

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

JACKELINNE CAMARGO DE LIMA

Síntese e caracterização de complexos de metais de transição do grupo 10 derivados da benzil bis(4-fenil-3-tiossemicarbazona) e do ferrocenil *S*-benzil ditiocarbazato visando a obtenção de novos catalisadores e agentes antiparasitários

Uberaba

2017

JACKELINNE CAMARGO DE LIMA

Síntese e caracterização de complexos de metais de transição do grupo 10 derivados da benzil bis(4-fenil-3-tiossemicarbazona) e do ferrocenil *S*-benzil ditiocarbazato visando a obtenção de novos catalisadores e agentes antiparasitários

Trabalho apresentado 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

Uberaba

2017

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

L698s Lima, Jackeline Camargo de
Síntese e caracterização de complexos de metais de transição do grupo 10 derivados da Benzil bis(4-fenil-3-tiossemicarbazona) e do Ferrocenil S-Benzil Ditiocarbazato visando a obtenção de novos catalisadores ou agentes antiparasitários / Jackeline Camargo de Lima. -- 2017.
120 f. : il., fig., graf., tab.

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

1. Química inorgânica. 2. Complexos metálicos de transição. 3. Catálise. 4. Catalisadores do grupo da platina. 5. Farmacologia. 6. *Trypanosoma cruzi*. 7. Chagas, Doença de. I. Maia, Pedro Ivo da Silva. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 546

JACKELINNE CAMARGO DE LIMA

Síntese e caracterização de complexos de metais de transição do grupo 10 derivados da Benzil bis(4-fenil-3-tiossemicarbazona) e do Ferrocenil S-Benzil Ditiocarbazato visando a obtenção de novos catalisadores ou agentes antiparasitários

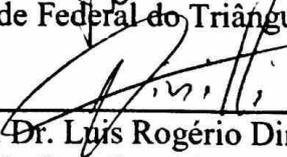
Trabalho apresentado à disciplina
Dissertação de Mestrado do Programa de
Pós-Graduação Multicêntrico em
Química de Minas Gerais da
Universidade Federal do Triângulo
Mineiro, como parte dos requisitos para
obtenção do Título de Mestre em
Química.

04 de agosto de 2017

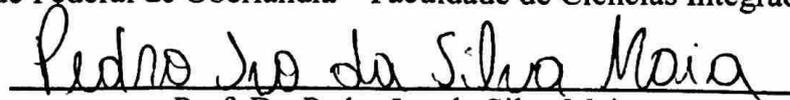
Banca Examinadora:



Prof. Dr. Ronaldo Júnio de Olivera
Universidade Federal do Triângulo Mineiro



Prof. Dr. Luis Rogério Dinelli
Universidade Federal de Uberlândia – Faculdade de Ciências Integradas do Pontal



Prof. Dr. Pedro Ivo da Silva Maia
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

*Aos meus familiares e amigos pela confiança, compreensão e companheirismo.
Muito Obrigada!*

AGRADECIMENTOS

- ✓ Primeiramente, agradeço a Deus pelo dom da vida;
- ✓ Aos meus amados pais, Wolmar e Regina, pelo apoio incondicional nesta jornada;
- ✓ A minhas irmãs Stefânia e Larissa, que tornam minha vida mais alegre;
- ✓ A minha tia Valma por estar sempre ao meu lado me dando todo apoio, carinho 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. André Luiz Bogado, da Universidade Federal de Uberlândia, pelo acesso ao seu laboratório e pelas sugestões para este trabalho;
- ✓ Ao Professor Dr. Luis Rogério Dinelli, da Universidade Federal de Uberlândia, pelo acesso ao seu laboratório para as análises de voltametria;
- ✓ Ao Professor Dr. Ronaldo Júnio de Oliveira, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, pela modelagem molecular e simulações de docking;
- ✓ Ao Instituto de Química da UFU pelas análises elementares;
- ✓ A Carolina Gonçalves Oliveira pelas análises de RMN realizadas na Universidade de Warwick;
- ✓ As secretárias Mayla e Luciana, pela eficiência e atenção em todos os momentos;
- ✓ A técnica Ana Cristina por toda atenção;
- ✓ As pessoas que de alguma forma me ajudaram, com amizade e companheirismo: Ana, Alice, Rafael, Gáveni, Letícia, Karine, Rose, Nathália, Rebecca, Luana e Thiago.
- ✓ 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);
- ✓ Ao CPNQ pelo apoio financeiro para este trabalho.

RESUMO

O presente trabalho teve dois enfoques, sendo o primeiro a aplicação em catálise homogênea, envolvendo reações de acoplamento C-C do tipo Heck e de transferência de H₂, e o segundo em Inorgânica Medicinal. Neste sentido, foram sintetizadas duas séries de compostos derivadas de classes de ligantes diferentes, as bis(tiossemicarbazonas) e os ditiocarbazatos. A bis(tiossemicarbazona) foi obtida através da reação da feniltiossemicarbazida com o dibenzoil (2:1, mol:mol), formando o ligante potencialmente tetradentado **H₂bPht**. Já o ditiocarbazato foi obtido a partir da reação entre o benzilditiocarbazato e o ferrocenocarboxialdeído, obtendo-se o ligante potencialmente bidentado **HFedtc**. Através de reações do H₂bPht com precursores de metais do grupo 10 foram obtidos complexos do tipo [M(bPht)] (M = Ni^{II}, Pd^{II} e Pt^{II}), enquanto que as reações com o HFedtc levaram à formação de complexos do tipo [M(Fedtc)₂] (M = Ni^{II} e Pd^{II}). A caracterização dos compostos envolveu a determinação de ponto de fusão, IV, UV-Vis, RMN de ¹H, CG, voltametria cíclica, espectrometria de massas e difração de raios X em monocristal. Os complexos [M(bPht)] foram estudados como catalisadores nas reações de Heck utilizando-se estirenos e haletos aromáticos para obtenção de estilbenos. Foi possível verificar a atividade catalítica para [M(bPht)] nas seguintes condições: solvente DMF, Et₃N, 120 °C, 24 h, sendo que o [Pd(bPht)] apresentou uma ótima taxa de conversão. Através de análises por RMN de ¹H e CG foi possível identificar o *cis*-estilbeno como o produto minoritário da reação. Por outro lado, estes complexos não apresentaram uma boa atividade catalítica em reações de transferência de H₂ para redução da acetofenona. Já o HFedtc e seus derivados foram avaliados com relação à atividade antichagásica. Os resultados obtidos mostraram que a complexação do **HFedtc** à Ni^{II} ou Pd^{II} diminui a atividade tripanocida *in vitro* e que a citotoxicidade contra células LLC-MK2 é dependente do centro metálico. O [Pd(Fedtc)₂] demonstrou o maior potencial, apresentando um valor de IS de 9,8, porém este valor não é superior ao do ligante livre, que apresentou IS = 36,5, valor semelhante ao do fármaco padrão benzonidazol (IS = 36,4). Estudos por *docking* molecular revelaram que o HFedtc acomoda-se no sítio da enzima *Trypanosoma cruzi* Old Yellow Enzyme, enquanto o [Ni(Fedtc)₂] apresenta apenas interações fracas com o sítio do alvo biológico.

Palavras-chave: Catálise homogênea; hidrogenação catalítica, reações de acoplamento cruzado C-C, complexos de metais do grupo 10, atividade antichagásica.

ABSTRACT

The present work had two purposes, being the first application in homogeneous catalysis involving Heck C-C coupling and H₂ transfer reactions, and the second was focused on Medicinal Inorganic Chemistry. Toward this direction, two sets of compounds derived from two different classes of ligands were synthesized, the bis(thiosemicarbazones) and the dithiocarbazates. The bis(thiosemicarbazone) was obtained by reaction of the phenylthiosemicarbazide with dibenzoyl (2:1, mol:mol), forming the potentially tetradentate ligand **H₂bPht**. On the other hand, the dithiocarbazate was obtained from the reaction between the benzyldithiocarbazate and the ferrocenecarboxyaldehyde, getting the potentially bidentate ligand **HFedtc**. Through reactions of H₂bPht with group 10 metal precursors the complexes [M(bPht)] (M = Ni^{II}, Pd^{II} and Pt^{II}) were obtained, while the reactions with HFedtc led to the formation of complexes of the type [M(Fedtc)₂] (M = Ni^{II} and Pd^{II}). The characterization of the compounds involved determination of melting point, IR, UV-Vis, ¹H NMR, GC, cyclic voltammetry, mass spectrometry and single crystal X-ray diffraction. The complexes of the type [M(bPht)] have been studied as catalyst in Heck's C-C coupling using styrenes and aromatic halides to obtain stilbenes. It was possible to verify the catalytic activity of the H₂bPht derivatives when subjected to the following conditions: solvent DMF, Et₃N, 120° C, 24 h; and also that [Pd(bPht)] presented a great conversion rate. By means of the ¹H-NMR and GC analysis, it was possible to identify the *cis*-stilbene as the minor product of the reaction. On the other hand, these complexes have not shown good catalytic activity in hydrogen transfer reactions for acetophenone reduction. Besides, the ligand HFedtc and its derivatives were evaluated front of the antichagasic activity. The results showed that the complexation of HFedtc to Ni^{II} or Pd^{II} decreases the *in vitro* trypanocidal activity and that the cytotoxicity against LLC-MK2 cells is dependent on the metal center. [Pd(Fedtc)₂] showed the greatest potential, showing a SI value of 9.8, however this value is not better than that of the free ligand, that presented a SI = 36.5, a value similar to that of the standard drug benznidazole (SI = 36.4). Docking studies revealed that HFedtc is accommodated at the site of *Trypanosoma cruzi* Old Yellow Enzyme, while [Ni(Fedtc)₂] does not find an effective interaction with this enzyme.

Keywords: Homogeneous catalysis, hydrogenation, cross coupling reaction C-C, group 10 metal complexes; antichagasic activity.



LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

MeCN	Acetonitrila
EtOH	Álcool etílico
MeOH	Álcool metílico
Ph	Grupo substituinte fenil
BZ	Benzonidazol
COD	Ciclooctadieno
ϵ	Coeficiente de extinção molar
λ	Comprimento de onda
CC ₅₀	Concentração citotóxica para morte de 50% das células viáveis
IC _{50ama}	Concentração inibitória para inviabilização de 50% dos parasitas na forma amastigota
δ	Deslocamento químico em relação ao TMS (expresso em ppm)
DRX	Difração de raios X
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTC	Ditiocarbazato
<i>DNDi</i>	Drugs for neglected diseases initiative
d	Dupleto
IV	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho
UV-Vis	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível
(η^5 -C ₅ H ₅) ₂ Fe	Grupo substituinte Ferrocenil
IS	Índice de seletividade
LLC-MK2	Linhagem de células de fibroblastos de rim de macaco
m	Multiplete
NFX	Nifurtimox
OMS	Organização Mundial da Saúde

P.F.	Ponto de Fusão
$E_{1/2}$	Potencial de meia onda
m/z	Razão massa/carga
EM-IES-(+)	Espectrometria de massas por ionização por electrospray
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TSC	Tiossemicarbazona
Et_3N	Trietilamina
t	Tripleto
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 - Diagrama de energia entre uma reação na presença e na ausência de catalisador.....	2
Figura 1.2 – Ciclos catalíticos gerais para reações de Heck-Mizoroki, Negishi e Suzuki-Miyaura catalisadas por Pd.....	6
Figura-1.3 - Complexos de Pd ^{II} de bases de Schiff aplicados em catálise.....	6
Figura 1.4 – Primeiro omplexos de Pd ^{II} derivados de tiossemicarbazonas aplicado em catálise.....	7
Figura 1.5 - Complexos de paládio com tiossemicarbazonas comatividade catalítica em reações de acoplamento C-C do tipo Heck, Suzuki e Sonogashira	8
Figura 1.6- Complexo catalítico de Pd ^{II} contendo ligante fosfina.....	10
Figura 1.7- Complexo catalítico heterobimetálico de Ni e Pd.....	10
Figura 1.8 – Representação da transferência assimétrica de hidrogênio, estudada por Noyori e Ikariyl na década de 1990 onde moléculas orgânicas atuam como doadores de hidrogênio.	12
Figura 1.9 – Complexos de Pd ^{II} cataliticamente ativos na reação de hidogenação do estireno.....	13
Figura 1.10 – Mecanismo proposto para hidrogenação do estireno.....	14
Figura 1.11 - Complexos de paládio derivados de tiossemicarbazonas com atividade catalítica em reações de hidrogenação.....	15
Figura 1.12 – Ciclo de vida do parasita de <i>T. cruzi</i> em hospedeiros humanos	17
Figura 1.13 – Estrutura dos fármacos disponibilizados no tratamento contra doença de Chagas.....	18
Figura 1.14 – Compostos utilizados no tratamento da malária.....	18
Figura 1.15 - Estrutura química dos compostos de Ru ^{III} com doadores NO.....	19
Figura 1.16- Complexo de Pd ^{II} e Pt ^{II} contendo tiossemicarbazonas como ligante.....	20
Figura 1.17- Fórmula estrutural geral para tiossemicarbazonas (A), bis(tiossemicarbazonas) e ditiocarbazatos (B).....	21
Figura 1.18- Estrutura molecular da 3,4-diclorofenil-tiossemicarbazona.....	21
Figura 1.19- Complexos contendo as 5-nitrofuriltiossemicarbazonas (M= Pd ^{II} ou Pt ^{II}).....	22
Figura 1.20- Ligantes derivados de ditiocarbazatos com atividade tripanocida.....	23
Figura 3.1 - Curva de calibração para Acetofenona.....	37
Figura 3.2 - Curva de calibração para Feniletanol.....	38
Figura 3.3 -Curva de calibração para Iodobenzeno.....	39
Figura 3.4 - Curva de calibração para Estireno.....	40

Figura 3.5- Curva de calibração para Iodobenzeno.....	40
Figura 3.6- Curva de calibração para <i>cis</i> -estilbeno.....	41
Figura 4.1- Espectro de absorção na região do infravermelho do composto H₂bPht em ATR (cm ⁻¹).....	43
Figura 4.2- Espectro de ¹ H RMN (400 MHz) do ligante H₂bPht em DMSO- <i>d</i> ₆	44
Figura 4.3 - Espectro de absorção na região do infravermelho do composto [Pd(bPht)] em ATR (cm ⁻¹).....	46
Figura 4.4- Espectro de ¹ H RMN (400 MHz) do complexo [Ni(bPht)] em DMSO- <i>d</i> ₆	47
Figura 4.5 - Representação ORTEP com elipsóides termais com 50% de probabilidade do complexo [Ni(bPht)] . Molécula de água foi omitida para maior clareza.....	49
Figura 4.6 - Representação ORTEP com elipsóides termais com 50% de probabilidade do complexo [Pd(bPht)] . Operação de simetria usada para gerar átomos equivalentes ('): -x+3, -y+1, -z+1.....	49
Figura 4.7 - Representação ORTEP com elipsóides termais com 50% de probabilidade do complexo [Pt(bPht)] . Operação de simetria usada para gerar átomos equivalentes ('): -x+3, -y+1, -z+1.....	49
Figura 4.8 - Ligações de Hidrogênio observadas na estrutura cristalina do [Ni(bPht)]·H₂O . [N(23)···O(1S') = 2,919(5) Å, N(23)-H(23)···O(1S') = 173,5 °], [N(13)···S(11'') = 3,467(3) Å, N(13)-H(13)···S(11'') = 172,4 °] e [O(1S)···S(21) = 3.530(5) Å, O(1S)-H(1S)···S(21) = 142(4) °]. Operações de simetria usadas: (') x, y+1, z, e (') -x+1, -y+2, -z+1.....	50
Figura 4.9 - Voltamograma Cíclico para o branco (A) e H ₂ bPht (B), em solução de 0,1 M de HTBA em CH ₂ Cl ₂ à 50mV·s ⁻¹	51
Figura 4.10 - Voltamogramas cíclicos para os complexos [Ni(bPht)] (1), [Pd(bPht)] (2) e [Pt(bPht)] (3) em solução de 0,1 M de HTBA em CH ₂ Cl ₂ à 50mV·s ⁻¹	52
Figura 4.11- Complexos de níquel e paládio derivados de tiosemicarbazonas com estudo eletroquímico.....	53
Figura 4.12- Espectro de ¹ H RMN da mistura formada da reação de acoplamento de heck.....	59
Figura 4.13- Cromatograma dos produtos da reação catalítica.....	60
Figura 4.14 – Cromatograma do padrão <i>cis</i> -estilbeno.....	60
Figura 4.14 - Cromatograma do padrão <i>trans</i> -estilbeno.....	61
Figura 4.15 - Gráfico de consumo de Iodobenzeno (A) e formação de <i>cis</i> -estilbeno (B).....	62
Figura 5.1 – Mecanismo aceito para a formação do ligante HFedtc	64
Figura 5.2 - Espectro de absorção na região do infravermelho do composto HFedtc em ATR (cm ⁻¹).....	65
Figura 5.3 - Espectros de absorção na região do ultravioleta e do visível do ligante livre HFedtc com concentração de 10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ em DMF. Absorbância (Abs) <i>versus</i> comprimento de onda (λ/nm).....	65
Figura 5.4 - Espectro de ¹ H RMN (400 MHz) do ligante HFedtc em CD ₂ Cl ₂	66
Figura 5.5 - Espectro de massas ESI (+) do ligante livre HFedtc	67
Figura 5.6 - Representação ORTEP com elipsóides termais com 50% de probabilidade do ligante livre HFedtc . Comprimentos de ligação selecionados (Å): C(1)-S(1) 1,6757(15), C(1)-S(2) 1,7490(15), C(1)-N(2) 1,3402(19),	

C(9)-N(1) 1,2836(19). Ângulos de ligação selecionados (°): S(1)-C(1)-S(2) 124,32(9), N(2)-C(1)-S(1) 121,92(11).....	68
Figura 5.7 - Ligações de Hidrogênio observadas na estrutura cristalina do HFedtc	69
Figura 5.8 Espectro de absorção na região do infravermelho do composto [Ni(Fedtc)₂] em ATR (cm ⁻¹).....	72
Figura 5.9 -Espectros de absorção na região do ultravioleta e do visível do complexo [Ni(Fedtc)₂] e [Pd(Fedtc)₂] com concentração de 10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ em DMF. Absorbância (Abs) versus comprimento de onda (λ/nm).....	73
Figura 5.10 - Espectro de ¹ H RMN (400 MHz) do complexo [Ni(Fedtc)₂] em CD ₂ Cl ₂	74
Figura 5.11 - Representação ORTEP com elipsóides termais com 50% de probabilidade do complexo [Ni(Fedtc)₂] (3). Operação de simetria usadas para gerar átomos equivalentes (°): -x+3, -y+1, -z+1.....	74
Figura 5.12 - Vista lateral do complexo [Ni(Fedtc)₂]	75
Figura 5.13 - Voltamograma cíclico de HFedtc em solução de 0,1 M HTBA em CH ₂ Cl ₂ à 50mV·s ⁻¹	76
Figura 5.14 - Voltamograma Cíclico para os complexos [Ni(Fedtc)₂] (4) e [Pd(Fedtc)₂] (5) em solução de 0,1 M de HTBA em CH ₂ Cl ₂ à 50mV·s ⁻¹	76
Figura 5.15 – Voltamograma cíclico de complexo de Pd derivado de ditiocarbazato contendo grupo ferrocenil.....	77
Figura 5.16 - Porcentagem de atividade tripanocida em diferentes concentrações para agente complexante e o fármaco de referência BZN, complexos 4 e 5 , frente à cepa <i>Tulahuen LacZ</i> do <i>T. cruzi</i>	80
Figura 5.17 - Porcentagem de citotoxicidade em diferentes concentrações para agente complexante e o fármaco de referência BZ, complexos 4 e 5 frente à células LLC-MK2.....	80
Figura 5.18 - A) Resultados de docking (ancoragem) molecular do complexo ternário TcOYE/FMN/HFedtc. Os termos amino (N) e carboxi (C) estão identificados. B) Sítio de ligação ampliado a partir de A) com o HFedtc em verde, FMN em azul claro e dois resíduos realizando ligações de hidrogênio com o HFedtc (Asn198 e His195) em roxo. Também está destacado em roxo dois resíduos no sítio de ligação que interagem com o HFedtc através de interações hidrofóbicas localizadas em duas regiões flexíveis da enzima: término-C (Tyr364) e subdomínio emcapante (Phe148). C) Superfície eletrostática da cavidade do sítio ativo mostrando a enzima complexada com moléculas de FMN e HFedtc. Os resíduos possuem as cores das superfícies variando de positivo (azul) para negativo (vermelho). D) Projeção bidimensional do composto inibidor interagindo por ligações de hidrogênio com os resíduos Asn198 e His195 (linhas pontilhadas), interações hidrofóbicas com os resíduos Phe148 e Tyr364 (contorno em verde) e interações π-π com o resíduo Tyr364 (linhas verdes pontilhadas).....	83
Figura A.1 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Pd(Fedtc)₂] realizado em ATR (cm ⁻¹).....	96
Figura A.2 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Pd(bPht)] realizado em ATR(cm ⁻¹).....	96
Figura A.3 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Pt(bPht)] realizado em ATR (cm ⁻¹).....	97
Figura B.1 - Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) do [Pd(bPht)] em DMSO-d ₆ (δ em ppm).....	98
Figura B.2 - Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) do [Pd(Fedtc)₂] em CD ₂ Cl ₂ (δ em ppm).....	98

Figura C.1- Voltamograma de pulso diferencial anódico para o complexo de [Ni(Fedtc) ₂] (solução de HTBA 0,1 mol/L em CH ₂ Cl ₂ , 50 mV·s ⁻¹ , na faixa de potencial de 0-1,5 V).....	99
Figura C.2- Voltamograma de pulso diferencial catódico para o complexo de [Ni(Fedtc) ₂] (solução de HTBA 0,1 mol/L em CH ₂ Cl ₂ , 50 mV·s ⁻¹ , na faixa de potencial de 0-1,5 V).....	99
Figura C.3- Voltamograma de pulso diferencial anódico para o complexo de [Pd(Fedtc) ₂] (solução de HTBA 0,1 mol/L em CH ₂ Cl ₂ , 50 mV·s ⁻¹ , na faixa de potencial de 0-1,5 V).....	100
Figura C.4- Voltamograma de pulso diferencial catódico para o complexo de [Pd(Fedtc) ₂] (solução de HTBA 0,1 mol/L em CH ₂ Cl ₂ , 50 mV·s ⁻¹ , na faixa de potencial de 0-1,5 V).....	100
Figura E.1 A) Resultados de docking (ancoragem) molecular do complexo ternário TcOYE/FMN/[Ni(Fedtc) ₂]. Os termos amino (N) e carboxi (C) estão identificados. B), C) e D) mostram o sítio de ligação ampliado a partir de A) com o [Ni(Fedtc) ₂] em verde e a FMN azul claro. Não foram encontradas ligações de hidrogênio entre a TcOYE e o [Ni(Fedtc) ₂]. Somente os resíduos Tyr e Phe localizados no término-C e os subdomínios encapadores seguram o [Ni(Fedtc) ₂] na enzima. Além disso, é destacado emm roxo dois resíduos no sítio de ligação que mostraram interações com o ligante HFedtc (Figura 5.18) por ligações de hidrogênio mas não com o [Ni(Fedtc) ₂].....	102
Figura E.2- Três primeiros modos de ligação do HFedtc resultantes da classificação das simulações de docking. É representado em uma projeção bidimensional do composto inibidor interagindo via ligações de hidrogênio (linhas tracejadas) e interações hidrofóbicas (contornos verdes) com resíduos da TcOYE.....	103
Figura E.3- A) e B) mostram a superposição estrutural do modo de ligação previsto do HFedtc a partir das simulações de acoplamento com o substrato <i>p</i> -hidroxibenzaldeído (<i>p</i> -HBA) (código PDB 3ATZ [1]). A) e B) também mostram a TcOYE e o grupo fosfato da FMN. É representada a projeção bidimensional da TcOYE interagindo via ligações de hidrogênio (linhas tracejadas) e interações hidrofóbicas (contornos verdes) com os ligantes C) <i>p</i> -HBA e D) HFedtc.....	104

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 – Energia de Gibbs e energia de ativação.....	1
Tabela 3.1 - Valores de concentrações utilizados nas construções das curvas de calibração.....	36
Tabela 3.2 - Valores de concentrações utilizados nas construções das curvas de calibração.....	39
Tabela 3.3 - Valores de concentrações utilizados nas construções das curvas de calibração	39
Tabela 4.1 - Dados de condutividade elétrica para os complexos Ni ^{II} , Pd ^{II} e Pt ^{II}	45
Tabela 4.2. - Principais bandas de absorção dos compostos na região do infravermelho.....	46
Tabela 4.3. - Dados dos espectros de ¹ H RMN do ligante H ₂ bPht e dos seus complexos de Ni ^{II} e Pd ^{II}	47
Tabela 4.4 - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para os complexos [Ni(bPht)] (1), [Pd(bPht)] (2) e [Pt(bPht)] (3).....	48
Tabela 4.5 – Dados de voltametria dos compostos H ₂ bPht, [Ni(bPht)], [Pd(bPht)] e [Pt(bPht)] (solução de HTBA 0,1 mol·L ⁻¹ em CH ₂ Cl ₂ , 50 mV·s ⁻¹	52
Tabela 4.6 - Tempos de retenção dos componentes da amostra.....	55
Tabela 4.7 - Percentuais de conversão catalítica da reação de transferência de H ₂ para os complexos do tipo [M ^{II} (bPht)] (M = Ni, Pd ou Pt).....	56
Tabela 4.8. - Tempos de retenção dos componentes da amostra.....	57
Tabela 4.9 - Reações Heck do iodobenzeno com estireno: efeito do tempo de 12h (DMF, 120 °C).....	58
Tabela 4.10. - Reações Heck do iodobenzeno com estireno: efeito do tempo de 24h (DMF, 120 °C).....	58
Tabela 4.11. - Reações de Heck utilizando [Pd(bPht)] como catalisador.....	61
Tabela 5.1 - Análise elementar do ligante livre.....	64
Tabela 5.2 - Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para HFedtc.....	68
Tabela 5.3 - Dados de condutividade para os complexos Ni ^{II} (4) e Pd ^{II} (5).....	70
Tabela 5.4 – Principais bandas de absorção na região do infravermelho para os compostos.....	71
Tabela 5.5 – Dados dos espectros de ¹ H RMN do ligante HFEDTC e dos seus complexos de Ni ^{II} e Pd ^{II}	73
Tabela 5.6 – Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para [Ni(Fedtc) ₂].....	75
Tabela 5.7 - Dados de voltametria cíclica para os compostos HFedtc, [Ni(Fedtc) ₂] (4) e [Pd(Fedtc) ₂] (5) em CH ₂ Cl ₂	77
Tabela 5.8 - Valores de IC ₅₀ , CC _{50LLCKM2} e IS obtidos para o ligante livre e seus complexos.....	81
Tabela D1 – Dados de refinamento das estruturas dos compostos 1, 2, 3, HFedtc e 4	101

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.1 - Esquema geral para a reação de acoplamento Heck	4
Esquema 1.2 - Reação geral para acoplamento Negishi.....	4
Esquema 1.3 - Reação geral para acoplamento Suzuki.....	5
Esquema 1.4 - Reações de acoplamento Heck (1), Suzuki (2) com catalisador de Pd isento de fosfina.....	7
Esquema 1.5 - Acoplamento cruzado Suzuki de alogenetos de arila com ácido fenilborônico.....	9
Esquema 1.6 - Acoplamento cruzado Heck de alogenetos de arila com acrilato de butila.....	9
Esquema 4.1 - Síntese do ligante livre H₂bPht	42
Esquema 4.2 - Sínteses dos complexos [M(bPht)] (M = Ni ^{II} (1), Pd ^{II} (2) e Pt ^{II} (3)).....	44
Esquema 4.3 - Esquema de uma reação de redução de cetona catalisada pelos complexos de Ni ^{II} , Pd ^{II} e Pt ^{II}	55
Esquema 4.4 - Reações de Heck entre estireno e iodobenzeno catalisadas por [M(bPht)] (M = Ni ^{II} , Pd ^{II} ou Pt ^{II}).....	57
Esquema 5.1 - Síntese do agente complexante HFedtc	63
Esquema 5.2 – Sínteses dos complexos derivados do HFedtc (M = Ni ^{II} (4) e Pd ^{II} (5)).....	71

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 CATÁLISE.....	1
1.2 POTENCIAL DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO PARA A DOENÇA DE CHAGAS.....	15
1.3 JUSTIFICATIVA.....	24
2. OBJETIVOS	25
3. PARTE EXPERIMENTAL	26
3.1 MATERIAIS.....	26
3.2 INSTRUMENTOS.....	26
3.2.1 Condutividade Molar	26
3.2.2 Determinação do Ponto de Fusão	26
3.2.3 Análise Elementar (CHNS)	26
3.2.4 Voltametria Cíclica (VC)	26
3.2.5 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)	27
3.2.6 Ressonância magnética nuclear de ¹H	27
3.2.7 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-vis)	27
3.2.8 Espectrometria de Massas	27
3.2.9 Cromatografia Gasosa	28
3.2.10 Determinação das Estruturas Cristalinas	28
3.2.11- Docking Molecular	28
3.3. PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS.....	29
3.3.1 Síntese dos ligantes livres	29
3.3.1.1 <i>Síntese do Benzil bis(4fenil-3-tiossemicarbazona) (H₂bPht)</i>	29
3.3.1.2 <i>Síntese do Ferrocenobenzilditiocarbazato (HFedtc)</i>	30
3.3.2 Síntese dos complexos	31
3.3.2.1 <i>Síntese do complexo de [Ni(bPht)] (Complexo 1)</i>	31
3.3.2.2 <i>Síntese do complexo de [Pd(bPht)] (Complexo 2)</i>	32
3.3.2.3 <i>Síntese do complexo de [Pt(bPht)] (Complexo 3)</i>	32
3.3.2.4 <i>Sínteses do complexo de [Ni(Fedtc)₂] (Complexo 4)</i>	33

3.3.2.5 Síntese do complexo de $[Pd(Fedtc)_2]$ (Complexo 5)	34
3.4 ENSAIOS BIOLÓGICOS.....	35
3.4 Ensaio de Atividade Tripanocida e de citotoxicidade <i>in vitro</i>	35
3.5 REAÇÕES CATALÍTICAS	35
3.5.1 Hidrogenação da acetofenona.....	35
3.5.2 Reações Heck	35
3.5.2.1 Curva de Calibração.....	36
4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS: DERIVADOS DA BENZIL BIS(4FENIL-3-TIOSSEMICARBAZONA)	41
4.1 LIGANTE LIVRE H_2bPht	41
4.2 COMPLEXOS DERIVADOS DO H_2bPht	43
4.3 - TESTES CATALÍTICOS.....	53
4.3.1 - Transferência de hidrogênio.....	53
4.3.2 - Reações de Heck em estirenos e haleto de arila.....	55
5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS: DERIVADOS DO FERROCENIL S-BENZIL DITIOCARBAZATO.....	62
5.1 DERIVADOS DO FERROCENOBENZILDITIOCARBAZATO.....	62
5.1.1 O ligante livre $HFedtc$.....	62
5.2 COMPLEXOS	70
5.2.1 Síntese e caracterização dos Complexos de Ni^{II}, Pd^{II} e Pt^{II}	70
5.3 Ensaio Biológico.....	79
5.4 Docking Molecular.....	82
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	84
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85
APÊNDICE A – ESPECTROS DE IV.....	94
APÊNDICE B – ESPECTROS DE 1H RMN.....	96
APÊNDICE C – Voltametria de pulso diferencial.....	97
APÊNDICE D- Tabela de dados de DRX.....	99
APÊNDICE E Estudos de Docking.....	100

1 INTRODUÇÃO

Este trabalho foi desenvolvido com intuito de obter compostos derivados de tiossemicarbazonas com aplicações em catálise visando um catalisador ativo, estável, seletivo, que possa ser isolado do produto final e regenerado, utilizando metais como paládio por apresentar excelente atividade catalítica já conhecida e níquel como uma alternativa por apresentar baixo custo. Os derivados do ditiocarbazato foram aplicados a bioinorgânica a fim de obter compostos com atividade biológica frente a doença parasitária especificamente a doença de Chagas.

A introdução está dividida em duas partes, sendo a primeira parte dedicada à catálise homogênea contendo os seguintes tópicos: aplicações catalíticas de compostos de coordenação, catálise do tipo Heck e reações de transferência de H₂; já a segunda parte é voltada a química medicinal envolvendo compostos de coordenação derivados de ditiocarbazatos estudados para o desenvolvimento de novos agentes para a doença de Chagas.

1.1 CATÁLISE

A catálise é a alteração da velocidade de uma reação química decorrente da menor energia de ativação da reação em relação à rota original, promovida por uma substância denominada catalisador, o qual permite que a reação ocorra por um caminho reacional alternativo, atingindo um equilíbrio sem que o catalisador seja consumido. A catálise pode ser homogênea, quando o catalisador se encontra na mesma fase em que os componentes da reação a ser catalisada, ou heterogênea, quando o catalisador e reagentes estão em fases diferentes [1].

A energia de Gibbs se relaciona com a energia de ativação (E_a), através das equações apresentadas na tabela abaixo, de modo que quanto menor a energia de ativação, maior a velocidade de reação. [1,2].

Tabela 1.1 – Energia de Gibbs e energia de ativação.

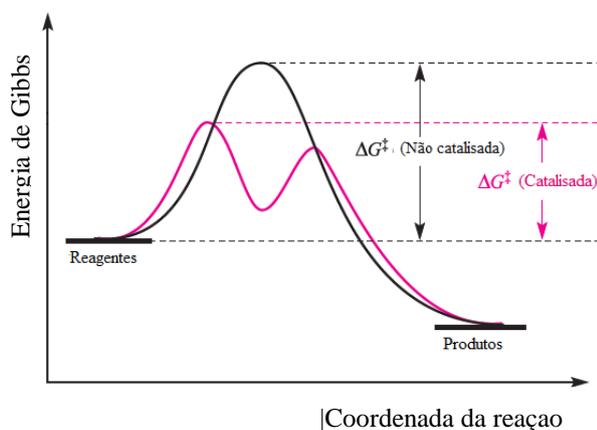
$k = Ae^{\left(-\frac{E_a}{RT}\right)}$	$E_a = \Delta H + RT$	$k = \frac{k'T}{h} e^{(-\Delta G/RT)}$
---	-----------------------	--

Fonte: [1].

O catalisador muda o mecanismo da reação através da formação de intermediários, os quais apresentam E_a abaixo das energias observadas para uma reação não catalisada, fazendo com que o produto final da reação seja liberado em uma etapa termodinamicamente favorável.

A **Figura 1.1** apresenta um diagrama de ΔG *versus* caminho reacional que mostra a diferença de energia entre uma reação catalisada e uma não catalisada [2].

Figura 1.1 - Diagrama de energia entre uma reação na presença e na ausência de catalisador.



Fonte: [1].

Devido a sua alta seletividade a catalise homogênea é bastante atrativa, pois é possível obter o produto desejado com elevado grau de pureza, como, por exemplo, em processos industriais realizados em grandes escalas, tais como a produção do herbicida Prosulfuron, do anti-inflamatório Naproxen e do inibidor ABT-239, esses processos ocorrem através da reação de Heck-Mizoroki e reação de Suzuki [3,4]. Os catalisadores homogêneos são preferencialmente escolhidos para reações exotérmicas porque é mais fácil dissipar calor em uma solução do que na interface sólida de um catalisador heterogêneo. Na catálise homogênea, todas as moléculas do catalisador em solução devem estar acessíveis aos reagentes, elevando assim a atividade catalítica. Sua maior desvantagem é a necessidade de uma etapa de separação do produto ao final da reação [5].

Quando se faz a avaliação de um bom catalisador, deve-se levar em consideração dentre suas propriedades: a seletividade, atividade, sua estabilidade, e a regenerabilidade. A seletividade é a capacidade de converter um reagente específico e/ou direcionar a conversão deste a um produto específico de elevada pureza [6,7,8,9]. A seletividade do catalisador pode ser de diferentes tipos: Quimiosseletiva, regioseletiva e estereosseletiva. Em alguns casos,

uma alta seletividade pode ter mais importância do que uma elevada atividade, tal como realizados pelas enzimas [7].

Existem alguns aspectos que definem a eficiência de um catalisador. Para isso, usa-se o *número de turnover* (TON) – produtividade do catalisador - e a *frequência de turnover* (TOF) – atividade do catalisador. Neste ponto, um bom catalisador deve apresentar um alto valor de TON (quantidade em mol do produto formado por mol de catalisador) e um alto TOF (frequência de rotação, TON/h). Os valores são muito úteis para a definição e comparação das atividades dos complexos frente às reações catalíticas, e possibilitam uma análise de acordo com a escala industrial que esses catalisadores podem ser utilizados [5,10].

Geralmente, os catalisadores perdem atividade e seletividade com o uso prolongado, o que pode levar à sua decomposição ou contaminação. Alguns pesquisadores usam o termo envenenamento do catalisador. Sua estabilidade está diretamente relacionada com sua capacidade de regeneração ao final do ciclo catalítico. A atividade e/ou seletividade deste catalisador será restaurada através dos processos de regeneração, dando assim continuidade ao processo cíclico de conversão de reagente em produto [5,10].

Neste trabalho são destacados dois tipos de reações catalíticas, as reações de acoplamento C-C e as de transferência de hidrogênio.

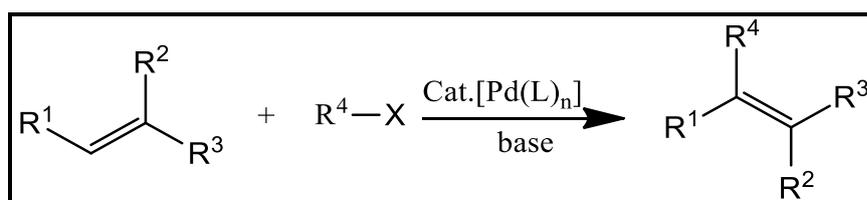
A formação de ligações entre carbonos é muito importante na Química Orgânica nos dias atuais, grande parte dos químicos orgânicos sintéticos buscam descobrir novas reações e metodologias que gerem ligações entre átomos de carbono, bem como melhorar aquelas técnicas existentes. Trabalhos são desenvolvidos objetivando métodos que possibilitam acoplar moléculas menores para a produção de compostos mais complexos, demandados pelos vários segmentos da indústria farmacêutica e para a produção de insumos tecnológicos em geral. O desenvolvimento de metodologias para reações de acoplamento carbono-carbono começa com algumas transformações conhecidas como, por exemplo, Reação de Grignard (1912), Reação de Diels-Alder (1950), Reação de Wittig (1979), Metátese de Olefinas (2005) e agora acoplamentos cruzados catalisados por paládio (2010), todas agraciadas com prêmio Nobel [11].

Após o desenvolvimento da reação de oxidação de Wacker durante a década de 50, a química do paládio se tornou alvo de pesquisa para processos catalíticos devido a sua labilidade. Inspirados por esses resultados Richard Heck e Tsutomu Mizoroki começaram pesquisas utilizando o paládio como catalisador e publicaram independentemente artigos

relatando reações de acoplamento cruzado C–C. Após algumas décadas, a utilização do paládio aumentou, fazendo deste metal um dos mais versáteis na síntese orgânica especialmente na formação da ligação C–C [11].

A reação de Heck-Mizoroki é uma reação química organometálica que consiste na arilação ou vinilação de olefinas, na presença de complexos de paládio (ou catalisador à base de paládio) e uma base, para formar um novo alceno substituído, como mostra o **Esquema 1.1**.

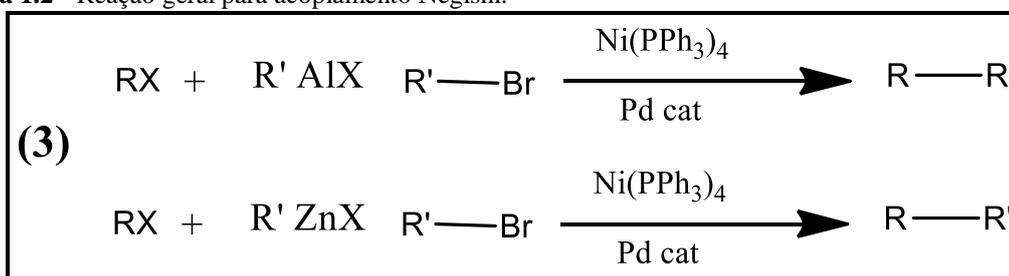
Esquema 1.1 - Reação geral de acoplamento Heck.



Fonte: [12].

Em 1976, Negishi relatou outra reação de acoplamento cruzado com reagentes de organoalumínio, empregando catalisadores de níquel (**Esquema 1.2**). No entanto, na síntese de dienos conjugados com reagentes de organoalumínio ocorreu em diversos casos uma deterioração significativa, ao substituir por organozinco esta desvantagem foi eliminada [12,13].

Esquema 1.2 - Reação geral para acoplamento Negishi.

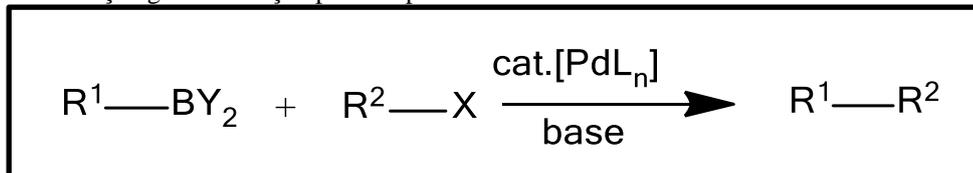


Fonte: [12].

