UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

Viviana da Silva Prado

Obtenção de complexos de Ga^{III} e In^{III} com interesse em medicina nuclear a partir do desenvolvimento de ligantes multidentados

São Carlos

2017

Viviana da Silva Prado

Obtenção de complexos de Ga^{III} e In^{III} com interesse em medicina nuclear a partir do desenvolvimento de ligantes multidentados

Tese apresentada ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção do título de doutora em ciências.

Área de concentração: Química Analítica e Inorgânica

Orientador: Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon

Exemplar revisado

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

São Carlos

2017

Dedico este trabalho

**À avó Tereza (para sempre) e
À Tia Graça**

(In Memoriam)

Agradecimentos

Agradeço ao Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon, pelas oportunidades e pela confiança. Agradeço muito por abrir as portas do seu laboratório do GQIEB (Grupo de Química Inorgânica Estrutural e Biológica) para que eu pudesse desenvolver o meu doutorado e pelo estímulo à independência e autonomia.

Agradeço ao Prof. Dr. António Manuel Rocha Paulo pela oportunidade de desenvolver o doutorado-sanduíche em seu grupo de pesquisa, no C²TN em Portugal. Agradeço por sua hospitalidade, amizade e ensinamentos.

Agradeço às agências de fomento, CAPES, FAPESP e FCT (Portugal), por apoiarem os projetos do GQIEB. Em especial, agradeço à CAPES pelas bolsas concedidas.

Agradeço ao IQSC/USP pelo apoio institucional, oferecido por meio de suas oficinas (vidraria, mecânica, eletrônica e manutenção predial), secretarias, pessoal da limpeza e central analítica.

Agradeço ao hoje Prof. Dr. Pedro Ivo da Silva Maia, excelente colega de laboratório e um grande amigo. Agradeço pelas discussões de química, pelo incentivo e pela amizade.

Agradeço aos colegas de laboratório do GQIEB, Carol, Henrique, Murilo, Vanessa, Mónica, Amandha e Gabi.

Agradeço à mana Carol pela ajuda nos momentos difíceis e pela amizade.

Agradeço ao Henrique (Henriqueto) por sua amizade e pelo seu excelente astral.

Agradeço ao Dr. Fábio Luiz Navarro Marques pelas contribuições no exame de qualificação. Também agradeço pela ótima recepção e pelo aprendizado, durante a “Escola de inverno de radioquímica e radiofarmácia”.

Agradeço ao Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira por suas contribuições no exame de qualificação para o doutorado.

Agradeço à Prof. Dra. Isabel Santos pelo incentivo e pelo interesse no meu trabalho desenvolvido no C²TN.

Agradeço à pesquisadora Dra. Célia Maria Fernandes pelo auxílio nas radiomarcações e pelas análises por espectrometria de massas. Agradeço pelo grande auxílio durante meu período no C²TN em Portugal e pela amizade.

Agradeço à Dra. Maria Paula Campello, pelo grande auxílio durante meu período no C²TN em Portugal e pela amizade.

Agradeço à Dra. Isabel C. Santos pelas análises de DRX realizadas no período em Portugal.

Agradeço às pesquisadoras Dra. Lurdes Gano e Elisabete Correia pelos ensaios biodistribuição e biocinética.

Agradeço aos colegas do C²TN Xico, Filipa Mendes, Ana Gonçalves, Elisabete Ribeiro, Edgar, Elisa, Zsolt Bihari, Eva Hahn, Andreea Carac, Fernanda Marques, Paula Rapousinho, João Galamba Correia, Vera Ferreira, Letícia Quental e Filipe Vultos.

Agradeço às amigas Ana, Elisabete, Marta, Bruna e Tânia pelos ótimos momentos do café pós almoço, pelos passeios, idas à praia, pelas conversas e pela amizade.

Agradeço à Dra. Filipa Mendes por toda ajuda e atenção durante o período que estive em Portugal (boleias, documentos, cenas pra casa e dicas de passeio).

Agradeço ao amigo Francisco Silva (Xico) pela amizade, pelos ótimos momentos acompanhados de ótimos vinhos, pelos passeios e por me recepcionar tão bem em Portugal. Agradeço-te também como pesquisador, pelo auxílio nos experimentos finais com ¹¹¹In e pelas dicas de como trabalhar com material radioativo.

Agradeço aos amigos do basquete da ESA (Escola Secundária da Amadora) Marta Santos, Ana Serra, Paulo Serra, Lélé, Telma, Rita, Sofia, Feli, Joana, Lúcia, Eduardo, Ana, Patrícia (Mora), José Alex e o treinador Vasco. Foi muito bom poder treinar e fazer parte da equipa!

Agradeço à Marta Santos, pela ajuda na adaptação em Portugal, pelas conversas, pelos passeios e pela amizade.

Agradeço aos amigos do time de basquete do CAASO, em especial, Juliana (Duda), Juliana (Ju), Bianca e Breno.

Agradeço à Duda, por todas as palavras de motivação e amizade inestimável.

Agradeço à Sylvana e ao André pelas análises de RMN realizadas na central analítica do IQSC (CAQUI).

Agradeço ao grupo de pesquisa do Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista (DQ-UFSCar), pela disponibilidade para realizar análises de RMN.

Agradeço aos técnicos do laboratório de ensino do IQSC Cidinha, Renatinha e Glauco.

Agradeço à Dra. Cecília, responsável pelo laboratório de resíduos químicos do campus da USP de São Carlos.

Agradeço à Bernadete Figueiredo, funcionária da biblioteca do IQSC, pelo incentivo e pela amizade.

Agradeço à Wilneide, funcionária da biblioteca do IQSC, por suas palavras de incentivo e encorajamento.

Agradeço à Eliana, funcionária da biblioteca do IQSC, pelas correções das referências e pelo incentivo.

Agradeço aos secretários da pós-graduação Andréia, Gislei, Sílvia, Dani e Gustavo.

Agradeço à Profa. Dra. Eny Vieira, pelas demonstrações de humildade e pelas doces palavras de encorajamento.

Agradeço ao Prof. Dr. Antonio Burtoloso por todo aprendizado que obtive durante o período que estive em seu laboratório.

Agradeço ao professor Pedro Berci por ter disponibilizado o seu laboratório para que tivéssemos aonde trabalhar, no início do grupo de síntese orgânica.

Agradeço ao meu amigo Dr. Vagner Pinho (Vagnerrrr), pelo exemplo de perseverança, pelas discussões sobre química, pelo incentivo e amizade.

Sempre serei grata a todos os professores que lecionaram para as turmas pelas quais passei. Em especial aos professores da Escola Estadual Esterina Placco, em São Carlos/SP. Agradeço ao Prof. Adalberto Perdigão (responsável pela minha escolha por seguir carreira na Química), à professora Silvana (que tanto me ajudou dentro e fora da sala de aula), à professora Vera (que sempre me incentivou na busca pelos meus ideais), à professora Dinha (quase fui para a

Biologia por suas aulas inspiradoras) e à professora Simone (que não me deixou desistir sem nem mesmo tentar...obrigada por suas excelentes aulas de química!).

Agradeço aos meus padrinhos Ivone e Wamberto Zanquim, pela consideração e pelo carinho.

Agradeço à Gabriela (Ga), pela paciência, pelo incentivo, pela amizade, pelo carinho e por estar sempre ao meu lado!

Agradeço aos meus primos/irmãos Thiago, Larissa, Thalita, Gabi e Luana. Agradeço à família Silva, que cresceu com os priminhos Kawan, Layslla, Ricardo, Vitória, Thayná e David, que tanto nos alegram!

Agradeço à minha eterna Vó Tereza, um exemplo de humildade e caridade. Agradeço por todas as vezes que não me deixou desistir. Agradeço por todo incentivo, apoio, carinho e ensinamentos.

Agradeço à minha mãe Maria Célia da Silva, por todos os seus esforços. Na sua simplicidade me mostra sempre a grandeza de se ter um bom coração. Nas dificuldades, mostra a perseverança e resignação, e me mostra que ainda vale à pena sonhar.

“Tudo que tive que tolerar na vida...todos os obstáculos, seja o que for, eu supero na marra. Uma pessoa fraca falharia, desistiria. Não sou assim. De onde eu saí, só os fortes sobrevivem.”

Allen Iverson

Sumário

INTRODUÇÃO GERAL	31
RADIOQUÍMICA E O PANORAMA EM MEDICINA DE DIAGNÓSTICO	31
<i>Medicina de diagnóstico</i>	39
<i>Ligantes quelantes de interesse em medicina nuclear</i>	45
OBJETIVOS GERAIS	50
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	50
CAPÍTULO I - VERSATILIDADE DO REAGENTE 2-HIDROXI-3-CLOROMETIL-5-METILBENZALDEÍDO: SÍNTESE DE IMINAS, SEMICARBAZONAS E TIOSSEMICARBAZONAS	51
1.1 INTRODUÇÃO	52
1.2 OBJETIVOS	59
1.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	60
1.4 CONSIDERAÇÕES	105
1.5 PARTE EXPERIMENTAL	106
1.5.1 Reagentes	106
1.5.2 Instrumentação	106
1.5.3 Sínteses	107
CAPÍTULO II - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE Re	115
2.1 INTRODUÇÃO	116
2.1.1 Aplicações do Re em medicina nuclear	116
2.1.2 Compostos de Tc como agentes de diagnóstico	117
2.2 OBJETIVOS	124
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	125
2.3.1 Síntese e caracterização dos complexos de rênio	125
2.4 CONSIDERAÇÕES	147
2.4 PARTE EXPERIMENTAL	148
2.4.1 Reagentes	148
CAPÍTULO III - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES SEMI- E TIOSSEMICARBAZONAS HEXADENTADOS E SEUS RESPECTIVOS COMPLEXOS DE GÁLIO E ÍNDIO	151
3.1 INTRODUÇÃO	152
3.1.1 GÁLIO: PROPRIEDADES E ALGUMAS DE SUAS APLICAÇÕES NA MEDICINA	152
3.1.2 ÍNDIO	155
3.2 OBJETIVOS	156
3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	157
3.3.1 Síntese e caracterização do precursor para os ligantes hexadentados	157

3.3.2 Síntese e caracterização dos ligantes hexadentados - Semicarbazona.....	161
3.3.3 Síntese e caracterização dos ligantes hexadentados - Tiosemicarbazonas.....	166
3.3.4 Síntese e caracterização dos complexos de Ga.....	178
3.3.5 Síntese e caracterização dos complexos de In.....	200
3.4 CONSIDERAÇÕES	226
3.5 PARTE EXPERIMENTAL.....	227
3.5.1 Procedimento geral para a preparação das bis(semi)- e tiosemicarbazonas	227
3.5.2 Procedimento geral para a preparação dos complexos com os ligantes hexadentados	229
CAPÍTULO IV- RADIOMARCAÇÕES COM ^{67}Ga E ^{111}In: ESTUDOS DE ESTABILIDADE <i>in vitro</i> E <i>in vivo</i> E ENSAIO DE BIODISTRIBUIÇÃO	233
4.1 INTRODUÇÃO	234
4.1.1 GÁLIO NA MEDICINA NUCLEAR	234
4.1.2 ÍNDIO NA MEDICINA NUCLEAR	240
4.2 OBJETIVOS.....	243
4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	244
4.3.1 Radiomarcações com ^{67}Ga	244
4.3.2 Radiomarcações com $^{111}\text{InCl}_3$	255
4.4 CONSIDERAÇÕES	262
4.5 PARTE EXPERIMENTAL.....	263
4.5.1 Considerações.....	263
4.5.2 Radiomarcações.....	265
4.5.3 Determinação do log P.....	267
4.5.4 Estudos de estabilidade <i>in vitro</i>	268
4.5.5 Ensaio <i>in vivo</i>	269
4.5.5.1 Biodistribuição e biocinética	270
4.5.5.2 Ensaio de estabilidade <i>in vivo</i>	270
CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	271
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	272
APÊNDICE	285

Lista de abreviaturas e símbolos

A

A Aceptor (de ligação de hidrogênio)

Ar Arila

C

Ci Curie

COSY *Correlation Spectroscopy* - Espectroscopia de Correlação

Cpm Contagem por minuto

CT *Computed Tomography* - Tomografia Computadorizada

D

δ deslocamento químico

d Dubleto

D Doador (de ligação de hidrogênio)

DCM diclorometano

dd duplo dubleto

DMF dimetilformamida

DMSO dimetilsulfóxido

DRX Difração de Raios X

E

ESI-MS *Eletronspray Ionisation - Mass Spectrometry* –
Espectrometria de Massas com Ionização por *Eletronspray*

Et Etila

EtOH Etanol

H

Hz Hertz

HPLC *High Performance Liquid Chromatography* - Cromatografia
Líquida de Alta Eficiência

HSQC *Heteronuclear Single Quantum Coherence*

I

ima Imina

*i*TLC *Instant Thin Layer Chromatography* – Cromatografia em
camada delgada instantânea

IV	Infravermelho
J	
<i>J</i>	Constante de acoplamento (em Hz)
M	
m	multipleteo
Me	grupo metila
MeCN	acetonitrila
MHz	Megahertz
N	
NBu ₄	Íon tetrabutílamônio
P	
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i> - Tampão Salino Fosfato
PCC	<i>Pyridinium chlorocromate</i> - clorocromato de piridínio
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> - Tomografia por Emissão Pósitron
<i>Ph</i>	Fenila
ppm	parte por milhão
R	
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
S	
s	singleto
sc	semicarbazona
<i>sl</i>	singleto largo
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> - Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
Sv	Sieverts
T	
t	tripleteo
<i>t</i> _{1/2}	Tempo de meia-vida
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i> - Cromatografia em camada delgada

t_R	Tempo de retenção
tsc	tiossemicarbazona
tt	triplete de tripletos
$\tilde{\nu}$	número de onda (em cm^{-1})

Lista de Figuras

Figura 1 - Espectro eletromagnético.....	32
Figura 2 - Ilustração do poder de penetração das radiações α , β , γ e nêutrons provenientes de uma fonte externa.	34
Figura 3 - Ilustração do alcance das radiações α , β e γ provenientes de uma fonte interna nas camadas da pele. Por exemplo, após a administração de um radiofármaco.....	35
Figura 4 - Tabela periódica dos elementos químicos, destacando alguns elementos que possuem radioisótopos de interesse para medicina nuclear. ^{6,7}	36
Figura 5 - Reator nuclear do IPEN, Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares (<i>esquerda</i>). Cíclotron, acelerador de partículas, instalado no Hospital da Clínicas de São Paulo (<i>direita</i>).	37
Figura 6 - Efeitos observados com a exposição a diferentes doses de radiação.....	38
Figura 7 - Esquema geral da técnica de PET. a) Fenômeno de aniquilação do pósitron e detecção da radiação γ proveniente b) Exemplo de uma imagem de PET obtida após administração de FDG.	40
Figura 8 - Exemplo de proposta de conjugado para técnica bimodal, empregando ^{64}Cu e ^{68}Ga . ²⁵	43
Figura 9 - Esquema geral da técnica de SPECT. a) Emissão de raios γ e detecção. b) Exemplo de imagem obtida do cérebro após administração de $^{99\text{m}}\text{Tc}$	43
Figura 10 - Ilustração do princípio para a especificidade de um radiofármaco por um alvo, neste exemplo uma célula tumoral. ³²	45
Figura 11 - Exemplos de macrociclos empregados como agentes quelantes em química radiofarmacêutica. ²¹	47
Figura 12 - Exemplos de ligantes macrociclos empregados em medicina nuclear e algumas modificações para bioconjugação. ^{21,63}	48
Figura 13 - Ligantes acíclicos promissores para o desenvolvimento de novos radiofármacos. ^{65,67}	49
Figura 14 - Compostos iminas com atividade de biológicas. a) Estrutura geral das iminas. b) Ancistroctadidina, produto natural com atividade antimalária. c) Base de Schiff derivada da quitosana, composto derivado do produto natural que apresenta atividade antifúngica. d) <i>N</i> -(salicilideno)-2-hidroxianilina, composto com atividade antibacteriana de fonte não-natural.	52
Figura 15 - Complexos metálicos com ligantes imino.	53

Figura 16 - a) Estrutural geral das semicarbazonas nas formas ceto e enol e b) exemplos de semicarbazonas com propriedades biológicas.	53
Figura 17 - A e B: Exemplos de complexos metálicos com semicarbazonas com estanho. C: Complexo de Cu com propriedade citotóxica, apresentado na forma monomérica.	54
Figura 18 - a) Estrutura geral da tiossemicarbazonas com o equilíbrio tautomérico das formas tiona e tiol. b) Exemplos de tiossemicarbazonas que apresentam atividades interessantes, A-D: inibidores da ribonucleosídeo difosfato redutase. E: antiviral.	55
Figura 19 - Exemplos de complexos metálicos com ligantes tiossemicarbazonas (tiossemicarbazونات).	56
Figura 20 - Estruturas moleculares de complexos de Re^{V} e Tc^{V} com tiossemicarbazونات obtidos pelo GQIEB.	56
Figura 21 - a) Estrutura geral dos ditiocarbazatos, nas formas tiona e tiol. b) Ditiocarbazato H_2bdtc nas suas formas cíclica e acíclica. c) complexos de Pd e Tc com H_2bdtc	57
Figura 22 - Estrutura molecular do complexo $[\text{TcO}(\text{bdtc})\text{Cl}]$	57
Figura 23 - Exemplos de ligantes preparados a partir do 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído.	58
Figura 24 – Representações ORTEP: a) complexo $[\text{NiNi}(\text{HBPPAMFF})(\mu\text{-OBz})_2(\text{H}_2\text{O})]^+$. b) Complexo $[\text{Cu}(\text{R-Pro-STSC})\text{Cl}]^+$. As elipsóides foram desenhadas com nível de 40% e 50% de probabilidade, respectivamente.	58
Figura 25 - Espectro na região do IV do composto 1 em pastilha de KBr.	61
Figura 26 - Espectro de RMN ^1H do composto 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído em CDCl_3 e frequência de ressonância de 400 MHz. *O singlete em 7,26 ppm corresponde ao sinal do solvente CHCl_3 residual.	62
Figura 27 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído em CDCl_3 (t em 77,0 ppm), 100 MHz.	63
Figura 28 - Espectro de absorção na região do IV do composto 2 (filme líquido sobre janela de Si).	64
Figura 29 - Espectro de RMN ^1H do composto 2 (CDCl_3 , 500 MHz). *O singlete em 7,26 ppm corresponde ao sinal residual do solvente CHCl_3	65
Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C da azida orgânica 2 em CDCl_3 , 101 MHz. *Tripleto (acoplamento entre os núcleos de D e C) em 77,0 ppm corresponde ao sinal do solvente CDCl_3	65

Figura 31 - Espectros na região do IV. a) Composto 2 (filme líquido sobre janela de sílicio). b) Composto 3, tsc-N ₃ (pastilha de KBr).....	68
Figura 32 - Espectro de RMN ¹ H da tiossemicarbazona tsc-N ₃ (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz). *Sinal residual de H ₂ O. • Sinal residual de DMSO.	69
Figura 33 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 3, tsc-N ₃ , em DMSO- <i>d</i> ₆ e 101 MHz.....	70
Figura 34 - Espectros de absorção na região do IV (pastilha de KBr: a) aldeído 2; b) composto 4, sc-N ₃	72
Figura 35 - Espectro de RMN ¹ H do composto 4 (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz).....	73
Figura 36 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 4 (DMSO- <i>d</i> ₆ , 126 MHz).....	74
Figura 37 - Espectro de absorção na região do IV do composto 5 (pastilha de KBr).	75
Figura 38 - Espectro de RMN ¹ H do composto 5 (D ₃ COD, 500 MHz).	76
Figura 39 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 5, ima-N ₃ (D ₃ COD, 101 MHz).	77
Figura 40 - Espectro de absorção na região do IV do composto 6 (pastilha de KBr).	78
Figura 41 - Espectro de RMN ¹ H do composto 6 (CDCl ₃ , 500 MHz).	79
Figura 42 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 6 (CDCl ₃ , 101 MHz).	80
Figura 43 - Espectro vibracional na região do IV do composto 7 (pastilha de KBr).	81
Figura 44 - Espectro de RMN de ¹ H da tiossemicarbazona 7 em (DMSO- <i>d</i> ₆ e 400 MHz)....	82
Figura 45 - Espectro de RMN de ¹³ C da tiossemicarbazona 7 em (DMSO- <i>d</i> ₆ e 101 MHz)....	83
Figura 46 - Espectro de absorção na região do IV do composto 8 (pastilha de KBr).	85
Figura 47 - Espectro de de RMN de ¹ H da semicarbazona 8 em (DMSO- <i>d</i> ₆ e 500 MHz)....	86
Figura 48 - Espectro de de RMN de ¹³ C da semicarbazona 8 em (DMSO- <i>d</i> ₆ e 101 MHz)....	86
Figura 49 - Espectro na região do IV do composto 9 (pastilha de KBr).	88
Figura 50 - Espectro de RMN ¹ H do composto 9 (CDCl ₃ , 500 MHz).	89
Figura 51 - Expansão das regiões dos sinais dos núcleos H ^k , H ^d , H ^b (do espectro de RMN ¹ H da imina 9 em CDCl ₃ , 500 MHz). a) tripleto para o H ^k (<i>J</i> = 1,7 Hz, 1H); b) pseudo tripleto para o H ^d (<i>J</i> = 2,1 Hz, 2H); c) tripleto para o H ^b (<i>J</i> = 2,4 Hz, 1H).....	90
Figura 52 - Espectro de COSY da ima ² -NPh (CDCl ₃ , 400 MHz).....	91
Figura 53 - Representação ORTEP da imina 9, mostrando as elipsóides térmicas a 50% de probabilidade.	91
Figura 54 - Estrutura molecular da imina 9 com a ligação de hidrogênio intramolecular.	93
Figura 55 - Ligações de hidrogênio intra e intermoleculares presentes na estrutura cristalina da imina 9.	93
Figura 56 - Espectro vibracional na região do IV do composto 10 (filme líquido sobre janela de Si).....	94

Figura 57 - Espectro de RMN ^1H do aldeído 10 em CDCl_3 e frequência de ressonância de 500 MHz.	95
Figura 58 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 10 em CDCl_3 e 101 MHz.	96
Figura 59 - Espectro vibracional na região do IV para o composto 11 (pastilha de KBr).	98
Figura 60 - Espectro de RMN ^1H do composto 11 em CDCl_3 e 500 MHz.	99
Figura 61 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 11 (CDCl_3 , 126 MHz).	100
Figura 62 - Espectro de massas do composto 11.	100
Figura 63 - Análise da distribuição isotópica da molécula 11.	101
Figura 64 - Espectro de absorção na região do IV do composto 12 (filme líquido sobre janela de Si).	102
Figura 65 - Espectro de RMN ^1H do composto 12 em CDCl_3 , 500 MHz.	103
Figura 66 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 12 em CDCl_3 , 126 MHz.	104
Figura 67 - Compostos preparados neste trabalho e apresentados neste capítulo.	105
Figura 68 - Íons de metais de transição e as respectivas configurações eletrônicas para os vários estados de oxidação. Em destaque o elemento tecnécio.	117
Figura 69 - Estruturas de diferentes complexos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ como agentes de diagnóstico por imagem.	118
Figura 70 - Ilustração de um equipamento de SPECT e uma imagem obtida do cérebro após administração do radiofármaco [$^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{HMPAO})$].	119
Figura 71 - Relação de diferentes radiofármacos usados de acordo com a região do corpo em diagnóstico.	120
Figura 72 - a) Foto de um gerador de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ produzido pelo IPEN b) e alguns frascos de kit liofilizado para a preparação de radiofármacos.	120
Figura 73 - Representação esquemática dos radiofármacos como agentes de perfusão e para alvos específicos.	122
Figura 74 - Estrutura química dos ligantes que formam agentes específicos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. ^{29,118}	123
Figura 75 - Espectros na região do IV (pastilha de KBr): a) Produto da reação de complexação entre a tiossemicarbazona e $(\text{NBu}_4)[\text{ReOCl}_4]$; b) Tiossemicarbazona $\text{H}_2\text{tsc-N}_3$	126
Figura 76 - Espectros na região do IV (pastilha de KBr): a) $\text{H}_2\text{tsc-N}_3$; b) Produto da reação de complexação entre a tiossemicarbazona e $(\text{NBu}_4)[\text{ReOCl}_4]$, na presença de base.	127
Figura 77 - Espectros na região do IV (pastilha de KBr): a) $\text{H}_2\text{tsc-N}_3$; b) Produto da reação de complexação entre a tiossemicarbazona e $\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2$, na presença de base.	129

Figura 78 - Espectro vibracional na região do IV do complexo, [ReO(ima-C≡C-H)Cl ₂ PPh ₃], (em pastilha de KBr).....	130
Figura 79 - Espectros de absorção na região do IV (pastilha de KBr). a) complexo de [ReO(ima-C≡C-H)Cl ₂ PPh ₃], composto. b) Ligante ima-C≡C-H, composto.....	131
Figura 80 - Espectro de RMN ¹ H do complexo (em CDCl ₃ , 500 MHz).	132
Figura 81 - Ampliação da região de 2 a 5 ppm dos espectros de RMN ¹ H: a) ligante imina livre; b) complexo.....	132
Figura 82 - Ampliação da região de 6 a 9 ppm dos espectros de RMN ¹ H: a) ligante; b) complexo.	133
Figura 83 - Possíveis isômeros de coordenação com ligante tridentado e o produto esperado.	135
Figura 84 - Equilíbrio entre o grupo amino protonado e alcóxido protonado na formação do complexo neutro.	136
Figura 85 - Espectros de absorção na região do IV (pastilha de KBr). a) complexo de [Re(ima-C≡C-H)(CO) ₃], composto. b) Ligante ima-C≡C-H, composto 9.	136
Figura 86 - Espectro de massas do produto da reação entre a imin 9 e o [ReBr(CO) ₅].	137
Figura 87– Possíveis espécies formadas a partir das fragmentações do complexo, proposta na análise por ESI-MS(+). A = fragmento C ₁₆ H ₁₇ N ₂ O ⁺	138
Figura 88 - Picos no espectro de massas (ESI-MS(+)) que caracterizam a formação do complexo [Re(ima-C≡C-H)(CO) ₄].	138
Figura 89 - Possíveis modos de coordenação tridentado do ligante tiossemicarbazona H ₂ tsc-NPy.	140
Figura 90 - Complexo com os grupos amino e piridil protonados.	140
Figura 91 - Espectro de absorção na região do IV para o complexo [Re(tsc-NPy)] (pastilha de KBr).	141
Figura 92 - Espectros na região do IV (pastilha de KBr): a) complexo [Re(tsc-NPy)]; b) H ₂ tsc-NPy.	142
Figura 93 - Espectro de RMN ¹ H do complexo [Re(tsc-NPy)] (CD ₃ OD, 500 MHz).	143
Figura 94 - Ampliação da região de 6,8-9,5 ppm dos espectros de RMN ¹ H: a) complexo [Re(tsc-NPy)] (CD ₃ OD, 500 MHz); b) ligante H ₂ tsc-NPy (CDCl ₃ , 500 MHz).	143
Figura 95 - Ampliação da região de 1,8-4,6 ppm dos espectros de RMN ¹ H: a) complexo [Re(tsc-NPy)] (CD ₃ OD, 500 MHz); b) ligante H ₂ tsc-NPy (CDCl ₃ , 500 MHz).	144
Figura 96 - Espectro de massas (ESI-MS) do complexo [Re(tsc-NPy)].	146

Figura 97 - Estrutura proposta para M e fragmentação que leva à $[M-Cl]^+$, com as respectivas massas e as distribuições isotópicas teóricas.	146
Figura 98 - Fórmulas estruturais de complexos de Ga de interesse medicinal, ligantes doadores de N e O ao centro metálico.	154
Figura 99 - Exemplos de complexos de Ga com tiossemicarbazonas.	154
Figura 100 - Complexos de Ga^{III} com ligantes semicarbazonas.	155
Figura 101 - Espectro de absorção na região do IV do composto 13 (pastilha de KBr).	158
Figura 102 - Espectro de RMN de 1H do aldeído 13 em $CDCl_3$ e frequência de 400 MHz... 158	158
Figura 103 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 13 em $CDCl_3$, 126 MHz.....	159
Figura 104 - Representação ORTEP do composto 13, desenhada com 50% de probabilidade. Para melhor visualização os átomos de hidrogênio foram omitidos.	160
Figura 105 - Estrutura molecular do aldeído 13 obtida por DRX, apresentando as ligações de hidrogênio intramoleculares.	161
Figura 106 - Espectro do composto bscPh na região infravermelho (pastilha de KBr).	162
Figura 107 - Espectro de RMN 1H da bscPh, em $DMSO-d_6$ e 400 MHz.	163
Figura 108 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 14 em solução de $DMSO-d_6$ (101 MHz). 164	164
Figura 109 - Espectro de ES-MS (+) do composto bscPh.....	165
Figura 110 - Fórmula estrutural do composto 14.	165
Figura 111 - Espectro de absorção na região do IV do composto 15, btscPh (pastilha de KBr).	167
Figura 112 - Espectro de RMN 1H do composto 15 em $DMSO-d_6$, 400 MHz.....	167
Figura 113 - Espectro de RMN ^{13}C da btscPh em $DMSO-d_6$, 101 MHz.....	169
Figura 114 - Espectro de massas no modo positivo, com ionização por <i>eletrospray</i> , do composto btscPh.....	170
Figura 115 - Fórmula estrutural do composto $H_4btscPh$	170
Figura 116 - Espectro na região do IV da bis(tiossemicarbazona), btscMe, em pastilha de KBr.	171
Figura 117 - Espectro de RMN de 1H da btscMe, em $DMSO-d_6$ e frequência de 300 MHz. 172	172
Figura 118 - Espectro de RMN de ^{13}C da btscMe, em $DMSO-d_6$ e frequência de 75 MHz. 173	173
Figura 119 - Espectro de massas ESI-MS(+) da btscMe.....	174
Figura 120 - Fórmula estrutural do composto 16.	174

Figura 121 - Estrutura da btscMe determinada por DRX, os átomos de H foram omitidos para melhor visualização. Ligações selecionadas e os respectivos comprimentos e ângulos de ligação.....	175
Figura 122 - Estrutura molecular determinada por DRX para o composto 16, destacando as ligações de hidrogênio.	176
Figura 123 - Estrutura genérica dos ligantes apresentados até o momento nesta tese. Composto 14, para A = O, R = Ph, R' = H, H ₄ bscPh. Composto 15, com A = S, R = Ph, R' = H, H ₄ btscPh. Composto 16 para A = S, R = Me, R' = H, H ₄ btscMe. Composto 17 para A = S, R = R' Me, H ₄ btscMeMe.....	177
Figura 124 - Espectros na região do IV: a) Ligante H ₄ bscPh. b) Complexo [Ga(HbscPh)], ambos em pastilha de KBr.....	179
Figura 125 - Espectro de RMN ¹ H do complexo [Ga(HbscPh)] (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz).	180
Figura 126 – Espectros de RMN ¹ H (em DMSO- <i>d</i> ₆): a) ligante H ₄ bscPh; b) complexo [Ga(HbscPh)].....	181
Figura 127 - Ampliação da região de 4,2 a 1,5 ppm do espectro da Figura 126.....	181
Figura 128 - Espectro de COSY do complexo [Ga(HbscPh)] (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz).....	182
Figura 129 - Ampliação das regiões de correlação do espectro de COSY do complexo [Ga(HbscPh)].....	183
Figura 130 - Espectro de RMN ¹³ C do complexo [Ga(bscPh)] (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz).....	184
Figura 131 - Espectro de HSQC, correlação entre os núcleos de ¹³ C e ¹ H, do complexo [Ga(HbscPh)] em DMSO- <i>d</i> ₆	185
Figura 132 - Expansão do espectro de massas do complexo [Ga(HbscPh)].	186
Figura 133 – Representação ORTEP em 50% de probabilidade do complexo [Ga(HbscPh)]. Os átomos de H e a molécula de MeOH foram omitidos para melhor visualização.	186
Figura 134 - Estrutura molecular determinada por DRX para o complexo [Ga(HbscPh)]•MeOH.	187
Figura 135 – “Core” do complexo [Ga(HbscPh)].	188
Figura 136 – Espectros na região do IV a) Ligante H ₄ bscPh. b) [Ga(HbscPh)NO ₃] (feitos em pastilha de KBr).....	189
Figura 137 – Espectro de RMN ¹ H do complexo [Ga(HbscPh)NO ₃], DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz.	190
Figura 138 – Estrutura molecular do complexo [Ga(HbscPh)NO ₃].H ₂ O. Os átomos de hidrogênio do complexo foram omitidos para melhor visualização.	191

Figura 139 – Representação Ortep do complexo $[\text{Ga}(\text{HbscPh})\text{NO}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$ vista em diferentes ângulos, desenhada com 50% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio do complexo foram omitidos para melhor visualização.	191
Figura 140 - Estrutura molecular e representação ORTEP (50 % de probabilidade) do complexo catiônico $[\text{Ga}(\text{HbscPh})]^+$. O átomos de H, a molécula de água e o íon nitrato foram omitidos para melhor visualização.	192
Figura 141 - Estrutura molecular do complexo $[\text{Ga}(\text{HbscPh})\text{NO}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$	193
Figura 142 - Ligações de hidrogênio presentes na estrutura cristalina do $[\text{Ga}(\text{HbscPh})\text{NO}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$	194
Figura 143 - Espectro de RMN ^1H do complexo $[\text{Ga}(\text{HbtscMeMe})]$ em CDCl_3 (400 MHz).	195
Figura 144 - Representação ORTEP para a estrutura molecular do complexo $[\text{Ga}(\text{HbtscMeMe})]$, desenhada com 50 % de probabilidade. A molécula de MeOH e Os átomos de H foram omitidos exceto H4a, para melhor visualização.	196
Figura 145 - Estrutura molecular do complexo $[\text{Ga}(\text{HbtscMeMe})]\cdot\text{MeOH}$	196
Figura 146 - Estrutura molecular do complexo $[\text{Ga}(\text{HbtscMeMe})]\cdot\text{MeOH}$, representando as ligações de hidrogênio.	198
Figura 147 - Representação das interações por ligação de hidrogênio entre duas moléculas do complexo $[\text{Ga}(\text{HbtscMeMe})]$, visto pela face C da cela unitária.	199
Figura 148 - Espectros na região do IV: (cima) Ligante H_4bscPh ; (baixo) Complexo $[\text{In}(\text{HbscPh})]$. (pastilha de KBr)	201
Figura 149 - a) Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{In}(\text{HbscPh})]$, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$. b) ampliação da região de 6,70 a 7,55 ppm (H-Ar e N-H ⁱ). c) ampliação de 2,40 a 4,10 ppm (CH_2).	202
Figura 150 - a) Espectro de COSY do complexo $[\text{In}(\text{bscPh})]$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz). b) Ampliação da região de 6,2 a 7,8 ppm. c) ampliação da região de 3,0 a 4,4 ppm.	203
Figura 151 - Espectro de RMN ^{13}C do complexo $[\text{In}(\text{HbscPh})]$ ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz).	204
Figura 152 - Espectro de HSQC, correlação entre os núcleos ^1H e ^{13}C , do complexo $[\text{In}(\text{HbscPh})]$ em $\text{DMSO}-d_6$	204
Figura 153 - Espectros de massas do complexo $[\text{In}(\text{HbscPh})]$, ES-MS (-) (cima) e (+) (baixo).	205
Figura 154 - Estrutura do complexo $[\text{In}(\text{HbscPh})]$ com as respectivas fórmula molecular, massa exata e a distribuição isotópica da massa.	206

Figura 155 - Espectros de absorção na região do IV: (cima) Ligante H ₄ btscPh. (baixo) Complexo [In(HbtscPh)], obtidos em pastilha de KBr.....	206
Figura 156 - Espectro de RMN ¹ H do complexo de [In(HbtscPh)] em DMSO- <i>d</i> ₆ e frequência de ressonância de 300 MHz.....	207
Figura 157 - Ampliações das regiões 6 a 10 ppm e 1,8 a 4,2 ppm do espectro do complexo [In(HbtscPh)]......	208
Figura 158 - Espectro de COSY do complexo [In(HbtscPh)]......	208
Figura 159 – (cima) Espectro do ligante H ₄ btscPh. (baixo) Espectro de RMN ¹³ C do complexo [In(HbtscPh)]......	209
Figura 160 - Espectro de massas do complexo [In(HbtscPh)]. a) espectro em modo negativo, ESI-MS (-); b) espectro em modo positivo, ESI-MS (+); c) Fórmula estrutural e algumas informações do complexo.....	210
Figura 161 - Representação ORTEP do complexo [In(HbtscPh)] em 50 % de probabilidade. Os átomos de H foram omitidos para melhor visualização.	211
Figura 162 - Estrutura molecular do complexo [In(HbtscPh)]. Os átomos de H ligados aos átomos de C foram omitidos para melhor visualização.....	212
Figura 163 - Ligações de hidrogênio do complexo [In(HbtscPh)]......	213
Figura 164 - Representação da porção do complexo [In(HbtscPh)] envolvendo a ligação de H intramolecular com N(4) como doador.	214
Figura 165 - Estrutura molecular do complexo [In(HbtscPh)] representado as ligações de H envolvendo C como átomo doador.....	215
Figura 166 – Representação das ligações de H intermoleculares entre moléculas do complexo [In(HbtscPh)]......	216
Figura 167 - Espectros na região do IV do ligante H ₄ btscMe (cima) e do complexo [In(HbtscMe)] (baixo) obtidos em pastilha de KBr.....	217
Figura 168 - Espectro de RMN ¹ H do complexo [In(HbtscMe)] (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz).	218
Figura 169 - Ampliações do espectro de RMN ¹ H do complexo [In(HbtscMe)] (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz).....	218
Figura 170 - Espectro de RMN ¹³ C do complexo [In(HbtscMe)] (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz).	219
Figura 171 - Espectros de massas do complexo [In(HbtscMe)]: a) modo positivo; b) modo negativo; c) expansão do pico majoritário do espectro no modo negativo.	220
Figura 172 – (esquerda) Estrutura molecular do complexo [In(HbtscMeMe)]. (direita) Diagrama ORTEP da estrutura com 50 % de probabilidade. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.	221

Figura 173 – Ligações de hidrogênio do complexo [In(HbtscMeMe)].....	222
Figura 174 - Representação das ligações de hidrogênio da estrutura do complexo [In(HbtscMeMe)].....	223
Figura 175 – Representação das ligações de H envolvendo átomos de C como doadores na estrutura do complexo [In(HbtscMeMe)].....	223
Figura 176 - Estruturas moleculares do complexo [In(HbtscMeMe)].	224
Figura 177 – Estrutura geral dos complexos de Ga e In obtidos.	226
Figura 178 - Exemplo de complexo de $^{nat/67/68}\text{Ga}$ com ligante macrociclo derivado do NOTA acoplado a um análogo de somastatina. ⁶³	235
Figura 179 – Agentes quelantes acíclicos de gálio(III) empregados em imagem.	236
Figura 180 - Variedade de ligantes acíclicos para gálio.	237
Figura 181 - Exemplos de complexos de Ga com ligantes ON doadores que foram obtidos também como radiocomplexos.....	238
Figura 182 - Exemplos de complexos de $^{67/68}\text{Ga}$ com tiossemicarbazonas e semicarbazonas.	239
Figura 183 – Exemplos de agentes quelantes derivados do DTPA e DOTA.	241
Figura 184 - Exemplos de complexos de In com ligantes acíclicos com aplicação em obtenção de imagem.	241
Figura 185 – Representação ORTEP do complexo de In com o ligante derivado do DOTA.	242
Figura 186 - Cromatograma $^{67}\text{GaCl}_3$	245
Figura 187 - Cromatograma do produto da marcação pelo método A, [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$].	246
Figura 188 - Sobreposição dos cromatogramas dos complexos [$\text{Ga}(\text{HbScPh})$].	247
Figura 189 – Radiocromatogramas: $^{67}\text{GaCl}_3$, $R_f = 0$ (cima) e [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$], $R_f = 0,33$ (abaixo). <i>i</i> TLC com eluente MeOH 0,5% AcOH, origem em 20 mm e frente em 80 mm....	248
Figura 190 – Cromatogramas em diferentes tempos do complexo [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] em solução de PBS no pH 7,2 à 37 °C.	249
Figura 191 – Cromatogramas em diferentes tempos do [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] na presença de <i>apo</i> -transferrina à 37 °C.....	249
Figura 192 – Gráfico do percentual de ligação do complexo [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] às proteínas do sangue humano ao longo do tempo.	251
Figura 193 – Cromatogramas do [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] após a marcação e 2 h após a incubação à 37 °C na presença de soro de sangue humano.....	251

Figura 194 – Perfil de biodistribuição em camundongos CD-1 do complexo [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] em diferentes tempos.	253
Figura 195 - Cromatogramas do complexo [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] recém marcado e análise da urina e do sangue após 4 h da administração em camundongos CD-1.	254
Figura 196 – Cromatograma do produto da radiomarcção com $^{111}\text{InCl}_3$	255
Figura 197 - Sobreposição dos cromatogramas dos complexos [$\text{In}(\text{HbtscMeMe})$].	256
Figura 198 – Radiocromatograma do complexo [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$] ($R_f = 0,94$), iTLC com eluente MeOH/HCl(6M) 95:5.	257
Figura 199 – Cromatogramas do complexo [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$] e após diferentes tempos de incubação em solução de tampão PBS pH 7,2 à 37 °C.	257
Figura 200 - Cromatogramas do complexo [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$] e o efeito da presença da <i>apo</i> -transferrina humana após 1, 2 e 3 horas de incubação à 37 °C.	258
Figura 201 – Perfil de biodistribuição do complexo [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$] em 1, 4 e 24 horas após a administração em camundongos CD-1.	259
Figura 202 – Cromatogramas do complexo [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$] após a marcação e 1 h após ser administrado em camundongos (análise da amostra de sangue).	260
Figura 203 - Cromatogramas do complexo [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$] após a marcação e 1, 4 e 24 h após ser administrado em camundongos (análise da amostra de urina).	261
Figura 204 - Curva do gradiente de eluição do método utilizado.	264
Figura 205 – Ilustração do procedimento de conversão do citrato a cloreto de ^{67}Ga	266

Lista de Esquemas

Esquema 1 - Reação “click”, reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azida e alcino terminal, formando triazol.	46
Esquema 2 - Esquema geral do estudo da versatilidade do composto 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído.....	59
Esquema 3 - Preparação do 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído a partir do 2,6-bis(hidroximetil)-4-metilfenol. PCC = Clorocromato de piridínio, usado como oxidante.	60
Esquema 4 - Reação de preparação da azida orgânica em DMF.	63
Esquema 5 - Reação “click” empregando a azida 2.	66
Esquema 6 - Preparação da tiossemicarbazona tsc-N ₃ , composto 3.....	67
Esquema 7 - Equilíbrio entre os isômeros rotacionais <i>E,Z</i> para a tsc-N ₃	67
Esquema 8 - Preparação da semicarbazona sc-N ₃	71
Esquema 9 - Preparação da base de Schiff derivada da <i>tris</i> -(hidroximetil)aminometano.....	75
Esquema 10 - Reação de alquilação da <i>N</i> -metil anilina com 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído.....	78
Esquema 11 - Preparação da tiossemicarbazona, tsc-NPh.	81
Esquema 12 - Preparação da semicarbazona derivada da 4-fenil-semicarbazida.	84
Esquema 13 - Síntese da imina 9 derivada da propargilamina.	87
Esquema 14 - Reação de alquilação da <i>N</i> -metil-2-(piridin-2-il)etanamina.	94
Esquema 15 - Preparação do ligante assimétrico tiossemicarbazona/amina (tipo âncora).	97
Esquema 16 - Preparação da semicarbazona sc-NPy.	101
Esquema 17 - Equilíbrio tautomérico e equilíbrio ácido base apresentados pelas tiossemicarbazonas e semicarbazonas, H ₂ tsc e H ₂ sc, respectivamente.	105
Esquema 18 - Transmutações de molibdênio a tecnécio, e de tecnécio a rutênio.	118
Esquema 19 - Obtenção de ^{99m} Tc a partir de gerador, seguida da preparação do radiofármaco com o “ <i>kit instantâneo</i> ” e administração de radiofármaco.....	121
Esquema 20 - Reações químicas que ocorrem durante a reconstituição de um kit de ^{99m} Tc-MAG3.....	122
Esquema 21 - a) Estrutura da acetilpiridina e do salisalaldeído e a estrutura geral das tiossemicarbazonas derivadas. b) Produto da clivagem da ligação N-N da tiossemicarbazona catalisada por Re.....	125
Esquema 22 - Reação de complexação do (NBu ₄)[ReOCl ₄] com a H ₂ tsc-N ₃	126
Esquema 23 - Preparação do complexo oxorrênio(V) com a H ₂ tsc-N ₃ na presença de base.	127

Esquema 24 - Proposta de reação para a preparação do complexo de Re^{V} com $\text{H}_2\text{tsc-N}_3$ presença de Et_3N	128
Esquema 25 - Síntese do complexo $\text{ReO}(\text{ima-C}\equiv\text{C-H})\text{Cl}_2\text{PPh}_3$	130
Esquema 26 - Preparação do complexo de Re^{I} com a imina.....	135
Esquema 27 - Preparação do complexo oxorrênio(V) com ligante tipo âncora tiossemicarbazona/amina.....	139
Esquema 28 - Proposta de síntese do complexo de $\text{Re}^{\text{V}}/\text{Re}^{\text{I}}$ com o ligante assimétrico tiossemicarbazona/amina, $\text{H}_2\text{tsc-NPy}$	140
Esquema 29 - Reação de alquilação da N,N' -dimetiletilenodiamina (espaçador entre as carbonilas).	157
Esquema 30 - Preparação do composto 14, a bis(semicarbazona) bscPh	161
Esquema 31 - Esquema geral de reação para obtenção dos ligantes bases de Schiff, bis(semicarbazonas) ($\text{A} = \text{O}$) e bis(tiossemicarbazonas) ($\text{A} = \text{S}$).....	166
Esquema 32 - Preparação da bis(tiossemicarbazona) btscPh	166
Esquema 33 - Preparação da bis(tiossemicarbazona) btscMe	171
Esquema 34 - Esquema geral da síntese dos complexos de Ga^{III} e In^{III} . $\text{A} = \text{O}$ para o ligante semicarbazonato, $\text{A} = \text{S}$ para os ligantes tiossemicarbazونات.....	178
Esquema 35 - Preparação dos complexos de In : $[\text{In}(\text{HbscPh})]$, $\text{A} = \text{O}$, $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}' = \text{H}$ ($\eta = 75\%$); $[\text{In}(\text{HbtscPh})]$, $\text{A} = \text{S}$, $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}' = \text{H}$ ($\eta = 90\%$); $[\text{In}(\text{HbtscMe})]$, $\text{A} = \text{S}$, $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}' = \text{H}$ ($\eta = 80\%$); $[\text{In}(\text{HbtscMe})]$, $\text{A} = \text{S}$, $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}' = \text{Me}$ ($\eta = 85\%$).	200
Esquema 36 - Obtenção ^{67}Ga a partir da aceleração de ^{68}Zn em ciclotron, que posteriormente decai emitindo raios gama para levar ao isótopo estável ^{67}Zn	234
Esquema 37 - Geração de ^{68}Ga a partir de ^{68}Ge ; com a emissão de pósitron, ^{68}Ga se transmuta ao isótopo estável ^{68}Zn	234
Esquema 38 - Preparação do complexo de ^{67}Ga com 2-acetilpiridina 4,4-dimetil tiossemicarbazona.....	239
Esquema 39 - Transmutações envolvendo o ^{111}In , da obtenção a partir de ^{112}Cd ao decaimento com emissão de raios gama para gerar ^{111}Cd	240
Esquema 40 - Reação de radiomarcagem do ligante H_4bscPh com ^{67}Ga	244
Esquema 41 - Reação de marcação do ligante $\text{H}_4\text{btscMeMe}$ com $^{111}\text{InCl}_3$	255
Esquema 42 - Conversão do citrato de gálio-67 a cloreto de gálio-67.....	266

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Descrição de alguns tipos de radiação ²	33
Tabela 2 - Características das radiações com potencial aplicação em terapia. ⁶	35
Tabela 3 - Informações sobre algumas das diferentes técnicas para diagnóstico por imagem.	39
Tabela 4 - Seleção de alguns radioisótopos emissores de radiação β^+ e algumas de suas características.....	41
Tabela 5 - Exemplos de radionuclídeos empregados em SPECT e algumas de suas propriedades. ^{6,16,26}	44
Tabela 6 - Dados do espectro de RMN ^1H do 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído (em CDCl_3 , 400 MHz).....	61
Tabela 7 - Informações do espectro de RMN ^{13}C do composto 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído em CDCl_3 , 100 MHz.....	62
Tabela 8 - Informações do espectro de RMN de ^1H do composto 3-(azidometil)-2-hidróxi-5-metilbenzaldeído em CDCl_3 , 500 MHz.....	64
Tabela 9 - Informações dos espectros de RMN ^{13}C dos compostos 1 e 2 em CDCl_3	66
Tabela 10 - Dados do RMN ^1H do composto 3, tsc- N_3 , em $\text{DMSO}-d_6$ e frequência de ressonância de 400 MHz.....	69
Tabela 11 - Dados do espectro de RMN ^{13}C obtidos para o composto 3 em $\text{DMSO}-d_6$, 101 MHz.....	70
Tabela 12 - Atribuições dos sinais do espectro de RMN ^1H à semicarbazona sc- N_3 ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz).....	72
Tabela 13 - Dados do espectro de RMN ^{13}C obtidos para o composto 4 em $\text{DMSO}-d_6$, 126 MHz.....	74
Tabela 14 - Informações de RMN ^1H do composto 5 (CD_3OD , 500 MHz).....	76
Tabela 15 - Informações de RMN ^{13}C do composto 5 (CD_3OD , 101 MHz).....	77
Tabela 16 - Dados de RMN ^1H do aldeído 6 (CDCl_3 , 500 MHz).	79
Tabela 17 - Dados de RMN ^{13}C do aldeído 6 (CDCl_3 , 101 MHz).	80
Tabela 18 - Informações de RMN de ^1H da tiosemicarbazona 7 em ($\text{DMSO}-d_6$ e 400 MHz).	82
Tabela 19 - Informações do espectro de RMN ^{13}C do composto 7 ($\text{DMSO}-d_6$ e 101 MHz). .	84
Tabela 20 - Dados do espectro de RMN de ^1H da semicarbazona 8 em ($\text{DMSO}-d_6$ e 500 MHz).....	85

Tabela 21 - Dados do espectro de RMN ^{13}C obtidos para a semicarbazona 8 (DMSO- <i>d</i> ₆ e 101 MHz).....	87
Tabela 22 - Dados do espectro de RMN de ^1H da imina 9 em CDCl_3 e 500 MHz de frequência.	88
Tabela 23 - Alguns comprimentos e ângulos de ligação selecionados da estrutura da imina 9.	92
Tabela 24 - Dados do espectro de RMN de ^1H do aldeído 10 em CDCl_3 e frequência de 500 MHz.....	95
Tabela 25 - Dados do espectro de RMN do aldeído 10 (CDCl_3 e 101 MHz).	97
Tabela 26 - Informações do espectro de RMN de ^1H da tiossemicarbazona (CDCl_3 , 500 MHz).....	98
Tabela 27 - Dados dos espectros de RMN de ^1H da imina e do complexo (CDCl_3 , 500 MHz).	134
Tabela 28 - Informações dos espectros de RMN de ^1H do ligante $\text{H}_2\text{tsc-NPy}$ (CDCl_3 , 500 MHz) e do complexo $[\text{Re}(\text{tsc-NPy})]$ (CD_3OD , 500 MHz).....	145
Tabela 29 - Dados do espectro de RMN ^1H do composto 13 em CDCl_3 , 400 MHz.....	159
Tabela 30 - Atribuições do espectro de RMN ^{13}C do composto 13 em CDCl_3 , 126 MHz. ..	160
Tabela 31 - Comprimento e ângulo das ligações selecionadas da estrutura 13.....	160
Tabela 32 - Valores de deslocamento químico dos núcleos de ^1H assinalados.....	163
Tabela 33 - Deslocamento químico de cada núcleo de ^{13}C da estrutura 14.	164
Tabela 34 - Atribuições dos sinais do espectro de RMN ^1H à estrutura do composto 15 em solução de DMSO- <i>d</i> ₆ e frequência de ressonância de 400 MHz.	168
Tabela 35 - Atribuições dos sinais do espectro de RMN ^{13}C à estrutura do composto 15 em solução de DMSO- <i>d</i> ₆ e frequência de ressonância de 101 MHz.	169
Tabela 36 - Atribuições dos sinais do espectro de RMN ^1H à estrutura do composto 16 em solução de DMSO- <i>d</i> ₆ (400 MHz).	172
Tabela 37 - Atribuições dos sinais do espectro de RMN ^{13}C à estrutura do composto 16 em solução de DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz).	173
Tabela 38 - Ligações selecionadas da estrutura 16 e seus respectivos comprimentos e ângulos.	175
Tabela 39 - Ligações de hidrogênio presentes na estrutura cristalina do composto 16.....	176
Tabela 40 – Comparação entre os deslocamentos químicos dos núcleos de ^{13}C nos espectros de H_4bscPh e $[\text{Ga}(\text{HbscPh})]$	184

Tabela 41 – Comprimento das ligações selecionadas a partir da estrutura determinada para o complexo [Ga(HbscPh)].	187
Tabela 42 – Ângulos das ligações selecionadas da estrutura do complexo [Ga(HbscPh)].	187
Tabela 43 - Comprimentos das ligações entre o átomo de Ga e os átomos doadores O,N do complexo [Ga(HbscPh)NO ₃].H ₂ O.	192
Tabela 44 - Ângulos das ligações envolvendo o átomo de Ga e os átomos doadores do ligante no complexo [Ga(HbscPh)NO ₃].H ₂ O.	192
Tabela 45 - Ligações selecionadas e seus respectivos comprimentos para o complexo [Ga(HbscPh)NO ₃]. H ₂ O.	193
Tabela 46 - Ligações de hidrogênio inter e intramoleculares para a estrutura cristalina do complexo [Ga(HbscPh)NO ₃].H ₂ O.	194
Tabela 47 - Comprimento das ligações selecionadas do complexo [Ga(HbtscMeMe)].	196
Tabela 48 - Ângulos das ligações selecionadas da estrutura cristalina do complexo [Ga(HbtscMeMe)].MeOH.	197
Tabela 49 - Ligações de hidrogênio determinadas para a estrutura do complexo [Ga(HbtscMeMe)].	198
Tabela 50 - Comprimentos das ligações selecionadas da estrutura do complexo [In(HbtscPh)].	211
Tabela 51 - Ângulos das ligações selecionadas da estrutura do complexo [In(HbtscPh)].	212
Tabela 52 - Distâncias e ângulos das ligações de hidrogênio da estrutura do complexo [In(HbtscPh)].	213
Tabela 53 - Comprimentos das ligações selecionadas do complexo [In(HbtscPh)].	214
Tabela 54 - Ângulos das ligações selecionadas do complexo [In(HbtscPh)].	215
Tabela 55 - Distâncias das ligações de H envolvendo C como átomo doador.	215
Tabela 56 – Comprimentos das ligações selecionadas do complexo [In(HbtscMeMe)].	221
Tabela 57 – Ângulos das ligações selecionadas do complexo [In(HbtscMeMe)].	221
Tabela 58 – Comprimentos e ângulos das ligações de hidrogênio envolvendo C como átomo doador.	223
Tabela 59 - Parâmetros das ligações representativas das estruturas cristalinas obtidas.	225
Tabela 60 - Determinação da lipofilicidade do complexo [⁶⁷ Ga(HbscPh)].	250
Tabela 61 – Valores de atividade e percentuais de ligação do [⁶⁷ Ga(HbscPh)] às proteínas do sangue humano à 37 °C. Atividade total igual a 1810452 cpm.	250

Tabela 62 – Biodistribuição do complexo [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] em diferentes tempos após a administração em camundongos CD-1.....	252
Tabela 63 – Biodistribuição de [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$] após ser administrado em camundongos CD-1.	259
Tabela 64 – Método A: Condições cromatográficas para a análise das bases de Schiff e dos complexos de Ga e In. Eluente: H_2O 0,1 % TFA (A)/MeCN 0,1 % (B), coluna: nucleosil C18. Fluxo: 1 mL/min, Método 35 min, detector UV-vis: 254 nm.	263
Tabela 65 - Método B: Condições cromatográficas para a análise das bases de Schiff e dos complexos de Ga e In. Eluente: H_2O 0,1 % TFA (A)/MeCN 0,1 % (B). Fluxo: 1 mL/min, Método 25 min, Detector UV-vis no comprimento de onda de 254 nm.	264
Tabela 66 - Método C: Condições cromatográficas para a análise das bases de Schiff e dos complexos de Ga e In. Eluente: H_2O 0,2 % TFA (A)/MeCN 0,2 % (B), coluna: nucleosil C18. Fluxo: 0,5 mL/min, Método 25 min, Detectores γ e UV-vis em 254 nm.	265
Tabela 67 - Determinação da lipofilicidade do complexo [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$].	268
Tabela 68 - Dados cristalográficos	346

RESUMO

Essa tese consiste na preparação de novos compostos de coordenação de Re, Ga e In como potenciais agentes de diagnóstico. Para a síntese desses complexos, foram propostos novos ligantes tiossemicarbazonas, semicarbazonas e iminas derivadas do 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído, o qual foi preparado a partir do reagente comercial 2,6-bis(hidroximetil)-4-metilfenol com rendimento de 76 % após três etapas. Os novos ligantes foram obtidos em duas etapas, *N*-alquilação e condensação, com rendimentos médios de 60 a 75 %, respectivamente. Foram obtidos ligantes tridentados, pentadentados e hexadentados, que podem ser empregados na síntese de uma diversidade de complexos, mostrando a versatilidade do reagente proposto. Os ligantes tridentados não se mostraram apropriados para a obtenção de complexos estáveis de Re^{V} , para os quais a caracterização foi dificultosa. A tiossemicarbazona/piridil, como ligante potencialmente pentadentado, formou complexo com Re^{V} com baixo rendimento e possivelmente instável nas condições estudadas. Os ligantes semi e tiossemicarbazonas hexadentados proporcionaram a formação de complexos com Ga^{III} e In^{III} , com rendimentos de 60 a 90% e de satisfatória estabilidade. O complexo de Ga^{III} hexacoordenado com a bis(semicarbazona) pôde ser obtido na forma neutra zwitteriônica e na forma catiônica como um sal de nitrato, a partir de $[\text{Ga}(\text{acac})_3]$ e $[\text{Ga}(\text{NO}_3)_3]$, respectivamente. Esse mesmo ligante formou complexo neutro zwitteriônico com In^{III} , quando empregou-se o precursor $[\text{In}(\text{acac})_3]$ e uma possível mistura de produtos ao empregar-se o $[\text{InCl}_3]$. O congênere radioativo do complexo a bis(semicarbazona) foi obtido com rendimentos quantitativos na marcação a partir do $^{67}\text{GaCl}_3$ em 15 min e à temperatura ambiente, apresentando razoável estabilidade *in vitro* (por meio de ensaios na presença de PBS, *apo*-transferrina e soro de sangue humano) e *in vivo* (pela análise de sangue e urina após administração em camundongos normais). O estudo de biodistribuição em camundongos demonstrou a captação principal nos intestinos e fígado, relacionando-se com a lipofilicidade ($\log P$ 1,40) do composto. Nas condições estudadas, não foi possível obter os radiocomplexos de ^{67}Ga com as bis(tiossemicarbazonas) com rendimentos e pureza satisfatórios. No entanto, obteve-se o radiocomplexo de ^{111}In com a bis(tiossemicarbazona), com grupos metila como substituintes no grupo N, com rendimento quantitativo e alta pureza, progredindo para os ensaios de estabilidade e biodistribuição. Sobre a estabilidade, o radiocomplexo de ^{111}In com a bis(tiossemicarbazona) se mostrou menos estável que o complexo de ^{67}Ga com a bis(semicarbazona), porém com similar comportamento na biodistribuição sendo captado, preferencialmente, no intestino (via de excreção) e no fígado (via metabólica). Ambos complexos são lipofílicos, no entanto, o ^{111}In ($\log P$ 2,66) apresenta melhor saída da corrente sanguínea. Os novos radiocomplexos se mostraram promissores para estudos futuros buscando melhoria molecular (por questões de solubilidade, por exemplo) e especificidade via bioconjugação.

