



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL, ESPECTRAL E BIOLÓGICA DE  
COMPOSTOS DE OURO(I) COM TIOSSEMICARBAZONAS

**CAROLANE DE MACÊDO ALMEIDA**

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

BRASÍLIA-DF, BRASIL

2017



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL, ESPECTRAL E BIOLÓGICA DE  
COMPOSTOS DE OURO(I) COM TIOSSEMICARBAZONAS

Dissertação apresentada ao Instituto de  
Química da Universidade de Brasília,  
como requisito parcial para obtenção do  
título de Mestre em Química.

CAROLANE DE MACÊDO ALMEIDA

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

BRASÍLIA-DF, BRASIL

2017

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL, ESPECTRAL E  
BIOLÓGICA DE COMPOSTOS DE OURO(I) COM  
TIOSEMICARBAZONAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ELABORADA POR:  
**CAROLANE DE MACÊDO ALMEIDA**

COMO REQUISITO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE  
**MESTRE EM QUÍMICA**

COMISSÃO EXAMINADORA:

---

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Claudia Cristina Gatto** – Orientadora  
Instituto de Química – UnB

---

**Prof. Dr. José Alves Dias**  
Instituto de Química – UnB

---

**Dr. Viner Sousa Lima**  
INMETRO

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Comunicamos a aprovação da Defesa de Dissertação de Mestrado do (a) aluno (a) **Carolane de Macêdo Almeida**, matrícula nº **15/0170505**, intitulada ***“Síntese e Caracterização Estrutural, Espectral e Biológica de Compostos de Ouro(I) com Tiossemicarbazonas”***, apresentada no (a) Auditório Azul do Instituto de Química (IQ) da Universidade de Brasília (UnB) em 17 de fevereiro de 2017.

Prof.<sup>a</sup> Dra. Claudia Cristina Gatto  
Presidente de Banca (IQ/UnB)

Prof. Dr. José Alves Dias  
Membro Titular (IQ/UnB)

Dr. Viner Sousa Lima  
Membro Titular (INMETRO)

Dra. Luciana Diniz Borges  
Membro Suplente (IQ/UnB)

Em 17 de fevereiro de 2017.

---

*Aos meus avós que dedicaram à mim todo o amor do mundo  
e que hoje se fazem presentes apenas em meu coração.*

---

## AGRADECIMENTOS

Ao bondoso Deus por segurar a minha mão ao longo de toda a minha caminhada. Ele me guia, me protege, me ilumina e, a todo momento, derrama sobre mim uma chuva de bênçãos.

Aos meus queridos pais, tios, irmãos e primos por acreditarem e confiarem em mim. Tenham certeza que o amor de vocês é imprescindível para que eu tenha forças para lutar todos os dias.

Ao companheiro, paciente e verdadeiro amigo Helio Escaleira Gomes por estar ao meu lado em todos os momentos, por entender todos os meus sentimentos e por trilhar comigo todo o sonho de uma vida.

À professora Claudia Cristina Gatto pela confiança, amizade e dedicação ao trabalho e aos seus alunos, na qual orienta de forma exemplar.

Ao Professor Bernardo A. Iglesias pelas análises biológicas realizadas que, além de muito interessantes, proporcionaram um grande enriquecimento do meu trabalho.

Ao Professor de matemática João Batista que, ainda durante o ensino fundamental, com seus enriquecedores conhecimentos, me mostrou e me fez amar a ciência. Sua confiança em mim gerou grandes conquistas.

Aos amigos de Laboratório e de vida, Cássia Oliveira, Eduardo Duarte, Gabriela Liarte, Fracielle Lima, Marcio Chagas e Pedro Henrique Santiago pela amizade, convivência, contribuições e parceria de cada dia.

As amigas Iariane Jacobino e Patricia Moreira Miguel pelos ensinamentos e companherismo.

À todos os amigos de UnB que me acompanharam durante toda a graduação e mais ainda àqueles que até hoje permanecem ao meu lado.

Aos membros da banca examinadora por toda a excelente e significativa contribuição com esse trabalho.

À CAPES pelo financiamento.

---

*“Aprendi que o fato de você não conseguir ver nenhuma  
outra explicação não significa que ela não exista.  
Significa apenas que você não consegue enxergá-la.”*

**Harlan Coben**

---

## RESUMO

O estudo de compostos de coordenação vem ganhando cada vez mais destaque no âmbito da ciência, principalmente nas pesquisas que investigam o potencial destes compostos para o tratamento de variadas doenças. Estudos recentes mostram atividades anticancerígenas, antivirais, antifúngicas e antimalária para tiossemicarbazonas e seus complexos. Além disso, tais compostos possuem em sua estrutura átomos doadores de elétrons que permitem a coordenação com diferentes metais e possibilitam assim variadas geometrias. O foco deste trabalho está centrado na síntese e caracterização de compostos de ouro(I), sendo que este metal se coordena preferencialmente a átomos de enxofre, como os encontrados nos ligantes do tipo tiossemicarbazona. Uma característica interessante do ouro é ele possuir propriedades estruturais e eletrônicas similares às da platina e, devido a isso, os seus compostos também podem apresentar propriedades semelhantes ao composto cisplatina, que é utilizado no tratamento de doenças tumorais. Assim, o presente trabalho visa a obtenção de novos compostos de ouro tendo como ligantes as tiossemicarbazonas. A partir dos agentes complexantes aqui estudados, a di-2-piridilcetona-4-etiltiossemicarbazona e o acetilfurano-4-metiltiossemicarbazona, foram obtidos quatro complexos inéditos de ouro(I), bis(bromido-di-2-piridilcetona-4-etiltiossemicarbazona)ouro(I), clorido-di-2-piridilcetona-4-etiltiossemicarbazonaouro(I), bromido-2-acetilfurano-4-metiltiossemicarbazonaouro(I) e clorido-2-acetilfurano-4-metiltiossemicarbazonaouro(I), os quais tiveram suas estruturas cristalinas e moleculares elucidadas através da análise de difração de raios X de monocristal. Um dos complexos elucidados apresentou ainda interação aurofílica gerando uma unidade assimétrica com duas moléculas de complexos. Os compostos foram estudados e caracterizados também por análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e análise de interação com DNA utilizando as técnicas de espectroscopia na região do ultravioleta-visível e espectro de emissão. Esta última análise verificou que os compostos testados apresentaram uma boa interação com o DNA e, que de uma forma geral, os complexos se apresentaram melhor intercalantes quando comparados aos agentes complexantes na sua forma não ligada.



---

## ABSTRACT

The study of coordination compounds has been gaining increasing prominence in science, mainly in research that investigates these compounds for treatment of different diseases. Recent studies show anticancer, antiviral, antifungal and antimalarial activities for thiosemicarbazones and their complexes. Moreover, these complexes have in their structure electron donating atoms that allow a coordination with different metals, thus allowing varied geometries. The focus of this work is centered on the synthesis and characterization of gold compounds. This metal is preferably coordinated with sulfur atoms, such as those found in thiosemicarbazone type binders. An interesting feature of gold is that it has structural and electronic properties similar to platinum and, because of this, its compounds may present similar properties of cisplatin, which is used in the treatment of tumoral diseases. Thus, the present work aims the search for new coordination compounds based on thiosemicarbazones as binders of gold complexes. From the complexing agents studied here di-2-pyridylketone-4-ethylthiosemicarbazone and acetylfulan-4-methylthiosemicarbazone, was obtained four new gold(I) complexes bis(bromide-di-2-pyridylketone-4-ethylthiosemicarbazone) Gold(I), chlorido-di-2-pyridylketone-4-methylthiosemicarbazone Gold(I), bromide-2-acetylfulan-4-methylthiosemicarbazone Gold(I) and chlorido-2-acetylfulan-4-methylthiosemicarbazone Gold(I), that had their structural characterization performed by X-ray diffraction of single crystals. One of the elucidated complexes also presented aurophilic interaction showing an asymmetric unit with two molecules of complexes. In addition to the X-ray diffraction of single crystals, the compounds were studied and characterized by elemental analysis, vibrational infrared spectroscopy, nuclear magnetic resonance of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  and analysis of DNA interaction using the techniques of spectroscopy in the visible ultraviolet region and emission spectroscopy. This last analysis verified that the tested compounds had a good interaction with the DNA and, in general, the complexes presented better intercalation when compared to the free complexing agents.

---

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	vii
<b>ABSTRACT</b> .....	viii
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	xi
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	xiv
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS</b> .....	xv
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1. Tiossemicarbazonas.....	3
1.2. A Química do Ouro.....	7
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	12
<b>3. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	14
3.1. Materiais e Métodos.....	15
3.1.1. Reagentes e Solventes.....	15
3.1.2. Difração de Raios X de Monocristal.....	15
3.1.3. Espectroscopia Vibracional de Infravermelho (IV).....	18
3.1.4. Microanálise Elementar (CHN).....	18
3.1.5. Ponto de Fusão (p.f.).....	18
3.1.6. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de <sup>1</sup> H) e de Carbono (RMN de <sup>13</sup> C).....	19
3.1.7. Espectroscopia de absorção no Uv-vis e espectroscopia de emissão para fluorescência.....	19
3.2. Síntese dos Agentes Complexantes.....	20
3.2.1. Síntese do ligante di-2-piridilcetona-4-etiltiossemicarbazona (dpcetsc).....	20
3.2.2. Síntese do ligante 2-acetilfurano-4-metiltiossemicarbazona (acfumtsz).....	20
3.3. Síntese dos Reagentes de Partida de Ouro.....	21
3.4. Síntese dos Complexos de Ouro(I).....	21
3.4.1. Síntese do composto Brometo de Bis(bromido-di-2-piridilcetona-4-etiltiossemicarbazona ( <b>2</b> )).....	21
3.4.2. Síntese do composto Cloreto de clorido-di-2-piridilcetona-4-etiltiossemicarbazona ( <b>3</b> ).....	22
3.4.3. Síntese do Composto bromido-2-acetilfurano-4-metiltiossemicarbazona ouro(I) ( <b>4</b> ).....	22
3.4.4. Síntese do Composto Clorido-2-acetilfurano-4-metiltiossemicarbazona	

ouro(I) (5).....	23
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>24</b>
4.1. Compostos derivados da di-2-piridilcetona.....	25
4.1.1. Caracterização química e estrutural do ligante (dpcetsz), (1).....	25
4.1.2. Caracterização química e estrutural de 2[AuBr(dpcetsz)]Br, (2).....	28
4.1.3. Caracterização química e estrutural de [AuCl(dpcetsz)]Cl, (3).....	33
4.1.4. Discussão dos Espectros de RMN para (1), (2) e (3).....	36
4.1.5. Discussão dos Espectros de Infravermelho para (1), (2) e (3).....	38
4.2. Compostos derivados do 2-acetilfurano.....	40
4.2.1. Caracterização química e estrutural de [AuCl(acfumtsz)], (4).....	40
4.2.2. Caracterização química e estrutural de [AuCl(acfumtsz)], (5).....	43
4.2.3. Discussão dos Espectros de RMN para (4) e (5).....	45
4.2.4. Discussão dos Espectros de Infravermelho para (4) e (5).....	46
4.3. Análise da capacidade de interação com o DNA dos compostos (1), (2), (3), (4), (5) e acfumtsz.....	48
<b>5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....</b>	<b>53</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>56</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>60</b>
<b>APÊNDICE 1: IMAGENS ESPECTROSCÓPICAS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO.....</b>	<b>61</b>
<b>APÊNDICE 2: IMAGENS ESPECTROSCÓPICAS OBTIDAS A PARTIR DA RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA.....</b>	<b>64</b>

---

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.1.</b>	Estrutura geral de uma tiossemicarbazona.....	03
<b>Figura 1.2.</b>	Formas tautoméricas das tiossemicarbazonas.....	03
<b>Figura 1.3.</b>	Estrutura química dos ligantes derivados de cromona-tiossemicarbazona e seus respectivos complexos de Ni(II).....	04
<b>Figura 1.4.</b>	Representação da estrutura do complexo $[\text{Ni}(\text{L}_1)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .....	06
<b>Figura 1.5.</b>	Representação da estrutura cristalina de $(\text{H}_2\text{Ac}_4\text{oFPh})$ .....	07
<b>Figura 1.6.</b>	Representação da estrutura cristalina de $[\text{Au}(\text{H}_2\text{Am}_4\text{DH})_2]3\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ .....	08
<b>Figura 1.7.</b>	Representação da estrutura cristalina de $[\text{Au}(\text{Am}_4\text{hexim})\text{Cl}]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .....	09
<b>Figura 1.8.</b>	Estrutura cristalina e molecular de $[\text{Au}(\text{S}_2)(\text{PPh}_3)]$ .....	10
<b>Figura 1.9.</b>	Representação da estrutura cristalina e molecular de $[\text{Au}_2(\text{HLPMe})\text{Cl}_2]_2$ .....	11
<b>Figura 4.</b>	Representação da obtenção dos agentes complexantes e seus respectivos complexos de ouro(I).....	15
<b>Figura 4.1.</b>	Representação ORTEP de <b>(1)</b> com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.....	26
<b>Figura 4.2.</b>	Projeção da cela unitária de <b>(1)</b> no plano cristalográfico <i>ac</i> e diagrama para o grupo espacial <i>C2/c</i> da <i>International Tables for Crystallography</i> .....	28
<b>Figura 4.3.</b>	Representação das interações $\pi$ - $\pi$ encontradas em <b>(1)</b> .....	28
<b>Figura 4.4.</b>	Representação ORTEP de <b>(2)</b> com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.....	29
<b>Figura 4.5.</b>	Representação da cela unitária de <b>(2)</b> no plano cristalográfico <i>ac</i> e diagrama para o grupo espacial <i>C2/c</i> da <i>international Tables of Crystallografy</i> .....	31
<b>Figura 4.6.</b>	Representação das ligações de hidrogênio e das interações agósticas encontradas em <b>(2)</b> .....	32
<b>Figura 4.7.</b>	Representação da cela unitária de <b>(2)</b> . As linhas pontilhadas representam as ligações de hidrogênio existentes no composto.....	33

<b>Figura 4.8.</b>	Representação ORTEP de <b>(3)</b> com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.....	33
<b>Figura 4.9.</b>	Projeção da cela unitária de <b>(3)</b> no plano cristalográfico <i>ac</i> e projeção do diagrama para o grupo espacial $P2_1/n$ da <i>International Tables for Crystallography</i> .....	35
<b>Figura 4.10.</b>	Representação das ligações de hidrogênio e das interações agósticas encontradas em <b>(3)</b> .....	36
<b>Figura 4.11.</b>	Representação ORTEP de <b>(4)</b> com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30% .....	41
<b>Figura 4.12.</b>	Representação da cela unitária de <b>(4)</b> no plano cristalográfico <i>ac</i> e projeção do diagrama para o grupo espacial $P2_1/c$ da <i>International Table of Crystallography</i> .....	42
<b>Figura 4.13.</b>	Arranjo supramolecular para o composto <b>(4)</b> . Ligações de hidrogênio representadas pelas linhas pontilhadas.....	42
<b>Figura 4.14.</b>	Representação ORTEP de <b>(5)</b> com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.....	43
<b>Figura 4.15.</b>	Representação da cela unitária de <b>(5)</b> no plano cristalográfico <i>ac</i> e projeção do diagrama para o grupo espacial $P2_1/c$ da <i>International Table of Crystallography</i> .....	44
<b>Figura 4.16.</b>	Arranjo supramolecular para o composto <b>(5)</b> . Ligações de hidrogênio representadas pelas linhas pontilhadas.....	45
<b>Figura 4.17.</b>	Espectro de UV-vis para os compostos <b>(1)</b> , <b>(2)</b> , <b>(3)</b> , <b>(4)</b> , <b>(5)</b> e <b>acfumtysz</b> em DMSO ( $3,33 \cdot 10^{-4}$ mol.L <sup>-1</sup> ).....	49
<b>Figura 4.18.</b>	Espectro de absorção no UV-vis para a titulação dos compostos <b>(1)</b> , <b>(2)</b> , <b>(3)</b> , <b>(4)</b> , <b>(5)</b> e <b>acfumtysz</b> em DMSO em uma solução tampão PBS (pH 7,4).....	50
<b>Figura 4.19.</b>	Espectro de emissão de fluorescência de EB-DNA na presença dos compostos <b>(1)</b> , <b>(2)</b> , <b>(3)</b> , <b>(4)</b> , <b>(5)</b> e <b>acfumtysz</b> de uma solução PBS (pH 7,4) e $\lambda_{exc}=510$ nm.....	52
<b>Figura A1.1</b>	Espectro de Infravermelho para o composto <b>(1)</b> .....	61
<b>Figura A1.2.</b>	Espectro de Infravermelho para o composto <b>(2)</b> .....	61
<b>Figura A1.3.</b>	Espectro de Infravermelho para o composto <b>(3)</b> .....	62
<b>Figura A1.4.</b>	Espectro de Infravermelho para o composto <b>acfumtysz</b> .....	62

---

<b>Figura A1.5.</b>	Espectro de Infra vermelho para o composto <b>(4)</b> .....	63
<b>Figura A1.6.</b>	Espectro de Infra vermelho para o composto <b>(5)</b> .....	63
<b>Figura A2.1.</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>(1)</b> .....	64
<b>Figura A2.2.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>(1)</b> .....	64
<b>Figura A2.3.</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>(2)</b> .....	65
<b>Figura A2.4.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>(2)</b> .....	65
<b>Figura A2.5.</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>(3)</b> .....	66
<b>Figura A2.6.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>(3)</b> .....	66
<b>Figura A2.7.</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>(4)</b> .....	67
<b>Figura A2.8.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>(4)</b> .....	67
<b>Figura A2.9.</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>(5)</b> .....	68
<b>FiguraA2.10</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>(5)</b> .....	68

---

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.1</b>	Citotoxicidade dos complexos $[\text{Ni}(\text{L}_1)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , $[\text{Ni}(\text{L}_2)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ni}(\text{L}_3)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ frente à linguagem de células tumorais MCF-7.....	5
<b>Tabela 1.2.</b>	Valores de $\text{IC}_{50}(\text{nM})$ dos complexos $[\text{Au}(\text{Se}1)(\text{PPh}_3)]$ , $[\text{Au}(\text{Se}2)(\text{PPh}_3)]$ , $[\text{Au}(\text{S}1)(\text{PPh}_3)]$ e $[\text{Au}(\text{S}2)(\text{PPh}_3)]$ .....	10
<b>Tabela 3.1.</b>	Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas dos compostos <b>(1)</b> , <b>(2)</b> e <b>(3)</b> .....	16
<b>Tabela 3.2.</b>	Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas dos compostos <b>(4)</b> e <b>(5)</b> .....	17
<b>Tabela 4.1.</b>	Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto <b>(1)</b> . Desvios padrão entre parênteses.....	27
<b>Tabela 4.2.</b>	Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto <b>(2)</b> . Desvios padrão entre parênteses.....	30
<b>Tabela 4.3.</b>	Comprimentos e ângulos de ligações de hidrogênio ( $\text{\AA}$ e $^\circ$ ) para o composto <b>(2)</b> .....	32
<b>Tabela 4.4.</b>	Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto <b>(3)</b> . Desvios padrão entre parênteses.....	34
<b>Tabela 4.5.</b>	Frequências de estiramentos ( $\text{cm}^{-1}$ ) para os compostos dos modos normais de vibração selecionados para os compostos <b>(1)</b> , <b>(2)</b> e <b>(3)</b> ....	38
<b>Tabela 4.6.</b>	Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto <b>(4)</b> . Desvio padrão entre parênteses.....	41
<b>Tabela 4.7.</b>	Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto <b>(5)</b> . Desvios padrão entre parênteses.....	44
<b>Tabela 4.8.</b>	Principais bandas e respectivos números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) para os compostos <b>(4)</b> , <b>(5)</b> e <b>(acfumtysz)</b> .....	47
<b>Tabela 4.9.</b>	Dados obtidos a partir do espectro de absorção no UV-vis dos compostos <b>(1)</b> , <b>(2)</b> , <b>(3)</b> , <b>(4)</b> , <b>(5)</b> e <b>acfumtysz</b> .....	51

---

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
BSA	Albumina do soro bovino
CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrila
CHN	Microanálise Elementar de CHN
CT-DNA	DNA de timo de vitela
DMSO	Dimetilsulfóxido
Dpcetsz	di-2-piridilcetona-4-etiltiossemicarbazona
EtOH	Etanol
(H <sub>2</sub> Ac <sub>4</sub> Ph)	2-acetilpiridina-N <sup>4</sup> -feniltiossemicarbazona
(H <sub>2</sub> Ac <sub>4</sub> oFPh)	2-acetilpiridina-N <sup>4</sup> -orto-flúor-feniltiossemicarbazona
H <sub>2</sub> Am <sub>4</sub> DH	2-piridinaformamida-tiossemicarbazona)
(HAm <sub>4</sub> hexim)	2-piridinaformamida-3-hexametilenoiminoiltiossemicarbazona
(HLPH)	Di-2-fenilfosfinabenzaldeido-4-metiltiossemicarbazona
(HLPMe)	Di-2-fenilfosfinabenzaldeido-tiossemicarbazona
HSA	Albumina do soro humano
Ic50	Concentração inibitória mínima necessária para matar 50% das células
MCF-7	Células de câncer de mama
MeOH	Metanol
Py	Piridina
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
(S1)	2-acetilpiridina-4-metiltiossemicarbazona
(S2)	2-acetilpiridina-tiossemicarbazona
(Se1)	2-acetilpiridina-4-metilselenossemicarbazona
(Se2)	2-acetilpiridina-selenossemicarbazona
T98G	Gioblastomas multiformes expressando a proteína p53 de tipo mutante
U87	Gioblastomas multiformes expressando a proteína p53 de tipo selvagem



# ***1. INTRODUÇÃO***

## **1. INTRODUÇÃO**

Atualmente uma das maiores preocupações mundiais, principalmente no ramo da medicina, são as doenças causadas por tumores malignos. Os números de casos de mortes causadas por esse tipo de doença vêm crescendo consideravelmente a cada ano, aumentando assim, a preocupação e a necessidade de se obter novos medicamentos para o tratamento e cura do câncer.<sup>1</sup> A preocupação com esta doença não está apenas na sua agressividade particular, mas também no efeito que os medicamentos utilizados no seu tratamento podem causar ao organismo, sendo este um grande problema encontrado pelos pacientes, pois a maioria dos fármacos atualmente utilizados não é seletivo apenas às células de câncer.<sup>2,3</sup>

Compostos com centros metálicos vêm se tornando uma alternativa no tratamento de diversas doenças, incluindo o câncer.<sup>4</sup> A química bioinorgânica é um ramo da química que se estuda o papel desses centros metálicos no metabolismo humano, se tornando de suma importância e crescimento no papel que esta desenvolve na medicina, como também, no conhecimento químico gerado acerca desses compostos.<sup>4,5</sup>

O centro metálico escolhido como precursor para este trabalho foi o ouro, tendo em vista que além de ser um metal que possui grande importância na história da medicina, já que o seu uso é relatado desde os primórdios da antiguidade, compostos de ouro apresentam características estruturais e eletrônicas muito semelhantes às de outros compostos metálicos com propriedades farmacológicas conhecidas.<sup>6,7</sup> Compostos de ouro apresentam uma significativa importância no tratamento de doenças, sendo influenciados também pela presença do agente complexante diretamente ligado ao centro metálico, que pode possuir propriedades biológicas e facilidades de coordenação, baseados nas estruturas de interesse biológico.

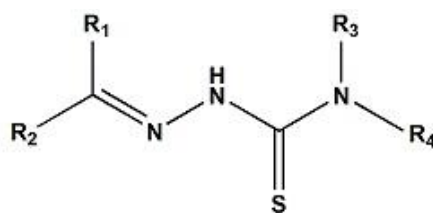
As tiossemicarbazonas foram escolhidas para este estudo devido às suas propriedades estruturais, apresentando átomos de enxofre que favorecem a formação de complexos de ouro, e propriedades biológicas já conhecidas como agente antitumoral, antimalárico, antifúngico, antivirais, entre outras.<sup>8-11</sup>

Nesse sentido, o presente trabalho se apresenta como um estudo de caracterização química e estrutural de novos compostos de ouro(I) com tiossemicarbazonas, visando à elucidação das estruturas cristalinas e moleculares dos compostos sintetizados através da análise por difração de raios X de monocristal e tendo como análises complementares a espectroscopia no infravermelho, ressonância

magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ , análise elementar e análise de interação com DNA utilizando as técnicas de espectroscopia vibracional na região do ultravioleta/visível e espectroscopia de emissão.

### 1.1. Tiossemicarbazonas

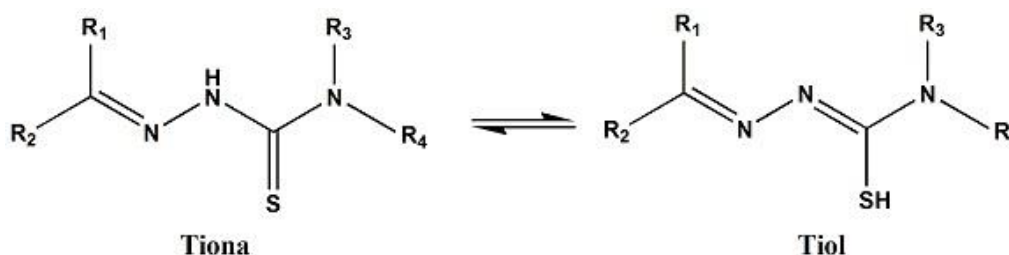
As tiossemicarbazonas são caracterizadas como o produto gerado da reação entre uma tiossemicarbazida e uma cetona ou aldeído. O meio mais comum para a obtenção de tiossemicarbazonas é através de reações simples de condensação.<sup>12</sup> A estrutura de uma tiossemicarbazona genérica pode ser observada na Figura 1.



