Pedro Ivo da Silva Maia

**Complexos de Interesse Medicinal em Terapia ou Diagnóstico, Envolvendo
os Elementos Au, Pd, Pt, Re e Tc, com Tiossemicarbazonas
S,N,S-Tridentadas**

Tese apresentada ao Instituto de Química de
São Carlos, da Universidade de São Paulo
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Química Analítica e
Inorgânica.

Orientador: Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon

São Carlos – SP

2011

Pedro Ivo da Silva Maia

**Complexos de Interesse Medicinal em Terapia ou Diagnóstico, Envolvendo
os Elementos Au, Pd, Pt, Re e Tc, com Tiossemicarbazonas
S,N,S-Tridentadas**

Tese apresentada ao Instituto de Química de
São Carlos, da Universidade de São Paulo
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Química Analítica e
Inorgânica.

Orientador: Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon

São Carlos – SP

2011

Exemplar revisado.

**O exemplar original encontra-se disponível no
Serviço de Pós-Graduação do IQSC-USP.**

*Aos meus amados pais, Antônio Oliveira Maia e
Maria da Soledade Silva, por serem exemplos de humildade, honestidade e
responsabilidade, pelos conselhos que me deram, por cada sacrifício que
fizeram e pelo apoio incondicional durante toda a minha vida.*

AGRADECIMENTOS

- Com enorme sentimento de gratidão venho agradecer a todas as pessoas que de forma direta ou indireta colaboraram para o desenvolvimento deste trabalho.
 - Ao meu bom Deus, por me trazer fé e coragem de realizar aquilo que almejo;
 - Agradeço enormemente ao Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon, pelo apoio, oportunidades oferecidas, amizade, e, excepcionalmente, pela confiança depositada em mim durante todo o tempo em que trabalhamos juntos;
 - I gratefully thank Prof. Dr. Ulrich Abram for his guidance during my time in the Free University of Berlin;
 - I also thank Prof. Dr. Ronald Gust for the biological tests against breast cancer cells;
 - À Profa. Dra. Clarice Queico Fujimura Leite e ao Dr. Fernando Rogério Pavan, pelos testes biológicos contra células J774;
 - Aos membros da banca pelas contribuições prestadas neste trabalho;
 - Às secretarias Silvia, Gustavo, Andréia, Eliana, Cláudia, Veroneide e, em especial, à Gislei, pela eficiência e prestatividade;
 - Aos meus avós Reinaldo e Nana pelo carinho e incentivo;
 - Aos meus tios e tias Maurim, Salviano, Genice, Lusa, Cota e Tonha por acopanharem toda a minha jornada;
 - Aos meus irmãos Ailton e Toinho pelo incentivo e amizade,
 - Aos meus queridos primos e primas;
 - Aos amigos de São Carlos Camila, Evânia, Henrique, Itapira, Felipão, Marília, Cláudia, Graminha, Rodrigo, João Paulo e em especial, aos amigos da valdolândia Baixinho, Magão e Zé, e ao Beto por fornecer combustível para as nossas diversões;
-

-
- À Carolina por sua amizade, doçura e alto astral;
 - Aos inúmeros amigos e amigas de Santa Maria da Vitória-BA;
 - Aos colegas que fizeram ou fazem parte do Grupo de Química Inorgânica Estrutural e Biológica (GQIEB), Carolina, Henrique, Mônica, Murilo, Rafaela e Zumira, pela amizade, discussões e colaborações;
 - Thanks to the members of the Abram's group, from the Free University of Berlin, Jacqueline Grewe, Detlef Wille, Adelheid Hagenbach, Ali Barandov, Sonia Anaya, Elisabeth Oehlke, Bernd Kuhn, Jennifer Schroer, Stephan Meyer, Lars, Axel Rodenstein, Juan Castillo, Eswari Balasekaran, Phillip and Jacob Jegathesh. I also would like to thank my laboratory student Daniela Ponader for her hardworking. I would like to say a special thank to Adelheid for her disposition for crystallographic discussions and X-ray measurements. A special thank also goes to Juan Daniel Castillo for his helps, sharing laboratory experiences. An extra special thank to Prof. Dr. Nguyen Hung Huy for his teachings, which yielded in a very productive cooperation during my time in Berlin, and especially for his friendship.
 - Ao Instituto de Química de São Carlos/USP, pelo apoio institucional;
 - À CAPES programa PROBRAL, pela bolsa de doutorado sanduíche;
 - À FAPESP, pela bolsa de doutorado concedida.
-

Índice

LISTA DE FIGURAS.....	iv
LISTA DE ESQUEMAS.....	xii
LISTA DE TABELAS.....	xiv
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.....	xvii
RESUMO.....	xx
ABSTRACT.....	xxii
1-INTRODUÇÃO.....	1
1.1 – Uso de Ouro, Rênio e Tecnécio como Radiofármacos.....	2
1.2 – Complexos de Rênio e Tecnécio com Tiossemicarbazonas.....	8
1.3 – Complexos de Au, Pd e Pt na Terapia Convencional do Câncer e seus Derivados Contendo Tiossemicarbazonas.....	14
1.4 – Ligantes de Interesse e Proposta Deste Trabalho.....	22
2 – OBJETIVOS.....	24
3 – PARTE EXPERIMENTAL.....	25
3.1 – Materiais	25
3.2 – Instrumentos	25
3.3 – Determinação das Estruturas Cristalinas	26
3.4 – Cálculos Teóricos	26
3.5 – Ensaio de Citotoxicidade (células de câncer de mama)	27
3.6 – Avaliação de Citotoxicidade (células sadias)	28
3.7 – Preparação dos Compostos.....	29
3.7.1 – Preparação dos Agentes Complexantes	29
3.7.1.1 – <i>N,N'</i> -Dialquilbenzoiltiouréias (HR ₁ R ₂ btu)	29

3.7.1.2 – Cloreto de <i>N,N'</i> -[(Dietilamino)(tiocarbonil)]benzimidóila (Et ₂ bzmCl).....	30
3.7.1.3 – Tiossemicarbazidas	30
3.7.1.4 – Nova classe de tiossemicarbazonas/tiossemicarbazidas (H ₂ L1)	31
3.7.1 – Síntese dos Complexos de Ouro	34
3.7.2.1 – Síntese de Complexos do Tipo [Au ^{III} Cl(L1)]	34
3.7.2.2 – Síntese dos Complexos do Tipo [Au ^{III} (SCN)(L1)]	37
3.7.2.3 - Síntese de Complexos do Tipo [Au ^{III} (CN)(L1)]	40
3.7.3 – Síntese dos complexos de Pd(II) e Pt(II)	42
3.7.3.1 – Complexos do tipo [PdCl(HL1)]	42
3.7.3.2 – Complexos do tipo [PtCl(HL1)]	44
3.7.3.3 - Complexos do tipo [{M(L1)} ₃] (M = Pd e Pt)	46
3.7.3.4 – [{Pt(L1d)} ₂ (COD)].....	47
3.7.3.5 – Complexos do tipo [Pd(HL1)(tfol)].....	48
3.7.4 – Síntese dos Complexos de Rênio(V)	49
3.7.4.1 – Complexos do tipo [ReOCl(L1)]	49
3.7.4.2 – Complexos com pseudo-haletos	51
3.7.4.2.1 – Complexos do tipo [ReO(NCS)(L1)]	51
3.7.4.2.2 – Complexos com Cianeto do tipo [ReO(CN)(L1)]	52
3.7.4.2.3 – Complexos do tipo “3+1+1”.....	53
3.7.4.3 – Complexos derivados de Azida	55
3.7.4.3.1 – [ReO(N ₃)(L1d)] (44).....	55
3.7.4.3.2 – [{ReN(HL1b)} ₂ (O)] (45).....	56
3.7.4.4 – Complexos com ligantes mistos ‘3+2’ TSCs e Benzoiltiouréias ...	56
3.7.4.4.1 – Complexos do tipo [ReO(Ph ₂ btu)(L1)].....	56

3.7.4.4.2 – Complexos do tipo $[\{\text{ReO}(\text{L1})\}_2(\text{pbtu})]$	59
3.7.4.5 – Complexos de rênio(V) com Fenilimido: $[\text{ReX}(\text{NPh})(\text{HL1})(\text{PPh}_3)]\text{X}$ (X = Cl ou Br).....	60
3.7.4.6 – Complexos de Tc(V) com Fenilimido: $[\text{TcCl}(\text{NPh})(\text{HL1})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$	62
4 – DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	64
4.1 – Ligantes de Interesse	64
4.2 – Síntese e Caracterização dos Complexos de Ouro.....	73
4.2.1 – Cálculos Teóricos para os Complexos de Ouro(III).....	92
4.3 – Complexos de Pd(II) e Pt(II)	101
4.4 – Complexos de Rênio(V).....	125
4.4.1 – Complexos de Rênio e Tecnécio contendo Fenilimido (NPh^{2-}).....	150
4.5 – Atividades Biológicas.....	158
4.5.1 – Citotoxicidade Contra Células de Câncer de Mama.....	158
4.5.2 – Citotoxicidade (Células Sadias).....	169
5 – CONCLUSÕES.....	171
6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	174
7 – APÊNDICE.....	200

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1.1. Scanner usado na SPECT. As duas unidades retangulares acima e abaixo do paciente são câmaras γ usadas para detectar a radiação γ dando origem à imagem por SPECT.....	3
Figura 1.1.2. Estruturas moleculares do MDP e do seu derivado de tecnécio ^{99m}Tc -MDP usado em diagnóstico de câncer ósseo.....	4
Figura 1.1.3. Imagens do esqueleto obtidas por SPECT usando o agente ^{99m}Tc -MDP (vista frontal e de fundo, esquerda e direita, respectivamente).....	4
Figura 1.1.4. Outros exemplos de complexos de ^{99m}Tc em uso clínico cotidiano.....	5
Figura 1.2.1. Complexos de rênio(I) e tecnécio(I) com tiossecarbazonas derivadas da dipiridil cetona.....	10
Figura 1.2.2. Complexos de Re(I) e Tc(I) com tiossemicarbazonas derivadas da 2-acetilpiridina (A), 2-piridina formamida (B) e da 4-acetilpiridina (C).....	10
Figura 1.2.3. Complexos de tricarbonilrênio(I) com tiossemicarbazonas derivadas do 4-(metiltio)benzaldeído.....	11
Figura 1.2.4. Representação ORTEP em 40% de probabilidade do complexo de Re(V) com uma tiossemicarbazona hexadentada.	13
Figura 1.2.5. Estruturas moleculares dos complexos de nitridorênio(V) (A) e rênio(III) (B) obtidos a partir de tiossemicarbazonas derivadas do dibenzoil.....	14
Figura 1.3.1. Complexos de platina usados clinicamente.....	15
Figura 1.3.2. Estrutura molecular dos complexos de Pd(II) e Pt(II) derivados da 3,5-diacetil-1,2,4-triazol bis(4-(R)tiossemicarbazona) (onde, R = H, metil, etil e fenil) (A) e da benzil bis(tiossemicarbazona) (B).	16

Figura 1.3.3. Complexos de Pd(II) e Pt(II) com tiossemicarbazonas derivadas da: 2-acetilpiridina ($R_1 = CH_3$), formilpiridina ($R_1 = H$) e benzoilpiridina ($R_1 = Ph$) para (A), (B) e (C); e complexos com TSCs derivadas da 2-hidroxiacetofenona ou do salicilaldeído (D).	18
Figura 1.3.4. Complexos de Pd(II) e Pt(II) ativos contra <i>Trypanosoma cruzi</i>	18
Figura 1.3.5. (a) Representação do complexo tetramérico ortometalado de Pt(II) e Pd(II) derivado do ligante p-is.TSCN. (b) Estrutura molecular do $[Pt(p-is.TSCN)_4]$	19
Figura 1.3.6. Estruturas moleculares do $[Au(damp)Cl_2]$ (1.3.6A) e da Auranofina (1.3.6B)..	20
Figura 1.3.7. Primeiros complexos de ouro(III) com tiossemicarbazonas e o ligante damp, mostrando a quebra da ligação Au-N e protonação do grupo dimetilamino.....	21
Figura 4.1.1. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) da piperazina bis(tiouréia) (H_2pbtu).....	65
Figura 4.1.2. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do ligante H_2L1d	68
Figura 4.1.3. Espectro de absorção na região do UV-vis dos ligantes livres H_2L1a-g	68
Figura 4.1.4. Espectro de 1H RMN do ligante livre H_2L1a (δ , ppm).....	70
Figura 4.1.5. Espectro de massa ESI(+) do ligante livre H_2L1f	70
Figura 4.1.6. Estrutura molecular do H_2L1e (esquerda) e H_2L1b (direita).....	71
Figura 4.1.7. Conformações possíveis para H_2L1	71
Figura 4.1.8. Ligações de hidrogênio entre as duas moléculas na unidade assimétrica do H_2L1c	72
Figura 4.2.1. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[AuCl(L1e)]$	74
Figura 4.2.2. Espectros eletrônicos dos complexos do tipo $[AuCl(L1)]$ selecionados aleatoriamente.....	75
Figura 4.2.3. Espectro de 1H RMN para o complexo $[AuCl(L1c)]$ (δ , ppm).....	76
Figura 4.2.4. Estrutura molecular dos complexos $[Au^{III}Cl(L1d)]$ (esquerda) e $[Au^{III}Cl(L1d)]$ (direita). Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.....	77

Figura 4.2.5. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{L3d})]$	79
Figura 4.2.6. Estrutura molecular do complexo $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{L3d})]$ (4b). Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.....	80
Figura 4.2.7. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{AuCl}(\text{L1d})]$	81
Figura 4.2.8. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{L3d})]$	82
Figura 4.2.9. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$..	83
Figura 4.2.10. Espectros eletrônicos dos complexos do tipo $[\text{AuCl}(\text{L1})]$ selecionados aleatoriamente. Soluções 10^{-5} M (esquerda) e 10^{-3} M (direita). $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1a})]$ (—), $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ (—), $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1d})]$ (—) e $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1e})]$ (—).....	84
Figura 4.2.11. Estrutura molecular do complexo $[\text{Au}^{\text{III}}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ (8). Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.....	85
Figura 4.2.12. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1e})]$..	87
Figura 4.2.13. Espectros eletrônicos dos complexos do tipo $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1})]$ em solução de CH_2Cl_2	88
Figura 4.2.14. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1e})]$	88
Figura 4.2.15. Estruturas moleculares dos complexos $[\text{Au}^{\text{III}}(\text{CN})(\text{L1c})]$ (13) e $[\text{Au}^{\text{III}}(\text{CN})(\text{L1d})]$ (14). Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.....	89
Figura 4.2.1.1. Estruturas moleculares otimizadas para os isômeros $[\text{Au}^{\text{III}}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ (A, esquerda) e $[\text{Au}^{\text{III}}(\text{NCS})(\text{L1c})]$ (B, direita).....	93
Figura 4.2.1.2. Espectro de IV experimental (vermelho) e calculado (preto) para $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ (cm^{-1}).....	94
Figura 4.2.1.3. Espectro de IV experimental (vermelho) e calculado (preto) para $[\text{Au}(\text{NCS})(\text{L1c})]$ (cm^{-1}).....	95
Figura 4.2.1.4. Estruturas otimizadas dos complexos $[\text{AuCl}(\text{L1c})]$ (A, esquerda) e $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1c})]$ (B, direita).....	96

Figura 4.2.1.5. Espectro de IV experimental (vermelho) e calculado (preto) para [Au(CN)(L1c)] (cm^{-1}).....	98
Figura 4.2.1.6. Distribuição de carga nos complexos [AuCl(L1c)] (A), [Au(SCN)(L1c)] (B) e [Au(CN)(L1c)] (C) e [Au(NCS)(L1c)] (D).....	99
Figura 4.3.1. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do [PdCl(HL1a)]....	102
Figura 4.3.2. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do [PtCl(HL1d)]....	102
Figura 4.3.3. Espectro de ^1H RMN do complexo [PdCl(L1d)] em CDCl_3 ($\delta = \text{ppm}$).....	103
Figura 4.3.4. Espectro de ^1H RMN do complexo [PtCl(HL1d)] em CDCl_3 ($\delta = \text{ppm}$).....	104
Figura 4.3.5. Espectro de massa ESI(+) do complexo [PdCl(HL1b)] com abundância isotópica relativa calculada em relação ao pico em 468 m/z.....	105
Figura 4.3.6. Espectro de absorção na região do UV-Vis de alguns complexos representativos de [PdCl(HL1)] (esquerda) e [PtCl(HL1)] (direita).....	105
Figura 4.3.7. Estrutura molecular do complexo [PdCl(HL1g)] (17) em sistema cristalino ortorrômbico.....	107
Figura 4.3.8. Estrutura molecular do complexo [PdCl(HL1g)] (20).....	107
Figura 4.3.9. Estrutura molecular do complexo [PtCl(HL1a)] (21), com duas moléculas por unidade assimétrica.....	108
Figura 4.3.10. Estrutura molecular do complexo [PdCl(HL1b)] (17) em sistema cristalino triclinico com duas moléculas por unidade assimétrica.....	108
Figura 4.3.11. Estrutura molecular do complexo 17·DMSO.....	109
Figura 4.3.12. Titulação de solução do complexo [PdCl(HL1d)] (linha cheia) com Et_3N dissolvido em CH_2Cl_2 em comparação com o espectro do complexo $[\{\text{Pd}(\text{L1d})\}_3]$ (linha grossa).....	110
Figura 4.3.13. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\{\text{Pd}(\text{L1d})_3\}]$	112

Figura 4.3.14. Estrutura molecular do trímero $[\{Pd(L1d)\}_3] \cdot 1/4CH_2Cl_2$ (26 ·1/4CH ₂ Cl ₂). Átomos de hidrogênio e molécula de metanol omitidas para maior clareza.....	113
Figura 4.3.15. Cella unitária do complexo $[\{Pd(L1d)\}_3] \cdot 1/4CH_2Cl_2$ (26 ·1/4CH ₂ Cl ₂), com uma molécula de CH ₂ Cl ₂ , cujo átomo de carbono situa-se em posição especial, no eixo de ordem 3, juntamente com um dos átomos de hidrogênio, de forma que os átomos de cloro e o outro átomo de hidrogênio encontram-se desordenados em 3 posições em torno do eixo ternário. O fator de ocupação da molécula de CH ₂ Cl ₂ é de 1/4.....	113
Figura 4.3.16. Titulação de solução do complexo [PtCl(HL1d)] com solução de Et ₃ N diluída em CH ₂ Cl ₂ . Os espectros foram feitos após adição gota à gota de solução de Et ₃ N-CH ₂ Cl ₂ à 10 mL de uma solução 10 ⁻⁵ M do complexo [PtCl(HL1d)] em CH ₂ Cl ₂ (linha tracejada).....	114
Figura 4.3.17. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\{Pt(L1d)_3\}]$ (28).....	115
Figura 4.3.18. Monitoramento da reação de [PtCl ₂ (COD)] (10 ⁻⁵ M) com uma solução 10 ⁻⁵ M de H ₂ L1d através do espectro de UV-vis.....	116
Figura 4.3.19. Espectro eletrônico do produto da reação entre uma solução 10 ⁻⁵ M do ligante H ₂ L1d em meio básico com uma solução 10 ⁻⁵ M de [PtCl ₂ (COD)] (linha cheia, $\lambda_{max} = 408$, Abs = 0,342) . Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[\{Pt(L1d)\}_2(COD)]$ em CH ₂ Cl ₂ (linha tracejada).	116
Figura 4.3.20. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\{Pt(L1d)\}_2(COD)]$	118
Figura 4.3.21. Espectro de ¹ H RMN do complexo $[\{Pt(L1d)\}_2(COD)]$ em CDCl ₃ ($\delta = ppm$)	118
Figura 4.3.22. Estrutura molecular do complexo $[\{Pt(L1d)\}_2(COD)]$ (29). Átomos de hidrogênio omitidos para maior clareza.	119

Figura 4.3.23. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do [Pd(HL1d)(tfol)].....	121
Figura 4.3.24. Espectro de absorção na região do UV-Vis dos complexos [Pd(HL1b)(tfol)] (linha tracejada) e [Pd(HL1d)(tfol)] (linha cheia) em solução de CH_2Cl_2	121
Figura 4.3.25. Espectro de ^1H RMN do complexo [Pd(HL1d)(tfol)] em solução de $\text{DMSO}-d_6$	122
Figura 4.3.26. Espectro de massa ESI(+) do complexo [Pd(HL1d)(tfol)]	122
Figura 4.3.27. Estrutura molecular do complexo [Pd(HL1d)(tfol)] (31). Átomos de hidrogênio omitidos para maior clareza.	123
Figura 4.4.1. Estrutura molecular do complexo [ReOCl(L1d)]. Átomos de hidrogênio omitidos para maior clareza.....	126
Figura 4.4.2. Estrutura molecular do complexo de Tc(V) [TcOCl(L1e)]. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.....	127
Figura 4.4.2. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do [ReO(NCS)(L1a)].....	120
Figura 4.4.3. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do [ReO(CN)(L1a)].....	129
Figura 4.4.4. Espectro de massa ESI(+) do complexo [ReO(NCS)(L1a)]	131
Figura 4.4.5. Espectro de massa ESI(+) do complexo [ReO(CN)(L1d)].....	131
Figura 4.4.6. Estrutura molecular do complexo [ReO(NCS)(L1a)] (38 , esquerda) [ReO(NCS)(L1d)] (39 , direita).....	133
Figura 4.4.7. Estrutura molecular do complexo [ReO(CN)(L1a)] (40).....	133
Figura 4.4.8. Espectro de absorção na região do infravermelho do [ReO(NCS) $_2$ (HL1d)]....	135
Figura 4.4.9. Estrutura molecular do complexo [ReO(NCS) $_2$ (HL1d)] (42).....	136

Figura 4.4.10. Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo 42 . [N(3)⋯S(7) ^b] = 3,261Å, N(3)–H(3)⋯S(7) ^b = 144,26°. Operação de simetria para gerar átomos equivalentes: ^b [-x+3/2, y-1/2, -z+1/2]	137
Figura 4.4.11. Estrutura molecular do complexo [ReO(NCS)(L1d)(DMSO)] (43)	137
Figura 4.4.12. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm ⁻¹) do [ReO(N ₃)(L1d)].....	139
Figura 4.4.13. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm ⁻¹) do [{ReN(HL1d)} ₂ μ-(O)].	139
Figura 4.4.14. Estrutura molecular do complexo [{ReN(HL1d)} ₂ μ-(O)] (45). Átomos de hidrogênio, exceto aqueles ligados aos átomos de nitrogênio N(3) e N(3)', foram omitidos para maior clareza.	140
Figura 4.4.15. Cella unitária do complexo [{ReN(HL1d)} ₂ μ-(O)]·CH ₂ Cl ₂ (45).....	141
Figura 4.4.16. Espectro de massa ESI(+) do complexo [{ReN(HL1d)} ₂ (O)]	142
Figura 4.4.17. Espectro eletrônico dos complexos [ReO(N ₃)(L1d)] (linha preta), [{ReN(HL1d)}(O)] (linha vermelha) e [ReO(N ₃)(L1d)] com adição de solução contendo HCl (linha azul)	142
Figura 4.4.18. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm ⁻¹) do [ReO(Ph ₂ btu)(L1d)].	144
Figura 4.4.19. Região de hidrogênios aromáticos no espectro de ¹ H RMN do complexo [ReO(Ph ₂ btu)(L1b)] em solução de CDCl ₃ (δ, ppm).	144
Figura 4.4.20. Espectro de massa ESI(+) do complexo [ReO(Ph ₂ btu)(L1d)]	145
Figura 4.4.21. Estruturas moleculares dos complexos [ReO(Ph ₂ btu)(L1a)] (esquerda) e [ReO(Ph ₂ btu)(L1d)] (direita)	146
Figura 4.4.22. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm ⁻¹) do [{ReO(L1d)} ₂ (pbtu)].	148

Figura 4.4.22. Espectro de ^1H RMN do complexo $[\{\text{ReO}(\text{L1g})\}_2(\text{pbtu})]$ em solução de CDCl_3 (δ , ppm).....	148
Figura 4.4.23. Estrutura molecular do complexo $[\{\text{ReO}(\text{L1d})\}_2(\text{pbtu})]$ (52)	149
Figura 4.4.2.1 Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{ReCl}(\text{NPh})(\text{HL1d})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$	151
Figura 4.4.2.2. Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{ReCl}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ ($\delta = \text{ppm}$).....	152
Figura 4.4.2.3. Espectros de ^{31}P RMN dos complexos $[\text{ReX}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}$, esquerda) e ($\text{X} = \text{Br}$, direita).....	152
Figura 4.4.2.4. Estruturas cristalinas dos complexos $[\text{ReX}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{X} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ($\text{X} = \text{Cl}$, esquerda) e ($\text{X} = \text{Br}$, direita). Átomos de hidrogênio, exceto aquele ligado ao átomo N(3) por estar envolvido em ligação de hidrogênio, foram omitidos para maior clareza.....	153
Figura 4.4.2.5. Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{TcCl}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$	155
Figura 4.4.2.6. Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN do complexo $[\text{TcCl}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ em solução de CDCl_3 ($\delta = \text{ppm}$).....	155
Figura 4.4.2.7. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{ReCl}(\text{HL1e})(\text{NPh})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (superior) e do $[\text{TcCl}(\text{HL1e})(\text{NPh})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (inferior).....	156
Figura 4.5.1.1. Efeitos citotóxicos da cisplatina (esquerda) e do ligante $\text{H}_2\text{L1}$ (direita).....	160
Figura 4.5.1.2. Efeitos citotóxicos dos complexos $[\text{AuCl}(\text{L1a})]$ (esquerda) e $[\text{AuCl}(\text{L1b})]$ (direita) contra células MCF-7.....	161
Figura 4.5.1.3. Efeitos citotóxicos dos complexos $[\text{Au}^{\text{III}}\text{Cl}(\text{L1d})]$ (esquerda) e $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{L3d})]$ (direita) contra células MCF-7.....	162
Figura 4.5.1.4. Efeito citotóxico do complexo $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1d})]$ contra células MCF-7.....	162
Figura 4.5.1.5. Testes combinatório (tempo e concentração) para complexos análogos $[\text{PdCl}(\text{HL1a})]$ (esquerda) e $[\text{PtCl}(\text{HL1a})]$ (direita) contra linhagem celular MCF-7.....	165

Figura 4.5.1.6. Efeitos citotóxicos do ligante livre H_2L1b e do seu derivado de $Re(V)$ $[ReOCl(L1b)]$ contra células MCF-7.....	167
Figura 4.5.1.7. Efeitos citotóxicos do complexo $[ReOCl(L1a)]$ (esquerda) e do seu derivado $[ReO(Ph_2btu)(L1a)]$ (direita) contra células MCF-7.....	169

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.1.1. Esquema de decaimento do ^{99}Mo em geradores para produção de ^{99}Tc e $^{99\text{m}}\text{Tc}$	6
Esquema 1.2.1. Reações de complexos de rênio(I) com tiossemicarbazonas derivadas de β -ceto ésteres.....	12
Esquema 1.2.2. Síntese do complexo de rênio com uma tiossemicarbazona hexadentada $[\text{Re}(\text{L})]^+$	13
Esquema 1.4.1. Síntese dos ligantes usados neste trabalho (H_2L) e dos complexos de oxorrênio(V) e oxotecnécio(V).....	23
Esquema 4.1.1. Preparação das Benzoiltiouréias.....	64
Esquema 4.1.2. Preparação da N,N' -piperazinabis(benzoiltiouréia) (H_2pbtu).....	64
Esquema 4.1.3. Preparação das tiossemicarbazidas pelo método tradicional.....	66
Esquema 4.1.4. Preparação das tiossemicarbazidas pela transaminação da 4-metil-3-tiossemicarbazida.....	66
Esquema 4.1.5. Preparação do cloreto de N -[N',N' -Dietilamino(tiocarbonil)]benzimidóila...66	
Esquema 4.1.6. Reações de síntese das novas tiossemicarbazidas/tiossemicarbazonas.....	67
Esquema 4.1.7. Reações paralelas de formação de base de Schiff.....	67
Esquema 4.2.1. Síntese dos complexos de ouro(III).....	73
Esquema 4.2.2. Formação de um coproduto de Au(I) durante a reação com $\text{H}_2\text{L1d}$	78
Esquema 4.2.3. Caminho proposto para ciclização de $\text{H}_2\text{L1}$, baseado na ionização dos complexos.	82
Esquema 4.2.4. Formação dos complexos $[\text{Au}(\text{X})(\text{L1})]$ ($\text{X} = \text{SCN}$ ou CN).....	83
Esquema 4.2.5. Resumo da obtenção dos complexos de ouro.....	91
Esquema 4.3.1. Síntese dos complexos do tipo $[\text{MCl}(\text{HL1})]$ ($\text{M} = \text{Pd}$ ou Pt).....	101

Esquema 4.3.2. Síntese dos complexos do tipo $[\{Pd(L1)\}_n]$ ($n = 3$).....	111
Esquema 4.3.3. Síntese de complexos do tipo $[\{Pt(L1)\}_2(COD)]$	117
Esquema 4.3.4. Síntese dos complexos do tipo $[Pd(HL1)(tfol)]$	121
Esquema 4.3.5. Resumo da preparação dos complexos de Pd(II) e Pt(II).....	124
Esquema 4.4.1. Síntese dos complexos de rênio do tipo $[ReOCl(L1)]$	125
Esquema 4.4.2. Preparação dos complexos do tipo $[ReO(NCS)(L1)]$ e $[ReO(CN)(L1)]$	129
Esquema 4.4.3. Preparação dos complexos do tipo $[ReO(NCS)_2(HL1)]$ e $[ReO(NCS)(L1)(DMSO)]$	135
Esquema 4.4.4. Síntese dos complexos derivados de azido $[ReO(N_3)(L1)]$ e $[\{ReN(HL1)\}_2(O)]$	138
Esquema 4.4.5. Síntese dos complexos do tipo $[ReO(Ph_2btu)(L1)]$	143
Esquema 4.4.6. Síntese dos complexos do tipo $[\{ReO(L1)\}_2(pbtu)]$	147
Esquema 4.4.2.1. Síntese dos complexos de Re(V) e Tc(V) contendo fenilimido.....	150
Esquema 4.4.2.2. Preparação dos complexos de Re(V) e/ou Tc(V).....	157

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1.1. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados e ligações de hidrogênio em H₂L1b , H₂L1c e H₂L1e	72
Tabela 4.2.1. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados em [Au ^{III} Cl(L1d)] (4) e [Au ^{III} Cl(L1e)] (5).....	78
Tabela 4.2.2. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados em 4b	80
Tabela 4.2.3. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados em [Au(SCN)(L1c)] (8).....	85
Tabela 4.2.4. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados em [Au(CN)(L1c)] (13) e [Au(CN)(L1d)] (14).....	90
Tabela 4.2.1.1. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados a partir das estruturas otimizadas de [Au(SCN)(L1c)] e [Au(NCS)(L1c)].....	93
Tabela 4.2.1.2. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados a partir das estruturas otimizadas de [Au(SCN)(L1c)] e [Au(NCS)(L1c)].....	95
Tabela 4.2.1.3 Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados a partir das estruturas otimizadas de [AuCl(L1c)] e [Au(CN)(L1c)].....	97
Tabela 4.2.1.4. Dados selecionados de frequência calculados e experimentais para [AuCl(L1c)] e [Au(CN)(L1c)].....	97
Tabela 4.2.1.5. Dados selecionados de distribuição de carga Mülliken/NBO para os complexos de Au(III).....	99
Tabela 4.2.1.6. Mapas de contorno para os orbitais moleculares HOMO e LUMO para os complexos 1-4 calculados por DFT.....	100
Tabela 4.3.1. Comprimentos (Å) e ângulos (°) selecionados em [PdCl(HL1b)] (17), [PdCl(HL1b)]·DMSO (17 ·DMSO), [PdCl(HL1g)] (20) e [PtCl(HL1a)] (21).....	109

Tabela 4.3.2. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo $[\{\text{Pd}(\text{L1d})\}_3] \cdot 1/4\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (26 ·1/4CH ₂ Cl ₂). Operação de simetria para gerar átomo equivalente.	
^a $-x+y+1, -x+1, z$	114
Tabela 4.3.3. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo $[\{\text{Pt}(\text{L1d})\}_2(\text{COD})]$ (29).....	119
Tabela 4.3.4. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo $[\text{Pd}(\text{HL1d})(\text{tfol})]$ (31).....	123
Tabela 4.4.1. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo $[\text{ReOCl}(\text{L1d})]$	127
Tabela 4.4.2. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1a})]$ (38) e $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1d})]$ (39).....	133
Tabela 4.4.3. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1a})]$ (40).	134
Tabela 4.4.4. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos $[\text{ReO}(\text{NCS})_2(\text{HL1d})]$ (42).....	136
Tabela 4.4.5. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1d})(\text{DMSO})]$ (43).....	138
Tabela 4.4.6. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo $[\{\text{ReN}(\text{HL1d})\}_2(\text{O})]$ (45).....	141
Tabela 4.4.7. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos $[\text{ReO}(\text{Ph}_2\text{btu})(\text{L1a})]$ (46) e $[\text{ReO}(\text{Ph}_2\text{btu})(\text{L1d})]$ (49).....	146
Tabela 4.4.8. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos $[\{\text{ReO}(\text{L1d})\}_2(\text{pbtu})]$ (52).....	149
Tabela 4.4.2.1. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados para os complexos $[\text{ReX}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{X}$ (X = Cl, 56) e (X = Br, 57).....	154

Tabela 4.5.1.1. Efeitos citotóxicos dos ligantes H ₂ L1 e seus complexos de ouro(III) contra células MCF-7.....	161
Tabela 4.5.1.2. Efeitos citotóxicos dos ligantes H ₂ L1 e seus complexos de Pd(II) e Pt(II) contra células MCF-7.....	164
Tablela 4.5.1.3. Efeitos antiproliferativos dos ligantes livres e seus derivados de rênio(V) contra células MCF-7..	167
Tabela 4.5.2.1. Citotoxicidade <i>in vitro</i> contra células de câncer de mama (MCF7) e células sadias (J774) e índices de seletividade (IS).....	170

LISTA DE ABREVIATURAS

Abs	absorbância
Bu	butil
BzmCl	cloretos de <i>N</i> -[diaquilamino(tiocarbonil)]benzimidóila
CDCl ₃	clorofórmio deuterado
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
COD	ciclooctadieno
d	duplete
dd	duplete de duplete
DFT	Teoria do Funcional da Densidade (do inglês, <i>Density Functional Theory</i>)
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDTA	ácido etilenodiaminotetraacético
ESI	electrospray ionization
Et ₃ N	triethylamina
FDG	¹⁸ F-fluoro-2-deoxi-D-glucose
ft	forte
fr	fraca
HEt ₂ btu	<i>N,N'</i> -dietil(benzoiltiouréia)
HMPAO	hexametil propilenoamina oxima
HOMO	do inglês, <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HPh ₂ btu	<i>N,N'</i> -difetil(benzoiltiouréia)

H ₂ pbtu	<i>N,N'</i> -piperazinabis(benzoiltiouréia)
Htfol	2,6-metiltiofenol
IV	Infravermelho
IC ₅₀	Concentração inibitória de 50 % do crescimento celular
J	acoplamento escalar
LUMO	do inglês, <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
m	múltiplo
md	média
MAG	mercaptoacetiltriglicina
MeOH	metanol
MeCN	acetonitrila
mf	muito forte
MIBI	metoxiisobutylisocianeto
MS	espectrometria de massa
NBO	do inglês, <i>Natural Bond Orbital</i>
PBS	tampão fosfato salino
PET	positron emission tomography
ppm	partes por milhão
q	quarteto
RMN	ressonância magnética nuclear
s	simpleto
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (do inglês, <i>single photon emission computed tomography</i>)

t	triplete
TBA	tetrabutilamônio
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
TSC	tiosemicarbazonas
UV-vis	Espectroscopia de absorção eletrônica na região do ultravioleta-visível
ν	vibração de estiramento
δ	deslocamento químico
λ	comprimento de onda

RESUMO

Esta tese apresenta a síntese de uma nova classe de tiossemicarbazonas/tiossemicarbazidas (H_2L1) potencialmente *S,N,S*-doadoras, obtida através de reações entre cloreto de *N*-[*N',N'*-dialquilamino(tiocarbonil)]benzimidófilas e 4,4-dialquiltiossemicarbazidas, as quais apresentaram um efeito citotóxico bastante promissor contra células de câncer de mama humano da linhagem MCF-7. Estas tiossemicarbazonas foram utilizadas na preparação de novos complexos de metais de transição, incluindo os elementos Au, Pd, Pt, Re e Tc, os quais foram caracterizados com base em espectroscopias no IV, absorção no UV-vis, massa, 1H - e $^{31}P\{H\}$ -RMN, análise elementar, difração de raios X em monocristal e cálculos teóricos.

Os resultados obtidos para os complexos de ouro apresentaram destaque. Eles foram sintetizados através de reações do $Na[AuCl_4] \cdot 2H_2O$ com os ligantes tiossemicarbazonas H_2L1 , com a formação de complexos verdes estáveis ao ar $[AuCl(L1)]$. Pequenas quantidades de complexos de ouro(I) de composição $[AuCl(L3)]$ se formaram como produtos laterais, onde L3 é o ligante 5-dietilamino-3-fenil-1-tiocarbamoil-1,2,4-triazol. Um caminho da reação de redução foi proposto com base nos dados de espectroscopia de massa e análise da estrutura cristalina. Reações de substituição nos complexos $[AuCl(L1)]$ também foram investigadas. Cálculos por DFT dos complexos $[AuCl(L1)]$ e dos produtos das reações de troca mostraram que o quarto ligante na esfera de coordenação influencia fortemente a densidade eletrônica no centro metálico. A deficiência eletrônica do centro metálico parece estar relacionada com a inibição do crescimento celular em células de câncer de mama destes complexos de ouro(III). Os complexos de ouro descritos neste trabalho representam os primeiros exemplos de complexos de ouro(III) com tiossemicarbazonas totalmente caracterizados.

Complexos de platina(II) e paládio(II) contendo os ligantes H_2L1 também foram preparados de modo a se comparar a atividade biológica com os complexos de ouro(III)

análogos. Os ligantes H_2L1 reagem, com desprotonação única, com $[PdCl_2(MeCN)_2]$ ou $[PtCl_2(COD)]$ para formar complexos quelatos estáveis ao ar com fórmula geral $[MCl(HL1)]$ ($M = Pd$ ou Pt). A presença de um hidrogênio ionizável na estrutura dos ligantes monodesprotonados dos complexos $[MCl(HL1)]$ permitiu a investigação de reações com adição de base, as quais forneceram complexos oligoméricos. Além disso, mostrou-se que o ligante cloro em $[PdCl(HL1)]$ pode ser substituído por um ligante tiofenolato ($tfol^-$), sem desprotonação adicional do ligante $HL1^-$, formando complexos do tipo $[Pd(HL1)(tfol)]$.

Complexos de oxorrênio(V) de composição geral $[ReOCl(L1)]$, os quais são formados através de reações dos ligantes H_2L1 com $(NBu_4)[ReOCl_4]$, também foram sintetizados e caracterizados. O ligante cloro dos complexos $[ReOCl(L1)]$ também foi trocado por outros ligantes monodentados. Entretanto, variações na relação estequiométrica bem como nas condições reacionais podem resultar em diferentes produtos, podendo ocorrer a coordenação de duas unidades do ligante monodentado substituinte, sendo a segunda na posição *trans* ao grupo oxo. Além disso, complexos de oxorrênio(V) do tipo “3+2” $[ReO(Ph_2btu)(L1)]$, onde $Ph_2btu^- = N,N$ -fenil- N' -benzoiltiouréia, também foram obtidos. Os efeitos antiproliferativos do sistema $[ReO(X)(L)]$, onde X é um ligante monodentado ou bidentado, sobre células de câncer de mama foram investigados extensivamente em experimentos *in vitro*, os quais mostraram que a labilidade do ligante cloro apresenta um papel chave na atividade citotóxica.

Finalmente, complexos de rênio(V) contendo o fragmento $Re(NPh)^{3+}$ e os ligantes H_2L1 foram sintetizados e totalmente caracterizados, incluindo análises por difração de raios X. Do mesmo modo, complexos com $Tc(NPh)^{3+}$ (isótopo ^{99}Tc) e os ligantes H_2L1 também foram preparados e caracterizados por métodos espectroscópicos. Uma comparação dos complexos de rênio com os de tecnécio mostrou que estes apresentam analogia estrutural. A forte habilidade quelante dos ligantes H_2L1 bem como as suas propriedades anticâncer, indicam seus derivados de tecnécio para futuras aplicações como radiofármacos.

ABSTRACT

This thesis presents the synthesis of a new class of thiosemicarbazones/thiosemicarbazides (H_2L1) potentially *S,N,S*-donors, obtained by reactions of *N*-[*N',N'*-diethylamino(thiocarbonyl)]benzimidoyl chloride and 4,4-dialkylthiosemicarbazides, which were found to present a remarkable antiproliferative effect against human MCF-7 breast cancer cells. These thiosemicarbazones were used to prepare new transition metal complexes, including the elements Au, Pd, Pt, Re and Tc; which have been characterized based on IR, UV-vis absorption, mass, 1H - and $^{31}P\{H\}$ -NMR spectroscopies, elemental analysis, X-ray diffractometry from single crystals and theoretical calculations.

The results obtained with the gold complexes were highlighted. They were synthesized by reactions of $Na[AuCl_4] \cdot 2H_2O$ with the thiosemicarbazone ligands H_2L1 , under formation of air-stable green $[AuCl(L1)]$ complexes. Small amounts of gold(I) complexes of the composition $[AuCl(L3)]$ were formed as side-products, where L3 is the 5-diethylamino-3-phenyl-1-thiocarbamoyl-1,2,4-triazole ligand. A pathway of the reduction reaction was proposed on the basis of mass spectroscopy and crystal structure analysis. Substitution reactions on the complexes were also investigated. DFT calculations carried out on $[AuCl(L1)]$ and the products of the exchange reactions showed that the fourth ligand in the coordination sphere strongly influences the electron density on the metal center. The metal center's electron deficiency seems to be related with the cell growth inhibition against breast cancer cells of these gold(III) complexes. The gold complexes described in this work represent the first examples of fully characterized neutral Au(III) thiosemicarbazone complexes.

Platinum(II) and palladium(II) complexes containing the H_2L1 ligands have also been prepared in order to compare their biological activity with those of the gold(III) analogs. H_2L1

ligands react under single deprotonation with $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ or $[\text{PtCl}_2(\text{COD})]$ to form air-stable chelate complexes with general formula $[\text{M}(\text{HL1})\text{Cl}]$ ($\text{M} = \text{Pd}$ or Pt). The presence of an ionizable hydrogen atom in the structure of the monodeprotonated ligands of the $[\text{M}(\text{HL1})\text{Cl}]$ complexes allowed the investigation of reactions with addition of base, which afforded oligomeric complexes. Furthermore, it has been shown that the chlorido ligand in $[\text{PdCl}(\text{HL1})]$ may be replaced by a thiophenolato ligand (tfol^-) without additional deprotonation of the HL1^- ligand, forming $[\text{Pd}(\text{HL1})(\text{tfol})]$ type complexes.

Oxorhenium(V) complexes of the general composition $[\text{ReOCl}(\text{L1})]$, which are formed by reactions of $\text{H}_2\text{L1}$ with $(\text{NBu}_4)[\text{ReOCl}_4]$, have also been synthesized and characterized. The chlorido ligand the $[\text{ReOCl}(\text{L1})]$ complexes was also replaced by other monodentate ligands. However, changes in the stoichiometry as well as in the reaction conditions may result in different products, so that two units of the monodentate ligand may coordinate, with the second one *trans* positioned to the oxo group. In addition, oxorhenium(V) complexes of the type “3+2” $[\text{ReO}(\text{L1})(\text{Ph}_2\text{btu})]$, where $\text{Ph}_2\text{btu}^- = N,N\text{-phenyl-}N'\text{-benzoylthiourea}$, have also been obtained. The antiproliferative effects of the $[\text{ReO}(\text{X})(\text{L})]$ system, where X is a monodentate or a bidentate ligand, on breast cancer cells was extensively investigated in *in vitro* experiments, which showed that the lability of the chlorido ligand plays a key role in the cytotoxic activity.

Finally, Re(V) complexes containing the phenylimido core $\text{Re}(\text{NPh})^{3+}$ and $\text{H}_2\text{L1}$ ligands have been synthesized and fully characterized, including X-ray diffraction analysis. As well, complexes with $\text{Tc}(\text{NPh})^{3+}$ (^{99}Tc isotope) were also prepared and characterized by spectroscopic methods. A comparison of the rhenium and the technetium complexes showed that they present structural analogy. The strong chelate ability of the $\text{H}_2\text{L1}$ as well as the anticancer properties, indicate their technetium derivatives for future applications as radiopharmaceutical.

1. INTRODUÇÃO

O interesse em aplicações da Química Inorgânica na medicina continua a se expandir, demonstrando cada vez mais a sua importância [1,2]. Ela oferece um grande potencial para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos e para uso em diagnósticos, assim como para terapia e entendimento de doenças que são geralmente de difícil tratamento [2]. Além disso, é evidente que muitas drogas orgânicas não têm um modo puramente orgânico de ação; algumas são ativadas ou biomodificadas por íons metálicos, incluindo metaloenzimas, enquanto outras sofrem efeito direto ou indireto sobre de íons metálicos [3].

O desenvolvimento de análogos da “cisplatina” para o tratamento de câncer representa um bom exemplo de como a combinação de experimentos químicos e biológico-medicinais sistemáticos pode otimizar a atividade biológica de um complexo de metal de transição, através de mudanças em sua estrutura. Atualmente, uma ampla gama destes preparados tem sido utilizada em rotina, com aumento de atividade e redução de efeitos colaterais [1–3].

Além dos compostos de platina, complexos de outros metais de transição apresentam grande importância na busca por novas substâncias ativas. Dentre estes, encontram-se principalmente os complexos de Pd(II), cuja química é análoga à da Pt(II) [4]. Da mesma forma que Pd(II), Au(III) é isoeletrônico (d^8) com Pt(II) e seus complexos são isostéricos (quadrados-planares) com compostos de Pt(II), duas características que poderiam levar os complexos de Au(III) a apresentarem propriedades antitumorais similares aos do tipo da cisplatina [5,6].

Compostos de coordenação de metais de transição têm uma importância crescente no desenvolvimento de fármacos, sendo úteis no diagnóstico e no tratamento de doenças, tanto na farmacologia convencional, como em radioterapia e radiodiagnósticos. Cerca de oitenta

por cento dos exames de diagnóstico de rotina na medicina nuclear são feitos com compostos de tecnécio [7]. Complexos de rênio, além de serem radiofármacos em potencial (^{186}Re e ^{188}Re são fortes emissores de radiação β^-) para a radioimunoterapia, também têm originado intensos estudos sobre suas propriedades antitumoral, antiviral e antibacteriana [8].

Tiossemicarbazonas, compostos de estrutura geral $(\text{R}_1\text{R}_2)\text{C}=\text{NNHC}(\text{S})\text{N}(\text{R}_3\text{R}_4)$, podem formar complexos estáveis com muitos metais de transição e atraem constantemente o interesse dos químicos e farmacêuticos devido ao fato de apresentarem um amplo perfil farmacológico, destacando-se as propriedades antivirais, antibacterianas, antimalariais, antifúngicas, anticonvulsivantes e antitumorais [9,10,11,12,13].

Surpreendentemente, pouco se sabe sobre complexos de rênio, tecnécio e ouro com tiossemicarbazonas. Particularmente, na química dos estados de oxidação mais altos destes metais, a capacidade redutora das tiossemicarbazonas frequentemente faz com que as reações sejam incontrolláveis, ocorrendo decomposição do ligante.

Nos próximos itens desta introdução é feita uma breve revisão bibliográfica sobre dos resultados mais importantes tratando de estruturas, reatividade e aplicações na medicina de complexos de platina, paládio, ouro, rênio e tecnécio, especialmente com ligantes do tipo tiossemicarbazonas.

1.1. Uso de Ouro, Rênio e Tecnécio como Radiofármacos

Radiofármacos são drogas que contêm um radionuclídeo, isto é, um elemento radioativo, e são usados para imagens, se o radionuclídeo for um emissor de um fóton, gama (γ) ou pósitron (β^+), ou para terapia de um tecido específico, se o radionuclídeo for um emissor de uma partícula, alfa (α) ou beta (β^-). Metais continuam a desempenhar um papel importante no desenvolvimento de radiofármacos para diagnóstico e terapia em medicina nuclear, especialmente, baseados na Química de coordenação do rênio e tecnécio [14,15].

Radioterapia, em geral, tem como alvo células tumorais para destruição celular. A radioterapia requer que a partícula emitida pelo radionuclídeo possua uma energia de decaimento que é depositada em um tecido de curto alcance. Uma questão crítica ao se usar emissores de partículas em radioterapia consiste na seletividade e distribuição específica do radiofármaco para as células alvo de câncer, evitando os efeitos da radiação dos tecidos normais [8].

Radiodiagnósticos, por outro lado, requerem que um radiofármaco se localize em um sítio particular após uma administração e emita uma radiação penetrante que possa ser detectada fora do corpo, ou seja, emissão de raios gama ou de pósitron. A emissão de raios gama é a base para a tomografia computadorizada por emissão de fóton único, SPECT (single photon emission computed tomography), usada rotineiramente na medicina nuclear para imagens radiofarmacêuticas baseadas em ^{99m}Tc (**Figura 1.1.1**) [14].

Figura 1.1.1. Scanner usado na SPECT. As duas unidades retangulares acima e abaixo do paciente são câmaras γ usadas para detectar a radiação γ dando origem à imagem por SPECT.

A **Figura 1.1.2** mostra a estrutura do agente MDP (MDP = metilenodifosfonato) e do seu derivado de tecnécio ^{99m}Tc -MDP, o qual é usado principalmente em pacientes com câncer nos

ossos, a fim de diagnosticar metástase [15]. O mecanismo de absorção do radiofármaco é proposto como sendo via coordenação dos átomos de oxigênio dos grupos fosforil aos íons cálcio presentes na superfície dos ossos. Uma vez que ossos sob estresse possuem concentrações mais altas de íons cálcio, estas áreas aparecem na imagem como "manchas quentes". A **Figura 1.1.3** fornece uma imagem da estrutura esquelética. Neste caso, a área vermelha intensa no centro foi atribuída ao acúmulo do composto na bexiga e aquela no calcanhar direito à artrite, portanto, sem incidência de metástase [15].

Figura 1.1.2. Estruturas moleculares do MDP e do seu derivado de tecnécio ^{99m}Tc -MDP usado em diagnóstico de câncer ósseo.

Figura 1.1.3. Imagens do esqueleto obtidas por SPECT usando o agente ^{99m}Tc -MDP (vista frontal e de fundo, esquerda e direita, respectivamente).

Outros complexos de ^{99m}Tc são usados com sucesso no diagnóstico de órgãos como fígado, rins, coração e cérebro [8,15,16]. Como exemplo, os complexos $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{MAG3})]^-$ (MAG = mercaptoacetiltriglicina) [17], $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{HMPAO})]$ (HMPAO = hexametil propilenoamina oxima) [18], e $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})]^+$ (MIBI = metoxiisobutilisocianeto) [19] são usados no diagnóstico dos rins, miocárdio e cérebro, respectivamente (**Figura 1.1.4**). Uma técnica de diagnóstico alternativa seria a tomografia de emissão de pósitron, PET (positron emission tomography), baseada na emissão de um pósitron por um radioisótopo que se desintegra, liberando dois fótons γ em direções opostas. A PET apresenta vantagens em potencial, quando comparada à SPECT, com relação à sensibilidade e resolução, com desvantagem, entretanto, em termos de custo. O radiofármaco mais comum usado na PET é o FDG (^{18}F -fluoro-2-deoxi-D-glucose) [20].

Figura 1.1.4. Outros exemplos de complexos de ^{99m}Tc em uso clínico cotidiano.

Radiofármacos de ^{99m}Tc permanecem sendo de uso mais comum em diagnóstico por imagem, cobrindo cerca de 80% das análises clínicas mundiais, devido às suas propriedades físicas adequadas ($E\gamma = 140 \text{ keV}$, $t_{1/2} = 6,02 \text{ h}$) [21] e por apresentar menor custo. A baixa

radiação e o decaimento dentro de poucas horas diminuem o sofrimento dos pacientes e também facilitam o manuseio do lixo gerado. Além disso, soma-se sua viabilidade comercial em sistemas geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (**Esquema 1.1.1**). ^{99}Mo é um emissor β^- e se desintegra com um tempo de meia-vida de 66 h à ^{99}Tc . Este decaimento se procede com uma alta porcentagem através do isótopo metaestável $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [18]. Isto faz com que compostos de tecnécio sejam muito práticos, especialmente pela possibilidade da preparação extemporânea a partir da reconstituição de kits liofilizados, convenientes para uso rotineiro em clínicas [22].

Esquema 1.1.1. Esquema de decaimento do ^{99}Mo em geradores para produção de ^{99}Tc e $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Recentemente, dois isótopos de rênio, ^{186}Re ($E_{\text{max}} = 1,1 \text{ MeV}$, $t_{1/2} = 90,64 \text{ h}$) e ^{188}Re ($E_{\text{max}} = 2,1 \text{ MeV}$, $t_{1/2} = 17 \text{ h}$) foram introduzidos na pesquisa em medicina nuclear como radionuclídeos β^- -emissores adequados para terapia contra doenças malignas e degenerativas [23, 24]. Em particular, a viabilidade de um gerador de $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ faz do ^{188}Re um dos candidatos mais promissores para o desenvolvimento de radiofármacos para uso em radioterapia [18,25].