ABSTRACT

In this thesis, a design of new Re, Ga and In coordination compounds is proposed. The ligands semicarbazones, thiosemicarbazones and imines could be prepared from 3-(chloromethyl)-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyde as initial material. This aldehyde is not available commercially, but it could be obtained in three steps from 2,6-bis(hydroxymethyl)-4-methylphenol in 76 % yield. Using *N*-alkylation and condensation reactions, the ligands were prepared in 60-75 % yields. A series of tridentate, pentadentate and hexadentate ligands was designed to different metal ions, showing the versatility of the chloride/aldehyde reagent. Unfortunately, the rhenium(V) complexes were not fully characterized as stable complexes. Semi and thiosemicarbazones formed gallium(III) and indium(III) complexes, as hexadentate ligands in good yields (60 -90 %). The hexacoordinated bis(semicarbazone) Ga complex was obtained as a zwitterion neutral compound and as a cationic form of a nitrate salt, from [Ga(acac)₃] and [Ga(NO₃)₃], respectively. The same ligand reacted with [In(acac)₃], resulting a zwitterion neutral In complex, but using [InCl₃] a mixture of products was observed. The radioactive congener gallium complex was obtained in quantitative yields from ⁶⁷GaCl₃, therefore the complex presented considerable stability in *in vitro* (PBS, *apo*-transferrin, human blood serum assays) and *in vivo* (blood and urine after the administration to normal mice). The biodistribution assays resulted in liver and intestines uptake (metabolic and excretion pathways, respectively), which could be related with the lipophilicity of the complex (*log P* 1,44). In experimental conditions, bis(thiosemicarbazones) ⁶⁷Ga radiocomplexes were not obtained in reasonable yield and purity. However a ¹¹¹In radiocomplex with the bis(thiosemicarbazone) (*N*-dimethyl substituted) was obtained in quantitative yields and in high purity, justifying stability assays. The ¹¹¹In complex was less stable than ⁶⁷Ga complex, though the similar uptake. The both complexes are lipophilic, but the ¹¹¹In complex (*log P* 2,66) presented better blood clearance. The results were promising and new studies toward structural optimizing are proposed, in this way, water soluble complexes and specific agents (coupling to biomolecule) could be prepared.

Introdução geral

Radioquímica e o panorama em medicina de diagnóstico

A química tem uma contribuição importante para os avanços na medicina, aperfeiçoando a obtenção de medicamentos aplicados em terapia ou diagnóstico de doenças ou disfunções. A contribuição da química nos diversos ramos vem da sua essência como ciência, que é a capacidade de transformar a matéria. Essa transformação pode dar-se pela transmutação dos elementos e pela síntese de compostos, sejam eles naturais ou não.

Quando se menciona a habilidade do químico em fazer transformações, considera-se, por exemplo, a transmutação, que é a capacidade de transformar um elemento em outro, fato que despertava grande interesse dos alquimistas e hoje é uma importante ferramenta para radioquímica. Os elementos químicos podem sofrer mudanças, não apenas se transformando em moléculas, mas também em diferentes ou novos elementos químicos. Para que um elemento se transforme em outro é necessário ocorrer uma alteração no núcleo atômico. Dessa forma, com o ganho ou a perda de prótons ou nêutrons, que são as partículas que designam a massa atômica e classificam o elemento, há a possibilidade de transformar um elemento noutro. Por exemplo, o bombardeamento de partículas alfa em núcleos de ^{14}N gera o isótopo de oxigênio ^{17}O , $^{14}\text{N}(\alpha, p)^{17}\text{O}$, Equação (1), no que pode ser considerada a primeira transmutação induzida em laboratório, realizada por Enerst Rutherford em 1917.¹

As reações nucleares podem demandar energia e também podem fornecer energia, como por exemplo, nas reações de fissão nuclear das usinas de energia. As transformações de um elemento estável em outro exigem uma fonte de energia que perturbe o núcleo e que assim ele sofra alguma alteração, que no caso do experimento de Rutherford foi a partícula alfa (α ou He^{2+}) como fonte. Essas partículas α se constituem por dois prótons e dois nêutrons, idênticas ao núcleo do átomo de He.

Os elementos também podem sofrer transmutação por aceleradores de partículas (ciclotrons), a altíssimas temperaturas (na superfície ou interior do sol, por exemplo), exposição aos raios cósmicos e pelo bombardeamento de nêutrons. Os elementos radioativos que podem ser gerados por essas transmutações, naturais ou não, implicam em fontes de radiação e energia.^{1,2} O espectro eletromagnético apresentado na Figura 1 indica os diferentes

tipos de radiação e os classifica como ionizantes ou não-ionizantes. Observa-se que a frequência é proporcional à energia da radiação e inversamente proporcional ao comprimento de onda.

Figura 1 - Espectro eletromagnético.

$$\nu \text{ (frequência)} = \frac{c \text{ (velocidade da luz)}}{\lambda \text{ (comprimento de onda)}}$$

Kilohertz kHz = 10^3 Hz; Gigahertz GHz = 10^9 Hz; Terahertz THz = 10^{12} Hz; Petahertz PHz = 10^{15} Hz; Exahertz EHz = 10^{18} Hz.

Fonte: ³ Church of the cosmos: temple of the light, <https://churchofthecosmos.wordpress.com.br>. Acesso em: 14/04/2017.

A demanda de energia e a forma de obtenção de um isótopo são cruciais para a sua disponibilidade, bem como as propriedades, das quais se podem destacar o tempo de meia-vida ($t_{1/2}$), o modo de decaimento e a energia do processo. As propriedades dos decaimentos radioativos são fundamentais para a radioquímica e suas aplicações. Afinal, um elemento radioativo pode emitir alguns tipos de radiação e essa radiação apresenta uma característica particular. A Tabela 1 apresenta alguns tipos de radiação e a característica que a define com algumas consequências do seu comportamento. Por exemplo, a radiação β^+ definida com o pósitron ou antieletrôn apresenta velocidade mais de 90 % maior que a velocidade da luz, apresenta um grau de penetração moderado e poder ionizante 100 vezes maior que o da

radiação γ , por sua vez, apresenta característica de onda eletromagnética, se movimentando à velocidade da luz e com alto poder de penetração.²

Tabela 1 - Descrição de alguns tipos de radiação²

Tipo	Característica	Velocidade	Grau de penetração	Poder ionizante relativo
${}^2_2\alpha^4$	Partícula semelhante ao núcleo do He	10 % de c*	Não penetrante, mas causa danos	10.000
${}_{-1}\beta^0$	Elétron	< 90 % de c	Moderadamente penetrante	100
${}^0\gamma^0$	Onda eletromagnética	300.000 km/s	Muito penetrante, geralmente acompanha outra radiação	1
${}_{+1}\beta^0$	Pósitron (antielétron)	> 90 % de c	Moderadamente penetrante	100
${}^1_1p^1$	Próton	10 % de c	Moderado a baixo	100
${}^0_0n^1$	Nêutron	< 10 % de c	Muito penetrante	1

Fonte: ² Passos e Souza, 2012.

O grau de penetração e o poder ionizante das diferentes radiações estão diretamente ligados à potencial aplicação e às formas de proteção. É fundamental conhecer as características da radiação com a qual se expõe. A Figura 2 ilustra grau de penetração das radiações α , β , γ e nêutrons em diferentes materiais a partir de uma fonte externa. A ilustração mostra que a folha de papel é capaz de barrar as partículas α , enquanto as demais radiações a ultrapassam. A radiação β não possui grande alcance e pode ser barrada pela pele. Os nêutrons e os raios γ são radiações muito penetrantes, mas podem ser barradas pela água e por uma superfície de chumbo, respectivamente. A propósito, esses são os materiais utilizados para barrar a exposição a essas radiações em reatores nucleares e clínicas de diagnóstico.

Figura 2 - Ilustração do poder de penetração das radiações α , β , γ e nêutrons provenientes de uma fonte externa.

Fonte: ⁴ Baylor College of Medicine: <https://www.bcm.edu/bodycomplab/Radprimer/radpenetration.htm>.

Acesso em: 14/04/2017

Quando se analisa o grau de penetração das radiações α , β e γ a partir de uma fonte interna ao organismo, por exemplo, na pele, como ilustrado na Figura 3, observa-se que a radiação γ ultrapassa o tecido, enquanto as radiações α e β são barradas nas primeiras camadas da pele. Justamente o fato dos raios γ ultrapassarem o tecido, coloca essa radiação como adequada para fornecer informações internas ao organismo, quando coletada por um detector externo. Esse, basicamente, é o princípio usado para o diagnóstico por imagem empregando câmaras γ . Apesar do alcance moderado, as partículas β , em especial o pósitron β^+ , ao se chocarem com elétrons, são aniquiladas formando raios γ em direções perpendiculares. Dessa forma, a emissão de pósitron apresenta característica a ser explorada também para diagnóstico. Por outro lado, a radiação α é muito pouco penetrante, mas o seu alto poder ionizante a credencia para a aplicação em terapia localizada.

Figura 3 - Ilustração do alcance das radiações α , β e γ provenientes de uma fonte interna nas camadas da pele. Por exemplo, após a administração de um radiofármaco

Adaptado de: ⁵ <http://www.whitewavemedical.com/skin101.html>. Acesso: 17/04/2017.

Além das radiações α e β , também se pode mencionar os elétrons Auger com potencial aplicação em terapia. Na Tabela 2, apresentam-se o típico alcance no tecido biológico e a típica energia de decaimento para essas radiações. Observa-se que os elétrons Auger apresentam o menor alcance e a menor energia de decaimento, o que proporciona uma ação extremamente restrita em comparação às outras radiações. As partículas α apresentam um alcance mais curto que as partículas β , no entanto apresentam maior energia de decaimento.

Tabela 2 - Características das radiações com potencial aplicação em terapia.⁶

Radiação	Típico alcance no tecido biológico (μm)	Típica energia de decaimento
e^- Auger	1-2	1-10 keV
Partículas α	40-100	5-8 MeV
Partículas β	500-10.000	0,1-2,2 MeV

Fonte: ⁶ (RAMOGIDA; ORVIG, 2013)

Resumindo a aplicação da radiação em medicina, geralmente, a radiação pouco penetrante, mas com alto poder ionizante pode ser aplicada em terapia, como, por exemplo, as

partículas α e β^- em radioterapia. Radiações com grau de penetração moderado ou alto, e baixo poder ionizante podem ser aplicadas em medicina de diagnóstico, a exemplo as radiações γ e β^+ . Mais adiante, esse assunto será retomado e alguns exemplos práticos serão apresentados.

Conhecendo as radiações e as suas potenciais aplicações, é necessário conhecer as fontes que podem fornecê-las. Diante disso, se observarmos a tabela periódica dos elementos químicos podemos destacar alguns elementos que possuem isótopos radioativos que emitem as radiações citadas anteriormente, como destacado na Figura 4.

Figura 4 - Tabela periódica dos elementos químicos, destacando alguns elementos que possuem radioisótopos de interesse para medicina nuclear.

1 H 1.00794																	2 He 4.002602														
3 Li 6.941	4 Be 9.012182											5 B 10.811	6 C 12.0107	7 N 14.00674	8 O 15.9994	9 F 18.9984032	10 Ne 20.1797														
11 Na 22.989770	12 Mg 24.3050	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13 Al 26.981538	14 Si 28.0855	15 P 30.973761	16 S 32.066	17 Cl 35.4527	18 Ar 39.948														
19 K 39.0983	20 Ca 40.078	21 Sc 44.955910	22 Ti 47.867	23 V 50.9415	24 Cr 51.9961	25 Mn 54.938049	26 Fe 55.845	27 Co 58.933200	28 Ni 58.6934	29 Cu 63.546	30 Zn 65.39	31 Ga 69.723	32 Ge 72.61	33 As 74.92160	34 Se 78.96	35 Br 79.504	36 Kr 83.80														
37 Rb 85.4678	38 Sr 87.62	39 Y 88.90585	40 Zr 91.224	41 Nb 92.90638	42 Mo 95.94	43 Tc (98)	44 Ru 101.07	45 Rh 102.90550	46 Pd 106.42	47 Ag 107.8682	48 Cd 112.411	49 In 114.818	50 Sn 118.710	51 Sb 121.760	52 Te 127.60	53 I 126.90447	54 Xe 131.29														
55 Cs 132.90545	56 Ba 137.327	57 La 138.9055	58 Ce 140.116	59 Pr 140.90765	60 Nd 144.24	61 Pm (145)	62 Sm 150.36	63 Eu 151.964	64 Gd 157.25	65 Tb 158.92534	66 Dy 162.50	67 Ho 164.93032	68 Er 167.26	69 Tm 168.93421	70 Yb 173.04	71 Lu 174.967	72 Hf 178.49	73 Ta 180.9479	74 W 183.84	75 Re 186.207	76 Os 190.23	77 Ir 192.217	78 Pt 195.078	79 Au 196.96655	80 Hg 200.59	81 Tl 204.3833	82 Pb 207.2	83 Bi 208.98038	84 Po (209)	85 At (210)	86 Rn (222)
87 Fr (223)	88 Ra (226)	103 Lr (262)	104 Rf (261)	105 Db (262)	106 Sg (263)	107 Bh (262)	108 Hs (265)	109 Mt (266)	110 Ds (269)	111 Rg (272)	112 Cn (277)	113 Nh (277)	114 Fl (277)	115 Mc (277)	116 Lv (277)	117 Ts (277)	118 Og (277)														
57 La 138.9055	58 Ce 140.116	59 Pr 140.90765	60 Nd 144.24	61 Pm (145)	62 Sm 150.36	63 Eu 151.964	64 Gd 157.25	65 Tb 158.92534	66 Dy 162.50	67 Ho 164.93032	68 Er 167.26	69 Tm 168.93421	70 Yb 173.04																		
89 Ac 232.0381	90 Th 232.0381	91 Pa 231.035888	92 U 238.0289	93 Np (237)	94 Pu (244)	95 Am (243)	96 Cm (247)	97 Bk (247)	98 Cf (251)	99 Es (252)	100 Fm (257)	101 Md (258)	102 No (259)

β^-

α

Para terapia

β^+

γ

Para diagnóstico

Adaptado de: ^{6,7} (RAMOGIDA; ORVIG, 2013) e (ZEGLIS et al., 2014).

Os elementos químicos podem se apresentar naturalmente como radioisótopos ou podem ter seus isótopos radioativos produzidos por meio de reações nucleares. As transmutações podem acontecer empregando-se, por exemplo, geradores, reatores nucleares ou aceleradores de partículas (Figura 5).⁸

Figura 5 - Reator nuclear do IPEN, Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares (*esquerda*). Cíclotron, acelerador de partículas, instalado no Hospital da Clínicas de São Paulo (*direita*).

Fontes: Autoria própria (foto do reator).

Agradecimento ao CinRad-Inrad-HCFMUSP pela cortesia ao ceder a foto do cíclotron.

O método de obtenção dos radioisótopos é crucial para definir a potencial aplicação, seja para produção de energia ou para fins medicinais. Em contrapartida, devemos mencionar os riscos do emprego da radiação e as formas de manter a segurança. Na Figura 6, apresentam-se as doses de exposição e os possíveis riscos.

Figura 6 - Efeitos observados com a exposição a diferentes doses de radiação.

Adaptado de: ⁹ <https://cna.ca/wp-content/uploads/2014/07/Radiation-doses-and-effects-v.2.png> (Site da Associação nuclear canadense)

Medicina de diagnóstico

A primeira etapa para o tratamento de qualquer doença ou disfunção é o diagnóstico. Para que se possa tratar é fundamental que se saiba o que deve ser tratado e assim o médico possa prescrever o tratamento adequadamente. Para isso, existem diversas técnicas que podem ser empregadas em medicina de diagnóstico. Destacando as técnicas que empregam equipamentos, construiu-se a Tabela 3. Nesta tabela, resume-se o princípio de cada modalidade, como agentes de diagnóstico, a base física, a resolução e a escala de tempo para que a informação seja obtida.¹⁰

Tabela 3 - Informações sobre algumas das diferentes técnicas para diagnóstico por imagem.

Modalidade	Agentes	Base física	Resolução	Escala de tempo para observação
Tomografia computadorizada	Nenhum	Detecção de raios-X, reconstituição de imagem computadorizada	μm	Minutos
Ressonância Magnética por Imagem	Gd, Dy	Contraste pela intensidade de ressonância magnética	μm	Minutos à hora
Tomografia por Emissão de pósitron	Radioisótopos	Aniquilação de pósitron, detecção de raios γ	mm	Minutos à hora
Tomografia Computadorizada por emissão de fóton único	Radioisótopos	Detecção de raios γ emitidos	mm	Minutos à hora
Microscopia de Fluorescência	Fluorofóros, rodaminas, BODIPY, etc.	Detecção da emissão de fótons na região do visível ou do infravermelho próximo	Nm (dependent e de λ)	Segundos
Ultrassonografia	Microbolhas	Reflexão de ondas sonoras	μm	Segundos

Fonte: ¹⁰ (THORP-GREENWOOD; COOGAN, 2011)

Dando ênfase às técnicas de diagnóstico que empregam radioisótopos e considerando os cuidados no uso da radiação, destacam-se duas modalidades de tomografia de interesse: a tomografia por emissão de pósitron e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único.

PET – Positron Emission Tomography – Tomografia por Emissão de Pósitron

Nesta modalidade de tomografia, PET, empregam-se radioisótopos emissores de radiação pósitron, β^+ .^{1,11-16} Essa técnica teve início em 1975 com o primeiro tomógrafo por emissão de pósitron industrial. A Figura 7 apresenta um esquema geral da PET, no qual em: a) o fenômeno de aniquilação do pósitron por um elétron, resultando na emissão de radiação de aniquilação, denominação dada aos dois fótons com frequência na faixa de raios γ , emitidos em sentidos opostos, num ângulo de 180° , com energia de 511 keV,⁶ que são detectados nas câmaras do equipamento de tomografia estrategicamente construído para obter as informações provenientes destes fótons (com detectores coincidentes num arranjo circular); b) após a detecção da radiação e processamento com auxílio de um computador, obtêm-se as imagens numa tela. A PET exibe uma resolução de 2-4 mm ou menor, e sensibilidade de aproximadamente 10^{-12} M. Deve-se destacar que o emprego de diferentes radiofármacos é necessário conforme o órgão que se deseja avaliar. Como exemplo, apresenta-se o radiofármaco FDG ($[^{18}\text{F}]$ -fluorodeoxiglicose) para avaliação do consumo de glicose em diferentes órgãos, como cérebro (Figura 7b), coração e também tumores.

Figura 7 - Esquema geral da técnica de PET. a) Fenômeno de aniquilação do pósitron e detecção da radiação γ proveniente b) Exemplo de uma imagem de PET obtida após administração de FDG.

Adaptado de: ⁶ (RAMOGIDA; ORVIG, 2013)

No esquema da Figura 7, apresenta-se um exemplo de obtenção de imagem após a administração de FDG, cujo radionuclídeo emissor de β^+ é o ^{18}F , que possui tempo de meia-vida de 110 min (1,83 h) e é um dos mais empregados na técnica de PET.^{11,17,18} Além deste radionuclídeo, existem diversos outros, como se verifica na Tabela 4.

Tabela 4 - Seleção de alguns radioisótopos emissores de radiação β^+ e algumas de suas características.

Radioisótopo	Tempo de meia-vida	Produção	E^{β^+} máx., keV	Química	Produto estável do decaimento
^{11}C	20,37 min	Cíclotron	960,5	Covalente	^{11}B
^{13}N	9,97 min	Cíclotron	1198	Covalente	^{13}C
^{15}O	2,04 min	Cíclotron	1735	Covalente	^{15}N
^{18}F	1,83 h	Cíclotron	633,5	Covalente	^{18}O
^{44}Sc	3,97 h	Gerador $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$	1474,3	Coordenação	^{44}Ca
^{62}Cu	9,74 min	Gerador $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$	2910	Coordenação	^{62}Ni
^{64}Cu	12,7 h	Cíclotron, $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$	653,1	Coordenação	^{64}Ni
^{66}Ga	9,49 h	Cíclotron	4153	Coordenação	^{66}Zn
^{68}Ga	67,71 min	Gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	1899	Coordenação	^{68}Zn
^{86}Y	14,7 dias	Cíclotron	3150	Coordenação	^{86}Sr
^{89}Zr	78,41 h	Cíclotron	897	Coordenação	^{89}Y
$^{94\text{m}}\text{Tc}$	52 min	Cíclotron	2470	Coordenação	^{94}Mo
^{124}I	4,18 dias	Cíclotron	2100	Covalente	^{124}Te

Fontes: ^{6,8,19}

Existem diversos fatores que levam à escolha de um determinado radiofármaco além do tipo de radiação emitida. Dentre eles, citam-se: a especificidade por um órgão, a forma de produção, o custo, o tempo de meia-vida e a energia desprendida. Esses fatores são importantes, uma vez que o emprego de radiofármacos depende de uma logística para que o exame seja feito nas melhores condições possíveis. Dentro desta logística, considera-se o local aonde será realizado o exame e se incluem as características dos radiofármacos. Dessa forma, é importante que a fonte de obtenção do radiofármaco esteja o mais próxima possível do local do exame, afinal o tempo é crucial para que se tenha o radionuclídeo com decaimento

útil. Quanto mais curto o tempo de meia-vida, mais hábil deve ser a equipe que realiza o exame. A Tabela 4, apresenta radioisótopos com tempos de meia-vida inferiores a 30 min, como ^{11}C (20 min), ^{13}N (10 min) e ^{15}O (2 min), que exigem uma logística específica e a proximidade de um ciclotron. Além disso, esses radionuclídeos são denominados orgânicos e dependem de uma incorporação covalente ao radiofármaco, o que pode não ser trivial na faixa de tempo exigida. Tempos de meia-vida muito longos, como, por exemplo, os 4 dias do ^{124}I , também podem ser um problema, mas, neste caso, principalmente para o paciente, pois ele se mantém exposto por muito mais tempo e, por vezes, deve permanecer sob isolamento. Por uma questão de comodidade, facilidade e logística, tem-se como um radioisótopo ideal para um exame aquele que atenda melhor todos os requisitos do paciente e do local do exame.

Nem sempre se tem disponível o radiofármaco ideal e, com isso, são necessários desenvolvimentos nessa linha. Para as dificuldades de incorporação do radionuclídeo ao fármaco, há a disponibilidade dos ditos radioisótopos inorgânicos, que permitem explorar a química de coordenação. Em geral, a incorporação por coordenação pode ser menos trabalhosa e diminuir as etapas de manipulação do material radioativo, o que é importante em termos de eficiência e segurança.

Dos radionuclídeos de coordenação, podemos destacar ^{64}Cu e ^{68}Ga , com respectivos tempos de meia-vida de 12 h e 68 min. O radioisótopo de Cu pode ser obtido a partir da aceleração em ciclotron do ^{64}Ni , enquanto o isótopo de Ga pode ser obtido com um gerador por decaimento do ^{68}Ge . Ademais, radiofármacos de ^{68}Ga vem despertando muito interesse exatamente pela facilidade de obtenção via gerador de bancada e terá ênfase em capítulo posterior. Na Figura 8, dá-se o exemplo de um trabalho que propõe o emprego de conjugados de ^{64}Cu e ^{68}Ga para obtenção de imagens por técnica bimodal PET/fluorescência, na qual a sonda fluorescente é uma ftalocianina.

Figura 8 - Exemplo de proposta de conjugado para técnica bimodal, empregando ^{64}Cu e ^{68}Ga .²⁰

(Reprodução) Fonte: ²⁰ (RANYUK *et al.*, 2013).

No exemplo da Figura 8, como ligantes dos centros metálicos de ^{64}Cu e ^{68}Ga são propostos ligantes macrociclos NOTA e DOTA que serão mencionados mais a frente.

SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography – Tomografia Computadorizada por emissão de fóton único

Enquanto na técnica de PET, é detectada radiação de aniquilação com frequência na faixa de raios γ , a técnica de SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton único) se dá pelo princípio de detectar raios γ provenientes de emissão direta. No entanto, essa técnica, desenvolvida desde os anos 60, possui menor resolução (6-8 mm) e menor sensibilidade (10^{-6} M; ou 10^{-9} M, em equipamentos mais modernos) se comparado à PET (2-4 mm e 10^{-12} M, respectivamente)^{6,19,21–23}. Na Figura 9, apresenta-se o esquema geral da SPECT e um exemplo de imagem obtida.

Figura 9 - Esquema geral da técnica de SPECT. a) Emissão de raios γ e detecção. b) Exemplo de imagem obtida do cérebro após administração de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Adaptado de: ⁶ (RAMOGIDA; ORVIG, 2013)

A Figura 9b apresenta uma imagem obtida do cérebro após administração do radiocomplexo [$^{99m}\text{Tc}(\text{etilcisteinato})$]. Este é um dos inúmeros exemplos de complexos de ^{99m}Tc empregados em medicina de diagnóstico, uma vez que este é o radionuclídeo mais empregado na técnica de SPECT.^{24,25} O Capítulo II desta tese dará destaque a este isótopo, com exemplos de complexos e aplicações. Além do Tc, na Tabela 5 destacam-se os radionuclídeos ^{67}Ga e ^{111}In com características apropriadas para o emprego em SPECT. Estes radionuclídeos também são de interesse para este trabalho e serão destacados no Capítulo IV. Dentre as características apropriadas para SPECT, se deve destacar a energia dos raios γ como limitadora para essa técnica. Isso ocorre, pois as câmaras/detectores γ são produzidas, industrialmente, para janelas específicas de energia (geralmente 100-250 keV) e energias fora dessa faixa produzirão imagens de baixa qualidade.⁶

Tabela 5 - Exemplos de radionuclídeos empregados em SPECT e algumas de suas propriedades.^{6,16,26}

Radionuclídeo	$t_{1/2}$ (h)	Modo de produção	E_γ , keV	Estados de oxidação relevantes	Números de coordenação comuns
^{67}Ga	78,2	Cíclotron, $^{nat}\text{Zn}(p,x)^{67}\text{Ga}$ $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$	91,26	3+	4, 5, 6
			93,31		
			184,58		
			208,95		
			393,53		
^{99m}Tc	6	Gerador, $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$	140,51*	1- a 7+	4, 5, 6
^{111}In	67,3	Cíclotron, $^{111}\text{Cd}(p,n)^{111}\text{In}$	171,28	3+	5, 6, 7, 8
			245,35		

* ^{99m}Tc decai emitindo β^- (0,0037 %) e por transição isomérica (99,9963 %)

Fontes: ^{6,16,26}

Destacaram-se até o momento os isótopos emissores de radiações apropriadas ao emprego em técnicas de diagnóstico, mas também se deve destacar a evolução e a importância dos ligantes para o desenvolvimento dos radiofármacos. A seguir, será feita uma breve introdução com alguns dos ligantes mais empregados e alguns ligantes promissores.

Ligantes quelantes de interesse em medicina nuclear

A busca por novos radiofármacos tem direcionado às atenções para radionuclídeos alternativos ao ^{99m}Tc e também para obtenção de novos sistemas ligantes. Um dos métodos que tem atraído a atenção de diversos grupos de pesquisa é o método do quelato bifuncional (BFC, do inglês, *bifunctional chelate*).^{6,27} A bifuncionalidade do agente quelante está baseada na sua capacidade de se ligar ao metal de interesse e proporcionar um ponto para derivatização por ligação a uma biomolécula ou vetor direcionador para um alvo específico. Nesse método, se procura direcionar o radiofármaco a um alvo específico usando quatro componentes, como ilustrado na Figura 10: 1) vetor de direção, que pode ser uma biomolécula (proteína, anticorpo, açúcar); 2) radionuclídeo para efeito terapêutico ou de diagnóstico; 3) agente quelante que deve ser capaz de se ligar ao radiometal e ao vetor ou espaçador e; 4) espaçador, que é a porção da molécula que conecta o quelato à biomolécula. Analisando o alvo, a biomolécula pode ser um anticorpo, um peptídeo, um açúcar ou qualquer outra uma molécula que possua alta afinidade pelo alvo.

Figura 10 - Ilustração do princípio para a especificidade de um radiofármaco por um alvo, neste exemplo uma célula tumoral.²⁷

Adaptado de: ²⁷ (CUTLER *et al.*, 2013)

Existem diversas reações que proporcionam a ligação do quelato a um espaçador ou vetor. Essa união é feita por meio de uma ligação covalente e, por se tratar da ligação a uma biomolécula, chama-se essa etapa de bioconjugação. Essas reações podem utilizar grupos funcionais tais como: ácido carboxílico ou éster ativado e amina primária, para formação de amida; isotiocianato e amina primária, para a formação do grupo tioureia; maleimidas para acoplamento com tiol, formando tioéter; azida e alcino, via química “click”, formando triazol; e tetrazina reagindo com transciclooteno, via reação de Diels-Alder “click”.¹⁹

Destacando a química “*click*”, a bioconjugação ocorre por uma reação entre uma azida e um alcino, catalisada por Cu^{I} , classicamente, porém com diversos estudos envolvendo outros catalisadores,^{28–31} Esquema 1. Essa é uma reação de cicloadição 1,3-dipolar, conhecida como cicloadição de Huisgen.^{32,33} O termo “reação de química *click*” foi cunhado por Karl Barry Sharpless, laureado com Nobel em química em 2001, e associados.^{34,35} A utilização da química “*click*” possui destaque como ferramenta na descoberta de novos fármacos, para a biologia e aplicações em proteômica.^{31,32,36–48} Como estratégia de síntese, pode-se optar tanto pelo ligante quelato contendo o grupo azida (X ou Y), quanto à biomolécula e vice e versa (X ou Y), essa escolha depende das facilidades/conveniências de síntese.^{32,39,42,44,49–52}

Esquema 1 - Reação “*click*”, reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azida e alcino terminal, formando triazol.

Ligantes macrocíclicos

Dos diversos agentes quelantes empregados em medicina de diagnóstico, os macrocíclicos merecem destaque pela extensa aplicação.¹⁹ Alguns exemplos de ligantes macrocíclicos são destacados na Figura 11.

Figura 11 - Exemplos de macrocíclicos empregados como agentes quelantes em química radiofarmacêutica.¹⁹

Os macrocíclicos apresentados podem ser empregados como ligantes para diversos metais, dentre eles, Cu, Ga e In. O complexo de $^{68}\text{Ga}^{\text{III}}$ com o macrocíclico DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético) tem se mostrado adequado para a geração de imagens de diversos tipos de tumores, com destaque para tumores neuroendócrinos.⁵³ Esse mesmo macrocíclico também forma complexos estáveis com ^{111}In , $^{89/90}\text{Y}$, ^{177}Lu e ^{64}Cu .¹⁹ Juntamente com o DOTA, o NOTA (ácido 1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-triacético) forma os chamados “padrões de ouro”, sendo usados extensivamente na marcação de radiometais para imagem e terapia.¹⁹ As vantagens do complexo de Ga com o macrocíclico NOTA são a facilidade de radiomarcagem quantitativa à temperatura ambiente, e a alta estabilidade *in vivo*. O macrocíclico TRAP (ácido 1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-tris[metil(2-carboxietil)fosfinico]) é uma variação do agente quelante NOTA e também forma complexos estáveis com Ga.^{54,55} Para a radiomarcagem de Cu^{II} , pode-se destacar a formação do quelato macrocíclico com TETA (ácido 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,4,8,11-tetraacético) e seus derivados CB-TE2A (ácido 1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2]-hexadecano-4,11-dil)diacético) e Sar's (sarcófagina = Sar = 3,6,10,13,16,19-hexaazabicyclo[6.6.6]icosano).⁵⁶ Nos macrocíclicos apresentados, observa-se que os átomos

doadores são O e N; e que para a coordenação ao centro metálico há uma variação no tamanho do anel, ou seja, a cavidade que melhor acomodará o metal.

Visando modificações que proporcionassem a incorporação de uma biomolécula, os ligantes macrociclos passaram por alterações em suas estruturas, sendo assim alguns exemplos são apresentados na Figura 12.

Figura 12 - Exemplos de ligantes macrociclos empregados em medicina nuclear e algumas modificações para bioconjugação.^{19,57}

Ligantes acíclicos

O efeito da coordenação de um metal a um macrociclo confere, muitas vezes, uma alta estabilidade termodinâmica ao complexo formado, devido ao fenômeno “efeito macrociclo”. No entanto, para que o complexo se forme, se necessita aquecimento (60 a 95 °C) e tempos extensos (30 a 90 min), em diversos casos. O tempo pode comprometer a eficiência de marcação para radionuclídeos com tempos de meia-vida curtos, por exemplo, ^{68}Ga , $^{212/213}\text{Bi}$, ^{44}Sc , and ^{62}Cu . A exigência de temperatura elevada pode ser prejudicial para uma biomolécula que esteja incorporada ao sistema, devido à termosensibilidade dessa classe de moléculas, como exemplo os anticorpos. Portanto, para esses casos, reações rápidas à temperatura ambiente seriam primordiais.¹⁹ Sendo assim, como alternativas aos ligantes macrociclos, existem diversos estudos com ligantes acíclicos polidentados que possibilitam a formação de complexos estáveis, cinética e termodinamicamente, em reações rápidas e à temperatura

ambiente. Podem ser citados como exemplos, os trabalhos de Orvig e colaboradores, nos quais são propostos agentes quelantes acíclicos para diferentes radiometais.⁵⁸⁻⁶²

Figura 13 - Ligantes acíclicos promissores para o desenvolvimento de novos radiofármacos. ^{59,61}

Tendo em vista os desafios nesta área de pesquisa, se propôs este trabalho de doutorado na busca de inovação para contribuir com a diversidade de agentes quelantes acíclicos e complexos com potencial para atuarem como agentes de diagnóstico.

Objetivos gerais

Este trabalho de doutorado teve como objetivo a síntese e caracterização de compostos de Re^{V} (como modelo para Tc^{V}), Ga^{III} e In^{III} com potencial aplicação em medicina nuclear. Para isto, propõem-se novos ligantes das classes iminas, semicarbazonas e tiossemicarbazonas multidentados, derivados do 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído.

Objetivos específicos

Capítulo I

Neste capítulo, apresenta-se o primeiro e crucial objetivo deste trabalho, que consistiu na preparação de potenciais agentes quelantes acíclicos a partir do 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído.

Capítulo II

Nesta etapa do trabalho, o objetivo consistiu em avaliar os compostos preparados como ligantes para rênio(V) e, eventualmente, para rênio(I).

Capítulo III

A partir da estratégia de síntese com o precursor 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído, foram propostos ligantes hexadentados adequados para coordenação com íons Ga^{III} e In^{III} . Avaliou-se a preparação dos complexos com esses metais e a potencialidade como modelos para radiocomplexos.

Capítulo IV

Na última etapa desta tese, teve-se como objetivo a preparação de radiocomplexos de ^{67}Ga e ^{111}In com os ligantes desenvolvidos que se mostraram mais apropriados. Além de prepará-los, o objetivo foi avaliar as estabilidades *in vitro* e *in vivo* e realizar ensaios de biodistribuição e biocinética.

Capítulo I - Versatilidade do reagente 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído: síntese de iminas, semicarbazonas e tiossemicarbazonas

1.1 Introdução

Os compostos do tipo base de Schiff são conhecidos pela versatilidade estrutural, pela reatividade como agentes complexantes e pela potencial atividade biológica. A presença do grupo azometino ($C=N$) nesta classe de compostos é a característica que a define.

Neste trabalho, destacam-se além das iminas, as semicarbazonas, tiossemicarbazonas e ditiocarbazatos, que também contém o grupo azometino e são ditos derivados das bases de Schiff. Todos esses compostos podem ser obtidos empregando-se o mesmo tipo de reação, a condensação. Esta reação se processa entre um composto carbonílico, cetona ou aldeído, e um composto contendo um grupo amino primário, que pode ser uma amina, semicarbazida ou tiossemicarbazida, de acordo com o produto desejado. Diversas moléculas derivadas de reagentes comerciais apresentaram atividades biológicas interessantes, porém modificações estruturais se fazem necessárias visando diversidade química e agregação de propriedades que potencializem atividade ou reatividade. Neste sentido, a preparação dos precursores pode ser um desafio sintético e um trabalho árduo tanto de bancada quanto de imaginação e criatividade.

Na Figura 14, destaca-se a estrutura geral das bases de Schiff e apresentam-se exemplos que possuem atividades biológicas interessantes.⁶³

Figura 14 - Compostos iminas com atividade de biológicas. a) Estrutura geral das iminas. b) Ancistroctadidina, produto natural com atividade antimalária. c) Base de Schiff derivada da quitosana, composto derivado do produto natural que apresenta atividade antifúngica. d) *N*-(salicilideno)-2-hidroxianilina, composto com atividade antibacteriana de fonte não-natural.

As iminas podem se ligar a diferentes íons metálicos (por exemplo, Re, V, Cu, Fe, Ga e In, como apresentado na Figura 15) formando complexos com diversas aplicações, desde catálise à atividade anticâncer.⁶⁴⁻⁶⁸

Figura 15 - Complexos metálicos com ligantes imino.

As semicarbazonas podem ser incluídas noutra classe de compostos de interesse e que pode ser denominada como derivada das bases de Schiff. Assim, como as cetonas, as semicarbazonas podem estar em equilíbrio com as suas formas tautoméricas, ceto e enol, como apresentado na Figura 16a. Existem diversos exemplos de semicarbazonas com propriedades biológicas interessantes e na Figura 16 são destacadas algumas dessas moléculas, neste caso com atividade anticonvulsivante (A-D)⁶⁹ e inibidor de quinase c-Met (E)⁷⁰.

Figura 16 - a) Estrutural geral das semicarbazonas nas formas ceto e enol e b) exemplos de semicarbazonas com propriedades biológicas.

O complexo A de estanho com a semicarbazona (Figura 17) não apresenta estudo com propriedade farmacológica. No entanto, é uma estrutura interessante empregada como precursor na síntese de nanoestruturas de óxido de estanho usando técnica de sol-gel.⁷¹ Por outro lado o complexo B, também de estanho com outra semicarbazona, apresenta atividade antimicrobiana.⁷² Complexos de Cu^{II} com semicarbazonas derivadas do salicilsaldeído apresentaram citotoxicidade frente a células tumorais.⁷³ Um desses complexos está representado na forma monomérica na Figura 17.

Figura 17 - A e B: Exemplos de complexos metálicos com semicarbazonas com estanho. C: Complexo de Cu com propriedade citotóxica, apresentado na forma monomérica.

As semicarbazonas podem se ligar a diferentes centros metálicos (Ga, Cu, In) e de diversas maneiras, quanto à denticidade. O modo de coordenação vai depender da estrutura do composto e do centro metálico ao qual vai se coordenar. A troca do átomo de oxigênio por átomo de enxofre pode não somente conferir mudanças no comportamento de coordenação, mas também potencializar atividades biológicas. Essa troca de átomos leva a uma classe importante de compostos, as tiosemicarbazonas.

A semicarbazonas e tiosemicarbazonas podem ter seu papel farmacológico associado à inibição de enzimas, por meio de complexação de metais endógenos, participando de reações de oxidação-redução; e também na interação com o DNA ou inibição do mesmo. Essas classes de compostos também podem apresentar atividade biológica como ligantes em complexos de diversos metais, podendo mimetizar a ação de enzimas.⁶⁹

Da mesma forma que as semicarbazonas, as tiosemicarbazonas também podem apresentar o equilíbrio tautomérico, neste caso, entre as formas tiona e tiol, como se apresenta na Figura 18a.

As tiossemicarbazonas apresentam uma grande diversidade de estudos apontando suas propriedades biológicas. Dentre essas, se destacam as atividades como agentes antitumorais, antifúngicos, antibacterianos, antivirais e antimaláricos.⁶⁹

Figura 18 - a) Estrutura geral da tiossemicarbazonas com o equilíbrio tautomérico das formas tiona e tiol. b) Exemplos de tiossemicarbazonas que apresentam atividades interessantes, A-D: inibidores da ribonucleosídeo difosfato redutase. E: antiviral.

As tiossemicarbazonas podem atuar como ligantes para uma diversidade de metais, em diferentes estados de oxidação, mantendo ou potencializando a atividade farmacológica. Na Figura 19, se apresentam diferentes complexos metálicos com tiossemicarbazonas, sendo que A representa uma classe de complexos de Au com atividade tripanocida,⁷⁴ e B são complexos de Co e Mn com potencial atividade antibacteriana.^{75,76} Nestes exemplos, as tiossemicarbazonas atuam como ligantes tridentados. C, D e E são exemplos de complexos de Re, Ga e In, respectivamente, com tiossemicarbazonas como ligantes bidentados.^{77,78}

Figura 19 - Exemplos de complexos metálicos com ligantes tiossemicarbazonas (tiossemicarbazونات).

Na Figura 20 são apresentados complexos de Re e Tc com tiossemicarbazonatos, que foram desenvolvidos em estudos visando à obtenção de potenciais agentes de diagnóstico.⁷⁹

Figura 20 - Estruturas moleculares de complexos de Re^{V} e Tc^{V} com tiossemicarbazonatos obtidos pelo GQIEB.

Fonte: ⁷⁹ (MAIA, 2011)

O Grupo de Química Inorgânica Estrutural e Biológica, GQIEB, liderado pelo professor Dr. Victor Marcelo Deflon, desenvolveu, ao longo dos anos, diversos projetos que visaram à obtenção de compostos com propriedades farmacológicas, como exemplos: hidrazonas, semicarbazonas, tiosemicarbazonas (Figura 20) e ditiocarbazatos. Como fruto desses projetos, o composto da classe dos ditiocarbazatos, o H₂bdtc, apresentou pronunciada atividade tripanocida. A Figura 21 apresenta a estrutura geral dos ditiocarbazatos, a estrutura do H₂bdtc na forma do equilíbrio entre as formas aberta e cíclica e a estrutura dos complexos de Pd^{II} e Tc^V.

Figura 21 - a) Estrutura geral dos ditiocarbazatos, nas formas tiona e tiol. b) Ditiocarbazato H₂bdtc nas suas formas cíclica e acíclica. c) complexos de Pd e Tc com H₂bdtc.

O complexo de Pd com o ligante H₂bdtc foi estudado como potencial agente tripanocida.⁸⁰ Na linha do desenvolvimento de potenciais agentes de diagnóstico, foi preparado o complexo de H₂bdtc com ⁹⁹Tc,⁸¹ cuja estrutura molecular se apresenta na Figura 22.

Figura 22 - Estrutura molecular do complexo [TcO(bdtc)Cl].

Fonte: ⁸¹ (FERNANDES, 2012)

Dando continuidade ao objetivo do GQIEB no desenvolvimento de compostos com propriedades biológicas, esta tese de doutorado foi proposta com o desafio de apresentar novas estruturas químicas com potencial aplicação biológica. Neste desafio, explorou-se a possibilidade de obtenção de novos ligantes dentro da classe dos grupos funcionais trabalhos

no GQIEB, no entanto, a partir do reagente 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído, composto 1. Esse reagente pode ser empregado na preparação de uma diversidade de ligantes e alguns exemplos se apresentam na Figura 23.⁸²⁻⁹³

Figura 23 - Exemplos de ligantes preparados a partir do 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído.

A partir dos ligantes da Figura 23 é possível preparar complexos com diferentes metais, como Ni, Cu e Zn. Como exemplos, apresentam-se, na Figura 24, o complexo binuclear de Ni^{II} com H₂BPPAMFF⁹⁴ e o complexo de Cu^{II} com L-Pro-STSC.⁹⁵

Figura 24 – Representações ORTEP: a) complexo [NiNi(HBPPAMFF)(μ-OBz)₂(H₂O)]⁺. b) Complexo [Cu(R-Pro-STSC)Cl]⁺. As elipsóides foram desenhadas com nível de 40% e 50% de probabilidade, respectivamente.

Fonte: a) ⁹⁴ (PIOVEZAN *et al.*, 2012); **b)** ⁹⁵ (MILUNOVIC *et al.*, 2012).

1.2 Objetivos

Diante do desafio de preparar compostos com potenciais propriedades farmacológicas, um dos objetivos desta tese foi a síntese de novos compostos com estruturas interessantes e que atuem como ligantes para diferentes centros metálicos como Re, Ga e In. Para tal, foram propostos ligantes iminas, semicarbazonas e tiossemicarbazonas derivados do reagente não-comercial 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído, visando a sua versatilidade na preparação de diferentes classes de compostos, Esquema 2.

Esquema 2 - Esquema geral do estudo da versatilidade do composto 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído.

1.3 Resultados e discussão

Para a preparação dos ligantes de interesse neste trabalho, o 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído (composto 1) foi utilizado como precursor. Este reagente foi preparado em três etapas a partir do 2,6-bis(hidroximetil)-4-metilfenol, seguindo procedimento descrito na literatura.⁹¹ A primeira etapa foi a proteção do álcool na forma de acetal, de maneira seletiva deixando um dos grupos álcool livre. Na segunda etapa, foi realizada a oxidação do álcool a aldeído empregando o oxidante PCC (clorocromato de piridínio). Por fim, a terceira etapa consistiu na reação de hidrólise do acetal seguida de substituição por cloreto no mesmo balão de reação. O rendimento global foi de 76%, como descrito no Esquema 3.

Esquema 3 - Preparação do 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído a partir do 2,6-bis(hidroximetil)-4-metilfenol. PCC = Clorocromato de piridínio, usado como oxidante.

Os espectros dos intermediários de síntese até a obtenção do 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído estão apresentados no Apêndice desta tese. O sucesso na síntese do composto 1 foi confirmado pelas análises dos espectros na região do IV (Figura 25), de RMN de ^1H (Figura 26) e ^{13}C (Figura 27), além do ponto de fusão.

Analizando o espectro na região do IV, Figura 25, destaca-se a banda em 1663 cm^{-1} , característica do estiramento $\text{C}=\text{O}$ de aldeído, em destaque na figura, sendo que esta é a principal informação fornecida pelo espectro em comparação ao precursor.

