



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO ESTRUTURAL DE UM NOVO LIGANTE
BIS(DITIOCARBAZATO) E SEU COMPLEXO DE OURO(III)**

PEDRO HENRIQUE SALGADO MARCON

ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2º/2020



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO ESTRUTURAL DE UM NOVO LIGANTE
BIS(DITIOCARBAZATO) E SEU COMPLEXO DE OURO(III)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília como requisito parcial para conclusão do curso de Bacharelado em Química.

PEDRO HENRIQUE SALGADO MARCON

ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2º/2020

AGRADECIMENTOS

À minha família, meu pai e minha mãe, e principalmente minha irmã que me deu todo o seu apoio, amor, atenção e tempo durante os difíceis anos, este é para você, Sariêro.

À professora Claudia Cristina Gatto, que me aceitou em seu laboratório como aluno da disciplina de Técnicas de Pesquisa, me deu a oportunidade de realizar dois projetos de Iniciação Científica e o Trabalho de Conclusão de Curso em uma área tão magnífica da química. Obrigado pela orientação, motivação e ajuda dentro dos meus projetos.

Às professoras Aline e professora Maryene por terem aceitado participarem da banca com grandes contribuições.

Aos amigos que fiz no LASIC, que me ajudaram de todas as formas dentro e fora do laboratório, Cássia, Clarisse, Eduardo, Gabriel, Francielle, Kaká Querida, Léo, Isabelle, Miguel e Pedro.

Aos meus grandes amigos e amigas de infância, Cadu, Deiv, Dude, Esteves, John, Loris, Luquinhas, Marcela, Quide, Torugo e Ursinho por compartilhar comigo todos os incríveis momentos de vida, principalmente os vividos na UnB, além de pessoas importantes que ganhei na trajetória, principalmente Laura, Léo e Zé.

À todos os funcionários, técnicos e demais professores da UnB pela sua contribuição durante esta parte da minha jornada acadêmica.

RESUMO

O presente estudo reporta a síntese de um novo ligante dibenzoilmetanobis (benzilditiocarbazato) (H_3L) *NNSS* tetradentado e o seu complexo de ouro(III) dibenzoilmetanobis(benzilditiocarbazato) ouro(III) ($[Au(L)]$), ambos inéditos na literatura. O H_3L foi caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia na região do ultravioleta-visível, ressonância magnética nuclear de 1H e ^{13}C e ponto de fusão. O composto de coordenação foi caracterizado por difração de raios X de monocristal e foi também discutida a sua superfície de Hirshfeld. É possível observar no ligante que há a formação do anel pirazolínico característico para este tipo de moléculas dessa classe das bases de Schiff e assume seu tautômero tiona quando é ligante livre, conformação que muda ao se coordenar ao átomo de Au(III), assumindo o tautômero tiolato. O parâmetro de Okuniewski do complexo foi de $\tau'_4 = 0,0227$, conferindo uma geometria quadrado planar levemente distorcida para centro metálico. O complexo é neutro, já que o ligante comporta uma carga triplamente negativa (L^{3-}) e o átomo de ouro possui uma carga triplamente positiva (Au^{3+}). Os gráficos de *fingerprint* obtidos a partir da superfície de Hirshfeld do complexo mostram que a maioria dos contatos entre as moléculas dentro da estrutura cristalina são entre os átomos de hidrogênio, carbono e enxofre.

ABSTRACT

The present study reports the synthesis of a new *NNSS* tetradentate ligand dibenzoylmethanebis(benzoyldithiocarbazate) (H_3L) and its new gold(III) complex dibenzoylmethanebis(benzoyldithiocarbazate) gold(III) ($[Au(L)]$). H_3L was characterized by infrared spectroscopy, ultraviolet-visible spectroscopy, 1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance and melting point. The coordination compound was characterized by single-crystal x-ray diffraction and its Hirshfeld surface was also discussed. It is possible to observe the formation of the pyrrazolinic ring common to the molecules of this class of the Schiff bases and H_3L takes on its thione tautomer as a free ligand, conformation which then changes when the ligand coordinates with de Au(III) atom taking on the thiolate tautomer conformation. Okuniewski's parameter for the complex is $\tau'_4 = 0.0227$, conferring a slightly distorted square planar geometry for the central metal. The complex is neutral, as the ligand coordinates with a triple negative charge (L^{3-}) and the gold atom holds a triple positive charge (Au^{3+}). The fingerprint plots obtained from the Hirshfeld's surface of the complex shows that the majority of the contacts of the molecules inside the crystal structure are between the hydrogen, carbon and sulfur atoms.

SUMÁRIO

Resumo	4
Abstract	5
Lista de Figuras	7
Lista de Tabelas	9
Lista de Siglas e Abreviaturas	10
1. Introdução e Objetivos	12
2. Revisão Bibliográfica	21
3. Materiais e Métodos	31
3.1. Materiais.....	32
3.1.1. Reagentes e solventes.....	32
3.2. Métodos de síntese dos ligantes e complexos metálicos.....	32
3.2.1. Síntese do sal de partida de ouro(III), [Hpy][AuCl ₄].....	32
3.2.2. Síntese do ligante dibenzoilmetanobis(benzilditiocarbazato) (H ₃ L).....	33
3.2.3. Síntese do complexo dibenzoilmetanobis(benzilditiocarbazato) ouro(III).....	34
3.2.4. Síntese do ligante bis(tiossemicarbazona) e dos respectivos complexos.....	35
3.3. Métodos de análise.....	35
3.3.1. Difração de Raios X de Monocristal.....	35
3.3.2. Espectroscopia na Região do Ultra-Violeta.....	35
3.3.3. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho.....	36
3.3.4. Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H e ¹³ C.....	36
3.3.5. Ponto de Fusão.....	36
3.3.6. Cálculos e Programas Computacionais.....	36
4. Resultados e Discussões	38
4.1. Análise estrutural do ligante dibenzoilmetanobis(benzilditiocarbazato) (H ₃ L).....	39
4.2. Análise estrutural do complexo dibenzoilmetanobis(benzilditiocarbazato) ouro(III) ([Au(L)]).....	45
5. Conclusões e Perspectivas	55
6. Referências	58
7. Apêndices	63
Apêndice I.....	64
Apêndice II.....	65

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Estruturas moleculares da cisplatina e de seu derivado eptaplatina.....	13
Figura 1.2. Estruturas de Rutênio(III) e de Rutênio(II). Fonte: MEDICI, 2014.....	14
Figura 1.3. Representação geral de uma base de Schiff ($R^1, R^2, R^3 =$ grupo alquila, arila ou funcionalizações).....	16
Figura 1.4. Representação geral de uma tiossemicarbazona ($R^1, R^2, R^3 =$ grupos alquila, arila ou átomo de hidrogênio).....	16
Figura 1.5. Representação geral de um ditiocarbazato ($R^1, R^2, R^3 =$ grupos alquila, arila ou átomo de hidrogênio).....	17
Figura 1.6. Estruturas moleculares da acetilacetona e dibenzoilmetano.....	18
Figura 1.7. Esquema de equilíbrio entre as duas formas de um bis(ligante) ($R^1, R^2, R^3 =$ grupos alquila, arila ou hidrogênio; $X = N$ ou S , para tiossemicarbazonas e ditiocarbazatos, respectivamente).....	18
Figura 1.8. Representação da troca de ligantes que ocorre durante uma reação de complexação utilizando como exemplo o ligante tetradentado do tipo ditiocarbazato. ($R^1, R^2, R^3 =$ grupos alquila, arila ou hidrogênio; L_a representa um ligante monodentado; $n+$ representa o estado de oxidação geral do complexo, com n podendo assumir valores inteiros negativos, positivos ou nulo).....	19
Figura 2.1. Estrutura molecular do complexo $[Cu(ttfasbz)]$. Adaptado de ALI, 2013. CIF disponível em CCDC: 939230.....	22
Figura 2.2. Representação da estrutura molecular de (1). Somente uma orientação da vibração de $S2-C5-C4$ foi mostrado para clareza da imagem. Adaptado de CENTORE, 2013. CIF disponível em CCDC: 888354.....	24
Figura 2.3. Estrutura molecular dos complexos 2 e 3, respectivamente. Adaptado de CENTORE, 2013. CIF disponível em CCDC: 888356 e 888355.....	25
Figura 2.4. Estrutura molecular dos complexos $[Au(ATSM)]AuCl_4 \cdot 2MeOH$ e $[Au(3,4-HxTSE)](0.80Cl/0.20AuCl_2)$, os contra íons e solventes de cristalização foram removidos para melhor clareza. Adaptado de BOTTENUS, 2010. CIF disponível em CCDC: 743594 e 743595.....	27
Figura 2.5. Bis(tiossemicarbazonas) L1-L4 e seus respectivos complexos 1-4 , $R^1 = H, R^2 = Me$ (1); $R^1 = H, R^2 = Et$ (2); $R^1 = Me, R^2 = Me$ (3); $R^1 = Me, R^2 = Et$ (4). Adaptado de FONTEH, 2011.....	28

Figura 2.6. Efeitos dos complexos 1-4 na viabilidade e infecção das células TZM-bl após 48 horas de incubação. A inibição da infecção de TZM-bl pela cepa Du151.2 é representada pelas barras cinzas e valores no primeiro eixo y (à esquerda), enquanto a viabilidade é representada pelas linhas e valores no segundo eixo y (à direita). Os valores de concentração são representados no eixo x.....	30
Figura 3.1 Esquema da síntese do ligante H ₃ L.....	34
Figura 3.2. Esquema da reação de complexação entre o sal de ouro(III) e o ligante H ₃ L formando o produto [Au(L)].....	36
Figura 4.1. Representação do equilíbrio ceto-enólico que ocorre na molécula de dibenzoilmetano.....	39
Figura 4.2. Mecanismo de reação proposto para a síntese do ligante H ₃ L.....	40
Figura 4.3. Estrutura proposta para o composto dibenzoilmetanobis(benzilditiocarabazato), H ₃ L.....	41
Figura 4.4. Espectro de absorção de Uv-Vis do ligante H ₃ L.....	42
Figura 4.5. Estrutura molecular do ligante com os átomos de ¹ H assinalados como referência para a Tabela 4.3.....	43
Figura 4.6. Estrutura molecular do ligante com os átomos de ¹³ C assinalados como referência para a Tabela 4.4.....	44
Figura 4.7. Projeção ORTEP da estrutura molecular de [Au(L)]. Elipsóides térmicas foram representadas a nível de 30% de probabilidade.....	47
Figura 4.8. Cella unitária do complexo [Au(L)] no plano cristalográfico <i>ab</i>	50
Figura 4.9. Cella unitária referente ao grupo espacial C2/c segundo a <i>International Tables for Crystallography</i> (HAHN, 2016).....	50
Figura 4.10. Superfície de Hirshfeld mapeada na função d_{norm} para [Au(L)].....	52
Figura 4.11. Representação da superfície de Hirshfeld demonstrando os contatos posteriores e anteriores do complexo [Au(L)].....	53
Figura 4.12. Gráficos de impressão digital dos contatos analisados a partir da superfície de Hirshfeld de [Au(L)].....	53
Apêndice I. Espectro na região do infravermelho do ligante H ₃ L.....	64
Apêndice II. Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H e ¹³ C do ligante H ₃ L, respectivamente.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1. Frequências (cm^{-1}) dos modos vibracionais das ligações mais relevantes de H_3L	41
Tabela 4.2. Transições eletrônicas (em nm) e seus valores de $\log\epsilon$	42
Tabela 4.3. Valores de deslocamento químico em ppm para os ^1H de H_3L	43
Tabela 4.4. Valores de deslocamento químico em ppm para os ^{13}C de H_3L	44
Tabela 4.5. Dados da coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina do complexo $[\text{Au}(\text{L})]$	46
Tabela 4.6. Valores dos comprimentos e ângulos de ligação selecionados de $[\text{Au}(\text{L})]$	48

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

1	Cloreto de glioxal-bis(N4-metiltiossemicarbazonato) ouro(III)
2	Cloreto de glioxal-bis(N4-etiltiossemicarbazonato) ouro(III)
3	Cloreto de diacetil-bis(N4-tiossemicarbazonato) ouro(III)
4	Cloreto de diacetil-bis(N4-etiltiossemicarbazonato) ouro(III)
(1)	Etil-5-(2-(bis(etiltio)metilideno)hidrazino)-3,5-dimetil-2-pirazolina-1-carboditioato
(2)	Etil 2-(3-(2-(bis(etiltio)metilideno)hidrazono)metilbutilideno)hidrazinocarbo-ditioato-paládio(II)
(3)	Etil 2-(3-(2-(bis(etiltio)metilideno)hidrazono)metilbutilideno)hidrazinocarbo-ditioato-níquel(II)
3,4-HxTSE	3,4-hexanodiona-bis(N4-etiltiossemicarbazona)
ATSM	Diacetil-bis(N4-metiltiossemicarbazona)
CCDC	Centro de Dados Cristalográficos de Cambridge
CIF	Arquivo de Informações Cristalográficas
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRX	Difração de raios X
Du151.2	Cepa isolada do HIV
EtOH	Etanol
H ₃ L	Dibenzoilmetanobis(benzilditiocarbazato)
H ₃ ttfasbz	4-tenoil-2,2,2-trifluoroacetona-s-benzilditiocarbazato
HeLa	Células de Câncer do Colo do Útero (Henrietta Lacks)
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HS	Superfície de Hirshfeld
IV	Infravermelho
IC ₅₀	Concentração necessária para inibir 50% de células
L1	Glioxal-bis(N4-metiltiossemicarbazona)
L2	Glioxal-bis(N4-etiltiossemicarbazona)
L3	Diacetil-bis(N4-tiossemicarbazona)
L4	Diacetil-(N4-etiltiossemicarbazona)
L _a	Ligante monodentado

log ϵ	Logaritmo do Coeficiente de Absortividade Molar
Luc	Enzima Luciferase
MeOH	Metanol
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
Ph	Fenil
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TMS	Tetrametilsilano
TZM-bl	Células da linha HeLa geneticamente modificadas
Uv-Vis	Ultravioleta-Visível
vdW	van der Waals
δ	Deslocamento químico
ΔG	Energia livre de Gibbs
$\lambda_{\text{máx}}$	Comprimento de onda máximo
ν	Estiramento
τ'_4	Índice de Parâmetro Estrutural para Estruturas Tetracoordenadas

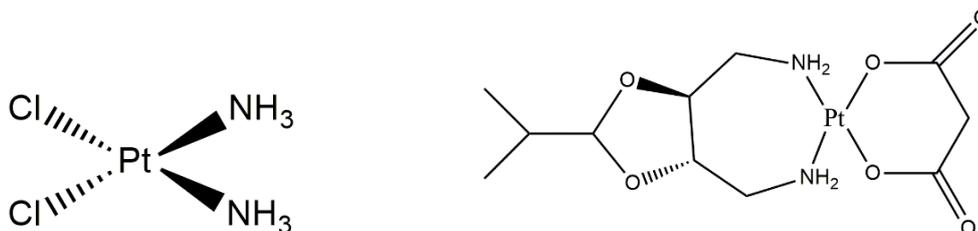
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O desenvolvimento do ser humano sempre foi acompanhado de novas tecnologias em diversos campos das ciências, o avanço da química medicinal se mostra muito relevante ao produzir resultados que aumentam a longevidade e melhoram a qualidade de vida por meio dos tratamentos de doenças. As importantes pesquisas que geraram um entendimento maior das estruturas moleculares dos agentes terapêuticos e suas rotas de mecanismos de interação com os alvos causadores de doenças fizeram nascer o campo do *drug discovery*, uma área interdisciplinar que combina a biologia, bioquímica, química, física, ciências farmacêuticas, ciências computacionais e continua expandindo o catálogo de fármacos conhecidos atualmente. Por mais que o espectro de agentes farmacológicos seja, em sua maioria, de compostos orgânicos, os estudos em volta de novas estruturas baseadas em compostos inorgânicos se expande e assume um papel importante colocando em destaque a bioquímica inorgânica, o entendimento da atividade dos íons metálicos e seus derivados dentro da esfera biológica (FARREL, 1999).

