

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

**SÍNTESE E ANÁLISE CRISTALOQUÍMICA DE COMPOSTOS DE
OURO COM SEMICARBAZONAS E TIOSSEMICARBAZONAS**

IARIANE JACOBINO LIMA

BRASÍLIA-DF, BRASIL

2013

Síntese e Análise Cristaloquímica de Compostos de Ouro com Semicarbazonas e Tiosemicarbazonas

Por

IARIANE JACOBINO LIMA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, na área de concentração em Química Inorgânica, da Universidade de Brasília (DF), como requisito parcial para a obtenção do grau de **MESTRE EM QUÍMICA**.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Claudia Cristina Gatto.

Brasília-DF, agosto de 2013.

**SÍNTESE E ANÁLISE CRISTALOQUÍMICA DE COMPOSTOS
DE OURO COM SEMICARBAZONAS E
TIOSEMICARBAZONAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ELABORADA POR:
IARIANE JACOBINO LIMA

COMO REQUISITO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE
MESTRE EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof.^a. Dr.^a. Claudia Cristina Gatto – Orientadora
Instituto de Química – UnB

Prof. Dr. Sauli dos Santos Júnior
Colegiado de Física - UFG

Prof. Dr. Julio Lemos de Macedo
Instituto de Química – UnB

Deus, princípio e fim de tudo, por me trazer até aqui.

À virgem Maria por interceder por mim nos momentos difíceis.

Aos meus queridos pais, Claudio Pereira Lima e Francisca Jacobino Lima, pelo cuidado, incentivo e amor.

Ao meu esposo, Diego Soaris, pela atenção, parceria, amor e apoio incondicional em todas as fases de elaboração desta dissertação de mestrado.

À professora Claudia Cristina Gatto, pela orientação, colaboração e compreensão.

Aos meus amados irmãos Tatiana Jacobino, Claudiana Jacobino, Carlos Jacobino e Karla Jacobino e sobrinhos, por todos os momentos de alegria compartilhados.

Às amigas Virgínia Sabóia, Tallita Fernandes, Nathanna Fábica Cavalcanti e Maria Luiza Luz por estarem ao meu lado há tanto tempo e me darem força pra seguir em frente.

Às bombeiras militares Mariana Sartori, Stephanie Lamounier e Marília Borges por trilharem comigo um longo e árduo caminho de luta.

Ao 22º Grupamento de Bombeiro Militar do Distrito Federal, pelas experiências compartilhadas na vida em prontidão.

Às amigas do LASIC, Patrícia Moreira, Carolane Macêdo e em especial, MSc. Bárbara Viana pelas ajudas mútuas e pelo conhecimento compartilhado.

À amiga MSc. Aline Sbardelotto e à Prof^ª. Dr^ª. Claudia do Ó, pela colaboração nas análises de citotoxicidade *in vitro*.

Aos técnicos e demais funcionários do Instituto de Química e a todos que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento desta dissertação.

Aos membros da banca examinadora pela colaboração.

À CAPES pela bolsa de estudos.

“Por vezes, sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

Semicarbazonas e tiosemicarbazonas são uma classe de compostos que tem sido cada vez mais estudada devido às suas notáveis aplicações como agentes biológicos e por sua alta capacidade quelante. Neste trabalho, foram sintetizadas diferentes semicarbazonas e tiosemicarbazonas que são derivadas da di-2-piridil cetona. O centro metálico estudado foi o ouro que também possui diversos compostos conhecidos que atuam como bons agentes biológicos. Estão descritos aqui os processos de síntese, caracterização estrutural e determinação da atividade biológica dos pré-ligantes di-2-piridil cetona semicarbazona, di-2-piridil cetona fenilsemicarbazona, quatro sais de ouro(III) derivados deles, que são o primeiro relato de compostos de ouro com semicarbazonas, além de um complexo de ouro(I) com di-2-piridil cetona feniltiossemicarbazona, totalizando sete novos compostos. A investigação estrutural foi realizada através de diversas análises, que incluem espectroscopia vibracional na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C , análise elementar, determinação de ponto de fusão e principalmente difração de raios X de monocristal. Foi possível a obtenção de monocristais dos sete novos compostos, a partir dos quais determinou-se com precisão a geometria do centro metálico, todas as distâncias e ângulos de ligação, os arranjos supramoleculares, além de características típicas de cristais tais como os parâmetros de cela, o sistema cristalino e o grupo espacial. Através das análises de difração de raios X de monocristal, pode-se notar que os quatros sais sintetizados são isoestruturais, variando apenas os halogênios que estão coordenados ao átomo de ouro e apresentando ainda, átomos em posições especiais na cela unitária com contribuições de carga diferenciadas. Outro foco deste trabalho foi o estudo da real aplicação destes compostos como agentes antitumorais, visto que é reportado na literatura que aliar as propriedades biológicas dessa classe de ligantes com a formação de compostos inorgânicos derivados de ouro muitas vezes implica numa potencialização de sua citotoxicidade. Avaliou-se o potencial citotóxico *in vitro* em três tipos de linhagens de células tumorais, a SF-295 (glioblastoma), a OVCAR-8 (ovário) e a HCT-116 (cólon) através do teste de dose única e da determinação da CI_{50} e observou-se que nenhum dos compostos apresentou expressiva citotoxicidade em células antitumorais.

ABSTRACT

Semicarbazones and thiosemicarbazones are a class of compounds that have been increasingly studied due to their remarkable biologic applications and because of its high chelating ability. In this work, we synthesized various semicarbazones and thiosemicarbazones that are derived from di-2-pyridyl ketone. The metal center studied was gold, which also has several compounds known to act as good biological agents. Here are described the processes of synthesis, characterization, structural determination and biological activity of ligands di-2-pyridyl ketone semicarbazone, di-2-pyridyl ketone phenylsemicarbazone, four gold(III) salts derived from them, which are the first report of gold compounds with semicarbazones, and a gold(I) complex with di-2-pyridyl ketone phenylthiosemicarbazone, in a total of seven new compounds. The structural investigation was carried out through various analyzes, including vibrational infrared spectroscopy, ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance, elemental analysis, melting point determination and especially X-ray diffraction crystallography. It was possible to obtain single crystals of the seven novel compounds from which it was possible to accurately determine the geometry of the metal center, all the distances and bond angles, the supramolecular assemblies, and typical crystal parameters such as crystal cell, crystalline system and space group. Through the analysis of single crystal X-ray diffraction, it was noted that the four synthesized salts are isostructural, varying only the halogens that are coordinated to the gold atom and also presenting atoms in special positions in the unit cell with different charge contributions. Another focus of this work was to study the actual application of these compounds as antitumor agents, since it was reported in the literature that combine the biological properties of this class of ligands with the formation of inorganic compounds derived from gold often entails an enhancement of its cytotoxicity. We evaluated the in vitro cytotoxic of the tumor cell lines SF-295 (glioblastoma), OVCAR-8 (ovarian cancer) and HCT-116 (colon) through the single-dose test and determination of IC_{50} and it was observed that none of the compounds showed significant antitumor cytotoxicity in cells.

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS	xiv
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xvi
1.INTRODUÇÃO	01
1.1. Semicarbazonas e Tiosemicarbazonas.....	03
1.2. Compostos de Ouro.....	09
2. OBJETIVOS	17
3. PARTE EXPERIMENTAL	19
3.1. Materiais.....	20
3.1.1. Reagentes e Solventes.....	20
3.2. Métodos.....	21
3.2.1. Difração de Raios X de Monocristal.....	21
3.2.2. Espectroscopia Vibracional de Infravermelho (IV).....	21
3.2.3. Microanálise Elementar (CHN).....	22
3.2.4. Ponto de Fusão (p.f.).....	22
3.2.5. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ¹ H) e de Carbono (RMN de ¹³ C).....	22
3.2.6. Citotoxicidade <i>in vitro</i>	22
3.2.7. Estudo da Atividade Hemolítica em Eritrócitos de Camundongos no Tratamento com Di-2-piridil Cetona Feniltiossemicarbazona.....	23
3.3. Síntese dos Agentes Complexantes.....	23
3.4. Síntese dos Reagentes de Partida de Ouro.....	24
3.5. Síntese dos Compostos de Ouro.....	24
3.5.1. Síntese dos Sais [Hdpcsz][AuBr ₄]Cl, (2) e [Hdpcsz][AuCl ₄]Cl, (3).....	24
3.5.2. Síntese dos Sais [Hdpcfsz][AuBr ₄]Cl, (5) e [Hdpcfsz][AuCl ₄]Cl, (6).....	25
3.5.3. Síntese do Complexo [Au(HCl ₂ dp ₂ fsz)Cl], (7).....	25
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	26
4.1. Caracterização Química e Estrutural do Composto [Hdpcsz]Cl, (1).....	27
4.1.1. Discussão dos Espectros de RMN de (1).....	32
4.2. Caracterização Química e Estrutural do Sal [Hdpcsz][AuBr ₄]Cl, (2).....	34

4.3. Caracterização Química e Estrutural do Sal [Hdpcsz][AuCl ₄]Cl, (3).....	39
4.4. Discussão dos Espectros de Infravermelho dos Compostos (1), (2) e (3).....	43
4.5. Caracterização Química e Estrutural do Pré-ligante [Hdpcfsz]Cl·2H ₂ O, (4).....	45
4.5.1 Discussão dos Espectros de RMN de (4).....	49
4.6. Caracterização Química e Estrutural do Sal [Hdpcfsz][AuBr ₄]Cl, (5).....	51
4.7. Caracterização Química e Estrutural do Sal [Hdpcfsz][AuCl ₄]Cl, (6).....	54
4.8. Discussão dos Espectros de Infravermelho dos Compostos (4), (5) e (6).....	58
4.9. Caracterização Química e Estrutural do Complexo [Au(Hdpcftszt)Cl]·2H ₂ O, (7).....	60
4.10. Discussão do Espectro de Infravermelho do Complexo (7).....	63
4.11. Estudo de Citotoxicidade <i>in vitro</i>	65
5. CONCLUSÃO.....	67
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70
ANEXO 1: RELATÓRIOS CRISTALOGRAFICOS.....	74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1.	Estrutura genérica de semicarbazonas e tiosemicarbazonas e suas formas tautomérica.....	03
Figura 1.2.	Reação de formação de semicarbazonas e tiosemicarbazonas derivadas de di-2-piridil cetona.....	04
Figura 1.3.	Projeção da estrutura molecular do complexo $[Zn(dpcfsz)Br_2]$	05
Figura 1.4.	Representação estrutural do composto bis(di-2-piridil cetona fenilsemicarbazona) zinco(II), com omissão dos átomos de hidrogênio para maior clareza da visualização.....	06
Figura 1.5.	Representação da estrutura molecular complexo $[Pb(dpcsz)(NO_3)_2]$. Os átomos de hidrogênio foram omitidos por motivo de clareza.....	06
Figura 1.6.	Representação estrutural do complexo $[Ni(dpcftsz)_2]$, com omissão dos átomos de hidrogênio para maior clareza da visualização.....	07
Figura 1.7.	Representação estrutural do complexo $[Cd_2(dpcfsz)_2(Ac)_2]$, com omissão dos átomos de hidrogênio e das moléculas do solvente metanol para maior clareza da visualização da estrutura.....	08
Figura 1.8.	Representação estrutural do anel formado no quelato de $[Cd_2(dpcfsz)_2(Ac)_2]$	08
Figura 1.9.	Estrutura genérica de um NHC derivado de 4,5-diarilimidazol, em que X pode ser qualquer contra-íon de caráter aniônico.....	09
Figura 1.10.	Representação estrutural do composto organometálico $[Au(FNHCdaa)Br]$	10
Figura 1.11.	Representação estrutural do sal $[Ptn]_3[AuBr_4]$	11
Figura 1.12.	Representação estrutural do sal $[AuNH_2(CH_2)_2ImCH_3][AuCl_4]$	12
Figura 1.13.	Representação da estrutura molecular do sal $[NH_3(CH_2)_2ImCH_3][AuCl_4]_2$	13
Figura 1.14.	Representação esquemática da reação de formação de complexos de ouro(I) e ouro(III).....	13
Figura 1.15.	Projeção da estrutura molecular do complexo $[Au(datbctsczd)Cl]$	14
Figura 1.16.	Projeção da estrutura molecular do complexo $[Au(datbctsczd)Cl]$	15
Figura 1.17.	Representação estrutural do complexo $[Au(dpftsz)_2][Cl]_3$. As linhas pontilhadas representam as ligações de hidrogênio existentes no composto.....	15
Figura 4.1.	Esquema de obtenção dos novos compostos de ouro a partir dos pré-ligantes (1) e (4).....	27
Figura 4.2.	Diagrama ORTEP do composto (1). Elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.....	28
Figura 4.3.	Arranjo supramolecular do composto (1).....	29
Figura 4.4.	Projeção do conteúdo de cela de (1) no plano cristalográfico bc e diagrama	

	para o grupo espacial $P2_1/c$ extraído da <i>International Tables for Crystallography</i>	30
Figura 4.5.	Espectro de RMN de 1H para o composto (1).....	32
Figura 4.6.	Espectro de RMN de ^{13}C para o composto (1).....	33
Figura 4.7.	Diagrama ORTEP do composto (2). Elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.....	34
Figura 4.8.	Arranjo supramolecular do composto (2).....	35
Figura 4.9.	Projeção estrutural da cela unitária de (2) em três dimensões.....	37
Figura 4.10.	Projeção da cela unitária de (2) no plano cristalográfico ac e diagrama para o grupo espacial Pc extraído da <i>International Tables for Crystallography</i>	37
Figura 4.11.	Diagrama ORTEP do composto (3). Elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.....	39
Figura 4.12.	Arranjo supramolecular do composto (3).....	40
Figura 4.13.	Projeção da cela unitária de (3) no plano cristalográfico bc e diagrama para o grupo espacial $P\bar{1}$ extraído da <i>International Tables for Crystallography</i>	41
Figura 4.14.	Espectro de infravermelho do composto (1).....	43
Figura 4.15.	Espectro de infravermelho do composto (2).....	43
Figura 4.16.	Espectro de infravermelho para o composto (3).....	44
Figura 4.17.	Diagrama ORTEP do composto (4). Elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%. Os átomos de hidrogênio das moléculas de água não foram representados.....	45
Figura 4.18.	Projeção da cela unitária de (4) no plano cristalográfico ac e diagrama para o grupo espacial $C2/c$ extraído da <i>International Tables for Crystallography</i>	46
Figura 4.19.	Espectro de RMN de 1H para o composto (4).....	49
Figura 4.20.	Espectro de RMN de ^{13}C para o composto (4).....	50
Figura 4.21.	Diagrama ORTEP do composto (5). Elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.....	51
Figura 4.22.	Projeção da cela unitária do composto (5) no plano cristalográfico bc e diagrama para o grupo espacial $P\bar{1}$ extraído da <i>International Tables for Crystallography</i>	52
Figura 4.23.	Projeção da cela unitária do composto (5).....	53
Figura 4.24.	Diagrama ORTEP do composto (6). Elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.....	55
Figura 4.25.	Projeção da cela unitária de (6) no plano cristalográfico bc e diagrama para o grupo espacial $P\bar{1}$ extraído da <i>International Tables for Crystallography</i>	56
Figura 4.26.	Espectro de infravermelho do composto (4).....	57

<i>Figura 4.27. Espectro de infravermelho do composto (5).....</i>	<i>57</i>
<i>Figura 4.28. Espectro de infravermelho do composto (6).....</i>	<i>58</i>
<i>Figura 4.29. Diagrama ORTEP da estrutura do complexo (7). Elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%. Os átomos de hidrogênio das moléculas de água foram omitidos.....</i>	<i>60</i>
<i>Figura 4.30. Projeção da cela unitária do complexo (7) no plano cristalográfico ab e diagrama para o grupo espacial C2/c extraído da International Tables for Crystallography. As moléculas de água foram omitidas por motivo de clareza...</i>	
<i>Figura 4.31. Espectro de infravermelho para o composto di-2-piridil cetona feniltiossemicarbazona.....</i>	<i>64</i>
<i>Figura 4.32. Espectro de infravermelho do complexo (7).....</i>	<i>64</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1.	Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto (1). Desvios padrão entre parênteses.....	30
Tabela 4.2.	Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura cristalina do composto (1).....	31
Tabela 4.3.	Distâncias de ligação de hidrogênio (Å) e ângulos (°) para (2).....	35
Tabela 4.4.	Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto (2). Desvios padrão entre parênteses.....	36
Tabela 4.5.	Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura do composto (2).....	38
Tabela 4.6.	Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto (3). Desvios padrão entre parênteses.....	41
Tabela 4.7.	Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura do composto (3).....	42
Tabela 4.8.	Frequências de infravermelho mais significativas (cm^{-1}) para os compostos (1), (2) e (3).....	44
Tabela 4.9.	Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura do composto (4).....	47
Tabela 4.10.	Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para (4). Desvios padrão entre parênteses.....	48
Tabela 4.11.	Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto (5). Desvios padrão entre parênteses.....	52
Tabela 4.12.	Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura do composto (5).....	53
Tabela 4.13.	Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto (6). Desvios padrão entre parênteses.....	55
Tabela 4.14.	Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura do composto (6).....	57
Tabela 4.15.	Frequências de infravermelho mais significativa (cm^{-1}) para os compostos (4), (5) e (6).....	59
Tabela 4.16.	Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o complexo (7). Desvios padrão entre parênteses.....	61
Tabela 4.17.	Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura do complexo (7).....	62
Tabela 4.18.	Frequências de infravermelho mais significativas (cm^{-1}) para o composto	

	<i>(7) e seu pré-ligante isolado.....</i>	<i>64</i>
<i>Tabela 4.19.</i>	<i>Percentual de inibição do crescimento celular (IC%) das amostras em três linhagens tumorais. Valores em média \pm DPM.....</i>	<i>65</i>

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<i>I.V.</i>	<i>Infravermelho</i>
<i>RMN</i>	<i>Ressonância Magnética Nuclear</i>
<i>CHN</i>	<i>Microanálise Elementar de CHN</i>
<i>MeOH</i>	<i>metanol</i>
<i>EtOH</i>	<i>etanol</i>
<i>CH₃CN</i>	<i>acetonitrila</i>
<i>dmsO</i>	<i>dimetilsulfóxido</i>
<i>Py</i>	<i>piridina</i>
<i>HClDpcsz</i>	<i>di-2-piridil cetona semicarbazona</i>
<i>HClDpcfsz</i>	<i>di-2-piridil cetona fenilsemicarbazona</i>
<i>HClDpctsz</i>	<i>di-2-piridil cetona tiossemicarbazona</i>
<i>HClDpcfsts</i>	<i>di-2-piridil cetona feniltiossemicarbazona</i>
<i>CMSP</i>	<i>Células mononucleares do sangue periférico</i>
<i>HL-60</i>	<i>leucemia promielocítica</i>
<i>OVCAR-8</i>	<i>linhagens de células de carcinoma de ovário</i>
<i>SF-295</i>	<i>linhagens de células de carcinoma de cérebro (glioblastoma)</i>
<i>HCT-116</i>	<i>linhagens de células de carcinoma de colón</i>
<i>CI₅₀</i>	<i>Concentração inibitória necessária para matar 50% das células testadas</i>
<i>NHC</i>	<i>Carbeno N-heterocíclico</i>
<i>Im</i>	<i>Imidazol</i>
<i>Ptn</i>	<i>Pteridina</i>
<i>MTT</i>	<i>3-(4,5-dimetiltiazol)-2,5-difenil brometo de tetrazolina</i>

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

No início do século XX, com a descoberta da aplicação de substâncias derivadas de arsênio para tratamento de sífilis e posteriormente, da efetividade da cisplatina como agente antitumoral, surgiu uma vertente científica denominada Química Bioinorgânica Medicinal, que se dedica ao estudo de substâncias inorgânicas que possuem potencial aplicação farmacológica.¹ Esta área da química é extremamente interdisciplinar, pois abrange desde a síntese e caracterização de derivados metálicos até seu mecanismo de ação em sistemas biológicos.^{2,3}

A cisplatina é uma das metalodrogas mais utilizadas na medicina e é composto de Pt(II), metal de configuração eletrônica d^8 e com tendência à formação de compostos com geometria quadrado-planar.⁴ O ouro(III) é isoestérico e isoeletrônico à Pt(II).⁵ Esta semelhança química despertou o interesse pelo estudo de compostos de ouro, acreditando-se haver uma possível similaridade biológica. Hoje, são diversos os compostos derivados de ouro que possuem aplicação farmacológica, podendo ser citada como mais importante a auranofina, droga utilizada comercialmente no tratamento de artrite reumatoide severa.⁶

As semicarbazonas e tiossemicarbazonas são conhecidas por serem agentes biológicos com diversas funções, que incluem propriedades antimalária, antibacteriais, antitubercular, antivirais, antitumorais entre outras.⁷⁻¹⁰ São também caracterizadas como compostos com alta capacidade quelante em que os heteroátomos presentes na cadeia agem como sítios de coordenação e podem se ligar a variados tipos de metais de transição.¹¹

O que diferencia uma semicarbazona de uma tiossemicarbazona é a presença de uma ligação carbonílica nas semicarbazonas que é substituída por uma ligação do tipo tiona nas tiossemicarbazonas.¹² As semicarbazonas interagem mais favoravelmente com metais de caráter intermediário ou duro, segundo a classificação de ácidos e bases de Pearson, ao passo que a tiona tende a se ligar com ácidos macios, como é o caso do ouro(III).¹³ Em ambos os casos, a coordenação ao metal gera uma reestruturação da densidade eletrônica da molécula podendo maximizar sua interação com o meio biológico.

A partir disto, o estudo de compostos de ouro com semicarbazonas e tiossemicarbazonas ganha importância, sendo que a literatura relata que alguns compostos desse tipo já apresentam aplicações biológicas como agentes antimalária.¹⁴ Dessa forma, o presente trabalho se coloca como um estudo dos processos de síntese, caracterização química e estrutural e análise biológica de novos compostos de ouro com semicarbazona e

tiosemicarbazonas, enfatizando principalmente as características cristalográficas e supramoleculares, além da citotoxicidade dessas substâncias frente a células tumorais.

1.1 Semicarbazonas e Tiosemicarbazonas

Semicarbazonas e tiosemicarbazonas são os produtos gerados a partir da reação de condensação entre uma semicarbazida ou tiosemicarbazida e um aldeído ou cetona. São compostos que podem coordenar-se facilmente a metais de transição, coexistindo duas formas tautoméricas num equilíbrio ceto-enólico (Figura 1.1), sendo que ambas podem ligar-se a cátions metálicos. Outra variação que pode ocorrer com estes tipos de moléculas está relacionada com a desprotonação do ligante podendo apresentar-se de forma neutra ou aniônica.¹⁵

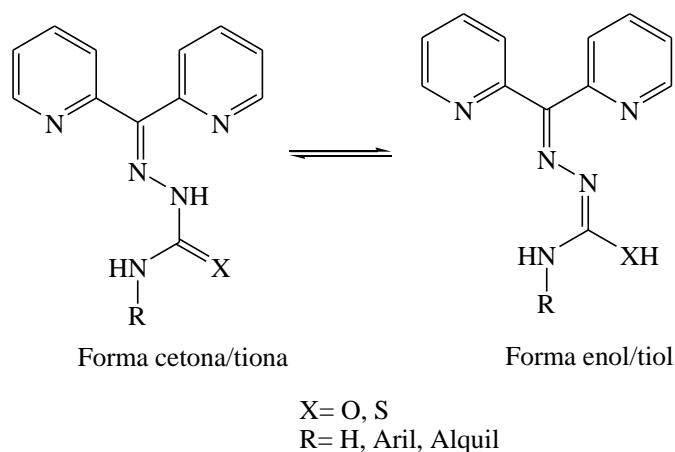


Figura 1.1. Estrutura genérica de semicarbazonas e tiosemicarbazonas e suas formas tautomérica.

A capacidade quelante destes compostos pode ser aumentada se o aldeído ou cetona, a partir do qual eles serão derivados, possuir em sua cadeia outros átomos doadores de carga negativa.¹⁶ Isto ocorre com os derivados da di-2-piridil cetona, que apresentam dois anéis piridínicos rígidos em que os átomos de nitrogênio aromáticos possuem pares de elétrons livres que podem ligar-se a centros metálicos, gerando mais sítios de coordenação. Esta densidade eletrônica está também relacionada a um aumento na atividade biológica.¹⁷ As semicarbazonas e tiosemicarbazonas derivadas desta cetona podem agir de forma mono, bi ou tridentada. A figura 1.2 apresenta o esquema reacional de formação de semicarbazonas e tiosemicarbazonas derivados de di-2-piridil cetona.

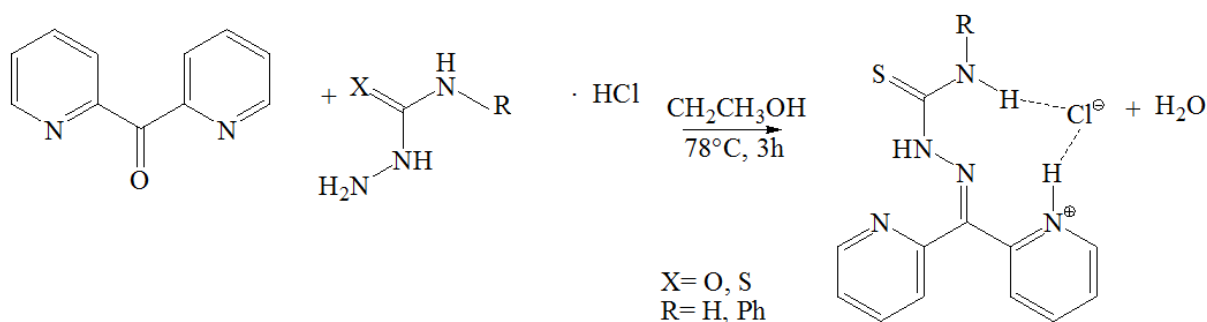


Figura 1.2. Reação de formação de semicarbazonas e tiosemicarbazonas derivadas de di-2-piridil cetona.

Em 2010, Pavan e colaboradores testaram a citotoxicidade de semicarbazonas e tiosemicarbazonas frente à *Mycobacterium tuberculosis*, agente patológico causador da tuberculose.¹⁸ O segundo grupo de compostos apresentou maior atividade que o primeiro, motivada pela presença de um átomo de enxofre que aumenta a interação com os receptores biológicos da bactéria.

Dentro de cada grupo, foram testados derivados de diversos tipos de cetonas, porém as que apresentaram resultados mais expressivos em ambos os casos, foram os produtos de di-2-piridil cetona. Neste estudo, observou-se que estes compostos eram os que apresentavam maiores cadeias carbônicas gerando um aumento da lipofilicidade e propiciando uma melhora na difusão da molécula pela membrana da célula da bactéria.¹⁹

O mecanismo de ação destas moléculas está provavelmente relacionado com sua alta afinidade de coordenação ao átomo de ferro. Este metal está presente intracelularmente na bactéria e participa de seu metabolismo, sendo essencial para a manutenção de sua vida. Deste modo, ligando-se ao cátion metálico, estes compostos causam a morte do agente patológico.²⁰ Este mecanismo de formação de quelatos de ferro também é o responsável pela citotoxicidade desta classe de compostos frente ao protozoário *Plasmodium falciparum*, causador da malária.²¹

Os pré-ligantes semicarbazonas e tiosemicarbazonas derivados de di-2-piridil cetona são polidentados e extremamente versáteis. Há trabalhos relacionados a esses ligantes relatados em complexos de cobre(II),¹⁶ zinco(II),²² níquel(II) e cádmio(II),^{23,24} entre outros metais, apresentando diferentes modos de coordenação com aos centros metálicos.

Em 2008, Reena e colaboradores dedicaram-se ao estudo de complexos de zinco(II) com o di-2-piridil cetona fenilsemicarbazona (dpcfsz). Os complexos foram obtidos de reações entre as moléculas e seus respectivos sais de Zn(II).²² Estas reações foram realizadas utilizando metanol como solvente em refluxo. Os produtos cristalinos foram obtidos através da técnica de evaporação lenta do solvente e os arranjos estruturais resolvidos por meio da

técnica de difração de raios X de monocristal. Na Figura 1.3 está a representação da estrutura do complexo derivado de $ZnBr_2$.

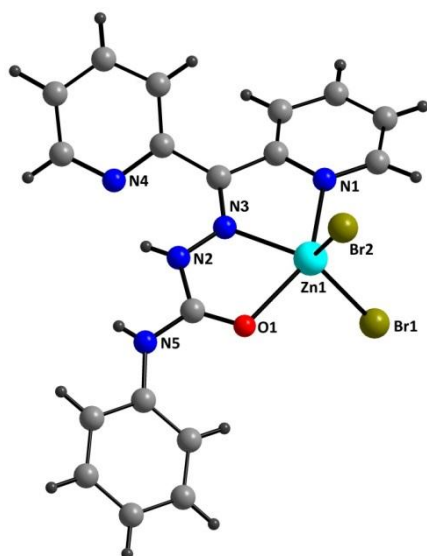


Figura 1.3. Projeção da estrutura molecular do complexo $[Zn(dpcfsz)Br_2]$.

O complexo formado pertence ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/n$. Dentro da cela unitária se encontram quatro unidades assimétricas. Neste caso, observa-se que a semicarbazona está coordenada ao centro metálico de forma tridentada, não sofre desprotonação e está em sua forma tautomérica cetônica. Os átomos doadores são o oxigênio, um nitrogênio azometino e outro nitrogênio presente no anel. O poliedro de coordenação para o átomo de zinco é na forma de uma pirâmide de base quadrada distorcida, visto que os ângulos de ligação estão um pouco afastados da idealidade.

Além do derivado de brometo de zinco(II), foram obtidos outros dois complexos: $[Zn(dpcfsz)_2]$ e $[Zn(dpcfsz)_2] \cdot H_2O$, que se diferenciam entre si apenas pelo fato de um deles possuir uma molécula de água nas zonas intersticiais do cristal. Ambos apresentam o centro metálico com uma geometria octaédrica distorcida numa proporção de dois ligantes tridentados para cada átomo do metal. Os sítios de coordenação são os mesmos do complexo anterior: NNO. Pode-se observar na Figura 1.4 a projeção estrutural para o complexo bis(di-2-piridil cetona fenilsemicarbazona)zinco(II).