Figura 25 - Espectro na região do IV do composto 1 em pastilha de KBr.

Fazendo a interpretação do espectro de RMN ^1H (Figura 26), o singlete em 2,35 ppm foi atribuído ao grupo metila ligado ao anel na posição 5, com valor de integral igual a 3H. Em 4,66 ppm, observa-se um singlete, com integral igual a 2, que foi assinalado para o metileno ligado ao cloro (CH_2Cl), por isso mais desblindado que o sinal anterior. Os sinais dos núcleos de H aromáticos (H-Ar) se apresentam como dois dubletos ($J = 1,8 \text{ Hz}$), um deles em 7,33 ppm (H na posição 4 do anel) e outro em 7,46 ppm (H na posição 6 do anel). No deslocamento químico de 9,85 ppm, observa-se um singlete, o qual foi atribuído ao H^e do grupo aldeído (H-C=O). O sinal do H do grupo hidroxila (ArO-H) foi observado em 11,24 ppm. Esses dados estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6 - Dados do espectro de RMN ^1H do 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído (em CDCl_3 , 400 MHz).

Núcleo ^1H	δ (ppm), multiplicidade, integral
a	2,35, s, 3H
b	4,67, s, 2H
c	7,34, d ($J = 1,8 \text{ Hz}$), 1H
d	7,46, d ($J = 1,8 \text{ Hz}$), 1H
e	9,86, s, 1H
f	11,24, s, 1H

Figura 26 - Espectro de RMN ^1H do composto 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído em CDCl_3 e frequência de ressonância de 400 MHz. *O singlete em 7,26 ppm corresponde ao sinal do solvente CHCl_3 residual.

No espectro de RMN ^{13}C obtido para o aldeído 1 (Figura 27), podem-se obter informações estruturais que confirmam a obtenção do produto desejado e posteriormente, fazer comparações dos deslocamentos químicos de outras estruturas provenientes deste composto. As atribuições feitas a cada núcleo de ^{13}C apresentam-se na Tabela 7.

Tabela 7 - Informações do espectro de RMN ^{13}C do composto 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído em CDCl_3 , 100 MHz.

Núcleo ^{13}C	δ (ppm)
a	20,2
b	39,8
c	120,4
d	125,8
e	129,2
f	134,0
g	138,5
h	157,3
i	196,4

Figura 27 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído em CDCl_3 (t em 77,0 ppm), 100 MHz.

A partir da discussão dos espectros apresentados, confirma-se a obtenção do precursor 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído. A seguir, serão apresentadas as modificações estruturais deste reagente que visaram à obtenção de novos compostos com potencial aplicação como ligantes para centros metálicos.

Com o objetivo de obter novos ligantes com características para se coordenar ao Re (também ao Tc e outros possíveis metais de interesse) e, em seguida, proporcionar um sítio para bioconjugação, propôs-se a azida orgânica 2 como reagente. Esta azida foi obtida pela reação de substituição nucleofílica do 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído com azida de sódio, por um protocolo descrito na literatura (Esquema 4).⁹⁶

Esquema 4 - Reação de preparação da azida orgânica em DMF.

A análise estrutural do produto obtido foi feita de maneira similar à que foi feita para cloreto. O espectro do composto na região do infravermelho (Figura 28) apresenta uma banda de grande intensidade na região de 2100 cm^{-1} , característica do grupo azida ($\text{N}\equiv\text{N}$) e que não se apresenta no espectro do precursor **cloreto 1**. A banda do estiramento $\text{C}=\text{O}$ do grupo aldeído se localiza em 1655 cm^{-1} , enquanto no precursor ocorre em 1663 cm^{-1} .

Figura 28 - Espectro de absorção na região do IV do composto 2 (filme líquido sobre janela de Si).

A análise do espectro na região do IV foi crucial para definir o sucesso na síntese da azida, afinal o espectro de RMN ^1H , Figura 29, apresenta diferenças sutis de deslocamento químico dos sinais em relação ao precursor **cloreto 1**. As atribuições dadas aos sinais observados no espectro de RMN ^1H estão listadas na Tabela 8.

Tabela 8 - Informações do espectro de RMN de ^1H do composto 3-(azidometil)-2-hidróxi-5-metilbenzaldeído em CDCl_3 , 500 MHz.

Núcleo ^1H	δ (ppm), multiplicidade, integral
a	2,36, s, 3H
b	4,42, s, 2H
c	7,34, d ($J = 1,8\text{ Hz}$), 1H
d	7,36, d ($J = 1,8\text{ Hz}$), 1H
e	9,87, s, 1H
f	11,17, s, 1H

Figura 29 - Espectro de RMN ^1H do composto 2 (CDCl_3 , 500 MHz). *O singlete em 7,26 ppm corresponde ao sinal residual do solvente CHCl_3 .

O espectro de RMN ^{13}C obtido para a azida orgânica apresenta sinais com deslocamentos químicos próximos aos observados para o **cloreto 1**, com exceção do sinal do metileno, $\text{CH}_2\text{-X}$, o qual apresenta diferença de 8,9 ppm. Enquanto para a **azida 2**, observou-se o sinal do $\text{CH}_2\text{-N}_3$ em 48,7 ppm, para o **cloreto 1**, $\text{CH}_2\text{-Cl}$ o sinal foi observado em 39,8 ppm. Justifica-se essa diferença pelo efeito de desblindagem provocado pelo grupo mais eletronegativo azida, N_3 .

Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C da azida orgânica 2 em CDCl_3 , 101 MHz. *Tripleto (acoplamento entre os núcleos de D e C) em 77,0 ppm corresponde ao sinal do solvente CDCl_3 .

Tabela 9 - Informações dos espectros de RMN ^{13}C dos compostos 1 e 2 em CDCl_3 .

	Núcleo ^{13}C	Composto 2 δ (ppm)	Composto 1 δ (ppm)
a	20,3	20,2
	b	48,7	39,8
	c	120,3	120,4
	d	124,1	125,8
	e	129,2	129,2
	f	133,6	134,0
	g	137,9	138,5
	h	157,5	157,3
	i	196,5	196,4

O reagente 2 se mostra bastante versátil, pois o grupo aldeído proporciona, por exemplo, reações de condensação com diversos grupos, possibilitando a síntese de diferentes bases de Schiff (derivadas de tiossemicarbazidas, aminoácidos, semicarbazidas, aminas alifáticas e aromáticas, entre outros). Além disso, o grupo azida pode ser usado em reações do tipo “click”, formando triazóis com alcinos terminais (ligados a uma biomolécula, por exemplo), sendo ou não catalisadas por Cu^{I} , como apresentado no Esquema 5.

Esquema 5 - Reação “click” empregando a azida 2.

A partir da azida 2 preparou-se o ligante tiossemicarbazona (tsc-N_3), como apresentado no Esquema 6. Em princípio, realizou-se a reação à temperatura ambiente, para evitar expor a azida (potencialmente explosiva) ao aquecimento, porém a reação não se completou em 24 horas. Observando a necessidade de um longo período de reação, optou-se por fazer a reação sob refluxo de baixa temperatura e em curto tempo. O solvente escolhido

foi o metanol, cujo ponto de ebulição é de 65 °C, sendo assim, manteve-se a reação nesta temperatura por 2 horas. Nessas condições, o produto foi obtido com rendimento de 52 %, após isolamento por filtração.

Esquema 6 - Preparação da tiossemicarbazona tsc-N₃, composto 3.

Na análise da obtenção dos produtos de síntese, deve-se mencionar que há a possibilidade obtenção de uma mistura de isômeros rotacionais *E* e *Z*, Esquema 7, mas que um deles pode ser majoritário.

Esquema 7 - Equilíbrio entre os isômeros rotacionais *E,Z* para a tsc-N₃.

O sucesso na síntese do composto 3 foi confirmado pelos espectros na região do infravermelho (Figura 31b) e de RMN ¹H (Figura 32) e ¹³C (Figura 33). No espectro na região do IV, pode-se observar como bandas principais: em 2102 cm⁻¹ (N≡N) e em 1541 cm⁻¹ (C=N). A presença da banda em 2102 cm⁻¹ confirma a permanência do grupo azida após a reação de condensação. A ausência da banda em 1655 cm⁻¹ (C=O do aldeído) confirma o consumo do aldeído, levando a formação da ligação C=N (1541 cm⁻¹).

Figura 31 - Espectros na região do IV. a) Composto 2 (filme líquido sobre janela de sílicio). b) Composto 3, tsc-N₃ (pastilha de KBr).

No espectro de RMN ¹H do composto 3, observa-se que o aumento do número de sinais e dos valores das integrais na região de aromáticos mostra a incorporação do grupo fenila (H^c, H^e e H^g, 5H), em comparação ao precursor. Na região de 7,39-7,35 ppm, os núcleos de H^e se apresentam como um multipeto. Os outros sinais de **H-Ar** também foram definidos como multipetos por apresentarem deslocamentos químicos muito próximos e sobrepostos. Além disso, observam-se singletos em 8,41 ppm (do grupo imino, **H-CN**), 10,17 e 11,74 ppm (dos grupos N-**H**). O sinal dos núcleos de H^a (singeto) apresenta uma pequena diferença no deslocamento químico. Enquanto no precursor 2 o sinal é observado em 2,36 ppm, na tiossemicarbazona 3 o deslocamento é de 2,27 ppm. O sinal dos núcleos de H^b não apresentam diferença significativa em relação ao precursor, de 4,42 ppm para 4,43 ppm. A Figura 32 apresenta o espectro de RMN de ¹H da tsc-N₃ e o destaque para região de 7,1-7,5 ppm (sinais com multiplicidade mais complexa).

Figura 32 - Espectro de RMN ^1H da tiossemicarbazona tsc- N_3 (DMSO- d_6 , 400 MHz). *Sinal residual de H_2O . • Sinal residual de DMSO.

As informações fornecidas pelo espectro de RMN ^1H do composto 3, Figura 32, estão listadas na Tabela 10.

Tabela 10 - Dados do RMN ^1H do composto 3, tsc- N_3 , em DMSO- d_6 e frequência de ressonância de 400 MHz.

Núcleo ^1H	δ (ppm), multiplicidade, integral
a	2,27, s, 3H
b	4,43, s, 2H
c-d	7,15-7,23, m (sobreposição de sinais), 2H
e	7,39-7,35, m, 2H
f-g	7,48-7,54, m (sobreposição de sinais), 3H
h	8,41, s, 1H
i	10,17, s, 1H
j	11,74, s, 1H

O espectro de RMN ^{13}C do composto 3, tsc- N_3 , apresenta-se na Figura 33, com as respectivas atribuições de sinais, que estão listadas na Tabela 11.

Figura 33 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3, tsc- N_3 , em $\text{DMSO-}d_6$ e 101 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C da tiossemicarbazona tsc- N_3 , observam-se dois sinais mais blindados em 19,9 e 49,0 ppm, atribuídos, respectivamente, aos núcleos do ^{13}C do grupo metila ($\text{Ar-C}^a\text{H}_3$) e do ^{13}C do metileno ($\text{Ar-CH}_2\text{-N}_3$). Os núcleos de ^{13}C dos anéis se localizam na região de 123,3 a 139,2 ppm, com exceção do sinal do ^{13}C ligado ao átomo de oxigênio ($\text{C}^m\text{-OH}$), que apresenta deslocamento químico de 152,3 ppm. A ligação $\text{C}^l\text{=N}$ pode sofrer rotação e o sinal do ^{13}C apresenta um alargamento, como se observa no deslocamento químico de 144,1 ppm. O sinal com deslocamento químico de 176,2 ppm foi atribuído ao núcleo de ^{13}C ligado ao átomo de enxofre ($\text{C}^n\text{=S}$). Os sinais assinalados e as respectivas atribuições são listados na Tabela 11.

Tabela 11 - Dados do espectro de RMN ^{13}C obtidos para o composto 3 em $\text{DMSO-}d_6$, 101 MHz.

Núcleo ^{13}C	δ (ppm)	Núcleo ^{13}C	δ (ppm)
a	19,9	h	128,6
b	49,0	i	130,1
c	119,9	j	133,0
d	123,3	k	139,2
e	125,3	l	144,1
f	125,7	m	152,3
g	128,1	n	176,2

Usando a mesma estratégia adotada para a síntese da tsc-N₃ que visa à coordenação a centros metálicos relativamente mais *moles*, como, por exemplo, Re^V, preparou-se a semicarbazona sc-N₃. A troca de S por O visa à obtenção de um ligante com doadores mais duros para a complexação com metais relativamente mais *duros*, a exemplo V^V e Ga^{III}. O composto 4 foi obtido com 83 % de rendimento de acordo com o Esquema 8.

Esquema 8 - Preparação da semicarbazona sc-N₃.

O espectro na região do infravermelho do produto obtido na reação do Esquema 8 (Figura 34) mostrou o desaparecimento da banda em 1655 cm⁻¹ (C=O do grupo aldeído) e a presença de uma banda em 1647 cm⁻¹ (atribuída à vibração da ligação C=O do grupo semicarbazona). A formação da ligação C=N pode ser confirmada pela presença da banda em 1572 cm⁻¹. As bandas na região de 2100 cm⁻¹ confirmam a permanência do grupo azida. Dessa forma, as bandas citadas indicam a obtenção do produto esperado 4. No entanto, foram realizadas outras análises para corroborar com essa caracterização.

Figura 34 - Espectros de absorção na região do IV (pastilha de KBr: a) aldeído 2; b) composto 4, sc-N₃.

Além da análise do espectro na região do infravermelho do composto 4, fez-se a análise de RMN ¹H (Figura 35) e RMN ¹³C (Figura 36). A Tabela 12 apresenta as atribuições dos sinais à estrutura.

Tabela 12 - Atribuições dos sinais do espectro de RMN ¹H à semicarbazona sc-N₃ (DMSO-*d*₆, 500 MHz).

Núcleo ¹ H	δ (ppm), multiplicidade, integral	Núcleo ¹ H	δ (ppm), multiplicidade, integral
a	2,26, s, 3H	f	7,31-7,28, m, 2H
b	4,43, s, 2H	g	7,55, dd (<i>J</i> = 7,5 Hz, <i>J</i> = 0,8 Hz), 2H
c	7,01, tt (<i>J</i> = 7,5 Hz, <i>J</i> = 0,8 Hz), 1H	h	8,20, s, 1H
d	7,14, d (<i>J</i> = 1,8 Hz), 1H	i	9,03, s, 1H
e	7,34, d (<i>J</i> = 1,8 Hz), 1H	j	10,58, s, 1H

Figura 35 - Espectro de RMN ^1H do composto 4 (DMSO- d_6 , 500 MHz).

Diferentemente do espectro obtido para a tsc- N_3 (Figura 32), os sinais dos núcleos de H-Ar aparecem bem definidos para a sc- N_3 (Figura 35). Os núcleos H^a ($\text{H}_3\text{C-Ar}$, 3H) são observados como um singlete, em 2,26 ppm. Em 4,43 ppm, é observado um singlete que foi assinalado para os H^b ($\text{Ar-CH}_2\text{-N}_3$). O H^c (H-Ar) aparece como tripleto de tripletos (tt) em 7,01 ppm, devido ao acoplamento com os núcleos H^f ($J = 7,5$ Hz, em posição orto em relação ao H^c) e H^g ($J = 0,8$ Hz, em posição meta em relação ao H^c). Os núcleos de H^f (m, 2H) apresentam deslocamento químico na região de 7,31-7,28 ppm. Em 7,55 ppm, observa-se o sinal dos núcleos H^g como um duplo dubleto (dd, com $J = 7,5$ Hz para acoplamento $\text{H}^g\text{-H}^f$ e $J = 0,8$ Hz para acoplamento $\text{H}^g\text{-H}^c$). O H^h (H-C=N) foi caracterizado pelo singlete em 8,20 ppm. Os H^i e H^j foram caracterizados pelos singletos em 9,03 e 10,58 ppm, respectivamente. O sinal do H-OAr pode ser o singlete muito largo observado sobreposto pelo sinal em 10,58 ppm, mas não foi realizado experimento adicional para essa confirmação.

O espectro de RMN ^{13}C e a atribuição dos sinais são apresentados a seguir, na Figura 36 e na Tabela 13.

Figura 36 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 4 (DMSO- d_6 , 126 MHz).

No espectro de RMN ^{13}C da semicarbazona $sc\text{-N}_3$, observam-se dois sinais mais blindados em 19,9 e 49,0 ppm, e atribuídos, respectivamente, aos núcleos do ^{13}C do grupo metila ($Ar\text{-C}^a\text{H}_3$) e do ^{13}C do metileno ($Ar\text{-CH}_2\text{-N}_3$), semelhante aos observados para $tsc\text{-N}_3$. Os núcleos de ^{13}C dos anéis se localizam na região de 119,3 (mais blindados em comparação à $tsc\text{-N}_3$) a 139,2 ppm, com exceção do sinal do ^{13}C ligado ao átomo de oxigênio ($\text{C}^m\text{-OH}$), que apresenta deslocamento químico de 152,3 ppm. O sinal do ^{13}C da ligação $\text{C}^l\text{=N}$ se apresenta no deslocamento químico de 143,1 ppm. Em 152,6 ppm localiza-se o sinal do núcleo de ^{13}C ligado ao átomo de oxigênio ($\text{C}^n\text{=O}$). Os sinais assinalados e as respectivas atribuições são listados na Tabela 13.

Tabela 13 - Dados do espectro de RMN ^{13}C obtidos para o composto 4 em DMSO- d_6 , 126 MHz.

Núcleo ^{13}C	δ (ppm)	Núcleo ^{13}C	δ (ppm)
a	19,9	h	128,6
b	49,0	i	130,1
c	119,3	j	132,1
d	119,4	k	139,2
e	122,4	l	143,1
f	122,8	m	152,3
g	128,1	n	152,6

A partir do mesmo aldeído 2, além dos compostos sc-N₃ e tsc-N₃, também foi preparada a base de Schiff derivada da *tris*-(hidroximetil)aminometano, ima-N₃, como descrito no Esquema 9. No entanto, o produto obtido apresenta alta solubilidade em metanol e, devido a isso, alterou-se a forma de isolamento, com a remoção do solvente por evaporação sob pressão reduzida ao invés de filtração. O rendimento da reação foi elevado (94%) e as análises dos espectros na região do IV (Figura 37), de RMN ¹H (Figura 38) e ¹³C (Figura 39), mostraram, além da obtenção do produto esperado, também a alta pureza do composto, não havendo necessidade de etapa de purificação.

Esquema 9 - Preparação da base de Schiff derivada da *tris*-(hidroximetil)aminometano.

O espectro na região do infravermelho do produto 5 (Figura 37) confirma a permanência do grupo azida, pela presença da banda na região de 2100 cm⁻¹. Observa-se o desaparecimento da banda em 1655 cm⁻¹ (C=O) e o surgimento de uma banda em 1638 cm⁻¹, o que caracteriza a formação da ligação C=N.

Figura 37 - Espectro de absorção na região do IV do composto 5 (pastilha de KBr).

Os dados fornecidos a partir do espectro de RMN ^1H obtido para a ima- N_3 estão apresentados na Tabela 14.

Tabela 14 - Informações de RMN ^1H do composto 5 (CD_3OD , 500 MHz).

Núcleo ^1H	δ (ppm), multiplicidade, integral
a	2,26, s, 3H
b	3,83, s, 6H
c	4,33, s, 2H
d	7,15, d ($J = 1,8$ Hz), 1H
e	7,18, d ($J = 1,8$ Hz), 1H
f	8,56, s, 1H

Em comparação ao espectro do precursor aldeído, observa-se o desaparecimento do singlete em 9,87 ppm ($\text{H}-\text{C}=\text{O}$), indicando o consumo do aldeído. De acordo com o espectro, Figura 38, o singlete em 8,56 foi atribuído ao núcleo de H^f ligado ao grupo imino ($\text{H}-\text{C}=\text{N}$), indicando a formação do produto de condensação. A presença do singlete em 3,83 ppm, com integral para 6H, indica a incorporação do grupo *tris*-(hidroximetil) ($(\text{O}-\text{CH}_2)_3\text{C}$).

Figura 38 - Espectro de RMN ^1H do composto 5 (D_3COD , 500 MHz).

Na Figura 39, apresenta-se o espectro de RMN ^{13}C do composto 5 obtido em D_3COD , e, na sequência, observa-se a Tabela 15, com as principais informações extraídas deste espectro.

Figura 39 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5, ima- N_3 (D_3COD , 101 MHz).

Tabela 15 - Informações de RMN ^{13}C do composto 5 (CD_3OD , 101 MHz).

Núcleo ^1H	δ (ppm)	Núcleo ^1H	δ (ppm)
a	20,3	g	126,3
b	50,5	h	134,0
c	63,1	i	136,8
d	67,8	j	165,3
e	118,6	k	166,2
f	126,2		

A análise do espectro de RMN ^{13}C fornece as informações que confirmam a obtenção da estrutura de desejada, ima- N_3 . Os sinais de carbono alifático (sp^3) são observados abaixo de 70 ppm, sendo, respectivamente 20,3, 50,5, 63,1 e 67,8 ppm para Ar-CH_3 (C^a), $\text{Ar-CH}_2\text{-N}_3$ (C^b), $\text{HO-CH}_2\text{-C}$ (C^c) e $\text{H}_2\text{C-C-N}$ (C^d). Os núcleos de carbono do anel aromático (sp^2) se apresentam na região de 118,6 a 165,3 ppm ($\text{C}^e\text{-C}^j$). Em 166,2 ppm se observa o sinal atribuído ao núcleo C^k (H-C=N).

Com o objetivo de preparar uma nova classe de compostos, investigou-se a reação de alquilação da *N*-metilanilina (Esquema 10), seguida da reação de condensação para preparação de tiossemicarbazonas, semicarbazonas e iminas. A justificativa para a incorporação da *N*-metilanilina advém da possibilidade de melhorar a solubilidade dos compostos, proporcionando a formação de sais de amônio, o que pode ser importante nos estudos e na administração dos compostos *in vivo*.

Esquema 10 - Reação de alquilação da *N*-metil anilina com 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído.

O composto 6 foi caracterizado pelo espectro vibracional na região do IV (Figura 40), por RMN de ^1H (Figura 41) e ^{13}C (Figura 42) e ponto de fusão.

Figura 40 - Espectro de absorção na região do IV do composto 6 (pastilha de KBr).

No espectro na região do IV apresentado na Figura 40, observa-se uma banda de forte intensidade em 1641 cm^{-1} , atribuída ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ do aldeído. A presença da banda gerada pela vibração da ligação confirma que não houve reação com o grupo aldeído na condição empregada, apenas um deslocamento devido à formação de uma nova molécula. Lembrando que a vibração de estiramento $\text{C}=\text{O}$ no precursor 1 foi observada em 1663 cm^{-1} . Em comparação ao precursor, com a reação de alquilação, pode-se observar o aumento do

número de bandas na região de 1500 a 1100 cm^{-1} , devido à incorporação do grupo fenil (ligações C=C) e do grupo amina (ligações C-N).

Na Figura 41 apresenta-se espectro de RMN de ^1H do aldeído 6. Neste espectro, observa-se o sinal singlete largo correspondente ao H do grupo hidroxila (**H-OAr**), H^{j} , em 11,17 ppm. Em 9,88 ppm, observa-se um singlete atribuído para o H do grupo aldeído (**H-C=O**, H^{i}). Na região de 7,52 a 6,73 ppm, observam-se os sinais dos núcleos de H dos grupos fenila (**Ar-H**), do fenil substituinte da amina (H^{d} , H^{e} e H^{h}) e fenol (H^{f} e H^{g}). Em 4,54 ppm, observa-se o singlete do grupo metileno (**CH₂**, H^{c}) com valor de integral para 2 H. Os grupos metilas se apresentam em deslocamentos de 3,06 ppm para H^{b} substituinte do grupo amina (**N-CH₃**) e 2,26 para H^{a} substituinte do anel fenólico (**Ar-CH₃**).

Figura 41 - Espectro de RMN ^1H do composto 6 (CDCl_3 , 500 MHz).

Os sinais observados para os núcleos de H do composto 6 estão listados na Tabela 16 e incluem-se as respectivas atribuições à estrutura molecular.

Tabela 16 - Dados de RMN ^1H do aldeído 6 (CDCl_3 , 500 MHz).

Núcleo ^1H	δ (ppm), multiplicidade, integral	Núcleo ^1H	δ (ppm), multiplicidade, integral
a	2,26, s, 3H	f-h	7,18-7,25, conjunto de sinais, 4H
b	3,06, s, 3H	i	9,87, s, 1H
c	4,54, s, 2H	j	11,15, sl, 1H
d,e	6,71-6,75, conjunto de sinais, 3H		

Na Figura 42 e na Tabela 17, apresentam-se o espectro de RMN ^{13}C e as respectivas atribuições de sinais para o aldeído 6.

Figura 42 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 6 (CDCl_3 , 101 MHz).

Tabela 17 - Dados de RMN ^{13}C do aldeído 6 (CDCl_3 , 101 MHz).

Núcleo ^{13}C	δ (ppm)	Núcleo ^{13}C	δ (ppm)
a	20,5	h	129,0
b	38,8	i	129,2
c	51,2	j	131,8
d	112,3	k	135,7
e	116,6	l	149,6
f	120,2	m	157,4
g	126,9	n	196,5

No espectro de RMN ^{13}C do aldeído 6, destaca-se principalmente o sinal em 196,5 ppm, referente ao núcleo de C da carbonila (C^n , $\text{C}=\text{O}$), pois as reações seguintes devem ocorrer com a transformação deste grupo e os deslocamentos químicos devem variar.

Após preparar e caracterizar o aldeído 6, preparou-se a tiossemicarbazona 7, pela reação de condensação com a 4-fenil-tiossemicarbazida, de acordo com o Esquema 11.

Esquema 11 - Preparação da tiossemicarbazona, tsc-NPh.

A partir do espectro na região do infravermelho da tiossemicarbazona 7, Figura 43, obtém-se como principais informações: o desaparecimento da banda em 1641 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), indicando o consumo do aldeído e o surgimento da banda em 1545 cm^{-1} , que indica a formação da ligação $\text{C}=\text{N}$, ou seja, a potencial formação da tiossemicarbazona.

Figura 43 - Espectro vibracional na região do IV do composto 7 (pastilha de KBr).

A Tabela 18 apresenta os dados extraídos do espectro de RMN de ^1H obtido para o composto **7** em solução de DMSO- d_6 , apresentado na Figura 44.

Tabela 18 - Informações de RMN de ^1H da tiossemicarbazona **7** em (DMSO- d_6 e 400 MHz).

Núcleo ^1H	δ (ppm), multiplicidade, integral
a	2,17, s, 3H
b	3,03, s, 3H
c	4,50, s, 2H
d	6,62, tt ($J = 7,3$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 1H
e	6,67, dd ($J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 2H
f	6,83, d ($J = 1,7$ Hz), 1H
g	7,13-7,17, m, 2H
h	7,20, tt ($J = 7,3$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 1H
i-j	7,34-7,40, m, 3H
k	7,53, dd ($J = 7,3$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 2H
l	8,42, s, 1H
m	10,16, s, 1H
n	11,72, s, 1H

Após assinalar os sinais e realizar as atribuições, apenas para as regiões de 7,13 a 7,17 ppm e 7,34 a 7,40 não foi possível definir a multiplicidade dos sinais. Inclusive no intervalo 7,34 a 7,40 aparecem sinais sobrepostos. O resultado indica que a síntese do produto desejado, a tiossemicarbazona, foi bem sucedida. O resultado da análise de RMN ^{13}C também corrobora para o sucesso na síntese do composto 7. O espectro de RMN ^{13}C e as respectivas atribuições aos sinais apresentam-se na Figura 45. Neste espectro, pode-se mencionar que além da incorporação de novos sinais, se comparado ao precursor 6, observa-se a ausência do sinal em 196,5 ppm (C=O) e a presença do sinal em 176,1 ppm (C=S).

Figura 45 - Espectro de RMN de ^{13}C da tiossemicarbazona 7 em (DMSO- d_6 e 101 MHz).

A Tabela 19 resume a análise do espectro de RMN ^{13}C obtido para a tiossemicarbazona tsc-NPh 7.

Tabela 19 - Informações do espectro de RMN ^{13}C do composto 7 (DMSO- d_6 e 101 MHz).

Núcleo ^{13}C	δ (ppm)	Núcleo ^{13}C	δ (ppm)	Núcleo ^{13}C	δ (ppm)
a	20,3	h	125,8	o	139,2
b	38,8	i	126,3	p	144,6
c	51,0	j	128,1	q	149,1
d	111,6	k	128,3	r	151,8
e	112,0	l	128,8	s	176,1
f	116,0	m	129,0		
g	125,3	n	129,7

Analogamente à síntese da tiossemicarbazona, foi preparada a semicarbazona sc-NPh derivada do aldeído 6, de acordo com o Esquema 12.

Esquema 12 - Preparação da semicarbazona derivada da 4-fenil-semicarbazida.

O produto obtido na reação do Esquema 12 foi caracterizado por espectroscopia de absorção no IV (Figura 46) e RMN (^1H e ^{13}C , Figura 47 e Figura 48, respectivamente). O espectro na região do infravermelho apresentou uma banda intensa em 1655 cm^{-1} , atribuída ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ do grupo semicarbazona. A banda de forte intensidade em 1543 cm^{-1} foi atribuída à vibração da ligação $\text{C}=\text{N}$.

Figura 46 - Espectro de absorção na região do IV do composto 8 (pastilha de KBr).

A interpretação do espectro de RMN de ^1H da sc-NPh (Figura 47) foi feita de acordo o resumo da Tabela 20. Com esta análise, verifica-se que o produto desejado foi preparado com sucesso.

Tabela 20 - Dados do espectro de RMN de ^1H da semicarbazona 8 em (DMSO- d_6 e 500 MHz).

Núcleo ^1H	δ (ppm), multiplicidade, integral
a	2,17, s, 3H
b	3,03, s, 3H
c	4,51, s, 2H
d	6,62, tt ($J = 7,3$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 1H
e	6,68, dd ($J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 2H
f	6,82, d ($J = 1,5$ Hz), 1H
g	7,01, tt ($J = 7,3$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 1H
h	7,12-7,17, m, 2H
i	7,21, d ($J = 1,5$ Hz), 1H
j	7,28-7,33, m, 2H
k	7,56, dd ($J = 7,6$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 2H
l	8,21, s, 1H
m	9,05, s, 1H
n	10,58, s, 1H

Figura 47 - Espectro de de RMN de ^1H da semicarbazona 8 em ($\text{DMSO}-d_6$ e 500 MHz).

O espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto sc-NPh, Figura 48, mostra a ausência do sinal em 196,5 ppm ($\text{C}=\text{O}$ do aldeído) e a presença do sinal em 151,9 ppm atribuído ao núcleo de ^{13}C da ligação $\text{C}=\text{O}$ da semicarbazona.

Figura 48 - Espectro de de RMN de ^{13}C da semicarbazona 8 em ($\text{DMSO}-d_6$ e 101 MHz).

Tabela 21 - Dados do espectro de RMN ^{13}C obtidos para a semicarbazona 8 (DMSO- d_6 e 101 MHz).

Núcleo ^{13}C	δ (ppm)	Núcleo ^{13}C	δ (ppm)	Núcleo ^{13}C	δ (ppm)
a	20,3	h	122,4	o	139,2
b	38,7	i	125,8	p	143,5
c	50,7	j	127,8	q	149,2
d	111,9	k	128,3	r	151,9
e	115,8	l	128,5	s	152,4
f	118,9	m	128,9		
g	119,4	n	129,0		

A partir deste aldeído também foi preparada a imina derivada da amina tris-(hidroximetil)aminometano (ima¹-NPh).

Visando à síntese de ligantes que possibilitem a bioconjugação, em especial, via reação “click”, foi preparada a imina 9 derivada da propargilamina, ima²-NPh, de acordo com o Esquema 13. Essa é uma proposta alternativa aos ligantes tipos azida orgânica já apresentados neste trabalho.

Esquema 13 - Síntese da imina 9 derivada da propargilamina.

A imina 9 foi caracterizada por análise do espectro na região do IV (Figura 49), por RMN (Figura 50 e Figura 52), difração de raios X em monocristal, ponto de fusão e espectrometria de massas de alta resolução (método ESI-MS). Na análise do espectro na região do IV, pode-se observar a incorporação do grupo alcino caracterizado pelas bandas em 3269 cm^{-1} (estiramento da ligação $\text{H-C}\equiv\text{C}$) e em 2118 cm^{-1} (estiramento da ligação $\text{C}\equiv\text{C}$). O consumo do aldeído precursor pôde ser comprovado pelo desaparecimento da banda em 1641 cm^{-1} (C=O). A formação da ligação C=N pode ser caracterizada pela banda 1634 cm^{-1} .

Figura 49 - Espectro na região do IV do composto 9 (pastilha de KBr).

A partir da análise do espectro de RMN ^1H , que será apresentado a seguir na Figura 50, se construiu a Tabela 22, na qual os sinais são atribuídos aos respectivos núcleos.

Tabela 22 - Dados do espectro de RMN de ^1H da imina 9 em CDCl_3 e 500 MHz de frequência.

Núcleo ^1H	δ (ppm), multiplicidade, integral
a	2,23, s, 3H
b	2,57, t ($J = 2,4$ Hz), 1H
c	3,06, s, 3H
d	4,54, pseudo t ($J = 2,1$ Hz), 2H
e	4,56, s, 2H
f	6,68-6,72, m, 1H
g	6,73-6,77, m, 2H
h	7,00, d ($J = 1,8$ Hz), 1H
i	7,03, d ($J = 1,8$ Hz), 1H
j	7,24-7,20, m, 2H
k	8,66, t ($J = 1,7$ Hz), 1H
l	13,04, s/l, 1H

Figura 50 - Espectro de RMN ^1H do composto 9 (CDCl_3 , 500 MHz).

De acordo com o espectro de RMN ^1H , Figura 50, o singlete em 2,23 ppm foi atribuído aos núcleos de H^a do grupo metila ligado ao anel aromático ($\text{H}_3\text{C-Ar}$). Em 2,57 ppm observa-se um tripleto, que foi atribuído ao núcleo H^b (integral igual a 1H) e com $J = 2,4$ Hz, devido ao acoplamento com os núcleos H^d (2H), a expansão da região se apresenta na Figura 51. No deslocamento químico de 3,06 ppm, observa-se um singlete atribuído aos núcleos H^c da metila ligada ao N do grupo amino ($\text{H}_3\text{C-N}$). O sinal dos núcleos H^d ($\text{C}\equiv\text{C-H}_2\text{C-N}=\text{C}$) foi caracterizado como um pseudo tripleto em 4,54 ppm. Devido ao acoplamento com H^b e com H^k , seria esperado um duplo dubleto, porém as constantes de acoplamento têm valores próximos e há sobreposição dos componentes do sinal ($J = 2,4$ Hz e $J = 1,7$ Hz para o acoplamento de H^d com H^b e H^k , respectivamente).

Figura 51 - Expansão das regiões dos sinais dos núcleos H^k , H^d , H^b (do espectro de RMN 1H da imina **9** em $CDCl_3$, 500 MHz). a) tripleto para o H^k ($J = 1,7$ Hz, 1H); b) pseudo tripleto para o H^d ($J = 2,1$ Hz, 2H); c) tripleto para o H^b ($J = 2,4$ Hz, 1H).

No deslocamento químico de 4,56 ppm se observa um singlete que foi atribuído aos núcleos H^e ($Ar-CH_2-N$). A resolução do espectro não foi apropriada para definir a multiplicidade (cálculo de J) para o sinal na região de 6,68-6,72, que foi classificado como um multipletto e atribuído ao núcleo H^f ($H-Ar$). O mesmo ocorreu para sinais multiplettos na região de 6,73-6,77 ppm e 7,24-7,20 ppm, que foram atribuídos aos núcleos H^g (2H, $H-Ar$) e H^i ($H-Ar$, 2H), respectivamente. Os núcleos H^h ($H-Ar$ em 7,00 ppm) e H^i ($H-Ar$ em 7,03 ppm) acoplam entre si e aparecem como dois dubletos ($J = 1,7$ Hz). O sinal do núcleo H^l do grupo hidroxila ($H-OAr$) foi observado como um singlete largo em 13,04 ppm. Como já mencionado anteriormente, observou-se um acoplamento entre os núcleos H^d e H^k , que foi caracterizado pela multiplicidade do sinal (tripletto em 8,66 ppm com $^4J_{H,H} = 1,7$ Hz) atribuído ao núcleo H^k (do grupo imino, $H-C=N$). Esse acoplamento também pôde ser observado pelo experimento de COSY (Figura 52).

Figura 52 - Espectro de COSY da ima²-NPh (CDCl₃, 400 MHz).

A estrutura do composto ima²-NPh também foi determinada por difração de raios X em monocristal (obtido pela evaporação lenta da solução em DCM/MeOH). A estrutura resolvida e refinada pode ser observada pela representação ORTEP na Figura 53.

Figura 53 - Representação ORTEP da imina 9, mostrando as elipsóides térmicas a 50% de probabilidade.

Na Tabela 23, foram selecionados alguns comprimentos e ângulos de ligação para a estrutura da imina 9.

Tabela 23 - Alguns comprimentos e ângulos de ligação selecionados da estrutura da imina 9.

Ligação	Comprimento de ligação (Å)	Ligação	Ângulo de ligação (°)
O1-C6	1,351(2)	C4-N1-C3	121,48(19)
N1-C4	1,272(3)	C1-C2-C3	178,5(3)
N1-C3	1,459(3)	C2-C3-N1	117,1(2)
C9-N2	1,436(3)	N1-C4-C5	121,53(19)
C1-C2	1,165(4)	C18-C5-C6	118,59(19)
C8-N2	1,443(3)	C9-N2-C8	118,4(2)
N2-C10	1,378(3)	N2-C8-C7	115,5(2)
C7-C8	1,516(3)	O1-C6-C5	121,65(19)
C7-C16	1,383(3)	C6-C7-C8	117,6(2)

Dentre as ligações selecionadas, pôde-se observar que o comprimento da ligação entre os átomos C1 e C2 (1,165 (4) Å) é bem menor se comparado, por exemplo, aos comprimentos das ligações entre C7-C16 (1,383(3) Å) e C7-C8 (1,516(3) Å). Isto era esperado e confirma a ligação tripla (C1≡C2), enquanto as ligações C7-C16 e C7-C8 são dupla e simples, respectivamente. A confirmação da formação da ligação C=N (formada com a reação de condensação), verificada por outras análises, é dada pelo comprimento da ligação entre C4-N1 de 1,272 (4) Å. Observa-se também o caráter intermediário (simples/dupla) da ligação entre N2-C10 (1,378(3) Å), devido ao efeito eletrônico doador do N1 para o anel. A ligação simples entre N-C pode ser observada como a ligação entre N1-C3 (1,459(3) Å). A estrutura apresenta também uma ligação de hidrogênio intramolecular entre O1-H4...N1, como ilustrado na Figura 54, cuja distância entre os átomos doador e o aceitador é de 2,579(2) Å e o ângulo da ligação OHN é 151(3)°.

Figura 54 - Estrutura molecular da imina 9 com a ligação de hidrogênio intramolecular.

Ligação de hidrogênio

D-H...A	d(D-H) (Å)	d(H...A) (Å)	d(D...A) (Å)	<(DHA) (°)
[Intra] O1-H4...N1	0,89(3)	1,76(3)	2,579(2)	151(3)

Figura 55 - Ligações de hidrogênio intra e intermoleculares presentes na estrutura cristalina da imina 9.

C14--H6..O1*	0,93	2,56	3,483(5)	171
[Intra] C16--H14..N2	0,93	2,57	2,913(3)	102

*Operação de simetria para gerar átomos equivalentes: $1/2-x, 1/2+y, z$

Na Figura 55, pode-se observar que além da ligação de hidrogênio intramolecular O1-H4...N1, a estrutura apresenta uma ligação de hidrogênio intramolecular mais fraca C16-H14...N2. Observa-se também a interação intermolecular de ligação de hidrogênio C14-H6...O1. Ambas ligações descritas anteriormente possuem C(sp²) como átomos doadores de H.

Além da síntese de ligantes que visam à incorporação de uma biomolécula via reação “click”, também foi avaliada a preparação de ligantes do tipo âncora. Essa classe de ligantes visa aumentar os pontos de coordenação (levando a complexos mais estáveis) e/ou a possível incorporação de metais em diferentes estados de oxidação ou de metais diferentes. O protocolo experimental para esses ligantes será discutido a seguir e a estratégia de síntese dos complexos será apresentada na próxima seção.

Com o objetivo de preparar ligantes do tipo âncora, obteve-se o composto, de acordo com o Esquema 14. O composto pode propiciar a coordenação tridentada pelos átomos doadores *ONN*.¹⁴ A caracterização do produto obtido foi feita por espectroscopias na região do IV (Figura 56) e de RMN ¹H (Figura 57), como será discutido a seguir.

Esquema 14 - Reação de alquilação da *N*-metil-2-(piridin-2-il)etanamina.

A partir da análise do espectro na região do IV, Figura 56, confirmou-se a permanência do grupo aldeído a banda em 1678 cm⁻¹ (estiramento C=O, deslocado em relação ao precursor, 1663 cm⁻¹) e a incorporação do grupo piridila (C=N, banda em 1595 cm⁻¹). Essas informações fornecem indícios da obtenção do produto desejado.

Figura 56 - Espectro vibracional na região do IV do composto 10 (filme liquido sobre janela de Si).

Na sequência, apresenta-se na Tabela 24 a análise do espectro de RMN ^1H e o respectivo espectro na Figura 57.

Tabela 24 - Dados do espectro de RMN de ^1H do aldeído 10 em CDCl_3 e frequência de 500 MHz.

10	Núcleo ¹ H	δ (ppm), multiplicidade, integral
	a	2,25, s, 3H
	b	2,38, s, 3H
	c	2,91-2,99, m, 2H
	d	3,09-3,02, (sobreposição de sinais), m, 2H
	e	3,73, s, 2H
	f	7,08, d (<i>J</i> = 1,7 Hz), 1H
	g,h	7,17-7,12, m, 2H
	i	7,41, d(<i>J</i> = 1,7 Hz) 1H
	j	7,61, td (<i>J</i> = 7,6 Hz, <i>J</i> = 1,7 Hz), 1H
	k	8,49-8,53, m, 1H
	l	10,24, s, 1H

Figura 57 - Espectro de RMN ^1H do aldeído 10 em CDCl_3 e frequência de ressonância de 500 MHz.

Analisando o espectro, observa-se um singlete em 2,25 ppm, atribuído aos núcleos H^b do grupo metila ligado ao anel aromático (**H₃C-Ar**), integrando para 3H. A molécula possui outro grupo metila, neste caso ligado ao grupo amino (**H₃C-N**) que foi assinalado H^a como o

singleto em 2,38 ppm. Os sinais para os núcleos H^c e H^d foram interpretados como dois multipletos, um em 2,95 ppm (para H^c , metileno, $N-CH_2-C$) e outro em 3,06 ppm (para H^d , metileno, $C-CH_2-Ar$). Em 3,73 ppm, observa-se um singleto atribuído aos núcleos de H^e ($Ar-CH_2-N$). O núcleo H^f aparece como um dubleto ($J=1,7$ Hz, $H-Ar$) em 7,08 ppm devido ao acoplamento com o H^i (em posição meta), que também aparece como um dubleto ($J = 1,7$ Hz, $H-Ar$) em 7,41 ppm. Os núcleos H^g e H^h são observados sobrepostos como um multipeto na região de 7,12 a 7,17 ppm ($H-Ar$, integral para 2H). Observa-se um tripeto de dubletos em 7,61 ppm, que foi interpretado como o sinal correspondente ao núcleo H^j ($H-Ar$), devido ao acoplamento com H^k e H^h (posições orto, $J = 7,6$ Hz) e com H^g (posição meta, $J = 1,7$ Hz). Em 8,49-8,53 ppm, observa-se um multipeto com valor de integral igual a 1H, que foi assinalado para o núcleo H^k ($H-Ar$). O núcleo mais desblindado, cujo sinal (um singleto) aparece em 10,24 ppm, corresponde ao H^l . Com essa análise, confirmou-se a obtenção do produto desejado. Para mais informações sobre a estrutura, também se obteve o espectro de RMN ^{13}C , apresentado na Figura 58. Os dados obtidos pela interpretação do espectro apresentam-se na Tabela 25.

Figura 58 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 10 em $CDCl_3$ e 101 MHz.

Tabela 25 - Dados do espectro de RMN do aldeído 10 (CDCl₃ e 101 MHz).

	Núcleo ¹³ C	δ (ppm)	Núcleo ¹³ C	δ (ppm)
a	20,3	j	124,0
	b	35, 7	k	128,11
	c	41,5	l	136,3
	d	56,8	m	136,5
	e	59,4	n	149,4
	f	121,1	o	159,4
	g	121,5	p	159,4
	h	122,4	q	191,7
	i	123,3		

De posse do aldeído, investigou-se a preparação de derivados bases de Schiff, visando à obtenção de ligantes funcionais. Para posterior preparação de complexos de Re, avaliou-se a síntese da tiossemicarbazona, de acordo com o Esquema 15.

Esquema 15 - Preparação do ligante assimétrico tiossemicarbazona/amina (tipo âncora).

O produto da reação do Esquema 15 foi obtido com alto rendimento (94%) e caracterizado por espectroscopias na região do IV (Figura 59) e RMN ¹H (Figura 60) e ¹³C (Figura 61). A partir da análise do espectro na região do IV do produto, pode-se destacar a ausência da banda em 1678 cm⁻¹ (indicando o consumo do aldeído), a formação de uma nova ligação C=N (pela presença da banda em 1537 cm⁻¹) e a permanência do grupo piridila (estiramento C=N em 1593 cm⁻¹). Além disso, observa-se uma banda em 3447 cm⁻¹ que pode indicar o estiramento da ligação N-H.

Figura 59 - Espectro vibracional na região do IV para o composto 11 (pastilha de KBr).

Também foi feita a análise de RMN ^1H da solução do produto em CDCl_3 na frequência de ressonância de 500 MHz, como apresentado na Tabela 26 (um resumo das informações obtidas).

Tabela 26 - Informações do espectro de RMN de ^1H da tiossemicarbazona (CDCl_3 , 500 MHz).

Núcleo ^1H	δ (ppm), multiplicidade, integral	Núcleo ^1H	δ (ppm), multiplicidade, integral	Núcleo ^1H	δ (ppm), multiplicidade, integral
a	2,25, s, 3H	f	6,83, d ($J = 1,7$ Hz), 1H	l	7,60, td ($J = 7,6$ Hz, $J = 1,7$ Hz), 1H
b	2,35, s, 3H	g,h	7,17-7,10, m (sobreposição de sinais), 2H	m	7,66-7,72, m, 2 H
c	2,94-2,97, m, 2H	i	7,22-7,25, m, 1H	n	8,18, s, 1H
d	3,03-3,05, m, 2H	j	7,35-7,42, m, 2H	o	8,50-8,55, m, 1H
e	3,72, s, 2H	k	7,49, d ($J = 1,7$ Hz) 1H	p	9,21, s, 1H

Em comparação ao precursor, observa-se como principais diferenças no espectro de RMN ^1H do produto o maior número de sinais na região de aromáticos, a ausência do sinal em 10,24 ppm (H-C=O) e a presença do sinal em 8,18 ppm (H-C=N). Além das observações que já foram mencionadas, o sinal (singleto) em 9,21 ppm foi atribuído ao H^p (H-N-Ph) e a variação nos deslocamentos químicos dos sinais H^k e H^f (H-Ar) mostram a influência da formação tiossemicarbazona (efeito eletrônico sobre o anel).

Figura 60 - Espectro de RMN ^1H do composto 11 em CDCl_3 e 500 MHz.

Figura 61 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 11 (CDCl_3 , 126 MHz).

A partir das análises feitas com o complemento da análise de RMN ^{13}C (Figura 61) e espectrometria de massas (Figura 62), portanto, confirmou-se a obtenção do produto desejado.

Figura 62 - Espectro de massas do composto 11.

No espectro de massas da Figura 62, observa-se o pico de maior abundância relativa com razão massa/carga de 434,19946, que pode ser atribuído ao produto **11** na forma catiônica, ou seja, observa-se o íon respectivo à molécula protonada $[M+H]^+$.

Figura 63 - Análise da distribuição isotópica da molécula 11.

Fórmula molecular: $C_{24}H_{27}N_5OS$

Massa exata: 433,19363

Massa molecular: 433,57

m/z teórico: 433,19363 (100,0%), 434,19699 (26,0%), 435,18943 (4,5%), 435,20034 (3,2%), 434,19067 (1,8%), 436,19278 (1,2%)

O composto análogo à tiosemicarbazona **11**, a semicarbazona **12**, foi preparado com 90% de rendimento nas mesmas condições descritas para o análogo, como se descreve no Esquema 16.

Esquema 16 - Preparação da semicarbazona sc-NPy.

Como análise preliminar para confirmar a obtenção do composto **12**, obteve-se o espectro na região do IV, Figura 64. Nesse espectro, observa-se uma banda intensa em 1682 cm^{-1} que pode ser atribuída ao estiramento da ligação $C=O$. No número de onda 1535 cm^{-1} observa-se uma banda intensa que pode ser designada à vibração de estiramento da ligação $C=N$ do grupo azometino da semicarbazona.

Figura 64 - Espectro de absorção na região do IV do composto 12 (filme líquido sobre janela de Si).

O produto da reação do Esquema 16 apresentou boa solubilidade em solventes clorados e os espectros de RMN foram obtidos em solução de CDCl₃. A Figura 65 e a Figura 66 apresentam os espectros de RMN ¹H e ¹³C, respectivamente.

Figura 65 - Espectro de RMN ^1H do composto 12 em CDCl_3 , 500 MHz.

Figura 66 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 12 em CDCl_3 , 126 MHz.

1.4 Considerações

Os potenciais ligantes apresentados neste capítulo do trabalho são inéditos. As tiosemicarbazonas e as semicarbazonas podem apresentar equilíbrio tautomérico, e após desprotonação podem atuar como ligantes tridentados *ONX* doadores ($X = S$ e O , para tiosemicarbazonas e semicarbazonas, respectivamente) dianiônicos, como resume o Esquema 17.

Esquema 17 - Equilíbrio tautomérico e equilíbrio ácido base apresentados pelas tiosemicarbazonas e semicarbazonas, H_2tsc e H_2sc , respectivamente.

A substituição do S por O se justifica pela possibilidade de favorecer a coordenação a centros metálicos duros. Uma vez que compostos sulfurados são mais apropriados para centros relativamente mais moles, por exemplo, Re^V , a troca por compostos oxigenados adequa o ligante para centros duros (Ga^{III} , por exemplo).

Figura 67 - Compostos preparados neste trabalho e apresentados neste capítulo.

1.5 Parte experimental

1.5.1 Reagentes

Os reagentes precursores que não possuem a síntese descrita nesta tese foram adquiridos comercialmente, a maioria, das marcas Sigma-Aldrich e foram utilizados sem prévia purificação. Os solventes, ácidos e bases utilizados nas sínteses foram utilizados sem prévia purificação (exceto a propanona, que foi destilada e usada logo em seguida na reação), com grau de pureza P.A. (grau HPLC para MeCN, J.T. Baker) e foram adquiridos, comercialmente, nas marcas Labsynth, Qhemis e Panreac.

1.5.2 Instrumentação

Os espectros na região do **IV** foram obtidos no espectrofotômetro Shimadzu IRPrestige-21, com resolução de 4 cm^{-1} , com a janela espectral de 400 a 4000 cm^{-1} . Foi utilizado KBr grau espectroscópico das marcas Shimadzu e Acros, seco em estufa previamente às análises. Utilizou-se o *software* ACD Labs para apresentar os espectros.

As análises de **RMN** foram realizadas nos espectrômetros: marca Bruker, modelo Avance III, frequência de ressonância de 399,95 MHz para ^1H e campo de 9,4 T (UFSCar, departamento de Química); marca Agilent Technologies, modelo 500/54 Premium Shielded, 500 MHz para núcleo de ^1H e marca Agilent Technologies modelo 400/54 Premium Shielded, 400 MHz para núcleo de ^1H . As amostras foram preparadas em solventes deuterados (com TMS como referência interna) das marcas Cambridge Isotopes e Deutero. Utilizou-se o *software* MestReNova para apresentar os espectros.

Os dados de **difração de raios X** foram coletados em um difratômetro Bruker Apex II Duo, equipado com sistema Oxford de baixa temperatura e duas micro fontes disponíveis (Cu e Mo). Para as medidas foi utilizada a radiação $K\alpha$ da fonte de Mo ($\lambda = 0,71073\text{ \AA}$), com monocromador de grafite. Procedimentos padronizados foram aplicados para a redução dos dados. As soluções e refinamentos das estruturas foram realizados utilizando-se o sistema integrado de programas para *Windows* para solução, refinamento e análise de dados da difração de raios X em monocristal, *WinGX* versão 2013.3.⁹⁷ Os programas SHELXS-2013 e SHELXL-2013 foram utilizados para as soluções e refinamentos, respectivamente.^{98,99} As posições dos átomos de hidrogênio foram calculadas para posições idealizadas e tratadas com a opção “riding model” do programa SHELXL-2013. As figuras foram preparadas com o auxílio dos programas Platon e Ortep3.^{100,101}

As análises por **espectrometria de massas** (MS) foram realizadas no espectrômetro da marca Termo Scientific, modelo LTQ Velos. As amostras foram solubilizadas em solventes de pureza grau HPLC e analisadas em modo positivo e negativo, após ionização por **eletrospray** (ESI).

