



Universidade Federal do Triângulo Mineiro



Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais

Dissertação de Mestrado

COMPLEXOS DE Pd^{II}, Pt^{II} E Au^{III} COM TIOSSEMICARBAZONAS DERIVADAS DA
DIACETILMONOOXIMA: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ATIVIDADE ANTI-
TRYPANOSOMA CRUZI E CITOTOXICIDADE

Autor: Ana Cristina Resende Gonçalves

Orientador: Pedro Ivo Silva Maia

Uberaba - MG

2016

Ana Cristina Resende Gonçalves

COMPLEXOS DE Pd^{II}, Pt^{II} E Au^{III} COM TIOSSEMICARBAZONAS DERIVADAS DA
DIACETILMONOOXIMA: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ATIVIDADE ANTI-
TRYPANOSOMA CRUZI E CITOTOXICIDADE.

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

Orientador: Prof. Dr. Pedro Ivo da Silva Maia
Coorientador: Prof. Dr. Wendell Guerra

Uberaba - MG

2016

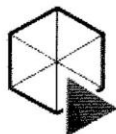
**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

G624c Gonçalves, Ana Cristina Resende
Complexos de Pd^{II}, Pt^{II} e Au^{III} com tiossemicarbazonas derivadas da
diacetilmonooxima: síntese, caracterização, atividade anti-*trypanosoma cruzi*
e citotoxicidade / Ana Cristina Resende Gonçalves. -- 2016.
163 f. : il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Química) -- Universidade Federal do Triân-
gulo Mineiro, Uberaba, MG, 2016
Orientador: Prof. Dr. Pedro Ivo da Silva Maia
Coorientador: Prof. Dr. Wendell Guerra

1. Paládio. 2. Platina. 3. Ouro. 4. Doença de Chagas. 5. *Trypanosoma*
cruzi. 6. Tiossemicarbazonas. I. Maia, Pedro Ivo da Silva. II. Universidade
Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 546.3:616.937



PPGMQ - MG



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO
Av. Dr. Randolpho Borges Júnior, 1400 – Univerdecidade – CEP: 38 064-200 –
UBERABA – MG – Fone: (34) 33313144

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aos quatro dias do mês de março do ano de dois mil e dezesseis, das quatorze às dezoito horas, no Auditório do Prédio “N” da Unidade II - Campus Univerdecidade, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, foi realizado exame de avaliação da dissertação de mestrado da aluna **ANA CRISTINA RESENDE GONÇALVES**, que apresentou o trabalho intitulado: “Complexos de Pd^{II}, Pt^{II} e Au^{III} com tiossemicarbazonas derivadas da diacetilmonooxima: síntese, caracterização, atividade anti-trypanosoma cruzi e citotoxicidade.”.

A banca examinadora, composta pelos Professores Doutores Pedro Ivo da Silva Maia, Victor Marcelo Deflon e Wendell Guerra, após avaliação e deliberação, considerou a aluna APROVADA.

Eu, presidente da banca examinadora e orientador da referente aluna, lavrei a presente ata que segue assinada por mim e demais membros:

Prof. Dr. Pedro Ivo da Silva Maia

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon

Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Wendell Guerra

Universidade Federal de Uberlândia

*Aos meus amados e dedicados pais. E ao meu irritante e
querido irmão, por seu companheirismo. Muito Obrigada!*

Agradecimentos

- ✓ Primeiramente, agradeço a Deus pelo dom da vida;
 - ✓ Aos meus amados pais, Sérgio e Cynara, pelo apoio incondicional nesta jornada;
 - ✓ Ao meu irmão, João, que torna minha vida mais alegre;
 - ✓ A toda a minha família por estarem sempre ao meu lado me dando todo amor, carinho, dedicação e compreensão;
 - ✓ Ao Prof. Dr. Pedro Ivo da Silva Maia, pela orientação, pelo suporte científico, dedicação e principalmente sua paciência;
 - ✓ À Dra. Zumira Aparecida Carneiro e ao professor Dr. Sérgio de Albuquerque da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP-Ribeirão pelos testes biológicos;
 - ✓ Aos membros da banca, pelas contribuições dadas a esse trabalho;
 - ✓ Ao Professor Dr. Victor Marcelo Deflon, do Instituto de Química da USP-São Carlos, pelo acesso aos equipamentos para caracterização dos compostos;
 - ✓ Ao Professor Dr. Wendell Guerra, da Universidade Federal de Uberlândia, pelo acesso ao seu laboratório e pelas sugestões para este trabalho;
 - ✓ Ao Instituto de Química da UFU pelas análises elementares;
 - ✓ A Carolina Gonçalves Oliveira e a Zumira Aparecida Carneiro por todas as suas contribuições para esse trabalho;
 - ✓ As secretárias Mayla e Luciana, pela eficiência e atenção em todos os momentos;
 - ✓ Aos técnicos Ana Cristina, Rejane e Fred por toda atenção;
 - ✓ As pessoas que de alguma forma me ajudaram, com amizade e companheirismo: Viviane, Rayla, Adriana, Luiza, Gáveni, Danilo, Jean, Alice, Jackeline, Kátia, Carol, Renata, João Lucas, Arthur, Talita, Andressa, Alfredo, Luana, Driely e Mônica.
 - ✓ Ao Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação da UFTM, pelo apoio institucional;
 - ✓ A 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

A doença de Chagas afeta aproximadamente 8 milhões de pessoas em todo o mundo. Infelizmente, o tratamento desta enfermidade é restrito a dois fármacos, os compostos nitroheterocíclicos benzonidazol e nifurtimox, os quais geram efeitos colaterais severos, além de serem ineficazes na fase crônica da doença. Neste sentido, compostos pertencentes à classe das tiossemicabazonas têm atraído a atenção de muitos pesquisadores, em função da atividade tripanocida apresentada. Por outro lado, compostos contendo o grupo oxima são amplamente usados na medicina como agentes quelantes em kits instantâneos para preparação de radiofármacos de ^{99m}Tc . Logo, a combinação destas duas classes traz a possibilidade de obtenção de agentes quelantes que possam ser utilizados na complexação de metais de transição e, assim, dar origem a novos potenciais fármacos para atuar em múltiplos alvos do *Trypanosoma cruzi*, parasita causador da doença de Chagas. Baseado neste fato, este trabalho teve como principal objetivo realizar a síntese e caracterização de novos complexos de Pt^{II} , Pd^{II} e Au^{III} com um ligante tiossemicarbazona derivado da diacetilmonooxima e também variar os ligantes na quarta posição de coordenação. No total foram sintetizados dez complexos utilizando-se a diacetilmonooxima-etil-tiossemicarbazona ($\text{H}_2\text{L1}$) como ligante, os quais foram divididos ao longo do texto em três classes de compostos com características inerentes: (i) Complexos halogenados: $[\text{MX}(\text{HL1})]$ ($\text{M} = \text{Pt}^{\text{II}}$, Pd^{II} , $\text{X} = \text{Cl}$ ou I) e $[\text{MX}(\text{L1})]$ ($\text{M} = \text{Au}^{\text{III}}$, $\text{X} = \text{Cl}$); (ii) Complexos com o ligante trifenilfosfano: $[\text{M}(\text{L1})(\text{PPh}_3)]$ ($\text{M} = \text{Pt}^{\text{II}}$, Pd^{II}); (iii) Complexos Polinucleares de Pt^{II} . Os rendimentos das reações para obtenção dos complexos com ligantes clorido, iodido, trifenilfosfano e dos complexos polinucleares foram em torno de 60%, 80%, 50% e 50%, respectivamente. A elucidação estrutural e as propriedades dos compostos foram determinadas com base nas seguintes técnicas: análise elementar (CHNS), ponto de fusão, condutimetria, espectroscopias de absorção na região do infravermelho e UV-Vis, RMN (^1H e ^{31}P), espectrometria de massas e difração de raios X em monocristal. Após a caracterização, a atividade tripanocida e a citotoxicidade *in vitro* para o $\text{H}_2\text{L1}$ e para os compostos mononucleares obtidos foram determinadas. A atividade tripanocida do ligante livre $\text{H}_2\text{L1}$ e dos seus derivados foi avaliada contra a cepa CL Brener do *T. cruzi*, os quais apresentaram concentração citotóxica ($\text{CC}_{50\text{try}}$) na faixa de 2,37 μM a 104,8 μM . Além disso, para o cálculo do índice de seletividade (IS), a citotoxicidade dos

compostos também foi determinada frente à células normais da linhagem celular LLC-MK2, apresentando concentração citotóxica (CC_{50}) com valores que variaram de 1,9 μ M à 500 μ M. Os resultados obtidos mostraram que a complexação do ligante tiossemicarbazona **H₂L1** aos centros metálicos de Pt^{II}, Pd^{II} e Au^{III} potencializa a atividade tripanocida *in vitro* e que a citotoxicidade contra células normais é dependente tanto do centro metálico quanto dos seus coligantes. Dentro da série estudada, o complexo de Au^{III} demonstrou o maior potencial, apresentando um IS acima de 87,9 e, portanto, sendo indicado para mais estudos biológicos e como forte candidato para ser utilizado como um agente para o tratamento da doença de Chagas.

Palavras-chave: tiossemicarbazonas; complexos metálicos; complexos polinucleares; atividade tripanocida; citotoxicidade; doença de Chagas.

ABSTRACT

Chagas disease affects approximately 8 million people worldwide. Unfortunately, the treatment of this disease is limited to two drugs, the nitroheterocyclics compounds benznidazole and nifurtimox, which lead to severe side effects, besides being inefficient in the chronic phase of the disease. In this sense, compounds belonging to the class of the thiosemicarbazones have attracted the attention of many researchers due to the known trypanocidal activity of such compounds. On the other hand, oxime containing compounds are commonly used in the medicine as chelating agents in instant kits for preparation of ^{99m}Tc radiopharmaceuticals. Therefore, the combination of both classes seems to be suitable for the acquirement of chelating agents which could be used in the complexation of transition metals and then give origin to new drugs with potential to affect multiple targets of the *Trypanosoma cruzi*, parasite responsible for Chagas disease. Based on this fact, the main objective of this work was to explore the synthesis and characterization of new Pt^{II} , Pd^{II} and Au^{III} complexes containing a thiosemicarbazone ligand derived from diacetylmonooxime (H_2L) and also to change the ligands at the fourth coordination site. In total, ten complexes were synthesized starting from the diacetylmonooxime-ethyl-thiosemicarbazone ($\text{H}_2\text{L1}$) ligand, which are divided in the text into three classes of compounds with inherent characteristics: (i) Halogen containing complexes: $[\text{MX}(\text{HL1})]$ ($\text{M} = \text{Pt}^{\text{II}}$ or Pd^{II} , $\text{X} = \text{Cl}^-$ or I^-) and $[\text{MX}(\text{L1})]$ ($\text{M} = \text{Au}^{\text{III}}$, $\text{X} = \text{Cl}$); (ii) Triphenylphosphane containing complexes: $[\text{M}(\text{L1})(\text{PPh}_3)]$ ($\text{M} = \text{Pt}^{\text{II}}$, Pd^{II}); (iii) Pt^{II} polinuclear complexes. The yields of the reactions to prepare the complexes containing the chlorido, iodido, triphenylphosphano ligands and the polynuclear complexes were around 60%, 80%, 50% and 50%, respectively. The structural elucidation and properties of the compounds were determined with basis on the following techniques: elemental analysis (CHNS), melting point determination, conductometry, UV-Vis and FTIR spectroscopies, NMR (^1H and ^{31}P), mass spectrometry and X-ray diffraction on single crystal. After the complete characterization, the *in vitro* trypanocidal activity and the cytotoxicity of $\text{H}_2\text{L1}$ and of the mononuclear compounds were evaluated. The trypanocidal activity of the free ligand ($\text{H}_2\text{L1}$) and its derivatives was assessed against CL Brener strains of *T. cruzi*, which showed cytotoxic concentration ($\text{CC}_{50\text{try}}$) in the range of 2.37 μM to 104.8 μM . Moreover, in order to calculate the selectivity index (SI), the cytotoxicity of the compounds was also determined

against the normal cells of the LLC-MK2 cell line, showing cytotoxic concentration (CC_{50}) with values ranging from 1.9 μM to 500 μM . The results revealed that the complexation of the thiosemicarbazone ligand $\text{H}_2\text{L1}$ to the metal centers Pt^{II} , Pd^{II} and Au^{III} increases the *in vitro* trypanocidal activity and that the cytotoxicity against normal cells is dependent on the metal center as well as on the ancillary ligands. Within the studied series, the Au^{III} complex showed the greater potential, with a SI higher than 87.9, consequently, being indicated for further biological studies and as a strong candidate to be used as a Chagas' disease treatment agent.

Keywords: thiosemicarbazones; metal complexes; trypanocidal activity; cytotoxicity; Chagas' disease.

Lista de Figuras

Figura 1 – Inseto vetor transmissor da doença de Chagas da espécie <i>Triatoma sordida</i> , encontrada na região do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba.....	2
Figura 2 – Ciclo biológico do agente etiológico da doença de Chagas.....	3
Figura 3 – Estruturas moleculares dos fármacos benzonidazol e nifurtimox.	5
Figura 4 – Mecanismo de ação proposto para o fármaco nifurtimox.	5
Figura 5 – Complexos de platina ativos contra a forma amastigota do <i>T. cruzi</i>	8
Figura 6 – Compostos utilizados no tratamento da malária.	8
Figura 7 – Complexos de ouro estudados com o conceito de efeito sinérgico Metal-Droga....	9
Figura 8 – Complexos de oxovanádio(IV), platina(II) e paládio(II) derivados da piridina-2-tiol- <i>N</i> -óxido contra o <i>T. cruzi</i>	10
Figura 9 – Complexos de Ru ^{III} com ligantes doadores de NO.	11
Figura 10 – Estrutura cristalina do complexo da Trypanotona redutase com Sb ^{III}	11
Figura 11 – Complexos contendo as 5-nitrofuroiltiossemicarbazonas (M = Pd ^{II} ou Pt ^{II}).....	13
Figura 12 – Estrutura molecular geral das tiossemicarbazonas (R ₁ , R ₂ , R ₃ , R ₄ = H, alquil ou aril).....	13
Figura 13 – Exemplos de modos de coordenação bidentado, tridentado e tetradentado das TSCs.	14
Figura 14 – Estrutura molecular da 3,4-diclorofenil-tiossemicarbazona, um potente inibidor da cruzaina.	15
Figura 15 – Ligantes R-nftsc e seus complexos de areno-Ru ^{II}	16
Figura 16 – Ligantes ditiocarbazatos contendo o anel pirazolínico e seus complexos de Pt ^{II} e Pd ^{II}	16
Figura 17 – Complexos de Pd ^{II} e Pt ^{II} com tiossemicarbazonas derivadas de indanonas.....	17
Figura 18 – Estrutura do grupo oxima.....	18
Figura 19 – Modos de coordenação cristalograficamente estabelecidos de grupos oxima e oximato descritos pelo modelo de Harris.....	18

Figura 20 – Complexos de <i>trans</i> Pt ^{II} com ligantes oximas (X = Cl ⁻ ou I ⁻).....	20
Figura 21 – Estrutura química de fármacos de tecnécio contendo o grupo oxima.....	20
Figura 22 – Mecanismo aceito para a formação do ligante H₂L	36
Figura 23 – Espectro de absorção na região do infravermelho do composto H₂L1 em pastilhas de KBr (cm ⁻¹).....	38
Figura 24 – Espectro de ¹ H RMN (400 MHz) do ligante H₂L1 em DMSO- <i>d</i> ₆ (δ=ppm).....	39
Figura 25 – Espectros de absorção na região do ultravioleta e do visível do ligante livre H₂L1 com concentração de 10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ em MeOH. Coeficiente de extinção molar (ε) <i>versus</i> comprimento de onda (λ/nm).....	39
Figura 26 – Representação ORTEP do agente complexante H₂L1 com elipsoides termais com 50% de probabilidade.....	40
Figura 27 – Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do ligante H₂L1 . Ligações de hidrogênio intermoleculares: [N(2)···S(1b) = 3,6481(16) Å, N(2)-H(2)···S(1b) = 174,4°], [O(1)···N(4c) = 2,806(2) Å, O(1)-H(1)···N(4c) = 145,1°] ^b . Ligação de hidrogênio intramolecular: [N(3)···N(1) 2,5947(19)Å, N(3)-H(3)···N(1) = 107,4°]. Operações de simetrias usadas (b) -x, -y+2, -z+2 e (c) -x-2, -y+1, -z+3.....	41
Figura 28 – Estrutura molecular do agente complexante H₂L2 . Duas moléculas na unidade assimétrica.....	42
Figura 29 – Espectro de absorção na região do infravermelho (cm ⁻¹) do complexo [PtCl(HL1)]·H ₂ O (complexo 1) realizado em pastilhas de KBr.....	46
Figura 30 – Espectro de ¹ H RMN (400 MHz) do [PtCl(HL1)]·H ₂ O (complexo 1) em DMSO- <i>d</i> ₆ (δ em ppm).....	47
Figura 31 – Espectros de absorção na região do ultravioleta e do visível dos complexos 1 (—) e complexo 2 (—) com concentração de 10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ (esquerda) e 10 ⁻⁴ mol.L ⁻¹ (direita) em MeOH. Absortividade (ε) <i>versus</i> comprimento de onda (λ).....	48
Figura 32 – Representação ORTEP com elipsoides termais com 50% de probabilidade do [PdCl(HL1)]·H ₂ O (complexo 2). Molécula de H ₂ O omitida para maior clareza.....	49
Figura 33 – Estrutura molecular do complexo de Pd ^{II} com ligante tiossemicarbazona com grupo substituinte R = H reportado na literatura.....	49
Figura 34 – Ligações de hidrogênio intermoleculares envolvidas na estrutura cristalina do complexo [PdCl(HL1)]·H ₂ O (complexo 2). [O(1)···O(2b) = 2,651(2) Å, O(2)-H(1)···O(2b) = 154(3)°], [O(2)···Cl(1c) = 3,2998(19) Å, O(2)-H(13)···Cl(1c) = 159(2)°], [O(2)···N(2d) =	

2,865(2) Å, O(2)-H(14)···N(2d) = 162(3)°, [N(3)···O(2e) 3,253(3) Å, N(3)-H(3)···O(2e) = 140,1°]. Operações de simetrias usadas (b) -x, -y+2, -z+2 e (c) -x-2, -y+1, -z+3.....50

Figura 35 – Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do complexo [PtI(HL1)] (complexo **3**) realizado em pastilhas de KBr (cm⁻¹).....53

Figura 36 – Espectro de ¹H RMN (400 MHz) do [PtI(HL1)] (complexo **3**) em CDCl₃ (δ em ppm).....54

Figura 37 – Espectros de absorção na região do ultravioleta e do visível dos complexos **3** (—) e **4** (—) com concentração de 10⁻⁵ mol.L⁻¹ (esquerda) e 10⁻³ mol.L⁻¹ (direita) em MeOH. absorvidade molar (ε) *versus* comprimento de onda (λ).....55

Figura 38 – Representação ORTEP com elipsoides termais com 50% de probabilidade dos complexos [PtI(HL1)] (complexo **3**) e [PdI(HL1)] (complexo **4**).....56

Figura 39 – Ligações de hidrogênio intramoleculares envolvidas na estrutura cristalina dos complexos [PtI(HL1)] (complexo **3**) e [PdI(HL1)] (complexo **4**). [O(1)···I(1) = 3,605(4) Å, O(1)-H(1)···I(1) = 137,9°] para o complexo **3** e [O(1)···I(1) = 3,678(2) Å, O(1)-H(1)···I(1) = 135,9°] para o complexo **4**.....57

Figura 40 – Proposta de estrutura de Complexo de Au^{III} com ligante H₂L reportado na literatura.....58

Figura 41 – Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do complexo [AuCl(L1)] (**5**) realizado em pastilhas de KBr (cm⁻¹).....60

Figura 42 – Espectro de ¹H RMN (400 MHz) do [AuCl(L1)] (complexo **5**) em solução de DMSO-*d*₆ (δ em ppm).....62

Figura 43 – Espectros de absorção na região do ultravioleta e do visível do complexo **5** com concentração de 10⁻⁵ mol.L⁻¹ (esquerda) e 10⁻⁴ mol.L⁻¹ (direita) em MeOH. Absortividade molar (ε) *versus* comprimento de onda (λ).....63

Figura 44 – Representação ORTEP com elipsóides termais com 50% de probabilidade do complexo [AuCl(L1)] (complexo **5**). A molécula de MeOH foi omitida para maior clareza..64

Figura 45 - Estruturas de Lewis do complexo [AuCl(L1)]: (a) híbrido de ressonância, (b) e (c) espécies contribuintes para a ressonância.....65

Figura 46 – Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo [AuCl(L1)] (complexo **5**). Ligações de hidrogênio intermoleculares: [O(1S)···O(1a) = 2,904(16) Å, O(1S)-H(1S)···O(1a) = 151,8°] e [N(3)···O(1Sb) = 3,047(9) Å, N(3)-H(3)···O(1Sb) = 179,9°]^b. Operações de simetrias usadas (a) x,y,z+1 e (b) x+1,y,z.....63

Figura 47 – Observação da disposição dos átomos no complexo **5** em um único plano.....67

Figura 48 – Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do complexo $[\text{Pt}(\text{L1})(\text{PPh}_3)] \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ (complexo 6) realizado em pastilhas de KBr (cm^{-1}).....	69
Figura 49 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do $[\text{Pt}(\text{L1})(\text{PPh}_3)] \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ (complexo 6) em solução de CD_2Cl_2 (δ em ppm).....	70
Figura 50 – Espectros de $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -RMN (200 MHz) para os complexos $[\text{Pt}(\text{L1})(\text{PPh}_3)] \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ (complexo 6) e $[\text{Pd}(\text{L1})(\text{PPh}_3)] \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ (complexo 7) em solução de CD_2Cl_2 (δ em ppm).....	71
Figura 51 – Espectros de absorção na região do ultravioleta e do visível dos complexos 6 (—) e 7 (—) com concentração de $10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ (esquerda) e $10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ (direita) em MeOH. Absortividade (ϵ) <i>versus</i> comprimento de onda (λ).....	72
Figura 52 – Estruturas moleculares dos complexos isoestruturais $[\text{Pt}(\text{L1})(\text{PPh}_3)] \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$ (complexo 6) e $[\text{Pd}(\text{L1})(\text{PPh}_3)] \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$ (complexo 7). Moléculas de água foram removidas para maior clareza.....	73
Figura 53 – Ligações de hidrogênio intermoleculares envolvidas na estrutura cristalina do complexo 6 · $1/3\text{H}_2\text{O}$. $[\text{N}(3) \cdots \text{O}(1) = 2,871(4) \text{ \AA}$, $\text{N}(3)\text{-H}(3) \cdots \text{O}(1) = 164,0^\circ$. Operação de simetria (b) x-y, x, -z.....	75
Figura 54 – Estrutura supramolecular formada através das ligações de hidrogênio entre seis moléculas do complexo 6 . Visão ao longo do eixo <i>c</i> (coincidente com o eixo de rotação 3)..	75
Figura 55 – (A) Representação das estruturas cristalinas dos complexos tetranucleares organometalados de paládio(II) e platina(II) e (B) representação da estrutura do complexo de platina.....	76
Figura 56 – Espectros de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do complexo $[\{\text{Pt}(\text{L1})\}_2\mu\text{-(O)}]$ (complexo 8 em vermelho) e complexo $[\text{PtI}(\text{HL1})]$ (complexo 3 em preto) realizado em pastilhas de KBr.....	78
Figura 57 – Espectro de RMN ^1H do $[\{\text{Pt}(\text{L1})\}_2\mu\text{-(O)}]$ (complexo 8) em solução de CDCl_3 (δ em ppm).....	80
Figura 58 – Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\{\text{Pt}(\text{L1})\}_2]$ complexo 8	80
Figura 59 – Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do complexo $[\{\text{PtCl}(\text{HL1})\}_2(\mu\text{-PtCl}_2)]$ (complexo 9) realizado em pastilhas de KBr.....	82
Figura 60 – Estrutura cristalina e molecular do complexo trinuclear $[\{\text{PtCl}(\text{HL1})\}_2(\mu\text{-PtCl}_2)]$ (9).....	83
Figura 61 - Ligações de hidrogênio encontradas na estrutura cristalina do complexo trinuclear $[\{\text{PtCl}(\text{L1})\}_2(\mu\text{-PtCl}_2)]$. $[\text{O}(21) \cdots \text{Cl}(21) = 3,172(10) \text{ \AA}$, $\text{O}(21)\text{-H}(21) \cdots \text{Cl}(21) = 135,7^\circ$, $[\text{O}(11) \cdots \text{Cl}(11) = 3,116(7) \text{ \AA}$, $\text{O}(11)\text{-H}(11) \cdots \text{Cl}(11) = 136,5^\circ$, $[\text{N}(23) \cdots \text{Cl}(31) = 3,370(14) \text{ \AA}$, $\text{N}(23)\text{-H}(23) \cdots \text{Cl}(31) = 141,2^\circ$] e $[\text{N}(13) \cdots \text{Cl}(32) = 3,293(7) \text{ \AA}$, $\text{N}(13)\text{-H}(13) \cdots \text{Cl}(32) = 154,7^\circ]$	85

Figura 62 – Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do complexo $[\{\text{Pt}(\text{HL1})\}_4]$ (complexo 10) realizado em pastilhas de KBr.....	86
Figura 63 – Estrutura molecular do complexo tetranuclear $[\{\text{Pt}(\text{HL1})\}_4]$ (complexo 10). Moléculas de água foram omitidas para maior clareza. Grupos $\text{NH}(\text{Et})$ estão desordenados em duas posições com fatores de ocupação 65,4% (parte A) e 34,6 % (parte B).	87
Figura 64 – Vista do tetrâmero $[\{\text{Pt}(\text{HL1})\}_4]$ para observação da cavidade central Pt_4S_4	88
Figura 65 – Ligações de hidrogênio intermoleculares envolvidas na estrutura cristalina do complexo $[\{\text{Pt}(\text{HL1})\}_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (complexo 10). $[\text{O}(1\text{s}) \cdots \text{O}(1)\text{c} = 2,939(8) \text{ \AA}$, $\text{O}(1\text{s})\text{-H}(\text{s}) \cdots \text{O}(1) = 130(12)^\circ$, $[\text{N}(3\text{A}) \cdots \text{O}(1\text{s}) = 2,894(13) \text{ \AA}$, $\text{N}(3\text{A})\text{-H}(3\text{A}) \cdots \text{O}(1\text{s})\text{a} = 171^\circ$, e $[\text{N}(3\text{B}) \cdots \text{O}(1\text{s})\text{b} = 3,048(18) \text{ \AA}$, $\text{N}(3\text{B})\text{-H}(3\text{B}) \cdots \text{O}(1\text{s})\text{b} = 147,6^\circ$]. Operações de simetrias usadas (a) $y, -x+3/2, -z+1/2$, (b) $-y+3/2, x, -z+1/2$ e (c) $y-1, -x+3/2, -z+1/2$	89
Figura 66 – Rede de ligações de hidrogênio formada entre as moléculas de água e os tetrâmeros.....	89
Figura 67 – Representação esquemática para a síntese dos complexos 1-10	91
Figura 68 – Espectros eletrônicos correspondentes de cada medida, das soluções dos complexos 1 a 5 em DMSO na concentração de $1 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ nos intervalos de tempo 0h, 0,5h, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 24h e 48h. absorbância <i>versus</i> comprimento de onda.....	95
Figura 69 – Espectros eletrônicos correspondentes de cada medida, das soluções dos complexos 6 a 7 em DMSO na concentração de $1 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ nos intervalos de tempo 0h, 0,5h, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 24h e 48h. Absorbância <i>versus</i> comprimento de onda.....	96
Figura 70 – Porcentagem de atividade tripanocida em diferentes concentrações para: Gráfico 1) precursores metálicos e o fármaco de referência BZ, Gráfico 2) $\text{H}_2\text{L1}$ e complexos 1, 2, 3, 4, 5, 7 e 8 frente à cepa <i>CL</i> Brener de <i>T. cruzi</i>	98
Figura 71 – Porcentagem de citotoxicidade em diferentes concentrações para: Gráfico 1) precursores metálicos e o fármaco de referência BZ, Gráfico 2) $\text{H}_2\text{L1}$ e complexos 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 frente a células de rim de macaco.....	100
Figura A.1 – Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do ligante livre $\text{H}_2\text{L2}$ realizado em pastilhas de KBr.....	113
Figura A.2 – Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do complexo $[\text{PdCl}(\text{HL1})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (complexo 2) realizado em pastilhas de KBr.....	113
Figura A.3 – Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do complexo $[\text{PdI}(\text{HL1})]$ (complexo 4) realizado em pastilhas de KBr (cm^{-1}).....	114
Figura A.4 – Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do complexo $[\text{PdPPh}_3(\text{L1})]$ (complexo 7) realizado em pastilhas de KBr (cm^{-1}).....	114

Figura B.1 – Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do H₂L2 DMSO- <i>d</i> ₆ (δ em ppm).....	115
Figura B.2 – Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do [PdCl(HL1)] (complexo 2) em DMSO- <i>d</i> ₆ (δ em ppm).....	115
Figura B.3 – Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do [PdI(HL1)] (complexo 4) em DMSO- <i>d</i> ₆ (δ em ppm).....	116
Figura B.4 – Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do [Pd(L1)PPh ₃] (complexo 7) em solução de CD ₂ Cl ₂ (δ em ppm).....	116
Figura C.1 – Ligações de hidrogênio encontradas na estrutura cristalina do complexo 7 . [N(3)···O(1) = 2,887(3) Å, N(3)-H(3)···O(1) = 165,8]. Operação de simetria (b) y,-x+y+1,-z.....	117
Figura C.2 – Estrutura supramolecular formada através das ligações de hidrogênio entre seis moléculas do complexo 6 . Visão ao longo do eixo <i>c</i> (coincidente com o eixo de rotação 3).....	117

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para o H₂L1	41
Tabela 2 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para o complexo [PdCl(HL1)]·H ₂ O (2).....	49
Tabela 3 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para os complexos [PtI(HL1)] (3) e [PdI(HL1)] (4).....	57
Tabela 4 – Bandas de vibração na região do infravermelho selecionados para os compostos [MX(HL1)] (onde M = Pt ou Pd e X = Cl ou I) e [AuCl(L1)].....	61
Tabela 5 – Dados dos espectros de ¹ H RMN do ligante H ₂ L1 e dos complexos halogenados (1 a 5).....	63
Tabela 6 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para o complexo [AuCl(L1)] (5).....	65
Tabela 7 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para os complexos [Pt(L1)(PPh ₃)]·1/3H ₂ O (6 ·1/6H ₂ O) e [Pd(L1)(PPh ₃)]·1/6H ₂ O (7 ·1/6H ₂ O).....	74
Tabela 8 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para o complexo trinuclear [{PtCl(L1)} ₂ (μ-PtCl ₂)] complexo 9 . Grupo etil da tiossemicarbazona ligada ao Pt2 encontra-se desordenado em duas posições.....	84
Tabela 9 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para o complexo [{Pt ₄ (HL1) ₄ }] 10 . O Grupo etil e o N3 da tiossemicarbazona encontra-se desordenado em duas posições. Operações de simetria utilizadas para gerar a molécula (a)y,-x+3/2,-z+1/2 e (b) 2 -y+3/2,x,-z+1/2.	89
Tabela 10 – Medidas de condutividade molar em solução 1.10 ⁻³ mol.L ⁻¹ em DMSO.....	94
Tabela 11 – Valores de CC _{50try} (μM), CC ₅₀ (μM) e IS obtidos para o ligante H₂L1 e seus respectivos complexos.....	101
Tabela C.1 – Dados da coleta e parâmetros de refinamento das estruturas determinadas por difração de raios X dos compostos H₂L1 e [PdCl(HL1)]·H ₂ O (2).	118
Tabela C.2 – Dados da coleta e parâmetros de refinamento das estruturas determinadas por difração de raios X dos compostos [PtI(HL1)] (3), [PdI(HL1)] (4) e [AuCl(L1)]·MeOH (5).	119

Tabela C.3 – Dados da coleta e parâmetros de refinamento dos complexos [PtPPh₃(L1)]·1/6H₂O (**6**) e [PdPPh₃(L1)]·1/6H₂O (**7**).....120

Tabela C.4 – Dados da coleta e parâmetros de refinamento dos complexos [{PtCl(L1)}₂(μ-PtCl₂)] (**9**) e [{Pt(L1)}₄]·4H₂O (**10**).....121

Lista de Esquemas

Esquema 1 – Reações de acoplamento entre complexos organonitrilos de platina com oximas.....	19
Esquema 2 – Reações de síntese dos agentes complexantes H₂L	36
Esquema 3 – Rotas sintéticas para obtenção dos complexos de Pt ^{II} . Método A : proporção estequiométrica 1:1 (K ₂ [PtCl ₄]:H ₂ L1); solução aquosa de K ₂ [PtCl ₄] adicionada à solução alcoólica do H ₂ L1; Método B : proporção estequiométrica 1:1 (K ₂ [PtCl ₄]:H ₂ L1); adição da solução alcoólica de H ₂ L1 à solução aquosa do K ₂ [PtCl ₄]; Método C : proporção estequiométrica 3:2 (K ₂ [PtCl ₄]:H ₂ L1); adição da solução alcoólica de H₂L1 à solução aquosa K ₂ [PtCl ₄].....	44
Esquema 4 – Síntese do complexo [PdCl(HL1)]·H ₂ O (complexo 2).....	43
Esquema 5 – Síntese do complexo [PtI(HL1)] (3).....	51
Esquema 6 – Síntese do complexo [PdI(HL1)] (4).....	52
Esquema 7 – Síntese do complexo [AuCl(L1)] (5).....	59
Esquema 8 – Sínteses dos complexos [M(L1)(PPh ₃)]·nH ₂ O (M = Pt ^{II} e Pd ^{II}).....	68
Esquema 9 – Reação entre o complexo 3 e a azida de sódio para formação do complexo 8	77
Esquema 10 – Reação de síntese para obtenção do complexo [{PtCl(HL1)} ₂ (μ-PtCl ₂)] (9)..	81
Esquema 11 – Reação do complexo 1 com adição de Et ₃ N em quantidades catalíticas para formação do complexo [{Pt(L1)} ₄] (10).....	86

LISTA DE ABREVIATURAS e SÍMBOLOS

MeCN	Acetonitrila
EtOH	Álcool etílico
MeOH	Álcool metílico
Ph	Grupo substituinte fenil
BZ	Benzonidazol
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
<i>E</i>	Coeficiente de extinção molar
Λ	Comprimento de onda
CC ₅₀	Concentração citotóxica para morte de 50% de células de mamíferos
CC _{50try}	Concentração citotóxica para morte de 50% dos parasitas
<i>J</i>	Constante de acoplamento
Δ	Deslocamento químico
DNA	Desoxirribonucleic acid (ácido desoxirribonucleico)
D	Deutério
CD ₂ Cl ₂	Diclorometano deuterado
DRX	Difração de raios X
DMSO	Dimetilsulfóxido
FDA	do inglês <i>Food and Drug Administration</i>
<i>DNDi</i>	Drugs for neglected diseases initiative -
D	Dupleto
Dq	dupleto de quarteto
IV	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

UV-Vis	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta visível
°C	Graus Celcius
Et	Grupo substituinte etil
Me	Grupo substituinte metil
IS	Índice de seletividade
LLC-MK2	Linhagem de células de fibroblastos de rim de macaco
MHz	Mega Hertz , 10^6 Hz
M	Multiplete
Nm	nanomêtro, 10^{-9} metros
NXT	Nifurtimox
<i>N</i>	Normal
cm^{-1}	número de onda
<i>I</i>	número quântico de spin nuclear
OMS	Organização Mundial da Saúde
P.F.	Ponto de Fusão
Q	Quarteto
<i>m/z</i>	Relação massa/carga
RMN	Ressonância Magnética Nuclear.
t.a.	temperatura ambiente
TMS	tetrametilsilano, $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$
TSC	Tiosemicarbazona
Et_3N	Trietilamina
T	Tripleto
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>

4

Vibração de dobramento

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1. DOENÇA DE CHAGAS.....	1
1.1.1 Descrição da doença.....	1
1.1.2 Tratamento da doença de Chagas.....	4
1.2. COMPLEXOS METÁLICOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS.....	7
1.3. LIGANTES DE INTERESSE.....	13
1.3.1 Tiossemicarbazonas (TSCs).....	13
1.3.2 Oximas.....	17
1.4 JUSTIFICATIVA.....	21
2 OBJETIVOS.....	22
3 PARTE EXPERIMENTAL.....	23
3.1 MATERIAIS.....	23
3.2 INSTRUMENTOS.....	23
3.2.1 Condutividade Molar.....	23
3.2.2 Determinação do Ponto de Fusão.....	23
3.2.3 Análise Elementar (CHNS).....	23
3.2.4 Espectroscopia na região do infravermelho (IV).....	23
3.2.5 Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e $^{31}\text{P}\{1\text{H}\}$	22
3.2.6 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-vísivel (UV-Vis).....	24
3.2.7 Espectrometria de Massas.....	24
3.2.8 Determinação das Estruturas Cristalinas.....	24
3.3 PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS.....	25
3.3.1 Agentes complexantes $\text{H}_2\text{L1}$ e $\text{H}_2\text{L2}$	25

3.3.2 Síntese do complexo [PtCl(HL1)]·H ₂ O (complexo 1).....	26
3.3.3 Síntese do complexo [PdCl(HL1)]·H ₂ O (complexo 2).....	26
3.3.4 Síntese do complexo [PtI(HL1)] (complexo 3).....	27
3.3.5 Síntese do complexo [PdI(HL1)] (complexo 4).....	28
3.3.6 Síntese do complexo [AuCl(L1)] (complexo 5).....	29
3.3.7 Síntese dos complexos do tipo [M(L1)(PPh ₃)]· 1/6H ₂ O.....	29
3.3.8 Síntese do complexo [{Pt(L1)} ₂] (complexo 8).....	31
3.3.9 Síntese do complexo [{Pt(HL1)} ₂ (μ-PtCl ₂)] (complexo 9).....	31
3.3.10 Síntese do complexo [{Pt(L1)} ₄] (complexo 10).....	32
3.4 ENSAIOS BIOLÓGICOS.....	33
3.4.1 Ensaio de Atividade Tripanocida <i>in vitro</i>	33
3.4.2 Determinação da Citotoxicidade <i>in vitro</i>	33
4 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	35
4.1 AGENTES COMPLEXANTES.....	35
4.2 COMPLEXOS HALOGENADOS.....	43
4.3 COMPLEXOS CONTENDO O LIGANTE TRIFENILFOSFANO.....	68
4.4 COMPLEXOS POLINUCLEARES.....	76
4.5 TESTE DE REATIVIDADE DOS COMPLEXOS HALOGENADOS E TRIFENILFOSFANO EM DMSO.....	92
4.6 ENSAIOS BIOLÓGICOS.....	97
5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	102
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104
APÊNDICE A – ESPECTROS DE IV	113
APÊNDICE B – ESPECTROS DE ¹H RMN	115
APÊNDICE C – DIFRAÇÃO DE RAIOS X	117

1 INTRODUÇÃO

1.1. DOENÇA DE CHAGAS

1.1.1 Descrição da doença

A doença de Chagas, também chamada *Trypanossomíase Americana*, é uma doença parasitária, causada pelo agente etiológico *Trypanosoma cruzi*, um protozoário hemoflagelado da família *Trypanosomatidae* [1]. Esta doença é endêmica em 21 países da América Latina e, nas últimas décadas, os casos estão cada vez mais comuns em países da América do Norte e da Europa em consequência da migração de pessoas infectadas de áreas endêmicas [1-4].

A maioria dos portadores do *T. cruzi* reside em áreas pobres, omissas de atenção social, política e de cuidados de saúde pública. Das doenças tropicais que afligem a América Latina, esta é a mais alarmante [5]. Por isso, a Organização Mundial de Saúde, OMS, a considera como uma doença tropical negligenciada [1]. Estima-se que de 6 a 7 milhões de pessoas estejam infectadas pelo parasita da doença de Chagas no continente Americano. Sobretudo, a cada ano 28 mil novos casos são detectados, além de 65 milhões de pessoas estarem sob o risco de contaminação [5]. Anualmente, cerca de 10 mil pessoas vêm a óbito em consequência da doença de Chagas [1, 5]. Os prejuízos causados à economia em virtude da redução da produtividade e da deficiência/morte prematura do trabalhador geram uma perda de 7 bilhões de dólares americanos anualmente em termos de produtividade industrial global associado à Doença de Chagas [6].

A forma mais frequente e mais comum de transmissão da doença no continente Americano acontece por meio das fezes de insetos vetores hematófagos da sub-família Triatominae contaminados com o *T. cruzi*. No Brasil, esses triatomíneos são conhecidos popularmente como “barbeiros” (**Figura 1**), porém várias espécies deste tipo de inseto podem ser encontradas pelo continente, incluindo áreas silvestres e domésticas [4]. Em um estudo realizado em 16 municípios nas regiões do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba do estado de Minas Gerais no Brasil, foram catalogadas 5 espécies diferentes de barbeiro [7]. Normalmente os vetores habitam áreas rurais, onde as condições de moradia são precárias [1-4]. Outras eventuais formas de contágio podem ocorrer por meio de transfusão sanguínea, transplante de

órgãos, transmissão congênita, acidentes laboratoriais e contaminação por via oral causada pela ingestão não intencional do vetor triturado a alimentos como o caldo de cana de açúcar, sucos de açaí e goiabada [2, 4, 8].

Figura 1 – Inseto vetor transmissor da doença de Chagas da espécie *Triatoma sordida*, encontrada na região do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba.

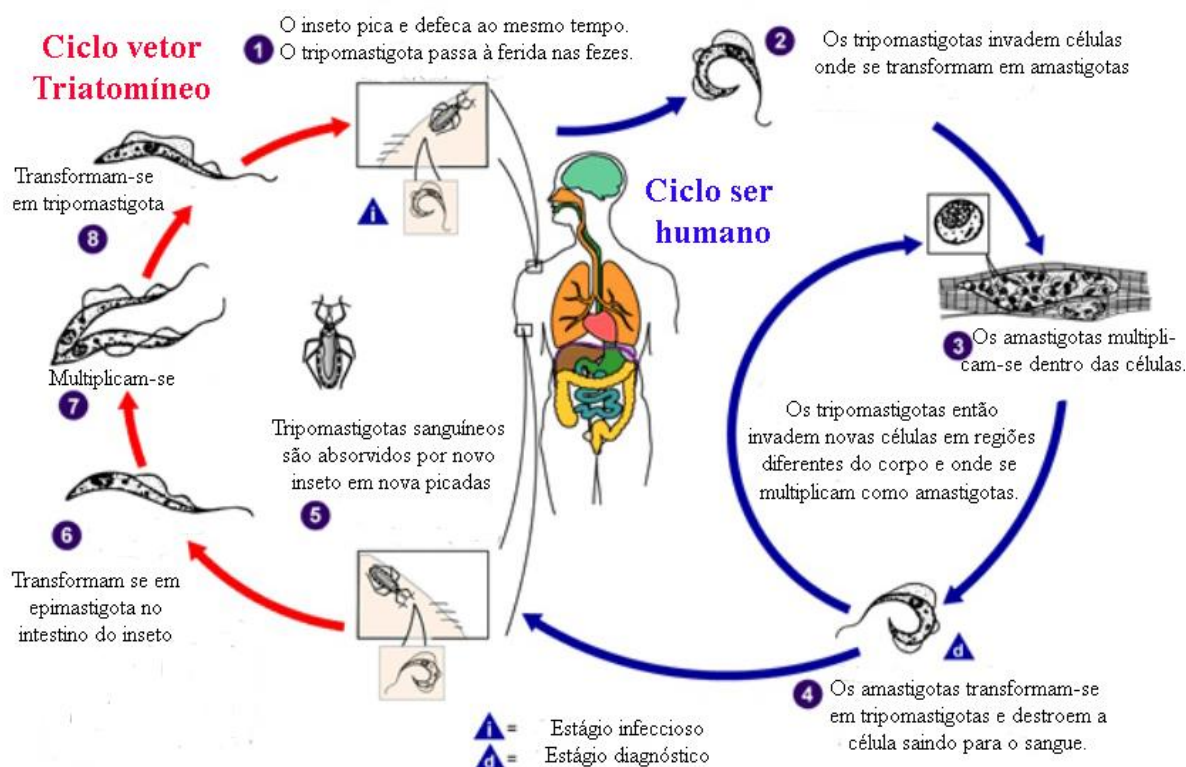


Fonte: Referência [7].

O ciclo biológico do *T. cruzi* envolve dois tipos diferentes de hospedeiro: um hospedeiro vertebrado e outro hospedeiro invertebrado. O parasita é encontrado em três formas com diferenças morfológicas e biológicas: tripomastigota (forma infecciosa, contudo não replicativa), epimastigota (forma replicativa não infectante, encontrada principalmente no vetor) e amastigota (forma replicativa e intracelular). O ciclo (**Figura 2**) inicia-se com a contaminação do barbeiro que pica um mamífero infectado com a forma tripomastigota sanguínea (5). Em seguida, os tripomastigotas são conduzidos ao lúmen do intestino do inseto, onde se diferenciam na forma epimastigota (6). As formas epimastigotas começam a se multiplicar sucessivamente por divisão binária (7) e se diferenciam, na porção final do intestino do barbeiro, em tripomastigota metacíclico (8), que é uma forma infectante, mas não replicativa [9]. O ciclo no hospedeiro humano começa quando este é picado pelo inseto infectado, que elimina os tripomastigotas metacíclicos através de fezes ao redor da picada durante a sucção de sangue do indivíduo (1). Na sequência ocorre a infecção pelos tripomastigotas metacíclicos, que penetram nas células hospedeiras e se diferenciam em amastigotas replicantes (2). A forma amastigota passa por vários ciclos de replicação e multiplicação sucessivas por meio de divisão binária (3). Em seguida, os amastigotas são transformados novamente para a forma tripomastigota até que a quantidade do parasita

consiga romper a célula infectada (4). A partir deste ponto os tripomastigotas infectam células vizinhas ou espalham na corrente sanguínea para invadir células de outros tecidos. Por fim, este ciclo de transmissão continua até que as formas tripomastigotas circulantes são absorvidas por outro triatomíneo durante sua refeição e assim o ciclo tem início novamente [6].

Figura 2 – Ciclo biológico do agente etiológico da doença de Chagas.



Fonte: Adaptação da Referência [10].

Em geral, os quadros clínicos dos indivíduos infectados com a doença de Chagas dependem de alguns fatores como, a forma de contaminação, localização geográfica, idade, histórico médico do paciente e condições sociais [2]. A manifestação em seres humanos acontece logo após a contaminação pelo parasita, independente da forma de transmissão. O primeiro estágio da doença é caracterizado por uma fase aguda, de 30 a 60 dias após a infecção, sendo sucedida por uma fase crônica que se prolonga por toda a vida do indivíduo [1-5,7-11].

Na fase aguda, os parasitas circulam na corrente sanguínea [2-3]. O aparecimento dos sintomas está entre os quadros clínicos menos frequentes os quais afligem especialmente pacientes imunossuprimidos e crianças de 0 a 10 anos [3]. A taxa de mortalidade para esta fase varia de 2% a 8% [4]. Alguns exemplos de sintomas são febre, dor de cabeça, gânglios linfáticos aumentados, palidez, dor muscular, inchaço e dor abdominal ou torácica, dificuldade na respiração, entre outros [5]. Entretanto, em 60 a 70% dos casos não ocorre a manifestação de sintomas [2-3]. Os sinais e sintomas da fase aguda são, na maioria, não específicos, dificultando a identificação precoce da doença e, deste modo, raramente as pessoas são diagnosticadas [3,5]. Decorrido o tempo de infecção da fase aguda, a parasitemia diminui, mesmo sem tratamento, e o indivíduo entra na fase crônica [2].

Na infestação crônica, de 60 a 70% das pessoas portadoras do *T. cruzi* não apresentam sintomas da doença. O organismo do hospedeiro nesta fase apresenta anticorpos anti-*T. cruzi* e não há envolvimento dos parasitas com órgãos alvo, esse quadro clínico é chamado de fase indeterminada da doença. No entanto, 30 a 40% dos indivíduos exibem sintomas somente após anos transcorridos da contaminação [6]. Quando ocorre manifestação clínica, os danos causados ao organismo são mais localizados nos tecidos do coração, sistema digestivo e sistema nervoso. Enquanto 30% dos pacientes sofrem de danos relacionados ao coração, menos de 10% dos casos ocorrem no trato digestivo. Em muitos casos os pacientes podem vir a óbito por morte súbita [1-5].

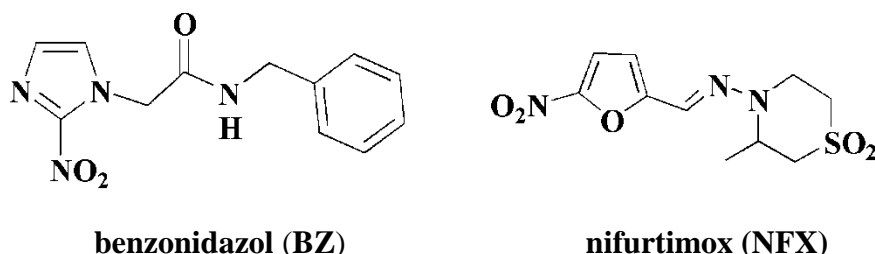
As medidas de profilaxia são as mais empregadas com o objetivo de diminuir a incidência da doença. O combate ao vetor e transfusões sanguíneas mais seguras são alguns exemplos destas medidas. Desde a década de 80 até o ano de 2009 estas ações diminuíram em 50% o índice de contaminação pela doença de Chagas [12]. Entretanto, há a necessidade de melhorias no tratamento uma vez que grande parte das pessoas portadoras do parasita ainda são dependentes do benzonidazol [2].

1.1.2 Tratamento da doença de Chagas

A quimioterapia para Chagas é antiga e ineficiente. Após 106 anos da descoberta da doença pelo médico brasileiro Carlos Chagas, apenas dois compostos nitroheterocíclicos, o benzonidazol (BZ) e o nifurtimox (NFX) (**Figura 3**), são ativos e usados no tratamento da doença contra as formas tripomastigota e amastigota do parasita. A efetividade do tratamento

é predominante na fase aguda na maioria das vezes (65 a 85% dos casos), enquanto na fase crônica os medicamentos geralmente são ineficazes, especialmente em pacientes adultos [2].

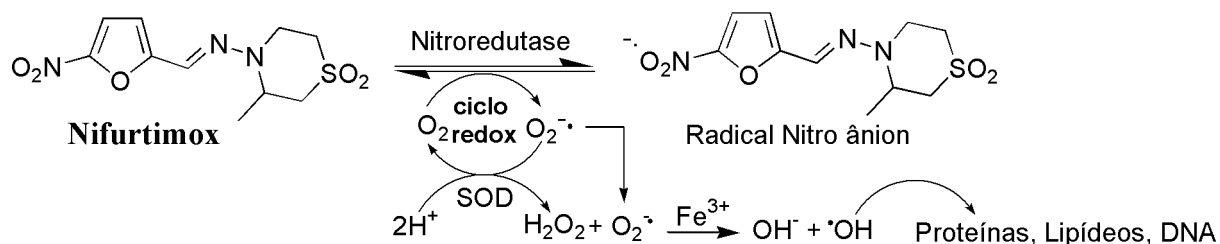
Figura 3 – Estruturas moleculares dos fármacos benzonidazol e nifurtimox.



Fonte: Referência [4].

A atividade de ambos os medicamentos citados anteriormente está relacionada com a redução dos grupos nitro (NO_2) presentes nas estruturas dos fármacos por enzimas do tipo nitroredutases, formando radicais livres e/ou metabólitos eletrofílicos. No entanto, os mecanismos de ação desses compostos ocorrem por diferentes vias metabólicas. Um esquema ilustrativo do mecanismo de ação do NFX está mostrado na **Figura 4**. O NFX provoca no organismo danos oxidativos por meio da formação de radicais livres. Este processo é iniciado pela reação catalisada pela enzima NADPH citocromo P450 redutase, a qual gera um intermediário nitro radicalar ($\text{R-NO}_2^{\cdot-}$). No caso do NFX, este radical reduz o oxigênio molecular (O_2) formando o íon superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$) em um processo conhecido como ciclo redox. Este íon é captado pela enzima superóxido dismutase (SOD), gerando peróxido de hidrogênio (H_2O_2) que, na presença de íons Fe^{III} , forma radical hidroxila ($\cdot\text{OH}$). Esta é a espécie ativa, que atua através de mecanismos complexos que envolvem ligação a lipídeos, proteínas e ao DNA do parasita. Por outro lado, o BZ age no organismo por meio de ligações covalentes que ocorrem entre o intermediário gerado após a redução do grupo nitro e macromoléculas presentes no *T. Cruzi*, como o DNA e o citocromo P450 [3,13].

Figura 4 - Mecanismo de ação proposto para o fármaco nifurtimox.



Fonte: Referência [3, 13].

Apesar da considerável eficácia dos fármacos BZ e NFX na fase aguda, os dois compostos apresentam alta toxicidade e baixa seletividade, sendo estas as causas de efeitos colaterais severos. Esta toxicidade pode estar relacionada à alta reatividade dos produtos de metabolismo gerados pela ação dos fármacos no organismo, que atuam especialmente no hospedeiro humano [3]. Os efeitos colaterais mais comuns observados quando se utiliza o NFX são perda de peso, sonolência, náuseas, vômitos e cólicas intestinais. Por outro lado, os efeitos colaterais mais frequentes observados com o uso do BZ são febre, dores musculares e articulares, dentre outros [3].

Atualmente, na maioria dos países endêmicos somente o BZ é utilizado, pois desde 1997 a produção do NFX foi interrompida em países como o Brasil, Argentina, Chile e Uruguai por ocasionar danos secundários neurológicos nos pacientes[4]. Nos Estados Unidos essas drogas não são aprovadas pela FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*) e o acesso é reservado a agências de controle de doenças, vinculados ao governo federal com o uso restrito a protocolos de segurança [2, 4].

O financiamento por parte das indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de novos candidatos a fármacos para o tratamento da doença de Chagas ainda é muito baixo. Baseado no que foi mencionado acima, nota-se que os fármacos disponíveis para o tratamento da doença de Chagas são limitados e inadequados, fatos que demonstram que este quadro é grave. Outro agravante do tratamento atual é a resistência adquirida pelos parasitas aos quimioterápicos usados. Assim, o desenvolvimento de novos fármacos mais eficientes que não apresentem efeitos colaterais é necessário [1- 4, 14].

Nos últimos anos, a Química Bioinorgânica vem mostrando grande potencial em preparar protótipos de fármacos para superar as falhas desta terapia, fato facilmente verificado pelo grande número de artigos publicados. No próximo tópico desta introdução, será feita uma breve revisão dos principais estudos realizados com complexos metálicos como potenciais agentes anti-*Trypanosoma cruzi*.

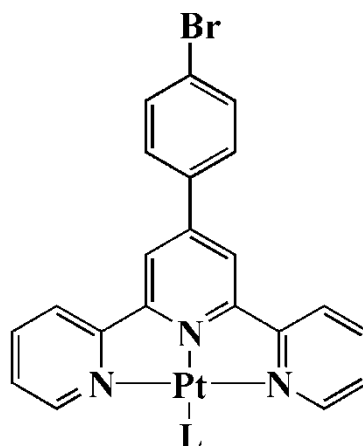
1.2 COMPLEXOS METÁLICOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS

Compostos contendo metais já possuíram importância crucial na história da medicina, porém foram em grande parte abandonados devido a conceitos enraizados sobre sua toxicidade sistêmica e devido aos avanços da Química Orgânica Medicinal Moderna. Entretanto, após a descoberta das aplicações como agente antitumoral da cisplatina, *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], na década de 70, esta situação vem se alterando gradativamente. Nas últimas décadas, tem havido um ressurgimento do interesse em fármacos baseados em metais com aplicações potenciais em várias áreas da medicina, aumentando a importância da Química Inorgânica Medicinal. Tem se reconhecido que compostos metálicos possuem propriedades químicas singulares e que a reatividade dos centros metálicos frente a biomoléculas alvo pode ser direcionada através da escolha adequada dos ligantes, como também que os efeitos tóxicos que muitos metais exibem podem ser contornados com o uso de estratégias específicas [14].

Neste sentido, várias estratégias têm sido utilizadas para se aplicar compostos metálicos no tratamento de doenças parasitárias. Entre estas se destacam as seguintes [13, 14]:

- I. Complexação de um ligante sem atividade biológica com propriedades químicas desejadas (volume, distribuição eletrônica, efeitos indutivos, etc);
- II. Inserção de um centro metálico na estrutura de um fármaco antiparasitário já conhecido para potencializar a sua atividade;
- III. Complexação de moléculas (ligantes) com atividade antiparasitária conhecida a um metal para modular a atividade, considerando que uma considerável mudança nas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas é observada entre o ligante e o seu complexo metálico;
- IV. Desenvolvimento de novos ligantes contendo grupos farmacofóricos antiparasitários conhecidos e posterior complexação a centros metálicos farmacologicamente ativos.

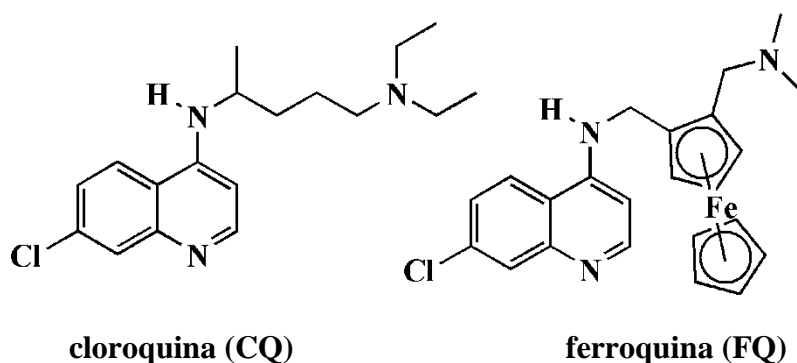
Como exemplo da primeira estratégia, podem ser citados os complexos de platina do tipo “3 + 1”, contendo terpiridinas como ligantes tridentados e um ligante monodentado, como mostrado na **Figura 5**. O composto com L = 3-metilpiridina foi capaz de inibir a proliferação de amastigotas na concentração de 1 µM, não sendo tóxico contra macrófagos [15].

Figura 5 – Complexos de platina ativos contra a forma amastigota do *T. cruzi*.

L = 3-metilpiridina ou NH₂

Fonte: Referência [15].

Como exemplo da segunda estratégia podem ser citados os derivados do fármaco antimalária cloroquina (CQ, **Figura 6**). Após vários anos de sucesso utilizando-se a cloroquina no tratamento da malária, parasitas resistentes começaram a surgir na Ásia e na América do Sul. Deste modo, foram necessárias modificações para superar esta resistência. Uma vez que este fármaco se mostrou eficaz durante vários anos e sem efeitos colaterais adversos, logo se teve a ideia de fazer modificações estruturais que não alterassem a estrutura básica da molécula. Neste sentido, foi sintetizada a ferroquina, a qual contém como fragmento o ferroceno. Embora a cloroquina e a ferroquina sejam semelhantes, suas atividades no parasita da malária mostraram ser diferentes. Atualmente a ferroquina está em fase II de testes clínicos [14, 16].

