

Universidade Federal do Triângulo Mineiro  
Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação  
Departamento de Química

ALICE PRUDENTE BORGES

COMPLEXOS DE Cu<sup>I</sup> e Ag<sup>I</sup> COM TIOSSEMICARBAZIDAS DERIVADAS DA *p*-  
TOLUENOSULFOHIDRAZIDA: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ESTUDOS DE  
LUMINESCÊNCIA E ATIVIDADE BIOLÓGICA

Uberaba

2017

ALICE PRUDENTE BORGES

COMPLEXOS DE Cu<sup>I</sup> e Ag<sup>I</sup> COM TIOSSEMICARBAZIDAS DERIVADAS DA *p*-  
TOLUENOSULFOHIDRAZIDA: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ESTUDOS DE  
LUMINESCÊNCIA E ATIVIDADE BIOLÓGICA

Dissertação apresentada à disciplina  
Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-  
Graduação Multicêntrico em Química de Minas  
Gerais da Universidade Federal do Triângulo  
Mineiro (UFTM), como parte dos requisitos  
para obtenção do Título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Ivo da Silva Maia

Uberaba

2017

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do  
Triângulo Mineiro**

B73c Borges, Alice Prudente  
Complexos de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  e  $\text{Ag}^{\text{I}}$  com tiossemicarbazidas derivadas da *p*-toluenosulfonohidrazida: síntese, caracterização, estudos de luminescência e atividade biológica / Alice Prudente Borges. -- 2017.  
144 f. : il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Química) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2017  
Orientador: Prof. Dr. Pedro Ivo da Silva Maia

1. Farmacologia. 2. Tiossemicarbazidas. 3. Sulfonamidas. 4. Antibacterianos. 5. Antiparasitários. 6. Complexos de cobre. 7. Complexos de prata. 8. Luminescência. 9. Ensaio de seleção de medicamentos antitumorais. I. Maia, Pedro Ivo da Silva. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 615

---

ALICE PRUDENTE BORGES

COMPLEXOS DE  $\text{Cu}^{\text{I}}$  E  $\text{Ag}^{\text{I}}$  COM TIOSSEMICARBAZIDAS DERIVADAS DA *p*-  
TOLUENOSULFOHIDRAZIDA: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ESTUDOS DE  
LUMINESCÊNCIA E ATIVIDADE BIOLÓGICA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-  
Graduação Multicêntrico em Química de Minas  
Gerais, área de concentração Química Inorgânica,  
da Universidade Federal do Triângulo Mineiro,  
como requisito parcial para a obtenção do título de  
mestre em Química.

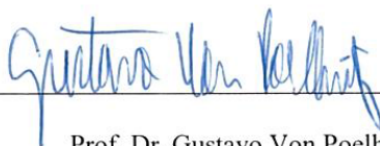
Uberaba, 30 de Junho de 2017.

Banca examinadora:



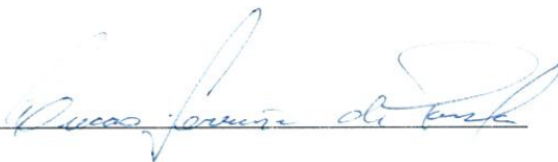
Prof. Dr. Pedro Ivo da Silva Maia

Universidade Federal do Triângulo Mineiro



Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz

Universidade Federal de Uberlândia



Prof. Dr. Lucas Ferreira de Paula

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

---



---

*A Deus pela vida, dedico essa dissertação à minha amada mãe  
por ter sido o meu alicerce nessa caminhada.*

---

---

## AGRADECIMENTOS

- Esta dissertação de mestrado não poderia chegar ao final sem o importante apoio de várias pessoas;
  - Primeiramente agradeço à DEUS, que todos os dias de minha vida me deu forças para nunca desistir;
  - À minha mãe, Virgínia, minha base, por tanto amor, por tudo o que sou, pelas orações e apesar das inúmeras dificuldades, por sempre me estimular a continuar;
  - Ao meu avô Hermes (*in memoriam*) por ser o meu exemplo de vida e minha fortaleza nos momentos de angústia;
  - À minha avó Zilah, tios, tias, primos e primas, que sempre me incentivaram e apoiaram nessa jornada;
  - Ao meu orientador, Professor Dr. Pedro Ivo da Silva Maia, por seu apoio e amizade, além de sua dedicação, competência, paciência e confiança à mim para que este trabalho alcançasse bons frutos;
  - A todos os professores do mestrado que de alguma forma contribuíram para minha formação;
  - Ao Dr. Fernando Rogério Pavan da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP-Araraquara, pelos testes biológicos contra Tuberculose;
  - À Dra. Zumira Aparecida Carneiro e ao professor Dr. Sérgio de Albuquerque da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP- Ribeirão pelos testes biológicos contra Câncer de pele e Chagas;
  - À doutoranda Ana Paula Segantin Gaspari e ao professor Dr. Roberto Santana da Silva da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP- Ribeirão pelas análises de RMN e pela importante contribuição para o desenvolvimento desta dissertação;
  - Ao Professor Dr. Victor Marcelo Deflon do Instituto de Química da USP-São Carlos, pelo acesso aos equipamentos para caracterização dos compostos;
  - À Carolina Gonçalves Oliveira por todas as suas contribuições para esse trabalho;
  - Ao professor Dr. Antônio Otávio de Toledo Patrocínio do Instituto de Química da UFU pelo acesso aos equipamentos para análises de UV-Vis e Fluorescência;
-

- 
- Aos alunos de pós-graduação do Instituto de Química da UFU que sempre me receberam de braços abertos, e em especial, ao Sinval Fernandes de Sousa, pela amizade e por todas as contribuições gratificantes para este trabalho;
  - Ao professor Dr. Antônio Eduardo da Hora Machado do Instituto de Química da UFU pelos cálculos teóricos e pela importante contribuição para esta pesquisa;
  - Ao Instituto de Química da UFU pelas análises elementares;
  - Aos técnicos de laboratório Ana Cristina, Arthur e Fred por toda atenção;
  - Agradeço a todos os meus colegas que fizeram e fazem parte do Grupo de Química Inorgânica Medicinal da UFTM, Jackelline, Rafael, Cidney, Alexandre, Andressa, Monique, Marcela, Karine, Thaís e, em especial, à Ana Cristina Resende Gonçalves pelo apoio fundamental às etapas mais difíceis desta pesquisa;
  - Aos demais colegas da UFTM, Jean, Éder, Danilo, Rayla, Adriana, Viviane, Gáveni, Kátia e outros, pelo companheirismo que tiveram comigo desde o início dessa jornada;
  - Aos meus eternos companheiros da Licenciatura em Química do Instituto Federal do Triângulo Mineiro que sempre me incentivaram e me motivaram a seguir esta área;
  - Aos membros da banca, pelas contribuições dadas a esse trabalho;
  - Ao Departamento de Química da Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM, pelo apoio institucional;
  - As secretárias Mayla e Luciana pela eficiência e atenção em todos os momentos;
  - À Rede Mineira de Química e FAPEMIG pelo suporte financeiro;
  - Ao Grupo de Pesquisa em Materiais Inorgânicos do Triângulo (GMIT);
  - À CAPES, pela bolsa concedida;
  - Ao CPNQ pelo apoio financeiro para este trabalho.
-

---

## RESUMO

Este trabalho consiste na síntese e caracterização de complexos de Cu<sup>I</sup> e Ag<sup>I</sup> com tiossemicarbazidas derivadas da *p*-toluenosulfohidrazida visando a obtenção de compostos com propriedades luminescentes e farmacológicas. Os agentes complexantes foram obtidos através da reação da *p*-toluenosulfohidrazida com um R-isotiocianato (L1Ch: R = ciclohexil e L2Ph: R = fenil) de modo a obter ligantes contendo duas classes farmacologicamente ativas, a classe das sulfonamidas e a classe das tiossemicarbazidas. Através de reações dos ligantes com precursor [CuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] foram obtidos os complexos neutros tetraédricos de Cu<sup>I</sup> do tipo [CuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(L1<sup>R</sup>)], enquanto que as reações com AgNO<sub>3</sub> levaram à formação de complexos iônicos com geometria linear do tipo [Ag(L1<sup>R</sup>)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>. Todos foram obtidos na forma de sólidos cristalinos incolores, com rendimentos em torno de 70%. Os ligantes e os complexos foram devidamente caracterizados pelas seguintes técnicas: análise elementar (CHNS), ponto de fusão, espectroscopias de absorção na região do infravermelho e UV-Vis, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}, espectrometria de massas e difração de raios X em monocristal. Além da elucidação estrutural, os compostos foram avaliados por suas propriedades fotofísicas. Foi verificada a emissão e determinado o rendimento quântico de cada composto. Além desta técnica, foram realizados cálculos teóricos para compreender a natureza das transições envolvidas na formação do estado excitado dos complexos. Através dos dados obtidos, foi observado que o grupo substituinte dos ligantes (ciclohexil ou fenil) afeta as transições envolvidas. Além disto, os estudos de luminescência indicam que a emissão dos compostos pode ser ajustada pelo tipo de substituinte na estrutura periférica dos ligantes. Testes biológicos contra a cepa *Mycobacterium tuberculosis* mostraram que os ligantes e complexos não apresentaram atividade na concentração de 25 µg/mL. Por outro lado, testes de atividade antiproliferativa contra células de câncer de pele mostraram que a complexação leva a um aumento considerável da atividade, sendo todos os complexos mais ativos que a cisplatina e que os ligantes livres após 48 h de incubação. Além disso, dois complexos revelaram excelente atividade contra cepas do *T. cruzi* na forma intracelular, com índice de seletividade semelhante ao do fármaco padrão benzonidazol.

**Palavras-chave:** tiossemicarbazidas; sulfonamidas; complexos de cobre(I); complexos de prata(I); atividade antitumoral; atividade antibacteriana; atividade antiparasitária; luminescência; cálculos DFT.

---

---

## ABSTRACT

This work consists in the synthesis and characterization of Cu<sup>I</sup> and Ag<sup>I</sup> complexes with thiosemicarbazides derived from *p*-toluenesulfohydrazide aiming to obtain compounds with luminescent and pharmacological properties. The complexing agents were obtained by reactions of *p*-toluenesulfohydrazide with a R-isothiocyanate (L1Ch: R = cyclohexyl and L2Ph: R = phenyl) in order to obtain ligands containing two pharmacologically active classes, the sulfonamides and thiosemicarbazides. Reactions of the ligands with the precursor [CuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] afforded neutral Cu<sup>I</sup> tetrahedral complexes of the type [Cu<sup>I</sup>Cl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(L1<sup>R</sup>)], while the reactions with AgNO<sub>3</sub> led to the formation of ionic complexes with linear geometry of the type [Ag<sup>I</sup>(L1<sup>R</sup>)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>. All the complexes were obtained as colorless crystalline solids with yields around 70%. The free ligands and complexes were properly characterized by the following techniques: elemental analysis (CHNS), melting point, absorption spectroscopies in the infrared region and UV-Vis, NMR <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}, mass spectrometry and single crystal X-ray diffraction. In addition to the structural elucidation, the compounds were evaluated for their photophysical properties. The emission was verified and the quantum yield of each compound determined. Beyond this technique, theoretical calculations were performed to understand the nature of the transitions involved in the formation of the excited state of the complexes. By the data obtained, it was observed that the substituent group of the ligands (cyclohexyl or phenyl) affects the transitions involved. Furthermore, the luminescence studies indicate that the emission of the compounds can be tuned by the type of substituents in the peripheral structure of the ligands. Biological tests against *Mycobacterium tuberculosis* strain showed that the free ligands and complexes do not present activity at the concentration of 25 µg/mL. On the other hand, antitumor activity tests against skin cancer cells showed that the complexation leads to a considerable increase of the activity, being all the complexes more active than cisplatin and free ligands after a period of 48 h of incubation. In addition, two complexes showed excellent activity against *T. cruzi* intracellular strains, with similar selectivity indexes as the standard drug benznidazole.

**Keywords:** thiosemicarbazides; sulfonamides; copper(I) complexes; silver(I) complexes; antitumor activity; antibacterial activity; antiparasitic activity; luminescence; DFT calculations.

---

---

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.1</b> - Estrutura molecular da Arsfenamina.....	2
<b>Figura 1.2</b> - Estruturas moleculares dos compostos de ouro. ....	2
<b>Figura 1.3</b> - Estrutura molecular da cisplatina.....	3
<b>Figura 1.4</b> - Estrutura geral das sulfonamidas. ....	6
<b>Figura 1.5</b> - Estrutura da Imidazo[2,1-b]tiazolesulfonamida. ....	7
<b>Figura 1.6</b> - Estrutura da (a) <i>N</i> -(2-anilino-fenil)-4-metilbenzenossulfonamida e (b) estrutura da <i>N</i> -(3-cloro)-7-indoil-4-metóxi-benzenossulfonamida .....	7
<b>Figura 1.7</b> - (a) Estrutura da sulfapiridina; (b) Estrutura do sulfatiazol; (c) Estrutura da sulfanilamida.....	8
<b>Figura 1.8</b> - Estrutura da sulfadiazina de prata. ....	8
<b>Figura 1.9</b> - (a) Estrutura geral das tiossemicarbazidas (esquerda) e (b) tiossemicarbazonas (direita). R1, R2, R3 e R4= H, alquila ou arila. ....	9
<b>Figura 1.10</b> - Estrutura cristalina e molecular do complexo [Mn(HPAPT)Cl] .....	10
<b>Figura 1.11</b> - Estrutura dos ligantes tiossemicarbazonas obtidos por Lobana.....	12
<b>Figura 1.12</b> - Estrutura dos complexos de Cu <sup>I</sup> e Ag <sup>I</sup> derivados de tiossemicarbazonas obtidos por Lobana. ....	12
<b>Figura 1.13</b> - Complexos de Ag <sup>I</sup> e Cu <sup>I</sup> obtidos com os ligantes (H <sub>2</sub> stsc) e (H <sub>2</sub> stsc-N-Me). ...	13
<b>Figura 1.14</b> - Estrutura dos ligantes L1, L2 e L3, co-ligantes auxiliares de fósforo e os complexos de Ag <sup>I</sup> .....	13
<b>Figura 1.15</b> - Ligante L <sup>II</sup> e o complexo [Ag(L <sup>II</sup> ) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> .....	14
<b>Figura 1.16</b> - Estrutura do ligante TAMTTO e estrutura molecular do complexo [Ag <sub>2</sub> (TAMMTO) <sub>4</sub> ](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .....	15
<b>Figura 1.17</b> - Estruturas cristalinas dos complexos dinucleares de Cu <sup>I</sup> e Ag <sup>I</sup> derivados da formilpiridinatiossemicarbazona.....	15
<b>Figura 1.18</b> - Ligante Brcatsc e o complexo [Ag <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (μ-S-Brcatsc) <sub>2</sub> (η <sup>1</sup> -S-Brcatsc) <sub>2</sub> ](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .....	16
<b>Figura 1.19</b> - Ligantes tiossemicarbazonas obtidos por Ashfield e seus colaboradores.....	17
<b>Figura 1.20</b> - Estrutura cristalina do complexo hexamérico de cobre com o ligante L <sup>I</sup> H <sub>2</sub> . ....	17
<b>Figura 1.21</b> - Representação do complexo tetramérico de cobre com o ligante L <sup>4</sup> H <sub>2</sub> . ....	17

---

---

<b>Figura 1.22</b> – Representação do Diagrama de Jablonski.....	19
<b>Figura 1.23</b> – Representação do Desvio de Stokes .....	19
<b>Figura 1.24</b> - Complexos de Cu <sup>I</sup> com os ligantes (dmpymtH e pymtH). .....	20
<b>Figura 1.25</b> - Estrutura do ligante HLPPH e estrutura do complexo [Ag <sub>4</sub> (LPPH) <sub>4</sub> ]. .....	21
<b>Figura 1.26</b> - Desvio de Stokes do complexo [Ag <sub>4</sub> (LPPH) <sub>4</sub> ]. .....	22
<b>Figura 1.27</b> - Estrutura do ligante HAm4E e E124tazt (forma ciclizada), estrutura do complexo hexanuclear [Ag(E124tazt)] <sub>6</sub> e do orbital molecular HOMO-56 (mostrando interações entre orbitais d <sub>x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup></sub> -d <sub>x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup></sub> de íons de prata adjacentes). .....	23
<b>Figura 1.28</b> - Espectros de emissão para o complexo quando excitado nos comprimentos de (a) 250 nm, (b) 275nm e (c) 350 nm. ....	23
<b>Figura 1.29</b> - Estrutura do ligante HLPet e fórmulas dos complexos obtidos 1-4. ....	24
<b>Figura 1.30</b> - Espectros de emissão do ligante HLPet e dos complexos obtidos 1-4.....	25
<b>Figura 4.1</b> - Espectro de absorção na região do infravermelho do composto L1Ch em pastilhas de KBr (cm <sup>-1</sup> ). .....	42
<b>Figura 4.2</b> - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz) do ligante L1..Ch em solução de DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	43
<b>Figura 4.3</b> - Espectros de absorção <b>(a)</b> experimentais e <b>(b)</b> teóricos na região do ultravioleta e do visível dos ligantes livres L1Ch (linha preta) e L2Ph (linha vermelha) em solução de MeOH 10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> . Coeficiente de extinção molar (ε) versus comprimento de onda (λ/nm). .....	44
<b>Figura 4.4</b> - Transições S <sub>0</sub> →S <sub>1</sub> (HOMO → LUMO+2) para os ligantes L1Ch e L2Ph.....	45
<b>Figura 4.5</b> - Espectros de emissão dos ligantes livres L1Ch (linha preta) e L2Ph (linha vermelha) em MeOH a (a) 298 K e (b) 77 K; λ <sub>exc</sub> = 248 nm (L1Ch) e 265 nm (L2Ph).....	46
<b>Figura 4.6</b> - Estruturas cristalinas dos ligantes livres L1Ch (à esquerda) e L2Ph (à direita)..	47
<b>Figura 4.7</b> - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do ligante L1Ch. Ligações de hidrogênio intermoleculares: [N(1)···O(2) = 2,987(2) Å, N(1)-H(1)···O(2)= 119,2°], [N(2)···S(1) = 3,4400(18) Å, N(2)-H(2)···S(1) = 169,3°]. Ligação de hidrogênio intramolecular: [N(3)···N(1) = 2.648(2) Å, N(3)-H(31)···N(1)= 109,0 °]. Operações de simetria usadas (') x, -y+1/2, z+1/2 e (') -x+2, -y, -z+2.....	48
<b>Figura 4.8</b> - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [CuCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (L1Ch)] (1) em pastilhas de KBr (cm <sup>-1</sup> ). .....	51

---

---

<b>Figura 4.9</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) do complexo $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1Ch})]$ (1) em solução de $\text{CDCl}_3$ .....	52
<b>Figura 4.10</b> - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz) dos complexos $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1Ch})]$ (1) (à esquerda) e $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L2Ph})]$ (2) (à direita) em solução de $\text{CDCl}_3$ .....	53
<b>Figura 4.11</b> - Estruturas cristalinas dos complexos 1 (à esquerda) e 2 (à direita). .....	54
<b>Figura 4.12</b> - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo 1: $[\text{N}(3)\cdots\text{N}(1) = 2,661(3) \text{ \AA}, \text{N}(3)\text{-H}(3)\cdots\text{N}(1) = 108,3^\circ]$ , $[\text{N}(2)\cdots\text{Cl}(1) = 3,1104(18) \text{ \AA}, \text{N}(2)\text{-H}(2)\cdots\text{Cl}(1) = 127,5^\circ]$ , $[\text{O}(3)\cdots\text{Cl}(1) = 3,1096(18) \text{ \AA}, \text{O}(3)\text{-H}(3a)\cdots\text{Cl}(1) = 159,4^\circ]$ . .....	56
<b>Figura 4.13</b> - (a) Espectro de absorção experimental (à esquerda) com concentração de $10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ em MeOH e (b) espectro de absorção teórico (à direita) em MeOH dos complexos 1 (linha azul) e 2 (linha rosa). Coeficiente de extinção molar ( $\epsilon$ ) versus comprimento de onda ( $\lambda/\text{nm}$ ).....	57
<b>Figura 4.14</b> - Transições $\text{S}_0 \rightarrow \text{S}_1$ para os complexos 1 e 2.....	58
<b>Figura 4.15</b> - Espectros de emissão dos complexos 1 (linha azul) e 2 (linha rosa) em MeOH a 298 K; $\lambda_{\text{exc}} = 278 \text{ nm}$ .....	59
<b>Figura 4.16</b> - Espectros de emissão dos complexos 1 (linha azul) e 2 (linha rosa) borbulhado com argônio (linha sólida) e $\text{O}_2$ (linha pontilhada) em MeOH a 298 K; $\lambda_{\text{exc}} = 278 \text{ nm}$ (1) e 279 nm (2).....	60
<b>Figura 4.17</b> - Espectros de emissão experimentais dos complexos 1 (linha tracejada azul, à esquerda) e 2 (linha tracejada rosa, à direita) em MeOH a 77 K; $\lambda_{\text{exc}} = 278 \text{ nm}$ .....	60
<b>Figura 4.18</b> - Espectros de emissão teóricos dos complexos 1 (linha azul, à esquerda) e 2 (linha rosa, à direita) em MeOH a 77 K.....	61
<b>Figura 4.19</b> - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Ag}(\text{L1Ch})_2]\text{NO}_3$ (3) em pastilhas de KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ).....	63
<b>Figura 4.20</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz) do complexo $[\text{Ag}(\text{L1Ch})_2]\text{NO}_3$ (3) em solução de $\text{DMSO-}d_6$ .....	65
<b>Figura 4.21</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ obtido em $\text{DMSO-}d_6$ para o complexo 3.....	66
<b>Figura 4.22</b> - Espectro de HSQC em $\text{DMSO-}d_6$ para o complexo 3. ....	67
<b>Figura 4.23</b> - Espectro de DEPT 135 em $\text{DMSO-}d_6$ para o complexo 3. ....	67
<b>Figura 4.24</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H-}^1\text{H}$ bidimensional (COSY) para o complexo 3 em $\text{DMSO-}d_6$ .....	68

---



---

<b>Figura 4.25</b> - Predição do espectro de massas para o íon $\{Ag(L1Ch)_2\}^+$ , realizada através do site <a href="http://www.sisweb.com/mstools/isotope.htm">http://www.sisweb.com/mstools/isotope.htm</a> .....	69
<b>Figura 4.26</b> - Espectro de massas ESI <sup>+</sup> do complexo $[Ag(L1ch)_2]NO_3$ (3).....	70
<b>Figura 4.27</b> - Estrutura cristalina do complexo $[Ag(L1Ch)_2]NO_3$ (3). Contra-íon $NO_3^-$ bem como os grupos $SO_2$ e ciclohexil de um dos ligantes (direita) encontram-se desordenados em dois sítios de ocupação.....	71
<b>Figura 4.28</b> - Espectro de absorção experimental com concentração de $10^{-4}$ mol L <sup>-1</sup> em MeOH dos complexos 3 (linha verde) e 4 (linha laranja). Coeficiente de extinção molar ( $\epsilon$ ) versus comprimento de onda ( $\lambda/nm$ ).....	72
<b>Figura 4.29</b> - Orbitais participantes nas transições dos complexos 3 e 4. ....	73
<b>Figura 4.30</b> - Espectro eletrônico teórico em MeOH dos complexos 3 (à esquerda) e 4 (à direita). ....	74
<b>Figura 4.31</b> - Diagrama de estados para o complexo 3 e seus orbitais envolvidos. ....	75
<b>Figura 4.32</b> - Diagrama de estados para o complexo 4 e seus orbitais envolvidos. ....	76
<b>Figura 4.33</b> - (a) Espectros de emissão dos complexos 3 (linha verde) e 4 (linha laranja) em MeOH a 298 K; $\lambda_{exc} = 250$ nm (3) e 252 nm (4); (b) Espectro de emissão do solvente MeOH puro a 298 K; $\lambda_{exc} = 250$ nm.....	77
<b>Figura 4.34</b> - Espectros de emissão dos complexos 3 (linha verde tracejada) e 4 (linha laranja tracejada) em MeOH a 77 K; $\lambda_{exc} = 250$ nm (3) e 252 nm (4). ....	78
<b>Figura 4.35</b> - Espectro de absorção na região do infravermelho do dímero $[\{Cu(SCN)(PPh_3)_3\}_2]$ em pastilhas de KBr ( $cm^{-1}$ ). ....	79
<b>Figura 4.36</b> - Estrutura cristalina do complexo $[\{Cu(SCN)(PPh_3)_2\}_2]$ . Dados cristalográficos: Triclínico, $P\bar{1}$ , $a = 10.2804(3)$ , $b = 13.0984(5)$ , $c = 13.4187(5)$ Å, $\alpha = 114.6790(10)$ , $\beta = 92.9830(10)$ , $\gamma = 100.7160(10)^\circ$ , $V = 1596.14(10)$ Å <sup>3</sup> , $Z = 2$ . ....	80
<b>Figura 4.37</b> - Estrutura cristalina e molecular do $[AgCl(PPh_3)_3]$ . Dados cristalográficos: monoclinico, $P2_1/n$ , $a = 10.1325(11)$ , $b = 33.649(3)$ , $c = 13.9237(12)$ Å, $\beta = 89.78(1)^\circ$ , $V = 4506.2(8)$ Å <sup>3</sup> , $Z = 4$ . ....	81
<b>Figura 4.38</b> - Estrutura cristalina e molecular do $[\{AgCl(PPh_3)_2\}_2]$ . Dados cristalográficos: Triclínico, $P\bar{1}$ , $a = 10.1930(11)$ , $b = 12.5480(13)$ , $c = 13.9237(12)$ Å, $\alpha = 66.706(4)$ , $\beta = 69.964(3)$ , $\gamma = 75.046(3)^\circ$ , $V = 1521.1(3)$ Å <sup>3</sup> , $Z = 2$ . ....	81
<b>Figura 4.39</b> - Estrutura molecular da isoniazida. ....	83

---

---

<b>Figura 4.40</b> - Estrutura molecular dos fármacos padrão da doxorubicina (à esquerda) e cisplatina (à direita).....	84
<b>Figura 4.41</b> - Gráfico da concentração ( $\mu\text{M}$ ) que inibe 50% o crescimento celular ( $\text{IC}_{50}$ ) pelo tempo (h).....	85
<b>Figura 4.42</b> – Estrutura molecular do benzonidazol (à esquerda) e nifurtimox (à direita).....	87
<b>Figura 4.43</b> - Atividade tripanocida pelas concentrações dos compostos. ....	88
<b>Figura 4.44</b> - Citotoxicidade pelas concentrações dos compostos.....	89
<b>Figura A1</b> - Espectro de absorção na região do infravermelho do composto L2Ph em pastilhas de KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ).....	104
<b>Figura A2</b> - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L2Ph})]$ (2) em pastilhas de KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ). ....	104
<b>Figura A3</b> - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Ag}(\text{L2Ph})_2]\text{NO}_3$ (4) em pastilhas de KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ).....	105
<b>Figura B1</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz) do ligante L2Ph em solução de $\text{CDCl}_3$ . ....	106
<b>Figura B2</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ligante L1Ch em solução de $\text{DMSO}-d_6$ .....	107
<b>Figura B3</b> - Espectro de DEPT 135 do ligante L1Ch em solução de $\text{DMSO}-d_6$ . ....	108
<b>Figura B4</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ligante L2Ph em solução de $\text{DMSO}-d_6$ .....	109
<b>Figura B5</b> - Espectro de DEPT 135 do ligante L2Ph em solução de $\text{DMSO}-d_6$ .....	110
<b>Figura B6</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) do complexo $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L2Ph})]$ (2) em solução de $\text{CDCl}_3$ .....	111
<b>Figura B7</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) do complexo $[\text{Ag}(\text{L2Ph})_2]\text{NO}_3$ (4) em solução de $\text{DMSO}-d_6$ .....	112
<b>Figura B8</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do complexo $[\text{Ag}(\text{L2Ph})_2]\text{NO}_3$ (4) em solução de $\text{DMSO}-d_6$ .....	113
<b>Figura B9</b> - Espectro de HSQC do complexo $[\text{Ag}(\text{L2Ph})_2]\text{NO}_3$ (4) em solução de $\text{DMSO}-d_6$ .....	114
<b>Figura B10</b> - Espectro de DEPT 135 do complexo $[\text{Ag}(\text{L2Ph})_2]\text{NO}_3$ (4) em solução de $\text{DMSO}-d_6$ . ....	115
<b>Figura B11</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}-^1\text{H}$ bidimensional (COSY) do complexo $[\text{Ag}(\text{L2Ph})_2]\text{NO}_3$ (4) em solução de $\text{DMSO}-d_6$ .....	116
<b>Figura C1</b> - Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{Ag}(\text{L2Ph})_2]\text{NO}_3$ (4).....	117

---

---

<b>Figura C2</b> - Predição do espectro de massas para o íon $\{Ag(L2Ph)_2\}^+$ , realizada através do site <a href="http://www.sisweb.com/mstools/isotope.htm">http://www.sisweb.com/mstools/isotope.htm</a> . .....	118
<b>Figura D1</b> - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo 2. Ligações de hidrogênio intermoleculares: $[N(3)\cdots O(11) = 3.178(7) \text{ \AA}, N(1)-H(1)\cdots O(2) = 147,1^\circ]$ , $[N(2)\cdots Cl(1) = 3.086(3) \text{ \AA}, N(2)-H(2)\cdots Cl(1) = 149,9^\circ]$ , $[N(1)\cdots O(11'') = 2.810(6) \text{ \AA}, N(1)-H(1)\cdots O(11'') = 121,1^\circ]$ . Operações de simetria usadas ( $'$ ) -x, 1-y, 1-z.....	119
<b>Figura E1</b> - Atividade antiproliferativa 12 horas.....	121
<b>Figura E2</b> - Atividade antiproliferativa 24 horas.....	122
<b>Figura E3</b> - Atividade antiproliferativa 36 horas.....	123
<b>Figura E4</b> - Atividade antiproliferativa 48 horas.....	124

---

---

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.1</b> - Principais aplicações biológicas de alguns compostos inorgânicos. ....	4
<b>Tabela 4.1</b> - Análise elementar dos ligantes livres.....	41
<b>Tabela 4.2</b> - Atribuições para o espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do ligante L1Ch.....	43
<b>Tabela 4.3</b> - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos de ligação ( $^\circ$ ) experimentais e teóricos selecionados para os ligantes L1Ch e L2Ph.....	47
<b>Tabela 4.4</b> - Principais bandas de absorção na região do infravermelho para os ligantes livres e complexos 1 e 2 em pastilhas de KBr. ....	51
<b>Tabela 4.5</b> - Atribuições para o espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do complexo $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1Ch})]$ (1). ....	52
<b>Tabela 4.6</b> - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos ( $^\circ$ ) de ligação experimentais e teóricos selecionados para os complexos 1 e 2.....	55
<b>Tabela 4.7</b> - Principais bandas de absorção na região do infravermelho para os ligantes livres e complexos 3 e 4 em pastilhas de KBr. ....	63
<b>Tabela 4.8</b> - Atribuições para o espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do complexo 3.....	65
<b>Tabela 4.9</b> - Atribuições para o espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do complexo 3.....	66
<b>Tabela 4.10</b> - Atribuições para o espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do complexo 3, utilizando os espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ e $^1\text{H}$ , 2D (HSQC) e DEPT 135. ....	68
<b>Tabela 4.11</b> - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos ( $^\circ$ ) de ligação experimentais e teóricos selecionados para o complexo 3. ....	72
<b>Tabela 4.12</b> – Dados de $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) dos compostos em função do tempo de incubação (h) frente a células de câncer de pele B16. ....	85
<b>Tabela 4.13</b> - Valores de $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) frente à forma amastigota da cepa <i>Tulahuen LacZ</i> do <i>T. cruzi</i> , $\text{CC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) frente às células LLC-MK2 e IS obtidos para os ligantes livres e complexos 1-4. ....	89
<b>Tabela B1</b> - Atribuições para o espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do ligante L2Ph. ....	106
<b>Tabela B2</b> - Atribuições para o espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do ligante L1Ch.....	107
<b>Tabela B3</b> - Atribuições para o espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do ligante L2Ph. ....	109
<b>Tabela B4</b> - Atribuições para o espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do complexo $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L2Ph})]$ (2).....	111

---

---

<b>Tabela B5</b> - Atribuições para o espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do complexo 4 .....	112
<b>Tabela B6</b> - Atribuições para o espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do complexo $[\text{Ag}(\text{L2Ph})_2]\text{NO}_3$ (4).....	113
<b>Tabela B7</b> - Atribuições para o espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do complexo 4, utilizando os espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ e $^1\text{H}$ , 2D (HSQC) e DEPT 135. ....	115
<b>Tabela D1</b> – Dados de refinamento para os compostos L1Ch, L2Ph, $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1Ch})]$ (1), $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L2Ph})]\cdot(2)$ e $[\text{Ag}(\text{L1Ch})_2]\text{NO}_3$ (3). ....	120

---

---

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.1</b> - Síntese de uma tiossemicarbazida a partir de uma carbohidrazida.....	10
<b>Esquema 4.1</b> - Síntese dos agentes complexantes L1Ch e L2Ph.....	41
<b>Esquema 4.2</b> - Reações de síntese dos complexos de cobre(I).....	50
<b>Esquema 4.3</b> - Reações de síntese dos complexos de prata(I).....	62
<b>Esquema 4.4</b> - Tentativa de síntese dos complexos de cobre(I) com KSCN.....	79
<b>Esquema 4.5</b> - Tentativa de síntese dos complexos de Ag <sup>I</sup> com trifenilfosfina a partir do AgCl. .....	80

---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

CHNS	Análise elementar para carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre
DFT	Teoria do Funcional de Densidade (do inglês, <i>Density Functional Theory</i> )
DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EtOH	Etanol
ESI	do inglês, electrospray ionization
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSV	Vírus da Herpes Simples
HOMO	do inglês, <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
INH	Isoniazida
IV	Infravermelho
LUMO	do inglês, <i>Lowest unoccupied molecular orbital</i>
MDR	Multidroga resistente
MeOH	Metanol
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PABA	Ácido <i>p</i> -aminobenzóico
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TB	Tuberculose
TCML	Transferência de carga do metal para o ligante
TCLM	Transferência de carga do ligante o metal
TOF	do inglês, time of flight
UV-Vis	Ultravioleta-visível

---

---

## Índice

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1	A QUÍMICA INORGÂNICA MEDICINAL .....	1
1.2	LIGANTES DE INTERESSE.....	6
1.2.1	As sulfonamidas como agentes biológicos .....	6
1.2.1.1	Histórico das sulfonamidas .....	8
1.2.2	As Tiossemicarbazidas/Tiossemicarbazonas como agentes biológicos ....	9
1.2.2.1	Complexos de cobre(I) e prata(I) com Tiossemicarbazidas/Tiossemicarbazonas .....	11
1.3	LUMINESCÊNCIA DE COMPLEXOS DE COBRE(I) E PRATA(I) .....	18
1.4	JUSTIFICATIVA .....	26
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
<b>3.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>28</b>
3.1	MATERIAIS.....	28
3.2	INSTRUMENTOS.....	28
3.2.1	Ressonância Magnética Nuclear .....	29
3.2.2	Espectrometria de massas .....	29
3.2.3	Determinação das estruturas cristalinas .....	29
3.2.4	Cálculos teóricos.....	30
3.2.5	Estudos de luminescência .....	30
3.2.5.1	Determinação do rendimento quântico de emissão .....	31
3.3	PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS .....	32
3.3.1	Síntese dos agentes complexantes .....	32
3.3.2	Síntese dos complexos de cobre .....	33
3.3.3	Síntese dos complexos de prata .....	34
3.4	TESTES BIOLÓGICOS .....	36
3.4.1	Ensaio de atividade antiproliferativa contra células de câncer de pele B16.....	36
3.4.2	Ensaio de atividade tripanocida na forma amastigota .....	37

---



---

3.4.3	Ensaio de citotoxicidade (células normais).....	37
3.4.4	Ensaio de atividade anti- <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	38
<b>4.</b>	<b>DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....</b>	<b>40</b>
4.1	LIGANTES DE INTERESSE.....	40
4.2	COMPLEXOS DE COBRE(I).....	49
4.2.1	Sínteses e estudos estruturais dos complexos .....	49
4.2.2	Estudos das propriedades eletrônicas dos complexos.....	56
4.3	COMPLEXOS DE PRATA.....	61
4.3.1	Sínteses e estudos estruturais.....	61
4.3.2	Estudo das propriedades eletrônicas .....	72
4.4	TENTATIVAS DE SÍNTESE SEM SUCESSO .....	78
4.4.1	Complexos de Cobre.....	78
4.4.2	Complexos de prata.....	80
4.5	ENSAIOS BIOLÓGICOS .....	82
4.5.1	Teste de atividade anti- <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	82
4.5.2	Citotoxicidade em células de câncer de pele .....	83
4.5.3	Teste de atividade tripanocida .....	86
<b>5.</b>	<b>CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....</b>	<b>90</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>92</b>
	<b>APÊNDICE A - ESPECTROS NO INFRAVERMELHO .....</b>	<b>104</b>
	<b>APÊNDICE B - ESPECTROS DE RMN.....</b>	<b>106</b>
	<b>APÊNDICE C - ESPECTROS DE MASSAS.....</b>	<b>117</b>
	<b>APÊNDICE D - DADOS DE DRX .....</b>	<b>119</b>
	<b>APÊNDICE E - ENSAIOS BIOLÓGICOS .....</b>	<b>121</b>

---

### 1. INTRODUÇÃO

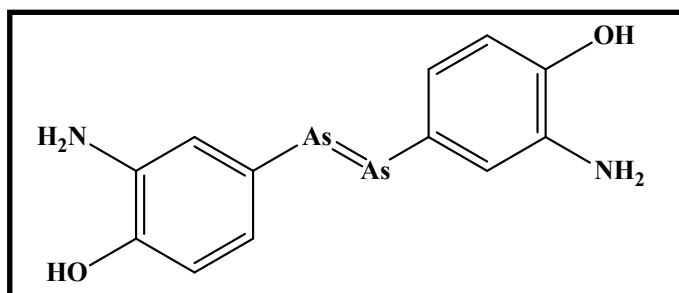
#### 1.1 A QUÍMICA INORGÂNICA MEDICINAL

O prêmio Nobel de 1913 concedido a Alfred Werner, primeiro químico inorgânico a receber esta gratificação, completou 100 anos em 2013, marco este que deu destaque e reconhecimento à Química de Coordenação [1]. Essa área avançou o conhecimento dos químicos inorgânicos para um domínio muito mais amplo desde os trabalhos de Werner até os dias atuais, envolvendo desde bioquímicos até cientistas dos materiais [1]. A Química Inorgânica Medicinal teve um grande desenvolvimento a partir da década de 50, se relacionando com a química de coordenação, e evoluiu bastante com a fabricação de instrumentos de medida analíticos, tais como os difratômetros de raios X e os aparelhos de ressonância magnética multinuclear. [2]. Sendo assim, esta é uma área de pesquisa atraente devido à aplicação de metais em terapias ou diagnósticos de diversos tipos de patógenos [3, 4].

Muitos metais possuem um papel importante nos sistemas dos organismos vivos, uma vez que são elementos essenciais em muitos processos biológicos para regular e estabilizar as funções celulares, ou seja, funções essenciais à vida [3,5]. A química e a biologia estão intimamente ligadas na compreensão de como as células adquirem, distribuem e controlam metais essenciais e não essenciais [5]. O estudo das células que controlam os níveis de metais é constituído por uma área na interface entre a química inorgânica e a biologia celular chamada de bioinorgânica [5].

Com a importância da Química Inorgânica Medicinal, em 1912, Paul Ehrlich identificou um dos primeiros fármacos inorgânicos, a Arsfenamina (**Figura 1.1**), a qual possui atividade antimicrobiana e eficácia contra a sífilis, além de suprimir infecções [6, 7]. Quando a doença tropical da *Leishmaniose* ficou conhecida no século XX e após o aparecimento desta nova interface na medicina, foram identificados também fármacos contendo o metal antimônio na atuação contra micróbios e parasitas [6].

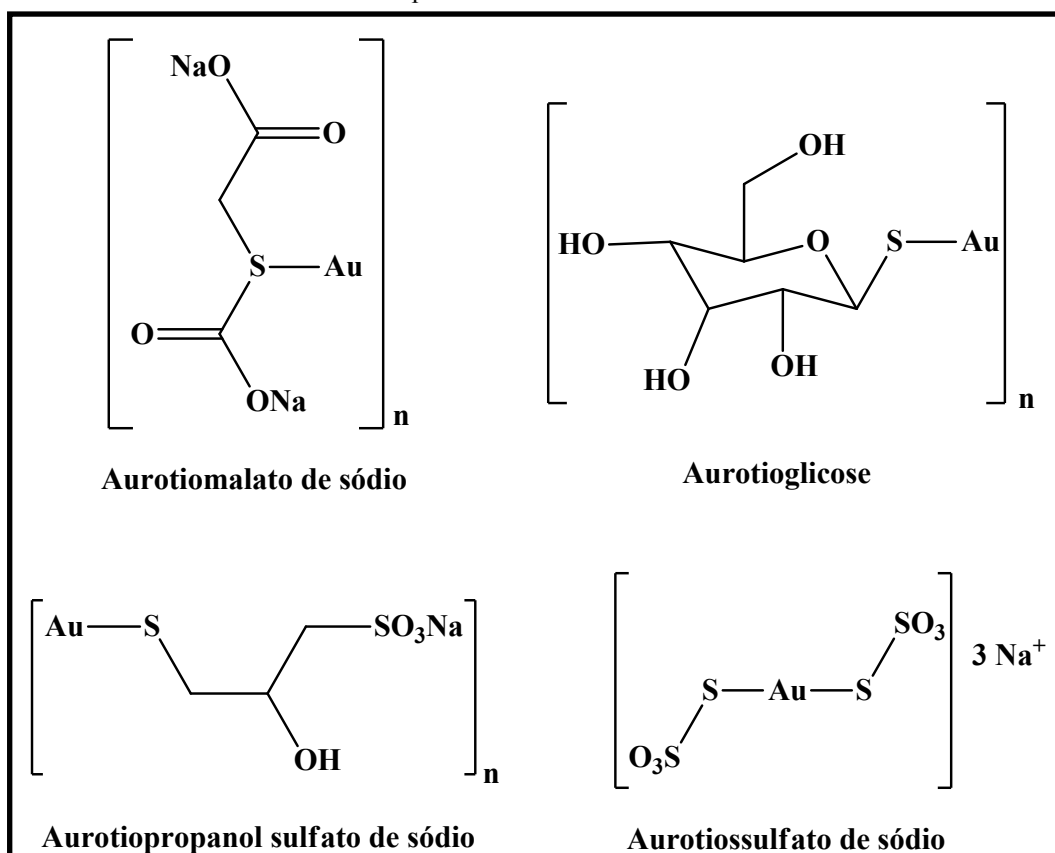
Figura 1.1 - Estrutura Molecular da Arsfenamina.



Fonte: [7].

Entre os anos de 1925 a 1935, os compostos de ouro tiveram um destaque no cenário medicinal. Essa época ficou conhecida como a “Década do Ouro” [6]. O potencial deste metal para o tratamento da artrite foi identificado por Forestier em 1930 e muitos tiosulfatos de ouro foram estimulados para a terapia desta doença [6]. Entre os compostos utilizados (**Figura 1.2**) na época estão: Aurotiomalato de sódio, Aurotioglicose, Aurotiopropanol sulfato de sódio e Aurotiosulfato de sódio [6].

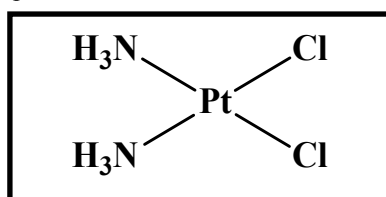
Figura 1.2 - Estruturas moleculares dos compostos de ouro.



Fonte: [6].

Em 1965, a Química Inorgânica Medicinal teve um novo impulso quando Barnett Rosenberg descobriu as propriedades antitumorais da cisplatina, *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (**Figura 1.3**) [5]. Um fato interessante é que a cisplatina é um composto totalmente inorgânico, sendo composto apenas por átomos de nitrogênio, hidrogênio, cloro e platina, ou seja, sem nenhum átomo de carbono. Sua vantagem clínica está na atividade anticancerígena em vários tipos de tumores [3]. Foi um marco histórico o qual gerou um grande interesse por complexos metálicos com propriedades farmacológicas [5].

**Figura 1.3** - Estrutura molecular da cisplatina.



Fonte: [8].

Assim, a Química Inorgânica Medicinal aliada à Química de Coordenação apresenta uma grande expectativa na busca de novos fármacos para superar os mais diversos tipos de problemas. Compostos metálicos que apresentem novos mecanismos de ação representam um campo bastante estimulante nesta área de pesquisa [9]. Atualmente, o uso de complexos metálicos já se mostra como uma das melhores opções para o tratamento e diagnóstico de várias outras doenças [3]. Dentre os compostos de coordenação descobertos para este campo de pesquisa que estão associados a outros tipos de propriedades farmacológicas, podem ser citados, por exemplo, compostos de vanádio para a doença de diabetes, compostos de cobalto e zinco para doenças virais e compostos de alumínio ligados à doença de Alzheimer [6]. Além destes compostos mencionados, as pesquisas nesta área têm apresentado o enfoque as mais diversas enfermidades, com a incorporação de vários metais [3]. Na **Tabela 1.1** são apresentados alguns metais, seus compostos e as principais aplicações biológicas com as quais estão relacionados.

**Tabela 1.1** - Principais aplicações biológicas de alguns compostos inorgânicos.

<b>Elemento</b>	<b>Composto</b>	<b>Aplicação</b>
<b>Agentes aprovados (principalmente nos EUA ou no mundo)</b>		
Li	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Depressão bipolar
Fe	[Fe(NO)(CN) <sub>5</sub> ] <sup>2-</sup>	vasodilatação
Ga	Ga(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Hipercalcemia de malignidade
As	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Agente anticancerígeno
Ag	AgNO <sub>3</sub>	Desinfetante
	Ag (sulfadiazina)	Antibacteriano
Sb	Sb <sup>III</sup> (tartarato)	Antiparasitário, Leishmaniose
Pt	<i>cis</i> -[Pt-(amina) <sub>2</sub> X <sub>2</sub> ]	Agente anticancerígeno
Au	Au(PEt <sub>3</sub> )(acetiltioglicose)	Reumatóide artrite
Bi	Bi (açúcar) polímeros	Antiúlcera; antiácido
Hg	Hg-compostos orgânicos	Antibacteriano Antifúngico
<b>Agentes em ensaios clínicos:</b>		
Pt	Espécies Polinucleares Pt <sup>IV</sup>	Agente anticancerígeno
Mn	Quelatos de Mn	Agente anticancerígeno
Ru	<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (Me <sub>2</sub> SO)(Im)]	Agente anticancerígeno
V	[VO(maltolato) <sub>2</sub> ]	Diabetes tipo II
Ln	Ln(CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Hiperfosfatemia

Fonte: [10].

Os compostos de coordenação com a prata, por exemplo, sugerem a criação de uma nova vertente, particularmente, na ação contra bactérias, até mesmo as multirresistentes. Complexos, sais e a prata metálica apresentam muitas aplicações, tais como, a purificação de água e tratamento de feridas, infecções e queimaduras [11]. A prata foi uma das poucas opções utilizadas na cura e prevenção de doenças até a descoberta dos antibióticos [12]. Assim, devido ao uso continuado e aos casos de resistência aos antibióticos, o nitrato de prata (AgNO<sub>3</sub>) voltou a ser utilizado para tratamento contra bactérias [13]. A exploração do poder antimicrobiano da prata é vantajosa, pois sua resistência bacteriana é muito rara e sua utilização pode ser uma das alternativas para a produção de fármacos antibacterianos mais potentes [12]. Dentre os mecanismos de ação reconhecidos destaca-se a interação da Ag<sup>+</sup> com enzimas presentes na superfície da parede celular, causando destruição das células bacterianas [12]. Assim, os

compostos de prata são agentes qualificados e promissores a vencerem também a resistência criada pelas bactérias, quando comparados aos antibióticos que se tornam ineficazes [12]. Além disso, a baixa toxicidade natural da prata em humanos torna-se um diferencial, uma vez que os medicamentos antitumorais já conhecidos apresentam toxicidade prolongada e a probabilidade de impotência frente à alguns tumores [12].

Um outro exemplo de metal interessante para a preparação de compostos de coordenação para uso medicinal é o cobre. Desde os arquivos medicinais mais antigos, ele já era utilizado tanto para esterilizar a água como para tratar uma ampla variedade de doenças, incluindo microbianas e infecções parasitárias [14]. Muitas proteínas necessitam de íons metálicos para atuarem como cofatores em suas funções biológicas [15]. Por isso, em 1928, ao ser demonstrado por experimento com ratos, este metal foi reconhecido por ser um elemento essencial e descobriu-se que a anemia é uma das decorrências da sua deficiência no corpo humano [16]. Sua função, estrutura e atividade em animais e humanos relaciona-se com o metabolismo de enzimas que catalisam reações fisiológicas importantes associadas à fosforilação oxidativa, inativação de radicais livres, biossíntese de colágeno e elastina, formação de melanina, coagulação sanguínea, metabolismo de ferro e síntese de catecolaminas [17]. A quantidade de cobre no corpo humano apresenta valores na faixa de 50 a 120 mg, sendo 80 mg a média considerada para um indivíduo adulto de 70 kg [18]. Concentra-se em grande parte nos tecidos: fígado, baço, cérebro, osso e músculo esquelético [18]. O fígado e o baço são considerados órgãos de reserva, cujas concentrações de cobre observadas têm sido inversamente proporcionais à idade [18]. Atualmente, estudos sugerem que haja um paralelo entre as funções biológicas do cobre e o seu uso medicinal antibacteriano, pois, ele pode combater infecções [14]. Além disso, os compostos de cobre têm criado um interesse considerável em ensaios contra os mais diversos tipos de carcinomas, tendo em vista que apresentam melhor eficiência quando comparados aos compostos de platina já conhecidos para o tratamento de tumores [19, 20].

Os metais cobre e prata pertencem ao grupo 11 da tabela periódica [21] e, quando encontrados no estado de oxidação 1+, apresentam configuração eletrônica  $d^{10}$ . Os complexos com estes íons ( $\text{Cu}^+$  e  $\text{Ag}^+$ ) são diamagnéticos e incolores e, geralmente, são observados com números de coordenação 2 ou 4, formando compostos lineares ou tetraédricos análogos [21]. Deste modo, uma comparação da atividade biológica entre complexos contendo estes íons metálicos se torna interessante.

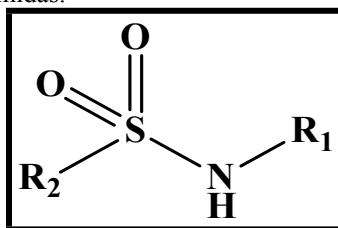
Com base nestes fatos, sabe-se que íons metálicos podem ser ativos por si só, além disso, se houver a complexação com ligantes biologicamente ativos, esta atividade pode ser potencializada ou alterada em relação às moléculas orgânicas livres, podendo possivelmente atuar contra patógenos resistentes. Duas classes interessantes para atuar como ligantes com atividade biológica reconhecida aos mais diversos tipos de patógenos são as sulfonamidas e as tiossemicarbazidas, sendo a química destas comentadas no próximo tópico.

## 1.2 LIGANTES DE INTERESSE

### 1.2.1 As sulfonamidas como agentes biológicos

As sulfonamidas (**Figura 1.4**), por definição, são ligantes caracterizados pela presença do grupo  $\text{SO}_2$  ligado a um átomo de nitrogênio, cujas variações dos grupos R produzem compostos com diferentes propriedades físico-químicas [22]. Estes ligantes são análogos estruturais do ácido *p*-aminobenzóico (PABA) e apresentam ação bacteriostática. Elas foram os primeiros antibióticos de origem sintética utilizados na medicina para combater infecções [23]. O espectro de atuação das sulfonamidas contra bactérias contribuiu na utilização desta classe de compostos em várias aplicações farmacológicas. Dentre as atividades exibidas por compostos contendo sulfonamidas, destacam-se: a antibacteriana, antitumoral, antiparasitária, antiviral e anticonvulsivante [22, 23].

**Figura 1.4** - Estrutura geral das sulfonamidas.



Fonte: [22].

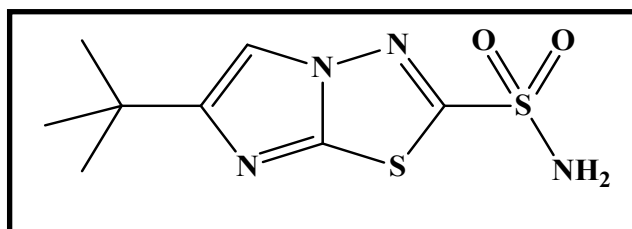
A atividade antimicrobiana está ligada à capacidade de inibição de uma gama de bactérias interferindo no processo de biossíntese do ácido tetrahydrofólico que é essencial para o crescimento das bactérias [24]. O caráter antiparasitário das sulfonamidas pode ser observado

no combate indireto de alguns parasitas afetando, por exemplo, o crescimento do *Trypanosoma africano* em ensaios *in vitro* e a divisão das células do parasita *Leishmania donovani* [22, 25].

Alguns fármacos contendo sulfonamidas têm sido utilizados para inibir a replicação de vírus como o HSV (Vírus da Herpes Simples) tipo 1 e 2, mostrando melhor atividade antiviral quando comparados a outros compostos [22, 26].

A atividade anticonvulsivante do imidazo[2,1-b]tiazoloessulfonamida, por exemplo, age na inibição da anidrase carbônica [22, 27]. Este composto (**Figura 1.5**) aumenta o fluxo de sangue no cérebro em animais sem elevar o nível de acidase metabólica [22, 27].

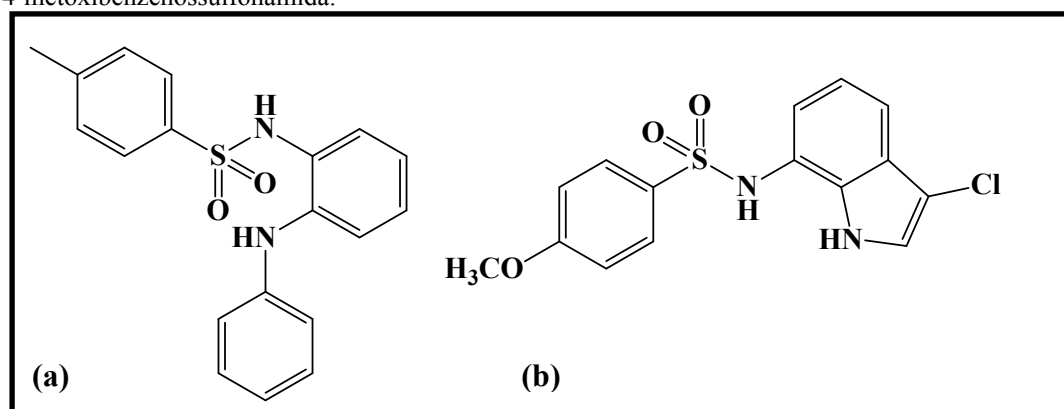
**Figura 1.5** - Estrutura da Imidazo[2,1-b]tiazoloessulfonamida.



Fonte: [27].

Na literatura são encontrados vários estudos relativos a fármacos com atividade antitumoral, dentre eles há estruturas de sulfonamidas seletivas na inibição do crescimento de células cancerígenas [22, 28]. A *N*-(2-anilino-4-metilfenil)-4-metilbenzenossulfonamida e a *N*-(3-cloro)-7-indoil-4-metóxi-benzenossulfonamida são alguns exemplos de compostos aplicados e estudados no tratamento de câncer (**Figura 1.6**) [22, 28, 29].

**Figura 1.6** - Estrutura da (a) *N*-(2-anilino-4-metilfenil)-4-metilbenzenossulfonamida e (b) estrutura da *N*-(3-cloro)-7-indoil-4-metóxi-benzenossulfonamida.