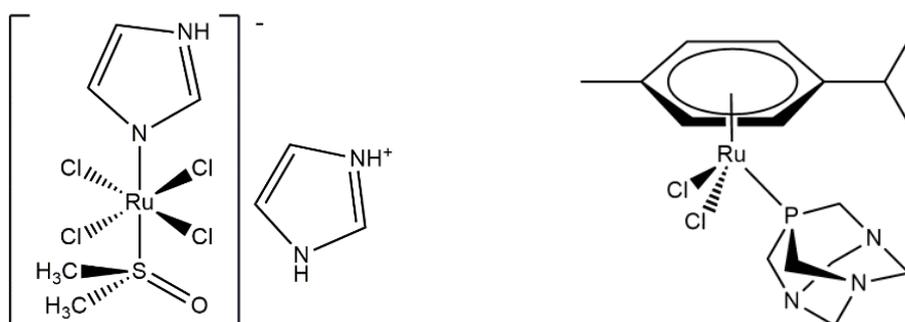
A história data o uso milenar de metais para o tratamento de doenças e esterilização de feridas, alimentos e bebidas, porém a era moderna da química inorgânica medicinal conquistou seu espaço com o descobrimento da cisplatina – um composto de coordenação que impedia a divisão celular de *Escherichia coli* (ROSEMBERG, 1965), e com esses resultados promissores deu-se início aos primeiros testes antitumorais deste composto (ROSEMBERG, 1969) e o seu eventual sucesso e reconhecimento como um dos mais potentes fármacos contra o câncer, utilizado até os dias de hoje. A toxicidade sistêmica e os efeitos colaterais ruins da cisplatina e seus derivados (Figura 1.1) instigou a busca por novos medicamentos que apresentem um centro metálico, boa atividade biológica e pouca toxicidade em relação a células saudáveis do corpo (MEDICI, 2014).

Figura 1.1. Estruturas moleculares da cisplatina e de seu derivado eptaplatina.



A partir deste estímulo causado pelos complexos de platina, foram descobertos, por exemplo, alguns tipos de medicamentos baseados em Ru(II) e Ru(III) (Figura 1.2), os quais chamam bastante atenção pelo fato de agirem somente em tumores locais ou somente em situações de metástase, apresentando mecanismos de ação diferentes e bastante dependentes do meio biológico de atividade. Acredita-se que estes complexos de Ru(III) são “ativados” por sua redução a Ru(II) que é mais reativo *in vivo*, por conta do meio ácido e de hipóxia (reductor) criados pelo rápido crescimento de células pouco vascularizadas no tecido do tumor garantindo então a sua entrada para dentro do organismo celular utilizando vias de acesso de proteínas que contém Fe(II) (MEDICI, 2014).

Figura 1.2. Estruturas de Rutênio(III) e de Rutênio(II).



Fonte: MEDICI, 2014.

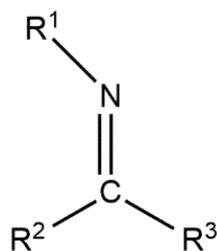
A corrida para se encontrar um sucessor para a cisplatina, que possua toxicidade reduzida e seja aplicável em um maior número de tipos de câncer, encontrou bons candidatos. O paládio(II) é isoeletrônico e isoestrutural ao íon de Pt(II) de configuração eletrônica $[\text{Kr}]4d^8$ e $[\text{Xe}]5d^8$, respectivamente, e de geometria quadrado planar. Seu comportamento *in vivo* é diferente, mas o uso de um elemento químico análogo e da mesma família da tabela periódica parece ser promissor, visto que a quantidade de artigos publicados nos últimos 20 anos chega à unidade das centenas de trabalhos (MEDICI, 2014). A grande variedade estrutural dos complexos de Pd(II) sintetizados recentemente é dominada por ligantes que contém átomos de enxofre doadores de pares de elétrons (MEDICI, 2014). Alguns destes complexos de paládio exibem maior atividade que os seus complexos de Pt(II) análogos e também melhores atividades que a cisplatina e outros medicamentos de platina (MEDICI, 2014). O outro candidato ao cargo de sucessor é o ouro(III), também isoeletrônico e isoestrutural ao íon Pt(II), ambos de configuração eletrônica $[\text{Xe}]5d^8$, o que hipoteticamente indica um comportamento *in vivo* similar entre complexos análogos dos dois metais (MEDICI, 2014). Experimentos mostram que, na realidade, os complexos de ouro(III) possuem mecanismos de ação diferentes

dos metalofármacos baseados em Pt(II), que depende da coordenação de Au(III) e da natureza de seus ligantes (GABBIANI, 2007). Com uma interessante família de agentes citotóxicos, estes compostos apresentam significantes efeitos antiproliferativos e apresentam uma rota de ação que envolve estruturas celulares como mitocôndrias (GABBIANI, 2007), diferente da rota da cisplatina que age no DNA. Estas classes de complexos de ouro(III) também podem inibir enzimas que contém grupos tiol relacionadas a algumas doenças específicas (GABBIANI, 2007) mostrando que é um forte concorrente na disputa para ser o metal protagonista da pesquisa de novos complexos alternativos com melhores atividades biológicas.

O *drug discovery* criou ferramentas para facilitar o processo de desenvolvimento de novos fármacos que não parte de uma tentativa e erro ou uma proposta aleatória de estrutura molecular, essa ferramenta se baseia na utilização e derivatização de moléculas com atividades farmacológicas já conhecidas e bem descritas. O desejo de obter uma nova gama de compostos metálicos utilizando essas ferramentas é ideal quando há uma enorme variedade de agentes complexantes. Esse é o caso das bases de Schiff (Figura 1.3), nomeada assim devido aos estudos do químico alemão Hugo Schiff. São uma riquíssima classe de compostos orgânicos que possuem variadas utilidades como pigmentos, catalisadores e estabilizadores até intermediários em sínteses orgânicas. As bases de Schiff, que são bases de Lewis devido a sua capacidade de doar pares de elétrons, são produtos da condensação entre um composto carbonílico e uma amina – formando uma imina também conhecida como azometina (DA SILVA, 2011).

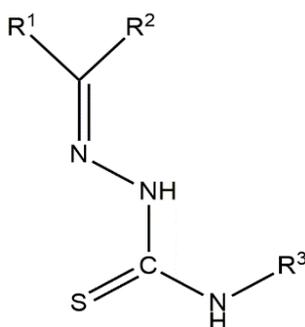
O grupo azometínico dessas bases de Schiff é imprescindível para a sua pronunciada atividade biológica (DA SILVA, 2011) como antibacterianos, antimaláricos, antivirais e antitumorais (PAVAN, 2010). Além disso, dentro dessa família de iminas existem subclasses de compostos derivados com novas formações estruturais e propriedades farmacológicas fortes. Agregando ao grande leque das bases de Schiff, há várias moléculas multidentadas com átomos doadores de elétrons como oxigênio, nitrogênio, enxofre, selênio, entre outros, que atuam como átomos ligantes a centros metálicos em complexos e assim impulsionam a pesquisa e descobrimento de novos agentes farmacológicos bioinorgânicos que possuem diferentes formas, geometrias, funcionalidades e aplicabilidades.

Figura 1.3. Representação geral de uma base de Schiff (R^1 , R^2 , R^3 = grupo alquila, arila ou funcionalizações).



As tiossemicarbazonas (Figura 1.4) são uma das subclasses em questão que apresentam propriedades terapêuticas. Elas começaram a ser investigadas em 1946 por Domagk e colaboradores (pesquisa fruto do trabalho iniciado de seu prêmio Nobel em 1939 com a descoberta antibacteriana de sulfonamidas) por sua atividade contra a bactéria *M.tuberculosis* causadora da tuberculose (DOMAGK, 1946). Outros estudos reportam os resultados antimaláricos (SCOVILL, 1984) e antitumorais (HU, 2006). São compostos orgânicos sintetizados a partir da condensação de um composto carbonílico com a amina primária de um tiossemicarbazida. O resultado é uma estrutura com diversos heteroátomos doadores de pares eletrônicos capazes de se coordenarem com uma vasta gama de centros metálicos formando complexos com possíveis atividades biológicas potencializadas em relação à própria molécula orgânica livre (RETTONDIN, 2016).

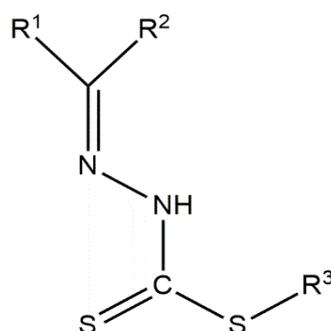
Figura 1.4. Representação geral de uma tiossemicarbazona (R^1 , R^2 , R^3 = grupos alquila, arila ou átomo de hidrogênio).



Outra subclasse das bases de Schiff que apresentam propriedades farmacológicas importantes são os ditio-carbazatos (Figura 1.5). Como atestado por Lima e colaboradores em 2018, essas moléculas orgânicas têm ação expressiva contra bactérias resistentes a tratamentos tradicionais (LIMA, 2018). Similarmente, Maia e colaboradores em 2010, também mostraram que os ditio-carbazatos agem contra a proliferação do protozoário *Trypanosoma cruzi* causador

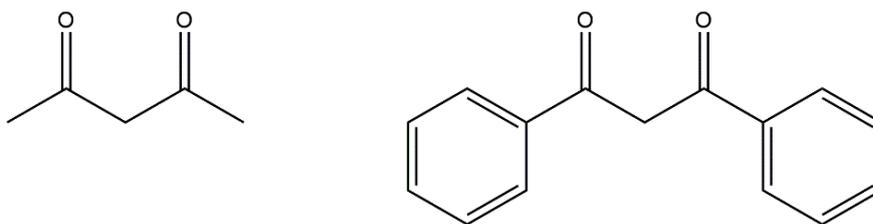
da doença de Chagas (MAIA, 2010). Munido de átomos como nitrogênio e enxofre, esse tipo de molécula é um agente complexante que assume diversas geometrias e tem a flexibilidade de se coordenar, por exemplo, com espécies mais macias como Pd(II) e Au(III) quanto com espécies relativamente mais duras como Cu(II) e Ni(II). É resultado da condensação de uma cetona ou aldeído com um ditiocarbazato. Em ambos os estudos mencionados, a formação de complexos de metais de transição com os ditiocarbazatos mostram uma melhoria na eficácia e potência no controle das cepas de microrganismos, ou seja, a concentração mínima de ação é bem menor que a do ligante orgânico livre.

Figura 1.5. Representação geral de um ditiocarbazato (R^1 , R^2 , R^3 = grupos alquila, arila ou átomo de hidrogênio).



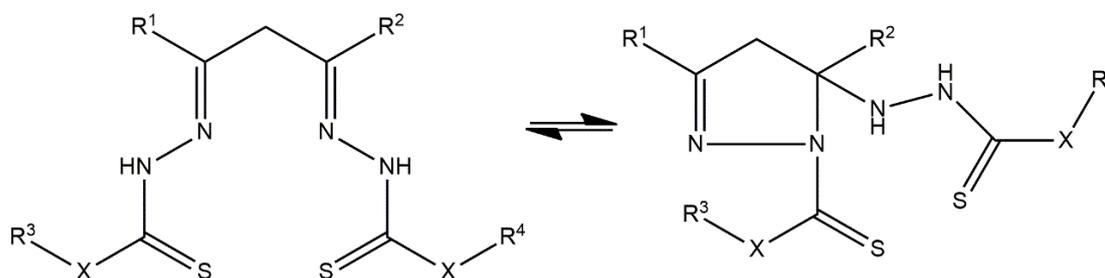
Comumente encontra-se na literatura as tiossemicarbazonas e ditiocarbazatos agindo como agentes complexantes bidentados (N, S, coordenantes) com a forma geral representada na própria figura 1.5, ou tridentados (N, N, S ou O, N, S, coordenantes), onde essas estruturas moleculares são formadas quando são usados, por exemplo, compostos como a 2-acetilpiridina, adicionando à estrutura mais um átomo de nitrogênio coordenante ou 2-hidroxiacetofenona, adicionando à estrutura um átomo de oxigênio coordenante. Uma alternativa de se obter uma molécula que se coordena de forma tetradentada (N, N, S, S) é utilizar compostos como as β -dicetonas, estas possuem duas carbonilas capazes de dar origem a duas iminas, ou seja, duas bases de Schiff na mesma molécula. Alguns exemplos destas dicetonas são a pentano-2,4-diona e a 1,3-difenilpropano-1,3-diona, comercialmente conhecidas como acetilacetona e dibenzoilmetano, respectivamente (Figura 1.6). O último composto e seus derivados foram investigados por suas características de induzir a apoptose de células tumorais colorretais (PAN, 2003).

Figura 1.6. Estruturas moleculares da acetilacetona e dibenzoilmetano.



Observa-se na literatura que o produto da reação de β -dicetonas com os precursores de tiossemicarbazonas e ditiocarbazatos, as bis(tiossemicarbazonas) e bis(ditiocarbazatos), passam por uma ciclização intramolecular formando os anéis pirazolínicos (ALI, 2013; CENTORE, 2013). Essa transformação entre a forma aberta e a cíclica é uma isomerização já que ambas as espécies têm a mesma fórmula química (CENTORE, 2013). A estrutura pirazolínica deve ser energeticamente favorável, já que ela contém uma ligação σ a mais e uma ligação π a menos que a forma aberta, essa afirmação também é suportada por cálculos computacionais (CENTORE, 2013). No entanto, quando esta divide o meio reacional com íons metálicos, passa a existir uma competição entre a ciclização intramolecular do ligante livre e a forma aberta em pinça do ligante quando coordenado (*NVSS*, tetradentado). A complexação prevalece e se obtém complexos metálicos, pois estes ligantes são seletivos para metais cuja geometria consiga acomodar a estrutura molecular orgânica em um plano equatorial, como geometrias quadradas planares, pirâmide de base quadrada e octaédrica (CENTORE, 2013).

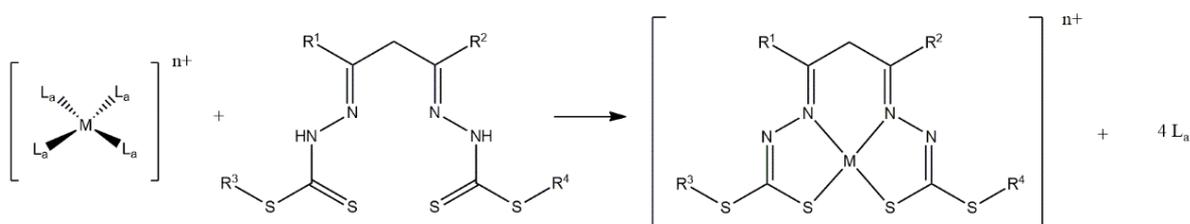
Figura 1.7. Esquema de equilíbrio entre as duas formas de um bis(ligante) (R^1 , R^2 , R^3 = grupos alquila, arila ou hidrogênio; $X = N$ ou S , para tiossemicarbazonas e ditiocarbazatos, respectivamente).



Além disso, complexos com ligantes multidentados possuem uma estabilidade extra por conta do efeito quelato que tem seu valor largamente comandado pela entropia e somada por uma menor estabilização entálpica (HUHEEY, 1993). As variações entrópicas são tanto probabilísticas quanto estatísticas, possibilitando olhar para o problema sob duas óticas diferentes, se um ligante monodentado se dissocia do complexo, a probabilidade de ele retornar

ao seu sítio de coordenação original é remota já que ele é prontamente difundido na solução. Quando, por exemplo, um dos sítios de coordenação de um ligante bidentado se dissocia do centro metálico, o ligante como um todo permanece ancorado por conta do outro átomo coordenante e sua distância do metal varia da ordem de somente alguns picômetros e rapidamente se liga novamente ao metal (HUHEEY, 1993). Por outro lado, a mudança de entropia deve ser proporcional à diferença no número de partículas presentes em solução no começo e no fim da reação. Considerando uma reação entre um ligante tetradentado e um sal de um metal com quatro ligantes monodentados (Figura 1.8), observamos na solução a troca de uma partícula (o ligante tetracoordenado) por quatro partículas (os ligantes monodentados), ou seja, aumentando a quantidade de partículas livres do sistema (consequentemente a entropia do sistema) e, dessa forma, favorecendo a estabilização (gerando um valor mais negativo) da energia livre de Gibbs da reação (HUHEEY, 1993). Algumas das contribuições de entalpia são resultado do saldo líquido de energia que o ligante quelato oferece ao complexo em relação aos ligantes monodentados, por exemplo, ao não ter mais que gastar energia com a interferência estérica de dois desses ligantes monodentados adjacentes ou ter que lidar a repulsão dos dipolos desses dois ligantes (HUHEEY, 1993). A termodinâmica da complexação, por mais que seja matematicamente e mecanisticamente complexa, demonstra que a formação de um composto de coordenação com um ligante tetradentado é extremamente favorecida ($\Delta G < 0$).

Figura 1.8. Representação da troca de ligantes que ocorre durante uma reação de complexação utilizando como exemplo o ligante tetradentado do tipo ditiocarbazato. ($R^1, R^2, R^3 =$ grupos alquila, arila ou hidrogênio; L_a representa um ligante monodentado; $n+$ representa o estado de oxidação geral do complexo, com n podendo assumir valores inteiros negativos, positivos ou nulo).



