



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

INVESTIGAÇÃO ESTRUTURAL E BIOLÓGICA DE NOVOS COMPLEXOS DE OURO,  
PALÁDIO, PLATINA E NÍQUEL COM TIOSSEMICARBAZONAS

**CAROLANE DE MACÊDO ALMEIDA**

ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2021



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

INVESTIGAÇÃO ESTRUTURAL E BIOLÓGICA DE NOVOS COMPLEXOS DE OURO,  
PALÁDIO, PLATINA E NÍQUEL COM TIOSSEMICARBAZONAS

Tese de doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Química, na área de concentração de Química Inorgânica, da Universidade de Brasília (DF), como requisito parcial para a obtenção do grau de **DOUTORA EM QUÍMICA**.

**CAROLANE DE MACÊDO ALMEIDA**

ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2021

*Dedico este trabalho à minha preciosa filha do coração, Isabele Kayame, que faz eu me sentir a cientista mais incrível do mundo. Ela é a minha alegria nos dias tristes, força nos dias de fraqueza e paz nos dias turbulentos.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, por me permitir vivenciar tantas vitórias, por ser quem eu sou e por tudo aquilo que ele tem me permitido viver.

A minha querida amiga e orientadora, Professora Claudia Cristina Gatto, por me aceitar no laboratório, mesmo eu reprovando a sua disciplina. Por ter sido tão compreensível quando a minha vida estava do avesso. Pelas longas conversas, conselhos, ensinamentos e paciência. Evoluí muito como estudante, pesquisadora e pessoa com ela. Obrigado por tanto e por tudo.

Aos meus queridos parceiros de laboratório, ao qual tive o prazer de conhecer durante esses 10 anos. Obrigada pelas risadas, comidas e aprendizagem juntos. Em especial ao Eduardo e ao Carlos, pela amizade, suporte, carinho e confiança, e ao Pedrito e Franfram por tornarem a minha vida muito mais leve e feliz. A amizade de vocês é algo grandioso que levarei para a vida toda.

A todos os técnicos da CAIQ – UnB pela colaboração e análises realizadas.

À minha mãe, tios e avós, Eronilda, Carlos, Éria, Maria Raimunda e Manoel, respectivamente, por todo o suporte e educação a que me foi concedido, pelos ensinamentos e oportunidades. Sou muito grata a Deus por ter tido vocês. Saudades eternas vó Raimunda e vô “Manel”, amo muito vocês. Sei que estão aí de cima torcendo por mim e felizes com as minhas conquistas.

Aos meus irmãos, Keven, Carlos e Luciano pelo companheirismo, carinho e cuidado comigo.

Ao meu marido, Helio Escaleira, por ter sido o meu maior ponto de apoio durante toda essa trajetória. Obrigada por abraçar os meus sonhos, ouvir os meus lamentos e me permitir navegar com segurança no desconhecido. Eu te amo.

A minha pequena Isabele por enxergar sempre o melhor de mim e por me incentivar sempre a ser quem eu sou. É um prazer grandioso cuidar de você, acompanhar cada nova descoberta sua, te ver crescer e tornar essa menina forte, inteligente, que se importa tanto.

Aos meus sogros, Luciane e Carlos, por todo o apoio e carinho. Não tenho palavras para agradecer tudo o que já fizeram por mim. O incentivo de vocês foi e sempre será muito importante para mim. Sou muito feliz por fazer parte da família Escaleira.

A todos os amigos que a vida me deu e que se fazem presente em minha vida.

Amo todos vocês.

*“Para a alma não ficar sedentária, corra riscos”*

Zack Magiezi

## RESUMO

Compostos que possuem metais coordenados a agentes complexantes e que apresentam perfil farmacológico, como as tiossemicarbazonas, se tornaram de grande interesse para a medicina e são, atualmente, protagonistas no tratamento de diversas doenças, inclusive tumorais. Visando a formação de novos complexos metálicos que apresentem possível atividade biológica, o presente trabalho se encontra centrado na síntese e caracterização estrutural e biológica de novos compostos contendo metais de transição coordenados a quatro diferentes tiossemicarbazonas: 2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazona (**HL**<sup>1</sup>), 2-acetilpiridina-N(4)-ciclohexiltiossemicarbazona (**HL**<sup>2</sup>), 2-acetil-tiofeno-N(4)-metiltiossemicarbazona (**HL**<sup>3</sup>) e bis-ciclohexiltiossemicarbazona (**H<sub>2</sub>L**<sup>4</sup>). Utilizou-se nas complexações os centros metálicos Pt(II), Pd(II), Ni(II) e Au(III), para favorecer a geometria quadrada, a mesma observada nos principais fármacos utilizados atualmente. Ao todo, onze compostos inéditos, sendo um ligante e dez complexos metálicos, foram caracterizados por difração de raios X de monocristal e, quando possível, à outras técnicas de caracterização, tais como, análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho e do UV-Vis, espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H. Os resultados obtidos corroboraram com as estruturas observadas pela difração de raios X de monocristal, no qual, a coordenação ocorreu, no caso dos compostos derivados de **HL**<sup>1</sup> e **HL**<sup>2</sup>, pelos átomos *NNS*. Os complexos derivados de **HL**<sup>3</sup> coordenaram de forma organometálica com um átomo de carbono do anel tiofeno que foi rotacionado para favorecer a coordenação metal-carbono. Já os complexos derivados de **H<sub>2</sub>L**<sup>4</sup> coordenaram apenas pelos átomos *NS* da tiossemicarbazona. Mapas de densidades foram gerados pela análise da Superfície de Hirshfeld a fim de melhor identificar as interações presentes nos compostos. A atividade biológica foi testada para os complexos derivados de **HL**<sup>1</sup>, **HL**<sup>3</sup> e **H<sub>2</sub>L**<sup>4</sup> onde todos os compostos estudados se mostraram ativos frente às células cancerígenas de mama, MCF-7, com destaque para o complexo de níquel que se apresentou seletivo frente as células estudadas e também para o organometálico de ouro e o agente complexante **H<sub>2</sub>L**<sup>4</sup>. Os compostos **HL**<sup>3</sup>, **H<sub>2</sub>L**<sup>4</sup> e seus respectivos derivados apresentaram significativo potencial de apoptose de células MCF-7.

**Palavras-chaves:** Tiossemicarbazonas, complexos metálicos, difração de raios X, superfície de Hirshfeld, atividade biológica.

## ABSTRACT

Compounds that have metals coordinated with ligands that have a pharmacological profile, such as thiosemicarbazones, have become of great interest to medicine and are currently protagonists in the treatment of various diseases, including tumors. Aiming at the formation of new metal complexes that present possible biological activity, the present work focuses on the synthesis and crystallographic, structural, and biological characterization of new compounds containing transition metals coordinated with 3 different types of thiosemicarbazones: 2-acetylpyridine-N(4)-phenylthiosemicarbazone (**HL**<sup>1</sup>), 2-acetyl-pyridine-N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone (**HL**<sup>2</sup>), 2-acetyl-thiophene-N(4)-methylthiosemicarbazone (**HL**<sup>3</sup>) and bis-cyclohexylthiosemicarbazone (**H<sub>2</sub>L**<sup>4</sup>). The metallic centers used were Pt(II), Pd(II), Ni(II) and Au(III), to favor the planar square geometry observed in the main drugs used actually. Nine novel metal complexes were obtained, which were first submitted to single-crystal X-ray diffraction analysis for crystallographic characterization and then, when possible, many spectroscopic techniques such as elemental analysis, spectroscopy in the region of the infrared, and UV-Vis, mass spectrometry, and <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance. The results of the analyses corroborate the structures observed by single-crystal X-ray diffraction in which, in the case of compounds derived from **HL**<sup>1</sup> and **HL**<sup>2</sup>, the coordination occurred by the *NNS* atoms. The complexes derived from **HL**<sup>3</sup> coordinated organometallic in a carbon of the thiophene ring that was rotated to promote the coordination of metal-carbon. The complexes derived from **H<sub>2</sub>L**<sup>4</sup> are coordinated only by the *NS* atoms of thiosemicarbazone. Density maps were generated by the analysis of the Hirshfeld Surface to better identify the interactions present in the compounds. The biological activity was tested only for the **HL**<sup>1</sup>, **HL**<sup>3</sup> e **H<sub>2</sub>L**<sup>4</sup>-derived complexes, where all the studied compounds were active against the MCF-7 breast cancer cells, especially the nickel complex that presented selective and also for the gold organometallic and the **H<sub>2</sub>L**<sup>4</sup> complexing agent. **HL**<sup>3</sup>, **H<sub>2</sub>L**<sup>4</sup>, and their respective derivatives showed significant potential for apoptosis of MCF-7 cells.

**Keywords:** Thiosemicarbazones, metal complex, X-Ray diffraction, Hirshfeld surface.

# SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	vii
<b>ABSTRACT</b> .....	viii
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	xiii
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	xix
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES</b> .....	xxi
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>1.1. Tiossemicarbazonas</b> .....	3
<b>1.2. Complexos de Ouro(III) com Tiossemicarbazonas</b> .....	9
<b>1.3. Complexos do Grupo 10 com Tiossemicarbazonas</b> .....	12
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	17
<b>3. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	19
<b>3.1. Materiais e Métodos</b> .....	20
<b>3.1.1. Reagentes e Solventes</b> .....	20
<b>3.1.2. Difração de Raios X por Monocristal</b> .....	20
As principais informações acerca dos dados da coleta de intensidades e refinamento das estruturas cristalinas de todos os compostos estão contidas nas Tabelas A1, A2, A3 e A4 presentes no Apêndice.....	21
<b>3.1.3. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (IV)</b> .....	21
<b>3.1.4. Análise Elementar (CHN)</b> .....	21
<b>3.1.5. Ponto de Fusão (p.f.)</b> .....	21
<b>3.1.6. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de <sup>1</sup>H)</b> .....	22
<b>3.1.7. Espectroscopia de Absorção no Uv-vis</b> .....	22
<b>3.1.8. Espectrometria de Massas</b> .....	22
<b>3.1.9. Análise Biológica</b> .....	24
<b>3.2. Síntese dos agentes complexantes</b> .....	26

3.2.1. Síntese do agente complexante 2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazona (HL <sup>1</sup> ).....	27
3.2.2. Síntese do agente complexante 2-acetilpiridina-N(4)-ciclohexiltiossemicarbazona (HL <sup>2</sup> ).....	27
3.2.3. Síntese do agente complexante 2-acetiltiofeno-N(4)-metiltiossemicarbazona (HL <sup>3</sup> ).....	28
3.2.4. Síntese do agente complexante bis-ciclohexiltiossemicarbazona (H <sub>2</sub> L <sup>4</sup> ).....	28
3.3. Síntese dos Reagentes de Ouro .....	28
3.4. Síntese dos Complexos derivados de HL <sup>1</sup> .....	29
3.4.1. Síntese do composto (2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazonato)cloreto níquel(II) (1).....	29
3.4.2. Síntese do composto (2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazonato)cloreto paládio(II) (2).....	29
3.4.3. Síntese do composto cloreto de (2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazonato)trifenilfosfinaplatina(II) metanol monosolvato (3) .....	30
3.5. Síntese dos Complexos derivados de HL <sup>2</sup> .....	30
3.5.1. Síntese do composto dicloretoaurato(I) de (2-acetilpiridina-N(4)-ciclohexiltiossemicarbazona)cloretoouro(III) (4) .....	30
3.5.2. Síntese do composto dibrometoaurato(I) de (2-acetilpiridina-N(4)-ciclohexiltiossemicarbazona)brometoouro(III) (5).....	30
3.5.3. Síntese do composto (2-acetilpiridina-N(4)-ciclohexiltiossemicarbazonato) cloretopaládio(II) (6).....	31
3.6. Síntese dos Complexos derivados de HL <sup>3</sup> .....	31
3.6.1. Síntese do composto (2-acetiltiofeno-N(4)-metiltiossemicarbazonato) cloretoouro(III) (7).....	31
3.6.2. Síntese do composto (2-acetiltiofeno-N(4)-metiltiossemicarbazonato) trifenilfosfina cloreto platina(II) (8) .....	31
3.7. Síntese dos Complexos derivados de H <sub>2</sub> L <sup>4</sup> .....	32
3.7.1. Síntese do composto bis-(ciclohexiltiossemicarbazonato)cloreto trifenilfosfina platina(II) (9).....	32

3.7.2. Síntese do composto bis(ciclohexiltiossemicarbazonato)cloretotrifenilarsina paládio(II) (10) .....	32
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>33</b>
<b>4.1. Caracterização dos compostos derivados da 2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazona (HL<sup>1</sup>).....</b>	<b>34</b>
4.1.1. Ponto de fusão, rendimento e análise elementar para HL <sup>1</sup> , (1), (2) e (3).....	35
4.1.2. Caracterização estrutural dos complexos (1) e (2) .....	36
4.1.3. Caracterização estrutural do complexo (3).....	39
4.1.4. Avaliação da Superfície de Hirshfeld para os complexos (1), (2) e (3) .....	43
4.1.5. Avaliação dos espectros de infravermelho (FT-IR) para HL <sup>1</sup> , (1), (2) e (3). 47	
4.1.6. Avaliação dos espectros de absorção na região do Ultravioleta-visível (UV-Vis) para HL <sup>1</sup> , (1), (2) e (3) .....	49
4.1.7. Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H (RMN) para HL <sup>1</sup> , (1), (2) e (3).....	51
4.1.8. Espectrometria de massas para HL <sup>1</sup> , (1), (2) e (3).....	51
4.1.9. Avaliação da atividade antitumoral para HL <sup>1</sup> , (1), (2) e (3) .....	57
<b>4.2. Compostos derivados da 2-acetilpiridina-N(4)-ciclohexiltiossemicarbazona (HL<sup>2</sup>) 59</b>	
4.2.1. Ponto de fusão, rendimento e análise elementar para HL <sup>2</sup> , (4), (5) e (6).....	60
4.2.2. Caracterização estrutural dos complexos (4) e (5) .....	61
4.2.3. Caracterização estrutural do complexo (6).....	65
4.2.4. Avaliação da Superfície de Hirshfeld para os compostos de (4) e (6) .....	67
4.2.5. Avaliação dos espectros de infravermelho (FT-IR) para HL <sup>2</sup> , (4), (5) e (6). 70	
4.2.6. Avaliação dos espectros obtidos na região do Ultravioleta-visível (UV-Vis) para HL <sup>2</sup> , (4), (5) e (6).....	72
4.2.7. Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H (RMN) para HL <sup>2</sup> , (4), (5) e (6).....	73
<b>4.3. Compostos derivados da 2-acetiltiofeno-N(4)-metiltiossemicarbazona (HL<sup>3</sup>) 76</b>	
4.3.1. Ponto de fusão, rendimento e análise elementar para HL <sup>3</sup> , (7) e (8) .....	77
4.3.2. Caracterização estrutural do composto HL <sup>3</sup> .....	78

4.3.3.	Caracterização estrutural dos complexos (7) e (8) .....	80
4.3.4.	Avaliação da Superfície de Hirshfeld para HL <sup>3</sup> , (7) e (8) .....	85
4.3.5.	Avaliação dos espectros de infravermelho (FT-IR) para HL <sup>3</sup> , (7) e (8).....	89
4.3.6.	Avaliação dos espectros obtidos na região do Ultravioleta-visível (UV-Vis) para HL <sup>3</sup> , (7) e (8).....	90
4.3.7.	Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H (RMN) para HL <sup>3</sup> , (7) e (8) .....	91
4.3.8.	Espectrometria de Massas para HL <sup>3</sup> .....	93
4.3.9.	Avaliação da Atividade Antitumoral para HL <sup>3</sup> , (7) e (8).....	95
4.4.	Compostos derivados da Bis-ciclohexil-N(2)-tiossemicarbazona (H <sub>2</sub> L <sup>4</sup> ) ..	99
4.4.1.	Ponto de fusão, rendimento e análise elementar para H <sub>2</sub> L <sup>4</sup> , (9) e (10) .....	99
4.4.2.	Caracterização estrutural dos complexos (9) e (10) .....	100
4.4.4.	Avaliação dos espectros de infravermelho (FT-IR) para H <sub>2</sub> L <sup>4</sup> , (9) e (10) ..	107
4.4.5.	Avaliação dos espectros obtidos na região do Ultravioleta-visível (UV-Vis) para H <sub>2</sub> L <sup>4</sup> , (9) e (10) .....	108
4.4.6.	Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H (RMN) para H <sub>2</sub> L <sup>4</sup> , (9) e (10).....	110
4.4.7.	Avaliação da Atividade Antitumoral para H <sub>2</sub> L <sup>4</sup> , (9) e (10).....	112
5.	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....	116
6.	REFERÊNCIAS .....	120
6.	REFERÊNCIAS .....	121
	APÊNDICE .....	128
	APÊNDICE I: TABELAS COM PRINCIPAIS DADOS DA COLETA DE INTENSIDADES E DO REFINAMENTO DAS ESTRUTURAS CRISTALINAS	129
	APÊNDICE II: IMAGENS ESPECTROSCÓPICAS DO INFRAVERMELHO ...	133
	APÊNDICE III: IMAGENS ESPECTROSCÓPICAS OBTIDAS A PARTIR DA ESPECTROSCOPIA DE MASSAS .....	138
	APÊNDICE IV: ARTIGO PUBLICADO .....	141

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Compostos derivados da platina utilizados como fármacos no tratamento de câncer.....	3
<b>Figura 2.</b> Estrutural geral de uma tiossemicarbazona com as suas respectivas formas tautoméricas.....	4
<b>Figura 3.</b> Representação geral das tiossemicarbazonas derivadas da 2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazona (adaptada da fonte[18]).....	5
<b>Figura 4.</b> Compostos derivados da izoniazida (1-5) e da pirazinamida (6-9). Figura adaptada da fonte[19]. .....	7
<b>Figura 5.</b> Representação dos complexos de ouro(III) e suas respectivas substituições na tiossemicarbazona. A nomenclatura dos complexos segue a sua respectiva substituição. Adaptado da fonte.[24].....	10
<b>Figura 6.</b> Representação da forma catiônica de 4-CF <sub>3</sub> com elipsóides térmicos em um nível de probabilidade de 50%. O íon cloreto foi omitido da estrutura por questões de clareza. ....	11
<b>Figura 7.</b> Representação da estrutura molecular dos complexos de Pd(II) e Pt(II) . As elipsóides térmicos se encontram com nível de 50% de probabilidade. Adaptado da fonte.[40] .....	14
<b>Figura 8.</b> Estrutura molecular dos complexos de Ni(II) e Pd(II) com 4-chloro-5-metil-salilaldeidotiossemicarbazona. Elipsóides térmicos com 50% de probabilidade. O íon cloreto e a molécula de etanol do complexo de Ni(II) foram omitidas por questões de clareza. Adaptada da fonte.[45].....	16
<b>Figura 9.</b> Representação molecular de <b>(1)</b> (esquerda) e <b>(2)</b> (direita) com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 50%.....	37
<b>Figura 10.</b> Projeção das ligações hidrogênio intermoleculares observadas para <b>(1)</b> e <b>(2)</b> . .....	39
<b>Figura 11.</b> Projeção do conteúdo da cela unitária de <b>(1)</b> e <b>(2)</b> no plano cristalográfico ab e diagrama para o grupo espacial P-1 extraído da International Tables for Crystallography[63].....	39
<b>Figura 12.</b> Representação da estrutura molecular de <b>(3)</b> com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 50%. Interações intermoleculares representadas pelas linhas pontilhadas. ....	40

<b>Figura 13.</b> Projeção do conteúdo da cela unitária de <b>(3)</b> no plano cristalográfico ab e diagrama para o grupo espacial P-1 extraído da International Tables for Crystallography[63].	42
<b>Figura 14.</b> Representação das ligações de hidrogênio intermoleculares e interações do tipo $\pi \cdots \pi$ stacking (representadas por linhas pontilhadas) em <b>(3)</b> .	43
<b>Figura 15.</b> Superfície de Hirshfeld nas funções $d_{\text{norm}}$ para <b>(1)</b> , <b>(2)</b> e <b>(3)</b> .	44
<b>Figura 16.</b> Superfície de Hirshfeld na função shape index para os complexos <b>(1)</b> , <b>(2)</b> e <b>(3)</b> .	45
<b>Figura 17.</b> Gráficos de impressão digital (fingerplots) total e das principais interações do complexo <b>(1)</b> .	45
<b>Figura 18.</b> Gráficos de impressão digital (fingerplots) total e das principais interações do complexo <b>(2)</b> .	46
<b>Figura 19.</b> Gráficos de impressão digital (fingerplots) total e das principais interações do complexo <b>(3)</b> .	46
<b>Figura 20.</b> Espectros de absorção na região do UV-vis de <b>HL<sup>1</sup></b> , <b>(1)</b> , <b>(2)</b> e <b>(3)</b> , em MeOH (esquerda) e em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (direita).	50
<b>Figura 21.</b> Espectro ESI(+)-MS/MS para <b>HL<sup>1</sup></b> .	52
<b>Figura 22.</b> Espectro ESI(+)-MS/MS para <b>(1)</b> .	52
<b>Figura 23.</b> Espectro ESI(+)-MS/MS para <b>(2)</b> .	53
<b>Figura 24.</b> Espectro ESI(+)-MS/MS para <b>(3)</b> .	53
<b>Figura 25.</b> Efeito de <b>HL<sup>1</sup></b> e seus respectivos complexos <b>(1-3)</b> na viabilidade de células MCF-7 e PBMC. As células foram tratadas com diferentes inserções e após 24 horas de tratamento a viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio colorimétrico MTT. Os dados representam a média de três experimentos independentes $\pm$ SD. Os asteriscos (*) representam o controle e a significância estatística indicada pelos asteriscos representando valores $p < 0,05$ .	57
<b>Figura 26.</b> Representação molecular de <b>(4)</b> (esquerda) e <b>(5)</b> (direita) com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 50%.	62
<b>Figura 27.</b> Projeção do conteúdo da cela unitária de <b>(4)</b> no plano cristalográfico ac e diagrama para o grupo espacial Pc extraído da International Tables for Crystallography[63].	64
<b>Figura 28.</b> Representação molecular de <b>(6)</b> com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.	65

<b>Figura 29.</b> Projeção do conteúdo da cela unitária de <b>(6)</b> no plano cristalográfico ab e diagrama para o grupo espacial P-1 extraído da International Tables for Crystallography[63].	67
<b>Figura 30.</b> Superfície de Hirshfeld nas funções $d_{\text{norm}}$ para <b>(4)</b> .	68
<b>Figura 31.</b> Superfície de Hirshfeld nas funções $d_{\text{norm}}$ para <b>(6)</b> .	68
<b>Figura 32.</b> Superfície de Hirshfeld na função Curvedness para <b>(4)</b> .	69
<b>Figura 33.</b> Superfície de Hirshfeld na função Curvedness para <b>(6)</b> .	69
<b>Figura 34.</b> Gráficos de impressão digital (fingerplots) total e das principais interações do complexo <b>(4)</b> .	70
<b>Figura 35.</b> Gráficos de impressão digital (fingerplots) total e das principais interações do complexo <b>(6)</b> .	70
<b>Figura 36.</b> Espectro de absorção na região do UV-Vis de <b>HL<sup>2</sup></b> , <b>(4)</b> , <b>(5)</b> e <b>(6)</b> em DMF.	72
<b>Figura 37.</b> Espectros de RMN de <sup>1</sup> H de <b>HL<sup>2</sup></b> .	74
<b>Figura 38.</b> Espectros de RMN de <sup>1</sup> H de <b>(4)</b> .	74
<b>Figura 39.</b> Espectros de RMN de <sup>1</sup> H de <b>(5)</b> .	74
<b>Figura 40.</b> Espectros de RMN de <sup>1</sup> H de <b>(6)</b> .	74
<b>Figura 41.</b> Representação molecular de <b>HL<sup>3</sup></b> com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 50%.	78
<b>Figura 42.</b> Projeção da cela unitária de <b>HL<sup>3</sup></b> no plano cristalográfico ab e diagrama para o grupo espacial Pbcn da International Tables for Crystallography[63].	80
<b>Figura 43.</b> Representação molecular de <b>(7)</b> e <b>(8)</b> com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 50%.	81
<b>Figura 44.</b> Arranjo unidimensional segundo o eixo cristalográfico b da cadeia formada por ligações de hidrogênio intermoleculares para o composto <b>(7)</b> . Interações representadas por linhas pontilhadas.	83
<b>Figura 45.</b> Projeção da cela unitária de <b>(7)</b> no plano cristalográfico ab e diagrama para o grupo espacial P2 <sub>1</sub> /n da International Tables for Crystallography[63].	84
<b>Figura 46.</b> Projeção da cela unitária de <b>(8)</b> no plano cristalográfico ab e diagrama para o grupo espacial P-1 da International Tables for Crystallography[63].	85
<b>Figura 47.</b> Superfície de Hirshfeld nas funções $d_{\text{norm}}$ para <b>HL<sup>3</sup></b> , <b>(7)</b> e <b>(8)</b> .	86
<b>Figura 48.</b> Mapa gerado para a superfície de Hirshfeld utilizando o método shape index para o complexo <b>(7)</b> .	87

<b>Figura 49.</b> Gráficos de impressão digital (fingerplots) total e das principais interações de <b>HL<sup>3</sup></b> .....	88
<b>Figura 50.</b> Gráficos de impressão digital (fingerplots) total e das principais interações do complexo <b>(7)</b> .....	88
<b>Figura 51.</b> Gráficos de impressão digital (fingerplots) total e das principais interações do complexo <b>(8)</b> .....	89
<b>Figura 52.</b> Espectros de absorção de <b>HL<sup>3</sup></b> , <b>(7)</b> e <b>(8)</b> em MeOH. ....	91
<b>Figura 53.</b> Espectros de RMN de <sup>1</sup> H de <b>HL<sup>3</sup></b> . ....	92
<b>Figura 54.</b> Espectros de RMN de <sup>1</sup> H de <b>(7)</b> .....	92
<b>Figura 55.</b> Espectros de RMN de <sup>1</sup> H de <b>(8)</b> .....	92
<b>Figura 56.</b> Espectro ESI(+)-MS/MS para <b>HL<sup>3</sup></b> .....	94
<b>Figura 57.</b> Efeito de <b>HL<sup>3</sup></b> e seus respectivos complexos <b>(7-8)</b> , além de seus respectivos reagentes metálicos de partida, [Hpy][AuCl <sub>4</sub> ] e [PtCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], na viabilidade de células MCF-7. As células foram tratadas com diferentes inserções e após 24 horas de tratamento a viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio colorimétrico MTT. Os dados representam a média de três experimentos independentes ± SD. ....	95
<b>Figura 58.</b> Índices de apoptose e necrose (média ± dp; N = 3) de células de câncer de mama humano MCF-7 tratadas com composto <b>HL<sup>3</sup></b> , <b>(7)</b> , <b>(8)</b> , [HPy][AuCl <sub>4</sub> ] e [PtCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]. As células foram coradas com anexinV / PI (propídio 1-iodo) e o tipo de morte foi determinado por citometria de fluxo. A apoptose total é representada pela porcentagem dos quadrantes superior direito (Q3- Anexin +/PI+) e inferior direito (Q2- Anexin +/PI -). O quadrante superior esquerdo (Q4- Anexina - / PI +) é a porcentagem de necrose e o quadrante inferior esquerdo (Q1- Anexina -/PI-) corresponde às células viáveis.....	97
<b>Figura 59.</b> Representação molecular de <b>(9)</b> e <b>(10)</b> com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%. ....	102
<b>Figura 60.</b> Projeção da cela unitária de <b>(9)</b> no plano cristalográfico ac e diagrama para o grupo espacial P2 <sub>1</sub> /n da International Tables for Crystallography[63]. ....	104
<b>Figura 61.</b> Projeção da cela unitária de <b>(10)</b> no plano cristalográfico ac e diagrama para o grupo espacial P2 <sub>1</sub> /n da International Tables for Crystallography.[63] .....	104
<b>Figura 62.</b> Mapa gerado para a Superfície de Hirshfeld utilizando a função d <sub>norm</sub> para <b>(9)</b> e <b>(10)</b> .....	105
<b>Figura 63.</b> Gráficos de impressão digital (fingerplots) total e das principais interações de <b>(9)</b> . ....	106

<b>Figura 64.</b> Gráficos de impressão digital (fingerlots) total e das principais interações de (10). .....	107
<b>Figura 65.</b> Espectro de absorção da região do UV-Vis para $\mathbf{H_2L^4}$ , (9) e (10) em DMF. ....	109
<b>Figura 66.</b> Espectros de RMN de $^1\text{H}$ de $\mathbf{H_2L^4}$ .....	110
<b>Figura 67.</b> Espectros de RMN de $^1\text{H}$ de (9).....	111
<b>Figura 68.</b> Espectros de RMN de $^1\text{H}$ de (10).....	111
<b>Figura 69.</b> Efeito de $\mathbf{H_2L^4}$ e seus respectivos complexos (7-8), além de seus respectivos reagentes metálicos de partida, $[\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ e $[\text{PdCl}_2(\text{AsPh}_3)_2]$ , a viabilidade de células MCF-7. As células foram tratadas com diferentes inserções e após 24 horas de tratamento a viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio colorimétrico MTT. Os dados representam a média de três experimentos independentes $\pm$ SD. ....	112
<b>Figura 70.</b> Índices de apoptose e necrose (média $\pm$ dp; N = 3) de células de câncer de mama humano MCF-7 tratadas com composto $\mathbf{H_2L^4}$ , (9), (10), e $[\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ . As células foram coradas com anexinV / PI (propídio 1-iodo) e o tipo de morte foi determinado por citometria de fluxo. A apoptose total é representada pela porcentagem dos quadrantes superior direito (Q3- Anexin +/PI+) e inferior direito (Q2- Anexin +/PI -). O quadrante superior esquerdo (Q4- Anexina -/PI+) é a porcentagem de necrose e o quadrante inferior esquerdo (Q1-Anexina-/PI-) corresponde às células viáveis.....	114

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Mecanismo de formação de uma base de Schiff por catálise ácida, no qual os grupos R podem ser diferentes substituintes como aril, alquil, acil, hidrogênio, amina, etc. ....	26
<b>Esquema 2.</b> Esquema reacional da obtenção dos agentes complexantes <b>HL<sup>1</sup></b> e de seus complexos metálicos ( <b>1-3</b> ).....	35
<b>Esquema 3.</b> Reações de fragmentação relacionadas ao espectro ESI(+)-MS/MS de <b>HL<sup>1</sup></b> . Os valores relativos de entalpia ( $\Delta H$ ) e energia de Gibbs ( $\Delta G$ ) estão em kcal.mol <sup>-1</sup> ... 55	55
<b>Esquema 4.</b> Reações de fragmentação relacionadas ao espectro ESI(+)-MS/MS de ( <b>1-3</b> ). Os valores relativos de entalpia ( $\Delta H$ ) e energia de Gibbs ( $\Delta G$ ) estão em kcal.mol <sup>-1</sup> . ....	56
<b>Esquema 5.</b> Esquema reacional da obtenção dos agentes complexantes <b>HL<sup>2</sup></b> e de seus complexos metálicos ( <b>4-6</b> ).....	60
<b>Esquema 6.</b> Esquema reacional da obtenção dos agentes complexantes <b>HL<sup>3</sup></b> e de seus complexos metálicos ( <b>7 e 8</b> ). ....	76
<b>Esquema 7.</b> Esquema reacional da obtenção dos agentes complexantes <b>H<sub>2</sub>L<sup>4</sup></b> e de seus complexos metálicos ( <b>9 e 10</b> ). ....	99

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Efeitos da citotoxicidade dos compostos <b>1-7</b> contra células de glioma maligno e avaliação de atividade hemolítica.[18] .....	6
<b>Tabela 2.</b> Atividade citotóxica ( $IC_{50} \mu g.mL^{-1}$ ) de <b>2</b> e <b>3</b> contra <i>Leishmania Braziliens</i> em comparação com a glucantime, e atividade citotóxica ( $IC_{50} \mu M$ ) contra células tumorais de glioblastoma multiforme (SF-295), de ovário (OVCAR-8), adenocarcinoma de cólon (HCT-116) e leucemia mielóide (HL-60) em comparação com a dexorubicina.[19].....	8
<b>Tabela 3.</b> Ponto de Fusão, análise elementar (CHN) e rendimento dos compostos <b>HL<sup>1</sup></b> , <b>(1)</b> , <b>(2)</b> e <b>(3)</b> . .....	36
<b>Tabela 4.</b> Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para <b>(1)</b> e <b>(2)</b> , sendo M = Ni e Pd, respectivamente. ....	38
<b>Tabela 5.</b> Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para <b>(3)</b> .....	41
<b>Tabela 6.</b> Números de onda (em $cm^{-1}$ ) dos modos normais de vibração selecionados para os compostos <b>HL<sup>1</sup></b> , <b>(1)</b> , <b>(2)</b> e <b>(3)</b> .....	48
<b>Tabela 7.</b> Massa monoisotópica base para os espectros ESI(+)-MS dos compostos. ...	51
<b>Tabela 8.</b> A atividade citotóxica do forbol-12-miristato-13-acetato (PMA) e dos compostos <b>HL<sup>1</sup></b> , <b>(1-3)</b> são apresentados como a concentração de inibição que causa uma diminuição de 50% no crescimento celular ( $IC_{50}$ ), em $\mu M$ (95% CI), tratado por 24 horas em concentrações o intervalo de 0,2 a 200 e o índice de seletividade (SI) contra células de câncer de mama (MCF-7) e células normais (PBMC). (Média $\pm$ erro padrão da média). .....	59
<b>Tabela 9.</b> Ponto de Fusão, análise elementar (CHN) e rendimento dos compostos <b>HL<sup>2</sup></b> , <b>(4)</b> , <b>(5)</b> e <b>(6)</b> . .....	61
<b>Tabela 10.</b> Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para <b>(4)</b> e <b>(5)</b> . ....	63
<b>Tabela 11.</b> Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para <b>(6)</b> .....	66
<b>Tabela 12.</b> Números de onda (em $cm^{-1}$ ) dos modos normais de vibração selecionados para os compostos <b>HL<sup>2</sup></b> , <b>(4)</b> , <b>(5)</b> e <b>(6)</b> .....	71
<b>Tabela 13.</b> Ponto de Fusão, análise elementar (CHN) e rendimento dos compostos <b>HL<sup>3</sup></b> , <b>(7)</b> e <b>(8)</b> . .....	77
<b>Tabela 14.</b> Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para <b>HL<sup>3</sup></b> . ....	79
<b>Tabela 15.</b> Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para <b>(7)</b> e <b>(8)</b> , sendo M = Au(III) e Pt(II), respectivamente. ....	82

<b>Tabela 16.</b> Números de onda (em $\text{cm}^{-1}$ ) dos modos normais de vibração selecionados para os compostos <b>HL<sup>3</sup></b> , (7) e (8). .....	89
<b>Tabela 17.</b> A atividade citotóxica dos compostos <b>HL<sup>3</sup></b> , (7), (8), [Hpy][AuCl <sub>4</sub> ] e [PtCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] são apresentados como a concentração de inibição que causa uma diminuição de 50% no crescimento celular (IC <sub>50</sub> ), em $\mu\text{M}$ (95% CI), tratado por 24 horas em concentrações com intervalo de 0,2 a 200 contra células de câncer de mama (MCF-7) (média $\pm$ erro padrão da média).....	96
<b>Tabela 18.</b> Frequências de apoptose e necrose (média $\pm$ dp; N = 3) de células de câncer de mama humano MCF-7 tratadas com diferentes compostos.....	98
<b>Tabela 19.</b> Ponto de Fusão, análise elementar (CHN) e rendimento dos compostos <b>H<sub>2</sub>L<sup>4</sup></b> e (9).....	100
<b>Tabela 20.</b> Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos ( $^{\circ}$ ) para (9) e (10), sendo M = Pt(II) e Pd(II) respectivamente. ....	103
<b>Tabela 21.</b> Números de onda (em $\text{cm}^{-1}$ ) dos modos normais de vibração selecionados para os compostos <b>H<sub>2</sub>L<sup>4</sup></b> , (9) e (10). .....	107
<b>Tabela 22.</b> A atividade citotóxica dos compostos <b>H<sub>2</sub>L<sup>4</sup></b> , (9), (10), [PtCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] e [PdCl <sub>2</sub> (AsPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] são apresentados como a concentração de inibição que causa uma diminuição de 50% no crescimento celular (IC <sub>50</sub> ), em $\mu\text{M}$ (95% CI), tratado por 24 horas em concentrações com intervalo de 0,2 a 200 contra células de câncer de mama (MCF-7) (média $\pm$ erro padrão da média).....	113
<b>Tabela 23.</b> Frequência de apoptose e necrose (média $\pm$ dp; N = 3) de células de câncer de mama humano MCF-7 tratadas com diferentes compostos.....	115

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

4-CF3	Cloridrato de ((dietilcarbamoitol)(4-trifluormetil)benzamida-4,4-dimetiltiossemicarbazona) ((dimetilaminometil)fenil) ouro(III)
A2780	Célula cancerígena de ovário
A2780 CisR	Célula cancerígena de ovário
A549	Célula cancerígena de pulmão
ATCC	American Type Culture Collection (Coleo de cultura do tipo americana)
[AuBr(L <sup>2</sup> )] [AuBr <sub>2</sub> ]	Dibrometoaurato(I) de (2-acetilpiridina-N(4)-ciclohexiltiossemicarbazona)brometoouro(III)
[AuCl(L <sup>2</sup> )] [AuCl <sub>2</sub> ]	Dicloretoaurato(I) de (2-acetilpiridina-N(4)-ciclohexiltiossemicarbazona)cloretoouro(III)
[AuCl(L <sup>3</sup> )]	(2-acetiltiofeno-N(4)-metiltiosseicarbazonato)cloreto ouro(III)
[Au(damp)Cl <sub>2</sub> ]	Diclorido[2-(dimetilaminometil)phenyl-C <sup>1</sup> ,N]ouro(III)
BHA	Hidroxianisol butilado
BHT	Butilado hidroxi-tolueno
CHN	Análise Elementar de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio
DAPI	4,6-diamidino-2-fenilindol
DNA	cido desoxirribonucleico
DMSO	Dimetilsufóxido
FDA	Food and Drug Administration
HCT-116	Adenocarcinoma de cólon
HepG2	Célula cancerígena de fígado
HL <sup>1</sup>	2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazona
HL <sup>2</sup>	2-acetilpiridina-N(4)-ciclohexiltiossemicarbazona
HL <sup>3</sup>	2-acetiltiofeno-N(4)-metiltiossemicarbazona

H <sub>2</sub> L <sup>4</sup>	Bis-ciclohexiltiossemicarbazona
HL-60	Célula cancerígena característica de leucemia mielóide
[HPy][AuBr <sub>4</sub> ]	Tetrabromoaurato(III) de piridina
[HPy][AuCl <sub>4</sub> ]	Tetracloroaurato(III) de piridina
IC50	Média (50%) de inibição de um composto
IS	Índice de seletividade
MCF-7	Célula cancerígena de mama
MeOH	Metanol
MTT	Método colorimétrico
NCI-H460	Célula cancerígena de câncer de pulmão
[NiCl(L <sup>1</sup> )]	(2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazonato) cloretoníquel(II)
OVCAR-8	Célula cancerígena de ovário
p53	Proteína
PBMC	Célula mononuclear do sangue periférico
[PdCl(L <sup>1</sup> )]	(2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazonato) cloretopaládio(II)
[PdCl(L <sup>2</sup> )]	(2-acetilpiridina-N(4)-ciclohexiltiossemicarbazonato) cloretopaládio(II)
[PdCl(HL <sup>3</sup> )]	(2-acetiltiofeno-N(4)-metiltiossemicarbazonato) cloretopaládio(II)
p.f.	Ponto de fusão
PMA	Forbol-12-miristato 13-acetato
[PtCl(L <sup>3</sup> )]	(2-acetiotiofeno-N(4)-metiotiossemicarbazonato) cloretoplatina(II)
[PtPPh <sub>3</sub> (L <sup>1</sup> )]Cl.2MeOH	Cloreto de (2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazonato) trifenilfosfinaplatina(II) metanol monosolvato
RPMI 1640	Meio de crescimento de cultura de células
RT2	Célula de glioma de rato

SF-295	Célula de glioblastoma multiforme
SH	Superfície de Hirshfeld
SI	Índice de seletividade
T-47D	Célula de câncer de mama
T98	Célula de glioma humano
U87	Célula de glioblastoma primário celular investigado no câncer cerebral

# **1. INTRODUÇÃO**

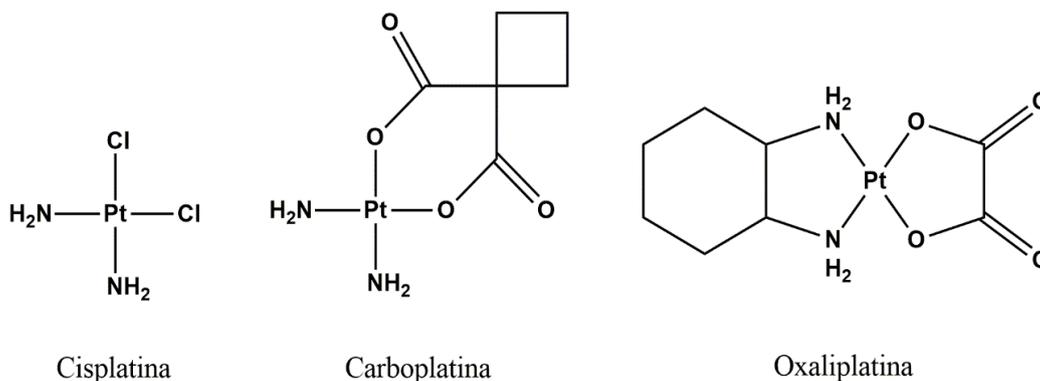
## **1. INTRODUÇÃO**

O surgimento de novas doenças e o crescente número de casos de câncer ao redor do mundo tem preocupado não apenas a comunidade científica como também toda a população.<sup>1</sup> Estima-se que pelo menos uma em cada três pessoas desenvolverá algum tipo de câncer ao longo da vida e, uma das principais dificuldades encontradas para o tratamento da doença está na disponibilidade de medicamentos e efeitos colaterais associados.<sup>2</sup>

A utilização do composto comercialmente conhecido como cisplatina (Figura 1), um dos primeiros quimioterápicos que foi muito utilizado para o tratamento do câncer,<sup>3</sup> tornou a química bioinorgânica uma área de grande interesse no tratamento de enfermidades. Graças a ela, podemos entender melhor o funcionamento dos íons metálicos e seus complexos nos organismos biológicos. A investigação da atividade antiproliferativa da cisplatina contra células cancerígenas, por exemplo, levou a identificação de uma ligação covalente da platina com o DNA das células malignas provocando uma torção da dupla fita e assim interrompendo a sua multiplicação.<sup>4</sup> A partir de então, compostos metálicos com propriedades similares, principalmente os isoeletrônicos e isoestruturais a Pt(II), como os compostos de Ni(II), Pd(II) e Au(III), passaram a ser amplamente investigados com esta finalidade, embora poucos destes tenham sido aprovados até então pela FDA (Food and Drug Administration) no tratamento de câncer.<sup>5-6</sup>

A importância que os metais de transição vêm demonstrando no tratamento de diversas doenças está também ligada a forma de coordenação destes com ligantes denominados bioativos, que os torna ainda mais promissores. Como exemplos, pode-se citar três complexos de platina: a cisplatina, a carboplatina e a oxaliplatina, que estão representados na Figura 1. Na cisplatina, o centro metálico está coordenado com 2 cloretos e 2 aminas na posição cis. A carboplatina é formada pela coordenação do átomo de platina ao ligante dicarboxilato bidentado e 2 aminas também na posição cis. A oxaliplatina possui o metal coordenado ao ligante 1,2-diaminociclohexano e também a um ligante oxalato, ambos de forma bidentada.<sup>7</sup> Comparando a cisplatina com a carboplatina, observa-se um ligante mais volumoso com possibilidade de ressonância e maior estabilidade, gerando assim, um fármaco de meia-vida maior, espectro de atividade similar ao da cisplatina mas com uma toxicidade menor. Já a oxaliplatina, apresentou um

perfil de ação diferente da observada para a carboplatina e para a cisplatina sendo utilizada para o tratamento de câncer colorretal, sem apresentar a nefrotoxicidade e ototoxicidade encontradas nas demais. Vários estudos têm demonstrado, inclusive, que a coordenação com o metal aumenta ainda mais a atividade citotóxica dos agentes complexantes quando comparados com a sua forma livre.<sup>8-9</sup>



**Figura 1.** Compostos derivados da platina utilizados como fármacos no tratamento de câncer.

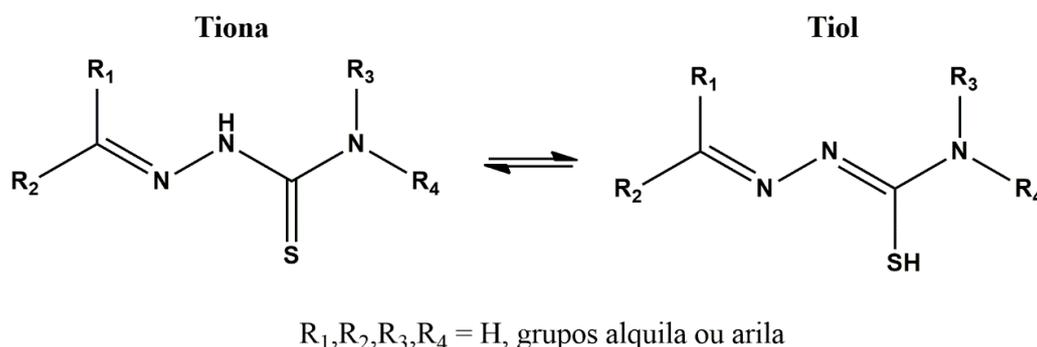
Inúmeras classes de ligantes vêm se destacando na comunidade científica por apresentarem amplo emprego farmacológico, tanto na sua forma livre como na sua forma coordenada.<sup>10-12</sup> As bases de Schiff são uma classe de ligantes orgânicos que vem demonstrando ser compostos de destaque para aplicação biológica. Elas se caracterizam por apresentar uma dupla ligação do tipo carbono-nitrogênio (C=N), no qual o átomo de nitrogênio se encontra ligado a um grupo arila ou aquila.<sup>13-14</sup>

Baseando-se na importância dos compostos metálicos associados à agentes complexantes, como as bases de Schiff, este trabalho apresenta um estudo contendo complexos metálicos inéditos envolvendo os metais ouro, paládio, platina e níquel coordenados com diferentes tiossemicarbazonas. As tiossemicarbazonas são bases de Schiff que possuem diferentes possibilidades de coordenação, devido a sua estrutura versátil. Nesse estudo, será enfatizado a síntese, análise estrutural e espectroscópica de novos compostos, caracterizados através da análise de difração de raios X de monocristal, espectroscopia na região do infravermelho, UV-Vis, ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H, espectrometria de massas, análise elementar (CHN) e testes biológicos.

### 1.1. Tiossemicarbazonas

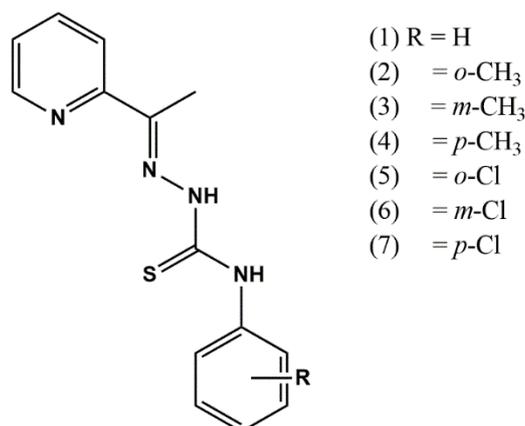
As tiossemicarbazonas, são bases de Schiff que possuem em sua estrutura geral átomos de nitrogênio e enxofre. Esses átomos possuem pares de elétrons disponíveis e

podem se coordenar, de acordo com a teoria de Pearson, a diferentes metais,. Dependendo da cetona ou aldeído utilizados na síntese da tiossemicarbazona, aumenta-se ainda mais a quantidade de átomos doadores de elétrons presentes em sua estrutura, possibilitando a coordenação de forma mono, bi ou polidentada.<sup>15-16</sup> As tiossemicarbazonas são sintetizadas através de reações de condensação entre uma tiossemicarbazida e uma cetona ou aldeído com bom rendimento.<sup>16-17</sup> A estrutura geral de uma tiossemicarbazona, assim como seus possíveis grupos substituintes e formas tautoméricas associadas, estão representadas na Figura 2.



**Figura 2.** Estrutural geral de uma tiossemicarbazona com as suas respectivas formas tautoméricas.

Estudos tem demonstrado a aplicabilidade e baixa toxicidade desses compostos, tal como, no trabalho apresentado por Lessa e colaboradores<sup>18</sup> que, no ano de 2010, publicaram um trabalho contendo diferentes tiossemicarbazonas derivadas do composto 2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazona. As estruturas das tiossemicarbazonas foram elucidadas através de difração de raios X de monocristal e submetidas a testes de citotoxicidade frente às células de glioma malignas. O agente complexante 2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazona é um dos compostos estudado neste trabalho. Glioma é um termo geral para um grupo de tumores das células responsáveis por proteger, nutrir e dar suporte aos neurônios. Os Gliomas malignos geralmente possuem alterações na proteína p53 e, por isso, o grupo optou por escolher duas linhas celulares de glioma contendo a proteína p53 contendo duas formas diferentes: as células RT2 (glioma de rato) que expressam a proteína p53 do tipo selvagem e as células T98 (glioma humano) expressando a proteína p53 do tipo mutante. A representação molecular das tiossemicarbazonas utilizadas por Lessa e colaboradores se encontra na Figura 3.



**Figura 3.** Representação geral das tiossemicarbazonas derivadas da 2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazona (adaptada da fonte<sup>18</sup>).

Ao avaliar as estruturas cristalinas obtidas neste estudo, observou-se que os comprimentos e ângulos de ligação das tiossemicarbazonas foram muito semelhantes. Três das quatro estruturas elucidadas pela análise de difração de raios X de monocristal cristalizaram com sistema cristalino monoclinico e todas adotaram a conformação *EE*.

A citotoxicidade desses compostos frente às células de glioma maligno foi realizada não apenas com a intenção de se verificar a morte celular, mas também a forma de atuação das tiossemicarbazonas nesse processo. Observou-se, por exemplo, que as tiossemicarbazonas estudadas geraram modificações fenotípicas (propriedades) nas células dos gliomas sendo observado a retração das expansões citoplasmáticas, levando a formação de células redondas, encolhimento celular e formação de bolhas. A indução da morte celular programada (apoptose) também foi referida, já que fragmentos de DNA foram detectados após exposição às tiossemicarbazonas e ao uso do corante 4,6-diamidino-2-fenilindol (DAPI). Os valores de IC<sub>50</sub> (concentração utilizada para matar 50% das células de glioma) se encontram listados na Tabela 1.

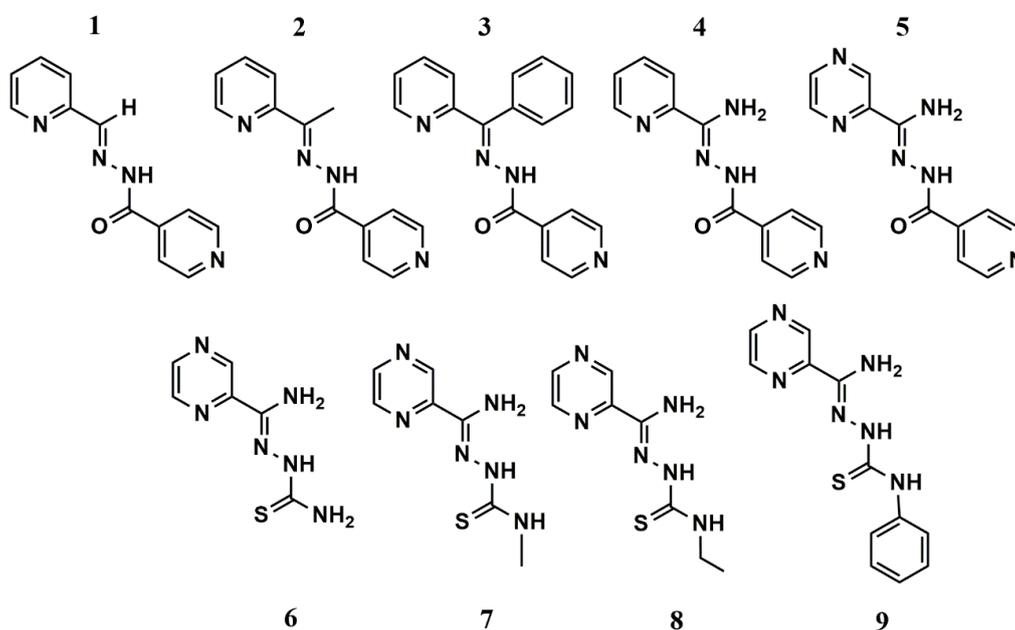
**Tabela 1.** Efeitos da citotoxicidade dos compostos **1-7** contra células de glioma maligno e avaliação de atividade hemolítica.<sup>18</sup>

Composto	IC50( $\mu\text{mol.L}^{-1}$ )		Atividade hemolítica ( $\text{mol.L}^{-1}$ )
	T98	RT2	
<b>1</b>	0,0068 $\pm$ 0,0008	0,0014 $\pm$ 0,0008	$>10^{-3}$
<b>2</b>	0,034 $\pm$ 0,003	0,014 $\pm$ 0,007	$>10^{-3}$
<b>3</b>	0,050 $\pm$ 0,018	0,024 $\pm$ 0,012	$>10^{-3}$
<b>4</b>	0,037 $\pm$ 0,003	0,017 $\pm$ 0,011	$>10^{-3}$
<b>5</b>	0,0011 $\pm$ 0,00096	0,0014 $\pm$ 0,0003	$>10^{-3}$
<b>6</b>	0,0010 $\pm$ 0,0004	0,009 $\pm$ 0,003	$>10^{-3}$
<b>7</b>	0,0059 $\pm$ 0,0008	0,0037 $\pm$ 0,0002	$>10^{-3}$
Cisplatina	17 $\pm$ 1	5 $\pm$ 3	$>10^{-3}$

De acordo com a Tabela 1, percebe-se que todas as tiossemicarbazonas estudadas por Lessa e colaboradores apresentaram uma expressiva citotoxicidade frente aos dois tipos de células de glioma testadas, com destaque para os compostos contendo cloreto como grupo substituinte. As concentrações em doses nano molares das tiossemicarbazonas foram um grande indicativo do potencial desses compostos como agentes quimioterápicos para o tratamento de tumores que envolva gliomas, e se mostraram mais efetivos do que a droga de referência utilizada, no caso, a cisplatina. Avaliando a atividade hemolítica destes compostos, as doses necessárias para matar 50% das células cancerígenas não são suficientes para provocar um processo de hemólise no organismo, atribuindo mais garantias e segurança em um futuro emprego desses compostos como fármacos.<sup>18</sup>

Amim e colaboradores,<sup>19</sup> apresentaram um estudo no ano de 2017, com diferentes tiossemicarbazonas e hidrazonas para o tratamento de doenças distintas. Os compostos orgânicos desse trabalho são derivados da isoniazida com cetonas ou aldeídos de modificação (1-5) e, diferentes tiossemicarbazonas derivadas da pirazinamida (6-9), conforme Figura 4. A isoniazida, assim como a pirazinamida, são moléculas já utilizadas

como fármacos no tratamento de tuberculose<sup>20</sup> e esse foi um dos critérios escolhidos pelos autores para o estudo da associação desses com outros compostos de promissor perfil farmacológico, como as tiossemicarbazonas.<sup>19</sup>



**Figura 4.** Compostos derivados da isoniazida (1-5) e da pirazinamida (6-9). Figura adaptada da fonte<sup>19</sup>.

Primeiramente, os compostos foram submetidos a avaliação de atividade antileishmaniose contra células de protozoários sem flagelo (amastigoto) de *leishmania Braziliensis*, e os resultados foram comparados com o composto glucantime, nome comercial do medicamento utilizado no tratamento de leishmaniose. A redução da infecção pelo tratamento com esses compostos apresentou um resultado surpreendente, com valores de  $IC_{50}$  ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) aproximadamente 60 vezes menor do que o glucantime para todos os compostos testados, incluindo a isoniazida e a pirazinamida. Os compostos de 1-5 foram ainda mais citotóxicos do que a isoniazida e, os compostos de 6-9, apresentaram citotoxicidade similar à apresentada pela pirazinamida. Ao avaliar a toxicidade dos compostos testados em macrófagos, observou-se que esses compostos eram seletivos às células amastigotas. Todos se mostraram seletivos, com destaque para os compostos 2 e 6, uma hidrazona e uma tiossemicarbazona, respectivamente. Os valores de  $IC_{50}$  (concentração mínima inibitória necessária para matar 50% das células), em  $\text{g.mL}^{-1}$ , determinado para a isoniazida, pirazinamida e os seus respectivos derivados, se encontram na Tabela 2.

