

Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-Graduação em Química
Doutorado em Química

JOANA DARC SOUZA CHAVES

**“SÍNTESE DE COMPLEXOS DE OURO COM LIGANTES SULFURADOS E
AMINADOS, POTENCIAIS AGENTES ANTICANCERÍGENOS E
ANTITUBERCULOSE”**

JUIZ DE FORA – MG

2014

Universidade Federal de Juiz de Fora

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química



***Síntese de Complexos de Ouro com Ligantes
Sulfurados e Aminados, Potenciais Agentes
Anticancerígenos e Antituberculose***

Joana Darc Souza Chaves

Orientador: Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida

Co-orientadora: Profa. Dra. Ana Paula Soares Fontes

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Química.

JUIZ DE FORA

2014

Chaves, Joana Darc Souza .

Síntese de complexos de ouro com ligantes sulfurados e
aminados, potenciais agentes anticancerígenos e
antituberculose / Joana Darc Souza Chaves. -- 2014.
361 f.

Orientador: Mauro Vieira de Almeida

Coorientadora: Ana Paula Soares Fontes

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora,
Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em
Química, 2014.

1. Carboidratos. 2. Aromáticos. 3. Heterocíclicos. 4.
Complexos de ouro. 5. Antitumoral. I. Almeida, Mauro Vieira
de , orient. II. Fontes, Ana Paula Soares, coorient. III.
Título.

“Sou muito grata às adversidades que apareceram na minha vida, pois elas me ensinaram a tolerância, a perseverança e outras qualidades, que sem essas diversidades, eu jamais conheceria”

Napolean Hill

Dedico esse trabalho à minha família, meus pais, João e Iolanda, meu esposo Alessandro e minhas irmãs Grécia, Ligia, Lara, Telma e Itália pelo carinho, amor, compreensão e pela presença constante e me incentivarem nos momentos felizes e difíceis de minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar os caminhos nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades;

Ao meu orientador, Professor Mauro Vieira de Almeida, por todos os ensinamentos desde a iniciação científica, por partilhar seus conhecimentos, sua amizade, sua compreensão em vários momentos difíceis, durante a realização deste trabalho, pela excelente orientação, pela competência, interesse, e grande paciência, obrigada por tudo;

A minha co-orientadora, Professora Ana Paula Soares Fontes, pelas valorosas discussões, as inúmeras correções e sugestões durante a realização do trabalho;

A professora Heveline Silva pela realização dos testes de atividade citotóxica e pelo grande incentivo na obtenção dos cristais dos complexos;

A Professora Denise Crispim Tavares, UNIFRAN-SP pela realização dos testes de atividade citotóxica;

À pesquisadora Maria Cristina S. Lourenço, FIOCRUZ-RJ, pela realização dos testes de atividade antituberculose;

Ao Professor Renato Matos e ao aluno Gustavo pela realização das análises de voltametria cíclica;

A Professora Charlane Cimini Corrêa e ao discente Thiago Martins Francisco, pelas realizações das medidas de difração de raios X, que ajudaram muito na elucidação da estrutura dos complexos;

Ao Dr. Robert Dodd, Institut de Chimie des Substances Naturelles- ICSN-CNRS-França, pelos espectros de massa de alta resolução;

Ao Dr. Humberto, e ao doutorando Gilson pelas medidas de difração de raios X;

Aos doutorandos Nelson e Gilson pela realização dos espectros de Raman e por discussões que permitiram engrandecer meu trabalho;

A Professora Mara Rúbia por estar sempre me ajudando e a Professora Mireille pelo carinho e atenção;

Ao amigo Gilson pelos inúmeros favores que me prestou sempre com a maior boa vontade, compartilhando bons momentos desde a graduação, que certamente não esquecerei;

As alunas Fernanda, Tharcilla e Mariana que me ajudaram na obtenção dos ligantes e nos espectros no infravermelho e nos pontos e fusão e,

Aos amigos de laboratório: João Vitor, Fernanda, Taís, Gisele, Tharcilla, Lucas, Celso, Guto que me ajudaram de diversas maneiras, e por tornarem o laboratório um ambiente agradável;

Aos demais colegas do Nupeq, Camila, Balbino, Angelina, Fábio, Bianca, Lígia, Felipe, Eloah, Willian, Tatiane, Arturene, Juliana, Rafael, Gabriel, Adriana e Mathias, entre outros, pelos momentos compartilhados;

A todos os professores do Departamento de Química que contribuíram de forma direta e/ou indireta para minha formação acadêmica, em especial aos professores, Richard, Giovanni, Aloísio e Cuin;

Às secretárias do Departamento de Química e da pós-graduação, Maria e Simone pela atenção e ajuda sempre que foram requisitadas;

A todos os meus familiares e amigos, que com seu carinho, atenção e apoio colaboraram com esta conquista;

A CAPES, FAPEMIG, CNPQ E A REDE MINEIRA DE QUÍMICA PELO APOIO FINANCEIRO.

RESUMO

As propriedades medicinais do ouro têm sido exploradas ao longo da história da civilização. Na China, em 2500 a.C o ouro era usado para tratar varíola, úlceras da pele, sarampo e lepra. Em 1890 o sal $\text{Na}[\text{AuCl}_4]$ foi usado no tratamento da tuberculose e sífilis. Compostos de ouro contendo carboidratos têm sido usados na medicina, para tratar artrite reumatóide por mais de 50 anos, porém outras propriedades biológicas destes compostos vêm sendo descritas na literatura, como as propriedades antitumorais, antibacterianas, antifúngicas e antiviral.

A síntese de compostos derivados de carboidratos tem cada vez mais importância na química medicinal, destacando-se a grande variedade de atividade biológica e a baixa toxicidade apresentada por estes compostos.

As 1,3-tiazolidinas e os 1,3,4-oxadiazóis constituem uma interessante classe de compostos heterocíclicos por estarem presentes em substâncias com diferentes atividades biológicas, destacando-se a antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória, analgésica, anticonvulsivante e anticancerígena.

O primeiro capítulo deste trabalho traz uma introdução geral sobre o ouro, o câncer e a tuberculose. O segundo capítulo descreve a síntese de novos compostos de ouro(I) e ouro(III) com ligantes derivados de carboidrato, candidatos a agentes antitumorais e antibacterianos. Os resultados da atividade antitumoral e antituberculose apresentados pelos complexos de ouro preparados são promissores.

O terceiro e último capítulo descreve a síntese e atividade antitumoral de novos complexos de ouro(I) e ouro(III), potenciais agentes antitumorais, com ligantes derivados de aromáticos e dos heterocíclicos: 1,3-tiazolidina-2-tiona e 1,3,4-oxadiazol-2-tiona e de alquil ou aril fosfinas. Tais unidades aromáticas possuem diferentes substituintes na posição quatro do anel, visando verificar a influência dos mesmos e das fosfinas na atividade antitumoral. Os complexos de ouro(I) foram mais ativos que a cisplatina e apresentaram alto índices de seletividade.

Palavras chave: complexos de ouro, carboidratos, aromáticos, heterocíclicos, antitumoral.

ABSTRACT

The medicinal properties of gold have been explored throughout the history of civilization. In China, 2500 BC, gold was used to treat smallpox, skin ulcers, measles and leprosy. In the 1890's the salt $\text{Na}[\text{AuCl}_4]$ was used to treat tuberculosis and syphilis. Gold compounds containing carbohydrates have been used in medicine, to treat rheumatoid arthritis for last 50 years, but other biological properties have been described in the literature such as antitumor, antibacterial, antifungal and antiviral.

The synthesis of compounds derived from carbohydrates has become increasingly important in medicinal chemistry, due to the wide range of biological activity and low toxicity by these compounds.

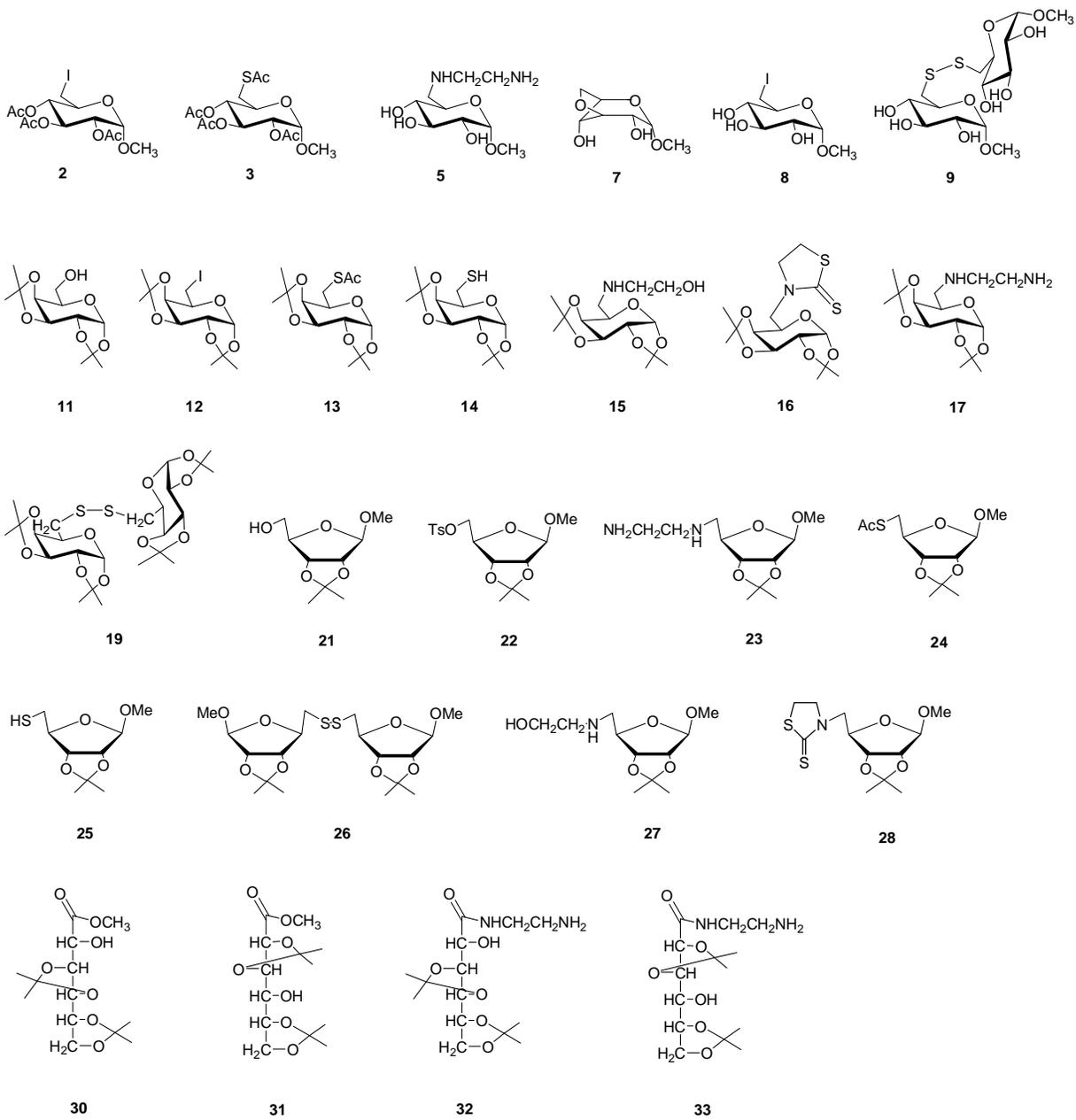
The 1,3-thiazolidines and 1,3,4-oxadiazoles are an interesting heterocyclic class of compounds being present in substances with different biological activities, notably antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, analgesic, anticonvulsant and anti-cancer.

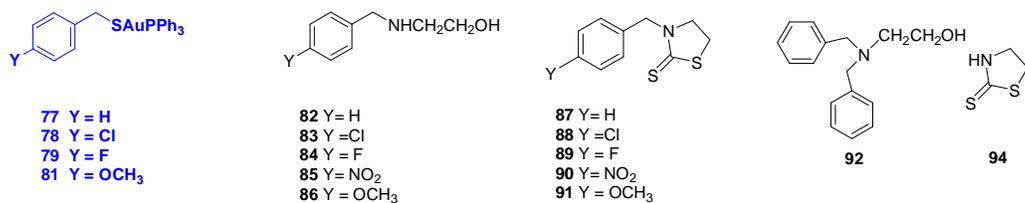
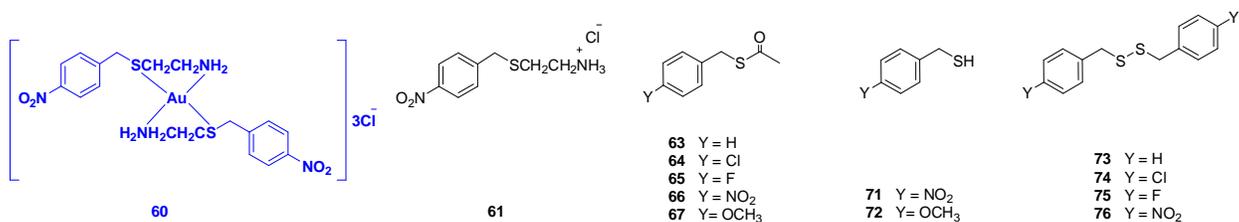
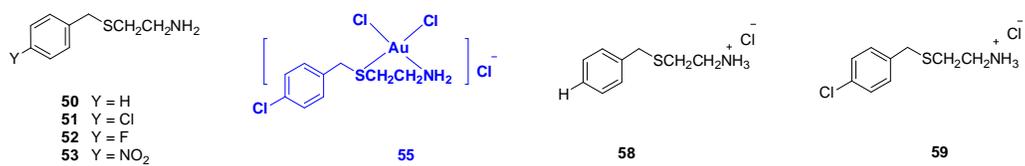
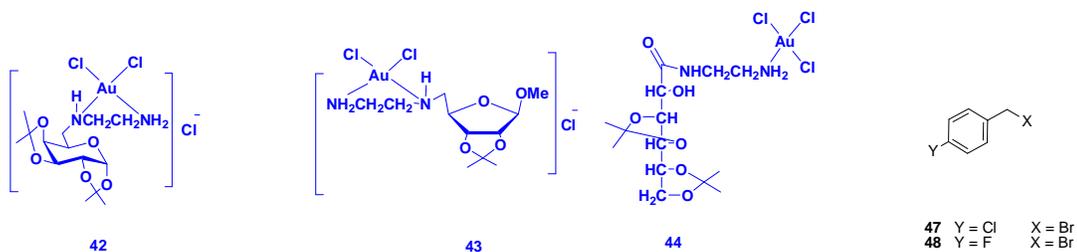
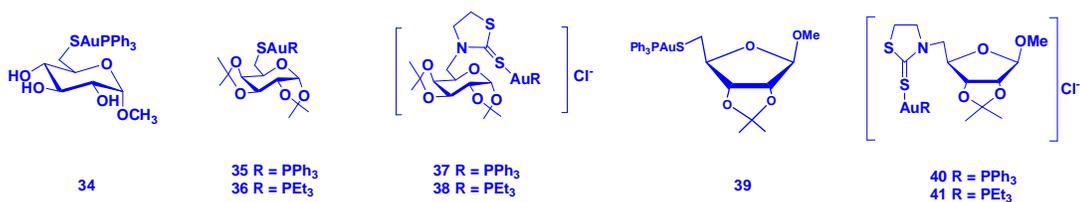
The first chapter of this thesis provides a general introduction on gold, cancer and tuberculosis. The second chapter describes the synthesis of novel gold(I) and gold(III) compounds with ligands derived from carbohydrate, candidates for antitumor and antibacterial agents. The results of antitumor and antituberculosis activity presented by the gold complexes prepared are promising.

The third and final chapter describes the synthesis and antitumor activity of novel gold (I) and gold(III) complexes, potential antitumor agents, derivatives of aromatic and heterocyclic ligands: 1,3-thiazolidine-2-thione and 1,3,4-oxadiazole-2-thione and alkyl or aryl phosphines. The aromatic units present different substituents on the aromatic ring in the four position to check their effect and the influence of the phosphines in antitumor activity. The gold(I) complexes were more cytotoxic than cisplatin and presented high selectivity indexes.

Keywords: carbohydrates, aromatic, heterocyclic, gold complexes, antitumor.

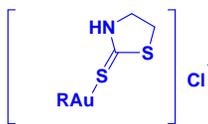
RELAÇÃO DOS COMPOSTOS PREPARADOS NESTE TRABALHO



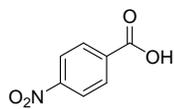




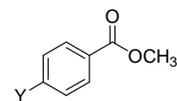
- | | | |
|-----|----------------------|----------------------|
| 95 | Y = H | R = PPh ₃ |
| 96 | Y = Cl | R = PPh ₃ |
| 97 | Y = F | R = PPh ₃ |
| 98 | Y = NO ₂ | R = PPh ₃ |
| 99 | Y = OCH ₃ | R = PPh ₃ |
| 100 | Y = H | R = PEt ₃ |
| 101 | Y = Cl | R = PEt ₃ |
| 102 | Y = F | R = PEt ₃ |
| 103 | Y = NO ₂ | R = PEt ₃ |
| 104 | Y = OCH ₃ | R = PEt ₃ |



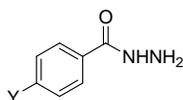
- | | |
|-----|----------------------|
| 105 | R = PPh ₃ |
| 106 | R = PEt ₃ |



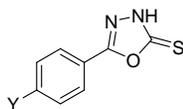
110



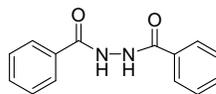
- | | |
|-----|----------------------|
| 113 | Y = Cl |
| 114 | Y = F |
| 115 | Y = NO ₂ |
| 116 | Y = OCH ₃ |



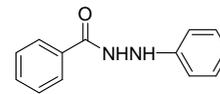
- | | |
|-----|----------------------|
| 117 | Y = H |
| 118 | Y = Cl |
| 119 | Y = F |
| 120 | Y = NO ₂ |
| 121 | Y = OCH ₃ |



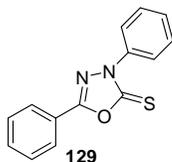
- | | |
|-----|----------------------|
| 122 | Y = H |
| 123 | Y = Cl |
| 124 | Y = F |
| 125 | Y = NO ₂ |
| 126 | Y = OCH ₃ |



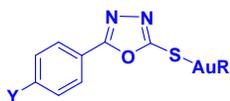
127



128



129



- | | | |
|-----|----------------------|----------------------|
| 130 | Y = H | R = PPh ₃ |
| 131 | Y = Cl | R = PPh ₃ |
| 132 | Y = F | R = PPh ₃ |
| 133 | Y = NO ₂ | R = PPh ₃ |
| 134 | Y = OCH ₃ | R = PPh ₃ |
| 135 | Y = H | R = PEt ₃ |
| 136 | Y = Cl | R = PEt ₃ |
| 137 | Y = F | R = PEt ₃ |
| 138 | Y = NO ₂ | R = PEt ₃ |
| 139 | Y = OCH ₃ | R = PEt ₃ |

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ν = número de onda

μ = micro

μM = micromolar

Ac = acetila

AcOEt = acetato de etila

Cal.= calculado

CCD = cromatografia em camada delgada

CCS = cromatografia em coluna de sílica

CIM = Concentração Inibitória Mínima

DMF = dimetilformamida

DMS = dimetil sulfeto

DMSO = dimetilsulfóxido

EMAR = Espectrometria de Massas de Alta Resolução

ESI-MS = espectroscopia de massas-ionização por eletrospray

Enc. = encontrado

Et = etila

EtOH = etanol

FF = faixa de fusão

FM = fórmula molecular

IC₅₀ = dose necessária para inibir o crescimento das células em 50%

IS = índice de seletividade

IV = infravermelho

KSAc = tioacetato de potássio

m/z = razão massa-carga

Me = metila

MeOH = metanol

MM = massa molar

mm = milímetro

mmol = milimol

Pi = piridina

PPD = teste tuberculínico

Rend. = rendimento

Rf = fator de retenção

t.a = temperatura ambiente

Ts = tosila

UV = ultravioleta

v/v = volume por volume

Símbolos e abreviações usadas nas atribuições dos espectros de RMN

δ = deslocamento químico

Ar = aromático

COSY = Espectrometria de correlação: Mapa de contornos $^1\text{H} \times ^1\text{H}$

d = duplete

dd = duplete duplo

ddd = duplo duplete duplo

Hz = Hertz

isop = isopropilideno

J = constante de acoplamento

m = multiplete

MHz = megaHertz

PEt₃ = trietilfosfina

PPh₃ = trifenilfosfina

ppm = parte por milhão

RMN de ¹³C = ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN de ¹H = ressonância magnética nuclear de hidrogênio

s = simpleto

sl = simpleto largo

t = tripleto

td = tripletos de dupletos

TMS = tetrametilsilano

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fármacos antiartrite reumatóide a base de ouro.	3
Figura 2 - Exemplos de alguns compostos de ouro com atividade biológica.	5
Figura 3 - Estimativa de casos de câncer por regiões no Brasil em 2014.	7
Figura 4 - Exemplos de alguns compostos utilizados no tratamento do câncer.	8
Figura 5 - Estrutura química da auranofina e do solganol.	14
Figura 6 - Estruturas químicas de alguns complexos de ouro(I) estudados por Mirabelli e colaboradores.	16
Figura 7 - Complexos de ouro(III) estudados por Messori e Ott.	17
Figura 8 - Planejamento estrutural para obtenção dos ligantes.	21
Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H do ligante 5 (Piridina- <i>d</i> 5, 300 MHz).	26
Figura 10 - Espectro de RMN de ^{13}C do ligante 5 (Piridina- <i>d</i> 5, 75 MHz).	27
Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H do dissulfeto 9 (Piridina- <i>d</i> 5, 300 MHz).	28
Figura 12 - Espectro de RMN de ^{13}C do dissulfeto 9 (Piridina- <i>d</i> 5, 75 MHz).	29
Figura 13 - Espectro no infravermelho dos compostos 14 e 19 .	31
Figura 14 - Espectro de RMN de ^1H do composto 14 (CDCl_3 , 300 MHz).	32
Figura 15 - Espectros de RMN de ^1H dos compostos 12 , 19 e 14 (CDCl_3 , 300 MHz).	33
Figura 16 - Espectros de RMN de ^{13}C dos compostos 12 , 19 e 14 (CDCl_3 , 75 MHz).	34
Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H do ligante 16 (CDCl_3 , 300 MHz).	35
Figura 18 - Espectro de COSY do ligante 16 (CDCl_3 , 300 MHz) região de expansão de δ 2,80-4,80.	36
Figura 19 - Espectro de RMN ^{13}C do ligante 16 (CDCl_3 , 75 MHz).	37
Figura 20 - Espectro de massas de alta resolução do ligante 16 .	37
Figura 21 - Espectros de RMN de ^1H dos compostos 22 , 25 e 26 (CDCl_3 , 300 MHz).	40
Figura 22 - Espectros de RMN de ^{13}C dos compostos 22 e 25 (CDCl_3 , 75 MHz).	41
Figura 23 - Espectro de RMN de ^1H do ligante 28 (CDCl_3 , 300 MHz).	42
Figura 24 - Espectro de COSY do ligante 28 (CDCl_3 , 300 MHz) região de expansão de δ 3,00-5,00.	42
Figura 25 - Espectro no infravermelho do ligante 33 .	44
Figura 26 - Espectro de RMN de ^1H do ligante 33 (CD_3OD , 300 MHz).	45
Figura 27 - Espectro de RMN de ^{13}C do ligante 33 (CD_3OD , 300 MHz).	45
Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H do complexo 34 (CDCl_3 , 300 MHz).	50

Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo 34 (CDCl_3 , 75 MHz).	50
Figura 30 - Espectros de RMN de ^1H do ligante 14 e dos complexos 36 e 35 (CDCl_3 , 300 MHz).	51
Figura 31 - Espectros de RMN de ^{13}C do ligante 14 e dos complexos 36 e 35 (CDCl_3 , 300 MHz).	52
Figura 32 - Espectros Raman do ligante 16 e do complexo 37 .	53
Figura 33 - Espectros de RMN de ^1H do ligante 16 e do complexo 37 (CDCl_3 , 300 MHz).	54
Figura 34 - Expansão dos espectros de RMN de ^1H dos compostos 16 e 37 , δ 2,5-5,6 (CDCl_3 , 300 MHz).	54
Figura 35 - Espectros de RMN de ^{13}C do ligante 16 e do complexo 37 (CDCl_3 , 75 MHz).	55
Figura 36 - Espectros de RMN de ^1H do ligante 25 e do complexo 39 (CDCl_3 , 300 MHz).	56
Figura 37 - Espectros de RMN de ^{13}C do ligante 25 e do complexo 29 (CDCl_3 , 75 MHz).	57
Figura 38 - Espectros no infravermelho do ligante 28 e do complexo 41 .	57
Figura 39 - Espectros de RMN de ^1H do ligante 28 e do complexo 41 (CDCl_3 , 300 MHz).	58
Figura 40 - Espectros de RMN de ^{13}C do ligante 28 e do complexo 41 (CDCl_3 , 75 MHz).	59
Figura 41 - Espectros no infravermelho dos ligantes 23 e 32 e dos complexos 43 e 44 .	62
Figura 42 - Espectros de RMN de ^1H dos complexos 42 e 43 (CDCl_3 , 300 MHz).	63
Figura 43 - Espectros de RMN de ^1H do ligante 32 e do complexo 44 (CDCl_3 , 300 MHz).	64
Figura 44 - Espectros de RMN de ^{13}C do ligante 32 e do complexo 44 (CDCl_3 , 75 MHz).	65
Figura 45 - Voltamogramas cíclicos dos complexos de ouro(III) e do sal $\text{K}[\text{AuCl}_4]$.	68
Figura 46 - Voltamogramas cíclicos de 1.10^{-3} mol/L do $\text{K}[\text{AuCl}_4]$ (a), do ligante 32 (b) e do complexo de ouro(III) 44 (c).	68
Figura 47 - Voltamogramas cíclicos de 1.10^{-3} mol/L do $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$, do complexo de ouro(I) 37 e do ligante 16 .	70
Figura 48 - Voltamogramas cíclicos de 1.10^{-3} mol/L do $\text{Au}(\text{PEt}_3)\text{Cl}$, do complexo de	70

ouro(I) **28** e do ligante **16**.

Figura 49 - Estrutura dos compostos avaliados quanto à sua atividade citotóxica em quatro linhagens de células.	72
Figura 50 - Estrutura dos compostos avaliados quanto à sua atividade citotóxica em três linhagens de células.	74
Figura 51 - Estrutura dos compostos sintetizados e avaliados quanto à sua atividade antituberculose.	76
Figura 52 - Espectro no infravermelho do composto 3 .	83
Figura 53 - Espectro de RMN de ^1H do composto 3 (CDCl_3 , 300 MHz).	83
Figura 54 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3 (CDCl_3 , 75 MHz).	84
Figura 55 - Espectro no infravermelho do composto 13 .	85
Figura 56 - Espectro de RMN de ^1H do composto 13 (CDCl_3 , 300 MHz).	85
Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13 (CDCl_3 , 75 MHz).	86
Figura 58 - Espectro no infravermelho do composto 24 .	87
Figura 59 - Espectro de RMN de ^1H do composto 24 (CDCl_3 , 300 MHz).	87
Figura 60 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 24 (CDCl_3 , 75 MHz).	88
Figura 61 - Espectro no infravermelho do composto 9 .	89
Figura 62 - Espectro no infravermelho do composto 14 .	90
Figura 63 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 14 (CDCl_3 , 75 MHz).	91
Figura 64 - Espectro no infravermelho do composto 19 .	92
Figura 65 - Espectro de RMN de ^1H do composto 19 (CDCl_3 , 300 MHz).	92
Figura 66 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 19 (CDCl_3 , 75 MHz).	93
Figura 67 - Espectro no infravermelho do composto 25 .	94
Figura 68 - Espectro de RMN de ^1H do composto 25 (CDCl_3 , 300 MHz).	94
Figura 69 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 25 (CDCl_3 , 75 MHz).	95
Figura 70 - Espectro no infravermelho do composto 26 .	96
Figura 71 - Espectro de RMN de ^1H do composto 26 (CDCl_3 , 300 MHz).	96
Figura 72 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 25 (CDCl_3 , 75 MHz).	97
Figura 73 - Espectro no infravermelho do composto 5 .	98
Figura 74 - Espectro no infravermelho do composto 27 .	103
Figura 75 - Espectro de RMN de ^1H do composto 27 (CDCl_3 , 300 MHz).	103
Figura 76 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 27 (CDCl_3 , 75 MHz).	104
Figura 77 - Espectro no infravermelho do composto 16 .	105

Figura 78 - Espectro Raman do composto 16 .	106
Figura 79 - Espectro no infravermelho do composto 28 .	107
Figura 80 - Espectro Raman do composto 28 .	107
Figura 81 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 28 (CDCl_3 , 75 MHz).	108
Figura 82 - Espectro no infravermelho do composto 22 .	110
Figura 83 - Espectro de RMN de ^1H do composto 22 (CDCl_3 , 300 MHz).	110
Figura 84 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 22 (CDCl_3 , 75 MHz).	111
Figura 85 - Espectro no infravermelho do composto 30 .	112
Figura 86 - Espectro de RMN de ^1H do composto 30 (CDCl_3 , 300 MHz).	113
Figura 87 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 30 (CDCl_3 , 75 MHz).	113
Figura 88 - Espectro no infravermelho do composto 31 .	114
Figura 89 - Espectro de RMN de ^1H do composto 31 (CDCl_3 , 300 MHz).	115
Figura 90 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 31 (CDCl_3 , 75 MHz).	115
Figura 91 - Espectro no infravermelho do composto 32 .	117
Figura 92 - Espectro Raman do composto 32 .	117
Figura 93 - Espectro de RMN de ^1H do composto 32 (CDCl_3 , 300 MHz).	118
Figura 94 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 32 (CDCl_3 , 75 MHz).	118
Figura 95 - Espectro Raman do composto 33 .	119
Figura 96 - Espectro no infravermelho do composto 35 .	121
Figura 97 - Espectro de RMN de ^1H do complexo 35 (CDCl_3 , 300 MHz).	122
Figura 98 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo 35 (CDCl_3 , 75 MHz).	122
Figura 99 - Espectro no infravermelho do composto 36 .	123
Figura 100 - Espectro de RMN de ^1H do complexo 36 (CDCl_3 , 300 MHz).	124
Figura 101 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo 36 (CDCl_3 , 75 MHz).	124
Figura 102 - Espectro no infravermelho do composto 39 .	125
Figura 103 - Espectro de RMN de ^1H do complexo 39 (CDCl_3 , 300 MHz).	126
Figura 104 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo 39 (CDCl_3 , 75 MHz).	126
Figura 105 - Espectro no infravermelho do composto 37 .	128
Figura 106 - Espectro Raman do composto 37 .	128
Figura 107 - Espectro de RMN de ^1H do complexo 37 (CDCl_3 , 300 MHz).	129
Figura 108 - Espectro de RMN de ^1H do complexo 37 , δ expansão 4-5 (CDCl_3 , 300 MHz).	129
Figura 109 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo 37 (CDCl_3 , 75 MHz).	130

Figura 110 - Espectro no infravermelho do composto 38 .	131
Figura 111 - Espectro Raman do composto 38 .	131
Figura 112 - Espectro de RMN de ^1H do complexo 38 (CDCl_3 , 300 MHz).	132
Figura 113 - Espectro de RMN de ^1H do composto 38 , expansão de δ 3-5 (CDCl_3 , 300 MHz).	132
Figura 114 - Espectro de RMN de ^1H do composto 38 , expansão de δ 1-2 (CDCl_3 , 300 MHz).	132
Figura 115 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 38 (CDCl_3 , 75 MHz).	133
Figura 116 - Espectro no infravermelho do composto 40 .	134
Figura 117 - Espectro Raman do composto 40 .	135
Figura 118 - Espectro de RMN de ^1H do complexo 40 (CDCl_3 , 300 MHz).	135
Figura 119 - Espectro de RMN de ^1H do complexo 40 , expansão δ 4-5 (CDCl_3 , 300 MHz).	136
Figura 120 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo 40 (CDCl_3 , 75 MHz).	136
Figura 121 - Espectro no infravermelho do composto 41 .	137
Figura 122 - Espectro Raman do composto 41 .	138
Figura 123 - Espectro de RMN de ^1H do complexo 41 (CDCl_3 , 300 MHz).	138
Figura 124 - Espectro de RMN de ^1H do complexo 41 , expansão δ 3-5 (CDCl_3 , 300 MHz).	139
Figura 125 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo 41 , (CDCl_3 , 75 MHz).	139
Figura 126 - Espectro no infravermelho do composto 42 .	141
Figura 127 - Espectro de RMN de ^1H do complexo 42 (CDCl_3 , 300 MHz).	141
Figura 128 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo 42 (CDCl_3 , 75 MHz).	142
Figura 129 - Espectro no infravermelho do composto 43 .	143
Figura 130 - Espectro de RMN de ^1H do complexo 43 (CDCl_3 , 300 MHz).	143
Figura 131 - Espectro no infravermelho do composto 44 .	144
Figura 132 - Espectro de RMN de ^1H do complexo 44 (CDCl_3 , 300 MHz).	145
Figura 133 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo 44 (CDCl_3 , 75 MHz).	145
Figura 134 - Estruturas químicas de alguns heterocíclicos.	149
Figura 135 - Estrutura química dos possíveis isômeros do 1,3,4-oxadiazol.	150
Figura 136 - Registro de números de patentes contendo compostos derivados do oxadiazol.	151

Figura 137 - Complexos de ouro(I) com atividade biológica sintetizados por Kouroulis <i>et al.</i>	152
Figura 138 - Complexos de ouro(I) com atividade biológica sintetizados por Trávníček <i>et al.</i>	153
Figura 139 - Espectro no infravermelho do ligante 50 .	161
Figura 140 - Espectro de RMN de ^1H do composto 50 (CDCl_3 , 300 MHz).	162
Figura 141 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 50 (CDCl_3 , 75 MHz).	163
Figura 142 - Espectro no infravermelho do ligante 51 e do complexo 55 e expansão de 800 a 300 cm^{-1} .	165
Figura 143 - Espectro no infravermelho do ligante 53 e do complexo 60 , expansão de 800 a 300 cm^{-1} .	166
Figura 144 - Espectro de RMN de ^1H composto 60 ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz).	167
Figura 145 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 60 ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz).	168
Figura 146 - Diagramas de ORTEP dos compostos 59 e 61 .	169
Figura 147 - Espectro de RMN de ^1H do composto 65 (CDCl_3 , 300 MHz).	171
Figura 148 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 65 (CDCl_3 , 75 MHz).	172
Figura 149 - Espectro no infravermelho dos compostos 66 , 71 e 76 .	173
Figura 150 - Espectros de RMN de ^1H dos compostos 71 e 76 (CDCl_3 , 300 MHz).	174
Figura 151 - Espectro de RMN de ^{13}C dos compostos 71 e 76 (CDCl_3 , 100 MHz).	175
Figura 152 - Espectros de RMN de ^1H do ligante 75 e do complexo 79 (CDCl_3 , 300 MHz).	177
Figura 153 - Diagramas ORTEP para os compostos 77 e 78 .	178
Figura 154 - Formas tautoméricas para o ligante 94 .	182
Figura 155 - Placa de CCD do ligante 87 , complexo de ouro 95 e do sal $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$, eluente 100% diclorometano, a) Revelado em UV, b) Revelado sobre chapa de aquecimento.	185
Figura 156 - Espectros no infravermelho do ligante 87 e do complexo 95 .	186
Figura 157 - Espectros no infravermelho do ligante 94 e do complexo 106 .	186
Figura 158 - Espectros Raman do ligante 89 e dos complexos 97 e 102 .	187
Figura 159 - Espectros de RMN de ^1H do ligante 91 e dos complexos 99 e 104 (CDCl_3 , 300 MHz).	188
Figura 160 - Espectros de RMN de ^{13}C do ligante 91 e dos complexos 99 e 104 (CDCl_3 , 75 MHz).	189

Figura 161 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo 99 , expansão de δ 127-136 (CDCl_3 , 75 MHz).	189
Figura 162 - Espectros de RMN de ^1H do ligante 94 e dos complexos 105 e 106 (CDCl_3 , 300 MHz).	190
Figura 163 - Espectros de RMN de ^1H do ligante 94 e dos complexos 105 e 106 , expansão de δ 3,2-4,2 (CDCl_3 , 300 MHz).	191
Figura 164 Espectros de RMN de ^{13}C do ligante 94 e dos complexos 105 e 106 (CDCl_3 , 75 MHz).	191
Figura 165 - Espectros de RMN de ^{13}C do ligante 94 e dos complexos 105 e 106 , expansão de δ 30-55 (CDCl_3 , 75 MHz).	192
Figura 166 - Formas tautoméricas para os ligantes 122-126 .	194
Figura 167 - Diagrama ORTEP do ligante 125 .	195
Figura 168 - Espectros no infravermelho do ligante 122 e do complexo 135 .	199
Figura 169 - Espectros Raman do ligante 122 do complexo 130 e do $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$.	200
Figura 170 - Espectros de RMN de ^1H do ligante 125 e dos complexos 133 e 138 , ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz).	201
Figura 171 - Espectros de RMN de ^1H do ligante 125 e dos complexos 133 e 138 , expansão de δ 7,4-8,4 ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz).	202
Figura 172 - Espectros de RMN de ^{13}C do ligante 125 e dos complexos 133 e 138 ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz).	202
Figura 173 - Espectros de RMN de ^{13}C do ligante 125 e dos complexos 133 e 138 , expansão de δ 120- 180 ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz).	203
Figura 174 - Diagrama ORTEP do complexo 132 .	205
Figura 175 - Diagrama ORTEP do complexo 133 .	207
Figura 176 - Diagrama ORTEP do complexo 134 .	210
Figura 177 - Diagrama ORTEP do complexo 135 .	212
Figura 178 - Estruturas dos complexos de ouro(I) e ouro (III) derivados de aromáticos avaliados quanto às suas atividades citotóxicas em quatro linhagens de células.	214
Figura 179 - Estruturas dos complexos de ouro(I) derivados da 3-benzil-1,3-tiazolinda-2-tiona avaliados quanto às suas atividades citotóxicas em três linhagens de células.	216
Figura 180 - Estruturas dos complexos de ouro(I) derivados do 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona avaliados quanto às suas atividades citotóxicas em três linhagens de células.	218

Figura 181 - Espectro no infravermelho do composto 52 .	222
Figura 182 - Espectro de RMN de ^1H do composto 52 (CDCl_3 , 300 MHz).	222
Figura 183 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 52 (CDCl_3 , 75 MHz).	223
Figura 184 - Espectro de RMN de ^1H do composto <i>N</i> -[2-(4-nitro-tiobenzil)etil]acetamida (CDCl_3 , 300 MHz).	224
Figura 185 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto <i>N</i> -[2-(4-nitro-tiobenzil)etil]acetamida (CDCl_3 , 75 MHz).	225
Figura 186 - Espectro no infravermelho do composto 55 .	226
Figura 187 - Espectro de RMN de ^1H do composto 55 ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz).	227
Figura 188 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 55 ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz).	227
Figura 189 - Espectro no infravermelho do composto 60 .	229
Figura 190 - Espectro no infravermelho do composto 64 .	230
Figura 191 - Espectro de RMN de ^1H do composto 64 (CDCl_3 , 300 MHz).	231
Figura 192 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 64 (CDCl_3 , 75 MHz).	231
Figura 193 - Espectro no infravermelho do composto 76 .	236
Figura 194 - Espectro de RMN de ^1H do composto 76 (CDCl_3 , 300 MHz).	236
Figura 195 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 76 (CDCl_3 , 75 MHz).	237
Figura 196 - Espectro no infravermelho do composto 77 .	238
Figura 197 - Espectro de RMN de ^1H do composto 77 (CDCl_3 , 300 MHz).	239
Figura 198 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 77 (CDCl_3 , 75 MHz).	239
Figura 199 - Espectro no infravermelho do composto 78 .	240
Figura 200 - Espectro de RMN de ^1H do composto 78 (CDCl_3 , 300 MHz).	241
Figura 201 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 78 (CDCl_3 , 75 MHz).	241
Figura 202 - Espectro no infravermelho do composto 79 .	242
Figura 203 - Espectro de RMN de ^1H do composto 79 (CDCl_3 , 300 MHz).	243
Figura 204 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 79 (CDCl_3 , 75 MHz).	243
Figura 205 - Espectro no infravermelho do composto 81 .	244
Figura 206 - Espectro de RMN de ^1H do composto 81 (CDCl_3 , 300 MHz).	245
Figura 207 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 81 (CDCl_3 , 75 MHz).	245
Figura 208 - Espectro no infravermelho do composto 84 .	247
Figura 209 - Espectro de RMN de ^1H do composto 84 (CDCl_3 , 300 MHz).	248
Figura 210 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 84 (CDCl_3 , 75 MHz).	248
Figura 211 - Espectro no infravermelho do composto 88 .	251

Figura 212 - Espectro Raman do composto 88 .	252
Figura 213 - Espectro de RMN de ^1H do composto 88 (CDCl_3 , 300 MHz).	252
Figura 214 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 88 (CDCl_3 , 75 MHz).	253
Figura 215 - Espectro no infravermelho do composto 94 .	256
Figura 216 - Espectro Raman do composto 94 .	256
Figura 217 - Espectro de RMN de ^1H do composto 94 (CDCl_3 , 300 MHz).	257
Figura 218 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 94 (CDCl_3 , 75 MHz).	257
Figura 219 - Espectro no infravermelho do composto 95 .	259
Figura 220 - Espectro Raman do composto 95 .	259
Figura 221 - Espectro de RMN de ^1H do composto 95 (CDCl_3 , 300 MHz).	260
Figura 222 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 95 (CDCl_3 , 75 MHz).	260
Figura 223 - Espectro no infravermelho do composto 100 .	261
Figura 224 - Espectro Raman do composto 100 .	262
Figura 225 - Espectro de RMN de ^1H do composto 100 (CDCl_3 , 300 MHz).	262
Figura 226 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 100 (CDCl_3 , 75 MHz).	263
Figura 227 - Espectro no infravermelho do composto 96 .	264
Figura 228 - Espectro Raman do composto 96 .	264
Figura 229 - Espectro de RMN de ^1H do composto 96 (CDCl_3 , 300 MHz).	264
Figura 230 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 96 (CDCl_3 , 75 MHz).	265
Figura 231 - Espectro no infravermelho do composto 101 .	266
Figura 232 - Espectro Raman do composto 101 .	267
Figura 233 - Espectro de RMN de ^1H do composto 101 (CDCl_3 , 300 MHz).	267
Figura 234 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 101 (CDCl_3 , 75 MHz).	268
Figura 235 - Espectro no infravermelho do composto 97 .	269
Figura 236 - Espectro Raman do composto 97 .	269
Figura 237 - Espectro de RMN de ^1H do composto 97 (CDCl_3 , 300 MHz).	270
Figura 238 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 101 (CDCl_3 , 75 MHz).	270
Figura 239 - Espectro no infravermelho do composto 102 .	271
Figura 240 - Espectro Raman do composto 102 .	272
Figura 241 - Espectro de RMN de ^1H do composto 102 (CDCl_3 , 300 MHz).	272
Figura 242 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 102 (CDCl_3 , 75 MHz).	272
Figura 243 - Espectro no infravermelho do composto 98 .	274
Figura 244 - Espectro Raman do composto 98 .	274

Figura 245 - Espectro de RMN de ^1H do composto 98 (CDCl_3 , 300 MHz).	275
Figura 246 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 98 (CDCl_3 , 75 MHz).	275
Figura 247 - Espectro no infravermelho do composto 103 .	276
Figura 248 - Espectro Raman do composto 103 .	277
Figura 249 - Espectro de RMN de ^1H do composto 103 (CDCl_3 , 300 MHz).	277
Figura 250 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 103 (CDCl_3 , 75 MHz).	278
Figura 251 - Espectro de RMN de ^1H do composto 105 (CDCl_3 , 300 MHz).	280
Figura 252 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 105 (CDCl_3 , 75 MHz).	280
Figura 253 - Espectro no infravermelho do composto 106 .	281
Figura 254 - Espectro de RMN de ^1H do composto 106 (CDCl_3 , 300 MHz).	282
Figura 255 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 106 (CDCl_3 , 75 MHz).	282
Figura 256 - Espectro no infravermelho do composto 116 .	285
Figura 257 - Espectro de RMN de ^1H do composto 116 (CDCl_3 , 300 MHz).	286
Figura 258 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 116 (CDCl_3 , 75 MHz).	286
Figura 259 - Espectro no infravermelho do composto 128 .	290
Figura 260 - Espectro de RMN de ^1H do composto 128 (CD_3OD , 300 MHz).	291
Figura 261 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 128 (CD_3OD , 75 MHz).	291
Figura 262 - Espectro no infravermelho do composto 124 .	294
Figura 263 - Espectro Raman do composto 124 .	294
Figura 264 - Espectro de RMN de ^1H do composto 124 ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz).	295
Figura 265 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 124 ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz).	295
Figura 266 - Espectro de RMN de ^1H do composto 129 (CDCl_3 , 300 MHz).	297
Figura 267 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 129 (CDCl_3 , 75 MHz).	298
Figura 268 - Espectro no infravermelho do composto 135 .	300
Figura 269 - Espectro Raman do composto 135 .	300
Figura 270 - Espectro de RMN de ^1H do composto 135 ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz).	301
Figura 271 - Espectro de RMN de ^1H do composto 135 ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz).	301
Figura 272 - Espectro no infravermelho do composto 131 .	302
Figura 273 - Espectro Raman do composto 131 .	303
Figura 274 - Espectro de RMN de ^1H do composto 131 ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz).	303
Figura 275 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 131 ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz).	304
Figura 276 - Espectro no infravermelho do composto 132 .	305
Figura 277 - Espectro de RMN de ^1H do composto 132 ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz).	306

Figura 278 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 132 (DMSO- <i>d</i> 6, 75 MHz).	306
Figura 279 - Espectro no infravermelho do composto 138 .	308
Figura 280 - Espectro Raman do composto 138 .	309
Figura 281 - Espectro de RMN de ^1H do composto 138 (DMSO- <i>d</i> 6, 300 MHz).	309
Figura 282 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 138 (DMSO- <i>d</i> 6, 75 MHz).	310
Figura 283 - Espectro de RMN de ^1H do composto 139 (DMSO- <i>d</i> 6, 300 MHz).	311
Figura 284 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 139 (DMSO- <i>d</i> 6, 75 MHz).	312

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1- Plano de síntese para obtenção dos ligantes derivados da α -D-glicopiranosídeo de metila.	19
Esquema 2- Plano de síntese para obtenção dos ligantes derivados da α -D-galactose.	19
Esquema 3- Plano de síntese para obtenção dos ligantes derivados da α -D-ribose.	20
Esquema 4- Plano de síntese para obtenção dos ligantes derivados da D-glucono-1,5-lactona.	20
Esquema 5- Plano de síntese para obtenção dos complexos de ouro(I) derivados de carboidratos	21
Esquema 6- Plano de síntese para obtenção dos complexos de ouro(III) derivados de carboidratos.	22
Esquema 7 – Preparação dos ligantes derivados da α -D-glicopiranosídeo de metila.	23
Esquema 8 – Proposta para o mecanismo de formação do iodeto 2 .	24
Esquema 9 – Reação de oxidação/redução de tióis/dissulfetos.	25
Esquema 10 – Mecanismo proposto de formação do dissulfeto.	25
Esquema 11 – Preparação dos ligantes derivados da D-galactose.	30
Esquema 12 – Preparação dos ligantes derivados da D-ribose.	38
Esquema 13 – Preparação dos ligantes derivados da D-glucono-1,5-lactona.	43
Esquema 14 – Preparação do cloro(trifenilfosfina)ouro(I).	46
Esquema 15 – Síntese dos complexos de ouro(I) com ligantes derivados de carboidratos.	47
Esquema 16 – Síntese dos complexos de ouro(III) com ligantes derivados de carboidratos.	61
Esquema 17- Plano de síntese para obtenção dos ligantes derivados da 2-(tiobenzil)-etanamina.	154
Esquema 18- Plano de síntese para obtenção dos complexos de ouro(III) com ligantes derivados da 2-(tiobenzil)-etanamina.	154
Esquema 19- Plano de síntese para obtenção dos ligantes benzilmercaptanas.	155
Esquema 20 - Plano de síntese para obtenção dos complexos com ligantes sulfurados benzilmercaptanas.	155
Esquema 21 - Plano de síntese para obtenção dos ligantes derivados da 3-benzil-1,3-tiazolidina-2-tiona 87-91 .	156

Esquema 22 - Plano de síntese para obtenção do ligante 1,3-tiazolidina-2-tiona 94 .	156
Esquema 23 - Plano de síntese para obtenção dos complexos de ouro com ligantes derivados da 3-benzil-1,3-tiazolidina-2-tiona.	157
Esquema 24 - Plano de síntese para obtenção dos complexos de ouro com o ligante 1,3-tiazolidina-2-tiona 94 .	157
Esquema 25 - Plano de síntese para obtenção dos ligantes derivados da 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona.	158
Esquema 26 - Plano de síntese para obtenção do ligante 3,5-difenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona 129 .	158
Esquema 27 - Plano de síntese para obtenção dos complexos de ouro 130-139 com ligantes derivados da 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona.	159
Esquema 28 - Plano de síntese para obtenção do complexo de ouro 140 a partir do ligante 3,5-difenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona 129 .	159
Esquema 29 – Síntese dos ligantes derivados do 2-tiobenzil-etanamina.	160
Esquema 30 – Síntese dos complexos de ouro(III) com ligantes derivados do 2-(tiobenzil)-etanamina.	164
Esquema 31 – Síntese dos ligantes derivados do dibenzil dissulfeto e do benzilmercaptana.	170
Esquema 32 – Síntese dos complexos de ouro(I) com ligantes benzilmercaptânicos.	176
Esquema 33 – Síntese dos ligantes derivados da 3-benzil-1,3-tiazolidina-2-tiona 87-91 .	181
Esquema 34 – Síntese do ligante 1,3-tiazolidina-2-tiona 94 .	182
Esquema 35 – Síntese dos complexos de ouro(I) com ligantes derivados da 3-benzil-1,3-tiazolidina-2-tiona.	183
Esquema 36 – Síntese dos complexos de ouro(I) com o ligante 1,3-tiazolidina-2-tiona.	184
Esquema 37 – Síntese dos ligantes derivados do 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona.	194
Esquema 38 – Síntese do ligante 3,5-difenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona.	194
Esquema 39 – Síntese dos complexos de ouro(I) com ligantes da 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona.	198
Esquema 40 – Síntese dos complexos de ouro(I) com o ligante da 3,5-difenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona.	198

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados de análise elementar teórico e experimental para os complexos 35, 37 e 40 .	59
Tabela 2 - Dados de MS (ES^+ , m/z) ⁺ e EMAR (ES^+ , m/z) para os complexos 25, 26 e 27 .	60
Tabela 3 - Valores dos deslocamentos químicos de RMN de 1H e de ^{13}C para o ligante 32 e complexo 44 ($CDCl_3$).	64
Tabela 4 - Dados dos espectros de massas de alta resolução para os complexos 42, 43 e 44 .	66
Tabela 5 - Dados de análise elementar teórico e experimental para os complexos 43 e 44 .	66
Tabela 6 - Dados de voltametria cíclica dos ligantes 17, 23, 32 , do $K[AuCl_4]$ e dos complexos 42, 43 e 44 .	69
Tabela 7 - Atividade Citotóxica contra linhagens de células, IC_{50} (μM) e IS.	71
Tabela 8 - Atividade Citotóxica contra linhagens de células, IC_{50} ($\mu M \pm SD$) e IS.	74
Tabela 9 - Avaliação biológica dos ligantes, complexos de ouro(I) e (III), dos sais $Au(PPh_3)Cl$, $Au(PEt_3)Cl$ e $K[AuCl_4]$ contra a tuberculose.	75
Tabela 10 - Valores dos deslocamentos químicos mais significativos de RMN de 1H e de ^{13}C , para os sinais dos hidrogênios e carbonos da unidade aminoetanotiol do ligante 51 e do complexo 55 ($DMSO-d_6$), 300 e 75 MHz, respectivamente.	166
Tabela 11 - Dados de difração por raios X dos compostos 59 e 61 .	169
Tabela 12 - Dados de análise elementar teórico e experimental para os complexos 55 e 60 .	169
Tabela 13 - Dados cristalográficos do complexo 77 .	179
Tabela 14 - Seleção dos principais parâmetros geométricos, distância de ligação (\AA) e ângulos de ligação ($^\circ$) para o composto 77 .	180
Tabela 15 - Dados cristalográficos do complexo 78 .	180
Tabela 16 - Dados de análise elementar teórico e experimental para o complexo 77 .	181
Tabela 17 - Dados de espectros de massas MS (ES^+ , m/z) e EMAR (ES^+ , m/z) e para os complexos de ouro(I) 77, 78, 79 e 81 .	181
Tabela 18 - Propriedades físicas e pico de massas m/z $[M]^+$ e m/z $[M+H]^+$ para os complexos 95-98, 100-103 e 105-106 .	192

Tabela 19 - Dados de análise elementar teórico e experimental para os complexos 95, 97, 99, 100 e 104 .	193
Tabela 20 -- Dados cristalográficos do ligante 125 .	196
Tabela 21 - Seleção dos principais parâmetros geométricos, distância de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) para o ligante 125 .	196
Tabela 22 - Propriedades físicas e pico de massas m/z [M+H] ⁺ para os complexos 130 e 135 .	203
Tabela 23 - Dados de análise elementar teórico e experimental para os complexos 130 e 135 .	204
Tabela 24 - Dados cristalográficos do composto 132 .	205
Tabela 25 - Seleção dos principais parâmetros geométricos, distância de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) para o composto 132	206
Tabela 26 - Dados cristalográficos do composto 133 .	208
Tabela 27 - Seleção dos principais parâmetros geométricos, distância de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) para o composto 133 .	208
Tabela 28 - Dados cristalográficos do composto 134 .	210
Tabela 29 - Seleção dos principais parâmetros geométricos, distância de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) para o composto 134 .	211
Tabela 30 - Dados cristalográficos do composto 135 .	212
Tabela 31 - Seleção dos principais parâmetros geométricos, distância de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) para o composto 135 .	213
Tabela 32 - Atividade Citotóxica contra linhagens de células IC ₅₀ (µM) e IS.	214
Tabela 33 - Atividade Citotóxica contra linhagens de células. IC ₅₀ (µM) e IS dos compostos 87-91, 95-104, Au(PPh ₃)Cl, Au(PEt ₃)Cl e cisplatina.	216
Tabela 34 - Atividade Citotóxica contra linhagens de células. IC ₅₀ (µM) e IS dos compostos 122-126, 130-139, Au(PPh ₃)Cl, Au(PEt ₃)Cl e cisplatina.	218

PREFÁCIO

Esta tese está dividida em três capítulos. O capítulo 1 descreve uma introdução geral sobre a história do uso terapêutico e a química do ouro e uma breve introdução sobre as doenças câncer e a tuberculose. O capítulo 2 descreve a preparação e a caracterização de ligantes aminados e sulfurados derivados de carboidratos e de seus complexos de ouro(I) ou (III). O capítulo 3 descreve a síntese e caracterização de ligantes aminados e sulfurados derivados de aromáticos e heterocíclicos e de seus complexos de ouro(I) ou ouro(III). Nestes dois últimos capítulos estão apresentados os resultados e discussões, testes biológicos, parte experimental e conclusões. No final seguem as referências utilizadas nos três capítulos.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO GERAL	1
1.1 A HISTÓRIA DO USO TERAPÊUTICO DO OURO E DE SEUS COMPOSTOS	2
1.2. MECANISMO DE AÇÃO ANTITUMORAL DOS COMPLEXOS DE OURO	5
1.3. A QUÍMICA DO OURO, OS ESTADOS DE OXIDAÇÃO, A GEOMETRIA E O NÚMERO DE COORDENAÇÃO	6
1.4. O CÂNCER	7
1.5. A TUBERCULOSE	9
CAPÍTULO 2 – SÍNTESE DE LIGANTES AMINADOS E SULFURADOS DERIVADOS DE CARBOIDRATOS E DE SEUS COMPLEXOS DE OURO(I) OU OURO(III)	12
2.1. INTRODUÇÃO	13
2.1.1. Carboidratos: aspectos químicos e biológicos	13
2.1.2. Complexos de ouro contendo carboidratos	13
2.2. OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE	18
2.2.1. Objetivos	18
2.2.2. Plano de síntese	18
2.2.3. Plano de síntese dos ligantes sulfurados e aminados derivados de carboidratos e de seus complexos de ouro(I) e ouro(III)	18
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	22
2.3.1. Síntese dos ligantes sulfurados e aminados derivados de carboidratos	22
2.3.2. Síntese e caracterização dos ligantes sulfurados e aminados derivados do α -D-glicopiranosídeo de metila	22
2.3.3. Síntese e caracterização dos ligantes sulfurados e aminados derivados da D-galactose	29
2.3.4. Síntese e caracterização dos ligantes sulfurado e aminado derivados da D-ribose	37
2.3.5. Síntese e caracterização dos ligantes aminados da D-glicono-1,5-lactona	43
2.3.6. Síntese e caracterização dos complexos de ouro(I) com ligantes derivados de carboidratos	46
2.3.7. Síntese e caracterização dos complexos de ouro(III) com ligantes derivados de carboidratos	60
2.4. ENSAIOS BIOLÓGICOS	71
2.4.1. Teste de atividades citotóxicas de ligantes e complexos de ouro derivados de carboidratos	71

2.4.2. Teste de atividade antituberculose de ligantes e complexos de ouro derivados de carboidratos	74
2.5. PARTE EXPERIMENTAL	77
2.5.1. Materiais e métodos	77
2.5.2. Síntese e caracterização dos compostos do capítulo 2	80
2.6. CONCLUSÃO	146
CAPÍTULO 3 – SÍNTESE DE LIGANTES AMINADOS E SULFURADOS DERIVADOS DE AROMÁTICOS E HETEROCÍCLICOS E DE SEUS COMPLEXOS DE OURO(I) OU (III)	148
3.1. INTRODUÇÃO	149
3.1.1. Heterocíclicos: aspectos químicos e biológicos	149
3.1.2. Complexos de ouro contendo heterocíclicos como ligantes	152
3.2. OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE	154
3.2.1. Objetivos	154
3.2.2. Plano de síntese	154
3.2.3. Plano de síntese dos ligantes sulfurados e aminados derivados da 2-(tiobenzil)etanamina e dos complexos de ouro(III)	154
3.2.4. Plano de síntese dos ligantes sulfurados benzilmercaptanas e dos complexos de ouro(I)	155
3.2.5. Plano de síntese dos ligantes derivados da 3-benzil-1,3-tiazolidina-2-tiona e dos complexos de ouro(I)	156
3.2.6. Plano de síntese dos ligantes derivados da 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona e dos complexos de ouro(I)	158
3.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	159
3.3.1. Síntese e caracterização dos ligantes sulfurados e aminados derivados da 2-(tiobenzil)etanamina	160
3.3.2. Síntese e caracterização dos complexos de ouro(III) com ligantes sulfurados e aminados derivados do 2-(tiobenzil)etanamina	163
3.3.3. Síntese e caracterização dos ligantes sulfurados benzilmercaptanas	170
3.3.4. Síntese e caracterização dos complexos de ouro(I) com ligantes benzilmercaptânicos	175
3.3.5. Síntese e caracterização dos ligantes derivados da 3-benzil-1,3-tiazolidina-2-tiona e da 1,3-tiazolidina-2-tiona	181
3.3.6. Síntese e caracterização dos complexos de ouro(I) derivados 3-benzil-1,3-tiazolidina-2-tiona e da 1,3-tiazolidina-2-tiona	182

3.3.7. Síntese e caracterização dos ligantes derivados da 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona e da 3,5-difenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona	193
3.3.8. Síntese e caracterização dos complexos de ouro(I) derivados da 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona	197
3.4. ENSAIOS BIOLÓGICOS	213
3.4.1. Testes de atividade citotóxicas de ligantes aminados e sulfurados derivados de aromáticos e de heterocíclicos e de seus complexos de ouro(I) ou (III)	213
3.4.2. Testes em linhagens de células: GM07492-A, MCF-7, HeLa e M059J	213
3.4.3. Testes de atividade citotóxica em linhagens de células: CT26WT, B16-F10 e BHK-21	215
3.5. PARTE EXPERIMENTAL	219
3.5.1. Materiais e métodos	219
3.5.2. Preparação e caracterização dos compostos do capítulo 3	219
3.6. CONCLUSÕES	313
4. REFERÊNCIAS	315
ANEXO – PUBLICAÇÕES OBTIDAS DURANTE A REALIZAÇÃO DESSE TRABALHO	327

Capítulo 1

INTRODUÇÃO GERAL

1.1. A HISTÓRIA DO USO TERAPÊUTICO DO OURO E SEUS COMPOSTOS

O ouro tem uma história na medicina que pode ser verificada através dos escritos de todas as culturas e da pré-história, por meio de registros arqueológicos (Sadler *et al*, 1994). O ouro foi o primeiro metal conhecido pelas civilizações antigas. O símbolo do ouro é derivado do latim “*Aurum*”, relacionado com a deusa do amanhecer, Aurora. As civilizações antigas igualavam o ouro aos deuses. Escavações arqueológicas sugerem que o ouro foi usado pela primeira vez no Oriente Médio. Especialistas em estudos de fósseis observaram que peças de ouro foram encontradas em cavernas espanholas usadas por homens paleolíticos cerca de 40000 a.C (Gimeno, 2008).

As propriedades medicinais do ouro têm sido exploradas ao longo da história da civilização. A primeira menção à aplicação terapêutica de ouro pode ser de 2500 a.C na China, onde o ouro foi usado para tratar a varíola, úlceras da pele e sarampo (Fricker, 1996). Os chineses usavam ouro, em pó ou em flocos em sua forma metálica. Sais monovalentes como AuI_2^- eram usados terapeuticamente desde 500 a.C para tratar a lepra (Asperger, *et al.*, 1999).

Na Índia, as preparações de ouro coloidal e de brometo de ouro eram conhecidas por suas propriedades antiepiléticas. Ao longo do tempo, os complexos de ouro foram usados para tratar pênfigo (doença bolhosa, rara e grave caracterizada pelo aparecimento de bolhas na pele e nas membranas mucosas), lúpus eritematoso, colite ulcerativa, doença de Crohn (doença inflamatória do trato gastrointestinal), vários tipos de artrite, asma brônquica, várias formas de reumatismo, doença de calazar (doença transmitida pelo mosquito-palha ou birigui, *Lutzomyia longipalpis*, que ao picar, introduz na circulação do hospedeiro o protozoário *Leishmania chagasi*), tuberculose e malária (Eisler, 2003).

O uso moderno de compostos de ouro na medicina foi iniciado no século XIX pelo trabalho de André-Jean Chrétien e Pierre Figuier (1765-1817), dois professores da universidade de Montpellier (Hunt, 1979). Figuier, farmacêutico, descreveu a formulação química de compostos de ouro, em especial a do $Na[AuCl_4]$ (tetracloroaurato de sódio), o qual foi utilizado no tratamento da tuberculose e sífilis. A

observação por Robert Koch (Koch¹, citado por Kean *et al.*, 1997) de que o dicianoaurato de potássio K[Au(CN)₂] era bactericida ao bacilo da tuberculose *in vitro*, levaram os investigadores europeus, ao longo dos 40 anos seguintes, a investigar a utilização de complexos de ouro no tratamento da tuberculose humana e bovina.

No início de 1930, a suposição feita pelo Dr. Jacques Forestier (Forestier², citado por Kean *et al.*) de que a doença reumatóide é infecciosa e análoga à tuberculose, o levou a usar o tiopropanolsulfonato-S-ouro(I) de sódio [AuSCH₂CHOHCH₂SO₃Na]_n em pacientes com artrite reumatóide. O sucesso desta experiência inicial levou ao estudo dos efeitos benéficos e tóxicos dos complexos de ouro na artrite reumatóide.

Compostos de ouro como a auranofina [(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio-β-D-glicopirranose-S)(trietilfosfina)ouro(I)], o solganol (aurotioglicose), a miocrisina (aurotiomalato de sódio), a alocrisina (aurotiopropanol sulfonato de sódio), a sanocrisina (aurotiosulfato de sódio) e o krisolgan [ácido 4-amino-2-mercaptobenzóicoouro(I)], (**Figura 1**) têm sido utilizados clinicamente no tratamento da artrite reumatóide, durante mais de 50 anos (Yoshida *et al.*, 1999; Eisler, 2003; Zhang *et al.*, 2003).

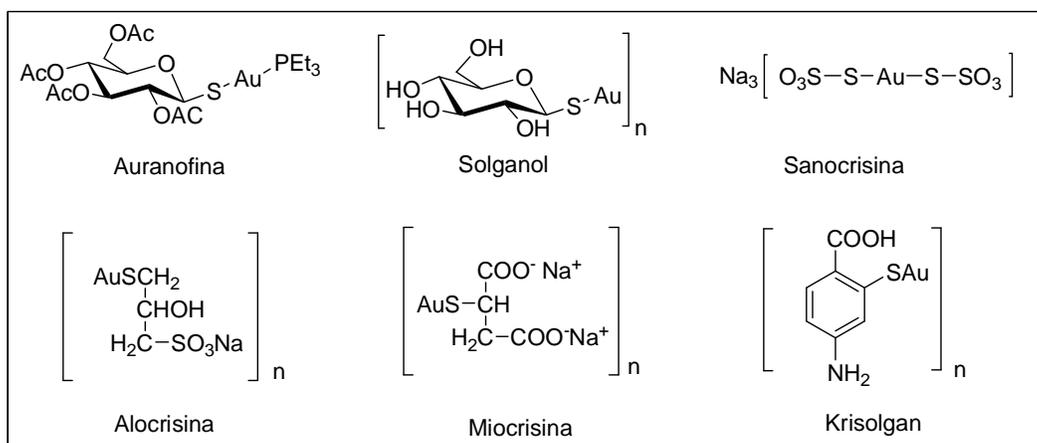


Figura 1 – Fármacos antiartrite reumatóide a base de ouro.

¹ Koch, R. Uber. Bacteriologische Forschung. *Tenth International Medical Congress*, Berlin. Dtsch Med Wochenschr, 16, 757-9 1980.

² Forestier, J. L' Aurothiopathie dans les rhumatisme chronique. *Bull Mem. Soc. Med. Hop.* Paris, 53, 323-7, 1929.

O modo preciso de ação dos compostos de ouro na artrite reumatoide não está bem claro, mas uma interação com grupos tióis das proteínas e membranas celulares parece ser importante (Tsai *et al.*, 2007). Os efeitos colaterais causados pelo uso de sais de ouro no organismo resultam em descontinuidade do tratamento em 30-45% dos pacientes (Nagashima *et al.*, 2000). Os efeitos colaterais adversos são a dermatite, náusea, danos na medula óssea, etc. (Brown *et al.*, 2006).

Alguns dos efeitos colaterais do uso do ouro na medicina, *crisoterapia*, podem estar relacionados à geração do ouro(III). O ouro(I) monovalente como na auronofina e na miocrisina transforma-se em íons de Au(III) e a ouro metálico Au(0). O ouro(III), desnatura as proteínas e os ácidos nucleicos, e pode ser responsável por grande parte da toxicidade dos fármacos que contém ouro(I) (Shaw, 1999; De Wall *et al.*, 2006). O acúmulo de sais de ouro no organismo pode resultar em efeitos adversos ou tóxicos (Merchant, 1988). Por outro lado, o ouro metálico tem sido considerado biologicamente inerte, ainda que possa se acumular nos lisossomos após a injeção do fármaco contendo ouro(I), (Brown *et al.*, 2006).

As principais utilizações clínicas de compostos de ouro são no tratamento de doenças reumáticas, incluindo psoríase, artrite juvenil, reumatismo palindrômico e lúpus eritematoso discóide (Felson, 1990; Shaw, 1999).

O ouro coloidal vermelho ainda está em uso hoje na Índia sob a forma de medicina *ayurvédica* para o rejuvenescimento e revitalização durante a velhice sob o nome de Swarna Bhasma (“Swarna” significando ouro, “Bhasma” significando cinzas) (Mahdihassan, 1971 e 1981). Dentro do contexto da tradicional medicina *ayurvédica* indiana, Swarna bhasma é utilizada como agente terapêutico para várias doenças clínicas, incluindo asma brônquica, artrite reumatóide e diabetes mellitus. (Shah *et al.*, 2005).

Na Índia uma mistura cinábrio e ouro é conhecida como “Makaradhwaja” (Mahdihassan, 1985) e é usado como um medicamento para se obter o vigor da juventude (Fricker *et al.*, 1996).

As propriedades antitumorais dos complexos de ouro(I) e ouro(III) foram documentadas em pacientes com carcinoma na língua, no pulmão (Kamei *et al.*, 1999) e no ovário (Cagnoli *et al.*, 1998; Messori *et al.*, 2000). A atividade anti HIV de compostos

derivados da tioglicose foram observadas em doentes com HIV associados à artrite reumatóide (Shaw FCIII, 1999). Em testes *in vitro*, os complexos de ouro(I) utilizados no tratamento da artrite apresentaram atividade antibacteriana contra *Helicobacter pylori*, uma bactéria que pode estar associada com a gastrite e úlcera péptica (Paimela *et al.*, 1995).

A **Figura 2** mostra a estrutura química de alguns complexos de ouro que apresentam propriedades biológicas.

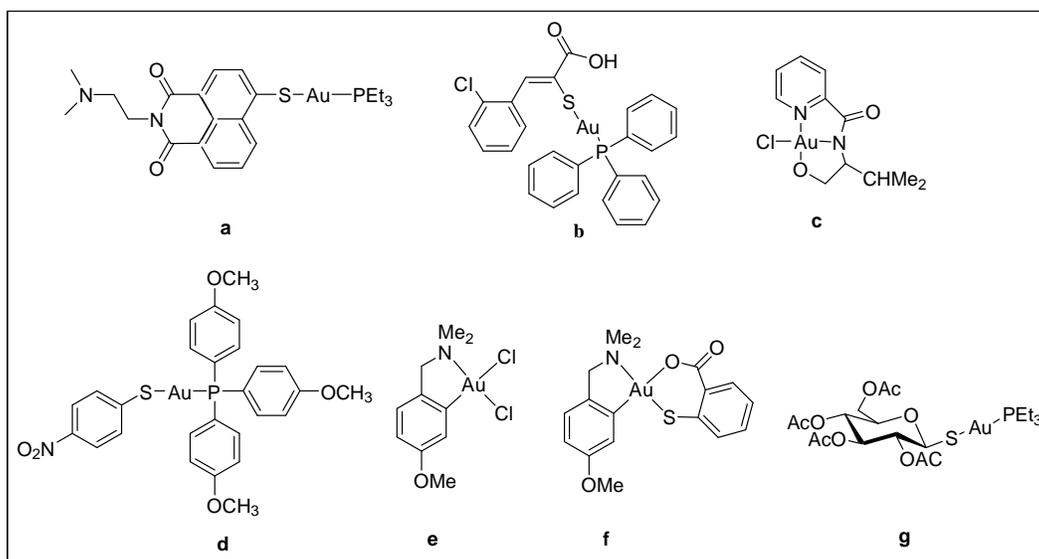


Figura 2- Exemplos de alguns compostos de ouro com atividade biológica.

1.2. MECANISMO DE AÇÃO ANTITUMORAL DOS COMPLEXOS DE OURO

O mecanismo de ação antitumoral dos compostos de ouro ainda não é bem esclarecido e tem sido continuamente investigado pela comunidade científica. Baseado na grande diversidade estrutural dos ligantes presentes nos complexos de ouro que apresentam atividade antitumoral, estudos tem sugerido que é improvável existir um único modo de ação para estes compostos. Sabe-se que no corpo o Au(I) se liga as unidades S-H e S-S de proteínas como a albumina do soro sanguíneo sendo transportado para o corpo todo.

Algumas investigações têm sugerido que o DNA não é o alvo principal para estes compostos, embora alguns complexos de ouro tais como cloreto de bis [1,2-bis (difenílfosfino)etano] tem produzido ligações cruzadas com proteínas e DNA e quebra da cadeia do DNA (Berners-Price *et al.*, 1986). Os efeitos biológicos dos complexos de

ouro podem ser mediados por um mecanismo anti-mitocondrial. Estudos indicam que o mecanismo de ação destes compostos envolve a tiorredoxina redutase, enzima que está envolvida no mecanismo de proliferação de tecidos tumorais (Milacic *et al.*, 2009; Lessa *et al.*, 2011). Trabalhos anteriores sobre a reatividade química da auranofina e de outros complexos de ouro(I) que contêm ligantes como fosfina, também demonstraram que estes compostos podem reagir com proteínas do soro, proteínas celulares, glutatona e outros tióis de baixa massa molar (Berners-Price *et al.*, 1986).

1.3. A QUÍMICA DO OURO, OS ESTADOS DE OXIDAÇÃO, A GEOMETRIA E O NÚMERO DE COORDENAÇÃO

O ouro é um metal de transição que apresenta número atômico 79 e está situado no grupo 11 (IB) da tabela periódica. Não é considerado um elemento químico essencial para o organismo. Apesar de ser um metal nobre, forma diversos compostos, sendo o AuCl_3 (cloreto de ouro(III)) e HAuCl_4 (ácido cloroáurico) os compostos mais comuns. Forma também óxido de ouro(III), Au_2O_3 , halogenetos e complexos com estado de oxidação 1+ e 3+. Existem ainda, alguns complexos de ouro raros com estados de oxidação 2+ e 5+ (Johnson, 1971; Kean *et al.*, 1997; Sadler *et al.*, 1994).

No estado de oxidação 1+, o ouro apresenta configuração externa $5d^{10}$, sendo esta a forma de ouro mais biologicamente importante, pois a maioria dos fármacos de ouro apresenta o ouro neste estado de oxidação. Alguns estudos mostram que *in vivo* o ouro(I) também pode ser oxidado a Au(III) e que pode ser responsável pelos efeitos colaterais tóxicos dos fármacos a base de ouro(I). É importante notar que o Au(I) é estabilizado por ligantes π -aceptores pois eles são capazes de realizar retrodoação com o metal (Sadler *et al.*, 1994). O Au(I) também pode ser estabilizado pela formação de complexos com ligantes macios como tiolatos e fosfinas (Pearson, 1973).

A cristalografia de raios X tem mostrado que Au(I) pode adotar um número de coordenação igual a dois, três ou quatro, porém o mais comum é o número de coordenação dois em compostos de ouro(I) com geometria linear, muitas vezes com fracas interações adicionais entre Au...Au, especialmente no estado sólido, caracterizando o fenômeno conhecido como “*aurofilicidade*”. O ouro(III) apresenta a geometria quadrado planar, o número de coordenação mais comum é o quatro, mas

também são conhecidos alguns complexos de ouro(III) com o número de coordenação cinco e seis (Sadler *et al.*, 1994).

1.4. O CÂNCER

O câncer é o nome dado a um conjunto de mais de cem doenças que tem em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores ou neoplasias malignas.

O câncer é um problema de saúde pública mundial. A incidência de câncer cresceu 20% na última década (INCA, 2013). No mundo, para 2030 espera-se 27 milhões de casos novos de câncer (Boyle, *et al* 2008). A estimativa para 2014 é de 576 mil casos novos no Brasil (**Figura 3**).

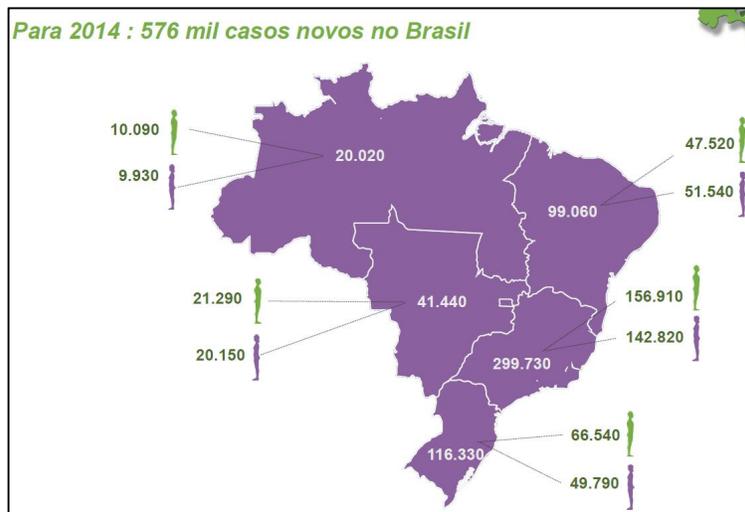


Figura 3 - Estimativa de casos de câncer por regiões no Brasil em 2014.

Fonte: MS/INCA, 2013

Os três principais tipos de tratamento do câncer são a radioterapia, a cirurgia e a quimioterapia, sendo esta última objeto de estudo nas últimas quatro décadas, (Fontes, *et al.*, 1997).

Atualmente, a quimioterapia do câncer utiliza-se tanto de compostos orgânicos como o taxol e a vimblastina, quanto de inorgânicos como a cisplatina e carboplatina (**Figura 4**).

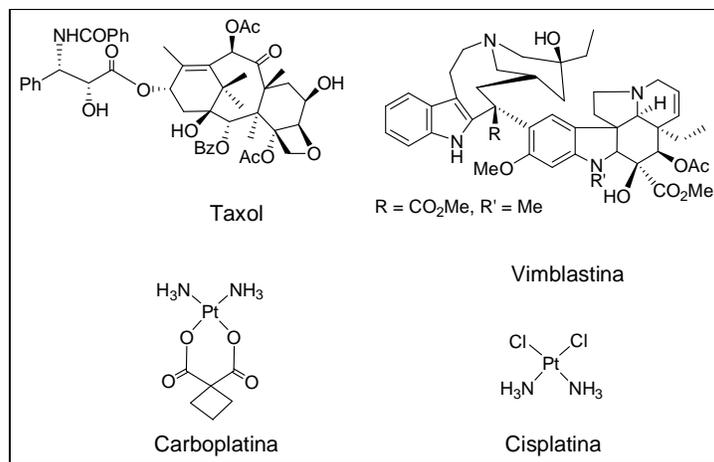


Figura 4 – Exemplos de alguns compostos utilizados no tratamento do câncer.

Inicialmente, compostos contendo metais eram estudados apenas por seu potencial carcinogênico e não por qualquer propriedade anticancerígena que pudessem apresentar (Furst *et al.*, 1969).

O complexo *cis*-diamindicloroplatina(II) (*cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]), (cisplatina), é um dos compostos mais utilizados no tratamento do câncer hoje em dia. A descoberta das propriedades antitumorais da cisplatina por Rosenberg no final da década de 60 do século XX constitui um marco na história da Química Inorgânica Medicinal. A quimioterapia com a cisplatina resultou em uma diminuição de cerca de 80% da taxa de mortalidade entre os homens acometidos por tumor de testículo em 1978 (Culine, 2008). Desde então, o interesse nas aplicações da química inorgânica medicinal continua a crescer, com a procura por novos alvos e novas oportunidades de intervenção da química de coordenação na química medicinal.

Complexos de ouro(I) e ouro(III) têm atraído grande atenção como potencial alternativo para a cisplatina, devido ao fato de que muitos mostraram inibir o crescimento de células tumorais e apresentaram potencial no tratamento de tumores resistentes à cisplatina (Rigobello *et al.*, 2008). Avanços na quimioterapia de compostos de ouro têm sido buscados por vários grupos de pesquisa (Queiroz *et al.*, 1996). Uma

ampla variedade de compostos análogos a auranofina e compostos de ouro(I) contendo ligantes sulfurados doadores têm sido desenvolvidos e mostraram atividade citotóxica potente (Sun *et al.*, 2009).

1.5. A TUBERCULOSE

A tuberculose é uma doença infecciosa crônica, grave e muito antiga. Acredita-se que esta doença já era conhecida desde o Egito antigo (Munch, 2003). O micróbio responsável pela doença o *Mycobacterium tuberculosis*, denominado também de bacilo de Koch, foi isolado pelo cientista alemão Robert Koch que divulgou a sua descoberta em 24 de março de 1882, recebendo em 1905 o prêmio Nobel de Medicina.

A partir dos últimos anos do século XVIII, associou-se à tuberculose pelo menos a duas representações. A primeira definia como uma “doença romântica”, idealizada nas obras literárias e artísticas ao estilo do romantismo e identificada como um doença característica de poetas e intelectuais. A segunda, gerada em fins do século XIX, qualificava como “mal social”, ideia que se firmou claramente, no decorrer do século XX (Corrêa, 2009).

Somente após 1946, com o desenvolvimento do antibiótico estreptomicina, é que o tratamento, e não apenas a prevenção, se tornou possível. Após ter sido considerada sob controle, a tuberculose ressurgiu na década de 1990 como uma das principais doenças infecciosas letais, resultando em 1993 na declaração de uma emergência médica global pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

A tuberculose é causada por várias espécies de bactérias do gênero *Mycobacterium*. A forma clínica mais frequente da doença é a tuberculose pulmonar, mas podem ocorrer lesões cerebrais (neurotuberculose), osteoarticulares, cutâneas (lúpus) e ganglionares, produzidas ora pelo bacilo de origem humana ora pelo bacilo de procedência bovina. O bacilo de Koch é uma bactéria bastante pequena e resistente, em forma de bastonete que pode viver em condições de aridez por meses seguidos, conseguindo resistir a desinfetante de ação moderada.

Esta doença é transmitida basicamente pelo ar e pode atingir todos os órgãos do corpo, no entanto como o *Mycobacterium tuberculosis* se reproduz e desenvolve rapidamente em áreas do corpo com muito oxigênio, o pulmão é o principal órgão atingido (De

Souza *et al.*, 2005). O espirro ou tosse de uma pessoa infectada joga no ar cerca de dois milhões de bacilos que permanecem em suspensão durante horas, o que faz com que quem respira em um ambiente por onde passou um tuberculoso pode se infectar.

Geralmente, os sintomas da tuberculose são tosse crônica, febre, suor noturno, dor no tórax, anorexia (perda de apetite) e adinamia (falta de disposição). Os exames usados na tentativa do diagnóstico são a baciloscopia do escarro, a radiologia do tórax, o teste tuberculínico (PPD), que evidencia o contato prévio com o bacilo, e a cultura do escarro ou outros líquidos em meios apropriados (De Souza *et al.*, 2005).

O Bacilo de Koch pertence à família das *Mycobacteriaceae* do gênero *Mycobacterium*, sendo constituído por várias espécies: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* e *M. microti*. A estrutura básica da parede celular da micobactéria é conhecida há algum tempo. Esta possui estrutura complexa, sendo caracterizada por um envelope altamente hidrofílico que atua como uma barreira de permeabilidade para muitos componentes e possui um sistema de efluxo de fármacos bem desenvolvido (Rossetti *et al.*, 2002).

Dessa forma, o interesse por novos fármacos que atuem interrompendo a formação da parede celular da *M. tuberculosis* representa uma das principais linhas de pesquisa da atualidade nesta área. Muitos compostos farmacologicamente ativos são anfifílicos (surfactantes derivados de carboidratos) ou moléculas hidrofóbicas, as quais podem sofrer diferentes tipos de associações e, no organismo, atuam frequentemente na membrana plasmática (Amarante, 2005). A capacidade dos surfactantes derivados de carboidratos em interagir com a membrana plasmática e o fato de muitos receptores da membrana serem derivados de carboidratos, sugere que esta interação possa levar a novas formas de tratamento.

O tratamento contra tuberculose é baseado na combinação de fármacos como a isoniazida, rifampicina e pirazinamida e pacientes que não terminam o tratamento são responsáveis pelo aparecimento da tuberculose multi-resistente às fármacos. Assim, há um grande interesse de se desenvolver novos candidatos às fármacos antituberculose, que permitam reduzir o tempo de tratamento, permitindo tratar pacientes portadores da tuberculose multi-resistente.

O uso dos compostos de ouro no tratamento da tuberculose teve início em 1920 com a descoberta do efeito bacteriostático do dicianoaurato de potássio $K[Au(CN)_2]$ no bacilo

da tuberculose por Robert Koch. (Daniel *et al.*, 2004, Eisler, 2003). Em trabalho de 2009, Eiter *et al.*, descrevem a potente atividade de complexos de ouro e platina contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Em 2011, Cuin *et al.*, relatam a síntese e atividade antituberculose de complexos de ouro(I) e ouro(III) contendo como ligante a 6-mercaptopurina. Deste então, vários estudos vêm sendo feito com o objetivo de se obter drogas que venham a atuar não somente na parede, mas também no DNA bacteriano (De Souza *et al.*, 2005).

Capítulo 2.

**SÍNTESE DE LIGANTES AMINADOS E
SULFURADOS DERIVADOS DE CARBOIDRATOS
E DE SEUS COMPLEXOS DE OURO(I) OU
OURO(III)**

2.1. INTRODUÇÃO

2.1.1. CARBOIDRATOS: ASPECTOS QUÍMICOS E BIOLÓGICOS

Os carboidratos são compostos de fórmula $C_x(H_2O)_y$ encontrados em todos os seres vivos; sua principal função é armazenar energia, que é recuperada quando o carboidrato é oxidado a CO_2 e H_2O . A palavra carboidrato surgiu pela primeira vez durante o século XIX para descrever uma família de substâncias que apresentavam a fórmula geral $C_n(H_2O)_n$. Com a descoberta de novas substâncias que não obedeciam a essa fórmula, mas apresentavam as mesmas propriedades químicas, o termo carboidrato foi ampliado incluindo as substâncias poli-hidroxiladas de aldeídos, cetonas, álcoois e ácidos e seus derivados simples, bem como seus polímeros que tenham ligações poliméricas do tipo acetal. Dessa forma, atualmente, mesmo as moléculas que não se ajustam à fórmula geral $C_n(H_2O)_n$ são consideradas carboidratos (Hecht, 1999).

Os carboidratos simples também são conhecidos como açúcares ou sacarídeos (do latim *saccharum* e do grego *sakcharon*, açúcar) e a terminação característica da maioria dos nomes dos açúcares é “ose”. Assim temos carboidratos como sacarose, glicose, galactose e ribose.

Os carboidratos são os constituintes orgânicos mais abundantes em fontes naturais, estando presentes em plantas e em animais. Existem sob um grande número de formas (ácidos nucleicos, glicoproteínas, etc) e grande parte de sua importância deve-se a participação em um grande número de ciclos bioquímicos.

A síntese de compostos derivados de carboidratos tem cada vez mais importância na química medicinal, destacando a grande variedade de atividade biológica (Nogueira *et al.*, 2009), além de serem compostos com baixa toxicidade e em vários casos pode-se observar que cadeias alquílicas presentes nos carboidratos melhoram a atividade com o aumento da lipofilicidade, aparentemente facilitando o transporte celular.

2.1.2. COMPLEXOS DE OURO CONTENDO CARBOIDRATOS

A auranofina [(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-glicopiranosose-S)(trietilfosfino)ouro(I)], e o solganol (aurotioglicose), (**Figura 5**) são complexos de ouro que possuem como ligantes tioaçúcares e são utilizadas clinicamente no tratamento da artrite reumatóide (Eisler, 2003).

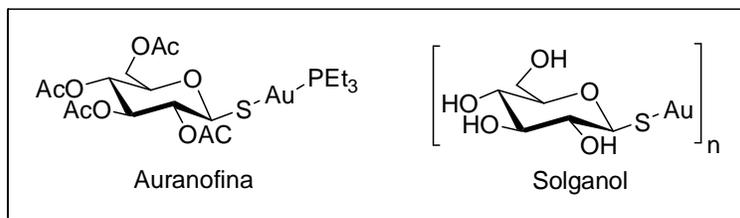


Figura 5 – Estrutura química da auranofina e do solganol.

Estes agentes crisoterapêuticos estão entre as poucas drogas antireumatóides que aliviam os sintomas e impedem o curso progressivo da doença. Porém, devido ao fato dos mesmos apresentarem certo grau de toxicidade e serem efetivos apenas para aproximadamente 50% dos pacientes (Srinivasan³, citado por Queiroz *et al.*, 1996), ainda persiste a necessidade de uma terapia mais eficiente baseada em compostos de ouro. O mecanismo de ação dessa classe de substâncias ainda não é bem esclarecido e seu estudo continua sendo de grande interesse para a comunidade científica. Por essa razão, progressos na quimioterapia dos compostos de ouro vêm sendo buscado por vários grupos de pesquisa.

Pode se destacar que a auranofina foi o primeiro complexo de ouro fosfínico a ser introduzido na prática clínica para tratamento de artrite reumatóide, a crisoterapia (chrysos = ouro, em grego), (Gordon *et al.*, 1989). Estudos têm demonstrado que a auranofina possui atividade citotóxica *in vitro* contra células de leucemia P388 e melanoma B16 (Simon, *et al.*, 1981; Mirabelli, *et al.*, 1985). Além disto, muito recentemente, estudos adicionais *in vitro* indicaram que a auranofina é capaz de superar a resistência à cisplatina em células cancerosas do ovário humano, reforçando a hipótese de que atue por um mecanismo de ação diferente ao da cisplatina que se liga covalentemente ao DNA. Em particular, verificou-se que a auranofina atua como um inibidor potente da tiorredoxina redutase, provocando uma alteração do balanço redox da célula conduzindo a um aumento da produção de peróxido de hidrogênio e a oxidação dos componentes do sistema tiorredoxina, criando assim as condições para melhorar a apoptose das células (Gandin *et al.*, 2010).

³ Srinivasan, R.; Miller, B.; Paulus, H. *Arth. Rheum.*, 22, 105, 1979.

A estrutura linear do arranjo “S-Au-P” presente na estrutura química da auranofina e, especialmente, a grande labilidade do grupo tioglicose, parece desempenhar um papel peculiar tanto no perfil farmacocinético quanto no efeito citotóxico desse composto. Complexos de ouro(I) contendo como ligantes uma porção sulfurada e a outra fosfina tem um perfil de citotoxicidade mais promissor do que complexos análogos contendo cloretos, destacando a importância tanto da fosfina como do ligante sulfurado na atividade citotóxica (Gandin *et al.*, 2010).

Verificou-se que, de uma maneira geral, complexos de ouro contendo fosfinas são mais potentes *in vitro* que os seus similares com substituintes não fosfínicos. A lipofilicidade introduzida nos compostos, através da coordenação de um grupo alquila ou fenilfosfina, parece ser responsável por esta maior citotoxicidade dos complexos fosfínicos na medida em que confere aos mesmos a propriedade necessária para a penetração na membrana celular, que é de natureza lipoprotéica. Assim Au(PEt₃)Cl, Au(PMe₃)Cl, Au(PPh₃)Cl e auranofina são significativamente mais lipofílicos que ouro tioglicose (AuSGLi) e ourotiomalato [AuSCH(COOH)CH₂COOH] e também apresentam maior citotoxicidade (Mirabelli *et al.*, 1986).

Mirabelli e colaboradores, 1986 avaliaram em seus estudos, a potência citotóxica *in vitro* contra células de melanoma B16 e de leucemia P388 e a atividade antitumoral *in vivo* contra a leucemia P388 em ratos, de 63 complexos de ouro, a maioria análoga a auranofina contendo diferentes tipos de carboidratos (**Figura 6**). Os estudos mostraram que um número significativo de compostos mostrou atividade citotóxica *in vitro* e atividade antitumoral *in vivo* e que esta é geralmente otimizada pela ligação do átomo de ouro a um tioaçúcar substituído e uma fosfina.

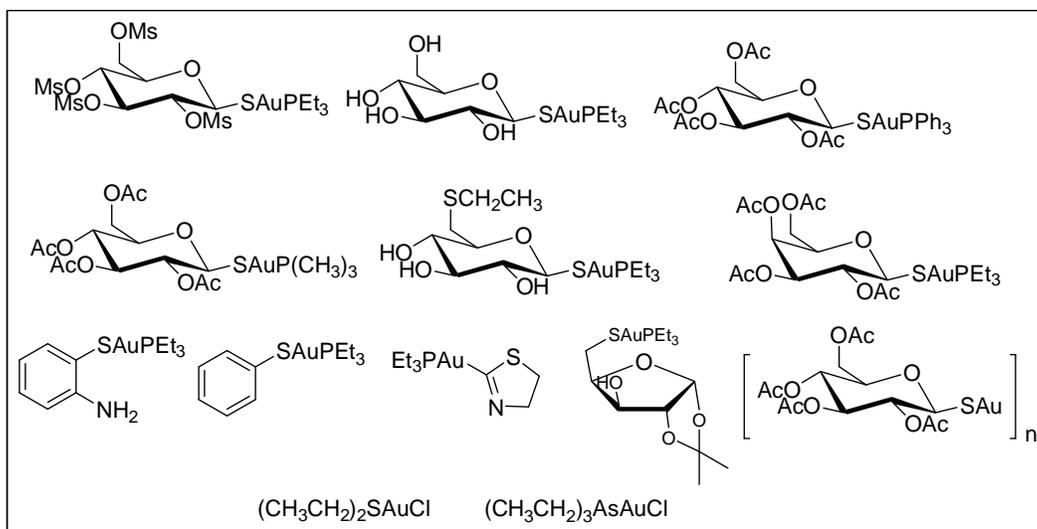


Figura 6 – Estruturas químicas de alguns complexos de ouro(I) estudados por Mirabelli e colaboradores.

Chirullo e colaboradores (2013), demonstraram recentemente que a auranofina é um medicamento candidato para tentar tratar a infecção pelo HIV, mostrando um potencial para atingir alvos terapêuticos importantes que não são acessíveis aos medicamentos anti-retrovirais atualmente utilizados.

O interesse pela obtenção de novos complexos de ouro tem crescido bastante em virtude da descoberta das inúmeras propriedades farmacológicas que esses compostos têm exibido, tais como: anti-inflamatória, (Shaw, 1999; Trávníček *et al.*, 2011); antitumoral (Cuin *et al.*, 2011; Messori *et al.*, 2000,) antibacteriana (Goss *et al.*, 2003), antituberculose (Cuin *et al.*, 2011) e antiprotozoaria (Debnath *et al.*, 2012).

Os efeitos tóxicos secundários observados em muitos complexos de ouro têm incentivado a procura de novos compostos com melhor perfil farmacológico, menor toxicidade, maior estabilidade e que possuam a capacidade de serem administrados por via oral em dose mais baixa. A coordenação de ligantes derivados de carboidratos ao átomo de ouro representa um potencial considerável para diminuir a toxicidade apresentada pelos complexos metálicos no organismo.

Muitos agentes anticancerígenos que apresentam unidades de carboidratos tais como bleomicina e adriamicina têm sido utilizados em clínica médica e alguns complexos

metálicos como os complexos de platina com ligantes aminoaçúcares têm mostrado atividade antitumoral em diferentes tipos de células (César, 2001).