A literatura é clara ao mostrar a importância da coordenação destas espécies moleculares orgânicas aos centros metálicos e sua influência na atividade biológica. As bases de Schiff sempre foram e continuam sendo vistas como agentes farmacológicos potentes, porém o aumento maior dessa potência devido à complexação traz uma maior importância e atenção para este tipo de investigação científica, ainda mais quando se busca um sucessor para a

cisplatina, sendo os compostos de ouro(III) (RETTONDIN, 2016) e paládio(II) (MAIA, 2010) bastante investigados.

Diante do exposto o presente trabalho visa sintetizar compostos do tipo ditiocarbazato e tiossemicarbazonas derivados da β -dicetona 1,3-difenilpropano-1,3-diona e pentano-2,4-diona e obter os seus respectivos complexos de ouro(III). Com os ligantes e complexos obtidos, analisar e caracterizar por diferentes técnicas de análise e estudar suas interações.

Dessa forma, tem-se como objetivos específicos:

- I. Sintetizar ligantes do tipo ditiocarbazato e tiossemicarbazonas derivados da β -dicetona 1,3-difenilpropano-1,3-diona e pentano-2,4-diona;
- II. Sintetizar complexos de Au(III) com os ligantes obtidos;
- III. Solucionar as estruturas cristalinas e moleculares dos compostos sintetizados utilizando a técnica de difração de raios X de monocristal;
- IV. Realizar a caracterização dos compostos sintetizados através das análises de espectroscopia no infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , espectroscopia de ultravioleta-visível e ponto de fusão;
- V. Analisar as superfícies de Hirshfeld avaliando as possíveis interações existentes.

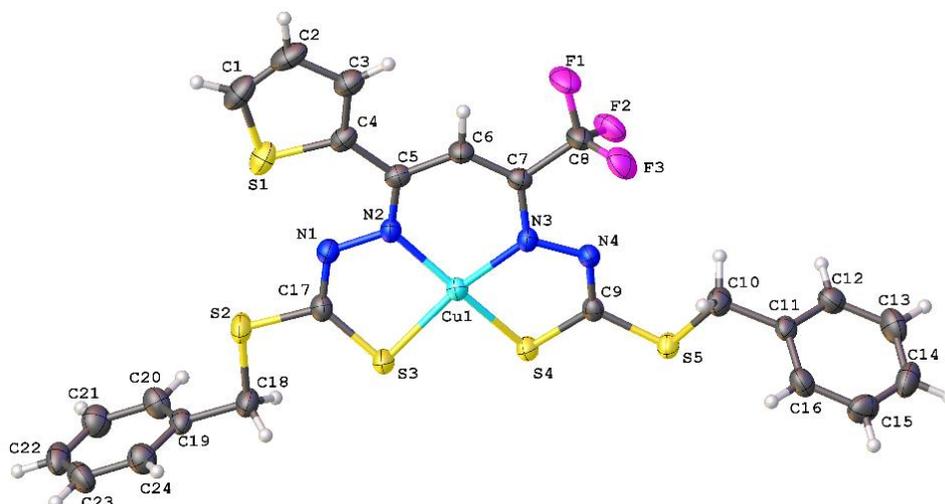
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O número de publicações científicas que envolvem os compostos bis(ditiocarbazatos) e bis(tiossemicarbazonas), sintetizados a partir de β -dicetonas, e seus respectivos complexos de ouro(III) é relativamente baixo. Há um maior número de trabalhos na literatura que utilizam α -dialdeídos e α -dicetonas na síntese desses compostos orgânicos. Desta forma, a análise dos resultados e conclusões dos trabalhos já existentes com β -dicetonas e de artigos que trazem outros ligantes e complexos análogos da mesma classe de bases Schiff foi de extrema importância para a formulação da estratégia a ser seguida por este trabalho de conclusão de curso.

Em 2013, Ali e colaboradores sintetizaram um complexo de Cu(III) com um ligante bis(ditiocarbazato) (ALI, 2013). O ligante foi sintetizado através de uma reação de condensação entre o S-benzilditiocarbazato e a β -dicetona 4-tenoil-2,2,2-trifluoroacetona, em etanol quente e a reação permaneceu em refluxo por 24h obtendo-se o produto H₃ttfasbz (ALI, 2013). O complexo (Figura 2.1) foi sintetizado a partir da mistura entre a solução etanólica do ligante e do sal de partida [Cu(OAc)₂] \cdot xH₂O, aquecido em banho-maria por 10 minutos (ALI, 2013).

Figura 2.1. Estrutura molecular do complexo [Cu(ttfasbz)].



Adaptado de ALI, 2013. CIF disponível em CCDC: 939230.

A geometria do centro metálico é quadrada planar levemente distorcida como mostram os ângulos obtidos dos dados cristalográficos: N2-Cu-N3 96,7(1)°; N3-Cu-S3 166,41(8)°; N3-Cu-S4 87,75(8)°; S3-Cu-S4 89,49(3)° (ALI, 2013). Percebe-se que os comprimentos de ligação Cu(III)-N (~1,90 Å) e Cu(III)-S (~2,18 Å) são menores que as coordenações análogas para

Cu(II), compatível com o menor tamanho do cátion e a melhor sobreposição dos orbitais da ligação (ALI, 2013). O ligante tetracoordenado (NVSS) age como uma pinça, formando três anéis com o Cu(III), aferindo estabilidade ao composto metálico através do ganho entrópico ao substituir os ligantes aquo e acetato pelo único ligante quelato bis(ditiocarbazato).

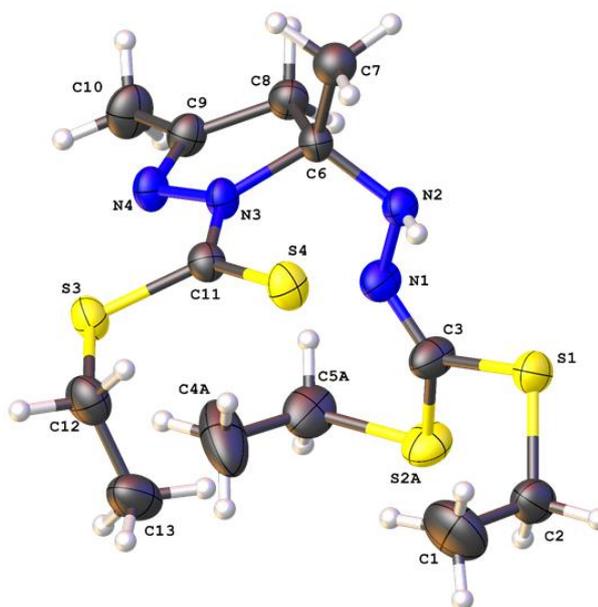
O complexo cristaliza-se em um sistema triclínico no grupo espacial $P\bar{1}$ caracterizado pela presença do elemento de simetria centro de inversão e a sua cela unitária é composta de duas unidades assimétricas (ALI, 2013).

O ligante apresenta-se triplamente desprotonado, duas desprotonações em N1 e N4 quando está coordenado ao centro metálico, ocorrência comum entre os ditiocarbazatos e suas análogas tiossemicarbazonas (ALI, 2013). A terceira desprotonação se dá em um dos átomos de hidrogênio ácidos do grupo do metileno (C6), dessa forma balanceia a carga positiva 3+ do cobre e o composto de coordenação é neutro (ALI, 2013).

O objetivo principal deste artigo de Ali e colaboradores (ALI, 2013) foi avaliar a estabilidade deste complexo por meio da técnica eletroquímica de voltametria cíclica e o resultado indica que o ligante bis(ditiocarbazato) consegue manter a integridade da estrutura molecular do complexo durante uma grande faixa de potencial elétrico. Isso mostra que essa classe de compostos orgânicos é capaz de estabilizar complexos metálicos, tanto eletroquimicamente quanto entropicamente (ALI, 2013).

Também em 2013, Centore e colaboradores publicaram um estudo sobre a síntese de dois complexos de geometria quadrada planar, um de Pd(II) e outro de Ni(II), com um ligante bis(ditiocarbazato) (CENTORE, 2013). O ligante etil-5-(2-(bisetiltio)metilideno)hidrazino)-3,5-dimetil-2-pirazolina-1-carboditioato (**1**) (Figura 2.2) foi sintetizado *in situ*: dissulfeto de carbono foi adicionado, gota a gota, a uma solução de hidrazina hidratada em etanol a aproximadamente 5°C na presença de hidróxido de potássio (CENTORE, 2013). Em seguida, brometo de etila foi adicionado à solução, e o precursor S-etilditiocarbazato foi sintetizado (CENTORE, 2013). Após isto, na mesma reação, acetilacetona diluída em etanol foi adicionada e a reação foi aquecida por 30 minutos (CENTORE, 2013). O produto obtido (Figura 2.2) foi recristalizado em etanol quente (CENTORE, 2013).

Figura 2.2. Representação da estrutura molecular de (1). Somente uma orientação da vibração de S2-C5-C4 foi mostrado para clareza da imagem.



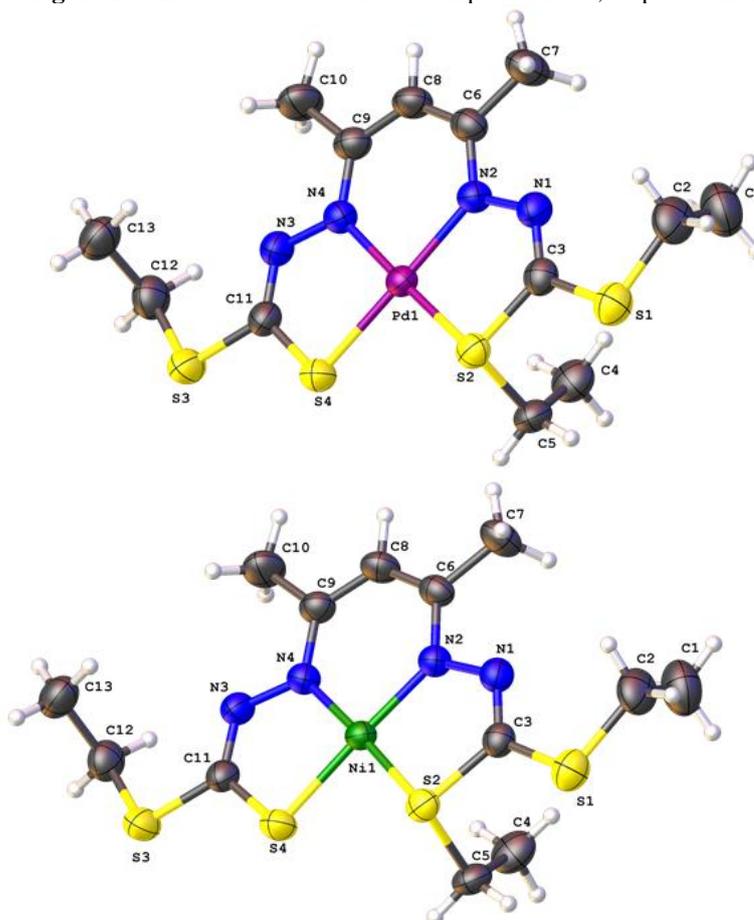
Adaptado de CENTORE, 2013. CIF disponível em CCDC: 888354.

Na estrutura molecular do ligante (ISKLANDER, 1982), há a formação do anel pirazolínico, que é favorecido energeticamente pelo balanço das ligações químicas σ e π existentes nesta forma cíclica em comparação com a sua forma aberta (CENTORE, 2013). Foram realizados cálculos da constante de equilíbrio da forma cíclica \leftrightarrow forma aberta, com resultados de $1,7 \cdot 10^{-7}$ na fase gasosa e $6,8 \cdot 10^{-5}$ em uma solução etanólica (CENTORE, 2013), corroborando teoricamente o observado pelos dados experimentais e obtendo a estrutura molecular esperada para essa classe de compostos (CENTORE, 2013).

O ligante cristaliza-se em um sistema cristalino triclinico no grupo espacial $P\bar{1}$ caracterizado pela presença do elemento de simetria centro de inversão e a sua cela unitária é composta de duas unidades assimétricas (CENTORE, 2013).

Os complexos etil 2-(3-(2-(bis(etiltio)metilideno)hidrazono)metilbutilideno)hidrazinocarbo-ditioato-paládio(II) (2) e etil 2-(3-(2-(bis(etiltio)metilideno)hidrazono)metilbutilideno)hidrazinocarbo-ditioato-níquel(II) (3) (Figura 2.3) foram sintetizados em refluxo a aproximadamente 90°C por uma hora as soluções etanólicas do ligante e dos respectivos sais de PdCl_2 e $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ em (CENTORE, 2013). O ligante se comporta da mesma forma com os dois centros metálicos, agindo como uma pinça tetracoordenada (N₂S₂), ou seja, ambas as estruturas são isomórficas (CENTORE, 2013).

Figura 2.3. Estrutura molecular dos complexos **2** e **3**, respectivamente.



Adaptado de CENTORE, 2013. CIF disponível em CCDC: 888356 e 888355.

A geometria dos dois centros metálicos é quadrada planar como mostram os valores de ângulos obtidos a partir dos dados refinados da difração de raios X: N2-Pd-N4 95,11(8)°, N2-Pd-S2 87,64(6)°, N4-Pd-S4 88,03(6)°, S2-Pd-S4 89,22(2)° e N2-Ni-N4 93,68(9)°, N2-Ni-S2 84,71(7)°, N4-Ni-S4 85,31(7)° e S2-Ni-S4 96,30(3)° (CENTORE, 2013). O ligante mantém a mesma desprotonação característica observada para essa classe de compostos orgânicos, no átomo N3 e no carbono C8. Entretanto, não há desprotonação em N1 porque há uma dupla ligação em N1=C3 devido a adição de um grupo etila no átomo S2 e desta forma ocorre a formação de uma ligação simples entre C3-S2 (CENTORE, 2013). Através da inspeção dos comprimentos de ligação, obtidos por meio da técnica de difração de raios X de monocristal, entre os átomos C11 e S4, percebe-se que o ligante se apresenta como seu isômero tiol quando coordenado aos centros metálicos (comprimento mais longo de C11-S4 de 1,733(2) Å e 1,738(3) Å nos complexos de Pd(II) e Ni(II), respectivamente) e seu isômero tiona na sua forma livre (comprimento mais curto de C11-S4 de 1,669(2) Å no ligante livre) (CENTORE, 2013).

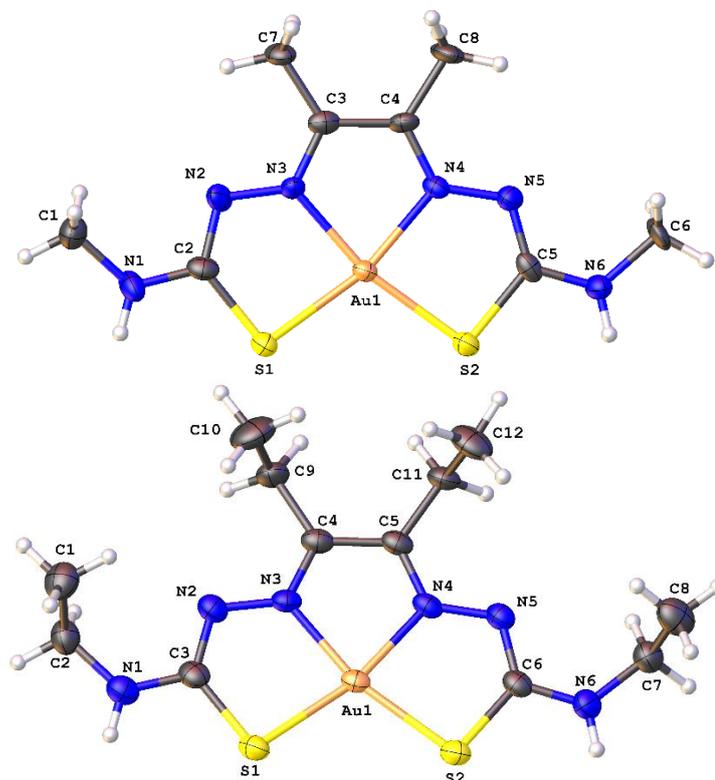
Os dois complexos também cristalizam em um sistema cristalino triclinico no grupo espacial $P\bar{1}$ caracterizado pela presença do elemento de simetria centro de inversão e a suas celas unitárias são compostas de duas unidades assimétricas cada (CENTORE, 2013).