**Tabela 2.** Atividade citotóxica ( $IC_{50}$   $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) de 2 e 3 contra *Leishmania Braziliensis* em comparação com a glucantime, e atividade citotóxica ( $IC_{50}$   $\mu\text{M}$ ) contra células tumorais de glioblastoma multiforme (SF-295), de ovário (OVCAR-8), adenocarcinoma de cólon (HCT-116) e leucemia mielóide (HL-60) em comparação com a dexorubicina.<sup>19</sup>

Compostos	<i>Leishmania braziliensis</i>	SF-295	OVCAR-8	HCT-116	HL-60
<b>Isoniazida</b>	2,33 $\pm$ 0,60	-	-	-	-
<b>1</b>	3,25 $\pm$ 0,79	-	-	-	-
<b>2</b>	4,01 $\pm$ 0,49	1,44 (1,13 to 1,83)	0,78 (0,72 to 0,88)	0,82 (0,66 to 1,01)	0,44 (0,04 to 0,49)
<b>3</b>	4,86 $\pm$ 2,55	1,53 (1,24 to 1,90)	0,81 (0,69 to 0,96)	0,90 (0,73 to 1,11)	0,42 (0,37 to 0,48)
<b>4</b>	3,54 $\pm$ 1,33	-	-	-	-
<b>5</b>	5,02 $\pm$ 0,67	-	-	-	-
<b>Pirazinamida</b>	4,11 $\pm$ 0,94	-	-	-	-
<b>6</b>	3,66 $\pm$ 1,63	-	-	-	-
<b>7</b>	2,25 $\pm$ 0,60	-	-	-	-
<b>8</b>	4,63 $\pm$ 3,29	-	-	-	-
<b>9</b>	5,13 $\pm$ 2,17	-	-	-	-
Glucantime	337 $\pm$ 94	-	-	-	-
Dexorubicina	-	0,42 (0,35 to 0,46)	0,49 (0,31 to 0,56)	0,23 (0,16 to 0,31)	0,04 (0,02 to 0,04)

A investigação da citotoxicidade desses compostos foi realizada empregando-se células tumorais do tipo glioblastoma multiforme (SF-295), ovário (OVCAR-98), adenocarcinoma de cólon (HCT-116) e leucemia mielóide (HL-60). Na primeira etapa da avaliação, percebeu-se que, as tiossemicarbazonas (compostos 6-9) não mostraram citotoxicidade necessária para submetê-las a determinação do  $IC_{50}$ . Das hidrazonas testadas, os compostos 2 e 3 apresentaram significativa citotoxicidade e foram submetidos

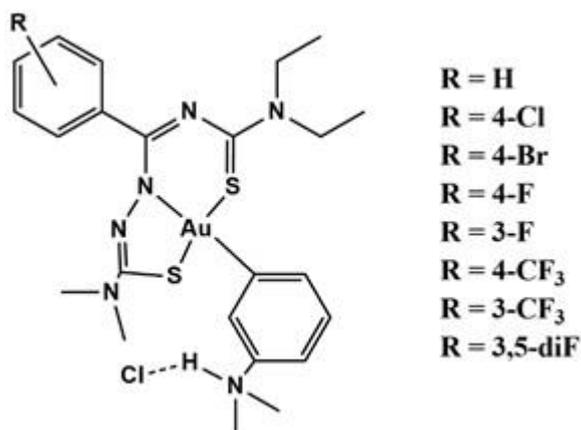
à determinação do IC<sub>50</sub> em µM, que pode ser verificado na Tabela 2. Os resultados foram comparados com os da dexorubicina, um quimioterápico comercial, que se mostrou ativo em menores concentrações do que os compostos 2 e 3. Apesar dos resultados citotóxicos frente às células tumorais não terem sido tão promissores, a atividade antileishmaniose de todos os compostos testados por Amin e colaboradores<sup>19</sup>, demonstra a importância e versatilidade das tiossemicarbazonas e hidrazonas.

De todos os compostos estudados por Amin e colaboradores, apenas o composto 1 e 8 tiveram suas estruturas cristalinas elucidadas pela análise de difração por raios X de monocristal. A estrutura do composto 1, que cristalizou com sistema cristalino triclinico e grupo espacial *P-1*, encontra-se protonada em que um átomo de hidrogênio está ligado ao átomo de nitrogênio piridínico do aldeído. Devido a isso, há a presença do contra-íon nitrato para o balanço de cargas, além de uma molécula de água como solvente de cristalização. Já o composto 8 acristalizou no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial *P2<sub>1</sub>/n*.<sup>19</sup>

## 1.2. Complexos de Ouro(III) com Tiossemicarbazonas

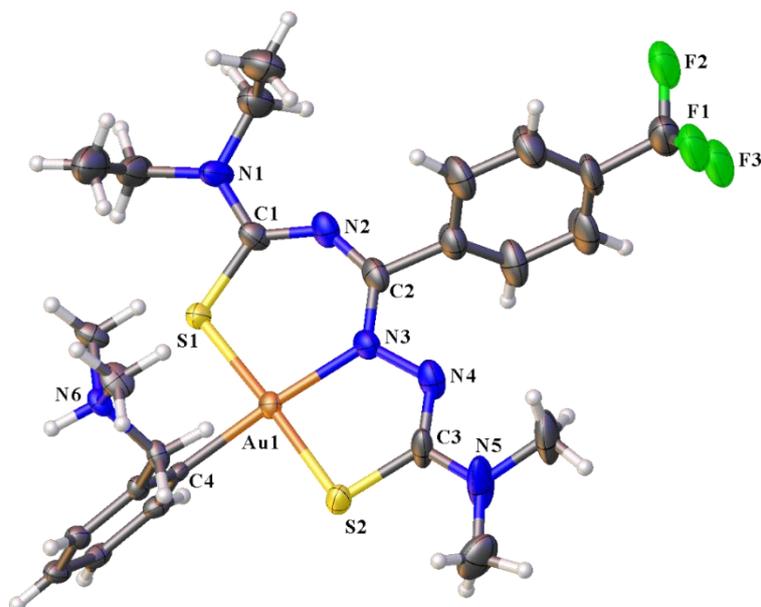
A química do ouro vem ganhando, a cada dia mais, destaque na pesquisa científica. Sua aplicação vai muito além da importância comercial que esse metal possui para a sociedade.<sup>21</sup> Compostos de ouro nos seus estados de oxidação +1 e +3 são responsáveis por inúmeros trabalhos envolvendo aplicação farmacológica, como por exemplo, antitumoral<sup>6, 22</sup>, antimalária<sup>23</sup> e antiparasitária<sup>24</sup>. Acredita-se que os complexos de ouro(III), com configuração d<sup>8</sup>, possam apresentar significativa atividade antitumoral pelo fato de serem isoeletrônicos e isoestruturais aos compostos de platina(II).<sup>25</sup>

De fato, vários complexos metálicos de ouro(III) estão sendo estudados, e os resultados apresentados por diversos autores têm sido muito promissores. É o caso do recente trabalho apresentado por Salsi e colaboradores<sup>24</sup>, que mostra a influência da halogenação de tiossemicarbazonas em complexos organometálicos de ouro(III). Sabendo da significativa ativação antiparasitária de tiossemicarbazonas por fluorinação, os autores estudaram como a mudança do halogênio substituinte pode interferir na estabilidade hidrolítica, na solubilidade e na atividade antiparasitária de novos complexos de Au(III), partindo do composto dicloreto[2-(dimetilaminometil)fenil-C<sup>1</sup>,N]ouro(III) [Au(damp)Cl<sub>2</sub>] com a tiossemicarbazona N-(dietilcarbamiol)benzamida-4,4-dimetil-3-tiossemicarbazona, de acordo com o Figura 5.



**Figura 5.** Representação dos complexos de ouro(III) e suas respectivas substituições na tiossemicarbazona. A nomenclatura dos complexos segue a sua respectiva substituição. Adaptado da fonte.<sup>24</sup>

Ao avaliar as estruturas cristalinas obtidas a partir da análise de difração de raios X de monocristal desses complexos de ouro(III) com tiossemicarbazonas, percebe-se a coordenação de forma tridentada *SNS* do agente complexante, no qual, o complexo 4-CF<sub>3</sub> cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial *P2<sub>1</sub>/c* e o centro metálico apresenta uma geometria quadrada. O quarto átomo coordenado ao centro metálico é um átomo de carbono C(4) previamente desprotonado, proveniente do reagente de partida de ouro(III), [Au(damp)Cl<sub>2</sub>], e caracterizando a formação de uma ligação do tipo organometálica (C-metal). Os átomos S(1) e N(3) também encontram-se desprotonados e observa-se a formação do tautômero tiol para essa tiossemicarbazona. Um íon cloreto proveniente do reagente de partida permanece na estrutura cristalina sendo responsável pela formação de uma interação intermolecular do tipo ligação de hidrogênio com o átomo de hidrogênio de N(6) de uma molécula vizinha, estabilizando a carga positiva presente nesse átomo. Apesar de não explorado pelo autor, essa interação é responsável pela formação de um arranjo unidimensional importante para a estabilização da molécula no estado sólido. Ainda de acordo com o autor, os átomos de flúor presentes na tiossemicarbazona estão dispostos em camadas duplas com polaridade alternativa na formação da cela unitária, favorecendo a co-cristalização de água e benzeno na rede cristalina. As unidades hidrofílicas apontam para fora e também interagem com os íons cloreto. A representação estrutural obtida de 4-CF<sub>3</sub> a partir de seus dados cristalográficos pode ser observada na Figura 6.



**Figura 6.** Representação da estrutura molecular de 4-CF<sub>3</sub> com elipsóides térmicos em um nível de probabilidade de 50%. O íon cloreto foi omitido da estrutura por questões de clareza.

Baseados nos bons resultados de estudo prévio realizado Salsi e colaboradores<sup>24</sup> com as mesmas tiossemicarbazonas utilizadas nesse estudo, na sua forma livre, que mostra a atividade antiparasitária contra protozoários flagelados *Trypanosoma cruzi*, os autores optaram por submeter os complexos de ouro(III) às mesmas análises de atividade antiparasitária. Os resultados são imprescindíveis para observar a capacidade desses compostos de aumentar ou diminuir a atividade antiparasitária das tiossemicarbazonas na forma livre.

Assim, a citotoxicidade dos complexos de ouro(III) contra vários estágios de vida do *Trypanosoma cruzi* foi avaliada. Células de mamíferos também foram testadas a fim de avaliar a toxicidade dos compostos em células indesejadas através do índice de seletividade. Os três estágios de vida do *Trypanosoma cruzi* empregados foram epimastigota, trypomastigota e amastigota, sendo o segundo e o terceiro os responsáveis pela transmissão da doença de chagas aos indivíduos. O fármaco de referência foi o benznidazol<sup>26</sup>, composto de primeira escolha no tratamento da doença de chagas. De fato, a atividade citotóxica desses complexos foi extremamente satisfatória, já que todos apresentaram citotoxicidade para a fase epimastigota, com destaque para o composto 4-CF<sub>3</sub> que apresentou um valor de IC<sub>50</sub> de quase metade do benznidazol. Para a fase trypomastigota, os complexos foram ainda mais seletivos e o valor de IC<sub>50</sub> do 4-CF<sub>3</sub> cerca de 4 vezes menor do que o IC<sub>50</sub> do benznidazol. Já na fase amastigota, observou-se uma

diminuição da citotoxicidade dos complexos em relação ao benznidazol. Na fase trypomastigote, todos os complexos testados foram mais seletivos do que o benznidazol e na fase amastigote, observou-se o inverso.<sup>24</sup>

Ao relacionar a citotoxicidade observada com o halogênio substituinte e suas diferentes posições, observou-se que o complexo contendo cloreto foi o menos ativo entre eles. Observou-se ainda que as tiossemicarbazonas coordenadas com o átomo de ouro foram mais ativas do que as tiossemicarbazonas em sua forma livre, previamente estudadas pelo autor.<sup>27</sup> Esse resultado é mais um indício de que muitas tiossemicarbazonas têm suas atividades biológicas aumentadas pela coordenação com metais.<sup>28-29</sup>

Complexos de ouro(III) com tiossemicarbazonas contendo 1-fenil-1,3-butanodiona também apresentaram atividade antichagas, semelhantes a observada por Salsi e colaboradores, com atividade superior ao apresentado pelo benznidazol e com índice de seletividade equiparável.<sup>30</sup> Já os complexos de ouro(III) derivados do agente complexante toli-2-acetilpiridina-*N*(4)-tiossemicarbazona apresentaram ação citotóxica contra células de glioma maligno humano U-87 e T-98, sendo mais ativos do que complexos de platina derivados do mesmo agente complexante.<sup>31</sup>

### 1.3. Complexos do Grupo 10 com Tiossemicarbazonas

O grupo 10 da Tabela Periódica é um dos grupos mais explorados na química de coordenação, já que, 2 dos 4 elementos que o compõem, são platina e paládio, que são dois dos metais que mais apresentam estudos de atividade antitumoral.<sup>32</sup> A platina é o metal considerado o mais atrativo desse grupo, sendo empregada em muitos compostos quimioterápicos no tratamento de câncer.<sup>7</sup> Graças a descoberta da cisplatina, vários outros complexos de platina passaram a ser amplamente investigados.<sup>31, 33</sup>

O estado de oxidação mais comum para Pt e Pd é o +2 com configuração eletrônica  $d^8$ , e raramente são obtidos compostos com número de oxidação +4. Ambos apresentam química de coordenação muito similar, sendo considerados ácidos macios e se coordenam mais facilmente com bases macias, como por exemplo à átomos de enxofre e nitrogênio.<sup>34</sup> Isso torna as tiossemicarbazonas muito atrativas como agentes complexantes para esses metais. Apesar da significativa similaridade química, os complexos isoeletrônicos e isoestruturais desses metais não apresentam a mesma atividade biológica. Ao substituir o centro metálico na molécula da cisplatina por paládio, por exemplo, não há a mesma

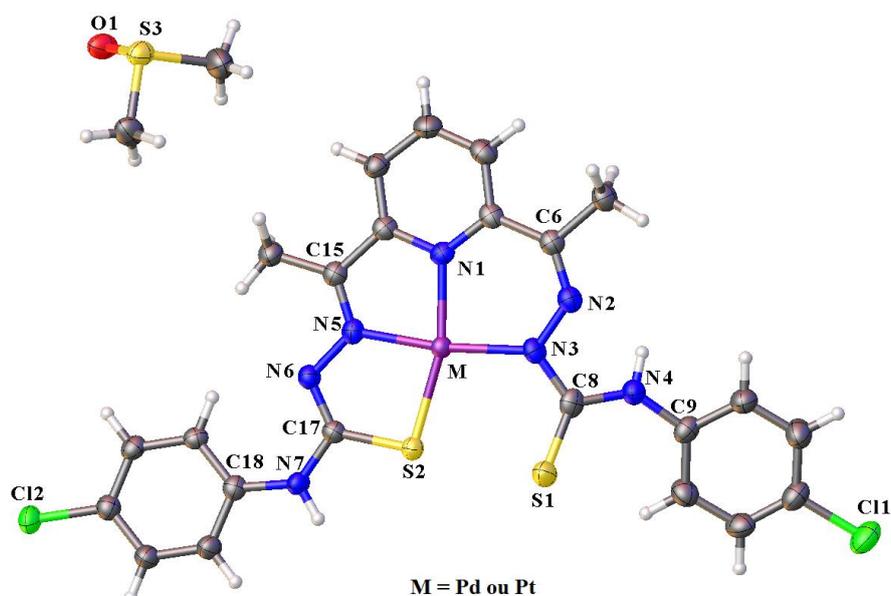
eficiência antitumoral e ainda se observa uma alta toxicidade nesse composto. Isso ocorre pois, apesar da similaridade dos metais, compostos de paládio sofrem aquação mais facilmente no organismo do que os compostos a base de platina.<sup>35</sup> Assim, os compostos de paládio com tiossemicarbazonas se tornam um atrativo, já que, inúmeros trabalhos relatam uma melhor estabilidade dos complexos de Pd(II) coordenados à átomos de enxofre e nitrogênio. Para estes compostos, observa-se considerável atividade antitumoral, antiviral, antifúngica, antiparasítica e antiprotozoária.<sup>34, 36-38</sup> Além disso, complexos de paládio contendo bases de Schiff, de uma forma geral, apresentam notória atividade biológica.<sup>39</sup>

Complexos de platina são popularmente conhecidos por sua eficiente atividade biológica, porém, com vários efeitos colaterais associados. Ainda assim, acredita-se que os ligantes coordenados ao metal podem ser os grandes responsáveis por essa citotoxicidade indesejada, o que leva a comunidade científica a continuar investigando complexos de platina. Esse é um dos maiores desafios atuais no tratamento do câncer: encontrar um medicamento eficiente que não cause prejuízos a saúde de quem está sendo tratado. Assim como os complexos de paládio, compostos de platina com tiossemicarbazonas são altamente promissores tendo em vista às propriedades farmacológicas já conhecidas das tiossemicarbazonas associadas com uma estabilização da platina como centro metálico.

Devido à similaridade química entre os metais, muito autores tendem a apresentar estudos com Pd(II) e Pt(II) associados ao mesmo agente complexante, visando comparar a estrutura química e as propriedades biológicas apresentadas por eles. É o caso do trabalho apresentado por Matesanz e colaboradores<sup>40</sup>, que apresentam um estudo com complexos isoeletrônicos e isoestruturais de Pd(II) e Pt(II) com o ligante 2,6-di-2-acetilpiridina-bis(4-N-p-clorofeniltiossemicarbazona). Além da investigação cristalográfica, os compostos foram submetidos a testes de citotoxicidade contra 4 diferentes tipos de células tumorais.

A avaliação estrutural desses compostos se mostra condizente com o observado para complexos de Pd(II) e Pt(II), onde ambos os metais se coordenaram de forma polidentada *NNNS* da tiossemicarbazona, havendo a troca de todos os ligantes originais dos reagentes de partida. Apesar dos braços da tiossemicarbazona serem idênticos, os átomos envolvidos na coordenação com os metais são diferentes. Enquanto que em um braço a coordenação é pelo átomo de enxofre e pelo átomo de nitrogênio azometínico, no

outro braço tem-se a coordenação pelo átomo de nitrogênio hidrazínico. A última coordenação é formada com o átomo de nitrogênio piridínico e duas formas tautoméricas, tiol e tiona, são evidenciadas, como pode ser observado na Figura 7. A tiossemicarbazona se apresenta duplamente desprotonada e uma molécula de DMSO se encontra presente como molécula de cristalização. O sistema cristalino para ambos os complexos foi o triclinico com grupo espacial *P-1*.



**Figura 7.** Representação da estrutura molecular dos complexos de Pd(II) e Pt(II). As elipsóides térmicos se encontram com nível de 50% de probabilidade. Adaptado da fonte.<sup>40</sup>

A avaliação antiproliferativa dos complexos foi analisada frente as células de câncer de pulmão (NCI-H460), câncer de mama (T-47D) e dois tipos de células de câncer de ovário (A2780 e A2780cisR). Os resultados encontrados com as células NCI-H460 não foram satisfatórios e por isso não foi calculado o IC<sub>50</sub>. Para as outras três linhagens de células, T-47D, A2780 e A2780cisR, o complexo de platina apresentou melhor atividade do que o complexo de paládio. Na linhagem de células T-47D, o complexo de platina apresentou valor de IC<sub>50</sub> menor do que o composto de referência, cisplatina contra as. Para as células A2780 e A2780cisR, o complexo de platina também foi eficiente mas apresentou valores de IC<sub>50</sub> superiores à cisplatina. O resultado mais satisfatório encontrado para o complexo de paládio foi contra as células A2780, mas este apresentou valor de IC<sub>50</sub> significativamente superior ao observado pela cisplatina.<sup>40</sup>

O níquel, metal do grupo 10, também apresenta grande interesse devido apresentar significativa aplicabilidade biológica, como demonstrado em estudos farmacológicos

com resultados interessantes e desafiadores. Assim como paládio e platina, o níquel também pode coordenar-se com geometria quadrada e no estado de oxidação +2, mas também é possível a formação de complexos tetraédrico e octaédricos.<sup>41</sup>

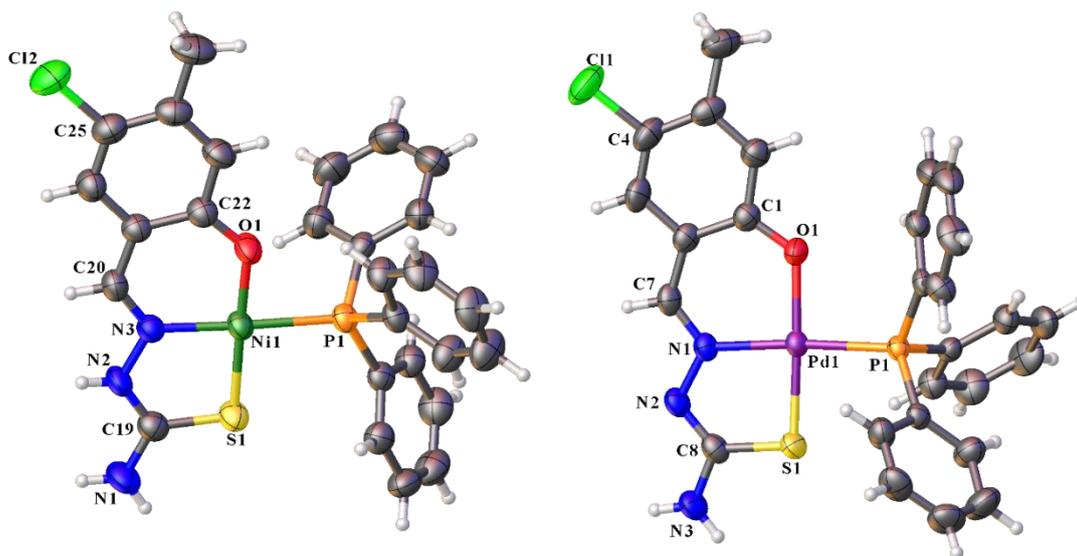
Apesar de estudos com compostos de Ni(II) com geometria quadrada serem mais comumente encontrados, compostos de Ni(II) octaédrico e tetraédrico demonstram que podem apresentar relevância farmacológica tão interessante quanto os compostos quadrado planares. Complexos octaédricos de Ni(II) com bezoilhidrazina, por exemplo, apresentam significativa atividade catalítica para a dismutação de ânions superóxido. O radical superóxido é um subproduto do metabolismo aeróbico que, se não for eliminado pode causar danos celulares significativos e tem sido aplicado em vários distúrbios médicos.<sup>42</sup> Ni(II) com tiossemicarbazonas e semicarbazonas demonstram a formação de complexos na forma octaédrica com atividade antitumoral contra células de câncer de mama, MCF-7.<sup>43</sup>

Complexos tetraédricos de Ni(II) com hidrotris(metimizolil)borato apresentam atividade bactericida contra bactérias gram-positivas, com IC<sub>50</sub> levemente maior do que o fármaco de referência. A atividade antitumoral contra células de carcinoma de fígado também foi relatada.<sup>44</sup>

O fato de apresentar características eletrônicas similar à Pt(II) e Pd(II), com configuração d<sup>8</sup>, os estudos com compostos de Ni(II) muitas vezes são comparados com compostos a base de platina e paládio derivados do mesmo agente complexante, como anteriormente mostrado para os complexos de Pd(II). É o caso do trabalho descrito por Ramachandran e colaboradores<sup>45</sup>, que apresentam uma avaliação estrutural de complexos de Ni(II) e Pd(II) derivados dos ligante 4-chloro-5-metil-saliclaldeidotiossemicarbazona. Além da avaliação da citotoxicidade dos complexos contra células tumorais, observou-se a capacidade antioxidante e de interação com DNA de bezerro.

Estruturalmente, foi observado pelos autores que, ambos os metais se coordenaram de forma tridentada à tiossemicarbazona pelos átomos *ONS*, com geometria quadrada distorcida, sendo o quarto ligante uma molécula de trifetilfosfina. Apesar da similaridade da geometria e forma de coordenação, os complexos apresentaram dados cristalográficos diferentes, no qual, o complexo de Ni(II) se cristalizou com sistema cristalino triclinico e grupo espacial *P-1*, enquanto que o complexo de Pd(II) cristalizou com sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial *Pbca*. Além disso, o complexo de Ni(II) apresenta um íon

cloreto atuando como contra íon e uma molécula de etanol como solvente de cristalização. A forma tautomérica tiona foi observada para a tiossemicarbazona, uma vez que não houve a desprotonação do átomo N(2). Já para o complexo de Pd(II), observa-se a desprotonação de N(2) e conseqüentemente a formação do tautômero tiol. A estrutura de ambos os complexos pode ser observada na Figura 8. Um segundo complexo de Pd(II), similar ao representado na Figura 8 também foi obtido, porém com a substituição da molécula de trifenilfosfina por uma molécula de trifenilarsina.<sup>45</sup>



**Figura 8.** Estrutura molecular dos complexos de Ni(II) e Pd(II) com 4-chloro-5-metil-salilaldeidotiossemicarbazona. Elipsóides térmicos com 50% de probabilidade. O íon cloreto e a molécula de etanol do complexo de Ni(II) foram omitidas por questões de clareza. Adaptada da fonte.<sup>45</sup>

A avaliação da atividade antioxidante dos complexos mostrou que o complexo de Ni(II) apresentou valores comparáveis aos compostos de referência BHA (hidroxianisol butilado) e BHT (butilado hidróxi tolueno) e superiores aos complexos de paládio. A capacidade de interação com o DNA foi positiva para todos os complexos e a investigação da atividade citotóxica frente as células tumorais A549 (pulmão) e as células HepG2 (fígado) foi satisfatória. Apesar de todos os complexos testados apresentarem significativa toxicidade frente a essas células, o complexo de Ni(II) demonstrou ser mais ativo do que os análogos de paládio para ambas as linhagens de células testadas já que apresentou menor valor de IC<sub>50</sub> para ambas as células.

## **2. OBJETIVOS**

## 2. OBJETIVOS

O presente trabalho teve como objetivo geral a síntese e caracterização estrutural de novos complexos de níquel(II), paládio(II), platina(II) e ouro(III) com diferentes tiossemicabazonas, a fim de avaliar sua possível atividade citotóxica contra distintos tipos de células tumorais. Sendo assim, os objetivos específicos deste trabalho são:

I. Sintetizar diferentes tiossemicarbazonas com variação de cetonas e grupos terminais a fim de avaliar as mudanças estruturais desses compostos relacionados com sua possível atividade citotóxica;

II. Sintetizar novos complexos metálicos a partir das tiossemicarbazonas previamente sintetizadas, com os metais níquel, paládio, platina e ouro;

III. Analisar a partir da análise de difração de raios X de monocristal as estruturas cristalinas e moleculares os compostos obtidos;

IV. Avaliar os principais ângulos e comprimentos de ligação dos compostos caracterizados para identificar possíveis interações intra e intermoleculares e a formação de possíveis arranjos supramoleculares;

V. Caracterizar os agentes complexantes sintetizados e seus complexos metálicos por meio de técnicas espectroscópicas a fim de avaliar e verificar a estabilidade desses compostos em diferentes meios;

VI. Avaliar a citotoxicidade das tiossemicarbazonas e de seus complexos metálicos, principalmente contra células tumorais, visando seu emprego como futuro fármaco.

### **3. PARTE EXPERIMENTAL**

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1. Materiais e Métodos

##### 3.1.1. Reagentes e Solventes

Para a síntese dos complexos de ouro, sintetizou-se no laboratório os sais de ouro(III), [HPy][AuCl<sub>4</sub>] e [HPy]AuBr<sub>4</sub>], partindo do ouro metálico na sua forma mais pura (24 quilates). Os demais reagentes utilizados nas sínteses e nas caracterizações foram obtidos comercialmente na empresa Sigma-Aldrich. Não se fez necessário o uso de técnicas de purificação para estes compostos. Os reagentes empregados durante as sínteses foram:

- ✓ 2-acetilpiridina, C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO – 99%
- ✓ 4-fenil-tiossemicarbazida, C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>S – 99%
- ✓ 4-ciclohexil-tiossemicarbazona, C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S – 99%
- ✓ 2-acetiltiofeno, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>OS – 98%
- ✓ 4-metil-3-tiossemicarbazida, C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S – 97%
- ✓ Piridina, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N – 99%

Todos os solventes e ácidos utilizados foram obtidos comercialmente através da empresa Vetec e se encontram listados abaixo:

- ✓ Acetonitrila, CH<sub>3</sub>CN – 99,9%
- ✓ Álcool etílico, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH – 95%
- ✓ Álcool metílico CH<sub>3</sub>OH – 99,9%
- ✓ Dimetilformamida, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC(O)H – 99,8%
- ✓ Ácido nítrico, HNO<sub>3</sub> - 65%
- ✓ Ácido clorídrico, HCl - 36%
- ✓ Ácido bromídrico, HBr - 48%

##### 3.1.2. Difração de Raios X por Monocristal

A análise de difração de raios X por monocristal foi o método fundamental para a elucidação estrutural dos compostos sintetizados. Através do estudo dos comprimentos de ligação e ângulos foi possível entender melhor a distribuição eletrônica dos átomos no empacotamento cristalino, bem como, a estabilidade destes compostos. O equipamento, SMART APEX II CCD (Charge Device Detector Bruker), composto por um monocromador de grafite e uma fonte de radiação de molibdênio Mo-K $\alpha$  (0,71073Å) em um ambiente com temperatura de aproximadamente 296 K, foi empregado na análise dos sólidos cristalinos obtidos. O equipamento faz parte do laboratório da Central Analítica

do Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UnB). O método empregado para a correção de absorção de todas as análises foi o multi-scan. A solução das estruturas se deu através do software ShelXT<sup>46</sup> utilizando o método de faseamento intrínseca e minimização dos mínimos quadrados no programa OLEX-2.<sup>47</sup> Todos os átomos diferentes de hidrogênio foram refinados baseados em parâmetros anisotrópicos e diferenças de Fourier. Os átomos hidrogenóides foram refinados com fatores de deslocamento térmico isotrópicos. As imagens gráficas geradas para representar as estruturas moleculares dos compostos elucidados foram feitas no programa OLEX-2.<sup>47</sup> As principais informações acerca dos dados da coleta de intensidades e refinamento das estruturas cristalinas de todos os compostos estão contidas nas Tabelas A1, A2, A3 e A4 presentes no Apêndice.

### 3.1.3. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (IV)

O espectrofotômetro Nicolet iS10 da Thermo Scientific pertencente a Divisão de Investigação de Incêndio do Corpo de Bombeiros do Distrito Federal, foi empregado para obter os espectros de absorção no infravermelho, referente aos compostos aqui estudados. A resolução empregada foi de  $4\text{ cm}^{-1}$  sendo a região a ser analisada estabelecida na faixa de  $4000$  a  $400\text{ cm}^{-1}$ . As amostras sólidas foram colocadas sobre um cristal, feitas pelo modo ATR e obtidas com 32 aquisições. A linha de base foi corrigida para alguns espectros para melhor visualização das bandas. Os espectros foram processados no programa Bomen e se encontram presentes no Apêndice.

### 3.1.4. Análise Elementar (CHN)

O equipamento Perkin Elmer/ Series II 2400 analyser do Instituto de Química-UnB, foi utilizado para a obtenção dos teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio presentes nas estruturas moleculares dos compostos. A acetanilida foi empregada como padrão das análises.

### 3.1.5. Ponto de Fusão (p.f.)

A medição da temperatura de fusão dos compostos aqui estudados foi realizada utilizando o aparelho digital MQAPF-302 da marca Micro Química, do Laboratório de Síntese Inorgânica e Cristalografia, cuja a temperatura máxima de trabalho é de  $350\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

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

Para os compostos que apresentaram solubilização adequada para a obtenção dos espectros de ressonância magnética de  $^1\text{H}$ , utilizou-se os espectrômetros VARIAN Mercury plus 7,04 T (300 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,4 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), da Central Analítica do IQ-UnB. O solvente que mais se adequou para solubilização dos compostos foi o DMSO- $d_6$ . Tetrametilsilano – TMS (referência interna) foi utilizado como referencial dos espectros de  $^1\text{H}$ . Para a obtenção dos espectros referentes ao núcleo de hidrogênio utilizou-se 32 transientes (nt).

### 3.1.7. Espectroscopia de Absorção no Uv-vis

O registro das análises de UV-vis foi realizado utilizando o espectrômetro Varian-Cary, da Central Analítica do IQ-UnB, cuja a concentração dos compostos de 1-3 foi 70  $\mu\text{M}$  em diclorometano e metanol e, para os demais compostos, a concentração utilizada foi de 20  $\mu\text{M}$  em dimetilformamida.

### 3.1.8. Espectrometria de Massas

Os espectros ESI-MS e ESI-MS/MS foram obtidos no espectrômetro AB Sciex TripleTOF 5600+, da Central Analítica do IQ-UnB, no modo positivo, 5500 V e 200 ° C. A concentração das soluções foi de 50  $\mu\text{M}$  (metanol / dimetilformamida, proporção de 99/1%) e 0,1% de ácido acético.

### 3.1.9. Análise Computacional

O programa CrystalExplorer 17.5<sup>48</sup> foi empregado para gerar os mapas de densidades, para obter as imagens referentes à superfície de Hirshfeld (HS) e os gráficos de impressões digitais 2D, a partir de arquivos de informações cristalográficas (CIFs) obtidos através da análises de raios X de monocristal.<sup>49-50</sup> A distância de contato normalizada (superfícies  $d_{\text{norm}}$  3D) é representada por um mapa que contém uma escala de núcleo fixo para cada um dos compostos onde o valor varia de -0,1682 (vermelho) a 1,4633 (azul) para **(1)**, -0,2126 (vermelho) a 1,51 (azul) para **(2)**, -0,5865 (vermelho) a 1,3695 (azul) para **(3)**, -0,3598 (vermelho) a 1,8137 (azul) para **(4)**, -0,5166 (vermelho) a 1,5761 (azul) para **(6)**, -0,2206 (vermelho) a 1,3448 (azul) para **(7)**, -0,0425 (vermelho) a 1,6536 (azul) para **(8)**, -0,1599 (vermelho) a 1,5450 (azul) para **(9)**, -0,0955 (vermelho) a 1,5556 (azul) para **(10)**, 1,8591 (vermelho) a 1,4258 (azul) para **HL<sup>3</sup>**. O método  $d_{\text{norm}}$ ,

Equação (1) consiste, de uma forma resumida na relação entre a distância do contato entre o núcleo do átomo e a sua superfície ( $d_i$ ), a distância dessas superfície até a superfície de um átomo vizinho ( $d_e$ ) e, no raio de van der Waals ( $r_{vdw}$ ). O símbolo  $r_i$  representa o raio interno do átomo.

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdw}}{r_i^{vdw}} + \frac{d_e - r_e^{vdw}}{r_e^{vdw}} \quad (1)$$

A partir dos mapas de impressão digital 2D, as interações intermoleculares podem ser quantificadas e expressas em porcentagens obtidas pelo gráfico de ( $d_i$ ) versus ( $d_e$ ). Os contatos estabelecidos nos compostos foram convertidos na faixa de 0,4 a 3,0 Å. Interações envolvendo os anéis presentes nos compostos foram investigadas utilizando a função shape index (S), define que duas formas que diferem apenas por uma mudança de sinal representam pares complementares e, por causa disso, os mapas de índice de forma na superfície de Hirshfeld podem ser usados para identificar ocos (vermelho) e saliências (azul) complementares onde duas superfícies moleculares se tocam, sendo uma medida de qual forma, definida em termos de curvaturas principais K1 e K2, que foi mapeado com uma faixa de -1,0 a 1,0 para todos os compostos, de acordo com a Equação (2), no qual K1 e K2 foram calculadas numericamente em cada ponto das superfícies trianguladas.

$$S = \frac{-2}{\pi} \arctan^{-1} \frac{K1+K2}{K1-K2} \quad (2)$$

A função curvedness (C) é uma função da curvatura quadrada média da superfície no qual os mapas de curvatura mostram grandes regiões verdes (relativamente planas) separadas por bordas azuis escuras (grande curvatura positiva), de acordo com a Equação (3), no qual K1 e K2 é calculado da mesma forma que para a função shape index.

$$C = \frac{2}{\pi} \ln \sqrt{K1^2 + \frac{K2^2}{2}} \quad (3)$$

Para os compostos que não apresentaram interações intra e/ou intermoleculares, os gráficos  $d_{norm}$  foram gerados para avaliar que não há interações significativas e as imagens referentes a esses compostos foram desconsideradas.

As otimizações completas da geometria quadrada dos complexos de **1-3** e a análise vibracional subsequente foram calculadas utilizando o programa wB97XD<sup>51-52</sup>, nível de

teoria funcional da densidade com o conjunto de bases def2 – TZVP<sup>53</sup>. A entalpia da formação ( $\Delta H$ ) e a energia de Gibbs ( $\Delta G$ ) de todas as estruturas também foram obtidas a partir do modelo computacional wB97XD/def2 – TZVP. Todos esses cálculos foram realizados a partir do software Gaussian 16 Revisão A.03<sup>54</sup>, pelo Dr. Renato Pereira Orenha e pelo professor Renato L. T. Parreira do Núcleo de Pesquisas em Ciências Exatas e Tecnológicas da Universidade de Franca – UNIFRAN.

### 3.1.9. Análise Biológica

Os testes de investigação da atividade antitumoral dos compostos de **1-3**, **7-10** e de **HL<sup>1</sup>**, **HL<sup>3</sup>** e **H<sub>2</sub>L<sup>4</sup>** foram realizados sob supervisão da professora Adenilda Honório da Universidade Federal do Mato Grosso, campus Barra do Garça.

**Cultura de células.** As células de MCF-7 (câncer de mama) foram obtidas no American Type Coleção Cultura (ATCC, EUA) e mantidas como culturas de monocamadas dispostas em recipiente plástico adequado de 75 cm<sup>2</sup> em meio RPMI 1640 no qual foi suplementado com 10% de soro de feto bovino (Sigma, St. Louis, Missouri, EUA), penicilina (20 U/mL) e estreptomicina (20µg / mL; Sigma) em uma temperatura de 37 ° C e atmosfera úmida contendo 5% de CO<sub>2</sub>, subculturando-as a cada 5 ± 2 dias. Antes de serem utilizadas no ensaio, as monocamadas de células de MCF-7 foram tratadas com tripsina [Sigma, St. Louis, USA] por aproximadamente 5 min em temperatura ambiente. A concentração das células foi ajustada para 1x10<sup>6</sup> células/mL e, posteriormente, as co-culturas de células foram lavadas para serem utilizadas no ensaio de viabilidade celular.

**Células mononucleares do sangue periférico (PBMC).** 24 voluntários saudáveis, do sexo masculino e com idade entre 18 e 35 anos, foram selecionados para a coleta das amostras de sangue utilizadas (8 ml. Para que as amostras de sangue pudessem ser empregadas no estudo, os voluntários concordaram com todo o procedimento e o uso das amostras através de um termo de consentimento previamente aprovado pelo comitê de ética local do Campus Araguaia na Universidade Federal de Mato Grosso [Protocolo nº CAAE: 62417016.6.000.5587]. O procedimento consistiu na coleta e heparinização das amostras de sangue em alíquotas de 25 U/mL, no qual forma posteriormente fracionadas pelo gradiente de densidade Ficoll-Paque (densidade 1,077 g/L; centrifugação 160 x g; 30 min) (Farmácia, Upsala, Suécia). Os fagócitos mononucleares (MN) foram obtidos com 98% de pureza após análise por microscopia óptica. Após ressuspensão no meio sem soro 199, foi obtida uma concentração final de 2.10<sup>6</sup> células/mL.<sup>55</sup>

**Ensaio de viabilidade celular (ensaio MTT).** Os ensaios foram feitos utilizando o método colorimétrico MTT com células PBMC e MCF-7 (câncer de mama), afim de avaliar o efeito de citotoxicidade que os agentes complexantes e seus complexos metálicos causam nessas células. O composto PMA foi usado como controle positivo.<sup>56</sup> As células MCF-7 e PBMC foram dispostas em placas de 96 poços. Junto a essas células, diferentes concentrações dos compostos (1-3, HL<sup>1</sup> e PMA) foram adicionadas e mantidas por 24 horas. Decorrido esse tempo, o composto MTT (5mg.mLL<sup>-1</sup>) foi adicionado e subsequentemente, novamente levados a incubação por 3 horas e temperatura de 37 °C. O composto formazam foi dissolvido em 50 µL de uma mistura solubilizante [dodecilsulfato de sódio (SDS) e 0,01M HCl a pH = 4,7]. Depois disso, a absorbância foi determinada a 545 nm, utilizando um leitor de microplacas ELx800 (BioTek's <sup>TM</sup> Instruments, Winooski, Vermont, EUA). A viabilidade celular foi calculada de acordo com a seguinte equação:

$$V = \left( \frac{Abs_t}{Abs_c} \right) \times 100 \quad (3)$$

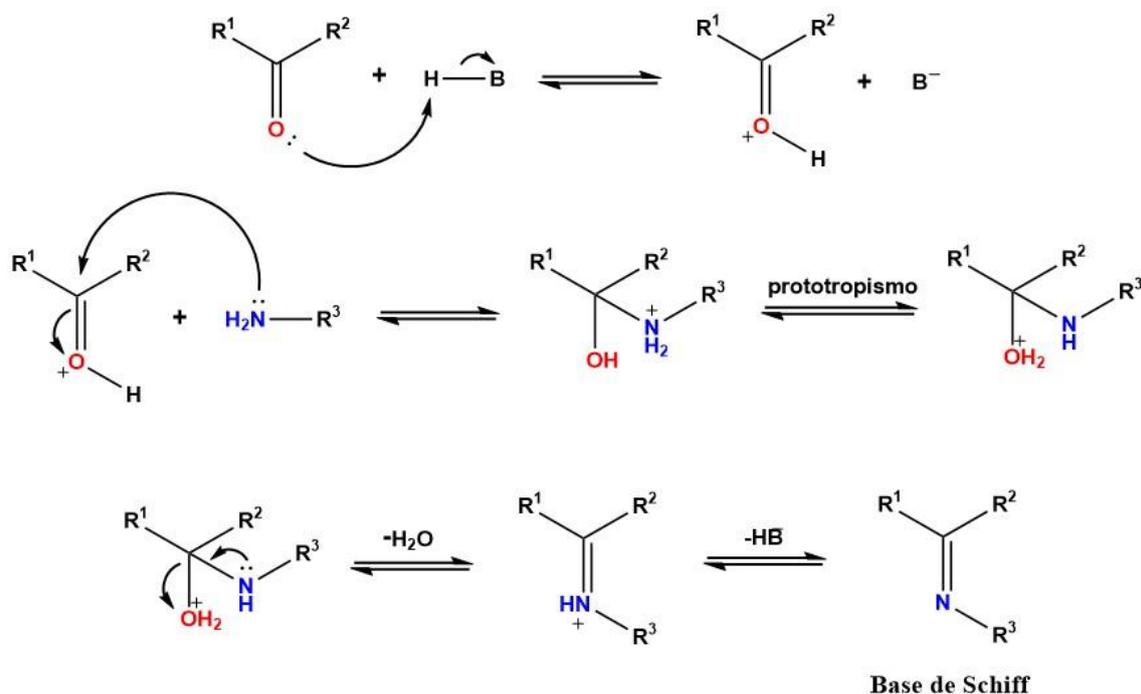
onde  $V$ ,  $Abs_t$ , e  $Abs_c$  são, respectivamente, a porcentagem de viabilidade celular (%) obtido de três experiências independentes, cada uma realizada em triplicatas, a absorbância dos poços tratados e a absorbância dos poços de controle. O software GraphPad Prism 4.02 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA) foi utilizado para determinar a concentração inibitória semi-máxima (50%) (IC<sub>50</sub>) e foi obtido a partir de curvas dose-resposta. O índice de seletividade (SI) foi calculado utilizando os valores de IC<sub>50</sub> descrito anteriormente.<sup>57</sup>

**Ensaio de apoptose e necrose.** A coloração com anexina V foi usada para avaliar a apoptose. As células foram tratadas com estaurosporina [Sigma, St. Louis, EUA, França et al, 2016] e usadas com um controle negativo e as células não tratadas foram usadas como controles negativos. As células foram ressuspensas em 500 µL de tampão de ligação contendo 5 µL de anexina V-FITC [Kit de Detecção de Apoptose Anexina V-FITC, Alexis<sup>TM</sup>, San Diego, EUA] e 5 µL de PI e depois incubadas por 10 minutos em temperatura ambiente. A fluorescência das células foi analisada por citometria de fluxo [sistema FACSCalibur; BD, San Jose, EUA]. Os dados obtidos foram analisados usando o software CellQuest. As células foram classificadas da seguinte forma: células viáveis

[anexina-/PI-], células apoptóticas precoces [anexina+/PI-], células apoptóticas tardias [anexina+/PI+] e células necróticas [anexina-/PI+].

### 3.2. Síntese dos agentes complexantes

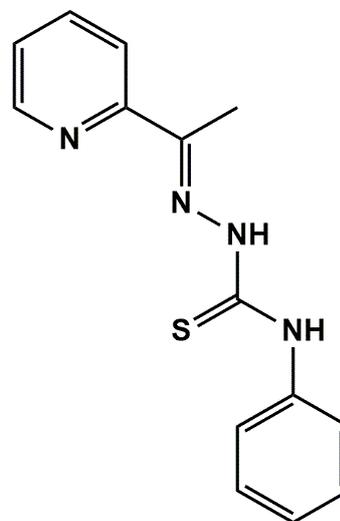
A síntese de tiossemicarbazonas é amplamente descrita na literatura, mas o trabalho com elas ao longo dos anos permitiu um melhor conhecimento sobre otimização de tempo e rendimento. Os compostos 2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazona, 2-acetilpiridina-N(4)-ciclohexiltiossemicarbazona e 2-acetiltiofeno-N(4)-metiltiossemicarbazona, já foram previamente descritos na literatura, porém para as suas sínteses foram feitas algumas adaptações.<sup>56,57</sup> No geral, a maior parte das tiossemicarbazonas seguem a mesma rota sintética, formando uma base de Schiff, de acordo com o Esquema 1.



**Esquema 1.** Mecanismo de formação de uma base de Schiff por catálise ácida, no qual os grupos R podem ser diferentes substituintes como aril, alquil, acil, hidrogênio, amina, etc.

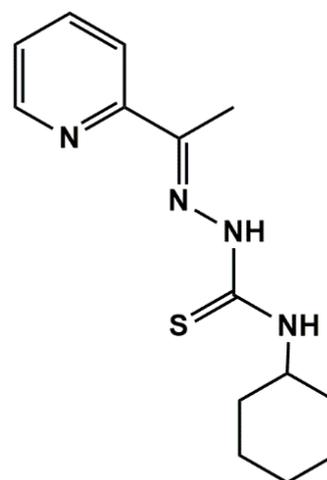
### 3.2.1. Síntese do agente complexante 2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazona (HL<sup>1</sup>)

A síntese do agente complexante HL<sup>1</sup> foi realizada dissolvendo em um balão de fundo redondo 334,46 mg (2mmol) do reagente N(4)-feniltiossemicarbazida em 30 mL de etanol 95%. Após total solubilização, adicionou-se o reagente 2-acetilpiridina 242,28 mg (2 mmol). Um sistema envolvendo refluxo e aquecimento foi mantido por aproximadamente 2 horas, obtendo ao final da reação um líquido límpido e levemente amarelado sem a presença de precipitado. Cristais levemente amarelados foram obtidos da solução mãe e filtrados antes que houvesse a completa evaporação do solvente. Rendimento: 92,7 % (501 mg). Ponto de Fusão: 189-190 °C.



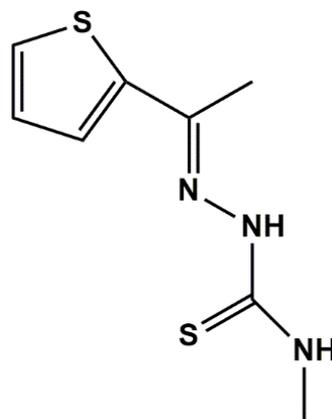
### 3.2.2. Síntese do agente complexante 2-acetilpiridina-N(4)-ciclohexiltiossemicarbazona (HL<sup>2</sup>)

A síntese do agente complexante HL<sup>2</sup> é similar a síntese de HL<sup>1</sup>, onde dissolveu-se em um balão de fundo redondo 346,56 mg (2mmol) do reagente 4-ciclohexiltiossemicarbazida em 30 mL de etanol 95%. Após total solubilização, adicionou-se o reagente 2-acetilpiridina 242,28 mg (2 mmol). Um sistema envolvendo refluxo e aquecimento foi mantido por aproximadamente 2 horas, obtendo ao final da reação um líquido límpido e incolor sem a presença de precipitado. Um sólido branco foi obtido da solução mãe e foi filtrado antes que houvesse a completa evaporação do etanol. Rendimento: 67 % (369,4 mg). Ponto de Fusão: 144-145 °C.



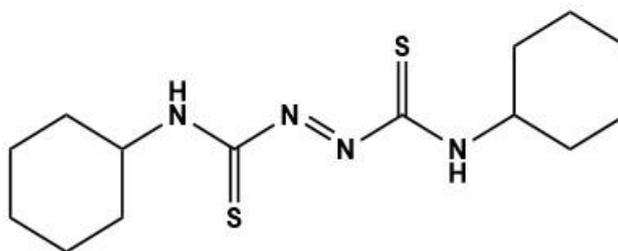
### 3.2.3. Síntese do agente complexante 2-acetiltiofeno-N(4)-metiltiossemicarbazona (HL<sup>3</sup>)

Para a síntese do agente complexante HL<sup>3</sup> é dissolvido-se em um balão de fundo redondo 210,32 mg (2mmol) do reagente 4-metiltiossemicarbazida em 30 mL de etanol 95%. Após total solubilização, adicionou-se o reagente 2-acetiltiofeno 252,36 mg (2 mmol) e algumas gotas de ácido acético glacial. A solução permaneceu em refluxo e aquecimento por aproximadamente 2 horas, obtendo ao final da reação, um líquido límpido e incolor sem a presença de precipitado. Um sólido branco foi obtido da solução mãe e foi filtrado antes que houvesse a completa evaporação do etanol. Rendimento: 94 % (400 mg). Ponto de Fusão: 97-98 °C.



### 3.2.4. Síntese do agente complexante bis-ciclohexiltiossemicarbazona (H<sub>2</sub>L<sup>4</sup>)

A síntese do agente complexante H<sub>2</sub>L<sup>4</sup> é um pouco diferente das sínteses até então descritas. Em um balão de fundo redondo, dissolveu-se 346,56 mg

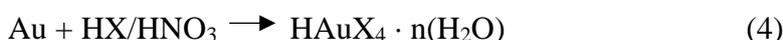


(2mmol) do reagente 4-ciclohexiltiossemicarbazida em 30 mL de etanol 95%. Após a solubilização, adicionou-se o reagente isotiocianato 218,34 mg (2 mmol). A solução permaneceu em refluxo e aquecimento por aproximadamente 24 horas, obtendo ao final da reação, uma suspensão de cor branca. Ainda houve a precipitação posterior de um sólido branco obtido da solução mãe que foi filtrado antes que houvesse a completa evaporação do solvente. Rendimento: 68 % (430 mg). Ponto de Fusão: 140-141 °C.

### 3.3. Síntese dos Reagentes de Ouro

Devido ao alto valor agregado dos reagentes de ouro, os sais utilizados nesse trabalho foram sintetizados no laboratório a partir do ouro metálico 24 quilates, baseado em sínteses relatadas na literatura, com algumas adaptações.<sup>58</sup> A síntese dos sais [HPy][AuCl<sub>4</sub>] e [HPy][AuBr<sub>4</sub>] são idênticas, havendo apenas a troca do HCl pelo HBr para a produção da água régia. Assim, dissolveu-se sob agitação e aquecimento, durante

uma hora, 786,7 mg (4 mmol) de ouro metálico em 40 mL de água-régia (HCl/HNO<sub>3</sub> ou HBr/HNO<sub>3</sub> na proporção de 3:1), de acordo com a Equação 4. Após a total solubilização do ouro em solução, adicionou-se pequenas quantidades de etanol durante 1 hora, até que se atingisse um total de 20 mL, para forçar o desprendimento de gases nitrosos. Após total desprendimento dos gases, 0,64 mL (8 mmol) de piridina foram adicionados à solução, obtendo-se imediatamente, a precipitação da solução. [HPy][AuCl<sub>4</sub>] precipita com coloração amarela intensa e [HPy][AuBr<sub>4</sub>] precipita com coloração vermelha. Os produtos foram filtrados e após estar completamente secos, foram pesados. Rendimento: 91 % de [HPy][AuCl<sub>4</sub>] (1530 mg – agente limitante: ouro metálico) e 65 % de [HPy][AuBr<sub>4</sub>] (1753 mg). As Equações 4 e 5 representam as reações químicas envolvidas na formação dos sais [HPy][AuCl<sub>4</sub>] e [HPy][AuBr<sub>4</sub>], onde X = Cl ou Br.



### 3.4. Síntese dos Complexos derivados de HL<sup>1</sup>

#### 3.4.1. Síntese do composto (2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazonato)cloreto níquel(II) (1)

Para a síntese do complexo [NiCl(L<sup>1</sup>)] (1), dissolveu-se em um balão 23,7 mg (0,1 mmol) do sal NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O em 5 mL de metanol, com refluxo e agitação por aproximadamente 30 minutos. Posteriormente 27,03 mg (0,1 mmol) do agente complexante 2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazona (HL<sup>1</sup>) foi previamente solubilizado também em 5mL de metanol e posteriormente adicionado ao sal já solubilizado. A solução final permaneceu em refluxo e agitação por 2 horas. Uma solução límpida avermelhada foi obtida e, após evaporação lenta do solvente proveniente da solução mãe, cristais avermelhados foram obtidos após alguns dias. Rendimento: 60% (22 mg). Ponto de Fusão: 293-294 °C.

#### 3.4.2. Síntese do composto (2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazonato)cloreto paládio(II) (2)

O complexo [PdCl(L<sup>1</sup>)] (2) foi sintetizado de forma semelhante ao complexo (1) com o sal PdCl<sub>2</sub>, 17,7 mg (0,1 mmol) e HL<sup>1</sup> 27,03 mg (0,1 mmol). Cristais amarelos adequados para a análise de difração de raios X de monocristal foram obtidos após alguns

dias de evaporação do solvente metanol. Rendimento: 45% (18,5 mg). Ponto de Fusão: 309-310 °C.

### **3.4.3. Síntese do composto cloreto de (2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazonato)trifenilfosfinaplatina(II) metanol monosolvato (3)**

A síntese do complexo  $[\text{Pt}(\text{L}_1)\text{PPh}_3]\text{Cl}\cdot 2\text{MeOH}$  (**3**), foi realizada de forma semelhante as anteriores, partindo da reação entre  $[\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  52,2 mg (0,1 mmol) e  $\text{HL}^1$  27,03 mg (0,1 mmol). Cristais alaranjados foram obtidos após alguns dias da solução mãe. Rendimento: 30% (25 mg). Ponto de Fusão: 230-233 °C.