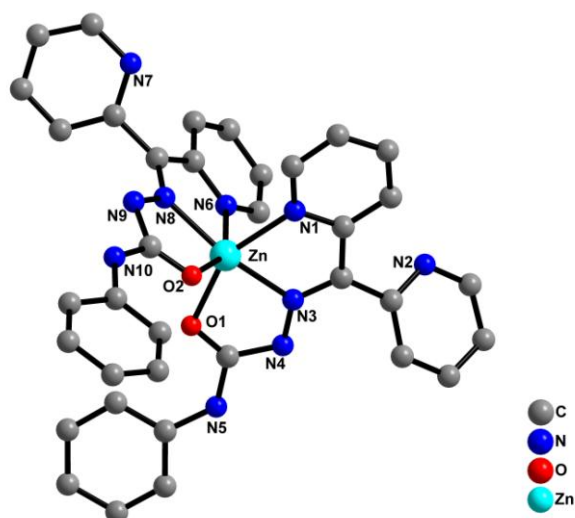


Figura 1.4. Representação estrutural do composto bis(di-2-piridil cetona fenilsemicarbazona)zinco(II), com omissão dos átomos de hidrogênio para maior clareza da visualização.

Apesar da similaridade dos compostos, os dados cristalográficos das duas estruturas são diferenciados. O complexo $[Zn(dpcfsz)_2]$ pertence ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/n$, enquanto que o composto de coordenação $[Zn(dpcfsz)_2] \cdot H_2O$ cristaliza no sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial $P2_12_12_1$, possuindo, portanto, cela unitária com maior simetria que a anterior.

Poucos são os relatos na literatura que tratam de complexos cujo ligante é di-2-piridil cetona fenilsemicarbazona (dpcsz), porém em 1994, Battaglia e colaboradores publicaram complexos de Pb(II) com estes ligantes, sendo que um deles é um quelato derivado de nitrato de chumbo(II).²⁵ A representação estrutural deste complexo está na Figura 1.5.

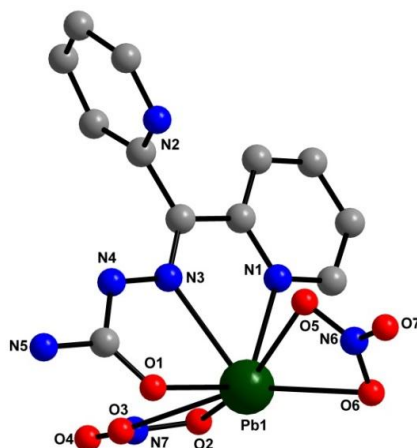


Figura 1.5. Representação da estrutura molecular do complexo $[Pb(dpcsz)(NO_3)_2]$. Os átomos de hidrogênio foram omitidos por motivo de clareza.

Este complexo é triclínico e grupo espacial $P1$. O átomo de chumbo encontra-se heptacoordenado e o ligante está atuando de forma tridentada, havendo, ainda, dois íons nitrato bidentados completando a esfera de coordenação do centro metálico. A geometria do composto não pode ser descrita como um poliedro regular, pois os sete átomos ligantes distribuem-se com comprimentos de ligação bastante diferenciados. Os dois anéis de cinco membros formados no quelato estão no mesmo plano, ao passo que o centro metálico está fora deste plano, provavelmente devido ao grande volume de ligantes ao seu redor, que ocasionam repulsão eletrostática.

Interações intermoleculares são observadas entre os hidrogênios ácidos ligados aos átomos de nitrogênio nos grupos NH e os átomos de oxigênio dos grupos nitrato adjacentes. Estas ligações hidrogênio garantem a estabilização do arranjo supramolecular deste composto de coordenação.

Em 2007, Reena e colaboradores dissertaram sobre complexos de níquel(II) com o ligante di-2-piridil cetona feniltiossemicarbazona (dpcftsz).²³ Neste trabalho, foi sintetizado um complexo em que o centro metálico faz ligação com duas moléculas deste ligante, conforme pode ser observado na Figura 1.6.

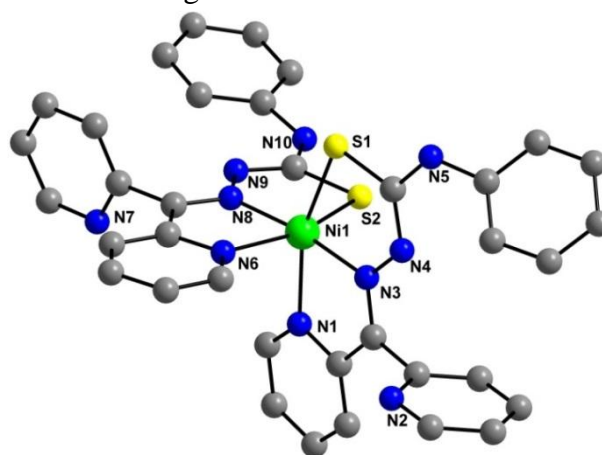


Figura 1.6. Representação estrutural do complexo $[\text{Ni}(\text{dpcftsz})_2]$, com omissão dos átomos de hidrogênio para maior clareza da visualização.

Os parâmetros cristaloquímicos obtidos na coleta de dados por difração de raios X de monocristal para este composto incluem sistema monoclínico e grupo espacial $P2_1/n$. O níquel(II) é o átomo central de uma geometria octaédrica distorcida aonde cada molécula de ligante se coordena através de três sítios de coordenação (NNS) e ambas sofrem desprotonação, estando na forma aniônica. Entre os planos equatoriais formados pelas moléculas do ligante, há um ângulo de ligação de $85,55(1)^\circ$, de forma que elas se encontram quase perpendiculares entre si.

Os mesmos autores relataram, em 2008, a primeira caracterização estrutural de um composto de cádmio(II) com um ligante semicarbazona.²⁴ Trata-se do ligante dpcfsz em um novo arranjo estrutural, gerando a formação de um dímero de Cd(II), conforme pode ser observado na Figura 1.7.

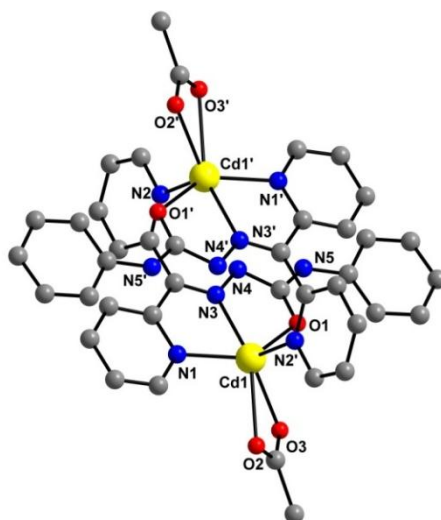


Figura 1.7. Representação estrutural do complexo $[Cd_2(dpcfsz)_2(Ac)_2]$, com omissão dos átomos de hidrogênio e das moléculas do solvente metanol para maior clareza da visualização da estrutura.

Cada átomo de cádmio possui seis ligantes num arranjo octaédrico distorcido. Estas ligações vêm de três ligantes diferentes: dois oxigênios do grupo acetato, que atua como bidentado, uma molécula de ligante tridentada (NON) e outra monodentada através do átomo de nitrogênio da piridina, de forma que na molécula de cada ligante há dois anéis piridínicos e cada um deles liga-se a um átomo de cádmio diferente, gerando o arranjo cíclico de um anel de dez membros (Figura 1.8). A estrutura pertence ao sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial *Pbca*.

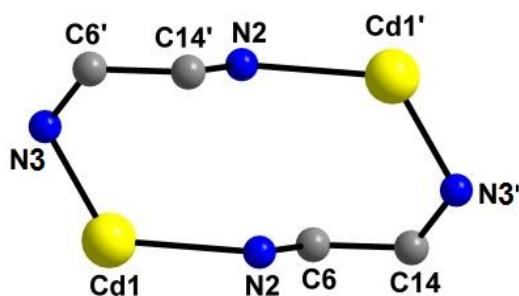


Figura 1.8. Representação estrutural do anel formado no quelato de $[Cd_2(dpcfsz)_2(Ac)_2]$.

Observa-se que há também moléculas de solvente de cristalização ocupando os interstícios cristalinos. Neste caso, trata-se de metanol que realiza ligações hidrogênio com o

átomo de hidrogênio ácido ligado ao átomo de nitrogênio da cadeia da semicarbazona e com um dos átomos de oxigênios do grupo acetato, criando um arranjo supramolecular através destas interações.

1.2 Compostos de Ouro

Desde a antiguidade o ouro é um metal tratado como nobre e isto esteve sempre relacionado à sua alta estabilidade e dificuldade de reação em condições normais de temperatura e pressão, entretanto, nos dias de hoje são conhecidos inúmeros compostos de ouro com os mais diversos tipos de ligantes. Seus estados de oxidação mais comuns são ouro(I) e ouro(III), com configurações d^{10} , geometria linear e d^8 , geometria quadrado-planar, respectivamente.²⁶ Os compostos conhecidos deste metal são extremamente versáteis, desde complexos cujos sítios de coordenação são heteroátomos, sais e compostos organometálicos, sendo que, em geral, os átomos de caráter mais macios têm mais afinidade em ligar-se com ele.¹³

No ano de 2011, Liu e colaboradores relataram compostos organometálicos de ouro com ligantes do tipo carbeno N-heterocíclicos (NHC's) derivados de 4,5-diarilimidazóis (NHC_{daa}), enfatizando o estudo cristalográfico e biológico destes compostos.²⁷ A figura 1.9 traz a representação destes ligantes, que possuem caráter monocatiônico e podem ter suas cargas compensadas por contra-íons aniônicos (X^-). A escolha do ligante foi baseada em sua capacidade doadora de elétrons que é semelhante à apresentada pelos grupos fosfinas. Grupamentos fosfinas ligados a átomos de ouro têm sido muito estudados por estarem relacionados à atividade antitumoral, como por exemplo, o composto conhecido como auranofina.²⁸

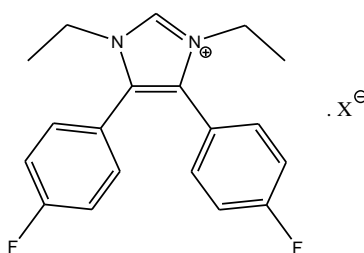


Figura 1.9. Estrutura genérica de um NHC derivado de 4,5-diarilimidazol, em que X^- pode ser qualquer contra-íon de caráter aniônico.

Um composto cristalino foi sintetizado a partir da reação do ligante derivado de NHC com o composto $[Au\{S(CH_3)_2\}Br]$ em dimetilformamida e os cristais foram obtidos a partir

da técnica de evaporação lenta de solvente. O complexo obtido apresenta o átomo de ouro em seu estado de oxidação +1 e sua representação estrutural está na Figura 1.10.

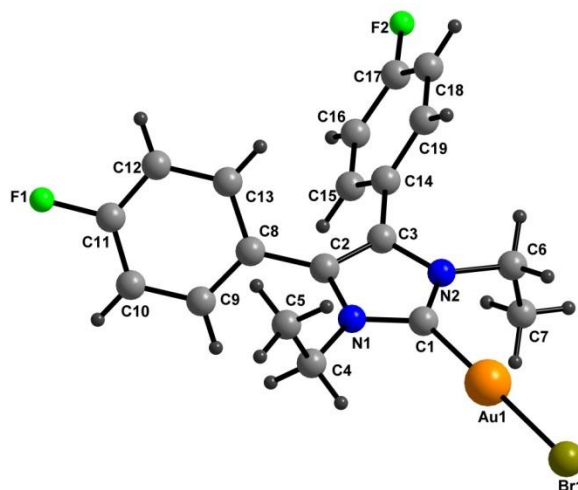


Figura 1.10. Representação estrutural do composto organometálico [Au(FNHCdaa)Br].

O complexo cristalizou em um sistema triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$. O átomo de ouro possui geometria próxima da linearidade, com ângulo de $178,3(2)^\circ$. A partir deste composto, foi realizada uma reação de oxidação com brometo em diclorometano, resultando em um novo complexo em que o átomo de ouro passa para o estado de oxidação +3, apresentando geometria quadrado-planar e tendo como ligantes três íons brometo e uma molécula de ligante derivada de carbeno N-heterocíclico monodentada. O novo composto caracterizado pertence ao sistema ortorrômbico e grupo espacial $Pbca$, com o fator Z equivalente a oito. Na cela unitária de ambos os compostos, não são observadas interações $Au \cdots Au$, devido a grande distância entre os centros metálicos e ao alto volume ocupado pelos ligantes NHC's.

Esses dois complexos constituem sólidos estáveis e tiveram testadas suas toxicidades em relação a células de câncer de mama e cólon. Ambos apresentaram resultados satisfatórios e próximos aos de metalodrogas de referência, como a cisplatina e a auranofina. O complexo de ouro(I) foi ainda mais citotóxico que o de ouro(III), tendência já observada em outros metais, como por exemplo, a prata.²⁹

Além de complexos de Au(I) e Au(III), sais de ouro também apresentam grande relevância química e biológica. Em um estudo publicado no ano de 2004, Acuña-Cueva e colaboradores, estudaram as características estruturais de sais de ouro(III) com o ligante pteridina (Ptn).³⁰

Os compostos de coordenação derivados de pteridinas são importantes devido ao seu uso como modelos que imitam a reatividade dos sítios ativos de algumas metaloenzimas.³¹ Alguns destes compostos foram caracterizados estruturalmente e neste trabalho está relatada a análise cristalográfica destes sais. A projeção estrutural de um destes sais está representada na Figura 1.11.

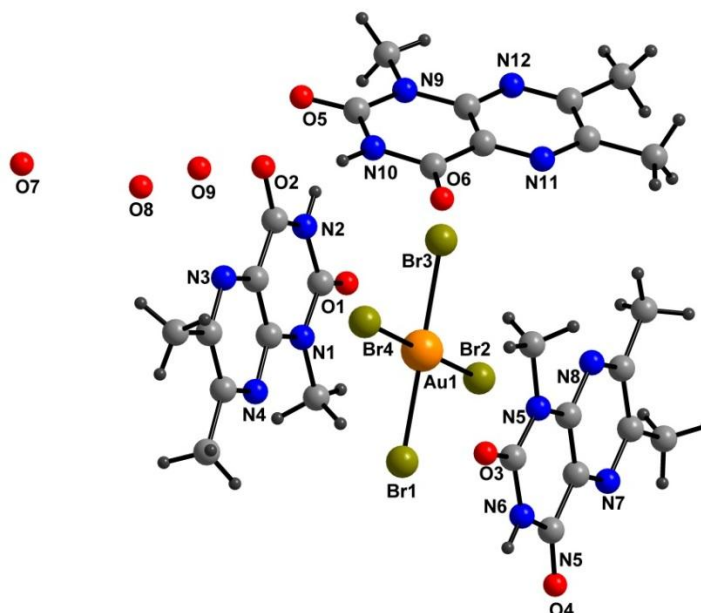


Figura 1.11. Representação estrutural do sal $[Ptñ]_3[AuBr_4]$.

A estrutura deste composto é formada por um íon tetrabromoaurato(III) que está entre três moléculas neutras de pteridina e interage eletrostaticamente com um cluster formado por três moléculas de água, sendo que uma delas está protonada, formando o cátion $H_7O_3^+$. Duas moléculas do ligante orgânico não coordenado e o poliedro de coordenação do Au(III) na forma de um quadrado planar formam três planos praticamente paralelos entre si.

As distâncias entre os átomos de oxigênio no cluster do cátion são diferentes entre si, demonstrando que esta espécie encontra-se sob a forma $H_2O \cdots H_2O \cdots H_3O^+$. Outro fato importante está relacionado à baixa basicidade dos heteroátomos disponíveis na cadeia da pteridina, pois o próton liga-se preferencialmente ao átomo de oxigênio da água, que foi utilizada como solvente na reação. Estes dados já eram esperados, pois corroboram com estudos teóricos realizados anteriormente.³²

Outra forma do átomo de ouro se apresentar em estruturas de sais é neutralizando alguns tipos de líquidos iônicos. Em trabalho datado de 2010, Ballarin e colaboradores descreveram sais de ouro(III) com os líquidos iônicos nitrato de 1-(2-aminoetil)-3-metilimidazol, $[NH_2(CH_2)_2ImCH_3]NO_3$ e seu sal de amônia dicatiônico,

$[\text{NH}_3(\text{CH}_2)_2\text{ImCH}_3][\text{NO}_3]_2$.³³ Os líquidos iônicos baseados em grupos imidazóis são utilizados como versáteis meios de reação, como catalisadores e seus precursores, além de muitos outros processos químicos.³⁴

O primeiro composto foi resolvido por análise de difração de raios X através de um monocristal amarelo obtido pela técnica de evaporação lenta do solvente. Sua unidade assimétrica apresenta dois átomos de ouro com geometrias quadrado-planares, um deles coordenado ao líquido iônico e outro em sua forma aniônica, neutralizado o complexo catiônico formado. Esta carga positiva encontra-se deslocalizada no anel aromático de cinco membros que faz parte da molécula. O cristal do composto é monoclinico e seu grupo espacial é $P2_1/n$, em que se observam quatro unidades assimétricas na cela unitária. Na figura 1.12 está demonstrada a estrutura deste sal.

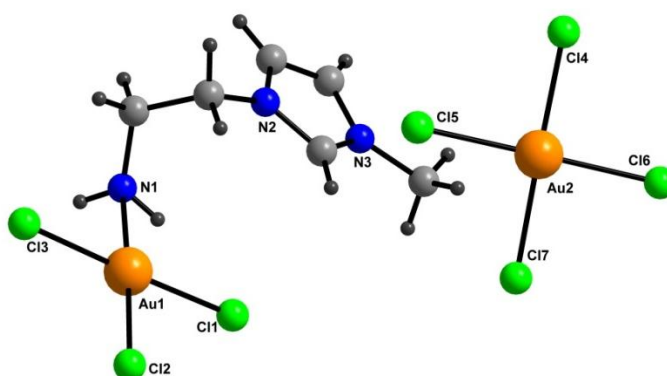


Figura 1.12. Representação estrutural do sal $[\text{AuNH}_2(\text{CH}_2)_2\text{ImCH}_3][\text{AuCl}_4]$.

O outro sal apresentado pelos mesmos autores possui um dicátion interagindo com dois ânions tetracloroaurato(III) e pode ser visualizado na Figura 1.13. Esta segunda protonação do grupo imidazol ocorre no átomo de nitrogênio que está ligado ao grupo isopropila terminal. Em sua cela unitária estão presentes duas moléculas do ligante e quatro moléculas do ânion constituído com o átomo de ouro, de forma que as cargas encontram-se neutralizadas. O arranjo estrutural deste composto reflete um empacotamento iônico perfeito em que os cátions estão distribuídos de forma eclipsada ao longo do eixo cristalográfico a e e estão intercalados por moléculas do ânion.

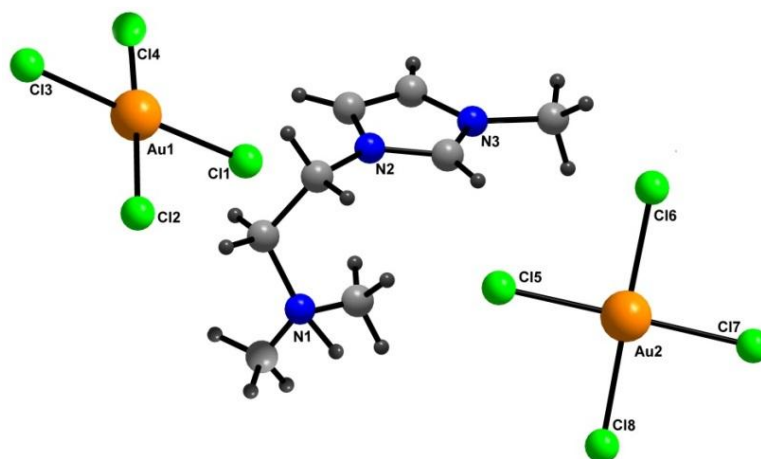


Figura 1.13. Representação da estrutura molecular do sal $[\text{NH}_3(\text{CH}_2)_2\text{ImCH}_3][\text{AuCl}_4]_2$.

Compostos de ouro com semicarbazonas não possuem relatos na literatura até o presente momento, contudo, existem para tiossemicarbazonas, apesar de serem relativamente raros. O primeiro complexo deste tipo de ligante com ouro foi relatado em 1998 e desde então foram publicados outros poucos exemplos.³⁵

São mais corriqueiros os complexos de tiossemicarbazonas com ouro(I), ainda que muitas vezes os reagentes de partida sejam de ouro(III). Neste caso, ocorre um processo de redução, pois o intermediário de tiossemicarbazona com ouro(III) é normalmente pouco estável e formam normalmente complexos iônicos.³⁶⁻³⁹

Deste modo, no ano de 2012, Maia e colaboradores publicaram um interessante estudo de complexos de ouro(III) com tiossemicarbazona e tiossemicarbazida derivadas de cloreto de N-[N',N'-dialquilamino(tiocarbonil)] benzimidazol, que apresentavam-se de forma neutra.⁴⁰ Através da variação do precursor de ouro, foram obtidos seis novos complexos que foram caracterizados por meio da técnica de difração de raios X de monocristal. A Figura 1.14 apresenta o esquema reacional de formação de dois destes compostos.

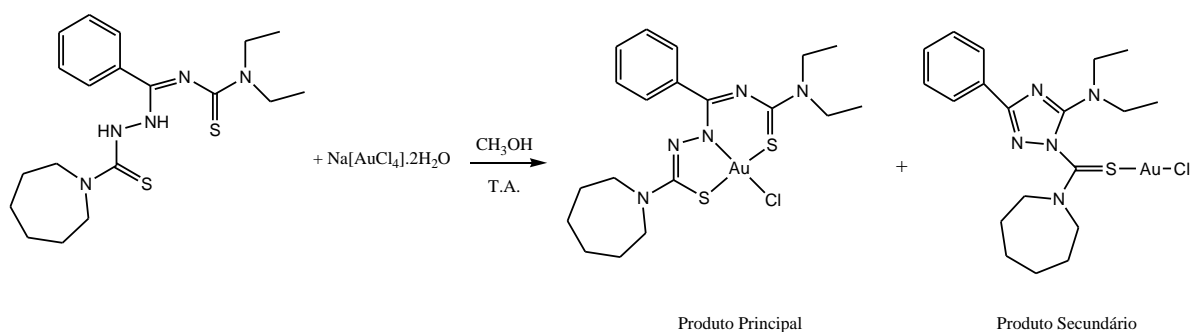


Figura 1.14. Representação esquemática da reação de formação de complexos de ouro(I) e ouro(III) com o ligante datbtcszd.

Utilizando-se o ligante N-[N',N'-dialquilamino(tiocarbonil)] benzimidazol ciclohexametilaminatiossemicarbazida (datbctsczd), reagente representado na figura 1.14, foram sintetizados dois diferentes produtos. No produto majoritário, [Au(datbctsczd)Cl] em que o metal encontra-se em seu estado de oxidação +3, o átomo de ouro está coordenado a uma tiossemicarbazida, pois o átomo de nitrogênio terminal não faz ligação dupla com o átomo de carbono, não caracterizando assim, um grupo imina. O produto minoritário, [Au(datbctscz)Cl], que é de ouro(I), forma uma cadeia típica de tiossemicarbazona ao sofrer ciclização. Nestes dois exemplos o metal encontra-se nas geometrias quadrado-planar e linear, respectivamente.

O composto [Au(datbctsczd)Cl], cuja representação estrutural está na Figura 1.15, apresenta uma considerável deslocalização dos elétrons- π ao longo dos anéis de seis e cinco membros formados no quelato, que pode ser comprovada pelos comprimentos das ligações C-S e C-N, que são característicos de ligações simples e dupla, respectivamente. Estas ligações duplas alternadas por ligações simples tendem a formar estruturas ressonantes.

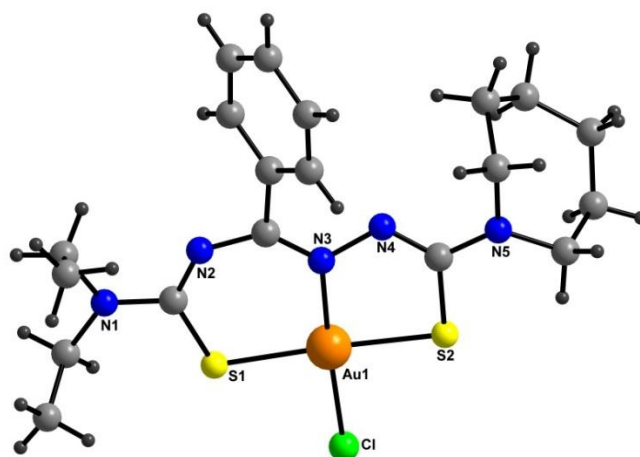


Figura 1.15. Projeção da estrutura molecular do complexo [Au(datbctsczd)Cl].

Este complexo cristaliza em um sistema ortorrômbico e grupo espacial *Pbca*, contendo oito unidades assimétricas na cela unitária. O ligante encontra-se tridentado (SNS) e os comprimentos de ligação entre o centro metálico e os átomos de enxofre são quase idênticos, devido a deslocalização da densidade eletrônica presente na molécula.

O complexo [Au(datbctscz)Cl] (Figura 1.16) é formado através da perda de uma ligação tionílica seguida de uma ciclização do ligante. O átomo de enxofre é o sítio de coordenação do ligante, monodentado e tiocetonílico, que está coordenado ao átomo de ouro. O anel triazólico é perfeitamente planar e este composto cristaliza no sistema monoclinico e grupo espacial $P2_1/n$.

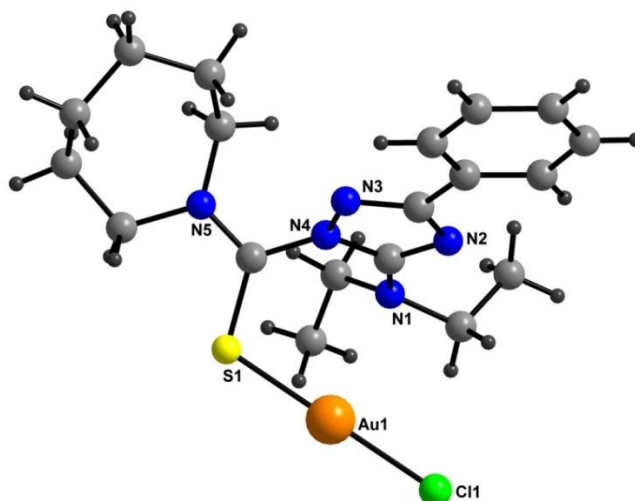


Figura 1.16. Projeção da estrutura molecular do complexo $[\text{Au}(\text{datbctsczd})\text{Cl}]$.

Mais recentemente, em 2012, Castiñeiras e colaboradores sintetizaram e caracterizaram cristalograficamente compostos de ouro(I) e ouro(III) com tiossemicarbazonas derivadas de 2-piridil formamida (dpftsz).⁴¹ A Figura 1.17 apresenta a estrutura de um desses complexos de ouro com o ligante dpctsz.

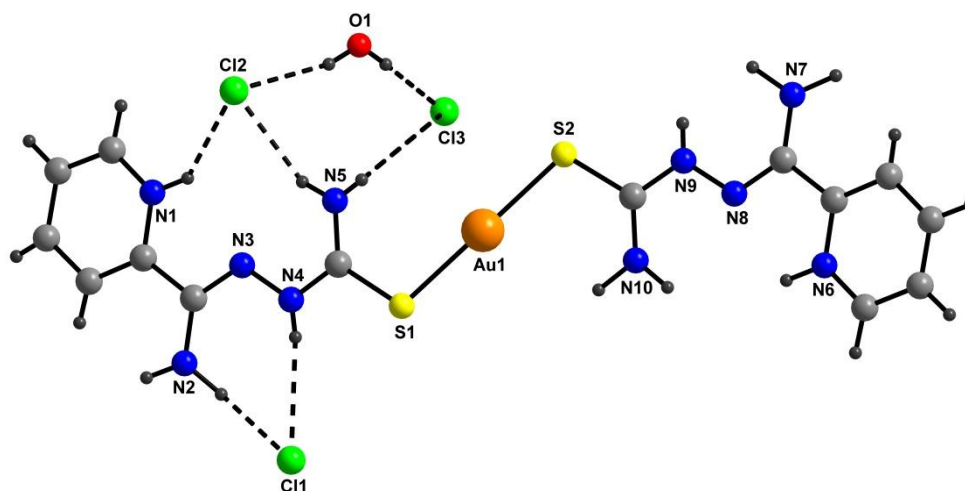


Figura 1.17. Representação estrutural do complexo $[\text{Au}(\text{dpftsz})_2][\text{Cl}]_3$. As linhas pontilhadas representam as ligações hidrogênio existentes no composto.

Neste complexo, o átomo de ouro está em seu estado de oxidação +1 e apresenta geometria linear, ligando-se a duas moléculas do ligante cujo sítio coordenativo é o átomo de enxofre. Cada ligante apresenta uma carga positiva, pois os átomos de nitrogênio das piridinas estão protonados, totalizando uma carga parcial positiva equivalente a +3. Esta carga é compensada pelos contra-íons cloreto existentes no composto e que estabilizam as cargas positivas e que formam as ligações hidrogênio intermoleculares. Além disso, estas interações

intermoleculares incluem as moléculas de água que ocupam os interstícios cristalinos e formam um arranjo supramolecular.

O complexo cristalizou num sistema triclinico em que estão presentes duas unidades assimétricas na cela unitária. Devido à grande distância entre os átomos de ouro entre as unidades assimétricas $\text{Au}(1)\cdots\text{Au}(1) = 3.8309(6) \text{ \AA}$, pode-se afirmar que não há interações de van der Waals, pois elas teriam que estar entre $2,76 \text{ \AA}$ e $3,40 \text{ \AA}$.⁴¹

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo geral a síntese, caracterização estrutural e avaliação do potencial citotóxico de semicarbazonas, tiossemicarbazonas e seus derivados de ouro(I) e ouro(III), sendo eles complexos ou sais de ouro, estando centrado principalmente na obtenção dos produtos na forma cristalina para o emprego da técnica de difração de raios X de monocristal. Este objetivo geral foi concretizado de maneira sistemática através dos seguintes objetivos específicos:

- I. Sintetizar pré-ligantes do tipo semicarbazonas e tiossemicarbazonas, sais e complexos de ouro;
- II. Caracterizar os produtos obtidos por meio de técnicas espectroscópicas e de análise elementar;
- III. Realizar a elucidação das estruturas cristalinas e moleculares por meio do emprego da técnica de difração de raios X de monocristal;
- IV. Investigar estruturalmente a formação de arranjos tridimensionais supramoleculares;
- V. Avaliar a atividade citotóxica em células tumorais humanas de ovário, cólon e glioblastoma e em células mononucleadas isoladas de sangue de camundongo através do ensaio do MTT e hemólise.