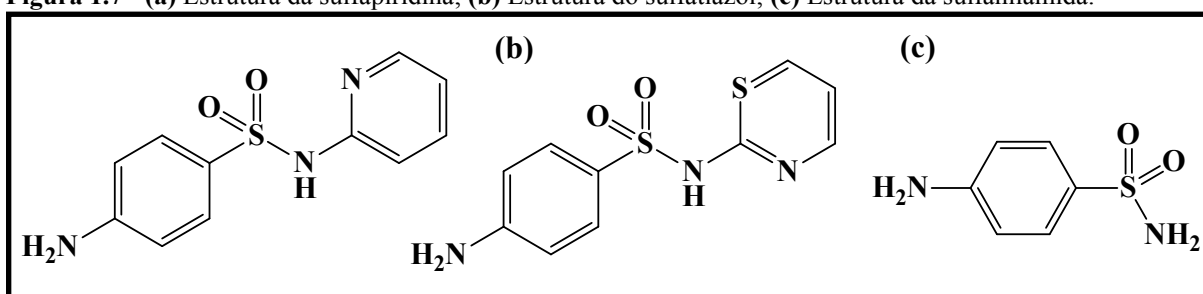
Fonte: [28].



### 1.2.1.1. Histórico das sulfonamidas

Em 1930, a sulfapiridina (**Figura 1.7a**) foi apresentada como primeiro fármaco de sucesso pertencente a classe das sulfonamidas, seguido pelo sulfatiazol (**Figura 1.7b**), utilizado no tratamento da pneumonia [22]. Posteriormente, em 1935, a descoberta da atividade antibacteriana da sulfanilamida (**Figura 1.7c**) e a síntese de novas sulfas impulsionaram o surgimento de outros compostos. Em meados de 1945 mais compostos derivados de sulfonamidas foram desenvolvidos por meio de processos químicos [22].

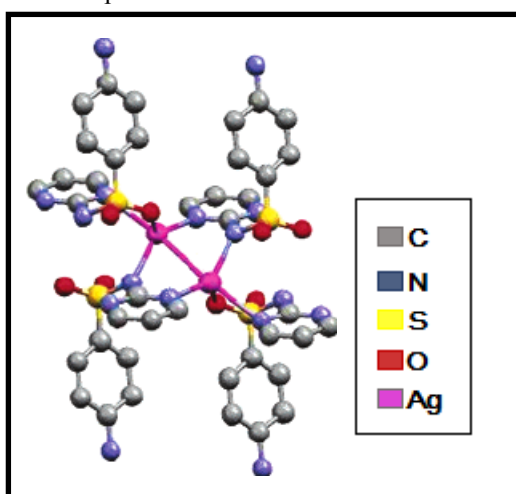
**Figura 1.7** - (a) Estrutura da sulfapiridina; (b) Estrutura do sulfatiazol; (c) Estrutura da sulfanilamida.



Fonte: [22].

Atualmente, o estudo de compostos inorgânicos que derivam deste grupo tem ganhado destaque devido a melhor atividade biológica destes produtos em comparação a molécula orgânica livre da sulfonamida [30]. Modificações nas propriedades farmacológicas e toxicológicas são observadas após a complexação desta classe a um centro metálico [31]. A sulfadiazina de prata (**Figura 1.8**), por exemplo, é um composto muito utilizado em medicamentos [30].

**Figura 1.8** - Estrutura da sulfadiazina de prata.



Fonte: [32].

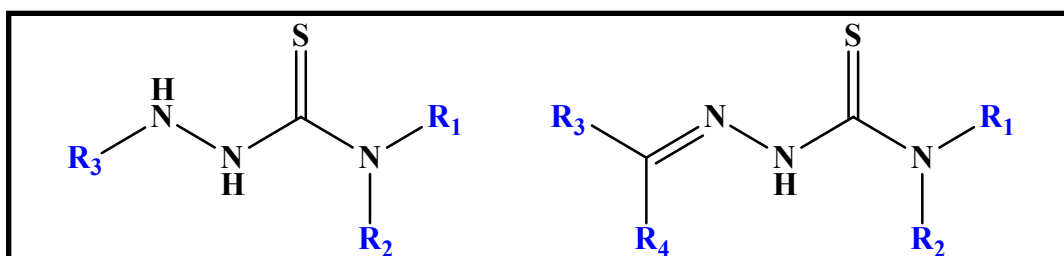
Sabe-se que a prata monovalente, responsável pela cicatrização das lesões, destrói células bacterianas em ferimentos [33, 34]. Esse fármaco apresenta uma combinação antibacteriana do íon prata e da sulfadiazina, o qual é muito eficaz para combater um dos principais causadores de infecções decorrentes de queimaduras, as *Pseudomonas aeruginosa*, e amplia o tratamento contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas [30].

### 1.2.2 As Tiossemicarbazidas/Tiossemicarbazonas como agentes biológicos

As tiossemicarbazidas (**Figura 1.9a**) e tiossemicarbazonas (**Figura 1.9b**), assim como a classe de sulfonamidas, têm atraído a atenção dos pesquisadores ao longo das duas últimas décadas, especialmente por exibirem atividades biológicas e aplicações farmacológicas [35]. Estas classes de ligantes possuem alta versatilidade estrutural, apresentando vários modos de coordenação, formando complexos estáveis com vários íons de metais de transição [36]. Além disso, após a complexação suas atividades biológicas geralmente são potencializadas [37].

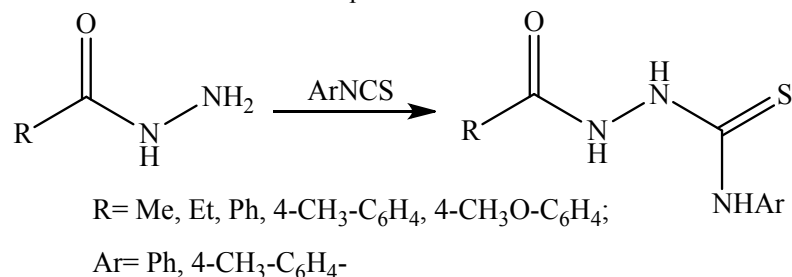
As estruturas gerais destas duas classes são semelhantes. A diferença entre elas está no grupo C=N presente nas tiossemicarbazonas, devido à reação de condensação para formação desta base de Schiff [38]. Já as tiossemicarbazidas, no local do grupo imina, possuem um grupo amino ligado ao R<sub>3</sub>. A síntese das tiossemicarbazidas pode ser feita de várias formas, sendo utilizadas aminas ou carbohidrazidas adicionadas em isotiocianatos ou dissulfeto de carbono [39]. O **Esquema 1.1** exemplifica a reação de formação de uma tiossemicarbazida a partir da carbohidrazida com um aril-isotiocianato [39].

**Figura 1.9** - (a) Estrutura geral das tiossemicarbazidas (esquerda) e (b) tiossemicarbazonas (direita). R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub>= H, alquila ou arila.



Fonte: [35].

**Esquema 1.1** - Síntese de uma tiossemicarbazida a partir de uma carbohidrazida.

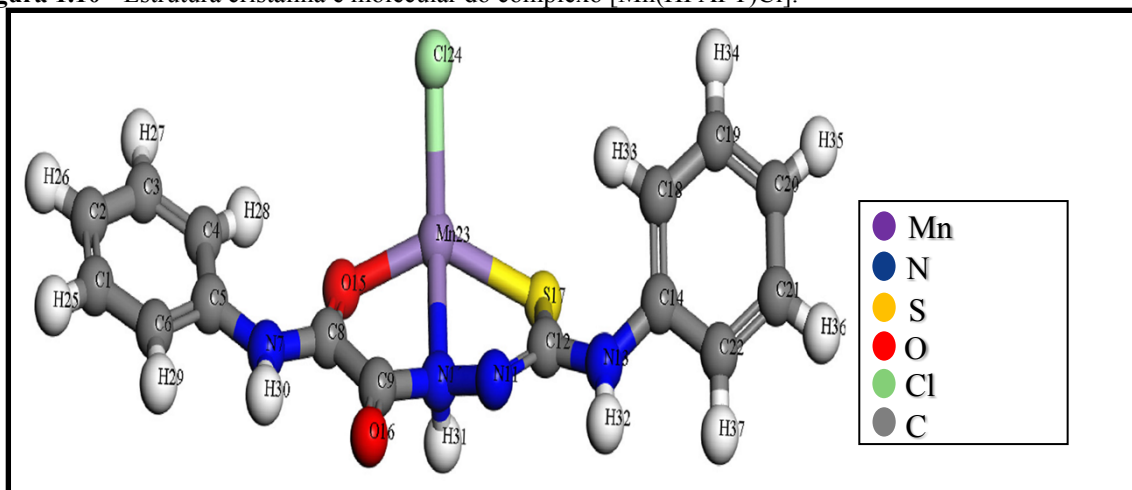


Fonte: [39].

Neste contexto, as classes das tiossemicarbazidas e tiossemicarbazonas são alvo de pesquisas em áreas biológicas e químicas, pois apresentam atividades medicinais importantes, tais como: antitumorais, anti-HIV, antifúngica, antibacteriana, antiparasitária, entre outras [40].

Um estudo recente envolvendo complexos de  $\text{Mn}^{\text{II}}$  derivados de tiossemicarbazidas mostrou uma atividade moderada contra bactérias. Dentre as expectativas dos compostos serem capazes de matar a bactéria *E. coli*, o ligante livre HPAPT e o complexo  $[\text{Mn}(\text{HPAPT})\text{Cl}]$  (**Figura 1.10**) mostraram uma atividade bacteriana de 48% em relação a 100% da ampicilina. Apesar do resultado, ainda é necessário um estudo dos mecanismos de ação e a avaliação biológica mais específicos destes complexos de  $\text{Mn}^{\text{II}}$  [41].

**Figura 1.10** - Estrutura cristalina e molecular do complexo  $[\text{Mn}(\text{HPAPT})\text{Cl}]$ .



Fonte: [41].

As tiossemicarbazidas são consideradas farmacóforos eficazes para o desenvolvimento de novos fármacos contra os tumores do câncer de pele e a *Mycobacterium tuberculosis* [42]. No entanto, ainda não existem muitos estudos envolvendo complexos metálicos de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  e  $\text{Ag}^{\text{I}}$

com esta classe de ligantes na inibição a esses dois tipos de doença. Portanto, devido à importância biológica dos metais cobre e prata, um estudo envolvendo a complexação de ligantes tiossemicarbazidas a estes metais pode ser interessante tanto do ponto de vista estrutural quanto biológico.

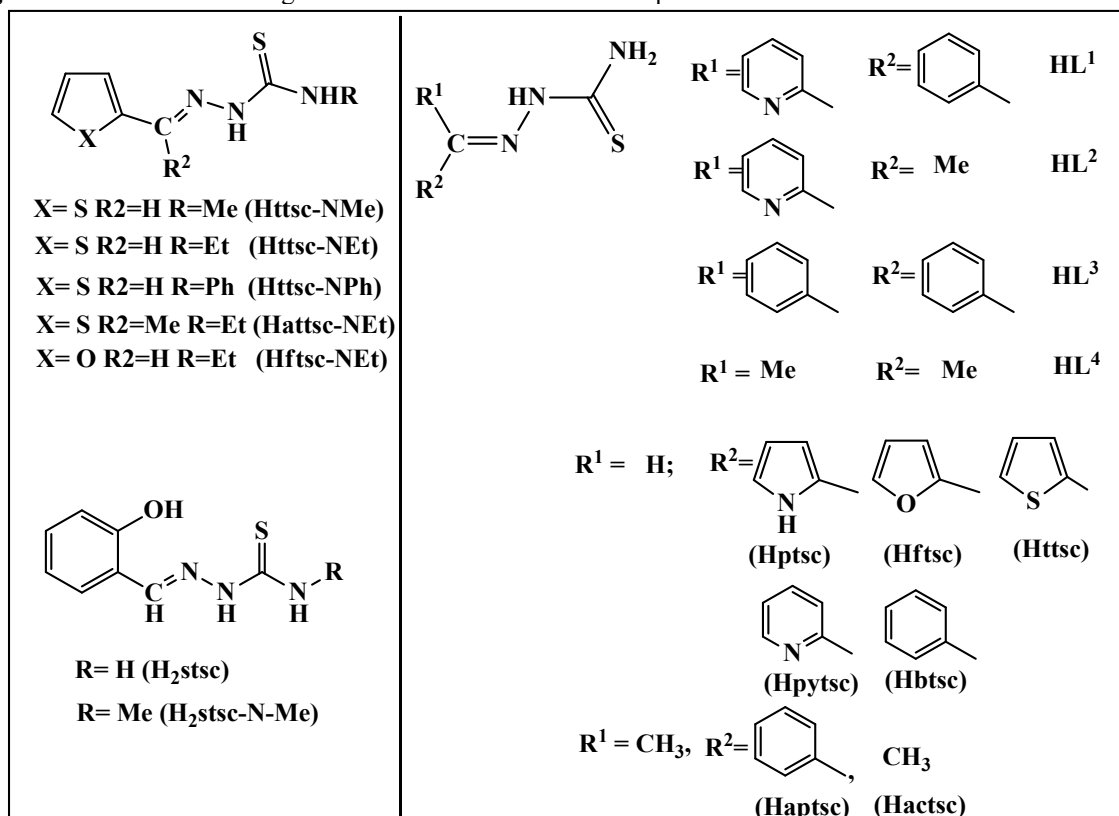
### 1.2.2.1 Complexos de cobre(I) e prata(I) com Tiossemicarbazidas/Tiossemicarbazonas

A revisão bibliográfica mostrou que há apenas sete relatos envolvendo derivados das tiossemicarbazidas e os metais cobre e prata no estado de oxidação 1+. Entretanto, nenhum estudo aborda a determinação da estrutura desta classe de ligantes coordenados à estes íons metálicos. Enquanto que com as tiossemicarbazonas, alguns complexos de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  e  $\text{Ag}^{\text{I}}$  foram descritos na literatura. No total, foram encontrados 25 trabalhos que abordam a coordenação de tiossemicarbazonas à  $\text{Ag}^{\text{I}}$ , enquanto que para o  $\text{Cu}^{\text{I}}$  foram encontrados 50 artigos. Estes trabalhos abordam a síntese, caracterização e a determinação das estruturas destes compostos.

Devido a esta classe possuir vários átomos doadores, seus derivados são propícios a formar complexos mono-, di- ou polinucleares. De fato, nenhum complexo de prata monomérico contendo apenas ligantes tiossemicarbazonas, sem a presença de fosfinas, foi encontrado. Todos são dímeros ou clusters polinucleares [35-37, 43-61]. Os clusters são especialmente interessantes devido a formação de sistemas supramoleculares e para aplicações biológicas como: no transporte de fármacos em sistema biológico, sensores como sondas para detectar traços de metais bem como no uso direto como fármacos/pró-fármacos [36, 44]. Esta química é dominada especialmente pelos grupos de pesquisa de Lobana e Castiñeiras, os quais têm demonstrado a diversidade estrutural e as diversas propriedades que complexos de  $\text{Ag}^{\text{I}}$  e  $\text{Cu}^{\text{I}}$  com tiossemicarbazonas podem apresentar [36, 43-47].

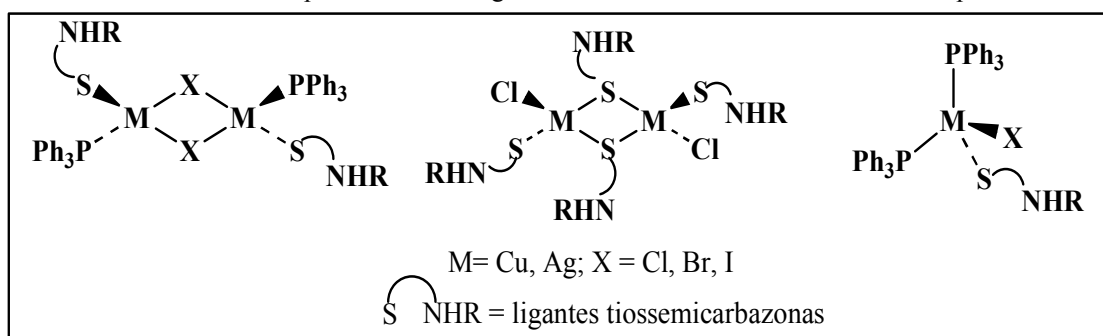
Os ligantes tiossemicarbazonas obtidos por Lobana e colaboradores podem ser observados na **Figura 1.11**. A coordenação destas moléculas aos centros metálicos de interesse,  $\text{Cu}^{\text{I}}$  e  $\text{Ag}^{\text{I}}$ , levou à formação de complexos tetraédricos monoméricos e diméricos [36, 43-47]. Para a estabilização dos complexos, foram utilizados ligantes fosfanos e haletos como ligantes ancilares. Os tipos de complexos formados podem ser observados na **Figura 1.12**.

Figura 1.11 - Estrutura dos ligantes tiossemicarbazonas obtidos por Lobana.



Fonte: [36, 43-47].

Figura 1.12 - Estrutura dos complexos de Cu<sup>I</sup> e Ag<sup>I</sup> derivados de tiossemicarbazonas obtidos por Lobana.



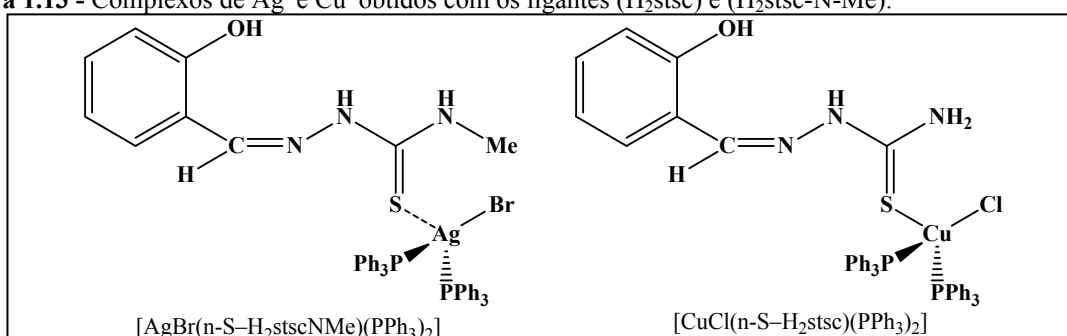
Fonte: [36, 43-47].

Lobana e seus colaboradores utilizaram em um dos trabalhos, dois tipos de ligantes tiossemicarbazonas H<sub>2</sub>stsc e H<sub>2</sub>stsc-N-Me em combinação com ligantes trifenilfosfanos na síntese dos complexos de Cu<sup>I</sup> e Ag<sup>I</sup> (Figura 1.13) [44]. Os compostos de prata e cobre coordenados aos ligantes tiossemicarbazonas podem apresentar propriedades farmacológicas como: anticâncer, antibacterianos, antifúngicos, entre outras [36].

Em outro estudo, ligantes tiossemicarbazidas (L1, L2 e L3) e ligantes fosfínicos (P1-P5) foram utilizados na obtenção de complexos de Ag<sup>I</sup> diméricos e monoméricos, de várias formas (Figura 1.14) [48]. Nesta pesquisa também foi investigada a atividade antibacteriana *in*

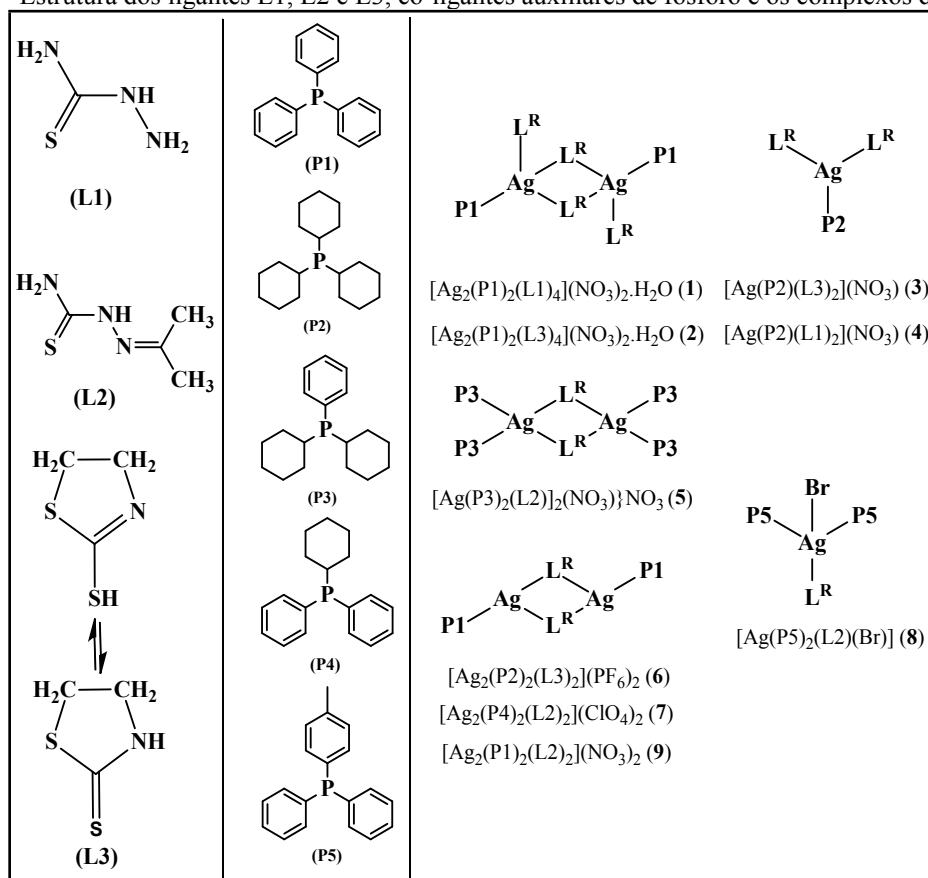
*in vitro* destes complexos na inibição do crescimento da bactéria *Mycobacterium tuberculosis* [48] e o complexo **6** apresentou uma concentração inibitória mínima de  $7,80 \mu\text{g mL}^{-1}$  demonstrando ser tão eficiente quanto a sulfadiazina de prata(I) comercial [48]. Mesmo não sendo tão potentes quanto a Isoniazida, todos os complexos, exceto o **2**, apresentaram boa atividade antibacteriana, sendo eficientes quando comparados aos medicamentos de segunda linha para o tratamento da tuberculose [48].

Figura 1.13 - Complexos de  $\text{Ag}^I$  e  $\text{Cu}^I$  obtidos com os ligantes  $(\text{H}_2\text{stsc})$  e  $(\text{H}_2\text{stsc-N-Me})$ .



Fonte: [44].

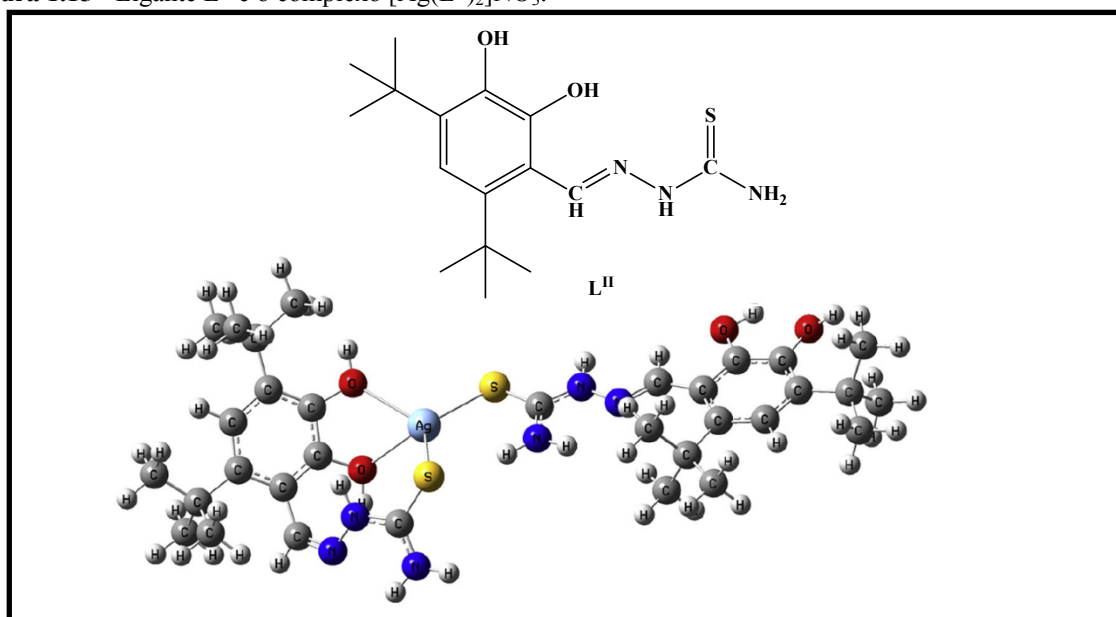
Figura 1.14 - Estrutura dos ligantes L1, L2 e L3, co-ligantes auxiliares de fósforo e os complexos de  $\text{Ag}^I$ .



Fonte: [48].

Loginova *et. al* (2015) propuseram a formação de um complexo de prata(I)  $[Ag(L^{II})_2]NO_3$  (**Figura 1.15**) com o ligante tiossemicarbazona  $L^{II}$  (**Figura 1.15**) numa proporção estequiométrica de 1:2 (metal:ligante) [62]. A estrutura molecular otimizada do complexo foi obtida por cálculos de DFT. O ligante livre e seu complexo de prata foram avaliados contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas [62]. O complexo de prata apresentou melhor atividade antibacteriana do que o ligante livre devido, provavelmente, a lipofilicidade mais elevada do complexo [62]. O valor da concentração inibitória mínima para o composto de prata(I) ( $0,003 \mu\text{mol mL}^{-1}$ ) é menor do que o do fármaco de primeira linha contra a tuberculose ( $0,07 \mu\text{mol mL}^{-1}$ ), a isoniazida [62]. Esta pode ser uma descoberta interessante, mostrando que complexos de prata com esta classe de ligantes podem ser úteis no combate da bactéria *Mycobacterium tuberculosis* [62].

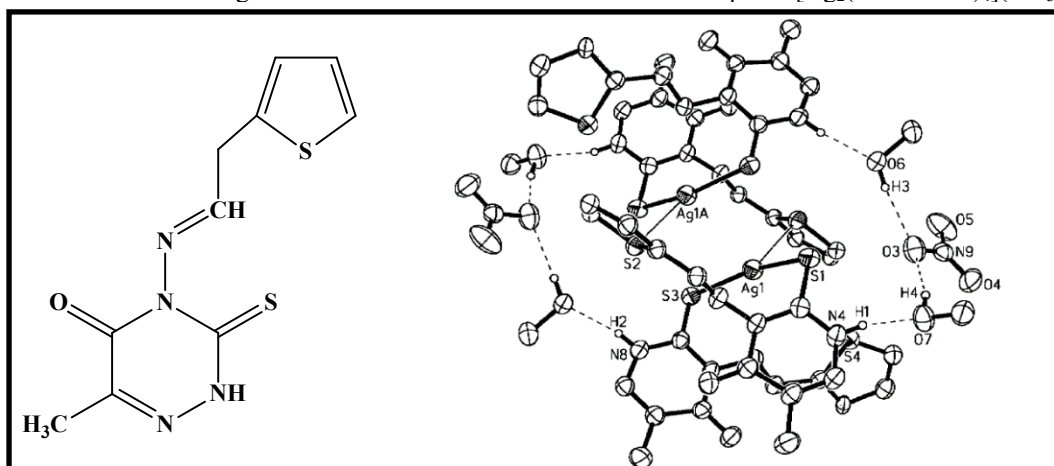
**Figura 1.15** - Ligante  $L^{II}$  e o complexo  $[Ag(L^{II})_2]NO_3$ .



Fonte: [62].

Um trabalho diferenciado do ponto de vista estrutural foi realizado na complexação do ligante tiossemicarbazona TAMTTO (**Figura 1.16**) à prata(I), o qual levou à formação do complexo dimérico  $[Ag_2(TAMMTO)_4](NO_3)_2$  (**Figura 1.16**) onde o centro metálico apresenta uma geometria linear distorcida [50]. Os raios covalentes indicaram uma coordenação do tipo  $2 + 1$ , a qual pode ser verificada pelo ângulo de ligação entre os dois átomos de enxofre do ligante e a prata ( $S3-A-S1 = 159,88^\circ$ ) [50]. Deste modo, este se caracterizou como o primeiro complexo de prata dimérico com geometria linear derivado de uma tiossemicarbazona.

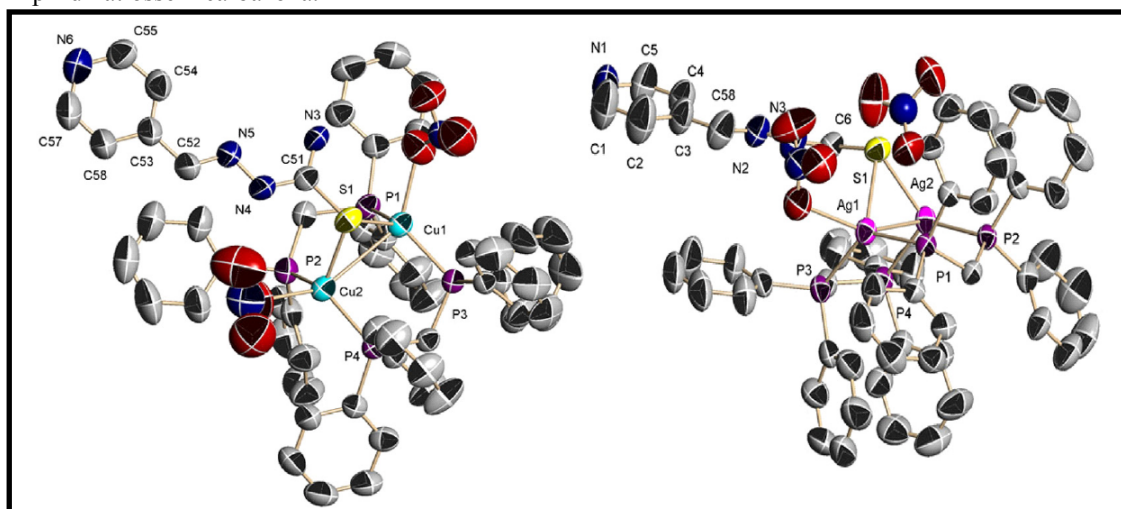
**Figura 1.16** - Estrutura do ligante TAMTTO e estrutura molecular do complexo  $[Ag_2(TAMMTO)_4](NO_3)_2$ .



Fonte: [50].

Em um estudo recente foi utilizada uma tiossemicarbazona derivada da piridina-4-carboxaldeído e a dppm (bis-difenilfosfina) como coligante para complexação aos íons metálicos de cobre(I) e prata(I) [51]. Complexos dinucleares com o átomo de enxofre da tiossemicarbazona fazendo ponte entre dois centros metálicos foram obtidos (**Figura 1.17**). Além do aspecto estrutural, estudos por óptica não-linear demonstraram que os complexos apresentam propriedades fotofísicas interessantes como a hiperpolarizabilidade [51].

**Figura 1.17** - Estruturas cristalinas complexos dinucleares de  $Cu^I$  e  $Ag^I$  derivados da formilpiridinatiossemicarbazona.

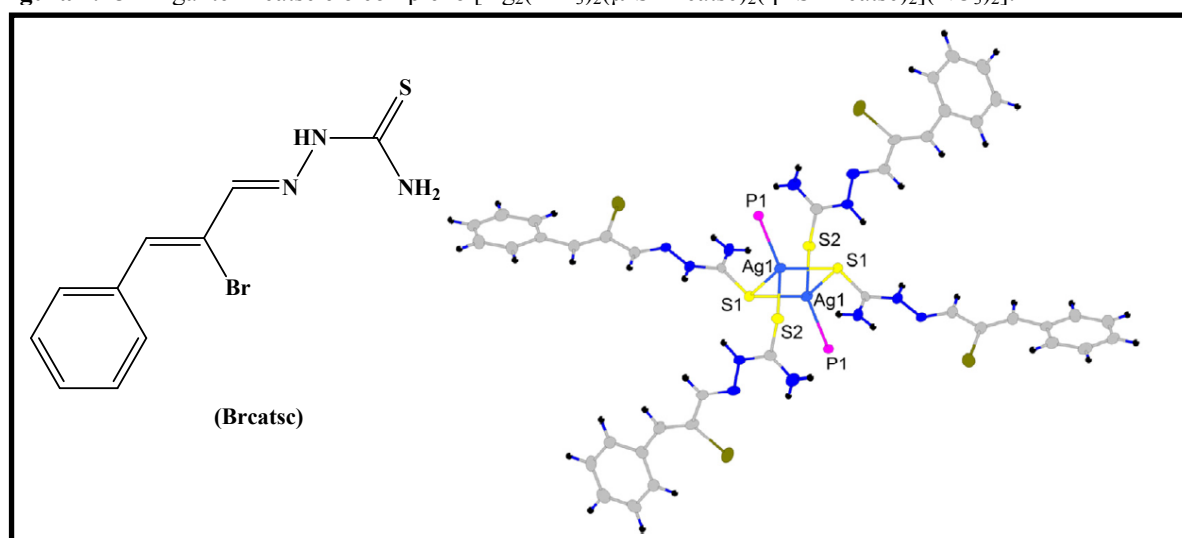


Fonte: [51].



Shahsavani e colaboradores apresentaram o estudo do complexo dinuclear  $[\text{Ag}_2(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-S-Brcatse})_2(\eta^1\text{-S-Brcatse})_2](\text{NO}_3)_2$  (**Figura 1.18**), no qual átomos de enxofre de dois ligantes tiossemicarbazonas ‘Brcatse’ (**Figura 1.18**) fazem ponte com dois átomos de prata [52]. Além da síntese e caracterização, esse complexo de prata também foi avaliado no combate de bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*) e bactérias Gram-negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*) [52]. Os resultados dessa pesquisa indicaram que o complexo apresentou maior atividade contra bactérias gram-positivas, possuindo melhor inibição ( $< 10 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) para a bactéria *Staphylococcus aureus* [52].

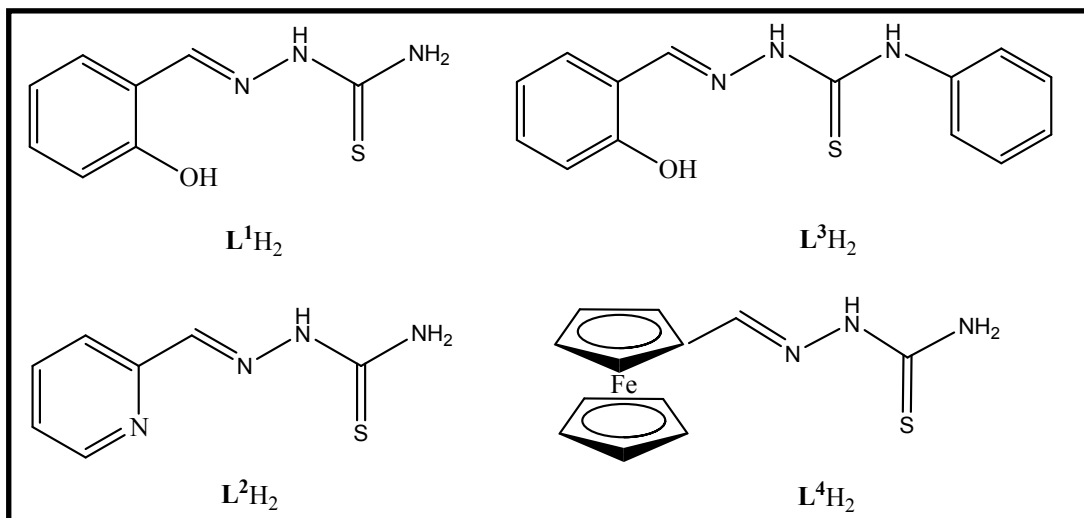
**Figura 1.18** - Ligante Brcatse e o complexo  $[\text{Ag}_2(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-S-Brcatse})_2(\eta^1\text{-S-Brcatse})_2](\text{NO}_3)_2$ .



Fonte: [52].

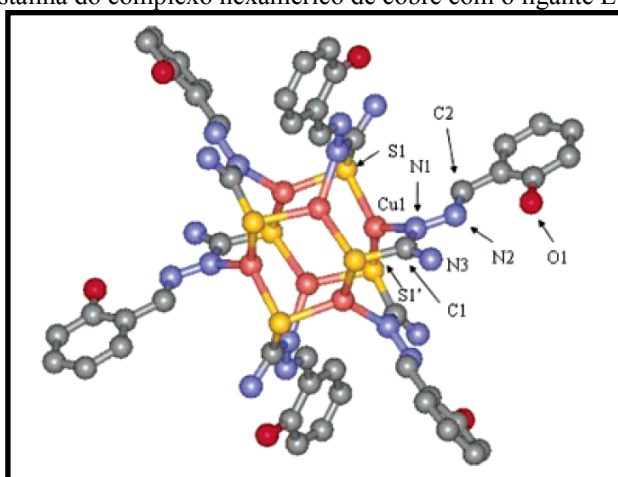
Como mencionado anteriormente, reações entre tiossemicarbazonas com  $\text{Cu}^{\text{I}}$  e  $\text{Ag}^{\text{I}}$  possuem uma tendência a formar complexos polinucleares. Um exemplo deste fato foi relatado por Ashfield e colaboradores (2004) ao propor a síntese de complexos  $\text{Cu}^{\text{I}}$  com quatro ligantes tiossemicarbazonas diferentes (**Figura 1.19**) [35]. Nesse trabalho foi obtido o primeiro complexo hexamérico de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  com uma tiossemicarbazona (**Figura 1.20**). Cada centro de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  está ligado a um átomo de nitrogênio (N1) e a dois átomos de enxofre de dois ligantes  $\text{L}^{\text{I}}\text{H}_2$ , os quais fazem a ponte entre os centros metálicos. Deste modo, seis íons  $\text{Cu}^{\text{I}}$  e seis ligantes tiossemicarbazonas formam uma cavidade central do tipo  $\text{Cu}_6\text{S}_6$  [35]. Em contraste com os outros complexos, a reação do ligante  $\text{L}^{\text{I}}\text{H}_2$  com o precursor  $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$  deu origem a uma estrutura tetramérica (**Figura 1.21**) [35].

**Figura 1.19** - Ligantes tiossemicarbazonas obtidos por Ashfield e seus colaboradores.



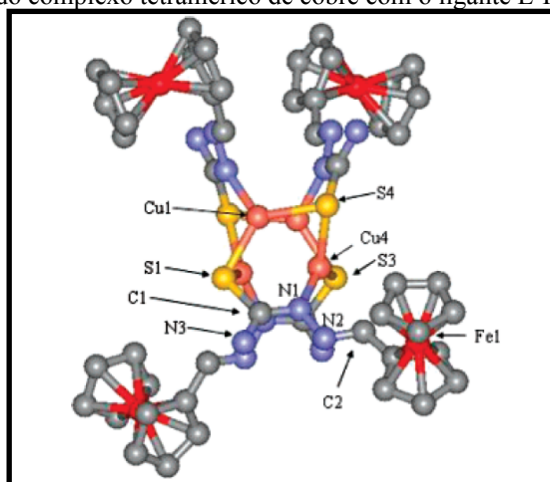
Fonte: [35].

**Figura 1.20** - Estrutura cristalina do complexo hexamérico de cobre com o ligante  $L^1H_2$ .



Fonte: [35].

**Figura 1.21** - Representação do complexo tetramérico de cobre com o ligante  $L^4H_2$ .



Fonte: [35]

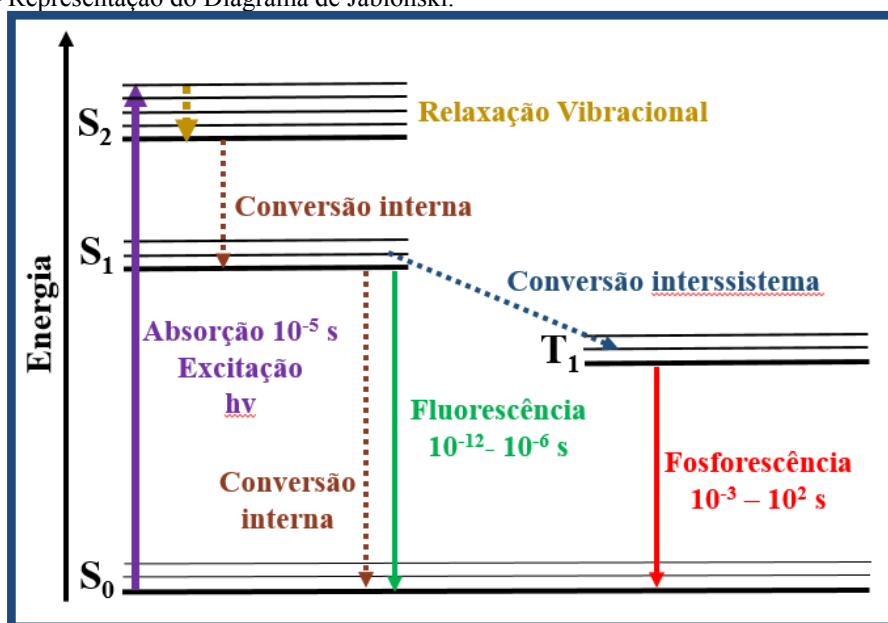
Os mesmos ligantes ainda foram usados na preparação de complexos de  $\text{Ag}^{\text{I}}$ , formando complexos hexaméricos do tipo  $[\text{Ag}_6(\text{L})_6]$  análogos aos de cobre [35]. A partir deste trabalho, novos complexos de prata polinucleares foram preparados [54-58]. Um dos principais motivos de interesse em complexos poliméricos com configuração eletrônica  $d^{10}$  são as propriedades luminescentes atraentes apresentadas por estes [53, 56]. Sendo assim, além do interesse biológico, complexos de  $\text{Ag}^{\text{I}}$  e  $\text{Cu}^{\text{I}}$  com tiossemicarbazonas apresentam propriedades luminescentes interessantes.

### 1.3 LUMINESCÊNCIA DE COMPLEXOS DE COBRE(I) E PRATA(I)

Fenômenos fotofísicos ou fotoquímicos são observados quando há interação entre a luz e a matéria. Ao receber a energia necessária, os elétrons de um átomo ou molécula passam para um estado excitado no qual podem ocorrer diversos processos dependendo da natureza eletrônica [63]. Os complexos metálicos do bloco  $d$  absorvem a luz devido a transições eletrônicas. Podem ser observadas as seguintes transições eletrônicas: (i) entre os orbitais  $d$ , conhecidas como transições do tipo  $d-d$ ; (ii) entre os orbitais do ligante, chamadas de intraligantes; (iii) transições de transferência de carga dos orbitais do metal para os orbitais do ligante (TCML) e (iv) transições de transferência de carga dos orbitais do ligante para os orbitais do metal (TCLM) [64].

Em alguns casos, os compostos ao absorverem a luz, sofrem a luminescência, sendo formalmente dividida em fluorescência ou fosforescência, dependendo da natureza do estado excitado [65]. De acordo com o diagrama de Jablonski (**Figura 1.22**), após a absorção, os elétrons da molécula passam para um estado excitado de maior energia chamado de  $S_2$  [65]. Neste estado, a molécula é desativada por relaxamento vibracional e atinge o estado excitado de menor energia chamado de  $S_1$  [65]. Esse processo é chamado de conversão interna. Caso os elétrons mantenham a orientação original do spin no estado excitado  $S_1$ , a molécula retorna ao estado fundamental através do fenômeno de fluorescência [65]. Mas, se houver uma mudança da orientação do spin, ocorrerá o processo de conversão intersistema que passa os elétrons da molécula para um estado tripleto e ao retornar ao estado fundamental ocorrerá o fenômeno da fosforescência [65]. De acordo com estes processos, observa-se também no diagrama, que o tempo de vida do estado excitado no fenômeno da fluorescência é menor em comparação ao da fosforescência [65].

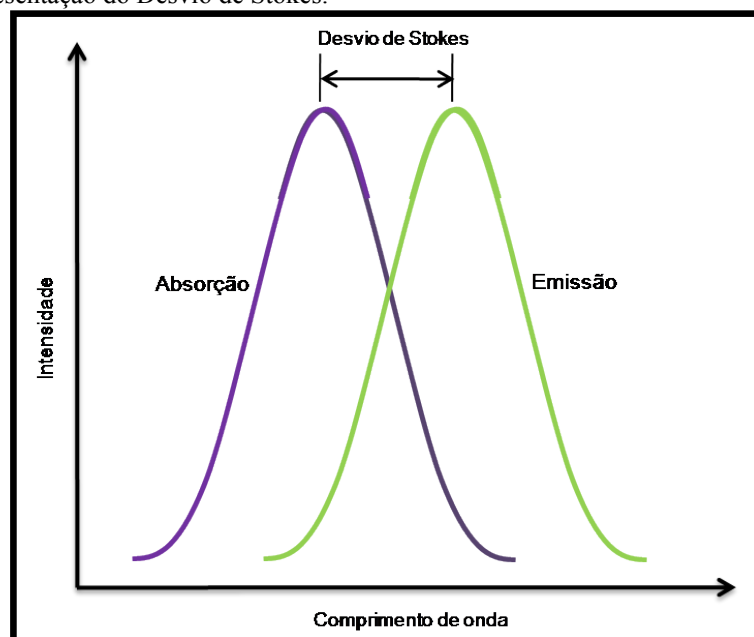
Figura 1.22 – Representação do Diagrama de Jablonski.



Fonte: [64].

A energia de emissão, seja ela fluorescente ou fosforescente, é menor do que a energia de absorção [63]. Com tal característica, a distância entre as posições espectrais de absorção e emissão resultantes da mesma transição eletrônica é chamado de Desvio de Stokes (Figura 1.23) e pode ser calculada pela diferença entre o máximo da banda de emissão pelo máximo da banda de absorção [63].

Figura 1.23 – Representação do Desvio de Stokes.

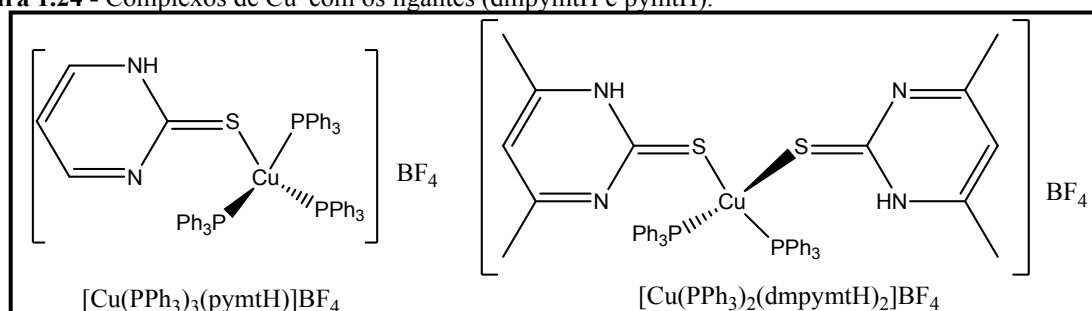


Fonte: [66].

Diante deste contexto, um dos fatores principais relacionados com propriedades luminescentes está na natureza da ligação metal-ligante [53]. Portanto, durante as últimas décadas, os ligantes tiossemicarbazonas têm atraído muito o interesse dos pesquisadores pela sua capacidade de se ligar ao centro metálico via átomo de enxofre [67]. A energia de emissão que ocorre nesses compostos está relacionada com a força de ligação entre M-S atribuída à transições do tipo TCML (transferência de carga do metal para o ligante) com base em dados teóricos e experimentais [67]. Há vários relatos sobre complexos de  $\text{Cu}^I$  quanto às suas propriedades fotofísicas. Já para os complexos de  $\text{Ag}^I$ , poucas publicações são encontradas, em função de sua sensibilidade à luz, ocorrendo muitas vezes uma fotodecomposição [53]. Complexos halogenados de  $\text{Cu}^I$  e  $\text{Ag}^I$  com tiossemicarbazonas e ligantes ancilares como a fosfina estão sendo estudados por suas propriedades luminescentes, sendo que na maioria dos casos são encontrados compostos tetraédricos e em modo de coordenação monodentado do átomo de enxofre ao centro metálico [67].

Recentemente a síntese de sete complexos (quatro complexos de cobre e três complexos de prata) com dois ligantes do tipo pirimidina tiona (dmpymtH e pymtH) combinados com ligantes trifenilfosfanos foi descrita [67]. De acordo com os espectros de absorção eletrônica, os complexos revelaram uma forte banda na região do ultravioleta. Para os complexos de cobre (**Figura 1.24**), por exemplo, foi observada uma elevada intensidade na banda de absorção atribuída a transições intraligantes ( $\pi \rightarrow \pi^*$ ) e uma banda com baixa absorção atribuída a transferência de carga. Estas bandas de absorção são encontradas em torno de 200 a 350 nm [67]. Já a banda de emissão destes complexos foi detectada em 480 nm, através da excitação em 300 nm [67]. Para estes complexos, é possível observar a retrodoação entre o metal e o ligante fosfínico, em que a fosfina doa densidade eletrônica através da ligação  $\sigma$  e recebe através da ligação  $\pi$ . Além disso, é observado que as transições de transferência de carga destes complexos ocorrem do centro metálico para os orbitais do ligante tiona [67].

**Figura 1.24** - Complexos de  $\text{Cu}^I$  com os ligantes (dmpymtH e pymtH).

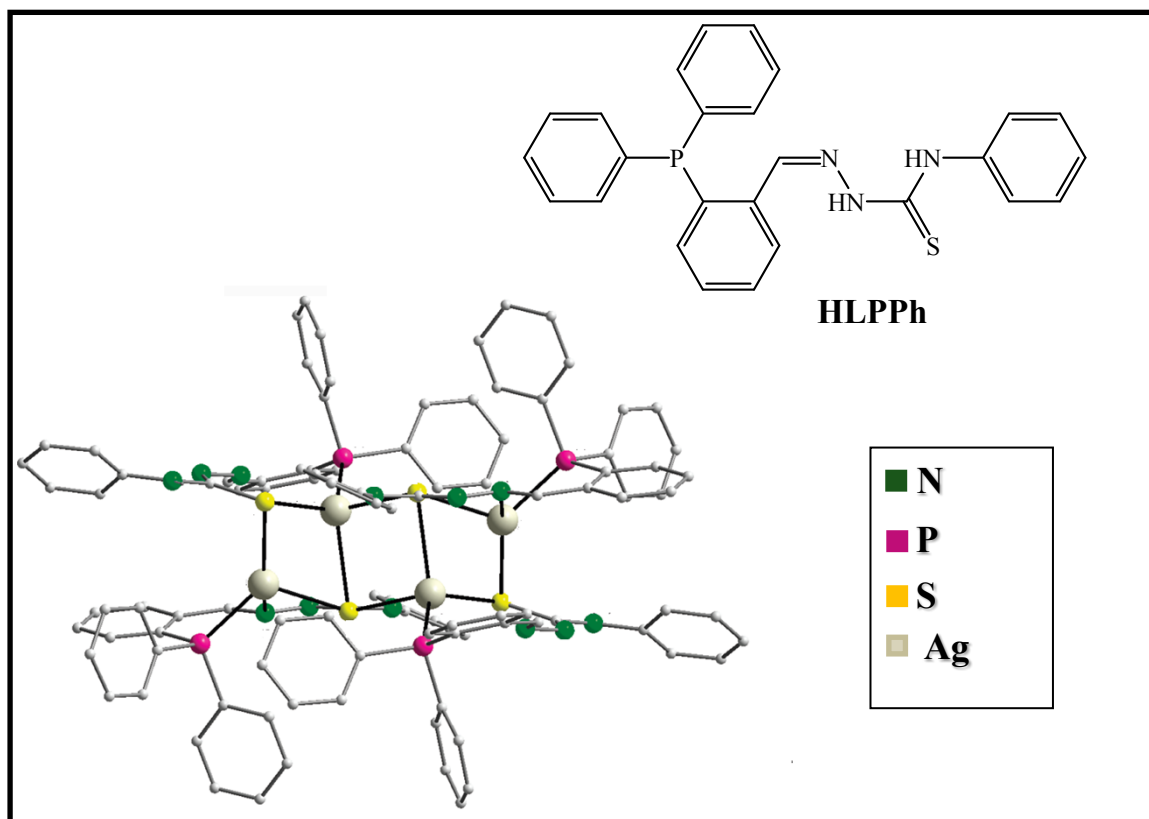


Fonte: [67].

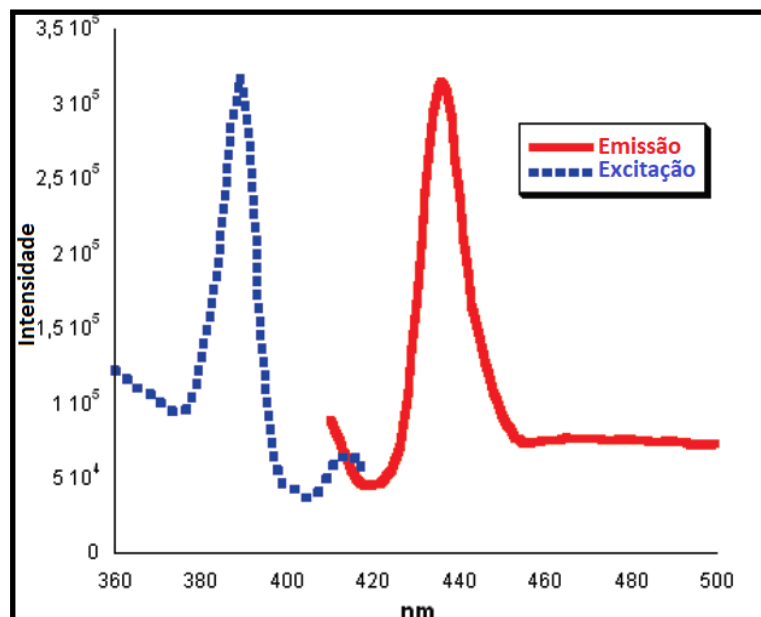
Outra observação importante desse estudo também se refere ao deslocamento maior para a região do azul de um ligante para o outro, devido ao efeito indutivo imposto pelo grupo metil do anel aromático do ligante dmpymtH [67]. Isso mostra que a pequena diferença de um ligante para o outro muda o estado excitado dos complexos.

Em um estudo recente foi utilizado o ligante HLPPh (**Figura 1.25**) para a formação de um complexo tetranuclear de prata(I)  $[Ag_4(LPPH)_4]$  (**Figura 1.25**) [57]. O ligante livre e o complexo apresentaram luminescência à temperatura ambiente e máximos de emissão em 472 nm e 436 nm após excitação em 328 nm e 390 nm, respectivamente. A partir destes dados, a pesquisa pôde chegar a algumas conclusões, como o desvio de Stokes do complexo (**Figura 1.26**) que apresenta uma diferença de 46 nm entre absorção e emissão. E também foi concluído que, em comparação com o ligante, a emissão do complexo é deslocada, provavelmente devido à rigidez conformacional e a conjugação de carga após a coordenação. Apesar dessas análises, ainda não há uma determinação clara da origem de emissão deste complexo [57].