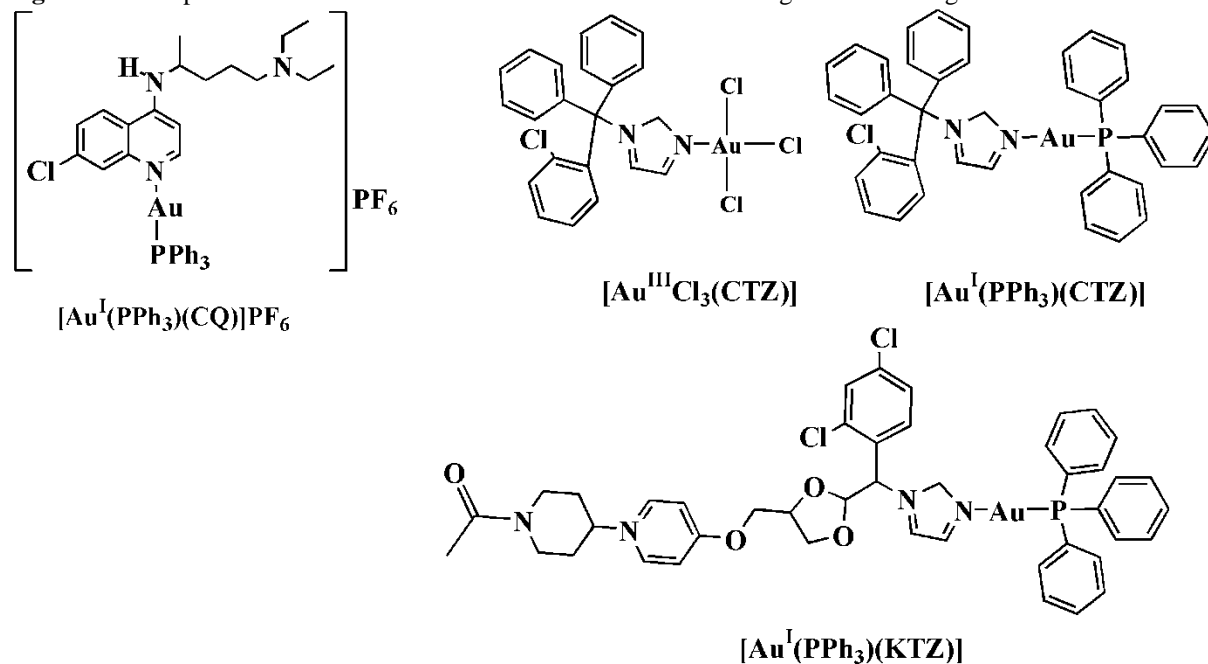
Figura 6 – Compostos utilizados no tratamento da malária.

Fonte: Referência [14, 16].

A aplicação de moléculas orgânicas tradicionais da medicina coordenadas a diferentes metais de transição com atividades farmacológicas comprovadas (estratégia III) é entendida como um efeito sinérgico metal-droga que proporciona um aumento na atividade contra o *T. cruzi* [16-18]. Este comportamento é associado à estabilidade da droga coordenada ao íon metálico que gera um longo período no organismo e, desta forma, alcança vários alvos biológicos oportunos. Outro benefício deste efeito sinérgico é a redução do efeito tóxico do metal após a coordenação com drogas e a decorrente atenuação de reações adversas que provocam a toxicidade [16].

Como exemplo no uso desta estratégia temos os complexos de Au^{III} e Au^{I} derivados da cloroquina e de compostos azólicos, clotrimazol (CTZ) e o cetoconazol (KTZ), ilustrados na **Figura 7** [14, 16]. É interessante mencionar que o complexo $[\text{Au}^{\text{I}}(\text{PPh}_3)(\text{CQ})]\text{PF}_6$ é bastante eficaz contra cepas do *Plasmodium Falciparum*, agente causador da malária, que apresenta resistência à cloroquina. Quanto aos derivados azólicos, sabe-se que agem inibindo a biossíntese de ergosterol, um lipídeo essencial ao crescimento celular em tripanossomatídeos [3]. Quando os centros metálicos de Au^{I} e Au^{III} estão coordenados aos fármacos clotrimazol e cetoconazol, houve uma efetiva melhoria na atividade contra a forma epimastigota do *T. cruzi* [16].

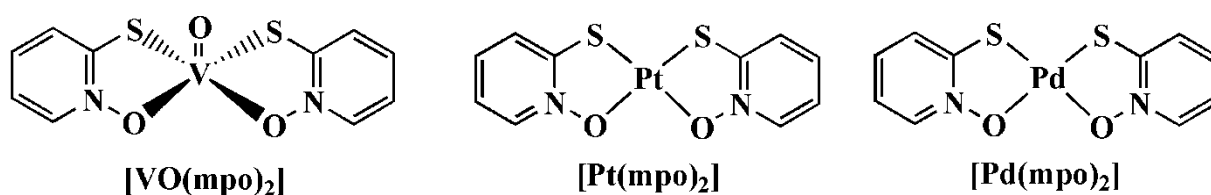
Figura 7 – Complexos de ouro estudados com o conceito de efeito sinérgico Metal-Droga.



Fonte: Referência [14, 16].

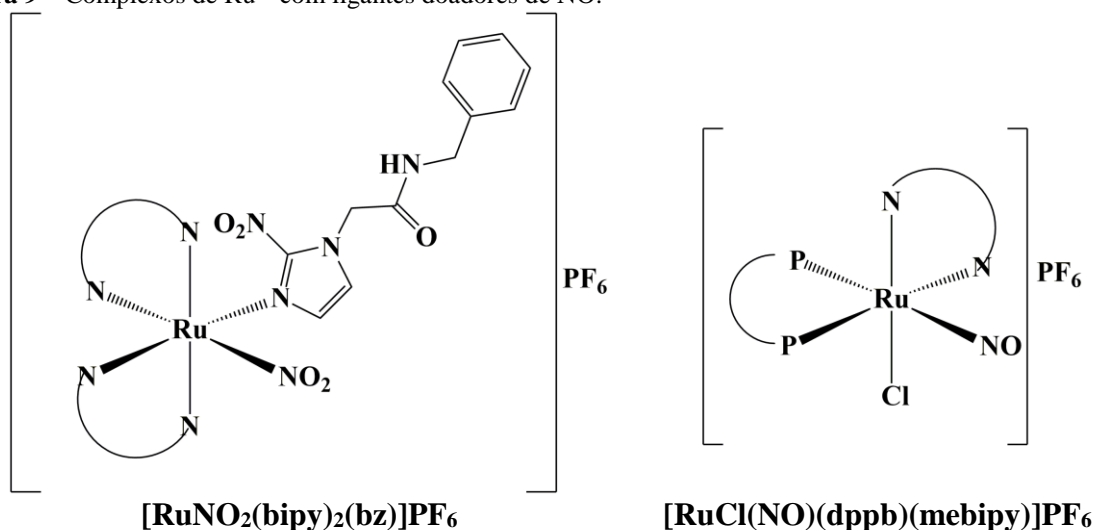
Gambino e colaboradores (2008 e 2011) estudaram complexos de oxovanádio(IV), platina(II) e paládio(II) com o ligante bioativo 2-mercaptopiridina-*N*-óxido (Hmpo, **Figura 8**). Esta molécula orgânica apresenta atividade antitumoral, analgésica, anti-inflamatória, entre outras aplicações. Os complexos apresentaram inibição de 50% das células epimastigota do *T. cruzi* em baixas concentrações, sendo mais ativos que o fármaco padrão e o ligante livre. O mecanismo de ação proposto foi a inibição da enzima NADH furamato redutase, presente apenas em células protozoárias, responsável pela geração de energia em células de *T. cruzi*. Destaca-se nesses estudos a seletividade dos complexos do tipo $[M(mpo)_2]$ (onde M = Pt e Pd), pois se mostraram ativos contra o parasita e pouco tóxicos contra células de macrófagos [19, 20].

Figura 8 - Complexos de oxovanádio(IV), platina(II) e paládio(II) derivados da piridina-2-tiol-*N*-óxido contra o *T. cruzi*.



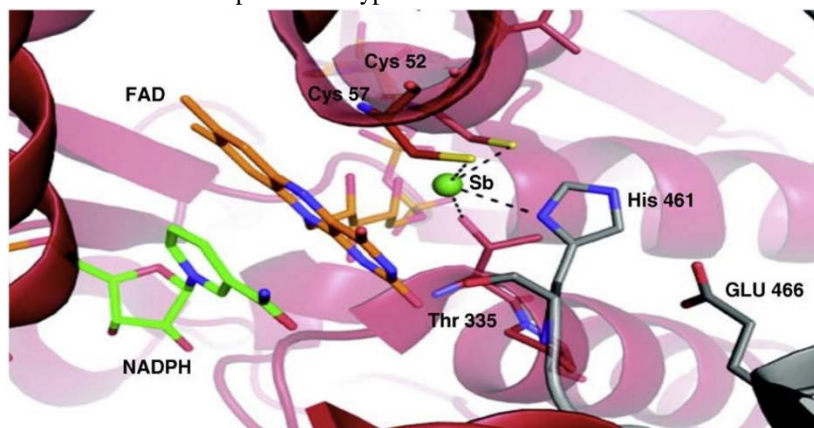
Fonte: Referência [19, 20].

O uso de ligantes com propriedade redox vem sendo altamente explorado, como por exemplo, os complexos de Ru^{III} com grupos nitro e nitrosil já foram avaliados em ensaios biológicos *in vitro* e *in vivo* (**Figura 9**) [21-23]. Estes complexos mostraram-se ativos contra a forma epimastigota, tripomastigota e amastigota nos ensaios *in vitro*. No primeiro caso, envolvendo o complexo de Ru^{III} coordenado aos ligantes benzonidazol e NO_2 , $[Ru(NO_2)(bipy)_2(bz)]PF_6$, a atividade do complexo foi comparada a do fármaco padrão isolado (BZ). A alta atividade inibitória das formas amastigotas demonstrada foi associada à capacidade do mesmo entrar em células e liberar NO no meio intracelular causando a morte do parasita [22]. Já o complexo $[Ru^{III}Cl(NO)(dppb)(mebipy)]PF_6$ foi estudado *in vivo* para a fase aguda da doença bem como utilizado em combinação com o BZ e isolado. O mecanismo de ação do complexo proposto indicou a liberação de NO no meio intracelular do parasita que causou autofagia e decorrente deficiência morfológica irreversível aos parasitas culminando na morte celular. Ademais, o composto apresentou um efeito sinérgico com o BZ na fase aguda da doença [21].

Figura 9 – Complexos de Ru^{III} com ligantes doadores de NO.

Fonte: Referências [21, 22].

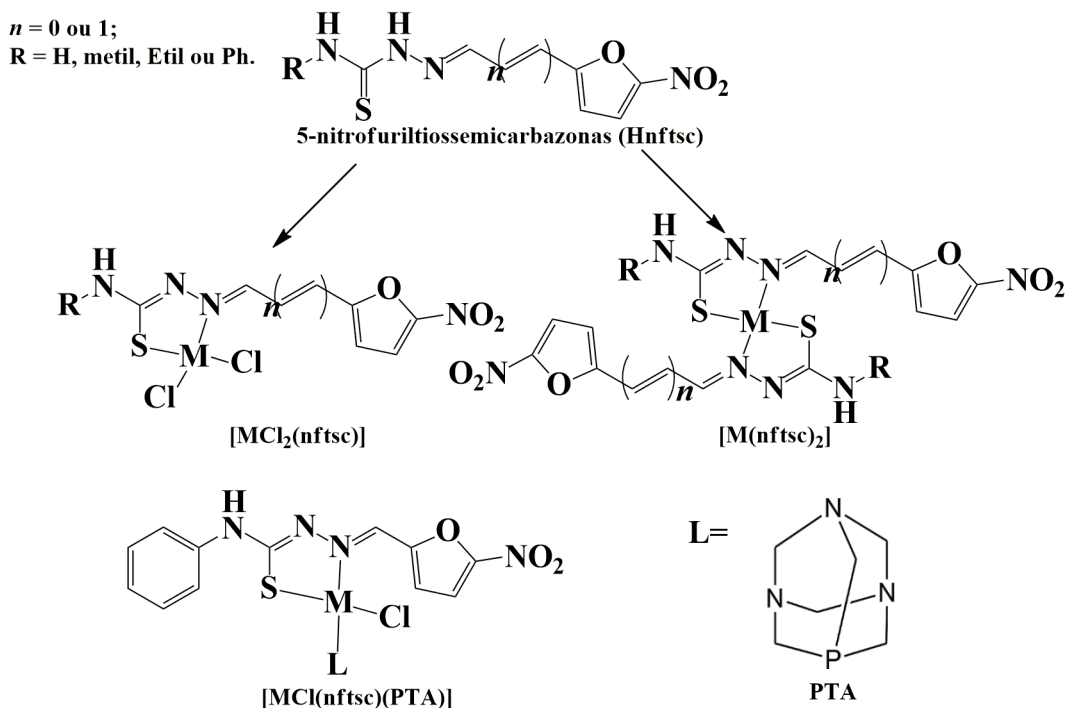
Proteínas com grupos tióis possuem afinidade por metais macios. Esta característica é interessante uma vez que os parasitas possuem grandes concentrações destas proteínas, podendo aumentar a seletividade e potencializar a atividade de metalodrogas. Por exemplo, complexos de Au^{III} e de Re^V possuem afinidade em reagir com biomoléculas contendo grupos tióis. Neste sentido, a atividade de inibição destes metais foi avaliada sobre a cruzaina, uma enzima protease do *T. cruzi*, onde os complexos se mostraram bastante ativos [24]. Em outro estudo, o mecanismo de inibição da enzima tripanotona redutase da *Leishmania* por íons Sb^{III} foi revelado pela obtenção da estrutura cristalina do complexo formado entre o metal e os aminoácidos constituintes da enzima (Cis 52, Cis 57, Thr 335 e His 461), os quais apresentam grupos tióis em sua constituição (**Figura 10**) [14]. Neste último caso, verificou-se que o íon metálico pode apresentar atividade por si só.

Figura 10 – Estrutura cristalina do complexo da Trypanotona redutase com Sb^{III}.

Fonte: Referência [14].

Não importa o quão eficaz um fármaco seja, ao ser adotado como medicamento, a utilização clínica deste irá levar a um quadro de resistência. Para tanto, foi criada a terapia combinada com o intuito de produzir efeitos aditivos ou sinérgicos entre dois ou mais fármacos diferentes, atuando através de dois ou mais mecanismos de ação. Baseado neste fato foi criado o conceito de “moléculas híbridas”. Este termo é utilizado para moléculas contendo duas ou mais unidades farmacofóricas de diferentes moléculas bioativas covalentemente ligadas, formando uma entidade química única de modo a exercer duplo ou múltiplo mecanismo de ação [25]. Este conceito está em acordo com a estratégia IV descrita anteriormente. Como exemplo desta estratégia, podem ser citadas as tiossemicarbazonas contendo o grupo bioativo 5-nitrofuril (nftsc, **Figura 11**). Estes ligantes, embora apresentem um mecanismo de ação similar ao NFX, possuem uma maior atividade do que o mesmo. A coordenação destes ligantes aos metais platina e paládio se mostrou interessante devido às similaridades metabólicas entre células tumorais e células do *T. cruzi*. De fato, a avaliação da atividade *in vitro* contra a forma epimastigota do *T. cruzi* revelou que a maioria dos complexos de Pt^{II} e Pd^{II} eram mais ativos do que o nifurtimox e do que os ligantes livres e que, dentre estes, o complexo de Pt com a tiossemicarbazona contendo R=etil revelou ser o mais ativo [26-29]. Os complexos do tipo [M(Cl)(Phnftsc)PTA] (**Figura 11**), M = Pt^{II} e Pd^{II}, apresentaram maior facilidade de redução na porção nitro dos compostos em relação aos ligantes livres e ao fármaco NFX em estudos de voltametria cíclica, sendo que este fato possivelmente provocou melhores resultados de atividade biológica em ensaios *in vitro* [30].

O “*design*” de compostos antiparasitários pela combinação de ligantes contendo farmacóforos reconhecidamente tripanocidas com metais farmacologicamente ativos segue o conceito de moléculas híbridas capazes de afetar múltiplos alvos simultaneamente. Segundo os resultados apresentados na literatura, esta estratégia parece ser uma das mais eficazes no desenvolvimento de fármacos antiparasitários. Deste modo, esta foi a escolha feita para este trabalho, baseando-se na junção de duas unidades bioativas, as tiossemicarbazonas e as oximas, as quais são discutidas a seguir.

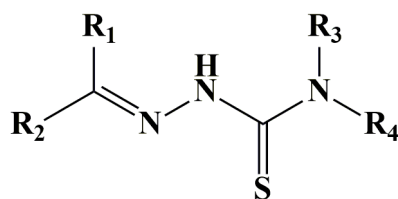
Figura 11 - Complexos contendo as 5-nitrofuroiltiossemicarbazonas ($M = \text{Pd}^{\text{II}}$ ou Pt^{II}).

Fonte: referências [26-30].

1.3. LIGANTES DE INTERESSE

1.3.1 Tiossemicarbazonas (TSCs)

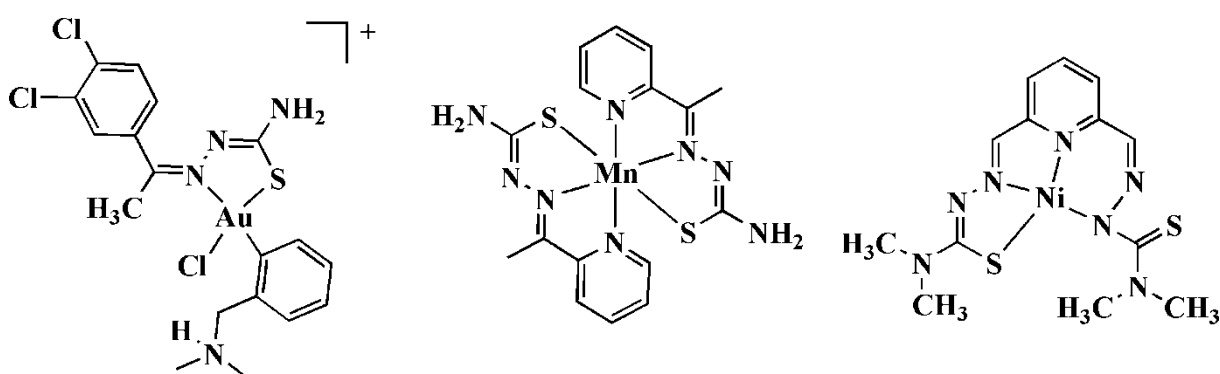
As tiossemicarbazonas (TSCs) representam uma importante classe de ligantes N,S -doadores. Sua estrutura (**Figura 12**) permite várias mudanças em seus grupos substituintes (R) que podem favorecer a diferentes modos de coordenação e, principalmente, modificar suas propriedades químicas e biológicas [31-32]. Normalmente, essas bases de Schiff são formadas a partir de uma reação de condensação entre um aldeído ou cetona com uma tiossemicarbazida de interesse [31].

Figura 12 – Estrutura molecular geral das tiossemicarbazonas ($R_1, R_2, R_3, R_4 = \text{H}$, alquil ou aril).

Fonte: Referência [31].

Os grupos substituintes R_1 e R_2 são dependentes do aldeído ou da cetona de partida, enquanto que os substituintes R_3 e R_4 possuem origem na tiossemicarbazida de interesse. Os sítios de coordenação deste ligante são dependentes dos grupos substituintes R_1 e R_2 , como pode ser evidenciado na **Figura 13**, a qual ilustra exemplos de complexos derivados de TSCs com diferentes números de coordenação [33-36]. É importante mencionar que a coordenação com íons metálicos pode formar anéis quelatos fortemente estabilizados pela presença de deslocalização π [36].

Figura 13 – Exemplos de modos de coordenação bidentado, tridentado e tetradentado das TSCs.

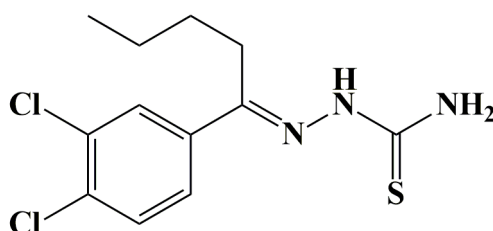


Fonte: Referências [33-35].

As TSCs possuem várias atividades farmacológicas conhecidas, entre as quais incluem as atividades antivirais, antifúngicas, antimicrobianas, antimaláricos e antitumorais, sendo que a coordenação a íons metálicos tende a melhorar a atividade do composto orgânico [31, 33]. O estudo das TSCs para tratar câncer, por exemplo, demonstra que a mesma atua no meio intracelular inibindo a atividade da enzima ribonucleotídeo redutase, a qual é responsável por gerar o precursor deoxiribonucleotídeo. Esta etapa é um fator limitante na síntese e duplicação do DNA e, desta forma, a sua interrupção causa danos às células originando a apoptose celular. As diferenças de estrutura periférica de uma TSC para outra geram mudanças de afinidade com a parede celular e, conseqüentemente, regulam a entrada do fármaco dentro da célula, influenciando na sua citotoxicidade. Os complexos de TSCs em muitos casos são mais lipofílicos porque o metal atua como um “facilitador” de entrada na célula e, assim, no meio celular o complexo se dissocia tornando a TSC mais ativa [37-38].

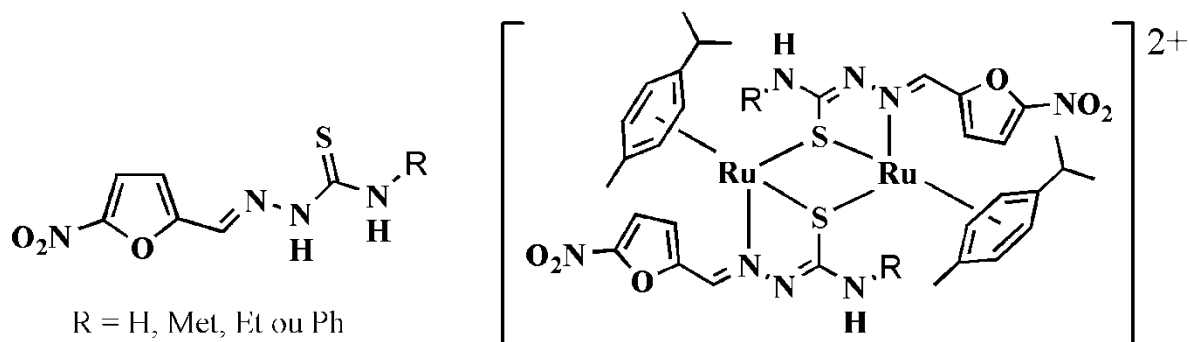
No que diz respeito à atividade tripanocida das TSCs, seu mecanismo de ação tem como alvo de ação inibir a enzima cruzaina, principal cisteína protease presente em protozoários [39, 40]. A cruzaina é uma enzima essencial à sobrevivência do *T. cruzi*, pois está envolvida em vários processos biológicos como nutrição, crescimento e diferenciação celular, e ainda na atividade proteolítica que envolve todo o ciclo de vida do parasita. [41]. A 3,4-diclorofenil-tiossemicarbazona (**Figura 14**), por exemplo, exibiu atividade inibidora da cruzaina em baixa concentração ($CC_{50} = 19 \mu M$) e na concentração de $3 \mu M$ foi capaz de inibir a infestação protozoária em células de macrófagos [39].

Figura 14 – Estrutura molecular da 3,4-diclorofenil-tiossemicarbazona, um potente inibidor da cruzaina.



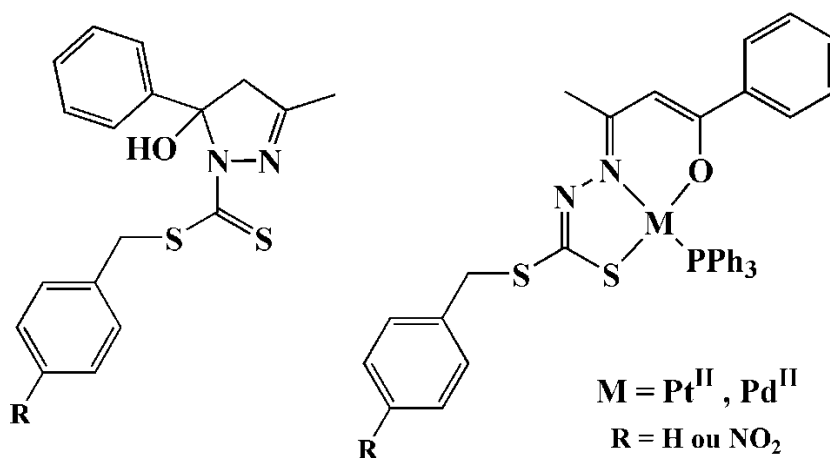
Fonte: Referência [39].

Além de apresentarem atividade biológica por si só, com a coordenação a íons metálicos a atividade das TSCs é potencializada. Além dos exemplos de compostos de Pt^{II} e Pd^{II} derivados de 5-nitrofuriltiossemicarbazonas (**Figura 11**), complexos de areno- Ru^{II} (**Figura 15**) também se mostraram mais ativos em ensaios *in vitro* contra cepas do *T. cruzi* e do *T. brucei* do que a tiossemicarbazona livre. Em relação ao *T. cruzi*, os resultados de atividade tripanocida indicaram que o complexo RuTSC é de 2,5 à 7,0 vezes mais ativo em relação ao ligante livre e ao precursor metálico de Ru^{II} , respectivamente, como também uma menor citotoxicidade em linhagens de macrófagos SL J774 de murinos [40]. Embora não totalmente elucidado, o mecanismo de ação proposto para a atividade apresentada sugere uma interação da TSC com a estrutura terciária do DNA, forte inibição da cruzaina e a formação de radicais livres prejudiciais ao protozoário [40].

Figura 15 – Ligantes R-nftsc e seus complexos de areno-Ru^{II}.

Fonte: Referência [40].

Em alguns casos, entretanto, a complexação pode levar a uma diminuição da atividade. Por exemplo, ao se complexar ligantes da classe dos ditiocarbazatos (DTC), compostos similares às tiossemicarbazonas, contendo o anel pirazolínico (**Figura 16**) aos centros de Pt^{II} e Pd^{II} houve uma abertura deste anel. Após avaliação em ensaios biológicos *in vitro* contra as formas epimastigota e amastigota de *T. cruzi* [42], verificou-se que os ligantes ditiocarbazatos se mostraram mais ativos que os seus complexos e o fármaco referência BZ em ambas as formas do parasita. Destaca-se entre os resultados o valor de CC₅₀ do ditiocarbazato (R = H) que foi 4 vezes mais ativos que o fármaco padrão [42]. Estes resultados levaram ao estudo *in vivo* do DTC na forma livre e também encapsulado em nanopartículas. A atividade do mesmo em nanopartículas (70%) apresentou uma porcentagem de inibição da parasitemia em ratos maior que DTC livre (48%) e o BZ (15%) [43].

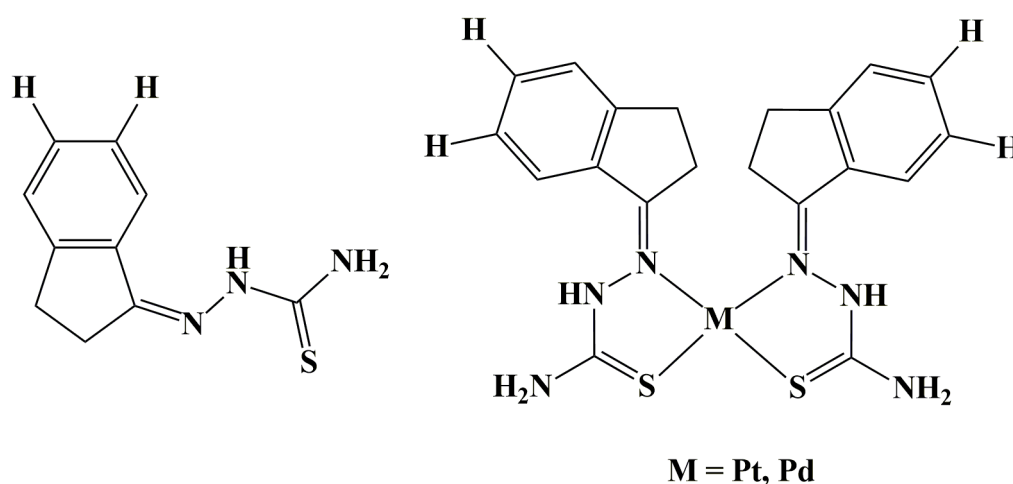
Figura 16 – Ligantes ditiocarbazatos contendo o anel pirazolínico e seus complexos de Pt^{II} e Pd^{II}.

Fonte: Referência [42].

Mas, em geral, a complexação leva a uma melhora na atividade. Outro exemplo encontrado foram as TSCs derivadas de indanonas e seus complexos de Pt^{II} e Pd^{II} , as quais foram avaliadas contra a forma epimastigota do *T. cruzi* (**Figura 17**) [44]. Tanto o composto com Pd^{II} quanto o Pt^{II} mostraram-se mais ativos (Pd: $\text{CC}_{50} = 0,47 \mu\text{M}$; Pt: $\text{CC}_{50} = 8,7 \mu\text{M}$) em relação ao ligante livre, $\text{CC}_{50} = 18,6 \mu\text{M}$. O fármaco padrão Nifurtimox, com CC_{50} igual a $7,7 \mu\text{M}$, exibiu maior atividade inibitória dos parasitas em comparação ao complexo de Pt^{II} e ao agente complexante. Por outro lado, o complexo de Pd^{II} mostrou-se 16 vezes mais ativo que o Nifurtimox. A toxicidade dos complexos de Pt^{II} e Pd^{II} na concentração de $25 \mu\text{M}$ inibiram em 10,1% e 54,1%, respectivamente, a proliferação de eritrócitos humanos. A maior atividade do complexo de Pd^{II} foi associada à maior lipofilicidade que seu análogo de Pt^{II} [44].

Diante do exposto, verifica-se que a coordenação de TSCs à íons de metais de transição, especialmente os de Pd^{II} e Pt^{II} , pode levar a uma melhora substancial na atividade tripanocida.

Figura 17 – Complexos de Pd^{II} e Pt^{II} com tiossemicarbazonas derivadas de indanonas.



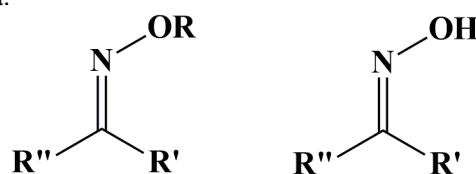
Fonte: Referência [44].

1.3.2 Oximas

Oxima é um termo que funde duas palavras: oxigênio e imina [45-46]. São bases de Schiff nas quais está presente um átomo de oxigênio ligado a um átomo de nitrogênio com hibridização sp^2 (**Figura 18**). O grupo é considerado anfótero, com o átomo de nitrogênio

sendo ligeiramente básico e o grupo hidroxila levemente ácido [45-46]. Complexos com ligantes oxima são empregados em várias áreas de pesquisa como, por exemplo, catálise, extração de metais pesados, formação de macromoléculas, síntese orgânica e também na medicina [45-50].

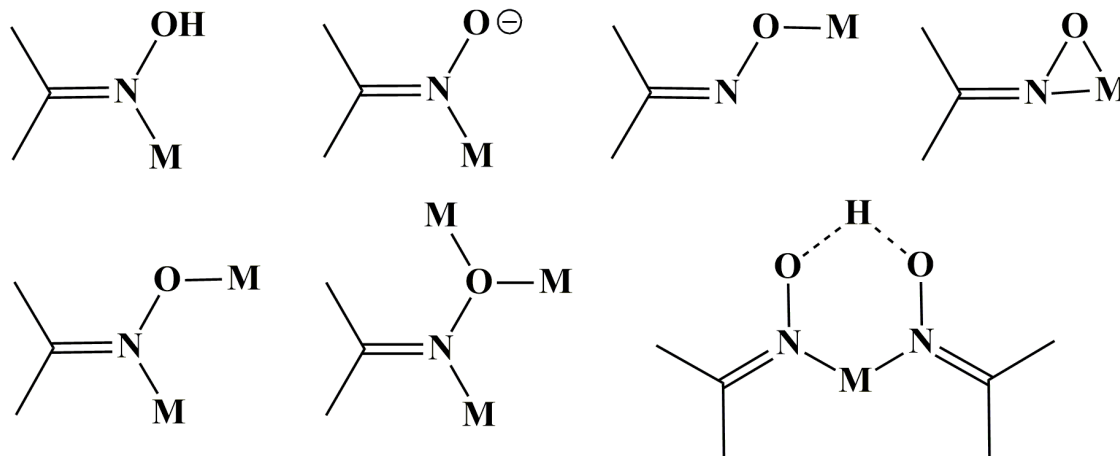
Figura 18 – Estrutura do grupo oxima.



Fonte: A Autora.

Esses ligantes são ambidentados, podendo coordenar-se via átomos de oxigênio e/ou nitrogênio, sendo a coordenação por meio do átomo de nitrogênio a mais comum (**Figura 19**) [45-46, 50]. Além disso, esses ligantes podem apresentar modo de coordenação neutro ou aniônico. As diferentes configurações aumentam o potencial para formar complexos polinucleares (**Figura 19**) [50]. Ademais, modificações dos grupos R' e R'' (**Figura 18**) permitem mudanças na denticidade dos ligantes oxima e, conseqüentemente, modificações estruturais para a formação de ligantes polidentados para a formação de complexos quelatos. Outra característica interessante das oximas é a capacidade de formação de ligações de hidrogênio devido à presença de grupos doadores (OH) e receptores (O, N) de hidrogênio em sua estrutura que possibilitam a formação de interações intermoleculares e/ou intramoleculares [50].

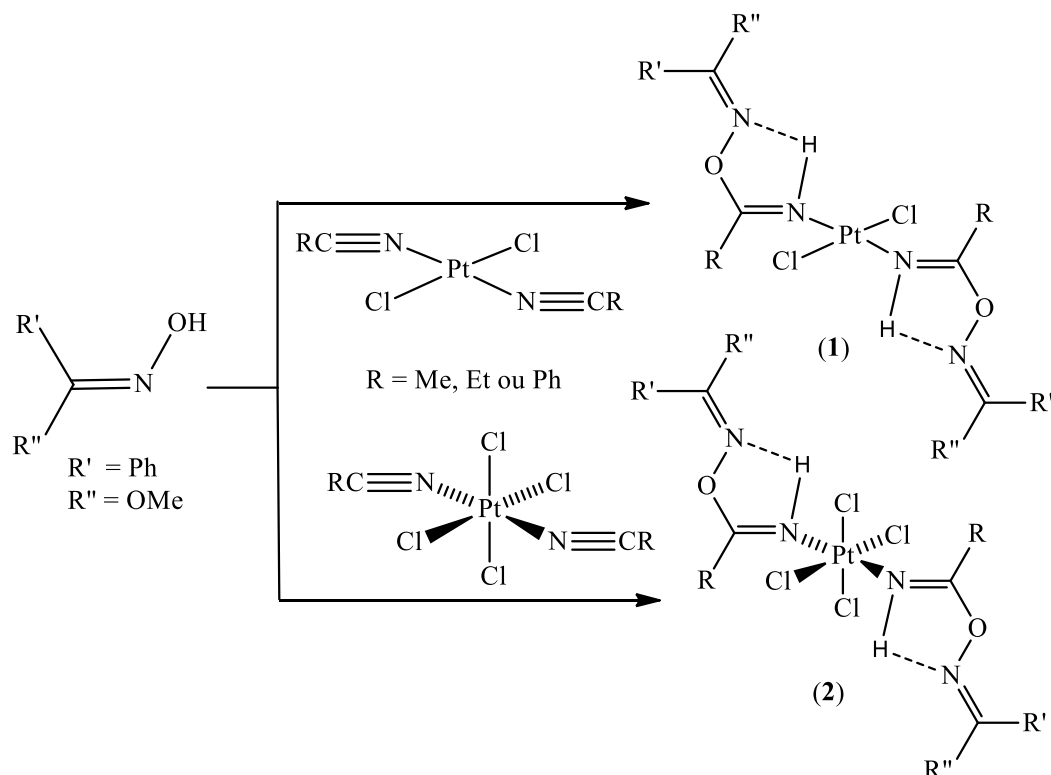
Figura 19 - Modos de coordenação cristalograficamente estabelecidos de grupos oxima e oximato descritos pelo modelo de Harris.



Fonte: Referência [50].

Além de serem utilizados diretamente como ligantes, oximas também são empregadas como reagentes em síntese orgânica juntamente com complexos organonitrilos (RCN), cujos produtos são de interesse industrial e farmacológico [51-52]. Estas sínteses se baseiam no fato de que espécies RCN podem ser ativadas quando ligadas a um centro metálico em consequência do aumento da eletrofilicidade do carbono insaturado do grupo nitrilo [51]. Esta característica possibilita a adição de nucleófilos, como as oximas, resultando em reações de acoplamento para a formação de ligações do tipo C-O, C-S e C-N mediadas pelo centro metálico. Na literatura, as reações de acoplamento oxima-nitrilo são, geralmente, realizadas com complexos com centro metálico de Pt^{IV} ou Pt^{II} , como pode ser evidenciado no **Esquema 1** [51-52].

Esquema 1 – Reações de acoplamento entre complexos organonitrilos de platina com oximas.

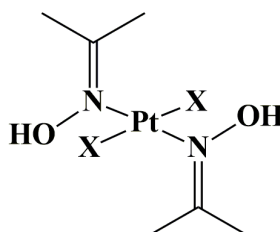


Fonte: Referência [52].

Propriedades biológicas relevantes das oximas são conhecidas. Compostos de derivados da benzoaldoxima, por exemplo, são utilizados como agentes antifúngicos [53]. No estudo de Scaffidi-Domianello *et al.* [53] a escolha de ligantes oximas complexados com centros metálicos de Pt^{II} foi associada à capacidade de formar ligações de hidrogênio e também por ser um ácido fraco que poderia favorecer a ligação da platina ao DNA de células

neoplásicas (**Figura 20**) [52]. Somado a isso, os autores citam o interesse no efeito sinérgico entre o metal e o ligante, uma vez que as oximas possuem efeitos biológicos conhecidos, tendo como exemplo o direcionamento à bases nucleicas específicas do DNA e clivagem oxidativa do mesmo [52].

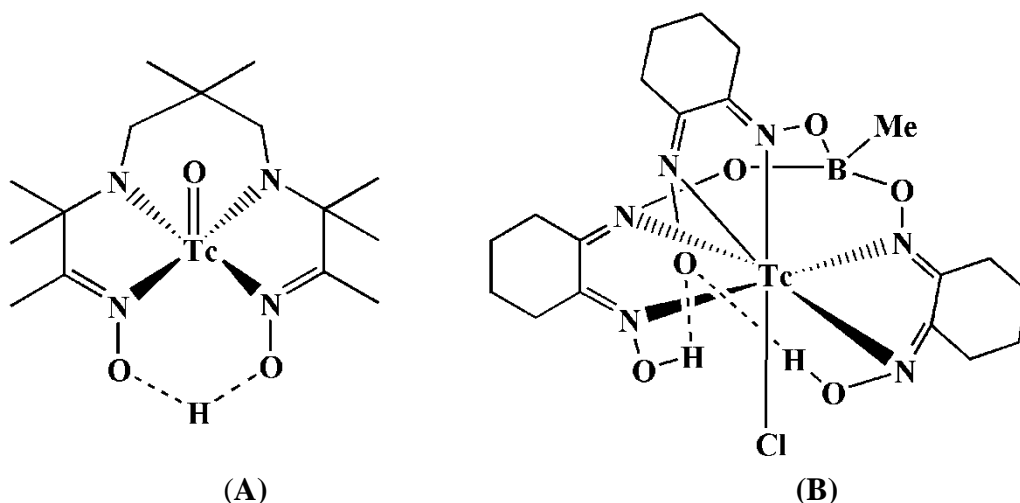
Figura 20 – Complexos de *trans* Pt^{II} com ligantes oximas (X = Cl⁻ ou I⁻).



Fonte: Referência [52].

Talvez a maior contribuição das oximas esteja na medicina nuclear. O complexo de tecnécio neutro contendo duas unidades oximas apresentado na **Figura 21 (A)** é utilizado como agente para imagem cerebral. Para tal aplicação, o complexo deve ser capaz de penetrar a barreira sanguínea do cérebro por difusão passiva intacto. Isto é alcançado por moléculas pequenas, neutras e lipofílicas. Por outro lado, o complexo da **Figura 21 (B)** contendo 3 unidades oximas apresenta captação significativa pelo miocárdio, sendo comercialmente disponibilizado como agente de diagnóstico do coração [54].

Figura 21 – Estrutura química de fármacos de tecnécio contendo o grupo oxima.



Fonte: Referência: [54].

Deste modo, a combinação de uma tiossemicarbazona com uma oxima parece ser uma boa estratégia para a formação de um ligante híbrido para atuar contra doenças parasitárias.

1.4 JUSTIFICATIVA

Diante do exposto acima, as promissoras e relevantes atividades biológicas reconhecidas das classes das TSCs e das oximas são instigantes para a síntese de moléculas híbridas contendo ambos os grupos para o desenvolvimento de potenciais fármacos antiparasitários.

A coordenação destes ligantes aos centros metálicos de Au^{III} , Pd^{II} e Pt^{II} aumenta ainda mais as chances de obtenção de fármacos com múltiplos alvos. Além disso, estes elementos nos estados de oxidação mencionados apresentam química semelhante, sendo isostéricos (mesma geometria) e isoeletrônicos (d^8). Logo, as semelhanças químicas e estruturais são motivadoras para o estudo destes íons. Somado a isto, a similaridade existente no metabolismo de células neoplásicas e as células dos parasitas causam grande interesse de se estudar estes metais como possíveis agentes anti-*Trypanosoma cruzi*, uma vez que estes podem ser captados preferencialmente pelos parasitas.

Tais moléculas podem trazer benefícios interessantes como a atenuação da toxicidade, ação em múltiplos alvos, diminuição da dose terapêutica, bem como evitar a resistência adquirida e, conseqüentemente, o custo do tratamento [25]. Apesar do pressuposto alto custo de compostos com metais de Au^{III} , Pd^{II} e Pt^{II} , o seu uso na pesquisa de possíveis fármacos no tratamento da doença de Chagas se justifica ponderando entre a necessidade urgente de compostos mais eficientes para a fase crônica da doença, somado a reconhecida atividade antiparasitária descrita na literatura para estes metais e o deficiente tratamento dos medicamentos recorrente BZ e o NFX. Diante do exposto, o desenvolvimento de um composto com atividade tripanocida eficaz que possa curar a doença, especialmente na fase crônica, os altos custos do fármaco tornam-se menos relevantes.

Portanto, o uso de moléculas híbridas coordenadas a metais bioativos que sejam capazes de promover um efeito sinérgico entre a molécula orgânica e os íons metálicos é de grande interesse e, desta forma, pode promover melhoras na toxicidade e seletividade das possíveis drogas anti-chagásicas. Este trabalho apresenta a síntese e caracterização de ligantes tiossemicarbazonas contendo o fragmento oxima, bem como os seus complexos de Au^{III} , Pd^{II} e Pt^{II} , com o intuito de se obter compostos com as propriedades mais adequadas para atuarem como agentes no tratamento da doença de Chagas, com maior atividade tripanocida possível sem, entretanto, afetar as células do hospedeiro.

2 OBJETIVOS

Esta pesquisa visa obter complexos de Pd^{II}, Pt^{II} e Au^{III} com ligantes TSCs com potencial para serem utilizados no tratamento da doença de Chagas e que apresentem bons índices de seletividade, isto é, baixos valores CC_{50try} contra as cepas *CL Brener* do parasita *T. cruzi* e o maior valor de CC₅₀ contra células normais. De uma maneira sistemática, são apresentados abaixo os objetivos específicos:

- 1) Síntese e caracterização de ligantes tiossemicarbazonas contendo o grupo oxima, visando a obtenção de moléculas híbridas;
- 2) Preparação de complexos contendo os íons metálicos Pd^{II}, Pt^{II} e Au^{III} com as tiossemicarbazonas variando-se a quarta posição de coordenação com coligantes haletos e trifenilfosfano e, deste modo, avaliar as alterações nas propriedades dos compostos em função destes ligantes;
- 3) Caracterização dos ligantes livres e dos seus complexos de Pd^{II}, Pt^{II} e Au^{III} com tiossemicarbazonas, tanto no estado sólido quanto em solução, de modo a determinar suas estruturas, pureza e comportamento em solução;
- 4) Avaliar a atividade anti-*Trypanosoma cruzi in vitro* dos compostos sintetizados (ligantes tiossemicarbazonas e complexos derivados);
- 5) Investigar a citotoxicidade *in vitro* dos compostos frente a linhagens de células normais (não infectadas);
- 6) Determinar o índice de seletividade dos compostos com o intuito de obter potenciais fármacos que estejam de acordo com as normas estabelecidas pela organização mundial de saúde para doenças negligenciadas (IS > 10).

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 MATERIAIS

Os compostos *trans*-[PtCl₂(PPh₃)₂] e *trans*-[PdCl₂(MeCN)₂] foram sintetizados de acordo com procedimentos encontrados na literatura [55,56]. K₂[PtCl₄], *trans*-[PdCl₂(PPh₃)₂], Na[AuCl₄].2H₂O, diacetilmonooxima, 4-metil-tiossemicarbazida e 4-etil-tiossemicarbazida e todos os solventes usados neste trabalho foram obtidos comercialmente e usados sem purificações adicionais.

3.2 INSTRUMENTOS

3.2.1 Condutividade Molar

As condutividades dos complexos foram medidas nos solventes diclorometano e dimetilsulfóxido com um condutivímetro CG1800-GEHAKA em concentrações da ordem de 10⁻³ M.

3.2.2 Determinação do Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados com um instrumento PF1500 FARMA-GEHAKA.

3.2.3 Análise Elementar (CHNS)

As análises elementares foram determinadas usando um aparelho Perkin Elmer 2400 Series II CHNS/O do Instituto de Química da UFU.

3.2.4 Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

Espectros de infravermelho foram medidos em pastilhas de KBr entre 400 e 4000 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 cm⁻¹.

3.2.5 Ressonância magnética nuclear de ^1H e de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$

Os espectros de RMN dos compostos foram adquiridos usando um equipamento Agilent 400/54 Premium Shielded da Central de Análises Químicas do IQSC-USP (CAQI), operando a 400 MHz e 200 MHz para os núcleos de ^1H e ^{31}P , respectivamente. Os espectros de ^1H -RMN foram internamente referenciados em relação ao TMS.

3.2.6 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-Vis)

Os espectros eletrônicos foram medidos em um espectrofotômetro UV-2501 Shimadzu do Instituto de Química da UFU, em soluções de CH_3OH ou DMSO.

3.2.7 Espectrometria de Massas

Os espectros de massa de alta resolução (ESI-TOF) foram medidos com um equipamento Bruker Daltonics ESI-TOF da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP e detectados com ionização em modo positivo. Todos os dados dos espectros de massa são apresentados da seguinte forma: m/z , atribuição.

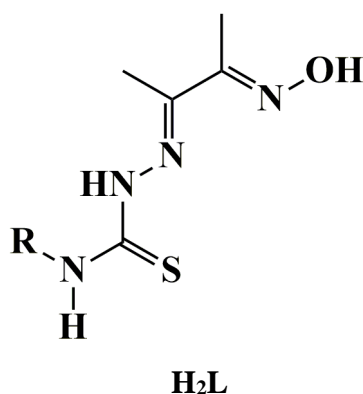
3.2.8 Determinação das Estruturas Cristalinas

Os estudos por difração de raios X foram realizados em um difratômetro BRUKER APEX II Duo, equipado com sistema OXFORD de baixa temperatura. Foi utilizada radiação $\text{Mo-K}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), com monocromador de grafite. Procedimentos padronizados foram aplicados para a redução dos dados e correção de absorção. As soluções e refinamentos das estruturas foram realizados utilizando os programas SHELXS97 e SHELXL2014 [57], respectivamente. As posições dos átomos de hidrogênio foram calculadas em posições idealizadas e tratadas com a opção “riding model” do programa SHELXL2014 [57]. Mais detalhes sobre a coleta dos dados e refinamento das estruturas são apresentados no **Apêndice C**.

3.3 PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS

3.3.1. Agentes complexantes **H₂L1** e **H₂L2**

A metodologia para síntese dos agentes complexantes foi baseada em procedimentos descritos na literatura [58]. Inicialmente foi preparada uma solução contendo 8,0 mmol da diacetilmonooxima dissolvida em 10 mL de mistura EtOH:H₂O (3:5, v/v), à qual foi adicionado lentamente quantidade equimolar da R-tiossemicarbazida (R = Etil ou Metil) dissolvida em 10 mL de EtOH. Em seguida, 0,5 mL de ácido acético foi adicionado para catalisar a reação. A solução reacional foi mantida em refluxo e agitação por 4 horas. Em seguida o precipitado incolor foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco com pressão reduzida. Para purificação o ligante foi submetido a recristalização utilizando etanol.



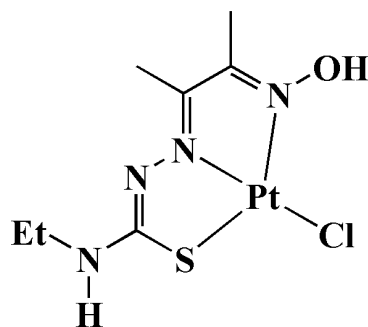
Dados para **H₂L1**, **R = Etil**: Cor: incolor. Rendimento: 80% (1,618 g). P.F.: 201-202 °C. Análise Elementar calculada para C₇H₁₄N₄OS (202,28 g.mol⁻¹): C: 41,56; H: 6,98; N: 27,70; S: 15,85%. Determinada: C: 41,42; H: 6,66; N: 27,57; S: 16,22%. IV (KBr, cm⁻¹): 3346 ν(O-H), 3286, 3196 ν(N-H), 1605 ν(C=N)_{tsc}, 1531 ν(C=N)_{ox}, 1366 δ(O-H), 1013 ν(N-O), 802 ν(C=S). ¹H RMN, 400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm: 11,55 (s, 1H, C=N-OH), 10,12 (s, 1H, C=N-NH) e 8,30 (t, ³J 5,9 Hz, 1H, CH₃CH₂-NH), 3,59 (dq, ³J = 5,9 Hz, ³J = 7,1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2,09 (s, 3H, CH₃C=N-OH), 2,03 (s, 3H, CH₃C=N-NH) e 1,14 (t, 3H, CH₂CH₃). UV-Vis, solução de MeOH concentração 1x10⁻⁵ mol.L⁻¹ [λ_{máx} /ε (L.mol⁻¹.cm⁻¹): 294 nm (48696).

Dados para **H₂L2**, **R = Metil**: Cor: incolor. Rendimento: 80% (1,205 g). P.F.: 196-197 °C. Análise Elementar calculada para C₆H₁₂N₄OS (188,25 g.mol⁻¹): C: 38,28; H: 6,43; N: 29,76; S: 17,03%. Determinada: C: 38,53; H: 6,48; N: 29,85; S: 17,27%. IV (KBr, cm⁻¹): 3350 ν(O-H), 3300, 3254 ν(N-H), 1551 ν(C=N)_{tsc}, 1504 ν(C=N)_{ox}, 1362 δ(O-H), 1001 ν(N-O), 829

$\nu(\text{C}=\text{S})$. ^1H RMN, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm : 11,55 (s, 1H, $\text{C}=\text{N}-\underline{\text{OH}}$), 10,18 (s, 1H, $\text{C}=\text{N}-\underline{\text{NH}}$) e 8,28 (q, 1H, $\text{CH}_3-\underline{\text{NH}}$), 3,02 (d, $^3J = 4,55$ Hz, 3H, $\underline{\text{CH}_3}\text{NH}$), 2,09 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3}\text{C}=\text{N}-\text{OH}$) e 2,03 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3}\text{C}=\text{N}-\text{NH}$).

3.3.2 Síntese do complexo $[\text{PtCl}(\text{HL1})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (Complexo 1)

Em um balão contendo uma solução de 0,1 mmol (20,2 mg) de $\text{H}_2\text{L1}$ solubilizados em MeOH em agitação foi gotejado lentamente quantidades equimolares (0,1 mmol, 41,5 mg) de $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ dissolvido em 2 mL de H_2O . A solução reacional foi mantida sob agitação por 24 horas e durante esse tempo não foi observada a formação de precipitado. Após alguns dias, os precipitados vermelhos obtidos devido à evaporação lenta do solvente, foram filtrados, lavados com *n*-hexano e secos à pressão reduzida.



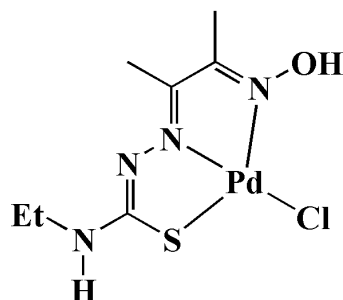
Complexo 1

Dados: Cor: vermelho. Rendimento: 58% (25,0 mg). P.F.: 224 °C. Análise Elementar calculada para $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{OPtS}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (449,82 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C: 18,69; H: 3,36; N: 12,46; S: 7,13%. Determinada: C: 17,89; H: 3,20; N: 11,79; S: 6,94%. IV (KBr, cm^{-1}): 3497 $\nu(\text{O}-\text{H})$, 3344 $\nu(\text{N}-\text{H})$, 1553 $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{tsc}}$, 1553 $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{ox}}$, 1294 $\delta(\text{O}-\text{H})$, 1072 $\nu(\text{N}-\text{O})$, 746 $\nu(\text{C}-\text{S})$. ^1H RMN, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm : 8,26 (t, 3J 6,1 Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2-\underline{\text{NH}}$), 3,30 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$), 2,06 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3}\text{C}=\text{N}-\text{OH}$), 1,99 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3}\text{C}=\text{N}-\text{NH}$) e 1,08 (t, 3J 7,2 Hz, 3H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$). UV-Vis, solução de MeOH concentração 1×10^{-5} $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ [$\lambda_{\text{máx}}/\epsilon$ ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$): 213 nm (27871) e 346 nm (21347). Condutividade Molar: (10^{-3} M, CH_2Cl_2): 0,23 $\mu\text{S cm}^{-1} \text{mol}^{-1}$.

3.3.3 Síntese do complexo $[\text{PdCl}(\text{HL1})]$ (Complexo 2)

Em um balão contendo uma solução de $\text{H}_2\text{L1}$ (0,1 mmol, 20,2 mg) dissolvido em 2 mL de MeCN, foi adicionada quantidade equimolar do precursor metálico *trans*- $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ (25,9 mg) também dissolvido em 2 mL de MeCN. A solução resultante foi deixada sob agitação constante, em temperatura ambiente, por 3 horas. O precipitado formado

foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco à pressão reduzida. O sólido amarelo foi recristalizado em mistura dos solventes diclorometano/etanol (3:1, vol:vol).

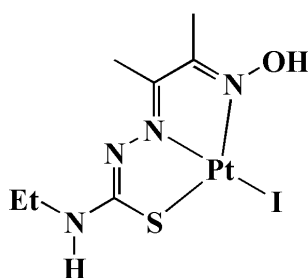


Complexo 2

Dados: Cor: amarelo. Rendimento: 96% (20,9 mg). P.F.: 228-230 °C. Análise Elementar calculada para $C_7H_{13}ClN_4OPdS$ ($343,14 \text{ g.mol}^{-1}$): C: 24,50; H: 3,82; N: 16,33; S: 9,34 %. Determinada: C: 24,23; H: 3,81; N: 16,03; S: 9,68 %. IV (KBr, cm^{-1}): 3362 $\nu(\text{O-H})$, 3198 $\nu(\text{N-H})$, 1595 $\nu(\text{C=N})_{\text{tsc}}$, 1562 $\nu(\text{C=N})_{\text{ox}}$, 1342 $\delta(\text{O-H})$, 1082 $\nu(\text{N-O})$, 746 $\nu(\text{C-S})$. ^1H RMN, 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm : 8,15 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-NH}$), 3,26 (m, 2H, CH_2CH_3), 2,11 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=N-OH}$), 2,07 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=N-NH}$) e 1,08 (t, 3J 7,2 Hz, 3H, CH_2CH_3). UV-Vis, solução de MeOH concentração $1 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ [$\lambda_{\text{máx}}/\epsilon$ ($\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)]: 220 nm (36150), 273 nm (17653) e 326 nm (22060). Condutividade Molar (10^{-3} M , CH_2Cl_2): $0,07 \mu\text{S cm}^{-1} \text{ mol}^{-1}$.

3.3.4 Síntese do complexo [PtI(HL1)] (Complexo 3)

41,5 mg (0,1 mmol) de $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ dissolvido em 1,5 mL de água foi adicionado a um balão contendo 0,4 mmol (66,4 mg) de KI também dissolvido em água. Esta solução foi mantida em agitação constante e a temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida, 20,2 mg (0,1 mmol) do $\text{H}_2\text{L1}$ dissolvido em 3 mL de MeOH foram adicionados ao meio reacional. A solução resultante foi mantida em agitação por mais 5 horas. O precipitado marrom foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco à pressão reduzida. A recristalização foi realizada em mistura de diclorometano/metanol (3:1, vol:vol).

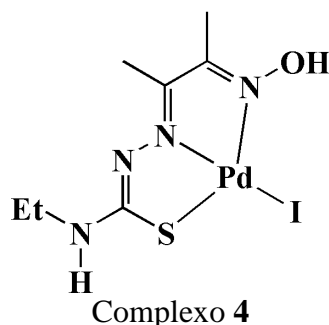


Complexo 3

Dados: Cor: marrom. Rendimento: 77% (40,3 mg). P.F.: 239-242 °C. Análise Elementar calculada para $C_7H_{13}IN_4OPtS$ (523,26 g.mol⁻¹): C: 16,07; H: 2,50; N: 10,71; S: 6,13%. Determinada: C: 15,88; H:2,51; N: 10,47; S: 6,43%. IV (KBr, cm⁻¹): 3358 $\nu(N-H)$, 1549 $\nu(C=N)_{tsc}$, 1497 $\nu(C=N)_{ox}$, 1325 $\delta(O-H)$, 1057 $\nu(N-O)$, 696 $\nu(C-S)$. ¹H RMN, 400 MHz, CDCl₃-d₁, δ/ppm : 9,01 (s, 1H, CH₃CH₂-NH), 3,57 (dq, ³J 5,9 Hz e 7,2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2,03 (s, 3H, CH₃C=N-OH), 1,98 (s, 3H, CH₃C=N-NH) e 1,23 (t, ³J 7,2 Hz, 3H,CH₂CH₃). UV-Vis, solução de MeOH, concentração 1x10⁻⁵ mol.L⁻¹ [$\lambda_{m\acute{a}x}$ / ϵ (L.mol⁻¹.cm⁻¹): 216 nm (63.045) e 357 nm (25.596); concentração 1x10⁻⁴: 436 nm (4.626). Condutividade Molar (10⁻³ M, CH₂Cl₂): 0,00 $\mu S\ cm^{-1}\ mol^{-1}$.