$R_1, R_2, R_3, R_4 = \text{H, grupos alquila ou arila}$

**Figura 1.1.** Estrutura de uma tiossemicarbazona genérica.

Como pode ser observado, as tiossemicarbazonas possuem em sua estrutura átomos de nitrogênio e enxofre que possibilitam uma deslocalização eletrônica ao longo de sua estrutura. Essa deslocalização pode ser ainda maior se os grupos  $R_1, R_2, R_3$  ou  $R_4$  apresentarem aromaticidade. Há duas formas tautoméricas possíveis para as tiossemicarbazonas, a forma tiona e a forma tiol (Figura 1.2).

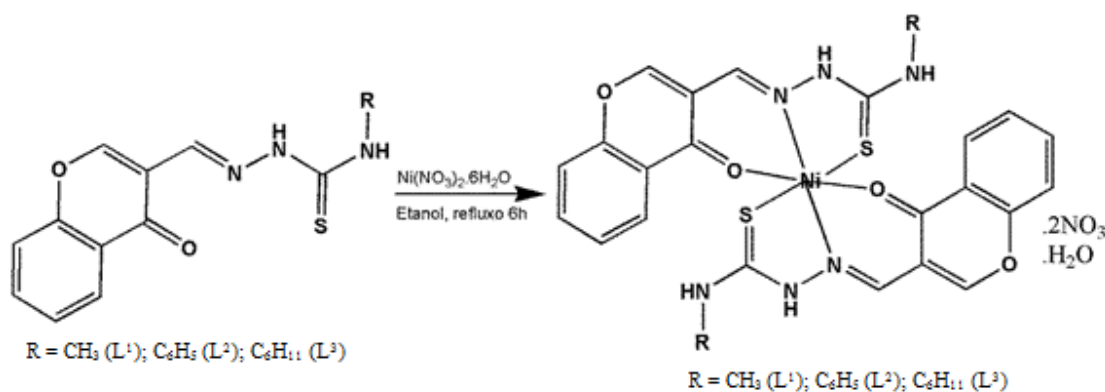


**Figura 1.2.** Formas tautoméricas das tiossemicarbazonas.

Compostos metálicos derivados de tiossemicarbazonas têm sido amplamente estudados devido às características biológicas aqui já relatadas e pela possibilidade de modulação de estruturas já que a cetona ou aldeído podem ser amplamente variados, visando assim, obter características estruturais e biológicas de interesse bioinorgânico.<sup>13</sup> Outra característica importante presente nas estruturas de tiossemicarbazonas é que

estas podem se coordenar com metais de forma mono, bi ou tridentadas através da variação dos grupos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$ .

Em 2016, Viswanathamurthi e colaboradores apresentaram a síntese e caracterização de diversos compostos de níquel(II), derivados da 4-cromona-n(4)-tiossemicarbazona substituída.<sup>14</sup> A Figura 1.3 demonstra a estrutura geral dos ligantes e complexos que foram relatados, sendo os compostos  $[\text{Ni}(\text{L}_1)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Ni}(\text{L}_2)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  e  $[\text{Ni}(\text{L}_3)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  em acordo com os respectivos grupos R citados na nesta figura.



**Figura 1.3.** Estrutura química dos ligantes derivados da cromona-tiossemicarbazona e seus respectivos complexos de Ni(II).

O objetivo principal deste trabalho foi investigar a citotoxicidade dos complexos frente a células tumorais, assim como, a análise das interações destes com o ácido desoxirribonucleico (ADN), ou da sigla em inglês, DNA (desoxyribonucleic acid). Vários compostos apresentam atividade antitumoral pela conexão que fazem com o DNA, alterando a replicação do mesmo e evitando que as células tumorais continuem a se reproduzir.

Os métodos espectroscópicos utilizados para investigar a interação desses complexos foram a espectroscopia de absorção no UV-vis e a fluorescência. Tanto na técnica de UV-vis, como na de fluorescência, foi possível verificar a interação dos complexos com o DNA através do efeito de hipocromismo, já que a intercalação entre o complexo e o DNA envolve uma forte interação entre os cromóforos aromáticos planares e os pares de bases de DNA. Os resultados obtidos com esta análise sugeriram que todos os complexos estudados podem se ligar ao DNA através da intercalação parcial, mas que esta intercalação não foi completa, visto que o hipocromismo observado nos espectros foi de baixa intensidade com pequenos deslocamentos. O

estudo também concluiu que o complexo  $[\text{Ni}(\text{L}_2)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  liga-se fortemente com CT-DNA quando comparado aos demais complexos.

Outro estudo de mecanismo de interação destes complexos também foi realizado com proteínas. A albumina do soro bovino (BSA) é uma proteína de estrutura semelhante a albumina do soro humano (HSA) e por isso vem sendo amplamente estudada. Além disso, essas proteínas possuem a capacidade de melhorar propriedades biológicas de fármacos ou fornecer caminhos para o transporte destes além de aumentar a solubilidade dessas drogas no plasma. Com isso, BSA foi a proteína selecionada para avaliar o potencial de interação dos complexos.

Assim como nos testes espectroscópicos para interação com DNA, o complexo que apresentou melhor resultado foi o  $[\text{Ni}(\text{L}_2)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , o que pode ser explicado por uma maior deslocalização de elétrons observada para este composto causada pela presença do anel aromático, que facilita sua ligação com o BSA, assim como, ao DNA.

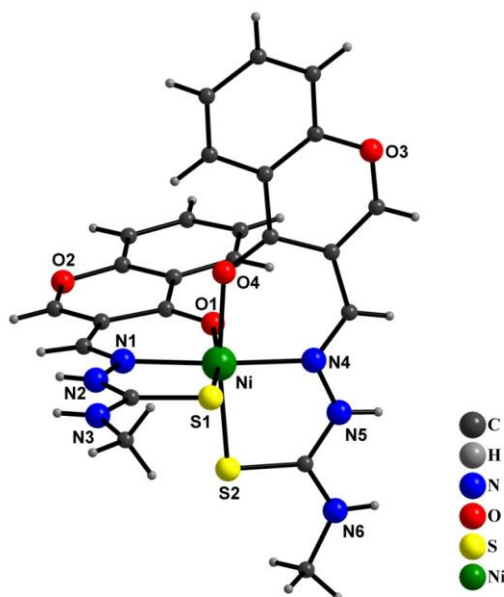
A citotoxicidade dos compostos também foi testada frente às células de câncer de mama MCF-7. Todos os complexos testados apresentaram citotoxicidade frente às células testadas, sendo que o complexo  $[\text{Ni}(\text{L}_2)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  se mostrou mais ativo que os demais. A concentração inibitória mínima necessária para inibir um processo biológico em 50%,  $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$ , testada para os compostos apresentou valores acima dos valores encontrados para o composto de referência, a cisplatina (Tabela 1.1). O composto  $[\text{Ni}(\text{L}_2)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  apresentou menor valor de  $\text{IC}_{50}$ , e conseqüentemente maior atividade biológica, que pode estar relacionada à presença do anel aromático terminal das tiossemicarbazonas.

**Tabela 1.1.** Citotoxicidade dos complexos  $[\text{Ni}(\text{L}_1)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Ni}(\text{L}_2)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  e  $[\text{Ni}(\text{L}_3)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  frente à linhagem de células tumorais MCF-7.

Compostos	$\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$
$[\text{Ni}(\text{L}_1)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	32,74
$[\text{Ni}(\text{L}_2)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	17,05
$[\text{Ni}(\text{L}_3)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	22,98
Cisplatina	3,19

Somente para o complexo  $[\text{Ni}(\text{L}_1)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  foi possível a determinação da estrutura cristalina e molecular pela análise de difração de raios X de monocristal. O complexo cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $\text{P2}_1/\text{n}$ . A unidade

assimétrica apresenta duas moléculas do ligante que estão coordenadas de maneira tridentada a um átomo de níquel(II). Há dois íons nitrato funcionando como contra-íons da estrutura e uma molécula de água que se comporta como solvente de cristalização. O átomo de níquel(II) possui um número de coordenação igual a seis apresentando uma geometria octaédrica. A Figura 1.4 apresenta a estrutura cristalina do complexo  $[\text{Ni}(\text{L}_1)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , na qual os dois íons nitrato e uma molécula de água foram omitidos para melhor clareza da estrutura.<sup>14</sup>



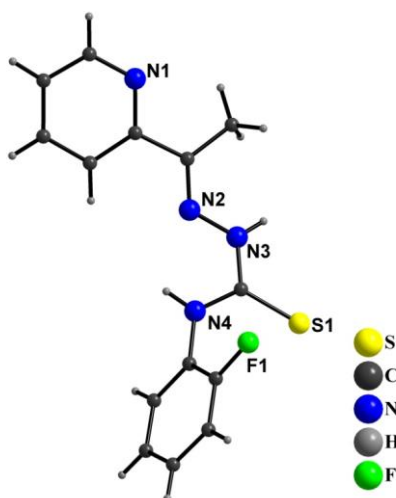
**Figura 1.4.** Representação da estrutura do complexo  $[\text{Ni}(\text{L}_1)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

No ano de 2012, Beraldo e colaboradores apresentaram um estudo sobre a atividade citotóxica de agentes complexantes derivados da 2-acetilpiridina- $\text{N}^4$ -feniltiossemicarbazona ( $\text{H}_2\text{Ac4Ph}$ ), contendo diferentes substituintes no anel fenila (H, F, Cl, I ou  $\text{NO}_2$ ).<sup>15</sup> Os compostos foram testados frente a células MCF-7 (câncer de mama), U87 (gioblastomas multiformes expressando a proteína p53 de tipo selvagem) e T98G (gioblastomas multiformes expressando a proteína p53 de tipo mutante).

O ligante  $\text{H}_2\text{Ac4Ph}$ , assim como, os seus derivados  $\text{N}4$ -orto –meta e –para fenil-substituído apresentaram atividade citotóxica frente às células estudadas, com destaque para os compostos orto-substituídos que apresentaram melhor desempenho biológico do que os compostos meta e para-substituídos. Os valores de  $\text{IC}_{50}$  encontrados para todos os ligantes foram satisfatórios sendo que o composto 2-acetilpiridina- $\text{N}^4$ -para-fluor-feniltiossemicarbazona ( $\text{H}_2\text{Ac4oFPh}$ ) apresentou um dos menores valores de  $\text{IC}_{50}$  entre todos os ligantes testados frente às células MCF-7 e T98G e U87. Tais resultados

demonstram que as tiossemicarbazonas estudadas apresentaram capacidade de induzir a morte celular (apoptose) das células tumorais.

Além do estudo biológico, algumas das tiossemicarbazonas tiveram suas estruturas cristalinas elucidadas por difração de raios X de monocristal. O composto ( $H_2Ac_4oFPh$ ) que foi destaque por sua atividade citotóxica também teve sua estrutura cristalina solucionada o qual apresentou sistema cristalino monoclinico com grupo espacial  $P2_1/c$ . A Figura 1.6 apresenta a estrutura cristalina de ( $H_2Ac_4oFPh$ ), onde é possível observar a posição orto do átomo de flúor no anel aromático terminal da tiossemicarbazona.<sup>15</sup>



**Figura 1.5.** Representação da estrutura cristalina de ( $H_2Ac_4oFPh$ ).

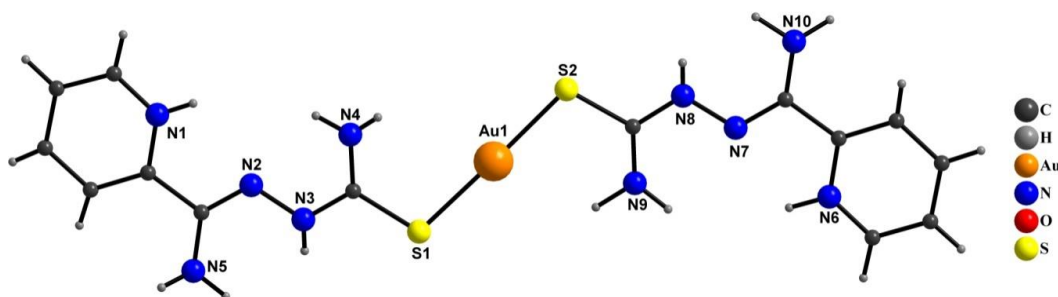
## 1.2. A Química do Ouro

O ouro é um metal de transição que apresenta baixos estados de oxidação, (I) e (III),  $d^{10}$  e  $d^8$  respectivamente, e tende a se coordenar com bases macias.<sup>16</sup> Sua utilização na medicina ocorre desde épocas antigas quando o ouro coloidal passou a ser utilizado para melhorar a circulação sanguínea. Atualmente, a utilização de compostos de ouro no tratamento para a artrite e reumatoides é amplamente aplicada.<sup>2</sup> O funcionamento deste metal como um agente biológico é uma esperança para a ciência, tendo em vista que compostos de ouro(III) possuem estrutura com geometria quadrado planar, semelhante a estrutura da cisplatina com 8 elétrons na camada d.<sup>17</sup> Apesar da similaridade estrutural dos compostos de ouro(III) com a cisplatina, compostos de ouro(I) vêm ganhando grande destaque devido a estudos que demonstram que estes composto podem ser excelentes veículos biológicos além de apresentar atividade farmacológicas contra

malária, HIV, câncer e promissora atividade antibacteriana. Estudos mostram que compostos de ouro(I) apresentaram excelentes resultados no tratamento de certos tipos de câncer que apresentavam resistência a cisplatina.<sup>2,18,19</sup>

Em um estudo publicado no ano de 2012, Castiñeiras e colaboradores apresentaram compostos de ouro(I) e (III) derivados da 2-piridinaformamida-tiossemicarbazona.<sup>20</sup> O objetivo principal da pesquisa foi apresentar estruturas com vários átomos doadores no mesmo ligante para dar origem a diferentes modos de coordenação com o centro metálico e permitir a formação de complexos de ouro com diferentes estabilidades e reatividades. Assim, foram apresentados três complexos de ouro que tiveram sua estrutura cristalina elucidada:  $[\text{Au}(\text{H}_2\text{Am4DH})_2]3\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Au}(\text{HAm4hexim})_2]\text{Cl}$  e  $[\text{Au}(\text{Am4hexim})\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

O complexo  $[\text{Au}(\text{H}_2\text{Am4DH})_2]3\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$  possui o sistema cristalino triclinico com grupo espacial  $P\bar{1}$ . Como pode ser observado na Figura 1.6, a unidade assimétrica possui duas moléculas do agente complexante ligadas ao centro metálico pelo átomo de enxofre, formando uma geometria linear para o centro metálico. A estrutura apresenta três íons cloretos como contraíons. Por motivo de clareza os contraíons e a molécula de água de cristalização foram omitidos da figura.

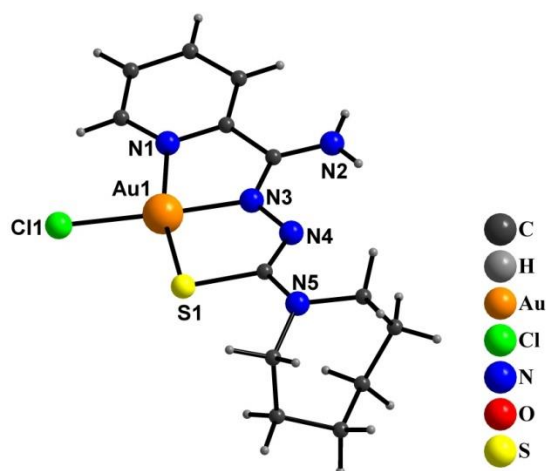


**Figura 1.6.** Representação da estrutura cristalina de  $[\text{Au}(\text{H}_2\text{Am4DH})_2]3\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ .

No complexo  $[\text{Au}(\text{HAm4hexim})_2]\text{Cl}$  a coordenação do ligante ao centro metálico é semelhante ao complexo anterior, tendo duas moléculas de ligante coordenadas ao centro metálico com mesmo grupo espacial e sistema cristalino. A principal diferença entre as duas estruturas é o grupo terminal de cada um dos ligantes, onde  $[\text{Au}(\text{H}_2\text{Am4DH})_2]3\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$  possui dois hidrogênios terminais e o  $[\text{Au}(\text{HAm4hexim})_2]\text{Cl}$  possui um grupo hexametilenoiminio terminal.



O complexo  $[\text{Au}(\text{Am4hexim})\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $P2_1/c$ . A unidade assimétrica possui uma molécula da tiossemicarbazona coordenada de forma tridentada ao átomo de ouro gerando um poliedro de coordenação quadrado planar. Duas moléculas de água estão presentes no composto como solvente de cristalização, além da presença de mais um íon cloreto. Na Figura 1.7 está a representação da estrutura cristalina e molecular do complexo  $[\text{Au}(\text{Am4hexim})\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  onde o contra íon e o solvente de cristalização se encontram omitidos da figura.<sup>20</sup>



**Figura 1.7.** Representação da estrutura cristalina e molecular de  $[\text{Au}(\text{Am4hexim})\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

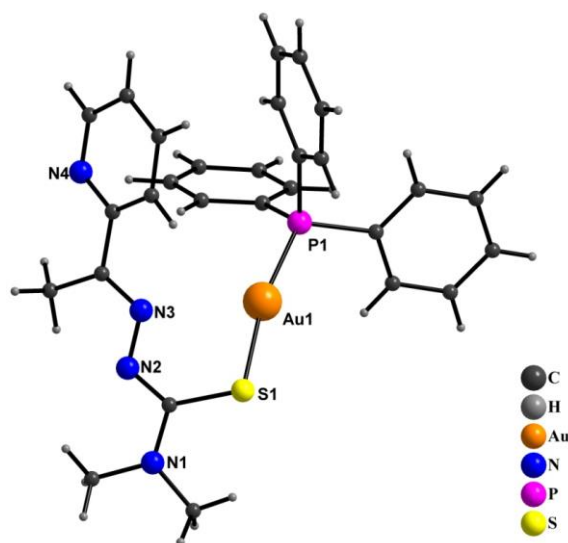
Mohr e colaboradores, no ano de 2011, apresentaram a análise estrutural e atividade anti-malária de complexos de ouro(I) com selenossemicarbazonas e tiossemicarbazonas.<sup>18</sup> O foco principal do estudo, além de apresentar novas estruturas cristalinas de compostos de ouro(I), foi investigar a atividade anti-malária, visto que, esta é uma doença tropical e letal e atinge os seres humanos através da picada de mosquitos *Anopheles*.<sup>19,20</sup> Os ligantes 2-acetilpiridina-4-metiltiossemicarbazona (S1), 2-acetilpirina-tiossemicarbazona (S2), 2-acetilpiridina-4-metilselenossemicarbazona (Se1) e 2-acetilpiridina-selenossemicarbazona (Se2) foram a base de agentes complexantes utilizados na obtenção dos complexos de ouro apresentados por Mohr. A atividade anti-malária em termos de  $\text{IC}_{50}$  dos complexos  $[\text{Au}(\text{Se1})(\text{PPh}_3)]$ ,  $[\text{Au}(\text{Se2})(\text{PPh}_3)]$ ,  $[\text{Au}(\text{S1})(\text{PPh}_3)]$  e  $[\text{Au}(\text{S2})(\text{PPh}_3)]$ , como pode ser observada na Tabela 1.2.

**Tabela 1.2.** Valores de  $IC_{50}(\mu M)$  dos complexos  $[Au(Se1)(PPh_3)]$ ,  $[Au(Se2)(PPh_3)]$ ,  $[Au(S1)(PPh_3)]$  e  $[Au(S2)(PPh_3)]$ .

Compostos	$IC_{50} (\mu M)$
$[Au(S1)(PPh_3)]$	$10,7 \pm 1,44$
$[Au(Se1)(PPh_3)]$	$60,5 \pm 4,45$
$[Au(S2)(PPh_3)]$	$7,06 \pm 0,78$
$[Au(Se2)(PPh_3)]$	$13,5 \pm 13,4$

A atividade *in vitro* dos complexos foi realizada frente à *estirpe de Plasmodium falciparum*. Como é possível observar, os compostos com selênio apresentaram atividade moderada enquanto que os compostos com enxofre apresentaram maior atividade. Dos compostos analisados, o que mais se destacou foi o complexo  $[Au(S2)(PPh_3)]$ , obtendo um valor de  $IC_{50}$  de  $7,06 \pm 0,78 (\mu M)$ . De forma geral, pode-se afirmar que todos os complexos apresentaram atividade citotóxica frente à *estirpe de Plasmodium falciparum*.

O complexo  $[Au(S2)(PPh_3)]$  foi caracterizado estruturalmente e apresentou sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $C2/c$ . A unidade assimétrica do composto apresenta uma única molécula de ligante que está ligada de forma monodentada ao centro metálico através do átomo de enxofre, onde o átomo de ouro(I) possui geometria linear. A unidade assimétrica deste complexo está representada na Figura 1.8.<sup>18</sup>



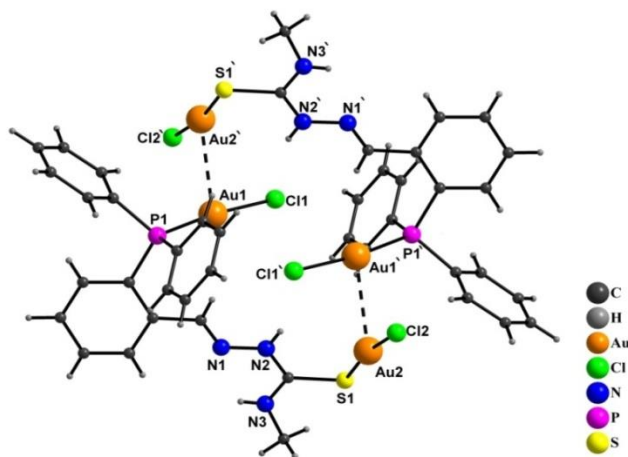
**Figura 1.8.** Representação da estrutura cristalina e molecular de  $[Au(S2)(PPh_3)]$ .

Um estudo também publicado por Castiñeiras e colaboradores no ano de 2011, demonstra a presença de aurofilicidade que pode ser representada como uma alta afinidade entre átomos de ouro(I) no qual o comprimento da sua ligação é menor do que a soma dos seus raios de Van der Waals.<sup>21</sup> O trabalho relata um dos primeiros compostos de ouro(I) com estrutura elucidada que apresenta aurofilicidade, sendo derivados dos ligantes di-2-fenilfosfinabenzaldeído-4-metiltiossemicarbazona (HLPMe) e di-2-fenilfosfinabenzaldeído-tiossemicarbazona (HLPH).

Pode-se destacar o composto  $[\text{Au}_2(\text{HLPMe})\text{Cl}_2]_2$  que é derivado do ligante HLPMe e cristaliza no sistema cristalino triclinico e grupo espacial  $P\bar{1}$ . A Figura 1.9 apresenta a estrutura cristalina e molecular do complexo  $[\text{Au}_2(\text{HLPMe})\text{Cl}_2]_2$  onde é possível ver com clareza a presença da interação ouro-ouro.

É possível observar que duas moléculas de tiossemicarbazona atuam de forma bidentada com dois centros metálicos, uma ligação pelo átomo de fósforo e outra ligação pelo átomo de enxofre. Para completar a esfera de coordenação do ouro(I), um íon cloreto se encontra ligado a cada átomo de ouro. O poliedro de coordenação possui geometria linear distorcida. Essa distorção encontrada na geometria do complexo pode ser explicada pela interação ouro-ouro responsável por unir duas moléculas do complexo dinuclear.

Estudos de luminescência para estes compostos também foram apresentados mostrando que os aglomerados poliméricos formados por estes compostos são luminescentes à temperatura ambiente, com muita emissão e possivelmente influenciados pela presença da aurofilicidade.<sup>21</sup>



**Figura 1.9.** Representação da estrutura cristalina e molecular de  $[\text{Au}_2(\text{HLPMe})\text{Cl}_2]_2$ .

## ***2. OBJETIVOS***

## 2. **Objetivos**

O presente trabalho teve como objetivo principal a obtenção de novos compostos de ouro(I) com tiossemicarbazonas, para caracterização estrutural através da análise de difração de raios X de monocristal e outros métodos de espectroscopia complementares, visando um estudo detalhado destes compostos no estado sólido e em solução.

O objetivo geral foi concretizado de forma sistemática baseado nos seguintes objetivos específicos:

- I. Sintetizar e caracterizar diferentes tiossemicarbazonas;
- II. Analisar a reatividade e sintetizar novos complexos de ouro(I) com esses agentes complexantes;
- III. Elucidar as estruturas cristalinas e moleculares dos compostos obtidos empregando a análise de difração de raios X de monocristal;
- IV. Identificar e analisar a presença de ligações intra e intermoleculares visando à possível formação de arranjos supramoleculares;
- V. Complementar a caracterização dos produtos obtidos por meio de técnicas espectroscópicas, análise elementar e ponto de fusão;
- VI. Analisar a possível interação dos compostos sintetizados com o DNA utilizando as técnicas de espectroscopia na região do ultravioleta-visível e espectroscopia de emissão.

***3. PARTE***  
***EXPERIMENTAL***

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1. Materiais e Métodos

##### 3.1.1. Reagentes e Solventes

Os sais de ouro, [HPy][AuCl<sub>4</sub>] e [HPy]AuBr<sub>4</sub>, foram sintetizado em laboratório a partir do ouro metálico (24 quilates). Os demais reagentes utilizados nas reações de síntese e nas caracterizações foram obtidos comercialmente na empresa Sigma-Aldrich. Não se fez necessário o uso de técnicas de purificação para estes compostos. Os reagentes adquiridos e utilizados nas sínteses foram:

- ✓ Di-2-piridil-cetona
- ✓ 4-etil-tiossemicarbazida
- ✓ 2-acetilfurano
- ✓ 4-metil-tiossemicarbazida

Solventes e ácidos foram obtidos comercialmente através da empresa Vetec e se encontram listados abaixo:

- ✓ Álcool metílico
- ✓ Alcool etílico
- ✓ Acetonitrila
- ✓ Dimetilformamida
- ✓ Ácido nítrico
- ✓ Ácido clorídrico
- ✓ Ácido bromídrico
- ✓ Piridina

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

A difração de raios X de monocristal foi o método utilizado para a determinação das estruturas cristalinas e moleculares dos compostos sintetizados e que possibilitou um estudo das interações inter e intramoleculares, bem como, a análise da formação de arranjos supramoleculares. O equipamento utilizado, um difratômetro SMART APEX II CCD (Charge Coupled Device Detector Bruker) com monocromador de grafite que possui fonte de radiação de molibdênio Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) com uma temperatura de aproximadamente 296 K. Este equipamento se encontra na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UnB).