A pesquisa de novas moléculas tem crescido bastante, estimulada pela demanda de novas aplicações médicas. Um desafio em pesquisas nesta área consiste na elucidação das estruturas moleculares dos agentes baseados em $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e $^{186/188}\text{Re}$, que são produzidos em concentrações em escala nanomolar. Isto pode ser alcançado através da comparação das suas propriedades químicas e físicas com aquelas de compostos correspondentes, preparados em escala macroscópica, com o isótopo de tecnécio de vida longa ^{99}Tc (tempo de meia-vida $2,12 \times 10^5$

anos), o qual é um emissor β^- sem o acompanhamento da radiação γ . A fraca emissão β^- do ^{99}Tc ($E_{\text{max}} = 0,3 \text{ MeV}$) permite o manuseio em escala de miligramas de ^{99}Tc , utilizando vidraria normal, já que partículas β^- são blindadas efetivamente pelo vidro e a emissão de raios X secundários ganham importância somente quando uma grande quantidade de ^{99}Tc é usada. Entretanto, luvas e óculos de proteção são essenciais ao se trabalhar com materiais radioativos e um cuidado particular deve ser tomado para se evitar ingestão ou inalação, já que, mesmo sendo um fraco emissor β^- , ^{99}Tc pode causar sérios danos aos tecidos quando incorporado. Além disso, rênio e tecnécio pertencem ao mesmo grupo da tabela periódica e, portanto, mostram propriedades químicas similares, de forma que o uso de compostos de rênio representa uma alternativa não radioativa aos experimentos químicos de tecnécio [8].

Assim como ^{186}Re e ^{188}Re , ^{199}Au possui propriedades adequadas para aplicações radioterapia, com meia-vida de 3,15 dias e emissão de uma partícula β (β^-) ($E_{\text{max}}=0,46 \text{ MeV}$) e dois fótons γ ($E_{\gamma}=158 \text{ keV}$, 208 keV). Em estudos preliminares de radioquímica, o radionuclídeo ^{198}Au (meia-vida 2,7 dias, $E_{\text{max}} = 1,372 \text{ MeV } \beta^-$; $E_{\gamma} = 412 \text{ keV } \gamma$) costuma ser usado ao invés do ^{199}Au devido à fácil produção e ao custo favorável [21]. Entretanto, estes radionuclídeos ainda têm sido pouco explorados.

Isto se deve, provavelmente, à instabilidade dos complexos de Au(III) quanto à redução, tornando difícil o trabalho, especialmente em concentrações muito baixas. Compostos de Au(III) podem sofrer reações de hidrólise prontamente e os produtos de Au(III) ou Au(I) resultantes, formados em nível macroscópicos, geralmente precipitam como $[\text{AuCl}_4]^-$ e $[\text{AuCl}_2]^-$, ou mistura de sais de $[\text{AuCl}_4]^-/[\text{AuCl}_2]^-$, que são difíceis de caracterizar [21].

O uso direto de ^{199}Au como radiomarcador de anticorpos foi reportado. Supõe-se que a marcação com ^{199}Au ocorra na forma de clusters de ouro ligados ao anticorpo. A radioquímica dos complexos de Au(III) com ligantes tetradentados do tipo base de *Schiff* foi investigada e sínteses eficientes foram demonstradas a partir do $(\text{Bu}_4\text{N})[^{198/199}\text{AuCl}_4]$, na presença de

NH_4PF_6 à 40 °C em uma solução de diclorometano/etanol. Rendimentos radioquímicos de 95–100% foram observados para a formação de $[\text{}^{198/199}\text{Au}-(\text{sal}_2\text{pn})]\cdot\text{PF}_6$ [21].

A estabilidade de complexos de Au(III) derivados de bis(tiossemicarbazonas) com potencial aplicação radioterapêutica foi investigada. Estes estudos revelaram baixa estabilidade do complexo resultante; entretanto, a estrutura cristalina sugeriu que alterações na estrutura periférica do ligante podem aumentar esta estabilidade [26].

O desenvolvimento de complexos cineticamente estáveis com radiometais é de grande importância, já que a perda do radiometal *in vivo* resulta em doses de radiação para tecidos não-alvo (normais). Muitos dos métodos de rotina aplicam o mesmo tipo ou um tipo similar de sistema quelante, assim como os mesmos estados de oxidação dos metais de transição, restringindo as oportunidades de influenciar as propriedades das metalobiomoléculas. Portanto, coordenar o radiometal apropriado ao sistema ligante desejado, de modo a se obter a melhor incorporação com um alvo específico continuará a ser um desafio, já que sua incorporação pode levar a uma melhora na biodistribuição do complexo e diminuição dos efeitos colaterais.

1.2. Complexos de Rênio e Tecnécio com Tiossemicarbazonas

O rênio está localizado no grupo 7 da tabela periódica, logo abaixo do tecnécio, e possui a habilidade de existir em estados de oxidação entre +VII e –I. A química dos estados de oxidação mais altos (+V e +VII) é dominada por ligantes fortemente doadores π , tais como oxo, imido (RN^{2-}) e nitrido, (exemplo $[\text{Re}^{\text{VII}}\text{O}_4]^-$, $[\text{Re}^{\text{VII}}(\text{NBu})_4]^-$, $[\text{Re}^{\text{VII}}\text{NCl}_4]^-$), os quais são capazes de compensar a deficiência de elétrons do centro metálico. Estes ligantes exercem um efeito *trans* bastante forte e, frequentemente, a geometria piramidal de base quadrada é observada para complexos de oxorrênio(V) e nitridorênio(V). A estabilização de estados de oxidação mais baixos requer ligantes receptores π tais como CO e fosfinas terciárias. A

química de coordenação do rênio possui um paralelo com a química do tecnécio, sendo a maioria dos complexos isoestruturais [16, 27].

Radiofármacos clássicos contendo metais requerem principalmente complexos inertes cineticamente ou termodinamicamente estáveis, o que pode ser alcançado ou com ligantes fortemente quelantes ou ligantes monodentados fortemente ligados [28]. Neste contexto, há uma contínua necessidade de sistemas ligantes eficientes. Ligantes que são adequados para estabilização de núcleos $\{M^V=O\}^{3+}$ ou M^{3+} ($M = Re, Tc$) são de interesse particular, já que a redução de íons $[MO_4]^-$ de sistemas geradores comerciais com agentes redutores frequentemente forma tais espécies.

Surpreendentemente, pouco se sabe sobre a química de complexos de rênio com tiossemicarbazonas e menos ainda sobre complexos de tecnécio. O primeiro artigo à respeito deste tema foi publicado a pouco tempo atrás, tratando da preparação de complexos catiônicos de Re(III) de composição geral $[Re(L)_2]^+$, onde L representa o ligante 2-acetilpiridina tiossemicarbazona tridentado e desprotonado. Estes complexos foram preparados por uma troca redutiva de ligantes, partindo-se dos precursores de Re(V) $[ReOCl_3(PPh_3)_2]$ ou $[ReO_4]^-$. Entretanto, dificuldades no isolamento de compostos puros, provavelmente devido à redução do centro metálico, na presença do ligante tiossemicarbazona ou pela formação de produtos de decomposição dos ligantes orgânicos, pode levar também à formação de fragmentos contendo ligantes imina e nitrido a partir das tiossemicarbazonas [29].

A maioria dos complexos de rênio e tecnécio com tiossemicarbazonas são derivados do fragmento $\{M(CO)_3\}^+$ ($M = Re, Tc$), devido a sua alta estabilidade com ligantes N-heterocíclicos. Muitos grupos têm usado a di-2-piridil cetona para desenvolver ligantes, do tipo das tiossemicarbazonas, adequados para rênio(I) e tecnécio(I). Porém, o ligante coordenado geralmente sofre hidrólise e compostos indesejados são então formados [30,31]. Até o momento, observou-se que os ligantes tiossemicarbazonas formam complexos

dinucleares com rênio(I) de modo que os átomos de nitrogênio das piridinas e da tiossemicarbazona são usados como ponte entre dois centros de rênio(I) (**Figura 1.2.1A**) [32], enquanto o produto principal formado com tecnécio parece ser um complexo mononuclear, com o sítio doador da tiossemicarbazona não coordenado (**Figura 1.2.1B**) [33].

Figura 1.2.1. Complexo de rênio(I) e tecnécio(I) com tiossecarbazonas derivadas da di-2-piridil cetona.

Reações de tiossemicarbazonas derivadas da 2-acetilpiridina, 2-piridil formamida e 4-acetilpiridina com $fac\text{-Re}^I(\text{CO})_3$ também foram investigadas e a estrutura de vários complexos foi determinada por difração de raios X. Enquanto a 2-acetilpiridinátiossemicarbazona se coordena na forma *NNS*-tridentada esperada (**Figura 1.2.2A**), o derivado da 2-piridilformamida se coordena apenas através do átomo de nitrogênio da piridina e do nitrogênio azometínico da tiossemicarbazona (**Figura 1.2.2B**) [34]. Por outro lado, a 4-acetilpiridina tiossemicarbazona se coordena através do átomo de nitrogênio da piridina, assim como do átomo de enxofre, formando um complexo dimérico de composição $[\text{M}_2\text{X}_2(\text{CO})_6(\text{HL})_2]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$), como mostrado na **Figura 1.2.2C** [35].

Figura 1.2.2. Complexos de Re(I) e Tc(I) com tiossemicarbazonas derivadas da acetilpiridina (A), 2-piridina formamida (B) e da 4-acetilpiridina (C).

Em trabalho recente, foi verificado que tiossemicarbazonas derivadas do 4-(metiltio)benzaldeído (HL) reagem com o *fac*-[ReX(CO)₃(CH₃CN)₂], fornecendo complexos de fórmula geral *fac*-[ReX(CO)₃(HL)] (**Figura 1.2.3A**). A desprotonação da TSC induz a labilização do halogênio na posição então ocupada pelo átomo de enxofre de outro ligante TSC, gerando complexos diméricos do tipo [Re₂(L)₂(CO)₆] (**Figura 1.2.3 B**), os quais podem ser obtidos através de mudanças de solvente, tempo reacional e/ou adição de base. Porém a adição de base e estocagem por um período longo em solução leva à formação de produtos de ciclização do tipo **1.2.3C**, onde um dos ligantes tiossemicarbazona é ciclizado, formando um anel do tipo tiadiazol [36].

Figura 1.2.3. Complexos de tricarbonilrênio(I) com tiossemicarbazonas derivadas do 4-(metiltio)benzaldeído.

De modo similar, através da reação de [ReX(CO)₅] (X = Br, Cl) com tiossemicarbazonas derivadas β -ceto ésteres H₂L^R, foi verificada a formação de complexos oligoméricos, dependentes de fatores estéricos no ligante, sendo possível isolar complexos triméricos do tipo [Re₃(pyzR)₃(CO)₉] [37] e tetraméricos do tipo [Re₄(pyz^H)₄(CO)₁₂] [38], onde pyzR é o pirazolato resultante da ciclização da tiossemicarbazona. Por outro lado, verificou-se a formação do produto com a tiossemicarbazona na forma aberta, ao se trocar o reagente de partida de [ReX(CO)₅] para *fac*-[ReX(CO)₃(CH₃CN)₂] (ver **esquema 1.2.1**) [38].

Esquema 1.2.1. Reações de complexos de rênio(I) com tiossemicarbazonas derivadas de β -ceto ésteres.

Embora o número de complexos envolvendo ligantes do tipo TSC e oxorrênio(V) seja substancialmente menor quando comparados aos complexos de tricarbonilrênio(I), foi mostrado que TSCs também são apropriadas para estabilizar o centro metálico em estados de oxidação mais altos. Neste caso, a natureza do ligante é essencial para controlar a composição e o estado de oxidação do metal nos produtos. Este é o caso das tiossemicarbazonas derivadas da 2-piridilformamida, as quais foram capazes de estabilizar complexos de oxorrênio(V) de composição $[\text{ReOCl}_2(\text{L})]$, após reações com quantidades equivalentes de $[\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2]$. A redução do rênio, com a formação de complexos do tipo $[\text{Re}(\text{L})_2]^+$, acontece somente quando um excesso de ligante é usado e a reação é aquecida por um período longo de refluxo [39].

Outro exemplo de estabilização de um complexo de rênio em alto estado de oxidação foi dado pela tiossemicarbazona H_4L , apresentada no **Esquema 1.3.2**. Esta reage com $[\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2]$, perdendo quatro prótons para se coordenar em modo hexadentado, envolvendo toda a esfera de coordenação do centro metálico, formando um complexo de rênio(V) de composição $[\text{Re}(\text{L})]^+$. Uma estrutura prismática trigonal distorcida foi observada através de estudos por difração de raios X deste complexo (**Figura 1.2.4**). Este complexo

representa um raro exemplo de um complexo de Re(V) que não envolve os fragmentos ReO^{3+} , ReN^{2+} ou $\text{Re}(\text{NPh})^{3+}$ [40].

Esquema 1.2.2. Síntese do complexo de rênio com uma tiossemicarbazona hexadentada $[\text{Re}(\text{L})]^+$.

Figura 1.2.4. Representação ORTEP em 40% de probabilidade do complexo de Re(V) com uma tiossemicarbazona hexadentada.

Um trabalho diferente do usual foi publicado por López-Torres e Abram [41], onde foi verificado que tiossemicarbazonas derivadas do dibenzoil podem sofrer reações de ciclização formando [1,2,4]triazina-3-tiona, a qual é capaz de reagir com complexos como $[\text{ReNCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ ou $[\text{ReNCl}_2(\text{PR}_2\text{Ph})_3]$ ($\text{R} = \text{Me}, \text{Et}$), com formação de complexos de nitrido rênio(V) estáveis (ver **Figura 1.2.5A**), enquanto que reações com complexos de oxorrênio(V) como $[\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2]$ ou $[\text{ReO}_2\text{I}(\text{PPh}_3)_2]$ ocorrem via redução do átomo de rênio e formação de um complexo heptacoordenado como mostrado na **Figura 1.2.5B**.

química destes complexos, assim como de outros correlacionados (**Figura 1.3.1**). Entretanto, devido à atividade insuficiente contra câncer de cólon e de mama, bem como à alta toxicidade e à resistência adquirida de alguns tumores, tem havido uma diminuição no número de compostos deste tipo [8].

Figura 1.3.1. Complexos de platina usados clinicamente.

Para superar as limitações mencionadas acima a síntese e a avaliação de complexos de platina estruturalmente diferentes dos clássicos complexos análogos à cisplatina se fazem necessárias. Neste sentido, surgiu a idéia de sintetizar complexos de paládio análogos à cisplatina. Contudo, a alta labilidade e a hidrólise rápida apresentada por estes complexos em meio biológico, quando comparados aos complexos de platina, fez com que estes fossem, em grande parte, deixados de lado. Este problema foi resolvido mais tarde com o uso de ligantes quelantes na síntese de complexos de paládio, e os resultados mostraram que o complexo de paládio [Pd(meth)(2-merpy)Cl]Cl, onde meth = metionina e merpy = mercaptopirimidina é um potente agente citotóxico. Desde então, os trabalhos com paládio passaram a ter outra perspectiva de uso [44].

Com base nestes resultados, logo surgiu o interesse por ligantes do tipo tiossemicarbazonas, por se tratar de um tipo versátil de ligantes, com alta deslocalização π e flexibilidade configuracional, sendo adequados para paládio e platina, e por possuírem um amplo espectro de atividades farmacológicas, incluindo a atividade citotóxica. Além disso, o mecanismo de ação das TSCs é diferenciado, enquanto o mecanismo de ação da cisplatina envolve a sua habilidade de formar ligações entre as hélices do DNA, o das tiossemicarbazonas é considerado ser devido à inibição da enzima ribonucleotídeo redutase,

uma enzima obrigatória na síntese de DNA, ou à criação de lesões no DNA [13, 45]. Portanto, a complexação de tiossemicarbazonas com Pd(II) e Pt(II) se mostra importante para química inorgânica medicinal e vários artigos tratando sobre este tópico podem ser encontrados na literatura. Em virtude dessa grande quantidade de artigos, tratamos aqui apenas daqueles mais recentes, em especial, aqueles relacionados com atividade citotóxica.

Um primeiro exemplo deste tipo de composto compreende complexos de paládio e platina envolvendo os ligantes 3,5-diacil-1,2,4-triazolbis(tiossemicarbazona) e benzilbis(tiossemicarbazona) desenvolvido por Matesanz e colaboradores [4]. Foi evidenciado que complexos de Pd(II) e Pt(II) derivados de ligantes do tipo 3,5-diacetil-1,2,4-triazol bis(4-(R)tiossemicarbazona), do tipo $[M(\mu-H_3L)]_2$ (**Figura 1.3.2A**), apresentaram valores de IC_{50} similares aos da cisplatina contra células epiteliais de câncer de ovário sensíveis (A2780) e também resistentes (A2780cisR) à cisplatina. Porém os derivados de Pd(II) foram um pouco mais ativos do que os seus análogos de Pt(II). Isto foi explicado pela alta estabilidade termodinâmica dos complexos platina com relação aos de paládio, especialmente com ligantes quelantes *N,S*-doadores, tornando-os mais inertes com relação à troca de ligantes em meio biológico, enquanto os complexos de paládio são cineticamente lábeis, o que faz com que os complexos de paládio com tiossemicarbazonas sejam mais adequados para interagirem com células tumorais. Por outro lado, Matesanz também verificou recentemente que complexos de Pt(II) do tipo **1.3.2A** apresentam nefrotoxicidade reduzida com relação à cisplatina [46,47].

Figura 1.3.2. Estrutura molecular dos complexos de Pd(II) e Pt(II) derivados da 3,5-diacetil-1,2,4-triazol bis(4-(R)tiossemicarbazona) (onde, R = H, metil,etil e fenil) (**A**) e da benzil bis(tiossemicarbazona) (**B**).

Em outro trabalho da mesma autora, a atividade citotóxica de um complexo de Pd(II) contendo o ligante benzil-bis(tiossemicarbazona) apresentado na **Figura 1.3.2B**, onde $R = H$, foi avaliada contra vários tipos de células sensíveis (HeLa, Vero e Pam 212) e células resistentes à cisplatina (Pam-*ras*), mostrando que este complexo apresenta uma potente atividade citotóxica [48]. Somando-se a isto, a análise de interação do mesmo complexo com a estrutura secundária do DNA, por meio de dicroísmo circular, indica que este induz mudanças conformacionais na dupla hélice do DNA de modo diferente do apresentado pela cisplatina. Mais recentemente, este mesmo complexo e seu análogo de Pt(II) foram testados contra células A2780 e A2780cisR e apenas o derivado de Pt(II) apresentou uma atividade moderada. Porém, embora este complexo não tenha sido tão ativo quanto a cisplatina, ele apresentou um fator de resistência 15 vezes melhor do que o da cisplatina, sugerindo um mecanismo de ação diferente e provável superação da resistência a esta droga. Além disso, uma vez que o complexo de Pd(II) não foi ativo contra estas linhagens celulares, mas ativo contra outras linhagens testadas anteriormente (HeLa, Vero e Pam-*ras*), pôde-se concluir que o comportamento antiproliferativo de um complexo depende de muitos aspectos, como reações prévias às interações com o DNA, velocidade e tipo de ligação com o DNA, bem como o reparo e remoção do aduto metal/DNA formado. Cada um destes fatores pode diferenciar bastante de uma linhagem celular para outra [4].

Outros tipos de complexos importantes na química de coordenação de Pd(II) e Pt(II) incluem tiossemicarbazonas tridentadas derivadas da 2-acetilpiridina ($R_1 = CH_3$), da formilpiridina ($R_1 = H$), ou da benzoilpiridina ($R_1 = \text{fenil}$), as quais formam três modelos básicos de complexos, representados na **Figura 1.3.3 A** [49,50,51,52], **B** [53] e **C** [54,55], atuando como ligantes monoaniônicos; ou derivadas da 2-hidroxiacetofenona ou do salicilaldeído, as quais sofrem dupla desprotonação com a coordenação, formando complexos

do tipo mostrado na **Figura 1.3.3D** [56]. Estes complexos apresentam uma série de atividades biológicas, incluindo antitumorais [49,50,51,52,56], antivirais [53] e antibacteriais [54].

Figura 1.3.3. Complexos de Pd(II) e Pt(II) com tiossemicarbazonas derivadas da: 2-acetilpiridina (R₁ = CH₃), formilpiridina (R₁ = H) e benzoilpiridina (R₁ = Ph) para (A), (B) e (C); e complexos com TSCs derivadas da 2-hidroxiacetofenona ou do salicilaldeído (D).

Como pode ser observado, complexos de Pd(II) e Pt(II) apresentam um amplo espectro de atividades biológicas. Modificações na estrutura do ligante podem levar a uma atividade específica. Este é o caso dos complexos derivados de tiossemicarbazonas com a 3-(5-nitrofuril)acroleína (**Figura 1.3.4**), para as quais a presença do grupo nitro confere atividade contra *Trypanosoma cruzi*, agente causador da doença de Chagas. Os resultados apontam que um aumento de atividade é observado com a complexação. Estes complexos são capazes de atuar como inibidores do parasita tanto através de radicais livres tóxicos (nitrosil) como pela interação com o DNA [57,58,59].

Figura 1.3.4. Complexos de Pd(II) e Pt(II) ativos contra *Trypanosoma cruzi*.

Por fim, destacamos uma última classe importante de compostos de paládio e platina, os complexos ortometalados. Estes podem ser obtidos através de reações de sais de platina e paládio como K_2PtCl_4 ou Li_2PdCl_4 e tiossemicarbazonas contendo um anel fenil com carbono orto livre para coordenação em modo C,N,S [60,61], ficando a quarta posição livre para formação de pontes com um átomo de enxofre de um fragmento adjacente, observando-se geralmente a formação de compostos triméricos e tetraméricos [62,63,64]. A **Figura 1.3.5a** ilustra os complexos $[\{\text{M}(\text{p-is.TSCN})\}_4]$ ($\text{M} = \text{Pt}$ ou Pd), onde $\text{p-is.TSCN} = p$ -isobenzaldeído tiossemicarbazona, e a **Figura 1.3.5b** mostra a estrutura molecular determinada por difração de raios X para $\text{M} = \text{Pt}$ como exemplo de complexo ortometalado [63]. Estes complexos apresentam atividade citotóxica bastante relevante já tendo sido tema de um artigo de revisão [65].

Figura 1.3.5. (a) Representação do complexo tetramérico ortometalado de Pt(II) e Pd(II) derivado do ligante p -is.TSCN. (b) Estrutura molecular do $[\text{Pt}(p\text{-is.TSCN})_4]$.

Embora tenhamos descrito brevemente os principais acontecimentos no desenvolvimento de drogas baseadas em platina e paládio até o momento, existem muitos artigos recentes nesta área, sendo inviável de mencionar todos aqui. Todavia, artigos de revisão e livros podem ser encontradas tratando deste tema [8,65,66].

Além dos complexos de Pd(II) , a similaridade eletrônica entre Au(III) (d^8) e Pt(II) (d^8) leva-os a adotar geometrias quadrado-planares e sugerem o uso de compostos de Au(III) como

possíveis agentes anticâncer pela analogia com a cisplatina. Porém, enquanto há um número muito grande de estudos de atividade biológica de complexos de Pt(II) e Pd(II), estudos da química biológica de sistemas contendo Au(III) são substancialmente menores [6]. Provavelmente devido ao fato da redução de Au(III) para Au(I) (d^{10}) *in vivo* representar um problema significativo na aplicação de complexos de Au(III). Neste sentido, a escolha de ligantes adequados é importante para controlar a química deste sistema. Seu mecanismo de ação é diferente do apresentado pela cisplatina, crescendo a possibilidade de que tais compostos possam ser de uso potencial contra tumores resistentes à cisplatina [8].

Foi verificado que a presença do ligante ortometalado benzilamina (damp) no $[\text{Au}(\text{damp})\text{X}_2]$ (Fig. 1.3.6A) ($\text{X} = \text{Cl}, \text{O}_2\text{CCH}_3, \text{SCN}$; $\text{X}_2 = \text{C}_2\text{O}_4, \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$) previne a redução do centro de Au(III) por tióis e estes compostos são ativos contra uma série de linhagens de células tumorais [14,67].

Figura 1.3.6. Estruturas moleculares do $[\text{Au}(\text{damp})\text{Cl}_2]$ (1.3.6A) e da Auranoquina (1.3.6B).

Por outro lado, complexos de Au(I) estão entre os compostos que exibem propriedades citotóxicas frente à várias linhagens tumorais e também são efetivos contra células resistentes à cisplatina. Esta efetividade parece estar relacionada com o alvo dos complexos de ouro, com crescente evidência mostrando que estes compostos inibem significativamente a tioredoxina redutase. Por exemplo, a auranoquina (Figura 1.3.6B), uma droga anti-artrite bem conhecida, recentemente mostrou causar um decréscimo na viabilidade celular, liberação do citocromo *c* mitocondrial e indução de apoptose em câncer de ovário humano contra células resistentes à cisplatina e células Jurkat T. Este último efeito está especificamente relacionado com à

habilidade da auranofina de atuar como um potente inibidor da tioredoxina redutase, causando alterações no estado redox da célula e através de uma produção acelerada de peróxido de hidrogênio e consequente oxidação dos componentes do sistema tioredoxina [68].

Apesar da grande relevância dos compostos de ouro nos processos apresentados acima, a química do ouro com tiossemicarbazonas ainda continua pouco explorada. Deste modo, a combinação de tiossemicarbazonas com ouro apresenta grande potencial, o qual merece ser explorado.

Os primeiros complexos de Au(III) com tiossemicarbazonas foram publicados somente em 1998 [69], e depois disso, somente poucos complexos deste tipo foram reportados [26,70,71,72,73,74]. Em todos os artigos, os complexos de Au(III)-TSC sem uma estrutura organometálica, que é provinda do precursor dicloro[2-(dimetilaminometil)fenil- C^1,N]-ouro(III), $[Au(damp-C^1,N)Cl_2]$, não são muito estáveis, levando a redução para Au(I) ou à formação de produtos de decomposição [71,72,73]. De fato, somente quatro complexos de Au(III) com uma TSC e sem o ligante damp foram estruturalmente caracterizados até o presente momento [26,72,73,74], sendo todos complexos catiônicos. Por outro lado, nas reações de formação de todos os complexos derivados do $[Au(Hdamp-C')Cl_2]$ e tiossemicarbazonas, uma quebra da ligação Au–N é observada junto com a protonação do grupo dimetilamino não coordenado (veja **Fig 1.3.7**) [69,70,71,72,75].

Figura 1.3.7. Primeiros complexos de Au(III) com tiossemicarbazonas e o ligante damp, mostrando a quebra da ligação Au–N e protonação do grupo dimetilamino.

Como descrito até aqui, produtos da complexação de tiossemicarbazonas com os metais apresentados no título deste trabalho são de grande potencial para medicina. Entretanto, o design de ligantes adequados para estabilizarem estes centros metálicos é de vital importância, especialmente em se tratando de complexos de Au(III), o qual se encontra na linha limite entre um metal duro e mole, e de complexos Re(V) e Tc(V), para os quais a redução do centro metálico e também a formação de produtos de decomposição é comum com este tipo de ligante. Deste modo, a seguir são abordados os aspectos estruturalmente importantes no desenvolvimento e na escolha dos ligantes estudados neste trabalho.

1.4. Ligantes de Interesse e Proposta Deste Trabalho

Assim como as tiossemicarbazonas, as benzoiltiouréias formam complexos estáveis com uma série de metais de transição [76]. Cloretos de *N*-[diaquilamino(tiocarbonil)]benzimidóila (BzmCl) (**Esquema 1.4.1**), por outro lado, foram introduzidos primeiramente na síntese das correspondentes benzamidinas e sua química de coordenação com metais de transição já foi bastante estudada, sendo capaz de atuar como ligantes versáteis e estabilizar vários centros, incluindo $[M=O]^{3+}$ ($M = \text{Re}, \text{Tc}$), Pd^{2+} e Pt^{2+} [77]. O procedimento sintético das benzamidinas, reação dos cloretos de benzimidóila com amônia ou aminas aromáticas primárias, é, em princípio, adequado para reações com outras aminas funcionalizadas primárias e secundárias [77].

Muito recentemente, nosso grupo reportou a síntese uma nova classe de benzamidinas tridentadas contendo um fragmento caracterizado como uma tiossemicarbazona (esquema 1), que combina 4,4-dialquiltiossemicarbazidas com uma tiouréia (**Esquema 1.4.1**) [78,79]. Estes ligantes podem estabilizar razoavelmente fragmentos fortemente oxidantes como $[\text{TcO}]^{3+}$ [78], $[\text{ReO}]^{3+}$ e $[\text{ReN}]^{2+}$ e apresentaram atividade citotóxica significativa contra uma linhagem

celular onde a cisplatina apresenta baixa atividade [79]. Acredita-se também que o sistema quelante H₂L1 seja adequado tanto para Pd(II) e Pt(II) quanto para Au(III).

Esquema 1.4.1. Síntese dos ligantes usados neste trabalho (H₂L) e dos complexos de oxorrênio(V) e oxotecnécio(V).

A fácil variação dos substituintes tanto na parte da tiouréia quanto na tiossemicarbazida fornece uma conveniente possibilidade de variação estrutural sistemática no sistema ligante H₂L1, podendo se alterar as propriedades físico-químicas destes e, conseqüentemente, também a atividade biológica dos complexos resultantes, podendo, portanto, ser usada para em estudos de relação estrutura/atividade para se alcançar o melhor comportamento antitumoral.

Neste trabalho, estudamos a química de coordenação envolvendo o sistema ligante H₂L1 com os íons metálicos Au(III), Pd(II), Pt(II), Re(V) e Tc(V), de modo a verificar a influência do centro metálico na atividade antitumoral e avaliar as potenciais aplicações dos complexos formados como agentes quimioterapêuticos e/ou radiofarmacêuticos. Além disso, uma variação nos substituintes periféricos dos ligantes também foi realizada, de modo a se obter complexos com propriedades mais adequadas para utilização como agente quimioterápico e ter uma visão mais aprofundada sobre a importância de ligantes monodentados ligados fracamente ao centro metálico na atividade biológica.

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como meta selecionar compostos de metais de transição que possam ser úteis na terapia do câncer, apresentando seletividade, isto é, com o menor valor possível de IC_{50} contra células de câncer de mama e maior valor possível de IC_{50} contra células saudáveis, e/ou que possam ser úteis como modelos para radiofármacos. De uma maneira sistemática, este objetivo geral deve ser concretizado através dos seguintes objetivos específicos:

- 1) Síntese e caracterização de ligantes de alto potencial biológico, realizando modificações estruturais sistemáticas, de modo a realizar os estudos de relação estrutura/atividade;
- 2) Síntese e caracterização de complexos mistos dos metais Au, Pd, Pt, Re e Tc, contendo os ligantes TSCs tridentados e ligantes haletos;
- 3) Estudo da reatividade dos complexos frente às reações de substituição do ligante haleto, visando a avaliação posterior da influência deste ligante na atividade farmacológica;
- 4) Avaliação da atividade antitumoral *in vitro* dos compostos em linhagens de células derivadas de tumores onde a cisplatina é pouco ativa;
- 5) Determinação da citotoxicidade (IC_{50}) dos complexos mais promissores contra células saudáveis.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Materiais. Todos os reagentes usados neste estudo foram obtidos comercialmente e usados sem purificações adicionais. Os solventes foram utilizados sem destilação prévia, exceto quando informado o contrário, onde estes foram secos e destilados sobre P_2O_5 pouco antes ao uso. Os complexos de partida $Na[AuCl_4] \cdot 2H_2O$ [80], $[PdCl_2(MeCN)_2]$ [81], $[PtCl_2(COD)]$ [82], $(NBu_4)[ReOCl_4]$ [83], $[ReX_3(PPh_3)_2(NPh)]$ ($X = Cl$ [84] ou Br [85]) e $[TcCl_3(PPh_3)_2(NPh)]$ [86] foram preparados através de procedimentos padronizados.

Nota de segurança: cianeto de potássio, mesmo em concentrações baixas, como usado aqui, deve ser manuseado cuidadosamente. *Precauções contra radiação.* ^{99}Tc é um fraco emissor β^- . Todas as manipulações com este isótopo foram feitas em um laboratório aprovado para manuseio de materiais radioativos.

3.2. Instrumentos. Os espectros de IV foram medidos em pastilhas de CsI entre 250 e 4000 cm^{-1} ou em pastilhas de KBr entre 400 e 4000 cm^{-1} , em um espectrofotômetro do tipo Shimadzu IRPrestige-21 ou Shimadzu FTIR. Abreviações usadas para descrever as intensidades das bandas de IV são as seguintes: fr = fraca, m = média, ft = forte, mf = muito forte. As condutividades de complexos representativos foram medidas em DMSO, em um condutivímetro Orion Star Series. Os espectros de massa ionização em modo positivo, (ESI-MS), foram medidos com um equipamento Agilent 6210 ESI-TOF (Time of Flight). Todos os dados dos espectros de massa são apresentados na forma: m/z , atribuição. As análises elementares de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre foram determinadas usando-se um analisador elementar Heraeus vario EL. As análises elementares de tecnécio foram feitas através de contagem por cintilação líquida. Os espectros de RMN dos ligantes livres e

complexos foram adquiridos usando-se um espectrômetro multinuclear do tipo JEOL 400 MHz ou em um equipamento Bruker DRX-400 of 9.4 T, operando à 399,65 e 161,70 MHz para ^1H and ^{31}P , respectivamente. Os espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN foram referenciados externamente em relação ao H_3PO_4 (85%, $\delta=0$). Os espectros de ^1H RMN foram internamente referenciados em relação ao TMS.

3.3. Determinação das Estruturas Cristalinas. Os dados de difração de raios X foram coletados em um instrumento STOE IPDS 2T com radiação de Mo $K\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Procedimentos padronizados foram aplicados para a redução dos dados e correção de absorção. As soluções e refinamentos das estruturas foram realizados utilizando-se os programas SHELXS97 e SHELXL97 [87]. As posições dos átomos de hidrogênio foram calculadas em posições idealizadas e tratados com a opção “riding model” do programa SHELXL97. Mais detalhes sobre a coleta de dados e cálculos das estruturas podem ser encontrados no apêndice.

3.4. Cálculos Teóricos

Todos os cálculos foram realizados utilizando-se o pacote Gaussian 03 [88]. As geometrias moleculares foram baseadas em dados obtidos por difração de raios X. As otimizações das geometrias moleculares finais foram obtidas através do modelo da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) com o método de cálculo B3LYP [89,] e conjunto de bases LANL2DZ [90] como implementado pelo pacote GAUSSIAN 03. Todas as estruturas tiveram sua geometria otimizada e os cálculos de frequência efetuados em seguida. Para a análise de população dos orbitais as moléculas foram fragmentadas da seguinte forma: 1) orbitais s e p do ouro; 2) orbitais *d* ouro; 3) haletos ou pseudo-haletos; 4) ligantes tiossemicarbonatos. A composição dos orbitais moleculares foram calculadas utilizando-se o programa AOMix [91].

A população de Mülliken de um fragmento do orbital no orbital molecular foi usada para dar a porcentagem do caráter do fragmento do orbital de cada orbital molecular. Cargas atômicas foram obtidas usando-se a análise dos cálculos das cargas de Mülliken e por NBO (Orbital natural de ligação) .

3.5. Ensaio de Citotoxicidade (células de câncer de mama)

Condições da cultura celular. A linhagem celular de câncer de mama humano MCF-7 foi obtida da coleção de cultura do tipo americano ATCC (American Type Culture Collection). Ambas as linhagens celulares foram mantidas como uma cultura em monocamada em meio contendo L-glutamina em DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) com de 4,5 g/L glicose (PAA Laboratories GmbH, Austria) suplementado com 10% de soro fetal bovino (FCS, Gibco, Alemanha) usando frascos de cultura de 25 cm² em atmosfera humidificada (5% CO₂) à 37° C. As linhagens celulares foram passadas duas vezes por semana, após prévio tratamento com tripsina (0,05%)/ácido etilenodiaminotetraacético (0,02% EDTA, Boehringer, Germany). Células Jurkat foram adquiridas da Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulture, Braunschweig. DSMZ No ACC 282, LOT 7. As células foram mantidas em meio RPMI 1640 (PAA) suplementadas com 10% de soro fetal bovino (PAA), 37° C, 5 % CO₂ e máxima humidade.

Ensaio de quimiosensitividade *In vitro*. Os testes dos compostos *in vitro* para atividade antitumoral em linhagens celulares em crescimento aderente foi conduzido usando células de câncer humanas em divisão exponencial, de acordo com ensaio de microplacas publicado anteriormente [92]. Crescimento celular exponencial foi observado durante todo o tempo de incubação. Brevemente, 100 µL da suspensão celular foi colocada em cada poço de uma microplaca com 96 poços a 7200 células/mL do meio de cultura e incubadas à 37 °C, em atmosfera humidificada (5% CO₂ por 3 dias). Após remoção do meio antigo e adição de 200

μL de meio fresco contendo um volume adequado de solução de estoque do complexo metálico, a concentração de teste desejada foi obtida. Cisplatina foi dissolvida em dimetilformamida (DMF), enquanto dimetilsulfóxido (DMSO) foi usado para os outros compostos. Oito poços foram usados para cada concentração teste e para o controle, que continha a quantidade correspondente de DMSO e DMF, respectivamente. O meio foi removido após alcançar o tempo de incubação apropriado. Subsequentemente, as células foram fixadas com uma solução de 1% (v/v) de glutaraldeído em tampão fosfato salino (PBS) e estocado sob PBS à 4° C. A biomassa celular foi determinada por meio da técnica do cristal violeta como descrito previamente [93]. A efetividade dos complexos foi expressa como valores corrigidos T/C_{corr} [%] ou τ [%] de acordo com as seguintes equações:

$$\text{Efeito citostático: } T/C_{corr}[\%] = [(T - C_0)/(C - C_0)] \times 10$$

$$\text{Efeito citocida: } \tau[\%] = [(T - C_0)/C_0] \times 100$$

Onde o T (teste) e C (controle) são as densidades otimizadas à 590 nm do cristal violeta extraído das células nos poços, isto é, o cristal violeta ligado à cromatina, extraído com etanol (70 %) com C_0 sendo a densidade do extrato celular imediatamente antes do tratamento. Para a estimativa automática da densidade óptica do extrato do cristal violeta nos poços, um autoleitor de microplacas (Flashscan S.12, Analytik Jena, Alemanha) foi usado.

3.6. Avaliação de Citotoxicidade (células sadias)

Os compostos foram testados frente à linhagem J774 para determinação de Índice de Citotoxicidade (IC) ou Viabilidade segundo procedimento descrito anteriormente [94]. A linhagem J774 é mantida a 37°C, com 5% de CO₂, em garrafas com superfície em torno de 12,5 cm², contendo 10 mL de meio de cultura RPMI 1640 (GIBCO), suplementado com 10% de soro fetal bovino. A técnica consiste em coletar linhagens celulares por raspagem (utilizando *scraper*), centrifugação e contagem do número de células, ajustando para 1×10^5

células/mL, em meio RPMI. Desta suspensão, as células são incubadas à 37 °C, em atmosfera de 5% de CO₂, por 24 a 48 horas. A seguir, são preparadas diluições dos compostos a serem testados, os quais serão adicionados às células após a retirada do meio, sendo novamente incubadas. A citotoxicidade do composto será determinada pela adição do revelador Alamar Blue. O revelador age como indicador de crescimento celular e/ou viabilidade que para o Alamar Blue, a cor azul que representa a ausência de crescimento/inviabilidade celular e a rosa, crescimento celular. A leitura final é baseada na interpretação da luminescência no SpectraFluor Plus (TECAN®).

3.7. Preparação dos Compostos

3.7.1. Preparação dos Agentes Complexantes

3.7.1.1. N,N'-Dialquilbenzoiltiouréias (HR₁R₂btu): As sínteses da HEt₂btu e HPh₂btu foram realizadas segundo procedimento conhecido [95]. O mesmo procedimento foi usado para preparar a *N,N'*-piperazinabis(benzoiltiouréia) (H₂pbtu), substituindo-se a amina utilizada por piperazina: Cloreto de benzoíla foi adicionado, gota a gota, a uma solução de 1 eqv. de NH₄SCN (262,5 mmol) em acetona seca (30 mL). Esta solução foi mantida à 50 °C sob agitação constante por 1 h. A solução amarela resultante foi tratada com uma solução equimolar da amina desejada em acetona (70 mL). A mistura resfriada foi adicionada sobre água (100 mL). Um precipitado amarelo formou-se imediatamente; a suspensão foi mantida sob agitação constante durante a noite e foi então filtrada, lavada com água e o precipitado seco sob vácuo.

H₂pbtu: Cor: incolor. Rendimento: 80%. IV ($v_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3306 mf (NH), 1680, 1663 mf (C=O), 1527 mf (C=C), 1193 mf (C=S). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, ppm): 3,74-4,27 (m, 8H, CH₂ piperazina), 7,48-7,94 (m, 10H, Ph), 10,90 (s, 2H, NH).

3.7.1.2. Cloreto de *N,N'*-(Dietilamino)(tiocarbonil)benzimidazóla (Et₂bzCl): A síntese do Et₂bzCl ($R_1 = R_2 = \text{Et}$) seguiu o procedimento padrão de Beyer *et al.* [95]. A uma solução de 57 mmol (30 g) de *bis*-(*N*-(dietilcarbamotioil)benzamida)níquel(II) em 150-200 mL de CCl₄ foram adicionados, gota a gota, 113 mmol de cloreto de tionila (13,5 g, 8,3 mL) dissolvido em 50 mL CCl₄. A mistura reacional foi agitada por 1 h à 40-50 °C. O precipitado verde resultante foi filtrado, lavado com 150 mL CCl₄ e descartado. A solução amarela resultante foi evaporada completamente para se obter 17,9 g do composto amarelo cloreto de benzimidazóla (52 %). Se necessário, o produto pode ser recristalizado em éter etílico seco.

3.7.1.3. Tiossemicarbazidas: Estes compostos foram preparados por procedimento de Scovill [96]. A 0,2 mol de CS₂ (incolor), sob agitação e em banho de gelo, foram adicionados gota a gota 0,2 mol da amina desejada, ocorrendo formação de gás e produção de calor. Em seguida, 0,2 mol de NaOH em 250 mL de água foram adicionados. A mistura bifásica foi agitada por algumas horas à temperatura ambiente, até a mudança de cor de amarelo para laranja e redução da fase orgânica. A solução resultante foi então tratada com 0,2 mol de cloroacetato de sódio, preparado pela adição de ClCH₂CO₂H (18,9 g, 0,20 mol) a uma solução contendo NaOH (8,0 g, 0,20 mol) em 75 mL de água, e foi agitada por mais 10 minutos. Esta mistura

foi acidificada com 25 mL de HCl concentrado, levando à formação do ácido 2-(alquilcarbamotioilto)acético, o qual foi então filtrado e seco.

Em um segundo passo, 0,015 mol deste produto foi dissolvido em excesso de hidrazina monohidratada (5 mL, 0,1 mol) e 2,5 mL de água foram adicionados. A mistura reacional foi refluxada (aproximadamente 80 °C) por 2 horas e deixada até o dia seguinte, sob temperatura ambiente. Cristais incolores das *N,N*-alquilhidrazinacarbotoamidas (tiossemicarbazidas) foram obtidos. Produtos obtidos na forma de pó foram recristalizados em mistura de água/etanol quente e posterior evaporação lenta, à temperatura ambiente.

***N,N*-propiltiossemicarbazida:** Outro método foi utilizado na preparação desta tiossemicarbazida, uma vez que o método descrito anteriormente não funcionou. Esta foi obtida através da transaminação da 4-metil-3-tiossemicarbazida segundo método também descrito por Scovill [96]. Quantidades equivalentes das duas tiossemicarbazidas foram refluxadas em etanol durante 1 hora para completar a reação de transaminação.

3.7.1.4. Nova classe de tiossemicarbazonas/tiossemicarbazidas (H₂L1): Os compostos H₂L1a, H₂L1b, H₂L1d, H₂L1e e H₂L1g foram preparados segundo método descrito anteriormente por nosso grupo [79]. Dados de caracterização são os mesmos apresentados anteriormente e são apresentados aqui para facilitar a leitura. Os compostos H₂L1c e H₂L1f foram preparados através de uma pequena modificação neste procedimento [79]. A uma

mistura da tiossemicarbazida desejada (2 mmol) e 12 mmol de Et₃N em THF seco (10 mL) foi adicionado o cloreto de *N*-(*N'*,*N'*-dietilaminotiocarbonil)benzimidóila (2 mmol). A mistura foi agitada por 4 h à temperatura ambiente. O precipitado incolor de NEt₃·HCl foi filtrado e a solução foi evaporada completamente, sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em éter etílico (10 mL) e estocado à -20 °C. Sólidos incolores de H₂L1 que se depositaram foram filtrados, lavados com metanol gelado e n-hexano, e secos sob vácuo. Os compostos foram usados em sínteses sem purificação adicional. Os compostos H₂L1a, H₂L1b, H₂L1d, H₂L1e e H₂L1g também podem ser sintetizados por este método, variando-se apenas o rendimento.

Dados para H₂L1a (R₁ = Me, R₂ = Ph): Cor: incolor. Rendimento: 39 % (0,781 g). Análise Calculada para C₂₀H₂₅N₅S₂ (399,57): C, 60,12; H, 6,31; N, 17,53; S, 16,05%. Encontrado: C, 58,95; H, 6,13; N, 18,42; S, 15,95 %. IV (v_{max}/cm⁻¹): 3316, 3179 md (NH), 1639 fr (C=N), 1518, 1489 mf (C=C + C-C), 841 fr (C=S). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃), 3,40 (m, 4H, NCH₂CH₃), 3,58 (s, 3H, NCH₃), 7,1-7,4 (m, 8H, Ph), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ph). ESI+ MS (*m/z*, atribuição): 400 [M + H]⁺, 422 [M + Na]⁺, 438 [M + K]⁺.

Dados para H₂L1b (R₁R₂ = -(CH₂)₄-): Cor: amarelo pálido. Rendimento: 60 % (1,089 g). Análise Calculada para C₁₇H₂₅N₅S₂ (363,54): C, 56,17; H, 6,93; N, 19,26; S, 17,64 %. Encontrado: C, 55,98; H, 6,77; N, 18,80; S, 17,46 %. IV (v_{max}/cm⁻¹): 3146 md (NH), 1630 mf (C=N), 1533, 1509 mf (C=C + C-C), 848 fr (C=S). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1,06 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH₃), 1,19 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH₃), 1,91 (s, 2H, pirrolidina CH₂), 2,01 (s,

2H, pirrolidina CH₂), 3,47 (s, 2H, pirrolidina NCH₂), 3,53 (q, $J = 6,6$ Hz, 2H, NCH₂CH₃), 3,76 (s, 2H, pirrolidina NCH₂), 3,87 (q, $J = 6,6$ Hz, 2H, NCH₂CH₃), 7,37 – 7,47 (m, 3H, Ph), 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, o-Ph), 9,75 (s, largo, 2H, NH). ESI⁺ MS (m/z, atribuição): 386 [M + Na]⁺, 402 [M + K]⁺.

Dados para H₂L1c (R₁R₂ = morfolinil): Cor: incolor. Rendimento: 71 % (540 mg). Análise Calculada para C₁₇H₂₅N₅OS₂ (379,54): C, 53,80; H, 6,64; N, 18,45; S, 16,89 %. Encontrado: C, 53,81; H, 6,46; N, 18,20; S, 16,59 %. IV ($v_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3188 md (NH), 1638 mf (C=N), 1506 mf (C=C + C–C), 853 fr (C=S). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,04 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH₃), 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH₃), 3,51 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH₂), 3,68 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H, N-CH₂ morf), 3,82-3,89 (m, 6H, CH₂ + O-CH₂ morf), 7,42-7,49 (m, 3H, Ph), 7,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, o-Ph), 9,49 (s, 1H, NH), 10,11 (s, 1H, NH). ESI⁺ MS (m/z, atribuição): 402 (M + Na)⁺, 418 (M + K)⁺.

Dados para H₂L1d (R₁R₂ = -(CH₂)₆-): Cor: amarelo pálido. Rendimento: 60 % (1,173 g). Análise Calculada para C₁₉H₂₉N₅S₂ (391,59): C, 58,27; H, 7,46; N, 17,88; S, 16,38 %. Encontrado: C, 59,12; H, 7,40; N, 17,19; S, 16,82 %. IV ($v_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3215 md (NH), 1632 mf (C=N), 1578, 1499 mf (C=C + C–C), 849 fr (C=S). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1,05 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH₃), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH₃), 1,52 (s, largo, 4H, CH₂), 1,79 (s, largo, 4H, CH₂), 3,56 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, NCH₂), 3,64 (s, largo, 2H, azepina -CH₂), 3,88 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, NCH₂), 3,93 (s, largo, 2H, NCH₂), 7,41 – 7,51 (m, 3H, Ph), 7,89 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, o-Ph), 9,73 (s, largo, 1H, NH), 9,84 (s, largo, 1H, NH).

Dados para H₂L1e (R₁ = R₂ = Me): Cor: incolor. Rendimento: 75 %. Análise Calculada para C₁₅H₂₃N₅S₂ (337,50): C, 53,38; H, 6,87; N, 20,75; S, 19,00 %. Encontrado: C, 53,80; H, 6,69; N, 21,02; S, 19,02 %. IV ($v_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3194 md (NH), 1638 mf (C=N), 1514, 1497 mf (C=C + C–C), 858 fr (C=S). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH₃), 1,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH₃), 3,28 (s, 6H, NCH₃), 3,54 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂), 3,90 (q, $J =$

7,1 Hz, 2H, CH₂), 7,41-7,48 (m, 3H, Ph), 7,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, *o*-Ph), 9,50 (s, largo, 2H, NH).

Dados para H₂L1f (R₁ = R₂ = *n*-propil): Cor: incolor. Rendimento: 75 % (590 mg). Análise Calculada para C₁₉H₃₁N₅S₂ (393,61): C, 57,98; H, 7,94; N, 17,79; S, 16,29 %. Encontrado: C, 58,05; H, 7,91; N, 17,47; S, 16,43 %. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3242 md (NH), 1632 mf (C=N), 1506, 1495 mf (C=C + C-C), 851 fr (C=S). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H, -CH₂CH₂CH₃), 0,99 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, -CH₂CH₃), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, -CH₂CH₃), 1,62 (sex, $J = 7,5$, 4H, -CH₂CH₂CH₃), 3,53 (m, 6H, -CH₂CH₂CH₃ + -CH₂CH₃), 3,90 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, -CH₂CH₃), 7,37-7,47 (m, 3H, Ph), 7,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H, *o*-Ph), 9,67 (s, 1H, NH), 9,87 (s, 1H, NH). ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 416 [M + Na]⁺, 432 [M + K]⁺.

Dados para H₂L1g (R₁R₂ = -(CH₂)₅-): Cor: incolor. Rendimento: 52 % (0,989 g). Análise Calculada para C₁₈H₂₇N₅S₂ (377,57): C, 57,26; H, 7,21; N, 18,55; S, 16,98 %. Encontrado: C, 56,90; H, 7,24; N, 18,48; S, 16,99 %. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3194 md (NH), 1630 mf (C=N), 1514, 1499 mf (C=C + C-C), 851 fr (C=S). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1,07 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H, CH₃), 1,21 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH₃), 1,65 (m, 6H, piperidina CH₂), 3,56 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H, NCH₂CH₃), 3,80 (s, 4H, piperidina NCH₂), 3,86 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H, NCH₂CH₃), 7,38 - 7,48 (m, 3H, Ph), 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, *o*-Ph), 10,10 (s, largo, 2H, NH). ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 378 [M + H]⁺; 400 [M + Na]⁺; 416 [M + K]⁺.

3.7.2. Síntese dos Complexos de Ouro.

3.7.2.1. Síntese dos Complexos do Tipo [Au^{III}Cl(L1)]. 0,1 mmol de H₂L1 foi adicionado a uma solução contendo 0,1 mmol de Na[AuCl₄].2H₂O em MeOH (1 mL). As soluções resultantes foram agitadas por 2 horas, à temperatura ambiente. Sólidos verdes precipitaram após este tempo. Os precipitados foram filtrados, lavados com metanol a frio, *n*-hexano e secos sob vácuo. Recristalizações de misturas MeOH/CH₂Cl₂ forneceram cristais verdes. Por

evaporação lenta da solução mãe restante, pequenas quantidades (aproximadamente 10-20 %) de sólidos incolores apareceram, os quais puderam ser separados em quantidades razoáveis apenas para o derivado do ligante H₂L1d. Este último pôde ser caracterizado como um complexo de Au(I) do produto de ciclização do ligante, [Au^ICl(L3d)].

[Au^{III}Cl(L1a)] (1), (R₁ = Me, R₂ = Ph). Cor: verde. Rendimento: 51 % (32 mg). Análise Calculada para C₂₀H₂₃AuClN₅S₂ (629,98): C, 38,13; H, 3,69; N, 11,12; S, 10,18 %. Encontrado: C, 37,87; H, 2,04; N, 11,01; S, 10,08 %. IV (ν_{max}/cm⁻¹): 1555 md (C=N), 1489 mf (C=C), 336 fr (Au-Cl). Dados de UV-Vis, solução de CH₂Cl₂ [λ_{max}/nm (log ε)]: 310 (4,31), 390 (4,09), 571 (2,50). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃), 3,12 (s, 3H, N-CH₃) 3,66 (q, *J* = 7,2 Hz, 4H, metileno), 7,15-7,32 (m, 8H, Ph), 7,58-7,61 (m, 2H, *o*-Ph). ESI⁺ MS (*m/z*, atribuição): 594 [M-Cl]⁺, 630 [M+H]⁺, 652 [M + Na]⁺, 668 [M+K]⁺, 991 [Au(L1a)(L2a)]⁺.

