Victor Maia Miranda

**Obtenção e avaliação da atividade tripanocida de novos
complexos quadrático-planares de metais divalentes do grupo 10**

São Carlos – SP

Fevereiro/2020

Exemplar revisado

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

Universidade de São Paulo
Instituto de Química de São Carlos – IQSC

Victor Maia Miranda

**Obtenção e avaliação da atividade tripanocida de novos
complexos quadrático-planares de metais divalentes do grupo 10**

Dissertação apresentada ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Química Analítica e Inorgânica

Orientador: Prof. Dr. Victor M. Deflon

São Carlos – SP
Fevereiro/2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Assinatura:

Data:

Ficha Catalográfica elaborada pela Seção de Referência e Atendimento ao Usuário do SBI/IQSC

Miranda, Victor Maia

Obtenção e avaliação da atividade tripanocida de novos complexos quadrático-planares de metais divalentes do grupo 10 / Victor Maia Miranda. — São Carlos, 2020.

157 f.

Dissertação (Mestrado em Química Analítica e Inorgânica) — Instituto de Química de São Carlos / Universidade de São Paulo, 2020.

Orientador: Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon

1. Tiossemicarbazonas. 2. Níquel (II). 3. Paládio (II). 4. Platina (II). 5. Doença de Chagas. I. Título.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais, Mário e Chirlei, por todo amor, carinho e apoio dados durante a minha trajetória.

Ao meu irmão, Antônio, pelo carinho e admiração que tem por mim.

Ao professor Dr. Victor Deflon, pela oportunidade oferecida e pela orientação dada no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus amigos que me acompanham e apoiam ao longo desses anos, em especial aos dincaredãs e a Natinha.

Aos meus amigos do GQIEB, pelo companheirismo e apoio dado ao longo da construção deste trabalho.

Ao CNPq, pela concessão da bolsa de mestrado que proporcionou o desenvolvimento deste trabalho.

À mestrandia Paula Ladeia e ao Dr. Diogo Moreira, do Instituto Gonçalo Moniz (Fiocruz Bahia), pelos ensaios de atividade antiparasitária.

Aos técnicos André e Sylvana, da CAQI – IQSC, pelas análises elementares e de RMN.

À técnica Silmara, da CAQI – IQSC, pelas análises de espectrometria de massas.

Ao professor Dr. Antonio Eduardo, da Universidade Federal de Uberlândia, pela ajuda com os cálculos computacionais do complexo de platina.

À banca examinadora, pela disponibilidade e dedicação à avaliação deste trabalho.

“The sky calls to us. If we do not destroy ourselves, we will one day venture to the stars.”
(Carl Sagan)

*“Science knows no country, because knowledge belongs to humanity,
and is the torch which illuminates the world.”*
(Louis Pasteur)

RESUMO

Neste trabalho, três novos complexos de níquel (II), paládio (II) e platina (II) contendo os ligantes 5-hidroxi-3-metil-5-fenilpirazolina-1-(4-metil-3-tiosemicarbazona) (H_2bmt) e trifenilfosfina (PPh_3) foram sintetizados, com rendimentos entre 79 e 90%, e caracterizados. As caracterizações dos complexos $[Ni(bmt)PPh_3]$ (**1**), $[Pd(bmt)PPh_3]$ (**2**) e $[Pt(bmt)PPh_3]$ (**3**) foram feitas por meio de análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de absorção na região do UV-Visível, RMN – 1H , RMN – $^{13}C\{^1H\}$, RMN – $^{31}P\{^1H\}$, espectrometria de massas de alta resolução e difração de raios X por monocristal. As técnicas de caracterização confirmam que os complexos possuem as estruturas propostas, apresentando, portanto, geometria quadrática-planar, em que os centros metálicos estão coordenados pelos sítios doadores O, N_{imina} e S do ligante H_2bmt , formando dois anéis quelatos, e pelo átomo de fósforo do ligante PPh_3 . Os ensaios de atividade antiparasitária *in vitro* contra a forma tripomastigota do protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) mostraram que o complexo **1** possui ação tripanocida e que a atividade biológica da tiossemicarbazona H_2bmt é potencializada quando complexada com o Ni^{II} . A complexação com o Pd^{II} e a Pt^{II} não provocou uma melhora na atividade tripanocida da H_2bmt . Os ensaios de citotoxicidade dos complexos frente a macrófagos indicaram que os compostos possuem seletividade pela forma tripomastigota do *T. cruzi*. Ao se analisar os resultados dos ensaios biológicos, é possível verificar que a reatividade do centro metálico, possivelmente associada com a geometria molecular que o complexo apresenta, é um fator que modula a atividade tripanocida dos compostos descritos neste trabalho.

Palavras-chave: tiossemicarbazona, níquel (II), paládio (II), platina (II), doença de Chagas.

ABSTRACT

In this work, three novel nickel (II), palladium (II), and platinum (II) complexes containing the ligands 5-hydroxi-3-methyl-5-phenylpyrazoline-1-(4-methyl-3-thiosemicarbazone) (H₂bmt) and triphenylphosphine (PPh₃) were synthesized with yields between 79 to 90% and characterized. The complexes [Ni(bmt)PPh₃] (**1**), [Pd(bmt)PPh₃] (**2**), and [Pt(bmt)PPh₃] (**3**) were characterized by elemental analysis, vibrational spectroscopy in the infrared region, absorption spectroscopy in the UV-Visible region, ¹H – NMR, ¹³C{¹H} – NMR, ³¹P{¹H} – NMR, high resolution mass spectrometry, and single crystal X ray diffraction. The characterization techniques confirmed the complexes have square-planar geometry, in which the metallic centers are coordinated by the O, N_{imine}, and S donor sites of ligand H₂bmt, forming two chelate rings, and by the phosphorus atom of ligand PPh₃. The *in vitro* biological assays with the trypomastigote form of the protozoa *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) showed that complex **1** exhibits trypanocidal activity and the complexation of H₂bmt with Ni^{II} potentializes the thiosemicarbazone biological activity. The complexation with Pd^{II} and Pt^{II} resulted in no trypanocidal activity improvement for H₂bmt. The cytotoxicity assays with macrophages indicated that the compounds are selective towards the trypomastigote form of *T. cruzi*. By analyzing the biological results, it is observed that the metallic center reactivity, possibly associated with the molecular geometry of the complex, modulates the trypanocidal activity of the compounds described in this work.

Keywords: thiosemicarbazone, nickel (II), palladium (II), platinum (II), Chagas disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema do ciclo da doença de Chagas.	18
Figura 2. Estruturas dos compostos usados atualmente no tratamento da doença de Chagas.	19
Figura 3. Estrutura de um complexo de Pd ^{II} com elevada atividade tripanocida <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	20
Figura 4. Estrutura do complexo [Ru(η^6 - <i>p</i> -cimeno)Cl ₂ (KTZ)], KTZ = cetoconazol.	21
Figura 5. Estrutura genérica de uma tiossemicarbazona.	21
Figura 6. Representação das estruturas de algumas tiossemicarbazonas cuja atividade biológica aumentaram após a complexação com um centro metálico: (a) melhora da atividade antibacteriana, (b) melhora da atividade antitumoral e (c) melhora da atividade antifúngica.	23
Figura 7. Estrutura da tiossemicarbazona H ₂ bmt.	23
Figura 8. Esquema da reação de síntese da tiossemicarbazona H ₂ bmt.	26
Figura 9. Esquema da reação de síntese do complexo 1	27
Figura 10. Esquema da reação de síntese do complexo 2	27
Figura 11. Esquema da reação de síntese do complexo 3	28
Figura 12. Espectro na região do infravermelho do complexo 3 , obtido em pastilha de KBr.	34
Figura 13. Possíveis estruturas de ressonância existentes na tiossemicarbazona H ₂ bmt livre e coordenada.	36
Figura 14. Esquema do aumento da transferência de densidade eletrônica dos anéis aromáticos para o fósforo, a qual é induzida pela complexação a um centro metálico M.	38
Figura 15. Espectro na região do UV-Visível do complexo 3 , em acetonitrila (c = 4,12.10 ⁻⁵ mol L ⁻¹).	39
Figura 16. Monitoramento da reação de desprotonação da tiossemicarbazona H ₂ bmt por meio dos espectros na região do UV-Visível.	41
Figura 17. Esquema das reações de desprotonação da tiossemicarbazona H ₂ bmt.	42
Figura 18. Esquema qualitativo do preenchimento dos níveis de energia dos orbitais d para as espécies divalentes de níquel, paládio e platina em algumas geometrias moleculares.	44
Figura 19. Espectro de RMN – ¹ H do complexo 3 , obtido em solução de CDCl ₃	45
Figura 20. Esquema da conversão do ligante H ₂ bmt para bmt ⁻² após a complexação.	47
Figura 21. Esquema da reação de formação da tiossemicarbazona H ₂ bmt na forma cíclica e acíclica, com suas respectivas energias livres de reação (ΔG_r) calculadas.	48

Figura 22. Comparação dos espectros de RMN – ^1H das tiossemicarbazonas H_2bmt e Hbmt^+ , em $\text{DMSO} - d^6$.	49
Figura 23. Espectro de RMN – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo 3 , obtido em solução de CDCl_3 . Os sinais marcados com um asterisco (*) são aqueles em que foi observado o acoplamento com o ^{31}P .	51
Figura 24. Esquema da variação das constantes de acoplamento $^nJ_{CP}$ de uma fosfina livre e coordenada.	53
Figura 25. Esquema do efeito retirador de elétrons nos anéis aromáticos da PPh_3 provocado pela coordenação do fósforo a um centro metálico M. Os valores de δ (ppm) dos carbonos aromáticos da PPh_3 livre e coordenada nos complexos 1 , 2 e 3 estão apresentados.	54
Figura 26. Esquema da interação dos pares de elétrons não ligantes do oxigênio e do nitrogênio com os orbitais dos carbonos em que se foi observado o acoplamento $^4J_{CP}$.	56
Figura 27. Esquema representando os ângulos de torção do anel aromático da tiossemicarbazona bmt^{2-} em relação à ligação C–O nos complexos 1 , 2 e 3 , obtidos a partir das estruturas de DRX. Para melhor visualização, alguns átomos foram omitidos.	57
Figura 28. Espectro de RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo 3 , obtido em solução de CDCl_3 .	58
Figura 29. Espectros de RMN – ^1H , em $\text{DMSO} - d^6$, do complexo 1 , obtidos em um intervalo de 72 horas.	60
Figura 30. Espectros de RMN – ^1H , em $\text{DMSO} - d^6$, do complexo 2 , obtidos em um intervalo de 72 horas.	60
Figura 31. Espectros de RMN – ^1H , em $\text{DMSO} - d^6$, do complexo 3 , obtidos em um intervalo de 72 horas.	61
Figura 32. Espectros de RMN – ^1H do complexo 1 , em $\text{DMSO} - d^6$ e D_2O , obtidos em um intervalo de 24 horas.	62
Figura 33. Espectros de RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo 1 , em $\text{DMSO} - d^6$ e D_2O , obtidos em um intervalo de 24 horas.	63
Figura 34. Espectros de RMN – ^1H da PPh_3 , em $\text{DMSO} - d^6$ e D_2O , obtidos em um intervalo de 24 horas.	64
Figura 35. Espectros de RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ da PPh_3 , em $\text{DMSO} - d^6$ e D_2O , obtidos em um intervalo de 24 horas.	64
Figura 36. Comparação entre os espectros de RMN – ^1H do complexo 1 e do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2$, em $\text{DMSO} - d^6$. Os sinais coincidentes estão indicados pelas setas tracejadas vermelhas (--->).	66
Figura 37. Espectros de RMN do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2$, em $\text{DMSO} - d^6$, na presença de OPPh_3 e PPh_3 : (a) RMN – ^1H do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2 + \text{OPPh}_3$ em 0 horas após o preparo da amostra;	

(b) RMN – ^1H do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2 + \text{OPPh}_3$ em 24 horas após o preparo da amostra; (c) RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2 + \text{OPPh}_3$ em 0 horas após o preparo da amostra; (d) RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2 + \text{OPPh}_3$ em 24 horas após o preparo da amostra; (e) RMN – ^1H do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2 + \text{PPh}_3$, com formação do complexo 1 ; (f) RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2 + \text{PPh}_3$, com formação do complexo 1	67
Figura 38. Valores das integrais dos sinais observados na região entre 8,0 e 7,0 ppm nos espectros de RMN – ^1H da solução do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2 + \text{OPPh}_3$, em $\text{DMSO} - d^6$, obtidos em um intervalo de 24 horas.	68
Figura 39. Proposta da reação de decomposição do complexo 1 , em $\text{DMSO} + \text{água}$. Os ligantes R_1 , R_2 e R_3 , possivelmente, são moléculas de solvente.	69
Figura 40. Espectro de massas com ionização por <i>electrospray</i> do complexo 3	70
Figura 41. Padrões isotópicos do pico base observado no espectro de massas com ionização por <i>electrospray</i> do complexo 3 : (a) padrão experimental e (b) padrão calculado.	72
Figura 42. Espectro de massas em <i>tandem</i> do complexo 3 , em que o pico correspondente ao íon molecular $[\text{M}]^+$ foi selecionado para sofrer fragmentação sob uma energia de colisão de 32 eV.	73
Figura 43. Proposta de fragmentação do complexo 1	75
Figura 44. Proposta de fragmentação do complexo 2	76
Figura 45. Proposta de fragmentação do complexo 3	78
Figura 46. Esquema das tendências observadas nas forças das ligações coordenadas nos complexos 1 , 2 e 3	79
Figura 47. Representação da estrutura do complexo 3 , obtida pelos dados de difração de raios X	81
Figura 48. Esquematização qualitativa dos efeitos relativísticos e da contração lantanídica sobre os orbitais mais externos da platina (II).	83
Figura 49. Representação da cela unitária do complexo 3 . Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.	84
Figura 50. Representação das interações intramoleculares existentes na estrutura cristalina do complexo 3	84
Figura 51. Representação das interações intermoleculares existentes na estrutura cristalina do complexo 3	85
Figura 52. Estrutura da tiossemicarbazona H_2bmt : (a) representação ORTEP da estrutura cristalina, em que os elipsoides foram desenhados com 50% de probabilidade, e (b) estrutura otimizada obtida pelos cálculos computacionais.	87

Figura 53. Ligações de hidrogênio observadas na estrutura cristalina da tiosemicarbazona H ₂ bmt.....	87
Figura 54. Esquema da proposta de formação das possíveis espécies derivadas dos complexos 1 , 2 e 3 com ação tripanocida. Os ligantes R ₁ , R ₂ e R ₃ correspondem a compostos no meio intra e/ou extracelular que se coordenam ao centro metálico.	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Rendimentos das reações de síntese dos complexos 1 , 2 e 3 e algumas de suas características físico-químicas.....	33
Tabela 2. Valores encontrados e calculados para as porcentagens de C, H, N e S nos complexos 1 , 2 e 3	34
Tabela 3. Principais atribuições de algumas bandas dos espectros na região do infravermelho da tiossemicarbazona H ₂ bmt e dos complexos 1 , 2 e 3	35
Tabela 4. Comprimentos das ligações, obtidos por meio de difração de raios X, entre os átomos envolvidos nas estruturas de ressonância da tiossemicarbazona H ₂ bmt livre e coordenada.	37
Tabela 5. Comprimentos e ângulos das ligações P–C na PPh ₃ e nos complexos 1 , 2 e 3	38
Tabela 6. Valores e atribuições dos máximos de absorção observados nos espectros na região do UV-Visível dos complexos 1 , 2 e 3	39
Tabela 7. Atribuições das bandas observadas no espectro experimental na região do UV-Visível da tiossemicarbazona H ₂ bmt.	40
Tabela 8. Atribuições das bandas observadas no espectro experimental na região do UV-Visível da tiossemicarbazona Hbmt ⁻	43
Tabela 9. Deslocamentos químicos (δ) dos sinais dos hidrogênios observados nos espectros de RMN – ¹ H, em CDCl ₃ , dos complexos 1 , 2 e 3	46
Tabela 10. Valores de δ (ppm) dos sinais observados nos espectros de RMN – ¹ H dos compostos H ₂ bmt e Hbmt ⁻ , em DMSO – <i>d</i> ⁶	48
Tabela 11. Valores de δ dos sinais dos carbonos nos espectros de RMN – ¹³ C{ ¹ H}, em CDCl ₃ , dos complexos 1 , 2 e 3 . Os valores apresentados para as constantes de acoplamento correspondem aos acoplamentos ⁿ J _{CP} , <i>n</i> = 1, 2, 3 e 4.	52
Tabela 12. Valores das constantes de acoplamento ⁿ J _{CP} , em Hz, dos carbonos da PPh ₃ livre e nos complexos 1 , 2 e 3 , em CDCl ₃	53
Tabela 13. Distâncias, em Å, entre os átomos envolvidos nos possíveis acoplamentos através do espaço observados nos complexos 1 , 2 e 3	56
Tabela 14. Valores de δ dos sinais dos fósforos nos espectros de RMN – ³¹ P{ ¹ H} da PPh ₃ e dos complexos 1 , 2 e 3 , em CDCl ₃	57
Tabela 15. Valores de δ dos fósforos nos espectros de RMN – ³¹ P{ ¹ H} dos complexos e os máximos de absorção das bandas atribuídas a MLCT M → PPh ₃ , M = Ni ^{II} , Pd ^{II} , Pt ^{II} , nos espectros na região do UV-Visível.	59

Tabela 16. Valores encontrados e calculados para os íons moleculares observados nos espectros de massas dos complexos 1 , 2 e 3	71
Tabela 17. Dados cristalográficos e detalhes dos experimentos de difração dos complexos 1 , 2 , e 3	80
Tabela 18. Ângulos e comprimentos de ligação dos átomos coordenados aos centros metálicos dos complexos 1 , 2 e 3	82
Tabela 19. Dados cristalográficos e detalhes do experimento de difração da tiossemicarbazona H ₂ bmt.....	86
Tabela 20. Efeito inibitório da tiossemicarbazona H ₂ bmt e dos complexos 1 , 2 e 3 frente à forma tripomastigota do parasita <i>T. cruzi</i> . O efeito da droga de referência, o benznidazol, foi avaliado para comparação.	88
Tabela 21. Valores de IC ₅₀ da H ₂ bmt e do complexo 1 frente à forma tripomastigota do <i>T. cruzi</i> . O IC ₅₀ da droga de referência, o benznidazol, foi avaliado para comparação.	89
Tabela 22. Efeito citotóxico da tiossemicarbazona H ₂ bmt e dos complexos 1 , 2 e 3 frente à linhagem J774 de macrófagos.	91

LISTA DE ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

c: concentração

CAM-B3LYP: funcional B3LYP com método de atenuação Coulombiana

CC₅₀: concentração citotóxica de 50% da viabilidade celular

DMEM: meio de cultura *Eagle* modificado por Dulbecco

DZP-DKH: conjuntos de bases DZP com correção relativística

IC₅₀: concentração inibitória de 50% da viabilidade celular

LLC-MK2: linhagem de células epiteliais do rim da espécie *Macaca mulatta*

Mo-K_α: radiação proveniente da transição $2p \rightarrow 1s$ no átomo de molibdênio

n_S: orbital molecular não-ligante centrado no átomo de enxofre

u. a.: unidade arbitrária

δ: deformação angular (modo vibracional)

ε: absortividade molar

λ: comprimento de onda

π: orbital molecular ligante com simetria π

π*: orbital molecular antiligante com simetria π

v: estiramento (modo vibracional)

SUMÁRIO

1. Introdução	17
1.1. Doenças tropicais negligenciadas	17
1.1.1. Doença de Chagas	17
1.2. Tiossemicarbazonas	21
2. Objetivos.....	25
2.1. Objetivos gerais.....	25
2.2. Objetivos específicos	25
3. Parte experimental	26
3.1. Sínteses	26
3.1.1. Tiossemicarbazona H₂bmt.....	26
3.1.2. Complexo [Ni(bmt)PPh₃] (1)	26
3.1.3. Complexo [Pd(bmt)PPh₃] (2)	27
3.1.4. Complexo [Pt(bmt)PPh₃] (3)	27
3.2. Caracterizações	28
3.2.1. Análise elementar CHNS	28
3.2.2. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR)	28
3.2.3. Espectroscopia de absorção na região do UV-Visível (UV-Vis).....	29
3.2.4. Ressonância magnética nuclear (RMN)	29
3.2.5. Espectrometria de massas da alta resolução (HRMS).....	29
3.2.6. Difração de raios X por monocristal (DRX)	29
3.2.7. Cálculos computacionais	30
3.3. Ensaio biológicos <i>in vitro</i>.....	31
3.3.1. Cultura dos parasitas	31
3.3.2. Atividade tripanocida	31
3.3.3. Citotoxicidade em macrófagos	32
4. Resultados e discussão.....	33
4.1. Sínteses	33
4.2. Análise elementar.....	33
4.3. FTIR.....	34
4.4. UV-Vis.....	38
4.5. RMN	44

4.5.1. RMN – ^1H	44
4.5.2. RMN – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	50
4.5.3. RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	57
4.5.4. Ensaio de estabilidade em DMSO.....	59
4.5.5. Ensaio de estabilidade do complexo 1	61
4.6. HRMS	69
4.7. DRX.....	79
4.8. Atividade antiparasitária	88
5. Conclusão	93
6. Referências bibliográficas	94
Material Suplementar	100

1. Introdução

1.1. Doenças tropicais negligenciadas

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) são infecções que prevalecem em países tropicais e subtropicais e estão associadas à pobreza¹. As principais regiões onde ocorrem as DTNs se encontram na América Latina, África e Ásia, afetando especialmente populações com baixa renda vivendo em condições precárias². Segundo uma estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS) feita em 2013, aproximadamente dois bilhões de pessoas vivem em áreas de risco de infecções por DTNs e pelo menos um bilhão de pessoas no mundo estão infectadas com alguma DTN³. Dentre as DTNs que ocorrem no Brasil, pode-se citar a doença de Chagas e as leishmanioses, as quais são causadas por protozoários parasitas⁴.

