62 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,59 (m, 4H,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 4,22; 3,80 (m, 2H, CH_2Ph); 5,05 (sl, 2H, NH_2); 6,05 (sl, 1H, NH); 7,33; 7,43 (2d, 4H, Ph, $J_{2,3}=8,5$ Hz). RMN de ^{195}Pt (DMSO- d_6) δ +871,1. Anal. calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_3\text{Pt}$: C, 24,08; H, 3,44; N, 5,62; encontrado: C, 24,15; H, 2,99; N, 4,83.

9 F. d.: 203,9-210,1 °C. IV (KBr, cm^{-1}) ν_{max} : 3490, 3135, 1609, 1513, 1460, 1305, 1254, 1178, 1114, 1178, 1031, 818, 582, 543, 333. Anal. calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}_2\text{Pt}$: C, 26,73; H, 4,08; N, 5,67; encontrado: C, 26,73; H, 3,52; N, 5,68.

Preparação dos complexos de platina(IV) com derivados *N*-benzilados da 1,3-propanodiamina com cloretos nas posições axiais

Em um balão, sob proteção da luz e agitação a 50 °C, foi feita uma suspensão com 1 mmol dos complexos (464, 499 e 494 mg dos complexos **7**, **8** e **9**, respectivamente) em 5 mL de água. Adicionou-se, em seguida, durante 2 h, 5 mL de solução de HCl a 0,5 mol/L. Após este período o aquecimento foi desligado e a reação permaneceu em agitação por 24 h. O sólido amarelo obtido foi filtrado sob pressão reduzida e lavado com água. Os complexos **10**, **11** e **12** foram obtidos com rendimentos de 77% (0,77 mmol; 386 mg), 74% (0,74 mmol; 397 mg) e 55% (0,55 mmol; 293 mg), respectivamente.

10 F. f.: 216,5-222,2 °C. IV (KBr, cm^{-1}) ν_{max} : 3418, 3220, 3189, 3030, 1612, 1456, 1185, 1042, 942, 857, 755, 707, 628, 515, 341. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,82 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,19 (m, 2H, CH_2NH_2); 2,73 (m, 2H, CH_2NH); 3,87; 4,52 (m, 2H, CH_2Ph , $J_{7,7}=14,5$ Hz); 6,89 (sl, 3H, NH e NH_2); 7,31; 7,32 (m, 4H, Ph, $J_{2,3}=4,7$ Hz). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ 23,1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 38,7 (CH_2NH_2); 44,4 (CH_2NH); 56,7 (CH_2Ph); 128,4; 128,6; 130,9; 133,7 (Ph). RMN de ^{195}Pt (DMSO- d_6) δ -108,0. Anal. calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Cl}_4\text{Pt}$: C, 23,95; H, 3,19; N, 5,59; encontrado: C, 24,10; H, 3,42; N, 5,37.

11 F. f.: 188,1-190,3 °C. IV (KBr, cm^{-1}) ν_{max} : 3487, 3190, 1619, 1492, 1410, 1350, 1206, 1092, 1016, 937, 847, 810, 534, 484, 335. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,81 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,15 (m, 2H, CH_2NH_2); 2,70 (m, 2H, CH_2NH); 3,83; 4,43 (m, 2H, CH_2Ph , $J_{7,7}=14,6$ Hz); 6,85 (sl, 3H, NH e NH_2); 7,36; 7,45 (m, 4H, Ph, $J_{2,3}=8,3$ Hz). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ 23,7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 38,9 (CH_2NH_2); 44,5 (CH_2NH); 55,9 (CH_2Ph); 128,3; 132,5; 132,9; 133,4 (Ph). RMN de ^{195}Pt (DMSO- d_6) δ -114,0. Anal. calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Cl}_5\text{Pt}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 21,01; H, 3,35; N, 4,90; encontrado: C, 20,59; H, 3,01; N, 4,57.

12 F. d.: 179,8-195,8 °C. IV (KBr, cm^{-1}) ν_{max} : 3422, 3190, 1932, 1610, 1513, 1457, 1304, 1362, 1253, 1180, 1032, 821, 767, 555, 335. RMN de ^{195}Pt (DMSO- d_6) δ -114,1. Anal. calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ON}_2\text{Cl}_4\text{Pt}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 23,28; H, 3,87; N, 4,94; encontrado: C, 23,02; H, 3,28; N, 4,31.

Preparação do complexo de platina(IV) com o ligante *N*-(*p*-clorobenzil)-1,3-propanodiamina e acetatos nas posições axiais

Em um balão, sob proteção da luz e agitação a 50 °C, foi feita uma suspensão com 1 mmol (499 mg) do complexo **8** em 5,8 mL de anidrido acético. A reação permaneceu em agitação por 24 h. Após este período, o sólido em suspensão foi filtrado sob pressão reduzida e lavado com éter etílico. Após adição de éter etílico à água-mãe e repouso na geladeira a 5 °C durante 24 h, obteve-se uma quantidade adicional do complexo **13**, com 56% de rendimento (0,56 mmol; 326 mg).

13 F. d.: 201,7-207,2 °C. IV (KBr, cm^{-1}) ν_{max} : 3221, 2998, 2953, 1632, 1496, 1357, 1290, 1094, 931, 842, 709, 563, 522, 452, 342.

RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) δ 1,73 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,90; 1,96 (2s, 6H, OCOCH_3); 2,44 (m, 4H, CH_2N); 3,74; 4,45 (m, 2H, CH_2Ph , $J_{7,7} = 13,5$ Hz); 7,46 (m, 4H, Ph). RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$) δ 23,0; 23,3 (CH_3); 24,4; 38,6, 46,4, 53,3 (CH_2); 128,9; 131,5; 133,3; 133,4 (Ph); 179,9 (C=O). RMN de ^{195}Pt ($\text{DMSO-}d_6$) δ +1218,8. Anal. calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}_3\text{Pt}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 27,15; H, 4,04; N, 4,53; encontrado: C, 26,58; H, 3,41; N, 4,98.

CONCLUSÕES

Foi descrita a síntese de novos complexos de platina(IV) possuindo como ligantes diaminados derivados *N*-benzilados da 1,3-propanodiamina e, como ligantes axiais, os íons hidroxila, cloreto ou acetato. Os complexos com ligantes hidroxilo foram obtidos por oxidação dos respectivos compostos de platina(II), preparados previamente por nosso grupo de pesquisa. Os demais complexos descritos foram preparados por sucessivas reações de substituição dos ligantes. Os procedimentos experimentais utilizados revelaram-se simples e eficientes e os produtos almejados foram obtidos com rendimentos satisfatórios. Os complexos foram devidamente caracterizados por diferentes técnicas de análise e são potenciais agentes antitumorais.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudo (B. A. Faria), ao CNPq e à Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- Hall, M. D.; Hambley, T. W.; *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 232, 49.
- Wheate, N. J.; Collins, J. G.; *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 241, 133.
- Rosenberg, B.; van Camp, L.; Krigas, T.; *Nature* **1965**, 205, 698.
- Hambley, T. W.; Battle, A. R.; Deacon, G. B.; Lawrenz, E. T.; Fallon, G. D.; Gatehouse, B. M.; Webster, L. K.; Rainone, S.; *J. Inorg. Biochem.* **1999**, 77, 3.
- Pérez, J. M.; Kelland, L. R.; Montero, E. I.; Boxall, F. E.; Furtés, M. A.; Alonso, C.; Ranninger, C. N.; *Mol. Pharmacol.* **2003**, 63, 933.
- Dolman, R. C.; Deacon, G. B.; Hambley, T. W.; *J. Inorg. Biochem.* **2002**, 88, 260.
- Talman, E. G.; Bruning, W.; Reedijk, J.; Spek, A. L.; Veldman, N.; *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 854.
- Hall, M. D.; Amjadi, S.; Zhang, M.; Beale, P. J.; Hambley, T. W.; *J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 1614.
- Choi, S.; Filotto, C.; Bisanze, M.; Delaney, S.; Lagasee, D.; Whitworth, J. L.; Jusko, A.; Li, C.; Wood, N. A.; Willingham, J.; Schwenker, A.; Spaulding, K.; *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 2500.
- Lippert, B.; *G. Chim. It.* **1988**, 118, 153.
- Dijt, F. J.; Canters, G. W.; den Hartog, J. H. J.; Marcelis, A. T. M.; Reedijk, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3644.
- Bodenner, D. L.; Dedon, P. C.; Keng, P. C.; Borch, R. F.; *Cancer Res.* **1986**, 46, 2745.
- Fontes, A. P. S.; de Almeida, S. G.; Nader, L. A.; *Quim. Nova* **1997**, 20, 398.
- Hall, M. D.; Mellor, H. R.; Callaghan, R.; Hambley, T. W.; *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 3403.
- Davies, M. S.; Hall, M. D.; Berners-Price, S. J.; Hambley, T. W.; *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 7673.
- Reithofer, M. R.; Schwarzinger, A.; Valiahd, S.M.; Galanski, M.; Jakupc, M. A.; Keppler, B. K.; *J. Inorg. Biochem.* **2008**, 102, 2072.
- de Almeida, M. V.; César, E. T.; Fontes, A. P. S.; Felício, E. C. A.; Gero, M. R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, 11, 154.
- de Almeida, M. V.; César, E. T.; Fontes, A. P. S.; Silva, H.; Berg, R. N.; Saraiva, M. F.; Guerra, W.; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, 28, 295.
- de Almeida, M. V.; César, E. T.; Fontes, A. P. S.; Felício, E. C. A.; Berg, R. N.; *Ciência & Engenharia* **2001**, 10, 7.
- de Almeida, M. V.; César, E. T.; Fontes, A. P. S.; Felício, E. C. A.; Berg, R. N.; Filho, J. D. S.; *Molecules* **2002**, 7, 405.
- Lee, Y. A.; Kang, S. W.; Park, J. Y.; Jung, O. S.; *J. Mol. Struct.* **2003**, 659, 132.
- Khokhar, A. R.; Deng, Y.; Kido, Y.; Siddik, Z. H.; *J. Inorg. Biochem.* **1993**, 50, 79.
- Khan, S. R. A.; Huang, S.; Shamsuddin, S.; Inutsuka, S.; Whitmire, K. H.; Siddik, Z. H.; Khokhar, A. R.; *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 515.
- Brandon, R. J.; Dabrowiak, J. C.; *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 861.