Em 2010, Bottenus e colaboradores (BOTTENUS, 2010) sintetizam e caracterizam dois complexos de ouro(III) com dois ligantes bis(tiossemicarbazona) (BOTTENUS, 2010). Neste trabalhos foi utilizado uma α -dicetonas para a síntese dos ligantes. Os ligantes foram sintetizados adicionando um equivalente da α -dicetona apropriada em uma solução de 2 equivalentes da tiossemicarbazida. A reação foi aquecida em uma temperatura aproximada de 65°C por 4 horas, com ácido acético 5% como catalisador e por fim gerou a formação dos produtos diacetil-bis(N⁴-metiltiossemicarbazona) (ATSM) e 3,4-hexanodiona-bis(N⁴-etiltiossemicarbazona) (3,4-HxTSE) (BOTTENUS, 2010). Os complexos também foram sintetizados dissolvendo o sal de partida NaAuCl₄·2H₂O e o ligante em etanol, utilizando um banho de ultrassom por 30 minutos em etanol (BOTTENUS, 2010). Cristais de cor roxa dos complexos [Au(ATSM)]AuCl₄·2MeOH e [Au(3,4-HxTSE)](0.80Cl/0.20AuCl₂) (Figura 2.4) foram obtidos da recristalização e da solução-mãe (BOTTENUS, 2010).

A geometria dos centros de ouro(III) é quadrada planar levemente distorcidas, como mostram os dados cristalográficos: para [Au(ATSM)]AuCl₄·2MeOH, N3-Au-N4 81,3(3)°, N3-Au-S1 84,9(2)°, N4-Au-S2 85,5(2)°, S1-Au-S2 108,29(8)° com o átomo de ouro(III) 0,0013 Å acima do plano do ligante (BOTTENUS, 2010) e para [Au(3,4-HxTSE)](0.80Cl/0.20AuCl₂), N3-Au-N4 81,3(2)°, N3-Au-S1 85,2(1)°, N4-Au-S2 85,0(2)° e S1-Au-S2 108,43(6)° com o átomo de ouro(III) 0,0148 Å acima do plano do ligante (BOTTENUS, 2010). Mais uma vez é possível ver o padrão de desprotonação presente nesta classe de compostos, os átomos de N2 e N5 apresentam cargas negativas em ambas as moléculas, conferindo uma carga +1 para a esfera de coordenação interna do composto de coordenação e os contra íons que neutralizam os complexos e completam a esfera de coordenação externa, são provenientes do sal de partida do ouro(BOTTENUS, 2010).

O [Au(ATSM)]AuCl₄·2MeOH cristaliza em um sistema cristalino monoclinico no grupo espacial P2₁/n, caracterizado pela presença dos elementos de simetria eixo helicoidal 2₁ paralelo ao eixo *a*, plano de deslizamento diagonal paralelo ao plano *bc* e centro de inversão, sendo a sua cela unitária composta de 4 unidades assimétricas (BOTTENUS, 2010).

Figura 2.4. Estrutura molecular dos complexos $[\text{Au}(\text{ATSM})]\text{AuCl}_4 \cdot 2\text{MeOH}$ e $[\text{Au}(3,4\text{-HxTSE})](0.80\text{Cl}/0.20\text{AuCl}_2)$. Os contra íons e solventes de cristalização foram removidos para melhor clareza.



Adaptado de BOTTENUS, 2010. CIF disponível em CCDC: 743594 e 743595.

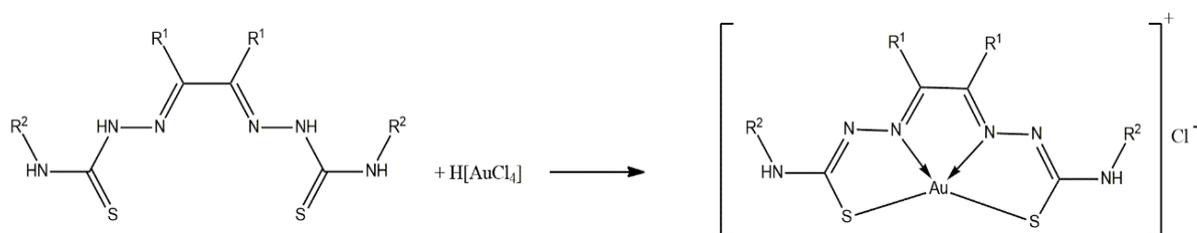
O $[\text{Au}(3,4\text{-HxTSE})](0.80\text{Cl}/0.20\text{AuCl}_2)$ cristaliza em um sistema cristalino monoclinico no grupo espacial $P2_1/c$ caracterizado pelos elementos de simetria eixo helicoidal 2_1 paralelo ao eixo a , plano de deslizamento paralelo ao plano bc e centro de inversão, sua cela unitária também é composta de 4 unidades assimétricas (BOTTENUS, 2010).

A finalidade deste estudo de Bottenus e colaboradores (BOTTENUS, 2010) foi avaliar a aplicação radioterapêutica dos complexos de ouro(III) sintetizados, assim como entender a biodistribuição dos complexos, ou seja, acompanhar a trajetória no corpo deste possível quimioterápico a partir do decaimento radiativo do átomo de ^{198}Au (BOTTENUS, 2010).

Em 2011, Fonteh e colaboradores reportaram a síntese de 4 complexos de ouro(III) com ligantes bis(tiossemicarbazonas) com o intuito de avaliar sua atividade diante do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (FONTEH, 2011). Assim como Bottenus (BOTTENUS, 2010), Fonteh também usou como composto carbonílico na síntese dos ligantes uma α -dicetona e também usou um α -dialdeído, inclusive, um dos complexos sintetizados no trabalho de Fonteh (FONTEH, 2011) foi o mesmo obtido no ano anterior por Bottenus, $[\text{Au}(\text{ATSM})]\text{AuCl}_4 \cdot 2\text{MeOH}$ (BOTTENUS, 2010).

Os quatro ligantes foram sintetizados segundo o método usado por West e colaboradores (WEST, 1997), misturando-se uma solução da α -dicetona ou α -dialdeído apropriado com excesso (proporção maior que 1:2, respectivamente) da tiossemicarbazida desejada em etanol absoluto, com algumas gotas de H_2SO_4 como catalisador. O α -dialdeído usado foi glioxal (etanodial) e a com α -dicetona foi a butano-2,3-diona (diacetil) (FONTEH, 2011). As tiossemicarbazidas usadas foram a N^4 -metiltiossemicarbazida e N^4 -etiltiossemicarbazida, dessa forma gerando os ligantes glioxal-bis(N^4 -metiltiossemicarbazona) (**L1**), glioxal-bis(N^4 -etiltiossemicarbazona) (**L2**), diacetil-bis(N^4 -tiossemicarbazona) (**L3**) e diacetil-(N^4 -etiltiossemicarbazona) (**L4**) (Figura 2.5) (FONTEH, 2011). Os complexos de ouro(III) foram sintetizados adicionando o respectivo ligante a uma solução etanólica do sal $\text{HAuCl}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e deixado sob agitação por cerca de 1,5 horas. Posteriormente o solvente reduzido a vácuo obtendo-se os complexos cloreto de glioxal-bis(N^4 -metiltiossemicarbazonato) ouro(III) (**1**), cloreto de glioxal-bis(N^4 -etiltiossemicarbazonato) ouro(III) (**2**), cloreto de diacetil-bis(N^4 -tiossemicarbazonato) ouro(III) (**3**) e cloreto de diacetil-bis(N^4 -etiltiossemicarbazonato) ouro(III) (**4**) (Figura 2.5) (FONTEH, 2011).

Figura 2.5. Bis(tiossemicarbazonas) **L1-L4** e seus respectivos complexos **1-4**, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**1**); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$ (**2**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**3**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$ (**4**).



Adaptado de FONTEH, 2011.

Os dados obtidos das técnicas de ^1H RMN e espectroscopia vibracional no infravermelho mostraram a similaridade estrutural dos compostos obtidos. O deslocamento químico do próton ($\text{CN} - \text{N} - \bar{\text{H}}$) por volta de 10 ppm (FONTEH, 2011) é ausente nos complexos, mas não nos ligantes em sua forma livre. Os dados de IV apontam que o estiramento $\nu(\text{N}-\text{H}_{\text{CN-N-H}})$ dos ligantes **L1-L4** em aproximadamente 3350 cm^{-1} (FONTEH, 2011) não estão presentes dos espectros dos complexos **1-4**. Estes dois dados sugerem que ocorre a desprotonação do ligante ao se coordenar com o íon do metálico (FONTEH, 2011). Além disso foi observado que o estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$ próximo de 855 cm^{-1} observado nos ligantes desaparece nos espectros dos complexos, sugerindo que o ligante se coordena em sua forma

tiolato (FONTEH, 2011). Os monocristais obtidos por Fonteh eram de baixa qualidade, portanto não sendo possível uma análise cristalográfica das estruturas.

O objetivo do estudo de Fonteh foi avaliar a atividade dos complexos em relação a infecção de células por uma cepa do vírus do HIV (se os complexos tinham capacidade de inibir a infecção das células atacando diretamente o patógeno), a viabilidade celular (se os complexos são citotóxicos) e a proliferação do vírus (se os complexos tem a capacidade de frear a quantidade de células infectadas).

A linha de células TZM-bl usadas são clones da linha HeLa. As células TZM-bl foram geneticamente modificadas para expressar diversos receptores de proteínas, e depois modificadas para expressarem a enzima luciferase (Luc) e β -galactosidase de *Escherichia coli* quando estão sobre o controle do vírus. Todas essas modificações fizeram das células-clone TZM-bl altamente suscetíveis a infecção do HIV-1 (PLATT, 2009). O vírus utilizado foi da cepa Du151.2 (COETZER, 2007), primeiramente tratado com os complexos **1-4** por cerca de 1 hora seguido da adição das células. A expressão da enzima luciferase foi tomada 48 horas depois (FONTEH, 2011), e é essa quantidade de enzimas produzidas ao final do ensaio que indicam a extensão da infecção celular, isto é, se há pouca enzima houve baixa infecção, ou seja, os complexos exibem algum tipo de atividade biológica, no entanto, se há muita enzima significa que houve muita infecção e a atividade biológica dos complexos é pouca ou inexistente (FONTEH, 2011). Considerando que os dados colhidos sobre a infecção das células dependem da viabilidade das mesmas, ou seja, se elas estão vivas ou mortas, foram feitos experimentos de viabilidade das células TZM-bl, a metodologia empregada foi a mesma feita para os experimentos de infecção, porém não foi adicionado o patógeno, assim avaliando também a toxicidade dos complexos (FONTEH, 2011).

Foi observada uma inibição da infecção pelo vírus, que é dependente da concentração do complexo (Figura 2.6) (FONTEH, 2011). Os dados obtidos da viabilidade celular sugeriram que, o que parecia ser inibição na verdade era morte celular iniciada pelo próprio complexo (citotoxicidade). Não observou-se uma variação real da expressão da enzima, ou seja, os complexos exibiram uma alta atividade citotóxica matando as células antes que fossem infectadas e por isso houve baixa expressão da enzima luciferase (FONTEH, 2011), exceto para o complexo **3** (Figura 2.6) que apresentou uma inibição, em 12,5 μ M de concentração, de 98% da infecção enquanto 67% das células ainda eram viáveis (FONTEH, 2011).

Figura 2.6. Efeito dos complexos 1-4 na viabilidade e infecção das células TZM-bl após 48 horas de incubação.

A inibição da infecção de TZM-bl pela cepa Du151.2 é representada pelas barras cinzas e valores no primeiro eixo y (à esquerda), enquanto a viabilidade é representada pela linha e valores no segundo eixo y (à direita). Os valores de concentração correspondentes são representados no eixo x.

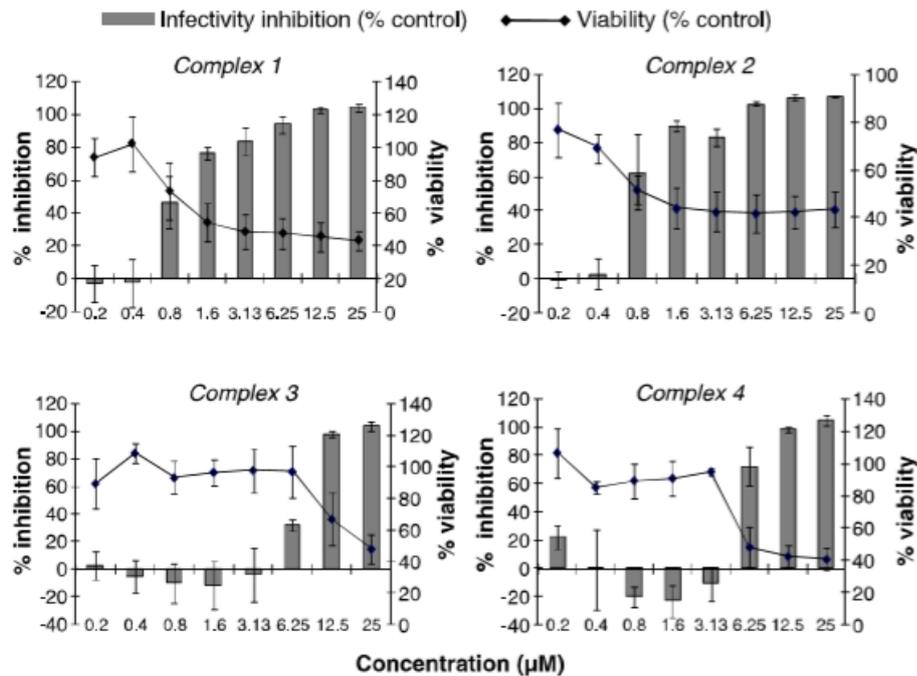


Figura obtida diretamente de FONTEH, 2011.

O valor de IC_{50} (quantidade de um dado agente necessária para inibir, *in vitro*, um dado componente biológico em 50%) para o complexo 3 contra a infecção das células TZM-bl pelo Du151,2 foi de $6,8 \pm 0,6 \mu\text{M}$, e para o complexo 4 de $5,3 \pm 0,4 \mu\text{M}$ (FONTEH, 2011). Como analisado e mostrado na Figura 2.6, os complexos 1 e 2 são bem mais tóxicos e menos seletivos (FONTEH, 2011). Os ligantes L3 e L4 e o sal de ouro de partida $\text{H}[\text{AuCl}_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ não mostraram qualquer tipo de inibição ou atividade biológica (FONTEH, 2011).

Fonteh e colaboradores (FONTEH, 2011) acreditam que combinar os compostos de ouro(III) sintetizados em um coquetel de medicamentos no tratamento da doença pode ser algo vantajoso visando somar todos os efeitos farmacológicos desses remédios (FONTEH, 2011), por mais que sejam tóxicos e não ataquem diretamente o vírus, os complexos 3 e 4 demonstram grande citotoxicidade e essa atividade pode ser mais uma barreira junto com todos os outros compostos presentes nesses coquetéis (FONTEH, 2011), porém ainda não foram submetidos a testes clínicos para aferir se realmente podem ser mais uma ferramenta no combate a esta doença.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Materiais

3.1.1. Reagentes e solventes

Todos os solventes foram obtidos comercialmente da Dinâmica e utilizados sem prévio tratamento, sendo eles:

- Acetonitrila, CH_3CN , 99,5%
- Álcool etílico, $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, 95%
- N,N-dimetilformamida, $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$, 99,8%
- Álcool metílico, CH_4O , 99%
- Clorofórmio, CHCl_3 99%

Com exceção do sal de ouro(III), todos os demais reagentes utilizados nas sínteses foram obtidos comercialmente da Sigma-Aldrich, Vetec e Quimex:

- 1,3-difenilpropano-1,3-diona (dibenzoilmetano), $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$, 98%
- Pentano-2,4-diona (acetilacetona), $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$, 99%
- 4-feniltiossemicarbazida, $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$, 99%
- Dicloridrato de hidrazina, $\text{H}_4\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$, $\geq 98\%$
- Dissulfeto de carbono, CS_2 , 99,5%
- Brometo de benzila, $\text{C}_7\text{H}_7\text{Br}$, 98%
- Ácido clorídrico, HCl , 37%
- Ácido nítrico, HNO_3 , 65%
- Piridina, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 99%
- Ouro metálico

3.2. Métodos de síntese dos ligantes e complexos metálicos

3.2.1. Síntese do sal de partida de ouro(III), $[\text{Hpy}][\text{AuCl}_4]$

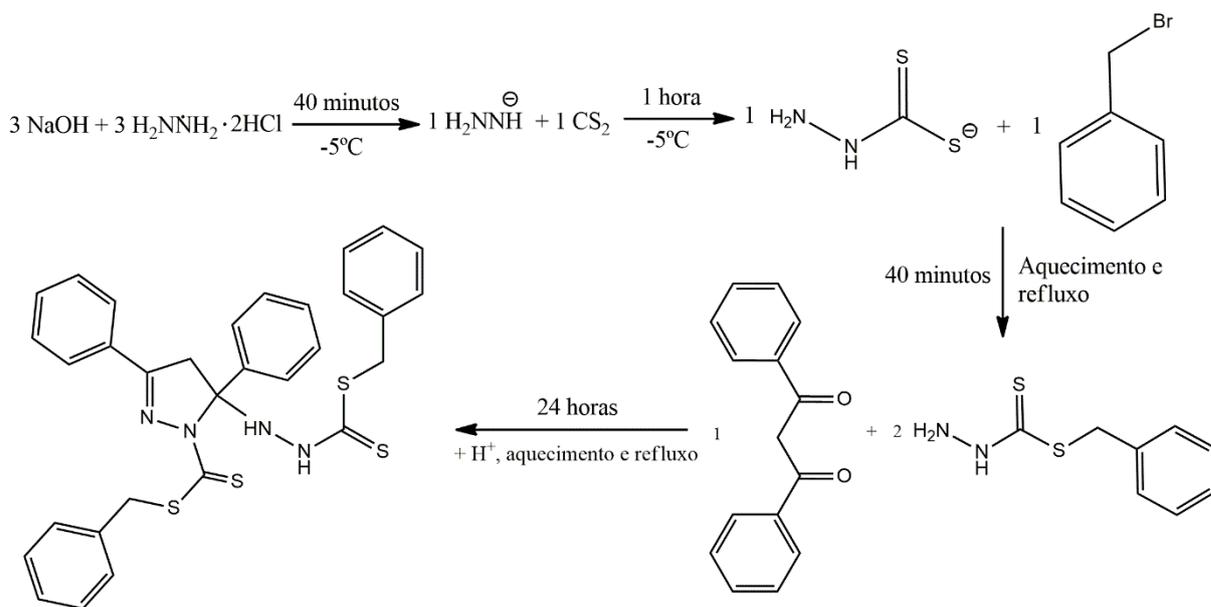
O sal de ouro(III) utilizado foi sintetizado em uma cápsula de porcelana, sob agitação magnética e aquecimento. Preparou-se uma solução de 40 mL de água-régia (na proporção de $3\text{HCl} : 1\text{HNO}_3$), em seguida foi adicionado cerca de 4,64 mmol (914,9 mg) de ouro metálico até sua completa solubilização. Durante um período de uma hora foram adicionadas várias alíquotas de HCl concentrado, totalizando 10 mL, com o intuito de desprender os gases nitrosos.

