Universidade de São Paulo
Instituto de Química de São Carlos

RAFAELA BERNARDO PROVAZI PESCI

**Síntese e Caracterização de Ligantes Bioativos e seus Complexos de
Molibdênio de Interesse Farmacológico e de Índio e Gálio como Modelos
para Medicina Nuclear.**

São Carlos

2015

Rafaela Bernardo Provazi Pesci

Síntese e Caracterização de Ligantes Bioativos e seus Complexos de Molibdênio de Interesse Farmacológico e de Índio e Gálio como Modelos para Medicina Nuclear.

**Tese apresentada ao Instituto de Química de São Carlos para obtenção
do título de Doutora em Química.
Área de Concentração: Química Analítica e Inorgânica.**

Orientador: Prof. Dr. Victor M. Deflon

Exemplar revisado

O exemplar original encontra-se em
acervo reservado na Biblioteca do IQSC-USP

São Carlos

2015

DEDICATÓRIA

À Deus, por estar sempre ao meu lado.

Aos meus queridos pais pelos exemplos de vida e por terem sido tão amorosos e cuidadosos comigo. Por terem me mostrado que para alcançar os meus objetivos é preciso determinação, coragem e autoconfiança. Pelo apoio incondicional e motivação diária. Meu pai, por ter me dado todas as oportunidades para chegar aonde cheguei. Por ter abdicado de confortos materiais para me dar a oportunidade de estudar e de ter uma boa formação profissional. Minha mãe, por me lembrar, todos os dias, que o sorriso é o sentimento mais bonito que o coração liberta. Dedico esse trabalho aos meus pais que mesmo distantes, estavam presentes em cada dificuldade e alegria.

Aos meus queridos irmãos (Dindo e Daniela) que sempre me contemplaram com um olhar de apoio, uma palavra de incentivo, um gesto de compreensão e uma atitude de amor. Dedico esse trabalho, entre tantos outros bons motivos, por terem me dito e demonstrado, mesmo com o coração apertado, que compreendiam a minha ausência nas datas especiais. Fizeram-me crer que eu estava trilhando o caminho certo.

À minha amada sobrinha Sofia que me alegra com seu sorriso e brincadeiras no Skype. Minha inspiração e encantamento pela vida

Às minhas queridas avós (Valquíria e Elizabeth) por serem grandes exemplos de experiência, honestidade, paciência, fé, firmeza e principalmente de muito amor.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Dr. Victor M. Deflon que confiou em mim, me orientou, se dedicou, me deu oportunidades e que eu admiro muito. Seus ensinamentos foram de elevada importância para a minha formação acadêmica;

Ao professor Dr. Ulrich Abram pela orientação durante a minha graduação, na disciplina “Estágio Internacional em Laboratório de Pesquisa” e pela orientação durante o meu doutorado sanduíche, ambos em Berlin, na Universidade Livre de Berlin.

À amiga Keila Reis por ter somado às minhas alegrias, dividido as minhas tristezas e ter sido minha cúmplice durante toda a minha estadia em São Carlos.

Aos meus amigos de laboratório (Amandha, Vivi, Henrique, Carol, Gabi e Vanessa) por terem sido minha segunda família. Tornaram os momentos no laboratório prazerosos e produtivos

Ao querido Salvador Zavaglia que dedicou a minha pessoa seus melhores sentimentos.

Ao professor Dr. Fernando Pavan que colaborou no desenvolvimento dos testes biológicos.

Aos professores Pedro Ivo e André Gustavo pela contribuição para a realização desse trabalho.

À Zumira que realizou os testes de atividade tripanocida dos meus compostos.

Aos meus familiares pelo amor e apoio incondicional.

Ao Instituto de Química de São Carlos que me proporcionou realizar um curso de química de alto nível e o doutorado, disponibilizando excelente estrutura física,

professores dedicados e apoio financeiro para participar de congressos, realizar estágio internacional e bolsa de iniciação científica;

Aos funcionários do IQSC que estão sempre dispostos a nos ajudar e torcem pelo nosso sucesso.

À CAPES pela bolsa concedida durante o doutorado direto e durante o meu doutorado sanduíche.

EPÍGRAFE

In a dark place we find ourselves, and a little more knowledge lights our way.”

(“Em um lugar escuro nos encontramos, e um pouco mais de conhecimento ilumina
nosso caminho.”)

(Mestre Yoda, Star Wars)

RESUMO

Este trabalho consiste na síntese e na caracterização de complexos inéditos de gálio, índio, cobalto, cobre e molibdênio.

Baseando-se na potencial aplicação na terapia dos complexos de gálio e índio, dois novos complexos, um de gálio e um de índio, foram sintetizados utilizando como ligante o ânion monovalente da 2,3-dihidroxipiridina e um de gálio foi sintetizado utilizando como ligante o mono ânion da 2-hidroxipiridina-N-óxido.

Um ligante macrocíclico derivado do cyclam foi sintetizado. Posteriormente, foi preparado um complexo de cobre e um de cobalto com o macrociclo, visando a potencial aplicação de complexos desse tipo na medicina nuclear.

Cinco complexos de molibdênio foram sintetizados, sendo dois utilizando ligantes hidrazonas e três com ligantes ditiocarbazatos, visando sua potencial aplicação na terapia da doença de Chagas.

Os compostos foram caracterizados por espectroscopia de absorção na região do infravermelho, análise elementar (C, H, N e S), espectroscopia de ressonância magnética nuclear (^1H e no caso do ligante macrociclo ^{13}C), espectrometria de massas (MS-ESI) e difração de raios X.

Após completa caracterização, os complexos de gálio e índio tiveram sua atividade antitumoral *in vitro* avaliada em linhagens de células derivadas de tumores e, como estudo pioneiro, os complexos também tiveram sua atividade tripanocida avaliada, assim como os complexos de molibdênio. Os complexos de gálio mostraram melhor atividade tripanocida do que os complexos de índio e molibdênio sendo o complexo $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$ o mais promissor da série.

ABSTRACT

This work consists on the synthesis and characterization of novel complexes of gallium, indium, cobalt, copper and molybdenum.

Based on the potential therapeutic application of gallium and indium complexes, two new complexes with the monovalent anion of 2,3-dihydroxypyridine were synthesized, one of gallium and one of indium. In addition, one gallium complex was prepared with the mono anion of 2-hydroxypyridine N-oxide as ligand.

A cyclam derivative macrocycle ligand was synthesized. Subsequently, a copper and a cobalt complex were synthesized with the new macrocycle, aiming their potential application in nuclear medicine.

Five molybdenum complexes were synthesized, two with hydrazones and three with dithiocarbazates as ligands, focusing their potential application in Chagas disease therapy.

The compounds were characterized by infrared absorption spectroscopy, elemental analysis (C, H, N and O), nuclear magnetic resonance (^1H and, in the case of the macrocycle ligand, ^{13}C), mass spectrometry (ESI-MS), and single crystal X-ray diffraction.

After complete characterization, the complexes of gallium and indium had their in vitro antitumor activity assessed front tumor-derived cell lines and as a first study the complexes were also evaluated regarding their trypanocidal activity, as well as the molybdenum complexes. The gallium complexes demonstrated better trypanocidal activity than the indium and molybdenum complexes of which the complex $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$ was shown to be the most promising one.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Características da química de coordenação importantes de serem avaliadas quando o objetivo é uma aplicação medicinal (figura adaptada de [1]).	22
Figura 2	Principais áreas de estudo da química bionorgânica (figura adaptada de [2]).	23
Figura 3	Ciclo de Vida do <i>Trypanossoma cruzi</i> .	24
Figura 4	Terapêutica da doença de chagas: medicamentos desenvolvidos a partir de 1960.	26
Figura 5	Características relevantes para o desenvolvimento de um fármaco para o tratamento da doença de Chagas. Dados extraídos de [8].	28
Figura 6	Características desejáveis para utilização de um radionuclídeo na medicina nuclear e principais propriedades de decaimento de alguns radionuclídeos utilizados na terapia e no diagnóstico.	32
Figura 7	Produto de decaimento do ^{99}Mo .	34
Figura 8	Gerador de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.	34
Figura 9	Radiofármacos de tecnécio em uso nas clínicas de medicina nuclear.	35
Figura 10	Características do elemento índio.	37
Figura 11	Características do elemento gálio .	38
Figura 12	^{64}Cu -TETA-Octreotide: agente de imagem por tomografia PET para tumor neuroendócrino.	44
Figura 13	Modo de decaimento do cobalto-60.	45
Figura 14	Complexos de cobalto-55 em estudo para radiomarcagem de leucócito com investigação por tomografia PET.	46
Figura 15	Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo	75

NH₄Et₃[Ga(bdtc)₂].

Figura 16	Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo NH ₄ Et ₃ [Ga(mbdtc) ₂].	75
Figura 17	Espectro de RMN ¹ H do ligante H ₂ bdtc (500 MHz, CDCl ₃).	76
Figura 18	Espectro de RMN ¹ H do complexo NH ₄ Et ₃ [Ga(bdtc) ₂] (500 MHz, CDCl ₃)	77
Figura 19	Estrutura cristalina e molecular do agente complexante H ₂ mbdtc.	78
Figura 20	Espectro de RMN ¹ H do ligante H ₂ mbdtc (500 MHz, CDCl ₃).	78
Figura 21	Espectro de RMN ¹ H do complexo NH ₄ Et ₃ [Ga(mbdtc) ₂] (500 MHz, CDCl ₃).	79
Figura 22	Estrutura cristalina e molecular do complexo Et ₃ NH[Ga(mbdtc) ₂]. Os hidrogênios (com exceção do nitrogênio ligado ao N5) foram removidos para melhor visualização da estrutura.	80
Figura 23	Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Ga(Hdhp) ₃].	84
Figura 24	Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [In(Hdhp) ₃]	84
Figura 25	Recristalização por difusão lenta	85
Figura 26	Estrutura cristalina e molecular do complexo [Ga((Hdhp) ₃].	87
Figura 27	Estrutura Cristalina e Molecular do Complexo [In(Hdhp) ₃].	88
Figura 28	Possíveis estruturas de ressonância que contribuem para a formação do híbrido. Os comprimentos de ligações O1-C1 e O2-C2 observados para os complexos [Ga(Hdhp) ₃] e [In(Hdhp) ₃] são diferentes, indicando que a estrutura (a), nos dois casos, é a que possui maior contribuição efetiva para a formação do híbrido de ressonância.	89

Figura 29	Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Ga(hpo) ₃].	91
Figura 30	Estrutura Cristalina e Molecular do Complexo [Ga(hpo) ₃].	92
Figura 31	Espectro na região do infravermelho do ligante macrociclo H ₄ macro.	96
Figura 32	Espectro de ¹ H-RMN do ligante H ₄ macro.	98
Figura 33	Espectro ¹³ C-RMN do macrociclo H ₄ macro.	99
Figura 34	Estrutura Cristalina e Molecular do Ligante H ₄ macro.	110
Figura 35	Espectro de absorção na região do infravermelho complexo de cobre(II), [Cu(H ₂ macro)].	102
Figura 36	Espectro de EPR obtido para o complexo [Cu(H ₂ macro)]	103
Figura 37	Distribuição isotópica do complexo de cobre(II), [Cu(H ₂ macro)].	104
Figura 38	Configurações eletrônicas para os íons d ⁶ e d ⁷ num campo octaédrico forte.	106
Figura 39	Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo de cobalto(III), [Co(Hmacro)].	107
Figura 40	Deslocamentos químicos observados no espectro de ¹ H-RMN para o complexo de cobalto, [Co(Hmacro)].	108
Figura 41	Espectro de massa ESI(+) do complexo [Co(Hmacro)].	108
Figura 42	Estrutura Cristalina e Molecular do complexo de cobalto (III), [Co(Hmacro)].	109
Figura 43	Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo ([MoO ₂ (Haih)(OCH ₃)).	113
Figura 44	Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [MoO ₂ (Hbih)(OCH ₃)]	113
Figura 45	Espectro de RMN ¹ H do agente complexante H ₂ aih (500 MHz, DMSO-	115

d⁶).

Figura 46	Espectro de RMN ¹ H do complexo [MoO ₂ (Haih)(OCH ₃)] (500 MHz, DMSO-d ⁶).	116
Figura 47	Estrutura Cristalina e Molecular do ligante H ₂ bih	117
Figura 48	Espectro de RMN ¹ H do agente complexante H ₂ bih (500 MHz, DMSO-d ⁶).	117
Figura 49	Espectro de RMN ¹ H do complexo [MoO ₂ (Hbih)(OCH ₃)] (500 MHz, DMSO-d ⁶)	118
Figura 50	Estruturas cristalinas e moleculares dos complexos [MoO ₂ (Haih)(OCH ₃)] (9) e [MoO ₂ (Hbih)(OCH ₃)](10).	120
Figura 51	Ligações de hidrogênio intermoleculares presentes no complexo [MoO ₂ (Haih)(OCH ₃)].	121
Figura 52	Ligações de hidrogênio intermoleculares presentes no complexo [MoO ₂ (Hbih)(OCH ₃)].	122
Figura 53	Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [MoO ₂ (bdtc)(MeOH)].	128
Figura 54	Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [MoO ₂ (mbdtc)(MeOH)].	129
Figura 55	Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [MoO ₂ (nbdtc)(MeOH)].	129
Figura 56	Espectro de RMN ¹ H do complexo [MoO ₂ (bdtc)(MeOH)] (500 MHz, DMSO-d ⁶).	130
Figura 57	Espectro de RMN ¹ H do complexo [MoO ₂ (mbdtc)(MeOH)] (500 MHz, DMSO-d ⁶).	131
Figura 58	Estrutura Cristalina e Molecular do Complexo [MoO ₂ (mbdtc)(MeOH)].	133

(12).

Figura 59 Estrutura Cristalina e Molecular do Complexo $[\text{MoO}_2(\text{nbdtc})(\text{MeOH})]$ 133

(13).

Figura 60 $\text{IC}_{50\text{try}}$ dos precursores $[\text{Ga}(\text{acac})_3]$ e InCl_3 , dos agentes complexantes 137
2,3-dihidroxipiridina e 2-hidroxipiridina-N-óxido e dos seus respectivos
complexos $[\text{Ga}(\text{hpo})_3]$, $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$ e $[\text{In}(\text{Hdhp})_3]$ sobre a cepa
Tulahuen Lac Z do *T. cruzi*, (teste realizado como descrito em
procedimentos experimentais).

Figura 61 Gráfico de citotoxicidade (realizados em células do baço de 138
camundongo) em diversas concentrações dos precursores, ligantes livres
e complexos.

Figura 62 Gráfico de citotoxicidade (realizado em células do baço de 139
camundongo) em diversas concentrações da série de gálio. Os valores da
atividade tripanocida ($\text{IC}_{50\text{try}}$) foram adicionalmente incluídos afim de
facilitar a correlação da atividade versus a citotoxicidade.

Figura 63 Gráfico de citotoxicidade (realizado em células do baço de 140
camundongo) em diversas concentrações da série de índio. Os valores da
atividade tripanocida ($\text{IC}_{50\text{try}}$) foram adicionalmente incluídos afim de
facilitar a correlação da atividade versus a citotoxicidade.

Figura 64 $\text{IC}_{50\text{try}}$ da série de ligantes e complexos da classe de hidrazonas e 142
ditiocarbazato.

Figura 65 Gráfico de citotoxicidade (realizado em células do baço de 144
camundongo) em diversas concentrações da série de molibdênio. Os
valores da atividade tripanocida ($\text{IC}_{50\text{try}}$) foram adicionalmente incluídos
afim de facilitar a correlação da atividade versus a citotoxicidade.

Figura 67	Espectro de absorção na região do infravermelho do agente complexante H ₂ bdtc, pastilha feita em KBr.	160
Figura 68	Espectro de absorção na região do infravermelho do agente complexante H ₂ mbdtc, pastilha feita em KBr.	161
Figura 69	Espectro de absorção na região do infravermelho do agente complexante H ₂ nbdtc, pastilha feita em KBr.	161
Figura 70	Espectro de absorção na região do infravermelho do agente complexante H ₂ a ₁ h, pastilha feita em KBr.	162
Figura 71	Espectro de absorção na região do infravermelho do agente complexante H ₂ b ₁ h, pastilha feita em KBr.	162

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Comparação entre alguns parâmetros químicos dos íons Ga^{3+} , In^{3+} e Fe^{3+} [32].	39
Tabela 2	Dados do espectro na região do infravermelho em cm^{-1} para os agentes complexantes H_2bdtc e H_2mbdtc e para os respectivos complexos $\text{NHET}_3[\text{Ga}(\text{bdtc})_2]$ (1) e $\text{NHET}_3[\text{Ga}(\text{mbdtc})_2]$ (2), pastilhas feitas em KBr.	74
Tabela 3	Dados cristalográficos do complexo $\text{Et}_3\text{NH}[\text{Ga}(\text{mbdtc})_2]$.	81
Tabela 4	Principais bandas atribuídas ao H_2dhp e aos complexos $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$ e $[\text{In}(\text{Hdhp})_3]$.	83
Tabela 5	Dados cristalográficos de raios X e resultados do refinamento da estrutura do complexo $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$.	87
Tabela 6	Dados cristalográficos de raios X e resultados do refinamento da estrutura do complexo $[\text{In}(\text{Hdhp})_3]$.	98
Tabela 7	Principais bandas atribuídas ao Hhpo e ao complexo $[\text{Ga}(\text{hpo})_3]$.	91
Tabela 8	Dados cristalográficos de raios X e resultados do refinamento da estrutura do complexo $[\text{Ga}(\text{hpo})_3]$.	92
Tabela 9	Comparação dos parâmetros estruturais e dados de refinamento dos complexos $[\text{In}(\text{Hdhp})_3]$, $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$ e $[\text{Ga}(\text{hpo})_3]$.	93
Tabela 10	Principais bandas de absorção na região do infravermelho do macrociclo H_4macro .	95
Tabela 11	Atribuição dos deslocamentos químicos (δ , ppm) dos prótons do macrociclo H_4macro .	98
Tabela 12	Deslocamentos químicos observados no espectro de ^{13}C -RMN do macrociclo H_4macro .	99

Tabela 13	Principais bandas encontradas no espectro de absorção na região do infravermelho do H ₄ macro e do complexo [Cu(H ₂ macro1)].	102
Tabela 14	Principais bandas encontradas no espectro de absorção na região do infravermelho do H ₄ macro e do complexo [Co(Hmacro)].	106
Tabela 15	Dados dos espectros na região do infravermelho em (cm ⁻¹) para os ligantes H ₂ aih e H ₂ bih e para os respectivos complexos [MoO ₂ (Haih)(OCH ₃)] e [MoO ₂ (Hbih)(OCH ₃)], pastilhas feitas em KBr.	112
Tabela 16	Dados cristalográficos dos complexos [MoO ₂ (Haih)(OCH ₃)] (9) e [MoO(Hbih)(OCH ₃)] (10).	123
Tabela 17	Dados dos espectros na região do infravermelho em (cm ⁻¹) para os ligantes H ₂ bdtc, H ₂ mbih e H ₂ nbdtc e para os respectivos complexos 11, 12 e 13, pastilhas feitas em KBr.	128
Tabela 18	Deslocamentos químicos observados no espectro do complexo [MoO ₂ (nbdtc)(MeOH)], RMN de ¹ H- (400 MHz), em DMSO-d ⁶	131
Tabela 19	Dados da Estrutura Cristalina e Molecular dos Complexos 12 e 13.	134
Tabela 20	Valores de IC ₅₀ (VERO), IC ₅₀ (DU-145) e IS dos precursores, ligantes e complexos da série de gálio e índio.	146
Tabela 21	Valores de IC ₅₀ (VERO), IC ₅₀ (HepG2) e IS dos precursores, ligantes e complexos da série de gálio e índio.	147

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Complexos de gálio em fase de testes clínicos: (a) tris(maltolato)gálio(III) e (b) tris(8-quinolinolato)gálio(III).	41
Esquema 2	Equilíbrio de cadeia aberta-fechada dos ligantes da classe hidrazona utilizadas no trabalho.	47
Esquema 3	Equilíbrio de cadeia aberta-fechada dos ligantes da classe ditiocarbazato utilizados no trabalho.	48
Esquema 4	Os agentes complexantes, suas formas tautométricas e possíveis modos de coordenação.	49
Esquema 5	Estrutura do ligante macrociclo inédito derivado do cyclam H ₄ macro (1,8-bis(2-hidroxi-5-nitrobenzil)-1,4,8,11-tetraazociclotetradecano-5,12-diona).	51
Esquema 6	Complexos de gálio obtidos NHEt ₃ [Ga(bdtc) ₂] (1) e NHEt ₃ [Ga(mbdtc) ₂] (2).	73
Esquema 7	Complexo de gálio (III) [Ga(hpo) ₃] (5).	90
Esquema 8	Síntese do derivado do cyclam 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-5,12-diona.	94
Esquema 9	Novo ligante macrociclo sintetizado H ₄ macro.	95
Esquema 10	Complexo de cobre (II), [Cu(H ₂ macro)].	101
Esquema 11	Complexo de cobalto (III), [Co(Hmacro)].	105
Esquema 12	Complexos de dioxomolibdênio (VI) obtidos [MoO ₂ (Haih)(OCH ₃)] e [MoO ₂ (Hbih)(OCH ₃)].	110
Esquema 13	Equilíbrio cadeia aberta-fechada para o agente complexante H ₂ aih.	114
Esquema 14	Complexos de dioxomolibdênio (VI) com ligantes da classe de ditiocarbazato: [MoO ₂ (bdtc)(MeOH)] (11), [MoO ₂ (mbdtc)(MeOH)]	125

(12) e $[\text{MoO}_2(\text{nbdtc})(\text{MeOH})]$ (13).

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

H₂aih	acetilacetona-isonicotinoil-hidrazona
H₂bih	benzoilacetona-isonicotinoil-hidrazona
H₂bdtc	benzoilacetona-benzilditiocarbazato
H₂mbdtc	benzoilacetona-metoxibenzilditiocarbazato
H₂nbdtc	benzoilacetona-nitrobenzilditiocarbazato
H₄macro	1,8-bis(2-hidroxi-5nitrobenzil)-1,4,8,11- tetraazociclotetradecano-5,12-diona
Hhpo	2-hidroxi piridina-N-óxido
H₂dhp	2,3-dihidroxi piridina
PET	Positron Emission Tomography
SPECT	Single-photon Emission Computed Tomography.