[Au^{III}Cl(L1b)] (2) (R₁R₂ = -(CH₂)₄-). Cor: verde. Rendimento: 47 % (28 mg). Análise Calculada para C₁₇H₂₃AuClN₅S₂ (593,94): C, 34,38; H, 3,90; N, 11,79; S, 10,80%. Encontrado: C, 33,96; H, 3,44; N, 11,34; S, 11,11 %. IV (ν_{max}/cm⁻¹): 1560 md (C=N), 1502 mf (C=C), 341 f (Au-Cl). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,12-1,18 (m, 6H, CH₃), 1,80 (s, largo, 4H, CH₂), 3,15 (s, largo, 4H, NCH₂, pirrolidina), 3,63 (m, largo, 4H, metileno), 7,27-7,36 (m, 3H, Ph), 7,58 (dd, ³*J* = 6,7 Hz, ⁴*J* = 2,3 Hz, 2H, *o*-Ph). ESI⁺ MS (*m/z*, atribuição): 558 [M-Cl]⁺, 594 [M+H]⁺, 616 [M + Na]⁺, 632 [M+K]⁺, 919 [Au(L1b)(L2b)]⁺.

[Au^{III}Cl(L1c)] (3), (R₁R₂ = morfolinil): Cor: verde. Rendimento: 48 % (29 mg). Análise Calculada para C₁₇H₂₃AuClN₅OS₂ (609,94): C, 33,48; H, 3,80; N, 11,48; S, 10,51 %. Encontrado: C, 33,03; H, 3,29; N, 11,02; S, 9,99 %. IV (v_{max}/cm⁻¹): 1555 md (C=N), 1500 mf (C=C), 339 fr (Au-Cl). Dados de UV-Vis, solução de CH₂Cl₂ [λ_{max}/nm (log ε)]: 311 (4,37), 372 (4,16), 596 (2,47). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,23 (t, J = 8 Hz, 3H, CH₃) 1,32 (t, J = 8 Hz, 3H, CH₃), 3,24 (t, J = 4 Hz, 4H, N-CH₂, morfolina), 3,62 (t, J = 4 Hz, 4H, O-CH₂), 3,73 (q, J = 8 Hz, 4H, metileno), 7,56-7,60 (m, 3H, Ph), 7,58 (d, J = 8 Hz, 2H, o-Ph). ESI⁺ MS (*m/z*, atribuição): 574 [M-Cl]⁺, 610 [M+H]⁺, 632 [M + Na]⁺, 648 [M+K]⁺, 951 [Au(L1c)(L2c)]⁺, 1241 [2M+Na]⁺. Condutividade molar (10⁻³ M, DMSO): 2,5 S cm² mol⁻¹.

[Au^{III}Cl(L1d)] (4a), (R₁R₂ = -(CH₂)₆-): Cor: verde. Rendimento: 56 % (35 mg). Análise Calculada para C₁₉H₂₇AuClN₅S₂ (622,00): C, 36,69; H, 4,38; N, 11,26; S, 10,31 %. Encontrado: C, 36,43; H, 3,25; N, 11,05; S, 10,71 %. IV (v_{max}/cm⁻¹): 1549 md (C=N), 1497 mf (C=C), 336 fr (Au-Cl). Dados de UV-Vis, solução de CH₂Cl₂ [λ_{max}/nm (log ε)]: 304 (4,34), 398 (4,15), 634 (2,48). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 1,21 (t, J = 8,8 Hz, 3H, CH₃), 1,43 (s, largo, 4H, CH₂, azepina), 1,50 (s, largo, 4 H, CH₂, azepina), 3,28 (t, J = 5,8 Hz, 4H, NCH₂ azepina), 3,63 (m, 4H, NCH₂CH₃), 7,27-7,25 (m, 3H, Ph), 7,51 (dd, J = 6,6 Hz, J = 2,5 Hz, 2H, o-Ph). ESI⁺ MS (*m/z*, atribuição): 586 [M-Cl]⁺, 622 [M+H]⁺, 644 [M + Na]⁺, 660 [M+K]⁺, 975 [Au(L1d)(L2d)]⁺. Condutividade molar (10⁻³ M, DMSO): 2,2 S cm² mol⁻¹.

[Au^ICl(L3d)] (4b), (R₁R₂ = -(CH₂)₆-). Cor: incolor. Rendimento: 17 % (10 mg). Análise Calculada para C₁₉H₂₇AuClN₅S (589,94): C, 38,68; H, 4,61; N, 11,87; S, 5,44%. Encontrado: C, 38,65; H, 4,21; N, 11,76; S, 5,37 %. IV (v_{max}/cm⁻¹): 1587 mf (C=N), 1508 mf (C=C), 332 fr (Au-Cl). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 6H, CH₃), 1,4-2,2 (m, br, 8H, CH₂, azepina), 3,4-3,6 (m, largo, 4H, NCH₂, azepina), 3,9-4,1 (m, largo, 4H, NCH₂CH₃), 7,37-7,39 (m, 3H, Ph), 8,01 (dd, J = 4,5 Hz, J = 2,1 Hz, 2H, o-Ph). ESI⁺ MS (*m/z*, atribuição): 358 [L3d

+ H]⁺, 380 [L3d + Na]⁺, 396 [L3d + K]⁺, 715 [2L3d + H]⁺, 737 [2L3d + Na]⁺, 753 [2L3d + K]⁺, 911 [Au(L3d)₂]⁺.

[Au^{III}Cl(L1e)] (5), (R₁ = R₂ = Me). Cor: verde. Rendimento: 43 % (25 mg). Análise Calculada para C₁₅H₂₁AuClN₅S₂ (567,90): C, 31,72; H, 3,73; N, 12,33; S, 11,29 %. Encontrado: C, 30,83; H, 2,27; N, 11,80; S, 11,60 %. IV (v_{max}/cm⁻¹): 1558 md (C=N), 1503 mf (C=C), 343 fr (Au-Cl). Dados de UV-Vis, solução de CH₂Cl₂ [λ_{max}/nm (log ε)]: 306 (4,38), 389 (4,18), 622 (2,52). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₃), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₃), 2,83 (s, 6H, N-CH₃) 3,64 (q, J = 7,1 Hz, 4H, metileno), 7,26-7,29 (m, 3H, Ph), 7,55 (d, J = 6,7 Hz, 2H, o-Ph). ESI⁺ MS (m/z, atribuição): 532 [M-Cl]⁺, 568 [M+H]⁺, 590 [M + Na]⁺, 606 [M+K]⁺, 867 [Au(L1e)(L2e)]⁺.

[Au^{III}Cl(L1f)] (6), (R₁ = R₂ = *n*-propil). Cor: verde. Rendimento: 61 % (38 mg). Análise Calculada para C₁₉H₂₉AuClN₅S₂ (624,01): C, 36,57; H, 4,68; N, 11,22; S, 10,28 %. Encontrado: C, 36,19; H, 3,62; N, 10,81; S, 10,57 %. IV (v_{max}/cm⁻¹): 1555 md (C=N), 1501 mf (C=C), 340 fr (Au-Cl). Dados de UV-Vis, solução de CH₂Cl₂ [λ_{max}/nm (log ε)]: 310 (4,13), 372 (3,92), 598 (2,37). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 0,64 (t, J = 7,7 Hz, 6H, -CH₂CH₂CH₃), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H, -CH₂CH₃), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H, -CH₂CH₃), 1,38 (sex, J = 7,7, 4H, -CH₂CH₂CH₃), 3,03 (t, J = 7,7 Hz, 4H, -CH₂CH₂CH₃), 3,62 (m, 4H, -CH₂CH₃), 7,25-7,27 (m, 3H, Ph), 7,45 (d, J = 6,6 Hz, 2H, o-Ph). ESI⁺ MS (m/z, atribuição): 588 [M-Cl]⁺, 624 [M+H]⁺, 646 [M + Na]⁺, 662 [M+K]⁺, 979 [Au(L1f)(L2f)]⁺, 1269 [2M+Na]⁺, 1285 [2M+K]⁺. Condutividade molar (10⁻³ M, DMSO): 2,9 S cm² mol⁻¹.

3.7.2.2. Síntese de Complexos do Tipo [Au^{III}(SCN)(L1)].

MÉTODO A. A uma solução contendo o complexo [AuCl(L1)] correspondente, (0,05 mmol) em CH₂Cl₂ (1 mL), NH₄(SCN) (0,1 mmol) foi adicionado após ser dissolvido em MeOH (1 mL). A solução resultante foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente e deixada sob

evaporação lenta por aproximadamente 2 dias. Precipitados verdes ou marrons foram obtidos filtrados, lavados com MeOH a frio e secos sob vácuo. Cristais adequados para difração de raios X foram obtidos para $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$.

$[\text{Au}^{\text{III}}(\text{SCN})(\text{L1a})]$ (7), ($\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{Ph}$). Cor: verde. Rendimento: 83 % (27 mg).
 Análise Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{AuN}_6\text{S}_3$ (652.60): C, 38,65; H, 3,55; N, 12,88; S, 14,74 %.
 Encontrado: C, 38,43; H, 1,78; N, 12,79; S, 14,74 %. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2131 md (CN, SCN), 1555 md (C=N), 1503, 1491 mf (C=C + C-C). Dados de UV-Vis, solução de CH_2Cl_2 [$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (log ϵ): 267 (4,65), 377 (4,31), 605 (2,59). ^1H RMN (CDCl_3 , ppm): 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3), 3,14 (s, 3H, N- CH_3) 3,69 (m, 4H, metileno), 7,16-7,32 (m, 8H, Ph), 7,61-7,63 (m, 2H, *o*-Ph). ESI^+ MS (m/z , atribuição): 653 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 675 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 691 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 991 $[\text{Au}(\text{L1a})(\text{L2a})]^+$, 1343 $[2\text{M} + \text{K}]^+$, 1979 $[3\text{M} + \text{Na}]^+$.
 Condutividade molar (10^{-3} M, DMSO): $2,6 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

$[\text{Au}^{\text{III}}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ (8), ($\text{R}_1\text{R}_2 = \text{morfolinil}$): Cor: verde-escuro. Rendimento: 88 % (28 mg).
 Análise Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{AuN}_6\text{OS}_3$ (632,57): C, 34,18; H, 3,66; N, 13,29; S, 15,20 %.
 Encontrado: C, 34,14; H, 3,75; N, 13,12; S, 15,62 %. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2129 md (CN, SCN), 2064 md (CN, NCS), 1557 md (C=N), 1508 mf (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH_2Cl_2 [$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (log ϵ): 258 (4,57), 375 (4,08), 604 (2,70). ^1H RMN (CDCl_3 , ppm): 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3), 3,20 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H, N- CH_2), 3,56 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H, O- CH_2), 3,66-3,70 (m, 4H, metileno), 7,27-7,32 (m, 3H, Ph), 7,54 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H,

o-Ph). ESI⁺ MS (*m/z*, atribuição): 574 [M-(SCN)]⁺, 633 [M+H]⁺, 655 [M + Na]⁺, 671 [M+K]⁺, 951 [Au(L1c)(L2c)]⁺, 1287 [2M + K]⁺, 1919 [3M + Na]⁺.

MÉTODO B. *Onde cristais não foram obtidos pelo método A.* A uma solução contendo o complexo [AuCl(L1)] correspondente (0,05 mmol), dissolvido em CH₂Cl₂ (1 mL), foi adicionado NH₄(SCN) (0,1 mmol), após ter sido dissolvido em MeOH (1 mL). A solução resultante foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente e deixada sob evaporação lenta até que todo o solvente se evaporasse (aproximadamente 2 dias). Feito isto, o sólido resultante foi extraído por três vezes de mistura CH₂Cl₂/H₂O. A fase orgânica foi separada e o solvente evaporado sob baixa pressão. O sólido resultante foi então recristalizado de mistura CH₂Cl₂/*n*-hexano, para obtenção de precipitados verdes microcristalinos. Este método foi usado na preparação dos complexos **9** e **10**.

[Au^{III}(SCN)(L1d)] (9), (R₁ R₂ = -(CH₂)₆-). Cor: verde. Rendimento: 46 % (15 mg). Análise Calculada para C₂₀H₂₇AuN₆S₃ (644,62): C, 37,27; H, 4,22; N, 13,04; S, 14,92 %. Encontrado: C, 38,18; H, 3,75; N, 13,19; S, 14,69 %. IV (ν_{max}/cm⁻¹): 2119 md (CN, SCN), 2066 md (CN, NCS), 1549 ft (C=N), 1499 mf (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH₂Cl₂ [λ_{max}/nm (log ε)]: 260 (4,72), 387 (4,20), 644 (2,57). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,13-1,27 (m, 6H, CH₃), 1,41-1,55 (m, largo, 4H, CH₂, azepina + H₂O), 3,31 (t, J = 4,0 Hz, 4H, NCH₂ azepina), 3,60-3,70 (m, 4H, NCH₂CH₃), 7,27-7,32 (m, 3H, Ph), 7,52-7,56 (m, 2H, *o*-Ph). ESI⁺ MS (*m/z*, atribuição): 618 [M-CN]⁺, 975 [Au(L1d)(L2d)]⁺.

[Au^{III}(SCN)(L1e)] (10), (R₁ = R₂ = Me). Cor: verde. Rendimento: 41 % (12 mg). Análise Calculada C₁₆H₂₁AuN₆S₃ (590,53): C, 32,54; H, 3,58; N, 14,23; S, 16,29 %. Encontrado: C, 32,10; H, 2,34; N, 13,72; S, 17,04 %. IV (ν_{max}/cm⁻¹): 2127 md (CN, SCN), 1554 md (C=N), 1498 mf (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH₂Cl₂ [λ_{max}/nm (log ε)]: 260 (4,59), 380 (4,13), 631 (2,50). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,13-1,28 (m, 6H, CH₃), 2,86 (s, 6H, N-CH₃),

3,62-3,70 (m, 4H, metileno), 7,27-7,30 (m, 3H, Ph), 7,58 (dd, $^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 4,0$ Hz, 2H, *o*-Ph). ESI⁺ MS (*m/z*, atribuição): 564 [M-CN]⁺, 867 [Au(L1e)(L2e)]⁺.

3.7.2.3. Síntese de Complexos do Tipo [Au^{III}(CN)(L1)]. A uma solução contendo o complexo do tipo [AuCl(L1)] correspondente (0,05 mmol), em CH₂Cl₂ (1 mL), foram adicionados 2 equivalentes de KCN ou NaCN (0,1 mmol), dissolvidos em MeOH (2 mL). A solução resultante foi agitada por 15 minutos, à temperatura ambiente. Evaporações lentas das soluções forneceram cristais vermelhos escuros ou marrons, como precipitados cristalinos. Os precipitados foram filtrados, lavados com metanol a frio e secos sob vácuo. Cristais adequados para difração de raios X foram obtidos para [Au(CN)(L1c)] e [Au(CN)(L1d)].

[Au^{III}(CN)(L1a)] (11), (R₁ = Me, R₂ = Ph). Cor: vermelho. Rendimento: 55 % (17 mg). Análise Calculada para C₂₁H₂₃AuN₆S₂ (620,54): C, 40,65; H, 3,74; N, 13,54; S, 10,33 %. Encontrado: C, 41,38; H, 2,85; N, 13,04; S, 11,32 %. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2132 fr (CN, cianeto), 1561md (C=N), 1502, 1491 mf (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH₂Cl₂ [$\lambda_{\max}/\text{nm}$ (log ϵ): 261 (4,49), 388 (4,18). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,18 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H, CH₃), 1,25 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H, CH₃), 3,17 (s, 3H, N-CH₃), 3,70 (q, $J = 8,0$ Hz, 4H, metileno), 7,16-7,36 (m, 8H, Ph + CHCl₃), 7,59-7,62 (m, 2H, *o*-Ph).

[Au^{III}(CN)(L1b)] (12), (R₁ R₂ = -(CH₂)₄-). Cor: vermelho escuro. Rendimento: 51 % (15 mg). Análise Calculada para C₁₈H₂₃AuN₆S₂ (584,51): C, 36,99; H, 3,97; N, 14,38; S, 10,97 %. Encontrado: C, 36,93; H, 2,58; N, 14,29; S, 11,20 %. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2172 fr (CN), 1559

md (C=N), 1504, 1482, mf (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH₂Cl₂ [λ_{max} /nm (log ϵ): 286 (4,34), 397 (4,17). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,16 (t, J = 8,0 Hz, 3H, CH₃), 1,25 (t, J = 8,0 Hz, 3H, CH₃), 1,79-1,85 (m, largo, 4H, CH₂), 3,20 (m, largo, 4H, NCH₂), 3,63-3,72 (m, 4H, metileno), 7,25-7,31 (m, 3H, Ph), 7,59 (dd, ³ J = 8.0 Hz, ⁴ J = 4,0 Hz, 2H, *o*-Ph).

[Au^{III}(CN)(L1c)] (13), (R₁R₂ = morfolinil). Cor: marrom-avermelhado. Rendimento: 53 % (16 mg). Análise Calculada para C₁₈H₂₃AuN₆OS₂: C, 36,00; H, 3,86; N, 13,99; S, 10,68 %. Encontrado: C, 35,83; H, 1,16; N, 13,07; S, 11,13 %. IV (ν_{max} /cm⁻¹): 2175 fr (C≡N), 1564 md (C=N), 1504 mf (C=C). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 3,23 (t, J = 4,8 Hz, 4H, N-CH₂), 3,57 (t, J = 4,8 Hz, 4H, O-CH₂), 3,70 (m, 4H, metileno), 7,28-7,32 (m, 3H, Ph), 7,53 (d, J = 6,0 Hz, 2H, *o*-Ph). ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 601 [M+H]⁺, 623 [M + Na]⁺, 639 [M+K]⁺, 1223 [2M + Na]⁺, 1823 [3M + Na]⁺.

[Au^{III}(CN)(L1d)] (14), (R₁R₂ = -(CH₂)₆-). Cor: marrom-avermelhado. Rendimento: 49 % (15 mg). Análise Calculada para C₂₀H₂₇AuN₆S₂: C, 39,22; H, 4,44; N, 13,72; S, 10,47 %. Encontrado: C, 38,46; H, 2,80; N, 13,27; S, 11,08 %. IV (ν_{max} /cm⁻¹): 2133 fr (C≡N), 1556 m (C=N), 1501 mf (C=C). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,16 (t, J = 6,7 Hz, 3H, CH₃), 1,24 (t, J = 6,7 Hz, 3H, CH₃), 1,4-1,6 (m, 8H, CH₂ azepina), 3,35 (t, J = 5,6 Hz, 4H, N-CH₂), 3,67 (t, J = 6,8 Hz, 4H, NCH₂CH₃), 7,26-7,29 (m, 3H, Ph), 7,53 (d, J = 7,0 Hz, 2H, *o*-Ph). ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 613 [M+H]⁺, 635 [M + Na]⁺, 651 [M+K]⁺.

[Au^{III}(CN)(L1e)] (15), (R₁ = R₂ = Me). Cor: vermelho. Rendimento: 57 % (16 mg). Análise Calculada para C₁₆H₂₁AuN₆S₂ (558,47): C, 34,41; H, 3,79; N, 15,05; S, 11,48%. Encontrado: C, 33,98; H, 2,41; N, 14,78; S, 11,76 %. IV (ν_{max} /cm⁻¹): 2172 fr (CN), 1566 md (C=N), 1506, 1454 ft (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH₂Cl₂ [λ_{max} /nm (log ϵ): 289 (4,27), 392 (4,13). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,23 (t, J = 8 Hz, 3H, NCH₂CH₃), 1,32 (t, J = 8 Hz, 3H, NCH₂CH₃), 2,96 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,70-3,78 (m, 4H, metileno), 7,32-7,38 (m, 3H,

Ph), 7,53 (ds, $^3J = 8$, $^4J = 4$ Hz, 2H, o-Ph). ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 581 [M + Na]⁺, 597 [M+K]⁺, 1139 [2M + Na]⁺.

3.7.3. Síntese dos complexos de Pd(II) e Pt(II).

3.7.3.1. Complexos do tipo [PdCl(HL1)]. A uma suspensão de [PdCl₂(MeCN)₂] (0,1 mmol) em MeCN (3 mL) foi adicionado 0,1 mmol do ligante desejado. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A cor da solução mudou para marrom-alaranjado enquanto um precipitado se depositava. O sólido foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco à vácuo. A evaporação da solução mãe de **17** e **18**, bem como a recristalização de **17** de mistura DMSO/CH₂Cl₂ (1:4), forneceu cristais de boa qualidade para análise estrutural por difração de raios X.

Dados para [PdCl(HL1a)] (16), (R₁ = CH₃, R₂ = Ph). Cor: laranja. Rendimento: 59 % (32 mg). Análise Calculada para C₂₀H₂₄ClN₅PdS₂ (MM = 540,44): C, 44,45; H, 4,48; N, 12,96; S, 11,86 %. Encontrado: C, 43,09; H, 4,28; N, 12,73; S, 11,76 %. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3309 md (NH), 1557 mf (C=N), 1490 mf (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH₂Cl₂ [$\lambda_{\max}/\text{nm}$ (log ϵ): 271 (4,32), 338 (4,18). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, ppm): 1,14-1,19 (m, 6H, CH₃), 2,49 (s, 3H, N-CH₃), 3,6-3,8 (m, 4H, CH₂), 7,19-7,49 (m, 10 H, Ph). ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 504 [M – Cl]⁺, 1008 [2(M – Cl)]⁺, 1512 [3(M – Cl)]⁺.

Dados para [PdCl(HL1b)] (17), (R₁ R₂ = -(CH₂)₄-). Cor: laranja. Rendimento: 77 % (39 mg). Análise Calculada para C₁₇H₂₄ClN₅PdS₂ (MM = 504,40): C, 40,48; H, 4,80; N, 13,88; S,

12,71 %. Encontrado: C, 39,97; H, 4,73; N, 13,09; S, 13,03 %. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3340 md (NH), 1653 mf (C=N), 1566 mf (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH_2Cl_2 [$\lambda_{\max}/\text{nm}$ (log ϵ): 267 (4,42), 336 (4,23). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): 1,15-1,20 (m, 6H, CH_3), 1,42-1,58 (m, 4H, CH_2 , Pirrolidina), 3,46-3,80 (m, 8H, CH_2 + Pirrolidina N- CH_2), 7,40-7,58 (m, 5H, Ph). ESI^+ MS (m/z , atribuição): 468 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 936 $[2(\text{M}-\text{Cl})]^+$, 1404 $[3(\text{M}-\text{Cl})]^+$.

Dados para $[\text{PdCl}(\text{HL1d})]$ (18), ($\text{R}_1 \text{ R}_2 = -(\text{CH}_2)_6-$). Cor: laranja. Rendimento: 77 % (41 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{PdS}_2$ (MM = 532,46): C, 42,86; H, 5,30; N, 13,15; S, 12,04 %. Encontrado: C, 42,81; H, 5,05; N, 13,06; S, 12,04 %. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3350 md (NH), 1552 mf (C=N), 1492 mf (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH_2Cl_2 [$\lambda_{\max}/\text{nm}$ (log ϵ): 269 (4,43), 336 (4,26). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): 1,12-1,22 (m, 6H, CH_3), 1,44-1,64 (m, 8H, CH_2 azepina), 3,70-4,02 (m, 8H, N CH_2 azepina + N- CH_2), 7,41-7,56 (m, 5H, Ph). ESI^+ MS (m/z , atribuição): 496 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 992 $[2(\text{M}-\text{Cl})]^+$, 1488 $[3(\text{M}-\text{Cl})]^+$.

Dados para $[\text{PdCl}(\text{HL1f})]$ (19) ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = n\text{-propil}$): Cor: amarelo. Rendimento: 73 % (39 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{PdS}_2$ (MM = 534,47): C, 42,70; H, 5,66; N, 13,10; S, 12,00 %. Encontrado: C, 42,56; H, 5,42; N, 13,08; S, 12,12 %. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3347 md (NH), 1570 mf (C=N), 1502 mf (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH_2Cl_2 [$\lambda_{\max}/\text{nm}$ (log ϵ): 270 (4,44), 336 (4,29). ^1H RMN (CDCl_3 , ppm): 0,70 (t, $J = 8$ Hz, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,22 (t, $J = 8$ Hz, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,44 (sex, $J = 8$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,20 (t, $J = 8$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,74 (q, $J = 8$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,47-7,54 (m, 5H, Ph).

Dados para $[\text{PdCl}(\text{HL1g})]$ (20), ($\text{R}_1 \text{ R}_2 = -(\text{CH}_2)_5-$): Cor: laranja. Rendimento: 69 % (36 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{PdS}_2$ (MM = 518,43): C, 41,70; H, 5,05; N, 13,51; S, 12,37 %. Encontrado: C, 41,37; H, 4,89; N, 13,33; S, 12,45 %. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3343 md (NH), 1558 mf (C=N), 1494 mf (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH_2Cl_2 [$\lambda_{\max}/\text{nm}$ (log ϵ): 271 (4,48), 337 (4,31). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): 1,17-1,20 (m, 6H, CH_3), 1,59-1,61 (m, 6H,

CH₂), 3,58-3,63 (m, 4H, piperidina, NCH₂), 3,7-4,0 (m, 4H, N-CH₂), 7,42-7,54 (m, 5H, Ph). ESI⁺ MS (*m/z*, atribuição): 482 [M-Cl]⁺, 964 [2(M-Cl)]⁺, 1446 [3(M-Cl)]⁺, 1928 [4(M-Cl)]⁺.

3.7.3.2. Complexos do tipo [PtCl(HL1)]. A uma solução contendo o ligante H₂L1 (0,1 mmol) desejado em MeCN (2 mL), foi adicionado [PtCl₂(COD)] (0,1 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas com uma mudança de cor para amarelo claro. O solvente foi então removido completamente sob vácuo. MeCN (1 mL) foi novamente adicionada e o sólido obtido foi filtrado, lavado com éter etílico várias vezes e seco à vácuo. Evaporação da solução mãe de **21** forneceu cristais de boa qualidade.

Dados para [PtCl(HL1a)] (21**),** (R₁ = Me, R₂ = Ph). Cor: amarelo. Rendimento: 51 % (32 mg). Análise Calculada para C₂₀H₂₄ClN₅PtS₂ (MM = 629,10): C, 38,18; H, 3,85; N, 11,13; S, 10,19 %. Encontrado: C, 37,97; H, 3,72; N, 10,85; S, 9,87 %. IV (*v*_{max}/cm⁻¹): 3312 md (NH), 1550 md (C=N), 1490 (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH₂Cl₂ [*λ*_{max}/nm (log *ε*): 280 (4.37), 355 (4.14). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,19-1,21 (m, 6H, CH₃), 3,46 (s, 3H, N-CH₃), 3,5-3,7 (m, 4H, N-CH₂), 7,20-7,46 (m, 10 H, Ph). ESI⁺ MS (*m/z*, atribuição): 630 [M + H]⁺, 652 [M + Na]⁺, 668 [M + K]⁺.

Dados para [PtCl(HL1b)] (22**),** (R₁ R₂ = -(CH₂)₄-). Cor: amarelo. Rendimento: 71 % (42 mg). Análise Calculada para C₁₇H₂₄ClN₅PtS₂ (MM = 593,06): C, 34,43; H, 4,08; N, 11,81; S, 10,81 %. Encontrado: C, 33,78; H, 3,94; N, 11,23; S, 10,30 %. IV (*v*_{max}/cm⁻¹): 3347 md (NH), 1582 mf (C=N), 1502 mf (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH₂Cl₂ [*λ*_{max}/nm (log *ε*): 277

(4,39), 353 (4,14). ^1H RMN (CDCl_3 , ppm): 1,10-1,20 (m, 6H, CH_3), 1,73-1,77 (m, 4H, CH_2 Pirrolidina), 3,16-3,21 (m, 4H, N- CH_2 Pirrolidina), 3,61-3,66 (m, 4H, N- CH_2), 7,44-7,64 (m, 5H, Ph).

Dados para [PtCl(HL1d)] (23), ($\text{R}_1 \text{ R}_2 = -(\text{CH}_2)_6-$). Cor: amarelo. Rendimento: 63 % (39 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{PtS}_2$ (MM = 621,12): 36,74; H, 4,54; N, 11,28; S, 10,32 %. Encontrado: C, 36,10; H, 4,33; N, 11,02; S, 9,55 %. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3354 md (NH), 1568 ft (C=N), 1501 mf (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH_2Cl_2 [$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (log ϵ): 280 (4,48), 355 (4,25). ^1H RMN (CDCl_3 , ppm): 1,02-1,20 (m, 6H, CH_3), 1,41-1,51 (m, 8H, CH_2), 3,41-3,61 (m, 8H, N- CH_2 + Azepina N CH_2), 7,35-7,48 (m, 5H, Ph). ESI $^+$ MS (m/z , atribuição): 585 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 622 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 644 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 660 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 1243 $[\text{2M}+\text{H}]^+$, 1265 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$.

Dados para [PtCl(HL1f)] (24), ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = n\text{-propil}$). Cor: amarelo. Rendimento: 48 % (30 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{PtS}_2$ (MM = 623,13): 36,62; H, 4,85; N, 11,24; S, 10,29 %. Encontrado: C, 34,84; H, 4,29; N, 10,08; S, 8,36 %. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3354 md (NH), 1572 mf (C=N), 1502 mf (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH_2Cl_2 [$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (log ϵ): 280 (4,41), 356 (4,18). ^1H RMN (CDCl_3 , ppm): 0,70 (t, $J = 8$ Hz, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,23 (t, $J = 8$ Hz, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,42 (sex, $J = 8$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,23 (t, $J = 8$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,68 (q, $J = 8$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,48-7,59 (m, 5H, Ph).

Dados para [PtCl(HL1g)] (25), ($\text{R}_1 \text{ R}_2 = -(\text{CH}_2)_5-$). Cor: amarelo-alaranjado. Rendimento: 59 % (36 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{PtS}_2$ (MM = 607,09): C, 35,61; H, 4,32; N, 11,54; S, 10,56 %. Encontrado: C, 36,47; H, 4,19; N, 12,55; S, 10,93 %. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3429 md (NH), 1523 mf (C=N), 1481 ft (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH_2Cl_2 [$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (log ϵ): não realizado. ^1H RMN (CDCl_3 , ppm): 1,51-1,53 (m, 8H, CH_3 + CH_2 piperidina), 1,76-1,94 (m, 4H, CH_2 piperidina), 3,8-4,2 (m largo, 8H, N- CH_2 + N- CH_2 piperidina), 7,35 (m, 3H, Ph), 8,02 (m, 2H, Ph).

3.7.3.3. Complexos do tipo $[M(L1)]_3$ ($M = Pd$ e Pt).

Método A. A uma solução de contendo o complexo $[MCl(HL1)]$ correspondente (0,1 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) foram adicionadas 3 gotas de Et_3N em MeCN (2 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos e deixada sob evaporação lenta à temperatura ambiente. O precipitado formado foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco à vácuo.

Método B, Apenas para $[M(L1)]_3$ ($M = Pd$). A uma solução de $[PdCl_2(MeCN)_2]$ (0,1 mmol) em MeOH (3 mL), foram adicionados 0,1 mmol do ligante desejado e 2 gotas de Et_3N . A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. A cor da solução mudou para marrom-alaranjado, enquanto um precipitado se depositava. O sólido foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco à vácuo. A recristalização do complexo **26** de mistura MeOH/ CH_2Cl_2 (1:4) forneceu cristais de boa qualidade para estudo por difração de raios X.

Dados para $[Pd(L1d)]_3$ (26**), ($R_1 R_2 = -(CH_2)_6-$).** Cor: marrom-avermelhado. Rendimento: 60 % (30 mg). Análise Calculada para $C_{57}H_{81}N_{15}Pd_3S_6$ (1488,00): C, 46,01; H, 5,49; N, 14,12; S, 12,93 %. Encontrado: C, 45,76; H, 5,26; N, 13,84; S, 13,12 %. IV (ν_{max}/cm^{-1}): 1563 mf (C=N), 1484, 1448 mf (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH_2Cl_2 [λ_{max}/nm (log ϵ): 340 (4,74), 300 (ombro). 1H RMN ($CDCl_3$, ppm): 1,12-1,18 (m, 6H, CH_3), 1,50-1,60 (m, 8H, CH_2 azepina), 3,40-4,00 (m, 8H, NCH_2 azepina + $N-CH_2$), 7,23-7,29 (m, 3H, Ph), 7,57 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, Ph). ESI^+ MS (m/z , atribuição): 1488 $[(M+H)]^+$.

Dados para $[\{\text{Pd}(\text{L1g})\}_3]$ (27**), ($\text{R}_1 \text{ R}_2 = -(\text{CH}_2)_5-$). Cor: marrom-avermelhado. Rendimento: 79 % (38 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{54}\text{H}_{75}\text{N}_{15}\text{Pd}_3\text{S}_6$ (1445,91): C, 44,86; H, 5,23; N, 14,53; S, 13,30 %. Dados de UV-Vis, solução de CH_2Cl_2 [$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\log \epsilon$): 333 (3,46), 300 (ombro). IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1561 mf (C=N), 1496, 1482 ft (C=C). ^1H RMN (CDCl_3 , ppm): 1,05-1,25 (m, 6H, CH_3), 1,35-1,54 (m, 6H, CH_2 , piperidina), 3,30-3,50 (m, 6H, CH_2 + piperidina NCH_2), 3,65-3,95 (m, 2H, CH_2), 7,15-7,20 (m, 3H, Ph), 7,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, Ph). ESI^+ MS (m/z , atribuição): 1446 $[(\text{M}+\text{H})]^+$.**

Dados para $[\{\text{Pt}(\text{L1d})\}_3]$ (28**), ($\text{R}_1 \text{ R}_2 = -(\text{CH}_2)_6-$). Cor: alaranjado. Rendimento: 68 % (40 mg). Análise Calculada $\text{C}_{57}\text{H}_{81}\text{N}_{15}\text{Pt}_3\text{S}_6$ (1753,97): C, 39,03; H, 4,65; N, 11,98; S, 10,97 %. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1525 mf (C=N), 1505, 1483 mf (C=C). ESI^+ MS (m/z , atribuição): 1753 $[(\text{M}+\text{H})]^+$.**

3.7.3.4. $[\{\text{Pt}(\text{L1d})\}_2(\text{COD})]$. A uma solução de $[\text{PtCl}_2(\text{COD})]$ (0,1 mmol) em MeOH (2 mL), foi adicionada vagorosamente uma solução contendo 0,1 mmol do ligante desejado em CH_2Cl_2 (2 mL) e 3 gotas de Et_3N . A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A cor da solução mudou de amarelo-claro para laranja enquanto um precipitado se depositava. O sólido foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco à vácuo. Recristalização do complexo **29** de mistura MeOH/ CH_2Cl_2 (1:4) forneceu cristais de qualidade mediana.

Dados para $[\{\text{Pt}(\text{L1d})\}_2(\text{COD})]$ (29**), ($\text{R}_1 \text{ R}_2 = -(\text{CH}_2)_6-$).** Cor: laranja. Rendimento: 51 % (32,6 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{N}_{10}\text{Pt}_2\text{S}_4$ (1277,50): C, 43,25; H, 5,21; N, 10,96; S, 10,04 %. Encontrado: C, 42,36; H, 4,67; N, 10,52; S, 9,99 %. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1544 ft (C=N), 1500, 1450 ft (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH_2Cl_2 [$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (log ϵ): 310 (4,56), 416 (3,47). ^1H RMN (CDCl_3 , ppm): 1,02-1,23 (m, 12H, CH_3), 1,38-1,51 (m, 16H, CH_2 , azepina), 2,53-2,70 (m, 8H, CH_2 , COD), 3,32-3,35 (m, 8H, N- CH_2 Azepina), 3,60-3,65 (m, 8H, CH_2), 4,9-5,2 (s, 4H, CH, COD), 7,19-7,22 (m, 6H, Ph), 7,48 (d, $J = 6,1$ Hz, 4H, Ph). ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 585 [$\text{M}-\{\text{Pt}(\text{L1d})\text{COD}\} + \text{H}\]^+$, 693 [$\text{M}-(\text{PtL1d}) + \text{H}\]^+$, 1277 [$\text{M}+\text{H}\]^+$.

3.7.3.5. Complexos do tipo $[\text{Pd}(\text{HL1})(\text{tfol})]$. A uma solução de $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ (0,1 mmol) em MeCN (2 mL) foi adicionado 0,1 mmol do ligante desejado em CH_2Cl_2 (3 mL). Esta solução foi agitada por 1 hora e então foram adicionados 0,1 mmol do 2,6-metiltiofenol e 2 gotas de Et_3N , respectivamente, mudando a cor da solução de marrom-alaranjado para vermelho, imediatamente após adição da trietilamina. A solução resultante foi agitada por 2 horas e depois deixada para evaporação à temperatura ambiente. O sólido formado foi filtrado, lavado com MeOH e *n*-hexano e seco à vácuo. Evaporação da solução mãe do complexo **30** forneceu cristais de boa qualidade para análise por difração de raios X em monocristal.

Dados para [Pd(HL1b)(tfol)] (30), ($R_1 R_2 = -(CH_2)_4-$): Cor: vermelho. Rendimento: 66 % (40 mg). Análise Calculada para $C_{25}H_{33}N_5PdS_3$ (606,17): C, 49,54; H, 5,49; N, 11,55; S, 15,87 %. Encontrado: C, 49,15; H, 5,12; N, 11,04; S, 16,01 %. IV (ν_{max}/cm^{-1}): 3340 md (NH), 1574 mf (C=N), 1498, 1485 ft (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH_2Cl_2 [λ_{max}/nm (log ϵ): 265 (4,44), 312(4,27), 353 (4,26). 1H RMN ($CDCl_3$, ppm): 0,99-1,19 (m, 6H, CH_3), 1,84 (s, largo, 4H, CH_2 pirrolidina), 2,59 (m, 6H, CH_3 tfol), 3,00 (s, largo, 4H, NCH_2 pirrolidina), 6,88 (t, $J = 7$ Hz, 1H, tfol), 6,96 (d, $J = 7$ Hz, 2H, tfol), 7,34-7,42 (m, 5H, Ph). ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 606 [(M+H)]⁺, 628[(M+Na)]⁺, 644 [(M+K)]⁺.

Dados para [Pd(HL1d)(tfol)] (31), ($R_1 R_2 = -(CH_2)_6-$): Cor: vermelho. Rendimento: 67 % (42 mg). Análise Calculada para $C_{27}H_{36}N_5PdS_3$ (633,22): C, 51,21; H, 5,73; N, 11,06; S, 15,19 %. Encontrado: C, 50,84; H, 5,64; N, 11,13; S, 15,00 %. IV (ν_{max}/cm^{-1}): 3354 md (NH), 1558 m (C=N), 1491, 1454 ft (C=C). Dados de UV-Vis, solução de CH_2Cl_2 [λ_{max}/nm (log ϵ): 271 (4,46), 311 (4,31), 350 (4,29), 484 (2,89). 1H RMN ($DMSO-d_6$, ppm): 1,07-1,17 (m, 6H, CH_3), 1,45 (s, 8H, CH_2 azepina), 2,45-2,50 (m, 6H, CH_3 + DMSO), 3,35-3,60 (m, 8H, NCH_2 azepina + $N-CH_2 + H_2O$), 6,84-6,94 (m, 3H, tfol), 7,41-7,52 (m, 5H, Ph), 10,41 (s, 1H, NH). ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 634 [(M+H)]⁺, 656 [(M+Na)]⁺, 672 [(M+K)]⁺.

3.7.4. Síntese dos Complexos de Rênio(V):

3.7.4.1. Complexos do tipo [ReOCl(L1)]. Estes complexos foram preparados segundo método descrito anteriormente pelo GQIEB [79]. Os dados de caracterização para todos os compostos deste tipo, exceto para [ReOCl(L1c)], podem ser encontrados na referência [79], porém são apresentados novamente neste texto para facilitar o entendimento dos novos complexos preparados a partir destes. H_2L1 (0,1 mmol) dissolvido em 3 mL MeOH foi adicionado, gota a gota, a uma solução de $(NBu_4)[ReOCl_4]$ (50 mg, 0,1 mmol) em 2 mL

MeOH. A cor da solução imediatamente se tornou vermelha escura e um precipitado vermelho se depositou entre 30 minutos e 2 horas de agitação. Os sólidos vermelhos foram filtrados, lavados com metanol gelado e recristalizados de mistura $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (2:1).

Dados para $[\text{ReOCl}(\text{L1a})]$ ($\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{Ph}$) (**32**). Cor: vermelho. Rendimento: 62 % (39 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{OReS}_2$ (MM = 635,22): C, 37,82; H, 3,65; N, 11,03; S, 10,09 %. Encontrado: C, 37,88; H, 3,81; N, 11,26; S, 10,30 %. IV (KBr, cm^{-1}): 1530 mf (C=N), 984 ft (Re=O). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 1,35 (m, 6H, CH_3), 3,40 (s, 3H, NCH₃), 3,9-4,0 (m, 4H, NCH₂), 7,21 (m, 3H, Ph), 7,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, Ph), 7,40 (m, 3H, Ph), 7,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, Ph).

Dados para $[\text{ReOCl}(\text{L1b})]$ ($\text{R}_1\text{R}_2 = -(\text{CH}_2)_4-$) (**33**). Cor: vermelho. Rendimento: 80 % (48 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{OReS}_2$ (MM = 599,18): C, 34,08; H, 3,87; N, 11,69; S, 10,70 %. Encontrado: C, 33,95; H, 3,59; N, 11,39; S, 11,01 %. IV (KBr, cm^{-1}): 1520 mf (C=N), 980 ft (Re=O). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 1,20 (m, 6H, CH_3), 1,86 (s, 4H, CH_2), 3,41 (s, 4H, pirrolidina NCH₂), 3,5-3,9 (m, 4H, NCH₂), 7,30-7,37 (m, 3H, Ph), 7,67 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, o-Ph).

Dados para $[\text{ReO}(\text{L1c})\text{Cl}]$ ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Morfolinil}$) (**34**). Cor: vermelho. Rendimento: 70% (43 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{ReS}_2$ (MM = 615,18): C, 33,19; H, 3,77; N, 11,38; S, 10,42 %. Encontrado: C, 32,81; H, 2,67; N, 11,00; S, 11,17 %. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1524 mf (C=N), 976 ft (Re=O). ^1H RMN (CDCl_3 , ppm): 1,29-1,37 (m, 6H, CH_3), 3,47 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H, N-CH₂ morf), 3,64 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H, O-CH₂ morf), 3,92-3,99 (m, 4H, CH_2), 7,19-7,42 (m, 3H, Ph), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, o-Ph).

Dados para [ReOCl(L1d)] ($R_1R_2 = -(CH_2)_6-$) (**35**). Cor: vermelho. Rendimento: 71 % (45 mg). Análise Calculada para $C_{19}H_{27}ClN_5OReS_2$ (MM = 627,24): C, 36,38; H, 4,34; N, 11,17; S, 10,22 %. Encontrado: C, 36,43; H, 4,34; N, 11,15; S, 10,14 %. IV (KBr, cm^{-1}): 1527 mf (C=N), 983 mf (Re=O). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): 1,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 1,42 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3), 1,54 (m, 4H, CH_2), 1,67 (s, 4H, CH_2), 3,69 (m, 4H, azepina NCH_2), 4,00 (m, 4H, NCH_2), 7,3-7,4 (m, 3H, Ph), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, *o*-Ph).

Dados para [ReOCl(L1e)] ($R_1 = R_2 = Me$) (**36**). Cor: vermelho. Rendimento: 84 % (48 mg). Análise Calculada para $C_{15}H_{21}ClN_5OS_2Re$ (MM = 573,14): C, 31,43; H, 3,69; N, 12,22; S, 11,19 %. Encontrado: C, 31,35; H, 3,64; N, 12,19; S, 11,05 %. IV (KBr, cm^{-1}): 1519 mf (C=N), 984 ft (Re=O). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): 1,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 3,16 (s, 6H, NCH_3), 3,99 (m, 4H, CH_2), 7,38 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, Ph), 7,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, Ph), 7,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, *o*-Ph).

Dados para [ReOCl(L1g)] ($R_1R_2 = -(CH_2)_5-$) (**37**). Cor: vermelho. Rendimento: 76 % (46 mg). Análise Calculada para $C_{18}H_{25}ClN_5OReS_2$ (MM = 613,21): C, 35,26; H, 4,11; N, 11,42; S, 10,46 %. Encontrado: C, 35,33; H, 3,98; N, 11,26; S, 11,01 %. IV (KBr, cm^{-1}): 1519 mf (C=N), 979 ft (Re=O). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): 1,34 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H, CH_3), 1,39 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H, CH_3), 1,58 (m, 6H, CH_2), 3,66 (s, 4H, piperidina NCH_2), 3,8-4,1 (m, 4H, NCH_2), 7,35 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, Ph), 7,42 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, Ph), 7,63 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, *o*-Ph).

3.7.4.2. Complexos com Isotiocianato

3.7.4.2.1. Complexos do tipo [ReO(NCS)L1]. A uma solução contendo 0,05 mmol do complexo do tipo [ReOCl(L1)] em 1 mL de CH_2Cl_2 (1 mL) foram adicionados 1,5 equivalentes de NH_4SCN . A solução resultante foi mantida sob agitação por 2 horas. Após este tempo, o solvente foi removido completamente sob pressão reduzida. Os compostos

sólidos obtidos foram lavados com MeOH e filtrados. Cristais adequados para estudos de raios X foram obtidos para o composto **39** através de recristalização de CH₂Cl₂/MeOH (2:1).

Dados para [ReO(NCS)(L1a)] ($R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Ph}$) (**38**). Cor: vermelho. Rendimento: 82 % (27 mg). Análise Calculada para C₂₁H₂₃N₆OReS₃ (657,84): C, 38,34; H, 3,52; N, 12,78; S, 14,62 %. Encontrado: C, 38,36; H, 1,89; N, 12,74; S, 15,19 %. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2068 mf (C=N, Isotiocianato), 1560 mf (C=N), 976 ft (Re=O). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,29-1,37 (m, 6H, CH₃), 3,32 (s, 3H, NCH₃), 3,88-4,03 (m, 4H, CH₂), 7,16-7,22 (m, 3H, Ph), 7,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, Ph), 7,36-7,45 (m, 3H, Ph), 7,69 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H, Ph). ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 600 [M–SCN]⁺, 682 [M + Na]⁺, 698 [M + K]⁺, 1258 [2M–SCN]⁺.

Dados para [ReO(NCS)(L1d)] ($R_1R_2 = -(\text{CH}_2)_6-$) (**39**). Cor: vermelho. Rendimento: 95 % (31 mg). Análise Calculada para C₂₀H₂₇N₆OReS₃ (649,86): C, 36,96; H, 4,19; N, 12,93; S, 14,80 %. Encontrado: C, 36,90; H, 2,75; N, 12,83; S, 14,97 %. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2064 mf (C=N, Isotiocianato), 1564 mf (C=N), 978 ft (Re=O). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,27-1,36 (m, 6H, CH₃), 1,46-1,59 (m, 8H, CH₂ azepine), 3,51-3,61 (m, 4H, N-CH₂ azepina), 3,87-3,94 (m, 4H, CH₂), 7,19-7,38 (m, 3H, Ph), 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, Ph). ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 624 [M–SCN + MeOH]⁺, 652 [M + H]⁺, 674 [M + Na]⁺, 690 [M + K]⁺.

3.7.4.2.2. Complexos do tipo [ReO(CN)(L1)]. A uma solução contendo 0,05 mmol do complexo do tipo [ReOCl(L1)] em 1 mL de CH₂Cl₂ (1 mL) foi adicionado 1,5 eqv. de KCN. A solução resultante foi mantida sob agitação por 2 horas. Após este tempo o solvente foi removido completamente sob pressão reduzida. Os compostos sólidos impuros obtidos foram

lavados com água e extraídos com CH₂Cl₂ (2x). A fase orgânica foi extraída e o solvente removido sob pressão reduzida para a formação de sólidos puros. Cristais adequados para estudos de raios X foram obtidos para o composto **40** através de recristalização de CH₂Cl₂/*n*-hexano (1:1).

Dados para [ReO(CN)(L1a)] ($R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Ph}$) (**40**). Cor: vermelho. Rendimento: 93 % (29 mg). Análise Calculada para C₂₁H₂₃N₆OReS₂ (625,78): C, 40,31; H, 3,70; N, 13,43; S, 10,25 %. Encontrado: C, 40,16; H, 2,95; N, 13,24; S, 10,44. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2128 fr (C≡N, cianeto), 1559 mf (C=N), 990 mf (Re=O). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,35 (m, 6H, CH₃), 3,36 (s, 3H, NCH₃), 3,81-3,91 (m, 2H, CH₂), 3,95-4,19 (m, 2H, CH₂), 7,16-7,23 (m, 3H, Ph), 7,30 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, Ph), 7,37-7,50 (m, 3H, Ph), (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, Ph). ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 627 [M + H]⁺, 649 [M + Na]⁺, 665 [M + K]⁺, 1275 [2M + Na]⁺.

Dados para [ReO(CN)(L1d)] ($R_1R_2 = -(\text{CH}_2)_6-$) (**41**). Cor: vermelho. rendimento: 81 % (25 mg). Análise Calculada para C₂₀H₂₇N₆OReS₂ (617,80): C, 38,88; H, 4,41; N, 13,60; S, 10,38 %. Encontrado: C, 39,02; H, 3,68; N, 13,42; S, 10,61 %. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2122 fr (C≡N, cianeto), 1570 mf (C=N), 990 ft (Re=O). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,30-1,35 (m, 6H, CH₃), 1,36-1,62 (m, 8H, CH₂ azepina), 3,57-3,62 (m, 4H, N-CH₂ azepina), 3,82-4,12 (m, 4H, CH₂), 7,32-7,42 (m, 3H, Ph), 7,70 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, Ph). ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 619 [M + H]⁺, 641[M + Na]⁺, 657 [M + K]⁺.

3.7.4.2.3. Complexos do tipo “3+1+1”. 0,1 mmol do ligante H₂L1 desejado foi adicionado a uma solução de (NBu₄)[ReOCl₄] (0,1 mmol) em MeOH (1 mL), a qual foi mantida sob

agitação por 1 hora. Após este tempo, NH_4SCN (0,4 mmol) em MeOH (1 mL) foi adicionado e a solução foi mantida sob agitação por mais 1 hora. O composto sólido obtido foi filtrado, lavado com MeOH, *n*-hexano e seco sob vácuo. Cristais adequados para estudos de difração de raios X foram obtidos para o complexo **42** por recristalização de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (2:1). Cristais do composto **43** foram obtidos após recristalização de DMSO/Acetona/ H_2O (1:4:1).

Dados para $[\text{ReO}(\text{NCS})_2(\text{HL1d})]$ ($\text{R}_1\text{R}_2 = -(\text{CH}_2)_6-$) (42**).** Cor: marrom. Rendimento: 97 % (69 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{ReS}_4$ (692,95): C, 36,50; H, 4,32; N, 13,54; S, 17,71 %. Encontrado: C, 35,73; H, 3,31; N, 13,56; S, 18,13 %. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3089 fr (N–H), 2102, 2081 mf (C=N, Isotiocianato), 1590 mf (C=N), 965 ft (Re=O). ^1H RMN (CDCl_3 , ppm): 1,27-1,35 (m, 6H, CH_3), 1,47-1,60 (m, 8H, CH_2 azepina), 3,54-3,58 (m, 4H, N- CH_2 azepina), 3,90-3,93 (m, 4H, CH_2), 7,32-7,37 (m, 3H, Ph), 7,60 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, Ph). ESI^+ MS (m/z , atribuição): 651 $[\text{M}-\text{NCS}]^+$, 1242 $[2\text{M}-3(\text{NCS})-2\text{H}]^+$, 1301 $[2\text{M}-2\text{NCS}-\text{H}]^+$.

Dados para $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1d})(\text{DMSO})]$ ($\text{R}_1\text{R}_2 = -(\text{CH}_2)_6-$) (43**).** Cor: roxo-avermelhado. Rendimento: 90 % (65 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2\text{ReS}_4$ (727,99): C, 36,30; H, 4,57; N, 11,54; S, 17,62 %. Encontrado: C, 35,96; H, 3,61; N, 11,86; S, 18,01 %. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2048 mf (C=N, Isotiocianato), 1524 mf (C=N), 984 ft (Re=O). ^1H RMN (CDCl_3 , ppm): 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3), 1,43-1,63 (m, 8H, CH_2 azepina), 2,55 (s, 6H, CH_3 DMSO), 3,50-3,63 (m, 4H, N CH_2 azepina), 3,88-3,98 (m, 4H, CH_2), 7,40-7,55

(m, 3H, Ph), 7,55 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, Ph). ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 1242 [2M–2(DMSO)–(NCS)]⁺.

3.7.4.3. Complexos derivados de Azida

3.7.4.3.1.[ReO(N₃)(L1d)] (44)

Método A. 0,1 mmol do ligante H₂L1 desejado foi adicionado a uma solução de (NBu₄)[ReOCl₄] (0,1 mmol), em MeOH (1 mL), a qual foi mantida sob agitação por 1 hora. Após este tempo, NaN₃ (0,15 mmol), em MeOH (1 mL), foi adicionado e a solução foi mantida sob agitação por mais 1 hora. O precipitado marrom obtido foi filtrado, lavado com MeOH, *n*-hexano e seco sob vácuo. Rendimento: 75 % (24 mg).

Método B. A uma solução contendo [ReOCl(L1a)] (0,05 mmol), em CH₂Cl₂ (0,5 mL), foi adicionada uma solução contendo NaN₃ (0,1 mmol), em MeOH (2 mL). A solução resultante foi mantida sob agitação por uma hora, formando um precipitado marrom escuro. Este precipitado foi filtrado e tratado como no método A. Rendimento: 85 % (27 mg).

[ReO(N₃)(L1d)] ($R_1 R_2 = -(CH_2)_6-$) (**44**). Cor: marrom escuro. Análise Calculada para C₁₉H₂₇N₈OReS₂ (633,80): C, 36,01; H, 4,29; N, 17,68; S, 10,12 %. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2059 mf (N=N), 1555 ft (C=N), 1512 mf, 1454 ft (C=C), 973 m (Re=O). Dados de UV-Vis, solução de CH₂Cl₂ [$\lambda_{\max}/\text{nm}$ (log ϵ): 379 (4,24). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,21-1,46 (m, 6H, CH₃), 1,47-

1,70 (m, 8H, CH₂ azepina), 3,46-3,63 (m, 4H, N-CH₂ azepina), 3,65-4,13 (m, 4H, CH₂), 7,30-7,43 (m, 3H, Ph), 7,61-7,71 (m, 2H, Ph).