Após o total desprendimento dos gases, duas porções de 5 mL de etanol 95% foram adicionadas em intervalos de 20 minutos. Por fim, 0,7 mL de piridina foi adicionada à solução que imediatamente é transferida para um banho de gelo obtendo-se um precipitado amarelado, [Hpy][AuCl₄].

3.2.2. Síntese do ligante dibenzoilmetanobis(benzilditiocarbazato) (H₃L)

Em um balão de fundo redondo adicionou-se 3 mmol (359,9 mg) de NaOH dissolvidos em 20 mL de EtOH 95% que foi mantido sob agitação magnética e banho de gelo (temperatura de -5 °C) por 20 minutos. Posteriormente adicionou-se gota a gota uma suspensão de 3 mmol (314,91 mg) de dicloridrato de hidrazina (N₂H₄·2HCl) dissolvida em 15 mL de EtOH 95% e foi deixada reagindo por 40 minutos, obtendo-se uma solução com aspecto leitoso. Em seguida foi adicionado lentamente por cerca de 25 minutos, 3 mmol (0,18 mL) de dissulfeto de carbono (CS₂), formando uma solução levemente esverdeada que ficou sob agitação por uma hora. Posteriormente, 3 mmol (0,36 mL) de brometo de benzila foi adicionado muito lentamente por cerca de 20 minutos. Logo após esta última adição, o balão foi retirado do banho de gelo e colocado em aquecimento e refluxo por 40 minutos. Finalmente, adicionou-se 1,2 mmol (274,58 mg) de 1,3-difenilpropano-1,3-diona dissolvida em 10 mL de EtOH 95%. Após 30 minutos a solução foi acidificada com uma gota de H₂SO₄ concentrado e a solução foi deixada reagindo por 24 horas (overnight). A solução-mãe resultante, de cor amarela, foi deixada evaporando lentamente por cerca de uma semana até a formação de um precipitado incolor que foi filtrado, seco e caracterizado. Durante as semanas seguintes de evaporação houve a formação de um óleo de cor marrom-laranja. O esquema da síntese está ilustrado na Figura 3.1.

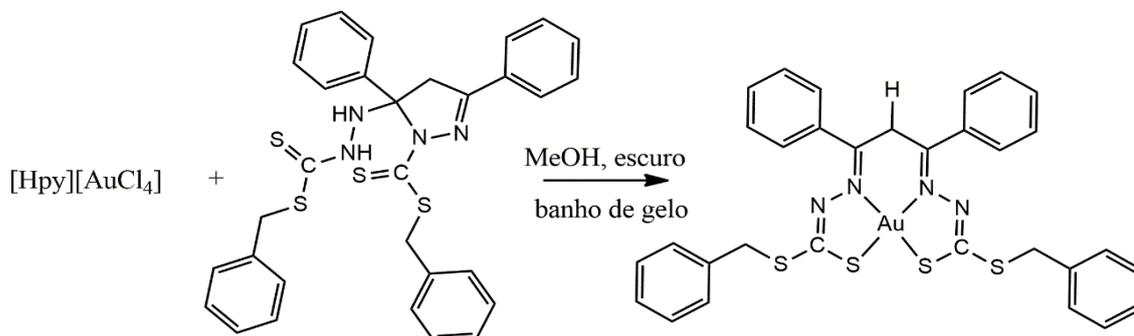
Figura 3.1. Esquema da síntese do ligante H₃L.



3.2.3. Síntese do complexo dibenzoilmetanobis(benzilditiocarbazato) ouro(III) ([Au(L)])

Em um balão de fundo redondo, sob agitação magnética, adicionou-se 0,05 mmol (20,92 mg) de [Hpy][AuCl₄] dissolvido em 5 mL de MeOH 99%. O balão foi completamente envolvido em papel alumínio para evitar contato com a luz. Além disso, a reação foi feita inteiramente em banho de gelo com a temperatura entre -5 °C e 0 °C. Posteriormente, 0,05 mmol (26,04 mg) do ligante H₃L foi solubilizado em 5 mL de MeOH 99% e adicionado ao balão. A solução resultante permaneceu sob agitação por 1 hora e 30 minutos. Ao final, a solução-mãe foi colocada imediatamente na geladeira. Cerca de 7 dias depois foi retirada da geladeira e um precipitado marrom foi filtrado e sólidos amorfos começaram a se formar os quais foram recristalizados em 3 mL de clorofórmio e DMF em uma proporção de 1:1. Monocristais de coloração verde-escuro adequados para a análise de difração de raios X de monocristal foram obtidos. O esquema da síntese está representado na figura 3.2.

Figura 3.2. Esquema da reação de complexação entre o sal de ouro(III) e o ligante H₃L formando o complexo [Au(L)].



3.2.4. Síntese do ligante bis(tiossemicarbazona) e dos respectivos complexos

Durante toda a extensão do Trabalho de Conclusão de Curso foram feitas inúmeras tentativas de síntese dos compostos bis(tiossemicarbazonas), seguindo diversos protocolos apresentados na literatura que envolvem, por exemplo, a ordem de adição da dicetona e da tiossemicarbazida, o solvente a ser usado para a reação, a escolha do catalisador ácido e sua quantidade a ser usada, as condições de temperatura e a extensão do tempo de reação e também foram feitas tentativas de experimentar e alterar todas essas variáveis, mas não foi possível obter o produto proposto nos moldes dos objetivos deste trabalho. Conseqüentemente, também não foi possível obter os respectivos complexos dos ligantes bis(tiossemicarbazonas).

3.3. Métodos de análise

3.3.1. Difração de Raios X de Monocristal

Essa técnica de análise é utilizada para elucidar as estruturas cristalinas e molecular do composto sintetizado. A difração de raios X de monocristal consiste em incidir raios X no cristal e assim difratá-los em diversas direções para conhecer ângulos e comprimentos de ligações e poder determinar as posições dos átomos na molécula. O equipamento utilizado foi o difratômetro SMART APEX II CCD (Charge Coupled Device Detector Bruker) com monocromador de grafite, que possui fonte de radiação de Mo-K α (0,71073Å) e pertence à Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de Brasília (CAIQ-UnB).

3.3.2. Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível

O espectro de absorção molecular na região do ultravioleta-visível foi obtido pela varredura de um feixe de radiação em uma faixa de comprimento de onda de 200 nm até 800 nm da amostra líquida. O solvente utilizado foi N,N-dimetilformamida e a concentração da solução foi de 2x10⁻⁵ mol/L. A cubeta utilizada possui 1 cm de caminho óptico. Utilizou-se o

equipamento espectrofotômetro Agilent HP 8453 pertencente à Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de Brasília (CAIQ-UnB).

3.3.3. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

O espectro vibracional na região do infravermelho foi obtido a partir do uso de pastilhas de KBr preparadas na proporção de 100 mg brometo de potássio para 1 mg composto analisado, macerados em um cadinho e prensados para formação da pastilha. O espectrofotômetro FT-IR Varian 640 foi utilizado na região de 4000–400 cm^{-1} e pertence à Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de Brasília (CAIQ-UnB).

3.3.4. Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C

O equipamento usado para a análise de ressonância magnética nuclear de ^1H foi o Bruker Avance III HD 14T de 600 MHz para o ^1H , enquanto o utilizado para a análise de ressonância magnética nuclear de ^{13}C foi o VARIAN Mercury plus 7,04 T de 75,4 MHz para o ^{13}C . Ambas as análises foram feitas utilizando DMSO- d_6 como o solvente e TMS como a referência interna. Os equipamentos pertencem à Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de Brasília (CAIQ-UnB).

3.3.5. Ponto de Fusão

O aparelho digital MQAPF-302 da Micro Química, pertencente ao Instituto de Química da Universidade de Brasília e foi utilizado para aferir o ponto de fusão dos compostos.

3.3.6. Cálculos e Programas Computacionais

O programa OLEX2 (DOLOMANOV, 2008) foi usado para a resolução e análise dos dados das estruturas obtidas da análise de difração de raios X em monocristais. O refinamento das estruturas foi feito através desta mesma plataforma, mas utilizando o programa SHELXL (SHELDRICK, 2007; SHELDRICK 2015). O programa usado para fazer as representações das estruturas de Lewis das moléculas foi o ChemDraw. O programa utilizado para os processamentos dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foi do ACD/Labs, para o espectro de infravermelho foi utilizado o Bomem e para o espectro de Uv-Vis foi usado o QitPlot. Os CIF (Crystallographic Information File) das estruturas encontradas na revisão bibliográfica foram obtidos do CCDC (Cambridge Crystallographic Data Center). A superfície de Hirshfeld e as

interações intra e intermoleculares foram investigados por meio do software CrystalExplorer 17.5 (MCKINNON, 2004; SPACKMAN, 2009).

4.RESULTADOS E DISCUSSÕES

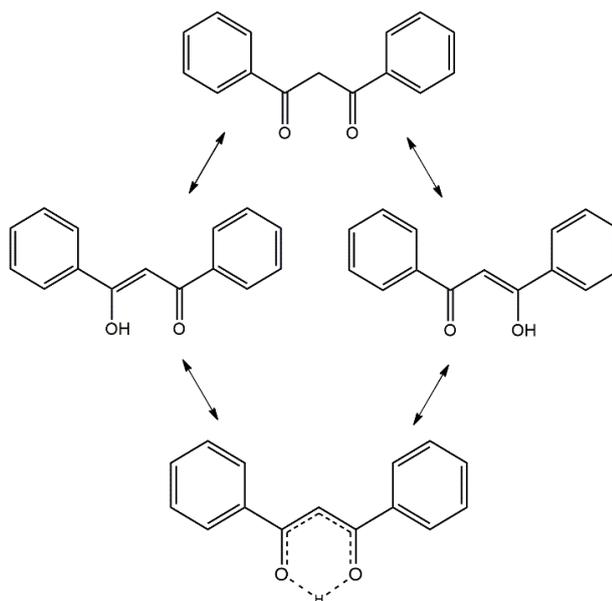
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram sintetizados, caracterizados e analisados dois compostos inéditos, o ligante da classe dos ditiocarbazatos, H₃L e seu respectivo complexo de Au(III), [Au(L)]. H₃L foi elucidado por meio das técnicas de espectroscopia Uv-vis, espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C e ponto de fusão. Sendo que para o complexo foram realizadas as análises de difração de raios X em monocristal e técnicas computacionais de superfície de Hirshfeld.

4.1. Análise estrutural do ligante dibenzoilmetanobis(benzilditiocarbazato) (H₃L)

A síntese do composto H₃L é toda feita *in situ*, com diversas etapas de adição de reagentes e rigoroso controle e vigilância da temperatura, o que se mostrou ser a variável mais importante de toda a síntese. As principais etapas e mais importantes são as duas substituições nucleofílicas (em especial a segunda substituição) das carbonilas do dibenzoilmetano, mas também acabam sendo as etapas de maiores complicações, por conta do equilíbrio ceto-enólico (Figura 4.1). Esse foi um dos fatores para o baixo rendimento de 6%, além do difícil controle sobre a formação de diferentes espécies e subprodutos enquanto se trabalha com uma reação *in situ*.

Figura 4.1. Representação do equilíbrio ceto-enólico que ocorre na molécula de dibenzoilmetano.



Comparando com o trabalho similar de Ali e colaboradores (ALI, 2013), eles também reportam essa dificuldade e sua consequência direta foi um baixo rendimento da ordem de 10% (ALI, 2013).

Apesar das complicações da síntese foi possível obter o produto desejado, propondo sua estrutura e sendo caracterizado pelas análises de espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia da região do ultravioleta-visível e ressonância magnética de ^1H e ^{13}C . A estrutura de H_3L está representada na Figura 4.3. O ponto de fusão obtido para o ligante H_3L foi na faixa de $110\text{ }^\circ\text{C}$ - $113\text{ }^\circ\text{C}$. O esquema da e a proposta de mecanismo de reação estão ilustrados na Figura 4.2.

Figura 4.2. Mecanismo de reação proposto para a síntese do ligante H_3L .

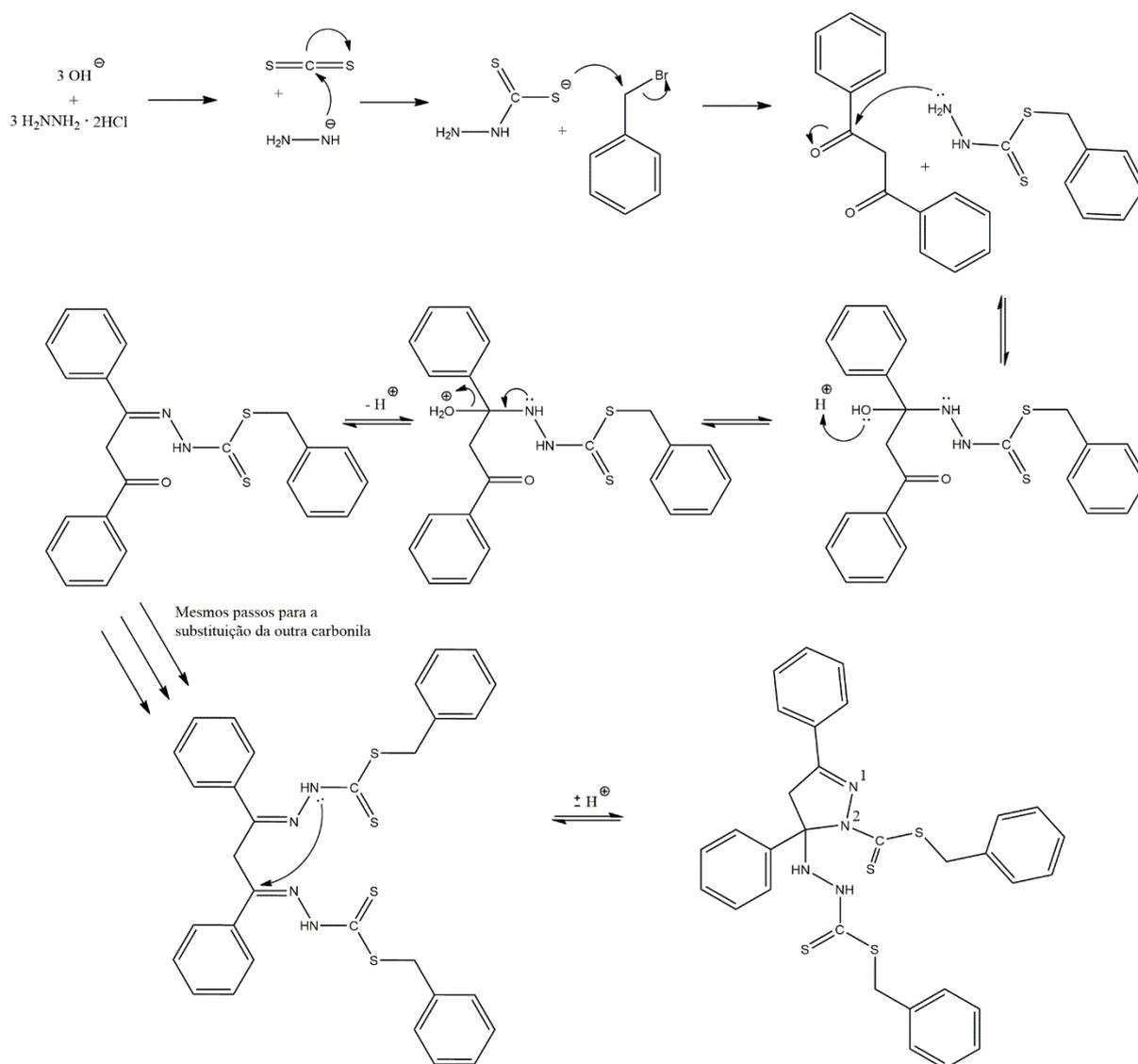
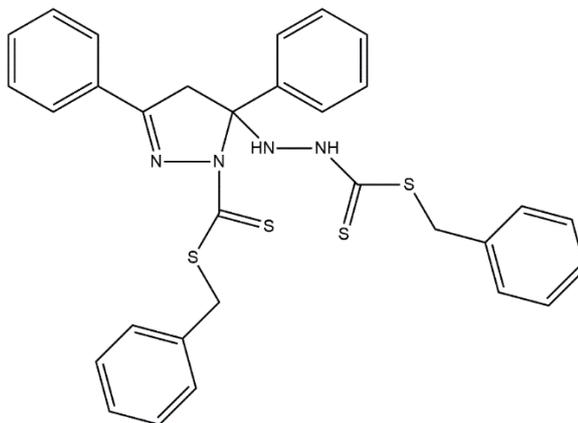


Figura 4.3. Estrutura proposta para o composto dibenzoilmetanobis(benzilditiocarbazato), H₃L.