1.1.1. Doença de Chagas

A doença de Chagas, também conhecida como tripanossomíase americana, é uma infecção potencialmente fatal causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), descoberto em 1909 pelo cientista brasileiro Carlos Chagas⁵. Atualmente, a OMS estima que aproximadamente 8 milhões de pessoas estão infectadas pelo *T. cruzi* no mundo. Dentre os infectados, a maioria se encontra na América Latina, onde os insetos vetores do *T. cruzi* são endêmicos⁶, porém pesquisas indicam uma tendência de aumento no número de infectados em alguns países da Europa e nos EUA⁷. Apesar do modo mais comum de transmissão da doença ser por meio do inseto vetor, outra forma pela qual isso ocorre é a partir da ingestão de alimentos ou bebidas contaminados pelo parasita⁸.

O ciclo da doença de Chagas, esquematizado na **Figura 1**, começa quando o inseto vetor, popularmente conhecido como barbeiro, pica um ser humano para se alimentar de sangue. Durante a alimentação, o vetor defeca próximo ao local da picada e os parasitas presentes nas fezes se deslocam para a corrente sanguínea. Uma vez dentro do sangue, os parasitas entram nas células e começam a se proliferar de tal forma que a célula hospedeira estoura, liberando mais parasitas na corrente sanguínea. Nessa fase, os parasitas se espalham pelo organismo e podem infectar células de outros tecidos. O ciclo termina quando o inseto vetor pica uma pessoa infectada com o *T. cruzi*, se tornando, então, um portador do parasita⁹.

Figura 1. Esquema do ciclo da doença de Chagas.

Fonte: Adaptado da referência 9.

Com relação ao desenvolvimento da doença, ela se apresenta em duas fases: uma aguda e outra crônica. A fase aguda da doença de Chagas ocorre no início da infecção, em que há um grande número de parasitas circulando na corrente sanguínea. Essa fase dura cerca de dois meses após a infecção e, geralmente, possui sintomas brandos e não específicos, como febre, dor de cabeça e dores musculares. A fase crônica, por sua vez, ocorre imediatamente ou anos após a fase aguda em aproximadamente um terço dos infectados. Nesta fase, os parasitas se encontram alojados principalmente em células do coração e do sistema digestivo, podendo levar a complicações como insuficiência cardíaca e infecções intestinais. Após a fase aguda, a maioria dos infectados se torna portadora assintomática do parasita^{6,10}.

A letalidade da doença de Chagas está relacionada principalmente com os sintomas desenvolvidos durante a fase crônica, sendo o coração o órgão mais afetado. A infecção pelo *T. cruzi* no miocárdio provoca um processo inflamatório que eventualmente compromete o funcionamento do coração. Em função disso, a maioria das mortes associadas com a doença de Chagas ocorre em consequência da infecção cardíaca¹¹. Além do coração, o alojamento dos parasitas nos tecidos musculares do sistema digestivo, especialmente no esôfago, também tem uma contribuição significativa na mortalidade da doença¹².

Atualmente, os únicos medicamentos aprovados para o tratamento da doença de Chagas são o benznidazol e o nifurtimox, cujas estruturas estão representadas na **Figura 2**¹³. O benznidazol é usado como a primeira opção no tratamento, sendo o nifurtimox escolhido apenas quando o benznidazol não pode ser aplicado¹⁴. Entretanto, ambos os medicamentos possuem problemas com relação à sua eficácia. O primeiro deles consiste nos efeitos colaterais agressivos. Tanto o benznidazol quanto o nifurtimox podem provocar intolerância gastrointestinal, desordens neurológicas, como insônia e mudanças de humor, vertigens e perda de peso. Outra desvantagem é que ambos são eficazes apenas na fase aguda da doença e a eficiência tende a diminuir à medida que o tempo de infecção pelo *T. cruzi* aumenta^{15,16}. Por fim, o longo tempo de tratamento é outro ponto negativo, sendo que o procedimento padrão consiste, em média, na ingestão oral diária do medicamento por um período de 60 dias⁷.

Figura 2. Estruturas dos compostos usados atualmente no tratamento da doença de Chagas.

Fonte: Adaptado da referência 13.

Em virtude dos problemas associados com os fármacos usados no tratamento da doença de Chagas, pesquisas têm sido conduzidas para tentar desenvolver novos candidatos a fármacos tripanocidas. Uma abordagem muito descrita na literatura se baseia no desenvolvimento de complexos de metais de transição contendo ligantes biologicamente ativos ou não. A complexação com metais de transição se mostrou uma estratégia para aumentar a atividade biológica, tanto pela formação de espécies que são de fato mais ativas quanto pela ação pró-fármaco que o complexo pode apresentar¹⁷.

Um exemplo de complexo com ação tripanocida contendo um ligante sem ação antiparasitária é o composto organometálico de Pd^{II} representado na **Figura 3**¹⁸. Ensaios *in vitro*

e *in vivo* contra o *T. cruzi* mostram que esse complexo, além de inibir o desenvolvimento da forma amastigota do parasita, apresenta valores de IC₅₀ mais baixos do que o fármaco de referência, o benznidazol, e possui uma seletividade elevada pelo *T. cruzi* em comparação com as células de mamíferos analisadas. A toxicidade do composto no parasita foi 340 vezes maior do que em células de rim, um dos órgãos mais afetados pela toxicidade do benznidazol. Os resultados preliminares também sugerem que este complexo atua na mitocôndria do parasita, induzindo a morte celular por meio de apoptose¹⁸.

Figura 3. Estrutura de um complexo de Pd^{II} com elevada atividade tripanocida *in vitro* e *in vivo*.

Fonte: Adaptado da referência 18.

Com relação a um complexo tripanocida com possível ação pró-fármaco, pode-se citar o complexo [Ru(η^6 -*p*-cimen)Cl₂(KTZ)], cuja estrutura está representada na **Figura 4**, o qual contém o fármaco cetoconazol (KTZ) como ligante. Um estudo com esse complexo de Ru^{II} avaliou a atividade *in vitro* contra o *T. cruzi* e foi observado um aumento da atividade tripanocida em relação ao KTZ não coordenado, sendo o complexo aproximadamente duas vezes mais ativo¹⁹. Os autores do trabalho atribuíram esse aumento na atividade a uma possível melhoria na permeabilização do composto na membrana celular do parasita devido à complexação com o Ru^{II}. Além disso, também foi proposto um mecanismo de ação, que consiste na substituição dos ligantes Cl⁻ por água dentro da célula do parasita, com a unidade catiônica formada, o [Ru(η^6 -*p*-cimen)(H₂O)₂(KTZ)]²⁺, vagarosamente liberando o ligante KTZ no meio intracelular, onde exerce sua função inibitória.

Figura 4. Estrutura do complexo $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})\text{Cl}_2(\text{KTZ})]$, KTZ = cetoconazol.

Fonte: Adaptado da referência 19.

1.2. Tiossemicarbazonas

As tiossemicarbazonas, cuja estrutura genérica está representada na **Figura 5**, constituem uma classe de compostos orgânicos que possuem propriedades químicas e biológicas bem exploradas, especialmente por causa da sua versatilidade estrutural. Diversos trabalhos na literatura descrevem ensaios sobre a atividade biológica das tiossemicarbazonas e muitos apresentam resultados excelentes de propriedades antitumoral, antibacteriana e antiprotozoária^{20,21}.

Figura 5. Estrutura genérica de uma tiossemicarbazona.

Fonte: O autor.

Alguns estudos sugerem que a atividade biológica das tiossemicarbazonas está relacionada com outra propriedade desses compostos: a capacidade de formarem complexos

altamente estáveis com espécies metálicas. Os resultados desses trabalhos indicaram que as atividades biológicas observadas ocorreram em função da complexação de tiossemicarbazonas com o ferro (III) e o cobre (II) presentes no meio intracelular²²⁻²⁴. Isso indica que a espécie biologicamente ativa é, na verdade, a tiossemicarbazona complexada.

Na maioria dos casos, a complexação com um centro metálico implica na potencialização da atividade biológica das tiossemicarbazonas, de forma que os complexos apresentam valores de IC₅₀ bem menores do que os ligantes livres²⁵⁻²⁷. Possivelmente, o aumento da atividade biológica pode estar associado a um efeito sinérgico entre a tiossemicarbazona e o centro metálico, em que ambos se estabilizam e atuam em conjunto em um possível alvo biológico. Exemplos de tiossemicarbazonas que tiveram sua atividade biológica aumentada após a complexação com um centro metálico estão representados na **Figura 6**²⁸⁻³⁰.

De modo geral, a complexação das tiossemicarbazonas promove a formação de complexos bem lipofílicos e estáveis^{21,31}. A coordenação das tiossemicarbazonas ocorre pelo átomo de enxofre, pelo nitrogênio do grupo imina e, eventualmente, por outro átomo doador presente nos grupos substituintes (R₁, R₂, R₃ e R₄, **Figura 5**). O arranjo estrutural dos átomos doadores leva à formação de anéis quelatos e deixam a parte hidrofóbica das tiossemicarbazonas expostas.

Com relação às propriedades antiparasitárias, um estudo recente feito pelo Grupo de Química Inorgânica Estrutural e Biológica (GQIEB), do Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo (IQSC – USP), avaliou o efeito tripanocida de uma série de tiossemicarbazonas contra a espécie *T. cruzi*, o agente causador da doença de Chagas³². Nesse estudo, a tiossemicarbazona 5-hidroxi-3-metil-5-fenilpirazolina-1-(4-metil-3-tiossemicarbazona) (H₂bmt), representada na **Figura 7**, apresentou o melhor resultado de atividade tripanocida *in vitro*.

Figura 6. Representação das estruturas de algumas tiossemicarbazonas cuja atividade biológica aumentaram após a complexação com um centro metálico: **(a)** melhora da atividade antibacteriana²⁸, **(b)** melhora da atividade antitumoral²⁹ e **(c)** melhora da atividade antifúngica³⁰.

Fonte: Adaptado das referências 28 – 30.

Figura 7. Estrutura da tiossemicarbazona H₂bmt.

Fonte: Adaptado da referência 32.

Tendo em vista que a complexação pode potencializar a atividade biológica de uma tiossemicarbazona, é pertinente investigar se esse efeito é observado na atividade antiparasitária da tiossemicarbazona H₂bmt. Caso ocorra uma melhora na atividade, também é interessante verificar qual o efeito que a substituição do centro metálico provoca nos complexos contendo a tiossemicarbazona. Assim, em virtude da problemática apresentada sobre as limitações relacionadas com os tratamentos atuais para a doença de Chagas, propõe-se que sejam feitos ensaios de toxicidade de complexos contendo a tiossemicarbazona H₂bmt contra o parasita *T. cruzi*.

2. Objetivos

2.1. Objetivos gerais

A proposta deste trabalho consistiu em sintetizar, caracterizar e avaliar a atividade antiparasitária de novos complexos de níquel (II), paládio (II) e platina (II) contendo uma tiossemicarbazona, em virtude da problemática apresentada na introdução sobre a necessidade de desenvolver novos candidatos a fármacos contra a doença de Chagas.

2.2. Objetivos específicos

Este trabalho teve como objetivos específicos:

- Sintetizar complexos $[\text{Ni}(\text{bmt})\text{PPh}_3]$ (**1**), $[\text{Pd}(\text{bmt})\text{PPh}_3]$ (**2**) e $[\text{Pt}(\text{bmt})\text{PPh}_3]$ (**3**) contendo a tiossemicarbazona H_2bmt (**Figura 7**) como ligante;
- Caracterizar os novos complexos pelas técnicas de análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de absorção na região do UV-Visível, ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{31}P , espectrometria de massas de alta resolução, difração de raios X por monocristal e cálculos computacionais;
- Avaliar a estabilidade química dos complexos por meio de estudos de ressonância magnética nuclear e espectrometria de massas;
- Avaliar a atividade antiparasitária *in vitro* dos novos complexos por meio de ensaios de viabilidade celular da espécie *T. cruzi*;
- Avaliar o efeito que a complexação provoca na atividade biológica da tiossemicarbazona H_2bmt ;
- Avaliar o efeito que a substituição do centro metálico provoca na atividade biológica dos complexos.

3. Parte experimental

3.1. Sínteses

3.1.1. Tiossemicarbazona H₂bmt

A tiossemicarbazona H₂bmt foi sintetizada baseando-se em um procedimento descrito na literatura³². Em um balão contendo 20,0 mL de metanol, 0,342 g (2,10 mmol) de 1-fenil-1,3-butanodiona e 0,208 g (1,99 mmol) de 4-metil-3-tiossemicarbazida foram adicionados. A solução resultante foi agitada à 65 °C por 3 horas e deixada em repouso durante a noite em temperatura ambiente. O precipitado branco formado foi filtrado, lavado com metanol gelado, seco sob pressão reduzida, caracterizado e usado nas reações de complexação. A reação de síntese do ligante está esquematizada na **Figura 8**.

Figura 8. Esquema da reação de síntese da tiossemicarbazona H₂bmt.

Fonte: O autor.

3.1.2. Complexo [Ni(bmt)PPh₃] (1)

Em um balão contendo 20,0 mL de etanol sob agitação, 0,100 g (0,40 mmol) da tiossemicarbazona H₂bmt e 0,115 mL (0,82 mmol) de trietilamina foram adicionadas. Após a completa solubilização da tiossemicarbazona, 0,105 g (0,40 mmol) de trifenilfosfina (PPh₃) e 0,105 g (0,40 mmol) de sulfato de níquel (II) hexahidratado (NiSO₄·6H₂O) foram adicionados ao balão. A solução resultante foi refluxada por 3 horas e deixada em repouso durante a noite em temperatura ambiente. O precipitado formado foi filtrado, lavado duas vezes com etanol gelado, seco sob pressão reduzida e usado nas caracterizações. A reação de síntese do complexo **1** está esquematizada na **Figura 9**.

Figura 9. Esquema da reação de síntese do complexo 1.

Fonte: O autor.

3.1.3. Complexo [Pd(bmt)PPh₃] (2)

Em um balão contendo 20,0 mL de etanol sob agitação, 0,100 g (0,40 mmol) da tiossemicarbazona H₂bmt e 0,115 mL (0,82 mmol) de trietilamina foram adicionadas. Após a completa solubilização da tiossemicarbazona, 0,280 g (0,40 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II), [PdCl₂(PPh₃)₂], foram adicionados ao balão. A solução resultante foi refluxada por 3 horas e deixada em repouso durante a noite em temperatura ambiente. O precipitado formado foi filtrado, lavado duas vezes com etanol gelado, seco sob pressão reduzida e usado nas caracterizações. A reação de síntese do complexo 2 está esquematizada na **Figura 10**.

Figura 10. Esquema da reação de síntese do complexo 2.

Fonte: O autor.

3.1.4. Complexo [Pt(bmt)PPh₃] (3)

Em um balão contendo 20,0 mL de etanol sob agitação, 0,100 g (0,40 mmol) da tiossemicarbazona H₂bmt e 0,115 mL (0,82 mmol) de trietilamina foram adicionadas. Após a

completa solubilização da tiossemicarbazona, 0,105 g (0,40 mmol) de PPh_3 e 0,166 g (0,40 mmol) de tetracloroplatinato(II) de potássio, $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$, foram adicionados ao balão. A solução resultante foi refluxada por 5 horas e o precipitado formado foi filtrado, lavado três vezes com água e duas com etanol gelado, seco sob pressão reduzida e usado nas caracterizações. A reação de síntese do complexo **3** está esquematizada na **Figura 11**.

Figura 11. Esquema da reação de síntese do complexo **3**.

Fonte: O autor.

3.2. Caracterizações

3.2.1. Análise elementar CHNS

As análises das porcentagens de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre foram realizadas em um analisador elementar FlashSmart (Thermo Scientific), o qual está alocado na Central de Análises Químicas (CAQI) do IQSC – USP. As análises foram feitas em triplicata.

3.2.2. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR)

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos por meio de um espectrofotômetro IRPrestige – 21 (Shimadzu), pertencente ao GQIEB do IQSC – USP, na região entre 4000 e 400 cm^{-1} . As amostras foram preparadas em pastilhas de KBr na proporção aproximada de um miligrama do composto em cem miligramas de KBr.

3.2.3. Espectroscopia de absorção na região do UV-Visível (UV-Vis)

Os espectros na região do UV-Visível foram obtidos em um espectrofotômetro UV-1800 (Shimadzu), pertencente ao GQIEB do IQSC – USP, na região entre 800 e 200 nm. As amostras foram preparadas em acetonitrila e analisadas em cubetas de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm.

3.2.4. Ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN – ^1H , RMN – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, HSQC $^1\text{H},^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e HMBC $^1\text{H},^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ foram obtidos por meio do espectrômetro 500/54 Premium Shielded (Agilent), alocado na CAQI do IQSC – USP. As amostras foram dissolvidas em CDCl_3 e, para os espectros de RMN – ^1H e RMN – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, os deslocamentos químicos foram reportados utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Para os espectros de RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, o solvente das amostras foi usado indiretamente como referência a partir do sistema de *lock* do deutério. As análises de ^{13}C e ^{31}P foram feitas com desacoplamento com o ^1H .

3.2.5. Espectrometria de massas da alta resolução (HRMS)

Os espectros de massas foram obtidos em um espectrômetro LTQ Orbitrap Velos (Thermo Scientific), alocado na CAQI do IQSC – USP. As amostras, dissolvidas em acetonitrila, foram injetadas diretamente na fonte de ionização por *electrospray* e analisadas em modo positivo. As espécies $[\text{M} + \text{H}]^+$, para os complexos **1** e **2**, e $[\text{M}]^+$, para o complexo **3**, foram selecionadas para sofrer fragmentação, em que hélio foi usado como gás de colisão sob uma energia de 28 eV, para o complexo **1**, e 32 eV, para os complexos **2** e **3**. As massas calculadas das espécies atribuídas e os padrões isotópicos dos íons moleculares foram determinados, respectivamente, por meio dos *softwares* ChemDraw Ultra 12.0 (PerkinElmer, Waltham, MA, EUA) e ChemCalc³³.

3.2.6. Difração de raios X por monocristal (DRX)

Monocristais adequados para a caracterização por difração de raios X foram obtidos para os complexos **1** e **2** após se deixar o meio reacional em repouso durante a noite em temperatura ambiente. Para o complexo **3**, monocristais adequados foram obtidos após a

evaporação lenta, em temperatura ambiente, de uma solução do complexo em uma mistura diclorometano/metanol 1:1.

Os dados da difração de raios X dos monocristais foram coletados em um difratômetro Bruker APEX II Duo, utilizando radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073$ Å). O método *multi-scan* foi aplicado para correção de absorção. As estruturas foram resolvidas por meio do *software* SHELXS 97³⁴ usando métodos diretos e todos os átomos, com exceção dos hidrogênios, foram refinados com parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico por meio do *software* SHELXL 2014³⁵. Os átomos de hidrogênio foram refinados com fatores de deslocamento térmico isotrópicos, de acordo com o método *riding model* por meio do *software* SHELXL 2014. O difratômetro usado está alocado na CAQI do IQSC – USP.

3.2.7. Cálculos computacionais

Os cálculos computacionais foram feitos por meio do *software* Gaussian 09, Revisão D.01 (Gaussian Inc., Wallingford, CT, EUA). Para todos os cálculos, a teoria do funcional de densidade (DFT) foi usada combinando o funcional CAM-B3LYP³⁶ com a função de base DZP-DKH^{37,38}.

A tiossemicarbazona H₂bmt e os complexos **1**, **2** e **3** tiveram suas estruturas otimizadas em etanol, usando o modelo do contínuo polarizável com o formalismo da equação integral (IEFPCM)³⁹ para levar em consideração o efeito de solvatação. As otimizações dos complexos tomaram como ponto de partida as estruturas de DRX descritas neste trabalho. As frequências vibracionais foram determinadas para verificar se as otimizações convergiram para um mínimo de energia. Os resultados dos cálculos das frequências foram usados para auxiliar nas atribuições dos espectros experimentais de FTIR.

Para complementar os dados experimentais de UV-Vis, os espectros foram simulados em acetonitrila usando a variante dependente do tempo da DFT (TD-DFT)⁴⁰. As estruturas foram reotimizadas em acetonitrila, usando o método IEFPCM, e as frequências vibracionais recalculadas. As representações dos orbitais moleculares envolvidos nas transições eletrônicas foram geradas pelo *software* GaussView 6.0 (Gaussian Inc., Wallingford, CT, EUA).