### **3.5. Síntese dos Complexos derivados de $\text{HL}^2$**

#### **3.5.1. Síntese do composto dicloretoaurato(I) de (2-acetilpiridina-N(4)-ciclohexiltiossemicarbazona)cloretoouro(III) (4)**

Para a síntese do complexo  $[\text{AuCl}(\text{L}^1)][\text{AuCl}_2]$  (**4**), utilizou-se o sal de ouro  $[\text{HPy}][\text{AuCl}_4]$  41,8 mg (0,1 mmol) dissolvendo-o em um balão com 5 mL de acetonitrila durante alguns minutos apenas com agitação e temperatura ambiente. Após completa solubilização, adicionou-se o agente complexante  $\text{HL}^2$ , 27,6 mg (0,1 mmol), previamente solubilizado em 5 mL de metanol. A solução resultante foi mantida em agitação e temperatura ambiente por aproximadamente 1 hora. A solução final apresentou coloração avermelhada escura sem a presença de precipitado. Após 2 dias de evaporação do solvente, foi possível observar pequenos cristais vermelhos na borda do frasco. Rendimento: 32 % (25 mg). Ponto de Fusão: 180-182 °C.

#### **3.5.2. Síntese do composto dibrometoaurato(I) de (2-acetilpiridina-N(4)-ciclohexiltiossemicarbazona)brometoouro(III) (5)**

A síntese do complexo  $[\text{AuBr}(\text{L}^2)][\text{AuBr}_2]$  (**5**) foi realizada de forma semelhante ao composto (**4**), utilizando como reagente de partida, o sal  $[\text{HPy}][\text{AuBr}_4]$  59,2 mg (0,1 mmol). Assim como o composto anterior, a solução final apresentou coloração avermelhada escura sem a presença de precipitado. Pequenos cristais avermelhados foram obtidos após alguns dias com a evaporação dos solventes. Rendimento: 35 % (32 mg). Ponto de Fusão: 192-193 °C.

### 3.5.3. Síntese do composto (2-acetilpiridina-N(4)-ciclohexiltiossemicarbazonato) cloretopaládio(II) (6)

O complexo  $[\text{PdCl}(\text{L}^2)]$  (6) foi sintetizado utilizando o sal  $[\text{PdCl}_2]$ , 17,7 mg (0,1 mmol) que foi solubilizado em 5 mL de metanol sob sistema de refluxo e aquecimento. O agente complexante  $\text{HL}^2$ , 27,6 mg (0,1 mmol), também foi solubilizado em 5 mL de metanol, mas em temperatura ambiente e posteriormente adicionado à solução anterior. A solução resultante permaneceu em refluxo e agitação por aproximadamente 2 horas. Uma solução amarelada levemente turva foi obtida ao final da reação, sendo necessário filtração. Cristais amarelos foram obtidos após alguns dias de evaporação do solvente. Rendimento: 36 % (19 mg). Ponto de Fusão: 275-277 °C.

### 3.6. Síntese dos Complexos derivados de $\text{HL}^3$

#### 3.6.1. Síntese do composto (2-acetiltiofeno-N(4)-metiltiossemicarbazonato) cloretoouro(III) (7)

O complexo  $[\text{AuCl}(\text{L}^3)]$  (7) foi sintetizado a partir do sal  $[\text{HPy}][\text{AuCl}_4]$ , 41,8 mg (0,1 mmol), que foi previamente solubilizado em 5 mL de acetonitrila apenas em agitação. Já o agente complexante  $\text{HL}^3$ , 22,2 mg (0,1 mmol), foi solubilizado em 5 mL de metanol, também em temperatura ambiente e adicionado à solução contendo o sal solubilizado. Uma solução de cor avermelhada imediatamente é formada. A solução foi mantida em sob agitação no escuro por aproximadamente 1 hora. Uma solução avermelhada também foi obtida ao final da reação e logo foi colocada na geladeira. Cristais vermelhos adequados para a análise de difração de raios X de monocristais foram obtidos após algumas semanas. Rendimento: 24 % (11 mg). Ponto de Fusão: decompõe a partir de 120 °C.

#### 3.6.2. Síntese do composto (2-acetiltiofeno-N(4)-metiltiossemicarbazonato) trifenilfosfinacloretoplatina(II) (8)

Para a síntese do complexo  $[\text{PtCl}(\text{L}^3)]$  (8), partiu-se do sal  $[\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ , 79,5 mg (0,1 mmol), solubilizado previamente em 5 mL de acetonitrila sob refluxo e agitação em um processo de aproximadamente 30 minutos. O agente complexante  $\text{HL}^3$ , 22,2 mg (0,1 mmol), foi solubilizado em metanol e adicionado à solução anterior. A solução resultante foi submetida a refluxo e agitação por aproximadamente 2 horas resultando em uma

solução límpida levemente rosa. Cristais vermelhos foram formados após alguns dias da solução mãe. Rendimento: 48 % (32 mg). Ponto de Fusão: Decompõe a partir de 120 °C.

### 3.7. Síntese dos Complexos derivados de $H_2L^4$

#### 3.7.1. Síntese do composto bis-(ciclohexiltiossemicarbazonato cloreto trifenilfosfina platina(II)) (9)

A síntese do complexo  $[Pt_2Cl_2(PPh_3)_2(L^4)]$  (9), é semelhante à dos composto anteriores, partindo-se do sal  $[PtCl_2(PPh_3)_2]$ , 159 mg (0,2 mmol), solubilizado previamente em 5 mL de acetonitrila sob refluxo e agitação em um processo de aproximadamente 3 horas. Da solução resultante de coloração alaranjada e límpida obteve-se cristais alaranjados. Rendimento: 78 % (60 mg). Ponto de Fusão: decompõe a partir de 220 °C.

#### 3.7.2. Síntese do composto bis(ciclohexiltiossemicarbazonato cloreto trifenilarsina paládio(II)) (10)

A síntese do complexo  $[Pd_2Cl_2(AsPh_3)_2(L^4)]$  (10), é semelhante a síntese do complexo (9), partindo-se do sal  $[PdCl_2(AsPh_3)_2]$ , 157,8 mg (0,2 mmol), solubilizado previamente em 5 mL de acetonitrila sob refluxo e agitação por aproximadamente 3 horas. Da solução resultante de coloração amarelada e límpida obteve-se cristais amarelos. Rendimento: 63 % (45 mg). Ponto de Fusão: decompõe a partir de 220 °C.

## **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

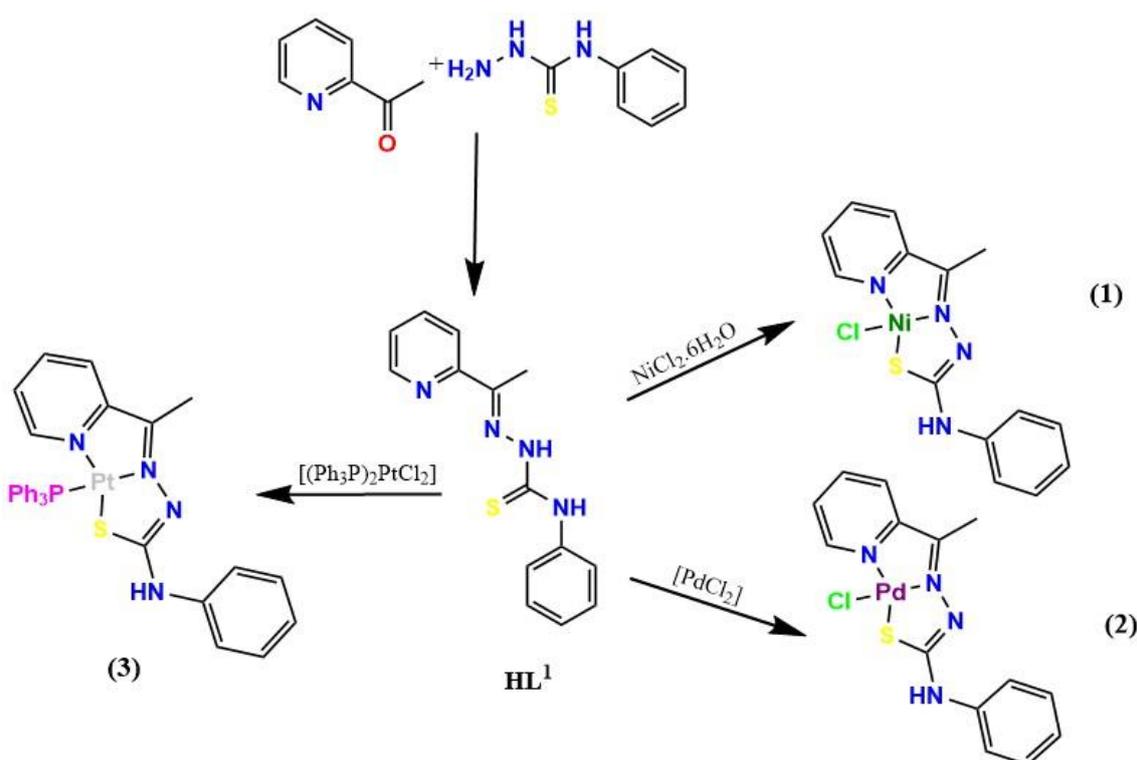
## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através das sínteses desenvolvidas no laboratório foi possível a obtenção de cristais adequados para a realização da análise de difração de raios X de monocristal e a elucidação estrutural de onze compostos inéditos, sendo dez complexos metálicos e um composto orgânico da classe das tiossemicarbazonas. Diferentes técnicas espectroscópicas, como FTIR, UV-vis, massas, análise elementar e superfície de Hirshfeld foram empregadas para caracterizar e avaliar o comportamento desses compostos.

### 4.1. Caracterização dos compostos derivados da 2-acetilpiridina-N(4)-feniltiossemicarbazona (**HL**<sup>1</sup>)

O ligante **HL**<sup>1</sup> foi previamente elucidado, na sua forma neutra, por Bermejo e colaboradores<sup>59</sup> e, na sua forma protonada através do nitrogênio piridínico, por Kovala-Demertzi e colaboradores<sup>60</sup>. A forma tautomérica de ambas tem maior caráter de tiona, apesar de não ser claramente evidenciada, já que, ambas as estruturas possuem comprimento da ligação C-S de aproximadamente 1,67 Å, valor esse que é intermediário entre uma dupla e uma simples ligação. O comprimento de ligação (S)C-N na estrutura neutra de **HL**<sup>1</sup> é de 1,358(2) Å e, na forma protonada de 1,376(2) Å. Ambas possuem maior característica de ligação simples, sugerindo maior prevalência do tautômero tiona. Apesar disso, observa-se uma deslocalização eletrônica presente em ambas as estruturas, e que é característica de tiossemicarbazonas.<sup>59-60</sup>

**HL**<sup>1</sup> é uma tiossemicarbazona derivada da 2-acetilpiridina e vastamente explorada na síntese de complexos metálicos. Esses resultados estão diretamente ligados ao excelente rendimento desse agente complexante, síntese simples e de cristalização facilitada.<sup>61</sup> A síntese de obtenção de **HL**<sup>1</sup> e seus respectivos complexos podem ser observados no Esquema 2.



**Esquema 2.** Esquema reacional da obtenção dos agentes complexantes **HL<sup>1</sup>** e de seus complexos metálicos (1-3).

#### 4.1.1. Ponto de fusão, rendimento e análise elementar para **HL<sup>1</sup>**, (1), (2) e (3)

Os dados do ponto de fusão, rendimento e análise elementar para **HL<sup>1</sup>**, (1), (2) e (3) foram satisfatórios, de uma forma geral. O rendimento obtido para **HL<sup>1</sup>**, está de acordo com o relatado por Bermejo e colaboradores<sup>59</sup>. O rendimento resultante da síntese dos complexos apresenta um valor muito menor do que o observado para **HL<sup>1</sup>**, mas que está de acordo com o rendimento observado por complexos similares já reportados na literatura.<sup>62</sup> Na Tabela 7 podem ser observados os resultados para p.f., rendimento e análise elementar.

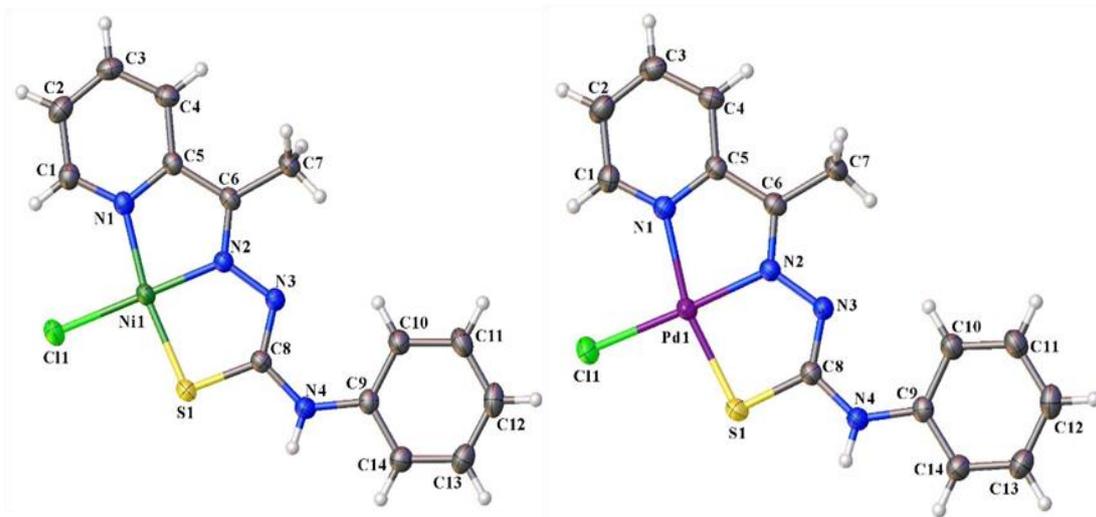
**Tabela 3.** Ponto de Fusão, análise elementar (CHN) e rendimento dos compostos **HL<sup>1</sup>**, **(1)**, **(2)** e **(3)**.

Compostos	Ponto de fusão (°C)	Rendimento	Análise elementar
			%teórica(%exp.)
<b>HL<sup>1</sup></b>	189-190	93% (501 mg)	<b>C</b> 62,20 (62,20) <b>H</b> 5,22 (5,20) <b>N</b> 20,72 (20,70)
<b>(1)</b>	293-294	60% (22 mg)	<b>C</b> 46,26 (46,62) <b>H</b> 3,60 (3,78) <b>N</b> 15,41 (15,46)
<b>(2)</b>	309-310	45% (18,5 mg)	<b>C</b> 40,89 (40,83) <b>H</b> 3,19 (3,49) <b>N</b> 13,60 (14,06)
<b>(3)</b>	276-277	30% (25 mg)	<b>C</b> 40,39 (40,40) <b>H</b> 4,35 (4,77) <b>N</b> 13,45 (13,54)

Os intervalos observados para pontos de fusão dos quatro compostos ficaram em torno de um grau, o que demonstra certa pureza das substâncias estudadas. Os dados obtidos com a análise elementar apresentam que os valores calculados diferiram dos valores teóricos em aproximadamente 0,5%.

#### 4.1.2. Caracterização estrutural dos complexos **(1)** e **(2)**

Os compostos **(1)** e **(2)**, derivados de **HL<sup>1</sup>**, possuem centro metálico de níquel e paládio, respectivamente com estado de oxidação +2. Ambos se coordenam de forma tridentada *NNS* à tiossemicarbazona e um íon cloreto está ligando diretamente ao centro metálico que possui geometria quadrada. O sistema cristalino triclinico e o grupo espacial *P-1* (número 2 da *International Tables for Crystallography*)<sup>63</sup> com simetria de Laue *-1*, observado para **(1)** e **(2)**, permite inferir, avaliando as características eletrônicas e estruturais, que os compostos são isoeletrônicos e isoestruturais. A Figura 9 apresenta a estrutura molecular de **(1)** e **(2)**, geradas pelo programa OLEX-2, sendo possível observar a semelhança entre eles.



**Figura 9.** Representação molecular de **(1)** (esquerda) e **(2)** (direita) com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 50%.

Para melhor comprovar a geometria quadrada observada em **(1)** e **(2)**, utilizou-se o parâmetro de Okunievski<sup>64</sup>, empregando os maiores valores dos comprimentos de ângulos de ligação envolvidos na coordenação. Os valores obtidos foram 0,05 para **(1)** e 0,08 para **(2)**. De acordo com esse parâmetro, quanto mais próximo de 0, mais características de geometria quadrada e quanto mais próximo de 1, maior característica de geometria tetraédrica.<sup>64</sup> A equação utilizada para o cálculo pode ser observada a seguir:

$$\tau'_4(1) = \frac{\beta - \alpha}{360^\circ - \theta} + \frac{180^\circ - \beta}{180^\circ - \theta}$$

Onde  $\alpha$  e  $\beta$  são os maiores ângulos presentes na coordenação (sendo que  $\beta > \alpha$ ) e  $\theta$  é o ângulo tetraédrico ( $109,5^\circ$ ). Sendo assim:

$$\tau'_4(1) = \frac{178,51^\circ - 169,98^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 178,51^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,05$$

$$\tau'_4(2) = \frac{177,57^\circ - 165,11^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 178,45^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,08$$

Apesar de evidenciada a geometria quadrada, observa-se uma distorção devido aos ângulos de ligação N(1)-M-S(1) e N(2)-M-Cl(1) de  $169,78(6)^\circ$  e  $178,51(6)^\circ$  para **(1)** e de  $165,11(7)^\circ$  e  $177,57(7)^\circ$  para **(2)**. Os principais ângulos e comprimentos de ligação podem ser melhor avaliados na Tabela 4.

Nesses complexos, o tautômero evidenciado através dos ângulos e comprimentos de ligação é o tiol. Com a desprotonação do átomo N(3), a ligação C(8)-N(3) de  $1,302(3)$  Å e  $1,303(3)$  Å, para **(1)** e **(2)**, respectivamente, tornam-se mais curtas em relação ao observado para a mesma ligação em **HL**<sup>1</sup> na sua forma livre, de  $1,358(2)$  Å. Por outro

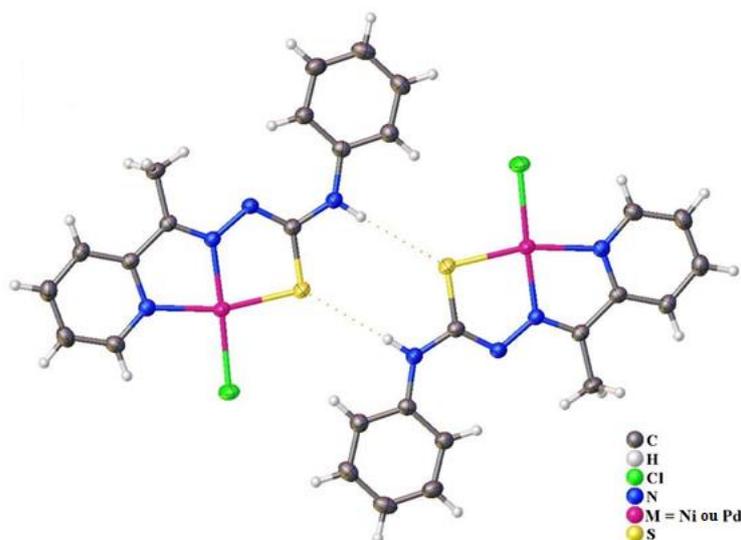
lado, o comprimento da ligação C(8)-S(1) torna-se mais longa nos complexos **(1)** e **(2)**, 1,756(2) Å e 1,763(3) Å, em relação a **HL**<sup>1</sup> com 1,678(2) Å. As cargas negativas provenientes da desprotonação de N(3) e do íon cloreto, são suficientes para tornar os complexos neutros. Os comprimentos de ligação Ni-N, Ni-S, Pd-N e Pd-S seguem valores que se comparam à compostos metálicos de características semelhantes já reportados na literatura.<sup>65-66</sup> A conformação *Z* foi identificada tanto em relação à ligação C(6)-N(1) quanto em relação à ligação C(8)-S(2). Assim, considera-se que ambos os complexos assumem uma conformação total *ZZ*.

**Tabela 4.** Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para **(1)** e **(2)**, sendo M = Ni e Pd, respectivamente.

	Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
	(1)	(2)	(1)	(2)
<b>S(1)-C(8)</b>	1,756(2)	1,763(3)	<b>N(1)-M(1)-S(1)</b>	169,78(6) 165,11(7)
<b>C(6)-N(2)</b>	1,296(3)	1,295(3)	<b>N(2)-M(1)-Cl(1)</b>	178,51(6) 165,11(7)
<b>C(8)-N(3)</b>	1,302(3)	1,303(3)		
<b>C(8)-N(4)</b>	1,359(3)	1,361(4)		
<b>C(9)-N(4)</b>	1,417(3)	1,417(4)		
<b>N(2)-N(3)</b>	1,379(3)	1,376(3)		
<b>M(1)-S(1)</b>	2,156(11)	2,259(8)		
<b>M(1)-Cl(1)</b>	2,163(10)	2,298(8)		
<b>M(1)-N(1)</b>	1,925(2)	2,053(2)		
<b>M(1)-N(2)</b>	1,849(19)	1,956(2)		

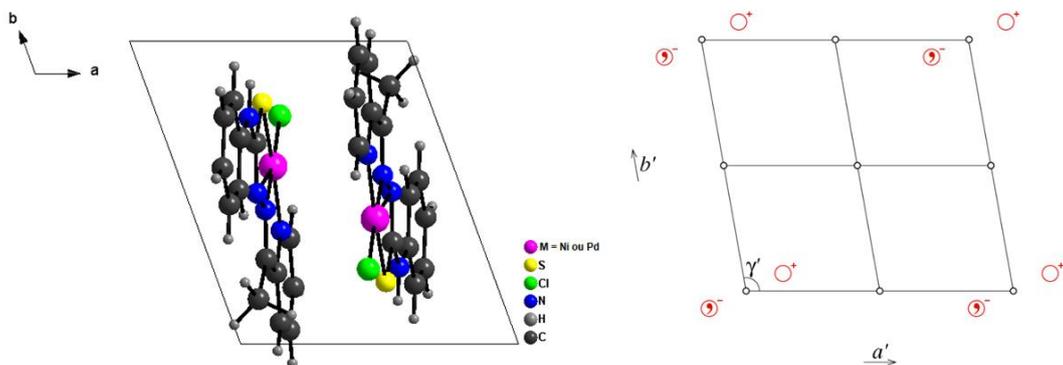
Ligações hidrogênio do tipo intermolecular foram observadas em **(1)** e **(2)**. A semelhança estrutural permitiu que as interações observadas em ambos os complexos acontecessem da mesma forma, com apenas pequenas diferenças de comprimentos e ângulos de ligação envolvidos. No complexo **(1)**, a ligação hidrogênio ocorreu entre N(4)-H(4A)⋯S(1) com comprimento de 2,88(3) Å [ $d(N\cdots S) = 3,64(3)$  Å,  $\angle N(4)H(4A)\cdots S(1) = 170(2)^\circ$ ; (operação de simetria: -x+1,-y-1,-z+1)], enquanto que no complexo **(2)** o comprimento de N(4)-H(4A)⋯S(1) foi de 2,73(3) Å [ $d(N\cdots S) = 3,58(3)$  Å,  $\angle N(4)H(4A)\cdots S(1) = 169(3)^\circ$ ; (operação de simetria: -x,-y,-z)]. O interessante dessas interações está no fato de ocorrerem com uma molécula vizinha formando uma estrutura com arranjo do tipo dimérico, responsável por propiciar uma maior estabilidade estrutural para ambos os compostos. A representação do arranjo gerado pela conexão entre duas

moléculas desses complexos, através de ligações hidrogênio intermoleculares, está representado na Figura 10.



**Figura 10.** Projeção das ligações hidrogênio intermoleculares observadas para (1) e (2).

A cela unitária dos complexos (1) e (2) é composta por 2 unidades assimétricas e está representada na Figura 11, segundo o plano cristalográfico  $ab$  e utilizando a representação gráfica da *International Table of Crystallography*<sup>63</sup>, que indica os operadores de simetria existentes, sendo apenas um centro de inversão, como é previsto para grupo espacial  $P-1$ .

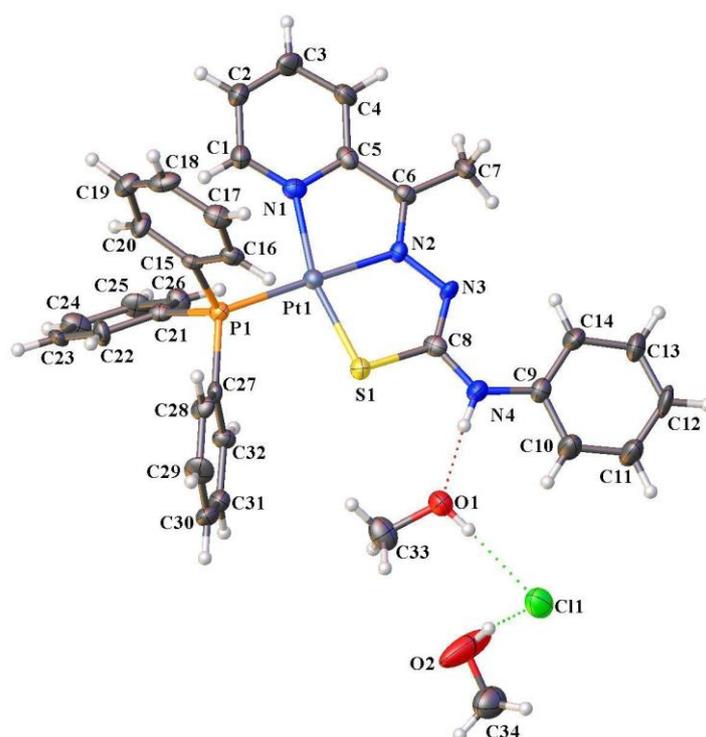


**Figura 11.** Projeção do conteúdo da cela unitária de (1) e (2) no plano cristalográfico  $ab$  e diagrama para o grupo espacial  $P-1$  extraído da *International Tables for Crystallography*<sup>63</sup>.

#### 4.1.3. Caracterização estrutural do complexo (3)

O composto (3), também derivado de  $\text{HL}^1$ , possui a platina(II) como centro metálico se coordenando da mesma forma que (1) e (2), através dos átomos  $NNS$  da tiossemicarbazona. Ao contrário do observado para os compostos (1) e (2), a quarta

ligação envolvida na coordenação é formada com o átomo de fósforo de uma molécula de trifenilfosfina. O complexo de platina apresenta estado de oxidação +2 e cristalizou com sistema cristalino triclinico e grupo espacial *P*-1 (número 2 da *International Tables for Crystallography*)<sup>63</sup> com simetria de Laue -1. A unidade assimétrica da estrutura cristalina de **(3)** também apresenta duas moléculas de metanol, que atuam como solventes de cristalização, e um íon cloreto que está atuando como contra-íon. A representação da estrutura molecular de **(3)**, se encontra representada na Figura 12.



**Figura 12.** Representação da estrutura molecular de **(3)** com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 50%. Interações intermoleculares representadas pelas linhas pontilhadas.

Observa-se no complexo que o átomo de Pt(II) apresenta número de coordenação igual a quatro com geometria quadrada, que foi confirmada através do parâmetro de Okunievski<sup>63</sup>. O valor calculado para o parâmetro, utilizando os ângulos N(1)-Pt(1)-S(1) de 164,10(3)° e N(2)-Pt(1)-P(1) de 178,3(2)°, foi de 0,08, de acordo com a equação abaixo:

$$\tau'_4(1) = \frac{178,30^\circ - 164,10^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 178,30^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,08$$

O valor observado está próximo de zero, estando de acordo com a geometria quadrada observada, porém com leve distorção.

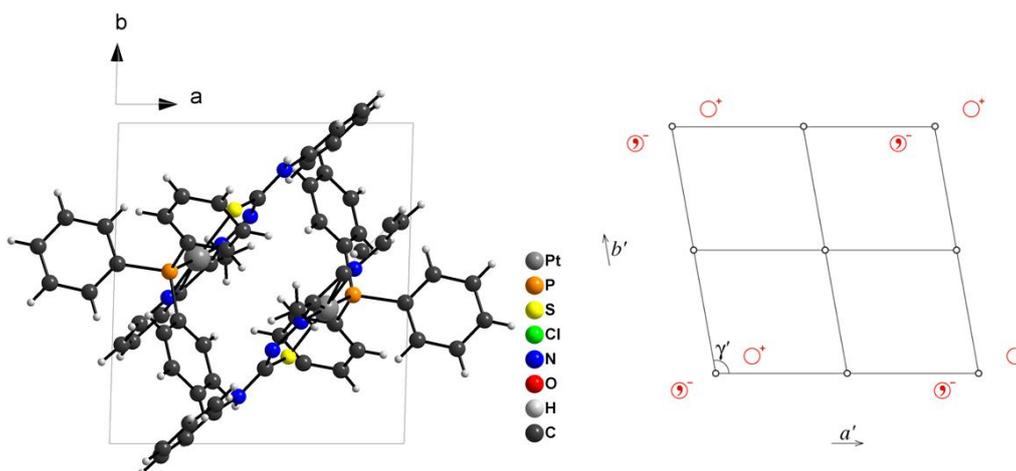
Seguindo o observado para **(1)** e **(2)**, a conformação *Z* também foi identificada em relação às ligações C(6)-N(1) e C(8)-S(2), sendo a conformação total de **(3)** a conformação *ZZ*. A forma tautomérica observada para **(3)**, assim como para **(1)** e **(2)**, foi o tautômero tiol, caracterizado principalmente pelo comprimento das ligações C-S e C-N. A ligação C(8)-S(1) apresentou comprimento de ligação de 1,769(11) Å no complexo, que quando comparada a mesma ligação no ligante na sua forma livre, de 1,67 Å, observa-se um aumento no comprimento da ligação, indicando um maior caráter de ligação simples. Já a ligação C(8)-N(3) em **(3)**, apresentou comprimento de 1,319(12) Å, enquanto que em **HL**<sup>1</sup>, observou-se um valor de 1,358(2) Å. Neste caso, observou-se uma diminuição no comprimento de ligação em **(3)** em relação a **HL**<sup>1</sup>, passando a ligação C(8)-N(3) a ter maior caráter de ligação dupla. Os valores encontrados para ambas as ligações, C(8)-S(1) e C(8)-N(3), estão de acordo com o observado para outros complexos derivados de tiossemicarbazonas que possuem a forma tautomérica tiol.<sup>67</sup>

Ao avaliar o comprimento das ligações envolvidas na coordenação com o centro metálico, Pt-N(1), Pt-N(2), Pt-S(1) e Pt-P(1) de 2,057(10) Å, 2,008(9) Å, 2,224(4) Å, e 2,246(5) Å, respectivamente, observa-se diferentes comprimentos de ligação Pt-N. De uma forma geral, os comprimentos de ligação observados para o centro metálico estão de acordo com o observado para complexos de platina com características parecidas, inclusive a maior basicidade do nitrogênio azometínico N(2). Os principais ângulos e comprimentos de ligação encontrados para o complexo **(3)** estão listados na Tabela 5.

**Tabela 5.** Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para **(3)**.

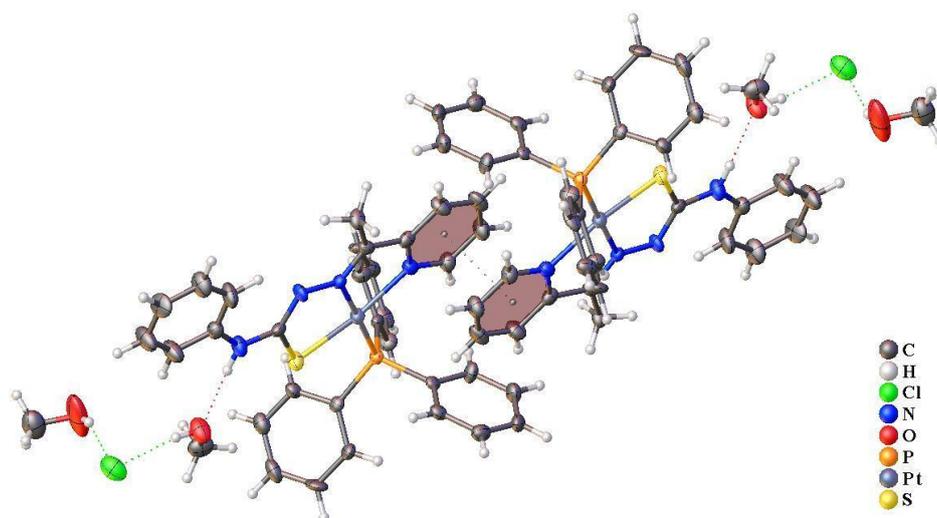
Comprimentos de ligação (Å)				Ângulos de ligação (°)	
<b>S(1)-C(8)</b>	1,756(2)	Pt(1)-S(1)	2,156(11)	<b>N(1)-Pt(1)-S(1)</b>	164,10(6)
<b>C(6)-N(2)</b>	1,296(3)	Pt(1)-Cl(1)	2,163(10)	<b>N(2)-Pt(1)-P(1)</b>	178,30(6)
<b>C(8)-N(3)</b>	1,302(3)	Pt(1)-N(1)	1,925(2)		
<b>C(8)-N(4)</b>	1,359(3)	Pt(1)-N(2)	1,849(19)		
<b>C(9)-N(4)</b>	1,417(3)				
<b>N(2)-N(3)</b>	1,379(3)				

A cela unitária de **(3)** é composta por duas unidades assimétricas do composto, conforme representado na Figura 13. De acordo com a projeção do plano cristalográfico *ab* da cela unitária e, utilizando a representação gráfica da *International Table of Crystallography*<sup>63</sup>, apenas a operação de simetria centro de inversão é observada, característica do sistema cristalino triclinico e grupo espacial *P-1*.



**Figura 13.** Projeção do conteúdo da cela unitária de **(3)** no plano cristalográfico  $ab$  e diagrama para o grupo espacial  $P-1$  extraído da *International Tables for Crystallography*<sup>63</sup>.

A presença das moléculas de metanol, assim como, do íon cloreto, favoreceram a formação de várias ligações hidrogênio intermoleculares, diferente das observadas em **(1)** e **(2)**. Essas interações foram presenciadas entre  $O(1)-H(1A)\cdots Cl(1)$  com a comprimento de 2,21 Å, [ $d(O\cdots S) = 3,21(10)$  Å,  $\angle O(1)H(1A)\cdots Cl(1) = 170,5^\circ$ ], entre  $N(4)-H(4A)\cdots O(1)$  com comprimento de 1,99 Å, [ $d(N\cdots O) = 2,84(13)$  Å,  $\angle N(4)-H(4A)\cdots O(1) = 172,8^\circ$ ] e, entre  $O(2)-H(2A)\cdots Cl(1)$  com comprimento de 2,26 Å, [ $d(O\cdots Cl) = 3,03(14)$  Å,  $\angle O(2)-H(2A)\cdots Cl(1) = 157,6^\circ$ ]. A aproximação entre dois anéis piridínicos de moléculas vizinhas favoreceu a formação de uma interação do tipo  $\pi\cdots\pi$  stacking com uma distância entre eles é de 3,694(5) Å. As ligações hidrogênio e a interação do tipo  $\pi\cdots\pi$  stacking são importantes para a estabilidade de **(3)** e se encontram representadas na forma de linhas pontilhadas na Figura 14.

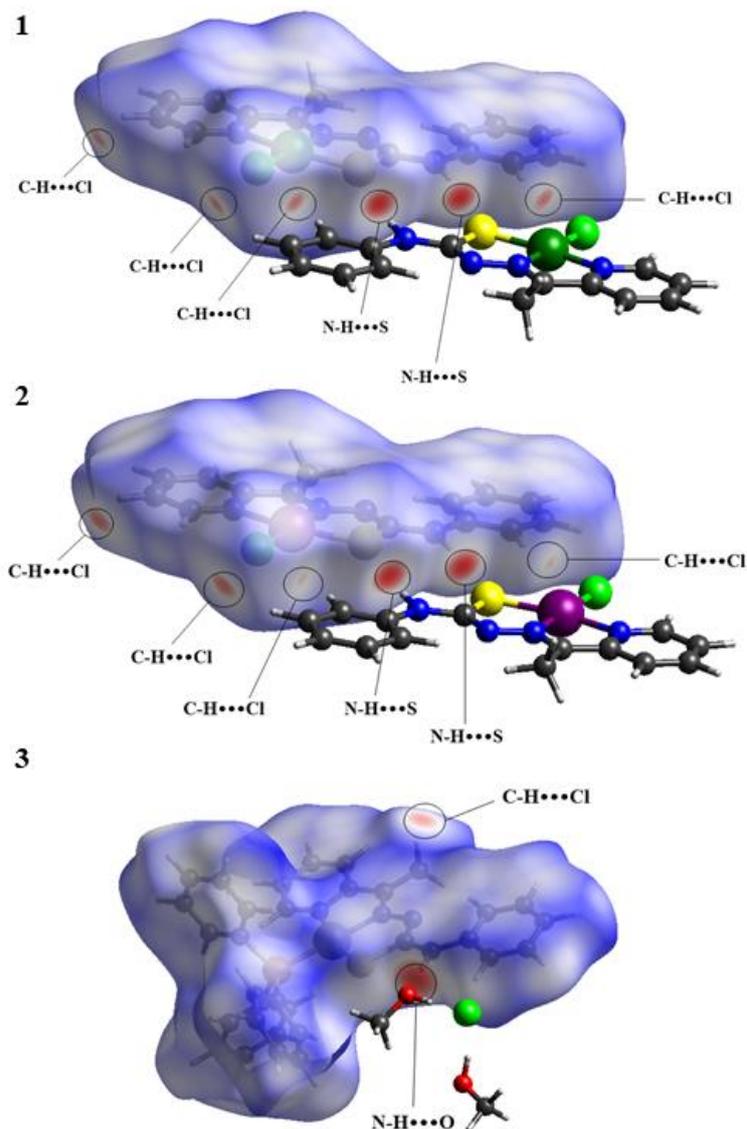


**Figura 14.** Representação das ligações de hidrogênio intermoleculares e interações do tipo  $\pi$ ... $\pi$  stacking (representadas por linhas pontilhadas) em (3).

#### 4.1.4. Avaliação da Superfície de Hirshfeld para os complexos (1), (2) e (3)

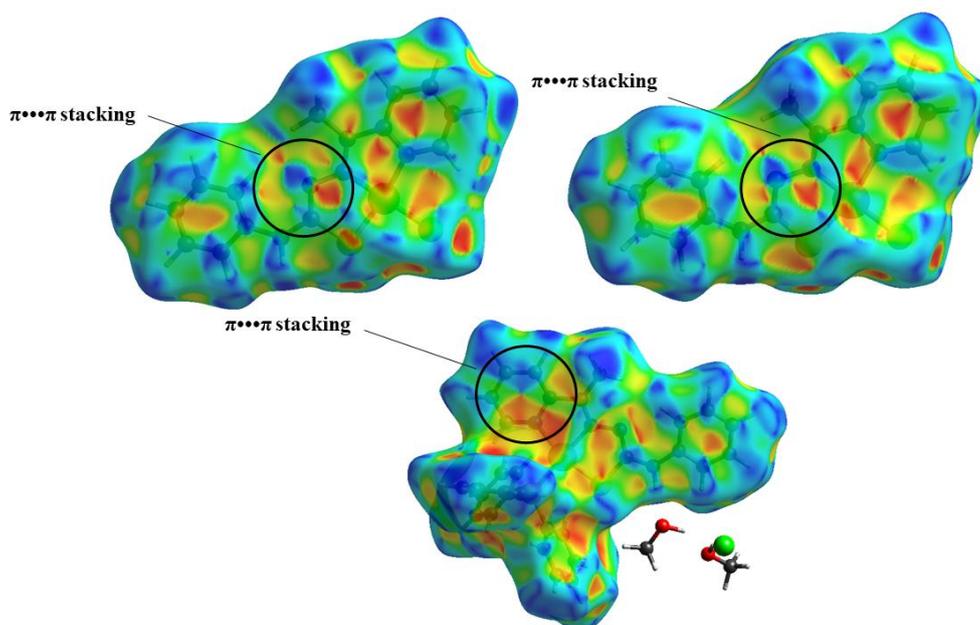
A análise da Superfície de Hirshfeld é uma avaliação teórica feita a partir dos dados gerados pela análise de difração de raios X de monocristal, que permite investigar mais detalhadamente de que forma está ocorrendo as distribuições de densidades eletrônicas, para avaliar as possíveis interações intermoleculares nas estruturas cristalinas. A dimensão das densidades eletrônicas é feita avaliando todo o espaço que um átomo ou molécula ocupa e o quão próximo está de átomos de moléculas vizinhas.

Utilizando a função  $d_{\text{norm}}$  para (1), (2) e (3), mapas de densidades foram gerados e as ligações hidrogênio intermoleculares mais significativas foram observadas. As regiões em vermelho representam uma região cuja soma das distâncias entre os átomos da molécula de estudo e sua molécula vizinha mais próxima é menor que a soma dos raios de van der Waals, e que estão à frente dos átomos envolvidos nessas interações. Já as regiões de coloração em azul ou branca indicam, respectivamente, contatos com distâncias maiores ou próximas a soma dos raios de van der Waals. Os mapas  $d_{\text{norm}}$  para (1), (2) e (3) podem ser visualizados na Figura 15.



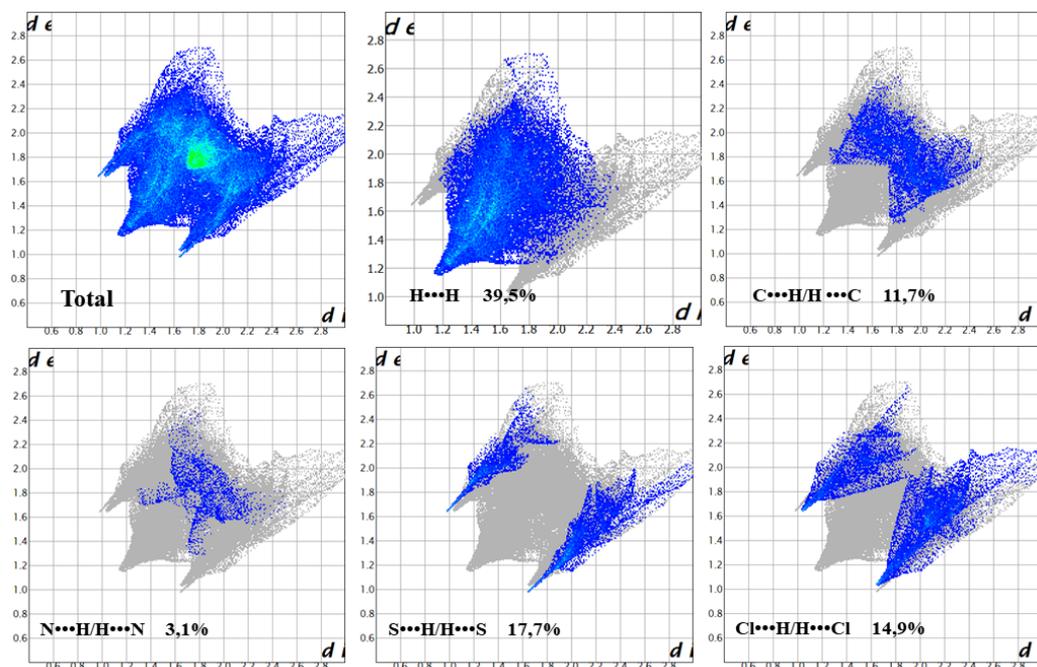
**Figura 15.** Superfície de Hirshfeld nas funções  $d_{\text{norm}}$  para (1), (2) e (3).

Quando a função *Shape index*, ou também conhecida como índice de forma, é aplicada à superfície de Hirshfeld, busca-se visualizar imagens que possuam um padrão com triângulos azul-vermelho, e que se assemelham a uma “ampulheta” ou uma “gravata borboleta”. Essas representações são um indicativo da ocorrência de um empilhamento eletrônico do tipo  $\pi \cdots \pi$  *stacking*. Na Figura 16 é possível verificar os mapas gerados para (1), (2) e (3) após o emprego dessa função. Nos complexos (1) e (2) é observado uma clara formação desse padrão junto ao anel formado pela coordenação com o metal. Uma leve formação desse padrão também é observada para o anel piridínico. No complexo (3), esse padrão é observado com maior intensidade no anel piridínico.

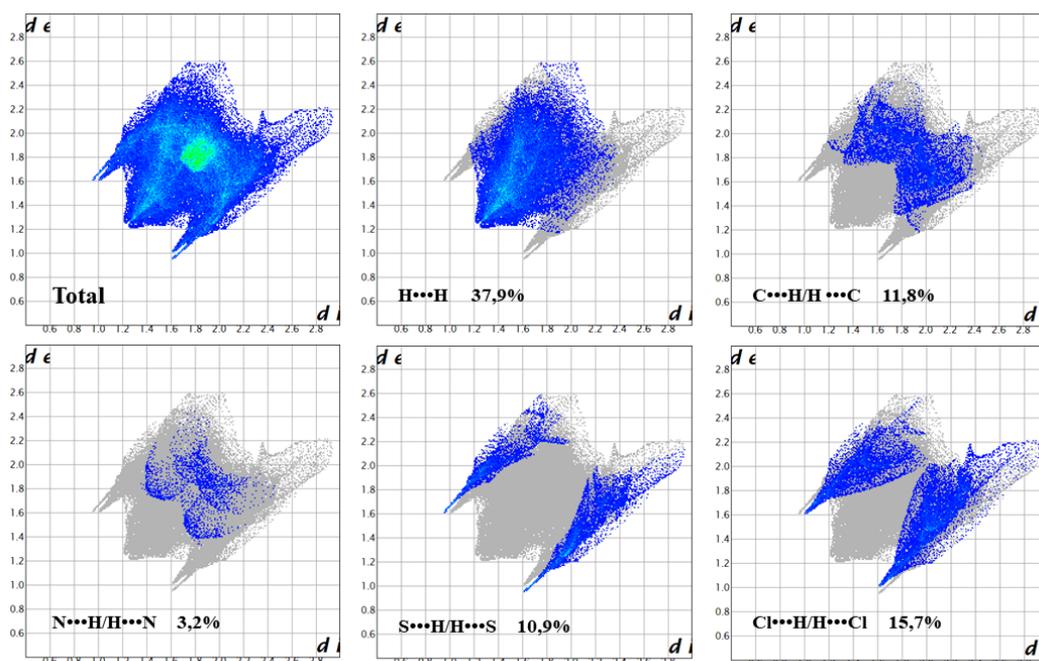


**Figura 16.** Superfície de Hirshfeld na função *shape index* para os complexos (1), (2) e (3).

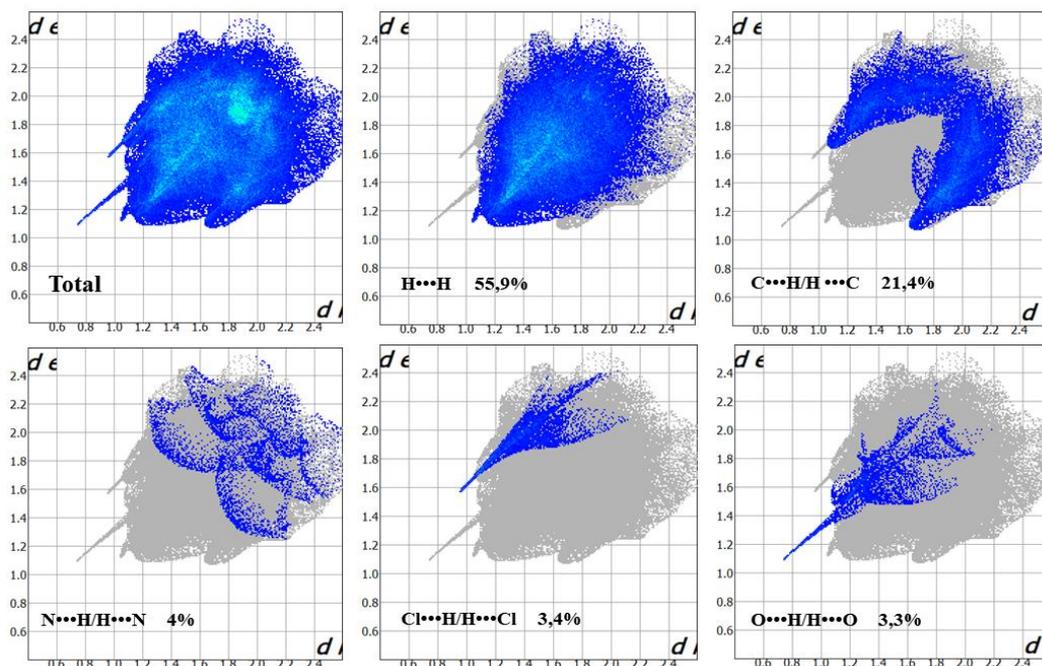
Os gráficos de impressões digitais, também conhecidos como fingerplots, são mais um recurso da análise da superfície de Hirshfeld e que permite quantificar as interações presentes no empacotamento cristalino das estruturas. Para os complexos (1), (2) e (3), os gráficos de impressão digital, com as porcentagens das principais interações, são apresentados nas Figuras 17, 18 e 19, respectivamente.



**Figura 17.** Gráficos de impressão digital (fingerplots) total e das principais interações do complexo (1).



**Figura 18.** Gráficos de impressão digital (fingerplots) total e das principais interações do complexo (2).



**Figura 19.** Gráficos de impressão digital (fingerplots) total e das principais interações do complexo (3).

Através desses gráficos é possível observar os contatos próximos específicos entre pares de átomos. A semelhança estrutural de (1) e (2) também é refletida na proporção das interações observadas para ambas as estruturas. As interações de maior contribuição para (1) e (2) são do tipo H...H (39,5% e 37,9%, respectivamente), seguidas pelas

interações do tipo C...H (11,7% e 11,8%), Cl...H (14,9% e 15,7%), S...H (10,7% e 10,9%) e N...H (3,1% e 3,2%). Dois tipos de interação, C...H e Cl...H, possuem proporções parecidas, em ambos os complexos. Nesse caso, percebe-se que, apesar da maior quantidade de ligações C-H distribuídas nas moléculas de (1) e (2), a eletronegatividade do cloreto conferida para as interações do tipo Cl-H, assim como sua distribuição no empacotamento cristalino, são responsáveis pela mesma intensidade na formação de interações. A presença de átomos de nitrogênio ao longo da tiossemicarbazona não é suficiente para gerar interações com proporções tão significativas, em quantidade, quanto as demais.

Para o complexo (3), a contribuição das interações H...H (55,9%) foram ainda mais pronunciadas do que em (1) e (2). Esse aumento de contribuição provavelmente está ligado a troca do ligante cloreto pela molécula de trifenilfosfina em (3). Apesar de também estar presente em (3), as interações do tipo Cl...H (3,4%) não foram tão pronunciadas, enquanto que a contribuição das interações do tipo C...H (21,4%) aumentaram em relação a (1) e (2).

Interações do tipo P...H (< 1%) não apresentaram contribuição significativa. Já as interações do tipo N...H (4%), S...H (3%) e O...H (3,3%) apresentaram menores contribuições.

#### 4.1.5. Avaliação dos espectros de infravermelho (FT-IR) para HL<sup>1</sup>, (1), (2) e (3)

Os espectros de Infravermelho foram obtidos com a intenção de avaliar as estruturas dos compostos previamente observadas através da análise de difração de raios X de monocristal, assim como, o comportamento vibracional das principais ligações envolvidas na coordenação. As bandas de interesse que foram encontradas para os complexos (1), (2) e (3), e para o agente complexante HL<sup>1</sup>, se encontram representadas na Tabela 6. As imagens dos espectros correspondentes podem ser observadas no Apêndice.

**Tabela 6.** Números de onda (em  $\text{cm}^{-1}$ ) dos modos normais de vibração selecionados para os compostos **HL**<sup>1</sup>, **(1)**, **(2)** e **(3)**.

Composto	$\nu(\text{C}=\text{S})$	$\nu(\text{N}-\text{H})$	$\nu(\text{N}-\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{Py})$
<b>HL</b> <sup>1</sup>	787	3264,3164	1020	1534	620
<b>1</b>	746	3335	1074	1595	688
<b>2</b>	750	3308	1069	1595	688
<b>3</b>	753	-	1073	1601	695

Observa-se claramente a semelhança estrutural dos complexos **(1)** e **(2)** também nos espectros de FT-IR. Em relação a **HL**<sup>1</sup>, espera-se encontrar mudanças significativas nas bandas que envolvem a coordenação com os metais, sendo elas  $\nu(\text{C}=\text{S})$ ,  $\nu(\text{C}=\text{N})$  e  $\nu(\text{C}=\text{N})$ . No entanto, outras bandas que não possuem átomos que estão diretamente coordenados sofrem imediatamente alterações, seja pela rigidez conferida a estrutura da tiossemicarbazona sofrida após a coordenação ou até mesmo um deslocamento eletrônico aumentado ou diminuído.

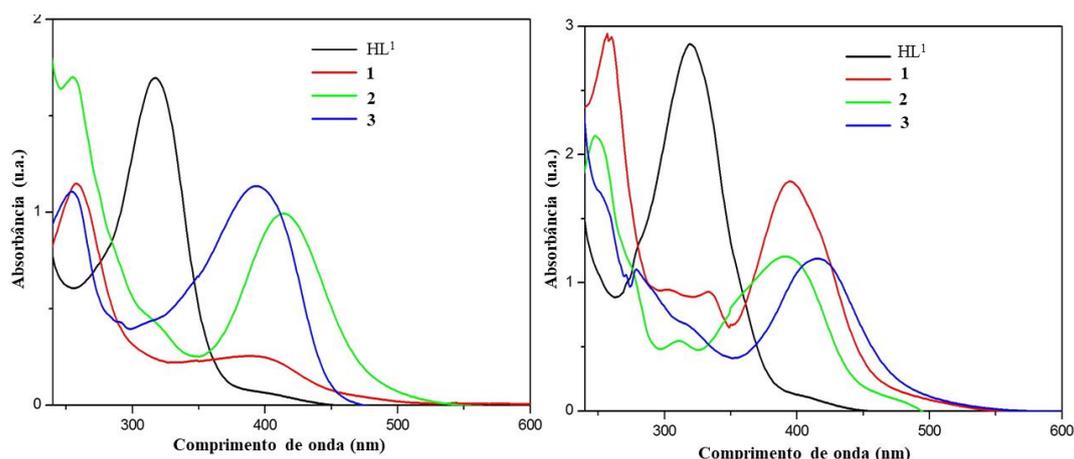
Avaliando inicialmente a banda  $\nu(\text{C}=\text{S})$ , observa-se um deslocamento para menores números de onda nos complexos de **(1-3)** em 746, 750 e 753  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, em relação a **HL**<sup>1</sup> com 787  $\text{cm}^{-1}$ . A desprotonação do átomo de nitrogênio N(3) observado para todos os complexos, através da análise da difração de raios X de monocristal, favorece uma deslocalização eletrônica do átomo de enxofre para o átomo N(3), formando a tioamida. Como consequência, a ligação C-S que antes tinha um caráter intermediário, passa a ter um caráter de ligação simples. Como ligações simples possuem constante de força menor do que ligações duplas, o deslocamento de  $\nu(\text{C}=\text{S})$  para menores números de onda nos complexos, está de acordo com o esperado. A desprotonação de N(3) gera também, como consequência, a ausência de uma banda  $\nu(\text{N}-\text{H})$  nos complexos. No espectro referente a **(3)**, nenhuma banda  $\nu(\text{N}-\text{H})$  é claramente evidenciada, mesmo depois de repetidos espectros gerados. No entanto, apesar de todos os complexos possuírem ligações de hidrogênio intermoleculares envolvendo a ligação N(4)-H(4A), observa-se em **(3)** a interação N(4)-H(4a)···O(1) com comprimento de 1,99 Å, que apresenta um comprimento de ligação significativamente menor do que as interações N(4)-H(4A)···S(1) de aproximadamente 2,80 Å presentes em **(1)** e **(2)**. Dessa forma, acredita-se que a força da interação N(4)-H(4A)···O(1) observada em **(3)** esteja interferindo na vibração de N(4)-H(4A), provocando a ausência da banda  $\nu(\text{N}-\text{H})$ .