Compostos de ouro(III) também têm atraído muita atenção dos pesquisadores por suas excelentes ações citotóxicas e pela semelhança estrutural (tetracoordenado) e eletrônica (d^8) destes complexos com os de platina(II) (Maiore *et al.*, 2012).

Bassem e colaboradores (2009) sugerem que estes compostos representam uma classe promissora de agentes antineoplásicos. No entanto, estudos sobre a sua atividade farmacológica têm revelado uma baixa estabilidade dos mesmos em condições fisiológicas, o que dificulta de certa forma a atuação como fármaco. A estabilidade do centro metálico de ouro(III) depende do tipo de ligante e pode ser aumentada através da coordenação de ligantes multidentados, porém o excesso de estabilização pode resultar em perda da atividade biológica (Messori *et al.*, 2000).

Gabbiani e colaboradores (2007), relataram a síntese e estudos citotóxicos de complexos de ouro(III) com etilenodiamina. Existe a hipótese de que o mecanismo de ação citotóxica de complexos de ouro(III) seja substancialmente inovador e diferente daquele da cisplatina.

Com o objetivo de encontrar compostos mais estáveis em condições fisiológicas, muitos complexos de ouro(III) com ligantes aminados polidentados vêm sendo sintetizados e biologicamente investigados; outros contendo como ligantes piridina e cloro e etilenodiamina mostraram atividade citotóxica em linhas de células de ovário e em células resistentes a cisplatina (Messori *et al.*, 2000; Ott, 2009) (**Figura 7**).

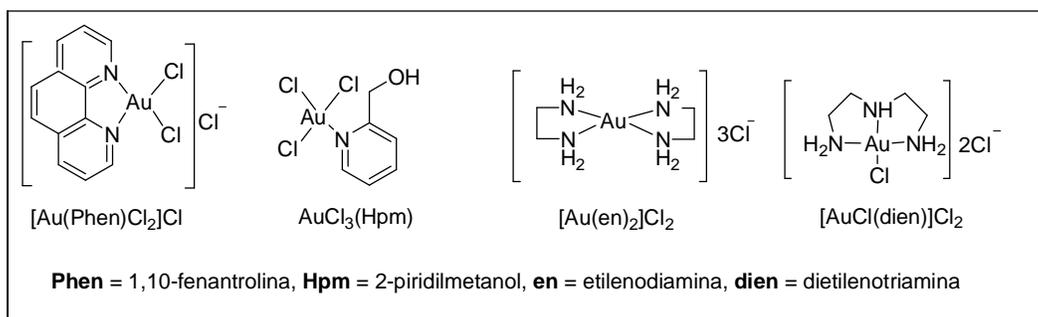


Figura 7 - Complexos de ouro(III) estudados por Messori e Ott.

Dentro deste contexto, visando reduzir os efeitos colaterais deletérios apresentados pelos complexos de ouro e levando em consideração que estudos têm demonstrado que a auranofina possui atividade citotóxica promissora *in vitro* contra células de leucemia P388 e melanoma B16, descrevemos no segundo capítulo deste trabalho a síntese, a caracterização e a atividade citotóxica e antituberculose de novos complexos de ouro contendo tioçucares e aminoaçúcares como ligantes.

Os complexos de ouro são candidatos a novos agentes antitumorais, antibacterianos e contra artrite reumatóide.

2.2. OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE

2.2.1. OBJETIVOS

Muitos compostos orgânicos, usados na medicina como fármacos, não possuem mecanismo de ação puramente orgânico (são pró-drogas), alguns são ativados ou biotransformados por íons metálicos incluindo metaloenzimas e outros têm efeito direto e indireto de íons metálicos no organismo. Assim, desde a aprovação da cisplatina como agente quimioterápico, a busca por novos complexos metálicos com aplicação na química medicinal tem crescido de forma surpreendente e os complexos de ouro têm se destacado por apresentarem inúmeras propriedades farmacológicas.

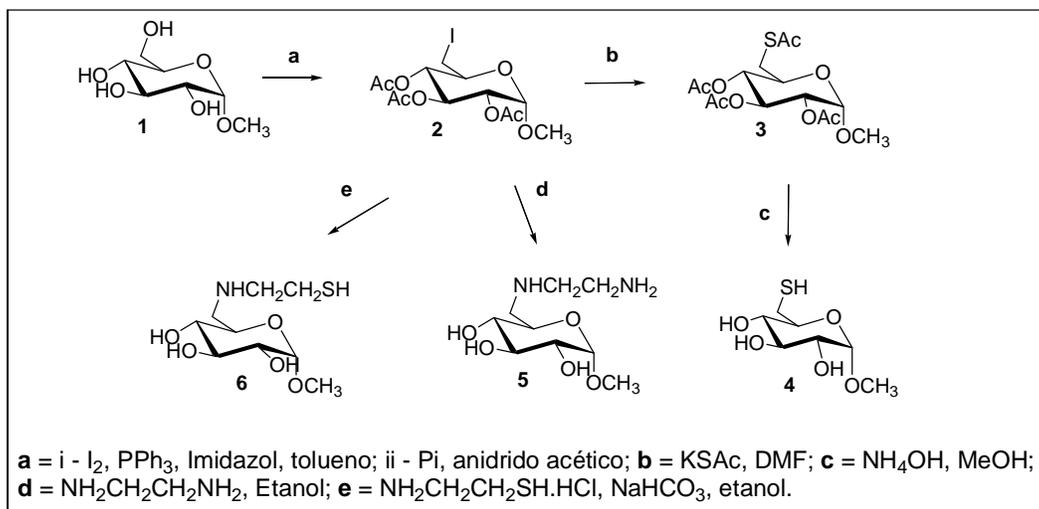
Dessa forma, o segundo capítulo deste trabalho descreve a síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica antitumoral e antituberculose de ligantes aminados e sulfurados derivados de carboidratos e de seus novos complexos de ouro(I) e ouro(III).

2.2.2. PLANO DE SÍNTESE

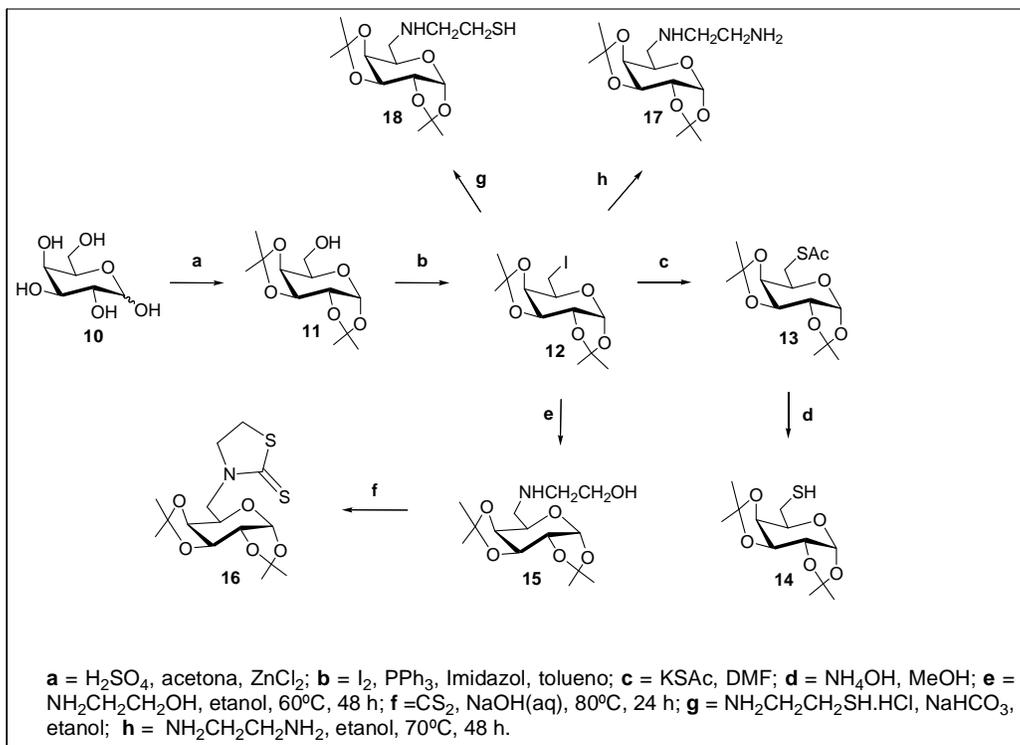
2.2.3. PLANO DE SÍNTESE DOS LIGANTES SULFURADOS E AMINADOS DERIVADOS DE CARBOIDRATOS E DE SEUS COMPLEXOS DE OURO(I) E OURO(III)

Inicialmente foram preparados os ligantes sulfurados e aminados derivados dos carboidratos α -D-glicopiranosídeo de metila, D-galactose, D-ribose e D-glicono-1,5-lactona conforme mostrado nos **Esquemas 1, 2, 3 e 4**.

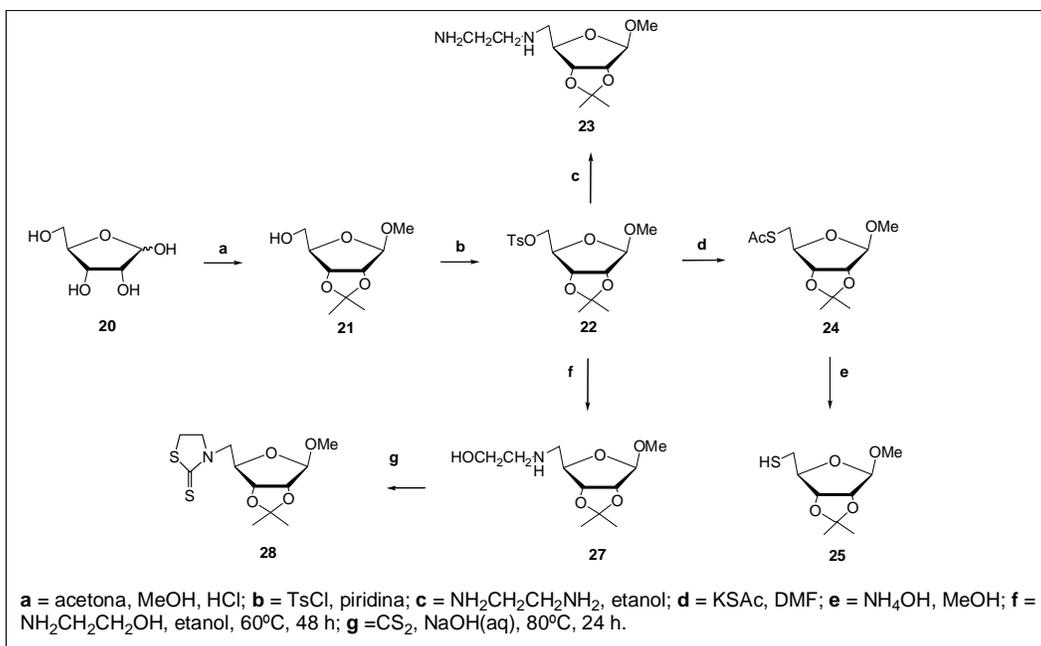
Foram usados como materiais de partida carboidratos disponíveis no laboratório e são representantes das séries hexoses (D-glicose e D-galactose), pentose (D-ribose) e um açúcar que originasse um ligante acíclico (D-glicono-1,5-lactona).



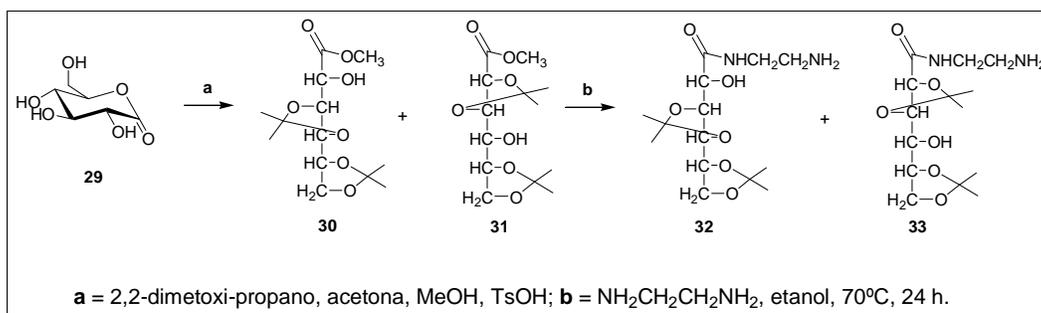
Esquema 1- Plano de síntese para obtenção dos ligantes derivados da α -D-glicopiranosídeo de metila.



Esquema 2- Plano de síntese para obtenção dos ligantes derivados da D-galactose.



Esquema 3- Plano de síntese para obtenção dos ligantes derivados da D-ribose.



Esquema 4- Plano de síntese para obtenção dos ligantes derivados da D-glucono-1,5-lactona.

Os diferentes carboidratos que serão utilizados como ligantes são resultados de esforços realizados na busca por novas moléculas que apresentem potencial biológico.

Escolheu-se introduzir novos grupos aminados ou sulfurados na posição C-6 ou C-5 dos carboidratos, exceto para os derivados da D-glicono-1,5-lactona, para obtenção dos ligantes (**Figura 8**), com o objetivo de obter compostos mais estáveis no meio biológico que aqueles contendo esses complexos na posição anomérica dos açúcares, como a auranofina e o solganol. Levou-se também em consideração que Mirabelli *et al.*, 1986, já descreveram a síntese e o estudo da atividade biológica de vários análogos da

auranofina contendo tiolatos na posição C-1 do carboidrato. Entretanto, não foi observado na literatura complexo de ouro ligado na posição C-6 de açúcares.

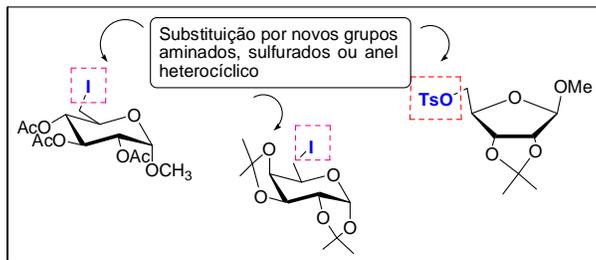
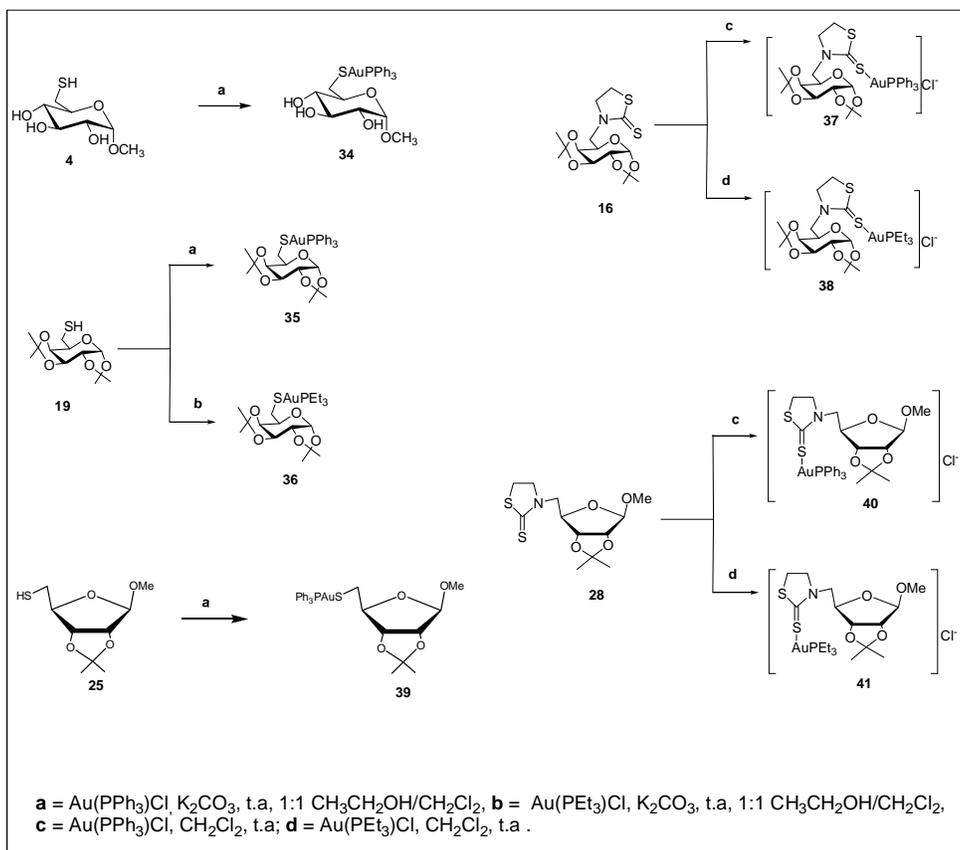
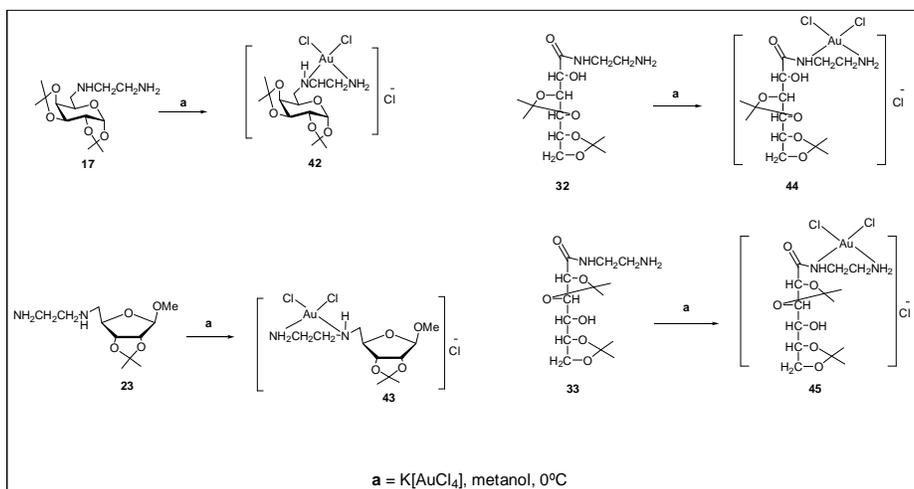


Figura 8- Planejamento estrutural para obtenção dos ligantes.

Uma vez sintetizados, purificados e caracterizados, os ligantes sulfurados e aminados derivados dos carboidratos foram empregados na síntese dos complexos de ouro(I) e ouro(III) conforme mostrado nos **Esquemas 5 e 6**.



Esquema 5 - Plano de síntese para obtenção dos complexos de ouro(I) derivados de carboidratos.



Esquema 6- Plano de síntese para obtenção dos complexos de ouro(III) derivados de carboidratos.

2.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

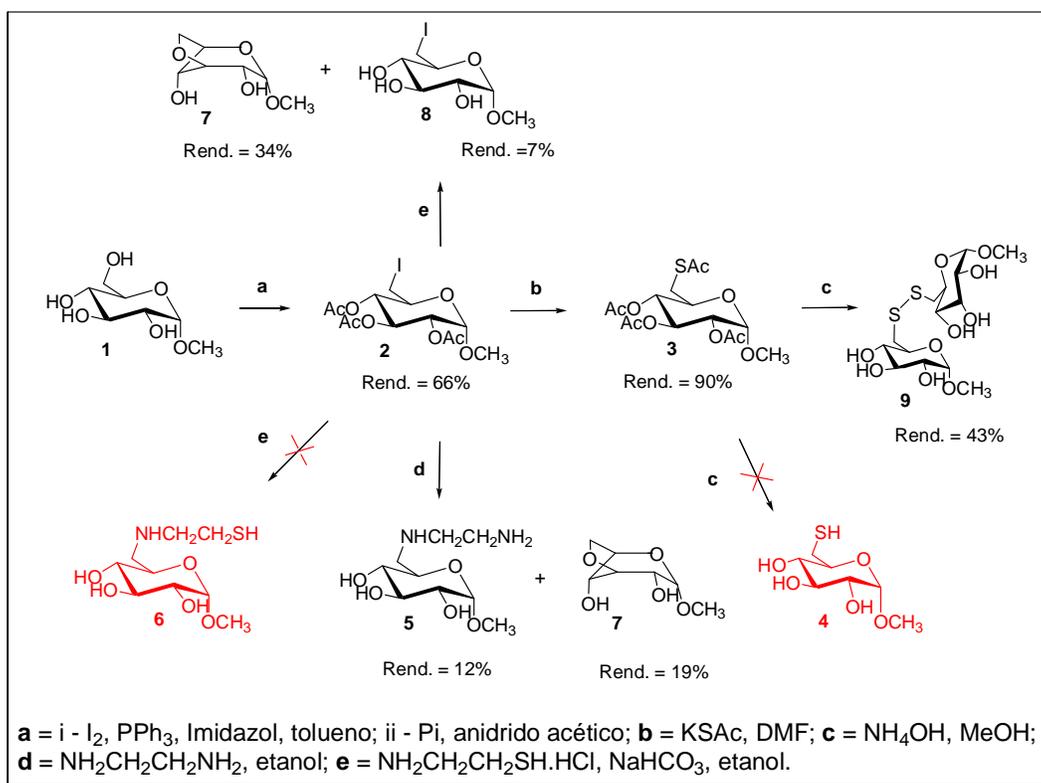
Todas as reações foram acompanhadas por CCD (cromatografia em camada delgada). Os produtos sintetizados foram purificados por cromatografia em coluna, por recristalização, por extração líquido-líquido ou por placa preparativa. Para elucidação da fórmula estrutural das substâncias sintetizadas foram utilizadas as técnicas analíticas: IV, Raman para alguns compostos, RMN de ¹H e de ¹³C, faixa de fusão para os compostos sólidos, espectroscopia de massa, análise elementar para os complexos de ouro(I) e voltametria cíclica para os complexos de ouro(III). Devido à semelhança estrutural entre alguns compostos, será discutido em cada etapa apenas os espectros de um deles.

OBS: Por praticidade e razões didáticas, para a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C, foram utilizadas neste trabalho numerações para os átomos de hidrogênio e de carbono dos compostos sintetizados as quais podem não corresponder àquela utilizada na nomenclatura IUPAC.

2.3.1. SÍNTESE DOS LIGANTES SULFURADOS E AMINADOS DERIVADOS DE CARBOIDRATOS

2.3.2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES SULFURADO E AMINADO DERIVADOS DA α -D-GLICOPIRANOSÍDEO DE METILA

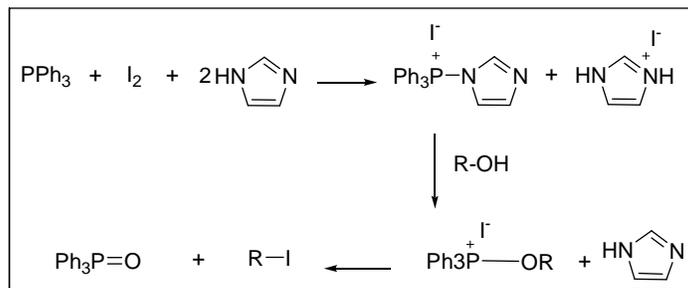
Os ligantes **5** e **9** foram obtidos a partir do α -D-glicopiranosídeo de metila **1**, conforme **Esquema 7**. Primeiramente foi obtido o derivado iodeto protegido **2** (composto de partida para a síntese dos ligantes), de acordo com metodologia descrita por Garegg, 1984. O iodeto foi sintetizado fazendo reagir **1** com imidazol, trifetilfosfina e iodo, em tolueno sob refluxo por 24 h. Após esse tempo, foi adicionado anidrido acético em piridina para obtenção do composto **2** em 66% de rendimento. Em seguida a síntese envolveu a substituição do grupo abandonador iodeto em C-6, pelo tratamento com tioacetato de potássio em DMF, à temperatura de 90°C, para formação do composto **3**. A reação de **2** com etilenodiamina em etanol sob refluxo, gerou o ligante **5** e o anidro açúcar **7**. O composto **3** foi tratado com hidróxido de amônio em metanol para clivagem dos grupos acetila e formação do correspondente tiol **4**. Entretanto, após análises de seus espectros, observamos que ocorreu a formação do dissulfeto **9** conforme o mecanismo proposto descrito no (**Esquema 10**).



Esquema 7 – Preparação dos ligantes derivados da α -D-glicopiranosídeo de metila.

A reação de iodação ocorre em um sistema heterogêneo que em função da presença do imidazol e da trifetilfosfina é gerado um complexo parcialmente solúvel que combina

com o álcool para gerar o iodeto desejado (**Esquema 8**), (Garegg, *et al.*, 1978; Garegg, 1984).



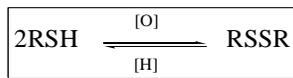
Esquema 8 – Proposta para o mecanismo de formação do iodeto **2**.

Inicialmente, planejou-se nesse trabalho a síntese do ligante **6** pelo tratamento de **2** com 2-aminoetanotiol. Porém, pelo acompanhamento da reação por CCD, verificou-se que ocorreu a formação de dois produtos com polaridades diferentes, além do excesso do 2-aminoetanotiol. Isolou-se por cromatografia os dois produtos. Através da análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C desses compostos e por comparação com a literatura foi sugerido ser um anidro açúcar (3,6-anidro- α -D-alopiranosídeo de metila) **7** e o iodeto na forma desprotegida **8**. O composto **7** foi formado pelo ataque nucleofílico intramolecular do átomo de oxigênio em C-3 ao carbono C-6 iodado. Este composto já foi formado em outros trabalhos realizados pelo nosso grupo de pesquisa (Corrêa, 2009). Novas tentativas foram feitas para obtenção do ligante **6**, alterando-se as condições reacionais, porém novamente observou-se a formação dos mesmos produtos.

O tratamento de **2** com etilenodiamina conduziu ao composto **5** em 12% de rendimento. Esse baixo rendimento se deve, em parte, à dificuldade de purificação desse composto devido a sua alta polaridade.

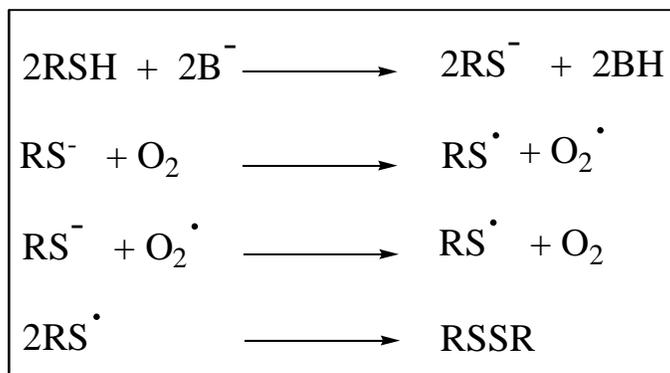
Como a síntese do tiol **4** não foi realizada sob atmosfera inerte, acredita-se que a formação do dissulfeto **9** pode ter ocorrido devido a baixa energia de dissociação da ligação S-H que é da ordem de $\cong 80$ kJ (Solomons, 1996); A facilidade de dissociação da ligação S-H permite que os tióis sofram reação de acoplamento oxidativo ao reagirem com agentes oxidantes fracos originando dissulfeto. A formação de ligações dissulfeto ocorre com muita frequência na química dos tióis. Mercaptanas são facilmente oxidadas a dissulfetos por peróxido de hidrogênio e por muitos agentes

oxidantes. A autooxidação (oxidação pelo oxigênio atmosférico) pode ocorrer se uma pequena quantidade de base estiver presente, sendo a reação reversível (March, 1995).



Esquema 9 – Reação de oxidação/redução de tióis/dissulfetos.

O mecanismo de autooxidação proposto é mostrado no **Esquema 10**.



Esquema 10 – Mecanismo proposto para a formação do dissulfeto.

Será descrito a seguir a caracterização apenas dos ligantes **5** e **9**.

No espectro no infravermelho do composto **5** foi evidenciado uma banda de absorção próxima a 3450 cm^{-1} relativa ao estiramento da ligação N-H, evidenciando a substituição do iodeto pelo grupo etilenodiamina.

No espectro de RMN de ^1H do composto **5** (**Figura 9**), comparado com o espectro do composto de partida **2**, além do sinal referente aos hidrogênios do grupo OCH_3 e dos hidrogênios da parte cíclica do açúcar, também presentes no composto de partida, observam-se dois multipletos em δ 2,81-2,85 e δ 2,90-2,96 referentes aos hidrogênios H-8 e H-7 da unidade etilenodiamina. Não foi observado a presença de sinais na região em δ 2,01-2,08 referentes aos hidrogênios metílicos do grupo acetila. Estas evidências indicam a ocorrência da reação. Os sinais referentes aos hidrogênios H-1, NH e NH_2 não são observados, pois, supostamente encontram-se juntos com o sinal dos hidrogênios da água presente no solvente.

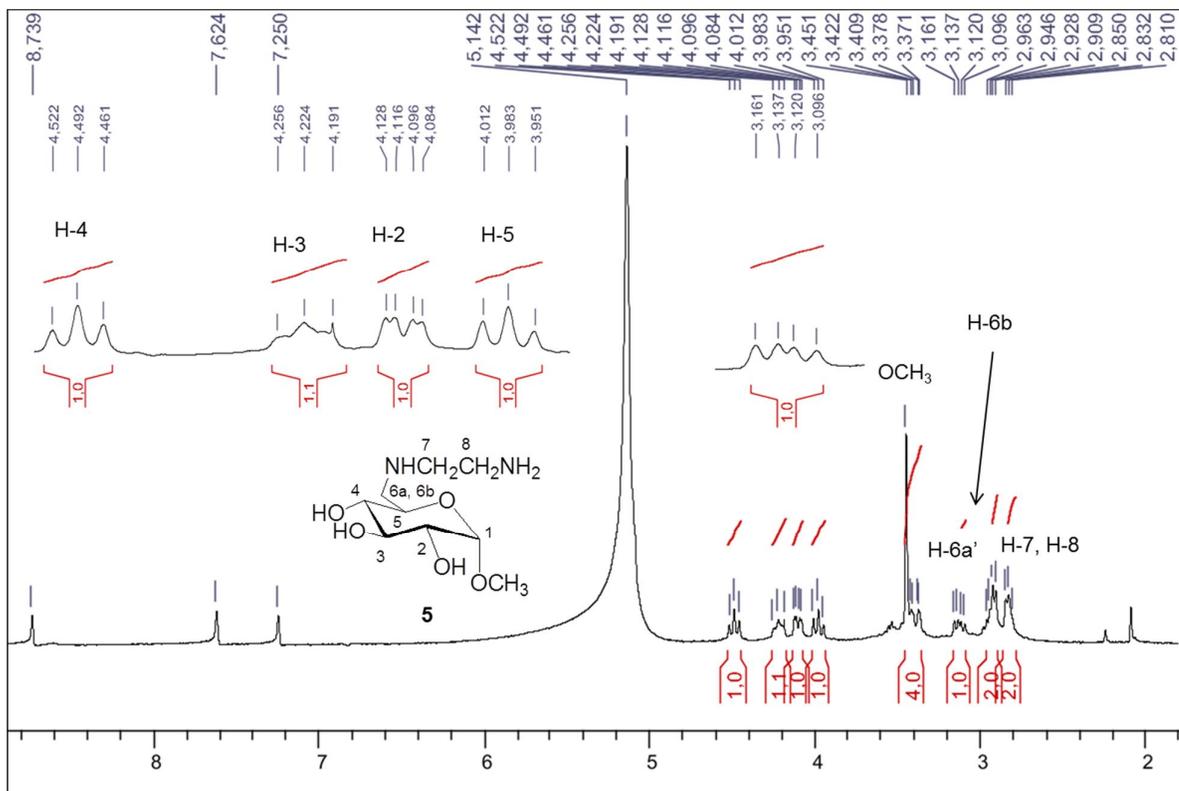


Figura 9 - Espectro de RMN de ¹H do ligante **5** (Piridina-*d*₅, 300 MHz).

No espectro de RMN de ¹³C de **5** (**Figura 10**) observam-se sinais em δ 41,4; 51,2; 52,1 e 54,5 correspondentes aos carbonos C-8, C-6; C-7 e OCH₃, respectivamente. Os sinais referentes aos carbonos do anel piranosídico aparecem entre δ 70,9 e δ 100,7.

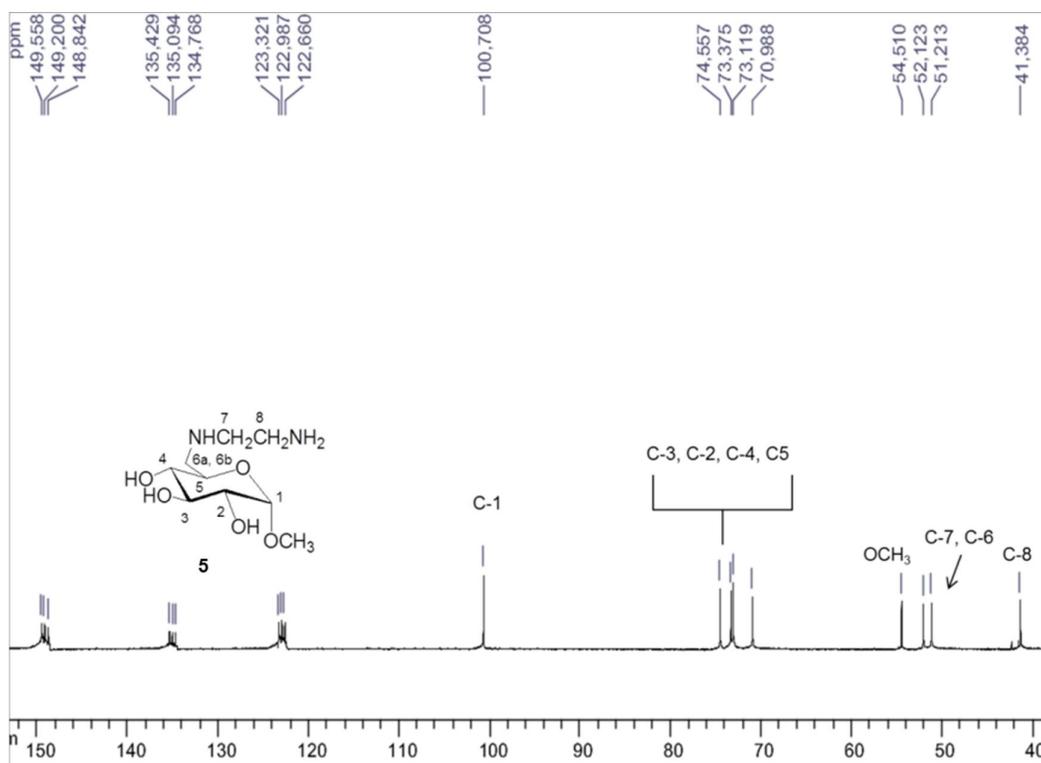


Figura 10 - Espectro de RMN de ^{13}C do ligante **5** (Piridina- d_5 , 75 MHz).

No espectro de RMN de ^1H do composto **9** (**Figura 11**), em comparação com o espectro do material de partida **2**, pode-se observar, além dos sinais referentes aos hidrogênios da parte cíclica do açúcar e do grupo OCH_3 , também presentes no composto de partida, a ausência dos sinais correspondentes aos hidrogênios dos grupos acetila, e mudanças no sinais correspondentes aos hidrogênios H-6a e H-6b. No espectro do iodeto os sinais correspondentes a estes hidrogênios aparecem sob a forma de dois dupletos duplos em δ 3,13 e δ 3,30, enquanto no espectro de **9** estes mesmos hidrogênios mostram sinais sob a forma de dois dupletos duplos em δ 3,33 e δ 3,91. Observa-se ainda a ausência de sinal correspondente ao grupo SH, sugerindo que o composto **9** esteja na forma de dissulfeto.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **9** (**Figura 12**), comparado com o espectro do iodeto, pode-se observar a ausência dos sinais correspondentes aos carbonos metílicos e carbonílicos do grupo acetila, e uma grande mudança no deslocamento químico do sinal referente ao carbono C-6. No espectro do iodeto o sinal correspondente a este carbono aparece em δ 3,8, enquanto no espectro do composto **9** este mesmo sinal ocorre em δ 42,8, característico de carbono metilênico ligado à ponte dissulfeto. Os sinais referentes

ao carbono metoxílico e aos carbonos da parte cíclica do açúcar aparecem entre δ 54,5 e δ 100,7.

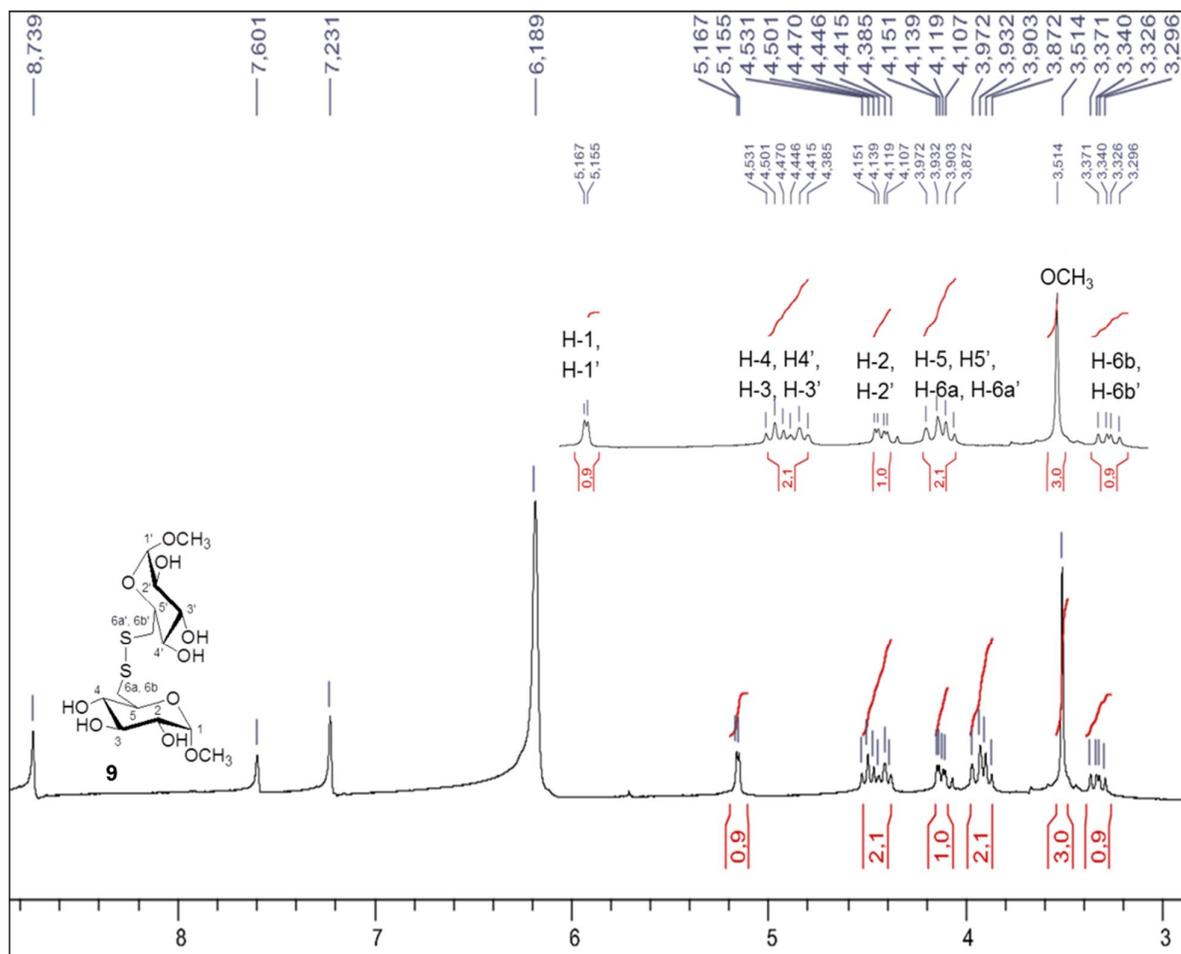


Figura 11 – Espectro de RMN de ¹H do dissulfeto **9** (Piridina-*d*₅, 300 MHz).

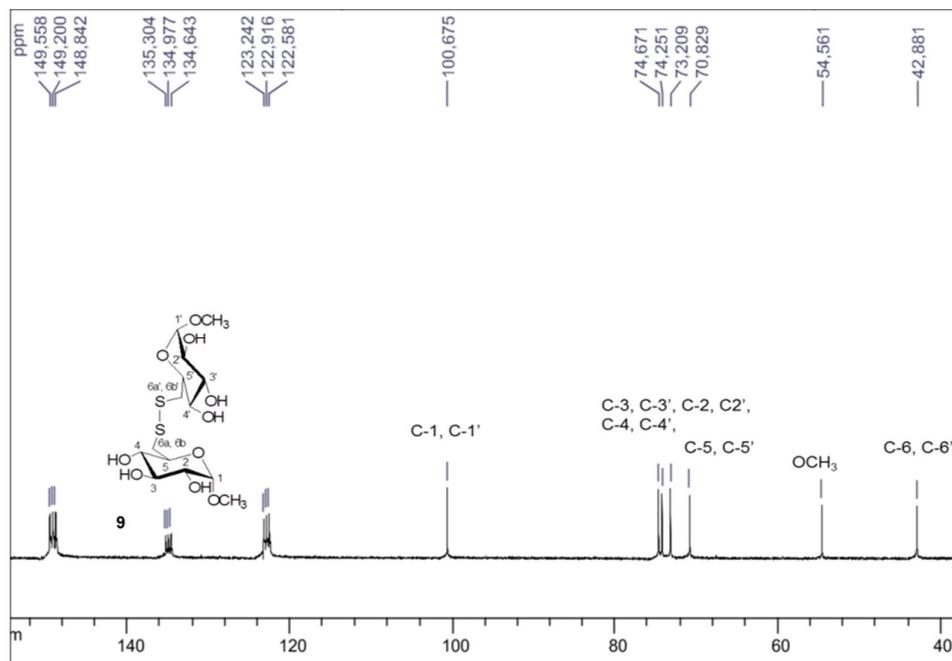


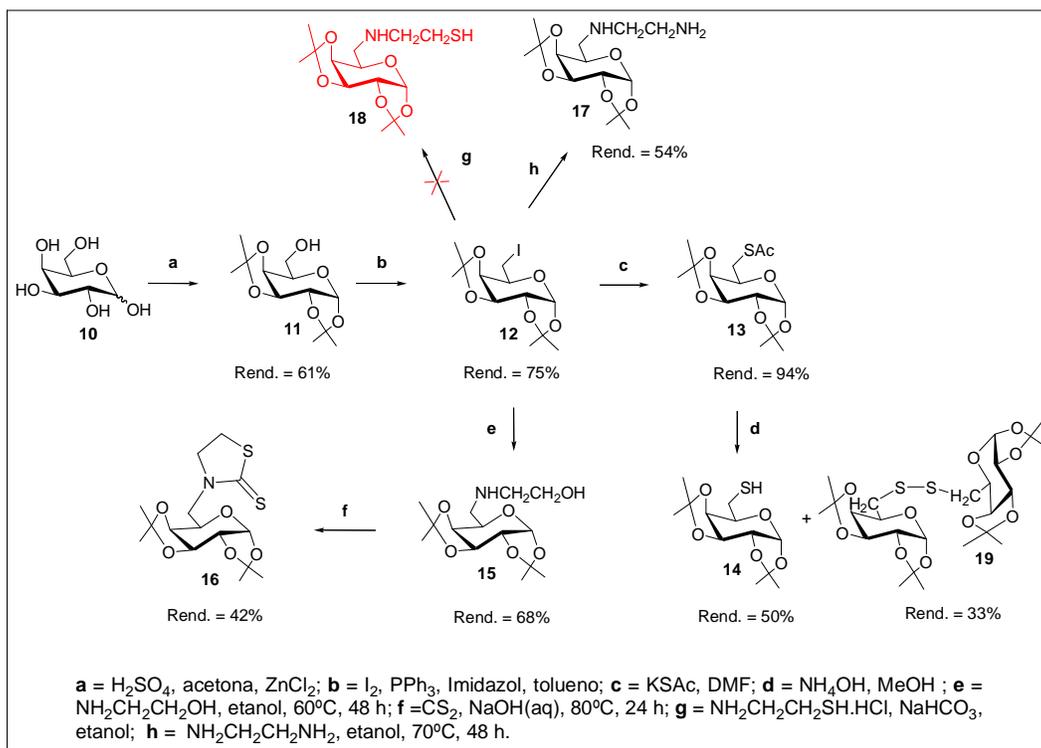
Figura 12 – Espectro de RMN de ^{13}C do dissulfeto **9** (Piridina- d_5 , 75 MHz).

2.3.3. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES SULFURADOS E AMINADOS DERIVADOS DA D-GALACTOSE

Os ligantes sulfurados e aminados **14**, **16** e **17** foram obtidos a partir da D-galactose conforme **Esquema 11**.

Com objetivo de preparar os derivados da D-galactose **10**, foi feita a proteção seletiva de seus grupos hidroxila em C-1, C-2, C-3 e C-4 para realizar modificações dos grupos funcionais em C-6. A reação de proteção dessas hidroxilas foi realizada a partir do tratamento de **10** com acetona anidra, ácido sulfúrico concentrado e cloreto de zinco para obtenção do composto protegido **11** (Amarante, 2005). O intermediário iodeto **12** foi preparado em 75% de rendimento conforme metodologia descrita na literatura (Garreg, 1984) e utilizada previamente em nosso grupo de pesquisa (Amarante, 2005; Taveira, 2007) pelo tratamento de **11** com iodo, imidazol e trifetilfosfina, em tolueno sob agitação magnética e refluxo por 24 h. Em seguida, o iodeto da posição C-6 desse composto foi substituído pelo grupo tioacetato pela reação com tioacetato de potássio em DMF, sob aquecimento, obtendo-se o composto **13** em 94% de rendimento e pelos grupos etanolamino e etilenodiamino, fornecendo os compostos **15** e **17** em 68% e 54% de rendimento, respectivamente. A clivagem do grupo acetila de **13** foi realizada pelo

tratamento do mesmo com hidróxido de amônio em metanol obtendo-se dois compostos, um com *Rf* superior, composto **14**, e o outro com *Rf* inferior, composto **19**. O aminoálcool **15** foi tratado com dissulfeto de carbono e NaOH_(aq) 1,0 mol/L, à 80°C por 24 h, gerando o composto **16** em 42% de rendimento. A síntese do composto **17** foi previamente realizada em nosso grupo de pesquisa (Cesar, 2001; Amarante, 2005).



Esquema 11 – Preparação dos ligantes derivados da D-galactose.

Observou-se que durante a clivagem do grupo acetila do composto **13**, além da obtenção do tiol almejado **14** em 50% de rendimento, ocorreu também a formação do dissulfeto **19** em 33% de rendimento.

Como na síntese dos ligantes derivados do α -D-glicopiranosídeo de metila, tinha-se também como meta a preparação do ligante aminotiol **18** porém, pelo acompanhamento da reação por CCD, observou-se a formação de vários produtos polares com *Rf* muito próximos dificultando o isolamento e identificação dos mesmos. Várias tentativas, em diferentes condições, foram feitas para obtenção de **18**, porém observou-se em todas a formação de vários produtos. Acredita-se que durante a reação possa estar ocorrendo a dimerização do reagente 2-aminoetanotiol ou do produto e a substituição nucleofílica no

carbono C-6 tanto pelo enxofre quanto pelo nitrogênio do grupo aminoetanotiol, justificando-se assim a formação dos produtos com *Rf* muito próximos.

Devido as infrutíferas tentativas de obtenção de **18**, resolveu-se reagir o iodeto **12** com o 2-aminoetanol para obtenção do amino álcool **15**, o qual foi transformado no ligante 6-desoxi-6-(3-tiazolidil-2-tiona)-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose. Optou-se por substituir o iodo da posição C-6 de **12** por um anel tiazolidínico, pois compostos contendo o núcleo tiazolidínico estão sendo amplamente estudados, por apresentarem importantes propriedades farmacológicas como: anti-inflamatória, anticonvulsivante e antineoplásica (Brown, 1961; Uchoa, 2005; Xiaoyong *et al.*; 2004).

Serão descritas abaixo as caracterizações dos compostos **14**, **16** e **19**.

O composto **14** foi isolado na forma de um óleo viscoso e o **19** no estado sólido. No espectro no infravermelho de **14** (**Figura 13**), em relação ao espectro do composto **19**, observa-se, além de outras bandas, uma banda de fraca intensidade em 2575 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação S-H de tiol.

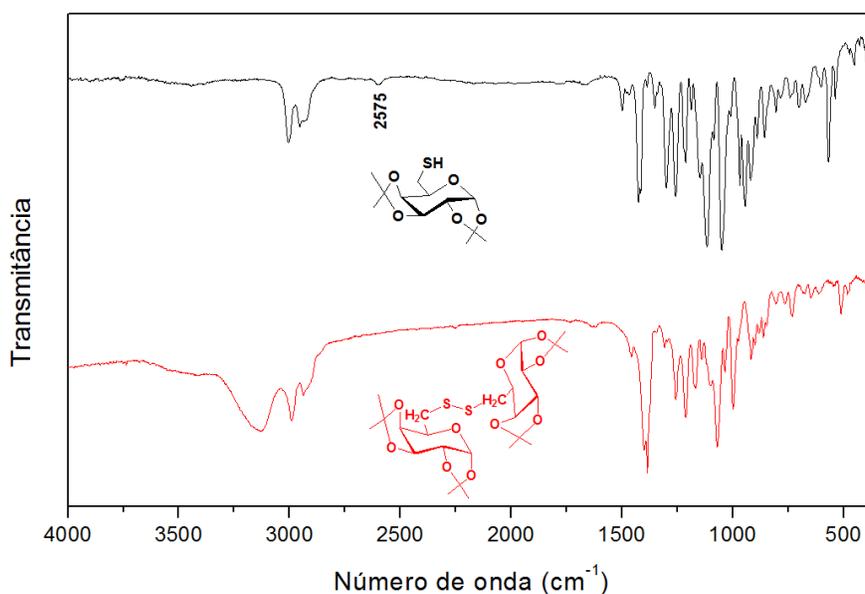


Figura 13 – Espectro no infravermelho dos compostos **14** e **19**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **14** (**Figura 14**), em comparação com os espectros dos compostos **12** e **19** (**Figura 15**), observam-se, além dos sinais entre δ 1,33-1,54 referentes aos hidrogênios do grupo CH_3 -isop, também presentes nos

compostos **12** e **19**, um multipeto em δ 1,59-1,67 correspondente ao hidrogênio do grupo S-H. Os sinais referentes aos hidrogênios H-6b e H-6a em δ 2,61 e δ 2,81 do composto **14** (tiol) aparecem como um multipeto, devido ao acoplamento dos hidrogênios H-6a e H-6b com o hidrogênio do grupo SH, enquanto estes mesmos hidrogênios nos compostos **12** (iodeto) e **19** (dissulfeto) aparecem como dois dupletos duplos em δ 3,20 e δ 3,32 e como um dupeto em δ 2,93, respectivamente. Observa-se também uma mudança no deslocamento químico do sinal correspondente ao H-5. No espectro de **14** o sinal referente ao H-5 ocorre entre δ 3,75 e δ 3,80, no espectro de **12** entre δ 3,91 e δ 3,97 e no composto **19** entre δ 4,04 e δ 4,09. Os demais sinais da parte cíclica do tioaçúcar ocorrem entre δ 4,30 e δ 5,53.

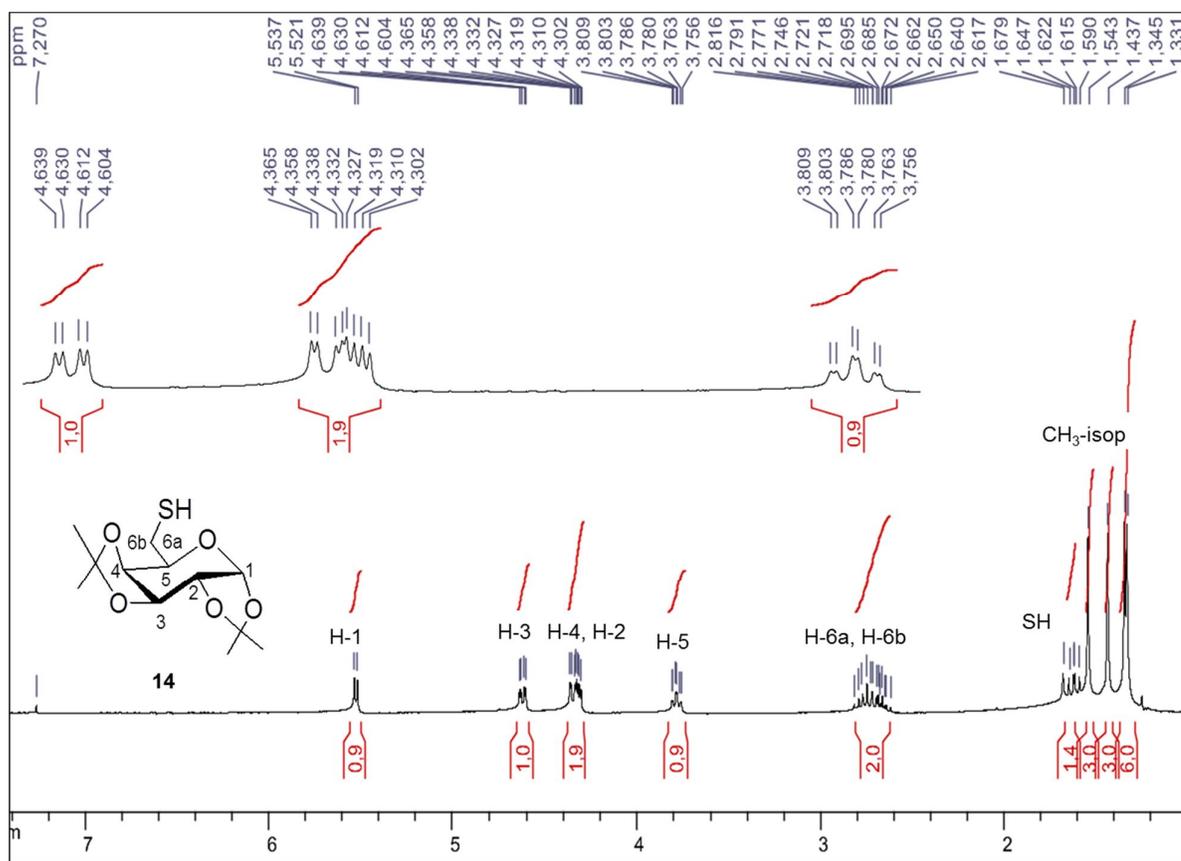


Figura 14 – Espectro de RMN de ¹H do composto **14** (CDCl₃, 300 MHz).

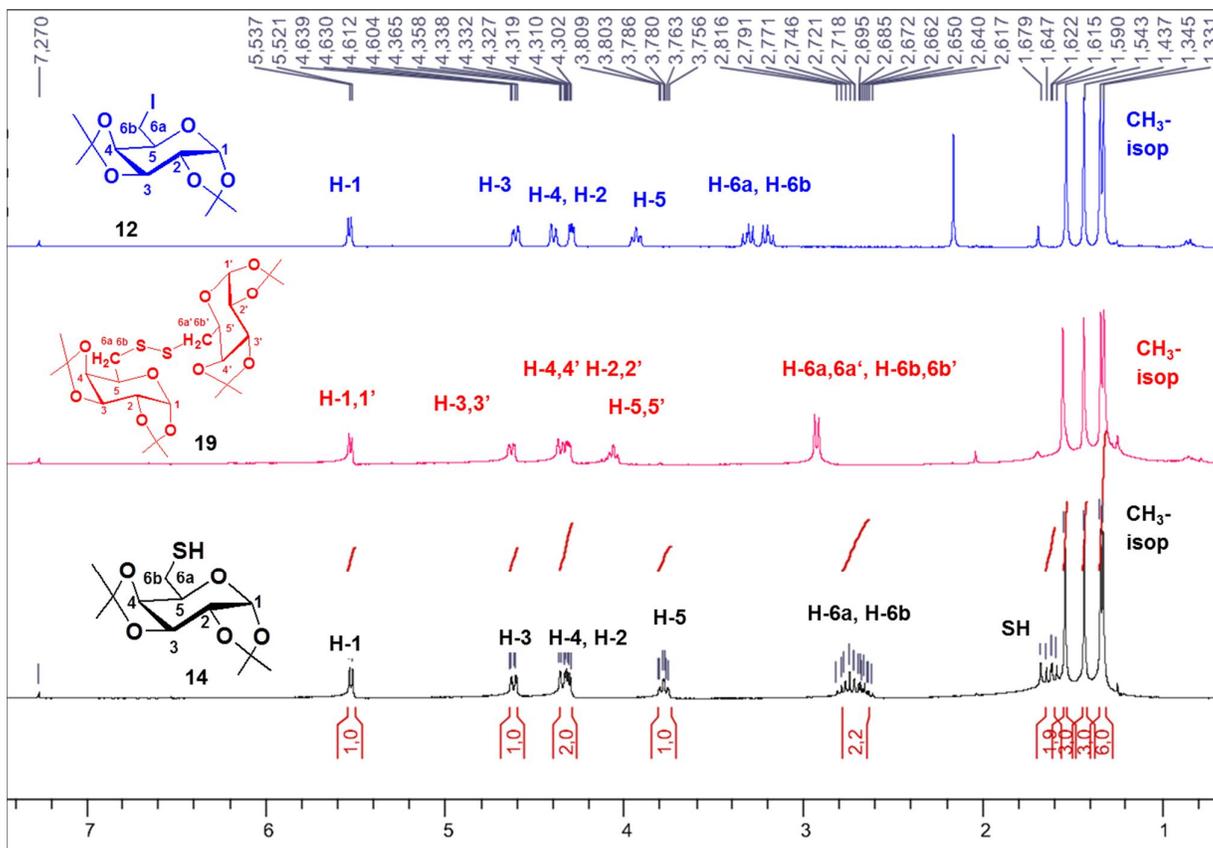


Figura 15- Espectros de RMN de ^1H dos compostos **12**, **19** e **14** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C de **14** (tiol), em comparação com o de **12** e o de **19** (**Figura 16**) observa-se que o sinal referente ao carbono C-6 do composto **14** (tiol) aparece em δ 26,2, enquanto que nos compostos **12** (iodeto) e **19** (dissulfeto), este mesmo sinal ocorre em δ 2,5 e δ 44,5, característico de carbono metilênico ligado a iodo e à ponte dissulfeto, respectivamente. Observou-se também um deslocamento no valor do sinal referente ao carbono C-5 do tiol da ordem de 3,0 ppm em relação ao espectro do dissulfeto. Os demais sinais referentes aos carbonos da parte cíclica do tioaçúcar de **14** ocorrem entre δ 70,1 e δ 96,8. Os sinais correspondentes aos carbonos cetálicos de **14** aparecem em δ 108,8 e δ 109,5.

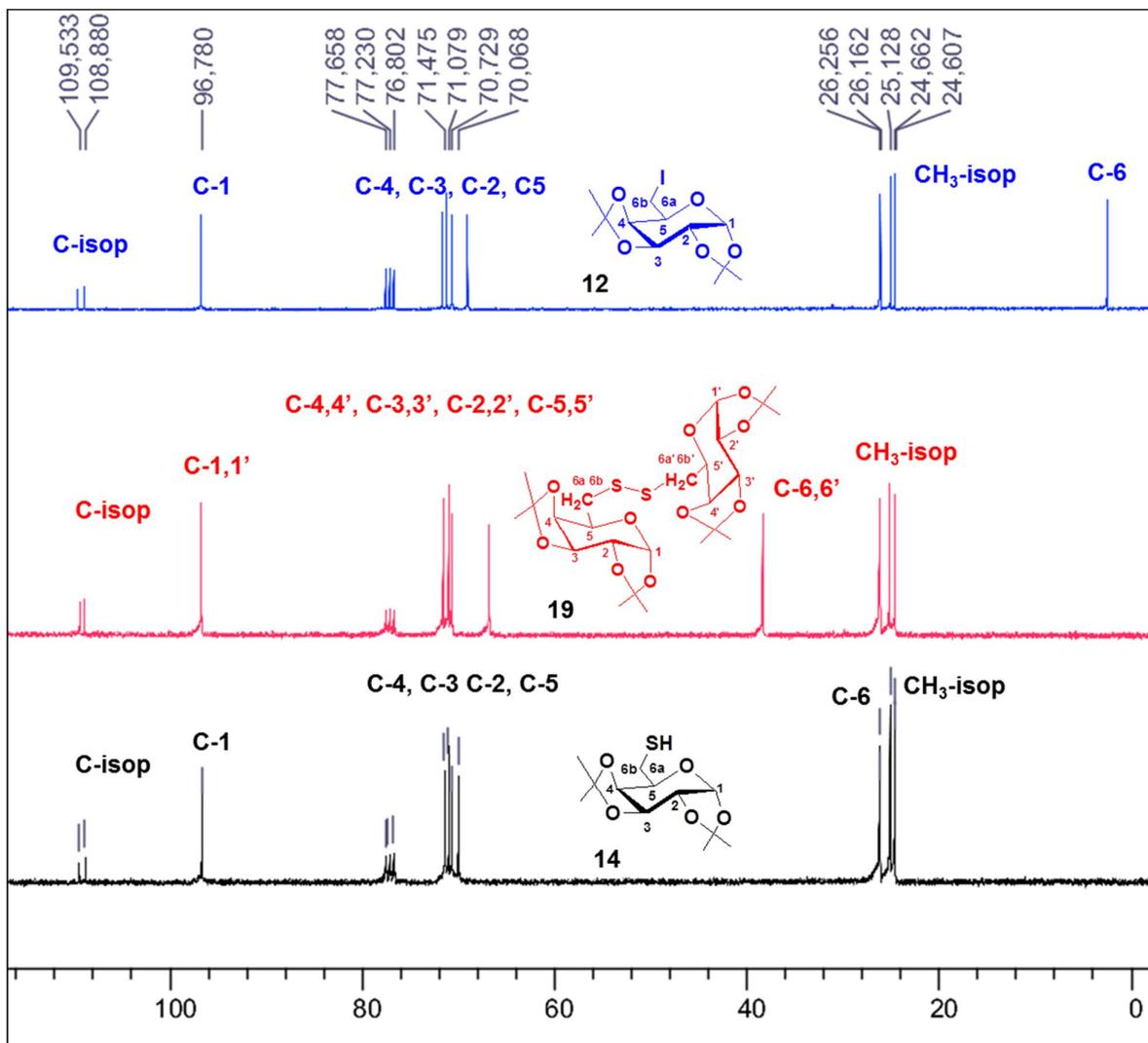


Figura 16- Espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **12**, **19** e **14** (CDCl_3 , 75 MHz).

O espectro de massas de alta resolução do composto **14** mostra um pico m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado: 573,1804, encontrado: 573,1814, evidenciando também a formação do dissulfeto **19** durante a aquisição do espectro do composto **14**.

No espectro de RMN de ^1H de **16** (**Figura 17**) observou-se, além dos sinais do grupo CH_3 -isop um multipletto entre δ 3,22- 3,31 referente ao H-5' do anel 1,3-tiazolidina-2-tiona, um dupletto duplo e um multipletto em δ 3,49 e δ 4,06-4,14 referentes ao H-6a ($J_{6,5} = 9,6$ Hz, $J_{6a,6b} = 14,7$ Hz), e ao H-4b', respectivamente; um multipletto entre δ 4,23-4,44 referente aos hidrogênios H-4a', H-4, H-2, H-5, H-6b, um dupletto duplo em δ 4,60

referente ao H-3 ($J_{3,4} = 2,4$ Hz, $J_{3,2} = 7,8$ Hz) e um duplete em δ 5,49 referente ao H-1 ($J_{1,2} = 4,8$ Hz). Para elucidação dos acoplamentos entre os diferentes hidrogênios e consequente atribuição dos mesmos foi realizado também um mapa de contornos $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY) (Figura 18) do composto **16**.

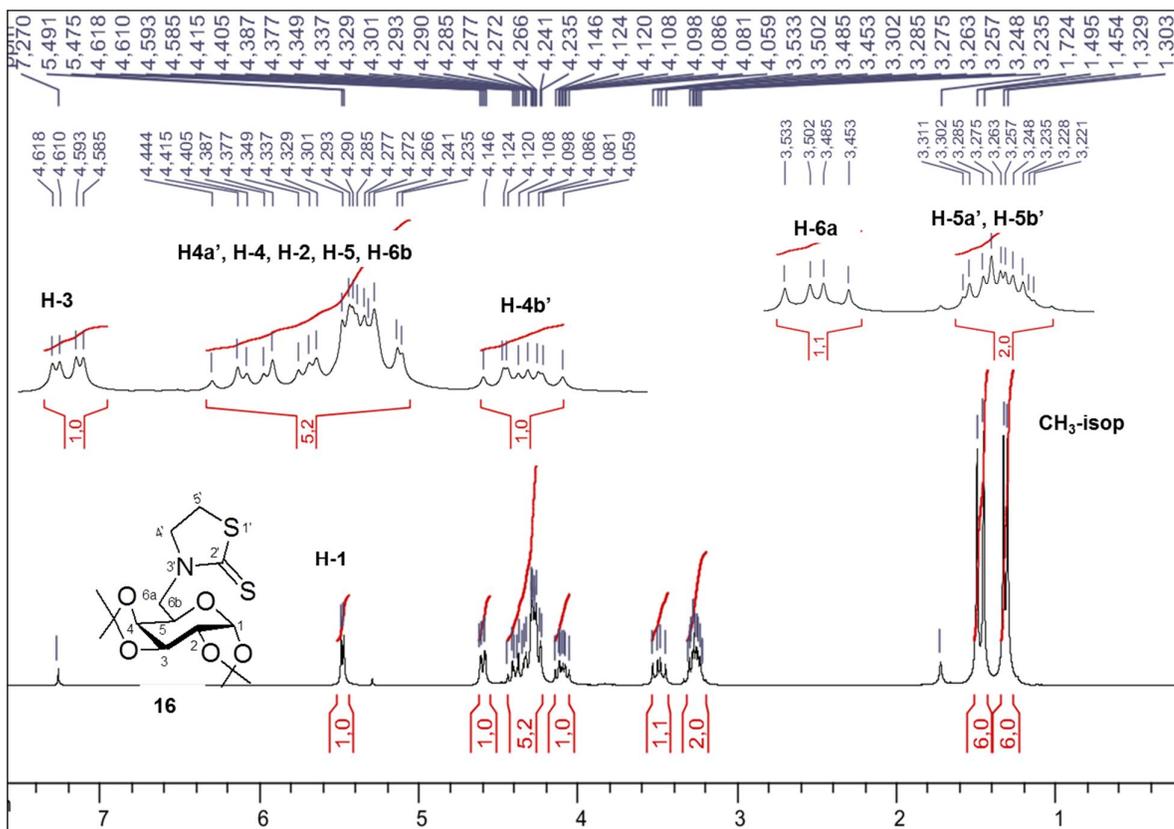


Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H do ligante **16** (CDCl_3 300 MHz).

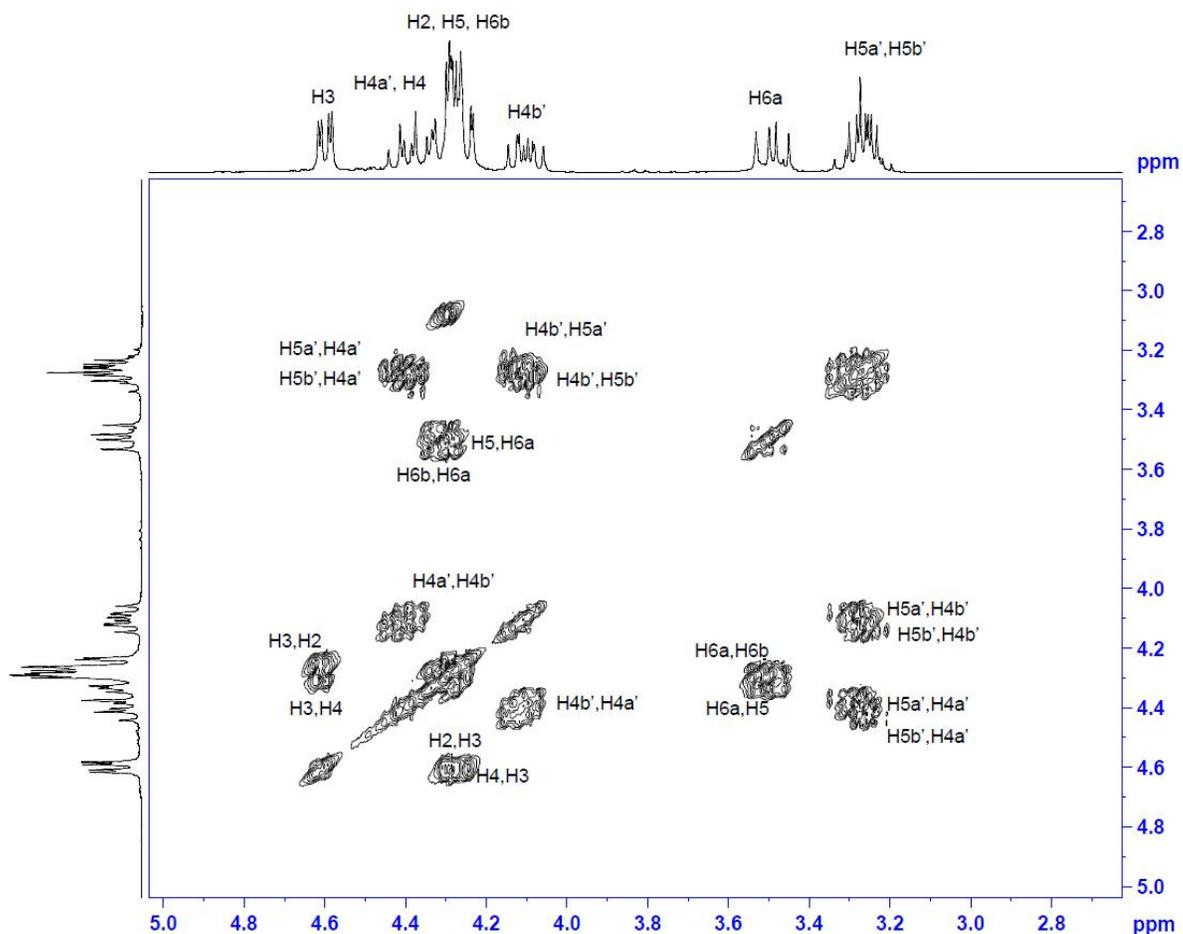


Figura 18 - Espectro de COSY do ligante **16** (CDCl_3 , 300 MHz) região de expansão de δ 2,80-4,80.

O espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 19**) mostra, além dos sinais presentes no composto de partida, sinais correspondentes aos carbonos do anel 1,3-tiazolidina-2-tiona em δ 28,1 atribuído ao C-5', em δ 59,4 atribuído ao C-4', e em δ 196,9, atribuído ao carbono tiocarbônico.

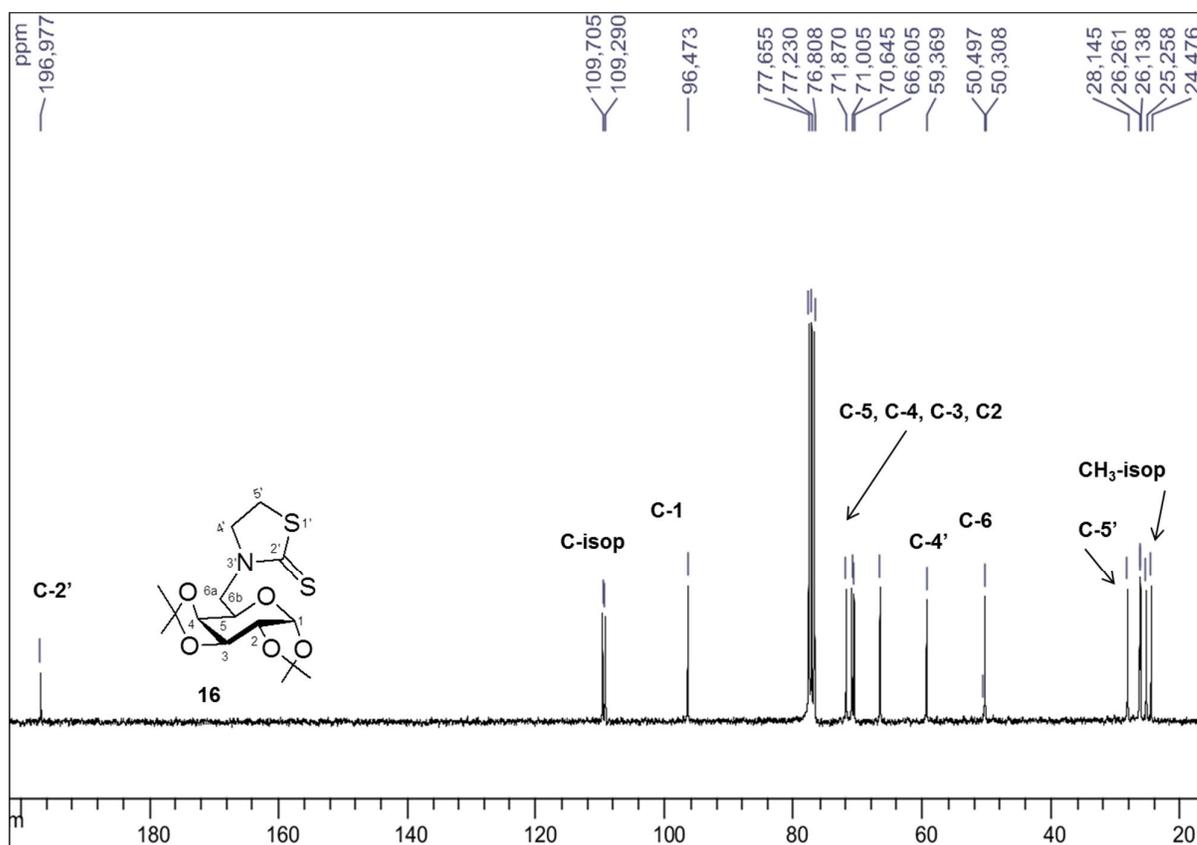


Figura 19 - Espectro de RMN ^{13}C do ligante **16** (CDCl_3 , 75 MHz).

O espectro de massas de alta resolução do composto **16** (**Figura 20**) mostra um pico m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado: 362,1096, encontrado: 362,1107, condizente com a fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{S}_2$.

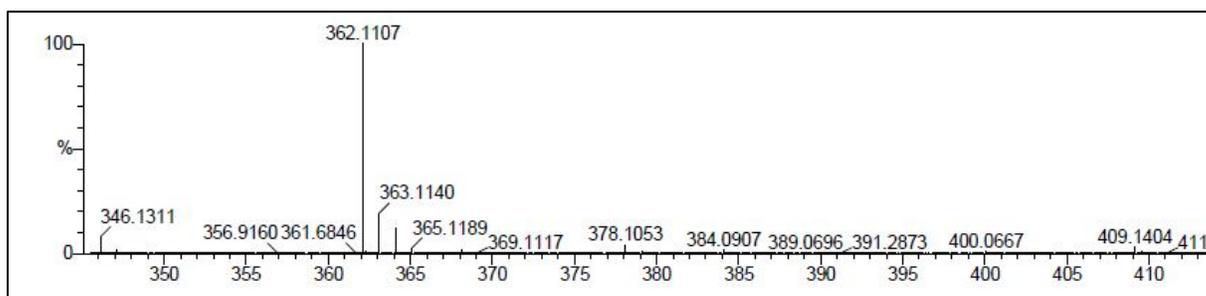
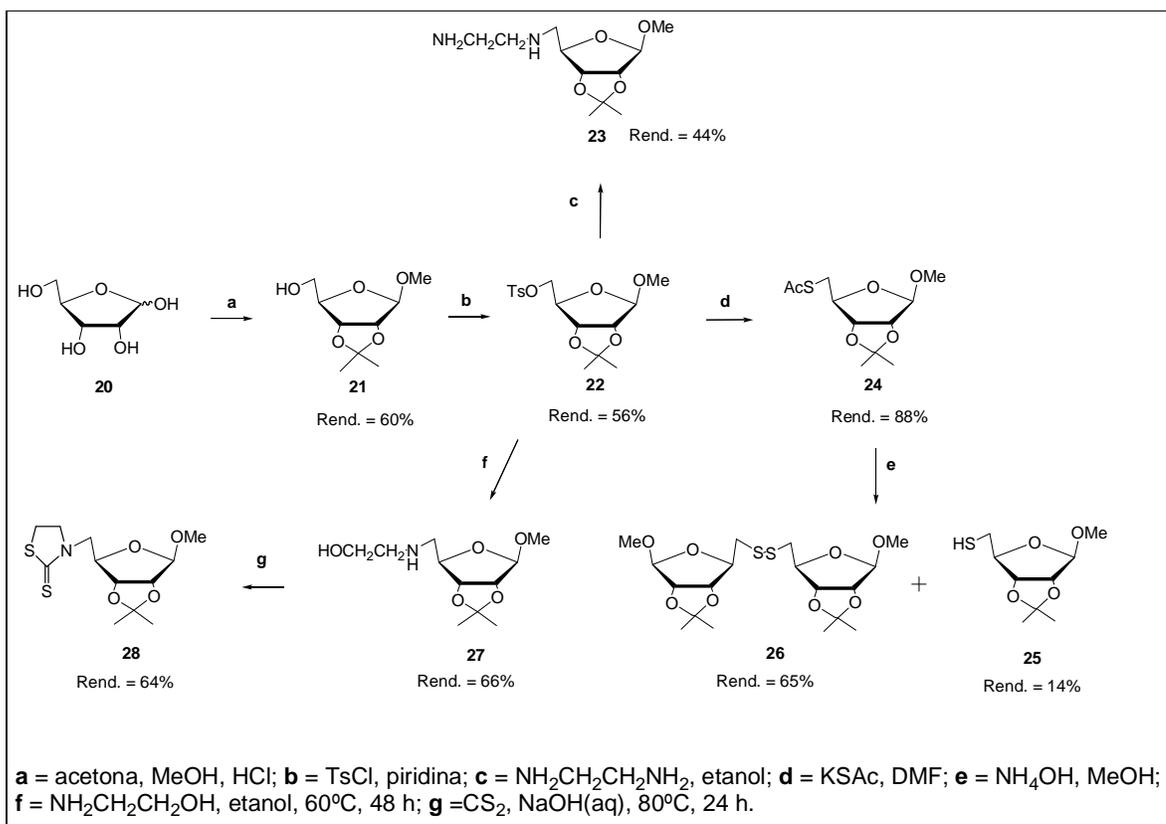


Figura 20 - Espectro de massas de alta resolução do ligante **16**.

2.3.4. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES SULFURADO E AMINADO DERIVADOS DA D-RIBOSE

Os ligantes **23**, **25** e **28** foram obtidos a partir da D-ribose conforme **Esquema 12**.



Esquema 12 – Preparação dos ligantes derivados da D-ribose.

A primeira etapa da síntese envolveu a proteção das hidroxilas anomérica, 2 e 3 da D-ribose **20**, pelos grupos metila e isopropilideno, pelo tratamento com metanol e acetona em presença de ácido clorídrico catalítico para obtenção do composto **21**, de acordo com metodologia previamente descrita (Brock *et al.*, 2011, Gyepes *et al.*, 2008). A próxima etapa sintética consistiu na transformação da hidroxila em C-5 do composto **21** em um bom grupo abandonador pela reação com cloreto de tosila em piridina para formação de **22**. Em seguida, o tosilato **22** foi tratado com tioacetato de potássio em DMF fornecendo o tioacetato **24** em 88% de rendimento ou com etilenodiamina em etanol para fornecer o composto **23** em 44% de rendimento ou com etanolamina para obter o composto **27** em 66% de rendimento. Em seguida, o composto **24** foi tratado com hidróxido de amônio em metanol, ocorrendo a clivagem do grupo acetila, fornecendo uma mistura do tiol **25** e do dissulfeto **26**. O composto **27** foi tratado com

dissulfeto de carbono em solução de $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ à 1,0 mol/L, à 80°C por 24 h para fornecer o ligante **28** em 64% de rendimento.

Em razão do composto **23** já ter sido sintetizado e caracterizado pelo nosso grupo de pesquisa (César, 2001), será descrito aqui somente a caracterização dos compostos **25** e **28**.

Os compostos **25** e **26** apresentaram em CCD *R_f* diferentes, o tiol se mostrou mais apolar em comparação com o dissulfeto. Outra característica observada foi com relação ao odor dos compostos, o tiol apresentou um odor mais pronunciado que o dissulfeto.

Comparando os espectros de RMN de ^1H desses dois compostos (**Figura 21**), com o do intermediário tosilato **22**, observa-se no espectro do composto **25** o aparecimento do sinal correspondente ao grupo S-H em δ 1,25 e a ausência de sinais correspondentes aos hidrogênios do grupo tosilato entre δ 7,35-7,80 nos espectros de **25** e **26**. Observou-se também que os sinais referentes aos hidrogênios H-5a e H-5b no espectro do composto **25** aparecem como dois multipletos entre δ 2,49-2,60 e δ 2,74-2,83. No espectro do composto **26**, H-5a e H-5b aparecem como dois dupletos duplos em δ 2,76 e δ 2,94. Verifica-se ainda, nos espectros dos compostos **22**, **25** e **26** uma mudança no deslocamento químico no sinal correspondente ao H-4 do carboidrato.

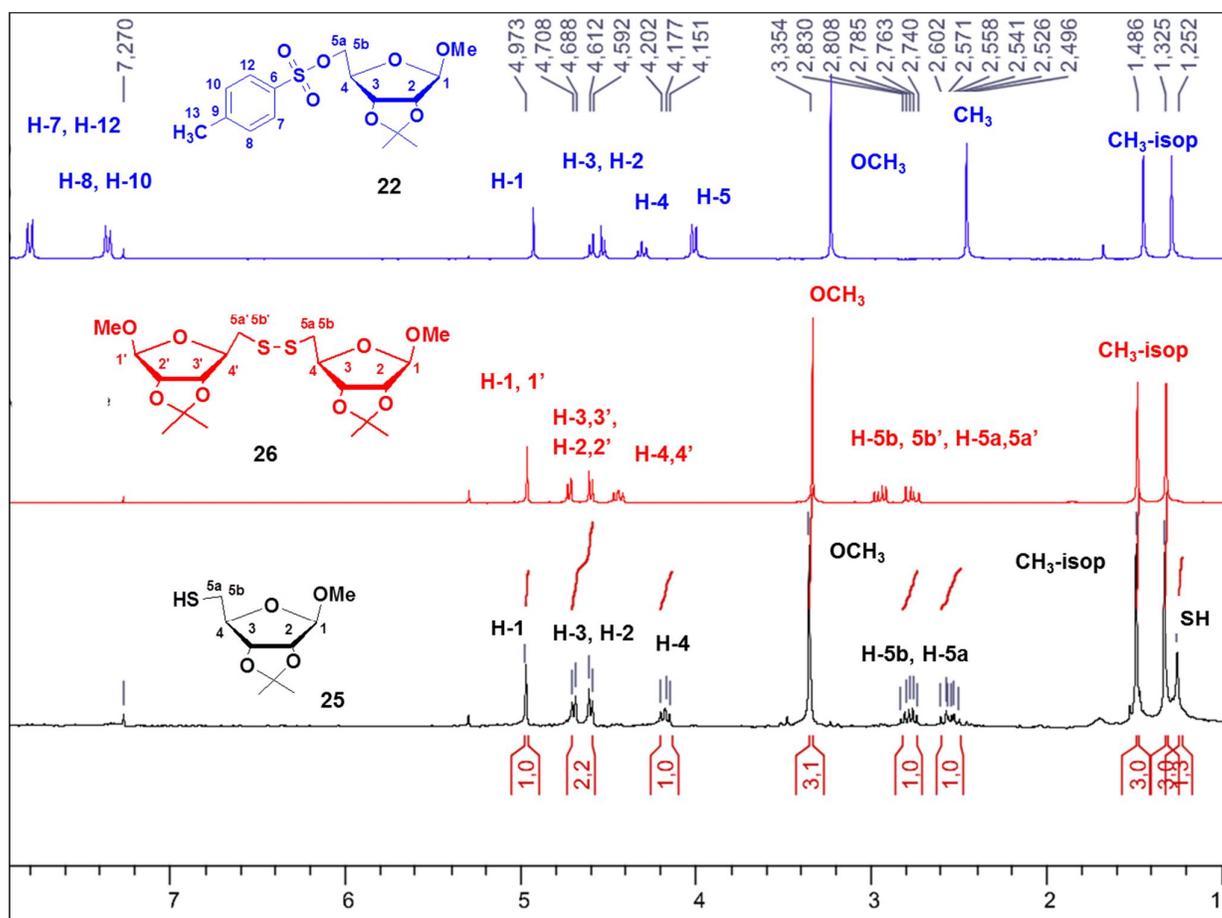


Figura 21- Espectros de RMN de ^1H dos compostos **22**, **26** e **25** (CDCl_3 , 300 MHz).

Comparando-se os espectros de RMN de ^{13}C do tiol (**25**) com o do dissulfeto (**26**) (**Figura 22**), observa-se mudanças nos sinais correspondentes aos carbonos C-5 e C-4; no tiol o sinal referente ao C-5 aparece em δ 28,4 e o correspondente ao C-4 em δ 88,9, enquanto estes mesmos sinais no composto **26** ocorrem em δ 42,1 e 85,5, respectivamente.

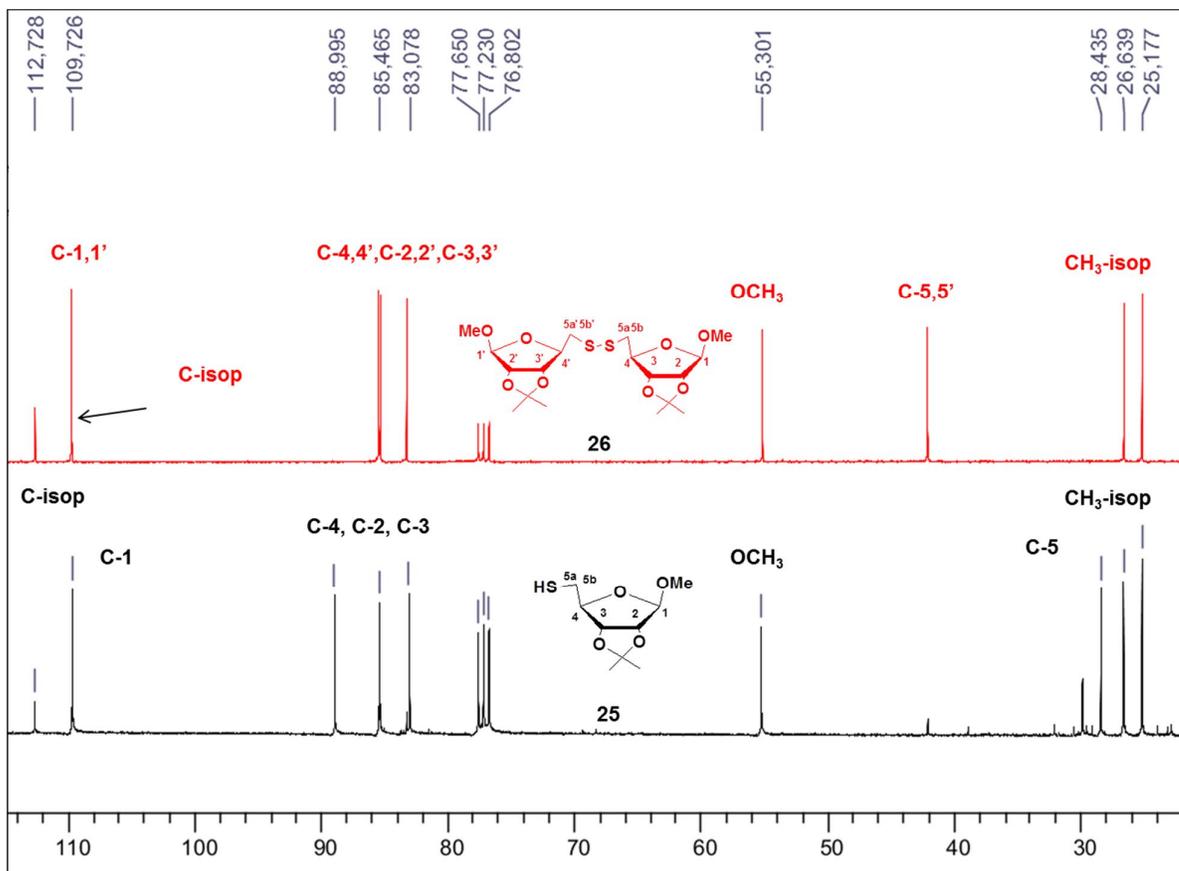


Figura 22 - Espectros de RMN de ¹³C dos compostos **25** e **26** (CDCl₃, 75 MHz).

No espectro de RMN de ¹H do ligante **28** (**Figura 23**) foi possível verificar, além dos sinais correspondentes aos hidrogênios do grupo CH₃-isop, um tripleto em δ 3,28 ($J_{5',4a'} = J_{5',4b'} = 7,8$ Hz), referente ao H-5', um simpleto em δ 3,34 correspondente aos hidrogênios do grupo OCH₃, um duplete duplo em δ 3,43 ($J_{5a,5b} = 13,2$ Hz, $J_{5a,4} = 6,6$ Hz), referente ao H-5a, um multiplete entre δ 4,00 e δ 4,44 referente aos sinais dos hidrogênios H-4a', H-4b', H-5b e H-4. Observa-se, ainda dois dupletos centrados em δ 4,61 ($J_{2,3} = 5,8$ Hz) e δ 4,75 ($J_{3,2} = 5,8$ Hz) correspondentes aos hidrogênios H-2 e H-3, respectivamente, e um simpleto em 4,96 referente ao H-1.

Para elucidação dos acoplamentos entre os diferentes hidrogênios e consequente atribuição dos mesmos foi realizado também um mapa de contornos ¹H x ¹H (COSY) (**Figura 24**) do ligante **28**.

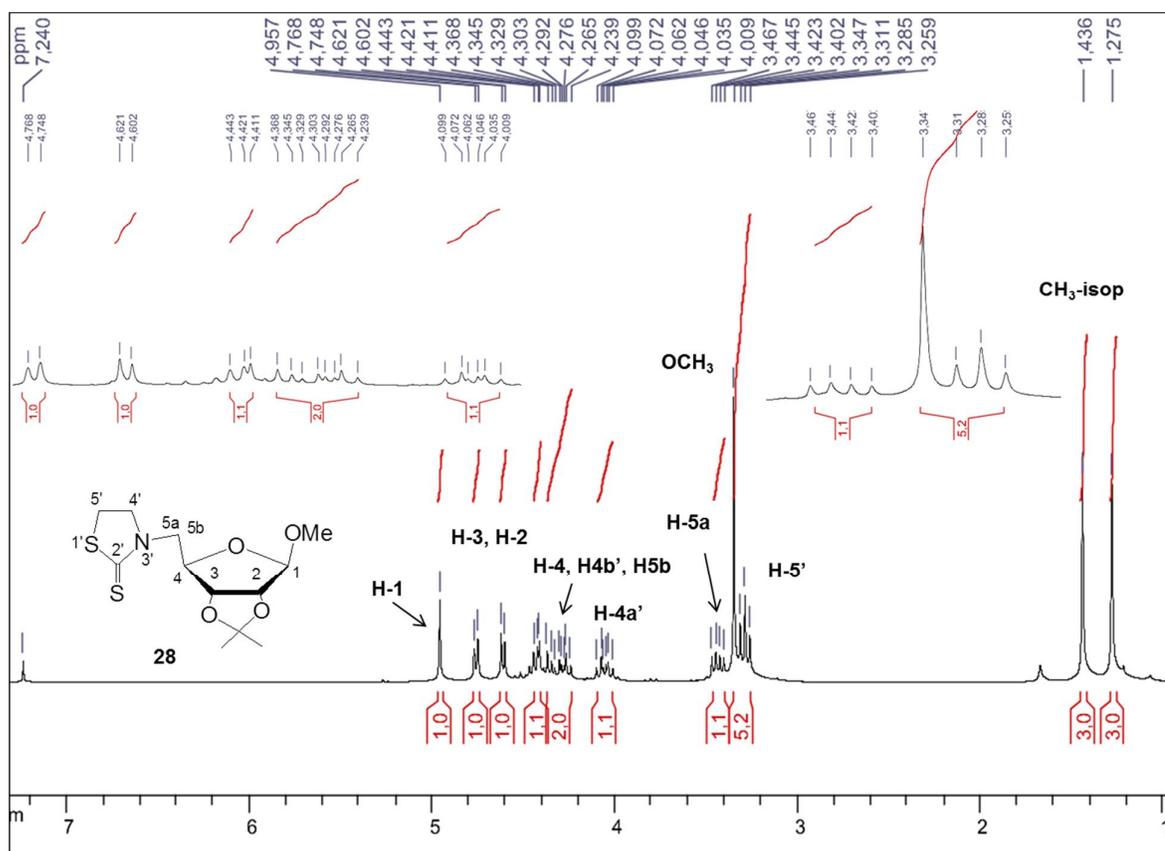


Figura 23 - Espectro de RMN de ¹H do ligante **28** (CDCl₃, 300 MHz).