**Figura 1.25** - Estrutura do ligante HLPPh e estrutura do complexo  $[Ag_4(LPPH)_4]$ .



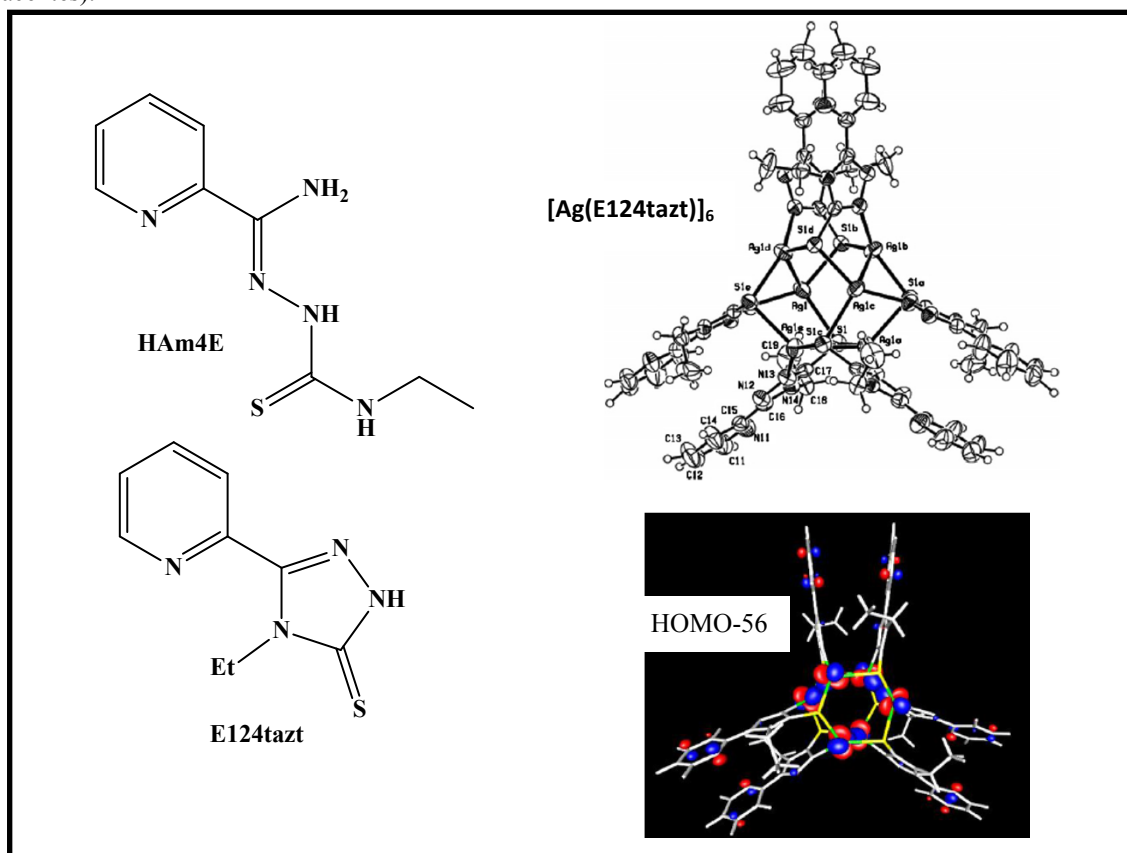
Fonte: [57].

**Figura 1.26** - Desvio de Stokes do complexo  $[Ag_4(LPPh)_4]$ .

Fonte: [57].

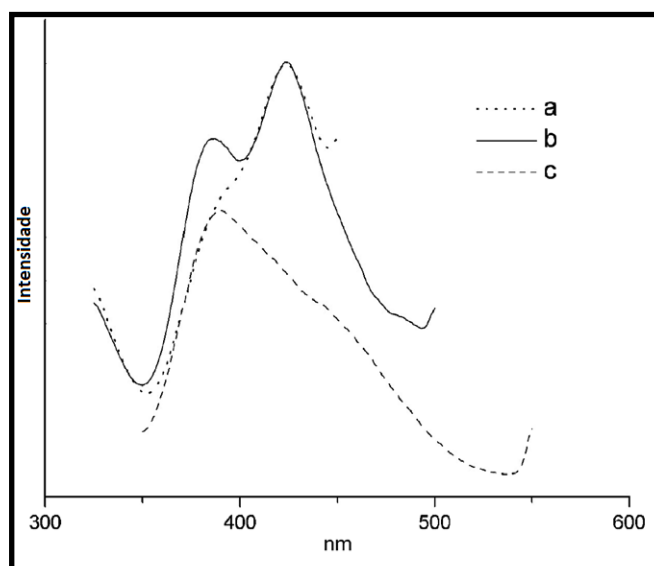
Em um trabalho de 2006 [56], Castiñeiras verificou que na presença de íons  $Ag^I$ , o ligante HAm4E sofre ciclização para formar o complexo hexanuclear  $[Ag(E124tazt)]_6$ , onde  $E124tazt = 4$ -etil-5-piridin-2-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-tiona (**Figura 1.27**). O comportamento luminescente dos compostos foi estudado. O ligante  $E124tazt$  não apresentou luminescência, enquanto que o complexo apresentou emissão à temperatura ambiente, o que é observado em poucos relatos de luminescência ligada à prata [56]. Foram obtidos espectros de emissão para o complexo quando excitado nos comprimentos de 250, 275 e 350 nm (**Figura 1.28**). Com a excitação em 275 nm, foi observada uma emissão com dois componentes em 388 e 410 nm. Esta emissão pode ser explicada provavelmente pela presença de diferentes relaxações [56]. Além das propriedades luminescentes, cálculos por DFT foram realizados para se estudar a natureza de interação Ag-Ag, revelando que alguns orbitais moleculares com contribuição do centro metálico mostram claramente a participação de orbitais  $d$  do íon metálico para a formação de ligações  $\sigma$  [56].

**Figura 1.27** - Estrutura do ligante HAM4E e E124tazt (forma ciclizada), estrutura do complexo hexanuclear  $[Ag(E124tazt)]_6$  e do orbital molecular HOMO-56 (mostrando interações entre orbitais  $d_{x^2-y^2}-d_{x^2-y^2}$  de íons de prata adjacentes).



Fonte: [56].

**Figura 1.28** - Espectros de emissão para o complexo quando excitado nos comprimentos de (a) 250 nm, (b) 275nm e (c) 350 nm.

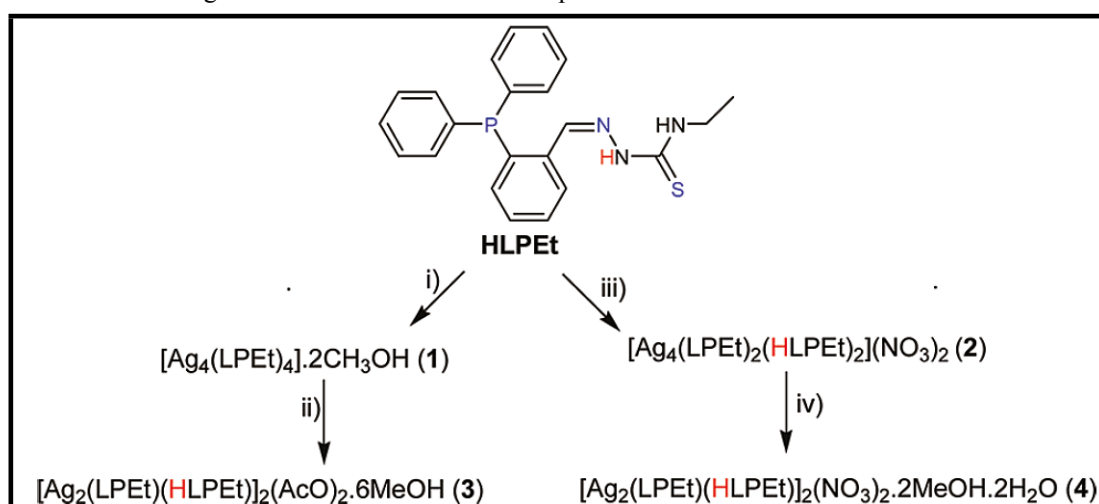


Fonte: [56].

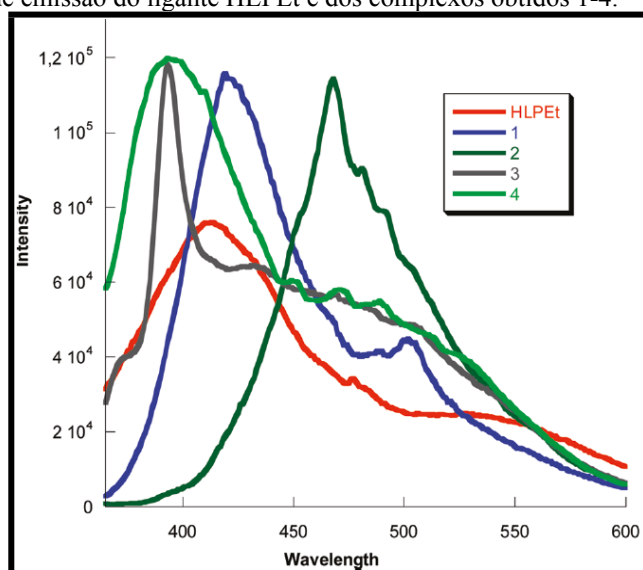


Em um trabalho de 2009, Castiñeiras apresentou complexos tetranucleares de prata(I) com o ligante tiossemicarbazona HLPet, onde quatro moléculas do ligante, duas neutras e duas aniônicas, são coordenadas a quatro átomos de prata em modo bidentado [58]. O ligante HLPet e os complexos obtidos **1-4** (**Figura 1.29**) exibiram luminescência à temperatura ambiente (**Figura 1.30**). O ligante foi excitado à 325 nm e exibiu uma banda larga em 420 nm e um ombro em 540 nm. Quando coordenado, a intensidade das emissões aumenta e as bandas são deslocadas, provavelmente pela rigidez conformacional e pela conjugação de carga quando complexado [58]. Os complexos **1** e **2** foram excitados à 350 nm, onde o complexo **1** apresentou duas bandas de emissão em 425 e 508 nm, e o complexo **2** emitiu apenas uma única banda na região do azul em 470 nm. A natureza dessas diferentes emissões nos complexos é influenciada pela carga dos mesmos. Já os complexos **3** e **4** foram excitados em 360 nm, apresentando bandas semelhantes na região do violeta, em 390 nm, sendo uma banda mais larga para o complexo **4** [58]. A existência de banda múltipla para os complexos **3** e **4** sugere a presença de diferentes relaxações. A natureza dos contra-íons como, por exemplo, o acetato para o complexo **2** e o nitrato para o complexo **4**, também pode interferir no comprimento de onda das bandas de emissão para estes compostos. Além destas análises, esta pesquisa também deixou claro que a natureza da luminescência de clusters em que o metal tem uma configuração eletrônica  $d^{10}$  depende muito das características do metal [58].

**Figura 1.29** - Estrutura do ligante HLPet e fórmulas dos complexos obtidos **1-4**.



Fonte: [58].

**Figura 1.30** - Espectros de emissão do ligante HLPet e dos complexos obtidos 1-4.

Fonte: [58].

Castiñeiras e Pedrido continuaram outros estudos com novos ligantes para obtenção de complexos polinucleares luminescentes [59, 60]. Pode ser encontrado também um relato mais recente de Castiñeiras no ano de 2012 a respeito do comportamento fotofísico destes complexos, no qual a eficiência de emissão pode depender dos contra-íons presentes nas estruturas moleculares [61].

Diante do que foi abordado neste tópico, além do potencial biológico e farmacológico dos complexos de Cu<sup>I</sup> e Ag<sup>I</sup> derivados de tiossemicarbazonas, estes também apresentam um esperado comportamento luminescente, deste modo, nosso interesse também está no estudo das suas propriedades fotofísicas e na relação com os aspectos estruturais dos mesmos.

### 1.4 JUSTIFICATIVA

Doenças como o câncer de pele e a doença de Chagas têm como desafio vencer a toxicidade de seus agentes químicos terapêuticos que podem apresentar muitos danos colaterais quando absorvidos. Além disso, parasitas e tumores malignos têm se tornado resistentes aos fármacos já conhecidos. A Tuberculose também apresenta o problema da resistência antibacteriana a qual é uma grande ameaça para a saúde humana e um dos principais problemas associados com infecções hospitalares [68]. Mais de 2 milhões de pessoas por ano adquirem a resistência à antibióticos, enquanto 23 mil é o total de mortes anuais constatada pelos Centros de Prevenção e Controle de Doenças [69]. Devido ao uso constante, os medicamentos estão perdendo a eficácia, portanto é necessário desenvolver novos fármacos, que apresentem múltiplos mecanismos de ação [70].

As tiossemicarbazidas e tiossemicarbazonas representam classes de compostos com várias propriedades farmacológicas dentre as quais se encontram as atividades antitumoral, antimicrobiana e antiparasitária [35]. De modo semelhante, as sulfonamidas e sulfohidrazidas são conhecidas pela capacidade de inibir uma variedade de tumores, bactérias e parasitas [22]. A junção destas classes de compostos em uma única molécula por uma ligação covalente, além de potencializar a atividade, pode levar a um mecanismo de ação em múltiplos alvos. A literatura descreve que a complexação destes compostos orgânicos a íons metálicos, como  $\text{Cu}^{\text{I}}$  e  $\text{Ag}^{\text{I}}$ , pode ainda aumentar a atividade biológica dos mesmos [22]. Além das potenciais atividades farmacológicas, outro ponto de grande interesse com relação aos complexos de cobre(I) e prata(I), especialmente aqueles contendo a ligação M–S, está em suas propriedades foto-físicas apresentadas [71]. Logo, este trabalho apresenta compostos de interesse tanto do ponto de vista sintético quanto farmacológico.

Sendo assim, neste trabalho foram preparados novos compostos de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  e  $\text{Ag}^{\text{I}}$  com ligantes tiossemicarbazidas derivadas da *p*-toluenosulfohidrazida visando a obtenção de potenciais agentes para o tratamento do câncer de pele, da tuberculose e da doença de Chagas. Além disso, foi investigada a relação entre as propriedades fotofísicas dos complexos preparados e suas estruturas.

## 2. OBJETIVOS

Esta pesquisa teve como meta desenvolver e selecionar novos complexos de Cu<sup>I</sup> e Ag<sup>I</sup> contendo ligantes tiossemicarbazidas derivados da *p*-toluenosulfohidrazida para uso como potenciais agentes antitumorais, antiparasitários e/ou anti-*Mycobacterium tuberculosis*, bem como estudar as propriedades fotofísicas dos mesmos. Como objetivos específicos, podem ser citados:

- I. Síntese e caracterização de ligantes tiossemicarbazidas derivados da *p*-toluenosulfohidrazida;
- II. Síntese de complexos de Cu<sup>I</sup> e Ag<sup>I</sup> contendo os ligantes tiossemicarbazida sintetizados anteriormente;
- III. Caracterização estrutural dos complexos preparados, no estado sólido e em solução;
- IV. Estudo das propriedades eletrônicas dos ligantes livres e dos seus complexos;
- V. Estudo da luminescência dos compostos;
- VI. Realização de cálculos por DFT para analisar as transições envolvidas, de modo a compreender a participação do íon metálico central e dos ligantes;
- VII. Avaliação das atividades antiproliferativa, antiparasitária e anti-*Mycobacterium tuberculosis in vitro* dos compostos sintetizados.

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1 MATERIAIS

Os reagentes utilizados para a preparação dos compostos foram o  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , trifenilfosfina, *p*-toluenosulfohidrazida, o ciclohexil isotiocianato e o fenil isotiocianato, os quais foram obtidos comercialmente (Sigma-Aldrich). O precursor  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_3]$  utilizado para a síntese dos complexos de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  foi sintetizado de acordo com procedimento da literatura [72]. Os solventes (etanol, metanol, diclorometano, clorofórmio e DMSO - PA) foram obtidos comercialmente (Labsynth) e utilizados sem tratamento prévio.

#### 3.2 INSTRUMENTOS

Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho PF1500 FARMA-GEHAKA. As condutividades dos complexos de prata foram medidas no solvente metanol com um condutivímetro CG1800-GEHAKA em concentrações da ordem de  $10^{-3}$  M. Os espectros de infravermelho foram medidos em pastilhas de KBr entre 400 e 4000  $\text{cm}^{-1}$  em um espectrofotômetro do tipo Shimadzu IRPrestige-21 do Laboratório de Química Inorgânica Estrutural e Biológica (GQIEB) do IQSC-USP, com resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ . Alguns dos espectros de infravermelho foram também medidos em um espectrofotômetro do tipo PerkinElmer do Laboratório de Fotoquímica e Ciência de materiais (LAFOT-CM) do IQ-UFU. As análises elementares foram determinadas usando um aparelho Perkin Elmer 2400 Series II CHNS/O do Instituto de Química da UFU. Os espectros eletrônicos foram medidos em um espectrofotômetro UV-2501 Shimadzu do LAFOT-CM (Instituto de Química da UFU), em solução de MeOH. Foram empregadas cubetas retangulares de quartzo de caminho óptico igual a 1,000 ou 0,100 cm.

### 3.2.1 Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN dos ligantes livres e dos complexos **1** e **2** foram adquiridos usando um equipamento Agilent 400/54 Premium Shielded da Central de Análises Químicas do IQSC-USP (CAQI). Para o núcleo de  $^1\text{H}$ , os espectros foram operados à 400 MHz, e para o núcleo  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , os espectros foram operados à 162 MHz.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT, HSQC e COSY do complexo **3** foram obtidos em espectrômetro de 7 T (Bruker) – Modelo DPX300 Ultra Shield, na FCFRP-USP. Para o núcleo de  $^1\text{H}$ , os espectros foram operados à 300 MHz. Para o núcleo de  $^{13}\text{C}$ , os espectros foram operados à 75 MHz.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT, HSQC e COSY do complexo **4** foram obtidos utilizando um espectrômetro Ascend 400 com Avance III HD de 9,4 T (Bruker), no laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ-UFU). Para o núcleo de  $^1\text{H}$ , os espectros foram operados à 400 MHz. Para o núcleo de  $^{13}\text{C}$ , os espectros foram operados à 100 MHz.

As amostras foram dissolvidas em  $\text{CDCl}_3$  ou  $\text{DMSO}-d_6$  e os picos característicos do solvente foram utilizados como padrões internos.

### 3.2.2 Espectrometria de massas

Os espectros de massas dos compostos foram obtidos em um aparelho Brüker Daltonics ESI-TOF, em alta resolução (ESI-TOF) e detectados com ionização em modo positivo. As análises foram realizadas na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP. As amostras foram solubilizadas em clorofórmio e DMSO, e introduzidas utilizando seringa (100  $\mu\text{L}$ ), adaptada a uma bomba de infusão com fluxo 100  $\mu\text{L h}^{-1}$ . O capilar foi aquecido a 150  $^\circ\text{C}$  com fluxo de gás nebulizante 4  $\text{L min}^{-1}$  e 4kV.

### 3.2.3 Determinação das estruturas cristalinas

A coleta de dados por difração de raios X foi adquirida em um difratômetro BRÜKER APEX II Duo, equipado com sistema OXFORD de baixa temperatura. Foi utilizada radiação

Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ), com monocromador de grafite. Procedimentos padronizados foram aplicados para a redução dos dados e correção de absorção. A aquisição dos dados foi realizada no Instituto de Química de São Carlos com a colaboração do Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon. As soluções e refinamentos das estruturas foram realizados utilizando os programas SHELXS97 e SHELXL2014 [73], respectivamente. As posições dos átomos de hidrogênio foram calculadas em posições idealizadas e tratadas com a opção “riding model” do programa SHELXL2014 [73].

### 3.2.4 Cálculos teóricos

Os espectros eletrônicos teóricos dos compostos foram obtidos através da Teoria do Funcional de Densidade (DFT). A simulação a partir das estruturas otimizadas foi realizada em cluster computacional do LAFOT-CM, pelo Prof. Dr. Antônio Eduardo da Hora Machado, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia. Os cálculos foram feitos utilizando a Teoria Densidade Funcional (DFT) e sua abordagem em função do tempo (TD-DFT), aplicando-se o funcional m06 [74]. A estrutura do estado fundamental foi otimizada usando o 6-311G (d, p) conjunto de bases triplo zeta [75]. As estruturas, após otimização, não apresentaram frequências vibracionais imaginárias, indicando que não se trata de uma estrutura de mínimo local. O espectro de absorção Vertical (os primeiros 60 estados excitados singleto) foi calculado usando a abordagem TD-DFT, assim como a energia dos 10 primeiros estados tripleto. Todos os cálculos foram realizados utilizando o modelo de solvatação IEFPCM [76], para descrever a solvatação do complexo em metanol. Todos os cálculos foram feitos usando Gaussian09 revisão E.01 [77]. Os dados cristalográficos foram comparados com a estrutura otimizada em metanol (IEFPCM) usando o funcional CAM-B3LYP, a base atômica 6-311G(d,p).

### 3.2.5 Estudos de luminescência

As medidas de emissão dos compostos com argônio e O<sub>2</sub> borbulhados em solução de MeOH à temperatura ambiente foram adquiridas por um espectrofluorímetro FluoroMax-4 do

LAFOT-CM (Instituto de Química da UFU). As fendas de excitação e emissão foram fixadas em 5 nm no monocromador .

As medidas em meio vítreo a 77 K foram realizadas em um frasco de Dewar com N<sub>2</sub> líquido, utilizando a mistura etanol/metanol 4:1 (mL:mL) como solvente. As fendas de excitação e emissão foram fixadas em 2 nm.

Estas análises foram realizadas com a colaboração do Prof. Dr. Antônio Otávio de Toledo Patrocínio, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia.

### 3.2.5.1 Determinação do rendimento quântico de emissão

Os rendimentos quânticos de emissão dos complexos de Cu<sup>I</sup> em metanol foram obtidos de acordo com a seguinte equação:

$$\phi_{em} = \frac{S_{em} \varepsilon^p C^p}{S_{em}^p \varepsilon C} \phi_{em}^p$$

Fonte: [78].

Onde,

$\phi_{em}$  = rendimento quântico do composto de interesse;

$\phi_{em}^p$  = rendimento quântico de emissão do composto padrão

(*fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>(phen)(bpa)]PF<sub>6</sub>,  $\phi_{em}^p = 0,11$ )

$C^p$  = concentração molar do composto padrão;

$\varepsilon^p$  = absorvidade molar do composto padrão no comprimento de onda de excitação;

$C$  = concentração molar da amostra;

$\varepsilon$  = absorvidade molar da amostra no comprimento de onda de excitação;

$S_{em}$  = área da banda de emissão da amostra.

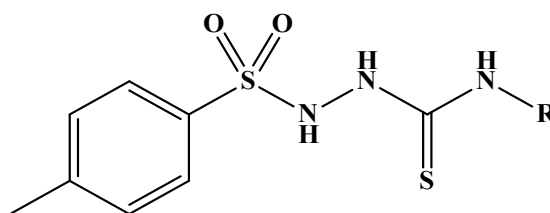
$S_{em}^p$  = área da banda de emissão do composto padrão.



### 3.3 PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS

#### 3.3.1 Síntese dos agentes complexantes

Os ligantes L1Ch e L2Ph foram obtidos através de uma reação envolvendo soluções equimolares da *p*-toluenosulfohidrazida e do R-isotiocianato (R = fenil e ciclohexil), em etanol. A uma solução contendo 3,50 mmol (652 mg) da *p*-toluenosulfohidrazida dissolvidos em 10 mL de etanol, foram adicionados 3,50 mmol do R-isotiocianato desejado (0,500 mL, R = Ch ou 0,420 mL, R = Ph). As misturas reacionais foram deixadas sob agitação e aquecimento à 60 °C por 3 horas até se observar a formação de uma solução límpida. Após este período, as soluções foram mantidas no congelador por 3 dias, sendo observado a formação de precipitados incolores que foram filtrados, lavados com *n*-hexano e secos sob vácuo. A obtenção de cristais foi observada após a evaporação lenta da água-mãe.



R = ciclohexil (L1Ch)

R = fenil (L2Ph)

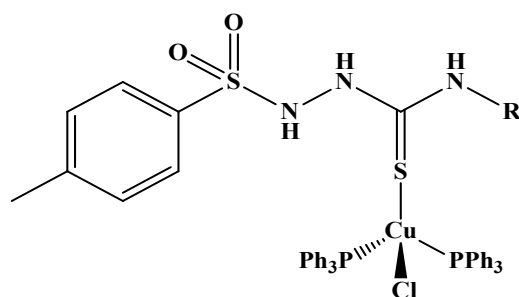
**L1Ch** – Cor: Branco. Rendimento 74,01% (931 mg). P.F.: 170-173°C. Análise Elemental calculada para  $C_{14}H_{21}N_3O_2S_2$  (327,47 g mol<sup>-1</sup>): C:51,35; H:6,46; N:12,83; S:19,58%. Encontrado: C:51,70; H:6,52; N:13,00; S:20,09%. IV (KBr/cm<sup>-1</sup>): 3371, 3228, 3167  $\nu$ (N-H), 1597  $\nu$ (C=N), 1531, 1510  $\nu$ (C=C), 1352, 1330  $\nu$ (S=O), 1166  $\nu$ (S=O) e 808  $\nu$ (C=S). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 1.10-1.28 (m, 5H, CH<sub>2</sub>, Ch), 1.50-1.65 (m, 5H, CH<sub>2</sub>, Ch), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.50 (s, 1H, NH), 3.90-4.03 (m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 7.33 (d, J = 8 Hz, 1H, NH), 7.42 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 7.70 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 9.26 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 21.5 (CH<sub>3</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>, Ch), 25.5 (CH<sub>2</sub>, Ch), 31.9 (CH<sub>2</sub>, Ch), 52.8 (CH, Ch), 128.4 (CH, Ar), 130.1 (CH, Ar), 135.5 (C-S, Ar), 144.2 (C-CH<sub>3</sub>, Ar), 180.5 (C=S). UV-Vis, solução de MeOH concentração 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup> [ $\lambda_{\text{máx}}$ / $\epsilon$  (L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>): 227 nm (12893), 248 nm (7348) e 273 nm (768).

**L2Ph** – Cor: Branco. Rendimento 89,64% (1,06 g). P.F.: 189-192°C. Análise Elementar calculada para  $C_{14}H_{15}N_3O_2S_2$  ( $321,42 \text{ g mol}^{-1}$ ): C:52,32; H:4,70; N:13,07; S:19,95%. Encontrado: C:52,55; H:4,74; N:13,20; S:20,15%. IV (KBr/ $\text{cm}^{-1}$ ): 3329, 3228, 3136  $\nu(\text{N-H})$ , 1597  $\nu(\text{C=N})$ , 1525, 1502  $\nu(\text{C=C})$ , 1342, 1328  $\nu(\text{S=O})$ , 1165  $\nu(\text{S=O})$  e 806  $\nu(\text{C=S})$ .  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.14 (t, 1H, Ar), 7.25-7.35 (m, 4H, Ar), 7.42 (d, 2H, Ar), 7.76 (d, 2H, Ar), 9.64 (s, 1H, NH), 9.77 (s, 1H, NH), 9.99 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ) 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 125.6 (CH, Ar), 125.7 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 128.6 (CH, Ar), 130.1 (CH, Ar), 135.3 (C-S, Ar), 139.3 ( $\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$ , Ar), 144.4 (C-N, Ar), 181.3 (C=S). UV-Vis, solução de MeOH concentração  $10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  [ $\lambda_{\text{máx}}/\epsilon$  ( $\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ )]: 228 nm (23032) e 265 nm (10081).

### 3.3.2 Síntese dos complexos de cobre

#### 3.3.2.1 Síntese dos complexos do tipo $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L}^R)]$

Para a obtenção destes complexos, 0,200 mmol do ligante desejado (65,5 mg para L1Ch ou 64,3 mg para L2Ph) foram adicionados a uma solução contendo 0,200 mmol (177,2 mg) do precursor  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_3]$  dissolvidos em etanol (5,00 mL). A solução resultante foi colocada sob refluxo a  $80^\circ\text{C}$  por 2 horas e, em seguida, resfriada a  $-15^\circ\text{C}$  no congelador por 3 dias. Após este tempo, foi obtido um precipitado branco que foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco sob vácuo. O sólido foi recristalizado em mistura de diclorometano:etanol na proporção 2:1 (mL:mL). Através da evaporação lenta da solução foram obtidos cristais incolores.



$[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1Ch})]$  (1)

$[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L2Ph})]$  (2)

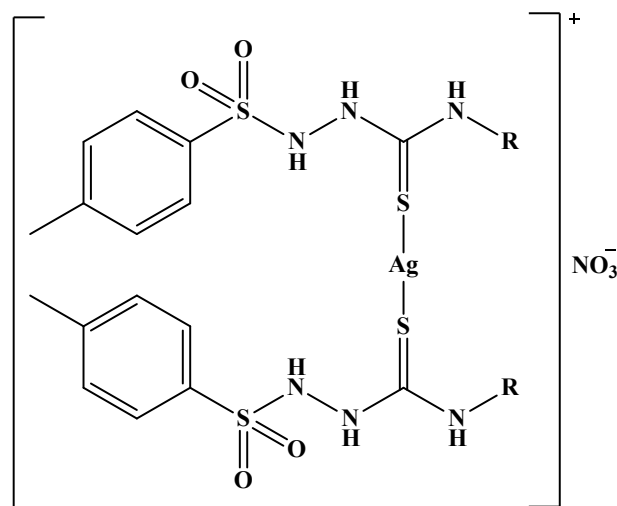
[CuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(L1Ch)] (**1**): Cor: Incolor. Rendimento: 87,23% (211,70 mg). P.F.: 143-146°C. Análise Elementar calculada para C<sub>50</sub>H<sub>51</sub>ClCuN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (951,04 g mol<sup>-1</sup>): C:63,15; H:5,41; N:4,42; S:6,74 %. Encontrado: C:64,64; H:5,47; N:3,17; S:5,38. IV (KBr/cm<sup>-1</sup>): 3354, 3228, 3116 ν(N-H), 1597 ν(C=N), 1546, 1523 ν(C=C), 1348 ν(S=O), 1168 ν(S=O), 1091 ν(P-C), 812 ν(C=S) e 696 (β anel, Ph). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 1,73-1,52 (m, 10H, CH<sub>2</sub>, ciclohexil), 2,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,02 (m, 1H, CH, ciclohexil), 6,94 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 12 Hz, NH), 7,00 (s, 1H, NH), 7,25-7,21 (m, 12H, CH, PPh<sub>3</sub>), 7,36-7,30 (m, 18H, CH, PPh<sub>3</sub>), 7,74 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8 Hz, CH) e 9,85 (s, 1H, NH). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): -4,71 ppm. UV-Vis, solução de MeOH concentração 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup> [λ<sub>máx</sub>/ε (L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>): 220 nm (53555) e 252 nm (25101). Luminescência, solução de MeOH à 298 K [λ<sub>exc</sub> = 278 nm]: 490 nm.

[CuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(L2Ph)] (**2**): Cor: Incolor. Rendimento: 74% (178,90 mg). P.F.: 107-109°C. Análise Elementar calculada para C<sub>50</sub>H<sub>45</sub>ClCuN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (944,99 g mol<sup>-1</sup>): C:63,02; H:5,19; N:4,24; S:6,47 %. Encontrado: C:63,05; H:5,11; N:3,79; S:7,11. IV (KBr/cm<sup>-1</sup>): 3441, 3327 ν(NH), 1595 ν(C=N), 1552, 1519 ν(C=C), 1334 ν(S=O), 1165 ν(S=O), 1091 ν(P-C), 810 ν(C=S) e 694 ν(β anel, Ph). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 2,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,23-7,19 (m, 18H, CH, PPh<sub>3</sub>), 7,26-7,23 (m, 5H, CH, fenil), 7,36-7,30 (m, 12H, CH, PPh<sub>3</sub>), 7,53 (s, 1H, NH) e 7,79 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8 Hz, CH). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): -4,43 ppm. UV-Vis, solução de MeOH concentração 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup> [λ<sub>máx</sub>/ε (L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>): 220 nm (63728) e 264 nm (25665). Luminescência, solução de MeOH à 298 K [λ<sub>exc</sub> = 279 nm]: 478 nm.

### 3.3.3 Síntese dos complexos de prata

#### 3.3.3.1 Síntese dos complexos do tipo [Ag(L<sup>R</sup>)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>

Para a obtenção destes complexos, 0,400 mmol do ligante desejado (131 mg para o ligante L1Ch e 129 mg para o ligante L2Ph) foram adicionados a uma solução contendo 0,200 mmol (34,0 mg) do precursor AgNO<sub>3</sub> dissolvidos em etanol (7,00 mL) à 70 °C. A reação foi mantida em ausência de luz e deixada sob agitação por 3 horas. Em seguida, as soluções resultantes foram mantidas a -15 °C no congelador por 2 dias. Os precipitados incolores formados foram filtrados, lavados com *n*-hexano e secos a vácuo. Os sólidos foram recristalizados em mistura diclorometano:etanol na proporção 2:1 (mL:mL). Através da evaporação lenta das soluções na ausência de luz foram obtidos cristais incolores.


 $[Ag(L1Ch)_2]NO_3$  (**3**)

 $[Ag(L2Ph)_2]NO_3$  (**4**)

$[Ag(L1Ch)_2]NO_3$  (**3**): Cor: Incolor. Rendimento: 48% (79 mg). P.F.: 159-162°C. Análise Elementar calculada para  $C_{28}H_{42}AgN_7O_7S_4$  (824,81 g mol<sup>-1</sup>): C:44,09; H:5,55; N:11,02; S:16,81 %. Encontrado: C:43,33; H:5,97; N:11,28; S:16,34. IV (KBr/cm<sup>-1</sup>): 3444, 3307, 3180 v(N-H), 1597 v(C=N), 1568 v(C=C), 1382 v(N-O), 1346 v(S=O), 1165 v(S=O), 1089 v(C=S) e 812 v(C=S). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 0.80-1.80 (m, 20 H, CH<sub>2</sub>), 2.40 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.88-4.06 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>), 7.44 (d, *J* = 6 Hz, 4H, CH), 7.72 (d, *J* = 6 Hz, 4H, CH), 8.41 (d, *J* = 9 Hz, 2H, NH), 9.89 (s, 2H, NH), 10.04 (s, 2H, NH). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm) 21.5 (CH<sub>3</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>, Ch), 25.3 (CH<sub>2</sub>, Ch), 31.6 (CH<sub>2</sub>, Ch), 54.7 (CH, Ch), 128.5 (CH, Ar), 130.4 (CH, Ar), 134.6 (C-S, Ar), 144.7 (C-CH<sub>3</sub>, Ar), 176.7 (C=S). ESI/MS *m/z* calculada para  $C_{28}H_{42}AgN_6O_4S_4$  [M+H]<sup>+</sup>: 761,1201; [ $C_{28}H_{42}N_6O_4S_4+Na$ ]<sup>+</sup>: 677,2048; [ $C_{14}H_{21}N_3O_2S_2+Na$ ]<sup>+</sup>: 350,0973, experimental: [M+H]<sup>+</sup> 761,1173, [ $C_{28}H_{42}N_6O_4S_4+Na$ ]<sup>+</sup>: 677,2023 e [ $C_{14}H_{21}N_3O_2S_2+Na$ ]<sup>+</sup>: 350,0964. UV-Vis, solução de MeOH concentração 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup> [ $\lambda_{m\acute{a}x}/\epsilon$  (L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>): 225 nm (44703) e 249 nm (24387). Luminescência, solução de MeOH à 298 K [ $\lambda_{exc}$  = 296 nm]: 378 nm. Condutividade Molar: (10<sup>-3</sup> M, CH<sub>3</sub>OH): 44,8 μS cm<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup>.

$[Ag(L2Ph)_2]NO_3$  (**4**): Cor: Incolor. Rendimento: 88% (142,8 mg). P.F.: 114-116°C. Análise Elementar calculada para  $C_{28}H_{30}AgN_7O_7S_4$  (812,71 g mol<sup>-1</sup>): C:44,80; H:4,03; N:11,19; S:17,09 %. Encontrado: C:43,34; H:4,04; N:11,14; S:15,82. IV (KBr/cm<sup>-1</sup>): 3508, 3302, 3169 v(N-H), 1595 v(C=N), 1543 v(C=C), 1384 v(N-O), 1361 v(S=O), 1165 v(S=O), 1087 v(C=S) e 812 v(C=S). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.10 (d, *J* = 4 Hz, 2H, CH, Ar), 7.29-7.42 (m, 5H, CH, Ar), 7.78 (d, *J* = 4 Hz, 2H, CH, Ar), 10.33 (s, 1H, NH),

10.41 (s, 1H, NH), 10.56 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 21.6 (CH<sub>3</sub>), 127.2 (CH, Ar), 127.5 (CH, Ar), 128.7 (CH, Ar), 129.1 (CH, Ar), 130.3 (CH), 134.7 (C-S, Ar), 138.0 (C-CH<sub>3</sub>, Ar), 144.9 (C-N, Ar), 179.1 C=S. ESI/MS  $m/z$  calculada para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>AgN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 751,0259; [C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>4</sub>+Na]<sup>+</sup>: 665,1109; [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 344,0503, experimental: [M+H]<sup>+</sup> 751,0234, [C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>4</sub>+Na]<sup>+</sup>: 665,1095 e [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 344,0502. UV-Vis, solução de MeOH concentração 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup> [ $\lambda_{\text{máx}}/\epsilon$  (L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>): 223 nm (51149) e 252 nm (26807). Luminescência, solução de MeOH à 298 K [ $\lambda_{\text{exc}}$  = 288 nm]: 377 nm. Condutividade Molar: (10<sup>-3</sup> M, CH<sub>3</sub>OH): 21,7  $\mu\text{S cm}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ .

### 3.4 TESTES BIOLÓGICOS

#### 3.4.1 Ensaios de atividade antiproliferativa contra células de câncer de pele B16

Para avaliar os efeitos antiproliferativos dos compostos foi utilizado o teste MTT (3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)2,5-Difenil Brometo de Tetrazolium). O princípio deste método descrito por Mosman consiste em medir a viabilidade celular pela atividade enzimática de oxirredutases das células vivas [79]. Para o teste, 1,5 x 10<sup>5</sup> células de câncer de pele da linhagem B16 (atividade antitumoral) foram semeadas em microplacas de 96 poços e mantidas em estufa a 37 °C com 5% de CO<sub>2</sub> por 24 horas. Em seguida, os compostos (ligantes livres e complexos) ou cisplatina ou a doxorubicina dissolvidos em DMSO (concentrações de 1,97, 3,75, 7,50, 15, 31,25, 62,50, 125 e 250  $\mu\text{M}$ ) foram incubados por 12, 24, 36 e 48 horas. Ao final de cada período de incubação, o meio foi removido e, em seguida, foram adicionados aos poços de cultivo celular 10  $\mu\text{L}$  de MTT (Sigma-Aldrich Corp. St. Louis, MO) na concentração de 5 mg mL<sup>-1</sup>. Após 3 horas de incubação com o MTT, foram acrescentados 50  $\mu\text{L}$  de DMSO para dissolver os cristais de azul de formazan. A absorbância foi determinada em 570 nm usando espectrofotômetro de microplaca Stat Fax 2100 (Awareness Technology, Palm City, FL, USA). A porcentagem de viabilidade celular foi determinada a partir da seguinte fórmula: Viabilidade celular (%) = (Absorbância do tratamento)/(Absorbância do controle negativo)x100. O valor de IC<sub>50</sub> (concentração ( $\mu\text{M}$ ) que inibe 50% do crescimento celular) foi determinada por meio da curva dose resposta utilizando o programa estatístico GraphPad Prism 5 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

### 3.4.2 Ensaios de atividade tripanocida na forma amastigota

A atividade tripanocida dos compostos foi avaliada sobre a forma amastigota (parasita intracelular) de cepa Tulahuen LacZ de *T. cruzi* [80]. Células LLCMK<sub>2</sub> foram infectadas com tripomastigotas derivados da cultura. Os ensaios foram realizados conforme descrito na literatura [81]. Em placas de 96 poços, células da linhagem LLCMK<sub>2</sub> foram plaqueadas em uma concentração de  $1 \times 10^5$  células/mL. Formas tripomastigotas da cepa Tulahuen LacZ foram adicionadas em uma razão de 10:1 e incubadas por 24h, a 37°C, em ambiente com 5% de CO<sub>2</sub>. Após 48 horas das células infectadas, as formas tripomastigotas presentes no sobrenadante foram retiradas por lavagens sucessivas e permaneceram somente as formas amastigotas. Em seguida, os compostos foram adicionados em diferentes concentrações (concentrações de 250 a 1,97 µM em diluições em série e solubilizados em DMSO) e permaneceram em cultura por 72 h. Ao final deste período, o substrato CPRG (β-D-galactopiranosídeo vermelho de clorofenol, 400 µM em 0,3% Triton X-100, pH 7.4) foi adicionado e após 4h de reincubação nas mesmas condições, a placa foi analisada em um espectrofotômetro a 570 nm. Para os controles foi utilizado o benzonidazol, nas mesmas concentrações dos compostos avaliados (controle positivo), e o solvente que foi utilizado para a solubilização dos compostos (controle negativo). O valor de IC<sub>50</sub> (concentração (µM) que inibe 50% do parasita intracelular) para a forma amastigota foi determinado utilizando o programa estatístico GraphPad Prism 5 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

### 3.4.3 Ensaios de citotoxicidade (células normais)

Os efeitos citotóxicos dos compostos foram avaliados utilizando o método MTT (3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)2,5-Difenil Brometo de Tetrazolium) [82]. Para o teste,  $1,0 \times 10^5$  células da linhagem LLCMK<sub>2</sub> (mesma linhagem utilizada para a manutenção do *T. cruzi*) foram semeadas em microplacas de 96 poços na ausência ou presença dos compostos (0,2 a 500 µM) ou benzonidazol (0,2 a 500 µM) e incubadas em estufa a 37°C, com 5% de CO<sub>2</sub> por 72 horas. Ao final do período de incubação, foram adicionados aos poços de cultivo celular 10 µL de MTT (Sigma-Aldrich Corp. St. Louis, MO) na concentração de 5 mg mL<sup>-1</sup>, e após 3 horas de incubação com o MTT, foram acrescentados 50 µL de DMSO (dimetilsufóxido) para dissolver

os cristais de azul de formazan. A absorbância foi determinada em 545 nm usando espectrofotômetro de microplaca Stat Fax 2100 (Awareness Technology, Palm City, FL, USA). A porcentagem de viabilidade celular foi determinada a partir da seguinte fórmula: Viabilidade celular (%) = (Absorbância do tratamento)/(Absorbância do controle negativo)x100. O valor de CC<sub>50</sub> (concentração (µM) citotóxica) foi determinado por meio da curva dose resposta utilizando o programa estatístico GraphPad Prism 5 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Para determinar o índice de seletividade (IS = CC<sub>50</sub> / IC<sub>50</sub>), o CC<sub>50</sub> foi relacionado com a atividade tripanocida (IC<sub>50</sub>).

#### 3.4.4 Ensaios de atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis*

Os ensaios de atividade *anti-Mycobacterium tuberculosis* neste trabalho foram executados em colaboração com o Prof. Dr. Fernando R. Pavan da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, em Araraquara – SP.

A CIM (Concentração Inibitória Mínima) foi determinada empregando a metodologia do REMA [83]. Em todos os orifícios da periferia de uma microplaca estéril de 96 orifícios são depositados 200 µL de água destilada estéril, para evitar a evaporação durante a incubação na estufa. A isoniazida e os compostos sintetizados são diluídos em DMSO ou H<sub>2</sub>O, para se obter soluções de 1000 µg/mL e de 10000 µg/mL, respectivamente. Em seguida, foram realizadas diluições destas soluções no caldo 7H9 (Middlebrook 7H9), de maneira a se obter concentrações variáveis de isoniazida (de 1 a 0,01 µg/mL) e dos compostos (de 250 µg/mL a 0,7 µg/mL). A cepa da *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>R<sub>V</sub> – ATCC 27294 é cultivada no caldo 7H9 a 37 °C até atingir a turvação igual à escala McFarland nº1. A cultura é diluída 25 vezes e então 100 µL da diluição é inoculada em cada um dos orifícios contendo as soluções de isoniazida e dos compostos. A microplaca é selada com parafilme e incubada a 37 °C. Após cinco dias de incubação é adicionado no orifício de controle de cepa micobacteriana e no orifício de controle de meio, o volume de 25,0 µL da mistura de Tween 80 a 10,0% e Alamar Blue (1:1). A microplaca é reincubada a 37 °C por 24 horas e, em seguida, é realizada a leitura visual. Ao se obter desenvolvimento de cor rósea no orifício controle de cepa micobacteriana, são adicionados 25,0 µL da mistura de Tween 80 a 10,0% e Alamar Blue (1/1) nos demais orifícios, sendo as microplacas reincubadas a 37 °C por 24 horas. Após este período, é realizada

a leitura final, baseada na interpretação da luminescência no SpectraFluor Plus (TECAN). A CIM é definida como a menor concentração de droga capaz de inibir o crescimento de 90% da cepa de *M. tuberculosis*, ou seja, a menor concentração dos compostos, capaz de impedir a mudança de cor de azul para rosa. Cada composto foi testado em triplicata em semanas consecutivas.



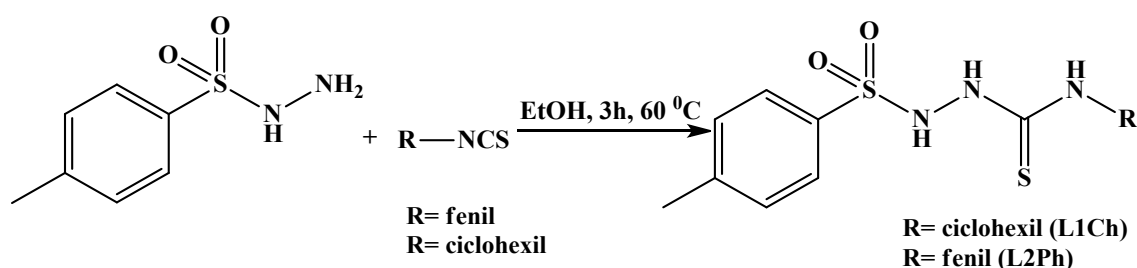
## 4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesta seção são apresentados as discussões e os resultados experimentais dos compostos seguindo a seguinte ordem: ligantes de interesse, complexos de cobre(I) e complexos de prata(I). Alguns dados de caracterização podem ser encontrados nos apêndices, sendo que foram abordadas as técnicas de espectroscopia de absorção na região do infravermelho (Apêndice A), ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC, DEPT e COSY (Apêndice B), espectrometria de massas (Apêndice C), espectroscopia de absorção na região do UV-Visível, cálculos teóricos, espectros de emissão e as análises das estruturas cristalinas determinadas por difração de raios X em monocristal (Apêndice D). Por fim, nesta seção também são apresentados os testes biológicos dos compostos obtidos e alguns gráficos podem ser encontrados no Apêndice E.

### 4.1 LIGANTES DE INTERESSE

Os agentes complexantes de interesse foram preparados pensando na combinação de duas classes de compostos com atividades biológicas já conhecidas, as Sulfonamidas e Tiossemicarbazidas, visando a obtenção de uma molécula híbrida contendo estes dois grupos farmacofóricos. Com este propósito, os ligantes **L1Ch** e **L2Ph** foram obtidos a partir da reação da *p*-toluenosulfohidrazida com o aril-isotiocianato desejado (RNCS, R = fenil e ciclohexil) em etanol, sob agitação e aquecimento brando por 3 horas (**Esquema 4.1**). Os produtos cristalinos tiveram bons rendimentos, em torno de 80%. Os dois compostos são solúveis em etanol, metanol e DMSO, porém somente o **L2Ph** é solúvel em clorofórmio.

Esquema 4.1 - Síntese dos agentes complexantes L1Ch e L2Ph.



Fonte: A autora.

A pureza dos agentes complexantes foi confirmada pelo ponto de fusão e por análise elementar. Os ligantes **L1Ch** e **L2Ph** apresentaram pontos de fusão nas faixas de temperatura entre 170-173 °C e 189-192 °C, respectivamente. A partir da comparação dos resultados teóricos com os obtidos experimentalmente, é possível observar que as análises de CHNS concordam com as estruturas propostas dos ligantes (**Tabela 4.1**).

**Tabela 4.1** - Análise elementar dos ligantes livres.

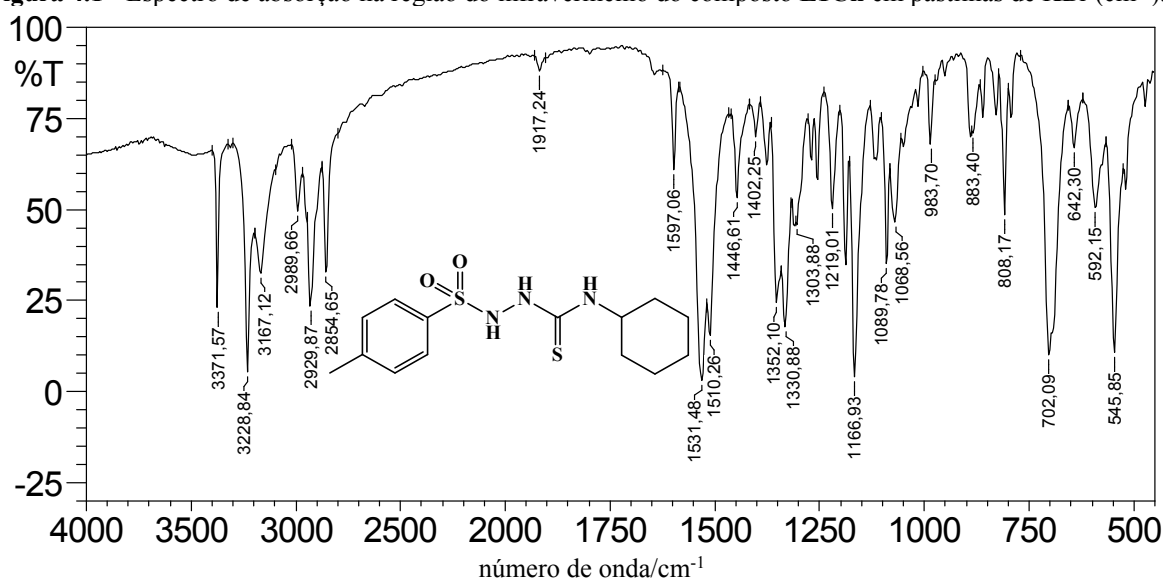
Composto	Experimental (Teórico)			
	%C	%H	%N	%S
<b>L1Ch</b>	51,70(51,35)	6,52(6,46)	13,00(12,83)	20,09(19,58)
<b>L2Ph</b>	52,55(52,32)	4,74(4,70)	13,20(13,07)	20,15(19,95)

Fonte: Dados da Pesquisa.

Os ligantes livres foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho. Os espectros dos compostos **L1Ch** (**Figura 4.1**) e **L2Ph** (**Apêndice A, Figura A1**) apresentaram perfis similares, visto que a diferença na estrutura está no substituinte ligado ao fragmento da tiossemicarbazida. Sendo assim, foram observadas bandas características que condizem com as estruturas dos agentes complexantes. Três bandas referentes ao estiramento  $\nu(\text{N-H})$  são encontradas em 3371, 3228 e 3167  $\text{cm}^{-1}$  para **L1Ch**, e em 3329, 3228 e 3136  $\text{cm}^{-1}$  para **L2Ph**. As bandas atribuídas aos estiramentos  $\nu(\text{C-H})$  dos anéis aromáticos e  $\nu(\text{C-H})$  dos grupos metil e ciclohexil foram observadas em torno de 2900  $\text{cm}^{-1}$ . Nota-se a presença de uma banda de estiramento  $\nu(\text{C-N})$  em 1597  $\text{cm}^{-1}$ , sugerindo um caráter intermediário entre ligação simples e dupla. Este comportamento pode ser explicado provavelmente pela presença de deslocalização eletrônica  $\pi$  presente no fragmento N-C-N, devido a um processo de tautomerização que ocorre com o átomo de enxofre. As bandas referentes aos estiramentos que caracterizam o grupo  $\text{SO}_2$  podem ser encontradas em duas regiões diferentes [84]. A absorção atribuída ao estiramento assimétrico  $\nu_{\text{ass}}(\text{S=O})$  é observada em torno de 1340  $\text{cm}^{-1}$  como uma banda larga, enquanto que a absorção referente ao estiramento simétrico  $\nu_{\text{s}}(\text{S=O})$  é observada

como uma banda fina e intensa em  $1166\text{ cm}^{-1}$  para **L1Ch** e em  $1165\text{ cm}^{-1}$  para **L2Ph**. Outras bandas também são observadas como, por exemplo, as bandas referentes ao estiramento  $\nu(\text{N-N})$  em torno de  $1050\text{ cm}^{-1}$ . Destaca-se a banda referente ao estiramento  $\nu(\text{C=S})$  que pode ser observada em duas regiões, uma em torno de  $1100\text{ cm}^{-1}$  e outra em torno de  $800\text{ cm}^{-1}$  [85]. Porém, a banda em torno de  $800\text{ cm}^{-1}$  é dita ser a que melhor representa o estiramento  $\nu(\text{C=S})$  [86]. Logo, a presença da banda de estiramento  $\nu(\text{C=S})$  foi confirmada em  $808\text{ cm}^{-1}$  para **L1Ch** e  $806\text{ cm}^{-1}$  para **L2Ph**.

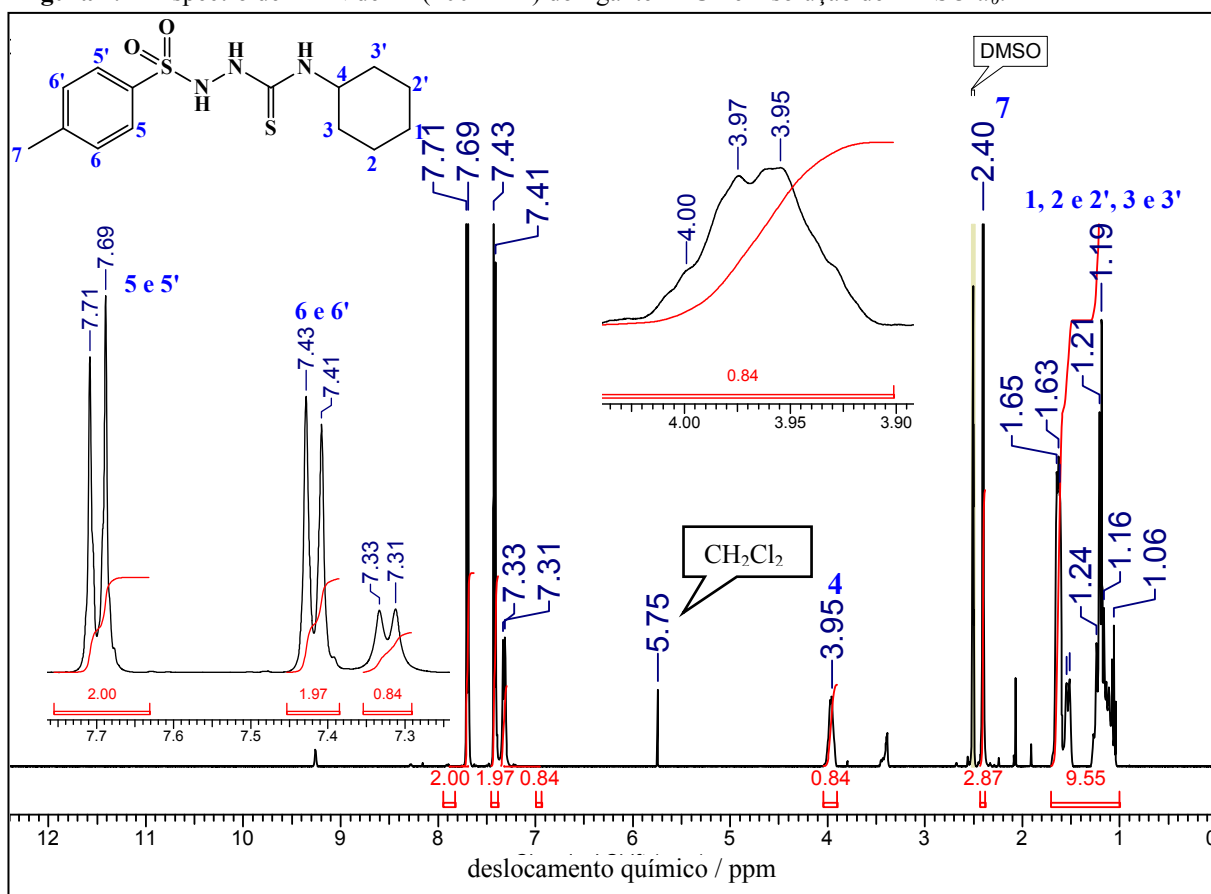
**Figura 4.1** - Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **L1Ch** em pastilhas de KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ).