***3: PARTE
EXPERIMENTAL***

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Materiais

3.1.1. Reagentes e Solventes

Com exceção do reagente de ouro metálico [HPy][AuCl₄], que foi sintetizado, todos os reagentes utilizados foram adquiridos comercialmente através empresa Sigma-Aldrich. Para síntese de reagentes de partida de ouro, pré-ligantes, sais e complexos foram utilizadas as substâncias abaixo citadas:

- Di-2-piridil-cetona – C₁₁H₈N₂O
- Semicarbazida – CH₅N₃O
- Fenilsemicarbazida – C₇H₉N₃O
- Tiossemicarbazida – CH₅N₃S
- Feniltiossemicarbazida – C₇H₉N₃S
- Tricloreto de ouro(III) – AuCl₃
- Tribrometo de ouro(III) – AuBr₃

Os solventes utilizados para os processos de síntese e recristalização de produtos também foram adquiridos comercialmente através da empresa Vetec e foram utilizados em sua pureza analítica. São eles:

- Álcool etílico – CH₃CH₂OH
- Acetonitrila – CH₃CN
- Dimetilformamida – (CH₃)₂NC(O)H
- Dimetilsulfóxido – (CH₃)₂SO
- Ácido clorídrico – HCl
- Ácido bromídrico – HBr
- Ácido nítrico – HNO₃
- Piridina – C₅H₅N

Para as análises de citotoxicidade in vitro foi utilizado o solvente dimetilsulfóxido também adquiridos através da empresa Vetec e o sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenilbrometo de tetrazolium.

3.2. Métodos

3.2.1. Difração de Raios X de monocristal

Os compostos cujos arranjos moleculares foram determinados, tiveram a coleta de dados por difração de raios X de monocristal realizadas em um difratômetro SMART APEX II CCD (Charge Coupled Device Detector Bruker) com monocromador de grafite que possui fonte de radiação de molibdênio Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), a temperatura ambiente (20°C). Este equipamento está localizado na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UnB).

Para a determinação dos parâmetros da cela dos compostos, foram coletadas três matrizes com doze imagens cada, que foram analisadas e refinadas para a obtenção dos dados da cela unitária correspondente a análise.

Todas as estruturas foram solucionadas através da opção de refinamento SHELXS-97 (Sheldrick, 2008) e finalizadas a partir da opção SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) em um programa Bruker APEX II ou no programa WingX. Esta opção de refinamento se baseou nos quadrados dos fatores estruturais (F^2) e na técnica da matriz completa por mínimos quadrados.⁴²⁻⁴⁴

As posições dos átomos não hidrogenóides foram determinadas por meio de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros anisotrópicos. Os átomos de hidrogênio, por sua vez, foram refinados isotropicamente sob a forma de grupos vinculados geometricamente aos respectivos átomos não hidrogenóides com os quais faziam ligação.

Para as representações gráficas das estruturas cristalinas dos compostos, foram feitas ilustrações através dos programas ORTEP-3, DIAMOND E POV-RAY.^{45,46}

As tabelas 4.2, 4.5, 4.7, 4.8, 4.11, 4.13 e 4.16 apresentam as informações da coleta de dados e refinamento das estruturas cristalinas dos compostos obtidos e os relatórios completos das análises se encontram no Anexo I.

3.2.2. Espectroscopia Vibracional de Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção de infravermelho foram obtidos através do espectrofotômetro FT-IR Varian 640 na região de 4000 a 400 cm^{-1} . As amostras estavam na forma sólida e foram analisadas dispersas em pastilhas de brometo de potássio na proporção de 1,0 mg de composto para 100,0 mg de KBr. Os resultados desta análise podem ser encontrados nos resultados e discussões.

3.2.3. Microanálise Elementar (CHN)

A determinação das porcentagens em massa de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos compostos foram obtidas em um aparelho Perkin Elmer/ Series II 2400 analyser, que tem por padrão a acetanilida.

3.2.4. Ponto de fusão (p.f.)

Os valores dos pontos de fusão de todos os compostos foram determinados em um aparelho digital MQAPF-302 da marca Micro Química.

3.2.5. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H) e de Carbono (RMN de ^{13}C)

Os espectros foram obtidos em um espectrômetro VARIAN Mercury plus 7,04T (300 MHz para RMN de ^1H e 75,46 MHz para ^{13}C), tendo como solvente o DMSO-d₆. Os espectros de ^1H e ^{13}C foram referenciados com o tetrametilsilano –TMS (referência interna).

3.2.6. Citotoxicidade *in vitro*

O potencial antiproliferativo foi avaliado pelo ensaio colorimétrico denominado MTT, que consiste na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-brometo de tetrazolio (MTT), hidrossolúvel e de cor amarela, em cristais de formazan, de cor azul escura e não solúveis em água.⁴⁷ A enzima succinato desidrogenase, ativa nas mitocôndrias de células metabolicamente viáveis, é responsável pela conversão deste sal em formazan. Desta forma, o teste de MTT é utilizado para análise indireta da viabilidade celular nos estudos de citotoxicidade.⁴⁸

As células da linhagem HL-60 foram distribuídas em multiplacas de 96 cavidades numa densidade de $3 \cdot 10^5$ células/mL, enquanto as células aderidas OVCAR-8, SF-295, HCT-116 e CMSP foram plaqueadas nas concentrações de $5 \cdot 10^5$, $1 \cdot 10^5$, $7 \cdot 10^4$ e $4 \cdot 10^5$ células/mL, respectivamente. As substâncias previamente dissolvidas em DMSO foram incubadas por 24 h (HL-60), 48 h (CMSP) e 72 h (CMSP, OVCAR-8, SF-295, HCT-116) (0,3 - 16,5 $\mu\text{mol/L}$) cultivadas em meio RPMI 1640, suplementados com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos, mantidas em estufa a 37 °C e atmosfera contendo 5% de CO₂.

A doxorrubicina (Dox) foi utilizada como controle positivo (0,01 – 8,6 $\mu\text{mol/L}$). Após um período de incubação de 69 h, as placas foram retiradas e centrifugadas a 1500 rpm durante 15 min. O sobrenadante foi aspirado e foram adicionados 200 μL de solução de MTT 10% em RPMI 1640, sendo a placa colocada na estufa a 5% de CO₂ por 3 h. Em seguida, as

placas foram novamente centrifugadas, o sobrenadante foi aspirado e o precipitado foi ressuspendido em 150 μ L de DMSO e agitado por 10 min até completa dissolução dos cristais de sal de formazan. Por fim, as placas foram lidas em espectrofotômetro (DTX 880, Beckman Coulter) a um comprimento de onda de 595 nm para quantificar o sal reduzido nas células metabolicamente viáveis.

A substância foi testada em diluição seriada e em duplicata. Os valores de CI_{50} (concentração inibitória média capaz de provocar 50% do efeito máximo) e seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%) foram calculados a partir de regressão utilizando os programas Prisma versão 5.0 e GraphPad Software.

3.2.7. Estudo da atividade hemolítica em eritrócitos de camundongos no tratamento com di-2-piridilcetona fenil-3-tiossemicarbazona

O ensaio foi realizado em multiplacas de cavidades, em que a primeira coluna recebeu 100 μ L da solução salina (NaCl 0,85% + CaCl₂ 10 mmol/L); na segunda coluna, os poços foram acrescidos de 90 μ L de solução salina e 10 μ L de DMSO 10%; na terceira coluna adicionou-se 60 μ L de solução salina e 40 μ L Triton X-100 0,5% (controle positivo) e a quarta coluna recebeu 180 μ L de solução salina e 20 μ L da substância teste. As placas permaneceram, sob agitação constante, por 4 h à temperatura ambiente. Após esse período, as placas foram centrifugadas (1500 rpm por 10 min) e o sobrenadante transferido para outra placa. A substância foi testada em diluição seriada em duplicata e análise qualitativa foi avaliada na mudança de coloração da placa.

3.3. Síntese dos agentes complexantes

Os pré-ligantes foram sintetizados a partir das reações de 552,6 mg (3 mmol) da cetona di-2-piridil cetona com 334,5 mg (3 mmol) de semicarbazida hidrocloreada gerando o ligante di-2-piridil cetona semicarbazona (HCl dpcsz), (**1**); com 562,9 mg (3 mmol) de fenilsemicarbazida hidrocloreada, gerando o ligante di-2-piridil cetona fenilsemicarbazona (HCl dpcfsz), (**4**); 610,3 mg (3 mmol) de feniltiossemicarbazida hidrocloreada (HCl dpfts) e 382,7 mg (3 mmol) de tiossemicarbazida hidrocloreada (HCl dpctsz), sendo que nenhum resultado foi obtido a partir deste último pré-ligante. Em todos os casos foi utilizado como solvente 30 mL de uma mistura 1:1 de etanol e água. Todos os produtos foram gerados a partir de reação em aquecimento e agitação num sistema de refluxo por 3h. Dos produtos da classe das semicarbazonas foram obtidos produtos cristalinos a partir da técnica da

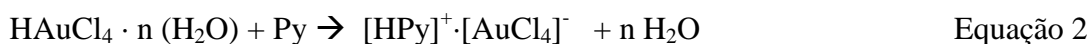
evaporação lenta de solvente e estes cristais foram caracterizados por DRX de monocristal. A Figura 1.2, que está representada na introdução (página 4) apresenta o esquema reacional de síntese dos pré-ligantes.

(1) – Rendimento: 824 mg (99%) **Ponto de Fusão:** 215 °C **Análise Elementar**
%teórica(%exper.): C, 51,90(50,07); H 4,36(4,42); N 25,22(24,01).

(4) – Rendimento: 1040 mg (89%) **Ponto de Fusão:** 158 °C **Análise Elementar**
%teórica(%exper.): C, 55,46(55,29); H 5,17(5,12); N 17,96(17,17).

3.4. Síntese de Reagentes de Partida de Ouro

O ouro é um metal pouco reativo e para que haja sua solubilização, fez-se necessário o uso de 40 mL de água-régia (HCl/HNO₃ na proporção de 3:1) como solvente. Sob agitação e aquecimento, o ouro metálico (578 mg – 2,94 mmol) foi adicionado até completa solubilização, segundo a Equação 1. Em seguida, ocorre adição de 10mL de álcool etílico e do reagente apropriado para a formação do produto desejado, neste caso, 0,474 mL (5,88 mmol) de piridina. Este reagente é adicionado em excesso para garantir que todo o metal reaja. O precipitado formado foi filtrado e, após secagem, pesado. Houve a formação de 1203 mg, equivalente a 92,03% de rendimento. Seu ponto de fusão estimado foi de 238 °C. A equação 2 representa a síntese do sal [HPy][AuCl₄].



3.5. Síntese de Compostos de Ouro

3.5.1. Síntese dos Sais [Hdpcsz][AuBr₄]Cl, (2) e [Hdpcsz][AuCl₄]Cl, (3)

As sínteses destes dois sais foram realizadas de formas semelhantes. Uma reação equimolar (0,05 mmol) entre o ligante di-2-piridil cetona semicarbazona (13,88 mg) e os reagentes AuBr₃ (21,9 mg) e [HPy][AuCl₄] (20,93 mg). A primeira reação gerou o sal [Hdpcsz][AuBr₄]Cl, (2) e a segunda, o sal [Hpcsz][AuCl₄]Cl, (3). O solvente utilizado foi acetonitrila CH₃CN (10 mL) e a reação foi submetida a agitação por 3 h. Em ambos os casos, os monocristais foram obtidos por evaporação lenta de solvente das soluções originárias, sem

haver necessidade de recristalização. O composto (2) apresentava coloração avermelhada, ao passo que os cristais do composto (3) eram amarelos.

(2) – **Rendimento:** 34,21 mg (87%) **Ponto de Fusão:** 243 °C **Análise Elementar** %teórica(%exper.): C, 18,15(17,96); H 1,52(1,08); N 8,82(7,41).

(3) – **Rendimento:** 13,08 mg (59%) **Ponto de Fusão:** 232 °C **Análise Elementar** %teórica(%exper.): C, 33,57(33,46); H 2,82(3,22); N 16,31(17,42).

3.5.2. Síntese dos Sais [Hdpcfsz][AuBr₄]Cl, (5) e [Hdpcfsz][AuCl₄]Cl, (6)

O método de síntese destes sais é semelhante ao empregado na síntese dos compostos (2) e (3). As reações entre 0,05mmol de di-2-piridil cetona fenilsemicarbazona (19,49 mg) e 0,05mmol dos reagentes AuBr₃ (21,90 mg) ou [AuCl₄][HPy] (20,93mg) geraram os sais [Hdpcfsz][AuBr₄] Cl, (5) e [Hdpcfsz][AuCl₄]Cl, (6), respectivamente. Para obtenção deles, o meio reacional foi mantido em aquecimento sob refluxo e agitação por 3 h e o solvente utilizado foi a acetonitrila CH₃CN (10 mL). Obteve-se cristais diretamente da solução mãe de cor vermelha com bromo e de cor amarela com cloro.

(5) – **Rendimento:** 21,64 mg (71%) **Ponto de Fusão:** 181° C **Análise Elementar** %teórica(%exper.): C, 36,37(35,99); H 2,71(2,36); N 11,78(10,69).

(6) – **Rendimento:** 24,17 mg (95%) **Ponto de Fusão:** 179° C **Análise Elementar** %teórica(%exper.): C, 42,77(43,00); H 3,19(2,95); N 13,86(12,73).

3.5.3. Síntese do Complexo [Au(HClidpcfts)Cl], (7)

O complexo [Au(HClidpcfts)Cl], (7) foi obtido através da reação entre 0,05 mmol (16,65 mg) de di-2-piridil cetona feniltiossemicarbazona e 0,05 mmol (20,93 mg) do sal de ouro [AuCl₄][HPy]. Estes reagentes foram solubilizados em 5 mL de acetonitrila e durante 3h foram submetidos à agitação e aquecimento num sistema de refluxo. A solução amarela sem formação de precipitado demorou cerca de dois meses para apresentar um produto cristalino de cor alaranjada.

(7) – **Rendimento:** 21,83 mg (69%) **Ponto de Fusão:** 218° C **Análise Elementar** %teórica(%exper.): C,33,87(33,71); H 3,16(3,15); N 10,97(10,04).

***4: APRESENTAÇÃO E
DISCUSSÃO DOS
RESULTADOS***

4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados estruturalmente sete novos compostos pertencentes à classe das semicarbazonas e tiosemicarbazonas. Dois compostos são os agentes complexantes di-2-piridil cetona semicarbazona (**1**) e di-2-piridil cetona fenilsemicarbazona (**4**) e a partir destes ligantes e da di-2-piridil cetona feniltiossemicarbazona, foram obtidos mais cinco compostos, sendo quatro sais e um complexo. A Figura 4.1 ilustra o esquema reacional da síntese dos compostos de ouro que serão aqui apresentados e discutidos.

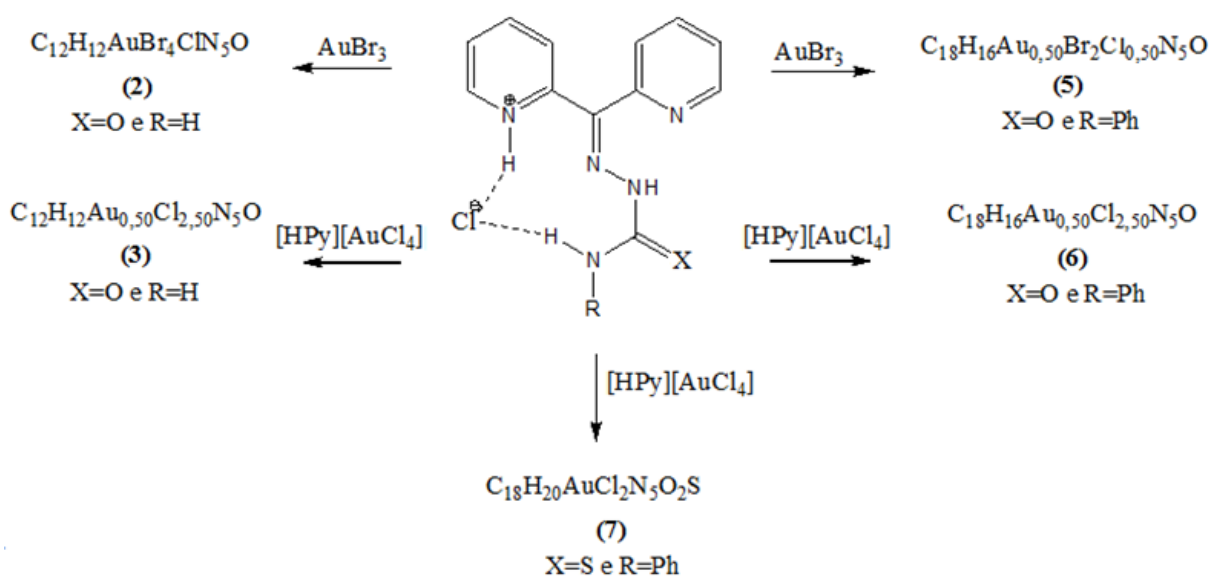


Figura 4.1. Esquema de obtenção dos novos compostos de ouro a partir dos pré-ligantes (**1**) e (**4**).

4.1. Caracterização química e estrutural do composto $[\text{Hdpcsz}]\text{Cl}$, (**1**)

O composto cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$ (número 14 da *International Tables for Crystallography*)⁴⁹ e possui simetria de Laue 2/m. A cela unitária deste composto possui quatro unidades assimétricas, de modo que o fator Z é igual a quatro. A projeção ORTEP de (**1**) está representada na Figura 4.2 com a numeração de todos os átomos não-hidrogenóides.

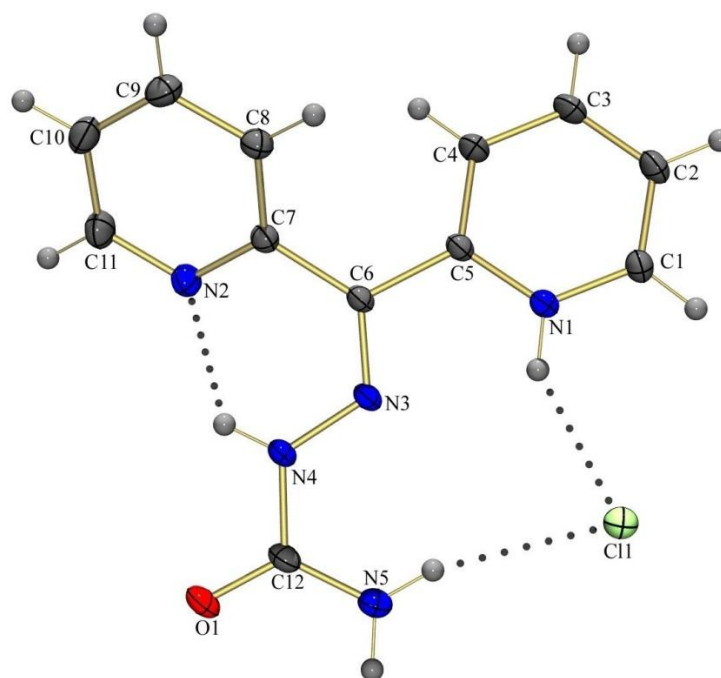


Figura 4.2. Diagrama ORTEP do composto (1). Elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

O íon cloreto presente na estrutura de (1) é observado desde a semicarbazida de partida, pois só é encontrado comercialmente conjugado a uma molécula de ácido clorídrico. Observa-se a protonação de um átomo de nitrogênio de um dos anéis piridínicos, o que faz com que o composto apresente uma carga positiva +1, que é compensada pela presença do ânion Cl^- , tornando neutra a unidade assimétrica do composto. Esta tendência de protonação do ligante compensada pelo contra-íon em questão será observada em todos os compostos aqui sintetizados. O íon cloreto é estabilizado por meio de ligações hidrogênio intramoleculares com os hidrogênios ácidos da molécula $\text{N}(1)\text{-H}(1\text{A})\cdots\text{Cl}(1) = 3,035(10) \text{ \AA}$, $\text{N}(5)\text{-H}(5\text{A})\cdots\text{Cl}(1) = 3,394(12) \text{ \AA}$ e $\text{N}(4)\text{-H}(4\text{A})\cdots\text{N}(2) = 2,681(14) \text{ \AA}$ e outras destas interações podem ser observadas também intermolecularmente na ligação $\text{N}(5)\text{-H}(5\text{B})\cdots\text{Cl}(1)\#1 = 3,576(12) \text{ \AA}$ em que o operador de simetria utilizado para gerar os átomos equivalentes é $\#1 \ x, -y+1/2, z+1/2$, construindo assim, o arranjo supramolecular deste composto, conforme pode ser visualizado na Figura 4.3.

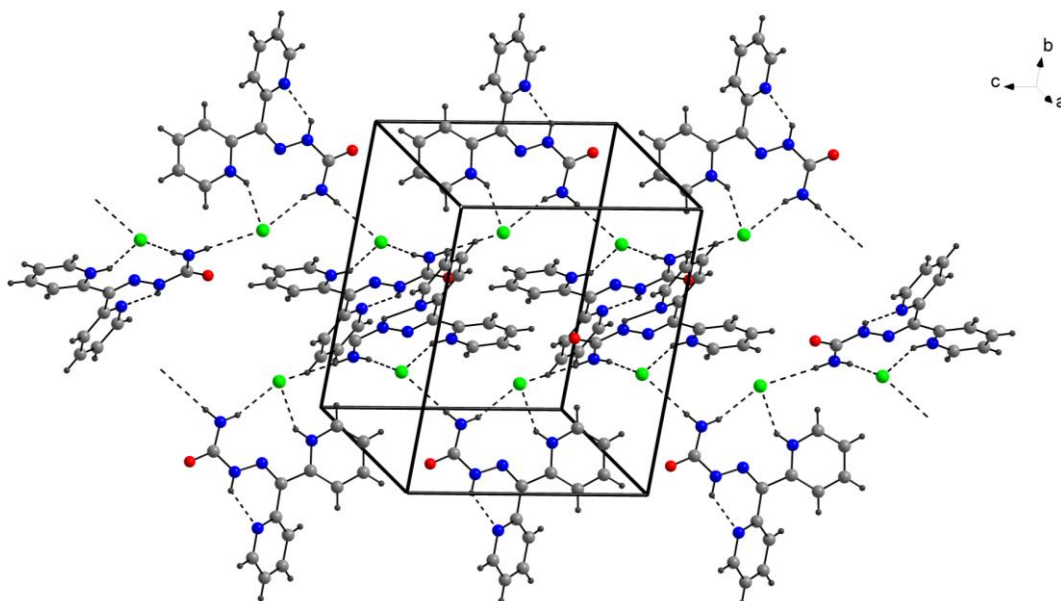


Figura 4.3. Arranjo supramolecular do composto **(1)**. As linhas pontilhadas representam as ligações de hidrogênio intra e intermoleculares existentes no composto **(1)**.

Os comprimentos de ligação da cadeia principal da semicarbazona podem ajudar a definir em qual forma tautomérica o composto se encontra, pois quanto mais curtas forem as ligações, maior caráter de dupla ligação elas terão. Em 1996, Duan e colaboradores publicaram a análise estrutural do ligante di-2-piridil cetona tiossemicarbazona, cuja cadeia é similar a de **(1)**, onde ocorre a substituição do átomo de enxofre por um átomo de oxigênio presente em **(1)**.⁵⁰ Neste composto, há uma grande deslocalização π -eletrônica em que todas as ligações entre os átomos da cadeia da semicarbazona possuem distâncias variando entre uma ligação simples e uma ligação dupla. O comprimento de ligação C(6)-N(3) de 1,299(13) Å para **(1)**, possui na tiossemicarbazona comprimento de ligação de 1,301(2) Å, sendo praticamente igual. Todas as outras ligações presentes na cadeia apresentam comprimentos de ligação maiores em **(1)** do que nos valores encontrados na literatura para seu semelhante da classe das tiossemicarbazonas, demonstrando um maior caráter de ligação simples. A ligação C(12)-O(1) possui comprimento igual a 1,225(13) Å, muito próximo ao descrito na literatura para carbonilas, cujo valor é próximo de 1,22 Å,⁵¹ o que corrobora com o fato do agente complexante estar em sua forma cetona quando em estado sólido. A Tabela 4.1 apresenta os ângulos e comprimentos de ligação selecionados para **(1)**.

Tabela 4.1. Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto **(1)**. Desvios padrão entre parênteses.

Comprimentos de Ligação (Å)		Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
N(3)-C(6)	1,299(13)	N(1)-C(5)	1,348(14)	C(6)-N(3)-N(4)	119,07(9)
N(3)-N(4)	1,343(12)	N(2)-C(11)	1,333(15)	N(3)-N(4)-C(12)	121,92(10)
N(4)-C(12)	1,385(14)	C(12)-N(5)	1,329(16)	N(5)-C(12)-N(4)	117,76(10)
C(7)-N(2)	1,345(14)	C(12)-O(1)	1,225(13)	O(1)-C(12)-N(5)	125,07(11)
N(1)-C(1)	1,340(14)			O(1)-C(12)-N(4)	117,17(11)

Como pode ser observado na Tabela 4.1, todos os ângulos de ligação selecionados são próximos de 120° . Isto era esperado, visto que as ligações presentes na cadeia da semicarbazona encontram-se todas num mesmo plano e seus átomos realizam três ligações numa geometria trigonal planar em que os ângulos ideais são equivalentes a 120° .

A cela unitária deste composto não possui átomos em posições especiais como pode ser observado na Figura 4.4. A cela unitária do composto é constituída de quatro unidades assimétricas e está representada segundo o plano cristalográfico *bc*. No lado esquerdo, pode-se observar o referencial da *International Tables for Crystallography*,⁴⁹ que demonstra todos os elementos de simetria presentes na cela. Neste caso, observa-se que o grupo espacial $P2_1/n$ apresenta um eixo de rotação-translação paralelo ao eixo cristalográfico *b*.

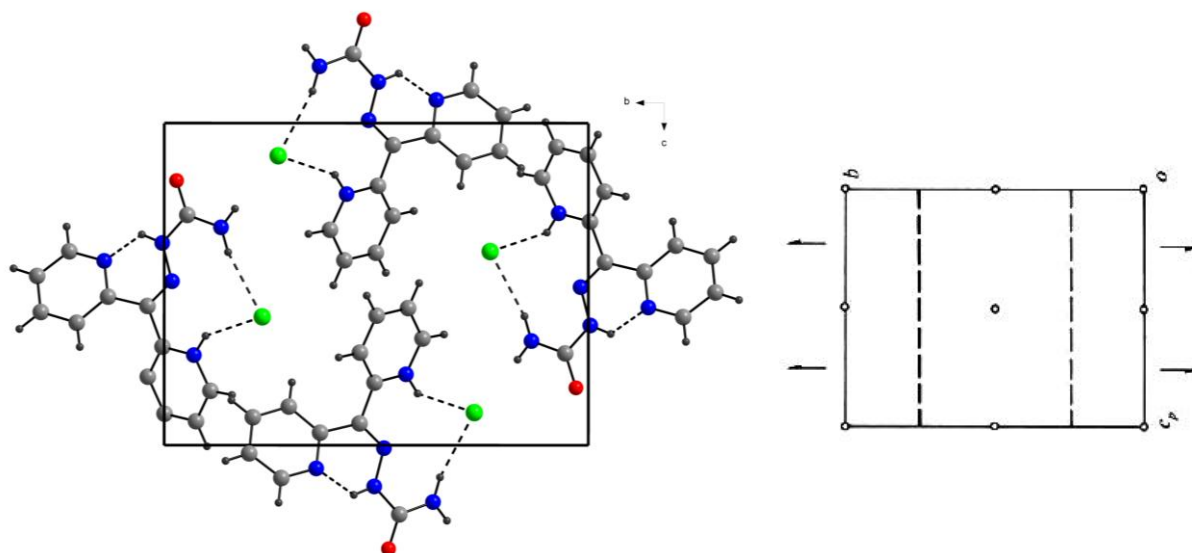


Figura 4.4. Projeção do conteúdo de cela de **(1)** no plano cristalográfico *bc* e diagrama para o grupo espacial $P2_1/n$ extraído da *International Tables for Crystallography*.

Os dados da coleta e análise por difração de raios X de monocristal para a estrutura do composto (1) estão na Tabela 4.2.

Tabela 4.2. Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura cristalina do composto (1).

Composto	[Hdpcsz]Cl
Fórmula molecular	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₅ O
Massa molecular (g·mol⁻¹)	277,72
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Parâmetros de cela	
<i>a</i> (Å)	7,901(2)
<i>b</i> (Å)	14,431(4)
<i>c</i> (Å)	11,207(3)
<i>α</i> (°)	90
<i>β</i> (°)	102,393(10)
<i>γ</i> (°)	90
<i>V</i> (Å ³)	1248,04(6)
<i>Z</i>	4
Densidade (mg/cm³) – calculada	1,478
Coefficiente linear de absorção <i>μ</i> (mm⁻¹)	0,306
Região de varredura angular <i>θ</i> (°)	2,34 - 30,67
Índices de varredura <i>h, k, l</i>	
	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11
	-20 ≤ <i>k</i> ≤ 20
	-15 ≤ <i>l</i> ≤ 15
Número de reflexões	
Coletadas	14648
Independentes	3826
Completeness (%)	99,0
Método de solução da estrutura	Métodos Diretos
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Programa de refinamento	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
Critério de observação	[<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]
Número de parâmetros	189
Correção de absorção	Multi-scan (SADABS)

	$T_{\min}= 0,6510$ $T_{\max}= 0,7461$
F(000)	576
Goodness-of-fit (F^2)	1,058
Índices de discordância finais	$R_1= 0,0350$, $wR_2= 0,0982$
Coefficiente de extinção	0,0027(15)
Densidade eletrônica residual ($e \cdot \text{Å}^{-3}$)	0,360 (0,741 Å de C7)

4.1.1. Discussão dos Espectros de RMN para (1)

Os espectros de RMN de ^1H (300 Hz, DMSO- d_6) e ^{13}C (75 Hz, DMSO- d_6) para o composto são respectivamente as figuras 4.5 e 4.6.