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
1.0 Introdução.....	21
1.1 Química Inorgânica Medicinal.....	22
1.2 Doença de Chagas	24
1.2.1 Metalofármacos : tratamento da doença de chagas	25
1.3 Molibdênio	30
1.4 Química Medicinal Nuclear	32
1.5 Gálio e Índio: Terapia do Câncer	37
1.5.1 Propriedades químicas do gálio e do índio;	37
1.5.2 Complexos de gálio e índio com atividade anticâncer	40
1.6 Gálio e Índio: Diagnóstico do câncer	42
1.6.1 Principais radioisótopos	42
1.7 Cobre na medicina nuclear	43
1.8 Cobalto na medicina nuclear	45
1.9 Agentes Complexantes de Interesse	47
1.9.1 Hidrazonas	47
1.9.2 Ditiocarbazatos	47
1.9.3 2-hidroxi piridona-N-óxido, 2,3-dihidroxipiridina	48
1.9.4 Macrociclos derivados do cyclan.....	49
2.0 Objetivos	52
3.0 Parte Experimental	53
3.1. Materiais.....	53
3.2 Microanálises (C, H, N e S).....	53
3.3 Espectroscopia de Absorção de na Região do Infravermelho (IV).....	53
3.4 Espectrometria de Massas.....	53
3.5 Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	54
3.6 Difração de Raios X em Monocristal.....	54
3.7 Avaliação da atividade tripanocida in vitro sobre as formas tripomastigotas.....	55
3.8 Citotoxicidade dos fármacos in vitro	56
3.9 Citotoxicidade Contra Células de Câncer	56

4.0 Sínteses	60
4.1 Síntese do Complexo (NH ₄ Et ₃)[Ga(bdtc) ₂] (1)	60
4.2 Síntese do Complexo (NH ₄ Et ₃)[Ga(mbdtc) ₂] (2)	61
4.3 Síntese do Complexo [Ga(Hdhp) ₃] (3).....	62
4.4 Síntese do Complexo [In(Hdhp) ₃] (4)	63
4.5 Síntese do Complexo [Ga(Hpdo) ₃] (5).....	64
4.6 Síntese do Ligante Macrocielo 1,8-bis(2-hidroxi-5nitrobenzil)-1,4,8,11-tetraazociclotetradecano-5,12-diona (H ₄ macro) (6).....	65
4.7 Síntese do Complexo [Cu(H ₂ macro)] (7).....	66
4.8 Síntese do Complexo [Co(Hmacro)] (8)	67
4.9 Síntese do Complexo [MoO ₂ (Haih)(OCH ₃)] (9).....	68
4.10 Síntese do Complexo [MoO ₂ (Hbih)(OCH ₃)] (10)	69
4.11 Síntese do Complexo [MoO ₂ (bdtc)(MeOH)] (11)	70
4.12 Síntese do Complexo [MoO ₂ (mbdtc)(MeOH)] (12)	71
4.13 Síntese do Complexo [MoO ₂ (nbdtc)(MeOH)] (13)	72
5.0 Resultados e Discussão.....	73
5.1 Complexos (NH ₄ Et ₃)[Ga(bdtc) ₂] (1) e (NH ₄ Et ₃)[Ga(mbdtc) ₂] (2)	73
5.2 Complexos [Ga(Hdhp) ₃] (3) e [In(Hdhp) ₃] (4)	82
5.3 Complexo[Ga(hpo) ₃] (5)	90
5.4 Ligante Macrocielo 1,8-bis(2-hidroxi-5nitrobenzil)-1,4,8,11-tetraazociclotetradecano-5,12-diona (H ₄ macro) (6)	94
5.5 Complexo [Cu(H ₂ macro)](7).....	101
5.6 Complexo [Co(Hmacro)] (8).....	105
5.7. Complexos [MoO ₂ (Haih)(OCH ₃)](9) e [MoO ₂ (Hbih)(OCH ₃)] (10).....	110
5.8 Complexos 11, 12 e 13	125
6.0 Resultados Biológicos.....	137
7.0 Considerações Finais.....	150
8.0 Referências Bibliográficas	151
9.0 Anexos	161

1.0 Introdução

1.1 Química Inorgânica Medicinal

Íons metálicos são necessários para muitas funções vitais em organismos vivos. Complexos metálicos estão se tornando, cada vez mais, importantes no estudo e no tratamento de uma variedade de doenças humanas. A lista destes metais é cada vez maior e inclui não só os metais essenciais para a vida, como zinco, cobre e manganês, mas também muitos metais anteriormente considerados como prejudiciais, tais como o selênio, o molibdênio e o rutênio, entre outros.

O estudo da química de coordenação envolvida na formação e na estabilidade dos complexos é muito importante no entendimento da sua atividade biológica. A Figura 1 resume algumas das características que desempenham papel importante no desenvolvimento de um complexo visando aplicação medicinal.

Figura 1- Características da química de coordenação importantes de serem avaliadas quando o objetivo é uma aplicação medicinal (figura adaptada de [1]).

Complexos metálicos são utilizados atualmente para tratar e diagnosticar uma grande variedade de doenças. Podemos citar estudos de fármacos antitumorais à base de metais, como os análogos a cisplatina, agentes microbianos (prata e seus compostos, sulfadiazina de prata), antiartríticos (complexos de ouro), anti-hipertensivos (complexos de ferro e rutênio) e antivirais, entre outras [1]. Outra grande área de progresso da química inorgânica se faz dentro da medicina nuclear. Algumas das principais áreas de atuação da química bioinorgânica encontram-se abaixo (Figura 2).

Figura 2- Principais áreas de estudo da química bioinorgânica (figura adaptada de [2]).

Introdução

1.2 Doença de Chagas

Não há dúvidas de que as doenças tropicais atualmente constituam um grande problema de saúde. Elas afetam mais de dois bilhões de pessoas no mundo inteiro (aproximadamente um terço da população total) e causam aproximadamente dois milhões de mortes por ano, a maioria nas regiões mais pobres do planeta [3].

A doença de Chagas é uma importante doença parasitária resultante da infecção pelo protozoário parasito hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*, tendo insetos triatomíneos como vetores [4]. As formas mais importantes de transmissão da doença de Chagas ainda são as vetoriais (seja via lesão resultante da picada, seja por mucosa ocular ou oral). Contudo, apresentam também importância epidemiológica a transmissão transfusional e congênita. A Figura 3 ilustra o ciclo de vida do *trypanossoma cruzi*.

Figura 3- Ciclo de Vida do *Trypanossoma cruzi*.

Fonte: Figura adaptada de <http://www.agencia.ac.gov.br/noticias/acre/doenca-de-chagas-e-uma-realidade-na-amazonia-serie-doencas-tropicais> [5].

A infecção chagásica humana é caracterizada por uma fase aguda, a qual se inicia logo após a infecção e que dura cerca de dois meses. Segue-se a esta uma fase crônica que se prolonga por toda a vida do hospedeiro. O diagnóstico é confirmado pelo exame sorológico positivo para o protozoário. Na maioria dos casos, a fase aguda é assintomática. No entanto, em alguns casos, pode haver sintomas como febre alta, edema facial ou palpebral unilateral e inchaço e endurecimento do local da picada [6]. A fase aguda sintomática é encontrada principalmente em crianças, podendo levar à morte, devido principalmente à meningoencefalite e à insuficiência cardíaca [7]. A doença de Chagas na fase crônica caracteriza-se pela destruição inflamatória do miocárdio e do sistema de condução do coração, com a insuficiência cardíaca sendo predominante. As lesões cardíacas na fase crônica bem como as lesões digestivas e neurológicas são consideradas as principais responsáveis pela morbidade e a mortalidade nesta fase [8].

1. 2. 1 Metalofármacos: tratamento da doença de chagas

As terapias atualmente existentes para doença de Chagas são insatisfatórias, pois os fármacos disponíveis para o tratamento, além de serem muito pouco específicos, são altamente tóxicos, pouco toleráveis e bastante limitados [9, 10].

Em 1967, foi lançado o nifurtimox (Nfx) (Lampit®, Bayer) e a partir de 1972 a Roche passou a manufaturar o benznidazol (Bz) (N-benzil-2-nitro-imidazol-1-acetamida) (Radanil®, Rochagan®, Roche). A Figura 4 mostra as estruturas químicas do nifurtimox e do benznidazol.

Figura 4- Terapêutica da doença de chagas: medicamentos desenvolvidos a partir de 1960.

Fonte: Autoria própria. Dados extraídos de [8].

Estes fármacos são derivados de nitroheterocíclicos tóxicos, sendo administrados em esquemas terapêuticos prolongados. Estudos da ação desses medicamentos apontam que ocorre a formação de radicais livres e/ou metabólicos eletrofílicos.

O Nfx atua via redução do grupo nitro (NO_2) para um grupo amino (NH_2), pela ação de enzimas nitroredutases, que por sua vez reagem para produzir metabólitos de oxigênio reduzidos altamente tóxicos (ânion superóxido, peróxido de hidrogênio). O ânion superóxido formado é captado pela enzima superóxido dismutase gerando peróxido de hidrogênio (H_2O_2) que, através na presença de íons ferro (III), forma o radical hidroxila ($\cdot\text{OH}$). A esta espécie tem sido atribuído o efeito tripanocida por mecanismos complexos que envolvem ligação a lipídeos, proteínas e ao DNA do *T. cruzi* [11].

Introdução

O BZN parece atuar via um mecanismo diferente (estresse redutor), que envolve modificação covalente de macromoléculas (DNA, RNA, proteínas) por intermediários de nitro-redução. Estudos indicam que o BZN inibe a síntese de DNA, RNA e proteínas e também acelera a degradação destas macromoléculas; pode ainda inibir as enzimas encarregadas de manter a integridade do DNA (como topoisomerases) [12].

Alguns fatores fazem com que a eficiência terapêutica de ambos os fármacos seja limitada. Tais fatores incluem a resistência de algumas cepas [13], diferença de susceptibilidade ao tratamento entre indivíduos (idade do paciente e sua região endêmica) [14]; à fase clínica da doença onde são administrados (ambos são mais ativos na fase aguda); a dose e a duração do tratamento; efeitos colaterais (hipersensibilidade, dermatite com erupção cutânea, sintomas motores como a perda de força, alterações da destreza, movimentos mais elaborados, alteração da marcha e até desequilíbrio). Devido à extensão desses efeitos colaterais, desde 1980, o nifurtimox teve sua comercialização descontinuada enquanto o benzonidazol continua a ser usado na fase aguda da doença [8].

Desta forma, desde a elucidação do genoma do *Trypanosoma cruzi*, em 2005, pesquisas têm sido conduzidas no intuito de obter novas formas de combate à doença de chagas. Alguns aspectos importantes para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da doença de chagas estão listados na Figura 5. Surge, a partir desse panorama, a necessidade de se buscar novos fármacos.

Figura 5- Características relevantes para o desenvolvimento de um fármaco para o tratamento da doença de Chagas. Dados extraídos de [8].

Fonte: Autoria própria.

A síntese e a descoberta de novos complexos de metais com atividade anti-parasitária ocorreu principalmente pelo progresso da química de coordenação e de suas aplicações na química medicinal [15]. O nosso grupo de pesquisa possui experiência na síntese de ligantes bioativos da classe dos ditiocarbazatos. Essa classe de ligantes tem recebido atenção nos últimos anos, principalmente em função de suas atividades biológicas tais como: antitumorais, bactericidas, fungicidas, inseticidas, entre outras [16, 17].

Estudos realizados no nosso grupo revelaram que o agente complexante 5-hidroxi-3-metil-5-fenil-pirazol-1-benzilditiocarbazato, H_2bdtc , e seus respectivos complexos de paládio, platina e rênio atuam como agentes tripanocidas e antiproliferativos para a doença de Chagas [18, 19].

Devido aos resultados positivos obtidos pelo nosso grupo com os complexos metálicos de platina, paládio e rênio, novos complexos de gálio, índio e molibdênio tiveram sua atividade tripanocida avaliada. Adicionalmente, complexos de gálio e índio com ligantes do

Introdução

tipo piridinona e complexos de dioxomolibdênio com ligantes das classes hidrazonas e ditiocarbazato também tiveram sua atividade tripanocida avaliada. Não há na literatura referências com estudos sobre essa classe de ligante e esses metais, sendo, desta maneira, um estudo pioneiro.

1.3 Molibdênio

O molibdênio é um metal traço essencial para quase todos os organismos vivos e forma o centro catalítico de uma grande variedade de enzimas [20]. É um metal de transição do grupo seis da tabela periódica, que se localiza entre o cromo e o tungstênio. Embora o molibdênio, às vezes, seja descrito como um metal pesado, suas propriedades são muito diferentes daquelas dos típicos metais pesados mercúrio, tálio e chumbo. É muito menos tóxico que esses e outros metais [21].

Os compostos de molibdênio mais comumente encontrados estão no estado de oxidação +VI, como por exemplo, trióxido de molibdênio, MoO_3 , molibdato de sódio, $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e di- e heptamolibdato de amônio, $(\text{NH}_4)_2\text{Mo}_2\text{O}_7$ e $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Em solução aquosa, molibdênio(VI) é presente na simples forma de íon molibdato, MoO_4^{2-} , que, dependendo da concentração e do pH, pode aparecer na forma polimérica, como íon polimolibdato. O estado de oxidação IV é mais comumente encontrado na forma de disulfido de molibdênio, MoS_2 . Molibdênio(IV) também forma óxido, MoO_2 [22].

Os compostos de molibdênio exibem todos os estados de oxidação de -II a +VI. Os mais baixos estados de oxidação, -II a I, ocorrem em complexos com ligantes aceptores π , principalmente monóxido de carbono, ciclopentadieno e compostos relacionados. Os compostos de molibdênio(II) mais conhecidos são aqueles contendo o íon polinuclear $[\text{Mo}_6\text{Cl}_8]^{4+}$. Carboxilato-complexos binucleares, como por exemplo $[\text{Mo}_2(\text{acetato})_4]$, também são conhecidos. Os ainda baixos estados de oxidação do molibdênio (-II a II) ocorrem em ambientes de coordenação que não são possíveis de serem encontrados em sistemas biológicos e por isso não estão presentes em processos enzimáticos.

Introdução

Nos estados de oxidação III a VI, o molibdênio forma um grande número de complexos com ligantes doadores de oxigênio e nitrogênio, assim como também com halogênios.

A química dos estados de oxidação V e VI é dominada por oxocomplexos, com um ou mais átomos de oxigênio atuando como ligante terminal (isto é, ligado a um único átomo de molibdênio) ou fazendo pontes entre átomos (isto é, ligando dois átomos de molibdênio). Uma importante causa para este comportamento consiste na doação π do oxigênio para o metal formando uma forte ligação múltipla. Este tipo de doação π ocorre menos efetivamente quando o estado de oxidação do metal diminui. Logo, oxo-espécies de molibdênio(IV) são menos comuns e espécies com óxido terminal não ocorrem para molibdênio(III) (embora espécies com oxigênio em ponte sejam conhecidas) [23].

Neste trabalho, utilizou-se como precursor de Mo^{VI} o bis(acetilacetato)dioxomolibdênio(VI). O complexo $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$ (acac^{1-} = íon acetilacetato, $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2^{1-}$) é muito utilizado como material de partida na síntese de complexos de dioxomolibdênio(VI).

Devido ao efeito da ressonância gerado pela coordenação bidentada do ligante acac^{1-} ao centro metálico, o espectro no infravermelho do complexo $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$ exibe as bandas correspondentes aos modos $\nu(\text{C}=\text{O})$ e $\nu(\text{C}=\text{C})$ ligeiramente deslocadas para regiões de número de onda menores (menor energia) que o esperado, aparecendo respectivamente em 1585 e 1502 cm^{-1} . Além disso, podemos observar também o aparecimento de duas bandas intensas em 933 e 904 cm^{-1} , que podem ser atribuídas respectivamente aos estiramentos simétrico e antissimétrico das ligações $\text{Mo}=\text{O}$ presentes. O aparecimento destas duas bandas confirma a presença do centro MoO_2^{2+} em uma conformação *cis*.

1.4 Química Medicinal Nuclear

A química medicinal nuclear se caracteriza pelo uso de material radioativo (radiofármaco), administrado internamente, com o propósito de diagnosticar ou tratar doenças [24].

No campo da utilização de radiofármacos para diagnóstico, utilizam-se radionuclídeos emissores de radiação γ ou emissores de pósitrons (β^+), já que o decaimento destes radionuclídeos gera radiação eletromagnética penetrante, que consegue atravessar os tecidos e pode ser detectada externamente. Para aplicação na terapia, os radiofármacos devem conter um radionuclídeo emissor de partículas ionizantes (α , β^- ou elétrons Auger), pois a sua ação se baseia na destruição seletiva de tecidos [25]. A Figura 6 resume as principais características desejáveis para a utilização de um radionuclídeo em medicina nuclear, bem como as propriedades de decaimento de alguns radionuclídeos.

Figura 6- Características desejáveis para utilização de um radionuclídeo na medicina nuclear e principais propriedades de decaimento de alguns radionuclídeos utilizados na terapia e no diagnóstico.

Fonte: Dados extraídos de referência bibliográfica [2]. Formação da figura: autoria própria.

Introdução

Existem três fontes primárias de radionuclídeos: reatores nucleares, ciclotrons e geradores.

Os reatores nucleares foram a fonte primária de radionuclídeos usados desde o início do desenvolvimento da medicina nuclear e são muito utilizados atualmente para a produção de ^{99}Mo . O ^{99}Mo é um produto de fissão do ^{235}U , sendo matéria-prima para o gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ [26] (gerador de molibdênio será discutido mais a frente).

Radionuclídeos que decaem por captura eletrônica ou emissão de partículas β^+ podem ser produzidos em ciclotrons. Os ciclotrons são utilizados para a produção de radionuclídeos mais frequentemente aplicados para a realização de tomografia por emissão de pósitron, também conhecida pela sigla inglesa PET (Positron Emission Tomography). Radioisótopos incluem, por exemplo, ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O e ^{18}F [26]. Nestas reações, partículas de elevada energia interagem com núcleos estáveis de alvos apropriados, originando produtos deficientes em prótons. As partículas carregadas que podem interagir com núcleos estáveis são prótons, dêuterons, partículas α ou ^3He [27].

Determinados radionuclídeos são disponibilizados a partir de sistemas de geradores. Um gerador é construído baseado no princípio de decaimento da espécie radioativa de meia vida longa e crescimento da espécie radioativa de meia vida curta [28]. As propriedades químicas dos dois radionuclídeos têm que ser distintas para que sejam facilmente separados. Atualmente, o gerador mais utilizado na produção de radiofármacos é o de molibdênio-99/tecnécio-99m ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$). A Figura 7 ilustra o produto de decaimento do ^{99}Mo .

Figura 7- Produto de decaimento do ^{99}Mo .

Fonte: Extraído de [29].

No gerador ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$) a atividade do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ vai aumentando à medida que o radionuclídeo ^{99}Mo vai decaindo. O ^{99}Mo , na forma química de MoO_4^{2-} , encontra-se adsorvido numa coluna de alumina e por eluição com soro fisiológico é apenas eluído o $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$, recolhido por vácuo, enquanto o molibdato fica retido na coluna (Figura 8).

Figura 8- Gerador de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Fonte: <http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Geradores+De+Radionucl%C3%ADdeos&lang=3>. Acesso em 23/12/2014.

Introdução

A Figura 9 resume os principais compostos de tecnécio atualmente utilizados em clínicas de medicina nuclear.

Figura 9- Radiofármacos de tecnécio em uso nas clínicas de medicina nuclear.

Fonte: Autoria própria.

Nos últimos anos, ocorreram grandes progressos no desenvolvimento de novos radiofármacos marcados com emissores de pósitrons, dentre eles os radiofármacos com o radioisótopo ^{68}Ga . Esse avanço está relacionado ao desenvolvimento do gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Esse gerador permite a obtenção do radionuclídeo ^{68}Ga na clínica, ou seja, desvincula a necessidade da clínica estar localizada próxima de um ciclotron. O germânio-68 é produzido em ciclotrons através da reação nuclear $^{66}\text{Zn}(\alpha, 2n) \rightarrow ^{68}\text{Ge}$ [30]. Gálio-68 decai para zinco-68 com um tempo de meia vida de 68 minutos. O gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ pode ser usado durante aproximadamente 12 meses pois germânio-68 possui um tempo de meia vida de 270,8 dias.

Introdução

1.5 Gálio e Índio: Terapia do Câncer

1.5.1 Propriedades químicas do gálio e do índio;

A descoberta do índio ocorreu antes da descoberta do gálio. O índio foi descoberto por Ferdinand Reich e Theodor Richter em 1863 quando estavam buscando tálio em minas de zinco. O índio está situado no grupo 13 da tabela periódica, entre o gálio e o tálio. É um metal branco prateado, brilhante, maleável, dúctil e cristalino [31]. A Figura 10 mostra algumas características do elemento índio.

Figura 10- Características do elemento índio.

Fonte: Autoria própria

O gálio foi descoberto em 1875 pelo químico francês Lecoq de Boisbaudran. Suas propriedades foram previstas por Mendeleev em 1871. Dmitri Mendeleev o chamou de Ekaalumínio (abaixo do alumínio) e postulou que este elemento deveria preencher a lacuna abaixo do alumínio em sua recém-criada tabela periódica dos elementos. É um metal branco

Introdução

acinzentado, muito brilhante e que se funde ao calor da mão. A Figura 11 mostra algumas características do elemento gálio.

Figura 11- Características do elemento gálio

Fonte: Autoria própria.

Embora o gálio e o índio não sejam metais de transição, possuem algumas propriedades químicas que muito se assemelham às propriedades do ferro, dentre elas o raio iônico, a energia de ionização e a eletronegatividade [32]. Essa semelhança fica ainda mais acentuada quando comparamos o ferro e o gálio no estado trivalente. A Tabela 1 reúne e compara alguns desses parâmetros.

Tabela 1- Comparação entre alguns parâmetros químicos dos íons Ga^{3+} , In^{3+} e Fe^{3+} [32].

Parâmetro	Ga^{3+}	In^{3+}	Fe^{3+}
Raio iônico (octaédrico) Å	0,62	0,80	0,64
Energia de ionização (3º EI) (eV)	30,71	28,03	30,65
Eletronegatividade (<i>Pauling</i>) (Unidades de Pauling)	1,81	1,78	1,83

Assim, espera-se que o gálio siga as mesmas vias metabólicas que o Fe^{3+} no organismo e que seja capaz de ocupar o lugar do ferro em proteínas e quelantes. Em condições fisiológicas, todo o ferro presente no soro está ligado à proteína transferrina. A transferrina é uma glicoproteína sintetizada principalmente no fígado sendo a principal proteína plasmática transportadora de ferro [33].

A atividade anticâncer dos complexos de gálio parece estar relacionada à similaridade dos íons de Ga^{3+} e Fe^{3+} em termos da relação carga/raio e a acidez de Lewis. Dessa maneira, acredita-se que o transporte do gálio para dentro das células ocorra através das rotas do ferro. Entretanto, são as diferenças no comportamento redox dos dois íons que permite a aplicação terapêutica dos complexos de gálio e reduz os efeitos tóxicos. Isso porque o metabolismo intracelular do ferro envolve processos redox (Fe^{3+} é facilmente reduzido a Fe^{2+}). O Ga^{3+} é praticamente irreduzível em condições fisiológicas. Essa diferença faz com que, *in vivo*, o gálio não ocupe o sítio ativo de enzimas com o grupo heme (componente fundamental da hemoglobina) não interferindo, dessa maneira, no transporte de oxigênio e outras funções vitais.

Introdução

O transporte e a acumulação de gálio no organismo também estão intimamente relacionados com o ferro. Devido ao fato do ferro livre ser altamente tóxico, no plasma sanguíneo, todo o ferro é mantido ligado a transferrina. De maneira similar ao ferro(III), aproximadamente todos os íons de Ga^{3+} também estão ligados à transferrina. [2].

Gálio também liga-se as seguintes proteínas: lactoferrina e ferritina (proteína que armazena o ferro. Tal comprovação é feita pela observação da biodistribuição do radioisótopo de ^{67}Ga quando esse é administrado. ^{67}Ga mostra acumulação em muitos tumores, locais de inflamação e ossos em crescimento ou remodelagem [34].