Curiosamente, Heck observou em 1975 que os ácidos borônicos são constituintes competentes de acoplamento cruzado quando em quantidades estequiométricas de paládio são empregadas. No entanto, foi Suzuki quem demonstrou em 1979 que essa química poderia ser voltada para catálise, através de reações entre ácidos borônicos vinílicos ou arílicos com haletos de vinila ou arila catalisadas por paládio como mostra o **Esquema 1.3**. Atualmente

este tipo de catálise é conhecido como o acoplamento Suzuki-Miyaura, tendo se tornado um eficiente método para a formação de ligações C-C [11,12].

Esquema 1.3 - Reação geral da reação para acoplamento Suzuki.



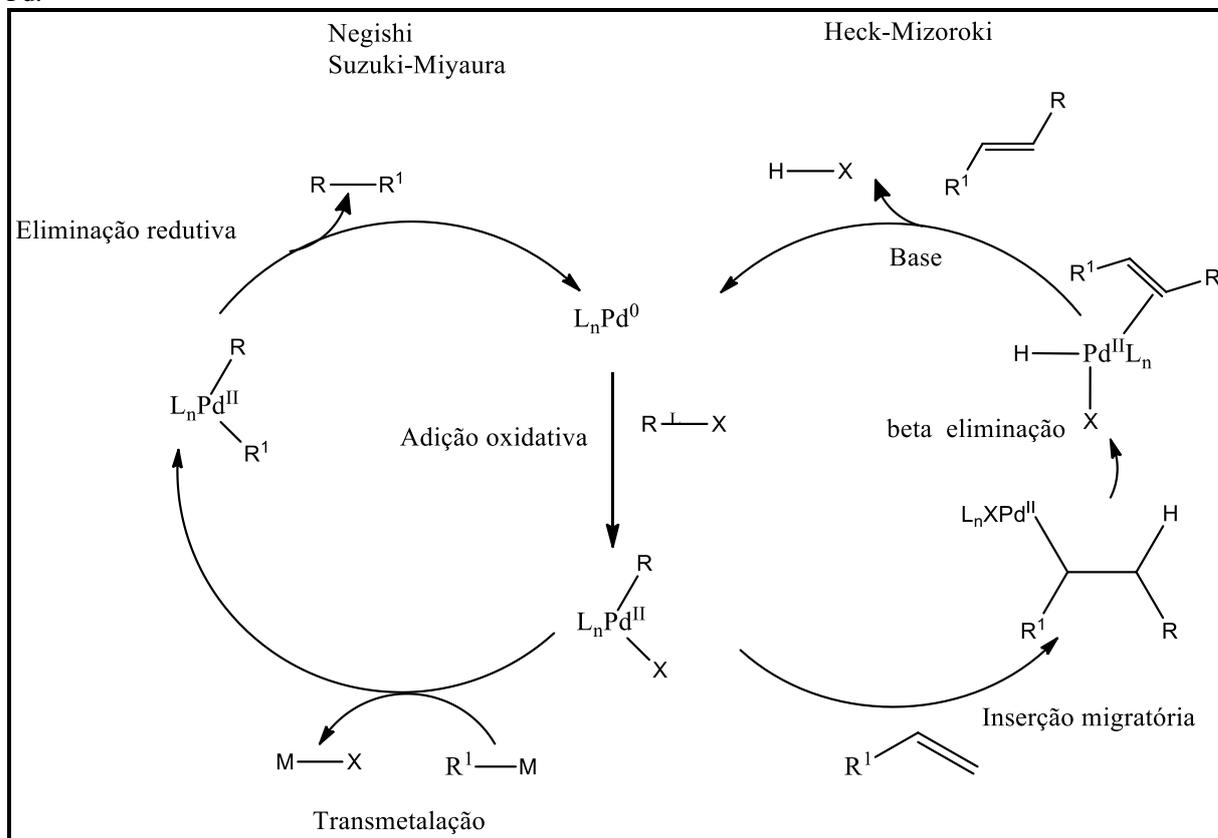
Fonte: [12].

As reações de acoplamento cruzado C-C têm ciclos catalíticos que descrevem todas as etapas envolvidas, os mecanismos geralmente aceitos para essas reações são descritos na **Figura 1.2**. Comum para ambos os tipos de reação de acoplamento é a adição oxidativa através da inserção do aril haleto para ativar a espécie L_nPd^0 e iniciar o ciclo catalítico. Nesta fase, os processos divergem, para reações de acoplamento Mizoroki-Heck a reação progride por coordenação de um alceno para as espécies Pd^{II} , seguido por sua inserção migratória, as espécies de organopaládio recém geradas então sofrem β eliminação para formar o alceno como produtos. Posteriormente, a eliminação de H-X ocorre através de uma base para regenerar o catalisador Pd^0L_n . Alternativamente, nas reações Negishi e Suzuki-Miyaura o processo da adição oxidativa ocorre por transmetalção de uma espécie organometálica para gerar um intermediário Pd^{II} com os dois fragmentos do acoplamento orgânico. Posteriormente, há a eliminação redutiva na formação de ligações C-C regenerando a espécies Pd^0 para reiniciar o ciclo catalítico [12].

Os complexos de paládio tradicionais para reações de acoplamento C-C possuem fosfinas como ligantes, esses compostos de fosfina são ativos devido a sua excelente capacidade de doação. No entanto, as fosfinas têm desvantagens como toxicidade, propensão a oxidar no ar, alto custo entre outros, deste modo, a catálise em condições livres de fosfina é importante. Os ligantes à base de nitrogênio são vantajosos, pois geralmente são estáveis no ar, apresentam custo relativamente baixo e fácil manuseio quando comparado as fosfinas. Recentemente, as bases de Schiff e seus complexos de paládio vêm mostrando atividade catalítica no cruzamento de Heck-Mizorok e Suzuki-Miyaura [13]. Por exemplo, os seus complexos com paládio derivados de bases de Schiff apresentados na **Figura 1.3** foram estudados quanto à atividade catalítica em reações de acoplamento C-C do tipo Heck-

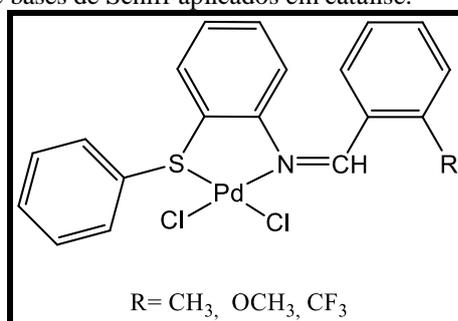
Mizoroki (**Esquema 1.4 (1)**) e Suzuki-Miyaura (**Esquema 1.4 (2)**), sendo possíveis alternativas aos derivados contendo fosfina [14].

Figura 1.2 - Ciclos catalíticos gerais para reações de Heck-Mizoroki, Negishi e Suzuki-Miyaura catalisadas por Pd.



Fonte: [12].

Figura 1.3 - Complexos de Pd^{II} de bases de Schiff aplicados em catálise.

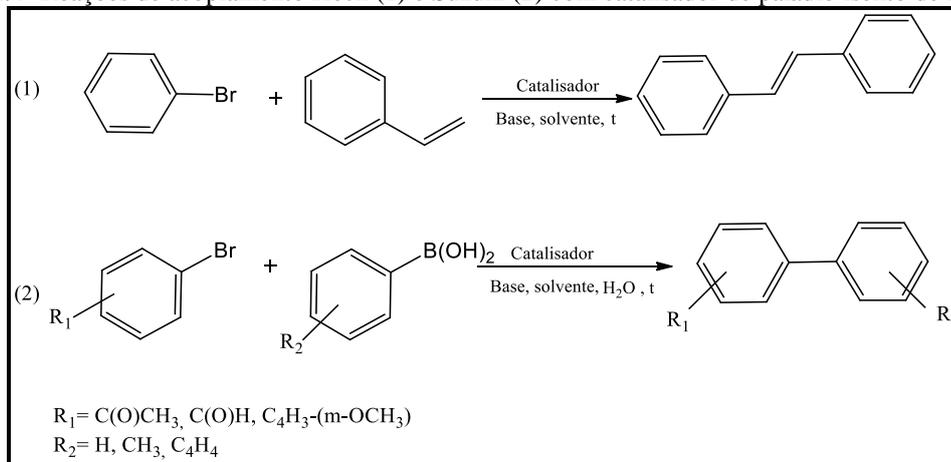


Fonte: [14].

Os complexos da **Figura 1.3** foram testados como catalisadores e apresentaram altas taxas de conversão em torno de 99%, quando submetidos à seguinte condição: brometo de

arila (0,1 mmol), olefina (0,12 mmol), K_2CO_3 (0,12 mmol), catalisador (4×10^{-4} mmol), 1,4-dioxano (3 mL), 140 °C, tempo reacional de 6 h e os substituintes $-CH_3$, $-OCH_3$ e $-CF_3$ [14].

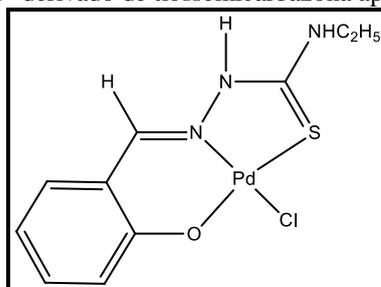
Esquema 1.4- Reações de acoplamento Heck (1) e Suzuki (2) com catalisador de paládio isento de fosfina.



Fonte:[14].

O primeiro trabalho sobre estudo de ligante do tipo tiossemicarbazona em reações de Heck foi publicado por Kovala-Demertzi e colaboradores em 2004, o qual consistiu na síntese de um complexo de paládio com a salicilaldeído N(4)-etiliossemicarbazona **Figura 1.4**. Este sistema é isento de fosfina e foi aplicado a reações de acoplamento entre brometo de arila e estireno, e apresentaram resultados satisfatórios nas condições submetidas de 150 °C, em atmosfera de argônio, solvente DMF, utilizando AcONa como base, com tempo de reação de 24 horas e com seletividade para formação de *trans*-estilbenos 92-96 % e com valores de TON elevados, variando de 17.000-43.000 [15].

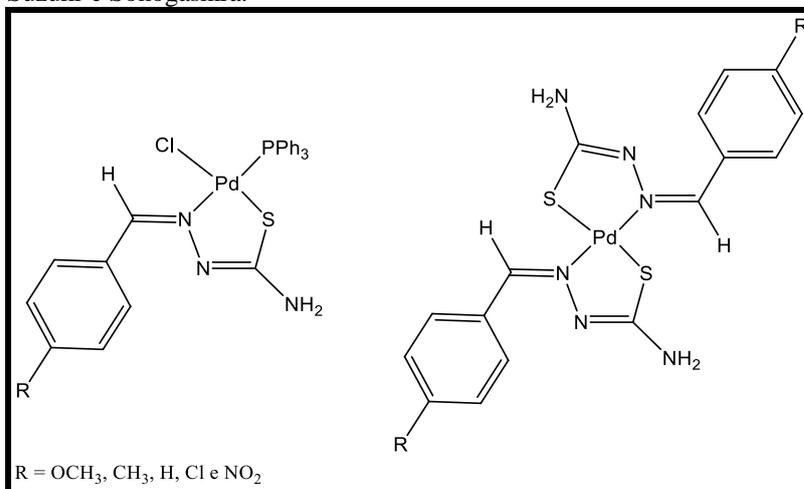
Figura 1.4 - Primeiro complexo de Pd^{II} derivado de tiossemicarbazona aplicado em catálise.



Fonte: [15].

Também é descrito na literatura trabalhos contendo ligantes tiossemicarbazonas em combinação com PPh_3 como ligante auxiliar. Por exemplo, os complexos de paládio derivados de tiossemicarbazonas apresentados na **Figura 1.5** são eficientes catalisadores para reações de acoplamento C-C de vários tipos [16].

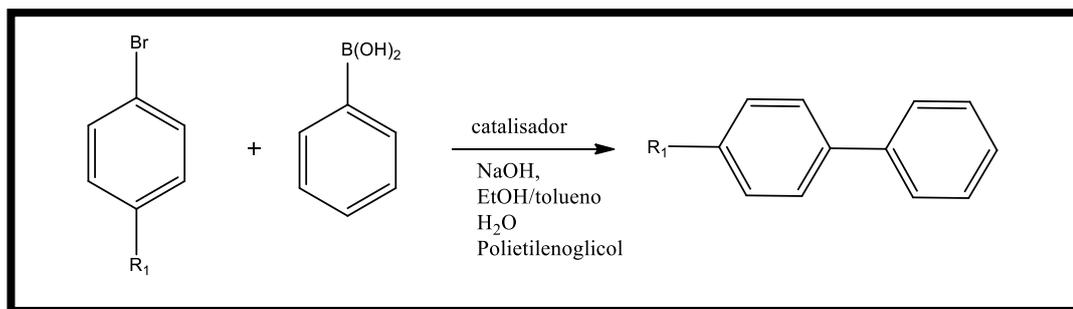
Figura 1.5 - Complexos de paládio com tiossemicarbazonas com atividade catalítica em reações de acoplamento C-C do tipo Heck, Suzuki e Sonogashira.



Fonte: [16].

O fato de que os complexos de paládio são bem conhecidos por servir como catalisadores eficientes na realização de reações de acoplamento cruzado C-C de diferentes tipos levaram Paul e colaboradores a explorar tais propriedades catalíticas, uma série de complexos foram testados quanto à atividade frente a reações de acoplamento Suzuki entre o ácido fenilborônico e *p*-bromoacetofenona para produzir bifenil, sob as seguintes condições: a utilização de NaOH como base, solvente como etanol: tolueno (1:1), polietileno glicol e água, em temperatura de 25, 95, 100 e 110 °C, com tempo reacional de 9-20 h. Após a realização dos testes catalíticos foi possível observar que a temperatura e o tempo reacional não influenciou muito na taxa de conversão e valores de TON quando a mistura etanol: tolueno foi utilizada como solvente, os valores alcançados foram de 88-99% e 88.000-100.000 h⁻¹ respectivamente. Entretanto, quando água e etileno glicol foram utilizados como solvente os valores de conversão e TON caíram para 80-88% e 100-8800 h⁻¹, respectivamente [16].

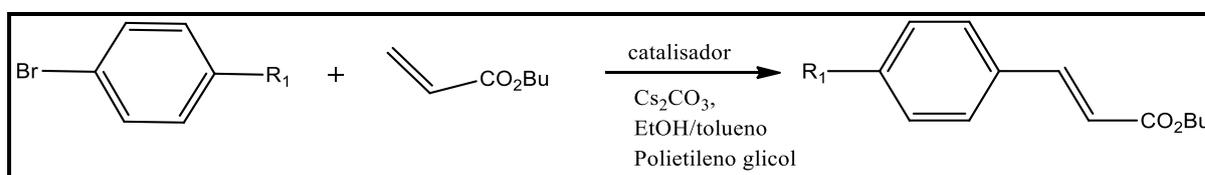
Esquema 1.5 - Acoplamento cruzado Suzuki de halogenetos de arila com ácido fenilborônico.



Fonte: [16].

Devido aos bons resultados obtidos com as reações de acoplamento Suzuki catalisadas pelos complexos de paládio (**Figura 1.5**), foi investigada a atividade catalítica dos mesmos na reação de Heck [16]. A reação se deu entre diferentes brometos de arila com acrilato de butila, nas seguintes condições: Cs_2CO_3 foi utilizado como base, etanol: tolueno (1:1) e polietileno glicol como solventes, variando-se a temperatura entre 110-150 °C e o tempo reacional de 12-48h. Todos os membros apresentaram reatividade comparável, e rendimentos razoáveis, entre 57-72%, e valores de TON 114-144 h^{-1} , quando 0,5% de mol de catalisador foi utilizado por um período maior de reação. Entretanto, quando o tempo de reação foi reduzido e a quantidade de catalisador aumentada para 1% em mol, foi observada um aumento na taxa de conversão 62-80% e os valores de TON entre 62-80 h^{-1} .

Esquema 1.6 - Acoplamento cruzado de Heck de halogenetos de arila com acrilato de butila.

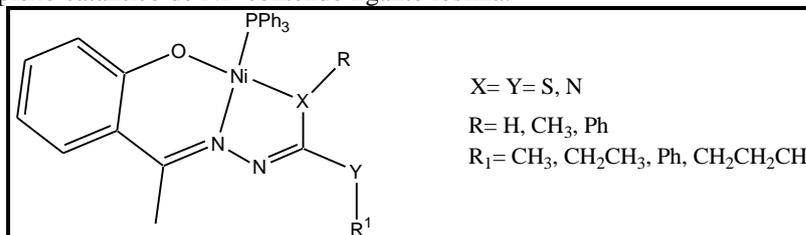


Fonte: [16].

Na literatura também há trabalhos que abordam reações de acoplamento C-C catalisadas por outros metais como níquel. Desde a década de 1970, o níquel vem sendo bastante utilizado para acoplamento cruzado e reações de alcenos e alcinos. Guveli e colaboradores relataram complexos de níquel derivados de tiossemicarbazonas, contendo ligante fosfina **Figura 1.6** [17]. Esses complexos foram empregados em reações de acoplamento C-C, onde a atividade catalítica dos complexos de Ni^{II} foi determinada na reação entre brometo de fenilmagnésio com bromobenzeno e apresentam taxas de conversão

moderadas entre 58-65% para os complexos *NOS*-doadores e 75-82% para *ONN*-doadores [17].

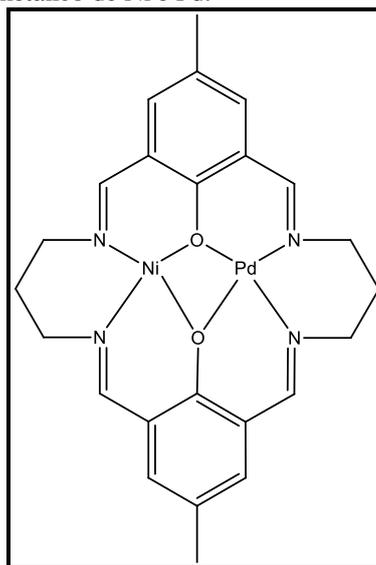
Figura 1.6 - Complexo catalítico de Ni^{II} contendo ligante fosfina.



Fonte: [17].

É reportado na literatura reações de Heck com complexos heterobimetálicos de Pd^{II}-Ni^{II}, sendo estes derivados de ligantes macrocíclicos do tipo bases de Schiff (**Figura 1.7**) [18]. A reação se deu entre estireno e 4-bromoanisol realizada nas seguintes condições: 26 h à 160 °C, utilizando 0,0375-0,075% mol, observou-se taxa de conversão de 95-99%. Após aumentar a quantidade do catalisador para 0,225% mol, verificou-se após 6 h uma taxa de conversão de 95% em produtos.

Figura 1.7 - Complexo catalítico heterobimetálico de Ni e Pd.



Fonte: [18].

Na literatura poucos trabalhos sobre catálise são descritos com metais como níquel e platina, por outro lado é comum encontrar estudos sobre complexos de rutênio e paládio. Este último é usado para catálise com diversos ligantes, dentre eles, pode-se citar ligantes

monodentados e quelantes, tais como: carbonilos, fosfinas terciárias, ciclopentadienilas, arenos, iminopiridínicos, dienos, e carbenos [12].

Reações de acoplamento como as de Heck-Mizoroki, Negishi e Suzuki-Miyaura são empregadas em um grande número de sínteses de moléculas complexas [12]. Contudo, os estudos no Brasil são recentes e com foco na Química Orgânica sintética, e não no desenvolvimento de novos catalisadores ou na influência do metal sob a atividade catalítica. Deste modo, uma contribuição no seguimento da química inorgânica utilizando-se não só com paládio, mas também com outros metais, para desenvolvimento de novos catalisadores é de interesse.

Além das reações de acoplamento C-C, complexos com metais do grupo 10 possuem potencial para atuarem em outros tipos de catálise como, por exemplo, as reações de transferência de hidrogênio. Na molécula de hidrogênio, os dois átomos de hidrogênio estão conectados por uma forte ligação covalente, que possui uma energia de dissociação de ligação de 103 kcal/mol. O orbital molecular (OM) da molécula H₂ é o mais simples, caracterizando-se por dois elétrons no OM ligante formando a ligação covalente e o correspondente OM antiligante está vazio [1]. Reações como a hidrogenação de substratos insaturados, geralmente, são lentas e exigem altas temperaturas e / ou o uso de catalisadores. Esses catalisadores podem ser heterogêneos ou homogêneos. Em sistemas heterogêneos a molécula de hidrogênio é ativada na superfície dos catalisadores, enquanto que em sistemas homogêneos a ativação se dá por mecanismos diferentes. Todos eles incluem a absorção de hidrogênio como um ligante em complexos específicos [19].

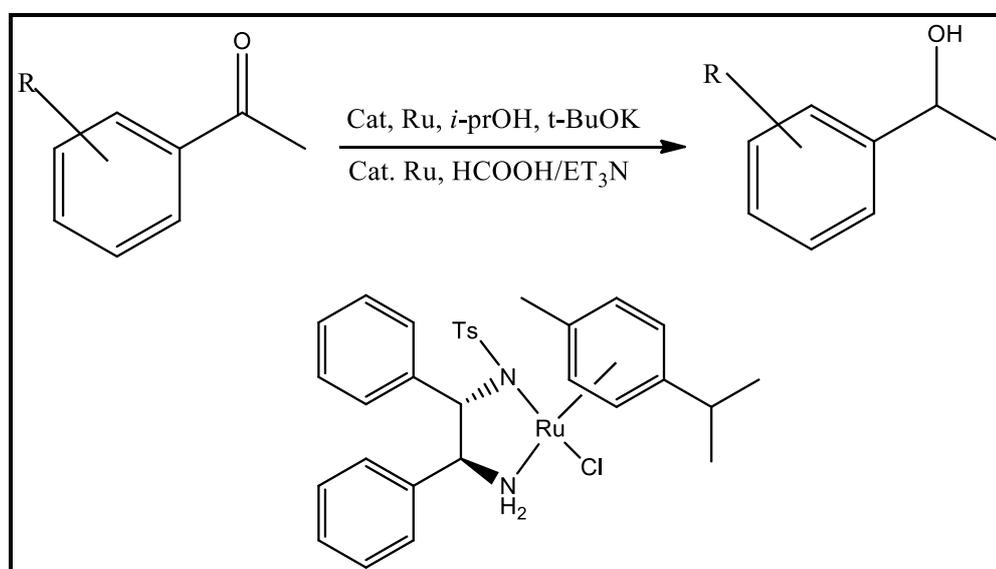
Nos processos de produção em larga escala da indústria química, o uso de gases hidrogênio é operacionalmente simples e vantajoso. Aplicação de hidrogênio em um laboratório de pesquisa exige a disponibilidade de alta pressão, equipamentos e é considerado demorado, além de perigoso por ser inflamável. Portanto, foram desenvolvidos procedimentos que evitam hidrogênio gasoso. Na reação de hidrogenação, podem ser utilizados vários dadores de hidrogênio. Fontes conhecidas de hidrogênio são álcoois primários e secundários, isopropanol, álcool benzílico e 1-feniletanol, que são convertidos nos aldeídos e cetonas, ou ácido fórmico [19].

Na hidrogenação, a fonte de hidrogênio é a molécula de H₂(g) e o mecanismo envolve a ativação deste através da clivagem heterolítica ou da adição oxidativa da ligação H-H; na transferência de hidrogênio, a fonte de hidrogênio é, em geral, uma molécula orgânica, por

exemplo, isopropanol. Os mecanismos dependem da formação de um complexo metal-hidreto, e a transferência do hidreto para o substrato pode ocorrer por dois mecanismos: esfera interna ou esfera externa. A formação do complexo metal-hidreto é descrita como ponto crucial da catálise, e pode ocorrer através da formação da ligação M-H₂ ou M-H. Nos complexos com η²-dihidrogênio, a formação do hidreto clássico pode ocorrer de várias formas. Os casos mais comuns envolvem: 1 - A clivagem heterolítica da ligação H-H para a formação de uma base protonada; 2 - Pela adição oxidativa, originando um complexo com dois hidretos coordenados. Alguns estudos referentes à reatividade e estrutura destes complexos já foram descritos na literatura [5].

Um fator importante que impulsionou o estudo na área de catálise, com foco em reações de redução de ligações polares, foi o estudo de Noyori, que resultou no prêmio Nobel de química de 2001, através do desenvolvimento de catalisadores de rutênio utilizados em reações de hidrogenação [19]. Em seu estudo foi observado que os ligantes com grupos NH₂ como *N*-(*p*-toluenossulfonil)-1,2-difeniletilenodiamina (TsDPEN), formam complexos metálicos de rutênio como o [RuCl(η⁶-areno)TsDPEN] e provaram ser altamente eficientes em reações catalíticas de transferência de hidrogênio utilizando cetonas como substratos como mostra a **Figura 1.8**.

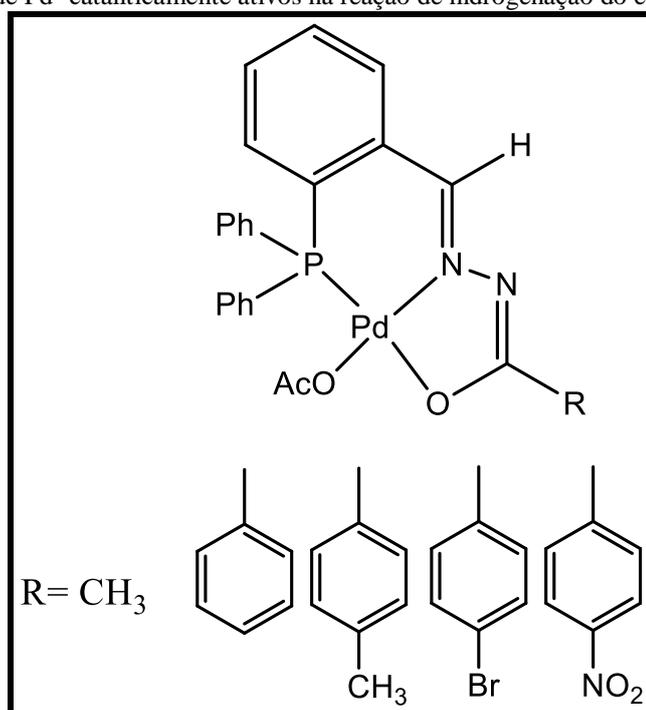
Figura 1.8 - Representação da transferência assimétrica de hidrogênio, estudada por Noyori e Ikariya na década de 1990, onde moléculas orgânicas atuam como doadores de hidrogênio.



Fonte [19].

Apesar dos catalisadores de rutênio apresentarem bastante eficiência e serem muito empregados nesse tipo de reação, são descritos na literatura reações de transferência de hidrogênio com Pd^{II} como, por exemplo, compostos contendo ligantes hidrazônicos tridentados *PNO*-doadores (**Figura 1.9**). Estes foram utilizados como catalisadores na hidrogenação de estireno para conversão em etilbenzeno sob condições de 40 °C, 1 atm de pressão de hidrogênio e metanol como solvente os tempos de reação necessários para a conversão completa de estireno em etilbenzeno variaram de 1,5-72 h, indicando que a atividade da hidrogenação pode ser influenciada pela basicidade dos grupos substituintes [20].

Figura 1.9 - Complexos de Pd^{II} cataliticamente ativos na reação de hidrogenação do estireno.

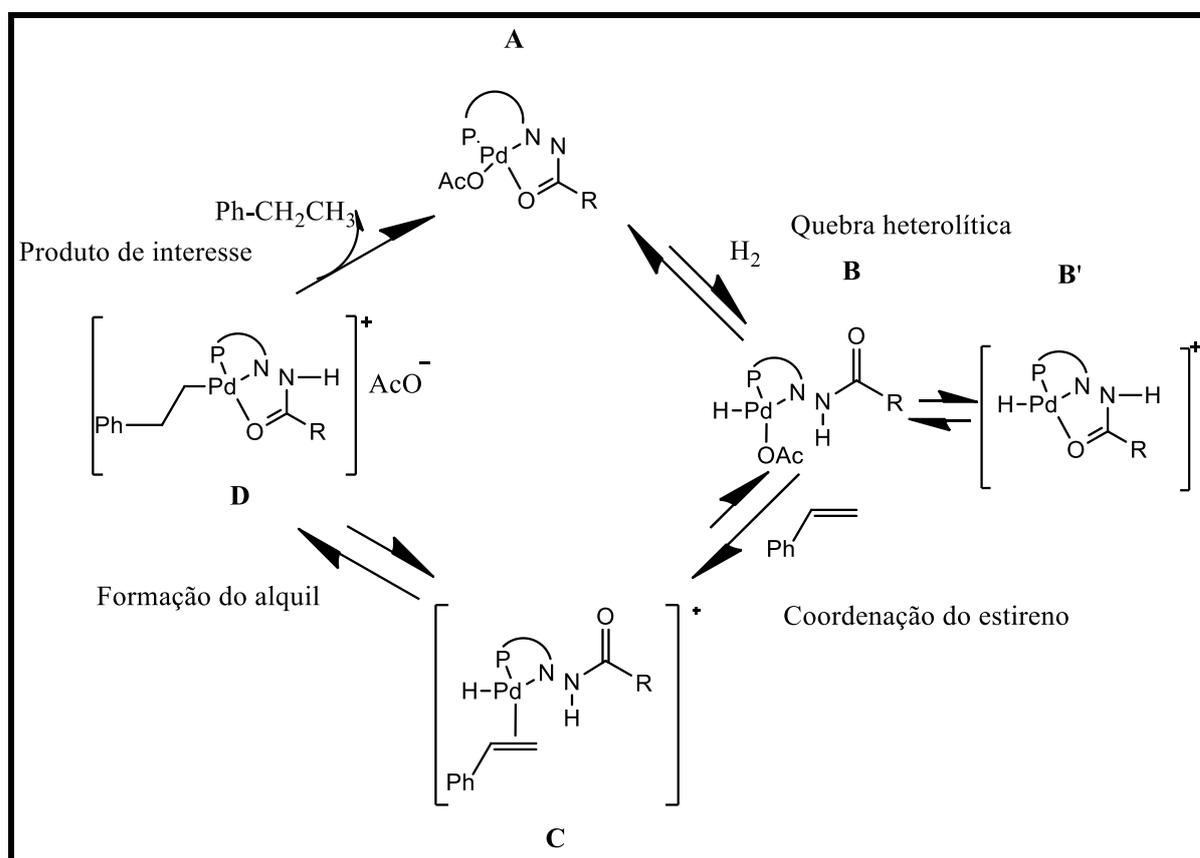


Fonte: [20].

Estudos cinéticos possibilitaram a sugestão de uma proposta de mecanismo para a reação de hidrogenação utilizando o complexo catalisador de Pd^{II} com ligantes hidrazônicos. A primeira etapa do ciclo catalítico (**Figura 1.10**) corresponde a uma quebra heterolítica do hidrogênio molecular, com protonação do ligante e formação de Pd^{II} -hidreto **B** em equilíbrio com **B'**. A quebra heterolítica pode se dar através da adição oxidativa de H_2 , seguida de uma eliminação reductiva de HX (que pode ser por meio de uma base), pode não ser provável

devido à oxidação desfavorável de Pd^{II} para Pd^{IV} . Sucessivamente, a rápida coordenação π da molécula de estireno ocorre com a ruptura da ligação Pd-O ou Pd-OAc **C**, seguido pela semi-hidrogenação do substrato, o que leva à formação de um de alquil intermediário **D**. Neste ponto, duas vias diferentes poderiam ser levadas em consideração: (i) transferência do segundo átomo de hidrogênio do ligante para o substrato, com formação de etilbenzeno e restauração do complexo **A**, ou (ii) ativação de uma segunda molécula de hidrogênio com eliminação de etilbenzeno e restauração do hidreto intermediário **B**. Duas etapas são determinantes do processo: (I) a ativação hidrogênio molecular (formação de **B**); (II) a adição de hidrogênio para o intermediário **D** [20].

Figura 1.10 - Mecanismo proposto para hidrogenação do estireno.

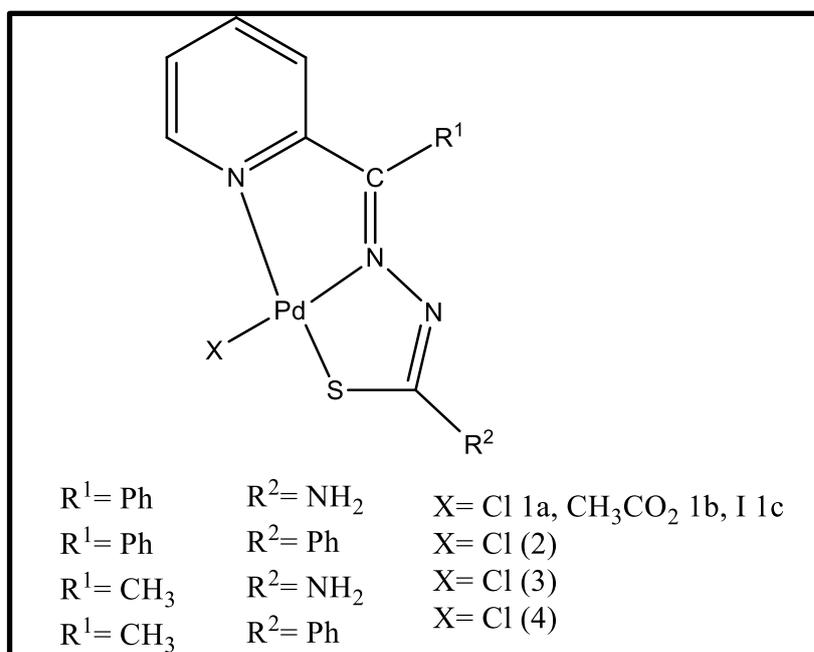


Fonte: [20].

Complexos de paládio derivados de tiossemicarbazonas também já foram utilizados em reações de transferência de hidrogênio (Figura 1.11). Estes compostos foram estudados

por Pelagatti e colaboradores como catalisadores homogêneos na hidrogenação de estireno e fenilacetileno à 30°C e à pressão atmosférica de hidrogênio durante 24 h, usando metanol como solvente. Os complexos **1a**, **1b** e **1c** mostraram comportamentos catalíticos diferentes. O complexo contendo cloro como substituinte (**1a**) apresentou quimioseletividade convertendo 92% em estireno, enquanto o complexo **1b** apresentou boa atividade catalítica e baixa quimioseletividade. Já o complexo contendo iodo (**1c**) não conseguiu hidrogenar o fenilacetileno [21].

Figura 1.11 - Complexos de paládio derivado de tiossemicarbazonas com atividade catalítica em reações de hidrogenação.



Fonte: [21].

Além da atividade catalítica, a complexação de ligantes como tiossemicarbazonas e similares aos metais do grupo 10 pode gerar compostos com atividade biológica altamente promissora. Deste modo, o próximo tópico é voltado para a uma aplicação interessante da Química Inorgânica Medicinal: o desenvolvimento de novos compostos que para serem utilizados na terapia da doença de Chagas.

1.2 POTENCIAL DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO PARA A DOENÇA DE CHAGAS

Em 1909 Carlos Chagas descobriu um parasito flagelado o qual denominou *Trypanosoma cruzi*, agente causador da *Tripanossomíase Americana*, ficando conhecida mais tarde como Doença de Chagas [22,23]. Esta doença é endêmica em 21 países da América Latina e, nas últimas décadas, também têm sido registrados casos em países da América do Norte e da Europa devido a migração de pessoas infectadas, essa doença afeta cerca de 8 milhões de pessoas, sendo considerada um grande problema de saúde pública [22-28].

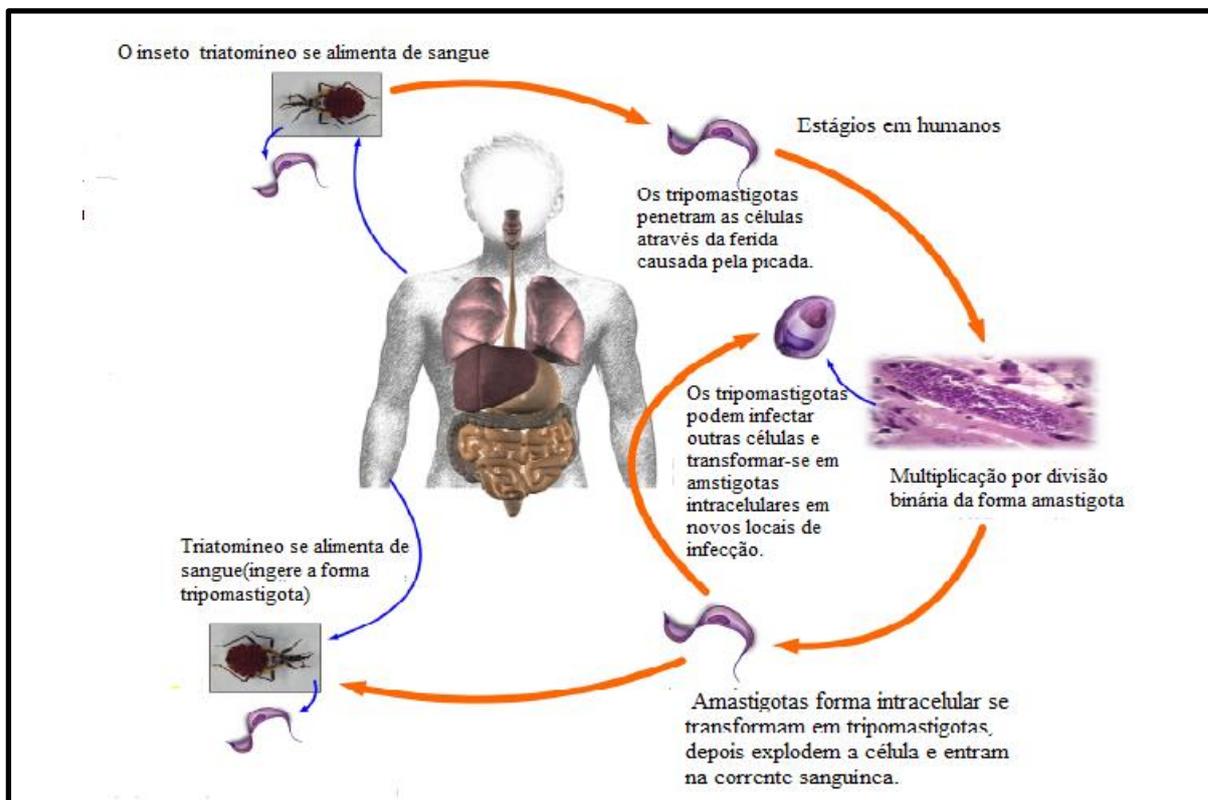
O parasito *T. cruzi* é geralmente transmitido aos seres humanos por um vetor da subfamília de insetos *Triatominae*, conhecido como barbeiro [29]. Outras formas de contágio se dão através de transfusão de sangue, transplante de órgãos, transmissão congênita, acidentes em laboratório, e contaminação por via oral através do consumo de alimentos contendo o vetor triturado como caldo de cana e açaí [30].

O *T. cruzi* possui três formas morfológicas durante o ciclo de vida no organismo do hospedeiro: epimastigota (forma não infectante e replicativa no inseto), forma amastigota (sofre divisões binárias no mamífero) e tripomastigota (forma infectante e não replicativa) [30]. O ciclo no hospedeiro humano (**Figura 1.12**) tem início quando o mesmo é picado pelo inseto infectado, que elimina os tripomastigotas metacíclicos através de fezes que em contato com a lesão são capazes de invadir as células. Nas células hospedeiras se diferenciam na forma replicativa amastigota, que se multiplicam através de sucessivas divisões binárias. Em seguida, os amastigotas são transformados novamente para a forma tripomastigota até que a quantidade do parasita rompe a célula infectada, podendo contaminar células vizinhas e cair na corrente sanguínea contaminando células de diferentes tecidos, reiniciando o ciclo.

Após a infecção do hospedeiro a doença pode se manifestar de duas formas: fase aguda e a fase crônica. A fase aguda tem duração de aproximadamente 2 meses podendo ser assintomática ou sintomática. 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 [31]. Os sinais e sintomas da fase aguda na maioria dos casos não são específicos, dificultando o diagnóstico precoce da doença [22, 31]. Desta forma, se a doença não for tratada pode evoluir para o estágio crônico. A fase crônica não apresenta sintomas é denominada assintomática e os parasitas se encontram no coração e estômago.

Após alguns anos nessa fase e sob essas condições os pacientes desenvolvem problemas cardiovasculares e digestivos, caracterizando a doença de Chagas crônica sintomática [22].

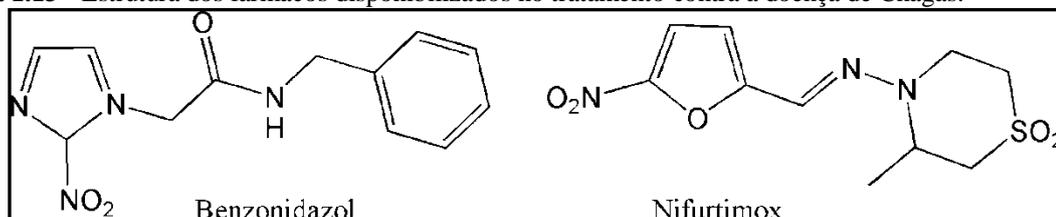
Figura 1.12 - Ciclo de vida do parasita de *T. cruzi* em hospedeiros humanos.