A caracterização dos ligantes livres em solução foi analisado por Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$ . Nos espectros dos ligantes **L1Ch** (Figura 4.2) e **L2Ph** (Apêndice B, Figura B1) foram observados todos os sinais esperados para os hidrogênios presentes nas estruturas. O grupo *p*-tolueno é caracterizado pela presença de dois dupletos na região de aromáticos ( $\delta 7,42, J = 8\text{ Hz}$ ;  $\delta 7,70, J = 8\text{ Hz}$ ) e por um sinal simples referente à metila com deslocamentos químicos  $\delta 2,40\text{ ppm}$  e  $2,46\text{ ppm}$  para **L1Ch** e **L2Ph**, respectivamente. O grupo ciclohexil do ligante **L1Ch** é caracterizado pelo sinal referente ao hidrogênio de  $\text{CH}(4)$  que aparece como um multipeto alargado na região entre  $3,8$  e  $4,0\text{ ppm}$  e também pelos sinais referentes aos metilenos que aparecem como multipletos na região mais blindada entre  $1,0$  e  $1,7\text{ ppm}$ . Já o grupo fenil do ligante **L2Ph** é observado pela presença de sinais multipletos referentes ao anel aromático na região esperada entre  $7$  e  $8\text{ ppm}$ . Os demais sinais encontrados são referentes a hidrogênios ligados a nitrogênio. Deste modo, os espectros de  $^1\text{H}$  RMN indicam

a combinação das duas partes na estrutura dos agentes complexantes, a da *p*-toluenosulfohidrazida e do R-isotiocianato (R = fenil e ciclohexil). As atribuições para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos ligantes podem ser observadas na **Tabela 4.2** para L1Ch e na **Tabela B1, Apêndice B** para L2Ph. Além dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , para complementar a análise de RMN, foram obtidos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 dos ligantes que podem ser encontrados no **Apêndice B** com suas respectivas atribuições.

**Figura 4.2** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do ligante L1Ch em solução de  $\text{DMSO-}d_6$ .



Fonte: Dados da Pesquisa.

**Tabela 4.2** - Atribuições para o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{dmsO-}d_6$  do ligante L1Ch.

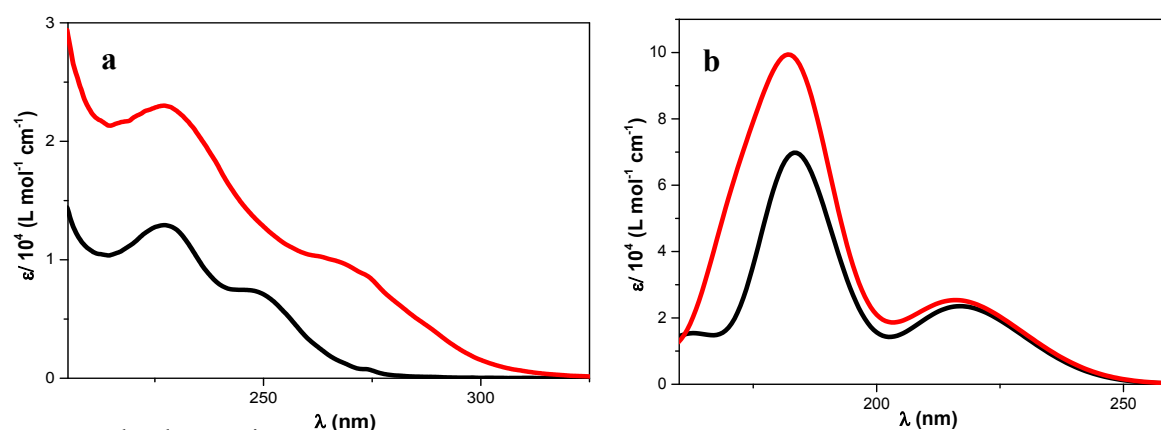
<i>L1Ch</i>	
Posição	$\delta$ (m, J, I)
1, 2 e 2', 3 e 3'	1,06- 1,65 (m, 10H)
4	3,88-4,04 (m, 1H)
5 e 5'	7,70 (d, 2H, $^3J = 8$ Hz)
6 e 6'	7,42 (d, 2H, $^3J = 8$ Hz)
7	2,40 (s, 3H)
NH	7,32 (d, 1H, $^3J = 8$ Hz)
NH	Não observado
NH	Não observado

Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros eletrônicos dos ligantes livres experimentais (**Figura 4.3a**) e teóricos (**Figura 4.3b**) foram obtidos em solução de metanol e exibiram bandas de absorção no intervalo da varredura. Experimentalmente, o espectro do ligante **L1Ch** apresentou máximos de absorção em 227, 248 e 273 nm com absortividades molares de 12893, 7348 e 768 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>, respectivamente, enquanto que o ligante **L2Ph** apresentou máximos de absorção em 228 e 265 nm com absortividades molares de 23032 e 10081 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>, respectivamente. As duas primeiras bandas de absorção observadas para os dois ligantes apresentam intensidade e absortividade coerente com transições do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  das porções insaturadas do ligante. A terceira banda de absorção observada para o ligante **L1Ch** apresenta baixa intensidade e menor absortividade característica de transições do tipo  $n \rightarrow \pi^*$  envolvendo os átomos com elétrons não ligantes (N, O e S) da estrutura dos dois ligantes [87].

Na simulação dos espectros eletrônicos é observado um deslocamento dos máximos de absorção em relação aos espectros experimentais, com máximos em 183 e 217 nm com respectivas absortividades molares de 69791 e 23522 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup> para **L1Ch**, e máximos em 182 e 217 nm com absortividades molares de 99405 e 25238 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup> para **L2Ph**, respectivamente. Além disso, observa-se que o ligante **L2Ph** apresenta maior absortividade molar em relação ao ligante **L1Ch**. Isso porque o ligante que possui o grupo fenil apresenta maior conjugação na sua estrutura, ou seja, um sistema com mais duplas ligações.

**Figura 4.3** – Espectros de absorção (a) experimentais e (b) teóricos na região do ultravioleta e do visível dos ligantes livres **L1Ch** (linha preta) e **L2Ph** (linha vermelha) em solução de MeOH 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>. Absortividade molar ( $\epsilon$ ) versus comprimento de onda ( $\lambda$ /nm).



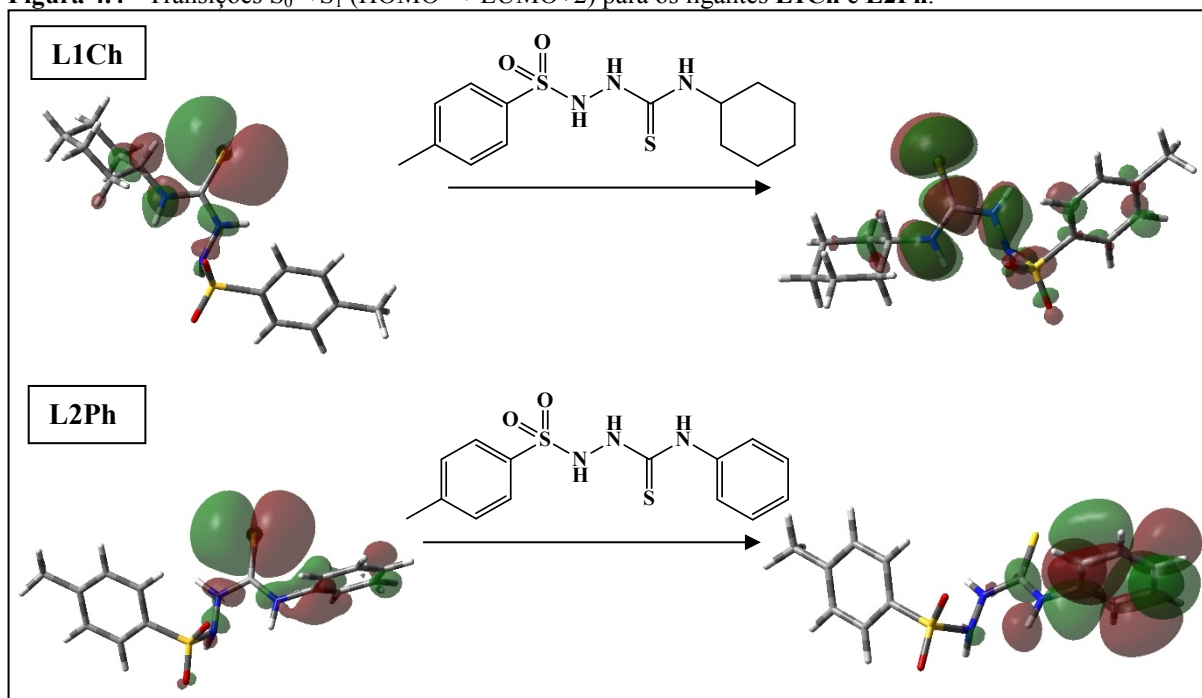
Fonte: Dados da pesquisa.

Em busca de uma melhor elucidação através de cálculos teóricos (DFT) obtidos, foi verificada a composição dos orbitais participantes nas transições que ocorrem do estado fundamental para o estado excitado dos ligantes livres (**Figura 4.4**). De acordo com os orbitais

moleculares envolvidos nas transições do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  e  $n \rightarrow \pi^*$ , o ligante **L1Ch** apresentou transições teóricas em 214, 226 e 231 nm com desvios de 6, 9 e 15 %, respectivamente, enquanto que espectro teórico do ligante **L2Ph** evidenciou a presença de máximos de absorção em 214 e 227 nm com desvios de 6 e 14 %. Estes desvios são calculados em relação aos máximos de absorção nos espectros eletrônicos experimentais. O ligante **L2Ph** ainda apresentou transições teóricas em 223, 231 e 267 nm, as quais não são observadas experimentalmente.

As transições do tipo  $n \rightarrow \pi^*$  são observadas experimentalmente apenas para o ligante **L1Ch** e podem ser observadas teoricamente para os dois ligantes entre os orbitais HOMO  $\rightarrow$  LUMO+2. Para o ligante **L1Ch**, o cálculo teórico sugeriu um máximo de absorção em 231 nm e ocorre do fragmento C=S para os fragmentos N-H, enquanto que para o ligante **L2Ph** é evidenciada no máximo de absorção em 267 nm e ocorre do fragmento C=S para o grupo fenil.

**Figura 4.4** - Transições  $S_0 \rightarrow S_1$  (HOMO  $\rightarrow$  LUMO+2) para os ligantes **L1Ch** e **L2Ph**.

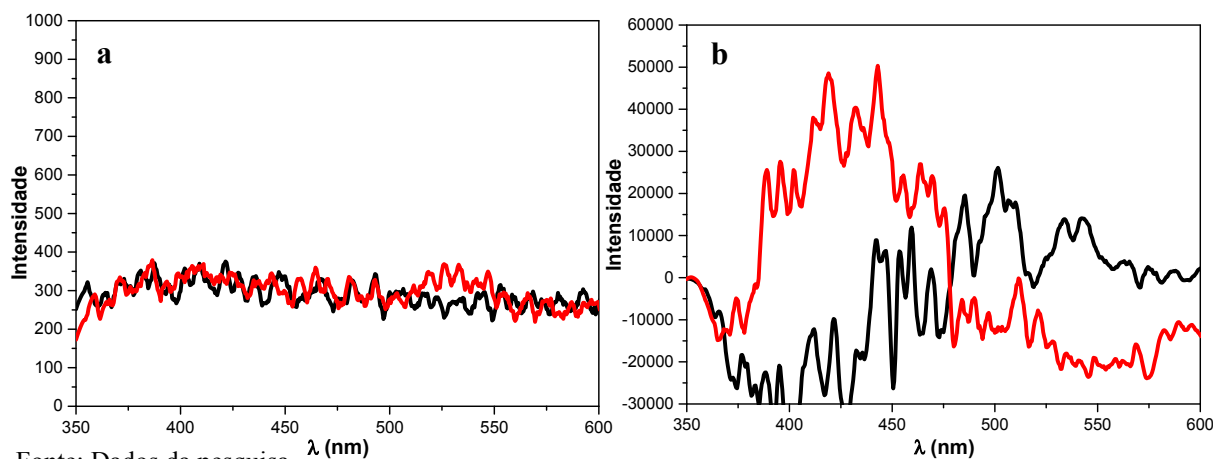


Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros de emissão dos dois ligantes livres também foram obtidos em metanol em temperaturas à 298 (**Figura 4.5a**) e 77 K (**Figura 4.5b**). A excitação foi feita nos comprimentos de 248 e 265 nm baseado nos máximos de absorção observados pela técnica de UV-Vis. Os espectros dos ligantes livres à 298 K mostraram que o fenômeno de emissão apresenta baixa intensidade. A intensidade da emissão dos ligantes à baixa temperatura (77 K) teve um aumento,

contudo, foi observado que não existe uma banda bem definida com a presença de ruídos, podendo estar relacionado com efeitos do solvente.

**Figura 4.5** - Espectros de emissão dos ligantes livres **L1Ch** (linha preta) e **L2Ph** (linha vermelha) em MeOH a **(a)** 298 K e **(b)** 77 K;  $\lambda_{exc}$  = 248 nm (**L1Ch**) e 265 nm (**L2Ph**).

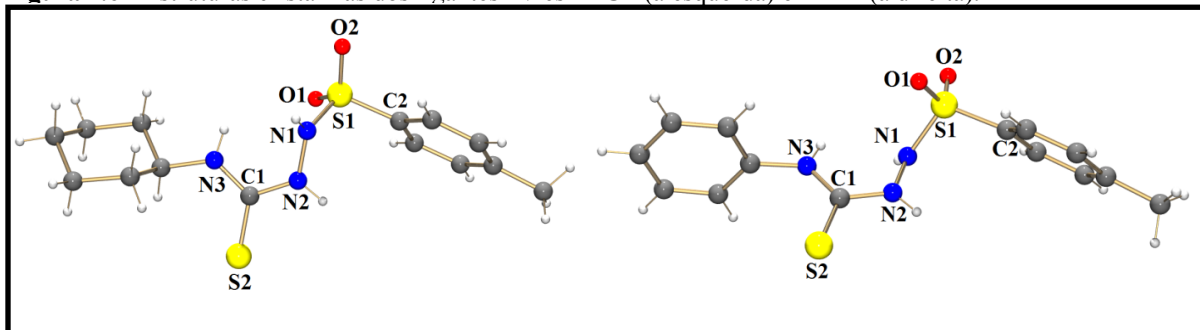


Fonte: Dados da pesquisa.

Os ligantes **L1Ch** e **L2Ph** foram estudados por difração de raios X em monocristal. Os detalhes a respeito do refinamento de estrutura podem ser encontrados na **Tabela D1 (Apêndice D)**. As estruturas cristalinas dos compostos confirmam os dados das caracterizações espectroscópicas descritos anteriormente. As estruturas moleculares dos compostos podem ser observadas na **Figura 4.6**. Comprimentos e ângulos de ligação experimentais e teóricos selecionados podem ser observados na **Tabela 4.3**. Os dados experimentais foram similares em relação aos dados teóricos apresentando um desvio muito pequeno para os comprimentos e ângulos de ligação esperados. Os ligantes se cristalizam em sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $P2_1/c$ . Os dois compostos são bastante semelhantes e não há mudanças significativas nos comprimentos de ligação. Os comprimentos de ligação N(2)-C(1) e N(3)-C(1) apresentaram valores menores em relação ao comprimento da ligação N(3)-C(9). Isso sugere que há um caráter intermediário entre ligação simples e dupla nos comprimentos de ligação N(2)-C(1) e N(3)-C(1). Destaca-se também, a ligação enxofre-carbono S(2)-C(1) com comprimento de ligação em torno de 1,67 Å nos dois ligantes, apresentando um caráter de ligação dupla. Os ângulos de ligação também foram condizentes com a estrutura dos ligantes. O grupo funcional  $SO_2$  apresenta entre as ligações O(1)-S(1)-O(2) uma geometria trigonal com ângulo em torno de  $120^\circ$ . Os ângulos de ligação entre os nitrogênios também apresentam valores condizentes com a forma trigonal, porém com uma pequena distorção. Outros ângulos

importantes para a estrutura de ambos os ligantes apresentaram valores condizentes, como por exemplo, com uma geometria tetraédrica para o grupo SO<sub>2</sub>.

**Figura 4.6** - Estruturas cristalinas dos ligantes livres L1Ch (à esquerda) e L2Ph (à direita).



Fonte: Dados da Pesquisa.

**Tabela 4.3** - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) experimentais e teóricos selecionados para os ligantes L1Ch e L2Ph.

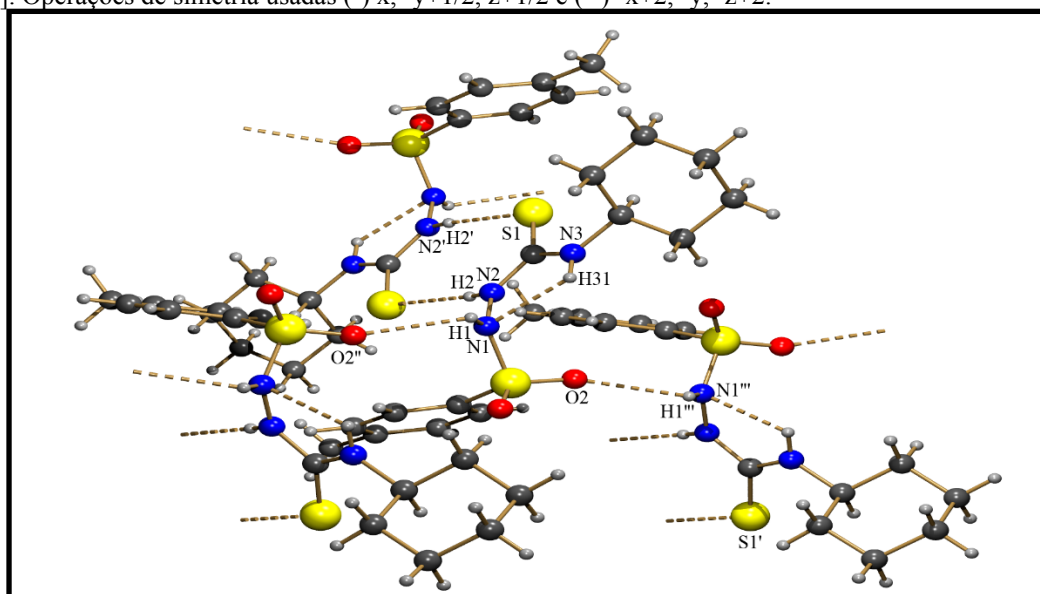
	Experimental [teórico, desvio]	
	L1Ch	L2Ph
<b>Comprimentos de ligação (Å)</b>		
S(1)-O(1)	1,4231(16) [1,4509; +2,0%]	1,4250(13) [1,4506; +1,8%]
S(1)-O(2)	1,4289(16) [1,4494; +1,4%]	1,4294(13) [1,4493; +1,4%]
S(1)-N(1)	1,6608(18) [1,7007; +2,4%]	1,6635(15) [1,7021; +2,3%]
S(1)-C(2)	1,749(2) [1,7700; +1,2%]	1,7461(17) [1,7691; +1,3%]
S(2)-C(1)	1,675(2) [1,6943; +1,1%]	1,6687(17) [1,6866; +1,1%]
N(1)-N(2)	1,398(2) [1,3753; -1,6%]	1,3977(19) [1,3758; -1,6%]
N(2)-C(1)	1,363(3) [1,3682; +0,4%]	1,358(2) [1,3648; +0,5%]
N(3)-C(1)	1,331(3) [1,3231; -0,6%]	1,335(2) [1,3312; -0,3%]
N(3)-C(9)	1,459(3) [1,4607; +0,1%]	1,433(2) [1,4306; -0,2%]
<b>Ângulos de ligação (°)</b>		
O(1)-S(1)-O(2)	120,20(10) [121,529; +1,1%]	120,12(9) [121,600; +1,2%]
O(1)-S(1)-N(1)	103,45(10) [103,668; +0,2%]	103,14(8) [103,575; +0,4%]
O(2)-S(1)-N(1)	106,35(10) [105,704; -0,6%]	106,37(8) [105,623; -0,7%]
O(1)-S(1)-C(2)	110,34(10) [109,723; -0,6%]	110,05(8) [109,775; -0,3%]
O(2)-S(1)-C(2)	109,02(10) [108,495; -0,5%]	109,42(8) [108,568; -0,8%]
N(1)-S(1)-C(2)	106,45(9) [106,648; +0,2%]	106,74(8) [106,589; -0,1%]
N(2)-N(1)-S(1)	116,99(13) [116,093; -0,8%]	116,85(11) [116,047; -0,7%]
C(1)-N(2)-N(1)	119,85(16) [121,572; +1,4%]	119,46(14) [121,534; +1,7%]
C(1)-N(3)-C(9)	126,02(18) [126,350; +0,3%]	124,72(15) [125,403; +0,5%]

Fonte: Dados da pesquisa.



A formação de ligantes na forma tiossemicarbazida ao invés de tiossemicarbazona foi confirmada pela presença de átomos de hidrogênio ligados aos nitrogênios. Isto é comprovado pelas ligações de hidrogênio (**Figura 4.7**) envolvendo interações intramoleculares do tipo N–H···N e intermoleculares do tipo N–H···O e N–H···S. A interação intramolecular envolve o átomo nitrogênio N(3) como doador de hidrogênio para o N(1). Além disso, o átomo de nitrogênio N(1) atua como doador de hidrogênio para o átomo de oxigênio O(2) de uma molécula vizinha, enquanto que o átomo de nitrogênio N(2) faz ligação de hidrogênio com o átomo de enxofre S(2) de outra molécula gerada por simetria.

**Figura 4.7** - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do ligante L1Ch. Ligações de hidrogênio intermoleculares: [N(1)···O(2) = 2,987(2) Å, N(1)-H(1)···O(2) = 119,2°], [N(2)···S(1) = 3,4400(18) Å, N(2)-H(2)···S(1) = 169,3°]. Ligação de hidrogênio intramolecular: [N(3)···N(1) = 2,648(2) Å, N(3)-H(31)···N(1) = 109,0°]. Operações de simetria usadas (') x, -y+1/2, z+1/2 e (') -x+2, -y, -z+2.



Fonte: Dados da pesquisa.

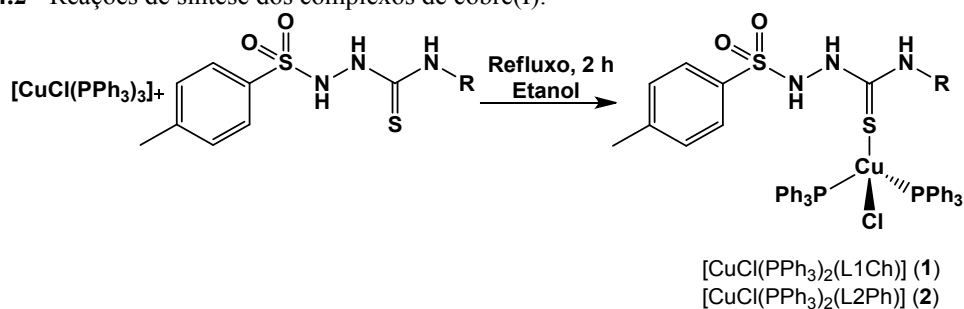
A caracterização dos ligantes livres foi satisfatória, pois foi determinado a estrutura, pureza e comportamento dos compostos em solução. Contudo, a determinação das estruturas cristalinas foi a peça chave para confirmar a obtenção das moléculas híbridas esperadas que apresentam a junção das duas classes farmacofóricas, tiossemicarbazidas e sulfonamidas. A estrutura dos dois ligantes obtidos apresentou potencial para se coordenar aos centros metálicos de interesse para esta pesquisa. Assim, as reações de complexação foram motivadas a serem realizadas e nos próximos tópicos são discutidos a síntese e os dados de caracterização dos complexos de Cu<sup>I</sup> e Ag<sup>I</sup> que foram obtidos, com o propósito de então utilizá-los em testes biológicos.

## 4.2 COMPLEXOS DE COBRE(I)

### 4.2.1 Sínteses e estudos estruturais dos complexos

Para se obter complexos diamagnéticos e incolores, é preciso que o íon metálico cobre apresente o estado de oxidação 1+ através de uma configuração eletrônica  $d^{10}$ , em que todos os orbitais  $d$  estejam preenchidos. No entanto, é importante considerar que os ligantes coordenados ao centro metálico devem favorecer a estabilização de complexos de  $\text{Cu}^I$ . Primeiramente, para a síntese dos complexos com os ligantes tiossemicarbazidas obtidos, foi utilizado um precursor de cobre já com a incorporação das fosfinas, as quais têm sido muito vantajosas para pesquisas envolvendo luminescência [67]. As fosfinas possibilitam a redução de  $\text{Cu}^{2+}$  do cloreto de cobre dihidratado para  $\text{Cu}^+$  após a interação entre a afinidade da base ‘macia’ do fósforo ao ácido ‘macio’ do cobre, garantindo assim já uma certa estabilidade do Cu em um estado de oxidação mais baixo. Igualmente ao fósforo, a afinidade da base macia do enxofre através dos ligantes devidamente caracterizados no tópico anterior são interessantes pela força de ligação que acontece entre Cu-S [67]. Devido ao grande volume das fosfinas, os ligantes L1Ch e L2Ph foram coordenados em uma reação com o precursor  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_3]$ , em que por efeitos estéricos e para uma geometria tetraédrica esperada para o complexo de  $\text{Cu}^I$ , uma fosfina cede lugar para o ligante desejado por meio do átomo de enxofre em modo monodentado. Também por fins biológicos em que os compostos de coordenação podem apresentar um melhor potencial biológico em relação aos ligante livres, a ideia foi coordenar os ligantes tiossemicarbazidas derivadas da *p*-toluenosulfonohidrazida à metais que também apresentassem atividade biológica conhecida. Assim, foram iniciadas as reações de complexação dos ligantes **L1Ch** e **L2Ph**.

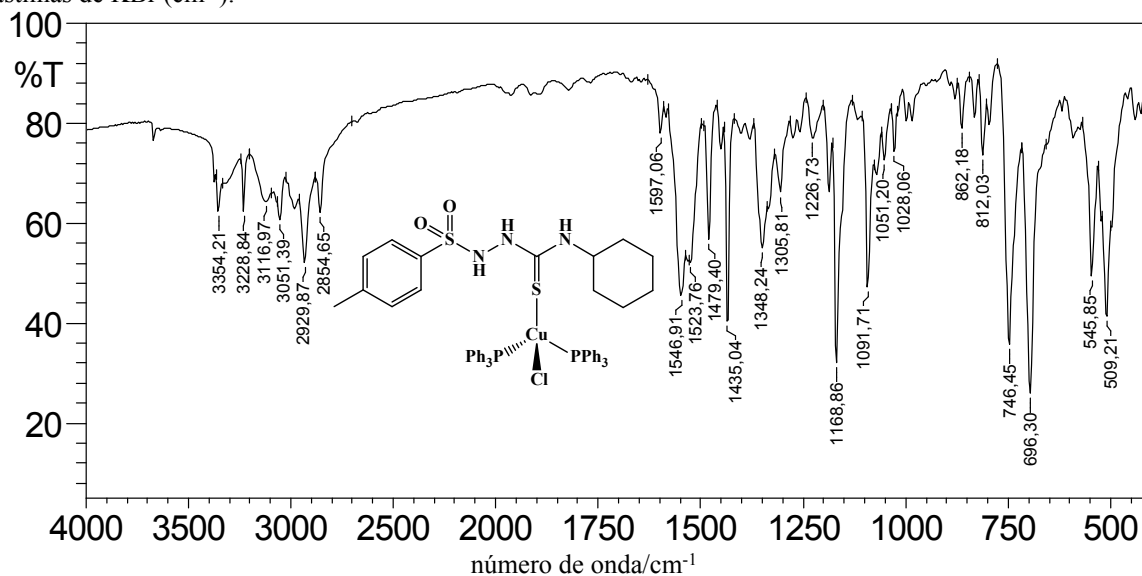
Os complexos de cobre  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1Ch})]$  (**1**) e  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L2Ph})]$  (**2**) foram obtidos a partir de reações dos ligantes **L1Ch** e **L2Ph** com o precursor  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_3]$  (**Esquema 4.2**). A reação ocorre em proporção de 1:1 (mmol/mmol) metal:ligante em etanol sob refluxo. Os rendimentos das reações observados são em torno de 80%. Os sólidos brancos cristalinos são solúveis em clorofórmio, diclorometano, metanol, etanol e DMSO.

**Esquema 4.2** - Reações de síntese dos complexos de cobre(I).

Fonte: A autora.

A caracterização por espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho dos complexos  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1Ch})]$  (1) (**Figura 4.8**) e  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L2Ph})]$  (2) (**Apêndice A, Figura A2**) é bastante semelhante em relação à dos ligantes livres **L1Ch** e **L2Ph**. Este comportamento sugere que o ligante tiossemicarbazida encontra-se coordenado de forma neutra ao centro metálico. Apesar disso, algumas pequenas observações podem ser feitas. As três bandas referentes ao estiramento  $\nu(\text{N-H})$  foram encontradas em 3354, 3228 e 3116  $\text{cm}^{-1}$  para o complexo **1**. Porém, para o complexo **2**, são evidenciadas apenas duas bandas referentes às absorções  $\nu(\text{N-H})$  em 3441 e 3327  $\text{cm}^{-1}$ . Estas observações podem ser explicadas provavelmente pela sobreposição de bandas no complexo **2**. As bandas referentes ao estiramento  $\nu(\text{P-C})$  foram encontradas na região de 1091  $\text{cm}^{-1}$  para os dois complexos de cobre. E as bandas atribuídas à deformação  $\beta$  do anel aromático foram observadas na faixa de 694-696  $\text{cm}^{-1}$ . Essas absorções indicam a presença dos ligantes trifenilfosfanos. As bandas referentes ao estiramento  $\nu(\text{C=S})$  em torno de 800  $\text{cm}^{-1}$  tiveram um pequeno deslocamento para regiões de maior frequência em relação aos ligantes livres, o que sugere que a coordenação do centro metálico ocorre via átomo de enxofre. Para o complexo **1**, esta banda foi observada em 812  $\text{cm}^{-1}$  e para o complexo **2** foi observada em 810  $\text{cm}^{-1}$ . As demais bandas condizentes com a estrutura dos complexos em relação aos ligantes livres foram encontradas de acordo com suas regiões esperadas e podem ser observadas na **Tabela 4.4**.

**Figura 4.8** - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1Ch})]$  (**1**) em pastilhas de KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ).



Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 4.4** - Principais bandas de absorção na região do infravermelho para os ligantes livres e complexos **1** e **2** em pastilhas de KBr.

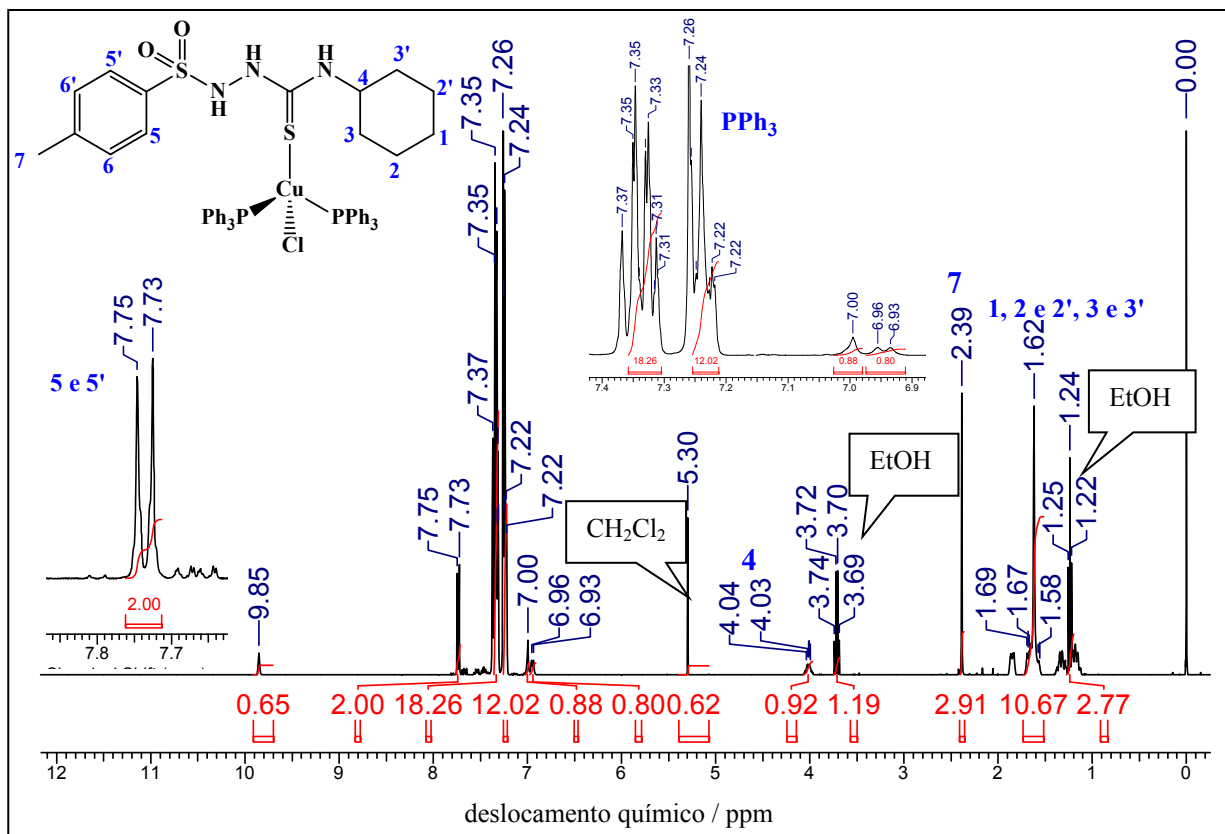
Composto	Principais bandas/ $\text{cm}^{-1}$							
	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(-\text{NH-CS-NH-})$	$\nu_{\text{ass}}(\text{S=O})$	$\nu_{\text{s}}(\text{S=O})$	$\nu(\text{P-C})$	$\nu(\text{C=S})$	$\nu(\text{C=S})$	$\beta(\text{anel,Ph})$
<b>L1Ch</b>	3371/3228 /3167	1597	1352/1330	1166	-	1089	808	-
<b>L2Ph</b>	3329/3228 /3136	1597	1342/1328	1165	-	1085	806	-
<b>(1)</b>	3354/3228 /3116	1597	1348	1168	1091	-	812	696
<b>(2)</b>	3441/3327	1595	1334	1165	1091	-	810	694

Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio dos complexos **1** (**Figura 4.9**) e **2** (**Figura B6, Apêndice B**) foram analisados em comparação com seus ligantes livres. Os sinais referentes aos hidrogênios dos grupos fosfinas presentes nos dois complexos aparecem como multipletos na região entre 7,20 e 7,40 ppm. Isso confirma a coordenação dos ligantes trifenilfosfanos ao centro metálico. O sinal duplete referente aos hidrogênios (6, 6') são sobrepostos pelos sinais referentes ao grupo das fosfinas. Assim, apenas o sinal duplete dos hidrogênios (5, 5') observado em  $\delta$  7,74 ppm pôde ser observado separadamente. Os outros sinais esperados para os complexos **1** e **2** foram observados com as atribuições condizentes para a estrutura dos dois complexos de cobre. As atribuições para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  podem

ser encontradas na **Tabela 4.5** para o complexo **1** e na **Tabela B4, Apêndice B** para o complexo **2**.

**Figura 4.9** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do complexo  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1Ch})]$  (**1**) em solução de  $\text{CDCl}_3$ .



Fonte: Dados da Pesquisa.

**Tabela 4.5** - Atribuições para o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do complexo  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1Ch})]$  (**1**).

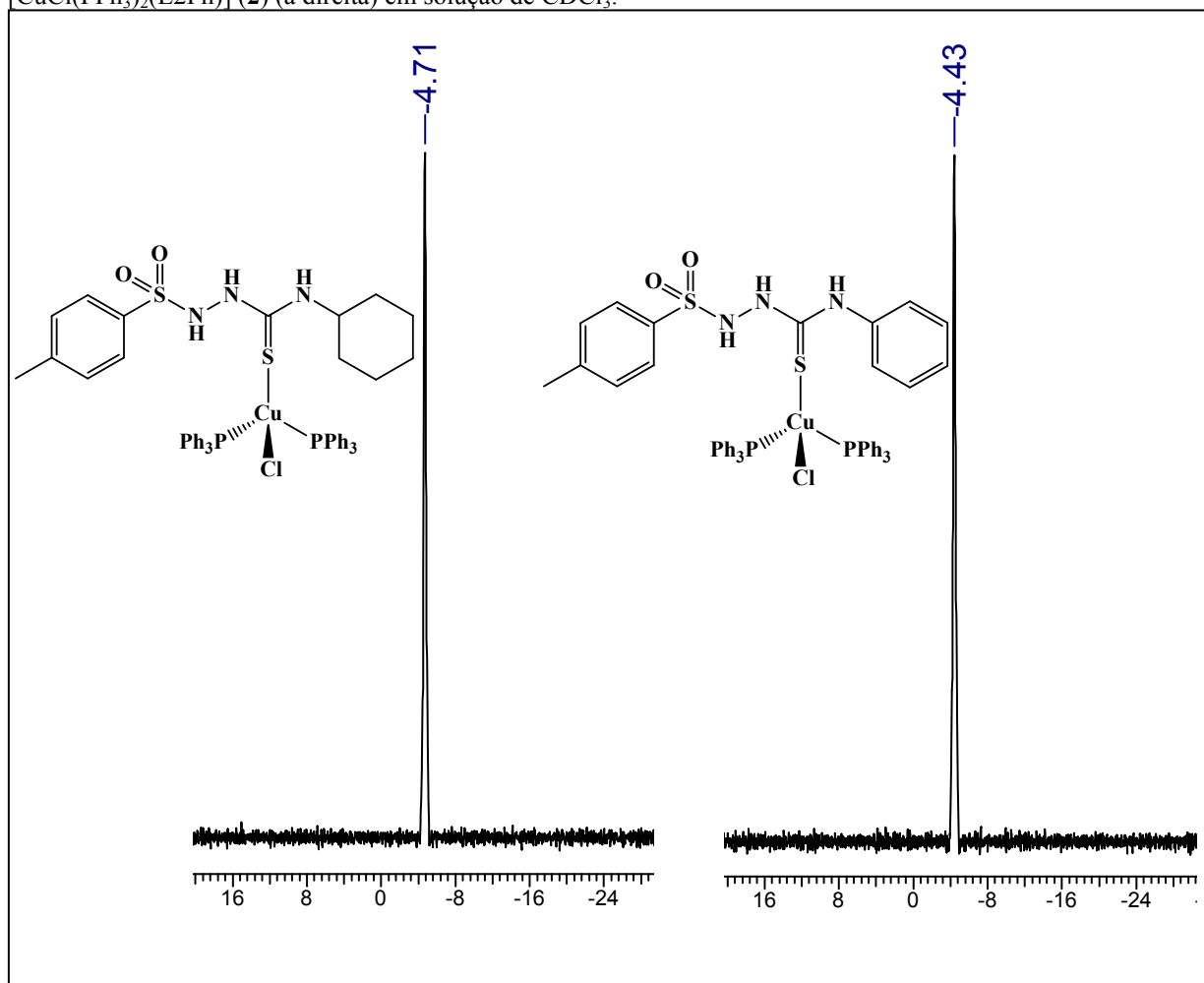
Complexo $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1Ch})]$ ( <b>1</b> )	
Posição	$\delta$ (m, J, I)
1, 2 e 2', 3 e 3'	1,52- 1,73 (m, 10H)
4	3,95-4,08 (m, 1H)
5 e 5'	7,74 (d, 2H, $^3J = 8$ Hz)
6 e 6'	Sobreposto por $\text{PPh}_3$
7	2,39 (s, 3H)
NH	9,85 (s, 1H)
NH	7,00 (s, 1H)
NH	6,94 (d, 1H, $^3J = 12$ Hz)
CH-( $\text{PPh}_3$ )	7,21-7,25 (m, 12H)
	7,30-7,36 (m, 18H)

Fonte: Dados da pesquisa.

Os complexos  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1Ch})]$  e  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L2Ph})]$  também foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ . Os espectros (**Figura 4.10**) exibiram um sinal simpleto em  $\delta$  -4,71 e -4,43 para os complexos **1** e **2**,

respectivamente. A observação deste sinal confirmou a presença dos dois ligantes trifenilfosfanos equivalentes nas estruturas dos dois complexos de cobre, condizente com a estrutura tetraédrica dos complexos. Além disso, o deslocamento químico depende de como ocorre a transferência de densidade eletrônica entre o metal e o fósforo. Os espectros observados para os dois complexos de cobre mostram que os átomos de fósforo são blindados de acordo com a retro-doação  $\pi$  que ocorre quando há a transferência de densidade eletrônica do metal para o átomo de fósforo [88]. Como o complexo **2** apresenta o fenil, um grupo retirador de elétrons, o efeito de retrodoação do metal ao fósforo diminui, possuindo assim, menor densidade eletrônica e, conseqüentemente, menor blindagem que o complexo **1** com o grupo ciclohexil.

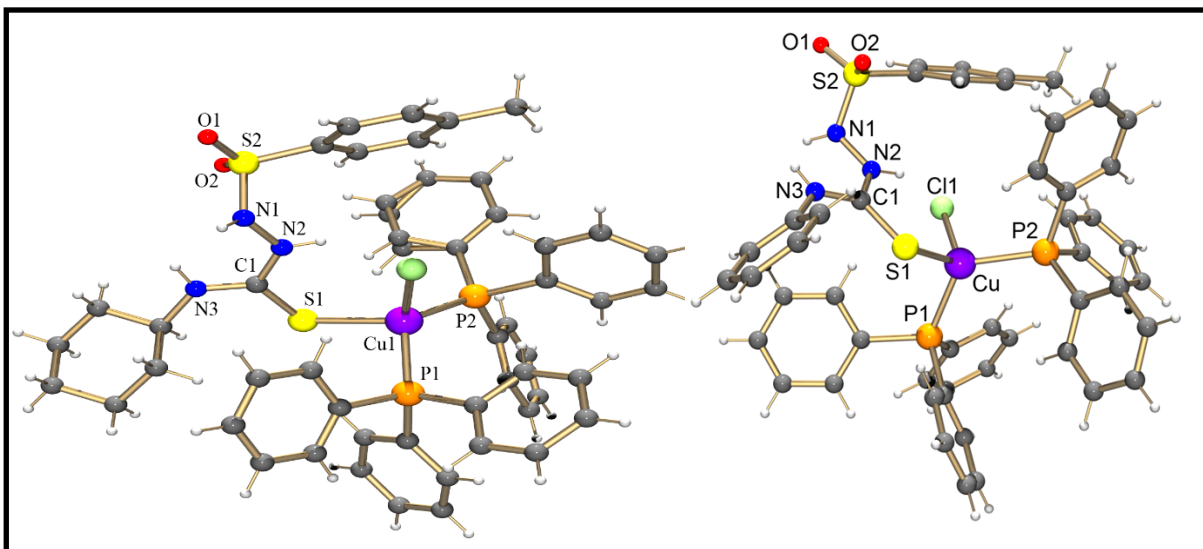
**Figura 4.10** - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (162 MHz) dos complexos  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1Ch})]$  (**1**) (à esquerda) e  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L2Ph})]$  (**2**) (à direita) em solução de  $\text{CDCl}_3$ .



Fonte: Dados da pesquisa.

Os dados espectroscópicos foram confirmados através da análise de difração de raios X em monocristal dos complexos de cobre. Os detalhes a respeito do refinamento de estrutura podem ser encontrados na **Tabela D1 (Apêndice D)**. Os comprimentos e ângulos de ligação experimentais e teóricos são apresentados na **Tabela 4.6**. A estrutura cristalina dos complexos  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1Ch})]$  (**1**) e  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L2Ph})]$  (**2**) podem ser observadas na **Figura 4.11**. Os complexos **1** e **2** se cristalizam em sistema cristalino triclinico e grupo espacial  $P\bar{1}$ .

**Figura 4.11** - Estruturas cristalinas dos complexos **1** (à esquerda) e **2** (à direita).



Fonte: Dados da pesquisa.

O centro metálico de Cu está coordenado via dois átomos de fósforo dos dois ligantes trifenilfosfanos, um átomo de cloro e um átomo de enxofre da tiossemicarbazida. Logo, a geometria em torno do íon de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  é descrita como tetraédrica para os dois complexos. Em comparação com os ângulos teóricos de  $109^\circ$  esperados para uma geometria tetraédrica perfeita, houve uma suave distorção dos ângulos obtidos nas ligações entre o metal e os átomos coordenados. Assim como relatado na literatura, a maior distorção ocorrida está no ângulo de ligação  $\text{P}(2)\text{-Cu}(1)\text{-P}(1)$ , no qual foi observado um ângulo de  $122^\circ$ . Esta distorção pode ser explicada pelo impedimento estérico das fosfinas volumosas [67]. Também, foi observado que os comprimentos de ligação  $\text{S}(1)\text{-Cu}(1)$  e  $\text{C}(1)\text{-S}(1)$  (em torno de  $2,39 \text{ \AA}$ ) para os complexos estão condizentes com os encontrados na literatura [67]. Comparando-se o comprimento de ligação enxofre-carbono  $\text{S}(1)\text{-C}(1)$  com aqueles observados nos respectivos ligantes livres, verifica-se que o caráter de ligação dupla é mantido nos complexos **1** e **2**, confirmando que os ligantes atuam em modo neutro.

Nas estruturas cristalinas dos complexos **1** e **2** observa-se ainda a presença de uma molécula de etanol, a qual se mantém na rede cristalina através de ligações de hidrogênio intermoleculares. No caso do complexo **1**, as interações ocorrem entre o grupo OH da molécula de etanol e o ligante clorido bem como entre o grupo N(1)-H com o átomo de oxigênio do etanol (**Figura 4.12**). Além disso, ocorrem ligações de hidrogênio intramoleculares entre os grupos N(2)-H com o ligante clorido e entre o N(3)-H com o N(1). No caso do complexo **2** (**Figura D1**) a situação é um pouco diferente. O grupo OH da molécula de etanol serve como doador de hidrogênio para o átomo de oxigênio O(2) do grupo SO<sub>2</sub> do ligante tiossemicarbazida e como receptor do grupo N(3)-H e do grupo N(1)-H de uma molécula gerada por simetria. Já o ligante clorido faz uma interação como o grupo N(2)-H. A interação intramolecular do N(3)-H com o átomo N(1) também é observada no complexo **2**.

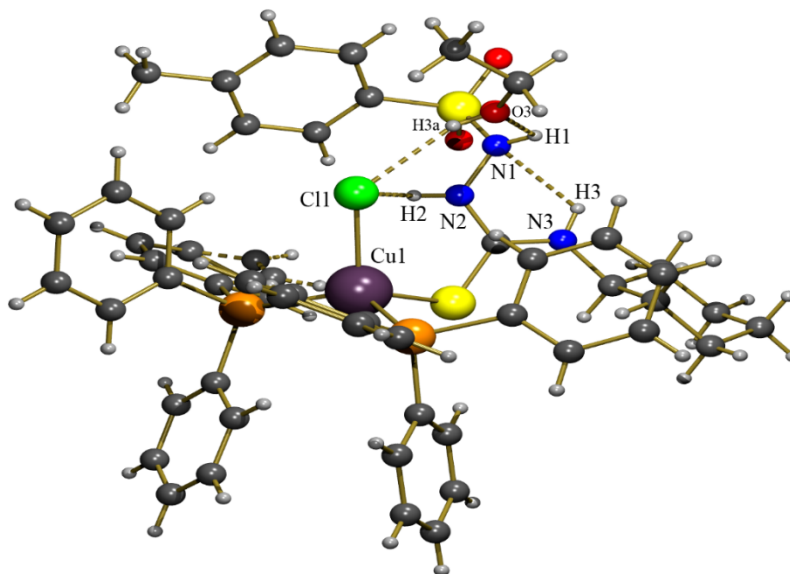
**Tabela 4.6** - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) de ligação experimentais e teóricos selecionados para os complexos **1** e **2**.

	Experimental [teórico, desvio]	
	[CuCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (L1Ch)]	[CuCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (L2Ph)]
<b>Comprimentos de ligação (Å)</b>		
Cu(1)-P(2)	2,2762(6) [2,2645, -0,5%]	2,2936(9) [2,2455, -2,1%]
Cu(1)-P(1)	2,2890(6) [2,2454, -1,9%]	2,3032(9) [2,2574, -2,0%]
Cu(1)-S(1)	2,3845(6) [2,4360, +2,1%]	2,3978(10) [2,4320, +1,4%]
Cu(1)-Cl(1)	2,4009(6) [2,5563, +6,1%]	2,4050(11) [2,5312, +5,2%]
S(1)-C(1)	1,695(2) [1,7082, +0,8%]	1,695(3) [1,7022, +0,4%]
<b>Ângulos de ligação (°)</b>		
P(2)-Cu(1)-P(1)	122,31(2) [126,406, +3,2%]	122,08(4) [126,405, +3,5%]
P(2)-Cu(1)-S(1)	115,19(2) [99,900, -15,3%]	112,91(4) [109,926, -2,6%]
P(1)-Cu(1)-S(1)	100,78(2) [113,864, +11,5%]	103,99(3) [102,454, -1,5%]
P(2)-Cu(1)-Cl(1)	105,36(2) [100,121, -5,2%]	105,03(4) [103,501, -1,5%]
P(1)-Cu(1)-Cl(1)	102,87(2) [103,696, +0,8%]	100,84(4) [103,523, +2,7%]
S(1)-Cu(1)-Cl(1)	109,36(2) [112,110, +2,4%]	111,30(4) [110,515, -0,7%]
C(1)-S(1)-Cu(1)	111,12(8) [107,856, -3,0%]	110,68(13) [106,973, -3,4%]

Fonte: Dados da pesquisa.



**Figura 4.12** - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo **1**: [N(3)···N(1) = 2,661(3) Å, N(3)-H(3)···N(1) = 108,3°], [N(2)···Cl(1) = 3,1104(18) Å, N(2)-H(2)···Cl(1) = 127,5°], [O(3)···Cl(1) = 3,1096(18) Å, O(3)-H(3a)···Cl(1) = 159,4°].



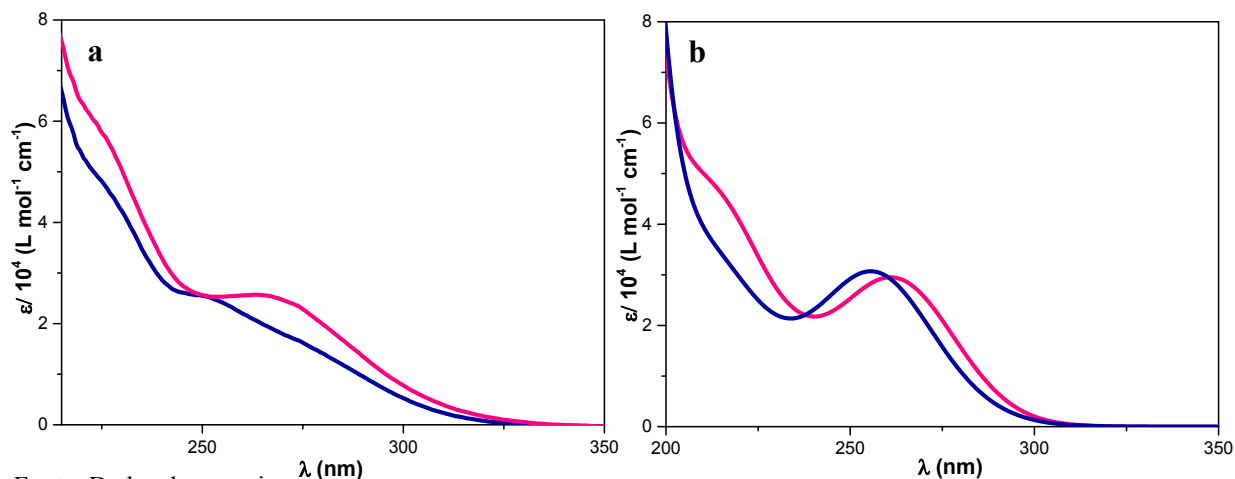
Fonte: Dados da pesquisa.

#### 4.2.2 Estudos das propriedades eletrônicas dos complexos

Os espectros de UV-Vis experimentais dos complexos **1** e **2** foram obtidos em solução de metanol e exibiram duas bandas de absorção. Os espectros eletrônicos teóricos dos complexos **1** e **2** (**Figura 4.13b**) mostraram-se coerentes com os espectros experimentais (**Figura 4.13a**). Nos espectros teóricos, foram observados máximos de absorção em 215 e 255 nm, com absorvidades molares de 34232 e 30686 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup> para o complexo **1**, e máximos de emissão em 215 e 262 nm, com absorvidades molares de 46125 e 29463 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup> para o complexo **2**. Nos espectros experimentais, para o complexo **1** foram observados máximos de absorção em 220 e 252 nm, com absorvidades molares de 53555 e 25101 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>, enquanto que para o complexo **2** foram observados máximos de absorção em 220 e 264 nm, com absorvidades molares de 63728 e 25665 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>, respectivamente. As bandas observadas experimentalmente para os complexos são similares às apresentadas pelos ligantes livres **L1Ch** e **L2Ph**, sendo atribuídas às transições intraligantes do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Adicionalmente, são observadas transições do tipo TCML (transferência de carga metal-ligante). Essas transições são do tipo TCML e não TCLM (transferência de carga ligante-metal), já que os dois íons metálicos, prata e cobre, quando estão em um estado de oxidação +1,

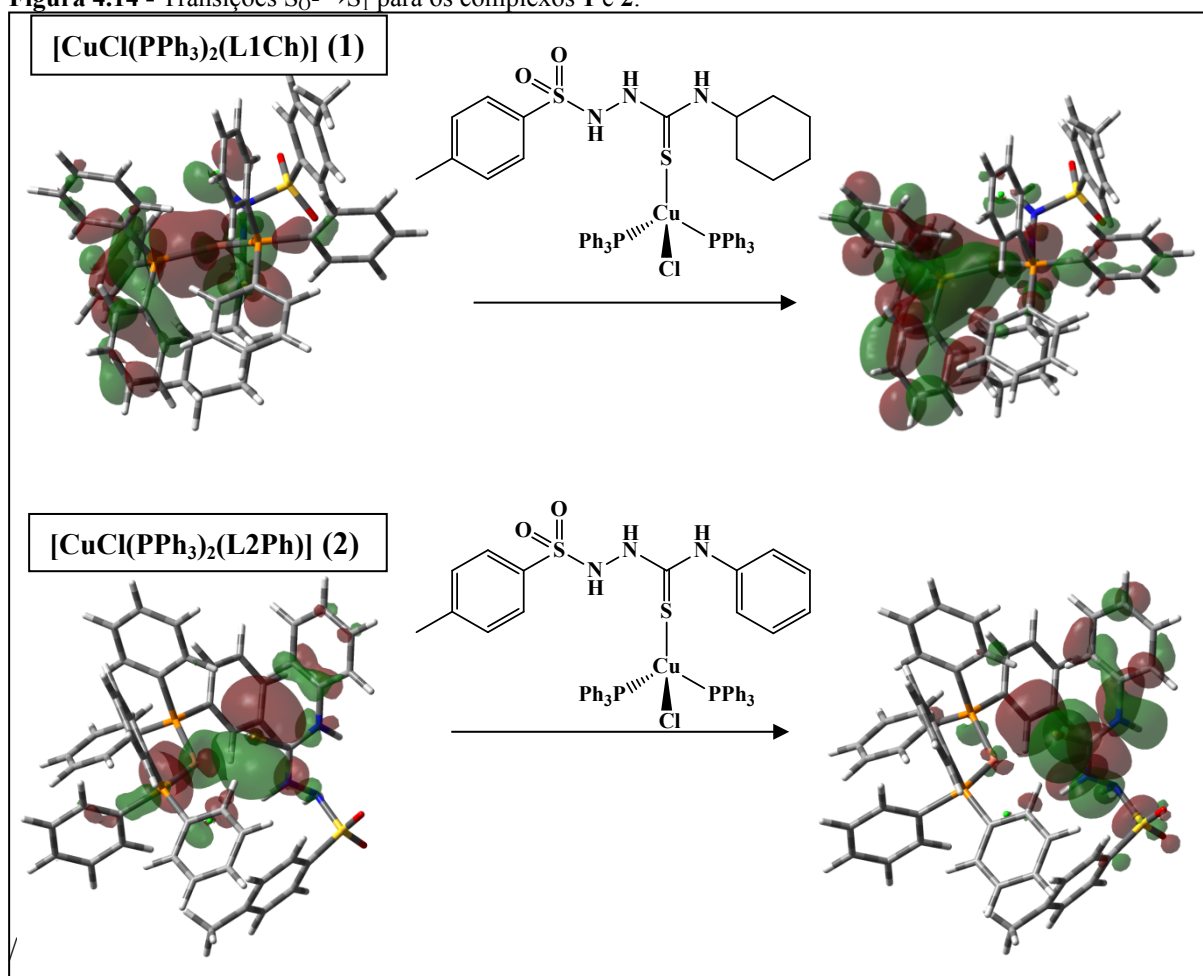
apresentam seus orbitais  $d$  totalmente preenchidos, o que favorece uma transferência de densidade eletrônica dos orbitais  $d$  do metal para orbitais antiligantes dos ligantes

**Figura 4.13** - (a) Espectro de absorção experimental (à esquerda) com concentração de  $10^{-4}$  mol L $^{-1}$  em MeOH e (b) espectro de absorção teórico (à direita) em MeOH dos complexos **1** (linha azul) e **2** (linha rosa). Absortividade molar ( $\epsilon$ ) versus comprimento de onda ( $\lambda$ /nm).