Para a tiossemicarbazona H₂bmt, o valor de ΔG_r e os valores de pK_a foram calculados indiretamente a partir dos valores obtidos de ΔG nos cálculos das frequências vibracionais. Para o cálculo de ΔG_r , as estruturas da H₂bmt na forma aberta, os precursores da síntese da H₂bmt e a água, o subproduto da reação, foram otimizadas e suas frequências calculadas em solução de

etanol. O valor de ΔG_r foi determinado a partir da relação descrita pela equação (1). Esse cálculo foi usado para complementar as discussões dos resultados de RMN e foi baseado na literatura⁴¹.

$$\Delta G_r = \sum \Delta G_{\text{produtos}} - \sum \Delta G_{\text{reagentes}} \quad \text{equação (1)}$$

Para o cálculo de pK_a , as estruturas das espécies Hbmt^- , bmt^{2-} , NEt_3 e HNEt_3^+ foram otimizadas e suas frequências calculadas em solução de etanol e em fase gasosa. Os valores de pK_{a1} e pK_{a2} foram determinados a partir da relação descrita pela equação (2). Esse cálculo foi usado para complementar as discussões dos resultados de UV-Vis e foi baseado na literatura⁴².

$$pK_a = \frac{\Delta G_{\text{aq}}}{2,303RT} \quad \text{equação (2),}$$

em que $\Delta G_{\text{aq}} = \Delta G_{\text{fase gasosa}} + (\Delta G_{\text{etanol}} - \Delta G_{\text{fase gasosa}})$, $R = 8,3145 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ e $T = 298,15 \text{ K}$.

3.3. Ensaios biológicos *in vitro*

Os ensaios *in vitro* para avaliar a toxicidade da tiossemicarbazona H_2bmt e dos complexos **1**, **2** e **3** frente ao parasita *T. cruzi* e a macrófagos foram realizados pela mestrandia Paula Ladeia, do Laboratório de Engenharia Tecidual e Imunofarmacologia (LETI) do Instituto Gonçalo Moniz (Fiocruz Bahia), sob orientação do Dr. Diogo R. M. Moreira.

3.3.1. Cultura dos parasitas

Tripomastigotas do *T. cruzi*, cepa Y, foram obtidas do sobrenadante do meio de cultura DMEM contendo células LLC-MK2 infectadas com o parasita. As culturas foram mantidas em uma incubadora à 37°C e sob atmosfera com 5% de CO_2 . Os parasitas foram isolados após 5 – 6 dias de incubação.

3.3.2. Atividade tripanocida

Para se determinar a porcentagem de inibição da viabilidade celular, as tripomastigotas do *T. cruzi* foram incubadas em placas com 96 poços ($4 \cdot 10^5$ parasitas/poço) e os compostos

H₂bmt, **1**, **2** e **3** foram adicionados na concentração de 25 µM. Após 24 horas de incubação à 37 °C e sob atmosfera com 5% de CO₂, os parasitas viáveis foram contados em câmara de Neubauer. Os ensaios foram realizados em triplicata e o benznidazol, na concentração de 25 µM, foi usado como controle positivo. Três experimentos independentes foram conduzidos.

A partir dos resultados de inibição, o valor de IC₅₀ do complexo **1**, o mais ativo, foi determinado. Desta forma, as tripomastigotas do *T. cruzi* foram incubadas em placas com 96 poços (4.10⁵ parasitas/poço). O complexo **1** foi diluído em série, a partir de 25 µM, e incubado por 24 horas junto com os parasitas. Os ensaios foram realizados em triplicata e o benznidazol, nas mesmas concentrações que o complexo **1**, foi usado como controle positivo. Após 24 horas de incubação à 37 °C e sob atmosfera com 5% de CO₂, os parasitas viáveis foram contados em câmara de Neubauer e os valores de IC₅₀ foram determinados por meio do *software* GraphPad Prism 5.01 (GraphPad Inc., San Diego, CA, EUA). Três experimentos independentes foram conduzidos.

3.3.3. Citotoxicidade em macrófagos

A citotoxicidade da H₂bmt e dos complexos **1**, **2** e **3** foi testada em macrófagos da linhagem J774. As células foram incubadas em placas com 96 poços (1.10⁴ células/poço) contendo meio DMEM suplementado com 10% de soro fetal bovino e 50 µg mL⁻¹ de gentamicina. Os meios de cultura foram mantidos por 24 horas em uma incubadora à 37 °C e sob atmosfera com 5% de CO₂. Os compostos foram diluídos em série, a partir de 80 µM, e incubados por 72 horas junto com os macrófagos. Os ensaios foram realizados em triplicata. A citotoxicidade foi avaliada pelo método de AlamarBlue (Invitrogen, Carlsbad, CA, EUA) e os valores de CC₅₀ foram determinados a partir dos resultados obtidos de três experimentos independentes.

4. Resultados e discussão

4.1. Sínteses

As reações entre a tiossemicarbazona H_2bmt e os precursores divalentes de níquel, paládio e platina promoveram a síntese dos complexos **1**, **2** e **3**, respectivamente, com rendimentos satisfatórios. Os complexos foram caracterizados por análise elementar, FTIR, UV-Vis, RMN – 1H , RMN – $^{13}C\{^1H\}$, RMN – $^{31}P\{^1H\}$, HRMS e DRX, confirmando que eles possuem as estruturas propostas.

Todos os complexos foram obtidos na forma de sólidos cristalinos e são estáveis quando expostos ao ar atmosférico e à luz. Todos os complexos são solúveis em acetonitrila, clorofórmio, diclorometano e DMSO, parcialmente solúveis em etanol e metanol e insolúveis em água. Os valores dos rendimentos das reações de síntese dos complexos e algumas de suas características físico-químicas estão apresentados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Rendimentos das reações de síntese dos complexos **1**, **2** e **3** e algumas de suas características físico-químicas.

Complexo	Fórmula empírica	Massa molar	Cor	Rendimento
1	$C_{30}H_{28}PSN_3ONi$	$568,30 \text{ g mol}^{-1}$	Castanho	85%
2	$C_{30}H_{28}PSN_3OPd$	$616,02 \text{ g mol}^{-1}$	Vermelho	79%
3	$C_{30}H_{28}PSN_3OPt$	$704,96 \text{ g mol}^{-1}$	Amarelo	90%

Fonte: Dados da pesquisa.

4.2. Análise elementar

Os valores encontrados para as porcentagens de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre nos complexos sintetizados estão apresentados na **Tabela 2**, juntamente com seus respectivos valores calculados. Analisando-se esses dados, verifica-se que os valores encontrados para as porcentagens de C, H, N e S na composição dos complexos **1**, **2** e **3** estão muito próximos dos valores calculados. A partir disso, pode-se dizer que as fórmulas empíricas propostas para os complexos, apresentadas na **Tabela 1**, são condizentes com suas estruturas.

Tabela 2. Valores encontrados e calculados para as porcentagens de C, H, N e S nos complexos **1**, **2** e **3**.

Elemento	1		2		3	
	Calc. (%)	Enc. (%)	Calc. (%)	Enc. (%)	Calc. (%)	Enc. (%)
C	63,40	62,15 ± 0,69	58,49	59,95 ± 1,18	51,13	52,12 ± 0,41
H	4,97	4,96 ± 0,06	4,58	4,70 ± 0,06	4,00	4,12 ± 0,03
N	7,39	7,34 ± 0,13	6,82	7,04 ± 0,16	5,96	6,06 ± 0,04
S	5,64	5,01 ± 0,35	5,21	5,48 ± 0,25	4,55	5,01 ± 0,04

Fonte: Dados da pesquisa.

4.3. FTIR

Os espectros na região do infravermelho da H_2bmt , PPh_3 e dos complexos **1** e **2** estão mostrados, respectivamente, nas **Figura A1 – A4**, encontradas no **Apêndice A** do **Material Suplementar**, e do complexo **3**, na **Figura 12**. As principais atribuições de algumas bandas dos espectros foram baseadas na literatura^{43,44} e nos cálculos computacionais e estão resumidas na **Tabela 3**.

Figura 12. Espectro na região do infravermelho do complexo **3**, obtido em pastilha de KBr.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 3. Principais atribuições de algumas bandas dos espectros na região do infravermelho da tiossemicarbazona H₂bmt e dos complexos **1**, **2** e **3**.

Atribuição	Banda (cm ⁻¹)			
	H ₂ bmt	1	2	3
v(O–H)	3334	–	–	–
v(N–H)	3223	3356	3363	3375
v(C=N) + v(C=C)	1635	1585	1581	1585
v(C=N) + δ(N–H)	1541	1554	1546	1552
v(C–P) ^a	–	1095	1097	1097
v(C=S) + δ(N–C–N)	827	759	769	756
v(M–P) ^b + δ(C–P–C) ^c	–	530	532	541

^aEste modo vibracional é atribuído à banda em 1087 cm⁻¹ no espectro da PPh₃.

^bM = Ni^{II}, Pd^{II}, Pt^{II}. Pouca contribuição deste modo vibracional à banda é observada.

^cEste modo vibracional é atribuído à banda em 513 cm⁻¹ no espectro da PPh₃.

Fonte: Dados da pesquisa.

Ao se analisar os dados apresentados na **Tabela 3**, é possível observar evidências da desprotonação e coordenação da tiossemicarbazona H₂bmt e da coordenação da PPh₃. A primeira é o desaparecimento da banda correspondente ao estiramento da ligação O–H. No espectro da tiossemicarbazona H₂bmt (**Figura A1, Apêndice A do Material Suplementar**), essa banda é encontrada em 3334 cm⁻¹ e ela não é observada nos espectros dos complexos. A segunda evidência é o deslocamento da banda atribuída ao estiramento da ligação N–H. Na tiossemicarbazona livre, o estiramento N–H é observado em 3223 cm⁻¹, enquanto que, nos complexos, esse modo vibracional ocorre em 3356 – 3375 cm⁻¹.

Esse deslocamento significativo pode estar relacionado com as possíveis estruturas de ressonância existentes na tiossemicarbazona livre e coordenada, as quais estão representadas na **Figura 13**. Na forma livre, há uma “competição” entre as estruturas de ressonância L₁ e L₃. Em função disso, ocorre uma redução na densidade eletrônica sobre o nitrogênio (estrutura L₃), o que provoca o enfraquecimento da ligação N–H. Quando essa análise é feita na tiossemicarbazona coordenada, percebe-se que a estrutura de ressonância C₂ é a prevalente, de modo que a força da ligação N–H é maior do que na tiossemicarbazona livre.

Figura 13. Possíveis estruturas de ressonância existentes na tiossemicarbazona H₂bmt livre e coordenada.

Fonte: O autor.

Essa observação é fundamentada pela análise dos comprimentos de ligação, apresentados na **Tabela 4**. Na forma livre, ambas as ligações C–N envolvidas nas estruturas de ressonância mostradas na **Figura 13** possuem comprimentos semelhantes, o que indica a competitividade entre as estruturas L₁ e L₃. Nos complexos, em comparação com o ligante livre, a ligação C–N, N = nitrogênio do grupo azo, encurta significativamente, enquanto que a ligação C–N, N = nitrogênio do grupo amina, aumenta. A ligação C–S, nos complexos, também aumenta bastante quando comparada com a tiossemicarbazona livre. Essas distâncias sugerem a prevalência da estrutura de ressonância C₂ nos complexos.

Com relação à coordenação, variações consideráveis ocorreram também nas bandas atribuídas aos estiramentos dos grupos C=N e C=S. As frequências desses modos vibracionais deslocaram para valores menores de energia nos espectros dos complexos quando comparadas às bandas equivalentes no espectro da H₂bmt. Isso indica que houve um enfraquecimento das ligações, o que é coerente com a coordenação de uma tiossemicarbazona a um centro metálico pelos sítios doadores N_{imina}, S e O⁴⁴. Essa explicação também é embasada pelos dados de

comprimento de ligação apresentados na **Tabela 4**, os quais mostram o aumento nos comprimentos dessas ligações nos complexos em relação ao ligante livre.

Tabela 4. Comprimentos das ligações, obtidos por meio de difração de raios X, entre os átomos envolvidos nas estruturas de ressonância da tiossemicarbazona H₂bmt livre e coordenada.

Ligação	H ₂ bmt*	1	2	3
C–S (Å)	1,688	1,748	1,755	1,756
C–N _{azo} (Å)	1,351	1,291	1,284	1,289
C–N _{amina} (Å)	1,330	1,360	1,367	1,358
C–N _{imina} (Å)	1,278	1,324	1,315	1,312

*Valores obtidos de uma tiossemicarbazona estruturalmente semelhante à H₂bmt, em que a única diferença é a substituição do grupo NHCH₃ por NHCH₂CH₃.

Fonte: Dados da pesquisa e da referência 45.

Nos espectros dos complexos, a presença do ligante PPh₃ nas esferas de coordenação foi evidenciada pelo aparecimento de bandas intensas nas regiões entre 1095 – 1097 cm⁻¹ e 530 – 541 cm⁻¹. Essas bandas são atribuídas, respectivamente, ao estiramento das ligações P–C e ao acoplamento das deformações angulares das ligações C–P–C com os estiramentos das ligações M–P, M = Ni^{II}, Pd^{II}, Pt^{II}. Em comparação com o espectro da PPh₃ livre (**Figura A2, Apêndice A do Material Suplementar**), esses modos vibracionais sofreram pequenos deslocamentos para regiões de maior energia. Isso sugere que as ligações P–C são um pouco mais fortes nos complexos, podendo ser uma consequência da transferência mais intensa de densidade eletrônica dos anéis aromáticos para o fósforo. Esse efeito é intensificado pela complexação da PPh₃, tendo em vista que a formação da ligação M–P diminui a densidade eletrônica no fósforo, provocando um efeito retirador de elétrons sobre os anéis aromáticos. Um esquema representando essa transferência induzida pela complexação está mostrado na **Figura 14**. Essa discussão é abordada novamente no item 4.5, onde os resultados de RMN são apresentados.

Ao se analisar os valores dos comprimentos e ângulos das ligações P–C na PPh₃ e nos complexos, apresentados na **Tabela 5**, não foi observada uma alteração significativa nas distâncias. Entretanto, houve um aumento no valor dos ângulos das ligações C–P–C nos complexos. Essa variação pode estar relacionada com a doação de densidade eletrônica do fósforo para o centro metálico, o que corrobora os resultados observados nos espectros na região do infravermelho.

Figura 14. Esquema do aumento da transferência de densidade eletrônica dos anéis aromáticos para o fósforo, a qual é induzida pela complexação a um centro metálico M.

Fonte: O autor.

Tabela 5. Comprimentos e ângulos das ligações P–C na PPh_3 e nos complexos **1**, **2** e **3**.

	PPh_3	1	2	3
P–C (Å)	1,828	1,824	1,823	1,825
C–P–C (°)	102,9	104,7	105,1	104,5

Fonte: Dados da pesquisa.

4.4. UV-Vis

Os espectros na região do UV-Visível da H_2bmt , PPh_3 e dos complexos **1** e **2** estão mostrados, respectivamente, nas **Figura B1**, **B4**, **B5** e **B8**, encontradas no **Apêndice B** do **Material Suplementar**, e do complexo **3**, na **Figura 15**. Os espectros simulados da H_2bmt e dos complexos **1**, **2** e **3** e as principais transições observadas nesses espectros se encontram nas **Figura B2**, **B3**, **B6**, **B7**, **B9** – **B12**, no **Apêndice B** do **Material Suplementar**. As atribuições das bandas observadas nos espectros experimentais dos complexos e da tiossemicarbazona livre foram baseadas nos cálculos computacionais e estão resumidas na **Tabela 6** e **Tabela 7**, respectivamente.

Figura 15. Espectro na região do UV-Visível do complexo **3**, em acetonitrila ($c = 4,12 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$).

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 6. Valores e atribuições dos máximos de absorção observados nos espectros na região do UV-Visível dos complexos **1**, **2** e **3**.

1		2		3	
Banda (nm)	Principal contribuição	Banda (nm)	Principal contribuição	Banda (nm)	Principal contribuição
537	$d_{\text{Ni}} \rightarrow d_{\text{Ni}}$	~ 460	$d_{\text{Pd}} \rightarrow d_{\text{Pd}}^a$	—	—
441	$\pi_{\text{tio}} \rightarrow d_{\text{Ni}}$	—	—	438	$d_{\text{Pt}} \rightarrow d_{\text{Pt}}$ $\pi_{\text{tio}} \rightarrow d_{\text{Pt}}$
410	$\pi_{\text{tio}} \rightarrow \pi_{\text{tio}}^*$	402	$\pi_{\text{tio}} \rightarrow \pi_{\text{tio}}^*$ $n_{\text{S}} \rightarrow \pi_{\text{tio}}^*$	407	$\pi_{\text{tio}} \rightarrow \pi_{\text{tio}}^*$
379	$n_{\text{S}} \rightarrow \pi_{\text{tio}}^*$	—	—	371	$n_{\text{S}} \rightarrow \pi_{\text{tio}}^*$
309	$\pi_{\text{tio}} \rightarrow \pi_{\text{fos}}^*$ $d_{\text{Ni}} \rightarrow \pi_{\text{fos}}^*$	305	$\pi_{\text{tio}} \rightarrow \pi_{\text{fos}}^*$ $d_{\text{Pd}} \rightarrow \pi_{\text{fos}}^*$	334	$d_{\text{Pt}} \rightarrow \pi_{\text{fos}}^*$
250	$\pi_{\text{tio}} \rightarrow \pi_{\text{fos}}^*$	235	$\pi_{\text{tio}} \rightarrow \pi_{\text{fos}}^*$	224	$\pi_{\text{tio}} \rightarrow \pi_{\text{fos}}^*$

^aTransição não observada no espectro simulado.

Fonte: Dados da pesquisa.

Analisando-se os dados apresentados na **Tabela 6**, é possível identificar transições eletrônicas que envolvem os centros metálicos e ambos os ligantes bmt^{2-} e PPh_3 . De certo modo, isso é um indicativo de que as estruturas propostas para os complexos são coerentes. Além disso, ao se comparar os espectros dos complexos **1**, **2** e **3**, verifica-se que eles possuem um perfil semelhante, o que sugere que os três complexos têm estruturas parecidas.

Desta forma, de modo geral, os espectros dos complexos apresentam as seguintes transições: $d \rightarrow d$, as quais se encontram na região visível, entre 537 – 438 nm; $\pi \rightarrow \pi^*$ sobre o ligante bmt^{2-} , na região limiar entre o visível e o UV; $n_s \rightarrow \pi^*$ do bmt^{2-} , em torno de 371 – 402 nm; $d \rightarrow \pi^*$ do PPh_3 , entre 305 – 338 nm, caracterizando uma transferência de carga metal-ligante (MLCT); e, por fim, na região de maior energia nos espectros, é observado uma transição $\pi \rightarrow \pi^*$ com caráter de transferência de carga intraligante, em que os elétrons se delocalizam do ligante bmt^{2-} para o PPh_3 .

Com relação à tiossemicarbazona H_2bmt , duas bandas foram observadas: em 268 e 248 nm. Os cálculos computacionais indicam que essas bandas são majoritariamente formadas por transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n_s \rightarrow \pi^*$ sobre os grupos imina e tioureia. As atribuições das bandas estão apresentadas na **Tabela 7**.

Tabela 7. Atribuições das bandas observadas no espectro experimental na região do UV-Visível da tiossemicarbazona H_2bmt .

$\lambda_{\text{max exp.}}$ (nm)	$\lambda_{\text{max calc.}}$ (nm)	Principal transição	Principal contribuição
268	268	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO	$\pi_{\text{C=N}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=N}} + n_s \rightarrow \pi^*_{\text{C=S}}$
248	245	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO	$\pi_{\text{C=N}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=N}} + \pi_{\text{N-C-S}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=S}}$

Fonte: Dados da pesquisa.

Ao se comparar os espectros dos complexos com o espectro da H_2bmt , percebe-se que ocorre uma mudança significativa. A diferença mais expressiva é o surgimento de um grupo de bandas em torno de 400 nm nos espectros dos complexos. A princípio, essas bandas foram consideradas MLCTs, porém os cálculos computacionais indicaram que a principal contribuição vem de transições $\pi \rightarrow \pi^*$ do sistema conjugado do ligante bmt^{2-} .

Devido à grande diferença estrutural entre a tiossemicarbazona livre e coordenada, em que a forma livre se encontra ciclizada e a forma coordenada está “aberta”, uma comparação das alterações observadas entre os espectros do ligante livre e dos complexos não auxilia nas interpretações das transições atribuídas às bandas. Contudo, tendo em vista que a adição de uma

base na solução do ligante H₂bmt promove a sua desprotonação e, conseqüentemente, a abertura do anel pirazolínico, a espécie desprotonada gerada é mais semelhante à forma como a tiossemicarbazona se encontra coordenada ao centro metálico. Essa mudança na estrutura da H₂bmt antes e após a coordenação é discutida com mais detalhe no item 4.5.

Assim, um ensaio para se observar a reação de desprotonação da tiossemicarbazona foi feito a partir do acompanhamento da alteração no espectro na região do UV-Visível de uma solução da H₂bmt em acetonitrila saturada com água e K₂CO₃. A reação foi monitorada por 60 minutos, conforme apresentado na **Figura 16**.