3.7.4.3.2. [{ReN(HL1b)}₂(O)] (45)

Estes complexos foram obtidos por recristalização dos complexos [ReO(N₃)(L1)] (0,05 mmol) em soluções de CH₂Cl₂/MeCN ou CH₂Cl₂/MeOH, as quais forneceram cristais vermelhos em rendimentos quase quantitativos.

[{ReN(HL1d)}₂(O)] (R₁ R₂ = -(CH₂)₆-) (45). Color: vermelho. Rendimento: 92 % (55 mg).

Análise Calculada para C₃₈H₅₆N₁₂ORe₂S₄ (1197,60): C, 38,11; H, 4,71; N, 14,03; S, 10,71 %.

Encontrado: C, 37,03; H, 3,64; N, 15,10; S, 11,00 %. IV (ν_{max}/cm⁻¹): 1558 md (C=N), 1516

mf 1488 (C=C), 694 ft (Re–O–Re'). Dados de UV-Vis, solução de CH₂Cl₂ [λ_{max}/nm (log ε)]:

258 (4,76), 395 (4,35). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,36 (t, J = 8 Hz, 6H, CH₃), 1,41 (t, J = 8 Hz,

6H, CH₃), 1,51-1,71 (m, 16H, CH₂ azepina + H₂O), 3,62-3,71 (m, 8H, N-CH₂ azepina), 3,93-

4,11 (m, 8H, CH₂), 7,37-7,44 (m, 3H, Ph), 7,67 (d, J = 8 Hz, 2H, Ph). ESI⁺ MS (m/z,

atribuição): 1198 [M+H]⁺.

3.7.4.4. Complexos com ligantes mistos '3+2' TSCs e Benzoiltiouréias

3.7.4.4.1. Complexos do tipo [ReO(Ph₂btu)(L1)]

0,1 mmol do ligante desejado foi adicionado a uma solução de TBA[ReOCl₄], em MeOH (2 mL), e mantida sob agitação por 3 horas. Após este tempo, 1 mL CH₂Cl₂ foi adicionado para

dissolver os precipitados formados. Em seguida 0,1 mmol da benzoiltiouréia desejada (HPh₂btu) e 3 gotas de Et₃N foram adicionadas, mudando as cores das soluções imediatamente para roxo. As soluções foram mantidas sob agitação e o solvente foi então removido sob vácuo. Os compostos sólidos obtidos foram lavados com MeOH (1 mL), filtrados e recristalizados com quantidades mínimas de mistura MeOH/CH₂Cl₂ (1:2). Após um dia, os precipitados formados foram filtrados e secos sob vácuo. Cristais adequados para estudos de difração de raios X foram obtidos dos compostos **46** e **49**.

Dados para [ReO(Ph₂btu)(L1a)] (R₁ = Me, R₂ = Ph) (**46**): Cor: roxo. Rendimento 85 % (80 mg). Análise Calculada para C₄₁H₄₁N₇O₂ReS₃ (946,20): C, 52,04; H, 4,37; N, 10,36; S, 10,17 %. Encontrado: C, 49,43; H, 3,84; N, 9,90; S, 10,26 %. IV (ν_{max}/cm⁻¹): 1516 mf (C=N), 972 ft (Re=O). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,14-1,26 (m, 6H, CH₃), 3,31 (s, 3H, N-CH₃), 3,61–3,71 (m, 2H, N-CH₂), 3,89-4,01 (m, 2H, N-CH₂), 7,03 (t, J = 7,8 Hz, Ph), 7,13-7,45 (m, 21H, Ph), 7,72 (dd, ³J = 6,6 Hz, ⁴J = 2,0 Hz, 2 H, Ph). ESI⁺ MS (m/z, atribuição): 932 [M+H]⁺, 954 [M+Na]⁺, 970 [M+K]⁺.

Dados para [ReO(Ph₂btu)(L1b)] (R₁R₂ = -(CH₂)₄-) (**47**). Cor: violeta claro. Rendimento 90 % (75 mg). Análise Calculada para C₃₈H₄₀N₇O₂ReS₃ (910,20): C, 50,14; H, 4,54; N, 10,77; S, 10,57 %. Encontrado: C, 49,43; H, 3,87; N, 10,80; S, 11,00 %. IV (ν_{max}/cm⁻¹): 1516 mf (C=N), 968 ft (Re=O). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,16-1,23 (m, 6H, CH₃), 1,79-1,81 (m, 4H, CH₂, pirrolidina), 3,58 (s, largo, 4H, N-CH₂, pirrolidina), 3,58-3,68 (m, 2H, N-CH₂), 3,92-

4,04 (m, 2H, N-CH₂), 7.00 (t, $J = 7,8$ Hz, Ph), 7,18-7,57 (m, 16H, Ph), 7,73 (dd, $J = 7,6$ Hz, $^4J = 2,2$ Hz, 2 H, Ph). ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 896 [M+H]⁺, 918 [M+Na]⁺, 934 [M+K]⁺.

Dados para [ReO(Ph₂btu)(L1c)] (R₁R₂ = morfolinil) (**48**). Cor: roxo. Rendimento 78 % (72 mg). Análise Calculada para C₃₈H₄₁N₇O₃ReS (862,06): C, 49,28; H, 4,46; N, 10,59; S, 10,39 %. Encontrado: C, 47,17; H, 3,24; N, 10,45; S, 10,39 %. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1534 mf (C=N), 967 ft (Re=O). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,17-1,24 (m, 6H, CH₃), 3,37-4,00 (m, 12H, CH₂ + CH₂ morf), 7,01 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H, Ph), 7,19-7,50 (m, 16H, Ph), 7,66 (d, $J = 6$ Hz, 2H, Ph).

Dados para [ReO(Ph₂btu)(L1d)] (R₁R₂ = -(CH₂)₆-) (**49**). Cor: roxo. Rendimento 89 % (83 mg). Análise Calculada para C₄₀H₄₅N₇O₂ReS₃ (938,24): C, 51,21; H, 4,83; N, 10,45; S, 10,25 %. Encontrado: C, 50,20; H, 4,25; N, 10,36; S, 10,54 %. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1507 mf (C=N), 969 ft (Re=O). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,16-1,23 (m, 6H, CH₃), 1,41 (s, largo, 3H, CH₂, azepina), 1,49-1,53 (m, 5H, CH₂, azepina), 3,52-3,71 (m, 6H, N-CH₂, azepina + NCH₂CH₃), 3,90-3,98 (m, 2H, N-CH₂), 7,01 (t, $J = 7,8$ Hz, Ph), 7,18-7,55 (m, 16H, Ph), 7,67 (dd, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, 2 H, Ph). ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 924 [M+H]⁺.

Dados para [ReO(Ph₂btu)(L1e)] (R₁ = Me, R₂ = Me) (**50**). Cor: roxo. Rendimento 69 % (69 mg). Análise Calculada para C₃₅H₃₆N₇O₂ReS₃ (MM = 869,10): C, 48,37; H, 4,18; N, 11,28; S, 11,07. Encontrado: C, 48,37; H, 2,67; N, 11,11; S, 11,21 %. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1531 mf (C=N), 968 ft (Re=O). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,16-1,24 (m, 6H, CH₃), 3,03 (s, 6H, N-CH₃), 3,58-3,69 (m, 2H, CH₂), 3,91-4,04 (m, 2H, CH₂), 7,00 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, Ph), 7,18-7,52 (m, 16H, Ph), 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, Ph). ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 870 (M + H)⁺, 892 (M + Na)⁺.

Dados para [ReO(Ph₂btu)(L1g)] (R₁R₂ = -(CH₂)₅-) (**51**). Cor: roxo. Rendimento: 78 % (72 mg). Análise Calculada para C₃₉H₄₃N₇O₂ReS₃ (924,22): C, 50,68; H, 4,69; N, 10,61; S, 10,41 %. Encontrado: C, 49,12; H, 3,93; N, 10,36; S, 10,74 %. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1513 mf (C=N), 970

ft (Re=O). ^1H RMN (CDCl_3 , ppm): 1,16-1,23 (m, 6H, CH_3), 1,45 (s, largo, 6H, CH_2 , piperidina), 3,41-3,49 (m, 4H, N- CH_2 , piperidina), 3,60-3,70 (m, 2H, N- CH_2), 3,90-4,00 (m, 2H, N- CH_2), 7,00 (t, $J = 7,8$ Hz, Ph), 7,18-7,55 (m, 16H, Ph), 7,67 (dd, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, 2 H, Ph). ESI^+ MS (m/z , atribuição): 910 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 932 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 948 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

3.7.4.4.2. Complexos do tipo $[\{\text{ReO}(\text{L1})\}_2(\text{pbtu})]$

0,1 mmol do ligante desejado foi adicionado a uma solução de $\text{TBA}[\text{ReOCl}_4]$ em MeOH (2 mL) e mantida sob agitação por 3 horas. Após este tempo, 1 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado para dissolver os precipitados formados. Em seguida, 0,05 mmol da benzoiltiouréia H_2pbtu e 3 gotas de Et_3N foram adicionadas, mudando as cores das soluções imediatamente para roxo. As soluções foram mantidas sob agitação e então o solvente foi removido sob vácuo. Os compostos sólidos obtidos foram lavados com MeOH (1 mL), filtrados e secos sob vácuo. Cristais adequados para estudos de difração de raios X foram obtidos do composto **52**, após recristalização com quantidades mínimas de mistura MeOH/ CH_2Cl_2 .

Dados para $[\{\text{ReO}(\text{L1d})\}_2(\text{pbtu})]$ ($\text{R}_1\text{R}_2 = -(\text{CH}_2)_6-$) (52**).** Cor: roxo. Rendimento: 56 % (90 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{58}\text{H}_{72}\text{N}_{14}\text{O}_4\text{Re}_2\text{S}_6$ (1594,08): C, 43,70; H, 4,55; N, 12,30; S, 12,07 %. Encontrado: C, 43,91; H, 3,55; N, 12,08; S, 11,88 %. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1516 mf ($\text{C}=\text{N}$), 972 ft (Re=O). ^1H RMN (CDCl_3 , ppm): 1,21-1,25 (m, 12H, CH_3), 1,41-1,54 (m, 16H, CH_2 azepina), 3,51-3,60 (m, 12H, N- CH_2 azepina + CH_2 Etil), 3,97-4,02 (m, 4H, CH_2), 4,50-

4,82 (m, 8H, CH₂, piperazina), 7,12-7,31 (m, 12H, Ph), 7,67-7,71 (m, 8H, Ph). ESI⁺ MS (*m/z*, atribuição): 1595 [M + H]⁺, 1617 [M + Na]⁺.

Dados para [ReO(L1g)]₂(pbtu) (R₁R₂ = -(CH₂)₅-) (**53**). Cor: roxo-avermelhado. Rendimento 55 % (86 mg). Análise Calculada para C₅₆H₆₈N₁₄O₄Re₂S₆ (1566,02): C, 42,95; H, 4,38; N, 12,52; S, 12,29 %. Encontrado: C, 42,98; H, 3,23; N, 12,31; S, 12,11 %. IV (ν_{max}/cm⁻¹): 1516 mf (C=N), 972 ft (Re=O). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,21-1,25 (m, 12H, CH₃), 1,45-1,48 (m, 12H, CH₂ piperidina), 3,41-3,49 (t, 8H, CH₂ piperidina), 3,65-3,67 (m, 4H, CH₂), 3,95-4,03 (m, 4H, CH₂), 4,51-4,74 (m, 8H, CH₂, piperazina), 7,13-7,71 (m, 20H, Ph). ESI⁺ MS (*m/z*, atribuição): 1567 [M + H]⁺, 1589 [M + Na]⁺, 1605 [M + K]⁺.

3.7.4.5. Complexos de Re(V) com fenilimido: [ReX(NPh)(PPh₃)(HL1)]X (X = Cl ou Br)

A uma suspensão de 0,1 mmol de [ReX₃(NPh)(PPh₃)₂] (X = Cl ou Br), em CH₂Cl₂ (5 mL), foi adicionado 0,1 mmol de H₂L1. A solução resultante foi mantida sob refluxo por 4 horas, mudando da cor verde para marrom. Após este tempo, o solvente foi totalmente removido a vácuo e acetona (2 mL) foi adicionada em seguida. Após 20 minutos de agitação, o precipitado formado foi filtrado, lavado com n-hexano e seco. Os compostos foram recristalizados em mistura acetona/CH₂Cl₂ (1:2), para formação de cristais de boa qualidade para [ReX(NPh)(HL1e)(PPh₃)]X (X = Cl ou Br).

Dados para [ReCl(NPh)(HL1d)(PPh₃)]Cl ($R^1R^2 = (CH_2)_6$) (**54**). Cor: marrom-avermelhado. Rendimento 81 % (81 mg). Análise Calculada para C₄₃H₄₈Cl₂N₆PreS₂ (1001,10): C, 51,59; H, 4,83; N, 8,39; S, 6,40 %. Encontrado: C, 51,48; H, 3,38; N, 7,80; S, 6,39 %. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1554 mf (C=N), 1524, 1432 ft (C=C), 1092 ft (P-C), 694 ft β (anel, PPh₃), 304 (M-Cl). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,07 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH₃), 1,31 (t, $J = 6$ Hz, 3H, CH₃), 1,43-1,73 (m, largo, 8H, CH₂), 3,57-3,70 (m, 4H, NCH₂, azepina), 3,76-3,86 (m, 2H, NCH₂), 4,01-4,11 (m, 2H, NCH₂), 6,59 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph), 6,92 (t, $J = 8$ Hz, 2H, Ph), 7,23-7,35 (m, 13H, Ph), 7,70-7,82 (m, 8H, Ph), 13,12 (s, largo, 1H, NH). ³¹P RMN (CDCl₃, ppm): -3,92. ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 929 [M-HCl]⁺.

Dados para [ReBr(NPh)(HL1d)(PPh₃)]Br ($R^1R^2 = (CH_2)_6$) (**55**). Cor: marrom-avermelhado. Rendimento 83 % (90 mg). Análise Calculada para C₄₃H₄₈Br₂N₆PreS₂ (1090,00): C, 47,38; H, 4,44; N, 7,71; S, 5,88 %. Encontrado: C, 47,06; H, 3,17; N, 7,52; S, 6,25 %. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1555 mf (C=N), 1431 ft (C=C), 1091 ft (P-C), 693 m β (anel, PPh₃), 304 fr (M-Br). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,06 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH₃), 1,34 (t, $J = 6$ Hz, 3H, CH₃), 1,45-1,66 (m, largo, 8H, CH₂), 3,53-3,68 (m, 4H, NCH₂, azepina), 3,73-3,86 (m, 2H, NCH₂), 4,06-4,18 (m, 2H, NCH₂), 6,63 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph), 6,93 (t, $J = 8$ Hz, 2H, Ph), 7,24-7,35 (m, 13H, Ph), 7,75-7,91 (m, 8H, Ph), 12,08 (s, largo, 1H, NH). ³¹P RMN (CDCl₃, ppm): -7,95. ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 929 [M-HBr]⁺.

Dados para [ReCl(NPh)(HL1e)(PPh₃)]Cl·CH₂Cl₂ ($R^1 = R^2 = CH_3$) (**56**). Cor: marrom-avermelhado. Rendimento 70 % (72 mg). Análise Calculada para C₃₉H₄₂Cl₂N₆PreS₂·CH₂Cl₂ (1031,94): C, 46,56; H, 4,30; N, 8,14; S, 6,21 %. Encontrado: C, 46,39; H, 3,19; N, 8,04; S, 6,51 %. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1582 mf (C=N), 1433 ft (C=C), 1092 ft (P-C), 694 md β (anel, PPh₃), 304 fr (M-Cl). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,11 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH₃), 1,30 (t, $J = 6$ Hz, 3H, CH₃), 3,19 (s, 6H, NCH₃), 3,63-3,75 (m, 2H, NCH₂), 3,83 (m, 1H, NCH₂), 4,06 (m, 1H,

NCH₂), 6,58 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph), 6,93 (t, $J = 8$ Hz, 2H, Ph), 7,25-7,35 (m, 13H, Ph), 7,72-7,81 (m, 8H, Ph), 13,24 (s, largo, 1H, NH). ³¹P RMN (CDCl₃, ppm): -4,36.

Dados para [ReBr(NPh)(HL1e)(PPh₃)]Br·CH₂Cl₂ ($R^1 = R^2 = \text{CH}_3$) (57). Cor: marrom-avermelhado. Rendimento 78 % (75 mg). Análise Calculada para C₃₉H₄₂Br₂N₆PreS₂·CH₂Cl₂ (1120,84): C, 42,86; H, 3,96; N, 7,50; S, 5,72 %. Encontrado: C, 43,26; H, 2,45; N, 7,24; S, 6,41 %. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1580 mf (C=N), 1433 ft (C=C), 1092 ft (P-C), 694 md β (anel, PPh₃), 305 fr (M-Br). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,09 (t, $J = 6$ Hz, 3H, CH₃), 1,33 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH₃), 3,22 (s, 6H, NCH₃), 3,58-3,66 (m, 2H, NCH₂), 3,82 (m, 1H, NCH₂), 4,09-4,18 (m, 1H, NCH₂), 6,63 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph), 6,94 (t, $J = 8$ Hz, 2H, Ph), 7,26-7,35 (m, 13H, Ph), 7,74-7,90 (m, 8H, Ph), 12,16 (s, largo, 1H, NH). ³¹P RMN (CDCl₃, ppm): -8,31. ESI⁺ MS (m/z , atribuição): 875 [M-HBr]⁺.

3.7.4.6. Complexos de Tc(V) com Fenilimido: [TcCl(NPh)(HL1)(PPh₃)]Cl

A uma solução de 0,1 mmol de [TcCl₃(NPh)(PPh₃)₂], em CH₂Cl₂ (5 mL), foi adicionado 0,1 mmol de H₂L1, previamente dissolvido em CH₂Cl₂ (5 mL). A solução resultante foi mantida sob refluxo por 2 horas, mudando da cor verde para marrom. Após este tempo, houve a adição de acetona (5 mL) e a solução foi mantida sob evaporação lenta para formação de um sólido. Como não houve a formação de cristais, este sólido foi novamente dissolvido em CH₂Cl₂, precipitado com *n*-hexano e filtrado.

Dados para [TcCl(NPh)(PPh₃)(HL1d)]Cl ($R^1R^2 = (CH_2)_6$) (**58**). Cor: marrom. Rendimento 60 % (55 mg). Análise Calculada para C₄₃H₄₈Cl₂N₆PTcS₂ (912,89): Tc, 10,74 %. Encontrado: Tc, 12,3 %. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1545 mf (C=N), 1522, 1437 ft (C=C), 1089 ft (P-C), 694 md β (anel, PPh₃). ¹H RMN (CDCl₃, ppm): 1,2-1,8 (m, 14H, CH₃+CH₂ azepina + H₂O), 3,57-3.70 (m, 4H, NCH₂, azepina), 3,5-3,7 (m, 4H, NCH₂ azepina), 3,8-4,2 (m, 4H, NCH₂), 7,45-7,71 (m, 25H, Ph). ³¹P RMN (CDCl₃, ppm): 44,03 ppm.

Dados para [TcCl(NPh)(PPh₃)(HL1e)] ($R^1 = R^2 = CH_3$) (**59**). Cor: marrom. Rendimento 62,9 % (54 mg). Análise Calculada para C₃₉H₄₂Cl₂N₆PS₂Tc (858,80): Tc, 11,41 %. Encontrado: Tc, —%. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1589 mf (C=N), 1508, 1433 ft (C=C), 1101 ft (P-Ph), 694 md β (anel, Ph). ³¹P RMN (CDCl₃, ppm): 43,96.

4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os dados experimentais que serão discutidos nas próximas seções podem ser encontrados na Parte Experimental, enquanto que os espectros são apresentados nas informações suplementares no arquivo em anexo: infravermelho (Anexo-A), ^1H e ^{31}P RMN (Anexo-B), Espectros de Massa (Anexo-C), dados de cálculos teóricos (Anexo-D) e dados de citotoxicidade contra células MCF-7 (Anexo-E).

4.1. Ligantes de Interesse

Duas classes principais de ligantes foram utilizadas neste trabalho. A primeira é a classe das benzoiltiouréias, cuja síntese é descrita no **Esquema 4.1.1**. Dois tipos de benzoiltiouréias foram sintetizadas, sendo que a primeira possui potencial para atuar como ligante bidentado *O,S*-doador, enquanto a segunda pode atuar como ligante tetradentado, fazendo uma ponte entre dois metais, como é o caso da *N,N'*-piperazinabis(benzoiltiouréia) (H_2pbtu) (**Esquema 4.1.2**). As benzoiltiouréias bidentadas são bem conhecidas na literatura, com dados já bem discutidos na referência [76], enquanto que a H_2pbtu ainda não foi muito explorada.

Esquema 4.1.1. Preparação das Benzoiltiouréias.

Esquema 4.1.2. Preparação da *N,N'*-piperazinabis(benzoiltiouréia) (H_2pbtu).

O espectro de IV da H₂pbtu é caracterizado por bandas intensas em 1680 e 1663 cm⁻¹ referentes aos estiramentos $\nu(\text{C}=\text{O})$ e por uma banda em 3306 cm⁻¹ atribuída à $\nu(\text{NH})$ (**Figura 4.1.1**). O espectro de ¹H RMN da H₂pbtu (**Figura B1.1**, informações suplementares) mostram um conjunto de sinais correspondente aos hidrogênios dos metilenos da piperazina na região entre 3,74 e 4,27 ppm, e um outro conjunto de sinais na região entre 7,48 e 7,94 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos, enquanto que o simpleto largo em 10,90 ppm é referente aos hidrogênios NH magneticamente equivalentes. O potencial da H₂pbtu como ligante tetradentado será discutido mais adiante (capítulo 4.4).

Figura 4.1.1. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) da piperazina bis(tiourea) (H₂pbtu) em pastilha de KBr.

A outra classe de ligantes utilizada consiste em tiossemicarbazonas, geralmente, preparadas através de reação de condensação de aldeídos ou cetonas com tiossemicarbazidas. Tiossemicarbazidas, por outro lado, podem ser preparadas segundo um método tradicional (**Esquema 4.1.3.**) ou, uma vez que este método se mostre ineficaz, pode-se utilizar a 4-metil-3-tiossemicarbazida para se realizar uma reação de transaminação, exemplificada para reação

com a *n*-dipropilamina no **Esquema 4.1.4**. [96]. A limitação destes dois métodos é que eles funcionam, em geral, apenas para aminas secundárias.

Esquema 4.1.3. Preparação das tiossemicarbazidas pelo método tradicional.

Esquema 4.1.4. Preparação das tiossemicarbazidas pela transaminação da 4-metil-3-tiossemicarbazida.

Uma vez preparadas as benzoiltiouréias segundo o **Esquema 4.1.1.**, estas podem ser utilizadas na síntese do complexo de níquel bis(*N,N*-dialquil-*N'*-benzoiltioureato)níquel(II), cuja reação com SOCl_2 leva à formação de cloretos de *N*-[*N'*,*N'*-dialquilamino(tiocarbonil)]benzimidóila (**Esquema 4.1.5.**) [77]. Como precursor na síntese destes compostos foi utilizada a benzoiltiouréia HEt_2btu ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}$), levando à obtenção do produto Et_2bzCl . Combinando estes compostos com tiossemicarbazidas foi possível obter os primeiros derivados de tiossemicarbazidas sem o uso de uma reação de condensação.

Esquema 4.1.5. Preparação do cloreto de *N*-[*N'*,*N'*-Dietilamino(tiocarbonil)]benzimidóila.

O Et₂bzCl e a tiossemicarbazida desejada foram dissolvidos em acetona seca e um excesso de trietilamina foi adicionada (**Esquema 4.1.6.**), com a finalidade de desprotonar a tiossemicarbazida, espécie reativa que reage com Et₂bzCl, em uma reação de substituição, na qual um ânion cloreto é separado na forma de sal de trietilaminônio, insolúvel em acetona. Este sal deve ser filtrado e separado. Para se checar o progresso da reação, este sal pode ser pesado e sua massa deve ser equimolar a dos outros reagentes. Esta reação foi feita com sucesso para a maioria das tiossemicarbazidas, exceto para as tiossemicarbazidas derivadas da morfolina e piperidina, cuja reação com acetona e formação de imina compete com a reação anterior (**Esquema 4.1.7.**). Deste modo, THF seco foi utilizado no lugar da acetona, evitando a formação de iminas, para se formar as diferentes tiossemicarbazidas/tiossemicarbazonas tridentadas H₂L1 (veja **Esquema 4.1.6.**).

Esquema 4.1.6. Reações de síntese das novas tiossemicarbazidas/tiossemicarbazonas.

Esquema 4.1.7. Reações paralelas de formação de iminas.

As reações do Et₂bzCl com as 4,4-dialquiltiossemicarbazidas forneceram as novas benzamidinas H₂L1 em rendimentos altos. Os produtos foram isolados como sólidos incolores

ou amarelos pálidos, analiticamente puros, diretamente das misturas reacionais. Estes foram caracterizados por análise elementar e métodos espectroscópicos (IV e ^1H RMN).

Nos espectros de IV de $\text{H}_2\text{L1}$ (**Figuras A1.2-A1.8**, informações suplementares), os estiramentos referentes à NH aparecem na região em torno de 3200 cm^{-1} , enquanto que os estiramentos $\nu(\text{C}=\text{N})$ aparecem como bandas fortes e finas na faixa entre 1625 e 1635 cm^{-1} , como exemplificado para o ligante $\text{H}_2\text{L1d}$ (**Figura 4.1.2**). Os espectros eletrônicos de $\text{H}_2\text{L1}$ (**Figura 4.1.3**) não apresentam bandas com máximos na região do visível.

Figura 4.1.2. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do ligante $\text{H}_2\text{L1d}$, em pastilhas de KBr.

Figura 4.1.3. Espectro de absorção na região do UV-vis dos ligantes livres $\text{H}_2\text{L1a}$ (—), $\text{H}_2\text{L1b}$ (—), $\text{H}_2\text{L1c}$ (—), $\text{H}_2\text{L1d}$ (—), $\text{H}_2\text{L1e}$ (—), $\text{H}_2\text{L1f}$ (—) e $\text{H}_2\text{L1g}$ (—) em CH_2Cl_2 .

Os espectros de ^1H RMN de $\text{H}_2\text{L1}$ (**Figuras B1.2-B1.8**, informações suplementares) mostram dois conjuntos de sinais bem resolvidos correspondentes aos grupos etil, que não são equivalentes, devido à rotação restrita das ligações $\text{C}-\text{NEt}_2$ do fragmento tiouréia. Interessantemente, a rotação em torno das ligações $\text{C}-\text{NR}_1\text{R}_2$ do lado do fragmento tiossemicarbazida em $\text{H}_2\text{L1e}$ e $\text{H}_2\text{L1f}$ não é restrita, conforme indicado pela ressonância magneticamente equivalente dos grupos metila e *n*-propila. Os sinais dos dois hidrogênios NH nos espectros de ^1H RMN do $\text{H}_2\text{L1}$ aparecem como simpletos largos na região entre 9,1 e 10,1 ppm, como observado no espectro do ligante $\text{H}_2\text{L1a}$ (**Figura 4.1.4.**). Os espectros de massa (**Figuras C1.1-C1.6**, informações suplementares) mostram o pico do íon molecular relativo, assim como picos intensos correspondentes à $[\text{M} + \text{H}]^+$, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ e/ou $[\text{M} + \text{K}]^+$, como exemplificado para o ligante $\text{H}_2\text{L1f}$ (**Figura 4.1.5.**).

$\text{H}_2\text{L1b}$, $\text{H}_2\text{L1c}$ e $\text{H}_2\text{L1e}$ foram adicionalmente estudados por difração de raios X em monocristal. Detalhes sobre o refinamento de estrutura são mostrados na Tabela A1 (Apêndice). Representações das suas estruturas moleculares são apresentadas na **Figura 4.1.6** e na **Tabela 4.1.1** podem ser encontrados os valores de comprimentos e ângulos de ligação selecionados. Nas estruturas de $\text{H}_2\text{L1c}$ e $\text{H}_2\text{L1e}$, a protonação dos átomos de nitrogênio N2 e N3 é condizente com a detecção dos átomos de hidrogênio correspondentes por IV e RMN e também pelo fato de que eles estão envolvidos em ligações de hidrogênio. A situação das ligações destes compostos no estado sólido recomenda que estes sejam tratados como ‘tiossemicarbazidas’, ao invés de como ‘tiossemicarbazonas’, como indicado pela forma mesomérica **A**, na **Figura 4.1.7**. Isto também é suportado pelos comprimentos de ligação C–N do ligante, com comprimento de ligação para C2–N2 de $\sim 1,35$ Å, que pode ser descrita como ligação simples (apenas um pouco encurtada). Por outro lado, ligações características de TSCs foram observadas para $\text{H}_2\text{L1b}$, que exibe uma ligação dupla C2–N2 com distância de 1,285(4) Å, juntamente com uma ligação simples para N1–C2 de 1,431(5) Å.

Figura 4.1.4. Espectro de 1H RMN do ligante livre H_2L1a (δ , ppm) em solução de $CDCl_3$.

Figura 4.1.5. Espectro de massa ESI(+) do ligante livre H_2L1f .

Isto é consistente com a observação de que os átomos de hidrogênio ligados aos átomos N1 e N3 puderam ser visualizados no mapa Fourier final, também de forma adequada para fazer ligações de hidrogênio (ver **Figura 4.1.8**). Deste modo, o próton ácido, de maneira geral, pode estar localizado ou no átomo N2 ou no N1, o que é provavelmente relacionado com a possibilidade de formação de ligações de hidrogênio intermolecular. Portanto, H₂L1 deveria ser finalmente tratado como algo entre uma ‘tiossemicarbazida’ e uma ‘tiossemicarbazona’. Ademais, as estruturas no estado sólido não representam uma ferramenta adequada para prever a situação nos complexos metálicos derivados destes. Assim sendo, em solução e em complexos de H₂L1, outras formas mesoméricas também devem ser consideradas, particularmente quando a formação do quelato estabelece um sistema estendido de densidade eletrônica π deslocalizada [78].

Figura 4.1.6. Estrutura molecular do H₂L1e (esquerda) e H₂L1b (direita).

Figura 4.1.7. Conformações para H₂L1 observadas no estado sólido.

Tabela 4.1.1. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados e ligações de hidrogênio em **H₂L1b**, **H₂L1c** e **H₂L1e**.

	H₂L1b *	H₂L1c *	H₂L1e
C(1)-S(1)	1.685(4)/1.692(4)	1.7164(19) / 1.7117(19)	1.7010(17)
C(3)-S(2)	1.683(3)/ 1.680(3)	1.6705(18) / 1.6758(17)	1.6694(17)
N(2)-N(3)	1.365(4)/1.374(4)	1.3774(18) / 1.3765(18)	1.3796(19)
C(3)-N(3)	1.357(4)/1.361(4)	1.362(2) / 1.364(2)	1.372(2)
C(2)-N(1)	1.429(4)/1.417(4)	1.2902(19) /1.2917(19)	1.285(2)
C(1)-N(5)	1.281(4)/1.336(4)	1.331(2) / 1.329(2)	1.332(2)
C(2)-N(2)	1.285(5) /1.285(4)	1.345(2) / 1.345(2)	1.348(2)
C(3)-N(4)	1.339(4)/1.341(4)	1.349(2) /1.344(2)	1.338(2)
C(1)-N(1)	1.372(4)/1.372(4)	1.367(2) / 1.366(2)	1.367(2)
N(5)-C(1)-N(1)	116.3(3)/116.5(3)	115.95(16) /115.26(16)	114.62(15)
N(3)-C(3)-S(2)	123.2(2)/123.2(2)	120.52(13) /120.52(12)	120.93(12)
N(1)-C(1)-S(1)	119.0(2)/119.5(2)	122.01(13) /122.05(13)	121.71(13)
Ligações de Hidrogênio			
D-H...A	d(H...A)	<D-H...A	d(D...A)
H₂L1b			
N3-H3...S1 ^a	2.594	152.07	3.378
N1-H1...S2 ^b	2.696	144.58	3.433(3)
H₂L1c *			
N12-H12...S21	2.585	159.43	3.404
N13-H13...S11	2.488	135.78	3.162
N22-H22...S11	2.502	169.26	3.350
N23-H23...S21	2.575	126.86	3.166
H₂L1e			
N2-H2...S1	2.69(2)	156.8(16)	3.4976(17)
N3-H3...S1	2.55(2)	132.5(19)	3.1690(15)

*duas moléculas por unidade assimétrica. ^ax, y-1, z; ^bx, y+1, z **Figura 4.1.8.** Ligações de hidrogênio entre as duas moléculas na unidade assimétrica do **H₂L1c**.

4.2. Síntese e Caracterização dos Complexos de Ouro

Reações de $\text{H}_2\text{L1}$ com $\text{Na}[\text{AuCl}_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ em MeOH , à temperatura ambiente, fornecem precipitados microcristalinos verdes de composição $[\text{AuCl}(\text{L1})]$, em bons rendimentos (**Esquema 4.2.1.**). Estes produtos são solúveis em CH_2Cl_2 , CHCl_3 , acetona e DMSO, sendo quase insolúveis em metanol ou etanol.

Esquema 4.2.1. Síntese dos complexos de ouro(III).

Os espectros de IV dos ligantes livres $\text{H}_2\text{L1}$ são caracterizados por absorções largas e fortes, relativas à $\nu(\text{N-H})$, na faixa de $3140\text{--}3315\text{ cm}^{-1}$ e bandas muito fortes e finas em torno de 1630 cm^{-1} , que podem ser atribuídas aos estiramentos $\nu(\text{C=N})$. Nos espectros dos complexos de $[\text{Au}^{\text{III}}\text{Cl}(\text{L1})]$ (**Figuras A2.1-A2.6**, informações suplementares), as absorções relativas à NH não são observadas, conforme esperado para dupla desprotonação dos ligantes, durante a reação para formação de compostos neutros. Os estiramentos $\nu(\text{C=N})$ são encontrados na região entre 1558 e 1547 cm^{-1} , o que corresponde a um deslocamento dos estiramentos $\nu(\text{C=N})$ de cerca de 80 cm^{-1} , comparando-se aos do ligante não coordenado, indicando a formação de complexos quelatos com alto grau de deslocalização eletrônica π . Absorções fracas na faixa entre 335 e 347 cm^{-1} podem ser atribuídas às bandas de estiramento

$\nu(\text{Au}-\text{Cl})$. A **Figura 4.2.1.** mostra o espectro no IV do complexo $[\text{AuCl}(\text{L1e})]$ como exemplo para os complexos do tipo $[\text{AuCl}(\text{L1})]$.

Figura 4.2.1. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{AuCl}(\text{L1e})]$ em pastilhas de CsI.

Em complexos quadrados-planares com configuração d^8 , os orbitais d do metal são, em princípio, separados na seguinte ordem crescente de energia: $dxz, dyz < dz^2 < dxy < dx^2-y^2$, sendo os orbitais dxy e dx^2-y^2 , HOMO e LUMO, respectivamente [97]. Entretanto, em complexos contendo ligantes com átomos de enxofre doadores, fortes bandas de transferência de carga podem interferir na observação das bandas centradas no metal esperadas [51]. As absorções de complexos do tipo $[\text{AuCl}(\text{L1})]$, selecionados aleatoriamente (**1**, **3**, **4a** e **5**), são quase idênticas, com duas bandas intensas na região de 300–400 nm (**Figura 4.2.2.**), com grandes coeficientes de extinção molar (ϵ), atribuídas à combinação de bandas intraligante $\pi^* \leftarrow \pi$ e $\pi^* \leftarrow n$, localizadas principalmente nos fragmentos $-\text{NCS}$, com n representando um orbital não-ligante localizado nos átomos de enxofre, bem como de bandas de transferência de carga $\text{Au} \leftarrow \text{S}$ ($dx^2-y^2 \leftarrow p$) [98], e um máximo na região de 571–634 nm, com ϵ_{max} em torno de $300 \text{ L}^{-1}\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, atribuídas à transições $d-d$. A posição e intensidade destas últimas bandas são condizentes com bandas de transição de orbitais $d \leftarrow d$ do metal, características de um ambiente quadrado-planar [98,99], correspondentes às transições $dx^2-y^2 \leftarrow dxy$ e $dx^2-y^2 \leftarrow$

dxz,yz [98,100]. Entretanto, estas atribuições ainda são discutidas na literatura, de forma que alguns autores as descrevem como bandas de transferência de carga $L \leftarrow M$, de orbitais d do metal para o sistema π^* dos ligantes [101,102].

Figura 4.2.2. Espectros eletrônicos dos complexos do tipo $[AuCl(L1)]$ selecionados aleatoriamente. Soluções 10^{-5} M (esquerda) e 10^{-3} M (direita) em CH_2Cl_2 . $[AuCl(L1a)]$ (—), $[AuCl(L1c)]$ (—), $[AuCl(L1d)]$ (—) e $[AuCl(L1e)]$ (—).

Os espectros de 1H RMN dos complexos mostram sinais nas regiões esperadas [79]. Os sinais dos dois protons NH, que aparecem como singletos largos na região entre 10,11 e 9,1 ppm para os ligantes livres, não são observados nos espectros de 1H RMN dos complexos, conforme o esperado. Este fato confirma a dupla desprotonação dos ligantes, como indicado pelos dados de IV. A **Figura 4.2.3.** apresenta um exemplo de espectro de 1H RMN para complexos do tipo $[Au^{III}Cl(L1)]$. Outros espectros para os complexos deste tipo podem ser encontrados em anexo (**Figuras B2.1-B2.6**, informações suplementares).

Figura 4.2.3. Espectro de ^1H RMN para o complexo $[\text{AuCl}(\text{L1c})]$ (δ , ppm) em solução de CDCl_3 .

A **Figura 4.2.4.** ilustra as estruturas moleculares dos complexos $[\text{AuCl}(\text{L1d})]$ e $[\text{AuCl}(\text{L1e})]$, como representativos para os complexos do tipo $[\text{Au}^{\text{III}}\text{Cl}(\text{L1})]$. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para estes complexos de $\text{Au}(\text{III})$ são mostrados na **Tabela**

4.2.1. O arranjo em torno do átomo de ouro é melhor descrito como quadrado-planar muito pouco distorcido. A tiossemicarbazona se liga ao átomo de ouro, formando um anel quelato, em configuração *S,N,S*, duplamente desprotonado. Portanto, o plano quadrado é definido pelos átomos doadores do ligante tridentado e um ligante cloreto remanescente, com um desvio máximo do plano quadrado médio de 0,010 Å para o átomo N(2). Os comprimentos observados para as ligações Au–Cl e Au–S são similares aos reportados anteriormente para complexos de Au(III) derivados de tiossemicarbazonas [70,72]. Uma considerável deslocalização de densidade eletrônica π nos anéis de seis e cinco membros é indicada pelos comprimentos de ligação. As ligações C–S e C–N, dentro dos anéis quelatos, estão em acordo com as faixas esperadas para ligações carbono–enxofre e carbono–nitrogênio simples e dupla, respectivamente. As distâncias das ligações Au–S(1) e Au–S(2) são bastante similares, mostrando uma forte uniformização dos comprimentos de ligação. Esta uniformização pode ser observada em toda a estrutura do ligante ao longo dos anéis quelatos e também é estendida para as ligações C(3)–N(4) e C(1)–N(5). Mais detalhes sobre refinamento de estrutura são mostrados na Tabela A2 (Apêndice).

Figura 4.2.4. Estruturas moleculares dos complexos [AuCl(L1d)] (esquerda) e [AuCl(L1d)] (direita). Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

Tabela 4.2.1. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados em [AuCl(L1d)] (**4a**) e [AuCl(L1e)] (**5**).

	4	5		4	5
Au–Cl	2.308(2)	2.291(2)	N1–C2	1.352(9)	1.34(1)
Au–S1	2.282(2)	2.289(2)	C2–N2	1.295(9)	1.318(9)
Au–N2	2.018(5)	2.015(6)	N2–N3	1.394(8)	1.384(9)
Au–S2	2.287(2)	2.286(2)	N3–C3	1.286(0)	1.29(1)
C1–N1	1.317(9)	1.31(1)	C3–S2	1.768(8)	1.747(8)
C1–S1	1.734(8)	1.733(9)	C1–N5	1.349(0)	1.34(1)
S1–Au–S2	176.87(7)	176.20(8)	N2–Au–Cl	176.80(7)	175.3 (2)
N2–Au–S1	97.12(7)	99.0(2)	S1–Au–Cl	86.03(7)	85.51(8)
N2–Au–S2	86.03(7)	84.8(2)	S2–Au–Cl	90.85(7)	90.69(8)
C1–S1–Au	106.2(3)	105.1(3)	N3–N2–Au	117.3(4)	119.4(5)
C3–S2–Au	94.2(3)	94.9(3)	C2–N2–Au	126.8(5)	124.2(5)

A redução de complexos de Au(III) contendo tiossemicarbazonas não é inesperada e já foi reportada em vários exemplos anteriores [72,73,75, 103]. No caso dos ligantes H₂L1, entretanto, este caminho de reação não é de importância muito significativa, uma vez que estes complexos não precipitam facilmente em metanol, e apenas no caso do ligante H₂L1d, uma quantidade significativa do produto da redução (ver **Esquema 4.2.2.**) pôde ser isolada, por evaporação lenta quase completa da solução mãe, como cristais incolores. No espectro de IV destes cristais uma banda muito forte atribuída à $\nu(\text{C}=\text{N})$ é observada em 1587 cm⁻¹ (ver **Figura 4.2.5.**).

Esquema 4.2.2. Formação de um coproduto de Au(I) durante a reação com H₂L1d.

Figura 4.2.5. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{L3d})]$ em pastilha de CsI.

No espectro de ^1H RMN do complexo de Au(I) (**Figura B2.7**, informações suplementares), os sinais são deslocados para campo mais baixo com relação ao espectro do complexo de Au(III) correspondente $[\text{AuCl}(\text{L1d})]$. O espectro de massa ESI(+) de cristais do complexo de Au(I), incolores, indicou um rearranjo do ligante orgânico e a formação de uma espécie heterocíclica, após a abstração de um átomo de enxofre. Finalmente, a natureza do coproduto pôde ser solucionada com a análise estrutural por difração de raios X em monocristal. A **Figura 4.2.6.** mostra a estrutura molecular do complexo de Au(I) obtido, com um ligante tiouréia não usual. Comprimentos e ângulos de ligação são dados na **Tabela 4.2.2.** A estrutura mostra que a redução do átomo de ouro ocorre com uma ciclização do ligante L1d^{2-} e abstração de um átomo de enxofre. O produto resultante, *N*-(hexametileno)*N'*-1-(5-dietilamino-3-fenil-1,2,4-triazolil)tiouréia (L3), atua como ligante monodentado no derivado de Au(I). Um ambiente linear de coordenação, que é completado por um ligante cloreto, é observado para o átomo de ouro. O anel triazol é praticamente planar com um desvio máximo de 0,006 Å para o átomo N(1). A ligação C–S de 1,708(5) Å é um pouco alongada em relação a uma ligação dupla, o que está relacionado com a coordenação ao átomo de ouro.

Figura 4.2.6. Estrutura molecular do complex $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{L3d})]$ (**4b**). Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

Tabela 4.2.2. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados em **4b**.

Au–Cl	2.2708(13)	C2–N2	1.316(5)
Au–S2	2.2610(12)	N2–N3	1.400(5)
C1–N1	1.328(5)	N3–C3	1.404(5)
N1–C2	1.367(6)	C3–S2	1.708(5)
S2–Au–Cl	176.80(5)	C1–N3–N2	109.1(3)
C3–S2–Au	108.84(15)	C1–N3–C3	131.5(4)
C1–N1–C2	104.3(4)	N2–N3–C3	115.9(3)
C2–N2–N3	102.1(3)	N3–C3–S2	121.9(4)

Já que os compostos $[\text{AuCl}(\text{L1})]$ são estáveis no estado sólido e também em solventes como CH_2Cl_2 , CHCl_3 e DMSO, mesmo sob refluxo por várias horas, a formação de complexos de Au(I) ocorre provavelmente concomitantemente à formação dos complexos de Au(III). As quantidades minoritárias dos produtos laterais, que puderam ser detectadas para todos os outros derivados de $\text{H}_2\text{L1}$, exceto para $\text{H}_2\text{L1d}$, não permitiram o isolamento de compostos de Au(I) na forma pura.

Entretanto, existe uma forte evidência nos espectros de massa de todos os complexos $[\text{AuCl}(\text{L1})]$ (**Figuras C2.1-C2.6**, informações suplementares), de que sob condições de alta

energia as reações de ciclização podem ocorrer. Além dos picos dos íons moleculares esperados para os complexos de Au(III) $[\text{AuCl}(\text{L1})]$, aparecem também espécies de composição $[\text{Au}(\text{L1})(\text{L2})]^+$ (ver **Figura 4.2.7**), onde L2 corresponde ao produto de ciclização primário da tiossemicarbazona correspondente (**Esquema 4.2.3**). Como as amostras eram cristalinas e analiticamente puras, estas espécies se formaram sob as condições do experimento. A presença de L2 como ligante, indicada no espectro de massa ESI⁺ de quase todos os complexos estudados e a caracterização cristalográfica do produto de decomposição final L3d no complexo $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{L3d})]$, bem como no espectro de massa deste (**Figura 4.2.8**), permite a formulação de um caminho para a ciclização dos ligantes sob a influência de íons de ouro (**Esquema 4.2.3**), onde primeiramente o ligante perderia dois prótons e dois elétrons para formação do intermediário L2, o qual sofreria uma desulfurização através de contração do anel, levando ao produto L3. Deve ser mencionado que os espectros de massa dos ligantes livres $\text{H}_2\text{L1}$ não fornecem nenhuma evidência de reações similares.

Figura 4.2.7. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{AuCl}(\text{L1d})]$.

Esquema 4.2.3. Caminho proposto para ciclização de H_2L1 , baseado na ionização dos complexos.

Figura 4.2.8. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[Au^I Cl(L3d)]$.

Os ligantes cloretos nos complexos $[AuCl(L1)]$ podem ser prontamente substituídos por SCN^- ou CN^- , sem mudanças no estado de oxidação do metal. Tais reações se procedem à temperatura ambiente, em misturas de CH_2Cl_2 e metanol, que fornecem produtos na forma de sólidos cristalinos, que pode ser isolados com ótimo rendimento (**Esquema 4.2.4**). A primeira evidência do sucesso da reação de troca com SCN^- veio dos espectros de IV dos sólido resultantes (**Figuras A2.7-A2.10**, informações suplementares), os quais, conforme o esperado, mostram somente um pequeno deslocamento das bandas referentes ao ligante

tiossemicarbazona, porém bandas adicionais aparecendo em torno de 2130 cm^{-1} , relacionadas à vibração do estiramento $\nu(\text{CN})$, podem ser atribuídas à coordenação do tiocianato ($\underline{\text{SCN}}$). Em alguns casos, também houve a observação de bandas em torno de 2060 cm^{-1} , o que caracteriza a coordenação via átomo de nitrogênio do isotiocianato ($\underline{\text{NCS}}$), caracterizando a formação de isômeros de ligação [104], como mostrado exemplarmente para o complexo $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$.

Esquema 4.2.4. Formação dos complexos $[\text{Au}(\text{X})(\text{L1})]$ ($\text{X} = \text{SCN}$ ou CN).

Figura 4.2.9. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ em pastilha de KBr.

Os espectros eletrônicos dos complexos do tipo $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1})]$ são similares aos dos complexos $[\text{AuCl}(\text{L1})]$ podendo ser visualizados na **Figura 4.2.10**. Os espectros de massa dos complexos $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1})]$ (**Figuras C2.8-C2.11**, informações suplementares) também são similares aos dos complexos $[\text{AuCl}(\text{L1})]$, ocorrendo quebra da ligação Au–SCN e formação da espécie $[\text{Au}(\text{L1})(\text{L2})]^+$. A coordenação do ligante tiocianato não influencia significativamente nos deslocamentos químicos dos hidrogênios nos espectros de ^1H RMN (**Figuras B2.8-B2.11**, informações suplementares), havendo, em geral, apenas deslocamento em torno de 0,02 ppm em direção à campo mais baixo.

Figura 4.2.10. Espectros eletrônicos dos complexos do tipo $[\text{AuCl}(\text{L1})]$ selecionados aleatoriamente. Soluções 10^{-5} M (esquerda) e 10^{-3} M (direita) em CH_2Cl_2 . $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1a})]$ (—), $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ (—), $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1d})]$ (—) e $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1e})]$ (—).

Cristais adequados para análise estrutural foram obtidos para o complexo $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ (**8**). A **Figura 4.2.11** ilustra a estrutura molecular do complexo **8**, como representativo de tais compostos. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados são fornecidos na **Tabela 4.2.3**. A situação estrutural no ligante orgânico não é muito diferente da observada nos complexos com ligante cloro. Todas as ligações C–S e C–N dentro dos anéis quelatos estão praticamente nas mesmas faixas observadas nos complexos **4a** e **5**. O ligante tiocianato mostra uma

coordenação típica com o ângulo Au–S–C de 105,0(3)°, e o arranjo do ligante SCN[−] coplanar com a esfera de coordenação do ligante tiossemicarbazonato, de forma que o ligante tiocianato se encontra quase paralelo à ligação Au–S(2).

Figura 4.2.11. Estrutura molecular do complexo $[\text{Au}^{\text{III}}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ (**8**). Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

Tabela 4.2.3. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados em $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ (**8**).

Au–N2	2.022(8)	C1–S1	1.775(9)
Au–S1	2.290(3)	S2–C3	1.77(1)
Au–S2	2.280(2)	N3–C3	1.27(1)
Au–S3	2.323(3)	N3–N2	1.388(9)
C2–N1	1.32(1)	N2–C2	1.34(1)
C1–N1	1.32(1)	N5–C1	1.32(1)
C6–S3	1.66(1)	C6–N6	1.15(1)
N2–Au–S2	84.7(2)	S1–Au–S3	81.6(1)
N2–Au–S1	98.3(2)	C1–S1–Au	104.4(3)
S2–Au–S1	176.6(1)	C3–S2–Au	95.0(3)
N2–Au–S3	179.7(3)	C6–S3–Au	105.0(3)
S2–Au–S3	95.37(9)	C2–N2–Au	124.8(6)

Apesar da sua alta toxicidade, o cianeto pode ser encontrado *in vivo*. Isto foi evidenciado através da análise da urina de pacientes tratados por crisoterapia (terapia contra artrite), onde se verificou a presença de complexos de ouro com ciano. Há evidências de que cianeto pode ser produzido naturalmente *in vivo* a partir de tiocianato, o qual é adquirido naturalmente através da alimentação [8]. Além disso, fumantes oferecem uma fonte menos natural de CN^- , pois tabaco inalado pode conter cerca de 1700 ppm de HCN, que pode entrar na circulação sanguínea através dos pulmões [14]. Ambos ouro(I) e ouro(III) formam complexos com ciano, sendo o complexo de ouro(I) linear $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$, e o quadrado-planar de ouro(III) $[\text{Au}(\text{CN})_4]^-$ bem conhecidos. Em meio biológico, cianeto pode competir com outros ligantes, como por exemplo, proteínas contendo grupos tiolato, pelo centro pelo centro de Au(I) na pró-droga.

Esta continuada discussão sobre a importância das espécies ciano no metabolismo de drogas de ouro e o fato de que complexos estáveis são conhecidos com Au(I) e Au(III) nos estimulou a incluir o ligante CN^- no presente estudo [14,105]. Os complexos $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1})]$ são formados através de reações do complexo $[\text{AuCl}(\text{L1})]$ correspondente com KCN ou NaCN, em misturas de MeOH/ CH_2Cl_2 . Os produtos podem ser isolados na forma cristalina, após evaporação lenta das soluções. Em caso da não obtenção de cristais por este método, o composto pode ser facilmente purificado através de extração de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, uma vez que o excesso de KCN e o subproduto da reação KCl são retidos na fase aquosa. Nos espectros de IV destes complexos (**Figuras A2.11-A2.15**, informações suplementares), bandas nas faixas entre $2130\text{--}2175\text{ cm}^{-1}$ e $436\text{--}444\text{ cm}^{-1}$ são atribuídas às vibrações dos estiramentos $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ e $\nu(\text{Au}\text{--}\text{C})$, respectivamente (ver **Figura 4.2.12**) [104]. O CN^- , embora isoeletrônico, apresentando mesma ordem energética de ocupação dos orbitais que o CO, $(1\sigma)^2(2\sigma)^2(1\pi)^4(3\sigma)^2$, são doadores σ mais fortes e aceptores π mais fracos do que CO [106].

Análises através de cálculos teóricos mostraram que a ligação tripla resulta principalmente dos orbitais 1σ e 1π . O orbital 2σ corresponde ao par de elétrons livres no átomo de nitrogênio, enquanto que o orbital 3σ está predominantemente localizado no átomo de carbono [107,108,109]. Além disso, foi verificado que o orbital 3σ apresentaria um caráter fracamente antiligante, sendo este caráter mais pronunciado no CN^- do que no CO. As frequências relativamente altas dos estiramentos $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ são indicativas de uma forte doação σ nestes complexos de Au(III), já que os elétrons são removidos do orbital 3σ , que é fracamente antiligante, enquanto que a retrodoação π por outro lado, tenderia a decrescer a frequência banda $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$, por popular com elétrons o orbital antiligante $2p\pi^*$ [104].

Figura 4.2.12. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1e})]$.