3.3.5 Síntese do complexo [PdI(HL1)] (Complexo 4)

Em uma solução de 0,1 mmol (25,9 mg) de *trans*-[PdCl₂(MeCN)₂] dissolvidos em 2 mL de MeOH, foram adicionados dois equivalentes de KI (0,2 mmol, 33,2 mg), dissolvidos em 2 mL do mesmo solvente. Após 30 minutos de agitação à temperatura ambiente adicionou-se 0,1 mmol de H₂L1 dissolvido em 1 mL de MeOH. Após 5 horas de agitação, à temperatura ambiente, o precipitado foi filtrado, lavado com água e *n*-hexano, em sequência, e seco à pressão reduzida. O pó vermelho foi recristalizado em mistura de metanol/diclorometano (3:1, vol:vol).

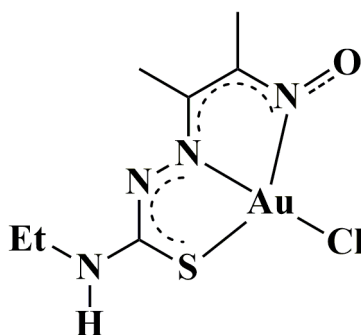


Dados: Cor: vermelho. Rendimento: 83% (36,1 mg). P.F.: 242-243 °C. Análise Elementar calculada para $C_7H_{12}IN_4OPdS$ (434,59 g.mol⁻¹): C: 19,35; H: 3,02; N: 12,89; S: 7,38%. Determinada: C: 19,37; H: 3,10; N: 12,72; S: 7,79 %. IV (KBr, cm⁻¹): 3447 $\nu(O-H)$, 3368 $\nu(N-H)$, 1555 $\nu(C=N)_{tsc}$, 1493 $\nu(C=N)_{ox}$, 1317 $\delta(O-H)$, 1057 $\nu(N-O)$, 694 $\nu(C-S)$. ¹H RMN, 400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm : 8,17 (s, 1H, CH₃CH₂-NH), 3,29 (dq, ³J 7,2 Hz e 6 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2,13 (s, 3H, CH₃C=N-OH), 2,06 (s, 3H, CH₃C=N-NH) e 1,09 (t, ³J 7,2 Hz, 3H,CH₂CH₃). UV-Vis, solução de MeOH, concentração 1x10⁻⁵ mol.L⁻¹ [$\lambda_{m\acute{a}x}$ / ϵ

(L.mol⁻¹.cm⁻¹): 220 nm (49.649), 270 nm (28.341). Condutividade Molar (10⁻³ M, CH₂Cl₂): 0,00 μS cm⁻¹ mol⁻¹.

3.3.6 Síntese do complexo [AuCl(L1)] (Complexo 5)

A um balão de fundo redondo contendo 1 mmol (400,0 mg) do precursor metálico Na[AuCl₄].2H₂O e a mesma quantidade molar do ligante livre H₂L1 (202,8 mg) foram adicionados 5 mL de MeOH. A solução resultante foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 3 horas. O sólido formado foi filtrado, lavado com éter etílico e *n*-hexano e, em sequência, seco a pressão reduzida. O composto marrom obtido foi recristalizado em mistura de diclorometano/metanol (3:1, vol:vol).



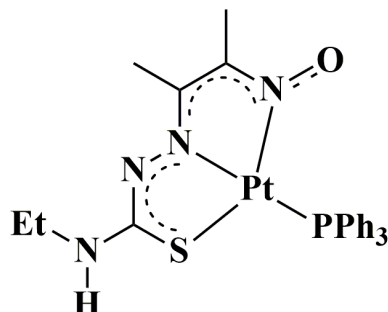
Complexo 5

Dados: Cor: marrom. Rendimento: 55% (238,2 mg). P.F.: 199-201 °C. Análise Elementar calculada para C₇H₁₂ClN₄OAuS (432,68 g.mol⁻¹): C: 19,43; H: 2,80; N: 12,95; S: 7,41%. Determinada: C: 19,54; H: 2,78; N: 12,89; S: 7,78%. IV (KBr, cm⁻¹): 3285 ν(N-H), 1566 ν(C=N)_{tsc}, 1516 ν(C=N)_{ox}, 1146 ν(N-O), 619 ν(C-S). ¹H RMN, 400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm: 8,46 (s, 1H, CH₃CH₂-NH), 2,36 (s, 3H, CH₃C=N-OH), 1,81 (s, 3H, CH₃C=N-NH) e 1,12 (t, ³J 7,24 Hz, 3H, CH₂CH₃). UV-Vis, solução de MeOH concentração 1x10⁻⁵ mol.L⁻¹ [λ_{máx} /ε (L.mol⁻¹.cm⁻¹): 213 nm (23668), 250 nm (17175), 308 (27465) e 478 nm (3054); concentração 1x10⁻⁴ mol.L⁻¹: 487 nm (1928). Condutividade Molar (10⁻³ M, CH₂Cl₂): 0,00 μS cm⁻¹. mol⁻¹.

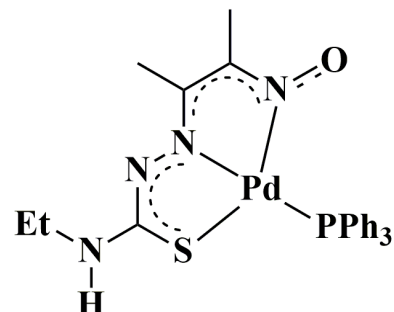
3.3.7 Síntese dos complexos do tipo [M(L1)(PPh₃)]·1/6H₂O (Complexos 6 e 7)

A um balão contendo 5 mL de acetonitrila foram adicionados quantidades equimolares (0,1 mmol) de H₂L1 (20,2 mg) e do precursor metálico *trans*-[MCl₂(PPh₃)₂] (79,1 mg para M = Pt^{II}; 70,2 mg para M= Pd^{II}). A solução foi aquecida até a solubilização dos reagentes. Em seguida, algumas gotas de trietilamina Et₃N foram adicionadas à solução. A mistura reacional

foi mantida sob refluxo e agitação por 6 horas. O precipitado formado foi filtrado, lavado com etanol e depois seco à pressão reduzida. O precipitado foi recristalizado em mistura de diclorometano/acetonitrila (3:1, vol:vol).



Complexo 6



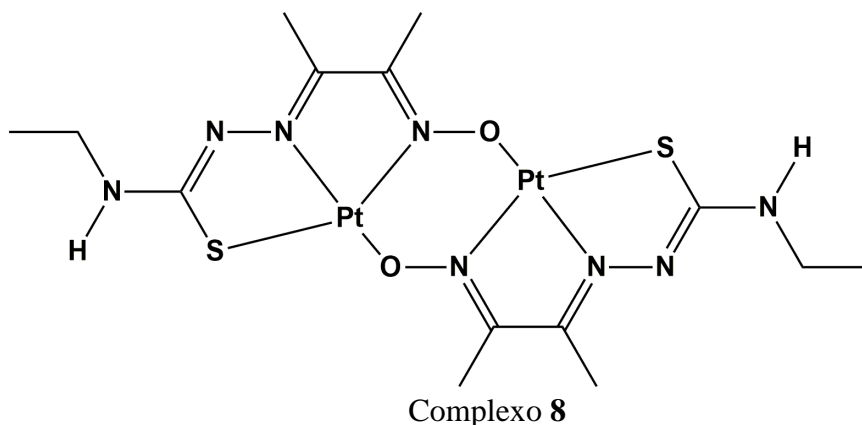
Complexo 7

Dados para o complexo $[\text{Pt}(\text{L1})(\text{PPh}_3)] \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$ (**Complexo 6**): Cor: roxo. Rendimento: 50% (33,8 mg). P.F.: 224-225 °C. Análise Elementar calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{OPPtS} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ (660,64 g.mol⁻¹): C: 45,46; H: 4,15; N: 8,48; S: 4,85%. Determinada: C: 44,76; H: 4,10; N: 8,43; S: 5,36 %. IV (KBr, cm⁻¹): 3192 $\nu(\text{N-H})$, 1539 $\nu(\text{C=N})_{\text{tsc}}$, 1512 $\nu(\text{C=N})_{\text{ox}}$, 1142 $\nu(\text{N-O})$, 1099 $\nu(\text{P-C})$ e 743 $\nu(\text{C-S})$. ¹H RMN, 400 MHz, CD₂Cl₂, δ/ppm : 4,73 (s, 1H, CH₃CH₂-NH), 3,37 (dq, ³J 4 Hz e 4 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2,20 (s, 3H, CH₃C=N-OH), 1,57 (s, 3H, CH₃C=N-NH) e 1,12 (t, 3H, CH₂CH₃). ³¹P RMN, 200 MHz, CD₂Cl₂: δ 17,02 ppm, ¹J(¹⁹⁵Pt-³¹P) 3714 Hz. UV-Vis, solução de MeOH concentração 1x10⁻⁵ mol.L⁻¹ [$\lambda_{\text{máx}}/\epsilon$ (L.mol⁻¹.cm⁻¹): 223 nm (54.152), 271 nm (15.531), 365 nm (14.110) e 513 nm (1.698). concentração 1x10⁻³ mol.L⁻¹: 513 nm (1.474). Condutividade Molar: (10⁻³ M, CH₂Cl₂): 0,07 $\mu\text{S cm}^{-1} \text{mol}^{-1}$.

Dados para o complexo $[\text{Pd}(\text{L1})(\text{PPh}_3)] \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$ (**Complexo 7**): Cor: vermelho. Rendimento: 42% (24,8 mg). P.F: 208-210 °C. Análise Elementar calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{OPPdS} \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$ (586,08 g.mol⁻¹): C: 52,51; H: 4,79; N: 9,80; S: 5,61%. Determinada: C: 51,61; H: 4,64; N: 9,68; S: 5,91%. IV (KBr, cm⁻¹): 3196 $\nu(\text{N-H})$, 1537 $\nu(\text{C=N})_{\text{tsc}}$, 1508 $\nu(\text{C=N})_{\text{ox}}$, 1138 $\nu(\text{N-O})$, 1097 $\nu(\text{P-C})$ e 742 $\nu(\text{C-S})$. ¹H RMN, 400 MHz, CD₂Cl₂, δ/ppm : 4,61 (t, 1H, CH₃CH₂-NH), 3,60 (dq, ³J 4 Hz e 4 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2,11 (s, 3H, CH₃C=N-OH), 1,68 (s, 3H, CH₃C=N-NH) e 1,03 (t, 3H, CH₂CH₃). ³¹P RMN, 200 MHz, CD₂Cl₂: δ 27.64 ppm. UV-Vis, solução de MeOH concentração 1x10⁻⁵ mol.L⁻¹ [$\lambda_{\text{máx}}/\epsilon$ (L.mol⁻¹.cm⁻¹): 263 nm (40.173), 316 nm (32.740), 361 nm (10.155) e 476 nm (3.797); concentração 1x10⁻³ mol.L⁻¹: 476 nm (2.347). Condutividade Molar: (10⁻³ M, CH₂Cl₂): 0,09 $\mu\text{S cm}^{-1} \text{mol}^{-1}$.

3.3.8 Síntese do complexo $[\{\text{Pt}(\text{L1})\}_2]$ (Complexo 8)

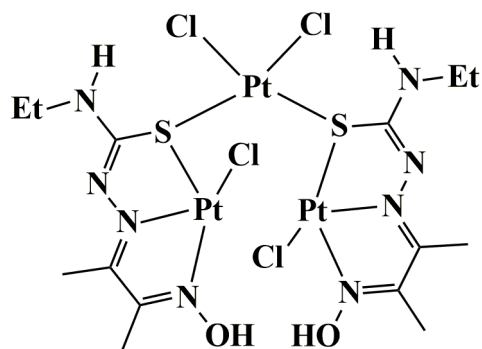
Uma solução contendo 0,1 mmol (52,3 mg) do complexo $[\text{Pt}(\text{HL1})]$ (3) em 3 mL de diclorometano foi adicionada a um balão de 25 mL e mantida sob agitação constante. A esta solução foi adicionada lentamente uma solução de 0,1 mmol (6,5 mg) de NaN_3 em 3 mL de metanol. A mistura reacional foi mantida em agitação constante por 24 horas na ausência de luz. O precipitado formado foi filtrado, lavado com etanol e depois seco à pressão reduzida. O sólido laranja foi recristalizado em mistura de diclorometano/metanol (3:1, vol:vol) havendo apenas a formação de um pó na forma pura.



Dados: Cor: Laranja. Rendimento: 46% (36,9 mg). P.F: 260°C. Análise Elementar calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2\text{Pt}_2\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (808,71 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$): C: 20,79; H: 3,24; N: 13,86; S: 7,93%. Determinada: C: 20,74; H: 3,48; N: 13,82; S: 7,91%. IV (KBr, cm^{-1}): 3422 $\nu(\text{O-H})$, 3179 $\nu(\text{N-H})$, 1538 $\nu(\text{C=N})_{\text{tsc}}$, 1543 $\nu(\text{C=N})_{\text{ox}}$, 1144 $\nu(\text{N-O})$ e 718 $\nu(\text{C-S})$. ^1H RMN, 500 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 9,45 (t, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-NH}$), 3,47 e 3,36 (m, 2H, CH_2CH_3), 2,30 e 2,25 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=N-OH}$), 1,97 e 1,91 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=N-NH}$) e 1,21 e 1,11 (s, 3H, CH_2CH_3). Espectro MS(+) de alta resolução do íon $[\text{M}+\text{H}]^+$: Calcd: 791,0837, Encontrado: 791,0806.

3.3.9 Síntese do complexo $[\{\text{Pt}(\text{HL1})\}_2(\mu\text{-PtCl}_2)]$ (Complexo 9)

A uma solução de 0,15 mmol de $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ (69,0 mg) dissolvidos em 2 mL de água foi adicionado gota a gota 0,1 mmol de $\text{H}_2\text{L1}$ (20,2 mg) dissolvido em 2 mL de metanol. A mistura reacional foi deixada em agitação constante por 24 horas. O precipitado formado foi filtrado, lavado com hexano e depois seco à pressão reduzida. O sólido amarelo foi recristalizado em mistura de diclorometano/metanol (3:1, vol:vol) para purificação.

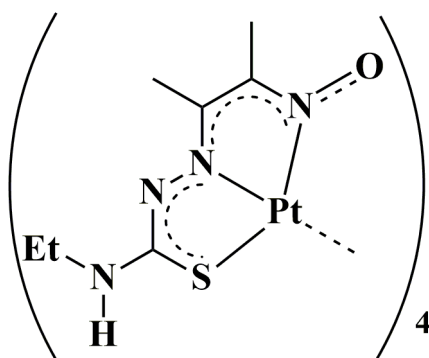


Complexo 9

Dados: Cor: amarelo. Rendimento: 50% (28,6 mg). P.F: 254 °C. Análise Elementar calculada para $C_{14}H_{26}N_8Cl_4O_2PPt_3S_2$ ($1129,60 \text{ g.mol}^{-1}$): C: 14,89; H: 2,32; N: 9,92%. Determinada: C: 15,06; H: 2,38; N: 9,86%. Determinada: em análise. IV (KBr, cm^{-1}): 3516 $\nu(\text{O-H})$, 1570 $\nu(\text{C=N})_{\text{tsc}}$, 1516 $\nu(\text{C=N})_{\text{ox}}$, 1069 $\nu(\text{N-O})$, 702 $\nu(\text{C=S})$.

3.3.10 Síntese do complexo $[\{\text{Pt}(\text{L1})\}_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (Complexo 10)

Em um balão foi adicionado uma solução de 22,5 mg (0,05 mmol) de $[\text{PtCl}(\text{HL1})]$ solubilizados em 3 mL em mistura de $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2:1. Em seguida, 0,5 mL de trietilamina foi adicionado a solução reacional, a qual foi mantida sob agitação por 24 horas. Durante esse tempo foi observada a formação de um precipitado. O precipitado vermelho obtido foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco sob pressão reduzida. O pó obtido foi recristalizado em mistura de metanol/diclorometano (3:1, vol:vol) havendo a formação de cristais vermelhos.



Complexo 10

Dados: Cor: vermelho. Rendimento: 52,6% (20,8 mg). Fórmula Molecular (Massa Molar): $C_{32}H_{64}N_{16}O_4Pt_4S_4 \cdot 4H_2O$ ($1717,6124 \text{ g.mol}^{-1}$). IV (KBr, cm^{-1}): 3468 $\nu(\text{O-H})$, 3229 $\nu(\text{N-H})$, 1576 $\nu(\text{C=N})_{\text{tsc}}$, 1541 $\nu(\text{C=N})_{\text{ox}}$, 1078 $\nu(\text{N-O})$, e 770 $\nu(\text{C=S})$.

3.4 ENSAIOS BIOLÓGICOS

3.4.1 Ensaio de Atividade Tripanocida *in vitro*

Os sais precursores ($K_2[PtCl_4]$, *trans*- $[PdCl_2(MeCN)_2]$, $Na[AuCl_4] \cdot 2H_2O$ e *trans*- $[PtCl_2(PPh_3)_2]$), o agente complexante **H₂L1** e os seus complexos foram avaliados em relação à forma infecciosa tripomastigota da cepa *CL Brener*, como descrito anteriormente [59]. O benzonidazol (N-benzil-2-nitro-1-imidazolacetamida) foi utilizado como controle positivo (medicamento utilizado no tratamento de pacientes com a doença de Chagas). A Atividade tripanocida foi medida com base na reação colorimétrica com vermelho de clorofenol- β -D-galactopirano (CPRG). As células LLC-MK2 foram espalhadas e cultivadas em placas de 96 poços (2×10^4 em $cel.mL^{-1}$). Em seguida, após 24 horas, as células foram infectadas com $5,0 \times 10^5$ formas tripomastigotas da cepa CL Brener do *T. cruzi* que expressam a β -galactosidase. Após 24 horas, as células foram incubadas com os compostos ou benzonidazol (concentrações de 500 a 0,24 μM em diluições em série / solubilizados em DMSO). Após 72 horas de cultura, foram adicionados 50 μL ao meio RPMI sem vermelho fenol contendo 0,5% de Triton X-100 e 100 μM de clorofenol vermelho- β -D-galactopirano (CPRG). As placas foram incubadas a 37 °C durante 4 h e a absorbância foi lida a 570 nm, em um espectrofotômetro. Os ensaios foram realizados em triplicata, a viabilidade celular foi expressa como a porcentagem de valores de absorção em células tratadas em comparação com as células não tratadas (controle). O CC_{50try} (concentração citotóxica de 50% para matar as formas tripomastigotas) foi determinado. Os meios de cultura sem a cepa CL Brener do *T. cruzi* foram utilizadas como controle negativo.

3.4.2 Determinação da Citotoxicidade *in vitro*

A citotoxicidade (CC_{50}) em células LLC-MK2 foi mensurada utilizando o método MTT [brometo de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazólio], ensaio colorimétrico [60, 61]. As células LLC-MK2 foram espalhadas ($2,5 \times 10^4$ $cel.mL^{-1}$) em placas de 96 poços e incubadas durante 24 horas. Após este período foram adicionados o ligante, seus complexos e o benzonidazol (concentrações de 500 a 0,24 μM em diluições em série / solubilizado em DMSO), em um volume final de 200 μL . As células foram incubadas durante 72 horas a 37 °C. Após esse período, o meio foi removido e 10 μL de solução de MTT (5 mg / mL) diluídas

em tampão salino fosfato (PBS) foram adicionados a cada poço. O precipitado azul formado de MTT foi, em seguida, dissolvido em 100 mL de DMSO, e a leitura foi realizada em um espectrofotômetro a 570 nm. Os ensaios foram realizados em triplicata, e a viabilidade celular foi expressa como a porcentagem de valores de absorção em células tratadas comparativamente com células não tratadas (controle). A concentração citotóxica (CC_{50}) foi relacionada com a atividade tripanocida (CC_{50try}), desta forma, é possível determinar o índice de seletividade ($IS = CC_{50} / CC_{50try}$).

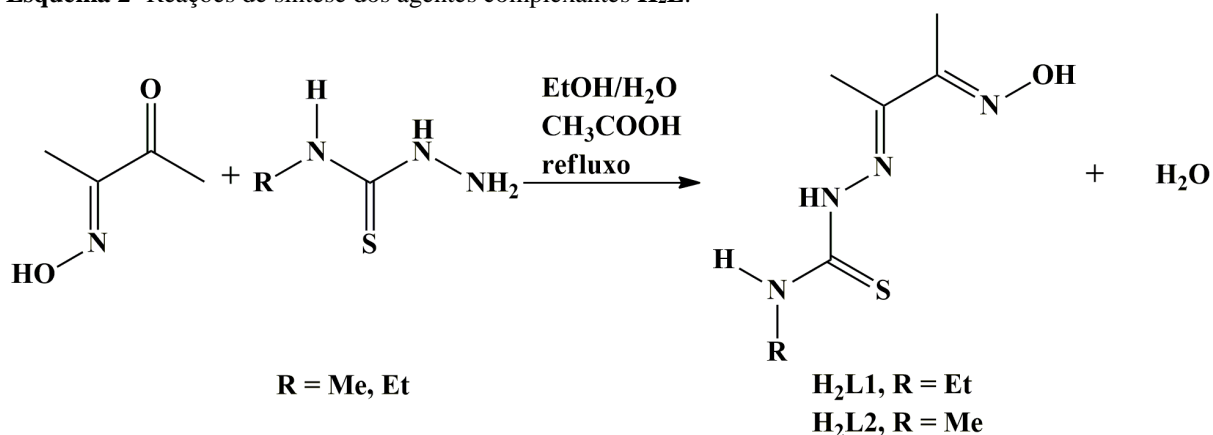
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A apresentação dos resultados obtidos está dividida em seções, seguindo a seguinte ordem: Agentes Complexantes, Complexos Halogenados, Complexos contendo Trifenilfosfano e Complexos Polinucleares. Os resultados serão discutidos para cada classe de compostos separadamente. Os dados experimentais de ponto de fusão, análise elementar e condutividade molar podem ser encontrados na Parte experimental. Em virtude da semelhança dos espectros obtidos, nem todos os espectros discutidos nesta seção se encontram no texto corrido, mas foram adicionados aos apêndices da seguinte maneira: espectros de absorção na região do Infravermelho (**Apêndice A**), ressonância magnética nuclear (**Apêndice B**) e dados de difração de raios X (**Apêndice C**).

4.1 AGENTES COMPLEXANTES

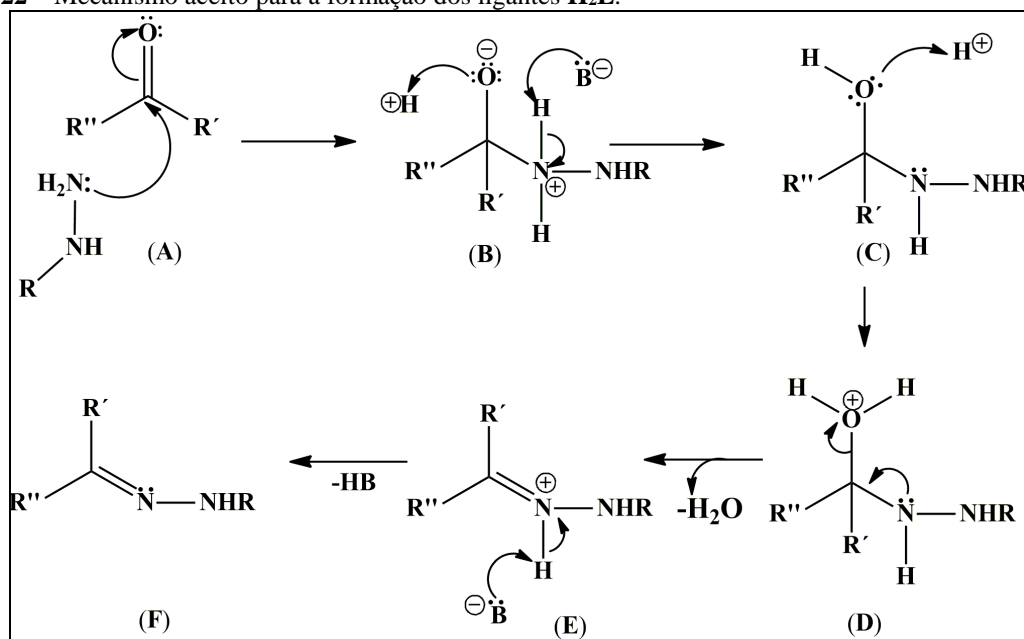
Os compostos selecionados para atuarem como ligantes neste trabalho foram escolhidos por apresentar dois resíduos com funções farmacológicas conhecidas, o da tiossemicarbazona e o da oxima. Além disso, apresentam características interessantes, como baixa massa molecular e possibilidade de formação de ligações de hidrogênio. Estes ligantes não são inéditos, já tendo sido descritos na literatura com variações nos grupos substituintes da porção tiossemicarbazona ($R = H, Et, Me$ e Ph) [58, 62-67]. O estudo da complexação deste tipo de ligante já foi realizado para os íons metálicos de ouro(III) ($R = H, Me, Etil, Hex, Ph$), cobre(II) ($R = H, Me, Et$ e Ph), níquel(II) ($R = H, Me, Et$ e Ph) e vanádio(V) ($R = H, Et$ e Ph), como também o íon paládio(II) com o substituinte H [58, 62-67]. Entretanto, ainda há muito para ser explorado com relação à este tipo de ligante, tanto do ponto de vista da química estrutural quanto do biológico, fato este que ficará claro ao longo deste trabalho.

Os agentes complexantes **H₂L** ($H_2L1: R = Etil, H_2L2: R = Metil$) foram obtidos por meio de reação de condensação em quantidades equimolares da diacetilmonooxima e da R-tiossemicarbazida ($R = Etil, Metil$) em mistura de $EtOH/H_2O$, com adição de ácido em quantidades catalíticas (**Esquema 2**). As reações apresentaram bons rendimentos, próximos a 80%. O sólido obtido foi solúvel em solventes como $MeOH, EtOH, DMSO$ e $MeCN$ a quente e pouco solúvel em CH_2Cl_2 e $CHCl_3$. O precipitado obtido foi recristalizado em etanol a quente.

Esquema 2- Reações de síntese dos agentes complexantes **H₂L**.

Fonte: A Autora.

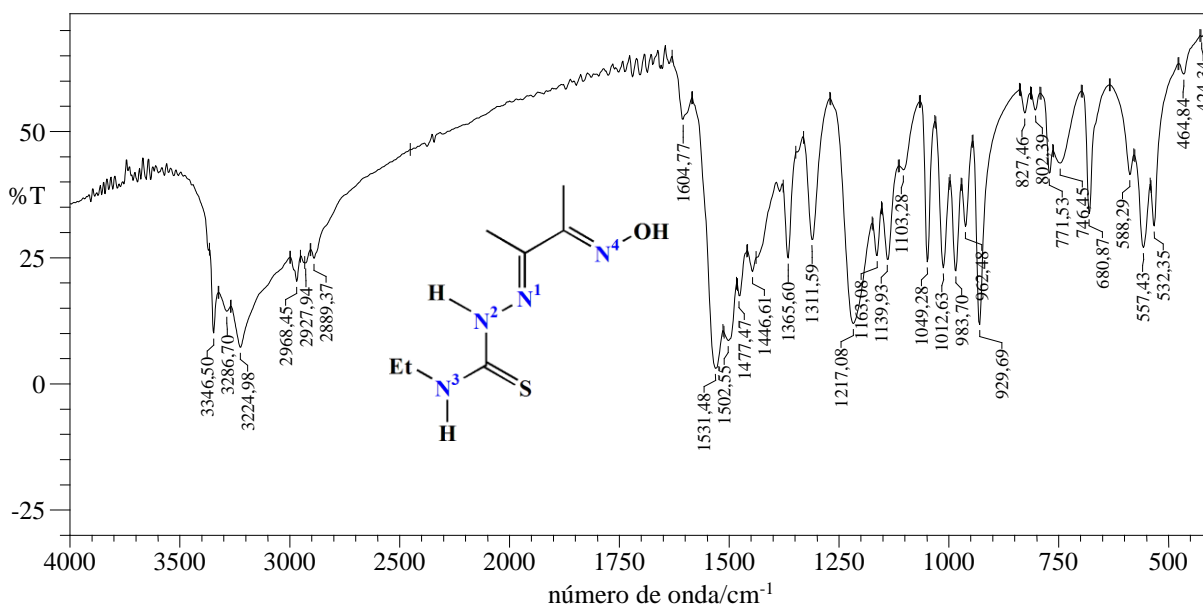
O mecanismo aceito para a reação de formação da tiossemicarbazona (**Figura 22**) ocorre por meio do ataque do nitrogênio hidrazínico periférico da tiossemicarbazida ao átomo de carbono do grupo carbonila da diacetilmonooxima (Etapa **A**), formando um intermediário com carbono tetraédrico. A perda de um próton do átomo de nitrogênio do grupo NH_2 e a protonação do oxigênio da carbonila ocorre em sequência (**B**). O intermediário neutro formado (**C**) é novamente protonado via átomo de oxigênio havendo uma posterior eliminação de água (**D**). A imina protonada (**E**) formada perde um próton para formar a tiossemicarbazona (**F**) [68].

Figura 22 – Mecanismo aceito para a formação dos ligantes **H₂L**.

Fonte: adaptado da referência [68].

O ácido acético é representado no mecanismo como a espécie HB, capaz de doar um próton, e a espécie B⁻, capaz de remover um próton, representa a base conjugada do respectivo ácido (CH₃COO⁻). A presença do ácido no meio reacional é determinante para que a etapa (E) ocorra, visto que o grupo OH⁻ não é um bom grupo abandonador, a formação da imina protonada dificilmente ocorreria. Entretanto, a água formada na etapa (C) na presença do ácido, por ser uma base fraca e um bom grupo abandonador, favorece a formação da espécie intermediária na etapa (E) [68].

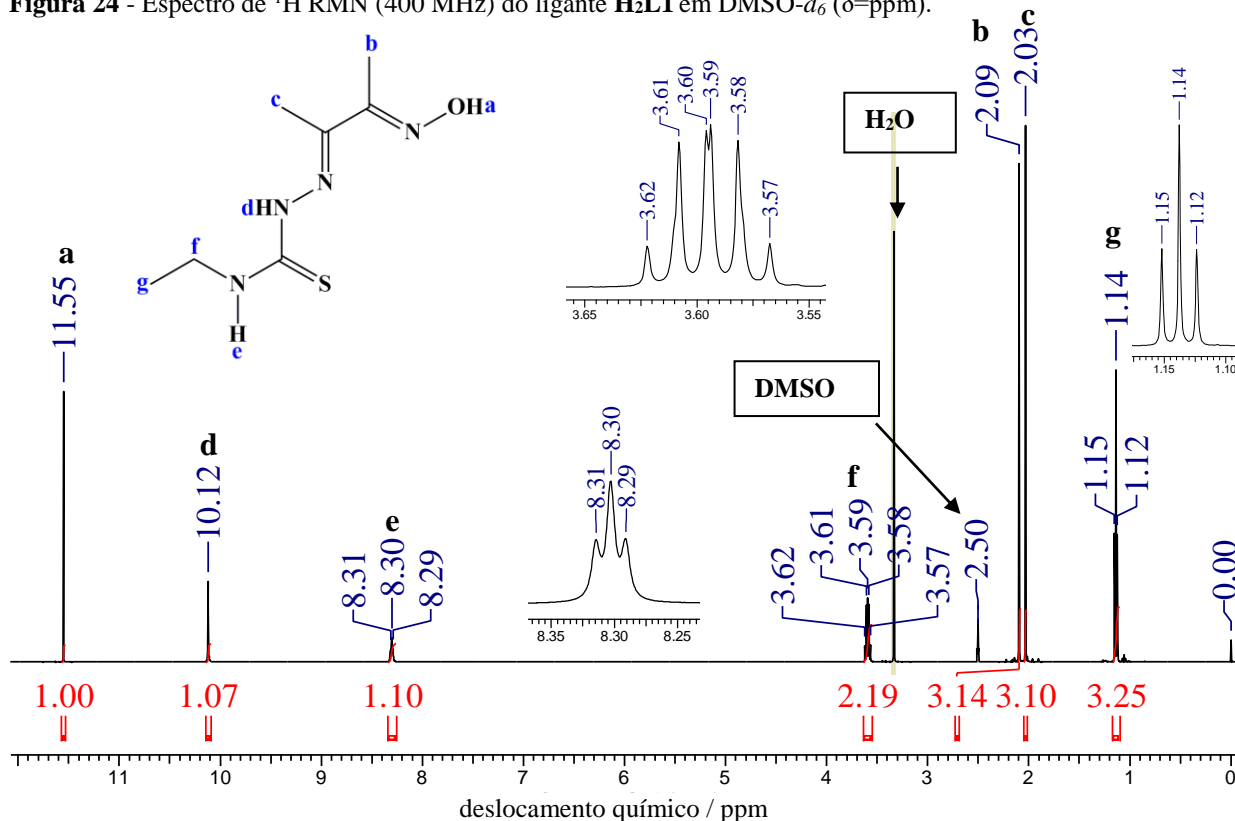
Os perfis dos espectros de absorção na região do infravermelho dos agentes complexantes **H₂L1** (Figura 23) e **H₂L2** (Figura A.1, Apêndice A) mostraram-se bastante semelhantes. A formação dos ligantes do tipo base de Schiff **H₂L1** e **H₂L2** é evidenciada pela presença de uma banda em 1605 cm⁻¹ e 1551 cm⁻¹, respectivamente nos espectros de infravermelho, condizente com a absorção de estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{isc}}$. Estes valores de absorção estão de acordo com os dados apresentados para as mesmas moléculas orgânicas em dois trabalhos da literatura [63, 64]. Outras bandas características são observadas em torno 3346 cm⁻¹ para o modo vibracional $\nu(\text{O}-\text{H})$, além de duas bandas referentes às absorções $\nu(\text{N}^2-\text{H})$ e $\nu(\text{N}^3-\text{H})$, em 3287 e 3300 cm⁻¹ para **H₂L1**, e em 3225, 3254 cm⁻¹ para **H₂L2**. Além disso, foi notado uma banda entre 1531-1500 cm⁻¹ referente ao estiramento do fragmento oxima $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{ox}}$ nos espectros das moléculas **H₂L1** e **H₂L2**. As absorções de estiramento da ligação C=S podem ser observadas tanto na região de 1250-1020 cm⁻¹ quanto na faixa de 850-800 cm⁻¹ do espectro de infravermelho [69]. Entretanto, devido a baixa intensidade das vibrações de estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$ e a presença de bandas intensas na região de 1250-1020 cm⁻¹, a banda $\nu(\text{C}=\text{S})$ é melhor observada na região de 850-800 cm⁻¹. Neste caso, e de acordo com compostos similares, a banda de baixa intensidade em 802 e 830 cm⁻¹ sugere a presença da absorção de estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$ [63-64]. Outra absorção de destaque é a vibração de estiramento $\nu(\text{N}-\text{O})$, encontrada como uma banda fina e intensa em 1013 cm⁻¹ (**H₂L1**) e 1001 cm⁻¹ (**H₂L2**) nos espectros dos ligantes livres. Os espectros na região do IV das tiossemicarbazonas, **H₂L1** e **H₂L2**, também apresentam banda de dobramento $\delta(\text{O}-\text{H})$ em torno de 1360 cm⁻¹ [67].

Figura 23 - Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **H₂L1** em pastilhas de KBr (cm⁻¹).

Fonte: Dados da Pesquisa.

O espectro de ¹H RMN do **H₂L1** (**Figura 24**) apresentou os sinais referentes aos hidrogênios dos grupos NH e OH, que são susceptíveis à desprotonação, como simpletos largos em δ 10,12 e 11,55 ppm, respectivamente [31]. No entanto, para o agente complexante **H₂L2** (**Figura B.2, Apêndice B**) estes sinais aparecem como simpletos alargados de baixa intensidade. O sinal referente ao NH(e) (NHCH₂CH₃) aparece em 8,30 ppm como um tripleto, devido ao acoplamento com os hidrogênios do metileno com constante de 5,87 Hz, para a molécula orgânica **H₂L1**. Também em relação ao mesmo composto, o sinal relativo ao grupo metila (-NHCH₂CH₃) foi observado como um tripleto em 1,14 ppm, enquanto que o grupo metileno (-NHCH₂CH₃) é observado em 3,59 ppm como um duplete de quarteto, já que ocorre um acoplamento com os hidrogênios do grupo metil e grupo NH. Por outro lado, no composto **H₂L2**, como o esperado, nota-se um quadruplete e um duplete atribuídos aos hidrogênios (NHCH₃) e (NHCH₃), respectivamente. Além dos sinais já apresentados, são observados ainda os deslocamentos químicos referentes aos grupos metil do fragmento diacetiloxima em 2,09 e 2,03 ppm para ambos compostos. Os espectros de ¹H RMN simulado tanto para **H₂L1** quanto para **H₂L1** mostram a metila *c* em 2,07 (experimental = 2,09 ppm) enquanto que a metila *b* é encontrada em 2,00 ppm (experimental = 2,03 ppm) [70].

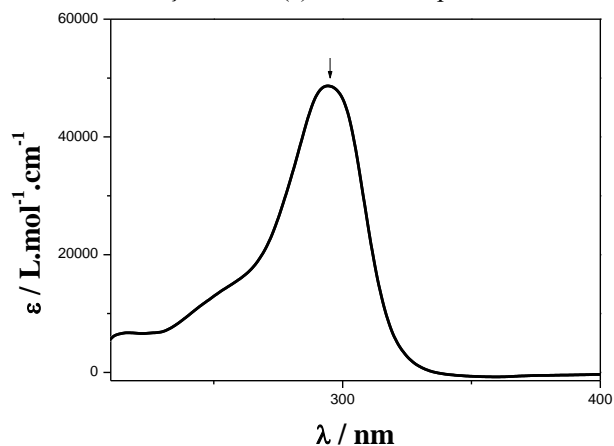
Figura 24 - Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do ligante **H₂L1** em $\text{DMSO-}d_6$ (δ =ppm).



Fonte: Dados da Pesquisa.

O espectro eletrônico do ligante livre **H₂L1** (**Figura 25**), obtido em solução de MeOH, apresenta uma banda na região do ultravioleta. O máximo de absorção de 290 nm e absorvitude molar de $48970 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ é coerente com transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ da porção imina do ligante [71, 72]. Devido ao composto ser incolor não ocorre absorção na região do visível no espectro.

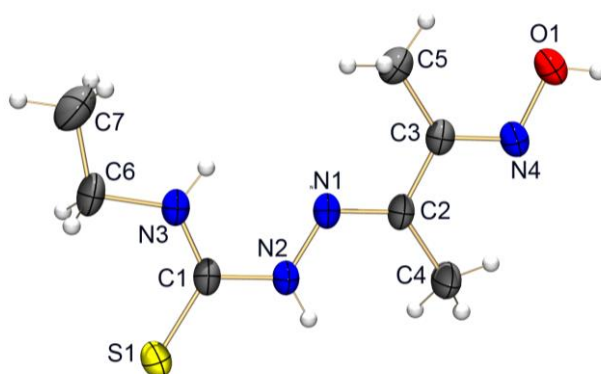
Figura 25 - Espectros de absorção na região do ultravioleta e do visível do ligante livre **H₂L1** com concentração de $10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ em MeOH. Coeficiente de extinção molar (ϵ) versus comprimento de onda (λ/nm).



Fonte: A Autora.

A estrutura cristalina do ligante livre **H₂L1** foi determinada por difração de raios X em monocristal. Os detalhes sobre refinamento de estrutura são mostrados na **Tabela C.1** (**Apêndice C**). A estrutura cristalina e molecular do agente complexante **H₂L1** está mostrada na **Figura 26**. Comprimentos de ligações e ângulos selecionados para o **H₂L1** estão apresentados na **Tabela 1**. Na estrutura molecular do agente complexante é interessante observar que o fragmento da tiossemicarbazona se encontra *anti* ao do grupo oxima. Além disso, o comprimento da ligação N1–C2, próximo de 1,290 Å, gerada após a formação da base de Schiff, é característico de ligações das tiossemicarbazonas de acordo com o observado na literatura [32, 72]. É notada ainda uma ligação S1–C1 com um comprimento igual a 1,6716(18) Å, valor condizente com uma dupla ligação, confirmando assim a forma isomérica tiona do ligante [31, 32]. As distâncias das ligações N4–C3 (1,288(2) Å) e N4–O1 (1,4003(18) Å) apresentam valores condizentes com uma ligação dupla e uma simples, respectivamente. [65, 73].

Figura 26 - Representação ORTEP do agente complexante **H₂L1** com elipsoides termais com 50% de probabilidade.



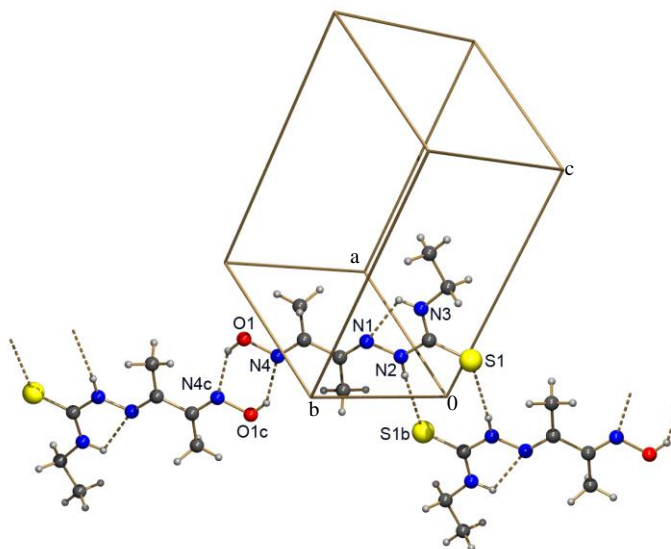
Fonte: Dados da Pesquisa.

A estrutura do ligante **H₂L1** comprovou os dados obtidos pelas técnicas de espectroscopia de absorção na região do infravermelho e ¹H RMN. A presença dos hidrogênios ácidos nos grupos hidroxila (oxigênio O1) e amina (nitrogênio N2) é comprovada pelo fato de que eles estão envolvidos em ligações de hidrogênio (**Figura 27**). Estas ligações de hidrogênio envolvem interações tanto intermoleculares, do tipo N–H···S e O–H···N, quanto intramoleculares, do tipo N–H···N.

Tabela 1 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para o **H₂L1**.

<i>Comprimentos de ligação</i>	H₂L1
S(1)-C(1)	1,6716(18)
N(4)-C(3)	1,288(2)
N(4)-O(1)	1,4003(18)
N(1)-C(2)	1,292(2)
N(1)-N(2)	1,367(2)
N(2)-C(1)	1,369(2)
C(2)-C(3)	1,468(2)
<i>Ângulos de ligação</i>	
C(4)-N(4)-O(1)	113,01(15)
C(2)-N(1)-N(2)	118,83(15)
N(1)-N(2)-C(1)	117,91(15)
N(3)-C(1)-N(2)	116,03(15)
N(3)-C(1)-S(1)	124,29(13)
N(2)-C(1)-S(1)	119,67(14)

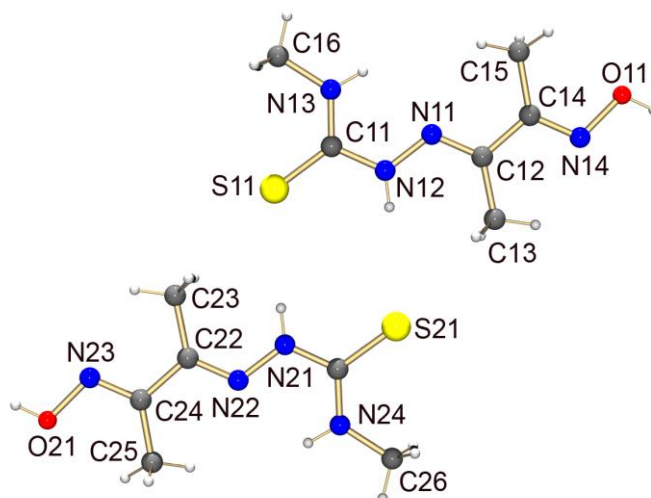
Figura 27 – Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do ligante **H₂L1**. Ligações de hidrogênio intermoleculares: [N(2)⋯S(1b) = 3,6481(16) Å, N(2)-H(2)⋯S(1b) = 174,4°], [O(1)⋯N(4c) = 2,806(2) Å, O(1)-H(1)⋯N(4c) = 145,1°]^b. Ligação de hidrogênio intramolecular: [N(3)⋯N(1) 2,5947(19)Å, N(3)-H(3)⋯N(1) = 107,4°]. Operações de simetrias usadas (b) -x, -y+2, -z+2 e (c) -x-2, -y+1, -z+3.



Fonte: Dados da Pesquisa.

O composto **H₂L2** também foi estudado por difração de raios X. No entanto, os altos valores de índice R finais, devido à baixa qualidade do cristal obtido, possibilitou apenas confirmar a estrutura do composto formado (**Figura 28**).

Figura 28 – Estrutura molecular do agente complexante **H₂L2**. Duas moléculas na unidade assimétrica.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Diante do exposto acima, a formação e a pureza dos agentes complexantes **H₂L** pôde ser confirmada. Estes compostos apresentam potencial modo de coordenação em modo *N,N,S*-tridentado, podendo atuar quanto à carga de forma neutra, mono ou dianiônica. Estas características fazem com que estes ligantes sejam interessantes em reações de complexação bem como em estudos de reatividade quanto a retirada de hidrogênios ácidos. Deste modo, o objetivo inicial deste trabalho foi realizar reações de complexação com os metais Pt^{II}, Pd^{II} e Au^{III} e avaliar a influência dos centros metálicos na atividade biológica. Devido ao número de coordenação 4 apresentado por estes metais nos referidos estados de oxidação e à potencial coordenação em modo tridentado do ligante, um segundo objetivo foi a variação dos ligantes na quarta posição de coordenação, objetivando avaliar as possíveis influências dos coligantes nas propriedades químicas e biológicas. Portanto, para esta finalidade, apenas o ligante **H₂L1** foi empregado nos estudos dos complexos. Nas próximas seções serão discutidas a síntese e caracterização dos complexos derivados do **H₂L1**.

4.2 COMPLEXOS HALOGENADOS

O mecanismo de ação contra células tumorais do *cis*-diaminodicloridoplatina(II), cisplatina, em uma de suas etapas principais, envolve sucessivas reações de hidrólise onde os dois ligantes clorido são substituídos por moléculas de água para, desta forma, gera a espécie reativa que interage com o DNA das células neoplásicas [74]. Embora o alvo biológico dos compostos obtidos neste trabalho não sejam células tumorais, estudos anteriores mostram que a labilidade dos ligantes clorido pode estar relacionada tanto à atividade dos complexos quanto à toxicidade dos mesmos. Logo, visando obter complexos diferentes dos do tipo “cisplatina”, utilizou-se o ligante potencialmente tridentado **H₂L1** para obtenção de novos complexos, de modo que apenas um ligante clorido, passível de troca, permanecesse na esfera de coordenação do centro metálico.

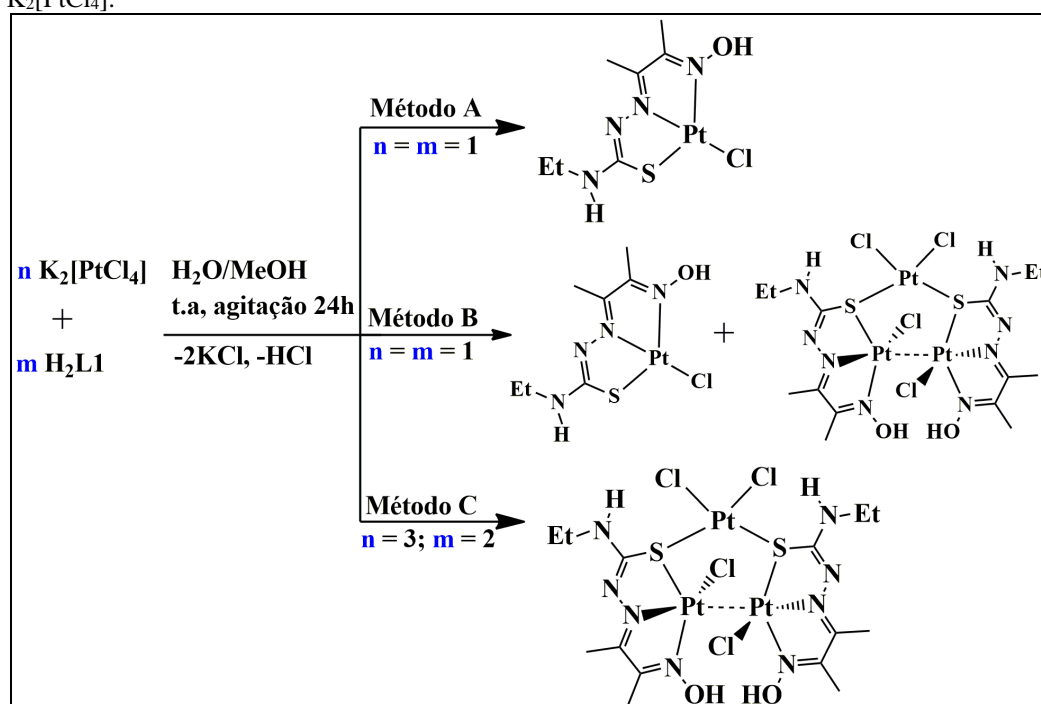
As primeiras reações foram para obtenção de um complexo de Pt^{II}. Para otimização da preparação do complexo [PtCl(HL1)]·H₂O (**1**) foi necessário realizar várias reações. Suas rotas sintéticas estão descritas na **Esquema 3**. Primeiramente, o complexo **1** foi sintetizado adicionando-se uma solução de K₂[PtCl₄] em H₂O sobre uma solução do H₂L1 em MeOH a temperatura ambiente (**Método A**). Após um período de 24 horas sob agitação, não foi observada a formação de precipitado. Por isso, após o fim da reação a solução avermelhada foi deixada em evaporação lenta para, desta forma, ocorrer a precipitação do produto desejado. Devido ao baixo rendimento alcançado, foram necessárias novas tentativas para otimizar a reação. Em outra tentativa, foi feita a adição de uma solução do ligante **H₂L1** em MeOH a uma solução aquosa do K₂[PtCl₄], notando-se a formação de um precipitado amarelado logo após a mistura destas soluções (**Método B**). Este precipitado foi isolado imediatamente. A análise do ponto de fusão e o espectro de infravermelho mostraram que se tratava de um produto secundário. Além disso, os resultados de microanálise do precipitado obtido a partir da água-mãe indicaram a formação de uma mistura. Com a finalidade de caracterizar a estrutura do produto secundário, este foi recristalizado em CH₂Cl₂/MeOH. O estudo por difração de raios X em monocristal dos cristais obtidos revelou a formação de um complexo trinuclear de platina(II).

Uma explicação para a formação do complexo trinuclear é a ordem de adição dos reagentes. Quando se adiciona lentamente a solução do ligante livre (**H₂L1**) à solução contendo o precursor metálico, uma vez que esta última contém o metal em excesso nos

primeiros instantes, ocorre a formação do complexo quelato e, em seguida, a coordenação do segundo par de elétrons disponível no átomo de enxofre do ligante tiossemicarbazonato a um ao fragmento PtCl_2 . Logo, a formação do monômero, complexo **1**, é favorecida quando se adiciona lentamente a solução do precursor metálico à solução do agente complexante **H₂L1**. Portanto, uma maior concentração inicial do ligante favorece a formação do complexo quelato e inibe a formação do complexo trinuclear. O valor de condutividade molar de $0,23 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ infere a natureza neutra do complexo.

A obtenção do complexo trinuclear de platina(II), com rendimento apreciável, foi realizada uma nova síntese, na proporção estequiométrica soluções de $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ e **H₂L1** de 3:2, respectivamente (**Método C**). Seguindo a ordem de adição das soluções do método B, foi reparado que, simultaneamente à adição da solução metálica, houve a formação de um precipitado amarelo e a mudança de cor da solução de incolor para amarela. Após 1 hora de reação, foi observado que a cor da solução reacional estava vermelha. Depois do período de 24 horas do início da reação, a solução apresentou um precipitado amarelo. Mais detalhes sobre a elucidação estrutural e da estrutura cristalina deste composto serão abordados na **Seção 4.4**.

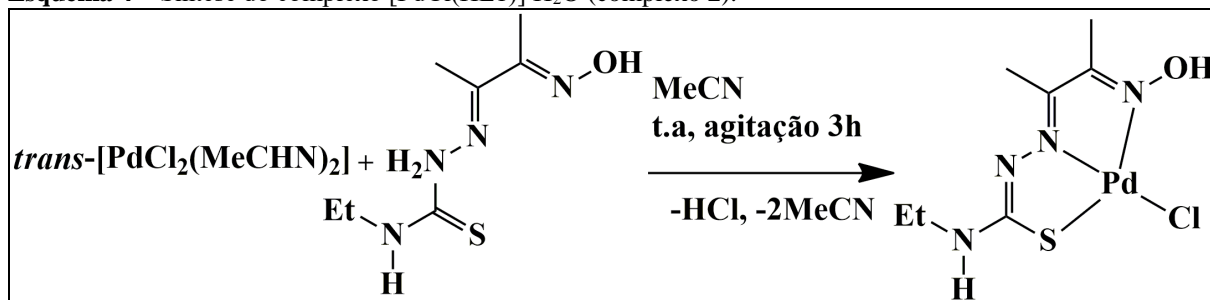
Esquema 3 – Rotas sintéticas para obtenção dos complexos de Pt^{II} . **Método A**: proporção estequiométrica 1:1 ($\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$:**H₂L1**); solução aquosa de $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ adicionada à solução alcoólica do **H₂L1**; **Método B**: proporção estequiométrica 1:1 ($\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$:**H₂L1**); adição da solução alcoólica de **H₂L1** à solução aquosa do $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$; **Método C**: proporção estequiométrica 3:2 ($\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$:**H₂L1**); adição da solução alcoólica de **H₂L1** à solução aquosa $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$.



Fonte: A Autora.

Para a síntese do complexo de paládio $[\text{PdCl}(\text{HL1})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (complexo **2**), análogo ao de platina foi utilizado como precursor o complexo *trans*- $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$. A reação deste precursor e o ligante $\text{H}_2\text{L1}$ em MeCN à temperatura ambiente fornece um precipitado de coloração amarela de composição $[\text{PdCl}(\text{HL1})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ com ótimo rendimento (96%) (**Esquema 4**). O complexo é solúvel em DMSO, CH_2Cl_2 e CHCl_3 , e pouco solúvel em MeCN, MeOH e EtOH. O valor de condutividade molar em torno de zero sugere a formação de composto neutro, condizente com os dados de análise elementar.

Esquema 4 – Síntese do complexo $[\text{PdCl}(\text{HL1})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (complexo **2**).

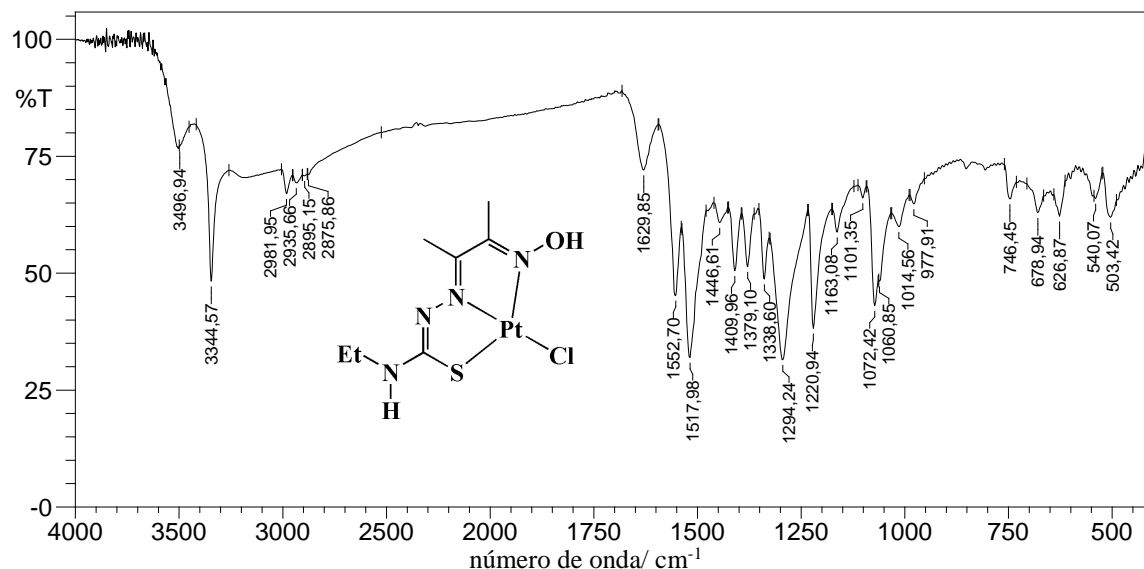


Fonte: Dados da Pesquisa.

Os espectros de absorção na região do infravermelho para os complexos análogos $[\text{PtCl}(\text{HL1})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (complexo **1**) (**Figura 29**) e $[\text{PdCl}(\text{HL1})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (complexo **2**) (**Figura A.2**, **Apêndice A**) apresentam algumas pequenas diferenças. A absorção referente ao estiramento $\nu(\text{O-H})$, observada em 3346 cm^{-1} no espectro do ligante livre, desloca-se para maiores números de onda após a complexação, sendo observada em 3497 e 3362 cm^{-1} nos espectros dos complexos **1** e **2**, respectivamente. Nos espectros destes complexos a absorção relativa ao $\nu(\text{N}^2\text{-H})$ não foi observada, como esperado pela deprotonação do ligante após a complexação. Por outro lado, a vibração $\nu(\text{N}^3\text{-H})$, encontrada em 3286 cm^{-1} no espectro do **H₂L1**, desloca-se para 3345 cm^{-1} (para complexo **1**) e 3198 cm^{-1} (para complexo **2**). As vibrações atribuídas aos estiramentos $\nu(\text{C=N})_{\text{isc}}$ e $\nu(\text{C=N})_{\text{ox}}$ sofrem deslocamento para diferentes frequências (1553 e 1518 cm^{-1} para o complexo **1** e 1595 e 1562 cm^{-1} para o complexo **2**) nos espectros de ambos os complexos indicando a coordenação por meio dos átomos de nitrogênio da porção imina e oxima do ligante [75]. Para a vibração de estiramento $\nu(\text{N-O})$ foi notado um deslocamento para maiores números de onda, em torno 65 cm^{-1} , nos espectros dos complexos em relação à respectiva vibração no espectro do ligante livre, observada em 1013 cm^{-1} . Nota-se ainda que a banda de estiramento $\nu(\text{C=S})$ é deslocada para menor frequência após a coordenação, aparecendo em 750 cm^{-1} nos espectros dos complexos, condizente com a coordenação via átomo de enxofre na forma tioenólica [26]. Este comportamento corrobora com a proposta de

desprotonação do ligante durante as reações de complexação, formando os complexos neutros **1** e **2**.

Figura 29 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do complexo $[\text{PtCl}(\text{HL1})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (complexo **1**) realizado em pastilhas de KBr.