Os parâmetros da cela de cada um dos compostos obtidos, foram possíveis de determinação a partir da coleta de três matrizes, com 12 imagens cada, que

posteriormente foram analisadas e refinadas, visando assim, a obtenção dos dados referentes a cela unitária correspondente de cada um dos compostos.

Todas as estruturas foram solucionadas através da opção de refinamento SHELXS-97 e finalizadas a partir da opção SHELXL-97 em um programa Bruker APEX II ou no programa WingX. Esta opção de refinamento se baseou nos quadrados dos fatores estruturais ( $F^2$ ) e na técnica da matriz completa por mínimos quadrados.<sup>25-27</sup>

Diferenças de Fourier e refinamentos baseados em parâmetros anisotrópicos foram utilizados para a determinação de átomos não hidrogenóides. Já os átomos de hidrogênio foram refinados isotropicamente nomeando-se densidades eletrônicas vinculadas geometricamente aos respectivos átomos não hidrogenóides que estão com eles fazendo ligação.

Os programas ORTEP-3, DIAMOND E POV-RAY<sup>28,29</sup> foram utilizadas para gerar as imagens gráficas das estruturas cristalinas dos compostos.

Nas Tabelas 3.1 e 3.2 se encontram as informações da coleta de dados e refinamento das estruturas cristalinas dos compostos obtidos.

**Tabela 3.1.** Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas dos compostos (1), (2) e (3).

Composto	(1)	(2)	(3)
<b>Fórmula molecular</b>	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> S	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> N <sub>10</sub> S <sub>2</sub> Br <sub>4</sub> Au <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> SCl <sub>2</sub> Au
<b>Massa molecular (g mol<sup>-1</sup>)</b>	285,30	1286,33	554,24
<b>Sistema cristalino</b>	Monoclínico	Otorrômbico	Monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	<i>C2/c</i>	<i>P b c a</i>	<i>P 2<sub>1</sub>/n</i>
<b>Parâmetros da cela</b>			
<b>a (Å)</b>	21,302(1)	18,381(9)	12,773(4)
<b>b (Å)</b>	8,920(5)	15,148(8)	7,938(2)
<b>c (Å)</b>	16,079(10)	26,505(13)	18,263(6)
<b>β (°)</b>	104,754(4)	90	96,911(2)
<b>V (Å<sup>3</sup>)</b>	2954,3(3)	7380,1(6)	1838,27(10)
<b>Z</b>	8	8	4
<b>Densidade (mg cm<sup>-3</sup>)</b>	1,283	2,315	2,003
<b>Coefficiente linear de absorção μ (mm<sup>-1</sup>)</b>	0,217	12,423	8,412
<b>Região de varredura angular θ (°)</b>	1,977 à 26,413	1,54 à 26,46	1,85 à 26,50
<b>Índices de varredura h, k, l</b>	-25 ≤ h ≤ 26 -9 ≤ k ≤ 11 -20 ≤ l ≤ 20	-23 ≤ h ≤ 17 -25 ≤ k ≤ 26 -30 ≤ l ≤ 32	-10 ≤ h ≤ 16 -9 ≤ k ≤ 9 -22 ≤ l ≤ 22
<b>Número de reflexões</b>			
<b>Coletadas</b>	14303	40721	20789



<b>Independentes</b>	3016	7494	3791
<b>Completeness (%)</b>	100	98,5	99,8
<b>Método de solução da estrutura</b>	Diretos	Diretos	Diretos
<b>Método de refinamento</b>	Full-matrix least-squares on $F^2$	Full-matrix least-squares on $F^2$	Full-matrix least-squares on $F^2$
<b>Programa de refinamento</b>	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
<b>Número de parâmetros</b>	197	438	237
<b>Correção de absorção</b>	Multi-scan $T_{\min}= 0,98$ $T_{\max}= 0,86$	Multi-scan $T_{\min}= 0,3582$ $T_{\max}= 0,1355$	Multi-scan $T_{\min}= 0,4054$ $T_{\max}= 0,1547$
<b>F(000)</b>	1200	4800	1056
<b>Goodness-of-fit (<math>F^2</math>)</b>	1,065	0,946	1,023
<b>Índices de discordância finais</b>	$R1 = 0,0471$ $wR2 = 0,1021$	$R1 = 0,0532$ $wR2 = 0,0799$	$R1 = 0,0347$ $wR2 = 0,0597$
<b>Densidade eletrônica residual (<math>e.\text{\AA}^{-3}</math>)</b>	0,168 e -0,180	0,860 e -1,171	1,190 e -1,502

**Tabela 3.2.** Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas dos compostos (4) e (5).

Composto	(4)	(5)
<b>Fórmula molecular</b>	$C_8H_{11}AuBrN_3OS$	$C_8H_{11}AuClN_3OS$
<b>Massa molecular (<math>\text{gmol}^{-1}</math>)</b>	474,13	429,67
<b>Sistema cristalino</b>	Monoclínico	Monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	$P2_1/c$	$P2_1/c$
<b>Parâmetros da cela</b>		
<b>a (<math>\text{\AA}</math>)</b>	9,5545(5)	9,2106(5)
<b>b (<math>\text{\AA}</math>)</b>	8,0853(4)	7,9653(3)
<b>c (<math>\text{\AA}</math>)</b>	16,8542(9)	17,0984(8)
<b><math>\beta</math> (<math>^\circ</math>)</b>	105,391(2)	104,138(3)
<b>V (<math>\text{\AA}^3</math>)</b>	1255,31(11)	1216,43(10)
<b>Z</b>	4	4
<b>Densidade (<math>\text{mgcm}^{-3}</math>)</b>	2,509	2,346
<b>Coefficiente linear de absorção <math>\mu</math> (<math>\text{mm}^{-1}</math>)</b>	15,047	12,463
<b>Região de varredura angular <math>\theta</math> (<math>^\circ</math>)</b>	2,21 à 26,37	2,28 à 26,40
<b>Índices de varredura h, k, l</b>	$-11 \leq h \leq 9$ $-10 \leq l \leq 10$ $-21 \leq l \leq 21$	$-10 \leq h \leq 11$ $-9 \leq l \leq 9$ $-21 \leq l \leq 21$
<b>Número de reflexões</b>		
<b>Coletadas</b>	11241	10528
<b>Independentes</b>	2558	2481
<b>Completeness (%)</b>	99,8	99,9
<b>Método de solução da</b>	Diretos	Diretos

<b>estrutura</b>		
<b>Método de refinamento</b>	Full-matrix least-squares on $F^2$	Full-matrix least-squares on $F^2$
<b>Programa de refinamento</b>	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
<b>Número de parâmetros</b>	142	142
<b>Correção de absorção</b>	Multi scans $T_{\min} = 0,0653$ $T_{\max} = 0,2884$	Multi scans $T_{\min} = 0,0500$ $T_{\max} = 0,1650$
<b>F(000)</b>	872	800
<b>Goodness-of-fit (<math>F^2</math>)</b>	0,969	1,002
<b>Índices de discordância finais</b>	R1 = 0,0356 wR2 = 0,0577	R1 = 0,0352 wR2 = 0,0700
<b>Densidade eletrônica residual (<math>e.\text{\AA}^{-3}</math>)</b>	0,588 e -0,732	0,940 e -1,215

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

O espectrofotômetro FT-IR Varian 640 foi o equipamento utilizado para a obtenção dos espectros de absorção no infravermelho, todos obtidos com uma resolução de  $4\text{ cm}^{-1}$ . A região analisada nesses espectros ficou estabelecida na faixa de 4000 a  $400\text{ cm}^{-1}$ . As amostras sólidas foram dispersas em pastilhas de brometo de potássio na proporção aproximada de 1,0 mg de composto para 100,0 mg de KBr. Cada espectro foi obtido com 32 aquisições. Os espectros de cada um dos compostos se encontram no apêndice 1 e a discussão acerca destes resultados podem ser encontradas nos resultados e discussões.

### 3.1.4. Análise Elementar (CHN)

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram obtidos através de um equipamento Perkin Elmer/ Series II 2400 analyser utilizando como padrão a acetanilida.

### 3.1.5. Ponto de fusão (p.f.)

O aparelho digital MQAPF-302 da marca Micro Química, com temperatura máxima de  $350\text{ }^{\circ}\text{C}$ , foi o equipamento utilizado na obtenção dos valores dos pontos de fusão de todos os compostos.

### 3.1.6. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de $^1\text{H}$ ) e de Carbono (RMN de $^{13}\text{C}$ )

Os espectrômetros VARIAN Mercury plus 7,04 T (300 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,4 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), e Bruker Avance III HD (600 MHz para  $^1\text{H}$  e 150 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) foram os equipamentos utilizados na obtenção dos espectros. Todos os compostos foram solubilizados em DMSO- $d_6$ . Os referenciais dos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foi o tetrametilsilano – TMS (referência interna). Para a obtenção dos espectros referentes ao núcleo de hidrogênio utilizou-se 16 transientes (nt) e 20000 nt para o núcleo de carbono nos espectros realizados no RMN de 600 MHz e temperatura em 25 °C. Já os experimentos realizados no RMN de 300 MHz, nt foi 32 para  $^1\text{H}$  e 64000 para  $^{13}\text{C}$  com temperatura em 25 °C.

### 3.1.7. Espectroscopia de absorção no Uv-vis e espectroscopia de emissão para fluorescência

O registro das análises de UV-vis e de emissão foi realizado utilizando o espectrômetro de fluorescência Shimadzu UV2600 e Varian Cary Eclipse, respectivamente. Estes equipamentos se encontram alocados no departamento de química da Universidade Federal de Santa Maria.

Para avaliação da interação dos compostos com o DNA foi utilizado o DNA de córtex de vitela (ct-DNA). As medidas espectrais foram realizadas em soluções salinas tamponadas com fosfato a pH 7,4 com o DNA. Para avaliar essa interação, soluções dos compostos (1), (2), (3), (4), (5) e **acfumtsz** em DMSO ( $3,33 \times 10^{-4}$  M) com fosfato foram tituladas com concentrações crescentes do respectivo DNA até a faixa de 100  $\mu\text{M}$ . As constante de ligação (Kb) dos compostos foram calculadas de acordo com a seguinte equação:

$$[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f) = [\text{DNA}]/(\epsilon_b - \epsilon_f) + 1/\text{Kb}(\epsilon_b - \epsilon_f) \quad \text{Equação 1}$$

[DNA] representa a concentração de DNA presente nos pares de bases,  $\epsilon_a$  representa o coeficiente de extinção (Abs / [composto]) e,  $\epsilon_b$  e  $\epsilon_f$  representam os coeficientes de extinção nas suas formas livres e ligadas, respectivamente. O valor de Kb pode ser então atribuído de acordo com a razão entre a interceptação e a inclinação de um gráfico  $[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$  versus [DNA].

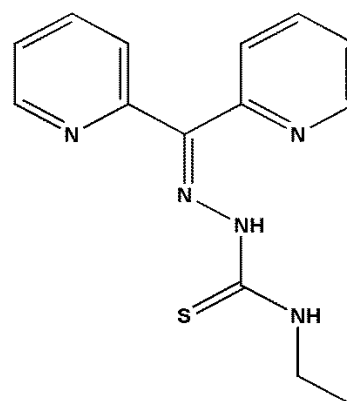
Soluções em DMSO também foram utilizadas para a análise de emissão com o DNA, no qual se adicionou gradualmente a solução à cubeta de quartzo (comprimento do caminho de 1,0 cm) contendo brometo de etídio (brometo de 3,8-diamino-5-etil-6-fenilfenantridínio - EB,  $2,0 \times 10^{-7}$  M) e DNA ( $1,0 \times 10^{-5}$  M) numa solução tampão. A faixa de concentração das soluções dos compostos foi de 0 a 100  $\mu$ M.

### 3.2. Síntese dos agentes complexantes

A síntese do agente complexante di-2-piridilcetona-4-etiltiossemicarbazona foi desenvolvida em laboratório e melhor detalhada de acordo com o tópico 3.2.1. Já o agente complexante 2-acetilfurano-4-metiltiossemicarbazona apesar de possuir metodologia conhecida para sua síntese segundo metodologia já descrita por Lobana e colaboradores e outros respectivos estudos citados em seu trabalho, foi preparado de acordo com o tópico 3.2.2. no qual seu modo de preparo foi otimizado.<sup>30-32</sup>

#### 3.2.1. Síntese do ligante di-2-piridilcetona-4-etiltiossemicarbazona (dpcetsc)

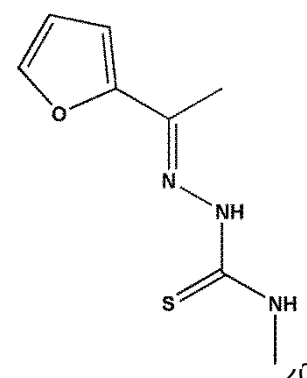
Para a síntese do ligante dpcetsc (1) foram dissolvidos em um balão 368,4 mg (2 mmol) de di-2-piridilcetona em 20 mL de etanol, sendo adicionado posteriormente 238,38 mg (2 mmol) da etiltiossemicarzida. O meio reacional permaneceu em refluxo por 3 horas, obtendo-se um líquido incolor após o término da reação. Foi possível a obtenção de cristais incolores, sendo possível a identificação de sua estrutura cristalina e



molecular através da análise de difração de raios X de monocristal. Rendimento: 76% (437 mg). Ponto de Fusão: 138-140 °C. Análise Elementar (%): C 58,93; H 5,30; N 24,54 (valores teóricos), C 58,77; H 4,81; N 24,34 (valores experimentais).

#### 3.2.2. Síntese do ligante 2-acetilfurano-4-metiltiossemicarbazona (acfumtsc)

Foram dissolvidos em um balão para a síntese de acfumtsc, 220,22 mg (2 mmol) do composto acetilfurano em 20 mL de etanol e posteriormente adicionado 210,32 mg do composto metiltiossemicarbazida. O meio reacional permaneceu em refluxo por 3 horas e após evaporação do

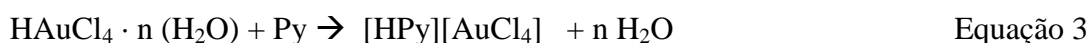


solvente obteve-se da solução mãe um precipitado incolor. Rendimento: 83 % (327 mg). Ponto de Fusão: 110-112 °C. Análise Elementar (%): C 48,71; H 5,17; N 24,54 (valores teóricos), C 47,9; H 5,12; N 24,34 (valores experimentais).

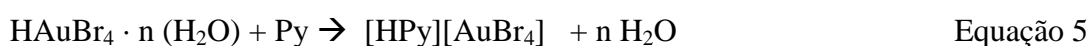
### 3.3. Síntese de Reagentes de Ouro

Os sais de ouro não foram obtidos comercialmente, sendo estes sintetizados em laboratório a partir da solubilização do ouro metálico (24 quilates) em água régia, conforme sínteses já relatadas na literatura.<sup>33</sup>

Para a preparação do sal [HPy][AuCl<sub>4</sub>], dissolveu-se sob agitação e aquecimento durante uma hora 786,7 mg (4 mmol) de ouro metálico em 40 mL de água-régia (HCl/HNO<sub>3</sub> na proporção de 3:1), conforme Equação 1. Após completa solubilização do metal, pequenas porções de álcool etílico foram adicionadas durante uma hora para total desprendimento dos gases nitrosos. Posteriormente, 0,64 mL (8 mmol) de piridina foram adicionados para a obtenção do sal desejado. A adição desse último reagente provoca a precipitação imediata do produto, na forma de um sólido amarelo, que foi filtrado e, após a secagem, pesado. Rendimento: 91 % (1530 mg – agente limitante: ouro metálico). A Equação 2 representa a reação química da síntese do sal [HPy][AuCl<sub>4</sub>].



Para a síntese do sal [HPy][AuBr<sub>4</sub>] utilizou-se 889,8 mg (4,5 mmol) de ouro metálico e várias porções de 40 mL de água-régia (HBr/HNO<sub>3</sub> na proporção de 3:1) ao longo de aproximadamente 6 horas para a solubilização completa do metal. Posteriormente, adicionou-se 0,72 mL (9 mmol) de piridina obtendo-se um sólido vermelho vinho. Rendimento: 65% (1753 mg). A reação química desta síntese está representada na Equação 3 e 4.



### 3.4. Síntese dos Complexos de Ouro(I)

#### 3.4.1. Síntese do composto Brometo de Bis(bromido-di-2-piridilcetona-4-etiltiossemicarbazona (2)

Para a síntese do complexo  $2\{[\text{AuBr}(\text{dpcetsz})]\text{Br}\}$  (2) dissolveu-se em um balão com 5 mL de acetonitrila, 28,5 mg (0,1 mmol) do ligante di-2-piridilcetona-4-etiltiossemicarbazona (1) e posteriormente adicionou-se o sal de ouro  $[\text{HPy}][\text{AuBr}_4]$ , 59,7 mg (0,1 mmol) também solubilizado em 5 mL de acetonitrila. A solução permaneceu em agitação por uma hora. Após a evaporação lenta do solvente da solução mãe obteve-se cristais amarelos. Rendimento: 78% (10 mg). Ponto de Fusão: 207-208 °C. Análise Elementar (%): C 26,15; H 2,51; N 10,89 (valores teóricos), C 26,67; H 3,37; N 9,41 (valores experimentais).

#### 3.4.2. Síntese do composto Cloreto de clorido-di-2-piridilcetona-4-etiltiossemicarbazona (3)

O complexo  $[\text{AuCl}(\text{dpcetsz})]\text{Cl}$  (3) foi obtido de forma semelhante ao complexo (2), porém utilizou-se o sal de ouro  $[\text{HPy}][\text{AuCl}_4]$ , 41,8 mg (0,1 mmol). Cristais amarelos foram obtidos da lenta evaporação do solvente após aproximadamente duas semanas. Rendimento: 23% (13 mg). Ponto de Fusão: 177-179 °C. Análise Elementar (%): C 30,31; H 2,73; N 12,66 (valores teóricos), C 29,88; H 2,70; N 12,35 (valores experimentais).

#### 3.4.3. Síntese do Composto bromido-2-acetilfurano-4-metiltiossemicarbazona ouro(I) (4)

Para a obtenção do complexo  $[\text{AuBr}(\text{afumtsz})]$  (4), dissolveu-se em um balão com 5 mL de metanol 21,3 mg (0,1 mmol) do ligante 2-acetilfurano-4-metiltiossemicarbazona (afumtsz) e posteriormente adicionou-se a essa solução o sal de ouro  $[\text{HPy}][\text{AuBr}_4]$ , 59,7 mg (0,1 mmol), previamente solubilizado em 5 mL de acetonitrila. A reação permaneceu por uma hora em agitação sob a temperatura ambiente. Cristais incolores foram obtidos da solução mãe após aproximadamente duas semanas. Rendimento: 34% (16,3 mg). Ponto de Fusão: 205-206 °C. Análise Elementar (%): C 20,27; H 2,34; N 8,86 (valores teóricos), C 20,90; H 2,60; N 8,47 (valores experimentais).

#### 3.4.4. Síntese do Composto Clorido-2-acetilfurano-4-metiliossemicarbazona ouro(I) (5)

O complexo [AuCl(afumtsz)] (5) foi obtido de forma semelhante ao complexo (4). Porém utilizou-se ao invés do sal de ouro [HPy][AuBr<sub>4</sub>], 41,8 mg (0,1 mmol) de [HPy][AuCl<sub>4</sub>]. Da solução mãe também foi possível obter cristais amarelos adequados para a análise de difração de raios X de monocristal. Rendimento: 17,86 mg (42%) Ponto de Fusão: 183-184° C. Análise Elementar (%): C 22,36; H 2,58; N 9,78 (valores teóricos), C 22,06; H 2,43; N 9,57 (valores experimentais).

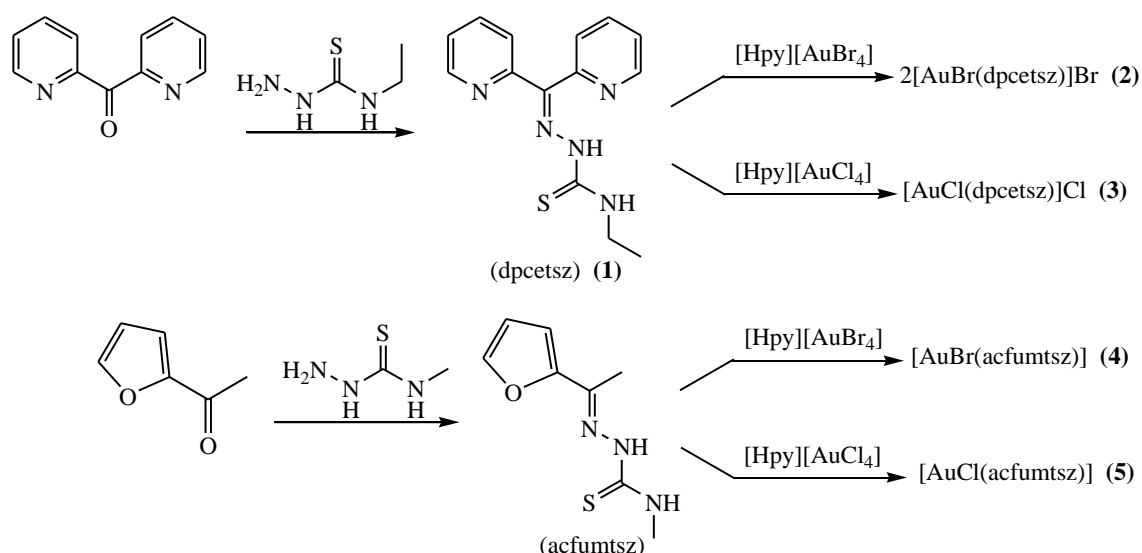
## ***4. RESULTADOS E DISCUSSÃO***



## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo são apresentados cinco novos compostos que tiveram suas estruturas cristalinas e moleculares elucidadas, sendo quatro novos complexos de ouro(I) derivados de duas diferentes tiossemicarbazonas. A tiossemicarbazona (**1**) e os complexos (**2**), (**3**), (**4**) e (**5**) foram caracterizados por difração de raios X de monocristal, espectroscopia vibracional no infravermelho, ponto de fusão, análise elementar, ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ , espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível e espectroscopia de emissão.

Duas tiossemicarbazonas foram sintetizadas, a di-2-piridilcetona-4-etiltiossemicarbazona (dpcetsz) (**1**) e o 2-acetilfurano-4-metiltiossemicarbazona (acfumtsz). A partir desses compostos foi possível obter quatro complexos inéditos de ouro(I), conforme representado no Esquema 4.1.



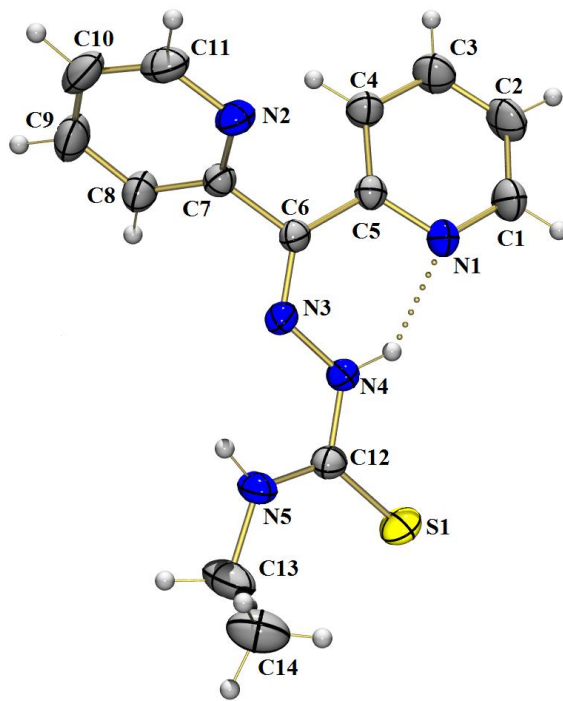
**Esquema 4.1.** Esquema de obtenção dos ligantes e complexos de ouro(I).

### 4.1. Compostos derivados da di-2-piridilcetona

#### 4.1.1. Caracterização estrutural do ligante (dpcetsz), (**1**)

O composto di-2-piridilcetona-4-etiltiossemicarbazona (**1**) cristaliza em um sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $C2/c$  (número 15 da *International Tables for Crystallography*)<sup>33</sup> com simetria de Laue  $2/m$ . Em sua estrutura molecular é possível observar uma ligação intramolecular que caracteriza uma ligação de hidrogênio entre os átomos  $\text{N}(4)\text{-H}(4a)\cdots\text{N}(1)$ . A Figura 4.1 apresenta a projeção ORTEP de (**1**) e

demonstra a interação intramolecular mencionada, assim como, a nomeação e posição dos átomos. Um ligante muito semelhante foi sintetizado e caracterizado estruturalmente por Richardson e colaboradores,<sup>34</sup> o qual se diferencia da estrutura de **(1)** devido a presença do contraíon  $\text{ClO}_4^-$  e protonação do átomo de nitrogênio N(2).



**Figura 4.1.** Representação ORTEP de **(1)** com elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

A partir da posição dos átomos obtidos pela análise de difração de raios X de monocristal é possível avaliar a presença do hidrogênio no átomo N(4) que caracteriza a forma tiona desta tiossemicarbazona. Além disso, a ligação C(12)-S(1) apresenta um comprimento de ligação de 1,667(2) Å. Essa tiossemicarbazona não apresenta protonação nos átomos de nitrogênio da piridina e o resultado final é uma molécula neutra sem a necessidade da presença de contraíon, como já relatado na literatura.<sup>34</sup> Os comprimentos e ângulos de ligações selecionados de **(1)** podem ser verificados na Tabela 4.1.