Figura 16. Monitoramento da reação de desprotonação da tiossemicarbazona H₂bmt por meio dos espectros na região do UV-Visível.

Fonte: Dados da pesquisa.

Ao se analisar o conjunto de espectros da **Figura 16**, percebe-se que a alteração mais expressiva ao longo dos 60 minutos foi o surgimento de uma banda larga e intensa em torno de 419 nm, algo semelhante ao que foi observado nos espectros dos complexos. Além disso, também foi observado o surgimento de uma banda em aproximadamente 300 nm e outra em 220 nm. Simultaneamente, a banda em 268 nm, pertencente à espécie H₂bmt, perdeu intensidade ao longo do tempo de monitoramento.

A similaridade entre o espectro da tiossemicarbazona desprotonada e os espectros dos complexos é muito maior e, a partir disso, uma discussão comparativa sobre as atribuições das bandas nos espectros pode ser feita. Desta forma, para simular o espectro da espécie

desprotonada e analisar as transições eletrônicas, é necessário identificar qual a espécie em solução que gerou o espectro. Em função disso, foi feito o cálculo dos valores de pK_a dos dois hidrogênios ionizáveis da H_2bmt , os quais foram $pK_{a1} = 9,0$ e $pK_{a2} = 22,4$.

A partir desses resultados, tem-se que a base usada para gerar a espécie desprotonada *in situ*, o K_2CO_3 , consegue abstrair apenas o primeiro hidrogênio ionizável, formando, portanto, a tiossemicarbazona $Hbmt^-$. Possivelmente, durante a reação de complexação, o segundo hidrogênio ionizável é abstraído apenas quando a tiossemicarbazona se encontra coordenada ao centro metálico. Os resultados de RMN – 1H , apresentados no item 4.5, confirmam que a espécie gerada pela desprotonação com o K_2CO_3 é a $Hbmt^-$. As reações de desprotonação da H_2bmt estão esquematizadas na **Figura 17**.

Figura 17. Esquema das reações de desprotonação da tiossemicarbazona H_2bmt .

Fonte: Dados da pesquisa.

Desta forma, o espectro da tiossemicarbazona $Hbmt^-$ foi simulado em solução de acetonitrila e se encontra na **Figura B13**, no **Apêndice B** do **Material Suplementar**. As principais transições eletrônicas no espectro simulado estão esquematizadas na **Figura B14**, no **Apêndice B** do **Material Suplementar**, e, a partir delas, as atribuições do espectro experimental foram feitas e estão apresentadas na **Tabela 8**. O espectro experimental da tiossemicarbazona $Hbmt^-$ considerado nas discussões foi aquele obtido em 60 minutos a partir do início do monitoramento da reação de desprotonação (**Figura 16**).

Tabela 8. Atribuições das bandas observadas no espectro experimental na região do UV-Visível da tiossemicarbazona Hbmt⁻.

$\lambda_{\text{max exp.}}$ (nm)	$\lambda_{\text{max calc.}}$ (nm)	Principal transição	Principal contribuição
419	409	HOMO $\rightarrow$ LUMO	$\pi_{\text{tio}} \rightarrow \pi^*_{\text{tio}}$
300	301	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO	$n_{\text{S}} \rightarrow \pi^*_{\text{tio}}$
223	221	HOMO-5 $\rightarrow$ LUMO+1	$\pi_{\text{arom}} \rightarrow \pi^*_{\text{arom}}$
		HOMO-6 $\rightarrow$ LUMO+1	$\pi_{\text{arom}} \rightarrow \pi^*_{\text{arom}}$

Fonte: Dados da pesquisa.

A partir dos dados apresentados nas **Tabela 6 e 8**, é possível verificar que a banda larga observada na região em torno de 400 nm, tanto no espectro da Hbmt⁻ quanto nos espectros dos complexos, tem uma grande contribuição da transição $\pi \rightarrow \pi^*$ localizada sobre o sistema conjugado da tiossemicarbazona. Como não ocorreu um deslocamento significativo nos máximos de absorção dessa banda entre os espectros da Hbmt⁻ e dos complexos, infere-se que a complexação praticamente não afeta a energia dos orbitais envolvidos no sistema conjugado da tiossemicarbazona.

Com relação à transição $n_{\text{S}} \rightarrow \pi^*$, no espectro da Hbmt⁻, ela ocorre em 300 nm, enquanto que, nos complexos, ela ocorre em torno de 371 – 402 nm. Esse grande deslocamento batocrômico pode estar relacionado diretamente com a coordenação da tiossemicarbazona ao centro metálico por meio do átomo de enxofre. Nos espectros dos complexos, a banda observada em torno de 300 nm é atribuída a uma MLCT, em que a densidade eletrônica se desloca do centro metálico para os orbitais π^* do ligante PPh₃.

Essa transição MLCT, por sua vez, permite racionalizar a intensidade da retrodoação envolvendo o centro metálico e o ligante PPh₃. Nos complexos de Ni^{II} e Pd^{II}, a MLCT ocorre em 309 e 305 nm, respectivamente, enquanto que, no complexo de Pt^{II}, essa transição é observada em 334 nm. Essa observação, além de indicar que o Ni^{II} e Pd^{II} fazem uma retrodoação com intensidade semelhante, sugere que menos energia é necessária para que elétrons da Pt^{II} se desloquem para os orbitais π^* da PPh₃ em comparação com seus congêneres mais leves. Isso é uma evidência de que a Pt^{II} faz uma retrodoação mais intensa ao PPh₃. Essa discussão é retomada nos itens **4.5**, **4.6** e **4.7**, onde os resultados de RMN, HRMS e DRX são apresentados, respectivamente.

4.5. RMN

Além de evidenciar a presença da forma desprotonada do ligante H₂bmt e da PPh₃ nas esferas de coordenação, os espectros de RMN permitem inferir a geometria dos complexos. Tendo em vista que as espécies divalentes de níquel, paládio e platina possuem configuração nd^8 , $n = 3, 4$ e 5 , respectivamente, e não é observado o alargamento dos sinais provocado pelo paramagnetismo, tem-se que os complexos são diamagnéticos e, provavelmente, possuem geometria quadrática-planar. Um esquema qualitativo mostrando o arranjo dos elétrons nos orbitais d das espécies divalentes de níquel, paládio e platina para algumas possíveis geometrias está representado na **Figura 18**.

Figura 18. Esquema qualitativo do preenchimento dos níveis de energia dos orbitais d para as espécies divalentes de níquel, paládio e platina em algumas geometrias moleculares.

Fonte: O autor.

4.5.1. RMN – ¹H

Os espectros de RMN – ¹H, em CDCl₃, da H₂bmt, PPh₃ e dos complexos **1** e **2** estão mostrados, respectivamente, nas **Figura C1 – C4**, encontradas no **Apêndice C do Material Suplementar**, e do complexo **3**, na **Figura 19**. Os valores dos deslocamentos químicos (δ) dos sinais observados nos espectros dos complexos estão apresentados na **Tabela 9**.

Figura 19. Espectro de RMN – ^1H do complexo **3**, obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 9. Deslocamentos químicos (δ) dos sinais dos hidrogênios observados nos espectros de RMN – ^1H , em CDCl_3 , dos complexos **1**, **2** e **3**.

H	δ (ppm)		
	1	2	3
1	7,79 (ddd, $^3J = 10,9 \text{ Hz}^*$, $^3J = 8,3 \text{ Hz}$, $^4J = 1,3 \text{ Hz}$, 6H)	7,69 (ddd, $^3J = 11,6 \text{ Hz}^*$, $^3J = 8,3 \text{ Hz}$, $^4J = 1,3 \text{ Hz}$, 6H)	7,71 (ddd, $^3J = 11,8 \text{ Hz}^*$, $^3J = 8,3 \text{ Hz}$, $^4J = 1,3 \text{ Hz}$, 6H)
2	7,44 (tdt, $^3J = 7,3 \text{ Hz}$, $^5J = 1,9 \text{ Hz}^*$, $^4J = 1,3 \text{ Hz}$, 3H)	7,47 (tdt, $^3J = 7,3 \text{ Hz}$, $^5J = 2,0 \text{ Hz}^*$, $^4J = 1,3 \text{ Hz}$, 3H)	7,45 (tdt, $^3J = 7,4 \text{ Hz}$, $^5J = 2,1 \text{ Hz}^*$, $^4J = 1,3 \text{ Hz}$, 3H)
3	7,36 (ddd, $^3J = 8,3 \text{ Hz}$, $^3J = 7,3 \text{ Hz}$, $^4J = 2,1 \text{ Hz}^*$, 6H)	7,39 (ddd, $^3J = 8,3 \text{ Hz}$, $^3J = 7,3 \text{ Hz}$, $^4J = 2,4 \text{ Hz}^*$, 6H)	7,39 (ddd, $^3J = 8,3 \text{ Hz}$, $^3J = 7,4 \text{ Hz}$, $^4J = 2,4 \text{ Hz}^*$, 6H)
4	7,09 (tt, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, $^4J = 1,4 \text{ Hz}$, 1H)	7,19 (m, 3H)	7,21 (tt, $^3J = 7,3 \text{ Hz}$, $^4J = 1,3 \text{ Hz}$, 1H)
5	6,94 (dd, $^3J = 8,4 \text{ Hz}$, $^3J = 7,1 \text{ Hz}$, 2H)	7,09 (dd, $^3J = 8,2 \text{ Hz}$, $^3J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H)	7,08 (dd, $^3J = 8,5 \text{ Hz}$, $^3J = 7,3 \text{ Hz}$, 2H)
6	6,93 (dd, $^3J = 8,4 \text{ Hz}$, $^4J = 1,4 \text{ Hz}$, 2H)	7,19 (m, 3H)	7,18 (dd, $^3J = 8,5 \text{ Hz}$, $^4J = 1,3 \text{ Hz}$, 2H)
7	5,81 (s, 1H)	5,70 (s, 1H)	5,86 (s, 1H)
8	4,20 (q, $^3J = 4,9 \text{ Hz}$, 1H)	4,25 (q, $^3J = 4,7 \text{ Hz}$, 1H)	4,35 (q, $^3J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H)
9	2,85 (d, $^3J = 4,9 \text{ Hz}$, 3H)	2,91 (d, $^3J = 4,7 \text{ Hz}$, 3H)	2,96 (d, $^3J = 4,8 \text{ Hz}$, 3H)
10	2,42 (s, 3H)	2,42 (s, 3H)	2,45 (s, 3H)

*Constantes de acoplamento entre o ^{31}P e o ^1H .

Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros de RMN – ^1H dos complexos **1**, **2** e **3** evidenciam a presença da tiossemicarbazona H_2bmt , na sua forma desprotonada (bmt^{2-}), e da PPh_3 nas esferas de coordenação das espécies M^{II} , $\text{M} = \text{Ni}$, Pd , Pt . Todos os hidrogênios nas estruturas propostas foram atribuídos nos espectros e seus valores são coerentes com aqueles descritos na literatura⁴⁶.

O espectro da tiossemicarbazona H_2bmt (**Figura C1**, **Apêndice C** do **Material Suplementar**) mostra que o composto se encontra em uma forma cíclica, em que claramente se observa os sinais dos hidrogênios diastereotópicos do grupo metileno (CH_2). Após a

coordenação, além do desaparecimento do sinal do grupo OH, o sinal do grupo metileno também desaparece e surge um sinal atribuído ao grupo metino (CH) do enolato. O esquema da conversão do ligante H_2bmt para bmt^{2-} após a complexação está representado na **Figura 20**.

Figura 20. Esquema da conversão do ligante H_2bmt para bmt^{2-} após a complexação.

Fonte: O autor.

Ao se analisar os aspectos termodinâmicos da reação de síntese da tiossemicarbazona H_2bmt por meio de cálculos computacionais, observa-se que a formação do produto cíclico é favorecida em relação ao produto acíclico. A energia livre de reação (ΔG_r) para gerar a H_2bmt na forma acíclica é $+ 65,3 \text{ kJ mol}^{-1}$, enquanto que, para a forma cíclica, o valor de ΔG_r é $- 17,6 \text{ kJ mol}^{-1}$. Desta forma, comparando os produtos cíclico e acíclico, verifica-se que a ciclização da H_2bmt leva a uma estabilidade de $82,9 \text{ kJ mol}^{-1}$, conforme esquematizado na **Figura 21**. Ao contrário do que ocorre em algumas tiossemicarbazonas, a isomeria cadeia-anel não é observada para a H_2bmt nas condições estudadas⁴⁷.

Contudo, verificou-se que, devido à desprotonação da H_2bmt , o anel pirazolínico se abre, formando o composto acíclico $Hbmt^-$. A abertura do anel em função da desprotonação leva à formação de um sistema conjugado relativamente extenso, o que justifica o surgimento da banda intensa na região visível do espectro, conforme apresentado no item 4.4. A comparação dos espectros de RMN – 1H da H_2bmt e $Hbmt^-$, em $DMSO - d^6$, está apresentada na **Figura 22** e os valores dos deslocamentos químicos observados estão resumidos na **Tabela 10**. A espécie $Hbmt^-$ foi gerada *in situ* no tubo de RMN ao se adicionar excesso de K_2CO_3 à solução contendo a tiossemicarbazona H_2bmt . Essa reação é visualmente confirmada pela mudança na coloração da solução, a qual varia de incolor para amarelo intenso.

Figura 21. Esquema da reação de formação da tiossemicarbazona H₂bmt na forma cíclica e acíclica, com suas respectivas energias livres de reação (ΔG_r) calculadas.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 10. Valores de δ (ppm) dos sinais observados nos espectros de RMN – ¹H dos compostos H₂bmt e Hbmt⁻, em DMSO – d⁶.

Hidrogênio	H ₂ bmt	Hbmt ⁻
1;1'	2,04	2,08
2;2'	2,87	2,65
3;3'	3,02;3,33	5,37
4;4'	6,70	13,64
5;5'	7,24	7,32
5;5'	7,33	7,79
6;6'	8,44	5,18

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 22. Comparação dos espectros de RMN – ^1H das tiossemicarbazonas H_2bmt e Hbmt^- , em $\text{DMSO} - d^6$.

Fonte: Dados da pesquisa.

A partir da análise dos dados da **Tabela 10**, percebe-se que houve um grande deslocamento nas ressonâncias dos hidrogênios 3, 4 e 7 quando a H₂bmt foi convertida em Hbmt. Um dos sinais relativos ao grupo metileno (hidrogênios 3) desaparece, devido à desprotonação, e o outro se desloca para 5,37 ppm, devido à formação do grupo metino. O hidrogênio 4, por sua vez, se desloca para 13,64 ppm, sendo um indício da grande desblindagem provocada pela formação de um grupo enol⁴⁸. Com relação ao hidrogênio 7, ocorre o deslocamento de 8,44 ppm, na H₂bmt, para 5,18 ppm, na Hbmt. Isso evidencia uma grande blindagem que este hidrogênio sofreu, possivelmente por causa da formação de um sistema conjugado na estrutura da Hbmt. Essa observação é consistente com o aumento da força da ligação N–H por causa da desprotonação da tiossemicarbazona H₂bmt, conforme discutido no item 4.3.

Os espectros de RMN – ¹H dos complexos também permitem observar a alteração nas ressonâncias dos hidrogênios do ligante PPh₃ provocada pela complexação. No espectro da PPh₃ livre (**Figura C2, Apêndice C do Material Suplementar**), os hidrogênios ressonam em torno de 7,32 ppm, formando um multipeto. Nos complexos, os sinais relativos a esses hidrogênios se deslocam para campo baixo, indicando que houve uma desblindagem, especialmente dos hidrogênios nas posições *orto* e *para* dos anéis aromáticos da PPh₃. Esses resultados indicam que ocorre uma transferência de densidade eletrônica dos anéis da PPh₃ para o fósforo, o que também é coerente com os dados dos espectros na região do infravermelho.

4.5.2. RMN – ¹³C{¹H}

Os espectros de RMN – ¹³C{¹H}, em CDCl₃, da H₂bmt, PPh₃ e dos complexos **1** e **2** estão mostrados, respectivamente, nas **Figura C5, C8, C9 e C12**, encontradas no **Apêndice C do Material Suplementar**, e do complexo **3**, na **Figura 23**. Os valores de δ dos sinais observados nos espectros dos complexos estão apresentados na **Tabela 11**. As atribuições dos sinais foram feitas com o auxílio de espectros de HSQC ¹H,¹³C{¹H} e HMBC ¹H,¹³C{¹H}, os quais se encontram nas **Figura C6, C7, C10, C11, C13 – C16**, no **Apêndice C do Material Suplementar**.

Figura 23. Espectro de RMN – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo **3**, obtido em solução de CDCl_3 . Os sinais marcados com um asterisco (*) são aqueles em que foi observado o acoplamento com o ^{31}P .

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 11. Valores de δ dos sinais dos carbonos nos espectros de RMN – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, em CDCl_3 , dos complexos **1**, **2** e **3**. Os valores apresentados para as constantes de acoplamento correspondem aos acoplamentos $^nJ_{CP}$, $n = 1, 2, 3$ e 4.

C	δ (ppm)		
	1	2	3
1	130,07 (d, $^1J = 44,5$ Hz)	130,05 (d, $^1J = 49,0$ Hz)	130,09 (d, $^1J = 59,2$ Hz)
2	134,61 (d, $^2J = 10,5$ Hz)	134,65 (d, $^2J = 11,3$ Hz)	134,71 (d, $^2J = 11,2$ Hz)
3	128,22 (d, $^3J = 10,0$ Hz)	128,39 (d, $^3J = 10,9$ Hz)	128,23 (d, $^3J = 10,9$ Hz)
4	130,52 (d, $^4J = 2,4$ Hz)	130,79 (d, $^4J = 2,6$ Hz)	130,76 (d, $^4J = 2,5$ Hz)
5	128,14	128,30	128,40
6	126,02	126,71	126,65
7	127,47	127,55	127,68
8	138,32	139,92 (d, $^4J = 1,5$ Hz)	139,76
9	164,89	165,83	164,12
10	94,70	93,82	95,46
11	158,60 (d, $^3J = 1,8$ Hz)	155,81 (d, $^3J = 3,3$ Hz)	154,61 (d, $^3J = 3,1$ Hz)
12	22,50 (d, $^4J = 3,3$ Hz)	21,64 (d, $^4J = 4,8$ Hz)	22,39 (d, $^4J = 4,2$ Hz)
13	165,60 (d, $^3J = 18,3$ Hz)	164,83 (d, $^3J = 11,6$ Hz)	166,79 (d, $^3J = 10,4$ Hz)
14	32,60	33,29	33,30

Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros de RMN – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos complexos **1**, **2** e **3** evidenciam a presença dos ligantes bmt^{2-} e PPh_3 na esfera de coordenação das espécies M^{II} , $\text{M} = \text{Ni}, \text{Pd}, \text{Pt}$. Todos os carbonos nas estruturas propostas foram atribuídos nos espectros e seus valores de δ são coerentes com aqueles descritos na literatura⁴⁶.

Além dos deslocamentos químicos, as constantes de acoplamento entre os carbonos e o fósforo ($^nJ_{CP}$) também são uma evidência de coordenação. A presença de acoplamento entre os

carbonos 8 (somente no complexo **2**), 11, 12 e 13 do ligante bmt^{2-} com o fósforo do ligante PPh_3 indicam a presença de ambos os ligantes na esfera de coordenação. Além disso, tratando-se apenas do ligante PPh_3 , os valores das constantes $^nJ_{CP}$ do ligante coordenado variam metodicamente quando comparados às mesmas constantes no ligante livre, conforme indicado no esquema representado na **Figura 24**. Os valores das constantes da PPh_3 livre e coordenada estão apresentados na **Tabela 12** e estão de acordo com as variações descritas na literatura⁴⁹.

Figura 24. Esquema da variação das constantes de acoplamento $^nJ_{CP}$ de uma fosfina livre e coordenada.

Fonte: Adaptado da referência 49.

Tabela 12. Valores das constantes de acoplamento $^nJ_{CP}$, em Hz, dos carbonos da PPh_3 livre e nos complexos **1**, **2** e **3**, em CDCl_3 .

$^nJ_{CP}$	PPh_3 livre	1	2	3
$^1J_{CP}$	10,5	44,5	49,0	59,2
$^2J_{CP}$	19,7	10,5	11,3	11,2
$^3J_{CP}$	7,6	10,0	10,9	10,9
$^4J_{CP}$	Não observado	2,4	2,6	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros de RMN – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos complexos reforçam as observações feitas nas análises de RMN – ^1H e espectroscopia na região do infravermelho sobre a transferência de carga dos anéis aromáticos da PPh_3 para o fósforo devido à coordenação ao centro metálico. Ao se comparar os valores de δ dos carbonos da PPh_3 livre com os sinais correspondentes nos complexos, apresentados na **Tabela 11**, verifica-se que os carbonos ligados ao fósforo sofrem

uma blindagem significativa nos complexos, enquanto que os carbonos nas posições *orto* e *para* são levemente desblindados. Os valores de δ dos carbonos na posição *meta* praticamente não variam. Isso é coerente com o efeito retirador de elétrons provocado sobre os anéis pelo fósforo coordenado, em que as posições *orto* e *para* perdem densidade eletrônica. Esse efeito está esquematizado na **Figura 25**.