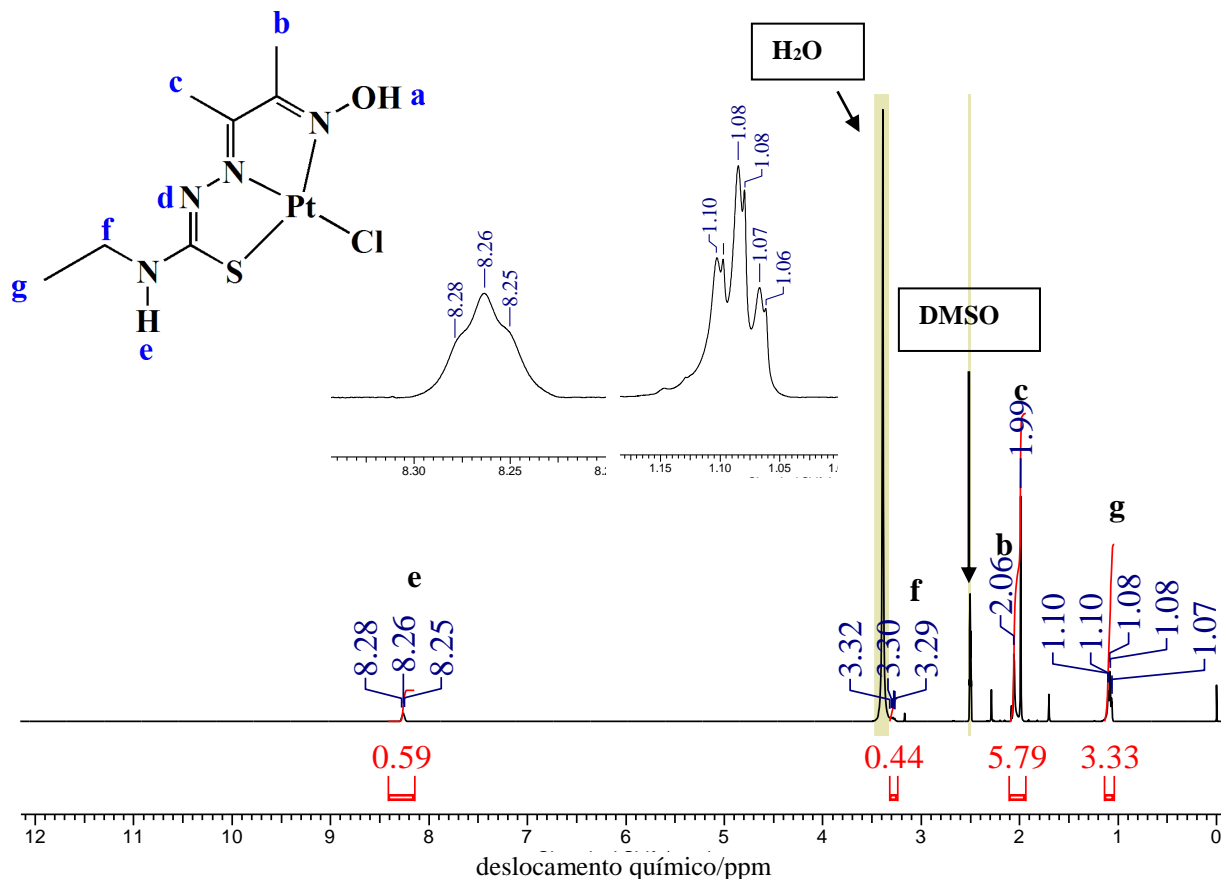


Dados da Pesquisa.

Nos espectros de ^1H RMN dos complexos $[\text{PtCl}(\text{HL1})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (complexo **1**, **Figura 30**) e $[\text{PdCl}(\text{HL1})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (complexo **2**, **Apêndice B, Figura B.2**), o sinal referente ao hidrogênio NH_d ($\text{NN}^2\text{HC}=\text{S}$), que aparece como um simpleto alargado em 10,12 ppm para o ligante **H2L1** livre, não é observado, de acordo com o esperado pela deprotonação do ligante, conforme indicado pelos dados de IV. Por outro lado, o sinal referente ao hidrogênio hidroxila OH_a não foi observado nos espectros dos complexos **1** e **2**. Provavelmente este comportamento ocorre devido à troca rápida do hidrogênio ácido OH_a com o deutério (D) da molécula de água. Como resultado desta troca o sinal referente ao grupo hidroxila não é observado [69, 76]. Entretanto, a natureza neutra dos complexos indicada pela análise de condutividade molar e a presença da banda referente ao grupo funcional OH nos espectros de IV, indicam a forma protonada da hidroxila no ligante coordenado. Por outro lado, o sinal simpleto alargado referente ao hidrogênio NH_e ($-\text{NH-Et}$), observado em 8,30 ppm no espectro do ligante livre, desloca-se para 8,26 ppm no espectro do complexo **1**, aparecendo como um sinal tripleto. A multiplicidade deste sinal é pertinente com o acoplamento aos átomos de hidrogênio do metileno vizinho. Já para o complexo **2**, o sinal correspondente ao hidrogênio NH_e ($-\text{NH-Et}$), observado em δ 8,15 ppm, não foi possível verificar o desdobramento. Os

demais sinais são encontrados nos deslocamentos químicos esperados, assim como suas respectivas integrais e multiplicidades condizentes com as estruturas propostas.

Figura 30 - Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do $[\text{PtCl}(\text{HL1})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (complexo **1**) em $\text{DMSO}-d_6$ (δ em ppm).

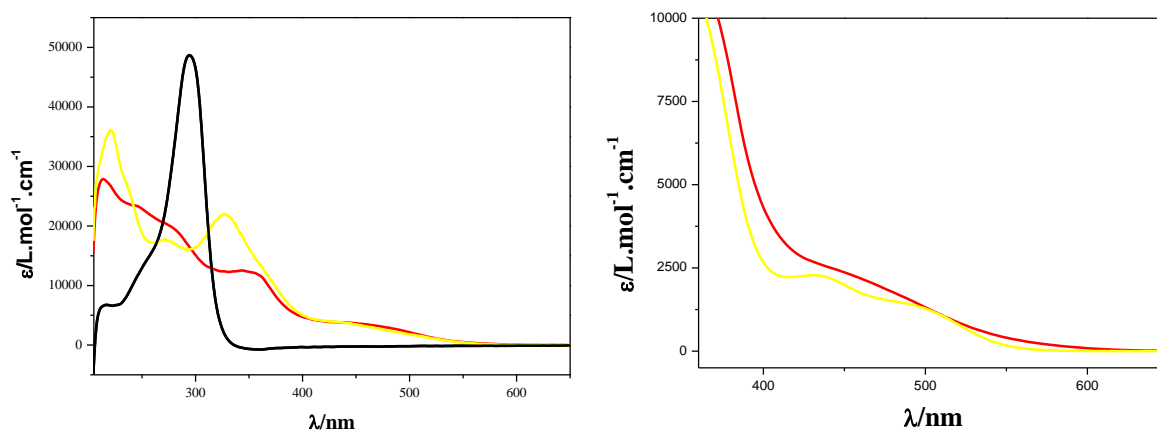


Fonte: Dados da Pesquisa.

Os espectros eletrônicos dos complexos do tipo $[\text{MCl}(\text{HL1})]$, ($\text{M} = \text{Pt}^{\text{II}}$ e Pd^{II}) apresentaram padrões de bandas pouco distintos (**Figura 31**). As bandas relacionadas ao complexo de Pd^{II} , no geral, apresentaram maior nitidez em relação as bandas do seu complexo análogo de Pt^{II} na região ultravioleta do espectro em 210-270 nm. Estas absorções podem ser atribuídas a bandas intraligantes associadas às transições $\pi^* \leftarrow n$ centradas nos grupos azometina e oxima do ligante [77]. Em complexos com arranjo quadrático plano, o desdobramento dos orbitais d no metal é descrito na seguinte ordem crescente de energia: $d_{xz}, d_{yz} < d_{z^2} < d_{xy} < d_{x^2-y^2}$. Para tais complexos, com metais de configuração d^8 , são possíveis três tipos de transições eletrônicas $d_{xz}, d_{yz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$, $d_{z^2} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ e $d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ [78]. Portanto, no espectro eletrônico deste tipo de complexo são esperadas três bandas do tipo $d-d$. No entanto, a ausência destas bandas em complexos com ligantes contendo átomos de enxofre é comum, uma vez que fortes bandas de transferências de carga do tipo $\text{S} \rightarrow \text{M}^{\text{II}}$ sobrepõem-se às

bandas de baixa intensidade como as *d-d* [78,79]. Para os complexos **1** e **2**, bandas de transferências de carga atribuídas a transições do tipo $S \rightarrow M^{II}$ foram observadas com $\lambda_{\text{máx}}$ em 346 e 326 nm, com absorvidade molar (ϵ) de 12364 e 21347 $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, respectivamente. As bandas com máximos em 449 e 440 nm, com ϵ de 3638 e 3778 $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, podem ser classificadas como bandas de transferência de carga $L \leftarrow M$, de orbitais *d* do metal para o sistema π^* dos ligantes [80].

Figura 31 - Espectros de absorção na região do ultravioleta e do visível ligante **H₂L1** (—) e dos complexos **1** (—) e complexo **2** (—) com concentração de $10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ (esquerda) e $10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ (direita) em MeOH. Absortividade (ϵ) versus comprimento de onda (λ).

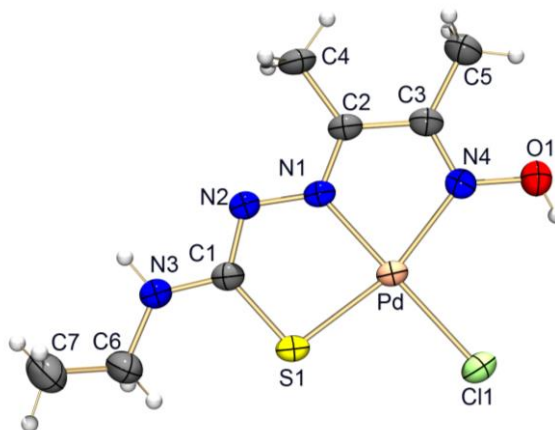


Fonte: Dados da Pesquisa.

A estrutura cristalina do complexo **2** foi determinada por difração de raios X em monocristal. Os detalhes sobre refinamento da estrutura são mostrados nas **Tabela C.1** (**Apêndice C**). Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo **2** são mostrados na **Tabela 2**. A **Figura 32** mostra a estrutura molecular do complexo **2**, como representativo para os complexos de platina(II) e paládio(II) contendo cloro como ligante. O complexo **2** se cristaliza em sistema cristalino monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$. Na estrutura cristalina deste complexo a molécula orgânica carregada negativamente se coordena ao centro metálico em modo tridentado através dos átomos de nitrogênio azometina, nitrogênio do grupo oxima e átomo de enxofre tiolato, formando dois anéis quelatos de cinco membros. O quarto sítio de coordenação é ocupado por um átomo de cloro. A monodeprotonação do **H₂L1** é facilmente verificada pelo maior comprimento da ligação S1-C1 (1,755(2) Å) quando comparada ao ligante livre (1,672 Å), enquanto que o comprimento da ligação N2-C1 diminui após a complexação, passando a ter maior caráter de dupla ligação. A geometria em torno do

átomo de paládio é melhor descrita como quadrática planar distorcida, como pode ser observado pelo desvio em torno de 15° do ângulo ideal de 180° para S1-Pd1-N4.

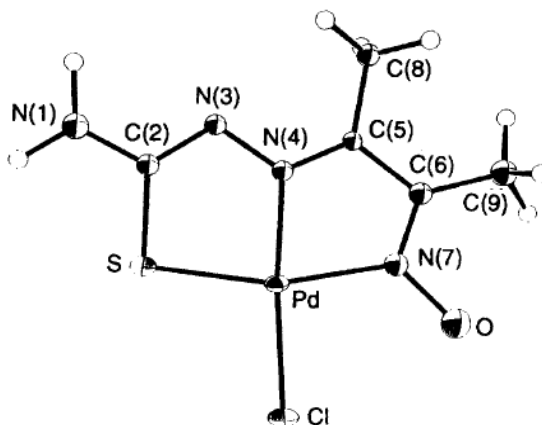
Figura 32 – Representação ORTEP com elipsoides termais com 50% de probabilidade do $[\text{PdCl}(\text{HL1})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (complexo 2). Molécula de H_2O omitida para maior clareza.



Fonte: Dados da Pesquisa.

A estrutura molecular de um complexo de paládio(II) com um ligante tiossemicarbazona ($R_1 = R_2 = \text{H}$) derivado de diacetilmonooxima já está descrita na literatura [65]. Entretanto, somente os átomos de Pd, S e Cl foram refinados com parâmetros termais anisotrópicos devido aos dados ruins obtidos na análise gerada pela baixa qualidade dos cristais obtidos. A estrutura molecular do complexo já publicado pode ser observada na **Figura 33** [65]. Os comprimentos das ligações Pd-S [2,247(4) Å] e Pd-Cl [2,311(4) Å] são semelhantes aos encontrados para o complexo $[\text{PdCl}(\text{HL1})]$ (2), porém o ângulo da ligação S-Pd-Cl [100,1(16)°] está um pouco mais distorcido.

Figura 33 – Estrutura molecular do complexo de Pd^{II} com ligante tiossemicarbazona com grupo substituinte $R = \text{H}$ reportado na literatura.



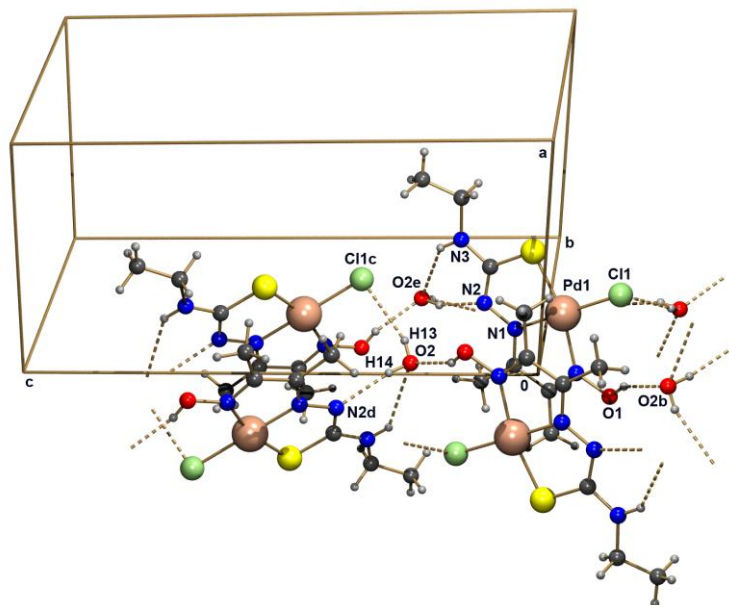
Fonte: Referência [65].

Tabela 2 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para o complexo [PdCl(HL1)]·H₂O (**2**).

<i>Comprimentos de ligação</i>			
Pd(1)-N(1)	1,9569(16)	O(1)-N(4)	1,375(2)
Pd(1)-N(4)	2,0580(17)	N(4)-C(3)	1,287(3)
Pd(1)-S(1)	2,2551(6)	N(1)-C(2)	1,306(3)
Pd(1)-Cl(1)	2,3094(5)	N(1)-N(2)	1,371(2)
S(1)-C(1)	1,755(2)	N(2)-C(1)	1,326(3)
<i>Ângulos de ligação</i>			
N(4)-Pd-S(1)	164,36(5)	S(1)-Pd-Cl(1)	95,36(2)
N(1)-Pd-Cl(1)	179,33(5)	C(1)-S(1)-Pd	94,70(7)
N(1)-Pd-N(4)	79,39(7)	N(4)-Pd-Cl(1)	100,28(5)

Na estrutura cristalina do complexo **2** observa-se ainda uma molécula de água, a qual se mantém na rede cristalina através de ligações de hidrogênio intermoleculares entre grupos NH e OH, como descritas na **Figura 34**. Desta forma, a protonação do átomo de oxigênio O1 e a deprotonação do átomo de nitrogênio N2 no composto são indicadas pelo envolvimento do grupo O1-H1 e do átomo de nitrogênio N2 em ligações de hidrogênio. Este comportamento está de acordo com a forma monoaniônica do ligante quelato.

Figura 34 - Ligações de hidrogênio intermoleculares envolvidas na estrutura cristalina do complexo [PdCl(HL1)]·H₂O (complexo **2**). [O(1)···O(2b) = 2,651(2) Å, O(2)-H(1)···O(2b) = 154(3)°, [O(2)···Cl(1c) = 3,2998(19) Å, O(2)-H(13)···Cl(1c) = 159(2)°,], [O(2)···N(2d) = 2,865(2) Å, O(2)-H(14)···N(2d) = 162(3)°, [N(3)···O(2e) 3,253(3) Å, N(3)-H(3)···O(2e) = 140,1°]. Operações de simetrias usadas (b) -x, -y+2, -z+2 e (c) -x-2, -y+1, -z+3.

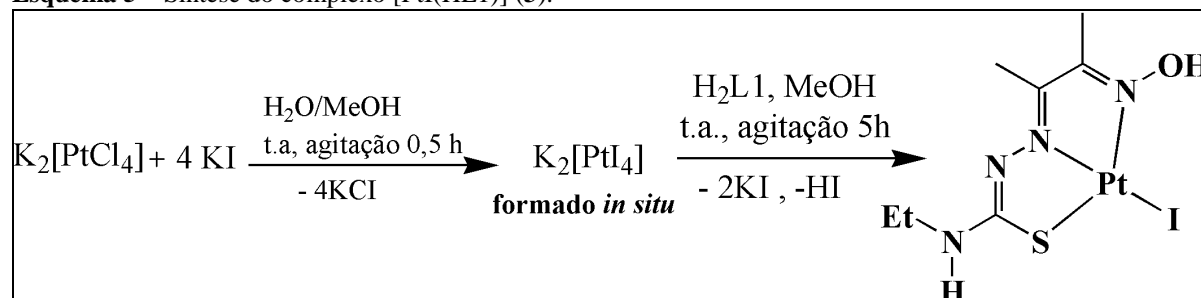


Fonte: Dados da Pesquisa.

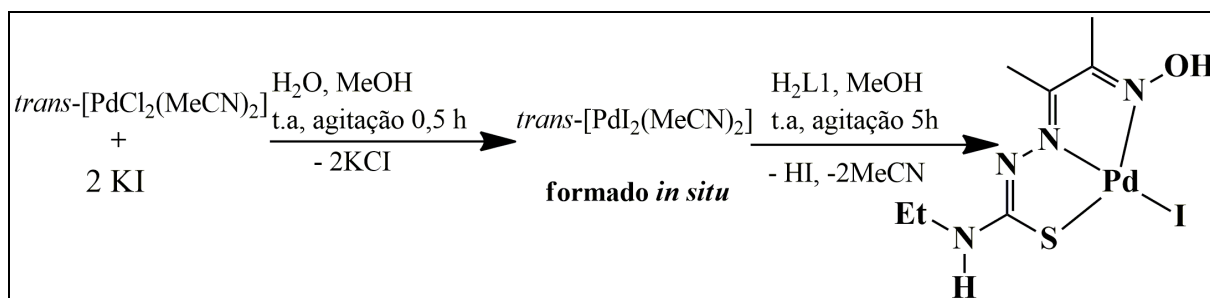
Sabendo-se que o agente complexante **H₂L1** atua como um ligante quelato em modo tridentado, variações no quarto sítio de coordenação podem ser realizadas. Uma vez que as reações de formação de complexos do tipo [MCl(HL1)] (M = Pd ou Pt) foram realizadas com sucesso, a primeira ideia foi substituir o ligante clorido por outro haleto como o iodido. Assim como complexos com o ligante clorido, espera-se que os derivados contendo iodido também seja lábeis em meio biológico. Entretanto, apesar destes ligantes apresentarem propriedades químicas semelhantes, algumas diferenças, como a eletronegatividade e a polarizabilidade, são determinantes no comprimento e na estabilidade tanto das ligações metal-halogênio quanto na formação de interações intermoleculares. Nos estudos contra o câncer, por exemplo, complexos de platina(II) com ligante iodido, no geral, apresentam velocidade de reação mais lenta, são menos lábeis e tóxicos no meio celular em comparação com complexos análogos de platina(II) com ligantes clorido [74]. Uma vez que o iodido é uma base de Lewis mais macia (maior polarizabilidade) a estabilidade do complexo de Pt^{II} e Pd^{II} (ácidos moles) formado deve ser maior do que aquelas dos derivados contendo clorido. Diante do exposto, foram sintetizados complexos de Pt^{II} e Pd^{II} derivados do ligante **H₂L1** com coligantes iodido com a finalidade verificar a influência do ligante halogênio nas propriedades físico-químicas e, conseqüentemente, na atividade biológica dos complexos formados.

Para a síntese destes complexos, os precursores metálicos contendo iodido foram preparados *in situ* e, em seguida, foi adicionado o ligante **H₂L1** dissolvido em MeOH ao meio reacional (**Esquemas 5 e 6**). As reações foram realizadas à temperatura ambiente e com excelentes rendimentos de 77 e 83% para os complexos **3** e **4**, respectivamente. Os complexos **3** e **4** são solúveis em DMSO, CH₂Cl₂ e CHCl₃, e pouco solúveis em MeOH e EtOH. A medida de condutividade e as análises elementares confirmam a proposta de formação de complexos neutros.

Esquema 5 – Síntese do complexo [PtI(HL1)] (**3**).



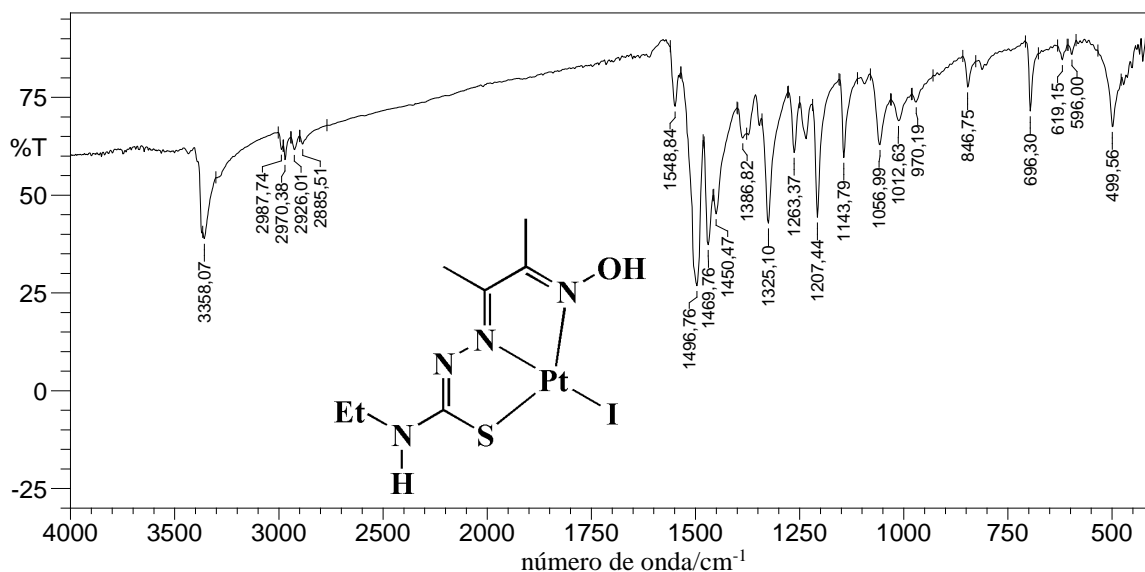
Fonte: A Autora.

Esquema 6 – Síntese do complexo [PdI(HL1)] (**4**).

Fonte: A Autora.

Os espectros de IV dos complexos **3** (Figura 35) e **4** (Apêndice A, Figura A.3) apresentam perfis similares. Nestes espectros é observada a ausência das bandas relativas ao modo vibracional $\nu(\text{N}^2\text{-H})$, o que indica a coordenação do **H₂L1** ao centro metálico na forma monoaniônica. A banda relativa ao estiramento $\nu(\text{O-H})$ não pôde ser identificada no espectro do complexo **3**, enquanto que no espectro do complexo **4** esta é observada como uma banda de baixa intensidade em 3447 cm^{-1} . Este fato pode ser justificado pela presença de ligações de hidrogênio intramoleculares [69]. Embora a vibração referente ao estiramento $\nu(\text{O-H})$ seja de baixa intensidade e pouco evidente, a presença do dobramento $\delta(\text{O-H})$, como uma banda fina e de intensidade média em 1325 cm^{-1} , mostra a presença do grupo OH nos complexos do tipo [MI(HL1)]. Já a vibração $\nu(\text{N}^3\text{-H})$ apresenta alta intensidade, sendo encontrada em torno de 3360 cm^{-1} . As bandas atribuídas as vibrações $\nu(\text{C=N})_{\text{tsc}}$ e $\nu(\text{C=N})_{\text{ox}}$, observadas em 1605 e 1531 cm^{-1} , respectivamente, no espectro do agente complexante, deslocam-se em cerca de $40\text{-}50 \text{ cm}^{-1}$ para menores números de onda, sugerindo a coordenação via átomo de nitrogênio imina e oxima. Foi observado ainda o desaparecimento da absorção de estiramento $\nu(\text{C=S})$ (em 802 cm^{-1} no ligante livre) e o surgimento de uma banda em torno de 695 cm^{-1} referente ao estiramento $\nu(\text{C-S})$ nos espectros dos complexos **3** e **4**. A observação da banda $\nu(\text{C-S})$ em menores números de onda para [MI(HL1)] comparados aos complexos [MCl(HL1)], indica o alongamento da ligação C-S e, conseqüentemente, um aumento da força da ligação M-S. Após a coordenação a vibração de estiramento $\nu(\text{N-O})$ é observada em região mais energética do espectro dos complexos com coligante iodido em 1057 cm^{-1} .

Figura 35 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do complexo $[\text{Pt}(\text{HL1})]$ (complexo **3**) realizado em pastilhas de KBr (cm^{-1}).



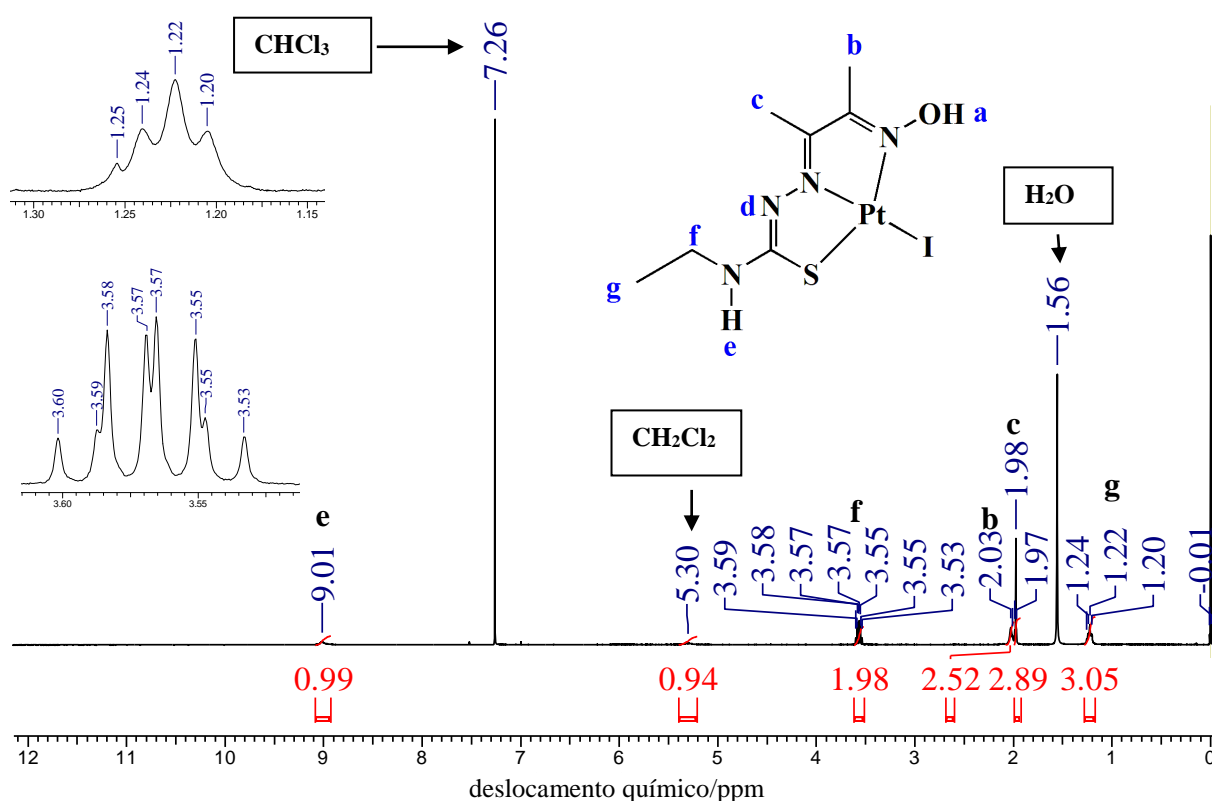
Fonte: Dados da Pesquisa.

De modo geral, o deslocamento das bandas relativas ao $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{tsc}}$ para menores números de onda nos espectros dos complexos de **1** a **4**, em relação ao ligante livre, é um forte indicativo da força das ligações envolvendo os anéis quelatos formados após a complexação e do alto grau de deslocalização π nesses anéis [75,81]. Ao comparar os espectros de IV dos compostos do tipo $[\text{MCl}(\text{HL1})]$ e $[\text{MI}(\text{HL1})]$ ($\text{M} = \text{Pd}$ e Pt), destaca-se que as bandas referentes aos estiramentos $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{tsc}}$, $\nu(\text{N}=\text{C})_{\text{ox}}$ e $\nu(\text{C}-\text{S})$ para os complexos $[\text{MCl}(\text{HL1})]$ apresentam frequências maiores quando comparados aos complexos $[\text{MI}(\text{HL1})]$ com o mesmo centro metálico, ou seja, o ligante iodido parece enfraquecer as ligações nos anéis quelatos dos complexos.

O estudo dos complexos com ligante iodido em solução por espectroscopia de ^1H RMN mostrou deslocamentos químicos um pouco diferentes entre o complexo de Pt^{II} e o de Pd^{II} , uma vez que os sinais dos hidrogênios do complexo **3** (**Figura 36**) encontram-se mais desblindados em relação ao complexo **4** (**Apêndice B, Figura B.3**). Esse comportamento foi observado, provavelmente, devido as análises de ^1H RMN dos complexos **3** e **4** serem realizadas em solventes diferentes, CDCl_3 e DMSO, respectivamente. No espectro do agente complexante (**Figura 24**) os sinais referentes aos hidrogênios NNHCS e OH encontrados em δ 10,12 e 11,55 ppm, respectivamente, são ausentes em ambos espectros dos complexos **3** e **4**. Embora o sinal do hidrogênio OH não tenha sido observado, tanto a condutividade molar

como também a análise por espectroscopia de IV indicaram a formação de complexos neutros e a presença do grupo OH. Somado a isso, a dificuldade na observação deste sinal nos espectros de RMN de ^1H é comum, como observado para o complexos do tipo $[\text{MCl}(\text{HL1})]$, $\text{M} = \text{Pt}^{\text{II}}$ e Pd^{II} . Portanto, o ligante perde o hidrogênio (NNHCS) após a coordenação, indicando o seu modo de coordenação monoaniônico aos centros metálicos de Pt^{II} e Pd^{II} . Os sinais atribuídos aos hidrogênios $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ foram notados em 9,01 ppm (para o complexo **3**) e 8,17 ppm (para o complexo **4**) como sinais simpletos alargados. Tanto os sinais referentes aos hidrogênios metileno (NHCH_2CH_3), como também os sinais atribuídos aos hidrogênios metila ($-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ e $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}-\text{N}$) são encontrados com deslocamento químico em regiões esperadas, e as suas respectivas multiplicidades e integrais em acordo com a proposta da estrutura.

Figura 36 - Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do $[\text{Pt}(\text{HL1})]$ (complexo **3**) em CDCl_3 (δ em ppm).

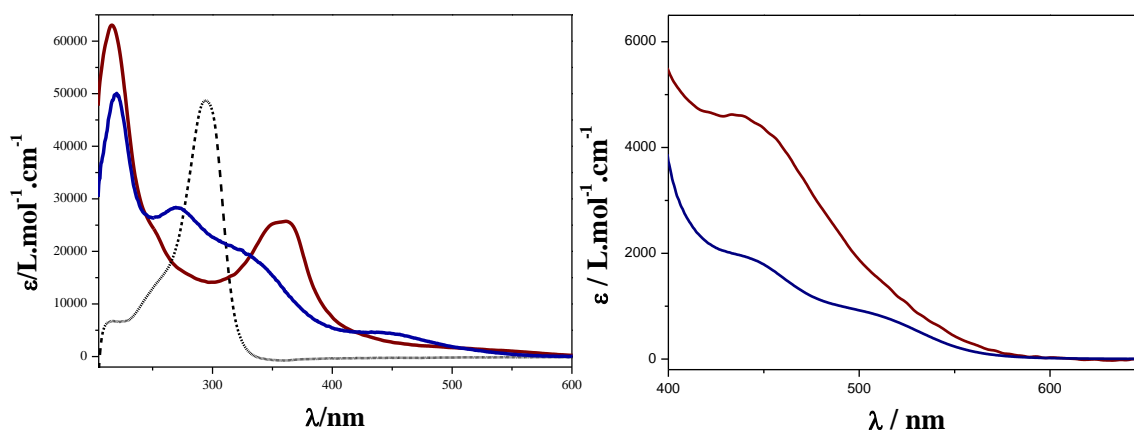


Fonte: Dados da Pesquisa.

Os espectros de absorção na região do UV-Vis dos complexos do tipo $[\text{MI}(\text{HL1})]$, $\text{M} = \text{Pt}^{\text{II}}$ e Pd^{II} , apresentaram perfis diferentes (**Figura 37**). As bandas com máximos de absorção entre 210-260 nm são atribuídas a transições intraligante do tipo $\pi^* \leftarrow n$. As absorções em

torno de 340 nm são atribuídas a bandas de transferência de carga do tipo $S \rightarrow M^{II}$. Como já mencionado anteriormente, bandas de transferência de carga são de grande intensidade e normalmente encobrem as bandas de transição $d-d$. Por esta razão, as bandas centradas no metal também não foram observadas para os complexos com iodo. Em análise com solução de maior concentração, no espectro eletrônico do complexo **3** é notado um máximo de absorção aparecendo como um ombro em 436 nm e absortividade molar de $4626 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$. Essa absorção provavelmente ocorre devido a transições de transferência de carga do tipo $L \leftarrow M$, mesmo comportamento observado para os complexos do tipo $[MCl(HL1)]$ [79].

Figura 37 - Espectros de absorção na região do ultravioleta e do visível do ligante **H₂L1** (----) e dos complexos **3** (—) e **4** (—) com concentração de $10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ (esquerda) e $10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ (direita) em MeOH. absortividade molar (ϵ) versus comprimento de onda (λ).

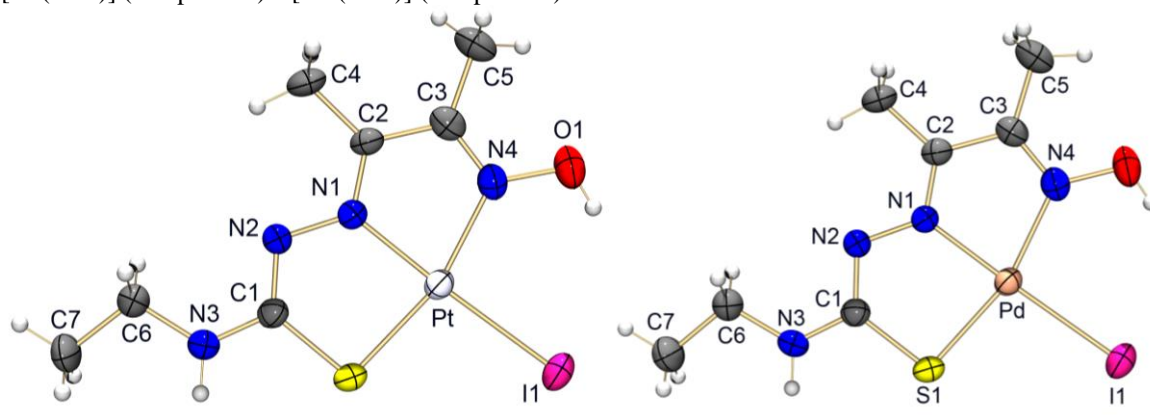


Fonte: Dados da Pesquisa.

Os complexos do tipo $[MI(HL1)]$, onde $M = \text{Pt}^{II}$ (complexo **3**) e Pd^{II} (complexo **4**), também foram estudados por difração de raios X. Os detalhes sobre refinamento de estrutura são mostrados na **Tabela C.2 (Apêndice C)**. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos **3** e **4** são mostrados na **Tabela 3**. A **Figura 38** mostra as estruturas moleculares obtidas para estes complexos. Os complexos são isoestruturais, cristalizando-se no mesmo sistema cristalino (triclínico) e grupo espacial ($P\bar{1}$). A geometria de coordenação ao redor dos centros de Pt^{II} e Pd^{II} é mais bem definida como quadrática plana distorcida, com distorções acentuadas nos ângulos $N(4)\text{-Pt-S}(1)$ ($163,60(9)^\circ$) e $N(4)\text{-Pd-S}(1)$ ($163,54(6)^\circ$). Em todos os complexos o ligante tiossemicarbazonato está coordenado aos centros metálicos de Pt^{II} e Pd^{II} via átomos de nitrogênio azometino, nitrogênio oxima e enxofre com o átomo de iodo ocupando a quarta posição de coordenação. A ligação C-S, a

qual apresenta um carácter predominante de dupla ligação no ligante livre (1,6716(18) Å), é mais longa nos complexos **3** (1,763(3) Å) e **4** (1,761(2) Å) como uma consequência da deprotonação do átomo de nitrogênio N2 e com a formação de uma nova ligação com carácter predominantemente simples. A ligação N2-C1, com comprimento de 1,369(2) Å no ligante livre, encontra-se menor nos complexos (~1,300 Å), como resultado do mesmo efeito. A presença de deslocalização de densidade eletrônica π nos anéis de seis membros é apontada pelos comprimentos de ligação.

Figura 38 - Representação ORTEP com elipsoides termais com 50% de probabilidade dos complexos [PtI(HL1)] (complexo **3**) e [PdI(HL1)] (complexo **4**).



Fonte: Dados da Pesquisa.

Ao comparar o comprimento da ligação Pd-X nos complexos de paládio [PdCl(HL1)] (**Tabela 2**) e [PdI(HL1)] (**Tabela 3**), observa-se um maior valor para a ligação Pd-I [2,5994(2) Å], como esperado devido ao maior raio iônico do haleto iodo. Por outro lado, comparando-se as distâncias M-I nos complexos análogos [PtI(HL1)] (**3**) e [PdI(HL1)] (**4**), praticamente não se observa alteração no comprimento da ligação. Outro fato interessante é que, ao se confrontar os complexos de paládio, observa-se que no complexo **4** a ligação C-S encontra-se um pouco mais alongada, enquanto a ligação M-S sofre um encurtamento, quando comparado ao complexo **2**. Esta observação é condizente com as bandas observadas nos espectros de infravermelho discutidos anteriormente.

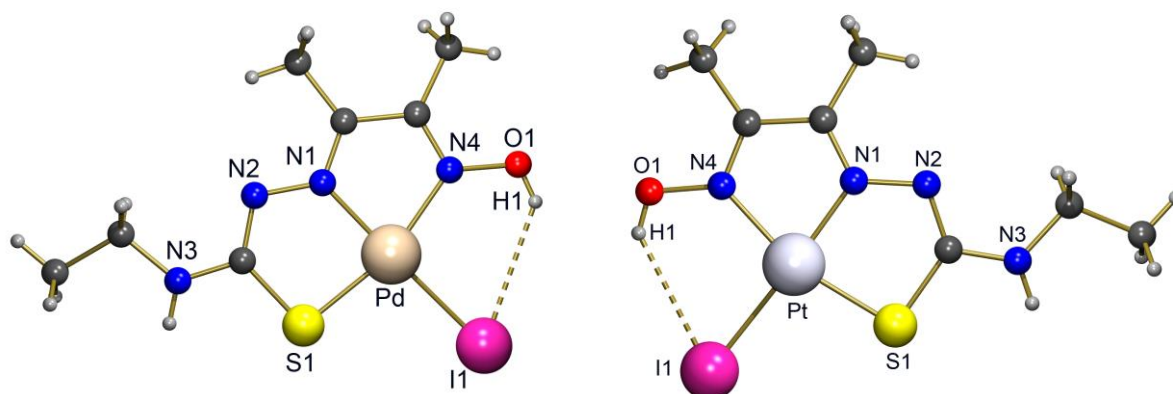
Outra consequência da presença do coligante iodido é a formação de apenas uma ligação de hidrogênio intramolecular do tipo O1-H1...I1 (ver **Figura 39**) com distância Doador...Receptor iguais a 3,605(4) e 3,678 Å para os complexos **3** e **4**, respectivamente. O maior tamanho do átomo de iodo comparado ao do cloro, possibilita a formação desta ligação

de hidrogênio intramolecular (não observada no complexo [PdCl(HL1)]). Por outro lado, a menor eletronegatividade do iodo evita a formação de ligações de hidrogênio intermoleculares, mesmo havendo um grupo doador do tipo NH presente na estrutura.

Tabela 3 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para os complexos [PtI(HL1)] (**3**) e [PdI(HL1)] (**4**).

<i>Comprimentos de ligação</i>	(3)	(4)
M(1)-N(1)	1,959(3)	1,9749(18)
M(1)-N(4)	2,031(3)	2,049(2)
M(1)-S(1)	2,2540(13)	2,2464(6)
M(1)-X(1)	2,6032(12)	2,5994(2)
S(1)-C(1)	1,763(4)	1,761(2)
O(1)-N(4)	1,382(4)	1,384(3)
N(4)-C(3)	1,292(5)	1,289(3)
N(1)-C(2)	1,304(4)	1,297(3)
N(1)-N(2)	1,386(4)	1,373(3)
N(2)-C(1)	1,306(4)	1,314(3)
<i>Ângulos de ligação</i>		
N(4)-M-S(1)	163,60(9)	163,54(6)
N(1)-M-X(1)	177,16(8)	178,28(5)
N(1)-M-N(4)	78,40(12)	78,78(8)
N(4)-M-X(1)	98,90(9)	99,50(6)
S(1)-M-X(1)	97,49(4)	96,935(16)
C(1)-S(1)-M	94,08(12)	94,59(7)
O(1)-N(4)-M	128,1(2)	129,53(16)

Figura 39 - Ligações de hidrogênio intramoleculares envolvidas na estrutura cristalina dos complexos [PtI(HL1)] (complexo **3**) e [PdI(HL1)] (complexo **4**). [O(1)⋯I(1) = 3,606(3) Å, O(1)-H(1)⋯I(1) = 138°] para o complexo **3** e [O(1)⋯I(1) = 3,678(2) Å, O(1)-H(1)⋯I(1) = 135,9°] para o complexo **4**.

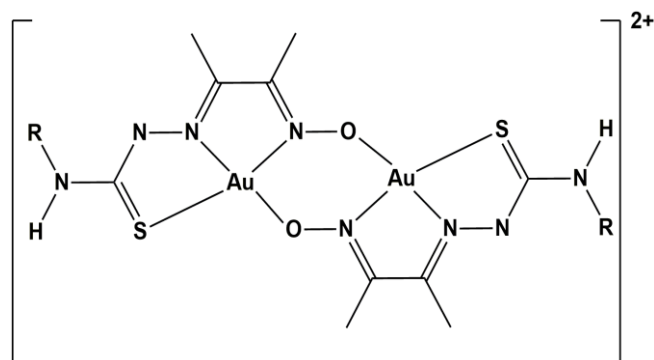


Fonte: Dados da Pesquisa.

De acordo com a literatura, complexos com ouro apresentam diferentes modos de ação em meio biológico quando comparados aos complexos de platina e paládio, atuando em alvos distintos ao da biomolécula DNA, como, por exemplo, a mitocôndria e a membrana plasmática [82]. Somando-se a isto, complexos de Au^{III} apresentam atividade tripanocida reconhecida, como relatado na introdução deste trabalho. Nesta perspectiva, decidiu-se realizar reações de complexação do ligante $\text{H}_2\text{L1}$ ao centro metálico de Au^{III} . É importante mencionar que o ligante $\text{H}_2\text{L1}$ deve se ajustar adequadamente à carga do centro metálico de Au^{III} , de modo que complexos análogos aos de Pt^{II} e Pd^{II} possam ser obtidos, podendo assim estabelecer a influência do metal na atividade anti-Chagásica.

Complexos de Au^{III} com o ligante **H₂L1** e também com outros substituintes (H, Me e Ph) já foram anteriormente descritos na literatura [63]. Para o composto com substituinte Etil, os autores propuseram a estrutura de um complexo bimetálico com carga 2+ de composição $[\{\text{M}(\text{HL})\}_2]\text{Cl}_2$, como ilustrado na **Figura 40**. Analisando as diferenças na preparação entre os complexos $[\{\text{M}(\text{HL})\}_2]\text{Cl}_2$ (já publicados) e o complexo **5** (descrito neste trabalho), observou-se que a metodologia de síntese foi diferente, alterando o precursor metálico para AuCl_3 e utilizando etanol sob refluxo como meio reacional, o que poderia, consequentemente, resultar na formação de estruturas moleculares distintas. Entretanto, esta estrutura foi proposta se baseando em dados de infravermelho, condutividade molar, RMN de hidrogênio e, principalmente, espectrometria de massa, não tendo sido relatado um estudo por difração de raios X em monocristal.

Figura 40 – Proposta de estrutura de Complexo de Au^{III} com ligante $\text{H}_2\text{L1}$ reportado na literatura.

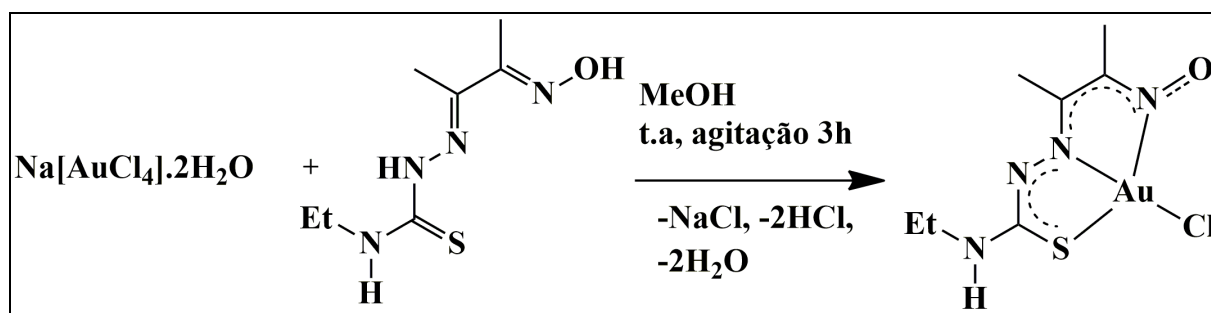


Fonte: Referência [63].

Deste modo, decidiu-se estudar as reações de complexação do $\text{H}_2\text{L1}$ com o íon Au^{III} . O único complexo com o íon Au^{III} (**5**) foi obtido partindo-se do precursor $\text{Na}[\text{AuCl}_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e

o agente complexante $\text{H}_2\text{L1}$. A reação ocorre em proporção de 1:1 (mmol/mmol) metal:ligante em MeOH à temperatura ambiente (**Esquema 7**). A coloração da solução reacional foi alterada de verde para marrom em poucos minutos de reação, ocorrendo a precipitação de um sólido marrom. A recristalização do pó foi realizada em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. Esta reação ocorre em bons rendimentos, não sendo observado produtos da redução para Au^{I} , como descrito na literatura para reações entre Au^{III} e ligantes similares [83-84]. Os resultados da condutimetria, com valor de $0,00 \mu\text{S cm}^{-1} \text{ mol}^{-1}$, e da microanálise sugerem a formação de composto neutro de composição $[\text{AuCl}(\text{L1})]$. O composto é solúvel em DMSO e CH_2Cl_2 , e pouco solúvel em MeOH e EtOH.

Esquema 7 – Síntese do complexo $[\text{AuCl}(\text{L1})]$.



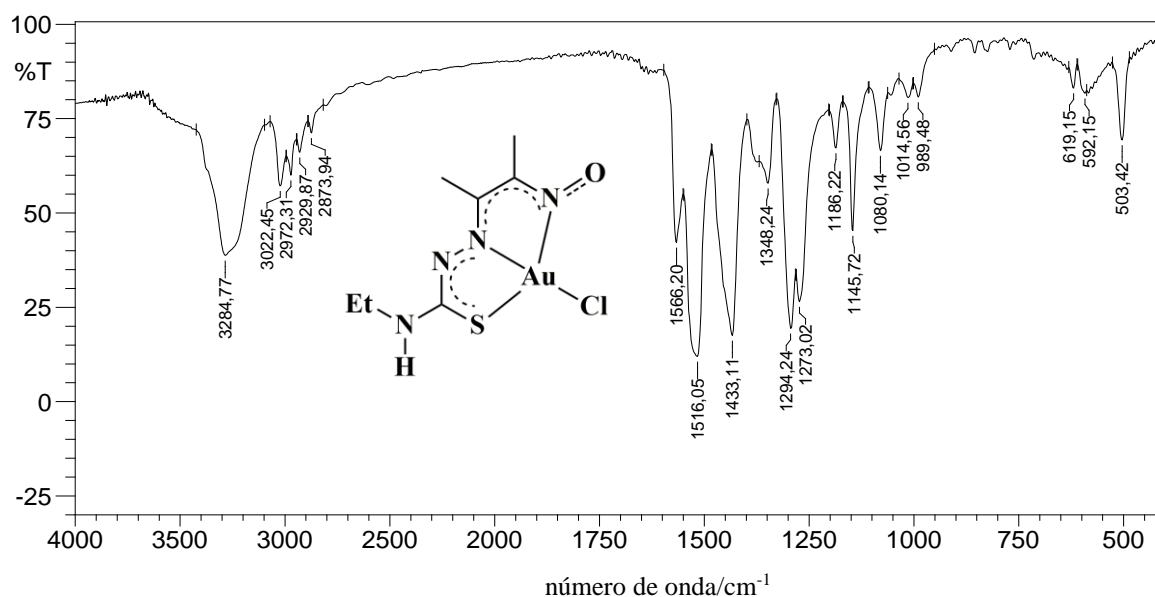
Fonte: A Autora.

No espectro de infravermelho do complexo de ouro $[\text{Au}^{\text{III}}\text{Cl}(\text{L1})]$ (complexo **5**) (**Figura 41**) foi observado que tanto a banda relativa ao estiramento $\nu(\text{OH})$ quanto a banda referente a absorção $\nu(\text{N}^2\text{-H})$ não aparecem. Este fato está de acordo com o esperado para a dupla desprotonação do ligante $\text{H}_2\text{L1}$ e consequente coordenação em modo tridentado dianiônico, formando um complexo de Au^{III} neutro com um coligante clorido no quarto sítio de coordenação. Por outro lado, a vibração do estiramento $\nu(\text{N}^3\text{-H})$, sofre um pequeno deslocamento após a complexação aparecendo no espectro de IV do complexo **5** como uma banda alargada e intensa em 3285 cm^{-1} . O alargamento desta banda pode ser tentativamente explicado considerando a presença de ligações de hidrogênio intermoleculares na qual o grupo N-H atua como grupo doador para a formação destas ligações [69]. O fortalecimento da ligação N-O é apontado pelo deslocamento da vibração de estiramento $\nu(\text{N-O})$ para maiores números de onda (1146 cm^{-1}) em relação à mesma banda no ligante livre 1013 cm^{-1} . Ao se analisar a vibração de estiramento $\nu(\text{N-O})$ para os complexos halogenados, verifica-se que o complexo de Au^{III} apresenta esta banda mais deslocada para maiores números de onda que os

complexos de Pt^{II} e Pd^{II} em relação ao ligante livre. Esse comportamento pode ser associado à deprotonação do hidrogênio hidroxila do ligante. O deslocamento das bandas de estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{tsc}}$ (1566 cm^{-1}) e $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{ox}}$ (1516 cm^{-1}) para menores números de onda em relação as mesmas bandas no ligante livre (1604 cm^{-1} e 1531 cm^{-1}), indicam a coordenação do centro metálico de Au^{III} aos átomos de nitrogênio imina da porção tiossemicarbazona e oxima do ligante. O enfraquecimento das ligações $\text{C}=\text{N}$ e o fortalecimento da ligação $\text{N}-\text{O}$ é um indicativo da presença de deslocalização eletrônica π que se estende pelos dois anéis quelatos formados até a ligação $\text{N}-\text{O}$.

A coordenação via átomo de enxofre foi confirmada devido ao deslocamento da banda de estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$, condizente com a diminuição do caráter de dupla ligação para ligação simples $\text{C}-\text{S}$. É interessante destacar que o valor da frequência para o estiramento $\nu(\text{C}-\text{S})$ (619 cm^{-1}) no complexo **5** é consideravelmente menor do que nos complexos de Pd^{II} e Pt^{II} discutidos acima. Este fato pode ser justificado pela ligação $\text{C}-\text{S}$ dos complexos de Pd^{II} e Pt^{II} apresentarem caráter intermediário entre ligação simples e dupla, enquanto que para o complexo de Au^{III} (complexo **5**) esta apresenta caráter de ligação simples mais pronunciado. Portanto, a troca dos centros metálicos de Pd^{II} e Pt^{II} pelo de Au^{III} (maior estado de oxidação) parece afetar especialmente a ligação com o átomo doador de enxofre, diminuindo a força da ligação CS .

Figura 41 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do complexo $[\text{AuCl}(\text{L1})]$ (**5**) realizado em pastilhas de KBr (cm^{-1}).



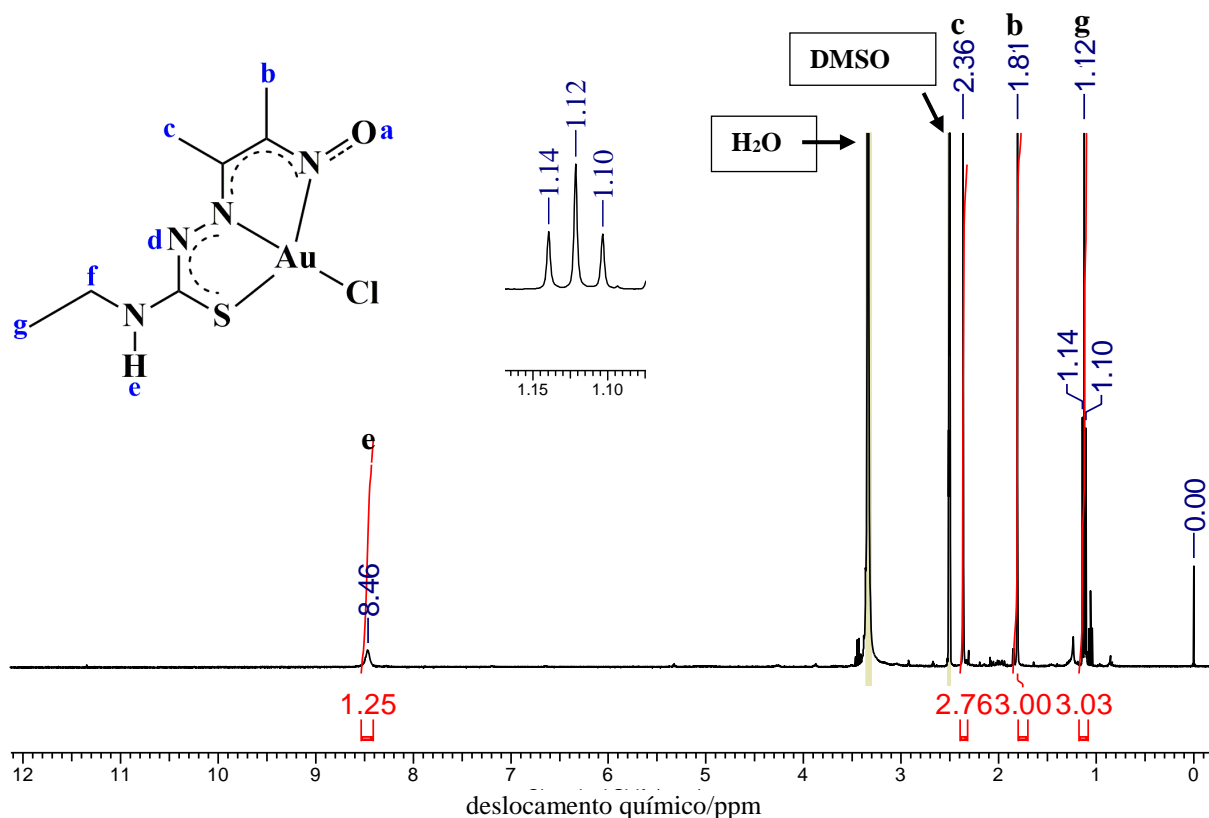
Fonte: Dados da Pesquisa.

A **Tabela 4** resume as principais bandas de absorção na região do infravermelho para o agente complexante H_2L1 e para os complexos halogenados **1** a **5**.

Tabela 4 - Bandas de vibração na região do infravermelho selecionados para os compostos $[MX(HL1)]$ (onde M = Pt ou Pd e X = Cl ou I) e $[AuCl(L1)]$.

Compostos	Principais bandas/ cm^{-1}							
	$\nu(O-H)$	$\nu(N-H)$	$\nu(C=N)_{isc}$	$\nu(C=N)_{ox}$	$\delta(O-H)$	$\nu(N-O)$	$\nu(C=S)$	$\nu(C-S)$
H_2L1	3346	3286/3196	1605	1531	1366	1013	802	-
$[PtCl(HL1)]$ (1)	3497	3344	1553	1518	1294	1072	-	746
$[PdCl(HL1)]$ (2)	3362	3198	1595	1562	1342	1082	-	746
$[PtI(HL1)]$ (3)	-	3358	1549	1497	1325	1057	-	696
$[PdI(HL1)]$ (4)	3447	3368	1555	1493	1317	1057	-	694
$[AuCl(L1)]$ (5)	-	3285	1566	1516	-	1146	-	619

No espectro de 1H RMN do complexo $[AuCl(L1)]$ (complexo **5**) (**Figura 42**) não foram observados os sinais referentes aos grupos OH e NH ($\underline{NNHC=S}$), o que está de acordo com a dupla deprotonação do ligante, resultados que corroboram com os dados de condutimetria e IV discutidos anteriormente para este complexo. Interessantemente, o sinal referente ao hidrogênio do grupo NH ($\underline{NHCH_2CH_3}$) se encontra mais desblindado (δ 8,46 ppm) no espectro de complexo de Au^{III} quando comparado com o mesmo sinal no espectro do ligante livre (δ 8,30 ppm) e dos complexos análogos de $[MCl(HL1)]$ (δ 8,28 para $M=Pt^{II}$ e δ 8,15 para $M=Pd^{II}$). As metilas marcadas na **Figura 42** como **b** e **c** sofrem deslocamentos significativos após a coordenação ao centro metálico de Au^{III} . É interessante destacar que o sinal referente aos hidrogênios H_c estão mais desblindados no espectro do composto **5** em comparação ao mesmo sinal nos espectros de 1H RMN dos compostos **H_2L1** e **1-4**. Além disso, o deslocamento para regiões de maior frequência do espectro para os sinais atribuídos a H_c foi notado para os compostos no qual a tiossemicarbazona coordena-se de forma dianiônica aos centros metálicos, como no caso do complexo **5**. Dessa maneira, este comportamento pode ser explicado pelo maior efeito indutivo de retirada de elétrons provocado pelo átomo de oxigênio deprotonado sobre os hidrogênios do grupo metila, tornando-os mais desblindados. Neste espectro, o sinal referente ao grupo metileno não foi observado, pois este sinal pode estar encoberto pelo intenso sinal de água próximo de 3,25 ppm.