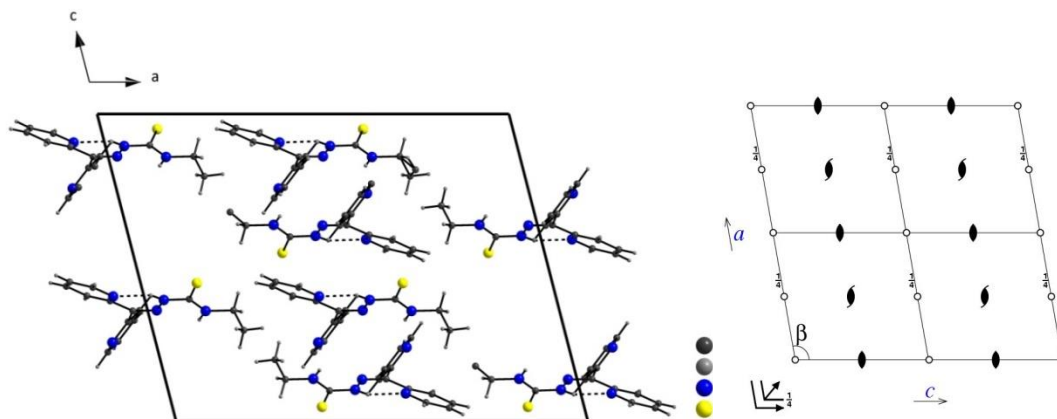
**Tabela 4.1.** Comprimento e ângulos de ligações selecionados para o composto **(1)**. Os desvios padrão estão representados entre parênteses.

Comprimentos de ligação (Å)				Ângulos de ligação (°)	
N(3)-C(6)	1,291(2)	N(1)-C(5)	1,336(3)	C(6)-N(3)-N(4)	119,82(18)
N(3)-N(4)	1,357(2)	N(2)-C(11)	1,346(3)	N(3)-N(4)-C(12)	120,2(2)
N(4)-C(12)	1,368(3)	C(12)-N(5)	1,319(3)	N(5)-C(12)-N(4)	116,2(2)
C(7)-N(2)	1,332(3)	C(12)-S(1)	1,667(2)	S(1)-C(12)-N(5)	126,05(18)
N(1)-C(1)	1,336(3)			S(1)-C(12)-N(4)	117,74(18)

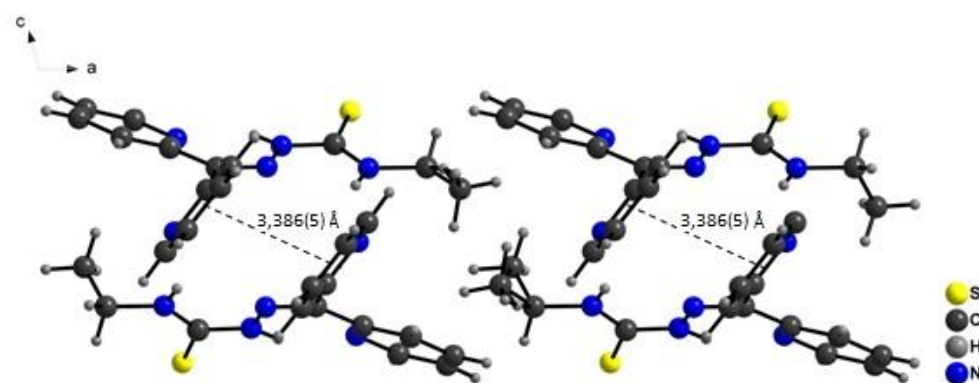
Observa-se que **(1)** apresenta o ângulo de torção para os átomos N(3)-N(4)-C(12)-N(5) de  $-6,34(3)^\circ$  com desvio r.m.s. de  $0,0212 \text{ \AA}$ , refletindo uma quase planaridade na parte central do composto. O ângulo diedro entre os planos de mínimos quadrados através do grupo tiossemicarbazona e o anel piridinico é  $-59,9^\circ$ .

O comprimento e ângulos de ligação para N(4)-H(2A)⋯N(1) [ $d(\text{N}\cdots\text{N}) = 2,673(3) \text{ \AA}$ ,  $\angle(\text{N}(4)\text{H}(2^a)\cdots\text{N}(1)) = 137(2)^\circ$ ] mostra o átomo N(4) realizando uma ligação de hidrogênio intramolecular com o átomo de nitrogênio do anel piridinico. Ligações de hidrogênio intermoleculares também foram observadas entre os átomos N(5)-H(5)⋯N(2)<sup>i</sup> [ $d(\text{N}\cdots\text{N}) = 3,136(3) \text{ \AA}$ ,  $\angle(\text{N}(5)\text{H}(5)\cdots\text{N}(2)^i) = 156,3^\circ$  (operação de simetria (<sup>i</sup>):  $-x+1, y, z+1/2$ )]. Essas interações são responsáveis por estabilizar o empacotamento cristalino e unem as moléculas formando um dímero.

A cela unitária dessa tiossemicarbazona é constituída por 8 unidades assimétricas, como representada na Figura 4.2 de acordo com o plano cristalográfico *ac* juntamente com seu referencial correspondente ao grupo espacial *C2/c* da *Internacional Table for Crystallography*<sup>33</sup>. É possível observar a presença de um eixo de rotação de ordem dois e um eixo de roto-translação  $2_1$  que se encontram perpendiculares ao plano cristalográfico *ac*. A projeção ainda representa centro de simetria e plano de deslizamento paralelo ao plano *ac*, nas direções de *c* e na diagonal do plano da cela, com deslocamento de  $1/4$  na direção de *b*. Na Figura 4.3 é possível observar a presença de uma fraca interação  $\pi$ - $\pi$  entre anéis aromáticos de duas unidades assimétricas de **(1)** com comprimento de  $3,386(5) \text{ \AA}$  que formam o dímero.



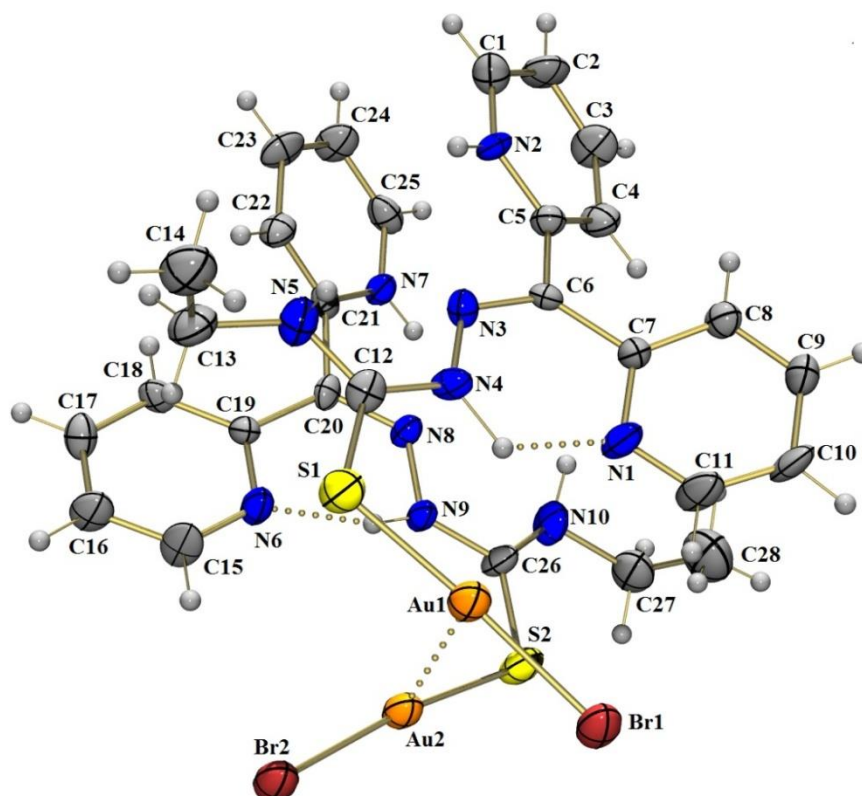
**Figura 4.2.** Projeção do conteúdo da célula unitária de (1) no plano cristalográfico  $ac$  e diagrama para o grupo espacial  $C2/c$  extraído da *International Tables for Crystallography*.<sup>33</sup>



**Figura 4.3.** Representação das interações  $\pi$ - $\pi$  encontradas em (1).

#### 4.1.2. Caracterização estrutural de $2[\text{AuBr}(\text{dpetsz})]\text{Br}$ , (2)

O complexo (2) foi obtido a partir de (1), possui sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial  $Pbca$  (número 61 da *International Tables for Crystallography*)<sup>33</sup> com simetria de Laue  $mmm$ . A projeção ORTEP de (2) está ilustrada na Figura 4.4 com a numeração de todos os átomos não-hidrogenóides.



**Figura 4.4.** Representação ORTEP de (2) com elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%. Os dois íons brometo foram omitidos da figura por motivo de clareza.

Há a presença de duas moléculas do agente complexante (1) e dois átomos de ouro, sendo que cada molécula de (1) atua de forma monodentada, se coordenando a um único átomo de ouro através de seu átomo de enxofre. A geometria dos átomos de ouro em (2) se apresentam na forma linear entre os átomos de S(1)-Au(1)-Br(1) e os átomos S(2)-Au(2)-Br(2). O ângulo de ligação para esses respectivos átomos é de  $173,00(9)^\circ$  e  $172,73(10)^\circ$ , valores muito próximos do esperado para uma hibridização sp com ângulo de  $180^\circ$ . Essa pequena diferença nos valores de ângulos de ligação pode ser provocada pelas interações intra e intermoleculares presentes na unidade assimétrica de (2). Os comprimentos de ligação para as ligações Au(1)-Br(1), Au(2)-Br(2) e Au(1)-S(1) e Au(2)-S(2) foram de 2,262(3) Å, 2,265(3) Å, 2,3939(13) Å e 2,399(13) Å respectivamente. Há na estrutura a presença de dois contra-íons brometo, sendo um referente a cada molécula de ligante, pois um anel piridinico de cada molécula de ligante se encontra protonada. Esses contra-íons se encontram omitidos na Figura 4.4 por questões de clareza.

A forma tona do ligante livre (1) é mantida na formação do complexo (2), como pode ser observado pelos valores de comprimentos de ligações encontrados para as

ligações entre C(6)=N(3) e C(20)=N(8) de 1,305(11) Å e 1,308(11) Å, respectivamente. As ligações C(12)=S(1) e C(26)=S(2) possuem comprimento de ligação de 1,691(11) Å e 1,695(12) Å, respectivamente, com valores próximos aos encontrados para o agente complexante de 1,667(2) Å. Alguns comprimentos e ângulos de ligação selecionados para **(2)** podem ser verificados na Tabela 4.2.

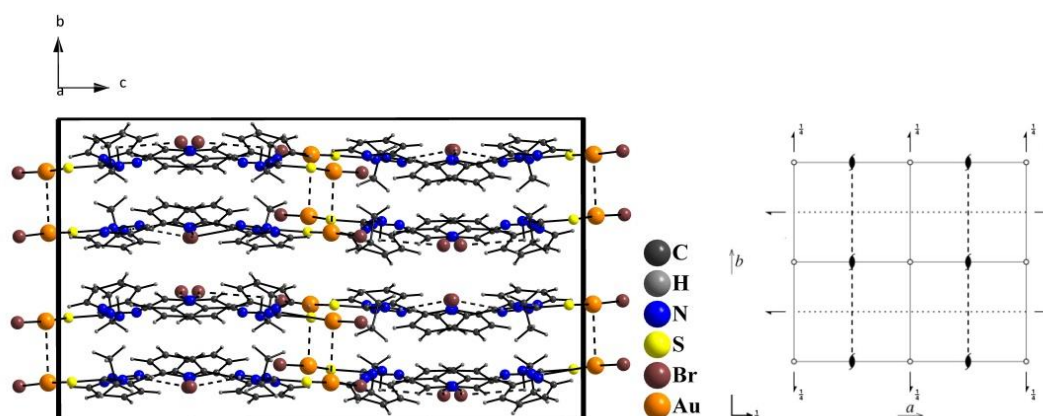
A estrutura cristalina de **(2)** se apresenta de forma muito interessante e inusitada, tendo em vista que duas moléculas do agente complexante **(1)** se encontram coordenadas a dois centros metálicos através do átomo de enxofre e observa-se uma distância ouro-ouro de 3,155(8) Å. O valor observado sugere a presença de aurofilicidade, pois apresenta valor menor do que a soma dos raios de Van der Waals (1,66 Å) para o átomo de ouro e indicando assim presença desse tipo de interação. Apesar de pouco comum e existir poucos exemplos relatados na literatura, pode-se citar um artigo reportado recentemente por Koskinen e colaboradores,<sup>35</sup> onde é apresentada a síntese e a elucidação estrutural de três complexos de ouro(I) com o ligante N-metil-benzotiazole-2-tiona, sendo que apenas um deles apresenta interação ouro-ouro. Essa interação ocorreu entre o centro metálico do complexo de ouro(I) e o sal de partida utilizado na síntese, diferentemente do que é observado no composto **(2)**. Uma explicação para esta diferença está na síntese de obtenção dos complexos, pois no composto **(2)** a reação foi executada em uma proporção de 1:1, enquanto que o complexo obtido pelo autor apresenta duas moléculas de ligante coordenadas ao centro metálico.

**Tabela 4.2.** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto **(2)**. Desvios padrão entre parênteses.

Comprimentos de ligação (Å)				Ângulos de ligação (°)	
N(3)-C(6)	1,305(11)	N(1)-C(5)	1,368(13)	C(6)-N(3)-N(4)	119,3(9)
N(3)-N(4)	1,378(11)	N(2)-C(11)	1,318(12)	N(3)-N(4)-C(12)	119,2(9)
N(4)-C(12)	1,363(12)	C(12)-N(5)	1,296(13)	N(5)-C(12)-N(4)	117,6(10)
C(7)-N(2)	1,349(12)	C(12)-S(1)	1,695(11)	S(1)-C(12)-N(5)	123,8(8)
N(1)-C(1)	1,315(13)	Au(1)-S(1)	2,262(3)	S(1)-C(12)-N(4)	118,6(8)
Au(1)-Au(2)	3,155(8)	Au(1)-Br(1)	2,393(13)	S(1)-Au(1)-Br(1)	173,00(9)
Au(1)-N(4)	3,289(11)	Au(2)-N(9)	3,270(8)		

Na síntese desse composto, como dos demais complexos aqui relatados, observa-se que ocorreu uma redução no estado de oxidação do ouro de +3 para +1. Essa redução é amplamente esperada para complexos de ouro, pois esse átomo metálico possui características de agente oxidante, havendo necessidade de condições muito brandas para que não haja sua redução para ouro metálico.

A cela unitária do composto (**2**) possui oito unidades assimétricas e se encontra representada na Figura 4.5 segundo o plano cristalográfico *bc*. Ao compararmos a cela unitária de (**2**) com o diagrama da *Internacional Table of Crystallography*<sup>33</sup> para o grupo espacial *Pbca*, é possível observar as operações de simetria encontradas para este grupo. Um eixo helicoidal  $2_1$  é observado perpendicular ao eixo *ba* e paralelo a esse mesmo plano na direção de *a*. Mais um eixo helicoidal de ordem 2 é encontrado paralelamente ao plano *ba* na direção de *b* com deslocamento de  $\frac{1}{4}$ . Planos de deslizamentos perpendiculares se encontram na direção de *a* e *b* e outro plano de deslizamento é encontrado paralelamente ao eixo *ba* com deslizamento de  $\frac{1}{4}$  na direção de *a*.



**Figura 4.5.** Projeção da cela unitária de (**2**) no plano cristalográfico *bc* e diagrama para o grupo espacial *C2/c* da *International Tables for Crystallography*.<sup>33</sup>

As interações intramoleculares encontradas neste complexo são apresentadas na forma de ligações de hidrogênio entre os átomos  $N(4)H(4A)\cdots N(1)$  e  $N(9)H(9A)\cdots N(6)$ . A Tabela 4.3 apresenta os valores referentes ao comprimento de ligações de hidrogênio intra e intermoleculares encontradas em (**2**).

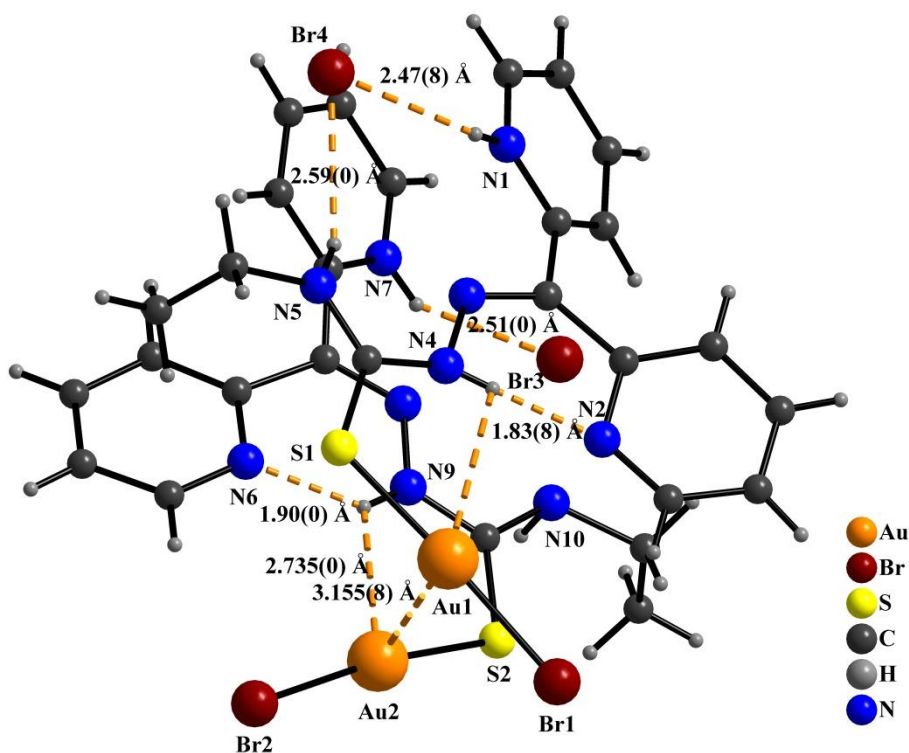
Interações do tipo agóstica também são observadas. Essas interações ocorrem entre o átomo de ouro e átomos de hidrogênio presentes na molécula do agente complexante diretamente ligada ao mesmo centro metálico. No caso do composto (**2**), essas interações são formadas pelos átomos  $Au(1)\cdots H(4a)$  e  $Au(2)\cdots H(9a)$ . A

representação destas interações agósticas, como também de todas as outras interações presentes em (2), podem ser observada na Figura 4.6.

**Tabela 4.3.** Comprimento e ângulos de ligações de hidrogênio (Å e °) para o composto (2).

D-H...A	Doador-H	Receptor-H	Doador-aceptor	Ângulo
N(7)-H(7)···Br(3) <sup>i</sup>	0,86	2,51	3,260(8)	146,7
N(9)-H(9a)···N(6)	0,86(14)	1,90	2,577(12)	134,5
N(4)-H(4a)···N(2)	0,76(8)	1,83(8)	2,584(11)	168(11)
N(5)-H(5)···Br(4) <sup>ii</sup>	0,86	2,59	3,334(10)	146,1
N(1)-H(1a)···Br(4) <sup>ii</sup>	0,85(8)	2,47(8)	3,212(9)	147(8)

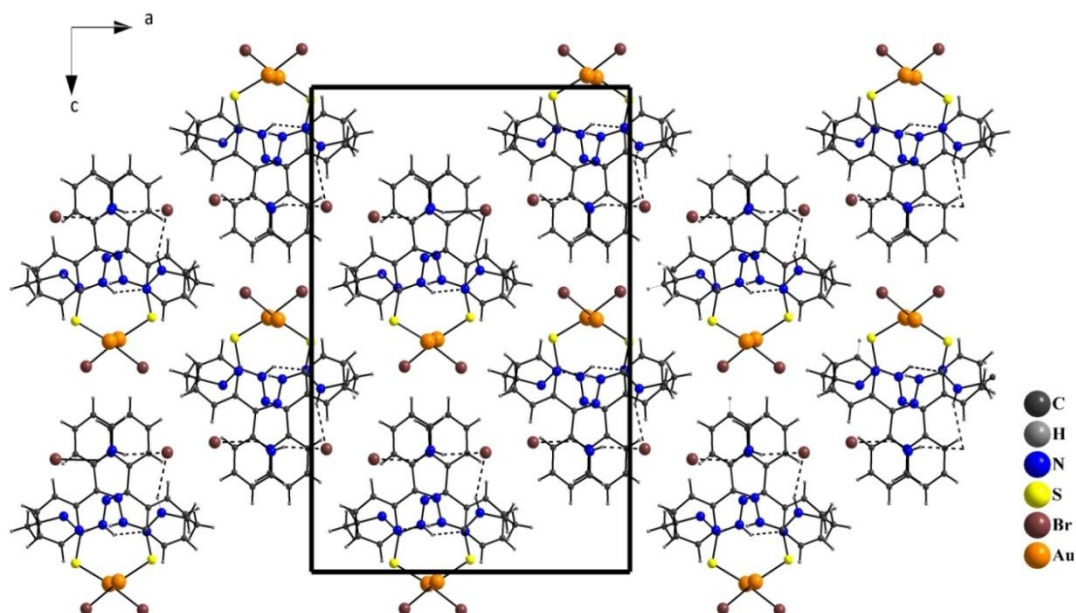
Operação de Simetria: (i)  $x - 1/2, y, -z + 3/2$ ; (ii)  $-x, y - 1/2, -z + 3/2$ .



**Figura 4.6.** Representação das ligações de hidrogênio e das interações agósticas encontradas em (2).

Além das interações intramoleculares presentes, três tipos de interações intermoleculares são observadas no composto, entre os átomos N(7)H(7)···Br(3)<sup>i</sup>, N(5)H(5)···Br(4)<sup>ii</sup> e N(1)H(1A)···Br(4)<sup>ii</sup>. A Figura 4.7 mostra a representação da cela unitária de (2) que está se encontra no plano ac.

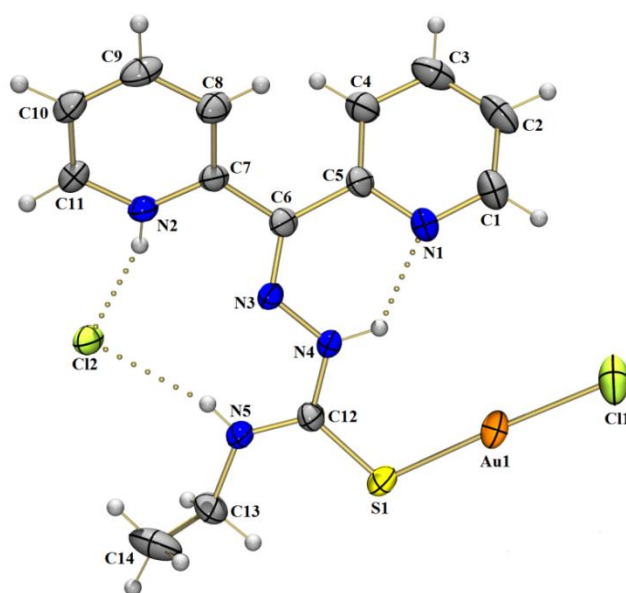




**Figura 4.7.** Representação da célula unitária de (2). As linhas pontilhadas representam as ligações de hidrogênio existentes no composto.

#### 4.1.3. Caracterização estrutural de $[\text{AuCl}(\text{dpcetsz})]\text{Cl}$ , (3)

O composto (3), diferentemente do composto (2), apresenta uma estrutura mais habitual para compostos de ouro(I), sem a presença da interação  $\text{Au}\cdots\text{Au}$ . Cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial o  $P2_1/n$  (número 13 da *International Tables for Crystallography*<sup>33</sup>) com simetria de Laue  $2/m$ . A coordenação do centro metálico com o ligante ocorre através do átomo de enxofre, formando uma geometria linear como mostrado na Figura 4.8.



**Figura 4.8.** Representação ORTEP de (3) com elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

O ângulo formado pelos átomos que constituem a geometria do composto S(1)-Au(1)-Cl(1) é de 177,59(7)°. Esse valor, assim como em (2), também é menor do que o ângulo de 180° ideal para a geometria linear. Os comprimentos de ligação para as ligações Au(1)-Cl(1) e Au(1)-S(1) foram de 2,254(18) Å e 2,248(17) Å. Essas distorções são facilmente observadas em outros compostos de ouro com geometria linear como nos compostos recentemente reportados por Karadag e colaboradores em 2015.<sup>36</sup> Na estrutura ocorre a protonação em um átomo de nitrogênio de um dos anéis da piridina e com isso é observado a presença de um íon cloreto atuando como contra-íon da estrutura e responsável pelo balanceamento de cargas.