Fonte: [30].

Para o tratamento da doença de Chagas foram disponibilizados nas décadas de 1960 e 1970 dois fármacos nitroheterocíclicos o Benzonidazol e o Nifurtimox (**Figura 1.13**), sendo os únicos fármacos disponibilizados para o tratamento da doença Chagas no mercado. Além disso, o NFX teve o uso descontinuado em diversos países, entre eles o Brasil devido a seus efeitos colaterais severos [23, 24]. Desta forma, o BZN é o único medicamento disponível para o tratamento. Ambas os fármacos são eficazes contra a infecção na forma aguda, mas são ineficazes frente à fase crônica tardia. Os efeitos colaterais mais comuns observados para estes medicamentos são: perda de peso, sonolência, náuseas, vômitos e cólicas intestinais, febre, dores musculares e articulares, dentre outros [23-25]. Devido aos seus efeitos secundários graves e, principalmente, ineficácia na fase crônica, estes fármacos não são as melhores opções de tratamento para oferecer aos pacientes. Logo, há necessidade de desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento.

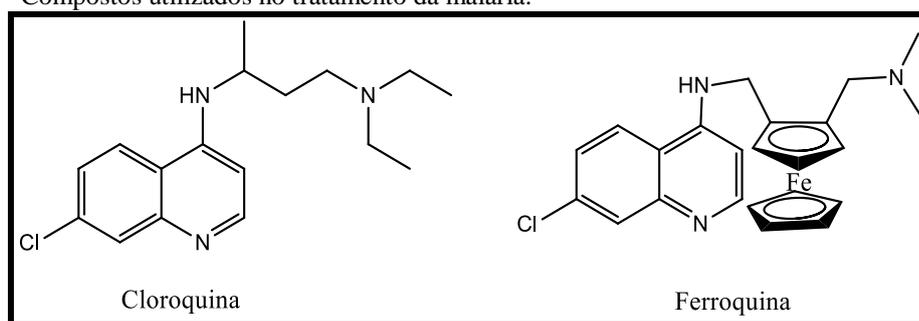
Figura 1.13 - Estrutura dos fármacos disponibilizados no tratamento contra a doença de Chagas.



Fonte: a autora.

Uma estratégia interessante para obtenção de fármacos mais eficazes envolve a inserção de um centro metálico na estrutura de um fármaco antiparasitário já conhecido para potencializar a sua atividade. Um exemplo desta estratégia é a modificação na estrutura da cloroquina para a ferroquina, a qual foi obtida após a inclusão de um fragmento ferroceno na estrutura da cloroquina (**Figura 1.14**) [27]. Após vários anos de uso no tratamento da malária, a cloroquina perdeu seu efeito devido ao surgimento de parasitas resistentes. Embora a cloroquina e a ferroquina sejam semelhantes, suas atividades biológicas no parasita da malária se mostraram ser diferentes. Atualmente a ferroquina está em fase II de testes clínicos [27].

Figura 1.14 – Compostos utilizados no tratamento da malária.

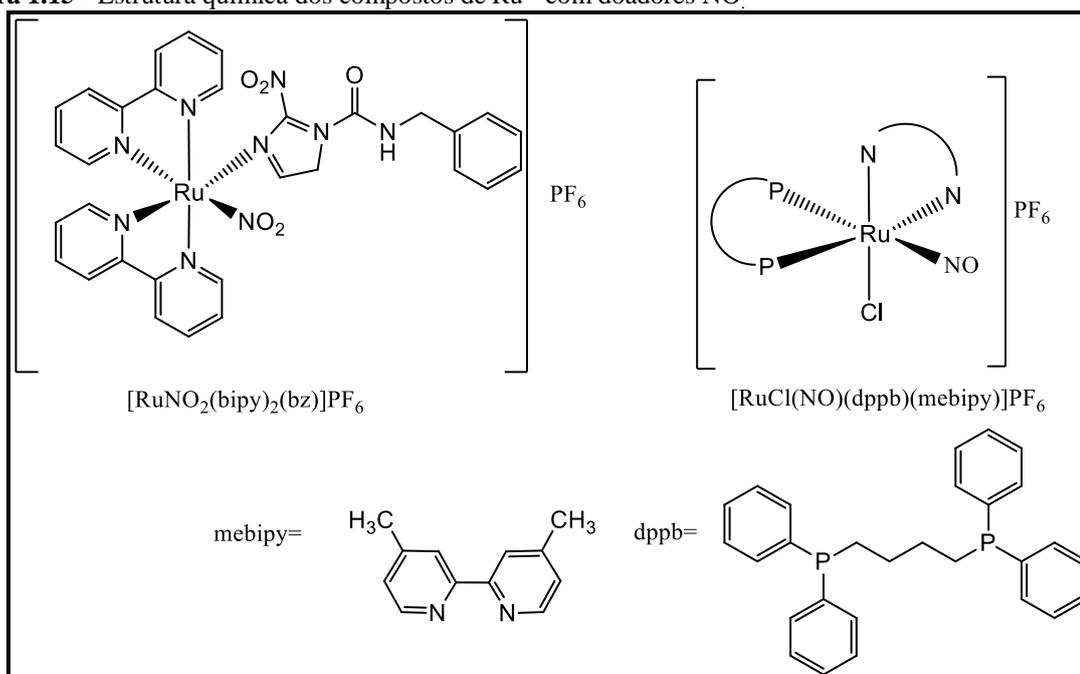


Fonte: [27].

Uma área bastante promissora envolve a utilização de complexos de metais de transição para o tratamento de várias doenças, entre elas a doença de Chagas. Neste sentido, a complexação de uma molécula orgânica tradicional, por exemplo, o próprio benzonidazol, a diferentes metais de transição com atividades farmacológicas comprovadas é entendida como um efeito sinérgico metal-droga que proporciona um aumento na atividade contra o *T. cruzi* [32]. Um estudo importante é relatado na literatura, no qual a atividade biológica de um complexo de rutênio com benzonidazol e nitrito, RuBzNO_2 (**Figura 1.15**) foi avaliada contra

as formas epimastigota, amastigota e tripomastigota de *T. cruzi* tanto *in vitro* como *in vivo*. Os resultados demonstraram que nas mesmas concentrações o composto foi mais efetivo do que o benzonidazol na eliminação das formas tripomastigota e amastigotas do parasita, sem efeito citotóxico nas células saudáveis. Deste modo, a complexação de Bz ao rutênio contendo nitrito aumenta sua eficácia contra o *T. cruzi* e permite o tratamento com concentrações mais baixas do que o BZN livre o que pode reduzir os efeitos colaterais de BZN, sendo o RuBzNO_2 um novo candidato potencial para o tratamento da doença de Chagas [32].

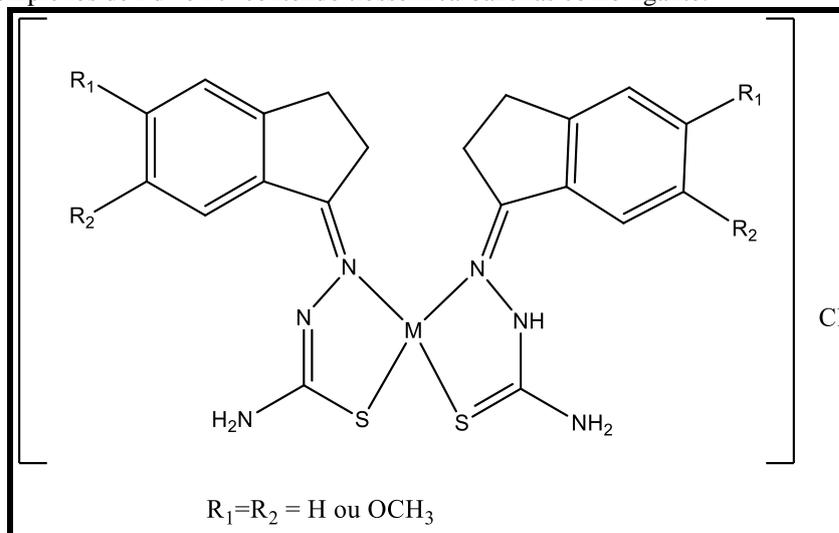
Figura 1.15 - Estrutura química dos compostos de Ru^{III} com doadores NO.



Fonte: [32].

Outra estratégia eficaz para o desenvolvimento de novos agentes antiparasitários envolve a combinação de ligantes contendo grupos farmacofóricos reconhecidamente tripanocidas com metais farmacologicamente ativos. Gambino e colaboradores estudaram complexos de Pd^{II} e Pt^{II} com ligante bioativo tiossemicarbazona derivadas de indanonas (**Figura 1.16**) [33]. Os complexos foram avaliados contra a forma epimastigota do *T. cruzi* apresentaram-se mais ativos, (Pd : $\text{IC}_{50} = 0,47 \mu\text{M}$; Pt : $\text{IC}_{50} = 8,7 \mu\text{M}$) em relação ao ligante livre, $\text{IC}_{50} = 18,6 \mu\text{M}$. O fármaco padrão NFX ($\text{IC}_{50} = 7,7 \mu\text{M}$) apresentou maior atividade inibitória dos parasitas em comparação ao complexo de Pt^{II} e ao ligante livre. Além disso, observou-se que o complexo de Pd^{II} foi mais ativo do que o análogo de Pt^{II} , isso pode estar relacionado a sua maior lipofilicidade quando comparada aos complexos Pt^{II} [33].

Figura 1.16 - Complexos de Pd^{II} e Pt^{II} contendo tiossemicarbazonas como ligante.



Fonte: [33].

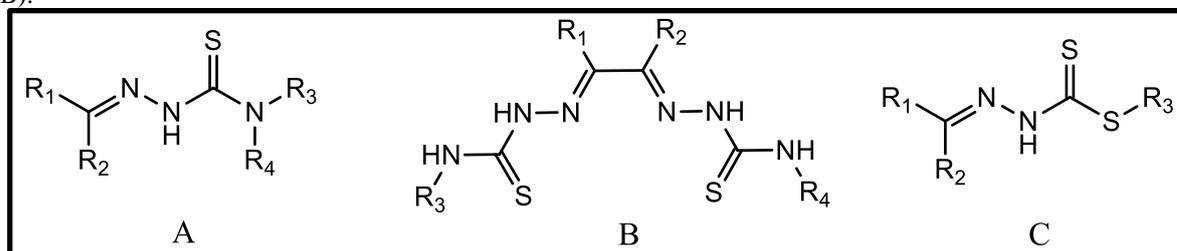
Neste sentido, uma das prioridades da pesquisa em doença de Chagas consiste na descoberta de novos medicamentos a fim de melhorar o tratamento utilizado nos dias atuais, diminuindo o tempo de tratamento, minimizando os efeitos colaterais e, principalmente, tratando a doença na fase crônica. Deste modo, novos compostos vêm sendo desenvolvidos para esta finalidade, dentre eles podem-se destacar os derivados de tiossemicarbazonas e ditiocarbazatos, que se mostram biologicamente ativos contra várias doenças incluindo a doença de Chagas.

As tiossemicarbazonas (TSCs), bis(tiossemicarbazonas) (bisTSCs) e ditiocarbazatos (DTCs) (**Figura 1.17**) são classes de compostos importantes e de grande interesse devido as suas versatilidades, propriedades químicas, biológicas e farmacológicas como antibacterianas, antivirais, antineoplásicas e atividades antimaláricas [34,35]. Estes compostos do tipo base de Schiff são geralmente obtidos por reações de condensação de uma tiossemicarbazona ou derivados ditiocarbazatos com aldeídos ou cetonas [36]. Devido a possível modificação dos grupos substituintes periféricos presentes na sua estrutura desses compostos, podem dar origem a diversos outros derivados.

As TSCs se diferem dos DTCs apenas pela substituição de um átomo de enxofre por um átomo de nitrogênio. As bis(tiossemicarbazonas) apresentam dois grupos iminas C=N

devido a dupla condensação para formação desta base de Schiff, podendo ser simétricas ou assimétricas dependendo dos grupos substituintes.

Figura 1.17 - Fórmula estrutural geral para tiossemicarbazonas (A), bis(tiossemicarbazona) e ditiocarbazatos (B).

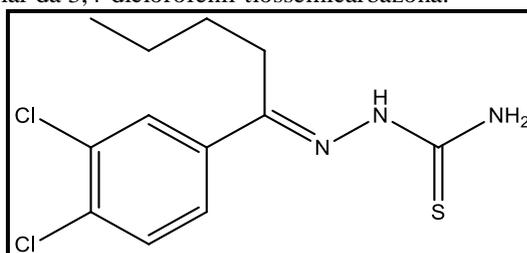


Fonte: [37].

As propriedades dos complexos dependem dos ligantes coordenados, portanto, se faz necessária a síntese de ligantes eficazes e flexíveis, que possam substituir a parte periférica de sua estrutura (R₁, R₂, R₃ e R₄). O número de átomos doadores determina como as moléculas irão se coordenar ao metal [37]. As tiossemicarbazonas e ditiocarbazatos possuem átomos de nitrogênio e enxofre doadores de elétrons e podem apresentar modo de coordenação monodentado, bidentado, tridentado ou tetradentado [38,39]. Vale ressaltar que a coordenação com íons metálicos pode formar anéis quelatos fortemente estabilizados pela presença de deslocalização π .

Um estudo abordado na literatura em relação da atividade biológica das TSCs na inibição de uma das proteínas mais importantes do *T. cruzi* a enzima cruzafina [37,38]. A cruzafina é essencial à sobrevivência do *T. cruzi*, está envolvida em processos como replicação e diferenciação que envolve todo o ciclo de vida do parasita [39]. A 3,4-diclorofenil-tiossemicarbazona (**Figura 1.18**), por exemplo, exibiu atividade dessa enzima em baixa concentração (CC50 = 19 μ M) e na concentração de 3 μ M foi capaz de inibir a infestação protozoária em células de macrófagos [39].

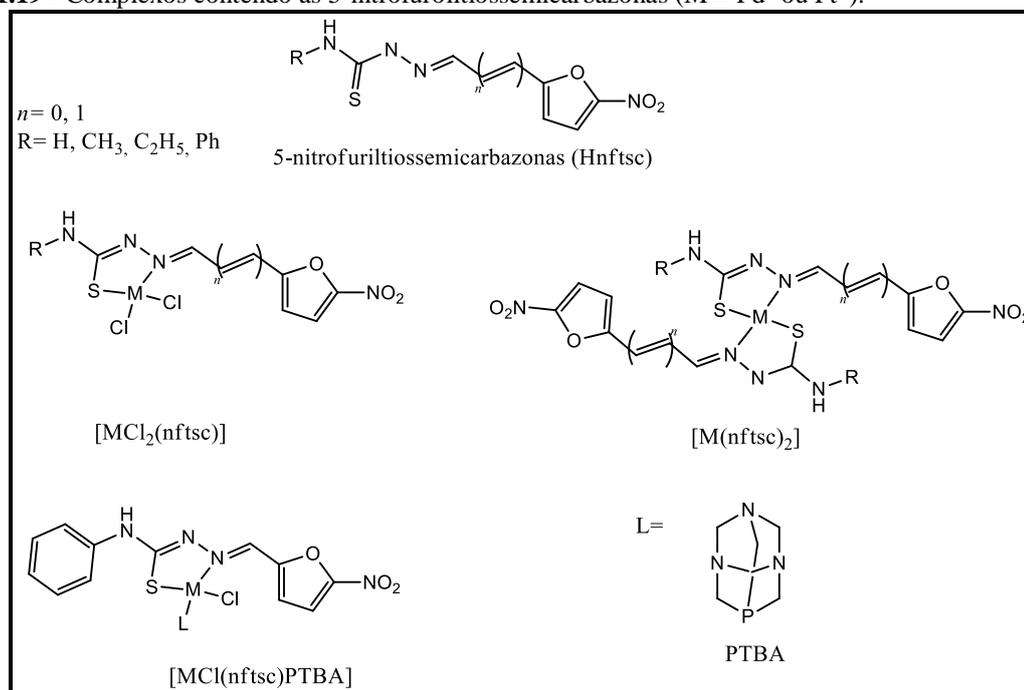
Figura 1.18 - Estrutura molecular da 3,4-diclorofenil-tiossemicarbazona.



Fonte: [39].

Além de apresentarem atividade biológica por si só, a coordenação a íons metálicos pode potencializar a atividade das TSCs. Por exemplo, compostos de Pd^{II} e Pt^{II} e derivados das 5-nitrofuroiltiossemicarbazonas, [MCl₂(nftsc)] e [M(nftsc)₂] (**Figura 1.19**), se mostraram ativos nos ensaios *in vitro* contra a forma epimastigota do *T. cruzi* com relação aos ligantes livres. A avaliação revelou ainda que a maioria dos complexos de Pd^{II} e Pt^{II} eram mais ativos do que o NFX [40-44]. Em outro trabalho foi verificado que complexos do tipo [MCl(nftsc)PTBA] (**Figura 1.19**), M = Pd^{II} e Pt^{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, este fato foi relatado como a provável influência da coordenação na melhora dos resultados de atividade biológica em ensaios *in vitro* [42]. Vários outros estudos envolvendo ligantes tiossemicarbazonas e seus derivados de metais de transição envolvendo doenças parasitárias são conhecidos na literatura, podendo ser encontrado em artigos de revisão [44].

Figura 1.19 - Complexos contendo as 5-nitrofuroiltiossemicarbazonas (M = Pd^{II} ou Pt^{II}).

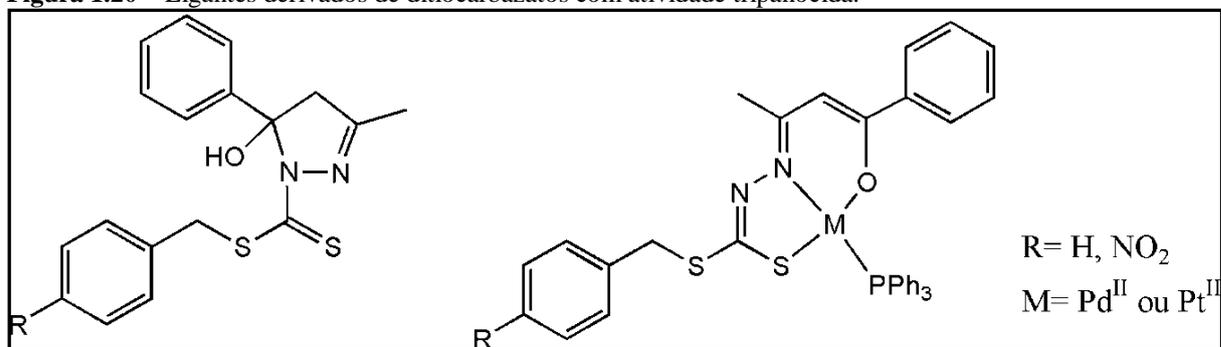


Fonte: [42].

Da mesma maneira, ditiocarbazatos e seus derivados também vêm recebendo bastante atenção por possuírem aplicações na medicina, inclusive contra a doença de Chagas. Estudos mostram a eficiência na síntese desses ligantes e seus complexos contra o *T. cruzi*. É reportado na literatura estudos de complexos de Pd^{II} e Pt^{II} juntamente com este tipo de ligante

(Figura 1.20) [34]. Porém, neste caso, estudos biológicos *in vitro* contra as formas epimastigota e amastigota de *T. cruzi* para estes compostos mostraram que a complexação não desencadeou um aumento da atividade quando comparados aos agentes complexantes contendo o anel pirazolínico. Logo, acredita-se que a presença da estrutura ciclizada tenha relação com a atividade apresentada [34]. Além disso, a avaliação em ensaios biológicos *in vitro* mostrou que os ditiocarbazatos pirazolínicos não complexados são mais ativos que o fármaco de referência BZN em ambas as formas do parasita. Merece destaque entre os resultados o valor de CC_{50} do ditiocarbazato (R = H) que foi 4 vezes mais ativo que o fármaco padrão tanto na forma amastigota quanto epimastigota. Estes resultados levaram ao estudo *in vivo* do DTC na forma livre e também encapsulado em nanopartículas lipídicas, levando a uma inibição da parasitemia em ratos após encapsulamento de 70%, maior que a do DTC livre (48%) e do BZN (15%) [45].

Figura 1.20 – Ligantes derivados de ditiocarbazatos com atividade tripanocida.



Fonte: [35].

Perante o exposto, estudos mostram que a classe de ligantes ditiocarbazato apresenta potencial atividade biológica e eficácia como agente quelante e mostram que esses ligantes são aptos a formar complexos estáveis com diferentes íons metálicos de transição bem como propriedades biológicas interessantes [34, 35].

1.3 JUSTIFICATIVA

A química dos complexos derivados de tiossemicarbazonas com centros metálicos de transição envolve a química bioinorgânica, já muito bem estabelecida. Por outro lado, poucos estudos catalíticos de complexos derivados destes ligantes podem ser encontrados na literatura, os quais envolvem essencialmente complexos de paládio em reações de acoplamento cruzado C-C (tais como Suzuki e Heck) e de transferência de hidrogênio. É importante mencionar que apenas complexos com tiossemicarbazonas bi ou tridentadas foram estudados como pré-catalisadores, não tendo sido relatado até o momento a utilização de uma bis(tiossemicarbazona) como agente complexante para a obtenção de catalisadores para reações de Heck e de transferência de hidrogênio. Logo, a utilização de uma bis(tiossemicarbazona) em um estudo preliminar se mostra interessante devido à facilidade de modificação estrutural visando verificar a influência dos grupos periféricos, variando-se grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica, na atividade catalítica.

Além da importância do desenvolvimento de novos catalisadores, há um interesse ainda maior na obtenção de novas substâncias bioativas eficazes no combate a doenças parasitárias. Deste modo, este trabalho também buscou encontrar novas alternativas dentro da área de bioinorgânica para obtenção de quimioterápicos mais eficientes para tratamento da doença de Chagas. Neste sentido, a classe escolhida foi a dos ditiocarbazatos. A razão para o uso de DTCs aplicado a estudos biológicos é a semelhança com a classe das TSCs. Ambas as classes apresentam atividade biológica, entretanto, os DTCs apresentam um menor número de estudos, sendo que apenas dois estudos envolvendo o uso de ditiocarbazatos foram encontrados até momento.

Por fim, a escolha dos íons metálicos de Ni^{II}, Pd^{II} e Pt^{II} é justificada pelas atividades catalíticas conhecidas para complexos contendo os mesmos, bem como na afinidade destes por moléculas contendo enxofre como as tiossemicarbazonas e ditiocarbazatos, formando complexos estáveis. Além disso, a utilização de íons metálicos macios como Pd^{II} e Pt^{II} pode ser interessante para aumentar a afinidade do complexo por alguma enzima essencial ao *T. cruzi*, causando uma inibição enzimática e conseqüente morte do parasita.

Neste contexto, o presente trabalho envolveu a síntese de uma bis(tiossemicarbazona) derivada do dibenzoil e um ditiocarbazato derivado do ferrocenocarboxaldeído para complexação com metais do grupo 10 (Ni, Pd e Pt), visando a obtenção de pré-catalisadores e de potenciais agentes para o tratamento da doença de Chagas.

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho foram divididos em duas partes: I) síntese e caracterização de complexos análogos de Ni^{II}, Pd^{II} e Pt^{II} com uma bis(TSC) para utilização como catalisadores em reações de transferência de hidrogênio e reações do tipo Heck. II) Obtenção de complexos de Ni^{II}, Pd^{II} e Pt^{II} com ligantes DTCs que possam vir a ser úteis na terapia da doença de Chagas. Deste modo, abaixo seguem os objetivos específicos relativos a cada parte:

❖ **Objetivos específicos PARTE I: (Aplicação em Catálise)**

- Sintetizar e caracterizar uma bis(tiossemicarbazona);
- Sintetizar e caracterizar complexos análogos de Ni^{II}, Pd^{II} e Pt^{II} com a bis(tiossemicarbazona);
- Aplicar os complexos sintetizados como catalisadores em reações de transferência de hidrogênio em substratos orgânicos e reações do tipo Heck;
- Verificar a influência do centro metálico na atividade catalítica.

❖ **Objetivos específicos PARTE II (Aplicação em Inorgânica Medicinal)**

- Sintetizar e caracterizar o ligante livre biologicamente ativo do tipo ditiocarbazato derivado do ferrocenocarboxaldeído;
- Sintetizar e caracterizar os complexos análogos contendo os íons metálicos Ni^{II}, Pd^{II} e Pt^{II} com o ditiocarbazato sintetizado;
- Realizar o estudo eletroquímico para determinar os potenciais redox dos complexos;
- Avaliar a atividade antichagásica *in vitro* dos compostos sintetizados;
- Avaliar da citotoxicidade *in vitro* dos compostos frente a linhagens de células normais;
- Verificar a influência do centro metálico na atividade biológica e na citotoxicidade.
- Realizar estudos de docking molecular a fim de compreender a interação do ligante livre e complexos com a enzima *T. cruzi* Old Yellow Enzyme (TcOYE).

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 MATERIAIS

Os reagentes $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Cinética), tetracloroplatinato de potássio (Sigma Aldrich), 4-feniltiossemicarbazida (Sigma Aldrich), ferrocenocarboxaldeído (Sigma Aldrich), 1,5-ciclooctadieno (Sigma Aldrich) e benzil (Sigma Aldrich), assim como os solventes etanol (Synth), metanol (Synth), *n*-hexano (Synth), DMSO (Synth), diclorometano (Synth) e acetonitrila (Synth), DMF (Vetec), Et_3N (Vetec) foram obtidos comercialmente e utilizados sem purificações adicionais ou tratamento prévio. Os precursores $[\text{PtCl}_2(\text{COD})]$ [46], *trans*- $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})]$ [47] e benzilditiocarbazato [48] foram sintetizados de acordo com os procedimentos descritos na literatura.

3.2 INSTRUMENTOS

3.2.1 Condutividade Molar

As condutividades dos complexos foram medidas nos solventes diclorometano ou dimetilsulfóxido com um condutivímetro CG1800-GEHAKA em concentrações da ordem de $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

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 em modo CHNS.

3.2.4 Voltametria Cíclica (VC)

Os voltamogramas foram obtidos a partir de um potenciostato/galvanostato Autolab modelo μ Autolab III acoplado a uma interface gráfica GPES versão 4.9. As medidas foram realizadas em

uma célula eletroquímica de vidro com capacidade de 5 mL com sistema de 3 eletrodos, sendo estes: um eletrodo de referência (Ag/AgCl), um eletrodo de trabalho e um contra-eletrodo, ambos de platina Hexafluorofosfato de Tetrabutilamônio (HTBA) na concentração de $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em CH_2Cl_2 foi usado com eletrólito suporte.

3.2.5 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

Espectros de infravermelho foram medidos em um espectrofotômetro FT-IR Frontier Single Range-MIR Perkin Elmer na região compreendida entre 220 e 4000 cm^{-1} . As análises das amostras foram feitas no estado sólido com a utilização do acessório de Reflectância Total Atenuada (ATR) com cristal de diamante. O espectrofotômetro utilizado pertence ao Laboratório de Fotoquímica e Ciência de Materiais (LAFOT-CM) do Instituto de Química da UFU (IQ-UFU).

3.2.6 Ressonância magnética nuclear de ^1H

Os espectros de RMN dos compostos foram adquiridos usando um equipamento Bruker Avance III HD das Centrais de Análises Químicas da UFU ou em Bruker DRX-400 da Universidade de Warwick (UK). Os espectros de ^1H -RMN foram operados à 400 MHz e foram internamente referenciados em relação ao TMS.

3.2.7 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-vis)

Os espectros eletrônicos foram medidos no Instituto de Ciências Exatas Naturais e Educação da UFTM em um espectrofotômetro Shimadzu modelo UV-1800, à 25°C , utilizando-se uma cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico, varrendo-se o intervalo de 800 a 200 nm.

3.2.8 Espectrometria de Massas

Os espectros de massas dos compostos foram obtidos em um aparelho Brüker Daltonics ESI-TOF, em alta resolução (ESI-TOF) e detectados com ionização em modo positivo. As análises foram realizadas na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP. A amostra foi solubilizada em diclorometano, e introduzidas utilizando seringa ($100 \mu\text{L}$), adaptada a uma bomba

de infusão com fluxo $100 \mu\text{L h}^{-1}$. O capilar foi aquecido à $150 \text{ }^\circ\text{C}$ com fluxo de gás nebulizante 4 L min^{-1} e 4 kV .

3.2.9 Cromatografia Gasosa

Os rendimentos catalíticos foram determinados por cromatografia em fase gasosa usando hexadecano ($14,6 \mu\text{L}$) como padrão interno. As condições operacionais foram otimizadas em uma isoterma para a separação dos produtos da reação obtendo-se os seguintes parâmetros: temperatura do forno de $170 \text{ }^\circ\text{C}$, temperatura detector $250 \text{ }^\circ\text{C}$, temperatura injetor $220 \text{ }^\circ\text{C}$, fluxo de gás de $2,50 \text{ mL.min}^{-1}$ constante e tempo de análise de 2 min . Características da coluna NST-100 utilizada (Coluna capilar para cromatografia gasosa, fase polar (Polietileno Glicol – PEG), dimensões: comprimento 30 m ; diâmetro interno $0,25 \text{ mm}$; espessura de filme $0,25 \mu\text{m}$).

Os cromatogramas também foram obtidos em um equipamento Shimadzu modelo, CG-17A acoplado a uma interface gráfica, software Shimadzu CG-Glass versão 2.0. Foi utilizada coluna capilar, fase semipolar (DB5) de procedência Supleco.

3.2.10 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, da central de análises química da USP-IQSC. 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 [49], respectivamente. As posições dos átomos de hidrogênio foram calculadas em posições idealizadas e tratadas com a opção “riding model” do programa SHELXL2014 [49]. Mais detalhes sobre a coleta dos dados e refinamento das estruturas são apresentados na Tabela C1 (ANEXO C).

3.2.11 Docking Molecular

A modelagem molecular e as simulações de docking foram realizadas com o ligante HFedtc e o complexo $[\text{Ni}(\text{Fedtc})_2]$ na proteína *Trypanosoma cruzi Old Yellow Enzyme* (TcOYE). Os compostos foram preparados no pacote Marvin Sketch versão 17.2.13, ChemAxon

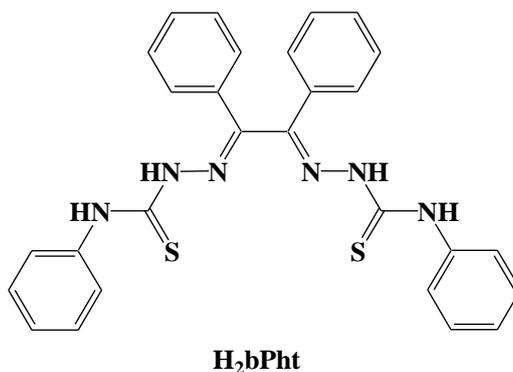
(<http://www.chemaxon.com>). Os dados de cristalografia de raios X foram extraídos do Protein Data Bank [50] (PDB, código 4E2B [51]) com o sítio de ligação do ligante FMN (Flavin Mononucleotide Riboflavin Monophosphate) sendo o sítio utilizado para esse estudo. Os experimentos de docking foram conduzidos na suíte GOLD (Genetic Optimization for Ligand Docking) versão 5.5. O programa Hermes da suíte GOLD foi utilizado para a visualização pré- e pós-docking e o método de algoritmo genético para execução dos cálculos [52]. Aos ligantes foram permitidos flexibilidade completa. Todas as moléculas de água e heteroátomos foram removidos da enzima. Foi aplicada a função de classificação GoldScore, implementada no GOLD, para gerar o conjunto de estruturas proteína-ligante para os compostos em estudo. A função de classificação mede e classifica a afinidade do ligante pelo sítio de ligação da proteína. Foram executadas três corridas independentes com o máximo de 100.000 operações de algoritmo genético em uma população de 100 indivíduos. Soluções diversas foram geradas com os anéis aromáticos livres para girarem, com conformações exploradas, e sem restrições aplicadas aos ligantes e à proteína. O GoldScore avaliou as melhores poses classificadas de acordo com o score de cada indivíduo. Esse protocolo é baseado no trabalho anterior [53]. Como prova de conceito, foi feito o docking novamente do ligante FMN, original do PDB da TcOYE, que foi corretamente acomodado no sítio de ligação. As figuras dos complexos enzima-compostos foram preparadas no PyMOL (Molecular Graphics System, version 1.8 Schrödinger, LLC).

3.3. PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS

3.3.1 SÍNTESE DOS LIGANTES LIVRES

3.3.1.1 Síntese do Benzil bis(4-fenil-3-tiossemicarbazona) (*H₂bPht*).

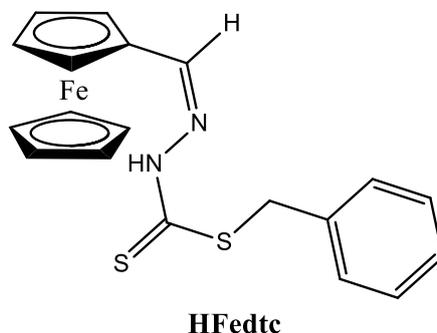
O agente complexante **H₂bPht** foi sintetizado através de adaptação de uma metodologia já descrita na literatura [48]. Sendo assim, em um balão contendo 1,5 mmol (315 mg) de benzil, 3 mmol (500 mg) de feniltiossemicarbazona foram adicionados 15 mL de etanol e 5 gotas de HCl concentrado. Em seguida, a mistura reacional foi mantida sob refluxo por 3 h. Após este período foi observado a formação de um precipitado de cor amarelo claro que foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco sob vácuo.



Cor: amarelo claro. Rendimento: 97% (618 mg) P.F: 203-205 °C. Análise elementar calculada para C₂₈H₂₄N₆S₂ (508,66 g/mol): C: 66,11; H: 4,76; N: 16,52; S: 12,61%. IV (ATR/cm⁻¹): 3337 v(N-H), 3261 v(N-H), 1591 v(C=N), 1464 v(C=S). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 10,49 (s, 2H, NH), 10,44 (s, 2H, NHPH), 7,47-7,39 (m, 10H, Ph), 7,86 (t, 1H, Ph), 7,63 (d, 1H, Ph), 7,26 (t, 1H, Ph).

3.3.1.2 Síntese do Ferrocenobenzilditiocarbazato (HFedtc).

O composto HFedtc foi sintetizado utilizando-se quantidades equimolares de ferrocenocarboxaldeído (1,5 mmol, 321 mg) e do benzilditiocarbazato (1,5 mmol, 297 mg), solubilizados em 10 mL de EtOH. A reação foi realizada sob refluxo por 3 horas. O precipitado obtido foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco à vácuo. Em seguida, o sólido foi recristalizado em mistura de diclorometano:etanol na proporção 2:1 e mantido sob evaporação lenta à temperatura ambiente. Através deste método foram obtidos cristais marrons.



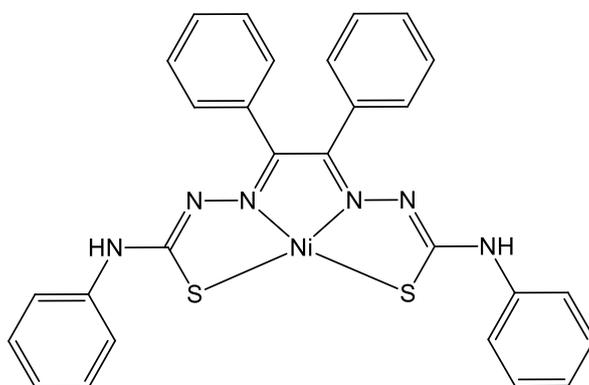
Cor: marrom. Rendimento: 72,4 % (428 mg) P.F: 158-160 °C. Análise elementar calculada para C₁₉H₁₈FeN₂S₂ (394,33 g/mol): Encontrado (Teórico): C: 58,70 (57,87); H: 4,80 (4,60); N: 6,79 (7,10); S: 15,75 (16,26)%. IV (ATR/cm⁻¹): 3081 v(N-H), 1593 v(C=N), 1511 v(C=C), 1079 v(N-N),

1012 ν (CSS). ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2 , δ /ppm): 4,22-4,63 (m, 11H, Cp + CH_2), 7,25-77,38 (m, 3H, Ph), 7,44 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, Ph) 7,78 (s, 1H, CNNH) e 10,07 (s, 1H, CHN).

3.3.2 Síntese dos complexos

3.3.2.1 Síntese do complexo de $[\text{Ni}(\text{bPht})]$ (Complexo 1)

O composto foi sintetizado a partir de 0,125 mmol (30 mg) de H_2bPht adicionados a uma solução contendo 0,125 mmol (64 mg) de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dissolvido em EtOH (5 mL). A reação foi colocada sob refluxo por 3 horas. Em seguida, foi mantida no freezer por 24 horas, sendo obtido um precipitado marrom, o qual foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco à vácuo. O sólido foi recristalizado em mistura de diclorometano:etanol na proporção 2:1 à temperatura ambiente. Através da evaporação lenta da solução foram obtidos cristais marrons de boa qualidade.



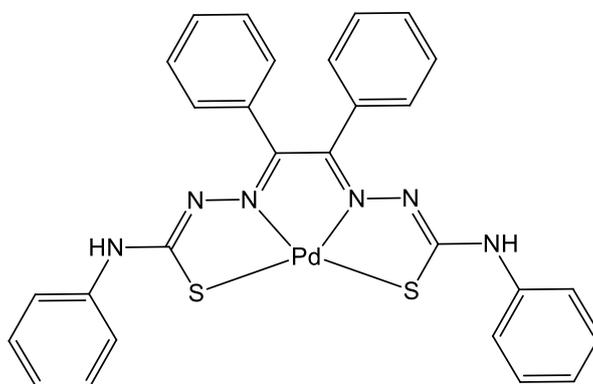
$[\text{Ni}(\text{bPht})]$

Cor: marrom. Rendimento 87,0 % (39,8 mg). P.F: $>300^\circ\text{C}$. Análise elementar calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{NiS}_2$ (613,06 g/mol). Encontrado (Teórico): C: 58,68 (59,49); H: 4,09 (3,92); N: 14,71 (14,87); S: 11,27 (11,34)%. IV (ATR/ cm^{-1}) 3298 ν (C=N), 3048 ν (C-H), 1596 ν (C=C), 720 ν (C-S). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ /ppm): 10,21 (s, 1H NHPH), 7,46 (d, 1H, Ph), 7,35-7,24 (m, 6H, Ph), 7,17 (t, 1H, Ph), 6,98 (t, 1H, Ph). Condutividade molar (1×10^{-3} mol/L em CH_2Cl_2): 0,00 $\mu\text{S}/\text{cm}$.

3.3.2.2 Síntese do complexo de $[\text{Pd}(\text{bPht})]$ (Complexo 2)

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 0,2 mmol (102,0 mg) de H_2bPht a uma solução contendo 0,2 mmol (52,0 mg) do precursor $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ dissolvido em 5 mL de

acetonitrila. A reação mantida sob refluxo por 3 horas. Após ser mantida no congelador por 24 horas, foi obtido um precipitado verde escuro o mesmo foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco à vácuo. O sólido foi recristalizado em mistura de diclorometano:acetonitrila na proporção 2:1 seguido de evaporação lenta à temperatura ambiente, sendo obtidos cristais adequados para análise por DRX em monocristal.

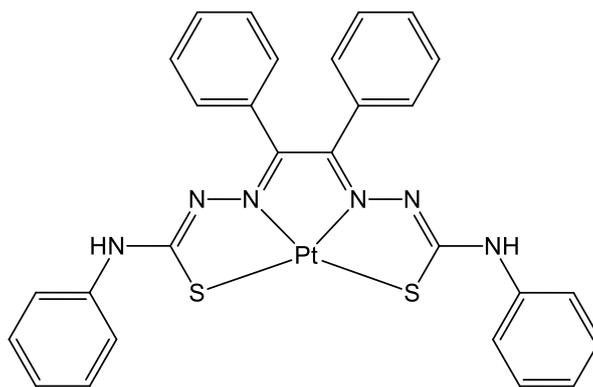


[Pd(bPht)]

Cor: verde escuro. Rendimento 92,0% (112 mg). P.F:>300°C. Análise elementar calculada para $C_{28}H_{22}N_6PdS_2$ (613,06 g/mol). Encontrado (Teórico): C: 53,95 (54,86); H: 3,63 (3,62); N: 13,34 (13,71); S: 10,18 (10,46)%. IV (ATR/ cm^{-1}): 3315 ν (N-H), 1593, 1446 ν (C=C), 720 ν (C-S), 1647 ν (C=N). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,28 (s, 1H, NHPht), 7,44 (d, 1H, Ph), 7,33-7,27 (m, 6H, Ph), 7,15 (t, 1H, Ph), 6,97 (t, 1H, Ph). Condutividade molar (1×10^{-3} mol/L em CH_2Cl_2): 0,12 $\mu S/cm$.

3.3.2.3 Síntese do complexo de [Pt(bPht)] (Complexo 3)

Em uma solução contendo 0,2 mmol (75 mg) de $[PtCl_2(COD)]$ dissolvido em 5 mL de EtOH foram adicionados 0,2 mmol (102 mg) de H_2Pht . A reação mantida sob agitação por 24 horas. Em seguida, a mistura foi mantida no freezer por 24 horas, sendo obtido um precipitado verde, o qual foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco à vácuo. Cristais verdes escuros de boa qualidade foram obtidos através da recristalização em diclorometano:etanol na proporção 2:1 após evaporação lenta à temperatura ambiente.