A complexação, de uma forma geral, torna a estrutura do ligante mais rígida e, algumas ligações de caráter simples apresentam encurtamento devido ao deslocamento eletrônico expandido. Devido a isso, as bandas com átomos envolvidos na coordenação do agente complexante com os centros metálicos podem apresentar um aumento no comprimento de suas ligações, devido ao aumento do deslocamento eletrônico ao longo da estrutura como um todo. A ligação N-N é um exemplo deste fenômeno e, por isso, apresenta deslocamento de suas bandas  $\nu(\text{N-N})$  para maiores números de onda nos complexos. A deslocalização eletrônica também é um dos fatores responsáveis pelo deslocamento para maiores números de onda da banda referente ao anel piridínico,  $\nu(\text{Py})$ . Outros complexos coordenados de forma tridentada *NNS* de tiossemicarbazonas também mostram as bandas referentes ao estiramento  $\nu(\text{N-N})$  e o dobramento  $\nu(\text{Py})$  em maiores números de onda.<sup>67-69</sup>

A banda referente ao estiramento  $\nu(\text{C=N})$  também aparece deslocado para maiores número de onda nos complexos em relação ao ligante, apesar de **(1)**, **(2)** e **(3)** apresentarem maior comprimento da ligação C=N de 1,296(3) Å, 1,295(3) Å e 1,296(3) Å, respectivamente, quando comparado ao ligante **HL<sup>1</sup>** com 1,284(2) Å. Ferraz e seus colaboradores<sup>70</sup> apresentam situação semelhante para alguns de seus complexos que possivelmente pode estar relacionado com uma possível rigidez estrutural ao longo da tiossemicarbazona, ocasionada pela coordenação.

#### 4.1.6. Avaliação dos espectros de absorção na região do Ultravioleta-visível (UV-Vis) para **HL<sup>1</sup>**, **(1)**, **(2)** e **(3)**

Os espectros obtidos a partir das caracterizações por espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível para **HL<sup>1</sup>** e seus respectivos complexos, **(1)**, **(2)** e **(3)**, se encontram na Figura 20. As análises foram realizadas em dois diferentes solventes, metanol (MeOH) que é um solvente polar e diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) menos polar que MeOH.



**Figura 20.** Espectros de absorção na região do UV-vis de **HL<sup>1</sup>**, **(1)**, **(2)** e **(3)**, em MeOH (esquerda) e em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (direita).

Ao avaliar os gráficos de absorbância como resultado de transições de energia característica para cada um dos compostos, assim como os comprimentos de onda em que a absorção ocorreu, notou-se que os complexos **(1-3)**, em ambos os solventes, apresentaram bandas de absorção sob efeito batocrômico. Esse efeito é um resultado da complexação metal-ligante que contribui para um pronunciado deslocamento eletrônico ao longo de toda a estrutura dos complexos em relação ao ligante livre, diminuindo a energia necessária para que ocorra a excitação eletrônica. As principais transições eletrônicas esperadas para **HL<sup>1</sup>**, **(1)**, **(2)** e **(3)** são do tipo  $n \rightarrow \pi^*$  e do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Os complexos podem apresentar também uma transição eletrônica do tipo transferência de carga do ligante para o metal (LMCT).

As bandas espectrais eletrônicas referentes à transição do tipo  $n \rightarrow \pi^*$  e  $\pi \rightarrow \pi^*$  foram observadas para os complexos na região de  $\lambda = 255 - 258$  (MeOH) e  $\lambda = 231 - 357$  nm (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), enquanto que para **HL<sup>1</sup>**, esse mesmo tipo de transição apresenta-se como uma banda muito intensa em  $\lambda = 313$  nm, em ambos os solventes. As transições de transferência de carga do ligante para o metal (LMTC) são observados para os complexos em uma faixa de  $\lambda = 392 - 413$  nm (MeOH) e  $\lambda = 390 - 416$  nm (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). De acordo com Oliveira e colaboradores<sup>71</sup>, as respectivas transições estão associadas ao fragmento aromático dos ligantes, mas podem também estar ligadas ao grupamento azometínico e pela fração principal da tiossemicarbazona.

A utilização de solventes com polaridades diferentes seguiu o intuito de avaliar a afinidade desses compostos com relação as propriedades dos respectivos solventes. As soluções preparadas a partir do diclorometano apresentaram maior absorbância (efeito

hipercrômico) em relação a absorvância dos compostos em metanol, acreditando-se que os compostos interajam melhor com o estado excitado dos compostos em diclorometano do que o metanol por apresentarem melhor solubilidade em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

#### 4.1.7. Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H (RMN) para HL<sup>1</sup>, (1), (2) e (3)

A análise por ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H não foi possível de ser realizada, tendo em vista problemas de solubilização dos compostos nos solventes deuterados disponíveis. Apesar dos espectros terem sido gerados, bandas com sinais pouco intensos ou totalmente ausentes, não permitiram que houvesse uma conclusão plausível.

#### 4.1.8. Espectrometria de massas para HL<sup>1</sup>, (1), (2) e (3)

Uma alternativa para investigar o comportamento de HL<sup>1</sup>, (1), (2) e (3) em solução foi o emprego da análise do espectro de massa por electrospray por ESI (+) - MS(/ MS). Os espectros ESI(+)-MS/MS de HL<sup>1</sup>, (1), (2) e (3), contendo as possíveis estruturas químicas referente a cada sinal, podem ser observados nas Figuras 21, 22, 23 e 24, respectivamente. Já os espectros ESI(+)-MS, responsável por gerar os padrões monoisotópicos dos compostos, se encontram anexados no Apêndice II, mas a massa monoisotópica de cada um deles podem ser observada na Tabela 7.

**Tabela 7.** Massa monoisotópica base para os espectros ESI(+)-MS dos compostos.

Composto	Massa monoisotópica
HL <sup>1</sup>	271,10
(1)	362,99
(2)	416,01
(3)	726,24

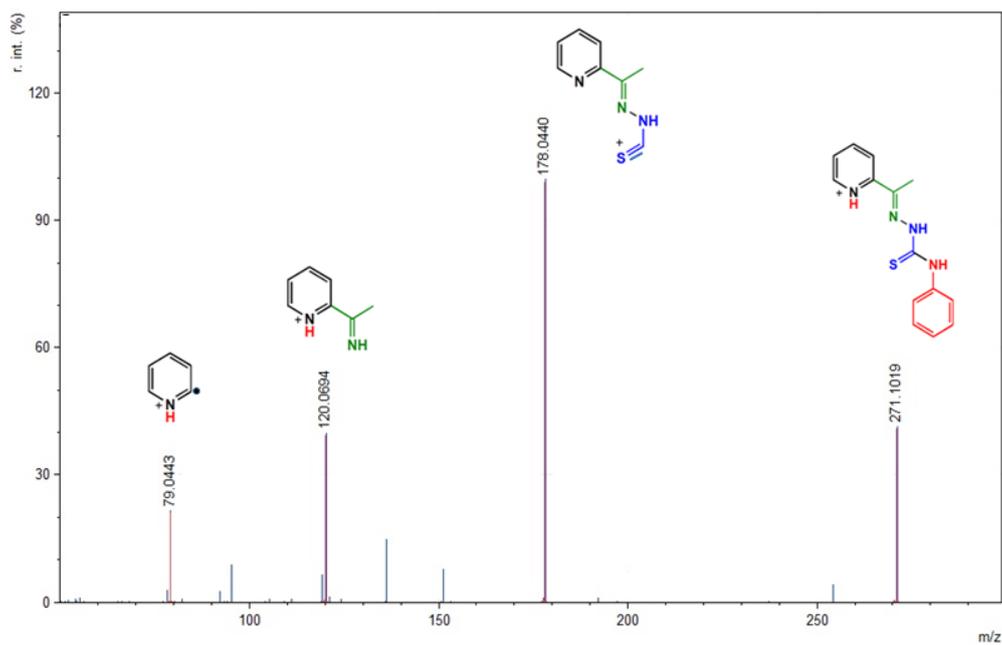


Figura 21. Espectro ESI(+)-MS/MS para HL<sup>1</sup>.

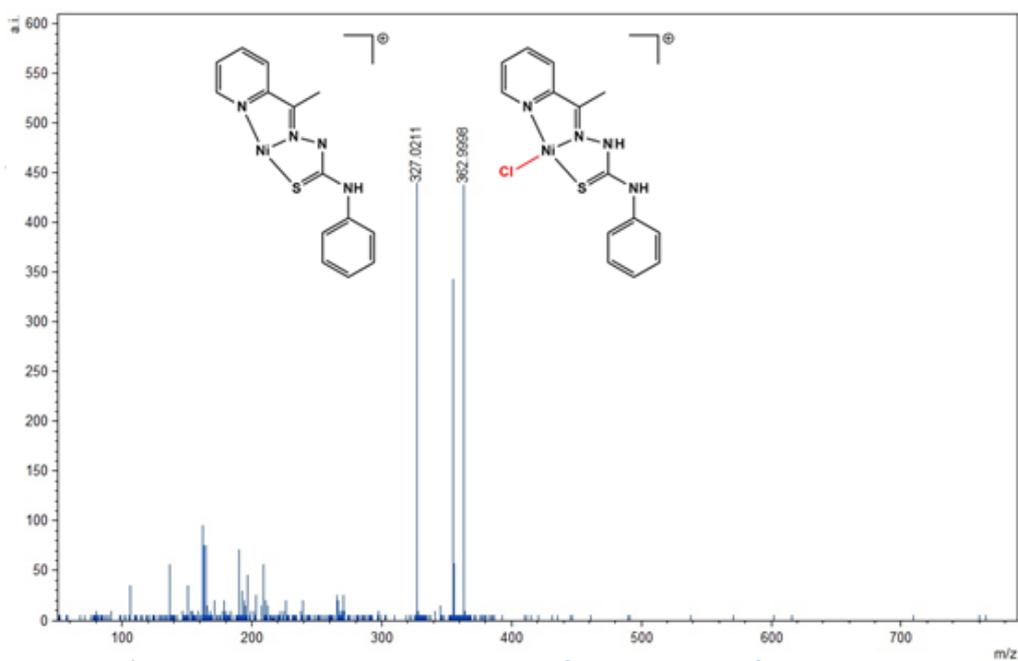
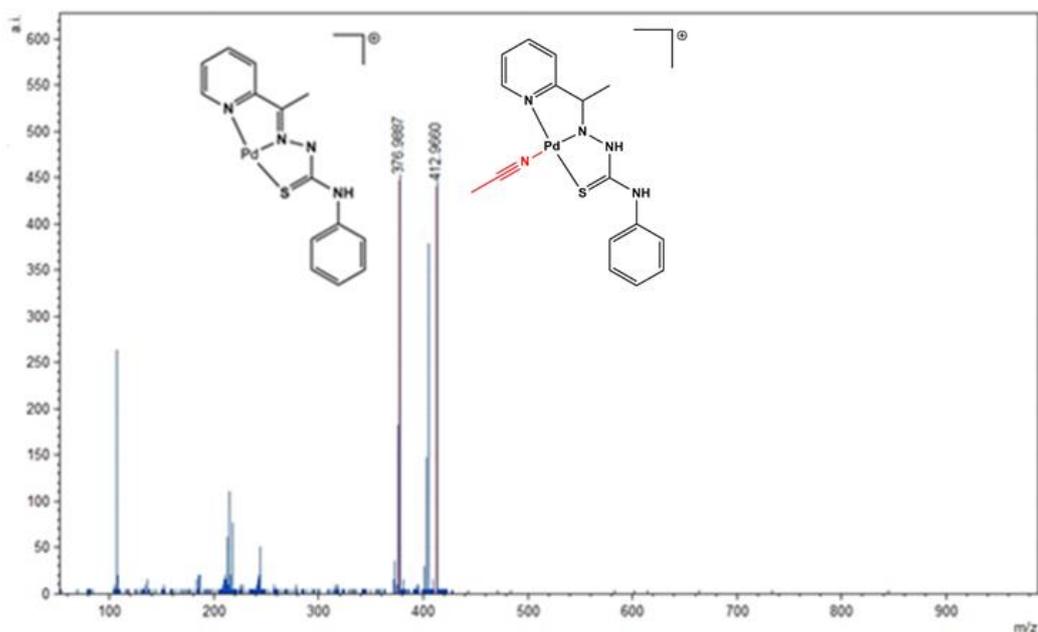
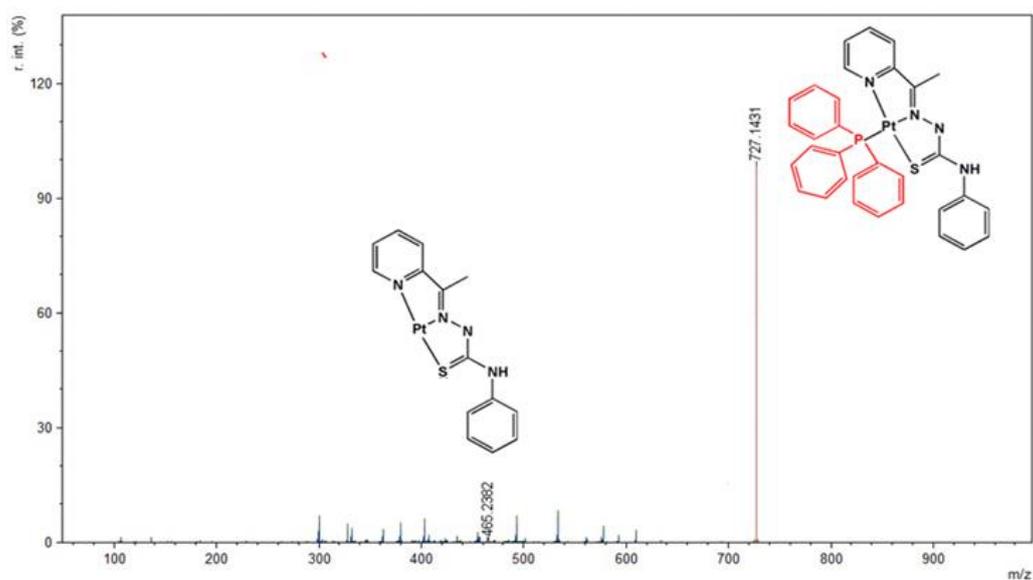


Figura 22. Espectro ESI(+)-MS/MS para (1).



**Figura 23.** Espectro ESI(+)-MS/MS para (2).

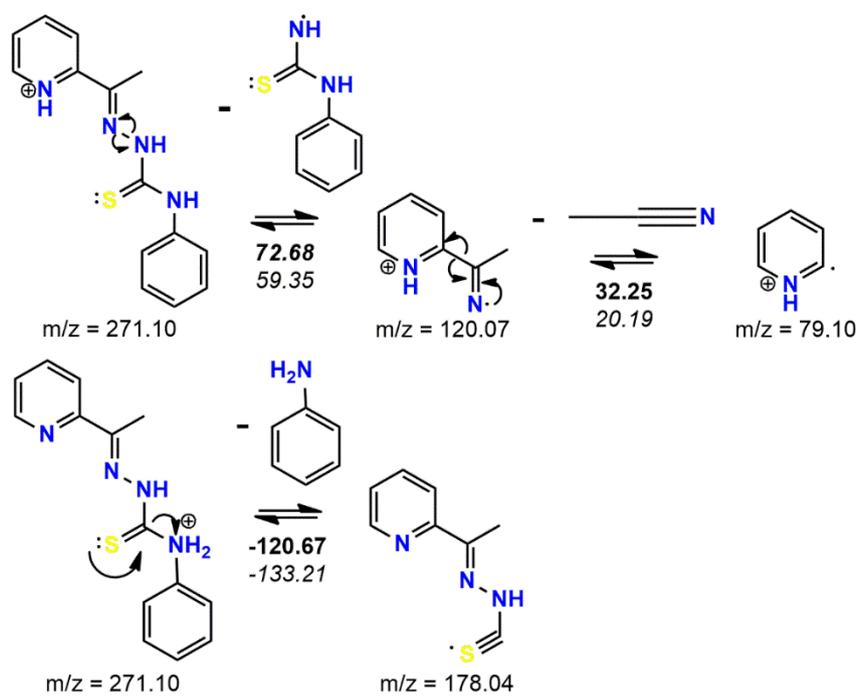


**Figura 24.** Espectro ESI(+)-MS/MS para (3).

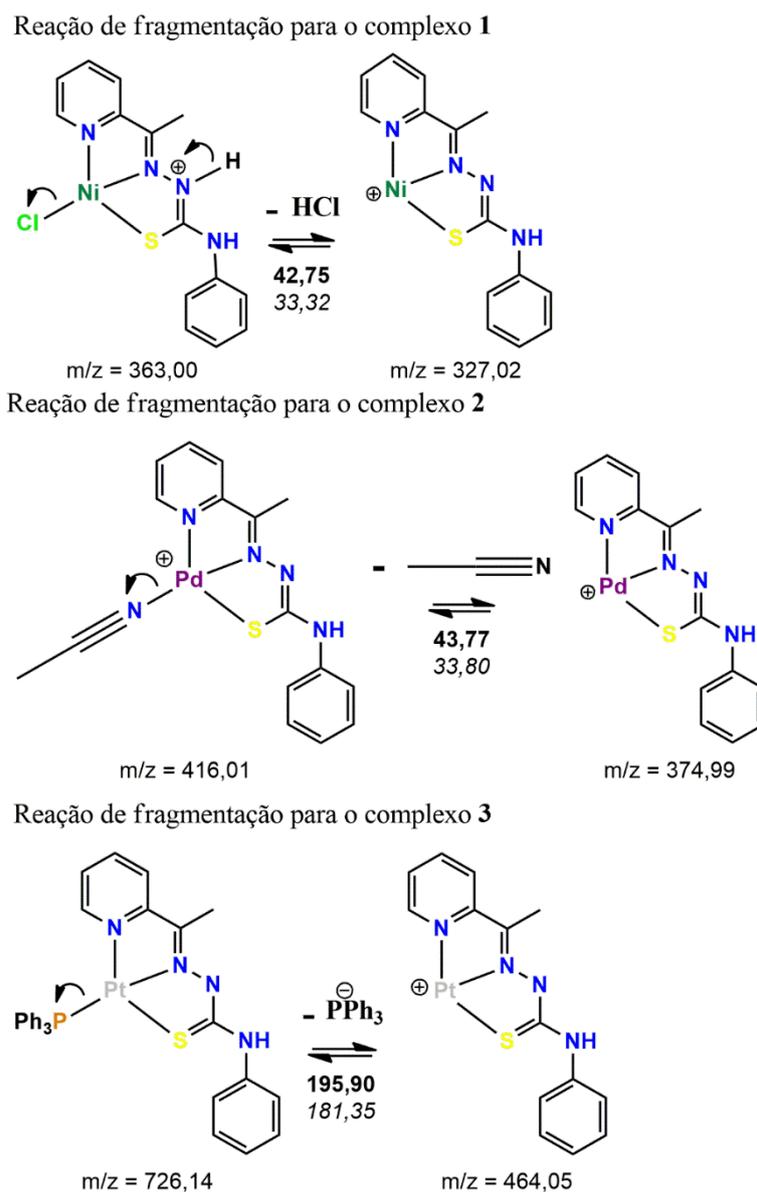
De acordo com o observado pelos gráficos, é possível identificar as principais razões massa/carga ( $m/z$ ) encontradas para os respectivos cátions de cada uma das substâncias. O espectro ESI(+)-MS/MS de **HL**<sup>1</sup> mostra três fragmentações principais. A fragmentação resultante referente à perda do grupo anilina é a mais abundante e encontrada com  $m/z$  178,0440. O fragmento referente ao cátion de **HL**<sup>1</sup> [ $M + H$ ] se apresenta como o segundo mais abundante (271,1019). Os cátions  $(C_7H_8N_2)^{+}$  ( $m/z$  120,0694) e  $(C_5H_6N)^{+}$  ( $m/z$  79,0443) são observados em menores abundâncias. Para os complexos, foi observado um padrão no mecanismo de fragmentação, identificando a

perda do coligante. No caso de **(1)**, observou-se a perda de HCl, identificando o cátion  $[\text{Ni}(\text{HL}^1)]^+$  com  $m/z$  327,0220. Para o composto **(2)**, tendo em vista às características isoestruturais em relação a **(1)**, esperava-se a mesma fragmentação. No entanto, observou-se que a razão massa/carga de maior abundância não concordava com a eliminação de HCl. Ao observar as condições de síntese de **(2)** para a obtenção do produto desta análise, notou-se a utilização da acetonitrila como o solvente para o meio reacional na repetição da reação para obtenção de produtos para análises. A partir de então, avaliou-se a possibilidade de ter ocorrido a troca de um ligante cloreto pela acetonitrila. De fato, a massa monoisotópica do complexo contendo a acetonitrila gerou um padrão monoisotópico de acordo com o esperado. Isso pode ser explicado devido a característica do  $\text{Cl}^-$  de ser de campo franco enquanto que a acetonitrila atua como um ligante de campo forte. Assim como para **(1)**, o composto **(2)** apresentou a perda do ligante na mesma posição. O composto **(3)** mostrou a perda da molécula de  $\text{PPh}_3$  gerando o cátion  $[\text{Pt}(\text{L}^1)]^+$  com  $m/z$  465,2382.

Para avaliar a intensidade relativa dos picos presentes no espectro de massa de  $\text{HL}^1$  e dos complexos **(1-3)**, usou-se a diferença de energia de entalpia e Gibbs entre os reagentes e produtos para as reações de fragmentação propostas. Nos Esquemas 2 e 3 é possível identificar os mecanismos de fragmentação assim como as energias envolvidas, como normalmente é relatado na literatura.<sup>72</sup>



**Esquema 3.** Reações de fragmentação relacionadas ao espectro ESI(+)-MS/MS de **HL**<sup>1</sup>. Os valores relativos de entalpia ( $\Delta H$ ) e energia de Gibbs ( $\Delta G$ ) estão em kcal.mol<sup>-1</sup>.



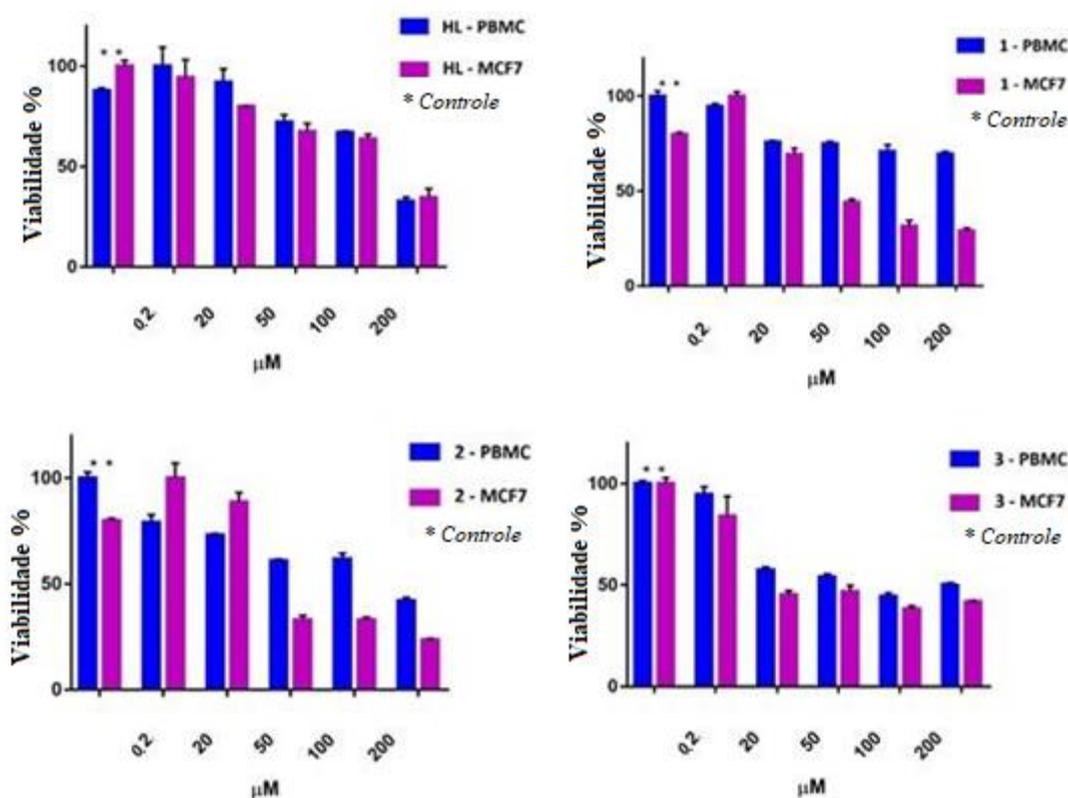
**Esquema 4.** Reações de fragmentação relacionadas ao espectro ESI(+)-MS/MS de (**1-3**). Os valores relativos de entalpia ( $\Delta H$ ) e energia de Gibbs ( $\Delta G$ ) estão em  $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

Para o ligante **HL**<sup>1</sup> é possível notar que para a formação do fragmento com  $m/z = 178,04$  há valores significativamente mais baixos de  $\Delta H$  e  $\Delta G$  do que as reações relacionadas à formação dos fragmentos com  $m/z = 120,07$  e  $79,10$ . Esta análise está de acordo com a intensidade relativa dos picos dos fragmentos no espectro de massa do ligante **HL**<sup>1</sup>. Para os complexos (**1-3**), a reação de fragmentação relacionada ao complexo (**3**) mostra valores de  $\Delta H$  e  $\Delta G$  significativamente maiores do que as reações apresentadas para a fragmentação proposta aos complexos (**1**) e (**2**). Essa discussão concorda com o

fato da intensidade relativa dos picos presentes no espectro de massa do complexo (3) seja expressamente maior que o mostrado pelos complexos (1) e (2).

#### 4.1.9. Avaliação da atividade antitumoral para HL<sup>1</sup>, (1), (2) e (3)

A avaliação da atividade antitumoral dos compostos estudados foi realizada submetendo os mesmos a testes biológicos contra células de câncer de mama (MCF-7) e células normais (PBMC). A viabilidade das células MCF-7 e PBMC, após a utilização de diferentes concentrações de HL<sup>1</sup>, (1), (2) e (3), é demonstrada na forma de gráfico na Figura 25.



**Figura 25.** Efeito de HL<sup>1</sup> e seus respectivos complexos (1-3) na viabilidade de células MCF-7 e PBMC. As células foram tratadas com diferentes inserções e após 24 horas de tratamento a viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio colorimétrico MTT. Os dados representam a média de três experimentos independentes  $\pm$  SD. Os asteriscos (\*) representam o controle e a significância estatística indicada pelos asteriscos representando valores  $p < 0,05$ .

De acordo com o gráfico, barras maiores representam uma alta concentração de células MCF-7 e PBMC. O que se espera dos compostos testados é que apenas a barra referente à concentração de células MCF-7 diminua. Como pode ser observado, todos os compostos testados apresentaram citotoxicidade contra as células MCF-7, com destaque aos complexos (1) e (2), que além de causar a diminuição da viabilidade celular de MCF-7

mantiveram uma maior concentração de células PBMC. O complexo **(3)** foi tão ativo quanto **(1)** e **(2)**, com menores concentrações. Porém, a viabilidade de PBMC apresentou um decaimento significativo que acompanhou o decaimento de MCF-7. Já **HL<sup>1</sup>** na sua forma livre, se mostrou menos citotóxico que os complexos, na mesma concentração.

A concentração necessária para inibir 50% do crescimento celular foi calculada para todos os compostos e comparada com o medicamento de controle (PMA), como pode ser visto na Tabela 8. Os complexos, em geral, apresentaram uma concentração semelhante, com destaque para **(2)**, que apresentou a menor concentração entre todos os compostos. Apesar de **(2)** apresentar a menor concentração de IC<sub>50</sub>, é o complexo de níquel, que mais chama atenção, devido a sua excelente seletividade. **HL<sup>1</sup>**, como já se esperava, apresentou uma concentração duas vezes maior de IC<sub>50</sub> em relação aos complexos. O valor de IC<sub>50</sub> observado para os complexos foi aproximadamente três vezes maior que o PMA. **HL<sup>1</sup>** apesar de ser menos seletivo que os complexos, se mostrou mais ativo que o PMA.

O índice de seletividade (IS) foi calculado dividindo o IC<sub>50</sub> para as células PBMC pelo valor de IC<sub>50</sub> encontrado para as células MCF-7. Como no composto **(1)**, nenhuma das concentrações do composto ocasionaram a diminuição de 50% do crescimento celular, o IS não foi calculado, sendo esse composto considerado seletivo. O composto **(3)** apresentou um índice de seletividade duas vezes e meia menor que o PMA, mostrando que não seria um bom agente quimioterápico devido à sua alta citotoxicidade contra células saudáveis. O complexo **(2)** apresentou seletividade três vezes maior que o PMA, mostrando que também poderia se tornar uma alternativa para o tratamento das células MCF-7. Em geral, os complexos obtidos foram muito mais citotóxicos do que o ligante na sua forma livre, mostrando que a coordenação com os metais potencializou sua citotoxicidade, uma vez que o **HL<sup>1</sup>** revelou citotoxicidade considerável contra o MCF-7 e seletividade semelhante à apresentada pelo controle PMA. Complexos de metais de transição com geometria quadrada de tiossemicarbazonas já foram relatados na literatura como potenciais compostos anticâncer.<sup>73-74</sup> Os resultados obtidos para **(1)**, por exemplo, são melhores e comparáveis à complexos de diferentes tiossemicarbazonas apresentadas por Haribabu e colaboradores<sup>75</sup>.

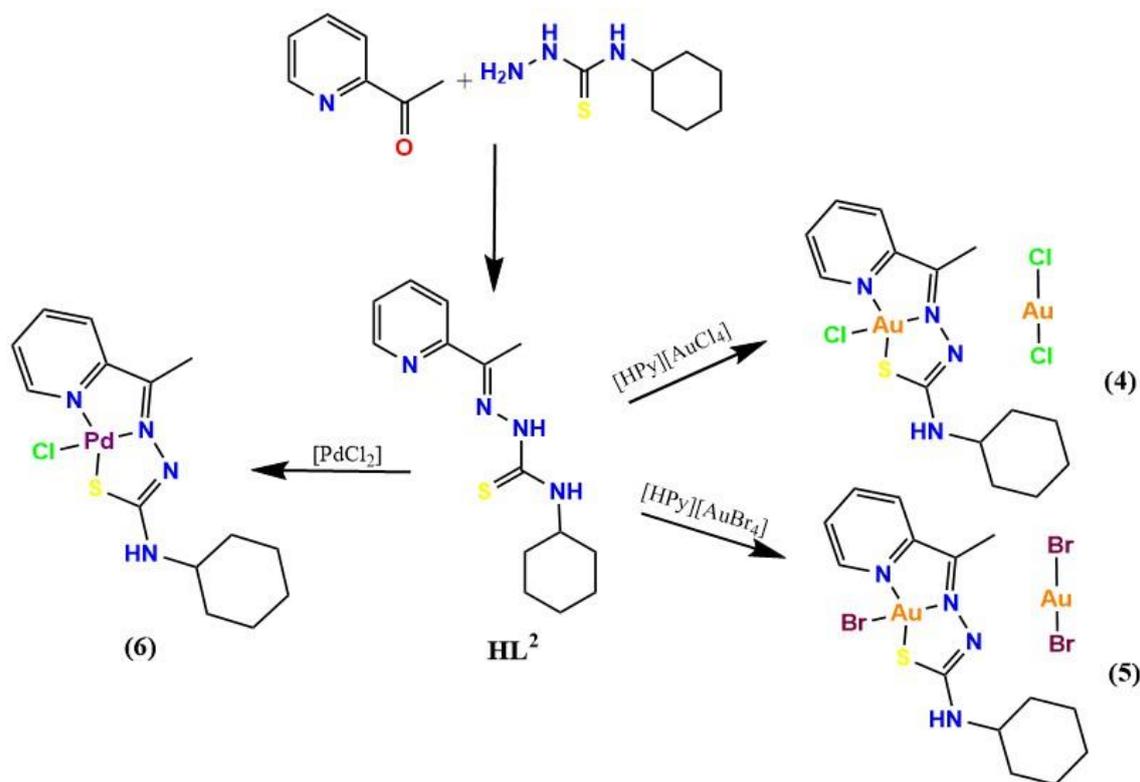
**Tabela 8.** A atividade citotóxica do forbol-12-miristato-13-acetato (PMA) e dos compostos **HL**<sup>1</sup>, (**1-3**) são apresentados como a concentração de inibição que causa uma diminuição de 50% no crescimento celular (IC<sub>50</sub>), em µM (95% CI), tratado por 24 horas em concentrações o intervalo de 0,2 a 200 e o índice de seletividade (SI) contra células de câncer de mama (MCF-7) e células normais (PBMC). (Média ± erro padrão da média).

Compostos	MCF-7	PBMC	IS
<b>HL</b> <sup>1</sup>	133,6 (±2,99)	146,2 (±2,83)	1,1
<b>1</b>	60,87 (±4,13)	*	-
<b>2</b>	56,64 (±5,62)	164,2 (±4,77)	2,9
<b>3</b>	65,55 (±6,51)	23,44 (±8,29)	0,4
<b>PMA</b>	185,95 (±1,73)	193,91 (±2,51)	1,0

\*Não apresenta morte celular em quantidade significativa

#### 4.2. Compostos derivados da 2-acetilpiridina-N(4)-ciclohexiltiossemicarbazona (**HL**<sup>2</sup>)

Os compostos derivados de **HL**<sup>2</sup> consistem em dois complexos de Au(III), [AuCl<sub>2</sub>][AuCl(L<sup>2</sup>)] (**4**) e [AuBr<sub>2</sub>][AuBr(L<sup>2</sup>)] (**5**), e um complexo de Pd(II), [PdCl(L<sup>2</sup>)] (**6**). Os três complexos tiveram suas respectivas estruturas cristalinas elucidadas pela análise de difração de raios X de monocristal, além da caracterização complementar com outras análises, como análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H. A síntese de **HL**<sup>2</sup> assim como de seus respectivos complexos podem ser observados no Esquema 4.



**Esquema 5.** Esquema reacional da obtenção dos agentes complexantes **HL**<sup>2</sup> e de seus complexos metálicos (4-6).

A estrutura molecular de **HL**<sup>2</sup> já foi reportada na literatura por Li e colaboradores<sup>76</sup> no qual cristalizou com sistema cristalino triclinico e grupo espacial *P-1*. De acordo com os dados de difração de raios X de monocristal apresentado por Li, a forma tautomérica tiona é evidenciada avaliando os comprimentos de ligação C-S e (S)C-N. Assim como o observado para **HL**<sup>1</sup>, em **HL**<sup>2</sup> a ligação C-S possui comprimento de 1,679(2) Å que está novamente entre o caráter de uma ligação dupla e uma ligação simples, sendo o comprimento de (S)C-N decisivo para a observação da forma tautomérica. No caso de **HL**<sup>2</sup>, a ligação (S)C-N possui comprimento de 1,323(3) Å que está mais próximo de uma ligação simples. Ambas as ligações possuem praticamente os mesmos comprimentos de ligação encontrados para **HL**<sup>1</sup>. Ainda de acordo com Li, apesar da baixa atividade antitumoral de **HL**<sup>2</sup> contra células de leucemia (K562), a complexação com outros metais é capaz de o tornar altamente ativos contra essa linhagem de células.<sup>76</sup>

#### 4.2.1. Ponto de fusão, rendimento e análise elementar para **HL**<sup>2</sup>, (4), (5) e (6)

Os dados do ponto de fusão, rendimento e análise elementar para **HL**<sup>2</sup>, (4), (5) e (6) podem ser encontrados na Tabela 9. O rendimento obtido para **HL**<sup>2</sup>, está de acordo com o relatado por Li e colaboradores<sup>76</sup>. Já o rendimento da síntese dos complexos, apesar

de ser aparentemente baixa, corrobora com o rendimento obtido na síntese de complexos similares.<sup>76-77</sup>

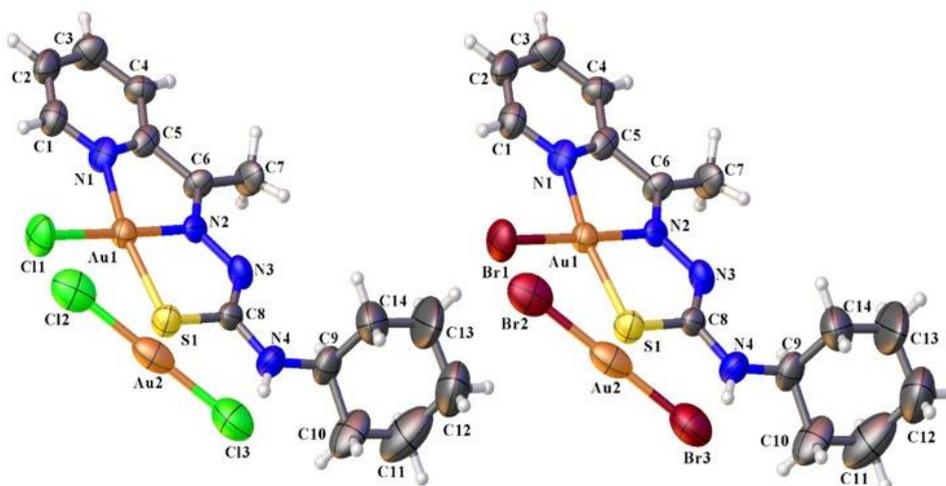
**Tabela 9.** Ponto de Fusão, análise elementar (CHN) e rendimento dos compostos **HL<sup>2</sup>**, **(4)**, **(5)** e **(6)**.

Compostos	Ponto de fusão (°C)	Rendimento	Análise elementar
<b>HL<sup>2</sup></b>	144,8-145,1	67%	<b>C</b> 61,05 (61,22) <b>H</b> 6,95 (7,25) <b>N</b> 20,34 (19,83)
<b>(4)</b>	180,5-182	32%	<b>C</b> 33,17 (32,67) <b>H</b> 3,57 (3,83) <b>N</b> 11,05 (9,91)
<b>(5)</b>	192-193	35%	<b>C</b> 18,51 (18,1) <b>H</b> 1,99 (1,37) <b>N</b> 6,17 (6,87)
<b>(6)</b>	275-277	36%	<b>C</b> 40,39 (40,40) <b>H</b> 4,35 (4,77) <b>N</b> 13,45 (13,54)

Apenas os compostos **HL<sup>2</sup>** e o composto **(5)** apresentaram análise elementar condizente com a estrutura molecular observada na difração de raios X de monocristal. O valor calculado para o composto **(6)** é referente a estrutura sem a presença do solvente.

#### 4.2.2. Caracterização estrutural dos complexos **(4)** e **(5)**

Os complexos **(4)** e **(5)** possuem um átomo de ouro(III) como centro metálico e se apresentam na forma catiônica, havendo a presença de uma molécula aniônica, AuCl<sub>2</sub>, responsável por fechar o balanço de cargas no composto. A conformação *Z* foi identificada em relação às ligações C(6)-N(2) e C(8)-N(3), sendo a conformação total para **(4)** e **(5)** a conformação *ZZ*. A estrutura molecular de **(4)** e **(5)**, com os átomos não hidrogenóides devidamente identificados, foram geradas através do programa OLEX-2 e podem ser melhor observadas na Figura 26.



**Figura 26.** Representação molecular de **(4)** (esquerda) e **(5)** (direita) com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 50%.

Em **(4)** e **(5)** observa-se para o átomo de Au(III) uma geometria quadrada levemente distorcida, coordenando-se com  $\text{HL}^2$  de maneira tridentada através dos átomos *NNS* da tiossemicarbazona. O quarto ligante, em ambos os compostos, é um haleto, sendo um cloreto em **(4)** e um brometo em **(5)**. A cristalização de ambos os complexos se deu com sistema cristalino monoclinico porém com grupo espacial *Pc* (número 7 da *International Tables for Crystallography*<sup>63</sup>) para o composto **(4)** e *P2/n* (número 10 da *International Tables for Crystallography*<sup>63</sup>) para o composto **(5)**.

A geometria quadrada de ambos os centros metálicos é melhor avaliada utilizando novamente o parâmetro de Okunievski<sup>64</sup>. Os valores calculados para **(4)** e **(5)** foram 0,07 e 0,09, respectivamente, ambos mais próximos de zero e condizentes com a geometria previamente observada. Os valores e a fórmula utilizada para o cálculo são demonstrados a seguir:

$$\tau'_4(4) = \frac{178,45^\circ - 166,40^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 178,45^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,07$$

$$\tau'_4(5) = \frac{174,00^\circ - 171,00^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 174,00^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,09$$

Os maiores ângulos para **(4)** envolvem as ligações N(1)-Au(1)-S(1) e N(2)-Au(1)-Cl(1) com valores de 178,45° e 166,40°, respectivamente, sendo o segundo ângulo o mais distante de 180° e o que mais contribui para uma leve distorção da geometria quadrada em **(4)**. Para **(5)**, os maiores ângulos também correspondem as mesmas ligações observadas em **(4)**, havendo apenas a troca do cloreto por brometo, com valores de 171° e 174°, no qual ambos os ângulos promovem também uma distorção da geometria em **(5)**.

Apesar do ângulo N(2)-Au(1)-Cl(1) apresentar o valor mais distante de 180°, é a dupla contribuição dos ângulos encontrados em **(5)**, que tornam o parâmetro de Okunievski maior em **(5)**. Os ângulos mencionados e os principais comprimentos de ligação que aqui serão discutidos podem ser encontrados na Tabela 10.

**Tabela 10.** Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para **(4)** e **(5)**.

	Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
	<b>(4)</b>	<b>(5)</b>	<b>(4)</b>	<b>(5)</b>
<b>S(1)-C(8)</b>	1,770(2)	1,99(9)	<b>N(1)-Au(1)-S(1)</b>	166,40(5) 171,00(6)
<b>C(6)-N(2)</b>	1,310(2)	1,100(5)	<b>N(2)-Au(1)-Cl(1)</b>	178,45(4) -
<b>C(8)-N(3)</b>	1,320(2)	1,350(11)	<b>N(2)-Au(1)-Br(1)</b>	- 174,00(3)
<b>C(8)-N(4)</b>	1,320(2)	1,300(9)		
<b>C(9)-N(4)</b>	1,490(3)	1,50(9)		
<b>N(2)-N(3)</b>	1,370(19)	1,22(13)		
<b>Au(1)-S(1)</b>	2,261(5)	2,240(2)		
<b>Au(1)-Cl(1)</b>	2,277(5)	-		
<b>Au(1)-Br(1)</b>	-	2,401(10)		
<b>Au(1)-N(1)</b>	2,047(16)	2,210(15)		
<b>Au(1)-N(2)</b>	1,961(15)	2,000(2)		

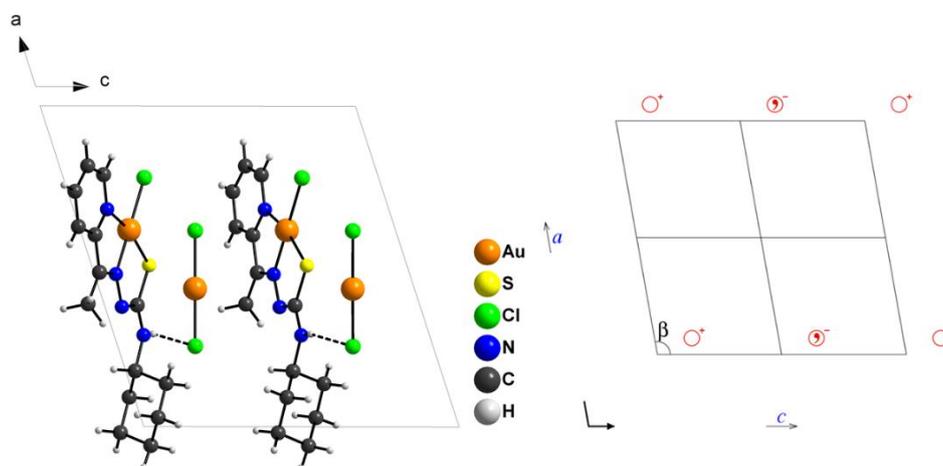
Ao contrário do tautômero tiona observado para **HL<sup>2</sup>** em sua forma livre, em **(4)** e **(5)** observou-se a presença do tautômero tiol, avaliando os comprimentos das ligações C(8)-S(1) e C(8)-N(3). A ligação C(8)-S(1) em **(4)** apresentou um comprimento de 1,770(2) Å, maior do que o observado previamente para **HL<sup>2</sup>** de 1,679(2) Å, apresentando maior caráter de ligação simples. Já a ligação C(8)-N(3) apresentou um comportamento similar ao observado em **HL<sup>2</sup>**, cujo o comprimento foi 1,320(2) Å, mas que é condizente com uma dupla ligação e, em comparação a **HL<sup>1</sup>**, que é um ligante semelhante à **HL<sup>2</sup>**, apresenta um comprimento muito menor. O mesmo valor de comprimento para as ligações C(8)-N(3) e C(8)-N(4) em **(4)** sugere que uma deslocalização eletrônica, que é comumente observada em tiossemicarbazonas, e pode ser observada até a amina terminal da estrutura. Em **(5)**, as ligações C(8)-S(1) e C(8)-N(3) apresentaram comprimentos relativamente maiores do que o observado para **(4)**, 1,99(9) Å e 1,35(11) Å, respectivamente. Nesse caso, observa-se um caráter ainda maior de dupla ligação para C-S. É importante ressaltar que a formação do tautômero tiol é favorecido pela desprotonação do átomo N(3) em ambos os complexos. Outros indícios de deslocalização

eletrônica são observados através das ligações C(6)-N(2) e N(2)-N(3) que em ambos os complexos apresentam comprimentos de ligação intermediários entre duplas e simples ligações.

A diferença entre os comprimentos das ligações Au(1)-N(1) e Au(1)-N(2) sugerem que a imina possui um caráter mais básico do que o átomo de nitrogênio piridínico já que em ambos os complexos, **(4)** e **(5)**, a ligação Au(1)-N(1) foi maior do que a ligação Au(1)-N(2). As demais ligações envolvidas na coordenação possuem comprimentos que estão de acordo com complexos similares já conhecidos.<sup>21</sup>

Ligações de hidrogênio do tipo intermoleculares foram observadas entre os átomos N(4)-(4A)⋯Cl(2) cuja a distância observada entre o átomo de hidrogênio e o átomo aceptor (Cl) foi de 2,48 Å, [d(N⋯Cl) = 3,29(8) Å, ∠N(4)-H(4A)⋯Cl(1) = 159,1°; operação de simetria: +x, 2-y, 0,5+z]. A formação de arranjos supramoleculares e outros tipos de interações não foram observados. Para o complexo **(5)**, não foram observados nenhum tipo de interação intra ou intermolecular.

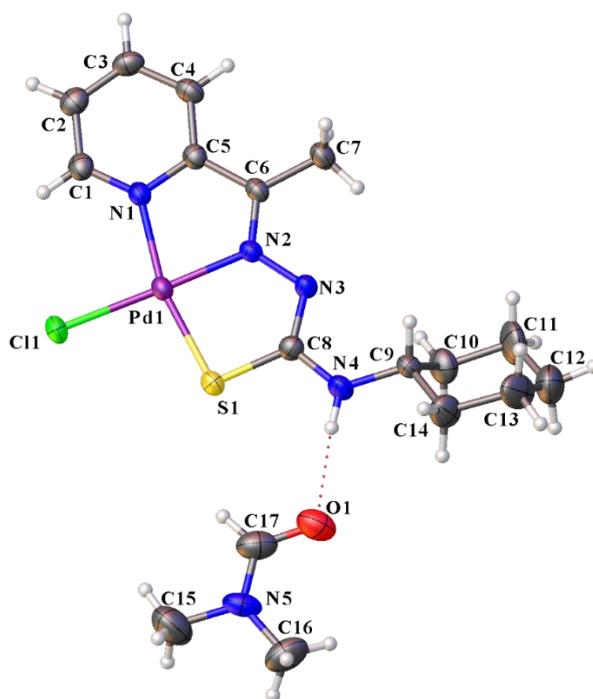
A cela unitária de **(4)** e **(5)** são compostas por duas unidades assimétricas de cada um dos compostos. A cela unitária de **(4)**, assim como as ligações de hidrogênio intermoleculares representadas por linhas tracejadas podem ser observadas na Figura 27, juntamente à representação gráfica da *International Tables for Crystallography*<sup>63</sup> para o grupo espacial *Pc*. De acordo com a representação, apenas um plano de deslizamento na direção de *c* é observado como operação de simetria. Avaliando a figura da cela unitária que se encontra representada no mesmo plano, observa-se o deslocamento da unidade assimétrica de **(4)** para a direita, sem inversão ou mudança na posição da molécula.



**Figura 27.** Projção do conteúdo da cela unitária de **(4)** no plano cristalográfico *ac* e diagrama para o grupo espacial *Pc* extraído da *International Tables for Crystallography*<sup>63</sup>.

### 4.2.3. Caracterização estrutural do complexo (6)

Nesse composto, o centro metálico é um átomo de paládio(II) que também se encontra coordenado pelos átomos *NNS* da tiossemicarbazona monodesprotonada e tendo um cloreto como o quarto átomo ligante. Na unidade assimétrica ainda há a presença de uma molécula de dimetilformamida (DMF) que atua como solvente de cristalização. A conformação *Z* foi identificada para o ligante em relação às ligações C(6)-N(2) e C(8)-N(3), sendo a conformação total para (6) a conformação *ZZ*. A representação molecular de (6) com a nomeação dos átomos pode ser observada na Figura 28.



**Figura 28.** Representação molecular de (6) com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

O complexo (6) cristalizou com o sistema cristalino triclinico e grupo espacial *P-1* (número 2 da *International Tables for Crystallography*)<sup>63</sup>. A geometria quadrada também foi observada para a formação de (6), no qual, novamente utilizou-se o parâmetro de Okunieviski<sup>64</sup>. Foram utilizados os dois maiores ângulos presentes na coordenação do metal, realizando-se o seguinte cálculo:

$$\tau'_4(6) = \frac{178,17^\circ - 165,83^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 178,17^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,07$$

De acordo com o resultado observado, o valor resultante, 0,07, está mais próximo de zero, assim como os demais complexos aqui estudados, o que corrobora novamente com a formação da geometria quadrada. Observa-se uma distorção da geometria no qual

os principais ângulos de ligação N(1)-Pd(1)-S(1) e N(2)-Pd(1)-Cl(1) foram 165,83(12)° e 178,17(13)°, respectivamente. Os demais ângulos e comprimentos de ligação referente à **(6)** podem ser observados na Tabela 11.

**Tabela 11.** Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para **(6)**.

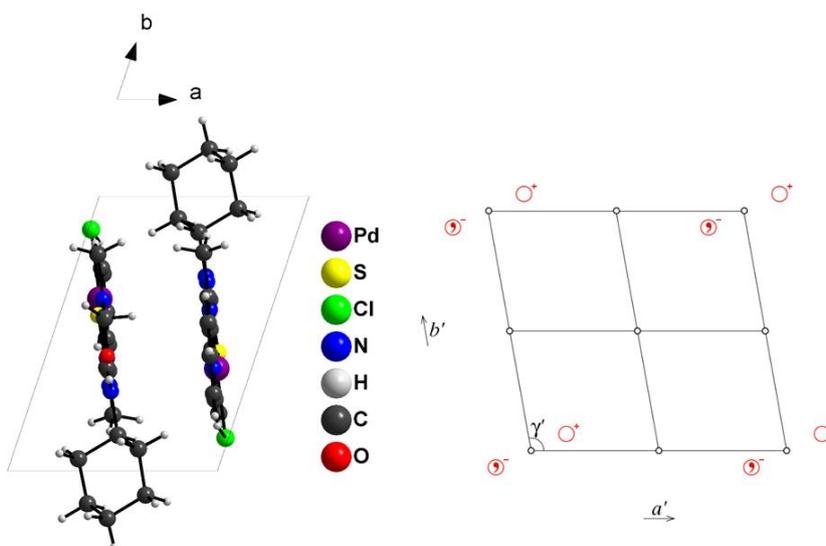
Comprimentos de ligação (Å)				Ângulos de ligação (°)	
<b>S(1)-C(8)</b>	1,755(6)	Pd(1)-S(1)	2,254(2)	<b>N(1)-Pd(1)-S(1)</b>	165,83(12)
<b>C(6)-N(2)</b>	1,295(6)	Pd(1)-Cl(1)	2,305(2)	<b>N(2)-Pd(1)-Cl(1)</b>	178,17(13)
<b>C(8)-N(3)</b>	1,327(6)	Pd(1)-N(1)	2,046(5)		
<b>C(8)-N(4)</b>	1,342(6)	Pd(1)-N(2)	1,960(4)		
<b>C(9)-N(4)</b>	1,459(6)				
<b>N(2)-N(3)</b>	1,369(6)				

Observa-se um comprimento de ligação Pd(1)-N(2) de 1,960(4) Å, que apresenta um menor comprimento de ligação que Pd(1)-N(1) de 2,046(5) Å, devido uma maior disponibilidade do par de elétrons do átomo de nitrogênio N(2) e de um consequente aumento de sua basicidade. Até aqui, esse fato foi repetidamente observado para os demais complexos derivados da 2-acetilpiridina e, notoriamente observado em outros compostos derivados de tiossemicarbazonas com cetonas parecidas.<sup>78</sup>

A ligação S(1)-C(8) apresentou um comprimento de 1,755(6) Å, mais condizente com uma ligação simples, indicando a formação do tautômero tiol, que pode ser confirmada avaliando o comprimento da ligação C(8)-N(3). De acordo com a Tabela 14, a ligação C(8)-N(3) apresenta um valor de 1,327(6) Å, valor esse maior do que o observado para **(4)** e **(5)** e também para **HL**<sup>2</sup>. Ainda assim, é possível que o tautômero tiol seja o de maior prevalência, já que observa-se uma diferença dos comprimentos de ligação C(8)-N(3) e C(8)-N(4), no qual o comprimento de C(8)-N(4) é maior. A deslocalização eletrônica ao longo da tiossemicarbazona podem também ser causa de algumas diferenças nos comprimentos de ligação. Lembrando que a **HL**<sup>2</sup> em **(6)** se encontra desprotonado em N(3), permitindo assim a formação do tautômero tiol, vastamente observado em outros trabalhos que também apresentam a desprotonação da tiossemicarbazona. As ligações C(6)-N(3) e N(2)-N(3) apresentaram comprimentos de 1,295(6) Å e 1,369(6) Å, respectivamente, que podem ser considerados intermediários entre ligações duplas e simples e que também são consequência da deslocalização eletrônica observada ao longo de **HL**<sup>2</sup>.

Ligações de hidrogênio do tipo intermolecular foram formadas entre os átomos N(4)-H(4)···O(1) com distância de 2,09 Å [ $d(\text{N}\cdots\text{O}) = 2,945(7)$  Å,  $\angle(\text{N(4)-H(4A)}\cdots\text{O(1)}) = 175,7^\circ$ ]. Essa interação observada ocorre com a molécula de DMF e é importante para melhorar a estabilização de sua estrutura cristalina.