Nos espectros eletrônicos dos complexos do tipo $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1})]$ (**Figura 4.2.13**) apenas bandas de alta intensidade são visualizadas, encobrindo as bandas $d-d$. Este fato é condizente com a mudança de cor dos complexos de verde para vermelho, devido ao deslocamento das bandas centradas no metal [97] e, deste modo, sendo encobertas por outras bandas mais intensas. Os espectros de ^1H RMN dos complexos com cianeto (**Figuras B2.12-B2.16**, informações suplementares) são similares aos dos complexos do tipo $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1})]$ (**ver**

material suplementar). Os espectros de massa ESI⁺ destes complexos (**Figuras C2.12-C2.14**, informações suplementares), por outro lado, exibem apenas os picos dos íons moleculares esperados, relativos à $[M+H]^+$. Espécies do tipo $[Au(L1)(L2)]^+$ ou $[M-CN]^+$ não são observadas aqui (ver exemplo para o complexo $[Au(CN)(L1e)]$, **Figura 4.2.14**), o que indica que a ligação Au–C é mais forte do que as ligações Au–Cl e Au–SCN, sendo capaz de evitar a ciclização do ligante.

Figura 4.2.13. Espectros eletrônicos dos complexos do tipo $[Au(CN)(L1a)]$ (—), $[Au(CN)(L1b)]$ (—) e $[Au(CN)(L1e)]$ (—) em solução de CH_2Cl_2 .

Figura 4.2.14. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[Au(CN)(L1e)]$.

A **Figura 4.2.15** ilustra as estruturas moleculares dos complexos $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1c})]$ e $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1d})]$, como representativos para estes compostos. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados são apresentados na **Tabela 4.2.4**. A situação das ligações ao longo da estrutura do ligante orgânico se difere muito pouco da apresentada nos complexos do tipo $[\text{AuClIL1}]$. Conforme o esperado, a ligação $\text{Au}-\text{C}$ (2,003 Å) é significativamente mais curta do que as ligações $\text{Au}-\text{Cl}$ (2,29-2,30 Å) e $\text{Au}-\text{SCN}$ (2,32 Å). A ligação no ligante cianeto (1,118 em **13** e 1,08 Å em **14**) está próxima da faixa esperada (1,12–1,16 Å) [110], ligeiramente mais curta do que no íon cianeto livre (1,16 Å), conforme discutido acima. Além disso, o ligante ciano se encontra no mesmo plano que os anéis quelatos, ângulo $\text{Au}-\text{C4}-\text{N6}$ quase linear (177,5–178,5 °), de forma condizente com uma hibridação sp para o átomo de carbono C(4), diferentemente do ângulo $\text{Au}-\text{S3}-\text{C6}$ (105,0 °) no complexo $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$, onde assume-se uma hibridação sp^3 para o átomo S(3).

Figura 4.2.15. Estruturas moleculares dos complexos $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1c})]$ (**13**) e $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1d})]$ (**14**). Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

Tabela 4.2.4 Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados em [Au(CN)(L1c)] (**13**) e [Au(CN)(L1d)] (**14**).

	13	14		13	14
Au–N2	2.015(6)	2.017(6)	C1–S1	1.739(8)	1.731(8)
Au–S1	2.298(2)	2.290(2)	S2–C3	1.775(8)	1.781(8)
Au–S2	2.286(2)	2.287(2)	N3–C3	1.280(10)	1.271(10)
Au–C4	2.003(8)	2.003(10)	N3–N2	1.415(8)	1.410(9)
C2–N1	1.352(9)	1.329(10)	N2–C2	1.302(9)	1.309(10)
C1–N1	1.315(9)	1.335(10)	N5–C1	1.348(10)	1.333(10)
N2–Au–S2	85.93(19)	85.9(2)	C4–N6	1.118(11)	1.082(15)
N2–Au–S1	97.18(19)	97.3(2)	S1–Au–C4	86.0(3)	86.2(3)
S2–Au–S1	176.84(8)	176.82(7)	C1–S1–Au	104.6(3)	105.9(3)
N2–Au–C4	176.8(3)	176.2(3)	C3–S2–Au	94.4(3)	94.4(3)
S2–Au–C4	90.9(3)	90.7(3)	N6–C4–Au	177.5(8)	178.5(9)
N3–N2–Au	117.9(5)	117.3(5)	C2–N2–Au	126.6(5)	127.0(6)

Através destes resultados foi possível mostrar que o ligante cloro nos complexos [AuClL1] pode ser protamente trocado por tiocianato/isotiocianato ou ciano, para os quais espera-se obter dois novos tipos de complexos estáveis [Au(SCN)(L1)] e [Au(CN)(L1)]. Finalizando a parte de síntese e caracterização dos complexos de ouro, são mostrados resumidamente no **Esquema 4.2.5** os complexos obtidos e os reagentes utilizados em cada caso.

Esquema 4.2.5. Resumo da obtenção dos complexos de ouro.

4.2.1. Cálculos Teóricos para os Complexos de Ouro(III)

Para confirmar a presença dos dois isômeros discutidos no capítulo 4.2., foram feitos cálculos teóricos a partir dos dados cristalográficos do complexo [Au(SCN)(L1c)]. Após a otimização desta estrutura, o ligante tiocianato foi substituído por isotiocianato e foi então realizada uma nova otimização para [Au(NCS)(L1c)]. Neste caso, [Au(NCS)(L1c)], os cálculos de otimização foram realizados para grupos etil tanto direcionados para o mesmo lado quanto para lados opostos. Entretanto, para comparação com a estrutura otimizada de [Au(SCN)(L1c)] a configuração com etilas direcionadas para o mesmo lado foi escolhida.

Os cálculos de energia mostram que o complexo ligado através do nitrogênio [Au(NCS)(L1c)] apresenta uma energia cerca de 4 Kcal/mol mais baixa do que o complexo ligado através do átomo de enxofre [Au(SCN)(L1c)]. Entretanto, não foi possível se isolar complexos do tipo [Au(NCS)(L1c)] de forma pura, enquanto que, em alguns casos, houve a formação de complexos do tipo [Au(SCN)(L1)] puros. As **Figuras 4.2.1.1 A e B** ilustram as estruturas moleculares otimizadas dos complexos [Au(NCS)(L1c)] e [Au(SCN)(L1c)]. Distâncias e ângulos de ligação para as estruturas otimizadas podem ser encontrados na **Tabela 4.2.1.1**. Ao contrário do observado para o ligante tiocianato, o qual apresenta uma coplanaridade em relação à esfera de coordenação do ligante tiossemicarbazonato, com ângulo Au-S-C em torno de 105°, quase paralelo à ligação Au-S(2), o ligante isotiocianato encontra-se virado para o lado da ligação Au-S(1) e possui ângulo Au-N-C em torno de 148° (ver **Figura 4.2.11 B**). Além disso, como esperado, a ligação do centro de Au(III) com isotiocianato Au-N(6) é bem mais curta que a ligação Au-S(3) (Au-SCN). A **Tabela 4.2.1.1**. apresenta dados de comprimentos e ângulos de ligação selecionados para as estruturas otimizadas de [Au(SCN)(L1c)] e [Au(NCS)(L1c)], bem como os valores experimentais para [Au(SCN)(L1c)] (esquema numérico pode ser observado na **Figura 4.2.10**). Conforme visto

na mesma tabela, uma boa correlação entre os dados teóricos e de difração de raios X foi observado, exceto para as ligações Au–S.

Figura 4.2.1.1. Estruturas moleculares otimizadas para os isômeros $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ (A, esquerda) e $[\text{Au}(\text{NCS})(\text{L1c})]$ (B, direita).

Tabela 4.2.1.1. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados a partir das estruturas otimizadas de $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ e $[\text{Au}(\text{NCS})(\text{L1c})]$, junto com valores experimentais para $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1c})]$.

	$[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$	$[\text{Au}(\text{NCS})(\text{L1c})]$		$[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$	$[\text{Au}(\text{NCS})(\text{L1c})]$
	Calc./experimental	Calc.		Calc./experimental	Calc.
Au–N(6)/ Au–S(3)/	2.47537/2.323(3)	2.01312	N1–C2	1.34839/1.32(1)	1.34655
Au–S1	2.46136/2.290(3)	2.46109	C2–N2	1.35235/1.34(1)	1.35506
Au–N2	2.09680/2.022(8)	2.05755	N2–N3	1.40063/1.388(9)	1.40560
Au–S2	2.43088/2.280(2)	2.45002	N3–C3	1.31665/1.27(1)	1.31605
C6–N6	1.18757/1.15(1)	1.20620	S3–C6	1.74165/1.66(1)	1.64992
S1–Au–S2	175.98162/176.6(1)	177.29860	N2–Au–S3/ N2–Au–N6	178.80488/179.7(3)	175.42148
N2–Au–S1	94.94985/98.3(2)	95.15099	S1–Au–S3/ S1–Au–N6	84.90583/81.6(1)	88.98082
N2–Au–S2	83.89851/84.7(2)	84.12986	S2–Au–S3/ S2–Au–N6	96.32526/95.37(9)	91.65246
C1–S1–Au	96.70980/104.4(3)	96.48393	N3–N2–Au	118.32668/119.4(6)	118.85584
C3–S2–Au	92.81941/95.0(3)	92.12792	C2–N2–Au	124.51199/124.8(6)	124.51199
C4–S3–Au/ C4–N6–Au	104.78040/105.0(3)	147.82648	S3–C6–N6	175.90559/176.1(10)	175.49280

*Ver esquema numérico na **Figura 4.2.10**

Os cálculos de frequências vibracionais, embora apresentem valores um pouco diferentes dos observados experimentalmente, estão em acordo com as suposições sobre os dois isômeros sugeridas através dos dados experimentais. A **Figura 4.2.1.2** e **Figura 4.2.1.3** mostram os espectros vibracionais calculados para $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ e $[\text{Au}(\text{NCS})(\text{L1c})]$, respectivamente. Uma observação importante nestas figuras é que a banda de estiramento $\nu(\text{CN})$ é muito mais intensa com a coordenação via átomo de nitrogênio (isotiocianato) do que via átomo de enxofre (tiocianato). A **Tabela 4.2.1.2** apresenta outros dados selecionados de frequência calculados e experimentais.

Figura 4.2.1.2. Espectro de IV experimental (vermelho) e calculado (preto) para $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ (cm^{-1}).

Figura 4.2.1.3 Espectro de IV experimental (vermelho) e calculado (preto) para $[\text{Au}(\text{NCS})(\text{L1c})]$ (cm^{-1}).

Tabela 4.2.1.2. Dados selecionados de frequência calculados e experimentais para $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ e $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$.

Vibração	$[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$		$[\text{Au}(\text{NCS})(\text{L1c})]$	
	Calculado	Experimental	Calculado	Experimental
$\nu(\text{C}=\text{S}, \text{SCN})$	642	642	847	845
$\nu(\text{C}-\text{S})$	738	743	740	743
$\nu(\text{C}-\text{O})$	1113	1117	1113	1117
$\nu(\text{N}-\text{N})$	1036	1028	1036	1028
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1565	1557	1564	1557
$\delta(\text{C}-\text{H})$, no plano; Ph	1224	1225	1225	1225
$\lambda(\text{C}-\text{H})$, guarda-chuva, CH_3	1441	1449	1441	1449
$\nu(\text{CN}, \text{SCN})$	2163	2129	2074	2064

As **Figuras 4.2.1.4 A e B** mostram as estruturas otimizadas dos complexos $[\text{AuCl}(\text{L1c})]$ e $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1c})]$, respectivamente. A **Tabela 4.2.1.3** apresenta outros dados selecionados de comprimentos e ângulos de ligação selecionados para estas estruturas. Assim como observado para o complexo $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$, com exceção dos valores dos comprimentos das ligações Au–S, as quais são muito mais curtas na estrutura obtida experimentalmente, ocorre uma boa correlação entre os valores teóricos e experimentais. Além disso, verifica-se que o valor teórico para a ligação no ligante ciano (1,18467 Å) no complexo $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1c})]$ está acima do valor apresentado pelo íon cianeto livre (1,16 Å), entretanto um valor abaixo deste foi observado experimentalmente (1,118 Å). Isto porque os cálculos foram feitos no vácuo. Os cálculos de frequências vibracionais também foram realizados para estes complexos apresentando valores próximos dos obtidos experimentalmente. Os espectros são similares aos dos obtidos para os complexos com tiocianato e podem ser visualizados na parte de material suplementar (**Figuras D1 e D2**). A **Tabela 4.2.1.4** apresenta outros dados selecionados de frequência calculados e experimentais. Novamente, é interessante observar que a banda referente ao estiramento $\nu(\text{CN})$ é muito pouco intensa (**Figura 4.2.1.5**), sendo imperceptível no espectro calculado do complexo $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1c})]$, mostrando que a variação de momento dipolar para o estiramento $\nu(\text{CN})$ é muito pequena, porém esta banda aparece em 2205 cm^{-1} .

Figura 4.2.1.4. Estruturas otimizadas dos complexos $[\text{AuCl}(\text{L1c})]$ (A, esquerda) e $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1c})]$ (B, direita).

Tabela 4.2.1.3. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados a partir das estruturas otimizadas de [Au(Cl)(L1c)] (**3**) e [Au(CN)(L1c)] (**13**), junto com valores experimentais para [Au(CN)(L1c)].

	[AuCl(L1c)]	[Au(CN)(L1c)] (Calc/exp)
Au–Cl/ Au–C4	2.42203	1.98760/2.003(8)
C4–N6/ C6–N6	—	1.18467/1.118(11)
Au–S1	2.45137	2.46256/2.298(2)
Au–N2	2.07581	2.08318/2.015(6)
Au–S2	2.43130	2.43314/2.286(2)
C2–N2	1.35624	1.35187/1.302(9)
N2–N3	1.40120	1.40659/1.415(8)
N3–C3	1.31416	1.31212/1.280(10)
S1–Au–S2	177.46609	176.58721/176.84(8)
N2–Au–S1	96.46759	95.76696/97.18(19)
N2–Au–S2	84.64187	84.48098/85.93(19)
C1–S1–Au	98.27143	97.38319/104.6(3)
C3–S2–Au	92.67477	92.64861/94.4(3)
N2–Au–Cl/ N2–Au–C(4)	175.30822	176.13870/176.8(3)
S1–Au–Cl/S1–Au–C(4)/	87.73533	88.01456/86.0(3)
S2–Au–Cl/S2–Au–C(4)/	91.07613	91.69775/90.9(3)
N3–N2–Au	118.70239	118.85136/117.9(5)
N6–C4–Au	—	179.70213/177.5(8)

Tabela 4.2.1.4. Dados selecionados de frequência calculados e experimentais para **3** e **13**

Vibração	[AuCl(L1c)] (3)		[Au(CN)(L1c)] (13)	
	Calculado	Experimental	Calculado	Experimental
$\nu(\text{Au-CN})$ ou	—	—	451	436
$\nu(\text{Au-Cl})$	327	340	—	—
$\nu(\text{C-S})$	739	746	743	746
$\nu(\text{C-O})$	1113	1117	1113	1115
$\nu(\text{N-N})$	1033	1030	1035	1028
$\delta(\text{C-H})$, no plano; Ph	1223	1227	1223	1227
$\lambda(\text{C-H})$, guarda-chuva, CH ₃	1441	1444	1438	1452
$\nu(\text{C=N})$	1571	1555	1574	1564
$\nu(\text{CN, ciano})$	—	—	2205	2176

Figura 4.2.1.5 Espectro de IV experimental (vermelho) e calculado (preto) para $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1c})]$ (cm^{-1}).

As **Figuras 4.2.1.6** mostram a distribuição de carga (Mülliken) otimizadas dos complexos mistos de ouro, contendo os ligantes cloro, tiocianato e ciano, respectivamente. A cor verde é atribuída a átomos com densidade de carga positiva, a cor preta a átomos com caráter intermediário de carga e a cor vermelha a átomos com densidade de carga negativa. A **Tabela 4.2.1.5** mostra os valores de distribuição de carga (Mülliken/NBO) para átomos selecionados nas mesmas moléculas. Mais especificamente, a densidade de carga negativa (Mülliken) Mais especificamente, a densidade de carga negativa no centro de ouro(III) aumenta na seguinte ordem: $[\text{Au}(\text{NCS})(\text{L1c})]$ (+0,312) < $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1c})]$ (+0,268) < $[\text{AuCl}(\text{L1c})]$ (−0,074) $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ (−0,136). Verifica-se que no complexo com ligante ciano, o centro metálico de Au(III) apresenta-se mais deficiente em elétrons do que nos complexos contendo os ligantes cloro ou tiocianato. Este fato está em concordância com o caráter aceitador π fraco do ligante ciano e doador π dos ligantes cloro e tiocianato. Neste mesmo sentido, o complexo com isotiocianato apresentaria uma densidade de carga ainda menor do que o complexo com

ligante ciano, indicando que haveria uma maior retro-doação neste complexo. Através da análise de carga por NBO os valores das cargas nos centros de ouro(III) mudam, porém a ordem de densidade de carga não se altera: $[\text{Au}(\text{NCS})(\text{L1c})]$ (1,046) < $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1c})]$ (0,955) < $[\text{AuCl}(\text{L1c})]$ (0,926) < $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ (0,874).

Figura 4.2.1.6. Distribuição de carga (Mülliken) nos complexos $[\text{AuCl}(\text{L1c})]$ (A), $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ (B) e $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1c})]$ (C) e $[\text{Au}(\text{NCS})(\text{L1c})]$ (D).

Tabela 4.2.1.5. Dados selecionados de distribuição de carga Mülliken/NBO para os complexos de Au(III).

	$[\text{AuCl}(\text{L1c})]$	$[\text{Au}(\text{NCS})(\text{L1c})]$	$[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$	$[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1c})]$
Au	-0,074/+0,927	+0,312/+1,046	-0,136/+0,874	+0,268/+0,955
S1	+0,163/-0,182	+0,173/-0,179	+0,134/-0,212	-0,112/-0,182
S2	+0,105/-0,212	+0,117/-0,201	+0,102/-0,212	-0,156/-0,203
N2	-0,425/-0,459	-0,442/-0,463	-0,083/-0,457	-0,430/-0,497
Cl	-0,164/-0,464	—	—	—
S3	—	-0,038/-0,960	+0,189/-0,130	—
C6	—	-0,327/+0,172	-0,280/+0,067	-0,381/-0,089
N6	—	-0,205/-0,696	-0,023/-0,352	-0,132/-0,396

A **Tabela 4.2.1.5** apresenta os Mapa de contorno para os orbitais moleculares HOMO e LUMO bem como a composição destes orbitais para os complexos $[\text{Au}(\text{NCS})(\text{L1c})]$, $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$, $[\text{AuCl}(\text{L1c})]$ e $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1c})]$. Podemos observar claramente que os orbitais LUMO para todos os complexos apresentam uma grande participação dos orbitais *d* do metal. Por outro lado, os orbitais HOMO se encontram basicamente sobre os átomos do ligante orgânico tiossemicarbazonato. Outros OM e suas composições podem ser encontradas nas Tabelas D1, D2 e D3 (informações suplementares).

Tabela 4.2.1.6. Mapas de contorno para os orbitais moleculares HOMO e LUMO e suas composições principais para os complexos **1-4** calculados por DFT.

	[Au(NCS)(L1c)]	[Au(SCN)(L1c)]	[AuCl(L1c)]	[Au(CN)(L1c)]
LUMO
	26% Au (D+2), 0,3% Au (s, p); 12,4 % NCS ⁻ ; 61,3 % TSC	23,6% Au (D+2), 0,2% Au (s, p); 20,9% SCN ⁻ ; 55,4% TSC	25,9% Au (D+2), 0,2% Au (s, p); 16,3% Cl ⁻ ; 57,5% TSC	22,8% Au (D+2), 3,4% Au (s, p); 12,2% CN ⁻ ; 61,6% TSC
GAP (eV)	2,084	1,952	1,980	2,343
HOMO
	26,8% NCS ⁻ , 70,8% TSC	97,1 % TSC	97,4 % TSC	98,3 % TSC

4.3. Complexos de Pd(II) e Pt(II)

Através de reações entre H₂L1 com Pd(II) e Pt(II), espera-se conseguir produtos com comportamento biológico diferente do apresentado pelos ligantes livres e complexos de Au(III), uma vez que complexos derivados destes centros metálicos possuem atividade anticâncer relacionada à sua habilidade de interagir com o DNA. Modificações nos resíduos R₁ e R₂ permitem a variação das propriedades básicas dos produtos tais como solubilidade e, especialmente, a lipofilicidade, que é conhecida por controlar a velocidade de entrada em células. Com a coordenação, a lipofilicidade também muda e alguns efeitos colaterais podem mudar [49]. [PdCl₂(MeCN)₂] e [PtCl₂(COD)], dois precursores comuns de Pd(II) e Pt(II), foram usados como materiais de partida. As reações ocorrem em quantidades equimolares dos precursores metálicos e os ligantes H₂L1, potencialmente *S,N,S*-doadores e tridentados, em MeCN, à temperatura ambiente, por poucas horas, resultando na formação de sólidos laranjas ou amarelos para paládio e platina, respectivamente, em bons rendimentos (veja **Esquema 4.3.1**). Estes complexos foram isolados como pós puros e microcristalinos e são estáveis tanto no estado sólido como em solução. Eles são somente pouco solúveis em CHCl₃ e CH₂Cl₂ ou mesmo DMSO. A caracterização dos compostos foi feita por meio de análise elementar e espectroscopias de ¹H RMN, ESI-MS e IV, bem como determinação da estrutura por difração de raios X em monocristal.

Esquema 4.3.1. Síntese dos complexos do tipo [MCl(HL1)] (M = Pd ou Pt).

Os espectros de IV de H_2L1 são caracterizados por bandas de $\nu(NH)$ em $3242\text{--}3179\text{ cm}^{-1}$ e por bandas muito fortes em $1684\text{--}1628\text{ cm}^{-1}$ devido aos estiramentos $\nu(C=N)$. Nos espectros dos complexos de $Pd(II)$ e $Pt(II)$, ao contrário do observado nos complexos de $Au(III)$, encontram-se absorções referentes à NH deslocadas para uma região acima de 3300 cm^{-1} , como esperado para a única desprotonação dos ligantes durante a formação de complexos neutros, e os estiramentos $\nu(C=N)$ são observados com deslocamentos para frequências mais baixas, na faixa de $1523\text{--}1573\text{ cm}^{-1}$, que corresponde a um deslocamento batocrômico do estiramento $\nu(C=N)$ de cerca de 80 cm^{-1} , e indica a formação do quelato com um alto grau de deslocalização de densidade eletrônica π dentro dos anéis (ver **Figuras 4.3.2 e 4.3.3**). Outros espectros de IV podem ser encontrados em anexo (**Figuras A3.1-A3.10**).

Figura 4.3.1. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[PdCl(HL1a)]$ em pastilha de KBr.

Figura 4.3.2. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[PtCl(HL1d)]$ em pastilha de KBr.

A flutuação dos grupos etila em H₂L1 resultam em sinais de ¹H RMN menos resolvidos dos hidrogênios correspondentes, conforme reportado anteriormente (Capítulo 4.1). Este fato, somado à baixa solubilidade dos complexos, leva a espectros de RMN ainda menos resolvidos para estes complexos. Entretanto, foi possível verificar a coordenação dos ligantes através destes espectros. Os sinais referentes aos hidrogênios NH, observados na região entre 9,5 e 10,1 ppm para os ligantes livres, não foram observados no espectro de RMN dos complexos. Além disso, comparando-se os sinais observados para os complexos de Pd(II) em relação aos complexos de Pt(II) análogos, pode-se observar que os hidrogênios nos complexos de Pt(II) encontram-se mais blindados que os complexos de Pd(II) (ver **Figuras 4.3.3 e 4.3.4**). Outros espectros podem ser encontrados nas informações suplementares (**Figuras B3.1-B3.9**).

Figura 4.3.3. Espectro de ¹H-RMN do complexo [PdCl(L1d)] em CDCl₃ (δ = ppm).

Figura 4.3.4. Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{PtCl}(\text{HL1d})]$ em CDCl_3 (δ = ppm).

Nos espectros de massa ESI(+) de alguns destes complexos (**Figuras C3.1-C3.6**, informações suplementares) o pico do íon molecular não é observado, mas sim picos equivalentes à $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, assim como seus produtos de ciclização $[2(\text{M}-\text{Cl})]^+$ e $[3(\text{M}-\text{Cl})]^+$ (ver **Figura 4.3.5**). Os espectros de absorção na região do UV-Vis dos complexos $[\text{PdCl}(\text{HL1})]$ são praticamente iguais, apresentando um máximo em torno de 270 nm e outro em 336 nm, além de um ombro em torno de 370 nm; enquanto os espectros dos complexos $[\text{PtCl}(\text{HL1})]$ são bastante similares, apresentando um máximo em torno de 280 nm e outro em 355 nm, além de um pequeno ombro em torno de 375 nm (ver **Figura 4.3.6**). Estas bandas podem ser atribuídas à combinação de bandas intraligante $\pi^* \leftarrow \pi$ e $\pi^* \leftarrow n$ e bandas de transferência de carga do tipo $\text{S} \rightarrow \text{M}^{\text{II}}$ como discutido anteriormente para os complexos de $\text{Au}(\text{III})$ no capítulo 4.2, as quais encobrem as bandas centradas no metal [51, 111].

Figura 4.3.5. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[PdCl(HL1b)]$ com abundância isotópica relativa calculada em relação ao pico em 468 m/z.

Figura 4.3.6. Espectro de absorção na região do UV-Vis de alguns complexos representativos de para $[MCl(HL1)]$ ($M = Pd$ esquerda e Pt direita) em CH_2Cl_2 . $[MCl(HL1a)]$ (—), $[MCl(HL1b)]$ (—), $[MCl(HL1d)]$ (—) e $[MCl(HL1f)]$ (—).

As **Figuras 4.3.7, 4.3.8 e 4.3.9** mostram as estruturas moleculares dos compostos [PdCl(HL1b)], [PdCl(HL1g)] e [PtCl(HL1a)], respectivamente, como exemplos para os complexos do tipo [MCl(HL1)] (M = Pd ou Pt). O complexo [PtCl(HL1a)] apresenta duas moléculas por unidade assimétrica, como mostrado na **Figura 4.3.9**. Interessantemente, foi verificado que o complexo [PdCl(HL1b)] é capaz de se cristalizar em mais de uma forma, sendo a primeira no sistema cristalino triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$ (cristais na forma de placas), e a segunda no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial C2/c (cristais na forma de agulhas). Na primeira forma do complexo [PdCl(HL1b)], se verifica duas moléculas por unidade assimétrica (**Figura 4.3.10**), enquanto na segunda forma apenas uma molécula (**Figura 4.3.7**). Ademais, uma vez que os testes biológicos são feitos em soluções de DMSO, a possível troca do ligante cloro por DMSO, com a formação de um complexo com ligante tiossemicarbazonato duplamente desprotonado, foi investigada. Para isso, o composto [PdCl(HL1b)] foi recristalizado em solução quente de CH₂Cl₂/DMSO, o que não levou a troca do ligante cloro, mas à formação do composto [PdCl(HL1b)]·DMSO, como observado através da análise estrutural deste composto (**Figura 4.3.11**). Mais detalhes sobre refinamento de estrutura são mostrados na Tabela A3 (Apêndice). Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para estes complexos são dados na **Tabela 4.3.1**. O arranjo em torno dos átomos de Pd(II) e Pt(II) é melhor descrito como quadrado-planar distorcido. As tiossemicarbazonas se ligam aos átomos metálicos como *S,N,S*-quelantes, com desprotonação singular, como indicado pelo espectro de IV, de forma que o quadrado é definido pelos átomos doadores do ligante tridentado e o ligante cloro remanescente, com a estrutura do ligante orgânico assumindo conformação quase planar, assim como para os complexos de Au(III). Esta observação é muito interessante uma vez que para complexos de tecnécio foi observado que o ligante fica completamente distorcido [78], mostrando a flexibilidade deste sistema ligante. A protonação do átomo de nitrogênio N(3) também é confirmada pela detecção dos picos de

densidade eletrônica no mapa de Fourier final, que pode ser atribuído ao átomo de hidrogênio correspondente. Entretanto, o comprimento da ligação C(3)–S(2) é apenas um pouco mais curto que a distância da ligação C(1)–S(1) e a mesma comparação pode ser feita para o comprimento da ligação M–S(1), com relação à ligação M–S(2). As distâncias das ligações M–Cl e M–S(1) são similares às reportadas na literatura para compostos parecidos [49–51]. Os ângulos N(2)–M–Cl e S(1)–M–S(2) estão na faixa de 176–178° e mostram a distorção do quadrado. Uma considerável deslocalização de densidade eletrônica π nos anéis de seis e cinco membros é indicada pelos comprimentos de ligação. As ligações C–S e C–N dentro dos anéis quelatos estão dentro das faixas para ligações simples e duplas de carbono–enxofre e carbono–nitrogênio, respectivamente.

Figura 4.3.7. Estrutura molecular do complexo [PdCl(HL1b)] (**17**) em sistema cristalino ortorrômbico.

Figura 4.3.8. Estrutura molecular do complexo [PdCl(HL1g)] (**20**). Os átomos de hidrogênio, exceto aquele ligado ao nitrogênio N(3), são omitidos para maior clareza.

Figura 4.3.9. Estrutura molecular do complexo $[PtCl(HL1a)]$ (**21**) com duas moléculas por unidade assimétrica.

Figura 4.3.10. Estrutura molecular do complexo $[PdCl(HL1b)]$ (**17**) em sistema cristalino triclinico com duas moléculas por unidade assimétrica.

Figura 4.3.11. Estrutura molecular do complexo **17**·DMSO. Os átomos de hidrogênio, exceto aquele ligado ao nitrogênio N(3), são omitidos para maior clareza. O átomo de enxofre do DMSO foi refinado com desordem.

Tabela 4.3.1. Comprimentos (Å) e ângulos (°) selecionados em [PdCl(HL1b)] (**17***, triclinico e **17'**, monoclinico), [PdCl(HL1b)]·DMSO (**17**·DMSO), [PdCl(HL1g)] (**20**) e [PtCl(HL1a)] (**21**).

	17*	17'	17 ·DMSO	20	21*
Comprimentos					
M–S(1)	2.265(3) / 2.259(3)	2.262(2)	2.2588(13)	2.2601(7)	2.2516(18) / 2.257(2)
M–N(2)	1.980(6) / 1.976(6)	1.984(4)	1.983(3)	1.9762(18)	1.992(5) / 1.977(5)
M–S(2)	2.293(3) / 2.292(2)	2.2896(19)	2.2876(11)	2.2802(7)	2.2757(16) / 2.2700(18)
M–Cl	2.322(2) / 2.326(2)	2.3229(15)	2.3081(12)	2.3213(6)	2.3163(16) / 2.3191(17)
S(1)–C(1)	1.722(8) / 1.710(8)	1.722(7)	1.733(5)	1.726(2)	1.727(7) / 1.709(7)
S(2)–C(3)	1.709(8) / 1.720(8)	1.708(6)	1.708(5)	1.708(3)	1.696(6) / 1.714(6)
N(2)–N(3)	1.396(9) / 1.422(9)	1.411(7)	1.405(5)	1.410(3)	1.411(6) / 1.408(7)
C(2)–N(2)	1.332(9) / 1.316(9)	1.310(7)	1.314(5)	1.318(3)	1.311(8) / 1.331(8)
N(3)–C(3)	1.335(10) / 1.315(9)	1.330(8)	1.339(5)	1.334(3)	1.336(7) / 1.322(8)
Ângulos					
N(2)–M–S(1)	94.3(2) / 93.9(2)	94.01(15)	93.98(10)	94.45(6)	96.32(14) / 96.59(15)
N(2)–M–S(2)	86.4(2) / 86.9(2)	86.65(16)	86.09(10)	86.06(6)	86.58(14) / 86.76(15)
S(1)–M–S(2)	177.91(8) / 177.88(9)	177.85(7)	179.35(5)	177.46(3)	176.28(6) / 176.48(6)
N(2)–M–Cl	176.9(2) / 177.1(2)	177.06(16)	176.85(10)	177.51(6)	176.17(15) / 176.42(15)
S(1)–M–Cl	88.54(9) / 88.67(9)	88.61(6)	89.10(5)	88.04(2)	86.54(6) / 86.70(7)
S(2)–M–Cl	90.89(8) / 90.62(8)	90.78(6)	90.84(4)	91.45(2)	90.68(6) / 89.99(7)
C(1)–S(1)–M	108.0(3) / 108.0(3)	108.0(2)	107.08(17)	108.16(8)	107.8(2) / 106.9(3)
C(3)–S(2)–M	95.9(3) / 95.9(3)	96.0(2)	96.27(14)	97.39(9)	97.1(2) / 96.9(2)
C(2)–N(2)–M	130.0(6) / 130.8(5)	130.6(4)	129.6(3)	130.03(16)	128.7(4) / 128.8(4)
N(3)–N(2)–M	115.5(5) / 114.4(5)	114.9(3)	114.3(2)	115.43(14)	113.9(3) / 114.7(4)
N(1)–C(1)–S(1)	129.4(7) / 129.5(6)	129.4(5)	128.7(4)	128.93(18)	128.2(5) / 129.7(5)

M = Pd or Pt. * duas moléculas por unidade assimétrica.

Como indicado pelo espectro de massa dos complexos, a saída do ligante cloro pode levar à ciclização destes complexos. Diante disto, resolveu-se estudar estas reações em solução através da técnica de UV-Vis. Verificou-se que a adição de base a uma solução contendo $[\text{MCl}(\text{HL1})]$ ($\text{M} = \text{Pt}$ ou Pd) leva à formação de uma nova espécie, a qual seria gerada após remoção do próton ligado ao átomo N(3) e do ligante cloro. O complexo $[\text{PdCl}(\text{HL1d})]$ foi escolhido aleatoriamente para se realizar a reação com Et_3N , a qual foi monitorada por espectroscopia de absorção eletrônica. Em uma reação qualitativa típica, uma solução de $[\text{PdCl}(\text{HL1d})]$ em CH_2Cl_2 (10 mL, concentração = 10^{-5} M) foi tratada com porções de uma solução de Et_3N diluída em CH_2Cl_2 (1 gota em 10 mL). Como mostrado na **Figura 4.3.12**, ocorre um decréscimo progressivo das bandas em 269 nm e 336 nm com adição de base.

Com base nestas informações, decidiu-se realizar a mesma reação em quantidade maior, para tentar obter o complexo formado no estado sólido. Assim, foram adicionadas gotas de Et_3N na reação do $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})]$ com $\text{H}_2\text{L1}$ para desprotonação total do ligante $\text{H}_2\text{L1}$ e posterior formação de um complexo, o qual precipita após evaporação lenta desta solução. O

Figura 4.3.12. Titulação de solução do complexo $[\text{PdCl}(\text{HL1d})]$ (linha cheia) com Et_3N dissolvido em CH_2Cl_2 em comparação com o espectro do complexo $[\{\text{Pd}(\text{L1d})\}_3]$ (linha grossa). Os espectros foram feitos após adição gota a gota de solução de $\text{Et}_3\text{N}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ à 10 mL de uma solução 10^{-5} M do complexo $[\text{PdCl}(\text{HL1d})]$ em CH_2Cl_2 (linha cheia fina).

espectro de UV-Vis deste sólido foi medido e verificou-se que era muito similar ao do espectro final da reação de adição de base à solução contendo $[\text{PdCl}(\text{HL1d})]$ (**Figura 4.3.12** linha cheia grossa).

Esquema 4.3.2. Síntese dos complexos do tipo $[\{\text{Pd}(\text{L1})\}_n]$ ($n = 3$).

Os espectros de IV dos sólidos resultantes (**Figuras A3.10 e A3.11**, informações suplementares) se diferem dos respectivos complexos $[\text{PdCl}(\text{HL1})]$ pelo desaparecimento da banda relativa à $\nu(\text{NH})$, enquanto que os espectros de ^1H RMN (**Figuras B3.10 e B3.11**, informações suplementares) apresentam apenas pequenas mudanças de deslocamento complexos com relação aos seus respectivos complexos do tipo $[\text{PdCl}(\text{HL1})]$. Por outro lado, nos espectros de massa o pico do íon molecular desta nova espécie seria equivalente à $[3(\text{M}-\text{Cl})]^+$ com relação ao $[\text{PdCl}(\text{HL1})]$ (veja exemplo na **Figura 4.3.13** para o complexo **26**). Este fato levou à conclusão de que o sólido se tratava de um trímero de paládio. O espectro de massa do complexo $[\{\text{Pd}(\text{L1g})_3\}]$ pode ser visto nas informações suplementares (**Figura C3.8**).

Figura 4.3.13. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\{\text{Pd}(\text{L1d})_3\}]$ (**26**).

Finalmente, estudos de estrutura por difração de raios X vieram a confirmar os dados até então obtidos. O composto $[\{\text{Pd}(\text{L1d})_3\}]$ (Figura 4.3.14) é apresentado como representativo destes complexos trinucleares. Este se cristaliza em sistema cristalino trigonal, grupo espacial $P\bar{3}$, com maior grau de simetria que os outros complexos apresentados até o momento. A Tabela S4 contém dados adicionais de refinamento desta estrutura. Pode-se observar que os átomos de Pd(II) são conectados por pontes de enxofre da parte do farmacóforo tiossemicarbazona, gerando um anel em forma de cadeira (Figura 4.3.14). Comprimentos e ângulos de ligação referentes ao complexo **26** podem ser observados na Tabela 4.3.2. Este complexo cristaliza com a presença de CH_2Cl_2 como solvato, a qual situa-se numa cavidade entre duas moléculas do complexo, com fator de ocupação igual a 1/4. O átomo de carbono e um dos átomos de hidrogênio da molécula de CH_2Cl_2 ocupam posições especiais, sobre o eixo de ordem 3, o que faz com que os demais átomos estejam desordenados em 3 posições (ver Figura 4.3.15).

Figura 4.3.14. Estrutura molecular do trímero $[\{\text{Pd}(\text{L1d})\}_3] \cdot 1/4\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (**26** · $1/4\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Átomos de hidrogênio e molécula de CH_2Cl_2 omitidas para maior clareza.

Figura 4.3.15. Cella unitária do complexo $[\{\text{Pd}(\text{L1d})\}_3] \cdot 1/4\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (**26** · $1/4\text{CH}_2\text{Cl}_2$), com uma molécula de CH_2Cl_2 , cujo átomo de carbono situa-se em posição especial, no eixo de ordem 3, juntamente com um dos átomos de hidrogênio, de forma que os átomos de cloro e o outro átomo de hidrogênio encontram-se desordenados em 3 posições em torno do eixo ternário. O fator de ocupação da molécula de CH_2Cl_2 é de $1/4$.

Tabela 4.3.2. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo $[\{\text{Pd}(\text{L1d})\}_3] \cdot 1/4\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ($26 \cdot 1/4\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Operação de simetria para gerar átomo equivalente. ^a $-x+y+1, -x+1, z$

Pd(1)-S(11)	2.254(3)	Pd(1)-N(12)	1.996(7)
Pd(1)-S(12)	2.281(2)	Pd(1)-S(12) ^a	2.341(2)
C11-S11	1.723(10)	C13-S12	1.784(9)
C(13)-S(12)-Pd(1)	95.3(3)	Pd(1)-S(12)-Pd(1) ^a	100.00(8)
C(13)-S(12)-Pd(1) ^a	105.5(3)	C(11)-S(11)-Pd(1)	107.6(4)
N(12)-Pd(1)-S(12)	85.1(2)	N(12)-Pd(1)-S(11)	94.6(2)

Em vista dos resultados obtidos para complexos de paládio nas reações de oligomerização, decidiu-se também estudar a reação de adição de base a uma solução do complexo $[\text{PtCl}(\text{HL1d})]$ em CH_2Cl_2 . As mudanças espectrais incluem o desaparecimento da banda em 279 nm e o deslocamento progressivo de outra banda de 355 nm para 386 nm (**Figura 4.3.16**). Nós também interpretamos estas mudanças como consequente da formação do produto resultante da perda do próton remanescente no ligante TSC do complexo $[\text{PtCl}(\text{HL1d})]$, em condições básicas, isto é, o complexo trimérico $[\{\text{Pt}(\text{L1d})\}_3]$. De fato, este complexo pôde ser obtido e confirmado através de análise por espectroscopia de massa (**Figura 4.3.17**).

Figura 4.3.16. Titulação de solução do complexo $[\text{PtCl}(\text{HL1d})]$ com Et_3N dissolvido em CH_2Cl_2 . Os espectros foram feitos após adição gota a gota de solução de $\text{Et}_3\text{N}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 10 mL de uma solução 10^{-5} M do complexo $[\text{PtCl}(\text{HL1d})]$ em CH_2Cl_2 .

Figura 4.3.17. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{Pt}(\text{L1d})_3]$ (**28**).

Resolveu-se estudar também a reação com o precursor de platina $[\text{PtCl}_2(\text{COD})]$ com o ligante $\text{H}_2\text{L1d}$ através da absorção na região do UV-vis. Com isto, acompanhou-se a reação de 5 mL de uma solução 10^{-5} M do ligante $\text{H}_2\text{L1d}$ adicionados a 5 mL de uma solução 10^{-5} M de $[\text{PtCl}_2(\text{COD})]$ em um balão de 10 mL. Como pode ser observado na **Figura 4.3.18**, os espectros dos precursores não apresentavam banda na região em torno de 372 nm. Um aumento progressivo desta banda pode ser observado até que ocorra uma saturação da reação com o consumo do ligante. Esta reação está de acordo com a formação do complexo protonado $[\text{PtCl}(\text{HL1d})]$. Neste sentido, também foi verificado o comportamento da reação ao se adicionar base (Et_3N) ao ligante previamente à mistura com o precursor de platina. Entretanto, ao se proceder dessa forma, um espectro diferente do observado anteriormente foi obtido (Linha cheia, **Figura 4.3.19**). Novamente, com base nestas informações decidiu-se realizar a mesma reação em quantidade maior para tentar obter o complexo formado, no estado sólido. Assim, foram adicionadas gotas de Et_3N a solução do ligante $\text{H}_2\text{L1}$ antes da adição à solução contendo o complexo precursor (**Esquema 4.3.3**). Após evaporação lenta

desta solução, foram obtidos cristais, cujo espectro na região do UV-Vis era muito parecido com aquele da reação de adição de prévia de base à solução (linha tracejada **Figura 4.3.19**).

Figura 4.3.18. Monitoramento da reação de $[\text{PtCl}_2(\text{COD})]$ (10^{-5}M) com uma solução 10^{-5}M de $\text{H}_2\text{L1d}$ através do espectro de UV-vis.

Figura 4.3.19. Espectro eletrônico do produto da reação entre uma solução 10^{-5}M do ligante $\text{H}_2\text{L1d}$ em meio básico com uma solução 10^{-5}M de $[\text{PtCl}_2(\text{COD})]$ (linha cheia, $\lambda_{\text{max}} = 408$, $\text{Abs} = 0,342$). Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[\{\text{Pt}(\text{L1d})\}_2(\text{COD})]$ em CH_2Cl_2 (linha tracejada).

Esquema 4.3.3. Síntese de complexos do tipo $[\{Pt(L1)\}_2(COD)]$.

No espectro de ESI^+ MS destes cristais foi possível se observar um pico referente à $[M+H]^+$ equivalente a um complexo de composição $[\{Pt(L1)\}_2(COD)]$, bem como produtos da quebra da ligação da Pt–C deste (**Figura 4.3.20**). Surpreendentemente, o ligante ciclooctadieno permanece na estrutura, formando uma ponte entre dois átomos de platina, no complexo $[\{Pt(L1d)\}_2(COD)]$. O espectro de 1H RMN deste complexo pode ser diferenciado dos espectros dos complexos do tipo $[PtCl(HL1)]$ pela presença de sinais referentes na região entre 2,53–2,70 ppm (CH_2) e 5,0–5,3 ppm (CH), referentes aos átomos de hidrogênio do ciclooctidieno coordenado (**Figura 4.3.21**). Por fim, o estudo por difração de raios X mostrou que os dados de RMN estavam em acordo com o produto $[\{Pt(L1d)\}_2(COD)]$, contendo dois centros de Pt(II) equivalentes. Sendo assim, a cela unitária apresenta apenas metade da molécula, sendo a outra gerada por simetria. O complexo **29**, apresentado na **Figura 4.3.22**, representa um protótipo para este tipo de complexo. A Tabela A4 contém dados adicionais de refinamento desta estrutura e a **Tabela 4.3.3** contém dados de comprimentos e ângulos de ligação selecionados para este.

Figura 4.3.20. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\{Pt(L1d)\}_2(COD)]$ com abundância isotópica relativa calculada em relação ao pico em 1277 m/z.

Figura 4.3.21. Espectro de 1H RMN do complexo $[\{Pt(L1d)\}_2(COD)]$ em $CDCl_3$ (δ = ppm).

Figura 4.3.22. Estrutura molecular do complexo $[\{\text{Pt}(\text{L1d})\}_2(\text{COD})]$ (**29**). Átomos de hidrogênio omitidos para maior clareza.

Tabela 4.3.3. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo $[\{\text{Pt}(\text{L1d})\}_2(\text{COD})]$ (**29**).

Pt(1)-N(2)	2.028(10)	Pt(1)-C(61)	2.169(12)
Pt(1)-S(2)	2.271(4)	Pt(1)-C(62)	2.190(12)
Pt(1)-S(1)	2.285(4)	S(1)-C(1)	1.705(18)
S(2)-C(3)	1.788(14)	C(62)-C(61)	1.442(18)
C(63)-C(62)	1.47(2)	C(63)-C(64)	1.54(2)
N(2)-Pt(1)-C(61)	156.6(5)	N(2)-Pt(1)-C(62)	164.8(5)
C(61)-Pt(1)-C(62)	38.6(5)	S(2)-Pt(1)-S(1)	175.97(14)
C(62)-C(61)-Pt(1)	71.5(7)	C(61)-C(62)-Pt(1)	69.9(7)

É bem conhecido que complexos de Pd(II) podem sofrer troca de ligantes 10^5 vezes mais rapidamente do que os compostos correspondentes de Pt(II) em meio biológico. Esta troca rápida diminui a possibilidade de que complexos de paládio anti-câncer atinjam o alvo biológico inalterados [112,113]. Outra possibilidade é de que os complexos de paládio possam sofrer oligomerização (sob as condições experimentais), formando complexos binucleares, trinucleares ou tetranucleares de modo mais fácil do que os complexos de platina. Este fato foi evidenciado através dos espectros de massa dos complexos estudados neste

trabalho. A oligomerização de complexos de paládio com tiossemicarbazonas é comum e pode mudar completamente as propriedades deste tipo de complexo, uma vez que ela ocorre através da perda de um ligante cloro para formar um composto com esfera de coordenação completa, mais inerte, que pode ter uma interação diferente com o alvo celular. Pensando nisto, decidiu-se trocar o ligante cloro por um ligante menos lábil. Uma vez que em meio celular a troca de ligantes ocorre provavelmente via substituição por tióis presentes em moléculas como a albumina ou glutatona [8], optou-se por usar o 2,6-metiltiofenol como ligante.

Logo, após adição do segundo ligante 2,6-metiltiofenol (Htfol) e posterior adição de Et₃N (**Esquema 4.3.4**), não houve desprotonação do N(3), mas a formação de complexos com ligantes mistos tiossemicarbazonato/tiofenolato [Pd(HL1)(tfol)], onde tfol⁻ representa o tiofenol desprotonado. Isto foi confirmado através dos espectros de IV destes complexos os quais apresentam uma banda relativa à $\nu(\text{NH})$ bastante nítida na região em torno de 3350 cm⁻¹ (ver **Figura 4.3.23**). Os espectros de UV-Vis destes complexos são bastante diferentes dos observados para os complexos [PdCl(HL1)], apresentando vários máximos na faixa entre 265-353 nm, referentes à bandas de transferência de carga do tipo S→Pd^{II}, e uma banda por volta de 484 nm com coeficiente de absorvidade molar condizente com uma banda centrada no metal (ver **Figura 4.3.24**) [98]. O espectro de ¹H RMN do complexo [Pd(HL1d)(tfol)], realizado em solução de DMSO-*d*₆, é caracterizado especialmente pela presença de hidrogênios do grupo metil em torno de 1,45 ppm e de aromáticos na região de 6,84–6,94 ppm, devido a coordenação do ligante 2,6-metiltiofenol (**Figura 4.3.25**). Já para o complexo [Pd(HL1b)(tfol)], realizado em CDCl₃, o pico relativo ao átomo de hidrogênio NH não foi observado. Porém, em solução de DMSO-*d*₆ foi possível se observar o pico relativo ao átomo de hidrogênio NH em torno de 10,41 ppm. Além disso, o espectro de ESI-MS também evidencia claramente pico referente à [(M+H)]⁺ (**Figura 4.3.26**). Dados IV, RMN e ESI(+)-

MS para o complexo $[\text{Pd}(\text{HL1b})(\text{tfol})]$ podem ser observados nas Figuras A3.13, B3.13 e C3.11, respectivamente (informações suplementares).

Esquema 4.3.4. Síntese dos complexos do tipo $[\text{Pd}(\text{HL1})(\text{tfol})]$.

Figura 4.3.23. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Pd}(\text{HL1d})(\text{tfol})]$ em pastilha de KBr.

Figura 4.3.24. Espectro de absorção na região do UV-Vis dos complexos $[\text{Pd}(\text{HL1b})(\text{tfol})]$ (linha tracejada) e $[\text{Pd}(\text{HL1d})(\text{tfol})]$ (linha cheia) em solução de CH_2Cl_2 .

Figura 4.3.25. Espectro de 1H RMN do complexo $[Pd(HL1d)(tfol)]$ em solução de $DMSO-d_6$.

Figura 4.3.26. Espectro de massa ESI(+)- do complexo $[Pd(HL1d)(tfol)]$.

Adicionalmente, o complexo [Pd(HL1d)(tfol)] foi caracterizado por difração de raios X em monocristal, confirmando a presença do novo ligante no complexo misto tiossemicarbazonato/tiofenolato, ambos agindo com ligantes monoaniônicos. A **Figura 4.3.27** representa o protótipo para este tipo de complexo. A Tabela A4 contém dados adicionais de refinamento desta estrutura e a **Tabela 4.3.4** contém dados de comprimentos e ângulos de ligação selecionados.

Figura 4.3.27. Estrutura molecular do complexo [Pd(HL1d)(tfol)] (**31**). Átomos de hidrogênio omitidos para maior clareza.

Tabela 4.3.4. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo [Pd(HL1d)(tfol)] (**31**).

Pd(1)-N(2)	2.007(3)	Pd(1)-S(1)	2.2573(10)
Pd(1)-S(2)	2.2868(10)	Pd(1)-S(3)	2.2958(10)
C(1)-S(1)	1.733(4)	C3-S2	1.713(4)
N(2)-Pd(1)-S(1)	95.09(9)	S(1)-Pd(1)-S(2)	178.19(4)
N(2)-Pd(1)-S(2)	86.32(9)	N(2)-Pd(1)-S(3)	176.58(10)
S(1)-Pd(1)-S(3)	85.59(4)	S(2)-Pd(1)-S(3)	93.06(4)

Por fim, pode-se resumir as reações de preparação dos complexos de Pd(II) e Pt(II) no **Esquema 4.3.5**, o qual mostra a versatilidade destes ligantes frente às reações com estes metais.

Esquema 4.3.5. Resumo da preparação dos complexos de Pd(II) e Pt(II).

4.4. Complexos de Rênio(V)

Reações de H_2L1 com o precursor comum de rênio $(NBu_4)[ReOCl_4]$, em metanol à temperatura ambiente, fornece sólidos vermelhos de composição $[ReOCl(L1)]$, que precipitam diretamente da mistura reacional dentro de poucos minutos (**Esquema 4.4.1**). Adição de uma base, como Et_3N , leva à formação e precipitação dos produtos, mas resulta em algumas impurezas da solvólise do $[ReOCl(L1)]$. A síntese dos complexos de rênio do tipo $[ReOCl(L1)]$ bem como $[ReN(L1)(PPh_3)]$ foi reportada recentemente por nosso grupo [79]. Portanto, destacamos aqui apenas os pontos mais importantes da síntese e caracterização dos complexos $[ReOCl(L1)]$.

Esquema 4.4.1. Síntese dos complexos de rênio do tipo $[ReOCl(L1)]$.

Os compostos são estáveis tanto em solução quanto no estado sólido. Os espectros de infravermelho dos complexos exibem deslocamentos batocrômicos fortes dos estiramentos $\nu(C=N)$ de H_2L1 para a região em torno de 1520 cm^{-1} , o que indica a formação dos complexos com alto grau de deslocalização de densidade eletrônica π dentro dos anéis quelatos. A ausência das bandas $\nu(NH)$ indica a dupla desprotonação dos ligantes durante a formação do complexo. Bandas intensas aparecendo entre 957 e 983 cm^{-1} podem ser atribuídas à vibração $\nu(Re=O)$. Os espectros de 1H RMN dos complexos mostram, similarmente aos espectros das tiossemicarbazonas não coordenadas, dois conjuntos de sinais bem separados para os grupos etila da parte tiouréia e nenhum efeito de rotação restrita para o fragmento $C-NR_1R_2$ do lado da tiossemicarbazida.

Figura 4.4.1. Estrutura molecular do complexo [ReOCl(L1d)]. Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

A **Figura 4.4.1** representa a estrutura molecular do complexo [ReOCl(L1d)], como modelo para os complexos do tipo [ReOCl(L1)]. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para este complexo podem ser observados na **Tabela 4.4.1**. Dados de refinamento da estrutura estão contidos na **Tabela A5**. A geometria de coordenação em torno do átomo metálico é melhor descrita como pirâmide de base quadrada distorcida, com o ligante oxo na posição apical. O plano basal é definido pelos átomos doadores da tiossemicarbazona tridentada e um ligante cloro remanescente. O átomo metálico está situado 0,571 Å acima deste plano em direção ao ligante oxo. A distância Re–O(1) está em torno de 1,65 Å, dentro da faixa esperada para uma ligação dupla rênio–oxigênio [27]. As distâncias C–S no ligante são quase iguais, com a ligação C1–S1 um pouco mais curta. Isto acompanha o fato de que o comprimento da ligação Re–S1 é um pouco mais longa que a ligação Re–S2. Entretanto, a situação das ligações nos complexos é melhor descrita como um intermediário entre os tipos ‘tiossemicarbazida’ e ‘tiossemicarbazona’.