Fonte: Dados da pesquisa.

As transições típicas dos complexos **1** e **2** (Figura 4.14) foram obtidas por cálculos teóricos (DFT). De acordo com a transferência de carga metal-ligante, foram observadas as transições que ocorrem do estado fundamental  $S_0$  para o estado excitado  $S_1$ . Ao verificar a composição dos orbitais participantes nas transições  $S_0 \rightarrow S_1$  que ocorrem nos complexos, foi observado que na transferência de carga metal-ligante para o complexo de cobre com **L1Ch** contendo o grupo ciclohexil, há maior participação dos ligantes trifenilfosfanos, enquanto que para o complexo de cobre com **L2Ph**, contendo o grupo fenil, nota-se uma transferência eletrônica para o grupo fenil da tiossemicarbazida. Assim como analisado nos espectros de RMN de fósforo em que o complexo **2** apresenta maior densidade eletrônica e uma menor habilidade de retrodoação, a alteração na estrutura periférica dos ligantes tiossemicarbazidas, mudança do grupo ciclohexil para grupo fenil, afeta as transições eletrônicas que ocorrem do metal para o ligante no estado excitado.

Figura 4.14 - Transições  $S_0 \rightarrow S_1$  para os complexos **1** e **2**.

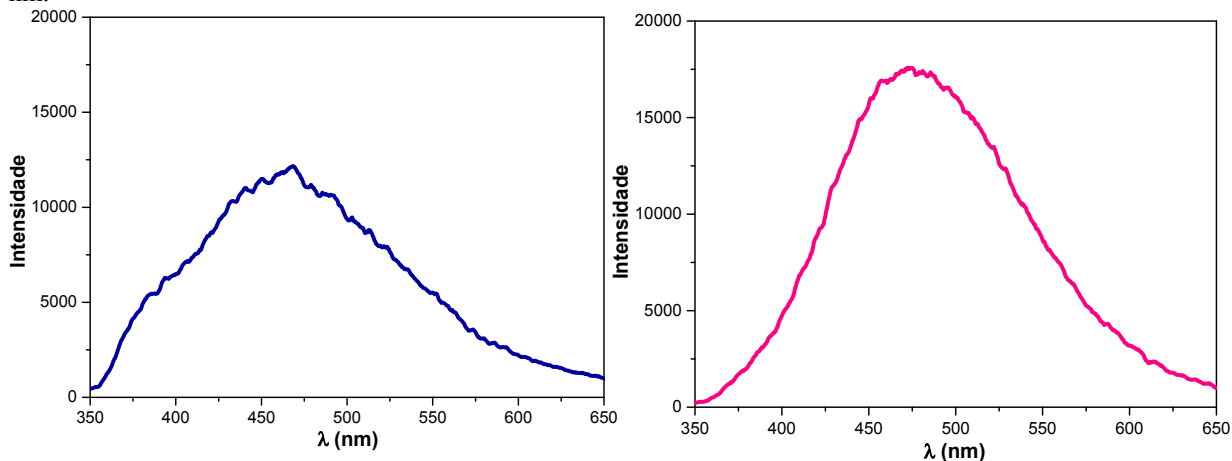
Fonte: Dados da pesquisa.

Com a incidência de luz nos complexos em determinado comprimento de onda observa-se luminescência dos compostos. Com isso, verificamos o comportamento do estado excitado dos complexos no retornar ao seu estado fundamental. Para tanto, foram realizados espectros de emissão dos complexos **1** e **2** (Figura 4.15) medidos em solução de metanol e com argônio borbulhado em solução durante 5 minutos. A excitação foi feita nos comprimentos de onda baseado na faixa de absorção (experimental) dos compostos. Foi observada uma melhor emissão dos complexos de cobre com a excitação em 278 nm. Assim, detectou-se uma banda na região do azul bastante nítida e com alta intensidade para os dois complexos, apresentando um máximo de emissão em 480 nm e um rendimento quântico de emissão de  $\phi_{em} = 0,07$  para o complexo **1** e  $\phi_{em} = 0,002$  para o complexo **2**.

Foram observados o desvio de Stokes em relação aos espectros de emissão e absorção para os complexos **1** e **2**. Para o complexo com o ligante **L1Ch**, complexo **1**, há uma diferença

de 239 nm do máximo de emissão para o máximo de absorção. Enquanto que para o complexo com o ligante **L2Ph**, complexo **2**, há uma diferença de 214 nm dos máximos. Este alto desvio na distância entre absorção e emissão, sugere que os complexos **1** e **2** possam ter caráter fosforescente.

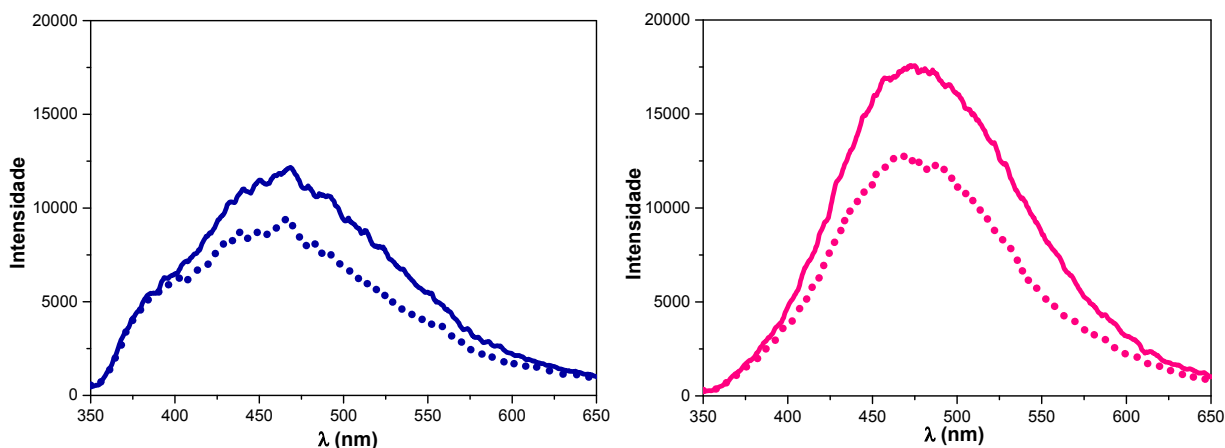
**Figura 4.15** - Espectros de emissão dos complexos **1** (linha azul) e **2** (linha rosa) em MeOH a 298 K;  $\lambda_{exc} = 278$  nm.



Fonte: Dados da pesquisa.

Para uma melhor compreensão da emissão dos complexos de cobre, foram observadas emissões após borbulhamento de  $O_2$  por 5 minutos. Os espectros comparativos entre o borbulhamento em argônio e oxigênio dos complexos podem ser observados na **Figura 4.16**. Após o borbulhamento em  $O_2$ , os complexos **1** e **2** mantiveram máximos de emissão em torno de 480 nm. Entretanto, as emissões para os dois complexos de cobre foram suprimidas após borbulhar  $O_2$ , o que sugere provavelmente que as bandas podem ser referentes à um estado tripleto.

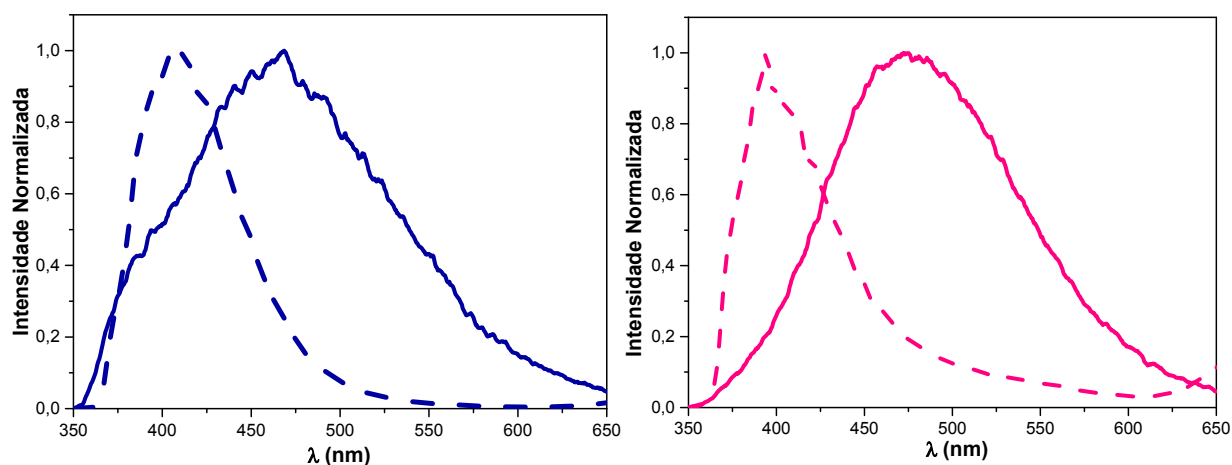
**Figura 4.16** - Espectros de emissão dos complexos **1** (linha azul) e **2** (linha rosa) borbulhado com argônio (linha sólida) e O<sub>2</sub> (linha pontilhada) em MeOH a 298 K;  $\lambda_{exc} = 278$  nm (**1**) e 279 nm (**2**).



Fonte: Dados da pesquisa.

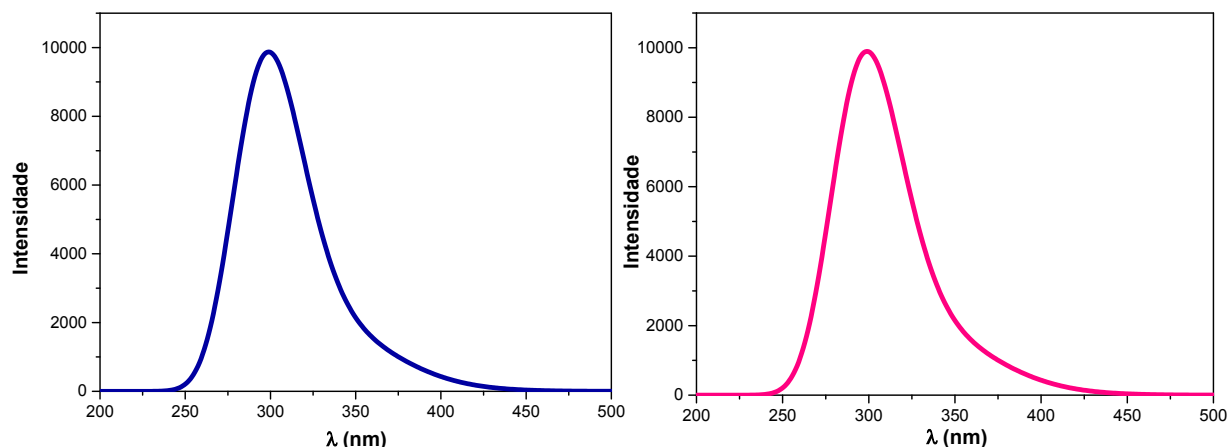
Além dos espectros de emissão em temperatura ambiente, foram obtidos espectros de emissão à 77 K para os complexos **1** e **2** (**Figura 4.17**). Comparando os espectros nas duas temperaturas, foi observado que à baixa temperatura há um deslocamento hipsocrômico dos máximos de emissão, ou seja, as bandas são deslocadas para maiores energias, indicando a possível fosforescência dos dois complexos de cobre. Esse comportamento é explicado pelo reajuste das moléculas e o fenômeno é conhecido como efeito rigidocrômico, sendo muito observado em emissões de transferência de carga do metal para o ligante [89, 90]. Os espectros de emissão à 77 K teóricos obtidos (**Figura 4.18**) apresentam máximos de emissão em torno de 300 nm, comprovando que à baixa temperatura as emissões são deslocadas para menores comprimentos de onda.

**Figura 4.17** - Espectros de emissão experimentais dos complexos **1** (linha tracejada azul, à esquerda) e **2** (linha tracejada rosa, à direita) em MeOH a 77 K;  $\lambda_{exc} = 278$  nm.



Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 4.18** - Espectros de emissão teóricos dos complexos **1** (linha azul, à esquerda) e **2** (linha rosa, à direita) em MeOH a 77 K.



Fonte: Dados da pesquisa.

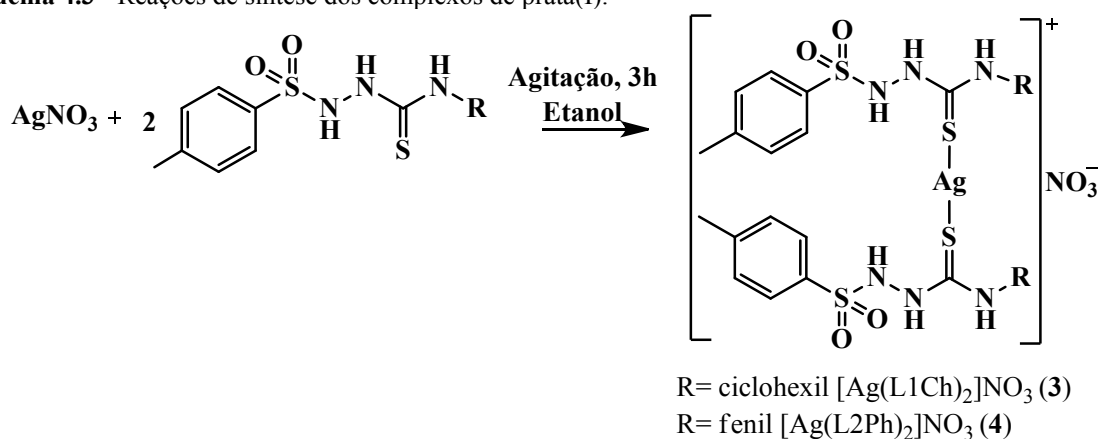
### 4.3 COMPLEXOS DE PRATA

#### 4.3.1 Sínteses e estudos estruturais

Os complexos de prata são fortes atuadores na ação contra bactérias, pelo fato de que apenas a prata já apresenta atividade antibacteriana natural [11]. Por isso, a coordenação dos ligantes tiossemicarbazidas à prata tem grande expectativa de uma maior atividade antibacteriana em relação aos ligantes livres e aos sais metálicos simples. Além da expectativa biológica, o íon metálico prata quando apresenta um estado de oxidação 1+ pode agir como um ácido macio tendo uma maior afinidade pelo átomo de enxofre (base macia) dos ligantes obtidos, sendo esperado que ocorra uma coordenação em modo monodentado ao centro metálico [67]. Ao contrário dos complexos de cobre, e sabendo-se que complexos de  $\text{Ag}^{\text{I}}$  podem apresentar número de coordenação 2 ou 4 com geometrias lineares ou tetraédricas, as reações com o precursor  $\text{AgNO}_3$  tiveram como objetivo apenas a incorporação dos ligantes tiossemicarbazidas, sem a presença de ligantes auxiliares como a fosfina. Além disso, devido à sensibilidade do  $\text{Ag}^{\text{I}}$  a luz, os estudos de luminescência de complexos de prata também apresentam grande importância [67]. Sendo assim, após a complexação dos ligantes L1Ch e L2Ph ao centro metálico do  $\text{Cu}^{\text{I}}$ , as novas reações para a obtenção de complexos que possam ser ativos biologicamente, foram feitas com a prata.

Os compostos de  $\text{Ag}^{\text{I}}$  foram obtidos a partir de reações dos ligantes L1Ch e L2Ph com  $\text{AgNO}_3$  (**Esquema 4.3**). As reações para obtenção dos complexos  $[\text{Ag}(\text{L1Ch})_2]\text{NO}_3$  (**3**) e  $[\text{Ag}(\text{L2Ph})_2]\text{NO}_3$  (**4**) ocorrem em proporção molar metal:ligante 1:2 em etanol sob agitação à temperatura ambiente. Foi observado que os compostos de  $\text{Ag}^{\text{I}}$  são sensíveis à luz, sendo de extrema importância evitar a luz durante os procedimentos de síntese, filtração, recristalização e conservação destes complexos. Os rendimentos destas reações foram de 48% para o complexo **3** e 88% para o complexo **4**. A diferença de rendimento está relacionada à solubilidade dos complexos, sendo que o complexo **4** precipita mais facilmente em etanol. Os complexos **3** e **4** são solúveis em metanol, muito solúveis em DMSO e insolúveis em clorofórmio. Os valores de condutividade molar de 44,8 e 21,7  $\mu\text{S cm}^{-1} \text{mol}^{-1}$  para os complexos **3** e **4**, respectivamente, sugerem a formação de compostos catiônicos, nos quais o íon  $\text{NO}_3^-$  atua como contra íon.

**Esquema 4.3** - Reações de síntese dos complexos de prata(I).

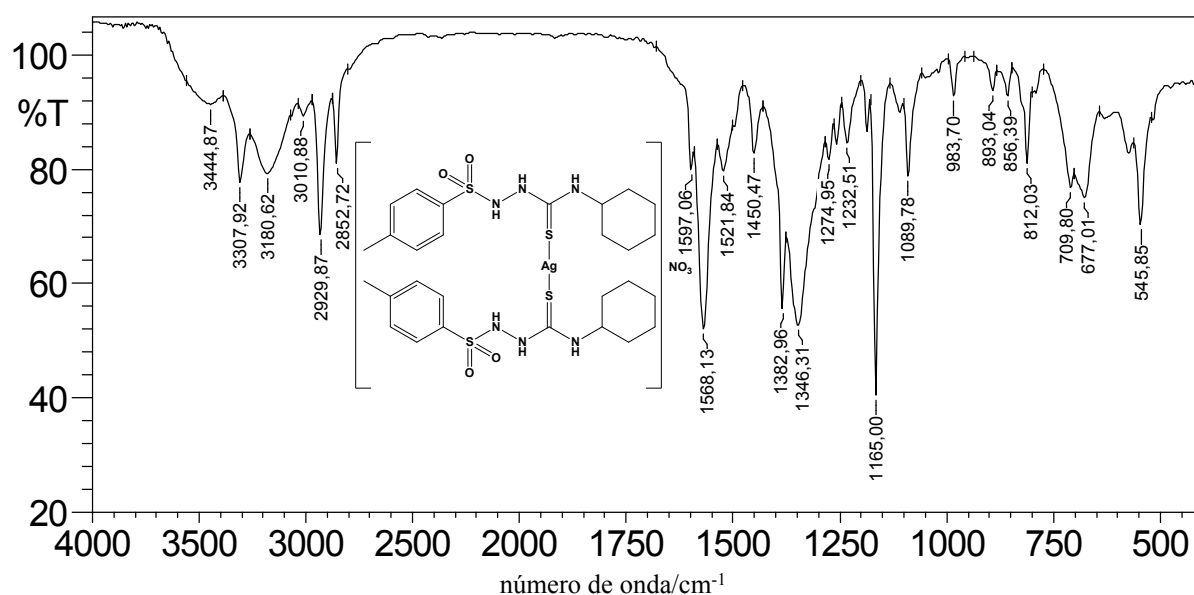


Fonte: A autora.

Os espectros vibracionais na região do infravermelho para os complexos  $[\text{Ag}(\text{L1Ch})_2]\text{NO}_3$  (**3**) (**Figura 4.19**) e  $[\text{Ag}(\text{L2Ph})_2]\text{NO}_3$  (**4**) (**Apêndice A, Figura A3**) não mostraram mudanças significativas em relação aos ligantes livres. Assim como nos complexos de cobre, isso indica que a coordenação dos ligantes ocorre em modo monodentado neutro ao centro metálico. As bandas referentes ao estiramento  $\nu(\text{N-H})$  apresentam um alargamento após a coordenação que pode explicar o não aparecimento de uma das bandas de estiramento  $\nu(\text{N-H})$  nos complexos **3** e **4**. O grupo  $\text{NO}_3^-$  é atribuído pela banda referente ao estiramento  $\nu(\text{N-O})$  em  $1382 \text{ cm}^{-1}$  para o complexo **3** e  $1384 \text{ cm}^{-1}$  para o complexo **4**. Ao lado desta banda encontra-se a absorção atribuída ao estiramento assimétrico  $\nu_{\text{ass}}(\text{S=O})$  a qual teve um deslocamento para regiões de maior frequência em relação aos ligantes livres, sendo observada em torno de  $1350 \text{ cm}^{-1}$  para os dois complexos. Enquanto que a absorção referente ao estiramento simétrico

$\nu_s(\text{S}=\text{O})$  foi observada em  $1165\text{ cm}^{-1}$  para os complexos **3** e **4**. A observação de um deslocamento da banda referente ao estiramento  $\nu(\text{C}=\text{S})$  para regiões de maior frequência sugere a coordenação do ligante ao centro metálico via átomo de enxofre. As demais bandas condizentes com a estrutura dos complexos em relação aos ligantes livres foram encontradas de acordo com suas regiões esperadas e podem ser observadas na **Tabela 4.7**.

**Figura 4.19** - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo  $[\text{Ag}(\text{L1Ch})_2]\text{NO}_3$  (**3**) em pastilhas de KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ).



Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 4.7** - Principais bandas de absorção na região do infravermelho para os ligantes livres e complexos **3** e **4** em pastilhas de KBr.

Principais bandas/ $\text{cm}^{-1}$						
Composto	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(-\text{NH-CS-NH-})$	$\nu(\text{N-O})$	$\nu_{\text{ass}}(\text{S}=\text{O})$	$\nu_s(\text{S}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{S})$
<b>L1Ch</b>	3371/3228 /3167	1597	-	1352/1330	1166	808
<b>L2Ph</b>	3329/3228 /3136	1597	-	1342/1328	1165	806
<b>(3)</b>	3307/3180	-	1382	1382/1346	1165	812
<b>(4)</b>	3292/3228/3149	1595	1384	1384/1361	1165	815

Fonte: Dados da pesquisa.

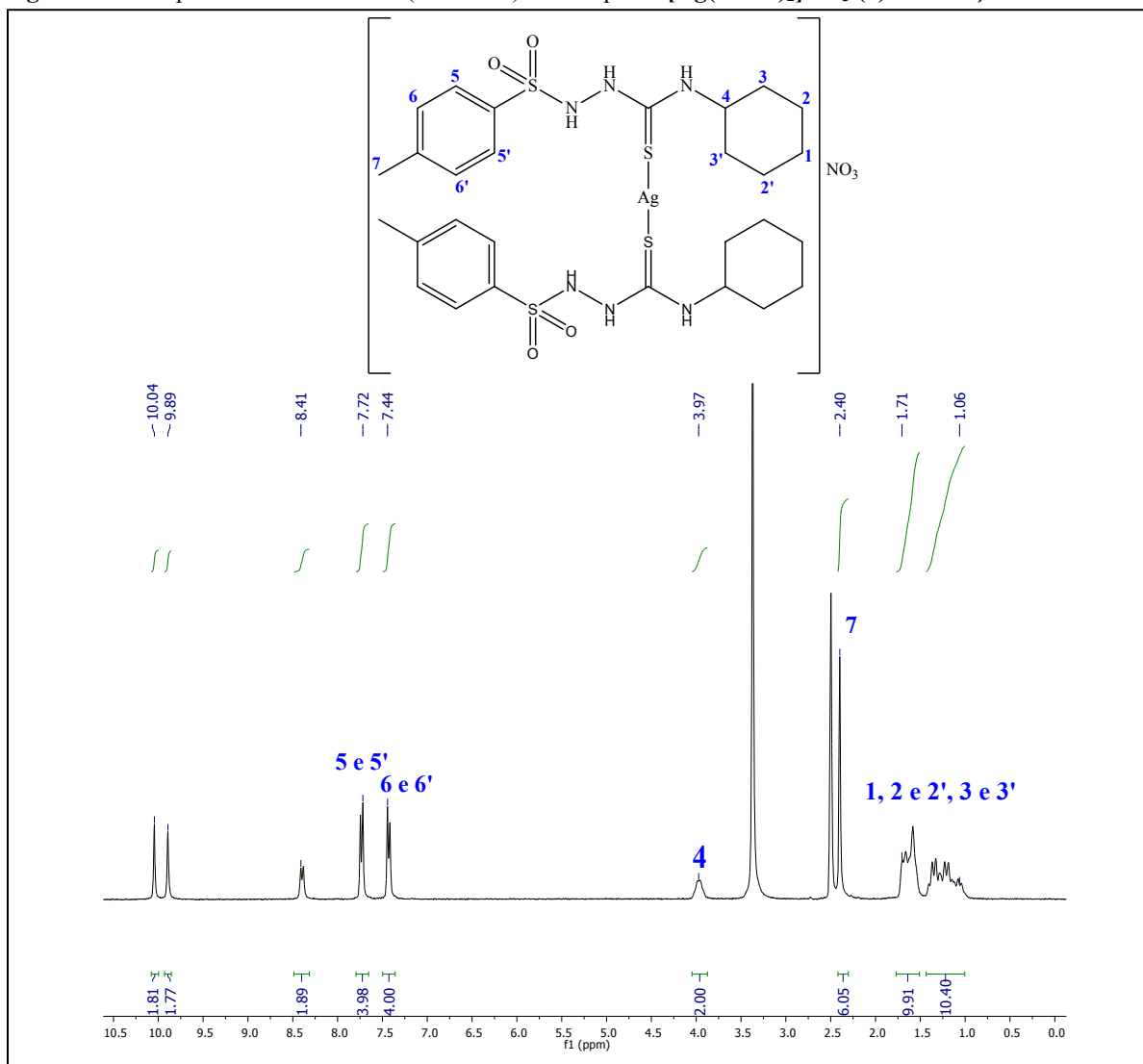


Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos complexos  $[\text{Ag}(\text{L1Ch})_2]\text{NO}_3$  (**3**) (Figuras 4.20 e 4.21) e  $[\text{Ag}(\text{L2Ph})_2]\text{NO}_3$  (**4**) (Figuras B7 e B8, Apêndice B) foram caracterizados. Os deslocamentos e atribuições dos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN para o complexo **3** são apresentados nas Tabelas 4.8 e 4.9, enquanto que para o complexo **4** podem ser observados nas Tabelas B5 e B6, Apêndice B. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **3**, é possível observar multipletos na região alifática entre 0,8 e 1,8 ppm que perfazem a integral de 20 hidrogênios, presentes nos dois ciclohexil simétricos da molécula (10 hidrogênios cada), atribuídos aos hidrogênios ligados aos carbonos 1, 2 e 3 ( $-\text{CH}_2$ ). Em  $\delta$  2,4 ppm é possível observar um simpleto com integral igual a 6 hidrogênios, correspondendo aos hidrogênios das metilas ( $-\text{CH}_3$ ) terminais. Sinais em  $\delta$  2,5 e 3,4 ppm são correspondentes aos solventes água e DMSO. Em  $\delta$  4 ppm observa-se um multipletto atribuído ao hidrogênio ligado ao carbono 4 (integral igual a 2H), o qual acopla com dois grupos  $-\text{CH}_2$  do grupo ciclohexil. Na região de aromáticos pode-se observar dois dupletos, em  $\delta$  7,4 (Integral = 4H) e 7,7 (Integral = 4H) ppm. Em função de efeitos de blindagem, visto que o hidrogênio 5 ligado ao carbono 7 encontra-se mais próximo ao heteroátomo que o hidrogênio 6 ligado ao carbono 8, este encontra-se em maior deslocamento químico, assim, a atribuição é  $\text{H}_5$  em  $\delta$  7,7 ppm e  $\text{H}_6$  em  $\delta$  7,4 ppm.

Para o complexo **4** na região alifática em  $\delta$  2,38 ppm é possível observar um simpleto com integral de 6 hidrogênios correspondendo aos hidrogênios das metilas ( $-\text{CH}_3$ ) ligadas aos anéis aromáticos substituídos em posição *para*. Sinais em  $\delta$  1,06 (A), 2,5 (B) e 3,4 (A) ppm são correspondentes aos solventes A) etanol e B) DMSO. O etanol proveniente da formação do complexo em seu estado sólido e o DMSO, proveniente do solvente. Na região de aromáticos, entre  $\delta$  7 e 9 ppm são observados 2 dupletos. Um deles, com sinal em  $\delta$  7,10 ppm (Integral = 4H) correspondente ao hidrogênio 5 do carbono  $\text{C}_8$  e outro em  $\delta$  7,78 ppm (Integral = 4H) correspondente ao hidrogênio 4 do carbono  $\text{C}_7$ . Além destes sinais, são observados também um multipletto e um triplete referentes ao grupo fenil. O triplete em  $\delta$  7,29 ppm correlaciona-se ao  $\text{C}_1$ .

Os demais sinais encontrados para os dois complexos de prata são referentes a hidrogênios ligados a nitrogênio, gerando integrais para 6 hidrogênios. Todos os sinais de hidrogênio esperados foram exibidos com as atribuições condizentes, obtendo-se um total de 42 hidrogênios para o complexo **3** e 30 hidrogênios para o complexo **4**.

Figura 4.20 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz) do complexo  $[\text{Ag}(\text{L1Ch})_2]\text{NO}_3$  (**3**) em solução de  $\text{DMSO-}d_6$ .



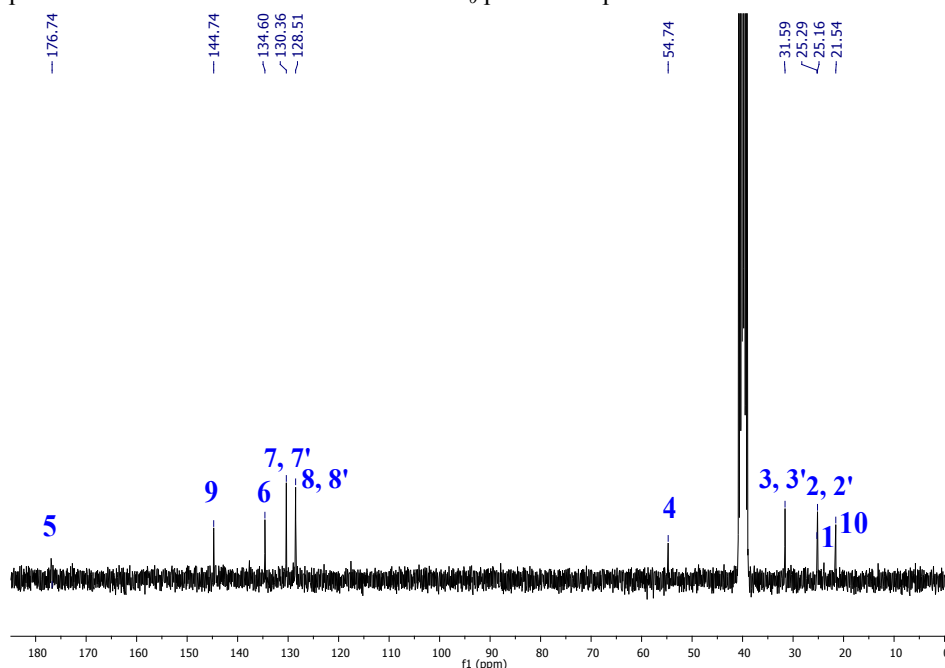
Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 4.8 - Atribuições para o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do complexo **3**.

Complexo $[\text{Ag}(\text{L1Ch})_2]\text{NO}_3$ ( <b>3</b> )	
Posição	$\delta$ (m, J, I)
1, 2 e 2', 3 e 3'	0,80- 1,80 (m, 20H)
4	3,88-4,06 (m, 2H)
5 e 5'	7,72 (d, 4H, $^3J = 8$ Hz)
6 e 6'	7,44 (d, 4H, $^3J = 8$ Hz)
7	2,40 (s, 6H)
NH	10,04 (s, 2H)
NH	9,89 (s, 2H)
NH	8,41 (d, 2H, $^3J = 9$ Hz)

Fonte: Dados da pesquisa.

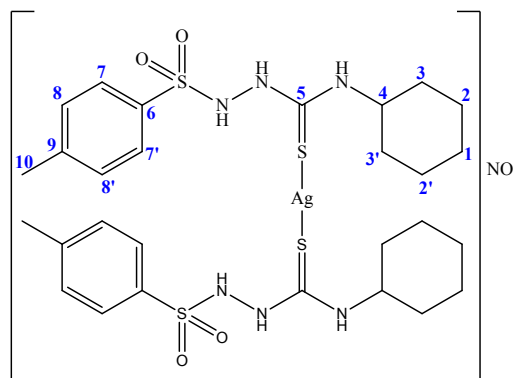
Figura 4.21 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  para o complexo **3**.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4.9 - Atribuições para o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do complexo **3**.

Deslocamento (ppm)	Atribuição
21,54	2 e 2'
25,16	10
25,29	1
31,59	3 e 3'
54,74	4
128,51	7 e 7'
130,36	8 e 8'
134,60	9
144,74	6
176,74	5

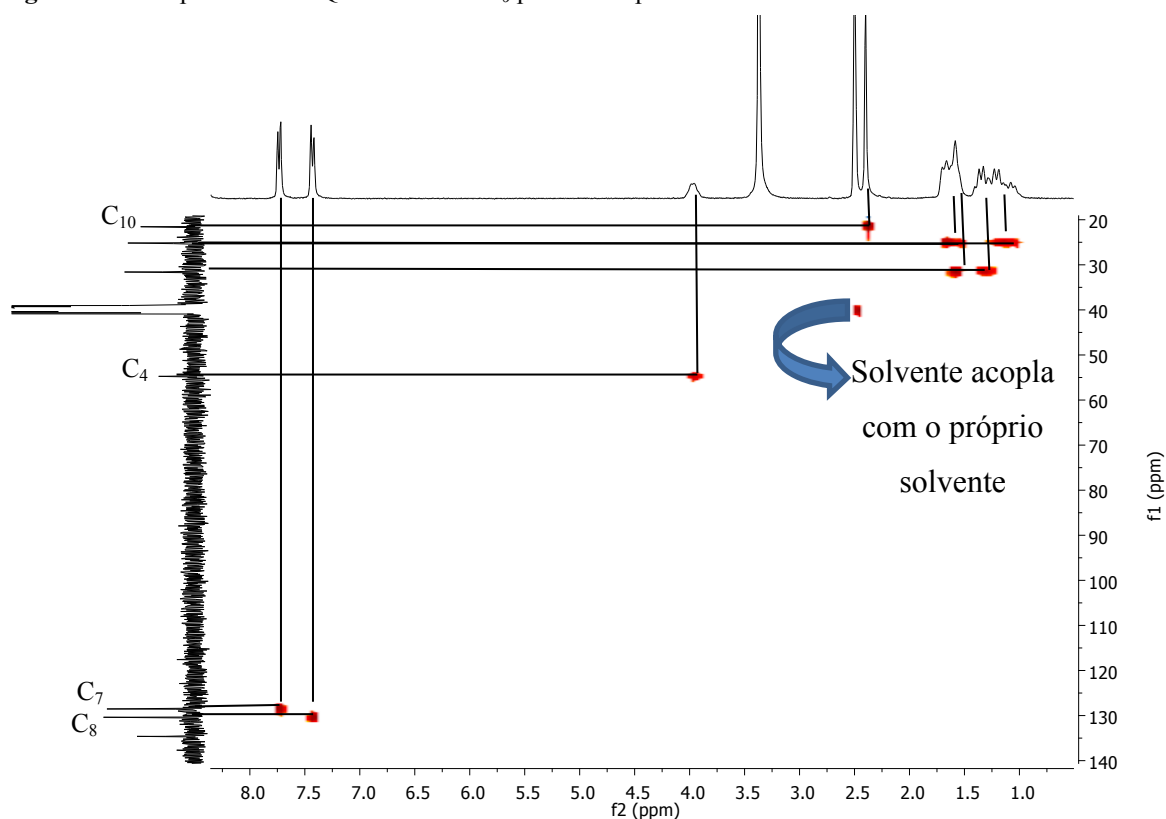


Fonte: Dados da pesquisa.

Foram obtidas análises de HSQC, DEPT 135 e COSY para os complexos **3** (Figura 4.22, 4.23 e 4.24) e **4** (Figura B9, B10 e B11, Apêndice B). As atribuições do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em relação a estas análises para o complexo **3** podem ser observadas na Tabela 4.10, enquanto que para o complexo **4** são encontradas na Tabela B7, Apêndice B. Foi observado que a atribuição realizada para o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo **3** não estava em total acordo, visto que a atribuição do sinal observado em  $\delta$  21,5 ppm é relativa ao hidrogênio em  $\delta$  2,4 ppm, e não aos hidrogênios do grupo ciclohexil. A nova atribuição pode

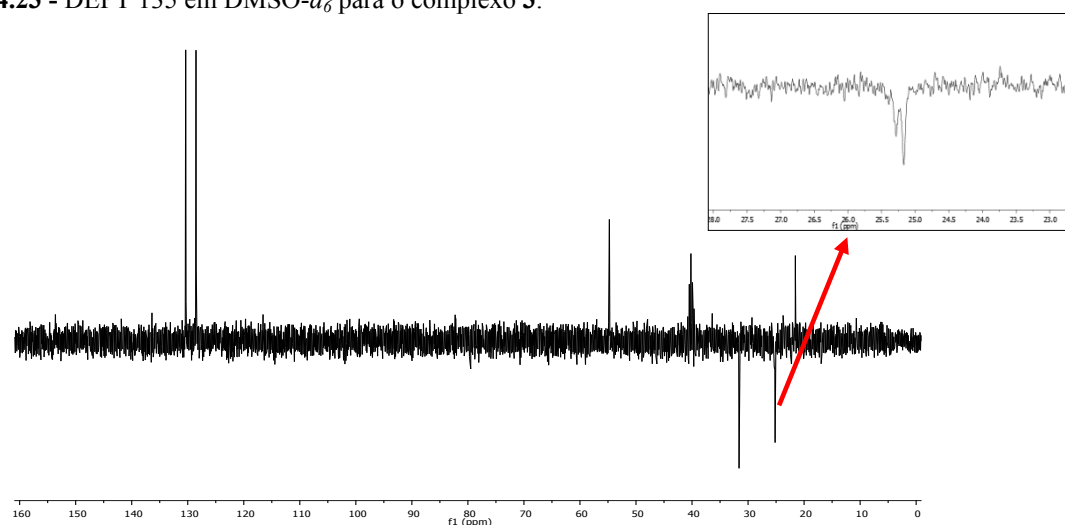
ser representada pela **Figura 4.22**. Para o complexo **4**, a análise de HSQC mostrou que o sinal que aparece como um multipletto na região entre 7,35 e 7,44 ppm, correlaciona-se aos carbonos  $C_2$  e  $C_8$ . Os outros sinais foram condizentes com a caracterização feita para os espectros de RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$ .

**Figura 4.22** - Espectro de HSQC em  $DMSO-d_6$  para o complexo **3**.



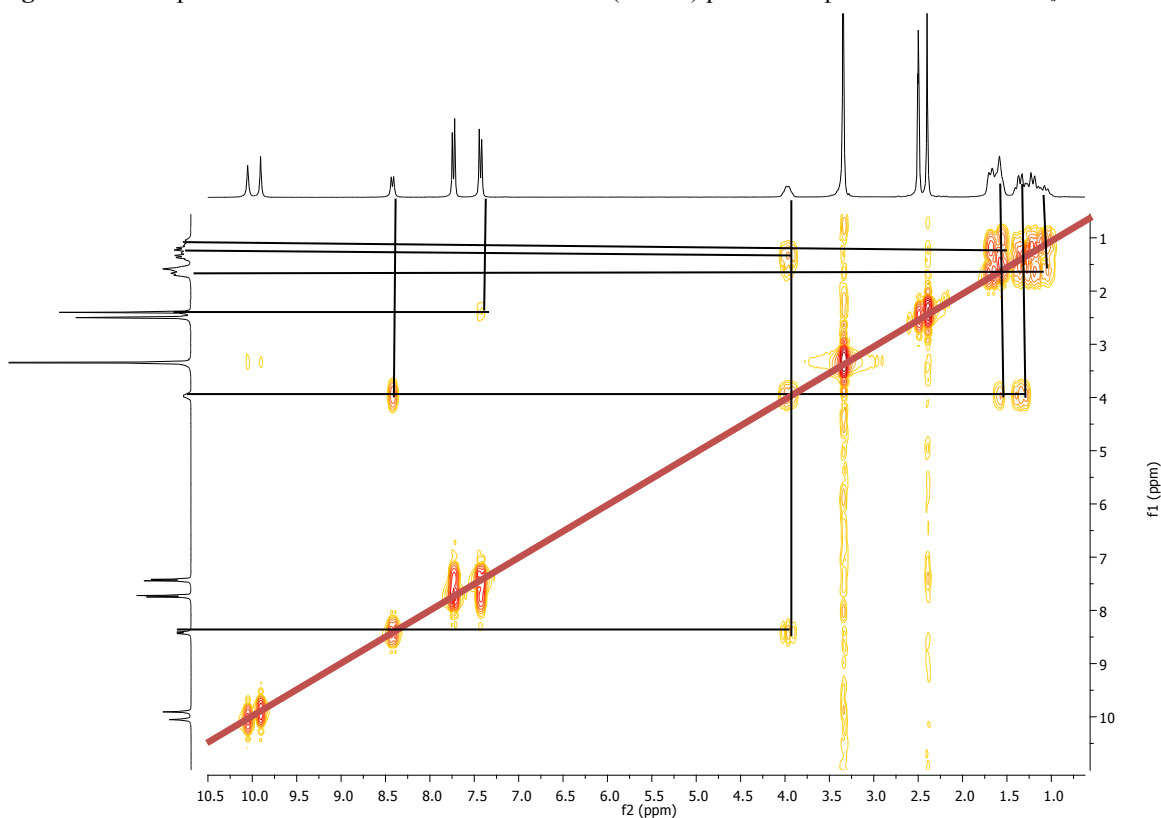
Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 4.23** - DEPT 135 em  $DMSO-d_6$  para o complexo **3**.



Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 4.24** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  bidimensional (COSY) para o complexo **3** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

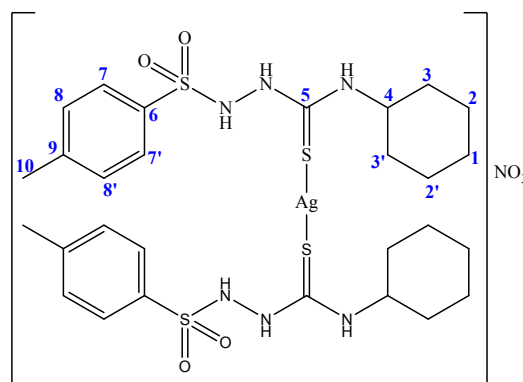


Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 4.10** - Atribuições para o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do complexo **3**, utilizando os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ , 2D (HSQC) e DEPT 135.

Deslocamento (ppm)	Atribuição
21,54	10
25,16	2 e 2'
25,29	1
31,59	3 e 3'
54,74	4
128,51	7 e 7'
130,36	8 e 8'
134,60	9
144,74	6
176,74	5

Fonte: Dados da pesquisa.



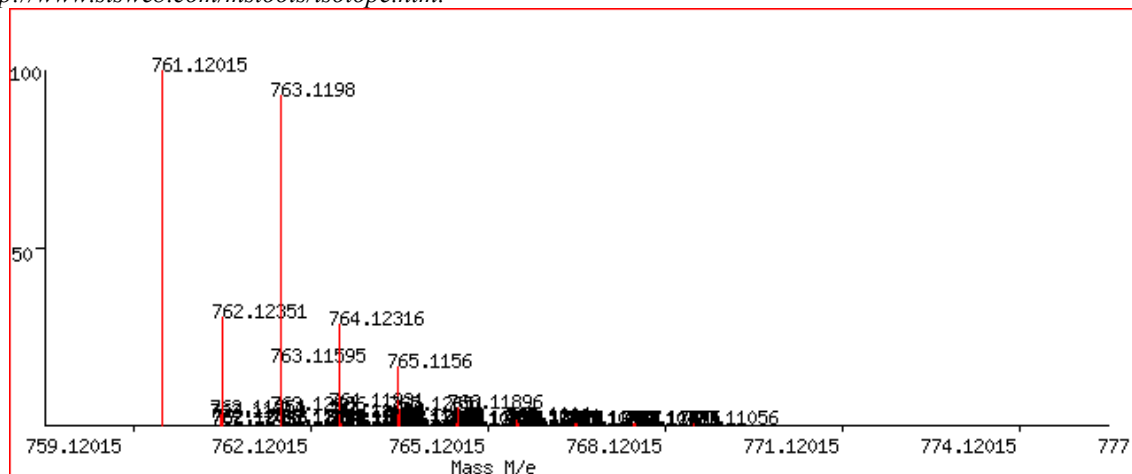
Os complexos  $[\text{Ag}(\text{L1Ch})_2]\text{NO}_3$  (**3**) e  $[\text{Ag}(\text{L2Ph})_2]\text{NO}_3$  (**4**) foram caracterizados por EM-TOF em alta resolução. O espectro do complexo **3** (**Figura 4.26**) apresentou um pico do íon molecular  $[\text{M}+\text{H}]^+$  em  $m/z$ : 761,1173, condizente com a predição (**Figura 4.25**) do valor calculado de  $m/z$ : 761,1201, apresentando um erro de 0,0004%. Este íon complexo apresentou

carga positiva, assim concluiu-se que seria o íon na ausência do contra íon nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ). Além do pico do íon molecular também foi possível observar outros picos como, por exemplo, o pico em  $m/z$ : 350,0964 corresponde ao íon  $\{\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_2\text{Na}\}^+$ , isto é, massa do ligante somada à massa do íon sódio  $\{\text{L}+\text{Na}\}^+$ , cujo o valor calculado é  $m/z$ : 350,0973. O pico em  $m/z$ : 677,2023 corresponde ao dímero do ligante livre somado ao íon sódio,  $\{\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{S}_4\text{O}_4\text{Na}\}^+$ , consistente com o valor calculado,  $\{2\text{L}+\text{Na}\}^+$ : 677,2048. O pico em  $m/z$ : 1090,2239 é condizente com o íon molecular mais um ligante livre,  $\{\text{C}_{42}\text{H}_{63}\text{N}_9\text{S}_6\text{O}_6\text{Ag}\}^+$ , o que é consistente com o valor calculado  $\{\text{M}+\text{L}\}^+$ : 1090,2273.

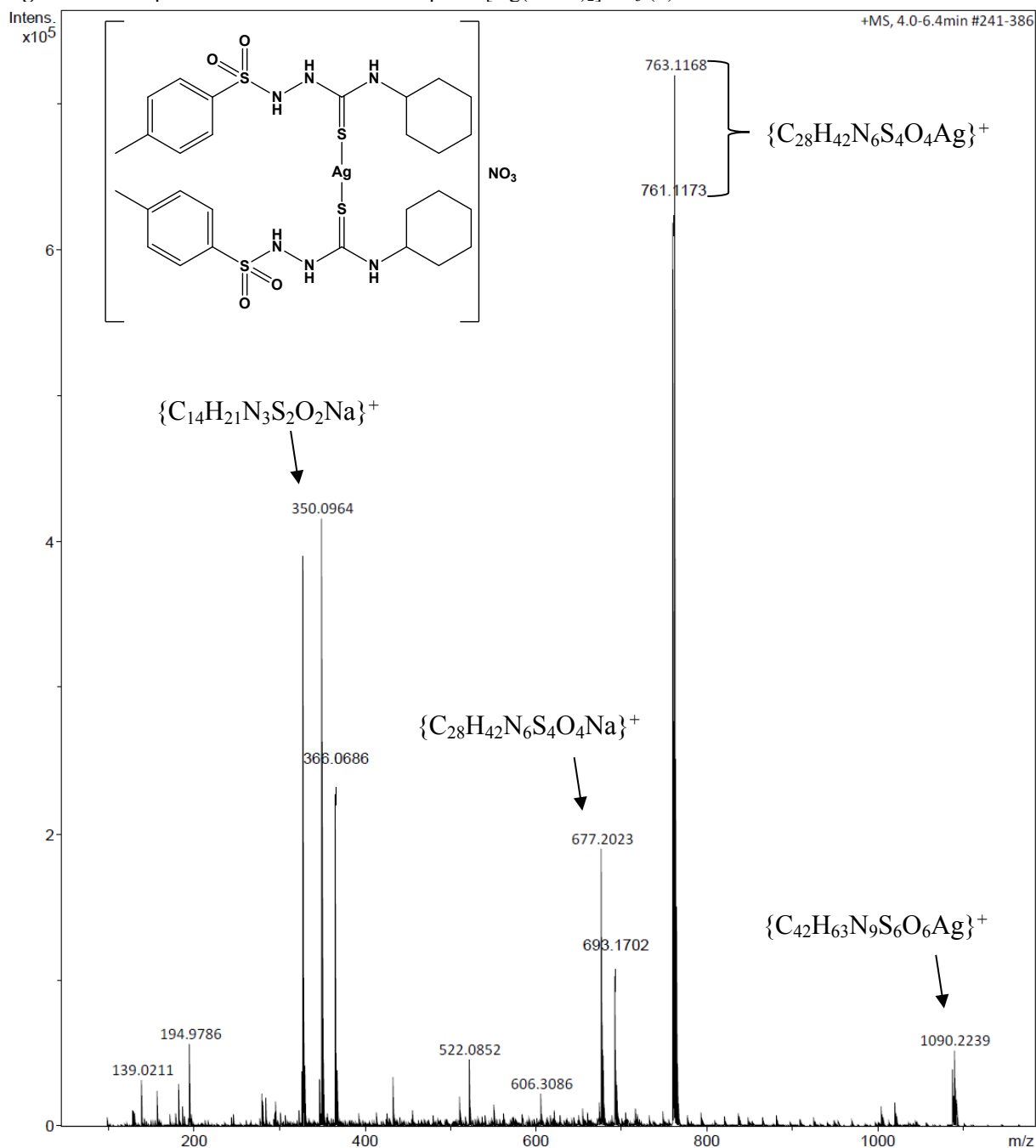
No espectro do complexo **4** (**Figura C1, Apêndice C**) observa-se o pico correspondente ao íon molecular  $[\text{M}+\text{H}]^+$  em  $m/z$ : 751,0234, condizente com à predição (**Figura C2, Apêndice C**) do valor calculado de  $m/z$ : 751,0259, apresentando um erro de 0,0003%. Este íon complexo apresentou carga positiva, assim concluiu-se que seria o íon na ausência do contra íon nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ). O pico em  $m/z$ : 344,0502 corresponde ao íon  $\{\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}\}^+$ , massa do ligante somada à massa do íon sódio  $\{\text{L}+\text{Na}\}^+$ , cujo valor calculado é  $m/z$ : 344,0504. O pico em  $m/z$ : 665,1095 corresponde ao dímero do ligante livre somado ao íon sódio,  $\{\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{S}_4\text{O}_4\text{Na}\}^+$ , consistente com o valor calculado,  $\{2\text{L}+\text{Na}\}^+$ : 665,1109.

Os espectros de massas confirmaram a formação dos complexos de prata **3** e **4** contendo dois ligantes coordenados.

**Figura 4.25** - Predição do espectro de massas para o íon  $\{\text{Ag}(\text{L1Ch})_2\}^+$ , realizada através do site <http://www.sisweb.com/mstools/isotope.htm>.



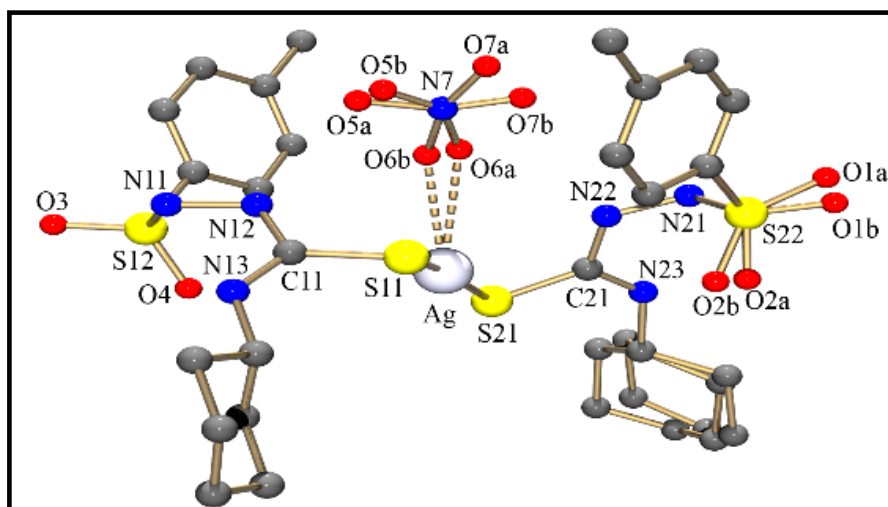
Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 4.26** - Espectro de massas ESI<sup>+</sup> do complexo [Ag(L1Ch)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (**3**).

Fonte: Dados da pesquisa.

A estrutura cristalina para o complexo de prata [Ag(L1Ch)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (**3**) foi determinada por difração de raios X. Os detalhes a respeito do refinamento de estrutura podem ser encontrados na **Tabela D1 (Apêndice D)**. A estrutura cristalina do complexo **3** pode ser observada na **Figura 4.27**. O complexo se cristaliza em sistema cristalino Triclínico e grupo espacial Pī.

**Figura 4.27** - Estrutura cristalina do complexo  $[Ag(L1Ch)_2]NO_3$  (**3**). Contra-íon  $NO_3^-$  bem como os grupos  $SO_2$  e ciclohexil de um dos ligantes (direita) encontram-se desordenados em dois sítios de ocupação.



Fonte: Dados da pesquisa.

O arranjo dos átomos em torno do centro metálico de Ag é descrito como linear para o complexo **3**. Foram coordenados dois ligantes **L1Ch** ao centro metálico via átomo de enxofre S(11) e S(21) em modo monodentado neutro, formando um complexo com geometria linear. Os comprimentos e ângulos de ligação experimentais e teóricos selecionados são apresentados na **Tabela 4.11**. Ao comparar os ângulos teóricos de  $180^\circ$  esperados para uma geometria linear foi observado uma pequena distorção do ângulo S(11)-Ag-S(21) ( $168,52(4)^\circ$ ), podendo ser explicado provavelmente pela interação do contra-íon  $NO_3^-$  com o centro metálico. Deste modo, estes complexos são melhores descritos como sendo do tipo 2+1. Os comprimentos de ligação Ag(1)-S(11)/Ag(1)-S(21), em torno de 2,3 Å, são condizentes com os valores encontrados na literatura [81]. Foi observado que os comprimentos de ligação enxofre-carbono S(11)-C(11) e S(21)-C(21) estão em torno de 1,7 Å. Em relação ao ligante livre há um pequeno alongamento, mas estes comprimentos de ligação mantiveram o seu caráter de ligação dupla. Comparando o complexo **3** com as estruturas de prata com Tiossemicarbazidas e Tiossemicarbazonas já relatadas na literatura, é importante mencionar que não há relatos da determinação de estruturas lineares desta classe de ligantes com  $Ag^I$  em complexos monoméricos. Sendo assim, a estrutura linear no complexo monomérico de  $Ag^I$  adquirida neste trabalho é inédita.