Figura 42 - Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do $[\text{AuCl}(\text{L1})]$ (complexo **5**) em solução de $\text{DMSO}-d_6$ (δ em ppm).

Fonte: Dados da Pesquisa.

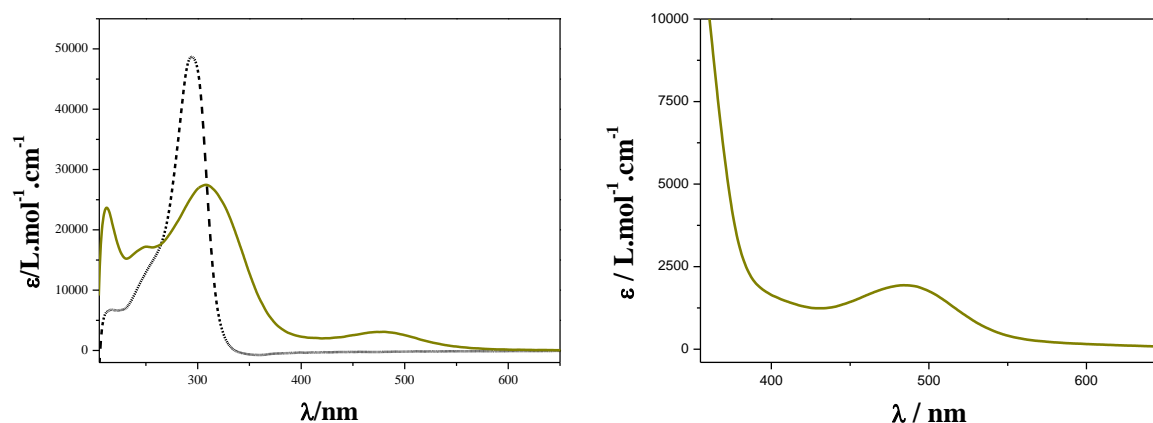
A **Tabela 5** mostra os valores de deslocamento para os átomos de hidrogênio e suas correspondentes multiplicidades, integrações e constantes de acoplamento, observados nos espectros de ^1H RMN do ligante **H₂L1** e dos complexos halogenados **1** a **5**.

O espectro eletrônico do complexo de Au^{III} , realizado em metanol, apresenta quatro máximos de absorção para a concentração de $10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ (**Figura 43**). Além disso, é bastante semelhante ao complexo de paládio(II) $[\text{PdCl}(\text{HL1})]$. O espectro mostrou duas bandas intraligantes em 213 e 250 nm correspondentes transições $\pi^* \leftarrow n$ [84]. O espectro também exibiu uma forte absorção em 307 nm. Esta banda de absorção pode ser atribuída a bandas de transferência de carga $\text{S} \rightarrow \text{Au}^{\text{III}}$. Como nos espectros dos complexos **1-4**, não foram observadas bandas $d-d$ devido a sobreposição por fortes bandas de transferência de carga. O máximo de absorção em 478 nm e absortividade molar máxima de $3054 \text{ L.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ é referente a banda de transferência de carga $\text{L} \leftarrow \text{M}$ [85].

Tabela 5 – Dados dos espectros de ^1H RMN do ligante $\text{H}_2\text{L1}$ e dos complexos halogenados (**1** a **5**).

Composto	Dados
$\text{H}_2\text{L1}$	400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm : 11,55 (s, 1H, $\text{C}=\text{N}-\text{OH}$), 10,12 (s, 1H, $\text{C}=\text{N}-\text{NH}$) e 8,30 (t, 3J 5,9 Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{NH}$), 3,59 (dq, $^3J = 5,9$ Hz, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 2,09 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}-\text{OH}$), 2,03 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}-\text{NH}$) e 1,14 (t, 3J 7,1 Hz, 3H, CH_2CH_3).
$[\text{PtCl}(\text{HL1})](\mathbf{1})$	400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm : 8,26 (t, 3J 6,1 Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{NH}$), 3,30 (m, 2H, CH_2CH_3), 2,06 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}-\text{OH}$), 1,99 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}-\text{NH}$) e 1,08 (t, 3J 7,2 Hz, 3H, CH_2CH_3).
$[\text{PdCl}(\text{HL1})](\mathbf{2})$	400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm : 8,15 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{NH}$), 3,26 (m, 2H, CH_2CH_3), 2,11 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}-\text{OH}$), 2,07 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}-\text{NH}$) e 1,08 (t, 3J 7,2 Hz, 3H, CH_2CH_3).
$[\text{PtI}(\text{HL1})](\mathbf{3})$	400 MHz, CDCl_3-d_1 , δ/ppm : 9,01 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{NH}$), 3,57 (dq, 3J 5,9 Hz, 7,2 Hz, 2H, CH_2CH_3), 2,03 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}-\text{OH}$), 1,98 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}-\text{NH}$) e 1,23 (t, 3J 7,2 Hz e 7,04 Hz, 3H, CH_2CH_3).
$[\text{PdI}(\text{HL1})](\mathbf{4})$	400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm : 8,17 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{NH}$), 3,29 (dq, 3J 7,2 e 6,0 Hz, 2H, CH_2CH_3), 2,13 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}-\text{OH}$), 2,06 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}-\text{NH}$) e 1,09 (t, 3J 7,2 Hz, 3H, CH_2CH_3).
$[\text{AuCl}(\text{L1})](\mathbf{5})$	400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm : 8,46 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{NH}$), 2,36 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}-\text{OH}$), 1,81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}-\text{NH}$) e 1,12 (t, 3J 7,2 Hz, 3H, CH_2CH_3).

Figura 43 - Espectros de absorção na região do ultravioleta e do visível do agente complexante $\text{H}_2\text{L1}$ (----) e do complexo **5** (—) com concentração de 10^{-5} mol.L $^{-1}$ (esquerda) e 10^{-4} mol.L $^{-1}$ (direita) em MeOH. Absortividade molar (ϵ) versus comprimento de onda (λ).

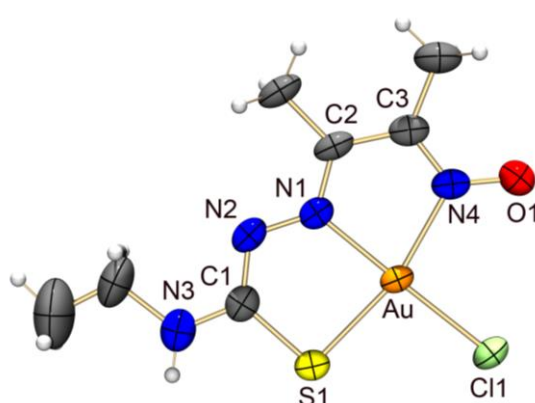


Fonte: Dados da Pesquisa.

O complexo **5** também foi estudado por difração de raios X em monocristal. A **Figura 44** ilustra a estrutura molecular do complexo de Au^{III} . Os dados de refinamento são apresentados na **Tabela C.2** (Apêndice C). Comprimentos e ângulos de ligação selecionados

podem ser observados na **Tabela 6**. A estrutura cristalina do complexo corrobora com os dados espectroscópicos verificando a formação de um complexo neutro. O complexo se cristaliza em sistema cristalino monoclinico, grupo espacial $P2_1/m$. Uma molécula de metanol também é encontrada na estrutura cristalina formando um complexo do tipo $[\text{AuCl}(\text{L1})]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (complexo **5**· CH_3OH). Assim como nos complexos **2-4**, o ligante tiossemicarbazonato se liga ao centro metálico de ouro(III) central através dos átomos de nitrogênio azometino (N1), nitrogênio oxima (N2) e enxofre tiolato (S1), o quarto sítio de coordenação é ocupado por um ligante haleto (Cl1) para formação de um arranjo quadrado planar. É importante mencionar que, diferentemente do observado para os complexos **1-4**, o ligante atua em modo duplamente desprotonado na forma $(\text{L})^{2-}$. A coordenação do ligante tiossemicarbazonato leva à formação de dois anéis quelatos de cinco membros.

Figura 44 – Representação ORTEP com elipsóides termais com 50% de probabilidade do complexo $[\text{AuCl}(\text{L1})]$ (complexo **5**). A molécula de MeOH foi omitida para maior clareza.



Fonte: Dados da Pesquisa.

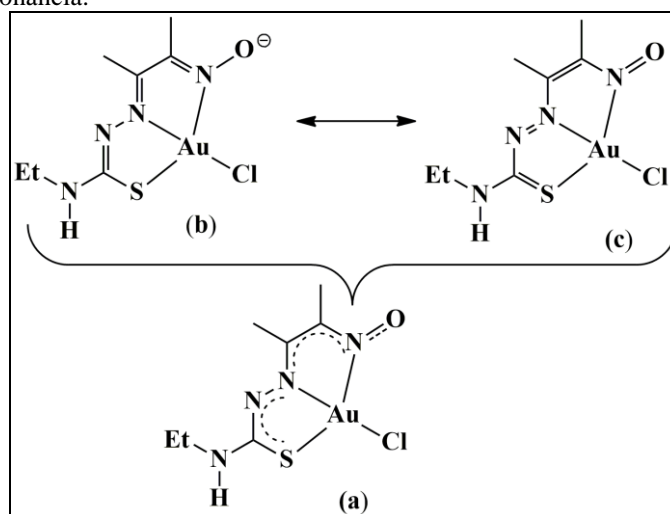
As ligações C1–S1, C2–C3, C1–N2, C2–N1 e C3–N4 dentro dos anéis quelatos estão em acordo com as faixas esperadas para ligações carbono-enxofre, carbono-carbono e carbono-nitrogênio com caráter intermediário entre simples e dupla. Deste modo, uma considerável deslocalização de densidade eletrônica π nos anéis de cinco membros, que se estende até ligação N-O, é indicada pelos comprimentos de ligação. Logo, a estrutura do complexo **5** é melhor representada por meio do seu híbrido de ressonância (**Figura 45a**). Além disso, a espécie apresentada na **Figura 45b** deve ser a de maior contribuição o híbrido de ressonância, uma vez que os caracteres dos comprimentos ligação são mais coerentes com

os valores observados na **Tabela 6**. O caráter de ligação simples ou dupla pode ser evidenciado pelos seguintes dados tabelados de comprimento de ligação: C–S: 1,80 Å e C=S: 1,61 Å; N1–N2: 1,40 Å e N1=N2: 1,24 Å; N–O: 1,36 Å e N=O = 1,22 Å; C–C: 1,54 Å e C=C = 1,34 Å; C–N: 1,47 Å e C=N = 1,29 Å [78]. Por outro lado, na estrutura do contribuinte de ressonância da **Figura 45c**, as ligações duplas C=S, N=N e C=C são estão mais distantes dos valores experimentais observados para as ligações C1–S1, N1–N2 e C2–C3, portanto, esta espécie deve contribuir menos para o híbrido de ressonância. As distâncias das ligações Au–S [2,2978(16) Å] e Au–Cl [2,271(2) Å] são semelhantes aos reportados anteriormente para complexos de Au^{III} derivados de tiossemicarbazonas [83-84].

Tabela 6 - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para o complexo [AuCl(L1)] (**5**).

Comprimentos de ligação		complexo 5	
Au(1)-N(1)	1,982(6)	O(1)-N(4)	1,267(9)
Au(1)-N(4)	2,078(5)	N(4)-C(3)	1,297(10)
Au(1)-S(1)	2,2978(16)	C(2)-N(1)	1,312(8)
Au(1)-Cl(1)	2,271(2)	N(2)-N(1)	1,344(8)
S(1)-C(1)	1,774(7)	C(1)-N(2)	1,309(9)
C(2)-C(3)	1,461(10)		
Ângulos de ligação			
N(1)-Au(1)-N(4)	80,2(2)	N(4)-Au(1)-S(1)	165,00(19)
N(1)-Au(1)-Cl(1)	178,83(15)	Cl(1)-Au(1)-S(1)	96,37(7)
N(4)-Au(1)-Cl(1)	98,62(19)	O(1)-N(4)-Au(1)	124,9(5)
N(1)-Au(1)-S(1)	84.80(16)		

Figura 45 - Estruturas de Lewis do complexo [AuCl(L1)]: (a) híbrido de ressonância, (b) e (c) espécies contribuintes para a ressonância.

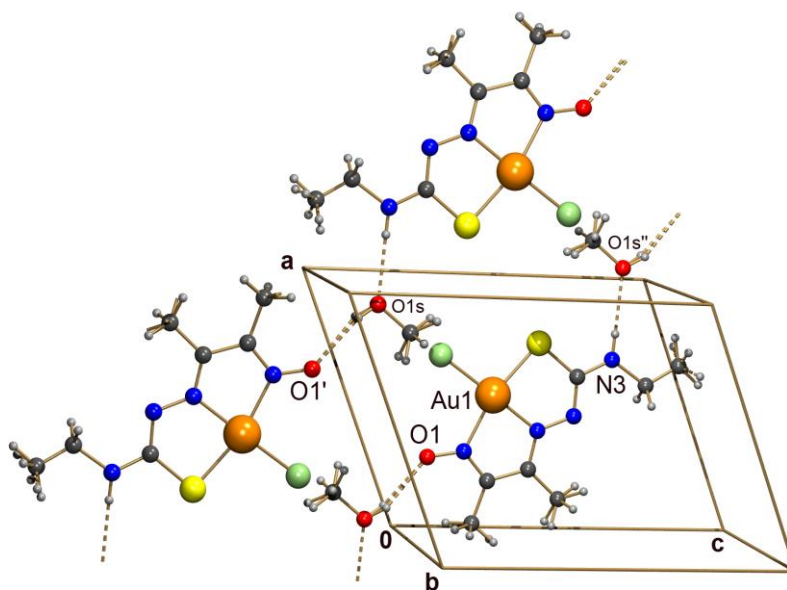


Fonte: A Autora.

A estrutura cristalina do complexo **5**·MeOH é estabilizada por ligações de hidrogênio intermoleculares, como mostrado na **Figura 46**. O átomo de oxigênio O1 faz ligação de hidrogênio com o grupo OH da molécula de metanol, enquanto o grupo N3-H forma outra ligação de hidrogênio com o átomo de oxigênio O1s de uma molécula de metanol gerada por simetria. O fato do átomo de oxigênio do grupo oxima ser um receptor de hidrogênio confirma a desprotonação do oxigênio O1, em acordo com os dados espectroscópicos. Esta observação também pode ser feita através da comparação dos comprimentos da ligação N4-O1 nos complexos **2-4**, onde o átomo de oxigênio O1 encontra-se protonado (N-O ~ 1,38 Å), com o comprimento da mesma ligação no complexo **5** onde o ligante se encontra na forma dianiônica (L1)²⁻ (N-O = 1,267(9) Å). De modo distinto ao complexo de paládio(II) com ligante clorido (**2**), não foi notado a participação do íon Cl⁻ na formação de ligações de hidrogênio. As interações formam um alinhamento em *zigzag* das espécies paralela à direção [101].

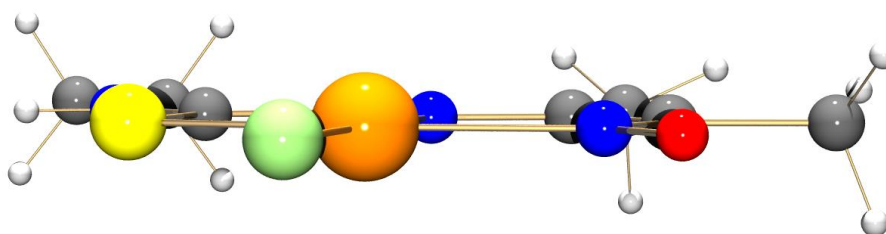
Por fim, é interessante observar que todos os átomos do complexo [AuCl(L1)] (**5**) se encontram com fator de ocupação 0,5. Isto ocorre porque todos os átomos, incluindo aqueles da molécula do solvato, se encontram exatamente sobre o plano de simetria (m), apresentado desvio médio do plano da molécula igual a zero, como pode ser notado na **Figura 47**. Este fato também faz com que os grupos metilas também se encontrem desordenados em duas posições diferentes (ver **Figura 46**). Por outro lado, os complexos **2** (desvio de ângulo Rms = 0,1080 Å), **3** (desvio de ângulo Rms = 0,0633 Å) e **4** (desvio de ângulo Rms = 0,0436 Å), embora sejam altamente planares, não possuem este plano de simetria. Este desvio se deve principalmente ao átomo C7 do substituinte etil, o qual se encontra 0,3362, 0,1372 e 0,0805 Å fora do plano em relação plano médio dos complexos **2, 3 e 4**, respectivamente.

Figura 46 – Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo $[\text{AuCl}(\text{L1})]$ (complexo **5**). Ligações de hidrogênio intermoleculares: $[\text{O}(1\text{S})\cdots\text{O}(1') = 2,904(16) \text{ \AA}$, $\text{O}(1\text{S})\text{-H}(1\text{S})\cdots\text{O}(1') = 151,8^\circ]$ e $[\text{N}(3)\cdots\text{O}(1\text{s}'') = 3,047(9) \text{ \AA}$, $\text{N}(3)\text{-H}(3)\cdots\text{O}(1\text{s}'') = 179,9^\circ]$. Operações de simetrias usadas (') $x, y, z+1$ e (') $x+1, y, z$.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 47 – Observação da disposição dos átomos no complexo **5** em um único plano.



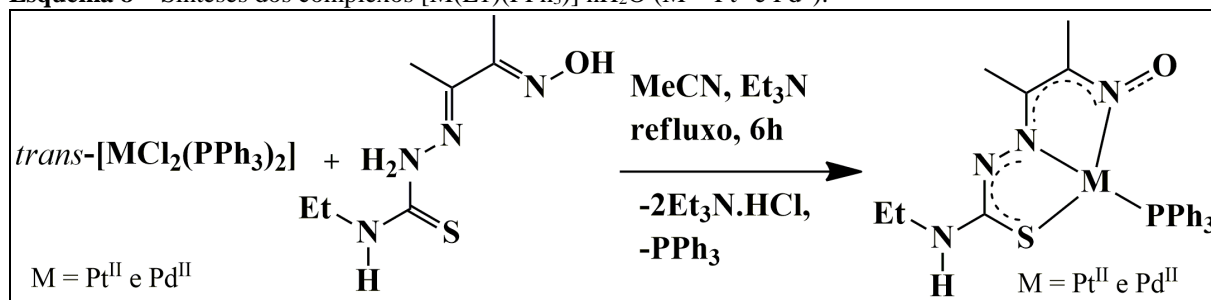
Fonte: Dados da Pesquisa.

4.3 COMPLEXOS CONTENDO O LIGANTE TRIFENILFOSFANO

Para a obtenção dos complexos de Pt^{II} e Pd^{II} supostamente mais estáveis que os complexos contendo haletos, foram sintetizados complexos com o ligante trifenilfosfano no quarto sítio de coordenação. Esta estabilidade está relacionada à forte afinidade dos centros metálicos macios Pt^{II} e Pd^{II} pela base macia caracterizada pelo átomo de fósforo, bem como pela retrodoação gerada pelo ligante trifenilfosfano. Além disso, complexos com diferentes metais contendo ligantes fosfanos vêm sendo estudados contra o câncer, motivados pela atividade antitumoral apresentada pelo fármaco utilizado no tratamento de reumatismo, conhecido como auranofina [86,87].

Logo, complexos de composição $[\text{M}(\text{L1})(\text{PPh}_3)] \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$ (complexo **6**: $\text{M} = \text{Pt}^{\text{II}}$ e complexo **7**: $\text{M} = \text{Pd}^{\text{II}}$) foram sintetizados partindo de precursores comuns com ligantes trifenilfosfanos *trans*- $[\text{MCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$. As reações entre os precursores metálicos e o ligante **H₂L1** foram realizadas por meio de refluxo em MeCN e com adição de uma base suporte (**Esquema 8**). Para a reação do complexo **6** foi observado uma coloração roxa logo após o aquecimento da solução reacional, sendo que após acrescentar a base, esta cor tornou-se mais intensa. Para a reação do complexo de paládio (complexo **7**) a mudança de cor da solução foi notada somente com a adição de base. Ambos os produtos $[\text{Pt}(\text{L1})(\text{PPh}_3)] \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Pd}(\text{L1})(\text{PPh}_3)] \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$ são bastante solúveis em MeCN, em decorrência disso a precipitação só ocorreu após a evaporação lenta das soluções. Rendimentos razoáveis foram alcançados e os produtos obtidos apresentaram alta pureza.

Esquema 8 – Sínteses dos complexos $[\text{M}(\text{L1})(\text{PPh}_3)] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Pt}^{\text{II}}$ e Pd^{II}).

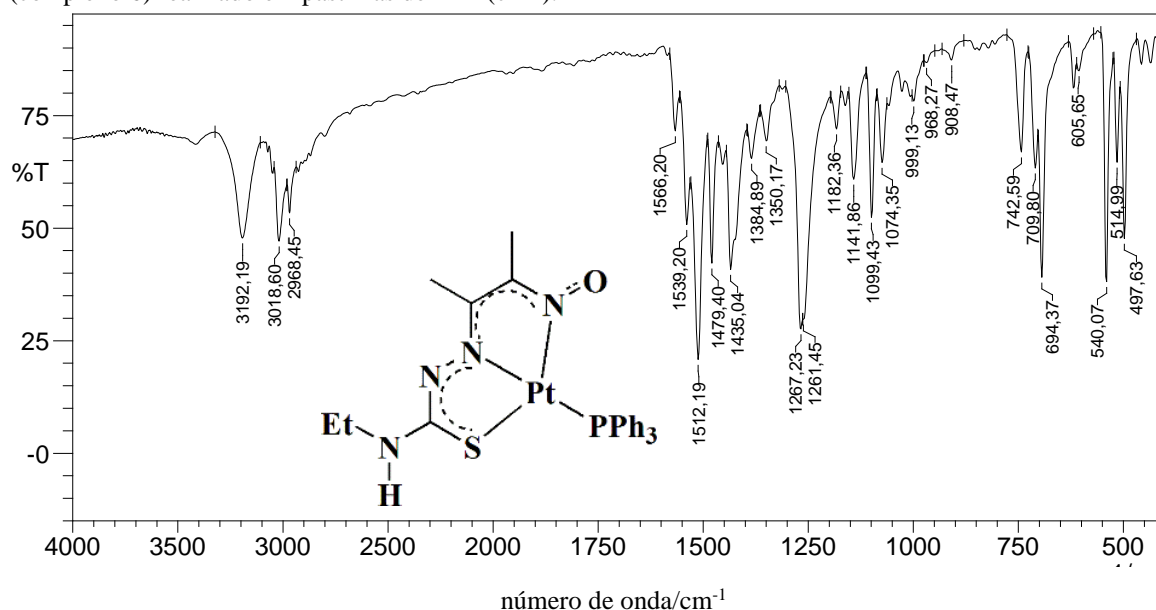


Fonte: A Autora.

Os espectros na região do infravermelho dos complexos do tipo $[\text{M}(\text{L1})(\text{PPh}_3)] \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$, $\text{M} = \text{Pt}^{\text{II}}$ e Pd^{II} , mostraram-se bastante semelhantes. Nos espectros dos complexos **6** (**Figura 48**) e **7** (**Figura A.4, Apêndice A**), a coordenação do agente

complexante H_2L1 aos centros metálicos Pd^{II} e Pt^{II} via átomo de nitrogênio do grupo oxima e nitrogênio do grupo azometino é indicada pelo deslocamento batocrômico das bandas $\nu(C=N)_{ox}$ e $\nu(C=N)_{tsc}$ (em torno de 1540 e 1510 cm^{-1} , respectivamente) em relação as bandas do agente complexante. Como esperado pela adição de base nas reações, as bandas de estiramento $\nu(O-H)$ e $\nu(N-H)$ não são observadas, indicando a coordenação dianiônica da tiossemicarbazona. Uma banda de média intensidade em 742 cm^{-1} é característica do estiramento da ligação $C-S$, condizente com o modo de coordenação da tiossemicarbazona na forma tiolato. A vibração de estiramento $\nu(N-O)$ é observada como uma banda em torno de 1140 cm^{-1} , deslocada cerca de 130 cm^{-1} para maiores números de onda em relação a mesma vibração no espectro do ligante livre. A presença do coligante trifenilfosfano é evidenciada pela presença de duas absorções características: a primeira atribuída a vibração de estiramento $\nu(P-C)$, a qual aparece como uma banda de intensidade média em torno de 1098 cm^{-1} [42,88], e a segunda vibração aparece como uma banda relativa à deformação do anel (β -anel) observada em 694 cm^{-1} [88].

Figura 48 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do complexo $[Pt(L1)(PPh_3)] \cdot 1/6H_2O$ (complexo **6**) realizado em pastilhas de KBr (cm^{-1}).

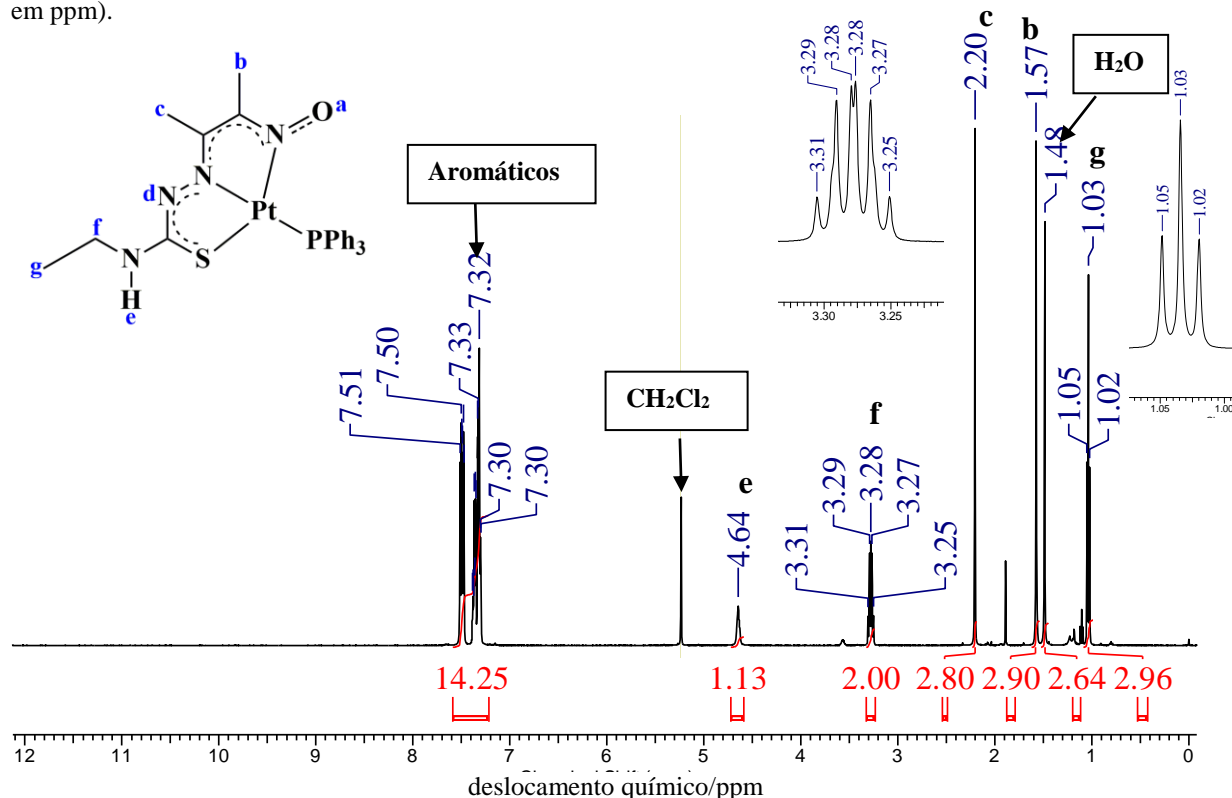


Fonte: Dados da Pesquisa.

Os dados de espectroscopia de 1H RMN encontrados para os complexos derivados de trifenilfosfina $[Pt(L1)(PPh_3)] \cdot 1/6H_2O$ (complexo **6**) (**Figura 49**) e $[Pd(L1)(PPh_3)] \cdot 1/6H_2O$ (complexo **7**) (**Figura B.4, Apêndice B**) são consistentes com o modo de coordenação

diâniônico do ligante H_2L1 . Os espectros de ambos os complexos não apresentam os sinais dos grupos NH_d e OH_a , padrão coerente com a deprotonação do ligante e de formação de complexos neutros. O hidrogênio NH_e dos complexos **6** e **7** ressona em frequência mais baixa em comparação ao ligante livre aparecendo como um sinal simpleto alargado com deslocamento químico de 4,74 e 4,61 ppm, para os complexos **6** e **7**, respectivamente. A presença do ligante trifenilfosfano é confirmada pelo aparecimento dos sinais dos hidrogênios aromáticos encontrados na região característica como um multipletto de 7,3 a 7,6 ppm. Os sinais referentes aos hidrogênios dos grupos metileno (**f**) e metil (**b**, **c** e **g**) são observados no espectro de 1H RMN com multiplicidade, integração e nas regiões esperadas.

Figura 49 - Espectro de RMN 1H (400 MHz) do $[Pt(L1)(PPh_3)] \cdot 1/6H_2O$ (complexo **6**) em solução de CD_2Cl_2 (δ em ppm).



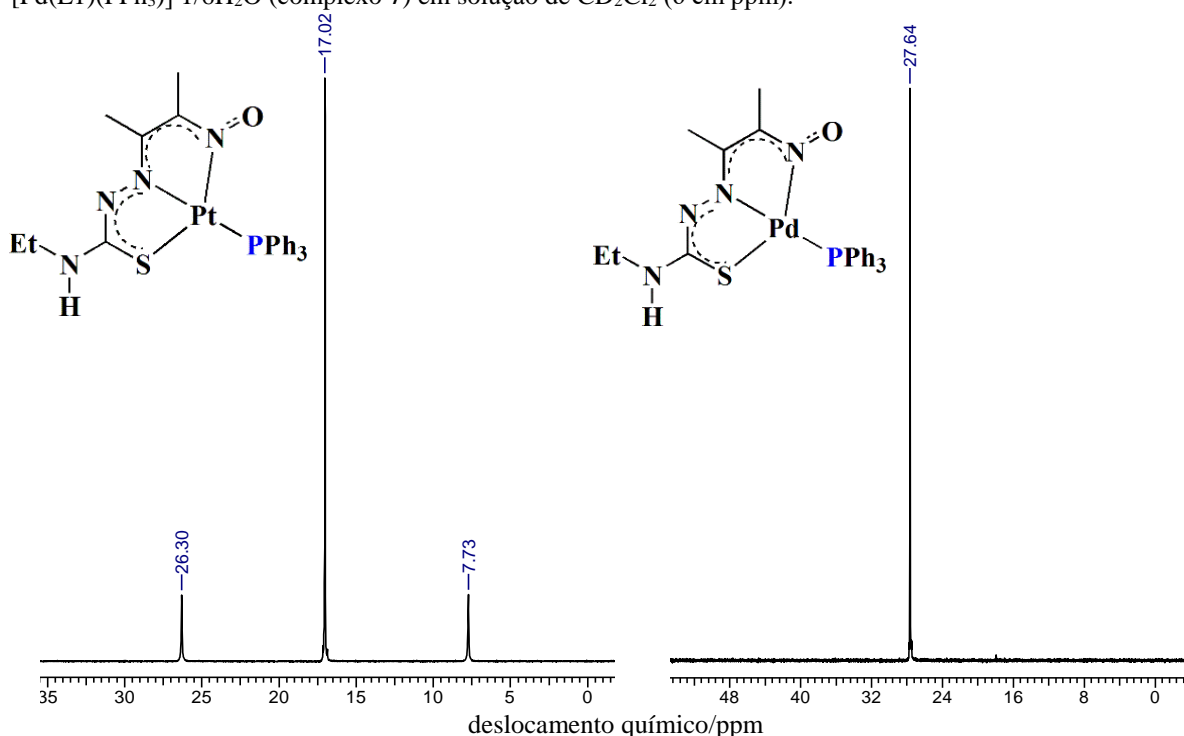
Fonte: Dados da Pesquisa.

Os espectros de RMN de $^{31}P-\{^1H\}$ para os complexos **6** e **7** são apresentados na **Figura 50**. Para o complexo de Pt^{II} observa-se um sinal simpleto com deslocamento químico de 17,02 ppm. Em comparação com o sinal indicado na literatura para o complexo metálico precursor $trans-[PtCl_2(PPh_3)_2]$ (δ 11.39 ppm) [42], o sinal está deslocado para regiões de mais alta frequência do espectro, o que corrobora com a pureza do complexo, apontando para a presença de uma única espécie em solução sem traços do sal metálico precursor. Neste

espectro, observa-se a presença de satélites devido ao acoplamento da ^{195}Pt (33,8%, $I = 1/2$) ao ^{31}P , o qual foi observado com uma constante de acoplamento ($^1J^{195}\text{Pt}-^{31}\text{P}$) de 3714 Hz. A pureza do complexo **7** também foi indicada uma vez que o espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$, mostra somente um simpleto referente ao ligante trifenilfosfano coordenado em δ 27,64 ppm, com deslocamento químico diferente do material de partida *trans*-[PdCl₂(PPh₃)₂] (δ 23,9 ppm) [42,89].

Os ligantes fosfanos não só podem atuar como doadores σ , mas também como receptores π . Além disso, o tamanho e a natureza dos substituintes também podem influenciar suas propriedades eletrônicas. A habilidade de doação σ das fosfinas transfere densidade eletrônica do fósforo para o metal, logo ocorre um decréscimo na densidade eletrônica do átomo de fósforo e, portanto, uma desblindagem do sinal de ^{31}P -RMN, comparado à fosfina livre (δ) [89]. Por outro lado, a força receptora π atua na direção oposta. A retrodoação do metal aumenta a densidade eletrônica no fósforo e, assim, uma maior blindagem é observada. A magnitude do deslocamento é dependente do ligante fosfano, do metal e também dos coligantes. Comparando-se os complexos **6** e **7**, observa-se que o sinal de ^{31}P -RMN para o complexo de platina se encontra mais protegido que o de paládio, logo espera-se uma maior retrodoação para o mesmo.

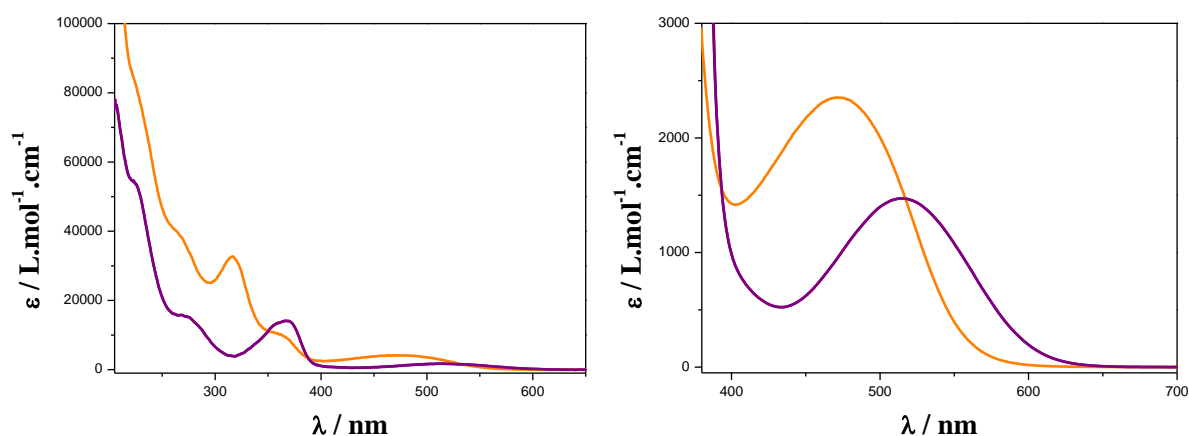
Figura 50 – Espectros de $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -RMN (200 MHz) para os complexos [Pt(L1)(PPh₃)]·1/6H₂O (complexo **6**) e [Pd(L1)(PPh₃)]·1/6H₂O (complexo **7**) em solução de CD₂Cl₂ (δ em ppm).



Fonte: Dados da Pesquisa.

A análise em solução dos complexos **6** e **7** por absorção na região UV-Vis do espectro eletromagnético apresentou espectros similares e exibem bandas na região de 220 a 513 nm (**Figura 51**). As bandas que aparecem como um ombro na região do ultravioleta (220 a 320 nm) podem ser atribuídas a transições intraligantes do tipo $\pi \leftarrow \pi^*$. As fortes absorções em torno de 360 nm são correspondentes à transferência de carga do ligante para o metal (LMCT) [42]. Nos espectros de absorção no UV-vis em soluções mais concentradas dos compostos **6** e **7** nota-se uma única banda com $\lambda_{\text{máx}}$ em 513 e 476 nm e absortividade molar de 1.474 e 2.347 $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, respectivamente. Essas bandas, provalvemente, são associadas à transferências de carga do metal para o ligante (MLCT) [42, 90].

Figura 51 - Espectros de absorção na região do ultravioleta e do visível dos complexos **6** (—) e **7** (—) com concentração de $10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ (esquerda) e $10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ (direita) em MeOH. Absortividade (ϵ) versus comprimento de onda (λ).



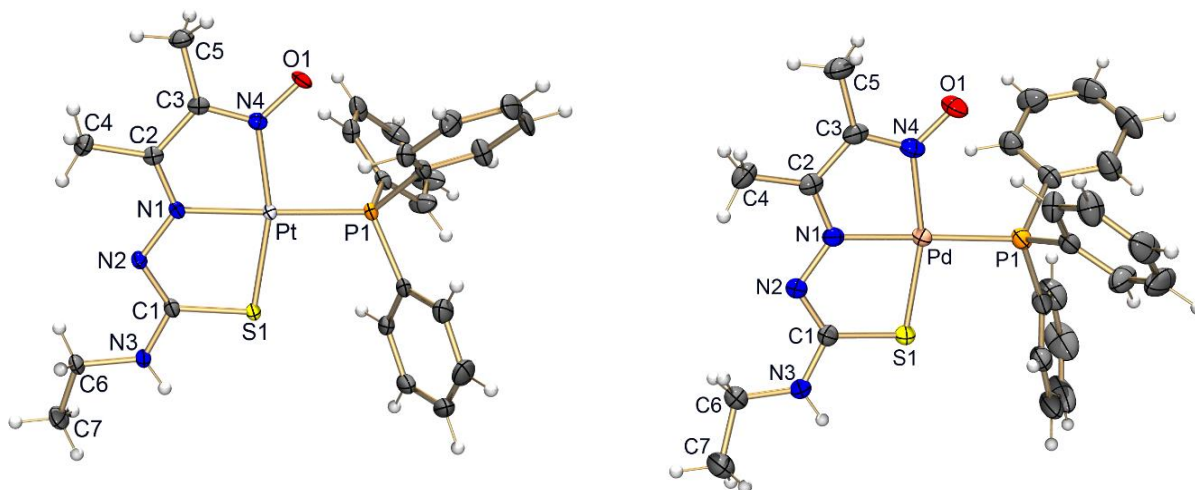
Fonte: Dados da Pesquisa.

Assim como os complexos **3** e **4**, os complexos $[\text{Pt}(\text{L1})(\text{PPh}_3)] \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$ (complexo **6**) e $[\text{Pd}(\text{L1})(\text{PPh}_3)] \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$ (complexo **7**) também são isoestruturais, cristalizando-se em sistema cristalino trigonal e grupo espacial $R\bar{3}$. Na **Figura 52** podem ser visualizadas as estruturas moleculares dos complexos **6** e **7**. Na unidade assimétrica destes complexos, observa-se uma molécula com um ambiente quadrado planar em torno dos centros metálicos de Pt^{II} e Pd^{II} , os quais estão coordenados aos átomos de nitrogênio N1 e N4 e enxofre S1 do ligante tiossemicarbazonato e átomo de P1 do ligante trifenilfosfano. Uma molécula de água em uma posição espacial (desordenada por simetria), apresentando um fator de ocupação de 1/6 para os complexos **6** e **7** completa a unidade assimétrica. Os ângulos N4-M-S1 ($163,64(9)^\circ$) para o

complexo **6** e $163,85(7)^\circ$ para o complexo **7**) desviam-se significativamente da linearidade em comparação ao segundo ângulo, N1-M-P1 ($176,82(9)^\circ$ para o complexo **6** e $177,30(6)^\circ$ para o complexo **7**). Os comprimentos e ângulos de ligação sugerem uma geometria quadrado planar distorcida em torno dos centros metálicos de paládio(II) e platina(II).

Os comprimentos das ligações C1-S1, N1-N2, C2-N1, C3-N4 e C2-C3 no interior dos anéis quelatos estão dentro das faixas de comprimentos entre ligações simples e duplas. A perda do hidrogênio hidrazina é indicada considerando o menor comprimento da ligação N2-C1 e o alongamento da ligação C1-S1 em relação as mesmas ligações do ligante não coordenado. O comprimento da ligação O1-N4 iguais a $1,301(4)$ Å (para o complexo **6**) e $1,288(3)$ Å (para o complexo **7**), são visivelmente menores quando comparados com a mesma distância de ligação observada para os complexos **2-4**, em torno de $1,38$ Å. Estes valores confirmam a deprotonação do hidrogênio do grupo da oxima N4-O1H como também são consistentes com a deslocalização da carga negativa do ligante (L1)²⁻ se estendendo por toda a porção tiossemicarbazona até a ligação N-O do grupo oxima. Ao avaliar as distâncias M-P dos complexos, tem-se o comprimento da ligação de $2,2775(7)$ Å para M = Pd^{II}, enquanto que para M = Pt^{II} essa distância é um pouco menor, $2,2511(9)$ Å (**Tabela 7**).

Figura 52 – Estruturas moleculares dos complexos isoestruturais [Pt(L1)(PPh₃)]·1/6H₂O (complexo **6**) e [Pd(L1)(PPh₃)]·1/6H₂O (complexo **7**). Moléculas de água foram removidas para maior clareza.



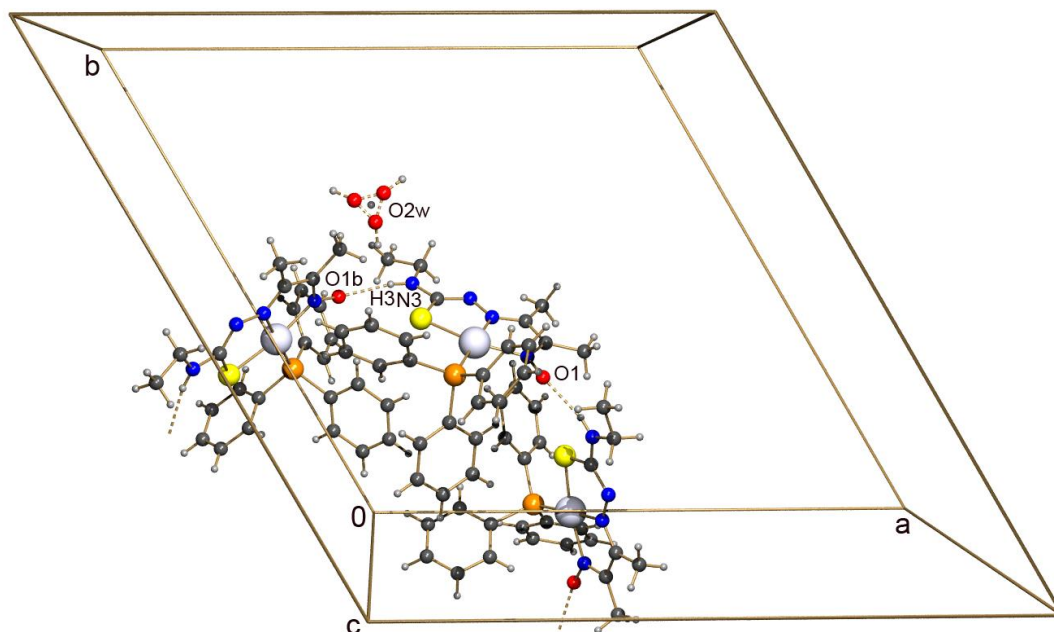
Fonte: Dados da Pesquisa.

Tabela 7 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para os complexos [Pt(L1)(PPh₃)]·1/6H₂O (**6**·1/6H₂O) e [Pd(L1)(PPh₃)]·1/6H₂O (**7**·1/6H₂O).

	6	7
<i>Comprimentos de ligação</i>		
M(1)-N(1)	2,008(3)	1,999(2)
M(1)-N(4)	2,030(3)	2,042(2)
M(1)-S(1)	2,2763(9)	2,2762(7)
M(1)-P(1)	2,2511(9)	2,2775(7)
S(1)-C(1)	1,782(4)	1,780(3)
O(1)-N(4)	1,301(4)	1,288(3)
N(4)-C(3)	1,316(5)	1,317(4)
N(1)-C(2)	1,306(5)	1,298(3)
N(1)-N(2)	1,382(4)	1,379(3)
N(2)-C(1)	1,313(5)	1,302(3)
C(2)-C(3)	1,448(5)	1,453(4)
<i>Ângulos de ligação</i>		
N(4)-M-S(1)	163,64(9)	163,85(7)
N(1)-M-P(1)	176,82(9)	177,30(6)
N(1)-M-N(4)	79,68(12)	80,22(9)
N(1)-M-S(1)	83,97(9)	83,63(6)
S(1)-M-P(1)	96,77(3)	95,95(2)
C(1)-S(1)-M	94,89(12)	94,99(9)

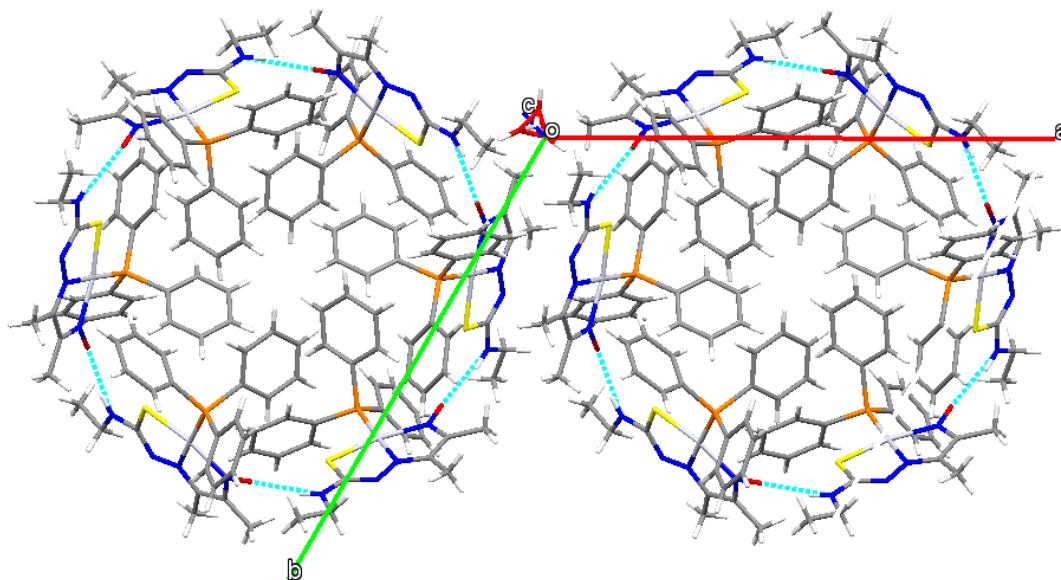
Em ambas as estruturas ligações de hidrogênio intermoleculares envolvendo o grupo amina N(3)-H(3) e o átomo de oxigênio O1 de uma molécula vizinha gerada por simetria são observadas, como mostrado na **Figura 53** para o complexo **6** e na **Figura C.1 (Apêndice C)** do apêndice para o complexo **7**. As ligações de hidrogênio ocorrem em torno do eixo *c* (coincidente com eixo de rotação 3) formando uma estrutura supramolecular com seis moléculas do complexo, como pode ser visualizado na **Figura 54**. Os ligantes fosfanos apontam para o centro da cavidade destas estruturas supramoleculares tornando-as lipofílicas. Deste modo, a molécula de água se encontra fora desta cavidade em uma posição que coincide com o eixo de rotação 3, estando desordenada por simetria.

Figura 53 - Ligações de hidrogênio intermoleculares envolvidas na estrutura cristalina do complexo $6 \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$. $[\text{N}(3) \cdots \text{O}(1) = 2,871(3) \text{ \AA}$, $\text{N}(3)-\text{H}(3) \cdots \text{O}(1) = 164,0]$. Operação de simetria (b) $x-y, x, -z$.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 54 - Estrutura supramolecular formada através das ligações de hidrogênio entre seis moléculas do complexo **6**. Visão ao longo do eixo c (coincidente com o eixo de rotação 3).



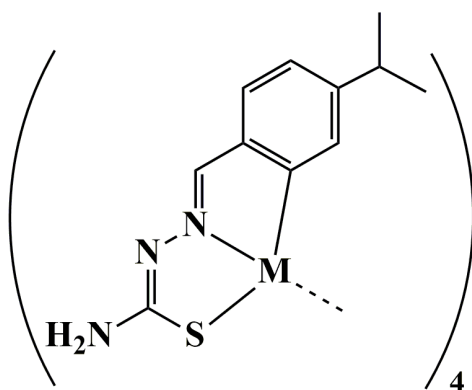
Fonte: Dados da Pesquisa.

4.4 COMPLEXOS POLINUCLEARES

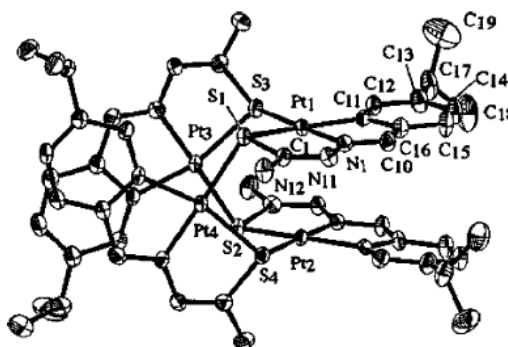
Tiossemicarbazonas representam uma classe de ligantes com a habilidade de se coordenar em diferentes modos de coordenação podendo atuar como ligante em ponte por meio do átomo de enxofre. Somado a isso, a capacidade do átomo de enxofre em formar tanto ligações do tipo metal-exofre M_1-S_1 como parte de um anel quelato estável e, ao mesmo tempo, através do segundo par de elétrons disponível, formar ligações em ponte M_2-S_1 com centros metálicos diferentes, possibilita a formação de complexos polinucleares oriundos de tiossemicarbazonas. De acordo com a literatura, vários compostos organometalados são conhecidos com os elementos platina e paládio, entretanto complexos polinucleares não organometálicos não são tão comuns [91-95].

Com relação à atividade biológica de complexos oligoméricos, alguns estudos já foram realizados. Por exemplo, os complexos tetranucleares de platina(II) (**Figura 55**) derivados de tiossemicarbazonas foram testados contra várias linhagens de células cancerígenas, apresentando valores de CC_{50} entre 3 e 62 μM . Destaca-se a atividade contra células resistentes à cisplatina da linhagem PAM-RAS (células de queranócitos de murinos transformadas com o gene oncogênico e resistente à cisplatina H-ras), para a qual o complexo de paládio(II) se mostrou quase 33 vezes mais ativo que a droga referência cisplatina. Entretanto, em geral, os complexos de platina(II) foram mais ativos. O aumento da atividade foi relacionado à presença de quatro unidades tiossemicarbazonas e aos quatro centros metálicos de Pt^{II} [91].

Figura 55 – (A) Representação das estruturas cristalinas dos complexos tetranucleares organometalados de paládio(II) e platina(II) e (B) representação da estrutura cristalina do complexo de platina.



Fonte: Referência [91].

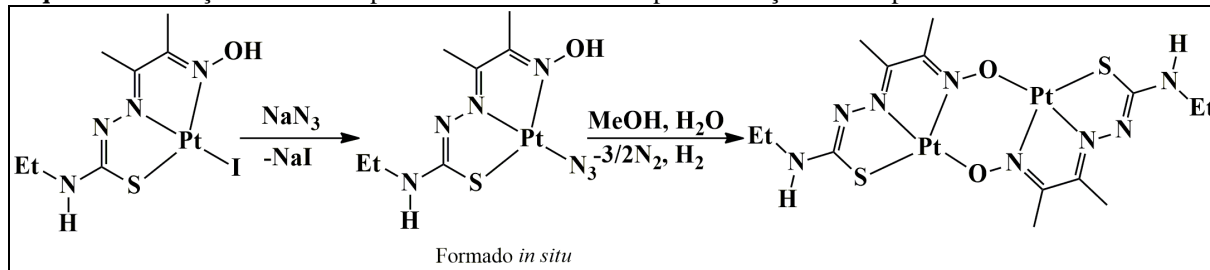


Durante as reações de formação dos complexos halogenados de platina, como também em tentativas de troca dos haletos na quarta posição por outros ligantes, observou-se a formação de produtos secundários ou, simplesmente, diferentes daqueles desejados. As análises mostraram que se tratava de complexos polinucleares, os quais são discutidos abaixo. Embora, em alguns casos (complexos **8** e **9**), possam não ter sido obtido de forma intencional, buscou-se sintetizá-los de forma consciente e estudar suas peculiaridades estruturais.

O primeiro caso ocorreu ao se tentar obter um complexo de Pt^{II} com o ligante azoteto. Esta tentativa se baseou no fato de que complexos foto-ativos de Pt^{IV} contendo azoteto apresentam citotoxicidade após a incidência de radiação UV e que podem apresentar seletividade para células cancerígenas [96-98]. O caráter do tipo de reação fotoquímica que vem a ocorrer depende do tipo de transição eletrônica que a radiação provoca. Por exemplo, no complexo do tipo $[\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{X})_2(\text{NH}_3)_2(\text{Y})_2]$ ($\text{X} = \text{Cl}^-$ e OH^- ; Y = ligante de saída) sob a incidência de radiação ocorrem transições eletrônicas do tipo LMTC que provocam fotoredução. Os produtos formados são o complexo ativo, $[\text{Pt}^{\text{II}}(\text{X})_2(\text{NH}_3)_2]$, e o ligante Y oxidado, o qual é eliminado como um produto da decomposição [96]. Do ponto de vista da escolha de ligantes fotossensíveis, o ligante azoteto vem sendo estudado por sofrer vários tipos de reações fotoquímicas, como também por apresentar atividade citotóxica relevante [96-98].

Logo, visando obter complexos de platina fotossensíveis, buscou-se adicionar o pseudo-haleto azoteto (N_3^-) ao quarto sítio de coordenação do centro metálico. Devido a facilidade de substituição do ligante iodido decidiu-se realizar primeiramente a reação a partir do precursor $[\text{PtI}(\text{HL1})]$ em quantidade equimolares com azida de sódio em uma mistura diclorometano/metanol (**Esquema 9**). Após trinta minutos da reação, a solução reacional apresentou uma cor vermelha e após algumas horas observou-se a precipitação de um sólido laranja. O produto é pouco solúvel em solventes como metanol, acetona e acetonitrila, e solúvel nos solventes DMSO, diclorometano e clorofórmio.

Esquema 9 – Reação entre o complexo **3** e a azida de sódio para formação do complexo **8**.

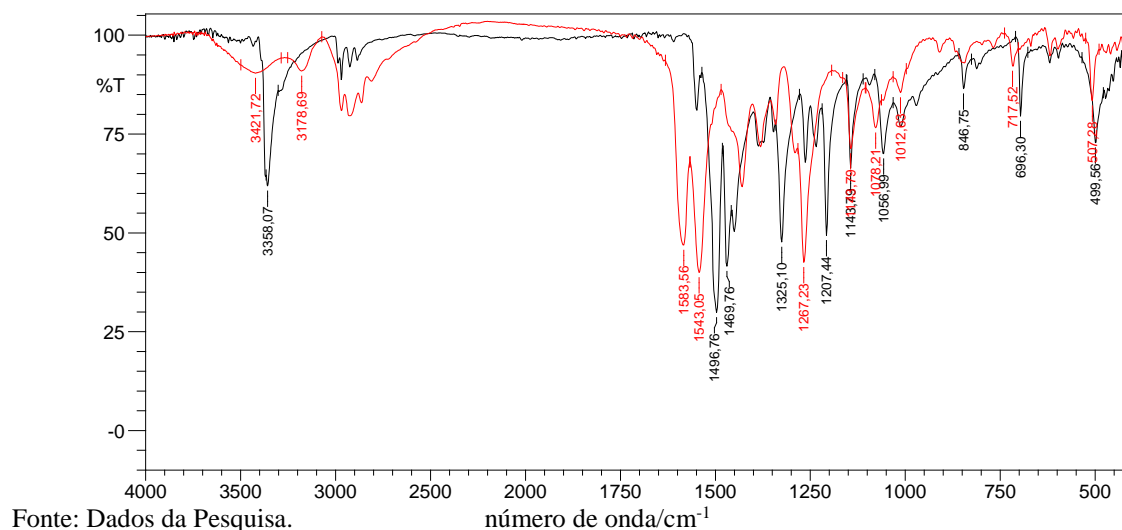


Fonte: A Autora.

Entretanto, após análise do produto obtido por espectroscopia de absorção na região do IV, verificou-se que a $\nu(\text{N}\equiv\text{N})$, relativa ao grupo azoteto, não estava presente no espectro. Além disso, a análise por CHNS não está em acordo com a proposta de formação de um monômero com ligante azoteto, mas se encaixou perfeitamente para a obtenção do complexo dimérico **8**. Uma análise mais aprofundada do espectro de IV e também do ^1H RMN também indicou a formação do complexo binuclear de Pt^{II} cuja estrutura proposta é apresentada na **Figura 63**. Complexos de Cu^{II} , Ni^{II} e Au^{III} semelhantes já foram publicados [63-64].

Na tentativa de elucidação estrutural do complexo **8**, usando-se a técnica de espectroscopia vibracional, foi notado que o espectro de infravermelho apresentava perfil diferente em relação ao espectro do complexo precursor $[\text{Pt}(\text{HL1})]$ (**Figura 56**). Este padrão se condiz com a formação de complexos diferentes. A dupla deprotonação do ligante $(\text{L1})^{2-}$ no complexo **8** é sugerida pela ausência do estiramento $\nu(\text{OH})$ em torno de 3500 cm^{-1} . Uma banda larga observada em 3422 cm^{-1} é condizente com a presença de água de hidratação. As absorções de estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{tsc}}$ e $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{ox}}$ aparecem em regiões mais energéticas no espectro do complexo **8** em comparação as mesmas absorções no espectro do **3**. Estas absorções aparecem como bandas intensas em 1584 cm^{-1} ($\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{tsc}}$) e 1543 cm^{-1} ($\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{ox}}$). Em relação à banda de estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$, nota-se uma mudança de posição nos espectros dos complexos **3** (696 cm^{-1}) e **8** (718 cm^{-1}). Logo, este comportamento é coerente com o modo de coordenação do ligante tiossemicarbazonato *N,N,S*-tridentado. Embora fosse esperada a presença da vibração de estiramento assimétrico $\nu_{\text{ass}}(\text{N}\equiv\text{N})$ na faixa de 2075 a 2029 cm^{-1} [88], a mesma não foi observada.

Figura 56 - Espectros de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) sobrepostos dos complexos $[\{\text{Pt}(\text{L1})\}_2]$ (complexo **8**, em vermelho) e $[\text{Pt}(\text{HL1})]$ (complexo **3**, em preto) realizado em pastilhas de KBr.