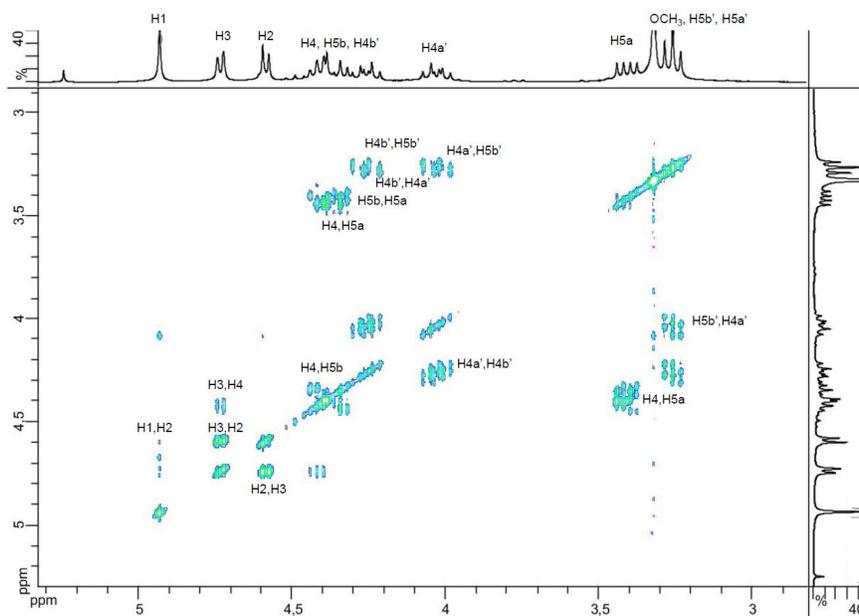
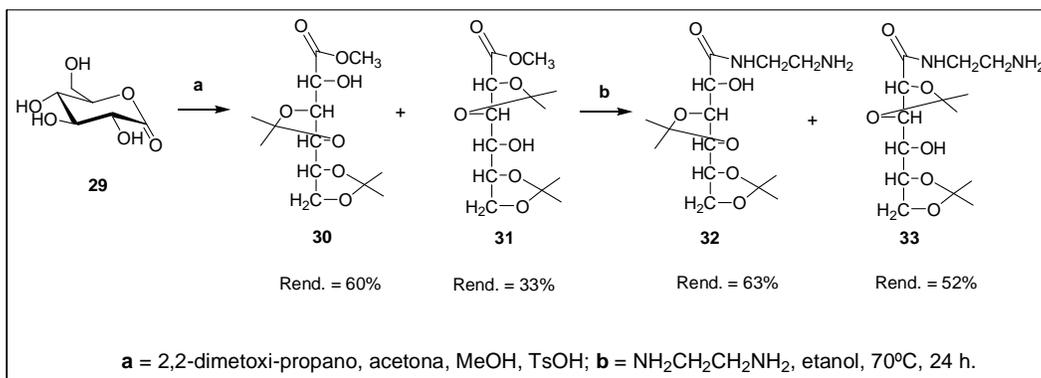


Figura 24 - Espectro de COSY do ligante **28** (CDCl₃, 300 MHz) região de expansão de δ 3,00-5,00.

2.3.5. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES AMINADOS DERIVADOS DA D-GLICONO-1,5-LACTONA

Para a obtenção dos ligantes **32** e **33** derivados da D-glicono-1,5-lactona (**Esquema 13**), inicialmente foi realizado a abertura do anel da lactona seguido pela proteção das hidroxilas em C-2, C-3, C-4, C-5 e C-6, fornecendo uma mistura dos ésteres **30** e **31** em 20 e 54% de rendimentos, respectivamente. Tal transformação ocorreu pela reação de **29** com 2,2-dimetoxi propano, em mistura de acetona e metanol previamente tratados, e ácido tosílico a temperatura ambiente de acordo com a metodologia descrita na literatura por Regelin *et al.*, 1987 com algumas adaptações. Os ligantes **32** e **33** foram sintetizados pela reação dos ésteres **30** ou **31** com excesso de etilenodiamina, em etanol, sob refluxo, por 24 h. Os compostos **32** e **33** foram obtidos em estado sólidos em 63 e 52% de rendimento, respectivamente.



Esquema 13 – Preparação dos ligantes derivados da D-glicono-1,5-lactona.

Como o ligante **32** já foi previamente preparado pelo nosso grupo de pesquisa em outros trabalhos, será descrita apenas a caracterização do ligante **33**.

No espectro na região no infravermelho de **33** (**Figura 25**) verificou-se a presença de duas bandas de absorção em 3365 e 2295 cm^{-1} , correspondentes aos estiramentos das ligações O-H e/ou N-H; uma banda em 1656 cm^{-1} referente à deformação axial de C=O da amida e outra em 1064 cm^{-1} referente à deformação axial C-O-C.

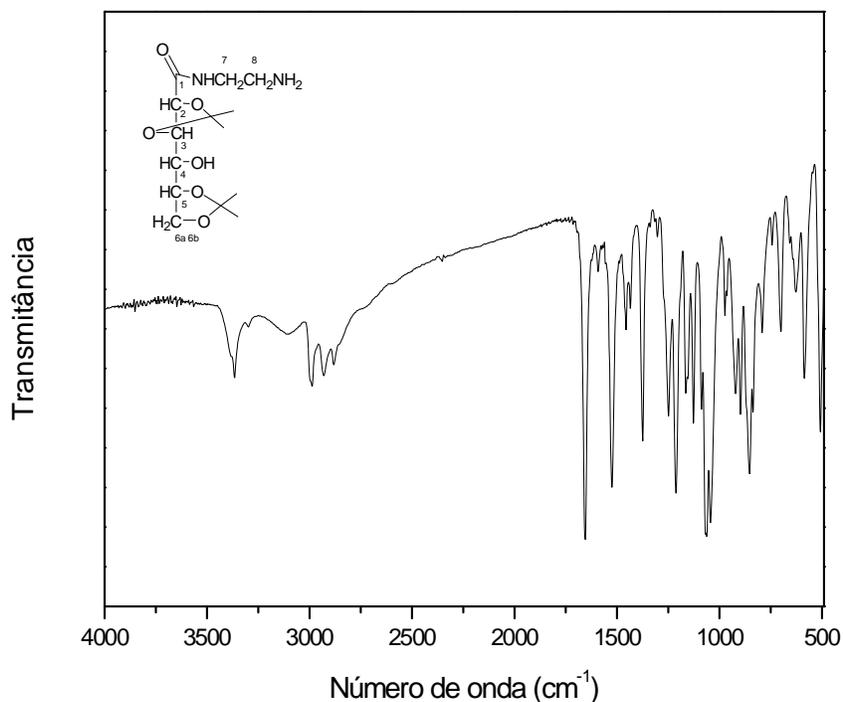


Figura 25 - Espectro no infravermelho do ligante **33**.

No espectro de RMN de ^1H do ligante **33** (**Figura 26**) observa-se quatro simpletos entre δ 1,30 e δ 1,45 referentes aos hidrogênios do grupo CH_3 -isop; dois multipletos um em δ 2,70-2,75 correspondente aos hidrogênios do grupo NH_2 e o outro em δ 3,22-3,29 correspondentes aos hidrogênios H-7 e H-8 e um duplete duplo em δ 3,6 referente ao H-5 ($J_{5,4} = 1,5$ Hz, $J_{5,6} = 7,8$ Hz). Verifica-se, ainda dois multipletos em δ 3,94-3,99 e δ 4,04-4,12 referentes aos hidrogênios H-3, H-6a e H-6b, respectivamente; um duplete em δ 4,22 ($J_{4,5} = 1,5$ Hz, $J_{4,3} = 8,1$ Hz) correspondente ao H-4 e um duplete em δ 4,42 ($J_{2,3} = 8,4$ Hz, H-2) referente ao H-2.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do ligante **33** (**Figura 27**), observam-se: quatro sinais entre δ 25,8 e δ 27,3 referentes aos carbonos do grupo CH_3 -isop e dois sinais em δ 42,1 e δ 42,5 correspondentes aos carbonos C-8 e C-7 da porção etilenodiamina, respectivamente. Os demais sinais correspondentes ao restante da molécula aparecem entre δ 68,3 e δ 112,2. O sinal correspondente ao carbono carbonílico aparece em δ 174,0.

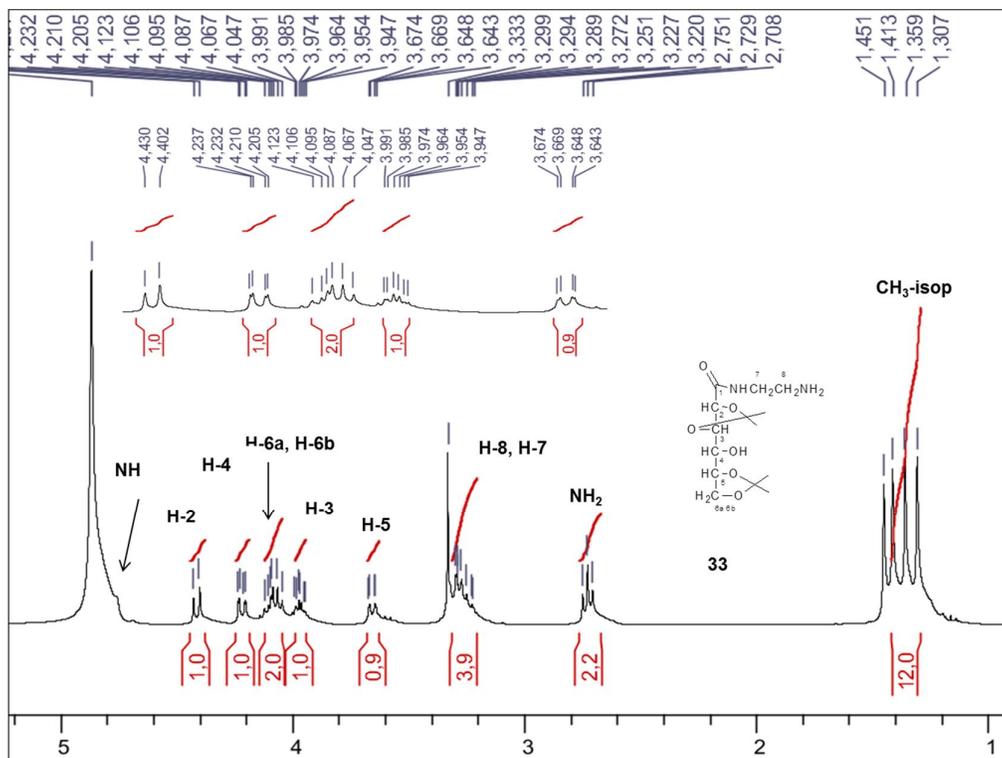


Figura 26 - Espectro de RMN de ¹H do ligante **33** (CD₃OD, 300 MHz).

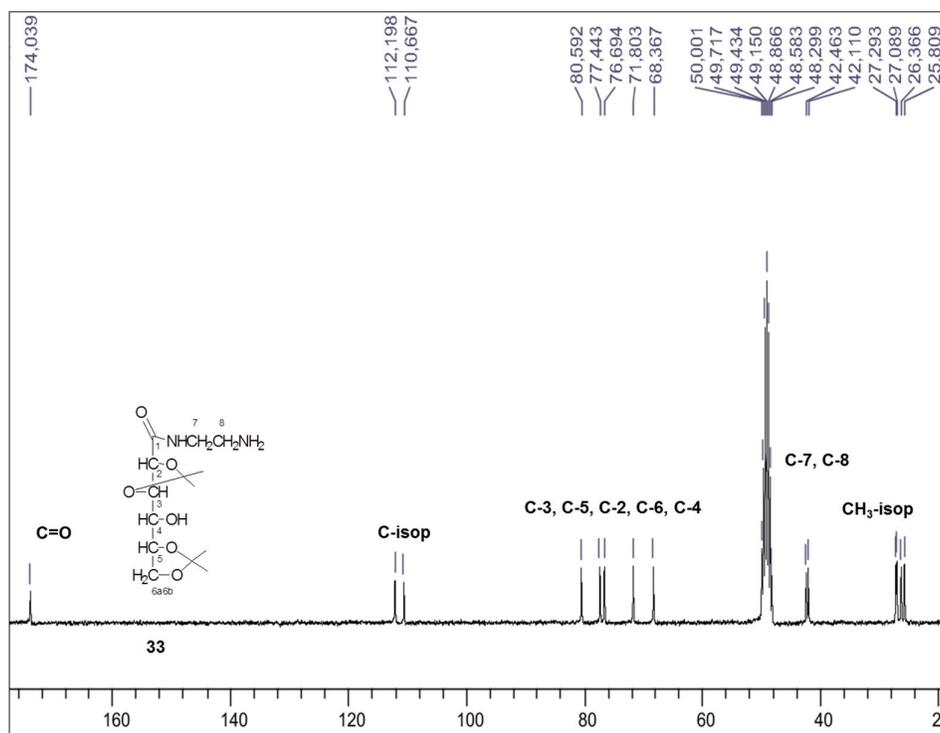
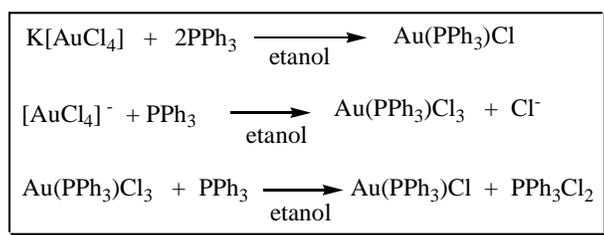


Figura 27 - Espectro de RMN de ¹³C do ligante **33** (CD₃OD, 75 MHz).

2.3.6. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE OURO(I) COM LIGANTES DERIVADOS DE CARBOIDRATOS

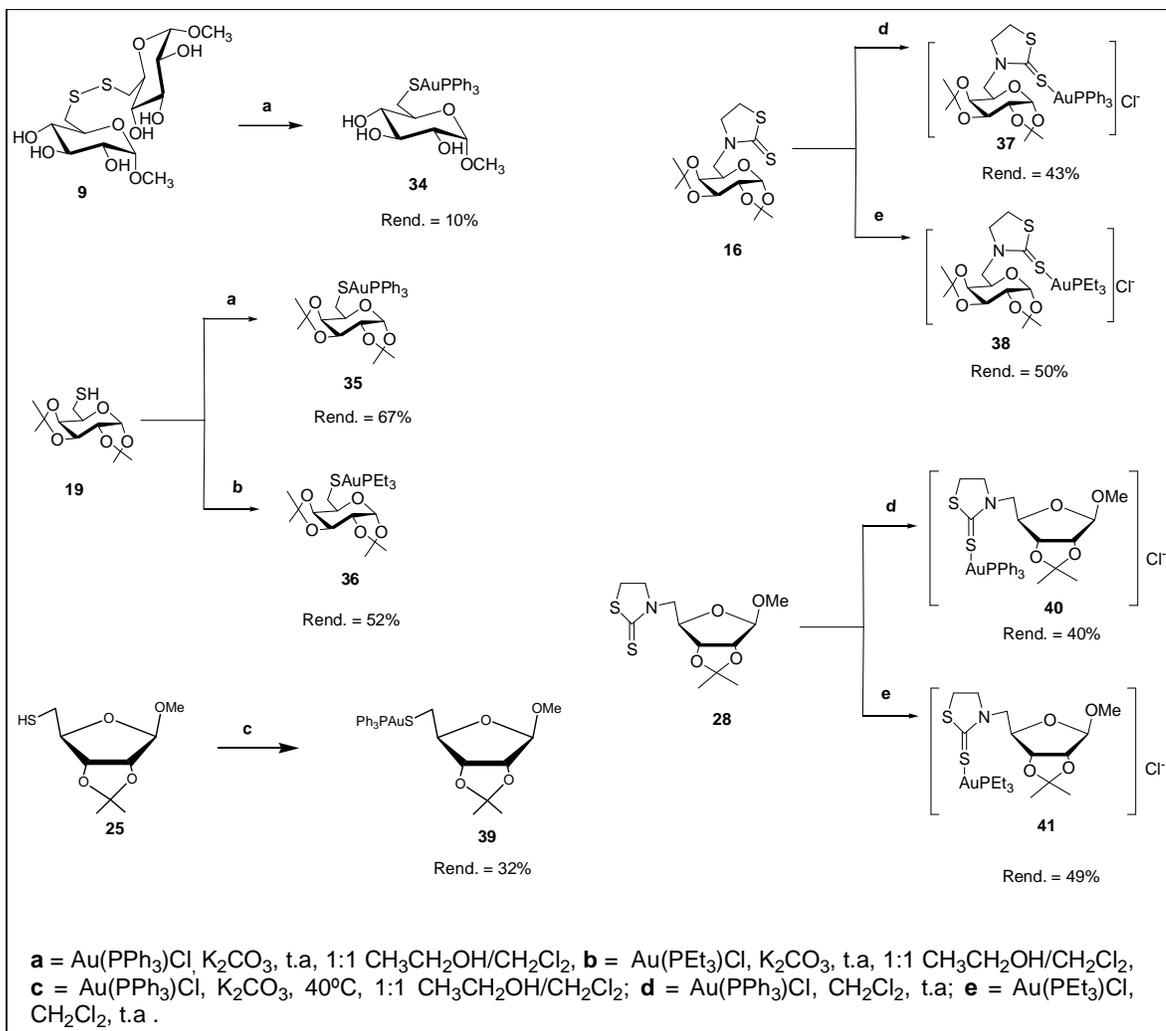
O sal Au(PPh₃)Cl (clorotrifenílfosfinoouro(I)) usado na preparação dos complexos foi previamente sintetizado em nosso laboratório a partir do K[AuCl₄] (tetracloroaurato de potássio) (**Esquema 14**). O mecanismo proposto da reação da formação do Au(PPh₃)Cl, a partir do K[AuCl₄] envolve a formação inicial de Au(PPh₃)Cl₃ seguido pela redução do ouro(III) a ouro(I), (Roulet, *et al.*, 1973; Baenziger *et al.*, 1976).



Esquema 14 – Preparação do cloro(trifenílfosfino)ouro(I).

Os complexos **34** a **41** foram obtidos a partir da reação dos respectivos ligantes com o cloro(trifenílfosfino)ouro(I) ou cloro(trietilfosfino)ouro(I) em meio básico, numa mistura 1:1 etanol/CH₂Cl₂, ou em diclorometano (**Esquema 15**).

A análise por CCD revelou que durante a síntese dos complexos **35** a **41**, os reagentes não foram consumidos por completo, requerendo, portanto purificação. Acredita-se que em algum momento a reação parecia atingir um estado de equilíbrio, não apresentando mais evolução no consumo dos reagentes. Os complexos **35** e **36** foram purificados por cromatografia (CCS) e os complexos de **37** a **41** por placa preparativa. A síntese do complexo **34** foi realizada partindo do dissulfeto **9** considerando que a reação tiol-dissulfeto em meio básico é reversível. Terminada a reação verificou-se a formação de uma pequena quantidade de sólido no fundo do balão. Filtrou-se então o sólido formado e o filtrado foi concentrado fornecendo um sólido branco em 10% de rendimento, que através da análise de RMN de ¹H e de ¹³C foi evidenciado como sendo o complexo **34**.



Esquema 15 – Síntese dos complexos de ouro(I) com ligantes derivados de carboidratos.

Durante a síntese do complexo **39**, após 48 h de reação a temperatura ambiente, observou-se um lento consumo dos reagentes. Em seguida, a reação foi aquecida à temperatura de 40°C por 24 h adicionais, mesmo assim, tais condições não conduziram ao consumo total dos reagentes, o que pode ter ocasionado um baixo rendimento (32%) na síntese deste complexo.

Após a síntese dos complexos **34**, **35** e **39** foi observado, por análise de CCD, uma tendência à decomposição aos respectivos materiais de partida e a um sólido amarelo quando estes se encontravam em solução, o que dificultou em grande parte a purificação dos mesmos por cromatografia. No estado sólido tal decomposição se tornava mais

lenta. De acordo com dados apresentados na literatura (Coates *et al.*, 1966) a decomposição pode ser caracterizada pela liberação de trifetilfosfina e de um polímero amarelo insolúvel de tiolato de ouro(I). A estabilidade do complexo estaria relacionada com a estrutura química dos ligantes sulfurados ligados ao átomo de ouro.

Na tentativa de obter mono cristais dos complexos **37** a **41**, os mesmos permaneceram em solução por alguns dias; posteriormente observou-se suas tendências à decomposição aos respectivos materiais de partida.

Pela análise dos dados espectroscópicos e análise elementar para os complexos **35**, **37** e **40**, propõem-se que os complexos **34-41** apresentam estruturas monoméricas (1:1 ligante: ouro), com um arranjo linear (S-Au-P), contendo como ligantes tioaçucares, anéis tiazolidínicos derivados de carboidratos e uma unidade fosfina (fenila ou etila).

Vale ressaltar que ligantes derivados de carboidratos que apresentam em sua estrutura anéis 1,3-tiazolidina-2-tionas, como os ligantes **16** e **28**, apresentam três sítios básicos de coordenação. Pode-se esperar que o átomo de ouro(I), que é quimicamente macio, tenha preferência por ligantes doadores macios como o enxofre. Porém, pode existir a possibilidade de coordenação via átomo de nitrogênio, já que a afinidade do ouro(I) por ligantes nitrogenados pode ser aumentada se um ligante fosfina estiver ligado ao átomo de ouro, devido a natureza π -aceptora dos ligantes fosfinas (Mohr, 2009). Quando ligantes ambidentados com dois átomos doadores diferentes são utilizados na formação de complexos de ouro(I), o átomo de ouro prefere se ligar ao átomo com maior força doadora, de acordo com a sequência: Si ~ P > C > S > Cl > N > O > F (Mohr, 2009). A outra possibilidade de coordenação seria o outro átomo de enxofre endocíclico, que quando comparado com o enxofre do grupo tiona, sugere-se apresentar uma pequena habilidade coordenante. Observa-se nas estruturas dos ligantes **16** e **28** que o par de elétrons livres, tanto do nitrogênio quanto do enxofre endocíclico pode estar em ressonância com a tiocarbonila, contribuindo assim para uma maior deslocalização destes elétrons livres e, conseqüentemente, diminuindo a basicidade dos mesmos.

Knupp e colaboradores (1997) descreveram a preparação de complexos de platina e paládio com ligante 2-imidazolidinona onde tanto a platina quanto o paládio se coordenam pelo átomo de enxofre da tiona. Bell *et al.*, (2004) relatam a síntese e caracterização de complexos de cádmio(II) com tionas heterocíclicas como: a 1,3-

tiazolidina-2-tiona e 1-metilimidazolina-2(2*H*)-tiona, destacando o enxofre exocíclico como átomo doador em todos os casos.

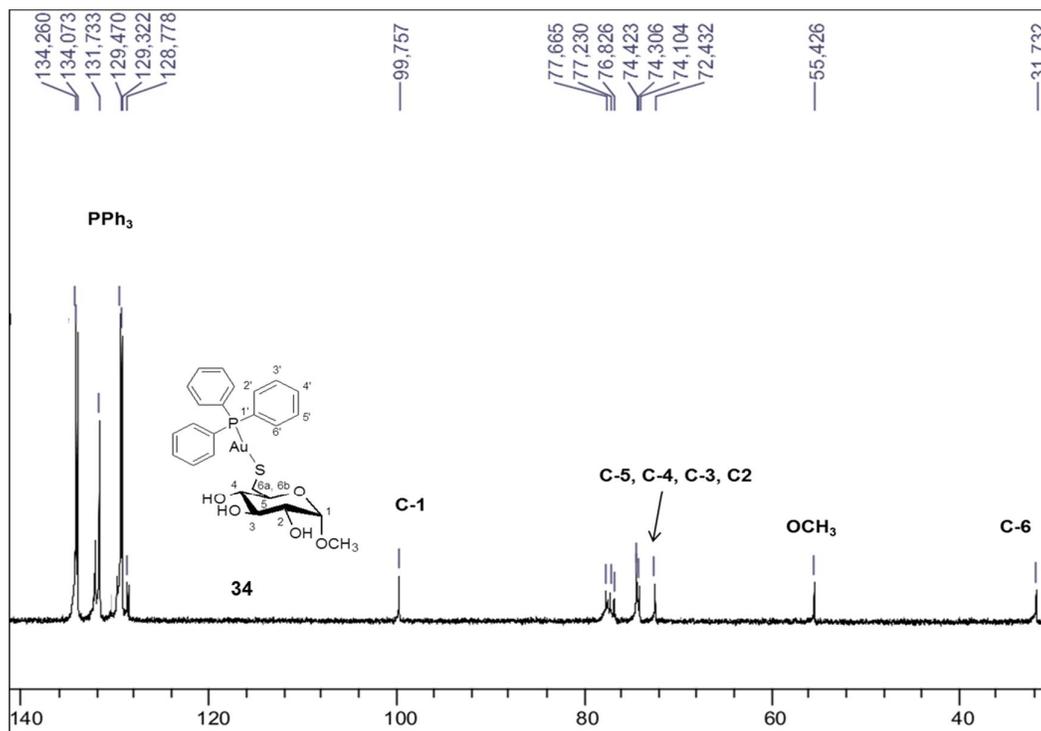
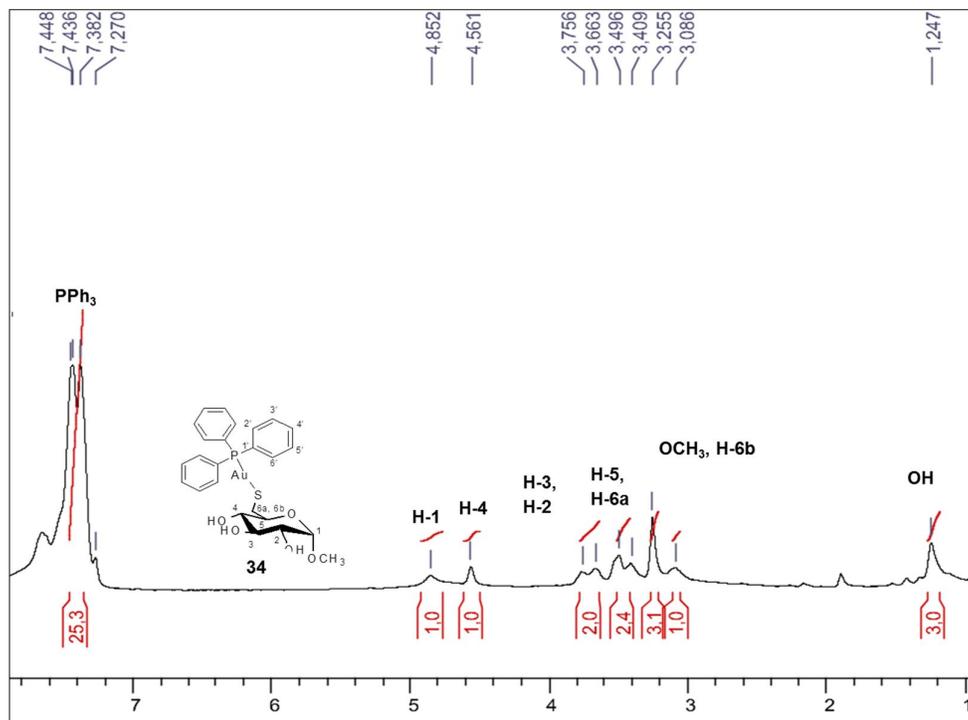
Abbehausen e colaboradores (2011) descreveram a síntese e caracterização de um complexo de ouro(I) com ligante 2-mercaptotiazolidina, sugerindo o sítio de coordenação via o átomo de nitrogênio.

Como não foi possível a obtenção de mono cristais destes complexos para poder caracterizá-los por difração de raios X, de acordo com os dados das análises obtidos para os complexos sintetizados aqui neste trabalho, acredita-se que a coordenação com o centro metálico esteja ocorrendo através do átomo de enxofre do grupo tiona.

Será discutida a seguir a caracterização dos complexos **34**, **35**, **36**, **37**, **39** e **41**

Pela análise do espectro de RMN de ^1H de **34** (**Figura 28**), pode-se observar, além dos sinais dos hidrogênios correspondentes ao ligante, um multipeto em δ 7,38-7,44 atribuído aos hidrogênios do grupo PPh_3 .

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 29**) observam-se sinais em δ 31,7; 55,4; 72,4; 74,1; 74,3; 74,4 e 99,7 atribuídos aos carbonos C-6; OCH_3 , C-2; C-4; C-3; C-5 e C-1, respectivamente. Observou-se uma diferença no deslocamento químico do sinal do carbono C-6 com relação ao do ligante **9**. No ligante, o sinal referente ao C-6 aparece em δ 42,8, enquanto no complexo em δ 31,7. Os sinais referentes aos carbonos do grupo PPh_3 aparecem em δ 128,7 atribuído C-1', em δ 129,4 como um dupeto atribuído aos carbonos C-3' e C-5' ($J_{3',P} = J_{5',P} = 11,1$ Hz), em δ 131,7 correspondente ao C-4'; e um dupeto em δ 134,1 atribuído ao carbono C-2', C-6' ($J_{2',P} = J_{6',P} = 14,0$ Hz).



No espectro de RMN de ^1H dos complexos **35** e **36** (Figura 30), comparados com o espectro do ligante **14**, pode-se observar que os hidrogênios H-6a e H-6b aparecem nos espectros dos complexos na forma de dois dupletos duplos em δ 3,19 e δ 3,30 para **35** e em δ 3,11 e δ 3,23 para **36**. No espectro do ligante, estes mesmos hidrogênios aparecem como multipletos em δ 2,61-2,81. Observou-se também no espectro do complexo **35** um multipletos em δ 7,41-7,55 atribuído aos hidrogênios do grupo PPh_3 e no espectro de **36** dois multipletos em δ 1,13-1,24 e δ 1,80-1,88 referentes aos sinais dos hidrogênios do grupo PEt_3 .

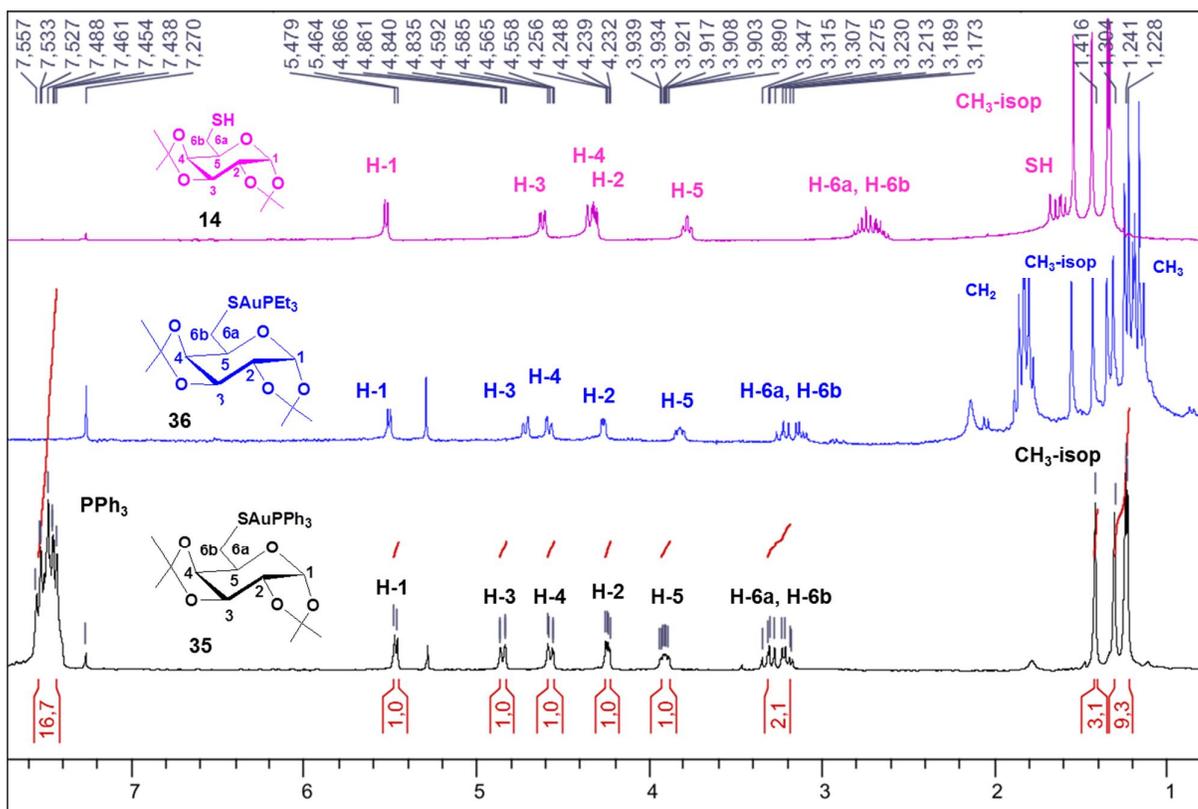


Figura 30- Espectros de RMN de ^1H do ligante **14** e dos complexos **36** e **35** (CDCl_3 , 300 MHz).

A análise dos espectros de RMN de ^{13}C dos complexos **35** e **36** comparados com o espectro do ligante **14** (Figura 31), mostra que o sinal referente ao carbono C-6 nos espectros dos complexos aparecem em δ 27,6 e δ 27,8, respectivamente, enquanto no espectro do ligante o sinal correspondente aparece em δ 26,2, sugerindo a complexação. Os sinais referentes aos carbonos do grupo PPh_3 para o complexo **35** aparecem na forma de quatro dupletos centrados em δ 129,2 atribuídos ao C-3' e C-5' ($J_{3',P} = J_{5',P} = 11,6$

Hz); em δ 129,9 atribuído ao C-1' ($J_{1',P} = 55,4$ Hz), em δ 137,7 atribuído ao C-4' ($J_{C-4',P} = 2,3$ Hz) e em δ 134,4 atribuído ao C-2' e C-6' ($J_{2',P} = J_{6',P} = 13,4$ Hz). Os sinais referentes aos carbonos do grupo PEt_3 no complexo **36** aparecem entre δ 9,2 e δ 18,2 ($J_{\text{CH}_2-\text{Et},P} = 34,4$ Hz).

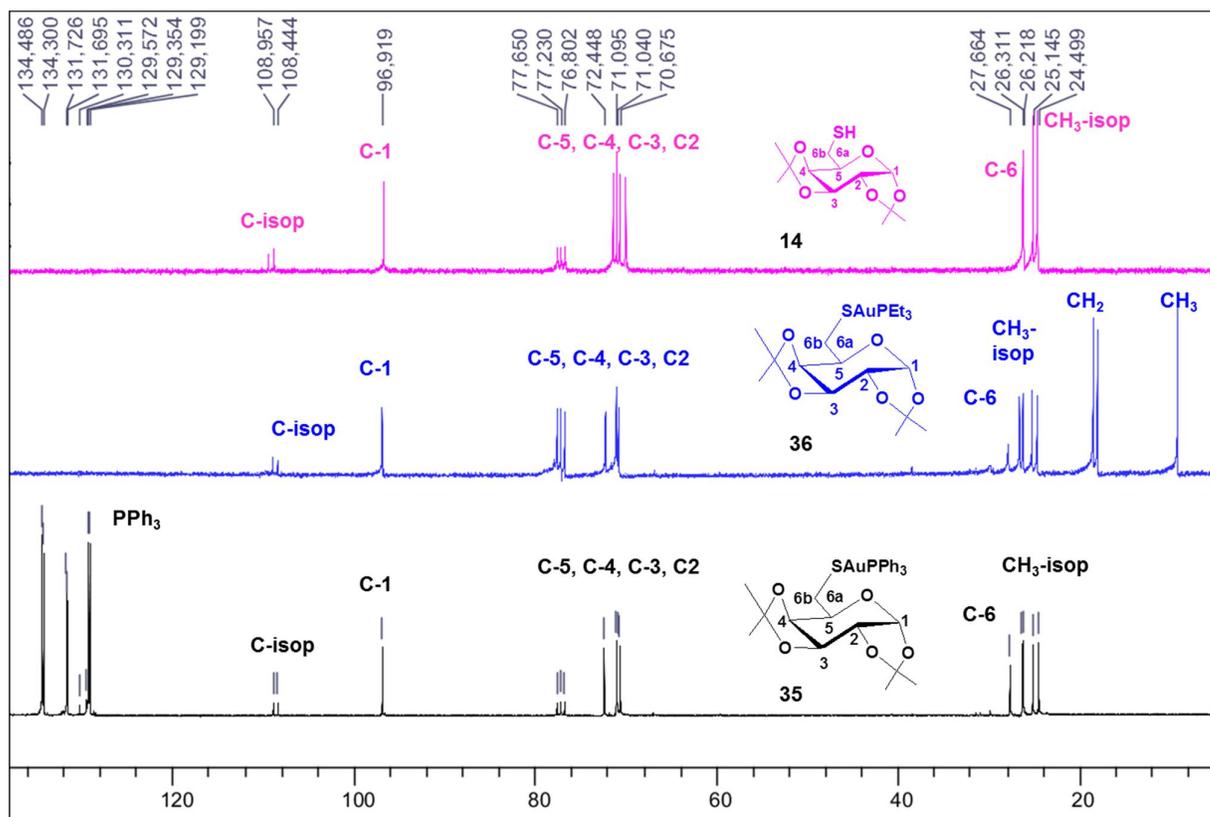


Figura 31- Espectros de RMN de ^{13}C do ligante **14** e dos complexos **36** e **35** (CDCl_3 , 75 MHz).

Nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos complexos **37**, **38**, **40** e **41** em relação aos espectros dos ligantes **16** e **28** na forma livre, verifica-se que após complexação não ocorreram mudanças significativas nos deslocamentos químicos dos sinais correspondentes aos hidrogênios e aos carbonos.

Não foi observado também, nos espectros obtidos na região do infravermelho para os complexos **37**, **38**, **40** e **41** quando comparados com os ligantes **16** e **28**, mudanças da banda correspondente ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{S}$. Como os espectros no infravermelho destes complexos foram obtidos na região de 360 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} , devido o equipamento utilizado permitir leituras somente a partir de 360 cm^{-1} , realizou-

se também para estes complexos análises por espectroscopia Raman, com o intuito de se observar a presença do estiramento correspondente à ligação S-Au, que normalmente aparece numa região abaixo de 360 cm^{-1} .

No espectro de Raman do complexo **37** com relação ao espectro do ligante **16**, (**Figura 32**), observa-se o surgimento de uma banda a 330 cm^{-1} que foi atribuída ao estiramento da ligação S-Au.

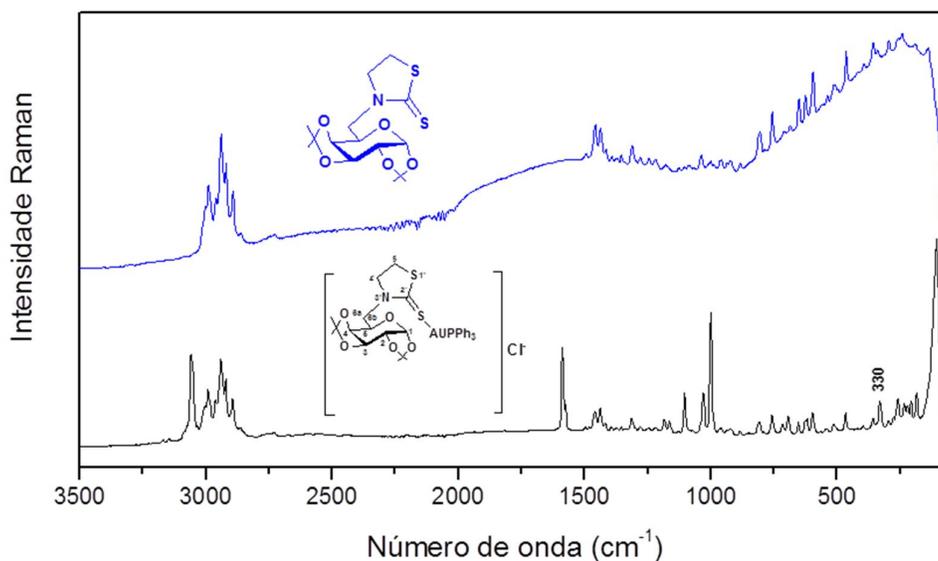


Figura 32- Espectros Raman do ligante **16** e do complexo **37**.

No espectro de RMN de ^1H do complexo **37** (**Figura 33**) observa-se, além dos sinais também presentes no espectro do ligante **16**, um multipeto entre δ 7,45-7,55 correspondente aos hidrogênios do grupo PPh_3 . A **Figura 34** mostra a expansão na região de δ 2,5 a 5,6 ppm dos espectros destes dois compostos.

No espectro de RMN de ^{13}C do complexo **37**, com relação ao ligante **16** (**Figura 35**), observa-se além, dos sinais presentes no espectro do ligante, sinais correspondentes ao grupo PPh_3 em δ 128,5 referente ao C-1'', um duplete centrado em δ 129,4 correspondente ao C-3'' e C-5'' ($J_{3'',P} = J_{5'',P} = 12,0\text{ Hz}$), sinal em δ 132,2 referente ao C-4'' e um duplete centrado em δ 134,3 correspondentes ao C-2'' e c-6'' ($J_{2'',P} = J_{6'',P} = 13,7\text{ Hz}$). O sinal referente ao carbono do grupo tiocarbonila aparece em δ 196,9.

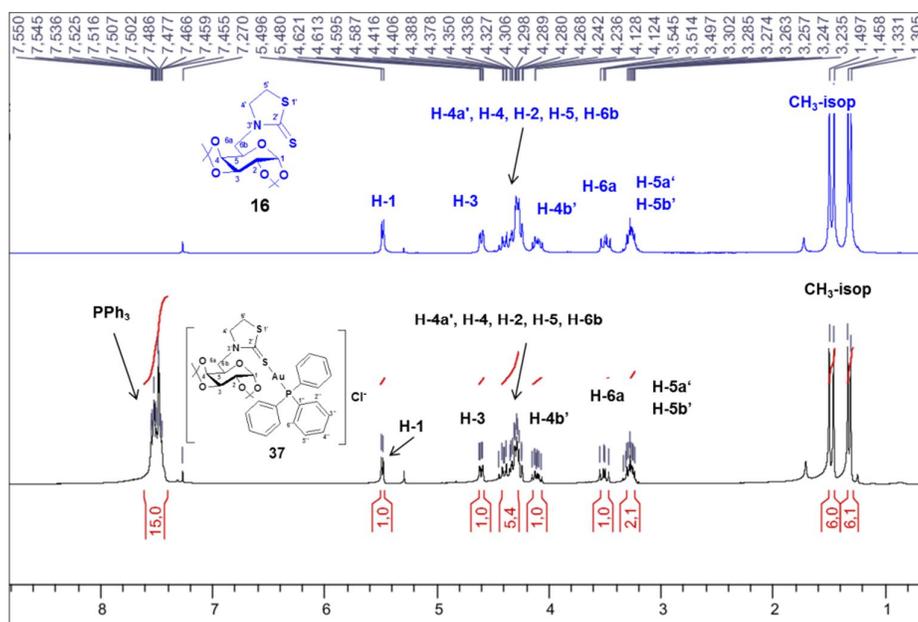


Figura 33- Espectros de RMN de ^1H do ligante **16** e do complexo **37** (CDCl_3 , 300 MHz).

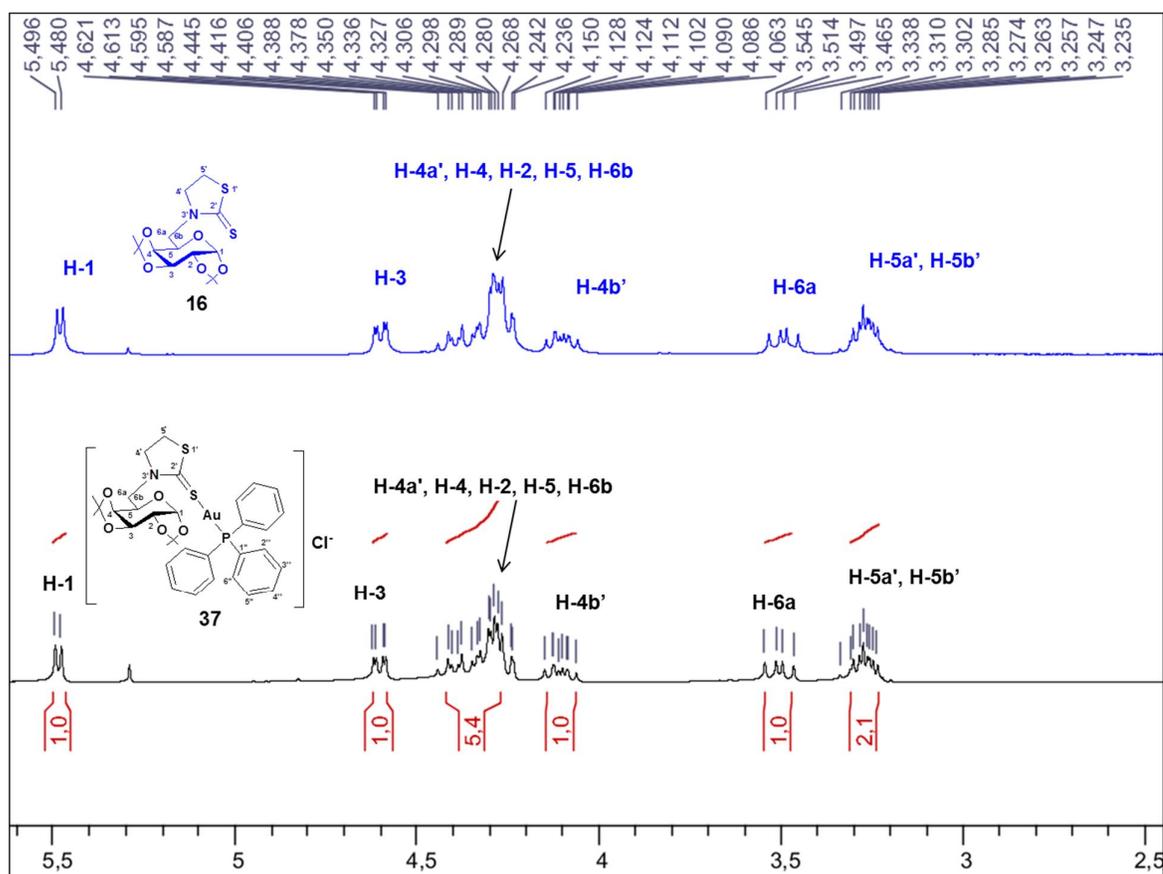


Figura 34- Expansão dos espectros de RMN de ^1H dos compostos **16** e **37**, δ 2,5-5,6 (CDCl_3 , 300 MHz).

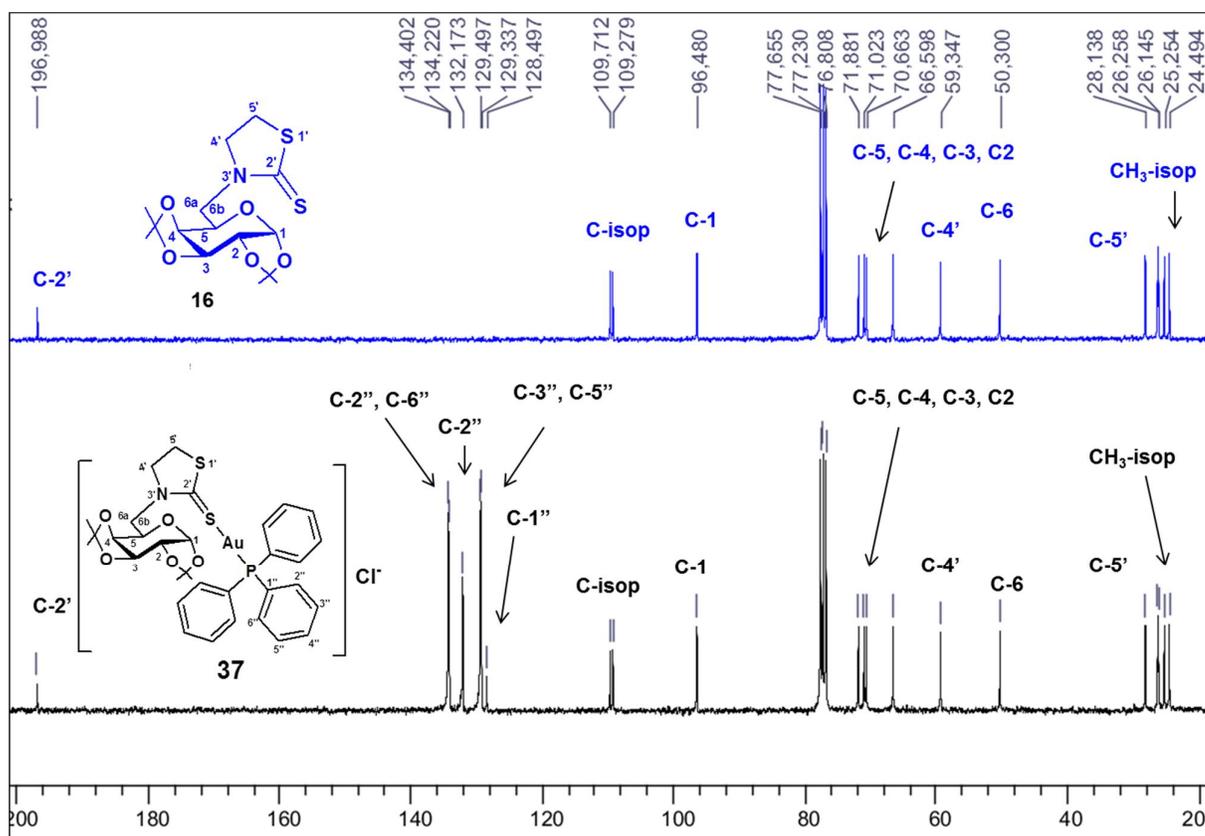


Figura 35- Espectros de RMN de ^{13}C do ligante **16** e do complexo **37** (CDCl_3 , 75 MHz).

Através da análise dos espectros de RMN de ^1H do complexo **39**, comparado com o espectro do ligante **25** (**Figura 36**), pode-se observar significativas mudanças nos sinais correspondentes aos hidrogênios H-3, H-4, H-5a e H-5b. Verifica-se que estes sinais se deslocam para uma região mais distante do TMS, mediante a complexação do ouro ao ligante tiolato. Observa-se também, uma mudança na multiplicidade dos sinais dos hidrogênios H-5a e H-5b. No espectro do ligante os sinais referentes a esses hidrogênios aparecem na forma de dois multipletos em δ 2,52-2,60 e δ 2,74-2,83, devido ao acomplamento desses hidrogênios com o hidrogênio do grupo SH, enquanto no espectro do complexo **39** estes sinais aparecem como um duplet duplo e um multipletto em δ 3,06 e δ 3,25-3,27, respectivamente. Os sinais correspondentes aos hidrogênios do grupo PPh_3 aparecem como multipletto em δ 7,43-7,56.

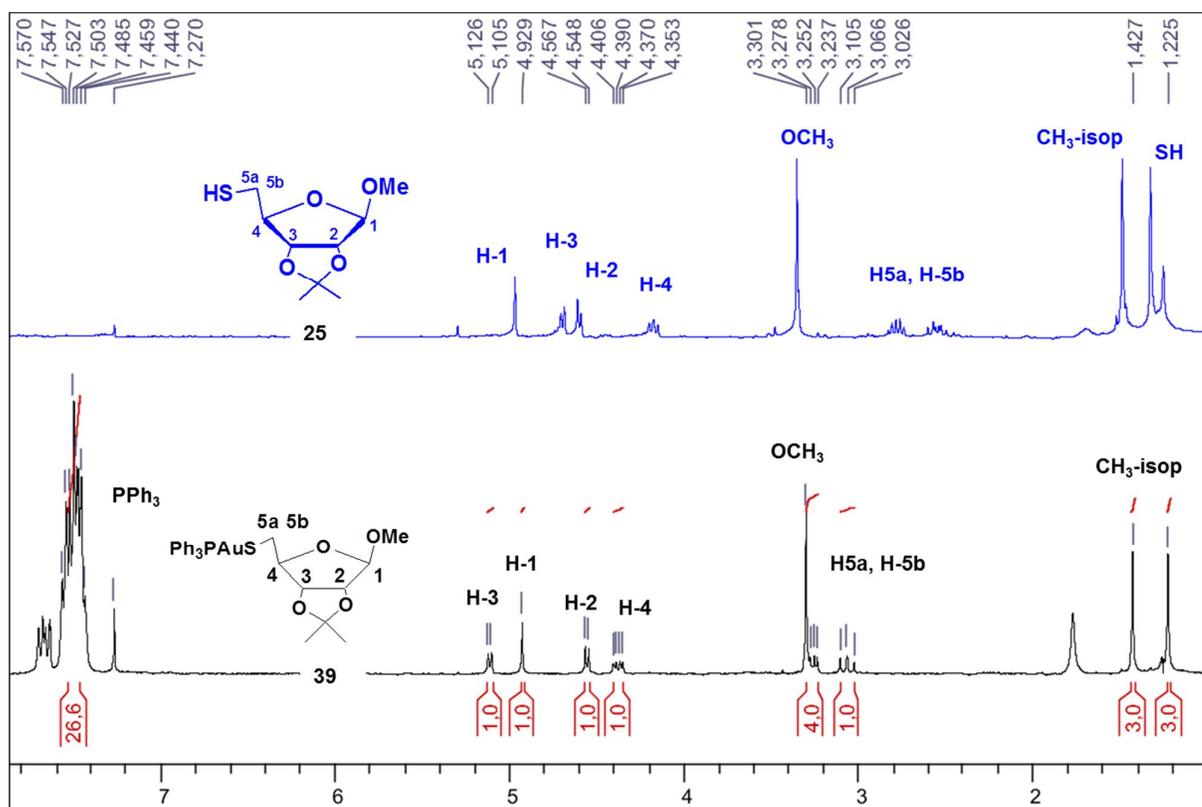


Figura 36- Espectros de RMN de ^1H do ligante **25** e do complexo **39** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C do complexo **39**, com relação ao espectro do ligante **25** (**Figura 37**), observou-se que os sinais correspondentes aos carbonos C-4 e C-5 se deslocam para uma região mais distante do TMS com a complexação. No espectro do ligante, os sinais desses carbonos aparecem em δ 89,9 e δ 28,5, respectivamente, enquanto no espectro do complexo, o sinal do carbono C-4 ocorre em δ 92,1 e do C-5 em δ 32,1. Os sinais referentes aos carbonos do grupo PPh_3 aparecem entre δ 129,1-134,5.

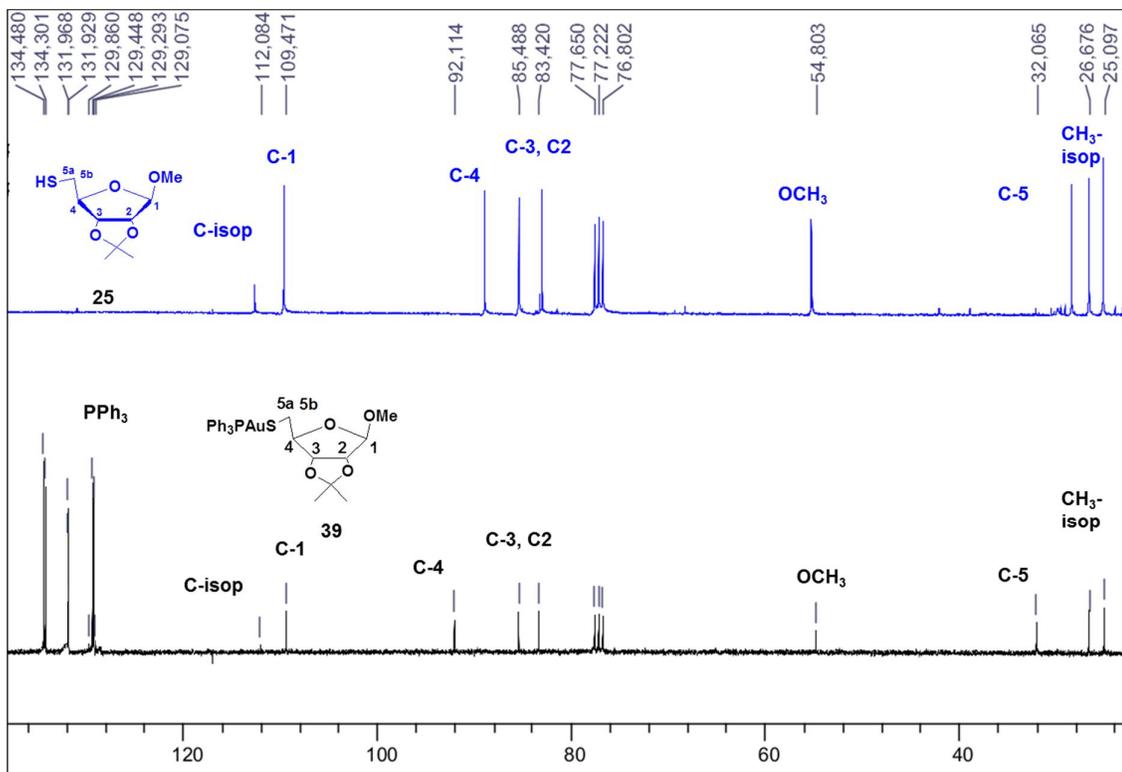


Figura 37- Espectros de RMN de ^{13}C do ligante **25** e do complexo **39** (CDCl_3 , 75 MHz).

No espectro no infravermelho (**Figuras 38**), do complexo **41** em relação ao do ligante **28** na forma livre, não foi possível observar, após complexação, mudanças na banda correspondente ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{S}$.

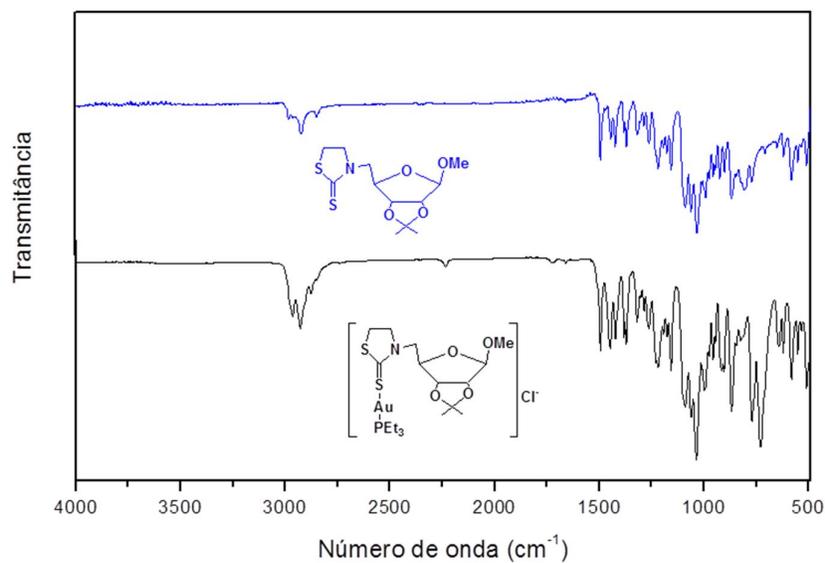


Figura 38- Espectros no infravermelho do ligante **28** e do complexo **41**.

No espectro de RMN de ^1H do complexo **41** (Figura 39), comparado com o espectro do ligante **28**, observa-se além dos sinais também presentes no espectro do ligante **28**, dois multipletos em δ 1,41-1,26 e em δ 1,79-1,90 correspondentes aos hidrogênios CH_3 e CH_2 do grupo trietilfosfina.

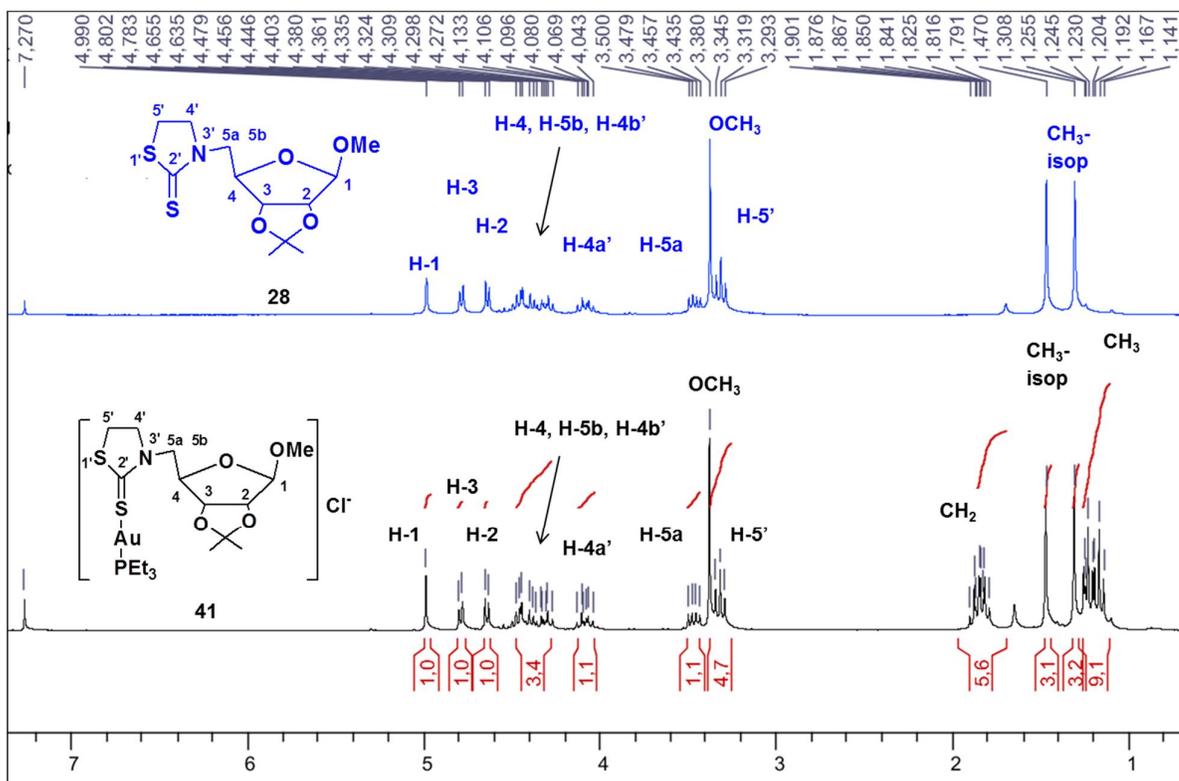


Figura 39 - Espectros de RMN de ^1H do ligante **28** e do complexo **41** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 40) do complexo **41** em relação ao do ligante **28**, observa-se o aparecimento dos sinais correspondentes ao grupo PEt_3 entre δ 9,2 e δ 18,3 ($J_{\text{CH}_2\text{-P}} = 36,5$ Hz).

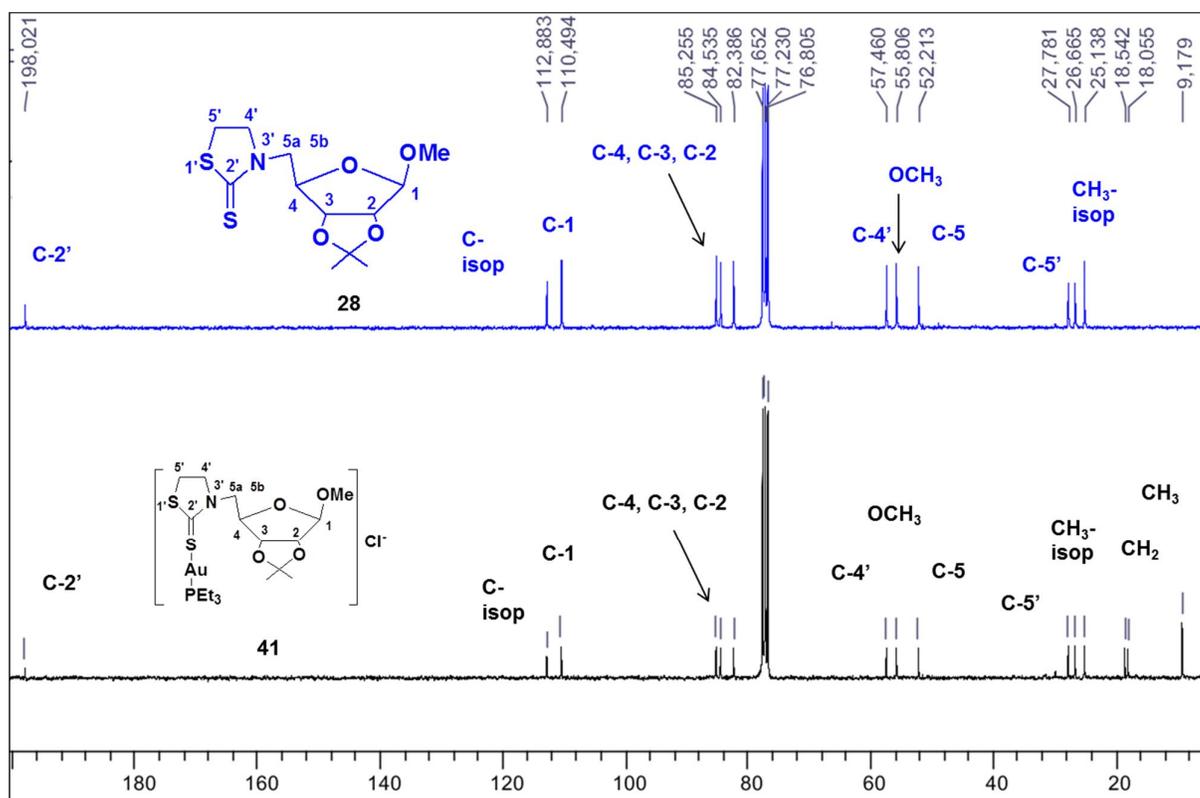


Figura 40- Espectros de RMN de ^{13}C do ligante **28** e do complexo **41** (CDCl_3 , 75 MHz).

A Tabela 1 mostra os dados de análise elemental para os complexos **35**, **37** e **40** e a Tabela 2 os dados dos espectros de massas para os complexos **35** a **41**.

Tabela 1 - Dados de análise elemental teórico e experimental* para os complexos **35**, **37** e **40**

Fórmula molecular	C(%)	H(%)	N(%)
35 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{PSAu}$	49,05 (48,36)	4,67 (4,61)	-
37 $[\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{S}_2\text{PAu}]\text{Cl}$	46,29 (46,36)	4,47 (4,76)	1,64 (2,03)
40 $[\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{PS}_2\text{Au}]\text{Cl}$	45,03 (45,07)	4,28 (4,71)	1,75 (1,91)

*Valores experimentais entre parênteses.

No espectro de massa do complexo **35** (Tabela 2) não foi observado o pico m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$, como ocorreu para os complexos **36** e **39**, entretanto observou-se à presença do pico correspondente a $[\text{M}+\text{AuPPh}_3]^+$. Dados na literatura (Shoeib *et al.*, 2010) mostram a formação de um pico semelhante $[\text{auranofina}+\text{AuPET}_3]^+$ no espectro de massas da auranofina.

Tabela 2- Dados de MS (ES⁺, m/z) e EMAR (ES⁺, m/z) para os complexos 25, 26 e 27

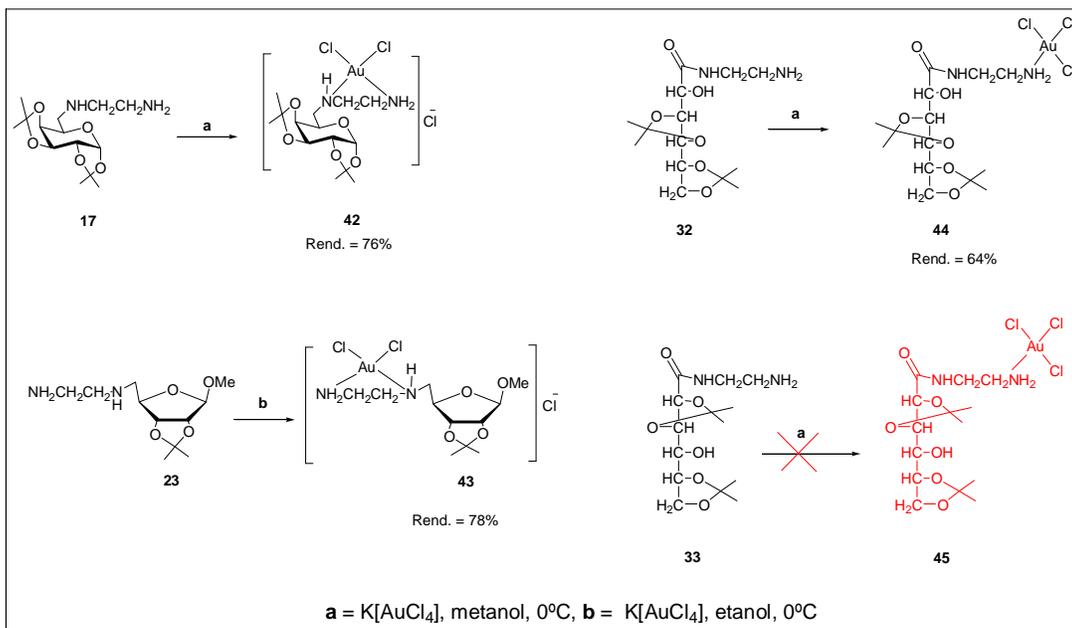
Complexo	Fórmula molecular	Pico m/z
		Valor calculado (encontrado)
35	C ₃₀ H ₃₄ O ₅ PSAu	[M+Au(PPh ₃) ⁺]: 1193,2 (1193,2)
36	C ₁₈ H ₃₄ O ₅ PSAu	[M+Na] ⁺ : 613,1428 (613,1435)
37	[C ₃₃ H ₃₈ NO ₅ S ₂ PAu]Cl	[M ⁺]: 820,1595 (820,1627); [M+H] ⁺ : 821,1673 (821,1684)
38	[C ₂₁ H ₃₈ NO ₅ S ₂ PAu]Cl	[M ⁺]: 676,1595 (676,1613); [M+H] ⁺ : 677,1673 (677,1635)
39	C ₂₇ H ₃₀ O ₄ PSAu	[M+Na] ⁺ : 701,1166 (701,1157)
40	[C ₃₀ H ₃₄ O ₄ NPS ₂ Au]Cl	[M ⁺]: 764,1332, (764,1354); [M+H] ⁺ : 765,1411 (765,1395)
41	[C ₁₈ H ₃₄ O ₄ NPS ₂ Au]Cl	[M ⁺]: 620,1332 (620,1354); [M+H] ⁺ : 621,1411 (621,1378)

2.3.7. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE OURO(III) COM LIGANTES DERIVADOS DE CARBOIDRATOS

Os complexos **42**, **43** e **44** foram obtidos através da reação dos ligantes **17**, **23** e **32**, respectivamente, previamente dissolvidos em metanol ou etanol, com K[AuCl₄] (**Esquema 16**). Como não ocorreu a formação de precipitados após o término das reações, os produtos foram extraídos com diclorometano e água e a fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro e evaporada fornecendo-se os complexos puros em 64-78% de rendimento. Diferente dos complexos de ouro(I), os complexos de ouro(III) se mostraram altamente reativos e instáveis, necessitando realizar a síntese dos mesmos a temperatura de 0°C e adicionar a solução do ligante lentamente sobre a solução do sal de ouro para evitar a formação de compostos com estequiometria 2:1 ligante/ouro. Observou-se através da análise de cromatografia CCD e dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C que a síntese do complexo **45** conduziu à formação de uma mistura de dois compostos que apresentaram *Rf* muito próximos. Nova tentativa para obter o complexo **45** foi realizada, alterou-se a quantidade de metanol, obtendo-se um meio reacional mais diluído, conforme metodologia descrita por Zhu *et al*, 2006. Observou-se novamente a formação de uma mistura de compostos.

As estruturas químicas para os complexos **42** e **43** foram elucidadas com base nos dados apresentados pelos espectros no infravermelho (**Figura 41**), massas de alta resolução (**Tabela 4**) pág 66, RMN e também pela análise elementar para os complexos **43** e **44** (**Tabela 5**) pág 66. Acredita-se, de acordo com estes dados, que para os complexos **42** e **43** o ligante se coordenou ao ouro na forma bidentada (1:1 ligante: ouro) formando um

quelato com a unidade etilenodiamino do ligante, apresentando uma geometria quadrado planar.



Esquema 16 – Síntese dos complexos de ouro(III) com ligantes derivados de carboidratos.

O complexo **44** se mostrou muito sensível à luz e ao ar, se decompondo rapidamente quando exposto a estas condições. Pela análise do espectro de massas de alta resolução (**Tabela 4**) e a análise elementar para este complexo (**Tabela 5**), sugere-se que o ligante se coordena ao ouro de forma monodentada pelo átomo de nitrogênio do grupo NH_2 .

Dados reportados na literatura (Messori *et al.*, 2000; Zhu *et al.*, 2006) mostram a síntese de vários complexos de ouro(III) mono e bidentados com diferentes ligantes, dentre eles ligantes contendo o grupo etilenodiamino (Block *et al.*, 1951).

Bruni *et al.*, 1999, descrevem a síntese e a atividade citotóxica de quatro complexos de ouro(III), um monodentado e três bidentados e em seu trabalho conclui que a presença de um ou mais cloretos coordenados ao ouro(III) não é um requisito essencial para a citotoxicidade apresentada para os complexos de ouro(III).

Pela análise dos espectros no infravermelho dos complexos **43** e **44** (**Figura 41**), comparado com os espectros dos ligantes **23** e **32**, observa-se além de outras bandas de absorção, o surgimento de bandas de intensidade média em 359 cm^{-1} e em 516 cm^{-1} para

o complexo **43** e em 363 cm^{-1} e em 513 cm^{-1} , para o complexo **44**, atribuídas aos estiramentos das ligação Au-Cl e Au-N, respectivamente.

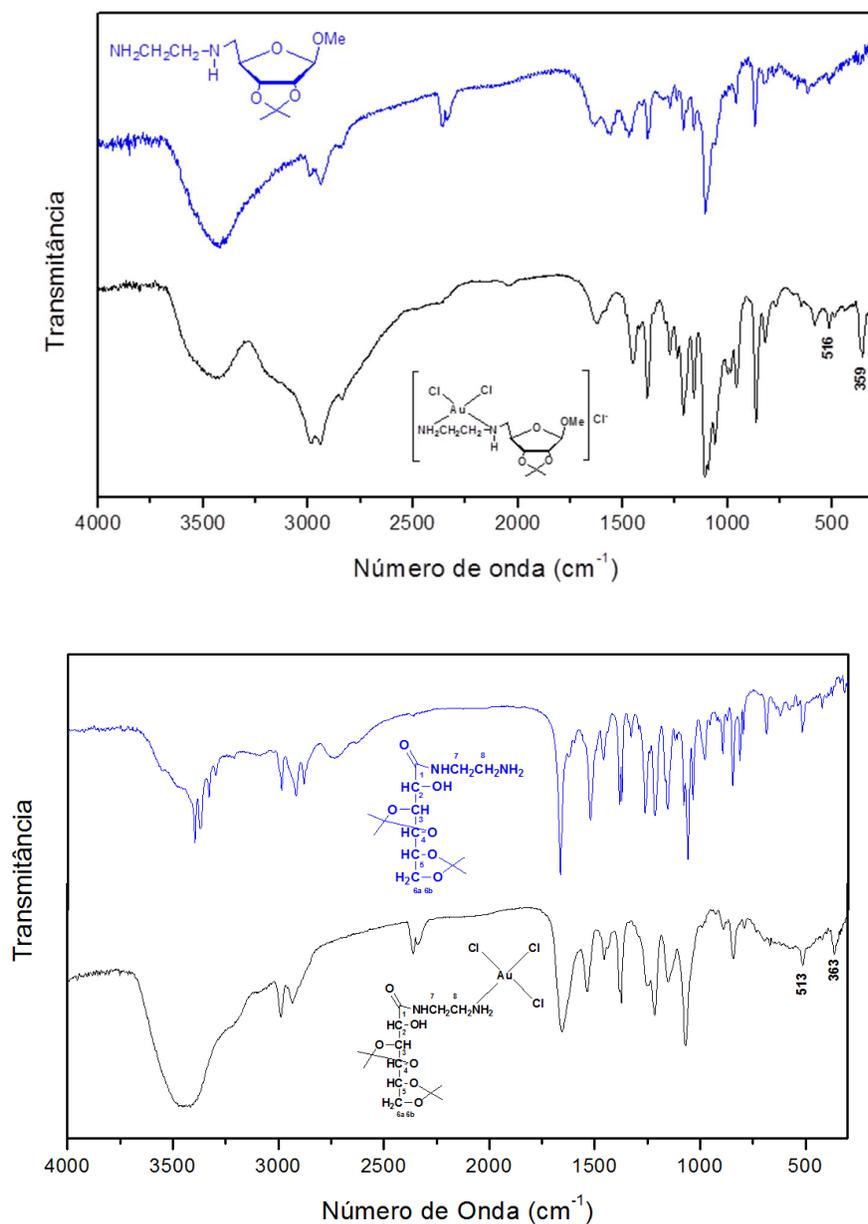


Figura 41 - Espectros no infravermelho dos ligantes **23** e **32** e dos complexos **43** e **44**

Pela análise dos espectros de RMN de ¹H dos complexos **42** e **43** (Figura 42), pode-se observar que a multiplicidade dos sinais não aparece de forma clara. Observou-se que durante a aquisição desses espectros ocorre precipitação e verifica-se a formação de ouro metálico nas paredes do tubo de RMN. Acredita-se que se inicia um processo de

decomposição desses complexos. Utilizando outro solvente, DMSO-*d*₆, observa-se que os sinais aparecem duplicados, evidenciando uma rápida troca do ligante por DMSO. Os dados de RMN não são conclusivos. As estruturas dos complexos **42** e **43** foram propostas com base nos dados de espectroscopia no infravermelho e de massas de alta resolução.

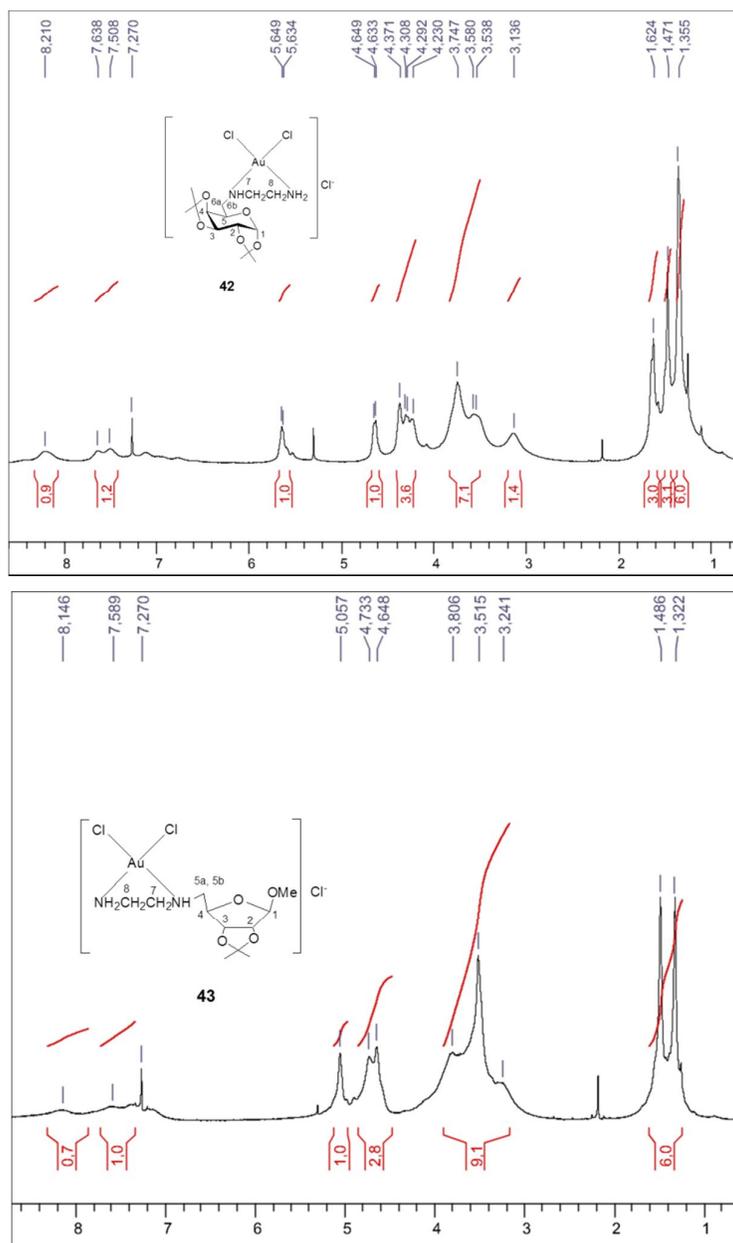


Figura 42 - Espectros de RMN de ¹H dos complexos **42** e **43** (CDCl₃, 300 MHz).

Pela análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do complexo **44**, quando comparado com o espectro do ligante **32** (Figuras 43 e 44), observou-se um deslocamento químico significativo nos sinais referentes aos hidrogênios e carbonos da unidade etilenodiamina evidenciando a complexação. A Tabela 3 mostra os deslocamentos químicos observados.

Tabela 3- Valores dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C para o ligante **32** e complexo **44** (CDCl_3).

Compostos	Deslocamentos químicos δ (ppm) do H-7, H-8, C-7 e C-8			
	RMN de ^1H		RMN de ^{13}C	
	H-7	H-8	C-7	C-8
Ligante 32	3,41	3,20	41,8*	41,5*
Complexo 44	3,71	3,43	47,9	39,8

*Valores intercambiáveis

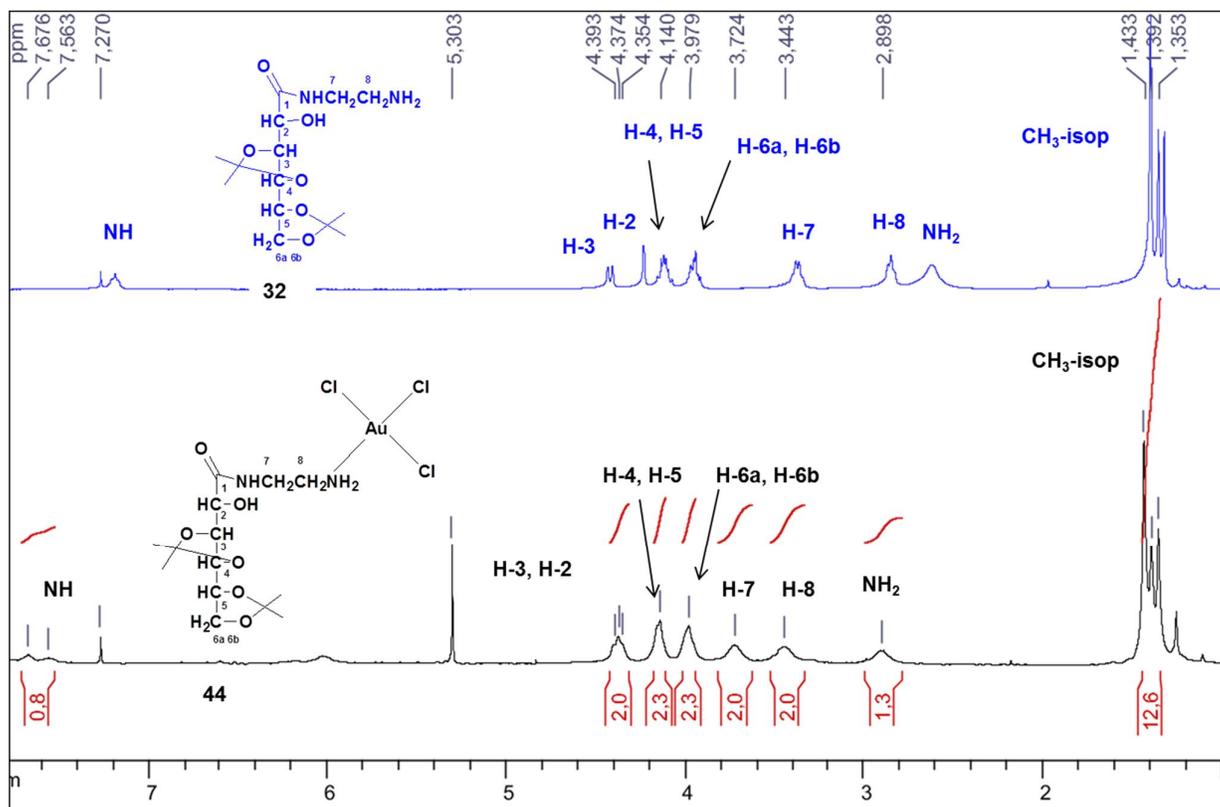


Figura 43- Espectros de RMN de ^1H do ligante **32** e do complexo **44** (CDCl_3 , 300 MHz).

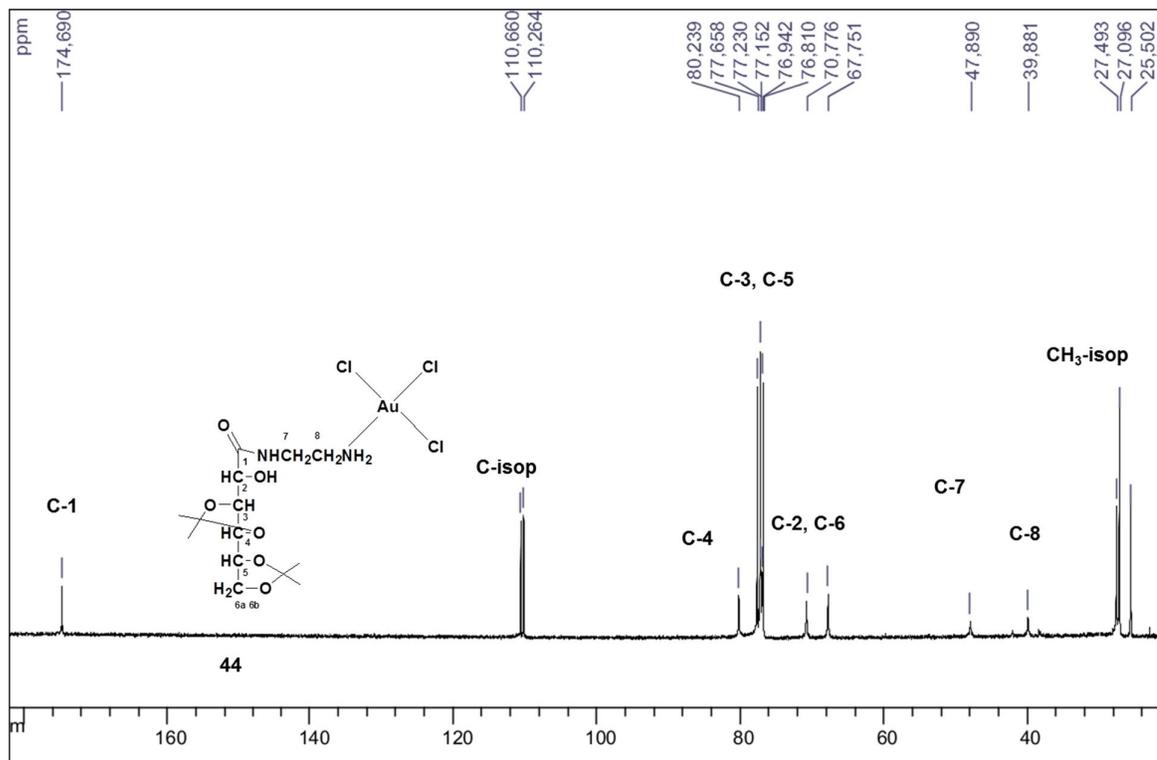
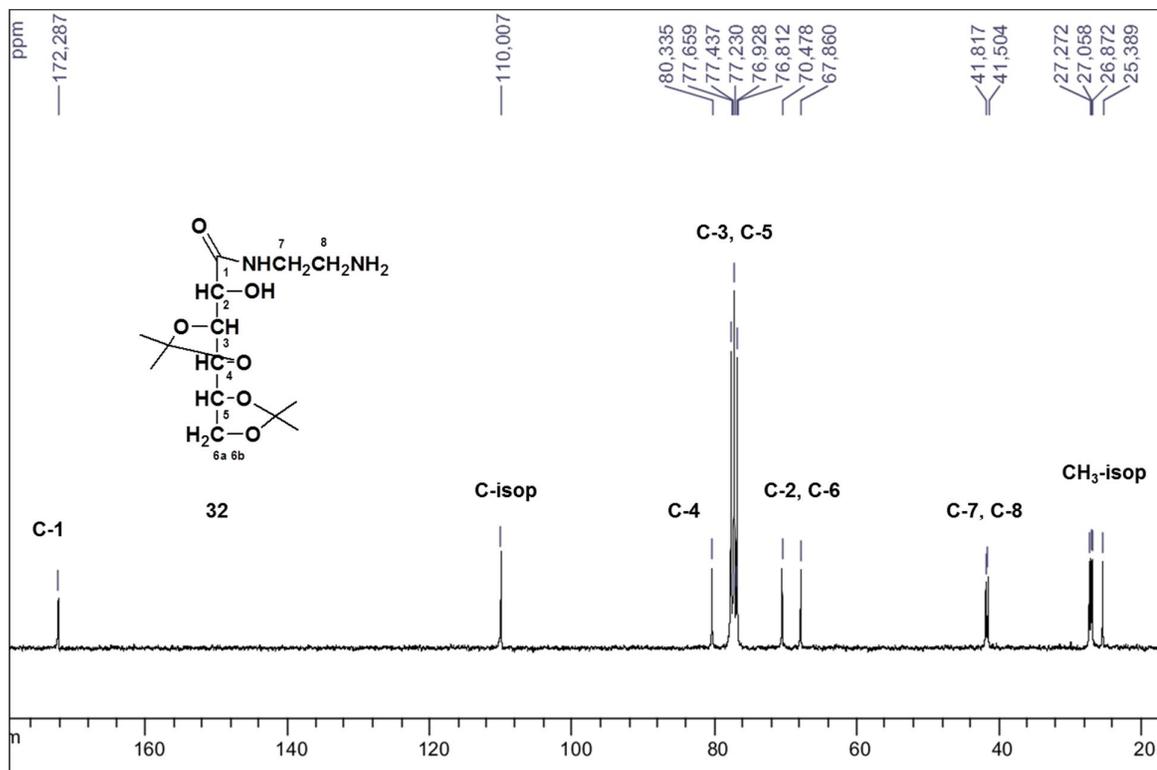


Figura 44 - Espectros de RMN de ¹³C do ligante **32** e do complexo **44** (CDCl₃, 75 MHz).

A **Tabela 4** mostra os dados dos espectros de massas de alta resolução para os complexos **42**, **43** e **44**

Tabela 4- Dados dos espectros de massas de alta resolução para os complexos 42, 43 e 44.

Complexo	Formula molecular	Pico m/z
		Valor calculado (encontrado)
42	[C ₁₄ H ₂₆ N ₂ O ₃ Cl ₂ Au]Cl	[M] ⁺ : 569,0884 (569,0891), [M+H] ⁺ : 570,0963 (570,0909)
43	[C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₄ AuCl ₂]Cl	[M] ⁺ : 513,0622 (513,0643)
44	C ₁₄ H ₂₆ N ₂ O ₆ AuCl ₃	[M-H] ⁻ : 619,0440 (619,0433)

A **Tabela 5** mostra os dados da análise elementar para os complexos **43** e **44**.

Tabela 5 - Dados de análise elementar teórico e experimental* para os complexos 43 e 44.

Fórmula molecular	C(%)	H(%)	N(%)
43 [C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₄ AuCl ₂]Cl. 1,5HCl	21,85 (22,81)	3,89 (3,85)	4,63 (4,47)
44 C ₁₄ H ₂₆ N ₂ O ₆ AuCl ₃ . MeOH	27,56 (28,38)	4,63 (4,81)	4,29 (4,45)

*Valores experimentais entre parênteses.

O comportamento eletroquímico dos ligantes **16**, **28**, **17**, **23** e **32**, do sal K[AuCl₄], dos complexos de ouro(I) **37**, **38**, **40** e **41** e de ouro(III) **42**, **43** e **44** foi estudado em colaboração com o Dr. Prof. Renato Camargo Matos do Departamento de Química da UFJF, com a finalidade de verificar o estado de oxidação do ouro nestes complexos. O comportamento eletroquímico dos complexos foi estudado em soluções de DMF, usando a método analítico voltametria cíclica.

A voltametria cíclica estuda a relação entre a voltagem, a corrente e o tempo, durante a eletrólise em uma célula eletroquímica e é amplamente utilizada na química orgânica e inorgânica na investigação de um sistema que contém espécies eletroativas. O procedimento voltamétrico envolve o uso de uma célula com três eletrodos: um eletrodo de trabalho, no qual ocorre à eletrólise que se está investigando, um eletrodo de referência e um eletrodo auxiliar. De modo a minimizar o fenômeno de migração dos íons eletroativos, causada pelo campo elétrico, é necessária a adição de uma solução contendo uma concentração elevada de eletrólito inerte, chamado eletrólito suporte.

Inicialmente avaliou-se o comportamento eletroquímico dos complexos de ouro(III): **42**, **43** e **44** comparados com o de $K[AuCl_4]$ e dos respectivos ligantes; posteriormente avaliou-se o comportamento dos ligantes **16**, **28**, dos sais $Au(PPh_3)Cl$, $Au(PEt_3)Cl$ e $K[AuCl_4]$ e dos complexos de ouro(I) **37**, **38**, **40** e **41** para obter informações sobre os estados de oxidação do metal nestes complexos.

Observou-se nos voltamogramas cíclicos dos complexos **42**, **43** e **44** um pico catódico centrado em $-0,016V$, $0,036V$ e $0,056V$ versus $Ag/AgCl_{(s)}$, $KCl_{(sat)}$, respectivamente, referente a redução de $Au(II) \rightarrow Au(I)$. Verifica-se que este mesmo pico também está presente no voltamograma cíclico do $K[AuCl_4]$, porém ausente nos voltamogramas cíclicos dos ligantes. Outros picos anódicos e catódicos atribuídos ao $Au(III)$ presentes no sal $K[AuCl_4]$ foram também observados nos voltamogramas dos complexos e dos ligantes, porém apareceram no mesmo potencial dos ligantes. A observação do processo de redução $Au(II) \rightarrow Au(I)$ indica que o estado de oxidação ouro(III) está presente em todos os complexos de ouro(III) estudados. Os resultados encontrados sugerem que os complexos de ouro(III) sintetizados apresentam como íon central um átomo de ouro no estado de oxidação $3+$.

Os voltamogramas cíclicos dos ligantes **17**, **23**, **32**, do sal $K[AuCl_4]$ e dos complexos **42**, **43** e **44** são mostrados na **Figura 45**.

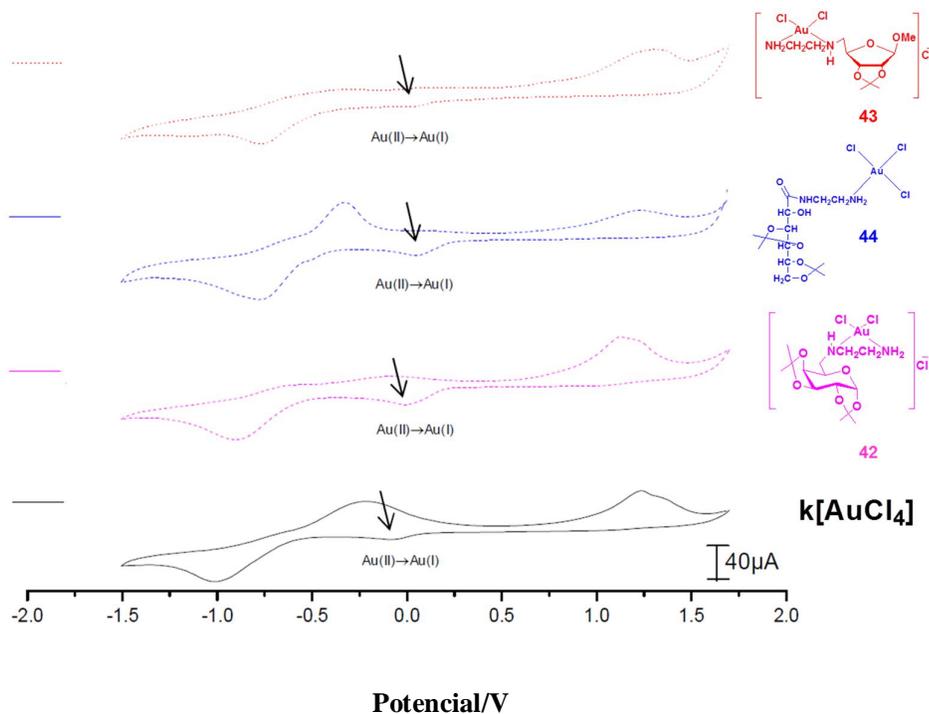


Figura 45 - Voltamogramas cíclicos dos complexos de ouro(III) e do sal K[AuCl₄].