Figura 25. Esquema do efeito retirador de elétrons nos anéis aromáticos da PPh_3 provocado pela coordenação do fósforo a um centro metálico M. Os valores de δ (ppm) dos carbonos aromáticos da PPh_3 livre e coordenada nos complexos **1**, **2** e **3** estão apresentados.

Carbono	PPh_3	1	2	3
1	137,14	130,07	130,04	130,08
2	133,74	134,61	134,65	134,70
3	128,49	128,22	128,39	128,22
4	128,72	130,52	130,79	130,75

Fonte: O autor.

Outras observações interessantes foram feitas com relação ao acoplamento $^{13}\text{C} - ^{31}\text{P}$ no ligante bmt^{2-} . A primeira delas foi quais carbonos apresentaram acoplamento. Com exceção do carbono ligado ao oxigênio, os carbonos ligados aos átomos coordenados ao centro metálico acoplaram com o ^{31}P . Além desses, o carbono do grupo metil da imina e, apenas no complexo **2**, o carbono *ipso* do anel aromático também acoplaram. A segunda observação é sobre a magnitude das constantes $^3J_{\text{CP}}$ e $^4J_{\text{CP}}$ dos sinais dos carbonos do grupo imina. Em todos os complexos, os valores de $^4J_{\text{CP}}$ foram maiores do que $^3J_{\text{CP}}$, o que não segue a tendência esperada de diminuir à medida que a distância entre os átomos acoplados aumenta. Possivelmente, ambas as observações estão relacionadas com o arranjo estrutural dos carbonos e com os orbitais dos átomos que formam as ligações envolvidas nos acoplamentos.

Tendo em vista que o acoplamento J ocorre, de modo geral, predominantemente por meio da interação de contato de Fermi, a contribuição dos orbitais s na composição dos orbitais moleculares é um fator que afeta diretamente a magnitude das constantes de acoplamento⁵⁰. Desta forma, quanto maior for o caráter s de uma ligação, maior é o efeito da interação e, consequentemente, maior é a constante de acoplamento.

A partir disso, para a primeira observação feita, a ausência de acoplamento no carbono ligado ao oxigênio pode estar relacionada com o baixo caráter s das ligações envolvendo esse átomo. Como o oxigênio é um átomo muito eletronegativo, seu orbital $2s$ tem uma energia muito baixa e, provavelmente, a contribuição desse orbital na composição dos orbitais moleculares que formam as ligações que envolvem o oxigênio é pequena. Isso também é embasado pela magnitude das constantes $^3J_{CP}$ dos carbonos ligados ao nitrogênio da imina ($^3J_{CP} = 1,8 - 3,3$ Hz) e ao enxofre ($^3J_{CP} = 10,4 - 18,3$ Hz). O nitrogênio e o enxofre são menos eletronegativos do que o oxigênio e os orbitais $2s$, para o nitrogênio, e $3s$, para o enxofre, ficam mais disponíveis para contribuir na composição dos orbitais moleculares. Porém, o orbital $3s$ do enxofre, por ter mais energia, ainda consegue contribuir mais para a formação de orbitais moleculares do que o $2s$ do nitrogênio e, por essa razão, a $^3J_{CP}$ no carbono ligado ao enxofre é maior.

Com relação ao acoplamento no carbono *ipso*, no complexo **2**, e à segunda observação feita, ambos podem ser justificados pela mesma explicação: acoplamento através do espaço. Esse tipo de acoplamento ocorre quando há uma interação entre pares de elétrons não ligantes de um átomo A com os orbitais de um átomo B. Para que essa interação ocorra, os átomos envolvidos precisam estar próximos espacialmente⁵¹. No caso dos complexos descritos neste trabalho, o carbono *ipso* e o carbono do grupo metil da imina se encontram, respectivamente, próximos ao oxigênio e ao nitrogênio, conforme esquematizado na **Figura 26**.

Propõe-se que os acoplamentos $^4J_{CP}$ no ligante bmt²⁻ só são observados por causa dessa interação pelo espaço e, provavelmente, esse é o motivo do $^4J_{CP}$ ser maior que o $^3J_{CP}$. Os dados obtidos pela difração de raios X confirmam que os átomos envolvidos no acoplamento estão espacialmente próximos. Os valores dessas distâncias estão apresentados na **Tabela 13**. Essa explicação também justifica o porquê de não se observar acoplamento $^4J_{CP}$ no carbono do grupo metino, uma vez que este carbono não está espacialmente próximo de um átomo com pares de elétrons não ligantes.

Figura 26. Esquema da interação dos pares de elétrons não ligantes do oxigênio e do nitrogênio com os orbitais dos carbonos em que se foi observado o acoplamento $^4J_{CP}$.

Fonte: O autor.

Tabela 13. Distâncias, em Å, entre os átomos envolvidos nos possíveis acoplamentos através do espaço observados nos complexos **1**, **2** e **3**.

Interação	1	2	3
N...C	2,646	2,661	2,642
O...C	2,340	2,326	2,332

Fonte: Dados da pesquisa.

O fato do acoplamento no carbono *ipso* ter sido observado apenas no complexo **2** pode estar relacionado com o ângulo de torção do plano do anel aromático em relação ao plano da ligação C–O, conforme esquematizado na **Figura 27**. Ao se comparar os ângulos de torção observados nas estruturas de DRX, verifica-se que a conformação do anel aromático no complexo **2** confere uma proximidade maior entre o orbital p_z do carbono *ipso* e o oxigênio. Desta forma, considerando que a conformação observada nas estruturas de DRX se mantenha em solução, uma interação mais forte entre o oxigênio e o carbono *ipso* ocorre e o acoplamento com o ^{31}P é observado.

Figura 27. Esquema representando os ângulos de torção do anel aromático da tiosemicarbazona bmt⁻² em relação à ligação C–O nos complexos **1**, **2** e **3**, obtidos a partir das estruturas de DRX. Para melhor visualização, alguns átomos foram omitidos.

Fonte: Dados da pesquisa.

4.5.3. RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$

Os espectros de RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, em CDCl_3 , da PPh_3 e dos complexos **1** e **2** estão mostrados, respectivamente, nas **Figura C17 – C19**, encontradas no **Apêndice C do Material Suplementar**, e do complexo **3**, na **Figura 28**. Os valores de δ dos sinais observados nos espectros da PPh_3 livre e dos complexos estão apresentados na **Tabela 14**.

Tabela 14. Valores de δ dos sinais dos fósforos nos espectros de RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ da PPh_3 e dos complexos **1**, **2** e **3**, em CDCl_3 .

Composto	δ (ppm)
PPh_3	– 5,41
1	22,79
2	26,35
3	12,08

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 28. Espectro de RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo **3**, obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros de RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos complexos **1**, **2** e **3** evidenciam a presença do ligante PPh_3 na esfera de coordenação das espécies M^{II} , $\text{M} = \text{Ni}, \text{Pd}, \text{Pt}$. Todos os átomos de fósforo nas estruturas propostas foram atribuídos nos espectros e seus valores de δ são coerentes com aqueles descritos na literatura⁴⁹.

Ao se comparar os dados apresentados na **Tabela 14**, verifica-se que houve um deslocamento para campo baixo dos sinais dos complexos em relação à PPh_3 livre. Isso indica a desblindagem do fósforo nos complexos devido à doação do par de elétrons ao centro metálico, o que é coerente com a coordenação do ligante PPh_3 por meio do átomo de fósforo. Além disso, especificamente no espectro do complexo **3**, é possível observar o acoplamento entre o ^{31}P e a ^{195}Pt ($^1J_{\text{PPt}} = 3490 \text{ Hz}$). O valor dessa constante de acoplamento está de acordo com os valores descritos na literatura⁵².

Contudo, o fósforo do complexo **3** ressona em uma frequência bem menor do que os fósforos dos complexos **1** e **2**. Isso também é um indício de uma retrodoação mais forte da Pt^{II} para o PPh_3 em comparação com o Ni^{II} e o Pd^{II} , o que provoca o aumento da densidade eletrônica sobre o fósforo. Esses resultados reforçam os dados dos espectros na região do UV-Visível, de modo que os valores de δ dos fósforos nos complexos podem ser correlacionados com os máximos de absorção das bandas atribuídas $\text{MLCT } \text{M} \rightarrow \text{PPh}_3$, $\text{M} = \text{Ni}^{\text{II}}, \text{Pd}^{\text{II}}, \text{Pt}^{\text{II}}$, conforme apresentado na **Tabela 15**.

Tabela 15. Valores de δ dos fósforos nos espectros de RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos complexos e os máximos de absorção das bandas atribuídas a MLCT $\text{M} \rightarrow \text{PPh}_3$, $\text{M} = \text{Ni}^{\text{II}}$, Pd^{II} , Pt^{II} , nos espectros na região do UV-Visível.

Complexo	Banda no UV-Visível (nm)	δ do ^{31}P (ppm)
1	309	22,79
2	305	26,35
3	338	12,08

Fonte: Dados da pesquisa.

Os resultados apresentados na **Tabela 15** mostram que o valor de δ dos fósforos é inversamente proporcional ao valor de λ da MLCT. Isso sugere que a blindagem do átomo de fósforo está relacionada com a “facilidade” em ocorrer a delocalização dos elétrons do centro metálico para o PPh_3 , de modo que o átomo de fósforo fica mais desblindado à medida que mais energia é requerida para promover essa delocalização. Desta forma, a correlação entre os dados de RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e dos espectros na região do UV-Visível corrobora as observações discutidas no item 4.4 sobre a existência de retrodoação entre as espécies Ni^{II} , Pd^{II} e Pt^{II} e o ligante PPh_3 .

4.5.4. Ensaio de estabilidade em DMSO

Tendo em vista que as amostras dos complexos são preparadas em soluções de DMSO para a realização dos ensaios biológicos, um experimento para avaliar a estabilidade dos complexos em DMSO foi feito. As amostras foram dissolvidas em DMSO – d^6 e os espectros de RMN – ^1H foram medidos a cada 24 horas durante um intervalo de 72 horas. Os espectros dos complexos **1**, **2** e **3** estão nas **Figura 29 – 31**, respectivamente.

Ao se analisar os espectros dos ensaios de estabilidade, não foi observado sinais dos ligantes livres, o que indica que eles não se dissociaram. Entretanto, apenas para o complexo **1**, houve o surgimento de um sinal em torno de 7,61 ppm, o qual foi atribuído ao óxido de trifenilfosfina (OPPh_3), e de outros sinais menores, atribuídos à espécie $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2$. Possivelmente, esse complexo binuclear se forma a partir da perda do ligante PPh_3 . Estudos mais detalhados sobre a formação do OPPh_3 na solução do complexo **1** ainda estão em andamento, mas os resultados preliminares estão apresentados no item 4.5.5. O procedimento de síntese e os resultados de caracterização (FTIR, UV-Vis e RMN – ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$) do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2$ se encontram no **Apêndice F** do **Material Suplementar**.

Figura 29. Espectros de RMN – ^1H , em $\text{DMSO} - d^6$, do complexo **1**, obtidos em um intervalo de 72 horas.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 30. Espectros de RMN – ^1H , em $\text{DMSO} - d^6$, do complexo **2**, obtidos em um intervalo de 72 horas.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 31. Espectros de RMN – ^1H , em $\text{DMSO} - d^6$, do complexo **3**, obtidos em um intervalo de 72 horas.

Fonte: Dados da pesquisa.

Em função desses resultados, é possível afirmar que a estrutura dos complexos permanece praticamente inalterada em soluções de DMSO no intervalo de tempo estudado. Assim, considera-se que as soluções estoque usadas nos ensaios biológicos continham de fato os complexos descritos neste trabalho. Essa discussão sobre a estabilidade dos complexos é retomada no item 4.6, onde os resultados sobre a espectrometria de massas são apresentados.

4.5.5. Ensaios de estabilidade do complexo 1

Como foi observado a presença de OPPh_3 na solução do complexo **1** durante o ensaio de estabilidade em $\text{DMSO} - d^6$, a formação do óxido foi investigada com mais detalhes. Desta forma, baseando-se em um estudo descrito na literatura⁵³, inicialmente foi avaliado se a variação da concentração de água no sistema afetava a formação de OPPh_3 . Para isso, foi feito o acompanhamento por meio de RMN – ^1H e RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ da solução do complexo **1**, em $\text{DMSO} - d^6$ e D_2O , durante um intervalo de 24 horas, em que foi se variando a concentração de D_2O no sistema. Para comparação, o mesmo ensaio foi feito para a PPh_3 livre. Os resultados estão apresentados nas **Figura 32 – 35**.

Figura 32. Espectros de RMN – ^1H do complexo **1**, em $\text{DMSO} - d^6$ e D_2O , obtidos em um intervalo de 24 horas.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 33. Espectros de RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo **1**, em DMSO – d^6 e D $_2$ O, obtidos em um intervalo de 24 horas.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 34. Espectros de RMN – ^1H da PPh_3 , em $\text{DMSO} - d^6$ e D_2O , obtidos em um intervalo de 24 horas.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 35. Espectros de RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ da PPh_3 , em $\text{DMSO} - d^6$ e D_2O , obtidos em um intervalo de 24 horas.

Fonte: Dados da pesquisa.

Os resultados desses ensaios mostram que ocorre um aumento na formação de OPPh_3 na solução do complexo **1** à medida que a concentração de água no sistema aumenta. Já para a solução de PPh_3 , o contrário é observado, de modo que a adição de água provoca um efeito inibitório na formação do óxido. Essa diferença de comportamento pode estar relacionada com a fonte de oxigênio usada para gerar o OPPh_3 , em que o gás oxigênio (O_2) dissolvido no DMSO atua como a fonte para a PPh_3 livre e a água, como uma possível fonte para a PPh_3 coordenada. A oxidação da PPh_3 pelo O_2 é uma reação bem conhecida e bastante discutida na literatura⁵⁴⁻⁵⁶.

Estudos mostram que a solubilidade do O_2 em DMSO diminui significativamente quando a proporção de água no sistema aumenta⁵⁷. Em função disso, quanto mais água se encontra presente no DMSO, menos O_2 fica dissolvido, havendo, portanto, menos gás disponível para reagir com a PPh_3 livre. Isso justifica o porquê da formação de OPPh_3 ter sido reduzida na solução de PPh_3 quando se adicionou água ao DMSO. Essa observação permite considerar que a água é uma possível fonte de oxigênio para o OPPh_3 gerado na solução do complexo **1**.

Concomitantemente à formação do OPPh_3 , foi verificado o surgimento de pequenos sinais próximos àqueles pertencentes ao ligante bmt^{-2} coordenado. A princípio, pensou-se que os sinais correspondiam ao ligante bmt^{-2} livre ou à sua forma protonada, o Hbmt^- , porém os sinais não coincidiram com aqueles descritos para o Hbmt^- em DMSO – d^6 (vide **Figura 22**, item **4.5.1**) e os cálculos indicaram que a espécie bmt^{-2} é estável quando coordenada a um centro metálico. Assim, como a espécie $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2$ foi isolada durante o desenvolvimento deste trabalho, seu espectro de RMN – ^1H , em DMSO – d^6 , foi comparado com o espectro do complexo **1** e foi verificado que os sinais eram os mesmos, conforme esquematizado na **Figura 36**. Em função disso, propõe-se que a espécie $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2$ seja formada a partir da perda do ligante PPh_3 na forma de OPPh_3 .

Posteriormente, foi confirmado por meio de espectros de RMN – ^1H e RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ que o OPPh_3 formado não reage com o complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2$, ao contrário da PPh_3 , a qual reage com o complexo binuclear, reestabelecendo o complexo **1**. Esses resultados estão mostrados na **Figura 37**. Além disso, os espectros de RMN – ^1H da mistura $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2 + \text{OPPh}_3$ permitiram verificar pelos valores das áreas sob os sinais que o complexo binuclear começa a desaparecer com o tempo, conforme esquematizado na **Figura 38**. Apesar da diminuição dos sinais do $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2$, não foi observado o surgimento de novos sinais. Isso é um indício de que o complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2$, cuja geometria é quadrática-planar, gradativamente gera uma espécie paramagnética de Ni^{II} em solução de DMSO, a qual possivelmente ainda mantém em sua esfera de coordenação o ligante bmt^{-2} .

Figura 36. Comparação entre os espectros de RMN – ^1H do complexo **1** e do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2$, em $\text{DMSO} - d^6$. Os sinais coincidentes estão indicados pelas setas tracejadas vermelhas (--->).

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 37. Espectros de RMN do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2$, em $\text{DMSO} - d^6$, na presença de OPPh_3 e PPh_3 : (a) RMN – ^1H do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2 + \text{OPPh}_3$ em 0 horas após o preparo da amostra; (b) RMN – ^1H do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2 + \text{OPPh}_3$ em 24 horas após o preparo da amostra; (c) RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2 + \text{OPPh}_3$ em 0 horas após o preparo da amostra; (d) RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2 + \text{OPPh}_3$ em 24 horas após o preparo da amostra; (e) RMN – ^1H do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2 + \text{PPh}_3$, com formação do complexo **1**; (f) RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2 + \text{PPh}_3$, com formação do complexo **1**.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 38. Valores das integrais dos sinais observados na região entre 8,0 e 7,0 ppm nos espectros de RMN – ^1H da solução do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2 + \text{OPPh}_3$, em $\text{DMSO} - d^6$, obtidos em um intervalo de 24 horas.

Fonte: Dados da pesquisa.

A partir desses resultados, é possível racionalizar uma reação de decomposição do complexo **1**, em DMSO , o qual está representada na **Figura 39**. Desta forma, considerando que a água seja a fonte de oxigênio para gerar o OPPh_3 , tem-se que o complexo **1**, na presença de água, promove à formação do óxido simultaneamente à formação do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2$. O complexo binuclear, por sua vez, vai lentamente se clivando em duas espécies paramagnéticas de Ni^{II} que contêm em sua estrutura o ligante bmt^2 . A proposta dessa reação é abordada novamente no item **5**, onde os resultados de atividade antiparasitária são apresentados.

Figura 39. Proposta da reação de decomposição do complexo **1**, em DMSO + água. Os ligantes R_1 , R_2 e R_3 , possivelmente, são moléculas de solvente.

Fonte: O autor.

4.6. HRMS

Os espectros de massas com ionização por *electrospray* dos complexos **1** e **2** estão apresentados, respectivamente, nas **Figura D1** e **D2**, encontradas no **Apêndice D** do **Material Suplementar**, e do complexo **3**, na **Figura 40**. Os valores encontrados e calculados para os íons moleculares estão apresentados na **Tabela 16**.

Figura 40. Espectro de massas com ionização por *electrospray* do complexo **3**.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 16. Valores encontrados e calculados para os íons moleculares observados nos espectros de massas dos complexos **1**, **2** e **3**.

Composto	Íon molecular	Fórmula	m/z calculada	m/z encontrada
1	$[M + H]^{+*}$	$C_{30}H_{29}PSN_3O^{58}Ni^{II}$	568,11169	568,11048
	$[M\cdot]^+$	$C_{30}H_{28}PSN_3O^{58}Ni^{II}$	567,10387	567,10380
2	$[M + H]^{+*}$	$C_{30}H_{29}PSN_3O^{106}Pd^{II}$	616,07983	616,07635
	$[M + Cl]^+$	$C_{30}H_{28}PS^{37}ClN_3O^{106}Pd^{IV}$	652,03846	652,03609
3	$[M\cdot]^{+*}$	$C_{30}H_{28}PSN_3O^{195}Pt^{II}$	704,13330	704,13384
	$[M + Cl]^+$	$C_{30}H_{28}PS^{37}ClN_3O^{194}Pt^{IV}$	740,09709	740,09436

*Espécies correspondentes aos picos base observados nos espectros.

Fonte: Dados da pesquisa.

Ao se analisar os espectros de massas com ionização por *electrospray*, percebe-se que os picos base pertencem aos íons moleculares dos complexos, de modo que as massas encontradas experimentalmente são muito próximas das massas calculadas. O padrão isotópico dos picos base também foi analisado para auxiliar na atribuição. Os padrões observados e calculados dos complexos **1**, **2** e **3** estão mostrados nas **Figura D3** e **D4**, encontradas no **Apêndice D** do **Material Suplementar**, e na **Figura 41**, respectivamente.

Para o complexo **1**, além da espécie $[M + H]^+$, correspondente ao pico base, foi encontrado no espectro o pico atribuído a espécie radicalar $[M\cdot]^+$ (m/z 567,10380), com abundância relativa igual a 67,7%. A formação significativa dessa espécie pelo processo de ionização pode explicar a observação de sinais de fragmentação do complexo **1**, tendo em vista que uma espécie radicalar é mais instável do que um íon molecular protonado⁵⁸. Foram observados picos atribuídos às espécies $[M - Ni + H]^+$ (m/z 510,17650), $[M\cdot - PPh_3 + CH_3CN]^+$ (m/z 346,03944), $[M\cdot - PPh_3 + Cl]^+$ (m/z 339,98072), $[ClPPh_3]^+$ (m/z 297,05905) e $[HOPPh_3]^+$ (m/z 279,09440).