1.5.2 Complexos de gálio e índio com atividade anticâncer

Dois complexos de gálio que atualmente estão em fase de estudos clínicos para terapia são o tris(maltolato)gálio(III) (Esquema 1a) e o tris(8-quinolinolato)gálio(III) (Esquema 1b). Administrado oralmente, o tris(maltolato)gálio(III) tem sido muito bem tolerado na Fase I de ensaios clínicos, mesmo em altas doses repetidas, sem toxicidade renal [35]. Em um estudo de caso clínico, o tris(maltolato)gálio(III), administrado na forma oral, mostrou eficácia contra o câncer primário avançado de fígado (carcinoma hepatocelular) que não respondeu a quimioterapia realizada previamente [36]. O complexo tris(8-quinolinolato)gálio terminou a fase I de testes clínicos com resultados promissores de tolerabilidade e evidências de atividade clínica em carcinoma de células renais [37].

Esquema 1- Complexos de gálio em fase de testes clínicos: (a) tris(maltolato)gálio(III) e (b) tris(8-quinolinolato)gálio(III).

1.6 Gálio e Índio: Diagnóstico do câncer

1.6.1 Principais radioisótopos

Dentre os radionuclídeos utilizados para diagnóstico nuclear estão o ^{111}In , o ^{67}Ga e o ^{68}Ga . Os compostos de índio utilizados até o momento, $[\text{}^{111}\text{In}(\text{oxina})_3]$ e $[\text{}^{111}\text{In}(\text{tropolonato})_3]$, não são completamente satisfatórios devido à toxicidade celular dos ligantes [38]. Além disso, a maioria dos radiofármacos de índio são menos estáveis que o complexo In-transferrina. Logo, os complexos são rapidamente convertidos *in vivo* nesses compostos [39]. De acordo com o acima exposto, a busca por complexos de índio no estado de oxidação +III, que sejam estáveis e que possuam baixa citotoxicidade, se mostra interessante.

^{67}Ga é produzido em ciclotron, decai por emissão de raios γ e é utilizado para fazer imagens pelo sistema SPECT (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único). O grande desenvolvimento de radiofármacos emissores de pósitrons para utilização no sistema PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons) somado ao desenvolvimento do gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, faz com que o ^{68}Ga ganhe cada vez mais importância em imagens biomédicas [40]. Em relação ao design de uma molécula a ser marcada com ^{68}Ga , existem já várias alternativas, grande parte delas utilizando o quelato bifuncional DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético). Os ligantes derivados do DOTA, acoplados com peptídeos como análogos da somatostatina, abriu caminhos para imagem de receptores de somatostatina [41].

1.7 Cobre na medicina nuclear

Nos últimos anos avanços importantes ocorreram no desenvolvimento de complexos de cobre para o tratamento e diagnóstico de câncer. O cobre desempenha um papel importante nos sistemas biológicos e é um componente essencial de várias enzimas antioxidantes [42].

Radioisótopos de cobre (^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu) vêm ganhando cada vez mais espaço dentro da medicina nuclear na geração de imagem por PET e na radioterapia (^{67}Cu e ^{64}Cu). O cobre forma complexos estáveis com uma variada classe de ligantes e possui uma química muito bem descrita na literatura [42].

O cobre oferece um número relativamente grande de radioisótopos que apresentam propriedades de decaimento nuclear distintas, sendo que esses decaimentos podem ser por emissão de pósitron (β^+) e/ou emissão de partícula beta (β^-).

O ^{64}Cu tem se tornado de grande interesse nos últimos anos devido à sua meia vida curta, ao seu grande potencial para uso em PET, por ser um emissor pósitron, e sua versatilidade para ser incorporado em moléculas complexas através das técnicas já desenvolvidas para ^{64}Cu . Adicionalmente ao seu uso para diagnóstico, o ^{64}Cu vem sendo amplamente estudado como um potencial radioisótopo terapêutico devido aos seus dois modos de decaimento. ^{64}Cu decai por captura eletrônica (44%), emissão de pósitron (17%) e emissão de partícula beta (39%) [42].

Ligantes macrociclos, derivados do cyclan, funcionalizados com grupos coordenantes pendentos, são usados para formar complexos estáveis com cobre. Em complexos desse tipo, a alta estabilidade é gerada pela soma do efeito quelato e do efeito macrocíclico. O ligante tetraazomacrocíclico, TETA, vem sendo amplamente utilizado como ligante para ^{64}Cu e a mudança nos braços coordenantes vem permitindo a conjugação dessas moléculas com anticorpos, proteínas e peptídeos [43].

Introdução

Um exemplo de acoplamento de um aminoácido ao ligante TETA é o ^{64}Cu -TETA-OC. A octreotida (OC) é um análogo sintético da somatostatina. OC tem uma meia-vida biológica mais longa e mostra ser várias vezes mais eficaz do que a somatostatina na supressão da secreção do hormônio do crescimento, glucagon e insulina. ^{64}Cu -TETA-OC mostrou ser um potencial radiofármaco para diagnóstico de câncer neuroendócrino por PET, quando comparado ao ^{111}In -DTPA-OC (radiofármaco utilizado rotineiramente em clínicas para diagnóstico por SPECT, para diagnóstico de câncer neuroendócrino). A Figura 12 mostra a estrutura química do ligante TETA-OC [43].

Figura 12- ^{64}Cu -TETA-Octreotide: agente de imagem por tomografia PET para tumor neuroendócrino.

Fonte: Autoria própria.

1.8 Cobalto na medicina nuclear

O cobalto é um metal duro, ferromagnético, de coloração branca azulada. É encontrado na tabela periódica na primeira série de transição entre os elementos ferro e níquel. Estados de oxidação comuns para cobalto incluem +II e +III, embora compostos com estados de oxidação variando de -III a +IV também sejam conhecidos [44]. O cobalto possui apenas um isótopo estável (cobalto-59) e 22 radioisótopos, sendo os mais importantes ^{60}Co , ^{57}Co e ^{55}Co .

O ^{60}Co é um radioisótopo amplamente utilizado na medicina nuclear para o tratamento de câncer no cérebro não operável. A Figura 13 ilustra o modo de decaimento do cobalto-60 para o níquel-60. O cobalto-60 é produzido em reatores com pureza de 99 % via captura de nêutrons pelo isótopo estável cobalto-59 [45].

Figura 13- Modo de decaimento do cobalto-60.

Fonte: Autoria própria

O radioisótopo cobalto-55 possui um tempo de meia vida de 17,5 horas e decai por emissão de pósitron (77%) e por captura eletrônica (23%). Estudos mostram que complexos

Introdução

como ^{55}Co - tropolonato e ^{55}Co -dtpa apresentam resultados satisfatórios para a radiomarcção de leucócito com investigação por PET (Figura 14).

Figura 14- Complexos de cobalto-55 em estudo para radiomarcção de leucócito com investigação por PET.

Fonte: Autoria própria

1.9 Agentes Complexantes de Interesse

1.9.1 Hidrazonas

Hidrazonas possuem em sua estrutura o fragmento $R-C=N-NH-CO-R'$ e podem ser obtidas a partir de uma reação de condensação de acetonas ou aldeídos com hidrazidas. Constituem uma importante classe de compostos orgânicos, que vem atraindo grande atenção devido as suas notáveis propriedades biológicas e farmacológicas, tais como antibacteriana, antiviral e atividade antimalárica [46].

Em solução, pode haver equilíbrio do tipo cadeia aberta-fechada entre diferentes formas isoméricas. O Esquema 2 mostra o equilíbrio do tipo cadeia aberta-fechada em solução das hidrazonas utilizadas nesse trabalho.

R = CH_3 (H_2aih = acetilacetona-isonicotinoil-hidrazona)
R = Ph (H_2bih = benzoilacetona-isonicotinoil-hidrazona)

Esquema 2- Equilíbrio de cadeia aberta-fechada para hidrazonas utilizadas no trabalho.

1.9.2 Ditiocarbazatos

Complexos metálicos com ditiocarbazatos têm sido amplamente estudados devido ao grande interesse, no meio científico, em seus vários modos de coordenação possíveis, a estabilidade dos complexos formados e as suas relevantes propriedades biológicas [16].

Introdução

Novos ditiocarbazatos tem sido sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa variando-se grupos orgânicos periféricos, o que possibilita um ajuste fino de suas propriedades [47]. Estas modificações alteram tanto a capacidade doadora de densidade eletrônica quanto as propriedades biológicas atribuídas a esses ligantes.

Em solução, derivados de ditiocarbazato participam de equilíbrio do tipo cadeia aberta-fechada e podem existir em diferentes formas isoméricas [18]. O Esquema 3 mostra o equilíbrio do tipo cadeia aberta-fechada em solução dos ditiocarbazatos utilizados nesse trabalho.

Esquema 3-Equilíbrio de cadeia aberta-fechada dos ligantes da classe ditiocarbazato utilizados no trabalho.

1.9.3 2-hidroxipiridona-N-óxido, 2,3-dihidroxipiridina

A 2,3-dihidroxipiridina possui duas hidroxilas em posição *orto*. Assim pode formar facilmente tautômeros e permite várias possibilidades de coordenação com metais [48]. A 2-hidroxipiridina-N-óxido pode igualmente formar quelato complexos (Esquema 4).

Esquema 4-Os agentes complexantes, suas formas tautométricas e possíveis modos de coordenação.

1.9.4 Macrociclos derivados do cyclam

Ligantes macrocíclicos derivados de cyclam formam complexos estáveis com diversos íons metálicos e possibilitam a formação de ligantes N-funcionalizados hexadentados [49, 50] que permitem o encapsulamento do metal. Neste caso, o íon metálico fica cercado pelos átomos doadores, formando complexos termodinamicamente muito estáveis e, simultaneamente, cineticamente inertes [51]. Macrociclos sintéticos representam uma grande

Introdução

classe de compostos que possuem uma pré organização conformacional e assemelham-se com ligantes naturais macrociclos, como as porfirinas e as cobalaminas, em relação às propriedades eletrônicas e reatividade [52].

Poliaminas macrocíclicas geram um contínuo interesse devido às suas propriedades biológicas e sua importância na química de coordenação. Poliaminas saturadas macrocíclicas exibem propriedades além das previstas pelas aminas saturadas lineares [53]. Elas mostram uma capacidade pronunciada para complexar com uma grande variedade de metais e, em muitos casos, sofrem mudanças conformacionais marcantes durante a ligação.

Nesse sentido, um novo ligante macrociclo derivado do cyclam denominado 1,8-bis(2-hidroxi-5nitrobenzil)-1,4,8,11-tetraazociclotetradecano-5,12-diona ($H_4\text{macro}$) (Esquema 5) foi sintetizado no intuito de obter complexos estáveis de gálio e índio.

Diversas reações foram conduzidas com o ligante macrociclo $H_4\text{macro}$ e os metais gálio e índio. Nenhum complexo foi obtido com esses metais. No entanto, pensando na potencial aplicação deste ligante na medicina nuclear, reações de complexação bem sucedidas foram conduzidas com os metais cobre e cobalto, visto a utilização de ambos na medicina nuclear [54, 55, 56]. Dois complexos estáveis $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{macro})]$ e $[\text{Co}(\text{Hmacro})]$ foram sintetizados e caracterizados.

H₄macro
C₂₄H₃₀N₆O₈
530,53 g mol⁻¹

Esquema 5- Estrutura do ligante macrociclo inédito derivado do cyclam H₄macro (1,8-bis(2-hidroxi-5nitrobenzil)-1,4,8,11-tetraazociclotetradecano-5,12-diona).

2.0 Objetivos

Este trabalho teve como objetivos sintetizar complexos inéditos de molibdênio, gálio e índio, que possam ser úteis no desenvolvimento do tratamento da doença de Chagas, assim como potenciais complexos metálicos para diagnóstico e terapia do câncer. De uma maneira sistemática, apresentamos abaixo os objetivos específicos deste trabalho:

- ✓ Síntese e caracterização de ligantes de potencial biológico, realizando modificações estruturais sistemáticas, de modo a realizar os estudos de estrutura/atividade;
- ✓ Síntese e caracterização de complexos de molibdênio e gálio contendo os ligantes sintetizados;
- ✓ Sintetizar um ligante macrociclo inédito e realizar reação de complexação com cobre e cobalto;
- ✓ Síntese de complexos de gálio e índio com os ligantes 2-hidroxipiridina-N-óxido e 2,3-dihidroxipiridina.
- ✓ Avaliação da atividade antitumoral *in vitro* dos compostos de gálio e índio em linhagens de células derivadas de tumores;
- ✓ Avaliação da Atividade Tripanocida *In Vitro* sobre a Forma Tripomastigota de Cepa Tulahuen Lac Z dos complexos de molibdênio, gálio e índio.

3.0 Parte Experimental

3.1. Materiais

A 2-hidroxipiridina-N-óxido, a 2,3-dihidroxipiridina e os precursores de molibdênio $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$, gálio $[\text{Ga}(\text{acac})_3]$, índio $[\text{InCl}_3]$, cobre $[\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$ e cobalto $[\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ foram obtidos comercialmente e sem purificações adicionais. Os solventes foram usados sem destilação prévia. Os demais ligantes utilizados foram sintetizados no nosso grupo de pesquisa.

3.2. Análise Elementar (C, H, N e S)

As determinações dos teores de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre dos compostos sintetizados foram feitas no Instituto de Química da Universidade de São Paulo utilizando o equipamento Perkin-Elmer CHN 2400.

3.3. Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Shimadzu IR Prestige-21, na região compreendida entre 350 e 4000 cm^{-1} . Para todas as análises foi utilizada a técnica de pastilha com amostra diluída em KBr, na proporção 1/150 mg. Todas as análises foram realizadas no Laboratório de Química Inorgânica Estrutural e Biológica, Instituto de Química de São Carlos/USP.

3.4 Espectrometria de Massas

Os espectros de massa com ionização em modo positivo (ESI-MS) foram medidos com um equipamento Agilent 6210 ESI-TOF (Time of Flight) no Instituto de Química e

Parte Experimental

Bioquímica da Universidade Livre de Berlin. Todos dados dos espectros de massa são apresentados da seguinte forma: m/z, atribuição.

3.5. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear foram obtidos em dois diferentes equipamentos:

- BRUKER/AC-200, localizado no Instituto de Química de São Carlos.
- JEOL 400 MHz, localizado no Instituto de Química e Bioquímica da Universidade Livre de Berlin.

3.6. Difração de Raios X em Monocristal

Os dados de difração de raios X foram coletados em três difratômetros diferentes:

- Difratômetro Bruker-Nonius KAPPA CCD com a utilização de radiação Mo-K α ($\lambda=0,71073$) e monocromador de grafite, instrumento localizado no Instituto de Física de São Carlos.
- Difratômetro STOE IPDS 2T com a utilização de radiação Mo-K α ($\lambda=0,71073$) e monocromador de grafite, instrumento localizado no Instituto de Química e Bioquímica da Universidade Livre de Berlin.
- Difratômetro BRUKER APEX II Duo, equipado com micro fontes de cobre e molibdênio e sistema OXFORD de baixa temperatura, instrumento localizado no Instituto de Química de São Carlos.

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 SHELXS977 [57] e SHELXL9 [58]. As posições dos átomos de hidrogênio foram calculadas em posições idealizadas e tratadas com a opção “riding model” do programa SHELXL97.

3.7 Avaliação da atividade tripanocida *in vitro* sobre as formas tripomastigotas

Os experimentos *in vitro* foram realizados no Departamento de Bioquímica e Imunologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, no laboratório de Imunoparasitologia, pela Dra. Zumira Aparecida Carneiro, sob a orientação do Professor Dr. João Santana da Silva.

Foi avaliada a atividade tripanocida *in vitro* dos diferentes compostos contra as formas tripomastigota e da cepa Tulahuen lac Z. Células LLCMK2 foram ressuspendidas em meio RPMI sem vermelho de fenol (Gibco) contendo 10,0% de soro bovino fetal e antibióticos a uma concentração de $2,0 \times 10^3$ células/poço e foram cultivadas em placas de 96 poços por 24 h. As células foram infectadas com $1,0 \times 10^4$ tripomastigotas da cepa Tulahuen lac Z e, após 24 h, triplicatas dos compostos testados foram adicionados em cultura em diluições seriadas (250 μ M à 0,24 μ M). O Benznidazol® (Roche) foi utilizado como referência e apenas meio de cultura como controle negativo. Após 5 dias de cultura, foi adicionado 50 μ L de PBS contendo 0,5 % de Triton X-100, para lise das células e 100 μ M de CPRG (do inglês, Chlorophenol Red- β -D-galactoside), como substrato para a β -galactosidase. As placas foram incubadas a 37,0 °C por 4 h e a absorbância foi lida a 570 nm [59]. Quanto mais parasitos nos poços de cultura, maior a conversão da CPRG pela β -galactosidase e, consequentemente, maior a absorbância no espectrofotômetro.

Assim, a utilização dessa cepa mostra-se vantajosa por ser um ensaio mais preciso e menos laborioso. Além disso, grande esforço tem se despendido na comunidade científica a

Parte Experimental

fim de se padronizar ensaios que avaliam a atividade tripanocida de diferentes compostos em diferentes partes do mundo, já que até hoje não existe um protocolo padrão [60, 61]. A padronização dos ensaios com a cepa Tulahuen Lac Z vem sendo preferida, pois facilita a triagem inicial de bibliotecas que apresentam muitos compostos para serem testados.

3.8 Citotoxicidade dos fármacos *in vitro*

Células do baço de camundongos C57BL6 foram isoladas macerando-se o tecido em meio RPMI 1640 (Gibco) sobre um filtro com poro de 100 μm . As células isoladas foram centrifugadas a 1500 rpm por 10 min e as hemácias foram lisadas com tampão de lise por 5 min à temperatura ambiente. As células foram lavadas, contadas e ressuspensas a $6,5 \times 10^6/\text{ml}$ em RPMI contendo 10,0% de soro fetal bovino. Em uma placa de 96 poços, as células do baço foram plaqueadas em triplicata e incubadas por 24 h, com os diferentes compostos em diluições seriadas (250 μM à 0,24 μM). O Benznidazol[®] foi utilizado como fármaco de referência e Tween-20 foi utilizado como controle positivo para mortalidade das células. Após o período de incubação, as células foram lavadas e incubadas com iodeto de propídio na concentração de 10 $\mu\text{g/mL}$. A aquisição das células foi realizada dentro de 15 min utilizando-se um citômetro de fluxo (FACSCantoII - BD) e a análise dos dados foi feita através do programa FloowJo (Tree Star).

3.9 Citotoxicidade Contra Células de Câncer

3.9.1 Ensaio de citotoxicidade *in vitro* para a linhagem celular DU-145 (câncer de próstata)

As linhagens celulares foram descongeladas e cultivadas em garrafas com superfície em torno de 12,50 cm^2 contendo 10 mL de meio de cultura específico para a linhagem celular. O

Parte Experimental

meio DMEM (Virocell®) foi utilizado para a linhagem VERO (ATCC CCL-81) e o meio RPMI-1640 (Virocell®) para a linhagem celular DU-145 (ATCC HTB-81), ambos enriquecidos com 10% de soro fetal bovino, sulfato de gentamicina (50 mg/L) e anfotericina B (2 mg/L). As garrafas foram incubadas a 37°C com 5% de CO₂ até atingir a confluência celular.

Após a confluência celular, as células foram retiradas utilizando solução de tripsina/EDTA (Virocell®), centrifugadas (2000 rpm por 5 min) e feita contagem do número de células em câmara de Newbauer. Foi utilizada uma concentração de $3,4 \times 10^5$ células/mL para a linhagem celular VERO e $7,5 \times 10^4$ células/mL para a linhagem celular DU-145. As células foram semeadas em microplacas de 96 orifícios permitindo um volume final de 200 µL ($1,5 \times 10^4$ células/poço) e ($6,8 \times 10^5$ células/poço) respectivamente, e incubadas por 24 h a 37 °C com 5% CO₂ para permitir a adesão celular antes da análise com os compostos [48, 49].

Após o período de incubação, as soluções dos compostos em concentrações de 10.000 µg/mL foram preparadas em DMSO a 5% e submetidas à diluição seriada em meio DMEM e RPMI-1640 com intervalo de 500 a 2 µg/mL. As células foram expostas aos compostos nas diferentes concentrações por 24 h.

Após esta segunda incubação foram aplicados 30 µL de resazurina em cada orifício na concentração de 0,01% e incubadas por 6 h; para após este período ser realizada a leitura final.

A leitura final foi baseada na interpretação da fluorescência no SpectraFluor Plus (TECAN®). O valor de IC₅₀ para a linhagem celular VERO é definido como a menor concentração do composto que inviabilize 50% das células e o valor de IC₅₀ para a linhagem celular DU-145 é definido como a menor concentração do composto que inviabilize 50% das células.

Parte Experimental

Como controle, o DMSO foi utilizado em cada ensaio [16].

3.9.2 Ensaio de citotoxicidade in vitro para a linhagem celular HepG2 (câncer de fígado).

A linhagem HepG2 (ATCC[®] HB-8065TM), foi utilizada na determinação da citotoxicidade (IC₅₀). As células foram mantidas incubadas a 37°C, com 5% de CO₂, em garrafas com superfície em torno de 12,50 cm², contendo 10 mL de meio de cultura DMEM (Vitrocell[®]) enriquecido com 10% de soro fetal bovino, sulfato de gentamicina (50 mg/L) e anfotericina B (2 mg/L).

A técnica consistiu em coletar as células utilizando uma solução de tripsina/EDTA (Vitrocell[®]), centrifugação (2000 rpm por 5 min) e contagem do número de células em câmara de Neubauer ajustando para $7,5 \times 10^4$ células/mL em meio DMEM. Desta suspensão, foram depositados 200 µL em cada orifício de uma microplaca de 96 orifícios obtendo uma concentração celular de $1,5 \times 10^4$ células/poço e incubadas a 37°C em atmosfera de 5% de CO₂ por 24 horas para aderência celular a placa [62]. A seguir, foram preparadas diluições seriadas dos compostos em análise, de maneira a se obter concentrações de 500 a 1,95 µg/mL. As diluições foram adicionadas às células após a retirada de todo o meio e das células que não aderiram, sendo novamente incubadas por 24 horas. A citotoxicidade dos compostos foi determinada pela adição de 30 µL do revelador resazurina e leitura após 5 horas de incubação. A leitura foi realizada no leitor de microplacas SpectraFluor Plus (TECAN[®]), utilizando-se filtros de excitação e emissão nos comprimentos de ondas de 530 e 590 nm respectivamente.

Parte Experimental

3.9.3 Determinação do Índice de Seletividade (IS)

O índice de seletividade dos complexos foi calculado a partir da razão dos valores de IC_{50} encontrado para células sadias VERO sobre o IC_{50} das células tumorais. Quanto maior o valor de IS, o agente analisado é mais ativo contra a célula tumoral e menos citotóxico para a célula normal.

4.0 Sínteses

4.1 Síntese do Complexo $\text{NH}_4\text{Et}_3[\text{Ga}(\text{bdtc})_2]$ (1)

O agente complexante benzoilacetona-benzilditiocarbazato (H_2bdtc) foi sintetizado previamente pelo nosso grupo de pesquisa e já possui a síntese descrita na literatura [18].

Preparou-se uma solução de 0,10 mmol (36,7 mg) do precursor $[\text{Ga}(\text{acac})_3]$ dissolvido em 5 mL de metanol. Em seguida, essa solução foi adicionada a 0,20 mmol (68,4 mg) do agente complexante H_2bdtc previamente dissolvido em 10 mL de metanol. Após a soma das soluções, duas gotas de trietilamina foram adicionadas à mistura reacional. Verificou-se, visualmente, que a reação ocorreu após a adição da base, pois esta passou de amarelo claro para laranja escuro. O sistema foi submetido a duas horas de refluxo sob a temperatura de 90°C . Ao término da reação, a solução foi deixada na geladeira por 24 h. Houve a formação de cristais alaranjados com um rendimento de 82% (72,97 mg, 0,085 mmol). O sólido foi isolado por filtração e devidamente caracterizado por ressonância magnética nuclear, análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho.