Tabela 4.4.1. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo [ReOCl(L1d)] .

Re-O(1)	1.657(9)	S(1)-Re(1)	2.299(2)
N(2)-Re(1)	2.034(7)	S(2)-Re(1)	2.281(2)
Cl(1)-Re(1)	2.358(3)	S(2)-C(3)	1.770(10)
S(1)-C(1)	1.744(10)	N(2)-N(3)	1.403(11)
C(1)-S(1)-Re(1)	103.2(3)	C(3)-S(2)-Re(1)	97.5(3)
O(1)-Re(1)-N(2)	106.4(4)	O(1)-Re(1)-S(2)	109.5(3)
N(2)-Re(1)-S(2)	79.8(2)	O(1)-Re(1)-S(1)	109.8(3)
N(2)-Re(1)-S(1)	92.3(2)	S(2)-Re(1)-S(1)	140.57(10)
O(1)-Re(1)-Cl(1)	109.0(3)	S(1)-Re(1)-Cl(1)	80.72(10)

É importante mencionar que complexos de Tc(V) análogos do tipo [TcOCl(L1)] foram obtidos através de reações de H₂L1 com (NBu₄)[TcOCl₄] em MeOH. A **Figura 4.4.2** ilustra a estrutura molecular do complexo [TcOCl(L1e)] como exemplo para este tipo de complexo. O ambiente de coordenação em torno de centro de Tc(V) é igual ao observado para os complexos de rênio. Uma discussão detalhada pode ser encontrada na referência [78].

Figura 4.4.2. Estrutura molecular do complexo de Tc(V) [TcOCl(L1e)]. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

O ligante cloro na esfera de coordenação dos compostos $[\text{ReOCl}(\text{L1})]$ permite reações de troca de ligante. Logo, com o objetivo de conseguir complexos com ligantes mistos do tipo “3+1”, isto é, complexos de oxorrênio com a tiossemicarbazona tridentada e ligantes pseudo-haletos potencialmente monodentados como cianeto, tiocianato/isotiocianato e azoteto.

Assim, complexos de Re(V) com ligantes mistos contendo as tiossemicarbazidas/tiossemicarbazonas tridentadas ($\text{H}_2\text{L1}$) foram sintetizados e caracterizados. Através da reação do $[\text{ReOCl}(\text{L1})]$ com tiocianato de amônio e cianeto de potássio, o ligante cloro pode ser substituído, levando à formação de complexos do tipo $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1})]$ e $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1})]$ (**Esquema 4.2.2**), respectivamente. Estes são bastante solúveis em CHCl_3 e CH_2Cl_2 e muito pouco solúveis em MeOH . Deve ser mencionado aqui que KSeCN também pode ser usado na síntese dos complexos do tipo $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1})]$, a qual acontece com formação de selênio elementar, porém rendimentos mais baixos são obtidos com relação ao uso de KCN .

Diferentemente dos complexos derivados de Au(III) do tipo $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1})]$, os derivados de rênio com NH_4SCN apresentam bandas extremamente intensas relativas à $\nu(\text{CN})$ na região de 2060 cm^{-1} (ver **Figura 4.4.3**), em acordo com a coordenação via átomo de nitrogênio do isotiocianato [104]. É comum que complexos metálicos da segunda e terceira séries de metais de transição formem ligações do tipo M-S com tiocianato, entretanto o estado de oxidação do metal, a natureza dos outros ligantes na esfera de coordenação bem como influências estéricas podem mudar o modo de coordenação [104]. Por outro lado, os espectros de IV dos complexos do tipo $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1})]$ apresentam bandas relativas à $\nu(\text{CN})$ muito pouco intensas na faixa de $2120\text{--}2130\text{ cm}^{-1}$, de acordo com o observado para os complexos de ouro(III) (ver **Figura 4.4.4**). Estas observações estão em acordo com o fato de que o íon CN^- atua mais efetivamente como doador σ do que receptor π , já que quando os elétrons são removidos do orbital 3σ , que é fracamente antiligante [104], um aumento da frequência para a banda $\nu(\text{CN})$

com relação ao íon cianeto livre (2080 cm^{-1} [104]) deve ser observado. Além disso, bandas intensas na região entre 975 e 990 cm^{-1} , que podem ser atribuídas às vibrações $\nu(\text{Re}=\text{O})$, aparecem em ambos os tipos de complexos. As **Figuras A4.1-4.4** (informações suplementares) mostram os espectros de IV dos complexos $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1})]$ e $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1})]$ estudados.

Esquema 4.4.2 Preparação dos complexos do tipo $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1})]$ e $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1})]$.

Figura 4.4.3. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1a})]$ em pastilha de KBr.

Figura 4.4.4. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1a})]$ em pastilha de KBr.

Os espectros de ^1H RMN dos complexos do tipo $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1})]$ e $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1})]$ (**Figuras B4.2-4.5**, informações suplementares), como esperado, são bastante similares aos espectros dos precursores $[\text{ReOCl}(\text{L1})]$. Por outro lado, os espectros de massa dos compostos do tipo $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1})]$ mostram os picos relacionados aos íons moleculares esperados $[\text{M} + \text{Na}]^+$ e $[\text{M} + \text{K}]^+$. Entretanto, enquanto nos espectros dos complexos $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1})]$ somente o pico do íon molecular é observado, nos espectros de $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1})]$ outros picos atribuídos à $[\text{M}-\text{NCS}]^+$ e relacionados, como $[2\text{M}-\text{NCS}]^+$ (ver **Figura 4.4.5**), também são observados, indicando que a ligação $\text{Re}-\text{NCS}$ não é forte o bastante para ser mantida sob as condições experimentais. Por outro lado, picos correspondentes à quebra da ligação $\text{Re}-\text{C}$ não são observados nos espectros de massa dos complexos $[\text{Re}(\text{CN})(\text{L1})]$ (ver exemplo na **Figura 4.4.6**), indicando que a ligação com ciano é mais forte que a ligação com isotiocianato. Outros espectros podem ser observados nas informações suplementares (**Fig. C4.1-C4.4**).

Figura 4.4.5. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1a})]$.

Figura 4.4.6. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1d})]$.

Os estudos por difração de raios X vieram a confirmar as estruturas dos complexos. Dados de refinamento de todas estas estruturas estão contidos na **Tabela A5**. A **Figura 4.4.7** apresenta as estruturas moleculares dos complexos $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1a})]$ e $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1d})]$,

como representativos para os complexos do tipo $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1})]$. A **Tabela 4.4.2** mostra comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os compostos $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1a})]$ e $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1d})]$. $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1a})]$ apresenta duas moléculas por unidade assimétrica, onde uma das moléculas apresenta os grupos etila posicionados na mesma direção da ligação $\text{Re}=\text{O}$, enquanto na outra eles estão posicionadas em direções opostas. A **Figura 4.4.8** ilustra a estrutura molecular do complexo $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1a})]$, como modelo para os complexos derivados de cianeto. Comprimentos e ângulos para este complexo são apresentados na **Tabela 4.4.3**. Tanto no caso dos complexos do tipo $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1})]$ quanto $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1a})]$, o ambiente de coordenação em relação aos átomos de rênio é melhor descrito como uma pirâmide de base quadrada distorcida, onde os ligantes oxo ocupam posições apicais e os planos basais são definidos pelos átomos doadores dos ligantes tiossemicarbazonas e um átomo de nitrogênio (no caso do derivado do isotiocianato) ou um átomo de carbono (no caso do derivado de cianeto). No caso dos complexos $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1})]$, a ligação CS no ligante isotiocianato é muito mais curta que as ligações CS no ligante tiossemicarbazonato, o que é indicativo de uma deslocalização de densidade eletrônica π no ligante quase linear NCS^- . Ao contrário do indicado pelos espectros ESI-MS bem como pelos espectros de IV dos complexos $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1})]$ e $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1})]$, as ligações $\text{Re}-\text{CN}$ e $\text{Re}-\text{NCS}$ apresentam praticamente os mesmos comprimentos, em torno de 2,05 Å. Esta similaridade também é estendida para a ligação $\text{C}\equiv\text{N}$ quando se compara ligantes $(\text{L1})^{2-}$ iguais, como no caso dos complexos $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1a})]$ e $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1a})]$, a qual está em torno de 1,15 Å. Por outro lado, o comprimento da ligação $\text{Re}=\text{O}$ é um pouco alongada para $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1a})]$ (1,686 Å) em relação à $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1a})]$ (1,664 Å).

Figura 4.4.7. Estruturas moleculares dos complexos $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1a})]$ (**38**, esquerda) e $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1d})]$ (**39**, direita).

Tabela 4.4.2. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1a})]$ (**38**) e $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1d})]$ (**39**).

	38*	39		38*	39
Re-O	1.664(6)/ 1.670(6)	1.650(15)	S(1)-Re	2.310(2)/ 2.313(2)	2.293(5)
N(2)-Re	1.982(5)/ 1.999(6)	2.051(12)	S(2)-Re	2.275(2)/ 2.271(2)	2.278(4)
N(6)-Re	2.045(6)/ 2.040(7)	2.065(15)	S(2)-C(3)	1.777(7)/ 1.785(7)	1.792(18)
S(1)-C(1)	1.753(8)/ 1.738(8)	1.795(19)	S(6)-C(6)	1.607(8)/1.602(9)	1.60(2)
N(2)-N(3)	1.415(8)/1.416(8)	1.398(19)	N(6)-C(6)	1.152(10)/ 1.159(11)	1.13(3)
C(1)-S(1)-Re	107.0(3)/ 107.7(3)	102.3(7)	C(3)-S(2)-Re	98.8(3)/ 98.9(3)	97.9(6)
O(1)-Re-N(2)	104.6(3)/ 104.0(3)	108.3(6)	N(2)-Re-N(6)	150.5(3)/ 151.5(3)	147.3(6)
N(2)-Re-S(2)	80.04(19)/ 80.65(19)	80.8(3)	S(2)-Re-S(1)	133.79(8)/ 134.02(8)	139.73(17)
N(2)-Re-S(1)	90.95(19)/ 90.41(19)	91.8(3)	C(2)-N(2)-Re	120.5(4)/ 121.3(4)	127.8(11)
C(6)-N(6)-Re	179.5(7)/ 177.0(7)	175.5(17)	N(6)-C(6)-S(6)	176.2(8)/ 178.9(8)	173(2)

*duas moléculas na unidade assimétrica

Figura 4.4.8. Estrutura molecular do complexo $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1a})]$ (**40**).

Tabela 4.4.3. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos [ReO(CN)(L1a)] (**40**).

Re-O	1.686(5)	S(1)-Re	2.2954(16)
N(2)-Re	2.023(5)	S(2)-Re	2.2851(17)
Re(1)-C(4)	2.051(8)	S(2)-C(3)	1.765(7)
S(1)-C(1)	1.751(7)	C(4)-N(6)	1.151(11)
C(1)-S(1)-Re	108.0(2)	C(3)-S(2)-Re	98.1(2)
O(1)-Re-N(2)	107.9(2)	C(4)-Re(1)-S(2)	83.6(2)
N(2)-Re-S(2)	80.22(15)	S(2)-Re-S(1)	134.23(7)
N(2)-Re-S(1)	90.34(14)	O-Re(1)-C(4)	103.6(3)
N(6)-C(4)-Re	178.0(7)	N(2)-Re(1)-C(4)	148.2(3)

Interessantemente, foi observado que o caráter intermediário dos ligantes H₂L1 como tiossemicarbazidas/tiossemicarbazonas bem como a basicidade dos dois prótons NH pode ser explorada no desenvolvimento de novos complexos. Logo, ao se reagir (NBu₄)[ReOCl₄] e H₂L1d com dois ou mais equivalentes de tiocianato de amônio, em reação do tipo *one-pot* o proligante H₂L1 é apenas monodesprotonado, levando à formação de um complexo do tipo [ReO(NCS)₂(HL1d)] (**Esquema 4.4.3**), cujo espectro de infravermelho é diferente daqueles dos complexos do tipo [ReO(NCS)(L1)], apresentando duas bandas, em 2102 e 2081 cm⁻¹ relativas à $\nu(\text{CN})$ dos ligantes isotiocianato (**Figura 4.4.9**). A banda relativa ao estiramento $\nu(\text{Re}=\text{O})$, em 980 cm⁻¹ para o complexo [ReO(NCS)(L1d)], é deslocada para 965 cm⁻¹ no espectro do [ReO(NCS)₂(HL1d)], o que está de acordo com a presença de um sítio doador adicional em posição *trans* à ligação Re=O. O espectro de massa do complexo, porém, não é muito conclusivo, uma vez que são observados alguns picos equivalentes aos encontrados no espectro do [ReO(NCS)(L1d)]. Entretanto, a estrutura do complexo pôde ser confirmada através da análise por difração de raios X em monocristal, confirmando a presença de dois ligantes isotiocianatos, gerando um complexo com uma geometria octaédrica distorcida (**Figura 4.4.10**). A **Tabela 4.4.4** apresenta dados de comprimentos e ângulos de ligação para o complexo [ReO(NCS)₂(HL1d)]. A flexibilidade configuracional do ligante

tiossemicarbazida é claramente observada pela grande distorção do ligante nesta estrutura. A observação de que a ligação Re–N(6) [2,098(12)Å] possui comprimento menor do que a ligação Re–N(7) [2,207(13) Å] se deve à forte influência *trans* que o ligante oxo exerce nesta ligação Re–N(7). A presença do átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio N(3) é consistente com a observação de que este está no mapa Fourier final, de maneira adequada para participar em ligação de hidrogênio, como visto na **Figura 4.4.11**. Além disso, foi observado através de métodos espectroscópicos (**Figuras A4.5, B4.7 e C4.7**, informações suplementares) e por análise estrutural que, na presença de um ligante neutro, como DMSO, o ligante tiossemicarbazona em [ReO(NCS)₂(HL1)] sofre a segunda desprotonação e perda de um ligante isotiocianato formando o complexo [ReO(NCS)(L1d)(DMSO)] (**Figura 4.4.12**). A **Tabela 4.4.5** contém os dados de comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo [ReO(NCS)(L1d)(DMSO)]. Dados de refinamento de todas estas estruturas estão contidos na Tabela A5.

Esquema 4.4.3 Preparação dos complexos do tipo [ReO(NCS)₂(HL1)] e [ReO(NCS)(L1)(DMSO)].

Figura 4.4.9. Espectro de absorção na região do IV (cm⁻¹) do [ReO(NCS)₂(HL1d)] em pastilha de KBr

Figura 4.4.10. Estrutura molecular do complexo $[\text{ReO}(\text{NCS})_2(\text{HL1d})]$ (**42**).

Tabela 4.4.4. Comprimentos e ângulos de ligação seleccionados para os complexos $[\text{ReO}(\text{NCS})_2(\text{HL1d})]$ (**42**).

Re-O	1.677(11)	S(1)-Re	2.370(4)
N(2)-Re	1.997(12)	S(2)-Re	2.377(3)
N(6)-Re	2.098(12)	S(2)-C(3)	1.710(15)
N(7)-Re	2.207(13)	S(6)-C(6)	1.606(18)
S(1)-C(1)	1.732(14)	N(6)-C(6)	1.14(2)
N(7)-C(7)	1.170(19)	S(7)-C(7)	1.609(17)
N(3)-C(3)	1.359(18)	N(2)-N(3)	1.417(16)
C(1)-S(1)-Re	98.0(4)	C(3)-S(2)-Re	98.7(5)
O(1)-Re-N(2)	100.8(6)	N(2)-Re-S(2)	81.3(3)
S(2)-Re-S(1)	163.84(14)	O(1)-Re-N(7)	172.0(6)
N(2)-Re-N(6)	165.6(5)	N(2)-Re-N(7)	87.1(5)
N(2)-Re-S(1)	93.5(3)	C(2)-N(2)-Re	124.9(9)
C(6)-N(6)-Re	175.0(13)	C(7)-N(7)-Re	161.6(11)
N(6)-C(6)-S(6)	176.2(16)	N(7)-C(7)-S(7)	176.9(14)

Figura 4.4.11. Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo **42**. $[N(3) \cdots S(7)^b] = 3,261 \text{ \AA}$, $N(3)-H(3) \cdots S(7)^b = 144,26^\circ$. Operação de simetria para gerar átomos equivalentes: $^b [-x+3/2, y-1/2, -z+1/2]$

Figura 4.4.12. Estrutura molecular do complexo $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1d})(\text{DMSO})]$ (**43**).

Tabela 4.4.5. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo [ReO(NCS)(L1d)(DMSO)] (43).

Re-O(1)	1.674(6)/ 1.658(6)	O(2)-Re	2.265(6)/ 2.274(5)
N(2)-Re	2.012(6)/ 2.009(6)	S(1)-Re	2.368(2)/ 2.355(2)
N(6)-Re	2.048(7)/ 2.066(7)	S(2)-Re	2.332(2)/ 2.3397(19)
S(1)-C(1)	1.753(8)/ 1.755(8)	S(2)-C(3)	1.763(8)/ 1.787(8)
O(2)-S(3)	1.510(7)/ 1.513(5)	S(6)-C(6)	1.610(10)/ 1.597(9)
N(3)-C(3)	1.299(10)/ 1.289(10)	N(6)-C(6)	1.159(11)/ 1.163(10)
C(1)-S(1)-Re	103.8(3)/ 103.4(3)	C(3)-S(2)-Re	96.5(3)/ 96.4(2)
O(1)-Re-N(2)	100.6(3)/ 100.5(3)	N(2)-Re-S(2)	81.46(18)/ 82.04(16)
S(2)-Re-S(1)	160.76(8)/ 159.62(8)	O(1)-Re-O(2)	177.2(3)/ 176.3(2)
N(2)-Re-N(6)	161.6(3)/ 159.62(8)	N(2)-Re-O(2)	82.0(2)/ 82.4(2)
N(2)-Re-S(1)	95.10(19)/ 94.14(17)	C(2)-N(2)-Re	124.0(5)/ 126.0(5)
C(6)-N(6)-Re	170.7(8)/ 175.8(7)	S(3)-O(2)-Re	127.4(3)/ 124.9(3)
N(6)-C(6)-S(6)	179.3(10)/ 178.2(8)		

A substituição do ligante cloro também pode ser feita por N_3^- . Esta reação pode ser realizada por dois métodos, tanto através de reação do tipo *one-pot* quanto através do isolamento do complexo [ReOCl(L1)] e posterior adição de NaN_3 , em metanol, para formação de um produto marrom escuro de composição [ReO(N₃)(L1)] (**Esquema 4.4.4**).

Esquema 4.4.4. Síntese dos complexos derivados de azoteto [ReO(L1)(N₃)] e [{ReN(HL1)}₂(O)].

No espectro de IV do complexo [ReO(N₃)(L1d)], uma banda de alta intensidade relativa à $\nu(\text{N}_3)$ é observada em 959 cm^{-1} (**Figura 4.4.13**), um valor similar aos observados para outros complexos de rênio com ligante azoteto coordenado [114,115]. Entretanto, foi verificado que

o complexo $[\text{ReO}(\text{N}_3)(\text{L1d})]$ não é muito estável em solução, podendo sofrer hidrólise. Após recristalização deste em soluções de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ou $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$, cristais vermelhos de composição $[\{\text{ReN}(\text{HL1})\}_2(\text{O})]$ foram obtidos. No espectro destes cristais a absorção relativa ao estiramento $\nu(\text{Re}=\text{O})$, observada em 983 cm^{-1} para $[\text{ReOCl}(\text{L1d})]$ e em 976 cm^{-1} para $[\text{ReO}(\text{N}_3)(\text{L1d})]$, bem como a banda relativa à $\nu(\text{N}_3)$ não são observadas (ver **Figura 4.4.14**). Além disso, a formação de um complexo dimérico, através de uma ponte oxo, é fortemente indicada pela presença de uma absorção condizente à unidade $\text{Re}-\text{O}-\text{Re}'$, em 694 cm^{-1} , no espectro de IV [116,117].

Figura 4.4.13. Espectro de absorção na região do IV (cm^{-1}) do $[\text{ReO}(\text{N}_3)(\text{L1d})]$ em pastilha de KBr.

Figura 4.4.14. Espectro de absorção na região do IV (cm^{-1}) do $[\{\text{ReN}(\text{HL1d})\}_2\mu-(\text{O})]$ em pastilha de KBr.

Cristais obtidos deste sólido foram estudados por difração de raios X, onde foi confirmada a estrutura do complexo dimérico com dois centros de Re(V) equivalentes, apresentada na **Figura 4.4.15**. A **Figura 4.4.16** mostra a cela unitária do complexo $[\{\text{ReN}(\text{HL1d})\}_2\mu\text{-(O)}]$, o qual cristaliza com uma molécula de CH_2Cl_2 , através da qual pode se observar que o átomo de oxigênio da ponte μ -oxo representa um centro de simetria. Como observado para o complexo $[\text{ReO}(\text{NCS})_2(\text{HL1d})]$, o ligante tiossemicarbazida sofre apenas uma desprotonação simples, com o átomo de nitrogênio N(3) ainda protonado. Embora os dados de raios X indicassem para esta estrutura, ainda restava a dúvida se o complexo continha um ligante nitrído ou um ligante oxo na posição apical. O comprimento da ligação $\text{Re-N}(6)$ $[1,675(5) \text{ \AA}]$ está dentro da faixa esperada para uma ligação tripla rênio-nitrogênio, mas também suportaria uma ligação dupla rênio-oxigênio $[41,79]$. No entanto, este não é um fato isolado e a troca do ligante oxo por nitrído já foi reportada utilizando-se reagentes diferentes, incluindo isocianato e azida de sódio, os quais são capazes de converter $[\text{ReO}_4]^-$ à $[\text{ReNCl}_4]^-$, na presença de HCl [27], bem como a conversão de azidas em complexos rênio com ligantes imido [118,119].

Figura 4.4.15. Estrutura molecular do complexo $[\{\text{ReN}(\text{HL1d})\}_2\mu\text{-(O)}]$ (**45**). Átomos de hidrogênio, exceto aqueles ligados aos átomos de nitrogênio N3 e N3', foram omitidos para maior clareza.

Tabela 4.4.6. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo $[\{\text{ReN}(\text{HL1d})\}_2(\text{O})]$ (**45**).

Re-N(6)	1.676(5)	N(2)-Re	2.119(4)
O-Re	1.8288(3)	S(1)-Re	2.3331(17)
N(1)-C(1)	1.316(7)	S(2)-Re	2.3147(13)
S(1)-C(1)	1.737(6)	S(2)-C(3)	1.769(5)
N(3)-C(3)	1.284(7)	N(2)-N(3)	1.418(6)
C(1)-S(1)-Re	100.17(18)	C(3)-S(2)-Re	98.85(18)
N(6)-Re-N(2)	102.7(2)	N(2)-Re-S(2)	79.96(12)
S(2)-Re-S(1)	138.55(5)	N(6)-Re-O	106.72(18)
N(2)-Re-S(1)	87.71(12)	N(2)-Re-O	150.48(11)
N(1)-C(1)-S(1)	125.5(4)	C(2)-N(2)-Re	126.5(3)
C(1)-S(1)-Re	100.17(18)	Re-O-Re'	180.000(1)

Figura 4.4.16. Cella unitária do complexo $[\{\text{ReN}(\text{HL1d})\}_2\mu\text{-(O)}]\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (**45**).

Esta dúvida foi sanada através do espectro de massa, o qual apresenta um pico condizente com o composto contendo os ligantes nitridos terminais (m/z (calcd) = 1198,2698) ao invés de ligantes oxo (m/z (calcd) = 1200,2378) (**Figura 4.4.17**). O espectro de UV-Vis do complexo $[\text{ReO}(\text{N}_3)(\text{L1d})]$ foi medido com variação do tempo em solução de CH_2Cl_2 , porém, a conversão deste para $[\{\text{ReN}(\text{HL1d})\}_2(\text{O})]$ não pôde ser observada. Também observou-se

através da técnica de UV-Vis que a adição de HCl a esta solução direciona à formação de um complexo diferente (ver **Figura 4.4.18**). Supõe-se que a conversão de $[\text{ReO}(\text{N}_3)(\text{L1d})]$ em $[\{\text{ReN}(\text{HL1d})\}_2(\text{O})]$ requer um caminho mais lento e complicado do que a simples adição de ácido, cuja participação de água supõe-se necessária [116,117].

Figura 4.4.17. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\{\text{ReN}(\text{HL1d})\}_2(\text{O})]$.

Figura 4.4.18. Espectros eletrônicos dos complexos $[\text{ReO}(\text{N}_3)(\text{L1d})]$ (linha preta), $[\{\text{ReN}(\text{HL1d})\}_2(\text{O})]$ (linha vermelha) e $[\text{ReO}(\text{N}_3)(\text{L1d})]$ com adição de solução contendo HCl (linha azul).

Adicionalmente, complexos com ligantes mistos do tipo “3+2” podem ser obtidos através de reações de $[\text{ReOCl}(\text{L1})]$ com benzoiltiouréias $\text{HR}_1\text{R}_2\text{btu}$, isto é, complexos de oxorrênio com as TSCs tridentadas “3” e o ligante bidentado benzoiltiouréia “2”. As reações se procedem em misturas de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, em presença de base, fornecendo complexos roxos com ligantes mistos, de composição $[\text{ReO}(\text{R}_1\text{R}_2\text{btu})(\text{L1})]$, com rendimentos excelentes. Isto é exemplarmente demonstrado nas reações com a HPh_2btu , para a formação dos complexos **47-52** (Esquema 4.4.5).

Esquema 4.4.5. Síntese dos complexos do tipo $[\text{ReO}(\text{L1})(\text{Ph}_2\text{btu})]$.

Os espectros de IV dos compostos $[\text{ReO}(\text{Ph}_2\text{btu})(\text{L1})]$ (**Fig. A4.8-4.13**, informações suplementares) mostram a banda $\nu(\text{Re}=\text{O})$ em torno de 970 cm^{-1} , com um considerável deslocamento com relação ao observado para os complexos $[\text{ReOCl}(\text{L1})]$, devido à presença de um sítio doador adicional em posição *trans* ao grupo oxo (ver **Figura 4.4.19**). Nos espectros de ^1H RMN (**Fig. B4.10-4.15**, informações suplementares), além dos sinais esperados para os ligantes tiossemicarbazونات, novos sinais aparecem na região para hidrogênios aromáticos, condizentes para o novo ligante, como mostrado exemplarmente na

Figura 4.4.20. Além disso, os espectros de massa (**Fig. C4.9-C4.13**, informações suplementares) apresentam os picos referentes ao íon molecular sem nenhuma troca ou dissociação dos ligantes (**Figura 4.4.21**), mostrando que os ligantes quelantes são capazes de evitar a oligomerização dos complexos.

Figura 4.4.19. Espectro de absorção na região do IV (cm⁻¹) do [ReO(Ph₂btu)(L1d)] em pastilha de KBr.

Figura 4.4.20. Região de hidrogênios aromáticos no espectro de ¹H RMN do complexo [ReO(Ph₂btu)(L1b)] em solução de CDCl₃ (δ, ppm).

Figura 4.4.21. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{ReO}(\text{Ph}_2\text{btu})(\text{L1d})]$ com abundância isotópica relativa calculada em relação ao pico em 924 m/z.

A **Figura 4.4.22** apresenta as estruturas moleculares dos complexos $[\text{ReO}(\text{Ph}_2\text{btu})(\text{L1a})]$ (**46**) e $[\text{ReO}(\text{Ph}_2\text{btu})(\text{L1d})]$ (**49**) como exemplos desta classe de complexos. A **Tabela 4.4.7** contém comprimentos e ângulos de ligação selecionados para ambos os compostos. Dados de refinamento de todas estas estruturas estão contidos na Tabela S5. O átomo de rênio revela uma geometria de coordenação octaédrica distorcida. As posições axiais são ocupadas pelos ligantes oxo e o átomo de oxigênio do ligante bidentado Ph_2btu^- . A tiossemicarbazona tridentada ocupa três posições no plano equatorial, que é completado por um átomo de enxofre da benzoiltiouréia. O centro metálico está localizado um pouco acima do quadrado médio formado pelos átomos S1, N2, S2 e S3, deslocados em direção ao ligante oxo. As distâncias de ligação $\text{Re}=\text{O}$, de 1,659(5) e 1,674(6) Å, estão dentro da faixa esperada para uma ligação dupla rênio-oxigênio [27,77,79]. Uma característica estrutural marcante está na

coordenação do átomo de oxigênio da benzoíla na posição *trans* ao ligante oxo. As ligações Re(1)–O(2) aparecem na faixa de 2,212(4) a 2,223(5) Å. Isto representa ligações significativamente longas, mostrando um efeito *trans* forte da ligação dupla Re=O(1) para a ligação simples *trans* posicionada Re–O(2).

Figura 4.4.22. Estrutura molecular dos complexos [ReO(Ph₂btu)(L1a)] (esquerda) e [ReO(Ph₂btu)(L1d)] (direita).

Tabela 4.4.7. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos [ReO(Ph₂btu)(L1a)] (46) e [ReO(Ph₂btu)(L1d)] (49).

	46	49		46	49
Re–O(1)	1.659(5)	1.674(6)	O(2)–Re	2.212(4)	2.223(5)
N(2)–Re	2.036(5)	2.040(6)	S(1)–Re	2.3864(18)	2.351(2)
S(3)–Re	2.4075(16)	2.405(2)	S(2)–Re	2.3251(16)	2.3226(18)
S(1)–C(1)	1.738(7)	1.733(8)	S(2)–C(3)	1.764(7)	1.750(9)
C(8)–O(2)	1.272(7)	1.267(8)	S(3)–C(11)	1.755(6)	1.760(7)
C(1)–S(1)–Re	100.5(2)	101.4(3)	C(3)–S(2)–Re	96.5(2)	97.2(3)
O(1)–Re–N(2)	101.4(2)	102.7(3)	N(2)–Re–S(2)	81.88(15)	83.03(18)
S(2)–Re–S(1)	162.57(7)	159.71(8)	O(1)–Re–O(2)	174.1(2)	175.8(2)
N(2)–Re–S(3)	158.81(16)	158.9(2)	N(2)–Re–O(2)	81.12(19)	80.5(2)
N(2)–Re–S(1)	94.19(15)	92.47(19)	C(2)–N(2)–Re	125.4(4)	126.4(5)
C(8)–O(2)–Re	130.7(4)	130.8(5)	C(11)–S(3)–Re	102.9(2)	101.6(3)

Como continuação na investigação da troca do ligante cloro dos complexos $[\text{ReOCl}(\text{L1})]$, foi preparada uma nova benzoiltiuréia capaz de se ligar a dois centros metálicos diferentes, a H_2pbtu . Através de reação da H_2pbtu com $[\text{ReOCl}(\text{L1})]$, em meio básico, compostos roxos de composição $[\{\text{ReO}(\text{L1})\}_2(\text{pbtu})]$ foram obtidos.

Esquema 4.4.6. Síntese dos complexos do tipo $[\{\text{ReO}(\text{L1})\}_2(\text{pbtu})]$.

Os espectros de IV dos compostos $[\{\text{ReO}(\text{L1})\}_2(\text{pbtu})]$ apresentam a banda $\nu(\text{Re}=\text{O})$ na mesma região que os complexos $[\text{ReO}(\text{Ph}_2\text{btu})(\text{L1})]$, em torno de 970 cm^{-1} , indicando coordenação de um ligante *trans* ao grupo oxo (ver **Figura 4.4.23**). Nos espectros de ^1H RMN, além dos sinais esperados para os ligantes tiossemicarbazونات, picos novos aparecem na região em torno de 4,6 ppm, referentes aos hidrogênios dos metilenos do ligante tiouréia, como mostrado exemplarmente na **Figura 4.4.24**. Além disso, os espectros de massa também mostram os picos referentes ao íon molecular sem nenhuma troca ou dissociação dos ligantes.

A **Figura 4.4.25** apresenta a estrutura molecular do complexo $[\{\text{ReO}(\text{L1d})\}_2(\text{pbtu})]$ (**53**), como modelo para os complexos do tipo $[\{\text{ReO}(\text{L1})\}_2(\text{pbtu})]$. A **Tabela 4.4.8** contém comprimentos e ângulos de ligação selecionados e a Tabela A5 contém dados de refinamento da estrutura para este complexo. Do mesmo modo que nos complexos $[\text{ReO}(\text{Ph}_2\text{btu})(\text{L1})]$, o átomo de rênio revela uma coordenação octaédrica distorcida. As posições axiais são ocupadas pelos ligantes oxo e o átomo de oxigênio do ligante tetradentado pbtu, que forma

uma ponte entre dois centros de Re(V) equivalentes. Deste modo, a unidade assimétrica representa apenas metade da molécula. A flexibilidade do ligante (pbtu)²⁻ é claramente observada, mostrando que este pode ser facilmente utilizado como ponte entre dois centros metálicos.

Figura 4.4.23. Espectro de absorção na região do IV (cm⁻¹) do [{ReO(L1d)}₂(pbtu)] em pastilha de KBr.

Figura 4.4.24. Espectro de ¹H RMN do complexo [{ReO(L1g)}₂(pbtu)] em solução de CDCl₃ (δ, ppm).

Figura 4.4.25. Estrutura molecular do complexo $[\{\text{ReO}(\text{L1d})\}_2(\text{pbtu})]$ (**52**).

Tabela 4.4.8. Comprimentos e ângulos de ligação seleccionados para os complexos $[\{\text{ReO}(\text{L1d})\}_2(\text{pbtu})]$ (**52**).

Re-O(1)	1.675(5)	O(2)-Re	2.214(5)
N(2)-Re	1.999(7)	S(1)-Re	2.389(2)
S(3)-Re	2.420(3)	S(2)-Re	2.322(3)
S(1)-C(1)	1.717(10)	S(2)-C(3)	1.784(9)
C(8)-O(2)	1.279(8)	S(3)-C(11)	1.760(10)
C(11)-N(7)	1.333(12)	C(11)-N(6)	1.336(10)
C(1)-S(1)-Re	102.5(3)	C(3)-S(2)-Re	95.8(3)
O(1)-Re-N(2)	101.2(3)	N(2)-Re-S(2)	81.7(2)
S(2)-Re-S(1)	162.49(7)	O(1)-Re-O(2)	173.8(2)
N(2)-Re-S(3)	160.0(2)	N(2)-Re-O(2)	83.4(2)
N(2)-Re-S(1)	92.7(2)	C(2)-N(2)-Re	126.4(6)
C(8)-O(2)-Re	131.5(5)	C(11)-S(3)-Re	98.4(3)
N(7)-C(11)-S(3)	118.9(7)	S(3)-Re-O(2)	78.47(15)

4.4.1. Complexos de Rênio e Tecnécio contendo fenilimido (NPh^{2-})

É comum se utilizar complexos de Re(V) não-radioativos para se otimizar reações, antes de se utilizar preparativamente um isótopo radioativo de ^{99}Tc . Nesta parte do trabalho, utilizou-se como precursores de rênio complexos do tipo $[\text{ReX}_3(\text{NPh})(\text{PPh}_3)_2]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$), uma vez que a síntese do complexo análogo de tecnécio, $[\text{TcCl}_3(\text{NPh})(\text{PPh}_3)_2]$, é conhecida na literatura e reações similares às realizadas com precursores de Re(V) podem ser realizadas para mostrar que os complexos de rênio e tecnécio são estruturalmente análogos.

Deste modo, iniciou-se este trabalho com a síntese de complexos de rênio contendo fenilimido. Fragmentos de Re(V) com ligantes do tipo fenilimido e oxo, $[\text{Re}=\text{NPh}]^{3+}$ e $[\text{Re}=\text{O}]^{3+}$, são quimicamente muito similares. Isto foi demonstrado na síntese de um grande número de complexos estruturalmente análogos, incluindo os complexos com trifenilfosfina $[\text{ReOX}_3(\text{PPh}_3)_2]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) e $[\text{ReX}_3(\text{NPh})(\text{PPh}_3)_2]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$). Estes são usados comumente como precursores na síntese de complexos de oxorrênio(V) e fenilimidorrênio(V) [27]. Reações de $\text{H}_2\text{L1}$ com $[\text{ReX}_3(\text{NPh})(\text{PPh}_3)_2]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$), entretanto, mostraram um curso diferente do esperado. À temperatura ambiente, $[\text{ReX}_3(\text{NPh})(\text{PPh}_3)_2]$ não reage com $\text{H}_2\text{L1}$. A adição de uma base suporte resultou em decomposição do complexo de partida $[\text{Re}(\text{NPh})\text{X}_3(\text{PPh}_3)_2]$, com formação de subprodutos deste composto. Entretanto, em reações

Esquema 4.4.2.1 Síntese dos complexos de Re(V) e Tc(V) contendo fenilimido.

sob refluxo sem adição de base, o produto desejado $[\text{ReX}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}$ ou Br) foi obtido (**Esquema 4.4.2.1**).

No espectro de massa destes complexos observa-se um sinal intenso relativo ao pico $[\text{M}-\text{HX}]^+$ (ver **Figura 4.4.2.1**). A desprotonação simples do ligante é confirmada através dos espectros de ^1H RMN dos complexos do tipo $[\text{ReX}(\text{NPh})(\text{HL1})(\text{PPh}_3)]\text{X}$, os quais mostram a presença de um sinal relativo à NH em torno de 13,1 ppm e 12,1 ppm, para os derivados contendo ligantes cloro e bromo, respectivamente (ver **Figura 4.4.2.2**). Estes espectros refletem bem a rotação restrita em torno da ligação $\text{C}-\text{N}(\text{Et})_2$, o que leva um complexo acoplamento dos prótons CH_2 , os quais mostram uma sobreposição de multipletos na faixa de 3,6 e 4,2 ppm. O número de sinais presentes na região de hidrogênios aromáticos no espectro de ^1H RMN indica a presença de um ligante trifenilfosfina. A coordenação da trifenilfosfina foi confirmada por sinais no espectro de ^{31}P RMN em torno de -3,92 e -4,36 ppm para os derivados contendo cloro de $\text{H}_2\text{L1d}$ e $\text{H}_2\text{L1e}$, respectivamente, enquanto que os derivados contendo bromo se encontram deslocados cerca de 4 ppm em direção à campo mais alto (**Figura 4.4.2.3**).

Figura 4.4.2.1 Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{ReCl}(\text{NPh})(\text{HL1d})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$.

Figura 4.4.2.2 Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{ReCl}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ em CDCl_3 ($\delta = \text{ppm}$).

Figura 4.4.2.3. Espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN ($\delta = \text{ppm}$) dos complexos $[\text{ReX}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}$, esquerda) e ($\text{X} = \text{Br}$, direita) em CDCl_3 .

Novamente, a estrutura cristalina destes complexos pôde ser determinada por difração de raios X. A **Figura 4.4.2.4** mostra as estruturas moleculares dos complexos $[\text{ReX}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}$ ou Br), como representativos deste tipo de complexo. Comprimentos e ângulos de ligação podem ser observados na **Tabela 4.4.2.1**. A estrutura do

complexo é melhor descrita como um octaedro distorcido, onde as posições axiais são ocupadas por um átomo de halogênio e pelo átomo de nitrogênio do grupo fenilimido. O plano equatorial é formado pelo ligante tiossemicarbazona coordenado em configuração *S,N,S* monoaniônica e por um ligante trifenilfosfina. O ligante fenilimido está quase linear com um ângulo Re–N(6)–C na em torno de 177 °. O comprimento da ligação Re–N(10), de 1,717(4) Å para X = Br e 1,720(6) Å para X = Cl, está dentro da faixa esperada para ligações duplas rênio-nitrogênio, porém um pouco mais longa do que a ligação Re=O apresentada para complexos similares de Re(V). A situação das ligações de coordenação envolvendo os dois átomos de enxofre S(1) e S(2) do ligante tiossemicarbazona muda bastante com relação aos complexos com oxorênio(V) e nitridorênio(V) [79], aumentando cerca de 0,11 e 0,06 Å, respectivamente, provavelmente devido à presença do ligante fenilimido. Ligações de hidrogênio envolvendo o átomo de nitrogênio N(3) da TSC e o átomo de halogênio são observadas nas estruturas cristalinas dos complexos **56** [N(3)···Cl(2) = 3.018(5) Å, N(3)–H(3)···Cl(2) = 139.1 °] e **57** [N(3)···Br(2) = 3.179(5) Å, N(3)–H(3)···Br(2) = 136.2 °].

Figura 4.4.2.4. Estruturas cristalinas dos complexos [ReX(NPh)(HL1e)(PPh₃)]X·CH₂Cl₂ (X = Cl, esquerda) e (X = Br, direita). Átomos de hidrogênio, exceto aquele ligado ao átomo N(3) por estar envolvido em ligação de hidrogênio, foram omitidos para maior clareza.

Tabela 4.4.2.1. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados para os complexos [ReX(NPh)(HL1e)(PPh₃)]X (X = Cl, **56**) e (X = Br, **57**)

	56	57		56	57
Re–X	2.4665(16)	2.6362(7)	S(1)–Re	2.3862(15)	2.3865(13)
N(2)–Re	2.058(4)	2.050(4)	S(2)–Re	2.4031(16)	2.4056(13)
N(6)–Re	1.720(6)	1.717(4)	P–Re	2.4887(15)	2.4889(17)
S(1)–C(1)	1.751(6)	1.737(6)	S(2)–C(3)	1.737(6)	1.725(6)
N(2)–N(3)	1.406(7)	1.434(5)	N(3)–C(3)	1.324(8)	1.321(7)
C(1)–S(1)–Re	101.1(2)	100.56(15)	C(3)–S(2)–Re	98.5(2)	98.21(18)
N(2)–Re–P	169.64(15)	169.22(14)	X–Re–N(6)	172.98(17)	172.46(14)
N(2)–Re–S(2)	80.52(15)	80.91(11)	S(2)–Re–S(1)	166.38(6)	166.09(5)
N(2)–Re–S(1)	92.41(15)	91.91(11)	P–Re–X	83.23(5)	83.32(4)

Após otimização das reações com precursores de Re(V), partiu-se para as sínteses com o isótopo radioativo de ⁹⁹Tc. O espectro de ¹H RMN do derivado de tecnécio [TcCl(NPh)(HL1d)(PPh₃)]Cl apresenta os sinais esperados, exceto o sinal relativo à NH. A ausência deste sinal é provavelmente devido às condições experimentais, diferentes das usuais, na medida de RMN para complexos radioativos, na qual não é permitido girar o tubo de RMN, gerando uma baixa resolução e impedindo a observação da multiplicidade e também de sinais pouco intensos como os de NH, para este tipo de complexo (ver **Figura 4.4.2.6**). A coordenação da trifenilfosfina em [TcCl(NPh)(HL1)(PPh₃)]Cl também foi confirmada por sinais nos espectros de ³¹P RMN, em torno de 44 ppm (ver **Figura 4.4.2.6**), mostrando que o átomo de fósforo está bem mais desblindado nos complexos de tecnécio do que nos complexos de rênio. Isto se deve, provavelmente, ao acoplamento do núcleo ³¹P com o núcleo quadrupolar ⁹⁹Tc ($I = 9/2$, $Q = 0,3 \times 10^{-28} \text{ m}^2$) [120,121], o qual pode causar alargamento dos picos e, comumente, um deslocamento para campo mais baixo [122,123,124,125]. Além disso, observa-se fosfina oxidada ($\delta = 29 \text{ ppm}$) nos espectros de ³¹P RMN dos complexos de tecnécio como impureza. Informações adicionais puderam ser tiradas dos espectros de IV dos complexos de Tc, os quais são muito semelhantes aos dos complexos de rênio (ver **Figura**

4.4.2.7). As bandas relativas à $\nu(\text{CN})$ caem na mesma faixa para ambos os complexos de Re e Tc, bem como as bandas relativas à fosfina coordenada. Portanto, os resultados obtidos nos permitem supor que os complexos de tecnécio com fenilimido possuam estruturas análogas às dos complexos de Re(V) mostrados acima.

Figura 4.4.2.5 Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{TcCl}(\text{NPh})(\text{HL1d})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ em CDCl_3 ($\delta = \text{ppm}$).

Figura 4.4.2.6. Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN do complexo $[\text{TcCl}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ em solução de CDCl_3 ($\delta = \text{ppm}$).

Figura 4.4.2.7. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{ReCl}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (superior) e do $[\text{TcCl}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (inferior) em pastilha de KBr.

Finalmente, o **Esquema 4.4.2.2** faz um apanhado geral de todos os resultados obtidos para compostos de rênio ou tecnécio apresentados neste trabalho, mostrando a diversidade da química destes complexos.

Esquema 4.4.2.2. Preparação dos complexos de Re(V) e/ou Tc(V).

4.5. Atividades Biológicas

4.5.1. Citotoxicidade Contra Células de Câncer de Mama

Tiossemicarbazonas exibem vários tipos de atividade biológica e, portanto, atraem considerável interesse farmacêutico. Muitos mecanismos para ação antitumoral foram propostos em estudos de relação estrutura/atividade [4,51,126,127]. Além disso, é bem conhecido que tais compostos são potenciais agentes quelantes e suas propriedades citotóxicas são influenciadas pela coordenação [128]. Por meio de estudos de relação estrutura/atividade (REA), o mecanismo da ação antitumoral pode vir a ser melhor entendido ou evidenciado. Desta forma, foram preparadas várias séries de compostos interrelacionados, os quais combinam ligantes de potencial atividade biológica e íons metálicos com potencial farmacêutico. Abaixo estão destacados os objetivos básicos e as variações estruturais nos complexos sintetizados:

- ❖ Os grupos R^1 e R^2 na estrutura das tiossemicarbazonas, nos compostos H_2L1a à H_2L1g (**seção 4.1**), foram modificados com o intuito de se observar a influência das cadeias carbônicas no farmacóforo tiossemicarbazona na atividade destes compostos;
- ❖ A partir destes ligantes, foram preparados os complexos de ouro(III) correspondentes $[AuCl(L1)]$ (**seção 4.2**). A troca do ligante Cl^- por SCN^- ou CN^- pode futuramente vir a fornecer um aprofundamento no entendimento de um possível mecanismo de atividade e da importância do ligante haleto/pseudo-haleto;
- ❖ Devido à conhecida atividade antitumoral de complexos de $Pt(II)$ e $Pd(II)$, complexos derivados destes metais também foram preparados ($[MCl(HL1)]$), a fim de verificar a influência do centro metálico nesta atividade (**seção 4.3**);

❖ Por outro lado, o estudo de compostos de oxorrênio nos possibilita verificar a atividade de complexos com geometrias diferentes das apresentadas pelos complexos de Au(III), Pd(II) e Pt(II) e avaliar a sua importância. Neste sentido, foram preparados complexos de oxorrênio(V) do tipo “3+1”, [ReOCl(L1)], cujos primeiros testes mostraram um comportamento similar entre os mesmos, de forma que decidiu-se mudar alternativamente o haleto, assim como o ambiente de coordenação, preparando-se complexos mistos de oxorrênio dos tipos “3+1”, [ReO(NCS)(L1)] e [ReO(CN)(L1)], “3+1+1”, [ReO(NCS)₂(HL1b)], e “3+2” [ReO(Ph₂btu)(L1)] (**seção 4.4**).

Portanto, um conjunto de compostos com diferenças sistemáticas foi desenvolvido, de modo a se obter uma visão geral sobre a influência da estrutura molecular na atividade biológica. Os experimentos foram realizados em ensaios dependentes do tempo e da concentração contra células de câncer de mama humano da linhagem MCF-7. Do estudo dependente do tempo obtém-se a resposta das células em relação aos compostos, enquanto que a variação da concentração permite o cálculo dos valores de IC₅₀. A efetividade expressa como $\tau_{corr}[\%]$ (Efeito citostático), segundo descrito na parte experimental.

As tiossemicarbazonas H₂L1 exibem uma forte redução do crescimento de células. A atividade máxima foi detectada, após incubação por aproximadamente 48 h (Figura 4.5.1.1). Em concentrações variando entre 1,25 e 10 μ M, efeitos citocidas (atividade) foram observados. A recuperação crescente das células em baixas concentrações é característica de efeitos citostáticos. Todos os compostos H₂L1 apresentam este tipo de comportamento, o que permite a comparação dos valores de IC₅₀ (após incubação por 48 h, veja **Tabela 4.5.1.1**). A curva de concentração em função do tempo para a cisplatina mostra comportamento diferenciado, com máxima citotoxicidade aparecendo somente após 100 h de incubação (Figura 4.5.1.1).

O grau de citotoxicidade pode ser influenciado pela variação dos substituintes periféricos R^1 e R^2 , conforme previsto. O valor de IC_{50} para H_2L1a foi de $0,85 \mu M$. Porém, a troca do grupo N -fenil por $R^2 =$ metil levou a um aumento da citotoxicidade (H_2L1e : $IC_{50} = 0,39 \mu M$). Por outro lado, o aumento da cadeia carbônica através da troca do grupo N,N -dimetil por N,N -propil levou a uma redução drástica da atividade. Isto pode ser causado por efeitos estéricos relacionados ao grupo n -propil. Ademais, o valor de IC_{50} do derivado da piperidina (anel de 6-membros) H_2L1g ($IC_{50} = 0,17 \mu M$) (**Tabela 4.5.1.2**) é menor do que os observados para pirrolidina (anel de 5-membros) H_2L1b ($IC_{50} = 2,21 \mu M$) e azepina (anel de 7-membros) H_2L1d ($IC_{50} = 2,43 \mu M$), enquanto que a introdução de um átomo de oxigênio no neste anel de 6-membros, com a troca da piperidina por morfolinil, levou a uma leve redução da atividade (H_2L1c : $IC_{50} = 0,74 \mu M$), mostrando que o tamanho do anel no fragmento tiossemicarbazida (5-membros para 7-membros) influenciou os efeitos antiproliferativos.

Figura 4.5.1.1. Efeitos citotóxicos da cisplatina (esquerda) e do ligante H_2L1 (direita).

Após a coordenação das tiossemicarbazonas ao Au(III), formando os complexos do tipo $[\text{AuCl}(\text{L1})]$, um aumento sistemático da atividade pôde ser observado na maioria dos casos, fornecendo valores de IC_{50} em torno de $0,6 \mu\text{M}$. Somente para o ligante $\text{H}_2\text{L1e}$, o mais ativo dos ligantes, este comportamento não se observa. Os resultados mostram que os complexos de ouro apresentam efeitos citotóxicos em baixas concentrações, $0,46 - 0,85 \mu\text{M}$, sem influência significativa dos substituintes R^1 e R^2 , o que evidencia a atuação por diferentes mecanismos para os ligantes e seus complexos do tipo $[\text{AuCl}(\text{L1})]$ (ver **Figura 4.5.1.2**).

Tabela 4.5.1.1. Efeitos citotóxicos dos ligantes $\text{H}_2\text{L1}$ e seus complexos de Au(III) contra células MCF-7.

	R^1	R^2	Ligante	$\text{IC}_{50} [\mu\text{M}]$		
				$[\text{Au}^{\text{III}}\text{L1Cl}]$	$[\text{Au}^{\text{III}}\text{L1}(\text{SCN})]$	$[\text{Au}^{\text{III}}\text{L1}(\text{CN})]$
$\text{H}_2\text{L1a}$	CH_3	fenil	0,85	0,68	0,99	0,21
$\text{H}_2\text{L1b}$		$(\text{CH}_2)_4$	2,19	0,61	1,10	0,13
$\text{H}_2\text{L1c}$		morfolinil	0,74	0,46	0,35	0,025
$\text{H}_2\text{L1d}$		$(\text{CH}_2)_6$	2,43	0,66	1,70	0,05
$\text{H}_2\text{L1e}$	CH_3	CH_3	0,23	0,68	0,48	0,07
$\text{H}_2\text{L1f}$	<i>n</i> -propil	<i>n</i> -propil	9,04	0,85	—	—

Figura 4.5.1.2. Efeitos citotóxicos dos complexos $[\text{AuCl}(\text{L1a})]$ (esquerda) e $[\text{AuCl}(\text{L1b})]$ (direita) contra células MCF-7.

Por outro lado, a redução de Au(III) para Au(I), com ciclização oxidativa da tiossemicarbazona, como no caso do complexo $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{L3d})]$, leva à formação de um composto relativamente menos ativo, com valor de $\text{IC}_{50} = 3,81 \mu\text{M}$ (**Figura 4.5.1.3**). Após a substituição do cloro por tiocianato nos complexos $[\text{AuCl}(\text{L1})]$, ocorre, em geral, um aumento dos valores de IC_{50} . Entretanto, esta mudança não é muito significativa. Para os complexos contendo ligante ciano, em contrapartida, a citotoxicidade é consideravelmente mais elevada do que para os complexos contendo ligante cloro (**Figura 4.5.1.4**).

Figura 4.5.1.3. Efeitos citotóxicos dos complexos $[\text{Au}^{\text{III}}\text{Cl}(\text{L1d})]$ (esquerda) e $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{L3d})]$ (direita) contra células MCF-7.

Figura 4.5.1.4. Efeito citotóxico do complexo $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1d})]$ contra células MCF-7.

A alta afinidade dos centros de ouro(III) e, principalmente, ouro(I) por ligantes enxofre e selênio sugerem que proteínas, incluindo enzimas e proteínas transportadoras, serão possíveis alvo *in vivo*. Além disso, é evidente que ouro extracelular, no sangue, é primariamente ligado a uma proteína, sugerindo um transporte mediado por proteína na terapia contra artrite reumatóide [129]. Soroalbumina (alb), a principal proteína extracelular do sangue, capta entre 80% e 95% de ouro no soro sanguíneo de pacientes em terapia contra artrite, atuando como um agente transportador. Há evidências de que a auranofina interaja com albumina através de reação com o resíduo cisteína-34, o qual está normalmente desprotonado em pH fisiológico, via substituição do ligante ligante tetra-acetoglicosetiolato [14]. Tanto a auranofina quanto o complexo $[\text{AuCl}(\text{PEt}_3)]$ formam o mesmo produto $[(\text{Et}_3\text{P})\text{Au}(\text{S-alb})]$, através da substituição do ligante monoaniônico [129].