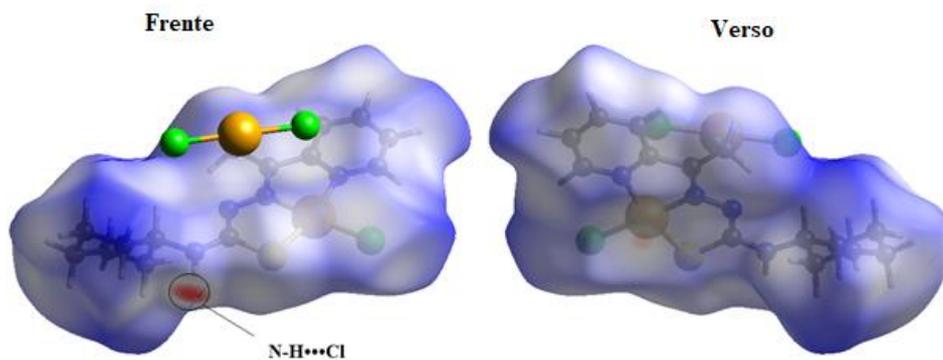
A cela unitária de **(6)** é composta por duas unidades assimétricas, estando representada na Figura 29, de acordo com o plano cristalográfico *ab*. Na Figura 29, ainda é possível observar a representação gráfica da *International Tables for Crystallography*<sup>63</sup> para o grupo espacial *P-1*, aonde apenas o centro de inversão é observado como operação de simetria.



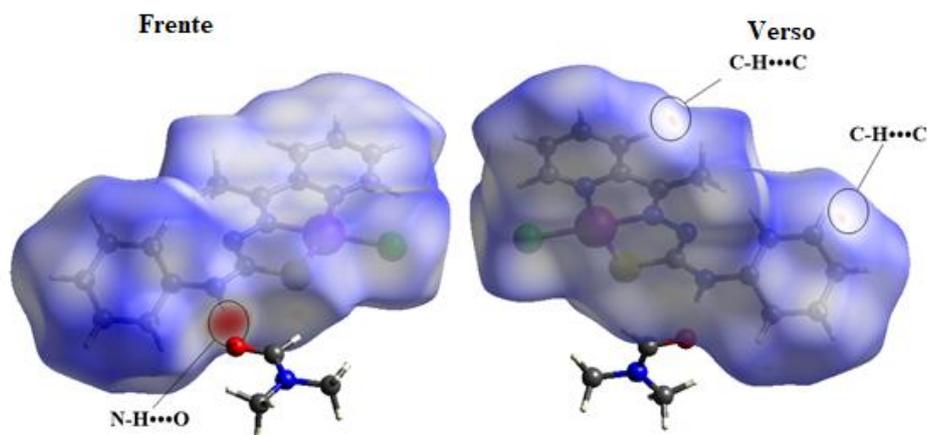
**Figura 29.** Projeção do conteúdo da cela unitária de **(6)** no plano cristalográfico *ab* e diagrama para o grupo espacial *P-1* extraído da *International Tables for Crystallography*<sup>63</sup>.

#### 4.2.4. Avaliação da Superfície de Hirshfeld para os compostos de **(4)** e **(6)**

A análise da Superfície de Hirshfeld foi também empregada para melhor avaliar as possíveis interações moleculares presentes nos complexos. Os mapas  $d_{\text{norm}}$  foram gerados para os compostos **(4)** e **(6)**, sendo possível observar as regiões de interação em destaque nas Figuras 30 e 31.



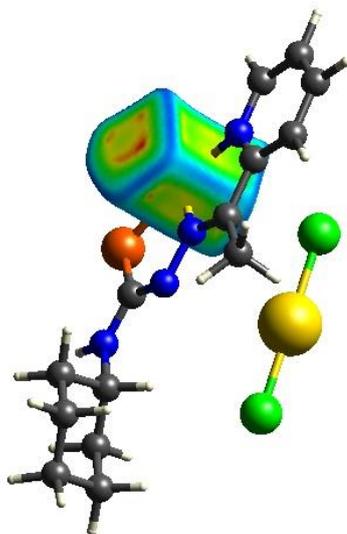
**Figura 30.** Superfície de Hirshfeld nas funções  $d_{\text{norm}}$  para (4).



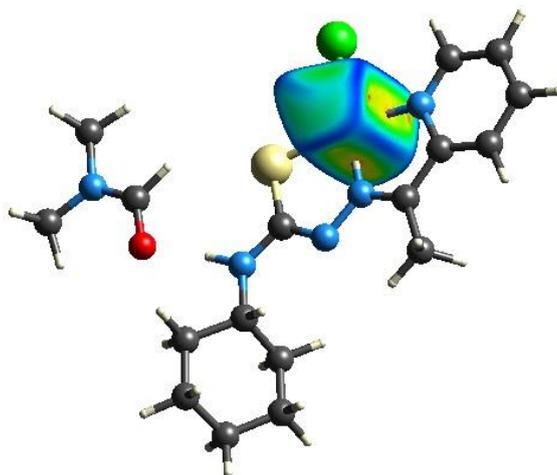
**Figura 31.** Superfície de Hirshfeld nas funções  $d_{\text{norm}}$  para (6).

De acordo com o mapa  $d_{\text{norm}}$  gerados para (4) e (6), ambos os complexos apresentam regiões demarcadas com vermelho em destaque na posição em que se encontra o átomo de hidrogênio da amina terminal da tiossemicarbazona, característica da ligação de hidrogênio intermolecular previamente observada, N(4)-H(4A)···O(1). A observação desse fenômeno ocorrendo exatamente nas mesmas posições, em ambas as moléculas, e é resultado da forma de coordenação semelhante seguida pela presença de moléculas estabilizadoras, no caso de (4) o íon dicloroaurato(I) e, no caso de (6) a presença do solvente dimetilformamida. Os mapas de *shape index* foram gerados, mas não apresentaram áreas características de ligações do tipo  $\pi\cdots\pi$  *stacking* ou outras interações. A função *Curvedness* foi empregada para verificar a relação entre o centro metálico e os diferentes átomos de nitrogênio envolvidos na coordenação, já que o comprimento de ligação entre eles é diferente. Apesar dessa diferença, a função *Curvedness* não mostra uma região de maior curvatura na direção de nenhum dos átomos

de nitrogênio tanto na molécula de (4) como na molécula de (6), como pode ser observado nas Figuras 32 e 33.



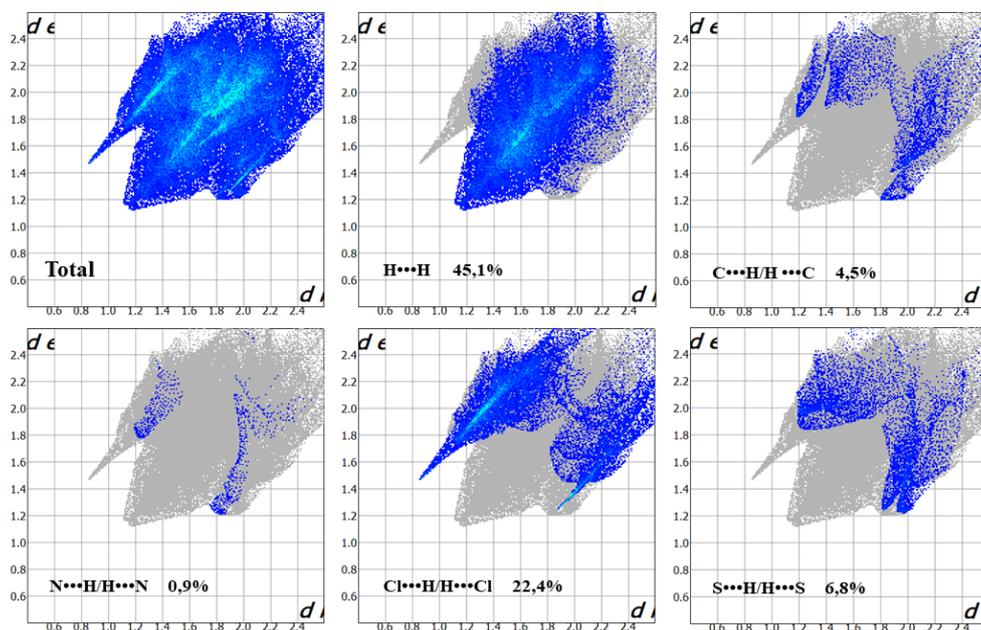
**Figura 32.** Superfície de Hirshfeld na função Curvedness para (4).



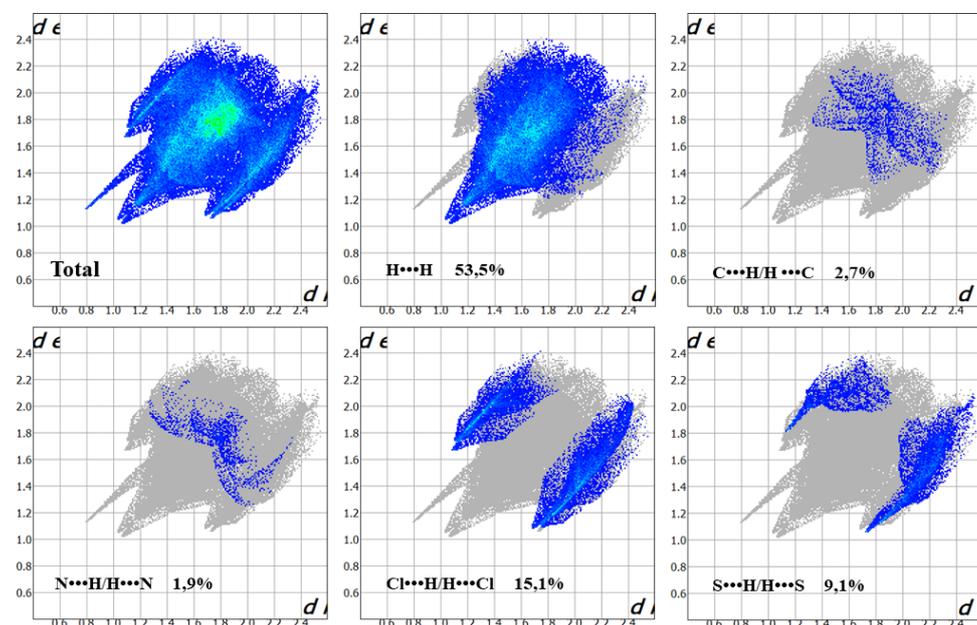
**Figura 33.** Superfície de Hirshfeld na função Curvedness para (6).

Os mapas de impressões digitais para as principais interações foram gerados e podem ser observados nas Figuras 34 e 35. Cada um dos mapas traz a porcentagem de cada uma das interações, considerando os contatos recíprocos, onde é possível notar uma prevalência das interações do tipo H...H seguidas pelas interações do tipo H...Cl. Nota-se ainda que as interações do tipo H...H são mais predominantes em (6) do que em (4). Essa observação é resultado da maior quantidade de íons cloreto presente em (4), que tem como consequência uma prevalência maior de interações do tipo H...Cl em relação à (6). Apesar da alta eletronegatividade do átomo de nitrogênio, interações do tipo H...N não foram tão pronunciadas, tendo em vista que quase todos os átomos de nitrogênio ao longo das

moléculas dos complexos estão de alguma forma muito envolvidos na coordenação. Apesar de serem consideradas não usuais, as interações do tipo  $H\cdots C$  também são observadas em (4) e (6).



**Figura 34.** Gráficos de impressão digital (fingerplots) total e das principais interações do complexo (4).



**Figura 35.** Gráficos de impressão digital (fingerplots) total e das principais interações do complexo (6).

#### 4.2.5. Avaliação dos espectros de infravermelho (FT-IR) para $HL^2$ , (4), (5) e (6)

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho foi empregada novamente com o intuito de avaliar o comportamento molecular das estruturas de **(4)**, **(5)** e **(6)** além de **HL<sup>2</sup>** em sua forma livre. As principais bandas seguidas de seus respectivos números de ondas podem ser observadas na Tabela 12. Utilizou-se o padrão avaliado para os compostos **(1)** a **(3)** já que, no geral, os complexos derivam de tiossemicarbazonas muito parecidas, além de possuírem a mesma forma de coordenação até aqui estudadas.

**Tabela 12.** Números de onda (em  $\text{cm}^{-1}$ ) dos modos normais de vibração selecionados para os compostos **HL<sup>2</sup>**, **(4)**, **(5)** e **(6)**.

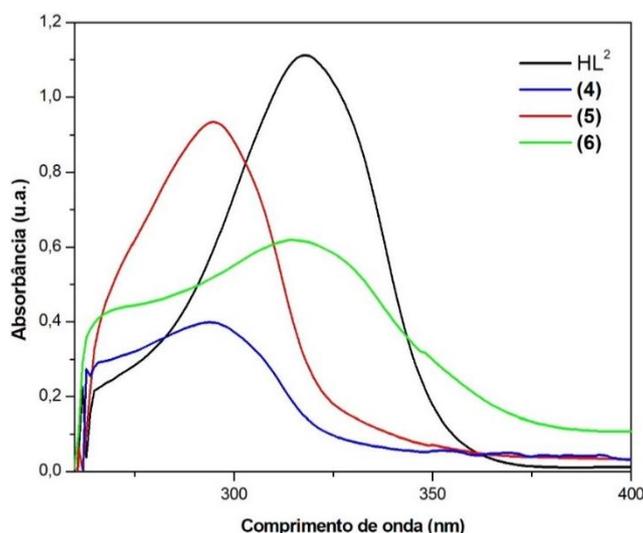
Composto	$\nu(\text{C}=\text{S})$	$\nu(\text{N}-\text{H})$	$\nu(\text{N}-\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{Py})$
<b>HL<sup>2</sup></b>	777	3323,3215	1047	1564	656
<b>(4)</b>	779	3397	1096	1528	647
<b>(5)</b>	766	3426	1088	1554	652
<b>(6)</b>	773	3254	1082	1552	620

A coordenação de forma tridentada *NNS* da tiossemicarbazona nos faz esperar que o deslocamento do número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) ocorra de forma mais pronunciada para as bandas  $\nu(\text{C}=\text{S})$ ,  $\nu(\text{C}=\text{N})$  e  $\nu(\text{Py})$ . De fato, o deslocamento foi observado para essas bandas com algumas pequenas exceções. Em relação à **HL<sup>2</sup>**, o estiramento  $\nu(\text{C}=\text{S})$  em todos os complexos derivados deste agente complexante não apresentaram um deslocamento significativo, o que sugere que pode haver uma rigidez ao longo da tiossemicarbazona que não permite uma maior vibração da ligação C-S. O complexo **(4)** apresentou um deslocamento para menores números de onda para a banda  $\nu(\text{C}=\text{N})$  de aproximadamente  $40 \text{ cm}^{-1}$ , enquanto que **(5)** e **(6)** apresentaram o mesmo tipo de deslocamento, mas com um intervalo de números de onda menor. O deslocamento de  $\nu(\text{C}=\text{N})$  observado para os três complexos é resultado da coordenação metal-nitrogênio azometínico. O dobramento característico da piridina apresentou também comportamento similar nos complexos, sendo mais significativo o seu deslocamento para menores números de onda, em **(6)**. Como o átomo de nitrogênio piridínico também faz parte da coordenação, o comportamento observado é justificado. Ao contrário do observado até agora, a banda  $\nu(\text{N}-\text{N})$  apresentou um deslocamento para maiores números de onda em relação ao observado para **HL<sup>2</sup>**, resultado do maior caráter de dupla ligação da ligação N-N adquirido com a formação do tautômero tiol. A desprotonação de N(4)-H(4A) em **(4)** e **(6)** provocou a ausência de uma das bandas  $\nu(\text{N}-\text{H})$  que foram observadas em **HL<sup>2</sup>**.

A presença da molécula de DMF em **(6)** possibilitou a identificação de uma banda do tipo  $\nu(\text{C}=\text{O})$  em  $1660\text{ cm}^{-1}$ . A presença do ciclohexil em todos os compostos é claramente observada pela presença de duas bandas médias. Em **HL<sup>2</sup>**, essas bandas são identificadas em  $2919\text{ cm}^{-1}$  e  $2850\text{ cm}^{-1}$ , enquanto que em **(4)** em  $2928\text{ cm}^{-1}$  e  $2845\text{ cm}^{-1}$ , em **(5)**  $2928\text{ cm}^{-1}$  e  $2854\text{ cm}^{-1}$  e em **(6)**  $2931\text{ cm}^{-1}$  e  $2854\text{ cm}^{-1}$ . Nota-se uma proporção destas bandas em todos os espectros derivados de **HL<sup>2</sup>**. A presença dessas bandas já foi reportada por Suni e colaboradores.<sup>79</sup> De um modo geral, os valores atribuídos as bandas em **HL<sup>2</sup>** estão de acordo com o observado por Li e colaboradores,<sup>76</sup> e também por outros autores que reportam compostos semelhantes.<sup>79-80</sup>

#### 4.2.6. Avaliação dos espectros obtidos na região do Ultravioleta-visível (UV-Vis) para **HL<sup>2</sup>**, **(4)**, **(5)** e **(6)**

A espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível também foi empregada para **HL<sup>2</sup>** e seus respectivos complexos, **(4)**, **(5)** e **(6)**, no qual todos os gráficos se encontram na Figura 36, identificados por cor de acordo com a legenda. Devido à dificuldade de solubilidade desses compostos, foi realizado um teste de solubilidade no qual o solvente Dimetilformamida (DMF) se mostrou como um melhor solvente para a solubilização desses compostos. A concentração utilizada foi de  $2 \times 10^{-5}\text{ mol/L}$ .



**Figura 36.** Espectro de absorção na região do UV-Vis de **HL<sup>2</sup>**, **(4)**, **(5)** e **(6)** em DMF.

De acordo com o observado no espectro, a banda referente a **HL<sup>2</sup>** se encontra mais à direita do gráfico, indicando que o pico máximo de sua maior banda está deslocado dos demais picos referentes aos complexos, com exceção do complexo **(6)** que aparenta

apresentar a mesma característica de  $\mathbf{HL}^2$ , com uma absorbância menor. Outra característica importante para ser observada é que os gráficos apresentam similaridade estruturais, o que pode sugerir uma provável similaridade estrutural molecular também. Bandas de transferência de carga metal-ligante não foram evidenciadas.

Em  $\mathbf{HL}^2$ , Uma grande banda é observada em  $\lambda = 318$  nm que pode estar associada a transições do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Essa banda se encontra muito próxima a apresentada por Demertzi e colaboradores<sup>81</sup>, no qual apresentam um estudo do mesmo agente complexante em  $\text{CHCl}_3$  com essa mesma banda característica em  $\lambda = 330$  nm. Em (4), a banda referente as transições  $n \rightarrow \pi^*$  é observada em  $\lambda = 294$  nm. Já em (5), em  $\lambda = 295$  nm e, em (6), em  $\lambda = 318$  nm. Os complexos (4) e (5) por serem isoestruturais apresentaram maior semelhança entre os comprimentos de onda.

#### 4.2.7. Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ (RMN) para $\mathbf{HL}^2$ , (4), (5) e (6)

A caracterização espectroscópica utilizando a ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  dos compostos aqui estudado nos permite avaliar a presença dos prótons presentes nas estruturas, assim com o seu comportamento em meio aquoso. Os compostos  $\mathbf{HL}^2$ , (4) e (5) foram solubilizados em  $\text{CDCl}_3$ , enquanto o complexo (6) foi solubilizado em  $\text{DMSO-d}_6$ , devido a sua melhor solubilidade nesses solventes deuterados. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (600 Hz) para  $\mathbf{HL}^2$ , (4), (5) e (6) se encontram representados respectivamente nas Figuras 37, 38, 39 e 40. Assim como nos demais espectros que serão aqui estudados, os espectros se encontram com os valores dos picos destacados e valores de seus respectivos deslocamentos relacionados com o seu próton de origem.

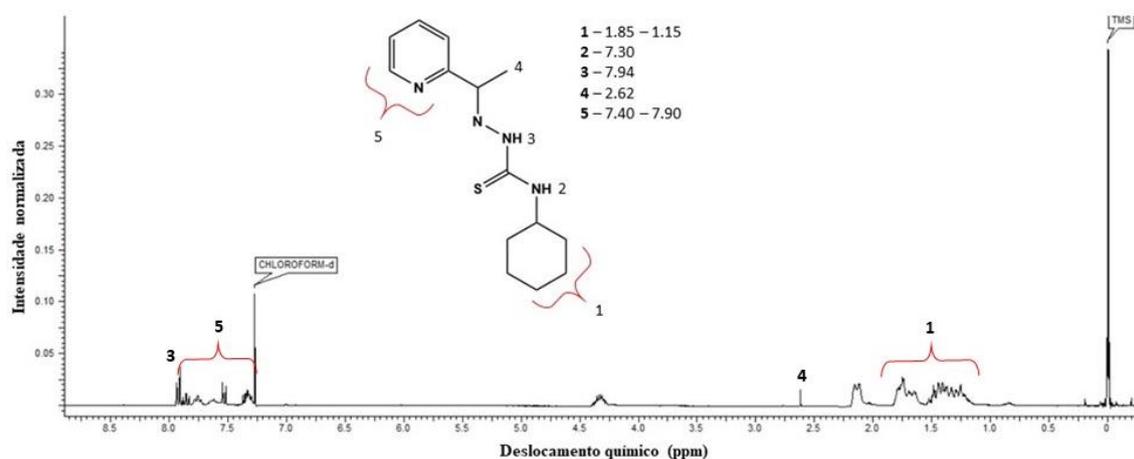
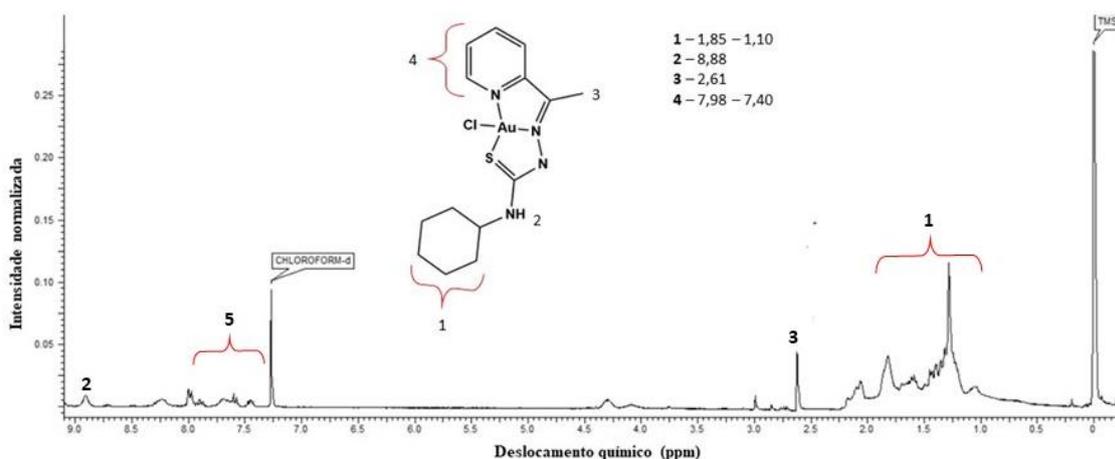
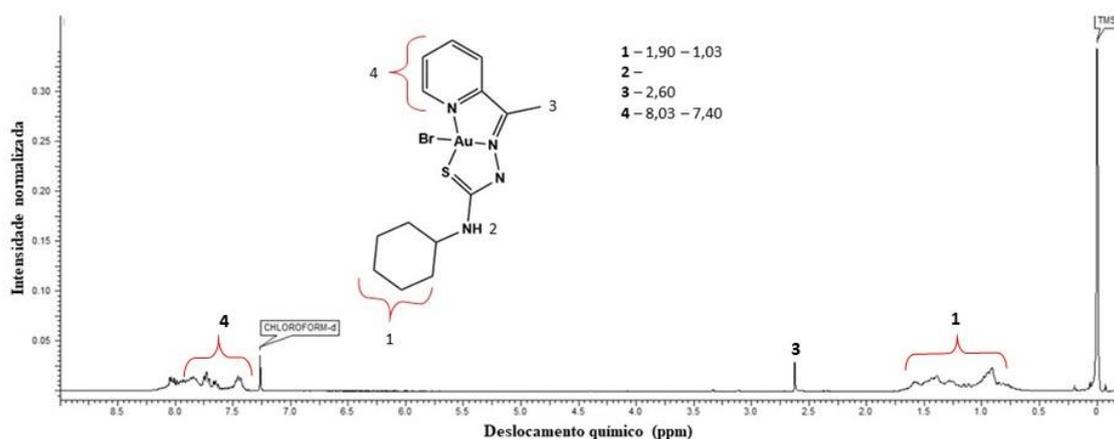
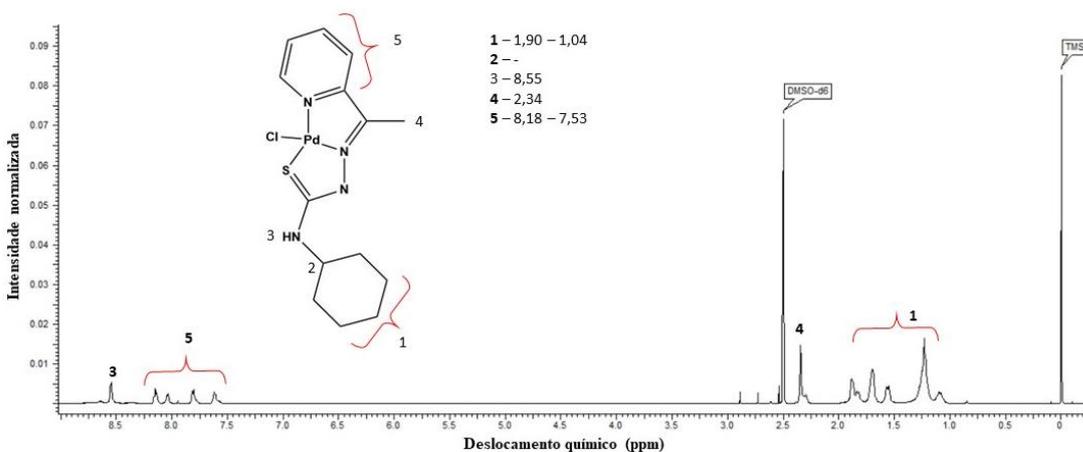


Figura 37. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **HL**<sup>2</sup> em  $\text{CDCl}_3$ .Figura 38. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **(4)**  $\text{CDCl}_3$ .Figura 39. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **(5)**  $\text{CDCl}_3$ .Figura 40. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **(6)** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

O espectro de **HL**<sup>2</sup> destacado na Figura 37 tem como características principais a presença de multipletos em deslocamentos opostos referentes aos anéis terminais presentes na tiossemicarbazona. A molécula de ciclohexil-tiossemicabazona é reportada por vários autores<sup>77, 82-83</sup>, com destaque para Matezans e colaboradores<sup>77</sup>, que reporta os prótons referentes a essa molécula como dois multipletos próximos que podem ser identificados na sua forma equatorial e axial. Ainda de acordo com os autores, os átomos de hidrogênio equatoriais estariam em um deslocamento químico de ( $\delta$ H) 1,91 ppm e os átomos de hidrogênio estariam em um deslocamento químico de ( $\delta$ H) 1,31 ppm. Em **HL**<sup>2</sup>, os átomos de hidrogênio equatoriais são observados em ( $\delta$ H) 1,83 ppm e os átomos de hidrogênio axiais são observados em ( $\delta$ H) 1,43 ppm. Apesar de haver um pico em aproximadamente ( $\delta$ H) 4,4 ppm, devido à baixa concentração do composto, não fica claro que este pode ser referente ao próton referente a C-H presente também na molécula de ciclohexil. Já os picos referentes aos prótons presentes na molécula de piridina são observados em uma região mais desblindada do espectro, devido a presença do átomo de nitrogênio no anel. Devido a quantidade de átomos de hidrogênio em uma região muito próxima e o acoplamento deles entre si, os picos referentes a esses prótons são observados na forma de multipletos que vai na faixa de ( $\delta$ H) 7,90 a 7,40 ppm.

Ainda no espectro de **HL**<sup>2</sup>, os prótons referentes aos grupos NH são observados na forma de singletos em deslocamentos mais desblindados, sendo o próton 4 o mais desblindado entre eles, em ( $\delta$ H) 7,94 ppm, o próton 3 em ( $\delta$ H) 7,30 ppm. Apesar do próton 4 ter um hidrogênio vizinho, a sua labilidade faz com que a presença deste não seja sentida. Os prótons da metila são observados em um deslocamento químico mais blindado em ( $\delta$ H) 2,35 ppm na forma de um singlete com integração para 3 átomos de hidrogênio.

Já nos complexos, a molécula de ciclohexil continua sendo observada na região do mesmo deslocamento químico de **HL**<sup>2</sup>. Em **(4)**, os prótons de CH<sub>2</sub> observados na posição equatorial são identificados em forma de multipletos em ( $\delta$ H) 1,85 ppm enquanto que os da posição axial são observados em ( $\delta$ H) 1,41 ppm. Em **(5)**, os prótons da posição equatorial são observados em ( $\delta$ H) 1,90 ppm e os da posição axial em ( $\delta$ H) 1,41 ppm. Já em **(6)**, os prótons da posição equatorial são observados em ( $\delta$ H) 1,90 ppm e os da posição axial em ( $\delta$ H) 1,35 ppm. O próton de CH presente no ciclohexil não foi observado nos complexos possivelmente devido à baixa solubilidade dos complexos no solvente deuterado.

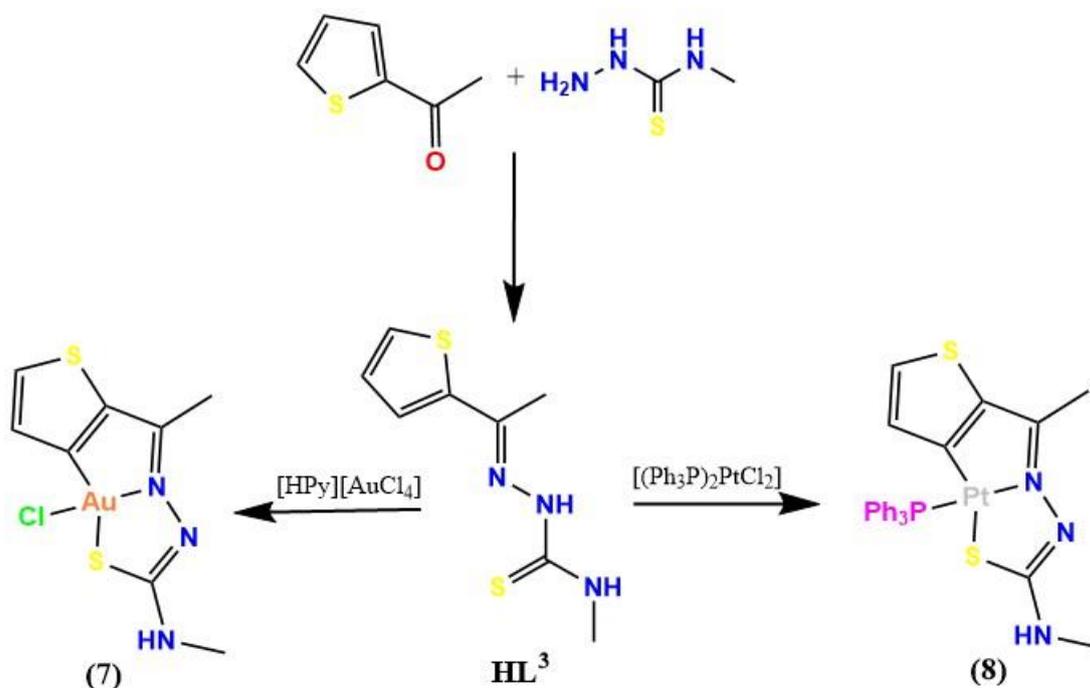
Como ocorre a desprotonação da amina diretamente ligada ao nitrogênio inícnico, esse pico não é observado. A outra amina presente na estrutura não é claramente

identificada em (4) e (5), pois pode estar sobreposta a picos da piridina, mas é identificada em (6) em ( $\delta$ H) 8,55 ppm. Apesar desse próton fazer parte de uma ligação de hidrogênio nos 3 complexos, essa interação intermolecular é possivelmente mais forte em (6) devido a interação ser com um átomo de oxigênio proveniente da molécula de DMF, enquanto que nos demais essa interação é com um átomo de cloro. Assim, em (6), esse próton é visualizado de forma de um singeto mais desblindado em ( $\delta$ H) 8,55 ppm.

Os prótons das piridinas seguiram um comportamento parecido em todos os compostos, sendo observados em uma região que vai de ( $\delta$ H) 8,00 ppm a 4,40 ppm aproximadamente. As metilas de (4) e (5), apresentaram um deslocamento mais para a esquerda do gráfico quando comparado a  $\mathbf{HL}^2$ , sendo observadas na forma de singletos em ( $\delta$ H) 2,61 e ( $\delta$ H) 2,60 ppm, respectivamente. Já em (6), esse comportamento não foi observado, sendo os prótons da metila identificados na forma de singletos em ( $\delta$ H) 2,34 ppm.

#### 4.3. Compostos derivados da 2-acetiltiofeno-N(4)-metiltiossemicarbazona ( $\mathbf{HL}^3$ )

Dois novos complexos derivados do agente complexante  $\mathbf{HL}^3$  com os centros metálicos ouro(III) e platina(II), foram sintetizados e caracterizados. Sendo eles os complexos:  $[\text{AuCl}(\mathbf{L}^3)]$  (7) e  $[\text{Pt}(\mathbf{L}^3)\text{PPh}_3]$  (8). A síntese de  $\mathbf{HL}^3$ , assim como de (7) e (8) podem ser observadas no Esquema 5.



**Esquema 6.** Esquema reacional da obtenção dos agentes complexantes  $\mathbf{HL}^3$  e de seus complexos metálicos (7 e 8).

Os compostos, **HL**<sup>3</sup>, **(7)** e **(8)** tiveram suas respectivas estruturas cristalinas elucidadas pela análise de difração de raios X de monocristal e suas interações foram investigadas através da análise da superfície de Hirshfeld. Complementarmente, realizou-se a análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho, UV-Vis e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H.

#### 4.3.1. Ponto de fusão, rendimento e análise elementar para **HL**<sup>3</sup>, **(7)** e **(8)**

Os valores referentes às análises de pontos de fusão, rendimento e análise elementar podem ser encontrados na Tabela 13. O ponto de fusão de **HL**<sup>3</sup> apresenta um intervalo confiável para pureza, com rendimento de 94% considerado excelente e análise elementar com diferenças teóricas e experimentais menores que 0,5.

**Tabela 13.** Ponto de Fusão, análise elementar (CHN) e rendimento dos compostos **HL**<sup>3</sup>, **(7)** e **(8)**.

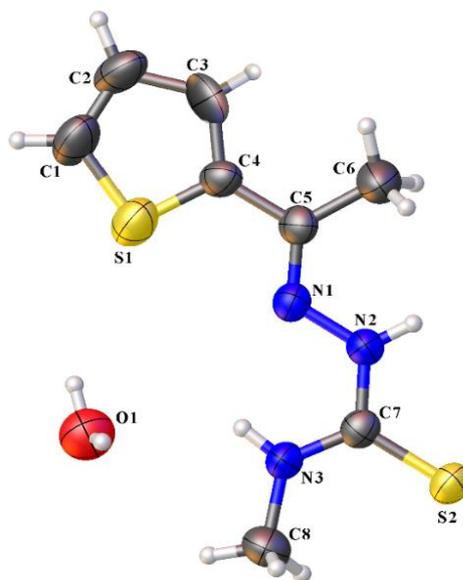
Compostos	Ponto de fusão (°C)	Rendimento	Análise elementar %teórica(%exp.)
<b>HL</b> <sup>2</sup>	97-98	94% (400mg)	<b>C</b> 45,04 (45,16) <b>H</b> 5,20 (5,22) <b>N</b> 19,70 (19,88)
<b>(7)</b>	Decompõe a partir de 120	24% (11 mg)	<b>C</b> 21,65 (18,10) <b>H</b> 2,04 (1,37) <b>N</b> 9,46 (6,86)
<b>(8)</b>	Decompõe a partir de 120	48% (32 mg)	<b>C</b> 46,70 (51,33) <b>H</b> 3,61 (3,70) <b>N</b> 6,28 (3,57)

Nesses complexos observou-se o mesmo comportamento, em que decompõe aproximadamente 120 °C, não sendo possível estabelecer um intervalo seguro que indica pureza, mas que sugere uma estrutura maior do que **HL**<sup>3</sup>, indicativa da presença dos metais. Apesar do rendimento para os complexos serem menores do que 50%, estão de acordo com o esperado e relatado na literatura. A análise elementar de **(7)** e **(8)** mostram um resultado que difere do valor esperado se considerarmos apenas uma unidade assimétrica. O valor experimental obtido corrobora exatamente com uma mistura do complexo com o sal de partida, indicando que o produto não cristalino obtido é uma mistura desses dois compostos e que é necessário melhorar a cristalização para que seja

possível obter produto suficiente para a repetição da análise apenas com produto que seja cristalino.

#### 4.3.2. Caracterização estrutural do composto **HL**<sup>3</sup>

O composto **HL**<sup>3</sup> foi o único agente complexante que teve sua estrutura cristalina inédita solucionada pela análise de difração de raios X de monocristal. A estrutura molecular de **HL**<sup>3</sup> devidamente nomeada pode ser observada na Figura 41.



**Figura 41.** Representação molecular de **HL**<sup>3</sup> com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 50%.

O agente complexante **HL**<sup>3</sup> cristalizou com sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial *Pbcn* (número 60 da *International Tables for Crystallography*)<sup>63</sup>. É possível ainda observar a presença de uma molécula de água, que atua como solvente de cristalização, a cada duas unidades assimétricas do ligante. A conformação *Z* foi identificada em relação à ligação C(5)-N(1) cujo o átomo de enxofre do anel tiofeno está em uma posição *cis* em relação à N(1), mas se avaliarmos a ligação C(7)-S(2) nota-se que S(1) e N(1) estão em posições opostas, possuindo a configuração *E*, sendo portanto a configuração *ZE* a conformação total de **HL**<sup>3</sup>. Essa configuração *ZE* também foi reportada por Yaman e colaboradores<sup>84</sup> para diferentes tiossemicarbazonas derivadas do anel tiofeno.

Na Tabela 14 podem ser observados os principais comprimentos e ângulos de ligação encontrados para **HL**<sup>3</sup>. Os comprimentos de ligação para C(7)-S(2) e N(1)-N(2) de 1,693(4) Å e 1,387(4) Å respectivamente, sugerem a presença do tautômero tiona.

Apesar desses valores serem maiores do que o observado para as demais tiossemicarbazonas estudadas até agora, nota-se que os comprimentos encontrados para **HL**<sup>3</sup> seguem a proporção observada para os demais agentes complexantes.

Uma observação interessante na estrutura de **HL**<sup>3</sup> está no fato de as ligações S(1)-C(1) e S(1)-C(4) apresentarem comprimentos de ligação menores do que C(7)-S(2) e condizentes com duplas ligações. Isso é observado devido à participação de um dos pares de elétrons do enxofre na aromaticidade do anel, permitindo maior estabilidade para a molécula. Esse fenômeno já foi observado por outros autores mas com comprimentos de ligação maiores, como por exemplo, por Gaye e colaboradores<sup>85</sup> no composto 2-acetil-tiofeno-tiossemicarbazona, e por Yaman e colaboradores<sup>84</sup>, para os compostos 2-acetil-5-cloro-tiofeno-tiossemicarbazona, 2-acetil-5-metil-tiofeno-tiossemicarbazona e 3-tiofeno-aldeído-tiossemicarbazona. A diminuição significativa nos valores em relação a esses compostos pode estar associada a desordem no anel, que permite uma mobilidade de rotação, que hora assume a posição de C(3) com o átomo de enxofre e ora assume a posição inicial com um átomo de carbono. A falta de interações envolvendo o átomo de enxofre do anel e outros átomos da molécula pode ser responsável por favorecer a desordem observada.

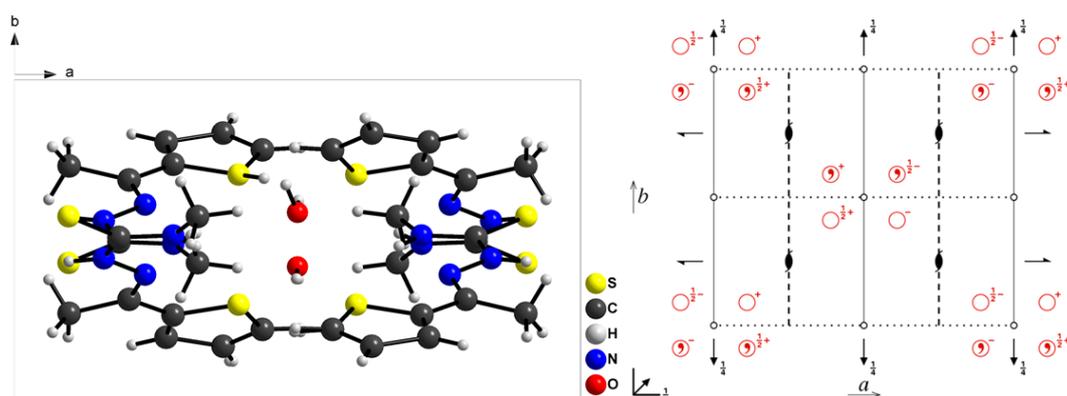
**Tabela 14.** Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para **HL**<sup>3</sup>.

Comprimentos de ligação (Å)				Ângulos de ligação (°)	
S(1)-C(1)	1,618(9)	S(1)-C(4)	1,616(9)	C(5)-N(1)-N(2)	117,2(3)
C(5)-N(1)	1,287(5)	N(1)-N(2)	1,387(4)	N(1)-N(2)-C(7)	119,1(3)
C(7)-N(2)	1,351(4)			N(2)-C(7)-N(3)	116,8(3)
C(7)-N(3)	1,321(5)			S(2)-C(7)-N(2)	119,1(3)
C(7)-S(2)	1,693(4)			S(2)-C(7)-N(3)	124,1(3)

As ligações C(5)-N(1) e N(1)-N(2) possuem comprimentos condizentes com a deslocalização eletrônica geralmente observada em tiossemicarbazonas, embora a ligação C(5)-N(1) tenha maior caráter de dupla ligação enquanto que a ligação N(1)-N(2) tem maior caráter de ligação simples. Apesar da molécula de água estar em uma posição aparentemente próxima de átomos de hidrogênio, a distância observada entre eles não é suficiente para gerar interações do tipo intermolecular.

A cela unitária de **HL**<sup>3</sup> é composta por 8 unidades assimétricas, mas, em sua representação na Figura 42, apenas 4 unidades estão presentes para melhor identificar as operações de simetria encontradas para o grupo espacial *Pbcn* da *Internacional Table for*

*Crystallography*<sup>63</sup>. A cela unitária de **HL**<sup>3</sup>, assim como seu respectivo referencial para o grupo espacial *Pbcn*, estão dispostas no plano cristalográfico *ab*. De acordo com a representação que se encontra à direita da cela unitária, observa-se um eixo helicoidal 2<sub>1</sub> perpendicular ao plano *ab* e paralelo a esse mesmo plano na direção de *a*. Mais um eixo helicoidal de ordem 2 é encontrado paralelamente ao plano *ab* na direção de *b* com deslocamento de ¼. Planos de deslizamentos perpendiculares se encontram na direção de *a* e *b* e outro plano de deslizamento é encontrado paralelamente ao eixo *ab* com deslocamento de ¼ na direção de *a*.

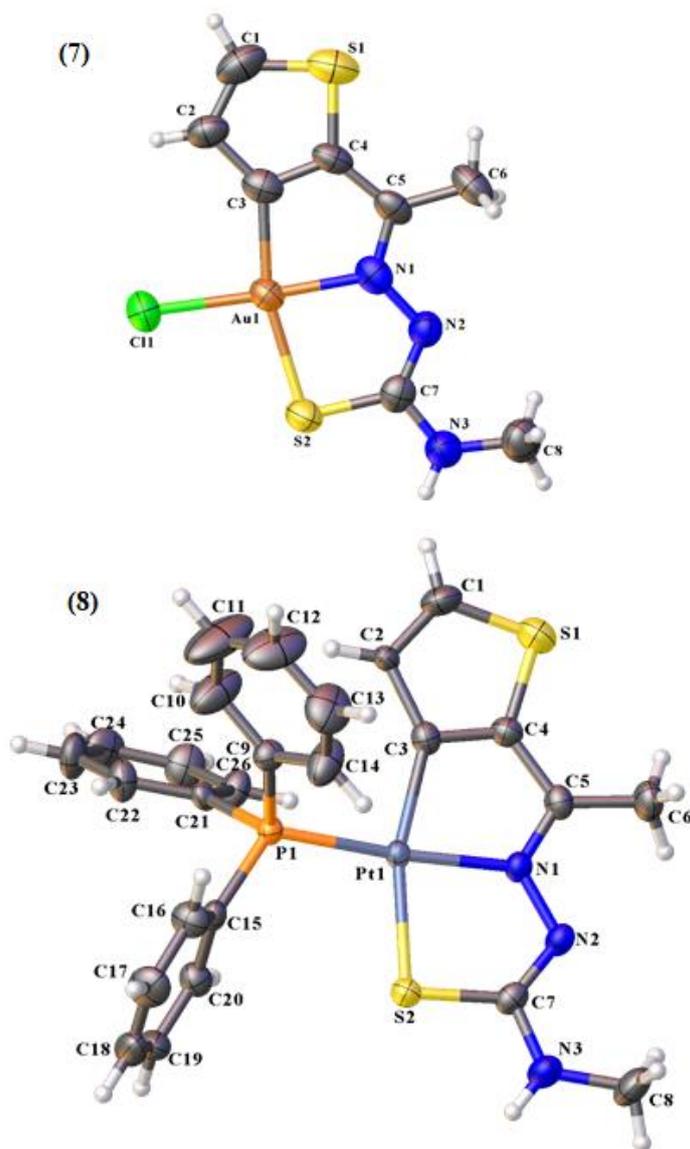


**Figura 42.** Projeção da cela unitária de **HL**<sup>3</sup> no plano cristalográfico *ab* e diagrama para o grupo espacial *Pbcn* da *International Tables for Crystallography*<sup>63</sup>.

#### 4.3.3. Caracterização estrutural dos complexos (7) e (8)

Os compostos (7) e (8) apresentaram um comportamento estrutural semelhante, mas com formas de cristalização distintas. O composto (7), cujo o centro metálico de ouro possui estado de oxidação +3, cristalizou com sistema cristalino monoclinico e grupo espacial *P2<sub>1</sub>/n* (número 13 da *International Tables for Crystallography*)<sup>63</sup> e simetria de Laue *2/m*. Já o composto (8) cristalizou com sistema cristalino triclinico e grupo espacial *P-1* (número 2 da *International Tables for Crystallography*)<sup>63</sup> e simetria de Laue *-1*. Ambos os centros metálicos possuem número de coordenação igual a 4 no qual estão coordenados de forma tridentada à **HL**<sup>3</sup> através dos átomos *CNS* e com a formação de um poliedro de coordenação de geometria quadrada. Apesar da presença de um átomo de enxofre no anel tiofeno, observa-se uma preferência pela formação de uma ligação organometálica com o anel, que é facilitada pela desordem presente no anel que favorece a rotação da molécula para que ocorra a ligação organometálica. O quarto átomo coordenante aos centros metálicos é um íon cloreto no composto (7), e uma molécula de

trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) no (8). A representação molecular de (7) e (8) podem ser encontradas na Figuras 43.



**Figura 43.** Representação molecular de (7) e (8) com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 50%.

Devido a rotação do anel tiofeno para a formação da ligação organometálica, a conformação de ambos os complexos é diferente da observada para  $\text{HL}^3$ . No caso dos complexos, o átomo S(1) se encontra em posição oposta ao átomo de nitrogênio N(1), adquirindo a conformação *E* em relação à ligação C(5)-N(1). Já em relação à ligação C(7)-N(2), ocorre a conformação *Z*, sendo a conformação total de ambos os complexos, a conformação *EZ*. A geometria quadrada foi novamente confirmada através do parâmetro de Oknievski<sup>64</sup>, para ambos os centros metálicos de (7) e (8), cujo o resultado

foi de 0,08 e 0,13, respectivamente, sendo valores muito próximos de 0, de acordo com a equação a seguir:

$$\tau'_4(7) = \frac{177,3^\circ - 165,5^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 177,3^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,08$$

$$\tau'_4(8) = \frac{174,05^\circ - 162,97^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 174,05^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,13$$

Uma leve distorção é observada, principalmente para **(8)**, causada pelo efeito estérico dos anéis da trifenilfosfina. Os principais ângulos e comprimentos de ligação para **(7)** e **(8)** podem ser encontrados na Tabela 15.

**Tabela 15.** Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para **(7)** e **(8)**, sendo M = Au(III) e Pt(II), respectivamente.

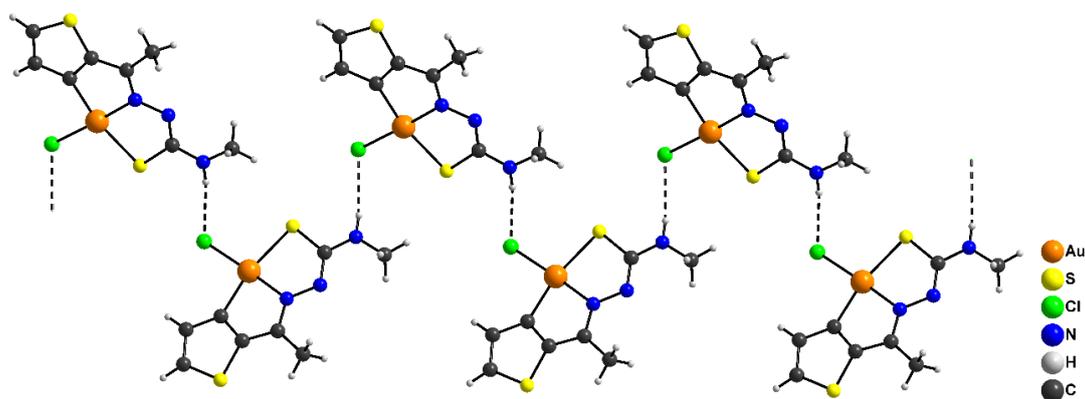
	Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
	(7)	(8)	(7)	(8)
<b>S(2)-C(7)</b>	1,771(11)	1,770(4)	<b>C(3)-M(1)-S(2)</b>	165,5(3) 162,97(11)
<b>C(5)-N(1)</b>	1,312(12)	1,295(3)	<b>N(1)-M(1)-Cl(1)</b>	177,3(2) -
<b>C(7)-N(2)</b>	1,304(13)	1,300(5)	<b>N(1)-M(1)-P(1)</b>	- 174,05(9)
<b>C(7)-N(3)</b>	1,331(12)	1,341(5)		
<b>C(1)-S(1)</b>	1,686(13)	1,691(5)		
<b>C(4)-S(1)</b>	1,711(10)	1,721(4)		
<b>N(1)-N(2)</b>	1,383(11)	1,390(4)		
<b>M(1)-S(2)</b>	2,354(4)	2,321(10)		
<b>M(1)-Cl(1)</b>	2,288(4)	-		
<b>M(1)-N(1)</b>	1,997(9)	2,041(3)		
<b>M(1)-C(3)</b>	2,028(10)	2,030(4)		
<b>M(1)-P(1)</b>	-	2,229(10)		

Os comprimentos das ligações que também estão envolvidas na geometria mostram um comportamento já observado para os demais complexos estudados. As ligações M(1)-N(1) e M(1)-C(3) apresentaram comprimentos semelhantes entre si, quando comparado os complexos **(7)** e **(8)**, exceto por pequenas diferenças oriundas do tamanho atômico dos metais. O complexo **(7)**, cujo o centro metálico é ouro(III), apresentou as respectivas ligações com comprimentos de 1,997(9) Å e 2,028(10) Å, enquanto que o complexo **(8)**, cujo centro é platina(II) e possui raio de van der Waals maior que o do ouro, apresentou estas mesmas ligações com comprimentos de 2,041(3) Å e 2,030(4) Å, respectivamente. A ligação M(1)-S(2) também acompanhou esse

comportamento, sendo em **(7)** de 2,354(4) Å e em **(8)** 2,321(10) Å. As ligações referentes aos centros metálicos com o íon cloreto e trifenilfosfina, apresentaram comprimentos de ligação de acordo com o observado em compostos já relatados com ligações semelhantes.<sup>86</sup>

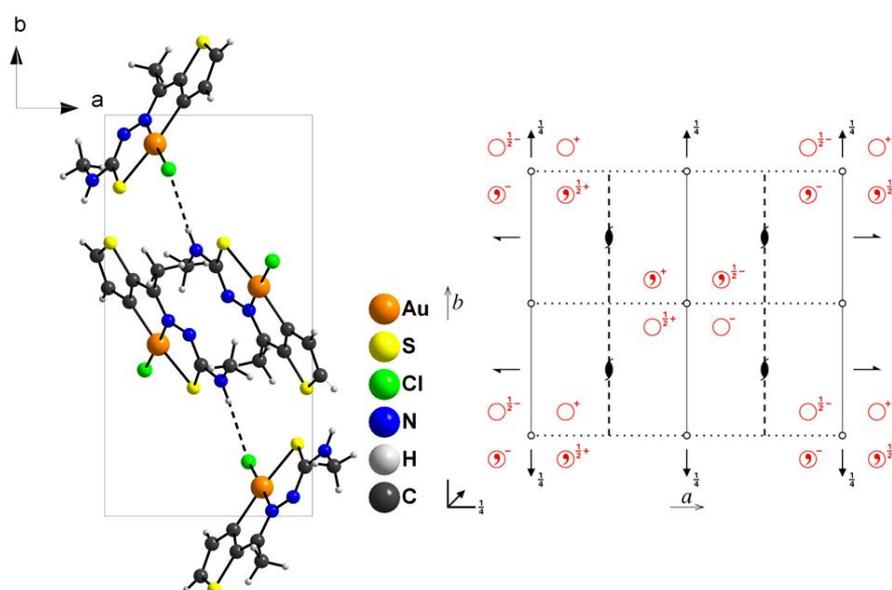
A desprotonação do átomo N(2) na formação dos complexos favoreceu a observação da forma tautoméricas tiol. Em relação ao observado para **HL**<sup>3</sup> na sua forma livre, a ligação C(7)-S(2) em **(7)** e **(8)** apresentou um comprimento de ligação de 1,771(11) Å e 1,770(4) Å, respectivamente, que é consideravelmente menor do que o comprimento de 1,693(4) Å observado para **HL**<sup>3</sup>. Em contra partida, a ligação C(7)-N(2) é observada com diminuição de seu comprimento de ligação para ambos os complexos. Em **(7)**, o comprimento foi de 1,304(13) Å e em **(8)** de 1,300(5) Å. Já as ligações C(5)-N(1) e N(1)-N(2) apresentaram valores compatíveis com ligações duplas e simples, respectivamente, mas que apresentam um desvio do comprimento ideal para tais ligações, provocados pela deslocalização eletrônica presente ao longo de **HL**<sup>3</sup>.

Interações do tipo ligação de hidrogênio foram observadas apenas em **(7)**, cujas as interações intermoleculares ocorreram entre N(3)-H(3A)⋯Cl(1) com a comprimento de 2,68 Å, [d(N⋯S) = 3,53(11) Å, ∠N(3)H(3A)⋯Cl(1) = 170,8°; operação de simetria: 1/2+X, 1/2-Y, 1/2+Z]. Tal interação é responsável pela formação de um arranjo unidimensional, no qual uma unidade assimétrica de **(7)** está conectada por outra unidade assimétrica do mesmo tipo de molécula, trazendo maior estabilidade molecular para **(7)**. A representação do arranjo formado através das interações intermoleculares encontradas em **(7)** se encontra na Figura 44.