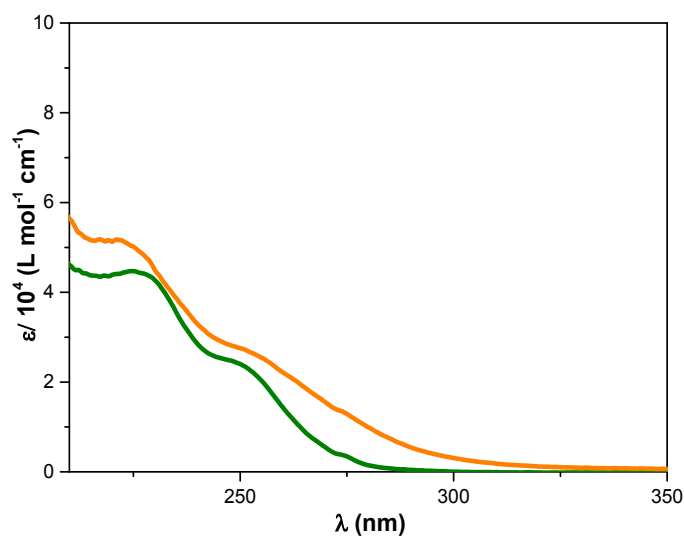
**Tabela 4.11** - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) de ligação experimentais e teóricos selecionados para o complexo **3**.

Experimental [teórico, desvio]			
Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Ag(1)-S(11)	2,3832(8) [2,4307, +1,9%]	S(11)-Ag(1)-S(21)	168,55(3) [170,691, +1,2%]
Ag(1)-S(21)	2,3873(8) [2,4319, +1,8%]	C(21)-S(21)-Ag(1)	103,64(9) [107,394, +3,5%]
S(21)-C(21)	1,704(3) [1,7134, +0,5%]	C(11)-S(11)-Ag(1)	100,26(9) [106,656, +6,0%]
S(11)-C(11)	1,721(3) [1,7152, -0,3%]		

Fonte: Dados da pesquisa.

### 4.3.2 Estudo das propriedades eletrônicas

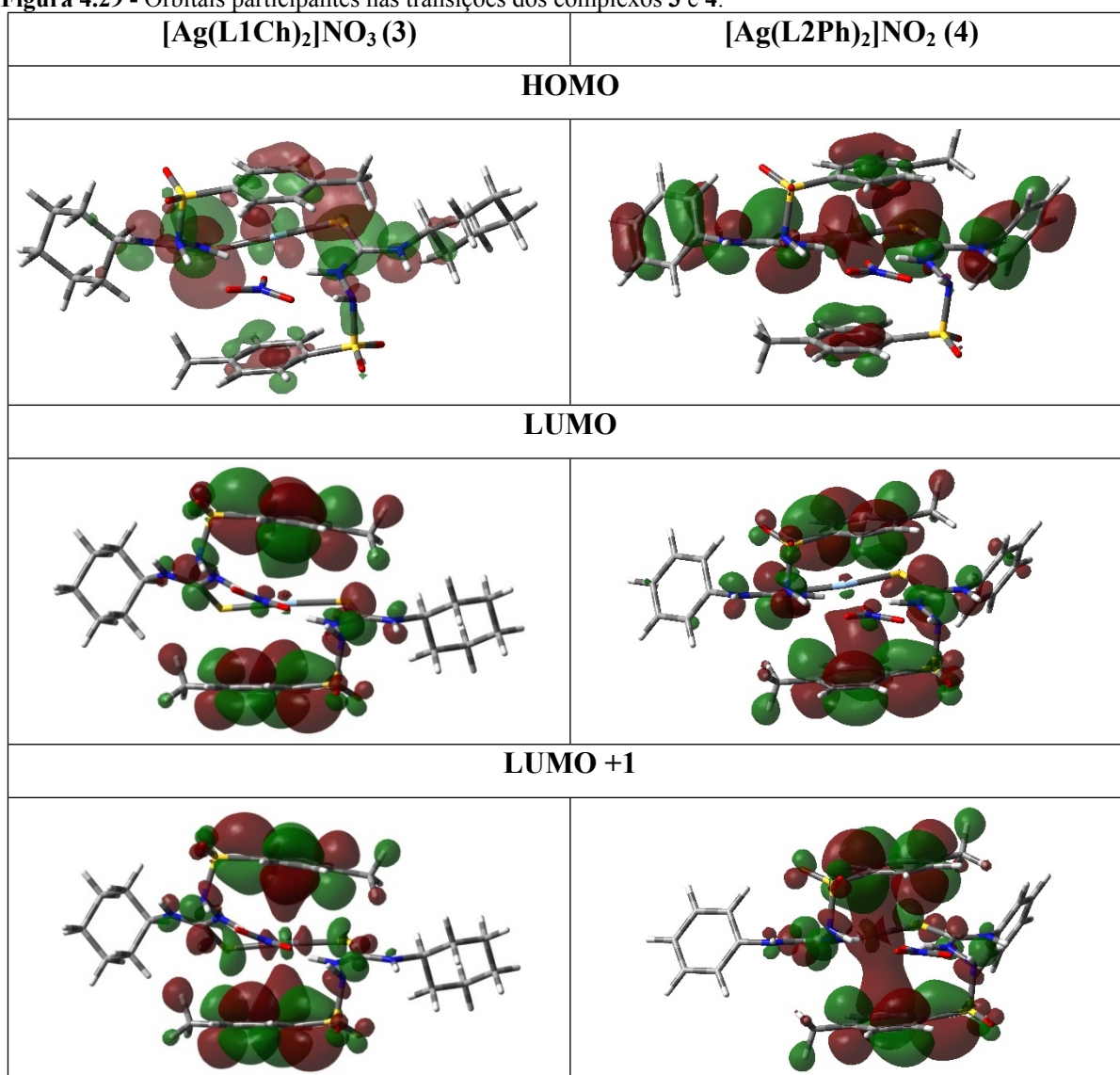
A caracterização por espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis dos complexos dos complexos **3** e **4** (**Figura 4.28**) foi realizada em metanol, mostrando duas bandas de absorção. As bandas observadas para os complexos **3** e **4** são bastante semelhantes às apresentadas pelos complexos **1** e **2** e aos seus ligantes livres **L1Ch** e **L2Ph**. O complexo **3** exibiu máximos de absorção em 224 e 249 nm, com absorvidades molares de 44706 e 24387 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>, enquanto que o complexo **4** apresentou máximos de absorção em 221 e 252 nm com absorvidades molares de 51794 e 26807 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>, respectivamente. Essas bandas são atribuídas a transições intraligantes do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  e a transições do tipo TCML (transferência de carga metal-ligante).

**Figura 4.28** - Espectro de absorção experimental com concentração de 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup> em MeOH dos complexos **3** (linha verde) e **4** (linha laranja). Coeficiente de extinção molar ( $\epsilon$ ) versus comprimento de onda ( $\lambda$ /nm).

Fonte: Dados da pesquisa.

Afim de compreender a diferença no grupo dos ligantes (ciclohexil/fenil), foram realizados cálculos teóricos para verificar a composição dos orbitais participantes nas transições que ocorrem nos complexos de prata (**Figura 4.29**). Para o complexo **3** com o ligante L1Ch (contendo o grupo ciclohexil), no orbital HOMO não é observado uma influência significativa do substituinte ciclohexil, enquanto que para o complexo **4** com o ligante L2Ph (contendo o grupo fenil), é observado a participação das fenilas no orbital HOMO. Além disso, os orbitais LUMO e LUMO+1 dos dois complexos mostram claramente a transferência de carga que ocorre principalmente para o grupo *p*-tolueno do ligante tiossemicarbazida posicionado acima do centro metálico.

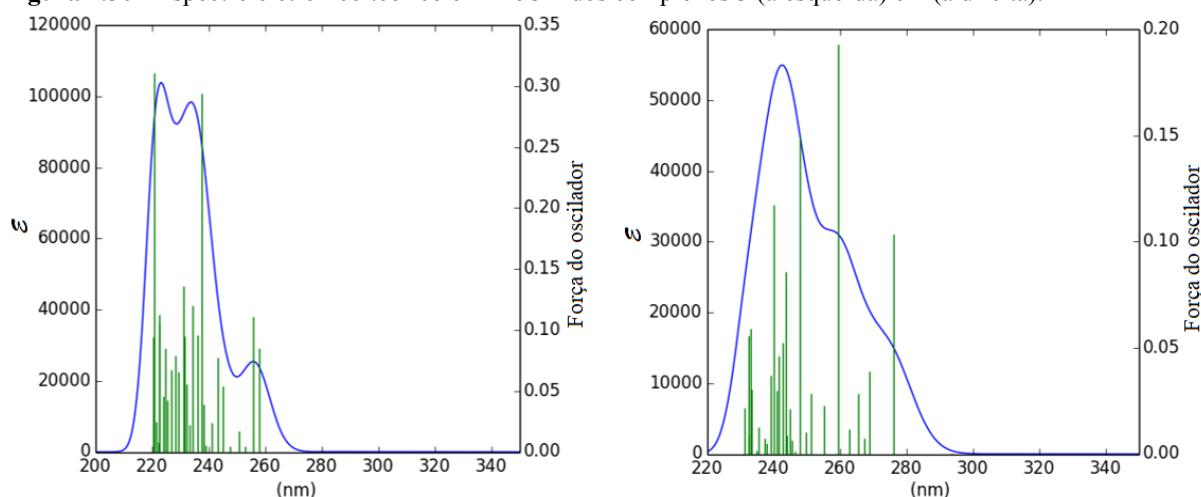
**Figura 4.29** - Orbitais participantes nas transições dos complexos **3** e **4**.



Fonte: Dados da pesquisa.

Também foram obtidos espectros eletrônicos teóricos para os complexos de prata (**Figura 4.30**), especialmente a fim de verificar as alterações causadas pelos grupos substituintes com relação à banda de transferência de carga. Foi observado que o complexo **4** com ligante contendo o grupo fenil apresenta maiores forças de oscilador na transferência de carga metal-ligante, o que indica que a diferença de substituintes dos ligantes interferem nos estados de transição. O espectro do complexo **3** mostra-se mais estruturado, como ocorre com o espectro experimental, e nos dois complexos, como o estado  $S_1$  possui força de oscilador extremamente baixa, é necessário acessar estados com maiores forças de oscilador, como é o caso do  $S_2$  no diagrama de estados.

**Figura 4.30** - Espectro eletrônico teórico em MeOH dos complexos **3** (à esquerda) e **4** (à direita).

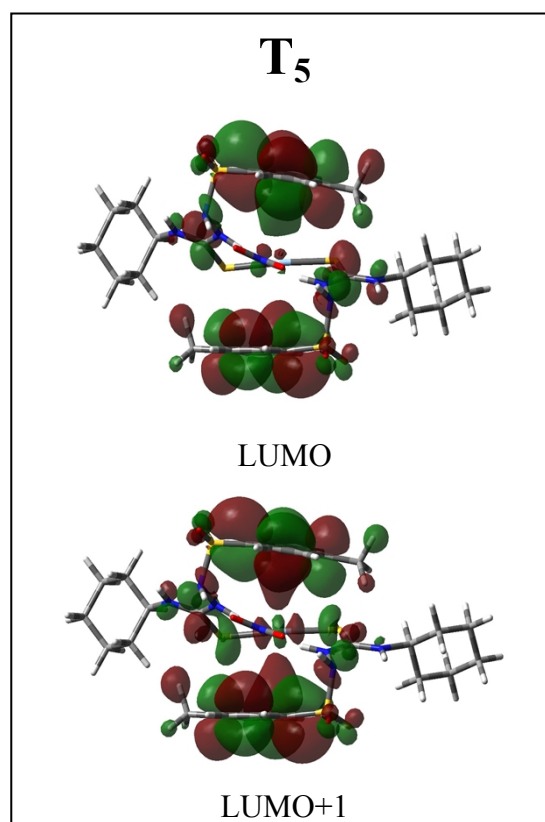
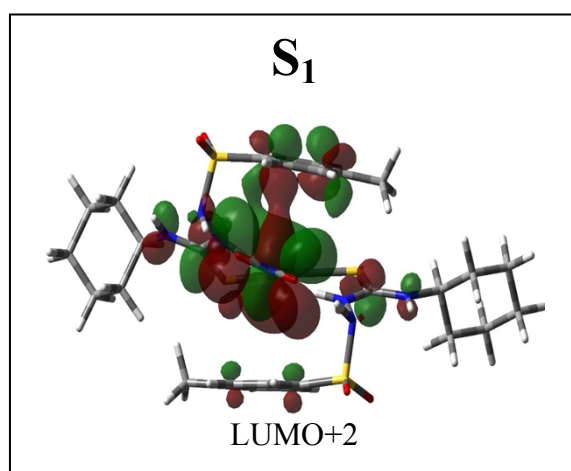
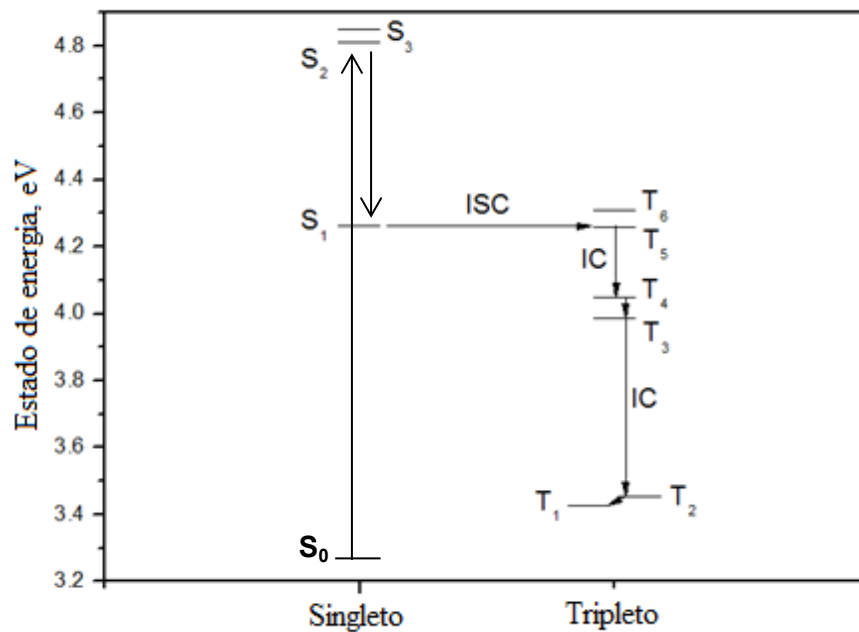


Fonte: Dados da pesquisa.

Para atingir estados excitados de maior energia, foram obtidos os resultados teóricos dos diagramas de estados para os complexos de prata. O diagrama de estados e os orbitais envolvidos para o complexo **3** (**Figura 4.31**) evidenciam a maior probabilidade de ocorrência de uma conversão intersistema do estado  $S_1$  para  $T_5$  devido a pequena diferença de energia entre estes estados (0,0017 eV) e pela diferença das simetrias dos orbitais envolvidos. Assim, a transição deve ocorrer do estado  $S_1$ , que se baseia pelo orbital LUMO+2, para um estado tripleto  $T_5$ , baseado nos orbitais LUMO e LUMO+1. A população do estado tripleto se dá por conversão interna ( $T_5 \rightarrow T_4 \rightarrow T_3 \rightarrow T_2 \rightarrow T_1$ ). Enquanto que o diagrama de estados e os orbitais envolvidos para o complexo **4** (**Figura 4.32**) evidenciam a ocorrência de uma conversão intersistema do estado  $S_1$ , que se baseia pelos orbitais LUMO+2 e LUMO+4, para um estado tripleto, baseado nos orbitais LUMO+9 e LUMO+11. A população dos estados tripleto ocorre nos estados degenerados ( $T_1$  e  $T_2$  de mesma energia) por uma conversão interna. Baseado nestes dados

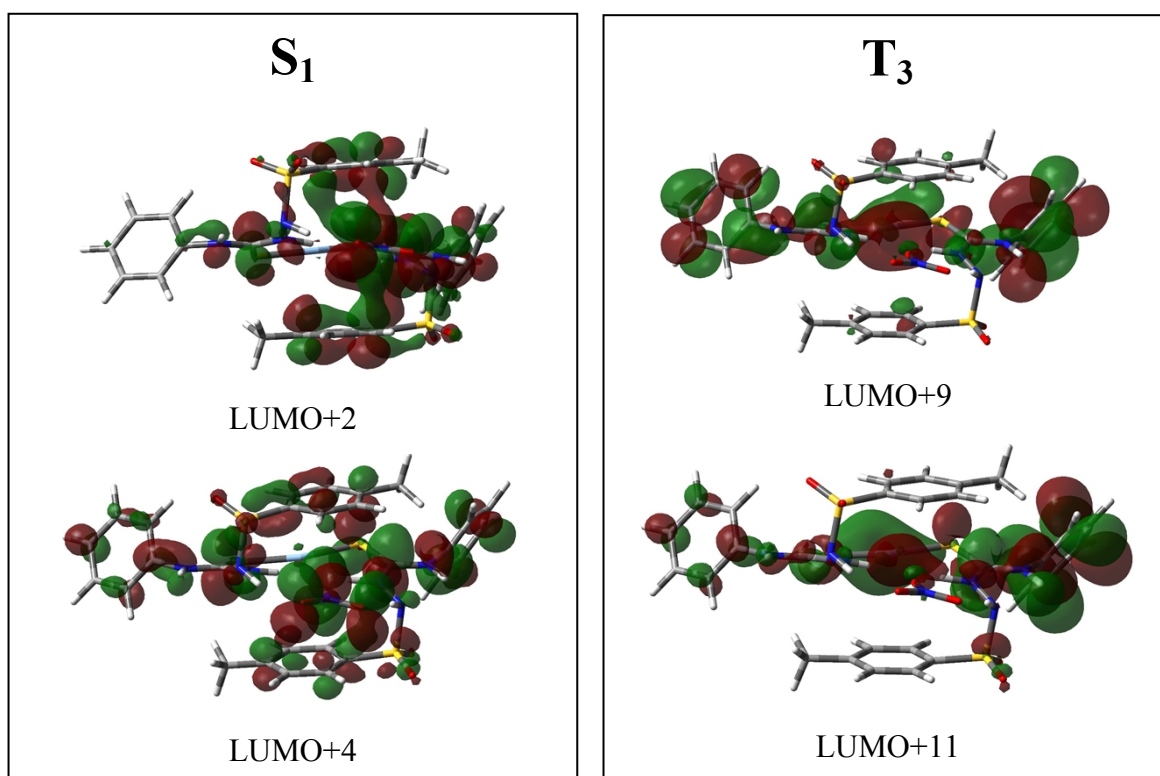
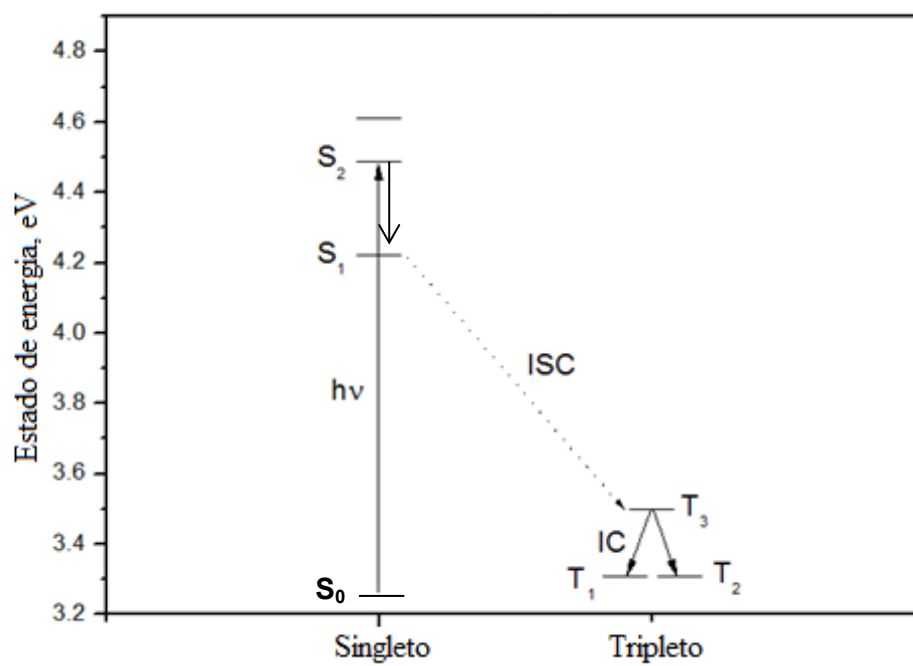
teóricos, é muito provável que tanto no complexo de prata com o ligante L2Ph como no complexo com ligante L1Ch devam ser observados o fenômeno de fosforescência.

**Figura 4.31** - Diagrama de estados para o complexo **3** e seus orbitais envolvidos.



Fonte: Dados da pesquisa.

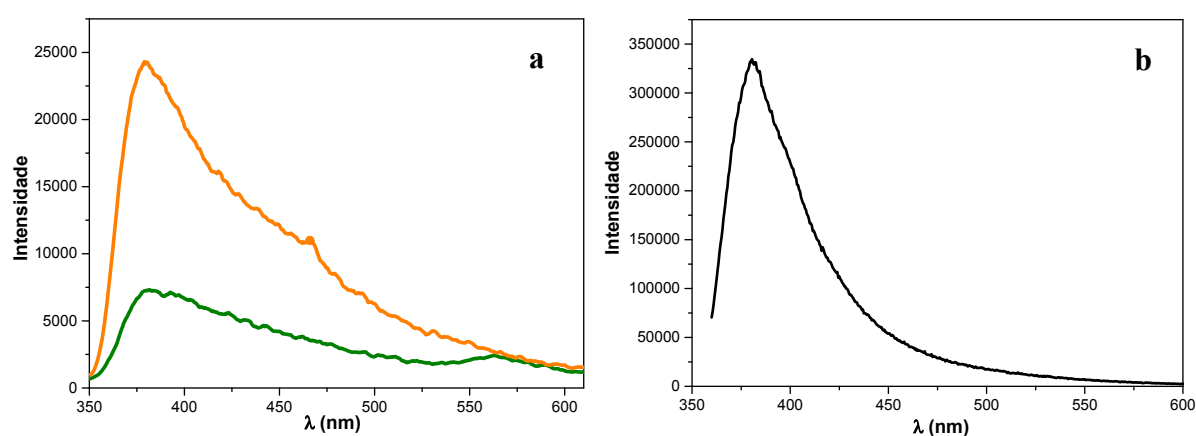
Figura 4.32 - Diagrama de estados para o complexo 4 e seus orbitais envolvidos.



Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros de emissão dos complexos **3** e **4** (**Figura 4.33a**) foram medidos utilizando uma solução dos compostos em metanol e com argônio borbulhado em solução durante 5 minutos. Entretanto, foi verificado que as bandas medidas para as soluções contendo os dois complexos são equivalentes à banda observada no espectro do solvente puro (**Figura 4.33b**), indicando que à temperatura ambiente não ocorre uma luminescência significativa para os complexos de prata independentemente do comprimento de onda de excitação. Logo, supõe-se que os compostos **3** e **4** são essencialmente não-luminescentes à temperatura ambiente.

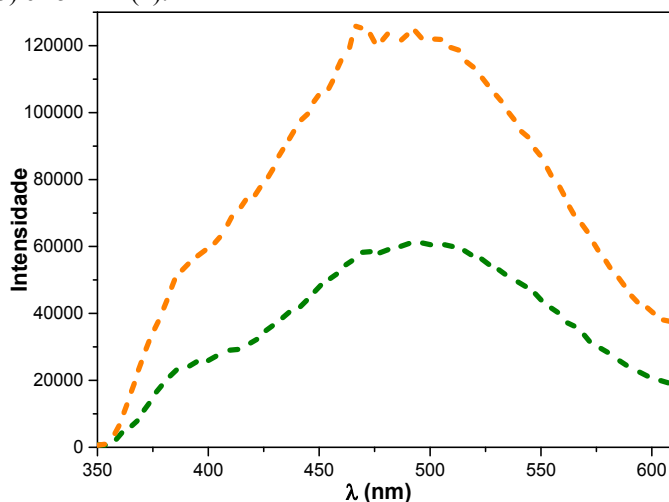
**Figura 4.33** - (a) Espectros de emissão dos complexos **3** (linha verde) e **4** (linha laranja) em MeOH a 298 K;  $\lambda_{exc} = 250$  nm (**3**) e 252 nm (**4**); (b) Espectro de emissão do solvente MeOH puro (linha preta) a 298 K;  $\lambda_{exc} = 250$  nm.



Fonte: Dados da pesquisa.

Após a análise de emissão à temperatura ambiente, foram obtidos espectros de emissão à 77 K para os complexos **3** e **4** (**Figura 4.34**). Comparando os espectros nas duas temperaturas, foi observado que à baixa temperatura há uma emissão com intensidade considerável. Esse comportamento está associado à sensibilidade da prata à luz, ocorrendo uma emissão preferencialmente em temperaturas mais baixas. À 77 K, o decaimento não-radiativo do estado excitado é fortemente suprimido e a luminescência do estado excitado mais baixo pode ser detectada. Nestes espectros foram observados máximos de emissão em 480 nm para o complexo **3** e 490 nm para o complexo **4**. As bandas largas e não estruturadas observadas são típicas em emissões onde há transferência do tipo TCML (metal-ligante). Os máximos de emissão à baixa temperatura quando comparados aos máximos de absorção destes complexos resultam em um alto valor do desvio de Stokes. Este grande deslocamento e a não sobreposição das bandas de absorção e de emissão são indicativos de fosforescência.

**Figura 4.34** - Espectros de emissão dos complexos **3** (linha verde tracejada) e **4** (linha laranja tracejada) em MeOH a 77 K;  $\lambda_{exc} = 250$  nm (**3**) e 252 nm (**4**).



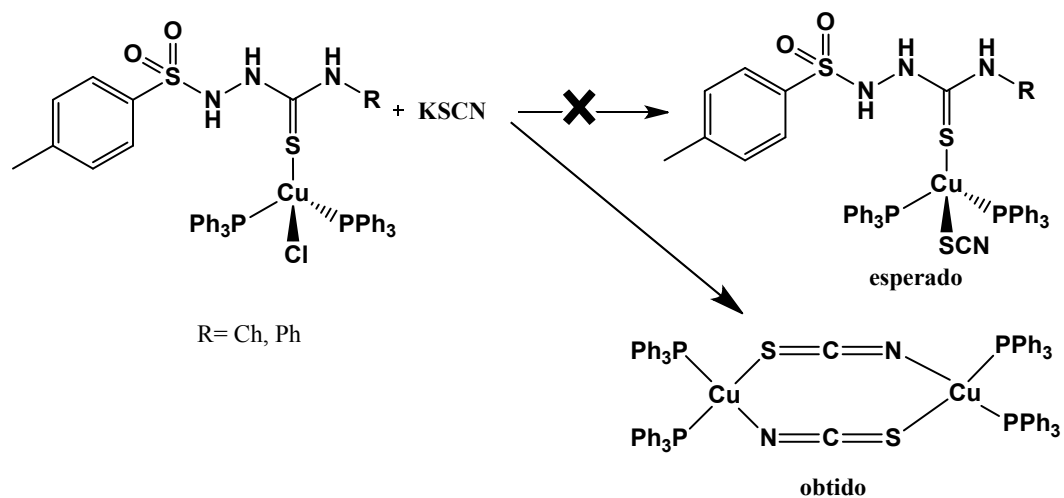
Fonte: Dados da pesquisa.

#### 4.4 TENTATIVAS DE SÍNTESE SEM SUCESSO

##### 4.4.1 Complexos de Cobre

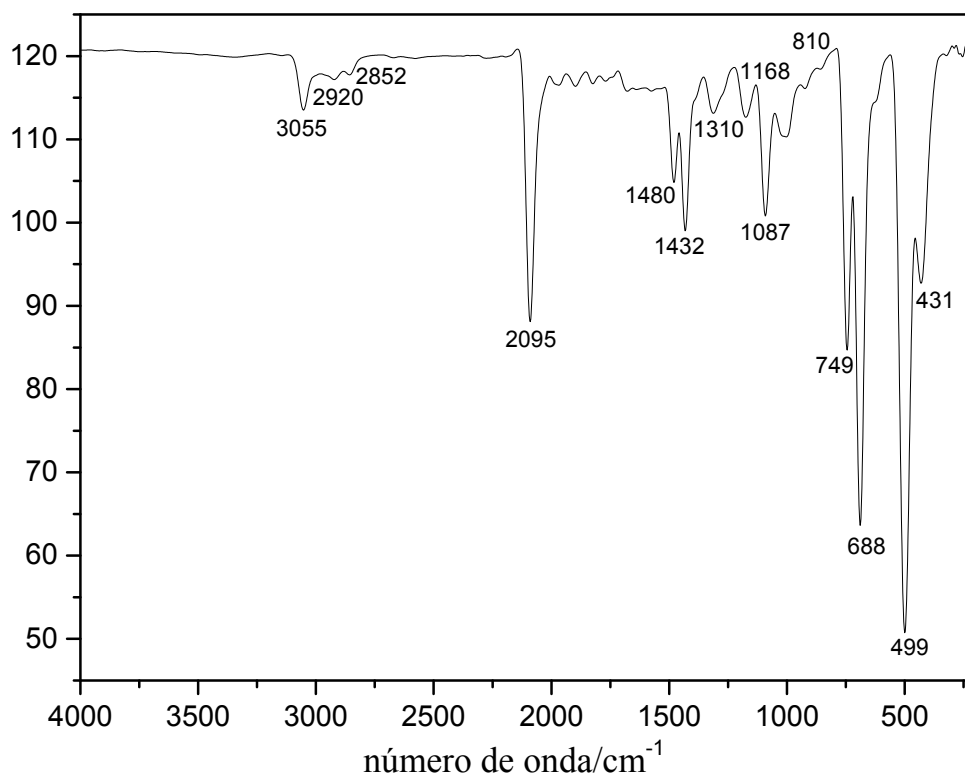
A partir da obtenção dos complexos  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1Ch})]$  (**1**) e  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L2Ph})]$  (**2**), tentativas de substituição do ligante clorido nos complexos de cobre foram realizadas. A primeira tentativa foi a substituição do  $\text{Cl}^-$  por  $\text{SCN}^-$ , devido à afinidade do  $\text{Cu}^{\text{I}}$  por enxofre. Deste modo, esperava-se a obtenção dos complexos  $[\text{Cu}(\text{SCN})(\text{PPh}_3)_2(\text{L1Ch})]$  e  $[\text{Cu}(\text{SCN})(\text{PPh}_3)_2(\text{L2Ph})]$  (**Esquema 4.4**). As reações foram realizadas em quantidades equimolares dos complexos de partida e do KSCN e agitação à temperatura ambiente, sendo obtido um precipitado incolor. Entretanto, os espectros de infravermelho dos compostos (**Figura 4.35**) indicaram a formação do mesmo produto em ambas as reações, independentemente do complexo de partida, com ausência dos ligantes tiossemicarbazidas. Além disso, a estrutura cristalina dos produtos formados foi determinada por difração de raios X, revelando a formação de um complexo dimérico  $\{[\text{Cu}(\text{SCN})(\text{PPh}_3)_3]\}_2$  (**Figura 4.36**) com o ligante  $\text{SCN}^-$  em ponte entre dois centros de cobre, após substituição tanto do ligante clorido quanto da tiossemicarbazida. Os dados cristalográficos deste complexo já foram publicados [91].

Esquema 4.4 - Tentativa de síntese dos complexos de cobre(I) com KSCN.



Fonte: A autora.

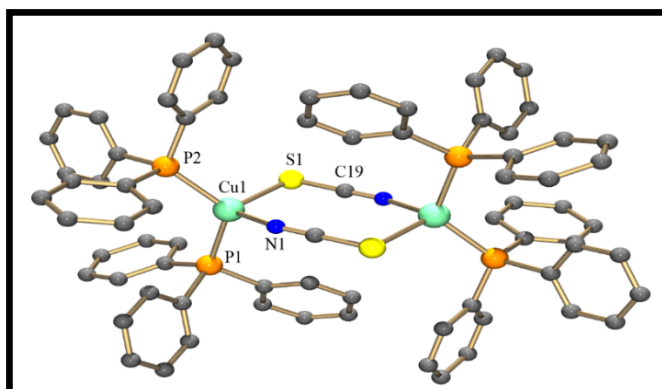
Figura 4.35 - Espectro de absorção na região do infravermelho do dímero  $[\{Cu(SCN)(PPh_3)_3\}_2]$  em pastilhas de KBr ( $cm^{-1}$ ).



Fonte: Dados da pesquisa.



**Figura 4.36** - Estrutura cristalina do complexo  $[\{\text{Cu}(\text{SCN})(\text{PPh}_3)_2\}_2]$ . Dados cristalográficos: Triclínico,  $P-1$ ,  $a = 10,2804(3)$ ,  $b = 13,0984(5)$ ,  $c = 13,4187(5)$  Å,  $\alpha = 114,6790(10)$ ,  $\beta = 92,9830(10)$ ,  $\gamma = 100,7160(10)$  °,  $V = 1596,14(10)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ .

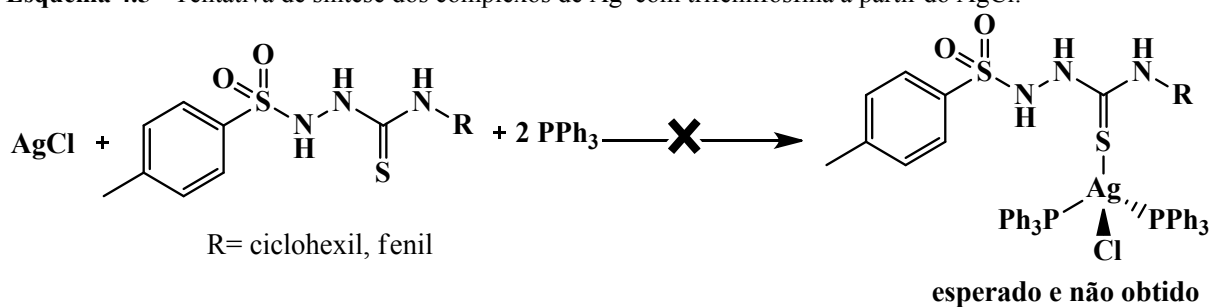


Fonte: Dados da pesquisa.

#### 4.4.2 Complexos de prata

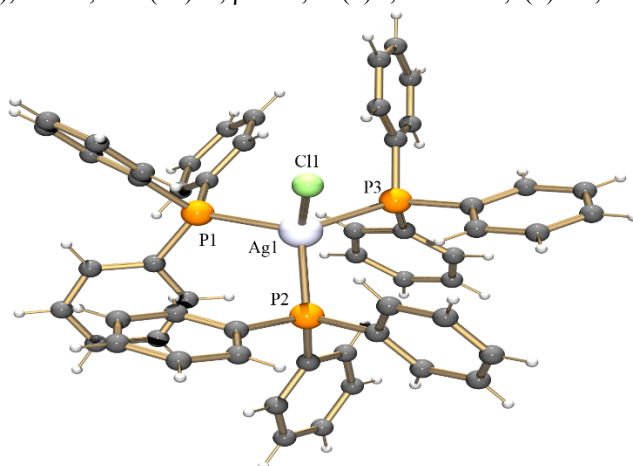
Tentativas para complexos de prata análogos dos complexos de cobre  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L}^{\text{R}})]$  também foram feitas. Na primeira tentativa utilizou-se como precursor o AgCl em uma reação equimolar (1:1) com o ligante desejado (L1Ch ou L2Ph). Após a agitação por 1 hora da reação sob ausência de luz, foi adicionado 0,2 mmol do ligante trifenilfosfina e a reação continuou sob agitação por mais 1 hora. Em seguida, foi mantida à  $-15$  °C por 2 dias, a qual resultou em um precipitado incolor. Por este método, esperava-se a formação dos complexos do tipo  $[\text{AgCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L}^{\text{R}})]$  (Esquema 4.5), porém, mais uma vez, ocorreu a substituição do ligante tiossemicarbazida pela trifenilfosfina e formação do complexo  $[\text{AgCl}(\text{PPh}_3)_3]$  (Figura 4.37) ou do dímero  $[\{\text{AgCl}(\text{PPh}_3)_2\}_2]$  (Figura 4.38). Ambos os complexos já foram estudados cristalograficamente [92, 93].

**Esquema 4.5** - Tentativa de síntese dos complexos de  $\text{Ag}^{\text{I}}$  com trifenilfosfina a partir do AgCl.



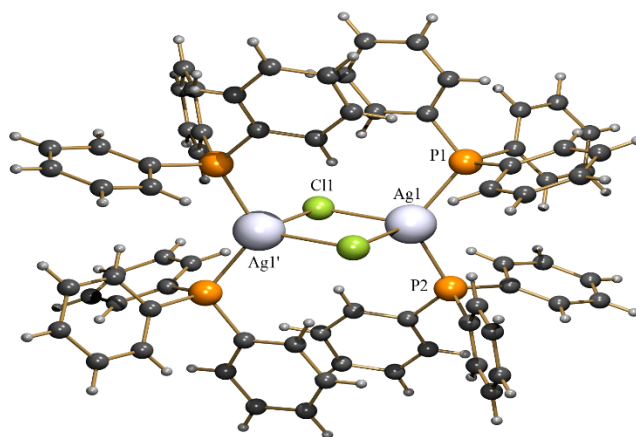
Fonte: A autora.

**Figura 4.37** - Estrutura cristalina e molecular do  $[\text{AgCl}(\text{PPh}_3)_3]$ . Dados cristalográficos: monoclinico,  $P2_1/n$ ,  $a = 10,1325(11)$ ,  $b = 33,649(3)$ ,  $c = 13,9237(12)$  Å,  $\beta = 89,78(1)^\circ$ ,  $V = 4506,2(8)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ .



Fonte: Dados da pesquisa

**Figura 4.38** - Estrutura cristalina e molecular do  $[\{\text{AgCl}(\text{PPh}_3)_2\}_2]$ . Dados cristalográficos: Triclínico,  $P-1$ ,  $a = 10,1930(11)$ ,  $b = 12,5480(13)$ ,  $c = 13,9237(12)$  Å,  $\alpha = 66,706(4)$ ,  $\beta = 69,964(3)$ ,  $\gamma = 75,046(3)^\circ$ ,  $V = 1521,1(3)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ .



Fonte: Dados da pesquisa

Apesar de não se obter sucesso nas reações mencionadas acima, estas serão importantes para o planejamento futuro de novas reações e a continuação deste trabalho uma vez que elas nos levam a concluir que a ligação M-Ligante ( $M = \text{Cu}^I$  ou  $\text{Ag}^I$ ) podem ser clivadas na presença de outros ligantes contendo enxofre ou fósforo.

### 4.5 ENSAIOS BIOLÓGICOS

#### 4.5.1 Teste de atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis*

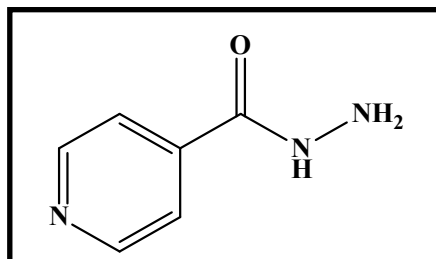
A Tuberculose (TB) é uma doença contagiosa conhecida há milhares de anos. Ela é causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), também conhecida como bacilo de Koch, pois seu agente etiológico foi descoberto no ano de 1882 pelo pesquisador alemão Robert Koch. Quase um terço da população mundial apresenta esta bactéria na sua forma latente, porém esta pode se tornar ativa a qualquer momento a depender do sistema imunológico dos portadores, sendo considerada um problema para a saúde pública e uma das maiores causas de mortalidade no mundo [94, 95]. Sua transmissão ocorre quando uma pessoa contaminada fala ou tosse [96,97]. Desta forma, quando uma pessoa saudável respira o ar com as gotas de saliva contaminadas com os bacilos, os microrganismos atingem os pulmões do indivíduo e, após serem capturados pelos macrófagos, podem passar para qualquer parte do corpo através da corrente sanguínea chegando aos bronquíolos e alvéolos pulmonares [96,97].

Embora os medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose sejam relativamente de fácil administração, estes ainda apresentam muitas contraindicações e efeitos secundários. Atualmente, um dos desafios da saúde global associado ao insucesso do tratamento envolve a resistência da bactéria aos fármacos de primeira linha [98]. Dessa forma, as pesquisas nesta área envolvem a criação de novos fármacos que não só sejam menos tóxicos, com menor período de tratamento e apresentem baixo custo, mas também que possam atuar na tuberculose multirresistente (TB-MDR) ou extremamente resistente (TB-XDR) [99,100].

Neste sentido, compostos contendo sulfonamidas e tiossemicarbazidas se mostram como potenciais agentes para o tratamento da TB. Logo, os ligantes livres e os complexos 1-4 foram testados quanto à atividade antibacteriana contra a cepa *Mycobacterium tuberculosis*. O composto padrão utilizado para o teste foi a isoniazida (**Figura 4.39**), fármaco conhecido para o tratamento da Tuberculose. Neste teste, é determinada a concentração inibitória mínima (CIM) em que os compostos possuem atividade, sendo assim, quanto menor a CIM, maior é a atividade contra a bactéria. Contudo, embora fosse esperado atividade antibacteriana devido aos grupos farmacofóricos presentes [48,62], nenhum dos compostos aqui estudados apresentou atividade na CIM de 25 µg/mL. Com o resultado negativo, os testes biológicos para esta pesquisa foram focados em atividade antiproliferativa e antiparasitária, os quais são descritos

abaixo. Apesar disso, a intenção de se obter compostos para atuarem no tratamento da TB ainda permanece como uma perspectiva futura de novos trabalhos do nosso grupo de pesquisa.

**Figura 4.39** - Estrutura molecular da Isoniazida.



Fonte: [100].

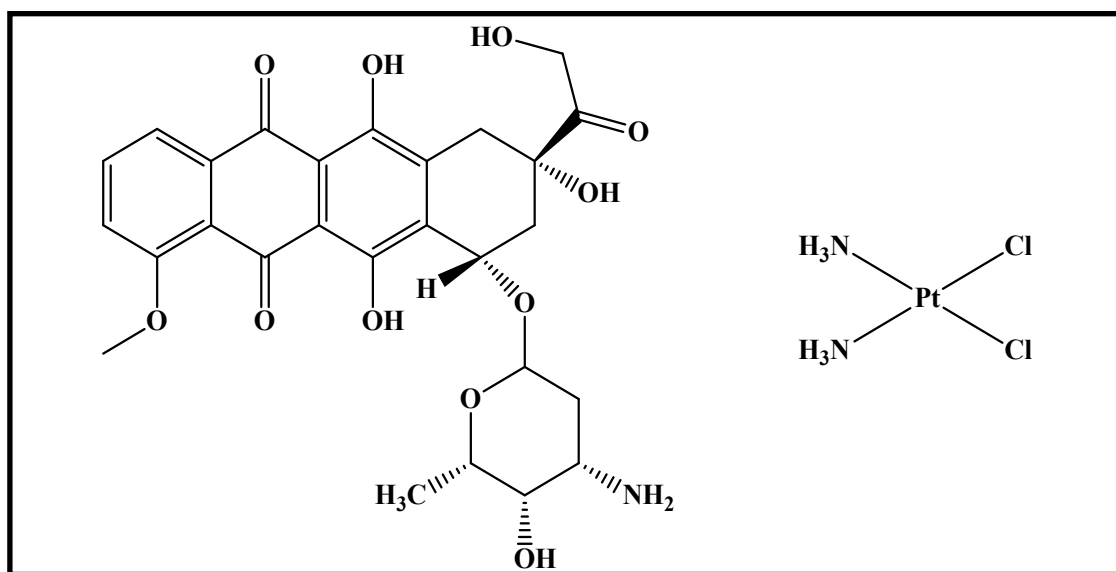
### 4.5.2 Citotoxicidade em células de câncer de pele

Depois das doenças cardiovasculares, o câncer é uma das principais causas de mortalidade no mundo. Devido a uma falha do DNA por causas hereditárias ou por manifestações externas, células normais começam a crescer de forma descontrolada, sendo este processo definido como câncer [101]. As células tumorais tendem a se multiplicar e passar para outras partes do corpo por um processo conhecido como metástase. No Brasil, a estimativa é que a cada ano 600 mil novos casos são descobertos. A maior incidência de tumores no Brasil está relacionada ao câncer de pele do tipo não melanoma, que apresentou no último ano uma estimativa de 175 mil novos casos [102]. Apesar de diagnósticos mais frequentes, o câncer de pele do tipo não melanoma apresenta um tratamento muito mais acessível e com mais chances de cura [102]. Neste caso, uma vez que o tumor tende a continuar no mesmo local onde a doença se manifestou pela primeira vez, este tipo de câncer é menos agressivo, dificilmente ocasionando a metástase. Por outro lado, o mais grave dos tipos de câncer de pele, o melanoma, afeta os melanócitos e tem grande probabilidade de induzir a metástase [102]. As principais finalidades da intervenção do câncer são a eliminação completa do tumor e estabilização da atividade celular normal. [103]. A cirurgia é o tratamento mais indicado, porém a radioterapia e a quimioterapia também podem ser utilizadas dependendo do estágio do câncer. A quimioterapia atual para câncer de pele envolve o uso de medicamentos que apresentam muitos efeitos colaterais, entre eles a cisplatina, doxorrubicina e a carboplatina [104].

A partir do interesse em desenvolver fármacos antitumorais mais potentes, mais resistentes e com menor toxicidade, foram realizados testes de atividade antiproliferativa in

vitro para os ligantes livres e os complexos **1-4** contra células de câncer de pele. Os gráficos de atividade antiproliferativa em função das concentrações em cada tempo de incubação medido podem ser encontrados em anexo (**Figuras E1, E2, E3 e E4, Apêndice E**). Com este teste, foi possível determinar os valores de  $IC_{50}$  (concentração inibitória para a viabilidade de 50% das células) bem como avaliar a resposta das células com relação aos compostos em função do tempo de incubação. Quanto menor a concentração inibitória, maior será a atividade do composto frente à célula de câncer de pele (B16). A atividade citotóxica dos compostos foi comparada à dos fármacos padrão doxorrubicina e cisplatina (**Figura 4.40**). A **Tabela 4.12** apresenta os valores de  $IC_{50}$  em cada período de incubação determinado. A partir dos valores apresentados, também foram obtidos gráficos de atividade antiproliferativa em função do tempo de incubação (**Figura 4.41**). Em geral, quanto maior o tempo de incubação menores os valores de  $IC_{50}$  e, deste modo, melhor a atividade antiproliferativa.

**Figura 4.40** - Estrutura molecular dos fármacos padrão da doxorrubicina (à esquerda) e cisplatina (à direita).



Fonte: [8].

Analisando-se a **Tabela 4.12** e **Figura 4.41**, observou-se que os ligantes livres apresentaram uma baixa atividade antiproliferativa. Verificou-se também que durante 12, 24 e 36 horas, o ligante L2Ph apresentou uma melhor resposta contra a célula de câncer B16. Entretanto, o ligante L1Ch atingiu uma melhor atividade em relação ao ligante L2Ph quando incubado por 48 horas. Isso indica que o ligante L1Ch necessita de um tempo maior para conseguir inibir o crescimento da célula cancerígena. Contudo, os dois ligantes só foram melhores que o fármaco padrão doxorrubicina nas primeiras 12 horas. Além disso, foi

## DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

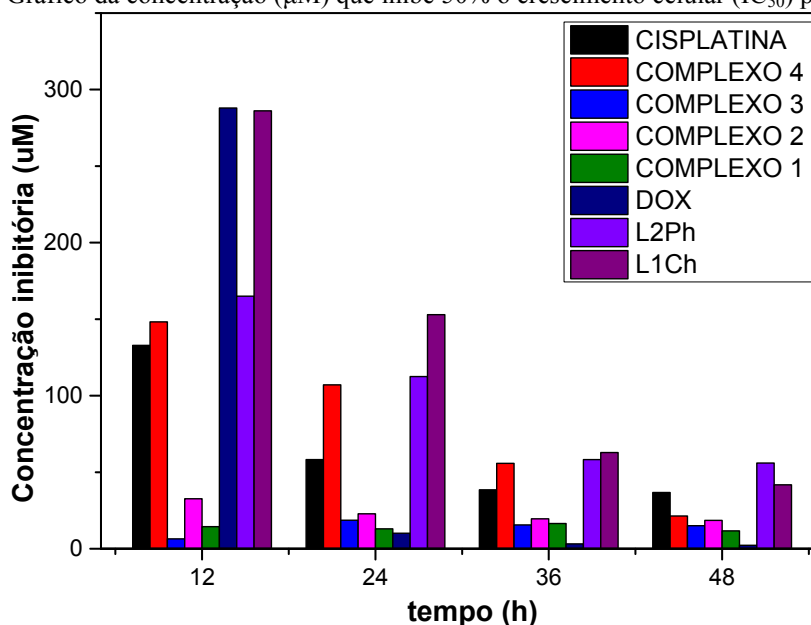
observado que todos os complexos são mais ativos que seus respectivos ligantes livres em qualquer tempo de incubação analisado.

**Tabela 4.12** - Dados de IC<sub>50</sub> (μM) dos compostos em função do tempo de incubação (h) frente a células de câncer de pele B16.

Composto	Tempo de incubação (h)			
	12 h	24 h	36 h	48 h
L1Ch	286,1	152,9	62,89	41,76
L2Ph	265,0	112,5	58,26	55,98
Complexo 1	14,44	13,00	16,53	11,65
Complexo 2	32,64	22,80	19,54	18,48
Complexo 3	6,47	18,61	15,59	15,04
Complexo 4	148,9	107,1	55,79	21,40
Cisplatina	132,9	58,20	38,49	36,72
Doxorrubicina	288,0	10,17	3,12	2,26

Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 4.41** - Gráfico da concentração (μM) que inibe 50% o crescimento celular (IC<sub>50</sub>) pelo tempo (h).



Fonte: Dados da pesquisa.

Já os complexos **1**, **2** e **3** apresentaram atividade antiproliferativa significativa já nas primeiras horas de incubação, sendo mais ativos do que o fármaco padrão da cisplatina. Com exceção do complexo **3**, que começou apresentando alta atividade nas primeiras 12 horas e posteriormente perdeu um pouco de sua atividade, levando em conta que quanto maior o tempo incubação, melhor a resposta. Ressalta-se que o complexo **4** apresenta uma maior variação de

resposta com relação aos demais, tendo atividade contra a célula cancerígena aumentada significativamente após 48 horas de incubação. Esta variação também foi observada para os fármacos doxorrubicina e cisplatina. Analisando-se apenas os valores de incubação por 48 h, é possível verificar que os valores de  $IC_{50}$  são da mesma ordem de magnitude, indicando que as espécies ativas podem ser as mesmas. Porém, a diferença com relação aos ligantes livres mostra que os centros metálicos são importantes para o aumento da atividade antiproliferativa. Algumas propostas de explicação para este efeito podem ser encontradas na literatura [37], porém mais experimentos devem ser realizados para se chegar a uma conclusão a respeito disto. Por fim, os resultados deste teste mostraram que todos os complexos aqui estudados foram mais ativos que seus respectivos ligantes livres e também do que a cisplatina.

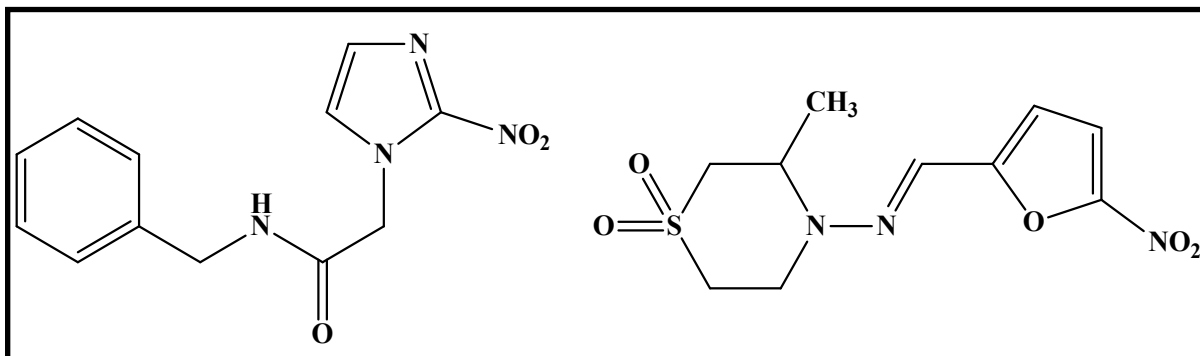
### 4.5.3 Teste de atividade tripanocida

A doença de Chagas é uma doença parasitária causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* [105]. Ela foi reconhecida a mais de 100 anos por Carlos Chagas e é classificada como uma das Doenças Tropicais Negligenciadas, por atingir especialmente habitantes de baixa renda [105, 106]. A transmissão mais comum do parasita responsável pela doença de Chagas ocorre quando o inseto vetor, também conhecido como “barbeiro”, pica e defeca ao mesmo tempo sob a pele do indivíduo [107, 108]. Assim, ao coçar o local atingido, o parasita consegue penetrar na corrente sanguínea com as formas contaminadas do *T. cruzi* [107, 108]. Dentre os outros tipos de transmissão mais comuns estão: transfusão de sangue infectado com *T. cruzi*, ingestão de alimentos ou bebidas contaminadas com fezes de triatomíneos e passagem do parasita de mãe para filho durante a gestação [107].

A doença de Chagas pode apresentar duas fases da infecção, a fase aguda e a fase crônica [109]. A fase aguda dura de 4 a 8 semanas e pode ser assintomática ou sintomática [107]. A fase crônica da doença de Chagas atinge 30 a 40% dos assintomáticos e é caracterizada por doenças cardíacas ou distúrbios gastrointestinais [106]. Apenas dois fármacos são conhecidos para o tratamento de Chagas, o Benzonidazol e o Nifurtimox (**Figura 4.42**). Os medicamentos utilizados na intervenção da doença de Chagas atuam apenas na fase aguda da doença e apresentam efeitos colaterais como: anorexia, perda de peso, náuseas e insônia. Além disso, estes fármacos podem perder a eficácia durante o tratamento [110]. Sendo assim, há um grande

interesse no desenvolvimento de novos fármacos que possam atuar especialmente na fase crônica da doença de Chagas.

**Figura 4.42** - Estrutura molecular do Benzonidazol (à esquerda) e Nifurtimox (à direita).



Fonte: [111].

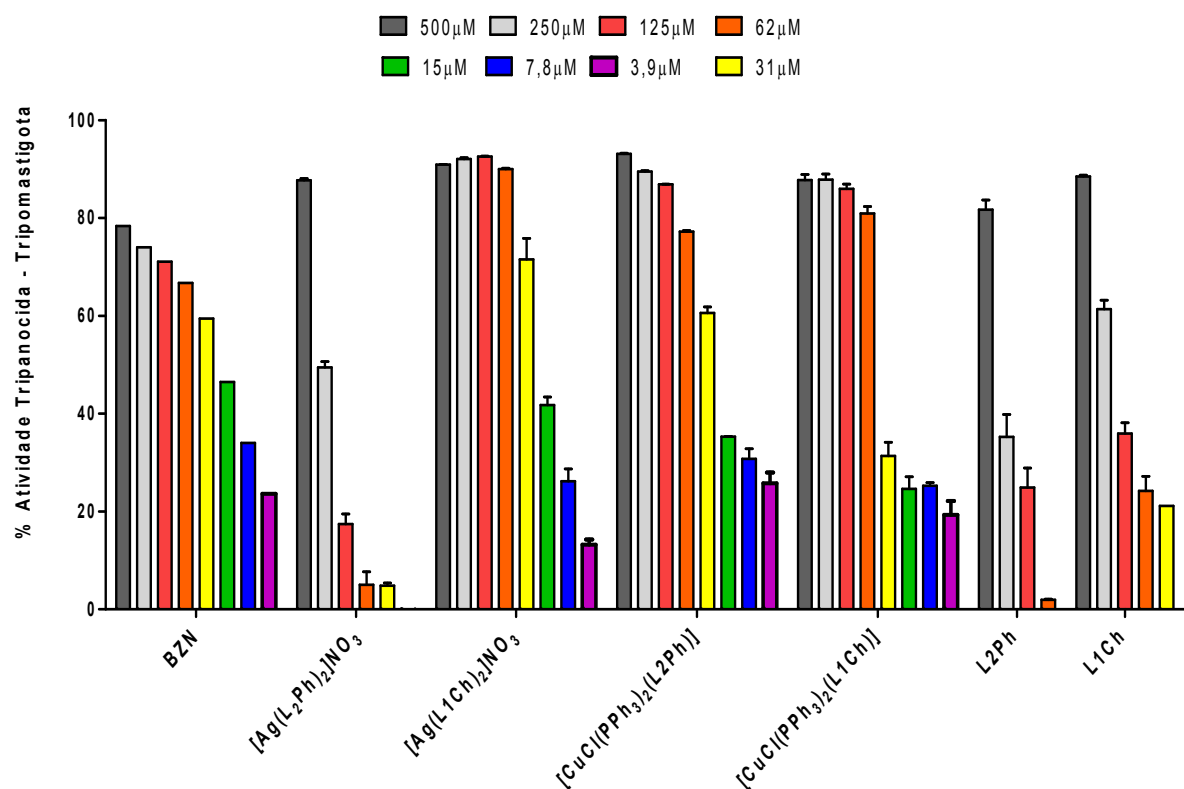
Sendo assim, os ligantes L1Ch e L2Ph, e os complexos **1-4** também foram testados quanto à atividade tripanocida frente à forma amastigota da cepa *Tulahuen LacZ* do *T. cruzi*. A atividade tripanocida dos compostos obtidos nesta pesquisa foi comparada com a atividade do fármaco padrão de referência contra o *T. cruzi*, o benzonidazol. O teste anti-*T. cruzi* é baseado pelo valor de  $IC_{50}$ , o qual é a concentração citotóxica mínima para a morte de 50% dos parasitas *in vitro* na forma amastigota. Para chegar ao valor de  $IC_{50}$ , foram obtidos gráficos da porcentagem de atividade tripanocida em diferentes concentrações dos ligantes e complexos. Além disso, a citotoxicidade dos compostos frente a células LLC-MK2 foi avaliada através dos valores de  $CC_{50}$ , isto é, maior concentração do composto com a capacidade de viabilizar 50% de células normais. A razão entre os valores de  $CC_{50}$  e  $IC_{50}$  expressa o índice de seletividade (IS) dos compostos e indicam quais destes são promissores para o desenvolvimento de futuros fármacos.