A distância de ligação para C(12)=S(1) é de 1,708(6) Å e se mostra maior do que o valor encontrado para essa respectiva ligação em seu ligante livre (1), cujo valor encontrado foi 1,667(2) Å. Essa diferença é esperada devido à coordenação do átomo de ouro com o átomo de enxofre, onde o átomo de enxofre doa densidade eletrônica para o centro metálico e assim, tem sua ligação com o carbono enfraquecida conseqüentemente e com maior comprimento. Tal efeito também é encontrado para outras tiossemicarbazonas que fazem coordenação com metais.<sup>20,24</sup>

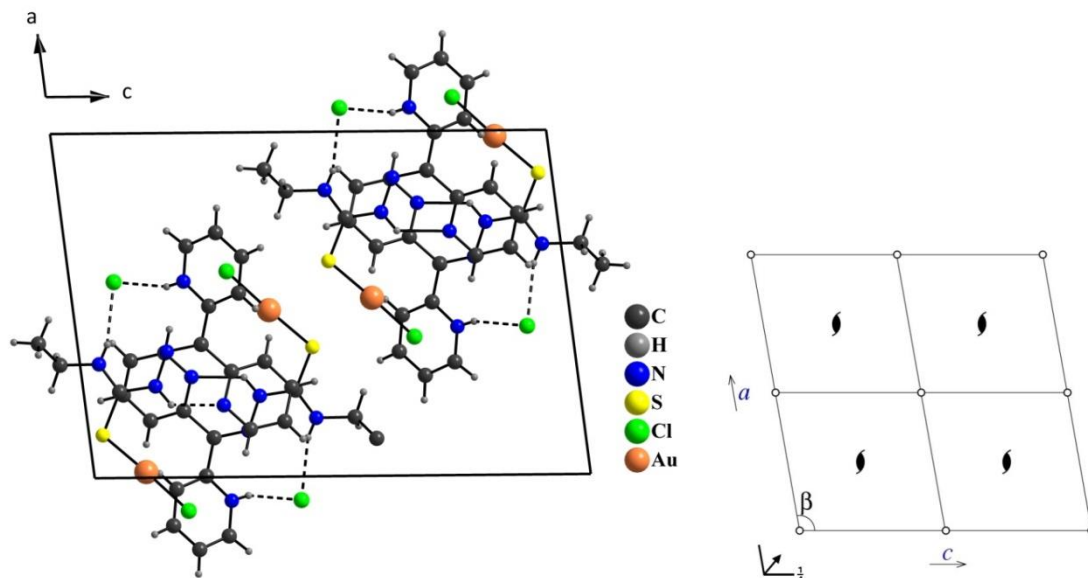
Os valores de ângulos e comprimentos de ligação para o composto (3) podem ser encontrados na Tabela 4.4.

**Tabela 4.4.** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto (3). Desvios padrão entre parênteses.

Comprimentos de ligação (Å)				Ângulos de ligação (°)	
N(3)-C(6)	1,298(6)	N(1)-C(5)	1,345(7)	C(6)-N(3)-N(4)	120,3(5)
N(3)-N(4)	1,355(6)	N(2)-C(11)	1,324(7)	N(3)-N(4)-C(12)	117,9(5)
N(4)-C(12)	1,360(7)	C(12)-N(5)	1,295(7)	S(1)-C(12)-N(5)	121,1(5)
C(7)-N(2)	1,349(7)	C(12)-S(1)	1,708(6)	S(1)-C(12)-N(4)	119,9(4)
N(1)-C(1)	1,321(7)	Au(1)-Cl(1)	2,254(18)	S(1)-Au(1)-Cl(1)	177,5(7)
Au(1)-N(4)	3,212(5)	Au(1)-S(1)	2,248(17)		

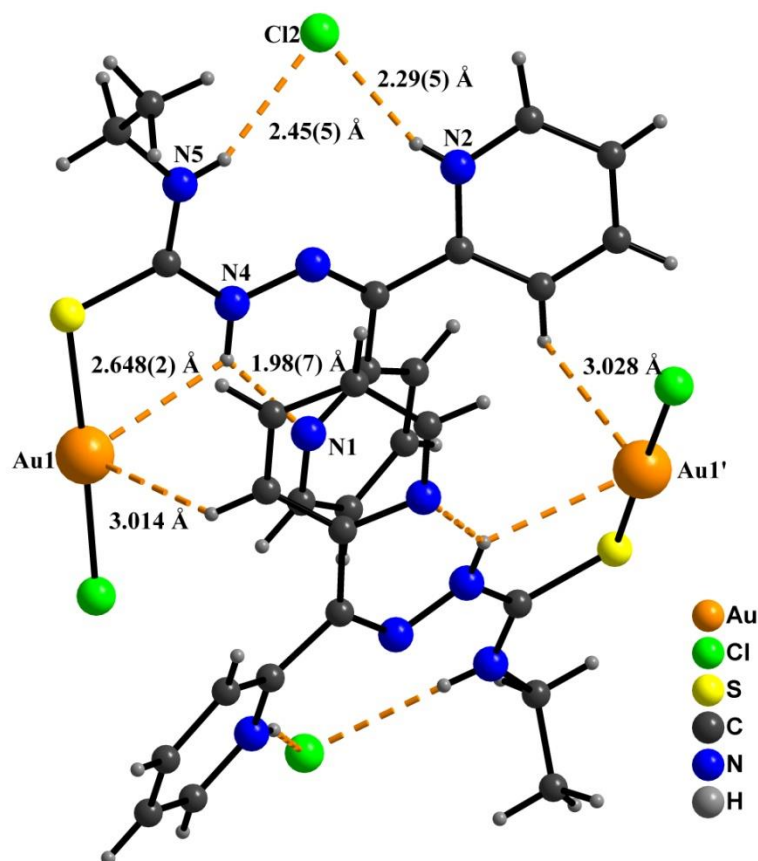
A cela unitária de (3) possui 4 unidades assimétricas e encontra-se representada na Figura 4.9 segundo o plano cristalográfico *ac*, assim como a representação gráfica para o grupo espacial  $P2_1/n$  da *International Tables for Crystallography*<sup>33</sup> indicando os operadores de simetria existentes. De acordo com a projeção cristalográfica é possível

identificar apenas três operações de simetria para este composto: um eixo binário perpendicular ao plano  $ac$ , centro de inversão e um plano de deslizamento no plano da cela com deslocamento de  $1/2$  na diagonal mais um deslocamento de  $1/4$  na direção de  $b$ .



**Figura 4.9.** Projeção da cela unitária de **(3)** no plano cristalográfico  $ac$  e projeção do diagrama para o grupo espacial  $P2_1/n$  da *International Tables for Crystallography*.<sup>33</sup>

Analisando o empacotamento cristalino de **(3)** é possível observar a existência de ligações de hidrogênio intramoleculares que ocorrem entre os átomos  $N(4)-H(4a)\cdots N(1)$  [ $d(N\cdots N) = 2,681(7) \text{ \AA}$ ,  $\angle(N(4)-H(4a)\cdots N(1)) = 132^\circ$ ],  $N(5)-H(5a)\cdots Cl(2)$  [ $d(N\cdots N) = 3,186(6) \text{ \AA}$ ,  $\angle(N(5)-H(5a)\cdots Cl(2)) = 157^\circ$ ] e  $N(2)-H(2a)\cdots Cl(2)$  [ $d(N\cdots N) = 2,998(6) \text{ \AA}$ ,  $\angle(N(2)-H(2a)\cdots Cl(2)) = 160^\circ$ ]. Interações do tipo agóstica também aparentam estar ocorrendo entre os átomos  $N(4)-H(4a)\cdots Au(1)$  e  $C(4)-H(4)\cdots Au(1)$  com comprimentos de ligação de  $2,648(2) \text{ \AA}$  e  $3,014 \text{ \AA}$ , respectivamente. Todas as interações encontradas em **(3)** podem ser observadas na Figura 4.10.



**Figura 4.10.** Representação das ligações de hidrogênio e das interações agósticas encontradas para (3).

#### 4.1.4. Discussão dos Espectros de RMN para (1), (2) e (3)

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os compostos (1), (2) e (3) se encontram no Apêndice 2. Além dos espectros, valores de deslocamentos dos sinais em ppm se encontram relacionados com as posições dos átomos através de uma figura genérica dos respectivos compostos.

Tanto os espectros de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) como de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) obtidos para os compostos (2) e (3) apresentaram similaridade significativa com o ligante (1) que foi utilizado na obtenção desses complexos de ouro(I). Nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  utilizou-se o solvente dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ), tendo em vista a melhor solubilização destes compostos em tal solvente. Nos espectros dos compostos (2) e (3), o tetrametilsilano (TMS) é utilizado como referencial. Nos demais espectros, o próprio solvente foi utilizado como referencial.

Um sinal com valor de 13,14 ppm é encontrado no espectro de RMN  $^1\text{H}$  no composto (1) e sugere a presença do hidrogênio amino, indicando que em solução é mantida a ligação de hidrogênio. O mesmo não pode ser observado para os compostos (2) e (3) tendo em vista que os sinais referentes a este hidrogênio nestes dois compostos

apresentaram valores de 11,41 e 11,40 ppm, respectivamente. Tal observação sugere um comportamento diferente para esses complexos em solução do que se observa no estado sólido, não sendo mantida a formação das ligações hidrogênio com os átomos N(4). As integrações destes sinais sugerem apenas um átomo de hidrogênio, condizente com a estrutura determinada no estado sólido.

No composto **(1)** alguns sinais não esperados são observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  na faixa de 1-4 ppm, sendo que o esperado nessa região seria de apenas 2 sinais. Como apenas um sinal em 1,16 ppm possui integração de 3, este foi atribuído a metila terminal da tiossemicarbazona. Outros dois sinais são observados com integração fracionária de aproximadamente 2 e, neste caso, o sinal em 3,63 ppm é atribuído ao  $\text{CH}_2$  presente na estrutura. Esse mesmo problema também é observado no composto **(3)**, com vários sinais sendo observados nesta faixa, tendo um sinal em 1,22 ppm, sendo este um tripleto com um valor de integração de 3, referente a metila terminal e um sinal em 3,92 ppm com um valor de integração de 2 referente a  $\text{CH}_2$ . Os demais sinais encontrados nessa faixa podem ser atribuídos a impurezas como a presença de solventes residuais de síntese, como etanol, no caso do composto **(1)** e acetonitrila, no caso do composto **(3)**. Pelo fato dos produtos utilizados nestas análises não estarem na sua forma cristalina, estes podem conter impurezas e assim apresentarem comportamento diferente dos produtos cristalinos. Sinais largos na faixa de 4 ppm referentes a hidrogênios característicos de moléculas de água são observados nos compostos **(2)** e **(3)** sugerindo a presença de água no solvente utilizado. Os átomos de hidrogênio presentes no anel aromático se apresentam na forma de multipletos na faixa de 7,50 a 8,00 ppm, de acordo com acoplamentos observados em anéis aromáticos e assim observados no espectro.

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  os picos referentes aos átomos de carbono dos anéis piridínicos nos complexos não apresentaram significativa mudança em relação ao composto **(1)**. Um comportamento interessante dos complexos em relação a **(1)** se deu pelo fato do sinal referente a C(12) que aparece em 177,11 ppm em **(1)** não ser observado nessa mesma faixa nos espectros referentes aos complexos. Como não identificado, podem estar acontecendo dois fenômenos onde, no primeiro, infere-se que, assim como o observado nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , os complexos apresentaram em solução um comportamento diferente do observado pela técnica de difração de raios X de monocristal, havendo possivelmente uma transferência de elétrons da ligação C(12)=S(1) para a formação de uma ligação C(12)=N(5) (de acordo com a nomenclatura dos átomos na difração de raios X). Com isso, há a formação de uma ligação simples

entre o átomo de carbono e o átomo de enxofre e o sinal referente a este carbono ser encontrado em menores valores em ppm se comparado com **(1)**. Se de fato ocorreu a quebra desta ligação dupla, deve-se observar formação de uma ligação simples S(1)-H que pode então ser vista nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  para o complexo **(2)** em 2,07, mas que não é observada no complexo **(3)**. O segundo fenômeno seria um tempo de relaxação muito curto para essa ligação, não podendo observar a mesma, sendo necessário a repetição da análise com mudanças necessárias para se conseguir observar esse sinal para os compostos **(2)** e **(3)**.

No geral, os espectros apresentaram sinais que possuíam relação com o comportamento dos núcleos dos átomos presentes nos compostos e de acordo com o observado na literatura<sup>38</sup>, por consequência da pouca solubilidade destes compostos, alguns espectros apresentam uma relação sinal-ruído não consideradas excelentes.

#### 4.1.5. Discussão dos Espectros de Infravermelho para **(1)**, **(2)** e **(3)**

As principais bandas encontradas nos compostos **(1)**, **(2)** e **(3)** se encontram listadas na Tabela 4.5 onde é possível associar com seus respectivos números de onda.

**Tabela 4.5.** Números de onda (em  $\text{cm}^{-1}$ ) dos modos normais de vibração selecionados para os compostos **(1)**, **(2)** e **(3)**.

Composto	$\nu(\text{C}=\text{S})$	$\nu(\text{N}-\text{H})$	$\nu(\text{N}-\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{N}_{\text{Py}})$	$\nu(\text{Py})$
<b>(1)</b>	1454	3207	1109	1584	1574	613
<b>(2)</b>	1451	3086	1151	1567	1614	642
<b>(3)</b>	1452	3066	1124	1575	1607	645

Os espectros obtidos para os complexos **(2)** e **(3)** apresentaram mudanças não significativas nas bandas referentes à ligação C(12)=S(1), quando compara-se com a banda referente a mesma ligação no ligante livre **(1)**, tendo em vista que os deslocamentos em número de ondas observados foram relativamente pequenos. Os números de onda referente ao  $\nu\text{C}=\text{S}$  foram observados em  $1451\text{ cm}^{-1}$  e  $1449\text{ cm}^{-1}$  nos complexo **(2)** e **(3)**, respectivamente, enquanto que o observado em **(1)** apresenta um valor maior de número de onda em  $1454\text{ cm}^{-1}$ . Embora a variação de valores não seja tão significativa, esta pequena diferença é justificada pelo maior comprimento da ligação do C(12)=S(1) que é observada em ambos os complexos de ouro(I), como foi

possível evidenciar com a análise de difração de raios X, onde o comprimento da ligação C(12)=S(1) no composto **(1)** é de 1,667(2) Å e nos compostos **(2)** e **(3)** os valores são 1,695(11) Å e 1,708(6) Å respectivamente. O aumento do comprimento desta ligação nos compostos **(2)** e **(3)** está associado ao sítio de coordenação destes complexos, que ocorre através do átomo de enxofre. Os átomos de enxofre presente nessas tiossemicarbazonas estão realizando duplas ligações com átomos de carbono e, ao ocorrer a coordenação com o metal, a densidade eletrônica do átomo de enxofre é transferida para o metal, enfraquecendo assim a dupla ligação que ocorre com o átomo de carbono e sendo observado um aumento no comprimento desta ligação.

As bandas características da piridina (Py) no plano foram observadas em 613 cm<sup>-1</sup>, porém observa-se que os valores referentes ao νPy nos complexos de ouro(I) foram deslocados para valores de maiores de número de onda, 642 cm<sup>-1</sup> e 645 cm<sup>-1</sup> para os compostos **(2)** e **(3)** respectivamente, demonstrando que com a coordenação do agente complexante ao centro metálico provocou uma maior rigidez em todo o anel piridínico, já que os sinais referentes ao ν(C=Npy) também apresentaram números de ondas deslocados para maiores valores. Essa rigidez pode ocorrer por conta de alguns fatores, como a presença de mais ligações hidrogênio presentes nos compostos **(2)** e **(3)**, ou até mesmo pelo comprimento destas ligações que, ao se analisar a interação intramolecular N(4)-H(2A)⋯N(1) (2,673(3) Å) presente no composto **(1)** é equivalente as interações N(4)-H(4A)⋯N(2) (2,584(11) Å) e N(9)-H(9A)⋯N(6) (2,577(12) Å) no composto **(2)**. Assim, observa-se que os comprimentos de tais ligações são menores em **(2)** e condizentes com os maiores números de onda observados no espectro para este composto. Apesar deste comportamento ser observado para ν(C=Npy) o oposto foi observado para a ligação ν(C=N). No ligante **(1)** as banda referente ao ν(C=N) e ν(C=Npy) são observadas em 1584 cm<sup>-1</sup> e 1574 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. Nos complexos de ouro, as banda referentes ao νC=N sofreram deslocamento para menores números de onda, enquanto que as bandas referentes a ν(C=Npy) sofreram deslocamentos para maiores números de onda, ou seja, para 1567 cm<sup>-1</sup> e 1614 cm<sup>-1</sup> em **(2)** e para 1575 cm<sup>-1</sup> e 1607 cm<sup>-1</sup> em **(3)**. Este comportamento também pode ser analisado através do experimento de difração de raios X, onde é possível observar uma diminuição do comprimento de ligação C(1)=N(1), quando comparado tais valores com os valores encontrados para o ligante livre, assim como, um aumento do comprimento de ligação de C(6)=N(3), esta última, provocado pelo aumento da ressonância ao longo da

estrutura.

As bandas características do  $\nu(\text{N-H})$  foram identificadas de acordo com a região esperada para aminas secundárias, região esta muito próxima a bandas características de moléculas de água, o que pode dificultar a sua melhor identificação. Ainda assim, estes foram atribuídos e observa-se deslocamentos para menores números de onda nos complexos que podem estar associados ao comprimento das interações intramoleculares e intermoleculares nas quais estes átomos estão fazendo parte. Assim como, as bandas referentes ao  $\nu(\text{N-N})$  apresentaram deslocamentos para maiores números de onda nos complexos **(2)** e **(3)**,  $1151\text{ cm}^{-1}$  e  $1124\text{ cm}^{-1}$  respectivamente, se comparado com o valor para o ligante livre de  $1109\text{ cm}^{-1}$ , ainda como efeito causado pela interações intramoleculares e intermoleculares.

Os valores referentes às bandas de absorção características do composto **(1)** apresentam valores muito próximos de número de onda encontrados em compostos similares já relatados na literatura.<sup>38-39</sup>

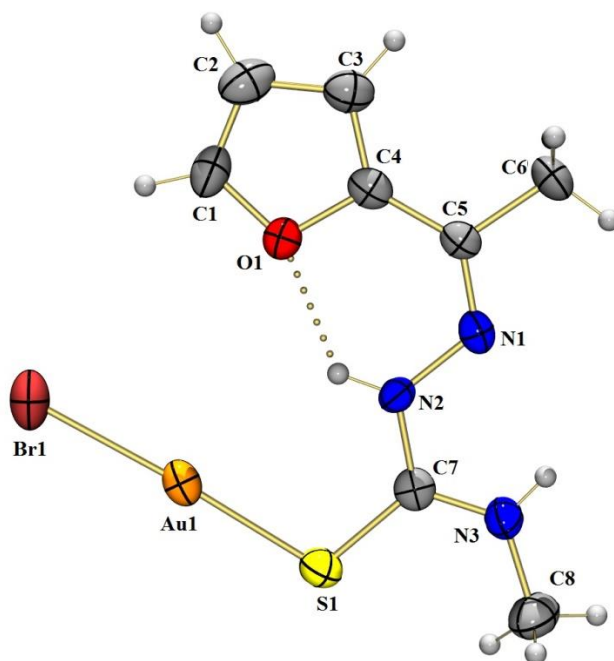
## 4.2. Compostos derivados do 2-acetilfurano

### 4.2.1. Caracterização estrutural de $[\text{AuCl}(\text{acfumtsz})]$ , **(4)**

O composto bromido-2-acetilfurano-4-metiliossemicarbazona-ouro(I) **(4)** foi sintetizado a partir do agente complexante, que já apresenta sua síntese e estrutura cristalina e molecular relatados na literatura por Lobana e colaboradores em 2011, 2-acetilfurano-4-metiliossemicarbazona (**acfumtsz**).<sup>30</sup> O composto **(4)** cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $P2_1/c$  (número 13 da *internacional table of Crystallography*<sup>34</sup>) e simetria de Laue  $2/m$ . Através da representação ORTEP que se encontra na Figura 4.11, verifica-se que a coordenação do ligante ao metal se deu unicamente através átomo de enxofre, fato esse já evidenciado também nos compostos **(2)** e **(3)** e assim esperado para átomos de ouro(I), como também, já reportados por vários outros autores.<sup>40-42</sup> A coordenação do metal com o átomo de enxofre resultou em uma geometria linear onde um íon brometo completa a esfera de coordenação do átomo de ouro.

O ângulo observado para a ligação  $\text{S}(1)\text{-Au}(1)\text{-Br}(1)$  é de  $176,73(5)^\circ$ , valor esse menor do que o esperado para compostos com geometria linear. A variação no valor esperado do ângulo de ligação pode ser explicada pelas interações intramoleculares e intermoleculares observadas em **(4)**. As ligações  $\text{Au}(1)\text{-Br}(1)$  e  $\text{Au}(1)\text{-S}(1)$  apresentaram respectivamente comprimentos de  $2,380(10)\text{ \AA}$  e  $2,261(2)\text{ \AA}$ .





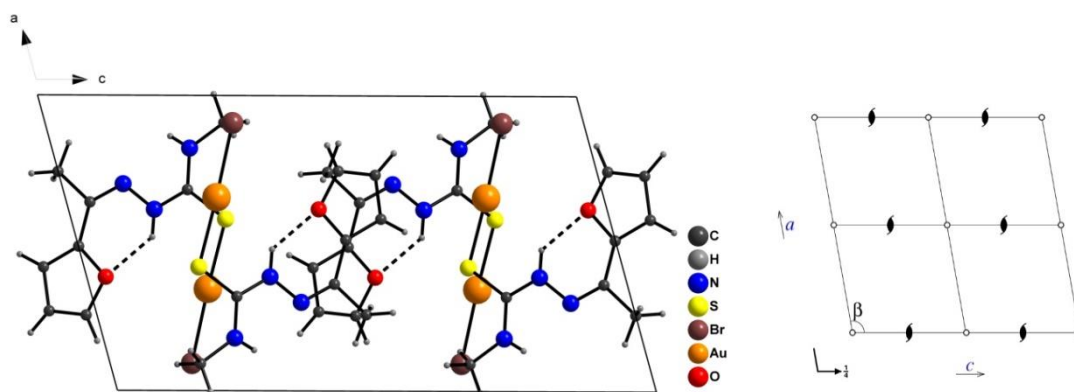
**Figura 4.11.** Representação ORTEP de (4) com elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

É observada a forma tautomérica tiona neste composto, assim como, nas demais tiossemicarbazonas aqui apresentadas. A ligação responsável por essa afirmação é a ligação  $C(7)=S(1)$  cujo comprimento de ligação é de  $1,718(8)$  Å e que caracteriza uma dupla ligação entre o átomo de carbono e o átomo de enxofre. Os comprimentos de ligações encontrados para as ligações  $C(5)=N(1)$  e  $N(1)-N(2)$  também apresentam valores característicos para esse tipo de ligação, de  $1,279(8)$  Å e  $1,399(7)$  Å, respectivamente. A Tabela 4.6 apresenta os comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o complexo (4).

**Tabela 4.6.** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto (4). Desvio padrão entre parênteses.

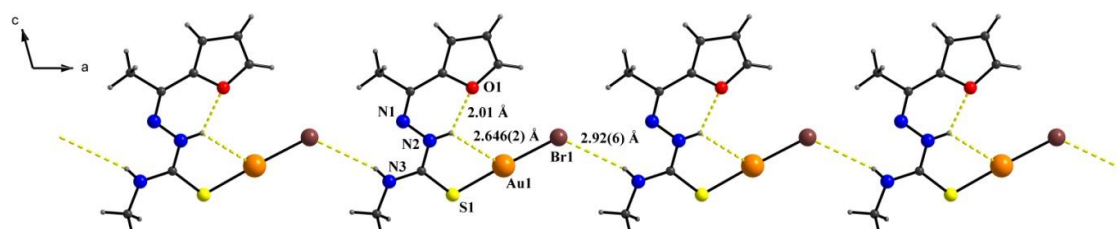
Comprimentos de ligação (Å)				Ângulos de ligação (°)	
N(1)-C(5)	1,279(8)	O(1)-C(1)	1,347(8)	C(5)-N(1)-N(2)	118,6(6)
N(1)-N(2)	1,399(7)	O(1)-C(4)	1,384(7)	N(1)-N(2)-C(7)	119,4(4)
N(2)-C(7)	1,342(8)	C(7)-S(1)	1,718(8)	S(1)-C(7)-N(3)	124,2(4)
N(3)-C(8)	1,436(9)	Au(1)-Br(1)	2,381(10)	S(1)-C(7)-N(2)	119,2(4)
Au(1)-N(2)	3,210(6)	Au(1)-S(1)	2,261(2)	S(1)-Au(1)-Br(1)	176,7(5)

A cela unitária de **(4)** possui 4 unidades assimétricas e sua representação encontra-se na Figura 4.12, segundo o plano cristalográfico *ac* juntamente com a representação referente ao grupo espacial  $P2_1/c$  da *internacional table of Crystallography*<sup>34</sup>. É possível notar três diferentes operações de simetria: um eixo helicoidal perpendicular ao plano *ac*, um plano de deslizamento paralelo ao plano *ac* na direção de *c* com deslocamento de  $\frac{1}{4}$  na direção de *b* e, centro de inversão.



**Figura 4.12.** Representação da cela unitária de **(4)** no plano cristalográfico *ac* e diagrama da *International Table of Crystallography*<sup>33</sup> para o grupo espacial  $P2_1/c$ .

Além da ligação de hidrogênio intramolecular presente em **(4)**, entre N(2)-H(2a)⋯O(1) [ $d(\text{N}\cdots\text{O}) = 2,663(7) \text{ \AA}$ ,  $\angle(\text{N}(2)\text{H}(2a)\cdots\text{O}(1)) = 132,5^\circ$ ] também é possível identificar a formação de ligações intermoleculares entre os átomos N(3)-H(3a)⋯Br(1)<sup>i</sup> [ $d(\text{N}\cdots\text{Br}) = 3,518(7) \text{ \AA}$ ,  $\angle(\text{N}(3)\text{H}(3a)\cdots\text{Br}(1)) = 131^\circ$  e sendo (<sup>i</sup>):  $x+1,y,z$ ], que possibilitam a formação um arranjo supramolecular unidimensional, como representado segundo o plano cristalográfico *ac* na Figura 4.13. Interações agósticas também são observadas neste complexo, entre o átomo de ouro(I) e o próton do átomo de nitrogênio N(2), com uma distância de ligação de  $2,664(2) \text{ \AA}$ .