1.5.3 Sínteses

Síntese da 2,2-dimetil-8-(hidroximetil)benzo-1,3-dioxina

O composto 2,6-bis(hidroximetil)-4-metilfenol (10,0 g, 59,0 mmol) foi adicionado a uma solução de 2,2-dimetoxipropano (3,7 mL, 29,7 mmol) em acetona (200 mL), contendo 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado, à temperatura ambiente e sob agitação. Após 1 h de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi neutralizada pela adição de solução saturada de carbonato de sódio

e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água e seca com Na₂SO₄. Após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi seco sob vácuo e obtido como um sólido branco (11,5 g, rendimento de 94 %). O produto foi usado na reação seguinte sem etapa de purificação. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3470, 2999, 2945, 1476, 1381, 1078, 588. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ [ppm]: 6,97 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,62 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 1,55 (s, 6H).

Síntese da 2,2-dimetil-6-metil-8-formilbenzo-1,3-dioxina

A uma suspensão de PCC (7,8 g, 36,0 mmol) em diclorometano (24 mL) foi adicionado o álcool (5,0 g, 24,0 mmol) em uma porção a 0 °C. Após agitação por 2 h à temperatura ambiente, foi adicionado éter etílico e formou-se uma goma preta. Essa goma foi separada por filtração em celite. O resíduo insolúvel foi lavado com éter e o filtrado foi lavado com água destilada. Após separar as fases, a

camada com éter foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida. O produto foi obtido como um sólido amarelo (4,7 g, 94% de rendimento) e foi usado na reação seguinte sem etapa de purificação. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$

[cm^{-1}]: 2839, 1684, 1477, 872, 623. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ [ppm]: 10,38 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,59 (s, 6H).

Síntese do 2-hidróxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído

O composto (4,7 g, 22,6 mmol) foi adicionado a 100 mL de HCl concentrado (12 mol L^{-1}) e mantido sob agitação e atmosfera de argônio à temperatura ambiente por 12 h. Após este período, o sólido formado foi filtrado e lavado diversas vezes com água. Depois de secar sob vácuo, o produto foi obtido com 93% de rendimento como um sólido branco (3,9 g). **Ponto de fusão:** 94-95 °C. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3184, 2853, 1663, 1258, 704, 667. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ [ppm]: 11,24 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 1,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,33 (d, $J = 1,8 \text{ Hz}$, 1H), 4,66 (s, 1H), 2,35 (s, 1H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ [ppm]: 196,4, 157,3, 138,6, 134,0, 129,2, 125,7, 120,4, 39,8, 20,2.

Síntese do 3-(azidometil)-2-hidróxi-5-metilbenzaldeído

O composto 1 (500 mg, 2,7 mmol) foi adicionado a uma solução de azida de sódio (352 mg, 5,4 mmol) em DMF (6 mL), sob agitação magnética e à temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 12 h. Após este período, a mistura foi diluída com 20 mL de água e acetato de etila (20 mL). A fase orgânica foi separada e lavada com água e solução saturada de NaCl. Após isso, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e o solvente foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida. Com a remoção do solvente foi obtido um óleo amarelo que se tornou um sólido ao ser mantido em freezer ($-20 \text{ }^\circ\text{C}$) por 24 h, rendimento de 94% (485 mg). **IV (filme líquido sobre janela de silício)** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2926, 2859, 2104, 1655, 1464, 1265, 1030, 1001, 868, 714. **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ [ppm]: 11,17 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 1,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,34 (d, $J = 1,8 \text{ Hz}$, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,36 (s, 1H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ [ppm]: 196,5, 157,5, 137,9, 133,6, 129,2, 124,1, 120,3, 48,7, 20,3.

Síntese da tsc-N₃: 2-(3-(azidometil)-2-hidróxi-5-metilbenzilideno)-N-fenilhidrazinacarbotioamida

A uma solução da azida 2 (152 mg, 0,8 mmol) em metanol (3 mL), foi adicionada a 4-feniltiossemicarbazida (133 mg, 0,8 mmol). A solução foi mantida em refluxo por 2 h. Após este período, a mistura foi levada a temperatura ambiente e, em seguida, mantida em freezer por 24 h. Com o resfriamento foi obtido um sólido amarelo pálido. O produto foi separado por filtração a vácuo e lavado com metanol gelado e hexano, obtendo-se 163 mg do composto 3, 60%. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3387, 3140, 2992, 2102, 1618, 1597, 1447, 1269, 932,

691. **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆)** δ [ppm]: 11,74 (*sl*, 1H), 10,17 (*s*, 1H), 8,41 (*s*, 1H), 7,54-7,48 (*m*, sobreposição de sinais, 3H), 7,39-7,35 (*m*, 2H), 7,15-7,23 (*m*, sobreposição de sinais, 2H), 4,43 (*s*, 2H), 2,27 (*s*, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆)** δ [ppm]: 176,2, 152,3, 144,1, 139,2, 133,0, 130,1, 128,6, 128,1, 125,7, 125,3, 123,3, 119,9,

49,0, 19,9.

Síntese da sc-N₃: 2-(3-(azidometil)-2-hidróxi-5-metilbenzilideno)-N-fenilhidrazinacarboxamida

A uma solução da azida 2 (100 mg, 0,52 mmol) em metanol (2 mL), foi adicionada a 4-fenilsemicarbazida como sólido (79 mg, 0,52 mmol). A solução foi mantida em refluxo por 1 h. Após este período, formou-se um sólido branco. O produto 4 foi separado por filtração a vácuo e lavado com metanol gelado e hexano, obtendo-se 140 mg do sólido, 83% de rendimento. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3300, 3260, 2112, 2085, 1647, 1601, 1572, 1234, 949, 864, 752,

692. **RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆)** δ [ppm]: 10,58 (*s*, 1H), 9,03 (*s*, 1H), 8,20 (*s*, 1H), 7,55 (*dd*, *J* = 7,5 Hz, *J* = 0,8 Hz, 2H), 7,34, *d* (*J* = 1,4 Hz, 1H), 7,31-7,28 (*m*, 2H), 7,14 (*d*, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,01 (*tt*, *J* = 7,4 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,43 (*s*, 2H), 2,26 (*s*, 3H). **RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆)** δ [ppm]: 152,6, 152,3, 143,1, 139,2,

132,1, 130,1, 128,6, 128,1, 122,8, 122,4, 119,4, 119,3, 49,0, 19,9.

Síntese da ima-N₃: 2-((3-(azidometil)-2-hidróxi-5-metilbenzilideno)amino)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol

A uma solução da azida 2 (51,6 mg, 0,27 mmol) em metanol (1 mL), foi adicionada a

tris(hidroximetil)amino (32,7 mg, 0,27 mmol). A solução

foi mantida sob refluxo por 3 h. Após este período, o

solvente foi removido e um sólido amarelo intenso foi

obtido (79,4 mg, 94%). **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

3414, 3186, 2943, 2108, 2089, 1638, 1543, 1231, 1049,

978, 754, 640. **RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD)** δ [ppm]:

8,56 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 1,8$ Hz,

1H), 4,34 (s, 2H), 3,83 (s, 6H), 2,26 (s, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CD₃OD)** δ [ppm]: 166,2,

165,3, 136,8, 134,0, 126,3, 126,2, 118,6, 67,8, 63,1, 50,5, 20,3.

Síntese do 2-hidróxi-5-metil-3-((metil(fenil)amino)metil)benzaldeído

A uma solução da *N*-metilanilina (116 mg, 1,08 mmol) em acetonitrila (2 mL), foram

adicionados 200 mg (1,08 mmol) do cloreto 1, na presença

de Na₂CO₃ (172 mg, 1,62 mmol) sob agitação e em banho

de gelo. A solução foi mantida em agitação por 48 h. Após

este período, a mistura foi filtrada, o filtrado resultante foi

removido por rotaevaporação sob pressão reduzida, um

sólido amarelo foi obtido (174 mg, 60%). Ponto de fusão:

73-74 °C. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3412, 3026, 2918, 2864, 2743, 1653, 1601, 1506,

1254, 1211, 748, 692. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ [ppm]: 11,15 (s, 1H), 9,87 (s, 1H),

7,25-7,19 (sobreposição de sinais, 4H), 6,74-6,71 (sobreposição de sinais, 3H), 4,53 (s, 2H),

3,05 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ [ppm]: 196,5, 157,4, 149,6, 135,7,

131,8, 129,2, 129,0, 126,9, 120,2, 116,6, 112,2, 51,2, 38,8, 20,5.

Síntese da tsc-NPh: 2-(2-hidroxi-5-metil-3-((metil(fenil)amino)metil)benzilideno)-N-fenilhidrazinacarbotioamida

A uma solução do aldeído 6 (50 mg, 0,20 mmol) em metanol (1 mL), foi adicionada a 4-

feniltiossemicarbazida (33,4 mg, 0,20 mmol). A solução foi mantida em refluxo por 3 h. Após este período, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, seguido de resfriamento em banho de gelo por 1 h e mantida em freezer (-20 °C) por 18 h. O precipitado formado (amarelo pálido) foi

filtrado sob vácuo e lavado com MeOH gelado (2 x 0,5 mL) e hexano (80,2 mg, 99%). Ponto de fusão: 147-148 °C. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3296, 3148, 2992, 1649, 1599, 1545, 1504, 1204, 748, 691. **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6)** δ [ppm]: 11,72 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,3 Hz, *J* = 1,0 Hz, 2H), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,21(tt, *J* = 7,3 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,0 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,62 (tt, *J* = 7,3 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*6)** δ [ppm]: 176,1, 151,8, 149,1, 144,5, 139,2, 129,7, 129,0, 128,3, 128,1, 126,3, 125,8, 125,3, 116,0, 112,0, 111,6, 51,0, 38,8, 20,3.

Síntese da sc-NPh: 2-(2-hidroxi-5-metil-3-((metil(fenil)amino)metil)benzilideno)-N-fenilhidrazinacarboxamida

A uma solução do aldeído 6 (51,6 mg, 0,27 mmol) em metanol (1 mL), foi adicionada a 4-fenilsemicarbazida (32,7 mg, 0,27 mmol). A solução foi mantida em refluxo por 3h. Após este período, formou-se um sólido branco. O produto foi separado por filtração a vácuo e lavado com

metanol gelado e hexano, 140 mg, 83%. Ponto de fusão: 145-146 °C. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3200, 3092, 2974, 1665, 1594, 1543, 1526, 1335, 1038, 945, 741, 691. **RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*6)** δ [ppm]: 10,57 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,0 Hz, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,01 (tt, *J* = 7,3 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,0 Hz, 2H), 6,61 (tt, *J* = 7,3 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-**

d6) δ [ppm]: 152,4, 151,9, 149,2, 143,5, 139,2, 129,0, 128,9, 128,6, 128,5, 128,3, 127,8, 125,8, 122,4, 119,4, 118,9, 115,8, 111,8, 50,7, 39,5, 20,2.

Síntese da ima¹-NPh: 2-((2-hidroxi-5-metil-3-((metil(fenil)amino)metil)benzilideno)amino)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol

A uma solução do aldeído 6 (100 mg, 0,39 mmol) em DCM/MeOH (0,5 mL : 1,5mL), foi adicionada a tris(hidroximetil)amino (47 mg, 0,39 mmol). A solução foi mantida em refluxo por 5 h. Após este período, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente foi removido sob vácuo. O produto foi obtido como um

sólido de baixo ponto de fusão (à temperatura ambiente de 32 °C se torna uma goma viscosa, a 25 °C é um sólido) e de coloração amarela intensa (136 mg, 94%). **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3381, 2920, 2880, 1634, 1599, 1506, 1225, 1038, 748, 692. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ [ppm]: 8,60 (s, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,74-6,67 (sobreposição de sinais, m, 3H), 4,49 (s, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,02 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Síntese da ima²-NPh: 4-metil-2-((metil(fenil)amino)metil)-6-((prop-2-in-1-ilimino)metil)fenol

A uma solução aldeído 6 (80 mg, 0,31 mmol) em DCM/MeOH (1 mL : 1 mL) foi adicionada uma solução de propargilamina (17 mg, 0,31 mmol) em MeOH (0,5 mL) à temperatura

ambiente. Em seguida, a solução foi aquecida e mantida sob refluxo por 4 h. Após este período, metade do solvente foi removida sob pressão reduzida e à solução resultante foi adicionado *n*-hexano (1 mL), mantendo-se em freezer (-20 °C) por 24 h. Com o resfriamento foi obtido um sólido amarelo, que em seguida foi filtrado (a solução do filtrado foi

reservada), após a filtração o sólido foi lavado com MeOH gelado e *n*-hexano e seco sob pressão reduzida. Foi obtido um sólido amarelo, massa de 74 mg (80% de rendimento). Foram obtidos cristais (monocristais) adequados para análise por difração de raios X a partir da evaporação lenta de uma solução do sólido em uma mistura de DCM/MeOH (1:2). **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3441, 3269, 2899, 2118, 1634, 1599, 1508, 1256, 1020, 752.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 13,04 (sl, 1H), 8,66 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,00 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 6,77-6,73 (m, 2H), 6,72-6,68 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,54 (pseudot, $J = 2,1$ Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,57 (t, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 2,23 (s, 3H). **ESI-MS (+)** (m/z): 293,16385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntese do 2-hidróxi-5-metil-3-((metil(2-(piridin-2-il)etil)amino)metil)benzaldeído

A uma solução da *N*-metil-2-(piridin-2-il)etanamina (380 mg, 2,7 mmol) em acetonitrila (4

mL), foi adicionada gota à gota uma solução de 500 mg (2,7 mmol) do cloreto 1 (em 1 mL de MeCN e 0,5 mL de DCM), na presença de Na_2CO_3 (431 mg, 4,1 mmol) e em banho de gelo. A solução foi mantida em agitação por 48 h à temperatura ambiente. Após este período, a mistura foi filtrada e lavada com MeCN/DCM. O filtrado foi

concentrado por rotaevaporação sob pressão reduzida, com a remoção do solvente um óleo alaranjado foi obtido (462 mg, 60%). **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2849, 1678, 1651, 1609, 1474, 1225, 988, 750, 623. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ [ppm]: 10,24 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,61 (td, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ [ppm]: 191,7, 159,4, 159,4, 149,4, 136,5, 136,3, 128,11, 124,0, 123,3, 122,4, 121,5, 121,1, 59,4, 56,8, 41,5, 35, 7, 20,3.

Síntese da tsc-NPy: 2-(2-hidróxi-5-metil-3-((metil(2-(piridin-2-il)etil)amino)metil)benzilideno)-*N*-fenilhidrazinacarbotioamida

A uma solução do aldeído **10** (125 mg, 0,44 mmol) em metanol (4 mL), foi adicionada a 4-

feniltiossemicarbazida (74 mg, 0,44 mmol) sob agitação e à temperatura ambiente. A solução foi mantida em refluxo por 4 h. Após este período, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O óleo formado (amarelo intenso) foi obtido e

mantido em freezer ($-20\text{ }^\circ\text{C}$) por 48 h. Com o resfriamento, após ser mantido sob vácuo, obteve-se um sólido amarelo que foi lavado com MeOH gelado e hexano (172 mg, 90%). **IV**

(pastilha de KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3302, 3134, 2959, 1593, 1537, 1468, 1198, 1070, 748, 692, 501. **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ [ppm]: 9,21 (sl, 1H), 8,55-8,50 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,60 (td, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,42-7,35 (sobreposição de sinais, m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,17-7,10 (sobreposição de sinais, m, 2H), 6,83 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,05-3,03 (m, 2H), 2,97-2,94 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). **ESI-MS (+)** (m/z): 434,19946 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntese da sc-NPy: 2-(2-hidróxi-5-metil-3-((metil(2-(piridin-2-il)etil)amino)metil)benzilideno)-N-fenilhidrazinacarboxamida

A uma solução do aldeído **10** (100 mg, 0,35 mmol) em metanol (3,5 mL), foi adicionada a 4-fenilsemicarbazida (53 mg, 0,35 mmol), sob agitação e à temperatura ambiente. A solução foi mantida em refluxo por 4 h. Após este período, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente

e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O óleo formado (incolor e muito viscoso) foi obtido e mantido em freezer (-20 °C) por 48 h. Com o resfriamento, após ser mantido sob vácuo, obteve-se um óleo. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3370, 2947, 1682, 1595, 1535, 1447, 1314, 1238, 1128,

1034, 754, 694. **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ [ppm]: 8,54-8,51 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (sl, 1H), 7,61 (td, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,36-7,32 (sobreposição de sinais, m, 2H), 7,16-7,13 (m, 2H), 7,08 (tt, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,07-3,02 (m, 2H), 2,97-2,93 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ [ppm]: 159,1, 155,0, 153,0, 149,5, 138,3, 138,1, 136,6, 131,3, 129,0, 128,2, 124,9, 123,4, 123,3, 122,4, 121,6, 119,9, 119,7, 61,1, 56,7, 41,2, 35,6, 20,5.

Capítulo II - Síntese e caracterização de complexos de Re

2.1 Introdução

O rênio foi descoberto em 1925, na Alemanha e foi o último elemento estável a ser descoberto. Curiosamente, a sua descoberta poderia ter sido feita antes, em 1908, no Japão e ter sido batizado de “nipônio”. No entanto, equivocadamente o pesquisador que o descobriu, Masataka Ogawa, fez a atribuição da sua descoberta ao elemento 43, hoje conhecido com tecnécio. As dificuldades na determinação do elemento correto por Ogawa se deram pela similaridade química com o manganês (elemento 25) e pelas ferramentas que eram disponíveis na época. O rênio possui química similar à do manganês por pertencer ao mesmo grupo, ou coluna da tabela periódica, no entanto é bem mais pesado. Outra grande diferença entre rênio e manganês está na abundância. Enquanto o manganês é bastante disponível, o rênio, por outro lado, é escasso, o que o encarece no mercado. Cerca de 75% de toda produção anual de rênio se destina à fabricação de turbinas em motores de jatos de combate, sendo usado em superligas de níquel-ferro para as lâminas das turbinas.¹⁰²

Apesar da escassez do Re, assim como ocorre para Pt, Pd e outros elementos escassos, desenvolveu-se uma grande diversidade de química de coordenação do mesmo ao longo dos anos.

2.1.1 Aplicações do Re em medicina nuclear

A medicina nuclear se mostra importante além da etapa de diagnóstico, uma vez que administração de radionuclídeos tem sido usada há tempos como uma forma de tratamento para diversos males (entre eles, principalmente, o câncer).

Um radionuclídeo que merece destaque para terapia é o rênio. O rênio é um congênero do tecnécio, o que por consequência confere complexos isoestruturais com os de Tc. Os estados de oxidação do Re variam de +VII a -I. Os cerns de oxorrênio(V), $\text{Re}=\text{O}$, e de tricarbonilrênio(I), $\text{Re}(\text{CO})_3$, têm se mostrado presentes no importante avanço no desenvolvimento de candidatos a radiofármacos. Os isótopos de interesse para radioterapia são ^{186}Re e ^{188}Re . O ^{186}Re é gerado em reator a partir do bombardeamento de nêutrons sobre o ^{185}Re ($^{185}\text{Re}(n,\gamma)^{186}\text{Re}$), possui um tempo de meia-vida de 3,7 dias e é um emissor β^- moderado (energia máxima de 1,02 MeV) com a emissão de raios γ (137 keV, que pode ser usado para obtenção de imagens). O ^{188}Re pode ser obtido a partir de gerador $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, possui tempo de meia vida de 17,0 h e é um emissor β^- (2,1 MeV), além ser capaz de emitir

raios γ (155 keV, que pode ser usado para imagem). Complexos de ^{188}Re apresentam-se em fase clínica avançada para a tratamento de carcinomas.^{24,103}

2.1.2 Compostos de Tc como agentes de diagnóstico

Como definiu Gray, “o tecnécio é uma anomalia bizarra”, afinal é um elemento radiativo localizado no meio da faixa mais estável e atuante da tabela periódica, entre os metais de transição do quinto período,¹⁰² como mostra a Figura 68.

Figura 68 - Íons de metais de transição e as respectivas configurações eletrônicas para os vários estados de oxidação. Em destaque o elemento tecnécio.

	3 3B	4 3B	5 5B	6 6B	7 7B	8 8B	9 8B	10 8B	11 1B	12 2B
Íons	+2, d^1 +3, d^0	+2, d^2 +3, d^1 +4, d^0	+2, d^3 +3, d^2 +4, d^1 +5, d^0	+2, d^4 +3, d^3 +4, d^2 +5, d^1 +6, d^0	+1, d^6 +2, d^5 +3, d^4 +4, d^3 +5, d^2 +6, d^1 +7, d^0	+2, d^6 +3, d^5 +4, d^4	+2, d^7 +3, d^6 +4, d^5	+2, d^8 +3, d^7 +4, d^6	+1, d^{10} +2, d^9 +3, d^8	+2, d^{10}
1ª Série 3d ⁿ	²¹ Sc	²² Ti	²³ V	²⁴ Cr	²⁵ Mn	²⁶ Fe	²⁷ Co	²⁸ Ni	²⁹ Cu	³⁰ Zn
2ª Série 4d ⁿ	³⁹ Y	⁴⁰ Zr	⁴¹ Nb	⁴² Mo	⁴³ Tc	⁴⁴ Ru	⁴⁵ Rh	⁴⁶ Pd	⁴⁷ Ag	⁴⁸ Cd
3ª Série 5d ⁿ	⁵⁷ La	⁷² Hf	⁷³ Ta	⁷⁴ W	⁷⁵ Re	⁷⁶ Os	⁷⁷ Ir	⁷⁸ Pt	⁷⁹ Au	⁸⁰ Hg

Adaptado de: ²⁶ (DABROWIAK, 2009)

Um dos elementos mais importantes para a medicina de diagnóstico é o tecnécio, um elemento artificial que possui 25 isótopos conhecidos, variando de ^{86}Tc a ^{118}Tc .¹⁵ Dentre esses isótopos, o isótopo radioativo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (tecnécio 99 metaestável) possui características apropriadas para geração de imagens em medicina, onde destacam-se o tempo de meia-vida de 6 h e a energia de emissão de raios γ de 142 keV (usado em SPECT). Para a obtenção de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ há a dependência da disponibilidade do ^{99}Mo . Com o decaimento do ^{99}Mo , além do $^{99\text{m}}\text{Tc}$, é gerado o isótopo ^{99}Tc . Após 6 h, o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ decai para ^{99}Tc com a emissão de raios γ . O isótopo ^{99}Tc possui tempo de meia-vida de $2,14 \times 10^5$ anos e emite radiação β de 0,292 meV, transmutando-se a ^{99}Ru . O diagrama do Esquema 18 mostra a série de decaimento radioativo

envolvendo os isótopos de Tc e a transmutação a ^{99}Ru com as respectivas energias envolvidas.^{24,103,104}

Esquema 18 - Transmutações de molibdênio a tecnécio, e de tecnécio a rutênio.

Fonte: ²⁴ (ABRAM; ALBERTO, 2006)

Dos principais radiofármacos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se podem destacar o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP (MDP = metilenodifosfato), o $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{MAG3})]^-$ (MAG = mercaptoacetiltriglicina), o $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{HMPAO})]$ (HMPAO = hexametil propilenoamina oxima) e o $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{MIBI})]^+$ (MIBI = metoxiisobutilisonitrila), cujas estruturas são apresentadas na Figura 69.

Figura 69 - Estruturas de diferentes complexos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ como agentes de diagnóstico por imagem.

Adaptado de: ¹⁰⁵⁻¹⁰⁸

O ^{99m}Tc -MDP é usado como agente de imagem para os ossos e pode auxiliar no diagnóstico de metástase. O radiofármaco $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{MAG3})]^-$ pode ser usado para avaliar o funcionamento dos rins (por perfusão renal) e diagnosticar possíveis anomalias. O complexo de ^{99m}Tc com MIBI é de interesse para perfusão do miocárdio e pode auxiliar no diagnóstico de anomalias cardíacas, como enfarte e isquemia, enquanto o $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{HMPAO})]$ se acumula no cérebro por ser capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, sendo possível obter imagens cerebrais por SPECT, como na Figura 70. Com esses exemplos, podem-se apontar o estado de oxidação do Tc, a carga do complexo e as estruturas dos ligantes como aspectos fundamentais para a aplicação desses radiofármacos.²⁴ Observa-se que essas características direcionaram os radiofármacos para órgãos diferentes, ou seja, influenciaram na biodistribuição do radionuclídeo.

Figura 70 - Ilustração de um equipamento de SPECT e uma imagem obtida do cérebro após administração do radiofármaco $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{HMPAO})]$.

Adaptado de: ¹⁰⁶ (OGASAWARA *et al.*, 2001); InSpira HD scanner portátil para SPECT.

Dentre os diferentes radiofármacos usados em clínicas, os complexos de ^{99m}Tc se destacam e são aplicados na obtenção de imagens de várias regiões do corpo humano, como representado na ilustração da Figura 71. A vasta aplicação de complexos do radionuclídeo ^{99m}Tc advém de suas propriedades radioquímicas apropriadas para diagnóstico e também da sua fácil obtenção a partir de geradores de bancada, como exemplificado na Figura 72 com o gerador produzido no Brasil pelo IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares).

Figura 71 - Relação de diferentes radiofármacos usados de acordo com a região do corpo em diagnóstico.

(Reprodução) Fonte: ¹⁰⁹ (Cardoso, 2012)

Figura 72 - a) Foto de um gerador de ^{99m}Tc produzido pelo IPEN b) e alguns frascos de kit liofilizado para a preparação de radiofármacos.

a)

b)

Fonte: Autoria própria

A partir do gerador, o ^{99}Mo decai para $^{99\text{m}}\text{Tc}$, o qual é recolhido na forma de pertecnetato de sódio ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$) em uma solução de soro fisiológico. Para que o radiofármaco seja obtido com a estrutura desejada, a solução de pertecnetato de sódio é adicionada a um frasco contendo o ligante, agente redutor e estabilizador (“kit instantâneo”, exemplo na Figura 72b).²⁴ Após passar pelo controle de qualidade da radiomarcagem, o radiofármaco pode ser administrado no paciente que passará pelo exame de diagnóstico. As etapas destes processos se apresentam no Esquema 19.

Esquema 19 - Obtenção de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a partir de gerador, seguida da preparação do radiofármaco com o “kit instantâneo” e administração de radiofármaco.

Fonte: ²⁴ (ABRAM; ALBERTO, 2006)

As condições para a preparação dos radiofármacos variam de complexo para complexo. Para o $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{MAG3})]^-$, emprega-se o pro-ligante para MAG protegido pelo grupo benzila, evitando a formação de quantidades consideráveis de dissulfeto durante a reconstituição do kit. Para que o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ seja reduzido de +VII para +V, utiliza-se SnCl_2 como agente redutor em atmosfera de O_2 . O Esquema 20 apresenta as reações que ocorrem para a preparação do complexo aniônico de oxotecnécio $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{MAG3})]^-$.²⁴

Esquema 20 - Reações químicas que ocorrem durante a reconstituição de um kit de ^{99m}Tc -MAG3.

Fonte: ²⁴ (ABRAM; ALBERTO, 2006)

Os radiofármacos podem ser classificados como agentes de perfusão ou agentes específicos (Figura 73). Para agentes de perfusão, a farmacocinética pode ser determinada por suas propriedades físico-químicas, fazendo com que a distribuição biológica seja determinada pelo fluxo sanguíneo e por sistemas bioquímicos, tais como fagocitose e excreção hepática. Os agentes específicos possuem a farmacocinética determinada pelas interações com proteínas específicas, como, por exemplo, interações enzimáticas e receptor/ligante.¹¹⁰

Figura 73 - Representação esquemática dos radiofármacos como agentes de perfusão e para alvos específicos.

Fonte: ¹¹⁰ (MORAIS; PAULO; SANTOS, 2012)

Para a obtenção de agentes específicos, o radionuclídeo pode ser incorporado a uma biomolécula seja de forma quase direta ou empregando ligantes bifuncionais. A Figura 74 apresenta dois exemplos de ligantes que proporcionam especificidade ao agente de imagem. O

ligante **A** é baseado em um transportador de dopamina neuronal, e o ligante **B** é um análogo de gastrina que interage com receptores de células tumorais.

Figura 74 - Estrutura química dos ligantes que formam agentes específicos de ^{99m}Tc .^{24,111}

2.2 Objetivos

Teve-se como objetivos preparar complexos de Re^{V} com ligantes tiossemicarbazonas e iminas derivados de 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído, preparados no capítulo anterior. A partir da caracterização e estudo de estabilidades destes complexos, pode-se propor um modelo para complexos de Tc, como potenciais agentes de diagnóstico.

2.3 Resultados e discussão

2.3.1 Síntese e caracterização dos complexos de rênio

De posse da série de ligantes, iniciou-se a avaliação das sínteses dos complexos de Re. É importante mencionar que diversos trabalhos da literatura relatam a dificuldade na obtenção de complexos de oxorrênio(V) com tiossemicarbazonas derivadas de salisalaldeído (estruturas semelhantes às propostas) e de acetilpiridina.^{112,113} Um dos problemas enfrentados nessas reações é a possibilidade de clivagem da tiossemicarbazona catalisada por Re (Esquema 21). Portanto, a preparação de complexos de oxorrênio(V) com os ligantes tiossemicarbazonas propostos se mostra como um grande desafio sintético.

Esquema 21 - a) Estrutura da acetilpiridina e do salisalaldeído e a estrutura geral das tiossemicarbazonas derivadas. b) Produto da clivagem da ligação N-N da tiossemicarbazona catalisada por Re.

A justificativa para o uso desses ligantes é a facilidade de obtenção e a sua versatilidade. Até o momento, a funcionalização azida orgânica é inédita para a classe de ligantes semi e tiossemicarbazonas derivados do salicilaldeído, o que mostra a inovação do presente trabalho, mas também o desafio de obter complexos estáveis com as estruturas propostas.

Numa primeira tentativa de preparar complexos de rênio com tiossemicarbazonas na presença do grupo azida, visando posterior reação “click” para bioconjugação do complexo, foi realizada a reação descrita no Esquema 22.

Esquema 22 - Reação de complexação do $(\text{NBu}_4)[\text{ReOCl}_4]$ com a $\text{H}_2\text{tsc-N}_3$.

Ao adicionar o precursor de Re^{V} , $(\text{NBu}_4)[\text{ReOCl}_4]$, como um sólido à suspensão do ligante tiossemicarbazona (doador SNO) em metanol, imediatamente a solução se tornou vermelha. Após 2 h de reação o precipitado vermelho foi filtrado e seco sob vácuo. O espectro na região do infravermelho do produto obtido mostra o desaparecimento da banda na região de 2100 cm^{-1} , característica do grupo azida ($\text{N}\equiv\text{N}$), de forma indesejada. Esperava-se um ligante tridentado (doador SNO) e com modo de coordenação dianiônico (para manter o estado de oxidação do metal). A Figura 75 apresenta os espectros na região do IV do composto obtido na reação do Esquema 22 e do ligante tiossemicarbazona.

Figura 75 - Espectros na região do IV (pastilha de KBr): a) Produto da reação de complexação entre a tiossemicarbazona e $(\text{NBu}_4)[\text{ReOCl}_4]$; b) Tiossemicarbazona $\text{H}_2\text{tsc-N}_3$.

Pela análise do espectro na região do IV (Figura 75), acredita-se que o grupo azida tenha reagido nas condições empregadas, principalmente devido à ausência da banda na região de 2100 cm^{-1} . Com o objetivo de manter o grupo azida no complexo formado, modificou-se o experimento adicionando base (K_2CO_3 , para neutralizar o HCl formado) e mudando o solvente para acetonitrila (para solubilizar o ligante), de acordo com o Esquema 23.

Esquema 23 - Preparação do complexo oxorrênio(V) com a $\text{H}_2\text{tsc-N}_3$ na presença de base.

O produto obtido na reação do Esquema 23 foi um sólido vermelho amarronzado, cujo espectro na região do IV apresenta-se na Figura 76.

Figura 76 - Espectros na região do IV (pastilha de KBr): a) $\text{H}_2\text{tsc-N}_3$; b) Produto da reação de complexação entre a tiossemicarbazona e $(\text{NBu}_4)[\text{ReOCl}_4]$, na presença de base.

Observa-se o deslocamento (pouco significativo) e a diminuição na intensidade da banda característica do grupo azida, em 2099 cm^{-1} . As bandas em 1269 e 1209 cm^{-1} , que

podem ser atribuídas ao estiramento C-N, perdem intensidade em comparação ao ligante. Além disso, as bandas em 1595 e 1543 cm^{-1} (praticamente inalterados em relação ao precursor) indicam a incorporação do grupo C=N ao produto formado e a banda em 1520 cm^{-1} pode ser atribuída ao estiramento C=C (aromático). A presença da banda em 970 cm^{-1} pode indicar a existência da ligação Re=O no produto formado. A partir da análise dos espectros de absorção na região do IV e da análise do espectro RMN ^1H , não foi possível confirmar a estrutura do produto obtido. Os resultados sugerem a coordenação *SN*, onde N corresponde ao grupo azida. Diversas tentativas de recristalização foram feitas com objetivo de obter monocristal para determinação da estrutura por DRX, porém sem sucesso até o momento.

O complexo $[\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2]$ também foi avaliado como precursor de Re^{V} , devido à sua menor reatividade se comparado ao $(\text{NBu}_4)[\text{ReOCl}_4]$. Uma das reações investigadas apresenta-se no Esquema 24.

Esquema 24 - Proposta de reação para a preparação do complexo de Re^{V} com $\text{H}_2\text{tsc-N}_3$ presença de Et_3N .

Com a adição do ligante tiossemicarbazona, a suspensão do $[\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2]$ em acetonitrila de coloração verde se tornou marrom e com o decorrer do tempo mudou para vermelho. O precipitado vermelho foi isolado por filtração e obteve-se o espectro na região do IV deste sólido (Figura 77).

Figura 77 - Espectros na região do IV (pastilha de KBr): a) H_2tsc-N_3 ; b) Produto da reação de complexação entre a tiossemicarbazona e $ReOCl_3(PPh_3)_2$, na presença de base.

No espectro do produto obtido na reação do Esquema 24, observa-se a diminuição significativa da intensidade da banda na região de 2100 cm^{-1} , característica do grupo azida. A banda em 988 cm^{-1} pode ser atribuída ao estiramento $Re=O$, ou seja, o produto obtido pode conter o cerne oxorrênio(V). A banda em 1435 cm^{-1} (região de estiramento da ligação P-C) pode indicar a presença de um ligante trifenilfosfina coordenado. Após diversas tentativas, o produto não foi obtido como um cristal adequado para a análise por DRX (em monocristal).

As alterações na ligação do grupo azida podem ser justificadas, por exemplo, com a possível coordenação do grupo azida ou da formação de imido complexos ($Re\equiv N$).^{114–117}

Diante das dificuldades de se caracterizar o produto da reação da tiossemicarbazona com os precursores de Re^V mencionados, propõem-se algumas alternativas como, por exemplo: o emprego de precursores de Re^I ; a incorporação da biomolécula (bioconjugação via reação “click”) antes da reação de complexação (evitando reações indesejadas com o grupo azida); ou mesmo substituição do grupo tiossemicarbazona por outro grupo atrativo à coordenação ao oxorrênio(V). Além disso, esse ligante ou mesmo a semicarbazona análoga podem ser avaliados na síntese de complexos de Ga^{III} , também de interesse para medicina nuclear.

A utilização de um ligante contendo o grupo alcino pode ser uma alternativa à aplicação do ligante contendo o grupo azida. Ainda visando a bioconjugação via “click” chemistry, foi avaliada, em paralelo ao estudo de ligantes azida, a preparação do complexo de rênio de acordo com o Esquema 25.

Esquema 25 - Síntese do complexo $\text{ReO}(\text{ima-C}\equiv\text{C-H})\text{Cl}_2\text{PPh}_3$.

O produto obtido da reação do Esquema 25 foi caracterizado por espectroscopia vibracional na região do IV, cujo espectro apresenta-se na Figura 78.

Figura 78 - Espectro vibracional na região do IV do complexo, $[\text{ReO}(\text{ima-C}\equiv\text{C-H})\text{Cl}_2\text{PPh}_3]$, (em pastilha de KBr).

A Figura 79 apresenta os espectros do ligante e do complexo obtido na reação com $[\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2]$ (de acordo com o Esquema 25).

Figura 79 - Espectros de absorção na região do IV (pastilha de KBr). a) complexo de $[\text{ReO}(\text{ima}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H})\text{Cl}_2\text{PPh}_3]$, composto. b) Ligante $\text{ima}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$, composto.

As principais diferenças entre os espectros são os deslocamentos das bandas originadas pela vibração das ligações $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}$ e $\text{Re}=\text{O}$ (em comparação ao $[\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2]$). No ligante livre, observa-se uma banda em 1634 cm^{-1} (atribuída à $\text{C}=\text{N}$), enquanto no complexo a banda foi deslocada para 1601 cm^{-1} . Esse deslocamento indica o enfraquecimento da ligação devido a uma possível coordenação. A participação do grupo alcino na coordenação não é desejada, pois este grupo é um sítio para conjugação. As bandas em 3289 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$) e 2126 cm^{-1} ($\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}$) indicam o fortalecimento das ligações, pois são valores maiores em comparação ao ligante (3269 e 2118 cm^{-1}). Em princípio, espera-se que ao coordenar, a ligação (como um doador de elétrons) seja enfraquecida. Além disso, o Re^{V} possui configuração d^2 , ou seja, seria um fraco doador π por retrodoação. Portanto, acredita-se que o grupo alcino não participe da coordenação ao metal. A banda em 957 cm^{-1} pode indicar a presença da ligação $\text{Re}=\text{O}$ no produto formado (enfraquecida em relação ao precursor, 968 cm^{-1}). Deve-se mencionar que a banda em 1096 cm^{-1} indica a presença de PPh_3 coordenada.

A análise do espectro de RMN ^1H solução em CDCl_3 e frequência de ressonância de 500 MHz , Figura 80, indica que o produto possui a composição (número de núcleos de H) proposta para a estrutura. A análise de condutimetria (em DCM) sugere um complexo neutro ($4,69 \mu\text{S}/\text{cm}$).

Figura 80 - Espectro de RMN ^1H do complexo (em CDCl_3 , 500 MHz).

Após a coordenação, observam-se diferenças nos deslocamentos químicos dos núcleos de H dos grupos envolvidos na ligação ao metal, do grupo amino e dos grupos *Ar*. A região de 2 a 5 ppm foi ampliada na Figura 81, tanto do espectro do complexo como do ligante.

Figura 81 - Ampliação da região de 2 a 5 ppm dos espectros de RMN ^1H : a) ligante imina livre; b) complexo.

Com a comparação entre os espectros (Figura 81), verifica-se, principalmente, a diferença no δ dos núcleos H^b , H^c , H^d e H^e . O núcleo de H^b apresenta $\delta = 2,85$ ppm no complexo e $\delta = 2,56$ ppm no ligante livre, o que indica a desblindagem do núcleo devido à ligação o oxorrênio. Os núcleos de H^d , além de apresentarem um efeito da blindagem (efeito eletrônico), também apresenta um alargamento do sinal (efeito na relaxação dos spins). Enquanto no ligante livre observa-se um pseudo triplete em 4,53 ppm (H^d , 4H), no complexo observa-se um sinal alargado com multiplicidade indefinida em 3,16 ppm. As diferenças nos espectros também são observadas na região dos núcleos **H-Ar** e do H^k (do grupo imino), Figura 82.

Figura 82 - Ampliação da região de 6 a 9 ppm dos espectros de RMN 1H : a) ligante; b) complexo.

Observando a Figura 82, verifica-se a sobreposição dos sinais dos núcleos de **H-Ar** (H^f - H^j , 7H) e a presença dos sinais **H-Ar** (dos grupos Ph da PPh_3 , 15H). O núcleo H^k teve o sinal atribuído ao dubleto (ou pseudo dubleto, $^4J_{H,P} = 10,3$ Hz, 1H) em 8,67 ppm. Refere-se a este sinal como um pseudo dubleto, devido ao fato de não ser observada a constante de acoplamento $^3J_{H,H}$ (entre H^k e H^d) observada no ligante livre. O acoplamento entre H e P pode justificar o alargamento do sinal dos núcleos de H^d (que também apresentariam $^4J_{H,P}$). O resumo da análise comparativa encontra-se na Tabela 27.

Tabela 27 - Dados dos espectros de RMN de ^1H da imina e do complexo (CDCl_3 , 500 MHz).

Núcleo ^1H	Ligante livre δ (ppm), multiplicidade, integral	Complexo δ (ppm), multiplicidade, integral
a	2,23, s, 3H	2,15, s, 3H
b	2,57, t ($J = 2,4$ Hz), 1H	2,85, t ($J = 2,4$ Hz) 1H
c	3,06, s, 3H	2,69, sinal largo, 3H
d	4,54, pseudo t ($J = 2,1$ Hz), 2H	3,16, m, 2H
e	4,56, s, 2H	4,91, s, 2H
f	6,68-6,72, m, 1H	Sobreposto com H ^g
g	6,73-6,77, m, 2H	7,21-7,15, (sobreposição de sinais) m, 3H
h	7,00, d ($J = 1,8$ Hz), 1H	7,71-750, (sobreposição de sinais) m, 4H
i	7,03, d ($J = 1,8$ Hz), 1H	
j	7,24-7,20, m, 2H	
k	8,66, t ($J = 1,7$ Hz), 1H	8,67, d ($^4J_{\text{H,P}} = 10,3$ Hz), 1H
l	13,04, s, 1H	-
m, n	-	7,80-7,70, m, 5H 7,49-7,35, m, 10H

Na análise por espectrometria de massas (ESI-MS(+)), um pico com m/z correspondente ao complexo proposto foi detectado, porém não como espécie majoritária. Isto pode ser explicado pela possível quebra da ligação Re-Cl e Re-PPh₃, levando a formação de outras espécies.

Também foi avaliada a síntese do complexo de $[\text{Re}^{\text{I}}(\text{ima-C}\equiv\text{C})(\text{CO})_3]$ com o ligante imina, propõe-se o solvente da reação como um ligante monodentado (que substitui o ligante Br), de acordo com o Esquema 26.

Esquema 26 - Preparação do complexo de Re^{I} com a imina.

Propõe-se que o ligante tenha um modo de coordenação *ON* bidentado e monoânico (meridional). Porém, não se deve se excluir possíveis isômeros de coordenação, nos quais o ligante atuaria de modo *ONC* $\equiv\text{C}$ tridentado ou *NON* tridentado, ambos monoânionicos (meridional/axial), como se apresenta na Figura 83.

Figura 83 - Possíveis isômeros de coordenação com ligante tridentado e o produto esperado.

A coordenação tridentada *ONC* $\equiv\text{C}$ pode ser possível devido à formação de um “pseudo” anel de cinco membros, além de um anel de seis membros. Acredita-se que o modo de coordenação *NON* levaria a um produto com geometria muito distorcida em comparação ao produto desejado. Além disso, algo que poderia contribuir para evitar esse modo de coordenação seria a protonação do grupo amino pela liberação de HBr ou mesmo pela desprotonação do álcool coordenado. Portanto, o grupo amino atuaria como base, formando o produto como apresenta a Figura 84.

Figura 84 - Equilíbrio entre o grupo amino protonado e alcóxido protonado na formação do complexo neutro.

Com o objetivo de comparar os espectros do ligante livre e do complexo formado, os espectros foram colocados na Figura 85.

Figura 85 - Espectros de absorção na região do IV (pastilha de KBr). a) complexo de $[\text{Re}(\text{ima-C}\equiv\text{C-H})(\text{CO})_3]$, composto. b) Ligante $\text{ima-C}\equiv\text{C-H}$, composto 9.

Na comparação feita a partir da Figura 85, destacam-se os deslocamentos das bandas: em 1634 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$, ligante livre) para 1620 cm^{-1} (indicando enfraquecimento da ligação, devido à formação do complexo); em 3269 cm^{-1} ($\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}$, no ligante livre) para 3294 cm^{-1} , o que indica que essa ligação necessita de maior energia para vibrar; em 2118 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{C}$) para 2153 cm^{-1} , o que indica o fortalecimento na ligação após a coordenação. Além dessas comparações, deve se mencionar a presença das bandas muito intensas em 2012 e 1879 cm^{-1} características para a vibração dos ligantes CO coordenados.

O espectro de massas (ionização por *eletrospray*, ESI-MS, no modo positivo) do produto da reação do Esquema 26 (análise em MeOH) apresenta três picos principais, m/z 256,13, 563,10 e 581,11 (Figura 86).

Figura 86 - Espectro de massas do produto da reação entre a imin 9 e o $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$.

O pico de razão massa/carga (m/z) de 256,13 pode ser atribuído a fragmentação do complexo com a perda do centro metálico e clivagem do ligante ($+3\text{H}^+$), formando o fragmento [A]. O pico m/z 563,10 pode ser atribuído à fragmentação do complexo $[\text{Re}(\text{ima-C}\equiv\text{C-H})(\text{CO})_4]$ com a perda de um ligante CO, formando a espécie $[\text{Re}(\text{ima-C}\equiv\text{C-H})(\text{CO})_3]$ protonada no grupo amino, levando ao fragmento [B]. O pico 581,11 m/z pode ser atribuído à espécie [C] com o ligante H_2O (o EtOH usado na síntese não passou por tratamento de secagem) coordenado e com a protonação do grupo amino ($+\text{H}^+$). As fragmentações propostas apresentam-se na Figura 87.

Figura 87– Possíveis espécies formadas a partir das fragmentações do complexo, proposta na análise por ESI-MS(+). A = fragmento $C_{16}H_{17}N_2O^+$

A partir das condições da reação (Esquema 26), propôs-se a coordenação de uma molécula de solvente (EtOH),¹¹⁸ porém não se deve descartar a formação da espécie $[Re(ima-C\equiv C-H)(CO)_4]$, como confirma a análise do espectro de massas com os picos selecionados na Figura 88.

Figura 88 - Picos no espectro de massas (ESI-MS(+)) que caracterizam a formação do complexo $[Re(ima-C\equiv C-H)(CO)_4]$.

A caracterização do produto do Esquema 26 ainda precisa ser finalizada. O espectro de RMN ^1H do composto em acetona- d_6 (solvente que melhor solubiliza o composto, além do DMSO) se mostrou, extremamente, complicado, o que dificultou a análise e indicou a possível formação de outras espécies em solução.

Além dos ligantes que visam a bioconjugação, também foram avaliados os ligantes tipo âncora. Para iniciar os estudos, foi avaliada a reação de formação do complexo de oxorrênio(V), de acordo com o Esquema 27.

Esquema 27 - Preparação do complexo oxorrênio(V) com ligante tipo âncora tiossemicarbazona/amina.

Já foi mencionada, anteriormente, a dificuldade na preparação de complexos de oxorrênio(V) com ligantes tiossemicarbazonas derivadas de salicilaldeído. Novamente, encontra-se o desafio sintético na preparação dos complexos de Re^{V} com as novas tiossemicarbazonas. Neste caso, de acordo com a Figura 89, existem diferentes e possíveis modos de coordenação em comparação a uma tiossemicarbazona derivada do salisalaldeído. Essa estratégia visa aumentar a estabilidade do complexo formado ou mesmo proporcionar à coordenação a outros centros metálicos de interesse (complexos com metais mistos $\text{Re}^{\text{V}}/\text{Re}^{\text{I}}$, por exemplo).

Figura 89 - Possíveis modos de coordenação tridentado do ligante tiossemicarbazona $H_2tsc-NPy$.

Considerando a coordenação pelos átomos doadores *SNO* (dianiônico), o produto obtido pode proporcionar a síntese do complexo de Re binuclear com estados de oxidação +I e +V, de acordo com o Esquema 28.

Esquema 28 - Proposta de síntese do complexo de Re^V/Re^I com o ligante assimétrico tiossemicarbazona/amina, $H_2tsc-NPy$.

A síntese do complexo foi conduzida na ausência de base, pois a base pode favorecer a clivagem do grupo tiossemicarbazona. Os grupos amino e piridil são bases fracas e podem capturar as duas moléculas de HCl formadas com a reação de substituição (no precursor $[ReOCl_4]^-$) para complexação. A estrutura do produto protonado apresenta-se na Figura 90.

Figura 90 - Complexo com os grupos amino e piridil protonados.

Obteve-se o espectro na região do IV (Figura 91) para o produto formado seguindo o Esquema 27 e em seguida foi feita uma comparação com o ligante.

Figura 91 - Espectro de absorção na região do IV para o complexo [Re(tsc-NPy)] (pastilha de KBr).

A banda na região de 3440 cm^{-1} pode indicar a protonação dos grupos amino e piridila, porém a análise de condutimetria em MeOH indica um composto neutro ($9,82\text{ }\mu\text{S/cm}$).

Para verificar as diferenças nos espectros dos precursores e comprovar a reação de coordenação, os espectros do ligante livre e coordenado apresentam-se juntos na Figura 92.

Figura 92 - Espectros na região do IV (pastilha de KBr): a) complexo [Re(tsc-NPy)]; b) H₂tsc-NPy.

De forma resumida, nesta comparação, destacam-se as bandas em 1566 (C=N, não observada no ligante) e 986 cm⁻¹ (Re=O). Observa-se também o desaparecimento da banda em 866 cm⁻¹ (atribuída ao estiramento C=S).¹¹⁹

A Figura 93 apresenta o espectro de RMN ¹H do produto obtido seguindo as condições do Esquema 27. Na Figura 94 observa-se a ampliação da região de 6,8 a 9,5 ppm para o ligante livre e para o complexo.

Figura 93 - Espectro de RMN ^1H do complexo $[\text{Re}(\text{tsc-NPy})]$ (CD_3OD , 500 MHz). Figura 94 - Ampliação da região de 6,8-9,5 ppm dos espectros de RMN ^1H : a) complexo $[\text{Re}(\text{tsc-NPy})]$ (CD_3OD , 500 MHz); b) ligante $\text{H}_2\text{tsc-NPy}$ (CDCl_3 , 500 MHz).

Observa-se na Figura 95 a sobreposição dos espectros do ligante livre e do complexo na região do δ de 1,8 a 4,6 ppm.

Figura 95 - Ampliação da região de 1,8-4,6 ppm dos espectros de RMN ^1H : a) complexo $[\text{Re}(\text{tsc-NPy})]$ (CD_3OD , 500 MHz); b) ligante $\text{H}_2\text{tsc-NPy}$ (CDCl_3 , 500 MHz).

Observa-se pela Figura 95 que os sinais do H^c , H^d e H^e aparecem alargados em relação ao ligante livre. Além dessas diferenças, observam-se as mudanças nos deslocamentos químicos e o sinal do H^p foi atribuído como o sinal em 4,50 ppm.

A análise do espectro de RMN ^1H do complexo (Figura 93) pode ser resumida na Tabela 28, além da comparação com o ligante livre.

Tabela 28 - Informações dos espectros de RMN de ^1H do ligante H₂tsc-NPy (CDCl₃, 500 MHz) e do complexo [Re(tsc-NPy)] (CD₃OD, 500 MHz).

Núcleo ^1H	Ligante δ (ppm), multiplicidade, integral	Complexo δ (ppm), multiplicidade, integral
a	2,25, s, 3H	2,41, s, 3H
b	2,35, s, 3H	3,13, sl, 3H
c	2,94-2,97, m, 2H	3,83-3,57, (sobreposição de sinais), m, 4H
d	3,03-3,05, m, 2H	Sobreposto com c
e	3,72, s, 2H	3,98-3,84, m, 2H
f	6,83, d ($J = 1,7$ Hz), 1H	7,62, d ($J = 1,7$ Hz), 1H
g	7,17-7,10, m (sobreposição de sinais), 2H	Sobreposto com j
h	Sobreposto com g	8,34-8,27, m, 1H
i	7,22-7,25, m, 1H	7,10, tt ($J = 7,3$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 1H
j	7,35-7,42, m, 2H	7,88-7,82, (sobreposição de sinais com g) m, 3H)
k	7,49, d($J = 1,7$ Hz) 1H	7,65 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H)
l	7,60, td ($J = 7,6$ Hz, $J = 1,7$ Hz), 1H	7,78-7,72, m, 1H
m	7,66-7,72, m, 2 H	7,40-7,34, m, 2H
n	8,18, s, 1H	9,47, sl, 1H
o	8,50-8,55, m, 1H	8,69-8,65, m, 1H
p	9,21, s, 1H	4,90, m, 1H

A partir da comparação entre os espectros de RMN ^1H do ligante livre e do complexo formado, acredita-se que o produto tenha sido obtido com a composição desejada. Porém, o modo de coordenação não pode ser confirmado apenas por essa técnica. Diversas tentativas de recristalização foram feitas, porém não foram obtidos, até o momento, monocristais com qualidade para determinação por DRX.

O produto obtido também foi analisado por espectrometria de massas (ESI-MS, no modo positivo, em MeOH), espectro na Figura 96.