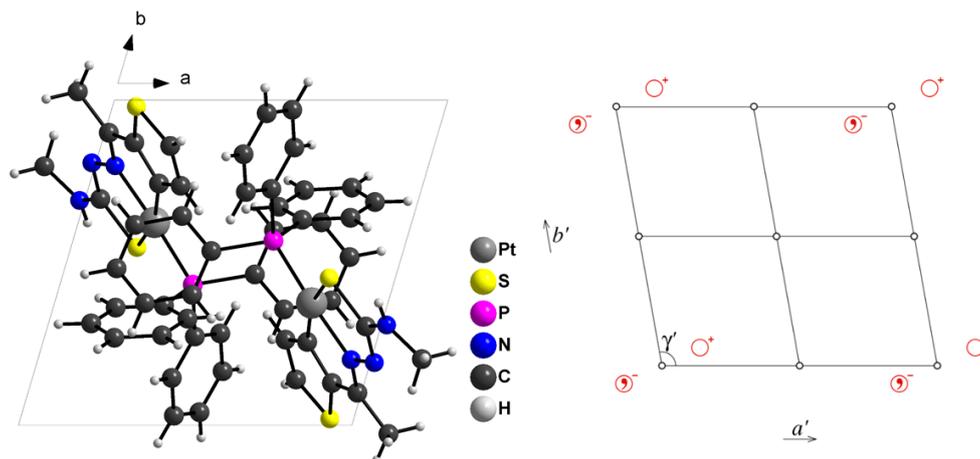


**Figura 44.** Arranjo unidimensional segundo o eixo cristalográfico *b* da cadeia formada por ligações de hidrogênio intermoleculares para o composto **(7)**. Interações representadas por linhas pontilhadas.

A cela unitária de (7) é composta por 4 unidades assimétricas enquanto que a cela unitária de (8) é composta por apenas duas unidades. As representações de ambas as células podem ser encontradas nas Figuras 45 e 46, respectivamente. Junto com a cela unitária está a representação da *International Tables for Crystallography*<sup>63</sup> com a indicação das representações dos operadores de simetria referente ao grupo espacial  $P2_1/n$  observado em (7) e  $P-1$  observado em (8). De acordo com a projeção cristalográfica para (7) é possível identificar três operações de simetria para este composto: um eixo binário perpendicular ao plano  $ac$ , centro de inversão e um plano de deslizamento no plano da cela com deslocamento de  $\frac{1}{2}$ , na diagonal, mais um deslocamento de  $\frac{1}{4}$  na direção de  $b$ . Já na representação cristalográfica para (8) mostra apenas uma operação de simetria para  $P-1$  que é referente ao centro de inversão.



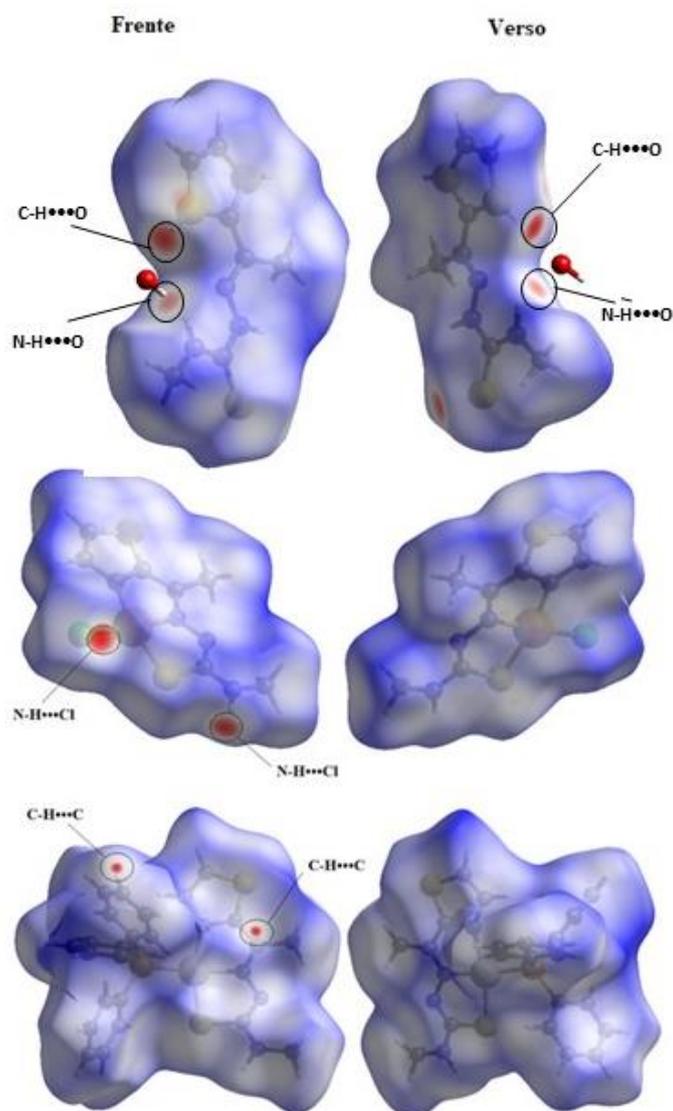
**Figura 45.** Projeção da cela unitária de (7) no plano cristalográfico  $ab$  e diagrama para o grupo espacial  $P2_1/n$  da *International Tables for Crystallography*<sup>63</sup>.



**Figura 46.** Projeção da cela unitária de **(8)** no plano cristalográfico  $ab$  e diagrama para o grupo espacial  $P-1$  da *International Tables for Crystallography*<sup>63</sup>.

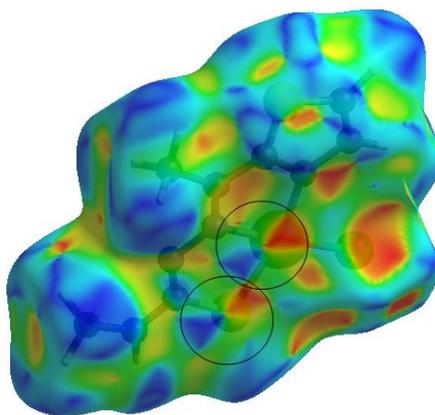
#### 4.3.4. Avaliação da Superfície de Hirshfeld para $\text{HL}^3$ , **(7)** e **(8)**

A formação de possíveis interações em  $\text{HL}^3$  e seus complexos derivados foram novamente investigados através da análise da Superfície de Hirshfeld. A função  $d_{\text{norm}}$  demonstrou que a desordem observada nos programas de refinamento de estrutura, no caso de  $\text{HL}^3$ , causa interferências na formação dos mapas de densidade, registrando regiões em vermelho não convencionais que representam uma ligação e não uma interação. Para o complexo **(7)**, as interações intermoleculares  $\text{N}(3)\text{-H}(3a)\cdots\text{Cl}(1)$  anteriormente observadas foram destacadas nos mapas de densidade com regiões em vermelho intenso. Para o complexo **(8)** o mapa de densidades mostrou pequenas regiões em vermelho que são características de interações do tipo  $\text{C-H}\cdots\text{C}$ , consideradas não usuais mas importantes para a estabilidade molecular. Os mapas de densidade gerados para  $\text{HL}^3$ , **(7)** e **(8)** estão representados na Figura 47.



**Figura 47.** Superfície de Hirshfeld nas funções  $d_{\text{norm}}$  para  $\text{HL}^3$ , (7) e (8).

A função *shape index* foi aplicada para averiguar uma possível interação entre anéis, o que de fato não foi observado. O padrão de cores que indicam a interação está sobre o centro metálico e sobre o átomo de ouro no qual provavelmente representam interações não usuais formadas pela sobreposição de unidades assimétricas, e se encontram destacadas na Figura 48.



**Figura 48.** Mapa gerado para a superfície de Hirshfeld utilizando o método *shape index* para o complexo (7).

A proporção de interações do tipo H...H permaneceu superior nos três compostos sendo a maior proporção observada em (8) proveniente da maior concentração de átomos de hidrogênio provenientes do ligante trifenilfosfina. A presença da molécula de trifenilfosfina ainda causa um aumento considerável das interações do tipo C...H, em relação aos demais compostos. Apesar da presença da molécula de água em  $\mathbf{HL}^3$ , que tende a formar ligações de hidrogênio intermoleculares, a porcentagem das interações do tipo O...H é muito pequena, apenas 1,7%. A adição de mais um átomo de enxofre na tiossemicarbazona  $\mathbf{HL}^3$ , em relação aos outros ligantes já discutidos aqui, proporciona uma maior porcentagem de interações do tipo S-H. No composto (7) destacam-se também as interações do tipo Cl...H provenientes do íon cloreto ligado ao centro metálico. Já no composto (8), a presença do átomo de fósforo da trifenilfosfina não gerou nenhum tipo de interação, não sendo representada nas figuras subsequentes. Os principais gráficos de impressão digital das principais interações presentes em  $\mathbf{HL}^3$ , (7) e (8), com os respectivos valores de suas porcentagens, podem ser observados nas Figuras 49, 50 e 51, respectivamente.

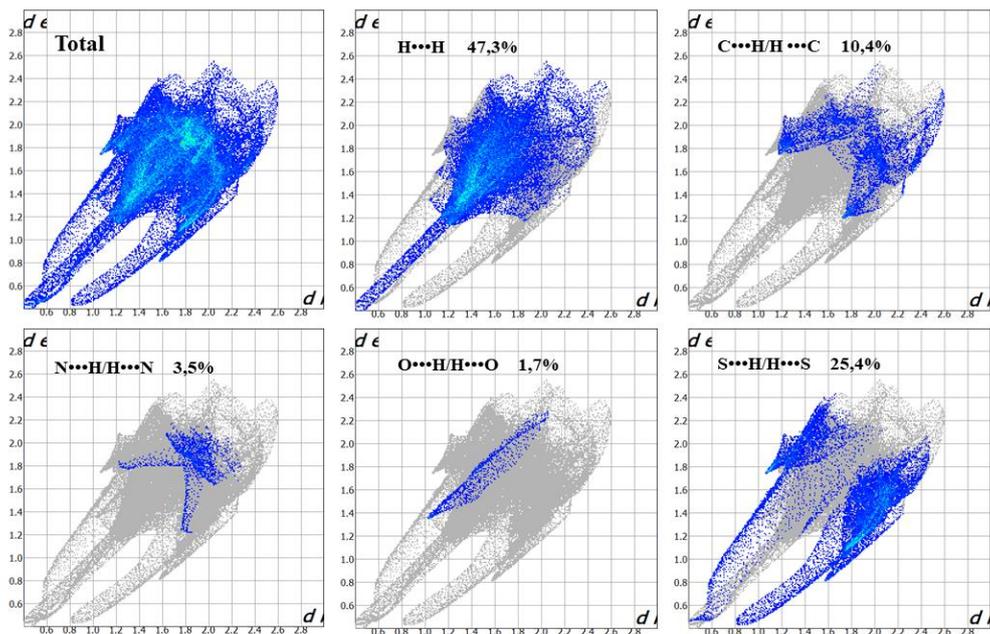


Figura 49. Gráficos de impressão digital (fingerplots) total e das principais interações de  $HL^3$ .

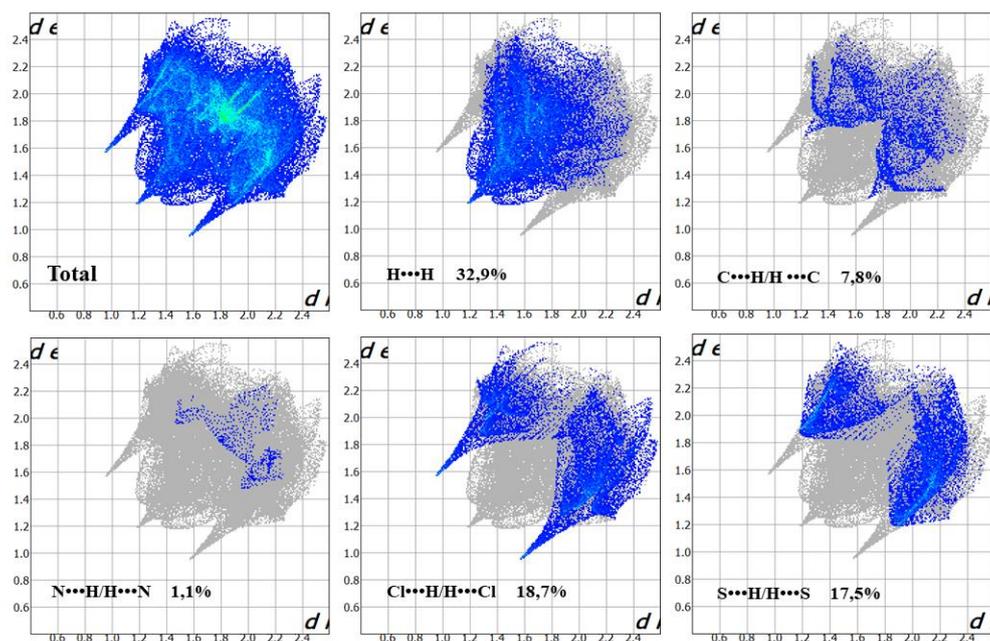
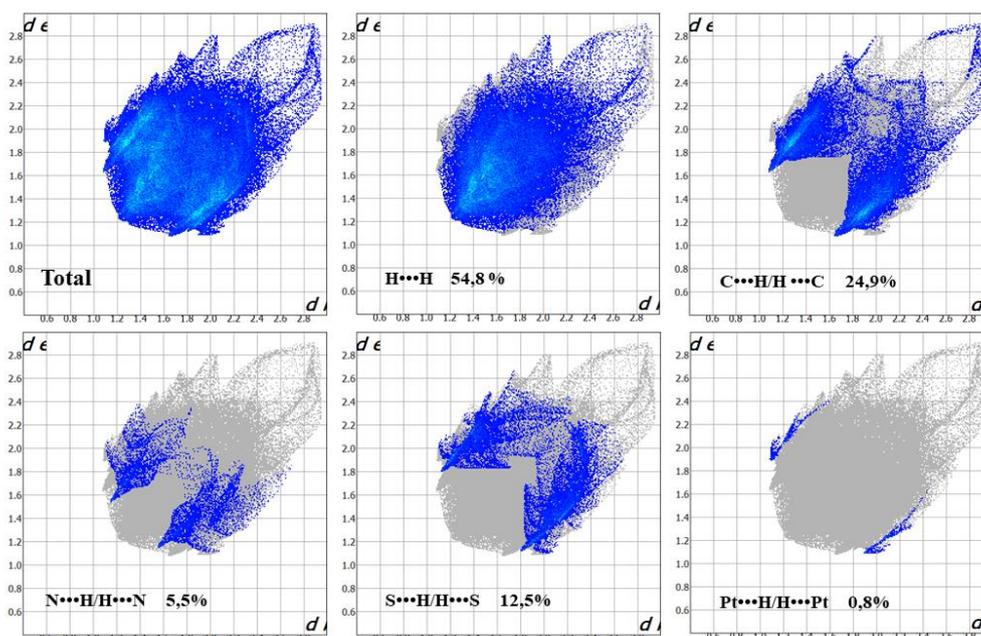


Figura 50. Gráficos de impressão digital (fingerplots) total e das principais interações do complexo (7).



**Figura 51.** Gráficos de impressão digital (fingerplots) total e das principais interações do complexo (8).

#### 4.3.5. Avaliação dos espectros de infravermelho (FT-IR) para $\text{HL}^3$ , (7) e (8)

As principais bandas e números de onda para  $\text{HL}^3$  e todos os seus derivados se encontram na Tabela 16.

**Tabela 16.** Números de onda (em  $\text{cm}^{-1}$ ) dos modos normais de vibração selecionados para os compostos  $\text{HL}^3$ , (7) e (8).

	$\nu(\text{C}=\text{S})$	$\nu(\text{N}-\text{H})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{H})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$
$\text{HL}^3$	751	3230, 3135	1640	3013, 2929, 2851	1640, 1611
(7)	693	3188	1592	2925, 2854	1592
(8)	690	3411	1625	2930, 2906	1631

A banda referente ao estiramento  $\text{C}=\text{S}$  foi identificada nos complexos em aproximadamente  $690 \text{ cm}^{-1}$ , enquanto em  $\text{HL}^3$  esta mesma banda aparece em aproximadamente  $751 \text{ cm}^{-1}$  e está de acordo com o alongamento da banda ocasionado pela coordenação com o metálico e com o tautômero tiol observado. O estiramento  $\nu(\text{N}-\text{H})$  em  $\text{HL}^3$  possui bandas fortes no intervalo de  $3135\text{-}3230 \text{ cm}^{-1}$ . Nos complexos, há a ausência de uma dessas bandas em (7) e (8) com um grande deslocamento em (8). Esta ausência é consequência da desprotonação do átomo de nitrogênio  $\text{N}(2)$  em ambos os

complexos. Ainda como consequência da coordenação, o estiramento  $\nu(\text{C}=\text{N})$  seguiu o mesmo comportamento observado para C-S nos complexos, com sua respectiva banda em menores números de onda, em relação à **HL**<sup>3</sup>.

A evidencia da coordenação organometálica se dá na observação das bandas C-H e C=C. De fato, em todos os espectros dos complexos observa-se a ausência de ambas as bandas. Apesar de não estar evidenciado na Tabela 19, o estiramento  $\nu(\text{N}-\text{N})$  é observado em maiores números de onda nos complexos, com valores de 1096  $\text{cm}^{-1}$  e 1094  $\text{cm}^{-1}$  e para os compostos (7) e (8), respectivamente, enquanto que para **HL**<sup>3</sup> a mesma banda foi observada em 1054  $\text{cm}^{-1}$ . Tal comportamento é proveniente do maior caráter de dupla ligação adquirido pela tiossemicarbazona com a complexação e formação do tautômero tiol.

Uma outra observação interessante encontrada no espectro de **HL**<sup>3</sup> é a ausência da banda característica da molécula de água, em aproximadamente 3400  $\text{cm}^{-1}$ , indicando que o produto utilizado para a análise não estava na sua forma cristalina.

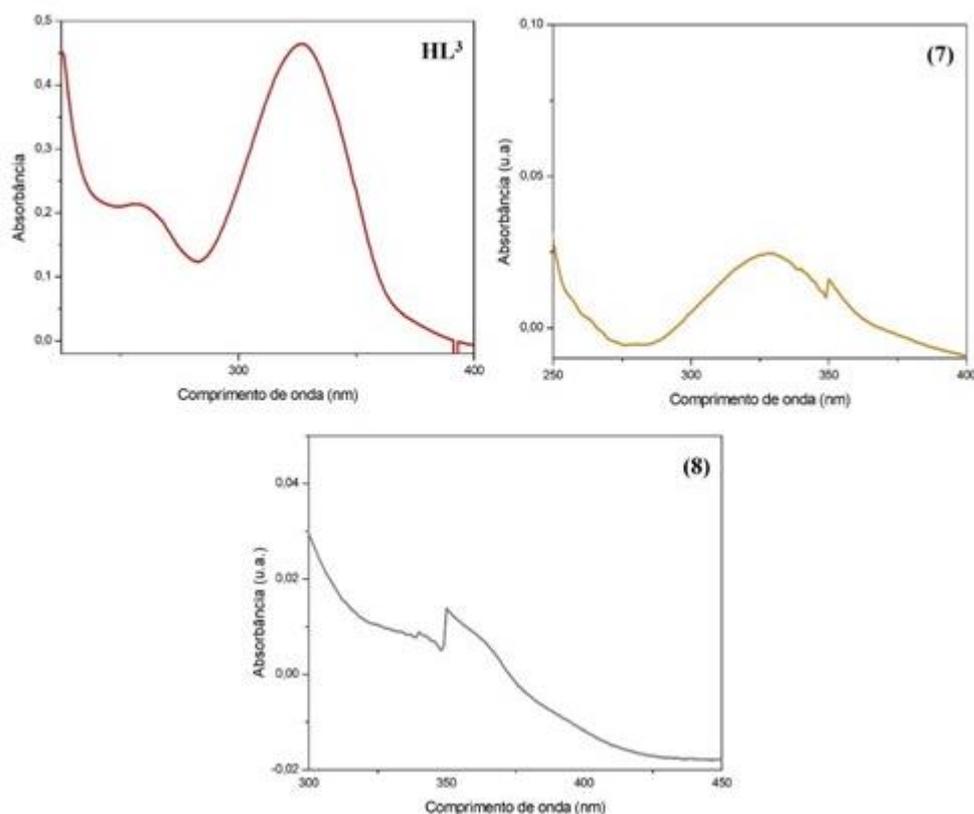
#### 4.3.6. Avaliação dos espectros obtidos na região do Ultravioleta-visível (UV-Vis) para **HL**<sup>3</sup>, (7) e (8)

Foram obtidos espectros partir das caracterizações por espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível para **HL**<sup>3</sup> e seus respectivos derivados, (7) e (8). Os produtos referentes a cada um dos compostos foram solubilizados em dois tipos diferentes de solvente. O primeiro, o metanol (MeOH), um solvente polar muito utilizado em meios reacionais e, o segundo, dimetilformamida (DMF).

O espectro de absorção eletrônica de **HL**<sup>3</sup> mostra duas bandas distintas em 256 nm e 327 nm que podem ser atribuídas a transferências de carga do tipo  $n \rightarrow \pi^*$  e  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Já os complexos (7) e (8) apresentam apenas uma banda larga característica, com baixa absorbância. O Absorbância máxima desses picos se encontram em um comprimento de onda menor do que o observado para **HL**<sup>3</sup>, indicativo de um possível efeito hipsocrômico nas bandas apresentadas pelos complexos. A coordenação organometálica reduz o efeito de conjugação do anel tiofeno e este pode ser um dos indicadores para observar esse efeito.

Observou-se uma dificuldade de todos os complexos, em especial (7) de solubilização em ambos os solventes utilizados, o que gerou uma grande desproporção na plotação de um único gráfico. Apesar do DMF ser um solvente que em geral solubiliza

melhor os compostos, os gráficos em DMF apresentaram bandas com menor absorbância. Os gráficos também apresentam algumas características que estão relacionadas ao equipamento, sendo interessante a investigação em outros solventes com o equipamento melhor ajustado. Na Figura 52 é possível observar os gráficos para cada um dos compostos estudados, em metanol.



**Figura 52.** Espectros de absorção de  $\text{HL}^3$ , (7) e (8) em MeOH.

#### 4.3.7. Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ (RMN) para $\text{HL}^3$ , (7) e (8)

A caracterização espectroscópica dos compostos através da técnica de RMN de  $^1\text{H}$  nos permite avaliar o comportamento dessas substâncias em solução, além de verificar se corrobora com o obtido pela análise de difração de raios X por monocristal. Os compostos foram solubilizados em  $\text{DMSO-d}_6$ , devido à baixa solubilidade em outros solventes deuterados disponíveis. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (600 Hz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de  $\text{HL}^3$ , (7) e (8) se encontram representados nas Figuras 53, 54 e 55. Para facilitar o entendimento, os espectros se encontram com os valores das integrais dos sinais destacados e valores de seus deslocamentos respectivos deslocamentos relacionados com o seu hidrogênio específico.

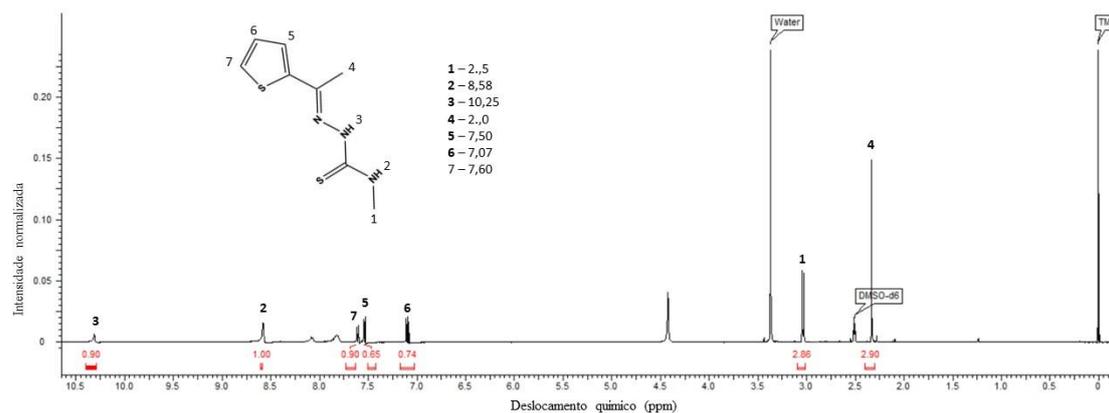


Figura 53. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **HL<sup>3</sup>** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

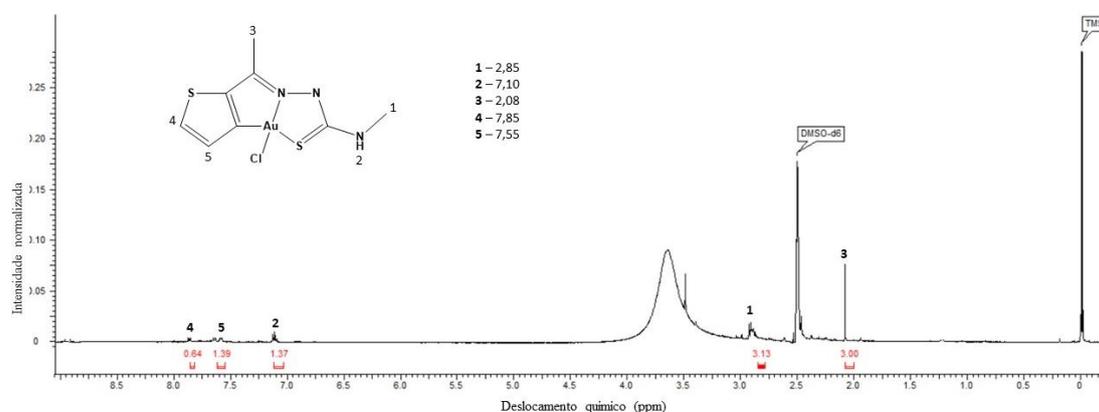


Figura 54. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **(7)**  $\text{DMSO-d}_6$ .

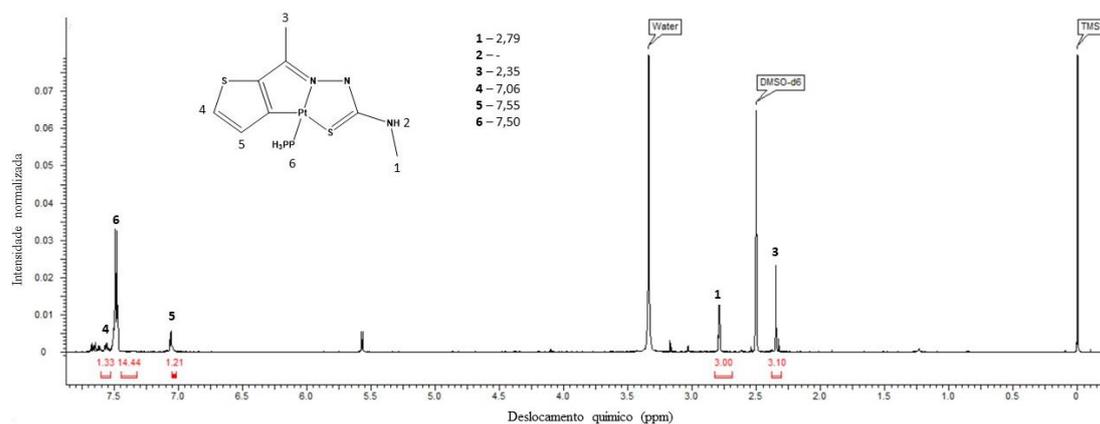


Figura 55. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **(8)** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

Os espectros de  $^1\text{H}$  NMR de **HL<sup>3</sup>** mostram ambas as metilas presentes na estrutura com sinais em uma região de menor deslocamento químico devido à sua maior blindagem. A metila da cetona é a mais blindada entre elas com o seu sinal singlete em

um deslocamento de ( $\delta$ H) 2,00 ppm. Já a metila terminal da tiossemicarbazona é observado em um sinal de ( $\delta$ H) 2,5 ppm também na forma de um singlete. Sua maior desblindagem em relação à metila da cetona ocorre devido a presença de um átomo de nitrogênio vizinho. Ambos os sinais da metila apresentam uma integração referente a 3 átomos de hidrogênio.

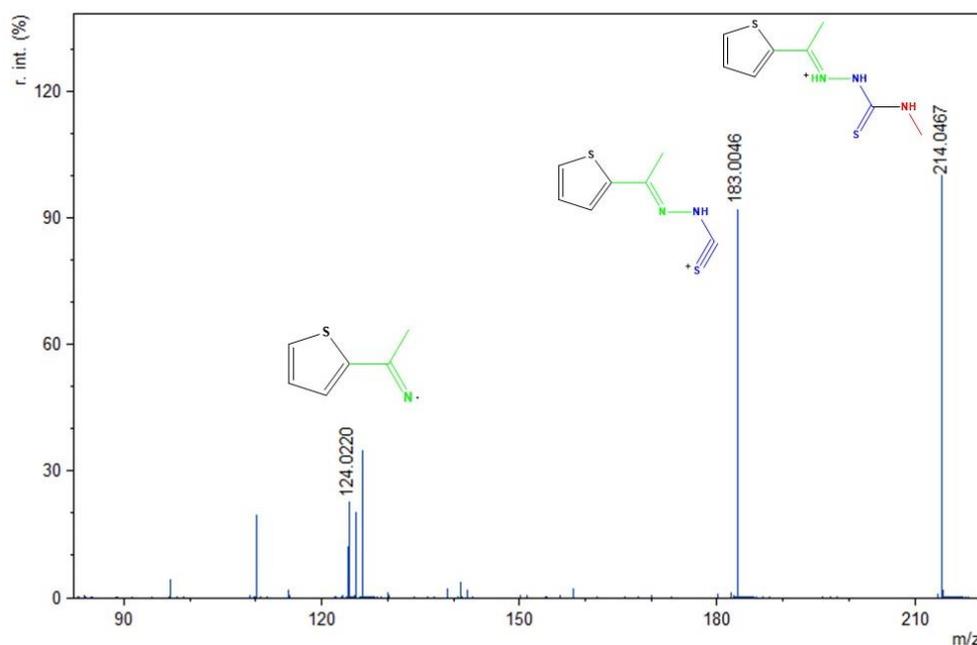
O sinal mais desblindado de **HL**<sup>3</sup> é referente à tioamida NH-C(S), que, embora fraco, aparece na região de ( $\delta$ H) 10,25 ppm na forma de singlete. O segundo sinal mais desblindado aparece em ( $\delta$ H) 8,58 ppm, na forma de singlete, e é referente ao hidrogênio do grupamento NH imínico. Tais resultados estão bem próximos do observado por Nyawade et al.<sup>87</sup> Os átomos de hidrogênio presentes no anel tiofeno são observados com diferentes efeitos de desblindagem. O hidrogênio que se encontra mais desblindado, com um sinal duplete de ( $\delta$ H) 7,60 ppm, é o hidrogênio do anel mais próximo ao átomo de enxofre. Já o hidrogênio 6 se apresenta na forma de um duplete de duplete devido ao efeito dos dois átomos de hidrogênio vizinhos e é o hidrogênio mais blindado entre eles.

Como há a desprotonação do NH imínico nos complexos **(7)** e **(8)**, não é observado o sinal referente a esse grupo na mesma região observada em **HL**<sup>3</sup>. Já o grupo NH terminal da tiossemicarbazona não aparece de forma clara quando ocorre a complexação devido a deslocalização eletrônica. A desprotonação do nitrogênio imínico e a complexação organometálica diminuem a quantidade de átomos de hidrogênio ao longo de **(7)** e **(8)** em relação a **HL**<sup>3</sup>. As metilas terminais da tiossemicarbazona, em ambos os complexos, aparecem com sinais singletos em ( $\delta$ H) 2,85 ppm e ( $\delta$ H) 2,79 ppm para **(7)** e **(8)**, respectivamente, enquanto as metilas terminais da tiossemicarbazona se encontram como sinais singletos em ( $\delta$ H) 2,08 ppm e ( $\delta$ H) 2,35 ppm. Os átomos de hidrogênio do anel tiofeno agora são identificados com dois sinais, dupletos, na região de ( $\delta$ H) 7,55-7,85 ppm em **(7)** e na região de ( $\delta$ H) 7,06-7,55 ppm em **(8)**.

Todos os espectros apresentam um sinal referente aos átomos de hidrogênio da molécula de água que são provavelmente provenientes do DMSO-d<sub>6</sub>. A presença da molécula de trifenilfosfina em **(8)** aparece no espectro como um grande multiplete com integração para 15 átomos de hidrogênio na região de aproximadamente 7,50 ppm. O composto **(7)** mostrou uma maior dificuldade de solubilização em DMSO-d<sub>6</sub>, sendo mais difícil a leitura de seu espectro e a devida identificação dos seus sinais.

#### 4.3.8. Espectrometria de Massas para **HL**<sup>3</sup>

O comportamento de **HL**<sup>3</sup> em solução foi empregado pela análise do espectro de massa por electrospray por ESI(+)-MS(/MS). Os espectros ESI(+)-MS/MS de **HL**<sup>3</sup> contendo as possíveis fragmentações referente a cada sinal, pode ser observado na Figura 56. O espectro ESI(+)-MS de **HL**<sup>3</sup> se encontra anexado no Apêndice II.

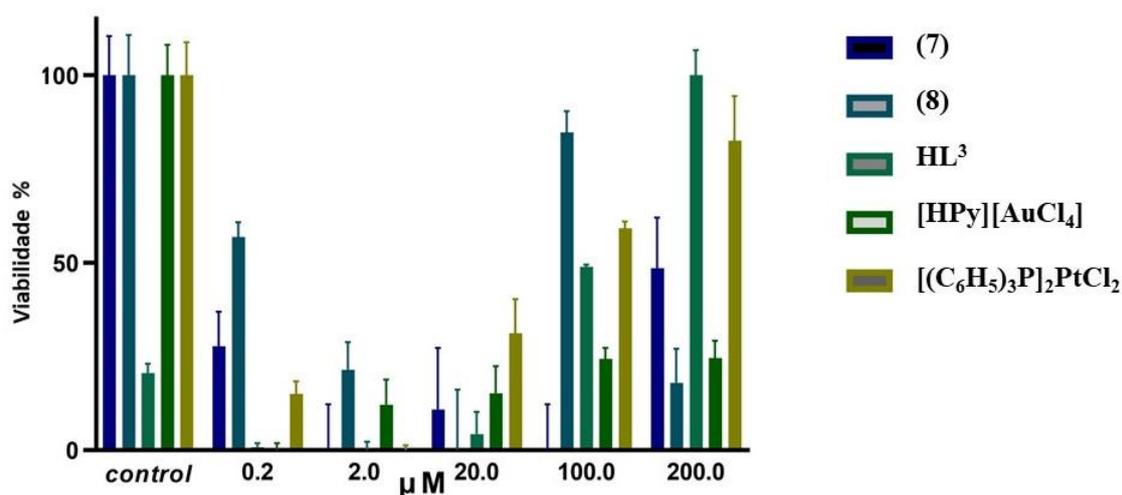


**Figura 56.** Espectro ESI(+)-MS/MS para **HL**<sup>3</sup>.

De acordo com o observado no espectro, é possível identificar as principais razões massa/carga ( $m/z$ ) encontradas para os respectivos cátions de cada uma das substâncias. Conforme observado na Figura 55, referente ao espectro de ESI (+) - MS / MS do **HL**<sup>3</sup>, três intensas fragmentações são observadas. O fragmento mais abundante está relacionado ao respectivo cátion de **HL**<sup>3</sup>  $[M+H]$  com  $m/z$  214,04. O segundo fragmento mais abundante está relacionado ao período do grupo metanamina com  $m/z$  183,00. O radical ( $C_6H_6NS\bullet$ ) é visto na terceira fragmentação mais abundante. As demais fragmentações não foram apresentadas com intensidade suficiente para uma identificação. Fragmentações a mais do que os esperados podem ser devido a impurezas presentes nos filtros utilizados para o preparo das amostras. O espectro ESI (+)- MS mostrou que o padrão monoisotópico encontrado para **HL**<sup>3</sup> é consistente com o esperado teórico.

#### 4.3.9. Avaliação da Atividade Antitumoral para HL<sup>3</sup>, (7) e (8)

A avaliação da atividade antitumoral de HL<sup>3</sup>, (7) e (8), juntamente com seus compostos metálicos de partida, também foi realizada submetendo os compostos à testes biológicos contra células de câncer de mama (MCF-7). A viabilidade das células MCF-7, após a utilização de diferentes concentrações dos compostos é apresentada na forma de gráficos que se encontram presentes na Figura 57.



**Figura 57.** Efeito de HL<sup>3</sup> e seus respectivos complexos (7-8), além de seus respectivos reagentes metálicos de partida, [HPy][AuCl<sub>4</sub>] e [PtCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], na viabilidade de células MCF-7. As células foram tratadas com diferentes inserções e após 24 horas de tratamento a viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio colorimétrico MTT. Os dados representam a média de três experimentos independentes ± SD.

De acordo com os gráficos, os pontos mais altos representam uma alta concentração de células MCF-7 depois do emprego da concentração indicadas (0,2 a 200 μM) de cada um dos compostos estudados. Logo, as barras menores são indicativo de uma viabilidade menor frente aos compostos na concentração empregada. O resultado observado se mostra muito interessante tendo em vista que, em geral, o que se costuma observar nos trabalhos que apresentam esse tipo de análise, é que quanto maior a concentração utilizada, maior é a citotoxicidade dos compostos. Aqui, observou-se o inverso, no qual as maiores concentrações utilizadas apresentaram uma menor citotoxicidade dos compostos frente as células de MCF-7. O controle foi analisado concomitante ao tratamento, porém com a ausência dos compostos.

Como pode ser observado, todos os compostos testados apresentaram viabilidade contra as células MCF-7, com destaque ao complexo (7) que, entre o ligante na sua forma

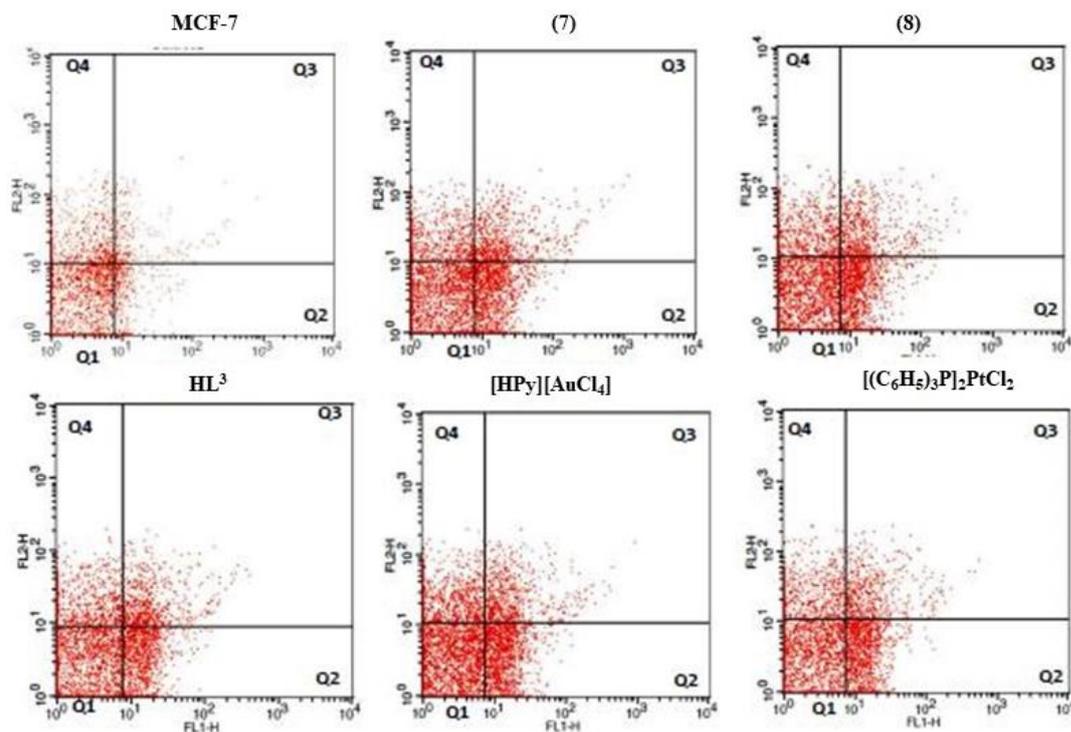
livre e o complexo de platina (**8**), apresentou uma menor concentração necessária para inibir o crescimento celular de MCF-7. O complexo (**8**) foi também muito ativo, mas na concentração que se enquadra na barra referente a 2  $\mu\text{M}$ . **HL**<sup>3</sup> também apresentou citotoxicidade frente as células de MCF-7, porém com uma alta concentração quando comparada aos complexos. Isso indica que a complexação foi responsável por aumentar ainda mais o potencial citotóxico do ligante, porém quando avaliamos os sais de partida percebemos que eles são ainda mais efetivos do que os seus respectivos complexos e nesse caso, a complexação foi responsável por diminuir a sua citotoxicidade frente as células de MCF-7.

A concentração necessária para inibir 50% do crescimento celular ( $\text{IC}_{50}$ ) foi calculada para todos os compostos e o seu resultado pode ser encontrado na Tabela 17. De acordo com o observado, ambos os complexos apresentaram baixa concentração necessária para a inibição do crescimento celular. Destaca-se, que os reagentes de partida apresentaram os menores valores de  $\text{IC}_{50}$  entre os compostos testados, sendo por si só, excelentes citotóxicos frente a linhagem de células analisadas. O complexo (**7**) apresentou uma concentração 7 vezes menor do que o complexo (**8**), o que mostra que o ouro nesse caso manteve mais sua eficiência quando comparado a platina.

**Tabela 17.** A atividade citotóxica dos compostos **HL**<sup>3</sup>, (**7**), (**8**),  $[\text{Hpy}][\text{AuCl}_4]$  e  $[\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  são apresentados como a concentração de inibição que causa uma diminuição de 50% no crescimento celular ( $\text{IC}_{50}$ ), em  $\mu\text{M}$  (95% CI), tratado por 24 horas em concentrações com intervalo de 0,2 a 200 contra células de câncer de mama (MCF-7) (média  $\pm$  erro padrão da média).

Compostos	MCF-7
<b>HL</b> <sup>3</sup>	>100
( <b>7</b> )	0,16 ( $\pm$ 0,04)
( <b>8</b> )	1,22 ( $\pm$ 0,03)
<b>[HPy][AuCl<sub>4</sub>]</b>	0,05 ( $\pm$ 0,01)
<b>[PtCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]</b>	0,05 ( $\pm$ 0,02)

A capacidade dos compostos de induzir a morte celular de MCF-7 foi testada. Utilizou-se posteriormente a Anexina-v e o iodeto de propídio (PI) para corar as células e assim determinar a porcentagem de células viáveis e mortas. Os gráficos que representam a porcentagem de células viáveis, apoptóticas e necróticas se encontram na Figura 58.



**Figura 58.** Índices de apoptose e necrose (média  $\pm$  dp; N = 3) de células de câncer de mama humano MCF-7 tratadas com composto **HL<sup>3</sup>**, (7), (8), [HPy][AuCl<sub>4</sub>] e [PtCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. As células foram coradas com anexinV / PI (propídio 1-iodo) e o tipo de morte foi determinado por citometria de fluxo. A apoptose total é representada pela porcentagem dos quadrantes superior direito (Q3- Anexin +/PI+) e inferior direito (Q2- Anexin +/PI-). O quadrante superior esquerdo (Q4- Anexina - / PI +) é a porcentagem de necrose e o quadrante inferior esquerdo (Q1- Anexina -/PI-) corresponde às células viáveis.

A classificação das células foi realizada da seguinte forma: as células viáveis antecedentes a coloração se encontram no quadrante Q1, as células que sofreram apoptose precocemente são representadas no quadrante Q2 coradas apenas com anexina, as células que sofreram apoptose tardia são apresentadas no quadrante Q3 no qual foram coradas com ambos os corantes e as células que sofreram necrose são representadas no quadrante Q4 cujo o corante utilizado foi o PI. A apoptose é o tipo de morte celular desejado já que é uma morte programada que não causa danos as células vizinhas. Já a necrose é um tipo de morte celular causada por lesão que pode gerar danos as células vizinhas.

A anexina V é uma proteína de ligação a fosfolipídios, mas especificamente a fosfatidilserina, que é um marcador de apoptose presente na membrana plasmática das células. Na apoptose, a membrana plasmática é preservada e por isso a anexina V é utilizada para identificar essas células. Como na necrose, há o rompimento da membrana

plasmática, há necessidade da utilização de outro corante, que no caso é o iodeto de propídio, que é uma molécula capaz de se intercalar em qualquer DNA, desde que a membrana celular esteja permeável, como no caso da necrose. Portanto, a verificação da ligação da anexina V à superfície celular como indicativo de apoptose deve ser realizada em conjunto com um teste de exclusão de corante para estabelecer a integridade da membrana celular.<sup>88-89</sup> As frequências de células viáveis, de apoptose e necrose das células de câncer de mama MCF-7 tratadas com os compostos **(7)**, **(8)**, **HL<sup>3</sup>**, [HPy][AuCl<sub>4</sub>] [PtCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] encontram-se listadas na Tabela 18.

Como é possível observar, todos os compostos testados aumentaram a apoptose das células tumorais. No geral, a quantidade de células apoptóticas precoces foram muito superiores do que as tardias para todos os compostos. O composto que apresentou um maior potencial de apoptose foi o complexo **(7)** que ocasionou uma maior porcentagem de apoptose nas células de MCF-7 tratadas. As células de MCF-7 tratadas com o composto **(8)** apresentaram apoptose mas em uma porcentagem menor do que **(7)** e menor do que **HL<sup>3</sup>**. Isso demonstra que no caso do composto **(7)**, sua capacidade de apoptose foi aumentada com a complexação. Já no complexo **(8)**, sua capacidade de causar apoptose foi diminuída, mas foi melhorada em relação ao seu composto de partida, [PtCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Infelizmente, o tratamento das células de MCF-7 com todos os compostos testados apresentou uma considerável porcentagem de necrose, o que pode ser indicativo de ser causador de efeitos colaterais. Sendo que o complexo **(8)** foi o que apresentou uma capacidade um pouco mais elevada de causar necrose.

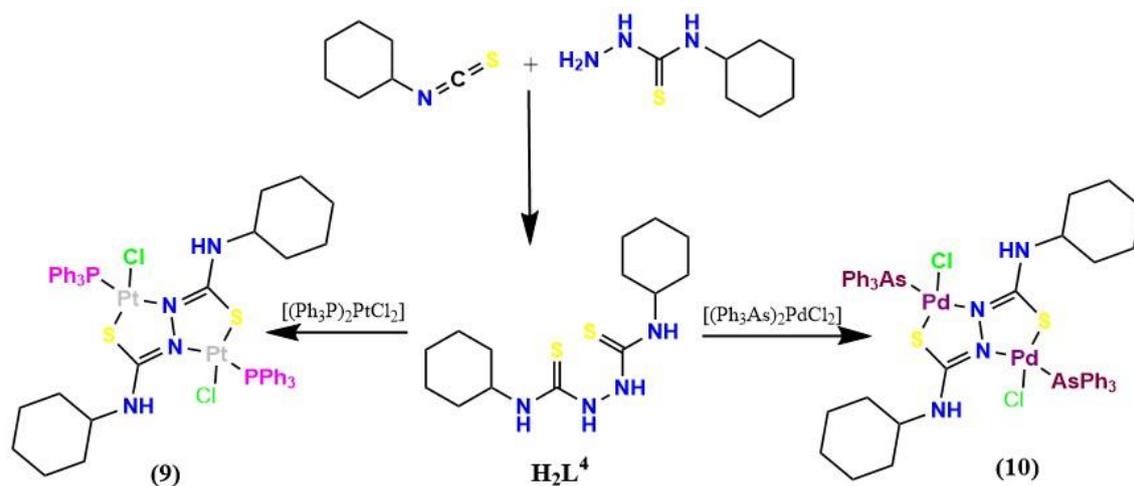
**Tabela 18.** Frequências de apoptose e necrose (média ± dp; N = 3) de células de câncer de mama humano MCF-7 tratadas com diferentes compostos.

Células	Viável (%)	Apoptose (%)	Necrose (%)
MCF-7	91,0±1,5	5,4±0,7	3,5±1,6
MCF-7 + <b>(7)</b>	38,3±6,3*	50,0±7,8*#	11,3±2,0*
MCF-7 + <b>(8)</b>	48,3±6,5*	32,3±1,1*	11,0±2,8*
MCF-7 + <b>HL<sup>3</sup></b>	48,3±6,5*	38,7±3,6*	12,9±2,9*
MCF-7 + [HPy][AuCl <sub>4</sub> ]	58,3,5±1,1*#	30,2 ±0,5*	11,6±1,5*
MCF-7 + [PtCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	57,2±2,8*#	29,8 ±2,0*	13,0±2,0*

\*p<0.05 (ANOVA): Comparando células tratadas e não tratadas; # comparação entre compostos.

#### 4.4. Compostos derivados da Bis-ciclohexil-N(2)-tiossemicarbazona ( $H_2L^4$ )

Neste tópico, serão avaliados os dois complexos metálicos inéditos que foram sintetizados derivados do agente complexante  $H_2L^4$ , sendo um com o centro metálico de platina(II)  $[Pt(PPh_3)(L^4)]$  (**9**), e outro com centro metálico de paládio(II)  $[Pd(AsPh_3)(L^4)]$  (**10**). O composto  $H_2L^4$  não possui estrutura cristalina elucidada, mas foi caracterizado por outras técnicas espectroscópicas, sugerindo a sua presença na forma neutra e com tautômero tiona. Já os complexos (**9**) e (**10**) foram elucidados através da análise por difração de raios X de monocristal, com avaliação das interações por Superfície de Hirshfeld e emprego de demais técnicas espectroscópicas para comparação da estrutura e investigação de seu comportamento em outros meios e estados físicos. O esquema reacional de  $H_2L^4$  e seus complexos derivados podem ser observados no Esquema 6.



**Esquema 7.** Esquema reacional da obtenção dos agentes complexantes  $H_2L^4$  e de seus complexos metálicos (**9** e **10**).

##### 4.4.1. Ponto de fusão, rendimento e análise elementar para $H_2L^4$ , (**9**) e (**10**)

Os valores referentes às análises de pontos de fusão, rendimento e análise elementar podem ser encontrados na Tabela 19. O ponto de fusão de  $H_2L^4$  apresenta um intervalo confiável para pureza, com rendimento de 68 % considerado bom, mas que pode ser otimizado para se ter uma maior eficiência da síntese. A análise elementar de  $H_2L^4$  apresentou diferenças teóricas e experimentais menores que 0,5.

**Tabela 19.** Ponto de Fusão, análise elementar (CHN) e rendimento dos compostos **H<sub>2</sub>L<sup>4</sup>** e **(9)**.

Compostos	Ponto de fusão (°C)	Rendimento	Análise elementar %teórica(%exp.)
<b>H<sub>2</sub>L<sup>4</sup></b>	140-141	68 % (430mg)	<b>C</b> 53,81(53,36) <b>H</b> 7,74 (7,52) <b>N</b> 17,93 (17,88)
<b>(9)</b>	Decompõe a partir de 220	78 % (60 mg)	<b>C</b> 50,10 (-) <b>H</b> 4,34 (-) <b>N</b> 7,30 (-)
<b>(10)</b>	Decompõe a partir de 220	63% (45 mg)	<b>C</b> 53,20 (-) <b>H</b> 4,60 (-) <b>N</b> 7,75 (-)

Para os complexos, observou-se que eles apresentaram o mesmo comportamento, decompondo em aproximadamente 220 °C, não sendo possível estabelecer um intervalo seguro que indica pureza, mas que indica uma estrutura maior do que **H<sub>2</sub>L<sup>4</sup>**, indicativa da presença dos metais. Ao contrário do observado para a maioria dos complexos estudados, o rendimento para os complexos **(9)** e **(10)** foram maiores do que 50%, o que demonstra uma boa eficiência da síntese. Não foi possível fazer a análise elementar para os complexos até o momento.

#### 4.4.2. Caracterização estrutural dos complexos **(9)** e **(10)**

Os complexos **(9)** e **(10)** são isoestruturais e isoeletrônicos, no qual, ambas as estruturas apresentam o centro metálico com estado de oxidação +2, se cristalizando no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $P2_1/n$  (número 14 da *International Tables for Crystallography*)<sup>63</sup> e simetria de Laue  $2/m$ . A coordenação nesses complexos se deu com o ligante **H<sub>2</sub>L<sup>4</sup>** atuando de forma bidentada, pelos átomos *SN* da tiossemicarbazona. Esse comportamento é diferente dos demais complexos aqui estudados pois não há a presença de cetona ou aldeído na estrutura do ligante, não havendo a disponibilidade de mais átomos adicionais disponíveis para a complexação. Assim sendo, os demais ligantes necessários para completar o número de coordenação 4, observado em **(9)** e **(10)**, são provenientes dos sais de partida. No caso de **(9)**, os ligantes são um íon cloreto e uma molécula de trifenilfosfina. Já no caso de **(10)**, o íon cloreto também está presente, sendo

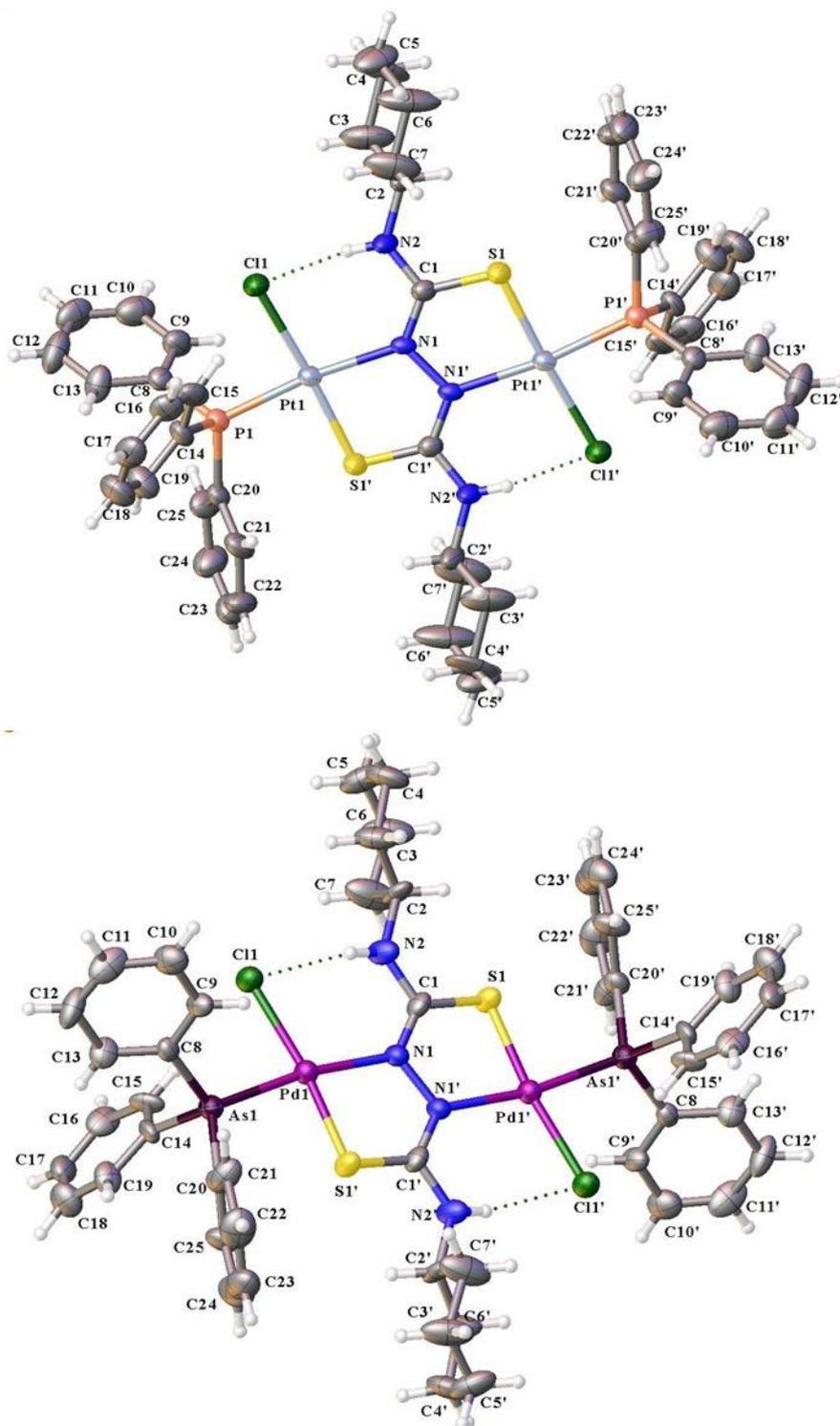
o último ligante uma molécula de trifenilarsina. A representação molecular de **(9)** e **(10)** podem ser observadas na Figura 59.