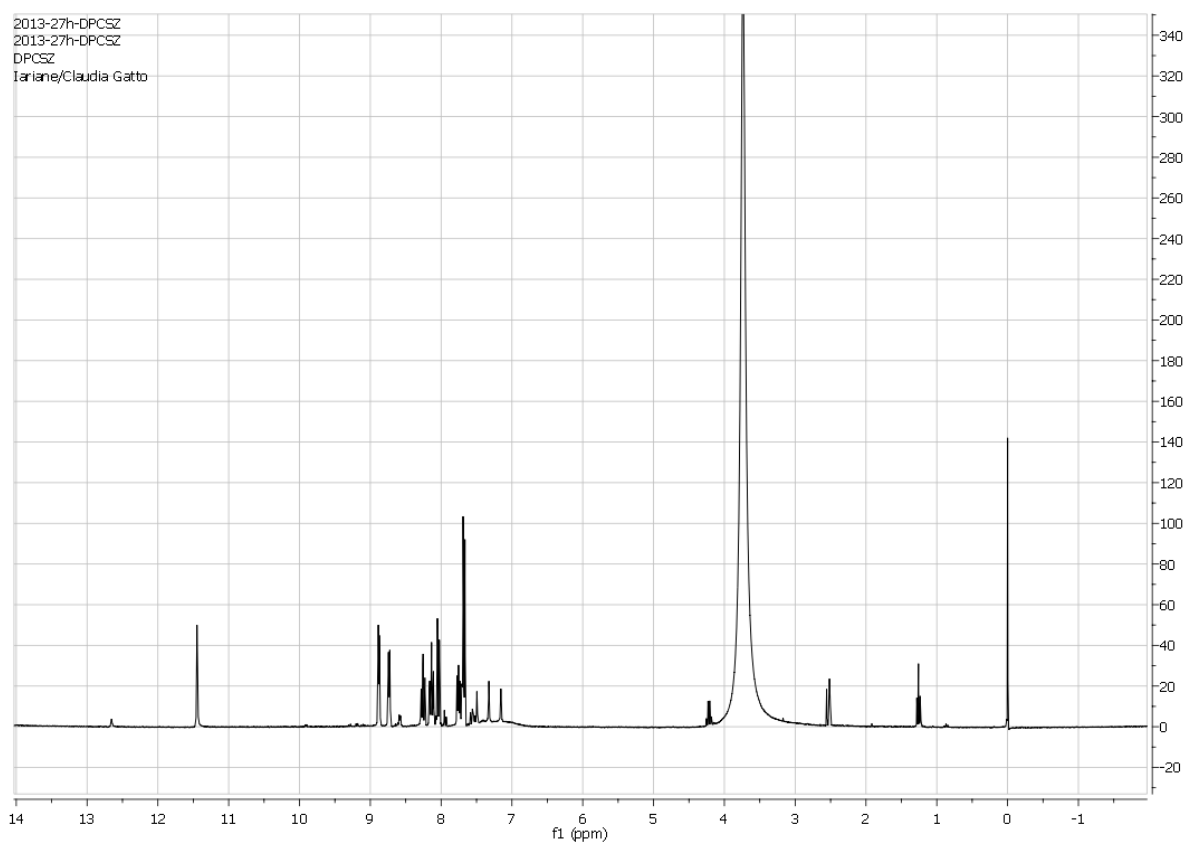


Figura 4.5. Espectro de RMN de ^1H para o composto (1).

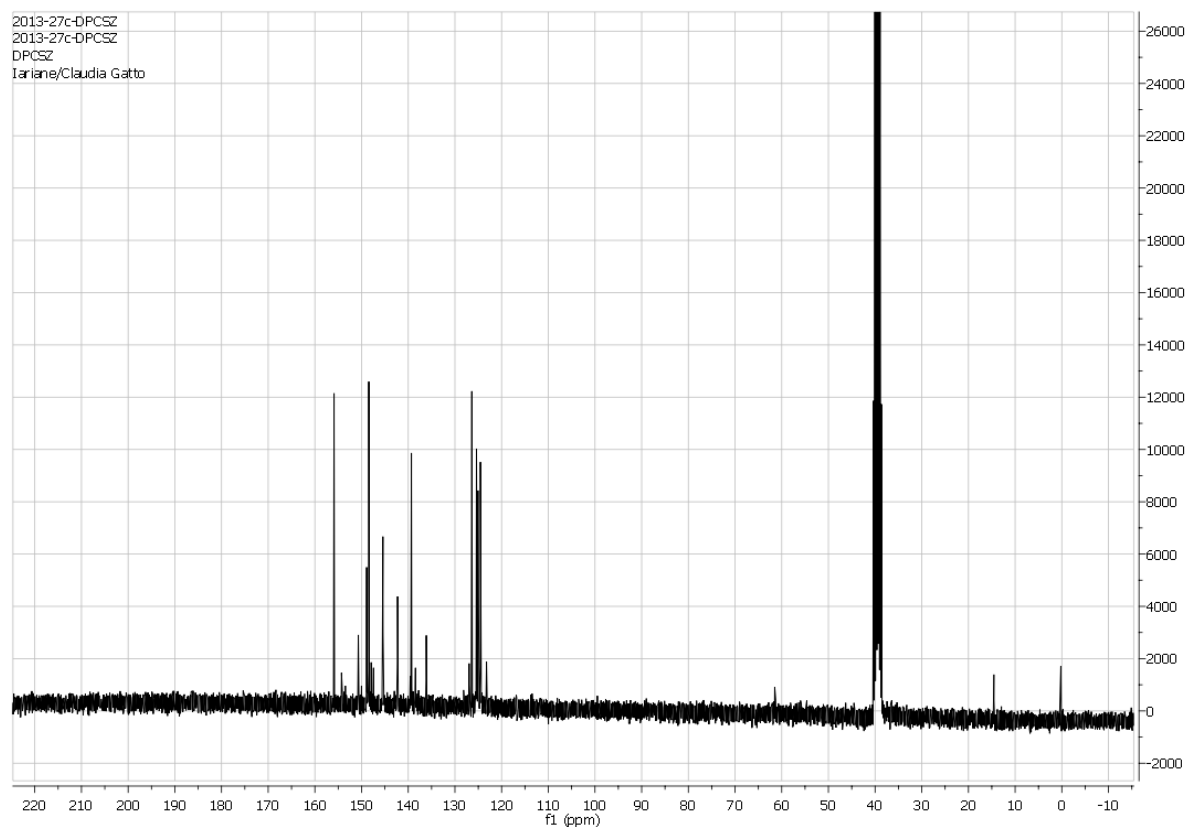


Figura 4.6. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto **(1)**.

O RMN de ^1H deste composto revela que são encontradas pela integração 12 átomos de hidrogênio, considerando que os picos na região menor que 5 ppm estão relacionados ao solvente e a resíduos. O único singlete observado aparece na região de 11,48 ppm e está relacionado ao hidrogênio da ligação N(4)-H(4A), pois ele não se acopla com nenhum outro H.

No RMN de ^{13}C , por sua vez, são encontrados 12 picos, exatamente o esperado para o número de carbonos. Eles estão nos seguintes deslocamentos: 155,89 ppm – provavelmente o carbonílico por ser o que sofre menor blindagem, 150,68 ppm, 148,91 ppm, 148,45 ppm, 145,42 ppm, 142,29 ppm, 139,32 ppm, 136,13 ppm, 126,38 ppm, 125,38 ppm, 125,05 ppm, 124,5 ppm. Os demais estão relacionados ao solvente.

A partir destas duas análises, sabe-se que o composto não apresenta simetria entre átomos de carbono ou hidrogênio, pois são encontrados picos em número correspondente à quantidade de átomos que constituem a molécula de **(1)**. Porém, estas análises por si só não são conclusivas na determinação de quais picos se relacionam a quais átomos.

4.2. Caracterização química e estrutural do sal [Hdpcsz][AuBr₄]Cl, (2)

O composto (2) cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial *Pc* (número 7 da *International Tables for Crystallography*)⁴⁹ e simetria de Laue *m*, que indica que um plano de espelhamento é o único elemento de simetria presente no composto além da identidade. A Figura 4.7 demonstra a projeção ORTEP para o composto (2).

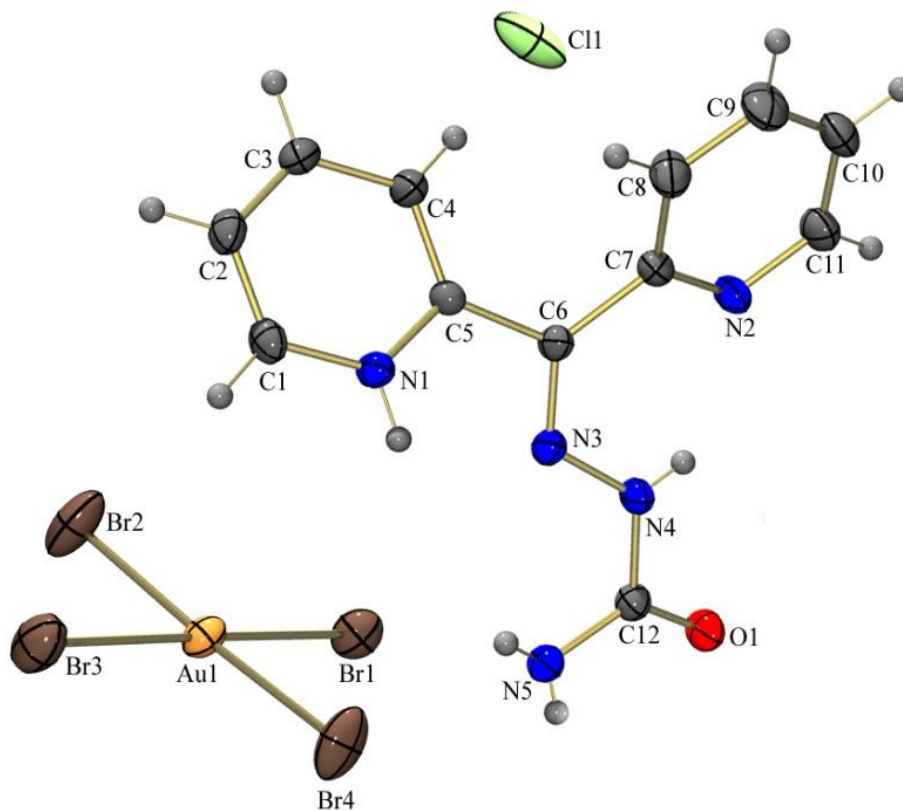


Figura 4.7. Diagrama ORTEP do composto (2). Elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

Neste sal de ouro(III) a semicarbazona mantém as mesmas características estruturais observadas para o composto (1). Observa-se também a protonação de um átomo de nitrogênio piridínico em geometria trigonal plana e a presença de um cloreto como contra-íon. Na Tabela 4.3 estão contidos os dados referentes às ligações de hidrogênio presentes no composto, indicando a formação de arranjos supramoleculares com a devido às interações intermoleculares.

Tabela 4.3. Distâncias de ligação de hidrogênio (Å) e ângulos ($^{\circ}$) para (2).

	Doador-H	Receptor-H	Doador-Aceptor	Ângulo
N(1)-H(1A)...Cl(1)#1	0,86	2,31	3,083(15)	150,1
N(6)-H(6)...Cl(2)#2	0,86	2,41	3,156(16)	145,7
N(9)-H(9A)...O(1)#3	0,86	2,04	2,866(17)	161,0
N(10)-H(10A)...Cl(1)#4	0,86	2,43	3,289(15)	172,2
N(10)-H(10B)...Cl(2)#2	0,86	2,56	3,358(14)	155,3
N(5)-H(5A)...Cl(2)#5	0,86	2,43	3,261(16)	163,8
N(5)-H(5B)...Cl(1)#1	0,86	2,57	3,353(16)	151,1
N(4)-H(4A)...O(2)#4	0,87(12)	2,05(12)	2,845(18)	152(12)

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes: #1 $x-1,y,z$; #2 $x,y,z+1$; #3 $x,-y+1,z-1/2$; #4 $x,-y+1,z+1/2$; #5 $x-1,-y+1,z+1/2$.

Não são observadas interações intramoleculares, de forma que este arranjo supramolecular se constitui a partir das interações coulombianas entre os átomos de hidrogênio ligados aos átomos de nitrogênio presentes na cadeia do ligante e os íons cloreto e átomos de oxigênio. Os halogênios ligados ao centro metálico não participam da construção deste arranjo bidimensional, como pode ser visto na figura 4.8.

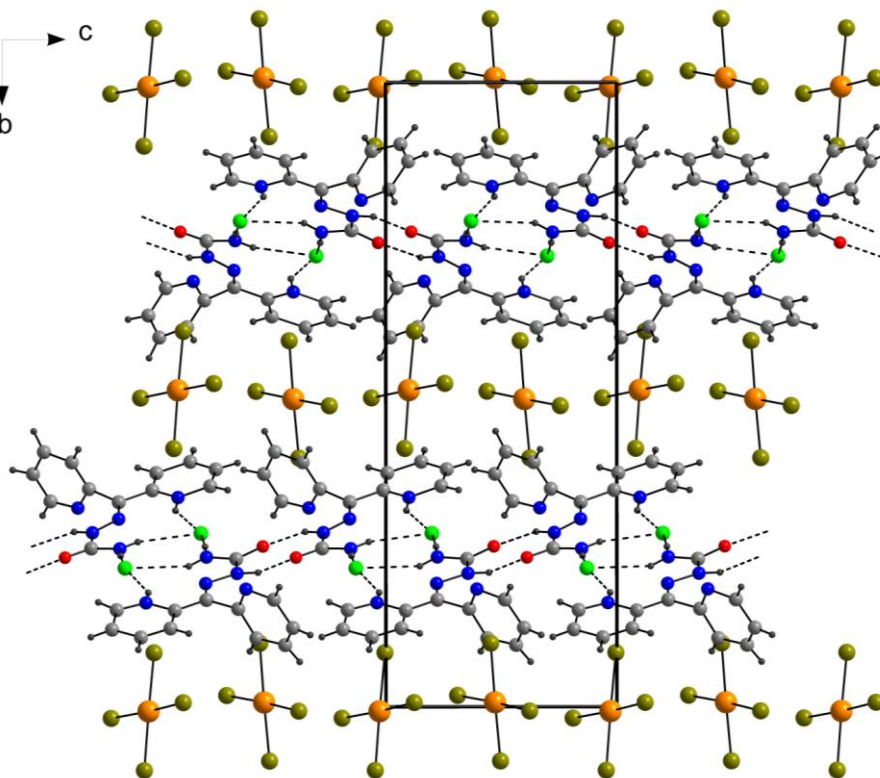


Figura 4.8. Arranjo supramolecular do composto (2). As linhas pontilhadas representam as interações existentes na formação do arranjo supramolecular.

O átomo de ouro está em seu estado de oxidação +3, realizando quatro ligações com quatro íons brometo. Estas ligações possuem ângulos Br(2)-Au(1)-Br(1) de $89,91(11)^\circ$, Br(1)-Au(1)-Br(3) igual a $89,18(11)^\circ$, Br(2)-Au(1)-Br(4) de $90,42(10)^\circ$ e Br(3)-Au(1)-Br(4) de $90,57(10)^\circ$. Todos os ângulos de ligação estão muito próximos de 90° , demonstrando que a geometria assumida pelo ouro(III) é um quadrado-planar levemente distorcido. Os comprimentos das ligações são todos diferentes entre si, com valor médio igual a $2,415 \text{ \AA}$ e variado por uma diferença de aproximadamente $0,017 \text{ \AA}$. Estes valores para ângulos e comprimentos de ligação são similares aos apresentados por Acuña-Cueva e colaboradores para sais de ouro(III) com ligantes orgânicos em que o metal forma o ânion tetrabromoaurato(III).³⁰ A Tabela 4.4 contém os ângulos e comprimentos de ligação selecionados para (2).

Tabela 4.4. Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto (2). Desvios padrão entre parênteses.

Comprimentos de Ligação (Å)	Ângulos de ligação ($^\circ$)	Ângulos de ligação ($^\circ$)
Au(1)-Br(2) 2,405(2)	Br(2)-Au(1)-Br(1) 89,91(11)	Br(2)-Au(1)-Br(4) 90,42(10)
Au(1)-Br(1) 2,410(3)	Br(2)-Au(1)-Br(3) 176,26(13)	Br(1)-Au(1)-Br(4) 178,76(12)
Au(1)-Br(3) 2,421(3)	Br(1)-Au(1)-Br(3) 89,18(11)	Br(3)-Au(1)-Br(4) 90,57(10)
Au(1)-Br(4) 2,422(3)		

A cela unitária deste composto apresenta átomos de ouro(III) em posições especiais. A contribuição de carga é diferente de acordo com a posição, pois indica que apenas uma fração daquele átomo encontra-se dentro daquela cela unitária. A Figura 4.9 apresenta a projeção da cela unitária nos eixos cristalográficos *abc*. É possível observar nesta figura que há 8 átomos de ouro nos vértices e nesta posição cada átomo de ouro contribui apenas com $1/8$ de carga original, de modo que $8 \cdot (1/8) \cdot 3 = +3$; há quatro átomos de ouro nas arestas, onde a contribuição de carga equivale a $1/4$, tendo-se então $4 \cdot (1/4) \cdot 3 = +3$. Os outros dois átomos de ouro estão totalmente dentro da cela e somam carga igual a +6. Cada ligante está carregado positivamente e como são quatro, a carga positiva total dentro da cela unitária é igual a +16. A carga negativa para neutralização do sal é proveniente dos halogênios presentes no composto. São 4 íons cloreto e 12 íons brometos totalmente dentro da cela, de modo que o balanço de cargas total é igual a zero.

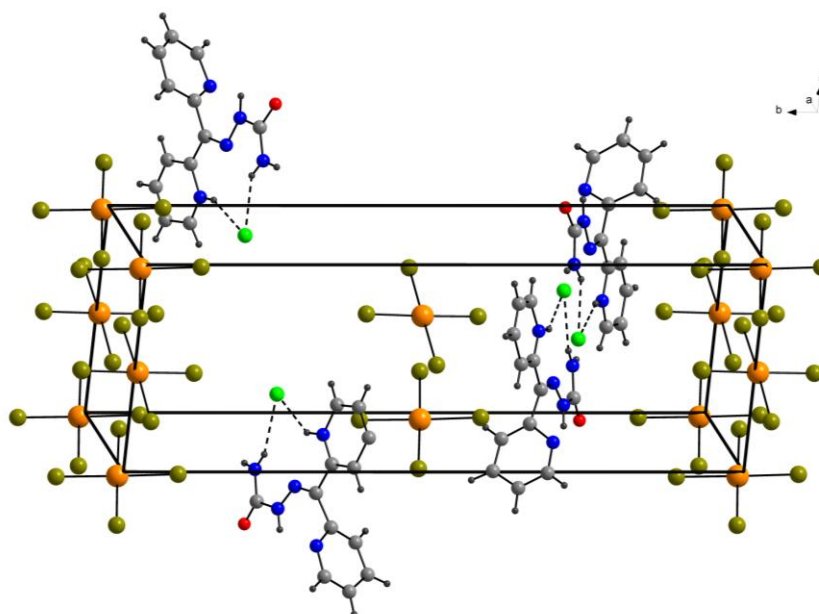


Figura 4.9. Projeção estrutural da cela unitária de (2) segundo os eixos cristalográficos *abc*.

A cela unitária também pode ser representada segundo os eixos cristalográfico *ac*, conforme pode ser observado na Figura 4.10, para comparação com a cela referente da *International Tables for Crystallography*.⁴⁹ É possível observar a presença de quatro unidades assimétricas referentes a cristalização no grupo espacial *Pc* e a existência de um plano de simetria.

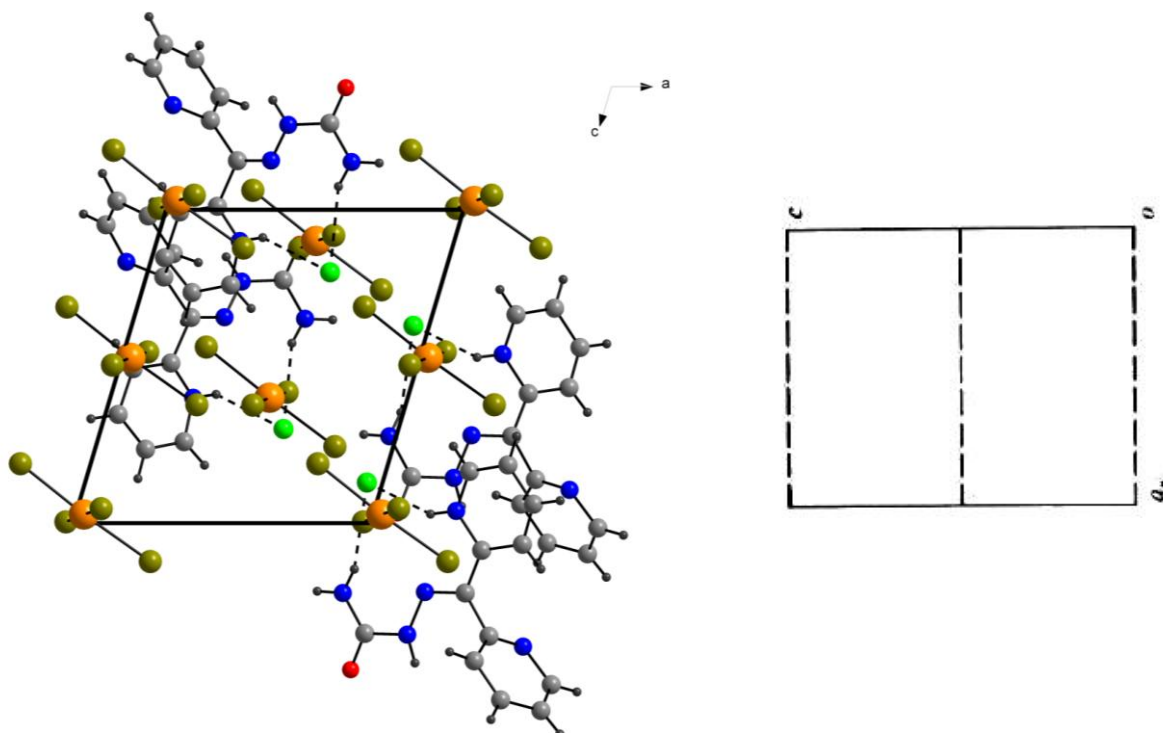


Figura 4.10. Projeção da cela unitária de (2) no plano cristalográfico *ac* e diagrama para o grupo espacial *Pc* extraído da *International Tables for Crystallography*.

O conjunto de dados dos parâmetros cristalográficos obtidos para o composto (2) estão na Tabela 4.5.

Tabela 4.5. Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura do composto (2).

Composto	[Hdpcsz][AuBr ₄]Cl
Fórmula molecular	C ₁₂ H ₁₂ AuBr ₄ ClN ₅ O
Massa molecular (g·mol⁻¹)	794,32
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	<i>Pc</i>
Parâmetros de cela	
<i>a</i> (Å)	8,754(2)
<i>b</i> (Å)	24,925(5)
<i>c</i> (Å)	9,612(2)
<i>α</i> (°)	90
<i>β</i> (°)	106.561(10)
<i>γ</i> (°)	90
<i>V</i> (Å ³)	2010,07(7)
<i>Z</i>	4
Densidade (mg/cm³) – calculada	2,625
Coefficiente linear de absorção μ (mm⁻¹)	15,413
Região de varredura angular θ (°)	1,63 - 28,84
Índices de varredura <i>h, k, l</i>	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 7 -33 ≤ <i>k</i> ≤ 26 -13 ≤ <i>l</i> ≤ 13
Número de reflexões	
Coletadas	18553
Independentes	7753
Completeness (%)	99,6
Método de solução da estrutura	Métodos Diretos
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Programa de refinamento	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
Critério de observação	[<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]
Número de parâmetros	438
Correção de absorção	Multi-scan (SADABS) T _{min} = 0,0697 T _{máx} = 0,1402

F(000)	1452
Goodness-of-fit (F^2)	1,025
Índices de discordância finais	$R_1 = 0,0346$, $wR_2 = 0,0762$
Coefficiente de extinção	0,00016(6)
Densidade eletrônica residual ($e \cdot \text{Å}^{-3}$)	1,436 (0,796 Å de Au2)

4.3. Caracterização química e estrutural do sal [Hdpcsz][AuCl₄]Cl, (3)

A Figura 4.11 apresenta a projeção ORTEP para o composto (3), com as respectivas nomeações para os átomos não-hidrogenóides. Sua cela unitária possui todos os seus eixos e ângulos diferentes entre si resultando no sistema cristalino triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$ (número 2 da *International Tables for Crystallography*)⁴⁹, com Z equivalente a 2 e simetria de Laue $\bar{1}$, que significa que há apenas um centro de inversão na unidade assimétrica.

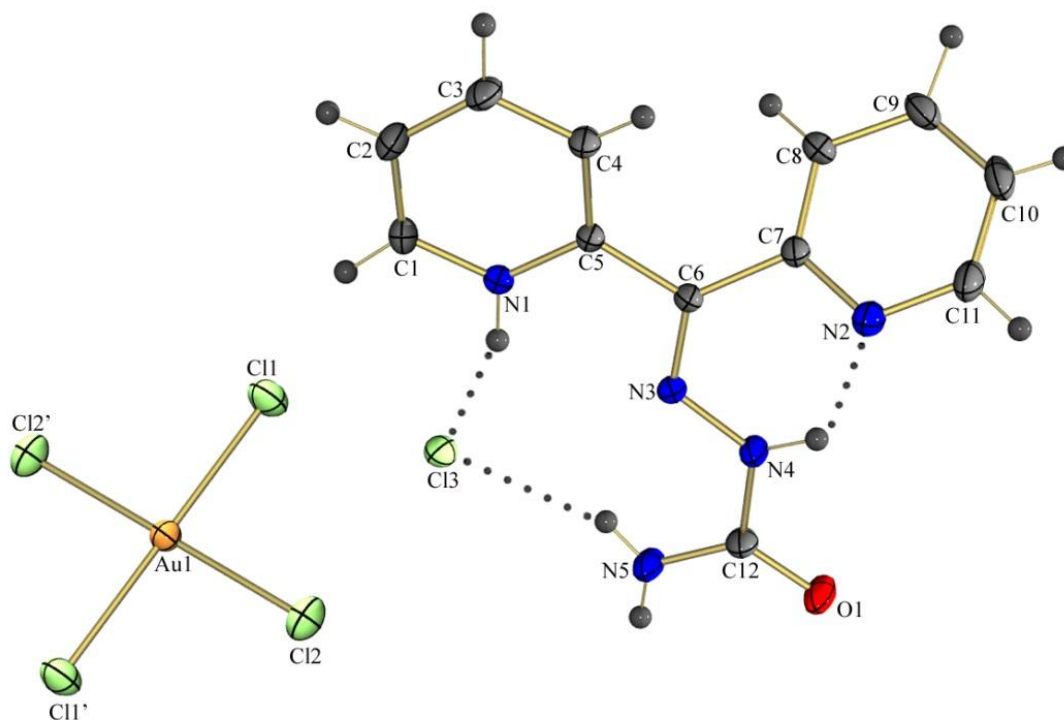


Figura 4.11. Diagrama ORTEP do composto (3). Elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

Este composto é isoestrutural a (2), em que ocorre a substituição de íons brometo por cloreto, ou seja, se permutam as ligações Au-Br por Au-Cl. Mais uma vez o ligante encontra-se conjugado a um HCl e as ligações de hidrogênio intramoleculares estabilizam o íon cloreto. Diferentemente do que acontece em (2), que não apresenta ligações de hidrogênio dentro da mesma unidade assimétrica, estas interações são de ordem intramolecular, as que podem ser

visualizadas na figura e há ainda uma interação intermolecular entre o hidrogênio ácido H(5B) ligado ao átomo N(5) e um átomo de oxigênio de outra unidade assimétrica apresentando o comprimento de ligação 2,861(4) Å e sendo gerado pelo operador de simetria #1 -x+1,-y+1,-z. A Figura 4.12 traz a representação do arranjo supramolecular bidimensional deste composto em que se observa que, assim como ocorre em (2), as interações intermoleculares envolvem os íons cloreto e os átomos de oxigênio. Não são observadas ligações hidrogênio com o ânion de ouro do composto.

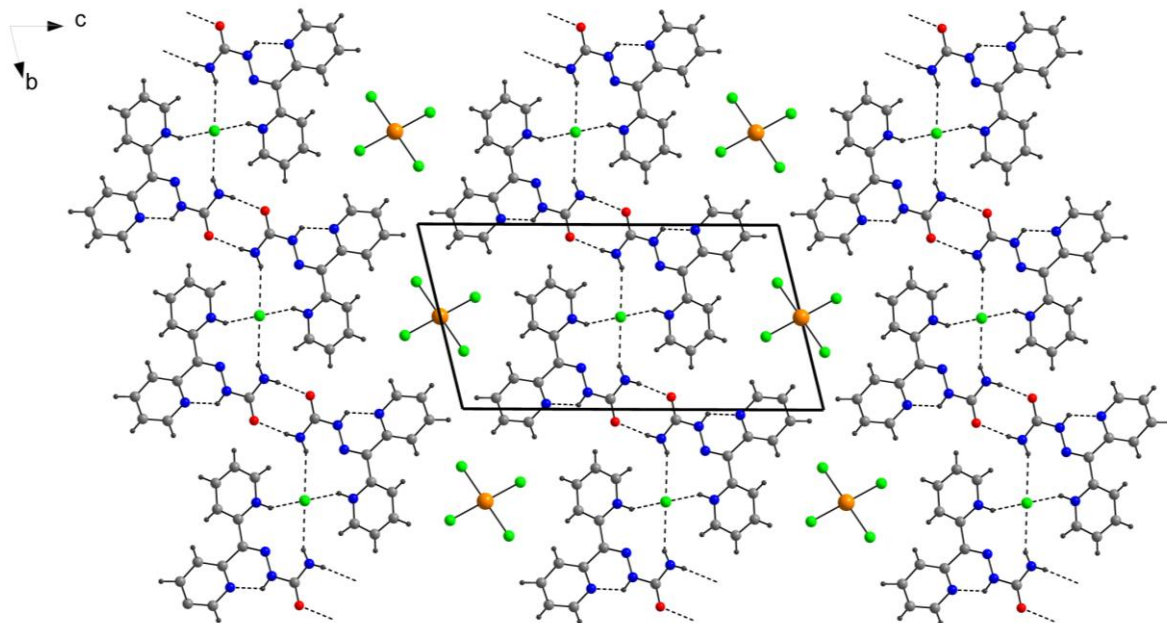


Figura 4.12. Arranjo supramolecular do composto (3). As linhas pontilhadas representam as ligações de hidrogênio intra e intermoleculares de (3).