Figura 96 - Espectro de massas (ESI-MS) do complexo [Re(tsc-NPy)].

O espectro de massas do produto obtido apresenta um pico principal em 634,13 (m/z), que pode ser atribuído à fragmentação do íon molecular (perda de um Cl⁻).

Figura 97 - Estrutura proposta para M e fragmentação que leva à [M-Cl]⁺, com as respectivas massas e as distribuições isotópicas teóricas.

2.4 Considerações

Foi feito um desenho de compostos azida que poderiam ser apropriados para reações de *click* com a incorporação de biomoléculas de interesse, no entanto, o grupo azida não foi inerte às condições de reações com precursores de oxorrênio(V). Para as reações de complexação com os ligantes do tipo imina/alcino, não foram obtidos produtos com bons rendimentos, a caracterização não deixou claro o modo de coordenação e a estabilidade não foi comprovada. O entendimento do modo de coordenação, bons rendimentos e a estabilidade dos complexos seriam a chave para o prosseguimento dos estudos destes ligantes. Dessa forma, não foram propostos complexos de Re com os ligantes tiossemicarbazonas e iminas como modelos para Tc como potenciais radiofármacos, neste presente trabalho. Cabe mencionar que apesar das dificuldades nesta etapa do trabalho, resultados promissores foram alcançados com algumas modificações do sistema ligante (por exemplo, o emprego do aldeído **10** como ligante *facial*) para obtenção de complexos de Re^{I} , como parte de um projeto desenvolvido por outro membro do GQIEB. Também se deve mencionar que outros metais inertes ao grupo azida podem ser avaliados na preparação dos complexos com interesse biológico (não necessariamente como radiofármacos), como por exemplo, vanádio, níquel e cobalto.

2.4 Parte experimental

2.4.1 Reagentes

Os reagentes precursores de *ver* foram previamente preparados por membros do GQIEB. O reagente precursor de Re^{I} , $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$, foi obtido, comercialmente, na marca Sigma-Aldrich e utilizado sem prévia purificação. A condutimetria foi feita em equipamento condutivímetro Orion Star Series. As informações sobre os solventes, demais reagentes e instrumentação foram descritas na parte experimental do Capítulo I (1.5 Parte experimental).

Complexo do tipo $[\text{ReOCl}(\text{tsc-N}_3)]$

Protocolo A

A uma solução do ligante tiossemicarbazona (29 mg, 0,085 mmol) em MeCN (2 mL) foram

adicionados 50 mg (0,085 mmol) de $(\text{NBu}_4)[\text{ReOCl}_4]$, sob agitação e à temperatura ambiente e, imediatamente, a solução se tornou vermelha. Após 2 h, o precipitado vermelho foi filtrado (lavado com 0,5 mL de MeCN gelada e hexano) e seco sob vácuo. Massa obtida: 30 mg. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3385, 1616, 1597, 1549, 1441, 1317, 1047, 972, 754, 692.

Protocolo B

A uma solução do ligante tsc- N_3 (tiossemicarbazona, 29 mg, 0,085 mmol) em MeCN (2 mL) foram adicionados 50 mg (0,085 mmol) de $(\text{NBu}_4)[\text{ReOCl}_4]$ sob agitação e à temperatura ambiente, na presença de base (13 mg K_2CO_3 ou 3 gotas de Et_3N) e, imediatamente, a solução se tornou vermelha. Após 2 h, o precipitado marrom avermelhado foi filtrado (lavado com 0,5 mL de MeOH gelado, 0,5 mL de MeCN gelada e hexano) e seco sob vácuo. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3406, 2099, 1616, 1595, 1543, 1439, 1005, 970, 833, 752, 700.

Complexo do tipo $[ReOCl(tsc-N_3)PPh_3]$

A uma suspensão do $[ReOCl_3(PPh_3)_2]$ (50 mg, 0,06 mmol) em acetonitrila (1,5 mL) foi adicionada uma solução do ligante tsc- N_3 em acetonitrila (0,5 mL), em seguida foram adicionadas 3 gotas de Et_3N , sob agitação e à temperatura ambiente. Após 15 min a suspensão de amarela se tornou marrom, e, após 15 min adicionais a suspensão se tornou

vermelha. Após 4 h de reação, o precipitado vermelho formado foi filtrado sob vácuo, lavado com hexano quente (3 x 1,0 mL), seguido de MeCN gelada (0,5 mL) e, por fim, com hexano, sendo então seco sob vácuo. Cor do produto: vermelho. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3418, 3057, 2099, 1616, 1585, 1545, 1435, 1315, 1092, 997, 968, 748, 692, 523.

Complexo do tipo $[ReOCl_2(ima-C\equiv C)PPh_3]$

A uma suspensão de $[ReOCl_3(PPh_3)_2]$ (50 mg, 0,060 mmol) em $CHCl_3$ (2 mL) foi adicionada uma solução da imina 9 (18 mg, 0,060 mmol) em $CHCl_3$ (1,5 mL), gota a gota, à temperatura ambiente e sob agitação magnética. Com a adição do ligante a solução passou de verde para castanha e a mistura reacional foi mantida sob refluxo por 4 h. Após este período, a solução resultante foi resfriada à temperatura ambiente, o volume foi reduzido pela metade e, em seguida, foram

adicionadas 10 gotas de *n*-hexano e a solução foi mantida em freezer ($-20\text{ }^{\circ}C$) por 48 h. O precipitado obtido foi filtrado sob pressão reduzida e lavado com *n*-hexano quente e com Et_2O . Após secar sob pressão reduzida, obteve-se um sólido castanho esverdeado (44 mg). Considerando a estrutura do produto proposto (MM 826,76 $g\text{ mol}^{-1}$), o rendimento foi de 89%. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3422, 3289, 2963, 2126, 1601, 1568, 1483, 1438, 1261, 1096, 1028, 957, 843, 800, 748, 692, 528. **RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$)** δ [ppm]: 8,67 (d, $^4J_{H,P} = 10,3\text{ Hz}$, 1H), 7,80-7,70 (m, 5H), 7,71-750 (sobreposição de sinais, m, 4H), 7,49-7,35 (m, 10H), 7,21-7,15 (sobreposição de sinais, m, 3 H), 4,91 (s, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,85 (t, $J = 2,4\text{ Hz}$, 1H), 2,69 (sl, 3H), 2,15 (s, 3H). **Condutimetria** (4 mg em 5 mL): 4,69 $\mu S/cm$ em DCM (composto neutro). **ESI-MS (+)**: 825,13080; 827,13348 $[M+H]^+$.

Complexo do tipo $[Re(ima-C\equiv C)(CO)_3]$

A uma suspensão do $[ReBr(CO)_5]$ (25 mg, 0,061 mmol) em EtOH (2 mL), foram adicionados 18 mg (0,061 mmol) do ligante 9, sob agitação e à temperatura ambiente. Em seguida, a suspensão resultante foi mantida sob refluxo por 5 h. Após este período, o volume foi reduzido pela metade e solução de coloração amarela escura resultante foi mantida em freezer por 48 h. O precipitado amarelo obtido foi filtrado, lavado com Et₂O e seco sob vácuo. Massa do produto obtido: 20 mg. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3420, 3294, 2963, 2153, 2102, 1879, 1620, 1545, 1454, 1260, 802. **ESI-MS (+):** $[M+H]^+$: 825,13080, 827,13348. **Fragmentações:** 256,13, 563,10 e 581,11.

Complexo do tipo $[ReOCl(tsc-NPy)]$

A uma solução da tiossemicarbazona **11** (37 mg, 0,085 mmol) em MeOH (2 mL) foram adicionados 50 mg (0,085 mmol) de $[NBu_4](ReOCl_4)$, à temperatura ambiente e sob agitação magnética. Imediatamente a solução de coloração amarela se tornou vermelha e a agitação foi mantida por 1 h. Não houve formação de precipitado e a mistura reacional permaneceu límpida. Com a redução do volume pela metade, adição da mesma quantidade de DCM e 5 gotas de *n*-hexano, a solução vermelha resultante foi mantida em freezer (-20 °C) por 48 h. Após este período, houve formação de um precipitado vermelho, que foi filtrado a frio (solução ainda gelada) sob pressão reduzida, lavado com DCM e Et₂O. A massa resultante de precipitado vermelho foi de 17 mg. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3443, 3240, 3065, 1618, 1597, 1566, 1439, 1385, 1317, 986, 970, 908, 760, 417. **RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)** δ [ppm]: 9,47 (*sl*, 1H), 8,68-8,67 (*m*, 1H), 8,34-8,27 (*m*, 1H), 7,89-7,82 (sobreposição de sinais, *m*, 3H), 7,80-7,32 (*m*, 1H), 7,65 (*d*, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,62 (*d*, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,40-7,34 (sobreposição de sinais, *m*, 2H), 7,10 (*tt*, $J = 7,3$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H), 4,54-4,45 (*m*, 1H), 3,98-3,84 (*m*, 2H), 3,83-3,57 (sobreposição de sinais, *m*, 4H), 3,13 (*sl*, 3H), 2,41 (*s*, 3H). **ESI-MS (+):** $[M+H]^+$: 668,09961, 670,10150. **Fragmentação:** $[M-Cl]^+$: 634,13.

**Capítulo III - Síntese e caracterização dos ligantes semi- e
tiossemicarbazonas hexadentados e seus respectivos complexos de gálio e
índio**

3.1 Introdução

3.1.1 Gálio: propriedades e algumas de suas aplicações na medicina

O elemento gálio possui número atômico 31 e é classificado como um semi-metal. Os dois estados de oxidação mais comuns são o +I e o +III, porém apenas o Ga^{III} é estável em meio biológico. Na crosta terrestre, este elemento é encontrado em quantidades traço e não é conhecido ter uma função bioquímica natural.

O estado de oxidação trivalente do gálio, o qual tem configuração eletrônica $3d^{10}$, apresenta muitas propriedades em comum com o Fe^{III} octaédrico spin alto ($S = 5/2$), cuja configuração é $3d^5$. Seus raios iônicos, por exemplo, têm valores próximos, sendo 0,62 Å para Ga^{III} e 0,645 Å para Fe^{III} . Além dessa semelhança, ambos possuem energia de estabilização do campo cristalino igual a zero. Tanto o Ga^{III} quanto o Fe^{III} são ácido duros, característica que proporciona a formação de complexos com ligantes que possuam N e O como átomos doadores. Sobre a cinética de formação de substituição envolvendo os complexos com esses dois íons, observam-se as constantes de troca do ligante H_2O similares e na ordem de 10^3 s^{-1} . Com essas similaridades nas propriedades físicas e químicas, Ga^{III} se comporta de maneira semelhante ao Fe^{III} também em organismos vivos, seguindo os mesmos passos bioquímicos e podendo substituí-lo na ligação a proteínas carreadoras. No entanto, a diferença no comportamento redox do Ga^{III} confere a seus compostos um potencial efeito antitumoral, não observado para íons Fe^{III} . O Ga^{III} apresenta uma inércia a reações de redução e oxidação, que são processos importantes para o funcionamento de algumas proteínas. Dessa forma a troca de Fe^{III} por Ga^{III} pode desativar uma importante proteína, a ribonucleotídeo redutase, levando à morte celular que, de forma seletiva e controlada, pode combater tumores.

As aplicações terapêuticas de sais de Ga^{III} são conhecidas há quase um século, quando foi descoberto que o tartarato de gálio poderia ser usado no tratamento contra sífilis. Desde então, compostos de gálio tem sido usados para o tratamento de diversas doenças como, infecções, desordens autoimunes, ressorção acelerada do osso e câncer.

O nitrato de gálio, $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$, foi aprovado pelo FDA para o tratamento de hipercalcemia associada ao câncer, que é uma complicação que afeta a reposição óssea. No entanto, a baixa biodisponibilidade deste sal fez com que aumentasse a busca por novos complexos de gálio que suprissem essa deficiência.

Apesar dos sais simples, como o nitrato, apresentarem boas aplicações, quando a concentração de Ga^{III} é relativamente alta (na faixa de mM) e o pH é próximo de 7, o íon

reage com água e produz espécies polinucleares, que precipitam da solução e se tornam indisponíveis. Dessa forma, um dos desafios no desenvolvimento de complexos de gálio é a obtenção de ligantes que tornem os complexos estáveis o suficiente para evitar dissociação no meio aquoso e a formação de espécies inativas. As espécies formadas em meio aquoso, a partir de Ga^{III} , são apresentadas nas equações a seguir.

Para a formação das diferentes espécies de Ga, valores diferentes de pK são esperados, uma vez que a remoção do próton se torna dificultada pela mudança de carga para a nova espécie e pela dependência da carga no íon metálico ao qual o ligante água se encontra ligado. Deve-se observar que a formação das espécies tem uma relação direta com o pH do meio. Como já foi mencionado, no meio neutro, pH 7, há o problema de formação de espécies inativas de Ga^{III} , isto porque o complexo neutro $[\text{Ga}(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_3]$ apresenta uma forte tendência a se auto-associar para formar complexos di-, tri- e polinucleares contendo ligantes hidróxido (HO^-) e oxo (O^{2-}), como ponte, os quais são insolúveis em água.

Uma observação que se deve fazer em relação à solubilidade de sais de Ga^{III} é a possibilidade de formar diferentes sais com, por exemplo, CO_3^{2-} , PO_4^{3-} e Cl^- , presentes na complexidade do sistema biológico. Esses ânions podem formar sais insolúveis com os cátions Ga^{3+} , como GaPO_4 , além capturá-los e competir com ligantes de interesse.²⁶

Visando evitar ou diminuir o processo de hidrólise para a aplicação clínica, foram propostos ligantes quelatos que podem conferir maior estabilidade aos complexos de Ga^{III} . Dentre esses ligantes, destacam-se o citrato, o maltolato e o 8-quinolinolato, cujos respectivos complexos de gálio são apresentados na Figura 98. O citrato foi usado para estabilizar o Ga^{III} proveniente de nitrato e no Capítulo IV será destacada a sua importância em diagnóstico por imagem. O tris(maltolato)gálio(III) foi estudado para facilitar a administração oral e melhorar a absorção intestinal de Ga^{III} , enquanto o tris(8-quinolinolato)gálio(III), o KP46, um

composto altamente lipofílico, apresentou atividade *in vitro* frente a células de melanoma e atividade clínica em células de câncer renal.

Figura 98 - Fórmulas estruturais de complexos de Ga de interesse medicinal, ligantes doadores de N e O ao centro metálico.

Fonte: ^{16,26}

Visando aumentar o potencial da atividade dos complexos de Ga, foram estudadas diversas moléculas, dentre elas complexos com ligantes tiossemicarbazonas. A Figura 99 apresenta complexos de Ga^{III} com ligantes tiossemicarbazonas derivadas da acetil-piridina, com atividade anticâncer.¹²⁰

Figura 99 - Exemplos de complexos de Ga com tiossemicarbazonas.

Fonte: ¹²⁰

As semicarbazonas também formam complexos com gálio(III), o que se verifica no trabalho de Gambino e colaboradores, que prepararam e avaliaram o potencial biológico uma série desses complexos.¹²¹ Neste caso, foram preparadas semicarbazonas derivadas do salisaldeído e foram obtidos complexos catiônicos, Figura 100.

Figura 100 - Complexos de Ga^{III} com ligantes semicarbazonas.

Fonte: ¹²¹

Como apresentado, nesta breve introdução, existem diversos exemplos de complexos de Ga (isótopo não radioativo) com propriedades farmacológicas terapêuticas.

3.1.2 Índio

Na tabela periódica, o elemento índio (número atômico = 49) é o quarto membro do grupo IIIa, e foi descoberto em 1863 por Reich e Richter. A sua nomeação advém da cor da forte linha de emissão espectral pela qual teve a sua descoberta.^{102,122} O íon In³⁺, estado de oxidação mais acessível, possui configuração $4d^{10}5s^05p^0$, na ausência de energia de estabilização do campo-ligante descreve-se como um íon d^{10} , ou seja, isoeletrônico ao Ga³⁺. O raio iônico do In³⁺ hexacoordenado foi dado como 0,80 Å e para o In³⁺ octacoordenado como 0,92 Å (também pode formar complexos nos números de coordenação 4 e 5), enquanto o raio covalente foi estimado com 1,50 Å. O cátion [In(H₂O)₆]³⁺ passa por substituições sucessivas por ligantes monodentados monoaniônicos para formar espécies do tipo [In(H₂O)_{6-n}X_n]⁽³⁻ⁿ⁾⁺. Em especial, $n \geq 4$, com a formação de ânions [InX₄]⁻.¹²²

Diferente do gálio(III), o índio(III) possui aplicação, principalmente, como agentes de diagnóstico²⁶ e será destacado no Capítulo IV desta tese.

3.2 Objetivos

Após avaliar e traçar a estratégia de síntese dos potenciais agentes quelantes a partir do 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído, os objetivos consistiram na preparação e caracterização de agentes quelantes acíclicos semicarbazonas e tiossemicarbazonas hexadentados, e os respectivos complexos com Ga^{III} e In^{III} , como modelos para radiocomplexos. Esta etapa do trabalho foi desenvolvida como parte do projeto de cooperação CAPES/FCT e teve a colaboração e supervisão do Prof. Dr. António Rocha Paulo, do Instituto Superior Técnico da Universidade de Lisboa, Portugal.

3.3 Resultados e discussão

3.3.1 Síntese e caracterização do precursor para os ligantes hexadentados

Os ligantes acíclicos podem apresentar vantagens se comparados aos ligantes macrociclos na preparação de agentes de diagnóstico. Dentre essas vantagens, se pode citar a flexibilidade para a complexação com diferentes metais e a potencialidade em reagir com radiometais em tempo curto e à temperatura ambiente.

O Esquema 29 apresenta a reação de alquilação da *N,N'*-dimetiletilenodiamina com o 3-(clorometil)-2-hidroxi-5-metilbenzaldeído. Nesta etapa, preparou-se o aldeído **13** com um espaçador entre as carbonilas, que pode conferir flexibilidade aos ligantes que serão apresentados a seguir.

Esquema 29 - Reação de alquilação da *N,N'*-dimetiletilenodiamina (espaçador entre as carbonilas).

Nos capítulos anteriores, utilizou-se de diversas técnicas analíticas para a caracterização dos produtos e que nesta seção também serão apresentadas. O espectro do aldeído **13** na região do IV se apresenta na Figura 101, destacando a banda em 1678 cm⁻¹, atribuída ao estiramento da ligação C=O.

Figura 101 - Espectro de absorção na região do IV do composto 13 (pastilha de KBr).

A Figura 102 apresenta o espectro de RMN de ^1H do aldeído e as atribuições aos sinais correspondentes, confirmando a obtenção do produto desejado. Deve-se mencionar que este composto já foi descrito na literatura como ligante para Cu^{II} .¹²³

Figura 102 - Espectro de RMN de ^1H do aldeído 13 em CDCl_3 e frequência de 400 MHz.

A Tabela 29 lista os sinais do espectro de RMN ^1H do composto **13** e como foram assinalados na estrutura.

Tabela 29 - Dados do espectro de RMN ^1H do composto **13** em CDCl_3 , 400 MHz.

Núcleo ^1H	δ (ppm), multiplicidade, integral
a	2,25, s, 6H
b	2,27, s, 6H
c	2,67, s, 4H
d	3,64, s, 4H
e	7,21, s, 2H
f	7,37, s, 2H
g	10,18, s, 2H

A análise do espectro de RMN ^{13}C (Figura 103), além de ser importante para a caracterização do produto **13**, também pode ser uma ferramenta interessante para comparação com os produtos obtidos a partir deste aldeído.

Figura 103 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **13** em CDCl_3 , 126 MHz.

Os valores de deslocamento químico e as atribuições feitas a partir do espectro da Figura 103 estão listados na Tabela 30.

Tabela 30 - Atribuições do espectro de RMN ^{13}C do composto **13** em CDCl_3 , 126 MHz.

Núcleo ^{13}C	δ (ppm)	Núcleo ^{13}C	δ (ppm)
a	20,3	g	128,4
b	41,9	h	129,4
c	54,3	i	137,2
d	57,9	j	158,9
e	121,9	k	192,9
f	124,7		

Após recristalização por evaporação lenta de uma solução em DCM/MeOH, foram obtidos monocristais do composto **13**, apropriados para análise por DRX. A estrutura foi determinada e resolvida, cuja representação ORTEP se apresenta na Figura 104 e foram selecionados comprimentos e ângulos de ligação na Tabela 31.

Figura 104 - Representação ORTEP do composto **13**, desenhada com 50% de probabilidade. Para melhor visualização os átomos de hidrogênio foram omitidos. Tabela 31 - Comprimento e ângulo das ligações selecionadas da estrutura **13**.

Ligação	Comprimento da ligação (Å)	Ligação	Ângulo da ligação (°)
O(1)-C(3)	1,357(2)	C(10)-N(1)-C(11)	111,67(17)
N(1)-C(10)	1,459(3)	C(10)-N(1)-C(9)	110,47(17)
N(1)-C(11)	1,473(3)	C(1)-C(2)-C(3)	119,2(2)
N(1)-C(9)	1,478(3)	O(1)-C(3)-C(2)	119,28(18)
C(2)-C(1)	1,394(3)	O(2)-C(8)-C(2)	124,3(3)
C(2)-C(8)	1,470(3)		
C(6)-C(7)	1,510(3)		
C(8)-O(2)	1,202(3)		

A estrutura obtida, Figura 104, confirma a estrutura como descrita no esquema de síntese. As ligações de hidrogênio intramoleculares são destacadas na Figura 105.

Figura 105 - Estrutura molecular do aldeído 13 obtida por DRX, apresentando as ligações de hidrogênio intramoleculares.

D-H...A	d(D-H) (Å)	d(H...A) (Å)	d(D...A) (Å)	<(DHA) (°)
O(1)-H(1)...N(1)	0,82	1,97	2,656(2)	140,0

D: Doador; A: Aceptor; d: distância

Transformação de simetria usada para gerar átomos equivalentes: #1 -x+1,y,-z+1/2

3.3.2 Síntese e caracterização dos ligantes hexadentados - Semicarbazona

Considerando a possibilidade de obter um ligante hexadentado, adequado para a complexação com íon Ga^{III} , propôs-se a preparação da bis(semicarbazona) como descrito no Esquema 30. A escolha da semicarbazona foi feita, inicialmente, visando à obtenção de um ligante com átomos doadores ONO, ou seja, bases duras, que poderiam corresponder bem à coordenação ao ácido duro Ga^{3+} . O substituinte Ph foi empregado devido à disponibilidade da semicarbazida comercialmente e por, potencialmente, favorecer estabilidade do produto formado. A semicarbazida H,H N-substituída também foi avaliada, porém o produto apresentou baixa solubilidade nos solventes utilizados.

Esquema 30 - Preparação do composto 14, a bis(semicarbazona) bscPh.

Antes de dar início às sínteses dos complexos, o composto obtido foi caracterizado por diversas técnicas para confirmar a estrutura obtida. Dentre essas análises, empregou-se a espectroscopia na região do IV, Figura 106. Neste espectro, as bandas em 1682 e 1530 cm^{-1} podem ser destacadas como sendo dos estiramentos das ligações C=O e C=N, respectivamente.

Figura 106 - Espectro do composto bscPh na região infravermelho (pastilha de KBr).

O espectro de RMN ^1H , Figura 107, obtido para o composto **14**, mostra o desaparecimento do sinal em 10,18 ppm, referente ao H do grupo aldeído (**H-C=O**), e a incorporação de sinais na região dos núcleos de H do grupo fenil (**Ar-H**). O sinal em 8,26 ppm foi assinalado para o núcleo de H azometino (**H-C=N**). Os valores de integral foram coerentes com a estrutura proposta e os valores de deslocamento químico dos núcleos de hidrogênio se apresentam na Tabela 32.

Figura 107 - Espectro de RMN ^1H da bscPh, em DMSO- d_6 e 400 MHz. Tabela 32 - Valores de deslocamento químico dos núcleos de ^1H assinalados.

Núcleo ^1H	δ (ppm), multiplicidade, integral	Núcleo ^1H	δ (ppm), multiplicidade, integral
a	2,21, s, 6H	g	7,31-7,27, m, 4H
b	2,23, s, 6H	h	7,64- 7,62, m, 4H
c	2,64, sl, 4H	i	7,67, sl, 2H
d	3,67, sl, 4H	j	8,26, s, 2H
e	6,95-6,93, m, 2H	k	8,87, s, 2H
f	7,02-6,99, m, 2H	l	10,64, s, 2H

A Figura 108 apresenta o espectro de RMN ^{13}C do composto bscPh em solução de DMSO- d_6 .

Figura 108 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 14 em solução de DMSO- d_6 (101 MHz).

Os deslocamentos químicos observados no espectro de RMN ^{13}C do composto 14 foram listados e atribuídos aos núcleos de carbono da estrutura, de acordo com a Tabela 33, com destaque para os sinais em 139,2 ppm (C=N) e 154,0 ppm (N-C=O).

Tabela 33 - Deslocamento químico de cada núcleo de ^{13}C da estrutura 14.

Núcleo ^{13}C	δ (ppm)	Núcleo ^{13}C	δ (ppm)	Núcleo ^{13}C	δ (ppm)
a	20,1	g	122,4	l	131,0
b	41,0	h	123,1	m	138,5
c	53,2	i	125,6	n	139,2
d	59,0	j	127,3	o	152,9
e	119,7	k	128,4	p	154,0
f	120,0				

O espectro de massas de baixa resolução e ionização por *eletrospray* (Figura 109) mostra o pseudo íon molecular com razão massa/carga de 651,4 correspondente ao íon $[\text{M} + \text{H}]^+$, ou seja, a molécula da Figura 110 (M = massa molecular = 650,33) adicionada de um próton (massa = 1). Este mesmo espectro apresenta um pico correspondente ao íon molecular mais um íon sódio, $[\text{M} + \text{Na}]^+$, com m/z igual a 673,2.

Figura 109 - Espectro de ES-MS (+) do composto bscPh.

Figura 110 - Fórmula estrutural do composto 14.

Na análise elementar do composto bscPh foi obtida a seguinte composição com respectivos valores calculados e diferenças percentuais: C: 67,03 (C: 66,44, 0,89%); H: 6,04 (H: 6,51, 7,2%); N: 17,59 (N: 17,22, 2,1%).

Empregando as técnicas apresentadas, confirmou-se a obtenção do produto desejado bscPh e, portanto, este composto se candidata como um potencial ligante hexadentado, com quatro átomos de hidrogênio ionizáveis (H_4bscPh).

A seguir, serão apresentados os resultados obtidos na preparação das tiossemicarbazonas, dentre elas, uma análoga à H_4bscPh .

3.3.3 Síntese e caracterização dos ligantes hexadentados - Tiossemicarbazonas

Empregando o aldeído **13** como material de partida, foram realizadas as reações de condensação para obtenção potenciais ligantes hexadentados *ONA,ONA* doadores, onde A pode ser O ou S, como se resume no Esquema 31.

Como um primeiro modelo para as bis(tiossemicarbazonas), fez-se a reação de condensação entre o aldeído **13** e a *N*-fenil-tiossemicarbazida, obtendo-se o composto denominado btscPh, análogo à semicarbazona bscPh, de acordo com o Esquema 32.

Da mesma maneira que foi feito para o composto H_4bscPh , utilizou-se de diversas técnicas analíticas para a caracterização do composto btscPh. Na Figura 111, se apresenta o espectro vibracional na região do infravermelho, destacando a banda em 1547 cm^{-1} que evidencia a formação da ligação $C=N$.

Figura 111 - Espectro de absorção na região do IV do composto **15**, btscPh (pastilha de KBr).

O espectro de RMN ^1H obtido para o composto **15** se apresenta na Figura 112, foram feitas as atribuições aos sinais e foi confirmada a obtenção do produto com a estequiometria desejada.

Figura 112 - Espectro de RMN ^1H do composto **15** em DMSO- d_6 , 400 MHz.

A análise do espectro de RMN ^1H do composto btscPh pode ser resumida com a Tabela 34, na qual se relaciona os deslocamentos químicos e multiplicidades dos sinais com os respectivos núcleos de H da estrutura **15**.

Tabela 34 - Atribuições dos sinais do espectro de RMN ^1H à estrutura do composto **15 em solução de DMSO- d_6 e frequência de ressonância de 400 MHz.**

Núcleo ^1H	δ (ppm), multiplicidade, integral
a	2,21, s, 6H
b	2,22, s, 6H
c	2,66, s, 4H
d	3,70, s, 4H
e	6,96, d mal resolvido para calcular J , 2H
f	7,21-7,18, m, 2H
g	7,38-7,34, m, 4H
h	7,57-7,55, m, 4H
i	7,81, m, 2H
j	8,48, s, 2H
k	9,99, <i>sl</i> , 2H
l	11,74, <i>sl</i> , 2H

Corroborando com os resultados anteriores, o espectro de RMN ^{13}C , Figura 113, também evidencia a obtenção do produto desejado. As atribuições aos sinais estão listadas na Tabela 35.

Figura 113 - Espectro de RMN ^{13}C da btscPh em DMSO- d_6 , 101 MHz. Tabela 35 - Atribuições dos sinais do espectro de RMN ^{13}C à estrutura do composto 15 em solução de DMSO- d_6 e frequência de ressonância de 101 MHz.

Núcleo ^{13}C	δ (ppm)	Núcleo ^{13}C	δ (ppm)
a	20,1	i	125,9
b	40,9	j	127,4
c	53,1	k	128,0
d	59,5	l	131,6
e	119,8	m	139,2
f	122,9	n	139,8
g	125,2	o	154,7
h	125,6	p	175,7

A Figura 114 apresenta o espectro de massas obtido para o composto btscPh. Este espectro forneceu a informação sobre a massa do composto e as possíveis fragmentações. Sendo assim, o pico de razão massa/carga de 683,4 pode ser atribuído ao cátion H_5btscPh , $[\text{M}+\text{H}]^+$, onde M é a massa exata do composto H_4btscPh , Figura 115. Também se observa o pico da associação com Na^+ , $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 705,3 m/z.

Figura 114 - Espectro de massas no modo positivo, com ionização por *eletrospray*, do composto btscPh. **Figura 115 - Fórmula estrutural do composto H₄btscPh.**

Fórmula molecular: C₃₆H₄₂N₈O₂S₂

Massa exata: 682,29

m/z: 682,29 (100,0%), 683,29 (41,1%), 684,29 (9,6%),
684,28 (9,1%), 685,29 (4,1%), 683,28 (3,0%)

Foi realizada a análise elementar do composto obtido **15**, sendo que os valores encontrados, calculados e as respectivas diferenças percentuais, em comparação aos valores calculados, foram: C_{exp}: 63,88 (C_{calc}: 63,32, 0,88 %); H_{exp}: 6,98 (H_{calc}: 6,20, 12,6 %); N_{exp}: 16,27 (N_{calc}: 16,41, 0,85 %); S_{exp}: 8,52 (S_{calc}: 9,39, 9,3 %).

Visando a melhoria da solubilidade dos compostos, se alterou o grupo *N*-fenil para *N*-metil. Desta forma, a síntese foi feita empregando-se a *N*-metiltiossemicarbazida e o aldeído **13**, com o objetivo de preparar a bis(tiossemicarbazona) **btscMe**, composto **16**. De acordo com Esquema 33, o produto foi obtido com 80 % de rendimento após filtração.

Esquema 33 - Preparação da bis(tiossemicarbazona) **btscMe**.

A caracterização do ligante **btscMe** foi feita por espectroscopia na região do IV, RMN, espectrometria de massas e análise elementar, como será apresentado a seguir. Na Figura 116, apresenta-se o espectro vibracional na região do infravermelho.

O espectro na região do infravermelho forneceu informações sobre a formação da ligação C=N, devido à presença da banda em 1549 cm⁻¹.

Figura 116 - Espectro na região do IV da bis(tiossemicarbazona), **btscMe**, em pastilha de KBr.

A Figura 117 apresenta as atribuições feitas a cada sinal observado no espectro de RMN de ^1H do composto **16** e o espectro de RMN ^{13}C com as atribuições se apresenta na Figura 118. Esses resultados são resumidos na Tabela 36 e na Tabela 37.

Figura 117 - Espectro de RMN de ^1H da btscMe, em DMSO- d_6 e frequência de 300 MHz.

Tabela 36 - Atribuições dos sinais do espectro de RMN ^1H à estrutura do composto **16** em solução de DMSO- d_6 (400 MHz).

Núcleo ^1H	δ (ppm), multiplicidade, integral
a	2,19, s, 6H
b	2,20, s, 6H
c	2,64, s, 4H
d	3,00, d ($^3J_{\text{HH}} = 4,5$ Hz), 6H
e	3,67, s, 4H
f	6,92, d ($^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz), 2H
g	7,66, d ($^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz), 2H
h	8,34, s, 2H
i	8,38, q ($^3J_{\text{HH}} = 4,5$ Hz), 2H
j	11,38, sl, 2H

Figura 118 - Espectro de RMN de ^{13}C da btscMe, em DMSO- d_6 e frequência de 75 MHz.

As análises de RMN se complementam e confirmam a obtenção do produto **16** na estrutura desejada em solução.

Tabela 37 - Atribuições dos sinais do espectro de RMN ^{13}C à estrutura do composto **16** em solução de DMSO- d_6 (75 MHz).

Núcleo ^{13}C	δ (ppm)	Núcleo ^{13}C	δ (ppm)
a	20,2	h	125,3
b	31,0	i	127,6
c	41,0	j	131,4
d	53,2	k	139,0
e	59,6	l	154,6
f	120,2	m	177,6
g	123,0		

O composto **16** foi analisado por espectrometria de massas, fornecendo o espectro da Figura 119 com a confirmação da massa para a respectiva estrutura. Observam-se os picos

principais com razão massa/carga 559,2, 581,1 e 620,1 atribuídos aos cátions $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$ e $[M+Na+K]^{2+}$, respectivamente.

Figura 119 - Espectro de massas ESI-MS(+) da btscMe.

Figura 120 - Fórmula estrutural do composto 16.

Fórmula molecular: $C_{26}H_{38}N_8O_2S_2$

Massa exata: 558,26

m/z: 558,26 (100,0%), 559,26 (30,2%), 560,25 (9,1%),
560,26 (5,5%), 559,25 (3,0%), 561,26 (2,9%)

A partir da evaporação lenta de uma solução em DMSO, foram obtidos monocristais adequados para medida de difração de raios X. A seguir são apresentados os dados cristalográficos obtidos para a estrutura, Figura 121.

Figura 121 - Estrutura da btscMe determinada por DRX, os átomos de H foram omitidos para melhor visualização. Ligações selecionadas e os respectivos comprimentos e ângulos de ligação.

Tabela 38 - Ligações selecionadas da estrutura 16 e seus respectivos comprimentos e ângulos.

Ligação	Comprimento da ligação (Å)	Ligações	Ângulo de ligação (°)
S(1)-C(2)	1,687(2)	N(2)-C(2)-S(1)	119,40(17)
S(2)-C(25)	1,684(2)	N(7)-C(25)-S(2)	119,41(19)
N(2)-C(2)	1,348(3)	C(3)-N(3)-N(2)	114,89(18)
N(7)-C(25)	1,358(3)	C(24)-N(6)-N(7)	117,35(18)
N(3)-C(3)	1,284(3)	C(2)-N(2)-N(3)	120,32(19)
N(6)-C(24)	1,284(3)	C(25)-N(7)-N(6)	119,3(2)
O(1)-C(9)	1,360(3)		
O(2)-C(22)	1,365(3)		

Com a análise por DRX, se confirma a estrutura da tiossemicarbazona **16** no estado sólido. Destaca-se que as ligações selecionadas são praticamente coincidentes, com uma pequena diferença para as ligações C-N. As ligações N(2)-C(2) (1,348(3) Å) e N(7)-C(25) (1,358(3) Å) se diferem por 0,010 Å. Observa-se também uma pequena rotação de 2,5° das ligações C(3)-N(3)-N(2) (114,89(18)°), em comparação ao ângulo (117,35(18)°) entre as ligações C(24)-N(6)-N(7), mostrando uma certa flexibilidade do grupo ligado N (N3 e N6) azometino.

Dentre as interações presentes na estrutura da tiossemicarbazona, destacam-se as ligações de hidrogênio, como apresentado na Figura 122.

Figura 122 - Estrutura molecular determinada por DRX para o composto 16, destacando as ligações de hidrogênio. **Tabela 39 - Ligações de hidrogênio presentes na estrutura cristalina do composto 16.**

Ligação D-H...A	d(D-H) (Å)	d(H...A) (Å)	d(D...A) (Å)	<(DHA) (°)
O(1)-H(1)...N(4)	0,80	1,92	2,654	150
N(1)-H(1A)...N(3)	0,77	2,36	2,632	102
N(1)-H(1A)...S(2) ^a	0,77	2,65	3,328	148
O(1)-H(1)...N(5)	0,87	1,94	2,709	147
N(7)-H(7A)...S(2) ^b	0,84	2,45	3,251	160
N(8)-H(8)...N(6)	0,95	2,19	2,610	106
N(8)-H(8)...S(1) ^c	0,95	2,56	3,343	140
C(3)-H(3)...O(1)	0,95	2,39	2,729	101

^a -x,-y,1-z; ^b -x,-y,-z; ^c -1/2-x,1/2+y,1/2-z

A composição calculada para o composto H₄btscMe é C: 55,89; H: 6,85; N: 20,05; S: 11,48. Na análise elementar foram encontrados os seguintes valores: C: 55,72 (0,3 %); H: 6,90 (0,7 %); N: 20,10 (0,2 %); S: 10,74 (6,4 %).

Com esses resultados, confirmou-se a obtenção do composto H₄btscMe e este também pode ser um quelato acíclico apropriado para íons Ga³⁺ e In³⁺. Além das bis(tiossemicarbazonas) já discutidas, também foi preparada a H₄btscMeMe, composto **17**.

A partir da obtenção dos diferentes ligantes potencialmente hexadentados, Figura 123, realizou-se o estudo de síntese dos respectivos compostos de coordenação de gálio(III) e índio(III), como será apresentado e discutido na próxima seção.

Figura 123 - Estrutura genérica dos ligantes apresentados até o momento nesta tese. Composto 14, para A = O, R = Ph, R' = H, H₄bscPh. Composto 15, com A = S, R = Ph, R' = H, H₄btscPh. Composto 16 para A = S, R = Me, R' = H, H₄btscMe. Composto 17 para A = S, R = R' Me, H₄btscMeMe.

3.3.4 Síntese e caracterização dos complexos de Ga

O Esquema 34 apresenta a reação geral para a preparação dos complexos de Ga e In com os ligantes semicarbazona e tiossemicarbazonas. Com o objetivo favorecer a coordenação desejada dos ligantes propostos, usou-se a estequiometria 1:1 (ligante/metálico). Deve-se mencionar que os ligantes preparados podem atuar como ligantes hexadentados ANOANO doadores, onde A é oxigênio (O) para a semicarbazona e enxofre (S) para as tiossemicarbazonas; também poderiam atuar na formação de complexos bimetalícos, na obtenção de dímeros, por exemplo. Observa-se que não foi adicionada base nas reações propostas, de forma que o grupo amino poderia atuar como base e proporcionar a obtenção de um complexo neutro.

Esquema 34 - Esquema geral da síntese dos complexos de Ga^{III} e In^{III}. A = O para o ligante semicarbazonato, A = S para os ligantes tiossemicarbazonos.

Nessa seção, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos nos estudos da preparação dos complexos de gálio(III).

O complexo [Ga(HbscPh)], composto **18**, foi obtido com 63% de rendimento a partir da reação entre o [Ga(acac)₃] e o ligante H₄bscPh. Para uma análise inicial, obteve-se o espectro de absorção na região do infravermelho do complexo obtido, apresentado na Figura 124b. Nessa análise, verificou-se a possível desprotonação dos grupos N da semicarbazona e enfraquecimento da ligação C=O, passando para um maior caráter de ligação simples. Faz-se essa afirmação, principalmente, devido ao desaparecimento da banda em 1682 cm⁻¹ (Figura

124a), assinalada para o ligante livre como vibração do estiramento C=O e pelo surgimento da banda em 1616 cm^{-1} .

Figura 124 - Espectros na região do IV: a) Ligante H4bscPh. b) Complexo [Ga(H4bscPh)], ambos em pastilha de KBr.

Foram realizadas diversas análises empregando a técnica de RMN (Figura 125 à Figura 131), com o objetivo de estudar e determinar a estrutura do complexo [Ga(H4bscPh)]. O espectro de RMN ^1H em solução de DMSO- d_6 apresenta-se na Figura 125, no qual se observa uma relativa simplicidade, levando a proposição de uma estrutura simétrica. Com isso, o fato da protonação de um grupo amino não interfere na simetria molecular observada em solução. Com a obtenção de cristais apropriados para a DRX pode-se avaliar a estrutura em fase sólida.

No espectro de RMN ^1H , Figura 125, apresentam-se as atribuições dos sinais aos respectivos núcleos de H.

Figura 125 - Espectro de RMN ^1H do complexo $[\text{Ga}(\text{HbscPh})]$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).

Em comparação ao espectro do ligante H_4bscPh , no espectro do complexo $[\text{Ga}(\text{HbscPh})]$ observam-se o desaparecimento do sinal do próton do grupo NNH , o desdobramento dos sinais dos metilenos ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{Ar}$ e $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$) e deslocamentos dos sinais restantes. Esses efeitos foram observados devido à desprotonação e coordenação ao centro metálico. A sobreposição dos espectros se apresenta na Figura 126.

Figura 126 – Espectros de RMN ^1H (em $\text{DMSO-}d_6$): a) ligante H₄bscPh; b) complexo [Ga(H₄bscPh)]. **Figura 127 - Ampliação da região de 4,2 a 1,5 ppm do espectro da Figura 126.**

O efeito da coordenação com a formação de um anel quelato fez com que os singletos dos núcleos de H dos grupos metilenos (c e d da Figura 127) se desdobrassem em dubletos e duplo dubletos. Isso ocorre, porque os núcleos de H deixam de ser equivalentes nas posições axiais e equatoriais do anel quelato, anteriormente indistinguíveis, nas condições de análise, na forma acíclica do ligante. Outro efeito que pode ser observado na região

selecionada dos espectros, na Figura 127, é a protonação do grupo amino N-CH₃. Com a protonação, o singlete do grupo CH₃ se desloca de 2,2 para 1,69 ppm, devido ao efeito de blindagem aos núcleos de H.

No espectro de correlação entre os núcleos de ¹H do complexo [Ga(HbScPh)], COSY da Figura 128, verificam-se os núcleos que acoplam entre si. Pode-se destacar a correlação entre os núcleos de H dos grupos metilenos ligados ao mesmo átomo de C, denominados H^d e H^{d'}, H^c e H^{c'}. Nestes casos, os sinais correspondentes aos núcleos H^{d'} (3,96 ppm) e H^{c'} (2,61 ppm) apresentam-se como dubletos, devido ao acoplamento com H^d e H^c, respectivamente. Por outro lado, os núcleos H^d (3,16 ppm) e H^c (2,40 ppm) apresentam sinais duplo dubletos, que podem ser justificados pelo acoplamento com os respectivos H^{d'} e H^{c'}, com maior valor de *J*, e pelo acoplamento com o núcleo de H (H^g, 7,03 ppm) do grupo amino **H^c-C-HN-C-H^d**. Com este núcleo do grupo amino (H^g), também se observa o acoplamento com os núcleos de ¹H do grupo metila também ligado ao grupo amino CH₃ (H^a, sinal largo em 1,69 ppm), **H-N-CH₃**.

Figura 128 - Espectro de COSY do complexo [Ga(HbScPh)] (DMSO-*d*₆, 400 MHz).

Na Figura 129, apresentam-se as ampliações das regiões de correlação obtidas do espectro de COSY do complexo [Ga(HbScPh)].

Figura 129 - Ampliação das regiões de correlação do espectro de COSY do complexo [Ga(HbScPh)].

Para complementar a caracterização do complexo [Ga(HbScPh)] em solução empregando RMN, obtiveram-se os espectros de RMN ^{13}C , como serão apresentados a seguir. Nestas análises, obtêm-se informações relevantes para a elucidação estrutural, como a confirmação da coordenação do ligante na forma de semicarbazonato e de forma simétrica. No espectro de RMN ^{13}C da solução do complexo em $\text{DMSO}-d_6$, se observam sinais correspondentes para uma estrutura simétrica, cujas atribuições se apresentam na Figura 130.

Figura 130 - Espectro de RMN ^{13}C do complexo $[\text{Ga}(\text{bscPh})]$ ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz).

Quando se comparam os espectros de RMN ^{13}C do complexo $[\text{Ga}(\text{HbscPh})]$ e do ligante livre H_4bscPh , observam-se diferenças de deslocamento químico, como se apresenta na Tabela 40.

Tabela 40 – Comparação entre os deslocamentos químicos dos núcleos de ^{13}C nos espectros de H_4bscPh e $[\text{Ga}(\text{HbscPh})]$.

Núcleo ^{13}C	H_4bscPh , δ (ppm)	$[\text{Ga}(\text{HbscPh})]$, δ (ppm)
a	20,1	19,9
b	41,0	39,8
c	53,2	48,5
d	59,0	58,2
e	119,7	118,0
f	120,0	119,0
g	122,4	120,2
h	123,07	121,9
i	125,6	124,8
j	127,3	128,4
k	128,4	132,0
l	131,0	132,9
m	138,5	141,0
n	139,2	146,8
o	152,9	160,9
p	154,0	163,3

A conectividade entre átomos de C e H também pode ser confirmada pelo espectro de HSQC, Figura 131, no qual se observam as correlações entre os núcleos.

Figura 131 - Espectro de HSQC, correlação entre os núcleos de ^{13}C e ^1H , do complexo $[\text{Ga}(\text{HbScPh})]$ em $\text{DMSO-}d_6$.

Utilizando a espectrometria de massas, espectro na Figura 132, obteve-se a confirmação da presença do átomo de Ga no produto obtido. No espectro no modo positivo, observam-se os sinais dos correspondentes pseudo íon molecular ($[\text{M}+\text{H}]^+$) e íon molecular com sódio ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), onde M é a massa exata do íon molecular 716,2.

Figura 132 - Expansão do espectro de massas do complexo [Ga(HbScPh)].

A partir da evaporação lenta de uma solução do complexo [Ga(HbScPh)] em $CHCl_3/DMSO$, foi obtido monocristal adequado para análise por DRX e a partir deste se fez a representação ORTEP na Figura 133 e a estrutura molecular que se apresenta na Figura 134. Os comprimentos e ângulos das ligações selecionadas estão listados nas Tabela 41 e Tabela 42, respectivamente.

Figura 133 – Representação ORTEP em 50% de probabilidade do complexo [Ga(HbScPh)]. Os átomos de H e a molécula de MeOH foram omitidos para melhor visualização.

Figura 134 - Estrutura molecular determinada por DRX para o complexo [Ga(HbscPh)].MeOH.

Tabela 41 – Comprimento das ligações selecionadas a partir da estrutura determinada para o complexo [Ga(HbscPh)].

Ligação	Comprimento da ligação (Å)	Ligação	Comprimento da ligação (Å)
Ga(1)-O(1)	1,904(9)	Ga(1)-O(3)	1,908(9)
Ga(1)-N(21)	1,970(12)	Ga(1)-N(11)	2,058(11)
Ga(1)-O(2)	1,984(8)	Ga(1)-O(6)	2,015(9)
O(2)-C(28)	1,333(13)	O(6)-C(22)	1,217(14)
N(11)-C(2)	1,285(17)	C(20)-N(21)	1,29(2)
N(27)-C(28)	1,266(15)	N(5)-C(22)	1,404(16)

Tabela 42 – Ângulos das ligações selecionadas da estrutura do complexo [Ga(HbscPh)].

Ligação	Ângulo da ligação (°)	Ligação	Ângulo da ligação (°)
O(1)-Ga(1)-O(3)	88,97(17)		
O(1)-Ga(1)-N(21)	96,5(4)	N(21)-Ga(1)-O(6)	78,3(4)
O(3)-Ga(1)-N(21)	91,4(4)	O(2)-Ga(1)-O(6)	89,34(15)
O(1)-Ga(1)-O(2)	168,5(3)	O(1)-Ga(1)-N(11)	90,0(4)
O(3)-Ga(1)-O(2)	92,0(5)	O(3)-Ga(1)-N(11)	96,9(4)
N(21)-Ga(1)-O(2)	94,9(4)	N(21)-Ga(1)-N(11)	169,56(17)
O(1)-Ga(1)-O(6)	91,7(4)	O(2)-Ga(1)-N(11)	78,5(4)
O(3)-Ga(1)-O(6)	169,7(4)	O(6)-Ga(1)-N(11)	93,4(4)

Observa-se que os comprimentos das ligações do átomo de Ga com os átomos de O dos grupos fenóis, Ga-O(1) e Ga(1)-O(3), são praticamente idênticos, sendo 1,904 Å e 1,908 Å, respectivamente. No entanto, as distâncias de ligação entre o átomo de Ga e os átomos de O do grupo semicarbazonato, Ga(1)-O(2) e Ga(1)-O(6), possuem diferença de 0,031 Å. A ligação Ga(1)-N(11) se apresenta 0,088 Å mais longa que a ligação Ga-N *trans*-posicionada a ela, Ga(1)-N(21). Pode-se mencionar que o átomo de Ga se liga mais fortemente com os átomos de O dos grupos fenóis em comparação às ligações com os outros átomos doadores.

Nas análises de RMN em solução do complexo [Ga(HbScPh)], observou-se uma molécula, estruturalmente, simétrica. No entanto, na estrutura do sólido observamos algumas diferenças de comprimento de ligação não apenas entre o metal e os átomos doadores, mas também na distância de ligação entre os átomos adjacentes. As ligações C=O enfraquecem com a coordenação, mas, no entanto, este efeito é bem mais pronunciado na ligação O(2)-C(28) (1,333 Å) do que na ligação O(6)-C(22) (1,217 Å), que se apresenta 0,116 Å mais longa. Com a desprotonação do ligante, tornando-o mais simétrico, esperava-se que as ligações O-C=N se tornassem parecidas, mas, no entanto, a ligação N(27)-C(28) (1,266 Å) se apresenta 0,138 Å mais curta que a ligação N(5)-C(22) (1,404 Å).

Em relação aos ângulos das ligações, observa-se que o complexo [Ga(HbScPh)] possui geometria octaédrica distorcida, com ângulos mínimos médios de 78° e ângulos máximos médios de 169°. Também foram observados ângulos bem próximos à 90°, conservando um octaedro, mas que se distorce devido às diferenças nos comprimentos de ligação entre os diferentes átomos. A Figura 135 ilustra apenas o centro, “core”, do complexo com o átomo central Ga e os átomos doadores N11, N21, O6, O2, O3 e O1.

Figura 135 – “Core” do complexo [Ga(HbScPh)].

Além do precursor $[\text{Ga}(\text{acac})_3]$, também se avaliou o nitrato de gálio, $[\text{Ga}(\text{NO}_3)_3]$. No entanto, obteve-se um sal como produto, o $[\text{Ga}(\text{HbscPh})\text{NO}_3]$. Este composto apresenta melhor solubilidade em solventes como MeOH. Analisando e comparando os espectros na região do infravermelho do ligante livre e do complexo formado, Figura 136, a banda em 1385 cm^{-1} evidencia a presença do íon nitrato no produto obtido e a ausência da banda em 1680 cm^{-1} sugere a coordenação do ligante como semicarbazonato e não como aduto. Em contrapartida, há a presença de uma banda em 1643 cm^{-1} que pode indicar a perda de caráter de dupla da ligação $\text{C}=\text{O}$ e a banda em 3443 cm^{-1} pode indicar a presença de um grupo N-H , ou seja um produto protonado. A partir da comparação com o espectro do complexo $[\text{Ga}(\text{HbscPh})]$, pode-se propor uma estrutura diferente, na qual o complexo se apresenta como um sal de nitrato.

Figura 136 – Espectros na região do IV a) Ligante HbscPh. b) $[\text{Ga}(\text{HbscPh})\text{NO}_3]$ (em pastilha de KBr).

O espectro de RMN ^1H do produto obtido se apresenta na Figura 137 e sugere a formação de uma estrutura assimétrica, devido à complexidade dos sinais e valores de integral.

Figura 137 – Espectro de RMN ^1H do complexo $[\text{Ga}(\text{HbscPh})\text{NO}_3]$, $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz.

Após diversas tentativas de recristalização, obtiveram-se monocristais e pôde-se analisar o produto por DRX. A estrutura molecular do complexo foi determinada e resolvida como apresenta na Figura 138.

Figura 138 – Estrutura molecular do complexo $[\text{Ga}(\text{HbScPh})\text{NO}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$. Os átomos de hidrogênio do complexo foram omitidos para melhor visualização.

Na estrutura molecular do complexo $[\text{Ga}(\text{HbScPh})\text{NO}_3]$, observa-se, além da presença de um ânion nitrato, a presença de uma molécula de H_2O . No balanço de carga do complexo, atribui-se uma carga positiva, ou seja, um complexo catiônico. Na Figura 139, apresenta-se a representação ORTEP deste complexo com 50 % de probabilidade em diferentes ângulos de visualização.