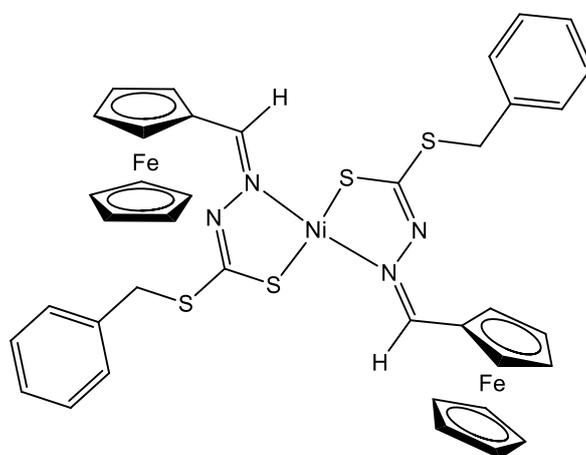


[Pt(bPht)]

Cor: verde. Rendimento 99,8% (35mg). P.F: >300 °C. Análise elementar calculada para C₂₈H₂₂N₆PtS₂ (701,73 g/mol): C: 47,92; H: 3,16; N: 11,98; S: 9,14%. Encontrado: não determinado. IV (ATR/cm⁻¹): 3310 ν(N-H), 1588, 1453 ν(C=C), 724 ν(C-S). Condutividade molar (1 x 10⁻³ mol/L em CH₂Cl₂) 0,06 μS/cm.

3.3.2.4 Sínteses do complexo de [Ni(Fedtc)₂] (Complexo 4)

Em um balão de fundo redondo contendo 0,15 mmol (60 mg) do HFedtc dissolvidos em EtOH (5 mL) foram adicionados uma solução contendo 0,075 mmol (18 mg) do precursor NiCl₂·6H₂O. A reação foi mantida sob refluxo por 3 horas. Após ser deixada no congelador por 24 horas, foi obtido um precipitado marrom, o qual foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco à vácuo. O sólido foi recristalizado em mistura de diclorometano:etanol na proporção 2:1 e mantido à temperatura ambiente. Através da evaporação lenta da solução foram obtidos cristais marrons adequados para difração de raios X.

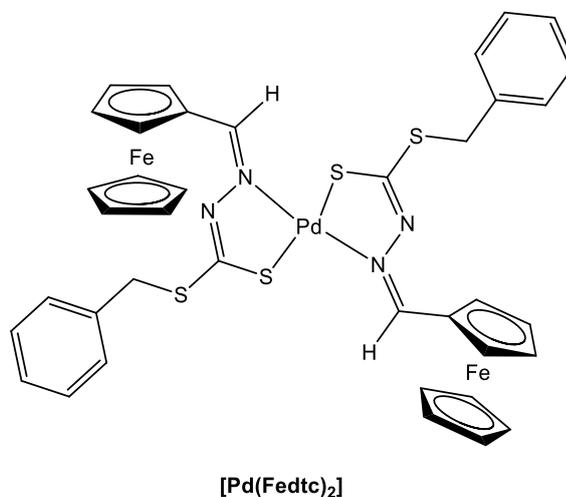


[Ni(Fedtc)₂]

Cor: marrom. Rendimento 87 % (39,8 mg). P.F: 158-160°C. Análise elementar calculada para $C_{38}H_{34}Fe_2N_4NiS_4$ (845,35 g/mol). Encontrado (Teórico): C: 53,71 (53,99); H: 4,10 (4,05); N: 6,47 (6,63); S: 14,35 (15,17) %. IV (ATR/ cm^{-1}): 1579 $\nu(C=N)$, 1485 $\nu(C=C)$, 955 $\nu(S-C-S)$. 1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2 , δ/ppm): 4,26-4,83 (m, 11H, Cp + CH_2), 7,30-7,40 (m, 3H, Ph), 7,45 (d, J = 7 Hz, 2H, Ph), 7,63 (s, 1H, \underline{CHN}). Condutividade molar (1×10^{-3} mol/L em CH_2Cl_2) 0,54 $\mu S/cm$.

3.3.2.5 Síntese do complexo de $[Pd(Fedtc)_2]$ (Complexo 5)

A um balão de fundo redondo contendo 60 mg (0,1 mmol) do precursor *trans*- $[PdCl_2(MeCN)_2]$ e 78 mg (0,2 mmol) de HFeDTC foram adicionados 5 mL de EtOH. A reação foi colocada sob refluxo por 3 horas. Após mantida no congelador por 24 horas, foi obtido um precipitado marrom, o mesmo foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco à vácuo. O sólido foi recristalizado em mistura de diclorometano:etanol na proporção 2:1 e mantido sob evaporação lenta à temperatura ambiente, porém foi obtido apenas um sólido.



Cor: marrom. Rendimento 40% (36,0 mg). P.F: 158-160°C. Análise elementar calculada para $C_{38}H_{34}Fe_2N_4PdS_4$ (893,07 g/mol). Encontrado (Teórico): C: 50,65 (51,11); H: 4,02 (3,84); N: 5,93 (6,27); S: 13,32 (14,36) %. IV (ATR/ cm^{-1}): 1572 $\nu(C=N)$, 1438 $\nu(C=C)$, 939 $\nu(S-C-S)$. 1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2 , δ/ppm): 4,26-4,83 (m, 11H, Cp + CH_2), 7,30-7,40 (m, 3H, Ph), 7,45 (d, J = 7 Hz, 2H, Ph), 9,03 (s, 1H, \underline{CNNH}). Condutividade molar (1×10^{-3} mol/L em CH_2Cl_2) 0,13 $\mu S/cm$.

3.4 ENSAIOS BIOLÓGICOS

3.4.1 Ensaio de Atividade Tripanocida e de citotoxicidade *in vitro*

A atividade tripanocida dos agentes complexantes e complexos sintetizados neste trabalho foi avaliada sob a forma amastigota da cepa Tulahuen *Lac Z*. Atividade tripanocida foi medida com base na reação colorimétrica com vermelho de clorofenol- β -D-galactopirano (CPRG) [54]. A atividade tripanocida foi expressa por meio dos valores de $IC_{50amastigota}$ os quais representam a concentração inibitória mínima para que ocorra a morte de 50% dos parasitos (forma amastigota) *in vitro*. A citotoxicidade foi mensurada em células LLC-MK2 (fibroblasto de rim de macaco) utilizando o método MTT [brometo de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazólio], sendo expressa por meio dos valores de $CC_{50LLCMK2}$ [54]. Desta forma, com intuito de selecionar candidatos para os estudos *in vivo* o índice de seletividade foi calculado ($IS = CC_{50LLCMK2}/IC_{50amastigota}$). O benzonidazol (N-benzil-2-nitro-1-imidazolacetamida) foi utilizado como controle positivo.

3.5 REAÇÕES CATALÍTICAS

3.5.1 Hidrogenação da acetofenona

As reações de transferência de hidrogênio foram realizadas à 82 °C em um Schlenk contendo argônio sob refluxo por 3 horas. Para as reações foram utilizados KOH 0,2 mol.L⁻¹ em isopropanol realizadas com uma proporção 1:20:1000 (catalisador:base:substrato), sendo o volume final das soluções de 4 mL. Alíquotas de 1 mL foram retiradas e neutralizadas com HCl 0,1 mol.L⁻¹.

3.5.2 Reações Heck

As reações de Heck foram realizadas em balões de fundo redondo de 50 mL em uma escala de 0,78 mmol (90 μ L) de estireno, 0,54 (60 μ L) mmol de iodobenzeno, 0,69 mmol (96 μ L) da base Et₃N, 5 mL de DMF e 1,0% (mol) de catalisador (0,018 mmol). Os reagentes foram adicionados nessa ordem. As reações foram realizadas em refluxo por 24 h a 120 °C sob agitação constante.

Foram realizadas variações na quantidade de catalisador, reproduzindo as reações utilizando 2 % e 0,5 % do complexo catalítico de interesse. Além de realizar a reação *in situ* partindo de 0,025 mmol de $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ e 0,025 mmol do ligante H_2bPht , obtendo 1% (mol) de catalisador.

Durante a reação foram retiradas alíquotas de 1250 μL em tempo 0 h, 12 h e 24 h, estas foram diluídas na solução de hexano contendo hexadecano (74 μL) e analisada no CG. O solvente foi evaporado em rotaevaporador e o produto obtido foi analisado por ^1H RMN.

Novamente foram realizadas as reações de Heck em balões de fundo redondo de 50 mL em uma escala de 0,78 mmol (90 μL) de estireno, 0,54 (60 μL) mmol de iodobenzeno, 0,69 mmol (96 μL) da base Et_3N , 5 mL de DMF e 1,0% (mol) de catalisador (0,018 mmol). Os reagentes foram adicionados nessa ordem. As reações foram realizadas em refluxo por 24 h a 120 °C sob agitação constante. Durante a reação foram retiradas alíquotas de 250 μL em tempo 0 h, 1 h e 3 h, 5h, 7h, 9h e 24h estas foram diluídas na solução de hexano contendo hexadecano (74 μL) e *cis*-estileno e analisada no CG.

3.5.2.1 Curva de Calibração

As curvas de calibrações para analisar a conversão de substrato em produto foram construídas a partir de diluições realizadas de soluções padrões das mesmas, com concentrações estoques de 0,5 mol L^{-1} em um balão volumétrico de 25 mL utilizando isopropanol como solvente para reações de transferência de hidrogênio e 0,1 mol $\cdot\text{L}^{-1}$ em hexano para reações Heck. Todas as diluições foram realizadas para balões volumétricos de 5 mL na faixa de concentração de $1,0 \times 10^{-2}$ – $1,0 \times 10^{-4}$ mol $\cdot\text{L}^{-1}$. A **Tabela 3.1** apresenta os valores de concentrações de acetofenona, feniletanol, e padrão hexadecano para cada ponto da curva.

Tabela 3.1 - Valores de concentrações utilizados nas construções das curvas de calibração

Solução	Acetofenona (mol $\cdot\text{L}^{-1}$)	Feniletanol (mol $\cdot\text{L}^{-1}$)	Hexadecano (mol $\cdot\text{L}^{-1}$)
1	0,1	0,1	0,1
2	0,05	0,05	0,1
3	0,01	0,01	0,1
4	0,005	0,005	0,1
5	0,001	0,001	0,1
6	0,0005	0,0005	0,1
7	0,0001	0,0001	0,1

A linearidade de resposta foi obtida através dos dados de área *versus* concentração, onde a área real (A) da amostra injetada é dada por:

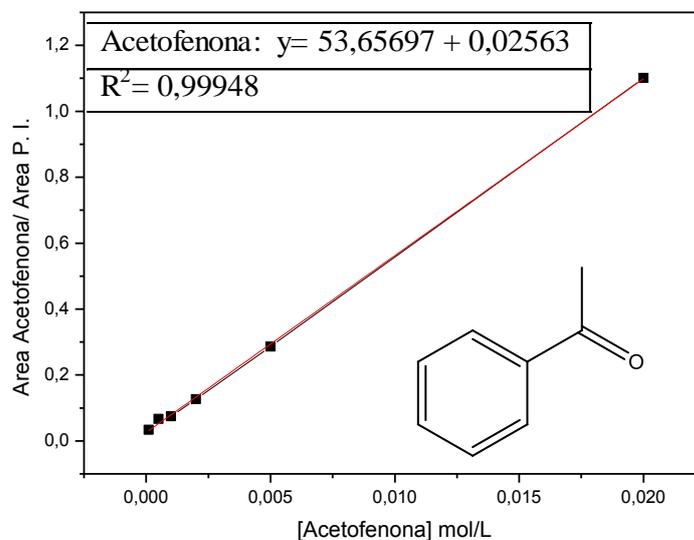
$$A = A_{\text{acetofenona}} / A_{\text{PI}}$$

onde:

- A = Área experimentalmente obtida pela injeção das amostras de concentração conhecida de acetofenona;
- $A_{\text{acetofenona}}$ = Área do pico referente à molécula acetofenona em cada injeção das amostras de concentração conhecida de acetofenona;
- A_{PI} = Área do pico referente ao padrão interno (hexadecano).

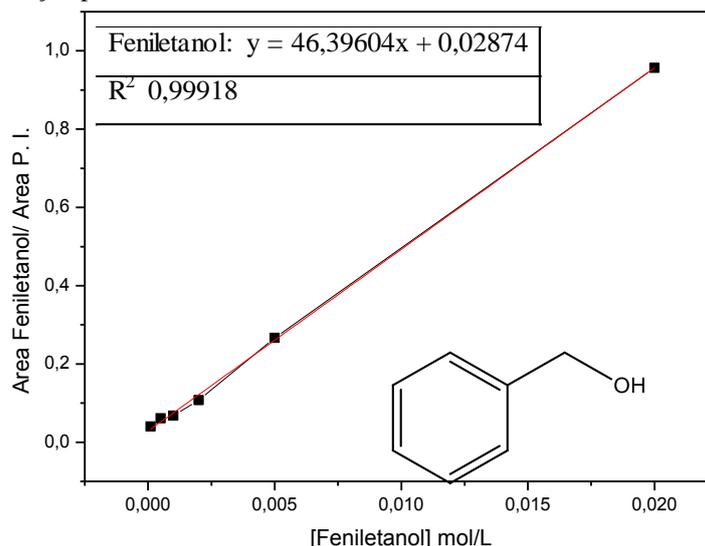
Assim, pode-se construir uma curva de calibração (**Figura 3.1 - 3.2**), utilizando o substrato (acetofenona) com os valores de A *versus* concentração de acetofenona ($C_{\text{acetofenona}}$).

Figura 3.1 - Curva de calibração para Acetofenona.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 3.2 - Curva de calibração para Feniletanol.



Fonte: Dados da Pesquisa.

O procedimento envolve analisar uma amostra em que não se conhece a quantidade de cada componente, mas uma quantidade predeterminada de padrão interno. Desde que a área do pico é proporcional a quantidade do componente eluído, tem-se que:

-para um componente x $A_x = D_{rfx} \times C_x$

-para o padrão interno $A_{is} = D_{rfis} \times C_{is}$

Onde A_x e A_{is} são as áreas do componente x e padrão interno (is), C_x e C_{is} são as concentrações ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) do componente x e do (is) e D_{rfx} e D_{rfis} são fatores de resposta de detector para os componente x e para o is.

O fator de resposta relativa (D_{rfx}') para um componente é dado pela razão das equações 3.1 e 3.2:

$$D_{rfx}' = \frac{D_{rfx}}{D_{rfis}} = \frac{A_x}{A_{is}} \times \frac{C_{is}}{C_x} \text{ (equação 3.1)}$$

O fator de resposta relativo para demais componentes pode ser calculado da mesma maneira. A concentração de cada componente pode ser calculada rearrajando a equação 3.1:

$$C_x = \frac{A_x}{A_{is}} \times \frac{C_{is}}{D_{rfx}'} \text{ (equação 3.2)}$$

Para testar a linearidade de resposta do detector cromatográfico foram preparadas 5 soluções de concentrações conhecidas, na faixa de 10^{-4} a $10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, como mostra as **Tabelas 3.2 e 3.3**. O padrão utilizado foi Hexadecano $\text{C}_{16}\text{H}_{34}$, a concentração do padrão interno foi mantida em 0,05

mol·L⁻¹ em todas as soluções padrões, e estas foram injetadas em triplicata. A linearidade de resposta foi obtida após ser plotado um gráfico em razão da médias de Cx/Cis vs Ax/Ais (**Figuras 3.2 e.3.3**) O coeficiente angular obtido pela regressão linear do gráfico determina o fator de resposta da amostra (Drfx').

Tabela 3.2 - Valores de concentrações utilizados nas construções das curvas de calibração.

Solução	Estireno (mol·L ⁻¹)	Iodobenzeno (mol·L ⁻¹)	Hexadecano (mol·L ⁻¹)
1	0,05	0,05	0,05
2	0,01°	0,01	0,05
3	0,005	0,005	0,05
4	0,001	0,001	0,05
5	0,0005	0,0005	0,05

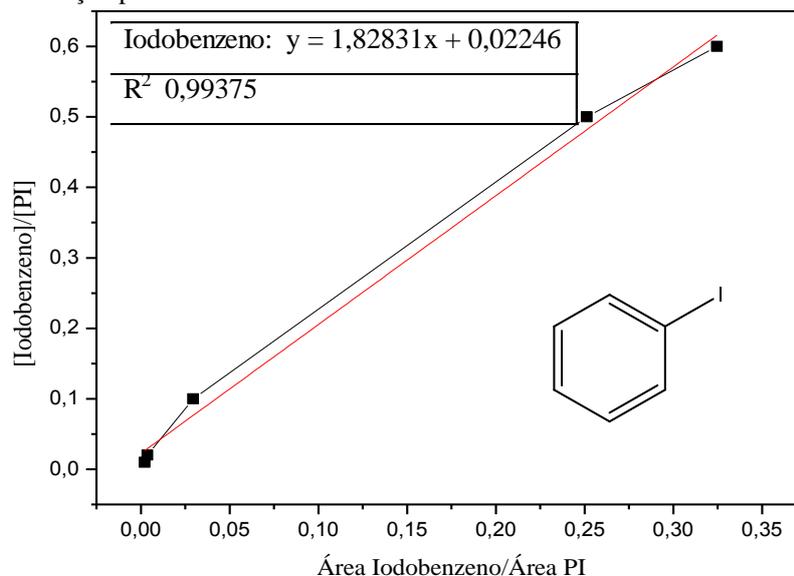
Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 3.3 - Valores de concentrações utilizados nas construções das curvas de calibração.

Solução	Iodobenzeno (mol·L ⁻¹)	cis-estilbeno (mol·L ⁻¹)	Hexadecano (mol·L ⁻¹)
1	0,05	0,05	0,05
2	0,025	0,025	0,05
3	0,01	0,01	0,05
4	0,001	0,001	0,05
5	0,0001	0,0001	0,05

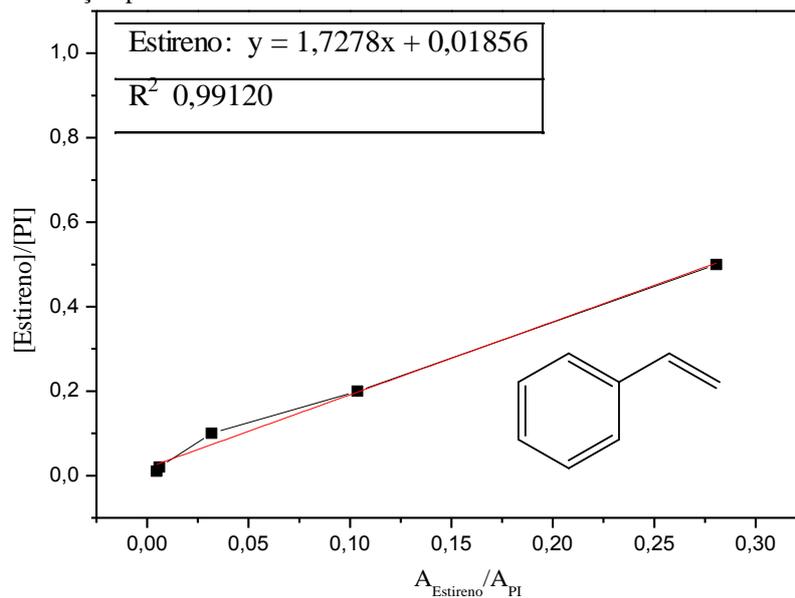
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 3.3 -Curva de calibração para Iodobenzeno.



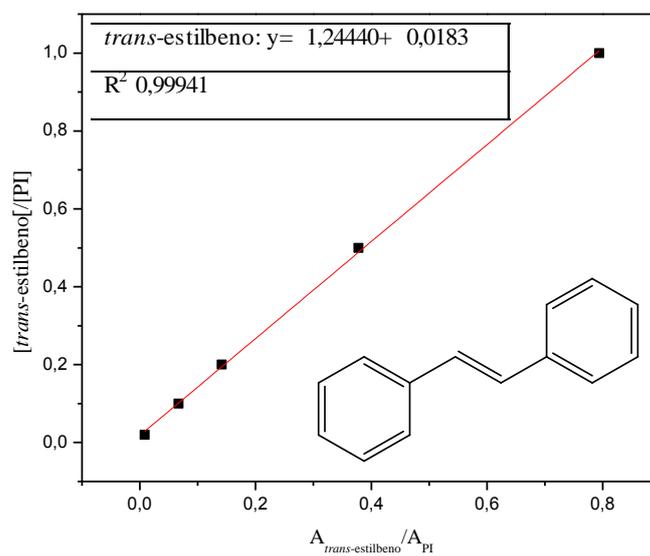
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 3.4 - Curva de calibração para Estireno.



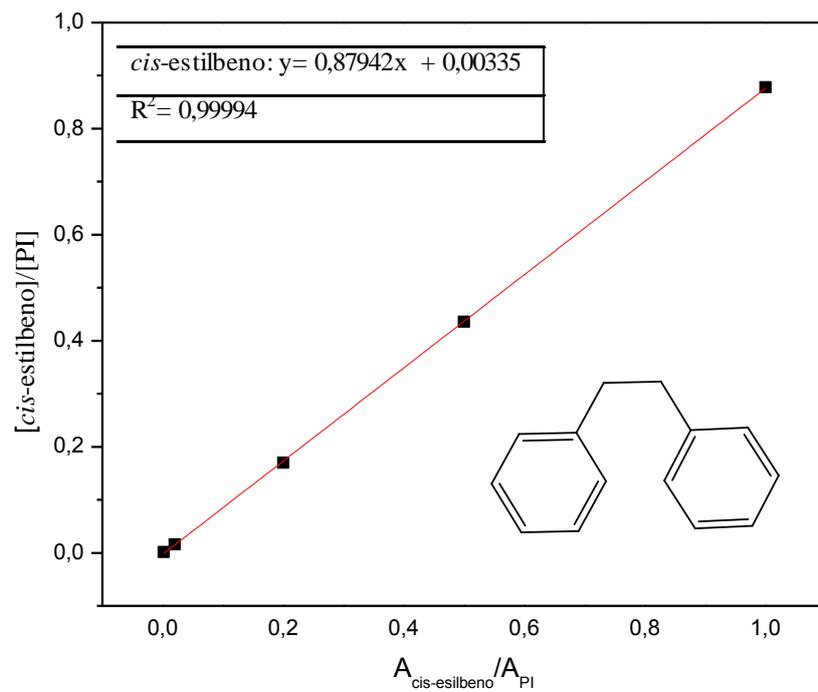
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 3.5 - Curva de calibração para *trans*-estilbeno.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 3.6- Curva de calibração para *cis*-estilbeno.



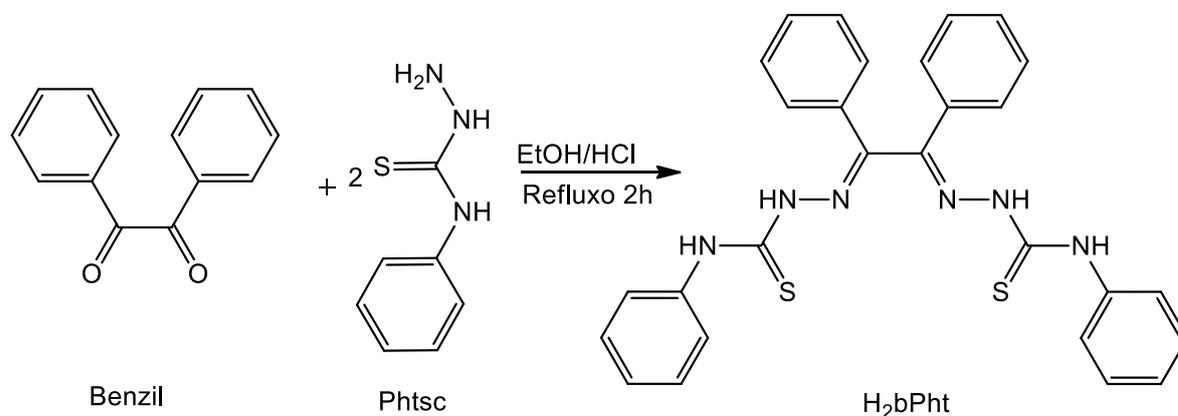
Fonte: Dados da Pesquisa.

4 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS: DERIVADOS DA BENZIL BIS(4-FENIL-3-TIOSSEMICARBAZONA)

4.1 LIGANTE LIVRE H₂bPht

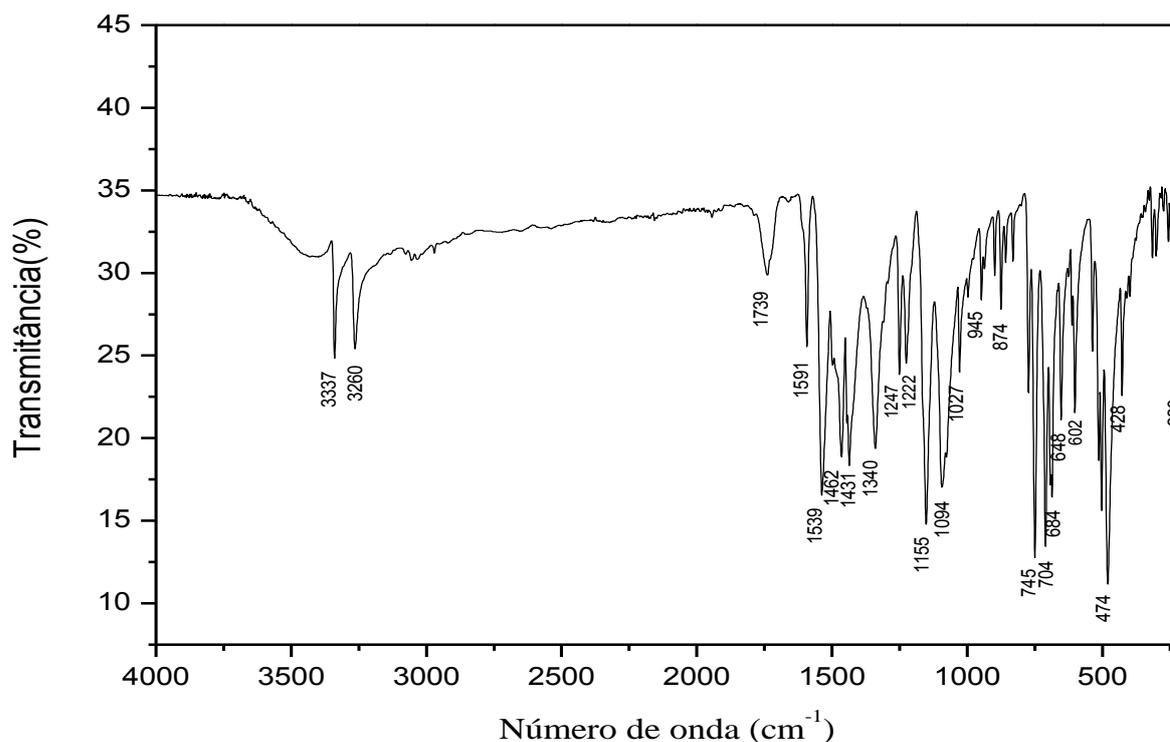
O ligante livre **H₂bPht** foi sintetizado conforme descrito na literatura [48]. A síntese foi realizada através do refluxo da dicetona (dibenzoil ou benzil) com 2 equivalentes da feniltiossemicarbazida, em EtOH sob refluxo por 2 horas com adição de HCl concentrado em quantidades catalíticas (**Esquema 4.1**). A reação apresentou rendimento de 90,6%. O sólido obtido é solúvel em acetonitrila, diclorometano, clorofórmio e DMSO, pouco solúvel em MeOH e EtOH e insolúvel em água.

Esquema 4.1 Síntese do ligante livre **H₂bPht**.



Fonte:[48].

Foi realizada análise de espectroscopia vibracional na região do infravermelho para o **H₂bPht** (**Figura 4.1**). O aparecimento das bandas 3337 e 3260 cm⁻¹ estão em acordo com os estiramentos $\nu(\text{N-H})$ com dois grupamentos NH diferentes na molécula. A formação do ligante do tipo base de Schiff é evidenciada pela presença de uma banda de estiramento média referente $\nu(\text{C=N})$ em 1591 cm⁻¹, além da banda de baixa intensidade em 874 cm⁻¹ sugere a absorção de estiramento $\nu(\text{C=S})$ característica da formação da tiossemicarbazona.

Figura 4.1 - Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **H₂bPht** em ATR (cm⁻¹).

Fonte: Dados da pesquisa.

Através da análise do espectro de ¹H RMN do ligante H₂bPht (**Figura 4.2**) a presença dos sinais dos hidrogênios susceptíveis à deprotonação, como simpletos referentes aos sinais NH em 10,49 e 10,44 ppm. A presença dos grupos fenil é confirmada através do conjunto de sinais atribuídos aos hidrogênios presentes no anel aromático na região de 7,23-7,86 ppm.

Esse ligante pode ser duplamente deprotonado, podendo coordenar-se via átomos de enxofre e nitrogênio, potencialmente *MNSS*-tetradentado, levando a formação de três anéis quelatos de cinco membros. Além disso, ligantes do tipo bis(TSC) também podem apresentar modo de coordenação neutro [55]. Sendo assim, foram preparados complexos com metais do grupo 10, a partir da benzil bis(4-fenil-3-tiossemicarbazona), os quais são descritos a seguir.

clorofórmio e DMSO, pouco solúvel em EtOH e MeOH e insolúvel em água. A condutividade igual a zero indica um composto neutro.

Para a síntese do complexo de paládio [Pd(bPht)] (complexo **2**), análogo ao de níquel, foi utilizado como precursor o complexo *trans*-[PdCl₂(MeCN)₂]. A reação deste precursor e o ligante H₂bPht em MeCN à temperatura ambiente forneceu um precipitado de coloração verde escura com apreciável rendimento (92%). O complexo pouco solúvel em DMSO, acetonitrila, clorofórmio, CH₂Cl₂, MeOH e EtOH e insolúvel em água. O valor de condutividade molar em torno de zero sugere a formação de composto neutro.

O complexo de Pt^{II} foi preparado a partir do precursor [PtCl₂(COD)] (complexo **3**) e o H₂bPht em EtOH. Depois de um período de agitação de 24 horas, a reação apresentou coloração verde e rendimento praticamente quantitativo de 99%. O complexo é insolúvel em MeOH, EtOH, DMSO e água e pouco solúvel em clorofórmio.

As medidas de condutividade dos complexos sintetizados foram realizadas em diclorometano sugerem compostos neutros assim como esperado. A **Tabela 4.1** exhibe os resultados.

Tabela 4.1 - Dados de condutividade elétrica para os complexos Ni^{II}, Pd^{II} e Pt^{II}.

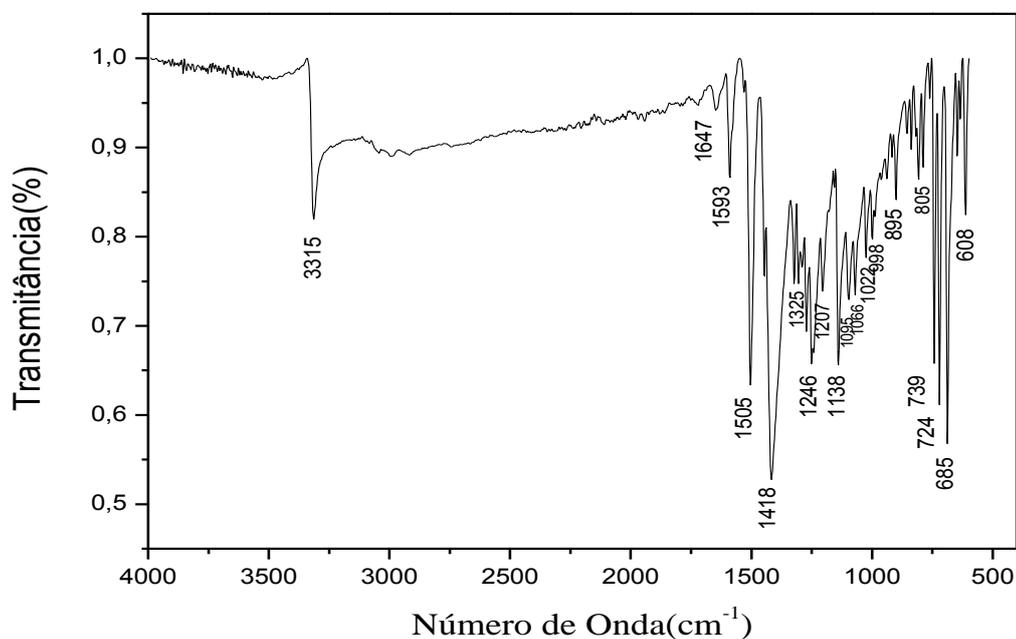
Composto	Condutividade (μS/cm)
1	0,00
2	0,12
3	0,06

Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros de absorção no infravermelho dos complexos análogos [M(bPht)] apresentam pequenas diferenças, sendo o espectro do complexo [Pd(bPht)] apresentado exemplarmente na **Figura 4.3**, enquanto os outros espectros podem ser encontrados no **Apêndice A**. Enquanto no espectro do ligante livre são observadas em duas bandas em 3337 e 3260 cm⁻¹ referentes ao estiramento ν(N-H), nos espectros dos complexos **1**, **2** e **3** apenas uma absorção foi encontrada em 3300, 3315 e 3310 cm⁻¹, respectivamente, como esperado devido a deprotonação do ligante após a coordenação. As vibrações atribuídas aos estiramentos ν(C=N) sofrem um pequeno deslocamento com relação ao ligante livre, sendo observadas em 1596, 1593 e 1588 cm⁻¹ para os complexos **1**, **2** e **3**, respectivamente. A banda referente ao estiramento ν(C=S), em 874 cm⁻¹ para o H₂bPht, é deslocada para menores números de onda após a coordenação. Este fato está em acordo com a formação da ligação C-S após a

coordenação, corroborando com a proposta de formação dos complexos. Bandas selecionadas para o agente complexante e seus derivados estão listadas na **Tabela 4.2**.

Figura 4.3 - Espectro de absorção na região do infravermelho do composto [Pd(bPht)] em ATR (cm^{-1}).



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4.2 – Atribuição para as principais bandas de absorção dos compostos na região do infravermelho.

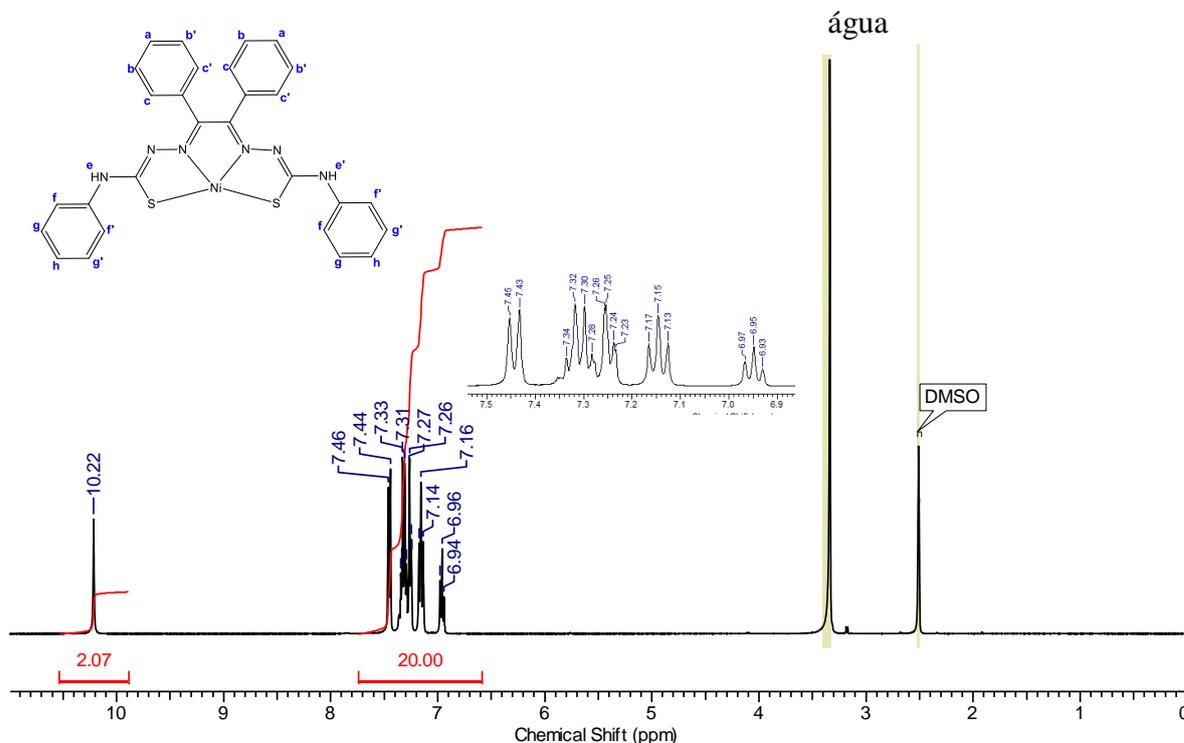
Composto	$\nu(\text{N-H})$	[55, 56]	$\nu(\text{C=N})$	[55, 56]	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{C=S})$	[55, 56]	$\nu(\text{C-S})$
H₂bPht	3337/3260	3420/3330	1599	1610	1466/1430	874	840	-
1	3300	-	1596	-	1493/1420	-	-	822
2	3315	3328	1593	1600	1446/1418	-	-	805
3	3310	3349	1588	1591	1453/1422	-	-	808

Fonte: Dados da pesquisa.

Através do espectro de ^1H RMN para o complexo de Ni^{II} (**Figura 4.4**) observa-se apenas um simpleto na região de 10,21 ppm referente ao hidrogênio do NH evidenciando a deprotonação do ligante, o que está de acordo com os dados de IV discutidos anteriormente. Os deslocamentos químicos na região de 7,35-7,24 ppm mostram multipletos referente aos grupos aromáticos cuja integral sugere 10 hidrogênios anéis aromáticos. O sinal referente aos hidrogênios (f e f') aparece em 7,63 ppm como um duplete. Também em relação ao grupo aromático foi observado dois tripletos em 7,86 e 7,26 ppm, referente aos hidrogênios do grupo aromático (g, g' e h). Devido à baixa solubilidade do complexo de Pt^{II} , não foi possível

realizar a caracterização por ^1H RMN. Para o complexo Pd^{II} (**Figura B.1, Apêndice B**), os sinais dos hidrogênios são observados em deslocamentos aos observados para o complexo de níquel. Os sinais referentes ao grupo substituinte benzil estão mais desblindados em relação ao ligante livre, como pode ser observado na **Tabela 4.3**.

Figura 4.4 - Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do complexo $[\text{Ni}(\text{bPht})]$ em $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4.3- Dados de RMN de ^1H para o H_2bPht e dos seus complexos de Ni^{II} e Pd^{II} .

Composto	Dados
H_2bPht	(400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): 10,49 (s, 2H, NH), 10,44 (s, 2H, NHPh), 7,47-7,39 (m, 10H, Ph), 7,86 (t, 1H, Ph), 7,63 (d, 1H, Ph), 7,26 (t, 1H, Ph).
$[\text{Ni}(\text{bPht})]$ (4)	400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): 10,21 (s, 1H, NHPh), 7,46 (d, 1H, Ph), 7,35-7,24 (m, 6H, Ph), 7,17 (t, 1H, Ph), 6,98 (t, 1H, Ph)
$[\text{Pd}(\text{bPht})]$ (5)	400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): 10,28 (s, 1H, NHPh), 7,44 (d, 1H, Ph), 7,33-7,27 (m, 6H, Ph), 7,15 (t, 1H, Ph), 6,97 (t, 1H, Ph)

Fonte: [Dados da pesquisa].

As estruturas cristalinas dos complexos **1**, **2** e **3** foram determinadas por difração de raios X em monocristal. Os detalhes sobre refinamento da estrutura são mostrados na **Tabela D.1 (Apêndice D)**. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos são mostrados na **Tabela 4.4**. A **Figura 4.5** mostra a estrutura molecular do complexo de [Ni(bPht)], que se cristaliza em sistema monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$. Os complexos de [Pd(bPht)] e [Pt(bPht)], se cristalizam em sistema cristalino monoclinico, grupo espacial $C2/c$, na **Figuras 4.6 e 4.7**. Logo, é possível verificar que estes complexos são isoestruturais. Em ambos complexos **2** e **3** apenas meia molécula é observada na unidade assimétrica.