A geometria observada em ambos os complexos foi a geometria quadrada que é também confirmada através do parâmetro de Okuniewski.<sup>64</sup> Os valores encontrados para **(9)** e **(10)** foram de 0,06 e 0,10, respectivamente. Uma simples avaliação dos maiores comprimentos de ângulos envolvidos na geometria sugere uma geometria quadrada distorcida, já que diferem do ângulo de 180°, considerado o ângulo ideal para essa geometria. Em **(9)**, os maiores ângulos foram para as ligações Cl(1)-Pt(1)-S(1) e N(1)-Pt(1)-P(1). Já em **(10)**, os ângulos foram referentes as ligações Cl(1)-Pd(1)-S(1) e N(1)-Pd(1)-as(1). Os principais ângulos e comprimentos e ângulos de ligações podem ser encontrados na Tabela 20. Como ambos os valores do parâmetro de Okuniewski<sup>64</sup> encontram próximos de zero estes são mais condizentes com a geometria quadrada. Os valores obtidos e a equação utilizada para o cálculo são demonstrados a seguir:

$$\tau'_4(9) = \frac{176,56^\circ - 172,74^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 176,56^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,06$$

$$\tau'_4(10) = \frac{172,92^\circ - 171,00^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 172,92^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,10$$

A desprotonação do ligante na formação de ambos os complexos favoreceu a formação do tautômero tiol, assim como nos demais complexos aqui estudados, com a ligação C(1)-S(1) apresentando valores de 1,715(11) Å em **(9)** e 1,702(15) Å em **(10)**, valores que são maiores do que o esperado para uma dupla ligação mas menores do que o esperado para uma ligação simples. Já a ligação C(1)-N(1) apresenta valores de 1,307(12) Å e 1,295(17) Å para **(9)** e **(10)**, respectivamente, que também se encontram entre uma ligação simples e uma ligação dupla e demonstra uma deslocalização eletrônica ao longo da estrutura do ligante. O isômero Z é observado avaliando os átomos S(1) e N(1)' em relação a ligação C(1)-N(1). Essa conformação permite com que o ligante atue de forma bidentada.



**Figura 59.** Representação molecular de (9) e (10) com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

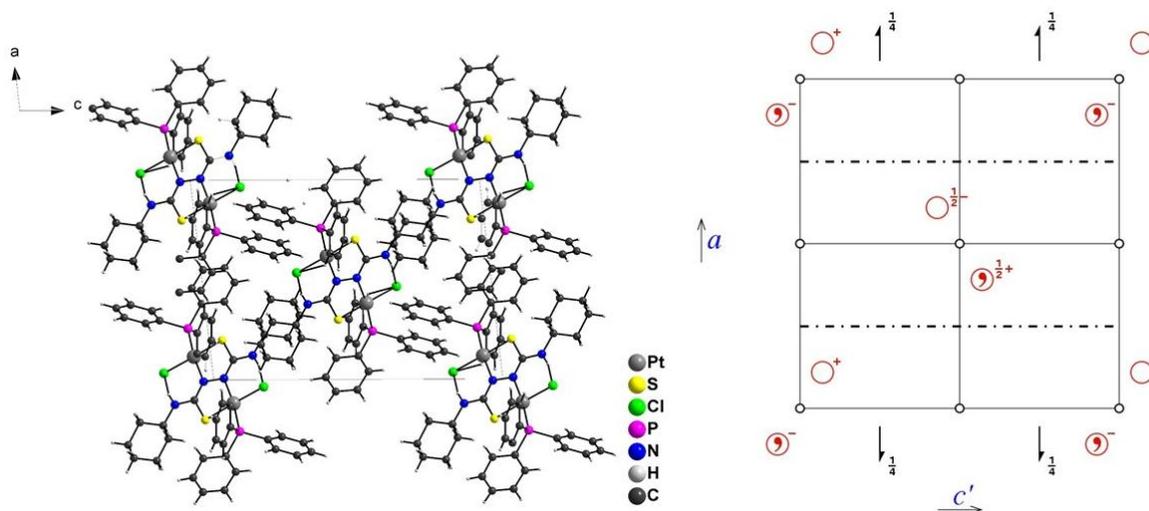
**Tabela 20.** Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para **(9)** e **(10)**, sendo M = Pt(II) e Pd(II) respectivamente.

	Comprimentos de ligação (Å)			Ângulos de ligação (°)	
	(9)	(10)		(9)	(10)
<b>S(1)-C(1)</b>	1,715(11)	1,702(15)	<b>Cl(2)-M(1)-S(1)</b>	176,56(11)	172,92(16)
<b>C(1)-N(1)</b>	1,307(12)	1,295(17)	<b>N(1)-M(1)-P(1)</b>	172,74(19)	-
<b>C(1)-N(2)</b>	1,345(12)	1,361(16)	<b>N(1)-M(1)-As(1)</b>	-	171,0(3)
<b>C(2)-N(2)</b>	1,486(14)	1,499(17)			
<b>N(1)-N(1)'</b>	1,458(14)	1,44(2)			
<b>M(1)-S(1)</b>	2,218(4)	2,207(4)			
<b>M(1)-Cl(1)</b>	2,381(4)	2,362(4)			
<b>M(1)-N(1)</b>	1,166(8)	2,144(11)			
<b>M(1)-P(1)</b>	2,260(4)	-			
<b>M(1)-As(1)</b>	-	2,368(2)			

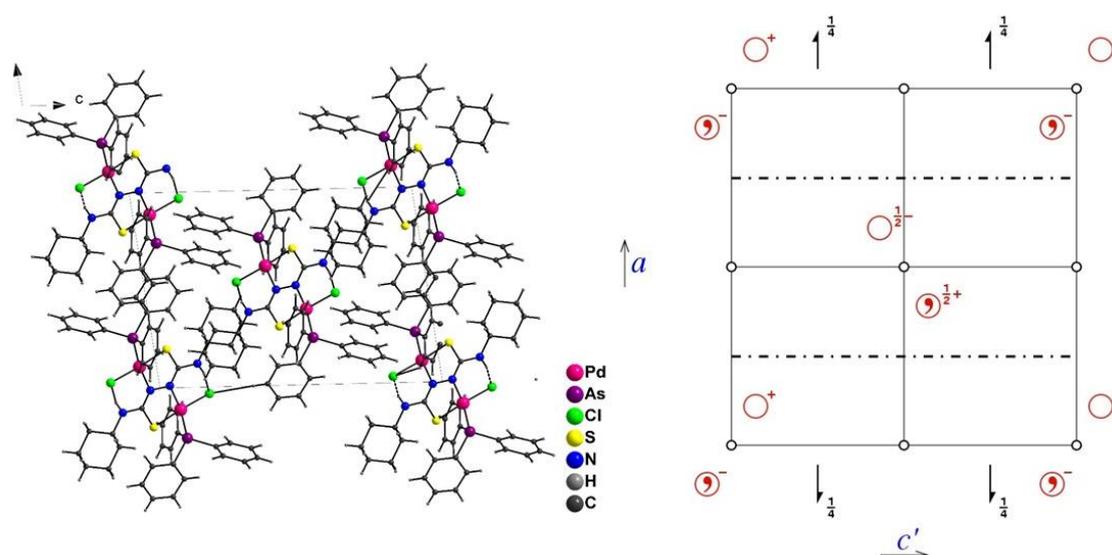
(°) = 9- 1-X,2-Y,1-Z; 10- 1-X,-Y,1-Z

Ligações de hidrogênio intramoleculares foram observadas em ambas as estruturas entre os átomos N(2)-H(2)⋯Cl(1) com distância de 2,179 Å em **(9)** e 2,239 Å em **(10)**. Apesar de isoestruturais, os comprimentos destas ligações foram diferentes, devido ao tamanho do átomo metálico e também pode ser um reflexo das deslocalizações eletrônicas e vibrações das ligações por conta de diferença de centros metálicos. Assim como as ligações intermoleculares, as ligações intramoleculares são importantes para a estabilização estrutural dos compostos.

A cela unitária de **(9)** e **(10)** é composta por 4 unidades assimétricas. As representações de ambas as células podem ser encontradas nas Figuras 60 e 61, respectivamente, juntamente com a representação da *International Tables for Crystallography*<sup>63</sup> com a indicação das representações dos operadores de simetria referente ao grupo espacial  $P2_1/n$ . De acordo com a projeção cristalográfica para **(9)** e **(10)** é possível identificar três operações de simetria para estes compostos: um centro de inversão, um plano de deslizamento no plano da cela com deslocamento de 1/4 na direção de  $b$  e um plano de deslizamento na diagonal paralelo a  $c$ .



**Figura 60.** Projeção da cela unitária de **(9)** no plano cristalográfico  $ac$  e diagrama para o grupo espacial  $P2_1/n$  da *International Tables for Crystallography*<sup>63</sup>.

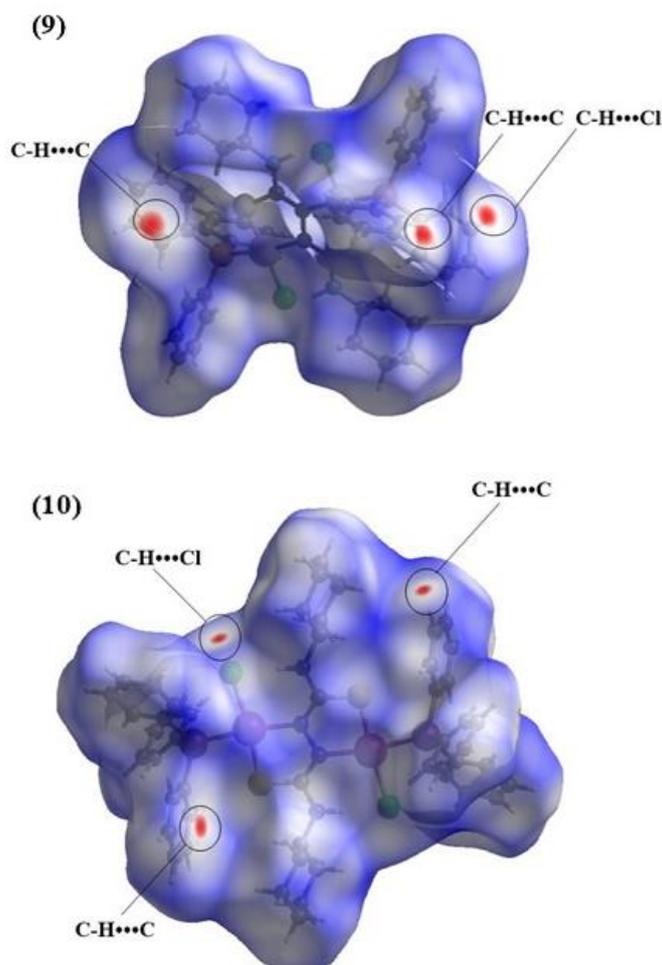


**Figura 61.** Projeção da cela unitária de **(10)** no plano cristalográfico  $ac$  e diagrama para o grupo espacial  $P2_1/n$  da *International Tables for Crystallography*<sup>63</sup>.

#### 4.4.3. Avaliação da superfície de Hirshfeld para **(9)** e **(10)**

Apesar de não ter sido observado ligações de hidrogênio do tipo intermoleculares no programa OLEX-2, novamente a Superfície de Hirshfeld foi empregada com o intuito de investigar a formação de outras possíveis interações nos complexos **(9)** e **(10)**. O método  $d_{\text{norm}}$  demonstrou regiões em vermelho com muito destaque no complexo **(9)**, cujas as interações são consideradas do tipo não usuais do tipo C-H...Cl e C-H...C. O complexo **(10)** também apresenta regiões em vermelho mas de menor destaque do que as observadas para **(9)** e também são correspondentes a interações não usuais do tipo C-

$H\cdots Cl$  e  $C-H\cdots C$ . Apesar dos complexos serem isoestruturais, essas interações não usuais não foram todas observadas nas mesmas posições em ambas as moléculas. E embora sejam interações não usuais, essas interações são importantes para a estabilidade molecular dos complexos. Os mapas de densidade gerados para (9) e (10) estão representados na Figura 61.

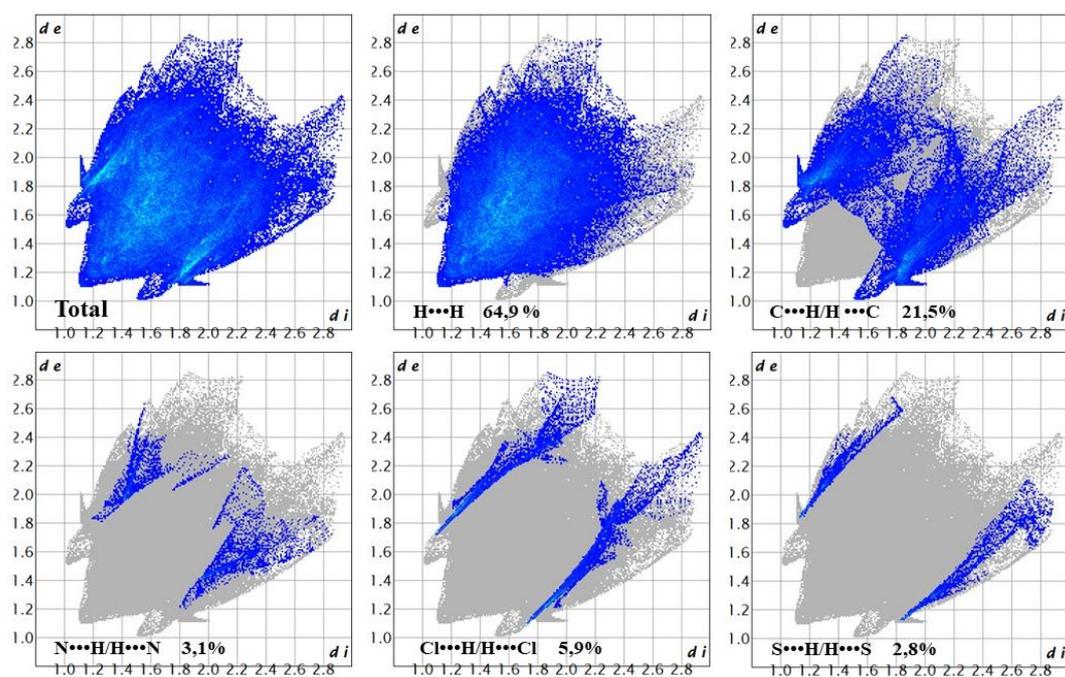


**Figura 62.** Mapa gerado para a Superfície de Hirshfeld utilizando a função  $d_{norm}$  para (9) e (10).

A função *Shape index* e a função *Curvedness* foram empregada para avaliar a possível formação de interações do tipo  $\pi\cdots\pi$  através da visualização de padrões de triângulos vermelho/azul presentes nos mapas gerados pela função *Shape index* ou pela visualização de áreas de planaridade através da função *curvedness*, mas que não presenciado em nenhuma das duas funções.

Por serem isoestruturais, ambos os complexos apresentam uma proporção parecida de interações. Assim como o observado nas demais estruturas, as interações do tipo  $H\cdots H$  são as mais abundantes tanto em (9) como em (10). Essa maior proporção se

deve a presença dos vários anéis presentes nas moléculas de trifetilfosfina na molécula de **(9)** e também na molécula de trifetilarsina na estrutura de **(10)**. Como ambos os compostos são derivados da mesma tiossemicarbazona, ambos também apresentam uma molécula de ciclohexil que também contribui para essa alta proporção (superior a 60% em ambas as estruturas). A presença das moléculas de trifetilfosfina e trifetilarsina também são responsáveis por causar um aumento considerável das interações do tipo C...H, sendo estas interações as segundas mais abundantes observadas, com proporções um pouco maiores que 20%. A presença do íon cloreto proporciona a formação de ligações de hidrogênio intramoleculares porém elas não são as de maior contribuição. No composto **(9)**, as interações do tipo Cl...H provenientes do íon cloreto ligado ao centro metálico são responsáveis por 5,9 % das interações enquanto que no composto **(10)** essa porcentagem é de 6,1 %. As interações S...H e N...H apresentam porcentagens parecidas em ambos os compostos, apesar da maior quantidade de átomos de nitrogênio em relação a quantidade de átomos de enxofre. A presença de átomos de fósforo e arsina não gerou interações significativas, não sendo representadas nas figuras subsequentes. Os principais gráficos de impressão digital de cada uma das interações presentes em **(9)** e **(10)**, com os respectivos valores de suas porcentagens, podem ser observados nas Figuras 63 e 64, respectivamente.



**Figura 63.** Gráficos de impressão digital (fingerplots) total e das principais interações de **(9)**.

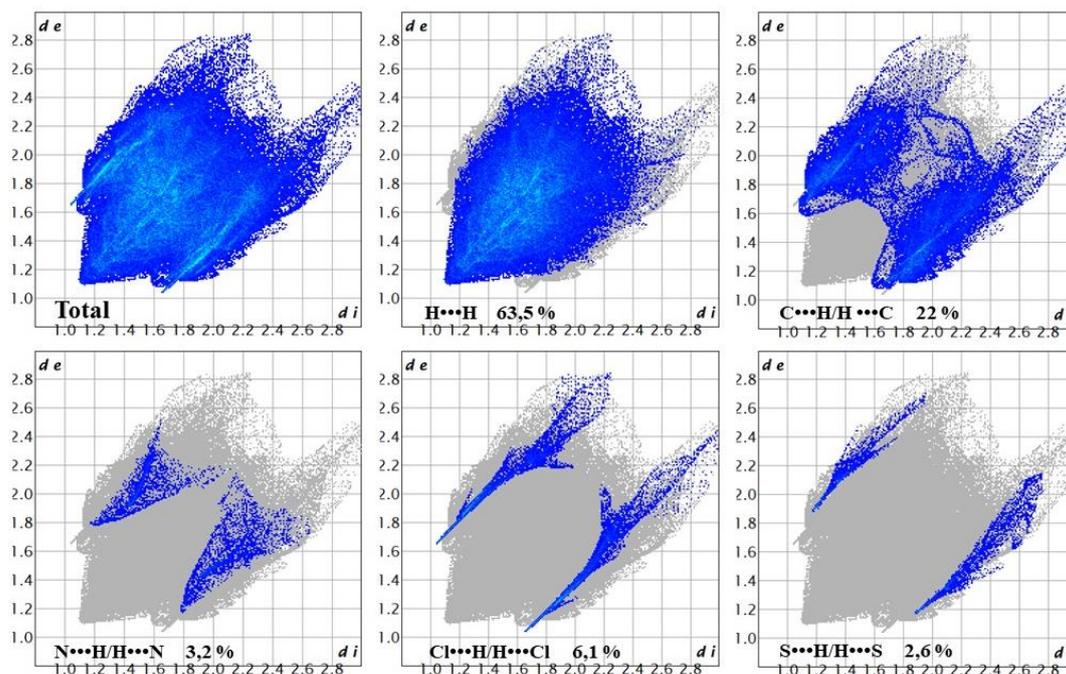


Figura 64. Gráficos de impressão digital (fingerlots) total e das principais interações de (10).

#### 4.4.4. Avaliação dos espectros de infravermelho (FT-IR) para $\text{H}_2\text{L}^4$ , (9) e (10)

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho foi empregada novamente com o intuito de avaliar o comportamento molecular das estruturas de  $\text{H}_2\text{L}^4$ , (9) e (10), e identificar algumas diferenças ocasionadas pela complexação em relação ao ligante na sua forma livre. Tanto o ligante como os seus derivados, por não apresentarem cetonas ou aldeídos, apresentam uma menor quantidade de bandas identificáveis. As principais bandas desses compostos assim como os seus respectivos números de ondas podem ser observadas na Tabela 21.

Tabela 21. Números de onda (em  $\text{cm}^{-1}$ ) dos modos normais de vibração selecionados para os compostos  $\text{H}_2\text{L}^4$ , (9) e (10).

Composto	$\nu(\text{C}=\text{S})$	$\nu(\text{N}-\text{H})$	$\nu(\text{C}-\text{H}_2)$	$\nu(\text{C}=\text{C})$
$\text{H}_2\text{L}^4$	790	3233,3124	2928, 2851	1557
(9)	747	3186	2931, 2851	1632
(10)	742	3206	2927, 2851	1620

Diferentemente do observado para os demais compostos aqui estudados, os complexos derivados de  $\text{H}_2\text{L}^4$  se coordenaram de forma bidentada através dos átomos doadores *NS*. Com isso, os maiores deslocamentos devem ser observados em relação as

bandas referentes a essas ligações. De fato, a banda referente ao estiramento  $\nu(\text{C}=\text{S})$  nos complexos apresentou deslocamentos para menores números de onda quando comparados ao do ligante livre  $\text{H}_2\text{L}^4$ . Em (9), a banda foi identificada em  $774\text{ cm}^{-1}$  e em (10) foi identificada em  $742\text{ cm}^{-1}$ . Em  $\text{H}_2\text{L}^4$ , essa banda foi identificada em  $790\text{ cm}^{-1}$ . Esse deslocamento para menores números de onda é um reflexo da coordenação metálica ao átomo de enxofre, que enfraquece a ligação dupla, aumentando a sua vibração.

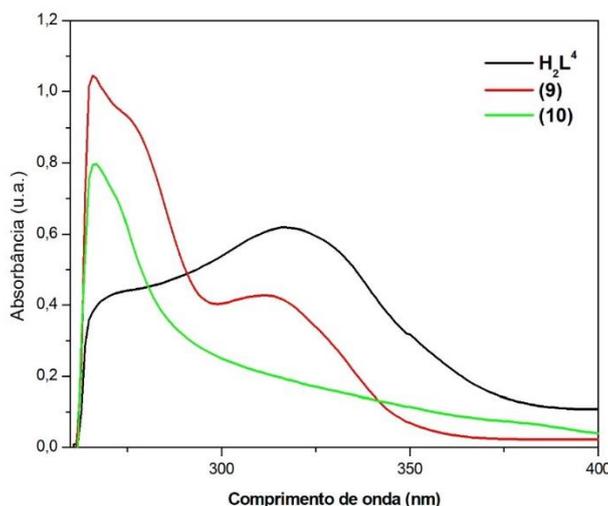
Ainda é observado a desprotonação de uma das aminas presentes na tiossemicarbazona. Logo, nos complexos, é observado apenas uma banda referente ao estiramento  $\nu(\text{N-H})$  enquanto que em  $\text{H}_2\text{L}^4$  são observadas duas bandas. O estiramento  $\nu(\text{N-H})$  observado nos complexos é referente à amina terminal da tiossemicarbazona. Essa banda não faz parte da coordenação, mas é afetada provavelmente pelo aumento da deslocalização eletrônica ocasionada pela coordenação ou até mesmo pela maior rigidez do ligante.

Assim como nos compostos do capítulo 1, a presença da molécula de ciclohexil é claramente observada pela presença de duas bandas médias referentes ao estiramento  $\nu(\text{C-H}_2)$ . Em  $\text{H}_2\text{L}^4$ , essas bandas são identificadas em  $2928\text{ cm}^{-1}$  e  $2851\text{ cm}^{-1}$ , enquanto que em (9) em  $2931\text{ cm}^{-1}$  e  $2851\text{ cm}^{-1}$  e em (10) em  $2927\text{ cm}^{-1}$  e  $2851\text{ cm}^{-1}$ . É importante notar que o ciclohexil como um todo não foi tão afetado pela coordenação como nas demais bandas. A presença dessas bandas já foi reportada por Suni e colaboradores<sup>79</sup> e também por Matezans e colaboradores.<sup>77</sup> Já o estiramento  $\nu(\text{C}=\text{C})$  apresentou um deslocamento para maiores números de onda nos complexos que pode ser uma consequência de maior rigidez ocasionada pela coordenação.

É interessante observar que, por serem isoestruturais, os complexos (9) e (10) apresentaram as mesmas características entre si de suas bandas, com valores de deslocamentos muito próximos, em alguns momentos até iguais.

#### 4.4.5. Avaliação dos espectros obtidos na região do Ultravioleta-visível (UV-Vis) para $\text{H}_2\text{L}^4$ , (9) e (10)

Os espectros obtidos a partir das caracterizações por espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível para  $\text{H}_2\text{L}^4$  e seus respectivos complexos, (9) e (10) se encontram na Figura 65. Os compostos foram solubilizados em diferentes solventes mas apresentaram melhor solubilidade em dimetilformamida (DMF), sendo este o solvente de escolha para a análise com uma concentração utilizada de  $2 \times 10^{-5}\text{ mol/L}$ .



**Figura 65.** Espectro de absorção da região do UV-Vis para  $\text{H}_2\text{L}^4$ , (9) e (10) em DMF.

Ao avaliar os gráficos de absorbância para esses compostos, observou-se, assim como os compostos do tópico 4.2, que ambas as bandas dos complexos apresentaram um efeito hipsocrômico em relação a banda de  $\text{H}_2\text{L}^4$ . O que se espera é que a complexação metal-ligante contribua para um deslocamento eletrônico ao longo de toda a estrutura dos complexos em relação ao ligante livre, e como consequência, a energia necessária para que ocorra a excitação eletrônica é diminuída. De fato, não foi o observado já que um deslocamento para menores comprimento de onda indicam uma alta de energia do sistema. Assim como para os demais compostos aqui estudados, as principais transições eletrônicas esperadas para  $\text{H}_2\text{L}^4$ , (9) e (10) são do tipo  $n \rightarrow \pi^*$  e do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  e os complexos podem apresentar bandas referentes a transições eletrônicas do tipo transferência de carga do ligante para o metal (LMCT) mas que não são observadas para os respectivos complexos estudados.

No ligante livre, duas bandas são observadas com destaque para a segunda banda de maior intensidade observada em  $\lambda = 318$  nm podendo ser referentes à transição do tipo  $n \rightarrow \pi^*$  e  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Essas bandas são em regiões semelhantes a apresentada por Basheer e colaboradores, que apresentam o estudo com tiossemicarbazonas similares.<sup>82</sup> Essas mesmas bandas são observadas em deslocamento para menores comprimentos de onda nos complexos. Em (9), as bandas referentes as transições  $n \rightarrow \pi^*$  e  $\pi \rightarrow \pi^*$  são observadas, em  $\lambda = 313$  nm,  $\lambda = 275$  nm e 267 nm. Já em (10), apenas uma banda em  $\lambda = 267$  nm é evidenciada, havendo a supressão de uma segunda banda. Apesar disso, o gráfico de (10) se assemelha muito estruturalmente a (9), o que pode sugerir também uma similaridade estrutural entre os dois complexos.

As transições de transferência de carga do ligante para o metal (LMTC) não ficaram evidenciadas.

#### 4.4.6. Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ (RMN) para $\text{H}_2\text{L}^4$ , (9) e (10)

A caracterização espectroscópica dos compostos através da técnica de RMN de  $^1\text{H}$  foi realizada a fim de observar os átomos de hidrogênio presentes nas estruturas dos compostos estudados e comparar o comportamento deles no caso da complexação, assim como a sua ausência no caso em que houver desprotonação quando comparados com o ligante na sua forma livre. Além disso, verificar o seu comportamento em meio aquoso. Os compostos foram solubilizados em  $\text{DMSO-d}_6$ , devido melhor solubilidade desse solvente frente aos demais solventes deuterados testados. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (600 Hz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\text{H}_2\text{L}^4$ , (9) e (10) se encontram representados nas Figuras 66, 67 e 68. Para facilitar o entendimento, os espectros se encontram com uma tabela contendo os valores referentes a cada um dos picos indicados na representação da estrutura molecular dos compostos. Apesar da alta quantidade de átomos de hidrogênio presentes nas estruturas dos compostos, a maioria deles se apresentam na forma de multipletos e serão indicados de forma mais simples nos grupos identificados.

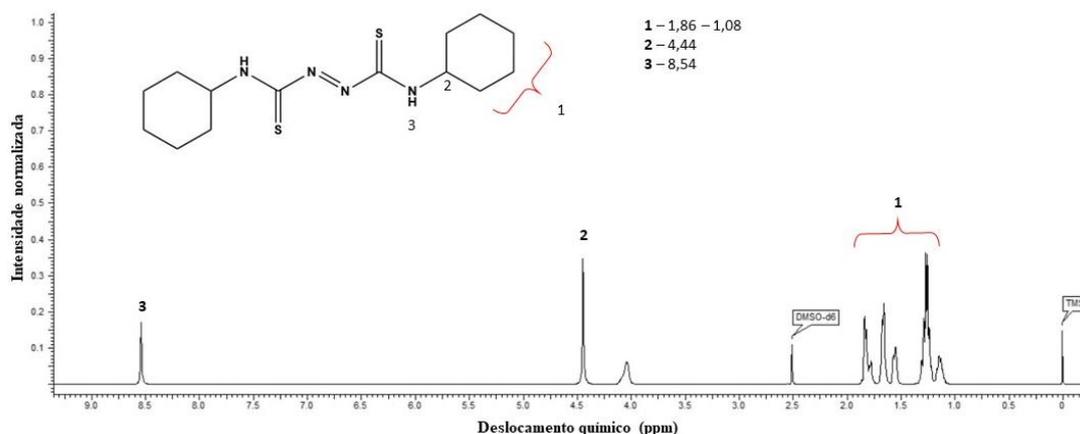


Figura 66. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de  $\text{H}_2\text{L}^4$  em  $\text{DMSO-d}_6$ .

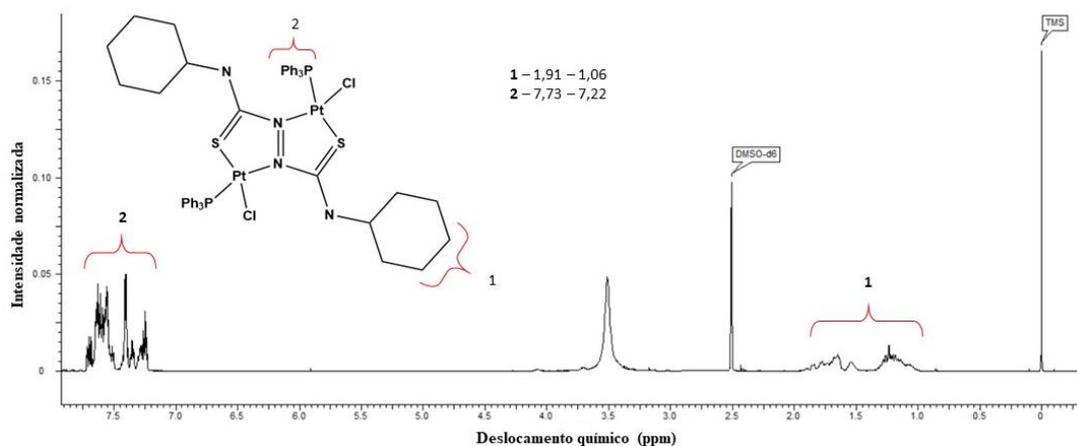


Figura 67. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **(9)** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

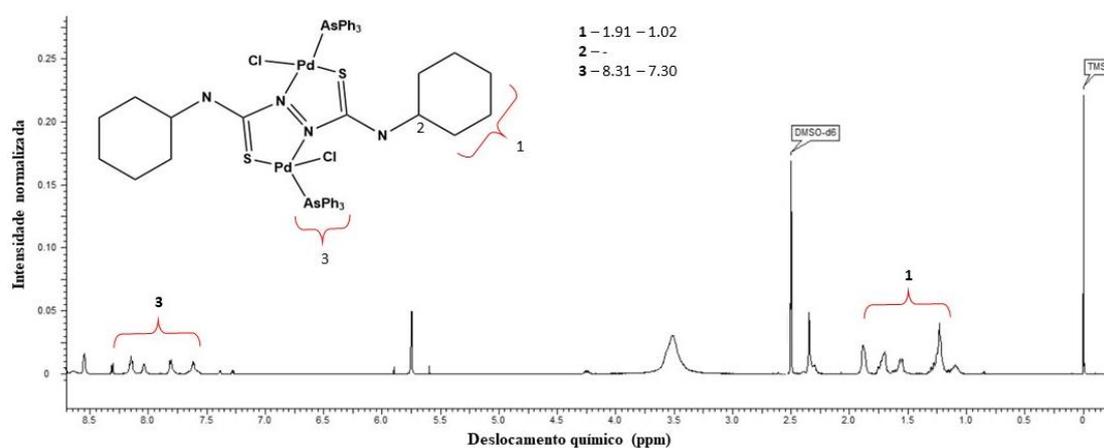


Figura 68. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **(10)** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

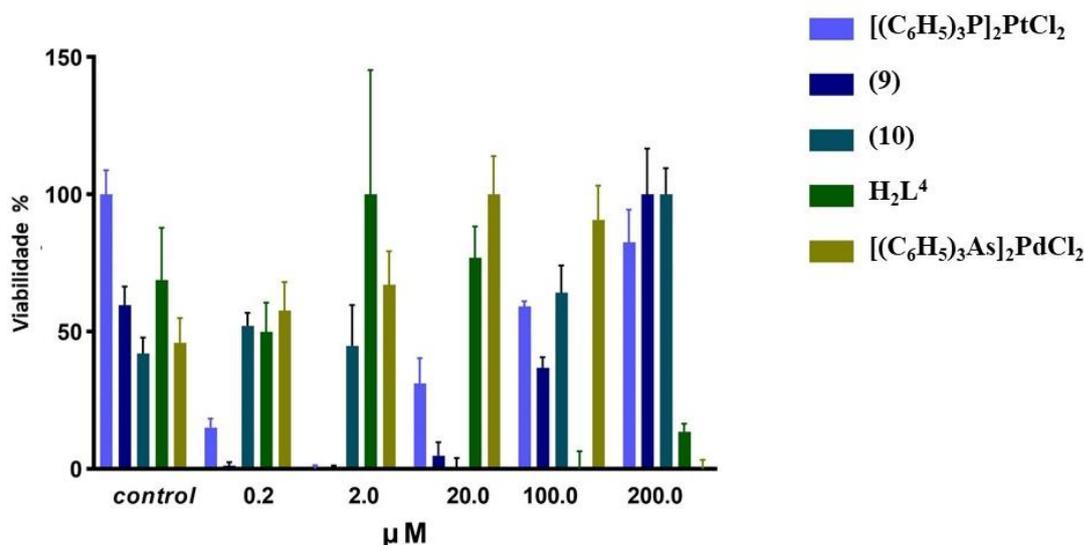
No espectro de  $^1\text{H}$  NMR de  $\text{H}_2\text{L}^4$ , três sinais importantes são observados. O primeiro pico, identificado como 1, é referente aos átomos de hidrogênio dos grupos  $\text{CH}_2$  presentes na estrutural da molécula de ciclohexil da tiossemicarbazona. De acordo com Matezans e colaboradores<sup>77</sup>, esses átomos de hidrogênio podem ser identificados na sua forma equatorial e axial. Em  $\text{H}_2\text{L}^4$ , os átomos de hidrogênio equatoriais poderiam ser atribuídos ao grupo em ( $\delta\text{H}$ ) 1,86 ppm e os axiais seriam identificados a partir do deslocamento químico de ( $\delta\text{H}$ ) 1,25 ppm. Em **(9)**, esses mesmos átomos de hidrogênio podem ser vistos em ( $\delta\text{H}$ ) 1,91 ppm e em ( $\delta\text{H}$ ) 1,32 ppm, respectivamente, enquanto que em **(10)**, esses átomos de hidrogênio também foram vistos no mesmo deslocamento químico, em ( $\delta\text{H}$ ) 1,91 ppm e 1,31 ppm. Ainda no ciclohexil, há a presença do grupo  $\text{CH}$ , que deve ser observado na forma de um singlete. De fato, em  $\text{H}_2\text{L}^4$ , um singlete é observado em ( $\delta\text{H}$ ) 4,44 ppm e é referente a este hidrogênio. Nos complexos, essa banda parece ter sido suprimida não sendo facilmente identificada como no ligante. Ainda no

espectro de  $\text{H}_2\text{L}^4$  é possível observar um singlete em ( $\delta\text{H}$ ) 8,54 ppm referente ao hidrogênio mais desblindado presente na estrutura que é proveniente da molécula de NH. Como há a desprotonação desse átomo nos complexos, esse pico não é observado.

A presença das moléculas de trifetilfosfina e trifetilarsina em (9) e (10), respectivamente, geram multipletos em regiões muito semelhantes, embora em (10) os picos pareçam estar mais claros do que em (9). Em (9), os prótons da trifetilfosfina são observados em ( $\delta\text{H}$ ) 7,73 – 7,22 ppm enquanto que em (10), os prótons da trifetilarsina são observados em ( $\delta\text{H}$ ) 8,31 – 7,30 ppm. Um pico alargado na forma de singlete é observado em ( $\delta\text{H}$ ) 3,5 ppm e é referente a molécula de água proveniente do solvente ou da vidraria utilizada. Assim como um pico em ( $\delta\text{H}$ ) 5,77 ppm é observado em (10), característico de prótons de uma molécula de diclorometano utilizado para a lavagem das vidrarias utilizadas.

#### 4.4.7. Avaliação da Atividade Antitumoral para $\text{H}_2\text{L}^4$ , (9) e (10)

A avaliação da atividade antitumoral de  $\text{H}_2\text{L}^4$ , (9) e (10) foi realizada submetendo os compostos aos mesmos testes biológicos do capítulo anterior, contra linhagem de células de câncer de mama (MCF-7). A viabilidade das células MCF-7, após a utilização de diferentes concentrações dos compostos, que se encontram devidamente identificadas na nos gráficos que se encontram presentes na Figura 69.



**Figura 69.** Efeito de  $\text{H}_2\text{L}^4$  e seus respectivos complexos (7-8), além de seus respectivos reagentes metálicos de partida,  $[\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  e  $[\text{PdCl}_2(\text{AsPh}_3)_2]$ , a viabilidade de células MCF-7. As células

foram tratadas com diferentes inserções e após 24 horas de tratamento a viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio colorimétrico MTT. Os dados representam a média de três experimentos independentes  $\pm$  SD.

Assim como o observado para **HL**<sup>3</sup> e seus derivados, observou-se um comportamento diferente de **H<sub>2</sub>L**<sup>4</sup> e seus derivados quando comparado a outras tiossemicarbazonas já relatados na literatura.<sup>90-92</sup> Mas não é raro encontrar trabalhos em que as tiossemicarbazonas apresentem resultados melhores ou iguais aos seus derivados metálicos.<sup>93-94</sup> Em geral, uma maior concentração dos compostos apresenta uma maior efetividade, o que não é observado aqui. Os gráficos que representam uma menor viabilidade estão relacionados a uma concentração menor, entre 0,2  $\mu$ M e 2  $\mu$ M. Todos os compostos apresentaram citotoxicidade frente a linhagem de células MCF-7, com exceção do sal de partida de paládio que não foi tão citotóxico quantos os demais e por isso seu valor de IC<sub>50</sub> não foi calculado. Para melhor compreender esses dados, a concentração necessária para inibir 50% das células de MCF-7 (IC<sub>50</sub>) é apresentada na Tabela 22.

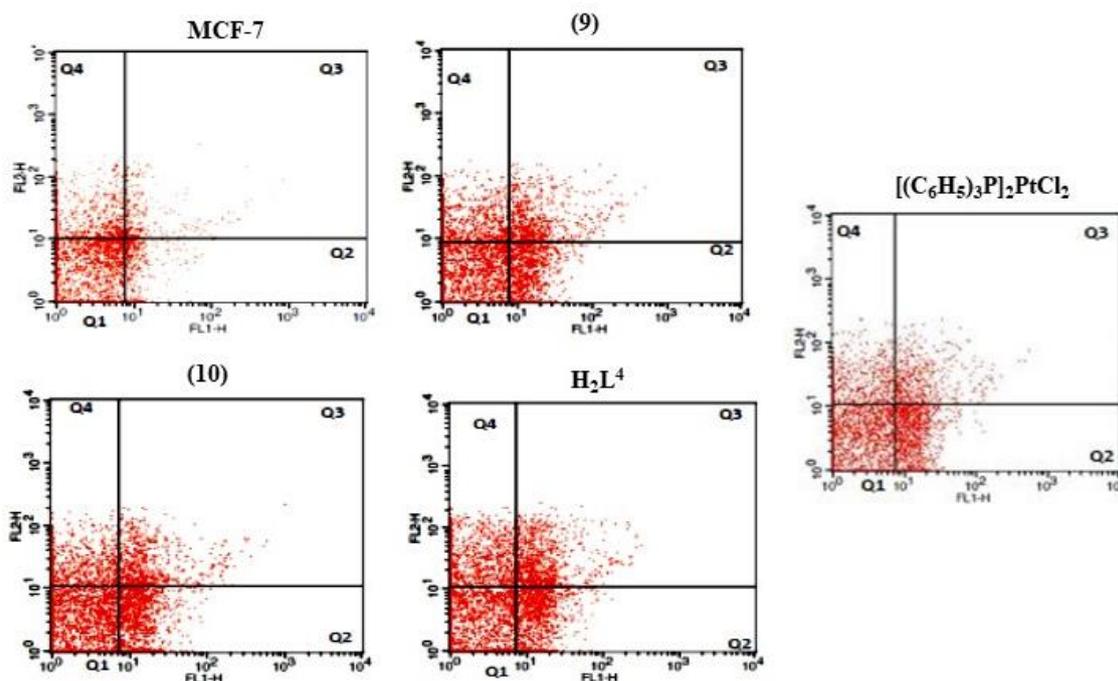
**Tabela 22.** A atividade citotóxica dos compostos **H<sub>2</sub>L**<sup>4</sup>, **(9)**, **(10)**, [PtCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e [PdCl<sub>2</sub>(AsPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] são apresentados como a concentração de inibição que causa uma diminuição de 50% no crescimento celular (IC<sub>50</sub>), em  $\mu$ M (95% CI), tratado por 24 horas em concentrações com intervalo de 0,2 a 200 contra células de câncer de mama (MCF-7) (média  $\pm$  erro padrão da média).

Compostos	MCF-7
<b>H<sub>2</sub>L</b> <sup>4</sup>	6,74 ( $\pm$ 0,09)
<b>(9)</b>	>100
<b>(10)</b>	2,13 ( $\pm$ 0,11)
[PtCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	0,05 ( $\pm$ 0,02)
[PdCl <sub>2</sub> (AsPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	-

Como pode ser observado, o composto que apresentou o menor IC<sub>50</sub> foi o reagente de platina [PtCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] utilizado para a síntese do complexo **(9)**. Isso demonstra que, nesse caso, a complexação diminui tanto a efetividade do ligante livre como do reagente de partida já que o complexo **(9)** apresentou um valor de IC<sub>50</sub> superior a 100  $\mu$ M. O composto **H<sub>2</sub>L**<sup>4</sup> apresentou também uma excelente atividade citotóxica tendo seu valor de IC<sub>50</sub> de 6,74  $\mu$ M. Já o complexo **(10)** foi o mais efetivo, apresentando um valor de IC<sub>50</sub>

de 2,13  $\mu\text{M}$ . Nesse caso, a complexação foi responsável por aumentar a efetividade da tiossemicarbazona.

A capacidade dos compostos de induzir a morte celular de MCF-7 foi testada. Anexina-v e o iodeto de propídio (PI) foram utilizados para corar as células e assim determinar a porcentagem de células viáveis e aquelas que sofreram necrose. Os gráficos que representam a porcentagem de células viáveis, apoptóticas e necróticas se encontram na Figura 70.



**Figura 70.** Índices de apoptose e necrose (média  $\pm$  dp; N = 3) de células de câncer de mama humano MCF-7 tratadas com composto **H<sub>2</sub>L<sup>4</sup>**, (9), (10), e [PtCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. As células foram coradas com anexinV / PI (propídio 1-iodo) e o tipo de morte foi determinado por citometria de fluxo. A apoptose total é representada pela porcentagem dos quadrantes superior direito (Q3-Anexin +/PI+) e inferior direito (Q2- Anexin +/PI-). O quadrante superior esquerdo (Q4- Anexina -/PI+) é a porcentagem de necrose e o quadrante inferior esquerdo (Q1-Anexina-/PI-) corresponde às células viáveis.

A classificação das células foi realizada da mesma forma que para **HL<sup>4</sup>** e seus derivados: as células viáveis antecedentes a coloração se encontram no quadrante Q1, as células que sofreram apoptose precocemente são representadas no quadrante Q2 coradas apenas com anexina, as células que sofreram apoptose tardia são apresentadas no quadrante Q3 no qual foram coradas com ambos os corantes e as células que sofreram necrose são representadas no quadrante Q4 cujo o corante utilizado foi o PI. A frequência

de apoptose e necrose das células de câncer de mama humano MCF-7 tratadas com os diferentes compostos são apresentados na Tabela 23.

**Tabela 23.** Frequência de apoptose e necrose (média  $\pm$  dp; N = 3) de células de câncer de mama humano MCF-7 tratadas com diferentes compostos.

<b>Células</b>	<b>Viáveis (%)</b>	<b>Apoptose (%)</b>	<b>Necrose (%)</b>
<b>MCF-7</b>	90,7 $\pm$ 0,7	5,6 $\pm$ 1,6	3,6 $\pm$ 1,2
<b>MCF-7 + (9)</b>	57,7 $\pm$ 2,7*	30,8 $\pm$ 1,4*	11,4 $\pm$ 1,3*
<b>MCF-7 + (10)</b>	56,0 $\pm$ 2,5*	30,8 $\pm$ 1,4*	13,6 $\pm$ 2,2*
<b>MCF-7 + H<sub>2</sub>L<sup>4</sup></b>	36,4 $\pm$ 3,4*#	49,1 $\pm$ 3,5*#	14,6 $\pm$ 2,3*
<b>MCF-7 + [PtCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]</b>	57,2 $\pm$ 2,8*#	29,8 $\pm$ 2,0*	13,0 $\pm$ 2,0*

\*p<0.05 (ANOVA): Comparando células tratadas e não tratadas; # comparação entre compostos.

Avaliando tanto a Figura 70 como a Tabela 23, percebe-se que o composto que demonstrou maior capacidade de causar apoptose foi o ligante livre H<sub>2</sub>L<sup>4</sup>, o que ressalta a importância das tiossemicarbazonas. Já a taxa de necrose de H<sub>2</sub>L<sup>4</sup> foi de 14,6 %. Apesar de terem diferenças nos valores de IC<sub>50</sub> para a viabilidade celular, os complexos (9) e (10) apresentaram uma capacidade similar de causarem apoptose das células de MCF-7, ambos com uma taxa de 30,8%. O que os diferencia é a sua capacidade de necrose, no qual o complexo (10) apresentou uma taxa de 13,6 %, sendo um pouco maior de necrose do que (9) com uma taxa de 11,4 %. O reagente de partida de platina [PtCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] apresentou uma efetividade de apoptose frente a linhagem de MCF-7 equiparada a dos complexos.

## **5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS**

## 5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

De acordo com os objetivos propostos e os resultados obtidos até o presente momento que envolvem os processos de síntese, caracterização estrutural, espectral, teórica e biológica de complexos metálicos de Au(III), Pd(II), Pt(II) e Ni(II) com tiossemicarbazonas, pode-se concluir que:

- I. A análise de difração de raios X de monocristal foi fundamental para caracterizar a estrutura cristalina de onze compostos inéditos, sendo eles dez complexos metálicos e um agente complexante, todos derivados de tiossemicarbazonas;
- II. Dos dez complexos obtidos, três possuem centro metálico de ouro(III), três possuem centro metálico de paládio(II), três possuem centro metálico de platina(II) e um possui centro metálico de níquel(II);
- III. O agente complexante 2-acetiltiofeno-*N*(4)-metiltiossemicarbazona teve sua estrutura cristalina e molecular elucidada, e se encontra na forma de seu tautômero tiol e conformação *ZE*;
- IV. Todos os complexos elucidados apresentaram número de coordenação quatro com geometria quadrada e forma tautomérica tiol;
- V. Os complexos **(1)** e **(2)** são isoeletrônicos e isoestruturais e apresentam ligações de hidrogênio intermoleculares, responsáveis por unir duas unidades assimétricas de cada uma das respectivas estruturas, formando uma espécie de dímero;
- VI. A atividade biológica dos compostos **(1)**, **(2)** e **(3)** foi testada frente às células tumorais MCF-7 (câncer de mama), apresentando resultados promissores e índices de seletividade aceitáveis. A atividade observada para esses complexos foi melhor do que a observada para o ligante na forma livre;
- VII. Os compostos derivados do 2-acetiltiofeno-*N*(4)-metiltiossemicarbazona, formam complexos organometálicos, se coordenando ao centro metálico através de um átomo de carbono do anel tiofeno da tiossemicarbazona;
- VIII. O complexo organometálico de Ouro(III) apresentou uma excelente citotoxicidade frente a células de câncer de mama MCF-7, sendo mais ativo do que o ligante na sua forma livre;

- IX. Os complexos **(9)** e **(10)** também são isoeletrônicos e isoestruturais e derivam de uma tiossemicarbazona que atua de maneira bidentada e que sua estrutura cristalina ainda não foi elucidada;
- X. Os complexos derivados de **H<sub>2</sub>L<sup>4</sup>** também demonstraram citotoxicidade frente as células de câncer de mama, MCF-7, com destaque para o complexo de paládio;
- XI. Os compostos **HL<sup>3</sup>** e **H<sub>2</sub>L<sup>4</sup>** assim como os seus respectivos complexos apresentaram uma boa capacidade de causar apoptose nas células de MCF-7;
- XII. Os índices de discordância apresentados pela resolução das estruturas cristalinas tiveram valores entre 0,021 e 0,077, demonstrando a eficácia do método utilizado para a elucidação das estruturas dos compostos;
- XIII. As análises espectroscópicas empregadas na caracterização dos compostos sintetizados foram de extrema importância para correlacionar com o comportamento das substâncias e também com os resultados obtidos através da análise de difração de raios X de monocristal;
- XIV. A avaliação dos mapas gerados através da superfície de Hirshfeld permitiu identificar com maior clareza, as ligações de hidrogênio usuais e identificar possíveis interação do tipo não-usuais. Os mapas de impressão digitais (fingerplots) permitiram avaliar quantitativamente a contribuição de cada uma das interações na formação dos compostos estudados.

**Como perspectivas futuras:**

- I. Melhorar os dados cristalográficos do complexo **(5)** e **(10)**, afim de obter um índice de discordância adequado para publicação;
- II. Repetir a análise elementar para os complexos de ouro derivados de **HL<sup>2</sup>** e fazer esta análise para os complexos **(9)** e **(10)**.
- III. Submeter os compostos de **(4)** a **(6)** à avaliação de potencial antitumoral, afim de avaliar sua capacidade como possíveis fármacos;
- IV. Tentar obter monocristais do ligante **H<sub>2</sub>L<sup>4</sup>**, para elucidar a sua estrutura cristalina e enriquecer ainda mais o trabalho;

- V. Publicar três artigos científicos, um baseado nos compostos **(4)**, **(5)** e **(6)**, outro baseado nos compostos **HL<sup>3</sup>**, **(7)**, **(8)** e outro baseado nos compostos **(9)** e **(10)**.

## **6. REFERÊNCIAS**

**6. REFERÊNCIAS**

1. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R. L.; Torre, L. A.; Jemal, A., *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **2018**, *68* (6), 394-424.
2. Lee, G.; Yang, E.; Kim, S.; Park, C.-S.; Park, Y. S.; Jin, Y.-H., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2018**, *367* (2), 215-221.
3. Loehrer, P. J.; Einhorn, L. H., *Annals of Internal Medicine* **1984**, *100* (5), 704-713.
4. Dasari, S.; Bernard Tchounwou, P., *European Journal of Pharmacology* **2014**, *740*, 364-378.
5. Mosquillo, M. F.; Bilbao, L.; Hernandez, F.; Machado, I.; Gambino, D.; Garat, B.; Perez-Diaz, L., *Biometals* **2018**, *31* (6), 961-974.
6. Bjelosevic, H.; Guzei, I. A.; Spencer, L. C.; Persson, T.; Kriel, F. H.; Hewer, R.; Nell, M. J.; Gut, J.; van Rensburg, C. E. J.; Rosenthal, P. J.; Coates, J.; Darkwa, J.; Elmroth, S. K. C., *Journal of Organometallic Chemistry* **2012**, *720*, 52-59.
7. Wang, D.; Lippard, S. J., *Nature Reviews Drug Discovery* **2005**, *4* (4), 307-320.
8. Abd El-Halim, H. F.; Mohamed, G. G., *Journal of Molecular Structure* **2016**, *1104*, 91-95.
9. Santiago, P. H. O.; Tiago, F. S.; Castro, M. S.; Souza, P. E. N.; Martins, J. B. L.; Gatto, C. C., *Journal of Inorganic Biochemistry* **2020**, *204*, 110949-110956.
10. Sarhan, A. M.; Elsayed, S. A.; Mashaly, M. M.; El-Hendawy, A. M., *Applied Organometallic Chemistry* **2019**, *33* (2), e4655-e4670.
11. Venkatachalam, T. K.; Bernhardt, P. V.; Noble, C. J.; Fletcher, N.; Pierens, G. K.; Thurecht, K. J.; Reutens, D. C., *Journal of Inorganic Biochemistry* **2016**, *162*, 295-308.
12. Carneiro Brum, J. d. O.; França, T. C. C.; Villar, J. D. F., *Mini Rev Med Chem* **2019**, *20* (5), 342 - 368.
13. El-Ajaily, M. M.; Maihub, A. A., *To Chemistry Journal* **2018**, *1* (1), 19-37.
14. Wang, H.; Yuan, H.; Li, S.; Li, Z.; Jiang, M., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2016**, *26* (3), 809-813.
15. Pelosi, G., *The Open Crystallography Journal* **2014**, *3*, 16-28.
16. Tenório, R. P.; Góes, A. J. S.; Lima, J. G. d.; Faria, A. R. d.; Alves, A. J.; Aquino, T. M. d., *Química Nova* **2005**, *28*, 1030-1037.
17. Bharti, S. N.; Naqvi, F.; Azam, A., *Bioorg Med Chem Lett* **2003**, *13* (4), 689-92.