Figura 139 – Representação Ortep do complexo $[\text{Ga}(\text{HbScPh})\text{NO}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$ vista em diferentes ângulos, desenhada com 50% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio do complexo foram omitidos para melhor visualização.

Na Figura 140, apresenta-se a estrutura molecular do complexo catiônico $[\text{Ga}(\text{HbScPh})]^+$. Os comprimentos e ângulos das ligações entre o átomo de Ga e os átomos doadores se apresentam na Tabela 43 e Tabela 44.

Figura 140 - Estrutura molecular e representação ORTEP (50 % de probabilidade) do complexo catiônico $[\text{Ga}(\text{HbscPh})]^+$. O átomos de H, a molécula de água e o íon nitrato foram omitidos para melhor visualização.

Tabela 43 - Comprimentos das ligações entre o átomo de Ga e os átomos doadores O,N do complexo $[\text{Ga}(\text{HbscPh})\text{NO}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Ligação	Comprimento da ligação (Å)
Ga(1)-O(3)	1,8917(19)
Ga(1)-O(4)	1,908(2)
Ga(1)-O(1)	1,9818(18)
Ga(1)-N(1)	2,004(2)
Ga(1)-N(6)	2,047(2)
Ga(1)-O(2)	2,0961(19)

Tabela 44 - Ângulos das ligações envolvendo o átomo de Ga e os átomos doadores do ligante no complexo $[\text{Ga}(\text{HbscPh})\text{NO}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Ligação	Ângulo da ligação (°)	Ligação	Ângulo da ligação (°)
O(3)-Ga(1)-O(4)	92,62(9)	O(1)-Ga(1)-O(2)	85,51(8)
O(3)-Ga(1)-O(1)	168,22(9)	O(4)-Ga(1)-O(2)	166,01(8)
O(3)-Ga(1)-N(1)	90,92(9)	O(4)-Ga(1)-N(6)	89,15(9)
O(3)-Ga(1)-N(6)	97,43(9)	O(4)-Ga(1)-N(1)	101,23(9)
O(1)-Ga(1)-N(1)	79,17(9)	N(6)-Ga(1)-O(2)	76,88(8)
O(4)-Ga(1)-O(1)	95,53(8)	O(3)-Ga(1)-O(2)	88,64(8)
O(1)-Ga(1)-N(6)	91,20(9)	N(1)-Ga(1)-O(2)	92,67(9)
N(1)-Ga(1)-N(6)	166,39(9)		

Assim como foi observado para o complexo neutro $[\text{Ga}(\text{HbScPh})]$, a geometria entorno do átomo de Ga do complexo $[\text{Ga}(\text{HbScPh})\text{NO}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$ é de um octaedro distorcido.

Para avaliar influência da coordenação nas ligações adjacentes ao centro metálico, na estrutura da Figura 141, podem-se destacar as ligações da Tabela 45.

Figura 141 - Estrutura molecular do complexo $[\text{Ga}(\text{HbScPh})\text{NO}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Tabela 45 - Ligações selecionadas e seus respectivos comprimentos para o complexo $[\text{Ga}(\text{HbScPh})\text{NO}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Ligação	Comprimento da ligação (Å)	Ligação	Comprimento da ligação (Å)
O(1)-C(2)	1,288(3)	O(2)-C(21)	1,250(3)
N(2)-C(2)	1,325(4)	N(7)-C(21)	1,360(4)
N(1)-N(2)	1,385(3)	N(6)-N(7)	1,370(3)
N(1)-C(4)	1,287(4)	N(6)-C(18)	1,298(4)

A estrutura cristalina do complexo $[\text{Ga}(\text{HbScPh})\text{NO}_3]$ possui uma molécula de água, que juntamente com o ânion nitrato interage com o complexo catiônico por meio de ligações de hidrogênio, Figura 142 e Tabela 46 (ligações intra e inter moleculares).

Figura 142 - Ligações de hidrogênio presentes na estrutura cristalina do $[\text{Ga}(\text{HbscPh})\text{NO}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$. Tabela 46 - Ligações de hidrogênio inter e intramoleculares para a estrutura cristalina do complexo $[\text{Ga}(\text{HbscPh})\text{NO}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Ligação D-H...A	d(D-H) (Å)	d(H...A) (Å)	d(D...A) (Å)	<(DHA) (°)
O1S --H1SB..O7	0,98	1,83	2,7787	162
O1S --H1SA..N2	0,89	1,95	2,8341	167
N3--H3..O6	0,88	2,25	3,0856	159
[Intra] N5--H5..O4	0,85	2,34	2,9184	126
[Intra] N5--H5..N4	0,85	2,25	2,7939	122' 107' 355
N7 --H7..O5*	0,83	2,05	2,8501	163
N7 --H7..O7*	0,83	2,46	3,1341	139' 56' 358
N8 --H8..O7	0,80	2,08	2,8700	169
C18--H18..O5*	0,95	2,55	3,3211	138
[Intra] C23--H23..O2	0,95	2,41	2,9265	114
[Intra] C37 --H37 ..O1	0,95	2,32	2,8570	115
C41--H41..O6	0,95	2,51	3,3045	141

* -1/2+x, 1/2-y, -1/2+z

A reação entre a bis(tiossemicarbazona) H_4btscPh e os precursores de Ga não foi satisfatória mas, no entanto, foi possível preparar complexos de Ga com H_4btscMe e

H₄btscMeMe. Pode-se atribuir a dificuldade de síntese aos problemas de solubilidade do produto formado e da própria H₄btscPh. O espectro do complexo de Ga com o ligante H₄btscMeMe se apresenta com as atribuições dos sinais na Figura 143.

Figura 143 - Espectro de RMN ¹H do complexo [Ga(HbtscMeMe)] em CDCl₃ (400 MHz).

O complexo [Ga(HbtscMeMe)] foi obtido como um monocristal e a sua estrutura foi determinada e resolvida por DRX, Figura 144 e Figura 145. Os comprimentos e ângulos de ligação selecionados são listados na Tabela 47 e Tabela 48.

Figura 144 - Representação ORTEP para a estrutura molecular do complexo [Ga(HbtscMeMe)], desenhada com 50 % de probabilidade. A molécula de MeOH e Os átomos de H foram omitidos exceto H4a, para melhor visualização.

Tabela 47 - Comprimento das ligações selecionadas do complexo [Ga(HbtscMeMe)].

Ligação	Comprimento da ligação (Å)	Ligação	Comprimento da ligação (Å)
Ga(1)-O(1)	1,9768(11)	Ga(1)-O(2)	1,9282(12)
Ga(1)-S(1)	2,3952(4)	Ga(1)-S(2)	2,4289(4)
Ga(1)-N(3)	2,0795(14)	Ga(1)-N(6)	2,0700(14)
S(1)-C(1)	1,7232(18)	S(2)-C(26)	1,7394(17)
N(3)-C(4)	1,294(2)	N(6)-C(24)	1,293(2)

Figura 145 - Estrutura molecular do complexo [Ga(HbtscMeMe)]·MeOH.

Tabela 48 - Ângulos das ligações selecionadas da estrutura cristalina do complexo [Ga(HbtscMeMe)]·MeOH.

Ligação	Ângulo de ligação (°)	Ligação	Ângulo de ligação (°)
O(2)-Ga(1)-O(1)	84,04(5)	O(2)-Ga(1)-S(1)	90,00(4)
O(2)-Ga(1)-N(6)	90,34(5)	O(1)-Ga(1)-S(1)	168,11(4)
O(1)-Ga(1)-N(6)	98,58(5)	N(6)-Ga(1)-S(1)	91,71(4)
O(2)-Ga(1)-N(3)	101,30(5)	N(6)-Ga(1)-N(3)	166,39(5)
O(1)-Ga(1)-N(3)	89,70(5)	N(3)-Ga(1)-S(1)	81,37(4)
O(2)-Ga(1)-S(2)	169,80(4)	S(1)-Ga(1)-S(2)	94,914(16)
O(1)-Ga(1)-S(2)	92,63(4)	C(1)-S(1)-Ga(1)	96,08(6)
N(6)-Ga(1)-S(2)	80,61(4)	C(26)-S(2)-Ga(1)	95,03(6)
N(3)-Ga(1)-S(2)	88,28(4)		

Em comparação aos complexos de Ga com a semicarbazona H₄bscPh, observa-se que a distância da ligação Ga-S (~ 2,40 Å) é mais curta em relação à ligação Ga-O (~ 2,0 Å). Esta observação confirma a preferência do Ga por O, considerando o caráter de dureza destes átomos, formando ligações mais fortes. No entanto, o complexo de Ga com a H₄btscMeMe, também com geometria de um octaedro distorcido, se mostrou estável o suficiente para obtenção de bons rendimentos na reação e para ser caracterizado nas condições estudadas, inclusive após ser mantido por dias (7 dias) em solução de MeOH. Obviamente, é necessário fazer estudos adicionais que mostrem a estabilidade deste complexo em outras condições, como, por exemplo, em diferentes valores de pH para avaliação de possível hidrólise. Não foram obtidos cristais para o ligante H₄btscMeMe para fazer uma comparação entre os comprimentos de ligação deste com o complexo formado, mas observa-se uma estrutura quase simétrica analisando os grupos tiosemicarbazonatos, com o alongamento das ligações C=S passando de caráter intermediário (maior caráter de C-S) e encurtamento da ligação C-N pela desprotonação do ligante, adquirindo maior caráter de ligação dupla C=N. Podem-se fazer estas comparações, quando se analisam ligantes da literatura ou o ligante livre H₄btscMe (Figura 121 e Tabela 38).

A Figura 146 apresenta a estrutura molecular do complexo [Ga(HbtscMeMe)] representando as ligações de hidrogênio, cujas distâncias e ângulos se apresentam na Tabela 49.

Figura 146 - Estrutura molecular do complexo [Ga(HbtsCMeMe)]·MeOH, representando as ligações de hidrogênio. **Tabela 49 - Ligações de hidrogênio determinadas para a estrutura do complexo [Ga(HbtsCMeMe)].**

Ligação D-H...A	d(D-H) (Å)	d(H...A) (Å)	d(D...A) (Å)	<(DHA) (°)
O(3)--H(3)..N(2) [#]	0,87	1,99	2,8383	163
[Intra] N(4)--H(4A)..O(1)	0,93	2,14	2,8184	129
[Intra] N(4)--H(4A)..N(5)	0,93	2,21	2,7319	115' 112' 356
[Intra] C(2)--H(2B)..N(2)	0,98	2,33	2,6973	101
C(12)--H(12A)..N(7)*	0,99	2,46	3,4113	162
C(13)--H(13B)..O(3)*	0,99	2,39	3,2008	139
C(16)--H(16B)..S(2)*	0,98	2,84	3,8145	172
[Intra] C(27)--H(27C)..N(7)	0,98	2,28	2,6662	102
[Intra] C(28)--H(28A)..S(2)	0,98	2,59	2,9936	105

Transformações de simetria: # -1+x,y,z; * 1-x,1-y,-z

Para a estrutura cristalina do complexo [Ga(HbtsCMeMe)].MeOH, observam-se ligações de hidrogênio intra e intramoleculares. As interações intramoleculares mais fortes são as que possuem o átomo de N(4) como doador e são importante indício de uma molécula neutra, devido ao balanço de carga com a desprotonação dos grupos HN (C=S) e a protonação do grupo amino, N-CH₃. Também são observadas interações mais fracas, envolvendo os

grupos metila CH_3NCH_3 , sendo os respectivos C27 e C28 (ligados ao N(8)) como doadores de H, e N(7) e S(2) como aceptores de H.

Observa-se que o solvente MeOH participa da ligação de hidrogênio com uma unidade molecular vizinha, sendo que o O(3) é o átomo doador e o N(2)_b (átomo pertencente a uma outra molécula de complexo) é o aceptor, Figura 147.

Figura 147 - Representação das interações por ligação de hidrogênio entre duas moléculas do complexo $[\text{Ga}(\text{HbtscMeMe})]$, visto pela face C da cela unitária.

3.3.5 Síntese e caracterização dos complexos de In

Usando o mesmo protocolo de obtenção do complexo [Ga(HbscPh)], foram obtidos os complexos de In: [In(HbscPh)], [In(HbtscPh)], [In(HbtscMe)] e [In(HbtscMeMe)], Esquema 35.

Esquema 35 - Preparação dos complexos de In: [In(HbscPh)], A = O, R = Ph, R' = H (η = 75%); [In(HbtscPh)], A = S, R = Ph, R' = H (η = 90%); [In(HbtscMe)], A = S, R = Me, R' = H (η = 80%); [In(HbtscMeMe)], A = S, R = Me, R' = Me (η = 85%).

Empregando o ligante H₄bscPh na reação com [In(acac)₃], obteve-se um produto com o espectro apresentado na Figura 148. Na comparação entre os espectros deste composto obtido e do ligante livre, pode-se observar a ausência da banda do estiramento da ligação C=O (1680 cm⁻¹) e o deslocamento da banda relativa à vibração da ligação C=N (de 1528 a 1512 cm⁻¹). Estes são indícios da coordenação do ligante ao centro metálico, acrescidos do surgimento da banda em 1601 cm⁻¹ que pode ser atribuída ao estiramento C-O. Na região de 3370 cm⁻¹, o ligante livre apresenta uma banda fina que pode ser atribuída ao grupo NH, entretanto, no complexo se observa uma banda em 3420 cm⁻¹. Estas evidências experimentais podem indicar a formação do complexo de In com o ligante na forma de semicarbazonato, semelhante ao que foi obtido para o Ga ([Ga(HbscPh)]).

Figura 148 - Espectros na região do IV: (cima) Ligante H4bscPh; (baixo) Complexo [In(H4bscPh)].
(pastilha de KBr)

A seguir são apresentados os espectros de RMN do complexo [In(HbscPh)] (Figura 149 à Figura 152).

Figura 149 - a) Espectro de RMN de ^1H do complexo [In(HbscPh)], 400 MHz, DMSO- d_6 . b) ampliação da região de 6,70 a 7,55 ppm (H-Ar e N-H i). c) ampliação de 2,40 a 4,10 ppm (CH $_2$).

Além da similaridade entre espectros na região do IV, os espectros de RMN ^1H e ^{13}C do complexo [In(HbscPh)], Figura 149 e Figura 151, se mostram muito similares aos espectros do complexo [Ga(HbscPh)] com pequenas diferenças de deslocamento químico. Nos espectros bidimensionais, COSY e HSQC, respectivamente Figura 150 e Figura 152, também foram observadas semelhanças. Dessa forma, propõe-se o complexo [In(HbscPh)] como um análogo (ou congênere) do complexo [Ga(HbscPh)].

Figura 150 - a) Espectro de COSY do complexo [In(bscPh)] (DMSO-*d*₆, 300 MHz). b) Ampliação da região de 6,2 a 7,8 ppm. c) ampliação da região de 3,0 a 4,4 ppm.

Figura 151 - Espectro de RMN ^{13}C do complexo $[\text{In}(\text{HbScPh})]$ ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz).

Figura 152 - Espectro de HSQC, correlação entre os núcleos ^1H e ^{13}C , do complexo $[\text{In}(\text{HbScPh})]$ em $\text{DMSO}-d_6$.

O produto obtido também foi analisado por espectrometria de massas. No espectro da Figura 153, observa-se o íon molecular, no modo negativo, com a perda de um próton, com razão massa/carga igual a 761,2 $[M - H]^-$, onde M (= 762,2, Figura 154) é a massa do complexo e no modo positivo, observa-se o pico com razão massa/carga de 763,2, referente ao complexo protonado $[M + H]^+$.

Figura 153 - Espectros de massas do complexo [In(HbScPh)], ES-MS (-) (cima) e (+) (baixo).

Figura 154 - Estrutura do complexo [In(HbscPh)] com as respectivas fórmula molecular, massa exata e a distribuição isotópica da massa.

Fórmula molecular: $C_{36}H_{39}InN_8O_4$

Massa exata: 762,21330

Massa molecular: 762,56406

m/z: 762,21330 (100,0%), 763,21666 (38,9%), 764,22001 (7,4%), 760,21349 (4,5%), 763,21034 (3,0%), 761,21684 (1,7%), 764,21369 (1,2%)

As análises feitas confirmaram a obtenção do complexo de In com a semicarbazona H₄bscPh, no entanto, sabendo da afinidade do In por átomos de enxofre, preparou-se uma pequena série de complexos de In com bis(tiossemicarbazonas). Iniciando pela síntese do composto [In(HbtscPh)], a partir do [In(acac)₃], cujo espectro vibracional na região do infravermelho se apresenta na Figura 155.

Figura 155 - Espectros de absorção na região do IV: (cima) Ligante H₄btsctPh. (baixo) Complexo [In(HbtscPh)], obtidos em pastilha de KBr.

No espectro na região do IV do produto obtido, comparando-se com o ligante livre (Figura 155), não se observam diferenças conclusivas sobre o modo de coordenação do ligante, na forma de aduto ou tiossemicarbonato. A banda em 868 cm^{-1} no espectro do ligante pode indicar a ligação $\text{C}=\text{S}$, que após a coordenação se desloca para 810 cm^{-1} , no entanto, esta região do espectro pode apresentar sobreposição com outras bandas. Dessa forma, outras análises se tornam ainda mais importantes para a caracterização do produto obtido.

As análises de RMN da solução do produto em $\text{DMSO-}d_6$ indicaram a obtenção do complexo $[\text{In}(\text{HbtscPh})]$ como uma estrutura simétrica da mesma forma que foi obtido para os complexos neutros anteriores. A Figura 156 apresenta o espectro de RMN ^1H do produto que leva a esta proposta de estrutura, com as respectivas atribuições dos sinais (as ampliações das regiões do espectro se apresentam na Figura 157).

Figura 156 - Espectro de RMN ^1H do complexo de $[\text{In}(\text{HbtscPh})]$ em $\text{DMSO-}d_6$ e frequência de ressonância de 300 MHz.

Figura 157 - Ampliações das regiões 6 a 10 ppm e 1,8 a 4,2 ppm do espectro do complexo [In(HbtscPh)].

Em relação ao ligante, observa-se após a coordenação ao íon metálico In, um desdobramento dos sinais dos grupos metileno, CH_2 , (H^{e} em 2,70 ppm e H^{c} em 2,45 ppm, que é encoberto pelo sinal do DMSO residual; H^{d} e $\text{H}^{\text{d'}}$, respectivamente, em 3,35 e 4,02 ppm). As correlações dos sinais dos núcleos de H dos grupos metilenos podem ser observadas no espectro de COSY, Figura 158. Também pode ser observada a blindagem dos núcleos de H (H^{a}) do grupo metila, N-CH_3 , com a protonação, passando de 2,22 ppm para 1,81 ppm.

Figura 158 - Espectro de COSY do complexo [In(HbtscPh)].

O espectro de RMN ^{13}C também indica o sucesso na preparação do complexo [In(HbtscPh)], no qual pode-se observar as diferenças de deslocamentos químicos em relação

ao ligante livre, como se apresenta na Figura 159. Os sinais em 164,1 ppm podem ser atribuídos aos núcleos de C da ligação C=N (azometino). O núcleo de C ligado ao S foi assinalado como sendo o sinal em 158,4 ppm. Há pequenas diferenças de deslocamento nos sinais mencionados, levando à aparente duplicação dos sinais, o que pode indicar que os átomos estão ligados ao centro metálico com diferentes forças de ligação.

Figura 159 – (cima) Espectro do ligante H₄btscPh. (baixo) Espectro de RMN ¹³C do complexo [In(HbtscPh)].

A incorporação do metal In no complexo [In(HbtscPh)] pode ser evidenciada por espectrometria de massas, como se verifica na Figura 160. No espectro em modo negativo, observa-se o pico relativo à razão massa/carga de 793,2 que corresponde ao pseudoíon molecular $[M - H]^-$, ou seja, o íon molecular menos um próton, formando um ânion do complexo. A massa do complexo neutro corresponde a M igual a 794,2, sendo assim, no modo positivo, se observa um pico de razão massa/carga de 795,1, correspondente ao íon $[M + H]^+$.

Figura 160 - Espectro de massas do complexo [In(HbtscPh)]. a) espectro em modo negativo, ESI-MS (-); b) espectro em modo positivo, ESI-MS (+); c) Fórmula estrutural e algumas informações do complexo.

c)

Fórmula molecular: $C_{36}H_{39}InN_8O_2S_2$

Massa exata: 794,16762

Massa molecular: 794,69526

m/z: 794,16762 (100,0%), 795,17097 (38,9%), 796,16341 (9,0%), 796,17433 (7,4%), 792,16780 (4,5%), 797,16677 (3,5%), 795,16465 (3,0%), 793,17115 (1,7%), 795,16700 (1,6%), 796,16801 (1,2%)

A partir da amostra preparada para RMN em DMSO-*d*₆ foram obtidos cristais apropriados para análise por DRX, do qual a estrutura obtida se apresentada na Figura 161 e os comprimentos das ligações selecionadas se apresentam na Tabela 50. De forma geral, observam-se que os comprimentos das ligações entre o átomo de In e átomos doadores N,O,S são maiores se comparados aos complexos de Ga. Essas ligações mais longas podem indicar uma acomodação do ligante para se ligar a um íon maior e mais macio. A estrutura do complexo [In(HbtscPh)] apresenta alto grau de simetria do ponto de vista dos comprimentos de ligação. Observam-se pequenas diferenças nos comprimentos das ligações equivalentes, por exemplo, as ligações do átomo In com os átomos de N apresentam diferença de 0,009 Å (sendo 2,267(4) Å para In-N(6) e 2,276(4) Å para In-N(3), este se transposicionam). Observa-se que os átomos de O se posicionam *trans* em relação aos átomos de S.

Figura 161 - Representação ORTEP do complexo [In(HbtscPh)] em 50 % de probabilidade. Os átomos de H foram omitidos para melhor visualização.

Tabela 50 - Comprimentos das ligações selecionadas da estrutura do complexo [In(HbtscPh)].

Ligação	Comprimento da ligação (Å)	Ligação	Comprimento da ligação (Å)
In-O(1)	2,112(3)	In-O(2)	2,124(3)
In-N(6)	2,267(4)	In-N(3)	2,276(4)
In-S(2)	2,5183(14)	In-S(1)	2,5604(16)
S(1)-C(30)	1,732(5)	S(2)-C(7)	1,736(5)
N(6)-C(29)	1,293(5)	N(3)-C(8)	1,285(5)
N(2)-C(7)	1,300(6)	N(7)-C(30)	1,294(5)
N(6)-N(7)	1,394(5)	N(3)-N(2)	1,397(5)

Os valores de comprimento das ligações C=S apresentam caráter intermediário com tendência para ligação simples C-S, de acordo com a Tabela 50, sendo S(1)-C(30) 1,732(5) Å e S(2)-C(7) 1,736(5) Å. Enquanto isso, as ligações C-N assumiram maior caráter ligações duplas, C=N, com 1,300(6) Å para N(2)-C(7) e 1,294(5) Å para N(7)-C(30), com a desprotonação do grupo N-H. Cabe ressaltar que esses valores de C=N quase equivalem aos valores dos comprimentos das ligações C=N dos grupos azometino, que enfraqueceram com a coordenação do ligante, N(6)-C(29) com 1,293(5) Å e N(3)-C(8) com 1,285(5) Å.

Na estrutura cristalina do complexo [In(HbtscPh)], observa-se que o ligante se coordena ao metal de modo hexadentado, como esperado, proporcionando uma geometria octaédrica distorcida, com os ângulos apresentados na Tabela 51.

Figura 162 - Estrutura molecular do complexo [In(HbtscPh)]. Os átomos de H ligados aos átomos de C foram omitidos para melhor visualização.

Tabela 51 - Ângulos das ligações selecionadas da estrutura do complexo [In(HbtscPh)].

Ligação	Ângulo da ligação (°)	Ligação	Ângulo da ligação (°)
O(1)-In-O(2)	85,90(14)	O(2)-In-S(2)	92,00(10)
O(1)-In-N(6)	102,17(13)	N(6)-In-S(2)	99,15(10)
O(2)-In-N(6)	82,59(14)	N(3)-In-S(2)	76,73(9)
O(1)-In-N(3)	82,89(13)	O(1)-In-S(1)	92,66(11)
O(2)-In-N(3)	105,89(13)	O(2)-In-S(1)	157,83(10)
N(6)-In-N(3)	170,55(13)	N(6)-In-S(1)	76,08(11)
O(1)-In-S(2)	158,11(10)	N(3)-In-S(1)	95,85(10)
S(2)-In-S(1)	97,24(6)		

Na estabilização da rede cristalina do complexo [In(HbtscPh)], observam-se interações por ligações de hidrogênio inter e intramoleculares, como destacam a Figura 163 e a Tabela 52.

Figura 163 - Ligações de hidrogênio do complexo [In(HbtscPh)].

Tabela 52 - Distâncias e ângulos das ligações de hidrogênio da estrutura do complexo [In(HbtscPh)].

Ligação D-H...A	d(D-H) (Å)	d(H...A) (Å)	d(D...A) (Å)	<(DHA) (°)
N(8)-H(8)...S(1)#1	0,86	2,58	3,427(4)	170,6
N(1)-H(1)...S(2)#2	0,86	2,63	3,442(4)	157,5
N(4)-H...O(1)	0,94(5)	2,31(5)	2,890(5)	119(4)
N(4)-H...N(5)	0,94(5)	2,11(5)	2,724(6)	122(4)

Transformações de simetria: #1 -x+2,-y+1,-z+1 #2 -x+2,-y+1,-z+2

As ligações de H intramoleculares com N(4) como átomo doador exercem um papel de confinamento do átomo de H e ajudam a estabilizar a estrutura como uma molécula neutra, Figura 164.

Figura 164 - Representação da porção do complexo [In(HbtscPh)] envolvendo a ligação de H intramolecular com N(4) como doador.

Na Figura 164, também se observam os grupos metila (N-CH₃), C17 e C20, em posições *anti* um em relação ao outro. Os comprimentos e ângulos das ligações desta porção do complexo se apresentam na Tabela 53 e Tabela 54.

Tabela 53 - Comprimentos das ligações selecionadas do complexo [In(HbtscPh)].

Ligação	Comprimento da ligação (Å)	Ligação	Comprimento da ligação (Å)
In-O(1)	2,112(3)	In-O(2)	2,124(3)
O(2)-C(28)	1,310(5)	O(1)-C(15)	1,309(5)
C(22)-C(28)	1,419(6)	C(14)-C(15)	1,407(6)
C(22)-C(21)	1,495(7)	C(14)-C(16)	1,516(7)
N(5)-C(21)	1,480(6)	N(4)-C(16)	1,503(6)
N(5)-C(20)	1,464(6)	N(4)-C(17)	1,492(6)
N(5)-C(19)	1,451(6)	N(4)-C(18)	1,483(6)
C(18)-C(19)	1,506(7)		

Tabela 54 - Ângulos das ligações selecionadas do complexo [In(HbtscPh)].

Ligação	Ângulo da ligação (°)	Ligação	Ângulo da ligação (°)
O(1)-In-O(2)	85,90(14)		
C(15)-O(1)-In	133,0(3)	C(28)-O(2)-In	131,5(3)
C(18)-N(4)-C(17)	112,5(4)	C(19)-N(5)-C(20)	112,4(4)
C(18)-N(4)-C(16)	113,3(4)	C(19)-N(5)-C(21)	112,7(4)
C(17)-N(4)-C(16)	112,6(4)	C(20)-N(5)-C(21)	111,1(4)
N(4)-C(16)-C(14)	108,9(4)	N(5)-C(21)-C(22)	109,5(4)
N(4)-C(18)-C(19)	109,4(4)	N(5)-C(19)-C(18)	110,0(4)
O(1)-C(15)-C(14)	117,5(4)	O(2)-C(28)-C(22)	117,8(5)
C(15)-C(14)-C(16)	115,8(5)	C(28)-C(22)-C(21)	118,2(5)

Também são observadas interações mais fracas envolvendo átomos de C como doadores de H, que são mostradas na Figura 165.

Figura 165 - Estrutura molecular do complexo [In(HbtscPh)] representado as ligações de H envolvendo C como átomo doador.

Tabela 55 - Distâncias das ligações de H envolvendo C como átomo doador.

Ligação D-H...A	d(D-H) (Å)	d(H...A) (Å)	d(D...A) (Å)	<(DHA) (°)
C(6)-H(6)...N(2)	0,93	2,31	2,909(7)	121,6
C(32)-H(32)...N(7)	0,93	2,26	2,849(7)	121,1

As ligações intermoleculares são responsáveis pela organização molecular e este efeito pode ser exemplificado com a Figura 166.

Figura 166 – Representação das ligações de H intermoleculares entre moléculas do complexo $\text{In}(\text{HbtscPh})$.

Foi preparado o complexo $[\text{In}(\text{HbtscMe})]$, com o objetivo de melhorar a solubilidade do composto formado em relação ao análogo $[\text{In}(\text{HbtscPh})]$. O espectro na região do infravermelho se apresenta na Figura 167.

Figura 167 - Espectros na região do IV do ligante H₄btscMe (cima) e do complexo [In(H₄btscMe)] (baixo) obtidos em pastilha de KBr.

A leitura do espectro na região do IV pode ser feita da mesma forma que se fez para o complexo anterior, no qual também se observam bandas sobrepostas. Observa-se o surgimento de bandas em 1585 cm⁻¹ e 1493 cm⁻¹ que podem indicar a coordenação do ligante ao centro metálico.

A Figura 168 apresenta o espectro de RMN ¹H e as atribuições à estrutura e a Figura 169 apresenta as ampliações das regiões nas quais aparecem os multipletos.

Figura 168 - Espectro de RMN ^1H do complexo $[\text{In}(\text{HbtscMe})]$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz). Figura 169 - Ampliações do espectro de RMN ^1H do complexo $[\text{In}(\text{HbtscMe})]$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz).

A partir da análise do espectro de RMN ^1H , se mantém a proposta de uma estrutura simétrica para o complexo $[\text{In}(\text{HbtscMe})]$, na qual há um desdobramento dos sinais dos núcleos de H dos grupos metileno e uma blindagem dos núcleos de H grupo $\text{N}-\text{CH}_3$, devido à protonação. Esta discussão pode ser feita da maneira que foi feita para os complexos neutros apresentados anteriormente, com a diferença do grupo substituinte da tiossemicarbazona, neste caso, $\text{N}-\text{CH}_3$. Os núcleos de H (H^d) deste grupo metila se apresentam como um dubleto

($J = 4,7$ Hz, 6H) em 2,74 ppm, devido ao acoplamento com o H^f . Para o estudo desta estrutura também foram obtidos os espectros de COSY e HSQC (Apêndice).

O espectro de RMN ^{13}C também pode ser proposto para uma estrutura simétrica, devido à relativa simplicidade dos sinais, como pode ser observado na Figura 170. Destacando alguns sinais: no deslocamento químico de 28,9 ppm se observa o sinal referente ao núcleo de C do grupo metila substituinte do tiossemicarbazonato (S-N-CH₃); o núcleo de C do grupo azometino (C=N) se apresenta com deslocamento de 155,0 ppm; o núcleo de carbono quaternário ligado ao átomo de enxofre (C-S) apresenta deslocamento químico de 163,5 ppm.

Figura 170 - Espectro de RMN ^{13}C do complexo [In(HbtscMe)] (DMSO-*d*₆, 75 MHz).

A análise por espectrometria de massas de baixa resolução, nos modos positivo e negativo, também corrobora para a obtenção do produto [In(HbtscMe)] com a composição desejada ($M = 670,2$). Esses espectros são apresentados na Figura 171, nos quais se observam os picos majoritários com razão 671,2 e 669,1 para os modos positivo e negativo, respectivamente.

Figura 171 - Espectros de massas do complexo [In(HbtscMe)]: a) modo positivo; b) modo negativo; c) expansão do pico majoritário do espectro no modo negativo.

Para o complexo [In(HbtscMe)] não foram obtidos monocristais adequados para análise por DRX, no entanto, para o análogo [In(HbtscMeMe)] este resultado foi alcançado (Figura 172) e a seguir será feita a discussão da estrutura.

Figura 172 – (esquerda) Estrutura molecular do complexo [In(HbtscMeMe)]. (direita) Diagrama ORTEP da estrutura com 50 % de probabilidade. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.

Os comprimentos e ângulos das ligações selecionadas da estrutura cristalina do complexo [In(HbtscMeMe)] se apresentam na Tabela 56 e na Tabela 57.

Tabela 56 – Comprimentos das ligações selecionadas do complexo [In(HbtscMeMe)].

Ligação	Comprimento da ligação (Å)	Ligação	Comprimento da ligação (Å)
In(1)-O(2)	2,133(3)	In(1)-O(1)	2,121(3)
In(1)-N(2)	2,264(4)	In(1)-N(5)	2,269(3)
In(1)-S(1)	2,5170(11)	In(1)-S(2)	2,5478(12)
S(1)-C(1)	1,733(5)	S(2)-C(20)	1,744(5)
N(1)-C(1)	1,319(6)	N(6)-C(20)	1,324(6)
N(2)-C(2)	1,293(5)	N(5)-C(19)	1,298(5)

Tabela 57 – Ângulos das ligações selecionadas do complexo [In(HbtscMeMe)].

Ligação	Ângulo da ligação (°)	Ligação	Ângulo da ligação (°)
O(1)-In(1)-O(2)	83,85(11)	O(1)-In(1)-S(1)	87,48(8)
O(1)-In(1)-N(2)	111,58(12)	O(2)-In(1)-S(1)	154,41(9)
O(2)-In(1)-N(2)	83,58(12)	N(2)-In(1)-S(1)	77,32(9)
O(1)-In(1)-N(5)	81,62(12)	N(5)-In(1)-S(1)	101,54(9)
O(2)-In(1)-N(5)	100,94(11)	O(1)-In(1)-S(2)	156,98(8)
N(2)-In(1)-N(5)	166,56(13)	O(2)-In(1)-S(2)	96,82(8)
N(2)-In(1)-S(2)	91,32(10)	S(1)-In(1)-S(2)	100,46(4)
N(5)-In(1)-S(2)	75,65(9)		

Da mesma maneira que se observou para o complexo [In(HbtscPh)], o ligante H₄btsMeMe se coordena ao In³⁺ de modo hexadentado N,O,S doador. Na estrutura do complexo [In(HbtscMeMe)], os comprimentos de ligação entre o átomo de In e os átomos doadores N, O e S são bem próximos aos observados para o complexo [In(HbtscPh)], o que pode indicar uma semelhança na força de ligação dos ligantes ao metal. Em ambos os complexos, a geometria em torno do metal é de um octaedro distorcido. A molécula de metanol presente na estrutura cristalina do complexo [In(HbtscMeMe)] interage com uma molécula de complexo vizinha por ligação de hidrogênio, como mostra a Figura 176.

Figura 173 – Ligações de hidrogênio do complexo [In(HbtscMeMe)].

Ligação D-H...A	d(D-H) (Å)	d(H...A) (Å)	d(D...A) (Å)	<(DHA) (°)
O(90) --H(90)...N(1)_a	0,84	2,15	2,9187	152

Transformação de simetria: x,1/2-y,-1/2+z

Na estrutura resolvida não foi determinada ligação de hidrogênio intramolecular, no entanto, quando se avalia a estrutura no *software Mercury 3.7*, uma possível interação entre N3 e O2 é observada, como apresenta a Figura 174. A distância entre os átomos N3 e O2 é de 2,769 Å, ou seja, adequada para interação.

Figura 174 - Representação das ligações de hidrogênio da estrutura do complexo [In(HbtscMeMe)].

Na estrutura cristalina do complexo [In(HbtscMeMe)] também atuam interações mais fracas envolvendo os átomos de C dos grupos metila substituintes do N da função tiossemicarbazona (CH_3NCH_3), como representa-se na Figura 176 e com os valores de distância e ângulos listados na Tabela 58.

Figura 175 – Representação das ligações de H envolvendo átomos de C como doadores na estrutura do complexo [In(HbtscMeMe)]. **Tabela 58 – Comprimentos e ângulos das ligações de hidrogênio envolvendo C como átomo doador.**

Ligação D-H...A	d(D-H) (Å)	d(H...A) (Å)	d(D...A) (Å)	<(DHA) (°)
C(21) --H(6)...N(6)	0,98	2,29	2,6916	103
C(22) --H(11)...S(2)	0,98	2,48	2,9911	112
C(29) --H(38)...S(1)	0,98	2,62	2,9524	100

Como mencionado anteriormente, a molécula de metanol interage por ligação de hidrogênio intermolecular, exercendo um efeito de organização molecular, como se apresenta na Figura 176.

Figura 176 - Estruturas moleculares do complexo [In(HbtscMeMe)].

Na Tabela 59 se resumem as informações representativas obtidas a partir das análises de DRX apresentadas neste capítulo.

Tabela 59 - Parâmetros das ligações representativas das estruturas cristalinas obtidas.

Composto	C=N (Å)	C=S (Å)	C=O (Å)	M-S (Å)	M-O (Å)	M-N (Å)
H4btscMe	1,284(3)	1,687(2) e 1,684(2)	-	-	-	-
[Ga(HbscPh)].MeOH	1,285(17); 1,29(2); 1,266(15)	-	1,333(13) e 1,217(14)	-	1,904(9); 1,908(9); 1,984(8); 2,015(9)	1,970(12) e 2,058(11)
[Ga(HbscPh)NO₃].H₂O	1,287(4) e 1,298(4)	-	1,288(3) e 1,250(3)	-	1,8917(19); 1,908(2); 1,9818(18); 2,0961(19)	2,004(2) e 2,047(2)
[Ga(HbtscMeMe)].MeOH	1,294(2) e 1,293(2)	1,7232(18) e 1,7394(17)	-	2,3952(4) e 2,4289(4)	1,9768(11) e 1,9282(12)	2,0795(14) e 2,0700(14)
[In(HbtscPh)]	1,293(5) e 1,285(5)	1,732(5) e 1,736(5)	-	2,5183(14) e 2,5604(16)	2,112(3) e 2,124(3)	2,267(4) e 2,276(4)
[In(HbtscMeMe)].MeOH	1,293(5) e 1,298(5)	1,733(5) e 1,744(5)	-	2,5170(11) e 2,5478(12)	2,133(3) e 2,121(3)	2,264(4) e 2,269(3)

Composto	O-M-O (°)	O-M-S (°)	S-M-S (°)	N-M-N (°)
[Ga(HbscPh)].MeOH	89,34(15) e 88,97(17)	-	-	169,56(17)
[Ga(HbscPh)NO₃].H₂O	92,62(9) e 85,51(8)	-	-	166,39(9)
[Ga(HbtscMeMe)].MeOH	84,04(5)	92,63(4) e 90,00(4)	94,914(16)	166,39(5)
[In(HbtscPh)]	85,90(14)	92,00(10) e 92,66(11)	97,24(6)	170,55(13)
[In(HbtscMeMe)].MeOH	83,85(11)	87,48(8) e 96,82(8)	100,46(4)	166,56(13)

3.4 Considerações

A mudança de semicarbazona (O) para tiossemicarbazona (S) foi feita relacionando-se à dureza ou moleza dos metais escolhidos, o que pode interferir na afinidade do metal pelo ligante. No entanto, foram preparados complexos neutros de Ga com ligantes semicarbazona H₄bscPh e também com as tiossemicarbazonas H₄btscMe e H₄btscMeMe, a partir do *tris*-acetilacetionato de gálio(III) e o sal de nitrato do complexo catiônico de Ga com o ligante H₄bscPh. Para favorecer a obtenção de complexos neutros, empregaram-se os precursores metálicos *tris*-acetilacetionato. Desta forma, foram obtidos complexos neutros de In, [In(HbscPh)], [In(HbtscPh)], [In(HbtscMe)] e [In(HbtscMeMe)]. Cabe mencionar, que o emprego do precursor [InCl₃] pode levar à mistura do complexo neutro e do complexo na forma sal de amônio de [InCl₄]⁻. Tanto para os complexos de Ga quanto os complexos de In, a geometria em torno do metal foi de octaedro distorcido, representados de maneira geral na Figura 177. Em relação aos ligantes, foram feitas variações nos grupos substituintes da função tiossemicarbazona, visando uma possível diferença de solubilidade e estabilidade, que pode resultar em perfis diferentes para a captação *in vivo*, ou seja, uma diferente biodistribuição. A partir dos resultados das marcações, estudos de estabilidade e biodistribuição, pode-se propor novas modificações dos ligantes, inclusive a incorporação de uma biomolécula.

Figura 177 – Estrutura geral dos complexos de Ga e In obtidos.

3.5 Parte experimental

Uma solução do 3-(clorometil)-2-hidroxi-5-metilbenzaldeído (composto 1, 1,5 g, 8,12 mmol)

em DCM (5 mL) foi adicionada, gota à gota, à suspensão da *N,N*-metiletildiamina (0,358 g, 4,06 mmol) em MeCN, na presença de Na_2CO_3 (1,292 g, 12,19 mmol). A adição foi feita em banho de gelo e sob agitação magnética constante. A suspensão resultante foi agitada por 48 horas

à temperatura ambiente. Após isso, a mistura foi filtrada e o filtrado foi seco sob pressão reduzida. O produto foi obtido como um sólido com 60% de rendimento (0,936 g). **IR (pastilha de KBr):** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2853, 1678, 1609, 1223, 822. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ [ppm]: 10,18 (s, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,21 (s, 1H); 3,64 (s, 2H); 2,67 (s, 2H); 2,27 (s, 3H); 2,25 (s, 3H). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ [ppm]: 193,0; 159,0; 137,2; 129,4; 128,4; 124,7; 121,9; 57,9; 54,4; 41,9; 20,3. O composto foi obtido na forma de monocristais adequados para DRX a partir a evaporação lenta da solução em MeOH/DCM.

3.5.1 Procedimento geral para a preparação das bis(semi)- e tiossemicarbazonas

A semicarbazida ou tiossemicarbazida (2 equiv.) foi adicionada a solução do aldeído (1 equiv.) em MeOH/MeCN (1:1; 0,6 M) sob agitação à temperatura ambiente. Em seguida, a solução ou suspensão foi mantida sob refluxo durante 4 horas. O produto desejado foi obtido como um sólido por precipitação ou evaporação lenta do solvente, seguidas de filtração e lavagem com solvente gelado sob pressão reduzida e alto vácuo. Os rendimentos variaram de 60 a 90%. Foram sintetizados para esse estudo os ligantes: H_4bscPh , H_4btscPh , H_4btscMe e $\text{H}_4\text{btscMeMe}$.

H_4bscPh . À solução do aldeído **13** (0,100 g, 0,26 mmol, 1 equiv.) em MeOH/MeCN (2 mL:2 mL) foi adicionada 4-fenilsemicarbazida (0,079 g, 0,52 mmol, 2 equiv.). A solução resultante foi agitada sob refluxo por 4 h. Após este período, uma suspensão foi obtida e precipitado um amarelo pálido foi coletado por filtração. O sólido foi lavado com MeOH gelado e *n*-hexanos, então seco sob pressão reduzida. (0,130 g, 77%).

Análise elementar, $C_{36}H_{42}N_8O_4$ (%): *Encontrado*: C 67,03, H 6,04, N 17,59; *Calculado*: C 66,44, H 6,51, N 17,22. **IR (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3377, 2961, 1680, 1595, 1528, 1448, 1130, 754, 735. **RMN 1H (d_6 -DMSO, 400 MHz)** δ [ppm]: 10,64 (s, 2H); 8,87 (s, 2H); 8,26 (s, 2H); 7,67 (sl, 2H); 7,64- 7,62 (m, 4H); 7,31-7,27 (m, 4H); 7,02-6,99 (m, 2H); 6,95-6,93 (m, 2H); 3,67 (sl, 4H); 2,64 (sl, 4H); 2,23 (s, 6H); 2,21 (s, 6H). **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 101 MHz)** δ [ppm]: 154,0; 152,9; 139,2; 138,5; 131,0; 128,4; 127,3; 125,6; 123,07; 122,4; 120,0; 119,7; 59,0; 53,2; 41,0; 20,1. **EM-IES (+)**: 651,4 $[M + H]^+$, 673,2 $[M + Na]^+$.

Composto 15: H4btscPh. R = H, R' = Ph. À solução do aldeído **13** (0,100 g, 0,26 mmol, 1 equiv.) em MeOH/MeCN (2 mL : 2 mL) foi adicionada a 4-feniltiossemicarbazida (0,087 g, 0,52 mmol, 2 equiv.). A solução resultante mantida sob refluxo e agitação constante por 4 h. Após este período, uma suspensão foi

obtida e um precipitado amarelo pálido foi coletado por filtração. O sólido foi lavado com MeOH gelado e *n*-hexanos, então seco sob pressão reduzida. (0,160 g, 90 %). **Análise elementar**, $C_{36}H_{42}N_8O_2S_2$ (%): *Encontrado*: C 63,88, H 6,98, N 16,27, S 8,52; *Calculado*: C 63,32, H 6,20, N 16,41, S 9,39. **IR (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3445, 3298, 3140, 2992, 1595, 1547, 1506, 1468, 1269, 1202, 1080, 1026, 868, 752, 689. **RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz)** δ [ppm]: 11,74 (sl, 2 H); 9,99 (sl, 2 H); 8,48 (s, 2 H); 7,81 (sl, 2 H); 7,57-7,55 (m, 4H); 7,38-7,34 (m, 4H); 7,21-7,18 (m, 2H); 6,96 (d mal definido para calcular *J*, 2H); 3,70 (s, 4H); 2,66 (s, 4H); 2,22 (s, 6H); 2,21 (s, 6H). **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 101 MHz)** δ [ppm]: 175,7; 154,7; 139,8; 139,2; 131,6; 128,0; 127,4; 125,9; 125,6; 125,2; 122,9; 119,8; 59,5; 53,1; 40,9; 20,1. **EM-IES (+), m/z**: 683,4 $[M + H]^+$, 705,2 $[M + Na]^+$.

Composto 16: H4btscMe. R = H, R' = Me. A uma solução do aldeído **13** (0,150 g, 0,39 mmol, 1 equiv.) em MeOH/MeCN (2 mL: 2 mL) foi adicionada a 4-Metiltiossemicarbazida como um sólido (0,082 g, 0,78 mmol, 2 equiv.). A solução resultante foi agitada e mantida sob refluxo por 4 h. Após este período, uma suspensão foi obtida e um precipitado amarelo pálido foi coletado por filtração. O sólido foi lavado com MeOH gelado e *n*-hexanos e então foi seco sob pressão reduzida. (0,200 g, 0,36 mmol, 92%). **Análise elementar**, $C_{26}H_{38}N_8O_2S_2$ (%): *Encontrado* C 55,72; H 6,90; N 20,10; S 10,74. *Calculado* C 55,89; H 6,85; N 20,05; S 11,48. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3501, 3315, 2169, 2816, 1609, 1549, 1520, 1470,

1298, 1250, 1096, 1045, 1022, 997, 937, 868, 843, 814, 636, 590, 567. **RMN ^1H (DMSO-*d*₆, 300 MHz)** δ [ppm]: 11,38 (*sl*, 2H, N-NH); 8,38 (q, $^3J_{\text{HH}} = 4,5$ Hz, 2 H, HN-CH₃); 8,34 (*s*, 2H, HC=N); 7,66 (*d*, $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, 2H, H-Ar); 6,92 (*d*, $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, 2H, H-Ar); 3,67 (*s*, 4H, N-CH₂-Ar); 3,00 (*d*, $^3J_{\text{HH}} = 4,5$ Hz, 6H, H₃C-N-H); 2,64 (*s*, 4 H, N-CH₂-CH₂-N); 2,20 (*s*, H₃C-Ar, 6H); 2,19 (*s*, N-CH₃, 6H). **RMN ^{13}C (DMSO-*d*₆, 75 MHz)** δ [ppm]: 177,6 (C=S); 154,6 (C_{Ar}); 139,0 (C=N); 131,4 (C_{Ar}); 127,6 (C_{Ar}); 125,3 (C_{Ar}); 123,0 (C_{Ar}); 120,2 (C_{Ar}); 59,6 (CH₂); 53,2 (CH₂); 41,0 (H₃C-N-CH₂); 31,0 (H₃C-N-H), 20,2 (H₃C-Ar). **EM-IES (+), *m/z***: 559,2 [M + H]⁺, 581,2 [M + Na]⁺, 620,1 [M + Na + K]²⁺. Monocristais adequados para DRX foram obtidos a partir a evaporação lenta de uma solução em DMSO.

Composto 17: H₄btscMeMe. R = Me, R' = Me. Sólido amarelo (75%). Análise elementar, C₂₈H₄₂N₈O₂S₂ (%): Calculado C 57,31; H 7,21; N 19,10; S 10,93. **IV (pastilha de KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:** 3424, 2918, 1676, 1614, 1549, 1466, 1381, 1321, 1229, 1128, 912, 771. **RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) δ [ppm]:** majoritário 8,13 (*s*, 2H); 6,98 (*sl*, 2H); 6,90 (*sl*, 2H); 3,77 (*sl*, 4H); 3,31 (*sl*, 12H); 2,82 (*sl*, 4H); 2,42 (*sl*, 6H); 2,13 (*s*, 6H). **RMN ^{13}C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ [ppm]:** **EM-IES (+), *m/z***: 587,3 [M + H]⁺, fragmentações: 556,4; 542,3; 532,5; 486,5; 468,4. **(-), *m/z***: 585,2 [M + H]⁻, fragmentações: 540,3; 484,4; 336,5.

3.5.2 Procedimento geral para a preparação dos complexos com os ligantes hexadentados

A uma suspensão (ou solução) de 1 equiv. do ligante semi ou tiossemicarbazona em MeOH (0,02 M) foi adicionada uma solução de 1 equiv. do sal [M(acac)], M = Ga e In, gota a gota, sob agitação constante e à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi mantida sob refluxo por 2 a 6 h, período pelo qual a suspensão se tornou uma solução límpida seguida de uma solução turva da qual houve a formação do produto como precipitado. Foram preparados nesse estudo os complexos: [Ga(HbscPh)], [Ga(HbtscMeMe)], [In(HbscPh)], [In(HbtscPh)], [In(HbtscMe)], [In(HbtscMeMe)]. Os complexos com o ligante H₄btscMeMe apresentaram solubilidade na concentração de reação e foram obtidos como cristais, a partir da evaporação lenta de uma mistura de MeOH/DCM e em freezer para [In(HbtscMeMe)] e [Ga(HbtscMeMe)], respectivamente.

Composto 18: [Ga(HbscPh)]. Sólido amarelo, (70%).

Análise elementar, $C_{36}H_{39}GaN_8O_4$ (%): *Encontrado* C

59,62; H 5,84; N 15,65; *Calculado* C 60,27; H 5,48; N

15,62. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3420, 1616, 1601,

1562, 1441, 1354, 1229, 1111, 752. **RMN 1H (DMSO-*d*6,**

400 MHz) δ [ppm]: 8,74 (s, 2H); 8,33 (s, 2H); 7,52 (dd, J =

7,8 Hz, 4H); 7,14 (tt, J = 7,9 Hz, 4H); 7,07 (d, J = 2,0 Hz,

2H); 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 2H); 6,78 (tt, J = 7,3 Hz, 2H); 3,98 (d, J = 11,6 Hz, 2H); 3,17 (dd, J

= 11,6, 4,0 Hz, 2H); 2,62 (d, J = 9,1 Hz, 2H); 2,41 (dd, J = 9,1, 4,0 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H); 1,69

(s, 6H). **RMN ^{13}C (DMSO-*d*6, 75 MHz)** δ [ppm]: 163,3; 160,9; 146,8; 141,0; 132,9; 132,0;

128,4; 124,8; 121,9; 120,2; 119,0; 118,0; 58,2; 48,5; 39,8; 19,9. **EM-IES (+), m/z :** 717,2 [M

+ H] $^+$, 739,1 [M + Na] $^+$. Monocristais adequados para DRX foram obtidos a partir da

evaporação lenta de DMSO/ $CHCl_3$.

Composto 19: [Ga(HbtscMeMe)]. Cristais amarelos.

(60%). **Análise elementar**, $C_{28}H_{39}GaN_8O_2S_2$ (%):

Calculado C 51,46; H 6,02; N 17,15; S 9,81. **IV (pastilha**

de KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: **RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz)** δ [ppm]:

8,47 (s, 2H); 8,15 (sl, 1H); 6,88 (d, J = 1,1 Hz, 2H); 6,72 (d,

J = 1,7 Hz, 2H); 4,26 (d, J = 11,6 Hz, 2H); 3,17 (s, 12H);

2,95 (dd, J = 11,7, 3,4 Hz, 2H); 2,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H),

2,25–2,18 (dd sobreposto com s, 2H); 2,17 (s sobreposto

com dd, 6H), 1,80 (s, 6H). **RMN ^{13}C (DMSO-*d*6, 101 MHz)** δ [ppm]: 172,7; 161,4; 152,2;

133,3; 133,0; 124,3; 122,4; 119,4; 59,9; 49,4; 40,4; 39,3; 20,3. **EM-IES (+), m/z :** 653,3 [M +

H] $^+$, 675,2 [M + Na] $^+$. (-), **m/z :** 651,6 [$M-H$] $^-$. Monocristais adequados para DRX foram

obtidos a partir do resfriamento em freezer de uma solução em MeOH/DCM.