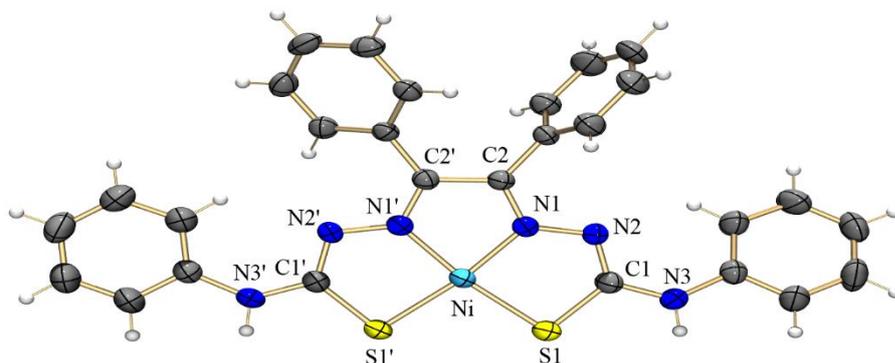
A geometria de coordenação ao redor dos centros metálicos de Ni^{II}, Pd^{II} e Pt^{II} é melhor descrita como quadrática plana distorcida, com distorções acentuadas no ângulo N(21)-M-S(11) (171,49(8), 164,71(5) e (166,5(9)° para M = Ni, Pd e Pt, respectivamente). Em todos os complexos o ligante tiossemicarbazona carregado negativamente se coordena ao centro metálico através dos átomos de nitrogênio e do átomo de enxofre em modo *NNSS*-tetradentado, formando três anéis quelatos de cinco membros. A ligação C-S, a qual apresenta um caráter de dupla ligação no ligante livre com comprimento de ligação em torno de 1,65 Å, é mais longa nos complexos **1** (1,769(32) Å), **2** (1,772(2) Å) e **3** (1,85(4) Å) decorrente da deprotonação do átomo de nitrogênio N22 e consequente coordenação na forma tienolato. Além disso, este fato pode ser observado através das ligações N22-C22 e N12-C12, as quais apresentam um caráter de ligação dupla, pois se encontram com comprimento de aproximadamente 1,301(4) Å.

Tabela 4.4 - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para os complexos [Ni(bPht)] (**1**), [Pd(bPht)] (**2**) e [Pt(bPht)] (**3**).

Comprimentos de ligação (Å)	(1)	(2)	(3)
M(1)-N(11)	1,856(2)	1,9757(17)	1,974(2)
M(1)-N(21)	1,839(2)	1,9756(17)	1,974(2)
M(1)-S(11)	2,1324(9)	2,2957(6)	2,2906(7)
M(1)-S(21)	2,1513(9)	2,2957(6)	2,2907(7)
C(12)-S(11)	1,753(3)	1,772(2)	1,771(3)
C(22)-S(21)	1,769(3)	1,772(2)	1,85(4)
C(22)-N(22)	1,301(4)	1,309(3)	1,37(4)
C(12)-N(12)	1,318(4)	1,309(3)	1,309(4)
Ângulos de ligação (°)			
N(21)-M(1)-N(11)	83,69(11)	80,72(10)	80,46(13)
N(21)-M(1)-S(11)	171,49(8)	164,71(5)	164,60(7)
N(11)-M(1)-S(11)	87,84(8)	84,36(5)	85,44(7)
N(21)-M(1)-S(21)	87,73(8)	84,36(5)	84,44(7)
N(11)-M(1)-S(21)	171,29(8)	164,71(5)	163,5(5)
S(11)-M(1)-S(21)	100,71(4)	110,71(3)	110,79(4)

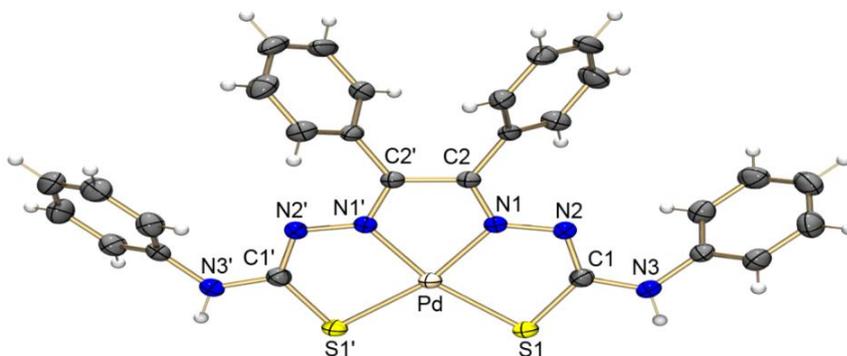
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.5 - Representação ORTEP com elipsóides termais com 50% de probabilidade do complexo [Ni(bPht)]. Molécula de água foi omitida para maior clareza.



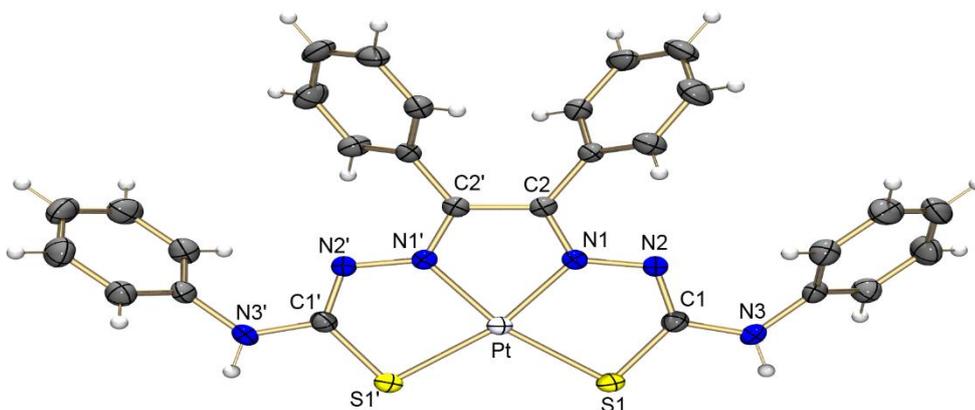
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.6 - Representação ORTEP com elipsóides termais com 50% de probabilidade do complexo [Pd(bPht)]. Operação de simetria usada para gerar átomos equivalentes ('): $-x+3, -y+1, -z+1$.



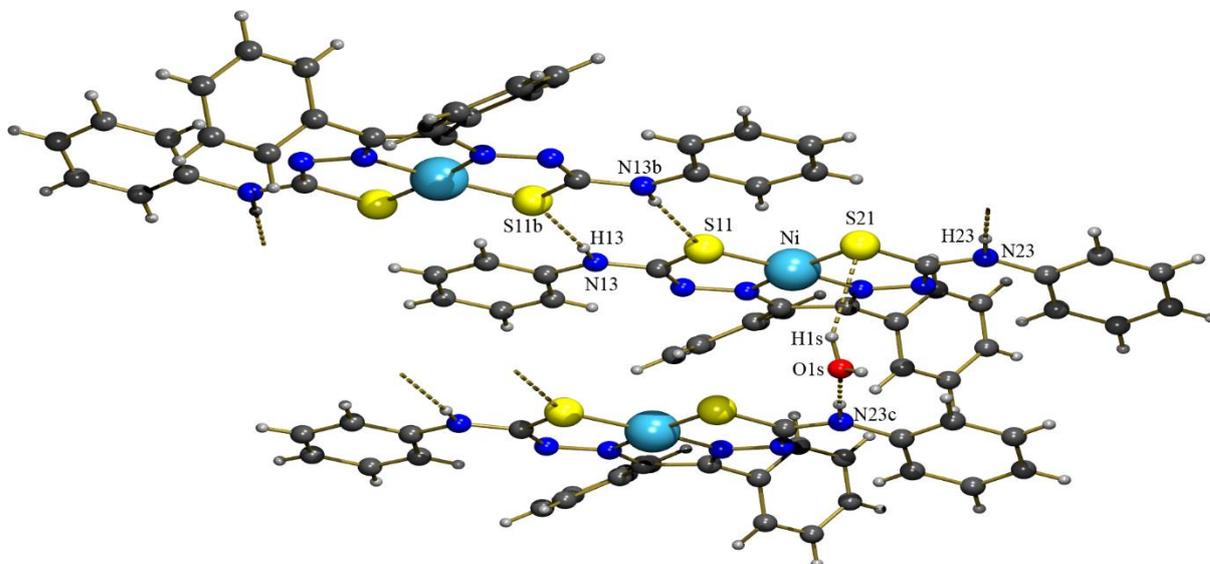
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.7 - Representação ORTEP com elipsóides termais com 50% de probabilidade do complexo [Pt(bPht)]. Operação de simetria usada para gerar átomos equivalentes ('): $-x+3, -y+1, -z+1$.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.8 - Ligações de Hidrogênio observadas na estrutura cristalina do $[\text{Ni}(\text{bPht})]\cdot\text{H}_2\text{O}$. $[\text{N}(23)\cdots\text{O}(1\text{S}')] = 2,919(5) \text{ \AA}$, $\text{N}(23)\text{-H}(23)\cdots\text{O}(1\text{S}') = 173,5^\circ$, $[\text{N}(13)\cdots\text{S}(11'')] = 3,467(3) \text{ \AA}$, $\text{N}(13)\text{-H}(13)\cdots\text{S}(11'') = 172,4^\circ$ e $[\text{O}(1\text{S})\cdots\text{S}(21) = 3.530(5) \text{ \AA}$, $\text{O}(1\text{S})\text{-H}(1\text{S})\cdots\text{S}(21) = 142(4)^\circ$. Operações de simetria usadas: (') $x, y+1, z$ e (') $-x+1, -y+2, -z+1$.

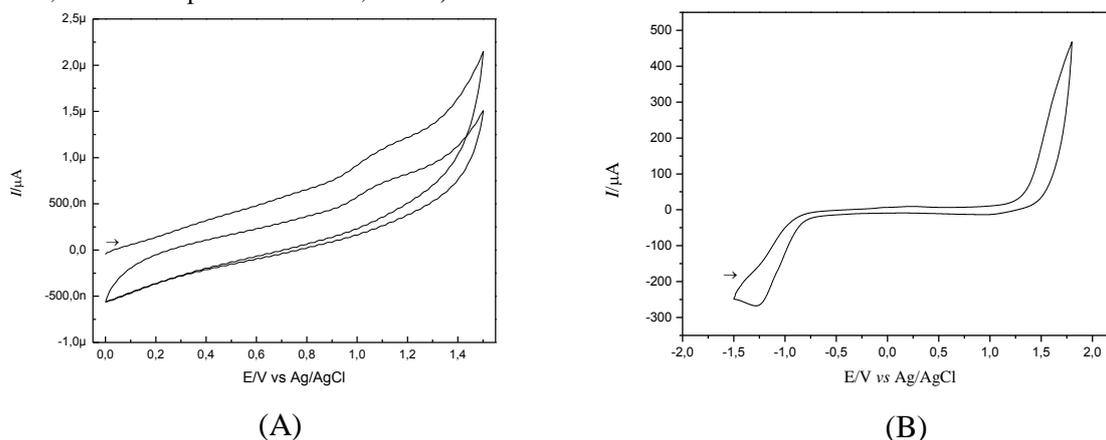


Fonte: Dados da pesquisa.

O potencial redox de um complexo é determinante para atividade catalítica deste. Através do potencial redox é possível verificar a estabilidade dos complexos frente à oxidação ou redução, sendo que complexos com potenciais redox mais altos serão mais estáveis com relação à formação de espécies com estados de oxidação mais altos. Além disso, existem poucos trabalhos na literatura envolvendo estudos eletroquímicos com complexos de metais do grupo 10 e tiossemicarbazonas. Deste modo, visando entender o comportamento redox dos compostos deste trabalho, experimentos de voltametria cíclica para o ligante livre e os complexos $[\text{Ni}(\text{bPht})]$ (1), $[\text{Pd}(\text{bPht})]$ (2) e $[\text{Pt}(\text{bPht})]$ (3) foram realizados em solução de CH_2Cl_2 e como eletrólito suporte foi utilizado hexafluorofostato de tetrabutylamônio (HTBA), a velocidade de varredura foi $50 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ na faixa de potencial de 0-1,5V.

A **Figura 4.9** exibe o voltamograma cíclico para o eletrodo de platina em solução de $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ de HTBA em diclorometano (1) e para o ligante livre (2), sendo possível verificar que o ligante não apresenta potencial redox dentro da faixa analisada.

Figura 4.9 - Voltamograma cíclico para o branco (A) e H₂bPht (B) (solução de HTBA 0,1 mol/L em CH₂Cl₂, 50 mV·s⁻¹, na faixa de potencial de 0-0,15 mV).



Fonte: Dados da pesquisa.

A **Tabela 4.5** apresenta os dados obtidos através da análise por voltametria cíclica para o H₂bPht e seus complexos. Os voltamogramas dos complexos derivados da bis(tiossemicarbazona) são encontrados na **Figura 4.10**. No voltamograma do complexo [Ni(bPht)] (**1**) foram observados quatro processos. Primeiramente dois processos catódicos correspondentes aos pares Ni^{II}/Ni^{III} e Ni^{III}/Ni^{IV}, posteriormente os processos anódicos referentes às reduções Ni^{IV}/Ni^{III} e Ni^{III}/Ni^{II}, caracterizando dois processos quase-reversíveis uma vez a relação I_{pa}/I_{pc} é diferente de 1 e $\Delta E_p > 59$ mV [57]. Este comportamento eletroquímico é semelhante ao observado para os complexos de níquel derivados de tiossemicarbazonas [58], porém este comportamento varia de acordo com a estrutura e substituintes dos ligantes [59].

Na voltametria para o complexo de [Pd(bPht)] (**2**) foi registrado apenas um processo anódico nítido em 1,113 V condizente com uma oxidação Pd^{II}/Pd^{IV}, caracterizado como um processo irreversível. Por fim, o voltamograma cíclico para o complexo de [Pt(bPht)] (**3**) também registrou apenas um processo anódico referente à oxidação Pt^{II}/Pt^{IV} em 1,035 V, caracterizado como um processo irreversível. Deste modo, os processos de oxidação M^{II}/M^{IV} (M = Pt ou Pd) são química- e eletroquimicamente irreversíveis, podendo ser atribuído a menor velocidade da transferência de elétrons em relação a velocidade de transporte massa, neste caso esta característica pode ser atribuída a perda do ligante [57]. Somente uma referência descrevendo o comportamento eletroquímico de complexos de paládio com tiossemicarbazonas (**Figura 4.11**) foi encontrada na literatura, porém estes complexos apresentam um comportamento diferente, sendo verificados processos redox atribuídos ao par

$\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{III}}$ em potenciais positivos e um segundo processo redox relativo ao par $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{I}}$ em potenciais negativos [59,60].

Tabela 4.5 - Dados de voltametria cíclica dos compostos H_2bPht , $[\text{Ni}(\text{bPht})]$ (1), $[\text{Pd}(\text{bPht})]$ (2) e $[\text{Pt}(\text{bPht})]$ (3) (solução de HTBA 0,1 mol/L em CH_2Cl_2 , 50 mV/s).

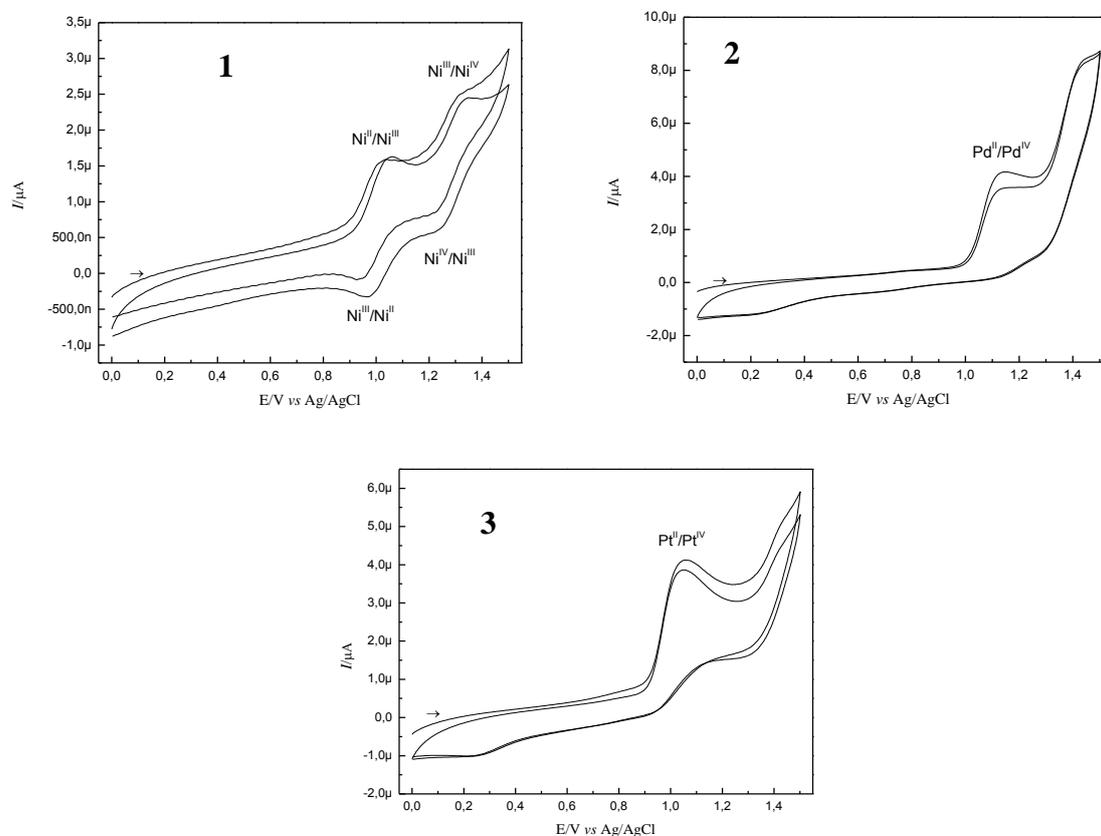
Complexo	E_{pa} (V)	E_{pc} (V)	ΔE_{p} (mV)	$E_{1/2}$ (V)	E_{pa} (V)	E_{pc} (V)	ΔE_{p} (mV)	$E_{1/2}$ (V)
1	1,024	0,951	73	0,988	1,338	1,225	113	1,282
2	1,113	-	-	-	-	-	-	-
3	1,035	-	-	-	-	-	-	-

$$^a \Delta E_{\text{p}} = E_{\text{pa}} - E_{\text{pc}}^{\text{I}}$$

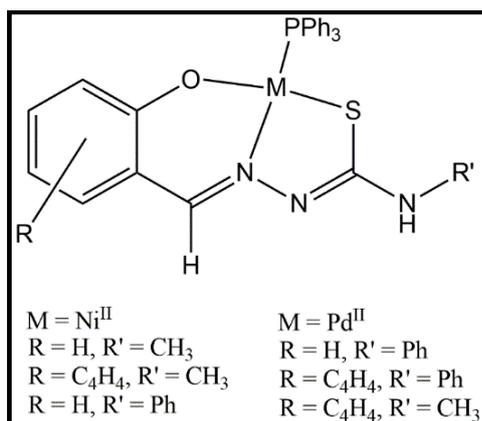
$$^b E_{1/2} = (E_{\text{pa}} + E_{\text{pc}}^{\text{I}})/2$$

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.10 - Voltamogramas cíclicos para os complexos $[\text{Ni}(\text{bPht})]$ (1), $[\text{Pd}(\text{bPht})]$ (2) e $[\text{Pt}(\text{bPht})]$ (3) (solução de HTBA 0,1 mol/L em CH_2Cl_2 , 50 mV/s, na faixa de potencial de 0-1,5 V).



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.11 - Complexos de níquel e paládio derivados de tiossemicarbazonas com estudo eletroquímico.

Fonte: [59,60].

Devido a um aumento na estabilidade de átomos mais pesados das séries *4d* e *5d* em estados de oxidação mais elevados quando comparados aos átomos da série *3d* há uma tendência em que processos redox centrados em Ni^{II} envolve apenas um elétron, enquanto os processos de Pd^{II} e Pt^{II} envolvem dois elétrons [1,2]. Sabe-se que os metais estudados neste trabalho são geralmente encontrados com estado de oxidação 2+ e apresentam configuração *d*⁸. Paládio e platina apresentam uma química bastante semelhante sendo encontrados na maioria das vezes em geometria quadrática plana. Por outro lado, a química do níquel é um pouco diferente, podendo apresentar geometria octaédrica, quadrática plana ou tetraédrica a depender do ligante utilizado. Além disso, os estados de oxidação dominante para paládio e platina são 2+ e 4+, enquanto que o níquel pode ser estabilizado no estado de oxidação 2+ a 4+ sendo o estado de oxidação mais comum 2+ [1]. Embora níquel no estado de oxidação 1+ não seja estável, espécies de níquel (I) são formadas por redução eletroquímica de precursores de níquel(II). Complexos de paládio e platina no estado de oxidação 1+ também são possíveis, porém não são comuns. Para todos os três metais estudados espécies no estado de oxidação 0 são facilmente preparadas [1,2].

A fim de verificar a atividade catalítica dos complexos e a influência do centro metálico sobre tal atividade, foram realizados ensaios catalíticos e os resultados serão discutidos no próximo capítulo.

4.3 - TESTES CATALÍTICOS

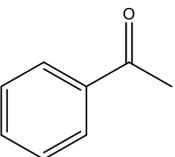
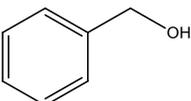
4.3.1 - Transferência de hidrogênio

A técnica empregada na determinação da conversão do substrato em produto foi a cromatografia gasosa. A cromatografia é um método físico de separação, onde os componentes a serem separados se encontram em duas fases, sendo elas fase estacionária e fase móvel. No processo de separação, a fase móvel é um gás, onde a amostra se encontra diluída, esta é transportada por uma coluna capilar ou coluna cromatográfica que contém imobilizada em suas paredes internas a fase estacionária, sendo esta a responsável por separar os componentes da amostra, interagindo mais ou menos com as espécies presentes devido a diferença de polaridade, sendo assim cada componente terá um tempo de retenção diferente. [61]. Deste modo, é possível ao detector de ionização por chama, identificar cada espécie. E posteriormente converter o sinal emitido em um pulso elétrico que registra um pico, sendo este traçado em função do tempo, originando um gráfico de intensidade do sinal vs tempo de retenção, denominado cromatograma [61].

A análise quantitativa realizada na cromatografia se dá através da comparação das áreas dos picos registrados no cromatograma da amostra em relação aos correspondentes valores de áreas para o padrão interno. As áreas são proporcionais à concentração de cada constituinte da amostra.

A metodologia empregada neste trabalho foi a calibração por adição de padrão interno, o hexadecano. Este método consiste em introduzir uma quantidade conhecida de uma substância padrão em cada uma das soluções utilizada na construção da curva analítica. Sendo assim o parâmetro analítico é a razão entre a área do pico da amostra e a área do pico do padrão interno. Na separação dos componentes da amostra foi escolhida uma coluna polar para as reações de transferência de hidrogênio. O cromatograma obtido com diferentes tempos de retenção, no qual o hexadecano é menos polar, portanto tem menor afinidade com a coluna, apresentando menor tempo de retenção. Os tempos de retenção dos componentes são apresentados na **Tabela 4.6**

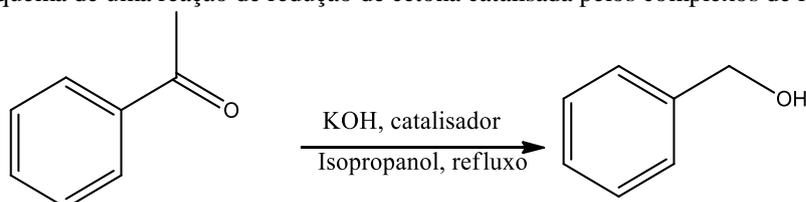
Tabela 4.6 - Tempos de retenção dos componentes da amostra.

Composto	Estrutura	Tempo de retenção (min)
Hexadecano		0,48
Acetofenona		0,59
Feniletanol		0,72

Fonte: Dados da pesquisa.

Os complexos sintetizados foram utilizados como catalisadores na redução da molécula de acetofenona sob as condições já descritas anteriormente. Inicialmente, obteve-se o cromatograma para as amostras puras de hexadecano (padrão interno), acetofenona (substrato) e feniletanol (produto esperado da reação de hidrogenação. A condição empregada neste estudo foi a razão de catalisador:base:substrato de 1:2:1000 em atmosfera de argônio, sob aquecimentos (82 °C) em um intervalo de 3 horas de reação. O **Esquema 4.3**, representa a redução catalítica da acetofenona por complexos contendo os íons metálicos Ni^{II}, Pd^{II} e Pt^{II}.

Esquema 4.3 - Esquema de uma reação de redução de cetona catalisada pelos complexos de Ni^{II}, Pd^{II} e Pt^{II}.



Fonte: A Autora.

Com a injeção das alíquotas no CG, observou-se a presença de substrato comprovada pelo pico referente à molécula de acetofenona, comprovando a conversão incompleta do substrato, além do pico referente ao 2-feniletanol, portanto se fez necessário calcular a área relativa residual a fim de obter o percentual de conversão catalítico, como mostrado a seguir:

$$\text{Acetofenona no meio} = \text{Acetofenona} / A_{PI}$$

onde, Acetofenona e API são áreas fornecidas automaticamente pelo software. Como há uma relação entre área do pico e a concentração de acetofenona, como mostrado na curva de

calibração (**Figura 3.1** do item 3.2.) foi possível determinar a concentração de acetofenona (Acetofenona) pela área do pico referente à molécula de acetofenona (Acetofenona) conforme a equação acima. Os percentuais de conversão catalítica de acetofenona e feniletanol, utilizando os complexos sintetizados encontram-se descritos na **Tabela 4.7**.

Tabela 4.7 - Percentuais de conversão catalítica da reação de transferência de H₂ para os complexos do tipo [M^{II}(bPht)] (M = Ni, Pd ou Pt).

Composto	Conversão para álcool (%)	TON	TOF
1	9,80	98,0	32,7
2	41,34	413,4	137,7
3	19,79	197,9	65,7

TON = (nº de mols de produto formado)/(nº de mols do catalisador). TOF = TON/h.

Fonte: Dados da pesquisa.

Os resultados apresentados comprovam que todos os complexos sintetizados são catalisadores ativos para reação de hidrogenação da molécula de acetofenona na condição estudada. Todavia, ao se comparar os dados obtidos com dados da literatura, observa-se que os complexos apresentados neste trabalho exibem uma baixa eficiência na redução da cetona em 3 horas de reação. Por exemplo, complexos do tipo [RuCl₂(difosfina)(diamina)] usados na redução de cetonas, mostrando que o uso de complexos mistos contendo ligantes com fósforo e nitrogênio como doadores apresentam atividade elevada, mostrando taxas de conversão em torno de 97-99 % e elevados valores de TOF em torno de 4700 [62]. Outros catalisadores de rutênio contendo ligantes fosfina e bipyridina foram utilizados para reações de hidrogenação de acetofenona usando KOH como base, tempo reacional de 4h, isopropanol como solvente doador de hidrogênio nas proporções: 1: 20: 500 (catalisador / base / substrato), apresentando taxas de conversão entre 82-96% e valores de TOF de 333-547 h⁻¹ [63].

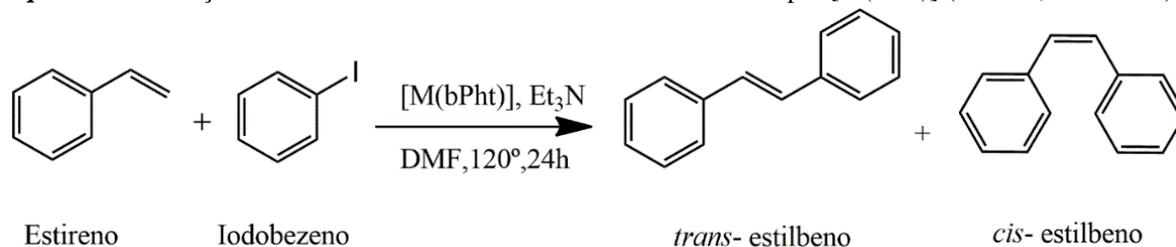
Embora a hidrogenação catalítica dos complexos tenha apresentado rendimentos relativamente baixos dentro das condições apresentadas, foi possível verificar a influência do centro metálico na atividade catalítica, observando-se uma maior atividade para o complexo de paládio em virtude da sua maior reatividade.

4.3.2 - Reações de Heck em estirenos e haleto de arila

A metodologia emprega complexos de Ni^{II}, Pd^{II} e Pt^{II} como catalisadores conforme descrito no **Esquema 4.4**. Foram estudadas as reações do iodobenzeno com estireno variando

a quantidade de catalisador com intuito de verificar uma possível atividade catalítica dos complexos.

Esquema 4.4 - Reações de Heck entre estireno e iodobenzeno catalisadas por $[M(bPht)]$ ($M = Ni^{II}$, Pd^{II} ou Pt^{II}).



Fonte: Dados da pesquisa.

Após o término da reação os produtos foram extraídos com hexano (5 mL). Foram retiradas alíquotas de 1250 μ L nos tempos de reação 0 h, 12 h e 24 h e diluídas na solução de hexano contendo hexadecano (74 μ L) analisados em um cromatógrafo a gás com detector por ionização por chama, utilizando uma coluna semipolar. Os compostos e seus respectivos tempos de retenção são apresentados na **Tabela 4.8**.

Tabela 4.8- Tempos de retenção dos componentes da amostra.

Composto	Estrutura	Tempo de retenção (min)
Hexadecano		0,48
Estireno		2,25
Iodobenzeno		2,78
<i>cis</i> -estilbeno		10,35
<i>trans</i> -estilbeno		21,45

Fonte: Dados da pesquisa.

Os testes para reações de acoplamento do tipo Heck, realizados com os compostos sintetizados para obter produtos com a estrutura de estilbenos, indicaram que os complexos

derivados de bis(tiossemicarbazonas) apresentam atividade catalítica. As conversões dos reagentes obtidas são apresentadas nas **Tabelas 4.9 e 4.10**.

Tabela 4.9 - Reações Heck do iodobenzeno com estireno: efeito do tempo de 12 h (DMF, 120 °C).

Teste	Metal	Ligante	Mol%	Tempo(h)	Conversão (%)
1	Ni	HbPht	1	12	0
2	Pd	HbPht	1	12	85,4
3	Pt	HbPht	1	12	0
4	Pd	HbPht	0,5	12	0
5	Pd	HbPht	2	12	98,5
6 <i>in situ</i>	Pd	HbPht	1	12	0

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4.10 - Reações Heck do iodobenzeno com estireno: efeito do tempo de 24 h (DMF, 120 °C).

Teste	Metal	Ligante	Mol%	Tempo (h)	Conversão (%)
1	Ni	HbPht	1	24	19,45
2	Pd	HbPht	1	24	98,6
3	Pt	HbPht	1	24	22,05
4	Pd	HbPht	0,5	24	0
5	Pd	HbPht	2	24	99,6
6 <i>in situ</i>	Pd	HbPht	1	24	60,4

Fonte: Dados da pesquisa.

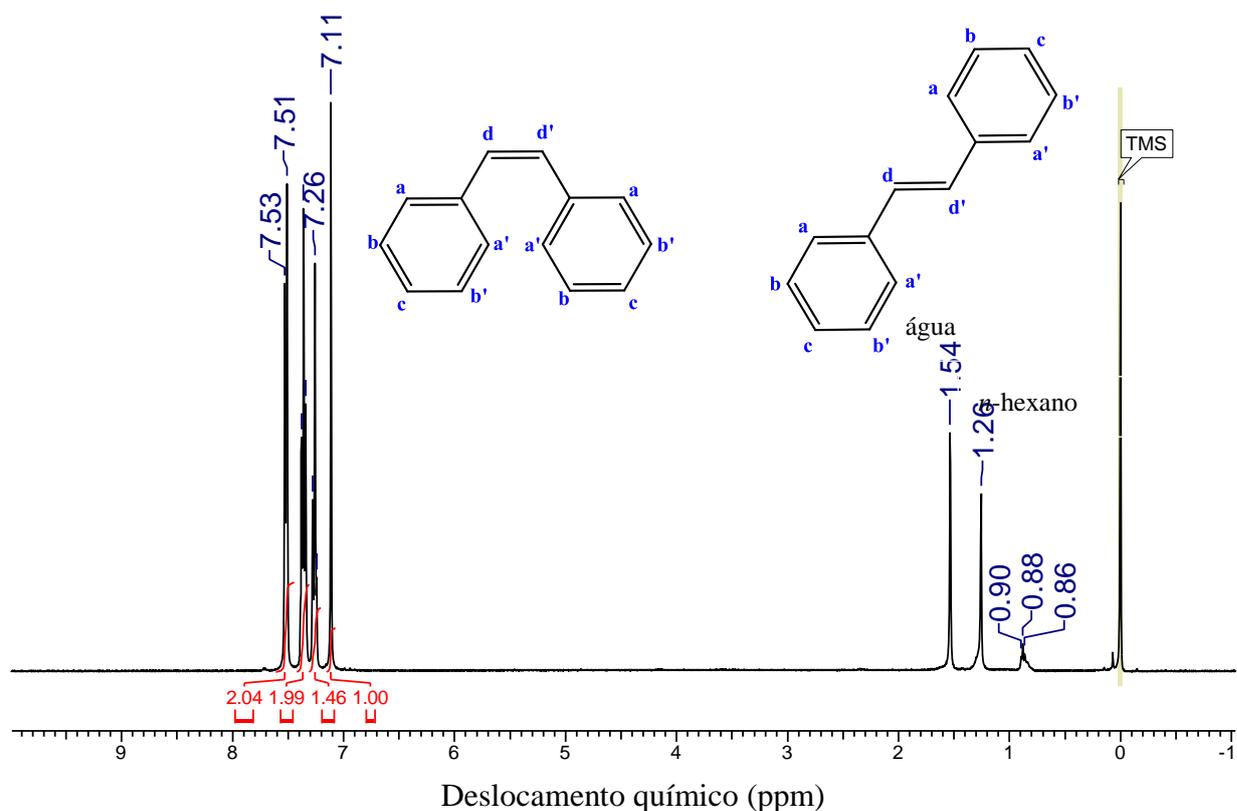
Foi possível observar que o precursor catalítico de paládio possui uma boa atividade quando utilizado com o seguinte sistema reacional: solvente DMF, 1% de catalisador, com tempo reacional de 12 h. A análise da alíquota indica 85,4% para o catalisador de paládio, enquanto as análises das reações utilizando níquel e platina indicam que não houve conversão no mesmo tempo reacional. A reação foi realizada sob as mesmas condições, porém com tempo reacional de 24 h, visando verificar a influência do tempo nas reações catalíticas, o levou a uma conversão de 98,6% para o catalisador de paládio, sendo o mais promissor. Os catalisadores de níquel e platina também se mostraram ativos com 24 h de reação, porém apresentaram baixas taxas de conversão, 19,45 e 22,05% respectivamente.

A fim de verificar a influência da concentração de catalisador na reação, a quantidade do mesmo foi dobrada (2% mol) e reduzida à (0,5% mol), quando em maior concentração foi possível verificar a obtenção de 98,5% do produto em 12 h de reação. Entretanto, o complexo de paládio não apresentou atividade catalítica ao reduzir a quantidade de catalisador (0,5%). Catalisadores padrões de paládio como $[Pd(PPh_3)_4]$ e $[Pd(OAc)_2]$ apresentam taxa de conversão na faixa de 50-92% 85 a 120 °C [63,64], o que mostra que o catalisador de paládio utilizado neste trabalho é bastante promissor.

A reação de formação do complexo catalítico de paládio também foi realizada *in situ*, nas seguintes condições: solvente DMF, 1% de catalisador, com tempo reacional de 12 h, sendo possível observar que no tempo reacional de 12 h não houve conversão para produtos, entretanto, quando empregada as mesmas condições reacionais no tempo de 24 h, verificou-se uma taxa de conversão de 60,4%. Este fato indica que o catalisador pode ser gerado *in situ*, porém, um tempo maior é necessário para a sua formação.

A mistura formada a partir das reações catalisadas foi analisado por RMN de ^1H (**Figura 4.12**), sendo que apenas no espectro para a reação com o complexo catalítico de paládio apareceram sinais nas regiões esperadas. Foram observados os sinais referentes aos hidrogênios *d* e *d'* como um simpleto em 7,10 ppm, aos hidrogênios aromáticos *a* e *a'* como um duplete em 7,50 ppm, e aos hidrogênios *b* e *b'* e *c* e *c'* dois tripletos em 7,35 e 7,25 ppm, respectivamente. Sinais em 1,26 e 0,86 ppm são devido à presença de *n*-hexano utilizado na separação do produto.

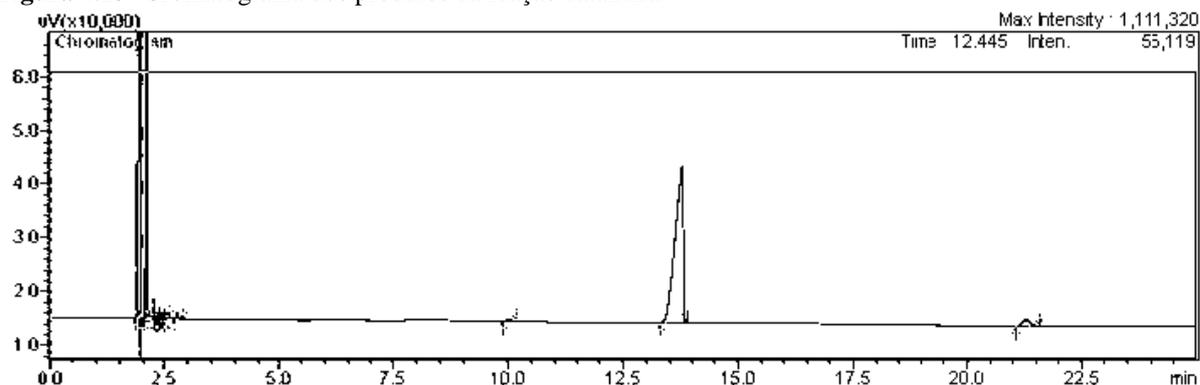
Figura 4.12 - Espectro de ^1H RMN da mistura formada da reação de acoplamento Heck.



Fonte: Dados da pesquisa.

Além da análise por ^1H RMN, o produto formado na reação de paládio também foi caracterizado por cromatografia gasosa **Figura 4.13**, onde foram observados três sinais, sendo o sinal em 13 min referente ao padrão interno hexadecano e os demais em 10,35 e 21,45 minutos referentes aos produtos.

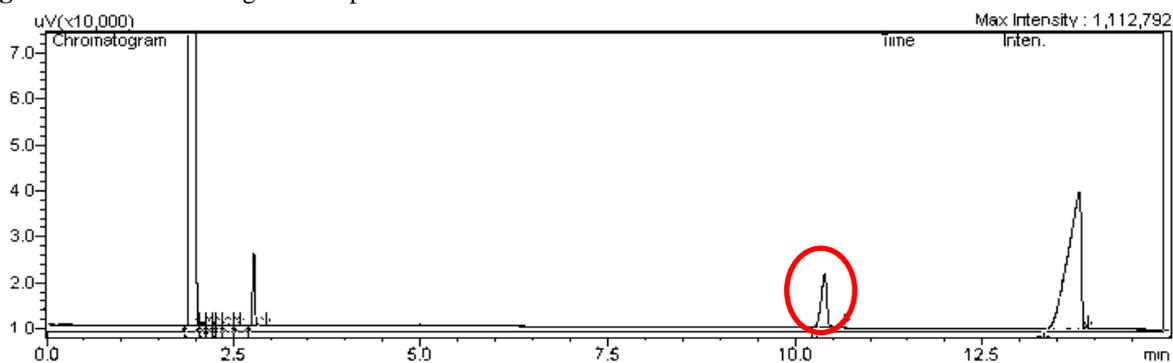
Figura 4.13- Cromatograma dos produtos da reação catalítica.



Fonte: Dados da pesquisa.

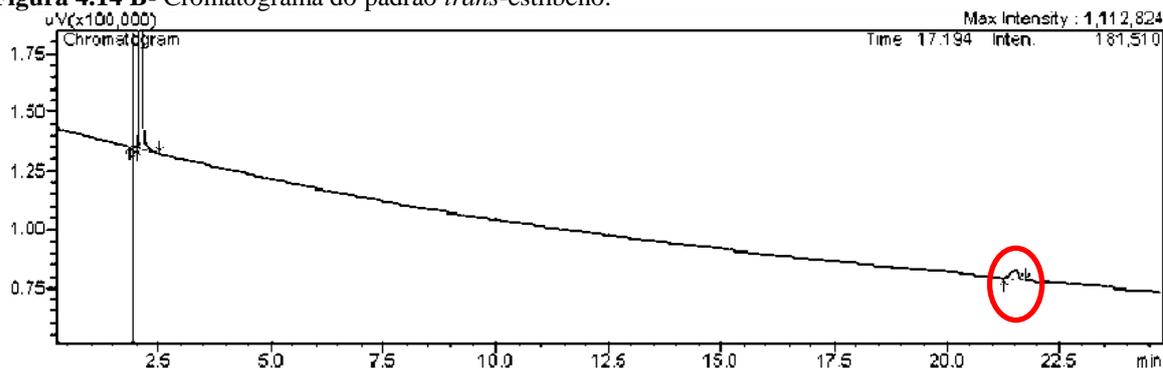
Para identificação destes produtos foi utilizado o *cis*-estilbeno e *trans*-estilbeno como padrões, os quais apresentam tempo de retenção de 10,35 e 21,45 minutos respectivamente como mostra a **Figura 4.14 A** e **4.14 B**. Logo, é possível afirmar que o produto obtido da reação catalisada é uma mistura desses compostos.

Figura 4.14 A- Cromatograma do padrão *cis*-estilbeno.



Fonte: [Dados da pesquisa].

Figura 4.14 B- Cromatograma do padrão *trans*-estilbeno.



Fonte: [Dados da pesquisa].