Assim como no composto (2), o átomo de ouro(III) apresenta seu poliedro de coordenação na forma de um quadrado planar em que os quatro ligantes são íons cloretos. Os ângulos de ligação são Cl-Au(1)-Cl estão muito próximos a 90° e os comprimentos de ligação para Au(1)-Cl(2) e Au(1)-Cl(1) são da ordem de 2,280 Å, estando de acordo com os valores encontrados no ânion tetracloroaurato(III) em que o ângulo médio é de 90° e o comprimento de ligação Au-Cl é cerca de 2,28 Å.³³ A Tabela 4.6 apresenta ângulos e comprimentos de ligação selecionados para (3).

Tabela 4.6. Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto **(3)**. Desvios padrão entre parênteses.

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Au(1)-Cl(2)	2,280(9)	Cl(2)#1-Au(1)-Cl(2)	180,0
Au(1)-Cl(1)	2,280(8)	Cl(2)#1-Au(1)-Cl(1)	89,82(4)
		Cl(2)-Au(1)-Cl(1)	90,18(4)

A cela unitária deste sal também apresenta átomos em posição especial conforme pode ser observado na Figura 4.13, representada segundo o plano cristalográfico *bc* e comparada com o referencial da *International Tables for Crystallography*.⁴⁹

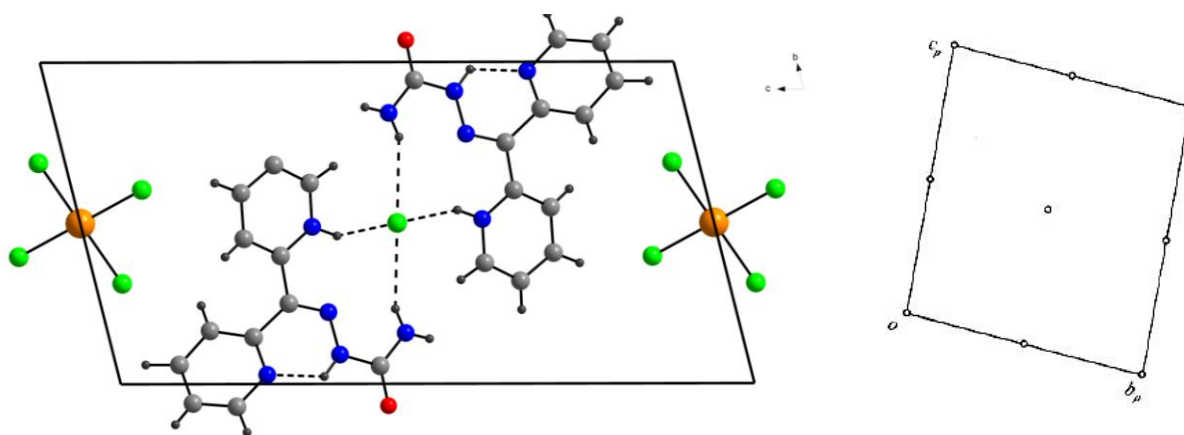


Figura 4.13. Projeção da cela unitária de **(3)** no plano cristalográfico *bc* e diagrama para o grupo espacial *Pt* extraído da *International Tables for Crystallography*.

O balanço de cargas na cela unitária se dá considerando que há dois átomos de ouro exatamente no centro das faces e as contribuições de carga equivalem a 1/2 da carga original, pois estes átomos estão compartilhados por duas celas ao mesmo tempo. Cada ligante está monoprotonado, totalizando uma carga parcial positiva equivalente a +5. Há cinco íons cloreto dentro da cela, cada um deles com carga -1, de modo que a cela unitária encontra-se neutra.

As informações da análise e os dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura cristalina do composto **(3)** estão especificados a seguir na Tabela 4.7.

Tabela 4.7. Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura do composto (3).

Composto	[HClIdpcsZ][AuCl ₄]
Fórmula molecular	C ₁₂ H ₁₂ Au _{0,5} Cl _{2,5} N ₅ O
Massa molecular (g·mol⁻¹)	429,37
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo espacial	<i>P</i> $\bar{1}$
Parâmetros de cela	
<i>a</i> (Å)	3,991(2)
<i>b</i> (Å)	9,974(6)
<i>c</i> (Å)	19,040(12)
α (°)	75,968(3)
β (°)	87,102(3)
γ (°)	88,908(3)
<i>V</i> (Å ³)	734,30(7)
<i>Z</i>	2
Densidade (mg/cm³) – calculada	1,942
Coeficiente linear de absorção μ (mm⁻¹)	5,508
Região de varredura angular θ (°)	2,10 - 30,68
Índices de varredura <i>h, k, l</i>	
	$-5 \leq h \leq 5$
	$-14 \leq k \leq 14$
	$-27 \leq l \leq 27$
Número de reflexões	
Coletadas	17649
Independentes	4535
Completeness (%)	99,3
Método de solução da estrutura	Métodos Diretos
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F^2
Programa de refinamento	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
Critério de observação	$[I > 2\sigma(I)]$
Número de parâmetros	242
Correção de absorção	Multi-scan (SADABS)
	$T_{\min} = 0,3285$ $T_{\max} = 0,6670$
F(000)	418
Goodness-of-fit (F^2)	1,044
Índices de discordância finais	$R_1 = 0,0286$, $wR_2 = 0,0729$

Coefficiente de extinção	0,0000(8)
Densidade eletrônica residual ($e \cdot \text{Å}^{-3}$)	3,871 (0,995 Å de Au1)

4.4. Discussão dos espectros de infravermelho para os compostos (1), (2) e (3)

O composto di-2-piridil cetona semicarbazona (1) e os sais de ouro(III), compostos (2) e (3), derivados de (1), foram caracterizados por meio da espectroscopia vibracional na região de infravermelho médio em que o número de onda varia entre 400 e 4000 cm^{-1} . As Figuras 4.14, 4.15 e 4.16 são os espectros obtidos para os compostos (1), (2) e (3), respectivamente.

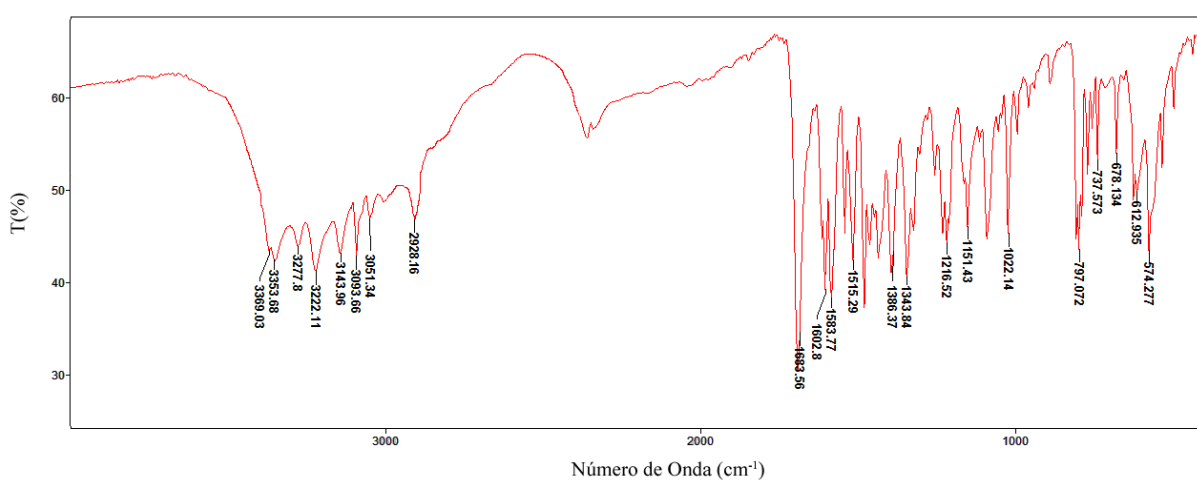


Figura 4.14. Espectro de infravermelho para o composto (1).

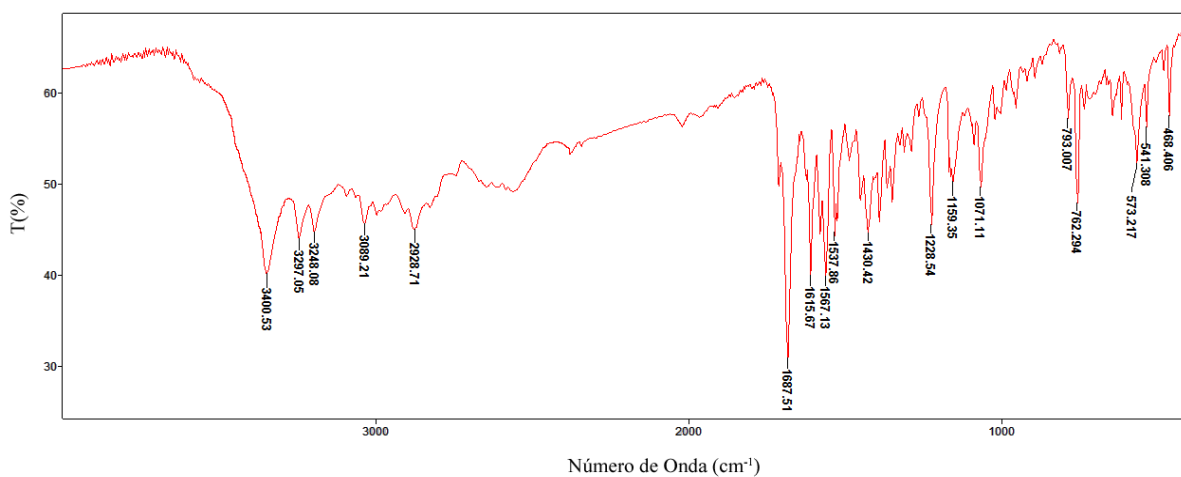


Figura 4.15. Espectro de infravermelho para o composto (2).

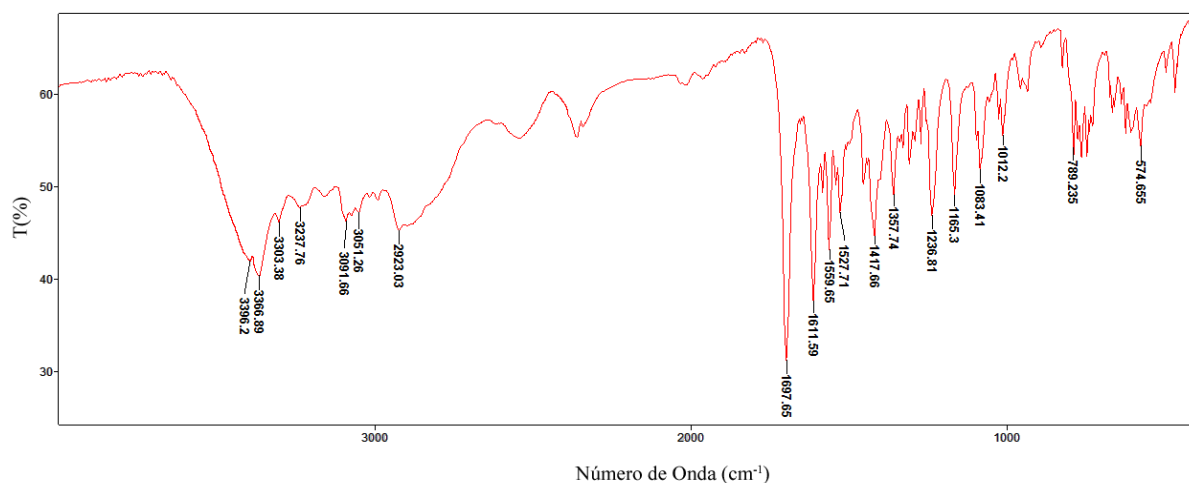


Figura 4.16. Espectro de infravermelho para o composto **(3)**.

Como as frequências de vibração das ligações entre o átomo de ouro e os halogênios são $\nu(\text{Au-Br})$ em 212 cm^{-1} , $\delta(\text{Au-Br})$ em 102 cm^{-1} , $\nu(\text{Au-Cl})$ em 347 cm^{-1} e $\delta(\text{Au-Cl})$ em 171 cm^{-1} ,⁵² não foi possível visualizá-las nos espectros de infravermelho realizados, pois estão abaixo do limite inferior de detecção do aparelho utilizado, ou seja, no infravermelho distante. Além disso, não houve complexação, de modo que as variações nos espectros são pequenas. A Tabela 4.8 apresenta as principais bandas presentes nos compostos **(1)**, **(2)** e **(3)**.

Tabela 4.8. Frequências de infravermelho mais significativas (cm^{-1}) para os compostos **(1)**, **(2)** e **(3)**.

	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{NH}^+)$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{NN})$
(1)	3353 3277 3222	2928	1683	1602	1216
(2)	3400 3297 3248	2928	1687	1615	1228
(3)	3366 3303 3237	2923	1697	1611	1236

Nestes compostos, há diferentes intensidades nas energias das vibrações referentes às ligações entre átomos de nitrogênio e hidrogênio. Duas delas são terminais, referentes ao $\text{N}(5)\text{H}_2$, uma delas encontra-se ao longo da cadeia em $\text{N}(4)\text{H}$ e a outra ligação ocorre na

piridina, quando o nitrogênio forma a ligação NH^+ . Considerando as duas primeiras, não é possível afirmar qual banda representa cada ligação, pois apesar de terem energias diferentes, estas são também muito semelhantes. Já a frequência de vibração referente a última ligação, $\nu(\text{NH}^+)$, ocorre em uma região de menor energia, abaixo de 3000 cm^{-1} , sendo observadas bandas de estiramento em $2928, 2928$ e 2923 cm^{-1} , para **(1)**, **(2)** e **(3)**, respectivamente.

É importante ressaltar que todas as frequências mais significantes são mais altas para os sais quando comparadas ao ligante isolado, significando que a presença do ânion formado pelo átomo de ouro ligado aos halogênios e as novas interações intermoleculares formadas incrementam a energia das ligações destas moléculas.

4.5. Caracterização química e estrutural do pré-ligante $[\text{Hdpcfsz}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, **(4)**

Na Figura 4.17 está representada a projeção ORTEP do composto **(4)**. Nela é possível observar que as semicarbazonas **(1)** e **(4)** diferem em suas estruturas pela substituição de um átomo de hidrogênio por um grupamento fenila ligados ao N(5). Além disto, há duas moléculas de água provenientes do solvente que ocuparam zonas intersticiais do cristal. Os átomos de hidrogênio das moléculas de água de solvatação não foram representados. As demais características permanecem as mesmas que no composto **(1)**, podendo ser citadas como as mais importantes, a protonação de um átomo de nitrogênio de um anel da piridina e a presença de um íon cloreto realizando interações intramoleculares.

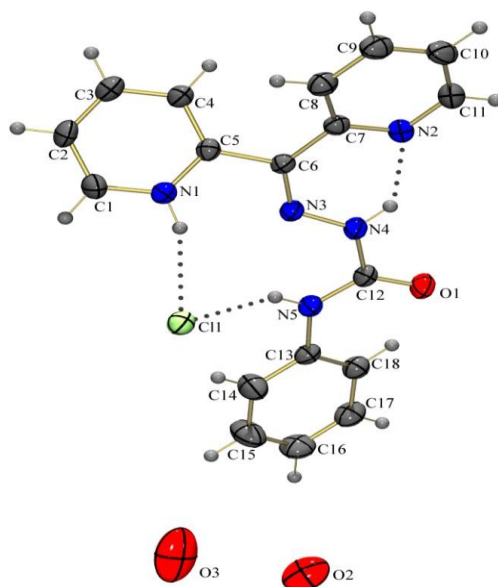


Figura 4.17. Diagrama ORTEP do composto **(4)**. Elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%. Os átomos de hidrogênio das moléculas de água não foram representados.

No arranjo estrutural deste composto há apenas interações de ordem intramolecular. Como pode ser visualizado na Figura 4.17, elas ocorrem entre os átomos N(4)-H(4A)···N(2) com comprimento de ligação de 2,651(3)Å e na estabilização do íon cloreto, em N(5)-H(5A)···Cl(1) e N(1)-H(1A)···Cl(1), observando-se os comprimentos de ligação 3,527(3)Å e 3,080(2) Å, respectivamente. Deste modo, assim como no composto (1), a unidade assimétrica de (2) é neutra, estando o ligante protonado e o íon cloreto carregado negativamente, havendo assim, ligações de hidrogênio entre eles.

O composto (4) cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $C2/c$ com oito unidades assimétricas na cela unitária. Este grupo espacial é o número 15 segundo a classificação da *International Tables for Crystallography*.⁴⁹ Apresenta simetria Laue $2/m$, indicando que há um eixo de rotação em que o motivo se repete a cada giro de 180° e este eixo é perpendicular a um plano de simetria. A Figura 4.18 traz a representação da cela unitária do composto (4) no plano cristalográfico ac e ao lado a cela unitária referenciada pela *International Tables for Crystallography*.⁴⁹

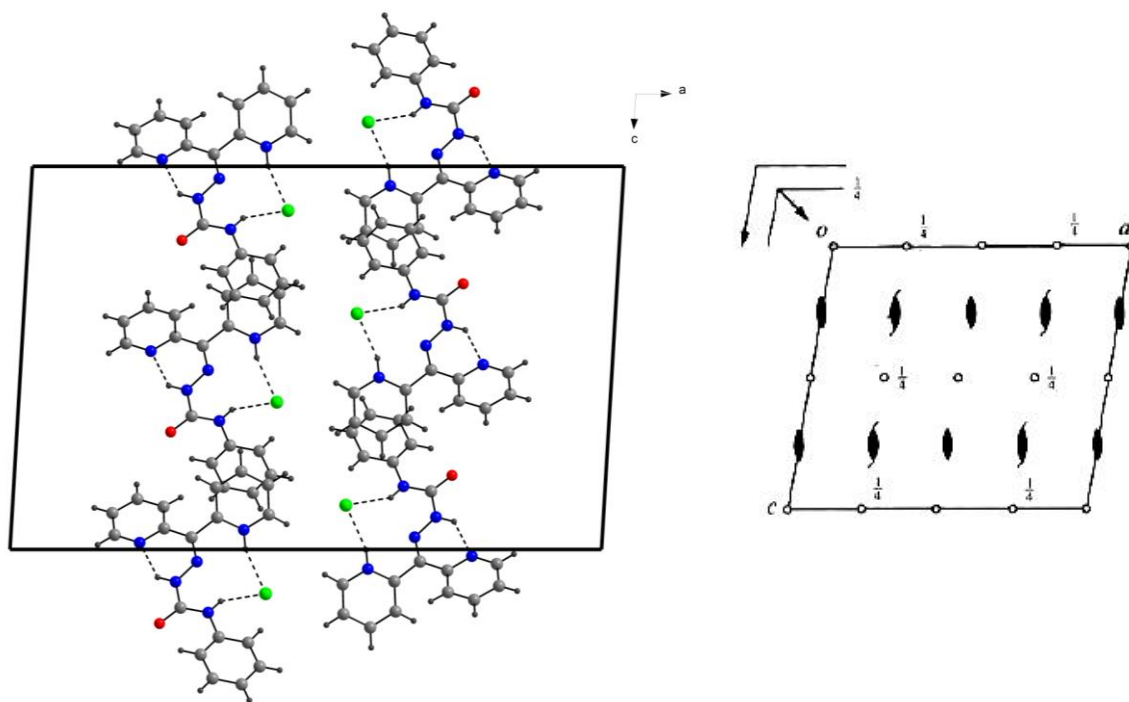


Figura 4.18. Projeção da cela unitária de (4) no plano cristalográfico ac e diagrama para o grupo espacial $C2/c$ extraído da *International Tables for Crystallography*.

Os dados da coleta e análise por difração de raios X de monocristal para a estrutura do composto (4) estão na Tabela 4.9.

Tabela 4.9. Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura do composto (4).

Composto	[Hdpcfsz]Cl·2H ₂ O
Fórmula molecular	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₅ O ₃
Massa molecular (g·mol⁻¹)	389,84
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C2/c
Parâmetros de cela	
<i>a</i> (Å)	27,020(10)
<i>b</i> (Å)	8,296(3)
<i>c</i> (Å)	17,468(7)
α (°)	90
β (°)	93,363(3)
γ (°)	90
<i>V</i> (Å ³)	3908,7(3)
<i>Z</i>	8
Densidade (mg/cm³) – calculada	1,325
Coefficiente linear de absorção μ (mm⁻¹)	0,224
Região de varredura angular θ (°)	2,57 - 28,33
Índices de varredura <i>h, k, l</i>	
	$-35 \leq h \leq 36$
	$-11 \leq k \leq 10$
	$-23 \leq l \leq 23$
Número de reflexões	
Coletadas	19569
Independentes	4850
Completeness (%)	99,7
Método de solução da estrutura	Métodos Diretos
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Programa de refinamento	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
Critério de observação	[<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]
Número de parâmetros	257
Correção de absorção	Multi-scan (SADABS)
	$T_{\min} = 0,9462$ $T_{\max} = 0,9758$
F(000)	1632
Goodness-of-fit (F²)	1,015
Índices de discordância finais	$R_1 = 0,0565$, $wR_2 = 0,1334$

Coefficiente de extinção	0,0003(3)
Densidade eletrônica residual ($e \cdot \text{Å}^{-3}$)	0,334 (1,067 Å de O2)

A estrutura cristalina da di-2-piridil cetona feniltiossemicarbazona, similar ao composto **(4)** já foi descrita na literatura.⁵³ Assim como ocorre para **(1)**, para o composto **(4)** também é possível fazer esta investigação comparativa através das distâncias de ligação observadas. Os principais comprimentos de ligação da di-2-piridil cetona feniltiossemicarbazona e di-2-piridil cetona fenilsemicarbazona **(4)**, são respectivamente C(6)-N(3) igual a 1,286(8)Å e 1,305(3) Å, a ligação N(3)-N(4) apresentam comprimentos de 1,357(10) Å e 1,342(3) Å, os comprimentos de ligação N(4)-C(12) são 1,362(9) Å e 1,389(3) Å, C(12)-N(5) de 1,333(8) Å e 1,335(3) Å, onde é possível observar comprimentos de ligação muito próximos, estando os valores encontrados de acordo com os já relatados na literatura.

Observa-se ainda, que a ligação dupla C(6)=N(3) é mais curta na tiossemicarbazona do que na semicarbazona, indicando maior força nesta ligação e maior caráter π eletrônico, bem como, todas as ligações simples também são menores na tiossemicarbazona do que na semicarbazona, o que também demonstra que estas ligações têm mais caráter de ligação simples no segundo composto. Além disto, se compararmos as distâncias entre os átomos das ligações C(12)=O(1) das duas semicarbazonas aqui relatadas, observa-se que seu valor é 1,225(13) Å para **(1)** e 1,216(3) Å para **(4)**, o que indica que o composto **(4)** apresenta ressonância da ligação dupla entre os átomos C(6)-N(3)-N(4), as demais ligações apresentam alto caráter simples e o composto está em sua forma tautomérica cetona, pois na carbonila há uma ligação mais curta, concentrando alta densidade π -eletrônica. A Tabela 4.10 mostra os principais ângulos e comprimentos de ligação para **(4)**.

Tabela 4.10. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para **(4)**. Desvios padrão entre parênteses.

Comprimentos de Ligação (Å)		Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
N(3)-C(6)	1,305(3)	N(1)-C(5)	1,343(3)	C(6)-N(3)-N(4)	119,7(2)
N(3)-N(4)	1,342(3)	N(2)-C(11)	1,335(3)	N(3)-N(4)-C(12)	120,9(2)
N(4)-C(12)	1,389(3)	C(12)-N(5)	1,335(3)	N(5)-C(12)-N(4)	115,8(2)
C(7)-N(2)	1,347(3)	C(12)-O(1)	1,216(3)	O(1)-C(12)-N(5)	126,7(2)
N(1)-C(1)	1,342(3)			O(1)-C(12)-N(4)	117,4(2)

4.5.1 Discussão dos Espectros de RMN para (4)

Os espectros de RMN de ^1H (300Hz, DMSO- d_6) e de ^{13}C (75Hz, DMSO- d_6) para o composto estão respectivamente representados nas figuras 4.19 e 4.20.

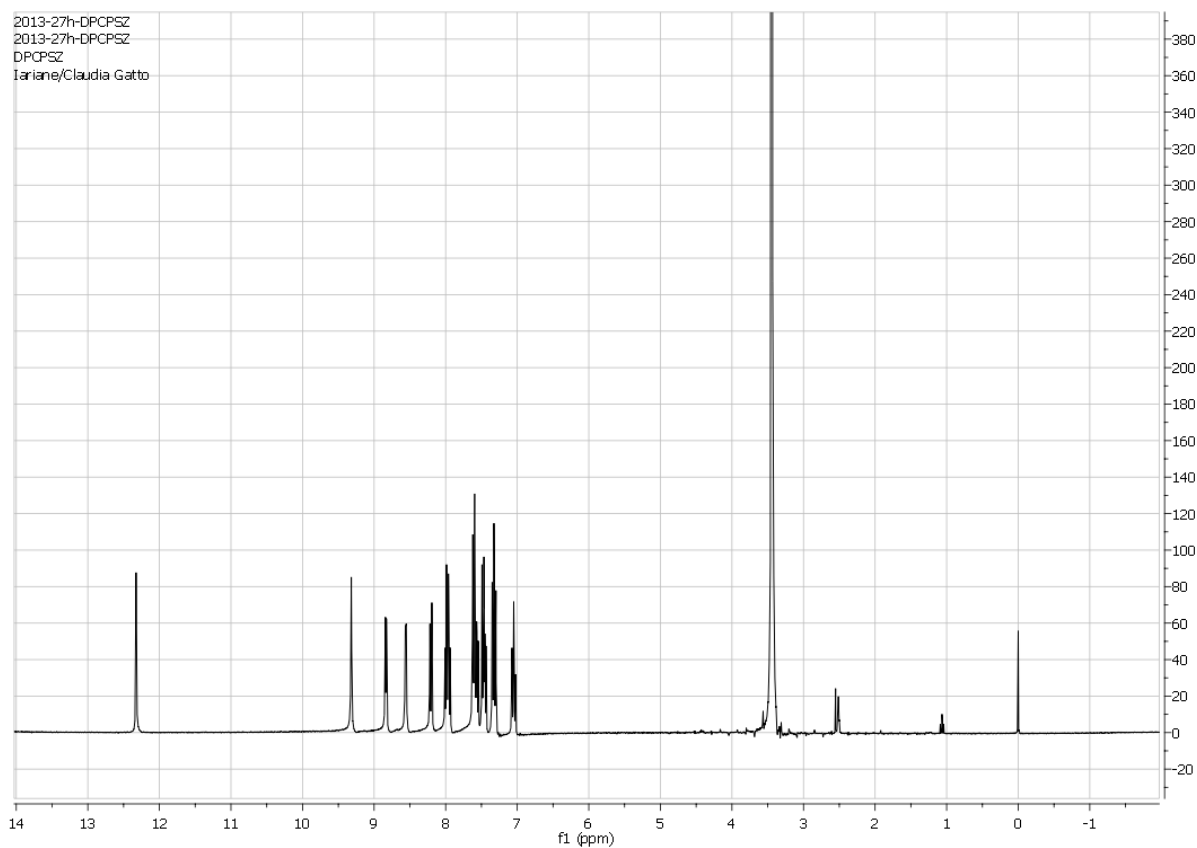


Figura 4.19. Espectro de RMN de ^1H para o composto (4).

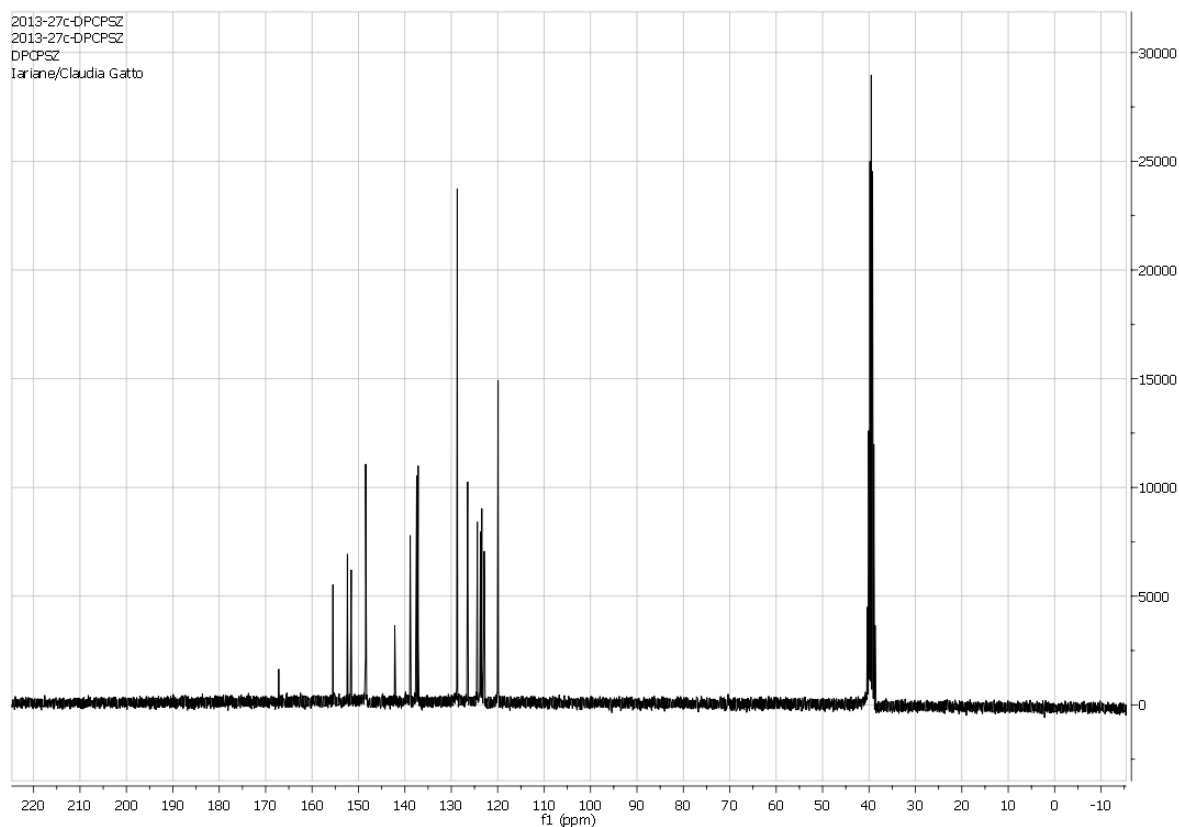


Figura 4.20. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto (4).