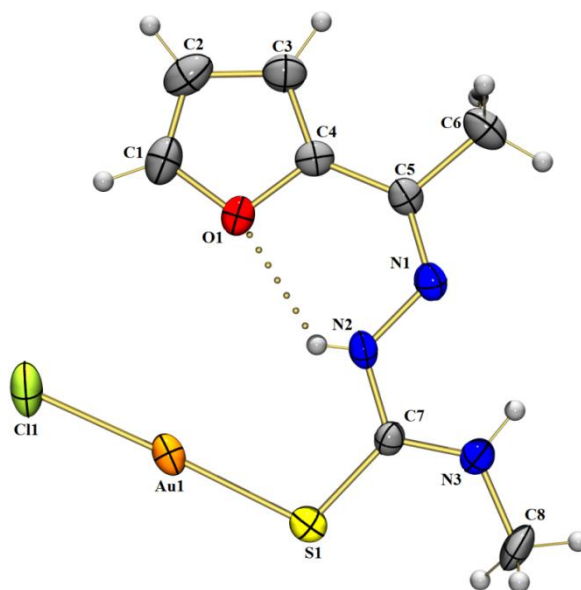


**Figura 4.13.** Arranjo supramolecular segundo o eixo cristalográfico *b* da cadeia formada por interações agósticas e ligações hidrogênio intra e intermoleculares para o composto **(4)**. Interações representadas por linhas pontilhadas.

#### 4.2.2. Caracterização estrutural de [AuCl(acfumtsz)], (5)

O complexo clorido-2-acetilfurano-4-metiliossemicarbazona-ouro(I) (5), apresentou estrutura cristalina com grupo espacial  $P2_1/c$  (número 13 da *International Table of Crystallography*)<sup>33</sup> com sistema cristalino monoclinico e simetria de Laue  $2/m$ . Assim como no composto (4), no complexo (5) a coordenação do átomo de ouro se deu pelo átomo de enxofre do ligante e um íon cloreto. Ocorreu a formação de uma geometria linear para o átomo de ouro, no qual o valor do ângulo entre os átomos S(1)-Au(1)-Cl(1) é de  $177,45(7)^\circ$ , apresentando pequena variação do valor de  $180^\circ$  considerado ideal para essa geometria. As ligações Au(1)-Cl(1) e Au-S(1) apresentaram comprimento de  $2,265(2) \text{ \AA}$  e  $2,254(2) \text{ \AA}$ , respectivamente.

A Figura 4.14 apresenta a projeção ORTEP para o complexo (5) com as respectivas numerações dos átomos não hidrogenóides. A estrutura cristalina está representada com elipsoides em um nível de probabilidade de 30% e, assim como em (4), o ligante não se encontra protonado.



**Figura 4.14.** Representação ORTEP de (5) com elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

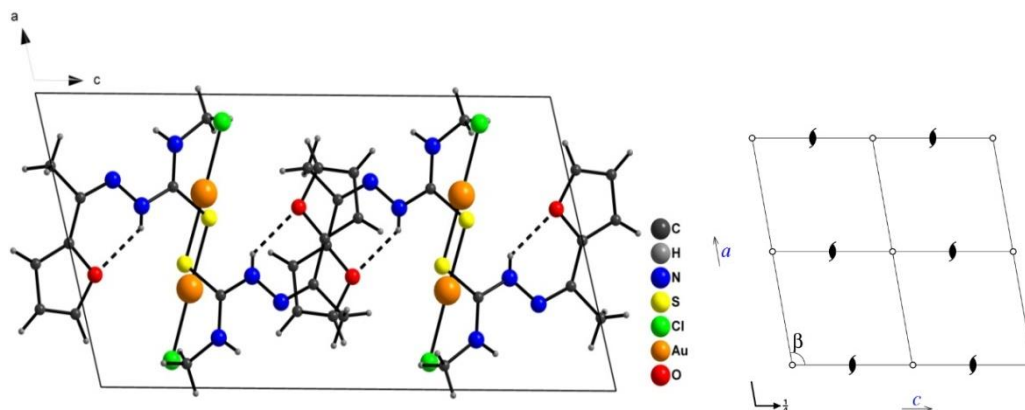
O tautômero tiona do ligante livre foi mantido na formação do complexo e as distâncias de ligação observadas para C(7)=S(1), C(5)=N(1) e N(1)-N(2) apresentam valores de  $1,712(7) \text{ \AA}$ ,  $1,288(7) \text{ \AA}$  e  $1,382(7) \text{ \AA}$  respectivamente. Observa-se um maior valor da distância de ligação C(7)=S(1) de  $1,712(7) \text{ \AA}$  em relação ao ligante acfumtsz em sua forma livre. Essa variação ocorre devido à coordenação do metal com o átomo de enxofre provocando enfraquecimento da ligação dupla.

A Tabela 4.7. apresenta os principais valores de comprimentos de ligação e ângulos entre algumas ligações no composto (5). Os valores obtidos estão de acordo com demais trabalhos semelhantes.<sup>42</sup>

**Tabela 4.7.** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto (5). Desvio padrão entre parênteses.

Comprimentos de ligação (Å)				Ângulos de ligação (°)	
N(1)-C(5)	1,288(7)	O(1)-C(1)	1,362(8)	C(5)-N(1)-N(2)	119,4(6)
N(1)-N(2)	1,382(7)	O(1)-C(4)	1,385(7)	N(1)-N(2)-C(7)	119,0(6)
N(2)-C(7)	1,341(8)	C(7)-S(1)	1,712(7)	S(1)-C(7)-N(3)	121,6(5)
N(3)-C(8)	1,448(8)	Au(1)-Cl(1)	2,265(2)	S(1)-C(7)-N(2)	120,3(5)
Au(1)-N(2)	3,194(8)	Au(1)-S(1)	2,254(2)	S(1)-Au(1)-Cl(1)	177,45(7)

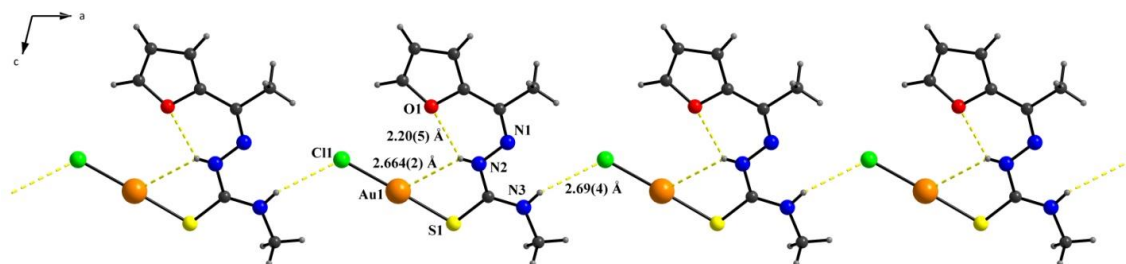
A cela unitária deste complexo possui 4 unidades assimétricas, como pode ser observado na Figura 4.15, segundo o plano cristalográfico *ac* e com a representação gráfica *International Table of Crystallography*<sup>33</sup>, indicando os operadores de simetria existentes. Três diferentes operações de simetria são observadas: um eixo helicoidal perpendicular ao plano *ac*, um plano de deslizamento paralelo ao plano *ac* na direção de *c* com deslocamento de  $\frac{1}{4}$  na direção de *b* e, centro de inversão.



**Figura 4.15.** Cela unitária de (5) no plano *ac* e diagrama da *international table of crystallography*<sup>33</sup> para o grupo espacial  $P2_1/c$ .

Nesse composto é possível observar a presença de ligações de hidrogênio intra e intermoleculares. O arranjo supramolecular é constituído por ligações de hidrogênio intermoleculares entre os átomos  $N(3)-H(3a)\cdots Cl(1)^i$  [ $d(N\cdots Cl) = 3,330(7)$  Å,  $\angle(N(3)H(3a)\cdots Cl(1) = 132,7^\circ$ ], cujo a operação de simetria é dado por  $x+1, y, z$  e pode

ser observado na Figura 4.16. Uma ligação de hidrogênio intramolecular é observada entre os átomos N(2)-H(2a)···O(1) [ $d(\text{N}\cdots\text{O}) = 2,663(8) \text{ \AA}$ ,  $\angle(\text{N}(2)\text{H}(2a)\cdots\text{O}(1) = 127,0^\circ$ ] e ajuda na estabilização da cadeia da tiossemicarbazona. Há a existência de uma interação agóstica entre o átomo de ouro(I) e o próton do átomo de nitrogênio N(2), com uma distância de ligação de  $2,646(2) \text{ \AA}$ .



**Figura 4.16.** Arranjo supramolecular segundo o eixo cristalográfico *b* da cadeia formada por interações agósticas e ligações hidrogênio intra e intermoleculares para o composto (5). Interações representadas por linhas pontilhadas.

#### 4.2.3. Discussão dos Espectros de RMN para (4) e (5)

As análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os compostos (4) e (5) foram realizadas em DMSO- $d_6$  e os seus respectivos espectros se encontram em Apêndice 2. Assim como, para os compostos (1), (2) e (3), os valores dos sinais referentes aos átomos de carbono e hidrogênio nos compostos (4) e (5) se encontram relacionados com as posições dos átomos no espectro através de uma figura genérica dos seus respectivos ligantes. O sinal do solvente DMSO- $d_6$  foi utilizado como referência.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , ambos os complexos apresentaram um sinal em aproximadamente 170 ppm característico do átomo de carbono que está ligado ao átomo de enxofre C(7)=S(1). O núcleo de carbono dessa ligação é na estrutura destes compostos o menos blindado tendo em vista não apenas a ligação com o átomo de enxofre S(1), mas também com os átomos N(2) e N(3) que são muito eletronegativos. Ao contrário do observado nos complexos (2) e (3), tal ligação com característica de dupla ligação foi mantida em solução. Em geral, os espectros dos complexos apresentaram sinais similares, condizentes com a sua identidade estrutural. Em ambos os espectros é possível observar uma quantidade maior de sinais do que o esperado, porém, com a mesma quantidade em ambos os espectros, indicando a presença de moléculas de solvente, devido a amostra não estar na sua forma cristalina ou não estar totalmente seca. Outros tipos de impurezas, provenientes ainda da forma de obtenção

do produto, podem ser a causa para essa quantidade a mais de sinais observados. Apesar disso, os principais sinais que caracterizam a amostra podem ser observados de acordo com a simetria da molécula.

Diferentemente do que foi feito para os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  para os compostos (1), (2) e (3), os átomos de carbono da cadeia 2-acetilfurano foram caracterizados e atribuídos. Os átomos de carbono do anel diretamente ligados ao átomo de oxigênio se encontram em aproximadamente 148,36 ppm e 148,33 ppm para (4) e (5), respectivamente. Os demais sinais referentes aos núcleos de carbono da cadeia furânica C(2), C(3) e C(4) em 145,13, 146,51 e 148,36 ppm para o composto (4) e 140,18, 145,99 e 148,07 ppm para o composto (5) foram atribuídos de acordo com a blindagem dos respectivos núcleos de carbono que quanto mais afastados do átomo O(1) que é muito eletronegativo, apresentam maior blindagem e conseqüentemente apresentam sinais em campos mais altos.

As duas metilas presentes em cada um dos complexos foram identificadas em regiões de campos mais altos regiões bem características no qual os valores atribuídos aos sinais dos átomos C(6) e C(8) foram 14,36 e 32,64 ppm para (4) 14,47 e 32,45 ppm para (5). Devido a maior densidade de elétrons próxima ao átomo C(6) por conta da ligação C(5)=N(1), o núcleo do carbono C(6) se encontra mais desblindado e por isso em campo mais baixo do que C(8).

Já nos sinais obtidos com o espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , os maiores valores em ppm foram atribuídos aos átomos de hidrogênio que fazem parte da ligação N(2)-H(2a). Estes átomos, além de estarem ligados ao átomo de nitrogênio que é muito eletronegativo, ainda se encontram realizando uma ligação hidrogênio com o átomo de oxigênio do anel furano, que por sua vez, também é muito eletronegativo e, por isso, se tornam os mais desblindados devido à alta densidade de elétrons nas proximidades do núcleo do próton H(2a).

Estes compostos apresentaram pouca solubilidade nos solventes disponíveis para a análise e, por conseqüência da pouca solubilidade destes compostos, alguns espectros apresentam uma relação sinal-ruído não consideradas excelentes, sendo necessário extrapolar o sinal do solvente para que os sinais referentes aos átomos dos compostos pudessem ser identificados.

#### 4.2.4. Discussão dos Espectros de Infravermelho para (4), (5) e (acfumtsz).

As principais bandas observadas através da análise por espectroscopia vibracional

na região do infravermelho para os compostos **(4)** e **(5)** e o ligante livre (acfumtsz) se encontram reunidos na Tabela 4.8. As imagens referentes aos espectros de cada um dos compostos se encontram em Apêndice 1.

**Tabela 4.8.** Números de onda (em  $\text{cm}^{-1}$ ) dos modos normais de vibração selecionados para os compostos **(4)**, **(5)** e (acfumtsz).

Composto	$\nu(\text{C}=\text{S})$	$\nu(\text{N}-\text{H})$	$\nu(\text{C}-\text{C})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$
<b>(4)</b>	1453	3272 e 3121	1495	1589
<b>(5)</b>	1453	3282 e 3101	1505	1599
<b>acfumtsz</b>	1470	3222 e 3100	1509	1557

Devido os compostos **(4)** e **(5)** serem isoestruturais, diferenciando apenas o átomo de halogênio ligado ao ouro, os seus espectros apresentaram grande semelhança. Devido à semelhança estrutural, os espectros vibracionais são também parecidos, não só quando comparados entre si, mas também quando comparados com o ligante (acfumtsz).

A atribuição às bandas referentes à ligação N-H se deu de acordo com o esperado para aminas secundárias, atribuindo-se dois picos. Em **(4)**, as bandas de  $\nu(\text{N}-\text{H})$  tiveram valor de  $3272 \text{ cm}^{-1}$  e  $3121 \text{ cm}^{-1}$  enquanto que em **(5)** os valores encontrados foram  $3282 \text{ cm}^{-1}$  e  $3101 \text{ cm}^{-1}$ .

No composto **(4)**, a ligação intermolecular N-H $\cdots$ Br com o átomo de bromo apresenta comprimento de ligação de  $2.92(6)\text{Å}$  e no composto **(5)** a interação intermolecular com o átomo de cloro apresenta comprimento da ligação de  $2,69 \text{ Å}$ . A diferença observada entre esses comprimentos de ligação é então responsável pela grande diferença no número de onda observado no espectro vibracional destes compostos, onde o composto **(4)** com maior valor de comprimento para a ligação está atribuído em uma região de menor número de onda do que o composto **(5)**.

A banda referente ao  $\nu(\text{C}=\text{S})$  para o ligante (acfumtsz) em  $1470 \text{ cm}^{-1}$  é observado para os compostos **(4)** e **(5)** respectivamente em  $1453 \text{ cm}^{-1}$  e  $1453 \text{ cm}^{-1}$ . Assim como, o observado para os compostos **(2)** e **(3)**, a coordenação do átomo de ouro com o átomo de enxofre ocasionam o enfraquecimento dessa ligação, como explicado anteriormente e, conseqüentemente, o deslocamento da banda  $\nu(\text{C}=\text{S})$  para menores números de onda, observado em ambos os complexos **(4)** e **(5)**.

Em contra partida, tem-se o deslocamento referente ao  $\nu(\text{C}=\text{N})$  para maiores

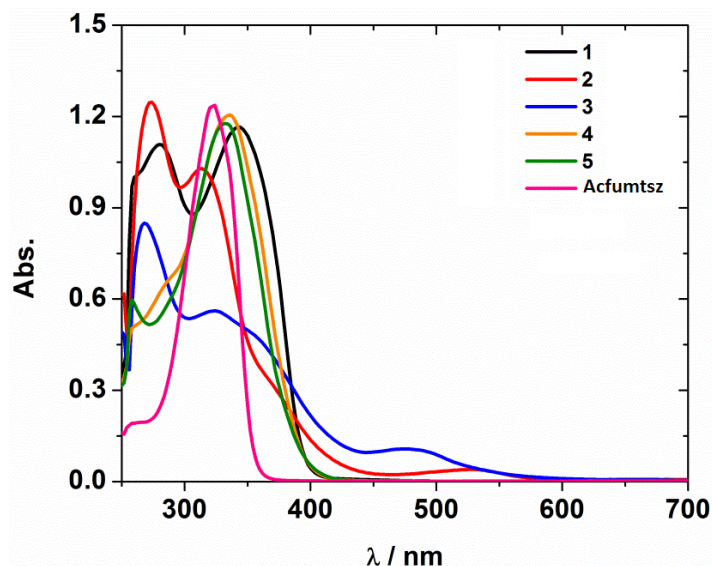
valores de números de onda, sugerindo uma deslocalização eletrônica na cadeia do ligante provocada pela complexação. Na tiossemicarbazona, em sua forma livre, observa-se esse deslocamento em  $1557\text{ cm}^{-1}$ , enquanto que nos compostos **(4)** e **(5)** observa-se em  $1589\text{ cm}^{-1}$  e  $1599\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente.

Os modos vibracionais de estiramento ouro-halogênio nos complexos **(2)**, **(3)**, **(4)** e **(5)**, são observados, de acordo com a literatura, na faixa de aproximadamente  $347\text{-}212\text{ cm}^{-1}$ , a qual se encontra na região do infravermelho distante e, portanto não são visualizados nos espectros obtidos.<sup>49</sup> Entretanto, os resultados obtidos das análises de espectroscopia vibracional na região do infravermelho estão de acordo com compostos semelhantes já descritos na literatura.<sup>38</sup>

#### **4.3. Análise da capacidade de interação com o DNA dos compostos (1), (2), (3), (4), (5) e acfumtsz.**

Todos os complexos aqui estudados, **(2)**, **(3)**, **(4)** e **(5)** assim como os agentes complexantes **(1)** e **(acfumtsz)**, tiveram seu comportamento igualmente investigado pela técnica de UV-vis utilizando DMSO como solvente, conforme demonstrado na Figura 4.17. Os agentes complexantes na sua forma livre, **(1)** e **(acfumtsz)**, apresentaram bandas intensas em  $280\text{ nm}$  e  $324\text{ nm}$ , respectivamente. A coordenação do ouro com os respectivos ligantes ocasionou um deslocamento eletrônico observado em todos os complexos **(2)**, **(3)**, **(4)** e **(5)**, quando comparado com os agentes complexantes na forma livre. As transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  podem ser observadas em todos os complexos entre  $250\text{-}290\text{ nm}$ , sendo esta transição encontrada ao longo da tiossemicarbazona. Já as transições  $n \rightarrow \pi^*$  podem ser observadas nos complexos entre  $320\text{-}340\text{ nm}$ .



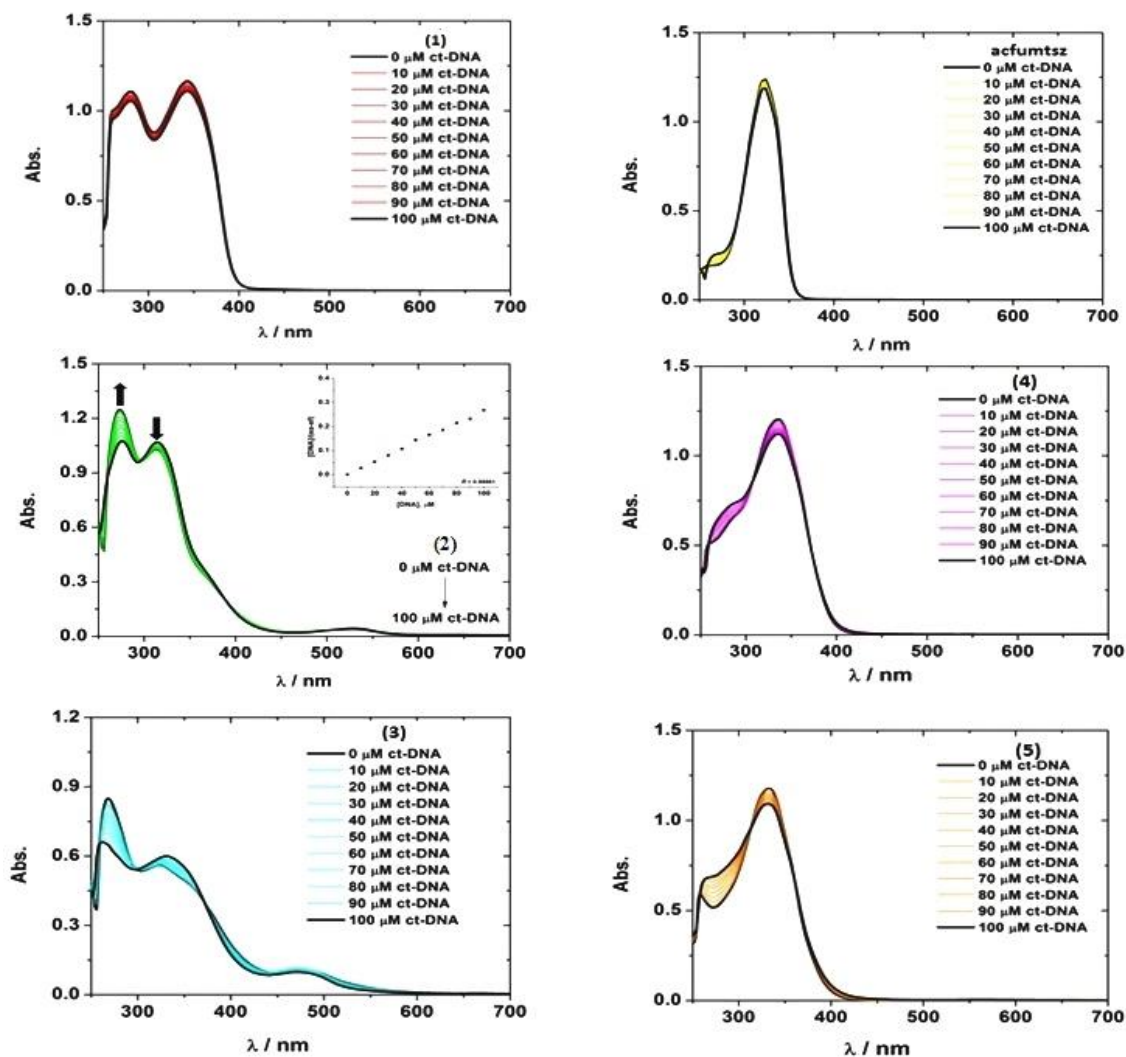


**Figura 4.17.** Espectro de UV-vis para os compostos (1), (2), (3), (4), (5) e **acfumtysz** em DMSO ( $3.33 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ).

Assim como já descrito na literatura, para o composto Cisplatina, os compostos de coordenação tendem a se ligar covalentemente às bases do DNA através da substituição de um ligante lábil, sendo possível também a existência de interações não covalentes como eletrostáticas ou intercalações. Dessa forma, o estudo do comportamento dos compostos aqui estudados pela espectroscopia de absorção eletrônica também pode levar a outras inferências acerca das propriedades destes compostos, como por exemplo, a possibilidade de ligação ou interação com o DNA.

Na Figura 4.18 se encontram todos os espectros de absorção analisados para descrever as interações com quantidades crescentes de ct-DNA e com concentrações fixas ( $3,33 \times 10^{-4} \text{ M}$ ) dos compostos (1), (2), (3), (4), (5) e **acfumtysz**, sendo utilizadas as bandas de absorção com  $\lambda_{\text{máx}}$  entre 250-400 nm. Avaliando os dados apresentados, é possível verificar que os compostos tiveram suas bandas afetadas com o aumento da concentração de ct-DNA. Pode-se destacar o complexo (2) que apresentou melhores resultados da interação com ct-DNA devido a maior mudança hipocrômica e sendo possível assim, a construção um gráfico linear representando pela concentração do DNA em função da constante de ligação. As mudanças hipocrômicas foram observadas em todos os espectros, variando em uma faixa de 4,4 à 22,5%, este último valor encontrado para o composto (2). Essas mudanças hipocrômicas podem representar variações conformacionais na estrutura do DNA, assim como, alguma modificações na estrutura da dupla hélice.<sup>44</sup> Observou-se também que os compostos (2) e (3) apresentaram um pequeno deslocamento para o vermelho (3-7 nm), conforme representado na Tabela 4.9.

As características observadas sugerem que estes compostos apresentam uma associação com o DNA devido aos diferentes valores de hipocromismo encontrados para cada um deles e que estes provavelmente estejam se ligando a dupla hélice do DNA através de um não intercalante. Outra característica importante observada para estes compostos é que as constantes de ligação compostos-DNA foram de  $6,261 \times 10^4$  a  $4,421 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$  (Tabela 4.9), indicando que estes compostos se ligaram fortemente ao DNA.



**Figura 4.18.** Espectro de absorção no UV-vis para a titulação dos compostos (1), (2), (3), (4), (5) e acfumsz em DMSO em uma solução tampão PBS (pH 7,4).

Na Tabela 4.9 é possível observar as características espectrais de absorção de todos os compostos aqui estudados.

**Tabela 4.9.** Dados obtidos a partir do espectro de absorção no UV-vis dos compostos **(1)**, **(2)**, **(3)**, **(4)**, **(5)** e **acfumtsz**.

Composto	$\lambda$ , nm ( $\epsilon$ , M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )	H (%) <sup>a</sup>	$\Delta\lambda$ (nm) <sup>b</sup>	K <sub>b</sub> (M <sup>-1</sup> ) <sup>c</sup>
<b>1</b>	280 (3332), 343 (3490)	0,2	0,0	6,861 x 10 <sup>4</sup>
<b>2</b>	273 (3741), 313 (3090), 370 (sh), 527 (119)	14,4	3,0	1,293 x 10 <sup>6</sup>
<b>3</b>	268 (2549), 323 (1684) 480 (323)	22,5	7,0	4,421 x 10 <sup>6</sup>
<b>4</b>	285 (1962), 335 (3618)	7,0	0,0	1,127 x 10 <sup>6</sup>
<b>5</b>	258 (1797), 332 (3534)	7,1	0,0	7,590 x 10 <sup>5</sup>
<b>acfumtsz</b>	324 (3712)	4,4	0,0	6,261 x 10 <sup>4</sup>

sh = ombro, <sup>a</sup>hipocromismo -  $H(\%) = (Abs_{inicial} - Abs_{final})/Abs_{inicial} \times 100$ , <sup>b</sup>Deslocamento para o vermelho =  $\lambda_{final} - \lambda_{inicial}$ , <sup>c</sup>Constante de Ligação (K<sub>b</sub>).