Composto 20: [In(HbscPh)]. Sólido amarelo. (85%). Análise elementar, $C_{36}H_{39}InN_8O_4$

(%): *Encontrado* C 55,30; H 5,36; N 13,92. *Calculado* C 56,70; H 5,15; N 14,69. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: **RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz)** δ [ppm]: 8,71 (s, 2H); 8,39 (s, 2H); 7,51 - 7,47(m, 4H); 7,36 (sl, 1H); 7,17 - 7,11 (m aparece como um aparente t, $J = 7,8$ Hz, 4H); 7,09 (d aparece como um sl, 2H); 6,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H); 6,81 - 6,76 (m aparente t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 4,04 (d, $J = 11,8$ Hz, 2H); 3,21 (d, $J = 11,4$

Hz, 2H); 2,68 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H); 2,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 2,19 (s, 6H), 1,74 (s, 6H). **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz)** δ [ppm]: 163,4; 163,1; 150,1; 141,1; 133,2; 132,8; 128,5; 125,8; 122,2; 120,3; 119,3; 118,2; 58,4; 48,6; 39,6; 19,9. **EM-IES (+), m/z:** 763,2 $[M + H]^+$; (-), **m/z:** 761,2 $[M - H]^-$.

Composto 21: [In(HbtscPh)]. Sólido amarelo. (70%). Análise elementar, $C_{36}H_{39}InN_8O_2S_2$

(%): *Encontrado* C 53,20; H 5,41; N 12,14; S 6,77.

Calculado C 54,41; H 4,95; N 14,10; S 8,07. **IV (pastilha**

de KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3424, 3307, 2853, 1589, 1547, 1493,

1431, 1312, 1229, 810, 754, 692, 501. **RMN 1H (DMSO-**

d_6 , 300 MHz) δ [ppm]: 8,86 (s, 2H); 8,59 (s, 2H); 7,80-7,73

(m sobreposto com sl, 4H e 1H); 7,27-7,19 (m, 4H); 7,14 (d,

$J = 1,2$ Hz, 2H); 7,01 (d, 2H); 6,93-6,84 (m, 2H); 4,02 (d, J

$= 11,8$ Hz, 2H); 3,25 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H); 2,70 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H); 2,45 (d sobreposto pelo

sinal do solvente residual, DMSO não deuterado, 2H); 2,19 (s, 6H); 1,81 (s, 6H). **RMN ^{13}C**

(DMSO- d_6 , 75 MHz) δ [ppm]: 164,2; 164,1; 158,4; 158,2; 141,4; 134,4; 128,2; 125,5; 121,0;

119,7; 118,0; 58,2; 48,4; 40,7; 19,8. **EM-IES (+), m/z:** 795,1 $[M + H]^+$; (-), **m/z:** 793,2 $[M -$

$H]^-$. Monocristais adequados para DRX foram obtidos a partir da evaporação lenta da solução em DMSO/MeOH/DCM.

Composto 22: [In(HbtscMe)]. Sólido amarelo. (80%). Análise elementar, C₂₆H₃₅InN₈O₂S₂ (%): Encontrado C 42,51; H 5,66; N 16,71; S 9,56. Calculado C 46,57; H 5,26; N 16,71; S

9,56. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3446, 3375, 3337, 1614, 1585, 1549, 1493, 1402, 1259, 1047, 866, 808. **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz)** δ [ppm]: 8,37 (s, 2H); 7,82 (s, 1H); 7,01 (s, 2H); 6,92 (d, *J* = 1,6 Hz, 5H); 6,57 (q que aparece como aparente dd, *J* = 8,9, 4,3 Hz, 2H); 4,13 (q que aparece como um aparente dd, *J* = 10,7, 5,6 Hz, 1H); 3,97 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H); 3,20 (d, 2H); 2,74 (d, *J* = 4,7 Hz, 6H); 2,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 2,43 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 2,16 (s, 6H); 1,78 (s, 6H). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz)** δ [ppm]: 163,5; 155,0; 133,8; 133,6; 125,2; 120,9; 118,4; 58,3; 48,4; 28,9; 19,8. **EM-IES (+), m/z:** 671,2 [M + H]⁺; Modo (-), m/z: 669,1[M - H]⁻.

Composto 23: [In(HbtscMeMe)]. Cristais amarelos. (85 %). Análise elementar, C₂₈H₃₉InN₈O₂S₂ (%): Calculado C 48,14; H 5,63; N 16,04; S 9,18. **IV (pastilha de KBr)** $\tilde{\nu}$

[cm⁻¹]: 3441, 2916, 1612, 1580, 1497, 1456, 1410, 1377, 1260, 1126, 910, 812, 496. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ [ppm]: 8,47 (s, 2H); 6,89 (sl, 2H); 6,74 (sl, 2H); 4,31 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H); 3,19 (s, 12H); 3,00 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H); 2,85 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 2,26 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 2,18 (s, 6H); 1,89 (s, 6H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz)** δ [ppm]: 170,5; 163,9; 154,9; 134,2; 132,7; 124,9; 122,1; 119,9; 60,2; 49,6; 40,4; 39,2; 20,3. **EM-IES (+), m/z:** 699,3 [M + H]⁺; (-), m/z: 813,0 [M + In]⁻. Monocristais adequados para DRX foram obtidos a partir a evaporação lenta de uma solução em MeOH/DCM.

Capítulo IV - Radiomarcações com ^{67}Ga e ^{111}In : Estudos de estabilidade in vitro e in vivo e ensaio de biodistribuição

4.1 Introdução

4.1.1 Gálio na medicina nuclear

Os dois principais radioisótopos de gálio que apresentam características interessantes para aplicação em medicina nuclear são o ^{67}Ga e ^{68}Ga .¹²⁴ O ^{67}Ga é produzido em ciclotron a partir do ^{68}Zn , Esquema 36, sendo disponível comercialmente na forma de sais de cloreto e citrato.¹²⁴ Este isótopo decai por emissão de radiação γ (para SPECT) com um tempo de meia-vida de 3,3 dias, tempo que possibilita estudos durante períodos relativamente longos, se comparado ao isótopo ^{68}Ga , cuja meia-vida é de apenas 68 min. O ^{68}Ga é um emissor de pósitron e pode ser obtido a partir de um sistema gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, Esquema 37, que se apresenta como uma facilidade para a aplicação clínica, empregando a técnica de PET.^{13,125,126}

Esquema 36 - Obtenção ^{67}Ga a partir da aceleração de ^{68}Zn em ciclotron, que posteriormente decai emitindo raios gama para levar ao isótopo estável ^{67}Zn .

Esquema 37 - Geração de ^{68}Ga a partir de ^{68}Ge ; com a emissão de pósitron, ^{68}Ga se transmuta ao isótopo estável ^{68}Zn .

Para a aplicação clínica dos radioisótopos de Ga, diversos quelatos são empregados, dentre eles, os macrociclos. Na Figura 178, se destaca um ligante derivado do macrociclo NOTA, NODAGA, cuja modificação estrutural levou à incorporação de uma biomolécula ativa o TOC (octotretotideo, D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr(ol) (ligação dissulfeto), que apresenta afinidade por células tumorais.⁵⁷

Figura 178 - Exemplo de complexo de $^{nat/67/68}\text{Ga}$ com ligante macrociclo derivado do NOTA acoplado a um análogo de somastatina.⁵⁷

As condições para a radiomarcagem dos derivados do macrociclo NOTA com $^{67/68}\text{Ga}^{3+}$ podem ser realizadas à temperatura de 25 °C, o que possibilita a incorporação de biomoléculas ativas. Essas radiomarcações podem ser realizadas em períodos de 30 a 60 minutos e em pH 4,0–5,5. Para as radiomarcações com ^{68}Ga ($t_{1/2} = 68$ min) podem ser exigidos tempos mais curtos e outros quelatos podem ser empregados para obtenção do radiofármaco adequado.¹⁹

Existe uma série de ligantes acíclicos que é considerada padrão para a complexação com radioisótopos de Ga, Figura 179, para a obtenção de imagem. Por exemplo, o ligante HBED (ácido *N,N'*-bis(2-hidroxibenzil)-etilenodiamina-*N,N'*-diacético) apresenta potencial na complexação com íons $^{67/68}\text{Ga}^{3+}$, à temperatura de 25 °C, pH de 4 a 4,5 e tempos curtos de 10 a 20 minutos, se mostrando muito promissor e eficiente nas radiomarcações outros ligantes foram baseados neste.^{19,124}

Figura 179 – Agentes quelantes acíclicos de gálio(III) empregados em imagem.

Fonte: ¹²⁴

Apesar da eficiência nas radiomarcações dos ligantes já mencionados, há necessidade por agentes específicos ou com propriedades diferentes e isto fez com que novos ligantes fossem propostos. Na Figura 180, se apresenta uma variedade de ligantes com afinidade por gálio e que apresentaram resultados promissores. O agente quelante acíclico **B**, H₂dedpa (1,2-[[6-(carboxi)-piridin-2-il]-metilamino]etano), apresentou eficiência nas radiomarcações com ^{67/68}Ga e alta estabilidade do radiocomplexo formado (comparável ao NOTA), se mostrando um esqueleto químico apropriado para complexação com gálio e com potencial modificação para incorporação de biomoléculas.^{58,127}

Figura 180 - Variedade de ligantes acíclicos para gálio.

Fonte: 19,128,129

O complexo de Ga com o ligante **B**, H₂dedpa, foi caracterizado com geometria ao redor do metal como um octaedro distorcido e o ligante NO doador hexadentado, estrutura cristalina obtida por Orvig e colaboradores como se apresenta na Figura 181a.⁵⁸

Figura 181 - Exemplos de complexos de Ga com ligantes ON doadores que foram obtidos também como radiocomplexos.

Fonte: 58,130

A Figura 181b também apresenta complexos de Ga com ligantes hexadentados ON doadores obtidos por Paulo e colaboradores.¹³⁰ Estes complexos também foram obtidos com o congenero radioativo gálio-67, no entanto, o derivado piridil foi obtidos com melhores rendimentos radioquímicos. Na figura também se observam as estruturas cristalinas dos complexos com gálio nativo.

Observa-se que os ligantes para íons Ga^{3+} apresentados até o momento possuem N e O como átomos doadores, com exceção do ligante **C** da Figura 180.

No capítulo anterior, foram apresentados complexos de gálio com semicarbazona e tiossemicarbazonas e estes podem ser propostos também para complexação com radioisótopos gálio. Já existem exemplos na literatura que demonstram a obtenção de radiocomplexos de gálio com semicarbazonas e tiossemicarbazonas,^{131–135} exemplos na Figura 182, sendo assim, esses resultados podem dar suporte para as propostas feitas.

Figura 182 - Exemplos de complexos de $^{67/68}\text{Ga}$ com tiossemicarbazonas e semicarbazonas.

Fonte: ¹³¹⁻¹³⁵

O Esquema 38 apresenta a condição na qual o radiocomplexo de ^{67}Ga com a tiossemicarbazona deriva de acetilpiridina foi obtido. Neste caso, foi necessário realizar aquecimento (85 °C) para bons rendimentos na radiomarcagem e o foi obtido um complexo catiônico.¹³¹

Esquema 38 – Preparação do complexo de ^{67}Ga com 2-acetilpiridina 4,4-dimetil tiossemicarbazona.

Fonte: ¹³¹

4.1.2 Índio na medicina nuclear

Um dos motivos que tem levado à pesquisa de alternativas para o Tc consiste, principalmente, na escassez do seu precursor ^{99}Mo . Com a desativação do reator Universal de Pesquisa Nacional no Laboratório Chalk River (*National Research Universal reactor in Chalk River Laboratory*), em Ontario no Canadá, essa situação se agravou ainda mais e a busca por outros radionuclídeos se tornou um desafio.¹³⁶ Metais que se mostram promissores para o estudo de desenvolvimento de novos radiofármacos incluem, por exemplo, o cobre, o gálio, o zircônio e o índio. Cabe destacar que dois radiofármacos recentemente aprovados pelo FDA, o ProstaScint® (diagnóstico por SPECT de câncer de próstata) e o Octreoscan™ (indicado para imagens de tumores neuroendócrinos), são complexos de ^{111}In .⁶ A aprovação destes radiofármacos destaca o crescimento e a importância do papel do ^{111}In , que também é emissor de elétrons Auger, tendo possível propriedade terapêutica. Este radionuclídeo pode ser obtido a partir da aceleração do ^{112}Cd em ciclotron e sofre decaimento por captura de elétron, transmutando-se a ^{111}Cd , com emissão de raios γ e tempo de meia-vida 2,8 dias, como mostra o Esquema 39.¹³⁷

Esquema 39 – Transmutações envolvendo o ^{111}In , da obtenção a partir de ^{112}Cd ao decaimento com emissão de raios gama para gerar ^{111}Cd .

A maioria dos ligantes empregados no desenvolvimento de radiofármacos de ^{111}In é baseada na estrutura do quelato acíclico DTPA ou do macrociclo DOTA, Figura 183. No entanto, o complexo neutro de ^{111}In com três ligantes hidroxiquinolina (Figura 184) também possui aplicação, sendo empregado na marcação de produtos do sangue, tais como células brancas e plaquetas.^{19,26}

Figura 183 – Exemplos de agentes quelantes derivados do DTPA e DOTA.

Adaptado de: 138-143

Figura 184 - Exemplos de complexos de In com ligantes acíclicos com aplicação em obtenção de imagem.

Fontes: 142,144

O íon In^{3+} pode apresentar número de coordenação de seis ou sete, como nos exemplos da Figura 184, no entanto, pode expandir este número para oito. No complexo com o ligante derivado do DOTA obtido por Santos e colaboradores, Figura 185, o In também apresenta número de coordenação igual a sete, no estado sólido.

Figura 185 – Representação ORTEP do complexo de In com o ligante derivado do DOTA.

(Reprodução) Fonte: ¹⁴³ (GARCIA, R.; *et al*, 2010).

Existem diversas modificações dos ligantes já mencionados e também há motivações para a preparação de novos sistemas ligantes. Neste intuito, os ligantes preparados no capítulo anterior são propostos para radiomarcações com ^{67}Ga e ^{111}In .

4.2 Objetivos

Como parte do projeto de cooperação CAPES/FCT, na forma de doutorado-sanduíche, em colaboração com o Instituto Superior Técnico de Portugal, sob a orientação do Prof. Dr. António Manuel Rocha Paulo, foram propostas as radiomarcações dos ligantes semicarbazona e tiossemicarbazonas hexadentados com os isótopos gálio-67 e índio-111. Além do objetivo de efetuar as radiomarcações, também foram propostos os estudos de estabilidade *in vitro* e *in vivo*, consequentemente a avaliação do perfil de biodistribuição dos radiocomplexos.

4.3 Resultados e discussão

4.3.1 Radiomarcações com ^{67}Ga

Como apresentado nos capítulos anteriores, os ligantes foram desenvolvidos visando à aplicação na preparação de potenciais radiofármacos e para isso é fundamental avaliar a eficiência da radiomarkação e a estabilidade do produto obtido. Dessa forma, para o início dos estudos de radiomarkação, empregou-se o complexo $[\text{Ga}(\text{HbscPh})]$, que foi totalmente caracterizado, como congenero para o complexo radiomarcado. As condições para a radiomarkação do ligante H_4bscPh com $^{67}\text{GaCl}_3$ são apresentadas no Esquema 40.

Esquema 40 – Reação de radiomarkação do ligante H_4bscPh com ^{67}Ga .

Como já mencionado, as limitações das técnicas analíticas para a análise dos complexos radioativos fazem com que a cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a um detector de radiação seja uma ferramenta importante para avaliação e identificação dos produtos de radiomarkação. Previamente às marcações, o ligante H_4bscPh e o complexo “frio” foram analisados por HPLC para posterior comparação ao produto radiomarcado com ^{67}Ga .

Os cromatogramas que serão apresentados a seguir foram obtidos usando o método da Tabela 66 (Método C,

4.5 Parte experimental). A Figura 186 mostra o cromatograma do $^{67}\text{GaCl}_3$ obtido numa solução em HCl 0,1 M a partir da conversão do citrato. Portanto, o precursor de ^{67}Ga usado para as radiomarcações apresenta o tempo de retenção de 3,04 min nas condições cromatográficas empregadas.

Figura 186 - Cromatograma $^{67}\text{GaCl}_3$.

Seguindo o método A de radiomarcação, Esquema 40, o produto com o radiometal foi obtido com alta eficiência e com um bom perfil de eluição seguindo as condições da Tabela 66, de acordo com o cromatograma da Figura 187.

Figura 187 - Cromatograma do produto da marcação pelo método A, [$^{67}\text{Ga}(\text{HbscPh})$].

A comparação entre os tempos de retenção dos complexos “frio” e “quente” é uma forma de confirmar que o produto radiomarcado tem a estrutura como a determinada para o complexo “frio”. A Figura 188 apresenta a sobreposição dos cromatogramas obtidos em detectores diferentes, UV para o complexo “frio” e de radiação γ para o produto da marcação, nas mesmas condições cromatográficas. A pequena diferença observada para os tempos de retenção, sendo 16,16 min para o complexo “frio” e 16,82 min para o “quente”, pode ser justificada pelo caminho percorrido pela amostra até atingir os detectores, os quais se posicionam em distâncias um pouco diferentes, e também pelos meios das soluções preparadas para a injeção, o complexo frio foi preparado como uma solução em propileno glicol e o complexo quente foi preparado num meio de tampão acetato (pH 5) além do propileno glicol. A diferença entre os meios pode levar à interação diferente com a coluna e alterar o tempo de retenção.

Figura 188 - Sobreposição dos cromatogramas dos complexos [Ga(HbScPh)].

A pureza do produto radiomarcado pode ser confirmada pela *i*TLC empregando MeOH 0,5% AcOH como eluente (Figura 181). Com essa análise, se observa o $^{67}\text{GaCl}_3$ possui R_f próximo de 0, enquanto o produto radiomarcado [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] possui R_f de 0,33. Dessa forma, o produto [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] foi obtido com alto rendimento e alta pureza radioquímicos (> 95%).

Figura 189 – Radiocromatogramas: $^{67}\text{GaCl}_3$, $R_f = 0$ (cima) e $[^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})]$, $R_f = 0,33$ (abaixo). iTLC com eluente MeOH 0,5% AcOH, origem em 20 mm e frente em 80 mm.

O produto radiomarcado foi incubado em PBS e na presença de *apo*-transferrina como ensaios para avaliar a estabilidade *in vitro*. A Figura 190 apresenta a sobreposição dos cromatogramas do produto radiomarcado e após os diferentes tempos de incubação em PBS, no pH 7,2 e à temperatura 37 °C. PBS é um tampão salino de fosfato (PO_4^{3-}), que pode competir por íons Ga^{3+} , forçando a transmetalção, como se observou ao longo do tempo de incubação com o aparecimento do pico em 3 min.

Figura 190 – Cromatogramas em diferentes tempos do complexo $[^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})]$ em solução de PBS no pH 7,2 à 37 °C.

É conhecida a afinidade do Ga^{3+} por proteínas do sangue responsáveis pelo transporte e estocagem de ferro, transferrina e ferritina. Essa afinidade se deve à semelhança entre os raios iônicos de Ga^{III} e Fe^{III} , 0,62 Å e 0,65 Å respectivamente. Por esse comportamento, é importante avaliar a interação do complexo radioativo com a transferrina que é a responsável pelo transporte e a transmetalção com o complexo pode interferir a distribuição no organismo.¹⁴⁵ Com a análise dos cromatogramas (Figura 191) ao longo do tempo de incubação do produto marcado, se observa a reversibilidade na formação do radiocomplexo e uma instabilidade na presença de transferrina, devido à possível transquelação.

Figura 191 – Cromatogramas em diferentes tempos do $[^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})]$ na presença de *apo*-transferrina à 37 °C.

A lipofilicidade do complexo [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] foi determinada e o resultado se apresenta Tabela 60. Determinou-se para este complexo $\log P$ igual a 1,40.

Tabela 60 - Determinação da lipofilicidade do complexo [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$].

<i>n</i> -Octanol	Atividade (cpm)
Fração 1	499577,1
Fração 2	469404,1
Fração 3	570907,6
Fração 4	461283,3
Média	$\bar{A}_o = 500293,0$
Água (PBS pH 7,2)	
Fração 1	14713,1
Fração 2	15547
Fração 3	20811,7
Fração 4	28304,6
Média	$\bar{A}_a = 19844,1$
$\log P = \frac{\bar{A}_o}{\bar{A}_a} \quad \log P = 1,40$	

Antes de se avaliar a estabilidade do complexo [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] *in vivo*, foi feito o estudo de ligação às proteínas do sangue humano, os resultados obtidos se apresentam resumidos na Tabela 61 e no gráfico da Figura 192. Observa-se um aumento da ligação do complexo [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] às proteínas do sangue ao longo do tempo de incubação. Após 3 horas de incubação, 49% do complexo se encontram ligados às proteínas. Não foi estudada a forma pela qual o complexo se liga às proteínas, no entanto, essa ligação é importante para que o complexo seja carregado para a biodistribuição.

Tabela 61 – Valores de atividade e percentuais de ligação do [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] às proteínas do sangue humano à 37 °C. Atividade total igual a 1810452 cpm.

Tempo de incubação (h)	Atividade do precipitado (cpm)	Atividade da solução (cpm)	Percentual de ligação (%)
1	372272	1438180	21
2	425817	1012363	30
3	496139	516224	49

Figura 192 – Gráfico do percentual de ligação do complexo $[^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})]$ às proteínas do sangue humano ao longo do tempo.

A estabilidade do complexo $[^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})]$ em soro de sangue humano foi avaliada pela análise cromatográfica. A partir da sobreposição do cromatograma do composto recém-marcado com o cromatograma após 2 h de incubação, Figura 193, se verifica a estabilidade do complexo na presença de soro de sangue humano.

Figura 193 – Cromatogramas do $[^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})]$ após a marcação e 2 h após a incubação à 37 °C na presença de soro de sangue humano.

A estabilidade e a lipofilicidade podem influenciar diretamente na biocinética do complexo, dessa forma, com o experimento de biodistribuição, se pode relacionar a estrutura molecular à afinidade por determinados órgãos.

Os resultados da biodistribuição do complexo [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] se apresentam na Tabela 62 e no gráfico da Figura 194.

Tabela 62 – Biodistribuição do complexo [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] em diferentes tempos após a administração em camundongos CD-1.

Órgão	% I.A./ g órgão ($\pm$ Desvio padrão)		
	1 h	4 h	24 h
Sangue	18,7 $\pm$ 2,1	8,8 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,2
Fígado	23,3 $\pm$ 4,2	21 $\pm$ 4,2	11,3 $\pm$ 2,7
Intestino	21,8 $\pm$ 5,5	31,1 $\pm$ 4,9	5 $\pm$ 1
Baço	0,69 $\pm$ 0,07	0,67 $\pm$ 0,08	0,33 $\pm$ 0,03
Coração	0,7 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,2	0,19 $\pm$ 0,03
Pulmão	2,2 $\pm$ 0,4	0,9 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,2
Rim	2,1 $\pm$ 0,4	1,3 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,2
Músculo	9,8 $\pm$ 1,7	11,3 $\pm$ 2,5	6,9 $\pm$ 1,5
Ossos	4,6 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 0,9
Estômago	1,4 $\pm$ 0,4	0,9 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 0,2
Pâncreas	0,36 $\pm$ 0,03	0,29 $\pm$ 0,03	0,22 $\pm$ 0,05
Cérebro	0,19 $\pm$ 0,07	0,09 $\pm$ 0,02	0,02 $\pm$ 0
Excreção (% I.A.)	3,0 $\pm$ 0,9	8,5 $\pm$ 6,0	57,4 $\pm$ 2,7

Figura 194 – Perfil de biodistribuição em camundongos CD-1 do complexo [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] em diferentes tempos.

Pode-se observar que o complexo [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] apresenta um maior acúmulo nos intestinos e no fígado, que são vias de excreção. Observa-se também uma lenta saída da corrente sanguínea e um acúmulo significativo nos músculos. A captação nos ossos ($3,5 \pm 0,9$ % I.A./ g órgão em 24 h) pode indicar instabilidade *in vivo* para o complexo, pois o acúmulo na estrutura óssea indica espécies como sais de fosfato. Após 24 h, observa-se a diminuição significativa do complexo nos órgãos, com a grande quantidade excretada.

A análise cromatográfica do sangue dos camundongos após 4 horas da administração do radiocomplexo [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] mostrou a estabilidade do complexo, uma vez que se observa o pico referente ao complexo em 15,34 min. Por outro lado, com a análise da urina dos mesmos camundongos, se observa que o complexo não é excretado na sua estrutura intacta, devido ao pico cromatográfico com tempo de retenção de 2,95 min, que pode corresponder à forma “livre” de ^{67}Ga e a ausência do pico referente ao complexo. No entanto, deve-se ressaltar que a excreção pelo trato urinário é pouco significativa, uma vez que não se observa acúmulo nos rins ou na bexiga. Não foram analisadas as fezes, mas pode-se atribuir a maior excreção pela via intestinal, devido à captação nos intestinos. A Figura 195 apresenta a sobreposição dos cromatogramas do complexo [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] e das análises da urina e do sangue após 4 horas da administração em camundongos CD-1.

Figura 195 - Cromatogramas do complexo [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] recém marcado e análise da urina e do sangue após 4 h da administração em camundongos CD-1.

Também foram avaliadas as radiomarcações dos ligantes bis(tiossemicarbazonas) com $^{67}\text{GaCl}_3$ e citrato de ^{67}Ga (para valores de pH maiores, como pH 7), com e sem aquecimento, porém estas não foram eficientes. Para o ligante $\text{H}_4\text{bstcMeMe}$, por exemplo, foram obtidos possíveis isômeros, o que é indesejado para o propósito do trabalho.

4.3.2 Radiomarcção com $^{111}\text{InCl}_3$

Foram feitas diversas tentativas de radiomarcções do ligante H₄bscPh com ^{111}In , no entanto, sem sucesso. Em contrapartida, a radiomarcção do ligante H₄btscMeMe apresentou alto rendimento radioquímico (> 95 %), de acordo com o Esquema 41 e o cromatograma da Figura 196.

Esquema 41 - Reação de marcação do ligante H₄btscMeMe com $^{111}\text{InCl}_3$.

Figura 196 – Cromatograma do produto da radiomarcção com $^{111}\text{InCl}_3$.

Da mesma forma que foi feito para o radiocomplexo de ^{67}Ga , realizou-se a comparação entre os cromatogramas do produto radiomarcado e o complexo “frio”, $[\text{In}(\text{HbtscMeMe})]$, como mostra a Figura 197.

Figura 197 - Sobreposição dos cromatogramas dos complexos $[\text{In}(\text{HbtscMeMe})]$.

O complexo $[\text{In}(\text{HbtscMeMe})]$ apresentou tempo de retenção de 18,20 min e o produto da radiomarcagem se apresentou em 18,44 min. Com essa comparação, considerando as diferenças das distâncias dos detectores e os meios nos quais os complexos foram preparados (complexo frio em etanol e complexo quente em mistura tampão acetato (pH 5)/etanol, no qual o tampão é majoritário), pode-se atribuir o radiocomplexo como o congenero $^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$. A alta pureza ($> 95\%$) do complexo $^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$, com R_f igual a 0,94, se verifica também pelo radiocromatograma apresentado na Figura 198.

Figura 198 – Radiocromatograma do complexo $[^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})]$ ($R_f = 0,94$), iTLC com eluente MeOH/HCl(6M) 95:5.

A estabilidade do complexo $[^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})]$ *in vitro* foi, inicialmente, avaliada pela incubação em solução de PBS pH 7,2 à 37 °C, ou seja, na presença de íons PO_4^{3-} . Este ensaio em diferentes tempos foi acompanhado por HPLC- γ , Figura 199, nos quais se observa uma possível transquelação do complexo.

Figura 199 – Cromatogramas do complexo $[^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})]$ e após diferentes tempos de incubação em solução de tampão PBS pH 7,2 à 37 °C.

Com o objetivo de avaliar a interação do complexo [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$] com a *apo*-transferrina humana (proteína sem íons Fe), este foi mantido na presença da proteína à 37 °C e o experimento foi acompanhado por HPLC- γ em diferentes tempos, como apresenta a Figura 200.

Figura 200 - Cromatogramas do complexo [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$] e o efeito da presença da *apo*-transferrina humana após 1, 2 e 3 horas de incubação à 37 °C.

O perfil de biodistribuição do complexo [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$] foi avaliado com a administração intravenosa em camundongos CD-1. A Tabela 63 apresenta os resultados obtidos em 1, 4 e 24 horas após a administração. Esses mesmos valores são apresentados na forma de gráfico, Figura 202, o que pode delinear o perfil de distribuição *in vivo*.

Tabela 63 – Biodistribuição de [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$] após ser administrado em camundongos CD-1.

Órgão	% I.A./ g órgão (Desvio padrão)		
	1 h	4 h	24 h
Sangue	2,9 $\pm$ 0,4	1 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,1
Fígado	35,3 $\pm$ 0,7	32 $\pm$ 3,5	29,3 $\pm$ 0,7
Intestino	29,4 $\pm$ 2,4	21,1 $\pm$ 8,9	4,0 $\pm$ 0,5
Baço	2,0 $\pm$ 0,4	3,0 $\pm$ 1	2,3 $\pm$ 0,2
Coração	0,4 $\pm$ 0,2	0,2 $\pm$ 0,05	0,2 $\pm$ 0,02
Pulmão	1,5 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,3
Rim	3,6 $\pm$ 0,6	2,7 $\pm$ 0,5	2,6 $\pm$ 0,1
Músculo	7,1 $\pm$ 0,2	5,0 $\pm$ 1,1	4,5 $\pm$ 0,8
Ossos	3,2 $\pm$ 0,4	3,3 $\pm$ 0,6	3,7 $\pm$ 1,3
Estômago	1,1 $\pm$ 0,2	0,34 $\pm$ 0,06	0,32 $\pm$ 0,05
Pâncreas	0,37 $\pm$ 0,04	0,28 $\pm$ 0,05	0,36 $\pm$ 0,01
Cérebro	0,02 $\pm$ 0,00	0,02 $\pm$ 0,00	0,01 $\pm$ 0,00
Excreção (% I.A.)	2,0 $\pm$ 0,5	17,9 $\pm$ 7,7	37,1 $\pm$ 4,4

Figura 201 – Perfil de biodistribuição do complexo [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$] em 1, 4 e 24 horas após a administração em camundongos CD-1.

A partir do perfil de biodistribuição traçado pelo radiocomplexo [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$], observa-se um acúmulo predominante no fígado e no intestino. Assim como foi observado para o radiocomplexo [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$], o acúmulo nestes órgãos pode estar relacionado à

lipofilicidade ($\log P = 1,40$ para $[^{67}\text{Ga}(\text{HbscPh})]$ e $\log P = 2,66$ para $[^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})]$). O complexo de ^{111}In apresentou melhor saída da corrente sanguínea se comparado ao complexo de ^{67}Ga , porém também apresentou retenção nos músculos. A captação nos ossos pode indicar instabilidade do complexo. Após 24 h a partir da administração do complexo $[^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})]$, observa-se uma alta excreção hepática ($29,3 \pm 0,7$ % I.A./ g órgão).

A estabilidade do $[^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})]$ *in vivo* verificada pelas análises dos metabólitos nos fluidos biológicos dos camundongos (sangue e urina) por HPLC. A Figura 202 apresenta a sobreposição do cromatograma do sangue com o cromatograma do complexo recém preparado. Após 1 hora a partir da administração em camundongos, o radiocomplexo $[^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})]$ se mostrou bastante instável, formando diferentes espécies.

Figura 202 – Cromatogramas do complexo $[^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})]$ após a marcação e 1 h após ser administrado em camundongos (análise da amostra de sangue).

Com a análise da urina dos camundongos, observou-se que o complexo não foi excretado na forma que foi administrado, ou seja, pode ser metabolizado (degradado *in vivo*), como apresenta a Figura 203, na qual não se verifica o pico cromatográfico referente ao complexo caracterizado $[^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})]$. Cabe ressaltar que este complexo, assim como o

[$^{67}\text{Ga}(\text{HbsPh})$], é eliminado pelas via intestinal (captação nos intestinos), não apresentando acúmulo significativo na bexiga ou nos rins.

Figura 203 - Cromatogramas do complexo [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$] após a marcação e 1, 4 e 24 h após ser administrado em camundongos (análise da amostra de urina).

A instabilidade do complexo [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$] pode ser justificada pela possibilidade do In expandir a sua esfera de coordenação e acomodar mais ligantes que possam forçar a saída do ligante, ou formar complexos com propriedades diferentes (estabilidade, solubilidade, tempo de retenção). Mesmo com a coordenação ao ligante hexadentado, neste caso, o complexo pode não apresentar estabilidade termodinâmica. Também se pode mencionar que a possível variação de carga do complexo em diferentes valores de pH pode dificultar a análise. Mesmo com as análises mostrando instabilidade do complexo, o perfil de biodistribuição do mesmo possui diferenças para o íon livre e justifica a proposta de melhorias estruturais. Deve-se mencionar que foram feitas diversas tentativas para as radiomarcações com ^{111}In , com aquecimento e com outros ligantes, porém as condições avaliadas resultaram em bons resultados apenas para o ligante $\text{H}_4\text{btscMeMe}$.

4.4 Considerações

Foram obtidos dois radiocomplexos, [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] e [$^{111}\text{In}(\text{HbtScMeMe})$], com acúmulo preferencial nos intestinos e no fígado. Ambos complexos foram excretados pela urina com estruturas diferentes das administradas, mas com excreção intestinal mais significativa. O complexo de ^{67}Ga apresentou retenção sanguínea por mais tempo e maior estabilidade no sangue se comparado ao complexo de ^{111}In . Os congêneros não-radioativos foram caracterizados como complexos neutros, porém com potencial mudança de carga nos diferentes valores de pH, o que pode influenciar a estabilidade dos complexos e a captação nos diferentes órgãos. Os resultados obtidos (estabilidade considerável, radiomarcações à temperatura ambiente), até o momento, justificam novos estudos visando modificações estruturais que possibilitem a incorporação de biomoléculas, ou seja, os derivados destes complexos podem apresentar potencial como agentes de diagnóstico. Além do desenvolvimento de potenciais radiofármacos, o estudo apresentado proporcionou o conhecimento inicial das possíveis vias metabólicas dos complexos.

4.5 Parte experimental

4.5.1 Considerações

As etapas deste trabalho que envolveram o uso de material radioativo e ensaios biológicos em camundongos foram realizadas sob a supervisão do Prof. Dr. António Manuel Rocha Paulo, no Instituto Superior Técnico, em Portugal.

Análise por HPLC

As análises por HPLC foram realizadas em um equipamento Perkin-Elmer bomba LC200 com detector UV-Vis Shimadzu LC290 e detector- γ Berthold LB-507A. Os solventes empregados foram grau HPLC e a H₂O usada no preparo das soluções foi bidestilada e filtrada em filtros *milipore* de 0,22 μ m.

As condições gerais utilizadas nas análises para essa tese foram:

Coluna: Macherey-Nagel EC 250/4 Nucleosil 100-10 C18 (ou 100-5 C18).

Fluxo: 1,0 mL/min (ou 0,5 mL/min para a coluna 100-5 C18).

Deteção na região do UV: 254 nm para os ligantes e complexos.

Previamente ao estudo de radiomarcção, foram otimizadas as condições analíticas do HPLC, de acordo com o que será mostrado a seguir.

Tabela 64 – Método A: Condições cromatográficas para a análise das bases de Schiff e dos complexos de Ga e In. Eluente: H₂O 0,1 % TFA (A)/MeCN 0,1 % (B), coluna: nucleosil C18. Fluxo: 1 mL/min, Método 35 min, detector UV-vis: 254 nm.

Passo	Tempo (min)	%A	%B	Curva
0	1,0	70	30	-
1	3,0	70	30	-
2	0,1	50	50	1,0
3	4,9	50	50	-
4	20	0	100	1,0
5	3,0	0	100	-
6	1,0	70	30	1,0
7	3,0	70	30	-

Figura 204 - Curva do gradiente de eluição do método utilizado.

Visando melhorar o perfil de eluição dos compostos, foram feitas alterações no método cromatográfico de acordo com a Tabela 65.

Tabela 65 - Método B: Condições cromatográficas para a análise das bases de Schiff e dos complexos de Ga e In. Eluente: H₂O 0,1 % TFA (A)/MeCN 0,1 % (B). Fluxo: 1 mL/min, Método 25 min, Detector UV-vis no comprimento de onda de 254 nm.

Passo	Tempo (min)	%A	%B	Curva
0	1,0	70	30	0,0
1	3,0	70	30	0,0
2	0,1	50	50	1,0
3	4,9	50	50	0,0
4	10	25	75	1,0
5	3,0	25	75	0,0
6	1,0	70	30	1,0
7	3,0	70	30	0,0

Visando um perfil de eluição aumentou-se a concentração de TFA nos eluentes e os resultados são apresentados a seguir. A Tabela 66 apresenta as condições cromatográficas otimizadas para a análise por HPLC dos compostos.

Tabela 66 - Método C: Condições cromatográficas para a análise das bases de Schiff e dos complexos de Ga e In. Eluente: H₂O 0,2 % TFA (A)/MeCN 0,2 % (B), coluna: nucleosil C18. Fluxo: 0,5 mL/min, Método 25 min, Detectores γ e UV-vis em 254 nm.

Passo	Tempo (min)	%A	%B	Curva
0	1,0	70	30	0,0
1	3,0	70	30	0,0
2	0,1	50	50	1,0
3	4,9	50	50	0,0
4	10	25	75	1,0
5	3,0	25	75	0,0
6	1,0	70	30	1,0
7	3,0	70	30	0,0

4.5.2 Radiomarcações

Todos os procedimentos que envolveram a manipulação de fontes radioativas não-seladas foram realizados de acordo com as regras de proteção com mínima exposição à radiação e cuidados apropriados. As manipulações das soluções de ^{67}Ga e ^{111}In foram feitas usando barreira de proteção de chumbo com visor de vidro contendo sais de chumbo. Os frascos contendo as soluções radioativas foram mantidos em contentores de chumbo com a espessura adequada e manipulados com pinças longas. A atividade máxima das soluções foi de 6 mCi.

4.5.2.1 Preparação do $^{67}\text{GaCl}_3$

O $^{67}\text{GaCl}_3$ foi preparado seguindo protocolo previamente descrito na literatura, Esquema 42. Uma solução de citrato de ^{67}Ga (Mallinckrodt) (2,2 mL) foi adicionado a um cartucho SEP-PAK SI (Waters) o qual foi previamente condicionado com 10 mL de H₂O. Seguida da adição de citrato de ^{67}Ga , com o auxílio de uma seringa, foram passados 10 mL de H₂O pelo cartucho e então seco com ar. Após isto, foram adicionados 1 x 1.000 μL (mais 4 x 500 μL) de uma solução de HCl 0,1 M, onde cinco frações foram coletadas separadamente. O $^{67}\text{GaCl}_3$ obtido em HCl 0,1 M foi usado diretamente para os procedimentos de radiomarcção.

Esquema 42 - Conversão do citrato de gálio-67 a cloreto de gálio-67.

Figura 205 – Ilustração do procedimento de conversão do citrato a cloreto de ^{67}Ga .

4.5.2.1.1 Radiomarcagem do ligante H4bscPh com $^{67}\text{GaCl}_3$

A 20 μL de uma solução do ligante H4bscPh em propileno glicol (1×10^{-3} M, 1 mg/mL, vortexado para total solubilização) foram adicionados 200 μL de uma solução de

tampão acetato de sódio (0,4 M, pH 5) e então 100 µL de $^{67}\text{GaCl}_3$ (em HCl 0,1 M). A mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente por 15 min. O rendimento radioquímico foi verificado por HPLC. Os rendimentos foram quase quantitativos (> 95%), o produto radiomarcado [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] foi usado nos estudos posteriores sem qualquer purificação.

4.5.2.2 Radiomarcção com $^{111}\text{InCl}_3$

Consideração: A repetição da radiomarcção do ligante H4btscMeMe com ^{111}In bem como a determinação do $\log P$ e as análises por HPLC dos ensaios *in vitro* e *in vivo* foram realizadas em colaboração com o aluno de pós-doutorado Dr. Francisco Silva, sob a supervisão do Prof. Dr. António Manuel Rocha Paulo, no IST em Portugal. A execução deste trabalho também foi acompanhada pelas pesquisadoras Dra. Célia Maria e Dra. Maria Paula, por questões de segurança na manipulação de material radioativo.

4.5.2.2.1 Radiomarcção do ligante H4btscMeMe

A 20 µL de uma solução do ligante H4btscMeMe em EtOH (1×10^{-3} M, 1 mg/mL) foram adicionados 100 µL de uma solução de tampão acetato de sódio (0,4 M, pH 5) e então 100 µL de $^{111}\text{InCl}_3$ (em HCl 0,1 M, Mallinckrodt). A mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente por 15 min. O rendimento radioquímico foi verificado por HPLC. Os rendimentos foram quase quantitativos (> 95%), o produto radiomarcado [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$] foi usado nos estudos posteriores sem qualquer purificação.

4.5.3 Determinação do $\log P$

A lipofilicidade dos compostos [$^{67}\text{Ga}(\text{HbScPh})$] e [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$] foram avaliadas pela determinação do coeficiente de partição ($\log D_{o/w}$) no sistema bifásico *n*-octanol/PBS 0,1 M (pH 7,4), usando o método de múltiplas extrações.

Uma mistura de 1 mL de PBS 0,1 M (pH $\approx$ 7,4) e 1 mL de *n*-octanol foi mantido sob agitação em vortex por 1 min. 100 µL do produto radiomarcado foram adicionados e a mistura foi agitada novamente em vortex por 1 min. A mistura resultante foi centrifugada por 10 min à velocidade de 3000 rpm. Três alíquotas de 100 µL de cada fase, aquosa e orgânica, foram coletadas e tiveram a radioatividade medida em contador de radiação γ .

O coeficiente de partição ($P_{o/w}$) foi calculado da seguinte forma:

$$P_{o/w} = C1/C2$$

C1 = radioatividade na fase orgânica (*n*-octanol)

C2 = radioatividade na fase aquosa (PBS 0,1M)

O resultado do logaritmo do quociente foi apresentado com $\log P_{o/w}$ e representa a lipofilicidade do composto.

Tabela 67 - Determinação da lipofilicidade do complexo [$^{111}\text{In}(\text{HbtscMeMe})$].

<i>n</i>-Octanol	Atividade (cpm)
Fração 1	760148
Fração 2	858809,1
Fração 3	865427,9
Fração 4	875120,3
Média	$\bar{A}_o = 866452,43$
Água (PBS pH 7,2)	
Fração 1	1906,4
Fração 2	1851,4
Fração 3	1937,2
Fração 4	12408,8
Média	$\bar{A}_a = 1898,33$
$\log P = \frac{\bar{A}_o}{\bar{A}_a} \quad \log P = 2,66$	

4.5.4 Estudos de estabilidade *in vitro*

Todos os ensaios de estabilidade *in vitro* foram descritos nessa tese foram realizados de maneira similar na presença de tampão PBS 0,1 M e *apo*-transferrina humana. Alíquotas de 30 μL de uma solução do produto marcado recém-marcado foram adicionadas a 120 μL de cada meio, e as misturas foram incubadas à 37°C. As análises das soluções foram realizadas em tempos específicos por HPLC.

A solução de *apo*-transferrina humana foi preparada em NaHCO₃ (10 mM em H₂O) com concentração de 3 mg/mL.

4.5.4.1 Estabilidade em soro de sangue humano e determinação da ligação às proteínas plasmáticas

A um tubo contendo 500 µL de soro humano adicionou-se 50 µL do complexo de ⁶⁷Ga em estudo e incubou-se em banho de água a 37 °C durante 1, 2 e 3 horas. Decorridos os tempos de incubação, retiram-se alíquotas de 50 µL e a essas alíquotas foram adicionados 100 µL de etanol absoluto a 4 °C, para precipitar a fração protéica, e centrifugou-se a 3000 rpm durante 10 minutos, a 4 °C. Em seguida, separou-se o precipitado do sobrenadante e o precipitado foi lavado duas vezes, com etanol (1 mL). O sobrenadante foi analisado por HPLC utilizando as condições experimentais descritas para o respectivo composto visando avaliar a estabilidade radioquímica.

Para a determinação da percentagem de ligação às proteínas plasmáticas, mediu-se na câmara de ionização a atividade da fração protéica (atividade do precipitado e a atividade total da amostra). A ligação às proteínas plasmáticas é determinada pelo quociente entre a fração protéica e a atividade total e é expressa em percentagem.

4.5.5 Ensaios *in vivo*

Os experimentos que envolveram camundongos foram realizados pela pesquisadora Dra. Maria de Lurdes Gano e pela técnica Elisabeth Correa do C²TN, no Instituto Superior Técnico, campus Tecnológico e Nuclear.

O comportamento *in vivo* dos complexos radioativos em estudo foi avaliado em grupos de 3-4 camundongos fêmea CD-1 (estirpe outbred Charles River, França). Os animais utilizados tinham entre 30 e 39 dias de idade, com um peso variável entre 22 e 29 g. As condições experimentais de realização dos ensaios biológicos satisfaziam as orientações técnicas relativas ao alojamento e cuidados a prestar a pequenos roedores, para aplicação do Decreto-Lei nº 113/ 2013 de 7 de Agosto, que transpõe para a ordem jurídica interna a Diretiva comunitária nº 2010/63/UE a qual estabelece as normas mínimas relativas à proteção de animais para fins experimentais e outros fins científicos.

No decorrer dos ensaios, os animais foram mantidos em grupo com dieta normal *ad libitum* em condições controladas de umidade, temperatura (22 ± 2 °C) e ciclo de luz (12:12h).

4.5.5.1 Biodistribuição e biocinética

A distribuição biológica dos complexos de ^{67}Ga e de ^{111}In foi estudada por administração intravenosa de 100 µl de cada preparação, na veia da cauda. Imediatamente após administração, mediu-se a dose radioativa administrada a cada camundongo em câmara de ionização (Capintec CRC25R). Os animais foram sacrificados 1, 4 e 24 horas após a administração, por deslocação cervical e a sua atividade medida. Assumiu-se que a diferença entre a radioatividade do animal após injeção e após sacrifício era devida à excreção total. Os animais sacrificados foram pesados e dissecados. Os órgãos de interesse foram removidos, pesados e medida a sua atividade em câmara de ionização ou contador gama (LB2111, Berthold). Os resultados foram expressos em percentagem de atividade injetada por órgão total (% A.I./ órgão) ou por grama de órgão (% A.I./g órgão). Para o sangue, osso e músculo, a atividade total foi calculada assumindo que estes correspondem a 6, 10 e 40% do peso total do animal, respectivamente.

4.5.5.2 Ensaios de estabilidade *in vivo*

A estabilidade *in vivo* dos complexos radioativos foi avaliada por análise em HPLC de fase reversa de amostras de urina e de soro dos ratinhos, nas condições experimentais descritas para o respectivo controle radioquímico. Assim, no momento do sacrifício recolheram-se amostras de urina e amostras de sangue por punção cardíaca.

Urina: A urina, recolhida no momento do sacrifício dos ratinhos foi centrifugada durante 10 min a 3000 rpm e o sobrenadante analisado por HPLC.

Sangue: Após retração do coágulo, o sangue foi centrifugado a 3000 rpm durante 10 min para separar o soro. Retiraram-se alíquotas de 100 µL de soro, as quais foram tratadas com 200 µL de etanol mantido a 4 °C para precipitar as proteínas séricas. Seguidamente centrifugaram-se a 3000 rpm durante 10 min, a 4°C. O sobrenadante foi analisado por HPLC.

Considerações finais e perspectivas

Os objetivos propostos, inicialmente, foram alcançados, uma vez que a partir do reagente 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído foram obtidos diversos compostos, dentre eles, ligantes hexadentados adequados para a formação de radiocomplexos de ^{67}Ga e ^{111}In . Não foram obtidos complexos de Re com altos rendimentos, no entanto, foram propostas modificações estruturais e novos trabalhos podem ser desenvolvidos neste sentido.

Os radiocomplexos $[\text{Ga}(\text{HbScPh})]$ e $[\text{In}(\text{HbtScMeMe})]$ atuaram como agentes de perfusão com tendência à acumulação nos intestinos e fígado. Observou-se que os radiocomplexos não apresentaram alta estabilidade, mas os estudos podem servir de “*screening*” inicial para modificações estruturais. Uma vez que as radiomarcações foram eficientes em curtos períodos (15 min) e à temperatura ambiente (20 - 25 °C). Devido à não-especificidade destes radiocomplexos, a biodistribuição foi avaliada apenas em camundongos normais. No entanto, a incorporação de uma biomolécula pode agregar a especificidade para testes em camundongos com tumor, por exemplo, credenciando estes complexos como potenciais agentes de diagnóstico específico para algum tipo de câncer. Também devem ser feitos, futuramente, os estudos da determinação das constantes de formação e estabilidade dos complexos e determinação dos valores pKa, como informações complementares ao trabalho inicial. Estudos futuros poderão avaliar a potencialidade dos compostos preparados neste trabalho também agentes terapêuticos, uma vez que possuem grupos farmacofóricos e o emprego de metais com função biológica importante.

Referências bibliográficas

- 1 MAGILL, J.; GALY, J. **Radioactivity - Radionuclides - Radiation**. Berlim: Springer, 2005. 256 p.
- 2 PASSOS, M. H. S.; SOUZA, A. A. **Química nuclear e radioatividade**. 2. ed. Campinas: Editora Átomo, 2012. 182 p.
- 3 CHURCH OF THE COSMOS: Temple of Light. **Electromagnetic spectrum**. 2012. Disponível em: <<https://churchofthecosmos.wordpress.com/2012/12/05/%ef%bb%bfthe-electromagnetic-radiation-spectrum-and-its-health-risks/electromagnetic-spectrum/>>. Acesso em: 14 abr. 2017.
- 4 BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE. **Penetration of radiation**. 2007. Disponível em: <<https://www.bcm.edu/bodycomplab/mainbodycomp.htm>>. Acesso em: 14 abr. 2017.
- 5 WHITE WAVE MEDICAL. **Skin**. 2017. Disponível em: <<http://www.whitewavemedical.com/skin-101.html>>. Acesso em: 17 abr. 2017.
- 6 RAMOGIDA, C. F.; ORVIG, C. Tumour targeting with radiometals for diagnosis and therapy. **Chem. Commun.**, v. 49, n. 42, p. 4720-4739, 2013.
- 7 ZEGLIS, B. M.; HOUGHTON, J. L.; EVANS, M. J.; VIOLA-VILLEGAS, N.; LEWIS, J. S. Underscoring the influence of inorganic chemistry on nuclear imaging with radiometals. **Inorg. Chem.**, v. 53, n. 4, p. 1880-1899, 2014.
- 8 ZEGLIS, B. M.; LEWIS, J. S. A practical guide to the construction of radiometallated bioconjugates for positron emission tomography. **Dalton Trans.**, v. 40, n. 23, p. 6168-6195, 2011.
- 9 CANADIAN NUCLEAR ASSOCIATION. **Quantifying radiation**. 2015. Disponível em: <<https://cna.ca/issues-policy/radiation/quantifying-radiation/>>. Acesso em: 17 abr. 2017.
- 10 THORP-GREENWOOD, F. L.; COOGAN, M. P. Multimodal radio-(PET/SPECT) and fluorescence imaging agents based on metallo-radioisotopes: current applications and prospects for development of new agents. **Dalton Trans.**, v. 40, n. 23, p. 6129-6143, 2011.
- 11 WILLIAMS, H. A.; ROBINSON, S.; JULYAN, P.; ZWEIT, J.; HASTINGS, D. A Comparison of PET imaging characteristics of various copper radioisotopes. **Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging**, v. 32, n. 12, p. 1473-1480, 2005.
- 12 BARTHOLOMÄ, M. D. Recent developments in the design of bifunctional chelators for metal-based radiopharmaceuticals used in positron emission tomography. **Inorganica Chim. Acta.**, v. 389, p. 36-51, 2012.
- 13 AL-NAHHAS, A.; WIN, Z.; SZYSZKO, T.; SINGH, A.; NANNI, C.; FANTI, S.; RUBELLO, D. Gallium-68 PET: a new frontier in receptor cancer imaging. **Anticancer Res.**, v. 27, n. 6B, p. 4087-4094, 2007.