Uma análise da espectroscopia de infravermelho foi realizada da amostra. O método usado de preparação da amostra foi o de pastilhas de KBr. A Tabela 4.1 demonstra as principais frequências de ligação obtidas do espectro de infravermelho para o composto H₃L. O espectro se encontra no Apêndice I.

Tabela 4.1. Frequências (cm⁻¹) dos modos vibracionais das ligações mais relevantes de H₃L.

	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{N-N})$	$\nu(\text{C=S})$
H₃L	3174,26	1579,28	1145,48	1064,51 e 777,17

O espectro de infravermelho mostra com clareza as vibrações dos grupos funcionais mais característicos presentes na estrutura molecular proposta para H₃L. Observa-se na região de 3174,26 cm⁻¹ um estiramento referente a ligação N-H. A falta de sinais de estiramento C=O ou O-H confirmam que houve a dupla substituição das carbonilas da β-dicetona. Observamos também a presença do estiramento C=N em torno de 1561,93 cm⁻¹, um valor menor de número de onda usual para este sinal devido a conjugação dessa ligação com o anel aromático próximo. Outra evidência é o sinal de 1145,48 cm⁻¹ que indica o estiramento da ligação N-N. Por fim, o estiramento C=S está presente nas regiões de 1064,51 cm⁻¹ e 777,17 cm⁻¹, tendo como referência o estudo feito por Wiles e colaboradores (WILES, 1966), que compilam dados experimentais de diversos artigos científicos e trazem alguns cálculos teóricos explicando que o estiramento $\nu(\text{C=S})$ acopla com o estiramento das ligações adjacentes, como S-C-S e por isso pode haver a formação de dois sinais referentes a esta ligação no espectro de infravermelho (WILES, 1966). A ausência do valor do estiramento de uma ligação S-H (na região de 2550 cm⁻¹) confirma que o ligante livre existe como o seu tautômero tiona ao invés do tautômero tiol.

Uma análise de espectroscopia no ultravioleta-visível foi feita para analisar as possíveis transições eletrônicas e os comprimentos de onda de radiação que são absorvidos por H₃L. O solvente usado para a análise foi DMF e a solução foi feita na concentração de 2·10⁻⁵ mol·L⁻¹. A Figura 4.4 mostra o espectro obtido e a Tabela 4.2 mostra as transições e os seus respectivos valores de comprimento de onda e logε (logaritmo do coeficiente de absorvidade molar).

Figura 4.4. Espectro de absorção de Uv-Vis do ligante H₃L.

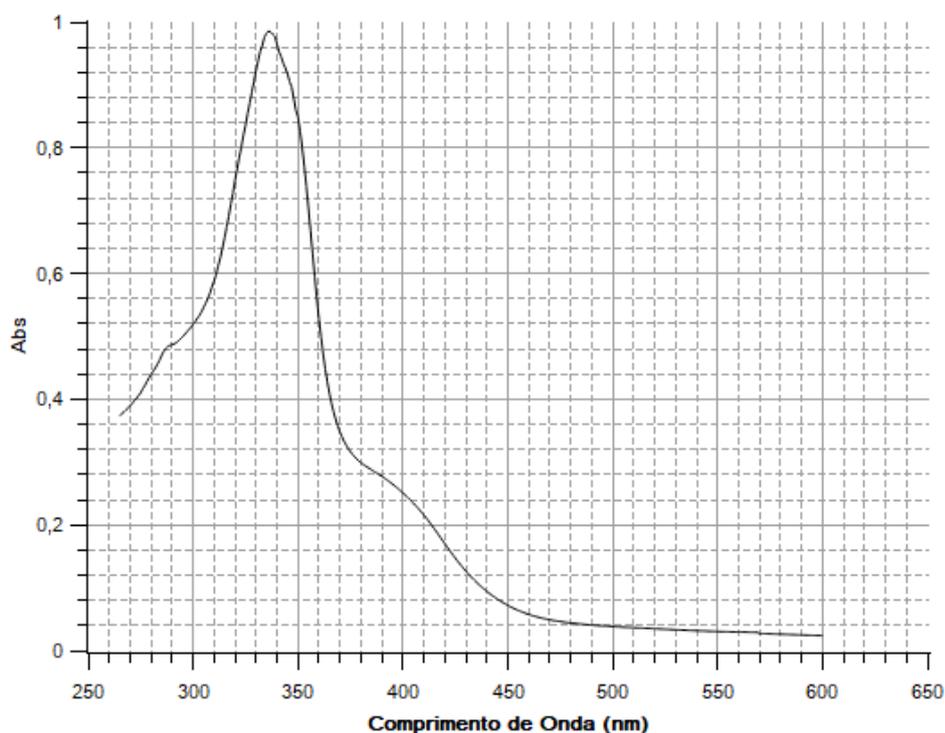


Tabela 4.2. Transições eletrônicas (em nm) e seus valores de logε.

	$\pi \rightarrow \pi^*$	$n \rightarrow \pi^*$
H₃L	290	336
logε	4,38	4,69

Foi observado no espectro uma banda de $\lambda_{\text{máx}}$ em 336 nm e dois ombros, um à esquerda e outro à direita. O ombro observado em um comprimento de onda de 290 nm à esquerda, indica uma transição $\pi \rightarrow \pi^*$ atribuída ao cromóforo característico dos ditiocarbazatos. Já a banda do $\lambda_{\text{máx}}$ do espectro em 336 nm, indica a transição dos elétrons dos orbitais não-ligantes dos átomos de nitrogênio e enxofre para o orbital antiligante π^* . O ombro à direita do $\lambda_{\text{máx}}$, com

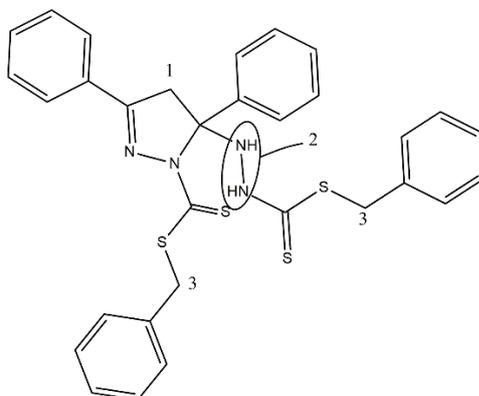
comprimento de onda na faixa de 381 nm até 480 nm, absorve radiação visível e pela regra da complementariedade das cores o ligante em solução apresenta uma coloração amarela.

Análises de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C são mais uma ferramenta espectroscópica para confirmar a formação do produto e caracterizar sua estrutura. Os espectros de ^1H RMN (14 T, 600 Hz para ^1H , DMSO- d_6) e de ^{13}C RMN (70,4 T, 75,4 Hz para ^{13}C , DMSO- d_6) encontram-se no Apêndice II. As Tabela 4.3 e 4.4 exibem os sinais dos deslocamentos químicos (δ) em ppm e seus respectivos átomos.

Tabela 4.3. Valores de deslocamento químico em ppm para os ^1H de H_3L .

^1H RMN	δ (ppm)
1	12,64
2	8,62
3	4,50
Hidrogênios dos anéis aromáticos	7,27 – 8,03

Figura 4.5. Estrutura molecular do ligante com os átomos de ^1H assinalados como referência para a Tabela 4.3.



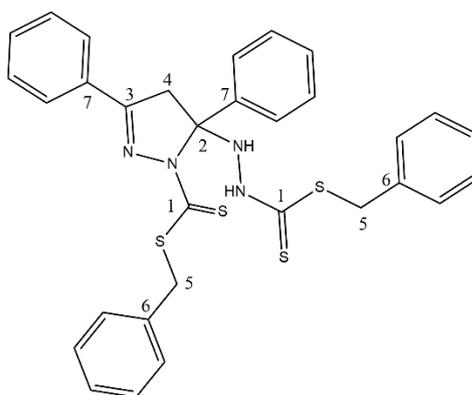
Estão presentes no espectro de ^1H RMN sete sinais mais relevantes. O primeiro deles é o sinal do TMS, a referência interna da técnica de ressonância magnética nuclear em 0 ppm. O sinal por volta de 2,5 ppm e o sinal a frente em 3,35 ppm são característicos do solvente DMSO e H_2O , respectivamente. O primeiro sinal do ligante aparece em 4,5 ppm (**3**), um simpleto que integra para 4 átomos de hidrogênio referentes aos dois grupos $\text{S}-\text{CH}_2-\text{Ph}$. Os sinais da faixa de 7,27 – 8,03 ppm são vários multipletos que integram juntos para 20 átomos de hidrogênio, referente a todos os átomos de hidrogênio dos anéis aromáticos. Em 8,62 ppm (**2**) se encontra um duplete que integra para 2 átomos de hidrogênio mais desblindados e que são referentes aos dos átomos do grupo $-\text{NH}-\text{NH}-$. Por fim, o sinal que aparece em 12,64 ppm (**1**) é um simpleto

que integra para 2 átomos de hidrogênio e é o mais desblindado de todos sendo referente aos átomos do grupo metileno original da β -dicetona. Esse é o grupo mais desblindado porque sua vizinhança próxima está cercada de átomos e grupos retiradores de densidade eletrônica, como os quatro átomos de nitrogênio e os dois anéis aromáticos, e além disso um dos átomos de hidrogênio é ácido, ou seja, lábil, e pode fazer trocas com o solvente o que também aumenta a desblindagem (PAVIA, 2001).

Tabela 4.4. Valores de deslocamento químico em ppm para os ^{13}C de H_3L .

^{13}C RMN	δ (ppm)
1	198,7
2, 3, 6, 7	154,1 – 136,6
Carbonos aromáticos restantes	129,2 – 120,3
4, 5	37,8

Figura 4.6. Estrutura molecular do ligante com os átomos de ^{13}C assinaladas como referência para a Tabela 4.4.



Já em relação ao espectro de ^{13}C RMN podemos observar 6 pacotes de sinais de deslocamento químico mais relevantes. Observa-se a existência do sinal da referência do TMS em 0 ppm e o sinal do solvente DMSO na região de 40 ppm. Começando pelo sinal mais desblindado em 198,7 ppm (**1**) é referente aos átomos de carbono dos grupos do ditiocarbazato, pois estão diretamente ligados a átomos retiradores de densidade eletrônica, por mais que o enxofre e o carbono apresentem valores próximos de eletronegatividade a nuvem de elétrons tende aos átomos de enxofre. Em seguida, temos os sinais na faixa de 154,1 – 136,6 ppm referente aos átomos de carbono que eram originalmente das carbonilas da β -dicetona (**2 e 3**) e também dos carbonos dos anéis aromáticos ligado diretamente na estrutura do ligante (**6 e 7**), estes últimos possuem um deslocamento químico diferente dos carbonos aromáticos restantes

por conta de seu ambiente químico diferente. A região de 129,2 – 120,3 ppm representa os sinais dos átomos de carbono restantes dos anéis aromáticos. Por fim o sinal em 37,8 ppm referente aos dois grupos metílenos (4) e (5). É necessário realizar análises mais profundas de ressonância magnética nuclear de ^{13}C , como o RMN de ^{13}C bidimensional, para que seja possível assinalar com mais precisão cada átomo individualmente, por isso os sinais foram separados em pacotes, os quais estão em regiões de deslocamento químico de acordo com a literatura já referenciada anteriormente, como nos trabalhos de Almeida e colaboradores (ALMEIDA, 2018) e Lima e colaboradores (LIMA, 2020).

Todas as análises feitas corroboram com a estrutura molecular do ligante livre proposta na Figura 4.3. A estrutura de H_3L está de acordo com as previsões de Isklander (ISKLANDER, 1982) da formação do anel pirazolínico para este tipo de molécula e também é estruturalmente similar aos compostos obtidos em outros trabalhos já referenciados. Outra forma de poder visualizar a estrutura geral do ligante é em sua forma coordenada ao centro metálico, como será discutido a seguir.

4.2. Análise estrutural do complexo dibenzoilmetanobis(benzilditiocarbazato) ouro(III) ([Au(L)])

A reação da síntese do complexo também foi feita toda *in situ*. As medidas tomadas, como envolver o balão de reação em papel alumínio e realizar a reação em banho de gelo em uma temperatura por volta de 0 °C, tem o objetivo de evitar a redução do Au(III) para ouro metálico, uma vez que o potencial de redução desta semi-reação é muito alto, então temperaturas mais elevadas e o contato da reação com a luz podem ser obstáculos para o andamento da complexação. Por ser um íon de configuração eletrônica $[\text{Xe}] 5d^{10}$, as cores da solução do complexo se dão principalmente pela atuação do ligante sobre o campo cristalino já que as transições $d \rightarrow d$ são proibidas. Dessa forma, a solução da reação mostra uma cor vermelha imediatamente após a adição do ligante e que muda conforme o progresso da reação. Ao final a solução tem uma cor esverdeada, a mesma cor do monocristal obtido após a recristalização dos sólidos amorfos precipitados da solução-mãe.

Foi possível através da técnica de difração de raios X em monocristal, elucidar a estrutura molecular do complexo [Au(L)]. Na Tabela 4.5 observam-se os dados da coleta e refinamento da análise de difração de raios X.

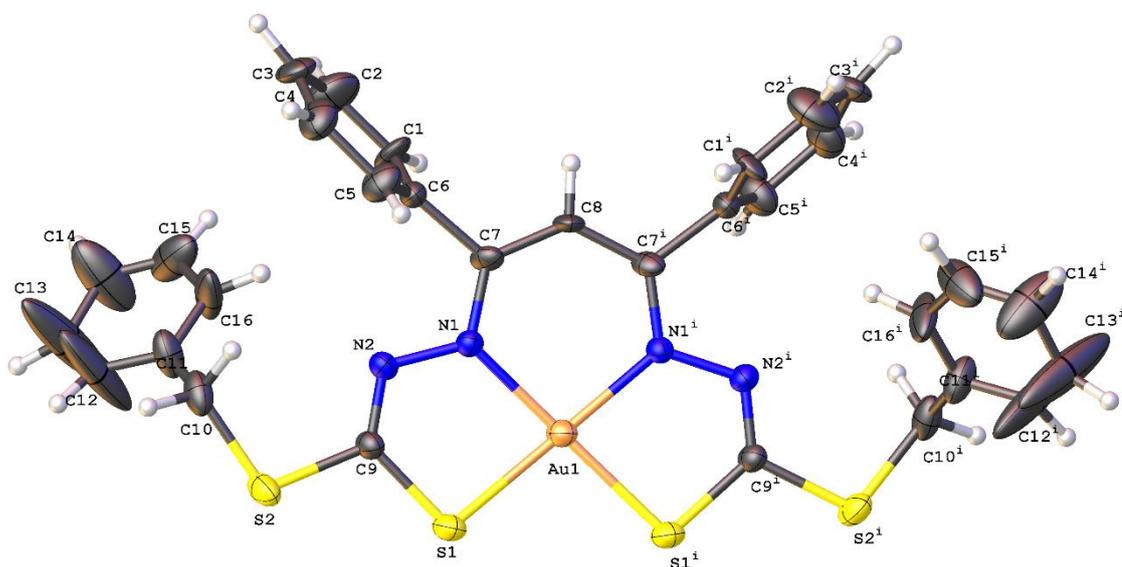
Tabela 4.5. Dados da coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina do complexo [Au(L)].