Análise Elementar para $\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{GaN}_5\text{O}_2\text{S}_4$ ($853,85 \text{ g mol}^{-1}$) (%calculado/encontrado):

C 59,01/ 57,94, **H** 5,78/ 5,78, **N** 8,20/ 7,93, **S** 15,02/ 14,03

4.2 Síntese do Complexo $\text{NHEt}_3[\text{Ga}(\text{mbdtc})_2]$ (2)

O agente complexante benzoilacetona-metoxibenzilditiocarbazato (H_2mbdt) foi sintetizado pelo nosso grupo de pesquisa e já possui a síntese descrita na literatura [19].

Preparou-se uma solução de 0,10 mmol (36,7 mg) do precursor $[\text{Ga}(\text{acac})_3]$ dissolvido em 5 mL de metanol. Em seguida, essa solução foi adicionada a 0,20 mmol (74,5 mg) do agente complexante H_2mbdt previamente dissolvido em 10 mL de metanol. Após misturar as soluções, duas gotas de trietilamina foram adicionadas à mistura reacional. Verificou-se, visualmente, que a reação ocorreu após a adição da base, pois esta passou de amarelo claro para laranja escuro. O sistema foi submetido a duas horas de refluxo à temperatura de 90°C . Ao término da reação, a solução foi deixada na geladeira por 24 h. Houve a formação de cristais de cor laranja com um rendimento de 91% (83,16 mg, 0,091 mmol). Os cristais foram filtrados. O sólido foi devidamente caracterizado por ressonância magnética nuclear, espectroscopia na região do infravermelho e difração de raios X.

4.3 Síntese do Complexo $[Ga(Hdhp)_3]$ (3)

0,20 mmol (73,4 mg) do precursor $[Ga(acac)_3]$ foram dissolvidos em 20 mL de metanol. Em seguida, adicionou-se à suspensão 0,60 mmol (66,0 mg) do agente complexante 2,3-dihidroxipiridina. A mistura reacional foi mantida sob constante agitação por 2 h e houve a formação de um precipitado branco. O sólido foi isolado por filtração e apresentou rendimento de 80% (63,84 mg, 016 mmol). Em seguida foi caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho, difração de raios X em monocristal e análise elementar.

Análise Elementar para $C_{15}H_{12}GaN_3O_6$ (399,00 g mol⁻¹) (% calculado/encontrado):

C 45,04/43,80, **H** 3,02/4,40, **N** 10,50/9,46

4.4 Síntese do Complexo $[\text{In}(\text{Hdhp})_3]$ (4)

0,20 mmol (44,0 mg) do precursor $[\text{InCl}_3]$ foram dissolvidos em 20 mL de metanol. Em seguida, adicionou-se à suspensão 0,60 mmol (66,0 mg) do agente complexante 2,3-dihidroxipiridina. A mistura reacional foi mantida em constante agitação por 2 h e houve a formação de um precipitado branco. O sólido foi isolado, por filtração, com rendimento de 90 % (80,96 mg, 0,18 mmol) e foi caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho, difração de raios X em monocristal e análise elementar.

Análise Elementar (%calculado/encontrado):

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{InN}_3\text{O}_6$ ($444.98 \text{ g mol}^{-1}$) **C** 40,47/40,40, **H** 2,71/2,97, **N** 9,44/9,41.

4.5 Síntese do Complexo [Ga(hpo)₃] (5)

0,20 mmol (73,4 mg) do precursor [Ga(acac)₃] foram dissolvidos em 20 mL de metanol. Em seguida, adicionou-se à suspensão 0,60 mmol (66,0 mg) do agente complexante 2-hidroxipiridina-N-óxido. A mistura reacional foi mantida sob constante agitação por 2 h e houve a formação de um precipitado branco. O sólido foi isolado (por filtração) com rendimento de 90 % (71,82 mg, 0,18 mmol) e caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho, difração de raios X em monocristal e análise elementar.

Análise Elementar para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{GaN}_3\text{O}_6$ ($399,00 \text{ g mol}^{-1}$) (%calculado/encontrado):

C 45,04/44,54, **H** 3,02/3,11, **N** 10,50/10,25.

4.6 Síntese do Ligante Macrocielo (H_4 macro) (6)

Um novo ligante macrociclo (H_4 macro) derivado do cyclam foi sintetizado. Inicialmente o precursor derivado do cyclam 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecano-5,12-diona foi sintetizado seguindo procedimentos descritos na literatura [63].

0,30 mmol (68,4 mg) de 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecano-5,12-diona foi dissolvido em 15 mL de acetonitrila sob atmosfera inerte. Em seguida, 5 gotas de trietilamina foram adicionadas. O sistema foi resfriado até alcançar a temperatura de 0°C . Após atingir essa temperatura, 0,60 mmol (112 mg) de 2-clorometil-4-nitrofenol foi dissolvido em 10 mL de acetonitrila e adicionado gota a gota durante 3h sob agitação constante. Depois de finalizada a adição do 2-clorometil-4-nitrofenol, o sistema foi deixado sob agitação durante 2 h. Após duas horas de agitação, um refluxo de 2 h foi realizado. Ao término do refluxo, um sólido alaranjado foi isolado com um rendimento de 84 % (133 mg, 0,252 mmol). O sólido foi recristalizado em dimetilsulfóxido e deu origem a monocristais que foram analisados por difração de raios X. O novo ligante H_4 macro foi adicionalmente caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear.

4.7 Síntese do Complexo [Cu(H₂macro)] (7)

0,10 mmol (53,03 mg) do macrociclo H₄macro foi dissolvido em 15 mL de metanol. Em seguida, 3 gotas de trietilamina foram adicionadas. Na sequência, 0,10 mmol (13,4 mg) de cloreto de cobre foi dissolvido em 5 mL de metanol e adicionado, gota a gota, sob agitação constante. Depois de finalizada a adição do cloreto de cobre, foi realizado um refluxo de 3 h. Ao término do refluxo, um sólido verde foi isolado com um rendimento de 75 % (44 mg, 0,074 mmol). O sólido foi caracterizado por espectrometria de massas, espectroscopia na região do infravermelho e espectroscopia de RPE.

4.8 Síntese do Complexo [Co(H₂L1)] (8)

0,1 mmol (53,03 mg) do macrociclo H₄macro foi dissolvido em 15 mL de metanol. Logo após a dissolução, 3 gotas de trietilamina foram adicionadas. Em seguida, 0,1 mmol (23,7 mg) de cloreto de cobalto(II) foi dissolvido em 5 mL de metanol e adicionado, gota a gota, e sob agitação constante. Depois de finalizada a adição do precursor, foi realizado um refluxo de 3h. Ao término do refluxo, um sólido verde foi isolado com um rendimento de 80% (46 mg, 0,078 mmol). O sólido foi recristalizado em dimetilsulfóxido e deu origem a monocristais que foram analisados por difração de raios X. O novo complexo [Co(Hmacro)] foi adicionalmente caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear e espectrometria de massas.

4.9 Síntese do Complexo $[\text{MoO}_2(\text{Haih})(\text{OCH}_3)]$ (9)

O agente complexante acetilacetona-isonicotinoil-hidrazona (H_2aih) foi previamente sintetizado pelo nosso grupo de pesquisa e possui a síntese descrita na literatura [64].

O complexo alaranjado $[\text{MoO}_2(\text{Haih})(\text{OCH}_3)]$ foi obtido, com rendimento de 85% (32,21 mg, 0,085 mmol) pela reação do precursor $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$ com o agente complexante H_2aih , na proporção de 1:1, em metanol.

0,10 mmol (32,6 mg) de $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$ e 0,10 mmol (21,9 mg) de H_2aih foram dissolvidos separadamente em metanol. Em seguida, somaram-se as soluções e a mistura reacional (15 mL) foi submetida a 2 h de refluxo. Ao término da reação, um sólido precipitado de coloração alaranjado intenso foi isolado por filtração e caracterizado por ressonância magnética nuclear, difração de raios X em monocristal e espectroscopia na região do infravermelho. A recristalização do complexo, por evaporação lenta em metanol, originou cristais, dos quais um foi medido por difração de raios X.

4.10 Síntese do Complexo $[\text{MoO}_2(\text{Hbih})(\text{OCH}_3)]$ (10)

O agente complexante benzoilaceton-isonicotinoil-hidrazona (H_2aih) foi previamente sintetizado pelo nosso grupo de pesquisa e possui a síntese descrita na literatura [64].

O complexo vermelho $[\text{MoO}_2(\text{Hbih})(\text{OCH}_3)]$ foi obtido, com rendimento de 88% (38,8 mg, 0,080 mmol) pela reação do precursor $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$ com o agente complexante H_2bih , na proporção de 1:1, em metanol.

0,10 mmol (32,6 mg) de $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$ e 0,10 mmol (28,13 mg) de H_2bih foram dissolvidos separadamente em metanol. Em seguida, somaram-se as soluções e a mistura reacional foi submetida a 2 horas de refluxo. Ao término da reação, um sólido de coloração vermelha intensa foi isolado por filtração e caracterizado por ressonância magnética nuclear, difração de raios X em monocristal e espectroscopia na região do infravermelho. A recristalização do complexo, por evaporação lenta em metanol originou cristais, dos quais um foi medido por difração de raios X.

4.11 Síntese do Complexo $[\text{MoO}_2(\text{bdtc})(\text{MeOH})]$ (11)

Preparou-se uma solução de 0,1mmol (32,6 mg) do precursor $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$ dissolvido em 5mL de metanol. Em seguida, essa solução foi adicionada a 0.1 mmol (34,2 mg) do agente complexante benzoilacetona-benzilditiocarbazato (H_2bdtc) previamente dissolvido em 10 mL de metanol. O sistema foi submetido a 2 h de refluxo sob a temperatura de 90° C. Houve formação de um precipitado vermelho, com rendimento de 91% (45,5 mg, 0,091mmol) que foi devidamente caracterizado por ressonância magnética nuclear, análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia na região do ultravioleta. A recristalização do complexo em metanol originou monocristais. Um monocristal adequado foi utilizado para determinar a estrutura do complexo pela difração de raios X.

A síntese do complexo $[\text{MoO}_2(\text{bdtc})(\text{MeOH})]$ também descrita na literatura [65].

4.12 Síntese do Complexo $[\text{MoO}_2(\text{mbdtc})(\text{MeOH})]$ (12)

Preparou-se uma solução de 0,10 mmol (32,6 mg) do precursor $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$ dissolvido em 5 mL de metanol. Em seguida, essa solução foi adicionada a 0,10 mmol (37,2 mg) do agente complexante benzoilacetona-metoxibenzilditiocarbazato (H_2mbdtc) previamente dissolvido em 10 mL de metanol. O sistema foi submetido a 2 h de refluxo sob a temperatura de 90° C. Houve formação de um precipitado vermelho, com rendimento de 87% (46,2 mg, 0,087 mmol), que foi caracterizado por ressonância magnética nuclear, análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia na região do ultravioleta. A recristalização do complexo em dimetilsulfóxido originou monocristais. Um monocristal adequado foi utilizado para determinar a estrutura do complexo pela difração de raios X.

Análise Elementar para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{MoN}_2\text{O}_5\text{S}_2$ (532 g mol^{-1}) (%calculado/encontrado):

C 45,20/45,52 , **H** 4,36 /3,11, **N** 5,27/5,32, **S** 12,07/ 12,92.

4.13 Síntese do Complexo $[\text{MoO}_2(\text{nbdtc})(\text{MeOH})]$ (13)

Preparou-se uma solução de 0,10 mmol (32,6 mg) do precursor $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$ dissolvido em 5 mL de metanol. Em seguida, essa solução foi adicionada a 0,10 mmol (38,7 mg) do agente complexante benzilacetona-nitrobenzilditiocarbazato (H_2nbdtc) previamente dissolvido em 10 mL de metanol. O sistema foi submetido a duas horas de refluxo sob a temperatura de 90°C . Houve formação de um precipitado alaranjado escuro, com rendimento de 92 % (50,14 mg, 0,092 mmol), que foi caracterizado por ressonância magnética nuclear, análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia na região do ultravioleta. A recristalização do complexo em metanol originou monocristais. Um monocristal adequado foi utilizado para analisar a estrutura do complexo pela difração de raios X.

5.0 Resultados e Discussão

5.1 Complexos $(\text{NHEt}_3)[\text{Ga}(\text{bdtc})_2]$ (**1**) e $(\text{NHEt}_3)[\text{Ga}(\text{mbdtc})_2]$ (**2**)

A reação na proporção de 1:2 do precursor tris(acetilacetato)gálio (III), $[\text{Ga}(\text{acac})_3]$, com os agentes complexantes H_2bdtc e H_2mbdtc deu origem aos complexos octaédricos de gálio, $(\text{NHEt}_3)[\text{Ga}(\text{bdtc})_2]$ (**1**) e $(\text{NHEt}_3)[\text{Ga}(\text{mbdtc})_2]$ (**2**), respectivamente. As duas reações são conduzidas com a adição de trietilamina. A adição da base suporte causa a dupla desprotonação do ditiocarbazato. Cada ligante coordena-se de maneira dianiônica e tridentada. Sendo o estado de oxidação do gálio +III, nos dois casos, ocorre a formação de um complexo aniônico e uma unidade de trietilamônio atua como contra-íon. O Esquema 6 mostra a estrutura dos complexos obtidos.

Esquema 6-Complexos de gálio obtidos $\text{NHEt}_3[\text{Ga}(\text{bdtc})_2]$ (**1**) e $\text{NHEt}_3[\text{Ga}(\text{mbdtc})_2]$ (**2**)

5.1.1. Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

Para cada complexo formado, duas moléculas dos agentes complexantes H_2bdtc e H_2mbdtc coordenam-se ao centro de gálio para formar os complexos **1** e **2**, respectivamente. As duas moléculas do ligante se coordenaram na forma *O,N,S*-doadora e dianiônica. Para ocorrer a coordenação dessa maneira, houve a abertura do anel pirazonílico e posterior complexação.

Tal afirmação é confirmada pelos dados de ressonância magnética nuclear e pela difração de raios X do complexo **2**.

No espectro de absorção na região do infravermelho dos ligantes, a banda referente ao estiramento $\nu(\text{O-H})$ aparece em 3357 cm^{-1} (H_2bdtc) e 3320 cm^{-1} (H_2mbdtc). Esta banda não é observada para os complexos **1** e **2**, sugerindo que as duas moléculas dos ligantes perderam seus prótons da hidroxila. As Figura 15 e Figura 16 mostram os espectros dos complexos **1** e **2**. São espectros muito similares devido ao fato da única diferença estrutural ser a presença de um grupo periférico metóxido na estrutura do ligante mbdtc^{2-} no complexo **2**. Os estiramentos referentes aos $\nu(\text{C=N})$, $\nu(\text{C=C})$ e $\nu(\text{C=S})$ apresentam-se deslocados e a Tabela 2 mostra os valores observados.

Tabela 2-Dados do espectro na região do infravermelho em (cm^{-1}) para os agentes complexantes H_2bdtc e H_2mbdtc e para os respectivos complexos $(\text{NH}_4)_3[\text{Ga}(\text{bdtc})_2]$ (**1**) e $(\text{NH}_4)_3[\text{Ga}(\text{mbdtc})_2]$ (**2**), pastilhas feitas em KBr.

	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{C=S})$
H_2bdtc	3357	1628	1494/ 1453	1131
$(\text{NH}_4)_3[\text{Ga}(\text{bdtc})_2]$	-	1585	1452/ 1427	1029
H_2mbdtc	3320	1630	1437	1099
$(\text{NH}_4)_3[\text{Ga}(\text{mbdtc})_2]$	-	1585	1400	1029

Figura 15- Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $(\text{NHET}_3)[\text{Ga}(\text{bdtc})_2]$.

Figura 16- Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $(\text{NHET}_3)[\text{Ga}(\text{mbdtc})_2]$.

5.1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (^1H RMN)

Os espectros de RMN de ^1H mostram que os ligantes H_2bdtc e H_2mbdtc existem exclusivamente na forma na forma cíclica [18].

A Figura 17 mostra o espectro de ^1H do ligante H_2bdtc obtido em CDCl_3 . Em solução, o ligante manteve a estrutura cíclica. A estrutura cíclica é confirmada pela presença no seu espectro de dois sinais metilenos (H_6 , H_{6a} e H_8 , H_9) que aparecem desdobrados. O sinal referente ao grupo hidroxila aparece em 6,43 ppm.

Figura 17-Espectro de ^1H RMN do ligante H_2bdtc (500 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^1H do complexo de gálio **1** (Figura 18) com dois equivalentes do ligante H_2bdtc mostra que a complexação com o gálio abriu o anel pirazonílico. Duas moléculas de ligante coordenaram-se na forma tridentada e dianiônica. A abertura do anel pode ser evidenciada pela ausência do sinal atribuído ao grupo hidroxila e pelo surgimento do sinal referente ao grupo CH (5,51 ppm, H_6). Todos os sinais estão com integrais duplicadas devido à simetria da molécula. Observa-se no espectro do complexo que os hidrogênio H_8 e H_9 permanecem desdobrados após a complexação dando a origem a um duplo duplete. A doação de densidade eletrônica dos ditiocarbazatos para o metal pode ser avaliada, com clareza, por meio do efeito de desblindagem dos grupos metálicos, ou seja, observação do singlete em 2,27 ppm característico em uma região do espectro de campo magnético mais fraco (no agente complexante o sinal aparece em 2,12 ppm).

Resultados e Discussão

A formação de um complexo aniônico é comprovada pela presença dos sinais referentes ao contra íon trietilamônio (triplete em 1,14 ppm e um quarteto em 2,50 ppm).

Figura 18- Espectro de ^1H RMN do complexo $(\text{NH}_4\text{Et}_3)[\text{Ga}(\text{bdtc})_2]$ (500 MHz, CDCl_3).

A Figura 19 mostra a estrutura cristalina e molecular de um monocristal do ligante H_2mbdtc obtida por difração de raios X. Assim como o agente complexante H_2bdtc , o análogo H_2mbdtc apresenta apenas a estrutura cíclica, tanto no estado sólido como em solução.

Figura 19- Estrutura cristalina e molecular do agente complexante H₂mbdtc.

A Figura 20 mostra o espectro de ¹H do ligante H₂mbdtc obtido em CDCl₃. Assim como para o análogo H₂bdtc, no ligante H₂mbdtc observa-se que os hidrogênios metilênicos são distintos quimicamente com acoplamento dos hidrogênios geminais dando origem aos duplos dupletos observados. O grupo periférico metóxido aparece como um singlete em 3,77 ppm.

Figura 20- Espectro de ¹H RMN do ligante H₂mbdtc (500 MHz, CDCl₃).

Resultados e Discussão

A Figura 21 mostra o espectro de ^1H do complexo **2** obtido em CDCl_3 . Assim como para o complexo **1**, observa-se a abertura do anel pelo surgimento do sinal em 5,61 ppm referente ao grupo CH (H_6). É observado que a metila do grupo metóxido não sofre um deslocamento significativo. No entanto, a outra metila sofre um deslocamento para região de campo mais baixo (2,33 ppm). Podemos compreender a desblindagem da metila analisando a coordenação do nitrogênio ao centro de gálio. A coordenação via nitrogênio promove o deslocamento da nuvem eletrônica do nitrogênio em direção ao metal. Por efeito indutivo, a metila torna-se mais desblindada. De maneira análoga ao complexo **1**, observamos no espectro do complexo **2** os picos do contra íon trietilamônio (0,99 e 2,62 ppm).

Figura 21-Espectro de ^1H RMN do complexo $\text{NH}_4^+[\text{Ga}(\text{mbdtc})_2]$ (500 MHz, CDCl_3).

5.1.3 Difração de Raios X em Monocristal do Complexo $(\text{NHEt}_3)[\text{Ga}(\text{mbdtc})_2]$ (2)

Monocristais do complexo **2** foram obtidos na forma de prismas amarelos intensos em MeOH (Figura 22). O átomo de gálio encontra-se hexacoordenado, apresentando uma geometria de coordenação octaédrica distorcida. Cada unidade do ligante mbdtc^{2-} coordenou-se de maneira *O,N,S* e dianiônica. A trietilamina foi utilizada como base suporte na reação e, assim, o trietilamônio tornou-se o contra íon do complexo monoaniônico formado. O trietilamônio realiza ligações de hidrogênio do tipo intermolecular com os oxigênios O1 e O5 ($\text{N}(5)\text{-H}5\cdots\text{O}(1)$, distância de ligação de 2,293Å ; $\text{N}(5)\text{-H}(5)\cdots\text{O}(2)$, distância de ligação de 2,223Å). A Tabela 3 mostra os dados cristalográficos do complexo.

Figura 22- Estrutura cristalina e molecular do complexo $(\text{NHEt}_3)[\text{Ga}(\text{mbdtc})_2]$. Os hidrogênios (com exceção do nitrogênio ligado ao N5) foram removidos para melhor visualização da estrutura.

Tabela 3- Dados cristalográficos do complexo (NH₄Et₃)[Ga(mbdtc)₂].

Complexo	2
Fórmula Molecular	C ₄₄ H ₅₃ GaN ₅ O ₄ S ₄
Massa Molar g mol ⁻¹	913,91
Temperatura (K)	293
Comprimento da radiação (pm)	71,073
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo Espacial	P $\bar{1}$
Parâmetros da Cella	
<i>a</i> (Å)	10,459(5)
<i>b</i> (Å)	13,334(5)
<i>c</i> (Å)	18,038(5)
α (°)	108,073(5)
β (°)	91,475(5)
γ (°)	108,489(5)
Volume (nm ³)	2246,4(15)
Z	2
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,845
Reflexões independentes/R _{int}	8,238 / 0,0177
Fatores R finais [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	R ₁ = 0,0357
	WR ₂ = 0,0810
“Goodness-of-fit” sobre F ²	1,025

5.2 Complexos $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$ (3) e $[\text{In}(\text{Hdhp})_3]$ (4)

A síntese do complexo $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$ (3) partiu de um mol do precursor $[\text{Ga}(\text{acac})_3]$ e três mols do agente complexante 2,3-dihidroxipiridina (H_2dhp).

O novo complexo foi caracterizado basicamente por espectroscopia na região do infravermelho e difração de raios X de monocristal. A baixa solubilidade do complexo torna inviável a realização de análise por ressonância magnética nuclear em solução.

A síntese do complexo $[\text{In}(\text{Hdhp})_3]$ (4) partiu de um equivalente do precursor InCl_3 e três equivalentes do agente complexante H_2dhp .

Esquema 8- Complexo de gálio(III), $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$ e índio(III), $[\text{In}(\text{Hdhp})_3]$

5.2.1. Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

No espectro do precursor de gálio, $[\text{Ga}(\text{acac})_3]$, verificam-se as bandas relacionadas aos modos vibracionais dos acetilacetonatos em 1581 cm^{-1} , 1531 cm^{-1} , 1278 cm^{-1} e 931 cm^{-1} . Tais bandas desaparecem no espectro do complexo $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$ (3) confirmando a estequiometria 1:3 da reação com o agente complexante 2,3-dihidroxipiridina.