Baseados nestas informações e nos dados obtidos através dos cálculos teóricos (DFT) apresentados anteriormente (capítulo 4.2.1), os quais mostraram que o ligante ciano deixa o centro metálico mais deficiente em elétrons, quando comparados aos ligantes cloro e tiocianato, pode-se supor que esta relativa deficiência eletrônica esteja relacionada com a melhor atividade citotóxica dos complexos contendo o ligante ciano, com relação aos complexos com ligante cloro e tiocianato. Isto se deveria ao fato do centro metálico estar mais propenso a sofrer um ataque nucleofílico de uma enzima e, deste modo, os complexos com ligante ciano apresentariam uma interação mais efetiva com o alvo biológico ou com uma enzima transportadora. Uma outra possibilidade de explicar a maior atividade do ciano complexo estaria associada a um efeito sinérgico com íons cianeto eventualmente dissociados no meio biológico, uma vez que sua toxicidade é conhecida [130,131].

Em muitos casos, também com ligantes tiossemicarbazonas, a atividade mais alta dos complexos comparados aos ligantes orgânicos não coordenados é assumida como um efeito do transporte do ligante pelo metal, enquanto que a dissociação do complexo dentro da célula

liberaria as tiossemicarbazonas como espécies biologicamente ativas [128]. Nossos resultados, entretanto, mostram que um simples mecanismo de dissociação seria menos provável de acontecer com os compostos aqui estudados, já que as curvas de resposta dependentes do tempo para os complexos de Au(III) diferem substancialmente daquelas apresentadas pelos ligantes livres e pelos complexos de oxorrênio(V) do tipo $[\text{ReOCl}(\text{L1})]$, estudados anteriormente.

Até aqui, pode-se concluir que os complexos de Au(III) se apresentam como potenciais agentes antitumorais, especialmente aqueles contendo ciano, mostrando que o co-ligante também influencia na atividade.

Esperando que a coordenação à Pt(II) e Pd(II) levasse a um aumento na atividade devido as suas propriedades antitumorais conhecidas [8,65,66], foi realizada a complexação dos ligantes $\text{H}_2\text{L1}$ com estes metais. Entretanto, a coordenação a estes centros metálicos levou a uma diminuição considerável na atividade com relação aos complexos de Au(III) ou aos ligantes livres (ver **Tabela 4.5.1.2**). Os complexos de Pt(II) são ativos (**Figura 4.5.1.5**), porém com valores de IC_{50} na faixa de 8,59-11,26 μM . Pode ser observado que um aumento no tamanho do anel na posição N(4) da tiossemicarbazona (5-membros para 7-membros) leva a um aumento nos efeitos antiproliferativos. Além disso, observou-se que os complexos análogos de Pd (II), exceto para o complexo $[\text{PdCl}(\text{HL1a})]$, não apresentaram atividade contra a linhagem celular investigada.

Tabela 4.5.1.2. Efeitos citotóxicos dos ligantes $\text{H}_2\text{L1}$ e seus complexos de Pd(II) e Pt(II) contra células MCF-7.

	R^1	R^2	IC_{50} [μM]		
			Ligante	$[\text{Pd}(\text{HL1})\text{Cl}]$	$[\text{Pt}(\text{HL1})\text{Cl}]$
$\text{H}_2\text{L1a}$	CH_3	fenil	0,85	12,51	8,59
$\text{H}_2\text{L1b}$		$(\text{CH}_2)_4$	2,19	Inativo	11,26
$\text{H}_2\text{L1d}$		$(\text{CH}_2)_6$	2,43	Inativo	10,03
$\text{H}_2\text{L1g}$		$(\text{CH}_2)_5$	0,17	Inativo	10,12

Figura 4.5.1.5. Testes combinatório (tempo e concentração) para complexos análogos [PdCl(HL1a)] (esquerda) e [PtCl(HL1a)] (direita) contra linhagem celular MCF-7.

A baixa atividade verificada levou a descontinuidade dos testes com estes complexos. Contudo, este estudo fornece um aprofundamento no entendimento da ação das tiossemicarbazonas apresentadas anteriormente. Foi possível concluir que o centro metálico possui uma contribuição importante na atividade, já que os complexos de Pd(II) e Pt(II), bem como complexos de Au(III), apresentaram comportamentos diferentes entre si. Este comportamento pode estar relacionado à labilidade dos derivados de paládio(II), os quais podem sofrer reações de troca de ligantes 10^5 vezes mais rápidas do que os correspondentes compostos de Pt(II). Esta troca rápida diminui a possibilidade de que os complexos de Pd(II) possam alcançar o alvo biológico intactos e aumenta o risco de que eles interfiram em processos bioquímicos em células normais [8,112]. Outro ponto importante é que os complexos de paládio podem sofrer reações de polimerização sob condições experimentais, formando complexos binucleares, trinucleares ou tetranucleares de uma maneira mais fácil,

quando comparados com os complexos de platina(II). Este fato foi evidenciado através dos espectros de massa dos complexos de paládio descritos anteriormente (**seção 4.3**). A polimerização de complexos de Pd-tiossemicarbazonas é comum [60,62] e pode alterar completamente as propriedades deste tipo de complexos, uma vez que ela ocorre com a perda do ligante cloro para formação de uma espécie bastante inerte, que deve ter uma interação diferente com o alvo celular.

A atividade antitumoral das tiossemicarbazonas parece ser devido à inibição da síntese do DNA, produzida pela modificação na conversão redutiva de ribonucleotídeos à desoxiribonucleotídeos [128], enquanto os mecanismos de ação de complexos de Pd(II) e Pt(II) pode vir da habilidade de formar ligações inter-hélices do DNA [45,49,63]. A combinação destes compostos poderia, em princípio, levar a uma melhora na efetividade destes compostos na quimioterapia do câncer, por uma possível ação conjunta [49]. Controversialmente, a atividade diminui após complexação com Pt(II) e Pd(II). Portanto, estes dados sugerem que um simples mecanismo dissociativo não seja o caso. Por outro lado, a alta efetividade dos complexos de Au(III) poderia estar associada à sua capacidade de interação em um alvo diferente, pois é sabido que estes inibem a tioredoxina redutase mitocondrial [68]. Esta afirmação também é corroborada pelo fato de que as curvas com respostas dependentes do tempo para cisplatina, ligantes livres, complexos de Au(III) e complexos M(II) (M = Pd ou Pt) são bastante diferentes.

Finalmente, foram preparados complexos com geometrias diferentes daquelas dos complexos quadrados-planares de Au(III), Pd(II) e Pt(II). Realizou-se a coordenação dos ligantes H₂L1 ao centro de oxorrênio(V), para formação de complexos do tipo [ReOCl(L1)]. Entretanto, os testes de atividade para estes complexos não apresentaram uma tendência clara. Todos os complexos [ReOCl(L1)] mostraram efeitos citotóxicos (ver **Tabela 4.5.1.3**).

Tabela 4.5.1.3. Efeitos antiproliferativos dos ligantes livres e seus derivados de Re(V) contra células MCF-7.

R ¹	R ²	IC ₅₀ [μM]					
		H ₂ L1	[ReO(L1)Cl]	[ReO(NCS)(L1)]	[ReO(NCS) ₂ (HL1)]	[ReO(CN)(L1)]	[ReO(L1)(Ph ₂ btu)]
CH ₃	Ph	0,85	0,41	1,75	—	0,55	22,40
	(CH ₂) ₄	2,21	2,52	—	—	—	—
	(CH ₂) ₆	2,43	1,51	2,03	2,30	0,59	375,93
CH ₃	CH ₃	0,23	0,39	—	—	—	—
	(CH ₂) ₅	0,17	1,13	—	—	—	—

No caso dos complexos [ReOCl(L1b)] (ver **Figura 4.5.1.6**), [ReOCl(L1d)] e [ReOCl(L1e)], não houve (ou quase não houve) mudanças da citotoxicidade, com respeito aos ligantes livres. Os efeitos do complexo [ReOCl(L1a)] foram melhores que os do ligante precursor, enquanto que os do complexo [ReOCl(L1g)] foram menores do que o da tiossemicarbazona livre correspondente. Isto também sugere diferentes mecanismos para as atividades biológicas das tiossemicarbazonas não coordenadas e seus derivados de Re(V).

Figura 4.5.1.6. Efeitos citotóxicos do ligante livre H₂L1b e do seu derivado de Re(V) [ReOCl(L1b)] contra células MCF-7.

Enquanto que para os ligantes livres e os complexos $[\text{ReOCl}(\text{L1})]$ a variação dos substituintes R_1 e R_2 do farmacóforo tiossemicarbazida influenciou na citotoxicidade, para os complexos de rênio com ciano e isotiocianato, isto não se observou. Os complexos $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1})]$ alcançaram valores de IC_{50} em torno de $0,5 \mu\text{M}$. Enquanto que para $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1a})]$ este valor é essencialmente igual ao do precursor $[\text{ReOCl}(\text{L1a})]$, para $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1d})]$ um aumento na atividade é observado. Porém, para ambos os complexos as citotoxicidades aumentaram em relação aos ligantes livres, bem como com relação aos complexos com isotiocianato $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1})]$.

É evidente que a presença de ligantes monodentados relativamente lábeis, ou de uma posição vacante na esfera de coordenação, permite a troca ou a entrada de novos ligantes e, deste modo, uma participação efetiva do metal no efeito antiproliferativo.

Para se aprofundar nesta questão, faz-se necessário o uso de um ligante bidentado, que seja capaz de trocar o ligante cloro nos complexos precursores e, ao mesmo tempo, bloquear a sexta posição na esfera de coordenação do metal. Para isso, benzoiltiouréias seriam adequadas, pela estabilidade conhecida de seus complexos de oxorrênio(V) [76,117,132]. Como esperado, nossos dados mostram que a atividade é reduzida cerca de 50 vezes com a troca do cloro por Ph_2btu^- (ver **Figura 4.5.1.7**). Isto permite afirmar que a presença de um ligante monodentado com ligação relativamente fraca e/ou de sítio de coordenação vacante na esfera de coordenação do metal é de importância para a atividade biológica destes complexos, de forma que o íon metálico não parece ser somente usado exclusivamente para transporte do ligante para o interior das células, mas participa de alguma forma mais efetiva no mecanismo de ação. Todavia, um efeito estérico do ligante volumoso Ph_2btu^- também não pode ser excluído.

Figura 4.5.1.7. Efeitos citotóxicos do complexo [ReOCl(L1a)] (esquerda) e do seu derivado [ReO(L1a)(Ph₂btu)] (direita) contra células MCF-7.

4.5.2. Citotoxicidade (Células Sadias)

Em vista dos bons resultados obtidos para os complexos de Au(III), decidiu-se verificar também a toxicidade destes em comparação com os ligantes livres, frente a uma linhagem de células sadias, com o intuito de se analisar a seletividade dos compostos. Deste modo, valores mais altos de IC_{50} são almejados. Os resultados de citotoxicidade (Tabela 4.5.2.1), expressos como valores de IC_{50} para linhagem celular J774, mostram que os ligantes livres apresentam alta toxicidade enquanto que os complexos do tipo [AuCl(L1)] e [Au(SCN)(L1)] apresentam baixa toxicidade (valores de IC_{50} na faixa de 9,8 à 1250 mg/mL). Observa-se claramente que, ao contrário da atividade contra células de câncer de mama (seção 4.5.1), os substituintes R¹ e R² na tiossemicarbazonas influem na citotoxicidade dos compostos. Além disso, verifica-se também uma diminuição da citotoxicidade com a substituição do cloro por tiocianato. Outros complexos da série contendo tiocianato e ciano devem ser testados para melhores conclusões quanto à influência destes ligantes na citotoxicidade contra células sadias.

O índice de seletividade (IS) de cada composto foi determinado como a razão IC_{50} (célula sadia)/ IC_{50} (célula tumoral) (Tabela 4.5.2.1). O IS é usado para estimar a janela terapêutica do fármaco e identificar candidatos a estudos futuros. Até o momento, neste estudo foram identificados 6 compostos promissores, os quais deverão ser usados em testes *in vivo* futuramente e que apresentam alto potencial para serem usados como drogas anticâncer.

Tabela 4.5.2.1. Citotoxicidade *in vitro* contra células de câncer de mama (MCF7) e células sadias (J774) e índices de seletividade (IS).

	R ¹	R ²	IC ₅₀ (MCF7)	IC ₅₀ (J774)		SI (MCF-7)
			μM	μg/mL	μM	
H ₂ L1a	CH ₃	fenil	0,85	39,1	97,9	115
H ₂ L1b		(CH ₂) ₄	2,21	19,5	53,6	25
H ₂ L1c		morfolinil	0,74	78,1	205,7	278
H ₂ L1d		(CH ₂) ₆	2,43	9,8	24,9	10
H ₂ L1e	CH ₃	CH ₃	0,23	19,5	57,8	251
H ₂ L1f	<i>n</i> -propil	<i>n</i> -propil	9,04	4,9	12,5	<1
[Au(L1a)Cl]	CH ₃	fenil	0,68	19,5	30,9	46
[Au(L1b)Cl]		(CH ₂) ₄	0,61	19,5	32,8	54
[Au(L1c)Cl]		morfolinil	0,46	312,5	512,3	1114
[Au(L1d)Cl]		(CH ₂) ₆	0,66	312,5	502,4	761
[Au(L1e)Cl]	CH ₃	CH ₃	0,68	78,1	137,6	202
[Au(L1f)Cl]	<i>n</i> -propil	<i>n</i> -propil	0,85	9,8	15,67	18
[Au(L1a)(SCN)]	CH ₃	fenil	0,99	1250	1915,4	1935
[Au(L1b)(SCN)]		(CH ₂) ₄	1,10	n.a.	—	—
[Au(L1c)(SCN)]		morfolinil	0,35	n.a.	—	—
[Au(L1d)(SCN)]		(CH ₂) ₆	1,70	n.a.	—	—
[Au(L1e)(SCN)]	CH ₃	CH ₃	0,48	n.a.	—	—
[Au(L1a)(CN)]	CH ₃	fenil	0,21	78,1	125,9	599,5
[Au(L1b)(CN)]		(CH ₂) ₄	0,13	n.a.	—	—
[Au(L1c)(CN)]		morfolinil	0,025	n.a.	—	—
[Au(L1d)(CN)]		(CH ₂) ₆	0,05	19,5	31,8	636
[Au(L1e)(CN)]	CH ₃	CH ₃	0,07	n.a.	—	—

5. CONCLUSÕES

Foi realizado um estudo sistemático, dando origem a vários complexos com baixos valores de IC_{50} contra células de câncer de mama da linhagem MCF-7 e, em alguns casos, apresentando seletividade. Além disso, obtiveram-se complexos de rênio e tecnécio que poderão servir como modelos para radiofármacos. Com a realização deste trabalho, chegou-se às seguintes conclusões através do estudo de relação estrutura/atividade:

- Os ligantes livres apresentam atividade citotóxica dependente dos substituintes no farmacóforo tiossemicarbazida;
- Alteração da estrutura do ligante tiossemicarbazona nos complexos de Au(III), porém, representa uma importância subdominante na sua atividade (Estudo de Relação Estrutura/Atividade);
- A liberação do ligante monodentado parece ser importante na atividade citotóxica contra células de câncer de mama. A troca do ligante cloro por SCN^- não influi consideravelmente na atividade citotóxica, mas a troca por CN^- leva a um aumento significativo da atividade;
- Acredita-se que o efeito do ligante monodentado (cloro, tiocianato e ciano) na atividade seja devido à influência eletrônica que este causa no centro metálico deixando-o mais, ou menos, propenso a sofrer um ataque de uma enzima e, deste modo, causaria uma interação mais efetiva, ou menos efetiva, com o alvo biológico;
- O centro metálico apresenta papel importante na atividade. Isto foi verificado através da diminuição da atividade com a troca de Au(III) por Pd(II) ou Pt(II);

- No caso dos complexos $[\text{ReOCl}(\text{L1})]$, a variação dos substituintes R_1 e R_2 do farmacóforo tiossemicarbazida também influenciou na citotoxicidade, enquanto que a troca do cloro por outros ligantes monodentados não influenciou significativamente na atividade;
- Porém, a troca do ligante cloro pelo ligante bidentado Ph_2btu^- , com o consequente preenchimento completo da esfera de coordenação, levou a uma redução drástica da atividade citotóxica;
- Na atividade contra células sadias (J774), observa-se que os substituintes R^1 e R^2 na tiossemicarbazonas influenciam na citotoxicidade dos compostos. Além disso, verifica-se também uma diminuição da citotoxicidade com a substituição do cloro nos complexos $[\text{AuCl}(\text{L1})]$ por tiocianato. Outros complexos contendo SCN^- e CN^- estão sendo testados para confirmação desta tendência.
- Cisplatina, ligantes livres e complexos de ouro apresentam supostamente diferentes mecanismos de ação, uma vez que apresentam diferentes curvas de efeito citotóxico em função do tempo.

Apesar dos resultados interessantes obtidos até o momento, este trabalho ainda deixa em aberto muitas questões. Abaixo relacionadas se encontram algumas perspectivas de trabalhos, que podem contribuir na evolução do processo de desenvolvimento de novos fármacos, como um todo, assim como sanar dúvidas geradas até aqui, que devem ser realizados em um futuro breve:

- Determinação da estrutura cristalina dos complexos $[\text{TcCl}(\text{NPh})(\text{PPh}_3)(\text{HL1})]\text{Cl}$ para confirmação da analogia aos complexos de rênio $[\text{ReCl}(\text{NPh})(\text{PPh}_3)(\text{HL1})]\text{Cl}$;

- Preparação de complexos de ouro utilizando como precursor o complexo organometálico $[\text{Au}(\text{damp-C}^1, \text{N})\text{Cl}_2]$, com o intuito de se evitar a redução do centro de Au(III) para Au(I);
- Preparação de ligantes tiossemicarbazonas acopladas à biomoléculas ou à fármacos conhecidos, com posterior complexação com ouro, rênio e tecnécio, para se obter complexos com atividade anticâncer e/ou radiofármacos com maior seletividade;
- Estudos de mecanismo de ação através de interações com DNA, bem como de inibição da enzima tioredoxina redutase para os complexos de ouro;
- Estudos de verificação do alvo intracelular dos complexos ativos, por exemplo, com o uso de espectroscopia de absorção de raios X.

A quimioterapia fornece atualmente uma cura rápida em muitos tipos de câncer humanos. Devido aos progressos em se entender os efeitos das drogas em células, tanto normais como tumorais, existe uma melhora contínua no tratamento do câncer. Para um futuro imediato, as modalidades combinadas de cirurgia, radiação e quimioterapia com certeza irão trazer respostas ainda melhores e mais rápidas. Entretanto, não se pode negar que, para avanços contínuos, drogas mais efetivas ainda precisam ser encontradas. Nesta direção, esperamos que este trabalho venha a contribuir para o desenvolvimento de um futuro fármaco ou radiofármaco contra câncer.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] AHMAD, S.; ISAB, A.A.; ALI, S.; AL-ARFAJ, A. R. Perspectives in bioinorganic chemistry of some metal based therapeutic agents. **Polyhedron**, v. 25, p. 1633–1645, 2006.
- [2] RONCONI, L.; SADLER, P. J. Using coordination chemistry to design new medicines. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 251, p.1633–1648, 2007.
- [3] OLIVEIRA, J. S.; SOUZA, E. H. S.; SOUZA, O. N.; MOREIRA, Í. S.; SANTOS, D. S.; BASSO, L. A. Slow-Onset Inhibition of 2-*trans*-Enoyl-ACP (CoA) Reductase from *Mycobacterium tuberculosis* by an Inorganic Complex. **Current Pharmaceutical Design**, v.12, p. 2409–2424, 2006.
- [4] MATESANZ, A. I.; SOUZA, P. Palladium and platinum 3,5-diacetyl-1,2,4-triazol bis(thiosemicarbazones): Chemistry, cytotoxic activity and structure–activity relationships. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 101, p. 245–253, 2007.
- [5] LOBANA, T. S.; KHANNA, S.; BUTCHER, R. Synthesis of a fluorescent gold(I) complex with a thiosemicarbazone, [Au(2)(3-NO(2)-Hbtsc(4))]Cl(2) center dot 2CH(3)CN. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 11, p. 1433–1435, 2008.
- [6] MESSORI, L.; ABBATE, F.; MARCON, G.; ORIOLI, P.; FONTARI, M.; MINI, E.; MAZZEI, T.; CAROTTI, S.; O'CONNELL, T.; ZANELLO, P. Gold(III) Complexes as Potential Antitumor Agents: Solution Chemistry and Cytotoxic Properties of Some Selected Gold(III) Compounds. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, p. 3541–3548, 2000.
- [7] ALBERTO R. **Technetium, In Comprehensive Coordination Chemistry III**. Elsevier, Amsterdam, 5 (2005) 127; ALBERTO, R.; Abram, U. **^{99m}Tc Labelling Chemistry and Labelled Compounds**, in A. Vertes, S. Nagy, Z. Klenczar (Eds.) '*Handbook of Nuclear Chemistry*', Kluwer Academic, v. 4, p. 211, 2005.
- [8] GIELEN, M.; TIELINK, E. R. T. **Metallotherapeutic Drugs and Metal-based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine**. John Wiley & Sons, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, 2005.
- [9] GENOVA, P.; VARADINOVA, T.; MATESANZ, A.I.; MARINOVA, D.; SOUZA, P. Toxic effects of bis(thiosemicarbazone) compounds and its palladium(II) complexes on herpes simplex virus growth. **Tox. Appl. Pharm.**, v. 197, p. 107–112, 2004.

- [10] SCOVILL, J. P.; KLAYMAN, D. L.; LAMBROS, C.; CHILDS, G. E.; NOTSCH, J. D. 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones 9. Derivatives of 2-Acetylpyridine 1-oxide as Potential Antimalarial Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 27, p. 87–91, 1984.
- [11] NOMIYA, K.; SEKINO, K.; ISHIKAWA, M.; HONDA, A.; YOKOYAMA, M.; KASUGA, N.C.; YOKOYAMA, H.; NAKANO, S.; ONODERA, K. Syntheses, crystal structures and antimicrobial activities of monomeric 8-coordinate, and dimeric and monomeric 7-coordinate bismuth(III) complexes with tridentate and pentadentate thiosemicarbazones and pentadentate semicarbazone ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 98, p. 601–615, 2004.
- [12] DIMMOCK, J. R.; PANDEYA, S. N.; QUAIL, J. W.; PUGAZHENTHI, U.; ALLEN, T. M.; KAO, G.Y.; BALZARINI, J.; DECLERCQ, E. Evaluation of the semicarbazones, thiosemicarbazones and bis-carbohydrazones of some aryl alicyclic ketones for anticonvulsant and other biological properties. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 30, p. 303–314, 1995.
- [13] HU, W.; ZHOU, W.; XIA, C.; WEN, X. Synthesis and anticancer activity of thiosemicarbazones. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, p. 2213–2218, 2006.
- [14] JONES, C.; THORNBACKE, J. Medicinal Applications of Coordination Chemistry. RSC Publishing, Cambridge, UK, 2007.
- [15] DILWORTH, J. R.; PARROTT, S. J. The biomedical chemistry of technetium and rhenium. **Chemical Society Reviews**, v. 27, p. 43–55, 1998.
- [16] ALBERTO, R. Technetium. In: Comprehensive Coordination Chemistry II. Elsevier Ltd., v. 5, p. 127–270, 2003.
- [17] FRITZBERG, A. R.; KASINA, S.; ESHIMA, D.; JOHNSON, D. L. Synthesis and Biological Evaluation of Technetium-99m MAG3 as a Hippuran Replacement. **The Journal Nuclear Medicine**, v. 27, p. 111–116, 1986.
- [18] ABRAM, U.; ALBERTO, R. Technetium and Rhenium - Coordination Chemistry and Nuclear Medical Applications. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 17(8), p. 1486–1500, 2006.

- [19] HOLMAN, B. L.; JONES, A. G.; LISTER-JAMES, J.; DAVISON, A.; ABRAMS, M. J.; KIRSHENBAUM, J. M.; TUMEH, S. S.; ENGLISH, R. J. A New Tc-99m-Labeled Myocardial Imaging Agent, Hexakis(t-Butylisonitrile) Technetium(I)[Tc-99m TBI]: Initial Experience in the Human. **The Journal Nuclear Medicine**, v. 25, p. 1350–1355, 1984.
- [20] DONNELLY, P. S. The role of coordination chemistry in the development of copper and rhenium radiopharmaceuticals. **Dalton Transactions**, v. 40, p. 999–1010, 2011.
- [21] LEVER, S. Z.; LYDON, J. D.; CUTLER, C. S.; JURISSON S. S. In *Comprehensive Coordination Chemistry II*. Elsevier Ltd., v. 9, p. 883, 2003.
- [22] LIU, S.; EDWARDS, D. S. Tc-99m-Labeled small peptides as diagnostic radiopharmaceuticals. **Chemical Reviews**, vol. 99, p. 2235–2268, 1999.
- [23] SCHUBIGER, P. A.; ALBERTO, R.; SMITH, A. Vehicles, chelators, and radionuclides: Choosing the "building blocks" of an effective therapeutic radioimmunoconjugate. **Bioconjugate Chemistry**, v. 7, p. 165–179, 1996.
- [24] VOLKERT, W. A.; HOFFMAN, T. J. Therapeutic radiopharmaceuticals. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2269–2292, 1999.
- [25] ZOLLE, I. *Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine*. Berlin: Springer, 2007, 345 p.
- [26] BOTTENUS, B. N.; KAN, P.; JENKINS, T.; BALLARD, B.; ROLD, T. L.; BARNES, C.; CUTLER, C.; HOFFMAN, T. J.; GREEN, M. A.; JURISSON, S. S. Gold(III) bis-thiosemicarbazonato complexes: synthesis, characterization, radiochemistry and X-ray crystal structure analysis. **Nuclear Medicine and Biology**, v. 37, p. 41–49, 2010.
- [27] ABRAM, U. Rhenium. In: *Comprehensive Coordination Chemistry II*. McCleverty, J. A., Meyer, T. J., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, v. 5, p. 271–402, 2003.
- [28] ALBERTO, R.; SCHIBLI, R.; EGLI, A.; SCHUBIGER, A. P.; ABRAM, U.; KADEN, T. A. A Novel Organometallic Aqua Complex of Technetium for the Labeling of Biomolecules: Synthesis of $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$ from $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]^-$ in Aqueous Solution and Its Reaction with a Bifunctional Ligand. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, p. 7987–7988, 1998.

- [29] COWLEY, A. R.; DILWORTH, J. R.; DONNELLY, P. S.; WOOLLARD-SHORE, J. Synthesis and characterisation of new homoleptic rhenium thiosemicarbazone complexes. **Dalton Transactions**, p. 748–754, 2003.
- [30] GREWE, J.; HAGENBACH, A.; STROMBURG, B.; ALBERTO, R.; VÁZQUEZ-LÓPEZ, E. M.; ABRAM, U. Tricarbonyl complexes of rhenium(I) with acetylpyridine benzoylhydrazone and related ligands. **Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie**, v. 629, p. 303–311, 2003.
- [31] STAMATATOS, T. C.; EFTHYMIU, C. G.; STOUMPOS, C. C.; PERLEPES, S. P. Adventures in the Coordination Chemistry of Di-2-pyridyl Ketone and Related Ligands: From High-Spin Molecules and Single-Molecule Magnets to Coordination Polymers, and from Structural Aesthetics to an Exciting New Reactivity Chemistry of Coordinated Ligands. **European Journal of Inorganic Chemistry**, p. 3361–3391, 2009.
- [32] PEREIRAS-GABIÁN, G.; VÁZQUEZ-LÓPEZ, E. M.; ABRAM, U. Dimeric Rhenium(I) Carbonyl Complexes with Thiosemicarbazone Backbone. **Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie**, v. 630, p. 1665–1670, 2004.
- [33] PEREIRAS-GABIÁN, G.; VÁZQUEZ-LÓPEZ, E. M.; BRABAND, H.; ABRAM, U. Mono- and Dinuclear Tricarbonyltechnetium(I) Complexes with Thiosemicarbazones. **Inorganic Chemistry**, v. 44, p. 834–836, 2005.
- [34] GARCIA SANTOS, I.; ABRAM, U.; ALBERTO, R.; VÁZQUEZ-LÓPEZ, E.; SANCHEZ, A. Tricarbonylrhenium(I) Complexes with Thiosemicarbazone Derivatives of 2-Acetylpyridine and 2-Pyridine Formamide Showing Two Unusual Coordination Modes of Tridentate Thiosemicarbazone Ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 43, p. 1834–1836, 2004.
- [35] CARBALLO, R.; CASAS, J. S.; GARCÍA-MARTINEZ, E.; PEREIRAS-GABIÁN, G.; SÁNCHEZ, A.; ABRAM, U.; VÁZQUEZ-LÓPEZ, E. M. Dimeric rhenium(I) thiosemicarbazone complexes: formation, crystal structures, and the role of N–H... π and C–H...O interactions. **CrystEngComm**, v. 7(17), p. 113–120, 2005.
- [36] NUNEZ-MONTENEGRO, A.; CARBALLO, R.; HERMIDA-RAMÓN, J. M.; VÁZQUEZ-LÓPEZ, E. M. Synthesis, characterization, reactivity and computational studies of new rhenium(I) complexes with thiosemicarbazone ligands derived from 4-(methylthio)benzaldehyde. **Polyhedron**, v. 30, p. 2146–2156, 2011.

- [37] BARBAZÁN, P.; CARVALLO, R.; CASAS, J. S.; GARCÍA-MARTÍNEZ, E.; PEREIRAS-GABIÁN, G.; SÁNCHEZ, A.; VÁZQUEZ-LÓPEZ, E. M. Synthesis and Characterization of New Trimeric Rhenium(I) Complexes. The Influence of Steric Factors on the Size of Pyrazolonaterhenium(I) Metallomacrocycles. **Inorganic Chemistry**, v. 45, p. 7323–7330.
- [38] CARBALLO, R.; CASAS, J. S.; GARCÍA-MARTÍNEZ, E.; PEREIRAS-GABIÁN, G.; SÁNCHEZ, A.; SORDO, J.; VÁZQUEZ-LÓPEZ, E. M. Rhenium(I)-Induced Cyclization of Thiosemicarbazones Derived from β -Keto Esters. **Inorganic Chemistry**, v. 42, p. 6395–6403, 2003.
- [39] GARCIA SANTOS, I.; ABRAM, U. Oxorhenium(V) Complexes with Thiosemicarbazones. **Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie**, v. 630, p. 697–700, 2004.
- [40] PATERSON, B. M.; WHITE, J. M.; DONNELLY, P. S. A hexadentate bis(thiosemicarbazonato) ligand: rhenium(V), iron(III) and cobalt(III) complexes. **Dalton Transactions**, v. 39, p. 2831–2837, 2010.
- [41] LÓPEZ-TORRES, E.; ABRAM, U. Rhenium Complexes with Triazine Derivatives Formed from Semicarbazones and Thiosemicarbazones. **Inorganic Chemistry**, v. 47, p. 2890–2896, 2008.
- [42] BLOWER, P. J.; DILWORTH, J. R.; MAURER, R. I.; MULLEN, G. D.; REYNOLDS, C. A.; ZHENG, Y. Towards new transition metal-based hypoxic selective agents for therapy and imaging. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 85, p. 15–22, 2001.
- [43] CHRISTLIEB, M.; DILWORTH, J. R. Ligands for Molecular Imaging: The Synthesis of Bis(thiosemicarbazone) Ligands. **Chemistry: A European Journal**, v. 12, p. 6194–6206, 2006.
- [44] KHAN, B. T.; BHATT, J.; NAJMUDDIN, K.; SHAMSUDDIN, S.; ANNAPOORNA, K. Synthesis, antimicrobial, and antitumor activity of a series of palladium(II) mixed ligand complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 44, p. 55–63, 1991.
- [45] KOVALA-DEMERTZI, D.; DEMERTZIS, M. A.; MILLER, J. R.; FRAMPTON, C. S.; JASINSKI, J. P.; WEST, D. X. Structure of bis(2-acetylpyridine 3-hexamethyleneiminylthiosemicarbazonato) palladium(II), a potential antitumor complex. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 92, p. 137–140, 2002.

[46] MATESANZ, A. I.; JOIE, C.; SOUZA, P. Chemistry, antiproliferative activity and low nephrotoxicity of 3,5-diacetyl-1,2,4-triazol bis(⁴N-thiosemicarbazone) ligands and their platinum(II) complexes. **Dalton Transactions**, v. 39, p. 7059–7065, 2010.

[47] MATESANZ, A. I.; HERNÁNDEZ, C.; RODRÍGUEZ, A.; SOUZA, P. Novel bis(thiosemicarbazones) of the 3,5-diacetyl-1,2,4-triazol series and their platinum(II) complexes: chemistry, antiproliferative activity and preliminary nephrotoxicity studies. **Dalton Transactions**, v. 40, p. 5738–5745, 2011.

[48] MATESANZ, A. I.; PÉREZ, J. M.; NAVARRO, P.; MORENO, J. M., COLACIO, E.; SOUZA, P. Synthesis and characterization of novel palladium(II) complexes of bis(thiosemicarbazone). Structure, cytotoxic activity and DNA binding of Pd(II)-benzyl bis(thiosemicarbazone). **Journal Inorganic Biochemistry**, v. 76, p. 29–37, 1999.

[49] KOVALA-DEMERTZI, D.; PAPAGEORGIOU, A.; PAPATHANASIS, L.; ALEXANDRATOS, A.; DALEZIS, P.; MILLER, J. R.; DEMERTZIS, M. A. In vitro and in vivo antitumor activity of platinum(II) complexes with thiosemicarbazones derived from 2-formyl and 2-acetyl pyridine and containing ring incorporated at N(4)-position: Synthesis, spectroscopic study and crystal structure of platinum(II) complexes with thiosemicarbazones, potential anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 1296–1302, 2009.

[50] FERRAZ, K. S. O.; FERNANDES, L.; CARRILHO, D.; PINTO, M. C. X.; LEITE, M. F.; SOUZA-FAGUNDES, E. M.; SPEZIALI, N. L.; MENDES, I. C.; BERALDO, H. 2-Benzoylpyridine-N(4)-tolyl thiosemicarbazones and their palladium(II) complexes: Cytotoxicity against leukemia cells. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 7138–7144, 2009.

[51] REBOLLEDO, A. P.; VIEITES, M.; GAMBINO, D.; PIRO, O. E.; CASTELLANO, E. E.; ZANI, C. L.; SOUZA-FAGUNDES, E. M.; TEIXEIRA, L. R.; BATISTA, A. A.; BERALDO, H. Palladium(II) complexes of 2-benzoylpyridine-derived thiosemicarbazones: spectral characterization, structural studies and cytotoxic activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 99, p. 698–706, 2005.

[52] FERRAZ, K. O. S.; CARDOSO, G. M. M.; BERTOLLO, C. M.; SOUZA-FAGUNDES, E. M.; SPEZIALI, N.; ZANI, C. L.; MENDES, I. C.; GOMES, M. A.; BERALDO, H. N(4)-tolyl-2-benzoylpyridine-derived thiosemicarbazones and their palladium(II) and platinum(II) complexes: Cytotoxicity against human solid tumor cells. **Polyhedron**, v. 30, p. 315–321, 2011.

- [53] KOVALA-DEMERTZI, D.; VARADINOVA, T.; GENOVA, P.; SOUZA, P.; DEMERTZIS, M. A. Platinum(II) and Palladium(II) Complexes of Pyridine-2-Carbaldehyde Thiosemicarbazone as Alternative Antiherpes Simplex Virus Agents. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, 2007.
- [54] MAIA, P. I. S.; GRAMINHA, A.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; BATISTA, A. A.; BACK, D. F.; LANG, E. S.; ELLENA, J.; LEMOS, S. S.; SALISTRE-DE-ARAUJO, H. S.; DEFLON, V. M. Palladium(II) Complexes with Thiosemicarbazones. Syntheses, Characterization and Cytotoxicity against Breast Cancer Cells and Anti-*Mycobacterium tuberculosis* Activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21(7), p. 1177-1186, 2010.
- [55] ELSAYED, S. A.; EL-HENDAWY, A. M.; MOSTAFA, S. I.; BUTLER, I. S. Transition metal complexes of 2-formylpyridinethiosemicarbazone (HFpyTSC) and X-ray crystal structures of [Pd(FpyTSC)(PPh₃)]PF₆ and [Pd(FpyTSC)(SCN)]. **Inorganica Chimica Acta**, v. 363, p. 2526–2532, 2010.
- [56] CHELLAN, P.; SHUNMOOGAM-GOUNDEN, N.; HENDRICKS, D. T.; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J.; LATEGAN, C.; SMITH, P. J.; CHIBALE, K.; SMITH, G. S. Synthesis, Structure and in Vitro Biological Screening of Palladium(II) Complexes of Functionalised Salicylaldehyde Thiosemicarbazones as Antimalarial and Anticancer Agents. **European Journal of Inorganic Chemistry**, p. 3520–3528, 2010.
- [57] VIEITES, M.; OTERO, L.; SANTOS, D.; OLEA-AZAR, C.; NORAMBUENA, E.; AGUIRRE, G.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; KEMMERLING, U.; MORELLO, A.; MAYA, J. D.; GAMBINO, D. Platinum-based complexes of bioactive 3-(5-nitrofuryl)acroleine thiosemicarbazones showing anti-Trypanosoma cruzi activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 103, p. 411–418, 2009.
- [58] MERLINO, A.; OTERO, L.; GAMBINO, D.; COITINO, E. L. In search of patterns over physicochemical properties and pharmacological activities for a set of [MCl₂(thiosemicarbazone)] complexes (M = Pt/Pd): Support for multiple mechanisms of antichagasic action excluding DNA-bonding in vivo? **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 2639–2651, 2011.
- [59] OTERO, L.; VIEITES, M.; BOIANI, L.; DENICOLA, A.; RIGOL, C.; OPAZO, L.; OLEA-AZAR, C.; MAYA, J. D.; MORELLO, A.; KRAUTH-SIEGEL, R. L.; PIRO, O. E.; CASTELLANO, E.; GONZÁLEZ, M.; D. GAMBINO, CERECETTO, H. Novel Antitrypanosomal Agents Based on Palladium Nitrofurylthiosemicarbazone Complexes: DNA and Redox Metabolism as Potential Therapeutic Targets. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, p. 3322–3331, 2006.

- [60] MARTÍNEZ, J.; ADRIO, L. A.; ANTELO, J. M.; PEREIRA, M. T.; FERNÁNDEZ, J. J.; VILA, J. M. New thiosemicarbazone palladacycles with chelating bis(diphenylphosphino)methane. **Polyhedron**, v. 25, p. 2848–2858, 2006.
- [61] LÓPEZ-TORRES, E.; MENDIOLA, M. A. Orthometallated versus coordination compounds for reactions of platinum(II) and palladium(II) with the ligand benzil bis(4-methyl-3-thiosemicarbazone). **Inorganica Chimica Acta**, v. 363, p. 1735–1740, 2010.
- [62] ADRIO, L.; ANTELO, J. M.; FERNÁNDEZ, J. J.; HII, K. K. M.; PEREIRA, M. T.; VILA, J. M. [Pd{2-CH₂-5-MeC₆H₃C(H)=NN=C(S)NH₂Et}]₃: An unprecedented trinuclear cyclometallated palladium(II) cluster through induced flexibility in the metallated ring. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 694, p. 747–751, 2009.
- [63] QUIROGA, A.G.; PREZ, J. M.; LPEZ-SOLERA, I.; MASAGUER, J. R.; LUQUE, A.; ROMM, P.; EDWARDS, A.; ALONSO, C.; NAVARRO-RANNINGER, C. Novel Tetranuclear Orthometallated Complexes of Pd(II) and Pt(II) Derived from *p*-Isopropylbenzaldehyde Thiosemicarbazone with Cytotoxic Activity in *cis*-DDP Resistant Tumor Cell Lines. Interaction of These Complexes with DNA. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 1399–1408, 1998.
- [64] HERNÁNDEZ, W.; PAZ, J.; VAISBERG, A.; SPODINE, E.; RICHTER, R.; BEYER, L. Activities of Benzaldehyde Thiosemicarbazone Derivatives and Their Palladium(II) and Platinum(II) Complexes against Various Human Tumor Cell Lines. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, 2008.
- [65] QUIROGA, A. G.; RANNINGER, C. N. Contribution to the SAR field of metallated and coordination complexes: Studies of the palladium and platinum derivatives with selected thiosemicarbazones as antitumoral drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 248, p. 119–133, 2004.
- [66] CAIRES, A. C. F. Recent Advances Involving Palladium (II) Complexes for the Cancer Therapy. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 7, p. 484-491, 2007.
- [67] BUCKLEY, R. G.; ELSOME, A. M.; FRICKER, S. P.; HENDERSON, G. R.; THEOBALD, B. R. C.; PARISH, R. V.; HOWE, B. P.; KELLAND, L. R. Antitumor Properties of Some 2-[(Dimethylamino)methyl]phenylgold(III) Complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, p. 5208–5214, 1996.

[68] (a) BARREIRO, E.; CASAS, J. S.; COUCE, M. D.; SÁNCHEZ, A.; SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, A.; SORDO, J.; VARELA, J. M.; LÓPEZ, M. V. Dinuclear triphenylphosphinegold(I) sulfanylcarboxylates: Synthesis, structure and cytotoxic activity against cancer cell lines. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 104, p. 551–559, 2010. (b) GANDIN, V.; FERNANDES, A. P.; RIGOBELLO, M. P.; DANI, B.; SORRENTINO, F.; TISATO, F.; BJÖRNSTEDT, M.; BINDOLI, A.; STURARO, A.; RELLA, R.; MARZANO, C. Cancer cell death induced by phosphine gold(I) compounds targeting thioredoxin reductase. **Biochemical Pharmacology**, v. 79, p. 90–101, 2010.

[69] ORTNER, K.; ABRAM, U. Reactions of dichloro [2-(dimethylaminomethyl) phenyl-C¹,N] gold(III), [Au(damp-C¹,N)Cl₂], with aromatic thiosemicarbazones. Structures and spectroscopical data of the first gold (III) thiosemicarbazone complexes. **Inorganic Chemistry Communications**, v.1, p. 251-253, 1998.

[70] ABRAM, U.; ORTNER, K.; GUST, R.; SOMMER, K. Gold complexes with thiosemicarbazones: reactions of bi- and tridentate thiosemicarbazones with dichloro[2-(dimethylaminomethyl)phenyl-C1,N]gold(III), [Au(damp-C1,N)Cl₂]. **Dalton Transactions**, p. 735–744, 2000.

[71] CASAS, J. S.; CASTANO, M. V.; CIFUENTES, M. C.; GARCÍA-MONTEAGUDO, J. C.; SÁNCHEZ, A.; SORDO, J.; ABRAM, U. Complexes of dichloro[2-(dimethylaminomethyl)phenyl-C1,N]gold(III), [Au(damp-C1,N)Cl₂], with formylferrocene thiosemicarbazones: synthesis, structure and cytotoxicity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 98, p. 1009–1016, 2004.

[72] SANTOS, I. G.; HAGENBACH, A.; ABRAM, U. Stable gold(III) complexes with thiosemicarbazone derivatives. **Dalton Transactions**, p. 677–682, 2004.

[73] SREEKANTH, A.; FUN, H. K.; KURUP, M. R. P. Formation of first gold(III) complex of an N(4)-disubstituted thiosemicarbazone derived from 2-benzoylpyridine: structural and spectral studies. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 7, p. 1250–1253, 2004.

[74] FONTEH, P. N.; KETER, F. K.; MEYER, D. New bis(thiosemicarbazone) gold(III) complexes inhibit HIV replication at cytostatic concentrations: Potential for incorporation into virostatic cocktails. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 105, p. 1173–1180, 2011.

[75] CASTINEIRAS, A.; DEHNEN, S.; FUCHS, A.; GARCÍA-SANTOS, I.; SEVILLANO, P. Stabilization of gold(I) and gold(III) complexes by pyridil bis{3-hexamethylene-iminylthiosemicarbazone}: spectroscopic, structural and computational study. **Dalton Transactions**, p. 2731–2739, 2009.

- [76] NGUYEN, H. H.; ABRAM, U. Rhenium and Technetium Complexes with *N,N*-Dialkyl-*N'*-benzoylthioureas. **Inorganic Chemistry**, v. 46 (13), p. 5310–5319, 2007.
- [77] NGUYEN, H. H.; GREWE, J.; SCHROER, J.; KUHN, B.; ABRAM, U. Rhenium and Technetium Complexes with Tridentate *N*-[(*N''*,*N'''*-Dialkylamino)(thiocarbonyl)]-*N'*-substituted Benzamidine Ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 47, p. 5136–5144, 2008.
- [78] NGUYEN, H. H.; MAIA, P. I. S.; DEFLON, V. M.; ABRAM, U. Oxotechnetium(V) Complexes with a Novel Class of Tridentate Thiosemicarbazide Ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 48(1), p. 25–27, 2009.
- [79] NGUYEN, H. H.; JEGATHESH, J. J.; MAIA, P. I. S.; DEFLON, V. M.; GUST, R.; BERGEMANN, S.; ABRAM, U. Synthesis, Structural Characterization, and Biological Evaluation of Oxorhenium(V) Complexes with a Novel Type of Thiosemicarbazones Derived from *N*-[*N'*,*N'*-Dialkylamino(thiocarbonyl)]benzimidoyl Chlorides. **Inorganic Chemistry**, v. 48, p. 9356–9363, 2009.
- [80] SASANE, A.; MATUO, T.; NAKAMURA, D.; KUBO, M. Nuclear Quadrupole Resonance of Halogens in Tetrahaloaurates(III). **Journal of Magnetic Resonance**, v. 4, p. 257–273, 1971.
- [81] ANDREWS, M. A.; CHANG, T. C. -T.; CHENG, C. -W. F.; EMGE, T. J.; KELLY, K. P.; KOETZLE, T. F. Synthesis, characterization, and equilibria of palladium(II) nitrile, alkene, and heterometallacyclopentane complexes involved in metal nitro catalyzed alkene oxidation reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 106, p. 5913-5920, 1984.
- [82] MCDERMOTT, J. X.; WHITE, J. F.; WHITESIDES, G. M. Thermal Decomposition of Bis(phosphine)platinum(II) Metallocycles **Journal of the American Chemical Society**, v. 98, p. 6521–6528, 1976.
- [83] ALBERTO, R.; SCHIBLI, R.; EGLI, A.; SCHUBIGER, P. A.; HERMANN, W. A.; ARTUS, G.; ABRAM, U.; KADEN, T. A. Metal carbonyl syntheses XXII. Low pressure carbonylation of $[\text{MOCl}_4]^-$ and $[\text{MO}_4]^-$: the technetium(I) and rhenium(I) complexes $[\text{NEt}_4]_2[\text{MCl}_3(\text{CO})_3]$. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 493, p. 119–127, 1995.
- [84] PREETZ, W.; PETERS, G. Preparation and characterization of the tetrabutylammonium salts of the tetrahalooxotechnetates(V), $[\text{TcOCl}_4]^-$ and $[\text{TcOBr}_4]^-$. **Zeitschrift für Naturforschung**, v. 35b, p. 1355–1358, 1980.

[85] GOEDEN, G. V.; HAYMORE, B. L. Bent Nitrene Ligands Attached to Rhenium. Syntheses and Low-Temperature Structures of *trans*-Re(OC₂H₅)(*p*-NC₆H₄CH₃)(S₂CN(CH₃)₂), and Related Compounds. **Inorganic Chemistry**, v. 22, p. 157–167, 1983.

[86] BALDAS, J.; BONNYMAN, J.; WILLIAMS, A. G. Studies of technetium complexes. 9. Use of the tetrachloronitridotechnetate(VI) anion for the preparation of nitrido complexes of technetium. Crystal structure of *bis*(8-quinolinethiolato)nitridotechnetium(V). **Inorganic Chemistry**, v. 25, p. 150–153, 1986.

[87] SHELDRICK, G. M. *SHELXS-97 e SHELXL-97, Programas para Solução e Refinamento de Estruturas Cristalinas*. University of Göttingen: Göttingen, Germany, (1997).

[88] FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; MONTGOMERY, J. A. Jr.; VREVEN, T.; KUDIN, K. N.; BURANT, J. C.; MILLAM, J. M.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; COSSI, M.; SCALMANI, G.; REGA, N.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; KLENE, M.; LI, X.; KNOX, J. E.; HRATCHIAN, H. P.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; AYALA, P. Y.; MOROKUMA, K.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; ZAKRZEWSKI, V. G.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; STRAIN, M. C.; FARKAS, O.; MALICK, D. K.; RABUCK, A. D.; RAGHAVACHARI, K.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CUI, Q.; BABOUL, A. G.; CLIFFORD, S.; CIOŚLOWSKI, J.; STEFANOV, B. B.; LIU, G.; LIASHENKO, A.; PISKORZ, P.; KOMAROMI, I.; MARTIN, R. L.; FOX, D. J.; KEITH, T.; AL-LAHAM, M. A.; PENG, C. Y.; NANAYAKKARA, A.; CHALLACOMBE, M.; GILL, P. M. W.; JOHNSON, B.; CHEN, W.; WONG, M. W.; GONZALEZ, C.; POPLE, J. A. **Gaussian 03**: revision C.02. Wallingford: Gaussian, 2004. Programa de Computador.

[89] (a) PARR, R. G.; YANG, W.; Density Functional Theory of Atoms and Molecules. Oxford University Press, New York, 1988; (b) ZIEGLER, T. Approximate density functional theory as a practical tool in molecular energetics and dynamics. **Chemical Reviews**, v. 91, p. 651–667, 1991. (c) BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **Journal of Chemical Physics**, v.98, p. 5648–5652, 1993.

[90] HAY, P. J.; WADT, W. R. *Ab initio* effective core potentials for molecular calculations. Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg. **Journal of Chemical Physics**, v. 82, p. 270–283, 1985. (b) WADT, W. R.; HAY, P. J. *Ab initio* effective core potentials for molecular calculations. Potentials for main group elements Na to Bi. **Journal of Chemical Physics**, v. 82, p. 284–298, 1985. (c) HAY, P. J.; WADT, W. R. *Ab initio* effective core

potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals. **Journal of Chemical Physics**, v. 82, p. 299–310, 1985.

[91] GORELSKY, S. I. AOMix: Program for Molecular Orbital Analysis. University of Ottawa, 2007.

[92] REILE, H.; BIRNBÖCK, H.; BERNHARDT, G.; SPRUSS, T.; SCHÖNENBERGER, H. Computerized determination of growth kinetic curves and doubling times from cells in microculture. **Analytical Biochemistry**, v. 187, p. 262–267, 1990.

[93] BERNHARDT, G.; REILE, H.; BIRNBÖCK, H.; SPRUSS, T.; SCHÖNENBERGER, H. Standardized kinetic microassay to quantify differential chemosensitivity on the basis of proliferative activity. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 118, p. 35–43, 1992.

[94] PAVAN, F. R.; MAIA, P. I. S.; LEITE, S. R. A.; DEFLON, V. M.; BATISTA, A. A.; SATO, D. N.; FRANZBLAU, S. G.; LEITE, C. Q. F. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti – Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 1898–1905, 2010.

[95] BEYER, L.; WIDERA, R. N-(Aminothiocabonyl)benzimid chlorides. **Tetrahedron Letters**, v. 23, p.1881–1882, 1982.

[96] SCOVILL, J. P. A Facile Synthesis of Thiosemicarbazides and Thiosemicarbazones by the Transamination of 4-Methyl-4-fenil-3-thiosemicarbazida. **Phosphorus, Sulfur, and Sificon**, v. 60, p. 15–19, 1991.

[97] HOUSECROFT, C. E.; SHARPE, A. G. Inorganic Chemistry Second edition, Pearson Education Limited, England: Edinburgh Gate: 2005, 946p.

[98] RONCONI, L.; GIOVAGNINI, L.; MARZANO, C.; BETTIO, F.; GRAZIANI, R.; PILLONI, G.; FREGONA, D. Gold Dithiocarbamate Derivatives as Potential Antineoplastic Agents: Design, Spectroscopic Properties, and in Vitro Antitumor Activity. **Inorganic Chemistry**, v. 44(6), p. 1867–1881, 2005.

[99] WANG, S.; SHAO, W.; LI, H.; LIU, C.; WANG, K.; ZHANG, J. Synthesis, characterization and cytotoxicity of the gold(III) complexes of 4,5-dihydropyrazole-1-

carbothioamide derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 1914–1918, 2011.

[100] ITO, H.; FUJITA, J.; SAITO, K. Absorption Spectra and Circular Dichroisms of Metal Complexes. I. Platinum(II)-, Palladium(II)- and Gold(III)-Complexes Containing Optically Active Diamines. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 40, p. 2584–2591, 1967.

[101] HADJIKOSTAS, C. C.; KATSOULOS, G. A.; SHAKHATREH, S. K. Synthesis and Spectral Studies of some New Palladium(II) and Platinum(II) Dithiocarbamate Complexes. Reactions of Bases with the Corresponding *N*-Alkyldithiocarbamates. **Inorganica Chimica Acta**, v. 133, p. 129–132, 1987.

[102] FRANCHINI, G. C.; GIUSTI, A.; PRETI, C.; TOSI, L.; ZANINI, P. Coordinating Ability of Methylpiperidine Dithiocarbamates Towards Platinum Group Metals. **Polyhedron**, v. 4, p. 1553–1558, 1985.

[103] KHANYE, S. D.; BÁTHORI, N. B.; SMITH, G. S.; CHIBALE, K. Gold(I) derived thiosemicarbazone complexes with rare halogen–halogen interaction–reduction of [Au(dmp-*C*^{*l*},*N*)Cl₂]. **Dalton Transactions**, v. 39, p. 2697–2700, 2010.

[104] NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds Part B**. John Wiley & Sons: New Jersey, 2009.

[105] TIEKINK, E. R. T. Gold Compounds in Medicine: Potential Anti-Tumour Agents. **Gold Bulletin**, v. 36, p. 117–124, 2003.