A **Figura 46** mostra os voltamogramas cíclicos do K[AuCl₄] (a), do ligante **32** (b) e do complexo de ouro(III) **44** (c).

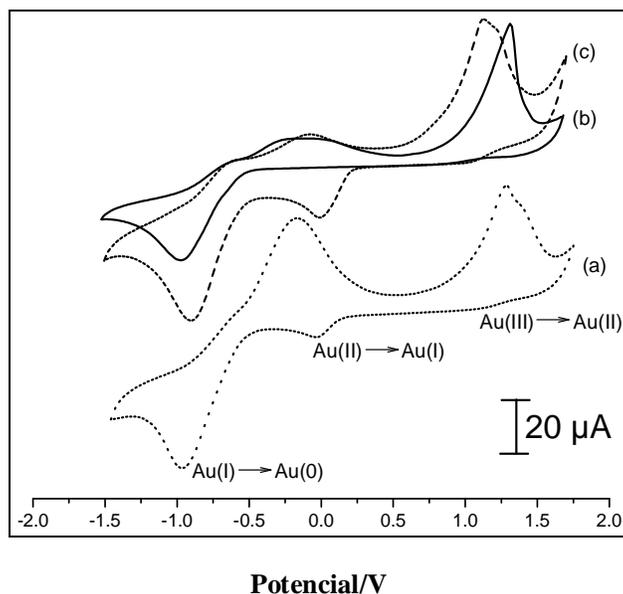


Figura 46 - Voltamogramas cíclicos de 1.10^{-3} mol/L do K[AuCl₄] (a), do ligante **32** (b) e do complexo de ouro(III) **44** (c).

Os potenciais redox do sal $K[AuCl_4]$, complexos de ouro(III) e de seus respectivos ligantes estão apresentados na **Tabela 6**.

Tabela 6 – Dados de voltametria cíclica dos ligantes 17, 23, 32, do $K[AuCl_4]$ e dos complexos 42, 43 e 44.

E (V)	Ligante (17)	Complexo (42)	Ligante (23)	Complexo (43)	Ligante (32)	Complexo (44)	$K[AuCl_4]$
E_{pa}	-0,614	-0,644	-0,675	-0,614	-0,644	-0,600	-0,695
	-0,107	-0,097	-0,178	-0,327	0,056	-0,208	-0,208
	1,335	1,131	1,123	1,304	1,263	1,254	1,243
E_{pc}	-0,958	1,049	-0,838	0,992	-0,867	1,096	1,012
		-0,016		0,036		0,056	-0,076
		-0,908		-0,776		-0,756	-0,999
				-1,172			

pa= potencial anódico; pc = potencial catódico

Os voltamogramas cíclicos dos sais $Au(PPh_3)Cl$, $Au(PEt_3)Cl$ e dos complexos de ouro(I) **37**, **38**, **40** e **41** e de seus respectivos ligantes foram estudados e comparados com o do $K[AuCl_4]$ para verificar o distinto comportamento apresentado pelo estado de oxidação Au(I) e Au(III). Verificou-se que não houve semelhanças entre os voltamogramas dos complexos, dos sais de ouro(I) com o voltamograma cíclico do $K[AuCl_4]$. Observou-se nos voltamogramas dos complexos e dos sais de ouro(I) um pico catódico centrado em -1,30V versus $Ag/AgCl_{(s)}$, $KCl_{(sat)}$, o qual foi atribuído ao processo de redução de $Au(I) \rightarrow Au(0)$. De acordo com as análises realizadas e com os resultados obtidos, sugere-se a presença do ouro(I) na estrutura química desses complexos.

Os voltamogramas cíclicos dos compostos **16**, **37**, **38** e dos sais $Au(PPh_3)Cl$, $Au(PEt_3)Cl$ podem ser observados nas **Figuras 47** e **48**.

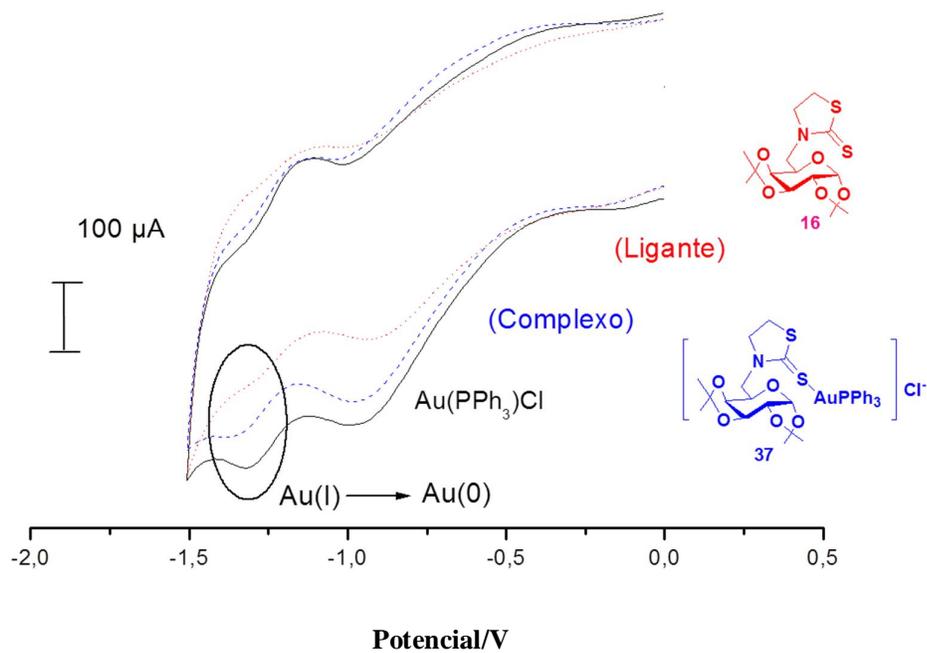


Figura 47- Voltamogramas cíclicos de 1.10^{-3} mol/L do $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$, do complexo de ouro(I) 37 e do ligante 16.

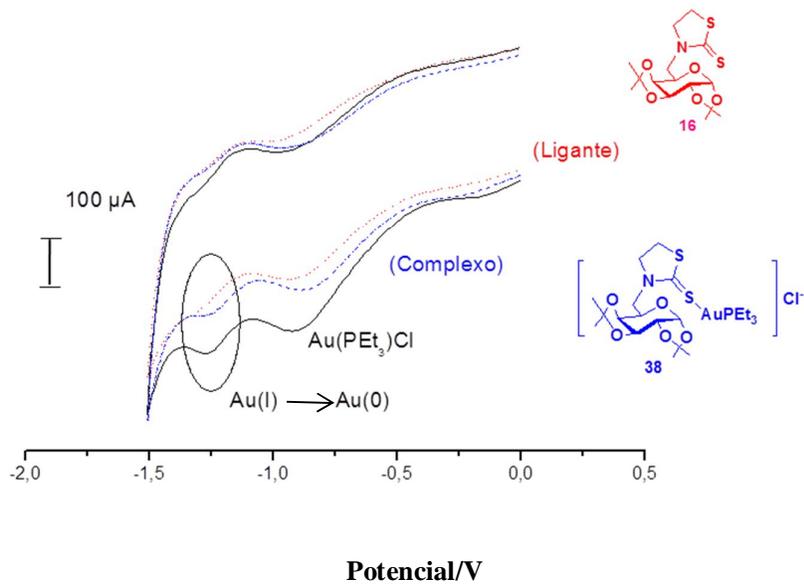


Figura 48 - Voltamogramas cíclicos de 1.10^{-3} mol/L do $\text{Au}(\text{PEt}_3)\text{Cl}$, do complexo de ouro(I) 38 e do ligante 16.

2.4. ENSAIOS BIOLÓGICOS

2.4.1. TESTES DE ATIVIDADE CITOTÓXICA DE LIGANTES E COMPLEXOS DE OURO DERIVADOS DE CARBOIDRATOS

TESTE DE ATIVIDADE CITOTÓXICA (TESTE *IN VITRO*) EM LINHAGENS DE CÉLULAS: GM07492-A, MCF-7, HeLa e M059J

Os compostos **35-44**, Au(PPh₃)Cl, Au(PEt₃)Cl, K[AuCl₄] (**Figura 49**), foram testados *in vitro* no laboratório da UNIFRAN-SP sob a coordenação da Profa. Dra. Denise Crispim Tavares. Foram realizados testes de citotoxicidade em quatro tipos de células: uma normal (GM07492-A, célula de fibroblastos de pulmão humano) e três linhas de células cancerígenas: (MCF-7, célula de adenocarcinoma de mama; HeLa, célula de carcinoma de colo de útero e M059J, célula de glioblastoma).

Os resultados da avaliação da atividade antitumoral *in vitro* dos compostos **35-44**, Au(PPh₃)Cl, Au(PEt₃)Cl, K[AuCl₄] e cisplatina frente às linhagens celulares estão apresentados na **Tabela 7**, que mostra o IC₅₀ e IS (índice de seletividade).

Tabela 7 – Atividade Citotóxica contra linhagens de células, IC₅₀ (µM) e IS.

Compostos	Célula não-tumoral IC ₅₀ (µM)		Células tumorais IC ₅₀ (µM)				
	GM07492A	HeLa	IS	MCF-7	IS	M059J	IS
35 (complexo)	39,0	35,7	1,1	15,2	2,6	38,3	1,0
36 (complexo)	13,1	<12,5	1,0	<12,5	1,0	<12,5	1,0
37 (complexo)	253,40	56,79	4,5	68,92	3,7	82,72	3,1
38 (complexo)	13,51	14,24	0,7	< 12,5	1,1	12,54	1,1
39 (complexo)	13,8	15,0	0,9	19,9	0,7	17,3	0,8
40 (complexo)	24,73	48,39	0,5	58,14	0,4	36,88	0,7
41 (complexo)	< 12,5	14,59	0,8	< 12,5	1,0	< 12,5	1,0
42 (complexo)	117,60	99,67	1,2	94,72	1,2	110,4	1,1
43 (complexo)	115,0	98,75	1,2	57,86	2,0	80,40	1,4
44 (complexo)	> 1600	> 1600	1,0	> 1600	1,0	> 1600	1,0
Cisplatina	69,0	77,7	0,9	111,3	0,6	80,1	0,9
Au(PPh₃)Cl	113,8	117,3	0,9	136,6	0,8	112,0	1,0
Au(PEt₃)Cl	15,04	13,03	1,2	13,06	1,2	< 12,5	1,2
K[AuCl₄]	88,99	128,80	0,7	107,30	0,8	77,51	1,1

IC₅₀ = Dose que inibe 50% do crescimento celular (µM), IS = índice de seletividade.

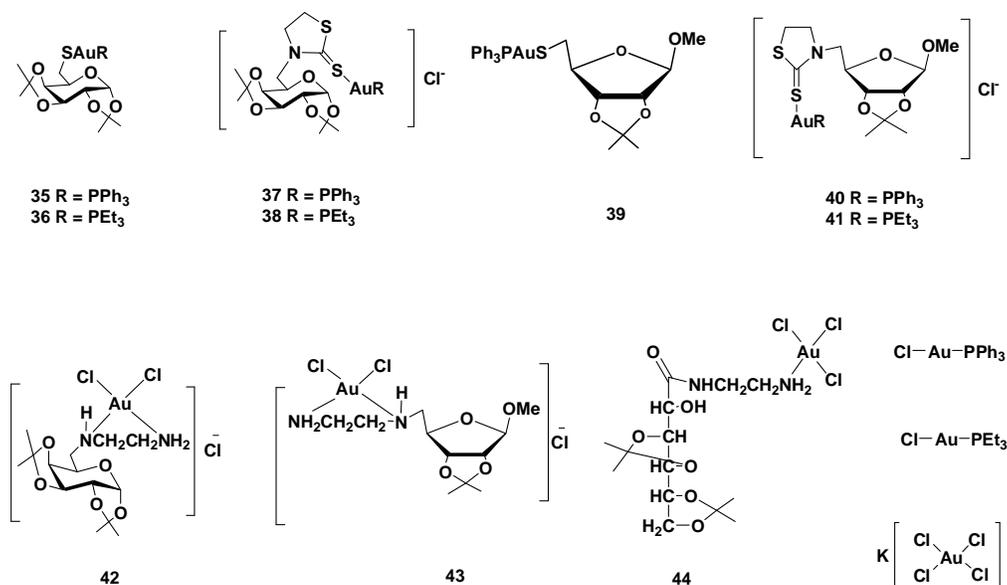


Figura 49 - Estruturas dos compostos avaliados quanto à sua atividade citotóxica em quatro linhagens de células.

O estudo de atividade citotóxica evidenciou que os complexos de ouro(I) apresentaram significativas atividades biológicas nas linhagens de células cancerígenas (HeLa, MCF-7 e M059J) e foram mais potentes que a cisplatina, porém apresentaram baixos índices de seletividade.

Comparando a atividade entre os sais de ouro, verificamos que o sal Au(PEt₃)Cl foi o mais potente em todos os tipos de células; para carcinoma de colo de útero (HeLa) apresentou um atividade cerca de 9 vezes maior que os sais Au(PPh₃)Cl e K[AuCl₄]. Verificou-se também que os complexos derivados da trietil fosfina foram mais ativos que os análogos derivados de aril fosfina; para célula M059J o composto **38** foi cerca de 6,6 vezes mais citotóxico que seu análogo, composto **37**, derivado da aril fosfina. Para células HeLa, comparando os complexos **35**, **36**, **37** e **38** que são derivados da galactose, observou-se que o complexo que possui como ligantes um tiolato derivado de carboidrato e uma alquil fosfina (PEt₃), composto **36**, foi mais ativo que o composto **38**, que apresenta como ligantes um anel tiazolidínico derivado de carboidrato e uma trietil fosfina, mostrando que a substituição do enxofre do tiolato por um anel heterocíclico não influenciou na atividade. Já nos compostos derivados do carboidrato ribose, verificamos que aqueles que contêm ligantes tiolatos apresentaram atividade similar aos que possuem ligantes anel tiazolidínicos.

No geral, avaliando os derivados da galactose em comparação com os derivados da ribose, verificou-se que os compostos que apresentam o carboidrato da série ribose são mais ativos que aqueles da série da galactose. Nota-se, também, que a atividade biológica é aumentada mediante a substituição do cloreto em Au(PPh₃)Cl por um ligante sulfurado derivado de carboidrato; o composto **39** foi cerca de 7,8 vezes mais citotóxico que o Au(PPh₃)Cl. Observou-se ainda que os complexos de ouro(III) foram menos potentes que os de ouro(I) nas três linhagens de células testadas.

Vale ressaltar que mesmo apresentando baixos índices de seletividade os complexos de ouro(I) ainda foram mais ativos que a cisplatina nas células tumorais. Apresentaram também alta toxicidade em células normais; com exceção ao complexo de ouro(I) **37** e aos complexos de ouro(III) todos os complexos de ouro(I) foram mais citotóxicos em células normais (GM07492A) que a cisplatina.

TESTE DA ATIVIDADE CITOTÓXICA EM LINHAGENS DE CÉLULAS BHK21, CT26WT e B16F10

A atividade citotóxica dos compostos **17**, **23**, **42** e **43** foi avaliada *in vitro* em comparação com a cisplatina contra linhagens de células tumorais, como: CT26WT- células de câncer do colon, B16F10 - melanoma metastático de murino e em células não tumorais BHK21 - células de rim de Ramster, pela Profa. Dra. Heveline Silva no laboratório da UFMG sob a coordenação da Profa. Dra. Miriam Teresa Paz Lopes (**Figura 50**).

Os resultados presentes na **Tabela 8** mostram que o ligante **17** e os complexos **42** e **43** apresentaram uma significativa atividade citotóxica em ambas as células tumorais. O complexo **42** foi mais citotóxico e apresentou um maior índice de seletividade que a cisplatina em células B16F10 (câncer do colon). O ligante **17** (derivado da galactose) apresentou melhor atividade que o ligante **23** (derivado da ribose). Observou-se que a complexação favoreceu a atividade biológica, pois os complexos foram mais ativos que os respectivos ligantes. O complexo **42** foi cerca de 20 e 5,4 vezes mais citotóxico que o ligante **17** em células CT26WT e B16F10, respectivamente. Observou-se ainda, que o complexo **42** (derivado da galactose) apresentou uma melhor atividade citotóxica que o complexo **43** (derivado da ribose).

Tabela 8 – Atividade Citotóxica contra linhagens de células, IC₅₀ (µM ± SD) e IS.

Compostos	Célula não-tumoral	Células tumorais IC ₅₀ (µM ± SD)*			
	(µM ± SD)*	BHK21	CT26WT	IS	B16F10
17 (ligante)	74,8 ± 6,4	24,0 ± 1,3	3,1	27,6 ± 1,8	2,7
42 (complexo)	>100	1,2 ± 0,2	83,3	5,1 ± 2,9	19,6
23 (ligante)	88,6 ± 9,0	57,4 ± 2,9	1,5	>100	0,9
43 (complexo)	20,1 ± 2,9	2,38 ± 0,8	8,5	15,3 ± 4,3	1,3
Cisplatina	8,4 ± 1,9	0,7 ± 0,2	12,0	6,4 ± 2,2	1,3

*Desvio padrão de triplicata de dois experimentos independentes

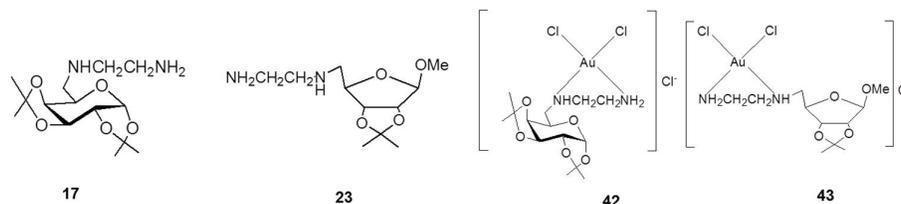


Figura 50 - Estruturas dos compostos avaliados quanto à sua atividade citotóxica em três linhagens de células.

2.4.2. TESTES DE ATIVIDADE ANTITUBERCULOSE DE LIGANTES E COMPLEXOS DE OURO DERIVADOS DE CARBOIDRATOS

TESTE ANTIBACTERIANO CONTRA O *M. TUBERCULOSIS*

As atividades antimicrobianas dos ligantes **16**, **17**, **19**, **23**, **25**, **28**, **32**, dos complexos de ouro **35-44** e dos sais de ouro Au(PPh₃)Cl, Au(PEt₃) e K[AuCl₄] (**Figura 51**) foram avaliadas *in vitro* contra o *M. tuberculosis* H37Rv ATTC 27294 utilizando o método colorimétrico Alamar Blue (MABA) para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) no Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas (IPEC)-FIOCRUZ-RJ em colaboração com a pesquisadora Maria Cristina S. Lourenço.

ANÁLISE DOS RESULTADOS DO TESTE CONTRA O *M. TUBERCULOSIS*

Os resultados apresentados na **Tabela 9** mostraram que os complexos possuem atividade biológica contra o *M. tuberculosis* (CIM = 3,12-100 µg/mL). Os complexos **35**, **36** e **39**, quando comparados com o fármaco rifampicina (RIP MIC = 1,0 µg/mL), apresentaram uma significativa atividade. Verifica-se que os complexos de ouro(III) não apresentaram resultados biológicos significativos.

Quando se leva em consideração a massa molar dos compostos (CIM = 4,25-165,85 $\mu\text{mol/L}$) é possível observar que a complexação favorece a atividade antibacteriana, pois os complexos foram mais ativos que respectivos sais, enquanto os ligantes não apresentaram atividade biológica. Observa-se também que os sais de ouro(I) $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$, $\text{Au}(\text{PEt}_3)\text{Cl}$ apresentam maior atividade que o sal de ouro(III) $\text{K}[\text{AuCl}_4]$. Os complexos que possuem como ligantes tiolatos derivados de carboidratos foram o que apresentaram os melhores resultados.

Comparando-se os valores de CIM em $\mu\text{mol/L}$ dos complexos **37**, **38**, **40** e **41** que contém como ligantes arilfosfinas ou alquifosfinas, observa-se que os alquifosfinas foram os mais ativos. O mesmo não aconteceu para os complexos **35** e **36**, pois **35**, que é um derivado arilfosfina, apresentou atividade um pouco superior em relação ao seu análogo derivado da trietilfosfina. Sendo assim, não foi possível correlacionar completamente a atividade biológica com a estrutura dos complexos de ouro.

Tabela 9 - Avaliação biológica dos ligantes, complexos de ouro(I) e ouro(III), dos sais $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$, $\text{Au}(\text{PEt}_3)\text{Cl}$ e $\text{K}[\text{AuCl}_4]$ contra a tuberculose.

Compostos	CIM ($\mu\text{g/mL}$)	CIM ($\mu\text{mol/L}$)
14 (ligante)	resistente	-
35 (complexo)	3,12	4,25
36 (Complexo)	3,12	5,28
16 (ligante)	resistente	-
37 (complexo)	50	58,47
38 (complexo)	12,5	17,57
25 (ligante)	resistente	-
39 (complexo)	3,12	4,60
28 (Ligante)	resistente	-
40 (complexo)	100	125,14
41 (complexo)	6,25	9,54
17 (ligante)	resistente	-
42 [complexo Au(III)]	100	165,09
23 (ligante)	resistente	-
43 [complexo Au(III)]	25	45,48
32 (ligante)	resistente	-
44 [complexo ouro(III)]	100	160,85
$\text{K}[\text{AuCl}_4]$	50	133,05
$\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$	25	50,60
$\text{Au}(\text{PEt}_3)\text{Cl}$	6,25	17,86
Rifampicina	1,0	1,2

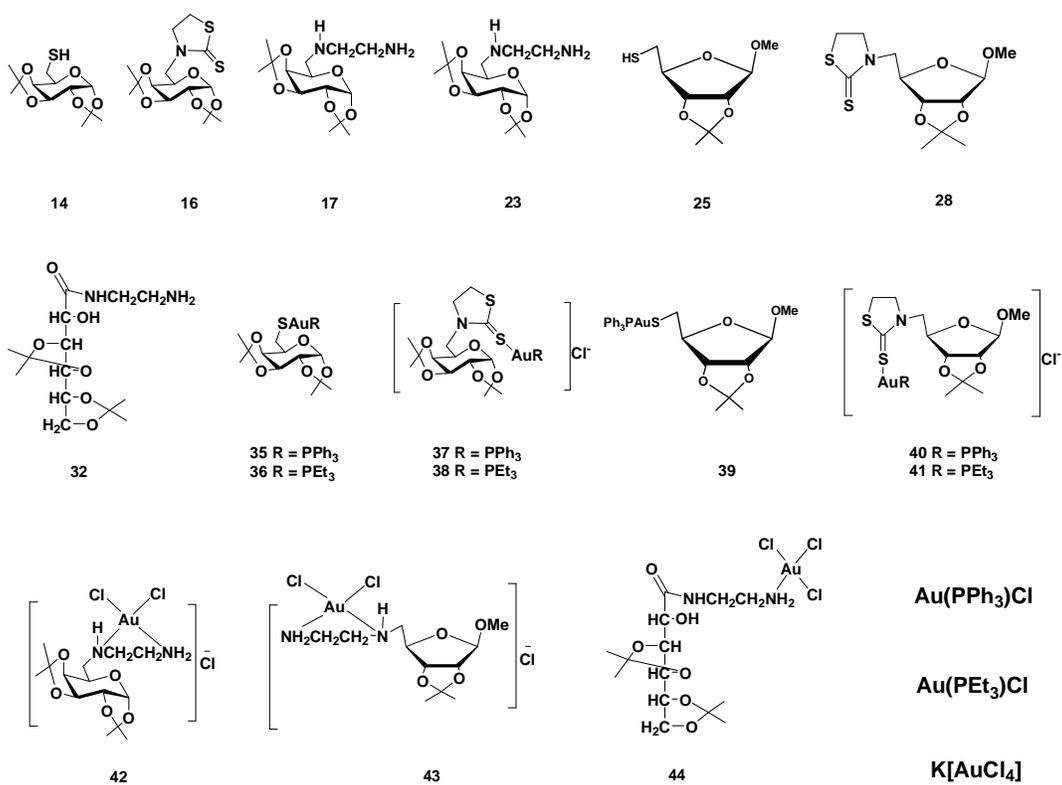


Figura 51 - Compostos sintetizados e avaliados quanto à sua atividade antituberculose.

2.5. PARTE EXPERIMENTAL

2.5.1. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a análise de pureza dos compostos, andamento das reações e purificação em placa preparativa foi utilizado a cromatografia em camada delgada (CCD). Utilizou-se sílica gel 60G suportada em lâminas de vidro.

Os reagentes utilizados para a síntese dos compostos bem como os solventes P.A. utilizados na purificação são das marcas: Merck, Vetec e Sigma Aldrich.

Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica-gel 60G 0,2-0,5 mm. Como reveladores foram utilizados lâmpada ultravioleta (UV), vapores de iodo, aquecimento em chapa e vaporização com solução etanólica de ácido sulfúrico à 20% v/v.

Nos procedimentos de purificação por extração, recristalização ou coluna cromatográfica foram utilizados solventes P.A.

Espectroscopia Vibracional de Absorção na Região do Infravermelho

Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BOMEM-FTIR MB-120, na região espectral compreendida do espectro eletromagnético de 4000-300 e 4000-360 cm^{-1} , utilizando como suporte pastilhas de KBr, resolução espectral 4 cm^{-1} . Essas medidas foram realizadas no Departamento de Química da UFJF.

Espectroscopia Vibracional de Espalhamento Raman

Os espectros de Raman foram obtidos usando um espectrômetro Bruker RFS 100 FT-Raman instrumento equipado com um detector de germânio refrigerado com nitrogênio líquido, com excitação a 1064 nm a partir de um laser Nd: YAG, de potência entre 103 mW por exemplo em fase sólida, no intervalo entre 4000 e 50 cm^{-1} e resolução espectral de 4 cm^{-1} , com uma média de 500 scans. Essas medidas foram realizadas no Departamento de Química da UFJF.

Espectrometria de RMN de ^1H e ^{13}C

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono 13 foram obtidos a 300 MHz e 75 MHz, respectivamente, em um espectrômetro BRUKER AVANCE DRX/300 no Departamento de Química da UFJF. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão e referenciados pelo TMS ($\delta = 0$). Os espectros de COSY também foram registrados nesse equipamento.

Espectrometria de massas e Análise elementar

Os espectros de massas foram obtidos no Institut de Chimie des Substances Naturelles ICSN-CNRS (França) com um aparelho Kratos MS-80. As análises elementares foram obtidas na central analítica da USP.

Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital de ponto de fusão da Microquímica, modelo MQAPF do Departamento de Química da UFJF.

Difração de raios X de Monocristal

Dados de difração de um único cristal foram coletados por meio de um Oxford GEMINI Um difratômetro Ultra com Mo K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) e temperatura de 120 K. Coleta de dados, redução e refinamento de células foram realizadas por CrysAlis RED, Oxford difração Ltda - Versão 1.171.32.38 software. As estruturas foram resolvidas e refinadas usando SHELXL-97.

Voltametria cíclica

Os voltamogramas cíclicos foram obtidos em um potenciostato μ Autolab Tipo III (Eco Chemie, Holanda) com GPES versão 4.9 do software. As medições foram feitas usando um eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, um fio de platina e um de $\text{Ag}/\text{AgCl}_{(s)}$, $\text{KCl}_{(\text{sat})}$ como eletrodos auxiliares e de referência, respectivamente. Voltamogramas cíclicos foram obtidos entre -1,50 e 1,70 V a $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$. As soluções de compostos ($1 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) foram registrados com NaClO_4 ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) dissolvido em DMF.

Teste antibacteriano contra o *M. tuberculosis*

Para o ensaio do teste antituberculose foi utilizada uma cepa de *Mycobacterium tuberculosis* H37 RvATCC 27294 que cresceu em meio Loweinstein-Jensen a 37°C por três semanas e depois foi pré-incubada em meio líquido Middlebrook 7H9 a 37°C por dez dias, até que a densidade bacteriana correspondesse a 1,0 na escala de turbidez McFarland. As suspensões foram então diluídas na proporção 1:25 no mesmo meio (Middlebrook 7H9) antes da inoculação (4.10^5 micobactérias/mL).

As soluções estoques de cada composto foram preparadas em DMSO, esterilizadas pela passagem em filtro PFTE 0,22 µm e armazenadas a -80°C. As diluições foram feitas em meio líquido Middlebrook 7H9. A rifampicina foi utilizada como controle interno.

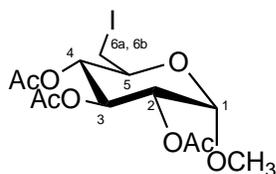
Os testes foram desenvolvidos de acordo com o ensaio de microdiluição em placa utilizando como revelador o corante Alamar Blue® (sal de reazurina). Primeiramente, 100 mL de suspensão de micobactérias foram acrescentados à microplaca contendo 100 mL de uma série de diluições dos compostos (0,5 a 1000 µmol/L). Após a incubação a 37°C por seis dias, adicionaram-se 25 µL de uma mistura 1:1 (v/v) de Alamar Blue e 10% de twen 80 e as placas foram incubadas a 37°C por 24 horas. A cor azul indica ausência do crescimento bacteriano. As concentrações inibitórias mínimas (MIC) foram definidas como as menores concentrações das substâncias que impediram a mudança de cor.

2.5.2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS DO CAPÍTULO 2

Síntese do composto 2

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 22,6g (51,5 mmol) do α -D-glicopiranosídeo de metila e 300,0 mL de DMF. Em seguida foram adicionados à solução 19,8g (78,0 mmol) de iodo, 20,5g (78,0 mmol) de trifetilfosfina, 5,31g (78,0 mmol) de imidazol. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 24 h à temperatura de 95°C. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: AcOEt /MeOH 8:2 v/v, reveladores: iodo e solução etanólica de H₂SO₄ a 20%) e ao término da reação o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi solubilizado em 340,0 mL de piridina e sob banho de gelo adicionou-se lentamente 25,8 mL (273,0 mmol) de anidrido acético, a reação permaneceu por 24 h em constante agitação magnética. Após o término da reação, o resíduo obtido foi submetido à extração com éter etílico e água e a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/AcOEt), fornecendo o composto **2** (26g, 66% de rendimento).

Composto 2: (2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-iodo- α -D-glicopiranosídeo de metila)



FM: C₁₃H₁₉IO₈, **MM:** 430,20 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 66%

aspecto físico: sólido amarelado

F.F.: 145,7-147,0; **literatura:** 148,0-149°C (Garegg, 1980 e 1984)

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 2964 (C-H alifático); 1740 (C=O); 1036 (C-O-C).

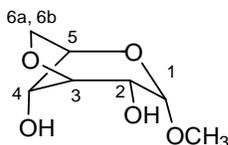
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,01; 2,06 e 2,08 (3s, 9H, CH₃ OAc); 3,13 (dd, 1H, $J_{6a,6b} = 10,8$ Hz, $J_{6a,5} = 8,3$ Hz, H-6a); 3,30 (dd, 1H, $J_{6b,6a} = 10,9$ Hz, $J_{6b,5} = 2,6$ Hz, H-6b); 3,48 (s, 3H, OCH₃); 3,79 (td, 1H, $J_{5,6a} = 9,0$ Hz, $J_{5,6b} = 2,6$ Hz, $J_{5,4} = 10,3$ Hz, H-5); 4,84-4,97 (m, 3H, H-1, H-2 e H-4); 5,46 (t, 1H, $J_{3,2} = 9,9$ Hz, H-3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,83 (C-6); 20,8 e 20,9 (CH₃-OAc); 55,9 (OCH₃); 68,8 (C-3); 69,8 (C-2); 71,1 (C-5); 72,6 (C-4); 96,6 (C-1); 169,8; 170,2 e 170,3 (C=O).

Síntese dos compostos 7 e 8

Em um balão de fundo redondo, acoplado a um condensador de refluxo, foram solubilizados 0,86 g (2,0 mmol) do composto **2** em 10,0 mL de etanol. Em seguida foram adicionados à solução 0,50g (6,0 mmol) de bicarbonato de sódio e 0,68g (6,0 mmol) do cloridrato de 2-aminoetanotiol. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 48 h à temperatura de 70°C. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9:1 v/v, reveladores: iodo e solução etanólica de H₂SO₄ a 20%). Após o término, a reação foi submetida à extração com éter etílico e água e a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCS (eluente: hexano/AcOEt), fornecendo os compostos **7** e **8** (0,120g de **7**, 34% de rendimento e 0,04g de **8**, 7% de rendimento).

Composto 7: (3,6-anidro- α -D-alopiranosídeo de metila)



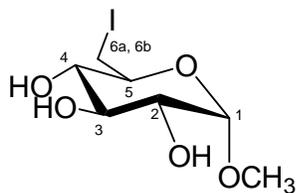
FM: C₇H₁₂O₅, **MM:** 176,16 g/mol
tempo reacional: 48 horas
rendimento: 34%
aspecto físico: óleo

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3481 (O-H); 2966, 2893 (C-H alifático); 1134 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (s, 1H, OH); 3,63 (s, 3H OCH₃); 3,95-3,99 (m, 2H, H-2 e H-6a); 4,12-4,16 (m, 2H, H-3 e H-6b); 4,30-4,33 (m, 2H, H-4 e H-5); 4,64 (s, 1H, OH); 4,92 (d, 1H, $J_{1,2} = 2,0$ Hz, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 57,4 (OCH₃); 69,2 (C-6); 70,6 (C-2); 70,8 (C-3); 72,5 (C-4); 75,7 (C-5); 97,2 (C-1).

Composto 8 (6-desoxi-6-iodo- α -D-glicopiranosídeo de metila)



FM: C₇H₁₃IO₅, **MM:** 303,98 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 7%
aspecto físico: sólido amarelado
F.F.: 146,6 -148,8; **literatura:** 146-147°C (Garegg, 1978; Couri, 2003)

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3437 (O-H); 2977 e 2911 (C-H alifático); 1035 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,73 (t, 1H, $J_{4,3} = 6,7$ Hz, H-4); 2,88 (t, 1H, $J_{3,4} = 6,7$ Hz, H-3); 3,07 (t, 1H, $J_{6a,5} = 8,8$ Hz, H-6a) 3,25-3,33 (m, 2H, H-6b, H-2);

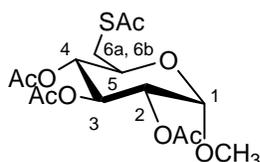
3,40 (s, 3H, OCH₃); 3,54 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 8,8$ Hz, $J_{5,6b} = 2,6$ Hz, H-5); 4,61 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,6$ Hz, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,3 (C-6); 55,9 (OCH₃); 72,5,8 (C-3); 73,7 (C-4); 74,7 (C-2); 75,7 (C-5); 101,4 (C-1).

Síntese dos compostos 3, 13 e 24

Em um balão de fundo redondo, acoplado a um condensador de refluxo, foram solubilizados 1,72g ou 1,48g ou 1,05g (4,0 mmol) dos compostos **2** ou **12** ou **22**, respectivamente, em 20,0 mL de DMF. A esta solução foi acrescentado 0,57g (5,0 mmol) de tioacetato de potássio; deixou-se a mistura sob agitação magnética à temperatura de 95°C por 24 h. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (hexano/AcOEt 8:2 v/v, revelador solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v seguido por aquecimento). O resíduo obtido foi submetido à extração com éter etílico e água e a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por CCS (hexano/AcOEt) fornecendo os compostos **3**, **13** e **24** em 90%, 94% e 88% de rendimento, respectivamente.

Composto 3: (2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-tioacetil- α -D-glicopiranosídeo de metila)



FM: C₁₅H₂₂O₉S, **MM:** 378,40 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 90%

aspecto físico: óleo

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 2956 (C-H alifático); 1753 (C=O OAc); 1693 (C=O, SAC); 1044 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,99; 2,06 e 2,08 (3s, 9H, CH₃ OAc); 2,34 (s, 3H CH₃ SAC); 3,07 (dd, 1H, $J_{6a,6b} = 14,3$ Hz, $J_{6a,5} = 7,0$ Hz, H-6a); 3,20 (dd, 1H, $J_{6b,6a} = 14,3$ Hz, $J_{6b,5} = 2,9$ Hz, H-6b); 3,39 (s, 3H, OCH₃); 3,88-3,94 (m, 1H, H-5); 4,83-4,97 (m, 3H, H-1, H-2 e H-4); 5,43 (t, 1H, $J_{3,2} = 9,4$ Hz, H-3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20,8 e 20,9 (CH₃-OAc); 30,2 (CH₃-SAC); 30,6 (C-6); 55,5 (OCH₃); 68,3 (C-3); 70,1 (C-2); 71,0 (C-5); 71,1 (C-4); 96,7 (C-1); 170,0; 170,2 e 170,3 (C=O do OAc); 194,7 (C=O do SAC).

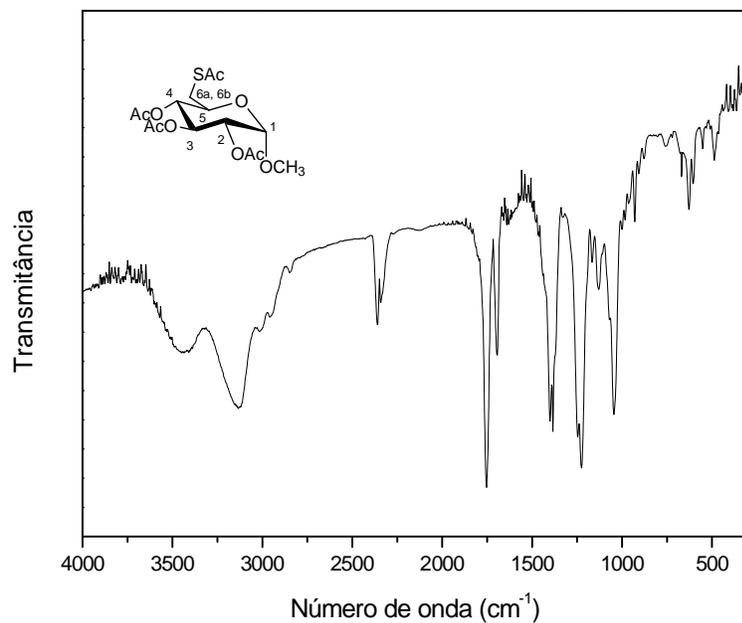


Figura 52 - Espectro no infravermelho do composto 3.

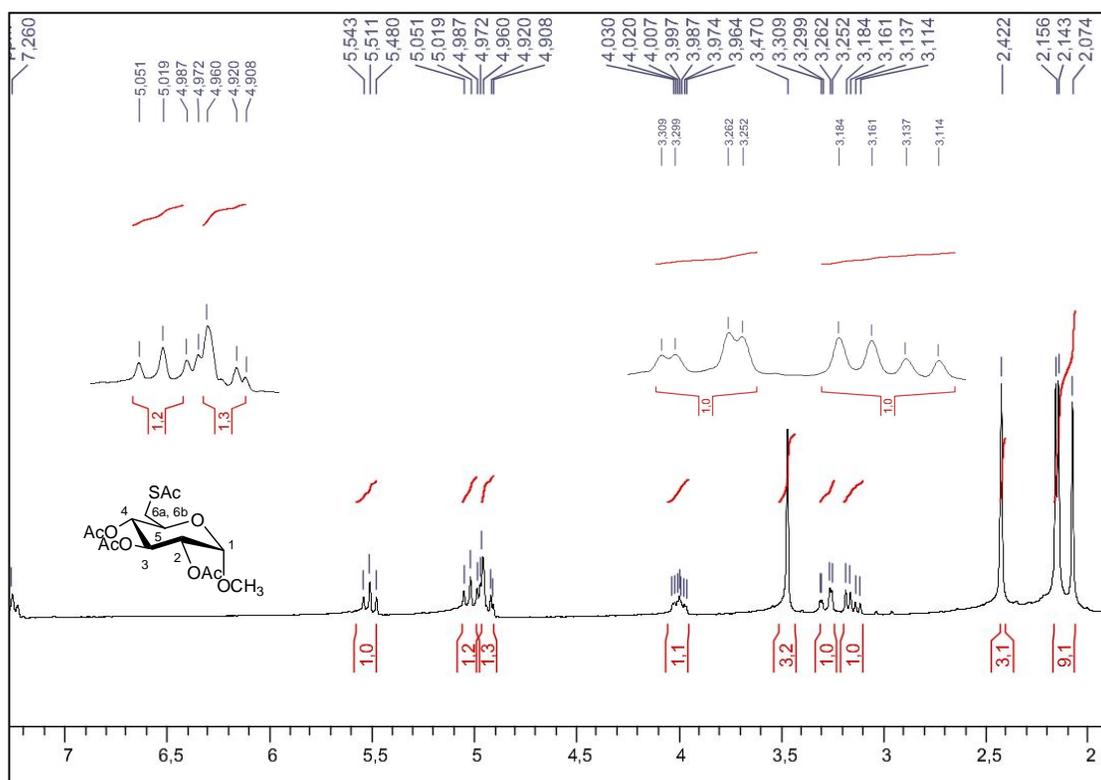


Figura 53 - Espectro de RMN de ^1H do composto 3 (CDCl_3 , 300 MHz).

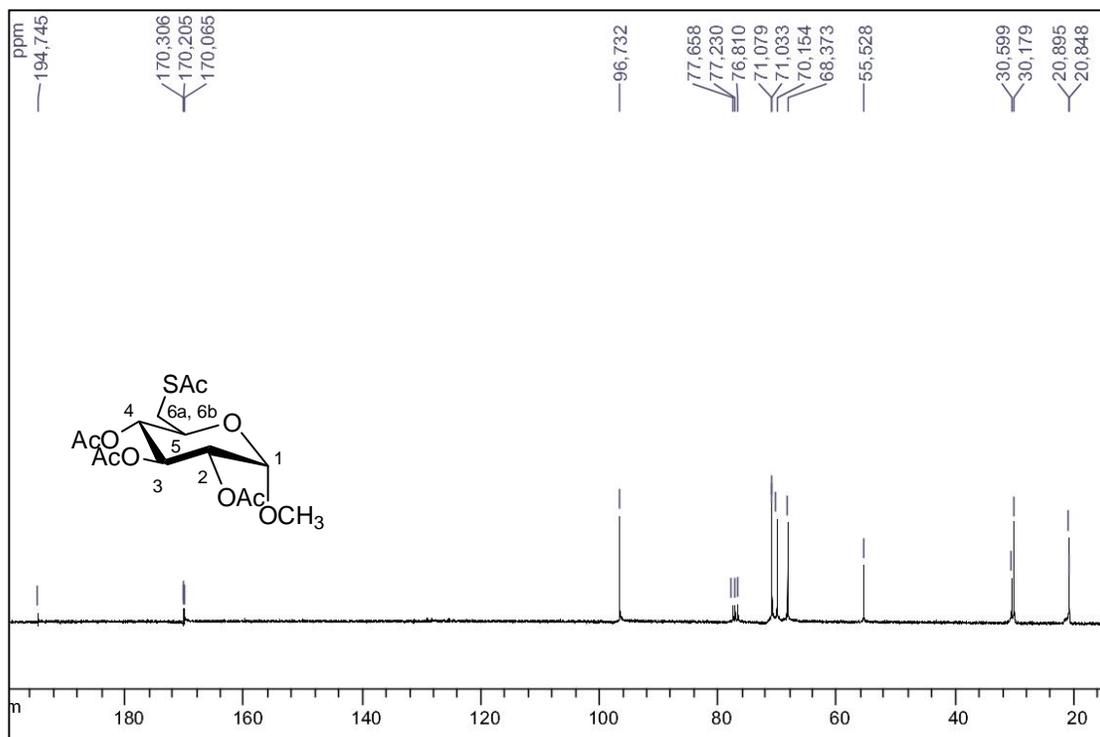
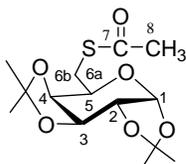


Figura 54 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3** (CDCl_3 , 75 MHz).

Composto 13: (6-desoxi-6-S-acetil-1,2,3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopirranose)



FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$, **MM:** 318,39 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 94%

aspecto físico: óleo

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 2889, 2935 (C-H alifático); 1690(C-O-C); 1067 (C=O).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,28; 1,32; 1,42, 1,44 (4s, 12H, CH_3 isop); 2,31 (s, 3H, H-8); 3,00 (dd, 1H, $J_{6a,6b} = 13,8$ Hz, $J_{6a,5} = 8,5$ Hz, H-6a); 3,14 (dd, 1H, $J_{6b,6a} = 13,8$ Hz, $J_{6b,5} = 5,0$ Hz, H-6b); 3,80-3,83 (m, 1H, H-5); 4,23 (dd, 1H, $J_{4,3} = 8,1$ Hz, $J_{4,5} = 1,8$ Hz, H-4); 4,27 (dd, 1H, $J_{2,1} = 5,1$ Hz, $J_{2,3} = 2,4$ Hz, H-2); 4,58 (dd, 1H, $J_{3,2} = 2,4$ Hz, $J_{3,4} = 8,1$ Hz, H-3); 5,48 (d, 1H, $J_{1,2} = 5,1$ Hz, H-1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24,6, 25,1, 26,0, 26,1 (CH_3 -isop); 29,8 (C-8); 30,7 (C-6); 66,7 (C-5); 70,6 (C-2); 71,0 (C-3); 72,2 (C-4); 96,4 (C-1); 108,9, 109,6 (C-isop); 195,9 (C=O).

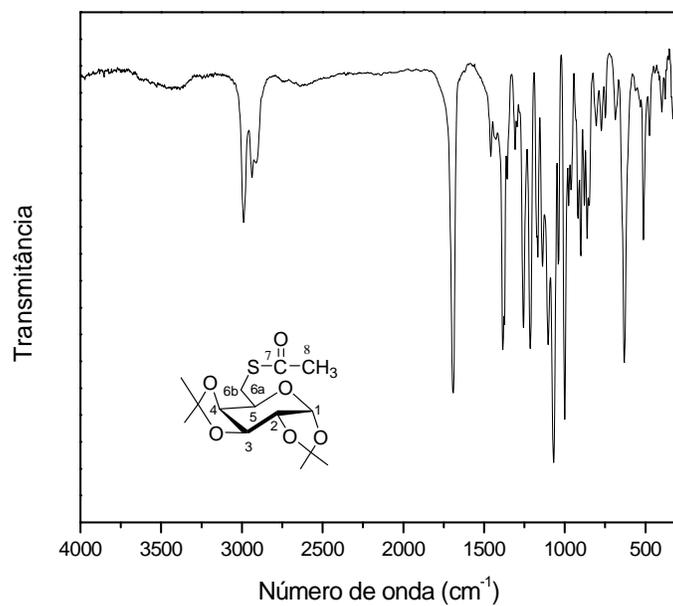


Figura 55 - Espectro no infravermelho do composto **13**.

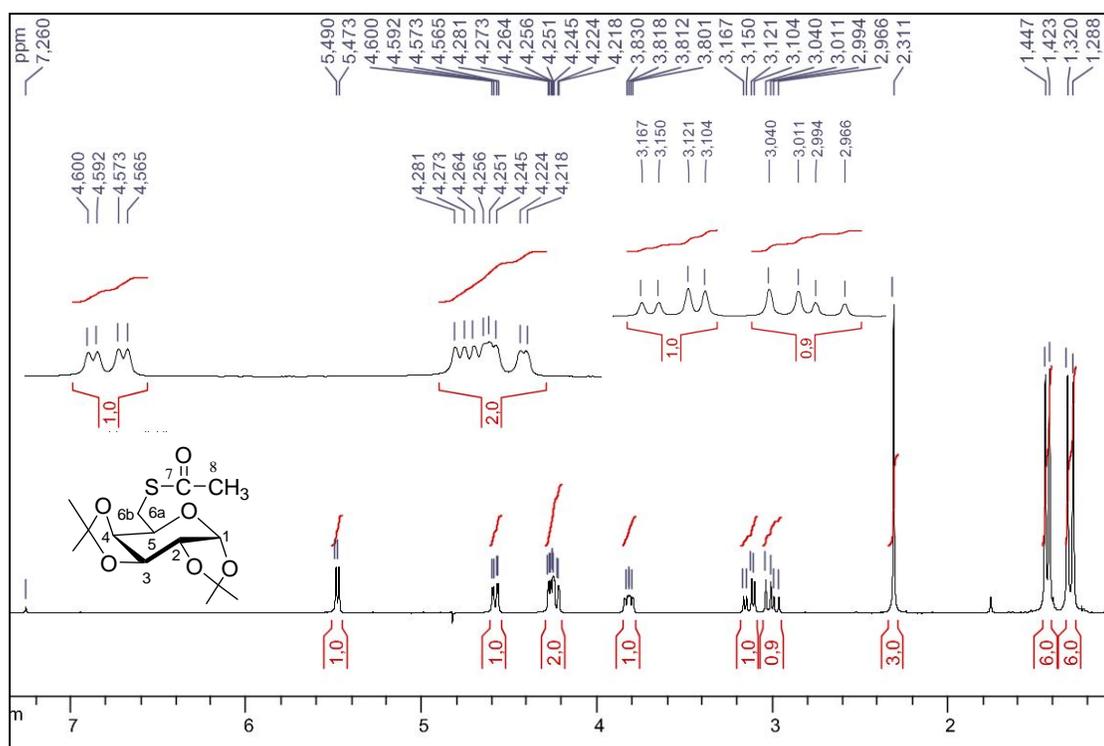


Figura 56 - Espectro de RMN de ^1H do composto **13** (CDCl_3 , 300 MHz).

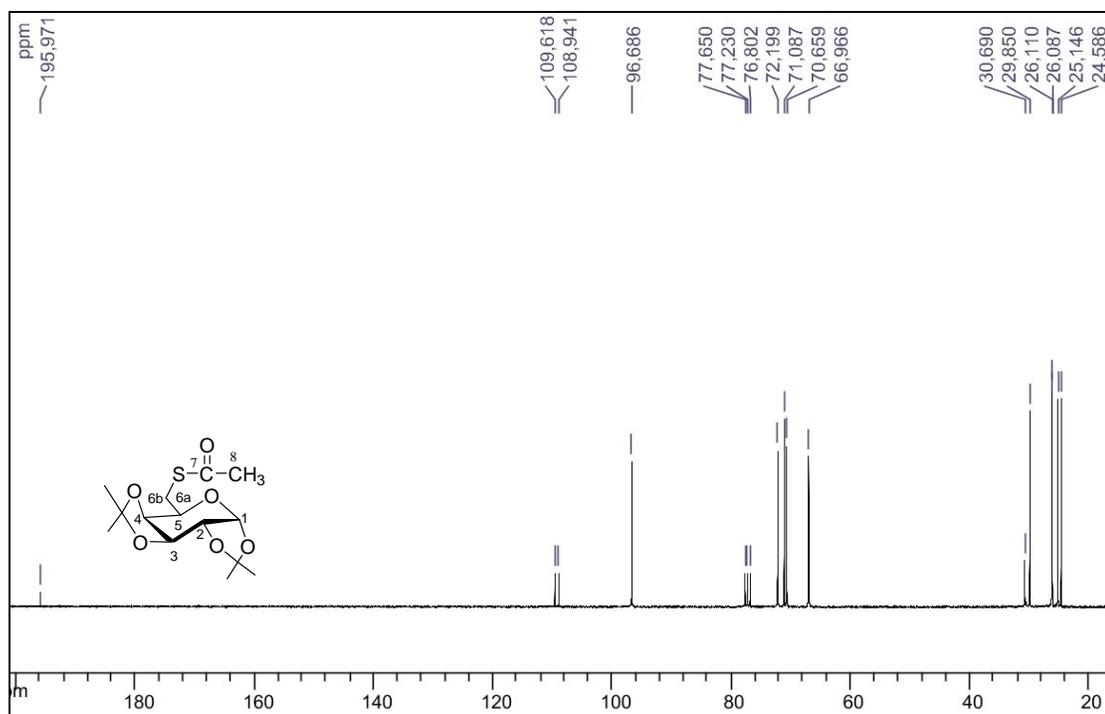
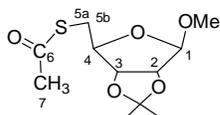


Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13** (CDCl_3 , 75 MHz).

Composto 24: (5-desoxi-5-S-acetil-2,3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranosídeo de metila)



FM: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$, **MM:** 262,32 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 88%

aspecto físico: óleo

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 2989, 2926 (C-H alifático); 1699 (C=O); 1101 (C-O-C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,30 (s, 3H, H-7); 1,23, 1,38 (2s, 6H, CH_3 isop); 3,00 (t, 2H, $J_{5b,4} = 7,9$ Hz); 3,28 (s, 3H, OCH_3); 4,12 (t, 1H, $J_{4,5a} = 7,8$ Hz, H-4); 4,51 (d, 1H, $J_{2,3} = 5,9$ Hz, H-2); 4,56 (d, 1H, $J_{3,2} = 5,9$ Hz, H-3); 4,89 (s, 1H, H-1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 25,2, 26,6 (CH_3 -isop); 30,7 (C-7); 32,8 (C-5); 55,1 (OCH_3); 83,4 (C-3); 85,8 (C-2); 85,6 (C-4); 112,7 (C-1); 117,0 (C-isop); 194,8 (C-6).

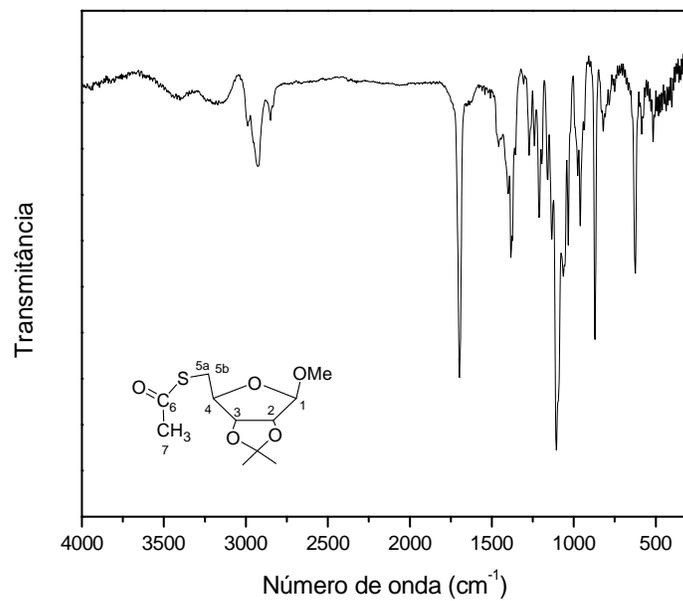


Figura 58 - Espectro no infravermelho do composto **24**.

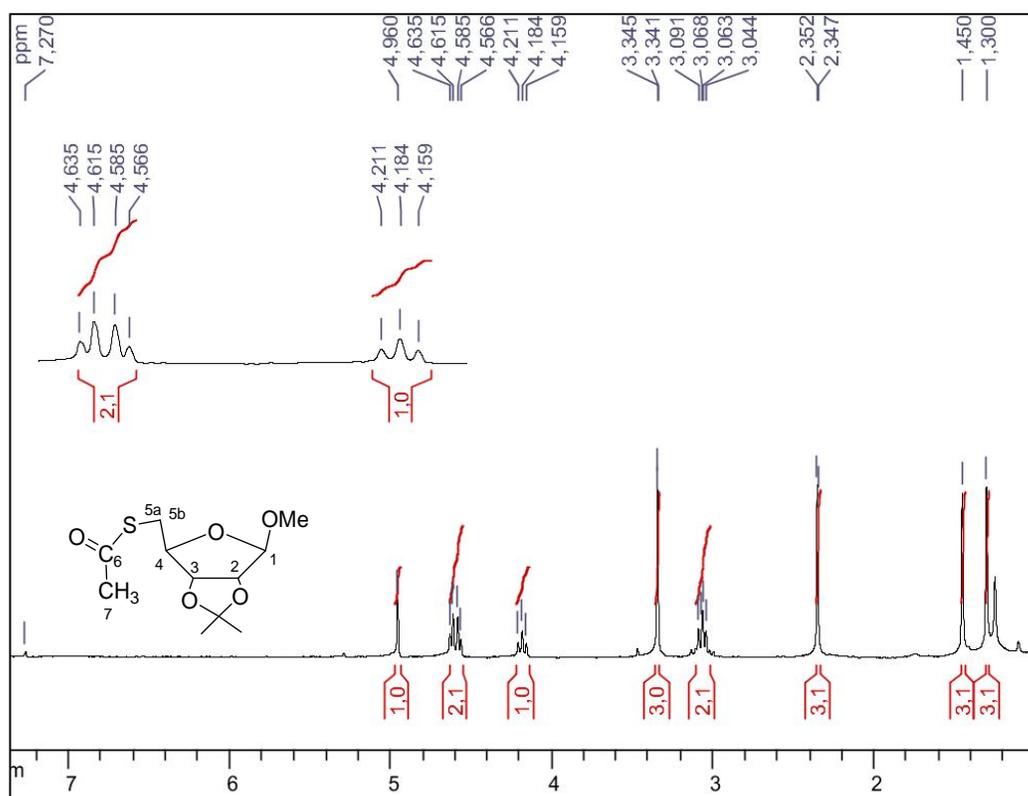


Figura 59- Espectro de RMN de ¹H do composto **24** (CDCl₃, 300 MHz).

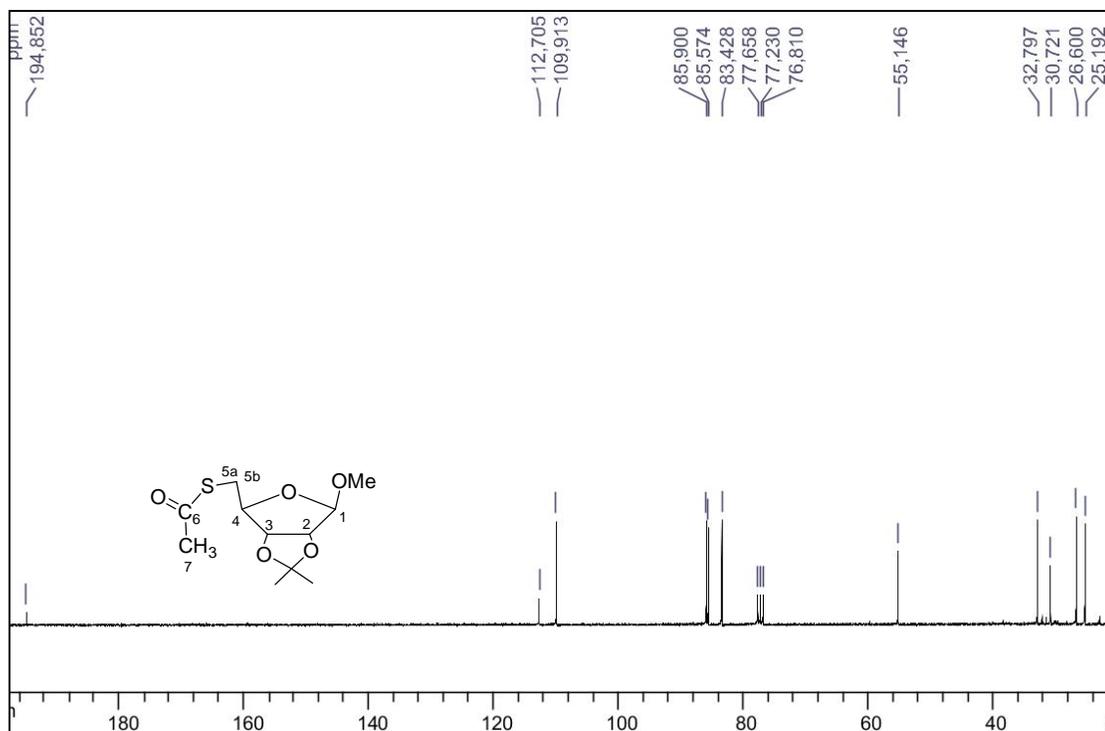
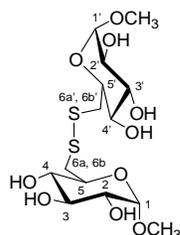


Figura 60- Espectro de RMN de ^{13}C do composto **24** (CDCl_3 , 75 MHz).

Síntese dos compostos **9**, **14**, **19**, **25** e **26**

Em um balão de fundo redondo, uma mistura de **3** ou **13** ou **24** (3,0 mmol) e hidróxido de amônio 0,15 mL (4,0 mmol), em 15,0 mL de metanol foi mantida sob agitação magnética por 3 h à temperatura ambiente. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (diclorometano/metanol 9:1 v/v, revelador solução etanólica de H_2SO_4 20% v/v seguido por aquecimento). Após o término o resíduo foi submetido à extração com diclorometano e água, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por CCS (hexano/diclorometano) fornecendo os compostos **9**, **14**, **19**, **25** e **26** em 43%, 50%, 33%, 14% e 65%, respectivamente.

Composto 9: Bis(6-desoxi- α -D-glicopiranos-6-il de metila)dissulfeto



FM: C₁₄H₂₆O₁₀S₂, **MM:** 418,50 g/mol

tempo reacional: 6 horas

rendimento: 43%

aspecto físico: sólido amarelado

F.F.: 122,3-124,7

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3409 (O-H); 2926, 2853 (C-H alifático); 1045 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, C₅D₅N) δ (ppm): 3,33 (dd, 2H, $J_{6a,6b} = 13,2$ Hz, $J_{6a,5} = 9,0$ Hz, H-6b, H-6b'); 3,51 (s, 6H, OCH₃); 3,92 (m, 4H, H-5, H-5', H-6a, H-6a'); 4,12 (dd, 2H, $J_{2,1} = 3,4$ Hz, $J_{2,3} = 9,0$ Hz, H-2, H-2'); 4,41 (t, 2H, $J_{3,2} = 9,0$ Hz, H-3, H-3'); 4,50 (t, 2H, $J_{4,3} = 9,0$ Hz, H-4, H-4'); 5,16 (d, 2H, $J_{1,2} = 3,4$ Hz, H-1, H-1').

RMN de ¹³C (75 MHz, C₅D₅N) δ (ppm): 42,9 (C-6; C-6'); 55,6 (OCH₃); 70,8 (C-5; C-5'); 73,2 (C-4, C-4'); 74,2 (C-2, C-2'); 74,7 (C-3, C-3'); 100,7 (C-1, C-1').

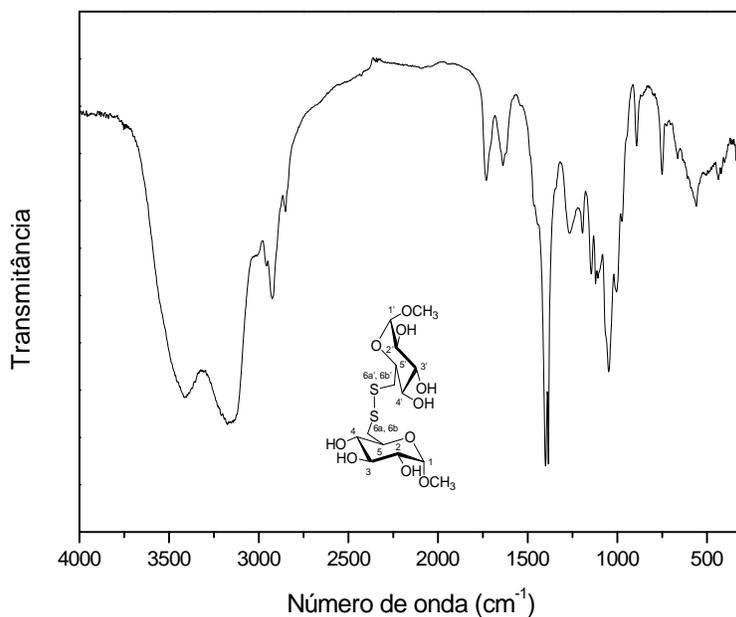
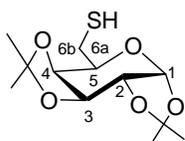


Figura 61 - Espectro no infravermelho do composto **9**.

Composto 14: (6-desoxi-6-tio-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranoose)



FM: C₁₂H₂₀SO₅, **MM:** 276,35 g/mol
tempo reacional: 4 horas
rendimento: 50%
aspecto físico: óleo

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 2987, 2935 (C-H alifáticos); 2574 (S-H); 1071 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,33; 1,35; 1,44 e 1,54 (4s, 12H, CH₃ isop); 1,61-1,68 (m, 1H, S-H); 2,62-2,82 (m, 2H, H-6a, H-6b); 3,78 (td, 1H, $J_{5,6a} = 7,0$ Hz, $J_{5,6b} = 7,0$ Hz, $J_{5,4} = 1,8$ Hz, H-5); 4,31 (dd, 1H, $J_{2,1} = 5,0$ Hz, $J_{2,3} = 2,4$ Hz, H-2); 4,34 (dd, 1H, $J_{4,3} = 7,8$ Hz, $J_{4,5} = 1,9$ Hz,

H-4); 4,62 (dd, 1H, $J_{3,4} = 7,8$ Hz, $J_{3,2} = 2,4$ Hz, H-3); 5,53 (d, 1H, $J_{1,2} = 5,0$ Hz, H-1);

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24,6; 24,6; 25,1 e 26,2 (CH₃-isop); 26,1 (C-6); 70,1 (C-2); 70,7 (C-3); 71,1 (C-5); 71,5 (C-4); 96,8 (C-1); 108,8, 109,5 (C-isop).

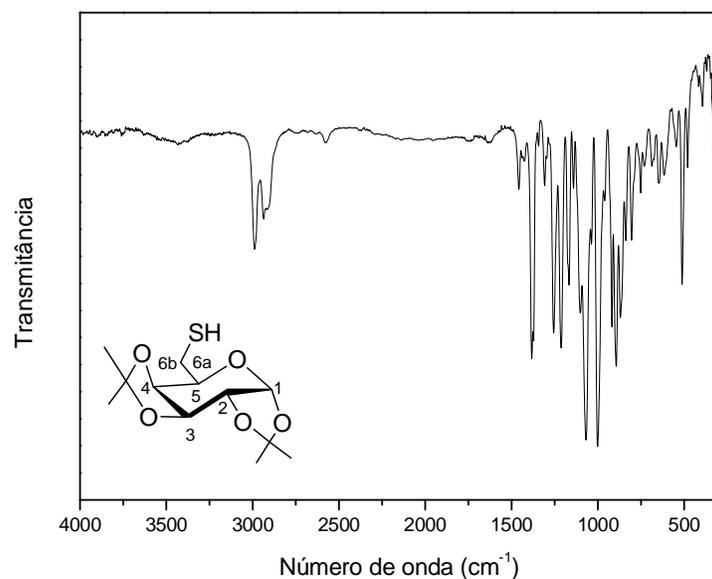


Figura 62 - Espectro no infravermelho do composto **14**.

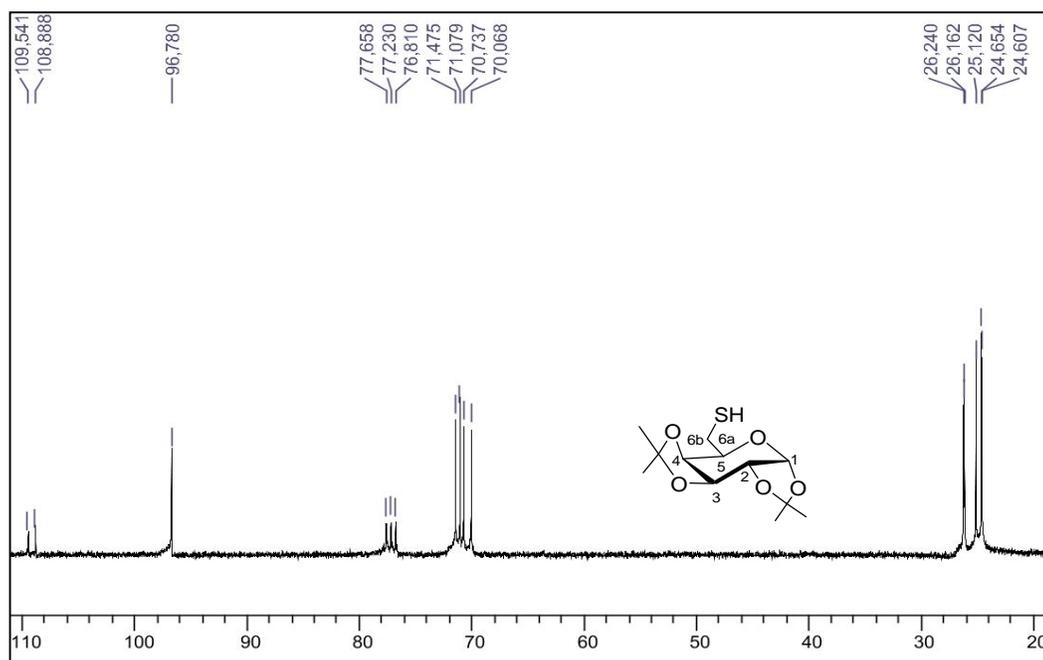
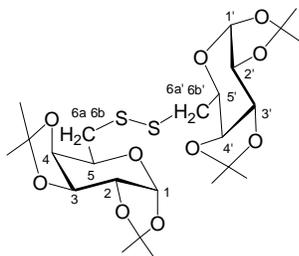


Figura 63 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **14** (CDCl_3 , 75 MHz).

Composto 19: bis(6-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranos-6-il)dissulfeto



FM: $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{S}_2\text{O}_5$, **MM:** 550,19 g/mol
tempo reacional: 4 horas
rendimento: 33%
aspecto físico: sólido
F.F.: 91-92°C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 2992, 2926 (C-H alifáticos); 1071 (C-O-C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,33; 1,35; 1,44 e 1,56 (4s, 12H, CH_3 isop); 2,94 (d, 4H, $J_{6a,5} = 6,8$ Hz, H-6a, H-6a', H-6b, H-6b'); 4,06 (t, 2H, $J_{5,6a} = 6,8$ Hz = $J_{5,6b}$, H-5, H-5'); 4,31 (dd, 2H, $J_{2,1} = 5,0$ Hz, $J_{2,3} = 2,4$ Hz, H-2, H-2'); 4,36 (d, 2H, $J_{4,3} = 7,8$ Hz, H-4, H-4'); 4,63 (dd, 2H, $J_{3,4} = 7,6$ Hz, $J_{3,2} = 2,2$ Hz, H-3, H-3'); 5,54 (d, 2H, $J_{1,2} = 5,0$ Hz, H-1, H-1');

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24,6; 25,2; 26,1 e 26,2 (CH_3 -isop); 38,4 (C-6, C-6'); 66,8 (C-2, C-2'); 70,7 (C-3, C-3'); 71,1 (C-5, C-5'); 71,6 (C-4, C-4'); 96,8 (C-1, C-1'); 109,0 e 109,5 (C-isop).

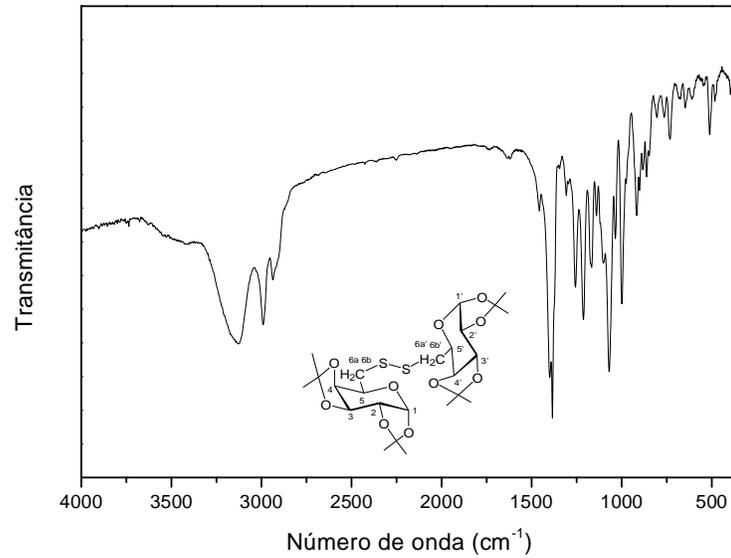


Figura 64 - Espectro no infravermelho do composto **19**.

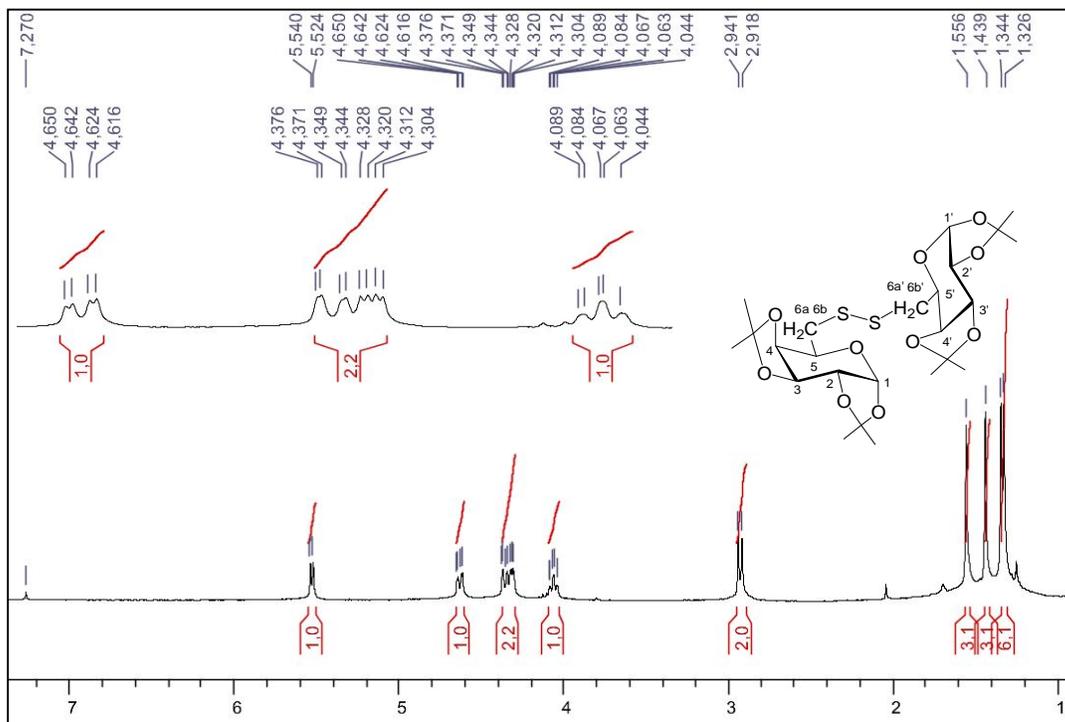


Figura 65 - Espectro de RMN de ^1H do composto **19** (CDCl_3 , 300 MHz).

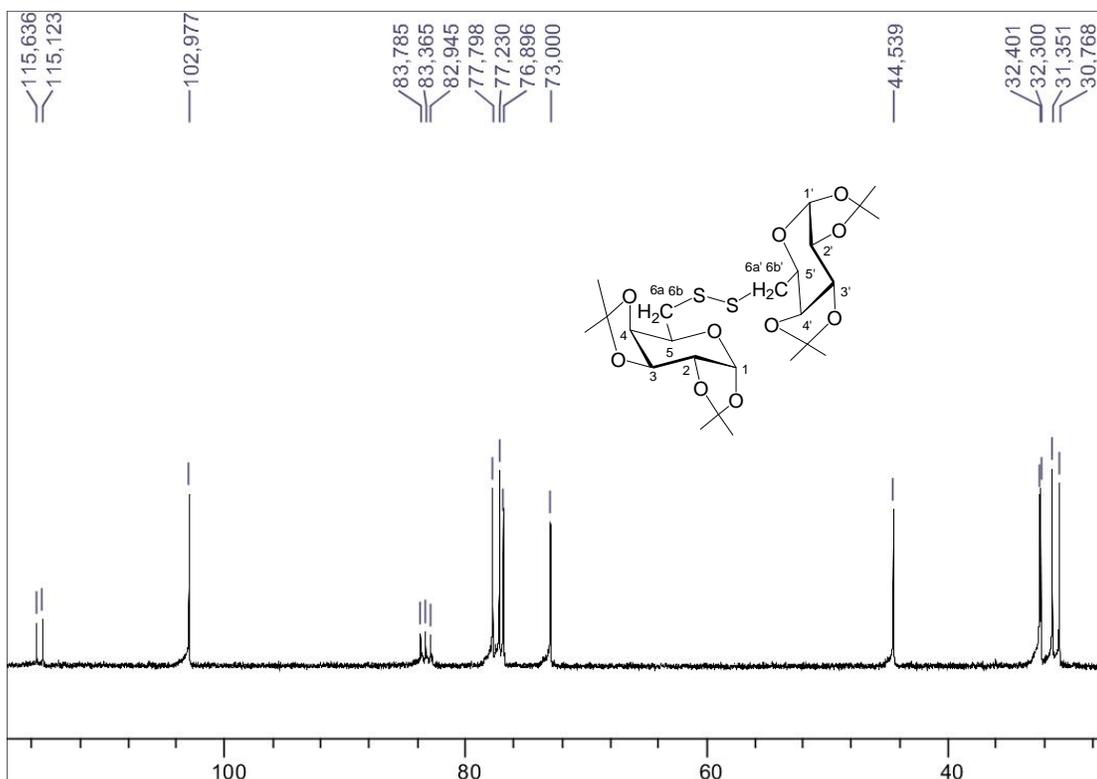
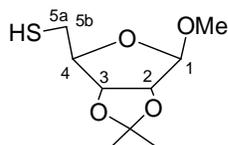


Figura 66 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **19** (CDCl_3 , 75 MHz).

Composto 25: (5-desoxi-5-tio-2,3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranosídeo de metila)



FM: $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$, **MM:** 220,29 g/mol

tempo reacional: 5 horas

rendimento: 14%

aspecto físico: sólido

F.F.: 64-65°C; **literatura:** 67°C (Ingles, *et al.*, 1962)

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 2991, 2935 (C-H alifático); 2565 (S-H); 1105 (C-O-C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,25 (s, 1H, SH); 1,32,1,48 (2s, 6H, CH_3 -isop); 2,52-2,60 (m, 1H, H-5a); 2,74-2,83 (m, 1H, H-5b); 3,35 (s, 3H, OCH_3); 4,17 (t, 1H, $J_{4,5a} = 7,5$ Hz, H-4); 4,60 (d, 1H, $J_{2,3} = 5,9$ Hz, H-2); 4,69 (d, 1H, $J_{3,2} = 5,9$ Hz, H-3); 4,97 (s, 1H, H-1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 25,1, 26,6 (CH_3 -isop); 28,4 (C-5); 55,3 (OCH_3); 83,1 (C-3); 85,4 (C-2); 88,9 (C-4); 109,7 (C-1); 112,7 (C-isop).

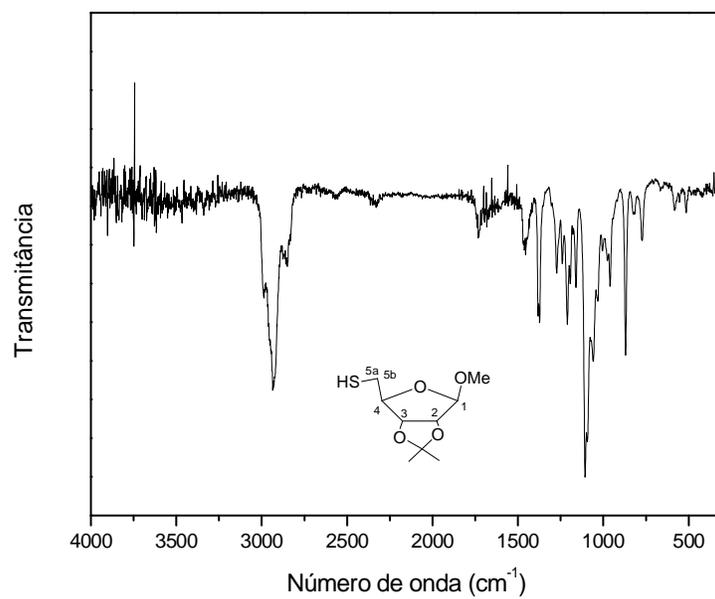


Figura 67 - Espectro no infravermelho do composto **25**.

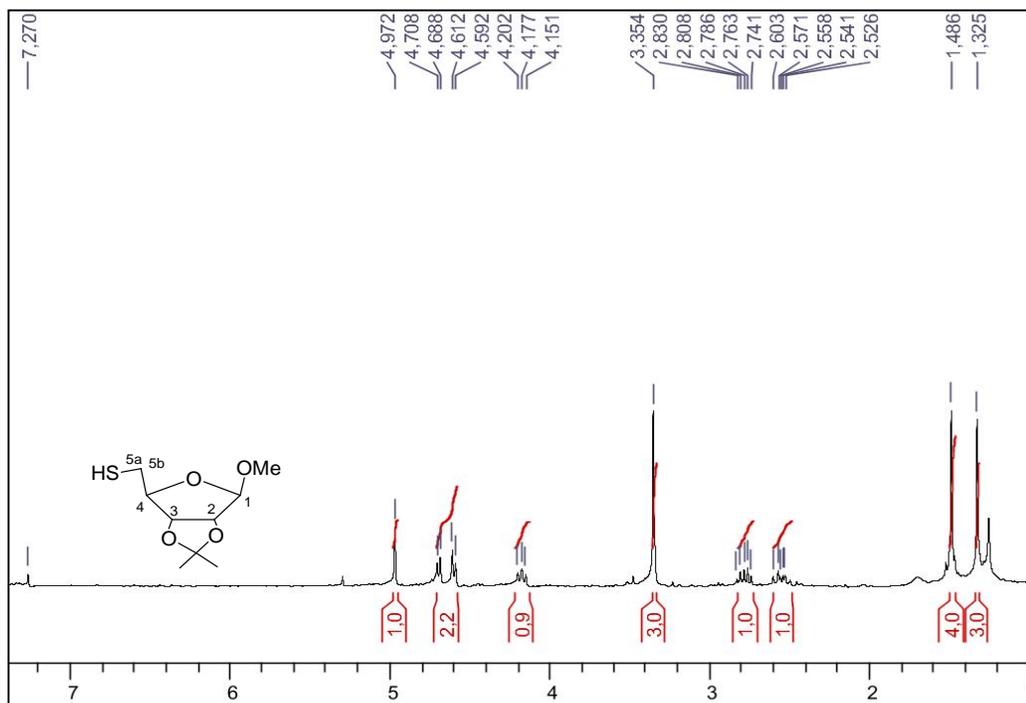


Figura 68- Espectro de RMN de ^1H do composto **25** (CDCl_3 , 300 MHz).

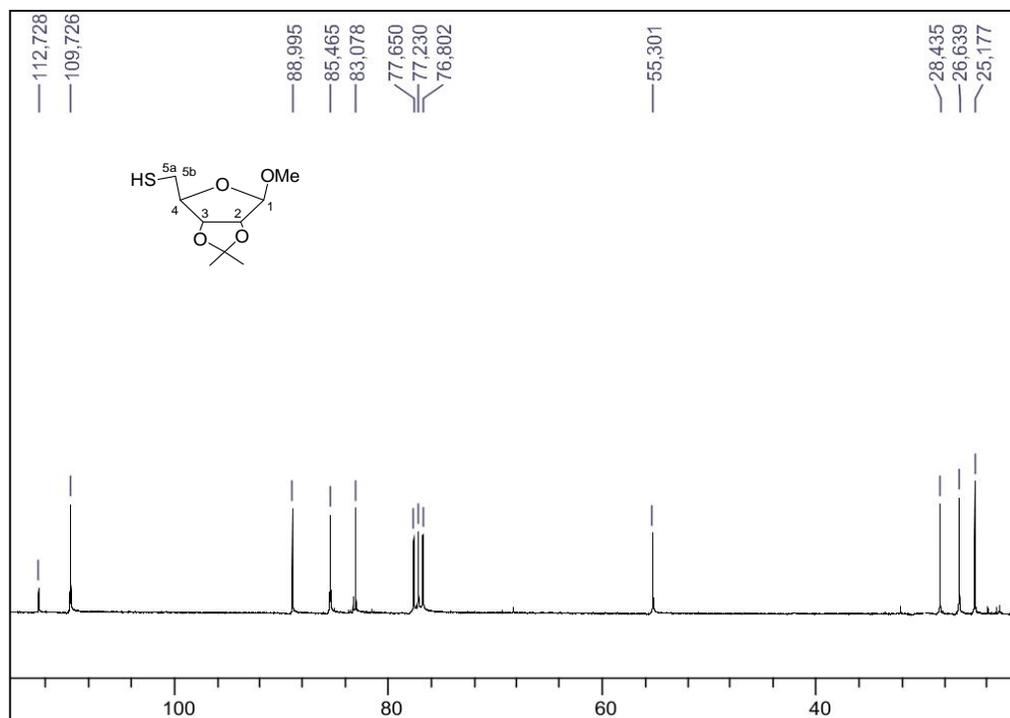
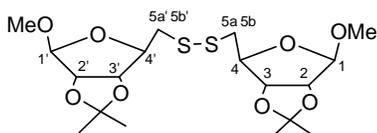


Figura 69- Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25** (CDCl_3 , 75 MHz).

Composto 26: Bis(5-desoxi-2,3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranos-5-il de metila)dissulfeto



FM: $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{S}_2$, **MM:** 438,56 g/mol

tempo reacional: 5 horas

rendimento: 65%

aspecto físico: sólido amarelado

F.F.: 72-74°C; **literatura:** 77-78°C

(Pakulski *et al.*,

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 2996, 2929 e 2831 (C-H alifáticos); 2565 (S-H); 1105 (C-O-C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,31,1,47 (2s, 12H, CH_3 isop); 2,76 (dd, 2H, $J_{5a,4} = 8,5$ Hz, $J_{5a,5b} = 13,6$ Hz, H-5a, H-5a'); 2,94 (dd, 2H, $J_{5b,4} = 6,5$ Hz, $J_{5b,5a} = 13,6$ Hz, H-5b, H-5b'); 3,32 (s, 6H, OCH_3); 4,43 (dd, 2H, $J_{4,5b} = 6,5$ Hz, $J_{4,5a} = 8,5$ Hz, H-4, H-4'); 4,60 (d, 2H, $J_{2,3} = 5,9$ Hz, H-2, H-2'); 4,72 (d, 2H, $J_{3,2} = 5,9$ Hz, H-3, H-3'); 4,95 (s, 2H, H-1, H-1').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 25,1, 26,6 (CH_3 -isop); 42,1 (C-5, C-5'); 55,1 (OCH_3); 83,2 (C-3, C-3); 85,4 (C-2, C-2'); 85,3 (C-4, C-4'); 109,7 (C-1, C-1'); 112,6 (C-isop).

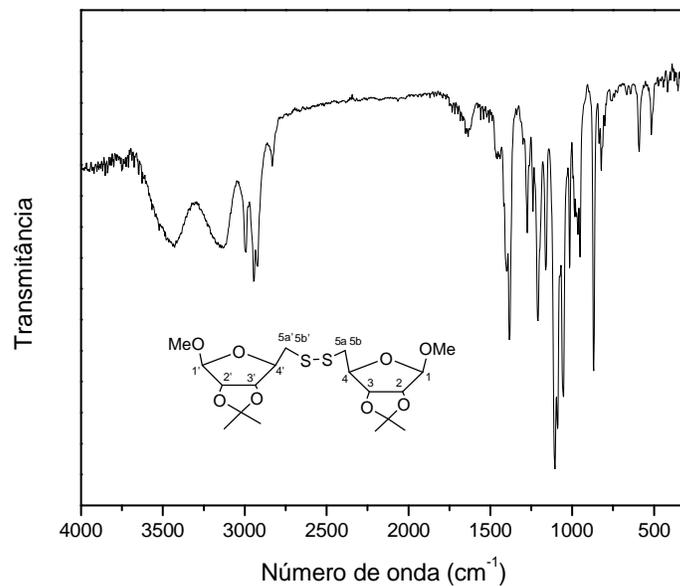


Figura 70 - Espectro no infravermelho do composto **26**.

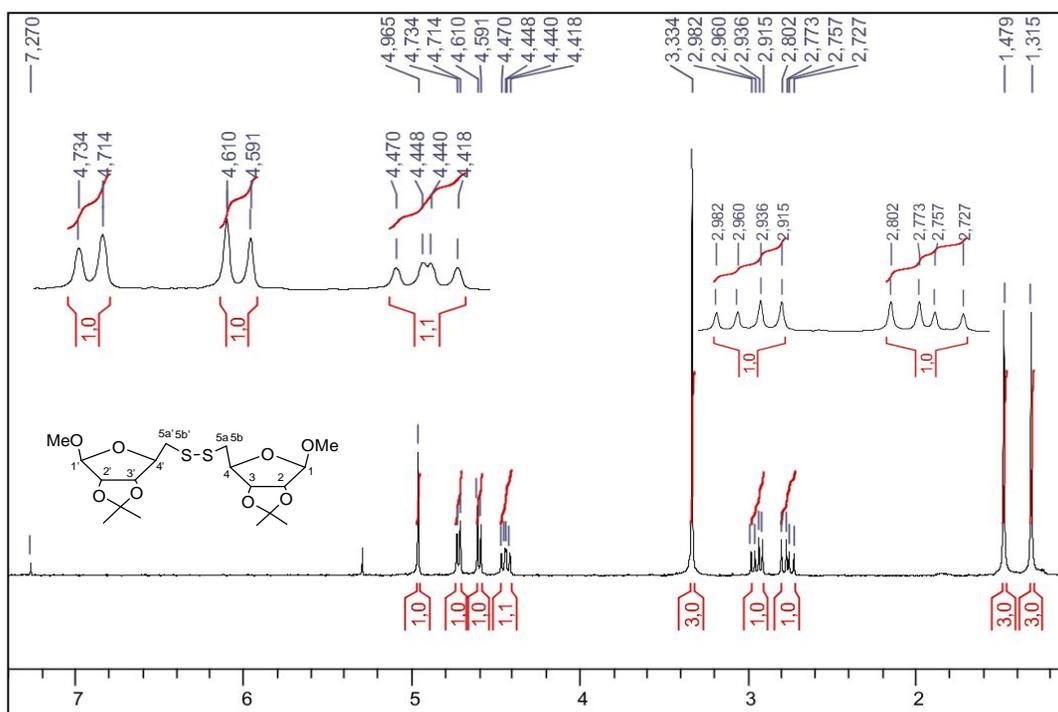


Figura 71- Espectro de RMN de ^1H do composto **26** (CDCl_3 , 300 MHz).

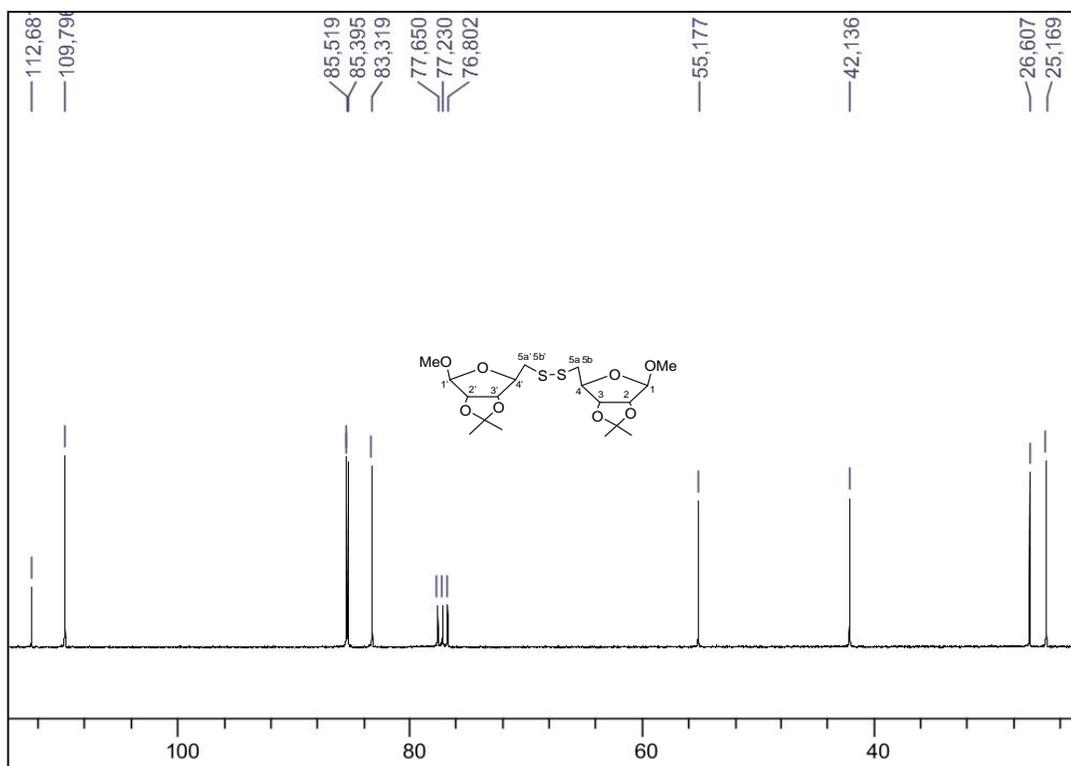
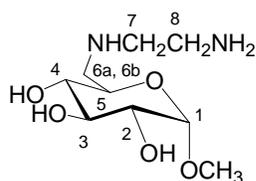


Figura 72 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **26** (CDCl_3 , 75 MHz).

Síntese dos compostos **5**, **17** e **23**

Em um balão de fundo redondo, adaptado com condensador de refluxo, adicionou-se 10,0 mL de etanol e 1,07 mL (16,0 mmol) de etilenodiamina. A esta solução adicionou-se, durante um período de 4 h 4,0 mmol dos iodetos **2** ou **12** ou do tosilato **22**. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 24 h à temperatura de 80°C. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: diclorometano/metanol 8:2 v/v, revelador: solução etanólica de H_2SO_4 a 20% seguido por aquecimento). Após o término da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo formado foi redissolvido em diclorometano e lavado três vezes com água, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por CCS (eluente: diclorometano/metanol), fornecendo os compostos **5**, **17** e **23** em 12%, 54% e 44%, respectivamente.