No espectro do complexo **2**, foi observado um pico atribuído ao aduto $[M + Cl]^+$, indicando que houve a oxidação do Pd^{II} para Pd^{IV} . A associação com o Cl^- é uma evidência do aumento de carga positiva sobre o centro metálico em compostos de coordenação em fase gasosa⁵⁹. Apesar de não ter sido observado tantos sinais como no espectro do complexo **1**, o complexo **2** também sofreu uma pequena fragmentação. Alguns sinais observados foram atribuídos às espécies $[2 OPPh_3 + Na]^+$ (m/z 579,15799), $[OPPh_3 + Na]^+$ (m/z 301,07246), $[ClPPh_3]^+$ (m/z 297,06029) e $[HOPPh_3]^+$ (m/z 279,09381).

Figura 41. Padrões isotópicos do pico base observado no espectro de massas com ionização por *electrospray* do complexo **3**: (a) padrão experimental e (b) padrão calculado.

Fonte: Dados da pesquisa.

O complexo **3**, por sua vez, praticamente não fragmentou durante o processo de ionização e os dois picos observados no espectro foram aqueles atribuídos aos íons moleculares descritos na **Tabela 16**. Assim como para o complexo **2**, foi identificado um pico correspondente ao aduto $[M + Cl]^+$, o que também indica que houve a oxidação da Pt^{II} para Pt^{IV} .

Para se ter um melhor entendimento da estabilidade dos complexos, foram obtidos os espectros de massa em *tandem*, de modo que os íons moleculares correspondentes aos picos base, apresentados na **Tabela 16**, foram selecionados para sofrer a fragmentação. Os espectros de massa em *tandem* dos complexos **1** e **2** estão, respectivamente, nas **Figura D5** e **D6**, no **Apêndice D** do **Material Suplementar**, e do complexo **3**, na **Figura 42**.

Figura 42. Espectro de massas em *tandem* do complexo **3**, em que o pico correspondente ao íon molecular $[M\cdot]^+$ foi selecionado para sofrer fragmentação sob uma energia de colisão de 32 eV.

Fonte: Dados da pesquisa.

Baseando-se nos espectros de massas em *tandem*, foram feitas as propostas de fragmentação dos íons moleculares. A proposta de fragmentação do complexo **1** está apresentada na **Figura 43**. Conforme esquematizado, o complexo **1** sofre ionização por protonação, gerando o íon molecular $[\text{Ni}(\text{Hbmt})\text{PPh}_3]^+$ (m/z 568,11048). Possivelmente, o íon molecular se dissocia, liberando a PPh_3 e as espécies $[\text{Ni}(\text{Hbmt})]$ e $[\text{Ni}(\text{bmt})]$. Eventualmente, a PPh_3 é protonada e forma o fragmento $[\text{HPPh}_3]^+$ (m/z 263,09780). As espécies contendo o Ni, por sua vez, geram dois tipos de fragmentos. O primeiro é o produto da associação com uma molécula de água, formando, respectivamente, os íons $[\text{Ni}(\text{Hbmt})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (m/z 324,03210) e $[\text{Ni}(\text{bmt})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (m/z 323,02278). O segundo é o produto da condensação do $[\text{Ni}(\text{Hbmt})]^+$ e $[\text{Ni}(\text{bmt})]^+$, o que leva à formação das espécies binucleares $[\text{Ni}(\text{Hbmt})]_2^{2+}$ (m/z 306,02096) e $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2^{2+}$ (m/z 305,01375), respectivamente. Complexos binucleares semelhantes foram sintetizados e caracterizados, indicando a estabilidade das espécies observadas na fragmentação^{60,61}, e considera-se que o complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2$ foi isolado durante o desenvolvimento deste trabalho (*vide Apêndice F do Material Suplementar*).

A proposta de fragmentação do complexo **1** permite racionalizar a estabilidade das ligações entre o Ni^{II} e os ligantes. Tendo em vista que o pico base no espectro em *tandem* (**Figura D5, Apêndice D do Material Suplementar**) corresponde à espécie $[\text{HPPh}_3]^+$, é possível afirmar que o ligante PPh_3 não está ligado tão fortemente ao centro metálico quanto o ligante bmt^{2-} . Além disso, observa-se que o ligante bmt^{2-} permanece intacto, indicando que as ligações Ni–O, Ni–N e Ni–S são fortes o suficiente para não serem clivadas no processo de fragmentação. Essas observações são coerentes com os ensaios de estabilidade em DMSO, apresentados no item 4.5, os quais mostraram que ocorre a formação do OPPh_3 a partir do complexo **1**. Da mesma forma, a ausência de sinais correspondentes ao ligante bmt^{2-} nas soluções do complexo em DMSO sugerem que ele não é dissociado e, ao invés disso, os resultados indicam que ocorre a formação da espécie $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2$ em função da perda do ligante PPh_3 .

Com relação à fragmentação do complexo **2**, a proposta está apresentada na **Figura 44**. Assim como o complexo **1**, o complexo **2** sofre ionização via protonação, formando o íon molecular $[\text{Pd}(\text{Hbmt})\text{PPh}_3]^+$ (m/z 616,08285). Esta espécie pode se fragmentar de duas maneiras, sendo a primeira semelhante ao que ocorre com o complexo **1**. Por essa via de fragmentação, ocorre a dissociação entre a PPh_3 e a unidade $[\text{Pd}(\text{Hbmt})]$. A PPh_3 , assim como no espectro do complexo **1**, sofre uma protonação e forma o fragmento $[\text{HPPh}_3]^+$ (m/z 263,09782). Contudo, a PPh_3 também reage com um ânion fenil (Ph^-), formando o fragmento $[\text{PPh}_4]^+$ (m/z 339,12899). A unidade $[\text{Pd}(\text{Hbmt})]$, por sua vez, pode tanto formar o fragmento

$[\text{Pd}(\text{Hbmt})(\text{N}_2)]^+$ (m/z 381,99350), a partir da interação com o gás nitrogênio (N_2), quanto formar um complexo binuclear de Pd^{II} , gerando o fragmento $[\text{Pd}(\text{Hbmt})]_2^{2+}$ (m/z 353,98861).

Figura 43. Proposta de fragmentação do complexo 1.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 44. Proposta de fragmentação do complexo 2.

Fonte: Dados da pesquisa.

A segunda via de fragmentação do íon molecular $[\text{Pd}(\text{Hbmt})\text{PPh}_3]^+$, possivelmente induzida por uma reação de ortometalação, leva à degradação parcial do ligante bmt^{2-} . Isso é evidenciado pela observação do pico atribuído ao fragmento $[\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{Ph}_2)(\text{NMTU})]^+$, $\text{NMTU} = N$ -metiltiourea, (m/z 457,01086). Reações de ortometalação são comuns para complexos de Pd^{II} e $\text{Pt}^{\text{II}62}$. Por sua vez, o fragmento $[\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{Ph}_2)(\text{NMTU})]^+$, por meio da eliminação da N -metiltiourea, forma o fragmento $[\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{HPPH}_2)]^+$ (m/z 368,99619). Provavelmente, este último fragmento observado é a fonte de ânions Ph^- que reagiram com a PPh_3 para formar a espécie $[\text{PPh}_4]^+$.

A presença dos picos relativos às espécies $[\text{HPPH}_3]^+$, o qual é o pico base, e $[\text{PPh}_4]^+$ no espectro do complexo **2** (**Figura D6, Apêndice D do Material Suplementar**) sugere que a ligação entre o Pd^{II} e a PPh_3 pode ser clivada com certa facilidade nas condições em que ocorreu a fragmentação. Entretanto, a observação de espécies contendo a PPh_3 ainda coordenada ao Pd^{II} indica que a ligação $\text{Pd}-\text{P}$ é mais forte do que a ligação $\text{Ni}-\text{P}$. Do mesmo modo, também foram observados picos relativos a espécies contendo o ligante bmt^{2-} coordenado ao Pd^{II} de forma intacta e, simultaneamente, contendo o ligante bmt^{2-} degradado. Isso indica que esse ligante é passível de sofrer degradação e, conseqüentemente, a unidade $[\text{Pd}(\text{bmt})]$ aparenta ser mais instável do que a unidade $[\text{Ni}(\text{bmt})]$.

Já para o complexo **3**, a proposta de fragmentação está apresentada na **Figura 45**. Diferentemente dos complexos **1** e **2**, o complexo **3** sofre ionização por meio da perda de um elétron, formando o íon molecular $[\text{Pt}(\text{bmt})\text{PPh}_3]^+$ (m/z 704,13087). Estudos sobre espectrometria de massas em complexos de Pt^{II} que contêm fosfinas mostram que essa forma de ionização é comum⁶³. O íon molecular, a partir da adição de uma acetonitrila e eliminação de um 2-fenil-2,5-dihidrofurano, produto da degradação do ligante bmt^{2-} , gera o fragmento $[\text{Pt}(\text{MTSC})(\text{CH}_3\text{CN})\text{PPh}_3]^+$, $\text{MTSC} = \text{ânion 4-metil-3-tiossemicarbazida}$, ($m/z = 599,09893$). Este fragmento, por sua vez, sofre uma reação de ortometalação, o que induz a eliminação do composto isotiocianato de metila e a formação do ligante diazenil (HN_2^-), levando ao fragmento $[\text{Pt}(\text{HN}_2)(\text{CH}_3\text{CN})(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{Ph}_2)]^+$ ($m/z = 526,10063$). A perda de uma molécula de H_2N_2 e da acetonitrila promove a formação do fragmento $[\text{Pt}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{HPBT})]^+$, $\text{BT} = \text{bifenil}$, ($m/z = 456,04769$).

Figura 45. Proposta de fragmentação do complexo **3**.

Fonte: Dados da pesquisa.

Ao contrário do observado nos espectros em *tandem* dos complexos **1** e **2**, o espectro do complexo **3** tem como pico base a espécie $[\text{M}]^+$. Essa observação sugere que o complexo **3** é o mais estável dos três, tendo em vista que é o menos suscetível à fragmentação. A ausência de picos relativos a espécies dissociadas de PPh_3 mostra que a ligação $\text{Pt}-\text{P}$ é forte ao ponto de não se clivar nas condições em que o experimento foi conduzido. Essa observação é consistente com os dados de RMN $-\text{}^{31}\text{P}\{\text{}^1\text{H}\}$, os quais indicam que ocorre uma retrodoação mais intensa da Pt^{II} para a PPh_3 , tornando, então, a ligação $\text{Pt}-\text{P}$ mais forte. Da mesma forma, a ausência de picos correspondentes a espécies que contém o ligante bmt^{2-} intacto indica que, em comparação com os outros dois complexos, este ligante pode não estar tão fortemente ligado. Assim, a unidade $[\text{Pt}(\text{bmt})]$ é mais instável do que as unidades $[\text{Pd}(\text{bmt})]$ e $[\text{Ni}(\text{bmt})]$.

Analisando-se as fragmentações dos três complexos, observa-se uma tendência na estabilidade das ligações coordenadas, conforme esquematizado na **Figura 46**. Para as ligações $\text{M}-\text{P}$, $\text{M} = \text{Ni}^{\text{II}}$, Pd^{II} , Pt^{II} , a estabilidade aumenta na ordem $\text{Ni}-\text{P} < \text{Pd}-\text{P} < \text{Pt}-\text{P}$, enquanto que, para as ligações $\text{M}-\text{X}$, $\text{X} = \text{O}$, N , S , a ordem observada é $\text{Pt}-\text{X} < \text{Pd}-\text{X} < \text{Ni}-\text{X}$. Ambas as

tendências observadas são coerentes com as propriedades químicas dos metais do grupo 10⁶⁴. À medida que se desce o grupo, a afinidade por átomos macios, como o fósforo, aumenta e, em contrapartida, ocorre uma diminuição na afinidade por átomos duros, como o oxigênio. O nitrogênio e o enxofre são, de certa forma, intermediários, em que o primeiro tem mais caráter de um átomo duro e o segundo, mais caráter de um átomo macio.

Figura 46. Esquema das tendências observadas nas forças das ligações coordenadas nos complexos **1**, **2** e **3**.

Fonte: O autor.

4.7. DRX

Os principais dados cristalográficos para os complexos descritos neste trabalho estão apresentados na **Tabela 17**. Os complexos **1** e **2** cristalizaram no sistema monoclinico, no grupo espacial $C2/c$, enquanto que o complexo **3** cristalizou no sistema triclinico, no grupo espacial $P\bar{1}$. As estruturas obtidas para os complexos **1** e **2** se encontram, respectivamente, nas **Figura E1 – E2**, no **Apêndice E do Material Suplementar**, e para o complexo **3**, na **Figura 47**.

Tabela 17. Dados cristalográficos e detalhes dos experimentos de difração dos complexos **1**, **2**, e **3**.

Complexo	1		2		3	
Fórmula empírica	C ₃₀ H ₂₈ PSN ₃ ONi		C ₃₀ H ₂₈ PSN ₃ OPd		C ₃₀ H ₂₈ PSN ₃ ONi	
Massa molar (g mol ⁻¹)	568,29		615,98		704,67	
Temperatura (K)	293(2)		293(2)		296(2)	
Comprimento de onda (Å)	0,71073		0,71073		0,71073	
Sistema cristalino	monoclínico		monoclínico		triclínico	
Grupo espacial	C2/c		C2/c		P $\bar{1}$	
Dimensões da cela unitária	a = 26,5081(9) Å	$\alpha = 90^\circ$	a = 26,8905(8) Å	$\alpha = 90^\circ$	a = 8,7789(4) Å	$\alpha = 92,6550(10)^\circ$
	b = 10,9205(3) Å	$\beta = 91,1290(10)^\circ$	b = 11,0335(4) Å	$\beta = 92,1230(10)^\circ$	b = 11,6630(3) Å	$\beta = 90,3170(10)^\circ$
	c = 19,4744(7) Å	$\gamma = 90^\circ$	c = 19,3636(6) Å	$\gamma = 90^\circ$	c = 14,2299(7) Å	$\gamma = 108,2160(10)^\circ$
Volume (Å ³)	5636,4(3)		5741,2(3)		1382,7(10)	
Z	8		8		2	
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,847		0,802		5,238	
Tamanho do cristal (mm ³)	0,19 x 0,08 x 0,04		0,20 x 0,15 x 0,06		0,46 x 0,36 x 0,23	
Alcance de θ (°)	1,537 a 26,392		1,995 a 26,386		1,433 a 26,498	
	$-33 \leq h \leq 33$		$-33 \leq h \leq 33$		$-10 \leq h \leq 11$	
	$-13 \leq k \leq 13$		$-13 \leq k \leq 13$		$-14 \leq k \leq 14$	
Alcance dos índices	$-24 \leq l \leq 24$		$-24 \leq l \leq 24$		$-17 \leq l \leq 17$	
	Reflexões coletadas		Reflexões coletadas		Reflexões coletadas	
	55672		41548		41527	
Dados/restrições/parametros	5770/0/336		5878/0/336		5686/0/340	
Correção de absorção	Multi-scan		Multi-scan		Multi-scan	
Goodness-of-Fit em F ²	0,966		1,061		1,006	
Índices R finais [$I > 2\sigma(I)$]	R ₁ = 0,0343		R ₁ = 0,0232		R ₁ = 0,0165	
	wR ₂ = 0,0855		wR ₂ = 0,0556		wR ₂ = 0,0429	
Índices R (dados completos)	R ₁ = 0,0519		R ₁ = 0,0284		R ₁ = 0,0175	
	wR ₂ = 0,0969		wR ₂ = 0,0596		wR ₂ = 0,0434	

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 47. Representação da estrutura do complexo **3**, obtida pelos dados de difração de raios X.

Fonte: Dados da pesquisa.

Os dados de DRX estão em acordo com os dados das caracterizações espectroscópicas, corroborando as estruturas propostas para os complexos. Os ângulos envolvendo os átomos na esfera de coordenação dos centros metálicos confirmam que os complexos possuem geometria quadrática-planar, em que o ligante bmt^{2-} se coordena por meio dos átomos de N_{imina} , O e S, formando dois anéis quelatos, e o ligante PPh_3 , por meio do átomo de fósforo. Os ângulos e comprimentos de ligação envolvendo os átomos coordenados aos centros metálicos estão apresentados na **Tabela 18**.

Ao se analisar os valores de comprimento de ligação apresentados na **Tabela 18**, é possível observar que as ligações aumentam à medida que o raio do centro metálico aumenta. Entretanto, essa tendência não ocorre para as ligações M–P, de modo que a ligação $\text{Pt–P} = 2,2506(6) \text{ \AA}$ é menor do que a ligação $\text{Pd–P} = 2,2751(5) \text{ \AA}$. Uma possível explicação para isso é o fato da Pt^{II} fazer uma retrodoação mais intensa ao ligante PPh_3 em comparação com o Pd^{II} . Consequentemente, ocorre um encurtamento da ligação Pt–P de tal forma que ela se torna menor do que a ligação Pd–P. Essa observação é consistente com os dados de RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, em que a densidade eletrônica sobre o fósforo no complexo **3** é maior do que no complexo **2**, e com os dados de HRMS, os quais sugerem que a ligação Pt–P é dificilmente clivada no complexo **3**.

Tabela 18. Ângulos e comprimentos de ligação dos átomos coordenados aos centros metálicos dos complexos **1**, **2** e **3**.

Ângulos e ligações	Complexo		
	1	2	3
M–N1 (Å)	1,8867(18)	2,0221(15)	2,0297(19)
M–O1 (Å)	1,8469(16)	2,0178(14)	2,0202(17)
M–P1 (Å)	2,2076(6)	2,2751(5)	2,2506(6)
M–S1 (Å)	2,1215(7)	2,2286(5)	2,2456(7)
O1–M–S1 (°)	175,12(6)	177,51(5)	177,23(4)
O1–M–P1 (°)	84,84(5)	85,45(4)	88,62(5)
O1–M–N1 (°)	95,25(8)	93,41(6)	93,25(7)
N1–M–P1 (°)	170,70(6)	174,57(5)	177,60(6)
N1–M–S1 (°)	87,73(6)	84,75(5)	84,00(6)
S1–M–P1 (°)	92,85(3)	96,539(19)	94,14(2)

Fonte: Dados da pesquisa.

Os dados de comprimento de ligação da **Tabela 18** também permitem observar os efeitos relativísticos e da baixa blindagem dos orbitais $4f$ sobre os elétrons mais externos da Pt^{II} . Em média, as ligações $Pd-X$, $X = O, N, S$, são 0,1378 Å maiores do que as ligações $Ni-X$. Por sua vez, as ligações $Pt-X$ são 0,0090 Å maiores do que as ligações $Pd-X$. Para se fazer essa comparação, as ligações $M-P$ foram desconsideradas, pois desviam da tendência de aumentar conforme o raio do centro metálico aumenta.

Desta forma, verifica-se que o raio da Pt^{II} não aumenta tão significativamente em comparação ao raio do Pd^{II} . Essa semelhança entre os raios da Pt^{II} e do Pd^{II} tem como causa tanto a baixa blindagem dos orbitais $4f$ quanto os efeitos relativísticos⁶⁵. Dentre os orbitais atômicos, os orbitais f são os que possuem menor penetrabilidade e, conseqüentemente, não blindam tão eficientemente a carga nuclear. Em função disso, os elétrons em orbitais externos aos orbitais $4f$ sentem uma carga nuclear efetiva maior do que o esperado, implicando, então, em uma maior atração entre esses elétrons e o núcleo atômico. Esse fenômeno é conhecido como contração lantanídica⁶⁶.

Com relação aos efeitos relativísticos, dois se destacam sobre a Pt^{II} : a contração relativística e a expansão relativística⁶⁷. O primeiro provoca uma redução nos raios dos orbitais s e, em menor intensidade, dos orbitais p . O segundo efeito, por sua vez, é uma consequência do primeiro sobre os orbitais d e f . A contração dos orbitais s e p , os mais penetrantes, minimiza

a carga nuclear efetiva sentida pelos elétrons nos orbitais d e f , de modo que eles se expandem^{67,68}. As alterações que os efeitos relativísticos e a contração lantanídica provocam nos orbitais mais externos da Pt^{II} estão esquematizadas na **Figura 48**.

Figura 48. Esquematização qualitativa dos efeitos relativísticos e da contração lantanídica sobre os orbitais mais externos da platina (II).

Fonte: Adaptado da referência 67.

Com relação ao arranjo estrutural dos complexos nas celas unitárias, é possível observar as interações intra e intermoleculares que estabilizam o empacotamento cristalino. As representações das celas unitárias dos complexos **1**, **2** e **3** estão nas **Figura E3** e **E4**, no **Apêndice E** do **Material Suplementar**, e na **Figura 49**, respectivamente. As interações intra e intermoleculares dos complexos **1** e **2** estão nas **Figura E5 – E8**, no **Apêndice E** do **Material Suplementar**, e do complexo **3**, nas **Figura 50** e **51**.

Figura 49. Representação da cela unitária do complexo **3**. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 50. Representação das interações intramoleculares existentes na estrutura cristalina do complexo **3**.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 51. Representação das interações intermoleculares existentes na estrutura cristalina do complexo **3**.

Fonte: Dados da pesquisa.