A coordenação do agente complexante 2,3-dihidroxipiridina (H_2dhp) pelos dois átomos de oxigênio pode ser confirmada pelo deslocamento da banda referente ao modo vibracional $\nu(C=O)$, pelo desaparecimento da banda referente ao $\nu(O-H)$ e pela permanência, no complexo da banda $\nu(N-H)$ do nitrogênio do anel piridínico protonado. No agente complexante a banda de estiramento $\nu(C=O)$ aparece em 1662 cm^{-1} . No complexo **3** de gálio, o estiramento é visto em 1620 cm^{-1} enquanto no **4** de índio, em 1616 cm^{-1} . Esta redução na frequência de absorção ocorre porque a deslocalização dos elétrons π reduz o caráter de ligação dupla e leva à absorção em menor número de onda. A banda referente ao estiramento $\nu(O-H)$ aparece na 2,3-dihidroxipiridina em 3566 cm^{-1} . Esta banda desaparece no espectro dos complexos, pois ocorre a desprotonação do grupo hidroxila, fazendo com que o ligante se coordene de maneira monoaniônica. Tanto para o ligante quanto para os complexos **3** e **4** aparece a banda referente ao $\nu(N-H)$, em 3271 cm^{-1} para o ligante, 3251 cm^{-1} para o complexo de gálio e 3242 cm^{-1} para o complexo de índio. Este fato evidencia que o ligante não se coordenou pelo átomo de nitrogênio. A Tabela 4 traz as principais bandas observadas nos espectros.

Tabela 4- Principais bandas atribuídas ao H_2dhp e aos complexos $[Ga(Hdhp)_3]$ e $[In(Hdhp)_3]$.

	$\nu(N-H)$	$\nu(O-H)$	$\nu(C=O)$	$\nu(C=C+C=N)$	$\nu(C-N,Ar)$	$\nu(C-O)$
H_2dhp	3271	3566	1662	1577	1294	1188
$[Ga(Hdhp)_3]$	3251	-	1620	1544	1280	1188
$[In(Hdhp)_3]$	3242	-	1616	1537	1274	1184

Figura 23- Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$.

Figura 24- Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{In}(\text{Hdhp})_3]$.

5.2.2 Difração de Raios X em Monocristal dos Complexos $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$ (3) e $[\text{In}(\text{Hdhp})_3]$ (4).

Monocristais dos complexos $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$ e $[\text{In}(\text{Hdhp})_3]$ na forma de prismas incolores e marrons claros, respectivamente, foram obtidos. Devido à baixa solubilidade dos complexos formados, cristais dos complexos **3** e **4** foram obtidos por difusão lenta. A Figura 25 mostra um esquema da síntese por difusão lenta.

Figura 25- Síntese por difusão lenta.

Os seguintes procedimentos foram utilizados para a obtenção dos monocristais (observar a Figura 25):

- I. Adicionou-se o precursor do íon metálico, representado pela cor amarela, a um pequeno tubo. Adicionou-se metanol (tanto o precursor de gálio como o de índio apresentam boa solubilidade em metanol) para formar uma solução (cor amarela). Fechou-se parcialmente, deixando um pequeno furo;
- II. Em um tubo de ensaio, colocou-se um pequeno volume de um segundo solvente (mais volátil que o primeiro);
- III. Colocou-se o primeiro tubo dentro do tubo de ensaio e selou-se o mesmo. O furo do primeiro tubo permitiu que a lenta evaporação do segundo solvente (azul) condensasse no primeiro tubo originando, desta maneira, uma mistura de solventes;
- IV. Com o passar do tempo essa solução originou cristais.

Nos complexos, os átomos de índio(III) e gálio(III) encontram-se hexacoordenados, com uma geometria de coordenação octaédrica distorcida. Em ambos os casos, a esfera de coordenação do centro metálico está ocupada pelos seis átomos de oxigênio provenientes das três unidades de Hdhp^{-1} , que permanece protonada no átomo de nitrogênio piridínico.

Resultados e Discussão

Os dados cristalográficos apresentados nas Tabela 5 e Tabela 6 mostram que os complexos **3** e **4** são isoestruturais. Uma pequena diferença observada para os valores nas constantes de cela (a, b e c) para o complexo **4** são devido ao maior raio iônico do In(III), quando comparado com o Ga(III).

Figura 26- Estrutura cristalina e molecular do complexo $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$.

Tabela 5- Dados cristalográficos de raios X e resultados do refinamento da estrutura do complexo $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$.

Fórmula Molecular		C ₁₅ H ₁₂ GaN ₃ O ₆		
Temperatura		293 K		
Massa Molar (g mol ⁻¹)		400,00		
Comprimento(Å)/radiação		0,71073		
Sistema Cristalino		Trigonal		
Grupo Espacial		R3c		
Parâmetros da cela unitária	a=9,7808(14) Å	b=9,7808(14) Å	c= 29,665(4)	
	α=90,000°	β=90,000°	γ= 120,000°	
Fatores R finais [I> 2σ (I)]		R ₁ = 0,0475 wR ₂ = 0,1430		
“Goodness-of-fit” sobre F ² , S		1,201		

Figura 27- Estrutura Cristalina e Molecular do Complexo $[\text{In}(\text{Hdhp})_3]$.

Tabela 6- Dados cristalográficos de raios X e resultados do refinamento da estrutura do complexo $[\text{In}(\text{Hdhp})_3]$.

Fórmula Molecular		C ₁₅ H ₁₂ InN ₃ O ₆		
Temperatura		293 K		
Massa Molar (g mol ⁻¹)		445,10		
Comprimento(Å)/radiação		0,71073		
Sistema Cristalino		Trigonal		
Grupo Espacial		R3c		
Parâmetros da cela unitária	a=10,021(5) Å	b=10,021(5) Å	c=29,646(5) Å	
	α=90,000°	β=90,000°	γ= 120,000°	
Fatores R finais [I> 2σ (I)]		R ₁ = 0,0278, wR ₂ = 0,0859		
“Goodness-of-fit” sobre F ² , S		1,224		

Nos dados de refinamento do complexo $[\text{In}(\text{Hdhp})_3]$, é possível notar que o comprimento da ligação O1-C1 (1,245 Å) é diferente do comprimento da ligação O2-C2 (1,353 Å). O mesmo comportamento é observado no complexo análogo de gálio $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$, onde é encontrado um comprimento de ligação O1-C1 (1,241 Å) e O2-C2 (1,395 Å). Tal comportamento pode ser explicado quando analisamos as possíveis estruturas de ressonância para os complexos (Figura 28). A estrutura (a) representa uma ligação com caráter de dupla entre o O1-C1 e uma ligação com caráter de ligação simples para a ligação O2-C2. A contribuição efetiva desta estrutura para a formação do híbrido está de acordo com os valores encontrados experimentalmente.

Figura 28- Possíveis estruturas de ressonância que contribuem para a formação do híbrido. Os comprimentos de ligações O1-C1 e O2-C2 observados para os complexos $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$ e $[\text{In}(\text{Hdhp})_3]$ são diferentes, indicando que a estrutura (a), nos dois casos, é a que possui maior contribuição efetiva para a formação do híbrido de ressonância.

Fonte: Autoria Própria

5.3 Complexo $[\text{Ga}(\text{hpo})_3]$ (5)

A síntese do complexo $[\text{Ga}(\text{hpo})_3]$ (5) partiu de um equivalente do precursor $[\text{Ga}(\text{acac})_3]$ e três equivalentes do agente complexante 2-hidroxipiridina-N-óxido (Esquema 7).

Esquema 7- Complexo de gálio (III) $[\text{Ga}(\text{hpo})_3]$ (5).

5.3.1. Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

No espectro do precursor de gálio, $[\text{Ga}(\text{acac})_3]$, verificam-se as bandas relacionadas aos modos vibracionais dos acetilacetatos em 1581 cm^{-1} , 1531 cm^{-1} , 1278 cm^{-1} e 931 cm^{-1} . Tais bandas desaparecem no espectro do complexo $[\text{Ga}(\text{hpo})_3]$, confirmando a estequiometria 1:3 da reação com o agente complexante 2-hidroxipiridina-N-óxido.

O modo de coordenação bidentado do ligante hpo^{1-} é confirmado, principalmente, pelo desaparecimento da banda em 3107 cm^{-1} e pela banda em 1625 cm^{-1} no complexo. A primeira banda é referente ao $\nu(\text{O-H})$ e a segunda ao $\nu(\text{C=O})$. A desprotonação faz com que ocorra a coordenação do ligante de maneira monoaniônica ao centro metálico, fato verificado pela ausência da banda $\nu(\text{O-H})$ no complexo. Com a coordenação ao centro metálico, ocorre a redução da frequência de absorção $\nu(\text{C=O})$, pois a deslocalização dos elétrons π reduz o caráter de ligação dupla e leva à absorção em menor número de onda.

Resultados e Discussão

A Tabela 7 resume as principais bandas presentes na 2-hidroxipiridina-N-óxido e no complexo $[\text{Ga}(\text{hpo})_3]$.

Tabela 7- Principais bandas atribuídas ao Hhpo e ao complexo $[\text{Ga}(\text{hpo})_3]$

	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=C+C=N})$	$\nu(\text{C-N,Ar})$	$\nu(\text{C-O})$
Hhpo	3107	1635	1535	1226	1141
$[\text{Ga}(\text{hpo})_3]$	-	1625	1544	1288	1186

Figura 29- Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Ga}(\text{hpo})_3]$.

5.3.2. Difração de Raios X em Monocristal

Monocristais do complexo $[\text{Ga}(\text{Hpdo})_3]$ na forma de prismas incolores foram obtidos a partir do método de difusão lenta, o mesmo descrito para a obtenção dos complexos **4** e **5**.

No complexo, o átomo de gálio(III) encontra-se hexacoordenado, com uma geometria de coordenação octaédrica distorcida. Sua esfera de coordenação é ocupada pelos seis átomos de oxigênio provenientes dos três íons hpo^{1-} . A Figura 30 mostra a estrutura cristalina e molecular do complexo formado.

O complexo é um isômero estrutural do complexo **3** diferenciando apenas na posição relativa do átomo de nitrogênio no anel. Os dados apresentados nas Tabela 5 e **Tabela 8** mostram que os complexos são também isoestruturais.

Figura 30- Estrutura Cristalina e Molecular do Complexo $[\text{Ga}(\text{hpo})_3]$.

Tabela 8- - Dados cristalográficos de raios X e resultados do refinamento da estrutura do complexo $[\text{Ga}(\text{hpo})_3]$

Fórmula Molecular	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{GaN}_3\text{O}_6$		
Temperatura	293 K		
Massa Molar (g mol^{-1})	400,00		
Comprimento (Å)/radiação	0,71073		
Sistema Cristalino	Trigonal		
Grupo Espacial	R3c		
Parâmetros da cela unitária	$a=9,6543(4) \text{ Å}$	$b=9,6543(4) \text{ Å}$	$c=31,4732(17) \text{ Å}$
	$\alpha=90,000^\circ$	$\beta=90,000^\circ$	$\gamma=120,000^\circ$
Fatores R finais [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0234$, $wR_2 = 0,0672$		
“Goodness-of-fit” sobre F^2 , S	1,156		

Os parâmetros de cela dos três complexos, $[\text{In}(\text{Hdhp})_3]$, $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$ e $[\text{Ga}(\text{hpo})_3]$, mostram que os complexos são isoestruturais (Tabela 9). O complexo **3** difere do **4** pelo átomo do centro metálico, Ga ao invés de In e do complexo **5** pela posição do átomo de nitrogênio no anel piridínico.

Tabela 9- Comparação dos parâmetros estruturais e dados de refinamento dos complexos $[\text{In}(\text{Hdhp})_3]$, $[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$ e $[\text{Ga}(\text{hpo})_3]$.

	$a(\text{\AA})$	$b(\text{\AA})$	$c(\text{\AA})$	$\alpha(^{\circ})$	$\beta(^{\circ})$	$\gamma(^{\circ})$	$V(\text{nm}^3)$
$[\text{In}(\text{Hdhp})_3]$	10,021(5)	10,021(5)	29,646(5)	90,000	90,000	120,000	2,5782(19)
$[\text{Ga}(\text{Hdhp})_3]$	9,7808(14)	9,7808(14)	29,6653(4)	90.000	90.000	120.000	2,4577(6)
$[\text{Ga}(\text{hpo})_3]$	9,6543(4)	9.6543(4)	31.4732(17)	90.000	90.000	120.000	2,5405(2)

5.4 Ligante Macrocielo 1,8-bis(2-hidroxi-5-nitrobenzil)-1,4,8,11-tetraazociclotetradecano-5,12-diona (H₄macro)

A primeira etapa de síntese do H₄macro consistiu inicialmente na síntese do 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-5,12-diona (Esquema 8). A reação consiste em uma condensação de Michael do metil acrilato com etilenodiamina sob baixa temperatura.

Esquema 8- Síntese do derivado do cyclam 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-5,12-diona.

Íons metálicos com aptidão para formar complexos octaédricos necessitam de seis sítios de coordenação e, por isso, o macrocielo foi funcionalizado pela reação com dois equivalentes de 2-clorometil-4-nitrofenol (Esquema 9), aumentando o número de átomos coordenantes potenciais de quatro para seis.

Logo, um novo ligante macrocielo, derivado do cyclam, foi satisfatoriamente sintetizado e caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas e difração de raios X em monocristal.

**1,8-bis(2-hidroxi-5nitrobenzil)-
1,4,8,11-tetraazociclotetradecano-5,12-diona**
 $C_{24}H_{30}N_6O_8$ (530,53 $g\text{mol}^{-1}$)

Esquema 9- Novo ligante macrociclo sintetizado $H_4\text{macro}$.

5.4.1. Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

No espectro de absorção na região do infravermelho é possível observar a banda característica de deformação axial $\nu(\text{O-H})$ do grupo fenol em 3348 cm^{-1} . Essa banda aparece em uma frequência de absorção menor do que a esperada (normalmente aparece entre 3650 e 3584 cm^{-1}) devido à presença de ligações de hidrogênio intermoleculares. A banda referente ao $\nu(\text{N-H})$ aparece em 3255 cm^{-1} . A estrutura molecular do novo ligante apresenta um grupo nitro. Essas classes de compostos mostram absorções provenientes das deformações axiais assimétricas e simétricas do grupo NO_2 . A absorção assimétrica é observada em 1593 cm^{-1} . A absorção simétrica ocorre em 1338 cm^{-1} e 1280 cm^{-1} . A Tabela 10 resume as principais bandas encontradas no espectro do $H_4\text{macro}$.

Tabela 10- Principais bandas de absorção na região do infravermelho do macrociclo $H_4\text{macro}$.

	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H,ar})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{NO}_2,\text{ass})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{NO}_2,\text{sim})$
$H_4\text{macro}$	3348	3255	3136	1654	1593	1564/ 1529	1338/1280

Figura 31- Espectro na região do infravermelho do ligante macrociclo H₄macro.

5.4.2. Ressonância Magnética Nuclear

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear desempenhou um papel importante na caracterização do novo ligante macrociclo H₄macro.

- Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

A Figura 32 corresponde ao espectro do agente complexante H₄macro realizado em DMSO-d⁶, 400 MHz. A baixa solubilidade do ligante em diversos solventes orgânicos, e inclusive em DMSO, forneceu um espectro com pouca resolução, o que tornou inviável calcular as constantes de acoplamento. No entanto, permitiu que todos os prótons fossem identificados e mostrou que suas integrações estão coerentes com a estrutura proposta.

O espectro obtido mostra que não existe nenhum sinal relativo à presença de prótons de uma amina secundária sugerindo, dessa maneira, que o esqueleto do ligante macrociclo foi formado.

Resultados e Discussão

O sinal de NH aparece como um singleto agudo em 8,28 ppm com uma integração correspondente à dois prótons. Esse valor de deslocamento é esperado para NH de grupo amida [66]. Não foi possível atribuir o valor exato do deslocamento químico correspondente aos 8 prótons dos 4 grupos CH₂ que compõem o anel (**3**, **3a**, **4**, **4a**). O sinal aparece como um multipeto na região entre 3,04-3,24. A integração desse multipeto nos mostra que o sinal refere-se à 8 prótons.

Todos os sinais dos hidrogênios aromáticos são observados. Os hidrogênios **6** e **6a** aparecem em um campo de frequência mais alta do que os outros prótons aromáticos devido à proximidade do grupo nitro (retirador de densidade eletrônica). O sinal aparece como um singleto em 8,12 ppm. No deslocamento de 7,94 ppm observa-se o dubleto, com integração para 2H, correspondente aos hidrogênios **7** e **7a**. Os hidrogênios 8 e 8a aparecem em campo de frequência mais baixa por estarem mais próximos do grupo fenol (doador de densidade eletrônica). Esse ambiente químico torna esses prótons mais blindados e o sinal aparece como um dubleto em 6,87 ppm. O singleto em 3,63 ppm é referente aos 4 prótons do grupo CH₂ (**5**, **5a**). Esses prótons estão mais desblindados (quando comparados aos outros grupos CH₂ presentes na molécula) por estarem fora do esqueleto do anel do macrociclo.

Figura 32- Espectro de ^1H -RMN do ligante H_4macro .

Tabela 11- Atribuição dos deslocamentos químicos (δ , ppm) dos prótons do macrociclo H_4macro .

	NH1, NH2	6, 6a	7, 7a	8, 8a
$\delta(\text{ppm})$ - ^1H	s, 8,28	s, 8,12	d, 7,95	d, 6,88
	5, 5a	3, 3a, 4, 4a	2, 2a	1, 1a
$\delta(\text{ppm})$ - ^1H	s, 3,63	m, 3,24-3,04	m, 2,46	m, 2,22

- Ressonância Magnética de Carbono-13

A amostra foi dissolvida em DMSO-d_6 e o pico de ^{13}C do tetrametil-silano (TMS) é usado como referência interna. A Figura 33 corresponde ao espectro do agente complexante H_4macro realizado em DMSO-d_6 , 400 MHz. O espectro exibe 12 sinais, resultado esperado pela simetria da molécula. Sete sinais referem-se aos carbonos da parte pendente e 5 sinais referem-se aos átomos de carbono que compõem o esqueleto do macrociclo.

Figura 33- Espectro ^{13}C -RMN do macrociclo H_4macro .

Tabela 12- Deslocamentos químicos observados no espectro de ^{13}C -RMN do macrociclo H_4macro .

	10, 22	5, 15	2, 18	4, 14	1, 17	3, 19
$\delta(\text{ppm}) - ^{13}\text{C}$	171,71	163,43	139,67	127,30	125,43	125,20
	6, 16	12, 24	8, 20	11, 23	9, 21	7, 13
$\delta(\text{ppm}) - ^{13}\text{C}$	115,94	52,52	51,83	49,97	36,02	33,22

5.4.3. Difração de Raios X em Monocristal

Monocristais na forma de placas incolores foram obtidos por recristalização em dimetilsulfóxido. Na estrutura cristalina são observadas ligações de hidrogênio intermoleculares, do tipo $\text{O}(1)\text{-H}(1)\cdots\text{O}(4)$ e ligações de hidrogênio intramoleculares do tipo $\text{N}(3)\text{-H}(3)\cdots\text{N}(2)$.

Figura 34- Estrutura Cristalina e Molecular do Ligante H₄macro.

5.5 Complexo [Cu(H₂macro)]

Baseada na potencial aplicação na medicina nuclear dos complexos de cobre com ligantes macrociclos derivados no cyclan, um novo complexo de cobre foi devidamente sintetizado e caracterizado com o ligante macrociclo H₄macro.

A reação na proporção de 1:1 do ligante macrociclo H₄macro e o cloreto de cobre(II) deu origem ao complexo de cobre(II), [Cu(H₂macro)] (Esquema 10). O complexo foi caracterizado por IV, espectrometria de massas e EPR.

Esquema 10- Complexo de cobre (II), [Cu(H₂macro)].

5.5.1. Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

O agente complexante possui quatro hidrogênios ionizáveis. Logo, espera-se observar dois prótons remanescentes no complexo. Observou-se uma banda referente ao $\nu(\text{O-H})$ e outra referente a $\nu(\text{N-H})$. Uma análise inicial do espectro mostra a presença dos estiramentos citados com uma pequena mudança na frequência de absorção: $\nu(\text{O-H})$ aparece no espectro do complexo em 3431 cm^{-1} e o $\nu(\text{N-H})$ em 3211 cm^{-1} . No espectro do ligante estes estiramentos aparecem em 3348 cm^{-1} e 3255 cm^{-1} , respectivamente. As bandas de absorção provenientes das deformações axiais assimétricas e simétricas do grupo NO_2 também são observadas. A

Resultados e Discussão

absorção assimétrica é observada em 1585 cm^{-1} . A absorção simétrica ocorre em 1336 cm^{-1} e 1286 cm^{-1} . A Tabela 13 resume as principais bandas encontradas no espectro do complexo $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{macro})]$.

Tabela 13- Principais bandas encontradas no espectro de absorção na região do infravermelho do H_4macro e do complexo $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{macro})]$.

	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{NO}_2, \text{ass})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{NO}_2, \text{sim})$
H_4macro	3348	3255	1654	1593	1564/ 1529	1338/1280
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{macro})]$	3431	3211	1610	1585	1570/ 1523	1336/ 1286

Figura 35- Espectro de absorção na região do infravermelho complexo de cobre(II), $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{macro})]$.

5.5.2. Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR)

O estado de oxidação +II é o mais estável e importante do cobre. O íon cúprico Cu^{2+} tem configuração eletrônica d^9 e, portanto, tem um elétron desemparelhado, o que permite realizar a ressonância paramagnética eletrônica.

A formação de um complexo octaédrico de cobre pode ser afirmada pelo estudo de EPR. O espectro de EPR do complexo de cobre(II) (Figura 36) é caracterizado pelo valor de $g = 2,119$, condizente com uma geometria octaédrica levemente distorcida [67].

Figura 36- Espectro de EPR obtido para o complexo $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{macro})]$.

5.5.3. Espectrometria de Massas com Ionização por Electrospray (ESI-MS)

Embora seja normalmente considerada como uma fonte de ionização, o "electrospray" é, na realidade, um processo de transferência de íons pré-existent em solução para a fase gasosa. Pode-se dizer que a efetiva ionização (transformação de uma espécie neutra em um íon) é um efeito secundário. A ionização por "electrospray" envolve a formação de um "spray" eletrostático, a partir do qual são geradas pequenas gotas carregadas e destas são liberados os íons [68]. Foi realizado o espectro ESI-MS do complexo $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{macro})]$ e os seguintes picos foram encontrados: 592,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 614,11 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 630,09 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

Os elementos comuns têm na maior parte, mais de um isótopo. Como os espectrômetros de massa podem distinguir isótopos, foi feita a distribuição isotópica do complexo $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{macro})]$. A Figura 37 mostra o espectro obtido bem como a distribuição isotópica teórica.

Figura 37- Distribuição isotópica do complexo de cobre(II), [Cu(H₂macro)].

5.6 Complexo [Co(Hmacro)]

A reação do ligante macrociclo H₄macro com o cloreto de cobalto(II) deu origem ao complexo de cobalto(III), [Co(Hmacro)] (Esquema 11).

Esquema 11- Complexo de cobalto (III), [Co(Hmacro)].

Partiu-se de um precursor de cobalto(II), no entanto, como a reação foi conduzida de forma aberta ao ar, houve a oxidação do centro metálico para cobalto(III). Muitos complexos de cobalto(II) são facilmente oxidados para Co(III). Isso pode ser explicado pelo fato da energia de estabilização do campo cristalino do cobalto(III), com uma configuração d⁶, ser superior do que a do cobalto(II), quem tem configuração d⁷ (Figura 38) [69]. O complexo foi caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas e difração de raios X em monocristais.