18. Lessa, J. A.; Mendes, I. C.; da Silva, P. R.; Soares, M. A.; dos Santos, R. G.; Speziali, N. L.; Romeiro, N. C.; Barreiro, E. J.; Beraldo, H., *European journal of medicinal chemistry* **2010**, *45* (12), 5671-7.
19. Amim, R. S.; Firmino, G. S. S.; Rego, A. C. P. D.; Nery, A. L.; Da-Silva, S. A. G.; Souza, M. V. N. d.; Pessoa, C.; Resende, J. A. L. C.; Figueroa-Villar, J. D.; Lessa, J. A., *Journal of the Brazilian Chemical Society*. **2016**, *27*, 769-777.
20. Manjunatha, U. H.; Smith, P. W., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2015**, *23* (16), 5087-5097.
21. Castineiras, A.; Fernández-Hermida, N.; Fernández-Rodríguez, R.; García-Santos, I., *Crystal Growth & Design* **2012**, *12*, 1432-1442.
22. Yang, M.; Pickard, A. J.; Qiao, X.; Gueble, M. J.; Day, C. S.; Kucera, G. L.; Bierbach, U., *Inorganic Chemistry* **2015**, *54* (7), 3316-3324.
23. Khanye, S. D.; Smith, G. S.; Lategan, C.; Smith, P. J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Chibale, K., *Journal of Inorganic Biochemistry* **2010**, *104* (10), 1079-1083.
24. Salsi, F.; Bulhões Portapilla, G.; Schutjajew, K.; Roca Jungfer, M.; Goulart, A.; Hagenbach, A.; de Albuquerque, S.; Abram, U., *European Journal of Inorganic Chemistry* **2019**, *2019* (41), 4455-4462.
25. Kostova, I., *Anticancer Agents Med Chem* **2006**, *6* (1), 19-32.
26. Tessarolo, L. D.; de Menezes, R. R. P. P. B.; Mello, C. P.; Lima, D. B.; Magalhães, E. P.; Bezerra, E. M.; Sales, F. A. M.; Barroso Neto, I. L.; Oliveira, M. d. F.; dos Santos, R. P.; Albuquerque, E. L.; Freire, V. N.; Martins, A. M., *Parasitology* **2018**, *145* (9), 1191-1198.
27. Salsi, F.; Bulhões Portapilla, G.; Schutjajew, K.; Carneiro, Z. A.; Hagenbach, A.; de Albuquerque, S.; da Silva Maia, P. I.; Abram, U., *Journal of Fluorine Chemistry* **2018**, *215*, 52-61.
28. Rodríguez-Argüelles, M. C.; Cao, R.; García-Deibe, A. M.; Pelizzi, C.; Sanmartín-Matalobos, J.; Zani, F., *Polyhedron* **2009**, *28* (11), 2187-2195.
29. Lobana, T. S.; Sharma, R.; Bawa, G.; Khanna, S., *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, *253* (7), 977-1055.
30. Rettondin, A. R.; Carneiro, Z. A.; Goncalves, A. C.; Ferreira, V. F.; Oliveira, C. G.; Lima, A. N.; Oliveira, R. J.; de Albuquerque, S.; Deflon, V. M.; Maia, P. I., *European journal of medicinal chemistry* **2016**, *120*, 217-26.
31. Ferraz, K. S.; Da Silva, J. G.; Costa, F. M.; Mendes, B. M.; Rodrigues, B. L.; dos Santos, R. G.; Beraldo, H., *Biometals* **2013**, *26* (5), 677-691.
32. Fanelli, M.; Formica, M.; Fusi, V.; Giorgi, L.; Micheloni, M.; Paoli, P., *Coordination Chemistry Reviews* **2016**, *310*, 41-79.

33. Lal Pratihari, J.; Shee, B.; Pattanayak, P.; Patra, D.; Bhattacharyya, A.; Puranik, V. G.; Hung, C. H.; Chattopadhyay, S., *European Journal of Inorganic Chemistry* **2007**, 2007 (27), 4272-4281.
34. Marcel Gielen, E. R. T. T., *New York: John Wiley* **2008**, 46 (18), 399-420.
35. JONES, C. T., J., *Medicinal applications of coordination chemistry*. 7<sup>a</sup> edição. ed.; Cambridge: Royal Society of Chemistry: 2007.
36. Bahl, D.; Athar, F.; Soares, M. B. P.; de Sá, M. S.; Moreira, D. R. M.; Srivastava, R. M.; Leite, A. C. L.; Azam, A., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, 18 (18), 6857-6864.
37. Chellan, P.; Stringer, T.; Shokar, A.; Au, A.; Tam, C.; Cheng, L. W.; Smith, G. S.; Land, K. M., *Inorganic Chemistry Communications* **2019**, 102, 1-4.
38. Haribabu, J.; Tamizh, M. M.; Balachandran, C.; Arun, Y.; Bhuvanesh, N. S. P.; Endo, A.; Karvembu, R., *New Journal of Chemistry* **2018**, 42 (13), 10818-10832.
39. Kurt, B.; Temel, H.; Atlan, M.; Kaya, S., *Journal of Molecular Structure* **2020**, 1209, 127928-127940.
40. Matesanz, A. I.; Hernández, C.; Souza, P., *Journal of Inorganic Biochemistry* **2014**, 138, 16-23.
41. Goodgame, D. M. L.; Goodgame, M., 31. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1963**, (0), 207-211.
42. Patel, R. N.; Singh, A.; Shukla, K. K.; Patel, D. K.; Sondhiya, V. P., *Transition Metal Chemistry* **2011**, 36 (2), 179-187.
43. Afrasiabi, Z.; Sinn, E.; Lin, W.; Ma, Y.; Campana, C.; Padhye, S., *Journal of Inorganic Biochemistry* **2005**, 99 (7), 1526-1531.
44. Jayakumar, S.; Mahendiran, D.; Srinivasan, T.; Mohanraj, G.; Kalilur Rahiman, A., *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology* **2016**, 155, 66-77.
45. Ramachandran, E.; Kalaivani, P.; Prabhakaran, R.; Rath, N. P.; Brinda, S.; Poornima, P.; Padma, V. V.; Natarajan, K., *Metallomics* **2012**, 4 (2), 218-227.
46. Sheldrick, G., SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallographica Section A* **2015**, 71 (1), 3-8.
47. Dolomanov, O. V. B., L.J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H., 339-341., *J. Appl. Cryst.*, **2009**, 42, 339-341.
48. Turner MJ, M. J., Wolff SK, et al CrystalExplorer17. **2017**.

49. McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Mitchell, A. S., *Acta crystallographica. Section B, Structural science* **2004**, *60* (Pt 6), 627-68.
50. Spackman, M.; Jayatilaka, D., *CrystEngComm* **2009**, *11*, 19-32.
51. Grimme, S., *Journal of Computational Chemistry* **2006**, *27* (15), 1787-1799.
52. Becke, A. D., *The Journal of Chemical Physics* **1997**, *107* (20), 8554-8560.
53. Weigend, F.; Ahlrichs, R., *Physical Chemistry Chemical Physics* **2005**, *7* (18), 3297-3305.
54. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 16 Rev. C.01*, Wallingford, CT, 2016.
55. Honorio-França, A. C.; Hara, C. C. P.; Ormonde, J. V. S.; Nunes, G. T.; França, E. L., *Journal of Applied Biomedicine* **2013**, *11* (3), 153-162.
56. Mosmann, T., *Journal of Immunological Methods* **1983**, *65* (1), 55-63.
57. de Osti, R.; Fabiana, D.; Serrano, A.; Paschoalin, T.; Mariana, B.; S Massaoka, H.; Luiz, B.; Travassos, L. R.; Truzzi, D.; Rodrigues, E.; W Franco, D., *Australian Journal of Chemistry* **2012**, *65*, 1333-1341.
58. Adams, H.-N.; Strähle, J., *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* **1982**, *485* (1), 65-80.
59. Bermejo, E.; Castiñeiras, A.; Domínguez, R.; Carballo, R.; Maichle-Mössmer, C.; Strähle, J.; West, D. X., *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* **1999**, *625* (6), 961-968.
60. Kovala-Demertzi, D.; Varagi, V.; Demertzis, M. A.; Raptopoulou, C. P.; Terzis, A., *Acta Crystallographica Section C* **1996**, *52* (8), 2027-2029.
61. Li, Y. K.; Yang, M.; Li, M. X.; Yu, H.; Wu, H. C.; Xie, S. Q., *Bioorg Med Chem Lett* **2013**, *23* (8), 2288-92.
62. Kovala-Demertzi, D.; Demertzis, M. A.; Miller, J.; Papadopoulou, C.; Dodorou, C.; Filioussis, G., *Journal of inorganic biochemistry* **2001**, *86*, 555-63.

63. Hanh, T., In *International Tables for Crystallography*, company, D. R. P., Ed. Dordrecht, 1987; Vol. vol A.
64. Okuniewski, A.; Rosiak, D.; Chojnacki, J.; Becker, B., *Polyhedron* **2015**, *90*, 47-57.
65. Piri, Z.; Moradi-Shoeili, Z.; Assoud, A., *Inorganica Chimica Acta* **2019**, *484*, 338-346.
66. Maia, P. I. d. S.; Graminha, A.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F.; Batista, A. A.; Back, D. F.; Lang, E. S.; Ellena, J.; Lemos, S. d. S.; Salistre-de-Araujo, H. S.; Deflon, V. M., *Journal of the Brazilian Chemical Society*. **2010**, *21*, 1177-1186.
67. Kovala-Demertzi, D.; Papageorgiou, A.; Papathanasis, L.; Alexandratos, A.; Dalezis, P.; Miller, J. R.; Demertzis, M. A., I *European journal of medicinal chemistry* **2009**, *44* (3), 1296-302.
68. Mahmoudi, G.; Castiñeiras, A.; Garczarek, P.; Bauzá, A.; Rheingold, A. L.; Kinzhybalov, V.; Frontera, A., *CrystEngComm* **2016**, *18* (6), 1009-1023.
69. Rebolledo, A. P.; Vieites, M.; Gambino, D.; Piro, O. E.; Castellano, E. E.; Zani, C. L.; Souza-Fagundes, E. M.; Teixeira, L. R.; Batista, A. A.; Beraldo, H., *Journal of Inorganic Biochemistry* **2005**, *99* (3), 698-706.
70. Ferraz, K. S. O.; Da Silva, J. G.; Costa, F. M.; Mendes, B. M.; Rodrigues, B. L.; dos Santos, R. G.; Beraldo, H., *BioMetals* **2013**, *26* (5), 677-691.
71. Oliveira, C. G.; Romero-Canelón, I.; Silva, M. M.; Coverdale, J. P. C.; Maia, P. I. S.; Batista, A. A.; Castelli, S.; Desideri, A.; Sadler, P. J.; Deflon, V. M., *Dalton Transactions* **2019**, *48* (44), 16509-16517.
72. Ervin, K. M., *Chemical Reviews* **2001**, *101* (2), 391-444.
73. Dobrova, A.; Platzer, S.; Bacher, F.; Milunovic, M. N. M.; Dobrov, A.; Spengler, G.; Enyedy, É. A.; Novitchi, G.; Arion, V. B., *Dalton Transactions* **2016**, *45* (34), 13427-13439.
74. Zeglis, B. M.; Divilov, V.; Lewis, J. S., *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54* (7), 2391-2398.
75. Haribabu, J.; Jeyalakshmi, K.; Arun, Y.; Bhuvanesh, N. S. P.; Perumal, P. T.; Karvembu, R., *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry* **2017**, *22* (4), 461-480.
76. Li, M.-X.; Zhang, D.; Zhang, L.-Z.; Niu, J.-Y.; Ji, B.-S., *Inorganic Chemistry Communications* **2010**, *13* (12), 1572-1575.
77. Matesanz, A. I.; Perles, J.; Souza, P., *Dalton Transactions* **2012**, *41* (40), 12538-12547.

78. Pérez Rebolledo, A.; Vieites, M.; Gambino, D.; Piro, O.; Castellano, E.; Zani, C.; Souza-Fagundes, E.; Teixeira, L.; Batista, A.; Beraldo, H., *Journal of inorganic biochemistry* **2005**, *99*, 698-706.
79. Suni, V.; Prathapachandra Kurup, M. R.; Nethaji, M., *Polyhedron* **2007**, *26* (18), 5203-5209.
80. Liu, T.; Sun, J.; Tai, Y.; Qian, H.; Li, M., *Inorganic and Nano-Metal Chemistry* **2017**, *47* (6), 813-817.
81. Kovala-Demertzi, D.; Galani, A.; Kourkoumelis, N.; Miller, J. R.; Demertzis, M. A., *Polyhedron* **2007**, *26* (12), 2871-2879.
82. Basheer, S. M.; Willis, A. C.; Pace, R. J.; Sreekanth, A., *Polyhedron* **2016**, *109*, 7-18.
83. Sethukumar, A.; Udhaya Kumar, C.; Agilandeshwari, R.; Arul Prakasam, B., Synthesis, stereochemical, structural and biological studies of some 2,6-diarylpiperidin-4-one N(4<sup>-</sup>)-cyclohexyl thiosemicarbazones. **2013**, *1047*, 237.
84. Yaman, P. K.; Şen, B.; Karagöz, C. S.; Subaşı, E., *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, *832*, 27-35.
85. Gaye, P. A.; Sy, A.; Sarr, A. D.; Gaye, M.; Besnard, C., *Acta Crystallographica Section E* **2011**, *67* (5), o1168-o1177.
86. Arancibia, R.; Quintana, C.; Biot, C.; Medina, M. E.; Carrère-Kremer, S.; Kremer, L.; Klahn, A. H., *Inorganic Chemistry Communications* **2015**, *55*, 139-142.
87. Nyawade, E. A.; Sibuyi, N. R. S.; Meyer, M.; Lalancette, R.; Onani, M. O., *Inorganica Chimica Acta* **2021**, *515*, 120036.
88. Vermes, I.; Haanen, C.; Steffens-Nakken, H.; Reutelingsperger, C., *Immunol Methods* **1995**, *184* (1), 39-51.
89. Au - Rieger, A. M.; Au - Nelson, K. L.; Au - Konowalchuk, J. D.; *JoVE* **2011**, (50), e2597.
90. Palanimuthu, D.; Shinde, S. V.; Somasundaram, K.; Samuelson, A. G., *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56* (3), 722-734.
91. Saswati; Adão, P.; Majumder, S.; Dash, S. P.; Roy, S.; Kuznetsov, M. L.; Costa Pessoa, J.; Gomes, C. S. B.; Hardikar, M. R.; Tiekink, E. R. T.; Dinda, R., *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2018**, *47* (33), 11358-11374.
92. Lakovidou, Z.; Papageorgiou, A.; Demertzis, M. A.; Mioglou, E.; Mourelatos, D.; Kotsis, A.; Yadav, P. N.; Kovala-Demertzi, D., *Anti-cancer drugs* **2001**, *12* (1), 65-70.

93. Anjum, R.; Palanimuthu, D.; Kalinowski, D. S.; Lewis, W.; Park, K. C.; Kovacevic, Z.; Khan, I. U.; Richardson, D. R., *Inorganic Chemistry* **2019**, 58 (20), 13709-13723.
94. King, A. P.; Gellineau, H. A.; Ahn, J.-E.; MacMillan, S. N.; Wilson, J. J., *Inorganic Chemistry* **2017**, 56 (11), 6609-6623.

# APÊNDICE

**APÊNDICE I: TABELAS COM PRINCIPAIS DADOS DA COLETA DE INTENSIDADES E DO REFINAMENTO DAS ESTRUTURAS CRISTALINAS**

**Tabela A1.** Principais dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas referente aos compostos (1), (2) e (3).

	(1)	(2)	(3)
Fórmula molecular	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> NiS	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> PdS	C <sub>34</sub> H <sub>36</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> PPtS
Massa molecular (g.mol <sup>-1</sup> )	363,50	411,19	826,24
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial	<i>P-1</i>	<i>P-1</i>	<i>P-1</i>
a (Å)	7,182(5)	7,179(4)	10,00(2)
b (Å)	8,321(5)	8,419(4)	10,97(2)
c (Å)	13,236(5)	13,339(7)	15,07(3)
α (°)	91,715(5)	92,101(3)	85,76(3)
β (°)	97,198(5)	96,704(4)	85,65(3)
γ (°)	109,642(5)	110,167(3)	88,07(3)
V (Å <sup>3</sup> )	736,9(7)	749,22(7)	1643(6)
Z	2	2	2
Densidade (Mg.cm <sup>-3</sup> )	1,638	1,823	1,670
Coeficiente linear de absorção μ (mm <sup>-1</sup> )	1,636	1,553	4,501
Reflexões coletadas	13683	12892	22392
Reflexões independentes	3276	3073	5765
Rint	0,0431	0,0342	0,1491
Correção de absorção	multi-scan	multi-scan	multi-scan
Max/min transmissão	0,358/0,135	0,853/0,556	0,288/0,065
Índices de discordância finais [I > 2σ(I)]	0,035/0,078	0,027/0,057	0,058/0,100
GooF	1,049	1,050	0,968

Densidade eletrônica residual (e.Å <sup>-3</sup> )	0,377/-0,301	0,493/-0,421	0,86/-1,09
----------------------------------------------------	--------------	--------------	------------

**Tabela A2.** Principais dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas referente aos compostos **(4)**, **(5)** e **(6)**.

	<b>(4)</b>	<b>(5)</b>	<b>(6)</b>
Fórmula molecular	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> SAu <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> SBr <sub>3</sub> Au <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>5</sub> OSPd
Massa molecular (g.mol <sup>-1</sup> )	774,67	909,03	490,34
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico
Grupo Espacial	<i>Pc</i>	<i>P2/n</i>	<i>P-1</i>
a (Å)	12,667(16)	7,335(14)	6,921(6)
b (Å)	7,468(9)	13,030(2)	9,480(8)
c (Å)	11,789(15)	11,090(2)	17,225(15)
α (°)	90	90	86,657(16)
β (°)	107,92(2)	94,00(3)	79,740(16)
γ (°)	90	90	71,362(15)
V (Å <sup>3</sup> )	1061,3(2)	1057(3)	1053,6(15)
Z	2	2	2
Densidade (Mg.cm <sup>-3</sup> )	1,697	2,025	1,546
μ (mm <sup>-1</sup> )	7,281	10,841	1,122
Reflexões coletadas	22894	24203	23892
Reflexões independentes	3737	3975	0,106
Rint	0,106	0,442	0,073
Correção de absorção	multi-scan	multi-scan	multi-scan
Max/min transmissão	0,977/ 0,866	0,853/0,556	0,288/0,065
Índices de discordância finais [I > 2σ(I)]	0,038/ 0,074	0,077/ 0,179	0,047/0,101
GooF	1,025	0,593	1,051
Densidade eletrônica residual (e.Å <sup>-3</sup> )	0,81/-0,81	1,73/-1,80	0,53/-0,70

**Tabela A3.** Principais dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas referente aos compostos **(HL<sup>3</sup>)**, **(7)** e **(8)**.

	<b>HL<sup>3</sup></b>	<b>(7)</b>	<b>(8)</b>
Fórmula molecular	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>0.5</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> NS <sub>2</sub> ClAu	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> PS <sub>2</sub> Pt
Massa molecular (g.mol <sup>-1</sup> )	222,33	440,73	668,66
Sistema cristalino	Ortorrômbico	Monoclínico	Triclínico
Grupo Espacial	<i>Pbcn</i>	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>	<i>P-1</i>
a (Å)	13,501(10)	8,132(11)	9,675(8)
b (Å)	7,660(6)	15,67(3)	9,964(8)
c (Å)	21,270(16)	9,400(17)	14,247(12)
α (°)	90	90	75,823(10)
β (°)	90	97,88(2)	77,628(10)
γ (°)	90	90	71,385(10)
V (Å <sup>3</sup> )	2200(3)	1187(3)	1247,97(18)
Z	8	4	2
Densidade (Mg·cm <sup>-3</sup> )	1,343	2,467	1,779
μ (mm <sup>-1</sup> )	0,450	12,939	5,873
Reflexões coletadas	6737	26055	28344
Reflexões independentes	2021	2088	4403
Rint	0,084	0,127	0,052
Correção de absorção	multi-scan	multi-scan	multi-scan
Max/min transmissão	0,977/ 0,866	0,853/0,556	0,288/0,065
Índices de discordância finais [I > 2σ(I)]	0,056/ 0,114	0,038/ 0,077	0,02/ 0,048
GooF	0,971	1,042	1,046
Densidade eletrônica residual (e.Å <sup>-3</sup> )	0,23/-0,25	0,93/-0,87	1,46/-0,49

**Tabela A4.** Principais dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas referente aos compostos **(9)** e **(10)**.

	<b>(9)</b>	<b>(10)</b>
Fórmula molecular	C <sub>32</sub> H <sub>33</sub> N <sub>4</sub> PPtSCl	C <sub>32</sub> H <sub>33</sub> N <sub>4</sub> AsPdSCl
Massa molecular (g.mol <sup>-1</sup> )	767,216	722,50
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>
a (Å)	12,504(18)	12,613(9)
b (Å)	11,09(17)	11,010(8)
c (Å)	17,86(3)	17,956
α (°)	90	90
β (°)	96,45(3)	97,661(12)
γ (°)	90	71,385(10)
V (Å <sup>3</sup> )	2461(6)	2471(3)
Z	4	4
Densidade (Mg·cm <sup>-3</sup> )	2,070	1,624
μ (mm <sup>-1</sup> )	5,993	2,288
Reflexões coletadas	53629	31524
Reflexões independentes	4516	4335
Rint	0,169	0,35
Correção de absorção	multi-scan	multi-scan
Max/min transmissão	0,853/0,556	0,288/0,065
Índices de discordância finais [I > 2σ(I)]	0,049/ 0,109	0,077/ 0,149
GooF	1,022	0,988
Densidade eletrônica residual (e.Å <sup>-3</sup> )	1,75/-1,90	1,62/-1,58

## APÊNDICE II: IMAGENS ESPECTROSCÓPICAS DO INFRAVERMELHO

Imagens espectroscópicas obtidas pela técnica de Infravermelho dos compostos **HL<sup>1</sup>**, **HL<sup>2</sup>**, **HL<sup>3</sup>**, **H<sub>2</sub>L<sup>4</sup>** e dos complexos de (1-10).

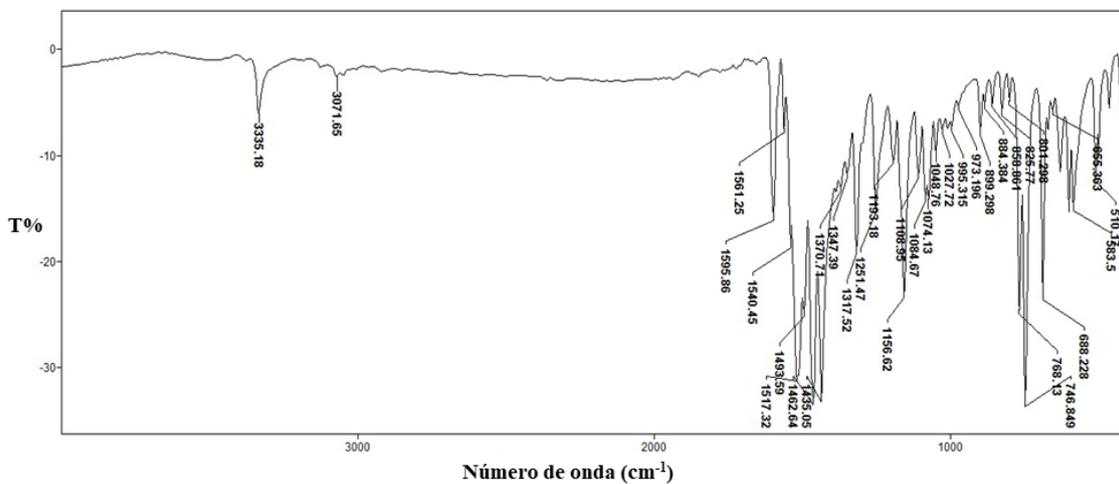


Figura A1. Espectro de Infravermelho para **HL<sup>1</sup>**.

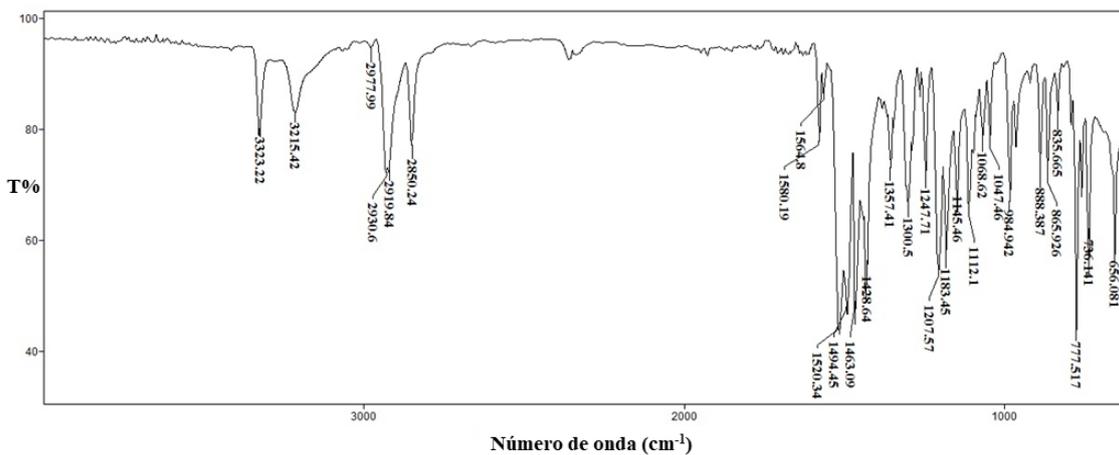


Figura A2. Espectro de Infravermelho para **HL<sup>2</sup>**.



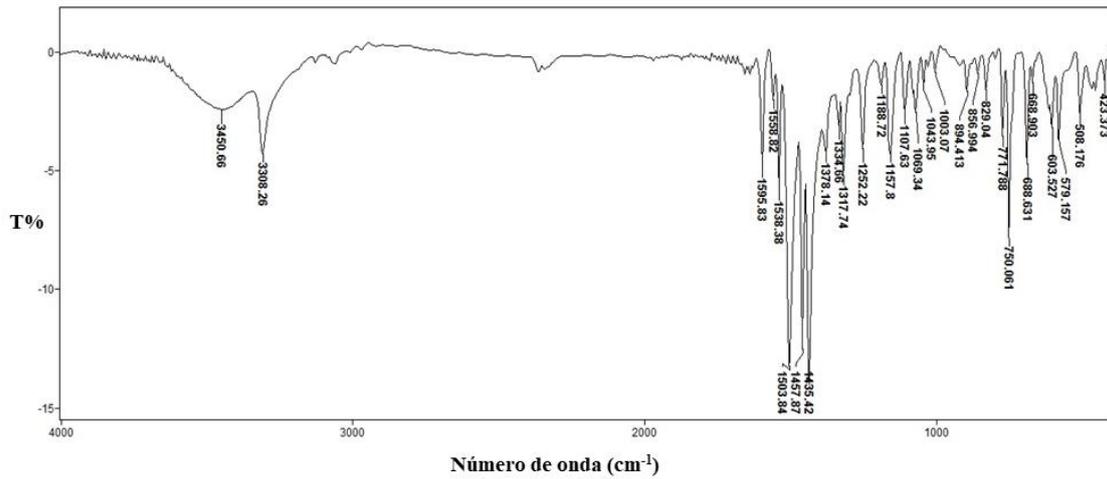


Figura A6. Espectro de Infravermelho para (2).

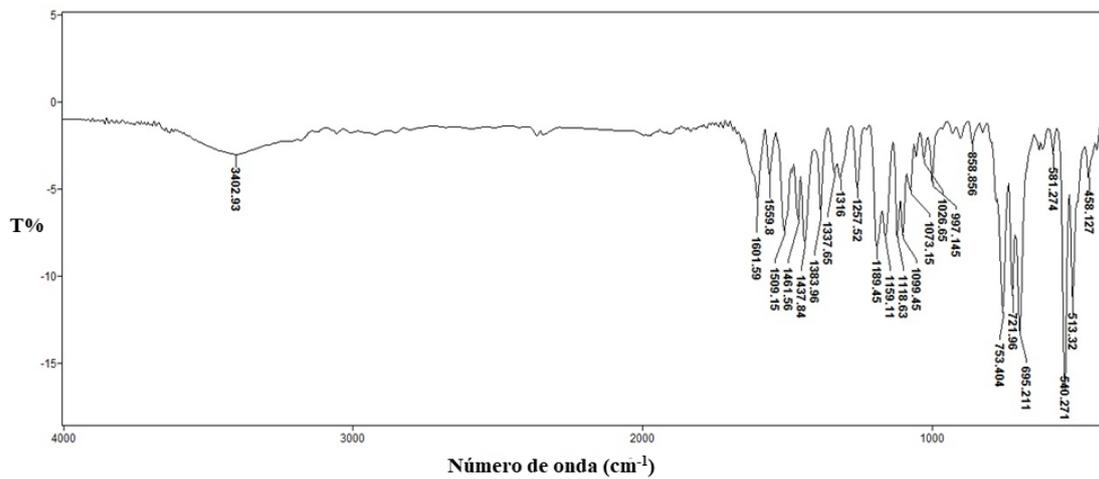


Figura A7. Espectro de Infravermelho para (3).

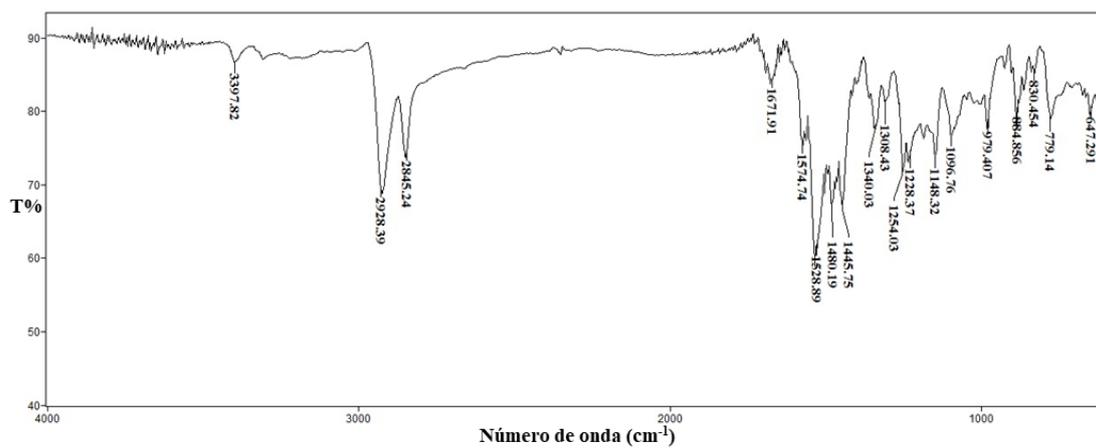


Figura A8. Espectro de Infravermelho para (4).

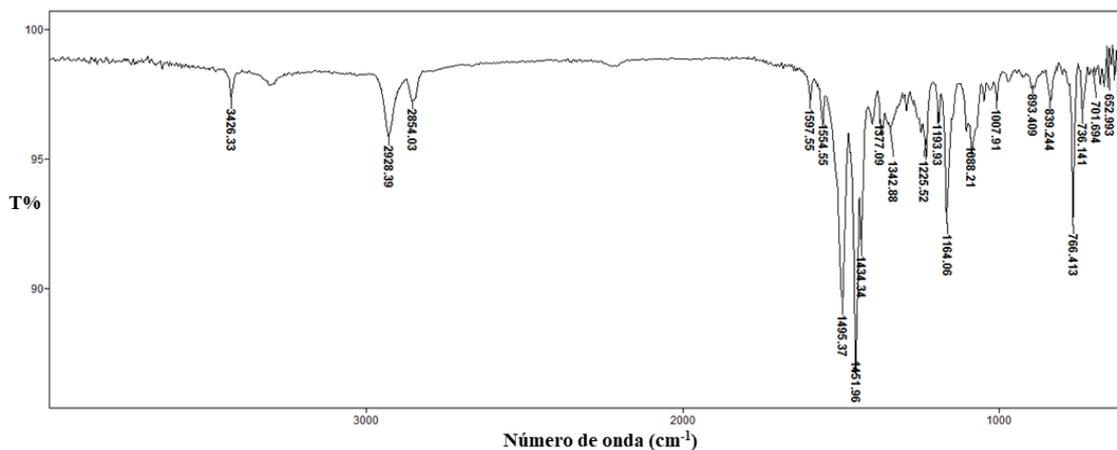


Figura A9. Espectro de Infravermelho para (5).

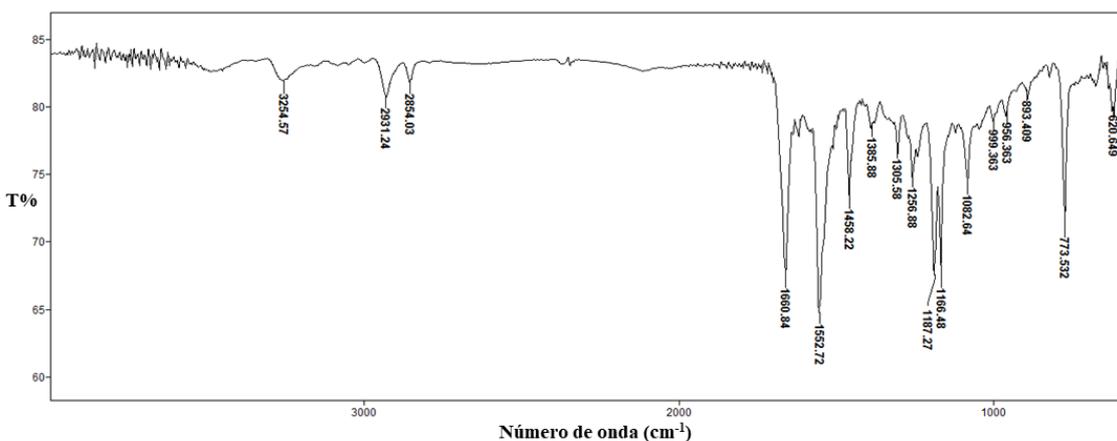


Figura A10. Espectro de Infravermelho para (6).

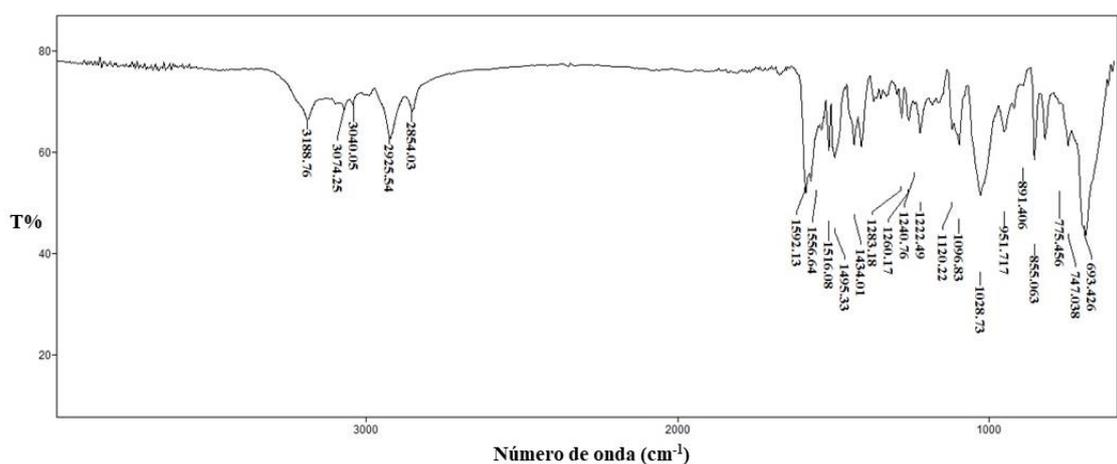


Figura A11. Espectro de Infravermelho para (7).

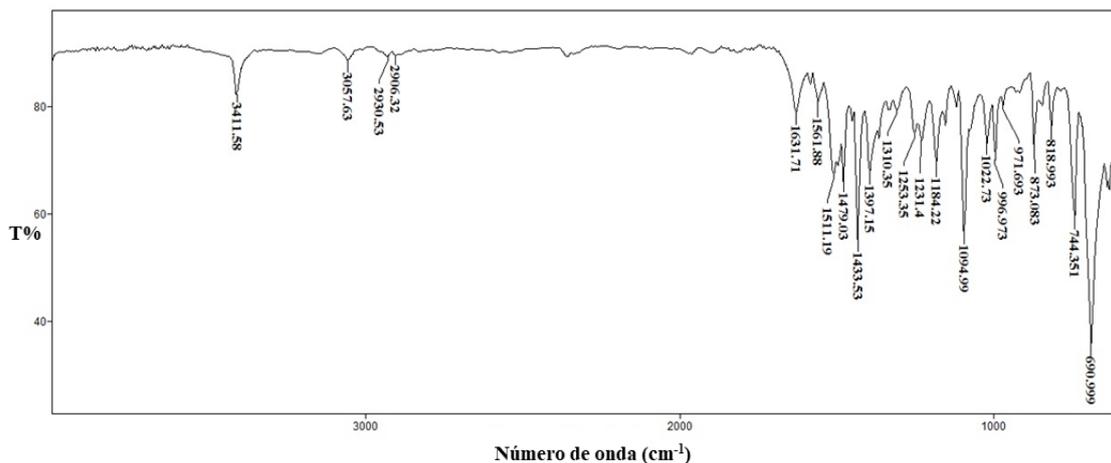


Figura A12. Espectro de Infravermelho para (8).

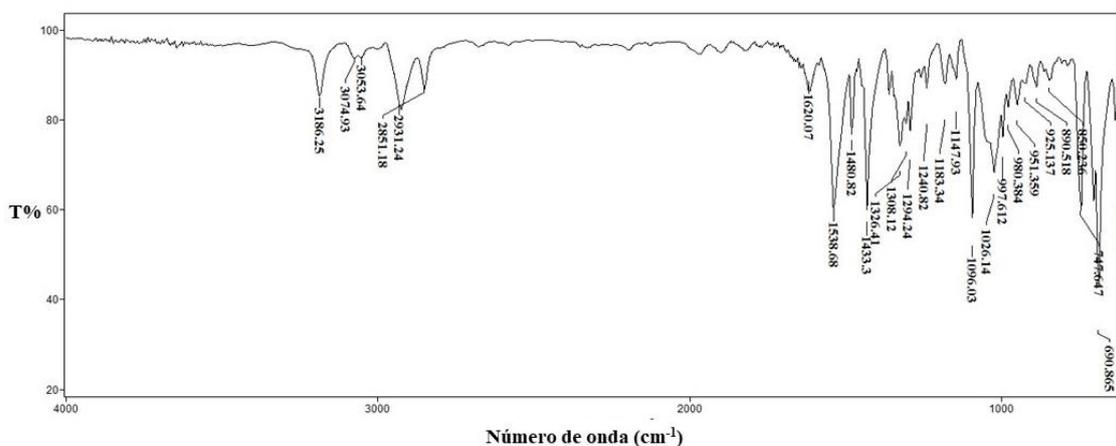


Figura A13. Espectro de Infravermelho para (9).

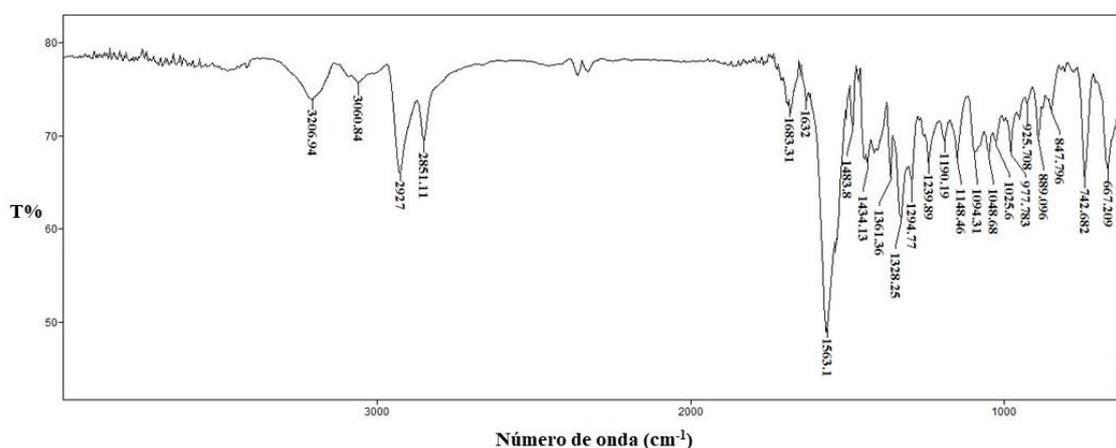
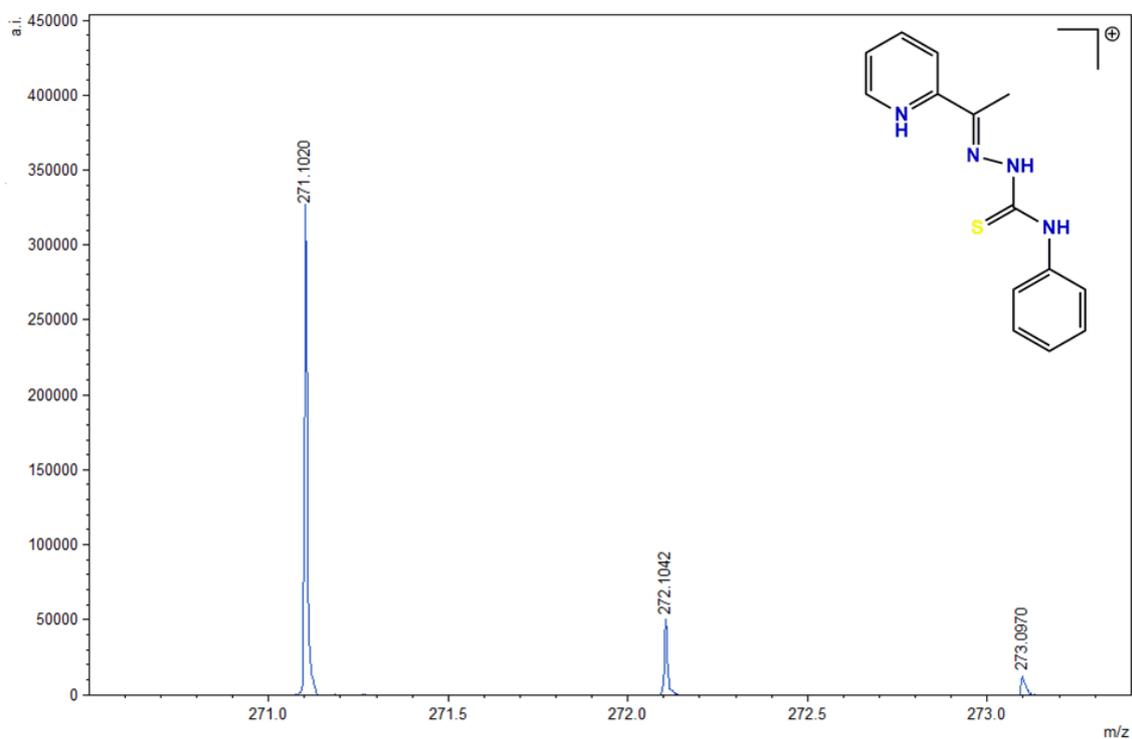
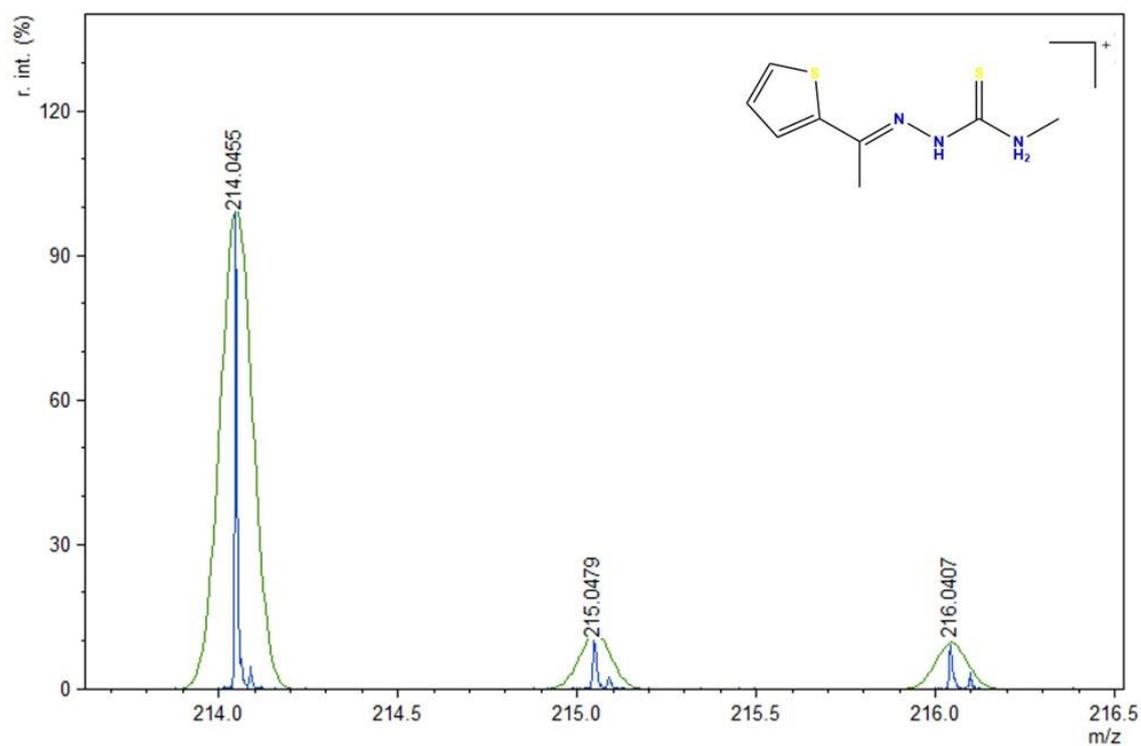


Figura A14. Espectro de Infravermelho para (10).

**APÊNDICE III: IMAGENS ESPECTROSCÓPICAS OBTIDAS A PARTIR DA ESPECTROSCOPIA DE MASSAS****Figura A15.** Espectro ESI(+)-MS para **HL<sup>1</sup>**.**Figura A16.** Espectro ESI(+)-MS para **HL<sup>3</sup>**.

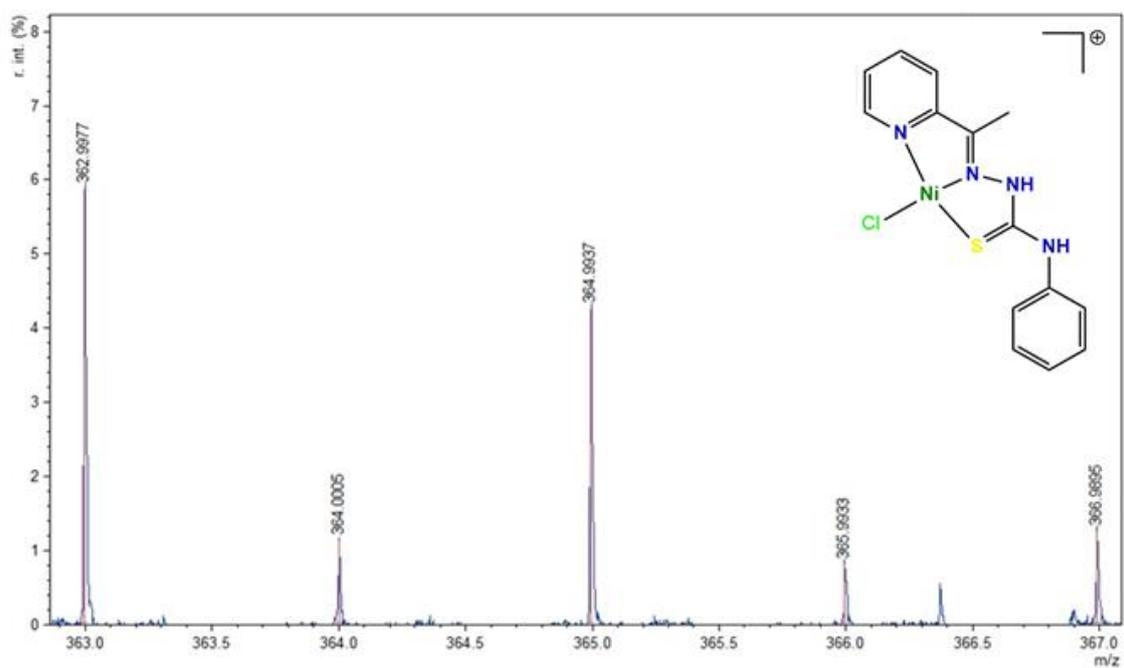


Figura A17. Espectro ESI(+)-MS para (1).

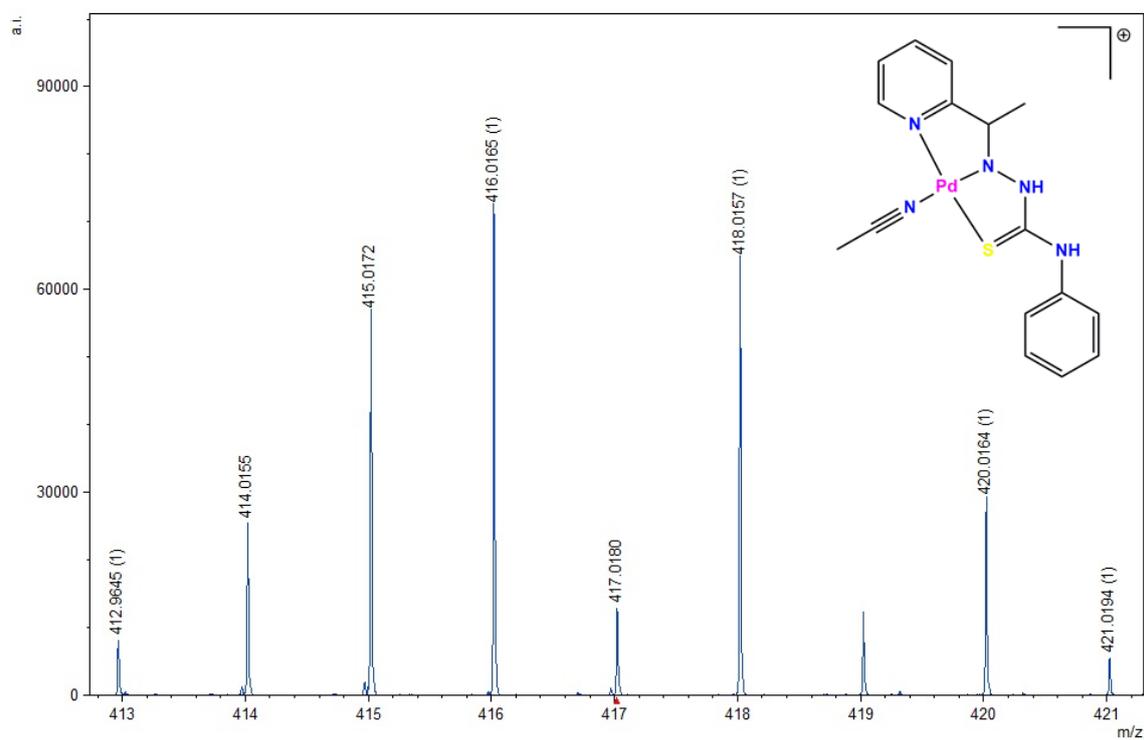
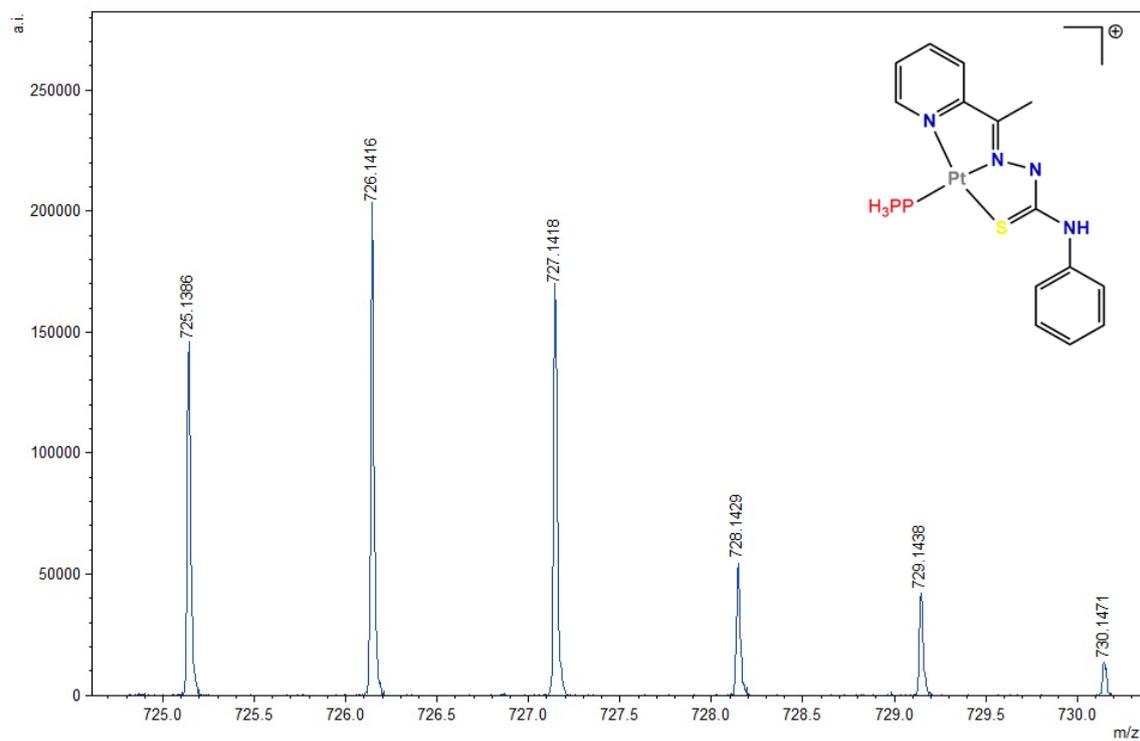


Figura A18. Espectro ESI(+)-MS para (2).



**Figura A19.** Espectro ESI(+)-MS para (3).

## APÊNDICE IV: ARTIGO PUBLICADO

Structural Chemistry  
https://doi.org/10.1007/s11224-020-01564-2

ORIGINAL RESEARCH



## Structural investigation of group 10 metal complexes with thiosemicarbazone: crystal structure, mass spectrometry, Hirshfeld surface and in vitro antitumor activity

Carolane M. Almeida<sup>1</sup> · João G. M. de Carvalho<sup>2</sup> · Mahmi Fujimori<sup>3</sup> · Eduardo L. França<sup>3</sup> · Adenilda C. Honorio-França<sup>3</sup> · Renato L. T. Parreira<sup>4</sup> · Renato P. Orenha<sup>4</sup> · Claudia C. Gatto<sup>1</sup> 

Received: 24 March 2020 / Accepted: 5 June 2020  
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020

### Abstract

The current work reports the synthesis and structural investigation of three novel complexes with 2-acetyl-pyridine-N(4)-phenylthiosemicarbazone (HL<sup>1</sup>), [Ni(L<sup>1</sup>)Cl] (1), [Pd(L<sup>1</sup>)Cl] (2) and [Pt(L<sup>1</sup>)PPh<sub>3</sub>]Cl·2MeOH (3). The compounds were structurally characterized by means of single-crystal X-ray crystallography and spectroscopic techniques. All three complexes exhibit tetracoordinated metal centers in a square planar fashion with the thiosemicarbazone acting as a tridentate NNS-donor atoms. Intermolecular hydrogen bonds and  $\pi$ ·· $\pi$  stacking interactions, building supramolecular assemblies in the complexes, were analyzed using the Hirshfeld surface. Mass spectrometry data showed the presence in solution of the characteristic fragmentation with the [M+H]<sup>+</sup> molecular ion for all complexes. The thermochemical data, estimated by computational chemistry, allowed elucidate the relative intensity of the peaks present in the mass spectrum of the compounds investigated. The antitumor activity and selectivity of the free thiosemicarbazone ligand and their M(II) complexes (M = Ni, Pd, Pt) were evaluated against MCF-7, PBMC, and healthy cells. All compounds studied showed the death of cancer cells observing a great selectivity for the Ni(II) complex.

**Keywords** Metal complexes · Thiosemicarbazone · Crystal structures · Cytotoxicity · Human cancer cell

DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO OU TESE DE  
DOUTORADO

Declaro que a presente dissertação/tese é original, elaborada especialmente para este fim, não tendo sido apresentada para obtenção de qualquer título e que identifico e cito devidamente todas as autoras e todos os autores que contribuíram para o trabalho, bem como as contribuições oriundas de outras publicações de minha autoria.

Declaro estar ciente de que a cópia ou o plágio podem gerar responsabilidade civil, criminal e disciplinar, consistindo em grave violação à ética acadêmica.

Brasília, (dia) de (mês) de (ano).

Assinatura do/a discente: Carelane de Macedo Almeida

Programa: Programa de Pós-graduação em Química PPGQ

Nome completo: Carelane de Macedo Almeida

Título do Trabalho: Investigação Estrutural e Biológica de novos Complexos de Ouro, Paládio, Platina e Níquel com Cuiasemicarboranos.

Nível: ( ) Mestrado (X) Doutorado

Orientador/a: 