Composto 5: (6-desoxi-6-N-etilenodiamino- α -D-glicopiranosídeo de metila)



FM: C₉H₂₀O₅N₂, **MM:** 236,26 g/mol

tempo reacional: 48 horas

rendimento: 12%

aspecto físico: óleo

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3400 (O-H); 3182 (N-H); 2930, 2846 (C-H alifático); 1048 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, C₅D₅N) δ (ppm): 2,80-2,85 (m, 2H, H-8); 2,90-2,96 (m, 2H, H-7); 3,12 (dd, 1H, $J_{6b,6a} = 12,2$ Hz, $J_{6b,5} = 7,1$ Hz, H-6b); 3,37-3,40 (m, 1H, H-6a); 3,45 (s, 3H, OCH₃); 3,98 (t, 1H, $J_{5-4} = 9,0$ Hz, H-5); 4,10 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9,5$ Hz, $J_{2-1} = 3,6$ Hz, H-2); 4,19-4,26 (m, 1H, H-3); 4,49 (t, 1H, $J_{4-5} = 9,0$ Hz, H-4); 5,14 (s, 3H, H-1, NH, NH₂).

RMN de ¹³C (75 MHz, C₅D₅N) δ (ppm): 41,4 (C-8); 51,2 (C-6); 52,1 (C-7); 54,5 (OCH₃); 70,9 (C-5); 73,1 (C-4); 73,4 (C-2); 74,6 (C-3); 100,7 (C-1).

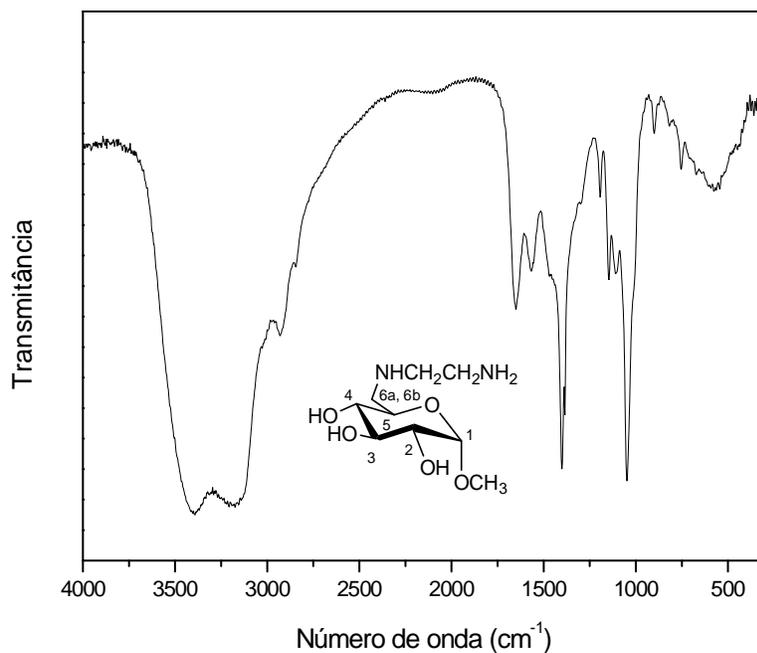
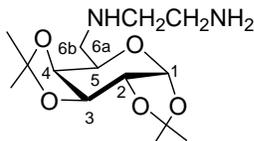


Figura 73 - Espectro no infravermelho do composto 5.

Composto 17: 6-desoxi-6-(N-etilenodiamino)-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosose



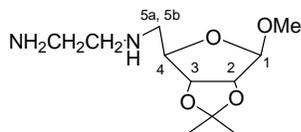
FM: C₁₄H₂₆N₂O₅, **MM:** 302,37 g/mol
tempo reacional: 48 horas
rendimento: 54%
aspecto físico: óleo

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3443 (N-H); 2989, 2926 (C-H alifático); 1068 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,30; 1,42; e 1,58 (3s, 12H, CH₃ isop); 2,89-3,04 (m, 2H, H-6a e H-6b); 3,14-3,15 (m, 2H, CH₂NH₂); 3,26-3,28 (m, 2H, CH₂NH); 3,99 (d, 1H, *J*_{5,6a} = 6,4 Hz, H-5); 4,23 (d, 1H, *J*_{4,3} = 7,9 Hz, H-4); 4,29-4,30 (m, 1H, H-2); 4,58 (d, 1H, *J*_{3,4} = 7,9 Hz, H-3); 5,42 (s, 3H, NH e NH₂); 5,65 (d, 1H, *J*_{1,2} = 5,0 Hz, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24,5; 25,0; 26,2 e 26,7 (CH₃-isop); 38,5 (CH₂NH₂); 46,3 (C-6); 48,6 (CH₂NH); 66,2 (C-5); 70,4 (C-2); 70,8 (C-3); 71,7 (C-4); 96,4 (C-1); 109,2 e 109,6 (C-isop).

Composto 23: 5-desoxi-5-(N-etilenodiamino)-2,3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranosídeo de metila



FM: C₁₁H₂₂O₄N₂, **MM:** 246,30 g/mol
tempo reacional: 48 horas
rendimento: 44%
aspecto físico: óleo

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3434 (N-H); 2995 e 2939 (C-H alifático); 1108 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,34 e 1,47 (2s, 6H, CH₃ isop); 2,72-2,87 (m, 6H, CH₂NH₂, CH₂NH, H5a, H5b); 3,38 (s, 3H, OCH₃); 4,27 (t, 1H, *J*_{4,3} = 7,4 Hz, H-4); 4,62 (d, 1H, *J*_{3,2} = 6,0 Hz, H-3); 4,71 (d, 1H, *J*_{2,3} = 6,0 Hz, H-2); 4,87 (NH e NH₂); 4,95 (s, 1H, H-1).

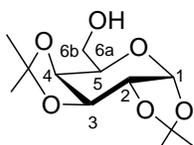
RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ ppm): 25,2 e 26,8 (CH₃-isop); 41,4 (CH₂NH₂); 51,1 (C-5); 53,8 (CH₂NH); 55,6 (OCH₃); 84,0 (C-4); 86,7 (C-2); 87,4 (C-3); 111,2 (C-1); 113,5 (C-isop).

Síntese do composto 11

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 24,0g (176,1 mmol) de cloreto de zinco anidro em 300,0 mL de acetona anidra. Em seguida foram adicionados à solução

18,1g (100,0 mmol) de D-galactose e logo após adicionou-se, lentamente, 2,0 mL de ácido sulfúrico P.A. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 24 h. O acompanhamento da reação foi realizado por CCD (eluente: AcOEt/MeOH 8:2 v/v, revelador solução etanólica de H₂SO₄ a 20% v/v). Após o término da reação adicionou-se uma solução saturada de carbonato de cálcio, sob agitação magnética, até a neutralidade. Em seguida a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório. O produto foi purificado por CCS (eluente: hexano/AcOEt), fornecendo o composto **11** em 61% de rendimento.

Composto 11: 1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosose



FM: C₁₂H₂₀O₆, **MM:** 260,1 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 61%
aspecto físico: óleo

V (KBr) ν (cm⁻¹): 3496 (O-H); 2993 e 2935 (C-H alifático); 1067 (C-O-C).

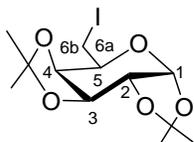
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,34; 1,46 e 1,53 (3s, 12H, CH₃ isop); 3,75 (s, 1H, H-5); 3,81-3,87 (m, 2H, H-6a e H6b); 4,28 (d, 1H, $J_{4,3} = 7,8$ Hz, H-4); 4,34 (dd, 1H, $J_{2,1} = 5,0$ Hz, $J_{2,3} = 2,4$ Hz, H-2); 4,62 (dd, 1H, $J_{3,2} = 2,2$ Hz, $J_{3,4} = 7,8$ Hz, H-3); 5,57 (d, 1H, $J_{1,2} = 5,0$ Hz, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24,4; 25,0; 26,0 e 26,1 (CH₃-isop); 62,3 (C-6); 68,3 (C-2); 70,6 (C-4); 70,8 (C-3); 71,6 (C-5); 96,4 (C-1); 108,8 e 109,5 (C-isop).

Síntese do composto 12

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 10,4g (40,0 mmol) do composto **11** juntamente com 270,0 mL de tolueno, 15,74g (60,0 mmol) de trifetilfosfina, 4,08g (60,0 mmol) de imidazol e 15,23g (60,0 mmol) de iodo. A mistura permaneceu sob agitação magnética e refluxo por 24 h. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/AcOEt 9:1 v/v, revelador solução etanólica de H₂SO₄ a 20% v/v). Após o término da reação foi adicionado uma solução aquosa saturada de bissulfito de sódio e em seguida foi realizada uma extração com diclorometano e água. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo formado foi purificado por CCS (eluente: hexano/AcOEt), fornecendo o composto **12** em 75% de rendimento.

Composto 12: 6-desoxi-6do-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopirranose



FM: C₁₂H₁₉IO₅, **MM:** 370,0 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 75%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 72-73°C; **literatura:** 72°C (Garegg, 1984)

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 2969 e 2932 (C-H alifático); 1064 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,33; 1,35; 1,44 e 1,54 (4s, 12H, CH₃ isop); 3,20 (dd, 1H, $J_{6a,6b} = 9,8$ Hz, $J_{6a,5} = 7,2$ Hz, H-6a); 3,32 (dd, 1H, $J_{6b,6a} = 9,8$ Hz, $J_{6b,5} = 7,0$ Hz, H6b); 3,94 (td, 1H, $J_{5,6a} = 6,9$ Hz = $J_{5,6b} = 6,9$ Hz, $J_{5,4} = 1,6$ Hz, H-5,); 4,30 (dd, 1H, $J_{2,1} = 4,8$ Hz, $J_{2,3} = 2,4$ Hz, H-2,); 4,40 (dd, 1H, $J_{4,3} = 7,9$ Hz, $J_{4,5} = 1,8$ Hz, H-4); 4,61 (dd, 1H, $J_{3,2} = 2,4$ Hz, $J_{3,4} = 7,8$ Hz, H-3); 5,54 (d, 1H, $J_{1,2} = 4,8$ Hz, H-1).

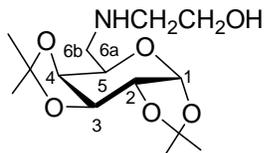
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 25,0; 24,6 e 26,1 (CH₃-isop); 2,5 (C-6); 69,1 (C-2); 70,7 (C-3); 71,2 (C-5); 71,7 (C-4); 96,8 (C-1); 109,0 e 109,6 (C-isop).

Síntese dos compostos 15 e 27

Procedimento geral para obtenção dos compostos 15 e 27.

Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo solubilizou-se 2,2 mL (27,0 mmol) de monoetanolamina em 15,0 mL de etanol. Em seguida adicionou-se durante um período de 4 horas uma solução etanólica de 2,7 mmol do iodeto **7** ou do tosilado **22**. A mistura foi aquecida sob refluxo e agitação magnética. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: diclorometano 100% ou diclorometano/metanol 9:1 v/v; reveladores iodo e solução etanólica de H₂SO₄ à 20% seguido por aquecimento). Após o término da reação o etanol foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo formado foi redissolvido em diclorometano e lavado três vezes com água, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo formado foi purificado por CCS (diclorometano/metanol) fornecendo os compostos **15** e **27** em 68% e 66% de rendimento, respectivamente.

Composto 15: 6-desoxi-6-(2-hidroxi-etilamino)-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopirranose



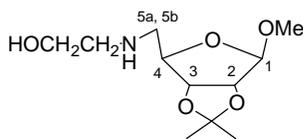
FM: C₁₄H₂₅NO₆, **MM:** 303,17 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 68%
aspecto físico: sólido
F.F.: 85,7-87,9°C; **literatura:** 85,5-87,5°C
 (Amarante, 2005)

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3312, 3175 (O-H e/ou N-H); 2988, 2928 (C-H alifático); 1074 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,31; 1,32; 1,43 e 1,52 (4s, 12H, CH₃-isop); 2,73-2,79 (m, 4H, H-6a; CH₂NH e NH); 2,91 (dd, 1H, $J_{6a,6b} = 12,6$ Hz, $J_{6,5} = 8,7$ Hz H-6); 3,63 (t, 2H, $J = 7,23$ Hz, CH₂OH); 3,89 (ddd, 1H, $J_{5,4} = 1,8$ Hz, $J_{5,6a} = 3,9$ Hz, $J_{5,6b} = 8,7$ Hz, H-5); 4,18 (dd, 1H, $J_{4,5} = 1,8$ Hz, $J_{4,3} = 7,8$ Hz, H-4); 4,30 (dd, 1H, $J_{2,3} = 2,4$ Hz, $J_{2,1} = 5,1$ Hz, H-2); 4,58 (dd, 1H, $J_{3,2} = 2,4$ Hz, $J_{3,4} = 8,1$ Hz, H-3); 5,52 (d, 1H, $J_{1,2} = 5,1$ Hz, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24,5; 25,0; 26,1 e 26,2 (CH₃-isop); 49,2 (C-6); 51,1(CH₂NH); 60,8 (CH₂OH); 66,9 (C-2); 70,7 (C-5); 71,0 (C-3); 72,1 (C-4); 96,5 (C-1); 108,7 e 109,4 (C-isop).

Composto 27 5-desoxi-5-(2-hidroxi-etilamino)-2,3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranosídeo de metila



FM: C₁₁H₂₁O₅N₁, **MM:** 247,14 g/mol
tempo reacional: 48 horas
rendimento: 66%
aspecto físico: óleo

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3401(OH); 3186 (N-H); 2987 e 2936 (C-H alifático); 1103 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,26 e 1,42 (2s, 6H, CH₃ isop); 2,62 (s, 2H, NH e OH) 2,67(s, 1H, H5a); 2,69 (s, 1H, H5b), 2,74 (t, 2H, $J_{6,7} = 5,1$ Hz, H-6); 3,29 (s, 3H, OCH₃); 3,60 (t, 1H, $J_{7,6} = 5,1$ Hz, H-7); 4,24 (t, 1H, $J_{4,5a} = 7,2$ Hz, H-4); 4,51-4,58 (m, 2H, H-3, H-2); 4,91 (s, 1H, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ ppm): 25,1 e 26,6 (CH₃-isop); 51,2 (C-5); 52,7 (C-6); 55,3 (OCH₃); 60,9 (C-7); 82,8 (C-4); 85,5 (C-2); 86,2 (C-3); 109,9 (C-1); 112,5 (C-isop).

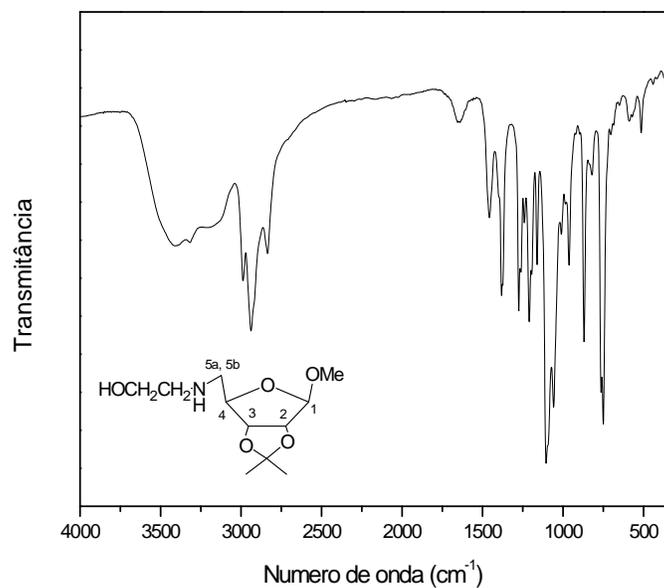


Figura 74 - Espectro no infravermelho do composto 27.

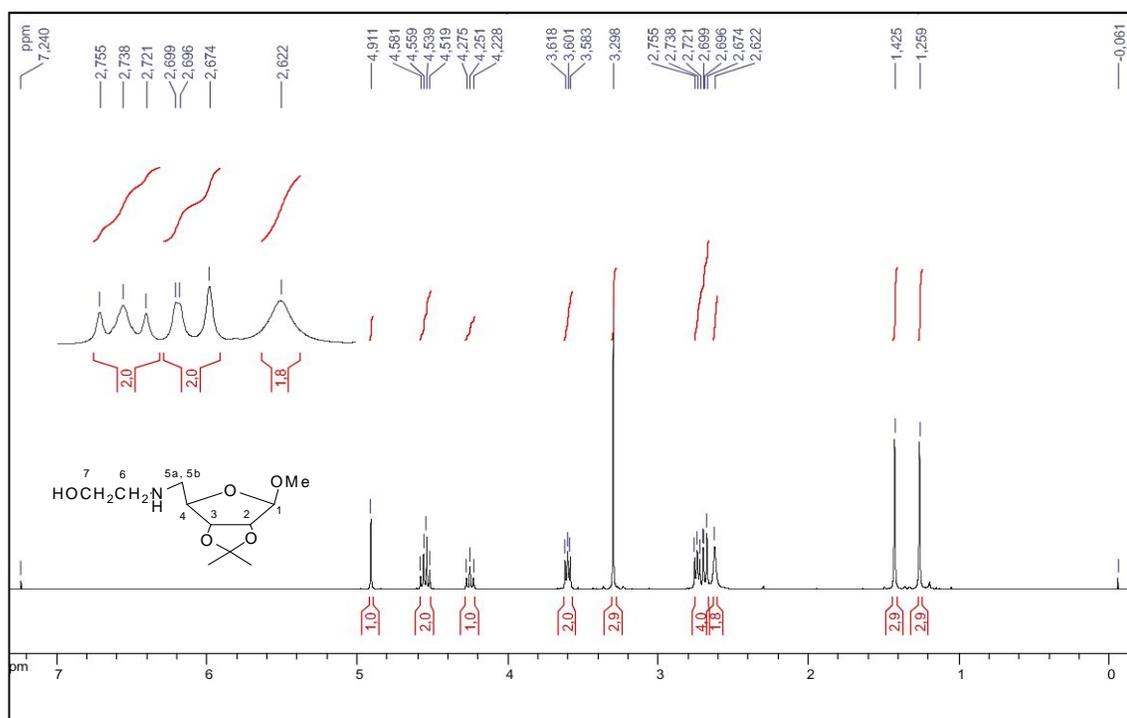


Figura 75 - Espectro de RMN de ^1H do composto 27 (CDCl_3 , 300 MHz).

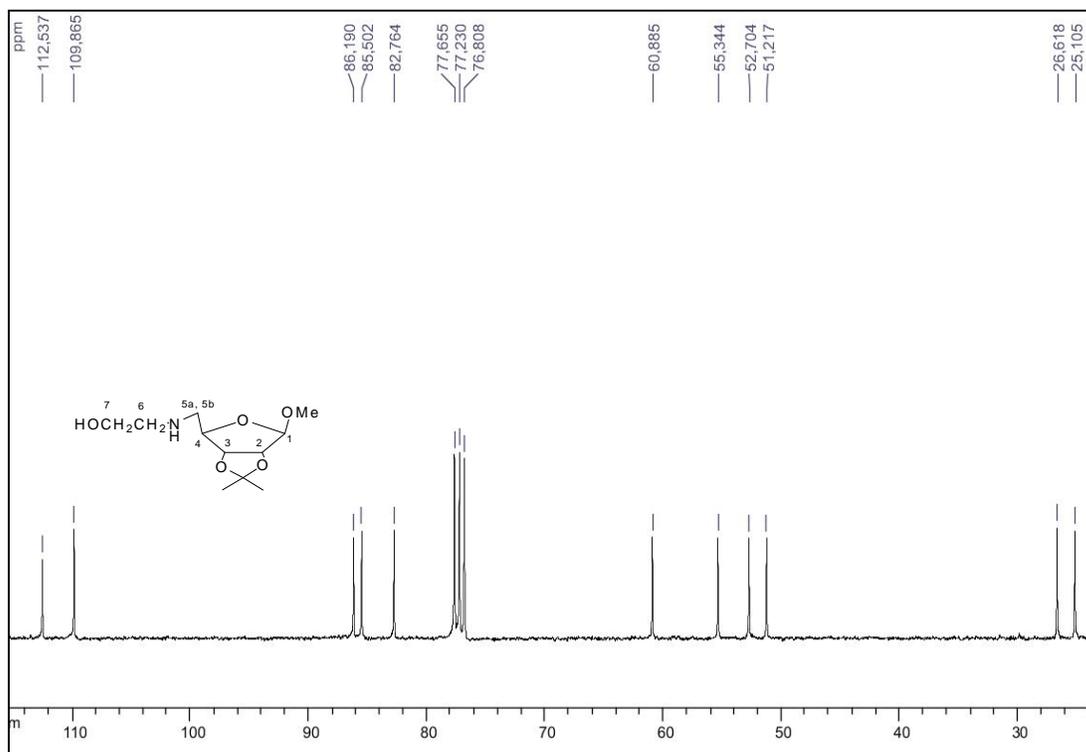
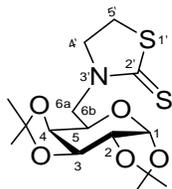


Figura 76 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **27** (CDCl₃, 75 MHz).

Síntese dos compostos **16** e **28**

Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo adicionou-se (4,0 mmol) dos compostos **15** ou **27**, 15,0 mL de uma solução aquosa de NaOH a 1,0 mol/L e 1,5 mL (24,0 mmol) de dissulfeto de carbono. A mistura foi aquecida a 80°C e ficou sob agitação magnética por um período de 6 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: diclorometano/metanol 8:2 v/v; reveladores iodo e solução etanólica de H₂SO₄ à 20% seguido de aquecimento). Após o término da reação adicionou-se 10 mL de água gelada a mistura. O resíduo foi deixado em geladeira e então foi observado a formação de precipitado branco que foi filtrado e lavado com água destilada fornecendo os compostos **16** e **28** em 42% e 64% de rendimento, respectivamente.

Composto 16: 6-desoxi-6-(3-tiazolidil-2-tiona)-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosose



FM: C₁₅H₂₃NO₅S₂, **MM:** 361,10 g/mol

tempo reacional: 12 horas

rendimento: 42%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 119-121°C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 2987, 2936 e 2891 (C-H alifático); 1497 (C-N); 1244 (C=S); 1068 (C-O-C); 757 (C=S).

Raman: 2991, 2938 e 2896 (C-H alifático); 1461 (C-N); 1244 (C=S); 1068 (C-O-C); 757 (C=S).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,30; 1,33; 1,45 e 1,49 (4s, 12H, CH₃-isop); 3,22-3,31 (m, 2H, H-5a', H-5b'); 3,49 (dd, 1H, $J_{6a,6b} = 14,7$ Hz, $J_{6,5} = 9,6$ Hz, H-6a); 4,06-4,14 (m, 1H, H-4-b'); 4,23-4,44 (m, 5H, H-4a', H-4, H-2; H-5, H-6b); 4,60 (dd, 1H, $J_{3,4} = 2,4$ Hz, $J_{3,2} = 7,8$ Hz, H-3); 5,48 (d, 1H, $J_{7,8} = 4,8$ Hz, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24,5, 25,2; 26,1 e 26,2 (CH₃-isop); 28,1 (C-5'); 50,3 (C-6); 59,4 (C-4'); 66,6 (C-2); 70,7 (C-3); 71,0 (C-4); 71,9 (C-5); 96,5 (C-1); 109,5, 109,7 (C-isop); 196,9 (C-2').

EMAR: m/z calculada para C₁₅H₂₃O₅NS₂ [M+H]⁺ 362,1096, encontrada: 362,1107.

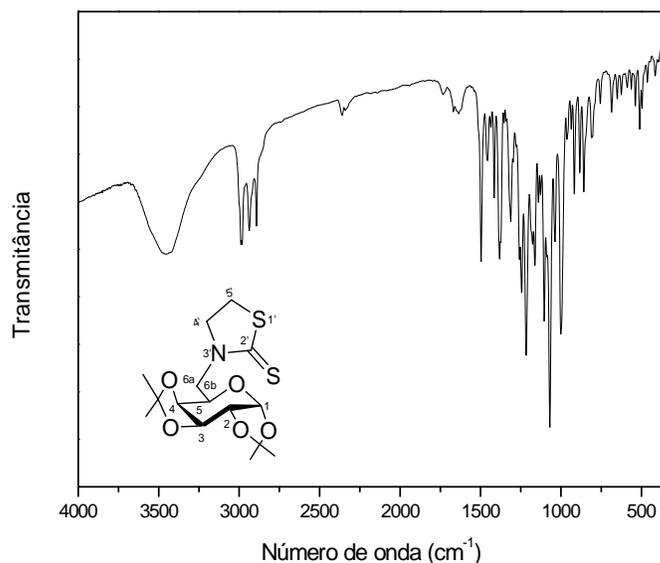


Figura 77 - Espectro no infravermelho do composto **16**.

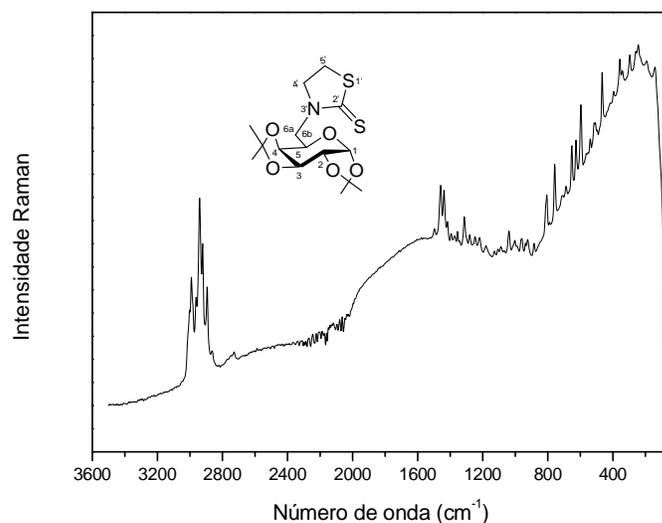
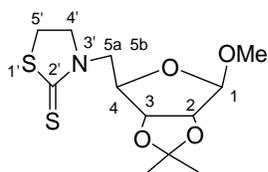


Figura 78 - Espectro Raman do composto **16**.

Composto 28: 5-desoxi-5-(3-tiazolidil-2-tiona)-2,3-O-isopropilideno-β-D-ribofuranosídeo de metila



FM: C₁₂H₁₉O₄NS₂, **MM:** 305,08 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 64%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 135-136°C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 2984 e 2924 (C-H alifático); 1495 (C-N); 1218 (C=S); 1062 (C-O-C); 770 (C=S).

Raman: 2942 e 2841 (C-H alifático); 1449 (C-N); 1232 (C=S); 1037 (C-O-C); 711 (C=S).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,27 e 1,43 (2s, 6H, CH₃ isop); 3,28 (t, 2H, $J_{5',4a'} = J_{5',4b'} = 7,8$ Hz, H-5'); 3,34 (s, 3H, OCH₃); 3,43 (dd, 1H, $J_{5a,5b} = 13,2$ Hz, $J_{5a,4} = 6,6$ Hz, H-5a), 4,00-4,10 (m, 1H, H-4a'); 4,24-4,37 (m, 2H, H4b', H5b); 4,41-4,44 (m, 1H, H-4); 4,61 (d, 1H, $J_{2,3} = 5,8$ Hz, H-2); 4,75 (d, 1H, $J_{3,2} = 5,8$ Hz, H-3); 4,96 (s, 1H, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm): 25,1 e 26,6 (CH₃-isop); 27,8 (C-5'); 52,2 (C-5); 55,8 (OCH₃); 57,4 (C-4'); 82,4 (C-2); 84,5 (C-3); 85,2 (C-4); 110,4 (C-1); 112,9 (C-isop); 197,9 (C-2').

EMAR: m/z calculada para C₁₂H₁₉O₄NS₂ [M+H]⁺: 306,0834, encontrada: 306,0834.

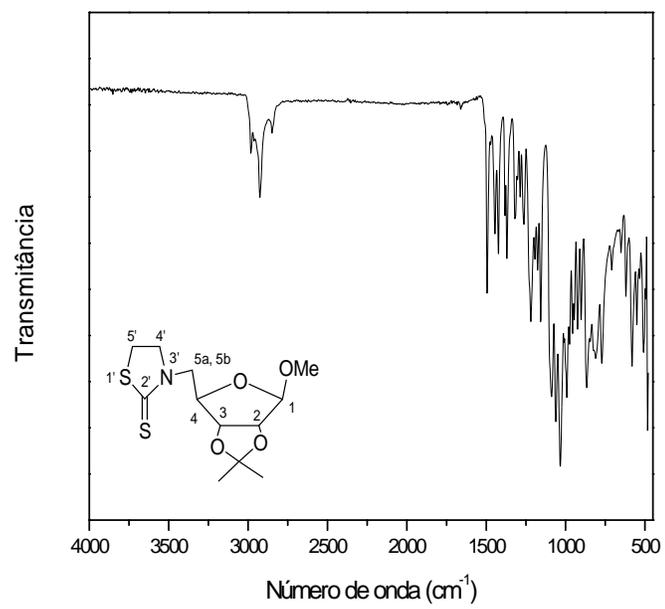


Figura 79 - Espectro no infravermelho do composto **28**.

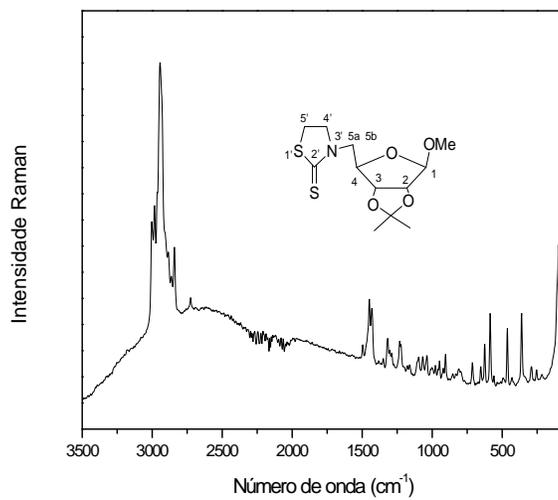


Figura 80 - Espectro Raman do composto **28**.

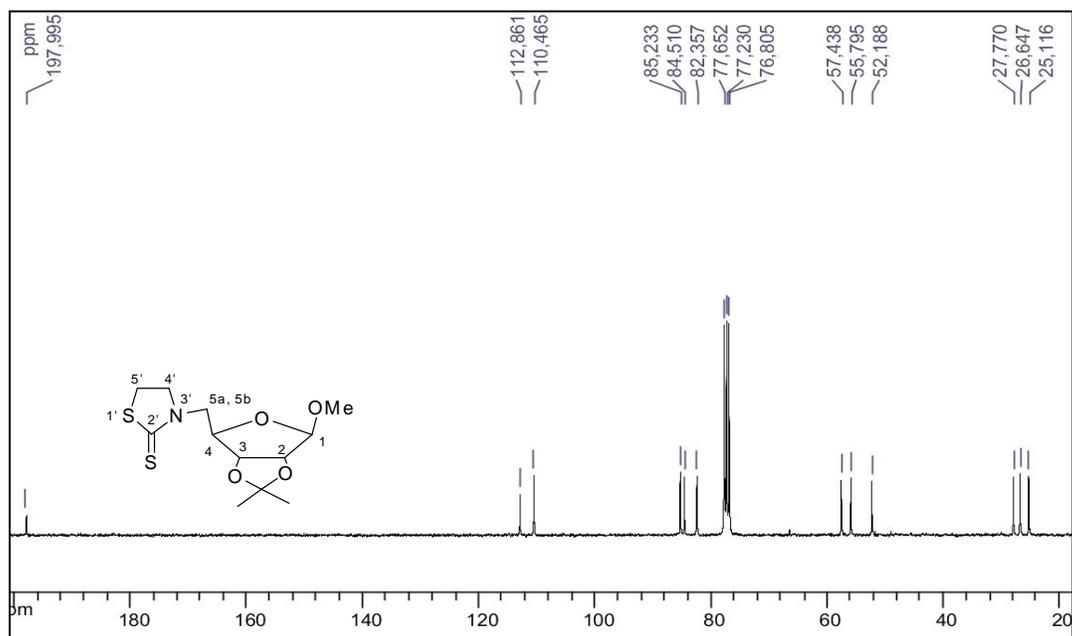
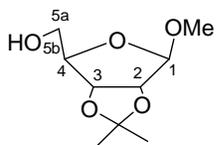


Figura 81- Espectro de RMN de ^{13}C do composto **28** (CDCl_3 , 75 MHz).

Síntese do composto 21

Em um balão adicionou-se 5,2g (34,6 mmol) de D-ribose, 24,0 mL de acetona e 24,0 mL de metanol. Em seguida, acrescentou-se 1,0 mL de ácido clorídrico concentrado. A reação ficou sob agitação magnética a temperatura ambiente e o término da reação foi acompanhado por CCD (hexano/AcOEt 7,5:2,5 e AcOEt/MeOH 8:2 v/v, revelador solução etanólica de H_2SO_4 a 20% v/v). O resíduo obtido foi submetido à extração com diclorometano e água, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por CCS (hexano/AcOEt), fornecendo o composto **21** em 60% de rendimento.

Composto 21: 3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranosídeo de metila



FM: $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5$, **MM:** 204,22 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 60%

aspecto físico: óleo

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3437 (O-H); 2987, 2940, 2835 (C-H alifático); 1093 (C-O-C).

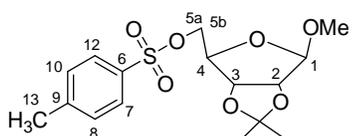
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,32, 1,48 (2s, 6H, CH_3 isop); 3,43 (s, 3H, OCH_3); 3,61-3,68 (m, 1H, H-5b); 3,61-3,68 (m, 1H, H-5a); 4,42 (t, 1H, $J_{4,5a} = 2,9$ Hz, H-4); 4,56 (d, 1H, $J_{2,3} = 5,9$ Hz, H-2); 4,83 (d, 1H, $J_{3,2} = 5,9$ Hz, H-3); 4,97 (s, 1H, H-1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24,7, 26,5 (CH_3 -isop); 55,6 (OCH_3); 64,1 (C-5); 81,6 (C-3); 85,9 (C-2); 88,5 (C-4); 110,1 (C-1); 112,3 (C-isop).

Síntese do composto 22

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 4,26g (20,9 mmol) do composto **21** em 25,0 mL de piridina. Após completa solubilização, a solução foi colocada em banho de gelo e foram adicionados lentamente 5,72g (30,0 mmol) de cloreto de *p*-toluenossulfonila. A reação permaneceu em agitação magnética a temperatura ambiente por 24 h quando análises por CCD (eluente: hexano:AcOEt 8:2 v/v, revelador: solução etanólica de H_2SO_4 a 20% v/v, seguido de aquecimento) indicaram o término da reação. Em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi redissolvido em clorofórmio e lavado com água; a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por CCS (eluente: hexano/AcOEt) fornecendo o composto tosilado **22** em 56% de rendimento.

Composto 22: 5-desoxi-*O*-tosil-2,3-*O*-isopropilideno- β -D-ribofuranosídeo de metila



FM: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$, **MM:** 358,41 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 56%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 83,6-84,0°C; **literatura:** 85°C

(Ingles, *et al.*, 1962)

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 2992, 2949, 2847 (C-H alifático); 1361 (S=O); 1090 (C-O-C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,28,1,44 (2s, 6H, CH_3 isop); 2,45 (s, 3H, H-13); 3,23 (s, 3H, OCH_3); 4,01 (dd, 2H, $J_{5a,5b} = 1,3$ Hz, $J_{5a,4} = 7,2$ Hz, H-5b, H-5a); 4,30 (td, 1H, $J_{4,5a} = J_{4,5b} = 7,2$ Hz, $J_{4,3} = 0,6$ Hz, H-4); 4,53 (d, 1H, $J_{2,3} = 5,9$ Hz, H-2); 4,59 (d, 1H, $J_{3,2} = 5,9$ Hz, H-3); 4,93 (s, 1H, H-1); 7,35 (d, 2H, $J_{8,7} = J_{10,12} = 8,1$ Hz, H-8, H-10); 7,80 (d, 2H, $J_{7,8} = J_{12,10} = 8,1$ Hz, H-7, H-12).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21,8 (C-13); 25,0, 26,5 (CH_3 -isop); 55,2 (OCH_3); 69,4 (C-5); 81,6 (C-3); 83,8 (C-2); 85,1 (C-4); 109,6 (C-1); 112,9 (C-isop); 128,2 (C-12, C-7); 130,1 (C-10, C-8); 132,9 (C-6); 145,2 (C-9).

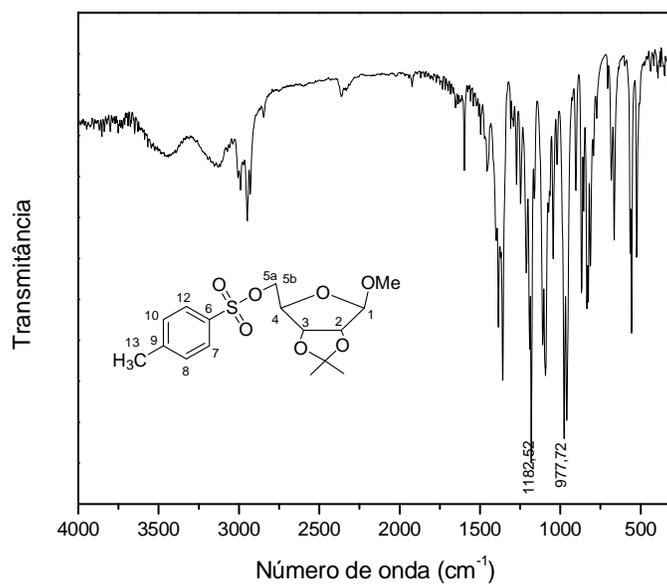


Figura 82 - Espectro no infravermelho do composto **22**.

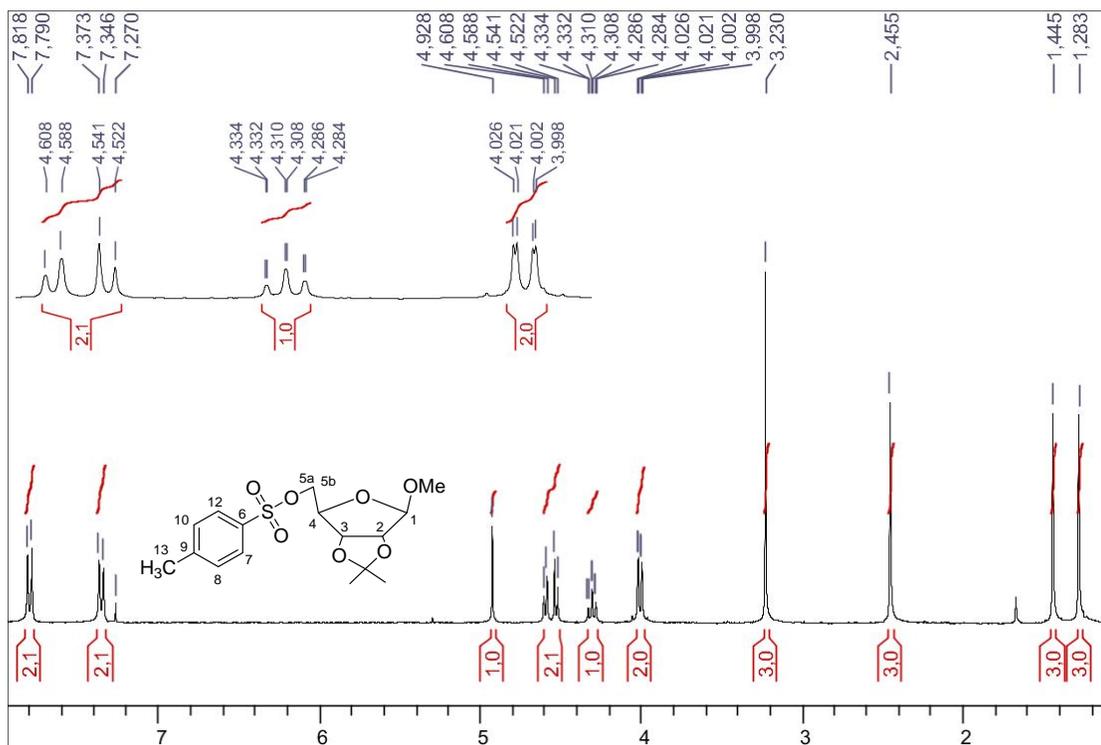


Figura 83- Espectro de RMN de ¹H do composto **22** (CDCl₃, 300 MHz).

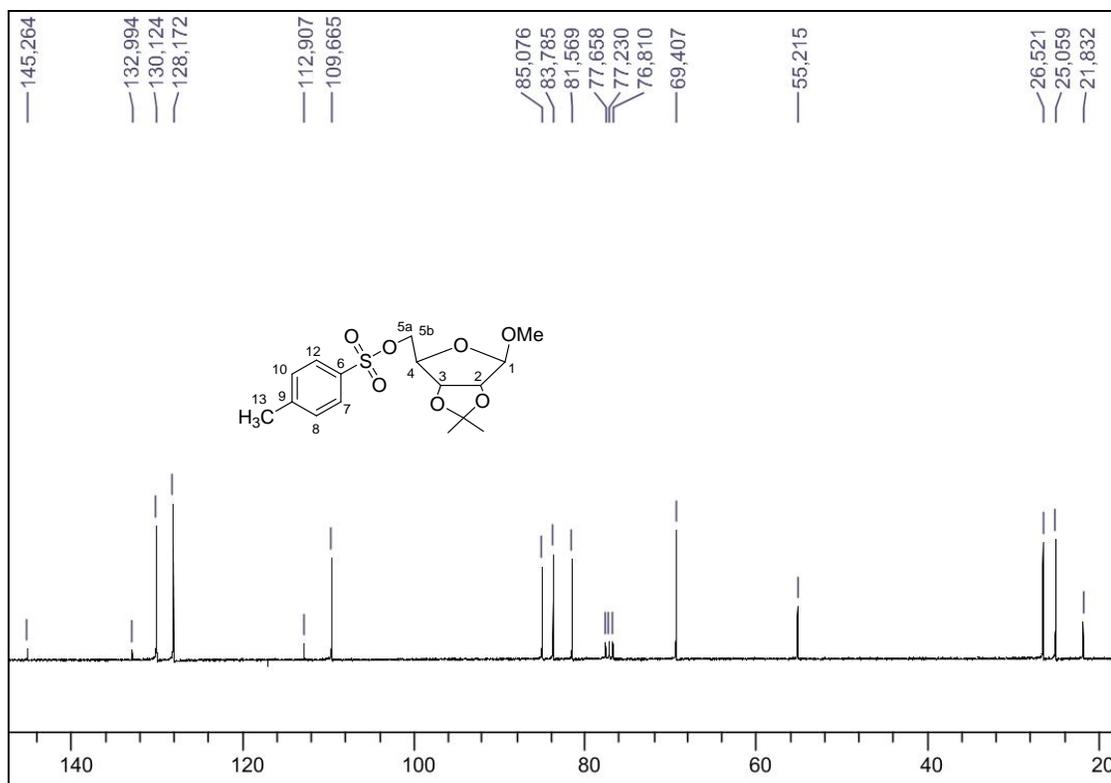
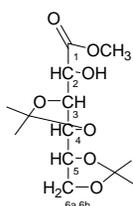


Figura 84- Espectro de RMN de ^{13}C do composto **22** (CDCl_3 , 75 MHz).

Síntese dos compostos **30** e **31**

Em um balão de 100 mL, foram adicionados 3,56g (20 mmol) de D-glicono-1,5-lactona, 8,0 mL de 2,2-dimetoxi propano, 20,0 mL de acetona anidra, 6,0 mL de metanol destilado e 80 mg de ácido tosilico. A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 24 h e acompanhada por CCD (hexano/AcOEt 7:3 v/v, revelador solução etanólica de H_2SO_4 a 20% v/v). Após concentração sob pressão reduzida o resíduo obtido foi submetido à extração com diclorometano e solução de NaHCO_3 aquosa saturada, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por CCS (hexano/AcOEt), fornecendo os compostos **30** e **31** em 60% e 33%, respectivamente.

Composto 30: 3,4:5,6-di-*O*-isopropilideno-D-gliconato de metila



FM: C₃H₂₂O₇, **MM:** 290,14 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 60%

aspecto físico: óleo

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3498 (O-H); 2992, 2933 (C-H alifático); 1749 (C=O); 1073 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,30; 1,32; 1,35 e 1,39 (4s, 12H, CH₃-isop); 2,85 (s, 1H, OH); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,94-3,96 (m, 1H, H-6b); 4,01-4,11 (m, 3H, H-4, H-5, H-6a); 4,19 (d, 1H, $J_{3,3} = 7,2$ Hz, H-3); 4,03 (s, 1H, H-2).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 25,4; 26,7; 26,8 e 27,3 (CH₃-isop); 52,8 (OCH₃); 68,0(C-6); 69,6 (C-2); 76,7 (C-3); 77,6 (C-5); 81,1 (C-4); 109,9 e 110,2 (C-isop), 173,1 (C=O).

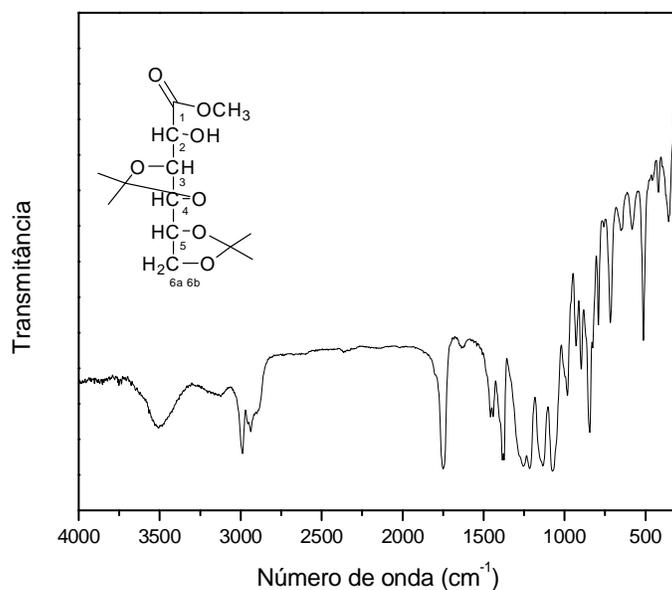


Figura 85 - Espectro no infravermelho do composto **30**.

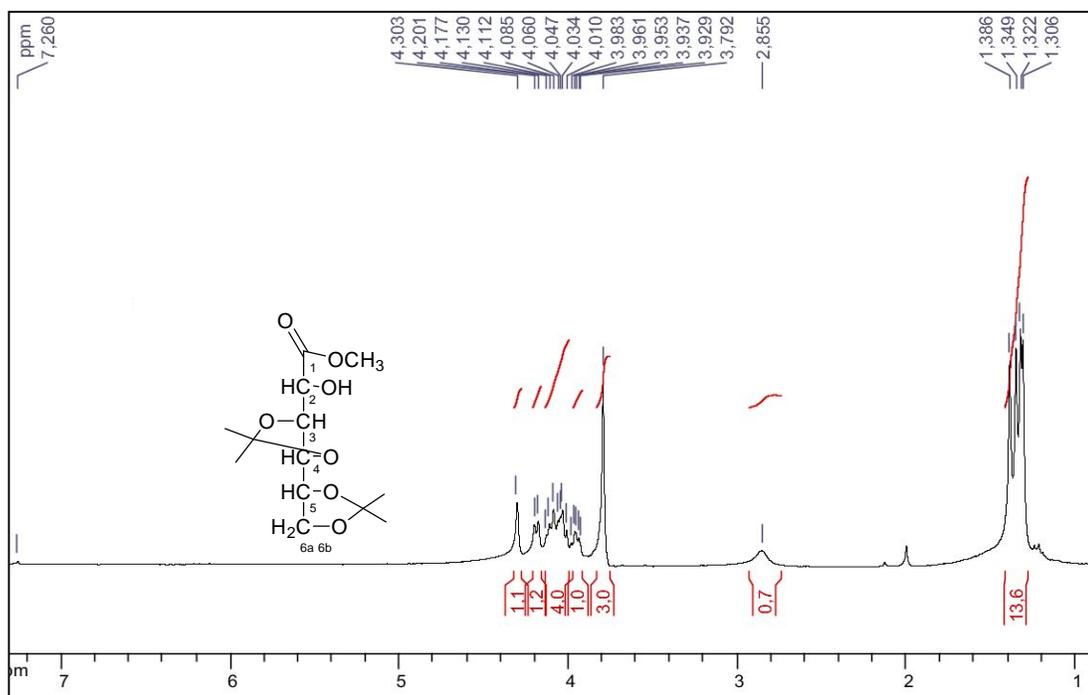


Figura 86- Espectro de RMN de ¹H do composto **30** (CDCl₃, 300 MHz).

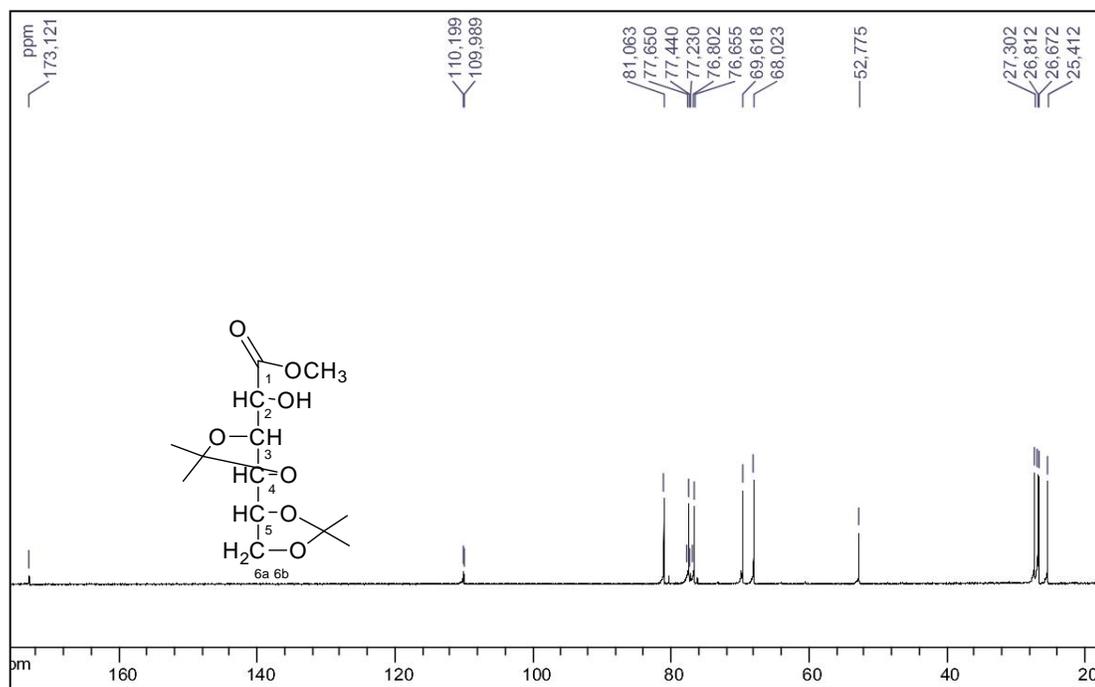
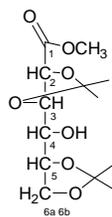


Figura 87- Espectro de RMN de ¹³C do composto **30** (CDCl₃, 75 MHz).

Composto 31: 2,3:5,6-di-*O*-isopropilideno-D-gliconato de metila



FM: C₁₃H₂₂O₇, **MM:** 290,14 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 33%

aspecto físico: óleo

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3511,05 (O-H); 2992, 2938 (C-H alifático); 1765 (C=O); 10689 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,32; 1,38; 1,42 e 1,46 (4s, 12H, CH₃-isop); 2,40 (s, 1H, OH); 3,63 (d, 1H, $J_{5,4} = 6,6$ Hz, H-5); 3,76 (s, 3H, OCH₃); 4,05 (sl, 3H, H-4, H-6a, H-6b); 4,38 (d, 1H, $J_{3,2} = 7,5$ Hz, H-3) 4,54 (d, 1H, $J_{4,5} = 7,5$ Hz, H-2).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 25,5; 25,09; 26,9 e 27,0 (CH₃-isop); 52,5 (OCH₃); 67,1 (C-4); 70,8 (C-6); 75,3 (C-3); 76,3 (C-2); 78,1 (C-5); 109,7 e 111,8 (C-isop), 171,2 (C=O).

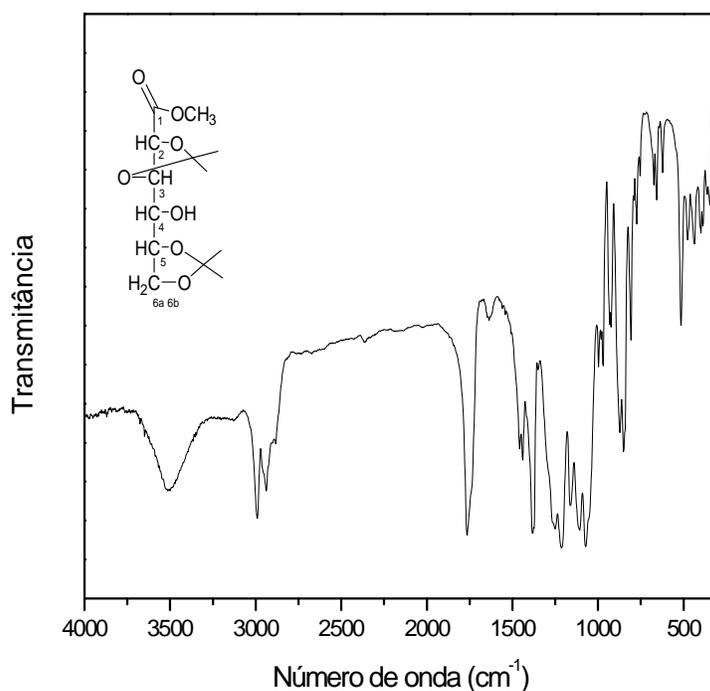


Figura 88 - Espectro no infravermelho do composto **31**.

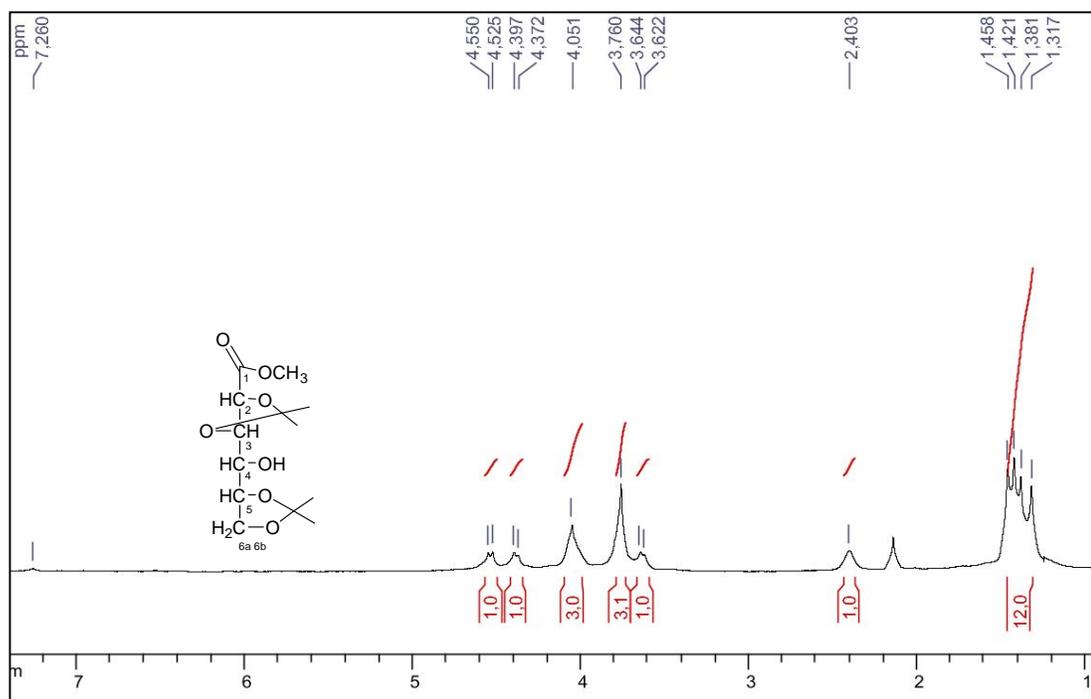


Figura 99- Espectro de RMN de ¹H do composto **31** (CDCl₃, 300 MHz).

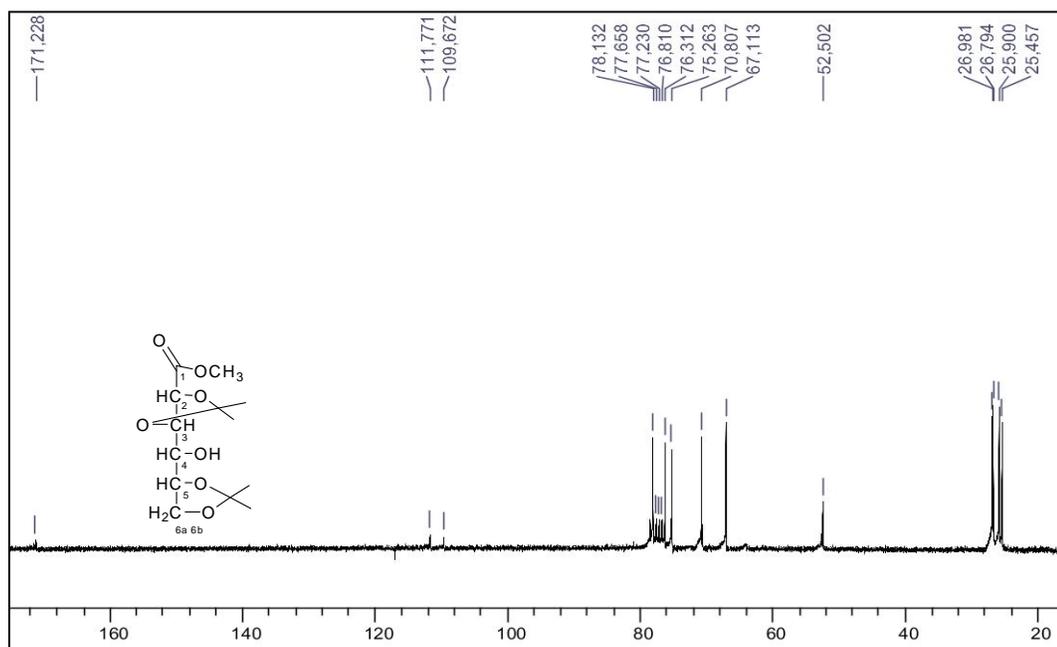
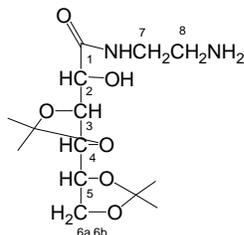


Figura 90 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **31** (CDCl₃, 75 MHz).

Síntese dos compostos 32 e 33

Em um balão de fundo redondo, adaptado com condensador de refluxo, adicionou-se 10,0 mL de etanol e 2,0 mL (26,0 mmol) de etilenodiamina. A esta solução adicionou-se, durante um período de 4 h 4,0 mmol dos ésteres **30** ou **31**. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 24 h à temperatura de 80°C. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9:1 v/v, revelador: solução etanólica de H₂SO₄ a 20% seguido por aquecimento). Após o término da reação, o solvente e o excesso de etilenodiamina foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo formado foi redissolvido em diclorometano e lavado três vezes com água, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por CCS (eluente: diclorometano/metanol), fornecendo os ligantes **32** e **33** em 63% e 52% de rendimento, respectivamente.

Composto 32: 3,4:5,6-di-*O*-isopropilideno-(*N*-2-amino-etil)-2-hidroxi-hexanamida



FM: C₁₄H₂₆O₆N₂, **MM:** 318,18 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 63%

aspecto físico: sólido

F.F.: 136,0-140°C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3396 (O-H); 3327 (N-H); 2989, 292819 (C-H alifático); 1662 (C=O); 1061 (C-O-C).

Raman: 3301 (N-H); 2938, 2904 (C-H alifático); 1663 (C=O); 1069 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,33; 1,36 e 1,40 (3s, 12H, CH₃-isop); 2,63 (s, 2H, NH₂); 2,53-2,87 (m, 2H, H-8); 3,37-3,40 (m, 2H, H-7); 3,92-3,98 (m, 2H, H-6a, H-6b); 4,08-4,16 (m, 2H, H-4 e H-5); 4,24 (d, 1H, $J_{2,3} = 1,5$ Hz, H-2); 4,42 (dd, 1H, $J_{3,2} = 1,5$ Hz, $J_{3,4} = 7,8$ Hz, H-3); 7,19 (t, 1H, $J_{NH,7a} = J_{NH,7b} = 5,7$ Hz, N-H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 25,4; 26,9; 27,1 e 27,3 (CH₃-isop); 41,5 (C-7); 41,8 (C-8); 67,9 (C-6); 70,5 (C-2); 76,8 (C-5); 77,2 (C-3); 80,3 (C-4); 109,9 e 110,0 (C-isop), 172,3 (C=O).

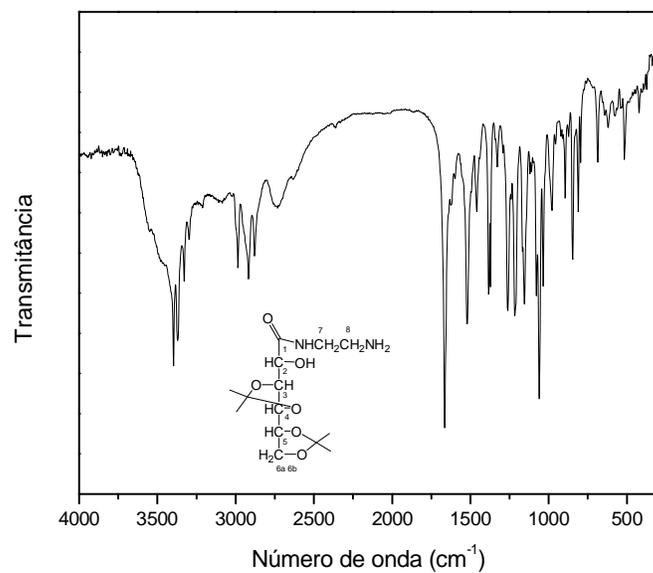


Figura 91 - Espectro no infravermelho do composto **32**.

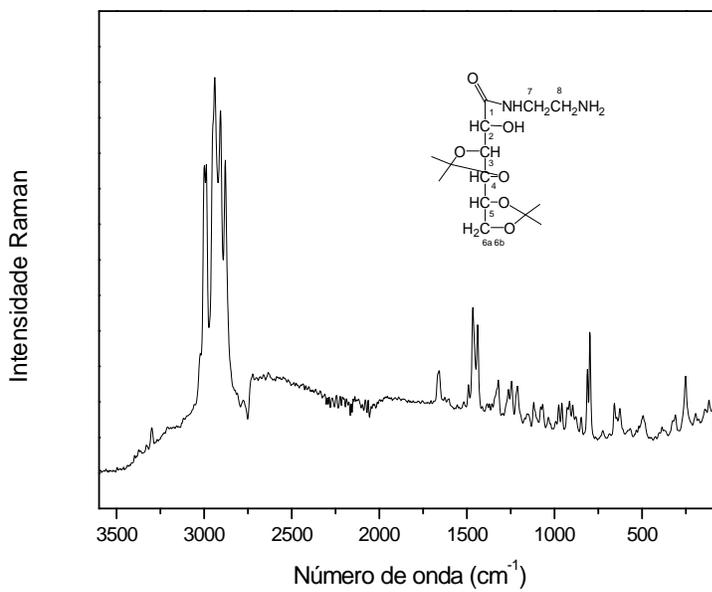


Figura 92 - Espectro Raman do composto **32**.

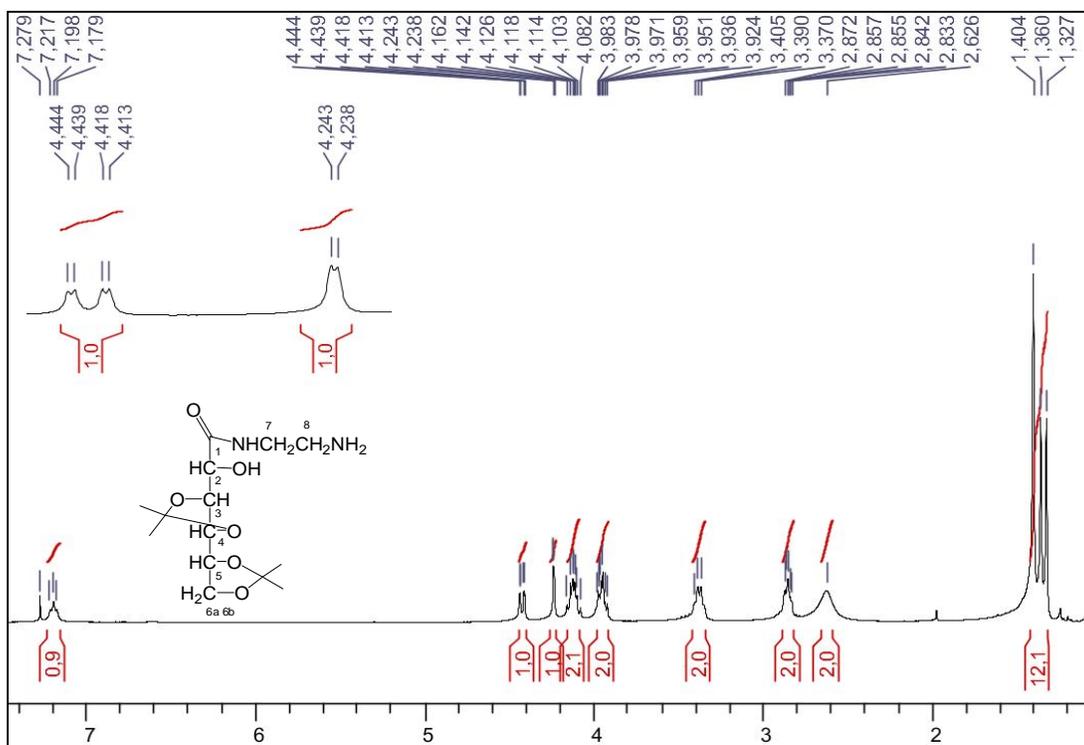


Figura 93 - Espectro de RMN de ¹H do composto **32** (CDCl₃, 300 MHz).

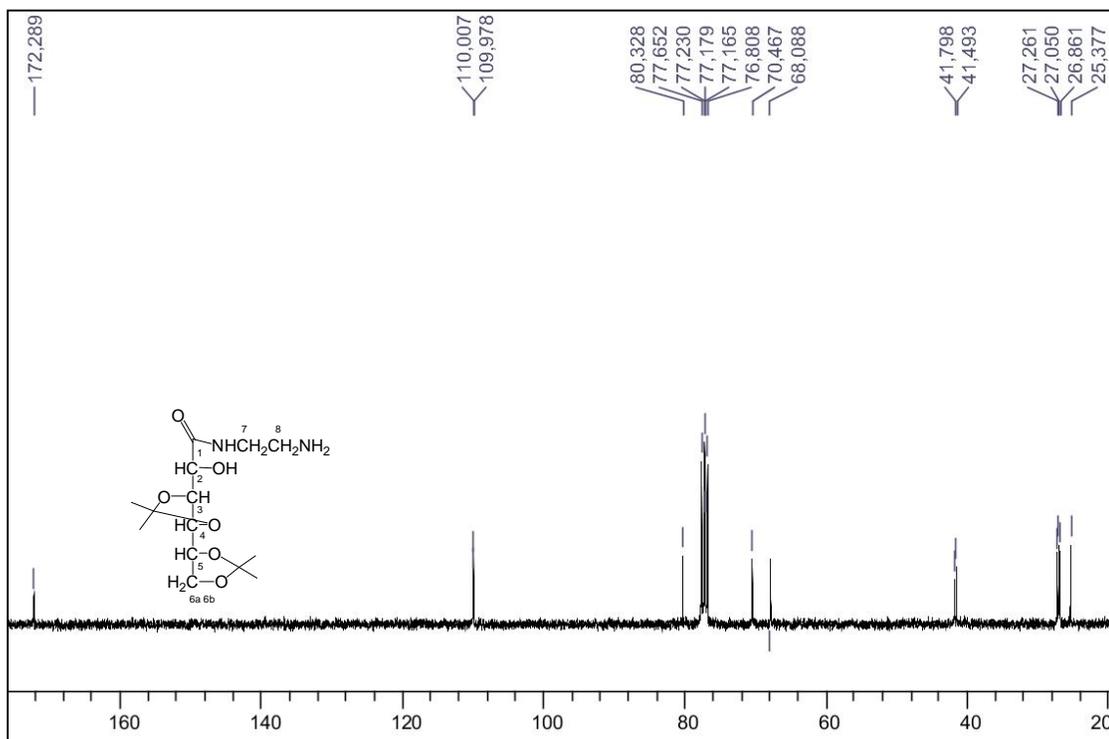
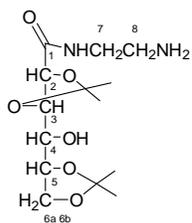


Figura 94 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **32** (CDCl₃, 75 MHz).

Composto 33: 2,3:5,6-di-*O*-isopropilideno-(*N*-2-amino-etil)-4-hidroxi-hexanamida



FM: C₁₄H₂₆O₆N₂, **MM:** 318,18 g/mol

tempo reacional: 48 horas

rendimento: 52%

aspecto físico: sólido

F.F.: 120,1-120,9°C

IV (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3365 (O-H); 3295 (N-H); 2989, 2928 (C-H alifático); 1656 (C=O); 1064 (C-O-C).

Raman: 3291 (N-H); 2999, 2942 (C-H alifático); 1659 (C=O); 1057 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,30; 1,36; 1,41, 1,45 (4s, 12H, CH₃-isop); 2,71-2,75 (m, 2H, NH₂); 3,22-3,29 (m, 4H, H-7, H-8); 3,65 (dd, 1H, $J_{5,4} = 1,5$ Hz, $J_{5,6} = 7,8$ Hz, H-5); 3,94-3,99 (m, 1H, H-3); 4,04-4,12 (m, 2H, H6a, H-6b); 4,22 (dd, 1H, $J_{4,5} = 1,5$ Hz, $J_{4,3} = 8,1$ Hz, H-4); 4,42 (d, 1H, $J_{2,3} = 8,4$ Hz, H-2).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 25,8; 27,4; 27,1, 27,3 (CH₃-isop); 42,1 (C-8); 42,5 (C-7); 68,74 (C-4); 71,8 (C-6); 76,7 (C-2); 77,4 (C-5); 80,6 (C-3); 110,7 e 112,2 (C-isop), 174,0 (C=O).

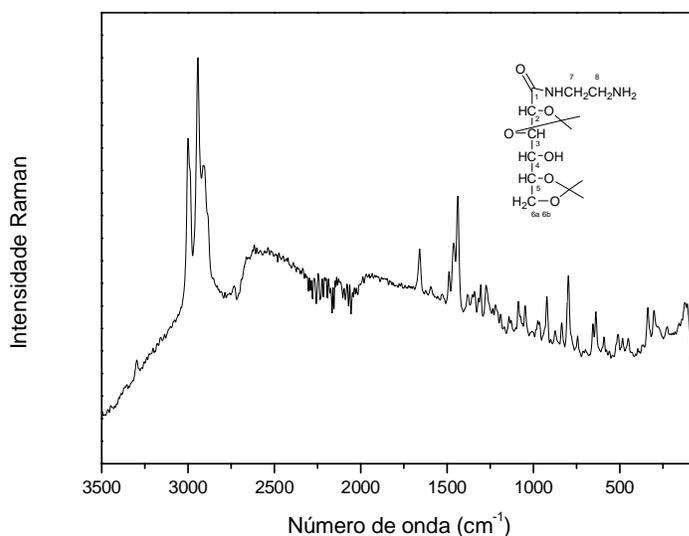
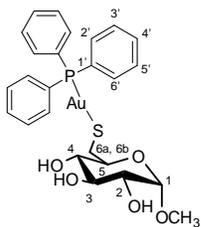


Figura 95 - Espectro Raman do composto 33.

Síntese dos complexos 34, 35, 36 e 39

Em um balão de fundo redondo, sobre a proteção de luz, foram dissolvidos 0,3 mmol do respectivo ligante em 5,0 mL de etanol; adicionou-se a esta solução 0,12g (0,9 mmol) de carbonato de potássio. Após 1 h de agitação magnética a temperatura ambiente foi adicionado 4,0 mL de uma solução etanol/diclorometano de cloro(trifenilfosfino)ouro(I) (0,3 mmol) para os ligantes **4** ou **19** ou **25** ou cloro(trietilfosfino)ouro(I) (0,3 mmol) para o ligante **11**. A reação permaneceu sob agitação magnética por 48 h à temperatura ambiente. Para o ligante **19** a reação permaneceu por mais 24 h à temperatura de 40°C, pois observou-se que os reagentes apresentavam um lento consumo. O desenvolvimento da reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/AcOEt 6:4 v/v, reveladores: UV, aquecimento). Ao término da reação o resíduo foi submetido à extração com diclorometano e água. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por CCS e placa preparativa (eluente: hexano/diclorometano), fornecendo os complexos **34**, **35**, **36** e **39** em 10%, 67%, 52% e 32%, respectivamente.

Complexo **34**: (6-desoxi-6-tio- α -D-glicopiranosídeo de metila)(trifenilfosfino)ouro(I)

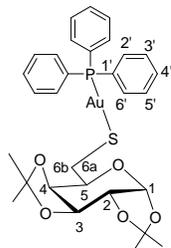


FM: C₂₅H₂₈O₅PSAu, **MM:** 668,50 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 10%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 161°C

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (s, 3H, OH); 3,08 (s, 1H, H-6b); 3,25 (s, 3H, OCH₃); 3,40-3,49 (m, 2H, H-5, H-6a); 3,66-3,75 (m, 2H, H-2, H-3); 4,56 (s, 1H, H-4); 4,85 (s, 1H, H-1); 7,38-7,44 (m, 15H, Ar-PPh₃).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31,7 (C-6); 55,4 (OCH₃); 72,4 (C-2); 74,1 (C-4); 74,3 (C-3); 74,4 (C-5); 99,6 (C-1); 128,7 (C-1'); 129,4 (d, C-3', C-5', $J_{3',P} = J_{5',P} = 11,1$ Hz); 131,7 (C-4'); 134,1 (d, C-2', C-6', $J_{2',P} = J_{6',P} = 14,0$ Hz).

Complexo 35: (6-desoxi-6-tio-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosse)(trifenilfosfino)ouro(I)



FM: C₃₀H₃₄O₅PSAu, **MM:** 734,59 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 67%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 189-195°C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3134 (C-H aromático), 2989, 2931 (C-H alifático), 1435 (P-Ar), 1066 (C-O-C), 331 (S-Au).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,23; 1,24; 1,30 e 1,42 (4s, 12H, CH₃-isop); 3,20 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 5,1$ Hz, $J_{6b,6a} = 12,3$ Hz, H-6b); 3,31 (dd, 1H, $J_{6a,5} = 9,3$ Hz, $J_{6a,6b} = 12,3$ Hz, H-6a); 3,89-3,94 (m, 1H, H-5); 4,23 (dd, 1H, $J_{2,1} = 5,0$ Hz, $J_{2,3} = 2,1$ Hz, H-2); 4,57 (dd, 1H, $J_{3,2} = 2,1$ Hz, $J_{3,4} = 8,1$ Hz, H-3); 4,85 (dd, 1H, $J_{4,3} = 8,1$ Hz, $J_{4,5} = 1,5$ Hz, H-4); 5,47 (d, 1H, $J_{1,2} = 5,0$ Hz, H-1); 7,41-7,56 (m, 15H, Ar-PPh₃).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24,5; 25,1; 26,2 e 26,3 (CH₃-isop); 27,6 (C-6); 70,7 (C-2); 71,0 (C-3); 71,1 (C-4); 72,5 (C-5); 96,9 (C-1); 108,4 e 108,9 (C-isop); 129,2 (d, C-3', C-5', $J_{3',P} = J_{5',P} = 11,6$ Hz); 129,9 (d, C-1', $J_{1',P} = 55,4$ Hz); 131,7 (d, C-4', $J_{4',P} = 2,3$ Hz); 134,4 (d, C-2', C-6', $J_{2',P} = J_{6',P} = 13,4$ Hz).

Análise teórica para C₃₀H₃₄O₅PSAu: C, 49,05; H, 4,67; experimental: C, 48,36; H, 4,61.

ESI-MS: m/z calculada para C₃₀H₃₄O₅PSAu [M+AuPPh₃]⁺ 1193,2, encontrada: 1193,2.

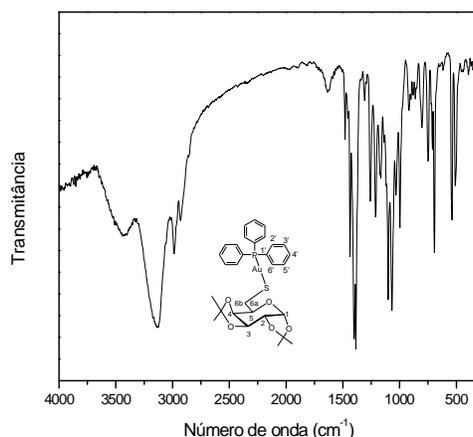


Figura 96 - Espectro no infravermelho do composto **35**.

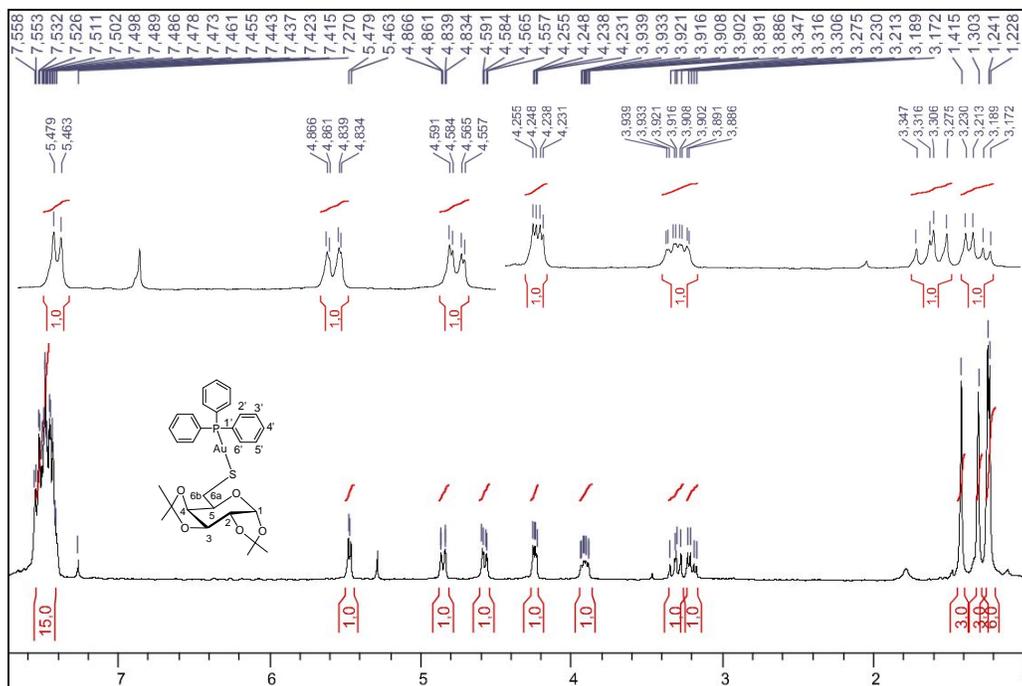


Figura 97 - Espectro de RMN de ^1H do complexo **35** (CDCl_3 , 300 MHz).

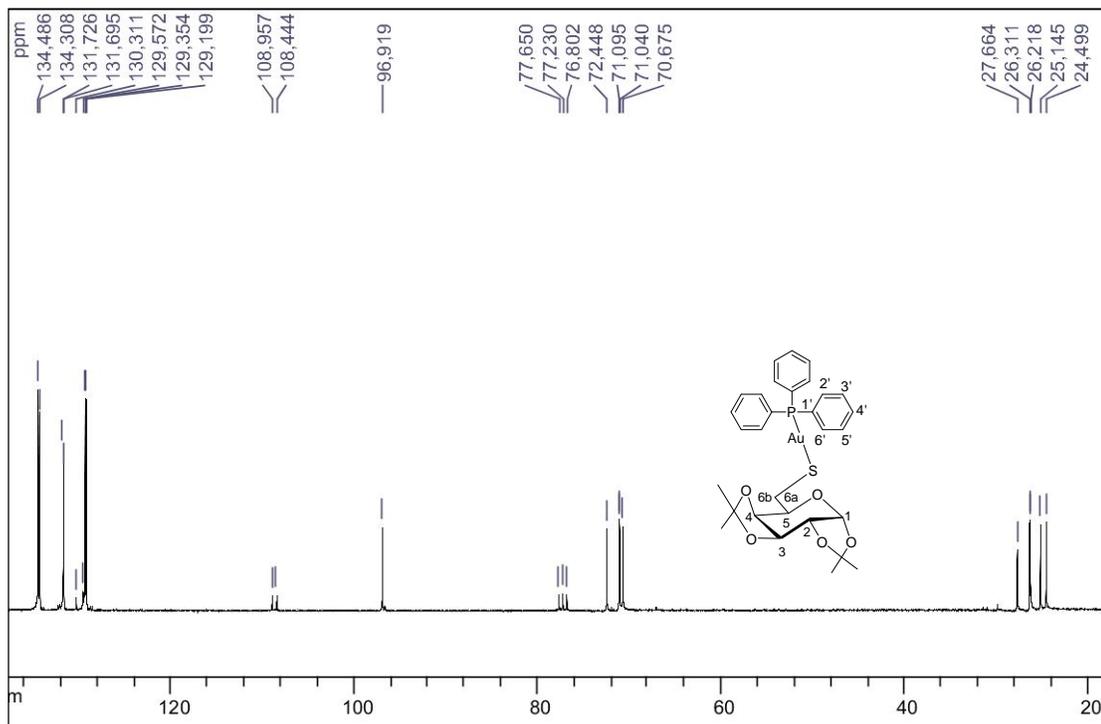
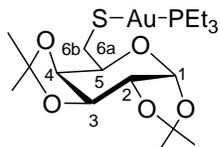


Figura 98 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo **35** (CDCl_3 , 75 MHz).

Complexo 36: (6-desoxi-6-tio-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosse)(trietilfosfino)ouro(I)



FM: C₁₈H₃₄O₅PSAu, **MM:** 590,46 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 52%
aspecto físico: óleo viscoso

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 2965, 2923, 2850 (C-H alifático), 1395 (P-Et), 1087 (C-O-C), 319 (S-Au).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,13-1,25 (m, 9H, CH₃); 1,31; 1,34; 1,42; 1,55 (4s, 12H, CH₃ isop); 1,80-1,89 (m, 6H, CH₂); 3,11 (dd, 1H, $J_{6b-5} = 5,7$ Hz, $J_{6b-6a} = 12,3$ Hz, H-6b); 3,22 (dd, 1H, $J_{6a-5} = 9,0$ Hz, $J_{6a-6b} = 12,3$ Hz, H-6a); 3,80-3,85 (m, 1H, H-5); 4,26 (dd, 1H, $J_{2-3} = 2,1$ Hz, $J_{2-1} = 5,1$ Hz, H-2); 4,58 (dd, 1H, $J_{3-2} = 2,1$ Hz, $J_{3-4} = 7,8$ Hz, H-3); 4,71 (dd, 1H, $J_{4-3} = 7,8$ Hz, $J_{4-5} = 1,5$ Hz, H-4); 5,50 (d, 1H, $J_{1-2} = 5,1$ Hz, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,2 (CH₃); 18,2 (d, $J_{CH_2-P} = 34,4$ Hz, CH₂); 24,6; 25,2; 26,2; 26,6 (CH₃-isop); 27,8; (C-6); 70,9 (C-2); 71,0 (C-3); 71,1 (C-4); 72,3 (C-5); 96,9 (C-1); 108,5 e 109,0 (C-isop).

EMAR: m/z calculada para C₁₈H₃₄O₅PSAu [M+Na]⁺ 613,1428, encontrada: 613,1435.

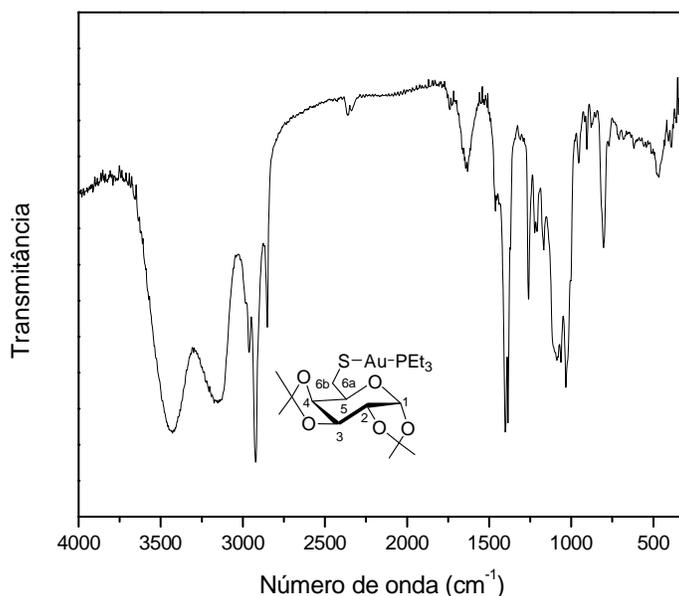


Figura 99 - Espectro no infravermelho do composto **36**.

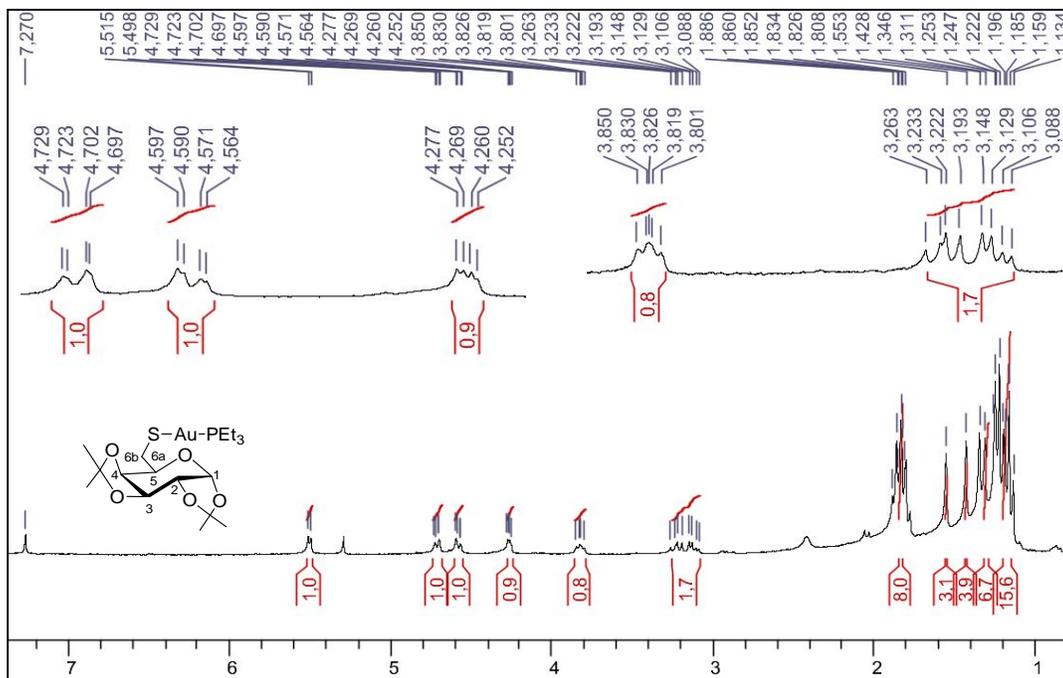


Figura 100 - Espectro de RMN de ^1H do complexo **36** (CDCl_3 , 300 MHz).

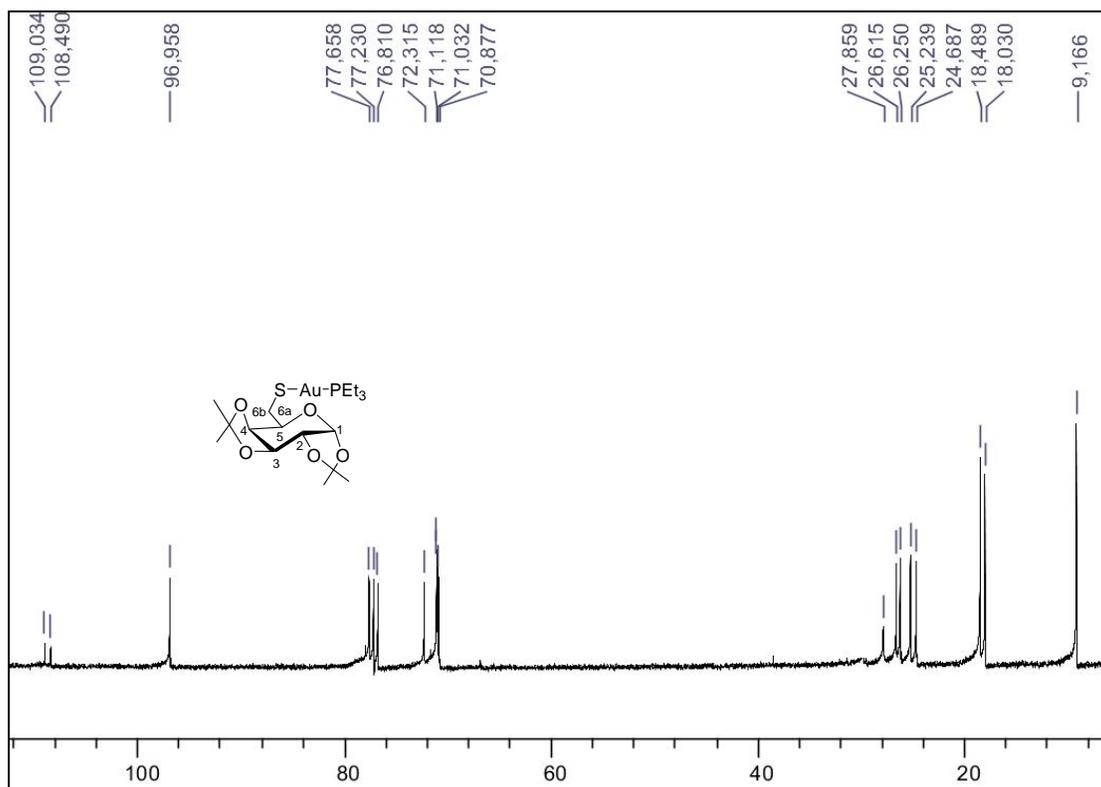
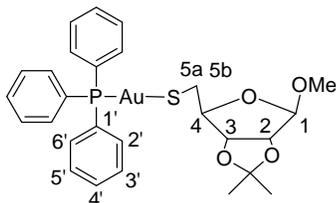


Figura 101 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo **36** (CDCl_3 , 75 MHz).

Complexo 39: (5-desoxi-5-tio-2,3-O-isopropilideno-β-D-ribofuranosídeo de metila)(trifenilfosfino)ouro(I)



FM: C₂₇H₃₀O₄PSAu, **MM:** 678,53 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 32%
aspecto físico: sólido
F.F.: 145°C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3058 (C-H alifático), 2920 (C-H alifático), 1429 (P-Ar), 1096 (C-O-C), 327 (S-Au).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,22, 1,43 (2s, 6H, CH₃-isop); 3,06 (dd, 1H, $J_{5b-4} = 11,1$ Hz, $J_{5b-5a} = 1,2$ Hz, H-5b); 3,23-3,30 (m, 4H, H-5a, OCH₃); 4,37 (dd, 1H, $J_{4-3} = 4,8$ Hz, $J_{4-5b} = 11,1$ Hz, H-4); 4,55 (d, 1H, $J_{2-3} = 6,0$ Hz, H-2); 4,92 (s, 1H, H-1); 5,11 (d, 1H, $J_{3-2} = 6,0$ Hz, H-3);

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 25,1, 26,7 (CH₃-isop); 32,1 (C-5); 54,8(OCH₃); 83,4 (C-2); 85,5 (C-3); 92,1 (C-4); 109,4 (C-1); 112,0 (C-isop); 129,3 (d, C-1', $J_{1'-P} = 58,8$ Hz); 129,4 (d, C-3', C-5', $J_{3'-P} = J_{5'-P} = 11,7$ Hz); 131,9 (d, C-4', $J_{4'-P} = 2,4$ Hz); 134,4 (d, C-2', C-6', $J_{2'-P} = J_{6'-P} = 13,4$ Hz).

EMAR: m/z calculado para C₂₇H₃₀O₄PSAu [M+Na]⁺ 701,1166, encontrado 701,1157.

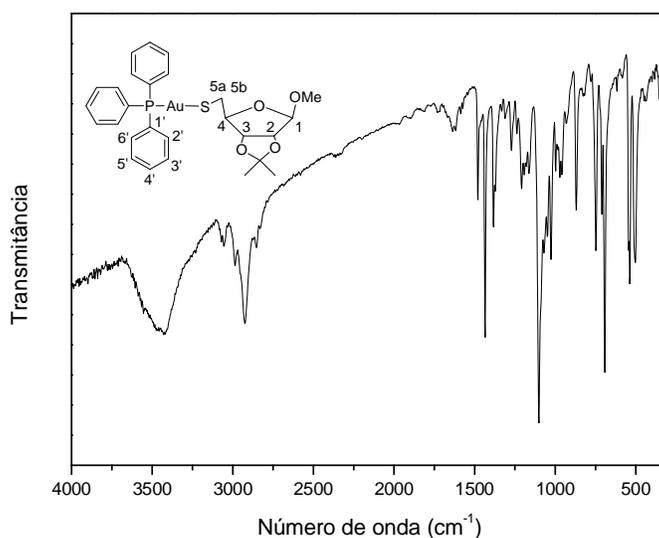


Figura 102 - Espectro no infravermelho do composto 39.