Figura 38- Configurações eletrônicas para os íons d^6 e d^7 num campo octaédrico forte.

Fonte: Figura de autoria própria.

5.6.1. Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

Obteve-se um complexo de cobalto(III). O agente complexante possui quatro prótons ionizáveis logo, tendo sobrado um, o qual foi observado no complexo por um estiramento referente ao $\nu(\text{O-H})$. Uma análise inicial do espectro mostra a presença do estiramento citado com uma pequena mudança na frequência de absorção $\nu(\text{O-H})$, a qual aparece no espectro do complexo em 3423 cm^{-1} . No espectro do ligante este estiramento aparece em 3348 cm^{-1} . As bandas de absorção provenientes das deformações axiais assimétricas e simétricas do grupo NO_2 também são observadas. A absorção assimétrica é observada em 1597 cm^{-1} . As absorções simétricas ocorrem em 1319 cm^{-1} e 1292 cm^{-1} . A Tabela 14 resume as principais bandas encontradas no espectro do complexo $[\text{Co}(\text{Hmacro})]$.

Tabela 14- Principais bandas encontradas no espectro de absorção na região do infravermelho do H_4macro e do complexo $[\text{Co}(\text{Hmacro})]$

	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{NO}_2, \text{ass})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{NO}_2, \text{sim})$
H_4macro	3348	3255	1654	1593	1564	1338/1280
$[\text{Co}(\text{Hmacro})]$	3423	-	1627	1597	1566	1319/ 1292

Figura 39- Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo de cobalto(III), [Co(Hmacro)].

5.6.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

A baixa solubilidade do complexo formado, em diversos solventes orgânicos, tornou possível realizar a ressonância magnética nuclear apenas em DMSO (solvente no qual a solubilidade também é baixa). O espectro foi obtido, mas com baixa resolução, o que tornou inviável calcular as constantes de acoplamento.

No espectro, é possível observar todos os prótons aromáticos deslocados para campo de frequência mais baixa, quando comparados com os deslocamentos do ligante livre (Figura 32). Observa-se a presença do próton OH, o qual aparece no deslocamento químico de 9 ppm.

A Figura 40 corresponde aos deslocamentos químicos observados para o complexo [Co(Hmacro)] e para o agente complexante H₄macro realizado em DMSO-d₆, 400 MHz.

Figura 40- Deslocamentos químicos observados no espectro de ^1H -RMN para o complexo de cobalto, $[\text{Co}(\text{Hmacro})]$.

	NH	OH	6, 6a	7,7a	8,8a	5,5a	3,3a, 4, 4a	2, 2a	1, 1a
H_4macro	8,28, s	não aparece	8,12, s	7,95, d	6,88, d	3,63, s	3,24-3,04, m	2,46	2,22
$[\text{Co}(\text{Hmacro})]$	-	9	7,92, s	7,66, d	6,60, d	4,51, s	3,12-3,01, m	2,60	2,45

5.6.3. Espectrometria de Massas com Ionização por Electrospray (ESI-MS)

Foi realizado o espectro ESI-MS do complexo $[\text{Co}(\text{Hmacro})]$ e os seguintes picos foram encontrados: 587,13 $[\text{M}^+]$, 609,11 $[\text{M-H} + \text{Na}]^+$ e 625,08 $[\text{M-H} + \text{K}]^+$ (Figura 41).

Figura 41- Espectro de massa ESI(+) do complexo $[\text{Co}(\text{Hmacro})]$.

5.6.4. Difração de Raios X em Monocristal

A recristalização do complexo $[\text{Co}(\text{Hmacro})]$ em dimetilsulfóxido originou cristais que foram medidos por difração de raios X. A qualidade dos dados não permite fazer uma discussão aprofundada das distâncias de ligação, mas é suficiente para mostrar o modo de coordenação do macrociclo H_4macro ao centro metálico de $\text{Co}(\text{III})$. É possível observar que ocorre a formação de um complexo com geometria octaédrica, sendo que, para adotar essa geometria, os dois braços do ligante capturaram o metal por cima causando, dessa maneira, uma distorção de toda a estrutura do ligante. A formação do complexo acontece com o centro de cobalto(III) ficando fora da cavidade do anel. A Figura 42 exibe a estrutura cristalina e molecular do complexo, na qual o próton foi refinado no grupo hidroxila (condizente com o estado de oxidação +III do cobalto).

Figura 42- Estrutura Cristalina e Molecular do complexo de cobalto(III), $[\text{Co}(\text{Hmacro})]$.

5.7. Complexos $[\text{MoO}_2(\text{Haih})(\text{OCH}_3)]$ (9) e $[\text{MoO}_2(\text{Hbih})(\text{OCH}_3)]$ (10)

A proposta destas sínteses envolvia a obtenção de dois complexos inéditos de dioxomolibdênio(VI) com os ligantes da classe hidrazona acetilacetona-isonicotinoil-hidrazona (H_2aih) e benzoilacetona-isonicotinoil-hidrazona (H_2bih). Ambos ligantes já possuem a síntese descrita na literatura [64]. As sínteses foram idealizadas baseando-se nos potenciais sítios de coordenação *O,N,O* destes agentes complexantes e a vantagem do uso do precursor $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$.

O uso do precursor $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$ torna a síntese elegante uma vez que, em solução, os acetilacetونات coordenados são labilizados e substituídos por um novo ligante. Uma vez no meio reacional, a acetilacetona pode ser facilmente eliminada por filtração, pois esse composto é líquido à temperatura ambiente com ponto de ebulição em 145 °C.

Dois novos complexos de dioxomolibdênio(VI) foram obtidos $[\text{MoO}_2(\text{Haih})(\text{OCH}_3)]$ (9) e $[\text{MoO}_2(\text{Hbih})(\text{OCH}_3)]$ (10) e devidamente caracterizados (Esquema 12).

Esquema 12- Complexos de dioxomolibdênio(VI) obtidos $[\text{MoO}_2(\text{Haih})(\text{OCH}_3)]$ e $[\text{MoO}_2(\text{Hbih})(\text{OCH}_3)]$.

5.7.1. Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

Os agentes complexantes H_2aih e H_2bih são estruturalmente análogos e, por esse motivo, a discussão dos espectros na região do infravermelho, dos ligantes e dos respectivos complexos formados, será conduzida concomitantemente.

H_2aih e H_2bih possuem dois prótons ionizáveis. Os ligantes possuem uma amida secundária e, por esse motivo, apresenta apenas uma banda de deformação axial referente $\nu(N-H)$ em 3147 cm^{-1} (H_2aih) e 3192 cm^{-1} (H_2bih). No espectro do ligante H_2aih ocorre uma leve superposição dessa banda com a banda referente ao $\nu(O-H)$, sendo que essa última aparece em 3238 cm^{-1} . No ligante H_2bih a banda do $\nu(O-H)$ aparece em 3419 cm^{-1} .

A vibração de deformação axial da carbonila $\nu(C=O)$ aparece como uma banda forte em 1645 cm^{-1} (H_2aih) e 1687 cm^{-1} (H_2bih), sendo que esta banda se encontra em comprimento de onda um pouco acima do valor esperado devido ao efeito da conjugação com a ligação $C=C$ do grupo piridina. A deslocalização dos elétrons π reduz o caráter de ligação dupla e leva à absorção em menor número de onda.

A inspeção do espectro de absorção na região do infravermelho dos complexos $[MoO_2(Haih)(OCH_3)]$ (**9**) e $[MoO_2(Hbih)(OCH_3)]$ (**10**) nos permite confirmar que houve a formação, nos dois casos, de um complexo de molibdênio. A esfera de coordenação é preenchida pelo ligante $Haih^{1-}$ no complexo **9** e $Hbih^{1-}$ no complexo **10** (ambos se coordenando tridentado no modo *O,N,O*-doador) e nos dois complexos verificamos a presença de dois ligantes oxo em arranjo *cis* e uma molécula de metóxido fechando a esfera de coordenação do centro de molibdênio(VI).

As duas reações foram conduzidas em metanol. A utilização desse solvente permitiu a coordenação de uma molécula de metóxido em posição *trans* a um ligante oxo. A

espectroscopia de ressonância magnética nuclear (tópico 5.7.2) e a difração de raios X (tópico 5.7.3) evidenciam essa coordenação.

Nos espectros dos complexos **9** e **10** (Figura 43 Figura 44) observa-se o deslocamento das bandas referentes ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$ que no ligante H_2aih aparecem em 1597/1544 cm^{-1} e no ligante H_2bih em 1593/1548 cm^{-1} , sendo que no espectro do complexo **9** aparecem em 1570/ 1541 cm^{-1} e no **10** em 1575/1541 cm^{-1} . Esse deslocamento indica que a formação de anéis quelato provoca uma deslocalização dos elétrons π .

Os agentes complexantes coordenaram-se de maneira monoaniônica. Logo, observa-se nos espectros dos complexos **9** e **10** a presença do estiramento $\nu(\text{N-H})$ em 3446 cm^{-1} (complexo **9**) e 3429 cm^{-1} (complexo **10**). Nos dois casos observa-se que essas bandas são largas. Esse comportamento pode ser interpretado pelo fato da ligação N-H estar envolvida em ligações de hidrogênio (como será mostrado na estrutura cristalina dos complexos **9** e **10**).

A coordenação com os ligantes oxo dispostos em posição *cis* é confirmada pelas duas bandas referentes à $\nu(\text{Mo}=\text{O})$, em 945 e 912 cm^{-1} (complexo **9**) e 939 e 912 cm^{-1} (complexo **10**), sendo condizente para um *cis*-dioxocomplexo, com um aumento de frequência em relação ao precursor (934 e 905 cm^{-1}). A Tabela 15 mostra as bandas que confirmam a formação dos complexos **9** e **10**.

Tabela 15-Dados dos espectros na região do infravermelho em (cm^{-1}) para os ligantes H_2aih e H_2bih e para os respectivos complexos $[\text{MoO}_2(\text{Haih})(\text{OCH}_3)]$ e $[\text{MoO}_2(\text{Hbih})(\text{OCH}_3)]$, pastilhas feitas em KBr.

	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{Mo=O})$
H_2aih	3238	3147	1645	1597/1544	-
$[\text{MoO}_2(\text{Haih})(\text{OCH}_3)]$	-	3446	1637	1543/1523	945/ 910
H_2bih	3419	3207	1687	1593/ 1548	-
$[\text{MoO}_2(\text{Hbih})(\text{OCH}_3)]$	-	3429	1602	1575/ 1541	939/912

Figura 43- Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{MoO}_2(\text{Haih})(\text{OCH}_3)]$.

Figura 44- Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{MoO}_2(\text{Hbih})(\text{OCH}_3)]$.

5.7.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ^1H)

Em solução, ligantes da classe hidrazona podem participar de equilíbrio do tipo cadeia aberta - fechada e, assim como os ditiocarbazatos, podem existir em diferentes formas isoméricas (Esquema 13) mostra o possível equilíbrio para o ligante H_2aih . Os dados de ^1H -RMN mostram que o ligante H_2aih , em solução, adota preferencialmente a estrutura de cadeia fechada.

Esquema 13- Equilíbrio cadeia aberta-fechada para o agente complexante H₂aih.

A Figura 45 mostra o espectro de ¹H obtido em DMSO- d⁶. Pode-se ver todos os prótons correspondentes à estrutura cíclica e as suas respectivas integrações. A confirmação da estrutura de cadeia fechada é obtida pela presença do grupo metileno (**H_a** e **H_b**), que aparecem como dois dupletos. Cada hidrogênio do grupo metileno encontra-se sobre a influência de um ambiente químico diferente, o que origina o desdobramento do sinal sob a forma de duplo duplete. O nitrogênio piridínico (**H_g**) aparece em 6,63 ppm. Nota-se que no espectro não há sinal que caracterize a presença do possível tautômero de cadeia aberta, ocorrendo apenas sinais da forma cíclica. Assim, acredita-se que a abertura do anel ocorra através da reação com o centro metálico.

Figura 45- Espectro de ^1H RMN do agente complexante H_2aih (500 MHz, DMSO-d^6).

A Figura 46 mostra o espectro de ^1H do complexo $[\text{MoO}_2(\text{Haih})(\text{OCH}_3)]$ obtido em DMSO-d^6 . A abertura do anel e consequente coordenação tridentada do agente complexante pode ser confirmada pelo desaparecimento do sinal do metileno (no agente complexante aparecia como um duplo duplete em 2,96-2,97 ppm) e pelo aparecimento de um singlete (com integração para um próton) referente ao H_a . No espectro do complexo também ocorre o surgimento de um singlete referente à metila do grupo metóxido, em 3,17 ppm.

Figura 46- Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{MoO}_2(\text{Haih})(\text{OCH}_3)]$ (500 MHz, DMSO-d^6).

O agente complexante H_2aih possui dois prótons e, dessa maneira, poderia coordenar-se de maneira dianiônica. A análise do espectro nos permite aferir que o ligante coordenou de maneira aniônica e uma carga adicional foi fornecida ao centro metálico pela coordenação de um grupo metóxido (a síntese foi conduzida em metanol). O próton H_g aparece como um singleto em 2,12 ppm e fornece integral para um próton.

A análise do espectro de ^1H do agente complexante H_2bih (Figura 48) mostra que, em solução, as formas de cadeia aberta e cadeia fechada coexistem em equilíbrio. Comportamento diferente do observado no estado sólido, pois o ligante H_2bih teve sua estrutura de raios X determinada e nos mostra que apenas a estrutura de cadeia aberta está presente no estado sólido (Figura 47).

Figura 47- Estrutura Cristalina e Molecular do ligante H₂bih.

No espectro do ligante podemos ver todos os prótons e suas correspondentes integrais. Quando comparamos o espectro do agente complexante H₂aih com o do H₂bih, observamos que no caso do ligante H₂bih, um próton permanece no oxigênio e os sinais referentes ao OH aparecem em 12, 16 e 11,10 ppm. O sinal do grupo metileno (**H₂** e **H₃**) da estrutura cíclica aparece em 3,12 ppm e o singlete referente ao próton **H₁** aparece em 5,98 ppm.

Figura 48- Espectro de ¹H RMN do agente complexante H₂bih (500 MHz, DMSO-d₆).

A Figura 49 mostra o espectro de ^1H do complexo $[\text{MoO}_2(\text{Hbih})(\text{OCH}_3)]$ obtido em DMSO-d^6 . A coordenação na forma tridentada O,N,O é evidenciada pelo desaparecimento, no espectro do complexo, do próton O-H que aparece no ligante livre. Assim como no complexo análogo **9**, no complexo **10** a análise do espectro também nos permite aferir que o ligante se coordenou de maneira aniônica e uma carga adicional foi fornecida ao centro metálico pela coordenação de um grupo metóxido.

No complexo **10** aparece um sinal em 2,10 ppm (**H₁**), o qual pode ser atribuído ao próton no nitrogênio piridínico. Esse sinal ocorre com deslocamento químico próximo ao deslocamento químico do próton no nitrogênio piridínico no complexo **9** (2,12 ppm).

Figura 49- Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{MoO}_2(\text{Hbih})(\text{OCH}_3)]$ (500 MHz, DMSO-d^6).

As estruturas cristalinas e moleculares dos complexos, determinadas pela difração de raios-X mostram a presença de ligações de hidrogênio entre o grupo hidroxila da molécula de metanol e o nitrogênio piridínico.

5.7.3. Difração de Raios X em Monocristal

Determinação das Estruturas Cristalinas e Moleculares dos Complexos [MoO₂(Haih)(OCH₃)] (9) e [MoO₂(Hbih)(OCH₃)] (10).

As recristalizações dos complexos **9** e **10** foram feitas por lenta evaporação do solvente à temperatura ambiente em metanol. Houve a formação de monocristais prismáticos de coloração alaranjada para o complexo **9** e vermelho intenso para o complexo **10**.

Os complexos **9** e **10** cristalizaram no sistema monoclinico, grupo espacial P2₁/n. Métodos diretos foram utilizados para a solução das estruturas. Demais dados referentes às determinações de estrutura dos complexos podem ser encontrados na Tabela 16.

Discussão da Estrutura Cristalina e Molecular

Os complexos de molibdênio(VI) **9** e **10** apresentam geometria de coordenação octaédrica distorcida, com os ligantes oxo dispostos em orientação *cis*, um em posição axial e o outro em posição equatorial. As três posições equatoriais remanescentes são ocupadas pelos ligantes Haih¹⁻ (**9**) e Hbih¹⁻ (**10**), que se coordenam *O,N,O*-tridentados. A posição *trans* ao ligante oxo axial é ocupada por um átomo de oxigênio doador oriundo do ligante metóxido.

Figura 50- Estruturas cristalinas e moleculares dos complexos $[\text{MoO}_2(\text{Haih})(\text{OCH}_3)]$ (**9**) e $[\text{MoO}_2(\text{Hbih})(\text{OCH}_3)]$ (**10**).

Os complexos **9** e **10** são estabilizados por ligações de hidrogênio intermoleculares entre o próton do nitrogênio piridínico e o oxigênio do grupo metóxido. No complexo **9** (Figura 51) a ligação ocorre entre N(3)-H...O(5_a), 1,832 Å e no complexo **10** (Figura 52) N(3)-H...O(5_a), 1,875 Å.

Figura 51-Ligações de hidrogênio intermoleculares presentes no complexo $[\text{MoO}_2(\text{Haih})(\text{OCH}_3)]$.

Analisando as distâncias das ligações entre o Mo-O(3) 1,96 Å e Mo-O(5) 2,34 Å no complexo **9** (Figura 51) nota-se um efeito *trans* termodinâmico. O aumento da distância da ligação simples do molibdênio e o oxigênio em Mo-O(5) mostra o efeito *trans* termodinâmico do ligante oxo O(1). O ligante oxo transfere densidade eletrônica para o centro de molibdênio e provoca uma polarização no centro metálico. Tal polarização faz com que o centro de molibdênio fique com uma carga parcial negativa na direção da ligação Mo-O(3). Essa carga parcial negativa repele o átomo de oxigênio O(5) do centro metálico aumentando, dessa maneira, a distância da ligação. O mesmo comportamento é observado no complexo **10** (distância Mo-O(3) 1,95 Å e Mo-O(5) 2,35 Å).

Figura 52-Ligações de hidrogênio intermoleculares presentes no complexo $[\text{MoO}_2(\text{Hbih})(\text{OCH}_3)]$.

Tabela 16- Dados cristalográficos dos complexos [MoO₂(Haih)(OCH₃)] (**9**) e [MoO₂(Hbih)(OCH₃)] (**10**).

Complexo	(9)	(10)
Fórmula Molecular	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₅ Mo	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₅ Mo
Massa Molar g mol⁻¹	377,21	439,3
Temperatura (K)	293(2)	293
Comprimento da radiação (pm)	71,073	71,073
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P 2 ₁ /n	P 2 ₁ /n
Parâmetros da Cella		
<i>a</i> (Å)	14,1811(10)	14,3255
<i>b</i> (Å)	7,6345(10)	8,4128
<i>c</i> (Å)	14,0167(10)	15,8487
<i>α</i> (°)	90,000	90,000
<i>β</i> (°)	111,949(10)	113,484
<i>γ</i> (°)	90,000	90,000
Volume (nm³)	1,4075(2)	1,7518(0)
Z	4	4

Resultados e Discussão

Coeficiente de absorção (mm^{-1})	0,957	0,783
Reflexões independentes/R_{int}	3721 / 0,391	4621 / 0,0890
Fatores R finais [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0293$	$R_1 = 0,0524$
	$wR_2 = 0.0598$	$WR_2 = 0,1062$
“Goodness-of-fit” sobre F^2	0,942	0,879

5.8 Complexos $[\text{MoO}_2(\text{bdtc})(\text{MeOH})]$ (11), $[\text{MoO}_2(\text{mbdtc})(\text{MeOH})]$ (12) $[\text{MoO}_2(\text{nbdtc})(\text{MeOH})]$ (13)

Obteve-se três complexos de dioxomolibdênio (VI) com ligantes da classe ditiocarbazato, benzoilacetona-benzilditiocarbazato (H_2bdtc), benzoilacetona-metoxibenzilditiocarbazato, (H_2mbdtc) e benzoilacetona-nitrobenzilditiocarbazato (H_2nbdtc). Esses três agentes complexantes são estruturalmente análogos. A diferença estrutural é a presença de um grupo metóxido no H_2mbdtc e de um grupo nitro no H_2nbdtc . Os três agentes complexantes já possuem a síntese descrita na literatura [19, 47].

Três complexos foram satisfatoriamente obtidos $[\text{MoO}_2(\text{bdtc})(\text{MeOH})]$ (11), $[\text{MoO}_2(\text{mbdtc})(\text{MeOH})]$ (12) e $[\text{MoO}_2(\text{nbdtc})(\text{MeOH})]$ (13) (Esquema 14).

Esquema 14- Complexos de dioxomolibdênio(VI) com ligantes da classe de ditiocarbazato: $[\text{MoO}_2(\text{bdtc})(\text{MeOH})]$ (11), $[\text{MoO}_2(\text{mbdtc})(\text{MeOH})]$ (12) e $[\text{MoO}_2(\text{nbdtc})(\text{MeOH})]$ (13).

5.8.1. Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

Os agentes complexantes H_2bdtc , H_2mbdtc e H_2nbdtc se coordenam ao centro de dioxomolibdênio como ligante tridentado perdendo dois prótons e coordenando na forma

O,N,S-doadora ao centro metálico de molibdênio, formando os complexos **11**, **12** e **13**, respectivamente. No ligante livre a presença da hidroxila é comprovada pela presença da banda em 3357 cm^{-1} (H_2bdtc), 3320 cm^{-1} (H_2mbdtc) e 3363 cm^{-1} (H_2nbdtc). Essa banda não aparece nos complexos **11**, **12** e **13** indicando, dessa maneira, que houve a coordenação através do oxigênio da hidroxila.

A análise dos espectros dos complexos sugere que houve a coordenação pelo nitrogênio. Isto se deve ao deslocamento batocrômico da banda $\text{C}=\text{N}$ evidenciando, dessa maneira o modo de coordenação *O,N,S*-doadora do ditiocarbazato. No ligante livre, o estiramento aparece como uma banda forte em 1628 cm^{-1} (H_2bdtc e H_2nbdtc) e 1630 cm^{-1} (H_2mbdtc) e nos complexos em 1600 cm^{-1} (**11** e **12**) e 1597 (**13**).

Os compostos de *cis*-dioxomolibdênio possuem no seu espectro vibracional na região do infravermelho duas bandas relacionadas ao modo vibracional $\nu(\text{Mo}=\text{O})$ que lhes é característico. Com uma análise no espectro de absorção no infravermelho do complexo obtido pode-se tirar informações quanto ao sucesso da reação, uma vez que o valor dessas bandas muda caso se obtenha um novo composto.

No espectro do complexo de partida $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$ as bandas referentes ao modo vibracional $\nu(\text{Mo}=\text{O})$ aparecem em 933 e 904 cm^{-1} . A presença do centro MoO_2^{2+} em uma conformação *cis*, nos complexos foram observadas em 939 e 904 cm^{-1} (**11**), 939 e 905 cm^{-1} (**12**) e 939 e 902 cm^{-1} (**13**).

A saída das duas unidades do ligante acac^{1-} da esfera de coordenação do precursor de molibdênio é evidenciada pela ausência, nos espectros dos complexos, das bandas correspondentes aos modos $\nu(\text{C}=\text{O})$ e $\nu(\text{C}=\text{C})$ os quais aparecem, no espectro do precursor, respectivamente, em 1585 e 1502 cm^{-1} .