- 14 HANDLEY, M. G.; MEDINA, R. A.; NAGEL, E.; BLOWER, P. J.; SOUTHWORTH, R. PET imaging of cardiac hypoxia: opportunities and challenges. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 51 n. 5, p. 640-650, 2011.
- 15 HAUBNER, R.; MASCHAUER, S.; PRANTE, O. PET radiopharmaceuticals for imaging integrin expression: tracers in clinical studies and recent developments. **BioMed Res. Int.**, v. 2014, 17 páginas, 2014. doi:10.1155/2014/871609
- 16 GIELEN, M.; TIEKINK, E. R. T. **Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents: the use of metals in medicine**. New York: John Wiley, 2005. 645 p.
- 17 JAUREGUI-OSORO, M.; WILLIAMSON, P. A.; GLARIA, A.; SUNASSEE, K.; CHAROENPHUN, P.; GREEN, M. A.; MULLEN, G. E. D.; BLOWER, P. J. Biocompatible inorganic nanoparticles for [¹⁸F]-fluoride binding with applications in PET imaging. **Dalton Trans.**, v. 40, n. 23, p. 6226-6237, 2011.
- 18 SMITH, G. E.; SLADEN, H. L.; BIAGINI, S. C. G.; BLOWER, P. J. Inorganic approaches for radiolabelling biomolecules with fluorine-18 for imaging with positron emission tomography. **Dalton Trans.**, v. 40, n. 23, p. 6196-6205, 2011.
- 19 PRICE, E. W.; ORVIG, C. Matching chelators to radiometals for radiopharmaceuticals. **Chem. Soc. Rev.**, v. 43, n. 1, p. 260-290, 2013.
- 20 MJOS, K. D.; ORVIG, C. Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry. **Chem. Rev.**, v. 114, n. 8, p. 4540-4563, 2014.
- 21 RANYUK, E.; LEBEL, R.; BÉRUBÉ-LAUZIÈRE, Y.; KLARSKOV, K.; LECOMTE, R.; VAN LIER, J. E.; GUÉRIN, B. ⁶⁸Ga/DOTA- and ⁶⁴Cu/NOTA-Phthalocyanine conjugates as fluorescent/PET bimodal imaging probes. **Bioconjug. Chem.**, v. 24, n. 9, p. 1624-1633, 2013.
- 22 FAULKNER, S.; LONG, N. J. Radiopharmaceuticals for imaging and therapy. **Dalton Trans.**, v. 40, n. 23, p. 6067-6067, 2011.
- 23 HUANG, W.-Y.; DAVIS, J. J. Multimodality and nanoparticles in medical imaging. **Dalton Trans.**, v. 40, n. 23, p. 6087-6103, 2011.
- 24 ABRAM, U.; ALBERTO, R. Technetium and rhenium: coordination chemistry and nuclear medical applications. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 17, n. 8, p. 1486-1500, 2006.
- 25 LIU, S.; CHAKRABORTY, S. ^{99m}Tc-Centered one-pot synthesis for preparation of ^{99m}Tc radiotracers. **Dalton Trans.**, v. 40, n. 23, p. 6077-6086, 2011.
- 26 DABROWIAK, J. C. **Metals in medicine**. New York: John Wiley, 2009. 334 p.
- 27 CUTLER, C. S.; HENNKENS, H. M.; SISAY, N.; HUCLIER-MARKAI, S.; JURISSON, S. S. Radiometals for combined imaging and therapy. **Chem. Rev.**, v. 113, n. 2, p. 858-883, 2013.

- 28 MINDT, T. L.; MÜLLER, C.; STUKER, F.; SALAZAR, J.-F.; HOHN, A.; MUEGGLER, T.; RUDIN, M.; SCHIBLI, R. A “click chemistry” approach to the efficient synthesis of multiple imaging probes derived from a single precursor. **Bioconjug. Chem.**, v. 20, n.10, p. 1940-1949, 2009.
- 29 KUMAR, A.; LI, K.; CAI, C. Anaerobic conditions to reduce oxidation of proteins and to accelerate the copper-catalyzed “click” reaction with a water-soluble bis(triazole) ligand. **Chem. Commun.**, v. 47, n. 11, p. 3186-3188, 2011.
- 30 BOTTORFF, S. C.; KASTEN, B. B.; STOJAKOVIC, J.; MOORE, A. L.; MACGILLIVRAY, L. R.; BENNY, P. D. Cu-free 1,3-dipolar cycloaddition click reactions to form isoxazole linkers in chelating ligands for *fac*-[M^I(CO)₃]⁺ centers (M = Re, ^{99m}Tc). **Inorg. Chem.**, v. 53, n. 4, p. 1943-1945, 2014.
- 31 ZEGLIS, B. M.; DAVIS, C. B.; AGGELER, R.; KANG, H. C.; CHEN, A.; AGNEW, B. J.; LEWIS, J. S. Enzyme-mediated methodology for the site-specific radiolabeling of antibodies based on catalyst-free click chemistry. **Bioconjug. Chem.**, v. 24, n. 6, p. 1057-1067, 2013.
- 32 MINDT, T. L.; STRUTHERS, H.; BRANS, L.; ANGUELOV, T.; SCHWEINSBERG, C.; MAES, V.; TOURWÉ, D.; SCHIBLI, R. “Click to chelate”: synthesis and installation of metal chelates into biomolecules in a single step. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 128, n. 47, p. 15096-15097, 2006.
- 33 FREITAS, L. B. DE O.; RUELA, F. A.; PEREIRA, G. R.; ALVES, R. B.; FREITAS, R. P. DE; SANTOS, L. J. DOS. The “click” reaction in the synthesis of 1,2,3-triazoles: chemical aspects and applications. **Quím. Nova.**, v. 34, n. 10, p. 1791-1804, 2011.
- 34 KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 40, n. 11, p. 2004-2021, 2001.
- 35 KOLB, H. C.; SHARPLESS, K. B. The growing impact of click chemistry on drug discovery. **Drug Discov. Today.**, v. 8, n. 24, p.1128-1137, 2003.
- 36 THIRUMURUGAN, P.; MATOSIUK, D.; JOZWIAK, K. Click chemistry for drug development and diverse chemical-biology applications. **Chem. Rev.**, v. 113, n. 7, p. 4905-4979, 2013.
- 37 SUN, H.; PENG, X. Template-directed fluorogenic oligonucleotide ligation using “click” chemistry: detection of single nucleotide polymorphism in the human p53 tumor suppressor gene. **Bioconjug. Chem.**, v. 24, n. 7, p. 1226-1234, 2013.
- 38 HEIN, C. D.; LIU, X.-M.; WANG, D. Click chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences. **Pharm. Res.**, v. 25, n. 10, p. 2216-2230, 2008.
- 39 STRUTHERS, H.; SPINGLER, B.; MINDT, T. L.; SCHIBLI, R. “Click-to-chelate”: design and incorporation of triazole-containing metal-chelating systems into biomolecules of diagnostic and therapeutic interest. **Chem.-Eur. J.**, v. 14, n. 20, p. 6173-6183, 2008.

- 40 SPEERS, A. E.; ADAM, G. C.; CRAVATT, B. F. Activity-based protein profiling *in vivo* using a copper(I)-catalyzed azide-alkyne [3 + 2] cycloaddition. **J. Am. Chem. Soc.**, v.125, n. 16, p. 4686-4687, 2003.
- 41 AZAGARSAMY, M. A.; ANSETH, K. S. Bioorthogonal click chemistry: an indispensable tool to create multifaceted cell culture scaffolds. **ACS Macro Lett.**, v. 2, n. 1, p. 5-9, 2013.
- 42 MAISONIAL, A.; SERAFIN, P.; TRAÏKIA, M.; DEBITON, E.; THÉRY, V.; AITKEN, D. J.; LEMOINE, P.; VIOSSAT, B.; GAUTIER, A. Click chelators for platinum-based anticancer drugs. **Eur. J. Inorg. Chem.**, v. 2008, n. 2, p. 298-305, 2008.
- 43 BEST, M. D. Click chemistry and bioorthogonal reactions: unprecedented selectivity in the labeling of biological molecules. **Biochemistry (Mosc.)**, v. 48, n. 28, p. 6571-6584, 2009.
- 44 KLUBA, C. A.; MINDT, T. L. Click-to-chelate: development of technetium and rhenium-tricarbonyl labeled radiopharmaceuticals. **Molecules**, v. 18, n. 3, p. 3206-3226, 2013.
- 45 NWE, K.; BRECHBIEL, M. W. Growing applications of “click chemistry” for bioconjugation in contemporary biomedical research. **Cancer Biother. Radiopharm.**, v. 24, n. 3, p. 289-302, 2009.
- 46 HUDAK, J. E.; BARFIELD, R. M.; DE HART, G. W.; GROB, P.; NOGALES, E.; BERTOZZI, C. R.; RABUKA, D. Synthesis of heterobifunctional protein fusions using copper-free click chemistry and the aldehyde tag. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 51, n. 17, p. 4161-4165, 2012.
- 47 LIANG, L.; ASTRUC, D. The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) “click” reaction and its applications. An overview. **Coord. Chem. Rev.**, v. 255, n. 23–24, p. 2933-2945, 2011.
- 48 MCNULTY, J.; KESKAR, K.; VEMULA, R. The first well-defined silver(I)-complex-catalyzed cycloaddition of azides onto terminal alkynes at room temperature. **Chem.-Eur. J.**, v. 17, n. 52, p.14727-14730, 2011.
- 49 KASTEN, B. B.; MA, X.; LIU, H.; HAYES, T. R.; BARNES, C. L.; QI, S.; CHENG, K.; BOTTORFF, S. C.; SLOCUMB, W. S.; WANG, J.; CHENG, Z.; BENNY, P. D. Clickable, hydrophilic ligand for *fac*-[M^I(CO)₃]⁺ (M = Re/^{99m}Tc) applied in an *S*-functionalized α -MSH peptide. **Bioconjug. Chem.**, v. 25, n. 3, p. 579-592, 2014.
- 50 SUN, J.; SUN, Y.; GONG, H.; XIE, Y.-J.; YAN, C.-G. Facile synthesis of dispirooxindole-fused heterocycles via domino 1,4-dipolar addition and Diels–Alder reaction of in situ generated Huisgen 1,4-dipoles. **Org. Lett.**, v. 14, n. 20, p. 5172-5175, 2012.
- 51 BOTTORFF, S. C.; MOORE, A. L.; WEMPLE, A. R.; BUČAR, D.-K.; MACGILLIVRAY, L. R.; BENNY, P. D. pH-Controlled coordination mode rearrangements of “clickable” Huisgen-based multidentate ligands with [M^I(CO)₃]⁺ (M = Re, ^{99m}Tc). **Inorg. Chem.**, v. 52, n. 6, p. 2939-2950, 2013.

- 52 ÁLVAREZ, C. M.; GARCÍA-ESCUADERO, L. A.; GARCÍA-RODRÍGUEZ, R.; MIGUEL, D. Schiff plus click: one-pot preparation of triazole-substituted iminopyridines and ring opening of the triazole ring. **Dalton Trans.**, v. 42, n. 7, p. 2556-2561, 2013.
- 53 EVANS, H. L.; CARROLL, L.; ABOAGYE, E. O.; SPIVEY, A. C. Bioorthogonal chemistry for ^{68}Ga radiolabelling of DOTA-containing compounds. **J. Label. Compd. Radiopharm.**, v. 57, n. 4, p. 291-297, 2014.
- 54 ŠIMEČEK, J.; SCHULZ, M.; NOTNI, J.; PLUTNAR, J.; KUBÍČEK, V.; HAVLÍČKOVÁ, J.; HERMANN, P. Complexation of metal ions with TRAP (1,4,7-triazacyclononane phosphinic acid) ligands and 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid: phosphinate-containing ligands as unique chelators for trivalent gallium. **Inorg. Chem.**, v. 51, n. 1, p. 577-590, 2012.
- 55 NOTNI, J.; POHLE, K.; WESTER, H.-J. Be spoilt for choice with radiolabelled RGD peptides: preclinical evaluation of ^{68}Ga -TRAP(RGD)₃. **Nucl. Med. Biol.**, v. 40, n. 1, p. 33-41, 2013.
- 56 CAMUS, N.; HALIME, Z.; LE BRIS, N.; BERNARD, H.; PLATAS-IGLESIAS, C.; TRIPIER, R. Full control of the regiospecific *N*-functionalization of C-functionalized cyclam bisaminal derivatives and application to the synthesis of their TETA, TE2A, and CB-TE2A analogues. **J. Org. Chem.**, v. 79, n. 5, p. 1885-1899, 2014.
- 57 EISENWIENER, K.-P.; PRATA, M. I. M.; BUSCHMANN, I.; ZHANG, H.-W.; SANTOS, A. C.; WENGER, S.; REUBI, J. C.; MÄCKE, H. R. NODAGATOC, a new chelator-coupled somatostatin analogue labeled with [$^{67/68}\text{Ga}$] and [^{111}In] for SPECT, PET, and targeted therapeutic applications of somatostatin receptor (Hsst2) expressing tumors. **Bioconj. Chem.**, v. 13, n. 3, p. 530-541, 2002.
- 58 BOROS, E.; FERREIRA, C. L.; CAWTHRAY, J. F.; PRICE, E. W.; PATRICK, B. O.; WESTER, D. W.; ADAM, M. J.; ORVIG, C. Acyclic chelate with ideal properties for ^{68}Ga PET imaging agent elaboration. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 132, n. 44, p. 15726-15733, 2010.
- 59 PRICE, E. W.; CAWTHRAY, J. F.; BAILEY, G. A.; FERREIRA, C. L.; BOROS, E.; ADAM, M. J.; Orvig, C. H₄Octapa: An acyclic chelator for ^{111}In radiopharmaceuticals. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 134, n. 20, p. 8670-8683, 2012.
- 60 BAILEY, G. A.; PRICE, E. W.; ZEGLIS, B. M.; FERREIRA, C. L.; BOROS, E.; LACASSE, M. J.; PATRICK, B. O.; LEWIS, J. S.; ADAM, M. J.; ORVIG, C. H₂azapa: a versatile acyclic multifunctional chelator for ^{67}Ga , ^{64}Cu , ^{111}In , and ^{177}Lu . **Inorg. Chem.**, v. 51, n. 22, p. 12575-12589, 2012.
- 61 PRICE, E. W.; ZEGLIS, B. M.; CAWTHRAY, J. F.; RAMOGIDA, C. F.; RAMOS, N.; LEWIS, J. S.; ADAM, M. J.; ORVIG, C. H₄octapa-Trastuzumab: versatile acyclic chelate system for ^{111}In and ^{177}Lu imaging and therapy. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 135, n. 34, p. 12707-12721, 2013.
- 62 PRICE, E. W.; ZEGLIS, B. M.; LEWIS, J. S.; ADAM, M. J.; ORVIG, C. H₆phospa-Trastuzumab: bifunctional methylenephosphonate-based chelator with ^{89}Zr , ^{111}In and ^{177}Lu . **Dalton Trans.**, v. 43, n. 1, p. 119-131, 2013.

- 63 DA SILVA, C. M.; DA SILVA, D. L.; MODOLO, L. V.; ALVES, R. B.; DE RESENDE, M. A.; MARTINS, C. V. B.; DE FÁTIMA, Â. Schiff Bases: a short review of their antimicrobial activities. **J. Adv. Res.**, v. 2, n. 1, p. 1-8, 2011.
- 64 SONG, X.; LIM, M. H.; MOHAMED, D. K. B.; WONG, S. M.; ZHAO, J.; HOR, T. S. A. Re(I) carbonyl complexes containing pyridyl-imine and amine ligands: synthesis, characterization and their catalytic olefin epoxidation activities. **J. Organomet. Chem.**, v. 814, p. 1-7, 2016.
- 65 CAO, Y.; YI, C.; LIU, H.; LI, H.; LI, Q.; YUAN, Z.; WEI, G. Syntheses, crystal structures and in vitro anticancer activities of oxovanadium(IV) complexes of amino acid Schiff base and 1,10-phenanthroline ligands. **Transit. Met. Chem.**, v. 41, n. 5, p. 531-538, 2016.
- 66 DIAS, P.; KINOUTI, L.; CONSTANTINO, V.; FERREIRA, A.; GONÇALVES, M.; NASCIMENTO, R.; PETRILLI, H.; CALDAS, M.; FREM, R. Spectroscopic characterization of Schiff base-copper complexes immobilized in smectite clays. **Quím. Nova**, v. 33, n. 10, p. 2135-2142, 2010.
- 67 MARTIN, D. J.; MCCARTHY, B. D.; PIRO, N. A.; DEMPSEY, J. L. Synthesis and electrochemical characterization of a tridentate Schiff-base ligated Fe(II) complex. **Polyhedron**, v. 114, p. 200-204, 2016.
- 68 GOTTSCHALDT, M.; BOHLENDER, C.; POSPIECH, A.; GÖRLS, H.; WALTHER, M.; MÜLLER, D.; KLETTE, I.; BAUM, R. P.; SCHUBERT, U. S. In^{III} and Ga^{III} complexes of sugar-substituted tripodal trisalicylidene imines: the first ⁶⁸Ga-labelled sugar derivative. **Eur. J. Inorg. Chem.**, v. 2009, n. 28, p. 4298-4307, 2009.
- 69 BERALDO, H. Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. **Quím. Nova**, v. 27, n. 3, p. 461-471, 2004.
- 70 ZHAI, X.; BAO, G.; WANG, L.; CHENG, M.; ZHAO, M.; ZHAO, S.; ZHOU, H.; GONG, P. Design, synthesis and biological evaluation of novel 4-phenoxy-6,7-disubstituted quinolines possessing (thio)semicarbazones as c-Met kinase inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 24, n. 6, p. 1331-1345, 2016.
- 71 ATAL, M. K.; SHARMA, R.; SAINI, A.; DHAYAL, V.; NAGAR, M. Synthesis and characterization of organotin(IV) semicarbazones: potential precursors for nanosized tin oxide. **J. Sol-Gel Sci. Technol.**, v. 79, n. 1, p. 114-121, 2016.
- 72 SINGH, H. L.; SINGH, J. B.; SHARMA, K. P. Synthetic, structural, and antimicrobial studies of organotin(IV) complexes of semicarbazone, thiosemicarbazone derived from 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde. **Res. Chem. Intermed.**, v. 38, n. 1, p. 53-65, 2011.
- 73 LEE, W. Y.; LEE, P. P. F.; YAN, Y. K.; LAU, M. Cytotoxic copper(II) salicylaldehyde semicarbazone complexes: mode of action and proteomic analysis. **Metallomics**, v. 2, n. 10, p. 694-705, 2010.
- 74 RETTONDIN, A. R.; CARNEIRO, Z. A.; GONÇALVES, A. C. R.; FERREIRA, V. F.; OLIVEIRA, C. G.; LIMA, A. N.; OLIVEIRA, R. J.; DE ALBUQUERQUE, S.; DEFLON, V.

M.; MAIA, P. I. S. Gold(III) complexes with ONS-tridentate thiosemicarbazones: toward selective trypanocidal drugs. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 120, p. 217-226, 2016.

75 OLIVEIRA, C. G.; MAIA, P. I. DA S.; SOUZA, P. C.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; VIANA, R. B.; BATISTA, A. A.; NASCIMENTO, O. R.; DEFLON, V. M. Manganese(II) complexes with thiosemicarbazones as potential anti-*Mycobacterium tuberculosis* agents. **J. Inorg. Biochem.**, v. 132, p. 21-29, 2014.

76 OLIVEIRA, C. G.; MAIA, P. I. DA S.; MIYATA, M.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; ALMEIDA, E. T. DE; DEFLON, V. M. Cobalt(III) complexes with thiosemicarbazones as potential anti-*Mycobacterium tuberculosis* agents. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 25 n. 10, p. 1848-1856, 2014.

77 CARBALLO, R.; CASAS, J. S.; GARCÍA-MARTÍNEZ, E.; PEREIRAS-GABIÁN, G.; SÁNCHEZ, A.; SORDO, J.; VÁZQUEZ-LÓPEZ, E. M.; GARCIA-MONTEAGUDO, J. C.; ABRAM, U. Reaction of bromopentacarbonylrhenium(I) with ferrocenylcarbaldehyde thiosemicarbazones: the first x-ray diffraction studies of metal carbonyl complexes containing bidentate thiosemicarbazone ligands. **J. Organomet. Chem.**, v. 656, n. 1-2, p. 1-10, 2002.

78 CASAS, J. S.; GARCÍA-TASENDE, M. S.; SORDO, J. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. a structural review. **Coord. Chem. Rev.**, v. 209, n. 1, p. 197-261, 2000.

79 MAIA, P. I. da S. **Complexos de interesse medicinal em terapia ou diagnóstico, envolvendo os elementos Au, Pd, Pt, Re e Tc, com tiossemicarbazonas S,N,S-tridentadas.** 2011. 326 f. Tese (Doutorado em Química Analítica e Inorgânica) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.

80 MAIA, P. I. DA S.; FERNANDES, A. G. DE A.; SILVA, J. J. N.; ANDRICOPULO, A. D.; LEMOS, S. S.; LANG, E. S.; ABRAM, U.; DEFLON, V. M. Dithiocarbazate complexes with the $[M(PPh_3)]^{2+}$ (M = Pd or Pt) moiety. **J. Inorg. Biochem.**, v. 104, n. 12, p. 1276-1282, 2010.

81 FERNANDES, A. G. DE A. **Quelato-complexos de rênio e tecnécio com potencial aplicação medicinal.** 2012. 204 f. Tese (Doutorado em Química Analítica e Inorgânica) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2012.

82 ADAMS, H.; CLUNAS, S.; CUMMINGS, L. R.; FENTON, D. E.; MCHUGH, P. E. Copper(II) complexes of unsymmetric compartmental ligands bearing adjacent $\{N_2O\}$, $\{N,S,O\}$ donor sets and $\{N_2O\}$, $\{N,O\}$ donor Sets. **Inorg. Chem. Commun.**, v. 6, n. 7, p. 837-840, 2003.

83 ADAMS, H.; FENTON, D. E.; CUMMINGS, L. R.; MCHUGH, P. E.; OHBA, M.; OKAWA, H.; SAKIYAMA, H.; SHIGA, T. The structures and magnetism of trinuclear Ni(II), Co(II) and Mn(II) complexes derived from unsymmetrical compartmental ligands. **Inorganica Chim. Acta**, v. 357, n. 12, p. 3648-3656, 2004.

84 FONSECA, A. S.; BORTOLUZZI, A. J. Crystal structure of 3-[(2-[bis-(2-hydroxy-benz-yl)amino]-eth-yl)(2-hydroxy-benz-yl)amino)-meth-yl]-2-hydroxy-5-

methyl-benzaldehyde. **Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online**, v. 70, n. 12, p. 562-565, 2014.

85 BISWAS, S.; DOLAI, M.; DUTTA, A.; ALI, M. Synthesis, structural characterization and DFT calculation on a square-planar Ni(II) complex of a compartmental Schiff base ligand. **J. Mol. Struct.**, v. 1125, p. 688-695, 2016.

86 BOSCH, S.; COMBA, P.; GAHAN, L. R.; SCHENK, G. Asymmetric mono- and dinuclear Ga^{III} and Zn^{II} complexes as models for purple acid phosphatases. **J. Inorg. Biochem.**, v. 162 (Supplement C), p. 343-355, 2016.

87 DOBROVA, A.; PLATZER, S.; BACHER, F.; M. MILUNOVIC, M. N.; DOBROV, A.; SPENGLER, G.; A. ENYEDY, É.; NOVITCHI, G.; B. ARION, V. Structure-antiproliferative activity studies on *L*-proline- and homoproline-4-*N*-pyrrolidine-3-thiosemicarbazone hybrids and their nickel(II), palladium(II) and copper(II) complexes. **Dalton Trans.**, v. 45, n. 34, p. 13427-13439, 2016.

88 FIRMO, R. N.; DE SOUZA, I. C. A.; MIRANDA, F. DA S.; PINHEIRO, C. B.; RESENDE, J. A. L. C.; LANZNASTER, M. A new ligand H₄Lox and its iron(III) complex as a platform for the development of heterotrimetallic complexes. **Polyhedron**, v. 117, p. 604-611, 2016.

89 WEI, Z.; LIU, Y.; WANG, S.; YAO, L.; NIE, H.; WANG, Y.; LIU, X.-Y.; ZHENG, Z.; LI, S. Conjugates of salicylaldoximes and peripheral site ligands: novel efficient nonquaternary reactivators for nerve agent-inhibited acetylcholinesterase. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 25, n. 16, p. 4497-4505, 2017.

90 ZALTARIOV, M. F.; HAMMERSTAD, M.; ARABSHAHI, H. J.; JOVANOVIĆ, K.; RICHTER, K. W.; CAZACU, M.; SHOVA, S.; BALAN, M.; ANDERSEN, N. H.; RADULOVIĆ, S.; REYNISSON, J.; ANDERSSON, K. K.; ARION, V. B. New iminodiacetate-thiosemicarbazone hybrids and their copper(II) complexes are potential ribonucleotide reductase R2 inhibitors with high antiproliferative activity. **Inorg. Chem.**, v. 56, n. 6, p. 3532-3549, 2017.

91 CHIRAKUL, P.; HAMPTON, P. D.; BENCZE, Z. A Convergent synthesis of hexahomotriazacalix[3]arene macrocycles. **J. Org. Chem.**, v. 65, n. 24, p. 8297-8300, 2000.

92 JOSEPH, R.; CHINTA, J. P.; RAO, C. P. Calix[4]arene-based 1,3-diconjugate of salicylyl imine having dibenzyl amine moiety (L): synthesis, characterization, receptor properties toward Fe²⁺, Cu²⁺, and Zn²⁺, crystal structures of its Zn²⁺ and Cu²⁺ complexes, and selective phosphate sensing by the [ZnL]. **Inorg. Chem.**, v. 50, n. 15, p. 7050-7058, 2011.

93 MUMMIDIVARAPU, V. V. S.; NEHRA, A.; HINGE, V. K.; RAO, C. P. Triazole linked picolyimine conjugate of calix[6]arene as a sequential sensor for La³⁺ followed by F⁻. **Org. Lett.**, v. 14, n. 12, p. 2968-2971, 2012.

94 PIOVEZAN, C.; SILVA, J. M. R.; NEVES, A.; BORTOLUZZI, A. J.; HAASE, W.; TOMKOWICZ, Z.; CASTELLANO, E. E.; HOUGH, T. C. S.; ROSSI, L. M. Design of a

dinuclear Nickel(II) bioinspired hydrolase to bind covalently to silica surfaces: synthesis, magnetism, and reactivity studies. **Inorg. Chem.**, v. 51, n. 11, p. 6104-6115, 2012.

95 MILUNOVIC, M. N. M.; ENYEDY, É. A.; NAGY, N. V.; KISS, T.; TRONDL, R.; JAKUPEC, M. A.; KEPPLER, B. K.; KRACHLER, R.; NOVITCHI, G.; ARION, V. B. *L*- and *d*-proline thiosemicarbazone conjugates: coordination behavior in solution and the effect of copper(II) coordination on their antiproliferative activity. **Inorg. Chem.**, v. 51, n. 17, p. 9309-9321, 2012.

96 PATHAK, R. K.; HINGE, V. K.; MONDAL, M.; RAO, C. P. Triazole-linked-thiophene conjugate of calix[4]arene: its selective recognition of Zn^{2+} and as biomimetic model in supporting the events of the metal detoxification and oxidative stress involving metallothionein. **J. Org. Chem.**, v. 76, n. 24, p. 10039-10049, 2011.

97 FARRUGIA, L. J. WinGX Suite for small-molecule single-crystal crystallography. **J. Appl. Crystallogr.**, v. 32, n. 4, p. 837-838, 1999.

98 SHELDRICK, G. M. A Short history of SHELX. **Acta Crystallogr. A**, v. 64, n. 1, p. 112-122, 2008.

99 GRUENE, T.; HAHN, H. W.; LUEBBEN, A. V.; MEILLEUR, F.; SHELDRICK, G. M. Refinement of macromolecular structures against neutron data with SHELXL2013. **J. Appl. Crystallogr.**, v. 47, n. 1, p. 462-466, 2014.

100 SPEK, A. L. Single-crystal structure validation with the program PLATON. **J. Appl. Crystallogr.**, v. 36, n. 1, p. 7-13, 2003.

101 FARRUGIA, L. J. ORTEP-3 for Windows - a version of ORTEP-III with a graphical user interface (GUI). **J. Appl. Crystallogr.**, v. 30, p. 565, 1997.

102 GRAY, T. **Os elementos: uma exploração visual dos átomos conhecidos no universo**. 1. ed. São Paulo: Blucher, 2011. 240 p.

103 DILWORTH, J. R.; PARROTT, S. J. The biomedical chemistry of technetium and rhenium. **Chem. Soc. Rev.**, v. 27, n. 1, p. 43-55, 1998.

104 TISATO, F.; REFOSCO, F.; BANDOLI, G. Structural survey of technetium complexes. **Coord. Chem. Rev.**, v. 135-136, p. 325-397, 1994.

105 EVEN-SAPIR, E.; METSER, U.; MISHANI, E.; LIEVSHITZ, G.; LERMAN, H.; LEIBOVITCH, I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: ^{99m}Tc -MDP planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, ^{18}F -fluoride PET, and ^{18}F -fluoride PET/CT. **J. Nucl. Med.**, v. 47, n. 2, p. 287-297, 2006.

106 OGASAWARA, K.; OGAWA, A.; EZURA, M.; KONNO, H.; SUZUKI, M.; YOSHIMOTO, T. Brain single-photon emission CT studies using ^{99m}Tc -HMPAO and ^{99m}Tc -ECD early after recanalization by local intraarterial thrombolysis in patients with acute embolic middle cerebral artery occlusion. **Am. J. Neuroradiol.**, v. 22, n. 1, p. 48-53, 2001.

- 107 HERRLER, T.; WANG, H.; TISCHER, A.; BARTENSTEIN, P.; JAUCH, K.-W.; GUBA, M.; DIEMLING, M.; NIMMON, C.; HACKER, M. ^{99m}Tc -MAG3 scintigraphy for the longitudinal follow-up of kidney function in a mouse model of renal ischemia-reperfusion injury. **EJNMMI Res.**, v. 2, p. 2. 2012.
- 108 MEDICA LOOK. **Nuclear stress test**. 2017. Disponível em: <http://www.medicalook.com/tests/Nuclear_Stress_Test.html> Acesso em 12 abr. 2017.
- 109 CARDOSO, E. DE M. **Energia nuclear**. Rio de Janeiro: CNEN, 2012. 54 p. (Apostila Educativa).
- 110 MORAIS, G. R.; PAULO, A.; SANTOS, I. Organometallic complexes for SPECT imaging and/or radionuclide therapy. **Organometallics**, v. 31, n. 16, p. 5693-5714, 2012.
- 111 VON GUGGENBERG, E.; SALLEGGER, W.; HELBOK, A.; OCAK, M.; KING, R.; MATHER, S. J.; DECRISTOFORO, C. Cyclic minigastrin analogues for gastrin receptor scintigraphy with technetium-99m: preclinical evaluation. **J. Med. Chem.**, v. 52, n. 15, p. 4786-4793, 2009.
- 112 COWLEY, A. R.; DILWORTH, J. R.; DONNELLY, P. S.; WOOLLARD-SHORE, J. Synthesis and characterisation of new homoleptic rhenium thiosemicarbazone complexes. **Dalton Trans.**, n. 4, p. 748-754, 2003.
- 113 CHEN, X.; FEMIA, F. J.; BABICH, J. W.; ZUBIETA, J. Schiff base chemistry of the rhenium(V)-oxo core with '3+2' ligand donor sets. **Inorganica Chim. Acta**, v. 316, n. (1-2), p. 33-40, 2001.
- 114 AHMET, M. T.; COUTINHO, B.; DILWORTH, J. R.; MILLER, J. R.; PARROTT, S. J.; ZHENG, Y.; HARMAN, M.; HURSTHOUSE, M. B.; MALIK, A. Synthesis and characterization of organoimido- and organoamido-rhenium(V) complexes. Crystal structures of $[\text{ReCl}_2(\text{NC}_6\text{H}_4\text{PPh}_2-2)(\text{HNC}_6\text{H}_4\text{PPh}_2-2)]$, $[\text{Re}(8\text{-HNC}_9\text{H}_6\text{N})_2\text{O}(\text{PPh}_3)][\text{BPh}_4]$ and $[\text{Re}(\text{NPh})(\text{NC}_5\text{H}_3\text{S}-2\text{-SiMe}_3-3)_2(\text{PPh}_3)][\text{BPh}_4]$. **J. Chem. Soc. Dalton Trans.**, n. 18, p. 3041-3048, 1995.
- 115 ISON, E. A.; CESSARICH, J. E.; TRAVIA, N. E.; FANWICK, P. E.; ABU-OMAR, M. M. Synthesis of cationic rhenium(VII) oxo imido complexes and their tunability towards oxygen atom transfer. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 129, n. 5, p. 1167-1178, 2007.
- 116 TRAVIA, N. E.; XU, Z.; KEITH, J. M.; ISON, E. A.; FANWICK, P. E.; HALL, M. B.; ABU-OMAR, M. M. Observation of inductive effects that cause a change in the rate-determining step for the conversion of rhenium azides to imido complexes. **Inorg. Chem.**, v. 50, n. 20, p. 10505-10514, 2011.
- 117 ALBERTIN, G.; ANTONIUTTI, S.; BACCHI, A.; CELEBRIN, A.; PELIZZI, G.; ZANARDO, G. Reactions of manganese and rhenium complexes with organic azides: preparation of tetraazabutadiene derivatives. **Dalton Trans.**, n. 6, p. 661-668, 2007.
- 118 BRINK, A.; VISSER, H. G.; ROODT, A. Activation of rhenium(I) toward substitution in *fac*- $[\text{Re}(N,O'\text{-Bid})(\text{CO})_3(\text{HOCH}_3)]$ by Schiff-base bidentate ligands (*N,O'*-Bid). **Inorg. Chem.**, v. 52, n. 15, p. 8950-8961, 2013.

- 119 LOBANA, T. S.; SHARMA, R.; BAWA, G.; KHANNA, S. Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals - An overview. **Coord. Chem. Rev.**, v. 253, n. 7-8, p. 977-1055, 2009.
- 120 RUDNEV, A. V.; FOTEEVA, L. S.; KOWOL, C.; BERGER, R.; JAKUPEC, M. A.; ARION, V. B.; TIMERBAEV, A. R.; KEPPLER, B. K. Preclinical characterization of anticancer gallium(III) complexes: solubility, stability, lipophilicity and binding to serum proteins. **J. Inorg. Biochem.**, v. 100, n. 11, p. 1819-1826, 2006.
- 121 GAMBINO, D.; FERNÁNDEZ, M.; SANTOS, D.; ETCHEVERRÍA, G. A.; PIRO, O. E.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; TOMAZ, I.; MARQUES, F. Searching for gallium bioactive compounds: Gallium(III) complexes of tridentate salicylaldehyde semicarbazone derivatives. **Polyhedron**, v. 30, n. 7, p. 1360-1366, 2011.
- 122 CARTY, A. J.; TUCK, D. G. The coordination chemistry of indium. In: LIPPARD, S. J. (Ed.). **Progress in inorganic chemistry**. New York: John Wiley, 1975; p. 243-337.
- 123 CAMARGO, T. P.; PERALTA, R. A.; MOREIRA, R.; CASTELLANO, E. E.; BORTOLUZZI, A. J.; NEVES, A. New mononuclear copper(II) complex based on a salen derivative ligand with an unusual coordination and its catecholase activity. **Inorg. Chem. Commun.**, v. 37, p. 34-38, 2013.
- 124 GREEN, M. A.; WELCH, M. J. Gallium radiopharmaceutical chemistry. **Int. J. Rad. Appl. Instrum. B**, v. 16, n. 5, p. 435-448, 1989.
- 125 BANERJEE, S. R.; POMPER, M. G. Clinical applications of gallium-68. **Appl. Radiat. Isot.**, v. 76, p. 2-13, 2013.
- 126 MORGAT, C.; HINDÍE, E.; MISHRA, A. K.; ALLARD, M.; FERNANDEZ, P. Gallium-68: chemistry and radiolabeled peptides exploring different oncogenic pathways. **Cancer Biother. Radiopharm.**, v. 28, n. 2, p. 85-97, 2013.
- 127 RAMOGIDA, C. F.; MURPHY, L.; CAWTHRAY, J. F.; ROSS, J. D.; ADAM, M. J.; ORVIG, C. Novel "bi-modal" H₂dedpa derivatives for radio- and fluorescence imaging. **J. Inorg. Biochem.** v. 162, p. 253-262, 2016.
- 128 BARTHOLOMÄ, M. D.; LOUIE, A. S.; VALLIANT, J. F.; ZUBIETA, J. Technetium and gallium derived radiopharmaceuticals: comparing and contrasting the chemistry of two important radiometals for the molecular imaging era. **Chem. Rev.**, v.110, n. 5, p. 2903-2920, 2010.
- 129 CHAVES, S.; MENDONÇA, A. C.; MARQUES, S. M.; PRATA, M. I.; SANTOS, A. C.; MARTINS, A. F.; GERALDES, C. F. G. C.; SANTOS, M. A. A gallium complex with a new tripodal tris-hydroxypyridinone for potential nuclear diagnostic imaging: solution and in vivo studies of ⁶⁷Ga-labeled species. **J. Inorg. Biochem.**, v. 105, n. 1, p. 31-38, 2011.
- 130 SILVA, F.; CAMPELLO, M. P. C.; GANO, L.; FERNANDES, C.; SANTOS, I. C.; SANTOS, I.; ASCENSO, J. R.; JOÃO FERREIRA, M.; PAULO, A. Chemical, radiochemical and biological studies of new gallium(III) complexes with hexadentate chelators. **Dalton Trans.**, v. 44, n. 7, p. 3342-3355, 2015.

- 131 MOGHADAM, F. H.; JALILIAN, A. R.; NEMATİ, A.; ABEDINI, M. Preparation and biodistribution studies of [^{67}Ga]2-acetylpyridine 4,4-dimethyl thiosemicarbazone complex as a possible SPECT tracer for detection of malignancies. **J. Radioanal. Nucl. Chem.**, v. 272, n. 1, p. 115-121, 2007.
- 132 JALILIAN, A. R.; HAGHIGHI MOGHADAM, F.; NEMATİ, A.; ABEDINI, M. Development of [^{67}Ga]2-acetylpyridine 4,4-dimethyl thiosemicarbazone for detection of malignancies. **J. Label. Compd. Radiopharm.**, v. 50, n. 5-6, p. 414-415, 2007.
- 133 ALAM, I. S.; ARROWSMITH, R. L.; CORTEZON-TAMARIT, F.; TWYMAN, F.; KOCIOK-KÖHN, G.; BOTCHWAY, S. W.; DILWORTH, J. R.; CARROLL, L.; ABOAGYE, E. O.; PASCU, S. I. Microwave gallium-68 radiochemistry for kinetically stable bis(thiosemicarbazone) complexes: structural investigations and cellular uptake under hypoxia. **Dalton Trans.**, v. 45, n. 1, p. 144-155, 2016.
- 134 ARROWSMITH, R. L.; WAGHORN, P. A.; JONES, M. W.; BAUMAN, A.; BRAYSHAW, S. K.; HU, Z.; KOCIOK-KÖHN, G.; MINDT, T. L.; TYRRELL, R. M.; BOTCHWAY, S. W.; DILWORTH, J. R.; PASCU, S. I. Fluorescent gallium and indium bis(thiosemicarbazones) and their radiolabelled analogues: synthesis, structures and cellular confocal fluorescence imaging investigations. **Dalton Trans.**, v. 40, n. 23, p. 6238-6252, 2011.
- 135 AL-HOKBANY, N. S.; ALOTAIBI, B.; BIN AMER, S.; OKARVI, S. M.; AL-JAMMAZ, I. Synthesis and *in vitro* and *in vivo* evaluation of a new ^{68}Ga -semicarbazone complex: potential PET radiopharmaceutical for tumor imaging. **J. Chem.**, v. 2014, 6 páginas, 2014. doi:10.1155/2014/616459.
- 136 MJOS, K. D.; ORVIG, C. Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry. **Chem. Rev.**, v. 114, n. 8, p. 4540-4563, 2014.
- 137 OKAWARA, R. Gallium and indium annual survey covering the year 1974. **J. Organomet. Chem.**, v. 98, p. 445-466, 1975.
- 138 BAKKER, W. H.; ALBERT, R.; BRUNS, C.; BREEMAN, W. A. P.; HOFLAND, L. J.; MARBACH, P.; PLESS, J.; PRALET, D.; STOLZ, B.; KOPER, J. W.; LAMBERTS, S. W. J.; VISSER, T. J.; KRENNING, E. P. [^{111}In -DTPA-D-Phe1]-Octreotide, a potential radiopharmaceutical for imaging of somatostatin receptor-positive tumors: synthesis, radiolabeling and *in vitro* validation. **Life Sci.**, v. 49, n. 22, p. 1583-1591, 1991.
- 139 BLEND, M. J.; STASTNY, J. J.; SWANSON, S. M.; BRECHBIEL, M. W. Labeling anti-HER2/Neu monoclonal antibodies with ^{111}In and ^{90}Y using a bifunctional DTPA chelating agent. **Cancer Biother. Radiopharm.**, v. 18, n. 3, p. 355-363, 2003.
- 140 BORGMAN, M. P.; COLEMAN, T.; KOLHATKAR, R. B.; GEYSER-STOOPS, S.; LINE, B. R.; GHANDEHARI, H. Tumor-targeted HPMA copolymer-(RGDfK)-(CHX-A"-DTPA) conjugates show increased kidney accumulation. **J. Controlled Release**, v. 132, n. 3, p. 193-199, 2008.

- 141 CAMERA, L.; KINUYA, S.; GARMESTANI, K.; PAI, L. H.; BRECHBIEL, M. W.; GANSOW, O. A.; PAIK, C. H.; PASTAN, I.; CARRASQUILLO, J. A. Evaluation of a new DTPA-derivative chelator: comparative biodistribution and imaging studies of ^{111}In -labeled B3 monoclonal antibody in athymic mice bearing human epidermoid carcinoma xenografts. **Nucl. Med. Biol.** v. 20, n. 8, p. 955-962, 1993.
- 142 LIU, S.; EDWARDS, D. S. Synthesis and characterization of two ^{111}In -labeled DTPA-peptide conjugates. **Bioconjug. Chem.**, v. 12, n. 4, p. 630-634, 2001.
- 143 GARCIA, R.; KUBÍČEK, V.; DRAHOŠ, B.; GANO, L.; SANTOS, I. C.; CAMPELLO, P.; PAULO, A.; TÓTH, É.; SANTOS, I. Synthesis, characterization and biological evaluation of In(III) complexes anchored by DOTA-like chelators bearing a quinazoline moiety. **Metallomics**, v. 2, n. 8, p. 571-580, 2010.
- 144 LIU, S. Bifunctional coupling agents for radiolabeling of biomolecules and target-specific delivery of metallic radionuclides. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 60, n. 12, p. 1347-1370, 2008.
- 145 HARRIS, W. R.; MESSORI, L. A Comparative study of aluminum(III), gallium(III), indium(III), and thallium(III) binding to human serum transferrin. **Coord. Chem. Rev.**, v. 228, n. 2, p. 237-262, 2002.

Apêndice

Análise elementar

Eager 200 Strip-Chart

Filename C:\EAW\DATA\CHNS\vs129.DAT
Sample name :vsp212 Analysed :26-11-14 12:08

Eager 200 Report

S/W version : 1.06
Operator ID : V. Sousa
Method Name : CHNS
Analysed : 26-11-14 12:08
Company Name : ITN
Method File : VANIA.MTH
Printed : 26-11-2014 12:25

Sample ID : vsp212 (# 129)
Analysis Type : UnkNown (Area)
Chromatogram : C:\EAW\DATA\CHNS\VS129.DAT
Channel : E.A. Channel A
Sample weight : 1.873

Calib. method : using 'K Factors'

!!! Warning missing one or more peaks.

Elemento	% Elementares	Tempo retenção (s)	Área	Tipo de pico
Nitrogen	17.59	64	647867	Fused
Carbon	67.03	105	6730694	Fused
Hydrogen	6.04	402	1521781	Fused
	90.66		8900342

Análise elementar

Eager 200 Strip-Chart

Filename C:\EAW\DATA\CHNS\VS132.DAT
Sample name :vsp211 Analysed :26-11-14 13:03

Eager 200 Report

S/W version : 1.06
Operator ID : V. Sousa
Method Name : CHNS
Analysed : 26-11-14 13:03
Company Name : ITN
Method File : VANIA.MTH
Printed : 26-11-2014 16:00

Sample ID : vsp211
Analysis Type : UnkKnown (Area)
Chromatogram : C:\EAW\DATA\CHNS\VS132.DAT
Channel : E.A. Channel A
Sample weight : 1.412

Calib. method : using 'K Factors'

Elemento	% Elementares	Tempo retenção (s)	Área	Tipo de pico
Nitrogen	16.27	63	454875	Fused
Carbon	63.88	106	4835394	Fused
Hydrogen	6.98	378	1326309	Tailing
Sulphur	8.52	894	291235	Carried
	95.65		6907812

Filename C:\EAW\DATA\CHNS\vs128.DAT
Sample name :VSP235 Analysed :26-11-14 11:49

Eager 200 Report

```
S/W version      : 1.06
Operator ID      : V. Sousa
Method Name      : CHNS
Analysed         : 26-11-14  11:49
Company Name     : ITN
Method File      : VANIA.MTH
Printed          : 26-11-2014  12:05
```

```
Sample ID      : VSP235 (# 128)           Channel      : E.A. Channel A
Analysis Type  : UnkNown (Area)           Sample weight : 1.421
Chromatogram   : C:\EAW\DATA\CHNS\VS128.DAT
```

Calib. method : using 'K Factors'

Elemento	% Elementares	Tempo retenção (s)	Área	Tipo de pico
Nitrogen	20.10	64	567889	Fused
Carbon	55.72	108	4244943	Fused
Hydrogen	6.90	396	1320548	Tailing
Sulphur	10.74	894	369382	Carried
	<u>93.47</u>		<u>6502761</u>

Análise elementar

[In(HbtscPh)]

Eager 200 Strip-Chart

Filename C:\EAW\DATA\CHNS\vs102.DAT
Sample name :VSP253 Analysed :07-05-15 16:42

Eager 200 Report

S/W version : 1.06
Operator ID : V. Sousa
Method Name : CHNS
Analysed : 07-05-15 16:42
Company Name : ITN
Method File : VANIA.MTH
Printed : 07-05-2015 16:58

Sample ID : VSP253 (# 102)
Analysis Type : UnkNown (Area)
Chromatogram : C:\EAW\DATA\CHNS\VS102.DAT
Channel : E.A. Channel A
Sample weight : 1.588

Calib. method : using 'K Factors'

Elemento	% Elementares	Tempo retenção (s)	Área	Tipo de pico
Nitrogen	12.14	62	410304	Fused
Carbon	53.20	104	4594010	Fused
Hydrogen	5.41	358	1189791	Tailing
Sulphur	6.77	885	265419	Carried
	77.52		6459523

[In(HbtscMe)]

(pastilha de KBr)

Análise elementar

Eager 200 Strip-Chart

[In(HbtscMe)]

Filename C:\EAW\DATA\CHNS\vs096.DAT
Sample name :VSP248 Analysed :07-05-15 14:18

Eager 200 Report

S/W version : 1.06
Operator ID : V. Sousa
Method Name : CHNS
Analysed : 07-05-15 14:18
Company Name : ITN
Method File : VANIA.MTH
Printed : 07-05-2015 14:35

Sample ID : VSP248 (# 96)
Analysis Type : UnkNown (Area)
Chromatogram : C:\EAW\DATA\CHNS\VS096.DAT
Channel : E.A. Channel A
Sample weight : 3.612

Calib. method : using 'K Factors'

Elemento	% Elementares	Tempo retenção (s)	Área	Tipo de pico
Nitrogen	14.97	62	1106858	Fused
Carbon	42.51	102	8348726	Fused
Hydrogen	5.66	374	2830886	Tailing
Sulphur	8.35	867	744434	Carried
	71.49		13030900

Tabela 68 - Dados cristalográficos

	VSP158	VSP277	VSP235
Fórmula	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₄	C ₂₆ H ₃₈ N ₈ O ₂ S ₂
Massa molecular	292,37	384,47	558,76
Sistema cristalino	Ortorrômbico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	Pbca	C 2/c	P2(1)/n
a (Å)	11,7657(5)	17,2266(11)	15,1777(3)
b (Å)	13,6516(7)	9,6201(5)	15,3574(3)
c (Å)	20,6089(8)	13,4561(6)	15,7812(3)
α (°)	90	90	90
β (°)	90	113,004(3)	114,9900(10)
γ (°)	90	90	90
V (Å ³)	3.310,2(3)	2.052,6(2)	3.334,07(11)
Z	8	8	4
ρ _{calcd} (Mg m ⁻³)	1,173	1,244	1,113
Coeficiente de absorção, μ (mm ⁻¹)	0,073	0,086	0,193
Alcance de θ para a coleta de dados (°)	1,98 a 25,37	2,476 a 26,375	2,92 a 25,68°
Alcance dos índices	-8 ← h ← 14	-21 ← h ← 21	-18 ← h ← 18
	-16 ← k ← 13	-12 ← k ← 12	-18 ← k ← 18
	-24 ← l ← 22	-16 ← l ← 16	-19 ← l ← 18
Reflexões coletadas	12.283	32.575	41.555
Reflexões independentes/R _{int}	3.000/ 0,0262	2.090/ 0,0305	6.292/ 0,0380
Dados/restrições/parâmetros	3.000 / 0 / 203	2.090 / 0 / 127	6.292 / 0 / 373
Correção de absorção	Nenhuma	Nenhuma	Semi-empírica a partir dos equivalentes
Transmissão máx./min.	0,9741/ 0,9331	-	0,9624/ 0,9355
R ₁ [I > 2 σ (I)]	0,0523	0,0499	0,0542
wR ₂ [I > 2 σ (I)]	0,1451	0,1613	0,1439
Goodness-of-fit (GOF) em F ² , S	1,042	1,090	1,067

Continua

	VSP216	VSP236	VSP217
	[Ga(HbscPh)].CH ₃ OH	[Ga(bscPh)NO ₃].H ₂ O	[In(HbtsPh)]
Fórmula	C ₃₇ H ₄₃ GaN ₈ O ₅	C ₃₆ H ₄₂ GaN ₉ O ₈	C ₃₆ H ₃₉ InN ₈ O ₂ S ₂
Massa molecular	749,51	798,51	794,69
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	C c	P21/n	P -1
a (Å)	19,7797(12)	16,2906(8)	10,716(5)
b (Å)	10,8099(6)	12,7750(5)	14,004(5)
c (Å)	18,3616(11)	17,8235(7)	14,040(5)
α (°)	90	90	69,993(5)
β (°)	111,076(3)	94,854(2)	89,416(5)
γ (°)	90	90	67,904(5)
V (Å ³)	3.663,4(4)	3.696,0(3)	1.817,3(13)
Z	4	4	2
ρ_{calcd} (Mg m ⁻³)	1,359	1,435	1,452
Coeficiente de absorção, μ (mm ⁻¹)	0,805	0,809	0,809
Alcance de θ para a coleta de dados (°)	2,183 a 25,080	2,97 a 25,68	1,558 a 25,132
	-21 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 23	-19 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 19	-12 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 12
Alcance dos índices	-12 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 12	-15 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 15	-16 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 16
	-21 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 20	-15 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 21	-16 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 16
Reflexões coletadas	16.269	26.698	33.158
Reflexões independentes/R _{int}	5.614/0,0305	6.978 / 0,0752	6.441/ 0,0891
Dados/restrições/parâmetros	5.614 / 2 / 460	6.978 / 0 / 491	6.441 / 0 / 446
Correção de absorção	Nenhuma	Semi-empírica a partir dos equivalentes	Nenhuma
Transmissão máx./min.	-	0,9381/0,8549	-
R ₁ [I > 2 σ (I)]	0,0457	0,0485	0,0494
wR ₂ [I > 2 σ (I)]	0,1136	0,1094	0,0965
Goodness-of-fit (GOF) em F ² , S	1,031	1,019	0,993

Continua

	VSP255	VSP257
	[Ga(HbtscMeMe)].CH ₃ OH	[In(HbtscMeMe)].CH ₃ OH
Fórmula	C ₂₉ H ₄₃ GaN ₈ O ₃ S ₂	C ₂₉ H ₄₂ InN ₈ O ₃ S ₂
Massa molecular	685,55	729,65
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P21/c:b1	P2(1)/c
a (Å)	13,1504(2)	9,9982(4)
b (Å)	10,2732(2)	14,1528(7)
c (Å)	24,5398(3)	26,1451(13)
α (°)	90	90
β (°)	102,0460(10)	95,532(3)
γ (°)	90	90
V (Å ³)	3.242,24(9)	3.682.4(3)
Z	4	4
ρ_{calcd} (Mg m ⁻³)	1,404	1,316
Coeficiente de absorção, μ (mm ⁻¹)	1,021	0,794
Alcance de θ para a coleta de dados (°)	2,55 a 27,10	2,98 a 25,68
	-16 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 16	-12 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 12
Alcance dos índices	-13 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 13	-17 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 17
	-31 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 31	-31 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 28
Reflexões coletadas	49.322	26.927
Reflexões independentes/R _{int}	7.132 / 0,0537	6.852 / 0,0517
Dados/restrições/parâmetros	7.132 / 0 / 401	6.852 / 0 / 398
Correção de absorção	Nenhuma	Semi-empírica a partir dos equivalentes
Transmissão máx./min.	0,9413/0,8218	0,9843/0,7419
R ₁ [I > 2 σ (I)]	0,0297	0,0441
wR ₂ [I > 2 σ (I)]	0,0757	0,1020
Goodness-of-fit (GOF) em F ² , S	1,042	1,031

Aldeído

Semicarbazona

Tiossemicarbazona

Imina

Gálio

Índio

Complexos