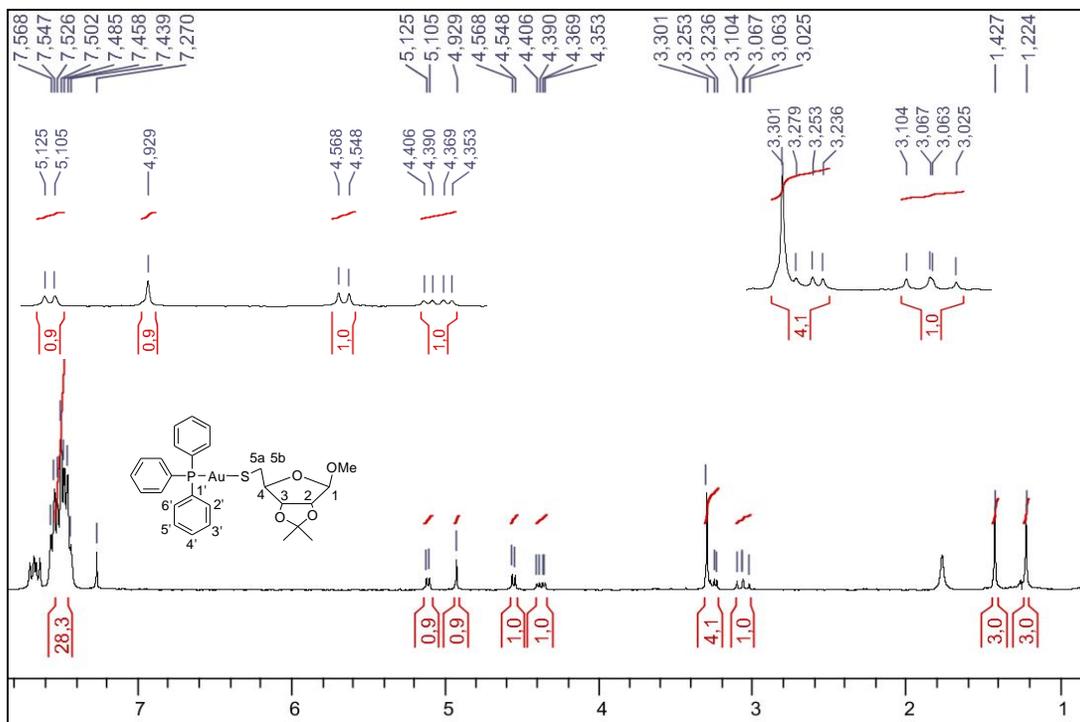


Figura 103 - Espectro de RMN de ^1H do complexo **39** (CDCl_3 , 300 MHz).

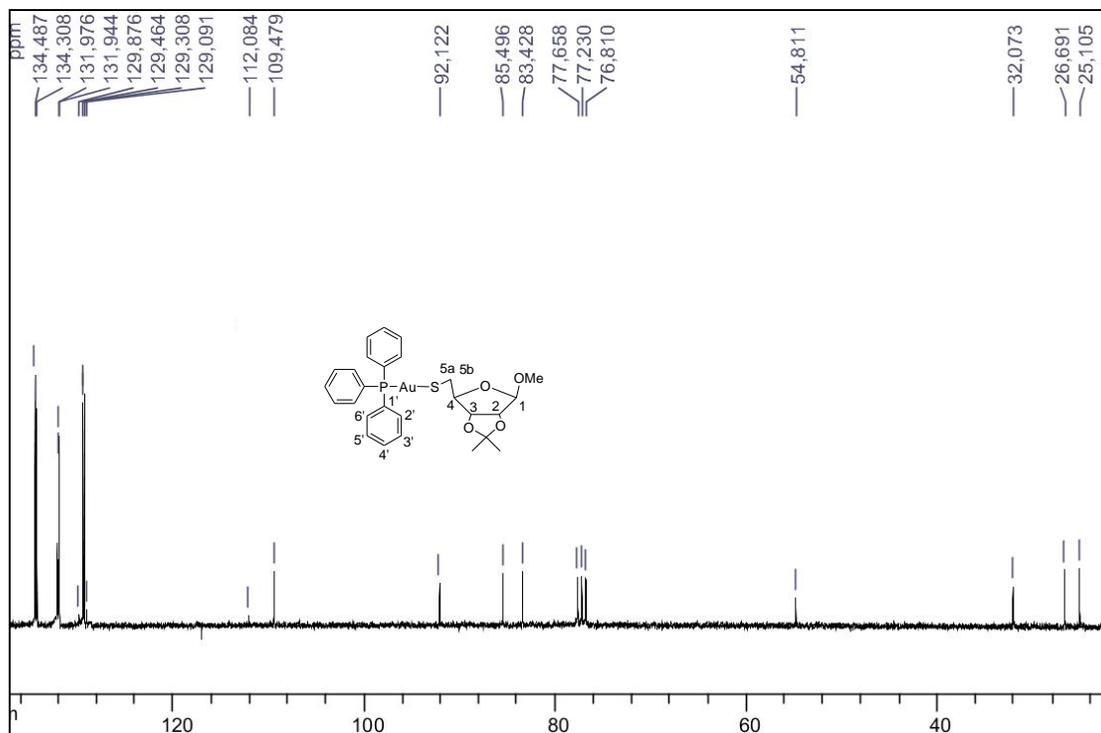
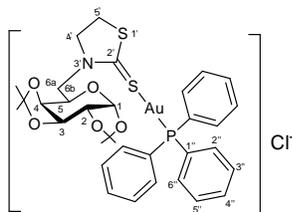


Figura 104 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo **39** (CDCl_3 , 75 MHz).

Síntese dos complexos 37, 38, 40 e 41

Em um balão de fundo redondo, sobre a proteção da luz, foram dissolvidos 0,4 mmol dos respectivos ligantes **16** ou **28**, em 8,0 mL de diclorometano; adicionou-se a esta solução 0,4 mmol de cloro(trifenilfosfino)ouro(I) ou cloro(trietilfosfino)ouro(I). A reação permaneceu sob agitação magnética por 24 h à temperatura ambiente. O desenvolvimento da reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/diclorometano 2:8 v/v, ou 100% de diclorometano, reveladores: UV, placa sob aquecimento). Ao término da reação, os produtos foram purificados por placa preparativa (eluente: hexano/diclorometano ou diclorometano), fornecendo os complexos **37**, **38**, **40** e **41** em 43%, 50%, 40% e 49%, respectivamente.

Composto **37**: (6-desoxi-6-(3-tiazolidil-2-tiona)-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopirranose)(trifenilfosfino)ouro(I)



FM: [C₃₃H₃₈NO₅S₂PAu]Cl, **MM:** 855,13 g/mol

tempo reacional: 12 horas

rendimento: 43%

aspecto físico: sólido

F.F.: 159-161°C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3071 (C-H aromático); 2980; 2935 e 2891 (C-H alifático); 1496 (C-N); 1245 (C=S); 1068 (C-O-C); 713 (C=S).

Raman: 3060 (C- aromático); 2991; 2939 e 2896 (C-H alifático); 1460 (C-N); 1184 (C=S); 756 (C=S).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,30; 1,33; 1,46,1,50 (4s, 12H, CH₃-isop); 3,23-3,31 (m, 2H, H-5a', H5b'); 3,50 (dd, 1H, $J_{6a,6b}$ = 14,4 Hz, $J_{6a,5}$ = 9,3 Hz, H-6a); 4,10 (ddd, 1H, $J_{4b',4a'}$ = 11,4 Hz, $J_{4b',5a'}$ = 6,6 Hz, $J_{4b',5b'}$ = 6,3 Hz; H-4b'); 4,23-4,41 (m, 5H, H-4a', H-4, H-2; H-5, H6b); 4,60 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 2,4 Hz, $J_{3,2}$ = 7,8 Hz, H-3); 5,47 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 4,8 Hz, H-1); 7,45-7,55 (m, 15H, Ar-PPh₃).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24,5, 25,3; 26,1 e 26,3 (CH₃-isop); 28,1 (C-5'); 50,3 (C-6); 59,3 (C-4'); 66,6 (C-2); 70,7 (C-3); 71,0 (C-4); 71,9 (C-5); 96,5 (C-1); 109,3 e 109,7 (C-isop); 128,5 (C-1''); 129,4 (d, C-3'', C-5'', $J_{3'',P}$ = $J_{5'',P}$ = 12,0 Hz); 132,2 (C-4''); 134,3 (d, C-2'', C-6'', $J_{2'',P}$ = $J_{6'',P}$ = 13,7 Hz); 196,9 (C-2').

EMAR: m/z calculada para C₃₃H₃₈O₅NPS₂Au: [M⁺]: 820,1595, encontrada: 820,1627, [M+H]⁺: 821,1673 encontrada: 821,1684.

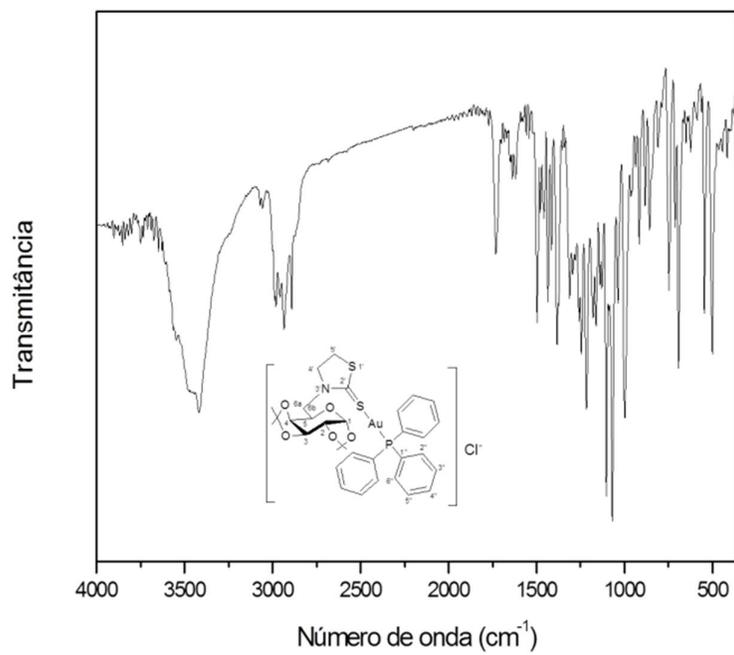


Figura 105 - Espectro no infravermelho do composto **37**.

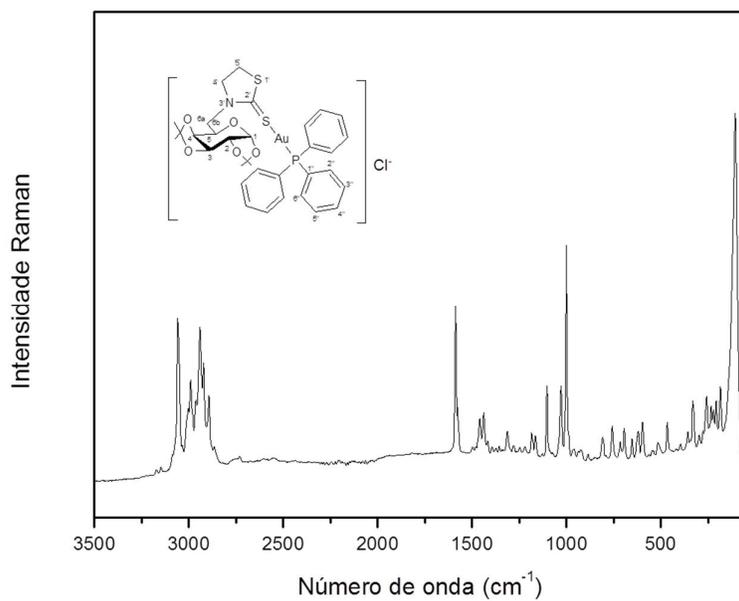


Figura 106 - Espectro Raman do composto **37**.

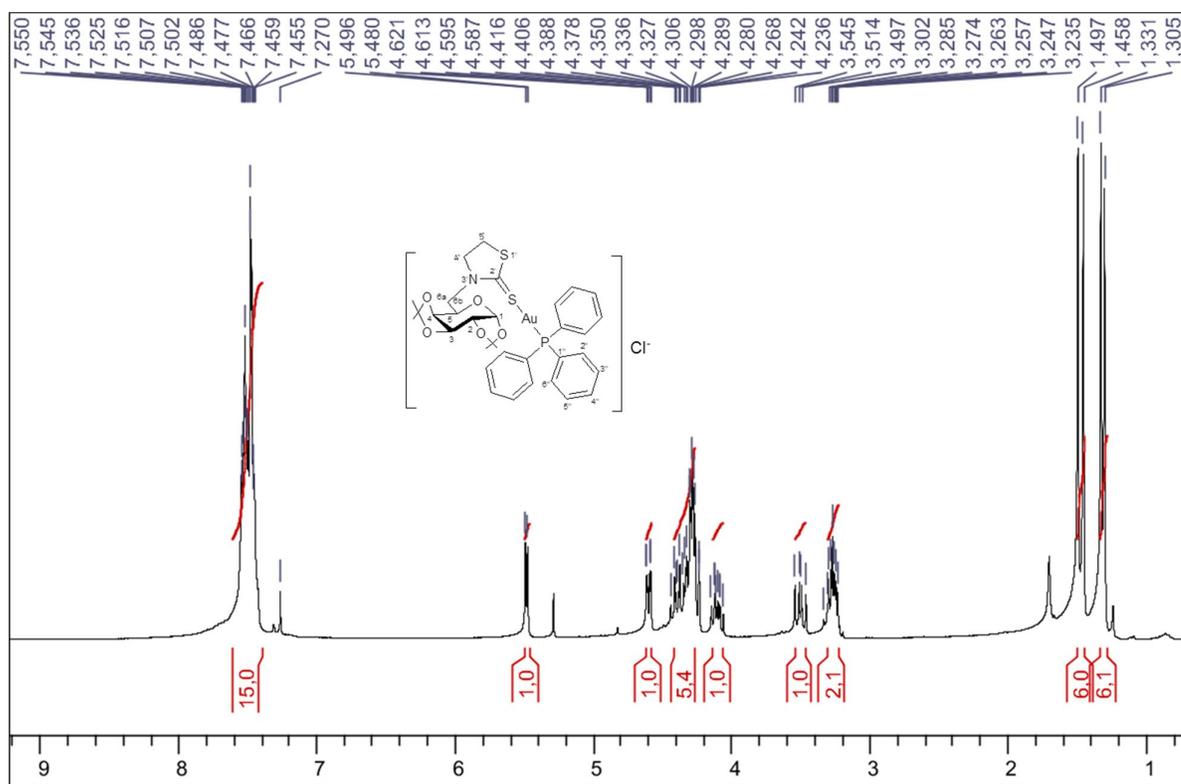


Figura 107- Espectro de RMN de ^1H do complexo **37** (CDCl_3 , 300 MHz).

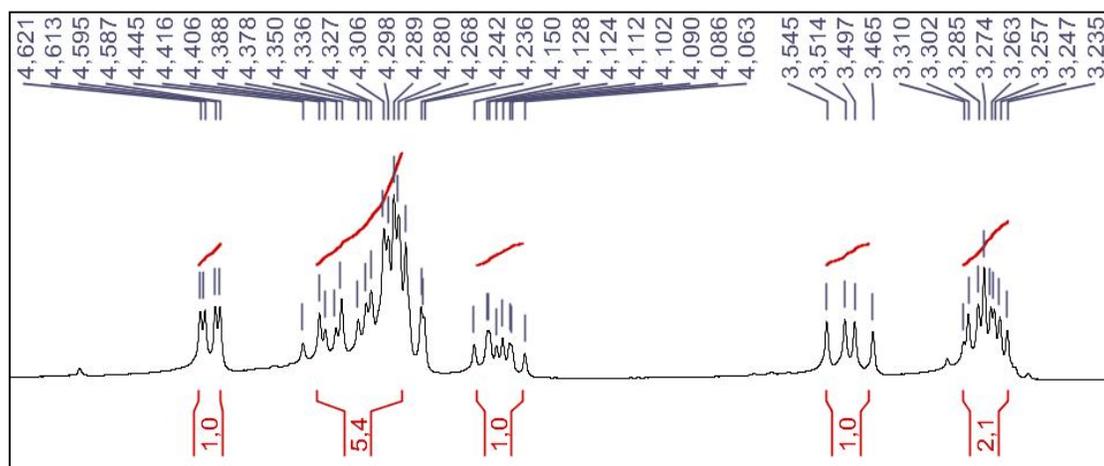


Figura 108 - Espectro de RMN de ^1H do complexo **37**, δ expansão 4-5 (CDCl_3 , 300 MHz).

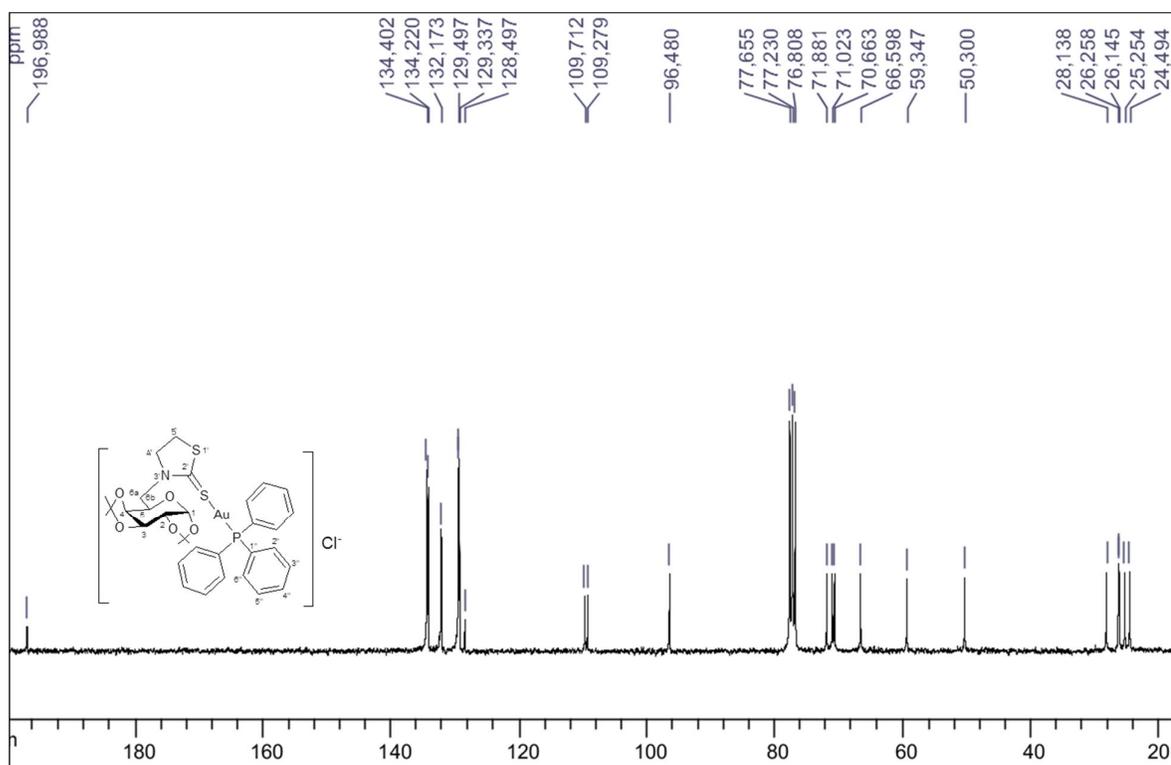
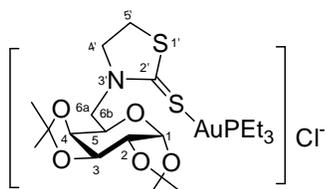


Figura 109 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo **37** (CDCl_3 , 75 MHz).

Composto 38: (6-desoxi-6-(3-tiazolidil-2-tiona)-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranoze)(trietilfosfino)ouro(I)



FM: $[\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{S}_2\text{PAu}]\text{Cl}$, **MM:** 711,13 g/mol
tempo reacional: 12 horas
rendimento: 50%
aspecto físico: sólido
F.F.: 65,8-67°C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 2979; 2962 e 2890 (C-H alifático); 1497 (C-N); 1246 (C=S); 1068 (C-O-C); 755 (C=S).

Raman: 2992; 2944 e 2914 (C-H alifático); 1457 (C-N); 1182 (C=S); 755 (C=S).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,13-1,25 (m, 9H, CH_3); 1,31; 1,33; 1,46 e 1,50 (4s, 12H, CH_3 -isop); 1,78-1,89 (m, 6H, CH_2); 3,23-3,31 (m, 2H, H-5a', H5b'); 3,50 (dd, 1H, $J_{6a,6b} = 14,7$ Hz, $J_{6a,5} = 9,6$ Hz, H-6a); 4,10 (ddd, 1H, $J_{4b',4a'} = 11,7$ Hz, $J_{4b',5a'} = 6,5$ Hz, $J_{4b',5b'} = 6,3$ Hz; H-4b'); 4,23-4,44 (m, 5H, H-4a', H-4, H-2; H-5, H6b); 4,60 (dd, 1H, $J_{3,4} = 2,4$ Hz, $J_{3,2} = 7,5$ Hz, H-3); 5,47 (d, 1H, $J_{1,2} = 4,8$ Hz, H-1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,2 (CH_3); 18,3 (d, $J_{\text{CH}_2,\text{P}} = 36,5$ Hz); 24,5, 25,3; 26,2 e 26,3 (CH_3 -isop); 28,2 (C-5'); 50,3 (C-6); 59,4 (C-4'); 66,6 (C-2); 70,7 (C-3); 71,0 (C-4); 71,9 (C-5); 96,5 (C-1); 109,3 e 109,7 (C-isop); 197,0 (C-2').

EMAR: m/z calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{NPS}_2\text{Au}$: $[\text{M}^+]$: 676,1595, encontrada: 676,1613, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 677,1673 encontrada: 677,1635.

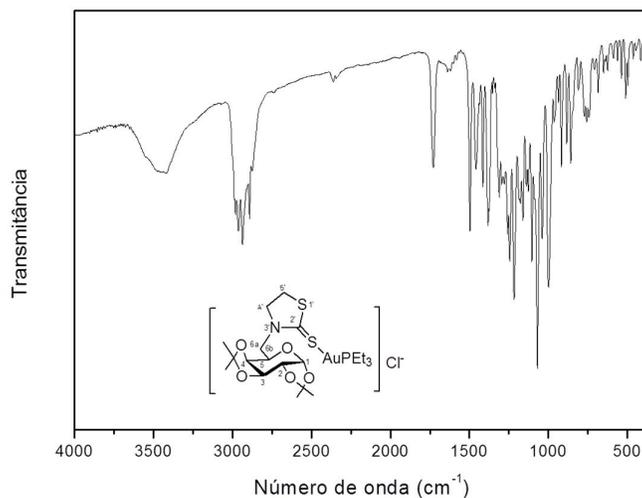


Figura 110 - Espectro no infravermelho do composto **38**.

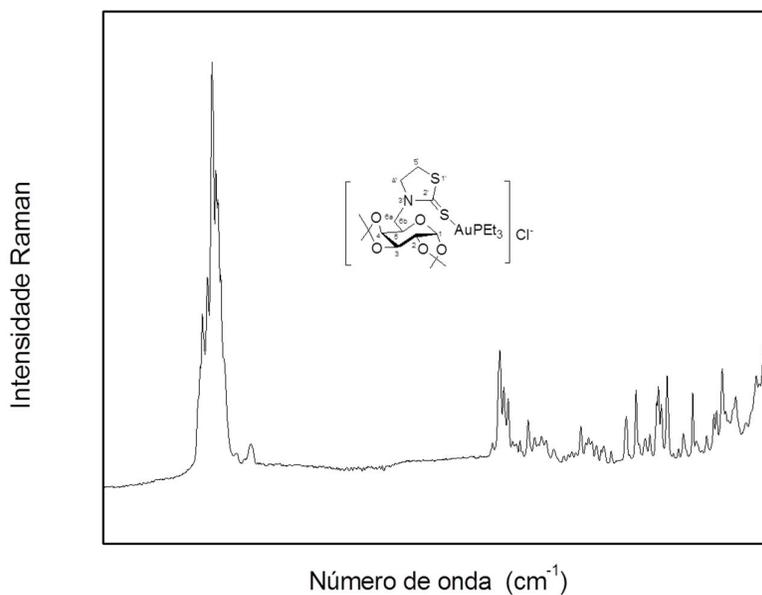


Figura 111 - Espectro Raman do composto **38**.

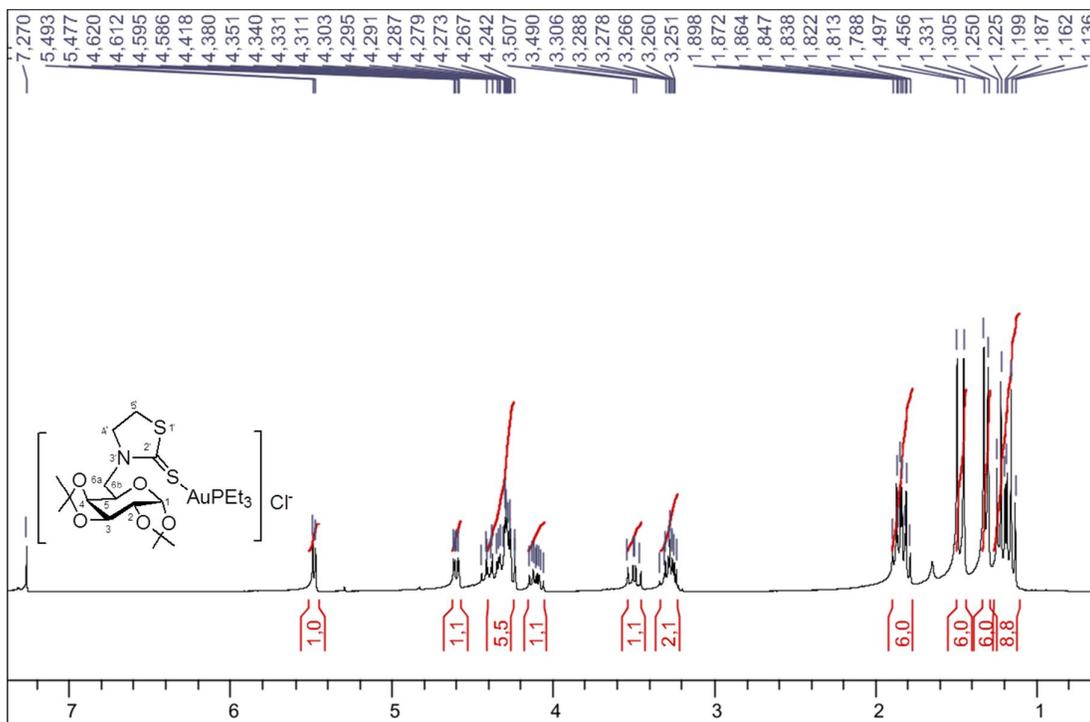


Figura 112 - Espectro de RMN de ^1H do composto **38** (CDCl_3 , 300 MHz).

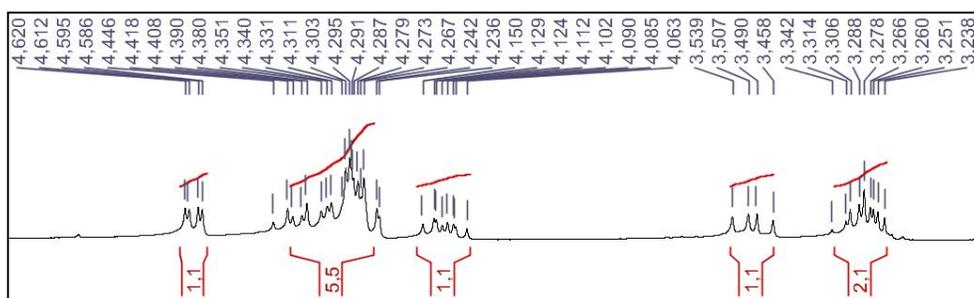


Figura 113 - Espectro de RMN de ^1H do composto **38**, expansão de δ 3-5 (CDCl_3 , 300 MHz).

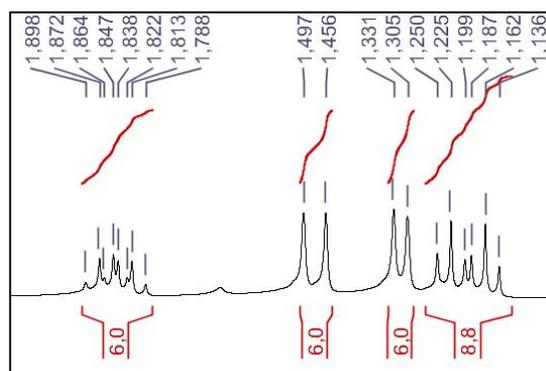


Figura 114 - Espectro de RMN de ^1H do composto **38**, expansão de δ 1-2 (CDCl_3 , 300 MHz).

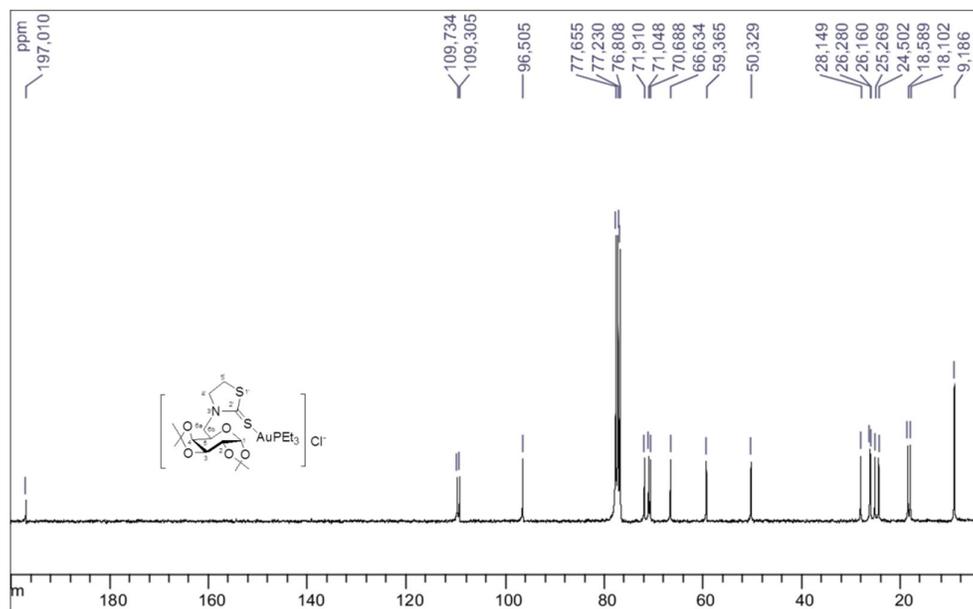
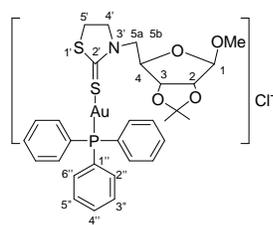


Figura 115 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **38** (CDCl_3 , 75 MHz).

Composto 40: (5-desoxi-5-(3-tiazolidil-2-tiona)-2,3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranosídeo de metila)(trifenilfosfino)ouro(I)



FM: $[\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{NPS}_2\text{Au}]\text{Cl}$, **MM:** 799,10 g/mol

tempo reacional: 12 horas

rendimento: 40%

aspecto físico: sólido

F.F.: 135,8°C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3056 (C-H aromático); 2982 e 2928 (C-H alifático); 1486 (C-N); 1219 (C=S); 1062 (C-O-C); 777 (C=S).

Raman: 3060 (C-H aromático); 2942 e 2840 (C-H alifático); 1448 (C-N); 1234 (C=S); 1027 (C-O-C); 716 (C=S).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,31 e 1,47 (2s, 6H, CH_3 isop); 3,31 (t, 2H, $J_{5',4a'} = J_{5',4b'} = 7,8$ Hz, H-5'); 3,37 (s, 3H, OCH_3); 3,47 (dd, 1H, $J_{5a,5b} = 13,2$ Hz, $J_{5a,4} = 6,6$ Hz, H-5a), 4,04-4,13 (m, 1H, H-4a'); 4,27-4,50 (m, 3H, H-4, H-5b, H4b'); 4,64 (dd, 1H, $J_{2,3} = 6,0$ Hz, $J_{2,1} = 1,8$ Hz, H-2); 4,79 (d, 1H, $J_{3,2} = 6,0$ Hz, H-3); 4,99 (d, 1H, $J_{1,2} = 1,8$ Hz, H-1); 7,43-7,55 (m, 15H, Ar- PPh_3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm): 25,1 e 26,7 (CH_3 -isop); 27,8 (C-5'); 52,2 (C-5); 55,8 (OCH_3); 57,5 (C-4'); 82,4 (C-2); 84,5 (C-3); 85,2 (C-4); 110,5 (C-1); 112,8 (C-isop); 128,5 (C-1''); 129,4 (d, C-3'', C-5'', $J_{3''-P} = J_{5''-P} = 11,8$ Hz); 132,2 (C-4'); 134,3 (d, C-2', C-6', $J_{2''-P} = J_{6''-P} = 13,4$ Hz); 198,0 (C-2').

EMAR: m/z calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{NPS}_2\text{Au}$: $[\text{M}^+]$: 764,1332, encontrada: 764,1354, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 765,1411 encontrada: 765,1395.

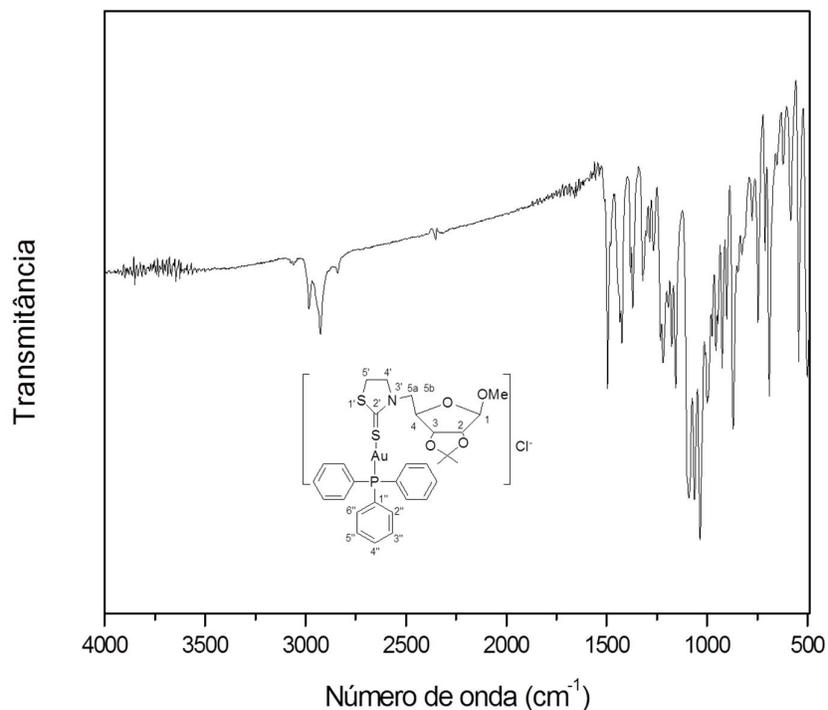


Figura 116 - Espectro no infravermelho do composto **40**.

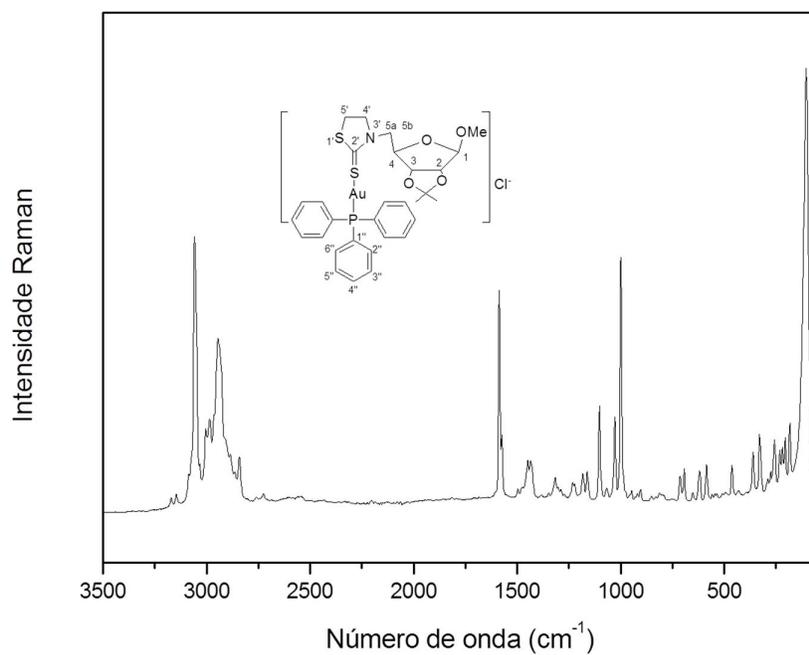


Figura 117 - Espectro Raman do composto **40**.

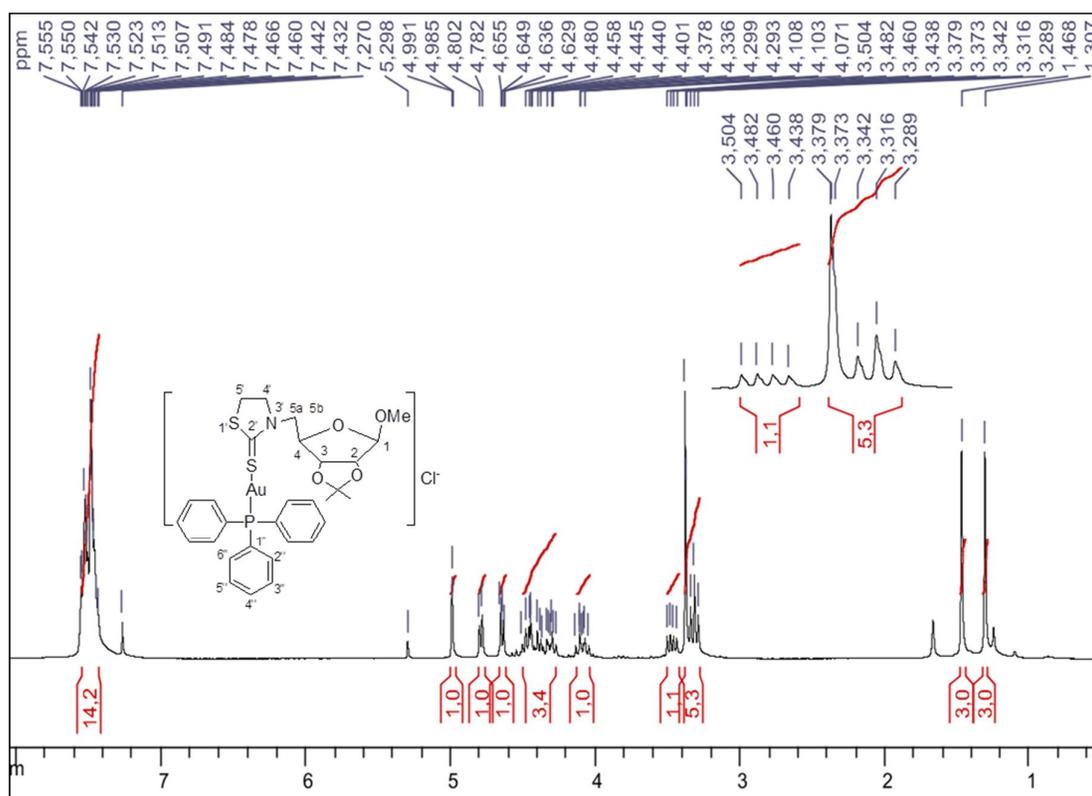


Figura 118 - Espectro de RMN de ^1H do complexo **40** (CDCl_3 , 300 MHz).

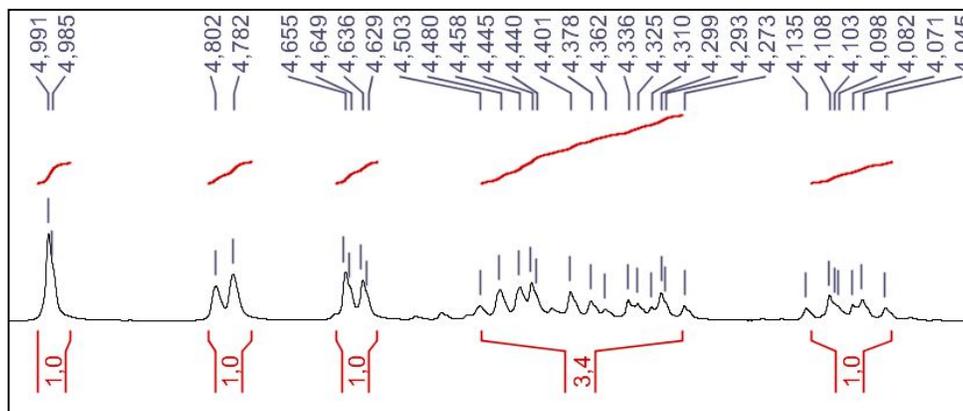


Figura 119 - Espectro de RMN de ^1H do complexo **40**, expansão δ 4-5 (CDCl_3 , 300 MHz).

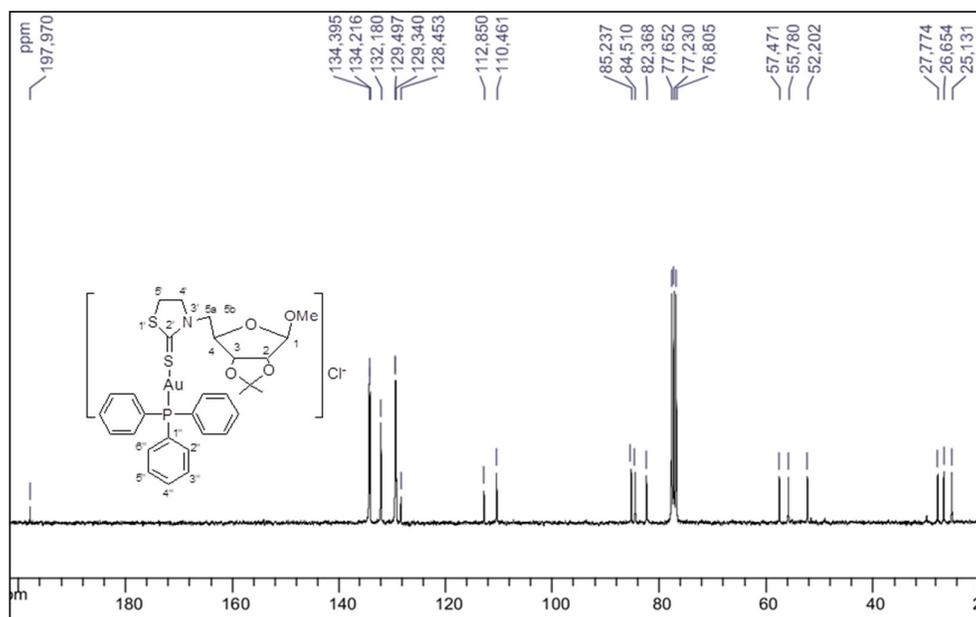
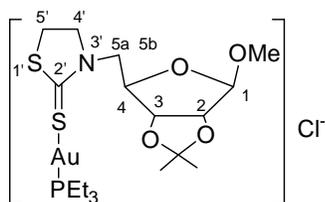


Figura 120 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo **40** (CDCl_3 , 75 MHz).

Composto 41: (5-desoxi-5-(3-tiazolidil-2-tiona)-2,3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranosídeo de metila)(trietilfosfina)ouro(I)



FM: $[\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{NPS}_2\text{Au}]\text{Cl}$, **MM:** 655,10 g/mol
tempo reacional: 12 horas
rendimento: 49%
aspecto físico: sólido
F.F.: 67,7-68,9°C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 2965, 2928 e 2875 (C-H alifático); 1494 (C-N); 1218 (C=S); 1061 (C-O-C); 780 (C=S).

Raman: 2940 e 2843 (C-H alifático); 1450 (C-N); 1233 (C=S); 1038 (C-O-C); 713 (C=S).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,41 -1,26 (m, 9H, CH_3); 1,31 e 1,50 (2s, 6H, CH_3 isop); 1,79-1,90 (m, 6H, CH_2); 3,32 (t, 2H, $J_{5',4a'} = J_{5',4b'} = 7,8$ Hz, H-5'); 3,38 (s, 3H, OCH_3); 3,46 (dd, 1H, $J_{5a,5b} = 12,9$ Hz, $J_{5a,4} = 6,3$ Hz, H-5a), 4,04-4,13 (m, 1H, H-4a'); 4,27-4,48 (m, 3H, H-4, H-5b, H4b'); 4,64 (d, 1H, $J_{2,3} = 6,0$ Hz, H-2); 4,79 (d, 1H, $J_{3,2} = 6,0$ Hz, H-3); 4,99 (s, 1H, H-1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm): 9,2 (CH_3); 18,2 (d, CH_2 , $J_{\text{CH}_2\text{-P}} = 36,5$ Hz); 25,1 e 26,7 (CH_3 -isop); 27,8 (C-5'); 52,2 (C-5); 55,8 (OCH_3); 57,5 (C-4'); 82,4 (C-2); 84,5 (C-3); 85,2 (C-4); 110,5 (C-1); 112,9 (C-isop); 198,0 (C-2').

EMAR: m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{NPS}_2\text{Au}$: $[\text{M}^+]$: 620,1332, encontrada: 620,1354, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 621,1411 encontrada: 621,1378.

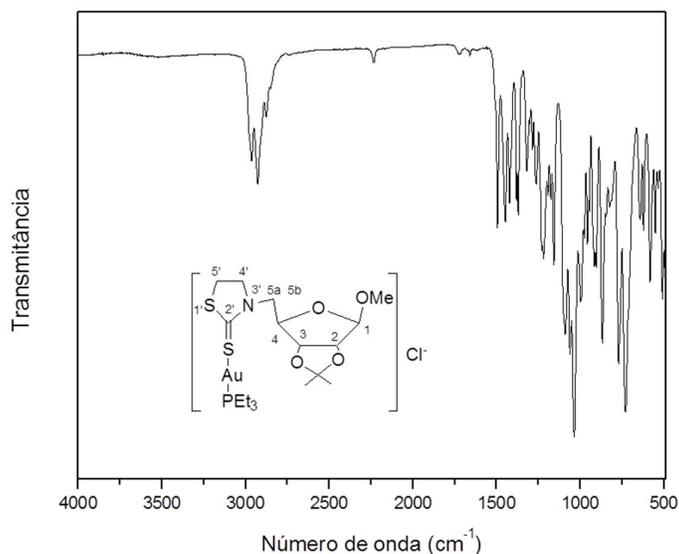


Figura 121 - Espectro no infravermelho do composto **41**.

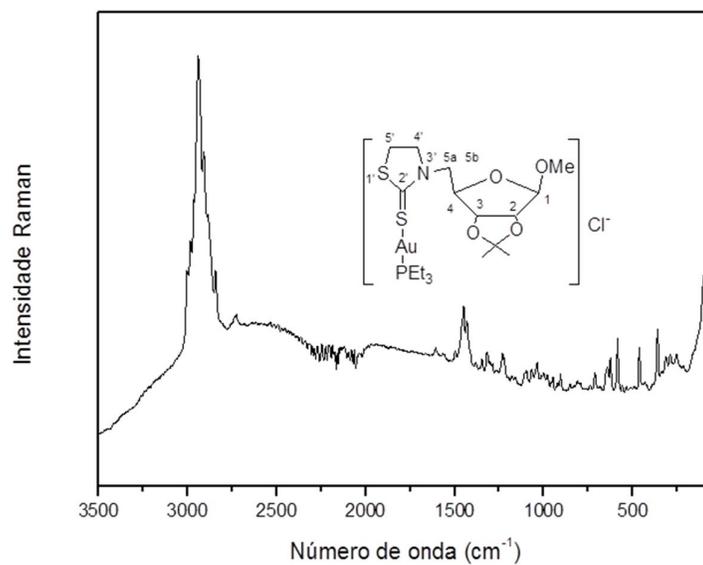


Figura 122 - Espectro Raman do composto 41.

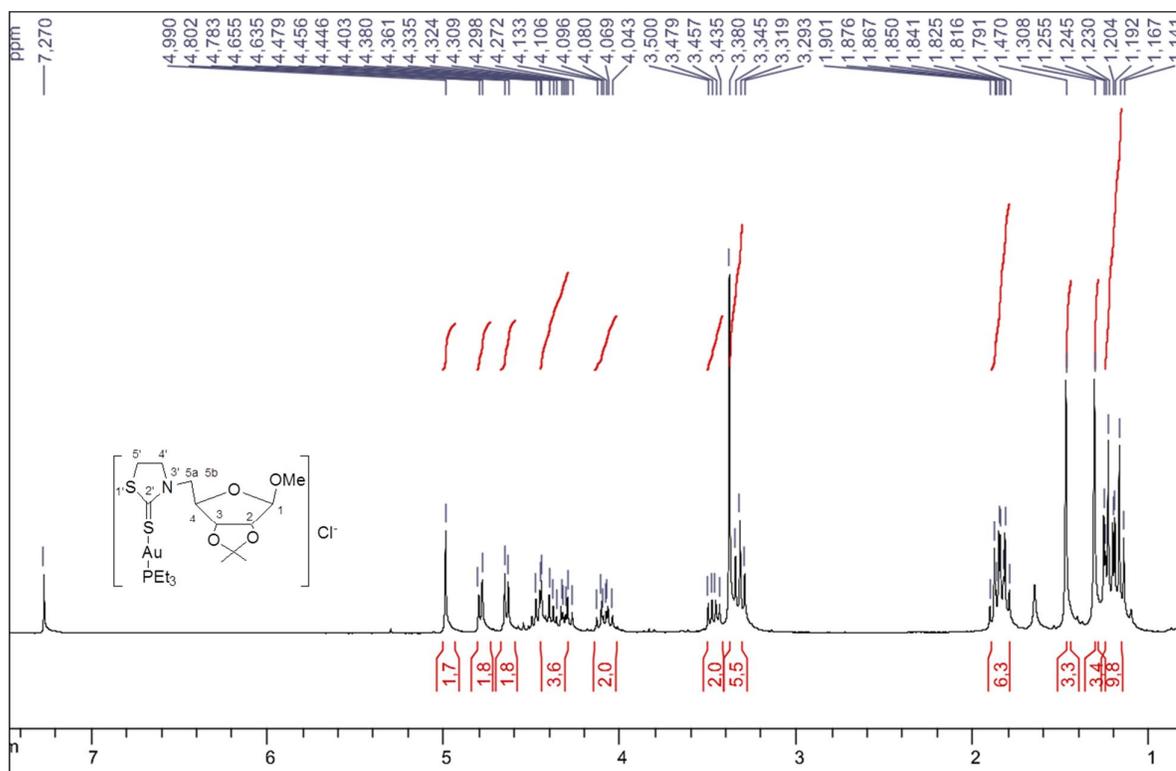


Figura 123 - Espectro de RMN de ^1H do complexo 41 (CDCl_3 , 300 MHz).

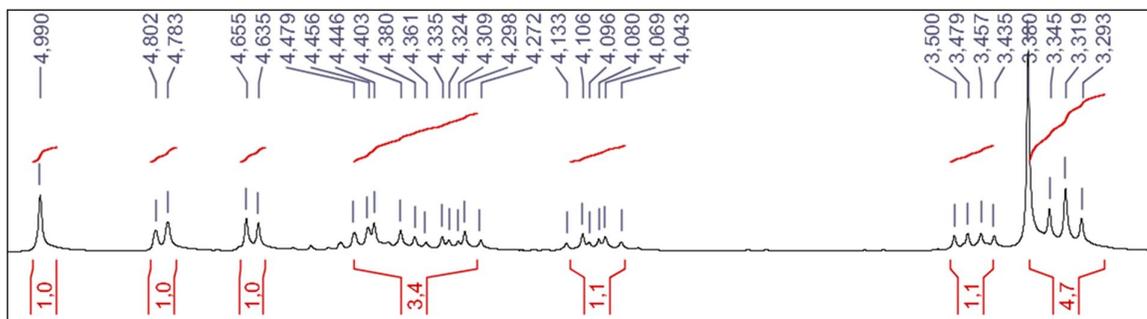


Figura 124 - Espectro de RMN de ^1H do complexo **41**, expansão δ 3-5 (CDCl_3 , 300 MHz).

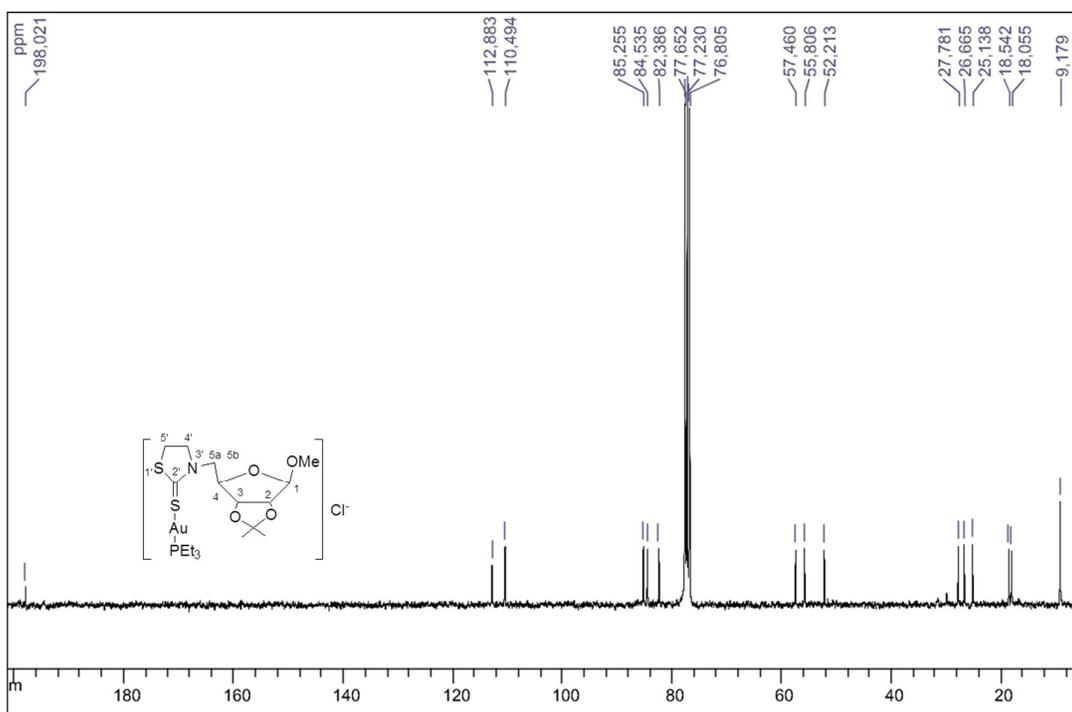


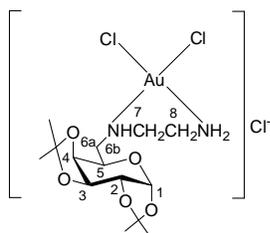
Figura 125 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo **41**, (CDCl_3 , 75 MHz).

Síntese dos complexos **42**, **43** e **44**

Em um balão de fundo redondo foram solubilizados 0,151g (0,4 mmol) de $\text{K}[\text{AuCl}_4]$ em 4,0 mL de metanol ou etanol. Adicionou-se, lentamente sob banho de gelo por um período de 2 h, 4,0 mL de uma solução metanólica (para os ligantes **17** e **32**) ou etanólica (para o ligante **23**) de (0,4 mmol) do respectivo ligante. A mistura foi mantida

sob agitação magnética, na ausência de luz por 6 h. O consumo dos reagentes foi acompanhado por CCD (eluente: diclorometano/metanol 1:1 v/v, reveladores: aquecimento e UV). Em seguida, foi realizada uma extração líquido-líquido em diclorometano/água e o solvente da fase orgânica foi secado com sulfato de sódio anidro e removido sob pressão reduzida fornecendo os complexos **42**, **43** e **44** em 76%, 78% e 64% de rendimento, respectivamente.

Complexo 42: Cloreto de dicloro(6-desoxi-6-N-etilenodiamino-1,2:3,4-O-diisopropilideno- α -D-galactopirranose)ouro(III)



FM: $[C_{14}H_{26}N_2O_5AuCl_2]Cl$, **MM:** 605,70 g/mol

tempo reacional: 8 horas

rendimento: 76%

aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 146-158°C

IV (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3453 (N-H); 2990, 2925 (C-H alifático); 1066 (C-O-C), 516 (Au-N); 357 (Au-Cl).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,35; 1,47 e 1,62 (3s, 12H, CH_3 -isop); 3,16 (s, 1H, NH); 3,53-3,74 (m, 6H, H-6a, H-6b, H-7 e H-8); 4,23-4,37 (m, 3H, H-2, H-4 e H-5); 4,64 (d, 1H, $J_{3,4} = 4,8$ Hz, H-3); 5,64 (d, 1H, $J_{1,2} = 4,5$ Hz, H-1); 7,56, 7,63 e 8,21 (3s, 2H, NH_2).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24,4; 25,1; 26,4 e 26,6 (CH_3 -isop); 37,7 (C-8); 46,3 (C-6); 49,6 (C-7); 63,9 (C-5); 70,5 (C-2); 70,7 (C-3); 71,4 (C-4); 96,1 (C-1); 109,9 e 110,5 (C-isop).

EMAR: m/z calculado para $[C_{14}H_{26}N_2O_5AuCl_2] [M]^+$ 569,0884, encontrado 569,0891 $[M+H]^+$ calculado 570,0963, encontrado 570,0909.

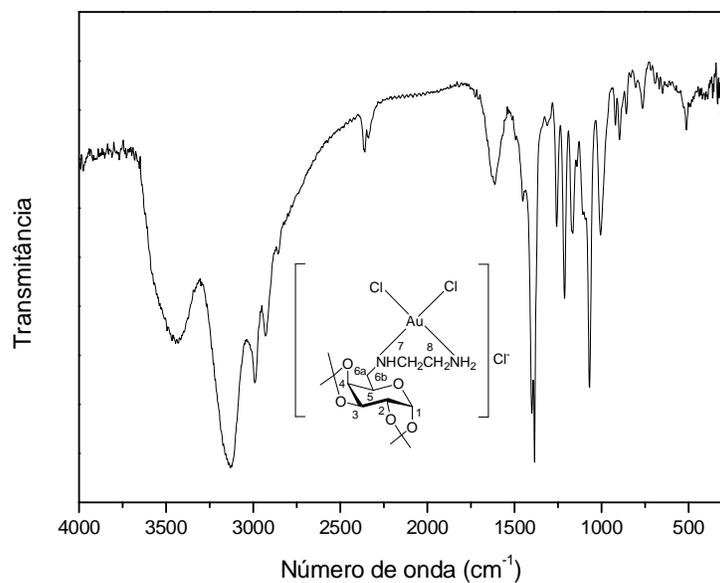


Figura 126 - Espectro no infravermelho do composto **42**.

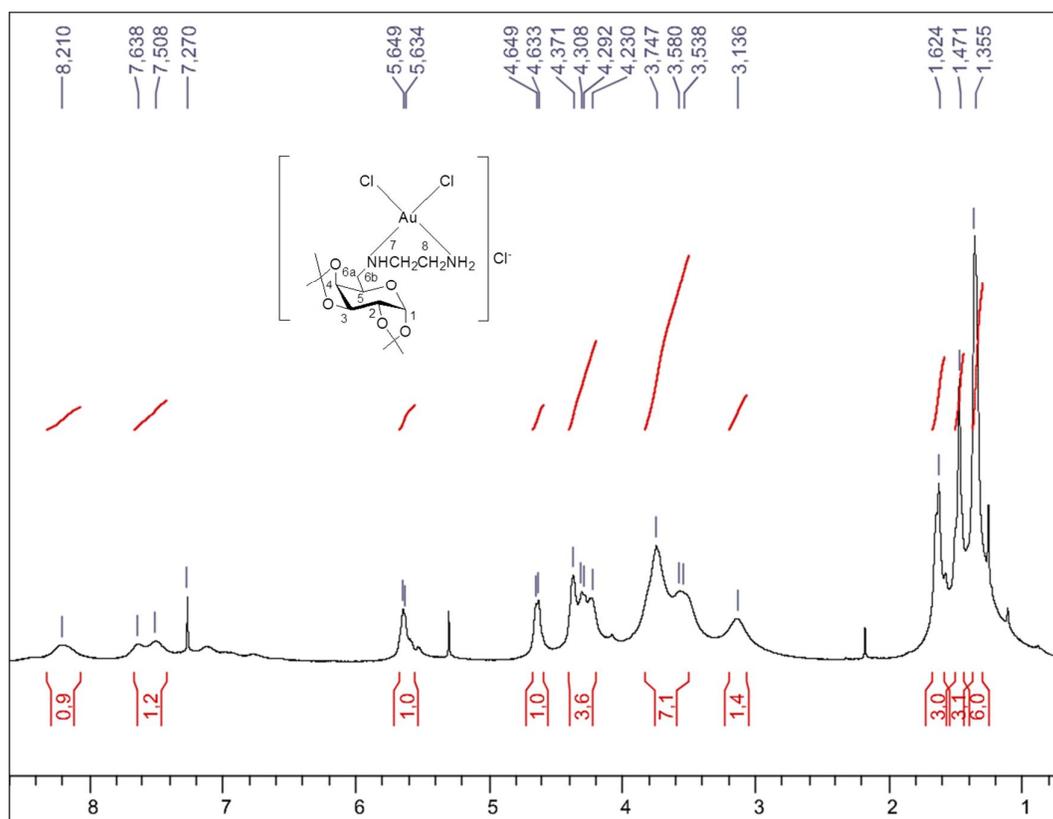


Figura 127 - Espectro de RMN de ^1H do complexo **42** (CDCl_3 , 300 MHz).

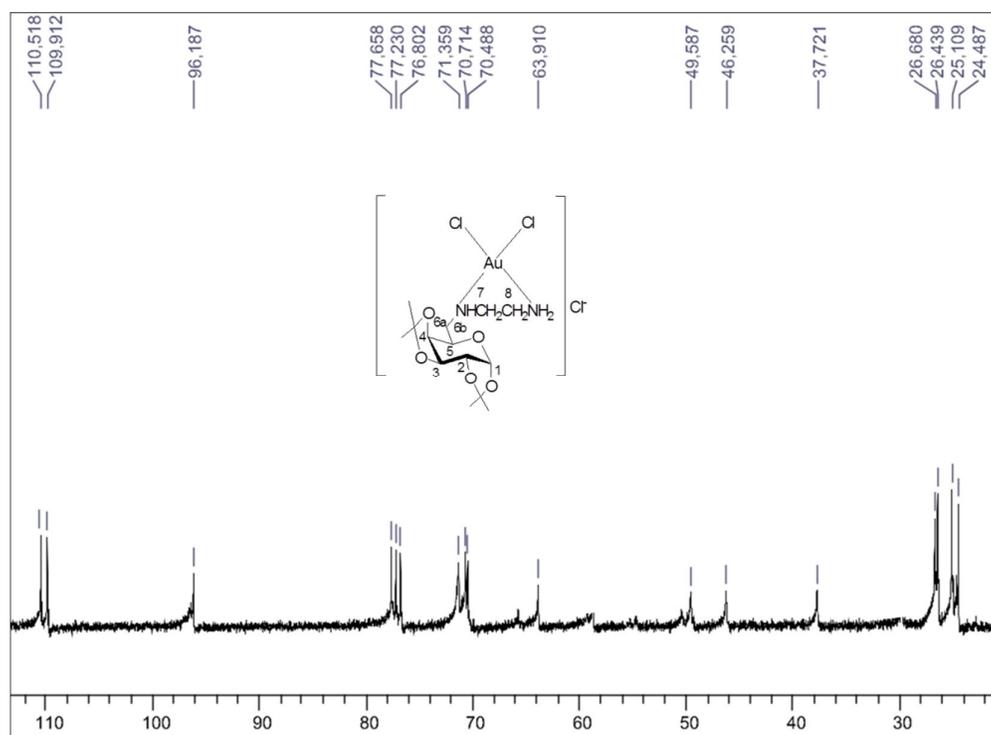
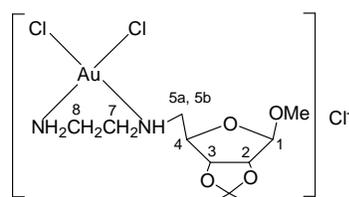


Figura 128 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo **42** (CDCl_3 , 75 MHz).

Complexo 43: cloreto de dicloro(5-desoxi-5-N-etilenodiamino-2,3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranosídeo de metila)ouro(III)



FM: $[\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2\text{AuCl}_2]\text{Cl}$, **MM:**
549,63g/mol
tempo reacional: 4 horas
rendimento: 78%
aspecto físico: sólido amarelo
F.F.: 116-117°C

IV (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3429 (N-H); 2987, 2941 (C-H alifático); 1110 (C-O-C), 516 (Au-N), 354 (Au-Cl).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,32 e 1,49 (2s, 6H, CH_3 -isop); 3,24-3,80 (m, 10H, H-5a, H-5b, OCH_3 , H-8, H-7e NH), 4,65-4,73 (m, 3H, H-2, H-3 e H-4); 5,05 (s, 1H, H-1), 7,58 e 8,12 (2s, 2H, NH_2).

EMAR: m/z calculado para $[\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2\text{AuCl}_2]\text{Cl}$ $[\text{M}]^+$ 513,0622, encontrado 513,0643 $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado 514,0700, encontrado 514,2986.

Análise Elemental teórica para $[\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2\text{AuCl}_2]\text{Cl} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 22,71; H, 3,78; N, 4,41 experimental: C, 22,82; H, 3,85 N, 4,47.

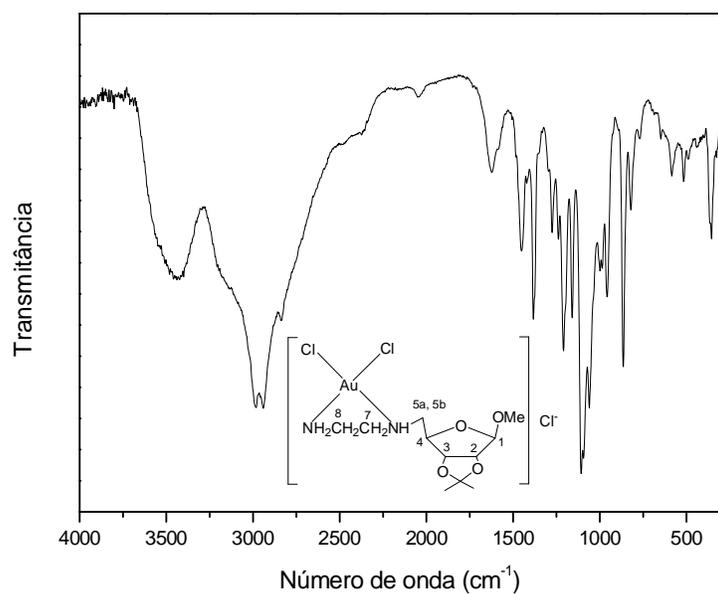


Figura 129 - Espectro no infravermelho do composto **43**.

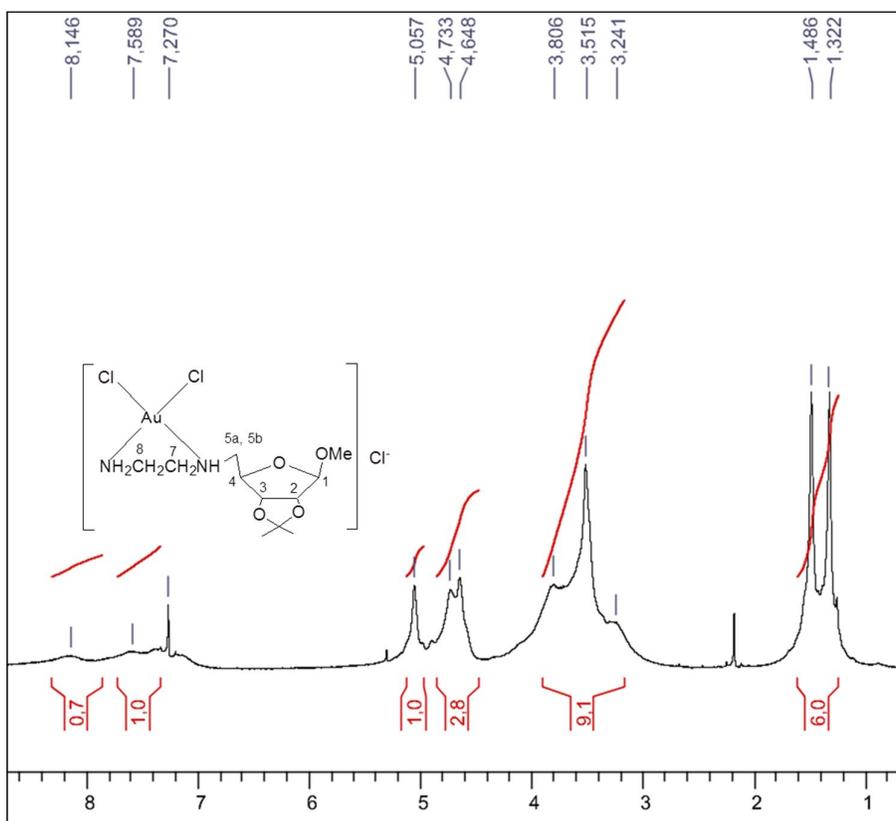
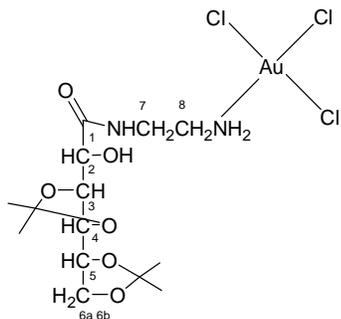


Figura 130 - Espectro de RMN de ^1H do complexo **43** (CDCl_3 , 300 MHz).

Complexo 44: tricloro(3,4:5,6-di-*O*-isopropilideno-(*N*-2-aminoetil)-2-hidroxi-hexanamido)ouro(III)



FM: C₁₄H₂₆O₆N₂AuCl₃, **MM:** 621,70 g/mol

tempo reacional: 8 horas

rendimento: 64%

aspecto físico: sólido amarelo claro

F.F.: 120-124°C

IV (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3426 (N-H); 2989, 2933 (C-H alifático); 1068 (C-O-C), 514 (Au-N); 326 (Au-Cl).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,35; 1,39; e 1,43 (3s, 12H, CH₃-isop); 2,90 (s, 2H, NH₂); 3,44 (s, 2H, H-8); 3,72 (s, 2H, H-7); 3,97 (s, 2H, H-6a, H-6b); 4,14 (s, 2H, H-4, H-5); 4,35-4,40 (m, 2H, H-2, H-3); 7,68 (s, 1H, NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 25,5; 27,0; e 27,5 (CH₃-isop); 39,8 (C-8); 53,6 (C-7); 67,7 (C-6); 70,7 (C-2); 76,8 (C-3); 77,1 (C-5); 80,2 (C-4); 110,3 e 110,7 (C-isop), 174,7 (C=O).

EMAR: m/z calculado para [C₁₄H₂₆N₂O₆AuCl₃] [M-H]⁻ 619,0440, encontrado 619,0433.

Análise elementar teórica para [C₁₄H₂₆N₂O₆AuCl₃].MeOH: C, 27,56; H, 4,63; N, 4,29 encontrada experimental: C, 28,38; H, 4,81 N, 4,49.

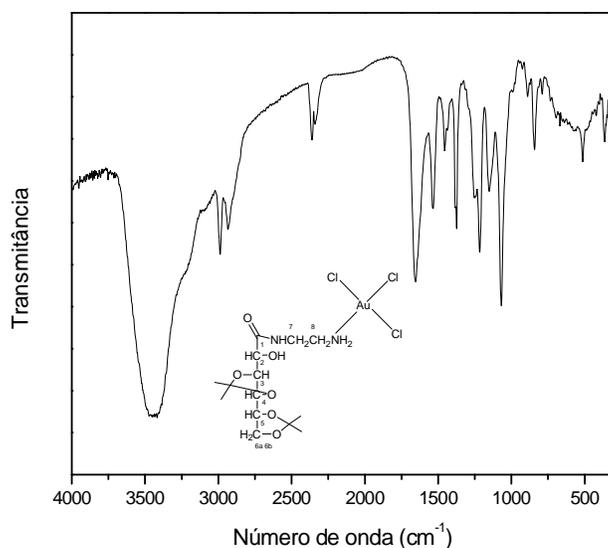


Figura 131 - Espectro no infravermelho do composto **44**.

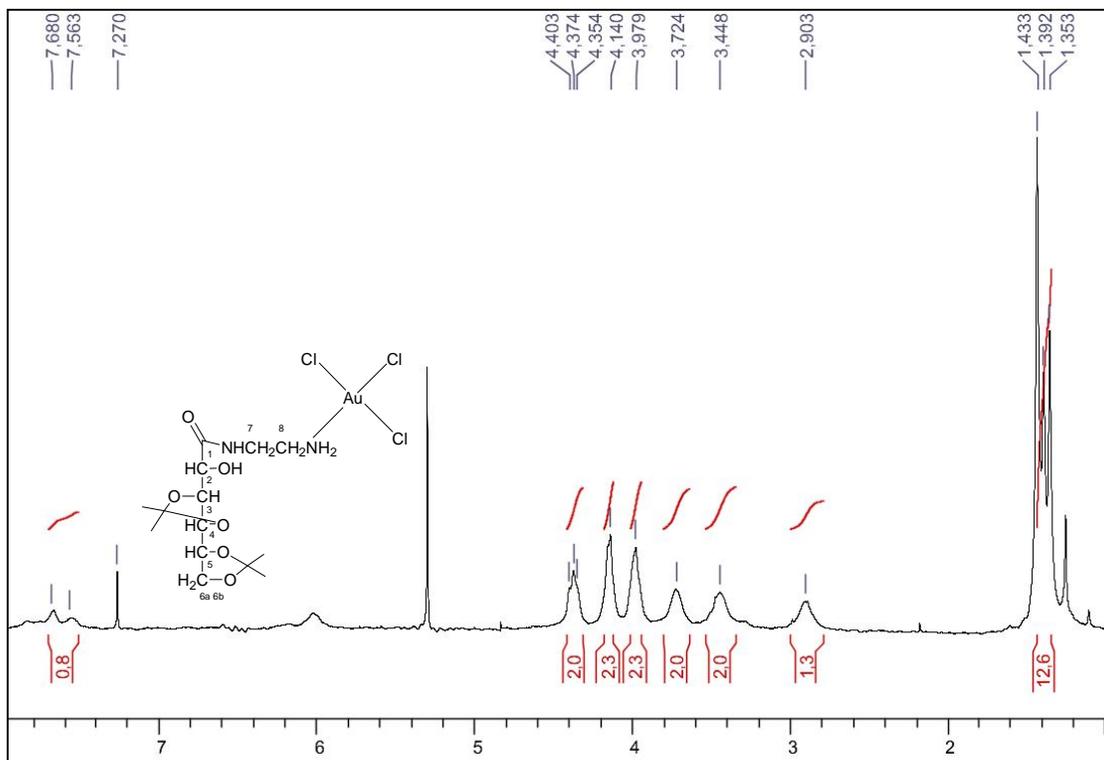


Figura 132 - Espectro de RMN de ^1H do complexo **44** (CDCl_3 , 300 MHz).

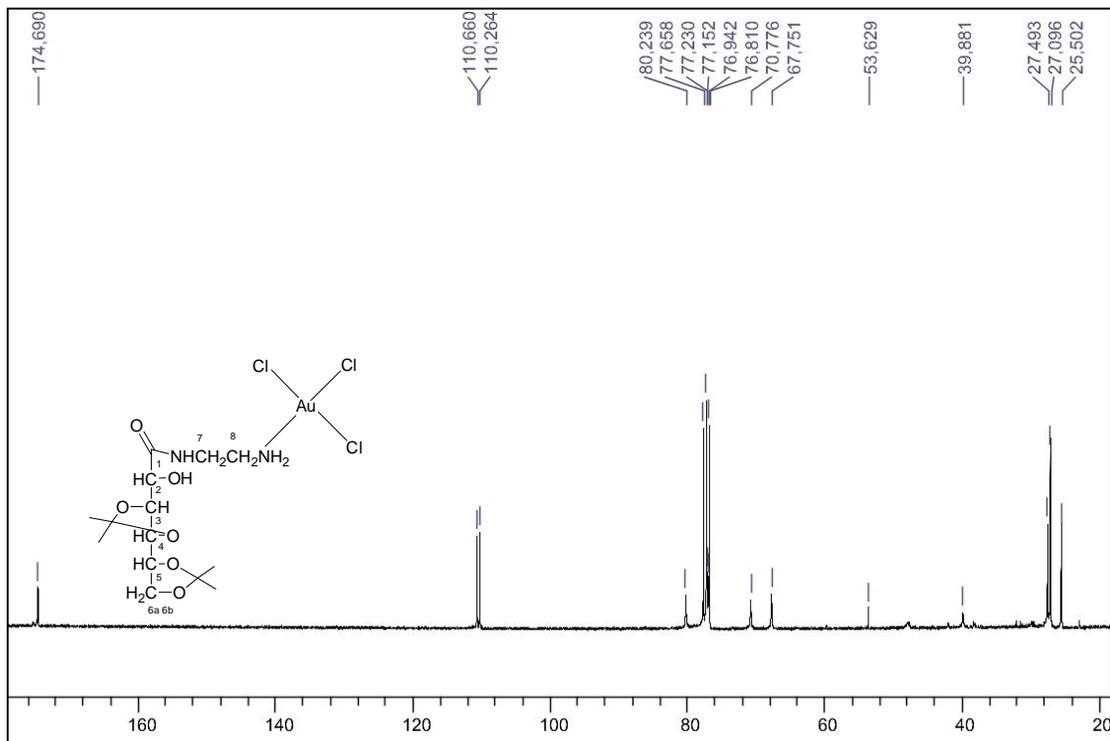


Figura 133 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo **44** (CDCl_3 , 75 MHz).

2.6. CONCLUSÃO

Neste capítulo descrevemos a síntese de trinta e oito substâncias, sendo dezessete inéditas, ligantes ou intermediários, a saber: compostos **5**, **16**, **27**, **28**, **32**, **33** e os complexos derivados do glicopiranosídeo de metila, da galactose, da ribose e da glicono-1,5-lactona, compostos **34-44**. Todos esses compostos foram sintetizados utilizando-se metodologias simples que forneceram rendimentos baixos, moderados e outros bem satisfatórios;

A clivagem do grupo acetila nos compostos acetilados **3**, **13** e **24** conduziu à formação dos tióis e dissulfetos ou somente ao dissulfeto. Durante a síntese dos ligantes **6** e **18** evidenciou-se a formação de vários produtos com *R_f* muito próximos, impossibilitando o isolamento e caracterização dos mesmos.

A metodologia utilizada na síntese dos complexos de ouro(I) mostrou-se simples porém alguns foram obtidos em baixos rendimentos, já que durante a síntese os reagentes não se consumiam por completo, ocorrendo assim a necessidade de purificação. Pelas análises dos espectros obtidos para os complexos **37**, **38**, **40** e **41**, acreditamos que o átomo coordenado ao íon metálico é o enxofre exocíclico do grupo C=S. Os complexos de ouro(I) apresentaram instabilidade quando se encontravam em solução, o que dificultou de certa forma a obtenção de cristais para melhor elucidação de suas estruturas químicas.

Os complexos de ouro(III) foram obtidos em rendimentos satisfatórios. Observou-se que quando os mesmos se encontravam em solução, havia uma grande tendência à decomposição e formação de ouro metálico. Durante a síntese do complexo **45** observou-se a formação de mistura de dois compostos com *R_f* muito próximos, que devido às suas instabilidades, não foi possível isolá-los e caracterizá-los. Acredita-se que nos complexos **42** e **43**, de acordo com as análises obtidas, que o ligante se coordenou ao átomo de ouro na forma bidentada, formando um quelato com a unidade etilenodiamina. O complexo **44**, em comparação com os complexos **42** e **43**, se mostrou mais instável; de acordo com o RMN, análise de massas de alta resolução, sugere-se, neste composto, que o ligante está coordenado ao ouro na forma monodentada pelo átomo de nitrogênio do grupo NH₂.

Os ligantes **17** e **23** e os complexos **35-44** foram avaliados quanto as suas propriedades antitumorais. Observou-se que os complexos de ouro(I) foram mais citotóxicos que os de ouro(III) e que a cisplatina, porém com baixo índice de seletividade. Mas embora apresentando baixo índice de seletividade foram mais ativos que a cisplatina. No geral, os complexos de ouro(I) que apresentam ligantes alquil fosfinas foram mais ativos que aqueles aril fosfinas correspondentes.

Os ligantes **16**, **17**, **19**, **23**, **25**, **28** e **32** e os complexos **35-44** foram também avaliados contra o *M. Tuberculosis*. Todos os ligantes testados se mostraram inativos frente ao bacilo da tuberculose. Os complexos **35**, **36** e **39**, quando comparados com o fármaco de referência rifampicina, apresentaram uma significativa atividade anti-bacteriana. Observou-se que o complexo de ouro(III) derivado do carboidrato ribose, composto **43**, foi mais ativo que o **42** derivado da galactose.

Capítulo 3

SÍNTESE DE LIGANTES AMINADOS E SULFURADOS DERIVADOS DE AROMÁTICOS E HETEROCÍCLICOS E DE SEUS COMPLEXOS DE OURO(I) E OURO(III)

3.1. INTRODUÇÃO

3.1.1. HETEROCÍCLICOS: ASPECTOS QUÍMICOS E BIOLÓGICOS

Compostos heterocíclicos são compostos cíclicos contendo, no anel, um ou mais átomos diferentes do carbono. Normalmente, os heteroátomos mais comuns são o nitrogênio, o oxigênio e o enxofre (Builla *et al.*, 2011). São considerados como verdadeiros compostos heterocíclicos aqueles que possuem anéis estáveis, excluindo assim compostos como, por exemplo, epóxidos e anidridos cíclicos, pois estes sofrem facilmente a ruptura do anel. Tais compostos podem ser aromáticos ou não. Como exemplos de compostos heterocíclicos importantes na química podemos destacar: pirrol, tiazol, oxazol, tiofeno, imidazol e a piridina (**Figura 134**).

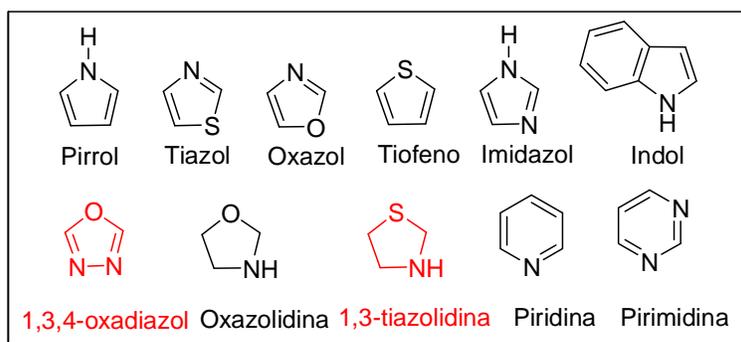


Figura 134 - Estruturas químicas de alguns heterocíclicos.

Os anéis heterocíclicos são importantes, pois ocorrem frequentemente em biomoléculas naturais como açúcares, hemoglobina, clorofila, vitaminas, alcalóides e em medicamentos sintéticos como os antibióticos tais como penicilina, ampicetina e eritromicina. O anel indólico é o núcleo central do triptofano, um aminoácido essencial, e de certos hormônios. O núcleo pirimidínico aparece em bases nitrogenadas existentes nos ácidos nucleicos.

Muitos compostos heterocíclicos estão presentes em fármacos mundialmente consumidos que apresentam atividades farmacológicas diversificadas, tais como anti-hipertensiva (Losartan), antiviral (ribavirina), antitumoral (carbamato de fluorouracila), antifúngica (fluconazol), antiinflamatória e analgésica (dipirona) e antimicrobiana (benzilpenicilina) (Roth *et al.*, 1988; Gilman *et al.*, 1991, Melo *et al.*, 2006).

Menegatti e colaboradores 2001, destacaram que quando se comparam as estruturas dos medicamentos utilizados na clínica, observa-se que 62% destes são derivados heterocíclicos e, dentre estes, 28% possuem um átomo de enxofre e muitos outros possuem mais de um heteroátomo presente em suas estruturas químicas. Além disso, Barreiro 2010, destaca que entre os cinco fármacos mais vendidos no mundo em 2009, os chamados *blockbusters* (Lipitor, Plavix, Seretide, Nexium e Seroquel), todos são policíclicos com menos de cinco anéis, quatro são heterocíclicos e quatro possuem anéis aromáticos em sua constituição.

As tiazolidinas são uma classe de compostos orgânicos heterocíclicos com um anel saturado de cinco membros com um grupo tio-éter e um grupo amina nas posições 1 e 3, respectivamente (**Figura 134**). É um análogo de enxofre da oxazolidina. O anel tiazolidínico pode ser encontrado em medicamentos como penicilina (antibiótico) e cloridrato de pioglitazona, o qual é indicado em casos de diabetes tipo II.

Os compostos que contêm sistemas de anéis heterocíclicos são de grande importância medicinal e industrial. Como exemplo podemos citar os derivados do 1,4,5-oxadiazol, que são de grande interesse nas diferentes áreas da química; medicinal, inseticida e também de polímeros.

Os oxadiazóis são compostos heterocíclicos aromáticos que contêm um sistema de anel de cinco membros, dois átomos de nitrogênio e de carbono e um átomo de oxigênio. Os anéis oxadiazóis podem existir em três diferentes formas regioisoméricas (Somani, *et al.*, 2009) (**Figura 135**), que se diferenciam pelas diferentes posições dos átomos de nitrogênio. Estes compostos ocorrem em uma grande variedade de produtos farmacêuticos incluindo o raltegravir (antirretroviral), a butalamina (vasodilatador), o pleconaril (antiviral) e o zibotentan (candidato anticancerígeno).

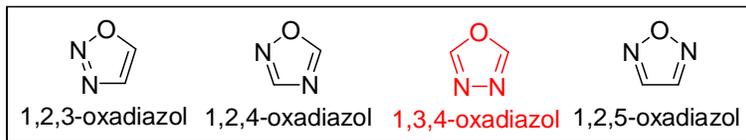


Figura 135 - Estruturas químicas dos possíveis isômeros do 1,3,4-oxadiazol.

O interesse por esta classe de compostos pode ser claramente observado pelo número de pedidos de patentes de compostos contendo anéis oxadiazólicos, que aumentou consideravelmente nos últimos anos (**Figura 136**).

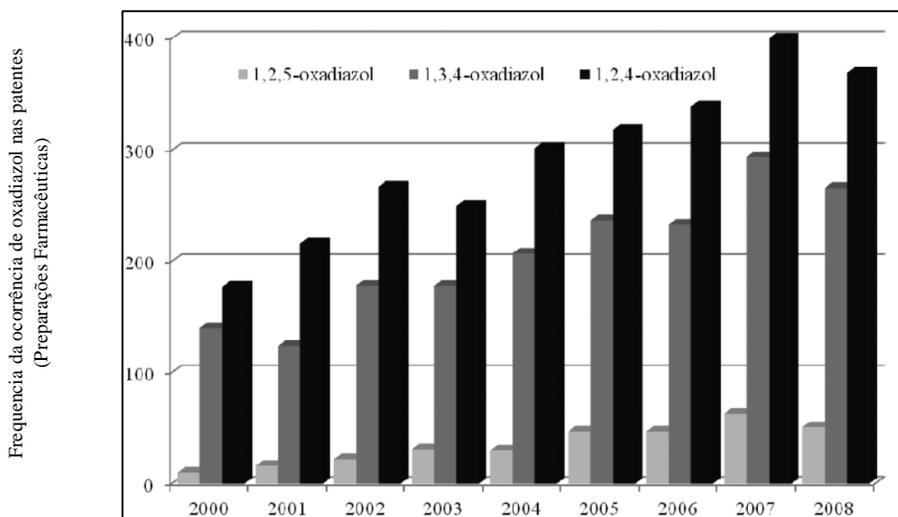


Figura 136 – Registro de números de patentes contendo compostos derivados do oxadiazol.

Fonte: Bostrom *et al.*, 2012

O núcleo 1,3,4-oxadiazol unido por um sistema N=C-S como nos compostos derivados do 1,3,4-oxadiazol-2-tiona, tem exibido um grande número de atividades farmacológicas, (Jakubliene *et al.*, 2003; Sahu *et al.*, 2011). Dados da literatura revelam que, em particular, derivados do 1,3,4-oxadiazol exibem ampla gama de atividades biológicas, incluindo anticancerígena, anti-inflamatória, fungicida, herbicida, pesticida, analgésica, anti-convulsivante, anti-HIV e antibacterianas (Somani *et al.*; 2009; Sahu *et al.*, 2011; Amir *et al.*, 1998).

Rehman e colaboradores, 2012, descreveram recentemente a síntese e a atividade antioxidante de derivados substituídos do 5-(4-nitrofenil)1,3,4-oxadiazol-2-tiona. Subhi e colaboradores, 2002 descreveram a síntese de complexos de níquel, paládio e platina contendo como ligantes fosfinas terciárias e 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona e em trabalho descrito em 2012, Subhi e colaboradores sintetizaram complexos de platina e paládio contendo 1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno e tionatos heterocíclicos como ligantes, com o intuito de estudar, se a coordenação do ligante ao centro metálico ocorreria pelo átomo de enxofre ou pelo átomo de nitrogênio.

3.1.2. COMPLEXOS DE OURO CONTENDO HETEROCÍCLICOS COMO LIGANTES

As 1,3-tiazolidinas e os 1,3,4-oxadiazóis constituem interessantes classes de compostos heterocíclicos por estarem presentes em substâncias com diferentes atividades biológicas, destacando-se as antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória, analgésica, anticonvulsivante e anticancerígena (Brown, 1961; Manjunatha *et al.*, 2010; Pereira, 2003; Uchoa, 2004, 2005; Xiaoyong *et al.*, 2004, Modi *et al.*, 2012, Rehman *et al.*, 2012; Sahu *et al.*, 2011, Chandrappa *et al.*, 2008). Estes compostos têm despertado interesse como ligantes na química dos complexos metálicos devido às suas características estruturais (Raper, 1994).

Complexos de metais de transição e de 1,3,4-oxadiazóis têm sido também investigados em virtude de suas inúmeras propriedades farmacológicas (Agrawal *et al.*, 1976; Hamoodi, *et al.*, 1996; Zamora, *et al.*, 1997; Bayazeed *et al.*, 2007).

Dados reportados na literatura têm mostrado inúmeras sínteses de complexos de ouro com ligantes heterocíclicos. Kouroulis e colaboradores, 2009 descrevem a síntese, os dados cristalográficos e a atividade citotóxica de complexos de ouro(I) e ouro(III) contendo diferentes tioamidas (**Figura 137**).

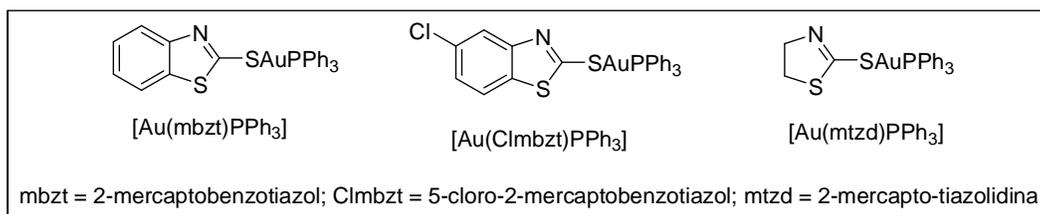


Figura 137 – Complexos de ouro(I) com atividade biológica sintetizados por Kouroulis *et al.*

Trávníček e colaboradores, 2012, descreveram a atividade antiinflamatória de complexos de ouro(I) contendo derivados da 6-benzilaminopurina (**Figura 138**).

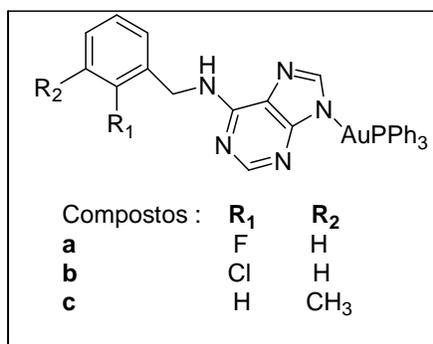


Figura 138 – Complexos de ouro(I) com atividade biológica sintetizados por Trávníček *et al.*

Estudos têm mostrado que complexos metálicos contendo como ligantes unidades aromáticas podem apresentar um mecanismo de ação que envolve a inserção das moléculas planares entre as bases do DNA (ácido desoxirribonucléico). Este tipo de mecanismo, intercalação, vem sendo muito estudado e várias drogas clinicamente usadas, como as antraciclinas, atuam dessa forma (Cullinane *et al.*, 1994; Wilman, 1990; De Almeida *et al.*, 2005). Além disso, complexos de ouro(I) contendo unidades aromáticas têm apresentado potente ação antiartrítica (Ott, 2009). Outro fator a ser considerado é que complexos que possuem grupos aromáticos apresentam uma maior lipofilicidade, diminuindo assim a solubilidade em meio aquoso, aumentando o tempo de permanência no organismo, aumentando também a penetração pela membrana celular de natureza lipofílica e, conseqüentemente, a possibilidade de interação com as células tumorais.

Levando em consideração que anéis aromáticos, tiazolidínicos e que compostos contendo núcleos oxadiazolidínicos estão presentes em várias substâncias com aplicação farmacológica e que complexos metálicos de platina e ouro com tions heterocíclicas têm atraído atenção significativa da comunidade científica, planejou-se nessa parte do trabalho a preparação de ligantes e complexos de ouro com ligantes aminados e sulfurados derivados de aromáticos, da 1,3-tiazolidina-2-tiona e do 1,3,4-oxadiazol-2-tiona.

3.2. OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE

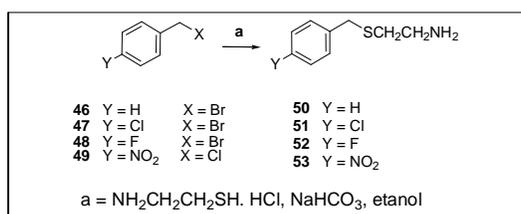
3.2.1. OBJETIVOS

O terceiro capítulo deste trabalho propõe a síntese, caracterização e avaliação da atividade citotóxica de novos complexos de ouro(I) e ouro(III) com ligantes sulfurados e aminados, derivados da 2-(tiobenzil)-etanamina, da benzilmercaptana, da 1,3-tioazolidina-2-tiona e da 1,3,4-oxadiazol-2-tiona.