Também é possível observar nos espectros do complexos uma banda larga em 3423 cm^{-1} (**11**), 3462 cm^{-1} (**12**) e 3404 cm^{-1} (**13**). Esta banda indica a presença de uma molécula de metanol. Esta ocupa uma posição *trans* a um ligante oxo, preenchendo a esfera de coordenação do molibdênio, formando um complexo octaédrico. O fato de essa banda ser larga indica que o grupo hidroxila da molécula de metanol está participando de ligações de hidrogênio intermoleculares [66].

A presença do grupo metóxido (OCH_3) na estrutura do ligante H_2mbdtc é confirmada pela presença das bandas em 1259 e 1217 cm^{-1} , relacionadas ao $\nu(\text{Ph-O-C})$ [66]. No complexo **12** esta banda aparece em 1252 e 1238 cm^{-1} . A presença do grupo nitro na estrutura molecular do ligante H_2nbdtc é confirmada pela presença das absorções provenientes das deformações axiais simétricas do grupo NO_2 . A absorção simétrica ocorre em 1347 cm^{-1} no agente complexante e em 1342 cm^{-1} no complexo **13**.

Resultados e Discussão

Tabela 17- Dados dos espectros na região do infravermelho em (cm^{-1}) para os ligantes H_2bdtc , H_2mbih e H_2nbdtc e para os respectivos complexos **11**, **12** e **13**, pastilhas feitas em KBr.

	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{C=S})$	$\nu(\text{Mo=O})$
H_2bdtc	3357	1628	1494/ 1453	1131	-
$[\text{MoO}_2(\text{bdtc})(\text{MeOH})](\mathbf{11})$	-	1600	1477/ 1421	1099	939/ 904
H_2mbdtc	3320	1630	1437	1119	-
$[\text{MoO}_2(\text{mbdtc})(\text{MeOH})](\mathbf{12})$	-	1600	1450	1099	939/ 905
H_2nbdtc	3363	1628	1440	1121	-
$[\text{MoO}_2(\text{nbdtc})(\text{MeOH})](\mathbf{13})$	-	1597	1448	1097	939/ 902

Figura 53- Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{MoO}_2(\text{bdtc})(\text{MeOH})]$.

Figura 54- Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{MoO}_2(\text{mbdtc})(\text{MeOH})]$.

Figura 55- Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{MoO}_2(\text{nbdtc})(\text{MeOH})]$.

5.8.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (^1H RMN)

Os espectros de RMN de ^1H mostram que os ligantes H_2bdtc , H_2mbdtc e H_2nbdtc [70] existem exclusivamente na forma na forma cíclica [18].

A discussão dos espectros de ^1H dos ligantes H_2bdtc e H_2mbdtc já foram realizadas na seção 5.1.2.

Acredita-se que somente através da reação de complexação com o molibdênio ocorra a abertura do anel pirazonílico. A coordenação tridentada e dianiônica do ligante pode ser constatadas pela ausência do sinal atribuído ao grupo hidroxila e pelo surgimento do sinal referente ao grupo CH, coerente com as estruturas de raios X.

A Figura 56 mostra o espectro de ^1H do complexo **11** obtido em DMSO-d^6 . A análise do espectro do complexo mostra que após a coordenação, houve o deslocamento dos sinais dos grupos metílicos. A doação de densidade eletrônica dos ditiocarbazato para o metal pode ser avaliada, com clareza, por meio do efeito de desblindagem dos grupos metílicos, ou seja, observação do simpleto característico em uma região do espectro de campo magnético mais fraco.

Figura 56- Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{MoO}_2(\text{bdtc})(\text{MeOH})]$ (500 MHz, DMSO-d^6).

A Figura 57 mostra o espectro de ^1H do complexo **12** obtido em DMSO-d^6 . A coordenação dianiônica do ligante mbdtc^{2-} e pelo modo O,N,S são constatadas pela ausência do sinal atribuído ao grupo hidroxila e pelo singlete em 6,38 ppm (H_6) referente ao grupo CH.

Resultados e Discussão

Figura 57- Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{MoO}_2(\text{mbdtc})(\text{MeOH})]$ (500 MHz, DMSO-d^6).

De maneira análoga aos complexos **11** e **12**, o espectro de RMN de ^1H do complexos **13** apresenta os sinais esperados para o seu respectivo ligante H_2nbdtc coordenado ao centro de molibdênio e seus valores encontram-se nas Tabela 18.

Tabela 18- Deslocamentos químicos observados no espectro do complexo $[\text{MoO}_2(\text{nbdtc})(\text{MeOH})]$, ^1H RMN- (400 MHz), em DMSO-d^6 .

	δ (ppm)
CH_3	2,49
$\text{H}_{8,9}$	4,53
H_6	6,38
$\text{H}_{1,2,3,4,5}$	7,48-8,22
$\text{H}_{10,11,12,13}$	

5.8.3. Difração de Raios X em Monocristal

Determinação das estruturas cristalinas e moleculares dos complexos $[MoO_2(mbdtc)(DMSO)]$ (12) e $[MoO_2(nbdtc)(MeOH)]$ (13)

O complexo **11** já possui a estrutura de raios X publicada na literatura [65]. A recristalização dos complexos **12** e **13** foram feitas sob lenta evaporação do solvente à temperatura ambiente em dimetilsulfóxido e metanol, respectivamente. Houve a formação de monocristais prismáticos de coloração vermelha para os complexos **12** e **13**.

Discussão da Estrutura Cristalina e Molecular

Os complexos **12** e **13** apresentam uma geometria octaédrica distorcida, com os ligantes H_2mbdtc e H_2nbdtc desprotonados, coordenados através dos átomos doadores *N,O,S* ao átomo de molibdênio central, dois ligantes oxo em posição *cis* e uma molécula de solvente *trans* a um dos ligantes oxo, completando a esfera de coordenação. Para o complexo **12**, recristalizado em dimetilsulfóxido, uma molécula de DMSO se coordena e para o complexo **13** uma molécula de metanol.

Figura 58- Estrutura Cristalina e Molecular do Complexo $[\text{MoO}_2(\text{mbdtc})(\text{MeOH})]$ (**12**).

Para o complexo **13** (Figura 59) as distâncias das ligações $\text{Mo}=\text{O1}$, 1,6899(15) Å, e $\text{Mo}=\text{O2}$, 1,7016(15) Å, são características de espécies de dioxomolibdênio [71, 72].

Ligações de hidrogênio intermoleculares do tipo $\text{O4-H}\cdots\text{O6}'$ entre o grupo hidroxila da molécula de metanol de uma molécula e o grupo nítro de uma molécula vizinha são observadas.

Figura 59- Estrutura Cristalina e Molecular do Complexo $[\text{MoO}_2(\text{nbdtc})(\text{MeOH})]$ (**13**).

Tabela 19- Dados da Estrutura Cristalina e Molecular dos Complexos 12 e 13.

Complexo	12	13
Fórmula Molecular	$C_{21}H_{24}N_2O_5S_3Mo$	$C_{19}H_{19}N_3O_6S_2Mo$
Massa Molar $g\ mol^{-1}$	576, 54	545,43
Temperatura (K)	293 (2)	293(2)
Comprimento da radiação (pm)	71,073	71,073
Sistema Cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo Espacial	$P2_1/c$	$P\bar{1}$
a (Å)	14,3919 (7)	8,58660(10)
b (Å)	12,9685(5)	8,62370(10)
c (Å)	13,70797(6)	15,0773(2)
α (°)	90,0000(0)	85,6090(10)
β (°)	109,468(2)	78,3510(10)
γ (°)	90,0000(0)	81,2400(10)
Volume (nm^3)	2,41250(18)	1,0794(2)
Z	4	2
Coefficiente de absorção (mm^{-1})	0,838	0,843
Reflexões Coletadas	31567	21920
Reflexões independentes/R_{int}	5340/0,0438	6004 / 0,0228

Resultados e Discussão

Fatores R finais [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0597$	$R_1 = 0,0276$
	$wR_2 = 0,1706$	$wR_2 = 0,0675$
“Goodness-of-fit” sobre F^2	1,035	1,047

6.0 Resultados Biológicos

- Resultados da Atividade Tripanocida para os Complexos de Gálio e Índio

A Figura 60 **Erro! Fonte de referência não encontrada.** mostra os resultados da atividade tripanocida para os complexos de gálio e índio realizados com a cepa Tulahuen Lac Z. Essa cepa possui um gene da β -galactosidase e sua viabilidade pode ser verificada através da utilização do substrato dessa enzima, a CPRG (do inglês, Chlorophenol Red- β -D-galactoside). Assim, a utilização dessa cepa mostra-se vantajosa por ser um ensaio mais preciso e menos laborioso.

Observa-se que a formação de um complexo estável de gálio com ambos agentes complexantes 2,3-dihidroxipiridina e 2-hidroxipiridina-N-óxido reduz o valor do IC_{50} (aumenta a atividade). Além disso, a atividade dos complexos $[Ga(hpo)_3]$ e $[Ga(Hdhp)_3]$ mostrou-se superior ao do complexo de partida de gálio.

Com relação aos compostos de índio, o complexo $[In(hpo)_3]$ já possui a síntese descrita na literatura e foi sintetizado para fins comparativos. O complexo de índio com o ligante $Hdhp^{1-}$ possui uma maior atividade tripanocida quando comparada com a atividade do ligante livre e do precursor de índio utilizado na reação.

Quando comparamos os complexos de gálio e de índio, verificamos que a atividade dos complexos de gálio apresentam valores mais promissores. A Figura 60 resume os valores de IC_{50try} obtidos.

Figura 60- IC_{50try} dos precursores $[Ga(acac)_3]$ e $InCl_3$, dos agentes complexantes 2,3-dihidroxipiridina e 2-hidroxipiridina-N-óxido e dos seus respectivos complexos $[Ga(hpo)_3]$, $[Ga(Hdhp)_3]$ e $[In(Hdhp)_3]$ sobre a cepa Tulahuen Lac Z do *T. cruzi*, (teste realizado como descrito em procedimentos experimentais).

- Resultados da Citotoxicidade para os Complexos de Gálio e Índio

Em vista dos bons resultados de atividade dos complexos de gálio e índio, decidiu-se verificar a toxicidade destes compostos, dos ligantes livres e dos precursores. Tanto os complexos de gálio quanto os de índio mostraram baixa citotoxicidade quando comparada ao

Resultados Biológicos

fármaco padrão benzoimidazol (Bz) (Figura 61). Os testes de citotoxicidade foram realizados em células do baço de camundongo. As células foram incubadas com diferentes concentrações dos compostos e sua viabilidade foi testada 24 h após pela adição de iodeto de propídeo. No gráfico, verificamos a presença do Tween (nesse experimento utilizou-se o Tween-20), utilizado como controle positivo para a mortalidade das células.

Figura 61- Gráfico de citotoxicidade (realizados em células do baço de camundongo) em diversas concentrações dos precursores, ligantes livres e complexos.

Observando a série de complexos de gálio, é possível notar que a formação de complexos de gálio com os ligantes Hdhp⁻¹ e com hpo⁻¹ mostrou-se positiva tanto no aumento

da atividade tripanocida quando na redução da citotoxicidade, sendo o complexo $[Ga(hpo)_3]$ o mais promissor da série. Na

Figura 62 foram plotados os resultados de citotoxicidade bem como os valores da atividade tripanocida (IC_{50try}) para a série de complexos de gálio.

Figura 62-Gráfico de citotoxicidade (realizado em células do baço de camundongo) em diversas concentrações da série de gálio. Os valores da atividade tripanocida (IC_{50try}) foram adicionalmente incluídos afim de facilitar a correlação da atividade versus a citotoxicidade.

Quando comparamos os valores de citotoxicidade dos complexos de índio com os ligantes livres e os precursores, notamos que a formação de complexos de índio diminui a citotoxicidade. Os complexos de índio mostraram-se um pouco mais citotóxicos e com menor atividade do que os complexos de gálio. A Figura 63 resume os valores da atividade tripanocida IC_{50try} e da citotoxicidade da série de complexos de índio.

Resultados Biológicos

Figura 63-Gráfico de citotoxicidade (realizado em células do baço de camundongo) em diversas concentrações da série de índio. Os valores da atividade tripanocida (IC_{50try}) foram adicionalmente incluídos afim de facilitar a correlação da atividade versus a citotoxicidade.

-Resultados da Atividade Tripanocida para os Complexos de Molibdênio

A Figura 64 mostra os resultados de IC_{50try} (sobre as formas tripomastigotas) dos complexos de molibdênio. É possível observar que o ligante H_2bdtc mostrou atividade maior que todos os complexos, ligantes e precursores avaliados nessa série, apresentando um IC_{50} de

Resultados Biológicos

0,6 μM . Esse valor encontrado mostrou-se de elevada importância, pois o atual fármaco utilizado no tratamento da Doença de Chagas, o benzonidazol[®] possui valor de $\text{IC}_{50\text{try}}$ igual a 1 μM . Um complexo de molibdênio, $[\text{MoO}_2(\text{bdtc})(\text{MeOH})]$, foi obtido com o agente complexante H_2bdtc com a finalidade de avaliar se a atividade tripanocida do ligante aumentaria ou diminuiria quando coordenado ao metal molibdênio. Verificou-se que a atividade tripanocida diminui quando ocorre a formação do complexo ($\text{IC}_{50\text{try}}$ de 56,9 μM). As hidrazonas apresentaram baixa atividade quando livres. A hidrazona H_2bih quando coordenada ao centro de molibdênio, formando um complexo octaédrico com uma molécula de metanol preenchendo a esfera de coordenação do metal, teve sua atividade aumentada. A Figura 64 resume os valores de $\text{IC}_{50\text{try}}$ dos compostos estudados.

Figura 64- IC_{50try} da série de ligantes e complexos da classe de hidrazonas e ditiocarbazato.

Resultados da Citotoxicidade para os Complexos Molibdênio

Em vista dos bons resultados de atividade dos complexos de molibdênio, decidiu-se verificar a toxicidade destes compostos em relação aos ligantes livres e aos precursores. Um resultado interessante é a diminuição da citotoxicidade do ligante H_2bdtc quando coordenado ao centro de molibdênio, formando o complexo $[MoO_2(bdtc)(MeOH)]$. No entanto, verificamos que a atividade do ligante livre é superior à do complexo. Da série de complexos

Resultados Biológicos

de molibdênio testados, o melhor resultado, comparando a atividade e a citotoxicidade, foi a do complexo com o ligante hidrazona H_2bih , $[MoO_2(bih)(MeOH)]$. A Figura 65 resume os resultados obtidos.

Para as séries de gálio, índio e molibdênio, o cálculo do índice de seletividade (IS) não foi realizado, uma vez que o resultado da citotoxicidade nas três séries avaliadas (a de gálio, índio e molibdênio) não chegou a um índice de mortalidade de 50% das células do baço.

Resultados Biológicos

Figura 65- Gráfico de citotoxicidade (realizado em células do baço de camundongo) em diversas concentrações da série de molibdênio. Os valores da atividade tripanocida (IC_{50try}) foram adicionalmente incluídos afim de facilitar a correlação da atividade versus a citotoxicidade.

Citotoxicidade Contra Células de Câncer dos Complexos de Gálio e Índio

Para avaliar a citotoxicidade contra as células de câncer, alguns conceitos devem ser entendidos:

- ✓ O valor de IC_{50} para a linhagem celular VERO é definido como a menor concentração do composto que inviabilize 50% das células;
- ✓ O valor de IC_{50} para as linhagens celulares DU-145 e HepG2 é definido como a menor concentração do composto que inviabilize 50% das células

O índice de seletividade (IS) indica a seletividade de um composto entre uma linhagem neoplásica e uma normal, indicando o potencial uso deste composto em testes clínicos. Assim, neste estudo, o IS corresponde a divisão entre o valor da IC_{50} de cada composto-teste na linhagem de células normais VERO e o valor da IC_{50} de cada composto na linhagem de células neoplásicas. ($IS = IC_{50} \text{ VERO} / IC_{50} \text{ células neoplásicas}$).

Os resultados não se mostraram promissores para as células tumorais do tipo (DU-145), câncer de próstata (Tabela 20) e para as células tumorais do tipo HepG2 (Tabela 21), câncer de fígado, pois analisando os valores de IC_{50} (VERO), podemos dizer que a série de gálio e índio reflete baixa citotoxicidade na linhagem de células normais e demonstram que os compostos são também pouco citotóxicos para a linhagem de células neoplásicas. Tal comportamento gerou baixos valores de IS (valores abaixo de 2,0).

Existe uma ampla discussão no sentido da utilização de valores de IS para julgar o potencial uso dos compostos em usos clínicos. Analisando os dados das Tabela 20 e Tabela 21, verificamos que a cisplatina (complexo que possui sucesso clínico no combate de células tumorais em tumores localizados como de testículo, ovário, bexiga e uma variedade de outros tumores sólidos) possui valores de IS abaixo de 2,5.

Resultados Biológicos

No caso dos compostos de gálio e índio, avaliados nesse trabalho, os valores de IS foram menores que 2,0 porque os compostos mostraram baixa toxicidade para a linhagem de células neoplásicas. No entanto, de uma maneira geral, a baixa seletividade dos compostos testados ($IS < 2,0$) no tratamento de células tumorais deve ser avaliada com mais sutileza, pois embora os compostos avaliados sejam citotóxicos para a linhagem de células normais estes, por outro lado, a exemplo do que ocorre com a cisplatina, podem demonstrar alta toxicidade para a linhagem de células neoplásicas.

Tabela 20- Valores de IC_{50} (VERO), IC_{50} (DU-145) e IS dos precursores, ligantes e complexos da série de gálio e índio.

Compostos	IC_{50} (VERO) μM	IC_{50} (DU-145) μM	IS
$InCl_3$	1817,9	2113,6	0,86
$[Ga(acac)_3]$	1034,8	815,0	1,26
H_2dhp	4172,1	4367,5	0,95
$[In(Hdhp)_3]$	966,3	1123,6	0,86
$[Ga(Hdhp)_3]$	1000,7	1250,0	0,80
$Hhpo$	3144,1	1586,5	1,98
$[In(hpo)_3]$	544,2	911,2	0,59
$[Ga(hpo)_3]$	431,0	577,1	0,74
Cisplatina	110,6	48,6	2,27

Tabela 21- Valores de IC₅₀ (VERO), IC₅₀ (HepG2) e IS dos precursores, ligantes e complexos da série de gálio e índio.

Compostos	IC ₅₀ (VERO) µm	IC ₅₀ (HepG2) µM	IS
InCl ₃	1817,9	1991,7	0,9
[Ga(acac) ₃]	1034,8	1002,3	1
H ₂ dhp	4172,1	>4504,5	<0,9
[In(Hdhp) ₃]	966,3	905,6	1
[Ga(Hdhp) ₃]	1000,7	1206,5	0,8
Hhpo	3144,1	2550,4	1,2
[In(hpo) ₃]	544,2	408,1	1,3
[Ga(hpo) ₃]	431,0	728,7	0,6
Cisplatina	110,6	60,3	1,8

7.0 Considerações Finais

- Dois complexos de gálio com ligantes ditiocarbazatos foram sintetizados e caracterizados. A formação de compostos estáveis de gálio com esses ligantes bioativos abriu caminho para o estudo da atividade tripanocida desses complexos.
- A busca por complexos de gálio e índio que poderiam ter uma potencial aplicação no tratamento do câncer nos levou à síntese de três complexos: um complexo de gálio e um de índio, utilizando como agente complexante a 2,3-dihidroxipiridina, e um complexo de gálio, utilizando como ligante a 2-hidroxipiridina-N-óxido. Os resultados não foram promissores para o tratamento de dois tipos de células tumorais (fígado e próstata). No entanto, mostraram-se satisfatórios quando tiveram sua atividade tripanocida avaliada. O complexo $[\text{Ga}(\text{hpo})_3]$ foi o mais promissor da série.
- Um ligante macrociclo inédito derivado do cyclam foi sintetizado. Posteriormente, um complexo de cobre e um de cobalto com o macrociclo foram sintetizados. Este trabalho abre caminho para a marcação (e posterior estudo de biodistribuição) do complexo de cobre, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{macro})]$, com o radioisótopo ^{64}Cu , visando a potencial aplicação desse complexo na medicina nuclear.
- Cinco complexos de dioxomolibdênio(VI) foram sintetizados. Verificou-se que o molibdênio forma complexos estáveis com ligantes das classes das hidrazonas e ditiocarbazatos. Os complexos de molibdênio que tiveram sua atividade tripanocida avaliada mostraram resultados satisfatórios.

No total, 13 complexos foram sintetizados e caracterizados por diversas técnicas, confirmando-se as estruturas.

8.0 Referências Bibliográficas

- [1] H. Beraldo, “ A Química Inorgânica na Química Medicinal,” *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, vol. 6, pp. 4-6, 2005.
- [2] E. Alessio, *Bioinorganic Medicinal Chemistry*, Weinheim, Germany: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011.
- [3] M. Navarro, C. Gabbiani, L. Messori e D. Gambino, “Metal-based drugs for malaria, trypanosomiasis and leishmaniasis: recent achievements and perspectives.,” *Drug Discovery Today*, vol. 15, pp. 1070 - 1078, nº 23, 2010.
- [4] D. Engels e L. Saviole, “Reconsidering the underestimated burden caused by neglected tropical diseases.,” *Trends Parasitology*, vol. 22, pp. 363-6, 2006.
- [5] [Online]. Available: <http://www.agencia.ac.gov.br/noticias/acre/doenca-de-chagas-e-uma-realidade-na-amazonia-serie-doencas-tropicais> . [Acesso em 10 02 2014].
- [6] E. M. Slaven, S. V. Stone e F. A. Lopez, *Doenças Infecciosas. Diagnóstico e Tratamento no Setor de Emergência*. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2007.
- [7] A. Rassi, E. Boainain, “Etiologic therapy of Chagas disease,” *Arquivo Brasileiro Cardiologia*, vol. 32, pp. 395-9, 1979 .
- [8] S. S. R. Pita e P. G. Pascutti, “Alvos Terapêuticos na Doença de Chagas: a Tripanotona Redutase como Foco,” *Rev. Virtual Quim.*, vol. 3 , n. 4, pp. 307-324, 2011.