Fórmula molecular	C ₃₁ H ₂₅ AuN ₄ S ₄
Massa Molecular (g·mol ⁻¹)	778,78
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	C2/c
a (Å)	18,58(3)
b (Å)	19,41(4)
c (Å)	9,16(18)
α (°)	90
β (°)	115,70(3)
γ (°)	90
V (Å ³)	2977(10)
Z	4
Densidade (g·cm ³)	1,738
Coeficiente linear de absorção μ (mm ⁻¹)	5,251
Região de varredura angular θ (°)	3,212 – 49,998
Índices de varredura h, k, l	-22 ≤ h ≤ 22 -23 ≤ k ≤ 23 -10 ≤ l ≤ 10
Número de reflexões coletadas	14075
Número de reflexões independentes	2622
Completeness (%)	99,9
Método de solução de estrutura	Métodos diretos
Método de refinamento	Full-matrix leastsquares on F ²
Programa de refinamento	SHELXL-97
Critério de observação	[I > 2σ(I)]
Número de parâmetros	183
Correção de absorção	Multi-scan T _{mín} = 0,421 T _{máx} = 0,745
F(000)	1528,0
Goodness-of-fit (F ²)	0,996
Índices de discordâncias finais	R ₁ = 0,072

	$wR_2 = 0,145$
Densidade eletrônica residual ($e \cdot \text{\AA}^{-3}$)	1,15/-1,31

A Figura 4.7 mostra a representação ORTEP do arranjo molecular do complexo dibenzoilmetanobis(benzilditiocarbazato)ouro(III), obtida após o refinamento dos dados cristalográficos e cálculos computacionais. O complexo é simétrico, portanto, foi utilizada a notação X^i para nomear estes átomos simétricos que são gerados pelos operadores de simetria $-x+1, +y, -z+3/2$.

Figura 4.7. Projeção ORTEP da estrutura molecular de $[\text{Au}(\text{L})]$. Elipsóides térmicas foram representadas a nível de 30% de probabilidade.



Uma consequência experimental muito importante da técnica de difração de raios X de monocristal é a obtenção dos comprimentos e ângulos de ligação presentes na molécula, dessa forma é possível analisar quais as características das ligações químicas, identificar por meio desses comprimentos qual a forma tautomérica presente na estrutura e definir a hibridização dos átomos. A Tabela 4.6 mostra os valores dos comprimentos e ângulos de ligação mais importantes do complexo $[\text{Au}(\text{L})]$.

Tabela 4.6. Valores dos comprimentos e ângulos de ligação selecionados de [Au(L)].

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
C7-N1	1,347(16)	C6-C7-C8	116,0(13)
C9-N2	1,252(15)	C6-C7-N1	119,0(13)
C7-C8	1,388(16)	C8-C7-N1	125,0(14)
C9-S1	1,776(15)	N2-C9-S2	122,5(12)
C9-S2	1,777(15)	N2-C9-S1	126,4(12)
Au1-N1	2,005(11)	S2-C9-S1	111,1(8)
Au1-S1	2,279(5)	N1-Au1-N1 ⁱ	95,6(7)
		S1-Au1-S1 ⁱ	96,2(3)
		N1-Au1-S1	84,1(4)
		N1-Au1-S1 ⁱ	178,4(3)

Como mostrado por Centore (CENTORE, 2013) e Ali (Ali, 2013) e também corroborado pelos dados experimentais das análises feitas de H₃L, o anel pirazolínico presente no ligante livre é desfeito por conta da possibilidade da coordenação com o centro metálico, assim é possível observar que a molécula age como uma pinça quelante tetracoordenada, através dos átomos doadores *NVSS*, com o átomo de ouro(III), que por sua vez possui uma geometria quadrada planar. O comprimento de ligação C7-N1 é de 1,347(16) Å e tem caráter de ligação dupla por ser mais curta que uma ligação simples e caracteriza o grupo imínico das bases de Schiff. Nota-se também que o ligante assume o tautômero tiolato a fim de se coordenar com o metal, em contraste ao tautômero tiona do ligante livre, visto que a ligação C9-S1, de comprimento 1,776(15) Å é mais alongada que uma ligação dupla entre um átomo de carbono e enxofre e, devido a essa tautomeria, a dupla ligação é transferida para C9-N2 que apresenta um valor de 1,252(15) Å. Percebe-se também o caráter de ligação simples de C9-S1 ao compará-la a outra ligação simples dentro da própria molécula C9-S2 de comprimento 1,777(15) Å.

Os ângulos de ligação C6-C7-C8 de 116,0(13)°, C6-C7-N1 de 119,0(13)° e C8-C7-N1 de 125,0(14)° dizem respeito ao carbono C7 e seus valores são todos próximos a 120°, compatível com a hibridização sp² deste átomo, tendo em vista também que a ligação C7-N1 é uma ligação dupla e de forma similar acontece com os ângulos N2-C9-S2 de 122,5(12)°, N2-C9-S1 de 126,4(12)° e S2-C9-S1 de 111,1(8)°. Estes dizem respeito ao átomo C9, e em média correspondem a um ângulo de 120° também condizente com a hibridização sp², já que a ligação C9-N2 é dupla.

Okuniewski e colaboradores (OKUNIEWSKI, 2015) propuseram um índice de parâmetro estrutural para átomos tetracoordenados (τ'_4) a fim de, quantitativamente, diferenciar as geometrias tetraédrica, em gangorra e quadrado planar (OKUNIEWSKI, 2015). Isso é possível ao utilizar a seguinte equação:

$$\tau'_4 = \frac{\beta - \alpha}{360^\circ - \theta} + \frac{180^\circ - \beta}{180^\circ - \theta} \text{ (OKUNIEWSKI, 2015)}$$

onde α e β são os dois maiores ângulos do centro de coordenação e $\theta = \cos^{-1}\left(-\frac{1}{3}\right) \approx 109,5^\circ$, o ângulo tetraédrico (OKUNIEWSKI, 2015), dessa forma obtemos a equação:

$$\tau'_4 = \frac{\beta - \alpha}{250,5^\circ} + \frac{180^\circ - \beta}{70,5^\circ}$$

Os valores exatos que τ'_4 pode assumir são: $\tau'_4 = 0$ correspondendo a uma geometria quadrada planar, $\tau'_4 = 0,24$ correspondendo a uma geometria de gangorra e, por fim, $\tau'_4 = 1$ correspondendo a uma geometria tetraédrica do centro de coordenação (OKUNIEWSKI, 2015). O valor calculado de τ'_4 para [Au(L)], com $\alpha = \beta = 178,4(3)^\circ$ (Tabela 4.6) é de 0,0227, sendo muito próximo a zero e assim indicando uma geometria quadrada planar levemente distorcida para o átomo de ouro(III).

A molécula apresenta as mesmas desprotonações características observadas para os compostos de coordenação com ligantes dessa classe das bases de Schiff, neste caso no átomo de N2, N2ⁱ e também em C8. Assim, o ligante apresenta uma carga triplamente negativa (L³⁻), já o átomo de ouro possui uma carga triplamente positiva (Au³⁺), resultando na formação de um complexo neutro. As ligações simétricas possuem os mesmos comprimentos, um indicativo da grande deslocalização eletrônica situada por todo o *backbone* (espinha-dorsal) do ligante coordenado possibilitado pela conjugação das ligações C9-N2...N2-N1...N1-C7, com a carga negativa de C8 originada da perda do hidrogênio ácido e com as ligações conjugadas simétricas C7ⁱ-N1ⁱ...N1ⁱ...N2ⁱ...N2ⁱ-C9ⁱ. Esta ressonância é também um fator de estabilização (HUHEEY, 1993) que favorece a formação de [Au(L)].

Este complexo cristaliza-se em um sistema cristalino monoclinico no grupo espacial C2/c, o 15º grupo de referência segundo a *International Tables for Crystallography* (HAHN, 2016), com simetria de Laue 2/m. Sua cela unitária é constituída por 4 unidades assimétricas e

está representada na Figura 4.8. A cela unitária de referência do grupo espacial $C2/c$ está representada na Figura 4.9.

Figura 4.8. Cella unitária do complexo $[Au(L)]$ no plano cristalográfico ab .

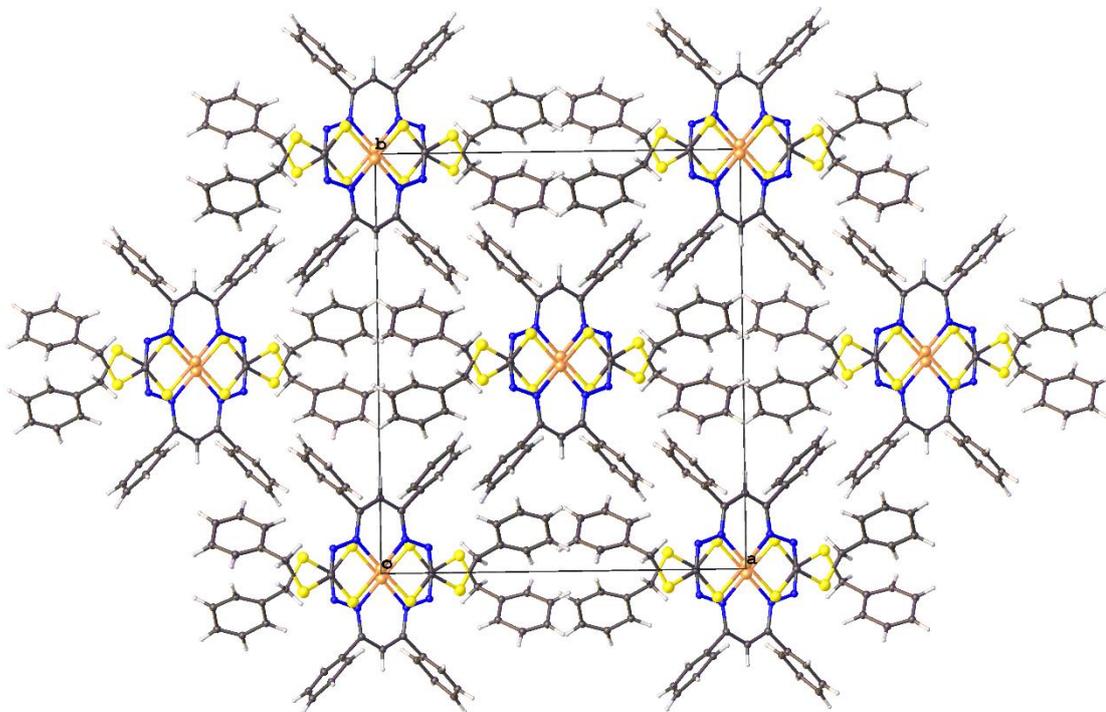
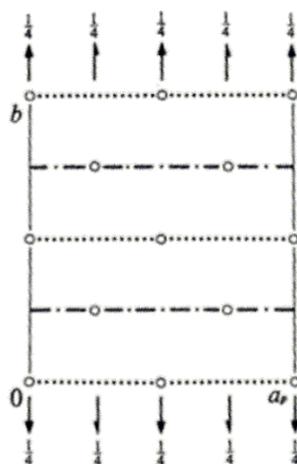


Figura 4.9. Cella unitária referente ao grupo espacial $C2/c$ segundo a *International Tables for Crystallography* (HAHN, 2016).



Comparando-se as duas celas unitárias é possível identificar os elementos de simetria eixo helicoidal 2_1 paralelo ao plano ab , eixo de rotação $2n$ paralelo ao plano ab , plano de deslizamento perpendicular ao plano ab , plano de deslizamento diagonal perpendicular ao

plano ab e centro de inversão. A operação de simetria usada para gerar as moléculas equivalentes é $-x+1, +y, -z+3/2$.

A superfície de Hirshfeld (HS) surgiu de uma tentativa de dividir a densidade eletrônica de um cristal em fragmentos moleculares. Dessa forma, HS é utilizada para descrever e analisar, qualitativamente e quantitativamente os contatos (interações intermoleculares não-covalentes) presentes no retículo cristalino (SPACKMAN, 2009).

A técnica que é fundamentada nos princípios da mecânica quântica, foi primeiramente proposta por F.L. Hirshfeld (HIRSHFELD, 1977), que definiu uma função peso $w_a(r)$ (1) para cada átomo da molécula e a média esférica da densidade eletrônica dos diversos átomos é definida por $\rho_a^{at}(r)$ (2).

$$w_a(r) = \frac{\rho_a^{at}(r)}{\sum_{i \in \text{molécula}} \rho_i^{at}(r)} \quad (1)$$

$$\rho_a^{at}(r) = w_a(r)\rho^{mol}(r) \quad (2)$$

Analogamente a ideia inicial de Hirshfeld, McKinnon e colaboradores (MCKINNON, 2004) sugeriram uma função peso que pode ser definida para uma molécula dentro de um cristal (3) e assim sondar valores $0 < w_a(r) < 1$ que geram algumas superfícies ao redor da molécula.

$$w_a(r) = \frac{\sum_{i \in \text{molécula A}} \rho_i^{at}(r)}{\sum_{i \in \text{cristal}} \rho_i^{at}(r)} = \frac{\rho_{\text{promolécula}}(r)}{\rho_{\text{procrystal}}(r)} \quad (3)$$

O valor de $w_a(r) = 0,5$ gera a superfície de Hirshfeld que envolve a molécula e define o volume no espaço da densidade eletrônica da molécula, garantindo que os volumes de moléculas vizinhas nunca se sobreponham. Esse resultado viabiliza as quantificações que são possíveis por meio desta técnica.

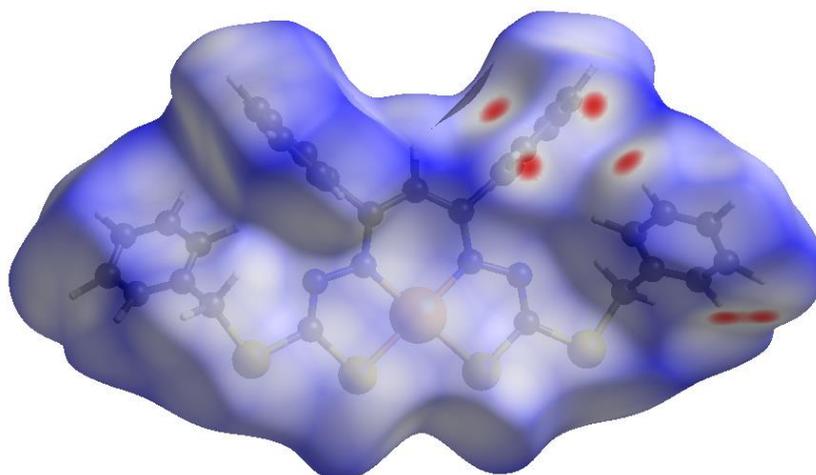
Uma aplicação possível deste último resultado da função peso são as funções de distância d_i , definida como a distância de um ponto da HS até o núcleo interno mais próximo, e d_e , definida como a distância de um ponto da HS até o núcleo externo mais próximo. Estas foram as primeiras funções usadas como mapeamento de posições de contatos nas superfícies, e são representadas qualitativamente por um esquema de cores. Porém, d_i e d_e apresentam problemas para diferenciar os tamanhos dos átomos envolvidos nos contatos, ainda mais se forem átomos grandes como Br ou I. Spackman e Jayatilaka (SPACKMAN, 2009) propuseram

uma nova função de distância, d_{norm} , que combina d_e e d_i normalizadas pelo raio de van der Waals dos átomos envolvidos nos contatos (4).