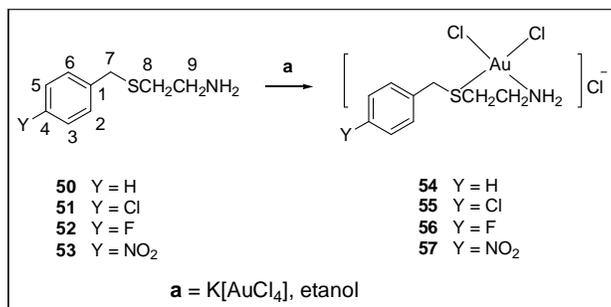
3.2.2. PLANO DE SÍNTESE

3.2.3. PLANO DE SÍNTESE DOS LIGANTES SULFURADOS E AMINADOS DERIVADOS DA 2-(TIOBENZIL)-ETANAMINA E DE SEUS COMPLEXOS DE OURO(III)

Com o intuito de obter os ligantes derivados da 2-tiobenzil-etanamina, os haletos de benzila (**Esquema 17**) serão submetidos à reação de substituição nucleofílica, com excesso do cloridrato de 2-aminoetanotiol em presença de bicarbonato de sódio. Após a purificação e caracterização dos ligantes, os complexos de ouro(III) serão preparados pela reação com $K[AuCl_4]$ (**Esquema 18**).



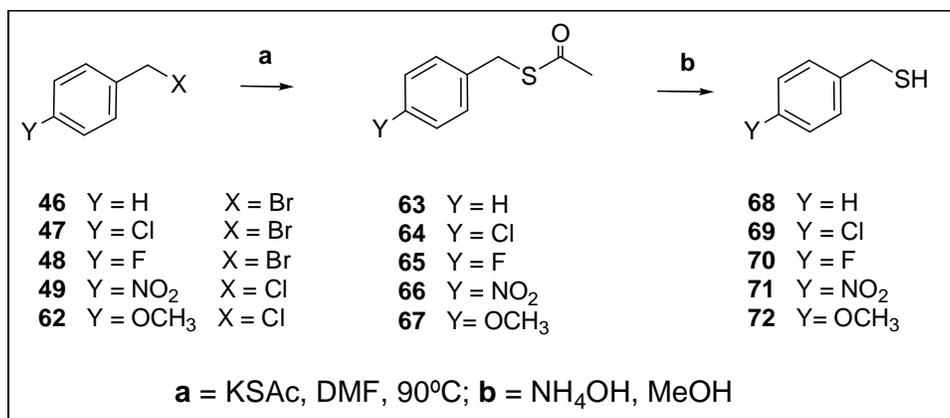
Esquema 17- Plano de síntese para obtenção dos ligantes derivados da 2-tiobenzil-etanamina.



Esquema 18- Plano de síntese para obtenção dos complexos de ouro(III) com ligantes derivados da 2-tiobenzil-etanamina.

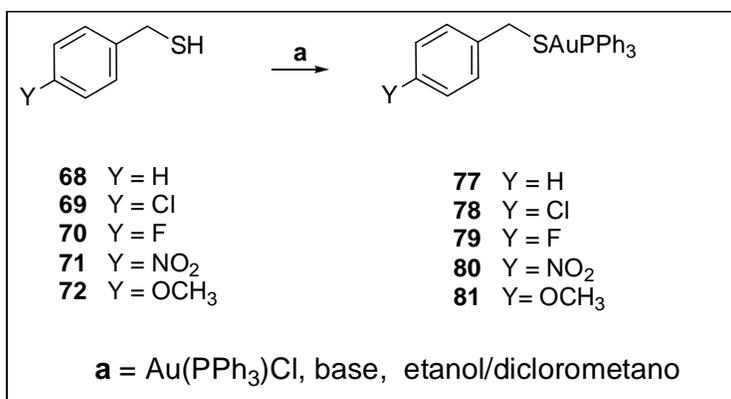
3.2.4. PLANO DE SÍNTESE DOS LIGANTES SULFURADOS BENZILMERCAPTANAS E DE SEUS COMPLEXOS DE OURO(I)

Para obtenção dos ligantes **68-72** serão preparados inicialmente os intermediários **63-67** através da reação dos respectivos brometos ou cloretos de benzila em DMF com tioacetato de potássio. Os ligantes **68-72** serão preparados através da clivagem dos grupos acetila com hidróxido de amônio (**Esquema 19**).



Esquema 19- Plano de síntese para obtenção dos ligantes benzilmercaptanas.

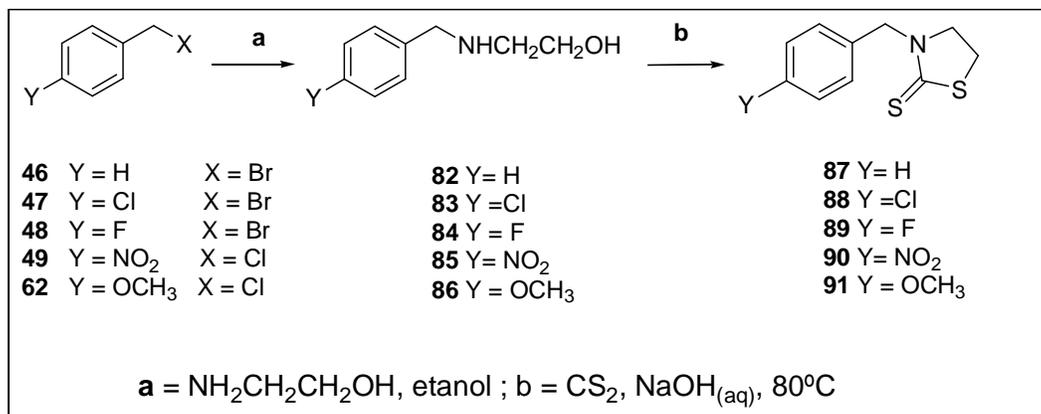
Os complexos de ouro(I) serão obtidos através da reação dos ligantes **68-72** com cloro(trifenilfosfina)ouro(I) em mistura etanol/diclorometano em meio básico (**Esquema 20**).



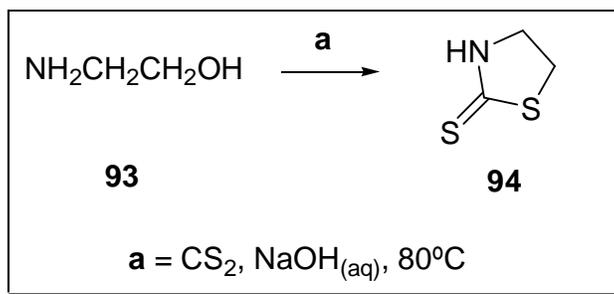
Esquema 20 - Plano de síntese para obtenção dos complexos com ligantes sulfurados benzilmercaptanas.

3.2.5. PLANO DE SÍNTESE DOS LIGANTES DERIVADOS DA 3-BENZIL-1,3-TIAZOLIDINA-2-TIONA E DE SEUS COMPLEXOS DE OURO(I)

Primeiramente serão obtidos os intermediários **82-86**, através da reação dos brometos ou cloretos de benzila com excesso de etanolamina em etanol. Posteriormente, os intermediários **82-86** e a etanolamina **93** serão tratados com dissulfeto de carbono em meio básico para gerar os ligantes **87-91** e **94**, conforme os **Esquemas 21** e **22**.

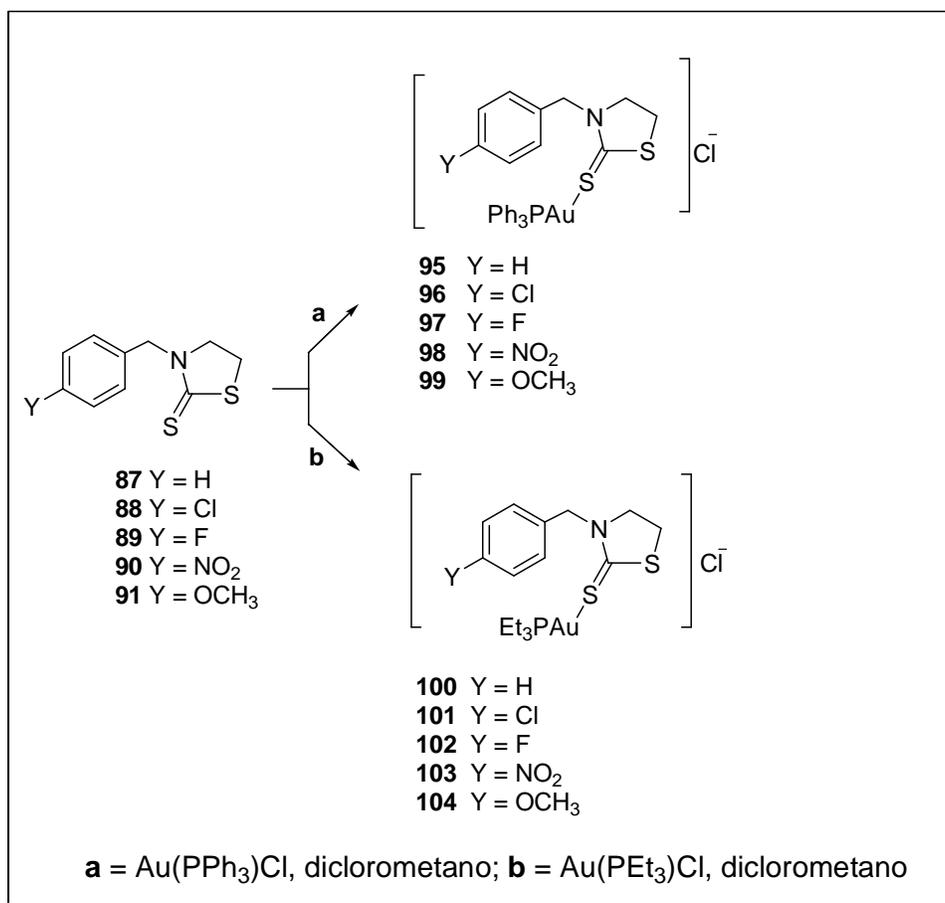


Esquema 21 - Plano de síntese para obtenção dos ligantes derivados da 3-benzil-1,3-tiazolidina-2-tiona **87-91**.

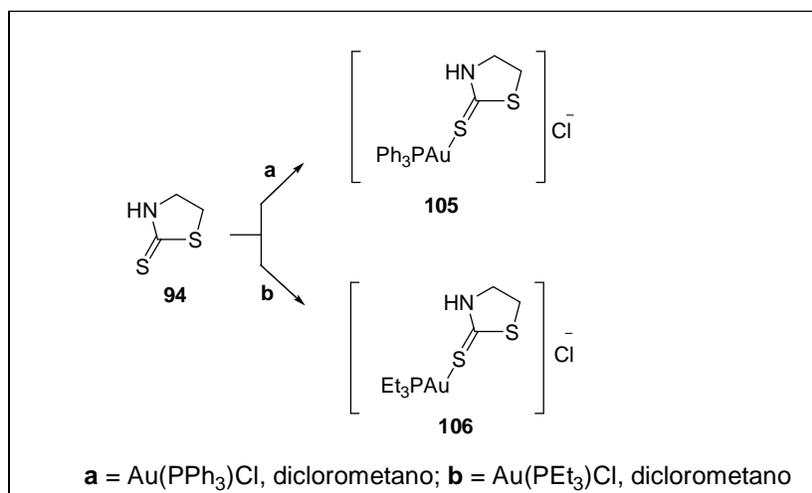


Esquema 22 - Plano de síntese para obtenção do ligante 1,3-tiazolidina-2-tiona **94**.

Os complexos **95-104** e os **105** e **106** serão obtidos a partir da reação dos respectivos ligantes com cloro(trifenilfosfina)ouro(I) ou cloro(trietilfosfina)ouro(I) em diclorometano (**Esquemas 23** e **24**).



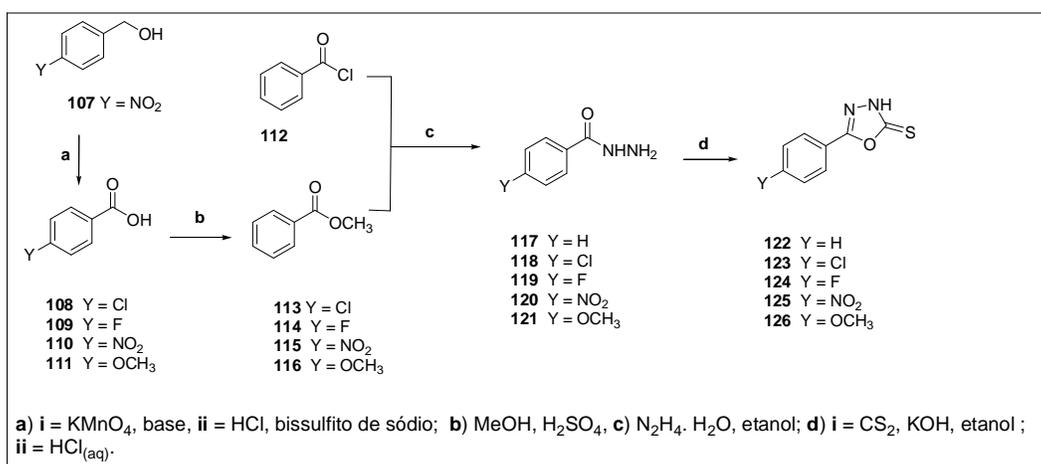
Esquema 23 - Plano de síntese para obtenção dos complexos de ouro com ligantes derivados da 3-benzil-1,3-tiazolidina-2-tiona.



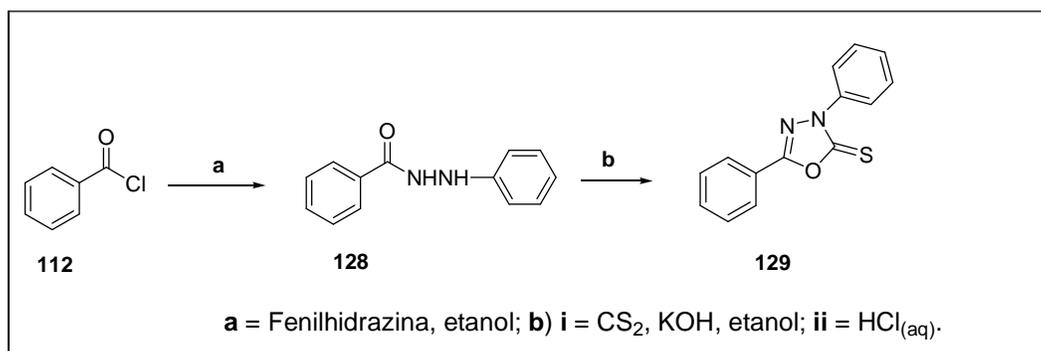
Esquema 24 - Plano de síntese para obtenção dos complexos de ouro com o ligante 1,3-tiazolidina-2-tiona **94**.

3.2.6. PLANO DE SÍNTESE DOS LIGANTES DERIVADOS DA 5-FENIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-TIONA E DE SEUS COMPLEXOS DE OURO(I)

Inicialmente será obtido o ácido 4-nitrobenzóico pelo tratamento do álcool 4-nitrobenzílico com permanganato de potássio em meio básico. Posteriormente, serão obtidos os ésteres **113-116**. As hidrazidas **117-121** e **128** serão preparadas através da reação do cloreto de benzoíla ou dos respectivos ésteres com hidrazina ou fenilhidrazina. O tratamento das hidrazinas **117-121** e **128** com dissulfeto de carbono em meio básico e posterior acidificação, fornecerá os ligantes **122-126** e **129** (Esquemas **25** e **26**).

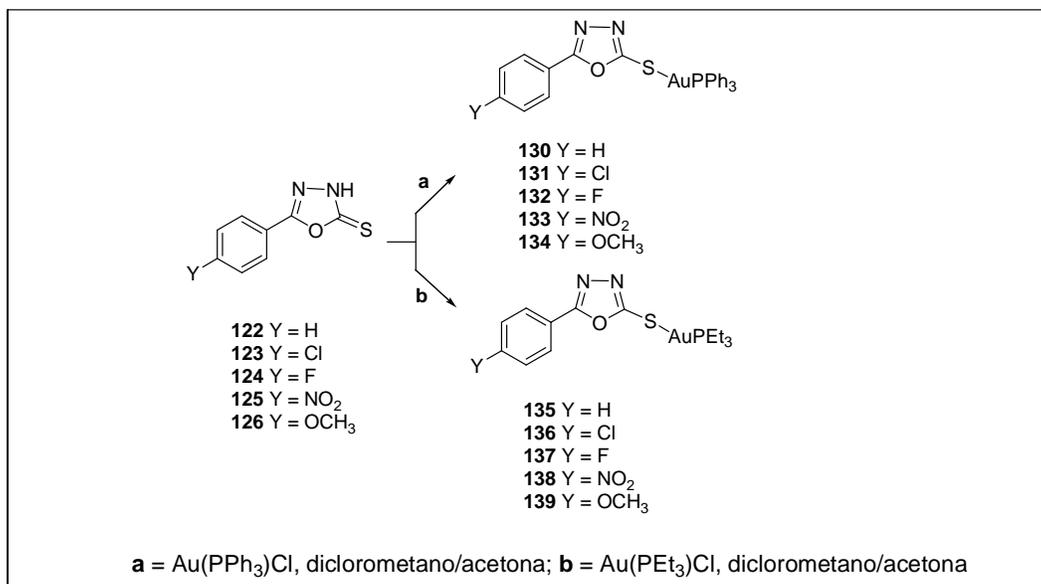


Esquema 25 - Plano de síntese para obtenção dos ligantes derivados da 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona.

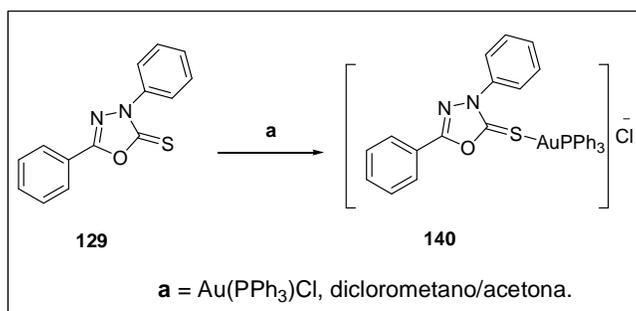


Esquema 26 - Plano de síntese para obtenção do ligante 3,5-difenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona **129**.

Os complexos **130-139** e **140** serão obtidos pela reação dos respectivos ligantes com cloro(trifenilfosfino)ouro(I) ou cloro(trifenilfosfino)ouro(I) em mistura acetona/diclorometano conforme os **Esquemas 27 e 28**.



Esquema 27 - Plano de síntese para obtenção dos complexos de ouro **130-139** com ligantes derivados da 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona.



Esquema 28 - Plano de síntese para obtenção do complexo de ouro **140** a partir do ligante 3,5-difenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona **129**.

3.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

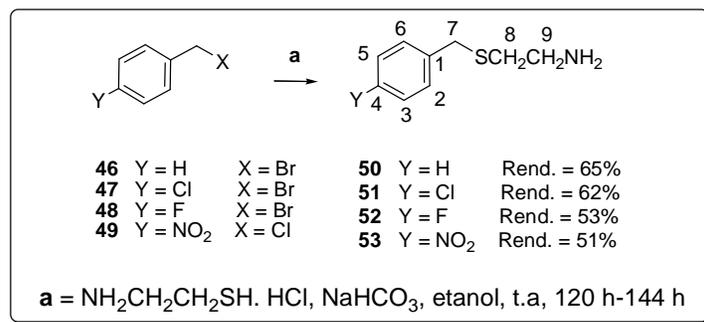
Todas as reações foram acompanhadas por CCD. Os produtos sintetizados foram purificados por cromatografia em coluna, por extração líquido-líquido, recristalização e/ou placa preparativa. Para caracterização e elucidação da fórmula estrutural das substâncias sintetizadas foram utilizadas as técnicas analíticas: IV, Raman, RMN de ¹H

e de ^{13}C , faixa de fusão para os compostos sólidos, espectroscopia de massas e análise de raios X para alguns complexos. Devido à semelhança estrutural entre várias substâncias serão discutidos em cada etapa apenas alguns espectros representativos de cada uma das classes de compostos.

OBS: Por razões didáticas, para a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , foram utilizadas neste trabalho numerações para os átomos de hidrogênio e de carbono dos compostos sintetizados as quais podem não corresponder àquela utilizada na nomenclatura IUPAC.

3.3.1. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES SULFURADOS E AMINADOS DERIVADOS DA 2-(TIOBENZIL)-ETANAMINA

Os ligantes **50-53** foram preparados por meio da reação dos brometos de benzila **46**, de 4-clorobenzila **47**, de 4-fluorobenzila **48** e do cloreto de 4-nitrobenzila **49**, com excesso do cloridrato de 2-aminoetanotiol em presença de bicarbonato de sódio em etanol a temperatura ambiente (Ghosh *et al.*, 2009) (**Esquema 29**). Os brometos **47** e **48** são comerciais, mas foram sintetizados neste trabalho a partir da reação dos respectivos álcoois pelo tratamento com ácido bromídrico. Os rendimentos obtidos para os ligantes **50 a 53** variaram de 51% a 65%.



Esquema 29 – Síntese dos ligantes derivados da 2-tiobenzil-etanamina.

A reação envolvida na preparação dos ligantes **50-53** é uma substituição nucleofílica do grupo abandonador (brometo ou cloreto) dos compostos **46 a 49** pelo enxofre da porção aminoetanotiol. Vale ressaltar que essa substituição poderia ocorrer também pelo átomo de nitrogênio do aminoetanotiol. De acordo com os dados espectroscópicos na região do infravermelho obtidos para os ligantes, observamos uma banda de intensidade média

próxima a $3400\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$, que foi atribuída ao estiramento da ligação N-H. Observamos, também, pequenas bandas na região de 2860 cm^{-1} a 2490 cm^{-1} que poderiam ser atribuídas ao estiramento da ligação S-H, porém de acordo com Silverstein *et al.*, 2007; a banda de absorção correspondente ao estiramento da ligação S-H aparece com uma intensidade muito fraca e é encontrada com dificuldade nos espectros dos respectivos compostos. Os espectros obtidos na região do infravermelho para os compostos **50-53** não forneceram indícios de qual átomo atua como nucleófilo. Para certificarmos que a substituição ocorreu pelo átomo de enxofre da porção aminoetanotiol realizamos a acetilação do composto **53**, obtendo-se como produto o *N*-[2-(4-nitro-tiobenzil)etil]acetamida. Outro fato que nos ajudou a elucidar que a substituição nucleofílica do grupo abandonador ocorreu por tal átomo de enxofre foi a obtenção da estrutura cristalina por análise de raios X, dos ligantes **51** e **53** sob a forma de cloridratos, o que será discutido mais adiante.

Devido à semelhança estrutural destes compostos serão discutidos apenas os dados para o ligante **50**.

A **Figura 154** mostra o espectro no infravermelho obtido para este ligante. Observa-se uma banda larga de absorção em 3406 cm^{-1} que foi atribuída ao estiramento da ligação N-H. O espectro fornece indícios da ocorrência da reação. Como relatado anteriormente, os dados obtidos no espectro no infravermelho não foram conclusivos para elucidar se a substituição nucleofílica ocorrera pelo átomo de enxofre do aminoetanotiol.

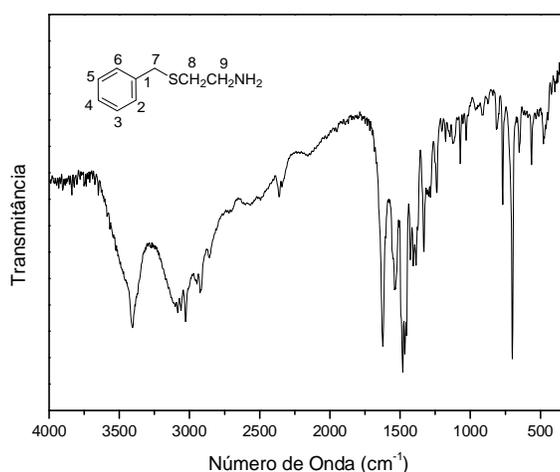


Figura 139 - Espectro no infravermelho do ligante **50**.

No espectro de RMN de ^1H do ligante **50** (**Figura 140**), além dos sinais correspondentes aos hidrogênios H-7 e aromáticos, também presentes no espectro do material de partida, observa-se um tripleto em δ 2,56 referente aos hidrogênios H-8, um simpleto largo em δ 2,69 atribuído aos hidrogênios do grupo NH_2 e outro tripleto em δ 2,86 referente aos hidrogênios H-9.

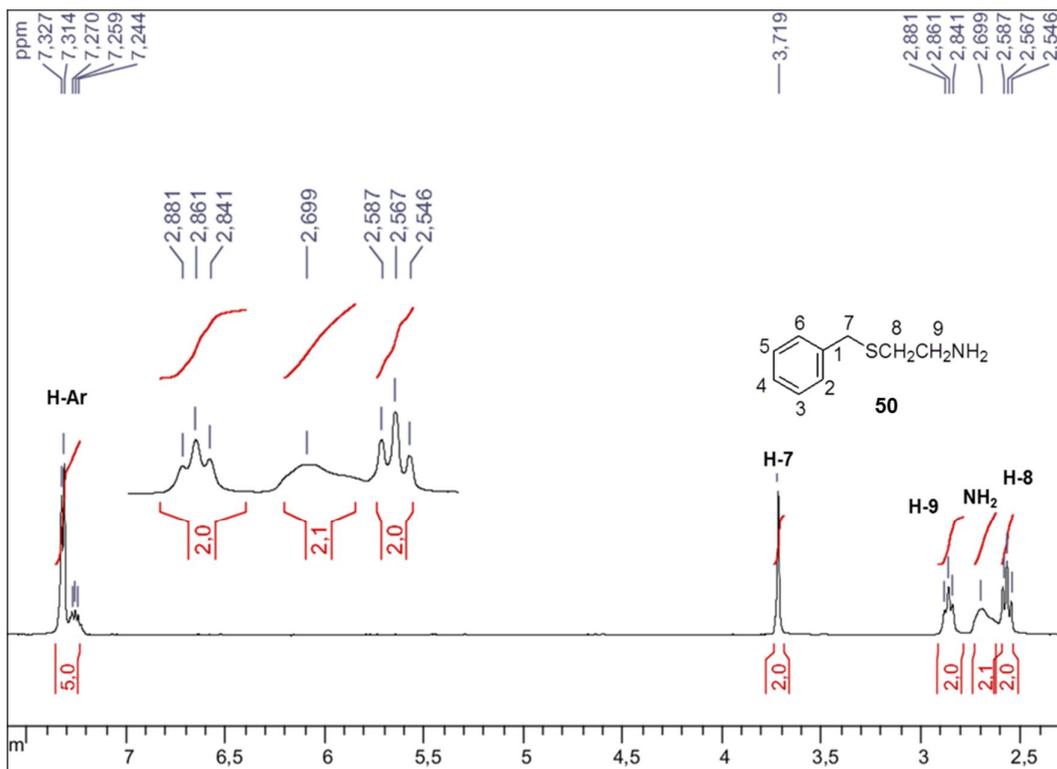


Figura 140 - Espectro de RMN de ^1H do composto **50** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 141**), os sinais referentes aos carbonos metilênicos CH_2S e CH_2NH_2 aparecem em δ 34,6 e δ 36,0 sugerindo a substituição nucleofílica pelo átomo de enxofre da porção aminoetanotiol, pois dados da literatura (Pretsch *et al.*; 1989, Silverstein *et al.*, 2007) mostram que o deslocamento químico do carbono do grupo CH_2SH ocorre entre δ 28,0 e δ 26,4. Os sinais correspondentes ao C-7 e aos carbonos aromáticos foram observados em δ 40,6 (C-7); δ 127,2 (C-4); δ 128,6 (C-3, C-5); δ 128,9 (C-2, C-6) e δ 138,4 (C-1).

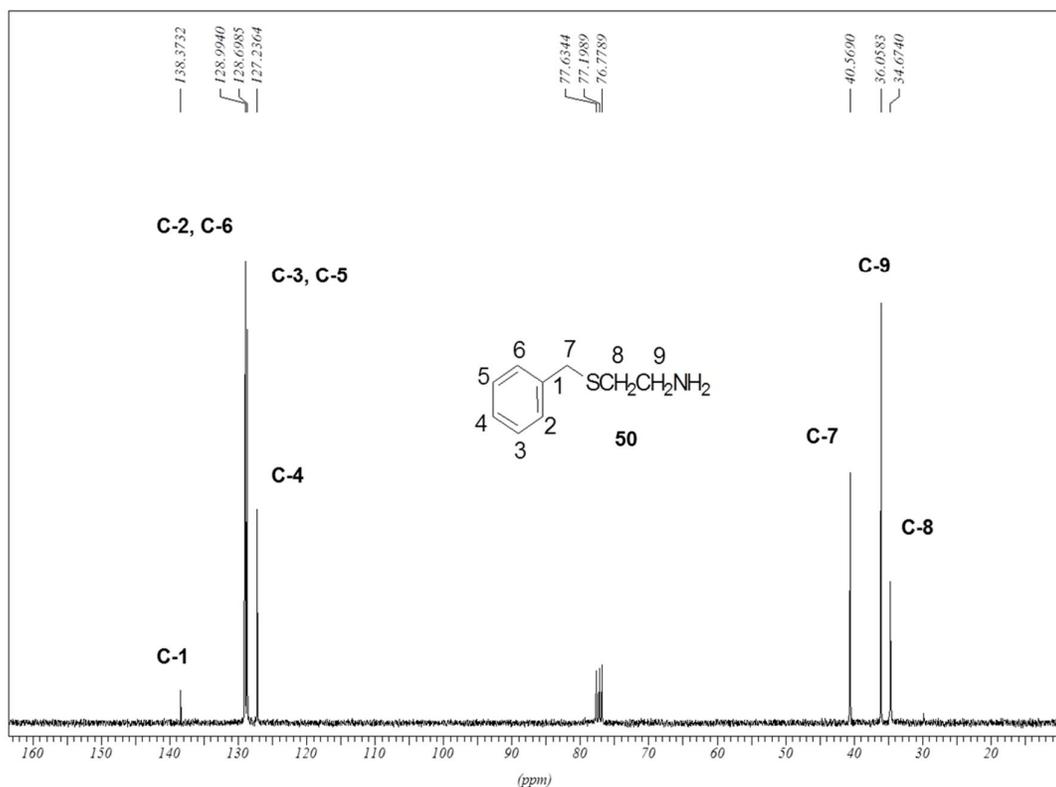


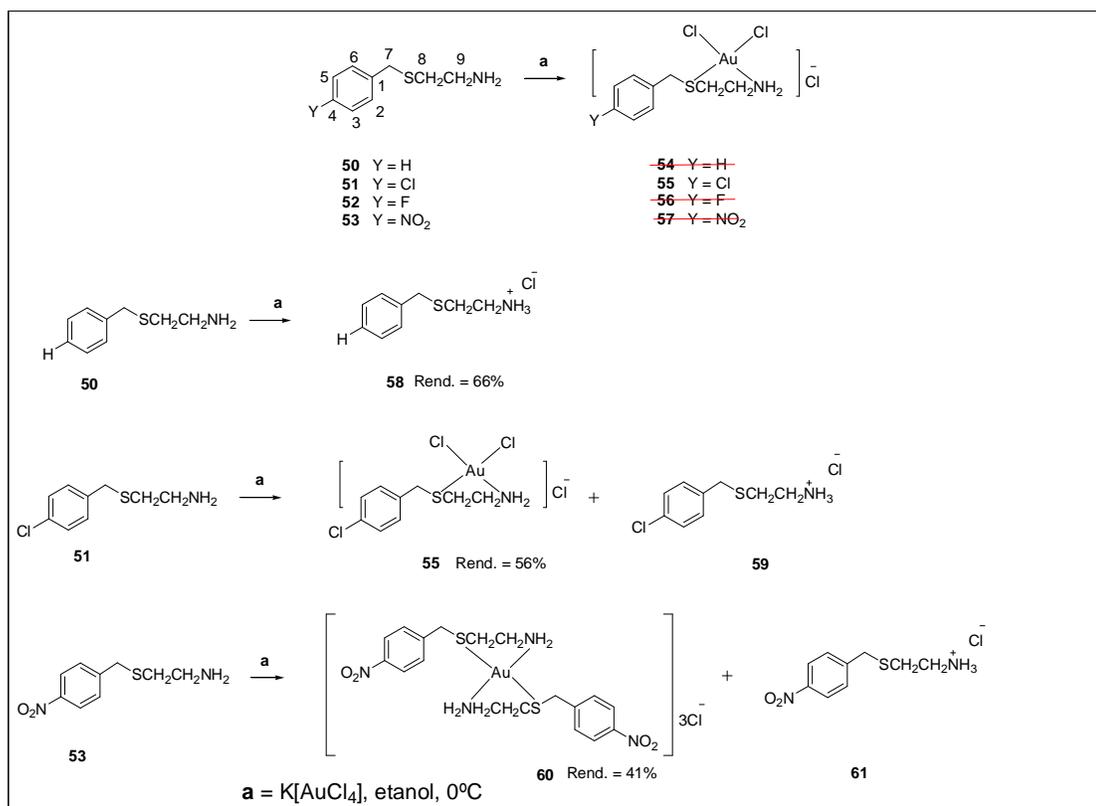
Figura 141 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **50** (CDCl₃ 75 MHz).

3.3.2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE OURO(III) COM LIGANTES SULFURADOS E AMINADOS DERIVADOS DA 2-(TIOBENZIL)-ETANAMINA

Os complexos **55** e **60** foram sintetizados a partir da reação dos ligantes **51** e **53**, previamente dissolvidos em etanol, com K[AuCl₄], à temperatura de 0°C (proporção 1:1). Durante a síntese dos complexos verificou-se que ocorreu também a formação dos respectivos cloridratos dos ligantes, **51** e **53**, que foram isolados e caracterizados por análise de raios X (**Esquema 30**).

A tentativa de síntese do complexo **54** conduziu à formação do cloridrato do ligante, composto **58** e não do complexo almejado. O composto **58** mostrou-se altamente estável à luz, apresentou uma coloração cinza claro, uma alta solubilidade em água e em metanol. Observou-se que durante a reação o pH se mantinha ácido, o que pode ter favorecido a formação do cloridrato. Em virtude destes resultados, optou-se por mudar as condições de reação e utilizar meio básico, porém um novo produto marrom foi obtido, o qual mostrou-se insolúvel na maioria dos solventes orgânicos, sendo apenas

solúvel em DMSO, cuja estrutura química não foi possível elucidar. A tentativa de síntese do complexo **56** forneceu um produto na forma de óleo viscoso vermelho. Durante a realização do espectro de RMN em DMSO desse composto ocorreu no tubo de RMN a formação de um precipitado, o que dificultou a obtenção de seu espectro. As estruturas dos complexos **55** e **60** foram propostas com base nos dados espectroscópicos e de análise elementar. Os dados de análise elementar obtidos para o complexo **60** (**Tabela 12**) indicam que o complexo foi formado com a estequiometria (2:1 ligante:metal). Verificou-se que a análise elementar do complexo **55** (**Tabela 12**) não forneceu bons resultados, mas de acordo com o valores encontrados, acredita-se que o complexo formado apresente a estequiometria (1:1 ligante:metal), formando um quelato com a porção do aminoetanotiol.



Esquema 30 – Síntese dos complexos de ouro(III) com ligantes derivados do 2-(tiobenzil)-etanamina.

No espectro no infravermelho do complexo **55** (**Figura 142**) podem ser observadas além de outras bandas de absorção, também presentes no espectro do ligante, o

surgimento de novas bandas em 466 cm^{-1} , 375 cm^{-1} e 321 cm^{-1} que foram atribuídas aos estiramentos das ligações Au-N, Au-S e Au-Cl, respectivamente.

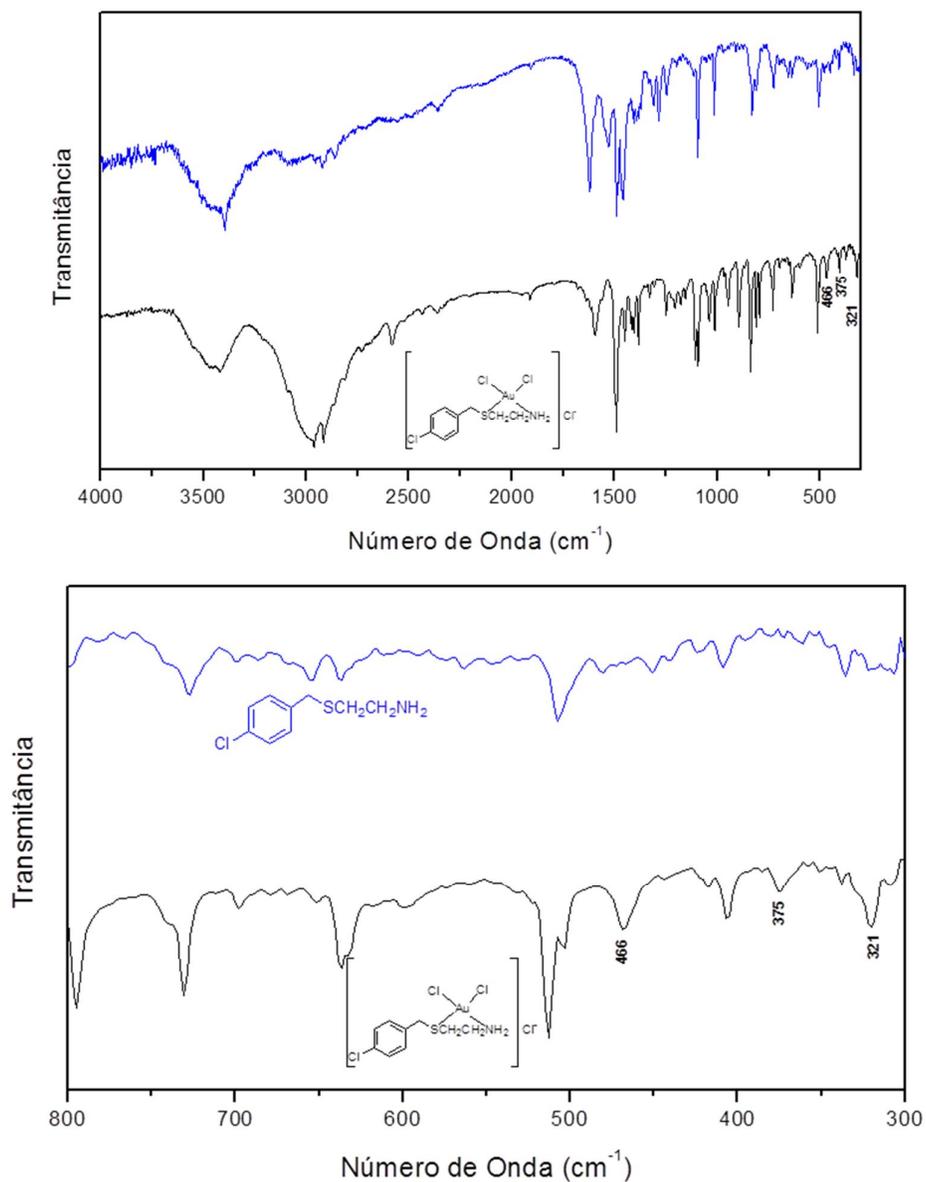


Figura 142- Espectro no infravermelho do ligante **51** e do complexo **55** e expansão de 800 a 300 cm^{-1} .

A expansão na região de $800\text{ a }300\text{ cm}^{-1}$ do espectro no infravermelho do complexo **60**, comparado com o espectro do ligante **53** (**Figura 143**), mostra o aparecimento de duas novas bandas de absorção a $467\text{ e }373\text{ cm}^{-1}$ atribuídas aos estiramentos das ligações Au-N e Au-S, respectivamente.

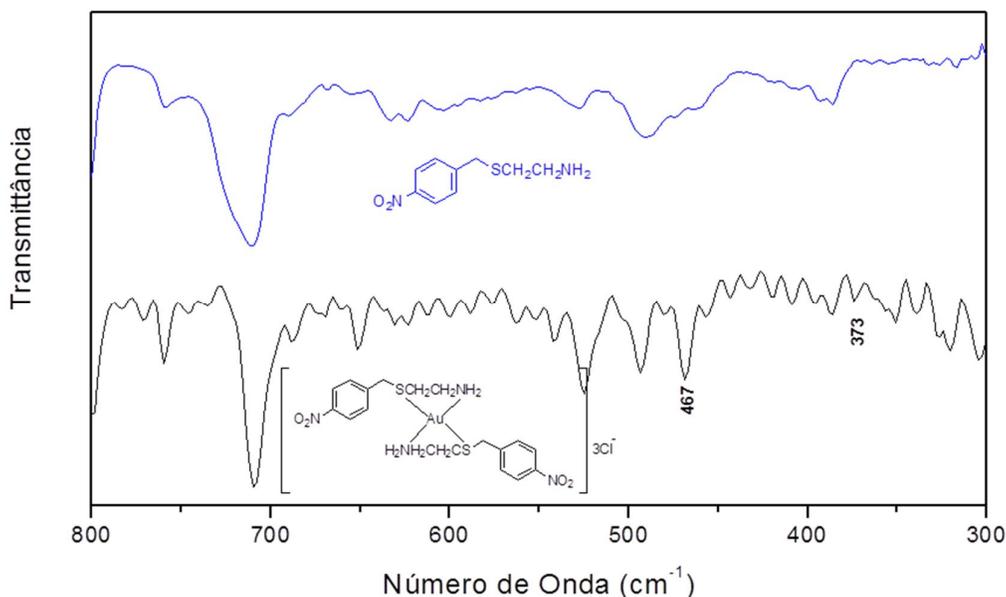


Figura 143 - Espectro no infravermelho do ligante **53** e do complexo **60**, expansão de 800 a 300 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C do complexo **55**, com relação ao espectro do ligante **51**, podem-se observar variações significativas quanto aos deslocamentos químicos, mas não se observou mudanças nas multiplicidades dos sinais após a complexação. A **Tabela 10** resume estas variações para os sinais dos hidrogênios e carbonos metilênicos da porção aminoetanotiol e para os sinais referentes aos hidrogênios do grupo NH_2 .

Tabela 10- Valores dos deslocamentos químicos mais significativos de RMN de ^1H e de ^{13}C , para os sinais dos hidrogênios e carbonos da unidade aminoetanotiol do ligante **51** e do complexo **55** ($\text{DMSO-}d_6$), 300 e 75 MHz, respectivamente.

Compostos	Deslocamentos químicos (ppm)				
	Hidrogênios			Carbonos	
	$\underline{\text{CH}}_2\text{S}$	$\underline{\text{CH}}_2\text{NH}_2$	NH_2	$\underline{\text{CH}}_2\text{S}$	$\underline{\text{CH}}_2\text{NH}_2$
Ligante 51	2,44	2,70	4,17	30,7	33,5
Complexo 55	2,64	2,92	8,19	27,6	33,8

No espectro de RMN de ^1H do complexo **60** (**Figura 144**) observa-se um tripleto em δ 2,68 ($J_{8-9} = 7,2$ Hz) referente aos hidrogênios H-8, H-8' e dois simpletos, um em δ 2,96 e outro em δ 4,00 referentes aos hidrogênios H-9, H-9' e H-7, H-7', respectivamente.

Os sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos aparecem entre δ 7,64 e δ 8,27, e o sinal correspondente aos hidrogênios ao grupo NH_2 em δ 8,27.

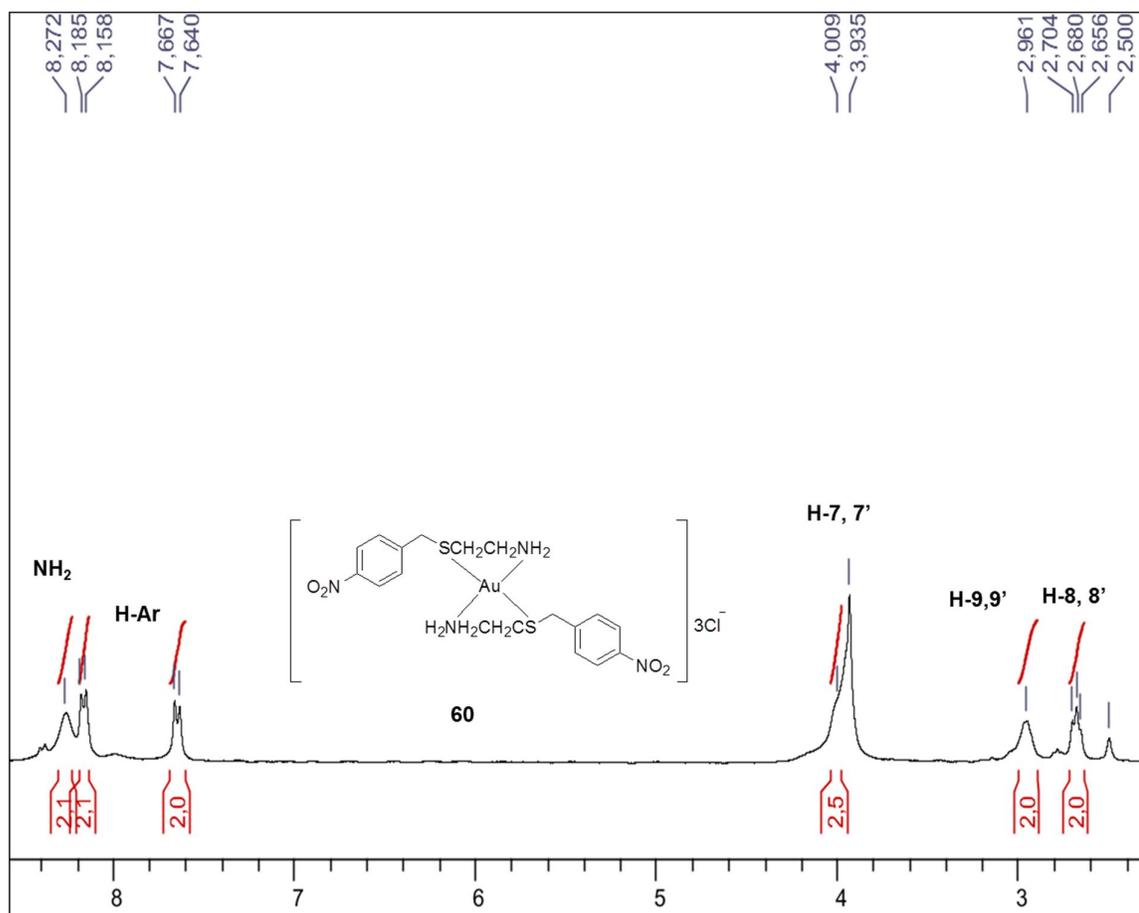


Figura 144 - Espectro de RMN de ^1H composto **60** ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C do complexo **60** (**Figura 145**) observam-se sinais em δ 27,6; δ 33,7 e δ 38,9 atribuídos aos carbonos metilênicos C-8, C-8'; C-9, C-9' e C-7, C-7', respectivamente e sinais na região entre δ 123,6 e δ 146,8 referentes aos carbonos aromáticos.

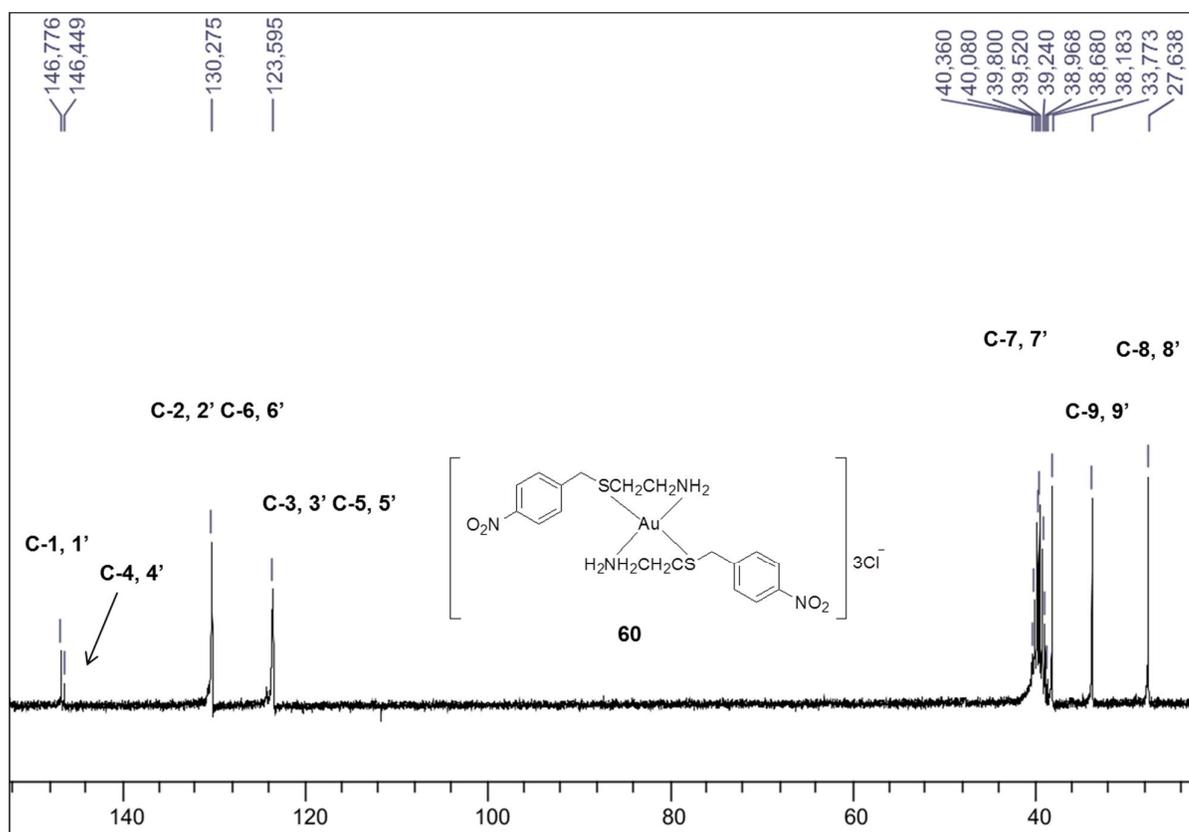
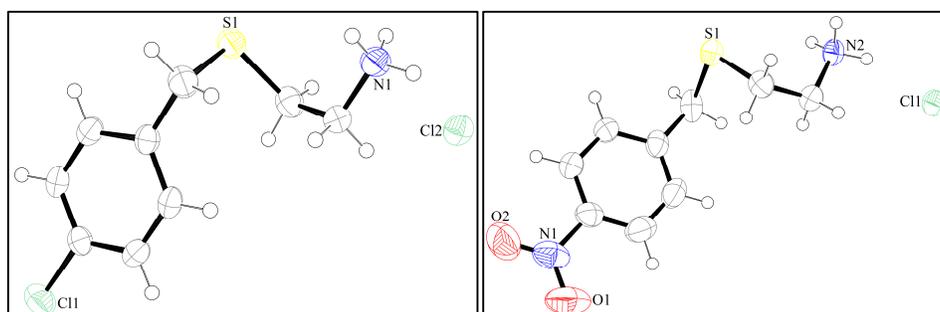


Figura 145 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **60** ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz).

Os compostos **59** e **61** cristalizaram durante a reação de complexação e foram caracterizados somente por difração de raios X. As estruturas foram determinadas utilizando um único cristal. Os compostos cristalizaram num sistema ortorrômbico e grupos espaciais $Pbca$ para o **59** e $P_21_21_21$ para o **61**.

A **Figura 146** mostra os diagramas de ORTEP e a **Tabela 11** os dados cristalográficos para estes compostos. Esses dados confirmam, de forma inequívoca, a ligação do grupo benzila ao átomo de enxofre, conforme descrito anteriormente.



Composto 59

Composto 61

Figura 146 – Diagramas de ORTEP dos compostos 59 e 61.

Tabela 11 – Dados de difração por raios X dos compostos 59 e 61.

Composto	59	61
Fórmula	C ₉ H ₁₃ Cl ₂ NS	C ₉ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S
Peso Molecular (g.mol ⁻¹)	238,16	248,72
Sistema Cristalino	Ortorrômbico	Ortorrômbico
Grupo Espacial	<i>Pbca</i>	<i>P212121</i>
a (Å)	11,2897(2)	5,3286(3)
b (Å)	6,94060(10)	7,7637(4)
c (Å)	28,9102(5)	28,6530(19)
V/Å ³	2265,32(6)	1185,36(15)
Z	8	4
Tamanho do Cristal (mm)	0,45 x 0,38 x 0,32	0,75 x 0,40 x 0,39
D _{calc} (g.cm ⁻³)	1,397	1,394
μ(Mo Kα) (cm ⁻¹)	0,713	0,481
Fator de Transmissão (min/max)	0,823/0,922	0,791/0,828
Reflexões Medidas/únicas	125397/3118	4092/2255
Reflexões Observ. [F _o ² >2σ(F _o ²)]	2579	2017
Nº. Parâmetros refinados	130	149
R[F _o >2σ(F _o)]	0,0342	0,0330
wR[F _o >2σ(F _o) ²]	0,0772	0,0655
S	1,072	1,077
RMS	0,043	0,035

A Tabela 12 mostra os dados da análise elementar (teórico e experimental) para os complexos 55 e 60.

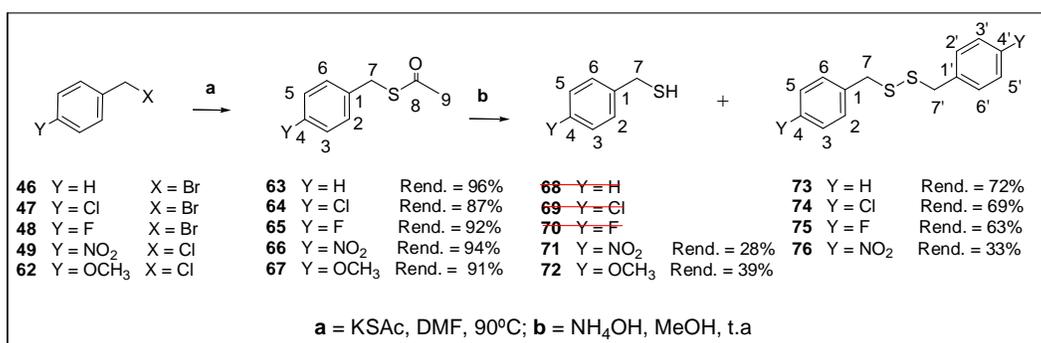
Tabela 12 – Dados de análise elementar teórico e experimental* para os complexos 55 e 60

Fórmula molecular	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
[C ₉ H ₁₂ NSAuCl ₂]Cl	21,40 (16,63)	2,39 (2,17)	2,77 (2,81)	6,35 (6,28)
C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₄ S ₂ AuCl ₃ · H ₂ O	28,98 (27,98)	3,51 (3,77)	7,51 (7,44)	8,60 (8,93)

*Valores experimentais entre parênteses.

3.3.3. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES SULFURADOS BENZILMERCAPTANAS.

Os ligantes **71-76** foram obtidos a partir da clivagem em meio básico do grupo acetila dos compostos **63-67** em 33-72% de rendimento. Os compostos de **63-67** foram preparados através da reação dos respectivos brometos ou cloretos com tioacetato de potássio em DMF à temperatura de 90°C (**Esquema 31**). Inicialmente, tinha-se como objetivo principal a obtenção dos tióis e não dos ligantes na forma de dissulfeto. Porém, a reação de desproteção dos compostos acetilados **63**, **64** e **65** só forneceu os dissulfetos **73**, **74** e **75** como produtos. A clivagem do grupo acetila do composto **66** forneceu o tiol **71** e o dissulfeto **76**, já a clivagem do composto acetilado **67** forneceu somente o tiol **72**. Todos esses compostos são comerciais, mas foram sintetizados neste trabalho para serem utilizados como ligantes na obtenção dos complexos de ouro(I).



Esquema 31 – Síntese dos ligantes derivados do dibenzil dissulfeto e da benzilmercaptana.

Devido à semelhança estrutural destes compostos serão discutidos os dados espectrais para os compostos, **65**, **71** e **76**.

No espectro de RMN de ¹H do composto **65** (**Figura 147**), além dos sinais correspondentes aos hidrogênios metilênicos H-7 e aromáticos, também presentes nos espectros dos materiais de partida, observa-se um simpleto em δ 2,27 referente aos hidrogênios metílicos.

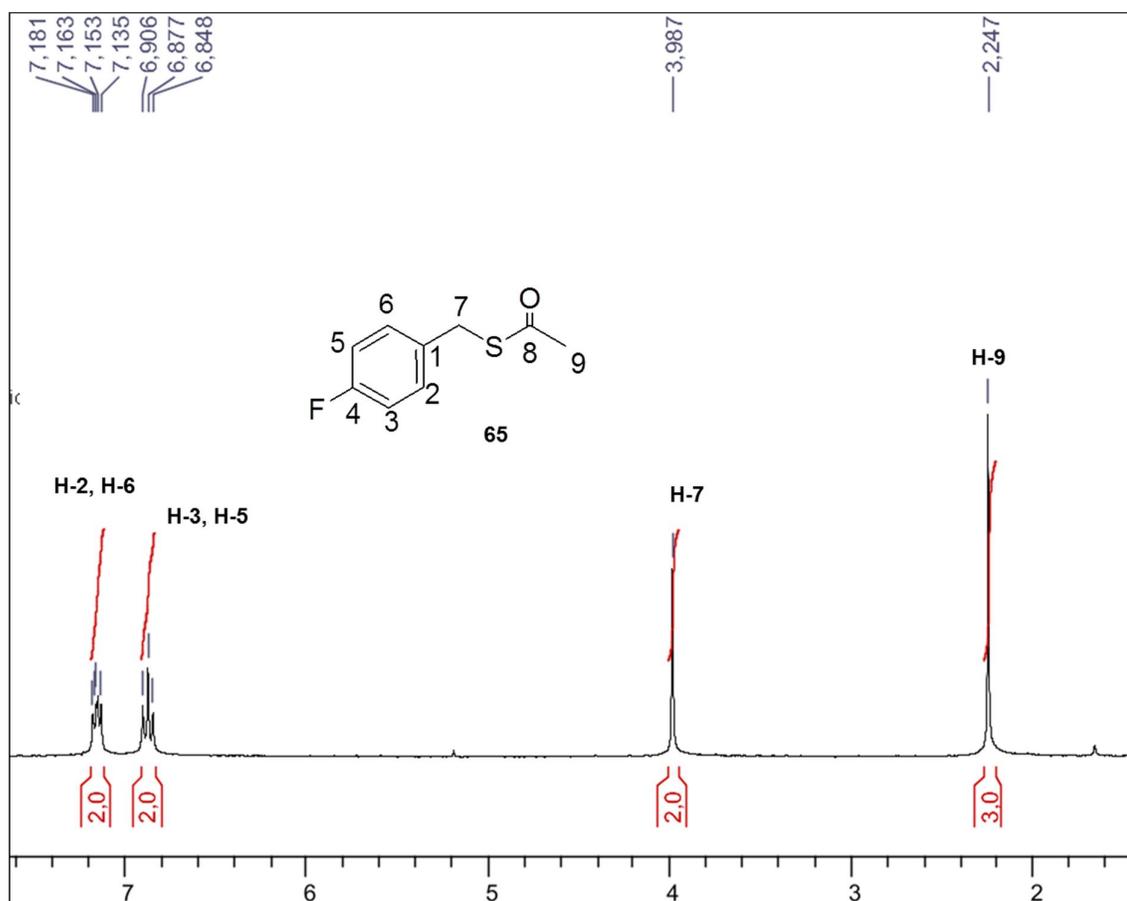


Figura 147 - Espectro de RMN de ¹H do composto **65** (CDCl₃, 300 MHz).

No espectro de RMN de ¹³C do composto **65** (**Figura 148**), os sinais referentes aos carbonos C-9 e C-7 aparecem em δ 30,4 e δ 32,8, respectivamente, enquanto que os sinais referentes aos carbonos aromáticos ocorrem na forma de dupletos centrados em δ 115,6 (C-3, C-5, $J_{C_{3,5-F}} = 22,2$ Hz), em δ 130,5 (C-2, C-6, $J_{C_{2,6-F}} = 8,2$ Hz), em δ 133,6 (C-1, $J_{C_{1-F}} = 3,5$ Hz), em δ 162,1 (C-4, $J_{C_{4-F}} = 243,8$ Hz); e um sinal em δ 195,0 atribuído ao carbono carbonílico.

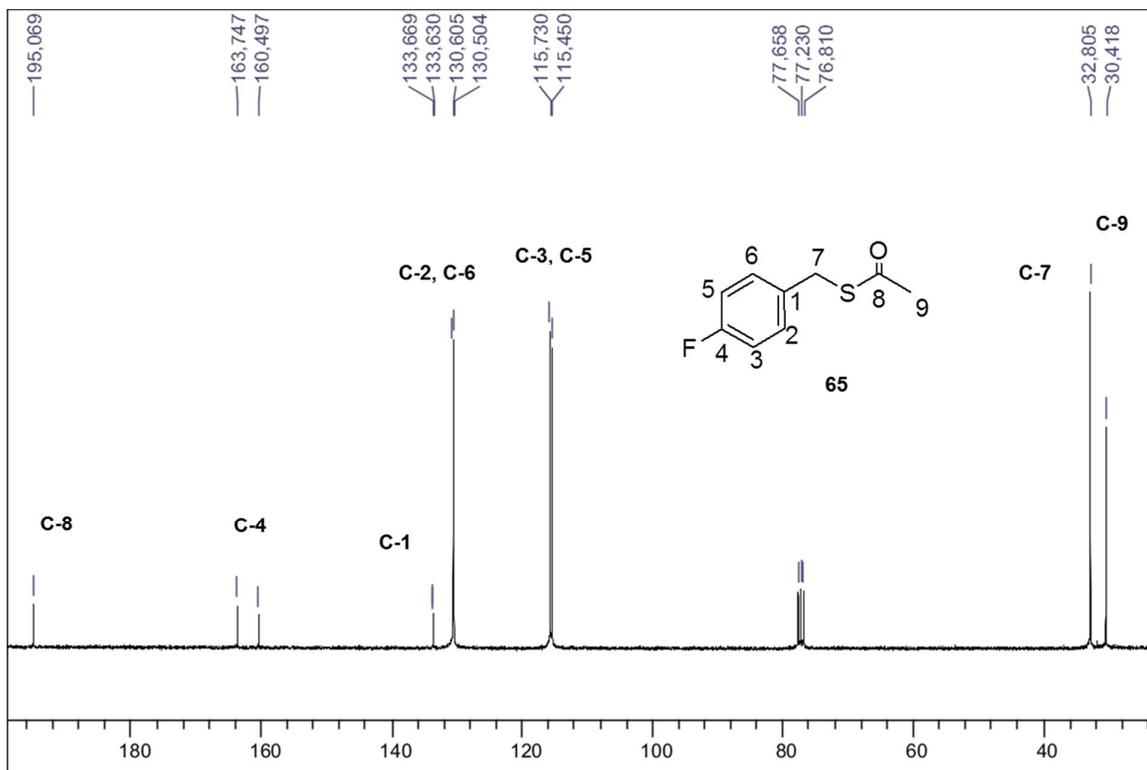


Figura 148 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **65** (CDCl_3 , 75 MHz).

Os valores das faixas de fusão encontrados para os compostos **71** e **76**, 52-54°C e 121-123°C, respectivamente, são condizentes com os valores descritos no catálogo Sigma Aldrich, 2012. O composto **76** apresentou um *R_f* superior ao do **71**.

Nos espectros no infravermelho dos compostos **66**, **71** e **76** (**Figura 149**), observa-se as bandas de absorção correspondentes ao estiramento da ligação N-O do grupo NO_2 entre 1536-1348 cm^{-1} . Não se observa nos espectros dos compostos **71** e **76** a presença da banda de absorção referente ao estiramento da ligação C=O a 1668 cm^{-1} presente no composto de partida acetilado **66**. Observa-se ainda, no espectro do composto **71** uma banda em 2554 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação S-H.

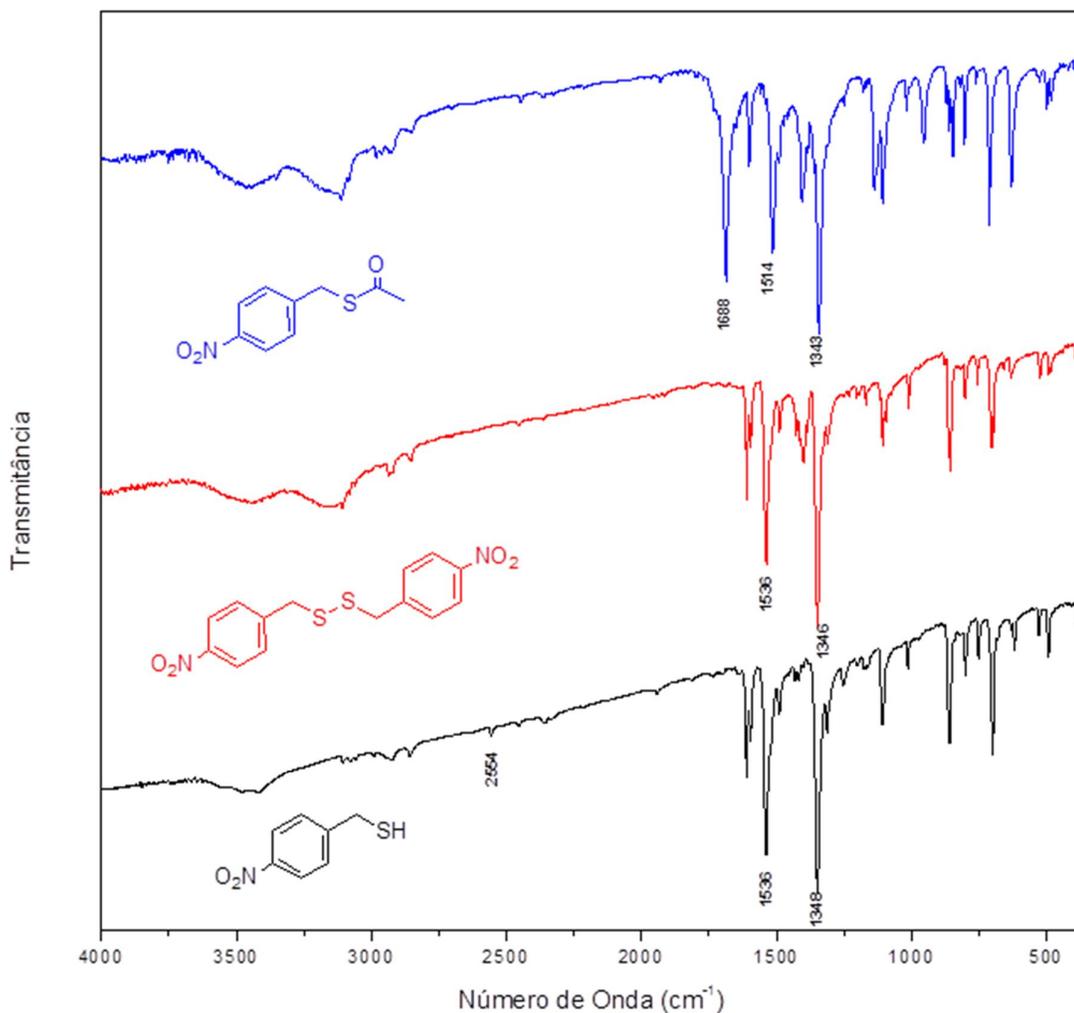


Figura 149 - Espectro no infravermelho dos compostos **66**, **71** e **76**.

Pela análise do espectro de RMN de ¹H do composto **71**, com relação ao espectro do composto **76**, (**Figura 150**) podem-se observar variações quanto a região e a multiplicidade do sinal dos hidrogênios do grupo CH₂S. O sinal referente aos hidrogênios H-7 e H-7' no composto **76** aparece como um simpleto em δ 3,70, enquanto no espectro de **71** o sinal referente ao H-7 aparece como um duplete em δ 3,80. Observa-se também no espectro de **71** um triplete em δ 1,83 atribuído ao hidrogênio do grupo SH.

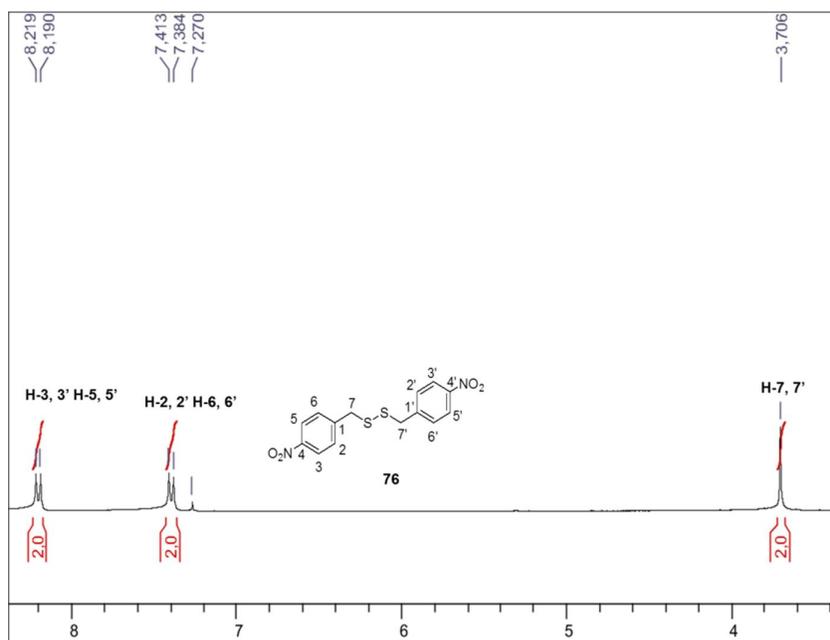
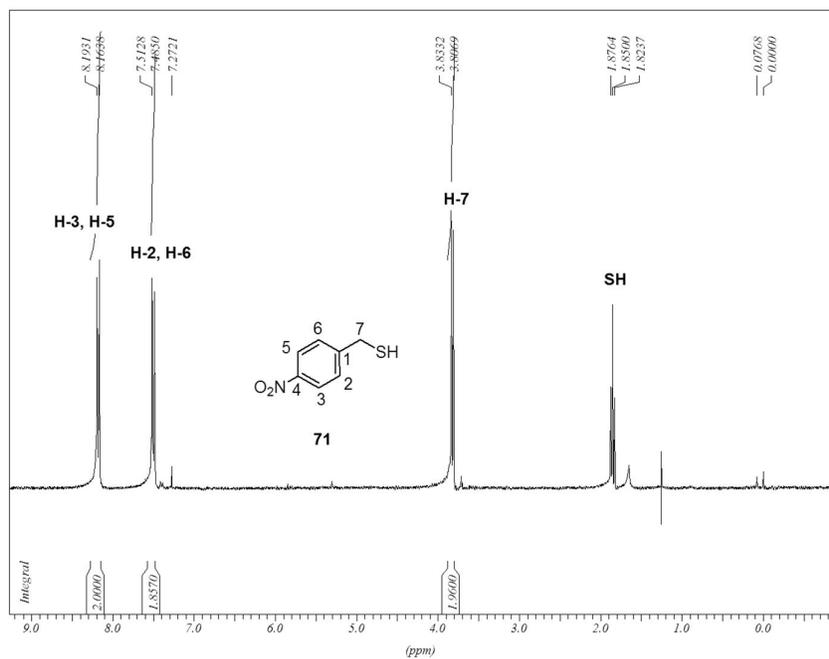


Figura 150 - Espectros de RMN de ^1H dos compostos **71** e **76** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **71** com relação ao composto **76** (**Figura 151**), além dos sinais dos carbonos aromáticos, observa-se um sinal em δ 28,5 referente ao carbono metilênico CH_2S . Já no espectro de **76** o sinal do carbono metilênico $\text{CH}_2\text{S-S}$ ocorre em δ 42,5.

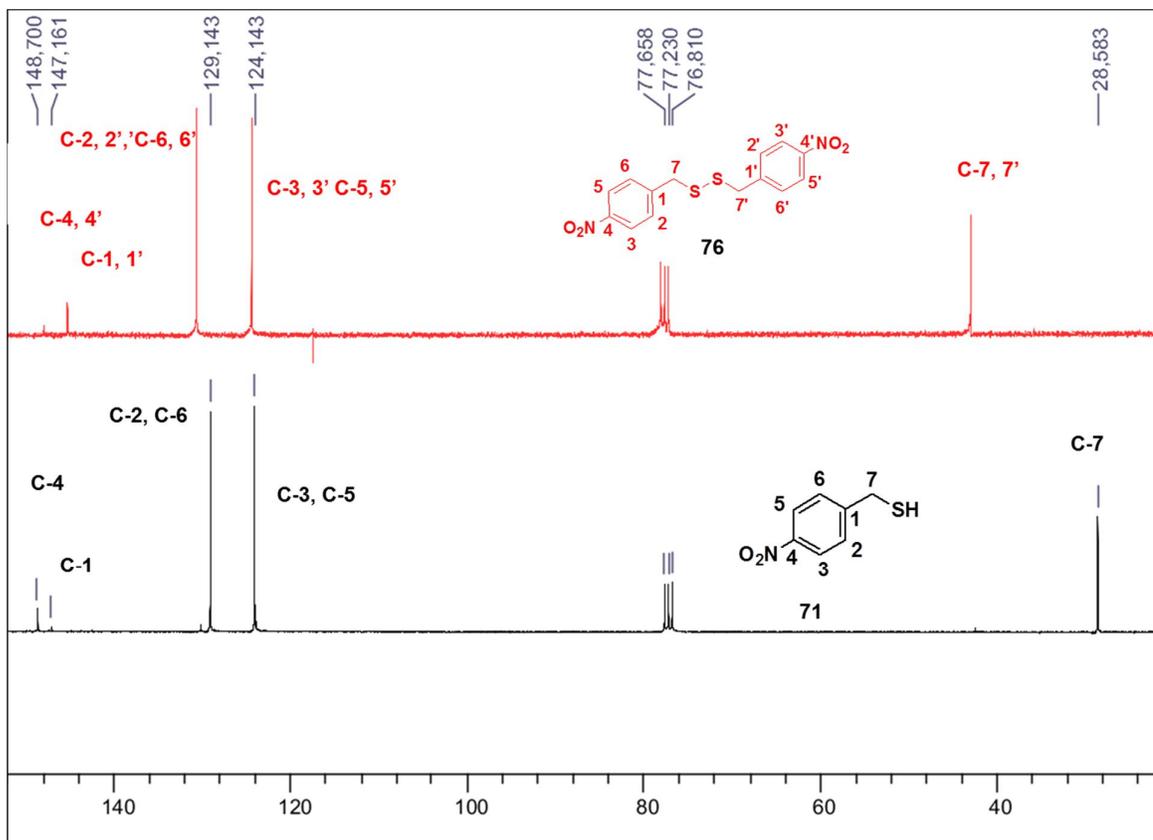


Figura 151 - Espectro de RMN de ¹³C dos compostos **76** e **71** (CDCl₃, 75 MHz).

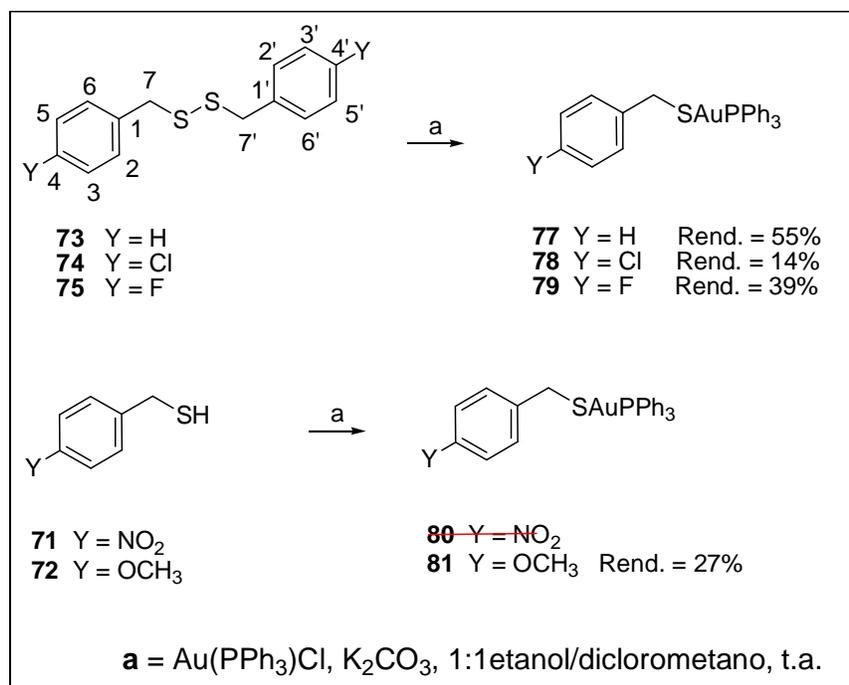
3.3.4. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE OURO(I) COM LIGANTES BENZILMERCAPTÂNICOS

Os complexos **77**, **78**, **79** e **81** foram obtidos a partir da reação dos compostos **73**, **74**, **75** e **72** com o cloro(trifenilfosfina)ouro(I) e carbonato de potássio em mistura (1:1) etanol/diclorometano, a temperatura ambiente e na ausência de luz (**Esquema 32**).

Inicialmente tinha-se como objetivo a obtenção dos complexos partindo-se dos ligantes na forma de tióis e não de dissulfetos como mostrado no **Esquema 32**. Porém, como não obtivemos os tióis correspondentes e partindo da hipótese de que a reação tiol-dissulfeto é reversível em meio básico, sintetizamos os complexos utilizando-se também dos dissulfetos como ligantes.

De acordo com análises realizadas para os complexos observou-se que os mesmos apresentam estruturas monoméricas de estequiometria 1:1 (ligante:metal) contendo

como ligantes tiolatos e uma unidade trifenilfosfina, sugerindo que durante a reação tenha ocorrido a quebra da ponte dissulfeto, gerando tiolatos que se complexam com o íon metálico.



Esquema 32 – Síntese dos complexos de ouro(I) com ligantes benzilmercaptânicos.

Durante a síntese dos complexos **78** e **79**, devido ao lento consumo dos reagentes, a temperatura foi aumentada para 40°C. Observou-se que tais condições não foram favoráveis, conduzindo à decomposição do complexo; o meio reacional se tornava amarelo, liberando ligante, sal de ouro(I) e um precipitado amarelo. Como discutido anteriormente, acredita-se que a decomposição se deve à formação de um polímero amarelo insolúvel de ouro(I) e tiolato. Assim, realizou-se a síntese dos complexos **78** e **79** a temperatura ambiente, os quais foram isolados por placa preparativa em rendimentos de 14% e 39%, respectivamente. Os complexos **77** e **81** foram isolados por precipitação em 55% e 27% rendimento, respectivamente. Várias tentativas foram realizadas para obtenção do complexo de ouro(I) **80** com o ligante **71**, utilizando-se das mesmas condições descritas anteriormente para a preparação dos complexos **77**, **78**, **79** e **81**. Porém, foi obtido um sólido com coloração vinho e, de acordo com os dados espectroscópicos obtidos e análise elementar para o produto formado, não foi possível elucidar sua estrutura química.

Comparando o espectro de RMN de ^1H do complexo **79** com o espectro do ligante **75** (**Figura 152**), podemos notar como preponderante o deslocamento dos sinais dos hidrogênios metilênicos H-7 e aromáticos para uma região mais distante do TMS. Os hidrogênios aromáticos H-3, H-3', H-5, H-5' no ligante mostram sinal de um triplete em δ 7,03 ($J_{3-F} = J_{3-2} = 8,4$ Hz) e os hidrogênios H-2, H-2', H-6, H-6' mostram sinal na forma de um multipeto em δ 7,19-7,23. Observa-se que os sinais dos hidrogênios aromáticos H-3, H-5 no complexo ocorrem como triplete em δ 6,81 ($J_{3-F} = J_{3-2} = 8,7$ Hz) e os sinais dos hidrogênios H-2, H-6 como multipeto em δ 7,63-7,70. O sinal dos hidrogênios do grupo PPh_3 aparece como multipeto em δ 7,41-7,53.

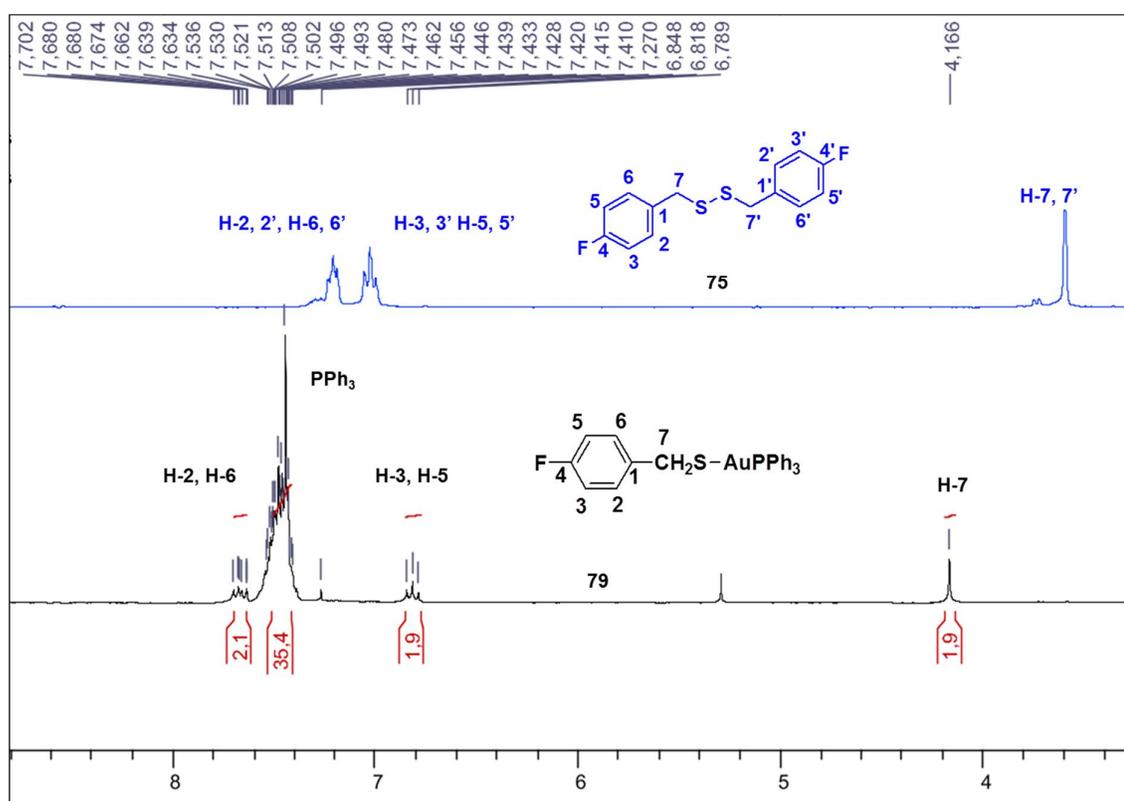


Figura 152 - Espectros de RMN de ^1H do ligante **75** e do complexo **79** (CDCl_3 , 300 MHz).

Os cristais dos complexos **77** e **78** foram formados em uma mistura diclorometano e etanol e foram isolados por filtração.

Para esses complexos conseguiu-se realizar medidas de difração de raios X, entretanto, o cristal obtido para o complexo **78** não forneceu bons parâmetros cristalográficos (**Tabelas 13, 14 e 15**).

O complexo **77** cristaliza no sistema ortorrômbico e grupo espacial $P2_12_12_1$. O ouro(I) está coordenado ao átomo de enxofre da benzilmercaptana e à fosfina terciária (PPh_3), em uma geometria linear levemente distorcida com ângulo de ligação $S1-Au1-P1 = 174,02(18)^\circ$. A **Tabela 13** mostra os dados cristalográficos e a **Tabela 14** a seleção dos principais parâmetros geométricos, distância de ligação (\AA) e ângulos de ligação ($^\circ$) para o composto **77**.

O complexo **78** cristaliza no sistema triclinico e grupo espacial P-1. A **Tabela 15** mostra os dados cristalográficos obtidos para este composto.

A **Figura 153** mostra os diagramas ORTEP para os compostos **77** e **78**.

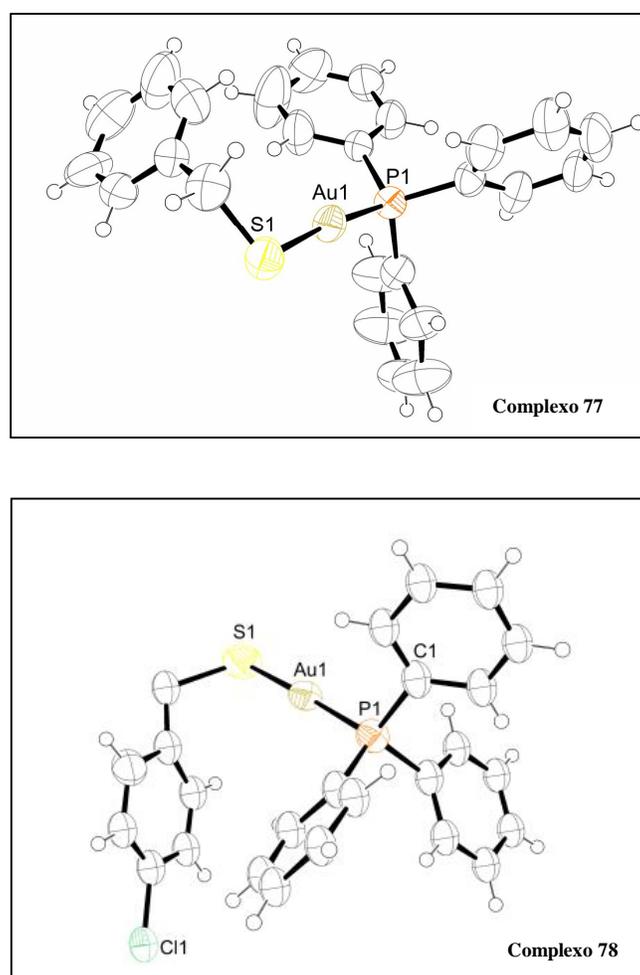


Figura 153 – Diagramas ORTEP para os compostos **77** e **78**.

Os dados de análise elementar para o complexo **77** se encontram na **Tabela 16** e os dados dos espectros de massas para os complexos **77**, **78**, **79** e **81** são mostrados na **Tabela 17**, os quais se mostraram condizentes com a formulação proposta.

Tabela 13 - Dados cristalográficos do complexo 77

Fórmula Molecular	C ₂₅ H ₂₂ AuPS
Massa Molecular / gmol ⁻¹	582,42
Densidade / mg.m ⁻³	1,740
Sistema Cristalino	Ortorrômbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Radiação	Molibdênio
a / Å	10,2110 (4)
b / Å	10,4630 (5)
c / Å	20,8119 (6)
Volume (Å ³)	2223,50 (15)
Temperatura (K)	293
Z	4
Tamanho do cristal (mm)	0,41 × 0,36 × 0,11
R[F ₂ > 2σ(F ₂)]	0,050
wR(F ²)	0,130
S	1,14

Tabela 14 - Seleção dos principais parâmetros geométricos, distância de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) para o composto **77**.

Au1—P1	2,271 (4)	C17—C16	1,37 (3)
Au1—S1	2,285 (4)	C7—C8	1,33 (3)
P1—C13	1,806 (17)	C7—C12	1,35 (2)
P1—C1	1,823 (16)	C12—C11	1,40 (3)
P1—C7	1,828 (18)	C14—C15	1,42 (3)
S1—C25	1,830 (19)	C10—C11	1,33 (4)
C13—C18	1,35 (3)	C10—C9	1,34 (4)
C13—C14	1,40 (3)	C21—C22	1,34 (4)
C19—C24	1,34 (3)	C21—C20	1,38 (4)
C19—C20	1,36 (3)	C8—C9	1,40 (3)
C19—C25	1,53 (3)	C22—C23	1,34 (4)
C1—C2	1,36 (2)	C15—C16	1,35 (3)
C1—C6	1,37 (2)	C23—C24	1,37 (3)
C3—C4	1,34 (3)	C4—C5	1,39 (4)
C3—C2	1,36 (3)	C6—C5	1,37 (3)
C18—C17	1,44 (3)	P1—Au1—S1	174,02 (18)
C8—C7—P1	123,7 (15)	C13—P1—C1	106,4 (8)
C12—C7—P1	118,4 (15)	C13—P1—C7	104,7 (8)
C7—P1—Au1	108,9 (6)	C1—P1—C7	106,0 (8)
C25—S1—Au1	107,2 (7)	C13—P1—Au1	114,6 (6)
C18—C13—P1	119,0 (15)	C1—P1—Au1	115,3 (6)
C14—C13—P1	121,9 (15)	C19—C25—S1	114,7 (13)
C2—C1—P1	124,0 (13)	C6—C1—P1	118,8 (14)

Tabela 15 - Dados cristalográficos do complexo **78**

Composto	$C_{25}H_{21}AuPSCl$ (79)
Peso molecular	616,04
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo Espacial	P-1
a / Å	9,0832(8)
b / Å	14,5088(14)
c / Å	18,7299(17)
α°	102,569(8)
β°	91,532(8)
γ°	106,704(8)
Volume / Å ³	2297,0(4)
Z	4

Tabela 16 – Dados de análise elementar teórico e experimental* para o complexo 77

Fórmula molecular	C(%)	H(%)	S(%)
C ₂₅ H ₂₂ SPAu	51,55 (51,68)	3,81 (4,0)	5,50 (5,62)

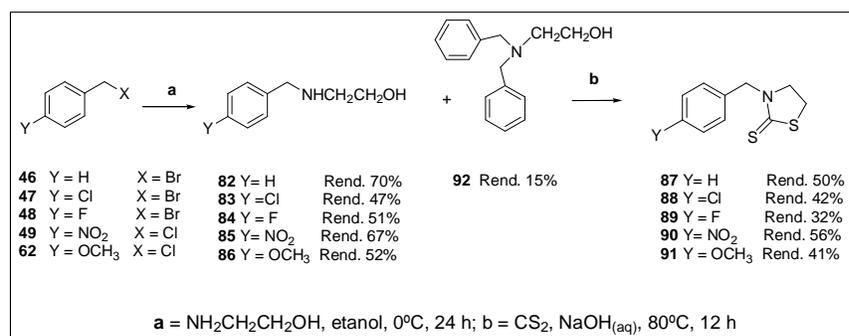
*Valores experimentais entre parênteses.

Tabela 17 – Dados de espectros de massas MS (ES⁺, m/z) e EMAR (ES⁺, m/z) e para os complexos de ouro(I) 77, 78, 79 e 81

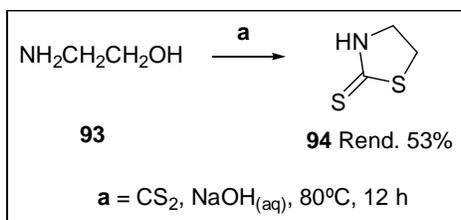
Complexo	Fórmula molecular	Pico m/z
		Valor calculado (encontrado)
77	C ₂₅ H ₂₂ SPAu	[M+Na] ⁺ : 605,0743 (605,0755); [M+Au(PPh ₃)] ⁺ : 1041,1(1041,1); [Au(PPh ₃) ₂] ⁺ : 721,1(721,1)
78	C ₂₅ H ₂₁ SPClAu	[M+Na+CH ₃ CN] ⁺ : 680,0619 (680,0632); [M+(AuPPh ₃)] ⁺ : 1075,1 (1075,1); [Au(PPh ₃) ₂] ⁺ : 721,1 (721,1)
79	C ₂₅ H ₂₁ SPFAu	[M+Au(PPh ₃)] ⁺ : 1059,1 (1059,1); [Au(PPh ₃) ₂] ⁺ : 721,1 (721,1)
81	C ₂₆ H ₂₄ SPOAu	[M+Au(PPh ₃)] ⁺ : 1071,1528 (1071,1528)

3.3.5. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES DERIVADOS DA 3-BENZIL-1,3-TIAZOLIDINA-2-TIONA E DA 1,3-TIAZOLIDINA-2-TIONA

Os aminoálcoois **82-86** e o **92** foram obtidos a partir da reação dos brometos de benzila, 4-clorobenzila, ou 4-fluorobenzila ou dos cloretos de 4-nitrobenzila ou 4-metoxibenzila com excesso de etanolamina em etanol a 0°C por 24 h. Em seguida, os compostos formados (**82-86**) e a monoetanolamina foram tratados com dissulfeto de carbono em meio básico a 80°C por 12 h, fornecendo os ligantes **87-91** e **94** com rendimentos que variaram de 32 a 56% (**Esquemas 33 e 34**). Durante a síntese do composto **85**, observou-se por CCD que o produto *N,N'*-di-benzilado **92** também foi formado em pequena quantidade, mas não foi isolado.



Esquema 33 – Síntese dos ligantes derivados da 3-benzil-1,3-tiazolidina-2-tiona 87-91.



Esquema 34 – Síntese do ligante 1,3-tiazolidina-2-tiona **94**.

O ligante **94** pode exibir duas formas tautoméricas: tiona ou tiol como mostrado na **Figura 154** e possuiu potencialmente três sítios de coordenação, os dois átomos de enxofre, um endocíclico, o outro exocíclico e o nitrogênio da lactama. Venkataraghavan *et al.*, 1964 estudaram várias substâncias contendo o grupo funcional tioamida e descreveram que estes compostos existem preferencialmente na forma tiona e que o próton tem preferência pelo nitrogênio que é o átomo mais eletronegativo. Verificou-se a presença de bandas em 3137 cm^{-1} e 3131 cm^{-1} atribuídas ao estiramento da ligação N-H nos espectros no infravermelho e no Raman, respectivamente, indicando que a forma tautomérica tiona deve ser a mais estável. Verificou-se também no espectro de RMN de ^1H do ligante **94** um sinal em $\delta 8,47$ correspondente ao NH.