Em todos os complexos, verifica-se que a conformação do anel aromático da tiossemicarbazona é orientada por duas interações intramoleculares. A primeira envolve o átomo de oxigênio e um hidrogênio na posição *orto* do anel, formando a interação C12–H12...O1. A segunda, por sua vez, também envolve o mesmo hidrogênio na posição *orto*, porém esse hidrogênio interage com a nuvem π de um anel aromático do ligante PPh₃, o que leva à interação C12–H12... π . Como duas interações intramoleculares estabilizam essa conformação, ela provavelmente se mantém em solução, o que suporta a discussão feita no item 4.5 sobre o possível acoplamento através do espaço observado no carbono *ipso* do ligante bmt²⁻ no complexo **2**.

Para a tiossemicarbazona H₂bmt, cristais foram obtidos ao se deixar o meio reacional em repouso durante a noite. Porém, devido ao alto grau de geminação dos cristais, a qualidade dos resultados gerados a partir da difração foi prejudicada. Como consequência, não foi possível obter valores confiáveis de ângulos e distâncias de ligações. Em função disso, os dados de DRX da H₂bmt são usados apenas para discutir o arranjo espacial do composto. A representação ORTEP da H₂bmt, juntamente com a estrutura otimizada por meio dos cálculos computacionais, está mostrada na **Figura 52** e os principais dados cristalográficos para a H₂bmt estão apresentados na **Tabela 19**.

Tabela 19. Dados cristalográficos e detalhes do experimento de difração da tiossemicarbazona H₂bmt.

Fórmula empírica	C ₁₅ H ₁₅ SN ₃ O
Massa molar (g mol ⁻¹)	249,33
Temperatura (K)	296(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 21
Dimensões da cela unitária	<i>a</i> = 7,0547(6) Å $\alpha = 90^\circ$
	<i>b</i> = 12,1912(10) Å $\beta = 114,325(2)^\circ$
	<i>c</i> = 8,1279(7) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume (Å ³)	637,03(9)
<i>Z</i>	2
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,242
Tamanho do cristal (mm ³)	0,52 x 0,30 x 0,09
Alcance de θ (°)	2,750 a 26,416
Alcance dos índices	$-8 \leq h \leq 8$
	$-15 \leq k \leq 15$
	$-10 \leq l \leq 10$
Reflexões coletadas	11065
Dados/restrições/parametros	2554/1/157
Correção de absorção	Multi-scan
<i>Goodness-of-Fit</i> em <i>F</i> ²	2,628
Índices R finais [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0,1873
	w <i>R</i> ₂ = 0,4619
Índices R (dados completos)	<i>R</i> ₁ = 0,2064
	w <i>R</i> ₂ = 0,5202

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 52. Estrutura da tiossemicarbazona H_2bmt : **(a)** representação ORTEP da estrutura cristalina, em que os elipsoides foram desenhados com 50% de probabilidade, e **(b)** estrutura otimizada obtida pelos cálculos computacionais.

Fonte: Dados da pesquisa.

Os dados de DRX mostram que a H_2bmt se encontra em uma estrutura cíclica, o que confirma que a estrutura otimizada pelos cálculos computacionais é coerente. Assim, os hidrogênios do grupo metileno do anel pirazolínico se encontram em ambientes químicos diferentes, de modo que, em relação ao grupo OH, um se encontra em posição *sin* e o outro em posição *anti*. Portanto, esses hidrogênios não são equivalentes, o que está em acordo com os resultados de RMN – 1H . O empacotamento cristalino da H_2bmt é estabilizado por três ligações de hidrogênio, uma intermolecular ($N1-H \cdots O1$) e duas intramoleculares ($N1-H \cdots N3$ e $O1-H \cdots S1$). Essas interações estão representadas na **Figura 53**.

Figura 53. Ligações de hidrogênio observadas na estrutura cristalina da tiossemicarbazona H_2bmt .

Fonte: Dados da pesquisa.

4.8. Atividade antiparasitária

Para se avaliar o efeito tripanocida dos complexos, foi feito um ensaio preliminar para se determinar o efeito inibitório dos compostos frente à forma tripomastigota do parasita *T. cruzi*. Os resultados deste ensaio estão apresentados na **Tabela 20**.

Tabela 20. Efeito inibitório da tiossemicarbazona H₂bmt e dos complexos **1**, **2** e **3** frente à forma tripomastigota do parasita *T. cruzi*. O efeito da droga de referência, o benznidazol, foi avaliado para comparação.

Composto	Concentração	Porcentagem de inibição (%)
1	25 µM	90,0
2	25 µM	30,2
3	25 µM	17,7
H ₂ bmt	25 µM	33,3
Benznidazol	25 µM	97,5

Fonte: Dados da pesquisa.

A partir dos dados da **Tabela 20**, observa-se que, na concentração de 25 µM, o complexo **1** apresentou um efeito inibitório contra o *T. cruzi* comparável àquele da droga de referência, o benznidazol. A tiossemicarbazona H₂bmt e os complexos **2** e **3** não exibiram um efeito inibitório tão expressivo, de modo que a H₂bmt e o complexo **2** apresentaram valores de inibição similares e complexo **3** foi o que menos inibiu a viabilidade celular do parasita.

Ao se comparar os valores de inibição dos complexos, percebe-se que eles seguem uma tendência contrária àquela observada na estabilidade das ligações M–P, M = Ni^{II}, Pd^{II}, Pt^{II}, nos complexos, conforme discutido no item 4.6. Desta forma, essa correlação permite inferir que a força da ligação M–P pode estar diretamente envolvida na atividade tripanocida, em que quanto mais forte for a ligação, menor será a atividade apresentada pelo complexo. Possivelmente, a forma biologicamente ativa dos complexos não contém a PPh₃ e é derivada da unidade [M(bmt)], M = Ni^{II}, Pd^{II}, Pt^{II}.

A partir dessas considerações, é possível racionalizar a função do centro metálico na atividade tripanocida apresentada pelos complexos. Assim, como a substituição do ligante PPh₃ parece ser necessária para que haja algum efeito inibitório, a reatividade do centro metálico é um ponto chave a ser analisado. À medida que se desce o grupo 10, a reatividade das espécies

metálicas diminui e, conseqüentemente, a cinética de substituição de ligantes se torna mais lenta^{64,69}. Isso está em acordo com os resultados de caracterização apresentados neste trabalho, especialmente os dados de RMN e HRMS, os quais indicaram que a PPh₃ é mais facilmente substituída no complexo **1**.

Além disso, outro fator associado com o centro metálico é a geometria que o complexo pode assumir. No estado de oxidação +II, o Pd e a Pt são quase invariavelmente quadrático-planares, enquanto que o Ni é majoritariamente octaédrico, tetraédrico ou quadrático-planar. Essa fácil acessibilidade do Ni a várias geometrias moleculares também pode estar envolvida no alto valor de inibição que o complexo **1** apresentou.

Baseando-se nos resultados apresentados nos itens **4.5.4** e **4.5.5**, onde os dados de estabilidade dos complexos em DMSO foram apresentados, e nos resultados do ensaio de inibição, é possível propor a formação da possível espécie biologicamente ativa. Assim, tomando como ponto de partida a eliminação da PPh₃ na forma de OPPh₃, a qual é induzida pela água, a espécie [M(bmt)], M = Ni^{II}, Pd^{II}, Pt^{II}, reage com alguma espécie doadora no meio intra ou extracelular e, associado com essa ou outra espécie doadora, o núcleo [M(bmt)] talvez exerça a função tripanocida. Essa proposta está esquematizada na **Figura 54**.

Tendo em vista que o complexo **1** foi o que apresentou o melhor resultado de inibição, ensaios para avaliar o seu valor de IC₅₀ foram realizados. Os valores de IC₅₀ do complexo **1**, da tiossemicarbazona H₂bmt e do fármaco de referência, o benznidazol, estão apresentados na **Tabela 21**.

Tabela 21. Valores de IC₅₀ da H₂bmt e do complexo **1** frente à forma tripomastigota do *T. cruzi*. O IC₅₀ da droga de referência, o benznidazol, foi avaliado para comparação.

Composto	IC ₅₀
1	3,9 µM
H ₂ bmt	42,7 µM
Benznidazol	10,6 µM

Fonte: Dados da pesquisa.

Os dados da **Tabela 21** mostram que o complexo **1** é mais ativo do que a tiossemicarbazona H₂bmt e o benznidazol nas condições em que foram realizados os ensaios. A primeira conclusão que se obtém com esses resultados é que a complexação pode potencializar a atividade biológica da H₂bmt, em que, neste caso, a atividade do complexo **1** foi aproximadamente 10 vezes maior do que a tiossemicarbazona livre.

Figura 54. Esquema da proposta de formação das possíveis espécies derivadas dos complexos **1**, **2** e **3** com ação tripanocida. Os ligantes R_1 , R_2 e R_3 correspondem a compostos no meio intra e/ou extracelular que se coordenam ao centro metálico.

Com relação à atividade do benznidazol, o complexo **1** se mostrou quase três vezes mais ativo. Isso é um indicativo de que este complexo tem potencial aplicação como um candidato a fármaco com ação tripanocida.

Uma possível explicação para o complexo **1** ter sido mais ativo do que a H₂bmt pode ser no arranjo espacial que a tiossemicarbazona se encontra. Na forma livre, a tiossemicarbazona se encontra cíclica e, na forma complexada, aberta. Além disso, a formação de um sistema conjugado na tiossemicarbazona após a complexação deixa a unidade [Ni(bmt)] rígida, assumindo uma geometria praticamente planar. Esse fato pode ser fundamental para que a tiossemicarbazona exerça a sua atividade biológica.

Apesar do anel pirazolínico da H₂bmt se abrir quando o primeiro hidrogênio ionizável é removido, levando à formação do sistema conjugado que enrijece a estrutura em uma forma quase planar, os cálculos computacionais indicaram que o valor de pK_a desse hidrogênio é em torno de 9,0. Desta forma, esse hidrogênio não deve ser tão facilmente abstraído no meio biológico e, considerando que a forma aberta é a biologicamente ativa, isso justifica o complexo **1** ser mais ativo do que a H₂bmt.

Para se avaliar o efeito citotóxico da H₂bmt e dos complexos **1**, **2** e **3**, foram feitos ensaios com macrófagos, uma das primeiras células a serem infectadas pelo *T. cruzi* no organismo humano. Os resultados estão apresentados na **Tabela 22**.

Tabela 22. Efeito citotóxico da tiossemicarbazona H₂bmt e dos complexos **1**, **2** e **3** frente à linhagem J774 de macrófagos.

Composto	CC ₅₀
1	> 80 µM
2	> 80 µM
3	> 80 µM
H ₂ bmt	> 80 µM

Fonte: Dados da pesquisa.

Os dados apresentados na **Tabela 22** mostram que a H₂bmt e os complexos **1**, **2** e **3** possuem valores de CC₅₀ maiores do que 80 µM, a concentração máxima avaliada nos ensaios de citotoxicidade. Esses resultados sugerem que os compostos, em especial o complexo **1**, possuem uma seletividade pela forma tripomastigota do *T. cruzi* em relação a macrófagos. No caso do complexo **1**, o índice de seletividade, a razão entre CC₅₀ e IC₅₀, é maior que 20,5.

De acordo com a literatura, o índice de seletividade para um composto ser considerado tripanocida deve ser maior do que 10 e, para que seja considerado promissor, maior do que 100⁷⁰. Assim, como os valores de CC₅₀ não foram exatamente determinados, novos ensaios precisam ser feitos em concentrações maiores para se avaliar qual é o índice de seletividade. Contudo, os resultados obtidos até o momento indicam que o complexo **1** já pode ser considerado um composto *hit* para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos contra a doença de Chagas.

5. Conclusão

A partir dos resultados apresentados neste trabalho, é possível afirmar que os complexos $[\text{Ni}(\text{bmt})\text{PPh}_3]$ (**1**), $[\text{Pd}(\text{bmt})\text{PPh}_3]$ (**2**) e $[\text{Pt}(\text{bmt})\text{PPh}_3]$ (**3**) foram sintetizados com rendimentos satisfatórios. A análise elementar indicou que as fórmulas empíricas propostas para os complexos são condizentes com suas estruturas. Os espectros na região do infravermelho, assim como os espectros de RMN, mostraram a presença dos ligantes H_2bmt , na forma desprotonada (bmt^{2-}), e PPh_3 na esfera de coordenação dos centros metálicos. Os espectros de RMN, por sua vez, indicaram também a geometria quadrática-planar apresentada pelos complexos. Os resultados de HRMS permitiram um entendimento sobre a estabilidade dos complexos e a força das ligações envolvidas com o centro metálico. Por fim, a difração de raios X por monocristal confirmou as estruturas propostas pelas demais técnicas de caracterização.

Os ensaios de atividade antiparasitária *in vitro* contra a forma tripomastigota do *T. cruzi* mostraram que o complexo **1** possui ação tripanocida e que a atividade biológica da H_2bmt é potencializada quando complexada com o Ni^{II} . A complexação com o Pd^{II} e a Pt^{II} não provocou uma melhora na atividade tripanocida da tiossemicarbazona. Os ensaios de citotoxicidade mostraram que os compostos possuem seletividade pela forma tripomastigota do *T. cruzi* em relação a macrófagos. Ao se analisar os resultados dos ensaios biológicos, foi verificado que a reatividade do centro metálico, possivelmente associada com a geometria molecular que o complexo assume, é um fator que modula a atividade tripanocida dos complexos descritos neste trabalho. Os ensaios de estabilidade indicam que ocorre a saída do ligante PPh_3 na forma de óxido de PPh_3 (OPPh_3) em solução de $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$, especialmente no complexo **1**, o que pode estar também relacionado com a atividade tripanocida apresentada pelos complexos.

6. Referências bibliográficas

- 1 WHO. **First WHO report on neglected tropical diseases:** working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Geneva, 2010.
- 2 MOLYNEUX, D. Neglected tropical diseases. **Community Eye Health**, Londres, v. 26, n. 82, p. 21 – 24, 2013.
- 3 WHO. **Second WHO report on neglected tropical diseases:** sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Geneva, 2013.
- 4 ROSÁRIO, M.; OLIVEIRA, M. L.; LIMA, C. A.; VIEIRA, M. A.; CARNEIRO, J. A.; COSTA, F. M. Doenças tropicais negligenciadas: caracterização dos indivíduos afetados e sua distribuição espacial. **Rev. Bras. Pesq. Saúde**, São Luís, v. 19, n. 03, p. 118 – 127, 2017.
- 5 LANA, M.; CHIARI, C. A.; CHIARI, E.; MOREL, C. M.; GONÇALVES, A. M.; ROMANHA, A. J. Characterization of two isolates of *Trypanosoma cruzi* obtained from the patient Berenice, the first human case of Chagas' disease described by Carlos Chagas in 1909. **Parasitol. Res.**, Heidelberg, v. 82, n. 03, p. 257 – 260, 1996.
- 6 WHO. **Chagas disease (American trypanosomiasis).** Disponível em: [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)). Acesso em: 09 Jan. 2018.
- 7 PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, I. Chagas disease. **The Lancet**, Londres, v. 391, n. 10115, p. 82 – 94, 2018.
- 8 LEWIS, M. D.; FRANCISCO, A. F.; JAYAWARDHANA, S.; LANGSTON, H.; TAYLOR, M. C.; KELLY, J. M. Imaging the development of chronic Chagas disease after oral transmission. **Sci. Rep.**, Londres, v. 08, p. 1 – 8, 2018.
- 9 CENTER OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **American Trypanosomiasis.** Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html>. Acesso em: 08 Jan. 2018.
- 10 REY, L. **Parasitologia:** parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- 11 MORA, G. Chagas cardiomyopathy. **e-J. Cardiol. Pract.**, Sophia Antipolis, v. 14, n. 13, 2016.
- 12 MATSUDA, N. M.; MILLER, S. M.; EVORA, P. R. B. The Chronic Gastrointestinal Manifestation of Chagas Disease. **Clinics**, São Paulo, v. 64, n. 12, p. 1219 – 1224, 2009.
- 13 PINHEIRO, E.; BRUM-SOARES, L.; REIS, R.; CUBIDES, J. Chagas disease: review of needs, neglect, and obstacles to treatment access in Latin America. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 50, n. 3, p. 296 – 300, 2017.

- 14 CRESPILO-ANDUJAR, C.; CHAMORRO-TOJEIRO, S.; NORMAN, F.; MONGE-MAILLO, B.; LÓPEZ-VÉLEZ, R.; PÉREZ-MOLINA, J. A. Toxicity of nifurtimox as second-line treatment after benznidazole intolerance in patients with chronic Chagas disease: when available options fail. **Clin. Microbiol. Infect.**, Oxford, v. 24, n. 12, p. 1 – 4, 2018.
- 15 MURCIA, L.; CARRILERO, B.; SEGOVIA, M. Limitations of currently available Chagas disease chemotherapy. **Rev. Esp. Quimioter.**, Madrid, v. 25, n. 1, p. 1 – 3, 2012.
- 16 URBINA, J. Specific chemotherapy of Chagas disease: relevance, current limitations and new approaches. **Acta Trop.**, Amsterdam, v. 115, n. 1, p. 55 – 68, 2010.
- 17 ONG, Y. C.; ROY, S.; ANDREWS, P. C.; GASSER, G. Metal Compounds against Neglected Tropical Diseases. **Chem. Rev.**, Washington, v. 119, n. 02, p. 730 – 796, 2019.
- 18 MATSUO, A. L.; SILVA, L. S.; TORRECILHAS, A. C.; PASCOALINO, B. S.; RAMOS, T. C.; RODRIGUES, E. G.; SCHENKMAN, S.; CAIRES, A. C.; TRAVASSOS, L. R. *In vitro* and *in vivo* trypanocidal effects of the cyclopalladated compound 7a, a drug candidate for treatment of Chagas' disease. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v. 54, n. 08, p. 3318 – 3325, 2010.
- 19 INIQUEZ, E.; SÁNCHEZ, A.; VASQUEZ, M. A.; MARTÍNEZ, A.; OLIVAS, J.; SATTTLER, A.; SÁNCHEZ-DELGADO, R. A.; MALDONADO, R. A. Metal–drug synergy: new ruthenium(II) complexes of ketoconazole are highly active against *Leishmania major* and *Trypanosoma cruzi* and nontoxic to human or murine normal cells. **J. Biol. Inorg. Chem.**, Secaucus, v. 18, n. 07, p. 779 – 790, 2013.
- 20 TENÓRIO, R. P.; GÓES, A. J.; LIMA, J. G.; FARIA, A.; R.; ALVEZ, A. J.; AQUINO, T. M. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Quim. Nova**, São Paulo, v. 28, n. 06, p. 1030 – 1037, 2005.
- 21 BERALDO, H. Semicarbazonas e tiossemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. **Quim. Nova**, São Paulo, v. 27, n. 03, p. 461 – 471, 2004.
- 22 PAIVA, R. O.; KNEIPP, L. F.; GOULAR, C. M.; ALBUQUERQUE, M. A.; ECHAVARRIA, A. Antifungal activities of thiosemicarbazones and semicarbazones against mycotoxigenic fungi. **Cienc. Agrotec.**, Lavras, v. 38, n. 06, p. 531 – 537, 2014.
- 23 KALINOWSKI, D. S.; QUACH, P.; RICHARDSON, D. R. Thiosemicarbazones: the new wave in cancer treatment. **Future Med. Chem.**, Londres, v. 01, n. 06, p. 1143 – 1151, 2009.
- 24 ELLIS, S.; SEXTON, D. W.; STEVERDING, D. Trypanotoxic activity of thiosemicarbazone iron chelators. **Exp. Parasitol.**, Maryland Heights, v. 150, p. 7 – 12, 2015.
- 25 MATESANZ, A. I.; LEITÃO, I.; SOUZA, P. Palladium(II) and platinum(II) bis(thiosemicarbazone) complexes of the 2,6-diacetylpyridine series with high cytotoxic activity in cisplatin resistant A2780cisR tumor cells and reduced toxicity. **J. Inor. Biochem.**, Filadélfia, v. 125, p. 26 – 31, 2013.
- 26 LESSA, J. A.; MIRANDA, G. J. C.; ROMEIRO, C. F.; SILVA, J. G.; MENDES, I. C.; SPEZIALI, N. L.; SOUZA-FAGUNDES, E. M.; BERALDO, H. Gold(I) complexes with

thiosemicarbazones: cytotoxicity against human tumor cell lines and inhibition of thioredoxin reductase activity. **J. Inor. Biochem.**, Filadélfia, v. 105, n. 12, p. 1729 – 1739, 2011.

27 KOWOL, C. R.; BERGER, R.; EICHINGER, R.; ROLLER, A.; JAKUPEC, M. A.; SCHMIDT, P. P.; ARION, V. B.; KEPPLER, B. K. Gallium(III) and Iron(III) complexes of α -N-heterocyclic thiosemicarbazones: synthesis, characterization, cytotoxicity, and interaction with ribonucleotide reductase. **J. Med. Chem.**, Washington, v. 50, p. 1254 – 1265, 2010.

28 TAVARES, T. T.; PASCHOAL, D.; MOTTA, E. V. S.; CARPANEZ, A. G.; LOPES, M. T. P.; FONTES, E. S.; SANTOS, H. F.; SILVA, H.; GRAZUL, R. M.; FONTES, A. P. S. Platinum(II) and palladium(II) aryl-thiosemicarbazone complexes: synthesis, characterization, molecular modeling, cytotoxicity, and antimicrobial activity. **J. Coord. Chem.**, Abingdon, v. 67, n. 06, p. 956 – 968, 2014.