A utilização da espectroscopia de emissão também pode ser utilizada para avaliar variadas interações moleculares que podem ocasionar a supressão da fluorescência, podendo assim, avaliar a interação dos compostos aqui estudados com o DNA. Para avaliação das interações utilizando esta técnica, um corante indicador utilizado na identificação de intercalação de DNA foi utilizado para o pré-tratamento do DNA. O composto brometo de etídio (EB) possui uma estrutura fluorescente e heterocíclica e forma complexos solúveis com ácidos nucleicos e emitem uma intensa fluorescência na presença de DNA. Essa fluorescência ocorre devido à intercalação do anel heterocíclico entre o par de bases adjacentes da dupla hélice.

De acordo com o acréscimo da concentração dos compostos **(1)**, **(2)**, **(3)**, **(4)**, **(5)** e **acfumtsz** adicionados por titulação à solução de EB-DNA, o espectro de emissão pôde ser monitorado e pode-se observar uma alteração da fluorescência. Os espectros de emissão para todos os compostos podem ser visualizados na Figura 4.19. Destaca-se o espectro de emissão do complexo **(3)**, que apresentou uma maior diminuição na intensidade de fluorescência de EB-DNA após a adição crescente de concentrações de **(3)** e essa redução pode estar associada à competição entre compostos de ouro(I) e o EB sobre a ligação com o DNA. Os resultados mostram uma forte emissão em 642 nm do complexo **(3)** quando excitado a 510 nm e dessa forma foi possível a obtenção do gráfico linear que relaciona a concentração de ct-DNA com F<sub>0</sub>/F.

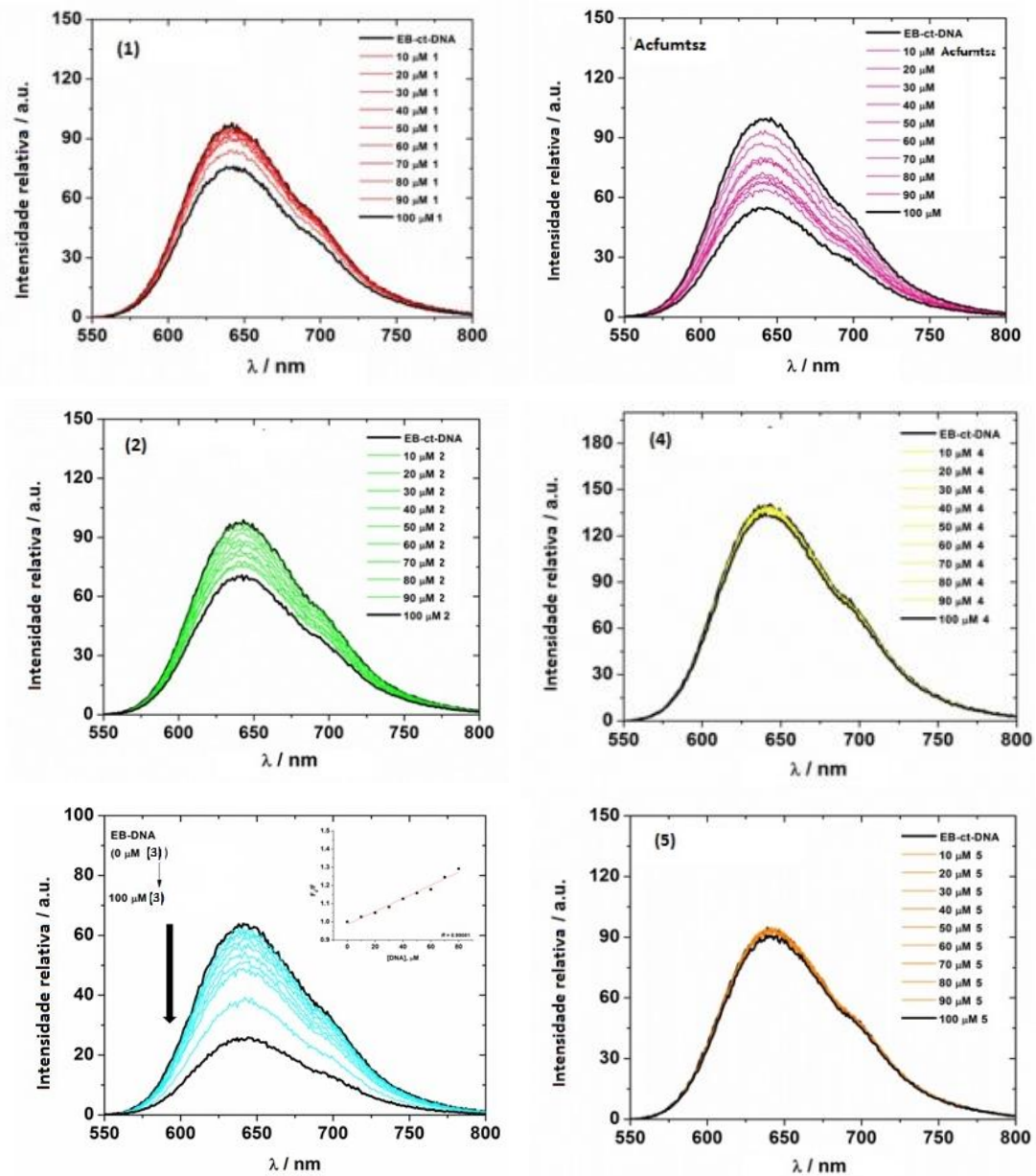


Figure 4.19. Espectros de emissão de fluorescência de EB-DNA na presença dos compostos (1), (2), (3),

(4), (5) e *acfumtysz* de uma solução tampão PBS (pH 7,4) e  $\lambda_{exc} = 510$  nm.

## ***5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS***

## 5. Conclusões e Perspectivas

De acordo com os objetivos propostos e os resultados obtidos até o presente momento relacionado com a síntese, caracterização estrutural e espectral e biológica de compostos de ouro(I) com tiossemicarbazonas pode-se concluir que:

- I. Foram sintetizados e caracterizados pela análise de difração de raios X de monocristal e outras técnicas espectroscópicas cinco compostos inéditos, sendo um agente complexante e quatro complexos de ouro(I) com tiossemicarbazonas;
- II. Todos os complexos de ouro apresentaram geometria linear e estado de oxidação +1, evidenciando a preferência de coordenação do átomo de ouro pelo átomo de enxofre, o que é previsto pela teoria de ácidos e bases de Pearson;
- III. O ligante di-2-piridilcetona-4-etiltiossemicarbazona é uma tiossemicarbazona e teve sua estrutura cristalina e molecular elucidada, sendo possível observar a formação de ligações de hidrogênio intra e intermoleculares. Essas interações contribuem para a estabilização do empacotamento cristalino e unem as moléculas de **(1)** na forma de um dímero;
- IV. Os compostos **(4)** e **(5)** são isoestruturais, ocorrendo apenas à alteração dos átomos de halogênio ligados ao centro metálico, entre cloro e bromo, enquanto que nos compostos **(2)** e **(3)**, apesar de derivarem do mesmo ligante, as unidades assimétricas de suas estruturas se apresentam bem distintas;
- V. A estrutura do complexo **(2)** se mostra muito interessante e incomum devido à proximidade dos átomos de ouro(I), indicando a presença de uma interação aurofílica, com poucos exemplos descritos até então na literatura;
- VI. Os complexos **(2)** e **(3)** derivados do ligante **(1)** apresentaram contra-íons  $\text{Cl}^-$  e  $\text{Br}^-$  respectivamente, necessários para neutralizar a carga positiva gerada pela protonação do átomo de nitrogênio do anel da piridina;

- VII. Foi possível identificar a formação de arranjos supramoleculares unidimensionais devido à formação de ligações de hidrogênio intra e intermoleculares nos compostos **(4)** e **(5)**;
- VIII. Os índices de discordância encontrados na solução e refinamento das estruturas cristalinas se encontram entre 0,0347 e 0,0675, o que demonstra que a elucidação das estruturas dos compostos obtidos foi eficiente e apresenta muito boa resolução;
- IX. As análises espectroscópicas utilizadas na caracterização dos compostos sintetizados confirmam os resultados obtidos nas análises de difração de raios X de monocristal;
- X. O composto **(2)** apresentou maior efeito de hipocromismo em relação aos demais submetidos à análise de interação com o ct-DNA;
- XI. O composto **(3)** apresentou a maior diminuição de intensidade no espectro de emissão, sendo este, de acordo com esta técnica, o composto que apresentou melhor interação com o EB-DNA;
- XII. Os compostos estudados apresentaram boa intercalação com o DNA, no qual os complexos se mostraram melhores em relação aos agentes complexantes.

Apesar de testes biológicos visando aplicação antitumoral ainda não terem sido realizados, espera-se que os compostos obtidos com este trabalho apresentem boa atividade biológica frente a células de câncer, tendo em vista as propriedades já conhecidas de diversificadas tiossemicarbazonas.

Como perspectivas futuras, espera-se complementar as análises de caracterização avaliando a atividade citotóxica, bem como, a IC<sub>50</sub> frente a diferentes tipos de células tumorais. Com esses resultados alcançados será possível a publicação de um artigo científico que já se encontra em fase de redação.

**6. REFERÊNCIAS  
BIBLIOGRÁFICAS**



**6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> (acessado em outubro de 2016).
2. Ingo, O.; *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 1670–1681.
3. Dothager, S.R.; Piwnica-Worms, D.; *Can. Resea.* **2011**, 71(17), 5611–5615.
4. Drennan, C.L.; and William B Tolman, W. B.; *Curr. Opin. Chem.Biol.* **2007**, 11, 113–114.
5. Ahmad, S.; Isab, Ali.; *Polyhedron.* **2006**, 25,1633–1645.
6. Tiekink, E.R.T.; *Gold Bulletin.* **2003**, 36/4, 117–124.
7. Fricker, F.P.; *Medical Uses Of gold: Past, Presente and Future.* Gold Bulletin, **1996**, 29, 53–60.
8. Yan , K.; Lok, C.; Bierlab, K.; Che, C.; *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 7691–7693.
9. Moreno, E.G.; Gascón, S.; Jalón, J. A. G.; Romanos, E.; Yoldi, M. J. R.; Cerrada, E.; Laguna, M.; *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **2015**, 15, 773–782.
10. Scovill, J.P.; Klayman, D.L.; Lambros, C.; Childs, G.E.; Notsch, J.D.; *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 87–91.
11. Beraldo, H.; *Quim Nova*, **2004**, 27, 461–471.
12. Tenório, R.P.; Góes, A.J.S.; Lima, J.G.; Faria, A.R.; Alves, A.J.; Aquino, T. M.; *Quim. Nova*, **2005**, 28, 1030–1037.
13. Abram, U.; Ortner, K.; Gust, R.; Sommer, K.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 5, 735–744.
14. Selvamurugan, S.; Ramachandran, R.; Vijayan, P.; Manikandan, R.; Prakash, G.; Viswanathamurthi, P.; Velmurugan, K.; Nandhakumar, R.; Endo, A.; *Polyhedron*, **2016**, 107, 57–67.
15. Soares, M.A.; Lessa, J. .; Mendes, I.C.; Silva, J.G.; Santos, R.G.; Salum, L.B.; Daghestani, H.; Andricopulo, A. D.; Day, B. W.; Vogt, A.; Pesquero, J.L.; Rocha, W.R.; Beraldo, H.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2012**, 20, 3396–3409.
16. Shriver, D.; Atkins, P.; *Química Inorgânica, Quarta Edição*, Porto Alegre, **2008**.
17. Casas, J.S.; Castño, M.V.; Cifuentes, M.C.; Garcia-Monteagudo, J.C.; Sanchez, A.; Sordo, J.; Abram, U.; *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 1009–1016.

18. Casas, J.S.; Castellano, E. E.; Couce, M. D.; Ellena, J.; Sánchez, A.; Taboada, C.; *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2006**, 100, 1858–1860.
19. Sucena, S. F.; Paivaa, R. E. F.; Abbehausena, C.; Mattos, I. B.; Lancellotti, M.; Formiga, A. L. B.; Corbia, P. P.; *Spectrochimica Acta Part A*, **2012**, 89, 114–118.
20. Castiñeiras, A.; Hermida, N.F.; Rodríguez, R.F.; Santos, I.G.; *Cryst. Growth Des.*, **2012**, 12, 1432–1442.
21. Molter, A.; Rust, J.; Lehmann, C. W.; Deepa, G.; Chiba, P.; Mohr, F.; *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 9810–9820.
22. Gallup, J. L.; Sachs, J.D.; *Am. J. Trop.Med.Hyg.*, **2001**, 64, 85–96.
23. Breman, J.G., *Am. J. Trop.Med.Hyg.*, **2001**, 64, 1–11.
24. Castiñeiras, A.; Pedrido, R.; *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 1363–1372.
25. Sheldrick, G.M.; SHELXS-97 Programa para resolução de estruturas, **1997**.
26. Sheldrick, G.M.; SHELXL-97 Programa para refinamento de estruturas, **1997**.
27. Farrugia, L.J. *J. Appli. Cryst.* **1999**, 32, 387. WingX versão 1.80.05.
28. Farrugia, L.J. *J. Appli. Cryst.* **1997**, 30, 565. Programa de representação das elipsoides da estrutura cristalina versão 2.02.
29. Brandsburg, K. Diamond versão 2.1.c. Programa de representação de estruturas cristalinas, **1999**.
30. Lobana, T.S.; Kumari, P.; Sharma, R.; Castineiras, A.; Butcher, R.J.; Akitsud, T.; Aritaked, Y.; *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 3219–3228.
31. Lobana, T. S.; Sanchez, A.; Casas, J. S.; Castineiras, A.; Sordo, J.; Garcia-Tasende, M. S.; Lopaz, E. M. V.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 4289.
32. Adams, H.-N.; Strähle, J. *Zeitschrift fur Anorganische und Allgemeine Chemie* **1982**, 485, (1), 65–80.
33. Hanh, T. *International Tables for Crystallography*, vol A Space-group Symmetry, 2ª Edição, The International union of Crystallography, D. Reudel Publishing company, Dordrecht, **1987**.
34. Richardson, D.R.; Sharpe, P.C.; Lovejoy, D.B.; Senaratne, D.; Kalinowski, D.S.; Islam, M.; Bernhardt, P.V.; *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6510–6521.
35. Koskinen, L.; Jääskeläinen, S.; Kalenius, E.; Hirva, P.; Haukka, M.; *Cryst. Growth Des.* **2014**, 14, 1989–1997.
36. Karadag, A.; Aydın, A.; Dede, S.; Tekin, S.; Yanar, Y.; Çadırcı, B.H.; Soylue,

- M.S.; Andaçf, O.; *New J.Chem.*, **2015**, 39, 8136–8152.
37. Lobana, P. T.; Sharma, R.; Indoria, S.; Butcher, R. J.; *Polyhedron* , **2015**, 91, 89-97.
38. Renjusha, S.; Kurup,; M.R.P.; *Polyhedron*. **2008**, 27, 3294–3298.
40. Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Coumpounds* 3<sup>a</sup> Edição, Wiley-Interscience, New York, **1986**.
41. Awaleh, M.O.; Baril-Robert, F.; Reber, C.; Badia, A.; Brisse, F.; *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 2964–2974.
42. M.N. Pillay, B. Omondi, R.J. Staples, W.E. van Zyl: *CrystEngComm*, **2013**, 15 4417–4421.
43. Ortner, K.; Abram, U. *Inorg. Chem. Commun.* **1998**, 1, 251–253.
44. Streckowski, L.; Wilson, B.; *Noncovalent interactions with DNA: an overview*, *Mut. Res.* **2007**, 623, 3-13.

# *APÊNDICES*

## APÊNDICE I: IMAGENS ESPECTROSCÓPICAS DO INFRAVERMELHO

Imagens espectroscópicas obtidas pela técnica de Infravermelho dos compostos (1), (2), (3), acfumsz, (4) e (5).

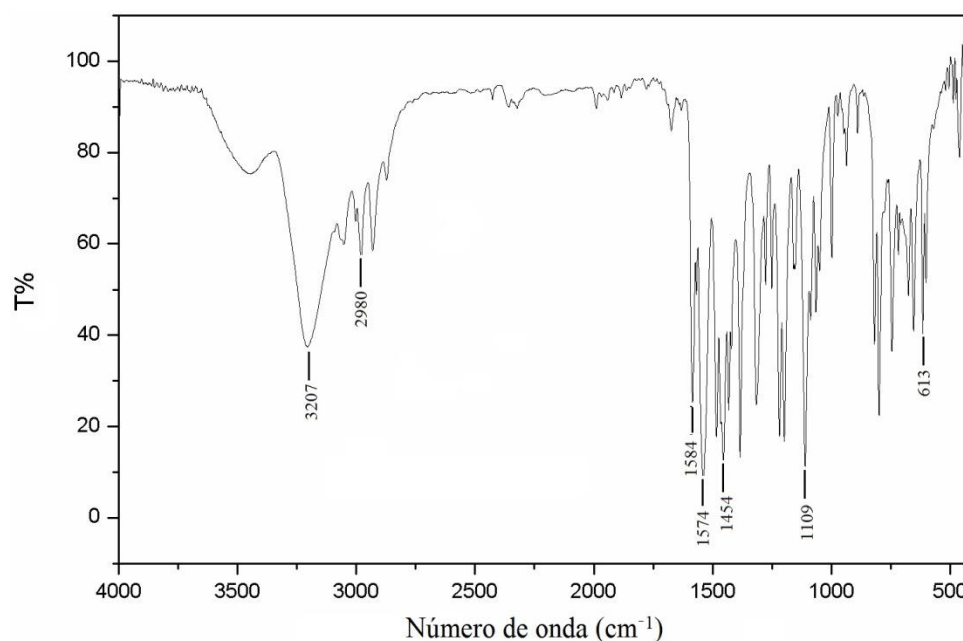


Figura A1.1. Espectro no Infra vermelho para o composto (1).

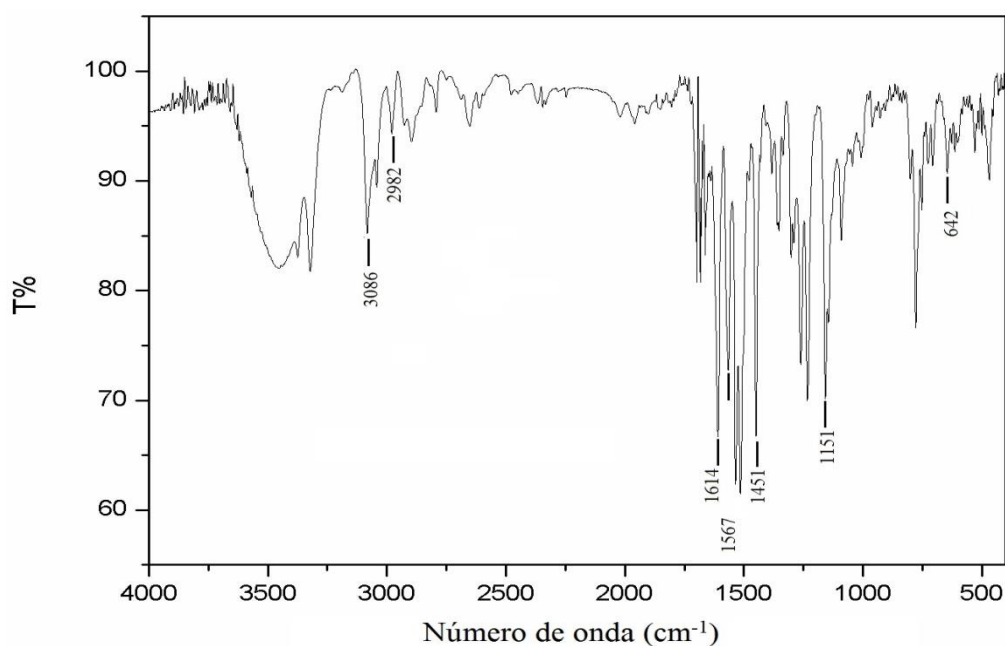
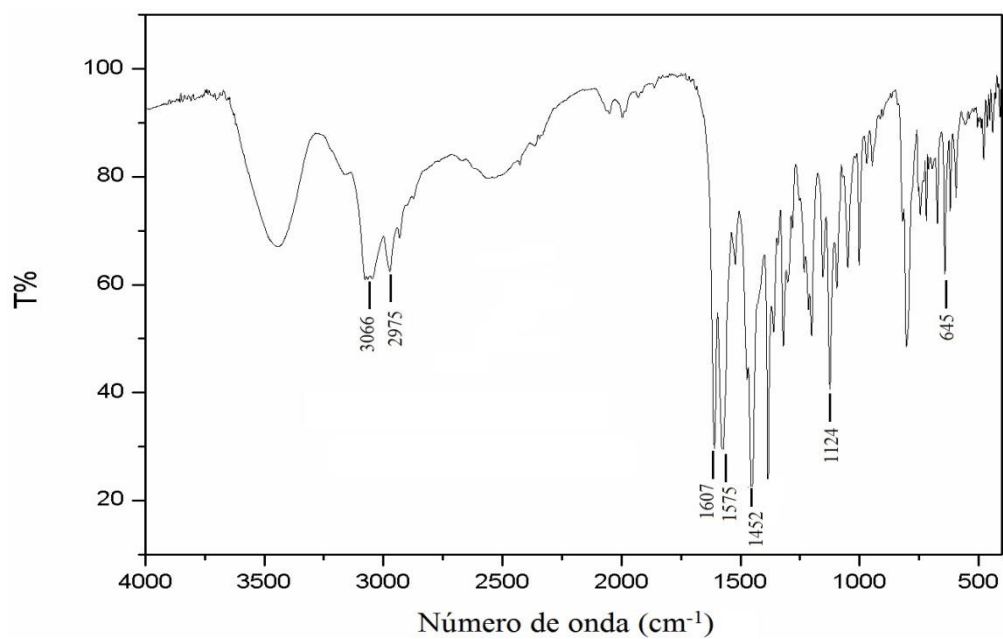
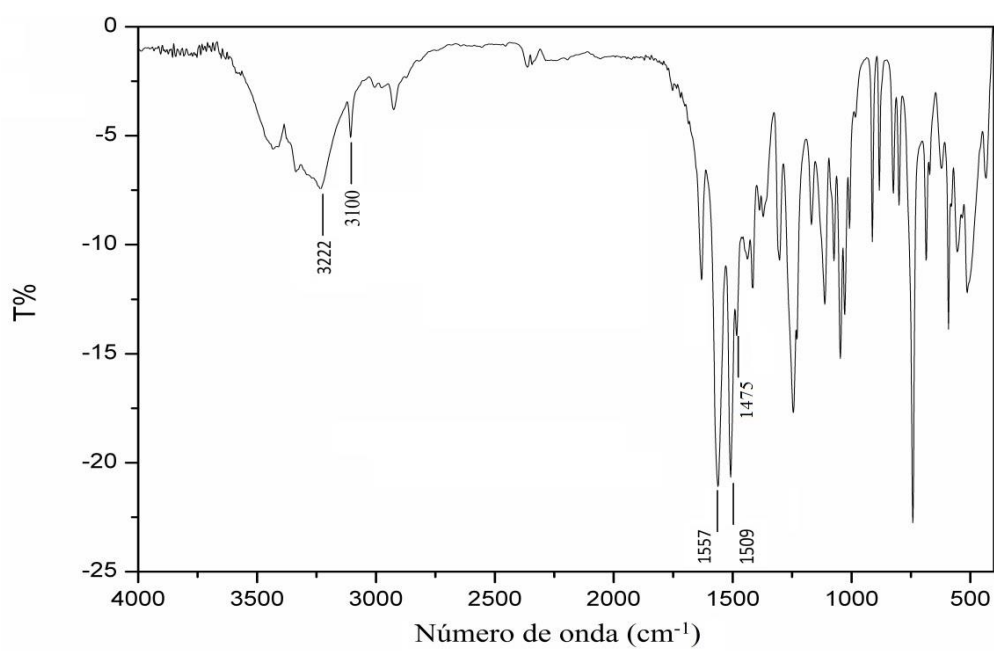


Figura A1.2. Espectro no Infravermelho para o composto (2).



**Figura A1.3.** Espectro no Infravermelho para o composto (3).



**Figura A1.4.** Espectro no Infravermelho para o ligante acfumtsz.

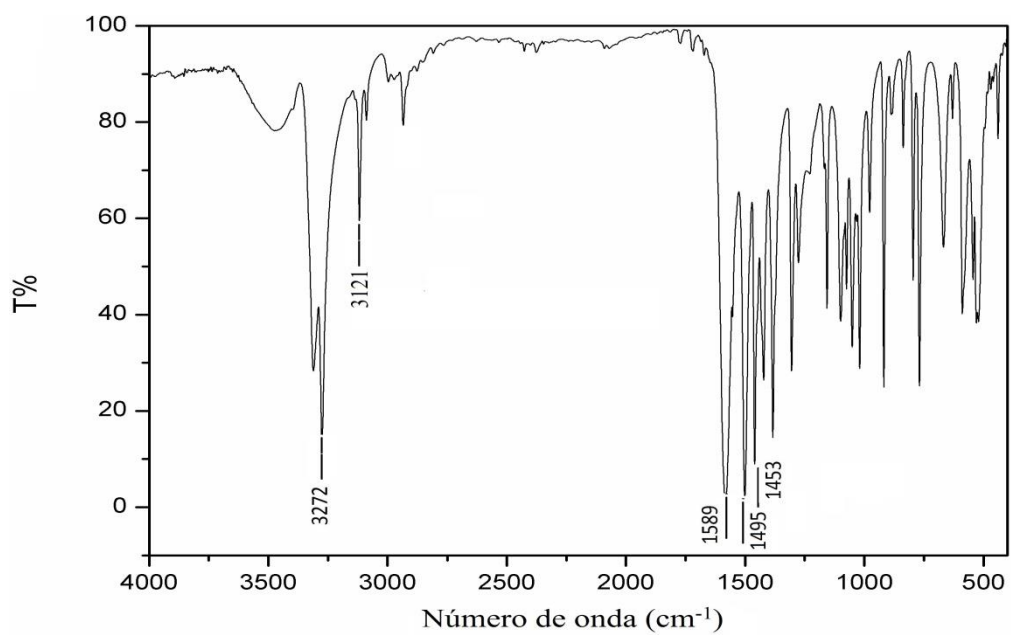


Figura A1.5. Espectro no Infravermelho para o composto (4).