-
- [9] H. Cerecetto e M. Gonzalez, "Chemotherapy of Chagas' disease: status and new developments". *Current Topics in Medicinal Chemistry*, vol. 2, pp. 1187-213, 2002.
- [10] C. L. Verlinde, V. Hannaert, C. Blonsky, M. J. J. Perie e e. a. G. Fothergill, "Glycolysis as target for the design of new anti-trypanosome drugs.," *Drug Resistant Updates*, vol. 4, pp. 50-65, 2001.
- [11] L. C. Dias, M. A. Dessoy, J. J. N. Silva, O. H. Thiemann, G. Oliva e A. D. Andricopulo, "Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos.," *Quím. Nova* , vol. 32, n. 9, 2009.
- [12] D. R., "Sensitivity of parasites to free radical damage by antiparasitic drugs.," *Chemico-Biological Interactions*, vol. 73, pp. 1-27, 1990.
- [13] S. Revollo, B. Oury, J. P. Laurent, C. Barnabe, V. Quesney e V. e. a. Carriere, "Trypanosoma cruzi: impact of clonal evolution of the parasite on its biological and medical properties". *Exp Parasitol*, vol. 89, n. 1, pp. 30-9, 1998.
- [14] J. R. Coura e S. L. de Castro, "A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy," *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* , vol. 97, n. 3, pp. 3-24, 2002.
- [15] S. P. Fricker, R. M. Mosi, B. R. Camerom, I. Baird e e. a. Y. Zhu, "Metal compounds for the treatment of parasitic disease". *Journal of Inorganic Biochemistry*, vol. 102, pp. 1839-1845, 2008.
- [16] K. A. Crouse, K. B. Chew, M. T. H. Tarafder, A. Kasbollah, "Synthesis, characterization and bio-activity of S-2-picolylidithiocarbamate (S2PDTC), some of its

- Schiff bases and their Ni(II) complexes and X-ray structure of S-2-picolyl- β -N-(2-acetylpyrrole)dithiocarbazate,” *Polyhedron*, vol. 1, pp. 161-168, 2004.
- [17] P. K. Sasmal, A. K. Patra e A. R. Chakravarty, “Synthesis, structure, DNA binding and DNA cleavage activity of oxovanadium(IV) N-salicylidene-S-methyldithiocarbazate complexes of phenanthroline bases,” *J. Inorg. Biochem.*, vol. 7, pp. 1463- 1472, 2008.
- [18] P. I. S. Maia, A. G. A. Fernande, J. J. N. Silva, A. D. Andricopulo, S. S. Lemos, E. S. Lang, U. Abram e V. M. Deflon, “Dithiocarbazate complexes with the $[M(PPh_3)]^{2+}$ (M=Pd or Pt) moiety,” *J. Inorg. Biochem.*, vol. 104, pp. 1276- 1282, 2010.
- [19] V. M. Deflon, A. D. Adricopulo, A. G. A. Fernandes, P. I. S. Maia, R. B. P. Pesci e J. J. N. Silva, “Processo de obtenção de complexos de coordenação de ditiocarbazatos, complexos de coordenação contendo metais de transição, composições farmacêuticas e seus usos”. Patente PROCESSO FAPESP Nº. 07/03135-3.
- [20] G. Schwarz, R. R. Mendel e M. W. Ribbe, “Molybdenum cofactors, enzymes and pathways,” *Nature*, vol. 460, pp. 839-847, 2009.
- [21] [Online]. Available:
http://www.imoa.info/HSE/environmental_data/molybdenum_in_biology.php. [Acesso em 10 02 2014].
- [22] N. Lepora, Molybdenum (The Elements), Benchmar Books, p. 32, 2006.
- [23] P. C. H. Mitchell, “Molybdenum in enzymatic and heterogeneous catalysis,” *Journal of Inorganic Biochemistry*, vol. 11, pp. 107-123, 1986.

- [24] F. Mettler e M. J. Guiberteau, *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*, 6^a ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
- [25] R. Oliveira, D. Santos, D. Ferreira, P. Coelho e F. Veiga, “Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações,” *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, vol. 42, n. 2, pp. 152-165, 2006.
- [26] M. J. Clarke e P. Sadle, *Metallopharmaceuticals II: Diagnosis and Therapy*, Berlin: Springer Verlag, 1999.
- [27] H. J. Biersack e L. M. Freeman, *Clinical Nuclear Medicine*, Germany: Springer- Verlag, 2007.
- [28] F. P. Vieira, C. F. Redigueri e C. F. Redigueri, *A regulação de medicamentos no Brasil*, Porto Alegre: ABDR, 2013.
- [29] F. L. N. Marques, M. R. Y. Okamoto e C. A. Buchpiguel, “Alguns Aspectos Sobre Geradores e Radiofármacos de Tecnécio-99m e seus Controles de Qualidade,” *Radiol Bras*, vol. 34, n. 4, p. 233–239, 2001.
- [30] X. Chen, *Molecular Imaging Probes For Cancer Research*, Danvers, MA, USA: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, 2012.
- [31] G. Gunn, *Critical Metals Handbook*, Nottingham, UK: British Geological Survey, 2014.
- [32] M. J. Welch e S. M. Moerlein, “The Chemistry of Gallium and Indium as Related to Radiopharmaceutical Production,” *Inter. Journal Of Nuclear Medicine and Biology*, vol. 8, pp. 277 - 287, 1981.

- [33] D. R. Richardson, "Iron and gallium increase iron uptake from transferrin by human melanoma cells : further examination of the ferric ammonium citrate-activated iron uptake process," *Biochim. Biophys. Acta* , vol. 1536, pp. 43-54, 2001.
- [34] M. Gielen e E. Tiekink, *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents*, West Sussex, UK: Wiley, 2005.
- [35] J. A. Lessa e H. B. G.i L. Parrilha, "Gallium complexes as new promising metallodrug candidates," *Inorg. Chim. Acta*, vol. 393, pp. 53-63, 2012.
- [36] L. R. Bernstein, J. J. v. d. Hoeven e R. O. Boer, "Hepatocellular Carcinoma Detection by Gallium Scan and Subsequent Treatment by Gallium Maltolate: Rationale and Case Study," *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* , vol. 11, pp. 585-590, 2011.
- [37] A. R. Timerbaev, "Advances in developing tris(8-quinolinolato)gallium(III) as an anticancer drug: critical appraisal and prospects," *Metallomics*, vol. 1, pp. 193-198, 2009.
- [38] S. Abram e U. Abram, "Indium Chelate Complexes. II*. Synthesis and Characterization of Neutral Indium Chelates with Dithio Ligands," *Inorg. Chim. Acta*, vol. 153, pp. 135-136, 1988.
- [39] S. Abram, U. Abram, H. Spies e R. Munze, "113mIn Chelate Complexes-I. In vitro Investigations on a Series of Alkylvaried Dithiocarbamate Complexes with 113mIn," *In. J. Appl. Radiat.*, vol. 36 (8), pp. 653- 656, 1985.
- [40] V. Kubíček, J. Havlíčková, J. Kotek, G. Tircsó, P. Hermann, É. Tóth e I. Lukeš, "Gallium(III) Complexes of DOTA and DOTA-Monoamide: Kinetic and

- Thermodynamic Studies,” *Inorg. Chem*, vol. 49 (23), pp. 10960- 10969, 2010.
- [41] A. AL-Nahhas, T. S. Z. Win, A. Singh, C. Nanni, S. Fanti e D. Rubello, “Gallium-68 PET: A New Frontier in Receptor Cancer Imaging,” *Anticancer Research*, vol. 27, pp. 4087-4094, 2007.
- [42] D. Krajčiová, M. Melník, E. Havránek, A. Forgácsvá e P. Mikuša, “Copper compounds in nuclear medicine and oncology.,” *Journal of Coordination Chemistry*, vol. 67, n. 9, p. 1493–1519, 2014.
- [43] C. J. Anderson e R. Ferdani, “Copper-64 Radiopharmaceuticals for PET Imaging of Cancer: Advances in Preclinical and Clinical Research.,” *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, vol. 24, n. 4, pp. 379- 393, 2009.
- [44] M. Kobayashi e S. Shimizu, “Cobalt proteins,” *Eur. J. Biochem*, vol. 261, pp. 1- 9, 1999.
- [45] W. Bauer, G. D. Westfall e H. Dias, Física para Universitários: Óptica e Física Moderna, Bookman, 2013.
- [46] D. Sriram, P. Yogeeswari e K. Madhu, “Synthesis and in vitro and in vivo antimycobacterial activity of isonicotinoyl hydrazones.,” *Bioorg Med Chem Letter*, vol. 15(20), pp. 4502-5, 2005.
- [47] F. R. Pavan, P. I. d. S. Maia, S. R. Leite, V. M. Deflon e A. A. Batista, “Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti – Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity,” *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 45, pp. 1898-1905, 2010.

- [48] V. M. Deflon, K. E. Bessler, M. Kretschmar e U. Abram, “Tris[3-hydroxy-2(1H)-pyridinonato]-Komplexe von Al^{3+} , Cr^{3+} und Fe^{3+} – Kristall- und Molekülstrukturen von 3-Hydroxy-2(1H)-pyridinon und Tris[3-hydroxy-2(1H)-pyridinonato]chrom(III),” *Z Anorg. Allg. Chem.*, vol. 626 (7), pp. 1545-49, 2000.
- [49] G. Nirmalaa, A. K. Rahimanb, S. Sreedaranc, R. Jegadeeshd, N. Raamand e V. Narayanana, “Synthesis, characterization, crystal structure and antimicrobial activities of new transN,N-substituted macrocyclic dioxocyclam and their copper(II) and nickel(II) complexes,” *Polyhedron*, vol. 30 (1), pp. 106-113, 2011.
- [50] R. Delgado, V. Félix, L. M. P. Lima e D. W. Price, “Metal complexes of cyclen and cyclam derivatives useful for medical applications: a discussion based on thermodynamic stability constants and structural data,” *Dalton Trans.*, pp. 2734- 2745, 2007.
- [51] F. Marquesa, L. Ganoa, M. P. Campelloa, S. Lacerda, I. S. c. information, L. M. Limab, J. Costa, P. Antunes e R. Delgado, “13- and 14-membered macrocyclic ligands containing methylcarboxylate or methylphosphonate pendant arms: Chemical and biological evaluation of their ^{153}Sm and ^{166}Ho complexes as potential agents for therapy or bone pain palliation,” *Journal of Inorganic Biochemistry*, vol. 100 (2), pp. 270-280, 2006.
- [52] Natha, P. K. Sainia, G. Eng e X. Song, “Synthesis and solid-state spectroscopic investigation of some novel diorganotin(IV) complexes of tetraazamacrocyclic ligands,” *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 693 (13), pp. 2271-2278, 2008.
- [53] X. Lianga e P. J. Sadler, “Cyclam complexes and their applications in medicine,” *Chem.*

- Soc. Rev.*, vol. 33, pp. 246-266, 2004.
- [54] P. Blower, J. S. Lewis e J. Zweit, “Copper radionuclides and radiopharmaceuticals in nuclear medicine,” *Nucl Med Biol.* , vol. 23 (8), pp. 957-80, 1996.
- [55] T. Wadas, E. H. Wong, G. R. Weisman e C. J. Anderson, “Copper Chelation Chemistry and its Role in Copper Radiopharmaceuticals,” *Current Pharmaceutical Design*, vol. 13, pp. 3-16, 2007.
- [56] J. Burgess, J. Fawcett, M. A. Llewellyn, S. A. Parsons e D. R. Russell, “Tris-[3-hydroxy-1,2-dimethyl-pyridin-4(1H)-onato]cobalt(III),” *Transition Metal Chemistry*, vol. 25 (5), pp. 541-546, 2000.
- [57] G. M. Sheldrick, *SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures*, 1997.
- [58] G. M. Sheldrick, *SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures*, 1997.
- [59] F. S. Buckner, C. L. Verlinde, A. C. La Flamme, W. C. Van Voorhis, “Efficient technique for screening drugs for activity against *Trypanosoma cruzi* using parasites expressing beta-galactosidase”. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 40, pp. 2592-2597, 1996.
- [60] Z. Brener, “The behaviour of slender and stout forms of *Trypanosoma cruzi* in the bloodstream of normal and immune mice,” *Ann Trop Med Parasitol*, vol. 63, pp. 215-220, 1969.
- [61] J. J. N. Silva, W. R. Pavanelli, J. C. M. Pereira, J. S. Silva e D. W. Franco, “Experimental Chemotherapy against *Trypanosoma cruzi* Infection Using Ruthenium Nitric Oxide

- Donors,” *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 53 (10), pp. 4414-4421, 2009.
- [62] O. J. Brien, “ Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity”. *European Journal of Biochemistry*, vol. 267(17), pp. 5421-5426, 2000.
- [63] L. Frémond, E. Espinosa, M. Meyer, F. Denat, R. Guillard, V. Huchb e M. Veithb, “Synthesis, characterization and X-ray crystal structures of cyclam derivatives. Part IV. 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecane-5,12-dione and its diprotonated forms,” *New J. Chem*, vol. 24, pp. 959-966, 2000.
- [64] R. El-Bahnasawya, E. El-Shereafya, Y. M. Issab e S. El-Meleigya, “Thermal-conductimetric studies on some isonicotinoyl hydrazone derivatives and their metal complexes,” *Thermochimica Acta*, vol. 173, pp. 9-16, 1990.
- [65] M. Chakraborty, S. Roychowdhury, N. R. Pramanik e T. K. Raychaudhuri, “Synthesis, characterization, crystal structure and density functional theory (DFT) calculations of dioxomolybdenum (VI) complexes of an ONS donor ligand derived from benzoylacetone and S-benzyl dithiocarbamate,” *Polyhedron*, vol. 50, pp. 602-611, 2013.
- [66] R. M. Silverstein, F. X. Webster e D. J. Kiemle, *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 7^a ed., Rio de Janeiro: LTC, 2007.
- [67] C. Massabni, P. P. Corbi, P. Melnikov, M. A. Zacharias e H. R. Rechenberg, “Four New Metal Complexes with the Amino Acid Deoxyallin,” *J. Braz. Chem. Soc*, vol. 16 (4), pp. 718-722, 2005.

- [68] M. C. B. Moraes e C. L. Lago, “Espectrometria de Massas com Ionização por “Electrospray” Aplicada ao Estudo de Espécies Inorgânicas e Organometálicas,” *Quim. Nova*, vol. 26 (4), pp. 556-563, 2003.
- [69] J. Lee, *Química Inorgânica não tão Concisa*. Editora Edgar Blücher Ltda, Editora Edgar Blücher Ltda, 1996.
- [70] G. F. Sousa, E. Garcia, C. C. Gatto, I. S. Resck e V. M. Deflon, “Synthesis, spectroscopic characterization and X-ray structures of five-coordinate diorganotin(IV) complexes containing 5-hydroxypyrazoline derivatives as ligands.,” *Journal of Molecular Structure*, vol. 981, pp. 46-53, 2010.
- [71] W. A. Nugent e J. M. Mayer, *Metal-ligand multiple bonds*, Wiley, 1988.
- [72] A. Guy Orpen, O. Kennard, D. G. Watson e R. Taylor, “Supplement. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 2. Organometallic compounds and co-ordination complexes of the d- and f-block metals,” *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, vol. 12, pp. S1-S83, 1989.
- [73] A. Garcia, “Neutral Red Assay for Measurement of Quantitative Vero Cell Cytotoxicity,” *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 59 (6), pp. 1981-1983, 1993.
- [74] I. ORME, “Search for new drugs for treatment of tuberculosis”. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 45 (7), pp. 1943-1946, 2001.

9.0 Anexos

- Espectros de absorção na região do infravermelho dos agentes complexantes.

Figura 66- Espectro de absorção na região do infravermelho do agente complexante H₂bdtc, pastilha feita em KBr.

Figura 67- Espectro de absorção na região do infravermelho do agente complexante H_2mbdtc , pastilha feita em KBr.

Figura 68- Espectro de absorção na região do infravermelho do agente complexante H_2nbdtc , pastilha feita em KBr

Figura 69- Espectro de absorção na região do infravermelho do agente complexante H₂aih, pastilha feita em KBr.

Figura 70- Espectro de absorção na região do infravermelho do agente complexante H₂bih, pastilha feita em KBr.

01. Bolsas de Estudos Recebidas

- Bolsa de Iniciação Científica – CNPq. Local: IQ/UnB. 2004-2006
- Bolsa de Treinamento Técnico (Graduação)- Pró-Reitoria de Pesquisa: IQSC. 2008-2010.
- Bolsa de Estágio Internacional em Laboratório de Pesquisa (Graduação). Bolsa cedida pela Freie Universitat Berlin. Dez 2009- Março 2010
- Bolsa de Doutorado- CAPES. 2010/ fevereiro de 2015.
- Bolsa de Doutorado Sanduíche – CAPES-PROBRAL. Outubro -2011/Abril-2012

02. Publicações na forma de artigos

ARROCCIA, MURILO C.; PESCI, RAFAELA B. P.; MAIA, PEDRO IVO DA S.; DEFLON, VICTOR M. . Crystal structure of di- μ -methanolato-bis{[*N* -(1-benzoylprop-1-en-2-yl)thiophene-2-carbohydrazidato- $\kappa^3 O$, *N* -, *O* -]oxidovanadium(V)}. Acta Crystallographica. Section E, v. 70, p. m353-m354, 2014.

03. Pedido de patente depositado junto ao INPI (1 pedido depositado)

- Depósito do pedido de patente de invenção intitulada "Processos de Obtenção de Complexos de Coordenação de Ditiocarbazatos, Compostos de Coordenação Contendo Metais de Transição, Composições Farmacêuticas e Seus Usos" - PROCESSO FAPESP Nº. 07/03135-3, junto ao INPI, com protocolo de nº. 018110032239.

- Quadro de Inventores: Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon - IQSC; Prof. Dr. Adriano Defini Andricopulo - IFSC; Dr. Jean Jerley Nogueira da Silva – IFSC (ex Pós-doc); Doutorando IQSC – Pedro Ivo da Silva Maia; Doutorando IQSC – André Gustavo de Araújo Fernandes; Doutoranda IQSC – Rafaela Bernardo Provazi Pesci.

04. Resumos publicados em anais de congresso e apresentação oral em evento nacional

Resumos publicados em anais de congresso

- - *Título:* New Oxovanadium(V) Complexes: [VO(bbd)(OMe)] and [VO(bbd)(OEt)] (H₂bbd: benzoylacetone-S-benzyl-dithiocarbazate).
- *Autores:* **PESCI, R. B. P.** ; DEFLON, Victor Marcelo ; Bessler, K. E. ; SOUSA, Gerimário Freitas de ; LEMOS, Sebastião de Souza ; BATISTA, Alzir Azevedo ; ELLENA, Javier ; CASTELLANO, Eduardo Ernesto.
- *Evento:* XIII BMIC - Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry
- *Local e data:* Fortaleza, 2006.
- - *Título:* Supramolecular Structure of the Vanadium Adduct Compound [VO(acac)₂(H₂O)].4hp (H₄hp: 4-Hydroxypyridine)
- *Autores:* Souza, E. J. de ; **PESCI, R. B. P.** ; DEFLON, Victor Marcelo ; Bessler, K. E. ; BATISTA, Alzir Azevedo ; Niquet, E.
- *Evento:* XIII BMIC - Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry
Local e data: Fortaleza, 2006.

- - *Título:* [VO(atfh)(OMe): Síntese e Caracterização Estrutural (atfh: acetilacetofenona-tiofeno-2-carbohidrazonato).
- Autores: **PESCI, R. B. P.** ; DEFLON, Victor Marcelo ; SOUSA, Gerimário Freitas de ; LEMOS, Sebastião de Souza ; BATISTA, Alzir Azevedo ; ELLENA, Javier ; CASTELLANO, Eduardo Ernesto
- *Evento:* 29^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.
- *Local e data:* Águas de Lindóia, SP. 2006.
- - *Título:* Complexo de Oxovanádio(IV) com 3-Hidroxipiridina e Acetilacetato.
- Autores: **PESCI, R. B. P.** ; DEFLON, Victor Marcelo ; BATISTA, Alzir Azevedo ; NASCIMENTO, Otaciro Rangel ; ELLENA, Javier ; CASTELLANO, Eduardo Ernesto.
- *Evento:* 30^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química,
- *Local e data:* Águas de Lindóia, SP. 2007.
- - *Título:* Vanadium(V) Complexes With a Pyrazolinic Hydrazone Derivative.
- Autores: **PESCI, R. B. P.** ; CARROCCIA, M. C. ; MAIA, P. I da S. ; LEMOS, S. S. ; SOUSA, Gerimário Freitas de ; ELLENA, Javier ; DEFLON, Victor Marcelo
- *Evento:* XIV Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry (BMIC2008).
- *Local e data:* Foz do Iguaçu, 2008.
- - *Título:* Novo Complexo de Vanádio com Ligante do Tipo Hidrazonato e Potencial Bioatividade.

- *Autores:* **PESCI, R. B. P.** ; MAIA, P. I da S. ; DEFLON, Victor Marcelo ; SOUSA, Gerimário Freitas de ; BATISTA, Alzir Azevedo ; ELLENA, Javier
- *Evento:* 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.
- *Local e data:* Águas de Lindóia, SP. 2008.

- - *Título:* Bis(1-hidroxi-2(1H)-piridinationato-O,S)dioxomolibdênio(VI): Potencial Modelo para Oxotransferases.
- *Autores:* **PESCI, R. B. P.** ; NASCIMENTO, F.B. ; BATISTA, Alzir Azevedo ; DEFLON, Victor Marcelo.
- *Evento:* 32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.
- *Local e data:* Fortaleza. 2009

- - *Título:* Primeiro Complexo de Au(I) contendo ditiocarbazato como agente complexante: potencial agente anti-T.cruzi.
- *Autores:* Fernandes, A. G. de A. ; **PESCI, RAFAELA B. P.** ; HAGENBACH, A. ; ABRAM, Ulrich ; DEFLON, Victor Marcelo.
- *Evento:* XVIII Encontro de Química da Região Sul.
- Local e data: Curitiba. 2010.

- - *Título:* DIOXOMOLYBDENUM(VI) COMPLEXES OF HYDRAZONES, THIOSEMICARBAZONES AND DITHIOCARBAZATES AS MODEL FOR OXOTRANSFERASES.
- *Autores:* MAIA, P. I da S. ; **PESCI, R. B. P.** ; PLEPIS, A. M. G. ; BACK, D. F. ; LANG, E. S. ; DEFLON, Victor Marcelo.

- *Evento:* XV Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry.
- *Local e data:* Angra dos Reis. 2010.

- - *Título:* Complexo de Molibdênio como Modelo para Enzimas Oxotransferases.
- *Autores:* **PESCI, R. B. P.** ; DEFLON, Victor Marcelo ; ABRAM, Ulrich
- *Evento:* 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.
- *Local e data:* Águas de Lindóia, 2010.

- - *Título:* New Dioxomolybdenum Dithiocarbamate Complex.
- *Autores:* **PESCI, RAFAELA B. P.** ; Fernandes, A. G. de A. ; BACK, D. F. ; DEFLON, Victor Marcelo
- *Evento:* Workshop on Synthetic Inorganic Chemistry.
- *Local e data:* Bento Gonçalves, 2011.

- - *Título:* Gallium and Indium Tris(chelate)complexes of Nuclear Medicinal Interest.
- *Autores:* **PESCI, R. B. P.**; DEFLON, Victor Marcelo.
- *Evento:* Drug Discovery & Therapy World Congress.
- *Local e data:* Boston, 2013.

Apresentações oral em evento nacional

- Título: “Complexos de Cobre e Cobalto com Novo Ligante Macrocíclico como Potenciais Radiofármacos.”

Evento: 36ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Local e data: Águas de Lindóia, SP. 25 a 28/05/2013.

05. Participação em eventos

- 36ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. 2013. (Congresso).
- Drug Discovery & Therapy World Congress. 2013. (Congresso).
- XV Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry. (Congresso).
- 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. 2010. (Congresso).
- 32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. 2009. (Congresso).
- 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. 2008. (Congresso).
- XIV Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry (BMIC2008). 2008. (Congresso).
- 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. 2007. (Congresso).
- 29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. 2006. (Congresso).
- XIII BMIC - Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry. 2006. (Congresso).

06. Prêmios

- Trabalho Premiado em Congresso.
 - *Título:* “Dioxomolybdenum(VI) complexes of hydrazones, thiosemicarbazones and ditiocarbazates as models for oxotransferases”

- *Evento conjunto*: XV Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry - BMIC

II Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry - LABIC

Angra dos Reis – RJ – setembro de 2010.

Prêmio: autora de um dos quatro pôsteres premiados, dentre duzentos apresentados.