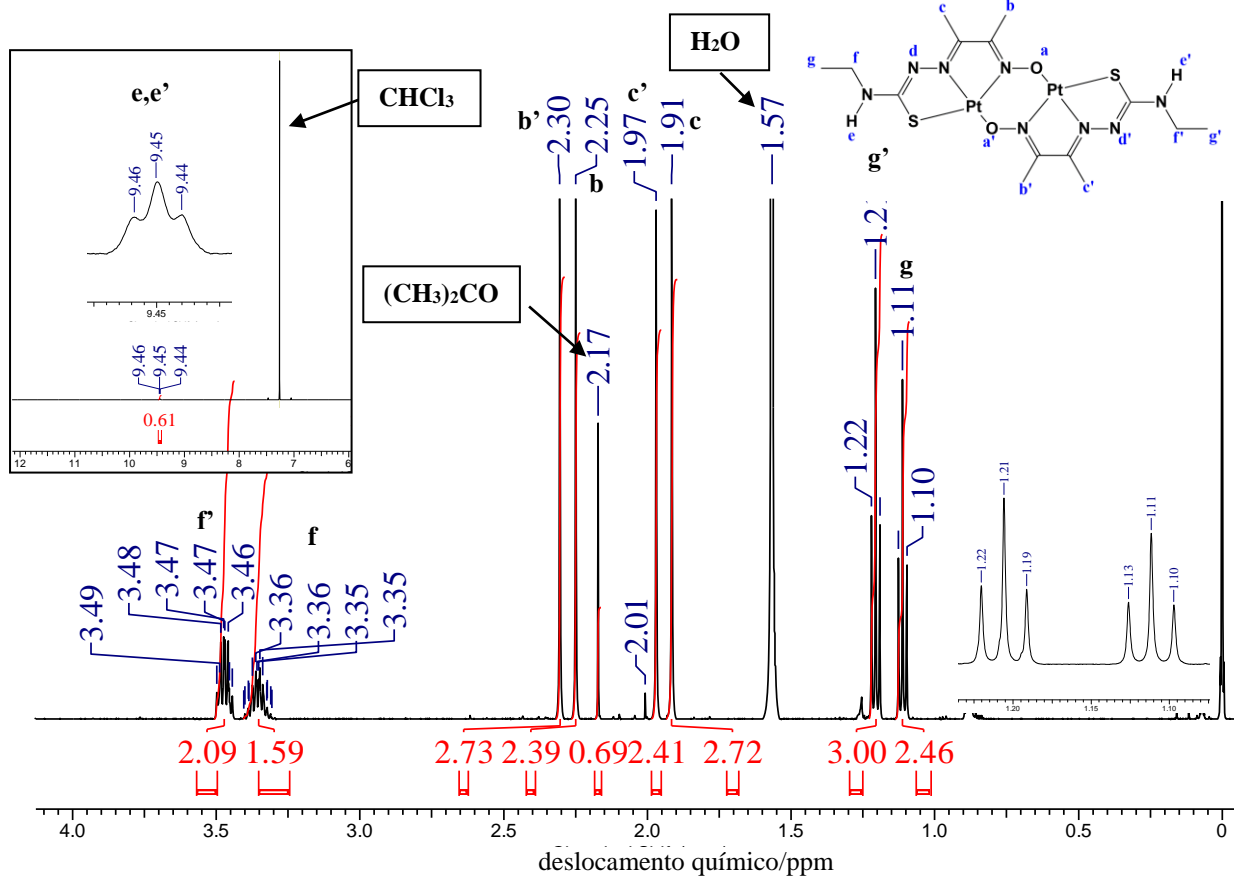


De forma semelhante ao apresentado pelos espectros de IV, os espectros de ^1H RMN dos complexos **3** e **8** são bastante distintos. O espectro de RMN de hidrogênio do complexo **8** (**Figura 57**) também indicou a formação de um dímero, uma vez que são observados vários sinais semelhantes com deslocamentos químicos próximos, consistentes com a presença de duas unidades não equivalentes no complexo binuclear. Uma evidência da formação do dímero, por exemplo, são os dois sinais tripletos com deslocamentos químicos em 1,21 e 1,11 ppm ($^3J = 7,2$ Hz, integral = 3H), os quais estão em acordo com a atribuição aos grupos metila CH_3 ($-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$) em virtude do acoplamento com os hidrogênios do grupo metileno adjacente ($-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$). Deste modo, a ressonância em frequências diferentes mostra uma diferença nos ambientes químicos que os hidrogênios dos grupos metila experimentam. Além disso, comportamento semelhante é notado com os hidrogênios dos outros grupos metila CH_3 ($\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}-\text{O}$) e ($\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}-\text{N}$), cujos sinais aparecem como dois conjuntos de simpletos com δ 2,30 ppm e 2,25 ppm, e δ 1,97 ppm e 1,91 ppm, respectivamente. Deste modo, o ^1H RMN sugere a presença de duas unidades tiossemicarbazonas com ambientes químicos distintos no complexo **8**.

Ainda com relação ao espectro de ^1H RMN do complexo **8**, os hidrogênios do grupo $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, observados em δ 3,49 ppm e 3,35 ppm, apresentam a multiplicidade duplete de quarteto com constantes de acoplamento 3J iguais à 7,25 e 5,01 Hz, como uma consequência do acoplamento com os hidrogênios dos grupos metil e amino adjacentes. Na região de baixa frequência do espectro foi observado um sinal em δ 9,45 ppm atribuído aos hidrogênios NH_e , cuja multiplicidade (triplete) condiz com o acoplamento deste com o grupo CH_2 ($^3J = 5,1$ Hz). A ausência de dois sinais diferentes relativos aos hidrogênios NH_e e NH_e' é condizente com o alargamento dos dois sinais e sobreposição dos mesmos [69,76].

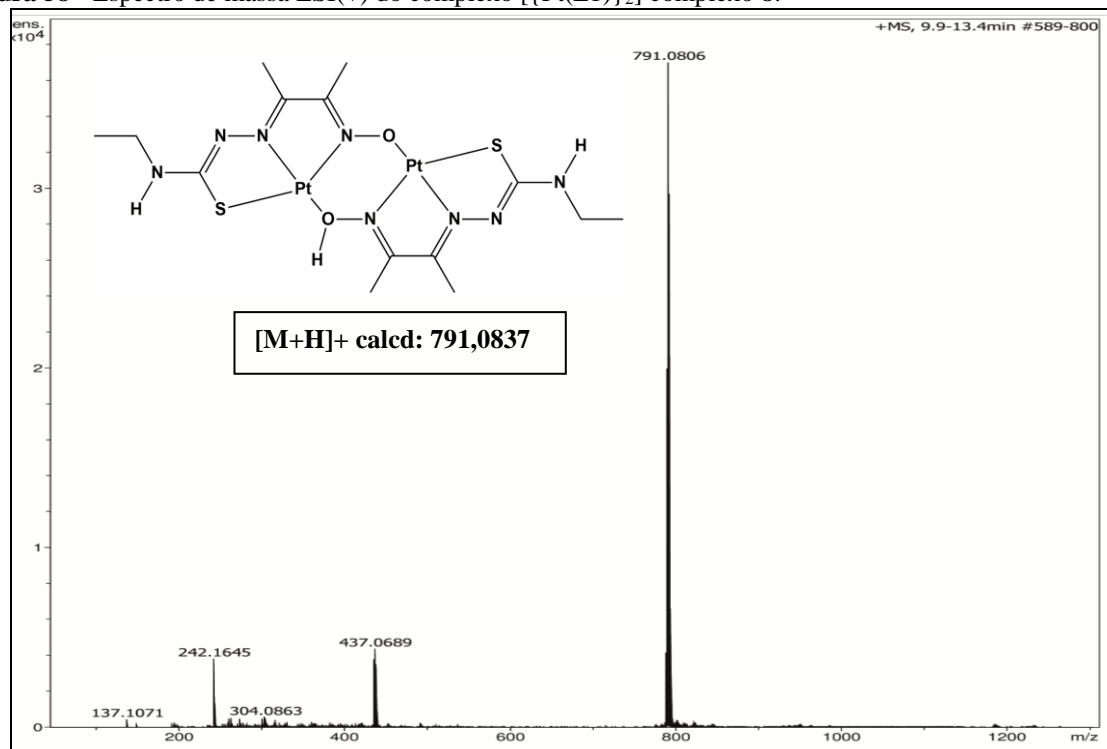
Os dados obtidos por análise de espectrometria de massa do complexo **8** corroboram com os dados espectroscópicos de infravermelho e de ressonância magnética nuclear, com a formação de um composto binuclear de platina(II). O espectro de massa do complexo $[\{\text{Pt}(\text{L1})\}_2]$ (**Figura 58**) mostra o pico do íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ em m/z 791,0806, o que confirma a formação do complexo binuclear de composição química igual a $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2\text{Pt}_2\text{S}_2$. Além disso, o valor teórico calculado de massa exata para esta estrutura de 791,0837, apresentando um erro muito baixo, 0,0004%, em relação ao valor experimental obtido.

Figura 57 - Espectro de (400 MHz) RMN ^1H do $[\{\text{Pt}(\text{L1})\}_2]$ (complexo **8**) em solução de CDCl_3 (δ em ppm).



Fonte: Dados da Pesquisa.

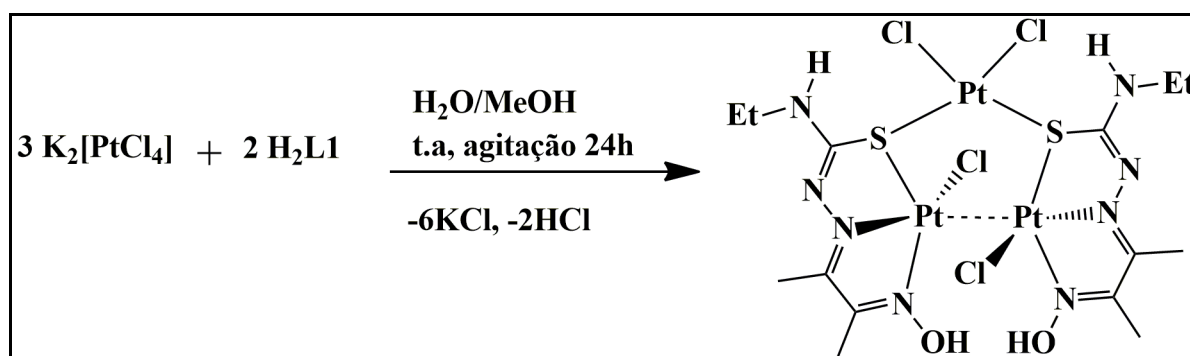
Figura 58 - Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\{\text{Pt}(\text{L1})\}_2]$ complexo **8**.



Fonte: Dados da Pesquisa..

O segundo complexo polinuclear obtido já foi mencionado anteriormente na **Seção 4.2**. Na síntese para obtenção do complexo $[\{\text{PtCl}(\text{HL1})\}_2(\mu\text{-PtCl}_2)]$ (**9**) foi empregado o **Método C (Esquema 3)**, mas novamente descrito abaixo (**Esquema 10**). Neste método, a proporção molar de soluções de $\text{K}_2\text{PtCl}_4:\text{H}_2\text{L1}$ 3:2 foi empregada para obter o complexo **9**. Esta reação apresentou bons rendimentos. A solubilidade do composto é muito baixa em clorofórmio, metanol, acetonitrila e acetona, intermediária em diclorometano, mas mostrou-se bastante solúvel em DMSO. Entretanto, após a total solubilização de uma pequena quantidade do complexo **9** neste solvente foi observada a mudança imediata da cor da solução de amarelo para vermelho, indicando uma mudança estrutural, possivelmente, devido substituição na esfera de coordenação do complexo por meio da complexação do DMSO. Por esta razão, a análise do complexo trinuclear em solução pela técnica de espectroscopia de ^1H RMN não foi realizada, considerando-se que a espécie formada após a solubilização já não se tratava do composto **9**.

Esquema 10 – Reação de síntese para obtenção do complexo $[\{\text{PtCl}(\text{HL1})\}_2(\mu\text{-PtCl}_2)]$ (**9**).

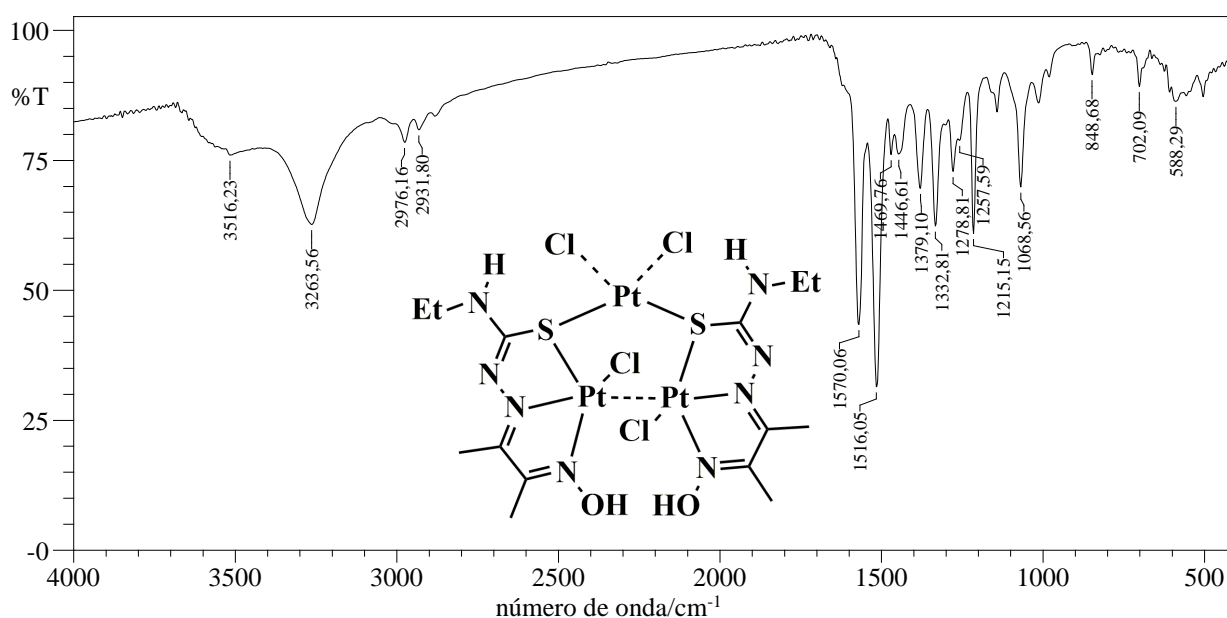


Fonte: A Autora.

A análise por espectroscopia de infravermelho do complexo $[\{\text{PtCl}(\text{HL1})\}_2(\mu\text{-PtCl}_2)]$ indicou o modo de coordenação da tiossemicarbazona monoaniônico, visto que a banda referente a vibração de estiramento $\nu(\text{N}^2\text{H})$, presente no espectro do agente complexante **H₂L1** em 3286 cm^{-1} , está ausente no espectro do complexo (**Figura 59**). Além disso, a absorção de estiramento da ligação O-H aparece como uma banda larga de média intensidade em 3516 cm^{-1} , corroborando com a monodeprotonação do ligante após a complexação. A

observação das bandas $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{tsc}}$ e $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{ox}}$ em diferentes números de onda para o complexo **9** (1570 e 1516 cm^{-1}) em relação as mesmas bandas no complexo **1** (1553 e 1518 cm^{-1}), indicam a formação de uma nova espécie. Além disso, também foi notado o deslocamento da banda referente a vibração de estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$ em cerca de 45 cm^{-1} para menores números de onda em relação ao complexo **1**, sendo este comportamento coerente a força decrescente da ligação CS na ordem ligante livre, complexo monomérico **1** e, finalmente, complexo trinuclear **9**. Assim sendo, a tiossemicarbazona apresenta configuração *N,N,S*-tridentada.

Figura 59 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do complexo $[\{\text{PtCl}(\text{HL1})\}_2(\mu\text{-PtCl}_2)]$ (complexo **9**) realizado em pastilhas de KBr.

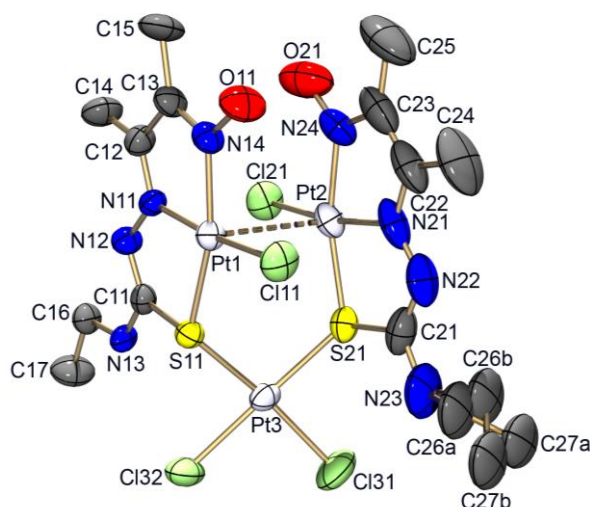


Fonte: Dados da Pesquisa.

A análise do cristal por difração de raios X veio a confirmar a proposta de formação de um composto trinuclear $[\{\text{PtCl}(\text{HL1})\}_2(\mu\text{-PtCl}_2)]$ (**9**) (**Figura 60**). O complexo se cristaliza em sistema cristalino monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$. A **Tabela 8** contém dados de comprimentos e ângulos de ligação para este complexo, enquanto os dados de refinamento são apresentados na **Tabela C.4** (**Apêndice C**). Pode-se observar que duas unidades do tipo $\{\text{PtCl}(\text{HL1})\}$ são conectadas por um fragmento PtCl_2 ligado através dos átomos de enxofre, formando um complexo trinuclear do tipo $[\{\text{PtCl}(\text{HL1})\}_2(\mu\text{-PtCl}_2)]$. Além disso, em cada unidade $\{\text{PtCl}(\text{HL1})\}$ a tiossemicarbazona carregada negativamente se coordena em modo

NNS-tridentado, enquanto o ligante clorido ocupa o quarto sítio de coordenação. Também é possível observar que os ligantes clorido das unidades $\{\text{PtCl}(\text{HL1})\}$ estão *anti* posicionados. As ligações Pt-Cl presentes nas unidades $\{\text{PtCl}(\text{HL1})\}$ e as ligações presentes no fragmento PtCl_2 são similares, ficando em torno de 2,31 Å. As ligações Pt-S (intra anel quelato) e M-S (ponte) em torno de 2,24 Å e 2,27 Å, respectivamente, mostram que as ligações em ponte são ligeiramente mais fracas em relação as ligações metal-enxofre presentes no anel quelato. A distância de ligação de 3,1298(5) Å mostra uma forte interação entre os dois átomos de platina Pt1 e Pt2, semelhante à distância Pt-Pt para complexos similares (3,232 Å) [92]. Outro fato interessante, é que os ângulos de ligação observados mostram que as duas unidades $\{\text{PtCl}(\text{HL1})\}$ são altamente planares, enquanto que o plano formado pelos átomos Pt3, Cl31, Cl32, S11 e S21 desvia-se significativamente da geometria quadrado planar. Isto pode ser observado, principalmente, através dos ângulos S(11)-Pt(3)-Cl(31) e S(21)-Pt(3)-Cl(32) com valores em torno de 170°, consideravelmente diferentes do ângulo ideal de 180°.

Figura 60 – Estrutura cristalina e molecular do complexo trinuclear $[\{\text{PtCl}(\text{HL1})\}_2(\mu\text{-PtCl}_2)]$ (9).



Fonte: Dados da Pesquisa.

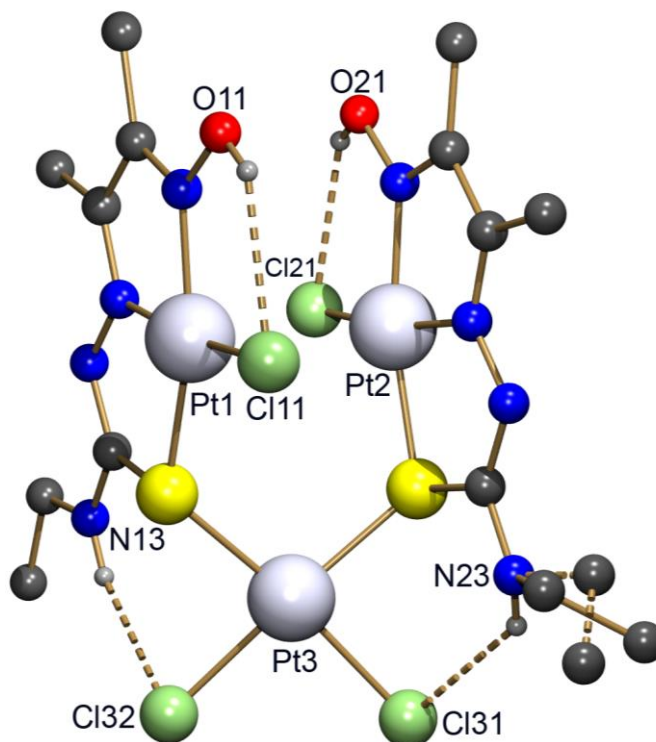
A **Figura 61** mostra as ligações de hidrogênio intramoleculares presentes na estrutura cristalina do complexo $[\{\text{PtCl}(\text{HL1})\}_2(\mu\text{-PtCl}_2)]$. Ligações de hidrogênio do tipo $\text{OH}\cdots\text{Cl}$ são formadas entre o átomo de oxigênio da oxima e o átomo de cloro da mesma unidade

{PtCl(HL1)}, enquanto que interações do tipo $\text{NH}\cdots\text{Cl}$ se formam entre o grupo NH e os átomos de cloro do fragmento PtCl_2 .

Tabela 8 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para o complexo trinuclear $[\{\text{PtCl}(\text{L1})\}_2(\mu\text{-PtCl}_2)]$ complexo **9**. Grupo etil da tiossemicarbazona ligada ao Pt2 encontra-se desordenado em duas posições.

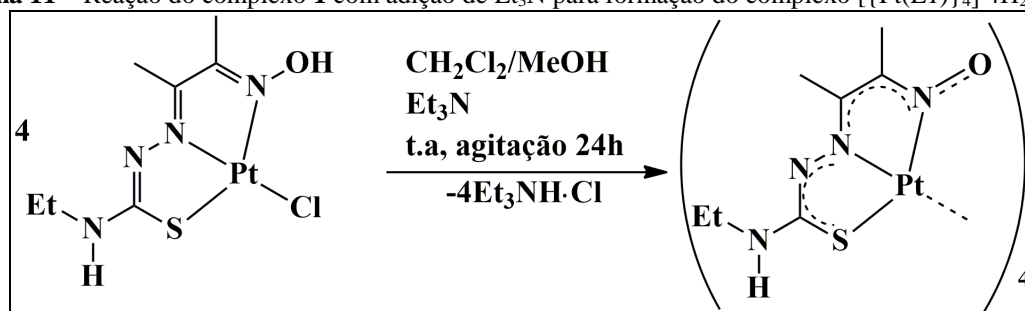
<i>Comprimentos de ligação</i>			
Pt(3)-S(21)	2,273(3)	S(21)-C(21)	1,844(11)
Pt(3)-S(11)	2,276(2)	O(21)-N(24)	1,360(13)
Pt(3)-Cl(32)	2,326(3)	O(11)-N(14)	1,376(9)
Pt(3)-Cl(31)	2,327(3)	N(12)-C(11)	1,296(10)
Pt(1)-N(11)	1,969(7)	N(12)-N(11)	1,343(9)
Pt(1)-N(14)	1,992(7)	N(11)-C(12)	1,320(11)
Pt(1)-S(11)	2,253(2)	N(24)-C(23)	1,326(16)
Pt(1)-Cl(11)	2,319(2)	N(21)-C(22)	1,291(16)
Pt(1)-Pt(2)	3,1298(5)	N(21)-N(22)	1,322(15)
Pt(2)-N(21)	1,957(9)	N(23)-C(21)	1,308(17)
Pt(2)-N(24)	2,001(9)	N(14)-C(13)	1,328(11)
Pt(2)-S(21)	2,241(3)	N(13)-C(11)	1,337(10)
Pt(2)-Cl(21)	2,300(3)	N(13)-C(16)	1,479(11)
S(11)-C(11)	1,811(9)	N(22)-C(21)	1,280(16)
<i>Ângulos de Ligação</i>			
S(21)-Pt(3)-S(11)	98,87(9)	S(11)-Pt(1)-Pt(2)	90,90(6)
S(21)-Pt(3)-Cl(32)	170,97(10)	Cl(11)-Pt(1)-Pt(2)	92,24(7)
S(11)-Pt(3)-Cl(32)	86,13(9)	N(21)-Pt(2)-N(24)	78,3(4)
S(21)-Pt(3)-Cl(31)	86,95(12)	N(21)-Pt(2)-S(21)	85,7(3)
S(11)-Pt(3)-Cl(31)	170,45(12)	N(24)-Pt(2)-S(21)	163,8(3)
Cl(32)-Pt(3)-Cl(31)	89,13(12)	N(21)-Pt(2)-Cl(21)	171,0(3)
N(11)-Pt(1)-N(14)	79,9(3)	N(24)-Pt(2)-Cl(21)	93,4(3)
N(11)-Pt(1)-S(11)	85,1(2)	S(21)-Pt(2)-Cl(21)	102,34(10)
N(14)-Pt(1)-S(11)	164,5(2)	N(21)-Pt(2)-Pt(1)	91,6(3)
N(11)-Pt(1)-Cl(11)	170,7(2)	N(24)-Pt(2)-Pt(1)	90,0(3)
N(14)-Pt(1)-Cl(11)	91,5(2)	S(21)-Pt(2)-Pt(1)	93,34(7)
S(11)-Pt(1)-Cl(11)	103,08(8)	Cl(21)-Pt(2)-Pt(1)	91,83(8)
N(11)-Pt(1)-Pt(2)	92,0(2)	C(11)-S(11)-Pt(1)	93,6(3)
N(14)-Pt(1)-Pt(2)	93,8(2)	C(11)-S(11)-Pt(3)	107,8(3)
Pt(1)-S(11)-Pt(3)	124,40(10)	C(12)-N(11)-Pt(1)	116,7(6)
Pt(2)-S(21)-Pt(3)	122,68(11)	N(12)-N(11)-Pt(1)	123,3(5)
O(21)-N(24)-Pt(2)	125,9(8)	C(23)-N(24)-Pt(2)	116,5(10)

Figura 61 - Ligações de hidrogênio encontradas na estrutura cristalina do complexo trinuclear $[\{\text{PtCl}(\text{L1})\}_2(\mu\text{-PtCl}_2)]$. $[\text{O}(21)\cdots\text{Cl}(21) = 3,172(10) \text{ \AA}, \text{O}(21)\text{-H}(21)\cdots\text{Cl}(21) = 135,7^\circ]$, $[\text{O}(11)\cdots\text{Cl}(11) = 3,116(7) \text{ \AA}, \text{O}(11)\text{-H}(11)\cdots\text{Cl}(11) = 136,5^\circ]$, $[\text{N}(23)\cdots\text{Cl}(31) = 3,370(14) \text{ \AA}, \text{N}(23)\text{-H}(23)\cdots\text{Cl}(31) = 141,2^\circ]$ e $[\text{N}(13)\cdots\text{Cl}(32) = 3,293(7) \text{ \AA}, \text{N}(13)\text{-H}(13)\cdots\text{Cl}(32) = 154,7^\circ]$.



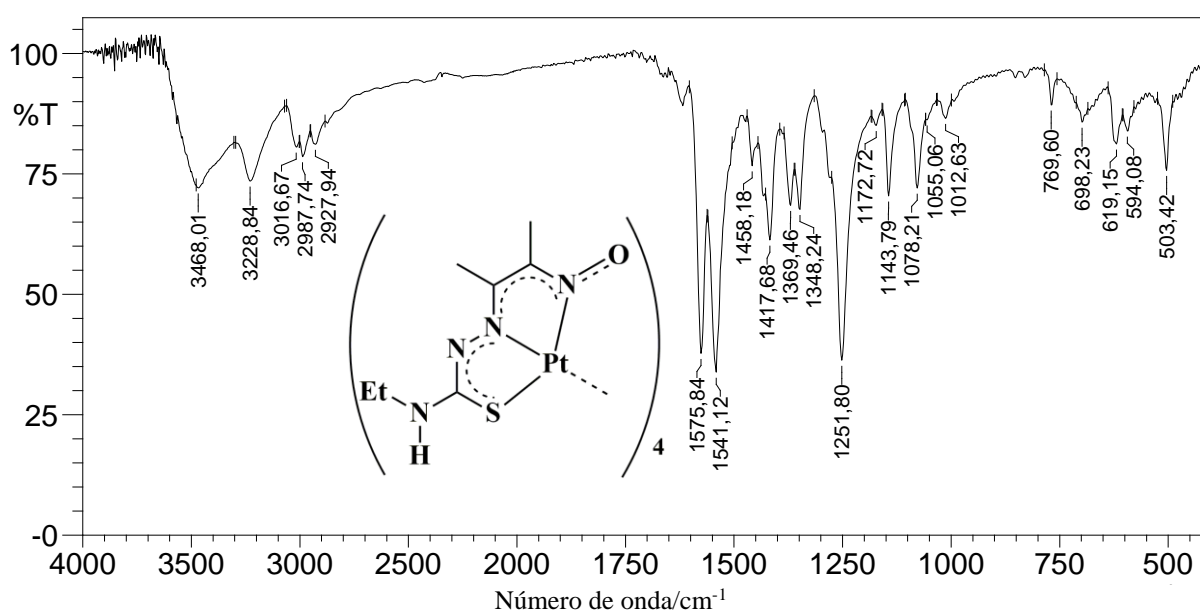
Fonte: Dados da Pesquisa.

Considerando a tendência a formar oligômeros do complexo **1**, foram realizados estudos visando tais reações. De acordo com a literatura, a síntese de compostos dinucleares, trinucleares e tetranucleares de platina(II) contendo ligantes tiossemicarbazonas pode ser realizada diretamente a partir dos complexos monoméricos halogenados, quanto através da reação entre os sais de platina e agentes complexantes tiossemicarbazona adicionando-se uma base suporte [93]. Para evitar reações secundárias, entretanto, decidiu-se realizar a síntese a partir do complexo $[\text{PtCl}(\text{HL1})]$ (complexo **1**). A reação foi realizada em uma mistura de diclorometano/metanol (1:3) com adição de algumas gotas de trietilamina (**Esquema 11**). O produto formado foi solúvel em diclorometano e DMSO, e pouco solúvel em metanol e acetonitrila. Após a recristalização em mistura diclorometano/metanol houve a formação de cristais vermelhos.

Esquema 11 – Reação do complexo **1** com adição de Et₃N para formação do complexo [{Pt(L1)}₄].4H₂O (**10**).

Fonte: A Autora.

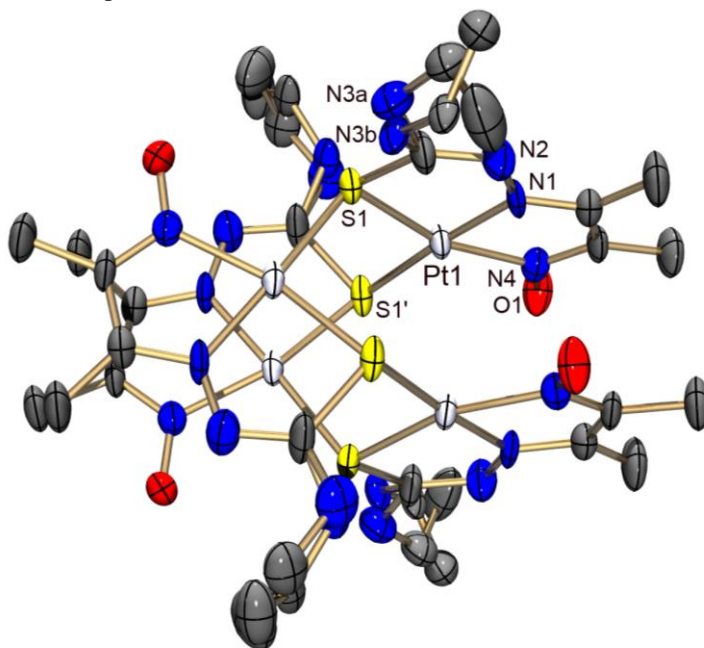
Por meio da análise de espectroscopia de infravermelho foi possível confirmar a formação de um complexo diferente do complexo precursor [PtCl(HL1)]. Como pode ser observado na **Figura 62**, o padrão dos espectros dos complexos **1** e **10** é semelhante, no entanto, as bandas apresentam absorção em números de onda distintos. Também é notado que as vibrações de estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{tsc}}$ e $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{ox}}$ são observadas em maiores números de onda no espectro do complexo [{Pt(L1)}₄].4H₂O em relação as mesmas bandas no complexo **1**. Um deslocamento da vibração $\nu(\text{N}^3\text{H})$, observada em 3345 cm⁻¹ no espectro do complexo **1**, para 3229 cm⁻¹, também indica a formação da nova espécie. A presença de uma banda larga em 3468 cm⁻¹ referente ao estiramento $\nu(\text{OH})$ pode erroneamente indicar que o grupo OH da oxima permanece protonado após a reação, porém esta vibração é devido à presença de moléculas de água como solvato.

Figura 62 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do complexo [{Pt(L1)}₄].4H₂O (complexo **10**) realizado em pastilhas de KBr.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Cristais adequados para análise por difração de raios X foram obtidos para o complexo **10**. A **Tabela 9** contém dados de comprimentos e ângulos de ligação para este complexo. Dados de refinamento são apresentados na **Tabela C.4** (**Apêndice C**). A análise cristalográfica confirma a formação do complexo tetranuclear de platina(II). O composto apresenta sistema cristalino tetragonal e grupo espacial $P4_2/n$. A unidade assimétrica é composta pelo monômero $\{Pt(L1)\}$ e uma molécula de água. A **Figura 63** mostra a estrutura molecular do tetrâmero cujas unidades foram geradas por simetria. Os sítios na esfera de coordenação quadrado planar de cada átomo metálico são ocupados pelos átomos de nitrogênio azometino N1, nitrogênio oxima N2 e pelo átomo de S (quelato) de uma tiossemicarbazona. O par de elétrons remanescente do átomo de enxofre de uma tiossemicarbazona vizinha forma uma ligação em ponte com a platina, completando a esfera de coordenação.

Figura 63 – Estrutura molecular do complexo tetranuclear $[Pt(L1)]_4 \cdot 4H_2O$ (complexo **10**). Moléculas de água foram omitidas para maior clareza. Grupos $NH(Et)$ estão desordenados em duas posições com fatores de ocupação 65,4% (parte A) e 34,6 % (parte B).

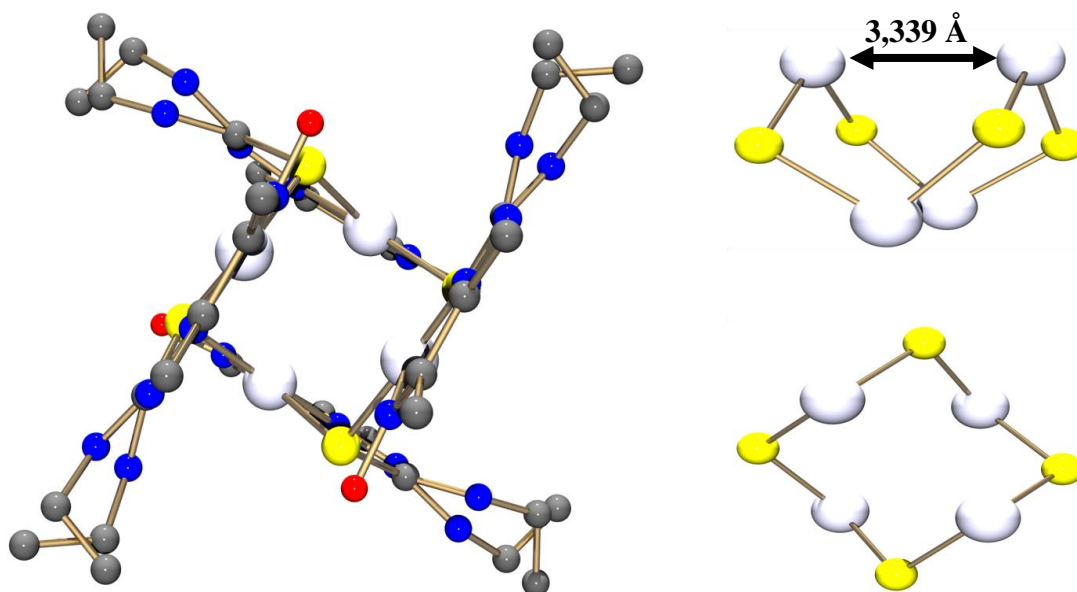


Fonte: Dados da Pesquisa.

As ligações Pt(S) presentes no anel quelato, com comprimento de ligação de 2,2869(16) Å, são praticamente iguais à da ligação do metal com o enxofre em ponte (2,3059(17) Å). É interessante destacar a formação de um anel de 8 membros com os átomos de platina e enxofre alternados em forma de bote, formando uma cavidade do tipo Pt_4S_4 na molécula como pode ser observado na **Figura 64**. A distância entre átomos de platina $Pt \cdots Pt$

entre dois monômeros paralelos é de 3,339 Å, mostrando uma interação significativa, já que o raio de Van der Waals da platina é 1,75 Å [78], porém mais fraca que no complexo trinuclear **9** (distância Pt...Pt 3,1298 Å). Este valor também serve como um parâmetro para se avaliar o tamanho da cavidade formada. Em complexos similares com anéis de oito membros a separação Pt...Pt está na faixa de 3,210(1) a 3,859(1) Å [92]. O ângulo de ligação Pt-S-Pt, de 111,17(7)°, também é similar ao de complexos encontrados na literatura [92].

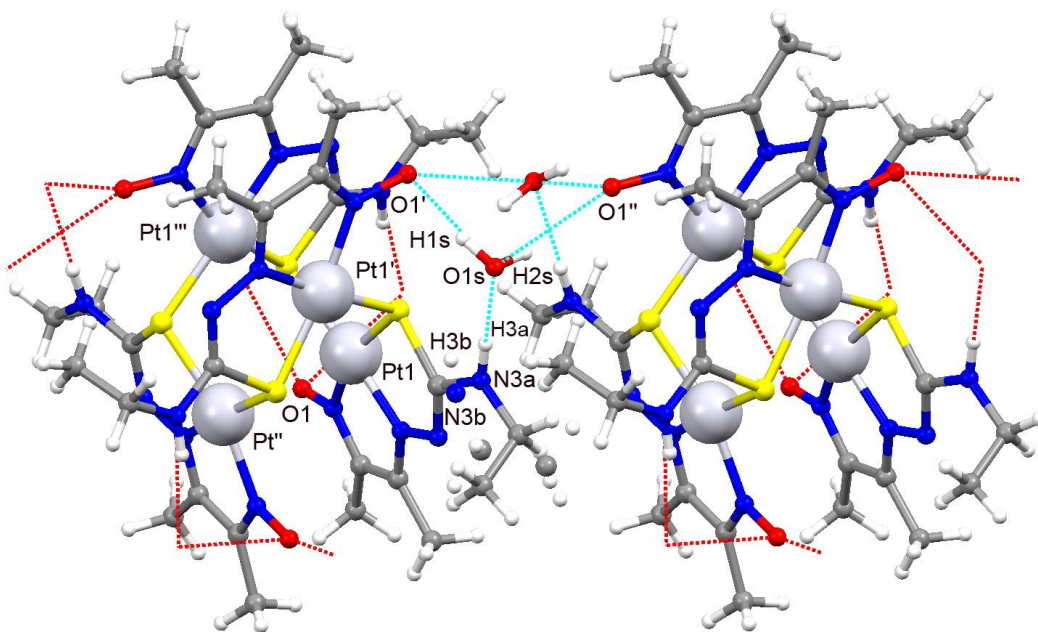
Figura 64 - Vista do tetrâmero $[\{\text{Pt}(\text{L}1)\}_4]$ ao longo do eixo c e observação da cavidade central Pt_4S_4 .



Fonte: Dados da Pesquisa.

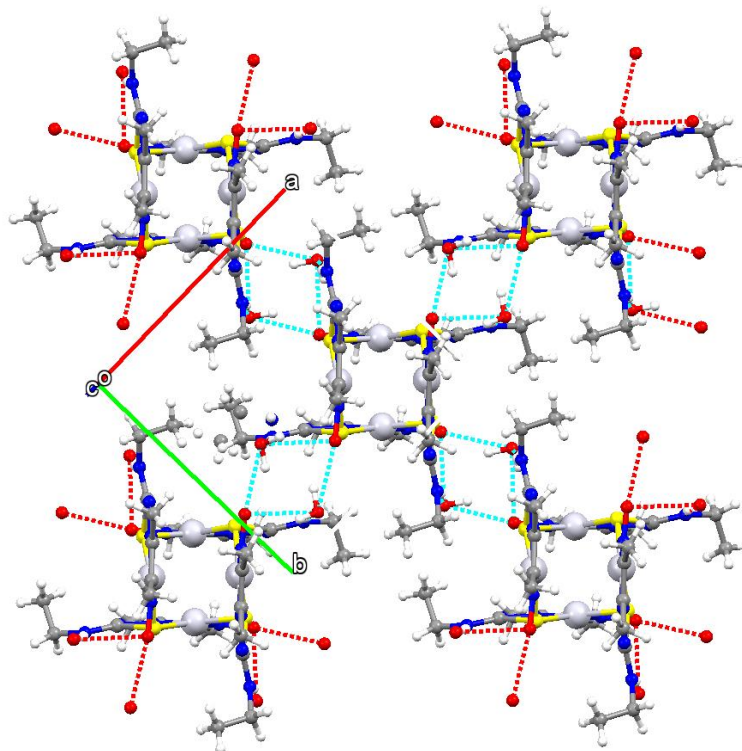
As ligações de hidrogênio presentes na estrutura cristalina do complexo tetranuclear podem ser visualizadas na **Figura 65**. As ligações de hidrogênio intermoleculares presentes na molécula, envolvem uma molécula de água O1s como doadora de hidrogênios para os átomos O1' e O1'', através dos átomos de hidrogênio H1s e H2s, respectivamente. Além disso, o átomo de nitrogênio N3 também atua como doador de hidrogênio para o átomo de oxigênio da molécula de água O1s. A participação do átomo de oxigênio O1 na formação de ligações de hidrogênio confirma a deprotonação do mesmo. A **Figura 66** mostra a rede de ligações de hidrogênio formada no complexo **10**.

Figura 65 – Ligações de hidrogênio intermoleculares envolvidas na estrutura cristalina do complexo $[\{\text{Pt}(\text{HL1})\}_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (complexo **10**). $[\text{O}(1\text{s}) \cdots \text{O}(1'')] = 2,939(8) \text{ \AA}$, $\text{O}(1\text{s})-\text{H}(\text{s}) \cdots \text{O}(1'') = 130(12)^\circ$, $[\text{N}(3\text{A}) \cdots \text{O}(1\text{s}) = 2,894(13) \text{ \AA}$, $\text{N}(3\text{A})-\text{H}(3\text{A}) \cdots \text{O}(1\text{s}) = 171^\circ$, e $[\text{N}(3\text{B}) \cdots \text{O}(1\text{s}) = 3,048(18) \text{ \AA}$, $\text{N}(3\text{B})-\text{H}(3\text{B}) \cdots \text{O}(1\text{s}) = 147,6^\circ$. Operações de simetrias usadas: (') $-y+3/2, x, -z+1/2$; (") $y-1, -x+3/2, -z+1/2$; (""') $y, -x+3/2, -z+1/2$



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 66 - Rede de ligações de hidrogênio formada entre as moléculas de água e os tetrâmeros.



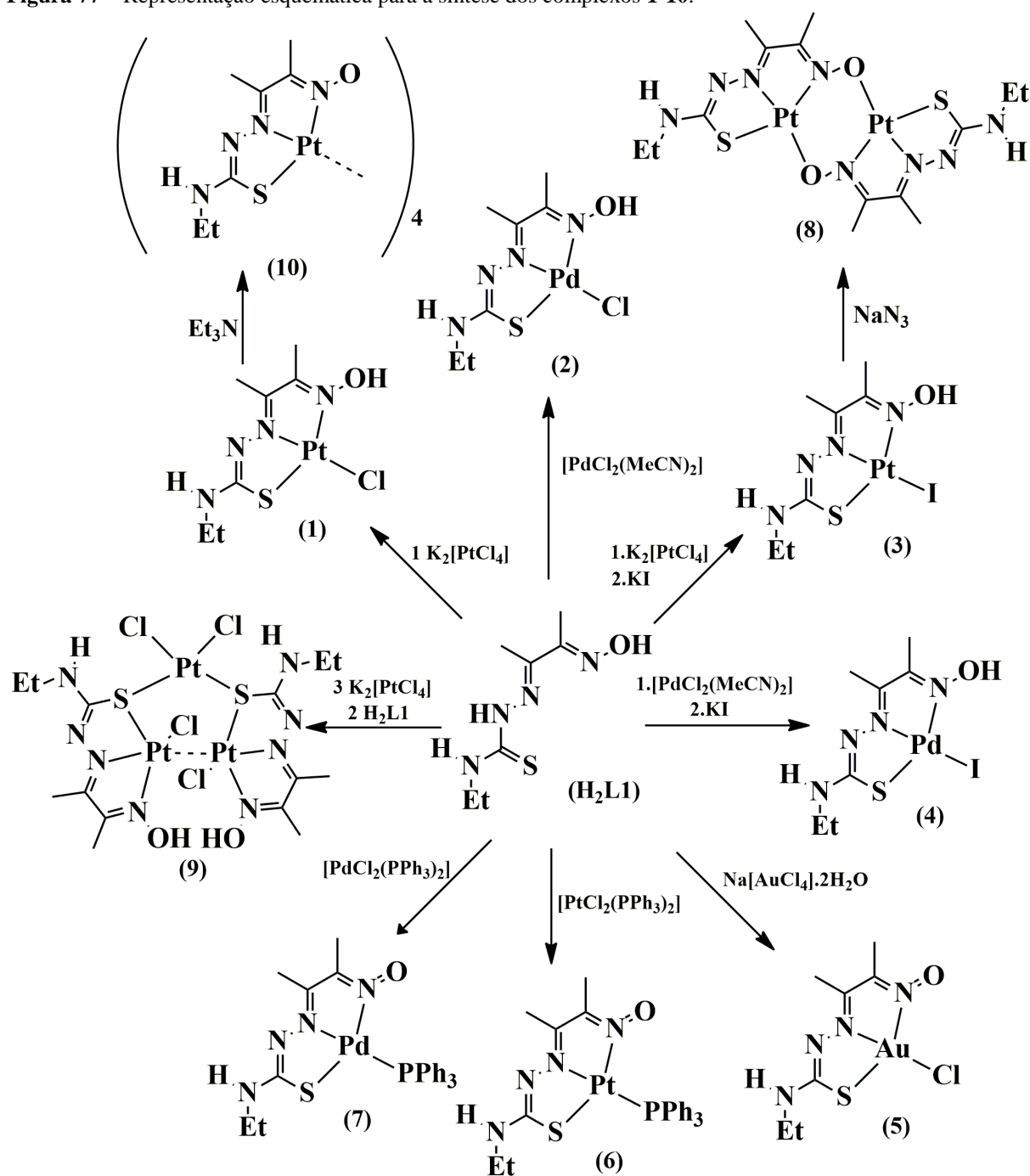
Fonte: Dados da Pesquisa.

Tabela 9 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para o complexo $[\{\text{Pt}_4(\text{HL1})_4\}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ **10**. O Grupo etil e o N3 da tiossemicarbazona encontra-se desordenado em duas posições. Operações de simetria utilizadas para gerar a molécula (a) $y, -x+3/2, -z+1/2$ e (b) $-y+3/2, x, -z+1/2$.

<i>Comprimentos de ligação</i>			
Pt(1)-N(1)	1.964(5)	N(4)-O(1)	1.314(7)
Pt(1)-N(4)	2.030(5)	N(1)-C(2)	1.316(7)
Pt(1)-S(1)	2.2869(16)	N(1)-N(2)	1.354(8)
Pt(1)-S(1)a	2.3059(17)	N(2)-C(1)	1.288(9)
S(1)-C(1)	1.805(7)	C(1)-N(3A)	1.373(8)
S(1)-Pt(1)b	2.3060(17)	C(1)-N(3B)	1.407(9)
N(4)-C(3)	1.308(9)	C(2)-C(3)	1.449(10)
<i>Ângulos de ligação</i>			
N(1)-Pt(1)-N(4)	79.8(2)	C(1)-S(1)-Pt(1)	93.2(2)
N(1)-Pt(1)-S(1)	84.28(16)	C(1)-S(1)-Pt(1)b	106.3(3)
N(4)-Pt(1)-S(1)	162.51(16)	Pt(1)-S(1)-Pt(1)b	111.17(7)
N(1)-Pt(1)-S(1)a	176.18(16)	C(3)-N(4)-O(1)	120.5(6)
N(4)-Pt(1)-S(1)a	97.09(16)	C(3)-N(4)-Pt(1)	113.8(4)
S(1)-Pt(1)-S(1)a	99.06(4)	O(1)-N(4)-Pt(1)	125.5(4)
C(2)-N(1)-N(2)	119.8(6)	N(2)-C(1)-S(1)	125.0(5)
C(2)-N(1)-Pt(1)	116.0(5)	N(3A)-C(1)-S(1)	114.0(7)
N(2)-N(1)-Pt(1)	124.2(4)	N(3B)-C(1)-S(1)	116.1(9)
C(1)-N(2)-N(1)	113.0(6)	N(1)-C(2)-C(3)	114.8(6)
N(2)-C(1)-N(3A)	119.5(8)	N(1)-C(2)-C(4)	121.4(6)
N(2)-C(1)-N(3B)	117.1(10)		

Para finalizar a parte de síntese e caracterização dos compostos, é mostrado resumidamente um esquema geral das sínteses realizadas na **Figura 67**, contendo os complexos obtidos e os reagentes utilizados em cada caso.

Figura 77 – Representação esquemática para a síntese dos complexos 1-10.



Fonte: A Autora.

4.5 TESTE DE REATIVIDADE DOS COMPLEXOS HALOGENADOS E TRIFENILFOSFANOS EM DMSO

Considerando que o ligante **H₂L1** atua como ligante tridentado nos complexos aqui apresentados, formando 2 anéis quelatos de 5 membros estáveis com os íons metálicos estudados, foi investigada uma possível substituição dos ligantes no quarto sítio de coordenação nos complexos **1-7**. Deste modo, a reatividade dos complexos frente ao solvente coordenante DMSO foi determinada por condutividade molar e espectroscopia eletrônica.

As medidas condutimétricas das soluções foram realizadas imediatamente após a solubilização dos complexos no solvente e nos seguintes intervalos de tempo = 0h, 0,5 h; 1,0 h; 2,0 h; 3,0 h; 4,0 h; 5,0 h; 6,0 h; 24 horas. Os valores de condutância podem ser observados na **Tabela 10**. As análises por espectroscopia eletrônica das soluções dos complexos **1-7** em DMSO em concentrações de 10^{-3} M foram realizadas em intervalos de tempo estabelecidos de forma a reproduzir o tempo de armazenagem das soluções estoques empregadas nos ensaios biológicos para, desta forma, tentar determinar a estabilidade dos compostos em solução. Portanto, as medidas espectroscópicas foram realizadas imediatamente após a solubilização dos complexos no solvente e nos seguintes intervalos de tempo = 0h, 0,5 h; 1,0 h; 2,0 h; 3,0 h; 4,0 h; 5,0 h; 6,0 h; 24 horas; 48 horas. Os espectros eletrônicos podem ser observados nas **Figuras 68 e 69**. Visto que o objetivo da análise foi o de observar uma possível mudança no perfil das bandas apresentadas nos espectros eletrônicos ao longo de cada medida e, desta forma, indicar uma mudança nas estruturas dos complexos, estes foram tratados em relação à absorvância *versus* comprimento de onda.

O alto valor da condutividade nos complexos **1, 2 e 3** indica uma troca de ligantes halogênios por DMSO. Por outro lado, nos espectros eletrônicos dos complexos **1, 2, 3** (**Figura 68**) notou-se que não houve alteração no perfil inicial das bandas em função do tempo, indicando que, após a solubilização dos compostos em DMSO, a espécie não se altera. Desta forma, sugere-se que a mudança na esfera de coordenação dos compostos ocorra rapidamente, logo após a dissolução dos compostos (**1-3**) no solvente, não sendo possível se observar a alteração através das medidas de condutividade e UV-Vis. Por outro lado, os complexos **4 e 5** não exibiram a mesma tendência de comportamento quando comparados aos seus complexos análogos. No que se refere ao complexo **4**, os valores de condutividade e o perfil dos espectros nas primeiras 24 h em solução indicaram a estabilidade do mesmo. No

entanto, houve uma mudança significativa no perfil do espectro eletrônico apenas no tempo de 48 horas, implicando na formação de uma nova espécie em solução. Já para o complexo **5**, os resultados das medidas de condutividade e de espectroscopia eletrônica apresentaram um padrão em ambas análises, mostrando-se estável em solução. A estabilidade do complexo de Au^{III} pode ser atribuída ao seu maior estado de oxidação em relação aos íons Pd^{II} e Pt^{II} . O maior estado de oxidação do centro metálico de Au^{III} resulta em uma maior atração dos ligantes, especialmente dos ligantes doadores σ e π como haletos [81]. Além disso, íon Au^{III} , por estar na borda entre um íon metálico duro e macio, apresenta uma afinidade um pouco menor por enxofre do que os íons Pd^{II} e Pt^{II} [82].

Por fim, verificou-se que os complexos contendo fosfina apresentaram os menores valores de condutividade da série, indicando uma maior estabilidade com relação aos demais complexos, especialmente os de Pd^{II} e Pt^{II} . Da mesma forma, os perfis dos espectros eletrônicos corroboraram com esse comportamento (**Figura 69**). Este fato pode ser explicado pela força receptora π do ligante trifenilfosfano, dando origem a uma maior estabilidade dos compostos devido à forte ligação M-L provocada pela retrodoação de elétrons do centro metálico para os orbitais vazios no ligante [81].

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 10 – Valores das medidas de condutividade molar e as temperaturas correspondentes de cada medida para as soluções dos complexos **1** a **7** em DMSO na concentração de 1.10^{-3} mol.L⁻¹ nos intervalos de tempo 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 24h.

Tempo/h	Condutividade molar/ $\mu\text{S cm}^{-1}$ (temperatura °C)						
	1	2	3	4	5	6	7
0	18,12 (25,0)	36,60 (24,2)	32,8 (24,6)	5,54 (25,6)	0,99 (25,5)	0,84 (29,1)	1,00 (26,2)
0,5	19,82 (24,8)	32,80 (23,9)	31,4 (24,3)	5,60 (24,8)	1,06 (23,7)	0,86 (23,8)	1,02 (23,8)
1	18,95 (25,5)	33,80 (24,0)	33,3 (24,1)	5,78 (23,7)	1,10 (24,4)	0,86 (23,3)	1,04 (23,8)
2	19,26 (25,7)	33,00 (24,0)	34,2 (23,8)	5,73 (24,4)	1,20 (24,0)	0,83 (24,0)	1,04 (23,8)
3	19,73 (26,1)	32,50 (24,0)	34,0 (24,1)	5,84 (23,8)	1,24 (24,1)	0,80 (24,1)	1,05 (24,1)
4	20,40 (24,9)	31,40 (24,0)	32,0 (24,1)	5,91 (24,2)	1,26 (24,0)	0,83 (24,0)	1,06 (23,8)
5	20,40 (25,1)	33,00 (23,8)	33,4 (23,9)	5,98 (24,0)	1,32(23,9)	0,82 (24,2)	1,10 (23,8)
6	20,60 (25,1)	32,50(23,7)	33,5 (23,7)	6,00 (23,7)	1,45 (23,4)	0,82 (23,4)	1,10 (22,9)
24	20,80 (24,6)	31,00 (22,0)	29,0 (22,0)	6,25 (22,2)	2,10 (21,9)	0,85 (22,3)	1,17 (22,2)

Figura 68 – Espectros eletrônicos correspondentes de cada medida, das soluções dos complexos **1** a **5** em DMSO na concentração de $1.10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ nos intervalos de tempo 0h, 0,5h, 1h, 2h, 4h, 5h, 6h, 24h e 48h. absorvância *versus* comprimento de onda.