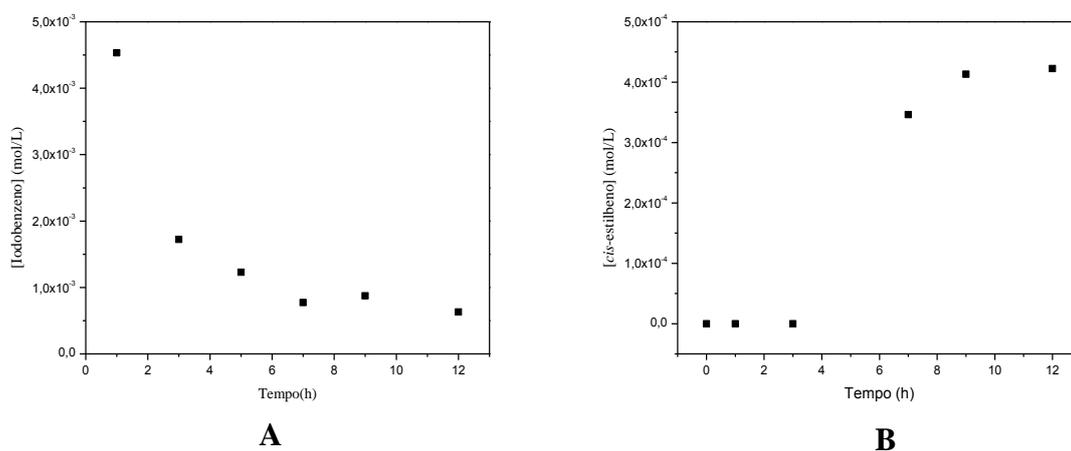
Um novo teste foi realizado a fim de verificar a influência do tempo sob a reação de acoplamento C-C, para isso a reação foi realizada nas seguintes condições: solvente DMF, 1% de [Pd(bPht)], com tempo reacional de 24 h, e alíquotas foram retiradas nos tempos 0h, 1h, 3h, 5h, 7h, 9h e 24h. A partir dos cálculos realizados foi possível determinar a taxa de conversão, rendimento e seletividade do catalisador de Pd e prever uma estimativa para o composto cujo tempo de retenção é 21,45 min, supondo que o mesmo seja o *trans*-estilbeno. Estes dados são apresentados na **Tabela 4.11**.

Tabela 4.11- Reação de Heck utilizando [Pd(bPht)] como catalisador.

Teste	Mol%	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade <i>cis/trans</i> (%)	
				<i>cis</i> -estilbeno (%)	<i>trans</i> -estilbeno (%)
1	1	0	-	-	-
2	1	1	-	-	-
3	1	3	-	-	-
4	1	5	67,30	11,91	88,10
5	1	7	77,52	10,07	89,92
6	1	9	74,55	12,85	87,15
7	1	24	81,66	12,30	87,70

Fonte: [Dados da pesquisa].

A partir dos cálculos realizados verificou-se que o *cis*-estilbeno é produto minoritário dessa reação, logo é possível atribuir que o pico no tempo de retenção em 21,45 min é o *trans*-estilbeno, sendo o complexo de paládio, portanto, mais seletivo para a formação deste último. A **Figura 4.15** apresenta os gráficos de consumo de iodobenzeno e formação de *cis*-estilbeno em função do tempo.

Figura 4.15- Gráfico de consumo de iodobenzeno (A) de formação de *cis*-estilbeno (B).

Fonte: Dados da pesquisa.

Diante dos resultados obtidos, foi possível verificar a atividade catalítica dos complexos e a influência do centro metálico. Além disso, com a análise de RMN de ^1H e cromatografia gasosa, foi identificado o *cis*-estilbeno e *trans*-estilbeno como produtos da reação, sendo o segundo produto formado (majoritário).

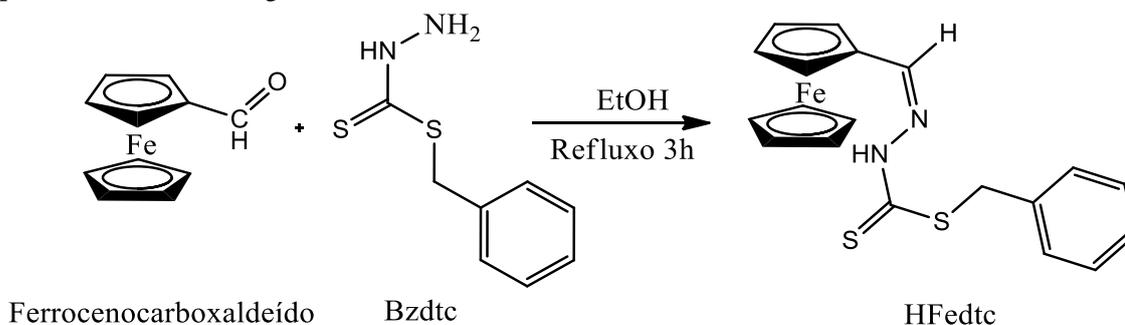
5 DERIVADOS DO FERROCENIL S-BENZIL DITIOCARBAZATO

5.1 DERIVADOS DO FERROCENOBENZILDITIOCARBAZATO

5.1.1 O ligante livre HFedtc

O ligante livre **HFedtc** foi obtido a partir da reação de condensação em quantidades equimolares do benzilditioacarbazato com ferrocenocarboxaldeído após refluxo em etanol por 3 horas (**Esquema 5.1**). A reação apresentou bom rendimento (80,5%). O sólido obtido é solúvel em CH_2Cl_2 e DMSO, e pouco solúvel em MeOH e EtOH. O sólido foi recristalizado em mistura de diclorometano e metanol. Os dados de análise elementar sugerem a formação de um composto neutro de composição $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FeN}_2\text{S}_2$, de acordo com o valor de condutividade molar próximo de $0 \mu\text{S}/\text{cm}$ em CH_2Cl_2 .

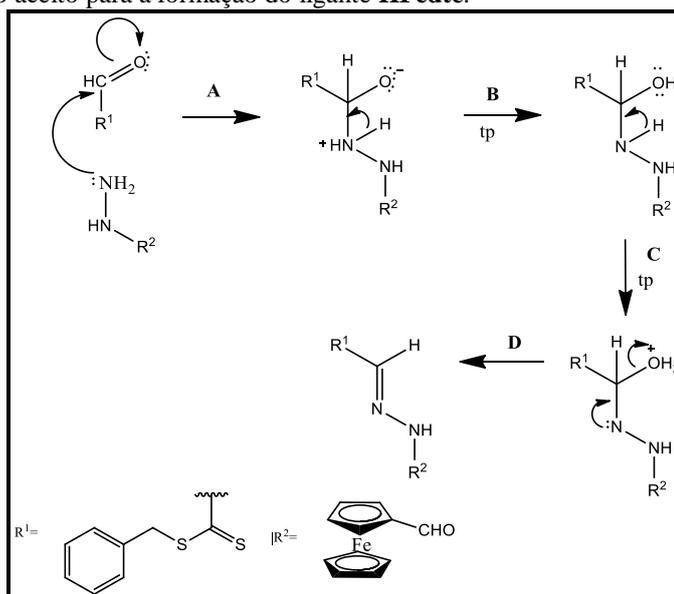
Esquema 5.1 - Síntese do ligante livre **HFedtc**.



Fonte: A autora.

O mecanismo proposto para a formação do ditiocarbazato (**Figura 5.1**) é semelhante ao de uma tiossemicarbazona. Este ocorre através do ataque do nitrogênio periférico do ditiocarbazato ao carbono do grupo carbonila do aldeído, dando origem a um intermediário com carbono tetraédrico (Etapa A). Posteriormente, ocorre a transferência de um próton (tp) do grupo NH_2 e a protonação do oxigênio da carbonila (Etapa B). Uma segunda transferência de próton do grupo NH átomo de oxigênio se sucede havendo então a eliminação de água (Etapa C) e formando o ditiocarbazato desejado (Etapa D) [65].

Figura 5.1 – Mecanismo aceito para a formação do ligante **HFedtc**.



Fonte: [65].

O derivado de ditiocarbazato sintetizado foi caracterizado por diversas técnicas dentre elas: análise elementar, métodos espectroscópicos (IV e ^1H RMN), espectrometria de massas e difração de raios X em monocristal. Foi determinado, o ponto de fusão e análise elementar do ligante **HFedtc**. Este apresentou ponto de fusão na faixa de 158-160 °C. Comparando o cálculo teórico com o obtido experimentalmente (**Tabela 5.1**), é possível observar que a análise por CHNS corrobora com a estrutura proposta do ligante.

Tabela 5.1 - Análise elementar do ligante livre.

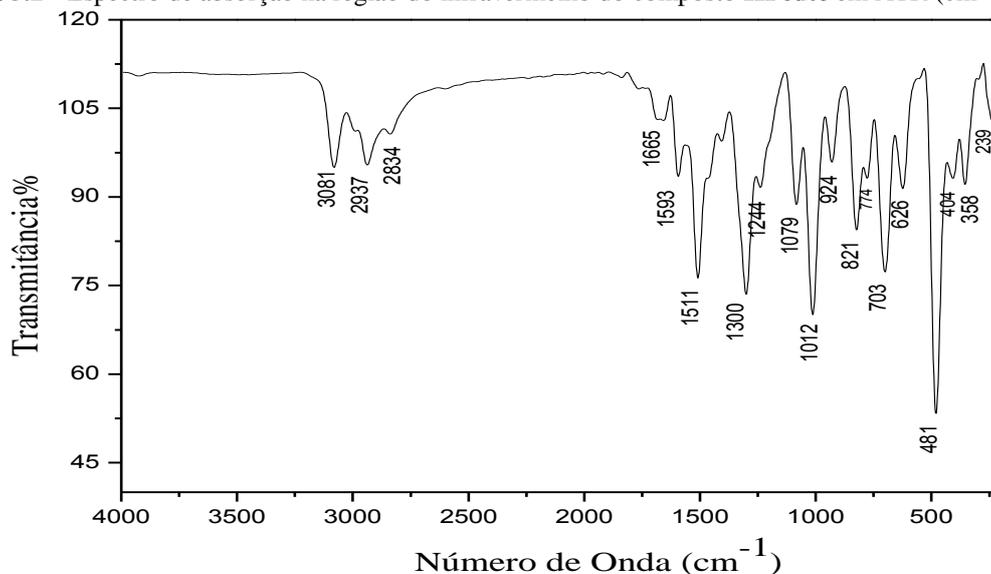
Composto	Experimental (teórico)			
	%C	%H	%N	%S
HFedtc	58,70 (57,87)	4,80 (4,60)	6,79 (7,10)	15,75 (16,26)

Fonte: Dados da pesquisa.

O **HFedtc** foi caracterizado por espectroscopia de absorção na região do infravermelho (**Figura 5.2**). A formação do composto é evidenciada pela presença de uma banda de estiramento em 3081 cm^{-1} referente ao modo vibracional $\nu(\text{N-H})$, e a duas bandas de estiramento intensas atribuídas à $\nu(\text{C=N})$ e $\nu(\text{C=C})$ em 1593 e 1511 cm^{-1} , respectivamente. Estas bandas são importantes, pois a partir delas é possível confirmar a formação da base de Schiff. Já os estiramentos $\nu(\text{S-C-S})$ e $\nu(\text{C=S})$, observados em 1012 e 821 cm^{-1} , respectivamente, caracterizando a presença da estrutura do ditiocarbazato. Duas bandas de estiramento atribuídas a $\nu(\text{C-H})$ foram observadas em 2937 e 2834 cm^{-1} respectivamente. Uma

absorção fina de alta intensidade em 481 cm^{-1} pode ser atribuída ao estiramento grupo ferrocenil [66-68].

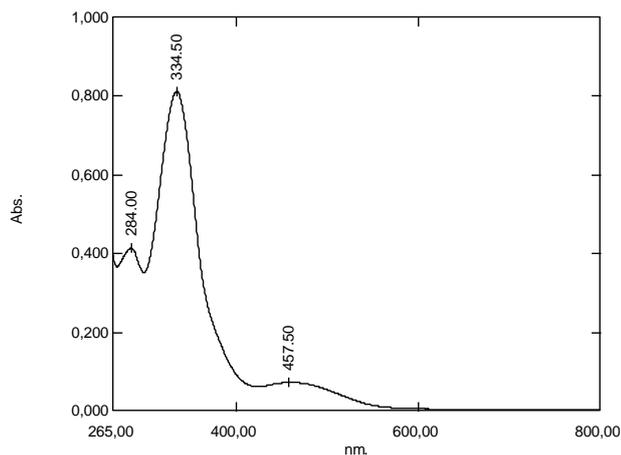
Figura 5.2 - Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **HFedtc** em ATR (cm^{-1}).



Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro de absorção na região do UV-Vis do ligante **HFedtc** obtido em DMF (**Figura 5.3**) apresentou dois máximos de absorção na região do ultravioleta e um máximo de absorção na região visível. Observa-se duas bandas em 284,0 e 334,5 nm com valores de ϵ iguais a 8280 e $16260\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, respectivamente, as quais podem ser atribuídas a transições internas do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ do anel benzeno e do grupo $\text{C}=\text{N}$ presentes no **HFedtc** [61]. Além de uma banda de transferência de carga $\text{L} \leftarrow \text{M}$ em 457,5 nm, com valor de ϵ igual a $1460\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ [62]. As bandas $d-d$ centradas no metal ferro presente no grupo ferrocenil no ligante livre não são observadas devido à baixa intensidade, provavelmente estão encobertas pela banda de transferência de carga [66].

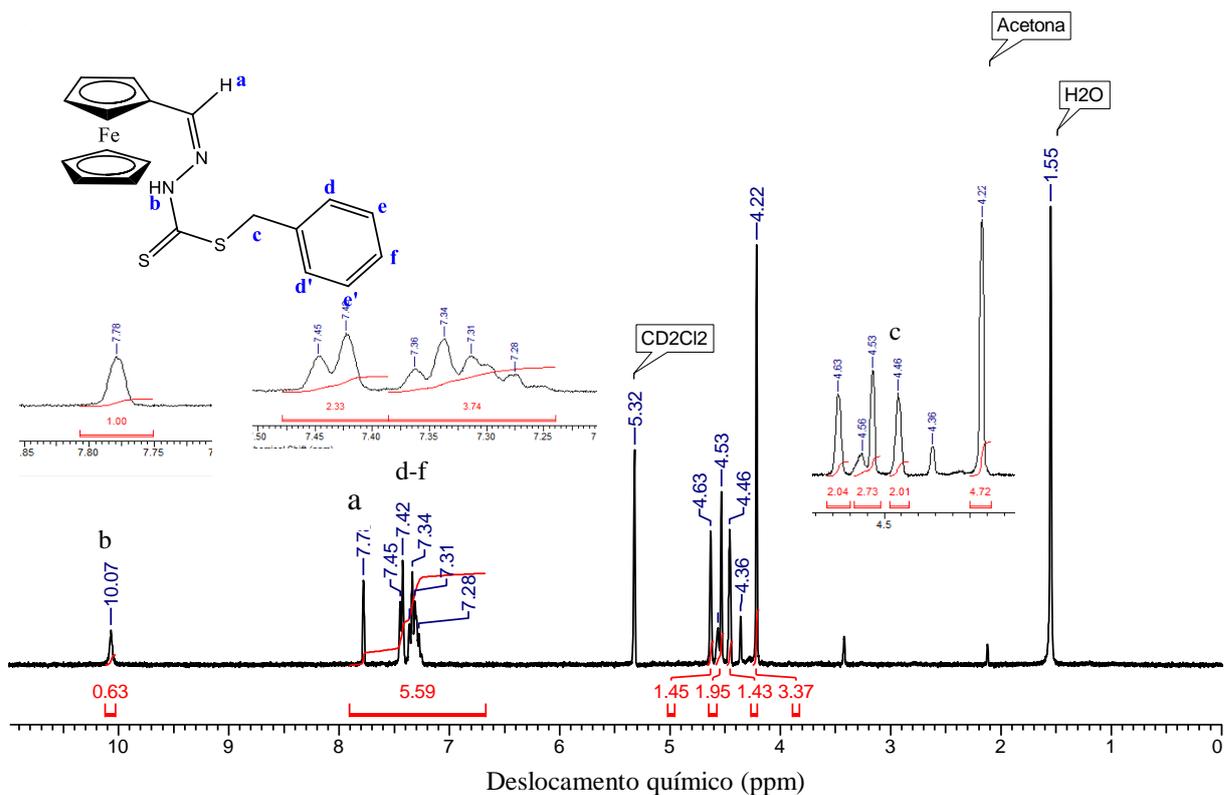
Figura 5.3 - Espectros de absorção na região do ultravioleta e do visível do ligante livre **HFedtc** com concentração de $10^{-5}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em DMF. Absorbância (Abs) versus comprimento de onda (λ/nm).



Fonte: Dados da pesquisa.

No espectro de ^1H RMN do **HFedtc** (Figura 5.4) foram observados os sinais com suas respectivas multiplicidades e deslocamentos químicos esperados. A presença do grupo ferrocenil no ligante é confirmada devido a presença de sinais atribuídos aos hidrogênios do metaloceno entre 4,11-4,69 ppm, em acordo com compostos semelhantes encontrados na literatura [69]. Destacam-se também os sinais referentes aos hidrogênios CHN(a) e C=NNH(b) como simpletos com deslocamentos químicos em 7,78 e 10,07 ppm, respectivamente. A porção ditiocarbazato pode ser evidenciada pelos sinais relativos ao grupo metileno(c) caracterizado por um simpleto em torno de 4,46 ppm, além dos sinais referentes ao grupo fenila através de um multipletto na região de 7,45-7,30 ppm, com integração para 5 átomos de hidrogênio do anel aromático (d-f).

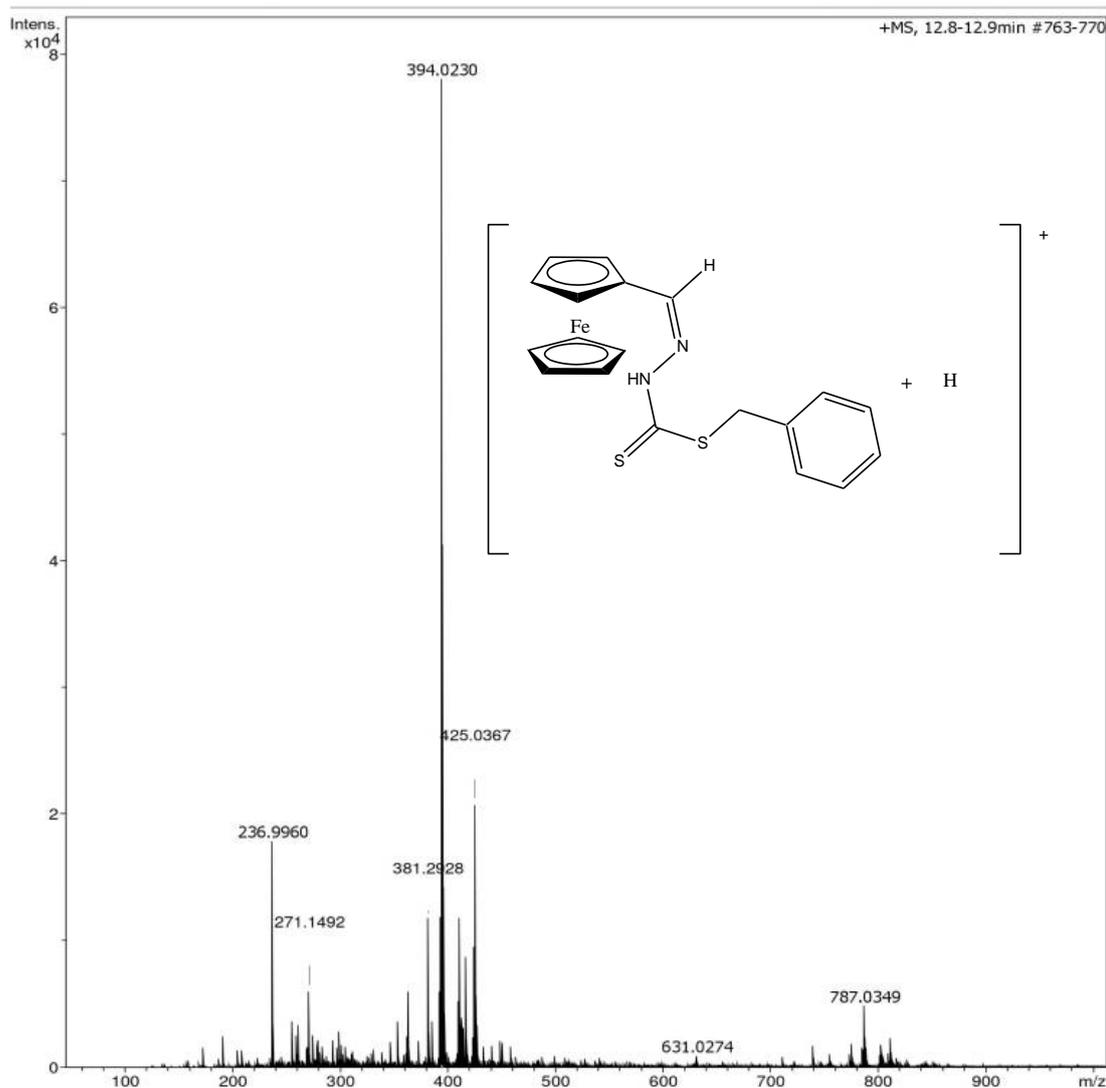
Figura 5.4 - Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do ligante **HFedtc** em CD_2Cl_2 .



Fonte: Dados da pesquisa

A técnica de espectrometria de massas com ionização por eletrospray ESI-MS em modo positivo confirmou os dados obtidos pelas análises de infravermelho e ¹H RMN. No espectro do ligante **HFedtc** (Figura 5.5) observa-se o pico do íon molecular $[M+H]^+$ em m/z 394,0230, em acordo com o m/z (*calcd*) 394,0261. O pico m/z 787,0349 indicou a possível formação de um aduto ou de um dímero, uma vez que o valor observado é duas vezes o íon molecular, podendo ser justificado pela ionização de um dímero ou pela associação de um íon com sua forma neutra $[2M+H]^+$.

Figura 5.5 - Espectro de massas ESI (+) do ligante livre **HFedtc**.



Fonte: Dados da pesquisa.

Após recristalização em mistura de diclorometano e metanol na proporção 2:1 foram obtidos monocristais adequados. Deste modo, a estrutura cristalina do **HFedtc** foi obtida por difração de raios X em monocristal. Os detalhes do refinamento são apresentados na **Tabela D1 (Apêndice D)**. A estrutura cristalina do **HFedtc** juntamente com comprimentos e ângulos selecionados é apresentada na **Figura 5.6**. O composto se cristaliza em sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$. A **Tabela 5.2** apresenta comprimentos e ângulos de ligação encontrados.

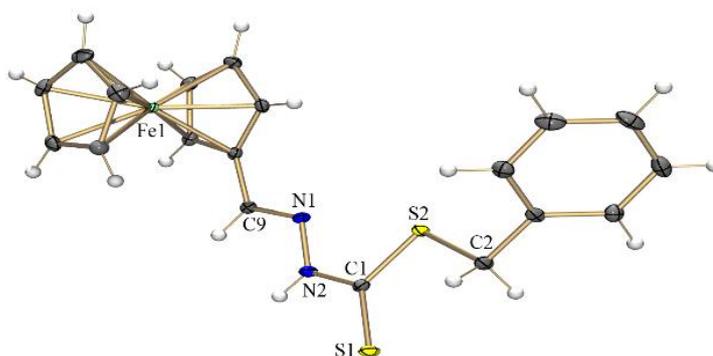
Tabela 5.2- Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para **HFedtc**.

Comprimentos de ligação (Å)	HFedtc
C(1)-S(1)	1,6757(15)

C(1)-S(2)	1,7490(15)
C(1)-N(2)	1,3402(19)
N(1)-N(2)	1,3860(17)
Ângulos de ligação (°)	
C(1)-N(2)-N(1)	118,75(12)
S(1)-C(1)-S(2)	124,32(9)
C(1)-N(2)-S(1)	121,92(11)
N(2)-C(1)-S(2)	113,75(11)

Fonte: Dados da pesquisa.

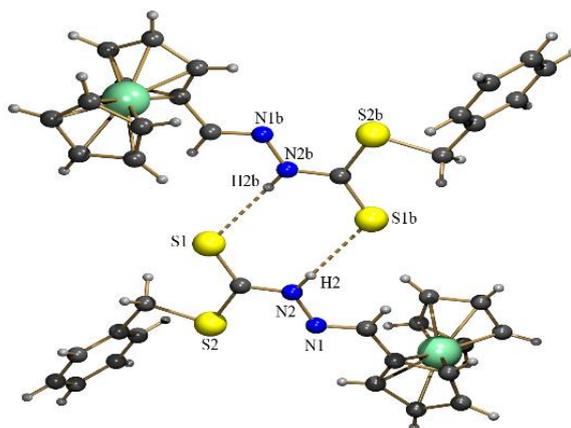
Figura 5.6 - Representação ORTEP com elipsóides termais com 50% de probabilidade do ligante livre **HFedtc**. Comprimentos de ligação selecionados (Å): C(1)-S(1) 1,6757(15), C(1)-S(2) 1,7490(15), C(1)-N(2) 1,3402(19), C(9)-N(1) 1,2836(19). Ângulos de ligação selecionados (°): S(1)-C(1)-S(2) 124,32(9), N(2)-C(1)-S(1) 121,92(11).



Fonte: Dados da pesquisa.

Na estrutura molecular do agente complexante é interessante observar o comprimento das ligações que caracterizam o ditiocarbazato C(1)-S(1) de 1,6757(15) Å e C(1)-S(2) de 1,7490(15) Å, valores condizentes com uma ligação dupla e uma ligação simples, respectivamente (**Figura 5.6**). A presença do hidrogênio ácido da imina (N2b) pode ser comprovada através do seu envolvimento em ligação de hidrogênio **Figura 5.7**. Estas ligações de hidrogênio do tipo N-H...S envolve interação intermolecular entre o átomo de nitrogênio N2b como doador de hidrogênio para o átomo de enxofre S1 como receptor [70].

Figura 5.7 - Ligações de Hidrogênio observadas na estrutura cristalina do **HFedtc**.



Fonte: Dados da pesquisa.

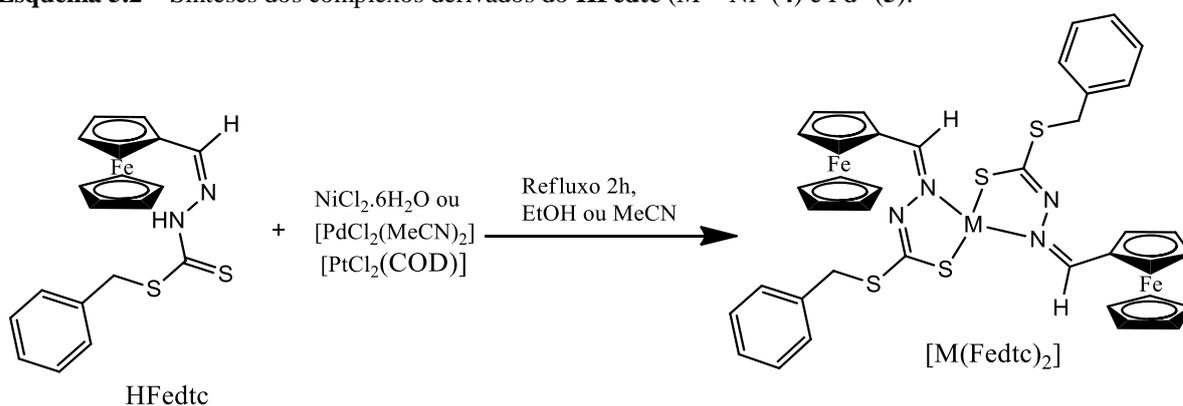
Diante do exposto acima, a formação e a pureza do ligante livre **HFedtc** pôde ser confirmada. Estes compostos apresentam modo de coordenação *N,S*-bidentado. Deste modo, o objetivo inicial deste trabalho foi realizar reações de complexação com os íons metálicos Ni^{II}, Pd^{II} e Pt^{II} e avaliar a influência dos centros metálicos na atividade biológica.

5.2 COMPLEXOS

5.2.1 Síntese e caracterização dos Complexos de Ni^{II} e Pd^{II}

As reações do **HFedtc** com os precursores NiCl₂·6H₂O e [PdCl₂(MeCN)₂] ocorreram com adição de um equivalente do sal em solução com dois equivalentes do agente complexante (**Esquema 5.2**). Foram realizadas tentativas de reação de complexação com Pt^{II} seguindo a mesma rota sintética, utilizando os precursores K₂[PtCl₄] e [PtCl₂(COD)], entretanto não obteve-se resultados satisfatórios.

Esquema 5.2 – Sínteses dos complexos derivados do **HFedtc** (M = Ni^{II} (**4**) e Pd^{II} (**5**)).



Fonte: A Autora.

Estas reações resultaram em sólidos marrons e apresentaram bons rendimentos na faixa de 60%. Os complexos são solúveis em diclorometano, clorofórmio e DMSO, e pouco solúveis em MeOH, EtOH e MeCN. Os valores de condutividade molar para os compostos realizado em diclorometano estão apresentados na **Tabela 5.3**, os quais estão próximos de zero, confirmando a obtenção de um composto neutro.

Tabela 5.3 - Dados de condutividade para os complexos Ni^{II} (**4**), Pd^{II} (**5**).

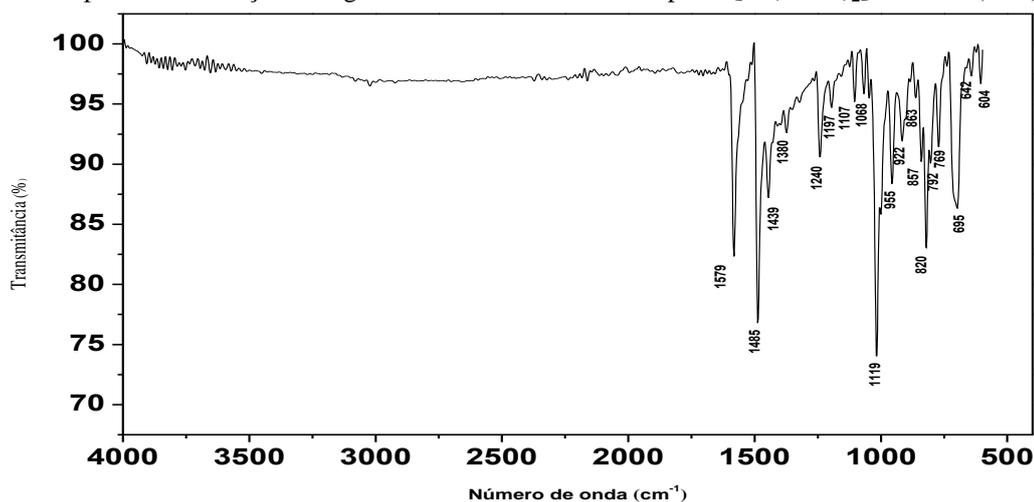
Composto	Condutividade (μS/cm)
4	0,54
5	0,13

Fonte: Dados da pesquisa.

Na técnica de espectroscopia vibracional realizada para o ligante foi observada uma banda em 3081 cm⁻¹ referente ao estiramento ν(N-H), bem como uma banda em 1593 cm⁻¹ atribuída a modo vibracional ν(C=N), como já mencionado na seção anterior. Após a

coordenação ao centro metálico foram observadas mudanças no espectro (**Figura 5.8**) em comparação com o ligante livre. Observa-se o desaparecimento das bandas $\nu(\text{N-H})$ devido a deprotonação após a complexação, indicando a coordenação de modo monoaniônico. Além disso, observou-se uma banda fina e intensa em 1579 cm^{-1} atribuída ao estiramento $\nu(\text{C=N})$ e o deslocamento da banda $\nu_{\text{S-C-S}}$ para frequências mais baixas, o que corrobora com a coordenação via átomo de enxofre do ditiocarbazato. A **Tabela 5.4** apresenta as principais bandas dos compostos.

Figura 5.8 - Espectro de absorção na região do infravermelho do composto $[\text{Ni}(\text{Fedtc})_2]$ em ATR (cm^{-1}).



Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 5.4 – Principais bandas de absorção na região do infravermelho para os compostos.

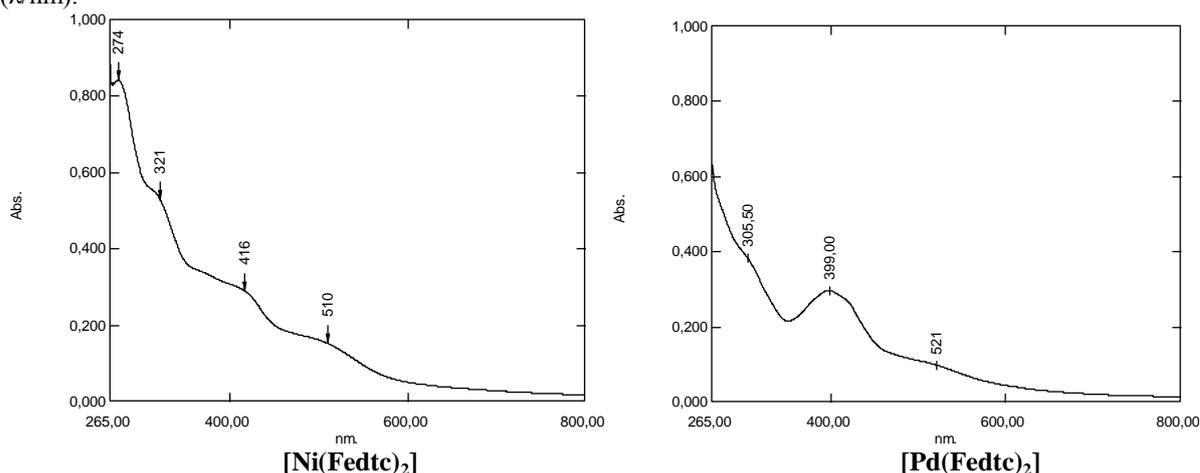
Composto	$\nu(\text{N-H})$	[34,35]	$\nu(\text{C=N})$	[66, 67]	$\nu(\text{C=C})$	[34,35]	$\nu(\text{S-C-S})$	[66,67]
HFedtc	3081	3073	1593	1594	1511	1510	1012	1067
$[\text{Ni}(\text{Fedtc})_2]$	-	-	1579	1552	1485	1452	955	1050
$[\text{Pd}(\text{Fedtc})_2]$	-	-	1572	1552	1438	1452	996	1050

Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros de absorção na região do UV-Vis dos complexos do tipo $[\text{M}(\text{Fedtc})_2]$, $\text{M} = \text{Ni}^{\text{II}}$ e Pd^{II} apresentaram quatro e um máximos de absorção respectivamente (**Figura 5.9**). Duas bandas em 284,0 e 334,5 nm são observadas no ligante livre, as quais podem ser atribuídas as transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. Após a complexação com Ni^{II} observa-se o deslocamento hipsocrômico das bandas para 274,0 ($\epsilon = 19180\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$) e 321,0 nm ($\epsilon = 12400\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$). Uma banda de transferência intraligante do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ é observada em 416,0 nm com valor de ϵ igual a $8320\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$, também foi observada, além da banda de transferência de carga de metal para o ligante em 510 nm ($\epsilon = 3580\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$). Não são observadas bandas transições $d-d$ devido à baixa intensidade podem estar sobrepostas pelas

bandas de transferência de carga. No complexo de Pd^{II} também é observado deslocamentos hipsocrômico da banda transição do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ para 305 nm ($\epsilon = 7640$), além disso, são observadas duas bandas em 399,0 e 521,0 nm ($\epsilon = 5960$ e $1980 \text{ L}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) que podem ser atribuídas a transferência de carga do metal para o ligante. A transição ocorre em baixa energia, isso pode ser explicado devido ao baixo estado de oxidação do metal, consequentemente por serem mais intensas podem encobrir as transições *d-d*.

Figura 5.9 - Espectros de absorção na região do ultravioleta e do visível do complexo [Ni(Fedtc)₂] e [Pd(Fedtc)₂] com concentração de $10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ em DMF. Absorbância (Abs) versus comprimento de onda (λ/nm).

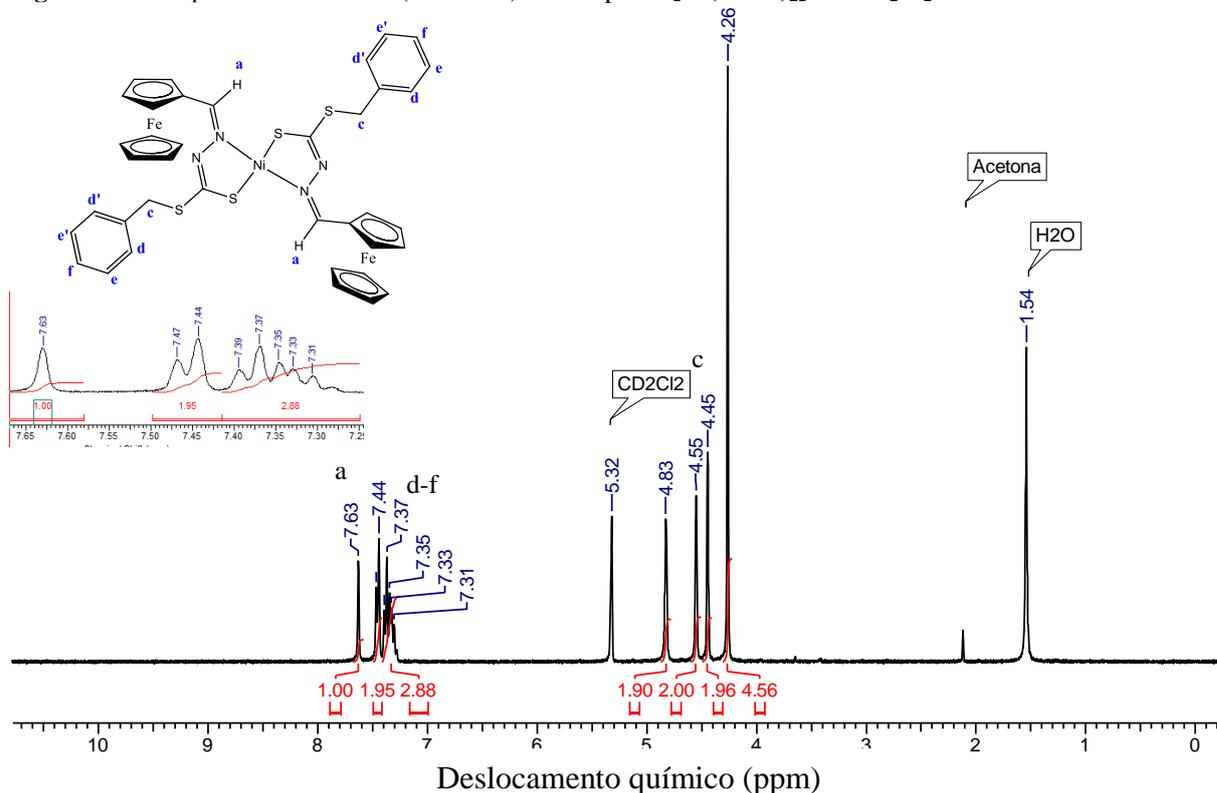


Fonte: Dados da pesquisa

Os espectros de ¹H RMN dos complexos também foram analisados em comparação ao ligante livre HFedtc. Ao contrário do espectro do ligante livre, no espectro do complexo de Ni^{II} (**Figura 5.10**) é observado um simpleto atribuído ao CNNH(a) em 7,63 ppm, entretanto, o sinal NH(b) presente no ligante livre não aparece após a complexação com o centro metálico evidenciando a deprotonação do ligante. O sinal do hidrogênio do metileno(c) aparece em frequência mais baixa em comparação ao ligante livre aparecendo como um sinal simpleto com deslocamento químico de 4,55 ppm. A presença do grupo benzil é confirmada pelo aparecimento dos sinais dos hidrogênios aromáticos encontrados na região característica como um duplete em 7,47 e 7,44 ppm e um multiplete de 7,39-7,31 ppm. Para o complexo Pd^{II} (**Figura B.2, Apêndice B**), os hidrogênios aromáticos são observados em 7,47 e 7,45 ppm como um duplete e de 7,36-7,29 como multiplete. Um simpleto é observado em 7,50 ppm referente ao hidrogênio CNNH(a), tornando-se mais blindado em relação ao agente complexante. Não houve deslocamento do sinal do hidrogênio CH₂(c) quando comparado ao ligante livre. Os sinais referentes ao grupo substituinte ferrocenil é deslocado para maior

frequência, com menor blindagem em relação ao ligante livre, como pode ser observado na **Tabela 5.5**.

Figura 5.10 - Espectro de ^1H RMN (400 MHz) do complexo $[\text{Ni}(\text{Fcdtc})_2]$ em CD_2Cl_2 .



Fonte: Dados da pesquisa.