A simples análise destes espectros não permite uma afirmação conclusiva sobre quais seriam os picos representados por cada átomo específico. O que se sabe, no entanto, é que alguns destes sinais são muito características, como por exemplo dois singletos observados no espectro de RMN de ^1H em 12,33 ppm e 9,32 ppm, que podem ser definidos como os hidrogênios ligados aos grupos NH não-piridínicos presentes na molécula. O mais desblindado deles é o átomo H(4A), ligado ao N(4), pois se encontra entre as ligações carbonila e imina. A soma dos hidrogênios obtidos através das integrações é igual a 15, quando seriam esperados 16. Isto demonstra que há simetria na molécula e alguns destes átomos são encontrados na mesma região do espectro. Os átomos de hidrogênio relacionados à água presentes nos interstícios do cristal não aparecem, pois esta análise é feita com o produto em solução.

No RMN de ^{13}C , por sua vez, são encontrados 17 picos, quando seriam esperados 18 e eles estão nos seguintes deslocamentos: 167,2 ppm, 155,5 ppm, 152,4 ppm, 151,6 ppm, 148,5 ppm, 148,4 ppm, 142,2 ppm, 138,9 ppm, 137,5 ppm, 137,1 ppm, 128,7 ppm, 126,5 ppm, 124,4 ppm, 123,7 ppm, 123,4 ppm, 122,9 ppm e 119,9 ppm. Isto mais uma vez caracteriza a existência de dois átomos de carbono simétricos. Estes átomos provavelmente estão no anel

piridínico não protonado, mas não é possível afirmar com exatidão se são os átomos de carbono C(8) e C(10).

4.6. Caracterização química e estrutural do sal [Hdpcfsz][AuBr₄]Cl, (5)

Na Figura 4.21 encontra-se a projeção ORTEP do composto (5).

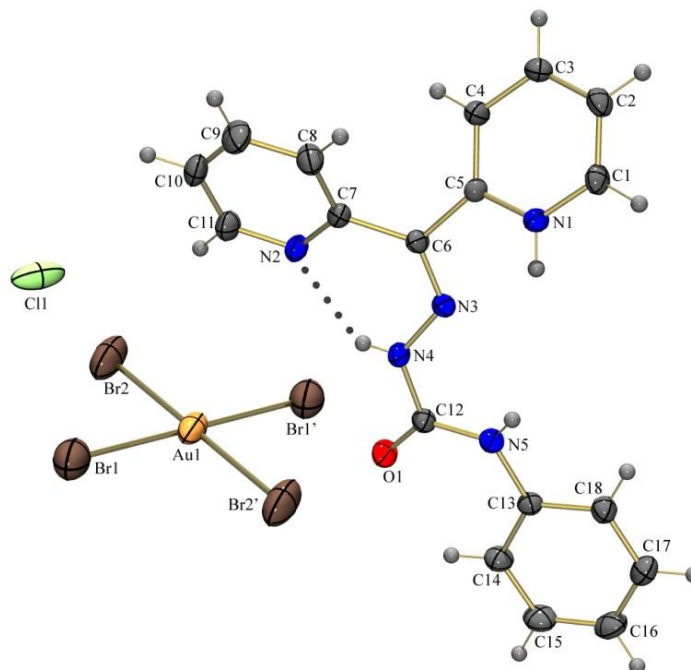


Figura 4.21. Diagrama ORTEP do composto (5). Elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

Apesar de não haver a formação de um arranjo supramolecular neste composto, existem ligações hidrogênio intra e intermoleculares presentes. Cada unidade assimétrica possui uma ligação de hidrogênio intramolecular entre N(2)···H(4A)-N(4) com comprimento de ligação de 2,695(5) Å e duas ligações de hidrogênio intermoleculares entre N(5)-H(5A)...Cl(1)#2 e N(1)-H(1A)...Cl(1)#2, gerados pelo operador de simetria #2 $-x, -y+1, -z+1$ e com comprimentos de ligação de 3,385(4) Å e 3,014(3) Å, respectivamente. Além disso, pode-se observar que dois íons brometos coordenados ao átomo metálico foram encontrados através do operador de simetria #1 $-x, -y+1, -z+1$, assim como também ocorre no sal (3).

O átomo de ouro encontra-se com estado de oxidação +3 e apresenta um poliedro de coordenação na forma de um quadrado-planar com ângulos de ligação muito próximos a 90°, Br(2)#1-Au(1)-Br(1) com 89,07(3)° e Br(2)-Au(1)-Br(1) com 90,93(3)°. Estes são praticamente os mesmos valores observados para o ânion tetrabromoaurato(III) presente no composto (2). Os comprimentos de ligação também estão em torno de 2,415 Å, como pode ser visto na Tabela 4.11.

Tabela 4.11. Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto (5). Desvios padrão entre parênteses.

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Au(1)-Br(2)	2,415(7)	Br(2)#1-Au(1)-Br(2)	180,0
Au(1)-Br(1)	2,417(8)	Br(2)#1-Au(1)-Br(1)	89,07(3)
		Br(2)-Au(1)-Br(1)	90,93(3)

O composto (5) cristaliza no sistema de menor simetria, que é o triclinico. O grupo espacial é $P\bar{1}$, número 2 da *International Tables for Crystallography*,⁴³ e há duas unidades assimétricas dentro de cada cela unitária. A Figura 4.22 mostra a cela unitária do composto no plano cristalográfico bc comparada à cela referenciada. Pode-se observar que o composto apresenta como único operador de simetria um centro de inversão.

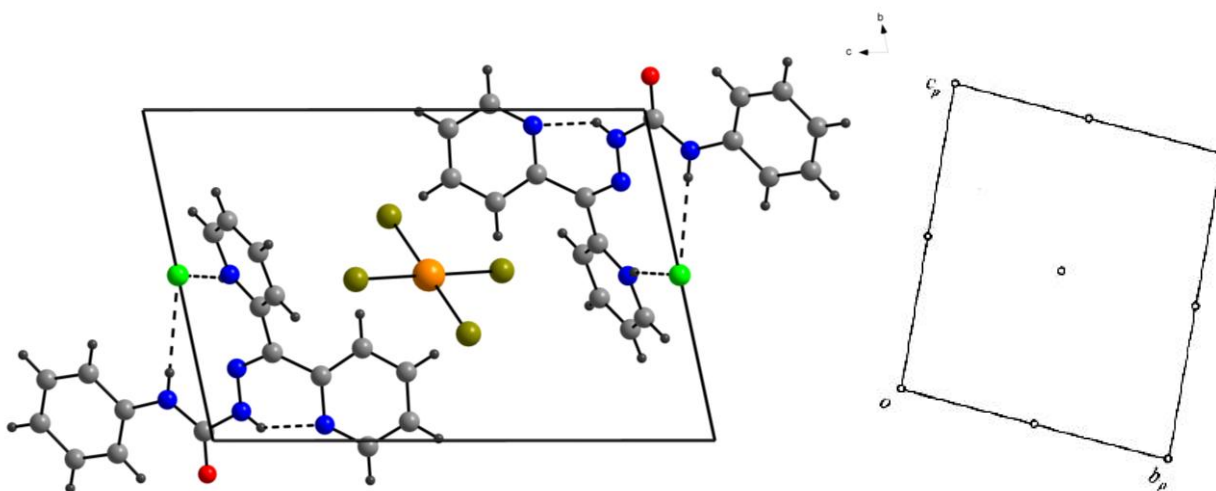


Figura 4.22. Projeção da cela unitária do composto (5) no plano cristalográfico bc e diagrama para o grupo espacial $P\bar{1}$ extraído da *International Tables for Crystallography*.

Na análise estrutural deste composto é possível observar que existem íons cloreto e átomos de ouro em posição especial na cela unitária. O metal aparece duas vezes e cada átomo de ouro contribui com $1/2$ de sua carga $+3$, por estarem exatamente no centro das faces e fazendo parte de duas celas unitárias simultaneamente. Há, ainda, duas moléculas monoprotonadas de ligante, de forma que a carga parcial positiva é igual a $+5$. Há quatro íons cloreto que se encontram exatamente no centro das arestas, onde a contribuição de carga é de $1/4$, gerando uma carga total equivalente a -1 , que somada aos íons brometo dentro da cela, totaliza -5 . Deste modo, o balanço final é $+5 -5 = 0$. A Figura 4.23 representa a cela unitária

de (5) sendo possível identificar nela as posições especiais ocupadas pelos átomos constituintes do composto.

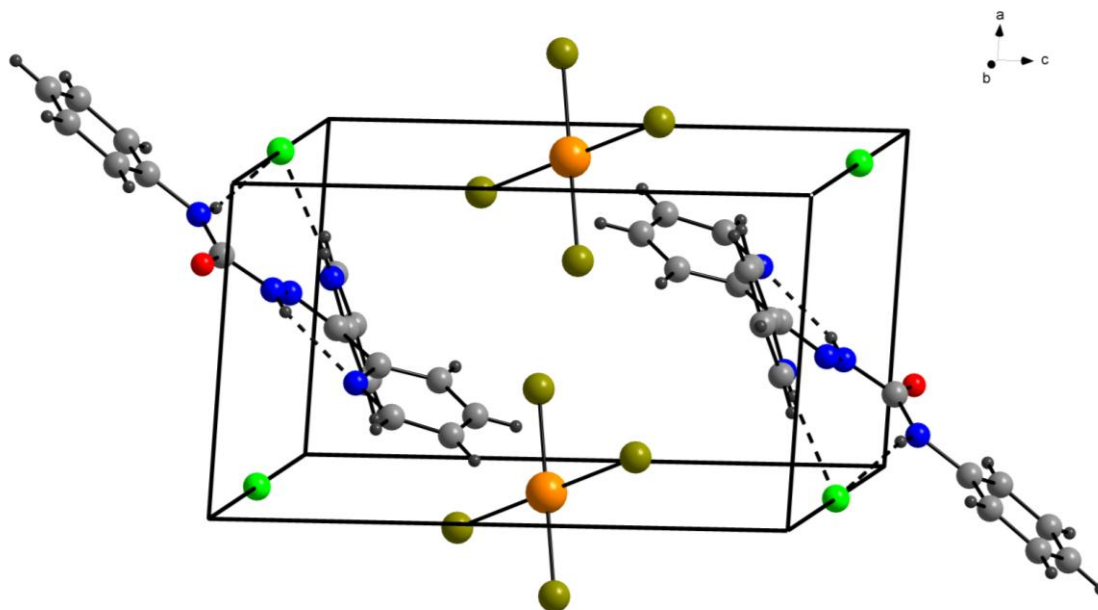


Figura 4.23. Projeção da cela unitária do composto (5) segundo os eixos cristalográficos *abc*.

Os demais dados relacionados aos resultados obtidos na elucidação da estrutura molecular e cristalina de (5) por meio da DRX de monocristal podem ser visualizados na Tabela 4.12.

Tabela 4.12. Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura do compoto (5).

Composto	[Hdpcfsz][AuBr ₄]Cl
Fórmula molecular	C ₁₈ H ₁₆ Au _{0,50} Br ₂ Cl _{0,50} N ₅ O
Massa molecular (g·mol⁻¹)	594,39
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo espacial	<i>P1</i>
Parâmetros de cela	
<i>a</i> (Å)	8,136(3)
<i>b</i> (Å)	9,678(4)
<i>c</i> (Å)	14,099(4)
<i>α</i> (°)	74,039(2)
<i>β</i> (°)	74,599(2)
<i>γ</i> (°)	71,180(2)
<i>V</i> (Å ³)	991,11(6)
Z	2

Densidade (mg/cm ³) – calculada	1,992
Coefficiente linear de absorção μ (mm ⁻¹)	7,857
Região de varredura angular θ (°)	1,53 - 30,75
Índices de varredura h, k, l	-11 \leq h \leq 11
	-13 \leq k \leq 13
	-20 \leq l \leq 20
Número de reflexões	
Coletadas	23240
Independentes	6114
Completeness (%)	99,2
Método de solução da estrutura	Métodos Diretos
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Programa de refinamento	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
Critério de observação	[I > 2 σ (I)]
Número de parâmetros	256
Correção de absorção	Multi-scan (SADABS)
	T _{mín} = 0,0706 T _{máx} = 0,6800
F(000)	570
Goodness-of-fit (F ²)	1,053
Índices de discordância finais	R ₁ = 0,0446, wR ₂ = 0,1252
Coefficiente de extinção	0,0010(7)
Densidade eletrônica residual (e·Å ⁻³)	1,855 (0,862 Å de Au1)

4.7. Caracterização química e estrutural do sal [Hdpcfsz][AuCl₄]Cl, (6)

A estrutura em projeção ORTEP do composto (6), com as respectivas nomeações dos átomos não-hidrogenoides está representada na Figura 4.24.

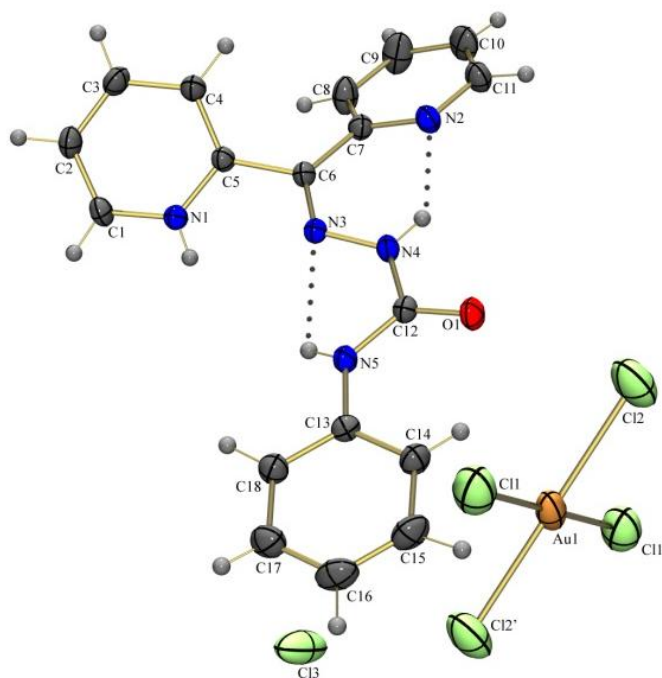


Figura 4.24. Diagrama ORTEP do composto **(6)**. Elipsoides térmicos em representados um nível de probabilidade de 30%.

Nesta figura, podem ser identificadas duas ligações hidrogênio intramoleculares, que são $N(5)-H(5A)\cdots N(3)$ e $N(4)-H(4A)\cdots N(2)$, medindo $2,694(3)$ Å e $2,692(3)$ Å, respectivamente. Além delas, existem outras duas interações intermoleculares: $N(5)-H(5A)\cdots Cl(3)\#1 = 3,376(19)$ Å e $N(1)-H(1A)\cdots Cl(3)\#2 = 3,012(2)$ Å, elas estão entre os átomos de hidrogênio ligados aos átomos de nitrogênios nomeados como N(1) e N(5) e os contra-íons cloreto de outras unidades gerados através dos operadores de simetria $\#1x+1,y+1,z+1$ e $\#2x+1,y+1,z+1$, respectivamente.

Os principais ângulos e comprimentos de ligação são os que envolvem o centro metálico, até porque, como não ocorre complexação, não são notadas significantes variações nestes valores comparados com os valores encontrados para o ligante em sua forma livre. Esses comprimentos e ângulos de ligação estão citados na Tabela 4.13.

Tabela 4.13. Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto **(6)**. Desvios padrão entre parênteses.

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Au(1)-Cl(2)	2,272(10)	Cl(2)#1-Au(1)-Cl(2)	180,0
Au(1)-Cl(1)	2,275(11)	Cl(2)#1-Au(1)-Cl(1)	89,40(5)
		Cl(2)-Au(1)-Cl(1)	90,60(4)

As distâncias entre o átomo de ouro e seus ligantes cloretos são maiores neste sal se comparadas ao outro sal de ouro(III), composto (3), porém, estas diferenças são da ordem de 10^{-3}\AA e podem ser praticamente desconsideradas. Já os ângulos de ligação são semelhantes aos do composto (3) e a outros compostos descritos na literatura.³³

O cristal do composto (6) também pertence ao sistema triclinico, com grupo espacial $P\bar{1}$, contendo duas unidades assimétricas na cela unitária. A cela unitária do sal (6) apresenta átomos compartilhados com outras celas como é possível observar na Figura 4.25 representada segundo o plano cristalográfico bc e, ao lado, a referencial.

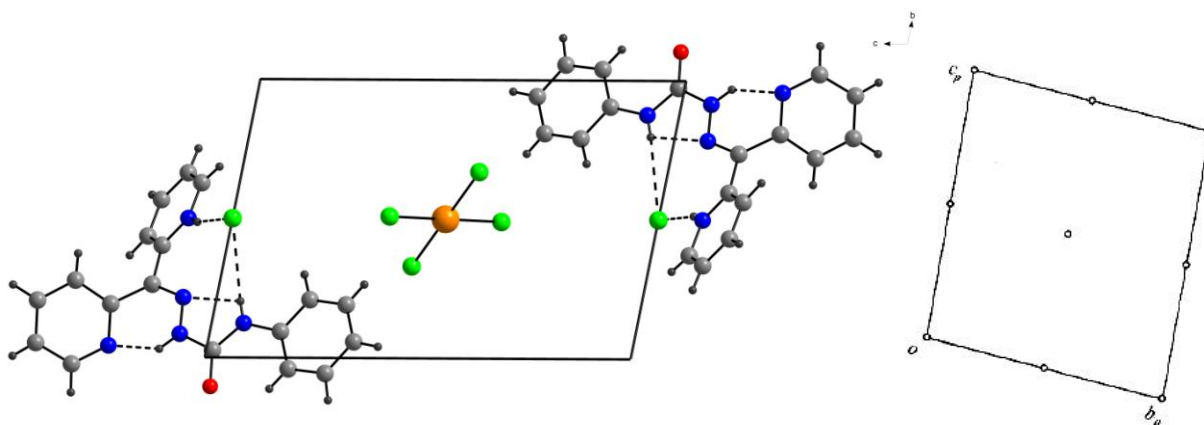


Figura 4.25. Projeção da cela unitária de (6) no plano cristalográfico bc e diagrama para o grupo espacial $P\bar{1}$ extraído da *International Tables for Crystallography*.

Estes dois compostos (5) e (6) além de isoestruturais, aonde variam em suas estruturas apenas o halogênio, possuem em comum também a presença de íons cloreto nas arestas. Porém, em (5) o ouro está no centro das faces, em (6) o átomo do metal encontra-se exatamente no centro da cela unitária. A Figura 4.25 apresenta apenas dois íons cloreto, porém por simetria, há mais dois deles num plano cristalográfico bc paralelo ao apresentado na figura, que formam as faces congruentes do prisma. Deste modo, o átomo de ouro no interior da cela e as duas cargas positivas geradas pelas moléculas de ligante totalizam carga positiva igual a +5, ao passo que os quatro íons cloreto ligados ao metal e a carga gerada por outros quatro halogênios exatamente nas arestas que contribuem com uma carga de cada um deles igual a $1/4$, gerando carga negativa igual a cinco e a cela unitária com um balanço de cargas total igual à zero, como deve ser.

Os dados cristaloquímicos obtidos na coleta e refinamento das intensidades para determinação da estrutura do composto (6) estão descritos na Tabela 4.14.

Tabela 4.14. Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura do composto (6).

Composto	[Hdpcfsz][AuCl ₄]Cl
Fórmula molecular	C ₁₈ H ₁₆ Au _{0,50} Cl _{2,50} N ₅ O
Massa molecular (g·mol⁻¹)	505,47
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo espacial	<i>P1</i>
Parâmetros de cela	
8.0168(2)	8,017(2)
<i>b</i> (Å)	9,574(2)
<i>c</i> (Å)	14,142(4)
α (°)	94,991(10)
β (°)	105,929(2)
γ (°)	108,500(10)
V (Å³)	971,69(4)
Z	2
Densidade (mg/cm³) – calculada	1,728
Coefficiente linear de absorção μ (mm⁻¹)	4,177
Região de varredura angular θ (°)	1,53 - 28,92
Índices de varredura h, k, l	
	-10 ≤ h ≤ 10
	-13 ≤ k ≤ 12
	-19 ≤ l ≤ 18
Número de reflexões	
Coletadas	21125
Independentes	5075
Completeness (%)	99,3
Método de solução da estrutura	Métodos Diretos
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Programa de refinamento	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
Critério de observação	[I > 2 σ (I)]
Número de parâmetros	311
Correção de absorção	Multi-scan (SADABS)
	T _{mín} = 0,3987 T _{máx} = 0,8849
F(000)	498
Goodness-of-fit (F²)	1,012
Índices de discordância finais	R ₁ = 0,0269, wR ₂ = 0,0641

Densidade eletrônica residual ($e \cdot \text{\AA}^{-3}$)0,637 (0,911 \AA de C11)

4.8. Discussão dos espectros de infravermelho para os compostos (4), (5) e (6)

Os espectros de infravermelho para os compostos (4), (5) e (6) foram determinados na região de 400 a 4000 cm^{-1} e estão reproduzidos nas Figuras 4.26, 4.27 e 4.28, respectivamente.

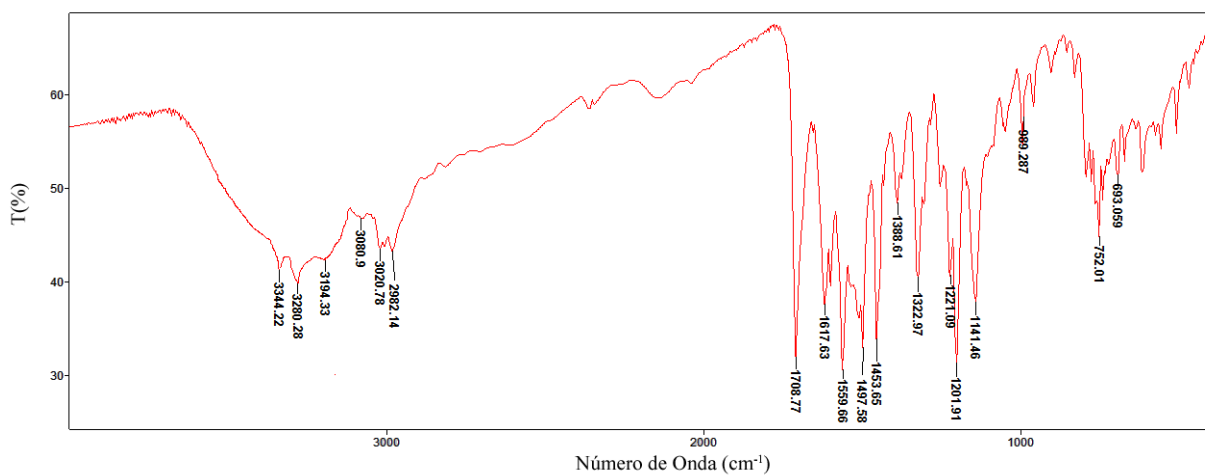


Figura 4.26. Espectro de infravermelho para o composto (4).

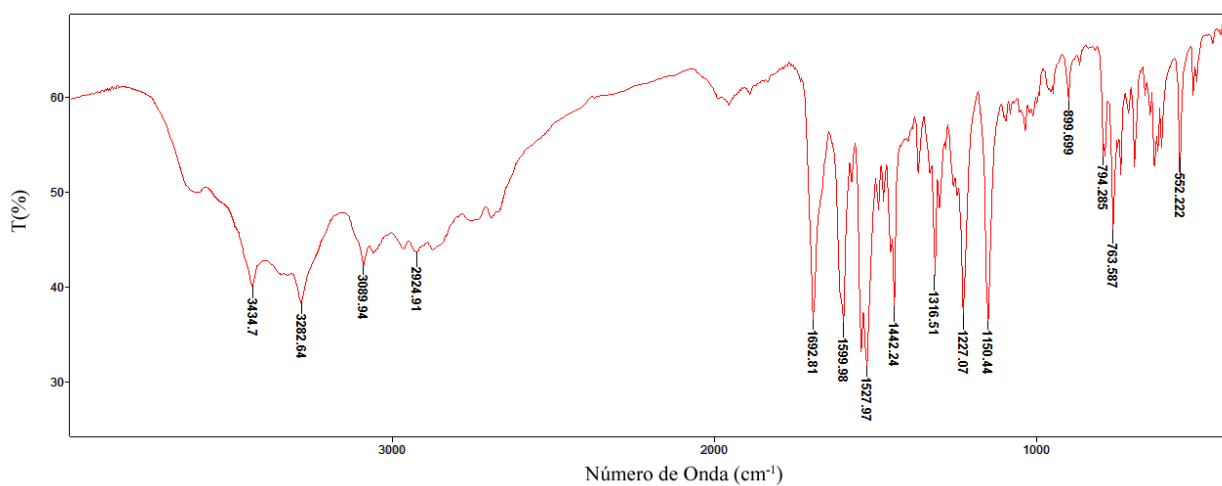


Figura 4.27. Espectro de infravermelho para o composto (5).

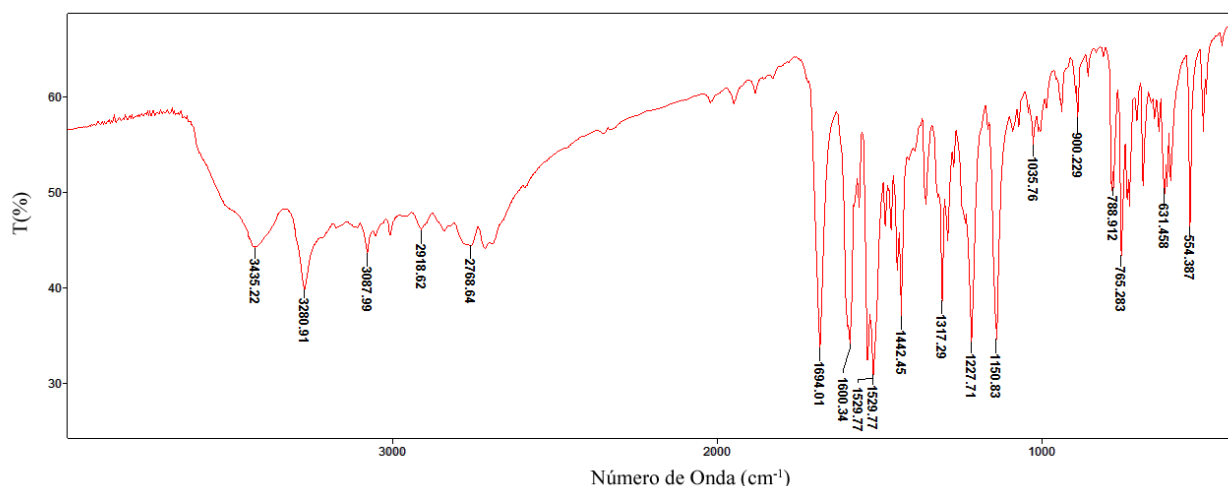


Figura 4.28. Espectro de infravermelho para o composto (6).

As frequências vibracionais que envolvem o metal não puderam ser detectadas por estarem abaixo dos limites de detecção do equipamento utilizado na análise.⁵² Outro fato que se repete é a não complexação, o que traz variações pequenas nos números de onda dos espectros de infravermelho. A Tabela 4.15 apresenta as principais bandas de estiramentos presentes nos compostos (4), (5) e (6).

Tabela 4.15. Frequências de infravermelho mais significativa (cm^{-1}) para os compostos (4), (5) e (6).

	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{NH}^+)$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{NN})$	$\nu(\text{OH})$
(4)	3344 3280	2982	1708	1617	1201	3194
(5)	3434 3282	2924	1692	1599	1227	
(6)	3435 3280	2918	1694	1600	1227	

Estes compostos apresentam vibrações referentes às ligações NH que estão em posições diferentes na molécula e, portanto apresentam-se em bandas com diferentes números de onda. Estas bandas são identificadas na região de 3280 a 3434 cm^{-1} . Já o estiramento referente a ligação NH^+ aparece em uma região menor que 3000 cm^{-1} . Pode-se observar que para os sais (5) e (6), ocorre uma diminuição do número de onda referente ao estiramento desta ligação, demonstrando que a presença dos ânions de ouro diminui a energia destas

vibrações. Este fenômeno ocorre também com os $\nu(\text{C}=\text{O})$ e $\nu(\text{C}=\text{N})$ que é o oposto do que ocorre nos espectros de IV que correlacionam os compostos de (1) a (3).

Outra diferença importante nestes espectros está na presença da banda da ligação OH em 3194 cm^{-1} e está relacionada à presença de moléculas de água nos interstícios cristalinos, que ocorre no pré-ligante, mas deixa de existir nos sais.

4.9. Caracterização química e estrutural do complexo $[\text{Au}(\text{Hdpcfts})\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, (7)

O complexo (7) é derivado de um ligante di-2-piridil cetona feniltiossemicarbazona que reagiu com o sal de ouro(III), $[\text{HPy}][\text{AuCl}_4]$. A Figura 4.29 traz a projeção ORTEP para o complexo (7) com as respectivas nomeações dos átomos que constituem a estrutura cristalina e molecular.

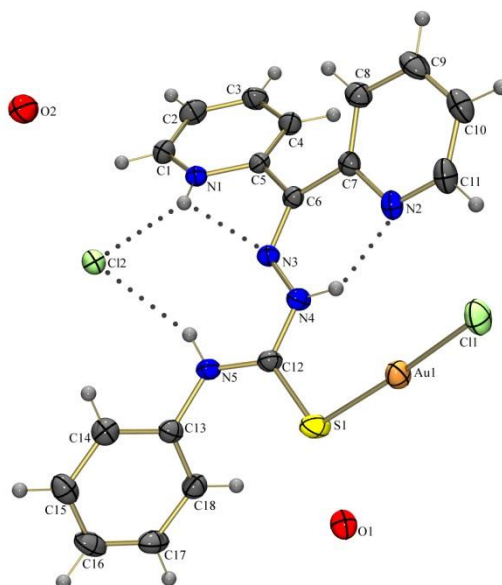


Figura 4.29. Diagrama ORTEP da estrutura do complexo (7). Elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%. Os átomos de hidrogênio das moléculas de água foram omitidos.

Nesta estrutura pode-se observar que há quatro ligações hidrogênio intramoleculares, de modo que as interações entre as diversas unidades assimétricas do cristal são forças de Van der Waals de caráter mais fraco. Além disso, podem ser vistas duas moléculas de água que ocuparam zonas intersticiais vazias do cristal.

O ligante atua de forma monodentada, estando coordenado ao átomo de ouro através de um átomo de enxofre da tiossemicarbazona. Um íon cloreto completa a esfera de coordenação do átomo de ouro(I) que apresenta uma geometria linear. Para avaliar melhor a geometria e características do complexo, serão utilizados os dados contidos na Tabela 4.16.