[106] FROHNAPFEL, D. S.; REINARTZ, S.; WHITE, P. S.; TEMPLETON, J. Electrophilic Addition to Cyanide Ligands in Tungsten(II) Four-Electron-Donor Alkyne Complexes. **Organometallics**, v. 17, p. 3759–3769, 1998.

[107] DEKOCK, R. L.; SARAPU, A. C.; FENSKE, R. F. Intramolecular Environmental Effects on the Bonding of Cyanide and Carbonyl. **Inorganic Chemistry**, v. 10, p. 38–43, 1971.

[108] RIGO, P.; TURCO, A. Cyanide Phosphine Complexes of Transition Metals. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 13, p. 133–172, 1974.

- [109] JONES, L. H.; SWANSON, B. I. Interpretation of Potential Constants: Application to Study of Bonding Forces in Metal Cyanide Complexes and Metal Carbonyls. **Accounts of Chemical Research**, v. 9, p. 128–134, 1976.
- [110] CERNAK, J.; ORENDAC, M.; POTOČNAK, I.; CHOMIC, J.; ORENDACOVA, A.; SKORSEPA, J.; FEHER, A. Cyanocomplexes with one-dimensional structures: preparations, crystal structures and magnetic properties. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 224, p. 51–66, 2002.
- [111] MAIA, P. I. S.; FERNANDES, A. G. A.; SILVA, J. J. N.; ANDRICOPULO, A. D.; LEMOS, S. S.; LANG, E. S.; ABRAM, U.; DEFLON, V. M. Dithiocarbazate complexes with the $[M(PPh_3)]^{2+}$ (M = Pd or Pt) moiety. Synthesis, characterization and anti-*Trypanosoma cruzi* activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 104, p. 1276–1283, 2010.
- [112] CASAS, J. S.; CASTELLANO, E. E.; ELLENA, J.; GARCÍA-TASENDE, M. S.; PÉREZ-PARALLÉ, M. L.; SÁNCHEZ, A.; SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, A.; SORDO, J.; TOUCEDA, A. New Pd(II) and Pt(II) complexes with N,S-chelated pyrazolonate ligands: Molecular and supramolecular structure and preliminary study of their *in vitro* antitumoral activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.102, p. 33–45, 2008.
- [113] GAROUFIS, A.; HADJIKAKOU, S. K.; HADJILIADIS, N. In: M. Gielen, E.R.T. Tiekink (Eds.), *Metallotherapeutic Drugs and Metal-based Diagnostic Agents*, John Wiley & Sons, Chichester, UK, 2005, p. 399.
- [114] PURCELL, W.; DAMOENSE, L. J.; LEIPOLDT, J. G. Chemical structure of the azidonitridotetracyanorhenate(V) ion. **Inorganica Chimica Acta**, v.195, p. 217–220, 1992.
- [115] LYDON, D. P.; SPALDING, T. R.; GALLAGHER, J. F. Substitution reactions of rhenium–chloride bonds in $[Re_2(DMAA)_4Cl_2]$, (DMAA = 2',6'-imethylacetanilido); synthesis and characterisation of $[Re_2(DMAA)_4X_2]$ (X = NCO, NCS, N₃) and $[Re_2(DMAA)_4Ln][SbF_6]_2$ (n = 2, L = pyridine; n=1, L=4,4'- bipyridine). **Polyhedron**, v. 22, p. 1281–1287, 2003.
- [116] SCHROER, J.; WAGNER, S.; ABRAM, U. Rhenium Complexes with 2-(Diphenylphosphinomethyl)aniline: Formation of a Cyclic, Trinuclear Oxorhenium(V) Core. **Inorganic Chemistry**, v. 49, p. 10694–10701, 2010.
- [117] NGUYEN, H. H.; THANG, P. C.; RODENSTEIN, A.; KIRMSE, R.; ABRAM, U. Bipodal Acylthiourea Ligands as Building Blocks for Bi-, Tetra-, and Polynuclear Oxorhenium(V) Complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 50, p. 590–596, 2011.

- [118] TRAVIA, N. E.; XU, Z.; KEITH, J. M.; ISON, E. A.; FANWICK, P. E.; HALL, M. B.; ABU-OMAR, M. M. Observation of Inductive Effects That Cause a Change in the Rate-Determining Step for the Conversion of Rhenium Azides to Imido Complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 50, p. 10505–10514, 2011.
- [119] EIKEY, R. A.; ABU-OMAR, M. M. Nitrido and imido transition metal complexes of Groups 6–8. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 243, p. 83–124, 2003.
- [120] ABRAM, U.; LORENZ, B.; KADEN, L.; SCHELLER, D. Nitrido Complexes of Technetium with Tertiary Phosphines and Arsines. **Polyhedron**, v. 7, p. 285–289, 1988.
- [121] HELM, L. Ligand exchange and complex formation kinetics studied by NMR exemplified on *fac*- $[(\text{CO})_3\text{M}(\text{H}_2\text{O})]^+$ (M = Mn, Tc, Re). **Coordination Chemistry Reviews**, v. 252, p. 2346–2361, 2008.
- [122] TISATO, F.; REFOSCO, F.; PORCHIA, M.; BANDOLI, G.; PILLONI, G.; UCCELLI, L.; BOSCHI, A.; DUATTI, A. Technetium and rhenium heterocomplexes containing the diphenylphosphinoferrocenyl fragment. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 637–639 p. 772–776, 2001.
- [123] TISATO, F.; REFOSCO, F.; PORCHIA, M.; BOLZATI, C.; BANDOLI, G.; DOLMELLA, A.; DUATTI, A.; BOSCHI, A.; JUNG, C. M.; PIETZSCH, H.-J.; KRAUS, W. The Crucial Role of the Diphosphine Heteroatom X in the Stereochemistry and Stabilization of the Substitution-Inert $[\text{M}(\text{N})(\text{PXP})]^{2+}$ Metal Fragments (M = Tc, Re; PXP) Diphosphine Ligand). **Inorganic Chemistry**, v. 43(26), p. 8617–8625, 2004.
- [124] BOLZATI, C.; CAVAZZA-CECCATO, M.; AGOSTINI, S.; TISATO, F.; BANDOLI, G. Technetium and Rhenium in Five-Coordinate Symmetrical and Dissymmetrical Nitrido Complexes with Alkyl Phosphino-thiol Ligands. Synthesis and Structural Characterization. **Inorganic Chemistry**, v. 47(24), p. 11972–11983, 2008.
- [125] PORCHIA, M.; TISATO, F.; REFOSCO, F.; BOLZATI, C.; CAVAZZA-CECCATO, M.; BANDOLI, G.; DOLMELLA, A. New Approach to the Chemistry of Technetium(V) and Rhenium(V) Phenylimido Complexes: Novel $[\text{M}(\text{NPh})\text{PNP}]^{3+}$ Metal Fragments (M) Tc, Re; PNP) Aminodiphosphine) Suitable for the Synthesis of Stable Mixed-Ligand Compounds. **Inorganic Chemistry**, v. 44(13), p. 4766–4776, 2005.
- [126] BASTOS, A. M. B.; SILVA, J. G.; MAIA, P. I. S.; DEFLON, V. M.; BATISTA, A. A.; FERREIRA, A. V. M.; BOTION, L. M.; NIQUET, E.; BERALDO, H. Oxovanadium(IV) and

(V) complexes of acetylpyridine-derived semicarbazones exhibit insulin-like activity. **Polyhedron**, v. 27, p. 1787–1794, 2008.

[127] KALINOWSKI, D. S.; YU, Y.; SHARPE, P. C.; ISLAM, M.; LIAO, Y.-T.; LOVEJOY, D. B.; KUMAR, N.; BERNHARDT, P.V.; RICHARDSON, D. R. Design, Synthesis, and Characterization of Novel Iron Chelators: Structure-Activity Relationships of the 2-Benzoylpyridine Thiosemicarbazone Series and Their 3-Nitrobenzoyl Analogues as Potent Antitumor Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 50, p. 3716–3729, 2007.

[128] BERALDO, H.; GAMBINO, D. The Wide Pharmacological Versatility of Semicarbazones, Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 4, p. 31-39, 2004.

[129]. SHAW III, C. F Gold-Based Therapeutic Agents. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2589–2600, 1999.

[130] SHOU, Y.; GUNASEKAR, P. G.; BOROWITZ, J. L.; ISOM, G. E. Cyanide-Induced Apoptosis Involves Oxidative-Stress-Activated NF- κ B in Cortical Neurons. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 164, p.196–205, 2000.

[131] HARIHARAKRISHNAN, J.; SATPUTE, R. M.; PRASAD, G. B. K. S.; BHATTACHARYA, R. Oxidative stress mediated cytotoxicity of cyanide in LLC-MK2 cells and its attenuation by alpha-ketoglutarate and *N*-acetyl cysteine. **Toxicology Letters**, v. 185 p. 132–141, 2009.

[132] NGUYEN, H. H.; ABRAM, U. N-Picolyl-N'-benzoylthiourea, H₂picbtu – A new ligand with a remarkable coordination mode. Synthesis and structures of H₂picbtu and its tetrameric oxorhenium(V) complex. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 11, p. 1478–1480, 2008.

APÊNDICE (DADOS CRISTALOGRÁFICOS)

Tabela A1. Dados da estrutura de raios X dos compostos H₂L1b, H₂L1c e H₂L1e.

	H₂L1b	H₂L1c	H₂L1e
Fórmula	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ S ₂	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ OS ₂	C ₁₅ H ₂₃ N ₅ S ₂
Massa molar	363.54	379.54	337.52
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ /a	P ₁ ⁻
<i>a</i> (Å)	15.268(15)	17.916(5)	9.603(1)
<i>b</i> (Å)	13.408(5)	10.840(5)	10.227(1)
<i>c</i> (Å)	18.941(13)	21.376(5)	10.978(1)
α (°)			63.66(1)
β (°)	99.55(7)	108.985(5)	65.23(1)
γ (°)			83.92(1)
<i>V</i> (Å ³)	3824(5)	3926(2)	873.3(2)
<i>Z</i>	4	8	2
ρ_{calcd} (Mg·m ⁻³)	1.263	1.284	1.284
μ (mm ⁻¹)	0.287	0.286	0.309
Alcance de θ para coleta de dados (°)	2.66 à 29.40	3.19 à 29.27	2.78 à 29.29
Alcance dos índices	-20 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 20, -18 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 18, -18 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 26	-24 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 24, -12 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 14, -29 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 29	-13 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 13, -13 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 13, -14 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 12
Reflexões coletadas	28246	29289	8476
Reflexões unique/ <i>R</i> _{int}	10304 / 0.1063	10514 / 0,0885	4488 / 0.0298
Dados/restrições/param.	10304 / 0 / 437	10514 / 0 / 456	4488 / 0 / 207
Correção de Absorção	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0648	0.0589	0.0399
w <i>R</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.1189	0.1656	0.0979
GOF em <i>F</i> ² , <i>S</i>	0.92	1.068	0.855

Tabela A2. Coleta de dados da estrutura de raios X e parâmetros de refinamento para [Au^{III}Cl(L1d)] (4), [Au^{III}Cl(L1e)] (5), [Au^ICl(L3d)] (4b), [Au^{III}(SCN)(L1c)] (8), [Au(CN)(L1c)] (13) e [Au(CN)(L1d)] (14).

	4	5	4b	8	9	10
Fórmula	C ₁₉ H ₂₇ AuClN ₅ S ₂	C ₁₃ H ₂₁ AuClN ₅ S ₂	C ₁₉ H ₂₇ AuClN ₅ S	C ₁₈ H ₂₃ AuN ₆ OS ₃	C ₁₈ H ₂₃ AuN ₆ OS ₂	C ₂₀ H ₂₇ AuN ₆ S ₂
Massa Molar	621.99	567.90	589.93	632.57	600.51	612.56
Sistema Cristalino	Ortorrômbico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrômbico
Grupo Espacial	P bca	P 2 ₁ /n	P 2 ₁ /n	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ /c	P bca
<i>a</i> (Å)	13.7878(6)	10.8864(7)	8.0871(7)	11.833(1)	11.884(1)	13.927(1)
<i>b</i> (Å)	9.7254(5)	8.0631(6)	23.774(2)	8.2302(6)	14.571(1)	9.6701(8)
<i>c</i> (Å)	33.280(2)	22.032(1)	11.614(1)	22.484(2)	13.368(1)	33.253(3)
<i>α</i> (°)	90	90	90	90	90	90
<i>β</i> (°)	90	99.565(5)	106.440(7)	95.414(7)	114.846(7)	90
<i>γ</i> (°)	90	90	90	90	90	90
<i>V</i> (Å ³)	4462.6(4)	1907.0(2)	2141.7(3)	2179.9(3)	2100.4(3)	4478.4(7)
<i>Z</i>	8	4	4	4	4	8
ρ_{calc} (g·cm ⁻³)	1.852	1.978	1.830	1.927	1.899	1.817
μ (mm ⁻¹)	6.915	8.081	7.105	7.059	7.224	6.775
Reflexões Coletadas	45569	13168	16009	13047	13384	13768
Reflexões únicas/ <i>R</i> _{int}	6026/0.0957	5115/0.0590	5757/ 0.0588	5836/0.0739	5609/0.0794	5927/0.0605
Dados/restrições/parâm.	6026 / 0 / 256	5115 / 0 / 222	5757 / 0 / 247	5836 / 0 / 265	5609 / 0 / 256	5927 / 0 / 265
Correção de Absorção	Integração	Integração	Integração	Integração	Integração	Integração
Transmissão max/min.	0.5417 / 0.3142	0.7692 / 0.3744	0.4632 / 0.2311	0.7088 / 0.2120	0.6790 / 0.3397	0.4418 / 0.1816
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0500	0.0465	0.0345	0.0559	0.0394	0.0631
w <i>R</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.1199	0.1046	0.0776	0.1336	0.0813	0.1628
GOF	0.883	1.002	1.089	0.984	0.868	1.027

Tabela A3. Dados da estrutura de raios X e refinamentos coletados para [PdCl(HL1b)] (**17**, Triclínico), [PdCl(HL1b)] (**17**, monoclinico), [PdCl(HL1b)]·DMSO (**2**-DMSO), [PdCl(HL1g)] (**20**) e [PtCl(HL1a)] (**21**).

	17 Triclínico	17 Monoclínico	17 -DMSO	20	21
Fórmula	C ₃₄ H ₄₈ Cl ₂ N ₁₀ Pd ₅ S ₄	C ₁₇ H ₂₄ ClN ₅ PdS ₂	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₅ OPdS ₃	C ₁₈ H ₂₆ ClN ₄ PdS ₂	C ₄₀ H ₄₈ Cl ₂ N ₁₀ Pt ₂ S ₄
Massa molar	1008.76	504.38	576.46	518.41	1258.20
Sistema Cristalino	Triclínico	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico	Ortorrômbico
Grupo Espacial	P $\bar{1}$	C 2/c	P $\bar{1}$	C 2/c	P c 2 ₁ b
<i>a</i> (Å)	12.0218(10)	26.876(3)	9.1654(8)	25.5529(18)	11.708(7)
<i>b</i> (Å)	12.8830(10)	12.0218(10)	11.7640(11)	13.2114(6)	17.318(7)
<i>c</i> (Å)	14.7192(14)	12.8830(10)	13.2321(12)	12.7158(8)	21.933(7)
α (°)	83.581(7)	90	112.252(7)	90	90
β (°)	65.915(7)	97.015(8)	93.116(7)	95.101(5)	90
γ (°)	89.958(7)	90	107.776(7)	90	90
<i>V</i> (Å ³)	2065.6(3)	4131.3(7)	1233.81(19)	4275.7(4)	4447(4)
<i>Z</i>	2	8	2	8	4
ρ_{calc} (Mg·m ⁻³)	1.622	1.622	1.552	1.611	1.879
μ (mm ⁻¹)	1.241	1.241	1.134	1.202	6.635
Alcance de θ para coleta de dados (°)	1.59 à 25.00	2.51 à 29.25	1.69 à 29.32	1.74 à 29.25	2.80 à 29.29
Alcance dos índices	-14 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 14, -15 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 15, -14 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 17	-29 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 36, -16 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 16, -17 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 17	-9 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 12, -16 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 15, -18 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 18	-34 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 34, -18 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 16, -17 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 17	-14 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 16, -23 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 23, -30 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 30
Reflexões coletadas	14725	21426	12928	22228	44003
Reflexões unique/ R _{int}	7196/0.1325	5547/0.1701	6588/0.0599	5765/0.0574	11978/0.0698
Dados/restrições/param.	7196 / 0 / 474	5547 / 0 / 237	6588 / 0 / 292	5765 / 0 / 247	11978 / 1 / 530
Correção de Absorção	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Integração
Transmissão Máx/Mín	—	—	—	—	0.4143/ 0.2387
R ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0607	0.0685	0.0525	0.0346	0.0335
wR ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0955	0.1170	0.1243	0.0871	0.0786
GOF em <i>F</i> ² , S	0.978	1.014	1.002	1.082	1.026

Tabela A4. Dados da estrutura de raios X dos compostos [$\{\text{Pd}(\text{L1d})\}_3\cdot 1/4\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (**26**·1/4CH₂Cl₂), [$\text{Pd}(\text{HL1d})(\text{tfol})$] (**30**) e [$\{\text{Pt}(\text{L1d})\}_2(\text{COD})$] (**31**).

	26	30	31
Fórmula	C _{57.25} H _{79.25} Cl _{0.50} Pd ₃ S ₆	C ₂₇ H ₃₇ N ₅ PdS ₃	C ₂₃ H ₃₁ N ₅ PtS ₂
Massa molar	1506.89	634.20	636.74
Sistema Cristalino	Trigonal	Ortorrômico	Ortorrômico
Grupo Espacial	P $\bar{3}$	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	Pbca
<i>a</i> (Å)	25.3107(18)	12.8935(11)	9.5750(5)
<i>b</i> (Å)	25.3107(18)	14.8125(8)	22.485(2)
<i>c</i> (Å)	18.5268(12)	15.2975(8)	22.6521(17)
α (°)	90	90	90
β (°)	90	90	90
γ (°)	120	90	90
<i>V</i> (Å ³)	10278.7(12)	2921.6(3)	4876.9(6)
<i>Z</i>	6	4	8
ρ_{calcd} (Mg·m ⁻³)	1.472	1.442	1.734
μ (mm ⁻¹)	1.028	0.875	5.946
Alcance de θ para coleta de dados (°)	1.61 à 29.44	1.91 à 29.23	2.48 à 29.33
Alcance dos índices	-35≤ <i>h</i> ≤34, -34≤ <i>k</i> ≤34, -25≤ <i>l</i> ≤24	-17≤ <i>h</i> ≤12, -16≤ <i>k</i> ≤20, -20≤ <i>l</i> ≤19	-13≤ <i>h</i> ≤13, -30≤ <i>k</i> ≤30, -30≤ <i>l</i> ≤30
Reflexões coletadas	99367	12470	49879
Reflexões unique/ <i>R</i> _{int}	18702/ 0.3033	7812 / 0.0782	6569 / 0.1582
Dados/restrições/param.	18702 / 0 / 831	7812 / 0 / 330	6569 / 0 / 282
Correção de Absorção	nenhuma	nenhuma	nenhuma
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0655	0.0459	0.1075
w <i>R</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.1494	0.1209	0.2806
GOF em <i>F</i> ² , <i>S</i>	0.847	1.085	1.079

Tabela A5. Dados da estrutura de raios X e refinamentos coletados para [ReOCl(L1d)] (35), [ReO(NCS)(L1a)] (38), [ReO(NCS)(L1d)] (39), [ReO(CN)(L1a)] (40), [ReO(NCS)₂(HL1d)] (42) e [ReO(NCS)(L1d)(DMSO)] (43).

	35	38	39	40	42	43
Fórmula	C ₁₉ H ₂₇ ClN ₅ OReS ₂	C ₂₁ H ₂₃ N ₆ OReS ₃	C ₂₀ H ₂₇ N ₆ OReS ₃	C ₂₁ H ₂₃ N ₆ OReS ₂	C ₂₁ H ₂₈ N ₇ OReS ₄	C ₂₂ H ₃₃ N ₆ O ₂ ReS ₄
Massa molar	627.23	657.84	649.86	625.77	708.94	727.99
Sistema Cristalino	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P2 ₁ ^a	P ₁ ⁻	P 2 ₁ ^b	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ /n	P ₁ ⁻
<i>a</i> (Å)	9.2339(8)	11.2080(8)	9.336(5)	9.9759(6)	14.2273(15)	8.5513(6)
<i>b</i> (Å)	10.9079(7)	14.1464(10)	11.117(5)	10.7569(7)	12.9103(9)	14.4707(11)
<i>c</i> (Å)	11.7947(12)	16.7610(10)	11.842(5)	21.8824(14)	14.6062(18)	24.0433(17)
<i>α</i> (°)		101.908(5)				76.669(6)
<i>β</i> (°)	106.739(7)	90.361(6)	102.937(5)	91.5310(10)	93.9810(10)	83.918(6)
<i>γ</i> (°)		111.658(6)				89.555(6)
<i>V</i> (Å ³)	1137.65(17)	2406.8(3)	1197.9(10)	2347.4(3)	2676.4(5)	2878.3(4)
<i>Z</i>	2	2	2	4	4	2
ρ_{calcd} (Mg·m ⁻³)	1.831	1.815	1.802	1.771	1.759	1.680
μ (mm ⁻¹)	5.662	5.335	5.358	5.380	4.881	4.542
Alcance de θ para coleta	1.80 à 29.19	1.79 à 29.24	1.76 à 29.22	1.86 à 29.28	1.93 à 29.22	1.75 à 29.30
de dados (°)	-12<= θ <=12,	-15<= θ <=12,	-12<= θ <=10,	-13<= θ <=8,	-19<= θ <=19,	-11<= θ <=9,
Índices hkl	-14<= k <=14,	-19<= k <=19,	-15<= k <=13,	-14<= k <=13,	-17<= k <=15,	-19<= k <=19,
	-12<= l <=16	-23<= l <=22	-16<= l <=16	-29<= l <=29	-16<= l <=20	-32<= l <=33
Reflexões coletadas	8488	25604	8209	14594	17994	31690
Reflexões unique/ R _{int}	6038 /0.0696	12813 /0.0928	5437 /0.0909	6276 /0.1038	7171 /0.1507	15314 / 0.0971
Dados/restrições/param	6038 / 1 / 263	12813 / 0 / 584	5437 / 1 / 283	6276 / 0 / 284	7171 / 0 / 309	15314 / 0 / 639
Correção de Absorção	Integração	Integração	Integração	Integração	Integração	Integração
Transmissão Máx/Mín		0.5461 / 0.3029	0.7524 / 0.5070	0.5387 / 0.1709	0.8647 / 0.6603	0.5883 / 0.4135
R ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0495	0.0431	0.0581	0.0601	0.0525	0.0497
wR ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.1185	0.0872	0.1356	0.1524	0.1128	0.0952
GOF on <i>F</i> ² , S	1.044	0.824	0.978	1.056	0.791	0.867
Coefficiente de Extinção	0.0182(12)	0.00455(15)	0.040(3)	0.0147(10)	Não refinado	Não refinado

^aParâmetro absoluto = 0.037(14); ^bParâmetro absoluto = -0.01(2)

Tabela A6. Dados da estrutura de raios X dos compostos $[\text{ReN}(\text{HL1d})_2(\text{O})]\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (**45**), $[\text{ReO}(\text{Ph}_2\text{btu})(\text{L1a})]\cdot 0.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (**46**), $0.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $[\text{ReO}(\text{Ph}_2\text{btu})(\text{L1d})]$ (**49**) e $[\text{ReO}(\text{L1d})_2(\text{pbtu})]$ (**52**), $[\text{ReCl}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (**56**) e $[\text{ReBr}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{Br}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (**57**).

	45	46	49	52	56	57
Fórmula	$\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{Cl}_2\text{N}_{12}\text{ORe}_2\text{S}_4$	$\text{C}_{40.50}\text{H}_{39}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{ReS}_3$	$\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_7\text{O}_2\text{ReS}_3$	$\text{C}_{58}\text{H}_{72}\text{N}_{14}\text{O}_4\text{Re}_2\text{S}_6$	$\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{Cl}_4\text{N}_6\text{PReS}_2$	$\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_6\text{PReS}_2$
Massa molar	1294.54	973.62	923.18	1594.06	1031.90	1120.82
Sistema Cristalino	Triclínico	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	$\bar{P}1$	$P2_1/c$	$P\bar{1}$	$P2_1/n$	$P2_1/c$	$P2_1/c$
<i>a</i> (Å)	8.2495(10)	14.333(5)	8.2241(7)	9.1172(6)	16.2996(10)	16.3320(10)
<i>b</i> (Å)	12.7783(15)	10.713(5)	11.7497(8)	19.5774(13)	10.071	10.1414(7)
<i>c</i> (Å)	13.0830(15)	27.771(5)	20.5128(17)	17.6958(14)	25.7086(14)	25.9432(15)
α (°)	81.510(9)		93.909(6)			90
β (°)	74.673(10)	97.319(5)	99.602(7)	90.214(6)	92.024(5)	92.200(5)
γ (°)	78.558(10)		93.003(6)			90
<i>V</i> (Å ³)	1297.0(3)	4229(3)	1945.7(3)	3158.5(4)	4217.6(3)	4293.8(5)
<i>Z</i>	1	4	2	2	4	4
ρ_{calc} (Mg·m ⁻³)	1.751	1.529	1.576	1.676	1.625	1.734
μ (mm ⁻¹)	5.074	3.127	3.328	4.085	3.309	4.987
Alcance de θ para coleta de dados (°)	1.62 à 29.26	2.04 à 29.32	1.94 à 29.30	2.51 à 29.36	2.50 à 29.32	2.51 à 26.78
Alcance dos índices	-9<= <i>h</i> <=11, -17<= <i>k</i> <=17, -17<= <i>l</i> <=17	-19<= <i>h</i> <=19, -14<= <i>k</i> <=14, -38<= <i>l</i> <=35	-11<= <i>h</i> <=10, -14<= <i>k</i> <=16, -28<= <i>l</i> <=28	-12<= <i>h</i> <=12, -26<= <i>k</i> <=26, -20<= <i>l</i> <=24	-19<= <i>h</i> <=22, - 13<= <i>k</i> <=13, - 35<= <i>l</i> <=35	-20<= <i>h</i> <=20, -11<= <i>k</i> <=12, -32<= <i>l</i> <=22
Reflexões coletadas	13431	31751	20481	34241	30281	19533
Reflexões únicas/ <i>R</i> _{int}	6875/0.0627	11395 / 0.0836	10390 / 0.0922	8549 / 0.1306	11338 / 0.0599	8933/0.0749
Dados/restrições/param.	6875 / 0 / 293	11395 / 0 / 509	10390 / 0 / 472	8549 / 0 / 382	11338 / 0 / 492	8933 / 0 / 491
Correção de Absorção	Integração	Integração	nenhuma	nenhuma	nenhuma	nenhuma
Transmissão Máx/Mín	0.7013 / 0.3046	0.6590 / 0.4913	—	—	—	—
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0407	0.0528	0.0569	0.0571	0.0539	0.0363
w <i>R</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0973	0.1254	0.1196	0.0921	0.1282	0.0466
GOF em <i>F</i> ² , <i>S</i>	1.018	0.853	0.979	0.911	0.931	0.656
Coefficiente de Extinção	0.0309(13)	0.0067(3)	0.0194(8)	0.00092(13)	0.0085(3)	Não refinado

INFORMAÇÕES SUPLEMENTARES

❖ Espectros de Absorção na Região do Infravermelho (Anexo-A)

A1-Agentes Complexantes

Figura A1.1. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) da piperazina bis(tiourea) (H_2pbtu).

Figura A1.2. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $\text{H}_2\text{L1a}$.

Figura A1.3. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do H_2L1b .

Figura A1.4. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do H_2L1c .

Figura A1.5. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do H_2L1d .

Figura A1.6. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do H₂L1e.

Figura A1.7. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do H₂L1f.

Figura A1.8. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do H₂L1g.

A2-Complexos de Ouro

Figura A2.1. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do $[\text{AuCl}(\text{L1a})]$ (1).

Figura A2.2. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do $[\text{AuCl}(\text{L1b})]$ (2).

Figura A2.3. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do $[\text{AuCl}(\text{L1c})]$ (3).

Figura A2.4. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do $[\text{AuCl}(\text{L1d})]$ (4a).

Figura A2.5. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do $[\text{AuCl}(\text{L1e})]$ (5).

Figura A2.6. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{AuCl}(\text{L1f})]$ (6).

Figura A2.7. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1a})]$ (7).

Figura A2.8. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ (8).

Figura A2.9. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1d})]$ (9).

Figura A2.10. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1e})]$ (10).

Figura A2.11. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1a})]$ (11).

Figura A2.12. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1b})]$ (12).

Figura A2.13. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1c})]$ (13).

Figura A2.14. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1d})]$ (14).

Figura A2.15. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1e})]$ (15).

A3-Complexos de Paládio e Platina

Figura A3.1. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do [PdCl(HL1a)] (16).

Figura A3.2. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do [PdCl(HL1b)] (17).

Figura A3.3. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[PdCl(HL1d)]$ (18).

Figura A3.4. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[PdCl(HL1f)]$ (19).

Figura A3.5. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[PdCl(HL1g)]$ (20).

Figura A3.6. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do [PtCl(HL1a)] (21).

Figura A3.7. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do [PtCl(HL1b)] (22).

Figura A3.8. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do [PtCl(HL1d)] (23).

Figura A3.9. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do $[PtCl(HL1f)]$ (24).

Figura A3.10. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do $[PtCl(HL1g)]$ (25).

Figura A3.10. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do $[Pd(L1d)]_3$ (26).

Figura A3.11. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Pd(L1g)}]_3$ (27).

Figura A3.12. Espectro de absorção na região do infravermelho do $[\text{Pt(L1d)}]_3$ (28).

Figura A3.15. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Pt(L1d)}]_2(\text{COD})$ (29).

Figura A3.13. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do [Pd(HL1b)(tfol)] (31).

Figura A3.14. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do [Pd(HL1d)(tfol)] (32).

A4-Complexos de Rênio

Figura A4.1. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1a})]$ (39).

Figura A4.2. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1d})]$ (40).

Figura A4.3. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1a})]$ (40).

Figura A4.4. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1d})]$ (41).

Figura A4.5. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{ReO}(\text{NCS})_2(\text{HL1d})]$ (42).

Figura A4.5. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{ReO}(\text{DMSO})(\text{L1d})(\text{NCS})]$ (43).

Figura A4.6. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{ReO}(\text{N}_3)(\text{L1d})]$ (44).

Figura A4.7. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\{\text{ReN}(\text{HL1d})\}_2\mu\text{-(O)}]$ (45).

Figura A4.8. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[ReO(Ph_2btu)(L1a)]$ (46).

Figura A4.9. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[ReO(Ph_2btu)(L1b)]$ (47).

Figura A4.10. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[ReO(Ph_2btu)(L1c)]$ (48).

Figura A4.11. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[ReO(Ph_2btu)(L1d)]$ (49).

Figura A4.12. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[ReO(Ph_2btu)(L1e)]$ (50).

Figura A4.13. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[ReO(Ph_2btu)(L1g)]$ (51).

Figura A4.14. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{ReO}(\text{L1d})]_2(\text{pbtu})$ (52).

Figura A4.15. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{ReO}(\text{L1g})]_2(\text{pbtu})$ (53).

Figura A4.16. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do precursor $[\text{ReCl}_3(\text{PPh}_3)_2(\text{NPh})]$.

Figura A4.17. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do $[\text{ReCl}(\text{NPh})(\text{HL1d})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (54).

Figura A4.18. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do $[\text{ReBr}(\text{NPh})(\text{HL1d})(\text{PPh}_3)]\text{Br}$ (55).

Figura A4.19. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do $[\text{ReCl}(\text{HL1e})(\text{NPh})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (56).

Figura A4.20. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm⁻¹) do [ReBr(NPh)(HL1e)(PPh₃)]Br (57).

A5-Complexos de Tecnécio

Figura A5.1. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{TcCl}(\text{NPh})(\text{HL1d})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**58**).

Figura A5.2. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{TcCl}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**59**).

ESPECTROS DE ^1H -RMN (Anexo-B)

B1-Agentes Complexantes

Figura B1.1. Espectro de ^1H -RMN do ligante H_2pbtu em solução de $\text{DMSO}-d_6$ ($\delta = \text{ppm}$).

Figura B1.2. Espectro de 1H -RMN do ligante livre H_2L1a em $CDCl_3$ (δ = ppm).

Figura B1.3. Espectro de 1H -RMN do ligante livre H_2L1b em $CDCl_3$ (δ = ppm).

Figura B1.4. Espectro de 1H -RMN do ligante livre H_2L1c em $CDCl_3$ (δ = ppm).

Figura B1.5. Espectro de 1H -RMN do ligante livre H_2L1d em $CDCl_3$ (δ , ppm).

Figura B1.6. Espectro de 1H -RMN do ligante livre H_2L1e em $CDCl_3$ (δ , ppm).

Figura B1.7. Espectro de 1H -RMN do ligante livre H_2L1f em $CDCl_3$ (δ , ppm).

Figura B1.8. Espectro de 1H -RMN do ligante livre H_2L1g em $CDCl_3$ (δ , ppm).

B2-Complexos de Ouro

Figura B2.1. Espectro de ^1H -RMN do complexo $[\text{AuCl}(\text{L1a})]$ (1) em CDCl_3 ($\delta = \text{ppm}$).

Figura B2.2. Espectro de ^1H -RMN do complexo $[\text{AuCl}(\text{L1b})]$ (2) em CDCl_3 ($\delta = \text{ppm}$).

Figura B2.3. Espectro de ^1H -RMN do complexo $[\text{AuCl}(\text{L1c})]$ (**3**) em CDCl_3 (δ = ppm).

Figura B2.4. Espectro de ^1H -RMN do complexo $[\text{AuCl}(\text{L1d})]$ (**4a**) em CDCl_3 (δ = ppm).

Figura B2.5. Espectro de ^1H -RMN do complexo $[\text{AuCl}(\text{L1e})]$ (5) em CDCl_3 ($\delta = \text{ppm}$).

Figura B2.6. Espectro de ^1H -RMN do complexo $[\text{AuCl}(\text{L1f})]$ (6) em CDCl_3 ($\delta = \text{ppm}$).

Figura B2.7. Espectro de ^1H -RMN do complexo $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{L3d})]$ (**4b**) em CDCl_3 (δ = ppm).

Figura B2.8. Espectro de ^1H -RMN do complexo $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1a})]$ (**7**) em CDCl_3 (δ = ppm).

Figura B2.9. Espectro de ^1H -RMN do complexo $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1c})]$ (**8**) em CDCl_3 (δ = ppm).

Figura B2.10. Espectro de ^1H -RMN do complexo $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1d})]$ (**9**) em CDCl_3 (δ = ppm).

Figura B2.11. Espectro de ^1H -RMN do complexo $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1e})]$ (10) em CDCl_3 (δ = ppm).

Figura B2.12. Espectro de ^1H -RMN do complexo $[\text{AuCN}(\text{L1a})]$ (11) em CDCl_3 (δ = ppm).

Figura B2.13. Espectro de ^1H -RMN do complexo $[\text{AuCN}(\text{L1b})]$ (**12**) em CDCl_3 ($\delta = \text{ppm}$).

Figura B2.14. Espectro de ^1H -RMN do complexo $[\text{AuCN}(\text{L1c})]$ (**13**) em CDCl_3 ($\delta = \text{ppm}$).

Figura B2.15. Espectro de ^1H -RMN do complexo $[\text{AuCN}(\text{L1d})]$ (14) em CDCl₃ (δ = ppm).

Figura B2.16. Espectro de ^1H -RMN do complexo $[\text{AuCN}(\text{L1e})]$ (15) em CDCl₃ (δ = ppm).

B3-Complexos de Paládio e Platina

Figura B3.1. Espectro de 1H -RMN do complexo $[PdCl(L1a)]$ (16) em $DMSO-d_6$ (δ = ppm).

Figura B3.2. Espectro de 1H -RMN do complexo $[PdCl(L1b)]$ (17) em $CDCl_3$ (δ = ppm).

Figura B3.3. Espectro de ¹H-RMN do complexo [PdCl(L1d)] (**18**) em CDCl₃ (δ = ppm).

Figura B3.4. Espectro de ¹H-RMN do complexo [PdCl(L1f)] (**19**) em CDCl₃ (δ = ppm).

Figura B3.5. Espectro de ¹H-RMN do complexo [PtCl(HL1a)] (**21**) em CDCl₃ (δ = ppm).

Figura B3.6. Espectro de ¹H-RMN do complexo [PtCl(HL1b)] (**22**) em CDCl₃ (δ = ppm).

Figura B3.7. Espectro de ^1H -RMN do complexo $[\text{PtCl}(\text{HL1d})]$ (**23**) em CDCl_3 (δ = ppm).

Figura B3.8. Espectro de ^1H -RMN do complexo $[\text{PtCl}(\text{HL1f})]$ (**24**) em CDCl_3 (δ , ppm).

Figura B3.11. Espectro de 1H RMN do complexo $[Pd(L1g)]_3$ (27) em solução de $CDCl_3$ (δ , ppm).

Figura B3.12. Espectro de 1H RMN do complexo $[Pt(L1d)]_2(COD)$ (29) em solução de $CDCl_3$ (δ , ppm).

Figura B3.13. Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{Pd}(\text{HL1b})(\text{tfol})]$ (**30**) em solução de CDCl_3 (δ , ppm).

Figura B3.14. Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{Pd}(\text{HL1d})(\text{tfol})]$ (**31**) em solução de $\text{DMSO}-d_6$ (δ , ppm).

B4-Complexos de Rênio

Figura B4.1. Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{ReOCl}(\text{L1c})]$ (**34**) em solução de CDCl_3 (δ , ppm).

Figura B4.6. Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{ReO}(\text{NCS})_2(\text{L1d})]$ (**42**) em solução de CDCl_3 (δ , ppm).

Figura B4.7. Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{ReO}(\text{NCS})(\text{L1d})(\text{DMSO})]$ (**43**) em solução de CDCl_3 (δ , ppm).

Figura B4.8. Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{ReO}(\text{N}_3)(\text{L1d})]$ (44) em solução de CDCl_3 (δ , ppm).

Figura B4.9. Espectro de ^1H RMN do complexo $[\{\text{ReN}(\text{L1d})\}_2(\text{O})]$ (45) em solução de CDCl_3 (δ , ppm).

Figura B4.10. Espectro de ¹H RMN do complexo [ReO(Ph₂btu)(L1a)] (46) em solução de CDCl₃ (δ, ppm).

Figura B4.11. Espectro de ¹H RMN do complexo [ReO(Ph₂btu)(L1b)] (47) em solução de CDCl₃ (δ, ppm).

Figura B4.12. Espectro de ¹H RMN do complexo [ReO(Ph₂btu)(L1c)] (48) em solução de CDCl₃ (δ, ppm).

Figura B4.13. Espectro de ¹H RMN do complexo [ReO(Ph₂btu)(L1d)] (49) em solução de CDCl₃ (δ, ppm).

Figura B4.14. Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{ReO}(\text{Ph}_2\text{btu})(\text{L1e})]$ (**50**) em solução de CDCl_3 (δ , ppm).

Figura B4.15. Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{ReO}(\text{Ph}_2\text{btu})(\text{L1g})]$ (**51**) em solução de CDCl_3 (δ , ppm).

Figura B4.17. Espectro de ¹H RMN do complexo $[\text{ReCl}(\text{NPh})(\text{PPh}_3)(\text{HL1d})]\text{Cl}$ (**54**) em solução de CDCl₃ (δ, ppm).

Figura B4.17. Espectro de ¹H RMN do complexo $[\text{ReBr}(\text{NPh})(\text{PPh}_3)(\text{HL1d})]\text{Br}$ (**55**) em solução de CDCl₃ (δ, ppm).

Figura B4.17. Espectro de ¹H RMN do complexo $[\text{ReCl}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**56**) em solução de CDCl₃ (δ, ppm).

Figura B4.17. Espectro de ¹H RMN do complexo $[\text{ReBr}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{Br}$ (**57**) em solução de CDCl₃ (δ, ppm).

Figura B4.17. Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN do complexo $[\text{ReCl}(\text{NPh})(\text{HL1d})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**54**) em solução de CDCl_3 (δ , ppm).

Figura B4.17. Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo $[\text{ReBr}(\text{NPh})(\text{HL1d})(\text{PPh}_3)]\text{Br}$ (**55**) em solução de CDCl_3 (δ , ppm).

Figura B4.17. Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo $[\text{ReCl}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**56**) em solução de CDCl_3 (δ , ppm).

Figura B4.17. Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo $[\text{ReBr}(\text{NPh})(\text{HL1e})(\text{PPh}_3)]\text{Br}$ (**57**) em solução de CDCl_3 (δ , ppm).

Figura B4.18. Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo $[\text{TcCl}(\text{NPh})(\text{HL1d})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**58**) em solução de CDCl_3 (δ , ppm).

ESPECTROS DE MASSA (Anexo-C)

C1-Ligantes Livres

Figura C1.1. Espectro de massa ESI(+) do ligante livre H₂L1a.

Figura C1.2. Espectro de massa ESI(+) do ligante livre H₂L1b.

Figura C1.3. Espectro de massa ESI(+) do ligante livre H_2L1c .

Figura C1.4. Espectro de massa ESI(+) do ligante livre H_2L1f .

Figura C1.6. Espectro de massa ESI(+) do ligante livre H₂L1g.

C2- Complexos de Ouro

Figura C2.1. Espectro de massa ESI(+) do complexo [AuCl(L1a)] (1).

Figura C2.2. Espectro de massa ESI(+) do complexo [AuCl(L1b)] (2).

Figura C2.3. Espectro de massa ESI(+) do complexo [AuCl(L1c)] (3).

Figura C2.4. Espectro de massa ESI(+) do complexo [AuCl(L1d)] (4a).

Figura C2.5. Espectro de massa ESI(+) do complexo [AuCl(L1e)] (5).

Figura C2.6. Espectro de massa ESI(+) do complexo [AuCl(L1f)] (6).

Figura C2.7. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{L3d})]$ (4b).

Figura C2.8. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1a})]$ (7).

Figura C2.9. Espectro de massa ESI(+) do complexo [Au(SCN)(L1c)] (8).

Figura C2.10. Espectro de massa ESI(+) do complexo [Au(SCN)(L1d)] (9).

Figura C2.11. Espectro de massa ESI(+) do $[\text{Au}(\text{SCN})(\text{L1e})]$ (**10**) com abundância isotópica relativa calculada em relação ao pico em 867 m/z.

Figura C2.12. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{Au}(\text{CN})(\text{L1c})]$ (**13**).

Figura C2.13. Espectro de massa ESI(+) do complexo [Au(CN)(L1d)] (14).

Figura C.14. Espectro de massa ESI(+) do complexo [Au(CN)(L1e)] (15).

C3-Complexos de Paládio e Platina

Figura C3.1. Espectro de massa ESI(+) do complexo [PdCl(HL1a)] (16).

Figura C3.2. Espectro de massa ESI(+) do complexo [PdCl(HL1b)] (17).

Figura C3.3. Espectro de massa ESI(+) do complexo [PdCl(HL1d)] (18).

Figura C3.4. Espectro de massa ESI(+) do complexo [PdCl(HL1g)] (20).

Figura C3.5. Espectro de massa ESI(+) do complexo [PtCl(HL1a)] (21).

Figura C3.6. Espectro de massa ESI(+) do complexo [PtCl(HL1d)] (23).

Figura C3.7 Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\{Pd(L1d)_3\}]$ (26).

Figura C3.8. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\{Pd(L1G)_3\}]$ (27).

Figura C3.9. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\{Pt(L1d)_3\}]$ (28).

Figura C3.10. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\{Pt(L1d)_2\}_2(COD)]$ (29).

Figura C3.11. Espectro de massa ESI(+) do complexo [Pd(HL1b)(tfol)] (30).

Figura C3.12. Espectro de massa ESI(+) do complexo [Pd(HL1d)(tfol)] (31).

C4-Complexos de Rênio

Figura C4.1. Espectro de massa ESI(+) do complexo [ReO(NCS)(L1a)] (38).

Figura C4.2. Espectro de massa ESI(+) do complexo [ReO(SCN)(L1d)] (39).

Figura C4.3. Espectro de massa ESI(+) do complexo [ReO(CN)(L1a)] (40).

Figura C4.4. Espectro de massa ESI(+) do complexo [ReO(CN)(L1d)] (41).

Figura C4.5. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{ReO}(\text{CN})(\text{L1e})]$.

Figura C4.6. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{ReO}(\text{NCS})_2(\text{HL1d})]$ (42).

Figura C4.7. Espectro de massa ESI(+) do complexo [ReO(NCS)(L1d)(DMSO)] (43).

Figura C4.8. Espectro de massa ESI(+) do complexo [{ReN(HL1d)}₂(O)] (45).

Figura C4.9. Espectro de massa ESI(+) do complexo [ReO(Ph₂btu)(L1a)] (46).

Figura C4.10. Espectro de massa ESI(+) do complexo [ReO(Ph₂btu)(L1b)] (47).

Figura C4.11. Espectro de massa ESI(+) do complexo [ReO(Ph₂btu)(L1d)] (49).

Figura C4.12. Espectro de massa ESI(+) do complexo [ReO(Ph₂btu)(L1e)] (50).

Figura C4.13. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{ReO}(\text{Ph}_2\text{btu})(\text{L1g})]$ (51).

Figura C4.14. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\{\text{ReO}(\text{L1d})\}_2(\text{pbtu})]$ (52).

Figura C4.15. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\{\text{ReO}(\text{L1g})\}_2(\text{pbtu})]$ (**53**).

Figura C4.16. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{ReCl}(\text{NPh})(\text{HL1d})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**54**).

Figura C4.17. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{ReBr}(\text{NPh})(\text{HL1d})(\text{PPh}_3)]\text{Br}$ (55).

Figura C4.18. Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{ReBr}(\text{NPh})(\text{PPh}_3)(\text{HL1e})]\text{Br}$ (57).

ANEXOS-D (Cálculos Teóricos)

Tabela D1. Composição principal dos orbitais e mapa de contorno dos orbitais calculados por DFT para [AuCl(L1c)].

<p>LUMO: 25,9% Au ($d_{x^2-y^2}$), 0,2% Au (s, p); 16,3% Cl; 57,5% TSC</p>	<p>LUMO+1: 97,2% TSC</p>	<p>LUMO+2: 98,9% TSC</p>	<p>LUMO+3: 98,7 % TSC</p>	<p>LUMO+4: 45,3% Au (s, p); 51,1% TSC</p>
<p>HOMO: 97,4 % TSC</p>	<p>HOMO-1: 4,8% Au (d_{xz}); 93,5% TSC</p>	<p>HOMO-2: 10,3% Cl; 88,2 % TSC</p>	<p>HOMO-3: 9,7% Cl; 88,5 % TSC</p>	<p>HOMO-7: 4,2 % Au (d_{yz}); 60,3% Cl; 32,9 % TSC</p>
<p>HOMO-13: 10,2% Au (d_z^2); 18,1 % Au (s, p); 36,8% Cl; 34,9% TSC</p>	<p>HOMO-14: 6,9% Au (d_{yz}); 4% Cl; 86,7% TSC</p>	<p>HOMO-15: 44,4% Au (d_z^2); 46,9% TSC</p>	<p>HOMO-24: 42,6 % Au (d_{yz} d_{xz}); 55,7 % TSC</p>	<p>HOMO-25: 45,3% Au (d_{yz} d_{xz}, d_{xy}); 52,9% TSC</p>

Tabela D2 Composição principal dos orbitais e mapa de contorno dos orbitais calculados por DFT para [Au(SCN)(L1c)].

<p>LUMO: 23,6% Au (D+2), 0,2% Au (s, p); 20,9% SCN⁻; 55,4% TSC</p>	<p>LUMO+1: 96,5% TSC</p>	<p>LUMO+2: 97,1% TSC</p>	<p>LUMO+3: 97,5% TSC</p>	<p>LUMO+4: 58,8 Au (s, p); 30,3% TSC</p>
<p>HOMO: 97,1 % TSC</p>	<p>HOMO-1: 40.0% SCN, 56.3% TSC</p>	<p>HOMO-2: 3.9% Au; 35.4% SCN; 59.7 % TSC</p>	<p>HOMO-3: 16.1 % SCN; 82.2% TSC</p>	<p>HOMO-10: 3.9 % SCN; 90.8% TSC</p>
<p>HOMO-16: 45.5% Au (D0, D+1); 10 % Au (s, p); 21.1% SCN; 23.5 % TSC</p>				

Tabela D3 Composição principal dos orbitais e mapa de contorno dos orbitais calculados por DFT para [Au(CN)(L1c)].

<p>LUMO: 22,8% Au (D+2), 3,4% Au (s, p); 12,2% CN⁻; 61,6% TSC</p>	<p>LUMO+1: 95,8% TSC</p>	<p>LUMO+2: 98,6 % TSC</p>	<p>LUMO+4: 49,8Au (s, p); 17,8 CN⁻; 31,2% TSC</p>	<p>LUMO+5: 9% Au (s, p); 87,5% TSC</p>
<p>HOMO: 98,3 % TSC</p>	<p>HOMO-1: 3,7% Au (5d), 95,7 % TSC</p>	<p>HOMO-2: 97,0 % TSC</p>	<p>HOMO-3: 96,3 % TSC</p>	<p>HOMO-8: 15,9 % CN⁻; 77,4 % TSC</p>
<p>HOMO-9: 8,8 % CN⁻; 87,0 % TSC</p>	<p>HOMO-10: 8,1% Au (D-1); 82,3 % CN⁻; 8,7 % TSC</p>	<p>HOMO-16: 48,6 % Au (D0, D+1); 9,4 % Au (s, p); 12,5 % CN⁻; 29,5 % TSC</p>	<p>LUMO+12: 28,9 Au (s, p); 17,2% CN⁻; 53% TSC</p>	<p>LUMO+13: 3,7% Au (d); 51,4% Au (s, p); 9,6 % CN⁻; 35,3 % TSC</p>

TESTES BIOLÓGICOS (Anexo-E)

Tabela E1-Efeitos Antiproliferativos dos Ligantes Livres.

<chem>CCN(CC)C(=S)N=C(NN=C(S)N1Cc2ccccc2N1)c3ccccc3</chem>	<chem>CCN(CC)C(=S)N=C(NN=C(S)N1Cc2ccccc2N1)c3ccccc3</chem>	<chem>CCN(CC)C(=S)N=C(NN=C(S)N1Cc2ccccc2N1)c3ccccc3</chem>
<p>Teste Combinatório (Tempo e Concentração) H₂L 1a IC50 = 0,85 μM</p>	<p>Teste Combinatório (Tempo e Concentração) H₂L 1b IC50 = 2,19 μM</p>	<p>H₂L 1c IC₅₀ = 0,74 μM</p>
<chem>CCN(CC)C(=S)N=C(NN=C(S)N1Cc2ccccc2N1)c3ccccc3</chem>	<p>Referência: Cis-Platina</p>

Teste Combinatório
(Tempo e Concentração)
H₂L1e IC₅₀ = 0,23 μM

Teste Combinatório
(Tempo e Concentração)
H₂L1d IC₅₀ = 2,43 μM

H2L1f
IC₅₀ = 9,04 μM

Teste Combinatório
(Tempo e Concentração)
H₂L1g IC₅₀ = 0,17 μM

[Au(L.1a)(SCN)]
IC₅₀ = 0,99µM

Teste Combinatório Tempo e Concentração
[Au(L.1b)(SCN)] IC₅₀=1,10µM

[Au(L.1c)(SCN)]
IC₅₀=0,35 µM

Teste Combinatório Tempo e Concentração
[Au(L.1d)(SCN)] IC₅₀=1,70µM

Teste Combinatório Tempo e Concentração
[Au(L1e)(SCN)] IC50=0,48µM

Teste Combinatório Tempo e Concentração
[Au(L1a)(CN)] IC50=0,21µM

Teste Combinatório Tempo e Concentração
[Au(L1b)(CN)] IC50=0,13µM

Teste Combinatório (Tempo e Concentração)
[Au(L1c)(CN)] IC50 = 0,025µM

Teste Combinatório
(Tempo e Concentração)
[Au(L1d)(CN)] IC50 = 0,05 μ M

Teste Combinatório Tempo e Concentração
[Au(L1e)(CN)] IC50=0,07 μ M

Tabela E3-Efeitos Antiproliferativos dos Complexos de Pd(II) e Pt(II).

<p>Teste Combinatório (Tempo e Concentração) [Pt(HL1a)Cl] IC50 = 8,59 μM</p>	<p>Teste Combinatório (Tempo e Concentração) [Pt(HL1b)Cl] IC50 = 11,26 μM</p>	<p>Teste Combinatório (Tempo e Concentração) [Pt(HL1g)Cl] IC50 = 10,12 μM</p>	<p>Teste Combinatório (Tempo e Concentração) [Pt(HL1d)Cl] IC50 = 10,03 μM</p>

Teste Combinatório
 (Tempo e Concentração)
 [Pd(HL1a)Cl] IC50 = 12,51µM

Tabela E4-Efeitos Antiproliferativos dos Complexos de Re(V).

<p>Teste Combinatório (Tempo e Concentração) [ReO(L1a)Cl] IC50 = 0,41µM</p>	<p>Teste Combinatório (Tempo e Concentração) [ReO(L1b)Cl] IC50 = 2,52µM</p>	<p>Teste Combinatório (Tempo e Concentração) [ReO(L19)Cl] IC50 = 1,13µM</p>	<p>Teste Combinatório (Tempo e Concentração) [ReO(L1d)Cl] IC50 = 1,51µM</p>

Teste Combinatório
(Tempo e Concentração)
[ReO(L1e)Cl] IC50 = 0,39µM

[ReO(L1d)(NCS)]
IC50=2,03µM

[ReO(L1a)(NCS)]
IC50= 1,75µM

Teste Combinatório Tempo e Concentração
[ReO(L1a)(Ph2tu)] IC50=22,40µM