A **Figura 4.43** mostra o gráfico referente à atividade tripanocida pelas concentrações dos compostos e do fármaco de referência, enquanto que a **Figura 4.44** refere-se à citotoxicidade dos compostos pelas concentrações. Através destes gráficos é possível verificar que os complexos **1-3** apresentam atividade tripanocida mesmo em concentrações mais baixas (3,9  $\mu$ M), enquanto os ligantes livres são ativos apenas em concentrações altas. A **Tabela 4.13** apresenta os valores de  $IC_{50}$ ,  $CC_{50}$  e IS dos compostos. O composto é considerado promissor se apresentar um índice de seletividade maior que 10 [112]. Para ter uma melhor resposta de toxicidade contra os parasitas, o  $IC_{50}$  deve ser o menor possível. Enquanto que para ter uma melhor resposta de citotoxicidade, o  $CC_{50}$  deve ser o maior possível. Neste teste, o fármaco



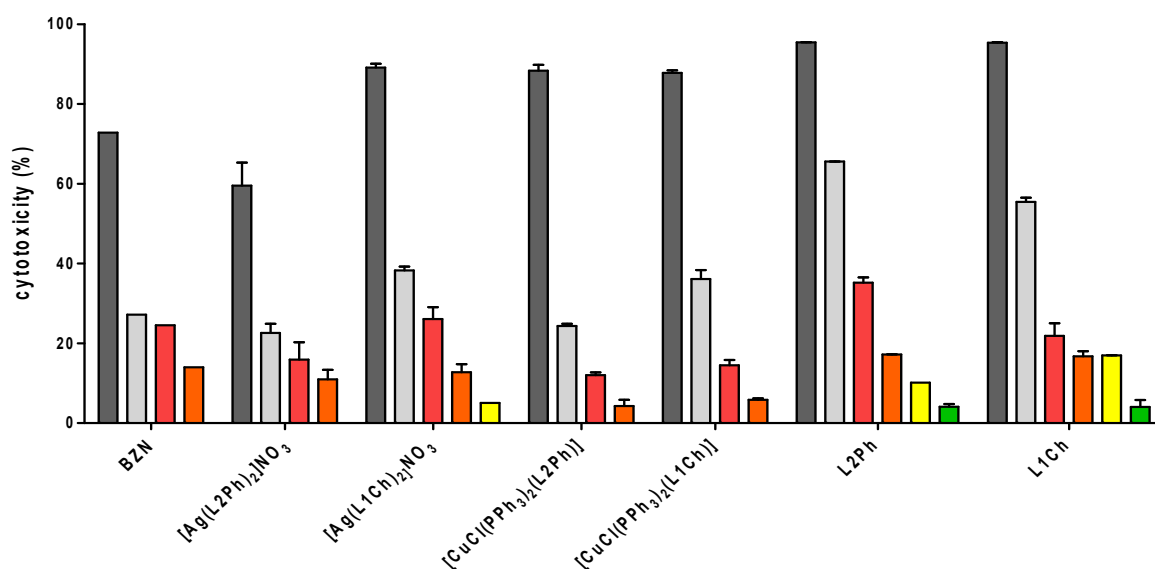
padrão apresentou um valor de  $IC_{50} = 11,32 \mu\text{M}$  com um valor de  $CC_{50} = 342,60 \mu\text{M}$ . Apesar dos ligantes L1Ch e L2Ph apresentarem baixa citotoxicidade ( $CC_{50}$ ), os altos valores de  $IC_{50}$  levaram a uma baixa seletividade para estes compostos. Entretanto, a coordenação destes ligantes aos centros metálicos gerou uma atividade tripanocida considerável, exceto para o complexo **4**, sendo que dois complexos tiveram uma atividade tripanocida melhor que o benzonidazol, complexos **2** ( $IC_{50} = 9,69 \mu\text{M}$ ) e **3** ( $IC_{50} = 8,65 \mu\text{M}$ ). Vale destacar que a atividade na forma amastigota é mais interessante que em outras formas da cepa (epimastigota e tripomastigota) avaliadas na literatura, pois para ter este tipo de atividade é necessário que o composto consiga se inserir dentro da célula hospedeira [110]. Além disso, os complexos **2** e **3** apresentaram uma baixa citotoxicidade frente às células LLC-MK2, o que levou a um alto índice de seletividade. Os valores de IS em torno de 30 são semelhantes ao do benzonidazol e colocam estes compostos como promissores para o desenvolvimento de futuros fármacos contra a doença de Chagas.

Figura 4.43 - Atividade Tripanocida pelas concentrações dos compostos.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.44 - Citotoxicidade pelas concentrações dos compostos.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4.13 - Valores de IC<sub>50</sub> (μM) frente à forma amastigota da cepa *Tulahuen LacZ* do *T. cruzi*, CC<sub>50</sub> (μM) frente às células LLC-MK2 e IS obtidos para os ligantes livres e complexos 1-4.

Composto	IC <sub>50</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> (μM)	IS
L1Ch	81,29	203,70	2,50
L2Ph	141,40	163,30	1,15
Complexo 1	16,19	292,00	18,04
Complexo 2	9,69	320,70	33,09
Complexo 3	8,65	275,9	31,89
Complexo 4	121,80	428,30	3,51
Benzonidazol	11,32	342,60	30,26

Fonte: Dados da pesquisa.

## 5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste trabalho foram obtidos dois ligantes tiossemicarbazidas derivados da *p*-toluenosulfohidrazida os quais proporcionaram a obtenção de quatro complexos, sendo dois complexos de Cu<sup>I</sup> tetraédricos, [CuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(L1Ch)] e [CuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(L2Ph)], e dois complexos de Ag<sup>I</sup> lineares, [Ag(L1Ch)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> e [Ag(L2Ph)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>. Diante disso e dos estudos realizados para estes complexos, algumas conclusões parciais podem ser destacadas:

- ✓ As sínteses dos ligantes contendo os grupos tiossemicarbazidas e sulfonamidas foram realizadas com sucesso;
- ✓ As preparações dos complexos de Cu<sup>I</sup> contendo a tiossemicarbazida e ligantes trifenilfosfanos também ocorreram dentro do esperado. Já as reações com Ag<sup>I</sup> se mostraram satisfatórias ao se utilizar apenas as tiossemicarbazidas. Foram obtidos produtos cristalinos incolores para os complexos com estes dois íons metálicos;
- ✓ Todos os compostos foram devidamente caracterizados comprovando a formação dos ligantes L1Ch, L2Ph e dos complexos de cobre(I) e prata(I);
- ✓ Os cálculos teóricos mostraram que as transições do tipo TCML estão presentes nos complexos;
- ✓ A alteração dos grupos periféricos dos ligantes tiossemicarbazidas (ciclohexil/fenil) pode interferir no estado excitado dos complexos;
- ✓ Os cálculos teóricos também mostraram que na transferência de carga que ocorre do metal para o ligante, os ligantes trifenilfosfanos têm maior participação para o complexo de cobre com o ligante contendo o grupo ciclohexil, enquanto que há uma retirada da densidade eletrônica pelo grupo fenil do ligante tiossemicarbazida no caso do complexo de cobre com o ligante L2Ph;
- ✓ Os cálculos teóricos para os complexos de prata mostraram que as fenilas estão envolvidas nos orbitais participantes das transições que ocorrem no estado excitado do complexo com o ligante contendo os substituintes fenilas, enquanto que não é observado a influência do grupo ciclohexil para o complexo com o ligante L1Ch. Ainda assim, a transferência ocorre principalmente para o grupo *p*-tolueno nos dois complexos de prata;

- ✓ À temperatura ambiente, os ligantes apresentam bandas de baixa intensidade nos espectros de emissão. Os complexos de cobre apresentam bandas nítidas com intensidade relativa alta, com máximos de emissão em torno de 480 nm. Enquanto que os complexos de prata são essencialmente não-luminescentes.
- ✓ Utilizando-se o padrão (*fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>(phen)(bpa)]PF<sub>6</sub>,  $\phi_{em}^p = 0,11$ ), verificou-se que os complexos de cobre com os ligantes L1Ch e L2Ph apresentaram rendimento quântico de emissão de 0,07 e 0,002, respectivamente;
- ✓ Os espectros de emissão à baixa temperatura apresentam deslocamentos hipsocrômicos para os complexos de cobre. Enquanto que para os complexos de prata são observadas bandas largas com máximos de emissão em torno de 480 nm. O deslocamento para os complexos de cobre e bandas largas para os complexos de prata são comportamentos observados quando há transições do tipo TCML;
- ✓ Os compostos não apresentaram atividade antibacteriana relevante contra a cepa *Mycobacterium tuberculosis*;
- ✓ Os ligantes apresentaram baixa atividade antiproliferativa e tripanocida, contudo quando coordenados aos centros metálicos tiveram atividade considerável. Destacam-se os complexos [CuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(L2Ph)] e [Ag(L1Ch)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> que se mostraram promissores diante dos testes realizados com índice de seletividade maior que 30.

Dentre os futuros trabalhos desta pesquisa estão:

- ✓ A utilização de um novo ligante tiossemicarbazida derivado do fármaco ativo contra a tuberculose, a isoniazida;
- ✓ Troca do ligante clorido nos complexos [CuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(L<sup>R</sup>)] por outros ligantes como, por exemplo, N<sub>3</sub><sup>-</sup>. Para tanto será utilizado como precursor o complexo [CuN<sub>3</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>];
- ✓ Preparação de um complexo de Cu<sup>I</sup> análogo ao de prata [Ag(L<sup>R</sup>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. Esta síntese poderá ser realizada, por exemplo, através do precursor [Cu(MeCN)<sub>4</sub>]BF<sub>4</sub>, cuja síntese já está descrita na literatura;
- ✓ Novos estudos fotofísicos para indicar o comportamento luminescente destes complexos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLADYSZ, J. A.; MICHL, I. New perspectives in coordination chemistry: Introduction. **Chemical Reviews**, v. 93, p. 845-845, 1993.
2. BASOLO, F. Frontiers of Inorganic Chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 125, p.13-34, 1993.
3. VAROL, M. The importance of metal-based drugs in Medicinal Inorganic Chemistry to improve life quality of patients. **Journal of Applied Pharmacy**, v. 8, p. 1-2, 2016.
4. MJOS, K. D.; ORVIS, C. Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 114, p. 4540-4563, 2014.
5. PALMER, A. E.; FRANZ, K. J. Introduction to cellular metal homeostasis and trafficking. **Chemical Reviews**, v. 109, p. 4533-4535, 2009.
6. MJOS, K. D.; ORVIG, C. Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. **American Chemical Society**, v. 114, p. 4540-4563, 2014.
7. LLOYD, N. C.; MORGAN, H. W.; NICHOLSON, B. K.; RONIMUS, R. S. The Composition of Ehrlichs Salvarsan: Resolution of a Century-Old Debate. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, p. 941 -944, 2005.
8. ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. C. B.; MONTANARI, A.; DONNICI, C. L. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28(1), p. 118-129, 2005.
9. SILVA, P. B.; SOUZA, P. C.; CALIXTO, G. M. F.; LOPES, E. O.; FREM, R. C. G.; NETTO, A. V. G.; MAURO, A. E.; PAVAN, F. R.; CHORILLI, M. In vitro activity of copper (II) complexes, loaded or unloaded into a nanostructured lipid system, against Mycobacterium Tuberculosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17. p. 1-12, 2016.
10. FARRELL, N. Transition metal complexes as drugs and chemotherapeutic agents. **Biochemistry and Molecular Biology Education**, v. 11, p. 809-840, 1989.
11. SABOUNCHEI, S. J.; SHAHRIARY, P. N.; N-Coitaning Ag(I) and Hg(II) complexes: A new class of Antibiotics. **Current topics in Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 3026-3039, 2013.

12. MEDICI, S.; PEANA, M.; CRISPONI, G.; NURCHI, V. M.; LACHOWICZ, J. I.; REMELLI, M.; ZORODDU, M. A. Silver coordination compounds: A new horizon in medicine. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 327-328, p. 349-359, 2016.
13. BAKHTIAR, R.; OCHIAI, E. Pharmacological applications of Inorganic complexes. **General Pharmacology**, v. 32, p. 525-540, 1999.
14. CHATURVEDI, K. S.; HENDERSON, J. P. Pathogenic adaptations to host-derived antibacterial copper. **Frontiers in cellular and Infection Microbiology**, v. 4, p. 1-12, 2014.
15. WILSON, C. J.; APIYO, D.; WITTUNG-STAFSHEDE, P. Role of cofactors in metalloprotein folding. **Quarterly Reviews of Biophysics**, v. 37, p. 285-314, 2004.
16. HART, E. B.; et al. Copper as a suplemente to iron for hemoglobina bulding in the rat. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 77, p. 797-812, 1928.
17. DANKS, D. M. Copper deficiency in humans. **Annual Review of nutrition**, v. 8, p. 235-237, 1988.
18. WILLIAMS, D. M. Copper deficiency in humans. **Seminars in Hematology**, New York, v. 20(2), p. 118-128, 1983.
19. FREZZA, M.; HINDO, S.; CHEN, D.; DAVENPORT, A.; SCHMITT, S.; TOMCO, D.; DOU, Q. P. Novel Metals and Metal Complexes as Platforms for Cancer Therapy. **Current Pharmaceutical Design**, v. 16(16), p. 1813–1825, 2010.
20. TISATO, F.; MARZANO, C.; PORCHIA, M.; PELLEI, M.; SANTINI, C. Copper in Diseases and Treatments, and Copper-Based Anticancer Strategies. **Medicinal Research Reviews**, v. 30(4), p. 708-749, 2010.
21. LEE, J. D. Grupo 12: O grupo de cobre. In: **Química Inorgânica não tão concisa**. São Paulo: Edgard Blucher, v. 27, p. 415-424, 2003.
22. BENTLEY, R.; et al. Different roads to Discovery; Prontosil (hence sulfa drugs) and penicillin (hence B-lactams). **Journal of Industrial Microbiology Biotechnology**, v. 36, p. 775-786, 2009.
23. SCOZZAFAVA, A.; et al. Anticancer and antiviral sulfonamides. **Current Medicinal Chemistry**, v. 10(11), p. 925-953, 2003.
24. HENRY, R. J. The mode of action of sulfonamides. **Bacteriological Reviews**, v. 7(4), p. 175-262, 1943.
25. BHATTACHARYA, G.; HERMAN, J.; DELFÍN, D.; SALEM, M. M.; BARSZCZ, T.; MOLLET, M.; RICCIO, G.; BRUN, R.; WERBOVETZ, K. A.; Synthesis and

- Antitubulin Activity of N1- and N4-Substituted 3,5-Dinitro Sulfanilamides against African Trypanosomes and Leishmania. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, p. 1823-1832, 2004.
26. BETZ, U. A. K.; FISCHER, R.; KLEYMANN, G.; HENDRIX, M.; RÜBSAMENWAIGMANN, H. Potent In Vivo Antiviral Activity of the Herpes Simplex Virus Primase Helicase Inhibitor BAY 57-1293. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46(6), p. 1766– 1772, 2002.
27. BARNISH, I. T.; CROSS, P. E.; DICKINSON, R. P.; GADSBY, B.; PARRY, M. J.; RANDALL, M. J.; SINCLAIR, I. W. Cerebrovasodilatation through Selective Inhibition of the Enzyme Carbonic Anhydrase. 2. Imidazo[2,1-b]thiadiazole and Imidazo[2,1- b]thiazolesulfonamides. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 23, p. 117-121, 1980.
28. OWA, T.; YOKOI, A.; YAMAZAKI, K.; YOSHIMATSU, K.; YAMORI, T.; NAGASU, T. Array-Based Structure and Gene Expression Relationship Study of Antitumor Sulfonamides Including N-[2-[(4-Hydroxyphenyl)amino]-3-pyridinyl]-4-methoxybenzenesulfonamide and N-(3-Chloro-7-indolyl)-1,4-benzenedisulfonamide. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45(22), p. 4913-4922, 2002.
29. CASEY, J. R.; MORGAN, P. E.; VULLO, D.; SCOZZAFAVA, A.; MASTROLORENZO, A.; SUPURAN, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors. Design of Selective, Membrane Impermeant Inhibitors Targeting the Human Tumor-Associated Isozyme IX. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, p. 2337-2347, 2004.
30. CHOPRA, I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 59, p. 587-590, 2007.
31. TOMMASINO, J.; RENAUD, F. N. R.; LUNEAU, D.; PILET, G. Multi-biofunctional complexes combining antiseptic copper(II) with antibiotic sulfonamide ligands: structural, redox and antibacterial study. **Polyhedron**, v. 30, p. 1663-1670, 2011.
32. GARRISON, J. C.; YOUNGS, W. J. Ag(I) N-Heterocyclic carbene complexes: synthesis, structure and application. **Chemical Review**, v. 105, p. 3978-4008, 2005.
33. LIAU, S. Y.; READ, D. C.; PUGH, W. J.; FURR, J. R.; RUSSELL, A. D. Interaction of silver nitrate with readily identifiable groups: relationship to the

- antibacterial action of silver ions. **Letters in Applied Microbiology**, v. 25, p. 279-283, 1997.
34. MATSUMURA, Y.; YOSHIKATA, K.; KUNISAK, S.; TSUCHIDO, T. Mode of bactericidal action of silver zeolite na its comparison with that of silver nitrate. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 69, p. 4278-4281, 2003.
35. ASHFIELD, L. J.; COWLEY, A. R., DILWORTH, J. R.; DONNELLY, P. S. Functioalizes Thiosemicarbazone Clusters of Copper(I) and Silver(I). **Inorganic Chemistry**, v. 43, p. 4121-4123, 2004.
36. LOBANA, T. S.; et al. Versatility of Thiosemicarbazones in the construction of monomers, dimers and hydrogen-bonded networks of Silver(I) complexes. **Crystal Growth e Design**, v. 8, p. 1203-1212, 2008.
37. PEDRIDO, R.; ROMERO, M. J.; BERMEJO, M. R. Metal Catalysed Oxidation Process in Thiosemicarbazones: New complexes with the ligand N-{2-([4-N-Ethylthiosemicarbazonee]-Methyl) phenyl}-p-toluenesulfonamide. **Chemistry a European Journal**, v. 14, p. 500-512, 2008.
38. SOUSA-PEREIRA, D.; GOULART, C. M.; DOS REIS, C. M.; ECHEVARRIA, A. Síntese e Avaliação da Atividade Anticorrosiva de Tiossemicarbazida e Tiossemicarbazona 4-N-(p-metóxifenil) Substituídas. **Revista Virtual de Química**, v. 5(4), p. 770-785, 2013.
39. METWALLY, M. A. Thiosemicarbazides: synthesis and reactions. **Journal of Sulfu Chemistry**, v. 32(5), p. 489-519, 2011.
40. BORHADE, S. Synthesis, Characterisation e Antimicrobial Activity of Essential (OMEGA-3-FATTY ACID) Thiosemicarbazide of Linum Usitatissimum (LINSEED) seed oil. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 3, p. 959-969, 2014.
41. YOUSEF, T. A.; ALDUAJI, O. K.; SHMED, S. F.; WL-REASH, G. M. A.; EL-GAMMAL, O. A. Semi-and thiosemicarbazide Mn(II) complexes: Characterization, DFT and biological studies. **Journal of Molecular Structure**, p. 351-364, 2016.
42. PATEL, S. R.; JAIN, R. Synthesis, biological evolution and 3D- OSAR atudy of hydrazide, semicarbazide and thiosemicarbazide derivatives of 4-(adamantan-1-yl)quinolone as anti-tuberculosis agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 85, p. 255-267, 2014.



43. SHARMA, R.; LOBANA, R. S.; KAUR, M.; THATHAI, N.; HUNDAL, G.; JASINSKI, J. P.; BUTCHER, R. J. Variable coordinating activity of sulfur in silver(I) complexes with thiophene based N1-substituted thiosemicarbazones: First case of thiophenyl-thione sulfur bridging in a dinuclear complex. **Journal of Chemical Sciences**, v. 128(7), p. 1103-1112, 2013.
44. LOBANA, T. S.; KHANNA, S.; HUNDAL, G.; KAUR, P.; THAKUR, B.; et al. Coinage Metal derivatives of salicylaldehyde thiosemicarbazones: Synthesis, structures, bond isomerism and H-bonded networks. **Polyhedron**, v. 28, p. 1583-1593, 2009.
45. LOBANA, T. S.; SHARMA, R.; BUTCHER, R. J. Synthesis, spectroscopy and structures of halogen and sulfur-bridged dinuclear silver(I) complexes with N1-substituted thiophene-2-carbaldehyde thiosemicarbazone. **Polyhedron**, v. 28, p. 1103–1110, 2009.
46. LOBANA, T. S.; KHANNA, S.; HUNDAL, G.; LIAW, B. J.; LIU, C. W. The influence of substituents at the C2 carbon of thiosemicarbazones on bonding and nuclearity of silver(I) complexes. **Polyhedron**, v. 27, p. 2251–2258, 2008.
47. LOBANA, T. S.; KHANNA, S.; CASTINEIRAS, A. Sulfur bridging by acetophenone thiosemicarbazone in  $[Ag(l-dppm)_2(l-SR)Ag(ONO_2)](NO_3)$  dimer with a new  $\{Ag_2(l-P,P)_2(l-SR)\}$  core. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 10, p. 1307–1310, 2007.
48. ALTAF, M.; STOECKLI-EVANS, H.; CUIN, A.; SATO, D. N.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; AHMAD, S.; BOUAKKA, M.; MIMOUNI, M.; KHARDLI, F. Z.; HADDA, T. B. Synthesis, crystal structures, antimicrobial, antifungal and antituberculosis activities of mixed ligand silver(I) complexes. **Polyhedron**, v. 62, p. 138–147, 2013.
49. GHASSEMZADEH, M.; FALLAHNEDJAD, L.; HERAVI, M. M.; NEUMULLER, B. Synthesis, characterization and crystal structure of new silver(I) and palladium(II) complexes containing 1,2,4-triazole moieties. **Polyhedron**, v. 27, p. 1655–1664, 2008.
50. GHASSEMZADEH, M.; SHARIFI, A.; MALAKOOTIKAH, J.; NEUMULLER, B.; IRAVANI, E. Synthesis and characterization of new AMTTO-imine ligands and their silver(I) complexes: crystal structures of TAMTTO,  $[Ag_2(TAMMTO)_4](NO_3)_2 \cdot 4MeOH$ ,  $[Ag(TAMTTO)(PPh_3)_2]NO_3 \cdot 1.5THF$ ,

- [Ag(FAMTTO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>. **Inorganica Chimica Acta**, v. 357, p. 2245–2252, 2004.
51. WANG, H.; HOSSAIN, A. M. S.; ZHANG, Q.; WU, J.; TIAN, Y. Synthesis, crystal structures and third-order nonlinear optical properties of 4-formylpyridine Schiff base of thiosemicarbazide, and its dinuclear copper(I) and silver(I) complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 414, p. 153-159, 2014.
52. SHAHSAVANI, E.; KHALAJI, A. D.; FEIZI, N.; KUCERAKOVA, M.; DUSEK, M. Synthesis, characterization, crystal structure and antibacterial activity of new sulfur bridged dinuclear silver(I) thiosemicarbazone complex [Ag<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(1-S-Brcatsc)<sub>2</sub>(g1-S-Brcatsc)<sub>2</sub>](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. **Inorganica Chimica Acta**, v. 429, p. 61–66, 2015.
53. QIAO-ZHEN, S. Structure and Luminescence Property of a Hexanuclear Silver(I) Cluster Containing Benzaldehyde Thiosemicarbazone. **Chinese Journal of Structural Chemistry**, v. 30(9), p. 1355-1360, 2011.
54. LI, M.; ZHANG, D.; ZHANG, L.; NIU, J. Synthesis, crystal structures, and biological activities of 2-thiophene N(4)-methylthiosemicarbazone and its unusual hexanuclear silver(I) cluster. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 13, p. 1268–1271, 2010.
55. ONODERA, K.; KASUGA, C.; TAKASHIMA, T.; HARA, A.; AMANO, A.; MURAKAMI, H.; NOMIYA, K. Synthesis, reaction and structure of a highly light-stable silver(I) cluster with an Ag<sub>4</sub>S<sub>4</sub>N<sub>4</sub> core having a tridentate 4N-morpholyl 2-acetylpyridine thiosemicarbazone ligand: Use of water-soluble silver(I) carboxylates as a silver(I) source. **Dalton Transactions**, p. 3646-3652, 2007.
56. CASTIÑEIRAS, A.; GARCÍA-SANTOS, I.; DEHNEN, S.; SEVILLANO, P. Synthesis, characterization and DFT calculations of a novel hexanuclear silver(I) cluster-complex containing 4-ethyl-5-pyridin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-thione as a result from the cyclization of 2-pyridinformamide N-4-ethylthiosemicarbazone. **Polyhedron**, v. 25, p. 3653–3660, 2006.
57. CASTIÑEIRAS, A.; PEDRIDO, R. Factors Involved in the Nuclearity of Silver Thiosemicarbazone Clusters: Cocrystallization of Two Different Sized Tetranuclear Silver(I) Clusters Derived from a Phosphinothiosemicarbazone Ligand. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 47, p. 5534-5536, 2008.

58. CASTIÑEIRAS, A.; PEDRIDO, R. Novel Fluorescent Cationic Silver Thiosemicarbazone Clusters Containing Different Eight-Membered Ag<sub>4</sub>S<sub>4</sub> Metallacycles. **Inorganic Chemistry**, v. 48, p. 4847–4855, 2009.
59. PEDRIDO, R.; ROMERO, M. J.; BERMEJO, M. R.; MARTÍNEZ-CALVO, M.; GONZALES-NOYA, A. M.; ZARAGOZA, G. Coordinative trends of a tridentate thiosemicarbazone ligand: synthesis, characterization, luminescence studies and desulfurization processes. **Dalton Transactions**, p. 8329–8340, 2009.
60. CASTIÑEIRAS, A.; PEDRIDO, R. A thiosemicarbazone ligand functionalized by a phosphine group: Reactivity toward coinage metal ions. **Dalton Transactions**, v. 39, p. 3572–3584, 2010.
61. CASTIÑEIRAS, A.; HERMIDA, N. F.; SANTOS, I. G.; LUSTRES, J. L. P.; GONZÁLEZ, I. R. Luminescent complexes of silver(I) with pyridylbis(3-hexamethyleneiminyl thiosemicarbazone): effect of the counterion on the nuclearity. **Dalton Transactions**, v. 41, p. 3787–3796, 2012.
62. LOGINOVA, N.V.; KOVAL'CHUK, T. V.; GRES, A.T.; OSIPOVICH, N. P.; POLOZOV, G. I.; HALAUKO, Y. S.; FALETROV, Y. V.; HARBATSEVICH, H. I.; HLUSHKO, A. V.; AZARKO, I. I.; BOKSHITS, Y. V. Redox-active metal complexes of sterically hindered phenolic ligands: Antibacterial activity and reduction of cytochrome c. Part IV. Silver(I) complexes with hydrazone and thiosemicarbazone derivatives of 4,6-di-tert-butyl-2,3-dihydroxybenzaldehyde. **Polyhedron**, v. 88, p. 125–137, 2015.
63. STOCHEL, G.; BRINDEL, M.; MACYK, W.; STASICKA, Z. SZACIŁOWSKI, K. In: **Bioinorganic Photochemistry**. Poland: Wiley, 2009.
64. WARDLE, B. **Principles and Applications of Photochemistry**. 1<sup>a</sup> ed, Wiley: Manchester, UK, 2009.
65. **Espectrometria de Fluorescência Molecular**. PUC-Rio. Certificado Digital nº 0212136/CA.
66. MENDES, M. Desvio de Stokes: obtido a partir do intervalo do ponto máximo da curva de absorção com a curva de emissão. Own work, 2009. Acesso em: 08/10/2016. Disponível em: <[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Desvio\\_de\\_Stokes.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Desvio_de_Stokes.png)>.
67. PAPANIKOLAOU, P. A.; PAPADOPOULOS, A. G.; ANDREADOU, E. G.; HATZIDIMITRIOU, A.; COX, P. J.; PANTAZAKI, A. A.; ASLANIDIS, P. The

- structural and electronic impact on the photophysical and biological properties of a series of CuI and AgI complexes with triphenylphosphine and pyrimidine-type thiones. **The Royal Society of Chemistry**, v. 39, p. 4830-4844, 2015.
68. HUANG, T.; ZHENG, Y.; YAN, Y.; YANG, L.; YAO, Y.; ZHENG, J.; WU, L.; WANG, X.; CHEN, Y.; XING, J.; YAN, X. Probing minority population of antibiotic-resistant bacteria. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 80, p. 323-330, 2016.
69. FRIEDEN, Dr. Tom. Antibiotic Resistance Threats in the United States. **Centers for Disease Control and Prevention**, p. 11-12, 2013.
70. VERÇOZA, G. L.; FEITOZA, D. D.; ALVES, J. A.; AQUINO, T. M.; LIMA, J. G. Síntese e avaliação da atividade antimicrobiana de novas 4-tiazolidinonas obtidas a partir de formilpiridina tiossemicarbazonas. **Química Nova**, v. 32(6), p. 1405-1410, 2009.
71. LI, D.; LI, M.; PENG, R. Copper(I) halides: A versatile family in coordination chemistry and crystal engineering. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 254, p. 1-18, 2010.
72. HOMSY, K. N.; NOLTEMEYER, M.; ROESKY, H. W. et. al. Reaction of Thiocyanogen with Chloro-tris(triphenyl-phosphine)-Copper(I) and Crystal Structure of /J- Dithiocyanato-tetrakis(triphenylphosphine-icopper-(I). **Inorganica Chimica Acta**, v. 90, p. 59-60, 1984.
73. Programa de computador: Sheldrick, G. M. SHELXS-2013 and SHELXL-2014, programs for the solution and refinement of crystal structures; **University of Göttingen**: Göttingen, Germany, 2014.
74. Y. Zhao, Donald G. Truhlar. Applications and validations of the Minnesota density functionals. **Chemical Physics Letters**, v. 502, p. 1-13, 2011.
75. L. A. Curtiss, M. P. McGrath, J.-P. Blaudeau, N. E. Davis, R. C. Binning Jr., and L. Radom. Extension of Gaussian-2 theory to molecules containing third-row atoms Ga-Kr. **The Journal of Chemical Physics**, v. 103, p. 6104-6113, 1995.
76. J. Tomasi, B. Mennucci, and E. Cancès, "The IEF version of the PCM solvation method: An overview of a new method addressed to study molecular solutes at the QM ab initio level, **Journal of Molecular Structure**. (Theochem), v. 464, p. 211-226, 1999.
77. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji,

- M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, Gaussian 09, Revision E.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2015.
78. EATON, D. F. Reference Materials for Fluorescence Measurement. **International Union of Pure and Applied Chemistry**, v. 60(7), p. 1107-1114, 1988.
79. MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal Immunology Methods**, v. 65, p. 55-63, 1983.
80. BUCKNER, F. S.; Verlinde, C. L.; La Flamme, A. C.; Van Voorhis, W. C. Efficient technique for screening drugs for activity against *Trypanosoma cruzi* using parasites expressing beta-galactosidase. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 40, p. 2592-2597, 1996.
81. MAIA, P. I. S.; CARNEIRO, Z. A.; LOPES, C. D.; OLIVEIRA, C. G.; SILVA, J. S.; ALBUQUERQUE, S.; HAGENBACH, A.; GUST, R.; DEFLON, V.; ABRAM, U. Organometallic Gold(III) Complexes with Hybrid SNS-Donating Thiosemicarbazone Ligands: Cytotoxicity and anti-*Trypanosoma cruzi* Activity. **Dalton Transactions**, v. 8, p. 1-10, 2017.
82. MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal Immunology Methods**, v. 65, p. 55-63, 1983.
83. PALOMINO, J. C.; MARTIN, A.; CAMACHO, M.; GUERRA, H.; SWINGS, J.; PORTAELS, S. Resazurin Microtiter Assay Plate: Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.46(8), p. 2720-2722, 2002.

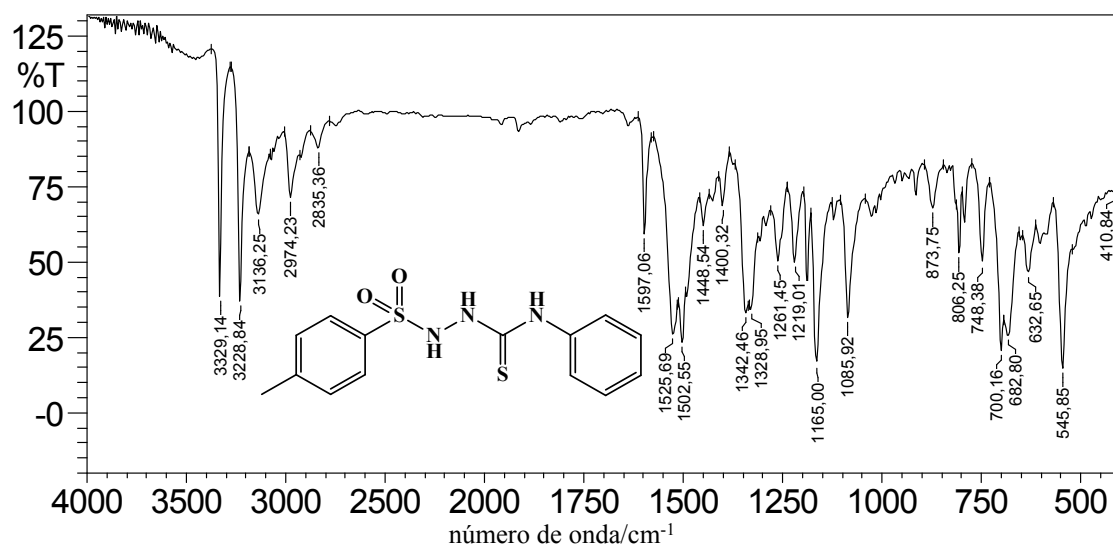
84. PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M. KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. Chapter 2: Infrared Spectroscopy. In: **Introduction to Spectroscopy**. Washington: Brooks, 4<sup>a</sup> ed, p. 81-83, 2008.
85. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de compostos orgânicos**. 7th edition. Rio de Janeiro. LTC, 2010.
86. HARIBABU, P.; HUSAIN REDDY, K. DNA binding and cleavage activities of cationic dinuclear copper(II) and nickel(II) complexes with novel oxime-thiosemicarbazones. **Indian Journal of Chemistry**, v. 50, p. 996-1001, 2011.
87. SANTOS, D. N.; NEVES, G. N.; BRANCO, R. N. C. **Espectroscopia na região do Ultravioleta/Visível**. Universidade Federal do Pará, p. 6-11, 2010.
88. CRABTREE, R. H. The Organometallic Chemistry of the transition metals, John Wiley e Sons, INC. 4<sup>th</sup> edition, v. 302, p. 99-100, 2005.
89. HUYNH, M. H. V.; DATTELBAUM, D. M.; MEYER, T. J. Excited state electron and energy transfer in molecular assemblies. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 249(3-4), p. 457-483, 2005.
90. LEES, A. J. Luminescence Properties of Organometallic complexes. **Chemical Reviews**, v. 87(4), p. 711-743, 1987.
91. HOMSY, N. K.; NOLTEMAYER, M.; ROESKY, H. W.; SCHMIDT, H.-G.; SHELDRIK, G. M. Reaction of Thiocyanogen with Chloro-tris(triphenylphosphine)-Copper(I) and Crystal Structure of  $\mu$ -Dithiocyanato-tetrakis(triphenylphosphine)copper(I). **Inorganica Chimica Acta**, v. 90, p. L59-L60, 1984.
92. CASSEL, A. Chloro-tris(triphenylphosphine)silver. *Acta Crystallogr. Acta Crystallographica Section B*, v. 37, p. 229-231, 1981.
93. CASSEL, A. Dimeric Chlorobis(triphenylphosphine)silver. *Acta Crystallogr. Acta Crystallographica Section B*, v. 35, p. 174-177, 25, 1979.
94. SANTOS, C. L. S. Avaliação da capacidade funcional em pacientes com tuberculose pulmonar. **Fisioterapia Brasil**, v. 13(1), p. 4-8, 2012.
95. CONDE, M. B.; SOUZA, G. M.; KRITSKI, A. L. Tuberculose sem medo. **Editora Atheneu**, 1<sup>a</sup> ed, São Paulo, 2002.
96. NOGUEIRA, A. F.; FACCHINETTI, V.; SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. R. A. Tuberculose: uma abordagem geral dos principais aspectos. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, p. 3-9, 2012.

97. Dr., Leonardo. A história da tuberculose: do contágio aos sintomas e à cura. Acesso em: 06/01/2016. Disponível em: <<http://leonardof.med.br/2010/08/06/a-historia-da-tuberculose-do-contagio-aos-sintomas-e-a-cura/>>.
98. CHINSEMBU, K. C. Tuberculosis and nature's pharmacy of putative anti-tuberculosis agents. **Actatropica**, v. 153, p. 46-56, 2016.
99. WALLIS, R. S.; MAEURER, M.; MWABA, P.; CHAKAYA, J.; RUSTOMJEE, R.; MIGLIORI, G. B.; MARAIS, B.; SCHITO, M.; CHURCHYARD, G.; SWAMINATHAN, S.; HOELSCHER, M.; ZUMLA, A. Tuberculosis-advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkes. **Review: The Lancet Infectious Diseases**, v.16, p.34-46, 2016.
100. UNISSA, A. N.; HANNA, L. E.; SWAMINATHAN, S. A note on derivatives of Isoniazid, Rifampicin, and Pyrazinamide showing activity against resistant Mycobaterium Tuberculosis. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 87, p. 537-550, 2016.
101. SUDHAKAR, A. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. **Journal of Cancer Science & Therapy**, v. 1(2), p. I-IV, 2009.
102. Estimativa 2016. Incidência de Câncer no Brasil. Acesso em: 23/03/2017. Disponível em: <[http://www.oncoguia.org.br/pub//10\\_advocacy/Estimativas\\_INCA.pdf](http://www.oncoguia.org.br/pub//10_advocacy/Estimativas_INCA.pdf)>.
103. Martinez, I. C.; Otley, C. C. The Management of Melanoma and nonmelanoma skin câncer: a review for the primary care physician. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 76(12), p. 253-65, 2001.
104. SIMÕES, M. C. F.; SOUSA, J. J. S.; PAIS, A. A. C. C. Skin cancer and new treatment perspectives: a review. **Cancer Letters**, p. 1-42, 2014.
105. MOLINA, I., GÓMEZ, J.; SALVADOR, F.; TREVIÑO, B.; SULLEIRO, E.; SERRE, N.; POU, D.; ROURE, S.; CABEZOS, J.; VALERIO, L.; BLANCO-GRAU, A.; SÁNCHEZ-MONTALVÁ, A.; VIDAL, X.; PAHISSA, A. Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas' Disease. **The New England Journal of Medicine**, p. 1899-1908, 2014.
106. BONNEY, K. M. Chagas disease in the 21st Century: a public health success or an emerging threat?.**Parasite**, v. 21(11), p. 1-10, 2014.

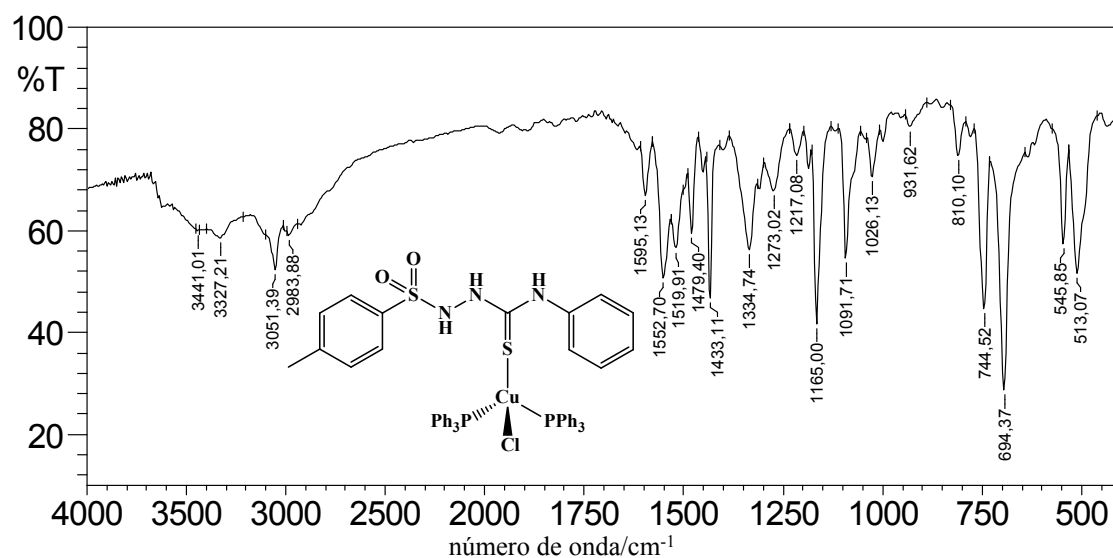
107. PEREIRA, P. C. M.; NAVARRO, E. C. Challenges and perspectives of Chagas disease: a review. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 19(34), p. 1-8, 2013.
108. DIAS, J. C. P. The indeterminate form of human chronic chagas' disease a clinical epidemiological review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 22(3), p.147-156, 1989.
109. ANDRADE, D. V.; GOLLOB, K. J.; DUTRA, W. O. Acute Chagas Disease: New Global Challenges for an Old Neglected Disease. **Neglected Tropical Diseases**, v. 8, p.1-10, 2014.
110. BERN, C.; MONTGOMERY, S. P.; HERWALDT, B. L.; MARIN-NETO, J. A.; DANTAS, R. O.; MAGUIRE, J. H.; ACQUATELLA, H.; MORILLI, C.; KIRCHHOFF, L. V.; GILMAN, R. H.; REYES, P. A.; MOORE, A. C. Evaluation and treatment of chagas disease in the united states. **American Medical Association**, v. 298, p. 2171-2181, 2007.
111. STEVERDING, Dietmar. The history of Chagas disease. **Steverding Parasites & Vectors**, v. 317(7), p. 1-8, 2014.
112. CHATELAIN, E. Chagas Disease Drug Discovery: Toward a New Era. **Journal of Biomolecular Screening**, v. 20, p. 22-35, 2015.



## APÊNDICE A – ESPECTROS NO INFRAVERMELHO

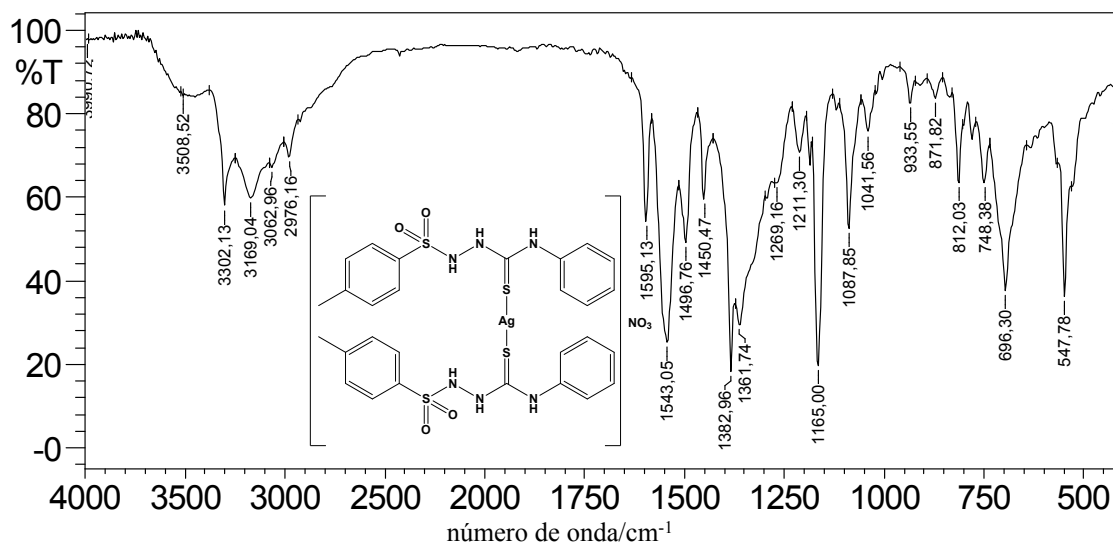
Figura A1 - Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **L2Ph** em pastilhas de KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A2 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L2Ph})]$  (**2**) em pastilhas de KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Fonte: Dados da pesquisa.

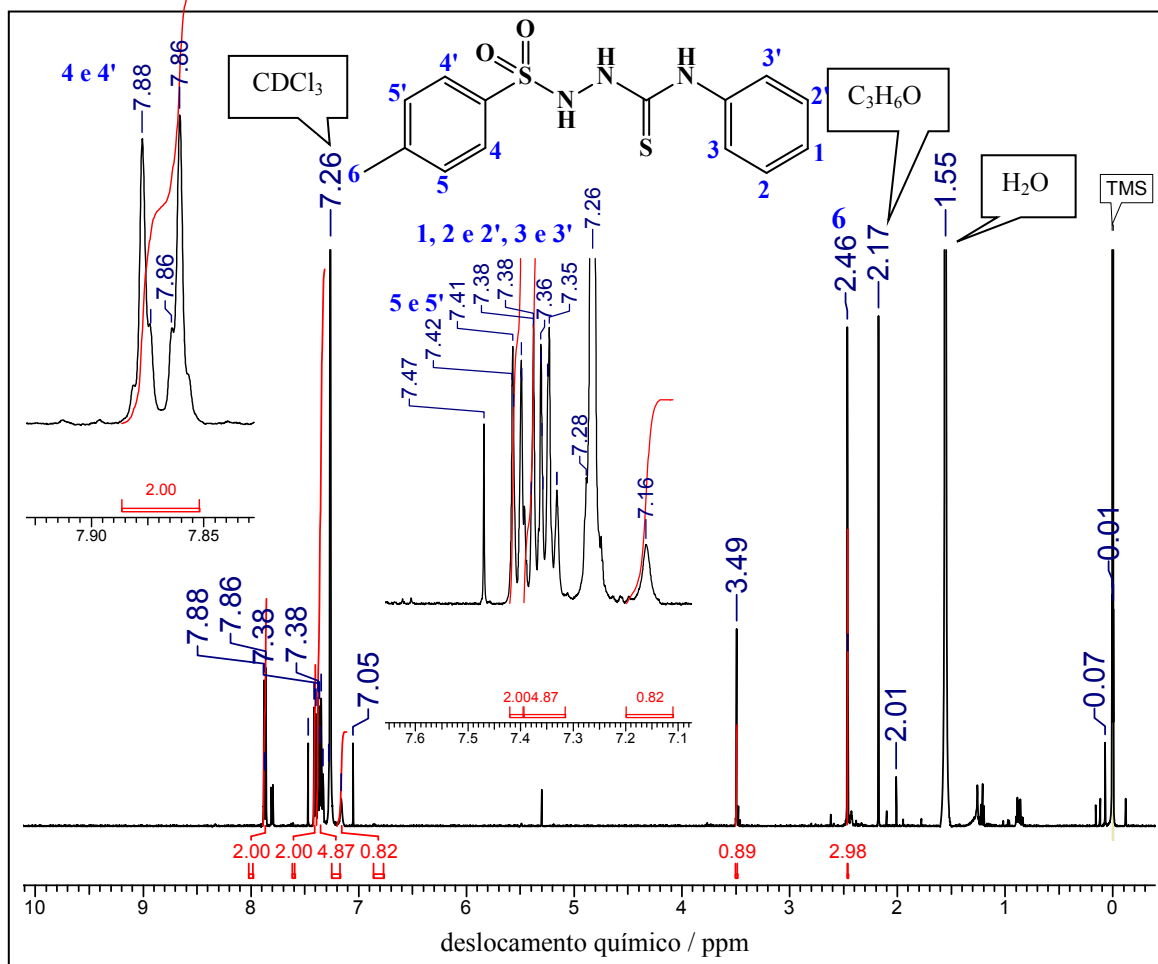
**Figura A3** - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo  $[\text{Ag}(\text{L2Ph})_2]\text{NO}_3$  (**4**) em pastilhas de KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ).



Fonte: Dados da pesquisa.

APÊNDICE B: ESPECTROS DE RMN

Figura B1 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) do ligante L2Ph em solução de  $\text{CDCl}_3$ .



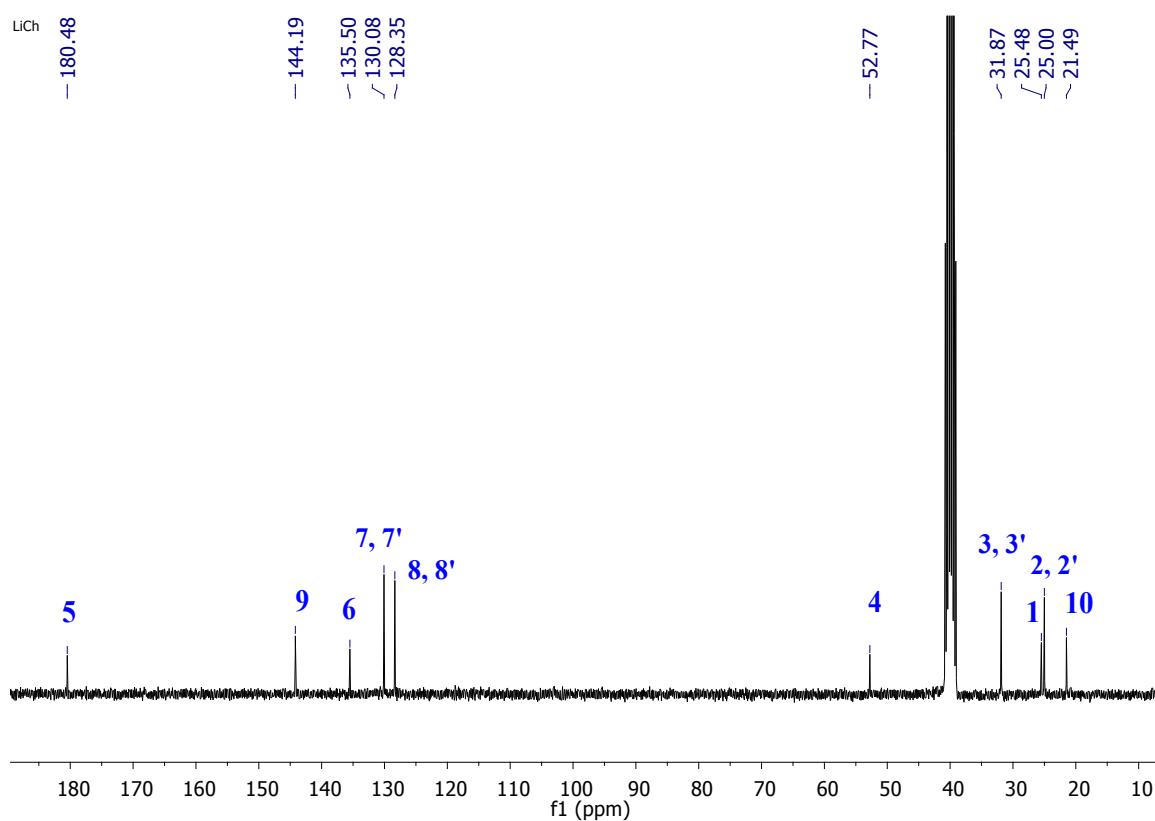
Fonte: Dados da Pesquisa.

Tabela B1 - Atribuições para o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do ligante L2Ph.

L2Ph	
Posição	$\delta$ (m, J, I)
1, 2 e 2', 3 e 3'	7,31- 7,39 (m, 5H)
4 e 4'	7,87 (d, 2H, $^3J$ 10 Hz)
5 e 5'	7,41 (d, 2H, $^3J$ 10 Hz)
6	2,46 (s, 3H)
NH	7,16 (s, 1H)
NH	3,49 (s, 1H)
NH	Não observado

Fonte: Dados da pesquisa.

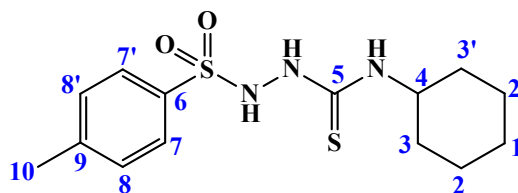
**Figura B2** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante **L1Ch** em solução de  $\text{DMSO-}d_6$ .



Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela B2** - Atribuições para o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do ligante **L1Ch**.

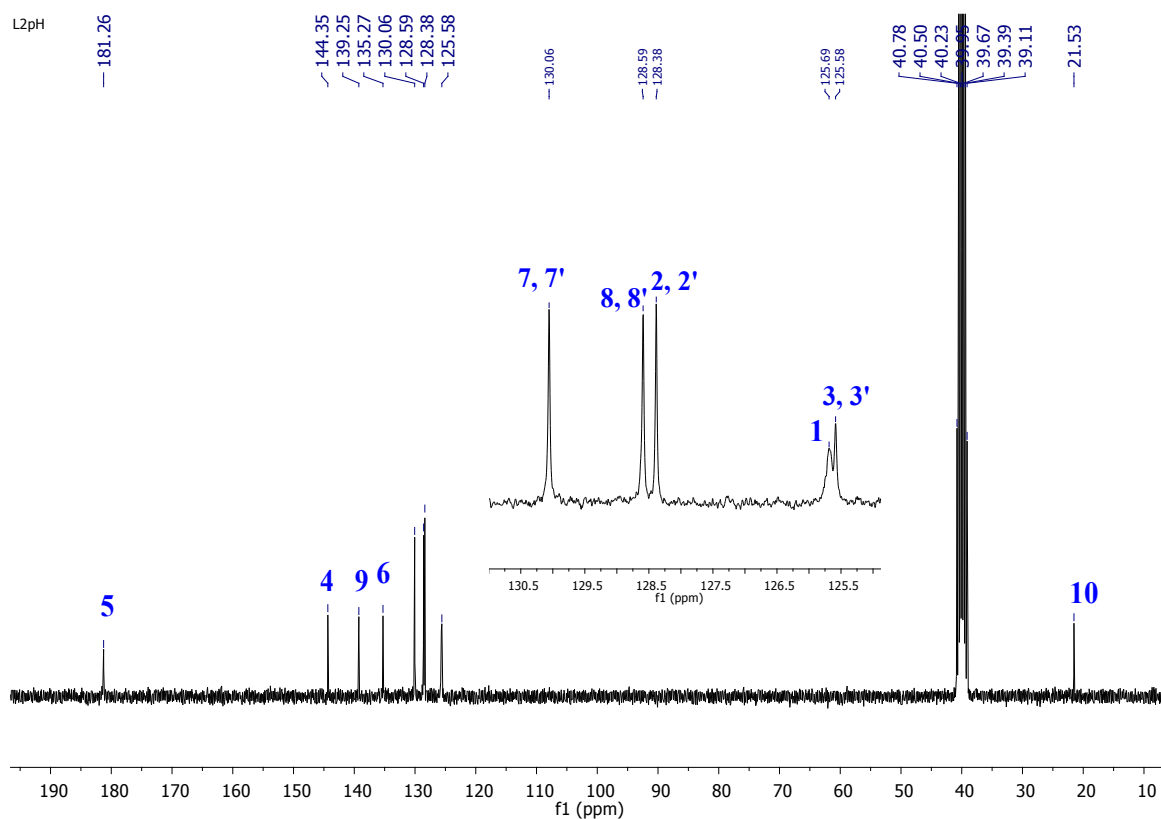
Deslocamento (ppm)	Atribuição
21,49	10
25,00	2 e 2'
25,48	1
31,87	3 e 3'
52,77	4
128,35	8 e 8'
130,08	7 e 7'
135,50	6
144,19	9
180,48	5



Fonte: Dados da pesquisa.