Tabela 4.16. Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o complexo (7). Desvios padrão entre parênteses.

Comprimentos de Ligação (Å)		Comprimentos de ligação (°)		Ângulos de ligação (°)	
Au(1)-S(1)	2,252(15)	C(12)-N(4)	1,352(5)	S(1)-Au(1)-Cl(1)	174,24(6)
Au(1)-Cl(1)	2,273(15)	N(3)-C(6)	1,290(5)	C(12)-S(1)-Au(1)	105,62(17)
S(1)-C(12)	1,711(4)	N(3)-N(4)	1,353(5)	N(5)-C(12)-S(1)	122,4(3)
C(12)-N(5)	1,312(6)			N(4)-C(12)-S(1)	120,0(4)

O ângulo de ligação formado entre Cl(1)-Au(1)-S(1) é de 174,24(6)°, pode-se afirmar que a geometria exibida pelo átomo de ouro(I) é linear levemente distorcida. O comprimento teórico da ligação Au-S é de 2,36Å,⁵⁵ entretanto, neste composto esta ligação é mais curta, medindo 2,252(15) Å, indicando que a ligação entre estes dois átomos apresenta grau $d\pi-d\pi$. Isto ocorre também em outros complexos de ouro deste tipo já relatados na literatura.⁴¹

No trabalho publicado por Suni e colaboradores em 2006,⁵³ o agente complexante é caracterizado estruturalmente e nele o comprimento da ligação S(1)-C(12) é igual a 1,676(12)Å, enquanto que em (7) esta ligação é consideravelmente maior, com valor de 1,711(4)Å. Isto pode ser explicado pelo fato de que o átomo de ouro por ter se coordenado ao ligante através do átomo de enxofre, passa a dividir sua densidade eletrônica entre estas duas ligações, tornando a ligação com o carbono mais comprida e mais fraca.

O complexo (7) cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $C2/c$, o mesmo apresentado pelo composto (4), que é o pré-ligante di-2-piridil cetona fenilsemicarbazona. Há oito unidades assimétricas na cela, conforme pode ser verificado em sua representação segundo o plano cristalográfico ab cristalográfico na Figura 4.30.

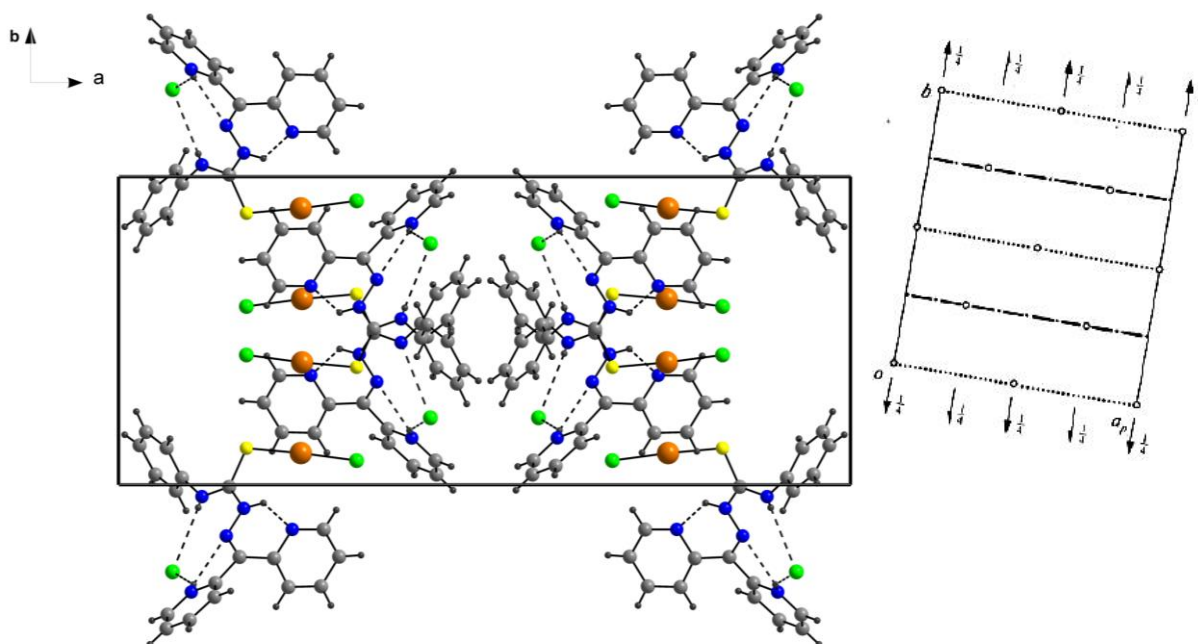


Figura 4.30. Projeção da cela unitária do complexo (7) no plano cristalográfico ab e diagrama para o grupo espacial $C2/c$ extraído da *International Tables for Crystallography*. As moléculas de água foram omitidas por motivo de clareza.

Nesta cela, todos os átomos encontram-se em posições comuns, não sendo compartilhados por mais de uma cela unitária e a própria unidade assimétrica é neutra, considerando que ouro(I) e o ligante são carregados positivamente e há dois íons cloretos carregados negativamente. Além disso, observa-se na Figura 4.30 a formação de uma cavidade no centro da cela com distância de $8,937(2)$ Å. Este tipo de cavidade é extensivamente estudado devido à possibilidade de aplicação em tecnologias biológicas, o que torna o complexo ainda mais interessante.

Os dados da coleta e análise por difração de raios X de monocristal para a estrutura do complexo (7) estão citados na Tabela 4.17.

Tabela 4.17. Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura do complexo (7).

Composto	$[\text{Au}(\text{HdpcftsZ})\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Fórmula molecular	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{AuCl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$
Massa molecular ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	638,32
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$C2/c$
Parâmetros de cela	
8.0168(2)	31,094(7)

<i>b</i> (Å)	12,270(3)
<i>c</i> (Å)	11,885(3)
α (°)	90
β (°)	110,174(10)
γ (°)	90
V (Å ³)	4256,38(18)
Z	8
Densidade (mg/cm³) – calculada	1,992
Coefficiente linear de absorção μ (mm⁻¹)	7,287
Região de varredura angular θ (°)	1,80 - 26,41
Índices de varredura <i>h, k, l</i>	
	$-37 \leq h \leq 38$
	$-14 \leq k \leq 15$
	$-14 \leq l \leq 14$
Número de reflexões	
Coletadas	15424
Independentes	4345
Completeness (%)	99,0
Método de solução da estrutura	Métodos Diretos
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Programa de refinamento	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
Critério de observação	[I > 2 σ (I)]
Número de parâmetros	263
Correção de absorção	Multi-scan (SADABS)
	T _{min} = 0,2737 T _{máx} = 0,4286
F(000)	2464
Goodness-of-fit (F²)	0,980
Índices de discordância finais	R ₁ = 0,0320, wR ₂ = 0,0710
Coefficiente de extinção	0,00000(3)
Densidade eletrônica residual (e·Å⁻³)	1,024 (0,839 Å de Au1)

4.10. Discussão do espectro de infravermelho para o complexo (7)

O equipamento utilizado para determinação dos espectros de infravermelho do complexo tem como limite inferior de detecção 400 cm⁻¹. É sabido que os modos vibracionais relacionados a ligações de ouro com enxofre e com cloro ocorrem numa região próxima a 300

cm^{-1} e, portanto não aparecem neste espectro de infravermelho realizado.⁵⁶ As vibrações presentes no espectro do complexo podem ser comparadas com o espectro obtido para seu ligante isoladamente. As Figuras 4.31 e 4.32 são o espectro do ligante e do complexo, respectivamente.

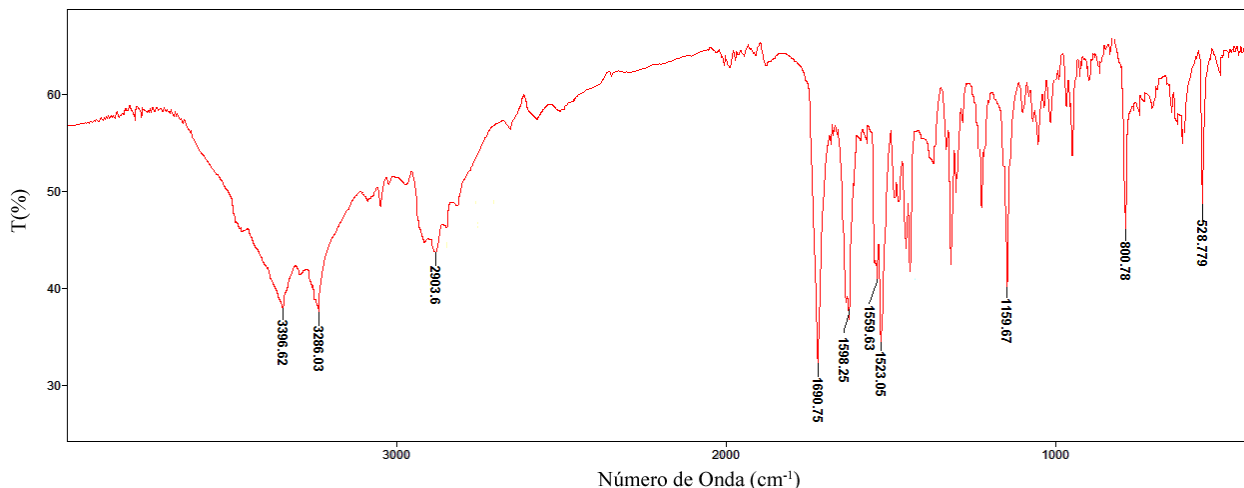


Figura 4.31. Espectro de infravermelho para o composto di-2-piridil cetona feniltiossemicarbazona.

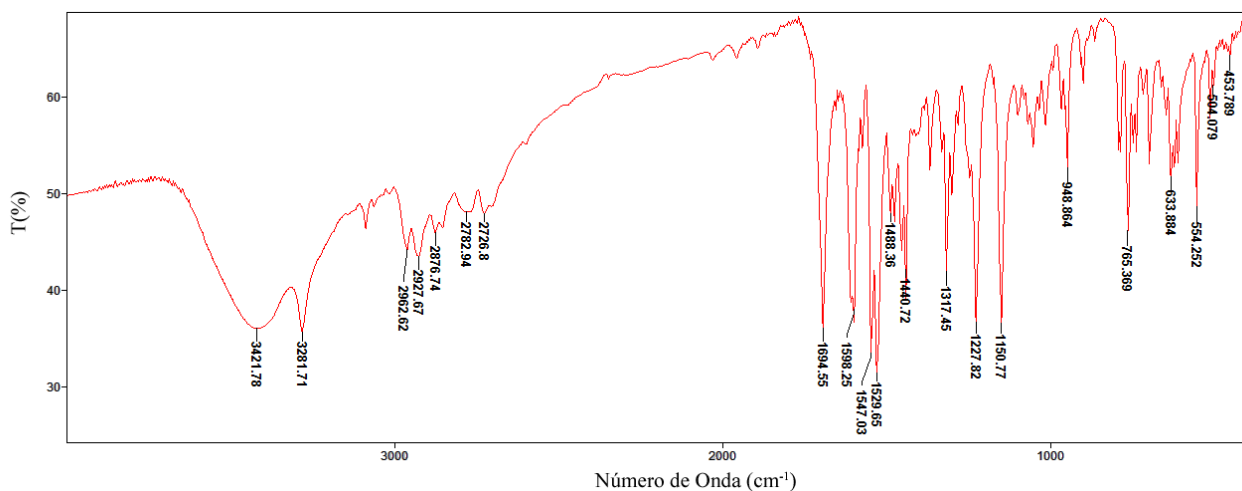


Figura 4.32. Espectro de infravermelho do complexo (7).

A Tabela 4.18 apresenta as frequências para os principais modos vibracionais presentes na tiossemicarbazona e no complexo (7).

Tabela 4.18. Frequências de infravermelho mais significativas (cm^{-1}) para o composto (7) e seu pré-ligante isolado.

	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{NH}^+)$	$\nu(\text{C}=\text{S})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{NN})$	$\nu(\text{OH})$
Pré-ligante	3391 3286	2903	800	1690	1159	
(7)	3281	2927	765	1694	1150	3421

Como pode ser observado, o pré-ligante isolado apresenta duas bandas referentes ao estiramento da vibração da ligação NH, sendo que ambas estão presentes no complexo, porém a um maior número de onda, mas que foi sobreposta pela banda OH em 3421 cm^{-1} presente apenas no complexo. As frequências de vibração do $\nu(\text{C}=\text{N})$ e $\nu(\text{NN})$ mudam pouco após a complexação, ao passo que a banda referente ao $\nu(\text{C}=\text{S})$ sofrem variação na ordem de 35 cm^{-1} . Isto é esperado, já que o átomo de enxofre é o sítio coordenativo do ligante e ocorre normalmente em complexos de ouro em que a ligação ocorre a partir deste átomo.⁵⁷

4.12. Estudo de Citotoxicidade *in vitro*

A atividade citotóxica dos agentes complexantes, sais e complexos estão listadas na Tabela 4.19, com seus respectivos percentuais de inibição. As amostras estão enumeradas segundo o padrão utilizado até aqui e a amostra de número (8) corresponde à di-2-piridil cetona feniltiossemicarbazona, que é a tiossemicarbazona utilizada na obtenção do complexo (7). A concentração inibitória de 50% das células (CI_{50}) das substâncias ativas foi calculada apenas para a amostra que apresentou atividade maior que 80% em pelo menos duas linhagens, neste caso, a única delas foi a número oito.

Tabela 4.19. Percentual de inibição do crescimento celular (IC%) das amostras em três linhagens tumorais. Valores em média \pm DPM.

Amostra	OVCAR8	GI%	HCT-116	GI%	SF-295	GI%
Nº	média	SD	média	SD	média	SD
(1)	0%	5,31%	8,96%	6,41%	22,00%	0,83%
(2)	0%	7,96%	6,87%	3,85%	25,99%	1,66%
(3)	0%	3,98%	5,13%	5,92%	19,82%	3,46%
(4)	4,39%	1,81%	12,38%	14,60%	29,08%	2,56%
(5)	0%	1,09%	5,76%	8,39%	20,24%	2,41%
(6)	2,17%	4,22%	7,01%	0,69%	25,09%	1,28%

(7)	0%	19,18%	0,00%	3,95%	26,79%	7,76%
(8)	100%	0,24%	82,84%	1,97%	96,17%	0,00%

Foram testados três tipos de linhagens de células cancerígenas: a OVCAR-8, que é de carcinoma de ovário, HCT-116 de carcinoma de colón e a SF-295, referente à glioblastoma. Nenhum dos compostos aqui sintetizados apresentou atividade para estas linhagens. O único valor positivo foi encontrado para (8), que é o ligante do complexo (7), demonstrando que, neste caso, a complexação ao metal diminuiu a interação entre este composto e o meio biológico.

Esta característica do pré-ligante (8) já havia sido percebida em outros tipos de linhagens de células, conforme trabalho de Lovejoy e colaboradores, publicado em 2006.⁵⁸ Porém, aqui foi testada qualitativamente a atividade hemolítica deste composto em eritrócitos de camundongo e o resultado foi positivo, ou seja, estes compostos além de apresentarem citotoxicidade para células de câncer, nocivo também para células do sangue sadias.

***5: CONCLUSÕES E
PERSPECTIVAS***

Tendo em vista os objetivos propostos e de acordo com os resultados aqui apresentados sobre a síntese, análise cristalográfica e biológica de novos compostos de ouro com semicarbazonas e tiossemicarbazonas, pode-se concluir que:

- I. Foram obtidos e caracterizados sete novos compostos que apresentam estruturas cristalinas e moleculares inéditas, envolvendo a classe de compostos das semicarbazonas e tiossemicarbazonas, sendo dois pré-ligantes orgânicos, quatro sais de ouro(III) e um complexo de ouro(I);
- II. Os compostos sintetizados comprovam a tendência que o átomo de ouro tem em se coordenar com tiossemicarbazonas através do átomo de enxofre para formar complexos, ao passo que dificilmente liga-se ao átomo de oxigênio e tende a formar sais com semicarbazonas;
- III. Os compostos **(1)** e **(4)** obtidos são agentes complexantes do tipo semicarbazonas e observa-se que em suas estruturas cristalinas há presença de ligações hidrogênio intra e intermoleculares que, no caso de **(1)**, forma um agregado supramolecular;
- IV. Os compostos **(2)** e **(3)**, bem como os compostos **(5)** e **(6)**, são isoestruturais entre si, ocorrendo a alteração dos halogênios cloreto e brometo. Esses compostos são sais e todos apresentam átomos em posição especial na cela unitária, com contribuições de carga proporcionais à sua porção que faz parte da cela;
- V. A geometria observada para as ligações ao redor do átomo de ouro são linear para ouro(I), nos sais com semicarbazonas, e quadrado-planar para ouro(III), no complexo com tiossemicarbazona;
- VI. Todos os compostos sintetizados são iônicos e sugerem uma forte tendência do átomo de nitrogênio de um anel da piridina em ser protonado. O ligante assume dessa forma uma carga positiva que é contrabalaneada por íons cloreto;

- VII. Os íons cloreto presentes nos compostos são estabilizados por meio de ligações hidrogênio de ordem intra e intermolecular, o que garante, para os compostos (2) e (3), o arranjo supramolecular destes cristais;
- VIII. Os índices de discordância encontrados na resolução das estruturas variam entre 0,0269 e 0,0565 e estão dentro dos parâmetros considerados bons, indicando que o método de elucidação das estruturas dos compostos foi eficiente e apresenta boa resolução;
- IX. Nenhum dos compostos analisados apresentou atividade antiproliferativa nas linhagens de células testadas;
- X. O complexo de ouro(I) com di-2-piridil cetona feniltiossemicarbazona exibiu uma grande queda na atividade quando comparada ao ligante isolado, que possui baixo valor de CI_{50} , indicando que a presença do metal inibiu a interação do composto com o meio biológico.

Apesar de os compostos não apresentarem citotoxicidade nas linhagens de células testadas, isto não significa que eles não possuem atividades antimalária, antibacteriana, antituberculosa, antiviral, entre outras apresentadas por estas classes de compostos. Como perspectivas, espera-se complementar as análises de caracterização, além de testar o potencial biológico destes compostos em outros tipos de células.

***6: REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orvig, C.; Abrams, M.; *Chem. Reviews* **1999**, *99*, 2201.
2. Benite, A.M.C.; Machado, S.P.; Barreiro, E. J.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 2062.
3. Cohen, S. M.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 115.
4. Khan, S.A.; Yusulf, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2270.
5. Casas, J.S.; Tasende, M.S.G.; Sordo, J.; *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *209*, 197.
6. Sriram, D.; Yogeewari, P.; Thirumurugan, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3923.
7. Dogmagk, G.; Behnisch, R.; Mietsch, f.; Schmidt, H. *Naturwissenschaften* **1946**, 315.
8. Casini, C.; Hartinger, C.; Gabbiani, C.; Mini, C.; Dyson, P.; Keppler, B.; Messori, L.; *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 564.
9. Gabbiani, C.; Casini, A.; Messori, L. *Gold Bull* **2007**, *40*, 73.
10. Liu, W.; Bendorf, K.; Proetto, M.; Abram, U.; Hagenbach, A.; Gust, R.; *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8605.
11. Joshi, C.; Khosla, N.; Tiwari, P.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *14*, 571.0
12. Scovill, J.P.; Klayman, D.L.; Lambros, C.; Childs, G.E.; Notsch, J.D.; *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 87.
13. Hu, W.X.; Zhou, W.; Xia, C.N.; Wen, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *16*, 2213.
14. Khanye, S.D.; Smith, G. S.; Lategan, C.; Smith, P.J.; Gut, J. Rosenthal, P.J.; Chibale, K. *J. Inorg. Biochem.* **2010**, *104*, 1079.
15. Chikate, R.C.; Belapure, A.R.; Padhye, S.B.; West, D.X. *Polyhedron* **2005**, *24*, 889.
16. Reena, T.A.; Patrapatchandra Kurup, M.R. *Spectroch. Acta Part A* **2010**, *76*, 322.
17. Cerecetto, H.; González, M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 1185.
18. Pavan, F.R.; Maia, P.I.S.; Leite, S.R.A.; Deflon, V.M.; Batista, A.A.; Sato, D.N.; Franzblau, A.G.; Leite, C.Q.F. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1898.
19. Maccari, R.; Ottana, R.; Virigotta, M.G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2509.
20. Rodriguez, G.M.; *Trends Microbiol.* **2006**, *14*, 320.
21. Walcourt, A.; Loyevsky, M.; Lovejoy, D.N.; Gourdek, V.R.; Richardson, D.R. *Int. J. Biochem.* **2004**, *36*, 401.
22. Reena, T.A.; Seena, M.R.; Patrapatchandra Kurup, M.R. *Polyhedron* **2008**, *27*, 3461.
23. Reena, T.A.; Seena, M.R.; Patrapatchandra Kurup, M.R. *Polyhedron* **2007**, *26*, 3097.
24. Reena, T.A.; Seena, M.R.; Patrapatchandra Kurup, M.R. *Polyhedron* **2008**, *27*, 1825.
25. Battaglia, L.P.; Ferrari, M.B.; Boggia, R. *Inorg. Chim. Acta.* 1994, *215*, 85.
26. Navarro, M. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 2070.

27. Liu, W.; Bendorf, K.; Proetto, M.; Abram, U.; Hagenbach, A.; Gust, R.; *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8605.
28. Ott, I.; *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 1670.
29. Liu, W.; Bendorf, K.; Abram, U.; Niu, B.; Mariappan, A.; Gust, R.; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5927
30. Acuña-Cueva, E.R.; Jiménez-Pulido, S.B.; Moreno-Carretero, M.N.; Quiróz-Olozábal, M.; *Struct. Chem.* **2004**, *15*, 159.
31. Odani, A.; Masuda, H.; Inukai, K.; Yamuachi, O.J. *J. Amer. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6294.
32. Acuña-Cuevo, E.R.; Hueso-Ureña, F.; Jiménez-Pulido, S.B.; Moreno-Carretero, M.N. *J. Mol. Model.* **2000**, *6*, 433.
33. Ballarin, B.; Busetto, L.; Cassani, C.; Femoni, C. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 2055.
34. Lin, I.J.B.; Vasam, C.S.; *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3498.
35. Ortner, K.; Abram, U. *Inorg. Chem. Commun.* **1998**, *1*, 251.
36. Casañeiras, A.; Dehnen, S.; Fuchs, A.; García-Santos, I.; Sevillano, P. *Dalton Trans.* **2009**, 2731.
37. García-Santos, I.; Hagenbach, A.; Abram, U. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2004**, 677.
38. Sreekanth, A.; Fun, H.K.; Kurup, M.R.P.; *Inorg. Chem. Commun.* **2004**, *7*, 1250.
39. Bottenus, B.N.; Kana, P.; Jenkins, T.; Ballard, B. Rold, T.L.; Barnes, C.; Cutler, C.; Hoffman, T.J.; Green, M. A.; Jurisson, S.A.; *Nucl. Med. Biol.* **2010**, *37*, 41.
40. Maia, S.I.P.; Nguyen, H.H.; Ponader, D.; Hagenbach, A.; Bergeman, S.; Gust, R. Deflon, V.M.; Abram, U. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 1604.
41. Castañeiras, A.; Fernández, N. H.; Rodríguez, R.F.; Santos, I.G. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 1432.
42. Sheldrick, G.M.; SHELXS-97 Programa para resolução de estruturas, **1997**.
43. Sheldrick, G.M.; SHELXS-97 Programa para refinamento de estruturas, **1997**.
44. Farrugia, L.J. *J. Appli. Cryst.* **1999**, *32*, 387. WingX versão 1.80.05.
45. Farrugia, L.J. *J. Appli. Cryst.* **1997**, *30*, 565. Programa de representação das elipsoides da estrutura cristalina versão 2.02.
46. Brandsburg, K. Diamond versão 2.1.c. Programa de representação de estruturas cristalinas.
47. Mosmann, T. *J. Immunol. Methods*, **1983**, *16*, 55.
48. Berridge, M. *Biochemical*, **1996**, *4*, 19.

49. Hahn, T. *International Tables for Crystallography*, Vol A Space-Group Symmetry, 2ª Edição, The International Union of Crystallography, D. Reudel Publishing Company, Dordrecht, **1987**.
50. Duan, C.; Wu, B.; Mak, T.C.W. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 3485.
51. Battaglia, L.P.; Berzolla, P.G.; Corradi, A.B.; Pelizzi, C. *J. Cryst. Spectr. Res.* **1993**, *23*, 973.
52. Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 3ª Edição, Wiley-Interscience, New York, **1986**.
53. Suni, V.; Kurup, V.R.P.; Nethaji, M. *Spectrochim. Acta Part A*, **2006**, *63*, 174.
54. Castiñeiras, A.; Dehnen, S. Fuchs, A. García-Santos, I.; Sevillano, P. *Dalton Trans.* **2009**, 2731.
55. Huheey, J. E.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L. *Inorganic Chemistry Principles of Structure and Reactivity*, 4ª edição; Harper Collins, New York, **1993**.
56. Casas, J.S.; Castiño, M.V.; Cifuentes, M.C.; Garcia-Monteagudo, J.C.; Sanchez, A.; Sordo, J.; Abram, U. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 1009.
57. Khanye, S.D.; Smith, G. S.; Lategan, C.; Smith, P.J.; Gut, J. Rosenthal, P.J.; Chibale, K. *J. Inorg. Biochem.* **2010**, *104*, 1079.
58. Lovejoy, B.D.; Sharp, M.; Seebacher, N.; Obeidy, P.; Prichard, T.; Stefani, C.; Basha, T.; Sharpe, P.C.; Jansson, P.J.; Kalinowski, D.S.; Bernhardt, P.V.; Richardson, D.R. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7230.

ANEXO 1

ANEXO 1: RELATÓRIOS CRISTALOGRAFICOS**Relatório Cristalográfico da Estrutura (1)****Tabela A1.1. Comprimentos de ligações (Å) para (1).**

N(1)-C(1)	1,340(14)	C(2)-C(3)	1,381(18)
N(1)-C(5)	1,348(14)	C(2)-H(2)	0,9300
N(1)-H(1A)	0,876(18)	C(3)-H(3)	0,9300
C(5)-C(4)	1,387(15)	N(2)-C(11)	1,333(15)
C(5)-C(6)	1,477(14)	C(8)-C(9)	1,386(17)
N(3)-C(6)	1,298(13)	C(8)-H(8)	0,9300
N(3)-N(4)	1,342(12)	C(9)-C(10)	1,378(2)
C(4)-C(3)	1,381(16)	C(9)-H(9)	0,9300
C(4)-H(4)	0,9300	C(10)-C(11)	1,379(2)
N(4)-C(12)	1,385(14)	C(10)-H(10)	0,9300
N(4)-H(4A)	0,856(18)	C(11)-H(11)	0,9300
C(7)-N(2)	1,345(14)	C(12)-O(1)	1,225(13)
C(7)-C(8)	1,389(15)	C(12)-N(5)	1,329(16)
C(7)-C(6)	1,487(14)	N(5)-H(5A)	0,876(18)
C(1)-C(2)	1,368(17)	N(5)-H(5B)	0,88(2)
C(1)-H(1)	0,930		

Tabela A1.2. Ângulos de ligação (°) para (1)

C(1)-N(1)-C(5)	123,35(10)	C(3)-C(4)-C(5)	119,98(11)
C(1)-N(1)-H(1A)	117,5(11)	C(3)-C(4)-H(4)	120,0
C(5)-N(1)-H(1A)	118,9(11)	C(5)-C(4)-H(4)	120,0
N(1)-C(5)-C(4)	117,42(9)	N(3)-N(4)-C(12)	121,92(10)
N(1)-C(5)-C(6)	117,44(9)	N(3)-N(4)-H(4A)	120,4(12)
C(4)-C(5)-C(6)	125,09(10)	C(12)-N(4)-H(4A)	116,9(12)
C(6)-N(3)-N(4)	119,07(9)	N(2)-C(7)-C(8)	122,04(10)

N(2)-C(7)-C(6)	115,87(9)	C(7)-C(8)-H(8)	120,6
C(8)-C(7)-C(6)	122,05(9)	C(10)-C(9)-C(8)	119,25(11)
N(1)-C(1)-C(2)	120,62(11)	C(10)-C(9)-H(9)	120,4
N(1)-C(1)-H(1)	119,7	C(8)-C(9)-H(9)	120,4
C(2)-C(1)-H(1)	119,7	C(9)-C(10)-C(11)	118,22(11)
C(1)-C(2)-C(3)	117,94(10)	C(9)-C(10)-H(10)	120,9
C(1)-C(2)-H(2)	121,0	C(11)-C(10)-H(10)	120,9
C(3)-C(2)-H(2)	121,0	N(2)-C(11)-C(10)	123,69(12)
N(3)-C(6)-C(5)	113,16(9)	N(2)-C(11)-H(11)	118,2
N(3)-C(6)-C(7)	126,52(9)	C(10)-C(11)-H(11)	118,2
C(5)-C(6)-C(7)	120,32(9)	O(1)-C(12)-N(5)	125,07(11)
C(2)-C(3)-C(4)	120,64(11)	O(1)-C(12)-N(4)	117,17(11)
C(2)-C(3)-H(3)	119,7	N(5)-C(12)-N(4)	117,76(10)
C(4)-C(3)-H(3)	119,7	C(12)-N(5)-H(5A)	123,6(12)
C(11)-N(2)-C(7)	117,94(10)	C(12)-N(5)-H(5B)	114,0(12)
C(9)-C(8)-C(7)	118,80(11)	H(5A)-N(5)-H(5B)	122,2(17)
C(9)-C(8)-H(8)	120,6		

Tabela A1.3. Distâncias de ligação de hidrogênio (Å) e ângulos (°) para (1).