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}} \quad (4)$$

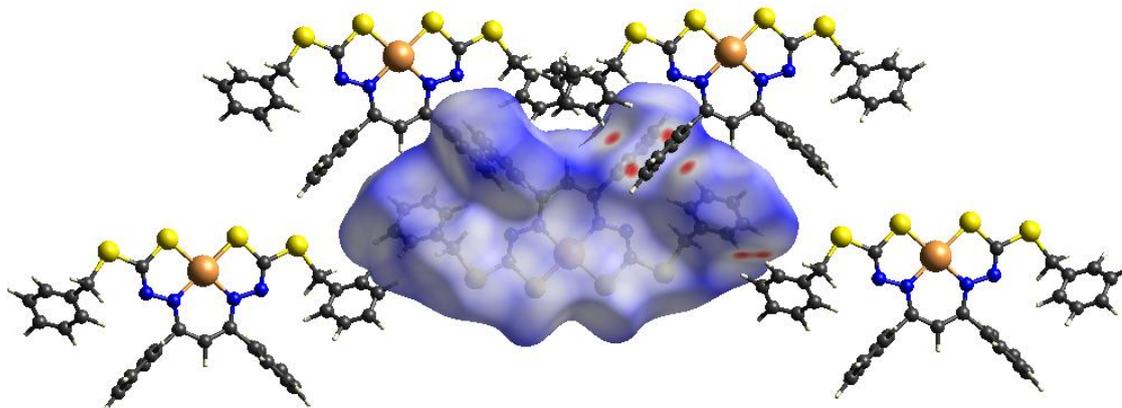
Qualitativamente, a superfície é mapeada por um novo esquema de cores que vai do vermelho (regiões onde a distância do contato é menor que o raio de van der Waals dos átomos envolvidos) pelo branco e até o azul (ambas regiões onde a distância do contato é maior que o raio de van der Waals dos átomos envolvidos) (SPACKMAN, 2009).

Figura 4.10. Superfície de Hirshfeld mapeada na função d_{norm} para [Au(L)].



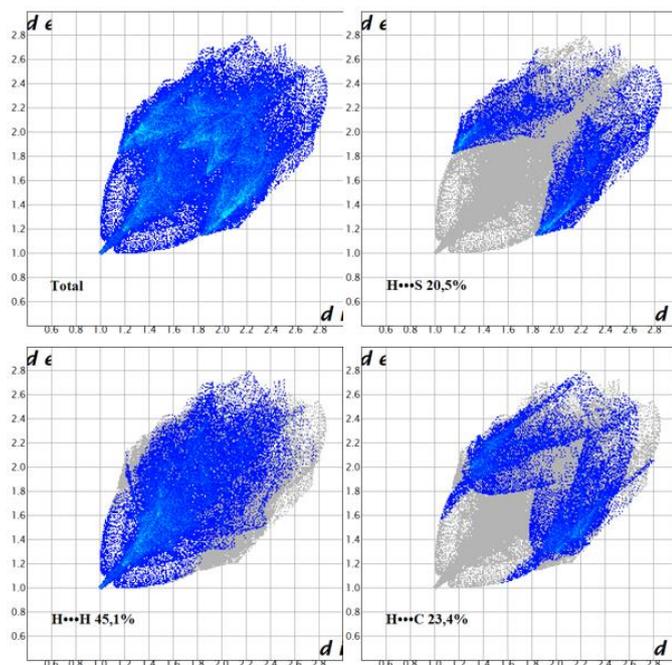
Ao todo existem doze regiões vermelhas mapeadas na HS do complexo, seis na parte posterior e outras seis regiões equivalentes que se encontram na parte anterior (não sendo possível visualizar na Figura 4.10). As regiões indicam contatos entre os átomos do tipo H...H e H...C. Todos os contatos indicados pela região vermelha, inclusive os não mostrados na Figura 4.10, podem ser vistos na representação da Figura 4.11. É possível ver que esses contatos se encaixam no arranjo cristalino, como visto na cela unitária (Figura 4.8) obtido dos dados de DRX.

Figura 4.11. Representação da superfície de Hirshfeld demonstrando os contatos posteriores e anteriores do complexo [Au(L)].



Todos os contatos calculados são compilados e plotados em gráficos 2D em função das distâncias d_i e d_e , chamados de *fingerprint plot* (ou gráficos de impressão digital) e são essencialmente os resultados quantitativos desse estudo computacional (MCKINNON, 2004; SPACKMAN, 2009). Eles exibem as quantidades percentuais de todos os contatos presentes, ou seja, o quanto cada tipo de interação é responsável para a formação do retículo cristalino. Estão expostos na Figura 4.12 a contribuição de cada tipo de contato para a formação do retículo cristalino.

Figura 4.12. Gráficos de impressão digital dos contatos analisados a partir da superfície de Hirshfeld de [Au(L)].



Os gráficos indicam que a interação H...H tem a maior contribuição das interações intermoleculares de toda área superficial da HS com 45,1%, seguida das interações H...C com

23,4% e H...S com 20,5%. É importante frisar que as regiões em vermelho da superfície de Hirshfeld do complexo mostradas anteriormente abrangem somente uma parte da porcentagem total dos contatos H...H (45,1%) e H...C (23,4%).

5.CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

De acordo com os objetivos propostos nesse Trabalho de Conclusão de Curso, foi possível a síntese e caracterização estrutural de dois compostos inéditos, o ligante dibenzoilmetanobis(benzilditiocarbazato) (H_3L) e o seu respectivo complexo de ouro(III), dibenzoilmetanobis(benzilditiocarbazato)ouro(III), $[Au(L)]$.

O ditiocarbazato H_3L foi sintetizado e teve sua estrutura molecular elucidada por meio de técnicas espectroscópicas como infravermelho, ultravioleta-visível e ressonância magnética nuclear de 1H e ^{13}C , sendo possível identificar a presença dos grupos funcionais esperados, bem como a formação do tautômero tiona e do anel pirazolínico.

A síntese do novo complexo $[Au(L)]$ foi bem sucedida e foi possível a sua elucidação estrutural meio da técnica de difração de raios X em monocristal. Foi possível analisar e identificar comprimentos e ângulos de ligação presentes no complexo e por meio destes a hibridização dos átomos. Através do parâmetro de Okuniewski foi possível, quantitativamente, mostrar que a geometria quadrada planar levemente distorcida para o átomo de ouro(III), como já sugeriam os valores dos ângulos de ligação. Uma descrição cristalográfica da simetria do composto também foi realizada. Além disso, a estrutura foi submetida a uma análise computacional de sua superfície de Hirshfeld, mostrando os contatos mais próximos entre as moléculas do retículo cristalino e mostrou quantitativamente que a grande maioria dos contatos são entre os átomos de hidrogênio, carbono e enxofre deste complexo inédito.

Diversas tentativas foram feitas para realizar a síntese de um novo ligante bis(tiossemicarbazona), empregando-se diferentes rotas sintéticas descritas na literatura e até alterando certas variáveis com o intuito de obter o produto desejado. Os resultados obtidos sempre foram compostos que apresentaram a substituição nucleofílica somente de uma das carbonilas das β -dicetonas, o que não é o objetivo do trabalho. Logo, não houve tentativa de obter os complexos de um ligante bis(tiossemicarbazona).

As perspectivas futuras consistem na continuação e aperfeiçoamento da experiência, conhecimento e técnicas que serão realizados em um trabalho no Programa de Pós-Graduação em Química, como:

- Desenvolver e melhorar etapas da síntese do ligante H_3L , a fim de aumentar o seu rendimento de síntese e a pureza do produto, assim como fazer outras análises espectroscópicas para enriquecer sua caracterização e principalmente obter um monocristal para a análise de difração de raios X e avaliação da sua superfície de Hirshfeld.

- Em relação ao complexo [Au(L)], realizar outras caracterizações com o intuito de corroborar com os dados de refinamento de DRX, como RMN de ^1H e ^{13}C , infravermelho, ultravioleta-visível, espectrometria de massas e análise elementar.
- Continuar buscando novas rotas sintéticas para a obtenção de ligantes bis(tiossemicarbazonas) e de seus complexos de ouro(III).
- Por fim, submeter todos os compostos sintetizados e caracterizados para testes biológicos contra células de câncer e microrganismos para atestar a sua atividade farmacológica e ter material suficiente para transformar deste Trabalho de Conclusão de Curso em uma dissertação de mestrado e um artigo científico.

6. REFERÊNCIAS

6. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Carolane M.; NASCIMENTO, Gabriel P.; MAGALHÃES, Kelly G.; *et al.* **Journal of Coordination Chemistry**, v. 71, n. 4, p. 502–519, 2018.

AKBAR ALI, Mohammad; BERNHARDT, Paul V.; BRAX, Mathilde A.H.; *et al.* **Inorganic Chemistry**, v. 52, n. 3, p. 1650–1657, 2013.

BOTTENUS, Brienne N.; KAN, Para; JENKINS, Tyler; *et al.* **Nuclear Medicine and Biology**, v. 37, n. 1, p. 41–49, 2010.

CENTORE, Roberto; TAKJOO, Reza; CAPOBIANCO, Amedeo; *et al.* **Inorganica Chimica Acta**, v. 404, p. 29–33, 2013.

COETZER, Mia; CILLIERS, Tonie; PAPATHANASOPOULOS, Maria; *et al.* **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 23, n. 2, p. 316–321, 2007.

DA SILVA, Cleiton M.; DA SILVA, Daniel L.; MODOLO, Luzia V.; *et al.* **Journal of Advanced Research**, v. 2, n. 1, p. 1–8, 2011.

DOMAGK, G., BEHNISCH, R., MIETZSCH, F.; *et al.* **Naturwissenschaften**, v. 10, p. 315, 1946.

DOLOMANOV, Oleg V.; BOURHIS, Luc J.; GILDEA, Richard J.; *et al.* **OLEX2: Journal of Applied Crystallography**, v. 42, n. 2, p. 339–341, 2009.

FARREL, N.P.; **Use of Inorganic Chemistry in Medicine**; Cambridge, Reino Unido; The Royal Chemical Society, 1999.

FONTEH, Pascaline N.; KETER, Frankline K.; MEYER, Debra. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 105, p. 1173–1180, 2011.

GABBIANI, Chiara; CASINI, Angela; MESSORI, Luigi. Gold(III) compounds as anticancer drugs. **Gold Bulletin**, v. 40, n. 1, p. 73–81, 2007.

HAHN, T.; AROYO, M.I. **International Tables for Crystallography**, Volume A, Capítulo 2.3, 15° Grupo Espacial, 2016.

HIRSHFELD, F. L. **Theoretica Chimica Acta**, v. 44, n. 2, p. 129–138, 1977.

HU, Wei Xiao; ZHOU, Wei; XIA, Chun Nian; *et al.* **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 8, p. 2213–2218, 2006.

HUHEEY, James E.; KEITER, Ellen A.; KEITER, Richard L. **Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity**; Quarta Edição; Estados Unidos da América; HarperCollins College Publishers, 1993.

ISKLANDER, Magdi F.; EL-SAYED, Laila; EL-TOUKHY, Ahmed; *et al.* **Transition Metal Chemistry**, v. 7, n. 3, p. 135–140, 1982.

LIMA, Francielle C.; SILVA, Thayná S.; MARTINS, Carlos H.G.; *et al.* **Inorganica Chimica Acta**, v. 483, n. May, p. 464–472, 2018.

LIMA, Jackeline C.; NASCIMENTO, Rebecca D.; VILARINHO, Luana M.; *et al.* **Journal of Molecular Structure**, v. 1199, 2020.

MAIA, Pedro I.da S.; FERNANDES, André G.de A.; SILVA, Jean Jerley N.; *et al.* **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 104, n. 12, p. 1276–1282, 2010.

MCKINNON, Joshua J.; SPACKMAN, Mark A.; MITCHELL, Anthony S.. **Acta Crystallographica Section B**, v. B60, p. 627–668, 2004.

MEDICI, Serenella; PEANA, Massimiliano; NURCHI, Valeria Marina; *et al.* **Coordination Chemistry Reviews**, v. 284, p. 329–350, 2015.

OKUNIEWSKI, Andrzej; ROSIAK, Damian; CHOJNACKI, Jarosław; *et al.* **Polyhedron**, v. 90, n. February, p. 47–57, 2015.

PAN, Min Hsiung; HUANG, Mei Chen; WANG, Ying Jan; *et al.* **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 14, p. 3977–3984, 2003.

PAVAN, Fernando R.; MAIA, Pedro I.da S.; LEITE, Sergio R.A.; *et al.* **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 1898–1905, 2010.

PAVIA, Donald L.; Lampman, Gary M.; Kriz, George S. **Introduction to Spectroscopy: A Guide for Students of Organic Chemistry**; Terceira Edição; Estados Unidos da América; Thomson Learning Inc, 2001.

PLATT, Emily J.; BILSKA, Mirosława; KOZAK, Susan L.; *et al.* **Journal of Virology**, v. 83, n. 16, p. 8289–8292, 2009.

RETTONDIN, Andressa R.; CARNEIRO, Zumira A.; GONÇALVES, Ana C.R.; *et al.* **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 120, p. 217–226, 2016.

ROSENBERG, Barnett; VANCAMP, Loretta; KRIGAS,. **Nature**, v. 205, n. 4972, p. 698-699, 1965.

ROSENBERG, Barnett; VANCAMP, Loretta; TROSKO, James E.; *et al.* **Nature**, v. 222, p. 385-386, 1969.

SCOVILL, John P; KLAYMAN, Daniel L; LAMBROS, Chris; *et al.* **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 1, p. 87–91, 1984.

SHELDRICK, George M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography**, v. 64, n. 1, p. 112–122, 2008.

SHELDRICK, George M. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry**, v. 71, n. Md, p. 3–8, 2015.

SPACKMAN, Mark A.; JAYATILAKA, Dylan. **CrystEngComm**, v. 11, n. 1, p. 19–32, 2009.

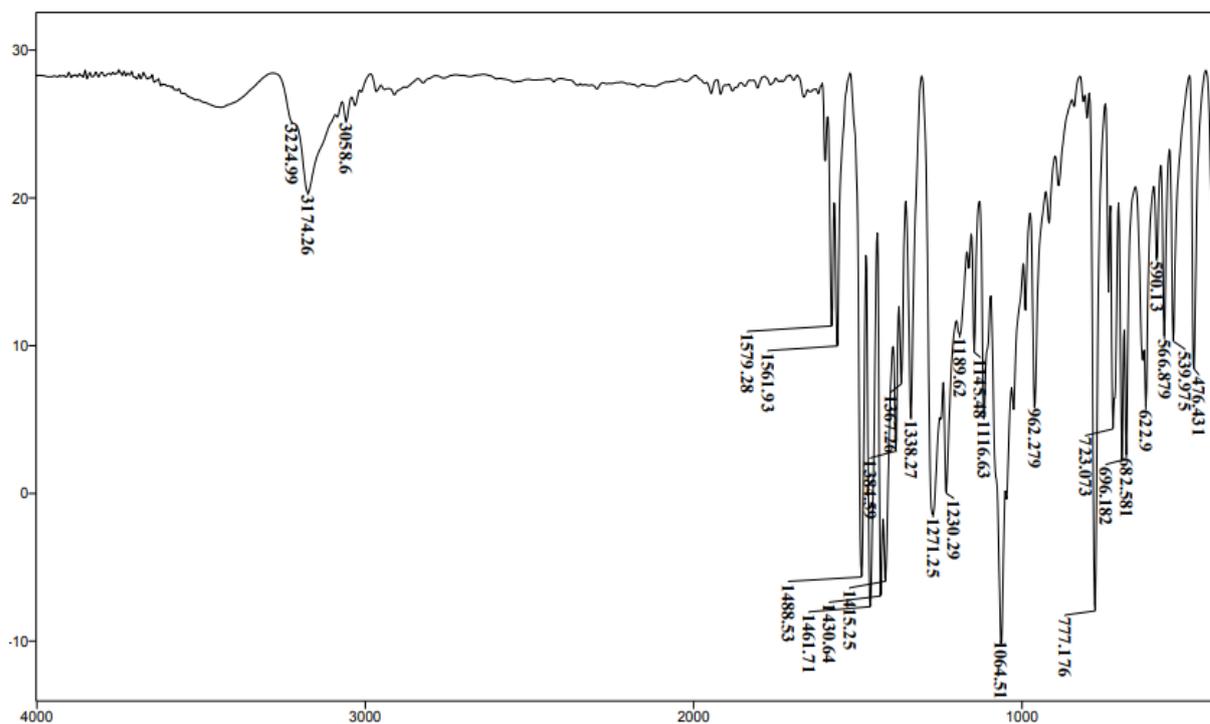
WEST, Douglas X.; IVES, Janeice S.; BAIN, Gordon A.; *et al.* **Polyhedron**, v. 16, n. 11, p. 1895–1905, 1997.

WILES, D. M.; GINGRAS, B. A.; SUPRUNCHUK, T. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 469–473, 1967.

XIAO, Zhiguang; DONNELLY, Paul S.; ZIMMERMANN, Matthias; *et al.* **Inorganic Chemistry**, v. 47, n. 10, p. 4338–4347, 2008.

APÊNDICES

APÊNDICE I: Espectro na região do infravermelho do ligante H₃L.



APÊNDICE II: Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C do ligante H_3L , respectivamente.