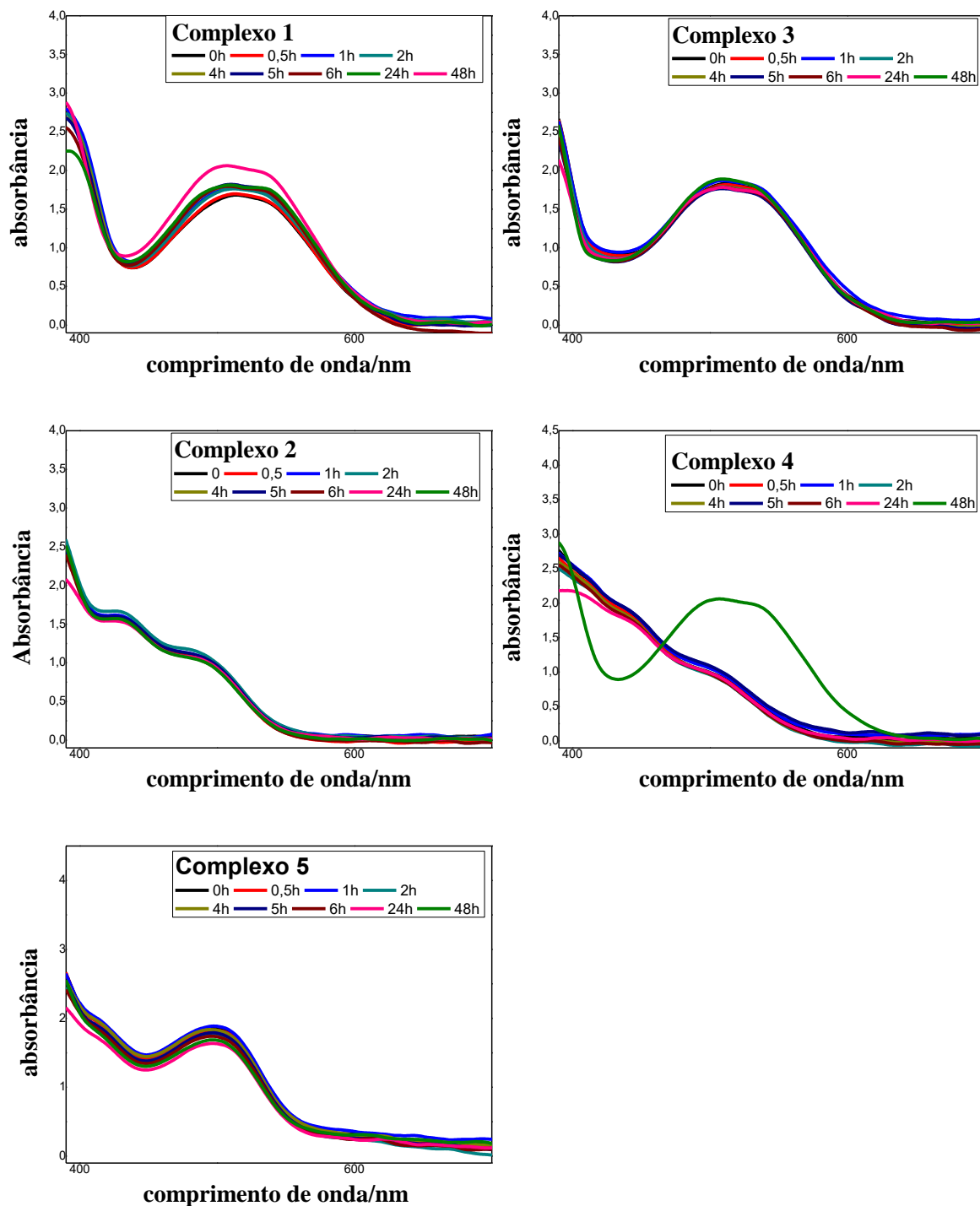
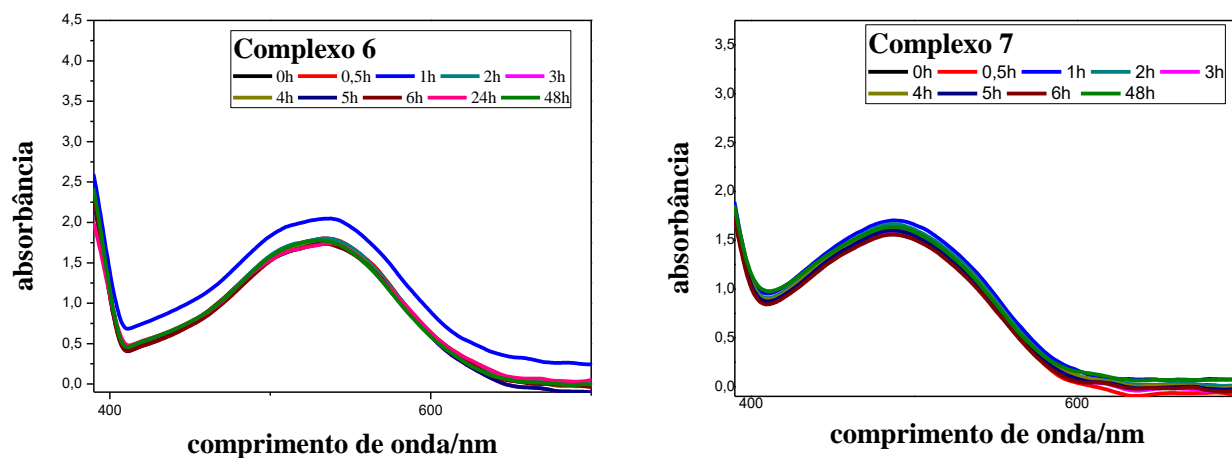


Figura 69 – Espectros eletrônicos correspondentes de cada medida, das soluções dos complexos **6** a **7** em DMSO na concentração de $1.10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ nos intervalos de tempo 0h, 0,5h, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 24h e 48h. Absorbância *versus* comprimento de onda.



4.6 ENSAIOS BIOLÓGICOS

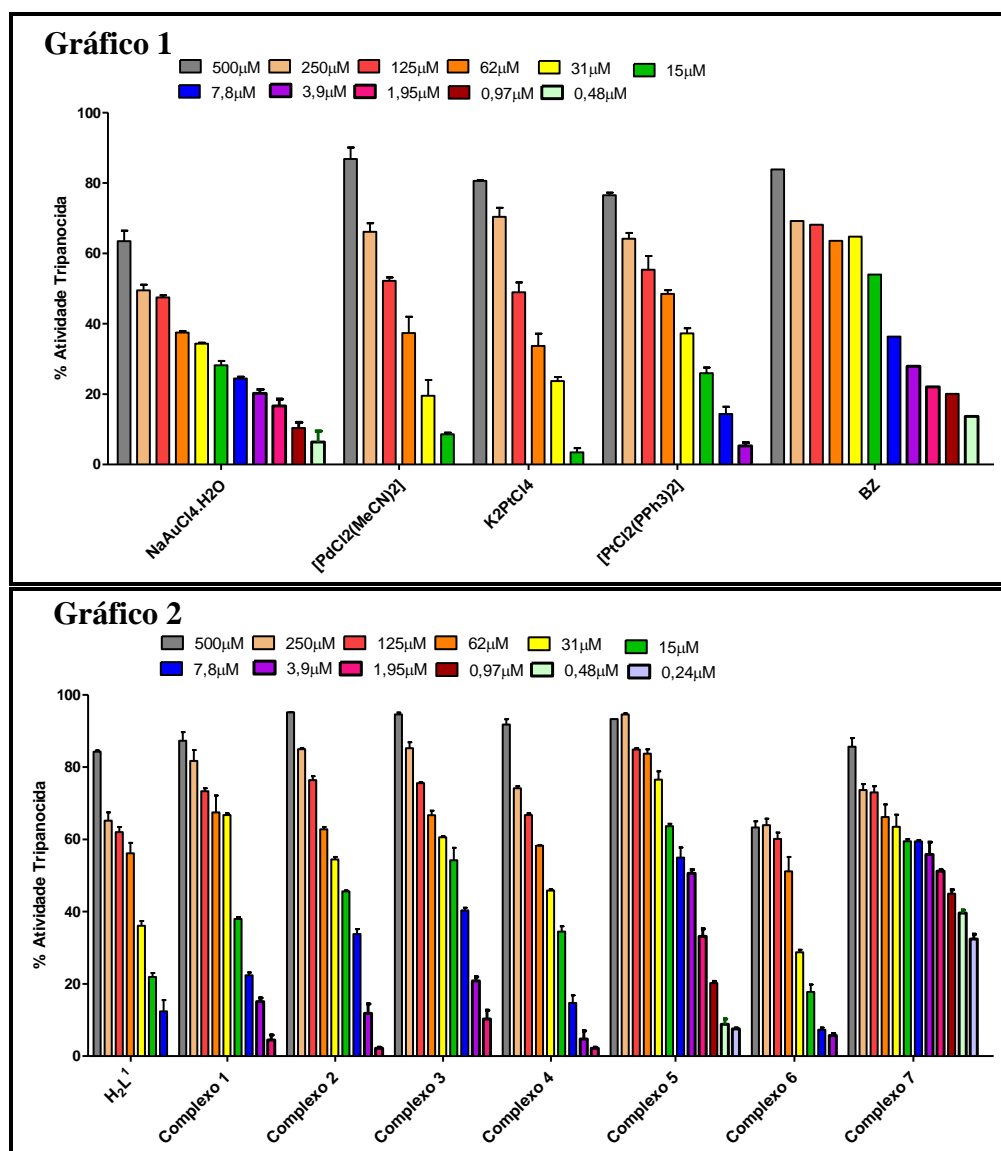
A atividade tripanocida dos compostos preparados neste trabalho foi avaliada frente à forma tripomastigota da cepa *CL Brener* do *T. cruzi*. A atividade é apresentada por meio dos valores de CC_{50try} , os quais representam a concentração citotóxica mínima para que ocorra a morte de 50% dos parasitas *in vitro*. Logo, espera-se alcançar os menores valores de CC_{50try} possíveis. A citotoxicidade, avaliada frente a células de rim de macaco LLC-MK2, é expressa por meio dos valores de CC_{50} . Neste caso o CC_{50} consiste na maior concentração do composto capaz de permitir a viabilidade de 50% de células estudadas. Para essa finalidade espera-se alcançar maiores valores de CC_{50} , pois valores maiores expressam uma baixa citotoxicidade. Por fim, com o intuito de selecionar candidatos para o desenvolvimento de fármacos futuros testes *in vivo* o valor do índice de seletividade (IS) foi calculado (**Equação 1**). Logo, para que o composto possa ser utilizado no combate ao *T. cruzi*, espera-se que este seja tóxico para o parasita (menores valores de CC_{50try}) e que não cause efeitos tóxicos às células normais (maiores valores de CC_{50}). De acordo com a estratégia de avaliação de novos fármacos recomendada pela Organização de Iniciativas de Medicamentos para Doenças Negligenciadas (*DNDi- Drugs for Neglected Diseases Initiative*) [6], quando um composto apresenta IS maior do que 10 é considerado promissor, e quando este IS é igual a 100, é considerado como candidato líder para o desenvolvimento de um novo fármaco tripanocida. A **Tabela 11** contém os valores de CC_{50try} , CC_{50} e IS obtidos para o ligante livre H_2L1 para os sete complexos monoméricos sintetizados neste trabalho.

Equação 1 - Cálculo do índice de seletividade.

$$IS = \frac{CC_{50} \text{ (linhagem celular LLC-MK2)}}{CC_{50try} \text{ (forma tripomastigota)}}$$

Na tentativa de entender melhor a relação estrutura/atividade, os precursores metálicos também tiveram suas atividades anti-*T. cruzi* avaliadas. Ao analisar o **Gráfico 1** da **Figura 70**, observa-se que os complexos precursores $Na[AuCl_4] \cdot H_2O$, $K_2[PtCl_4]$, $[PtCl_2(PPh_3)_2]$ e $[PtCl_2(MeCN)_2]$ apresentam valores consideráveis de CC_{50try} somente a partir da concentração de 125 μM , ao contrário do observado para o fármaco de referência benzonidazol (Bz).

Figura 70 – Porcentagem de atividade tripanocida em diferentes concentrações para: **Gráfico 1)** precursores metálicos e o fármaco de referência BZ, **Gráfico 2)** H₂L1 e complexos **1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7** frente à cepa *CL Brener* de *T. cruzi*.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Na **Figura 70**, **Gráfico 2** são mostrados os valores de atividade tripanocida em diferentes concentrações para o agente complexante H₂L1 e dos seus respectivos complexos **1–7**. Inicialmente, foi observado que o ligante livre H₂L1 apresenta baixa atividade ($CC_{50try} = 69,8 \mu M$). Neste gráfico é possível também verificar que após a complexação houve uma melhora substancial da atividade tripanocida, sendo necessária a avaliação em concentrações mais baixas. Resultado semelhante foi encontrado para complexos similares reportados na literatura [44]. Neste caso, destacaram-se os complexos **5** e **7**, que foram ativos mesmo em

baixas concentrações, apresentando CC_{50try} de 5,7 μM e 2,4 μM , respectivamente (**Tabela 11**).

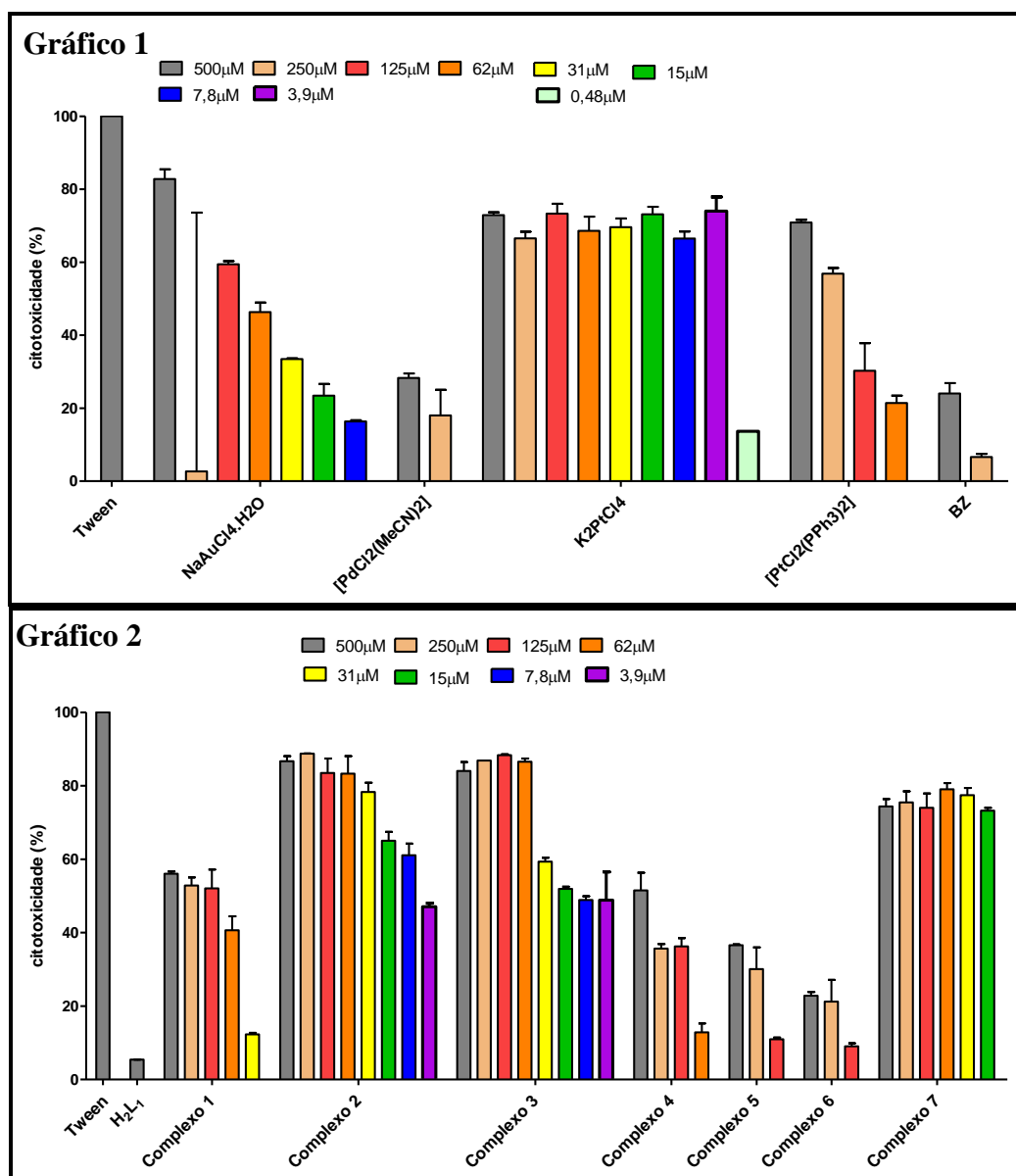
A partir destes gráficos foi possível a determinação do CC_{50try} dos compostos (**Tabela 11**). Analisando-se os valores obtidos para os complexos do tipo $[MX(HL1)]$ (complexos **1-4**), observou-se que os complexos contendo o íon metálico Pd^{II} apresentaram maiores valores de CC_{50try} quando comparado aos de Pt^{II} , o que mostra a influência do íon metálico na atividade biológica. Porém, nota-se que a troca de um ligante clorido por um ligante iodido na quarta posição não influencia drasticamente os resultados encontrados de CC_{50try} para esta classe de compostos. Este fato pode ser um indicativo de que a mesma espécie deve ser gerada em solução com a solubilização dos compostos em DMSO, como indicado pelos resultados de condutimetria em DMSO. Por outro lado, o complexo de Au^{III} $[AuCl(L1)]$ (complexo **5**) apresentou um CC_{50try} significativamente melhor que os complexos $[MX(HL1)]$ ($M = Pt$ e Pd). É importante mencionar novamente que, no caso do complexo de Au^{III} , não houve indícios da substituição do haleto por DMSO.

A influência do centro metálico é mais uma vez verificada ao se observar os valores dos CC_{50try} para os complexos análogos **6** e **7**. Enquanto o complexo de Pd^{II} apresentou uma altíssima atividade, o complexo de Pt^{II} foi pouco ativo, sendo menos ativo do que o seu precursor e do que o ligante livre H_2L1 . Este fato está provavelmente relacionado com a alta estabilidade do complexo de Pt^{II} em relação ao de Pd^{II} , tornando-o inerte para reação com moléculas em meio biológico [26].

De modo a se determinar a seletividade e estimar a janela terapêutica dos compostos estudados também foi determinada a citotoxicidade. A **Figura 71** mostra os resultados de citotoxicidade para os precursores metálicos (Gráfico 1) e para os complexos **1-7** (Gráfico 2). Com relação aos precursores, é notada uma alta toxicidade especialmente para o $K_2[PtCl_4]$, devido a citotoxicidade acima de 20% em quase todas as concentrações testadas. O ligante livre H_2L1 apresentou baixa citotoxicidade frente a células de normais, com um valor de $CC_{50} > 500 \mu M$. No caso dos complexos **1-7**, observou-se que os complexos de Pd^{II} , com exceção do complexo **4**, são os mais tóxicos. Surpreendentemente, o complexo **2** é altamente tóxico enquanto o seu precursor metálico $[PdCl_2(MeCN)_2]$ não apresenta toxicidade em todas as concentrações. Por outro lado, os complexos de Pt^{II} , **1** e **6**, foram pouco tóxicos, enquanto os seus precursores $K_2[PtCl_4]$ e $[PtCl_2(PPh_3)_2]$ se mostraram altamente tóxicos. Já o complexo de

Au^{III} **5**, apresentou baixíssima toxicidade. Deste modo, a toxicidade parece ser, em geral, dependente tanto do centro metálico quanto dos coligantes.

Figura 71 – Porcentagem de citotoxicidade em diferentes concentrações para: **Gráfico 1)** precursores metálicos e o fármaco de referência BZ, **Gráfico 2)** H₂L1 e complexos **1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7** frente a células de rim de macaco.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Ao se realizar os cálculos de IS para todos os complexos e sais metálicos precursores (**Tabela 11**), verificou-se que, embora o complexo **7** tenha sido o mais ativo, não foi o mais seletivo. Já o complexo **5**, único complexo de Au^{III} avaliado, apresentou uma atividade muito

relevante e uma toxicidade negligenciável, apresentando IS maior do que o fármaco utilizado atualmente no tratamento da doença de Chagas, o benzonidazol. Neste caso, a complexação do ligante **H₂L1** ao centro de Au^{III} potencializa a atividade sem elevar a citotoxicidade.

Tabela 11 – Valores de CC_{50try} (μM), CC₅₀ (μM) e SI obtidos para o ligante H₂L1 e seus respectivos complexos.

	CC _{50try} (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
H ₂ L1	69,8	>500	>7,1
[PtCl(HL1)]·H ₂ O (complexo 1)	17,5	203,8	12,0
[PdCl(HL1)] (complexo 2)	25,9	5,0	0,2
[PtI(HL1)] (complexo 3)	18,7	15,0	1,2
[PdI(HL1)] (complexo 4)	46,2	415,9	9,0
[AuCl(L1)] (complexo 5)	5,7	>500	>87,9
[PtPPh ₃ (L1)]·1/6H ₂ O (complexo 6)	104,8	>500	>4,8
[PdPPh ₃ (L1)]·1/6H ₂ O (complexo 7)	2,37	1,9	0,8
BZ	13,67	820,6	59,0
Na[AuCl ₄]·H ₂ O	169,1	174,0	1,0
K ₂ [PtCl ₄]	121,6	n.d.	n.d.
[PtCl ₂ (PPh ₃) ₂]	85,1	223,4	2,5
[PtCl ₂ (MeCN) ₂]	114,4	881,8	8,0

*n.d.: não determinado; BZ = benzonidazol.

Deste modo, os resultados da atividade antiparasitária e a citotoxicidade se mostraram dependentes do metal utilizado e dos coligantes (Cl⁻, I⁻ e PPh₃). Baseando-se nas recomendações da *DNDi*, o complexo **5** é um potencial fármaco anti-*T. cruzi*, o qual apresenta resultados mais eficazes do que o fármaco padrão BZ utilizado como referência. Logo, este composto apresenta um alto potencial para o tratamento da doença de Chagas e, deste modo, novos estudos, como por exemplo, modificações estruturais na periferia do ligante, utilização de novos coligantes, bem como estudos *in vivo*, devem ser realizados futuramente.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

De uma maneira geral, é possível afirmar que todos objetivos propostos para este trabalho foram alcançados. No total foram sintetizados 10 complexos com os centros metálicos de Pt^{II}, Pd^{II} e Au^{III} com apenas um ligante tiossemicarbazona, fazendo-se alterações nos coligantes através da preparação de precursores adequados. Tanto os compostos H₂L1 e H₂L2 quanto os complexos foram estudados, de forma metódica, por métodos espectroscópicos de IV, UV-Vis, ¹H RMN e ³¹P RMN, condutividade molar, ponto de fusão, análise elementar e DRX em monocristal, cujos resultados corroboraram para determinar a estrutura e a pureza dos mesmos. Além disso, a partir dos testes biológicos, foi possível observar uma relação entre as estruturas dos complexos e a atividade biológica. De modo sistemático pôde-se chegar as seguintes conclusões:

- O ligante tiossemicarbazonato apresentou modo de coordenação *N,N,S*-tridentado para todos os complexos, sendo sua carga observada em duas formas: monoaniônica nos complexos [PtCl(HL1)]·H₂O, [PdCl(HL1)], [PtI(HL1)], [PdI(HL1)] e [{Pt(HL1)}₂(μ-PtCl₂)] e dianiônica nos complexos [AuCl(L1)], [Pt(L1)(PPh₃)]·1/6H₂O, [Pd(L1)(PPh₃)]·1/6H₂O, [{Pt(L1)}₂] e [{Pt(L1)}₄]·4H₂O;
- Como esperado, complexos quadráticos planares de Pd^{II}, Pt^{II} e Au^{III} foram obtidos com ligantes TSCs, os quais foram caracterizados de forma sistemática;
- As análises mostraram que a variação dos ligantes no quarto sítio de coordenação dos complexos aqui apresentados leva a propriedades físico-químicas distintas (solubilidade, ponto de fusão, cor e lipofilicidade);
- Reações de oligomerização foram observadas para os complexos de platina(II), as quais resultaram na formação de complexos dinucleares, trinucleares e tetranucleares;
- Atividade biológica da tiossemicarbazona se altera após a complexação aos centros metálicos de Pt^{II}, Pd^{II} e Au^{III};

- Os resultados de atividade tripanocida dos complexos contra a forma tripomastigota do *T. cruzi* apresenta dependência dos metais;
- A citotoxicidade dos complexos é dependente tanto dos coligantes quanto dos metais;
- Por fim, o complexo de ouro(III) apresentou o maior potencial para atuar como fármaco anti-*Trypanosoma cruzi*.

Como futuras perspectivas deste trabalho, destacam-se a realização de novos estudos biológicos *in vitro* do complexo de Au^{III} contra a forma intracelular amastigota do *T. cruzi*, realizar o estudo da atividade tripanocida *in vivo* e elucidar os possíveis mecanismos de ação. Com isto, espera-se obter um possível fármaco para o tratamento quimioterápico da doença de Chagas. Além disso, realizar mais estudos para completar a caracterização dos complexos polinucleares, como por exemplo, estudos por fluorescência e termogravimetria. Outro estudo interessante a se fazer é a realização de cálculos teóricos dos espectros vibracionais dos compostos para atribuição da frequência de vibração de bandas de baixa intensidade como a $\nu(\text{C}=\text{S})$ de forma indubitável bem como analisar os orbitais nestes complexos para verificar a interação entre os centros metálicos.

Por fim, considera-se que este trabalho seja relevante tanto do ponto de vista químico quanto biológico e que poderá servir como base para vários estudos posteriores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets>. Acesso em: 13/09/2015.
- [2] 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, n. 18, p. 2171-2181, 2007.
- [3] DIAS, L. C.; DESSOY, M. A.; SILVA, J. J. N.; THIEMANN, O. H.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. *Quimioterapia da doença de chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos*. **Química Nova**, v. 32, n. 9, p. 2444-2457, 2009
- [4] SÁNCHEZ-SANCHO, F.; CAMPILLO, N. E.; PÁEZ, J. A. *Chagas Disease: Progress and New Perspectives*. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 423-52, 2010.
- [5] Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <http://www.paho.org>. Acesso em: 14/09/2015.
- [6] CHATELAIN, E. *Chagas Disease Drug Discovery: Toward a New Era*. **Journal of Biomolecular Screening**, v. 20, p. 22-35, 2015.
- [7] DE PAULA, M. B. C.; DA COSTA, I. N.; FREITAS, P. A.; LIMONGI, J. E.; PAJUABA NETO, A. A.; PINTO, R. M. C.; GONÇALVES, A. L. R.; COSTA-CRUZ, J. M. *Occurrence of positivity for Trypanosoma cruzi in triatomine from municipalities in Southeastern Brazil, from 2002 to 2004*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, p. 9-14, 2010.
- [8] BRASIL, FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/chagas>. Acesso em: 17/09/2015
- [9] PAREDES, C. F.; BOTAZZI, M. E.; HOTEZ, P. J. *The unfinished health agenda of Chagas disease in the era of globalization*. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, p. 470, 2009.
- [10] CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Disponível em: <http://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisAmerican/index.html>. Acesso em: 16/09/2015.
- [11] BUCKNER, F. S.; GRIFFIN, J. H.; WILSON, A. J.; VAN VOORHIS, W. C. *Potent Anti-Trypanosoma cruzi Activities of Oxidosqualene Cyclase Inhibitors*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, p. 6044–6055, 2014.
- [12] Organização Mundial da Saúde: Primeiro relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas, 2010. SAVIOLI, L.; DAUMERIE, D.; CROMPTON, D. W. T.; PETERS, P.

Trabalhando para superar o impacto global de doenças tropicais negligenciadas. Disponível em: <http://www.who.int/eportuguese/publications/pt/>. Acesso em: 14/09/2015.

[13] MOREIRA, D. R. M.; LEITEL, A. C. L.; DOS SANTOS, R. R.; SOARES, M. B. P. *Approaches for the Development of New Anti-Trypanosoma cruzi Agents*. **Current Drug Targets**, v. 10, p. 212-231, 2009.

[14] NAVARRO, M.; GABBIANI, C.; MESSORI, L.; GAMBINO, D. *Metal-based drugs for malaria, trypanosomiasis and leishmaniasis: recente achievements and perspectives*. **Drug Discovery Today**, v. 15, p. 1070-1078, 2010.

[15] LOWE, G.; DROZ, A.S.; VILAIVAN, T.; WEAVER, G.W.; TWEEDALE, L.; PRATT, J.M.; ROCK, P.; YARDLEY, V.; CROFT, S.L. *Cytotoxicity of (2,2':6',2' '-Terpyridine)platinum(II) Complexes to Leishmania donovani, Trypanosoma cruzi, and Trypanosoma brucei*. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, p. 999-1006, 1999.

[16] NAVARRO, M. *Gold complexes as potential anti-parasitic agents*. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, p. 1619-1626, 2009.

[17] DE ALMEIDA, A.; OLIVEIRA, B. L.; CORREIA, J. D. G.; SOVERAL, G.; CASINI, A. *Emerging protein target for metal-based pharmaceutical agents: An update*. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 257, p. 2689-2704, 2013.

[18] INIGUEZ, E.; SÁNCHEZ, A.; VASQUEZ, M. A.; MARTÍNEZ, A.; OLIVAS, J.; SATTLER, A.; SÁNCHEZ-DELGADO, R. A.; MALDONADO, R. A. *Metal-drug synergy: new ruthenium(II) complexes of ketoconazole are highly active against Leishmania major and Trypanosoma cruzi and nontoxic to human or murine normal cells*. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 18, p. 779-790, 2013.

[19] VIEITES, M.; SMIRCICH, P.; PARAJÓN-COSTA, B.; RODRÍGUEZ, J.; GALAZ, V.; OLEA-AZAR, C.; OTERO, L.; AGUIRRE, G.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; GÓMEZ-BARRIO, A.; GARAT, B.; GAMBINO, D. *Potent in vitro anti-Trypanosoma cruzi activity of pyridine-2-thiol N-oxide metal complexes having an inhibitory effect on parasite-specific fumarate reductase*. **Journal Biological Inorganic Chemistry**, v. 13, p. 723-735, 2008.

[20] GAMBINO, D. *Potentiality of vanadium compounds as anti-parasitic agents*. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 255, p. 2193-2203, 2011.

[21] BASTOS, T. M.; BARBOSA, M. F.; DA SILVA, M. M.; JÚNIOR, J. W. da C.; MEIRA, C. S.; GUIMARAES, E. T.; ELLENA, J.; MOREIRA, D. R. M.; BATISTA, A. A.; SOARES, M. B. P. *Nitro/Nitrosyl-Ruthenium Complexes Are Potent and Selective Anti-Trypanosoma cruzi Agents Causing Autophagy and Necrotic Parasite Death*. **Journals of American Society for Microbiology**, v. 58, p. 6044-55, 2014.

[22] SESTI-COSTA, R.; CARNEIRO, Z. A.; SILVA, M. C.; SANTOS, M.; SILVA, G. K.; MILANEZI, C.; DA SILVA, R. S.; SILVA, J. S. *Ruthenium Complex with Benznidazole and Nitric Oxide as a New Candidate for the Treatment of Chagas Disease*. **Neglected Tropical Diseases**, v. 8, 10 ed, p. 1-7, 2014.

- [23] TFOUNI, E.; TRUZZI, D. R.; TAVARES, A.; GOMES, A. J.; FIGUEIREDO, L. E.; FRANCO, D. W. *Biological activity of ruthenium nitrosyl complexes*. **Nitric Oxide**, v. 26, p. 38-53, 2008.
- [24] FRICKER, S. P.; MOSI, R. M.; CAMERON, B. R.; BAIRD, I.; ZHU, Y.; ANASTASSOV, V.; COX, J.; DOYLE, P. S.; HANSELL, E.; LAU, G.; LANGILLE, J.; OLSEN, M.; QIN, L.; SKERLJ, R.; WONG, R. S.; SANTUCCI, Z.; McKERROW, J. H. *Metal compounds for the treatment of parasitic diseases*. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, p. 1839-1845, 2008.
- [25] NJOGU, P. M.; CHIBALE, K. *Recent Developments in Rationally Designed Multitarget Antiparasitic Agents*. **Current Medicinal Chemistry**, v. 20, p. 1715-1742, 2013.
- [26] VIEITES, M.; OTERO, L.; SANTOS, D.; OLEA-AZAR, C.; NORAMBUENA, E.; AGUIRRE, G.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; KEMMERLING, U.; MORELLO, A.; MAYA, J. D.; GAMBINO, D. *Platinum-based complexes of bioactive 3-(5-nitrofuryl)acrolein thiosemicarbazones showing anti-Trypanosoma cruzi activity*. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 103, p. 411-418, 2009.
- [27] OTERO, L.; VIEITES, M.; BOIANI, L.; DENICOLA, A.; RIGOL, C.; OPAZO, L.; OLEA-AZAR, C.; MAYA, J. D.; MORELLO, A.; KRAUTH-SIEGEL, R. L.; PIRO, O. E.; CASTELLANO, E.; GONZÁLEZ, M.; GAMBINO, D.; CERECETTO, H. *Novel Anti-trypanosomal Agents Based on Palladium Nitrofurylthiosemicarbazone Complexes: DNA and Redox Metabolism as Potential Therapeutic Targets*. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, p. 3322-3331, 2006.
- [28] MERLINO, A.; OTERO, L.; GAMBINO, D.; COITIÑO, E. L. *In search of patterns over physicochemical properties and pharmacological activities for a set of $[MCl_2(\text{thiosemicarbazone})]$ complexes ($M=\text{Pt/Pd}$): Support for multiple mechanisms of antichagasic action excluding DNA-bonding in vivo?*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 2639-2651, 2011.
- [29] VIEITES, M.; SMIRCICH, P.; PAGANO, M.; OTERO, L.; FISHER, F. L.; TERENCE, H.; PRIETO, M. J.; MORENO, V.; GARAT, B.; GAMBINO, D. *DNA as molecular target of analogous palladium and platinum anti-Trypanosoma cruzi compounds: A comparative study*. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 105, p. 1704-1711, 2011.
- [30] CIPRIANI, M.; TOLOZA, J.; BRADFORD, L.; PUTZU, E.; VIEITES, M.; CURBELO, E.; TOMAZ, A. I.; GARAT, B.; GUERRERO, J.; GANCHEFF, J. S.; MAYA, J. D.; AZAR, C. O.; GAMBINO, D.; OTERO, L. *Effect of the Metal Ion on the anti T.cruzi Activity and Mechanism of Action of 5-Nitrofuryl-Containing Thiosemicarbazone Metal Complexes*. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2014, 27 ed., p. 4677-4689, 2014.
- [31] T. S. LOBANA.; R. SHARMA.; G. BAWA.; S. KHANNA. *Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals—An overview*. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, p. 977–1055, 2009.
- [32] J.S. CASAS.; M.S. GARCÍA-TASENDE.; J. SORDO. *Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review*. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 209, p. 197–261, 2000.

- [33] KHANYE, S. D.; WAN, B.; FRANZBLAU, S. G.; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J.; SMITH, G. S.; CHIBALE, K. *Synthesis and in vitro antimalarial and antitubercular activity of gold(III) complexes containing thiosemicarbazone ligands*. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 696, p. 3392-3396, 2011.
- [34] OLIVEIRA, C.G.; DA S. MAIA, P.I.; SOUZA, P. C.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; VIANA, R. B.; BATISTA, A. A.; NASCIMENTO, O. R.; DEFLON, V. M. *Manganese(II) complexes with thiosemicarbazones as potential anti-Mycobacterium tuberculosis agents*. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 132, p. 21-29, 2014.
- [35] BROWN, A, C. A.; KAMINSKYB, W.; CLABORNB, K.A.; GOLDBERGB, K. I.; WEST, D.X. *Structural Studies of 2,6-Diacetyl- and 2,6-Diformylpyridine Bis(thiosemicarbazones)*. **Journal of the Brazilian Chemistry Society**, v. 13, n. 1, p. 10-18, 2002.
- [36] DILWORTH, J. R.; HUETING, R. *Metal complexes of thiosemicarbazones for imaging and therapy*. **Inorganica Chimica Acta**, v. 389, p. 3-15, 2012.
- [37] YU, Y.; KALINOWSKI, D. S.; KOVACEVIC, Z.; SIAFAKAS, A. R.; JANSSON, P. J.; STEFANI, C.; LOVEJOY, D. B.; SHARPE, P. C.; BERNHARDT, P. V.; RICHARDSON, D.R. *Thiosemicarbazones from the Old to New: Iron Chelators That Are More Than Just Ribonucleotide Reductase Inhibitors*. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, p. 5271–5294, 2009.
- [38] MERLOT, A. M.; KALINOWSKI, D. S.; RICHARDSON, D. R. *Novel Chelators for Cancer Treatment: Where Are We Now?.* **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 18, n. 8, p. 973-1006, 2013.
- [39] FUJII, N.; MALLARI, J. P.; HANSELL, E. J.; MACKEY, Z.; DOYLE, P.; ZHOU, M. Y.; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J.; MCKERROWC, J. H.; GUY, R. K. *Discovery of potent thiosemicarbazone inhibitors of rhodesain and cruzain*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, p. 121–123, 2005.
- [40] DEMORO, B.; SARNIGUET, C.; SÁNCHEZ-DELGADO, R.; ROSSI, M.; LIEBOWITZ, D.; CARUSO, F.; OLEA-AZAR, C.; MORENO, V.; MEDEIROS, A.; COMINI, M. A.; OTERO, L.; GAMBINO, D. *New organoruthenium complexes with bioactive thiosemicarbazones as co-ligands: potential anti-trypanosomal agents*. **Dalton Transactions**, v. 41, p. 1534-1543, 2012.
- [41] DEMORO, B.; ROSSI, M.; CARUSO, F.; LIEBOWITZ, D.; OLEA-AZAR, C.; KEMMERLING, U.; MAYA, J. D.; GUISET, H.; MORENO, V.; PIZZO, C.; MAHLER, G.; OTERO, L.; GAMBINO, D. *Potential Mechanism of the Anti-trypanosomal Activity of Organoruthenium Complexes with Bioactive Thiosemicarbazones*. **Biological Trace Elemental Research**, v. 153, p. 371–381, 2013.
- [42] MAIA, P. I. S.; FERNANDES, A. G. de A.; SILVA, N. J. J. N.; ANDRICOPULO, A. D.; LEMOS, S. S.; LANG, E. S.; ABRAM, U.; DEFLON, V. M. *Dithiocarbazate complexes with the $[M(PPh_3)]^{2+}$ ($M=Pd$ or Pt) moiety Synthesis, characterization and anti-Tripanosoma cruzi activity*. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 104, p. 1276–1282, 2010.

- [43] CARNEIRO, Z. A.; MAIA, P. I. da S.; SESTI-COSTA, R.; LOPES, C. D.; PEREIRA, T. A.; MILANEZI, C. M.; da SILVA, M. A. P.; LOPEZ, R. F. V.; SILVA, J. S.; DEFLON, V. M. *In Vitro and In Vivo Trypanocidal Activity of H2bdtc-Loaded Solid Lipid Nanoparticles. Neglected Tropical Diseases*, v. 8, 5 ed., p. 1-9, 2014.
- [44] SANTOS, D.; PARAJÓN-COSTA, B.; ROSSI, M.; CARUSO, F.; BENÍTEZ, D.; VARELA, J.; CERCETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; GÓMEZ, N.; CAPUTTO, M. E.; MOGLIONI, A. G.; MOLTRASIO, G. Y.; FINKIELSZTEIN, L. M.; GAMBINO, D. *Activity on Trypanosoma cruzi, erythrocytes lysis and biologically relevant physicochemical properties of Pd(II) and Pt(II) complexes of thiosemicarbazones derived from 1-indanones. Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 117, p. 270-276, 2012.
- [45] CHAKRAVORTY, A. *STRUCTURAL CHEMISTRY OF TRANSITION METAL COMPLEXES OF OXIMES. Coordination Chemistry Reviews*, v. 13, p. 1-46, 1974.
- [46] SMITH, A. G.; TASKER, P. A.; WHITE, D. J. *The structures of phenolic oximes and their complexes. Coordination Chemistry Reviews*, v. 241, p. 61-85, 2003.
- [47] BISWAS, S.; SARKAR, S.; STEELE, I. M.; SARKAR, S.; MOSTAFA, G.; BHAUMIK, B. B.; DEY, K. *Two-dimensional supramolecular assembly of phenylmercury(II) and cadmium(II) complexes with a tridentate thiohydrazone NNS donor ligand: Synthesis, coordination behavior and structure. Polyhedron*, v. 26, 5061-5068, 2007.
- [48] EL-HENDAWY, A. M.; FAYED, A. M.; MOSTAFA, M. R. *Complexes of a diacetylmonoxime Schiff base of S-methyldithiocarbazate (H2damsm) with Fe(III), Ru(III)/Ru(II), and V(IV); catalytic activity and X-ray crystal structure of [Fe(Hdamsm)2]NO3·H2O. Transition Metals Chemistry*, v. 36, p. 351-361, 2011.
- [49] BABAHAN, I.; OZMEN, A.; ORHAN, N.; KAZAR, D.; DEGIRMENCI, E. H. *Synthesis, characterization, and in vitro anti-neoplastic activity of novel vic-dioximes bearing thiosemicarbazones side groups and their mononuclear complexes. Bioorganic Chemistry*, v. 53, p. 92-98, 2014.
- [50] MILIOS, C. J.; STAMATATOS, T. C.; PERLEPES, S. P. *The coordination chemistry of pyridyl oximes. Polyhedron*, v. 25, p. 134-194, 2006.
- [51] BOKACH, N. A.; KUZNETSOVA, T. V.; SIMANOVA, S. A.; HAUKKA, M.; POMBEIRO, A. J. L.; KUKUSHKIN, V. Y. *Nitrile-Amidine Coupling at Pt(IV) and Pt(II) Centers. An Easy Entry to Imidoylamidine Complexes. Inorganic Chemistry*, v. 44, p. 5152-5160, 2005.
- [52] LUZYANIN, K. V.; KUKUSHKIN, V. Y.; HAUKKA, M.; da SILVA, J. J. R. F.; POMBEIRO, A. J. L. *The metalla-Pinner reaction between Pt(IV)-bound nitriles and alkylated oxamic and oximic forms of hydroxamic acids. Dalton Transactions*, p. 2728-2732, 2004.
- [53] SCAFFIDI-DOMIANELLO, Y. Y.; MEELICH, K.; JAKUPEC, M. A.; ARION, V. B. *Novel Cis- and Trans-Configured Bis(oxime)platinum(II) Complexes: Synthesis, Characterization, and Cytotoxic Activity. Inorganic Chemistry*, v. 49, p. 5669-5678, 2010.

- [54] ABRAM, U.; ALBERTO, R. *Technetium and Rhenium - Coordination Chemistry and Nuclear Medical Applications*. **Journal of the Brazilian Chemistry Society**, v. 17, n. 8, p. 1486-1500, 2006.
- [55] BAILAR, J. C.; ITATANI, H. *Hydridochlorobis(triphenylphosphine)platinum(II) and Some Related Compounds*. **Inorganic Chemistry**, v. 4, p. 1618-1620, 1965.
- [56] ANDREWS, M. A.; CHANG, T. C. -T.; CHENG, C. -W. F.; EMGE, T. J.; KELLY, K. P.; KOETZLE, T. F. *Syntheses, characterization, and equilibria of palladium(ii) nitrile, alkene, and heterometallacyclopentane complexes involved in metal nitro catalyzed alkene oxidation reactions*. **Journal of the American Chemical Society**, v. 106, p. 5913-5920, 1984.
- [57] Programa de computador: Sheldrick, G. M. SHELXS-2013 and SHELXL-2013, programs for the solution and refinement of crystal structures; **University of Göttingen: Göttingen, Germany**, 2013.
- [58] TANDON, S. S.; DUL, MARIE-CLAIRE.; LEE, J. L.; DAWE, L. N.; ANWAR, M. U. U.; THOMPSON, L. K. *Complexes of ditopic carbo- and thio-carbohydrazone ligands – mononuclear, 1D chain, dinuclear and tetranuclear examples*. **Dalton Transactions**, v. 40, p. 3466-3475, 2011.
- [59] BUCKNER, F. S.; VERLINDE, C.; LaFLAMME, A. C; VanVOORHIS, W. C.; *Efficient Technique for Screening Drugs for Activity against Trypanosoma cruzi Using Parasites Expressing b-Galactosidase*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, vol. 40, ed. 11 p. 2592-2597, 1996.
- [60] T. J. MOSMANN; J. IMMUNOL. *Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays*. **Methods**, v. 65, p. 55– 63, 1983.
- [61] MSHANA, R. N.; GENET, T.; GETAHUN A, HAKAN. *Use of 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyl Tetrazolium Bromide for Rapid Detection of Rifampin-Resistant Mycobacterium tuberculosis*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 36, p. 1214-1219, 1998.
- [62] NASKAR, S.; NASKAR, S.; MAYER-FIGGE, H.; SHELDRIK, W. S.; CORBELLA, M.; TERCERO, J.; CHATTOPADHYAY, S. K. *Study of copper(II) complexes of two diacetyl monooxime thiosemicarbazones: X-ray crystal structure and magneto-structural correlation of [Cu(dmoTSCH)Cl]₂H₂O (dmoTSCH = monoanion of diacetyl monooxime thiosemicarbazone)*. **Polyhedron**, v. 35, p. 77–86, 2012.
- [63] KINTHADA, P. M. M. S.; ADHARVANACHARY, M. *Synthesis, characterization and nuclease activity of Au (III) - complexes of biacetyl monooxime thiosemicarbazone (bamot) and substituted thiosemicarbazones*. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 2(11), p. 2947-2951, 2011.
- [64] 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. 50A, p. 996-1001, 2011.

- [65] KATTI, K. V.; SINGH, P. R.; BARNES, C. L. *Transition-metal Chemistry of Main - group Hydrazides. Part 2. A New Oxime Thiosemicarbazide Framework as a Novel SN Multifunctional Tripodal Ligand for Palladium(II): Synthetic and X-Ray Crystal Structural Investigations*. **Dalton Transactions**, p. 2153-2156, 1993.
- [66] ELSAYED, S. A.; EL-HENDAWY, A.; EL-MAHDY, M. I. *Unusual Seven Coordination of Oxovanadium(V) Oximate Complex: Synthesis and X-Ray Crystal Structure*. **ISRN Inorganic Chemistry**, Article ID 709258, v. 2014, 4 páginas, 2014.
- [67] EL-ASMY, A. A.; GABR, I. M.; EL-METWALLY, N. M.; GHAZY, S. E.; ABDEL-BASSEER, D. A. *Spectroscopic, magnetic and thermal studies on complexes of Cu(II) and VO₂b with diacetylmonoxime derivatives: new method for extraction of Cu(II)*. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 61, no. 22, 20, p. 3620–3633, 2008.
- [68] BRUICE, P. Y. **Química Orgânica**: volume 2. 4 ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006.
- [69] SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**: 7 ed. Rio de Janeiro. LTC, 2010.
- [70] Programa de Computador: ChemDraw Ultra: ChemNMR estimates chemical shifts for all hydrogen or carbon atoms for which additivity rules are available. Version: 12.0.2.1076, 2010. Cambridge software.
- [71] ALI, M. A.; MIRZA, A. H.; BUTCHER, R. J.; TARAFDER, M. T. H.; KEAT, T. B.; ALI, A. M. *Biological activity of palladium(II) and platinum(II) complexes of the acetone Schiff bases of S-methyl- and S-benzylthiocarbazate and the X-ray crystal structure of the [Pd(asme)₂] (asme=anionic form of the acetone Schiff base of S-methylthiocarbazate) complex*. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 92, p. 141-148, 2002
- [72] MATESANZ, A. I.; LEITAO, I.; SOUZA, P. *Palladium(II) and platinum(II) bis(thiosemicarbazone) complexes of the 2,6-diacetylpyridine series with high cytotoxic activity in cisplatin resistant A2780cisR tumor cells and reduced toxicity*. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 125, p. 26–31, 2013.
- [73] BISWAS, C.; MIAOLI ZHU, M.; LU, L.; KAITY, S.; DAS, M.; SAMANTA, A.; NASKAR, J. P. *A palladium(II) complex: Synthesis, structure, characterization, electrochemical behavior, thermal aspects, BVS calculation and antimicrobial activity*. **Polyhedron**, v. 56, p. 211–220, 2013.
- [74] FANELLI, M.; FORMICA, M.; FUSI, V.; GIORGI, L.; MICHELONI, M.; PAOLI, P. *New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents*. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 310, p. 41–79, 2016.
- [75]. FERRAZ, K. S. O. ; DA SILVA, J. G.; COSTA, F. M.; MENDES, B. M.; RODRIGUES, B. L.; DOS SANTOS, R. G.; BERALDO, H. *N(4)-Tolyl-2-acetylpyridine thiosemicarbazones and their platinum(II,IV) and gold(III) complexes: cytotoxicity against human glioma cells and studies on the mode of action*. **Biomaterials**, v.26, p. 677–691, 2013.

- [76] PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à Espectroscopia**: 4 ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.
- [77] ALI M. A.; MIRZA A. H.; BIN EJAU, W.; BERNHARDT P. V. *Preparation and characterization of pentagonal-bipyramidal zinc(II) and cadmium(II) complexes of a neutral N₃S₂ thiosemicarbazone derived from ²N-methylthiosemicarbazide and the X-ray crystal and molecular structures of the free ligand and its cadmium(II) complex, Cd(dap-²NMetsc)(NO₃)₂*. **Polyhedron**, v. 25, p. 3337–3342, 2006.
- [78] LI, W. K.; ZHOU, G. D.; MAK, T. C. W. **Advanced Structural Inorganic Chemistry**. Nova York: Oxford Science Publications, 2008.
- [79] ALI, A. A.; NIMIR, H.; AKTAS, C.; HUCH, V.; RAUCH, U.; SCHAFER, K. H.; VEITH, M. *Organoplatinum(II) Complexes with 2-Acetylthiophene Thiosemicarbazone: Synthesis, Characterization, Crystal Structures, and in Vitro Antitumor Activity*. **Organometallics**, v. 31, p. 2256–2262, 2012.
- [80] HADJIKOSTAS, C. C.; KATSOULOS, G. A.; SHAKHATREH, S. K. *Synthesis and Spectral Studies of some New Palladium(II) and Platinum(II) Dithiocarbamate Complexes. Reactions of Bases with the Corresponding N-Alkyldithiocarbamates*. **Inorganica Chimica Acta**, v. 133, p. 129-132, 1987.
- [81] LESSA, J. A.; FERRAZ, K. S. O.; GUERRA, J. C.; de MIRANDA, L. F.; ROMEIRO, C. F. D.; SOUZA-FAGUNDES, E. M.; BARBEIRA, P. J. S.; BERALDO, H. *Spectroscopic and electrochemical characterization of gold(I) and gold(III) complexes with glyoxaldehyde bis(thiosemicarbazones): cytotoxicity against human tumor cell lines and inhibition of thioredoxin reductase activity*. **BioMetals**, v. 25, p. 587–598, 2012.
- [82] MAIA, P. I. S.; DEFLON, V. M. ABRAM, U. *Gold(III) complexes in medicinal chemistry*. **Future Medicinal Chemistry**, v. 6, ed. 13, p. 1515–1536, 2014.
- [83] MAIA, P. I. S.; NGUYEN, H. H.; PONADER, D.; HAGENBACH, A.; BERGEMANN, S.; GUST, R.; DEFLON, V. M.; ABRAM, U. *Neutral Gold Complexes with Tridentate SNS Thiosemicarbazide Ligands*. **Inorganic Chemistry**, v. 51, p. 1604–1613, 2012.
- [84] CASTIÑEIRAS, A.; FERNANDEZ-HERMIDA, N.; FERNANDEZ-RODRÍGUEZ, R.; GARCÍA-SANTOS, I. *Supramolecular Architecture in Gold(I) and Gold(III) 2-Pyridineformamide Thiosemicarbazone Complexes by Secondary Interactions: Synthesis, Structures, and Luminescent Properties*. **Crystal Growth & Design**, v. 12, p. 1432–1442, 2012.
- [85] MAIA, P. I. S., 2011, **Complexos de Interesse Medicinal em Terapia ou Diagnóstico, Envolvendo os Elementos Au, Pd, Pt, Re e Tc, com Tiossemicarbazonas S,N,S-Tridentadas**, Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, São Carlos –SP, Brasil.
- [86] GRAMINHA, A. E.; BATISTA, A. A.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E. E.; TEIXEIRA, L. R.; MENDES, I. C.; BERALDO, H. *Ruthenium(II) complexes containing N(4)-tolyl-2-acetylpyridine thiosemicarbazones and phosphine ligands: NMR and electrochemical studies of cis–trans isomerization*. **Journal of Molecular Structure**, v. 875, p. 219–225, 2008.

- [87] Institute of Pharmaceutical Chemistry, Technische University of Braunschweig, Germany. *On the medicinal chemistry of gold complexes as anticancer drugs*. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, p. 1670-1681, 2009.
- [88] NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds Part B**: 6 ed. New Jersey: John Wiley & Sons: Hoboken, 2009.
- [89] PARISH, R. V. **NMR, NQR, EPR and MOSSBAUER Spectroscopy in inorganic**. West Sussex: Ellis Horwood Ltda, 1990.
- [90] HOUSECROFT, C.; SHARPE, A. G. **Inorganic Chemistry**: 2 ed. Harlow: Pearson Prentice Hall, 2005.
- [91] HERNÁNDEZ, W.; PAZ, J.; VAISBERG, A.; SPODINE, E.; RICHTER, R.; BEYER, L. T. *Synthesis, Characterization, and In Vitro Cytotoxic Activities of Benzaldehyde Thiosemicarbazone Derivatives and Their Palladium(II) and Platinum(II) Complexes against Various Human Tumor Cell Lines*. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, Article ID 690952, 9 pages, doi:10.1155/2008/690952, 2008.
- [92] MELNIK, M.; MIKUŠ, P.; HOLLOWAY, C. E. *Platinum organometallic complexes: classification and analysis of crystallographic and structural data of tri- and oligomeric complexes*. **Review in Inorganic Chemistry**, v. 34, 4 ed., p. 247–279, 2014.
- [93] QUIROGA, A. G.; RANNINGE, C. A. N. *Contribution to the SAR field of metallated and coordination complexes Studies of the palladium and platinum derivatives with selected thiosemicarbazones as antitumoral drug*. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 248, p. 119–133, 2004.
- [94] ADRIO, L.; ANTELO, J. M.; FERNÁNDEZ, J. J.; HII, K. K.(MIMI); PEREIRA, M. T.; VILA, J. M. *[Pd{2-CH-5-MeC₆H₃C(H)=NN=C(S)NHET}]₃: An unprecedented trinuclear cyclometallated palladium(II) cluster through induced flexibility in the metallated ring*. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 694, p. 747–751, 2009.
- [95] MARTINEZ, J.; ADRIO, L. A.; ANTELO, J. M.; ORTIGUEIRA, J. M.; PEREIRA, M. T.; FERNÁNDEZ, J. S. J.; FERNÁNDEZ, A.; VILA, J. M. *Cyclometallated thiosemicarbazone palladium(II) compounds: The first crystal and molecular structures of mononuclear complexes with a gl-diphosphine ligand*. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 691, p. 2721–2733, 2006.
- [96] MACKAY, F. S. ; WOODS, J. A.; HERINGOVA, P.; KASPARKOVA, J.; PIZARRO, A. M.; MOGGACH, S. A.; PARSONS, S.; BRABEC, V.; SADLER, P. J. *A potent cytotoxic photoactivated platinum complex*. **PNAS** v, 104, n. 52, p. 20743-20748, 2007.
- [97] MACKAY, F. S.; MOGGACH, S. A.; COLLINS, A.; PARSONS, S.; SADLER, P. J. *Photoactive trans ammine/amine diazido platinum(IV) complexes*. **Inorganica Chimica Acta**, v. 362, p. 811–819, 2009.
- [98] BEDNARSKI, P. J.; MACKAY, F. S.; SADLER, P. J. *Photoactivatable Platinum Complexes*. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 1, p. 75-92, 2007.

APÊNDICE A – ESPECTROS DE IV

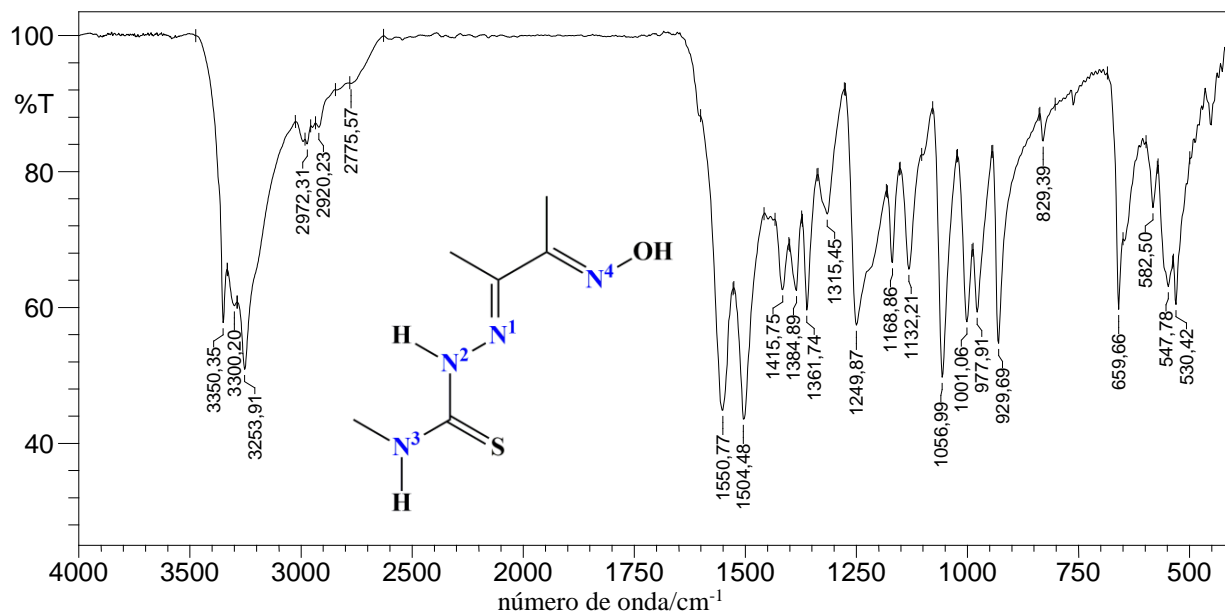
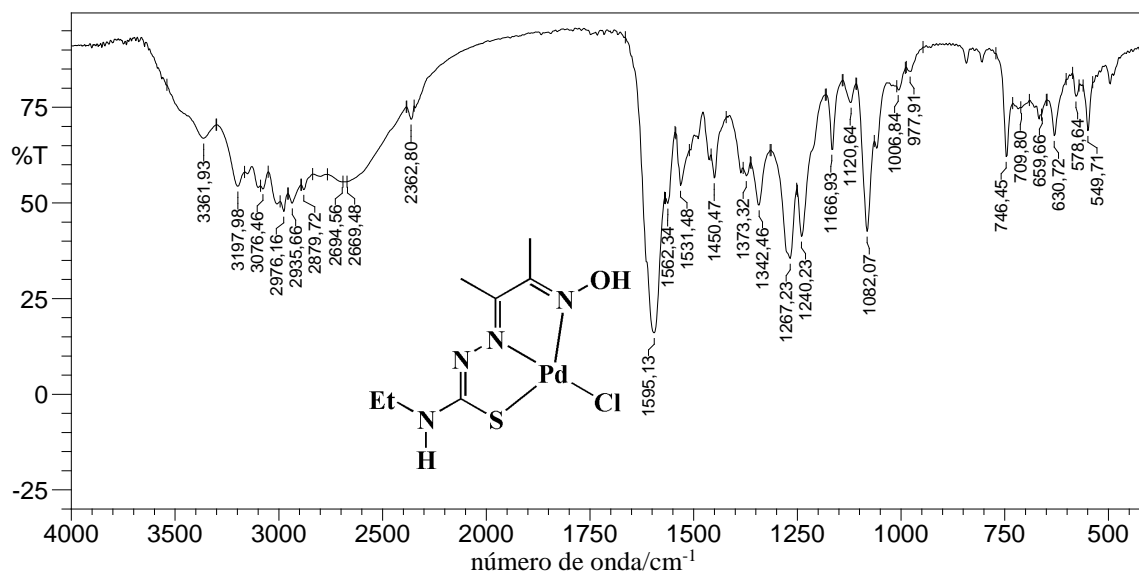
Figura A.1 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do ligante livre $\text{H}_2\text{L2}$ realizado em pastilhas de KBr.**Figura A.2** - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do complexo $[\text{PdCl}(\text{HL1})]$ (complexo 2) realizado em pastilhas de KBr.

Figura A.3 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do complexo $[\text{Pd}(\text{HL1})]$ (complexo **4**) realizado em pastilhas de KBr (cm^{-1}).