	Doador-H	Receptor-H	Doador-Aceptor	Ângulo
N(1)-H(1A)...Cl(1)	0,876(18)	2,279(17)	3,036(10)	144,7(14)
N(5)-H(5A)...Cl(1)	0,876(18)	2,542(18)	3,394(12)	164,5(16)
N(4)-H(4A)...N(2)	0,856(18)	2,032(18)	2,681(14)	131,9(16)
N(5)-H(5B)...Cl(1)#1	0,88(2)	2,70(2)	3,576(12)	174,3(15)

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes:

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

Relatório Cristalográfico da Estrutura (2)**Tabela A2.1. Comprimentos de ligações (Å) para (2).**

Au(1)-Br(2)	2,405(2)	C(2)-H(2)	0,930
Au(1)-Br(1)	2,410(3)	Au(2)-Br(8)	2,392(3)
Au(1)-Br(3)	2,421(3)	Au(2)-Br(6)	2,404(3)
Au(1)-Br(4)	2,422(3)	Au(2)-Br(5)	2,410(3)
N(1)-C(1)	1,26(2)	Au(2)-Br(7)	2,14(3)
N(1)-C(5)	1,41(2)	N(6)-C(17)	1,25(2)
N(1)-H(1A)	0,8600	N(6)-C(13)	1,39(2)
C(7)-N(2)	1,31(2)	N(6)-H(6)	0,860
C(7)-C(8)	1,45(2)	N(8)-C(18)	1,20(2)
C(7)-C(6)	1,49(2)	N(8)-N(9)	1,285(19)
N(2)-C(11)	1,45(2)	C(18)-C(19)	1,52(2)
N(3)-C(6)	1,35(2)	C(18)-C(17)	1,54(2)
N(3)-N(4)	1,414(19)	N(7)-C(23)	1,27(2)
C(6)-C(5)	1,41(2)	N(7)-C(19)	1,41(2)
C(1)-C(2)	1,39(3)	C(19)-C(20)	1,30(3)
C(1)-H(1)	0,930	N(9)-C(24)	1,37(2)
C(9)-C(10)	1,40(3)	N(9)-H(9A)	0,860
C(9)-C(8)	1,41(3)	C(23)-C(22)	1,33(3)
C(9)-H(9)	0,930	C(23)-H(23)	0,930
C(11)-C(10)	1,39(3)	C(21)-C(22)	1,35(3)
C(11)-H(11)	0,930	C(21)-C(20)	1,39(2)
C(8)-H(8)	0,930	C(21)-H(21)	0,930
C(10)-H(10)	0,930	C(17)-C(16)	1,32(2)
C(4)-C(3)	1,28(2)	C(13)-C(14)	1,34(3)
C(4)-C(5)	1,41(2)	C(13)-H(13)	0,930
C(4)-H(4)	0,930	C(20)-H(20)	0,930
C(3)-C(2)	1,41(3)	C(22)-H(22)	0,930
C(3)-H(3)	0,930	C(15)-C(14)	1,34(3)

C(15)-C(16)	1,49(3)	N(4)-C(12)	1,37(2)
C(15)-H(15)	0,930	N(4)-H(4A)	0,87(12)
C(16)-H(16)	0,930	C(14)-H(14)	0,930
C(24)-O(2)	1,21(2)	C(12)-O(1)	1,25(2)
C(24)-N(10)	1,31(2)	C(12)-N(5)	1,36(2)
N(10)-H(10A)	0,860	N(5)-H(5A)	0,860
N(10)-H(10B)	0,860	N(5)-H(5B)	0,860

Tabela A2.2. Ângulos de ligação (°) para (2)

Br(2)-Au(1)-Br(1)	89,91(11)	C(10)-C(9)-C(8)	123,6(17)
Br(2)-Au(1)-Br(3)	176,26(13)	C(10)-C(9)-H(9)	118,2
Br(1)-Au(1)-Br(3)	89,18(11)	C(8)-C(9)-H(9)	118,2
Br(2)-Au(1)-Br(4)	90,42(10)	C(10)-C(11)-N(2)	121,8(17)
Br(1)-Au(1)-Br(4)	178,76(12)	C(10)-C(11)-H(11)	119,1
Br(3)-Au(1)-Br(4)	90,57(10)	N(2)-C(11)-H(11)	119,1
C(1)-N(1)-C(5)	122,6(16)	C(9)-C(8)-C(7)	113,3(16)
C(1)-N(1)-H(1A)	118,7	C(9)-C(8)-H(8)	123,4
C(5)-N(1)-H(1A)	118,7	C(7)-C(8)-H(8)	123,4
N(2)-C(7)-C(8)	127,0(14)	C(11)-C(10)-C(9)	117,2(16)
N(2)-C(7)-C(6)	114,3(16)	C(11)-C(10)-H(10)	121,4
C(8)-C(7)-C(6)	118,7(17)	C(9)-C(10)-H(10)	121,4
C(7)-N(2)-C(11)	116,4(17)	C(3)-C(4)-C(5)	118,5(17)
C(6)-N(3)-N(4)	116,2(14)	C(3)-C(4)-H(4)	120,7
N(3)-C(6)-C(5)	115,3(15)	C(5)-C(4)-H(4)	120,7
N(3)-C(6)-C(7)	123,0(15)	C(4)-C(3)-C(2)	123,7(18)
C(5)-C(6)-C(7)	121,5(14)	C(4)-C(3)-H(3)	118,1
N(1)-C(1)-C(2)	120,6(16)	C(2)-C(3)-H(3)	118,1
N(1)-C(1)-H(1)	119,7	C(1)-C(2)-C(3)	116,6(16)
C(2)-C(1)-H(1)	119,7	C(1)-C(2)-H(2)	121,7

C(3)-C(2)-H(2)	121,7	C(14)-C(13)-N(6)	118,8(18)
Br(8)-Au(2)-Br(6)	89,99(11)	C(14)-C(13)-H(13)	120,6
Br(8)-Au(2)-Br(5)	178,51(12)	N(6)-C(13)-H(13)	120,6
Br(6)-Au(2)-Br(5)	91,37(11)	C(19)-C(20)-C(21)	123,2(19)
Br(8)-Au(2)-Br(7)	88,62(10)	C(19)-C(20)-H(20)	118,4
Br(6)-Au(2)-Br(7)	177,86(13)	C(21)-C(20)-H(20)	118,4
Br(5)-Au(2)-Br(7)	90,02(10)	C(23)-C(22)-C(21)	121,9(16)
C(17)-N(6)-C(13)	125,4(16)	C(23)-C(22)-H(22)	119,1
C(17)-N(6)-H(6)	117,3	C(21)-C(22)-H(22)	119,1
C(13)-N(6)-H(6)	117,3	C(14)-C(15)-C(16)	116,2
C(18)-N(8)-N(9)	124,8(14)	C(14)-C(15)-H(15)	121,9
N(8)-C(18)-C(19)	128,4(15)	C(16)-C(15)-H(15)	121,9
N(8)-C(18)-C(17)	119,7(14)	C(17)-C(16)-C(15)	121,3(18)
C(19)-C(18)-C(17)	111,9(15)	C(17)-C(16)-H(16)	119,3
C(23)-N(7)-C(19)	121,5(17)	C(15)-C(16)-H(16)	119,3
C(20)-C(19)-N(7)	116,4(15)	O(2)-C(24)-N(10)	123,8(18)
C(20)-C(19)-C(18)	125,6(16)	O(2)-C(24)-N(9)	121,3(15)
N(7)-C(19)-C(18)	117,9(17)	N(10)-C(24)-N(9)	114,4(17)
N(8)-N(9)-C(24)	125,0(13)	C(24)-N(10)-H(10A)	120,0
N(8)-N(9)-H(9A)	117,5	C(24)-N(10)-H(10B)	120,0
C(24)-N(9)-H(9A)	117,5	H(10A)-N(10)-H(10B)	120,0
N(7)-C(23)-C(22)	121,(2)	C(12)-N(4)-N(3)	115,6(13)
N(7)-C(23)-H(23)	119,7	C(12)-N(4)-H(4A)	104(8)
C(22)-C(23)-H(23)	119,7	N(3)-N(4)-H(4A)	140(8)
C(22)-C(21)-C(20)	115,(2)	C(13)-C(14)-C(15)	120,1(19)
C(22)-C(21)-H(21)	122,3	C(13)-C(14)-H(14)	119,9
C(20)-C(21)-H(21)	122,3	C(15)-C(14)-H(14)	119,9
N(6)-C(17)-C(16)	117,8(16)	O(1)-C(12)-N(5)	124,2(17)
N(6)-C(17)-C(18)	115,9(15)	O(1)-C(12)-N(4)	116,9(14)
C(16)-C(17)-C(18)	126,3(16)	N(5)-C(12)-N(4)	118,8(16)

C(12)-N(5)-H(5A)	120,0	C(4)-C(5)-C(6)	123,8(16)
C(12)-N(5)-H(5B)	120,0	C(4)-C(5)-N(1)	117,5(16)
H(5A)-N(5)-H(5B)	120,0	C(6)-C(5)-N(1)	118,7(15)

Tabela A2.3. Distâncias de ligação de hidrogênio (Å) e ângulos (°) para (2).

	Doador-H	Receptor-H	Doador-Aceptor	Ângulo
N(1)-H(1A)...Cl(1)#1	0,86	2,31	3,083(15)	150,1
N(6)-H(6)...Cl(2)#2	0,86	2,41	3,156(16)	145,7
N(9)-H(9A)...O(1)#3	0,86	2,04	2,866(17)	161,0
N(10)-H(10A)...Cl(1)#4	0,86	2,43	3,289(15)	172,2
N(10)-H(10B)...Cl(2)#2	0,86	2,56	3,358(14)	155,3
N(5)-H(5A)...Cl(2)#5	0,86	2,43	3,261(16)	163,8
N(5)-H(5B)...Cl(1)#1	0,86	2,57	3,353(16)	151,1
N(4)-H(4A)...O(2)#4	0,87(12)	2,05(12)	2,845(18)	152(12)

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes:

#1 $x-1, y, z$ #2 $x, y, z+1$ #3 $x, -y+1, z-1/2$ #4 $x, -y+1, z+1/2$ #5 $x-1, -y+1, z+1/2$

Relatório Cristalográfico da Estrutura (3)**Tabela A3.1. Comprimentos de ligações (Å) para (3).**

Au(1)-Cl(2)#1	2,279(9)	C(3)-H(3)	0,96(6)
Au(1)-Cl(2)	2,279(9)	C(2)-C(1)	1,372(5)
Au(1)-Cl(1)	2,279(8)	C(2)-H(2)	0,88(5)
Au(1)-Cl(1)#1	2,279(8)	C(12)-N(1)	1,321(4)
N(1)-C(1)	1,335(4)	C(1)-H(1)	0,91(6)
N(1)-C(5)	1,355(3)	C(5)-C(4)	1,387(4)
N(1)-H(1A)	0,91(6)	C(4)-H(4)	0,85(5)
N(3)-C(6)	1,299(4)	C(7)-C(8)	1,386(4)
N(3)-N(4)	1,337(3)	C(8)-C(9)	1,391(4)
C(6)-C(5)	1,473(4)	C(8)-H(8)	0,91(5)
C(6)-C(7)	1,491(4)	N(5)-H(5A)	0,79(5)
O(1)-C(12)	1,229(4)	N(5)-H(5B)	0,81(5)
N(2)-C(7)	1,336(4)	C(10)-C(11)	1,376(6)
N(2)-C(11)	1,338(4)	C(10)-C(9)	1,379(6)
N(4)-C(12)	1,385(4)	C(10)-H(10)	0,84(7)
N(4)-H(4A)	0,89(5)	C(9)-H(9)	1,06(6)
C(3)-C(2)	1,375(5)	C(11)-H(11)	0,89(5)
C(3)-C(4)	1,388(4)		

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes:

#1 -x+1,-y+1,-z

Tabela A3.2. Ângulos de ligação (°) para (3)

Cl(2)#1-Au(1)-Cl(2)	180,0	Cl(1)-Au(1)-Cl(1)#1	180,0
Cl(2)#1-Au(1)-Cl(1)	89,82(4)	C(1)-N(1)-C(5)	123,3(3)
Cl(2)-Au(1)-Cl(1)	90,18(4)	C(1)-N(1)-H(1A)	115(3)
Cl(2)#1-Au(1)-Cl(1)#1	90,18(4)	C(5)-N(1)-H(1A)	122(3)
Cl(2)-Au(1)-Cl(1)#1	89,82(4)	C(6)-N(3)-N(4)	118,9(2)

N(3)-C(6)-C(5)	114,1(2)	C(5)-C(4)-C(3)	119,7(3)
N(3)-C(6)-C(7)	125,1(2)	C(5)-C(4)-H(4)	118(3)
C(5)-C(6)-C(7)	120,8(2)	C(3)-C(4)-H(4)	122(3)
C(7)-N(2)-C(11)	117,6(3)	N(2)-C(7)-C(8)	122,7(3)
N(3)-N(4)-C(12)	121,6(3)	N(2)-C(7)-C(6)	116,0(3)
N(3)-N(4)-H(4A)	121(3)	C(8)-C(7)-C(6)	121,2(3)
C(12)-N(4)-H(4A)	117(3)	C(7)-C(8)-C(9)	118,6(3)
C(2)-C(3)-C(4)	120,6(3)	C(7)-C(8)-H(8)	122(3)
C(2)-C(3)-H(3)	123(3)	C(9)-C(8)-H(8)	119(3)
C(4)-C(3)-H(3)	117(3)	C(12)-N(5)-H(5A)	118(3)
C(1)-C(2)-C(3)	118,4(3)	C(12)-N(5)-H(5B)	119(3)
C(1)-C(2)-H(2)	120(3)	H(5A)-N(5)-H(5B)	122(5)
C(3)-C(2)-H(2)	121(3)	C(11)-C(10)-C(9)	118,2(3)
O(1)-C(12)-N(5)	125,9(3)	C(11)-C(10)-H(10)	120(4)
O(1)-C(12)-N(4)	116,7(3)	C(9)-C(10)-H(10)	122(4)
N(5)-C(12)-N(4)	117,3(3)	C(10)-C(9)-C(8)	119,1(3)
N(1)-C(1)-C(2)	120,5(3)	C(10)-C(9)-H(9)	115(3)
N(1)-C(1)-H(1)	118(3)	C(8)-C(9)-H(9)	126(3)
C(2)-C(1)-H(1)	121(3)	N(2)-C(11)-C(10)	123,8(4)
N(1)-C(5)-C(4)	117,6(2)	N(2)-C(11)-H(11)	116(3)
N(1)-C(5)-C(6)	117,2(2)	C(10)-C(11)-H(11)	119(3)
C(4)-C(5)-C(6)	125,1(3)		

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes:

#1 -x+1,-y+1,-z

Tabela A3.3. Distâncias de ligação de hidrogênio (Å) e ângulos (°) para (3).

	Doador-H	Receptor-H	Doador-Aceptor	Ângulo
N(1)-H(1A)...Cl(3)	0,91(6)	2,34(6)	3,160(3)	151(5)
N(4)-H(4A)...N(2)	0,89(5)	2,07(5)	2,728(4)	130(4)
N(5)-H(5A)...Cl(3)	0,79(5)	2,61(5)	3,337(3)	155(4)
N(5)-H(5B)...O(1)#1	0,81(5)	2,05(5)	2,861(4)	172(5)

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes:

#1 -x+1,-y+1,-z

Relatório Cristalográfico da Estrutura (4)**Tabela A4.1. Comprimentos de ligações (Å) para (4).**

N(4)-N(3)	1,342(3)	C(7)-C(6)	1,468(3)
N(4)-C(12)	1,389(3)	C(4)-C(3)	1,366(4)
N(5)-C(12)	1,335(3)	C(13)-C(18)	1,368(4)
N(5)-C(13)	1,420(3)	C(13)-C(14)	1,385(4)
N(3)-C(6)	1,305(3)	C(14)-C(15)	1,388(4)
N(1)-C(1)	1,342(3)	C(10)-C(9)	1,361(4)
N(1)-C(5)	1,343(3)	C(10)-C(11)	1,373(4)
N(2)-C(11)	1,335(3)	C(8)-C(9)	1,369(4)
N(2)-C(7)	1,347(3)	C(1)-C(2)	1,360(4)
O(1)-C(12)	1,216(3)	C(3)-C(2)	1,370(4)
C(5)-C(4)	1,378(3)	C(15)-C(16)	1,358(5)
C(5)-C(6)	1,480(3)	C(18)-C(17)	1,387(4)
C(7)-C(8)	1,388(3)	C(16)-C(17)	1,373(5)

Tabela A4.2. Ângulos de ligação (°) para (4)

N(3)-N(4)-C(12)	120,9(2)	N(2)-C(7)-C(8)	121,0(2)
C(12)-N(5)-C(13)	126,7(2)	N(2)-C(7)-C(6)	116,9(2)
C(6)-N(3)-N(4)	119,7(2)	C(8)-C(7)-C(6)	122,1(2)
C(1)-N(1)-C(5)	123,5(2)	N(3)-C(6)-C(7)	128,0(2)
C(11)-N(2)-C(7)	117,7(2)	N(3)-C(6)-C(5)	112,1(2)
O(1)-C(12)-N(5)	126,7(2)	C(7)-C(6)-C(5)	119,9(2)
O(1)-C(12)-N(4)	117,4(2)	C(3)-C(4)-C(5)	119,7(3)
N(5)-C(12)-N(4)	115,8(2)	C(18)-C(13)-C(14)	119,5(2)
N(1)-C(5)-C(4)	117,6(2)	C(18)-C(13)-N(5)	117,8(2)
N(1)-C(5)-C(6)	117,4(2)	C(14)-C(13)-N(5)	122,7(2)
C(4)-C(5)-C(6)	124,9(2)	C(13)-C(14)-C(15)	119,4(3)

C(9)-C(10)-C(11)	117,9(3)	C(16)-C(15)-C(14)	121,0(3)
C(9)-C(8)-C(7)	119,6(3)	C(10)-C(9)-C(8)	119,7(3)
N(1)-C(1)-C(2)	119,7(3)	C(13)-C(18)-C(17)	120,3(3)
C(4)-C(3)-C(2)	121,1(3)	C(15)-C(16)-C(17)	119,6(3)
C(1)-C(2)-C(3)	118,4(3)	C(16)-C(17)-C(18)	120,1(3)
N(2)-C(11)-C(10)	124,0(3)		

Tabela A4.3. Distâncias de ligação de hidrogênio (Å) e ângulos (°) para (4).

	Doador-H	Receptor-H	Doador-Aceptor	Ângulo
N(4)-H(4A)...N(2)	0,86(3)	2,00(3)	2,651(3)	132(2)
N(5)-H(5A)...Cl(1)	0,83(3)	2,81(3)	3,527(3)	146(2)
N(1)-H(1A)...Cl(1)	0,88(3)	2,24(3)	3,080(2)	160(3)

Relatório Cristalográfico da Estrutura (5)**Tabela A5.1. Comprimentos de ligações (Å) para (5).**

Au(1)-Br(2)#1	2,415(7)	C(5)-C(4)	1,388(6)
Au(1)-Br(2)	2,415(7)	C(5)-C(6)	1,470(5)
Au(1)-Br(1)	2,417(8)	C(6)-C(7)	1,482(6)
Au(1)-Br(1)#1	2,417(8)	C(7)-C(8)	1,398(6)
N(1)-C(1)	1,340(5)	C(4)-C(3)	1,389(6)
N(1)-C(5)	1,345(5)	C(13)-C(14)	1,389(6)
O(1)-C(12)	1,215(5)	C(13)-C(18)	1,396(6)
N(5)-C(12)	1,347(5)	C(3)-C(2)	1,364(7)
N(5)-C(13)	1,408(5)	C(11)-C(10)	1,373(7)
N(3)-C(6)	1,299(5)	C(14)-C(15)	1,387(7)
N(3)-N(4)	1,342(4)	C(18)-C(17)	1,373(7)
N(4)-C(12)	1,385(5)	C(15)-C(16)	1,363(8)
N(2)-C(11)	1,326(6)	C(16)-C(17)	1,386(8)
N(2)-C(7)	1,342(5)	C(8)-C(9)	1,376(8)
C(1)-C(2)	1,364(7)	C(10)-C(9)	1,360(8)

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes:

#1 -x,-y+1,-z+1

Tabela A5.2. Ângulos de ligação (°) para (5)

Br(2)#1-Au(1)-Br(2)	180,0	C(12)-N(5)-C(13)	127,1(3)
Br(2)#1-Au(1)-Br(1)	89,07(3)	C(6)-N(3)-N(4)	120,1(3)
Br(2)-Au(1)-Br(1)	90,93(3)	N(3)-N(4)-C(12)	122,9(4)
Br(2)#1-Au(1)-Br(1)#1	90,93(3)	C(11)-N(2)-C(7)	118,6(4)
Br(2)-Au(1)-Br(1)#1	89,07(3)	N(1)-C(1)-C(2)	119,8(4)
Br(1)-Au(1)-Br(1)#1	180,00(3)	N(1)-C(5)-C(4)	117,2(4)
C(1)-N(1)-C(5)	124,1(4)	N(1)-C(5)-C(6)	117,9(3)

C(4)-C(5)-C(6)	124,8(4)	C(18)-C(13)-N(5)	117,4(4)
N(3)-C(6)-C(5)	113,1(3)	C(2)-C(3)-C(4)	121,3(4)
N(3)-C(6)-C(7)	127,6(3)	C(1)-C(2)-C(3)	118,4(4)
C(5)-C(6)-C(7)	119,3(3)	N(2)-C(11)-C(10)	123,3(5)
O(1)-C(12)-N(5)	126,7(4)	C(15)-C(14)-C(13)	119,6(5)
O(1)-C(12)-N(4)	118,4(4)	C(17)-C(18)-C(13)	120,9(4)
N(5)-C(12)-N(4)	114,9(3)	C(16)-C(15)-C(14)	121,5(5)
N(2)-C(7)-C(8)	121,0(4)	C(15)-C(16)-C(17)	119,3(5)
N(2)-C(7)-C(6)	117,5(4)	C(18)-C(17)-C(16)	120,1(5)
C(8)-C(7)-C(6)	121,4(4)	C(9)-C(8)-C(7)	118,7(5)
C(5)-C(4)-C(3)	119,2(4)	C(9)-C(10)-C(11)	118,5(5)
C(14)-C(13)-C(18)	118,6(4)	C(10)-C(9)-C(8)	119,8(5)
C(14)-C(13)-N(5)	123,9(4)		

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes:

#1 -x,-y+1,-z+1

Tabela A5.3. Distâncias de ligação de hidrogênio (Å) e ângulos (°) para (5).

	Doador-H	Receptor-H	Doador-Aceptor	Ângulo
N(5)-H(5A)...Cl(1)#2	0,77(5)	2,65(5)	3,385(4)	163(4)
N(4)-H(4A)...N(2)	0,73(5)	2,12(5)	2,695(5)	136(5)
N(1)-H(1A)...Cl(1)#2	0,86	2,20	3,014(3)	158,7

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes:

#2 -x,-y+1,-z+1

Relatório Cristalográfico da Estrutura (6)**Tabela A6.1. Comprimentos de ligações (Å) para (6).**

Au(1)-Cl(2)#1	2,272(10)	C(2)-C(3)	1,369(4)
Au(1)-Cl(2)	2,272(10)	C(3)-C(4)	1,388(3)
Au(1)-Cl(1)	2,275(11)	C(4)-C(5)	1,388(3)
Au(1)-Cl(1)#1	2,275(11)	C(5)-C(6)	1,482(3)
O(1)-C(12)	1,219(3)	C(6)-C(7)	1,478(3)
N(1)-C(5)	1,337(3)	C(7)-C(8)	1,390(3)
N(1)-C(1)	1,338(3)	C(8)-C(9)	1,382(5)
N(2)-C(11)	1,330(3)	C(9)-C(10)	1,369(5)
N(2)-C(7)	1,343(3)	C(10)-C(11)	1,374(4)
N(3)-C(6)	1,299(3)	C(13)-C(18)	1,385(4)
N(3)-N(4)	1,344(2)	C(13)-C(14)	1,393(3)
N(4)-C(12)	1,393(3)	C(14)-C(15)	1,392(4)
N(5)-C(12)	1,345(3)	C(15)-C(16)	1,369(5)
N(5)-C(13)	1,412(3)	C(16)-C(17)	1,376(5)
C(1)-C(2)	1,370(4)	C(17)-C(18)	1,384(4)

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes:

#1 -x+1,-y+1,-z+1

Tabela A6.2. Ângulos de ligação (°) para (6)

Cl(2)#1-Au(1)-Cl(2)	180,0	C(11)-N(2)-C(7)	118,2(2)
Cl(2)#1-Au(1)-Cl(1)	89,40(5)	C(6)-N(3)-N(4)	119,24(19)
Cl(2)-Au(1)-Cl(1)	90,60(4)	N(3)-N(4)-C(12)	121,8(2)
Cl(2)#1-Au(1)-Cl(1)#1	90,60(4)	C(12)-N(5)-C(13)	127,22(19)
Cl(2)-Au(1)-Cl(1)#1	89,40(4)	N(1)-C(1)-C(2)	119,3(2)
Cl(1)-Au(1)-Cl(1)#1	180,0	C(3)-C(2)-C(1)	118,6(2)
C(5)-N(1)-C(1)	124,4(2)	C(2)-C(3)-C(4)	121,1(2)

C(5)-C(4)-C(3)	118,8(2)	N(2)-C(11)-C(10)	123,4(3)
N(1)-C(5)-C(4)	117,8(2)	O(1)-C(12)-N(5)	126,6(2)
N(1)-C(5)-C(6)	117,86(19)	O(1)-C(12)-N(4)	117,9(2)
C(4)-C(5)-C(6)	124,3(2)	N(5)-C(12)-N(4)	115,7(19)
N(3)-C(6)-C(7)	127,95(19)	C(18)-C(13)-C(14)	119,2(2)
N(3)-C(6)-C(5)	112,69(19)	C(18)-C(13)-N(5)	117,2(2)
C(7)-C(6)-C(5)	119,35(19)	C(14)-C(13)-N(5)	123,6(2)
N(2)-C(7)-C(8)	121,6(2)	C(15)-C(14)-C(13)	119,1(3)
N(2)-C(7)-C(6)	117,1(2)	C(16)-C(15)-C(14)	121,5(3)
C(8)-C(7)-C(6)	121,3(2)	C(15)-C(16)-C(17)	119,4(3)
C(9)-C(8)-C(7)	119,0(3)	C(16)-C(17)-C(18)	120,3(3)
C(10)-C(9)-C(8)	119,0(3)	C(17)-C(18)-C(13)	120,6(3)
C(9)-C(10)-C(11)	118,7(3)		

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes:

#1 -x+1,-y+1,-z+1

Tabela A6.3. Distâncias de ligação de hidrogênio (Å) e ângulos (°) para (6).

	Doador-H	Receptor-H	Doador-Aceptor	Ângulo
N(5)-H(5A)...N(3)	0,75(3)	2,33(3)	2,694(3)	112(3)
N(5)-H(5A)...Cl(3)#1	0,75(3)	2,69(3)	3,376(19)	154(3)
N(4)-H(4A)...N(2)	0,82(3)	2,03(3)	2,692(3)	137(3)
N(1)-H(1A)...Cl(3)#2	0,77(3)	2,27(3)	3,012(2)	165(3)

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes:

#1 x+1, y+1, z+1 #2 x+1, y+1, z+1

Relatório Cristalográfico da Estrutura (7)**Tabela A7.1. Comprimentos de ligações (Å) para (7).**

Au(1)-S(1)	2,252(15)	C(7)-N(2)	1,363(6)
Au(1)-Cl(1)	2,273(15)	C(7)-C(8)	1,380(6)
S(1)-C(12)	1,711(4)	C(4)-C(3)	1,387(7)
C(12)-N(5)	1,312(6)	C(1)-N(1)	1,333(6)
C(12)-N(4)	1,352(5)	C(1)-C(2)	1,365(7)
N(3)-C(6)	1,290(5)	C(18)-C(17)	1,392(7)
N(3)-N(4)	1,353(5)	C(15)-C(16)	1,381(8)
N(5)-C(13)	1,438(6)	C(15)-C(14)	1,384(7)
C(13)-C(18)	1,384(7)	C(16)-C(17)	1,348(8)
C(13)-C(14)	1,397(7)	C(3)-C(2)	1,362(7)
C(5)-N(1)	1,344(6)	N(2)-C(11)	1,325(7)
C(5)-C(4)	1,375(6)	C(9)-C(10)	1,364(8)
C(5)-C(6)	1,486(6)	C(9)-C(8)	1,384(7)
C(6)-C(7)	1,478(6)	C(11)-C(10)	1,377(7)

Tabela A7.2. Ângulos de ligação (°) para (7)

S(1)-Au(1)-Cl(1)	174,24(6)	C(14)-C(13)-N(5)	117,2(4)
C(12)-S(1)-Au(1)	105,62(17)	N(1)-C(5)-C(4)	118,4(4)
N(5)-C(12)-N(4)	117,6(4)	N(1)-C(5)-C(6)	116,8(4)
N(5)-C(12)-S(1)	122,4(3)	C(4)-C(5)-C(6)	124,6(4)
N(4)-C(12)-S(1)	120,0(4)	N(3)-C(6)-C(7)	128,7(4)
C(6)-N(3)-N(4)	119,6(4)	N(3)-C(6)-C(5)	111,9(4)
C(12)-N(5)-C(13)	126,2(4)	C(7)-C(6)-C(5)	119,4(4)
C(12)-N(4)-N(3)	118,5(4)	N(2)-C(7)-C(8)	121,7(5)
C(18)-C(13)-C(14)	120,8(5)	N(2)-C(7)-C(6)	115,7(4)
C(18)-C(13)-N(5)	121,9(4)	C(8)-C(7)-C(6)	122,6(4)

C(5)-C(4)-C(3)	119,5(5)	C(3)-C(2)-C(1)	119,1(5)
N(1)-C(1)-C(2)	120,1(5)	C(11)-N(2)-C(7)	117,4(5)
C(13)-C(18)-C(17)	118,1(5)	C(1)-N(1)-C(5)	122,8(4)
C(16)-C(15)-C(14)	120,2(5)	C(10)-C(9)-C(8)	119,8(5)
C(17)-C(16)-C(15)	120,2(5)	C(7)-C(8)-C(9)	118,9(5)
C(15)-C(14)-C(13)	118,9(5)	N(2)-C(11)-C(10)	124,2(6)
C(16)-C(17)-C(18)	121,7(5)	C(9)-C(10)-C(11)	118,0(5)
C(2)-C(3)-C(4)	120,0(5)		

Tabela A7.3. Distâncias de ligação de hidrogênio (Å) e ângulos (°) para (7).

	Doador-H	Receptor-H	Doador-Aceptor	Ângulo
N(5)-H(5A)...Cl(2)	0.86	2.45	3.244(4)	152.8
N(4)-H(4A)...N(2)	0.86	1.97	2.628(6)	133.0
N(1)-H(1A)...N(3)	0.78(4)	2.26(4)	2.656(5)	112(4)
N(1)-H(1A)...Cl(2)	0.78(4)	2.31(4)	2.989(4)	146(4)