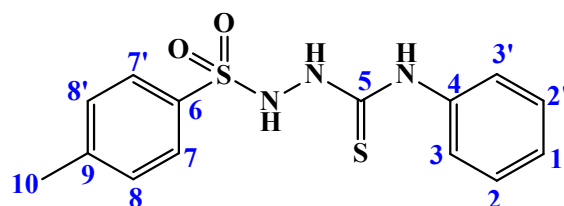
**Figura B4** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante **L2Ph** em solução de  $\text{DMSO-}d_6$ .



Fonte: Dados da pesquisa.

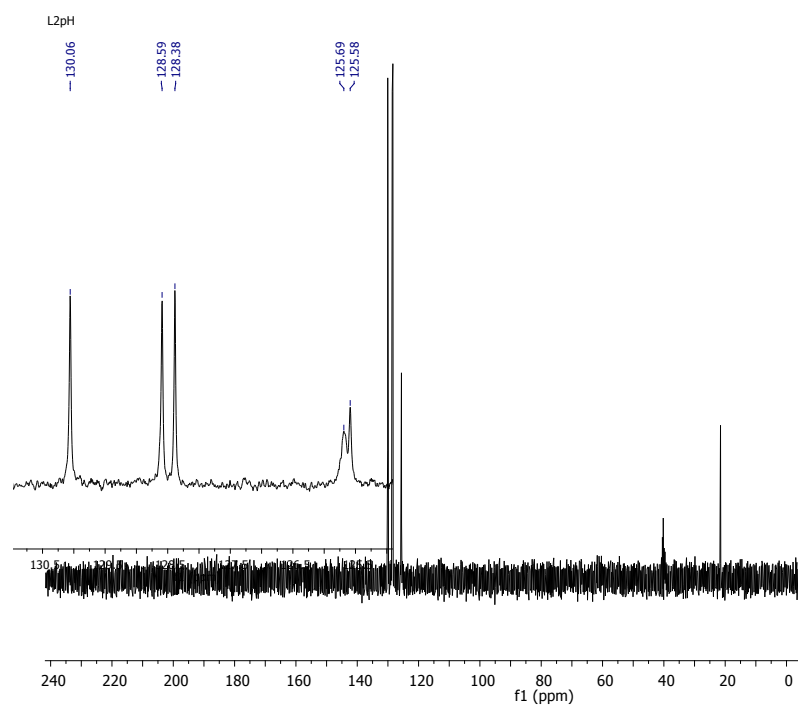
**Tabela B3** - Atribuições para o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do ligante **L2Ph**.

Deslocamento (ppm)	Atribuição
21,53	10
125,58	3 e 3'
125,69	1
128,38	2 e 2'
128,59	8 e 8'
130,06	7 e 7'
135,27	6
139,25	9
144,35	4
181,26	5

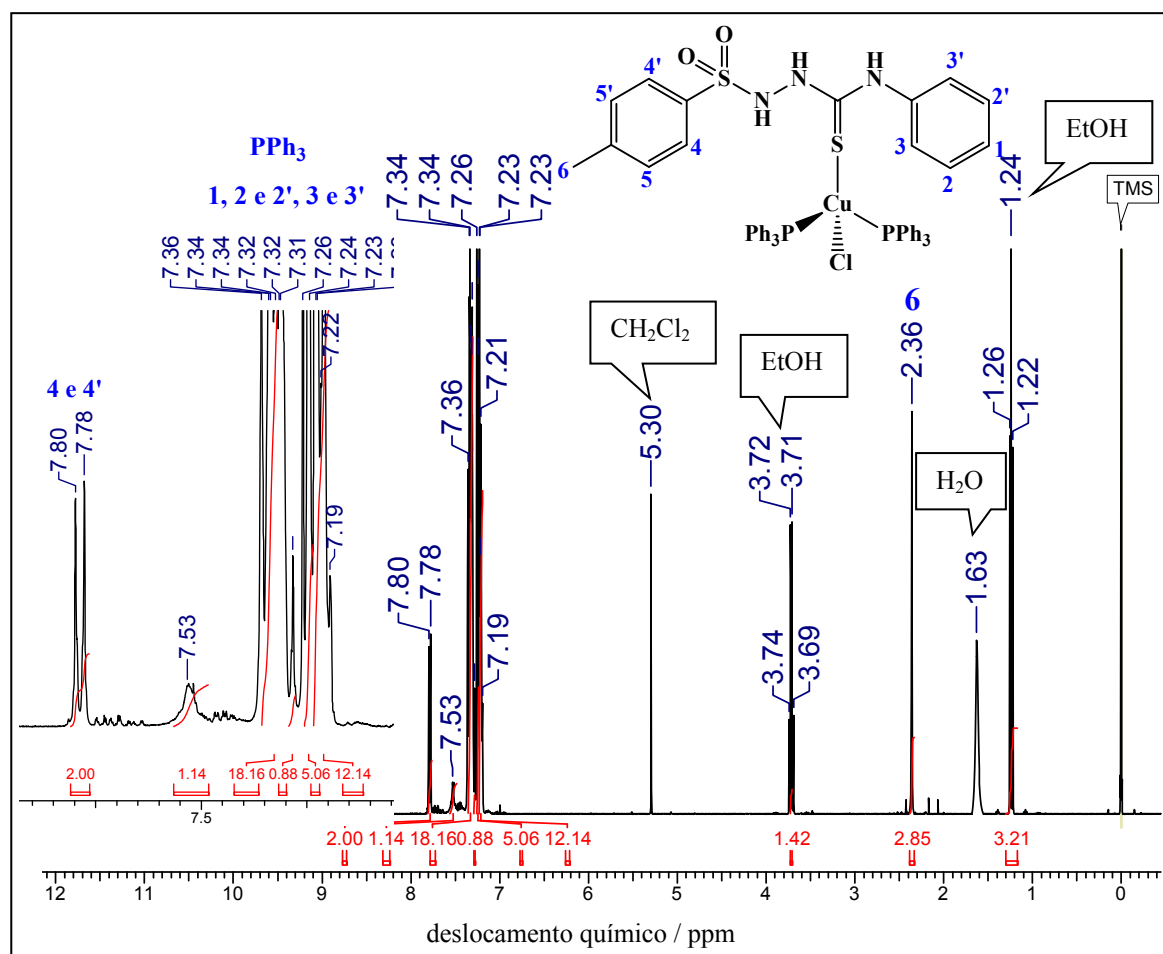


Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura B5** - Espectro de DEPT 135 do ligante **L2Ph** em solução de DMSO-*d*<sub>6</sub>.



Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura B6** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do complexo  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L2Ph})]$  (**2**) em solução de  $\text{CDCl}_3$ .


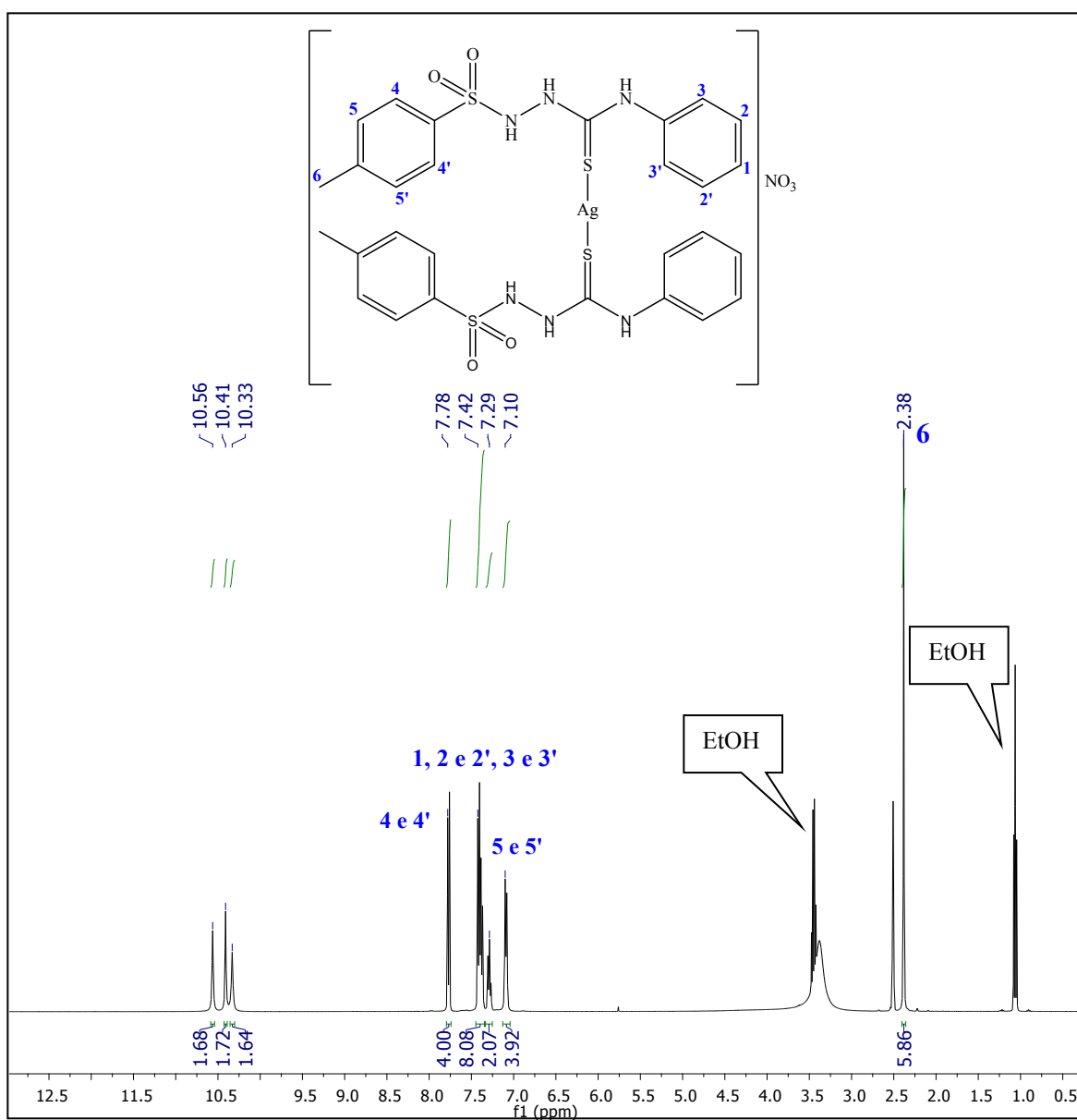
Fonte: Dados da Pesquisa.

**Tabela B4** - Atribuições para o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do complexo  $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L2Ph})]$  (**2**).

Complexo $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{L2Ph})]$ ( <b>2</b> )	
Posição	$\delta$ (m, J, I)
1, 2 e 2', 3 e 3'	7,23- 7,26 (m, 5H)
4 e 4'	7,79 (d, 2H, $^3J$ 8 Hz)
5 e 5'	Não observado
6	2,36 (s, 3H)
NH	7,53 (s, 1H)
NH	Não observado
NH	Não observado
CH-( $\text{PPh}_3$ )	7,19-7,23 (m, 18H)
	7,30-7,36 (m, 12H)

Fonte: Dados da pesquisa.



**Figura B7** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do complexo  $[\text{Ag}(\text{L2Ph})_2]\text{NO}_3$  (**4**) em solução de  $\text{DMSO-}d_6$ .


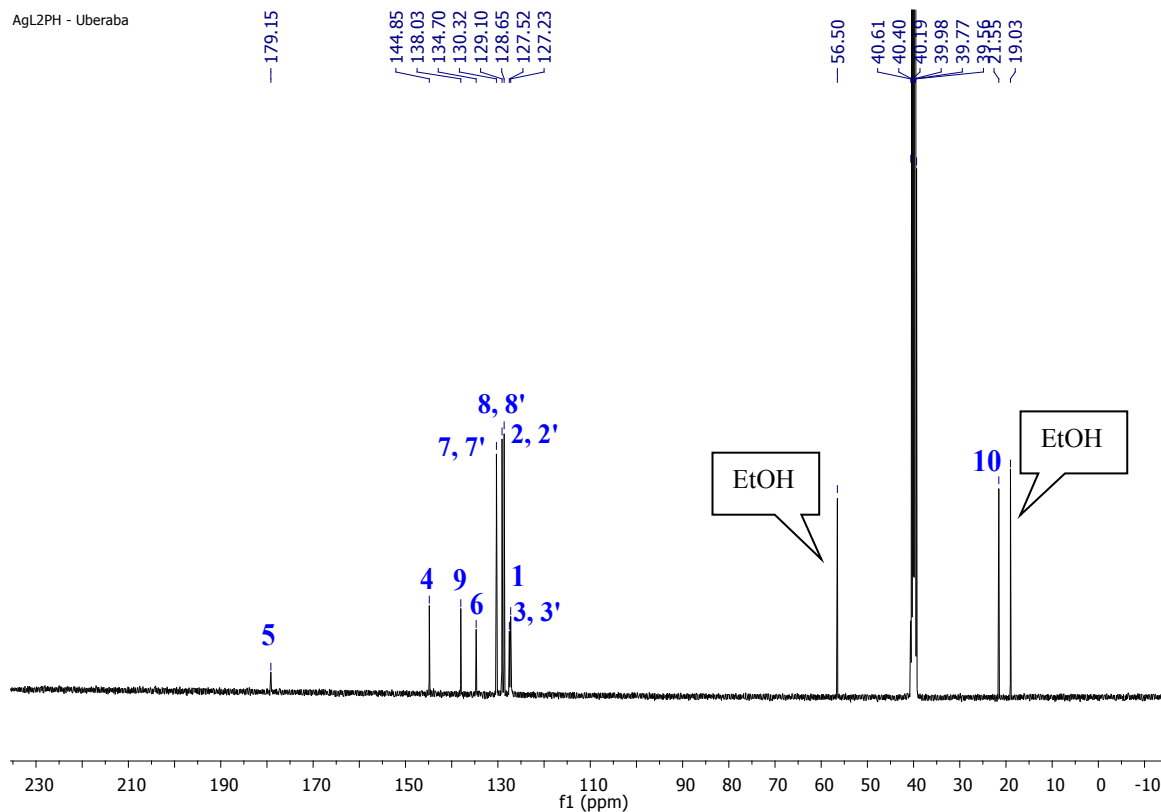
Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela B5** - Atribuições para o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do complexo **4**.

Complexo $[\text{Ag}(\text{L2Ph})_2]\text{NO}_3$ ( <b>4</b> )	
Posição	$\delta$ (m, J, I)
1, 2 e 2', 3 e 3'	7,29- 7,42 (m, 10H)
4 e 4'	7,78 (d, 4H, $^3J$ 4 Hz)
5 e 5'	7,10 (d, 4H, $^3J$ 4 Hz)
6	2,38 (s, 6H)
NH	10,56 (s, 2H)
NH	10,41 (s, 2H)
NH	10,33 (s, 2H)

Fonte: Dados da pesquisa.

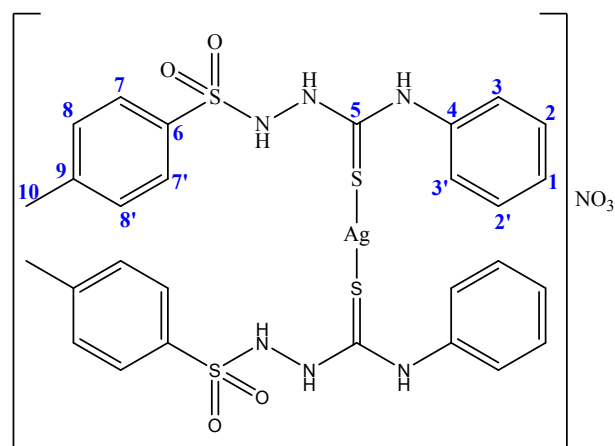
**Figura B8** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{L2Ph})_2]\text{NO}_3$  (**4**) em solução de  $\text{DMSO-}d_6$ .



Fonte: Dados da pesquisa.

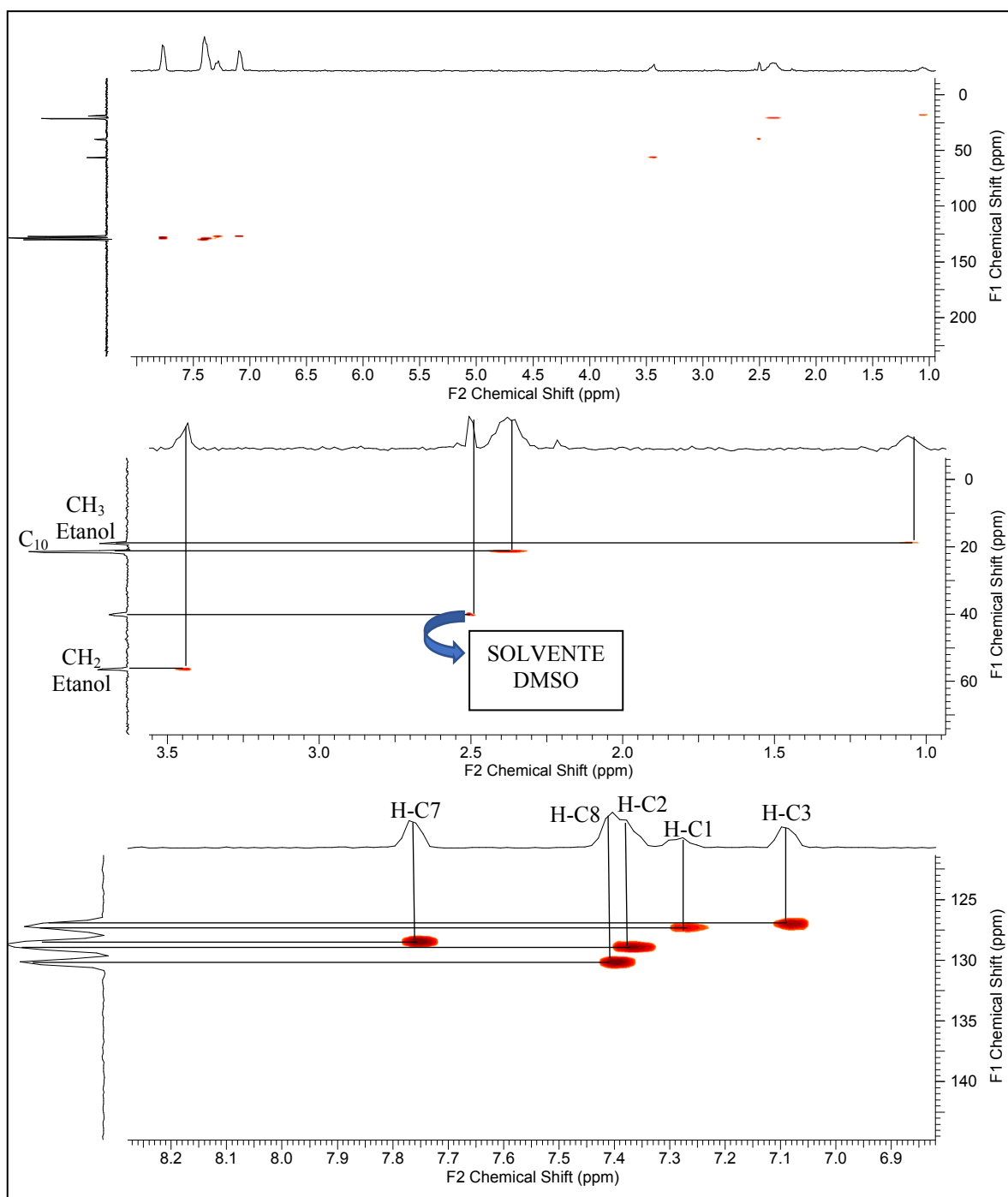
**Tabela B6** - Atribuições para o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{L2Ph})_2]\text{NO}_3$  (**4**).

Deslocamento (ppm)	Atribuição
21,55	10
127,23	3 e 3'
127,52	1
128,65	2 e 2'
129,10	8 e 8'
130,32	7 e 7'
134,70	6
138,03	9
144,85	4
179,15	5



Fonte: Dados da pesquisa.

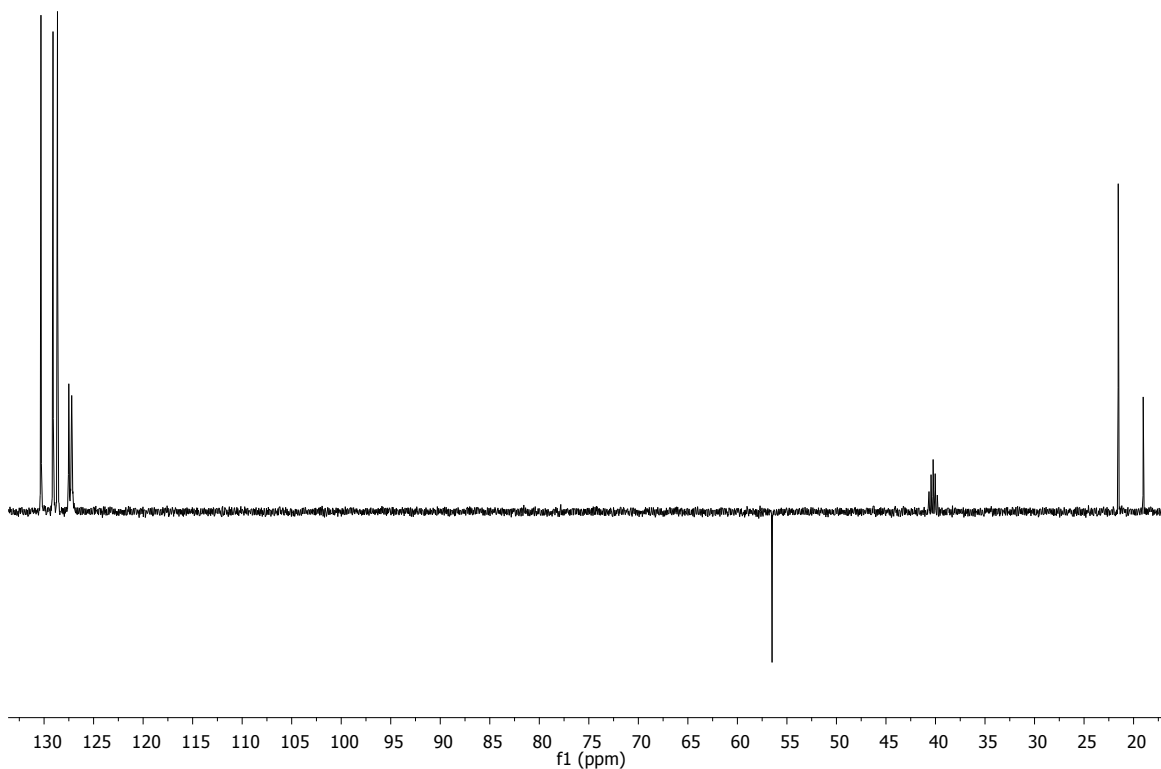
**Figura B9** - Espectro de HSQC do complexo  $[Ag(L2Ph)_2]NO_3$  (**4**) em solução de  $DMSO-d_6$ .



Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura B10** - Espectro de DEPT 135 do complexo  $[Ag(L2Ph)_2]NO_3$  (**4**) em solução de  $DMSO-d_6$ .

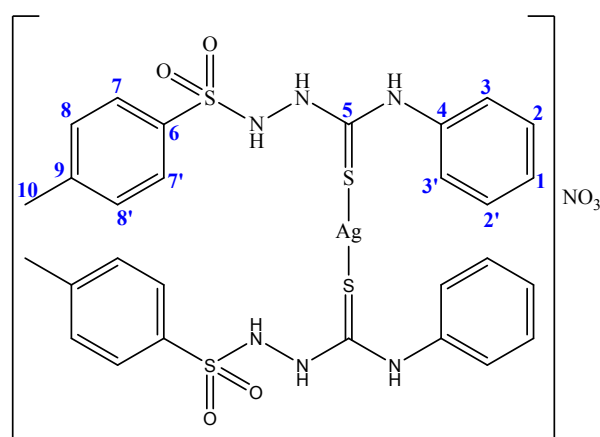
AgL2PH (20170130)



Fonte: Dados da pesquisa.

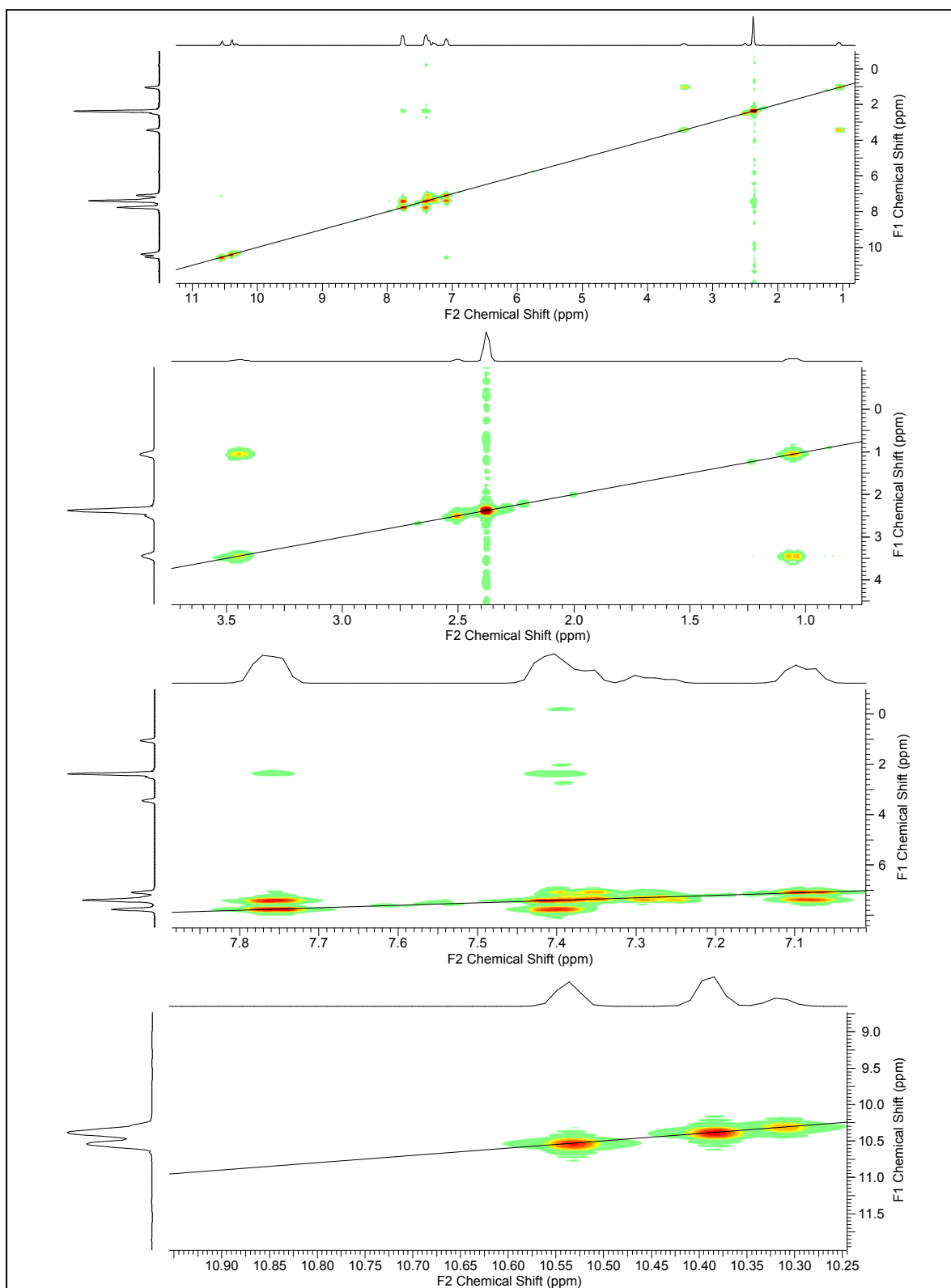
**Tabela B7** - Atribuições para o espectro de RMN de  $^{13}C$  em  $DMSO-d_6$  do complexo **4**, utilizando os espectros de RMN de  $^{13}C$  e  $^1H$ , 2D (HSQC) e DEPT 135.

Deslocamento (ppm)	Atribuição
21,55	10
127,23	3 e 3'
127,52	1
128,65	2 e 2'
129,10	8 e 8'
130,32	7 e 7'
134,70	6
138,03	9
144,85	4
179,15	5



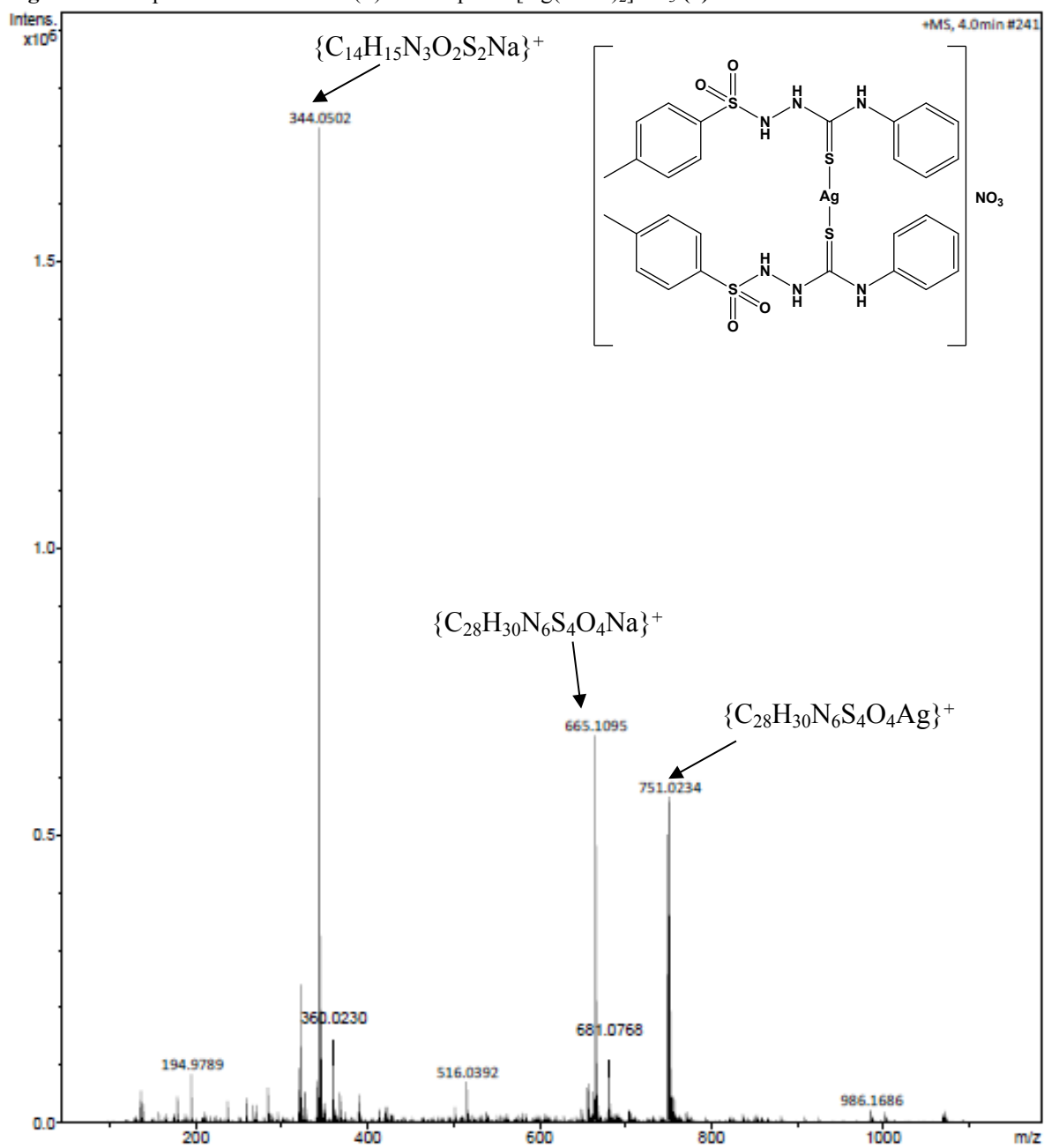
Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura B11** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  bidimensional (COSY) do complexo  $[\text{Ag}(\text{L2Ph})_2]\text{NO}_3$  (**4**) em solução de  $\text{DMSO-}d_6$ .



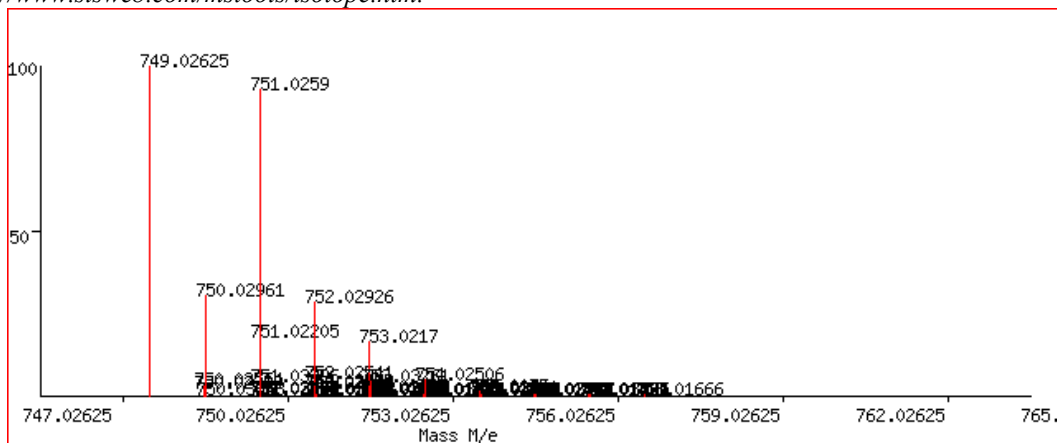
Fonte: Dados da pesquisa.

## APÊNDICE C: ESPECTROS DE MASSAS

Figura C1 - Espectro de massas ESI(+) do complexo [Ag(L2Ph)<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>] (4).

Fonte: Dados da pesquisa.

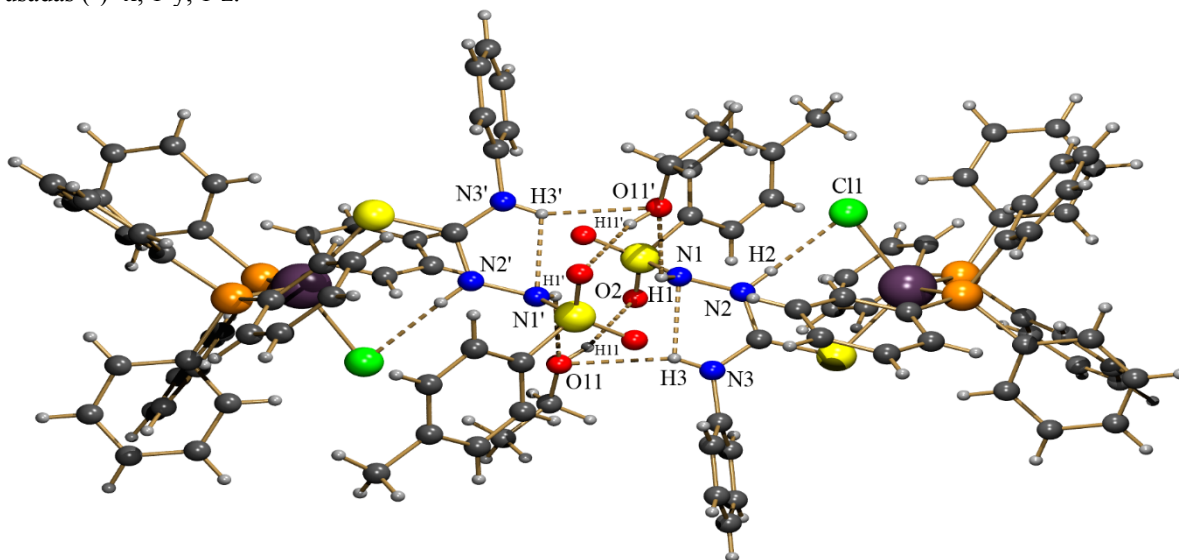
**Figura C2** - Predição do espectro de massas para o íon  $\{Ag(L2Ph)_2\}^+$ , realizada através do site <http://www.sisweb.com/mstools/isotope.htm>.



Fonte: Dados da pesquisa.

## APÊNDICE D – DADOS DE DRX

**Figura D1** - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo **2**. Ligações de hidrogênio intermoleculares:  $[N(3)\cdots O(11) = 3,178(7) \text{ \AA}, N(1)-H(1)\cdots O(2) = 147,1^\circ]$ ,  $[N(2)\cdots Cl(1) = 3,086(3) \text{ \AA}, N(2)-H(2)\cdots Cl(1) = 149,9^\circ]$ ,  $[N(1)\cdots O(11'') = 2,810(6) \text{ \AA}, N(1)-H(1)\cdots O(11'') = 121,1^\circ]$ . Operações de simetria usadas (')  $-x, 1-y, 1-z$ .



Fonte: Dados da pesquisa.



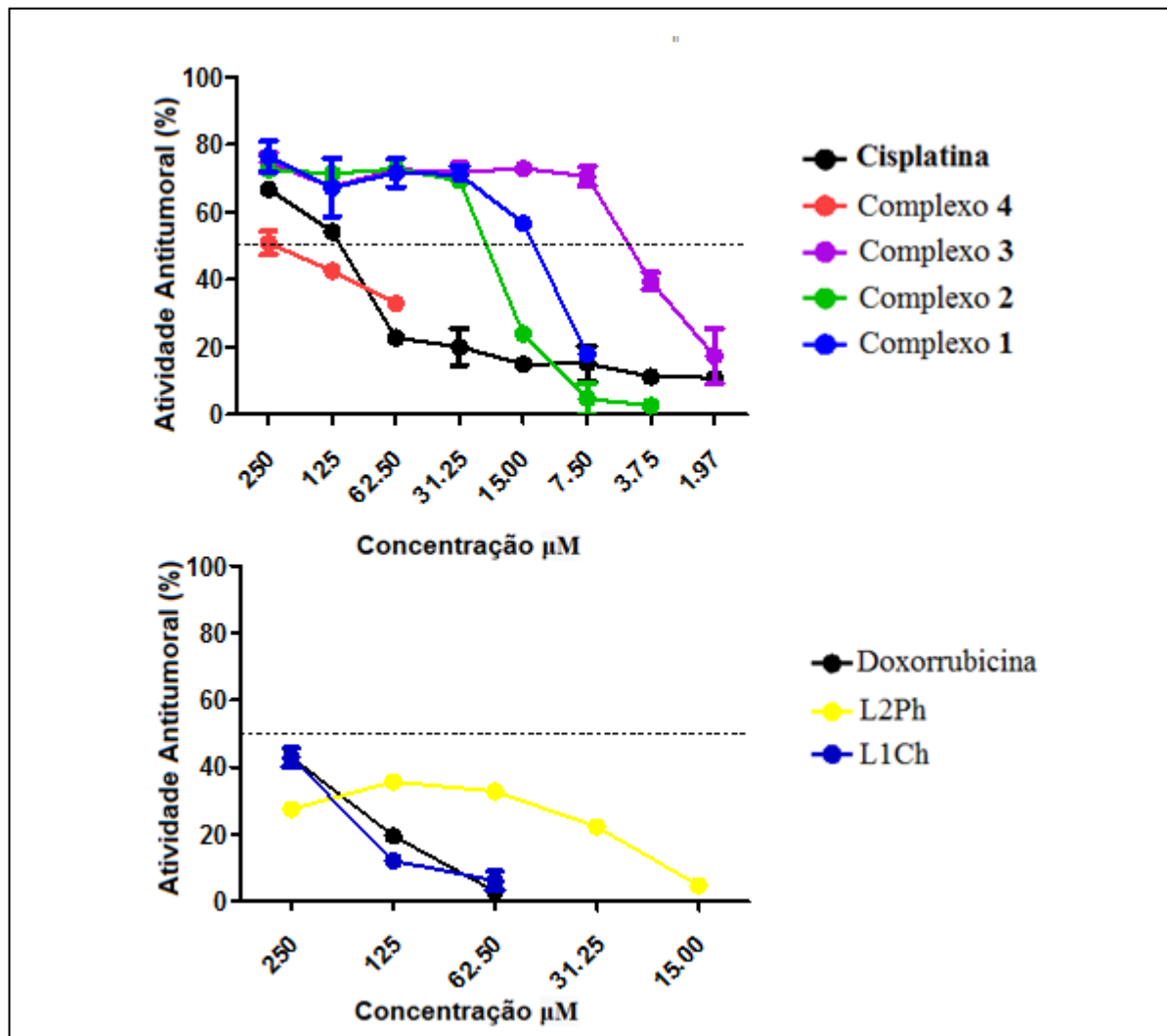
**Tabela D1** - Dados de refinamento para os compostos L1Ch, L2Ph, [CuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(L1Ch)]·(1), [CuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(L2Ph)]·(2) e [Ag(L1Ch)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> (3).

	<b>L1Ch</b>	<b>L2Ph</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Fórmula	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>52</sub> H <sub>57</sub> ClCuN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> P <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>52</sub> H <sub>53</sub> ClCuN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> P <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>42</sub> AgN <sub>7</sub> O <sub>7</sub> S <sub>4</sub>
Massa Molar	327,46	321,41	997,06	1009,02	824,80
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	<i>P<math>\bar{1}</math></i>	<i>P<math>\bar{1}</math></i>	<i>P<math>\bar{1}</math></i>
<i>a</i> (Å)	13,2314(4)	12,1213(3)	10,4738(6)	13,6475(4)	11,2206(4)
<i>b</i> (Å)	12,2627(4)	12,3540(2)	13,1044(7)	13,6768(4)	12,2628(4)
<i>c</i> (Å)	10,0331(3)	10,0808(2)	18,7120(11)	15,1882(4)	14,6581(6)
$\alpha$ (°)	90	90	96,110(3)	82,6970(10)	86,9890(10)
$\beta$ (°)	93,6910(10)	90,0600(10)	97,891(3)	85,4820(10)	68,4830(10)
$\gamma$ (°)	90	90	100,245(3)	74,3800(10)	85,2380(10)
V (Å <sup>3</sup> )	1624,52(9)	1500,56(5)	2480,7(2)	2705,15(13)	1869,33(12)
<i>Z</i>	4	4	2	2	2
$\rho_{\text{calcd}}$ (g·cm <sup>-3</sup> )	1,339	1,414	1,335	1,239	1,465
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0,335	0,360	0,688	0,633	0,813
Reflexões Coletadas	12141	10031	34459	95957	74058
Reflexões unique/ R <sub>int</sub>	3291[R(int) = 0,0254]	3096[R(int) = 0,0203]	10245[R(int) = 0,0306]	11098[R(int) = 0,0680]	7672[R <sub>int</sub> = 0,0300]
Dados/restrições/parâm.	3291 / 0 / 191	3096 / 0 / 191	10245 / 0 / 578	11098 / 59 / 611	7672 / 23 / 454
Correção de Absorção	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
Transmissão max/min.	0,7454 e 0,7082	0,9480 e 0,8577	0,7454 e 0,6916	0,7454 e 0,6945	0,7454 e 0,6988
R <sub>1</sub> [ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	0,0407	0,0336	0,0383	0,0520	0,0352
wR <sub>2</sub> [ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	0,1026	0,0940	0,0934	0,1531	0,0941
GOF	1,030	1,048	1,064	1,037	1,038

Fonte: Dados da pesquisa.

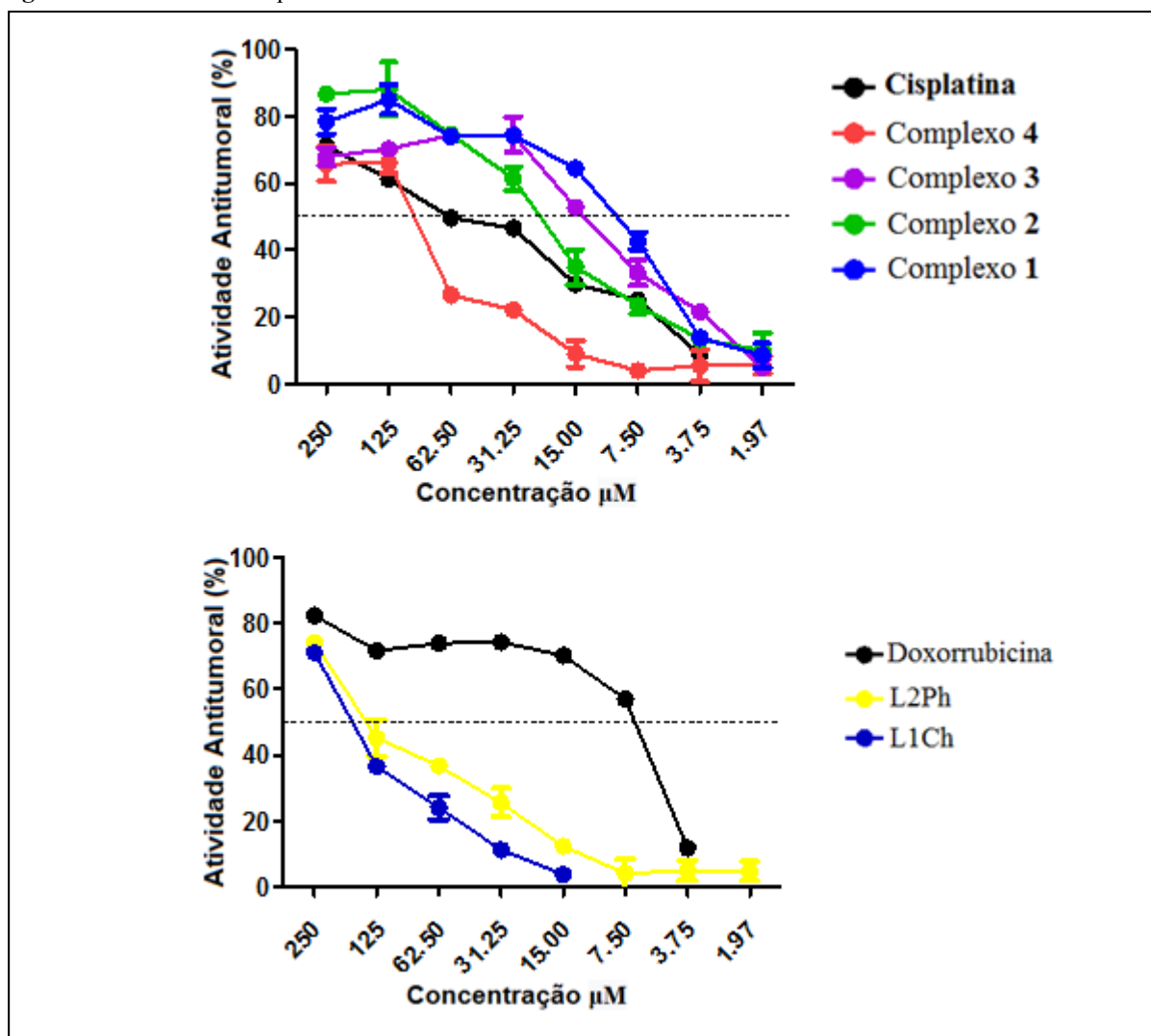
APÊNDICE E – ENSAIOS BIOLÓGICOS

Figura E1 - Atividade antiproliferativa 12 horas.



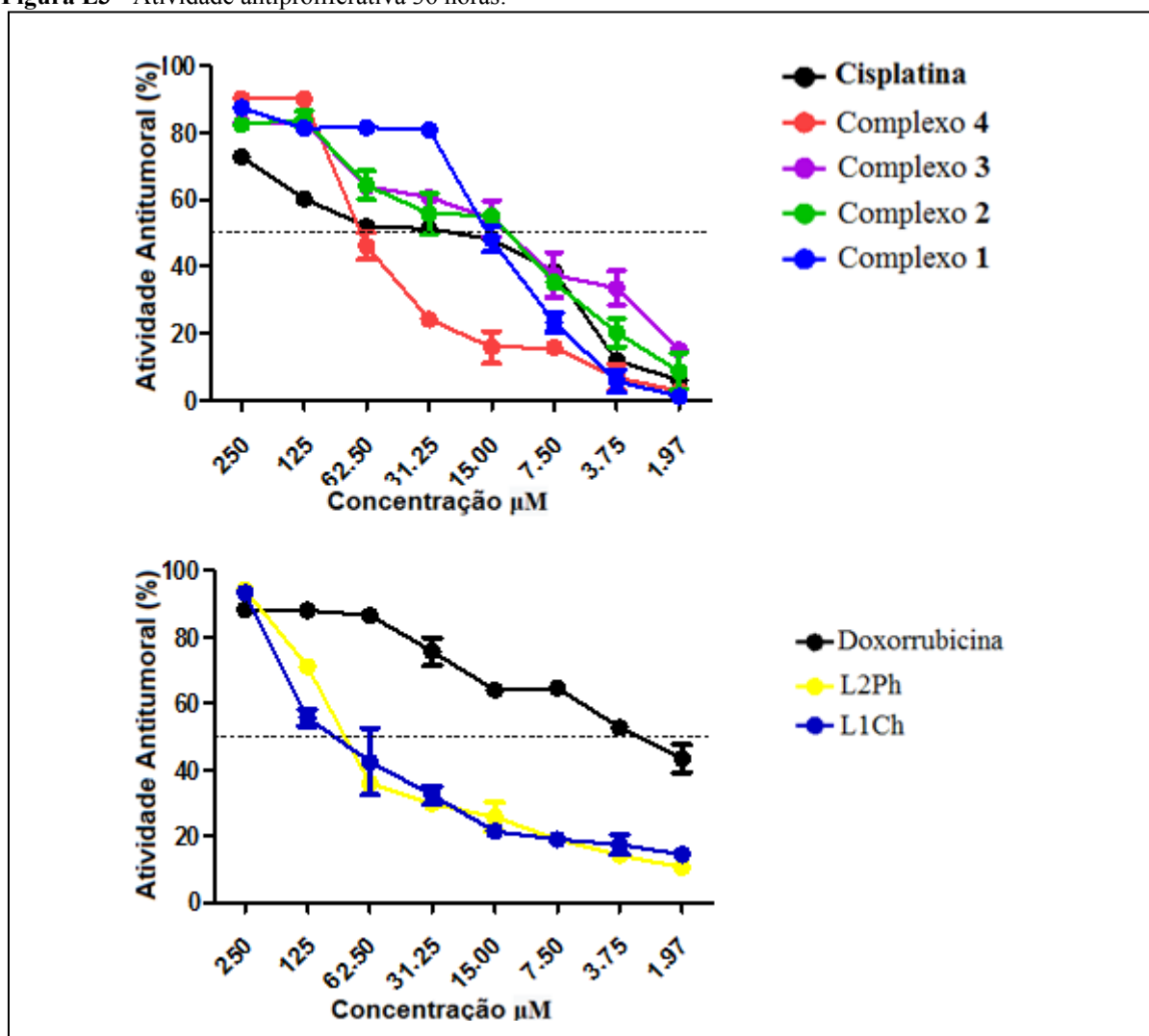
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura E2 - Atividade antiproliferativa 24 horas.



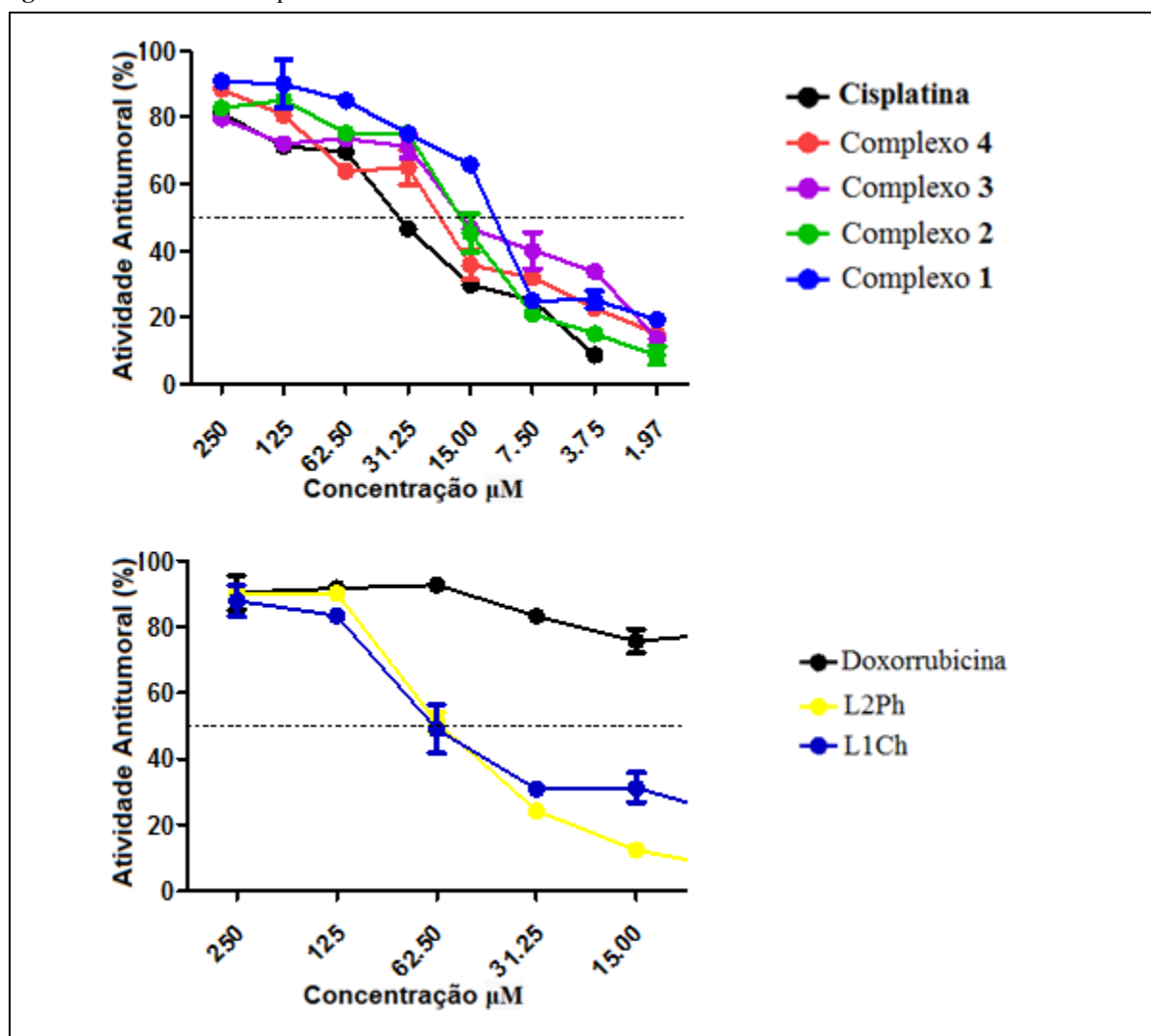
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura E3 - Atividade antiproliferativa 36 horas.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura E4 - Atividade antiproliferativa 48 horas.



Fonte: Dados da pesquisa.