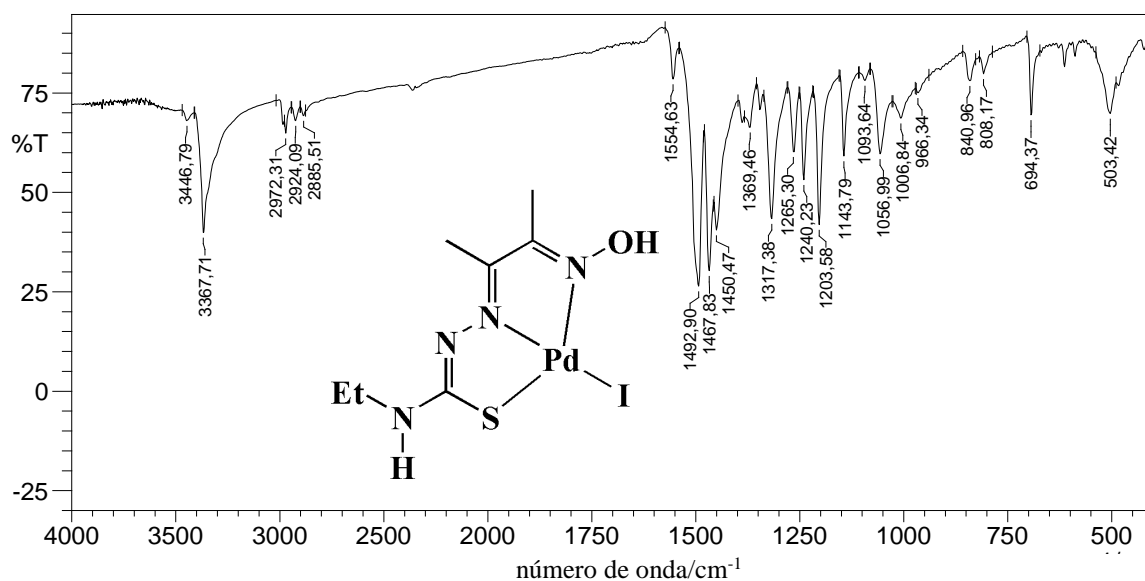
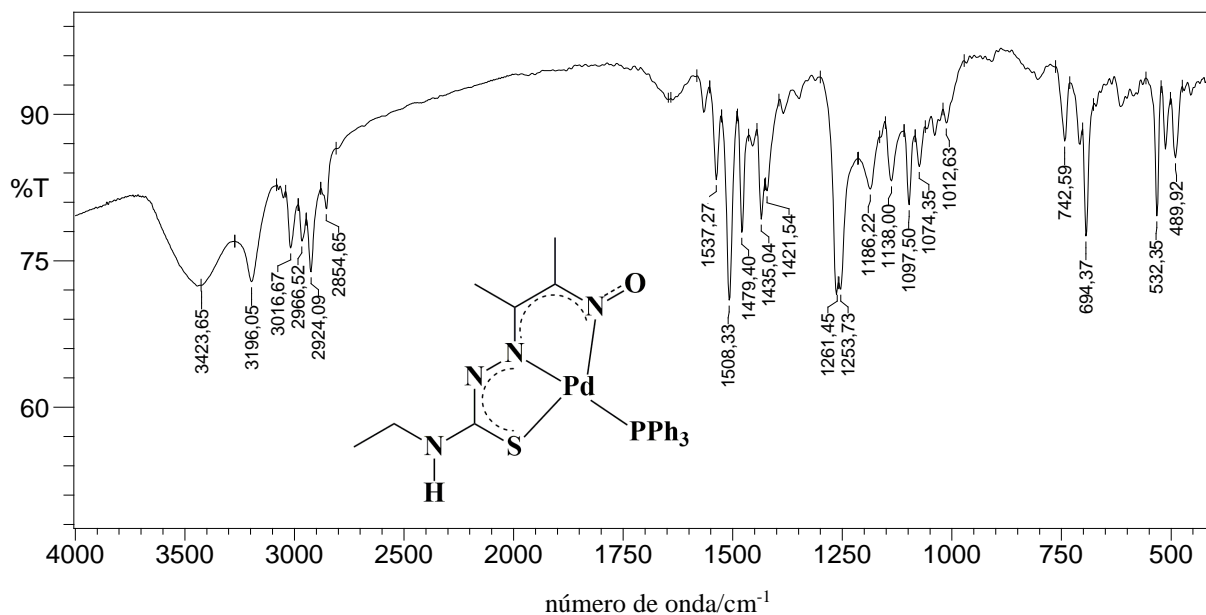


Figura A.4 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do complexo $[\text{PdPPh}_3(\text{L1})]$ (complexo **7**) realizado em pastilhas de KBr (cm^{-1}).



APÊNDICE B – ESPECTROS DE ^1H RMN

Figura B.1 - Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do **H₂L2** em DMSO- d_6 (δ em ppm).

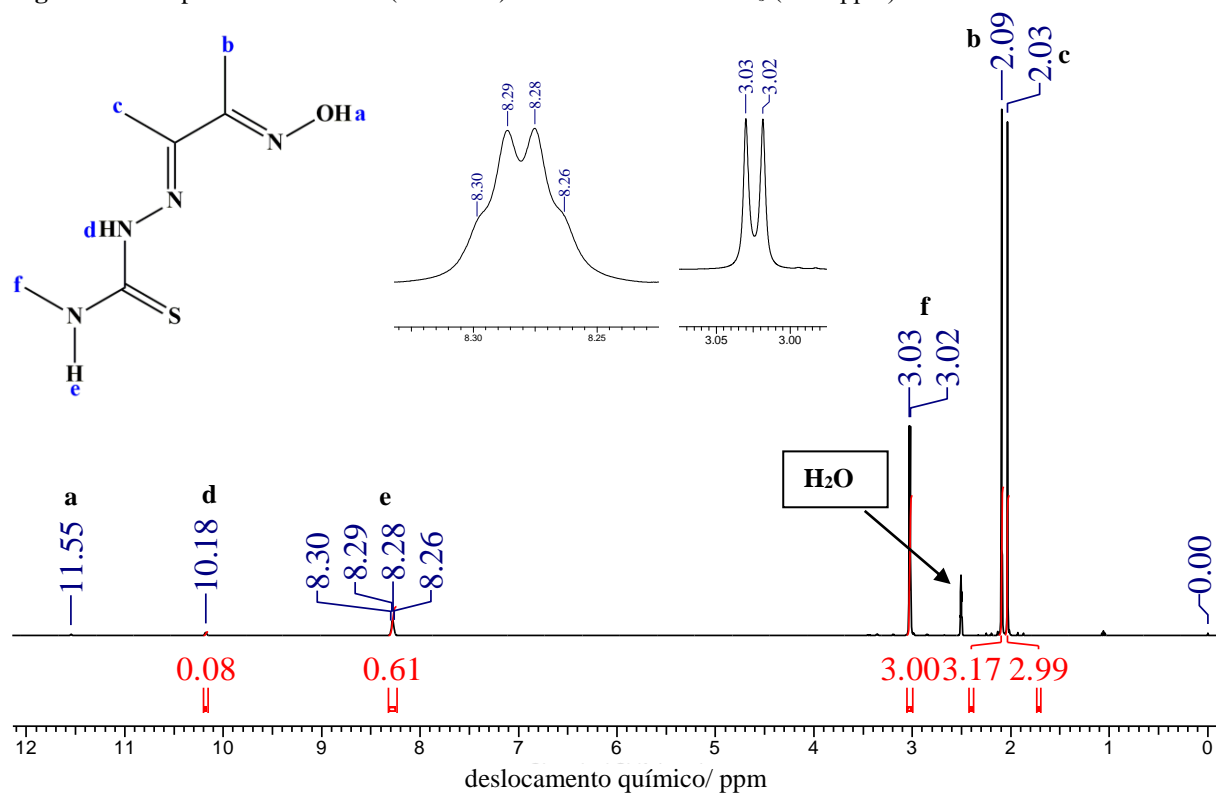


Figura B.2 - Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do [PdCl(HL1)] (complexo **2**) em DMSO- d_6 (δ em ppm).

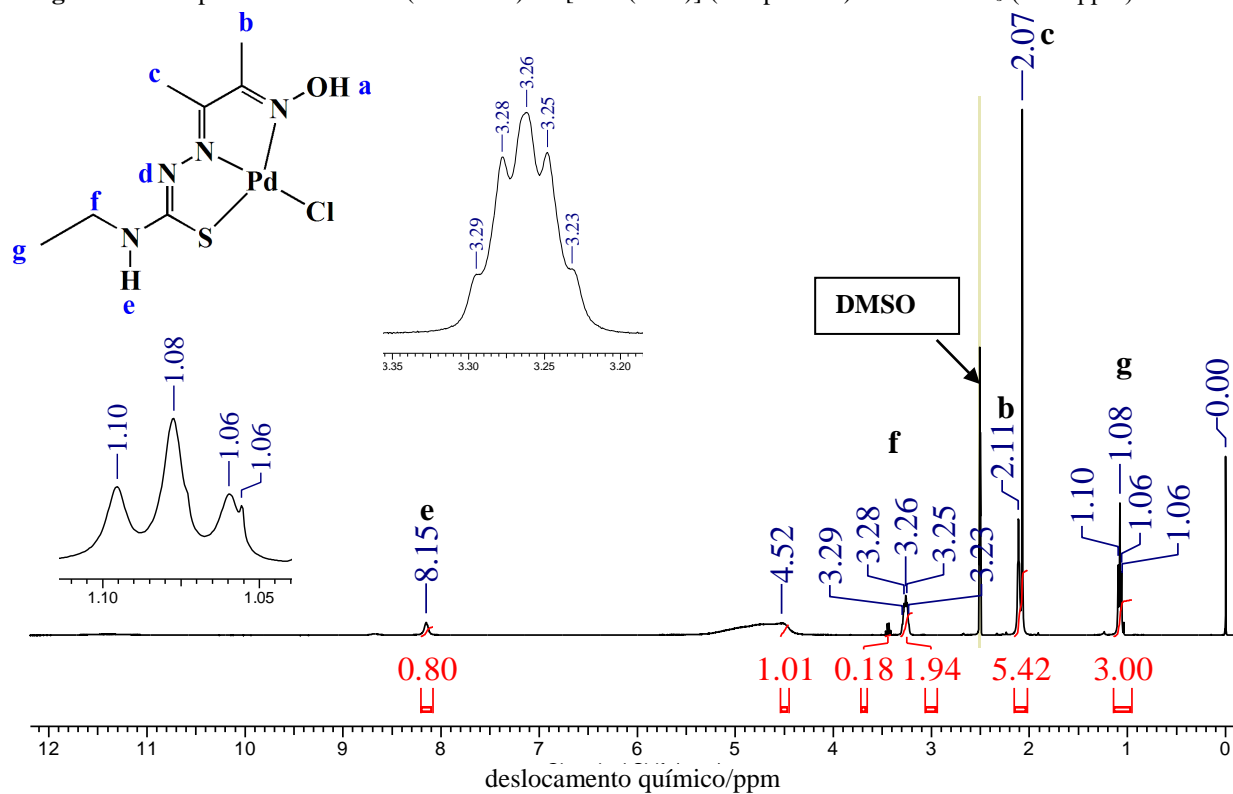


Figura B.3 - Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do $[\text{PdI}(\text{HL1})]$ (complexo **4**) em $\text{DMSO}-d_6$ (δ em ppm).

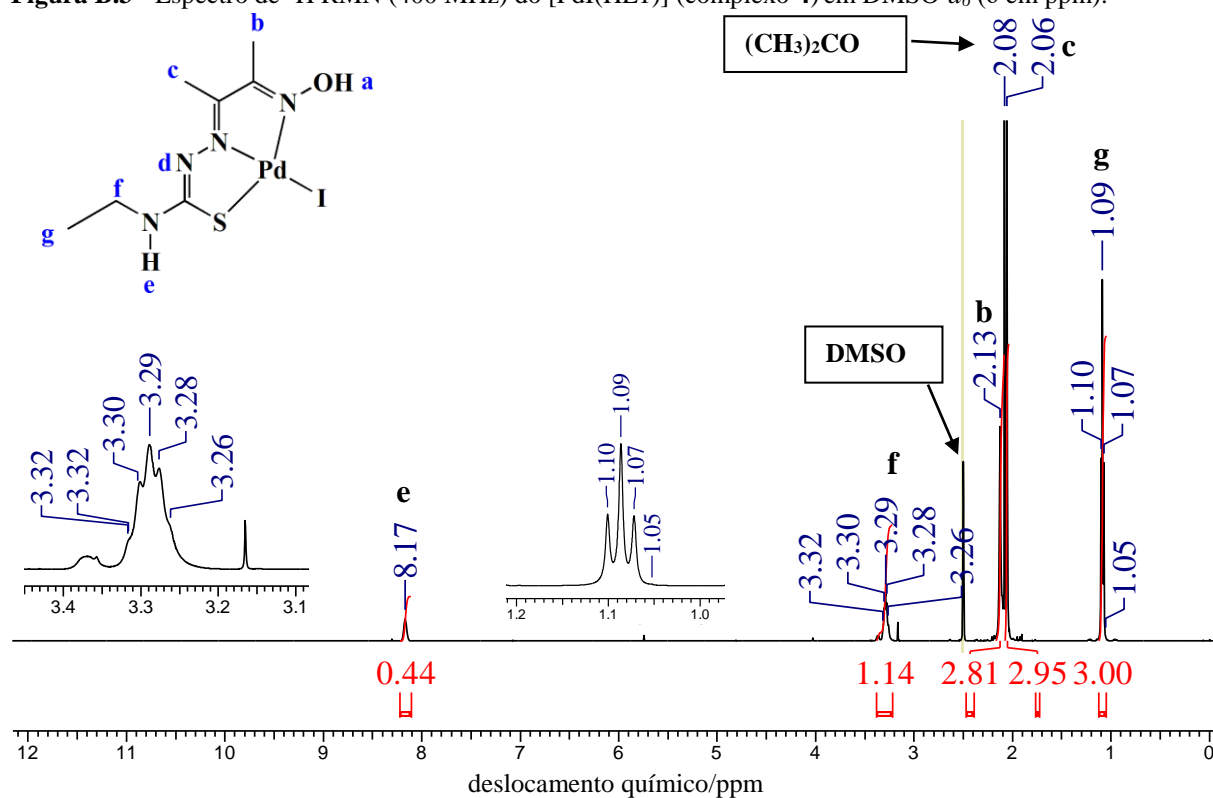
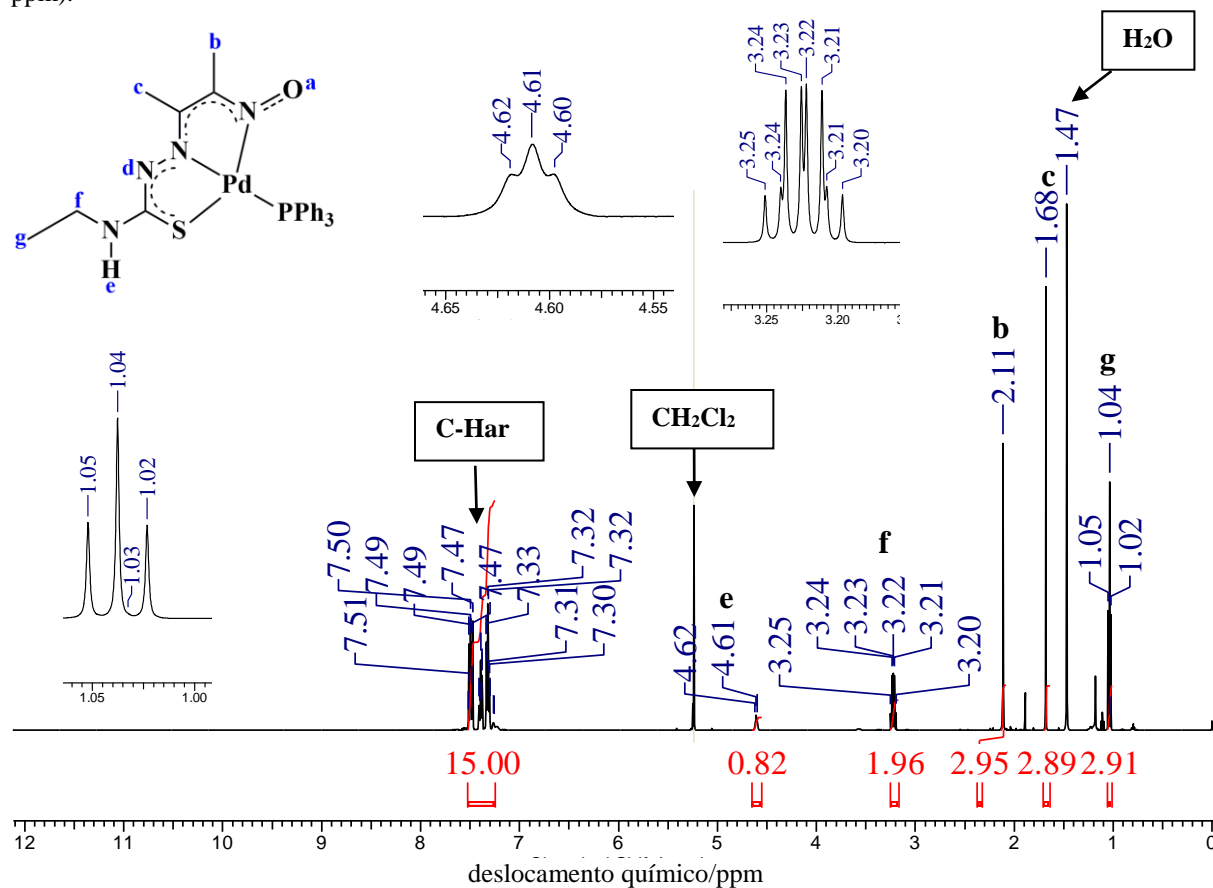
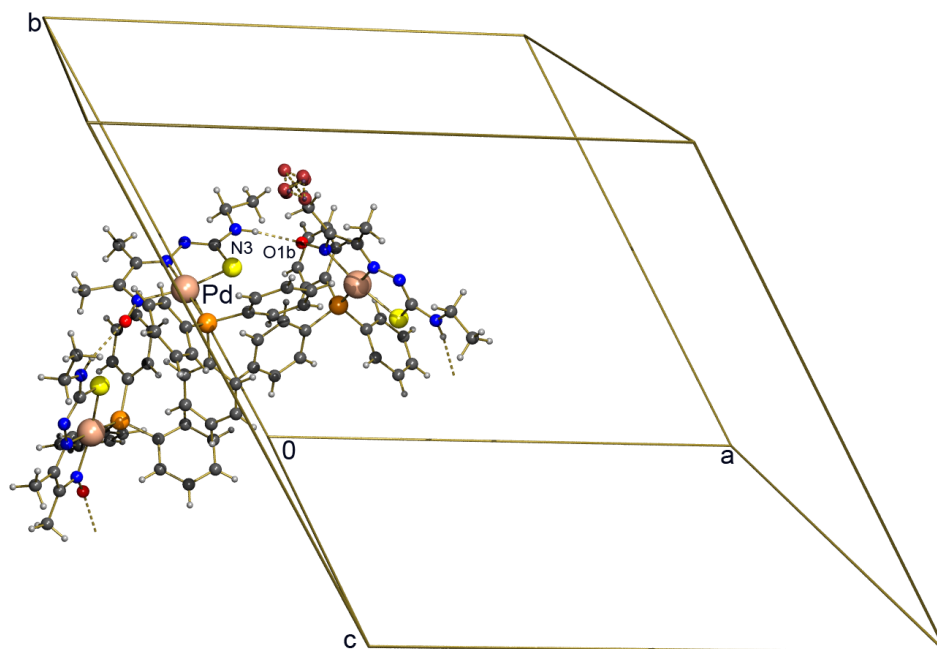


Figura B.4 - Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do $[\text{Pd}(\text{L1})(\text{PPh}_3)]$ (complexo **7**) em solução de CD_2Cl_2 (δ em ppm).



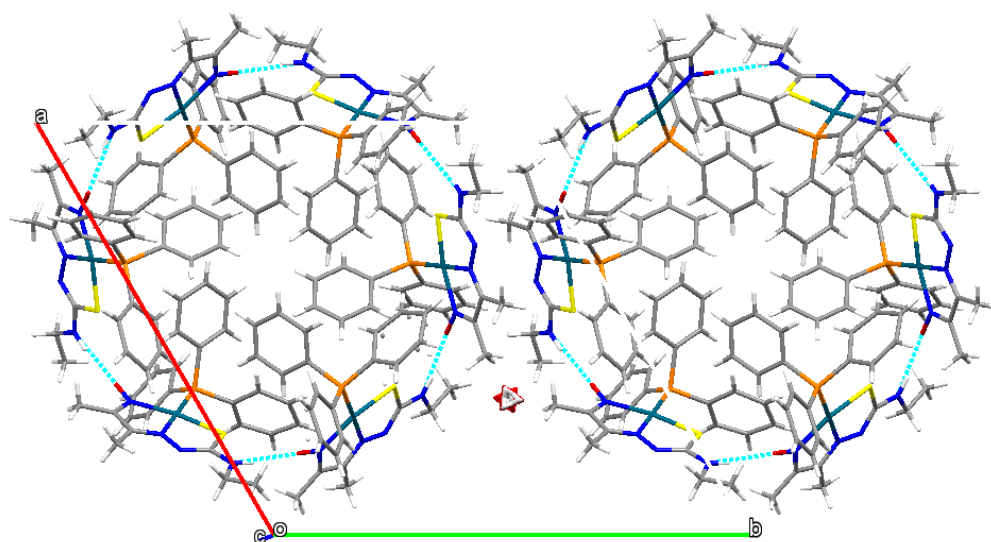
APÊNDICE C – DIFRAÇÃO DE RAIOS X

Figura C.1. Ligações de hidrogênio encontradas na estrutura cristalina do complexo **7**. [N(3)···O(1) = 2,887(3) Å, N(3)-H(3)···O(1) = 165,8]. Operação de simetria (b) $y, -x+y+1, -z$.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura C.2 - Estrutura supramolecular formada através das ligações de hidrogênio entre seis moléculas do complexo **7**. Visão ao longo do eixo c (coincidente com o eixo de rotação 3).



Fonte: Dados da Pesquisa.

Tabela C.1 – Dados da coleta e parâmetros de refinamento das estruturas determinadas por difração de raios X dos compostos **H₂L1** e [PdCl(HL1)] (**2**).

	H₂L1	2
Fórmula	C ₇ H ₁₄ N ₄ OS	C ₇ H ₁₅ ClN ₄ O ₂ PdS
Massa Molecular	202,28	361,14
Sistema Cristalino	Triclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	5,7543(2)	9,0648(3)
<i>b</i> (Å)	9,2655(3)	8,0564(3)
<i>c</i> (Å)	10,7644(3)	17,3024(6)
α (°)	71,8300(10)	90
β (°)	76,1390(10)	96,6989(10)
γ (°)	87,9200(10)	90
<i>V</i> (Å ³)	528,96(3)	1254,96(8)
<i>Z</i>	2	4
ρ_{calcd} (g·cm ⁻³)	1,270	1,911
μ (mm ⁻¹)	0,277	1,850
Alcance de θ para coleta de dados (°)	2,05 à 25,41°	2,262 à 26,389
Índices <i>hkl</i>	-6 \leftarrow h \leftarrow -6, -11 \leftarrow k \leftarrow -11, -12 \leftarrow l \leftarrow -12	-11 \leftarrow h \leftarrow -11, -6 \leftarrow k \leftarrow -10, -21 \leftarrow l \leftarrow -21
Reflexões Coletadas	8862	8381
Reflexões independentes/ <i>R</i> _{int}	1932[<i>R</i> (int) = 0,0632]	2538[<i>R</i> (int)= 0,0167]
Dados/restrições/parâm.	1932 / 0 / 123	2538 / 3 / 157
Correção de Absorção	Multi-scan	Multi-scan
Transmissão máx/mín.	0,7452 e 0,4869	0,7454 e 0,6388
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0,0538	0,0175
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0,1575	0,0429
GOF em <i>F</i> ² , <i>S</i>	1,040	1,046

Tabela C.2 – Dados da coleta e parâmetros de refinamento das estruturas determinadas por difração de raios X dos compostos [PtI(HL1)] (**3**), [PdI(HL1)] (**4**) e [AuCl(L1)]·MeOH (**5**).

	3	4	5
Fórmula	C ₇ H ₁₃ IN ₄ OPtS	C ₇ H ₁₃ IN ₄ OPdS	C ₈ H ₁₆ AuClIN ₄ O ₂ S
Massa Molecular	523,26	434,57	464,72
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> 2 ₁ /m
<i>a</i> (Å)	8,296(5)	8,3767(2)	9,1779(6)
<i>b</i> (Å)	8,583(5)	8,5737(2)	6,9195(4)
<i>c</i> (Å)	9,480(5)	9,3942(2)	11,9474(9)
α (°)	73,191(5)	72,5650(10)	90
β (°)	78,407(5)	78,6350(10)	112,547(3)
γ (°)	88,406(5)	87,9020(10)	90
<i>V</i> (Å ³)	632,7(6)	630,89(3)	700,74
<i>Z</i>	2	2	2
ρ_{calcd} (g·cm ⁻³)	2,747	2,288	2,202
μ (mm ⁻¹)	13,676	4,065	10,833
Alcance de θ para coleta de dados (°)	2,291 à 25,400	2,317 à 26,437	1,846 à 26,520
Índices <i>hkl</i>	-10 \leftarrow h \leftarrow 8, -10 \leftarrow k \leftarrow 10, -11 \leftarrow l \leftarrow 11	-10 \leftarrow h \leftarrow 10, -10 \leftarrow k \leftarrow 10, -11 \leftarrow l \leftarrow 11	-11 \leftarrow h \leftarrow 11, -8 \leftarrow k \leftarrow 8, -14 \leftarrow l \leftarrow 15
Reflexões Coletadas	7659	7871	5331
Reflexões independentes/ <i>R</i> _{int}	2296[<i>R</i> (int)=0.0255]	2537[<i>R</i> (int)=0.0178]	1519[<i>R</i> (int)=0.0404]
Dados/restrições/parâm.	2296 / 0 / 140	2537 / 0 / 140	1519 / 0 / 107
Correção de Absorção	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
Transmissão máx/mín.	0,7452 e 0,4770	0,7454 e 0,5700	0,7454 e 0,4301
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0,0165	0,0164	0,0247
w <i>R</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0,0165	0,0414	0,0624
GOF em <i>F</i> ² , <i>S</i>	1,115	1,091	1,117

Tabela C.3 – Dados da coleta e parâmetros de refinamento dos complexos [Pt(L1)PPh₃] \cdot 1/6H₂O (**6**) e [Pd(L1)PPh₃] \cdot 1/6H₂O (**7**).

	6	7
Fórmula	C ₁₅₀ H ₈₃ N ₁₆₄ O ₇ P ₆ Pt ₆ S ₆	C ₁₅₀ H ₁₆₄ N ₂₄ O ₇ P ₆ Pd ₆ S ₆
Massa Molecular	3963,76	3431,63
Sistema Cristalino	Trigonal	Trigonal
Grupo Espacial	$R\bar{3}$	$R\bar{3}$
<i>a</i> (Å)	19,9775(4)	20,1586(4)
<i>b</i> (Å)	19,9775(4)	20,1586(4)
<i>c</i> (Å)	32,8108(9)	33,2029(7)
α (°)	90	90
β (°)	90	90
γ (°)	120	120
<i>V</i> (Å ³)	11340,4(6)	11685,0(5)
<i>Z</i>	3	3
ρ_{calcd} (g·cm ⁻³)	1,741	1,463
μ (mm ⁻¹)	5,740	0,882
Alcance de θ para coleta de dados (°)	1,331 à 26,397°	1,318 à 26,432
Índices <i>hkl</i>	-17 \leftarrow h \leftarrow 22, -24 \leftarrow k \leftarrow 22, -41 \leftarrow l \leftarrow 26	-25 \leftarrow h \leftarrow 25, -25 \leftarrow k \leftarrow 25, -41 \leftarrow l \leftarrow 41
Reflexões Coletadas	17909	53079
Reflexões independentes/ <i>R</i> _{int}	5158 [<i>R</i> _{int} =0,0276]	5361[<i>R</i> (int) =0,0237]
Dados/restrições/parâm.	5158 / 3 / 310	5361 / 21 / 333
Correção de Absorção	Multi-scan	Multi-scan
Transmissão máx/mín.	0,7454 e 0,3394	0,9166 e 0,7183
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0,0226	0,0276
w <i>R</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0,0616	0,0850
GOF em F ² , S	1,101	1,177

Tabela C4– Dados da coleta e parâmetros de refinamento dos complexos $[\{\text{PtCl}(\text{L1})\}_2(\mu\text{-PtCl}_2)]$ (**9**) e $[\{\text{Pt}(\text{L1})\}_4]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**10**).

	9	10
Fórmula	$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{Cl}_4\text{N}_8\text{O}_2\text{Pt}_3\text{S}_2$	$\text{C}_{28}\text{H}_{56}\text{N}_{16}\text{O}_8\text{Pt}_4\text{S}_4$
Massa Molecular	1129,62	1653,48
Sistema Cristalino	Monoclínico	Tetragonal
Grupo Espacial	$P2_1/c$	$P4_2/n$
a (Å)	14,9368(6)	10,2238(2)
b (Å)	11,7567(4)	10,2238(2)
c (Å)	16,5349(6)	21,7322(7)
α (°)	90	90
β (°)	111,104(2)°.	90
γ (°)	90	90
V (Å ³)	2708,90(18)	2271,58(12)
Z	4	2
ρ_{calcd} (g·cm ⁻³)	2,770	2,417
μ (mm ⁻¹)	16,032	12,525
Alcance de θ para coleta de dados (°)	1,461 à 26,500	1,874 à 26,386
Índices hkl	-14←h←18, -14←k←14, -20←l←20	-12←h←11 -12←k←12 -27←l←27
Reflexões Coletadas	19050	14671
Reflexões independentes/ R_{int}	5480 [$R(\text{int}) = 0,0421$]	2273 [$R(\text{int}) = 0,0716$]
Dados/restrições/parâm.	5480 / 5 / 302	2273 / 9 / 164
Correção de Absorção	Multi-scan	Multi-scan
Transmissão máx/mín.	0,7454 / 0,4272	0,7454 / 0,2381
R_1 [$I > 2\sigma(I)$]	0,0334	0,0352
wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0,0925	0,0868
GOF em F^2 , S	1,118	1,137

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: 1

Bond precision: C-C = 0.0033 Å Wavelength=0.71073

Cell: a=9.0648 (3) b=8.0564 (3) c=17.3024 (6)
 alpha=90 beta=96.698 (1) gamma=90

Temperature: 296 K

	Calculated	Reported
Volume	1254.96 (8)	1254.96 (8)
Space group	P 21/c	P 21/c
Hall group	-P 2ybc	-P 2ybc
Moiety formula	C7 H13 Cl N4 O Pd S, H2 O	C7 H13 Cl N4 O Pd S, O H2
Sum formula	C7 H15 Cl N4 O2 Pd S	C7 H15 Cl N4 O2 Pd S
Mr	361.14	361.14
Dx, g cm ⁻³	1.911	1.911
Z	4	4
Mu (mm ⁻¹)	1.850	1.850
F000	720.0	720.0
F000'	717.28	
h,k,lmax	11,10,21	11,10,21
Nref	2573	2538
Tmin,Tmax	0.940,0.980	0.639,0.745
Tmin'	0.722	


Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.639 Tmax=0.745
 AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.986 Theta(max)= 26.389

R(reflections)= 0.0175 (2290) wR2(reflections)= 0.0454 (2538)

S = 1.046 Npar= 157

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
 Click on the hyperlinks for more details of the test.

	Alert level G	
PLAT002_ALERT_2_G	Number of Distance or Angle Restraints on AtSite	3 Note
PLAT007_ALERT_5_G	Number of Unrefined Donor-H Atoms	1 Report
PLAT042_ALERT_1_G	Calc. and Reported MoietyFormula Strings Differ	Please Check
PLAT172_ALERT_4_G	The CIF-Embedded .res File Contains DFIX Records	2 Report
PLAT173_ALERT_4_G	The CIF-Embedded .res File Contains DANG Records	1 Report
PLAT232_ALERT_2_G	Hirshfeld Test Diff (M-X) Pdl -- Cl1 ..	6.0 s.u.
PLAT232_ALERT_2_G	Hirshfeld Test Diff (M-X) Pdl -- S1 ..	8.0 s.u.
PLAT860_ALERT_3_G	Number of Least-Squares Restraints	3 Note

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
0 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
8 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

1 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
3 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
1 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
2 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
1 ALERT type 5 Informative message, check

Datablock: 2

Bond precision: C-C = 0.0055 Å Wavelength=0.71073


Cell: a=8.296(5) b=8.583(5) c=9.480(5)
alpha=73.191(5) beta=78.407(5) gamma=88.406(5)
Temperature: 296 K


	Calculated	Reported
Volume	632.7(6)	632.7(6)
Space group	P -1	P -1
Hall group	-P 1	-P 1
Moiety formula	C7 H13 I N4 O Pt S	C7 H13 I N4 O Pt S
Sum formula	C7 H13 I N4 O Pt S	C7 H13 I N4 O Pt S
Mr	523.25	523.26
Dx, g cm ⁻³	2.747	2.747
Z	2	2
Mu (mm ⁻¹)	13.675	13.676
F000	476.0	476.0
F000'	472.32	
h,k,lmax	10,10,11	10,10,11
Nref	2325	2296
Tmin, Tmax	0.389, 0.663	0.477, 0.745
Tmin'	0.322	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.477 Tmax=0.745
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.988 Theta(max)= 25.400
 R(reflections)= 0.0166(2248) wR2(reflections)= 0.0425(2296)
 S = 1.203 Npar= 140

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
 Click on the hyperlinks for more details of the test.

 **Alert level C**
 PLAT420_ALERT_2_C D-H Without Acceptor N3 -- H3 ... Please Check

 **Alert level G**
 PLAT007_ALERT_5_G Number of Unrefined Donor-H Atoms 2 Report
 PLAT154_ALERT_1_G The s.u.'s on the Cell Angles are Equal ..(Note) 0.005 Degree
 PLAT232_ALERT_2_G Hirshfeld Test Diff (M-X) Ptl -- I1 .. 8.3 s.u.
 PLAT380_ALERT_4_G Incorrectly? Oriented X(sp2)-Methyl Moiety C3 Check

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
 0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
 1 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
 4 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

1 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
 2 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
 0 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
 1 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
 1 ALERT type 5 Informative message, check

Datablock: 3

Bond precision: C-C = 0.0040 Å Wavelength=0.71073

Cell: a=8.3767(2) b=8.5737(2) c=9.3942(2)
 alpha=72.565(1) beta=78.635(1) gamma=87.902(1)
 Temperature: 296 K

	Calculated	Reported
Volume	630.89(3)	630.89(3)
Space group	P -1	P -1
Hall group	-P 1	-P 1
Moiety formula	C7 H13 I N4 O Pd S	C7 H13 I N4 O Pd S
Sum formula	C7 H13 I N4 O Pd S	C7 H13 I N4 O Pd S
Mr	434.57	434.57
Dx, g cm ⁻³	2.288	2.288
Z	2	2
Mu (mm ⁻¹)	4.065	4.065
F000	412.0	412.0
F000'	409.41	
h, k, lmax	10, 10, 11	10, 10, 11
Nref	2603	2537
Tmin, Tmax	0.864, 0.922	0.570, 0.745
Tmin'	0.566	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.570 Tmax=0.745
AbsCorr = MULTI-SCAN


Data completeness= 0.975 Theta(max)= 26.437

R(reflections)= 0.0164(2395) wR2(reflections)= 0.0431(2537)

S = 1.091 Npar= 140

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
Click on the hyperlinks for more details of the test.

 **Alert level C**
PLAT420_ALERT_2_C D-H Without Acceptor N3 -- H3 ... Please Check

 **Alert level G**
PLAT007_ALERT_5_G Number of Unrefined Donor-H Atoms 2 Report
PLAT154_ALERT_1_G The s.u.'s on the Cell Angles are Equal ..(Note) 0.001 Degree

- 0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
1 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
2 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected
- 1 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
1 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
0 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
0 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
1 ALERT type 5 Informative message, check

```

PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of *H4C      is Constrained at      0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of *H5A      is Constrained at      0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of *H5B      is Constrained at      0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of *H5C      is Constrained at      0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of *H31A     is Constrained at      0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of *H31B     is Constrained at      0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of *H32A     is Constrained at      0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of *H32D     is Constrained at      0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of <H32B     is Constrained at      0.25 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of <H32C     is Constrained at      0.25 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of <H32E     is Constrained at      0.25 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of <H32F     is Constrained at      0.25 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of *H1S1     is Constrained at      0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of *H1S      is Constrained at      0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of *H1S2     is Constrained at      0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of *H1S3     is Constrained at      0.5 Check
PLAT720_ALERT_4_G Number of Unusual/Non-Standard Labels .....      3 Note

```

```

0 ALERT level A = Most likely a serious problem - resolve or explain
0 ALERT level B = A potentially serious problem, consider carefully
2 ALERT level C = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
20 ALERT level G = General information/check it is not something unexpected

0 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
1 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
1 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
19 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
1 ALERT type 5 Informative message, check

```

Datablock: shelx

```

Bond precision:  C-C = 0.0068 A           Wavelength=0.71073

Cell:             a=19.9775(4)           b=19.9775(4)           c=32.8108(9)
                  alpha=90               beta=90               gamma=120
Temperature:      296 K

Volume            Calculated              Reported
                  11340.4(6)              11340.4(6)
Space group       R -3                    R -3 :h
Hall group        -R 3                    -R 3
Moiety formula    6(C25 H27 N4 O P Pt S), 6(C25 H27 N4 O P Pt S),
                  0.333(H3 O3), H         0.333(H3 O3), H
Sum formula       C150 H164 N24 O7 P6 Pt6 S6 C150 H164 N24 O7 P6 Pt6 S6
Mr                3963.72                  3963.76
Dx,g cm-3         1.741                    1.741
Z                 3                        3
Mu (mm-1)         5.740                    5.740
F000              5826.0                   5826.0
F000'             5802.06
h,k,lmax          24,24,41                 22,24,41
Nref              5163                     5158
Tmin,Tmax         0.106,0.423              0.339,0.745
Tmin'             0.068

```

```

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.339 Tmax=0.745
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.999           Theta(max)= 26.397

R(reflections)= 0.0226( 4857)      wR2(reflections)= 0.0626( 5158)

S = 1.101                        Npar= 310

```

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format

test-name ALERT_alert-type_alert-level.

Click on the hyperlinks for more details of the test.

Alert level C

PLAT220_ALERT_2_C Large Non-Solvent C Ueq(max)/Ueq(min) Range 3.1 Ratio

Alert level G

PLAT002_ALERT_2_G	Number of Distance or Angle Restraints on AtSite	3	Note
PLAT007_ALERT_5_G	Number of Unrefined Donor-H Atoms	1	Report
PLAT083_ALERT_2_G	SHELXL Second Parameter in WGHT Unusually Large	102.27	Why ?
PLAT171_ALERT_4_G	The CIF-Embedded .res File Contains EADP Records	1	Report
PLAT172_ALERT_4_G	The CIF-Embedded .res File Contains DFIX Records	2	Report
PLAT173_ALERT_4_G	The CIF-Embedded .res File Contains DANG Records	1	Report
PLAT300_ALERT_4_G	Atom Site Occupancy of <O2W is Constrained at	0.1667	Check
PLAT300_ALERT_4_G	Atom Site Occupancy of <H2W is Constrained at	0.1667	Check
PLAT300_ALERT_4_G	Atom Site Occupancy of *H1W is Constrained at	0.5	Check
PLAT302_ALERT_4_G	Anion/Solvent Disorder Percentage =	100	Note
PLAT304_ALERT_4_G	Non-Integer Number of Atoms (0.17) in Resd. #	3	Check
PLAT860_ALERT_3_G	Number of Least-Squares Restraints	3	Note
PLAT950_ALERT_5_G	Calculated (ThMax) and CIF-Reported Hmax Differ	2	Units

-
- 0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
 0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
 1 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
 13 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected
- 0 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
 3 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
 1 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
 8 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
 2 ALERT type 5 Informative message, check
-

Datablock: 6

Bond precision: C-C = 0.0053 Å Wavelength=0.71073

Cell: a=20.1586(4) b=20.1586(4) c=33.2029(7)
alpha=90 beta=90 gamma=120

Temperature: 296 K

	Calculated	Reported
Volume	11685.0(6)	11685.0(5)
Space group	R -3	R -3 :h
Hall group	-R 3	-R 3
Moiety formula	6(C25 H27 N4 O P Pd S), H2 O	6(C25 H27 N4 O P Pd S), H2 O
Sum formula	C150 H164 N24 O7 P6 Pd6 S6	C150 H164 N24 O7 P6 Pd6 S6
Mr	3431.64	3431.62
Dx, g cm ⁻³	1.463	1.463
Z	3	3
Mu (mm ⁻¹)	0.882	0.882
F000	5250.0	5250.0
F000'	5237.52	
h,k,lmax	25,25,41	25,25,41
Nref	5361	5361
Tmin,Tmax	0.743,0.916	0.718,0.917
Tmin'	0.696	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.718 Tmax=0.917
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 1.000 Theta(max)= 26.432

R(reflections)= 0.0276(4846) wR2(reflections)= 0.0908(5361)

S = 1.177 Npar= 333

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format

test-name_ALERT_alert-type_alert-level.

Click on the hyperlinks for more details of the test.

Alert level C

PLAT094_ALERT_2_C Ratio of Maximum / Minimum Residual Density 2.02 Report
 PLAT230_ALERT_2_C Hirshfeld Test Diff for C33 -- C34 .. 6.0 s.u.

Alert level G

PLAT002_ALERT_2_G Number of Distance or Angle Restraints on AtSite 14 Note
 PLAT003_ALERT_2_G Number of Uiso or Uij Restrained non-H Atoms ... 1 Report
 PLAT007_ALERT_5_G Number of Unrefined Donor-H Atoms 3 Report
 PLAT083_ALERT_2_G SHELXL Second Parameter in WGHT Unusually Large 24.84 Why ?
 PLAT093_ALERT_1_G No s.u.'s on H-positions, Refinement Reported as mixed Check
 PLAT171_ALERT_4_G The CIF-Embedded .res File Contains EADP Records 4 Report
 PLAT172_ALERT_4_G The CIF-Embedded .res File Contains DFIX Records 14 Report
 PLAT173_ALERT_4_G The CIF-Embedded .res File Contains DANG Records 1 Report
 PLAT232_ALERT_2_G Hirshfeld Test Diff (M-X) Pdl -- S1 .. 6.5 s.u.
 PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of <Ow is Constrained at 0.1667 Check
 PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of <Hw2 is Constrained at 0.1667 Check
 PLAT301_ALERT_3_G Main Residue Disorder Percentage = 15 Note
 PLAT302_ALERT_4_G Anion/Solvent Disorder Percentage = 100 Note
 PLAT720_ALERT_4_G Number of Unusual/Non-Standard Labels 3 Note
 PLAT779_ALERT_4_G Suspect or Irrelevant (Bond) Angle in CIF # 132 Check
 OW -OW -HW2 3.665 1.555 1.555 36.30 Deg.
 PLAT860_ALERT_3_G Number of Least-Squares Restraints 21 Note

- 0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
 0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
 2 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
 16 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected
- 1 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
 6 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
 2 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
 8 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
 1 ALERT type 5 Informative message, check

Datablock: 7

Bond precision: C-C = 0.0161 Å Wavelength=0.71073

Cell: a=14.9368 (6) b=11.7567 (4) c=16.5349 (6)
 alpha=90 beta=111.104 (2) gamma=90

Temperature: 296 K

	Calculated	Reported
Volume	2708.90 (18)	2708.90 (18)
Space group	P 21/c	P 21/c
Hall group	-P 2ybc	-P 2ybc
Moiety formula	C14 H26 Cl4 N8 O2 Pt3 S2	C14 H26 Cl4 N8 O2 Pt3 S2
Sum formula	C14 H26 Cl4 N8 O2 Pt3 S2	C14 H26 Cl4 N8 O2 Pt3 S2
Mr	1129.59	1129.62
Dx, g cm ⁻³	2.770	2.770
Z	4	4
Mu (mm ⁻¹)	16.032	16.032
F000	2064.0	2064.0
F000'	2049.30	
h, k, lmax	18, 14, 20	18, 14, 20
Nref	5608	5480
Tmin, Tmax	0.078, 0.171	0.427, 0.745
Tmin'	0.041	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.427 Tmax=0.745
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.977 Theta(max)= 26.500

R(reflections)= 0.0334 (4310) wR2(reflections)= 0.1025 (5480)

S = 1.118 Npar= 302

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
Click on the hyperlinks for more details of the test.

Alert level C

PLAT220_ALERT_2_C Large Non-Solvent C	Ueq(max)/Ueq(min) Range	3.3 Ratio
PLAT220_ALERT_2_C Large Non-Solvent N	Ueq(max)/Ueq(min) Range	3.1 Ratio
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference O21	-- N24 ..	0.17 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference N22	-- C21 ..	0.16 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference N23	-- C21 ..	0.20 Ang.
PLAT241_ALERT_2_C High 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of	N23 Check	
PLAT242_ALERT_2_C Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of	Pt3 Check	
PLAT342_ALERT_3_C Low Bond Precision on C-C Bonds	0.01614 Ang.	
PLAT413_ALERT_2_C Short Inter XH3 .. XHn H24C .. H27A ..	2.10 Ang.	

Alert level G

PLAT002_ALERT_2_G Number of Distance or Angle Restraints on AtSite	5 Note
PLAT007_ALERT_5_G Number of Unrefined Donor-H Atoms	4 Report
PLAT083_ALERT_2_G SHELXL Second Parameter in WGHT Unusually Large	9.75 Why ?
PLAT171_ALERT_4_G The CIF-Embedded .res File Contains EADP Records	4 Report
PLAT172_ALERT_4_G The CIF-Embedded .res File Contains DFIX Records	4 Report
PLAT173_ALERT_4_G The CIF-Embedded .res File Contains DANG Records	1 Report
PLAT301_ALERT_3_G Main Residue Disorder Percentage =	6 Note
PLAT860_ALERT_3_G Number of Least-Squares Restraints	5 Note

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
 0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
 9 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
 8 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

0 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
 7 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
 3 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
 6 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
 1 ALERT type 5 Informative message, check

Datablock: 8

Bond precision: C-C = 0.0103 Å Wavelength=0.71073

Cell: a=10.2238 (2) b=10.2238 (2) c=21.7322 (7)
 alpha=90 beta=90 gamma=90
 Temperature: 296 K

	Calculated	Reported
Volume	2271.58 (12)	2271.58 (12)
Space group	P 42/n	P 42/n
Hall group	-P 4bc	-P 4bc
Moiety formula	C28 H48 N16 O4 Pt4 S4, 4 (H2 O)	C28 H48 N16 O4 Pt4 S4, 4 (H2 O)
Sum formula	C28 H56 N16 O8 Pt4 S4	C28 H56 N16 O8 Pt4 S4
Mr	1653.45	1653.48
Dx, g cm ⁻³	2.417	2.417
Z	2	2
Mu (mm ⁻¹)	12.525	12.525
F000	1552.0	1552.0
F000'	1540.84	
h,k,lmax	12,12,27	12,12,27
Nref	2335	2273
Tmin,Tmax	0.000,0.002	0.238,0.745
Tmin'	0.000	


Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.238 Tmax=0.745
 AbsCorr = MULTI-SCAN


Data completeness= 0.973 Theta(max)= 26.386


R(reflections)= 0.0352 (1949) wR2(reflections)= 0.0915 (2273)

S = 1.137 Npar= 164

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
 Click on the hyperlinks for more details of the test.

 Alert level B	
PLAT417_ALERT_2_B Short Inter D-H...H-D	H2S .. H2S .. 2.01 Ang.

 Alert level C	
PLAT250_ALERT_2_C Large U3/U1 Ratio for Average U(i,j) Tensor	2.6 Note
PLAT342_ALERT_3_C Low Bond Precision on C-C Bonds	0.01033 Ang.

 Alert level G	
PLAT002_ALERT_2_G Number of Distance or Angle Restraints on AtSite	10 Note
PLAT007_ALERT_5_G Number of Unrefined Donor-H Atoms	2 Report
PLAT063_ALERT_4_G Crystal Size Likely too Large for Beam Size	0.65 mm
PLAT171_ALERT_4_G The CIF-Embedded .res File Contains EADP Records	2 Report
PLAT172_ALERT_4_G The CIF-Embedded .res File Contains DFIX Records	8 Report
PLAT173_ALERT_4_G The CIF-Embedded .res File Contains DANG Records	1 Report
PLAT301_ALERT_3_G Main Residue Disorder Percentage =	21 Note
PLAT720_ALERT_4_G Number of Unusual/Non-Standard Labels	10 Note
PLAT860_ALERT_3_G Number of Least-Squares Restraints	9 Note

0 ALERT level A = Most likely a serious problem - resolve or explain	
1 ALERT level B = A potentially serious problem, consider carefully	
2 ALERT level C = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight	
9 ALERT level G = General information/check it is not something unexpected	
0 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data	
3 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient	
3 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low	
5 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion	
1 ALERT type 5 Informative message, check	

It is advisable to attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the purpose of your study may justify the reported deviations and the more serious of these should normally be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special_details" fields of the CIF. checkCIF was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

Publication of your CIF in IUCr journals

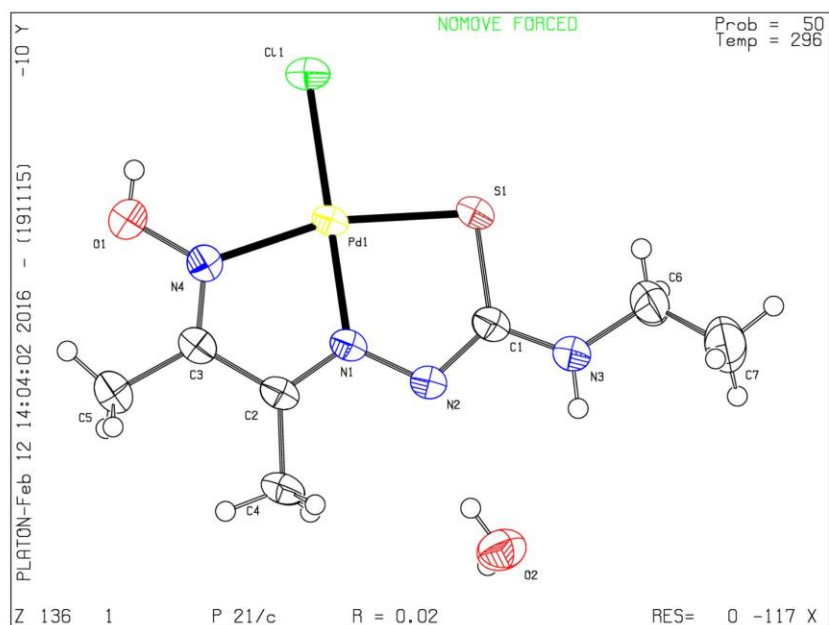
A basic structural check has been run on your CIF. These basic checks will be run on all CIFs submitted for publication in IUCr journals (*Acta Crystallographica*, *Journal of Applied Crystallography*, *Journal of Synchrotron Radiation*); however, if you intend to submit to *Acta Crystallographica Section C* or *E* or *IUCrData*, you should make sure that full publication checks are run on the final version of your CIF prior to submission.

Publication of your CIF in other journals

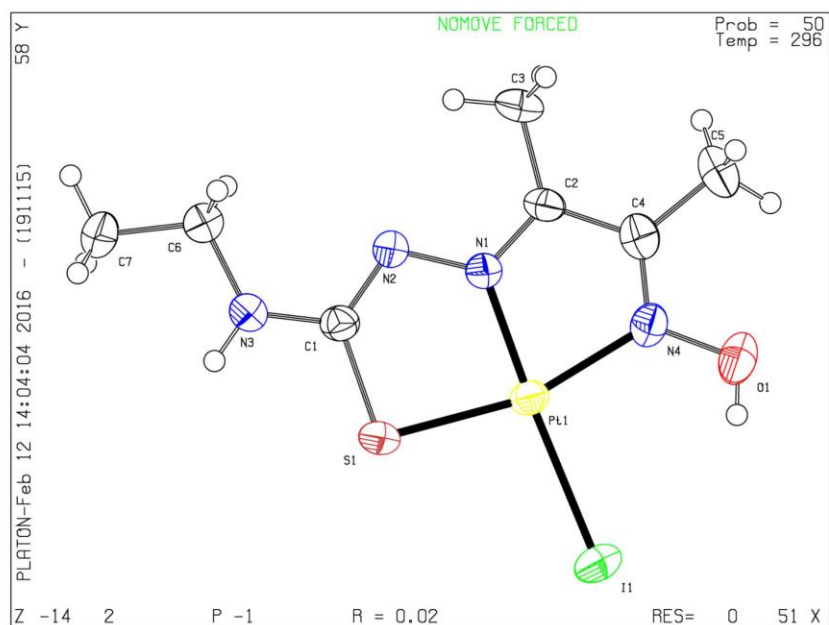
Please refer to the *Notes for Authors* of the relevant journal for any special instructions relating to CIF submission.

PLATON version of 19/11/2015; check.def file version of 17/11/2015

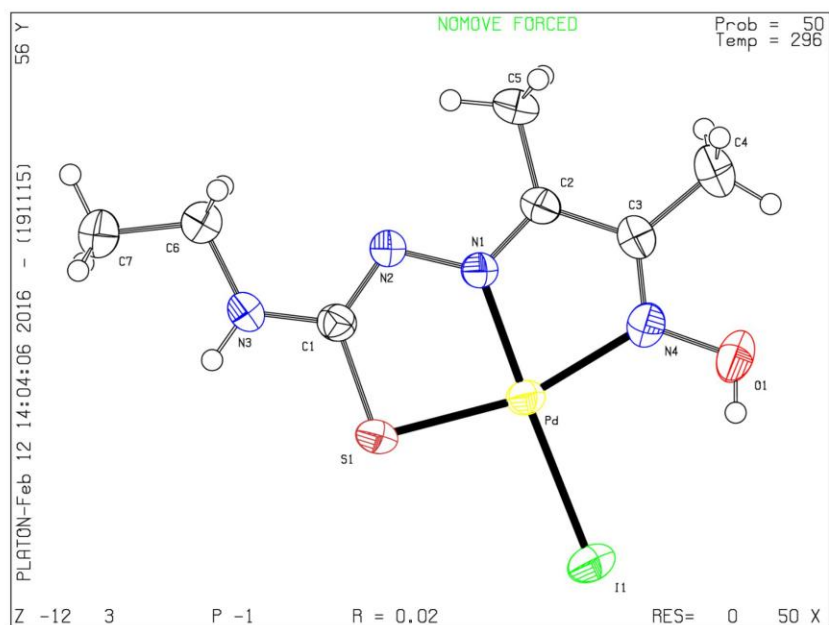
Datablock 1 - ellipsoid plot



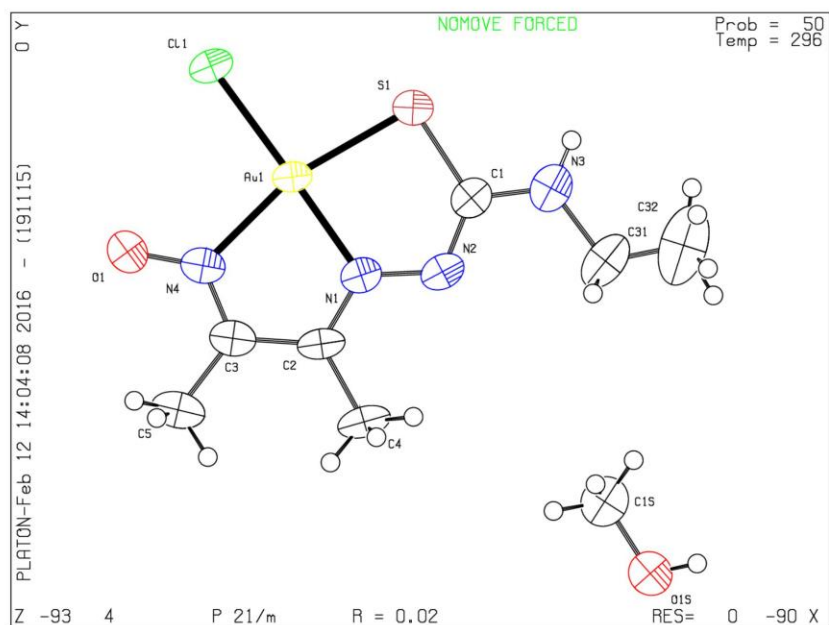
Datablock 2 - ellipsoid plot



Datablock 3 - ellipsoid plot

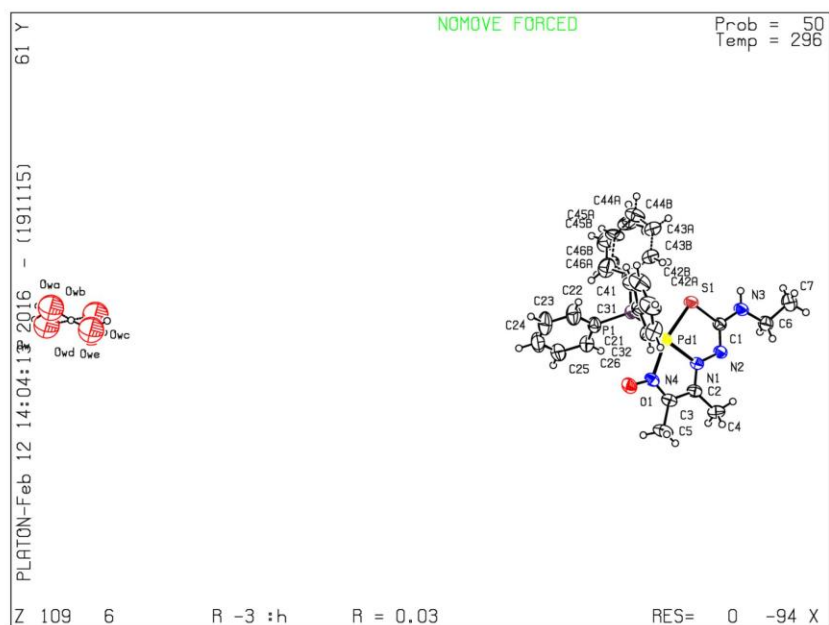


Datablock 4 - ellipsoid plot

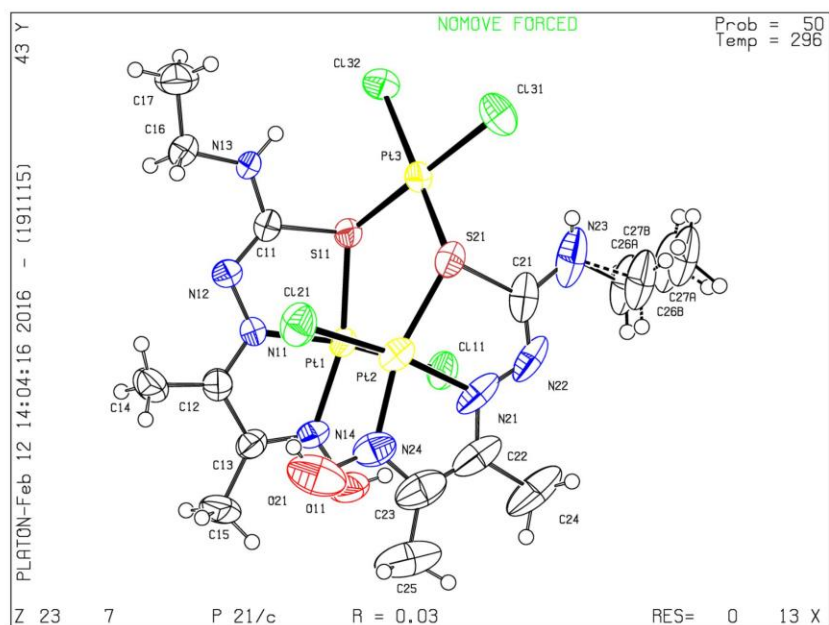


[illegible]

Datablock 6 - ellipsoid plot



Datablock 7 - ellipsoid plot



Datablock 8 - ellipsoid plot