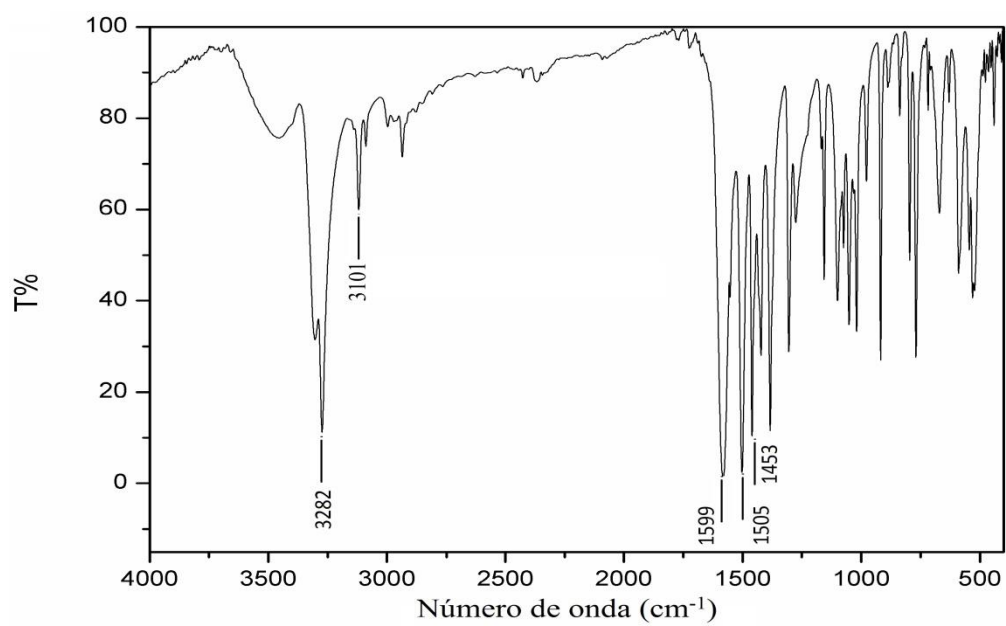


Figura A1.6. Espectro no Infravermelho para o composto (5).

## APÊNDICE 2: IMAGENS ESPECTROSCÓPICAS OBTIDAS A PARTIR DA RESSONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

Imagens espectroscópicas obtidas pela técnica de ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  para os compostos (1), (2), (3), (4), (5).

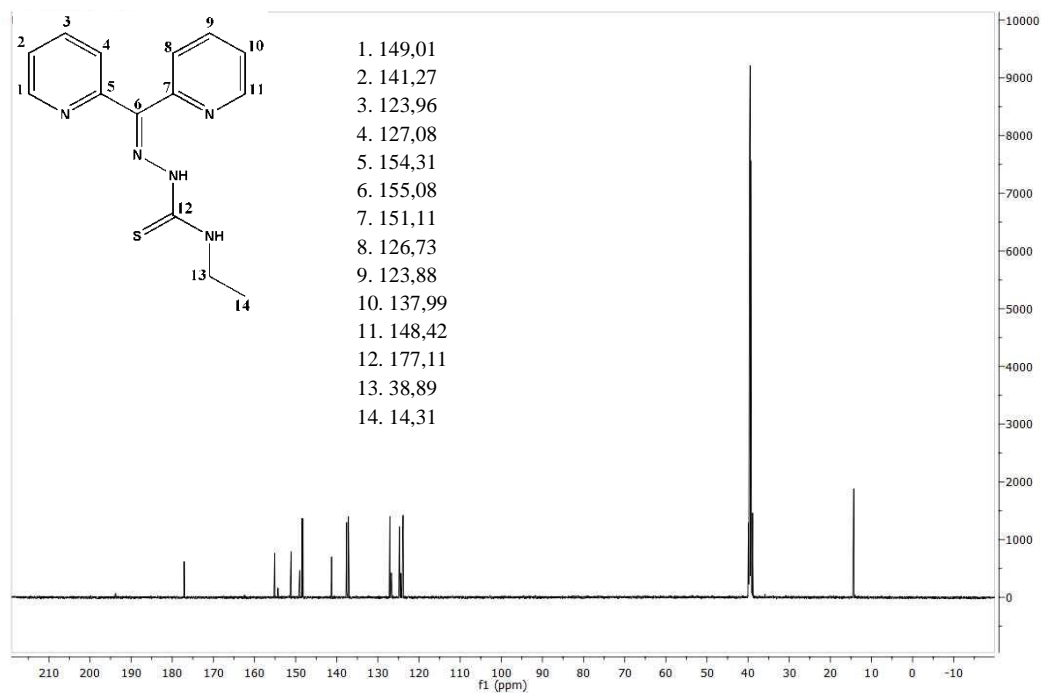


Figura A2.1. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto (1).

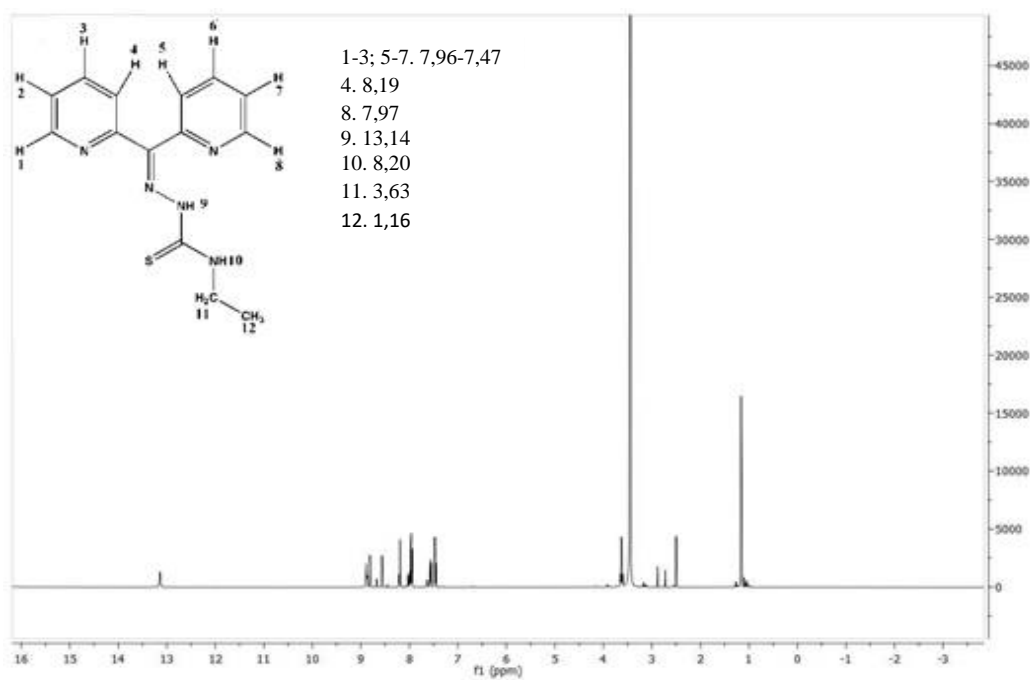


Figura A2.2. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto (1).



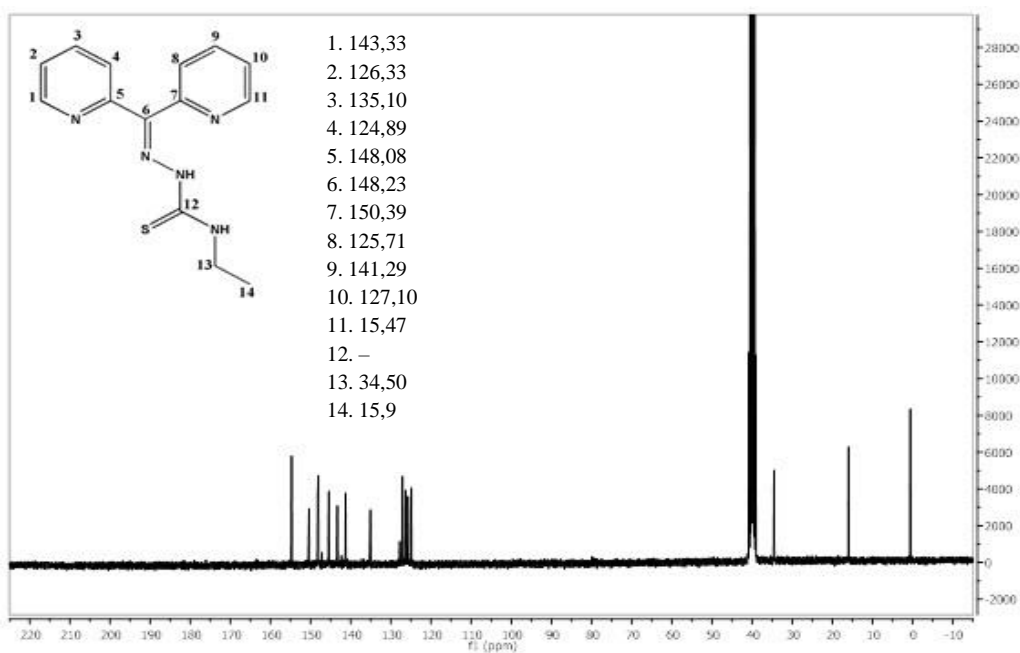


Figura A2.3. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto (2).

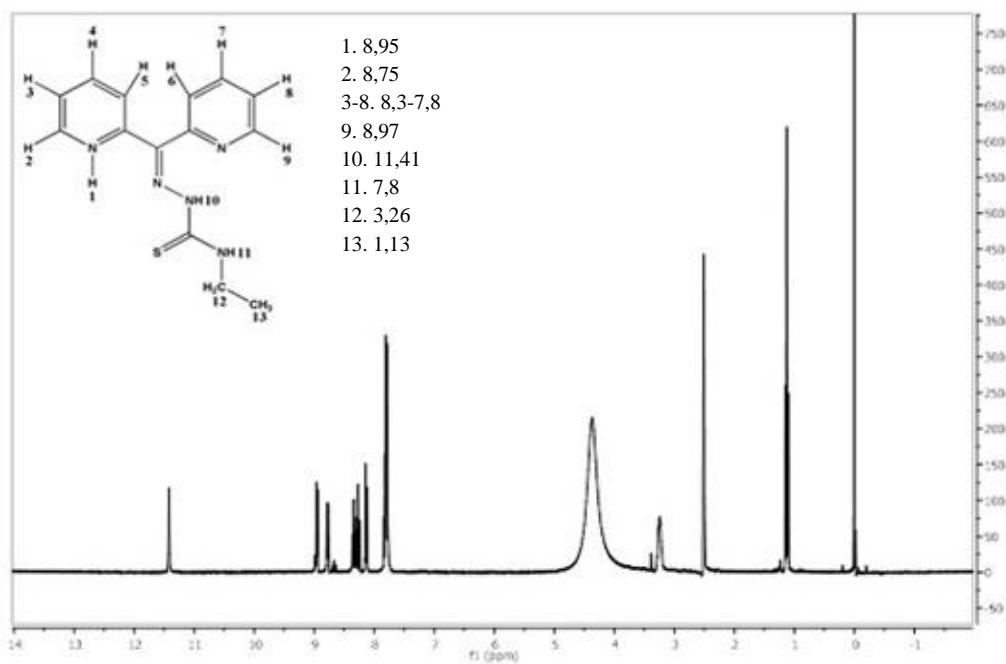


Figura A2.4. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto (2).

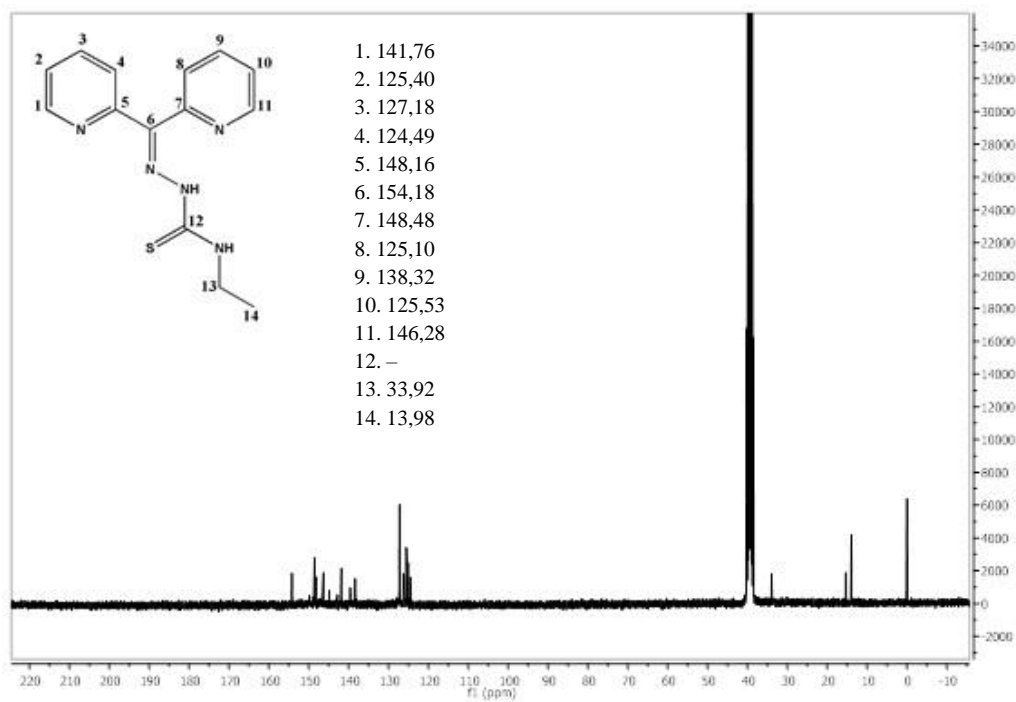


Figura A2.5. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto (3).

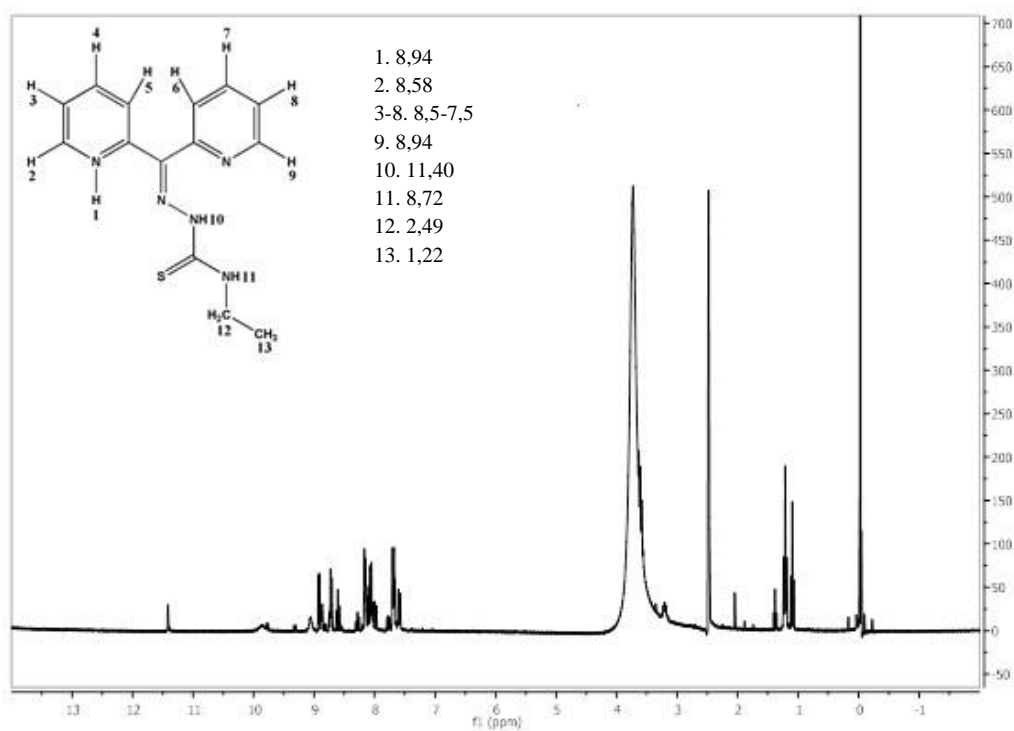


Figura A2.6. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto (3).

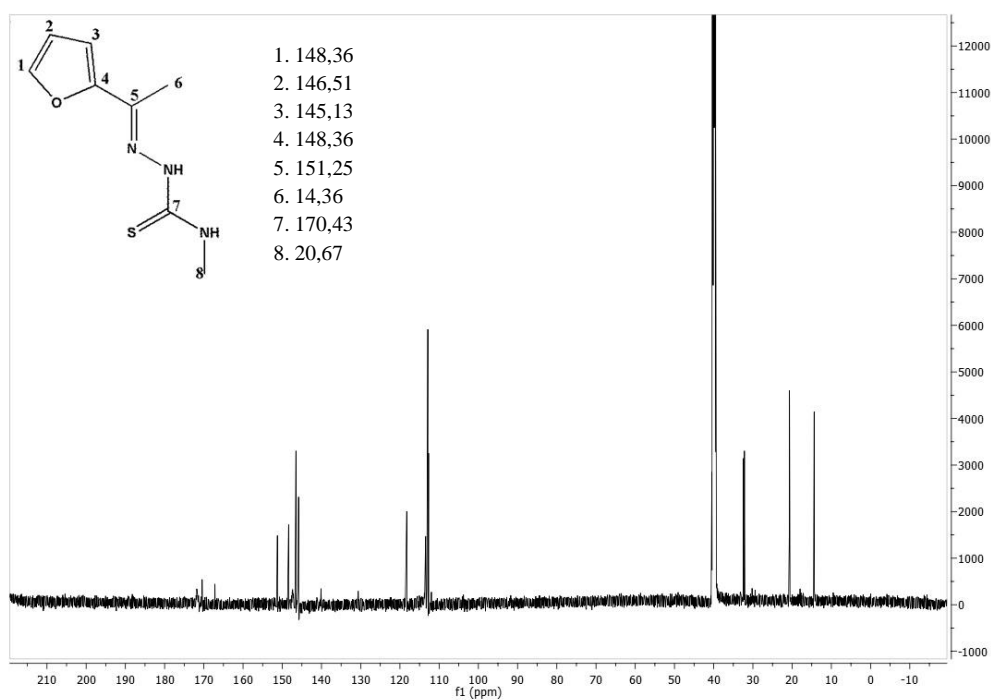


Figura A2.7. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto (4)

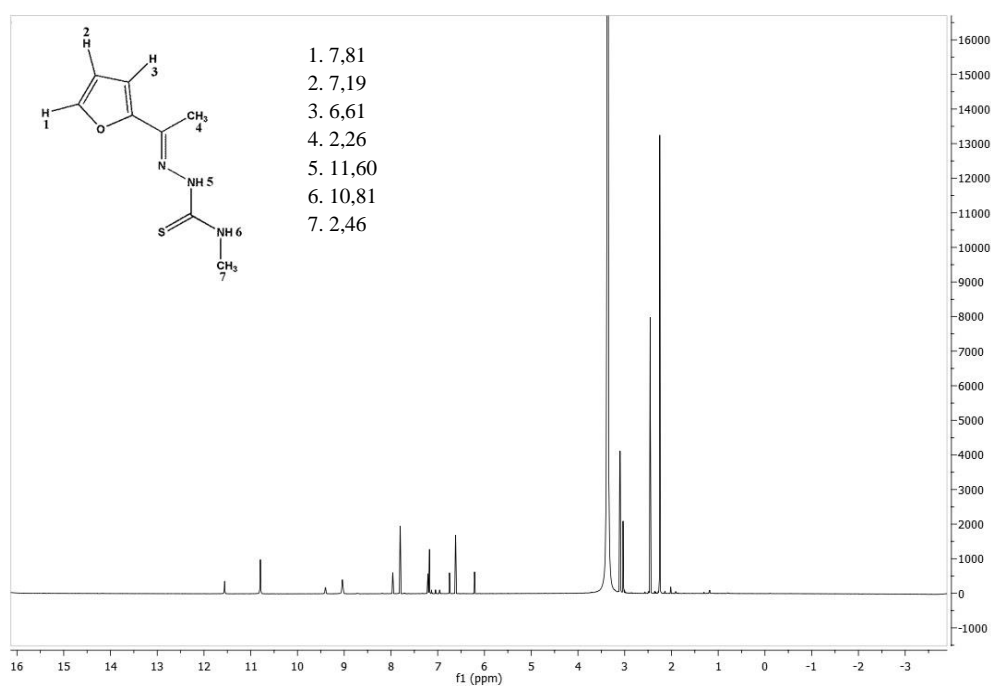


Figura A2.8. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto (4).

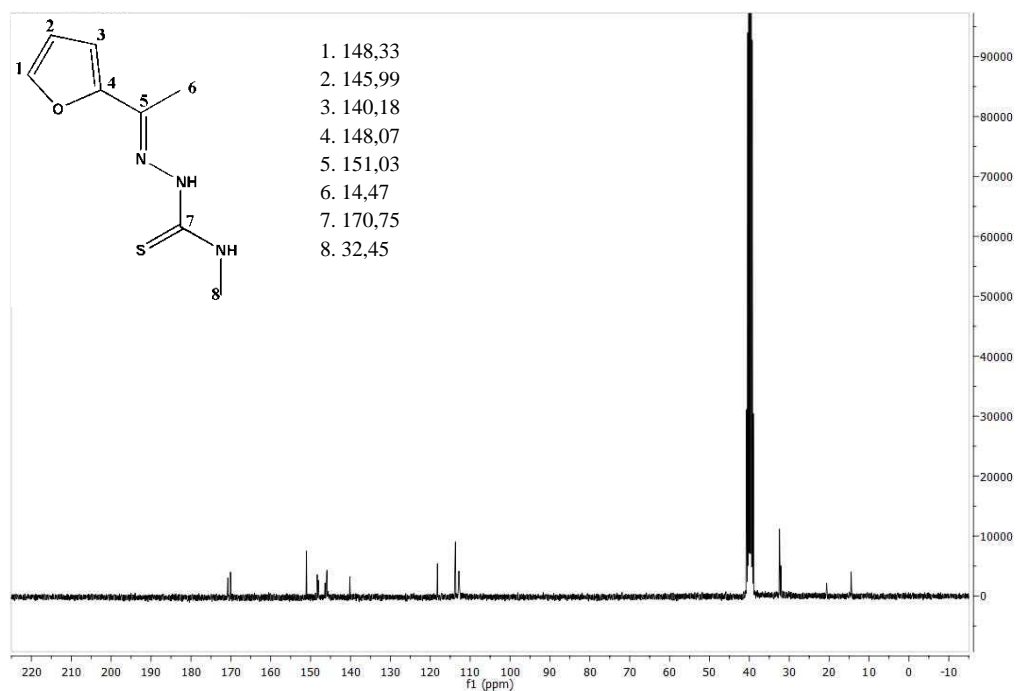


Figura A2.9. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto (5).

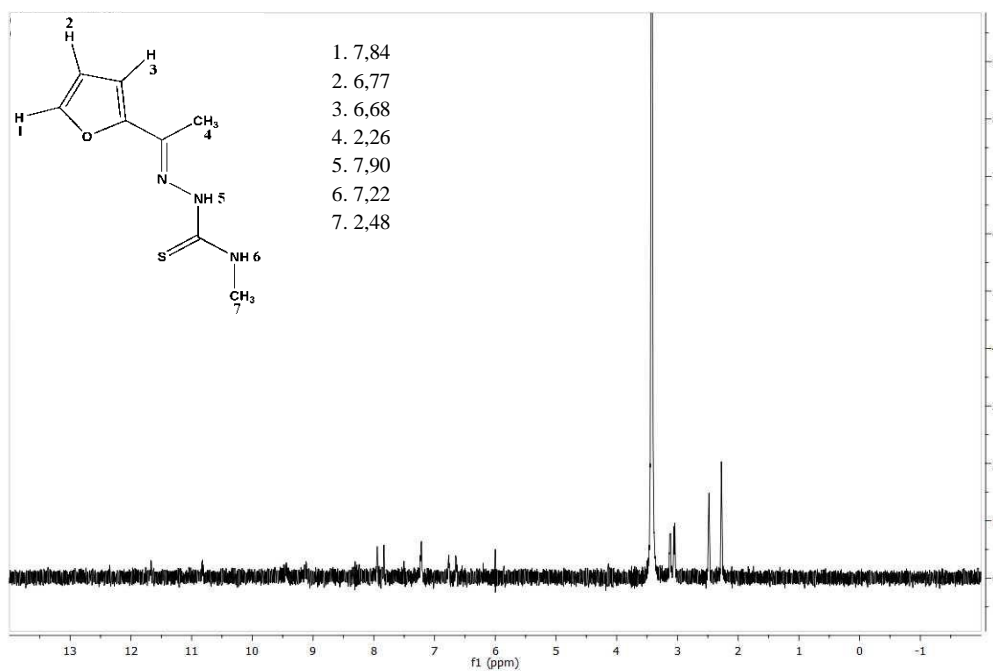


Figura A2.10. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto (5).