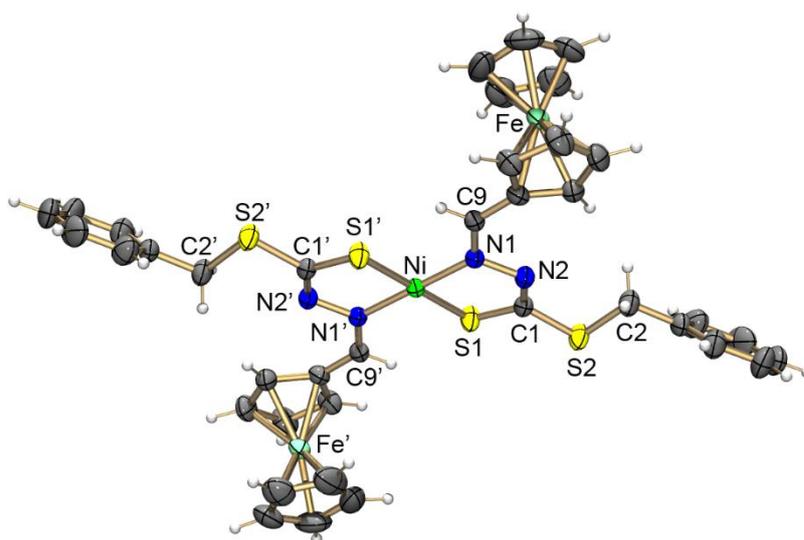
Tabela 5.5 – Dados dos espectros de ^1H RMN do ligante HFcdtc e dos seus complexos de Ni^{II} e Pd^{II} .

Composto	Dados
HFcdtc	400 MHz, CD_2Cl_2 , δ/ppm : 10,07 (s, 1H, CHN), 7,78 (s, 1H, CNNH), 7,45 e 7,42 (d, 2H, Ph), 7,36 e 7,28 (m, 3H, Ph), 4,94 (s, 2H, CH_2) e 4,22-4,63 (m, 9H, Cp)
$[\text{Ni}(\text{Fcdtc})_2]$ (4)	400 MHz, CD_2Cl_2 , δ/ppm : 7,63 (s, 1H, CNNH), 7,47 e 7,44 (d, 2H, Ph), 7,39-7,31 (m, 3H, Ph), 4,55 (s, 2H, CH_2) e 4,26-4,83 (m, 9H, Cp)
$[\text{Pd}(\text{Fcdtc})_2]$ (5)	400 MHz, CD_2Cl_2 , δ/ppm : 7,50 (s, 1H, CNNH), 7,47 e 7,45 (d, 2H, Ph), 7,36-7,29 (m, 3H, Ph), 4,94 (s, 2H, CH_2) e 4,26-4,83 (m, 9H, Cp)

Fonte: Dados da pesquisa.

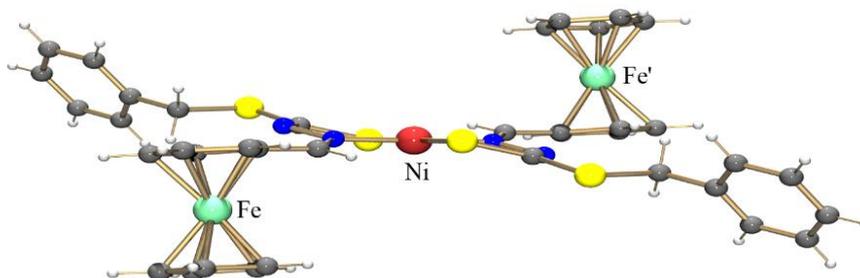
Cristais adequados para o estudo por difração de raios X em monocristal foram obtidos para o complexo $[\text{Ni}(\text{Fedtc})_2]$. Dados do refinamento e da coleta de dados podem ser encontrados na **Tabela D.1 (Apêndice D)**. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para este complexo podem ser encontrados na **Tabela 5.6**. A **Figura 5.11** apresenta a estrutura molecular do complexo $[\text{Ni}(\text{Fedtc})_2]$. Apenas metade da molécula é observada na unidade assimétrica do complexo, sendo a outra metade gerada por simetria. O composto de níquel se cristaliza em sistema cristalino monoclinico e grupo espacial e $P2_1/c$. O arranjo dos átomos em torno do centro metálico de Ni^{II} é descrito como quadrado planar. O ligante ditiocarbazato se liga ao átomo de Ni^{II} de modo bidentado monoaniônico através dos átomos de nitrogênio da imina e de enxofre. Ao se comparar os comprimentos de ligação no ligante livre e no complexo de níquel, é interessante observar o alongamento na ligação C(1)-S(1) de 1,6757(15) para 1,7224(18) Å, enquanto que a ligação C(1)-N(2) cujo comprimento no ligante livre é 1,3402(19) Å encurta após a coordenação (1,294(2) Å), mostrando a tioenolização após a coordenação. Alterações nos ângulos de ligação também ocorrem após a complexação como, por exemplo, o ângulo da ligação N(2)-C(1)-S(1) de 121,92(11)° para 124,92(14)°. Outro fato interessante é que os grupos ferrocenil se encontram fora do plano formado pelos anéis quelatos em posição *anti* entre si, minimizando a repulsão estérica entre eles (**Figura 5.12**). É interessante mencionar que uma estrutura semelhante de um complexo de Pd^{II} contendo o derivado do acetilferroceno com o *S*-metil-ditiocarbazato formou o complexo em configuração *syn* (duas unidades de ferroceno do mesmo lado) [71].

Figura 5.11 - Representação ORTEP com elipsóides termais com 50% de probabilidade do complexo $[\text{Ni}(\text{Fedtc})_2]$ (3). Operação de simetria usadas para gerar átomos equivalentes ('): $-x+3, -y+1, -z+1$.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 5.12 - Vista lateral do complexo $[\text{Ni}(\text{Fedtc})_2]$.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 5.6 – Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para $[\text{Ni}(\text{Fedtc})_2]$.

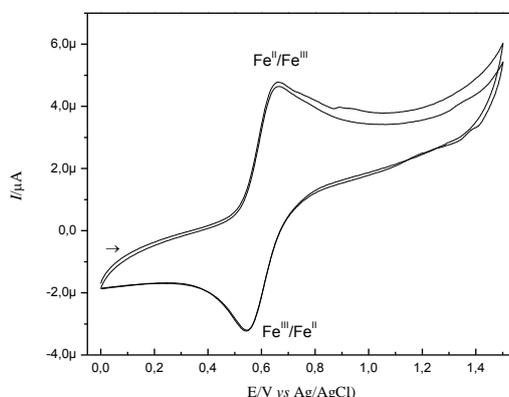
Comprimentos de ligação (Å)	$[\text{Ni}(\text{Fedtc})_2]$
Ni(1)-N(1)	1,9219(14)
Ni(1)-S(1)	2,1736(4)
C(1)-S(1)	1,7224(18)
C(1)-S(2)	1,7519(17)
C(1)-N(2)	1,288(2)
C(9)-N(1)	1,294(2)
Ângulos de ligação (°)	
S(1)-Ni(1)-N(1)	85,60(4)
S(1)-Ni(1)-S(1')	180,0
N(1)-Ni(1)-N(1')	180,00(8)
S(1)-Ni(1)-N(1')	94,40(4)
C(1)-S(1)-Ni	95,18(6)
S(1)-C(1)-S(2)	114,95(10)
N(2)-C(1)-S(1)	124,92(14)

Fonte: Dados da pesquisa.

É reportado na literatura estudos sobre a influência das propriedades redox do íon metálico na atividade biológica [71]. Nesse sentido, foi realizado o estudo eletroquímico dos compostos sintetizados.

Os voltamogramas cíclicos do ligante livre **HFedtc** e seus complexos derivados **[Ni(Fedtc)₂]** e **[Pd(Fedtc)₂]** foram realizados em solução de CH₂Cl₂ contendo 0,1 mol·L⁻¹ de HTBA como eletrólito suporte à uma velocidade de 50 mV·s⁻¹. A **Figura 5.13** apresenta um processo de um elétron quase-reversível (razão I_{pa}/I_{pc} próxima de 1) referente ao par redox Fe^{II}/Fe^{III} (E_{1/2} = 0,603 V, ΔE_p = 102 mV), um valor mais positivo quando comparado ao (η⁵-C₅H₅)₂Fe não substituído (E_{1/2} = 0,449 V), devido ao ditiocarbazato ser um retirador de elétrons, que dificulta a oxidação [72].

Figura 5.13 - Voltamograma do **HFedtc** em solução de 0,1 mol·L⁻¹ HTBA em CH₂Cl₂ à 50 mV·s⁻¹

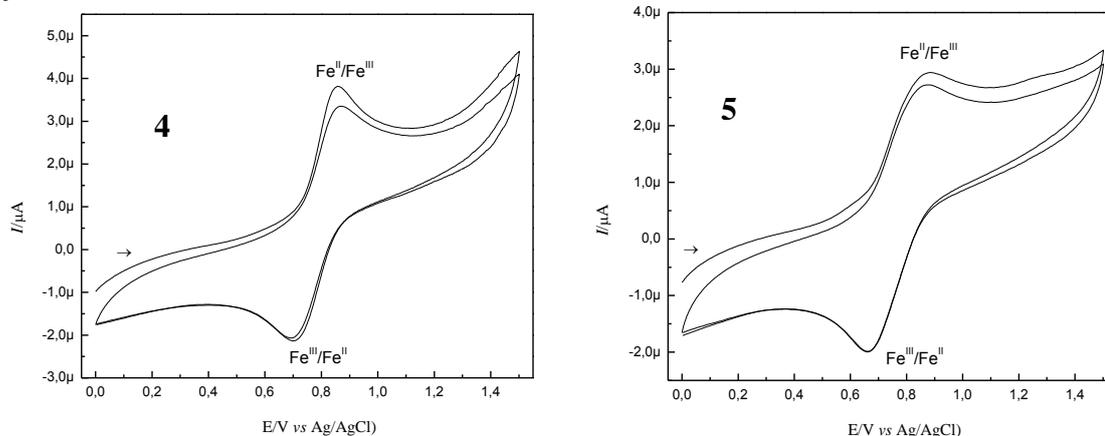


Fonte: Dados da pesquisa.

Os voltamogramas cíclicos para os complexos **[Ni(Fedtc)₂]** e **[Pd(Fedtc)₂]** são apresentados na **Figura 5.14**. Os processos redox relativos aos centros metálicos de Ni^{II} e Pd^{II} não foram observados em seus respectivos voltamogramas. Portanto, os processos registrados são referentes a processos anódicos e catódicos que ocorrem para o grupo ferrocenil. Entretanto, é possível verificar que os pares redox tanto no complexo **4** quanto no complexo **5** são deslocados para potenciais mais positivos (**Tabela 5.7**). Isso indica que a coordenação do ligante aos metais diminui a densidade eletrônica do grupo ferrocenil fazendo com que a oxidação aconteça em potenciais mais altos, sendo este efeito geralmente esperado em complexos de paládio e platina [73]. Este efeito indica que a coordenação com o centro metálico leva a uma maior estabilidade com relação ao ligante livre. Além disso, o valor de

ΔE_p aumenta, mostrando que a coordenação leva a uma menor tendência do processo à reversibilidade.

Figura 5.14 - Voltametria Cíclica para os complexos $[\text{Ni}(\text{Fedtc})_2]$ (**4**, esquerda) e $[\text{Pd}(\text{Fedtc})_2]$ (**5**, direita) em solução de 0,1 M de HTBA em CH_2Cl_2 à $50 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$.



Fonte: Dados da pesquisa.

Os processos redox relativos aos centros metálicos de Ni^{II} e Pd^{II} não foram observados em seus respectivos voltamogramas, o que pode ser atribuído possivelmente à baixa concentração e velocidade de varredura. Portanto, os processos registrados são referentes a processos anódicos e catódicos que ocorrem para o grupo ferrocenil. Entretanto, é possível verificar que os pares redox tanto no complexo **4** quanto no complexo **5** são deslocados para potenciais mais positivos (**Tabela 5.7**). Isso indica que a coordenação do ligante aos metais diminui a densidade eletrônica do grupo ferrocenil fazendo com que a oxidação aconteça em potenciais mais altos, sendo este efeito geralmente esperado em complexos de paládio e platina [61].

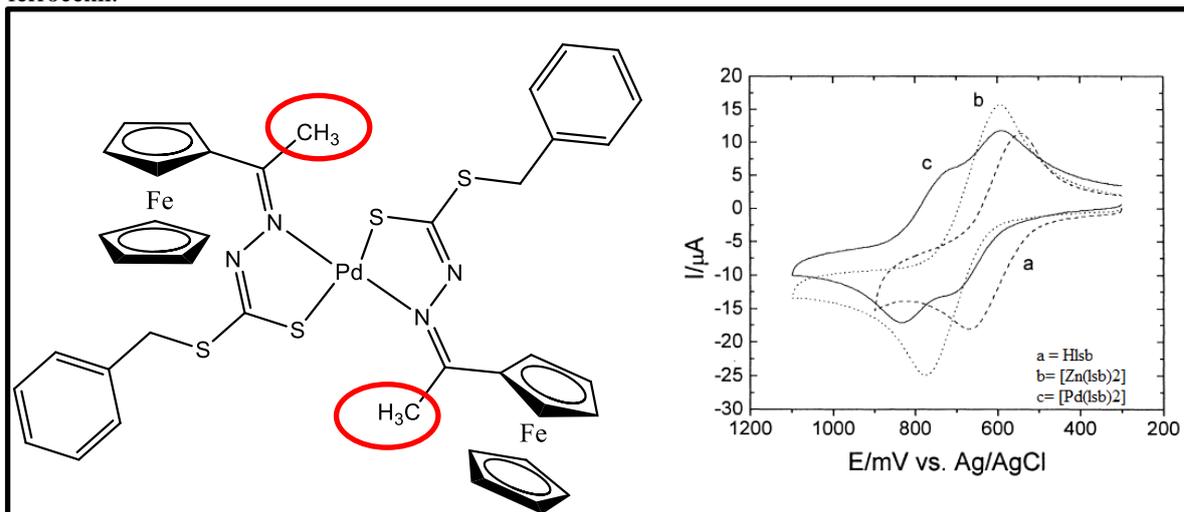
Tabela 5.7 - Dados de voltametria cíclica para os compostos **HFedtc**, $[\text{Ni}(\text{Fedtc})_2]$ (**4**) e $[\text{Pd}(\text{Fedtc})_2]$ (**5**) em CH_3Cl_2 .

Complexo	E_{pa} (V)	E_{pc} (V)	ΔE_p (V)	$E_{1/2}$ (V)	I_{pa} (μA)	I_{pc} (μA)	$ I_{pa} / I_{pc} $
HFedtc	0,654	0,552	0,102	0,603	3,780	-3,159	1,19
4	0,850	0,698	0,152	0,774	2,261	-1,65	1,37
5	0,857	0,671	0,186	0,764	1,517	-1,887	0,80

Fonte: Dados da pesquisa.

Uma possível explicação para o não aparecimento dos picos referentes aos metais dos complexos **4** e **5** é devido ao uso de diferentes eletrólitos suportes. Trabalhos descritos na literatura relatam complexos semelhantes (**Figura 5.15**), nos quais a voltametria cíclica apresentou os processos referentes tanto ao ferroceno quanto aos metais Pd^{II} e Pt^{II} . Porém, os experimentos foram realizados em eletrólito suporte diferente, solução $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ de PTBA (perclorato de tetrabutilamônio) em diclorometano, à 50 mV s^{-1} .

Figura 5.15 - Voltamograma cíclico para o complexo de Pd derivado de ditiocarbazato contendo grupo ferrocenil.



Fonte: Referência [73].

Na tentativa de verificar se os processos relativos aos centros de Ni^{II} e Pd^{II} não estavam sendo encobertos pelos do ferroceno, foi realizada também a voltametria por pulso diferencial. Esta técnica é interessante uma vez que ocorre uma maior separação dos potenciais e estes também são observados em maior intensidade. Entretanto, não foi possível observar processos diferentes dos observados na voltametria cíclica. Os voltamogramas de pulso diferencial para os complexos [Ni(Fedtc)₂] (4) e [Pd(Fedtc)₂] (5) podem ser observados nas **Figuras C1-C4**. Os picos anódicos são encontrados em 0,682 e 0,760 V para 4 e 5, respectivamente, enquanto os potenciais catódicos são observados 0,704 V(4) e 0,740 V (5). Deste modo, verifica-se um pequeno deslocamento com relação à voltametria cíclica.

5.3 ENSAIOS BIOLÓGICOS

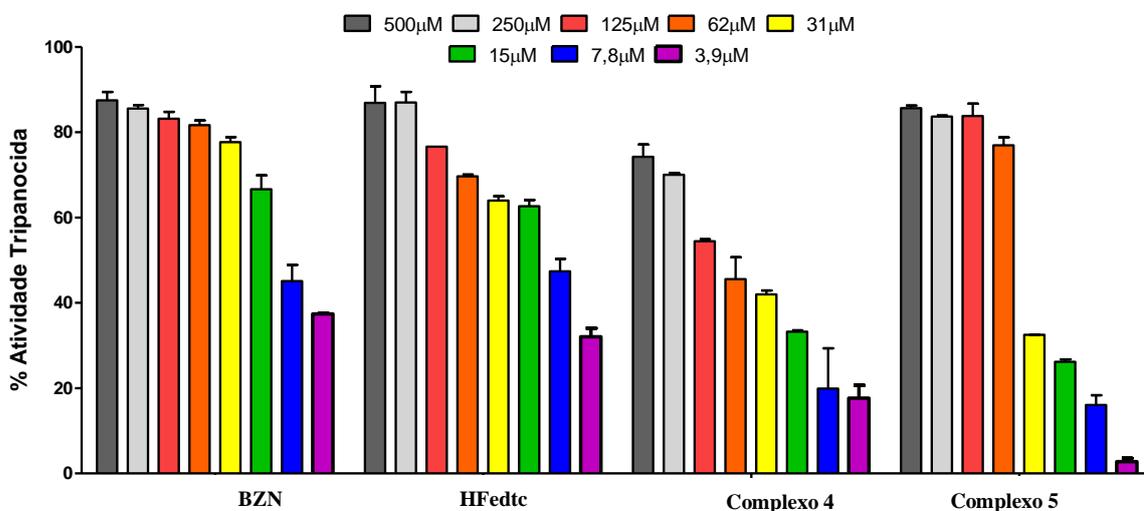
A atividade tripanocida dos compostos derivados do ferrocenoditiocarbazato preparados neste trabalho foi testada contra a forma amastigota (forma replicativa) da cepa *Tulahuen LacZ*. A atividade biológica foi expressa por meio dos valores da concentração inibitória mínima para que ocorra a morte de 50% dos parasitos *in vitro* $IC_{50amastigota}$. Sendo assim, quanto menor o valor de $IC_{50amastigota}$ obtido, melhor a atividade do composto analisado frente as cepas de *T. cruzi*. Outro estudo importante foi à avaliação da citotoxicidade sob as células de rim de macaco LLC-MK2, sendo expressa por meio dos valores de CC_{50} , neste caso, valores mais altos de o CC_{50} são desejáveis, uma vez que consiste na maior concentração do composto capaz de permitir a viabilidade de 50% de células estudadas, pois valores maiores expressam uma baixa citotoxicidade. Valores de índice de seletividade foram calculados através da razão entre $CC_{50LLCMK2}/IC_{50amastigota}$. Candidatos a novos fármacos devem apresentar IS iguais ou maiores que 10 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*) [74]. A **tabela 5.8** apresentam os valores de $IC_{50amastigota}$, CC_{50} e IS obtidos para os ligantes e seus complexos sintetizados neste trabalho.

Os precursores metálicos também tiveram suas atividades tripanocidas avaliadas. Os sais precursores, $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ [$PdCl_2(MeCN)_2$] ($IC_{50} = 98,7$ e $114,4 \mu M$, respectivamente) apresentam valores de $IC_{50amastigota}$ muito mais altos do que o observado para o fármaco de referência benzonidazol (BZN). A **Figura 5.16** apresenta o estudo da atividade tripanocida em diferentes concentrações para o ligante livre e seus derivados. Primeiramente, foi observado que o ligante livre **HFedtc** apresenta um perfil semelhante ao fármaco padrão BZN. Neste gráfico ainda pode-se verificar que após a complexação com Ni^{II} ou Pd^{II} não ocorreu uma melhora da atividade tripanocida o que pode ser justificado através da maior estabilidade dos complexos quando comparados ao ligante livre que é mais reativo, essa estabilidade impediria a interação com biomoléculas do *T. cruzi*. Outra explicação estaria relacionada ao maior volume dos complexos relação ao ligante livre e, portanto, não seriam capazes de se encaixar no sítio do alvo biológico.

Analisando-se os valores obtidos para os complexos (complexos **4** e **5**), observou-se que o complexo Ni^{II} , apresenta maior atividade em concentrações mais baixas ($31 - 3,9 \mu M$) em relação ao complexo Pd^{II} , entretanto, em maiores concentrações o complexo de Pd^{II} , possui

uma atividade tripanocida maior, resultando no menor valor de $IC_{50amastigota}$ ($38,9 \mu M$), mostrando a influência do íon metálico na atividade biológica.

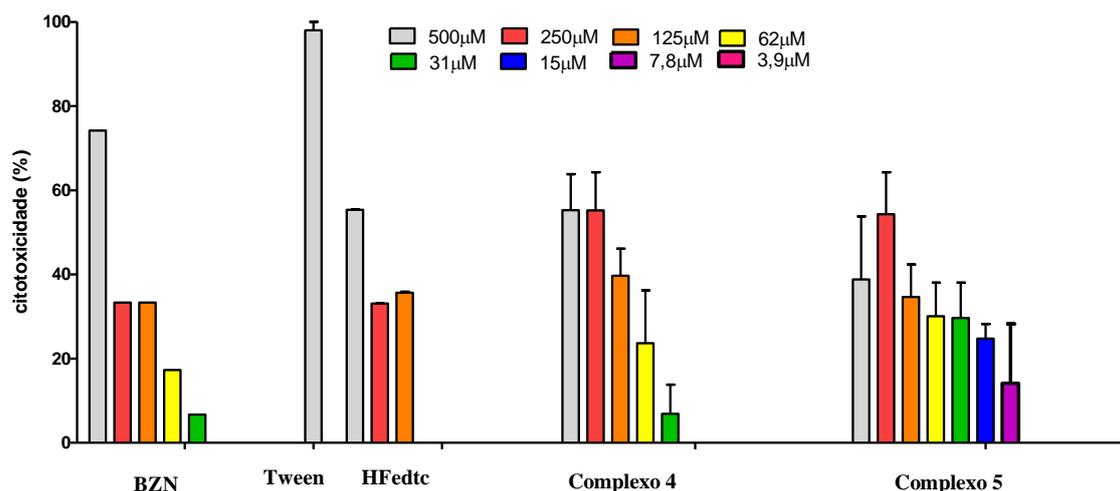
Figura 5.16 - Porcentagem de atividade tripanocida em diferentes concentrações para agente complexante e o fármaco de referência BZN, complexos **4** e **5**, frente à cepa *Tulahuen LacZ* do *T. cruzi*.



Fonte: Dados da pesquisa.

Para determinar a relação entre citotoxicidade e atividade tripanocida, valores de índice de seletividade (IS) dos compostos estudados foram calculados. A **Figura 5.17** mostra os resultados de citotoxicidade para o **HFedtc** e os complexos **4** e **5**. O ligante livre apresentou baixa citotoxicidade frente à células normais, com valor de $CC_{50} > 365,5 \mu M$, sendo este valor superior ao fármaco referência BZN. Com relação aos complexos, verificou-se que o complexo de Pd^{II} apresenta baixa citotoxicidade em comparação ao de Ni^{II} , com valores de $383,6$ e $332,9 \mu M$, respectivamente.

Figura 5.17 - Porcentagem de citotoxicidade em diferentes concentrações para agente complexante e o fármaco de referência BZ, complexos **4** e **5** frente à células LLC-MK2.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 5.8 - Valores de IC_{50} , CC_{50} e IS obtidos para o ligante livre

Compostos	IC_{50} (µM)	CC_{50} (µM)	IS
BZN	7,3	266,2	36,4
HFedtc	10,0	365,5	36,5
4	69,9	332,9	4,7
5	38,9	383,6	9,8

Fonte: Dados da pesquisa.

A partir dos cálculos de IS, observou-se que o complexo **5**, além de mais ativo, possui maior seletividade em relação ao complexo **4**. Entretanto, o ligante livre apresenta maior seletividade que ambos os complexos. Além disso, ao se comparar o HFedtc com o BZN, observa-se que embora o agente complexante tenha menor atividade, este apresenta menor citotoxicidade, levando a uma seletividade idêntica à do BZN. Deste modo, o **HFedtc** não complexado se mostrou um composto promissor para a continuidade dos estudos.

5.4 DOCKING MOLECULAR

Visando entender a maior atividade do ligante HFedtc com relação aos seus derivados, simulações de ancoragem molecular, mais comumente conhecida pelo termo em inglês *docking*, foram executadas para estudar a interação dos compostos HFedtc e [Ni(Fedtc)₂] (cujas estruturas foram previamente estudadas por difração de raios X) com a enzima *T. cruzi* Old Yellow Enzyme (TcOYE), código 4E2B no Protein Data Bank. TcOYE foi escolhida por ser importante no metabolismo de fármacos nitroheterocíclicos como o nifurtimox e o benzonidazol [75]. Esta enzima apresenta um grupo prostético chamado de flavina mononucleotido (FMN) e usa NAD(P)H como cofator, mediando uma transferência de 2 elétrons para o substrato [75, 76].

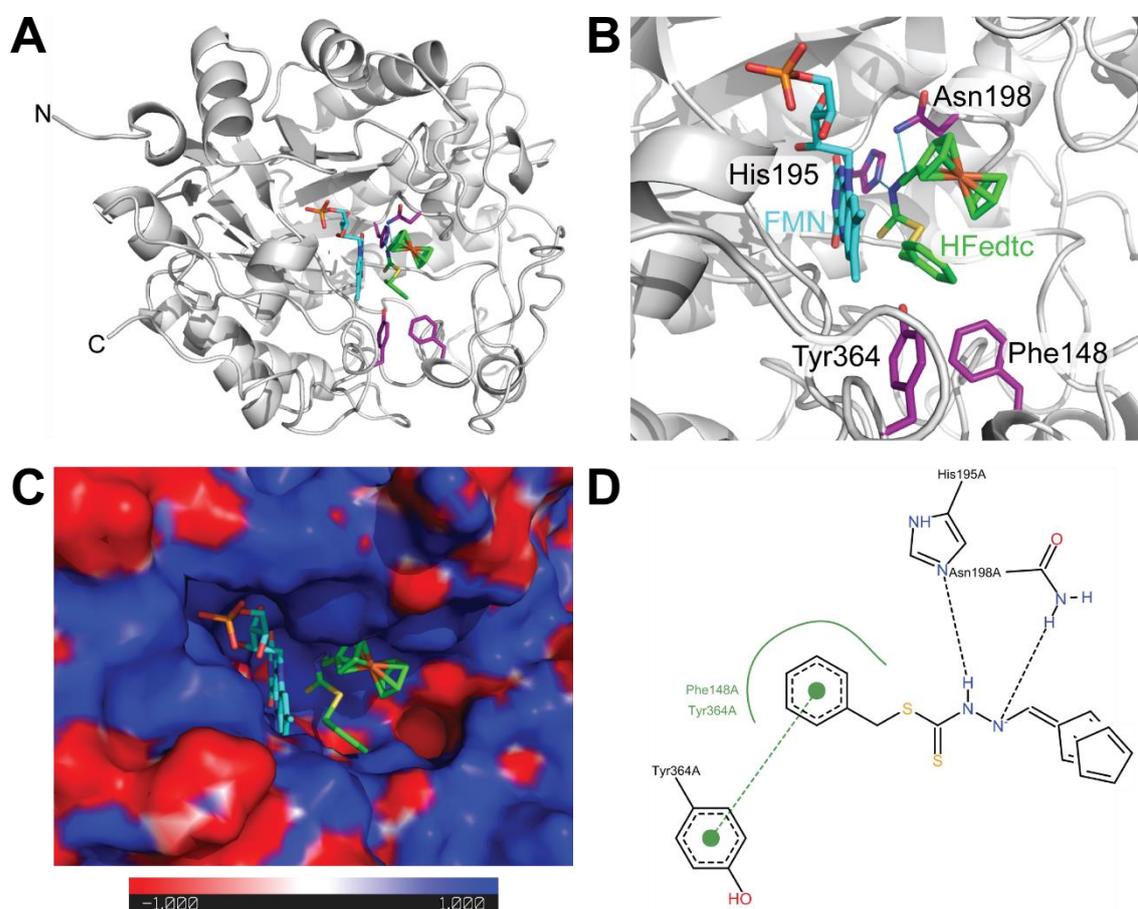
Os resultados das corridas de *docking* para os compostos HFedtc e [Ni(Fedtc)₂] apresentados nas **Figuras 5.18** e **E1** (apêndice), respectivamente. Os compostos foram ancorados com sucesso na enzima TcOYE, porém, somente o HFedtc mostrou uma conformação favorável para interação com o sítio ativo da enzima. O [Ni(Fedtc)₂] acomoda-se no bolsão de ligação da TcOYE que é razoavelmente grande, sendo mantido na enzima somente através de interações hidrofóbicas com os resíduos Tyr e Phe localizados no término-C e os subdomínios encapadores (**Figura E1**).

O resultado do complexo ternário TcOYE/FMN/HFedtc da predição teórica é apresentado na **Figura 5.18**. A **Figura 5.18A** mostra a conformação estrutural com melhor classificação no docking to ligante HFedtc com o grupo prostético FMN e a enzima TcOYE. A segunda e a terceira conformações classificadas também são mostradas na **Figura E2**. Na **Figura 5.18B**, é ampliada a cavidade do sítio de ligação da enzima com resíduos de aminoácidos que sofrem interação destacados em roxo. O composto HFedtc é estabilizado no sítio catalítico da enzima por interações hidrofóbicas, interações π - π e ligações de hidrogênio com os resíduos His195 e Asn198.

Sabe-se que a TcOYE tem subdomínios flexíveis que cobrem o sítio ativo, o subdomínio de cobertura (resíduos 141-156) e o término-C (resíduos 360-368); a alça do término-C participa do mecanismo de reconhecimento de ligação de uma variedade de compostos e substratos [77]. Phe148, na **Figura 5.18B**, está localizado no subdomínio de capeamento que mantém o ligante por interação hidrofóbica. No outro lado, o Tyr364 está localizado no subdomínio C-terminal, o qual bloqueia o grupo prostético FMN no sítio ativo

da enzima e interage por ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas com substratos e inibidores [78]. A **Figura 5.18C** mostra que o HFedtc se liga bolsão da TcOYE, o qual apresenta carga majoritariamente positiva. Pode-se observar que o HFedtc está em uma conformação quase paralela ao grupo prostético da FMN, favorecendo uma interação π - π (**Figura 5.18D e E2**).

Figura 5.18. A) Resultados de docking (ancoragem) molecular do complexo ternário TcOYE/FMN/HFedtc. Os terminos amino (N) e carboxi (C) estão identificados. B) Sítio de ligação ampliado a partir de A) com o HFedtc em verde, FMN em azul claro e dois resíduos realizando ligações de hidrogênio com o HFedtc (Asn198 e His195) em roxo. Também está destacado em roxo dois resíduos no sítio de ligação que interagem com o HFedtc através de interações hidrofóbicas localizadas em duas regiões flexíveis da enzima: término-C (Tyr364) e subdomínio emcapante (Phe148). C) Superfície eletrostática da cavidade do sítio ativo mostrando a enzima complexada com moléculas de FMN e HFedtc. Os resíduos possuem as cores das superfícies variando de positive (azul) para negative (vermelho). D) Projeção bidimensional do composto inibidor interagindo por ligações de hidrogênio com os resíduos Asn198 e His195 (linhas pontilhadas), interações hidrofóbicas com os resíduos Phe148 e Tyr364 (contorno em verde) e interações π - π com o resíduo Tyr364 (linhas verdes pontilhadas).



Fonte: Dados da pesquisa.

Em um trabalho recentemente publicado do nosso grupo de pesquisa [79], as previsões de ancoragem mostraram que o grupo protético FMN e o resíduo His195 estavam próximos ao complexo inibidor, um complexo de Au^{III} com uma tiossemicarbazona derivada da diacetilmonooxima ([AuCl(L1)]), em uma distância tal que uma transferência de elétrons/prótons poderia ocorrer. O nitrogênio N5 de FMN e a His195 estavam a cerca de 3 Å do [AuCl(L1)]. É o mesmo caso para o composto HFedtc em relação a essa distância. A **Figura E3** mostra a sobreposição do substrato *p*-HBA da estrutura cristalina resolvida (código PDB 3ATZ [77]) e o modo de ligação previsto do HFedtc onde N5 da FMN está cerca de 3 Å dos ligantes. Deste modo, pode ocorrer algum processo de oxidação relacionado ao centro metálico de Fe na porção do ferroceno do HFedtc, que tem um baixo potencial de oxidação, como sugerido pela análise eletroquímica, gerando espécies reativas de oxigênio, capazes de atuar no *T. cruzi*. Ao que esse estudo indica, o composto HFedtc se mostra apropriado para atuar deste modo. Por outro lado, o complexo [Ni(Fedtc)₂] não apresentou um modo adequado para interação com a enzima o que pode ser a causa para a menor atividade tripanocida do complexo com relação ao ligante livre ou ainda que o complexo atue através de outro mecanismo de ação.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foram obtidos os dois agentes complexantes, a benzil bis(4-fenil-3-tiossemicarbazona) e o ferrocenil *S*-Benzil ditiocarbazato, que proporcionaram a obtenção de 5 complexos, com os íons metálicos Ni^{II}, Pd^{II} e Pt^{II}, sendo todos quadrado planares com ambos os ligantes. Diante disso e dos estudos realizados para estes complexos, algumas considerações podem ser destacadas:

- ✓ As sínteses dos ligantes contendo os grupos tiossemicarbazonas e ditiocarbazatos foram realizadas com sucesso;
- ✓ As preparações dos complexos de Ni^{II}, Pd^{II} e Pt^{II} contendo a bis(tiossemicarbazona) também ocorreram dentro do esperado. Já as reações com ditiocarbazato foram satisfatórias para apenas para Ni^{II} e Pd^{II};
- ✓ Todos os compostos foram devidamente caracterizados comprovando a formação dos compostos e as suas estruturas;
- ✓ Os estudos de atividade catalítica possibilitaram a verificação da atividade dos complexos derivados da bis(tiossemicarbazona) em reações tanto de transferência de H₂ quanto em reações de acoplamento C-C do tipo Heck;
- ✓ O complexo de paládio se mostrou bastante promissor para catálise tipo Heck;
- ✓ Um dos produtos formados na reação de Heck foi caracterizado como sendo o *cis*-estilbeno;
- ✓ Os resultados de atividade tripanocida dos complexos derivados de ditiocarbazato contra a forma amastigota do *T. cruzi* sugerem influência dos metais;
- ✓ A complexação com Pd^{II} e Ni^{II} levou a uma redução da atividade comparada ao ligante livre;
- ✓ O ligante livre HFedtc se mostrou promissor para ser usado no tratamento da doença de Chagas, apresentando índice de seletividade semelhante ao do fármaco benzonidazol;
- ✓ Estudos por docking molecular na enzima TcOYE sugerem que o ligante HFedtc possui modo de interação adequado com o sítio ativo da enzima, enquanto o complexo derivado não, sugerindo que este seria um possível mecanismo de ação para os compostos avaliados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] HOUSECROFT, C.; SHARPE, A. G. **Inorganic Chemistry**: 2nd ed. Harlow: Pearson Prentice Hall, 2005.
- [2] SHIVER, D. F.; ATKINS, P. **Química Inorgânica**. 4^a ed. Porto Alegre Bookman, 2008.
- [3] ZAPF, A.; BELLER M. Fine chemical synthesis with homogeneous palladium catalysts: examples, status and trends. **Topics in Catalysis** Vol. 19, No. 1, March 2002.
- [4] TORBORGAN, C.; BALLERA, B. Recent Applications of Palladium-Catalyzed Coupling Reactions in the Pharmaceutical, Agrochemical, and Fine Chemical Industries. **Adv. Synth. Catal.** N° 351, p. 3027 – 3043, 2009.
- [5] RODRIGUES, C. **Estudos de complexos de rutênio (III) e complexos polímero-suportados em reações de hidrogenação e hidroformilação de substratos Orgânicos**. 2014. 116 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Carlos, São Paulo.
- [6] FIGUEIREDO, J. L.; RAMÔA, F. R. **Catálise Heterogênea**. Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 1989.
- [7] CLARK, J. H.; RHODES, C. N. **Clean synthesis using porous inorganic solid catalysts and supported reagents**. RSC Clean Technology Monographs: Cambridge, 2000. Capítulos 1 e 4.
- [8] HAGEN, J. **Industrial Catalysis: A Practical Approach**. 2nd Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2006. Capítulo 1, p. 1-13.
- [9] WINKHAUS, G. & SINGER, H. **Ruthen(II)-komplexe mit zweizähnigem cycloheptatrien und benzol**. J. Organomet. Chem. 7. p. 487-491. 1967.
- [10] HAGEN, J. **Industrial Catalysis: A Practical Approach**. 2nd Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2006. Capítulo 1, p. 1-13.
- [11] BROCKSOM, T. J.; ALVES, L. C.; WULF, G. D.; DESIDERA, L.; OLIVEIRA, K. T. O Prêmio Nobel de Química em 2010: União Direta de Carbonos sp² e sp. **Química Nova**, v 32, n° 4, 2010

-
- [12] SEECHURN, C. C. C. J.; KITCHING, M. O.; COLACOT, T. J.; SNIECKUS, V. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. **Angew. Chem. Int. ed**, 51, p.5062 – 5085, 2012
- [13] WARAD, I.; AZAM, M.; AL-RESAYES, S. I.; ISLAM, M. S.; AHMED, S.; HADDAD, S. F. Palladium complexes bearing the dipyriddy ligand: synthesis, structural studies, and use in the Heck reaction. **Res Chem Intermed**, v. 42, p. 379–389, 2006.
- [14] JINDABOT, S.; TEERACHANAN, K.; THONGKAM, P.; KIATISEVI, S.; KHAMNAEN, T.; PHIRIYAWIRUT, P.; CHAROENCHAIDET, S.; SOOKSIMUANG, T. Palladium(II) complexes featuring bidentate pyridine-triazole ligands: Synthesis, structures, and catalytic activities for Suzuki-Miyaura coupling reactions. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 750 p. 35-40, 2014.
- [15] KOVALA-DEMERTZI, D.; YADAV, P. N.; DEMERTZIS, M. A.; JASISKI, J. P.; ANDREADAKIS, F. J.; KOSTAS, I. D. First use of a palladium complex with a thiosemicarbazone ligand as catalyst precursor for the Heck reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 45, p. 2923–2926, 2004.
- [16] PAUL, P.; DATTA, S.; HALDER, S.; ACHARYYA, R.; BASULI, F.; BUTCHER, R. J.; PENG, S.; LEE, G.; CASTINEIRAS, A.; DREW, M. G. B.; BHATTACHARYA, S. Syntheses, structures and efficient catalysis for C–C coupling of some benzaldehyde thiosemicarbazone complexes of palladium. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 344 p. 62–73, 2011.
- [17] GUVELI, S.; CINAR, S. A.; KARAHAN, O.; AVIYENTE, V.; ULKUSEVEN, E. B. Nickel(II)–PPh₃ Complexes of S,N-Substituted Thiosemicarbazones – Structure, DFT Study, and Catalytic Efficiency. **European Journal of Inorganic Chemistry**, p. 538–544, 2016
- [18] MIECZYŃSKA, E.; LISOWSKI, J.; TRZECIAK, A. M. A macrocyclic Pd(II)–Ni(II) complex in Heck and Suzuki reactions. **Inorganica Chimica Acta**, v. 431, p.145–149, 2015.
- [19] NOYORI, R. Asymmetric catalysis: Science and opportunities (Nobel lecture). **Angewandte Chemie-International Edition**, 41(12), p. 2008–2022, 2002.
-

- [20] PELAGATTI, P.; BACCHI, A.; CARCELLI, M.; COSTA, M.; FOCHI, A.; GHIDINI, P.; LEPORATI, E.; MAIS, M.; PELIZZI, C.; PELIZZI, G. Palladium(II) complexes containing a P, N chelating ligand Part III. Influence of the basicity of tridentate hydrazonic ligands on the hydrogenating activity of unsaturated C–C bonds. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 583, p. 94–105, 1999.
- [21] PELAGATTI, P.; VENTURINI, A.; LEPORATI, A.; CARCELLI, M.; COSTA, M.; BACCHI, A.; PELIZZI, G.; PELIZZI, C. Chemoselective homogeneous hydrogenation of phenylacetylene using thiosemicarbazone and thiobenzoylhydrazone palladium(II) complexes as catalysts. **Dalton Transactions**, p. 2715–2721, 1998.
- [22] Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets>>. Acesso em: 10/06/2016.
- [23] 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.
- [24] 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
- [25] LIU, Q.; ZHOU, X.; Preventing the transmission of American trypanosomiasis. And its spread into non-endemic countries. **Infectious diseases of poverty**, v. 4, n 60, p. 4-11, 2015.
- [26] Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <<http://www.paho.org>>. Acesso em: 14/06/2016.
- [27] 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.
- [28] URBINA, J. A. Chemotherapy of chagas Disease. **Current Pharmaceutical Design**, v 8, p. 287-295, 2002.