29 SIRBU, A.; PALAMARCIUC, O.; BABAK, M. V.; LIM, J. M.; OHUI, K.; ENYEDY, E. A.; SERGIU, S.; DARVASIOVÁ, D.; RAPTA, P.; ANG, W. H.; ARION, V. B. Copper(II) thiosemicarbazone complexes induce marked ROS accumulation and promote nrf2-mediated antioxidant response in highly resistant breast cancer cells. **Dalton Trans.**, Cambridge, v. 46, n. 12, p. 3833 – 3847, 2017.

30 IBRAHIM, A. B. M.; FAHR, M. K.; MAYER, P. Synthesis, structural studies and antimicrobial evaluation of nickel (II) complexes of NNS tridentate thiosemicarbazone based ligands. **Appl. Organomet. Chem.**, Oxford, v. 33, n. 07, p. 1 – 9, 2019.

31 PELOSI, G. Thiosemicarbazone Metal Complexes: From Structure to Activity, **Open Crystallogr. J.**, Sharjah, v. 03, p. 16 – 28, 2010.

32 FERREIRA, V. F. **Tiossemicarbazonas e ditiocarbamatos contendo anel pirazolínico: obtenção, estudo de atividade tripanocida e de formação de complexos com gálio.** 2015. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos.

33 PATINY, L.; BOREL, A. ChemCalc: a building block for tomorrow's chemical infrastructure. **J. Chem. Inf. Model.**, Washington, v. 53, n. 5, p. 1223 – 1228, 2013.

34 SHELDRICK, G. A short history of SHELX. **Acta Crystallogr. A**, Hoboken, v. 64, p. 112 – 122, 2008.

35 SHELDRICK, G. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Crystallogr. C**, Hoboken, v. 71, p. 3 – 8. 2015.

36 YANAI, T.; TEW, D.P.; HANDY, N. C. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). **Chem. Phys. Lett.**, Amsterdam, v. 393, n. 01 – 03, p. 51 – 57, 2004.

37 JORGE, F. E.; CANAL NETO, A.; CAMILETTI, G. G.; MACHADO, S. F. Contracted Gaussian basis sets for Douglas–Kroll–Hess calculations: estimating scalar relativistic effects of some atomic and molecular properties. **J. Chem. Phys.**, Melville, v. 130, n. 06, 2009.

- 38 BARROS, C. L.; OLIVEIRA, P. J. P.; JORGE, F. E.; CANAL NETO, A.; CAMPOS, M. Gaussian basis set of double zeta quality for atoms Rb through Xe: application in non-relativistic and relativistic calculations of atomic and molecular properties. **Mol. Phys.**, Abingdon, v. 108, n. 15, p. 1965 – 1972, 2010.
- 39 SCALMANI, G.; FRISCH, M. J. Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism. **J. Chem. Phys.**, Melville, v. 132, n. 11, 2010.
- 40 ADAMO, C.; JACQUEMIN, D. The calculations of excited-state properties with Time-Dependent Density Functional Theory. **Chem. Soc. Rev.**, Cambridge, v. 42, p. 845 – 856, 2013.
- 41 OCHTERSKI, J. **Thermochemistry in Gaussian**. Disponível em: <https://gaussian.com/thermo/>. Acesso em: 15 Mar. 2019.
- 42 LIPTAK, M. D.; SHIELDS, G. C. Accurate pK_a Calculations for Carboxylic Acids Using Complete Basis Set and Gaussian-n Models Combined with CPCM Continuum Solvation Methods. **J. Am. Chem. Soc.**, Washington, v. 123, n. 30, p. 7314 – 7319, 2001.
- 43 SOCRATES, G. **Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies**: tables and charts. 3. ed. Baffins Lane: John Wiley & Sons, 2001.
- 44 CAMPBELL, M. Transition metal complexes of thiosemicarbazide and thiosemicarbazones. **Coord. Chem. Rev.**, Amsterdam, v. 15, n. 02 – 03, p. 279 – 319, 1975.
- 45 RETTONDIN, A. R.; CARNEIRO, Z. A.; GONÇALVES, A. C.; FERREIRA, V. F.; OLIVEIRA, C. G.; LIMA, A. N.; OLIVEIRA, R. J.; ALBUQUERQUE, S.; DEFLON, V. M.; MAIA, P. I. Gold(III) complexes with ONS-Tridentate thiosemicarbazones: toward selective trypanocidal drugs. **Eur. J. Med. Chem.**, Molineaux, v. 120, p. 217 – 226, 2016.
- 46 SILVERSTEIN, R.; WEBSTER, F.; KIEMLE, D. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 7. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2005.
- 47 VALTERS, R. E.; FLITSCH, W. **Ring-Chain Tautomerism**. 1. ed. Nova Iorque: Plenum Press, 1985, p. 169 – 187.
- 48 BURDETT, J. L.; ROGERS, M. T. Keto-Enol Tautomerism in β -Dicarbonyls Studied by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. I. Proton Chemical Shifts and Equilibrium Constants of Pure Compounds. **J. Am. Chem. Soc.**, Washington, v. 86, n. 11, p. 2105 – 2109, 1964.
- 49 KÜHL, O. **Phosphorus-31 NMR Spectroscopy**: a concise introduction for the synthetic organic and organometallic chemist. Berlin: Springer, 2008.
- 50 JAMESON, C. Spin-Spin Coupling. In: MASON, J. (ed.). **Multinuclear NMR**. Boston: Springer, 1987. p. 89 – 131.
- 51 HIERSON, J. Indirect Nonbonded Nuclear Spin-Spin Coupling: A Guide for the Recognition and Understanding of “Through-Space” NMR Constants in Small Organic,

Organometallic, and Coordination Compounds. **Chem. Rev.**, Washington, v. 114, p. 4838 – 4867, 2014.

52 PIDCOCK, A.; RICHARDS, R. E.; VENANZI, L. M. ^{195}Pt - ^{31}P nuclear spin coupling constants and the nature of the *trans*-effect in platinum complexes, **J. Chem. Soc. A**, Cambridge, p. 1707 – 1710, 1966.

53 GARUSINGHE, G. S. P.; BESSEY, S. M.; AGHAMOOSA, M.; MCKINNON, M.; BRUCE, A. E.; BRUCE, M. R. M. Disulfide Competition for Phosphine Gold(I) Thiolates: Phosphine Oxide Formation vs. Thiolate Disulfide Exchange. **Inorganics**, Basel, v. 03, n. 01, p. 40 – 54, 2015.

54 ALFASSI, Z. B.; NETA, P.; BEAVER, B. Radiolytic Studies of the Mechanism of Autoxidation of Triphenylphosphine and Related Compounds. **J. Phys. Chem. A**, Washington, v. 101, n. 11, p. 2153 – 2158, 1997.

55 BUCKLER, S. Autoxidation of Trialkylphosphines. **J. Am. Chem. Soc.**, Washington, v. 84, n. 16, p. 3093 – 3097, 1962.

56 STEWART, B.; HARRIMAN, A.; HIGHAM, L. J. Predicting the Air Stability of Phosphines. **Organometallics**, Washington, v. 30, n. 20, p. 5338 – 5343, 2011.

57 FUJINAGA, T.; IZUTSU, K.; ADACHI, T. Polarographic Studies of Dissolved Oxygen in DMSO-Water Mixtures. **B. Chem. Soc. Jap.**, Tóquio, v. 42, n. 01, p. 140 – 145, 1969.

58 TURECEK, F. Renaissance of Cation-Radicals in Mass Spectrometry. **Mass Spectrom.**, Tóquio, v. 02, 2013.

59 McINDOE, J. S.; VIKSE, K. L. Assigning the ESI Mass Spectra of Organometallic and Coordination Compounds. **J. Mass Spectrom.**, Oxford, v. 54, n. 05, p. 466 – 479, 2019.

60 WEST, D. X.; YANG, Y.; KLEIN, T. L.; GOLDBERG, K. I.; LIBERTA, A. E.; VALDES-MARTINEZ, J.; HERNANDEZ-ORTEGA, S. Dinuclear Nickel(II) Complexes of 2-Hydroxyacetophenone N-Substituted Thiosemicarbazones. **Polyhedron**, Oxford, v. 14, n. 20 – 21, p. 3051 – 3060, 1995.

61 DATTA, S.; SETH, D. K.; GANGOPADHYAY, S.; KARMAKAR, P.; BHATTACHARYA, S. Nickel complexes of some thiosemicarbazones: Synthesis, structure, catalytic properties and cytotoxicity studies. **Inorg. Chim. Acta**, Amsterdam, v. 392, p. 118 – 130, 2012.

62 AHMAD, N.; AINSCOUGH, E. W.; JAMES, T. A.; ROBINSON, S. D. Transition-metal complexes containing phosphorus ligands. Part X. *ortho*-Metallation reactions involving some triaryl phosphite derivatives of palladium(II) and platinum(II) dihalides. **J. Chem. Soc., Dalton Trans.**, Cambridge, v. 11, p. 1151 – 1156, 1973.

63 HAAKE, P.; MASTIN, S. H. Mass spectrometry of platinum(II) complexes. Comparison of cis and trans isomers. Fragmentation and rearrangement pathways. **J. Am. Chem. Soc.**, Washington, v. 93, n. 25, p. 6823 – 6828, 1971.

64 COTTON, F.; WILKINSON, G.; MURILLO, C.; BOCHMANN, M. **Advanced Inorganic Chemistry**. 6. ed. Nova Iorque: John Wiley & Sons, 1999.

65 BAGUS, P. S.; LEE, Y. S.; PITZER, K. S. Effects of relativity and of the lanthanide contraction on the atoms from hafnium to bismuth. **Chem. Phys. Lett.**, Amsterdam, v. 33, n. 03, p. 408 – 411, 1975.

66 SETH, M.; DOLG, M.; FULDE, P.; SCHWERDTFEGGER, P. Lanthanide and Actinide Contractions: Relativistic and Shell Structure Effects. **J. Am. Chem. Soc.**, Washington, v. 117, n. 24, p. 6597 – 6598, 1995.

67 PYYKKO, P.; DESCLAUX, J. P. Relativity and the periodic system of elements. **Acc. Chem. Res.**, Washington, v. 12, n. 08, p. 276 – 281, 1979.

68 KALTSOYANNIS, N. Relativistic effects in inorganic and organometallic chemistry. **J. Chem. Soc., Dalton Trans.**, Cambridge, v. 01, p. 1 – 12, 1997.

69 GREENWOOD, N.; EARNSHAW, A. **Chemistry of the Elements**. 2. ed. Burlington: Elsevier Butterworth-Heinemann, 1997.

70 CHATELAIN, E. Chagas Disease Drug Discovery: Toward a New Era. **J Biomol Screen.**, Londres, v. 20, n. 01, p. 22 – 35, 2015.

Material Suplementar

Victor Maia Miranda

**Obtenção e avaliação da atividade tripanocida de novos
complexos quadrático-planares de metais divalentes do grupo 10**

São Carlos – SP

Fevereiro/2020

Sumário

Apêndice A. Espectros na região do infravermelho	102
Apêndice B. Espectros na região do UV-Visível	107
Apêndice C. Espectros de RMN	122
Apêndice D. Espectros de massas.....	141
Apêndice E. Difração de raios X	148
Apêndice F. Complexo [Ni(bmt)]₂.....	153

Apêndice A

Espectros na região do infravermelho

Figura A1. Espectro na região do infravermelho da tiossemicarbazona H₂bmt, obtido em pastilha de KBr.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A2. Espectro na região do infravermelho do PPh_3 , obtido em pastilha de KBr.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A3. Espectro na região do infravermelho do complexo **1**, obtido em pastilha de KBr.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A4. Espectro na região do infravermelho do complexo **2**, obtido em pastilha de KBr.

Fonte: Dados da pesquisa.

Apêndice B

Espectros na região do UV-Visível

Figura B1. Espectro na região do UV-Visível da tiossemicarbazona H₂bmt, obtido em solução de acetonitrila ($c = 8,02 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$).

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B2. Simulação do espectro na região do UV-Visível da tiossemicarbazona H₂bmt, em solução de acetonitrila.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B3. Principais transições eletrônicas envolvidas no espectro na região do UV-Visível da tiossemicarbazona H_2bmt .

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B4. Espectro na região do UV-Visível da PPh_3 , obtido em solução de acetonitrila ($c = 6,10 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$).

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B5. Espectro na região do UV-Visível do complexo **1**, obtido em solução de acetonitrila ($c = 3,34 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$).

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B6. Simulação do espectro na região do UV-Visível do complexo **1**, em solução de acetonitrila.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B7. Principais transições eletrônicas envolvidas no espectro simulado na região do UV-Visível do complexo **1**.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B8. Espectro na região do UV-Visível do complexo **2**, obtido em solução de acetonitrila ($c = 3,25 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$).

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B9. Simulação do espectro na região do UV-Visível do complexo **2**, em solução de acetonitrila.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B10. Principais transições eletrônicas envolvidas no espectro simulado na região do UV-Visível do complexo **2**.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B11. Simulação do espectro na região do UV-Visível do complexo **3**, em solução de acetonitrila.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B12. Principais transições eletrônicas envolvidas no espectro simulado na região do UV-Visível do complexo **3**.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B13. Simulação do espectro na região do UV-Visível da tiossemicarbazona Hbmt⁻, em solução de acetonitrila.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B14. Principais transições eletrônicas envolvidas no espectro simulado na região do UV-Visível da tiossemicarbazona Hbmt⁺.

Fonte: Dados da pesquisa.

Apêndice C

Espectros de RMN

Figura C1. Espectro de RMN – ^1H da tiossemicarbazona H_2bmt , obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C2. Espectro de RMN – ^1H da PPh_3 , obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C3. Espectro de RMN – ^1H do complexo **1**, obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C4. Espectro de RMN – ^1H do complexo **2**, obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C5. Espectro de RMN – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ da tiossemicarbazona H_2bmt , obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C6. Espectro de RMN HSQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ da tiossemicarbazona H_2bmt , obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C7. Espectro de RMN HMBC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ da tiossemicarbazona H_2bmt , obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C8. Espectro de RMN – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ da PPh_3 , obtido em solução de CDCl_3 . Os sinais marcados com * são aqueles em que foi observado acoplamento com o ^{31}P .

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C9. Espectro de RMN – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo **1**, obtido em solução de CDCl_3 . Os sinais marcados com * são aqueles em que foi observado acoplamento com o ^{31}P .

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C10. Espectro de RMN HSQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo **1**, obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C11. Espectro de RMN HMBC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo **1**, obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C12. Espectro de RMN – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo **2**, obtido em solução de CDCl_3 . Os sinais marcados com * são aqueles em que foi observado acoplamento com o ^{31}P .

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C13. Espectro de RMN HSQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo **2**, obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C14. Espectro de RMN HMBC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo **2**, obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C15. Espectro de RMN HSQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo **3**, obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C16. Espectro de RMN HMBC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo **3**, obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa

Figura C17. Espectro de RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ da PPh_3 , obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C18. Espectro de RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo **1**, obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C19. Espectro de RMN – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo **2**, obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa.

Apêndice D

Espectros de massas

Figura D1. Espectro de massas com ionização por *electrospray* do complexo **1**.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D2. Espectro de massas com ionização por *electrospray* do complexo **2**.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D3. Padrões isotópicos do pico base observado no espectro de massas com ionização por *electrospray* do complexo **1**: (a) padrão experimental e (b) padrão calculado.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D4. Padrões isotópicos do pico base observado no espectro de massas com ionização por *electrospray* do complexo **2**: (a) padrão experimental e (b) padrão calculado.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D5. Espectro de massas em *tandem* do complexo **1**, em que o pico correspondente ao íon molecular $[M + H]^+$ foi selecionado para sofrer fragmentação sob uma energia de colisão de 28 eV.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D6. Espectro de massas em *tandem* do complexo **2**, em que o pico correspondente ao íon molecular $[M + H]^+$ foi selecionado para sofrer fragmentação sob uma energia de colisão de 32 eV.

Fonte: Dados da pesquisa.

Apêndice E

Difração de raios X

Figura E1. Representação da estrutura do complexo **1**, obtida pelos dados de difração de raios X.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura E2. Representação da estrutura do complexo **2**, obtida pelos dados de difração de raios X.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura E3. Representação da cela unitária da rede cristalina do complexo **1**. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura E4. Representação da cela unitária da rede cristalina do complexo **2**. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura E5. Representação das interações intramoleculares existentes na estrutura cristalina do complexo 1.

Interação	Distância (Å)
C30–H30...S1	2,865
C4–H4...N2 ^a	2,591
C1–H1...N2 ^a	2,722
C20–H20...Ni1	2,816
C20–H20...O1	2,498
C12–H12...O1	2,582
C12–H12...π ^b	2,695

^aValor médio

^bπ é o anel C13–C18

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura E6. Representação das interações intramoleculares existentes na estrutura cristalina do complexo 2.

Interação	Distância (Å)
C26–H26...S1	2,737
C4–H4...N2 ^a	2,669
C1–H1...N2 ^a	2,694
C24–H24...O1	2,549
C8–H8...O1	2,522
C12–H12...π ^b	2,787

^aValor médio

^bπ é o anel C13–C18

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura E7. Representação das interações intermoleculares existentes na estrutura cristalina do complexo 1.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura E8. Representação das interações intermoleculares existentes na estrutura cristalina do complexo 2.

Fonte: Dados da pesquisa.

Apêndice F

Complexo [Ni(bmt)]₂

Procedimento de síntese:

Em um balão contendo 20,0 mL de etanol sob agitação, 0,100 g (0,40 mmol) da tiossemicarbazona H_2bmt e 0,115 mL (0,82 mmol) de trietilamina foram adicionadas. Após a completa solubilização da tiossemicarbazona, 0,105 g (0,40 mmol) de sulfato de níquel (II) hexahidratado ($NiSO_4 \cdot 6H_2O$) foram adicionados ao balão. A solução resultante foi refluxada à 80 °C por 6 horas. A solução foi resfriada em temperatura ambiente e o precipitado formado foi filtrado, lavado duas vezes com etanol gelado, seco sob pressão reduzida e usado nas caracterizações. Rendimento: 88%.

O composto é um sólido marrom estável quando exposto à luz e ao ar atmosférico, solúvel em clorofórmio, acetonitrila e DMSO e parcialmente solúvel em etanol, metanol e diclorometano. A partir das caracterizações feitas, apresentadas nas **Figura F1 – F4**, propõe-se que o composto seja binuclear ($[Ni(bmt)]_2$). Assim, a fórmula molecular proposta é $C_{24}H_{26}S_2N_6O_2Ni_2$, sendo a massa molar teórica $612,02 \text{ g mol}^{-1}$. A representação da possível estrutura do complexo está na **Figura F0**.

Figura F0. Representação da possível estrutura do complexo $[Ni(bmt)]_2$.

Fonte: O autor.

Figura F1. Espectro na região do infravermelho do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2$, obtido em pastilha de KBr.

Fonte: Dados da pesquisa.

Dados do espectro na região do infravermelho:

Banda (cm^{-1})	Atribuição
3423	$\nu_{\text{as}}(\text{N-H})$
3340	$\nu_{\text{s}}(\text{N-H})$
1597, 1581, 1566	$\nu(\text{C=N}) + \nu(\text{C=N}) + \delta(\text{N-H})$
769	$\nu_{\text{as}}(\text{C-S}) + \delta(\text{N-C-N})$
696	$\nu_{\text{s}}(\text{C-S}) + \delta(\text{N-C-N})$

Figura F2. Espectro na região do UV-Visível do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2$, obtido em solução de acetonitrila ($c = 3,27 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$).

Figura F3. Espectro de RMN – ¹H do complexo [Ni(bmt)]₂, obtido em solução de CDCl₃.

Fonte: Dados da pesquisa.

Dados do espectro de RMN – ¹H:

Sinal (ppm)	Multiplicidade	Acoplamento (Hz)	Integral	Atribuição	Sinal (ppm)	Multiplicidade	Acoplamento (Hz)	Integral	Atribuição
2,31	Simpleto	–	3H's	CCH ₃	5,72	Simpleto	–	1H	CCHC
2,73	Dupleto	³ J _{HH} = 4,8	3H's	NHCH ₃	7,31	Multipleto	–	3H's	CH _{aromático}
5,68	Quarteto	³ J _{HH} = 4,8	1H	NHCH ₃	7,69	Multipleto	–	2H's	CH _{aromático}

Figura F4. Espectro de RMN – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo $[\text{Ni}(\text{bmt})]_2$, obtido em solução de CDCl_3 .

Fonte: Dados da pesquisa.

Dados do espectro de RMN – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$:

Sinal (ppm)	Atribuição	Sinal (ppm)	Atribuição	Sinal (ppm)	Atribuição	Sinal (ppm)	Atribuição
22,90	CCH_3	126,45	$\text{C}_{\text{aromático}}\text{H}$	137,33	$\text{C}_{\text{aromático}}\text{H}$	165,42	CS
32,48	NHCH_3	128,16	$\text{C}_{\text{aromático}}\text{H}$	155,86	CCH_3		
95,87	CCHC	129,30	$\text{C}_{\text{aromático}}\text{H}$	160,00	CO		