-
- [29] BRASIL, FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/chagas>>. Acesso em: 11/06/2016
- [30] FRANCO-PAREDES, C.; BOTTAZZI, M. E.; HOTEZ, P. J.; The unfinished public health agenda o Chagas disease in the era of globalization. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, p. 470, 2009.
- [31] SÁNCHEZ-SANCHO, F.; CAMPILLO, N. E.; PÁEZ, J. A. Chagas Disease: Progress and New Perspectives. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 423-52, 2010.
- [32] 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.
- [33] SANTOS, D.; PARAJÓN-COSTA, B.; ROSSI, M.; CARUSO F.; BENÍTEZ, D.; VARELA, J.; CERECETTO, 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.
- [34] MAIA, P. I. S.; FERNANDES, A. G. A.; SILVA, J. J. N.; ADRICOUPULO, 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, n. 12, p. 1276-1282, 2010.
- [35] PAVAN, F.R.; MAIA, P. I. DA S.; LEITE, S.R.A.; DEFLON, V.M.; BATISTA, A.A.; DAISY, N.S.; SCOTT, G.F.; LEITE, C.Q.F. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti-Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.45, p. 1898-1905,2010.
- [36] TENÓRIO, R. P.; GÓES, A. J. S. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 1030-1037, 2005.

-
- [37] FERREIRA, V. F. **Tiossemicarbazonas e ditiocarbazatos contendo anel pirazolínico: obtenção, estudos de atividade tripanocida e de formação de complexos com gálio.** Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2015. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75135/tde-04122015-152422/pt-br.php>. Acesso em: 30/07/2017.
- [38] 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.
- [39] FUJII, N.; MALLARI, J. P.; HANSELL, E. J.; MACKAY, Z.; DOYLE, P.; ZHOU, M. Y.; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J.; MCKERROW, 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] 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)acroleine thiosemicarbazones showing anti-Trypanosoma cruzi activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 103, p. 411-418, 2009.
- [41] 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=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.
- [42] 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.

-
- [43] 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.
- [44] MAIA, P. I. S.; DEFLON, V. M.; Abram, U. Gold(III) complexes in medicinal chemistry, **Future Medicinal Chemistry**, v. 6, p. 1515-1536, 2014.
- [45] 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.
- [46] MCDERMOTT, J. X.; WHITE J. F; WHITESIDES G. M. Thermal Decomposition of Bis(phosphine)platinum(II) Metalloacycles. **Journal of the American Chemical Society**, v, 98, n 21 p.6521-6527, 1976.
- [47] ANDREWS, M. A.; CHANG, T. C.T.; CHENG, C. F., EMGE, T. J., KELLY, K. P., KOETZLE, T. F. Synthesis, Characterization, and Equilibria of Palladium(II) Nitrile, Alkene, and Heterometallacyclopentane Complexes Involved in Metal Nitro Catalyzed Alkene Oxidation Reactions. **Journal of American Chemical Society**, v, 106, p. 5913-5920 5913, 1984.
- [48] ALSOP, L.; COWLEY, A. R.; DILWORTH, J. R.; DONNELLY P. S.; PEACH, J. M.; RIDERL, J. T. Investigations into some aryl substituted bis (thiosemicarbazones) and their copper complexes. **Inorganica chimica acta**, v. 358, n. 9, p. 2770-2780, 2005.
- [49] SHELDRIK, G. M. SHELXS-1997 and SHELXL-2014, programs for the solution and refinement of crystal structures. University of Göttingen, Germany, 2014.
- [50] BERMAN, H. M.; WESTBROOK, J.; FENG, Z.; GILLILAND, G.; BHAT, T. N.; WEISSIG, H.; et al. The Protein Data Bank. **Nucleic Acids Res.** v. 28, p. 235–242, 2000.

-
- [51] MURAKAMI, M. T.; RODRIGUES, N. C.; GAVA, L. M.; HONORATO, R. V.; CANDURI, F.; BARBOSA, L. R. S. Structural studies of the Trypanosoma cruzi Old Yellow Enzyme: Insights into enzyme dynamics and specificity. **Biophys Chem.** v. 184, p. 44–53, 2013.
- [52] VERDONK, M. L., COLE, J. C.; HARTSHORN, M. J.; MURRAY, C. W.; Taylor RD. Improved protein-ligand docking using GOLD. *Proteins.* v. 52, p. 609–623.
- [53] ANNAMALA, M. K.; INAMPUDI, K. K.; GURUPRASAD, L. Docking of phosphonate and trehalose analog inhibitors into M. tuberculosis mycolyltransferase Ag85C: Comparison of the two scoring fitness functions GoldScore and ChemScore, in the GOLD software. *Bioinformatics.* v.1, p. 339–350, 2007.
- [54] RETTONDIN, A. R.; CARNEIRO, Z. A.; GONÇALVES, A. C. R.; FERREIRA, V. F.; OLIVEIRA, C. G.; LIMA, A. N.; OLIVEIRA, R. J.; ALBUQUERQUE, S.; DEFLON, V. M.; MAIA, P. I. S. Gold(III) complexes with *ONS*-Tridentate thiosemicarbazones: Toward selective trypanocidal drugs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 120, p. 217-226, 2016.
- [55] LÓPEZ-TORRES, E., MENDIOLA, M. A. Orthometallated versus coordination compounds for reactions of platinum(II) and palladium(II) with the ligand benzil bis(4-methyl-3-thiosemicarbazone). **Inorganica Chimica Acta**, v. 363, p. 1735-1740, 2010.
- [56] MATESANZ, A. I.; PÉREZ, J. M.; NAVARRO, P.; MORENO, J. M.; COLACIO, E.; SOUZA, P. Synthesis and characterization of novel palladium(II) complexes of bis(thiosemicarbazone). Structure, cytotoxic activity and DNA binding of Pd(II)-benzyl bis(thiosemicarbazone). **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 120, p. 217- 226, 2016.
- [57] ZANELLO P. **Inorganic Electrochemistry: theory, practice and application.** RSC, p. 290-301, 2003.
- [58] PRABHAKARAN, R.; SIVASAMY, R.; ANGAYAKANNI, J.; HUANG, R.; KALAIVANI, P.; KARVEMBU, R.; DALLEMER, F.; NATARAJAN, K. **Inorganica Chimica Acta**, v. 374, p. 647–653, 2011

-
- [59] GUVELI, S.; KOCA, A.; ÖZDEMİR, N.; BAL-DEMIRCI, T.; ÜLKUSEVEN, B. Spectroscopic, electrochemical and X-ray diffraction studies on nickel(II)-complexes of acetophenone thiosemicarbazones substituted six-carbon groups **New Journal of Chemistry**, v. 38, p. 5582-5589, 2014.
- [60] PRABHAKARAN, R.; RENUKADEVI, S.V.; KARVEMBU, R.; HUANG.; MAUTZ J.; HUTTNER, G.; SUBASHKUMAR R.; NATARAJAN, K. .Structural and biological studies of mononuclear palladium(II) complexes containing N-substituted thiosemicarbazones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v, 43, p. 268-273.
- [61] COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P. S. **Fundamentos de cromatografia**. Campinas: Editora da UNICAMP, 2006, p. 452.
- [62] CARVAZAN, D. A.; FAGUNDES, F. D.; FUGANTI, O.; SILVA, C. W. P.; PINHEIRO, C. B.; BACK, D. F.; BARISON, A.; BOGADO, A. L. ARAUJO, M. P. Mixed phosphine/diimines and/or amines ruthenium carbonyl complexes: Synthesis, characterization and transfer-hydrogenation. **Polyhedron**, v 62, p. 75–82, 2013.
- [63] SUMINO, S.; UI, T.; HAMADA, Y.; FUKUYAMA, T.; RYU, I. Carbonylative Mizoroki–Heck Reaction of Alkyl Iodides with Arylalkenes Using a Pd/Photoirradiation System. **American Chemical Society**.
- [64] WAHEED, M.; AHMED, N. Coumarin based novel ligands in the Suzuki–Miyaura and Mizoroki–Heck cross-couplings under aqueous médium. **Tetrahedron Letters**, v 57 p. 3785–3789, 2016.
- [65] BRUICE, P. Y. **Química Orgânica**: volume 2. 4 ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006.
- [66] LIU, Y. T.; LIN, G.; YIN, D.; SU, B. Synthesis, characterization and biological activity of ferrocene-based Schiff base ligands and their metal(II) complexes. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 100, p. 131-137, 2013.
- [67] SHI, Y. C. Synthesis and crystal structure of a nickel complex with the bidentate ligand derived from condensation of acetylferrocene and S-benzylthiocarbazate. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 57, n. 11, p. 961-966, 2004.

-
- [68] DUAN, C.; TIAN, Y.; LIU, Z.; YOU, X.; MAK, T. C. W. Syntheses, electrochemistry and crystal structure studies of novel *cis*-configuration biferrocene trinuclear complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 570, p. 155–162, 1998.
- [69] PRABHAKARAN, R.; HUANG, R.; RENUKADEVI, S. V.; KARVEMBU, R.; ZELLER, M.; NATARAJAN, K. Coordination behaviour of ferrocenylthiosemicarbazone in a novel hetero-trinuclear nickel(II) complex: Synthesis, spectral, electrochemistry and X-ray crystallography. **Inorganica Chimica Acta**, v. 361, p. 2547-2552, 2008.
- [70] ARUNAN, E.; DESIRAJU, G. R.; KLEIN, R. A.; SADLEJ, J.; SCHEINER, S.; ALKORTA, I.; CLARY, D. C.; CABTREE, R. H.; DANNENBERG, J J.; HOBZA, P.; KJAERGAARD, H. G.; LEGON, A. C.; MENNUCCI, B.; NESBITT, D. J. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011)*. **Pure Appl. Chem.**, v. 83, n° 8, p. 1637–1641, 2011.
- [71] DUAN, C.; TIAN, Y.; LIU, Z.; YOU, X.; MAK, T. C. W. Syntheses, electrochemistry and crystal structure studies of novel *cis*-configuration biferrocene trinuclear complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 570, p. 155–162, 1998
- [72] WANG, X.; DENG, Z; JIM, B.; TIAN, Y.; LIN, X. Electrochemical and in situ FTIR studies of biferrocene platinum (II) complex. **Electrochimica acta**, v. 47, n. 10, p. 1537-1543, 2002.
- [73] WANG, X.; DENG, Z; JIM, B.; TIAN, Y.; LIN, X. Electrochemical and in situ SNIFTIR spectroscopic studies of palladium (II) and zinc (II) Schiff base complexes: Structural control of the electronic communication between two identical redox sites. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 75, n. 6, p. 1269-1273, 2002.
- [74] CHATELAIN, E. Chagas Disease Drug Discovery: Toward a New Era. **Journal of Biomolecular Screening**, v. 20, p. 22-35, 2015.
- [75] LASKOWSKI, R. A. Swindells MB. LigPlot+: Multiple Ligand–Protein Interaction Diagrams for Drug Discovery. **J Chem Inf Model**. v. 51, p. 2778–2786, 2011.
- [76] KUBATA, B. K.; KABUTUTU, Z.; NOZAKI, T.; MUNDAY, C. J.; FUKUZUMI, S.; OHKUBO, K.; LAZARUS, M.; MARUYAMA, T.; MARTIN, S. K.; DUSZENKO, M.;

URADE, Y. A key role for old yellow enzyme in the metabolism of drugs by *Trypanosoma cruzi*. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 196, p. 1241-1251, 2002.

[77] MURAKAMI, M. T.; RODRIGUES, N. C.; GAVA, L. M.; HONORATO, R. V.; CANDURI, F.; BARBOSA, L. R. S.; OLIVA, G.; BORGES, J. C. Structural studies of the *Trypanosoma cruzi* old yellow enzyme: insights into enzyme dynamics and specificity. **Biophysical Chemistry**, v. 184, p. 44-53, 2013.

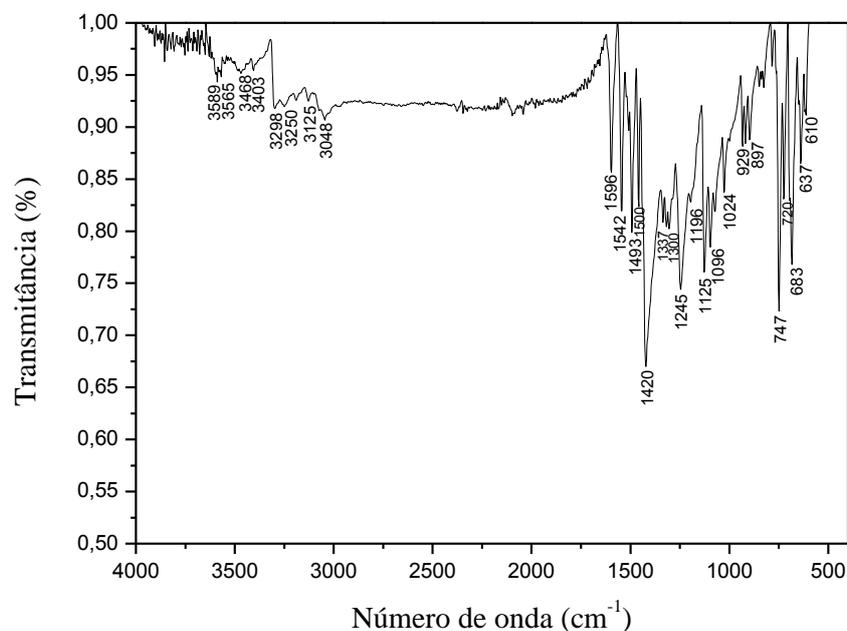
[78] OKAMOTO, N.; YAMAGUCHI, K.; MIZOHATA, E.; TOKUOKA, K.; UCHIYAMA, N.; SUGIYAMA, S.; MATSUMURA, H.; INAKA, K.; URADE, Y.; INOUE, T. Structural insight into the stereoselective production of PGF2 α by Old Yellow Enzyme from *Trypanosoma cruzi*. **The Journal of Biochemistry**, v. 150, p. 563–568, 2011. doi:10.1093/jb/mvr096

[79] Toogood HS, Gardiner JM, Scrutton NS. Biocatalytic Reductions and Chemical Versatility of the Old Yellow Enzyme Family of Flavoprotein Oxidoreductases. *ChemCatChem*. 2010;2: 892–914.

[80] Gonçalves, A. C. R.; Carneiro, Z. A.; Oliveira, C. G.; Danuello, A.; Guerra, W.; Oliveira, R. J.; Ferreira, F. B.; Veloso-Silva, L. L. W.; Batista, F. A. H.; Borges, J. C.; Albuquerque, S.; Deflon, V. M.; Maia, P. I. S. Pt^{II}, Pd^{II} and Au^{III} complexes with a thiosemicarbazone derived from diacetylmonooxime: Structural analysis, trypanocidal activity, cytotoxicity and first insight into the antiparasitic mechanism of action. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 141, p. 615-631, 2017.

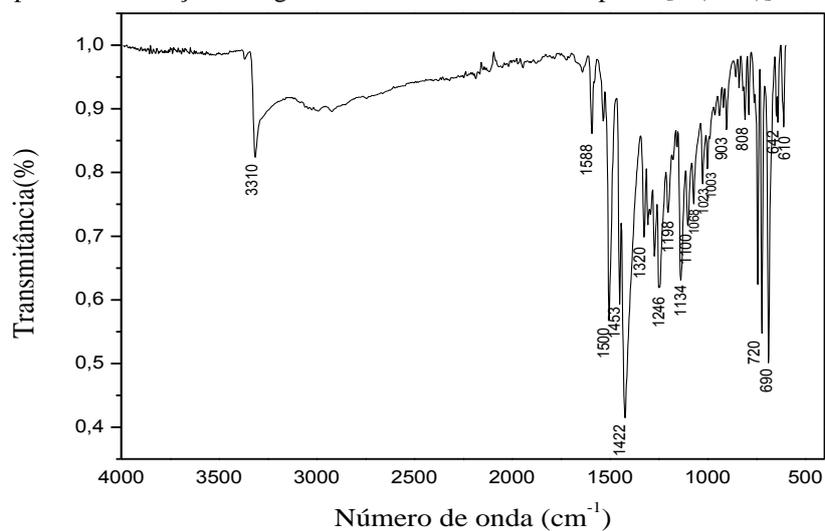
APÊNDICE A – ESPECTROS DE IV

Figura A.1 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Ni(bPht)] realizado em ATR (cm^{-1}).



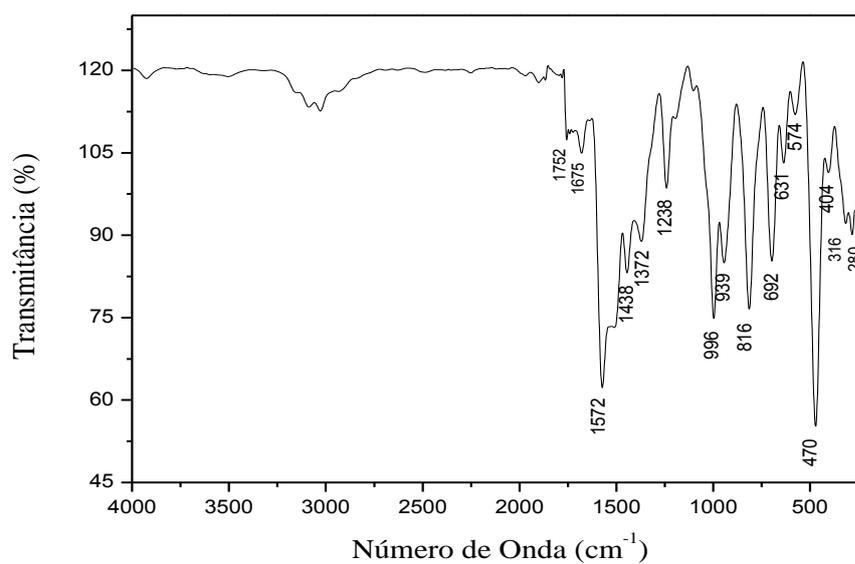
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A.2 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Pt(bPht)] realizado em ATR (cm^{-1}).



Fonte: Dados da pesquisa.

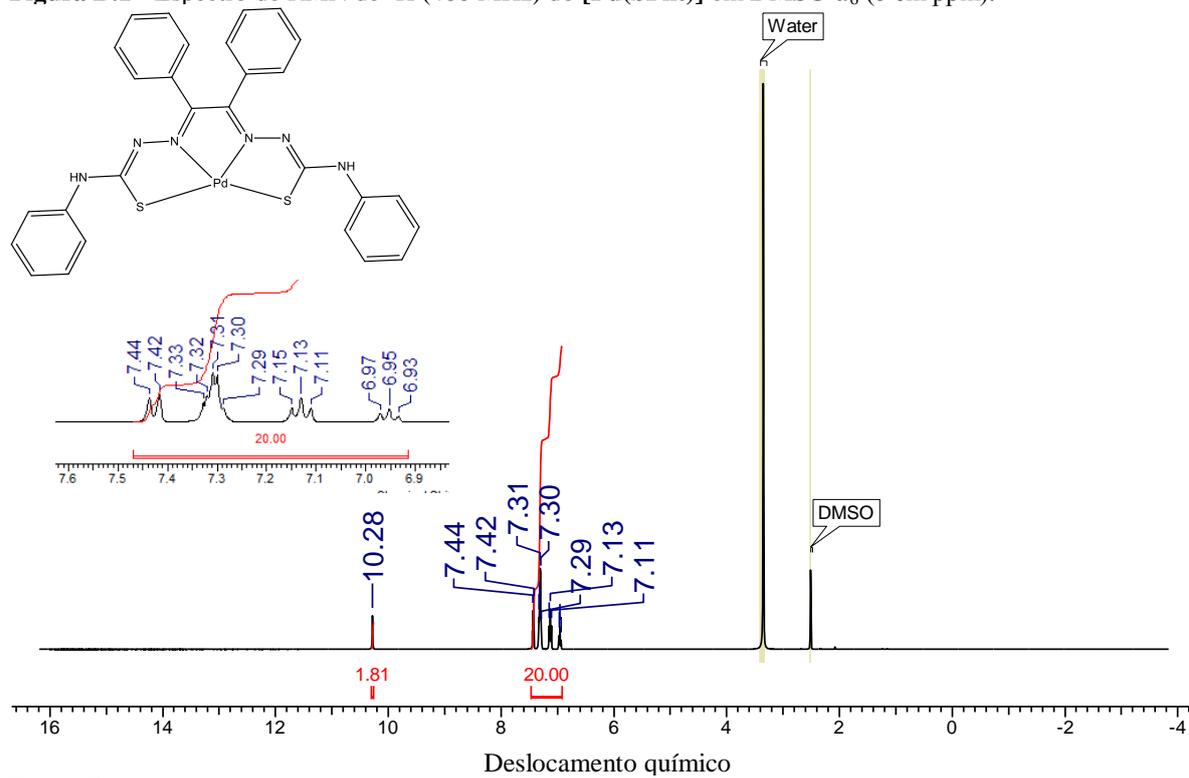
Figura A.3 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Pd}(\text{Fedtc})_2]$ realizado em ATR (cm^{-1}).



Fonte: Dados da pesquisa.

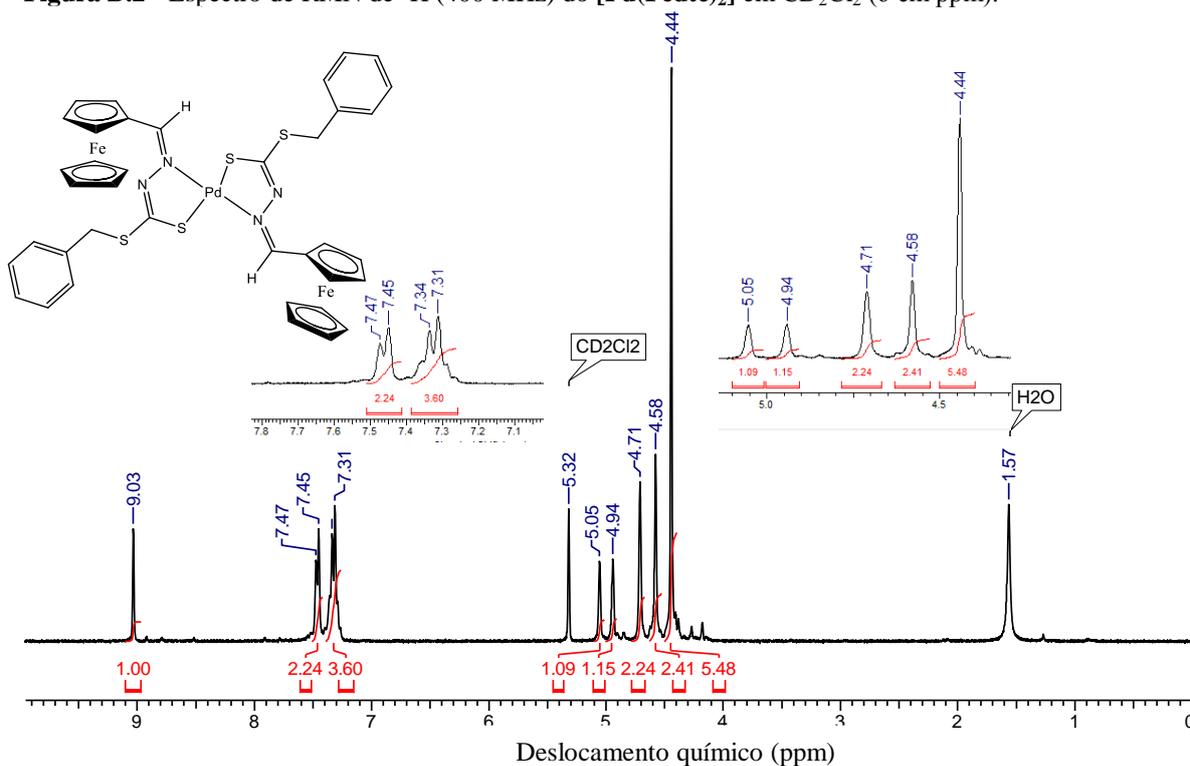
APÊNDICE B – ESPECTROS DE ^1H RMN

Figura B.1 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do $[\text{Pd}(\text{bPht})]$ em $\text{DMSO-}d_6$ (δ em ppm).



Fonte: Dados da pesquisa.

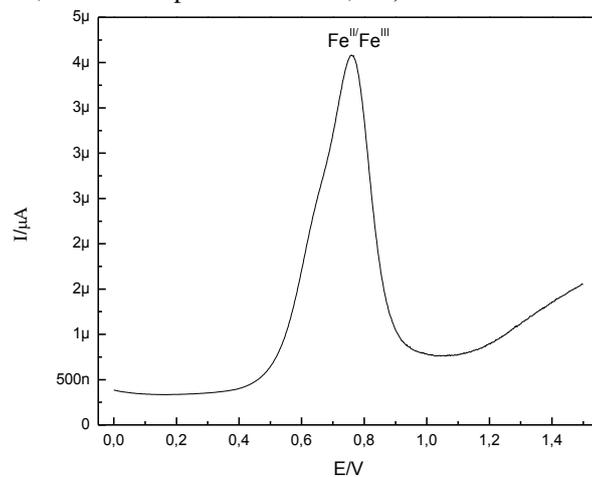
Figura B.2 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do $[\text{Pd}(\text{Fedtc})_2]$ em CD_2Cl_2 (δ em ppm).



Fonte: Dados da pesquisa.

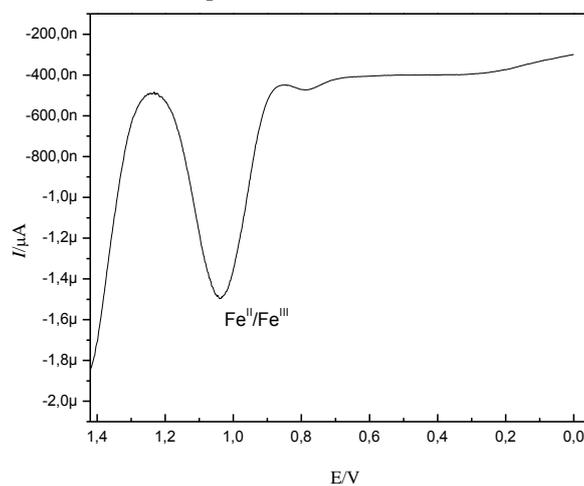
APENDICE C- VOLTAMETRIA DE PULSO DIFERENCIAL

Figura C.1- Voltamograma de pulso diferencial anódico para o complexo de $[\text{Ni}(\text{Fedtc})_2]$ (solução de HTBA 0,1 mol/L em CH_2Cl_2 , $50 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$, na faixa de potencial de 0-1,5 V).



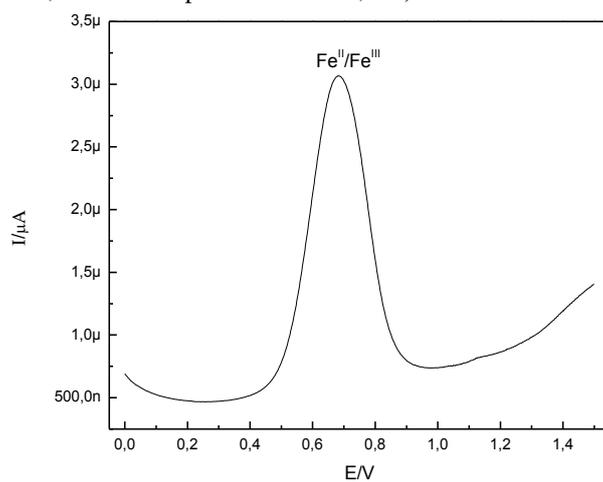
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C.2- Voltamograma de pulso diferencial catódico para o complexo de $[\text{Ni}(\text{Fedtc})_2]$ (solução de HTBA 0,1 mol/L em CH_2Cl_2 , $50 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$, na faixa de potencial de 0-1,5 V).



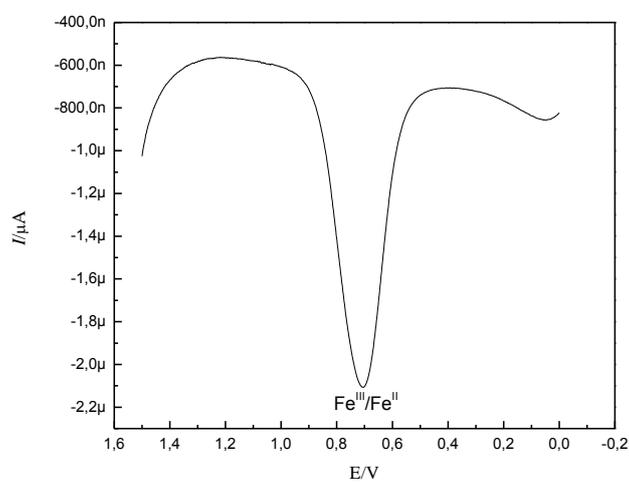
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C.3- Voltamograma de pulso diferencial anódico para o complexo de $[Pd(Fedtc)_2]$ (solução de HTBA 0,1 mol/L em CH_2Cl_2 , $50\text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$, na faixa de potencial de 0-1,5 V).



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C.4- Voltamograma de pulso diferencial catódico para o complexo de $[Pd(Fedtc)_2]$ (solução de HTBA 0,1 mol/L em CH_2Cl_2 , $50\text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$, na faixa de potencial de 0-1,5 V).



Fonte: Dados da pesquisa.

APÊNDICE D – TABELA DE DADOS DE DRX

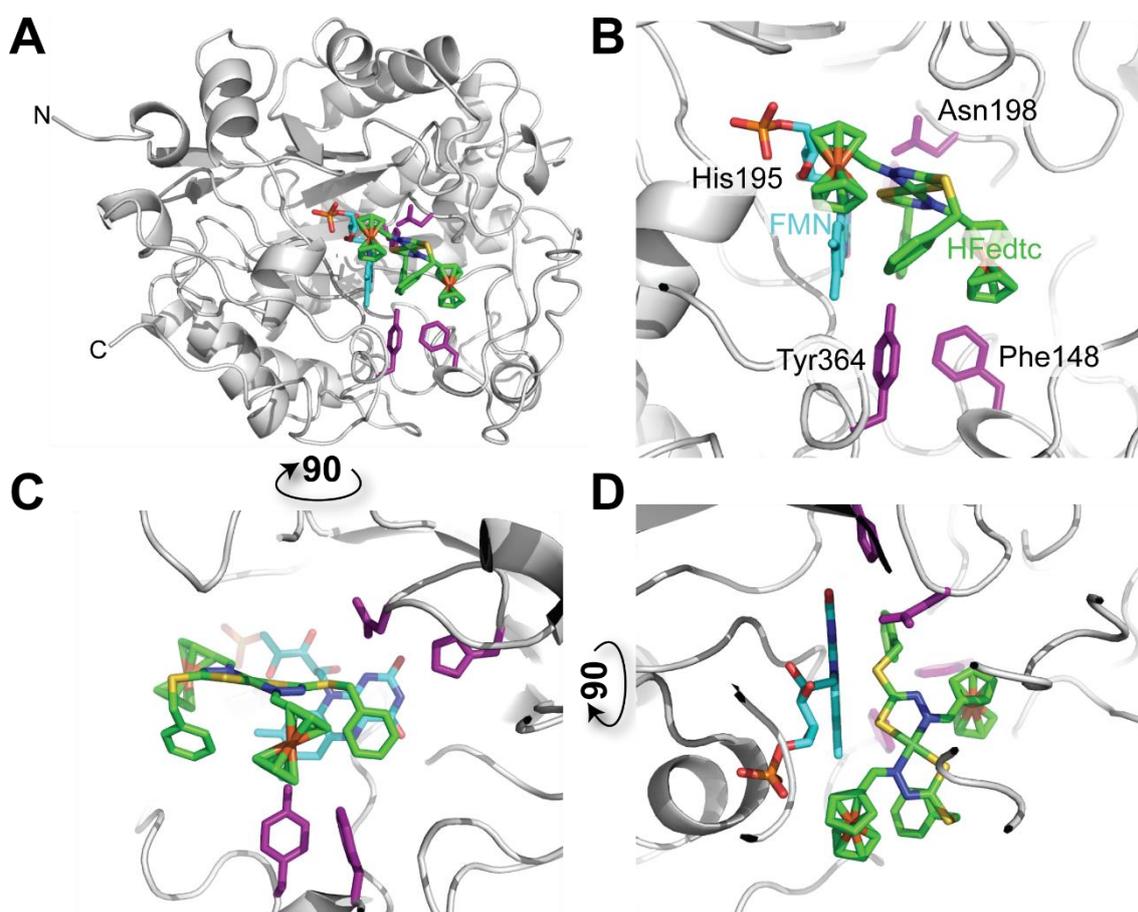
Tabela D.1 – Dados de refinamento das estruturas dos compostos **1, 2, 3, HFedtc e 4.**

	[Ni(bPht)]	[Pd(bPht)]	[Pt(bPht)]	HFedtc	[Ni(Fedtc) ₂]
Fórmula	C ₂₈ H ₂₄ N ₆ NiOS ₂	C ₂₈ H ₂₂ N ₆ PdS ₂	C ₂₈ H ₂₅ N ₆ PtS ₂	C ₁₉ H ₁₈ FeN ₂ S ₂	C ₃₈ H ₃₄ Fe ₂ N ₄ NiS ₄
Massa Molar	583,36	613,03	704,75	394,32	845,34
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	<i>P2₁/c</i>	<i>C2/c</i>	<i>Cc</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/c</i>
<i>a</i> (Å)	22,1848(8)	15,5945(3)	15,5929(5)	7,6418(4)	6,80930(10)
<i>b</i> (Å)	5,6617(2)	13,8463(3)	13,8590(4)	10,9709(7)	24,8384(4)
<i>c</i> (Å)	23,3488(8)	13,3872(3)	13,3162(4)	21,2293(13)	10,9009(2)
α (°)	90	90	90	90	90
β (°)	117,816(2)	119,1070(10)	118,9930(10)	100,091(2)	105,4830(10)
γ (°)	90	90	90	90	90
<i>V</i> (Å ³)	2593,82(16)	2525,59(9)	2517,03(13)	1752,28(18)	1776,78(5)
<i>Z</i>	4	4	4	4	2
ρ_{calcd} (g·cm ⁻³)	1,494	1,612	1,860	1,495	1,580
μ (mm ⁻¹)	0,944	0,931	5,772	1,101	9,542
Reflexões Coletadas	16811	7575	22549	47571	14522
Reflexões unique/ <i>R</i> _{int}	4602 [R(int) = 0,0368]	2214 [R(int) = 0,0189]	4805 [R(int) = 0,0974]	3907 [R(int) = 0,0367]	3170 [R(int) = 0,0258]
Dados/restrições/parâm.	4602 / 2 / 349	2214 / 0 / 168	4805 / 2 / 324	3907 / 0 / 205	3170 / 0 / 223
Correção de Absorção	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
Transmissão max/min.	0,7452 e 0,6716	0,7452 e 0,6933	3,196 e -2,374	0,7455 / 0,7092	0,6469 e 0,0693
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,0390	0,0220	0,0621	0,0248,	0,0254
w <i>R</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,1098	0,0505	0,1576	0,0558	0,0272
GOF	1,101	1,041	1,131	1,054	1,041

Fonte: Dados da pesquisa.

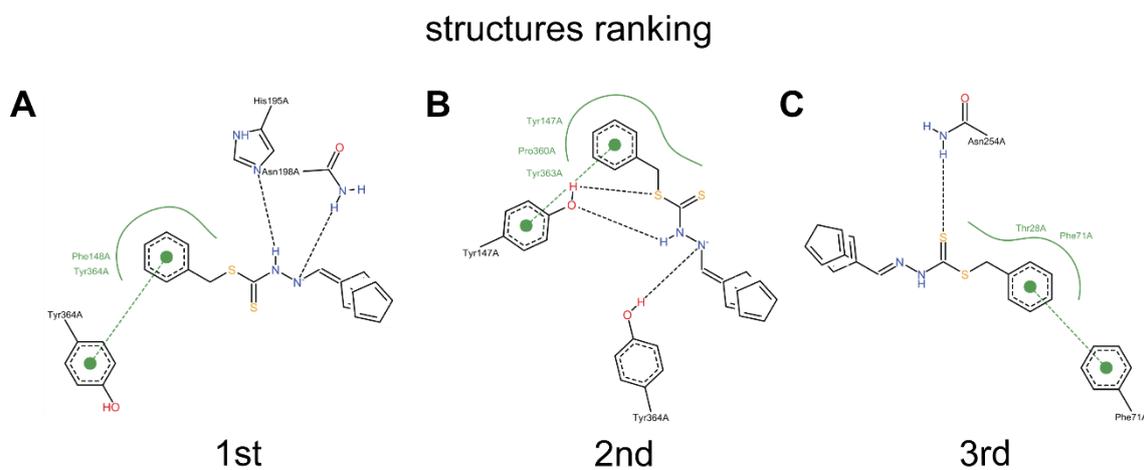
APÊNDICE E – ESTUDOS DE DOCKING

Figura E1: A) Resultados de docking (ancoragem) molecular do complexo ternário TcOYE/FMN/[Ni(Fedtc)₂]. Os termos amino (N) e carboxi (C) estão identificados. B), C) e D) mostram o sítio de ligação ampliado a partir de A) com o [Ni(Fedtc)₂] em verde e a FMN azul claro. Não foram encontradas ligações de hidrogênio entre a TcOYE e o [Ni(Fedtc)₂]. Somente os resíduos Tyr e Phe localizados no término-C e os subdomínios encapsuladores seguram o [Ni(Fedtc)₂] na enzima. Além disso, é destacado emm roxo dois resíduos no sítio de ligação que mostraram interações com o ligante HFedtc (Figura 5.18) por ligações de hidrogênio mas não com o [Ni(Fedtc)₂].



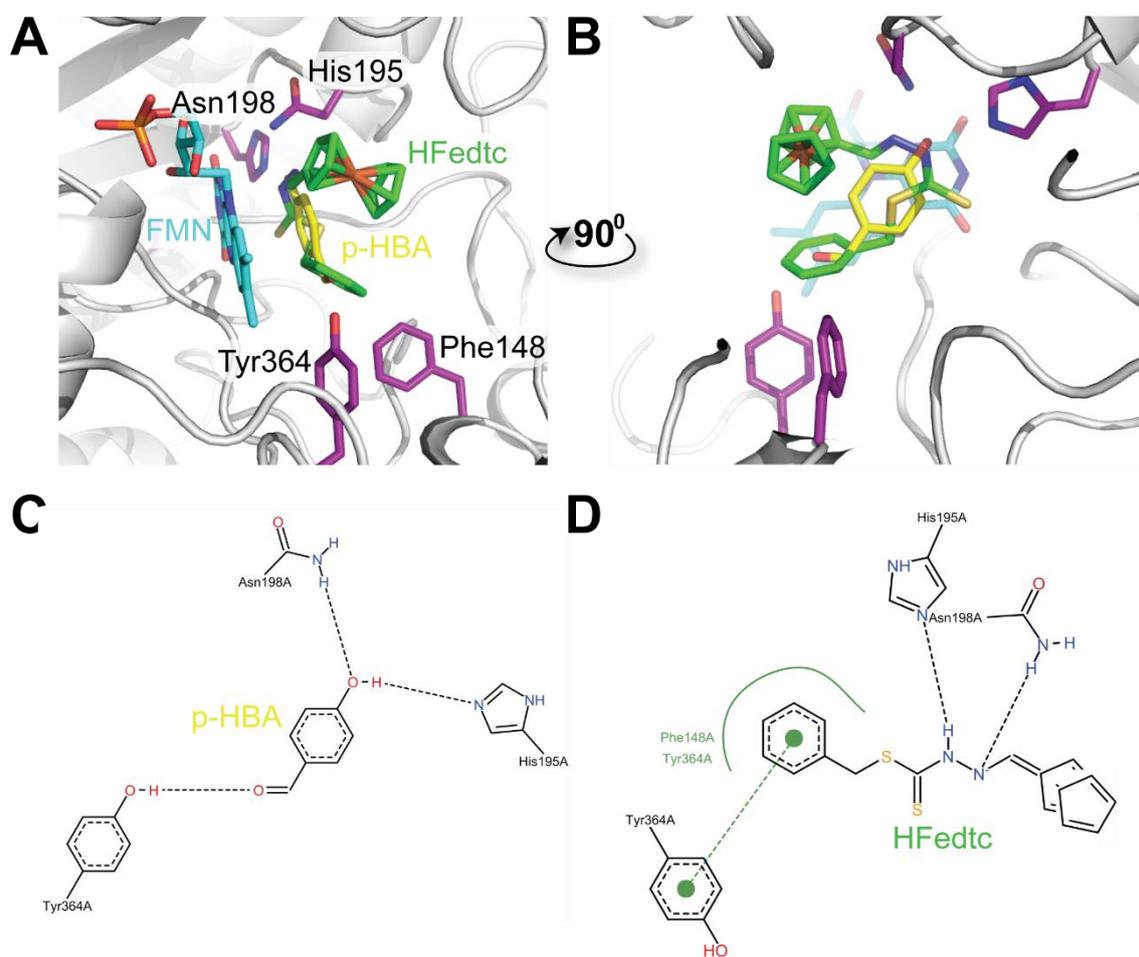
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura E2: Três primeiros modos de ligação do HFedtc resultantes da classificação das simulações de docking. É representado em uma projeção bidimensional do composto inibidor interagindo via ligações de hidrogênio (linhas tracejadas) e interações hidrofóbicas (contornos verdes) com resíduos da TcOYE.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura E3: A) e B) mostram a superposição estrutural do modo de ligação previsto do HFedtc a partir das simulações de acoplamento com o substrato p-hidroxibenzaldeído (p-HBA) (código PDB 3ATZ [77]). A) e B) também mostram a TcOYE e o grupo fosfato da FMN. É representada a projeção bidimensional da TcOYE interagindo via ligações de hidrogênio (linhas tracejadas) e interações hidrofóbicas (contornos verdes) com os ligantes C) p-HBA e D) HFedtc.



Fonte: Dados da pesquisa.