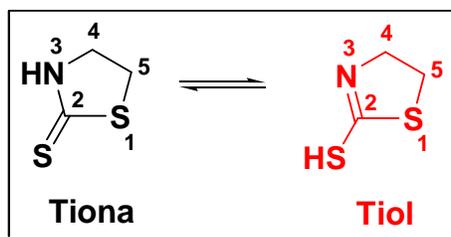


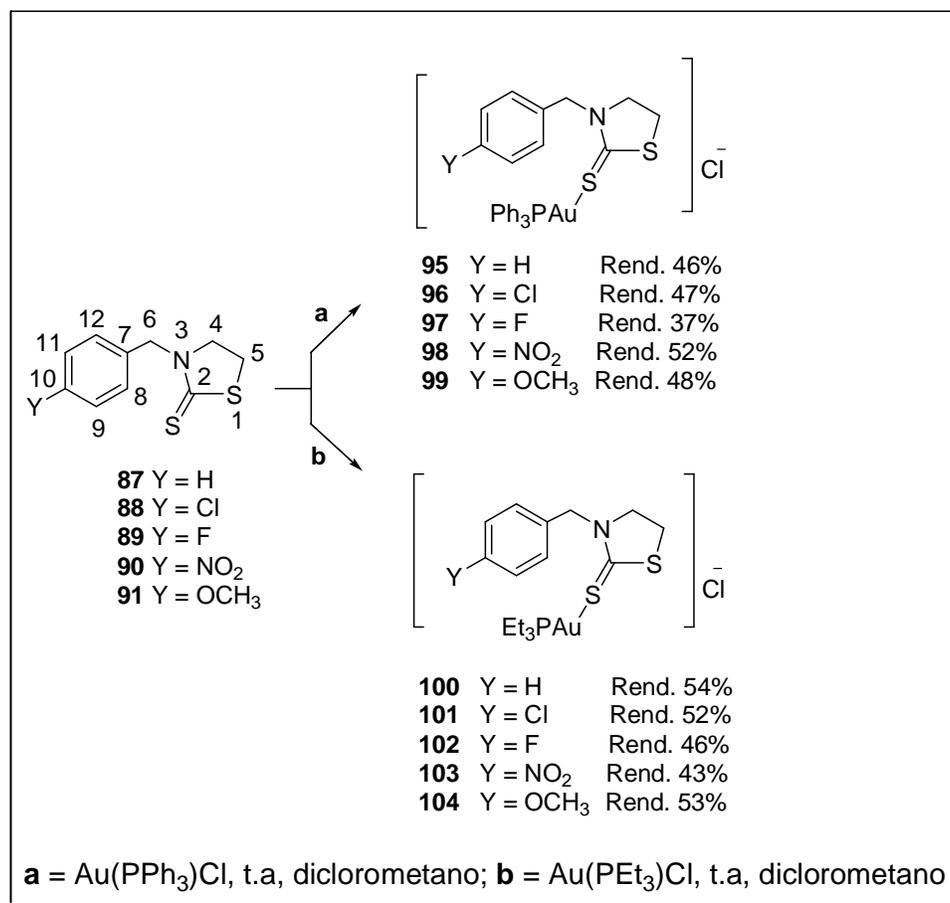
Figura 154 – Formas tautoméricas para o ligante **94**.

A caracterização dos ligantes **91** e **94** será discutida a seguir em conjunto com a caracterização dos complexos **99**, **104**, **105** e **106**.

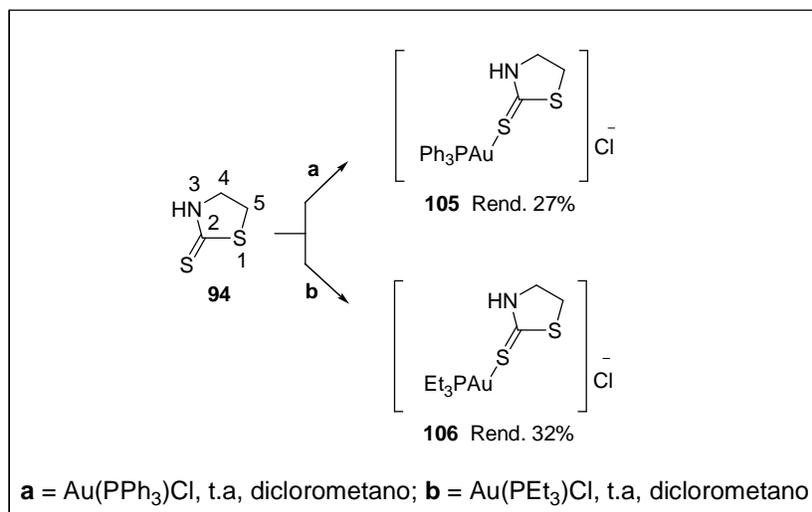
3.3.6. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE OURO(I) COM LIGANTES DERIVADOS DA 3-BENZIL-1,3-TIAZOLIDINA-2-TIONA E DA 1,3-TIAZOLIDINA-2-TIONA

Os complexos **95-106** foram obtidos em rendimentos que variaram entre 27 a 54% a partir da reação dos respectivos ligantes com o cloro(trifenilfosfina)ouro(I) ou cloro(trietilfosfina)ouro(I) em diclorometano a temperatura ambiente (**Esquemas 35** e

36). Os complexos **105** e **106** foram preparados com intuito de estudar a forma tautomérica que seria mais estável com a formação dos complexos e qual seria a influência dos anéis aromáticos na atividade biológica. De acordo com as análises realizadas para estes complexos, que serão discutidas a seguir, acreditamos que a forma tautomérica mais estável nos complexos é a tiona, e o que o ouro se encontra coordenado ao enxofre do grupo tiona.



Esquema 35 – Síntese dos complexos de ouro(I) com ligantes derivados da 3-benzil-1,3-tiazolidina-2-tiona.



Esquema 36 – Síntese dos complexos de ouro(I) com o ligante 1,3-tiazolidina-2-tiona.

Todos os complexos foram purificados por placa preparativa. Observou-se que durante a síntese dos complexos os reagentes não foram consumidos por completo e que durante a purificação dos mesmos havia uma tendência de decomposição com liberação do ligante e sal de ouro.

Devido à semelhança estrutural dos complexos, vamos discutir os dados no infravermelho dos ligantes **87** e **94**, dos complexos **95** e **106**, os dados de Raman para os complexos **97** e **102** e o RMN de ¹H e de ¹³C dos complexos **99**, **104**, **105** e **106**, juntamente com os espectros dos respectivos ligantes.

Como discutido no capítulo 2, vale ressaltar que ligantes derivados das 3-benzil-1,3-tiazolidina-2-tiona e do 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona apresentam três sítios básicos de coordenação. Pode-se esperar que o átomo de ouro(I), que é quimicamente macio, tenha preferência por ligantes doadores macios como o enxofre. Acredita-se que nos complexos de **95-106** o íon ouro esteja coordenado ao enxofre exocíclico em todos os casos.

Verificou-se através da CCD uma polaridade maior para os complexos com relação aos ligantes e ao sal de ouro. A **Figura 155** mostra a CCD do ligante **87**, do sal de ouro Au(PPh₃)Cl e do complexo **95**.

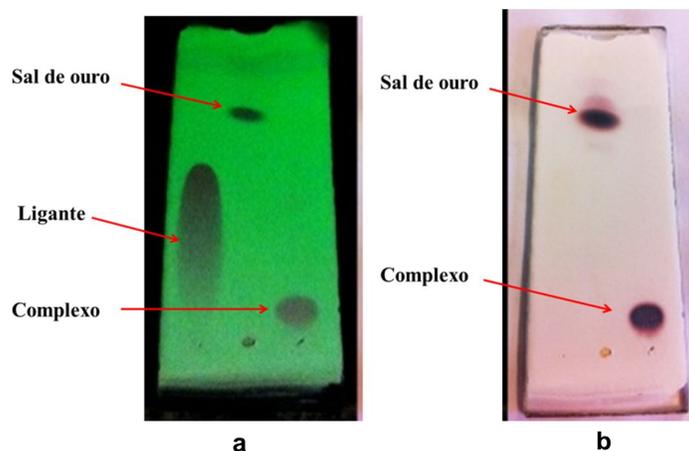


Figura 155 - Placa de CCD do ligante **87**, complexo de ouro **95** e do sal $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$, eluente 100% diclorometano, a) Revelado em UV, b) Revelado sobre chapa de aquecimento.

Não foram observadas mudanças significativas quando comparados os espectros no infravermelho do ligante **87** com aquele do complexo **95**. O que se observou foi um pequeno deslocamento das bandas que possuem contribuição da vibração $\text{C}=\text{S}$, as bandas tioamidas. No espectro no IV do ligante **87** (**Figura 156**) estas bandas aparecem em 983 e 731 cm^{-1} , enquanto no espectro do complexo **95** estas mesmas bandas aparecem em 999 e 749 cm^{-1} . Nota-se também no espectro do complexo o aparecimento de uma nova banda de absorção em 329 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação Au-S .

No espectro no IV do complexo **106** comparado com o do ligante **94** (**Figura 157**), observa-se um deslocamento das bandas correspondentes as tioamidas para região de menores frequências. No espectro do ligante estas bandas aparecem em 1516 , 1052 , 995 e 653 cm^{-1} , enquanto no espectro do complexo **106** estas mesmas bandas podem ser observadas em 1500 , 1035 , 994 e 632 cm^{-1} sugerindo uma coordenação via o átomo de enxofre da tiona.

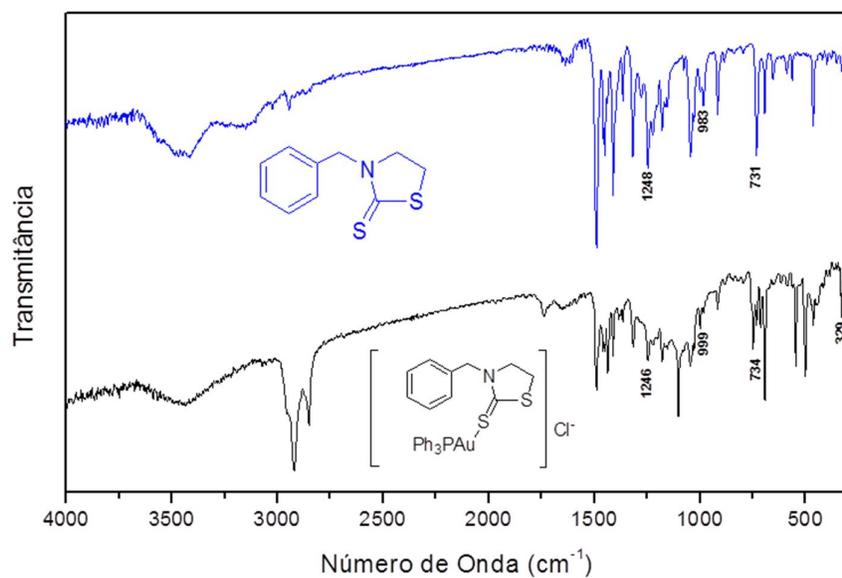


Figura 156 - Espectros no infravermelho do ligante **87** e do complexo **95**.

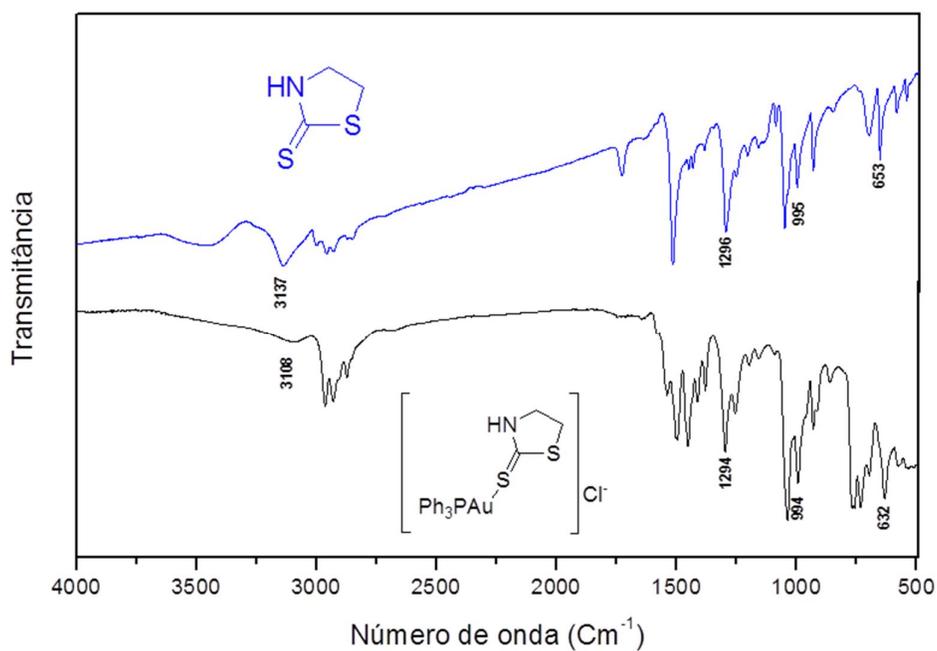


Figura 157 - Espectros no infravermelho do ligante **94** e do complexo **106**.

Nos espectros Raman dos complexos **97** e **102** em relação ao espectro do ligante **90** (**Figura 158**), observa-se o surgimento de novas bandas a 310 e 312 cm⁻¹ que foram atribuídas ao estiramento da ligação S-Au.

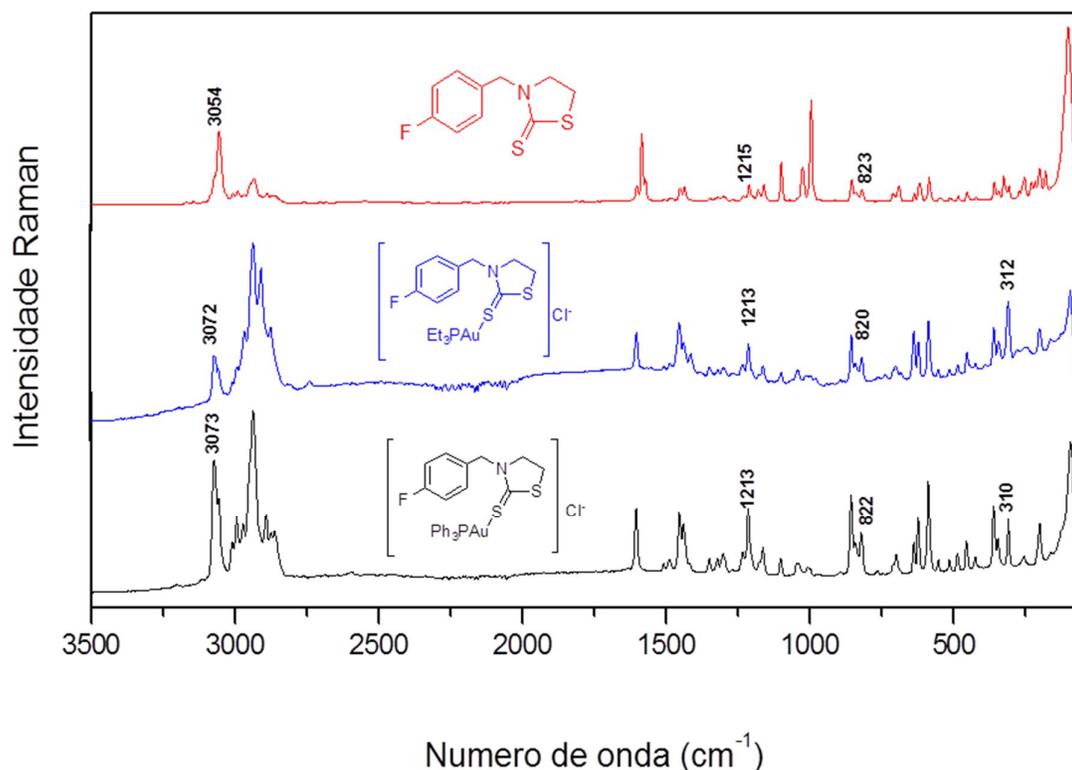


Figura 158 - Espectros Raman do ligante **89** e dos complexos **97** e **102**.

Nos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C dos complexos **99**, **104**, **105** e **106** não se observaram mudanças no deslocamento químico nem nas multiplicidades dos sinais dos hidrogênios quando comparados com aqueles dos ligantes. Nos espectros de RMN de ¹³C destes complexos observa-se que o sinal referente ao carbono C=S da tiona sofreu um pequeno deslocamento químico na ordem de δ 0,1 e δ 0,2. Sugere-se que possa estar ocorrendo uma interação de retrodoação do grupo tiona do ligante com o íon metálico tendendo a estabilizar o ouro em baixo estado de oxidação, não se observando, portanto, mudanças significativas nos deslocamentos químicos dos sinais correspondentes aos hidrogênios e carbonos após a complexação.

Nos espectros de RMN de ¹H dos complexos **99** e **104**, com relação ao espectro do ligante **91** (**Figura 159**), pode-se notar um pequeno deslocamento químico nos sinais dos hidrogênios H-5, H-9 e H-11, na ordem de 0,1 e 0,2, após a complexação. Observam-se também, os sinais correspondentes aos grupos PPh₃ e PEt₃ entre δ 1,14-1,90, e em δ 7,45- 7,55, respectivamente, além de outros sinais presentes nos espectros.

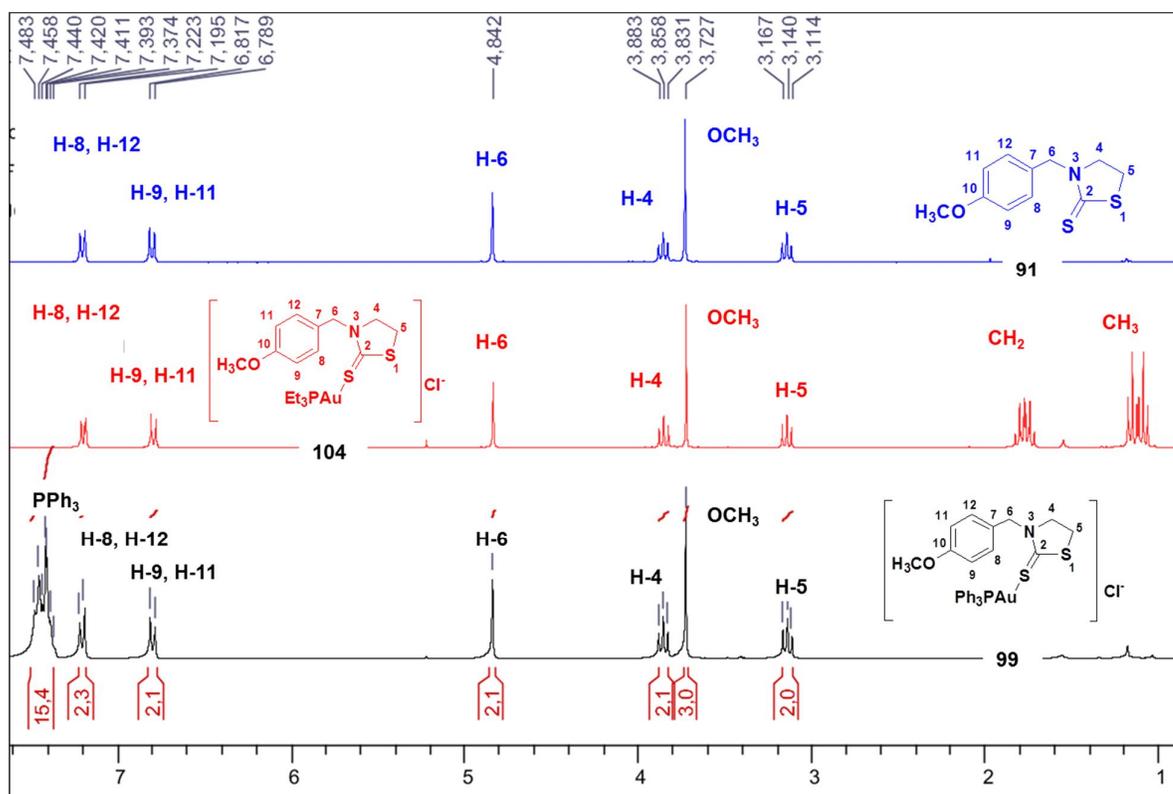


Figura 159 - Espectros de RMN de ¹H do ligante **91** e dos complexos **104** e **99** (CDCl₃, 300 MHz).

Com relação aos espectros de RMN de ¹³C dos complexos **99** e **104** em comparação com o do ligante **91** (Figuras **160** e **161**), a principal característica observada nos espectros dos complexos é um pequeno deslocamento químico dos sinais referentes aos carbonos C-5 e C=S, na ordem de 0,2, e o surgimento dos sinais correspondentes aos carbonos das unidades trifenilfosfina e trietilfosfina. Observa-se ainda no espectro de **99** sinais em δ 128,5, δ 132,2 correspondentes aos carbonos C-1' e C-4', respectivamente, dois dupletos centrados em δ 129,4 ($J_{3'-P} = J_{5'-P} = 11,8$ Hz, C-3' e C-5') e em δ 134,2 ($J_{2'-P} = J_{6'-P} = 13,7$ Hz, C-2' e C-6) da porção trifenilfosfina. No espectro de **104** os sinais correspondentes aos carbonos do grupo PEt₃ aparecem em δ 9,2 e δ 18,3 ($J_{CH_2-P} = 36,6$ Hz).

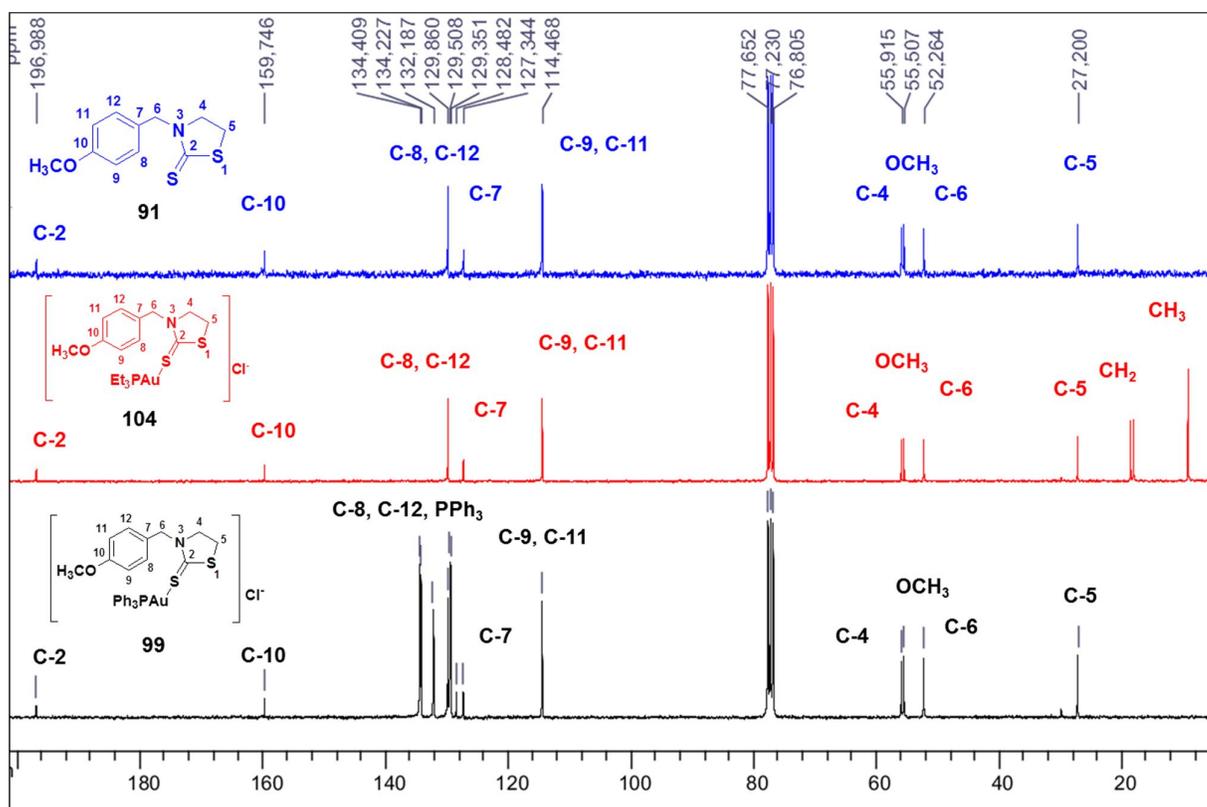


Figura 160 - Espectros de RMN de ^{13}C do ligante **91** e dos complexos **104** e **99** (CDCl_3 , 75 MHz).

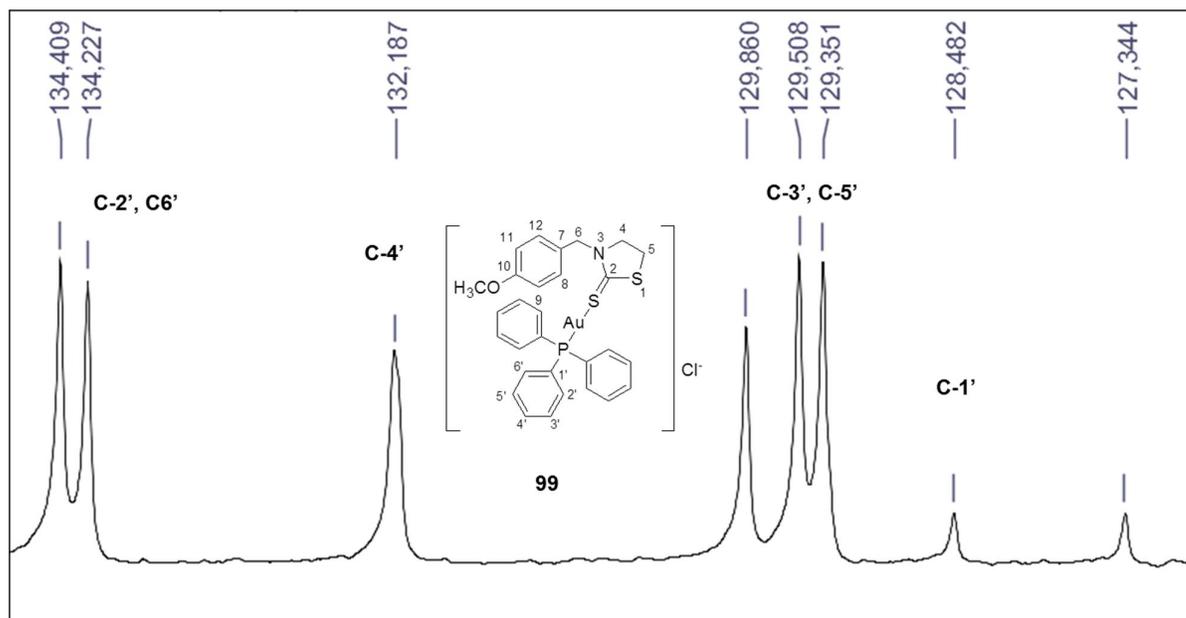


Figura 161 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo **99**, expansão de δ 127-136 (CDCl_3 , 75 MHz).

Nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos complexos **105** e **106** em relação ao ligante **94** (Figuras 162-165), observou-se um deslocamento químico significativo nos sinais correspondentes aos hidrogênios H-4 e H-5 e aos carbonos C-4 e C-5. O sinal referente aos hidrogênios H-5 sofreu um deslocamento para uma região mais próxima do TMS, enquanto os sinais referentes aos hidrogênios H-4 e aos carbonos C-4 e C-5 deslocaram-se para regiões mais distantes do TMS, sugerindo a ligação do íon metálico ao enxofre exocíclico (tiona). No espectro de RMN de ^{13}C destes mesmos complexos observaram-se ainda os sinais correspondentes ao carbono da tiocarbonila sugerindo que o ligante se complexou na forma tautomérica tiona.

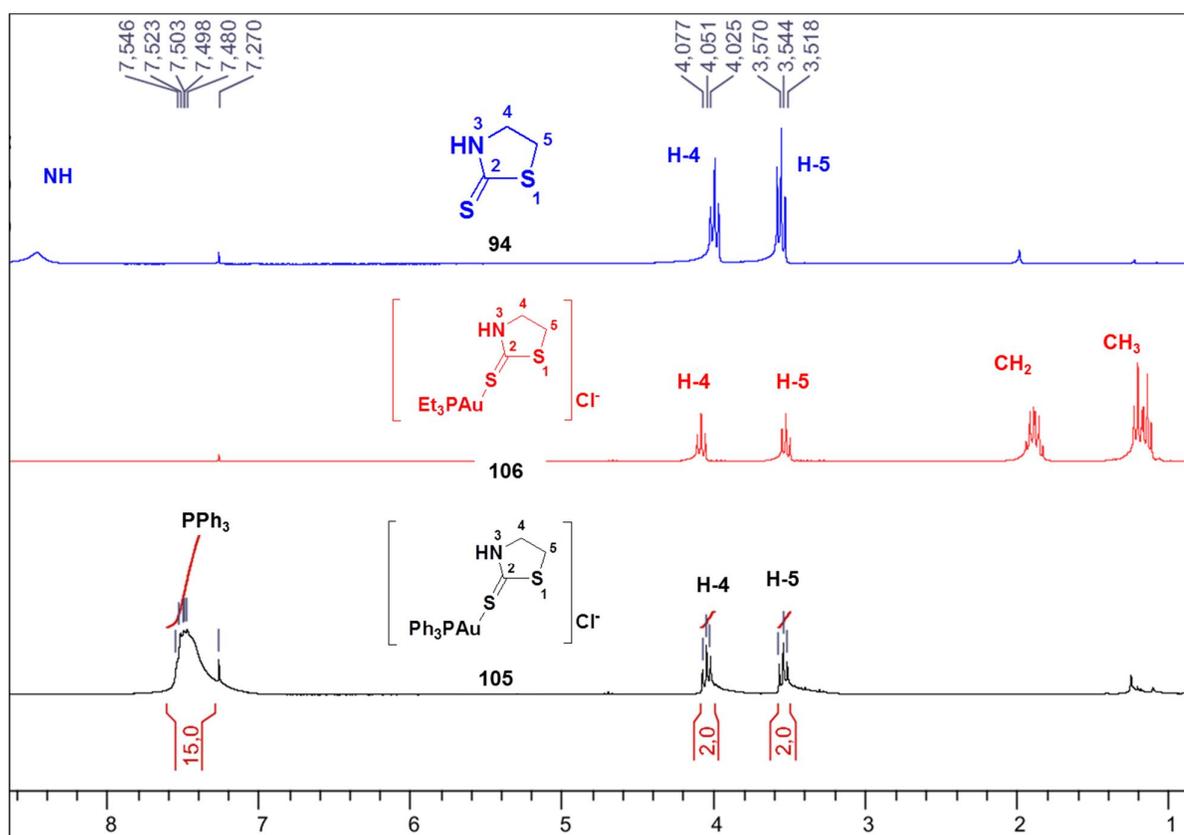


Figura 162 - Espectros de RMN de ^1H do ligante **94** e dos complexos **106** e **105** (CDCl_3 , 300 MHz).

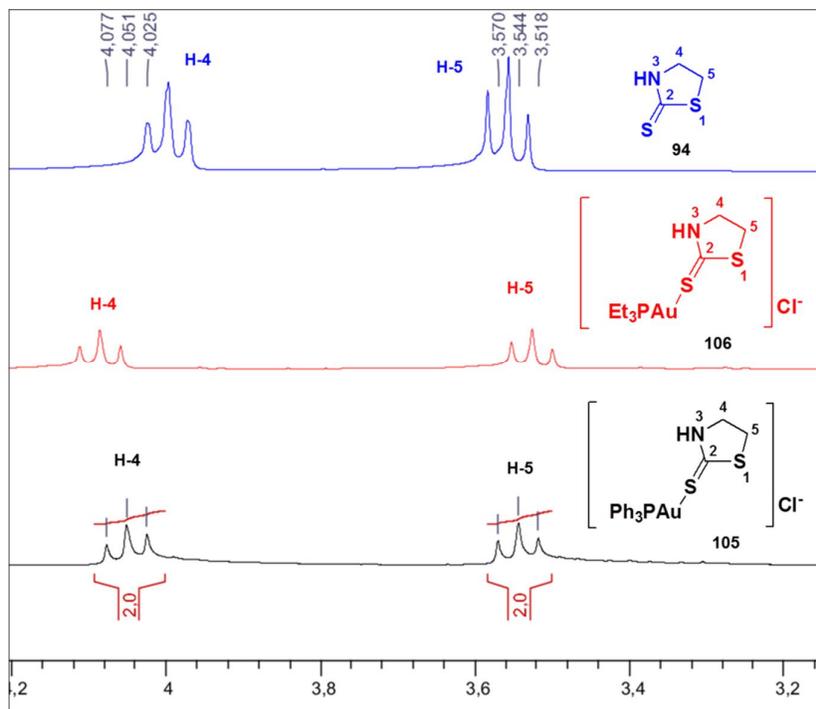


Figura 163 - Espectros de RMN de ^1H do ligante **94** e dos complexos **106** e **105**, expansão de δ 3,2-4,2 (CDCl_3 , 300 MHz).

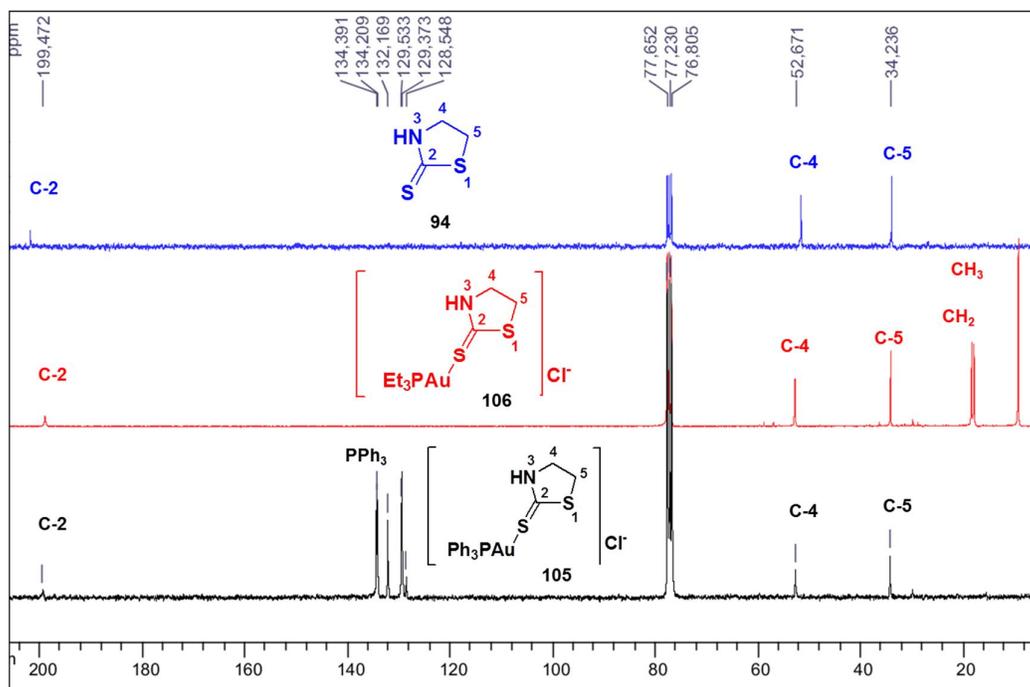


Figura 164 - Espectros de RMN de ^{13}C do ligante **94** e dos complexos **106** e **105** (CDCl_3 , 75 MHz).

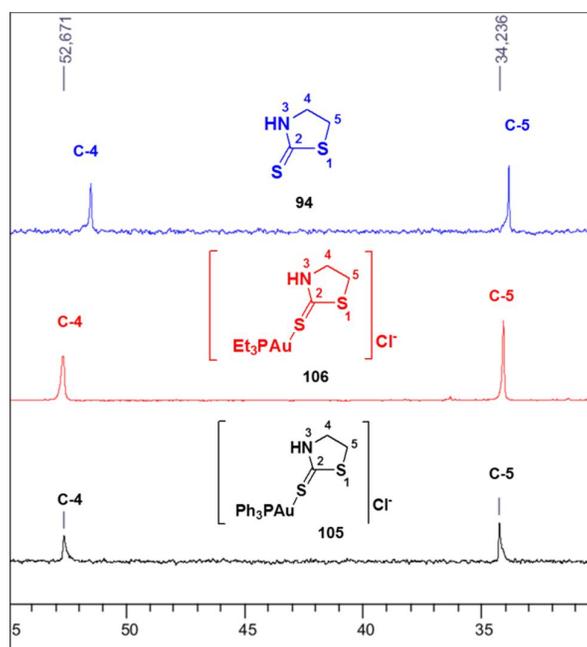


Figura 165 - Espectros de RMN de ^{13}C do ligante **94** e dos complexos **106** e **105**, expansão de δ 30-55 (CDCl_3 , 75 MHz).

Os complexos **95-98**, **100-103** e **105-106** foram caracterizados também por espectrometria de massas de alta resolução e os complexos **95**, **97**, **99**, **100** e **104** por análise elementar. A **Tabela 18** mostra as propriedades físicas e picos de massas m/z para estes complexos e a (**Tabela 19**) a análise elementar para os complexos **97**, **99** e **104**.

Tabela 18 – Propriedades físicas e pico de massas m/z $[\text{M}]^+$ e m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ para os complexos **95-98**, **100-103** e **105-106**.

Complexo (F.M)	Cor	Rend. (%)	F.F (°C)	Pico m/z	
				$[\text{M}]^+$ calc.(enc.)	$[\text{M}+\text{H}]^+$ calc.(enc.)
95 ($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{AuNPS}_2$)Cl	branco	46	125-128	668,0910 (668,0911)	669,0988 (669,0962)
96 ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{AuNPClS}_2$)Cl	branco	47	165-168	702,0520 (702,0540)	703,0598 (703,0572)
97 ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{AuNPFS}_2$)Cl	branco	37	140-145	686,0816 (686,0823)	687,0894 (687,0861)
98 ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{AuN}_2\text{O}_2\text{PS}_2$)Cl	branco	52	153-154	713,0761 (713,0736)	-
100 ($\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{AuNPS}_2$)Cl	branco	54	62-63	524,0910 (524,0905)	525,0988 (525,0956)
101 ($\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{AuNPClS}_2$)Cl	branco	52	56-58	558,0520 (558,0526)	559,0598 (559,0547)
102 ($\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{AuNPFS}_2$)Cl	branco	46	59-60	542,0816 (542,0828)	543,0894 (543,0872)
103 ($\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{AuN}_2\text{O}_2\text{PS}_2$)Cl	amarelado	43	113-114	569,0761 (569,0769)	570,0839 (570,0787)
105 ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{AuNPS}_2$)Cl	branco	27	semi-sólido	578,0440 (578,0462)	579,0519 (579,0501)
106 ($\text{C}_9\text{H}_{20}\text{AuNPS}_2$)Cl	branco	32	semi-sólido	434,0440 (434,0461)	435,0519 (435,0494)

Tabela 19 – Dados de análise elementar teórico e experimental* para os complexos 95, 97, 99, 100 e 104.

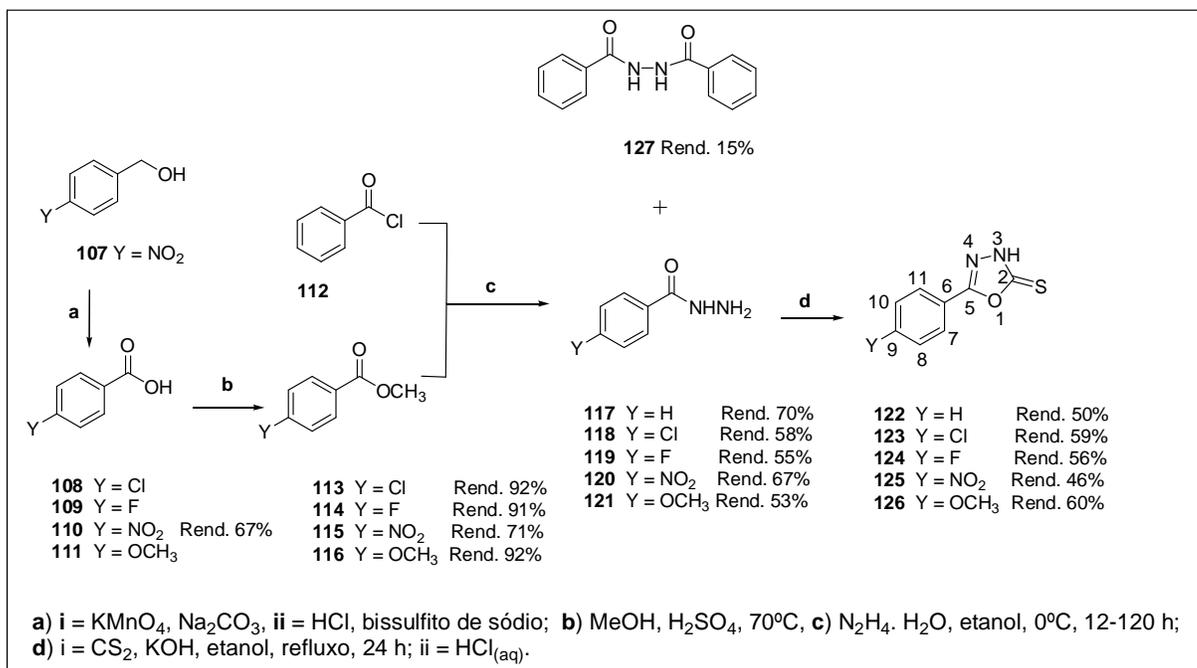
Fórmula molecular	C(%)	H(%)	N(%)
95 (C ₂₈ H ₂₆ AuNPS ₂)Cl	47,77 (47,77)	3,72 (3,74)	1,99 (2,28)
97 (C ₂₈ H ₂₅ AuNPFS ₂)Cl	46,59 (47,04)	3,47 (3,64)	1,96 (2,36)
99 (C ₂₉ H ₂₈ AuNOPS ₂)Cl	47,45 (48,05)	3,84 (4,08)	1,91 (2,25)
100 (C ₁₆ H ₂₆ AuNPS ₂)Cl	34,32 (34,49)	4,68 (4,70)	2,50 (2,53)
104 (C ₁₇ H ₂₈ AuNOPS ₂)Cl	34,61 (34,22)	4,78 (4,74)	2,37 (2,31)

*valores experimentais entre parênteses

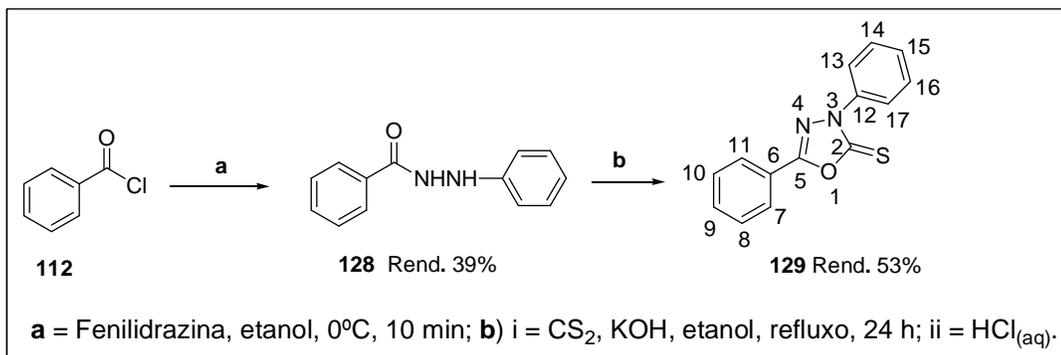
3.3.7. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES DERIVADOS DA 5-FENIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-TIONA E DA 3,5-DIFENIL-1,3,4-OXADIAZOL-TIONA

O ácido 4-nitrobenzóico **110** é comercial, mas foi obtido a partir do correspondente álcool para preparação do ligante **125**. Os compostos **117-121** e **127** foram obtidos partindo-se da reação do cloreto de benzoíla ou dos ésteres **113-116** com hidrato de hidrazina em etanol a 0°C. O composto **128** foi obtido a partir da reação do cloreto de benzoíla com fenilhidrazina em 39% de rendimento. Em seguida, os compostos **117-121** e o **128** foram tratados com dissulfeto de carbono em meio básico, em etanol, sob refluxo por 24 h, com posterior adição de HCl_(aq) (6 mol/L) até pH 6 obtendo-se os ligantes **122-126** e **130** em rendimentos que variaram entre 46-60%. (Esquemas **37** e **38**).

Assim como o ligante 1,3-tiazolidina-2-tiona, os ligantes **122-126** podem exibir duas formas tautoméricas, tiona e tiol, como mostrado na **Figura 166**, possuindo três sítios básicos de coordenação, os dois átomos de nitrogênio do ciclo oxadiazólico e o átomo de enxofre da tiona/entiol. O mesmo não ocorre para o ligante **130**.



Esquema 37 – Síntese dos ligantes derivados do 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona.



Esquema 38 – Síntese do ligante 3,5-difenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona.

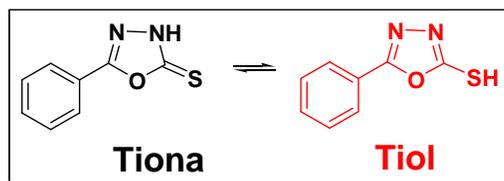


Figura 166 - Formas tautoméricas para os ligantes **122-126**.

De acordo com as análises dos espectros no infravermelho desses ligantes, sugere-se que os mesmos se encontram nas formas tautoméricas tionas, pois observa-se nos

espectros, bandas correspondentes ao estiramento da ligação N-H. Para o ligante **125** conseguiu-se realizar medidas de difração de raios X, que nos auxiliou na elucidação da forma tautomérica mais estável encontrada para os ligantes no estado sólido (**Figura 167**).

A estrutura do ligante **125** foi determinada utilizando um único cristal de difração de raios X. O ligante cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $C2/c$. A resolução da estrutura indica claramente a predominância da forma tiona, tal evidência pode ser verificada pela presença de um átomo de hidrogênio no átomo N1 e pela distância da ligação S2-C11 = 1,643 (2) Å. Verificou também que o ligante apresenta na sua rede cristalina uma molécula do solvente DMSO, devido o ligante ter sido cristalizado no solvente DMSO. A estrutura do ligante **125** é descrita na literatura, porém não há relatos na literatura sobre sua estrutura cristalina (estrutura de raios X).

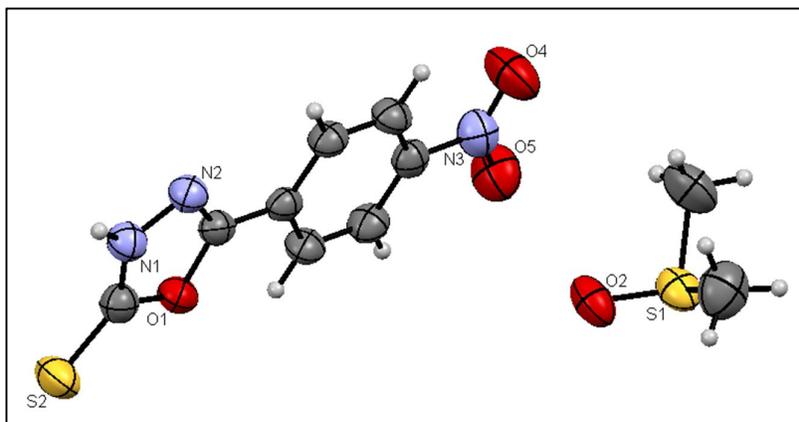


Figura 167 – Diagrama ORTEP do ligante **125**.

A **Tabela 20** mostra os dados cristalográficos do ligante **125** e a **Tabela 21** mostra a seleção dos principais parâmetros geométricos, distância de ligação (Å) e ângulos de ligação ($^{\circ}$) para esse composto.

Tabela 20 – Dados cristalográficos do ligante **125**.

Fórmula Molecular	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₄ S ₂
Massa Molecular / g.mol ⁻¹	301,34
Densidade / mg.m ⁻³	1,487
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C2/c
Radiação	Molibdênio
a / Å	28,7300 (18)
b / Å	7,3287 (4)
c / Å	13,9388 (8)
β / °	113,442 (7)
Volume (Å ³)	2692,6 (3)
Temperatura (K)	293
Z	8
Tamanho do cristal (mm)	0,79 x 0,44 x 0,16
R[F ₂ > 2σ(F ₂)]	0,042
wR(F ²)	0,130
S	1,04

Tabela 21- Seleção dos principais parâmetros geométricos, distância de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) para o ligante **125**.

S2—C11	1,643 (2)	O1—C2	1,367 (2)
O1—C11	1,376 (2)	O2—S1	1,5006 (17)
C3—N3	1,473 (3)	C11—N1	1,325 (3)
N3—O4	1,220 (3)	N1—N2	1,379 (2)
N2—C2	1,282 (2)	O5—N3	1,214 (3)
C9—S1	1,770 (3)	C10—S1	1,761 (3)
C2—O1—C11	105,95 (14)	C8—C3—N3	118,62 (17)
N1—C11—O1	104,98 (17)	C7—C3—N3	118,75 (17)
N1—C11—S2	131,33 (17)	O5—N3—O4	123,3 (2)
O1—C11—S2	123,69 (14)	O5—N3—C3	118,56 (19)
C11—N1—N2	112,47 (17)	O4—N3—C3	118,14 (19)
C2—N2—N1	103,75 (15)	N2—C2—O1	112,85 (15)
O2—S1—C10	106,57 (12)	N2—C2—C1	128,18 (16)
O2—S1—C9	105,67 (12)	O1—C2—C1	118,96 (15)
C10—S1—C9	98,30 (16)		

As caracterizações dos ligantes **122** e **124** serão discutidas junto com as caracterizações dos complexos **130** e **136**.

Na análise do espectro de massas de alta resolução, do ligante **122** observa-se o pico m/z : $[M-H]^-$ calculado: 177,0123 encontrado: 177,0128, condizente com a fórmula molecular $C_8H_6N_2OS$ proposta.

3.3.8. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE OURO(I) DERIVADOS DA 5-FENIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-TIONA

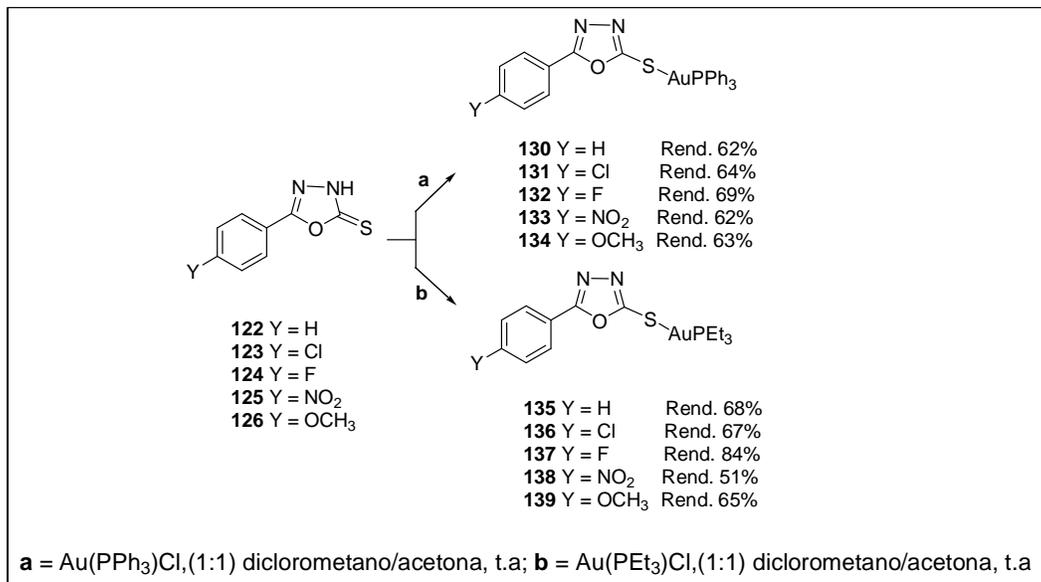
Os complexos **130-139** foram obtidos em rendimentos que variaram entre 51 a 84% a partir da reação dos respectivos ligantes com o cloro(trifenilfosfino)ouro(I) ou cloro(trietilfosfino)ouro(I) em uma mistura (1:1) de diclorometano/acetona a temperatura ambiente conforme mostra o **Esquema 39**.

Todos os complexos foram purificados por placa preparativa, já que observou-se que durante a síntese os reagentes não foram consumidos por completo. Verificou-se também, em comparação com os complexos derivados da 3-benzil-1,3-tiazolidina-2-tiona, que estes complexos apresentaram uma maior estabilidade em solução, devido a isto, foram obtidos em melhores rendimentos e alguns complexos forneceram monocristais quando ficaram em uma mistura de DMSO/clorofórmio por alguns dias.

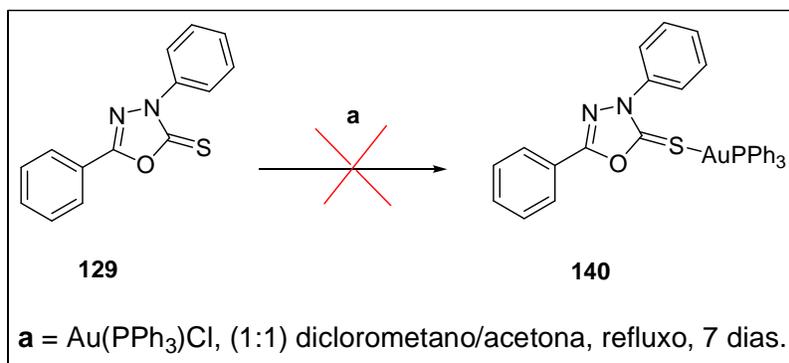
Durante a síntese dos complexos foi medido o pH do meio reacional e encontrou-se um $pH = 2$, indicando que durante a reação com o sal de ouro(I) ocorre a desprotonação do ligante e a formação do HCl. As estruturas cristalográficas obtidas para os complexos **131, 132, 133, 134** e **135** mostram de forma clara que os ligantes se complexam ao íon metálico sob a forma de tiolatos.

Com o intuito de compreender a importância do próton ligado ao nitrogênio do anel oxadiazólico na complexação e na atividade biológica tentou-se sintetizar o complexo **140**, através da reação do ligante **129** com cloro(trifenilfosfino)ouro(I) **Esquema 40**. Observamos por CCD que após 24 h os reagentes não foram consumidos. A mistura permaneceu então sob refluxo durante 7 dias. Após este tempo constatou-se que a reação não conduziu a formação do complexo almejado **140**. Acreditamos que o sítio coordenante (enxofre da tiona) se encontra estericamente impedido, dificultando a coordenação com o metal. Outra provável explicação é que os elétrons livres do átomo

de nitrogênio do grupo N-C=S estão em ressonância com o anel fenila diminuindo a ressonância desses elétrons com o grupo C=S para formação do tiolato.



Esquema 39 – Síntese dos complexos de ouro(I) com ligantes da 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona.



Esquema 40 – Tentativa de síntese do complexo de ouro(I) com o ligante da 3,5-difenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona.

Devido à semelhança estrutural dos complexos, vamos discutir a seguir os dados no infravermelho do ligante **122** e do complexo **135**, no Raman do ligante **122**, do complexo **130** e do Au(PPh₃)Cl e o RMN de ¹H e de ¹³C do ligante **125** e dos complexos **133** e **138**.

De acordo com a análise dos espectros no infravermelho do ligante **122** e do complexo **135**, (**Figura 168**) em ambos não se observou bandas relativas ao estiramento da ligação S-H, indicando que os mesmos se encontram na forma tautomérica “tiona”. Observa-se no espectro do ligante uma banda de média intensidade em 3099 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação N-H. Nota-se também no espectro do complexo, o desaparecimento das bandas tioamidas I, II, III e IV e o surgimento de duas novas bandas em 708 e 688 cm^{-1} atribuídas ao estiramento da ligação C-S. No espectro do ligante as bandas tioamidas I ($\nu_{\text{C-N}}/\delta_{\text{N-H}}$), II ($\delta_{\text{NH}}/\nu_{\text{C-N}}$), III ($\nu_{\text{C-S}}$) e IV ($\delta_{\text{C-S}}$) ocorrem em 1481 cm^{-1} , 1340 cm^{-1} , 967 cm^{-1} e 690 cm^{-1} , respectivamente.

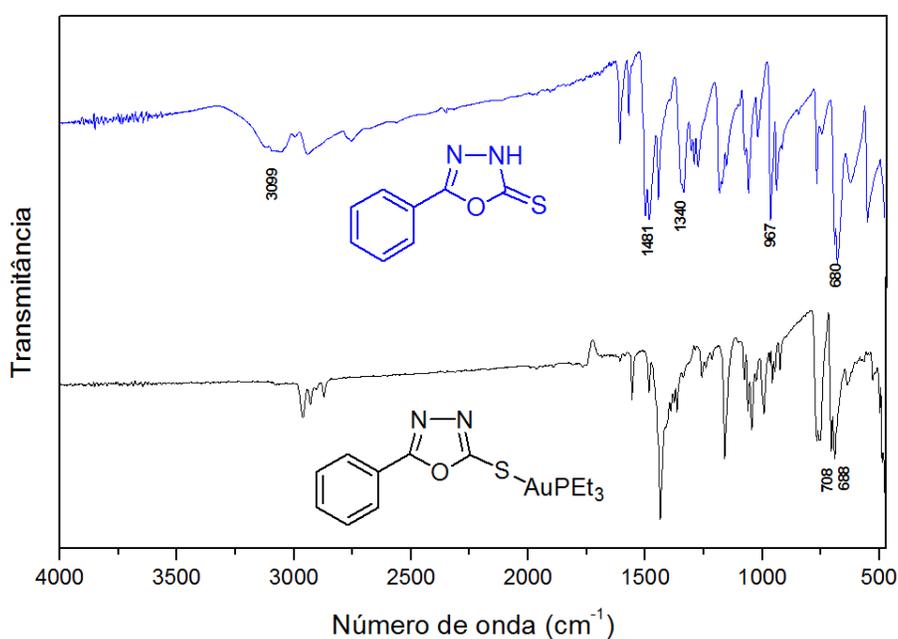


Figura 168- Espectros no infravermelho do ligante **122** e do complexo **135**.

Nos espectros Raman do ligante **122** e do complexo **130** (**Figura 169**) não se observou também a banda relativa ao estiramento da ligação S-H. Observa-se ainda no espectro do complexo o desaparecimento da banda tioamida I ($\nu_{\text{C-N}}/\delta_{\text{N-H}}$) que aparece no espectro do ligante em 1487 cm^{-1} . Verificou-se ainda nos espectros do complexo e do sal $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ bandas a 306 e 328 cm^{-1} que foram atribuídas aos estiramentos das ligações Au-S e Au-Cl, respectivamente.

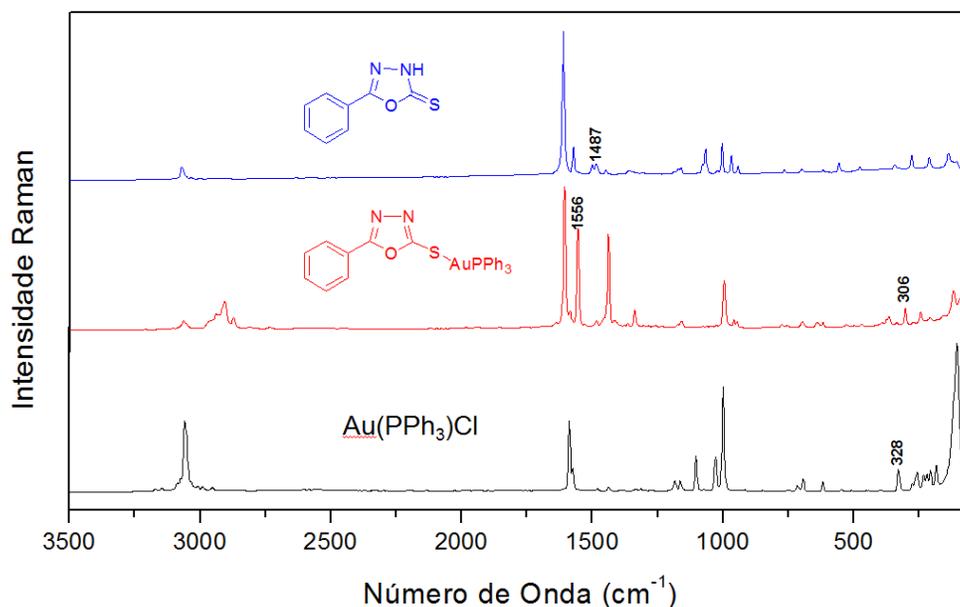


Figura 169 - Espectros Raman do ligante **122** do complexo **130** e do Au(PPh₃)Cl.

Nos espectros de RMN de ¹H dos complexos **133** e **138**, comparados com o do ligante **125** (**Figuras 170 e 171**), observou-se além dos sinais presentes no ligante, três sinais sob a forma de multipletos, em δ 7,59-7,66, δ 1,11-1,23 e δ 1,94-2,06 correspondentes aos hidrogênios do grupo PPh₃ e PEt₃, respectivamente. Observou-se também, nos espectros dos complexos, um pequeno deslocamento químico para região mais próxima do TMS dos sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático.

Nos espectros de RMN de ¹³C dos complexos **133** e **138**, comparados ao do ligante **125** (**Figuras 172 e 173**), observam-se mudanças no deslocamento químico dos sinais correspondentes ao C-2 e ao C-5. Verifica-se que o sinal referente ao carbono C-2 deslocou-se para uma região mais próxima do TMS. No espectro do ligante este sinal aparece em δ 177,8, enquanto nos espectros dos complexos **133** e **138** estes mesmos sinais aparecem em δ 162,3 e δ 170,4, respectivamente. Os sinais correspondentes aos carbonos do grupo trifenilfosfina aparecem como dupletos centrados entre δ 128,3 e δ 133,9 e os sinais referentes ao grupo trietilfosfina aparecem entre δ 9,0 e δ 16,9.

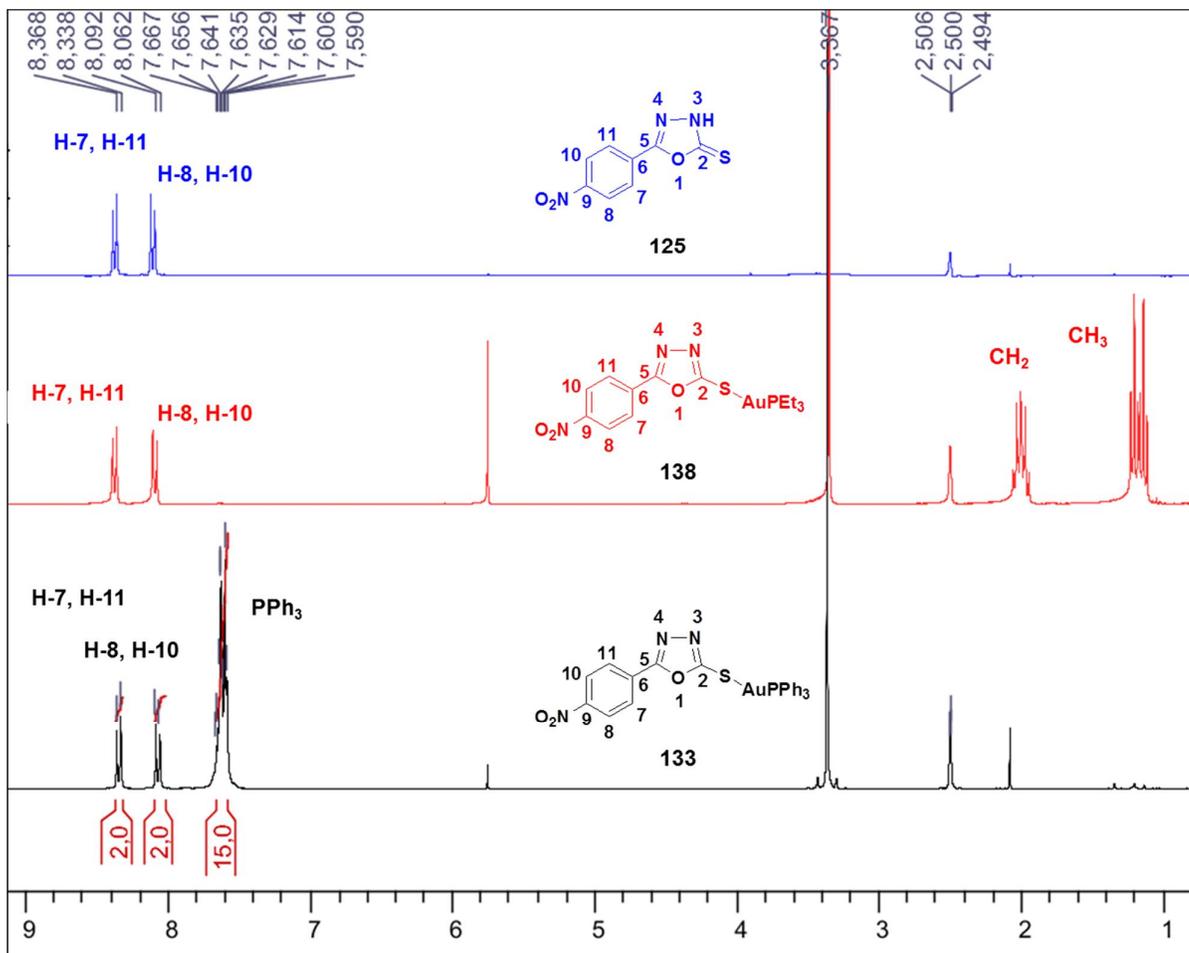


Figura 170 - Espectros de RMN de ^1H do ligante **125** e dos complexos **138** e **133**, ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz).

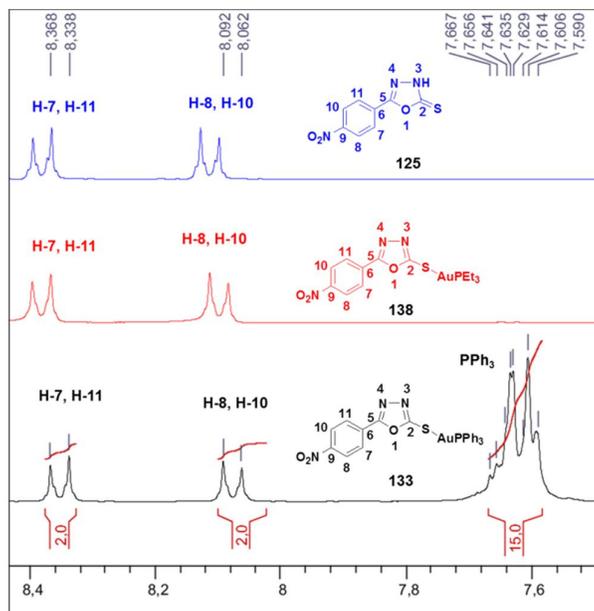


Figura 171 - Espectros de RMN de ^1H do ligante **125** e dos complexos **138** e **133**, expansão de δ 7,4-8,4 (DMSO- d_6 , 300 MHz).

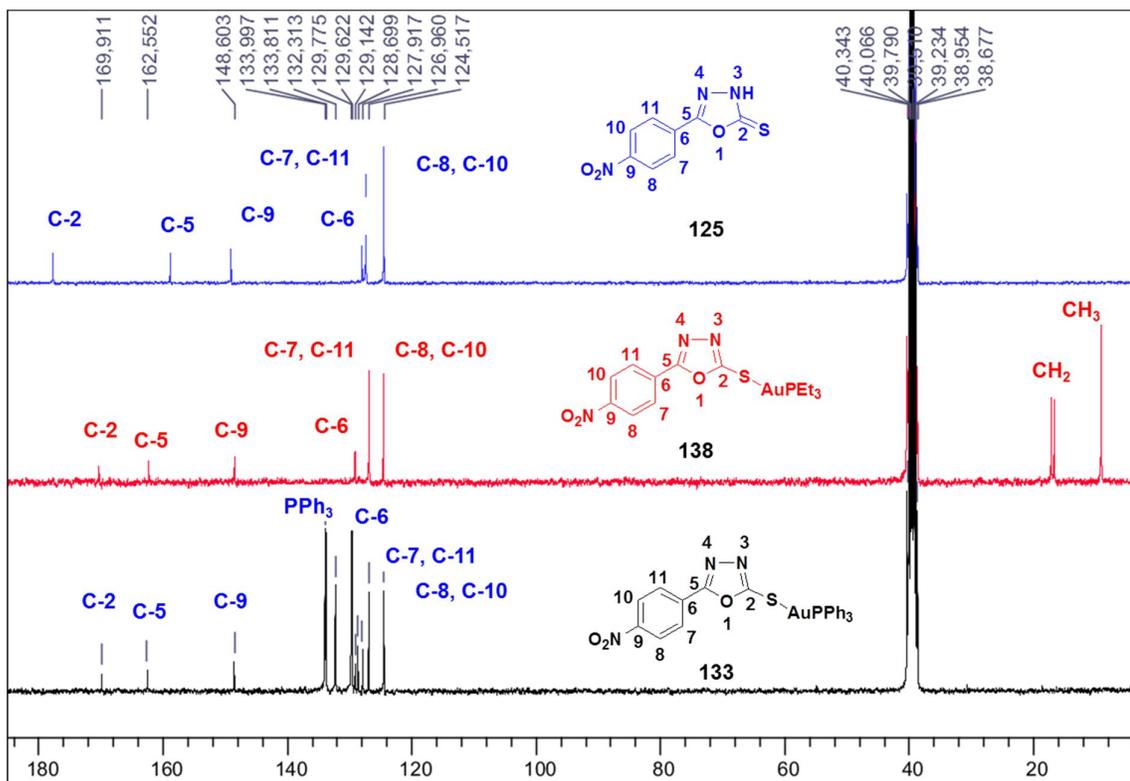


Figura 172 - Espectros de RMN de ^{13}C do ligante **125** e dos complexos **138** e **133** (DMSO- d_6 , 75 MHz).

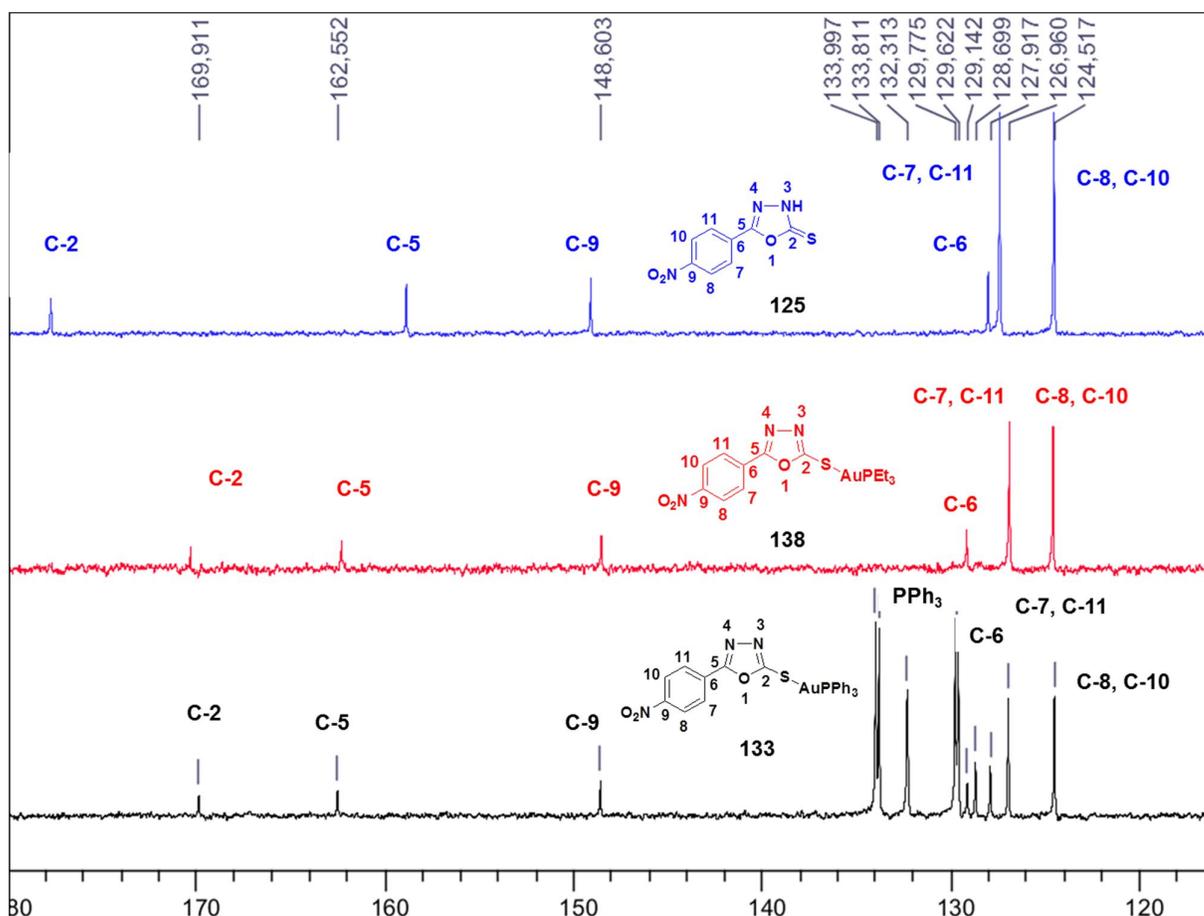


Figura 173 - Espectros de RMN de ^{13}C do ligante **125** e dos complexos **138** e **133**, expansão de δ 120- 180 (DMSO- d_6 , 75 MHz).

A **Tabela 22** mostra dados das propriedades físicas, faixa de fusão e picos de massas calculado e encontrado para os complexos **130** e **135**, e a **Tabela 23** os dados da análise de elementar para estes mesmos complexos.

Tabela 22 – Propriedades físicas e pico de massas m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ para os complexos **130** e **135**.

Complexo (F.M)	cor	Rend. (%)	F.F (°C)	Pico m/z
				$[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado (encontrado)
130 $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{AuN}_2\text{OPS}$	branco	62	65-69	637,0778 (637,0784)
135 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{AuN}_2\text{OPS}$	branco	68	87-88	493,0778 (493,0769)

Tabela 23 – Dados de análise elementar teórico e experimental* para os complexos 130 e 135

Fórmula molecular	C(%)	H(%)	N(%)
130 C ₂₆ H ₂₀ AuN ₂ OPS	49,07 (49,32)	3,17 (3,22)	4,40 (4,39)
135 C ₁₄ H ₂₀ AuN ₂ OPS	34,15 (34,08)	4,09 (4,07)	5,69 (5,70)

Para os complexos **131**, **132**, **133**, **134**, **135** e para o ligante **125** conseguiu-se realizar medidas de difração de raios X em colaboração com a Profa. Dra. Charlane Cimini Correia do Departamento de Química da UFJF.

Os compostos cristalizaram numa mistura DMSO/diclorometano e foram isolados por filtração. A estrutura e os dados de raios X para o complexo **131** se encontram em fase de refinamento.

O complexo **132** cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial P2₁/n. Verifica-se que na sua unidade assimétrica existem duas moléculas do complexo. Os átomos de ouro(I) são os átomos centrais, e estão coordenados pelos átomos de enxofre do 5-fenil(4-flúor)1,3,4-oxadiazol-2-tiol, e pela fosfina terciária (PPh₃) em geometria linear levemente distorcida como pode ser visto pelos ângulos de ligação P1-AuO2-S2 = 173,43 (3) ° e P2-AuO1-S1 = 168,94 (3) °. Observa-se também, uma interação intermolecular entre os átomos de ouro presentes, mostrando a afinidade entre os mesmos, caracterizando um fenômeno existente na química do ouro conhecido como “*Aurofilicidade*”. A **Tabela 24** mostra os dados cristalográficos e a **Tabela 25** mostra os parâmetros geométricos relevantes para o complexo **132**. Observou-se claramente a predominância da forma tiol (**Figura 174**), que deve ser a mais estável, pela ausência de um átomo de hidrogênio em N1 e pela distância das ligações S1-C4 = 1,731 (4) Å e S2-C21 = 1,718 (4) Å que é intermediário, entre uma ligação simples e dupla (1,820 e 1,600 Å), respectivamente.

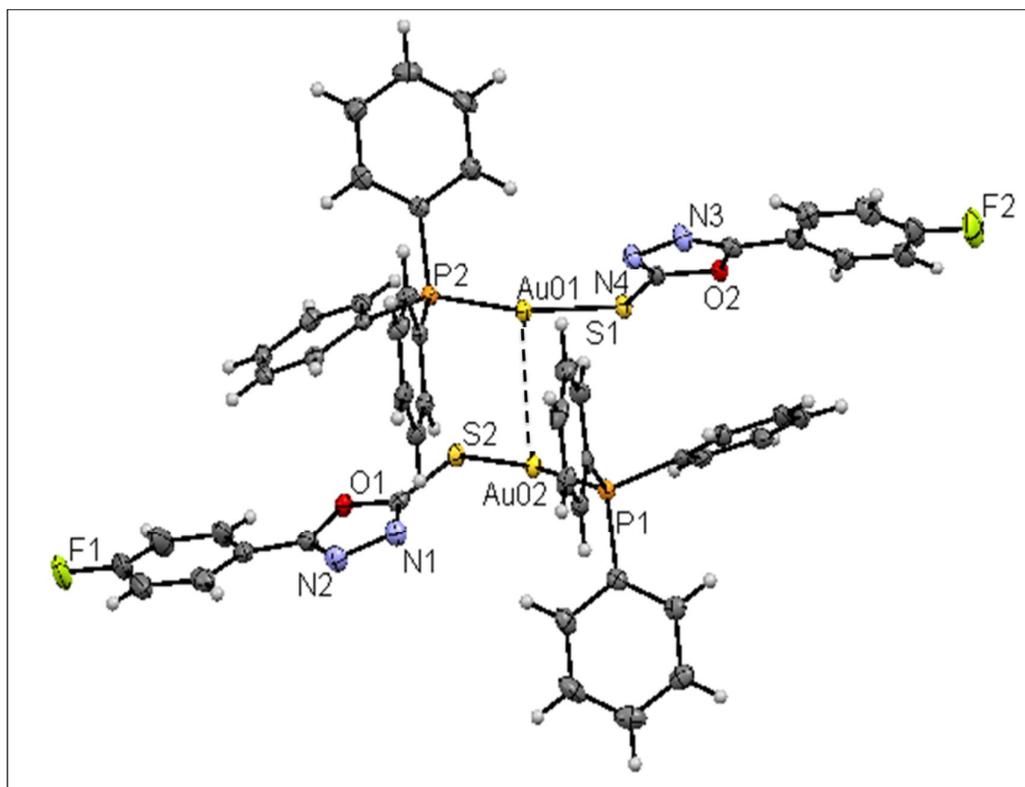


Figura 174 – Diagrama ORTEP do complexo **132**.

Tabela 24 - Dados cristalográficos do composto **132**.

Fórmula Molecular	$C_{26}H_{19}AuFN_2OPS$
Massa Molecular / $g\text{mol}^{-1}$	654,43
Densidade / $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$	1,872
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/n$
Radiação	Molibdênio
a / Å	13,6239 (4)
b / Å	17,9514 (5)
c / Å	19,5453 (5)
β / °	103,760 (3)
Volume (Å ³)	4643,0 (2)
Temperatura (K)	293
Z	8
Tamanho do cristal (mm)	0,48 x 0,17 x 0,12
$R[F_2 > 2\sigma(F_2)]$	0,031
$wR(F^2)$	0,054
S	1,10

Tabela 25 - Seleção dos principais parâmetros geométricos, distância de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) para o composto **132**.

Au01—P2	2,2579 (9)	N1—N2	1,412 (4)
Au01—S1	2,3133 (9)	Au01—Au02	3,1190 (2)
Au02—P1	2,2531 (9)	Au02—S2	2,3144 (9)
S2—C21	1,718 (4)	S1—C4	1,731 (4)
P1—C25	1,808 (3)	P1—C1	1,810 (4)
N3—C062	1,291 (5)	P1—C052	1,821 (3)
N3—N4	1,404 (4)	P2—C5	1,817 (4)
P2—C11	1,819 (3)	P2—C24	1,823 (3)
C2—N2	1,284 (5)	C2—O1	1,364 (4)
C4—N4	1,298 (4)	C4—O2	1,376 (4)
O1—C21	1,385 (4)	F1—C200	1,366 (5)
O2—C062	1,357 (4)	F2—C18	1,363 (4)
N1—C21	1,305 (4)	P2—Au01—S1	168,94 (3)
F2—C18—C057	118,5 (4)	P2—Au01—Au02	100,89 (2)
F2—C18—C056	118,8 (4)	S1—Au01—Au02	89,05 (2)
C057—C18—C056	122,7 (4)	P1—Au02—S2	173,43 (3)
P1—Au02—Au01	106,28 (2)	S2—Au02—Au01	80,21 (2)
N1—C21—O1	111,6 (3)	C21—S2—Au02	100,40 (12)
N1—C21—S2	132,4 (3)	C4—S1—Au01	97,00 (12)
O1—C21—S2	116,0 (2)	C25—P1—C1	106,42 (16)
C25—P1—C052	105,21 (15)	C1—P1—C052	105,35 (16)
C25—P1—Au02	114,97 (12)	C14—C24—P2	122,0 (3)
C1—P1—Au02	113,49 (11)	C12—C24—P2	118,2 (3)
C052—P1—Au02	110,64 (12)	C5—P2—C11	105,54 (16)
C7—C25—P1	118,5 (3)	C5—P2—C24	104,71 (16)
C29—C25—P1	121,7 (3)	C11—P2—C24	105,76 (15)
C5—P2—Au01	114,20 (11)	C11—P2—Au01	117,29 (11)
C24—P2—Au01	108,32 (11)	C050—C1—P1	121,9 (3)
C10—C1—P1	118,7 (3)	N2—C2—O1	113,0 (3)
N2—C2—C048	129,2 (4)	O1—C2—C048	117,8 (3)
N4—C4—O2	111,7 (3)	N4—C4—S1	131,8 (3)
O2—C4—S1	116,4 (2)	C6—C052—P1	118,9 (3)
C9—C5—P2	121,8 (3)	C063—C052—P1	121,7 (3)
C26—C5—P2	118,7 (3)	C2—O1—C21	102,5 (3)
C062—O2—C4	102,7 (3)	C8—C11—P2	122,5 (3)
N3—C062—O2	112,9 (3)	C16—C11—P2	118,1 (3)
N3—C062—C053	127,5 (3)	C21—N1—N2	106,2 (3)
O2—C062—C053	119,5 (3)	C2—N2—N1	106,7 (3)
C062—N3—N4	106,2 (3)	C201—C200—F1	117,8 (5)
C054—C200—F1	118,7 (4)		

O complexo **133** cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/n$. Os átomos de ouro(I) estão coordenados ao enxofre do 5-fenil(4-nitro)1,3,4-oxadiazol-2-tiol, e a fosfina terciária (PPh_3), numa geometria linear levemente distorcida com ângulos de ligação $P1-Au1-S5 = 171,59 (2) \text{ \AA}$ e $P2-Au2-S3 = 173,96 (3) \text{ \AA}$. A **Tabela 26** mostra os dados cristalográficos e a **Tabela 27** mostra os parâmetros geométricos relevantes para este complexo. A estrutura desse complexo (**Figura 175**) comparado, com a do ligante mostrada anteriormente (**Figura 167**) indica claramente a predominância da forma tiol, que deve ser a mais estável para formação do complexo. Tal evidência pode ser verificada pela ausência de um átomo de hidrogênio em N1 ou em N60 na estrutura química do complexo e pela distância das ligações entre carbono e enxofre. No ligante a distância $S2-C11 = 1,643 (2) \text{ \AA}$ correspondente à distância entre átomos ligados por dupla ligação, enquanto no complexo a distância da ligação $S5-C8 = 1,726 (3) \text{ \AA}$ ou $S3-C39 = 1,720 (3) \text{ \AA}$ é referente a um estado intermediário entre a distância de ligação simples e dupla (1,820 e 1,600 \AA). Observa-se também, uma interação intermolecular entre os átomos de ouro presentes.

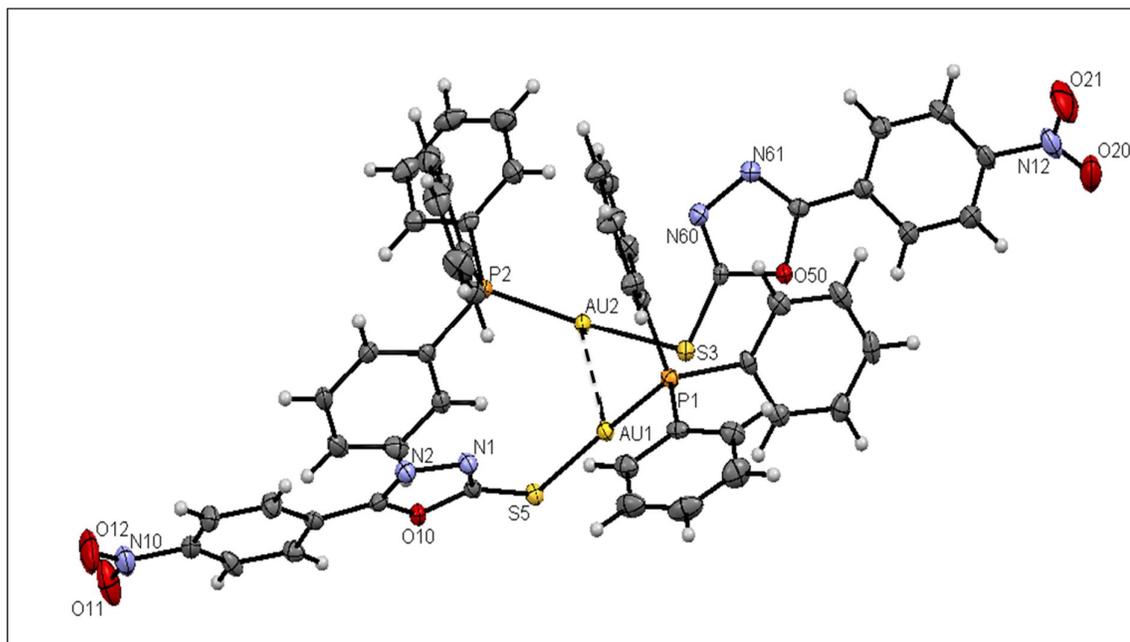


Figura 175 – Diagrama ORTEP do complexo **133**.

Tabela 26 - Dados cristalográficos do composto **133**.

Fórmula Molecular	$C_{26}H_{19}AuN_3O_3PS$
Massa Molecular / $g\text{mol}^{-1}$	681,44
Densidade / $mg\cdot m^{-3}$	1,872
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/n$
Radiação	Molibdênio
a / Å	13,2854 (2)
b / Å	18,1873 (3)
c / Å	20,5524 (4)
$\beta / ^\circ$	103,197 (2)
Volume (Å ³)	4834,84 (15)
Temperatura (K)	293
Z	8
Tamanho do cristal (mm)	0,23 x 0,12 x 0,05
R[F2 > 2 σ (F2)]	0,027
wR(F ²)	0,047
S	1,05

Tabela 27 - Seleção dos principais parâmetros geométricos, distância de ligação (Å) e ângulos de ligação ($^\circ$) para o composto **133**.

Au1—P1	2,2550 (7)	C6—N10	1,468 (4)
Au1—S5	2,3131 (7)	N10—O12	1,221 (4)
Au1—Au2	3,1545 (2)	N10—O11	1,230 (4)
Au2—P2	2,2559 (7)	N2—C7	1,289 (4)
Au2—S3	2,3146 (7)	O20—N12	1,225 (4)
S3—C39	1,720 (3)	O21—N12	1,218 (4)
P1—C22	1,811 (3)	C34—N12	1,468 (4)
P1—C19	1,815 (3)	C22—P1—Au1	117,37 (10)
P1—C9	1,821 (3)	C19—P1—C9	104,97 (13)
S5—C8	1,726 (3)	C22—P1—C9	105,01 (13)
P2—C42	1,812 (3)	C39—S3—Au2	100,99 (9)
P2—C64	1,816 (3)	P2—Au2—Au1	107,980 (18)
P2—C55	1,819 (3)	P1—Au1—S5	171,59 (2)
O10—C7	1,364 (3)	P1—Au1—Au2	104,345 (18)
O10—C8	1,372 (3)	C10—C9—P1	122,5 (2)
O50—C100	1,361 (3)	C19—P1—Au1	113,45 (9)
O50—C39	1,382 (3)	C5—C6—N10	118,3 (3)

N1—C8	1,305 (4)	C1—C6—N10	119,0 (3)
N1—N2	1,405 (3)	C22—P1—C19	105,64 (13)
C39—N60	1,299 (4)	S3—Au2—Au1	78,056 (18)
N61—C100	1,288 (4)	P2—Au2—S3	173,96 (3)
N61—N60	1,412 (3)	C11—C9—P1	118,0 (2)
C55—P2—Au2	110,53 (9)	S5—Au1—Au2	83,174 (17)
O12—N10—O11	123,4 (3)	C55—P2—Au2	110,53 (9)
C9—P1—Au1	109,40 (9)	O12—N10—O11	123,4 (3)
O12—N10—C6	119,0 (3)	C9—P1—Au1	109,40 (9)
C8—S5—Au1	98,73 (9)	O12—N10—C6	119,0 (3)
C7—O10—C8	102,4 (2)	C8—S5—Au1	98,73 (9)
C100—O50—C39	102,6 (2)	C42—P2—Au2	114,80 (9)
C42—P2—C55	104,78 (13)	C20—C19—P1	118,6 (2)
C64—P2—C55	105,71 (13)	C64—P2—Au2	113,38 (9)
C15—C19—P1	121,7 (2)	O11—N10—C6	117,6 (3)
C41—C42—P2	117,9 (2)	O50—C39—S3	115,52 (19)
C43—C42—P2	121,9 (2)	O50—C100—C32	118,5 (2)
C8—N1—N2	106,0 (2)	C100—N61—N60	106,5 (2)
N60—C39—O50	111,8 (2)	C39—N60—N61	106,2 (2)
N61—C100—O50	112,9 (2)	N1—C8—O10	112,2 (2)
N60—C39—S3	132,6 (2)	N1—C8—S5	132,1 (2)
N61—C100—C32	128,6 (3)	O10—C8—S5	115,76 (19)
C7—N2—N1	106,5 (2)	C35—C34—N12	119,3 (3)
C63—C64—P2	122,0 (2)	C33—C34—N12	118,1 (3)
C65—C64—P2	118,4 (2)	C50—C55—P2	122,2 (2)
N2—C7—O10	112,9 (2)	C51—C55—P2	118,2 (2)
N2—C7—C3	128,8 (3)	C23—C22—P1	122,2 (2)
O10—C7—C3	118,2 (2)	C27—C22—P1	118,2 (2)
O21—N12—O20	122,7 (3)	O20—N12—C34	119,3 (3)
O21—N12—C34	118,1 (3)		

O complexo **134** cristaliza no sistema cristalino monoclínico e grupo espacial $C2/c$. O ouro(I) coordenado pelo átomo ao enxofre do 5-fenil(4-metoxi)1,3,4-oxadiazol-2-tiol, e a fosfina terciária (PPh_3), numa geometria linear com ângulo de ligação $S1A-Au1-P1A = 179,01(5)^\circ$. A **Tabela 28** mostra os dados cristalográficos e a **Tabela 29** as outras características geométricas relevantes para esse complexo. Mais uma vez observa-se a predominância da forma tiol, pela ausência de um átomo de hidrogênio em N1 e pela

distância das ligações S1A-C28 = 1,716 (5) Å, intermediária entre uma ligação simples e dupla (1,820 e 1,600 Å) (**Figura 176**).

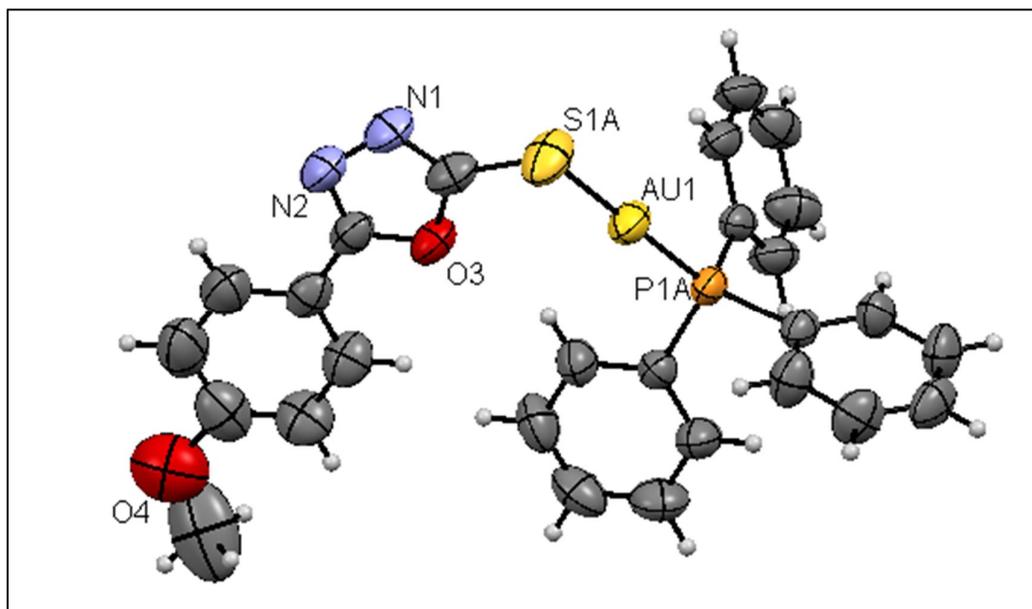


Figura 176 – Diagrama ORTEP do complexo **134**.

Tabela 28- Dados cristalográficos do composto **134**.

Fórmula Molecular	C ₂₇ H ₂₂ AuN ₂ O ₂ PS
Massa Molecular / gmol ⁻¹	666,46
Densidade / mg.m ⁻³	1,784
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C2/c
Radiação	Molibdênio
a / Å	29,4025 (9)
b / Å	8,7631 (2)
c / Å	20,7691 (7)
β / °	111,930 (4)
Volume (Å ³)	4964,1 (3)
Temperatura (K)	293
Z	8
Tamanho do cristal (mm)	0,38 x 0,25 x 0,09
R[F ₂ > 2σ(F ₂)]	0,030
wR(F ²)	0,064
S	1,04

Tabela 29 - Seleção dos principais parâmetros geométricos, distância de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) para o composto **134**.

Au1—P1A	2,2609 (11)	N2—C16	1,278 (5)
Au1—S1A	2,2991 (13)	P1A—C11	1,809 (5)
P1A—C4	1,811 (4)	P1A—C13	1,822 (4)
S1A—C28	1,716 (5)	N1—C28	1,286 (6)
N1—N2	1,407 (6)	O3—C16	1,363 (5)
O3—C28	1,379 (5)	C31—O4	1,445 (8)
O4—C40	1,269 (12)	P1A—Au1—S1A	179,01 (5)
C11—P1A—C4	108,2 (2)	N2—C16—O3	112,1 (4)
C11—P1A—C13	102,87 (19)	N2—C16—C8	128,4 (5)
C4—P1A—C13	104,89 (18)	O3—C16—C8	119,5 (4)
C11—P1A—Au1	114,03 (14)	C4—P1A—Au1	113,49 (14)
C13—P1A—Au1	112,49 (14)	C28—S1A—Au1	103,57 (16)
C28—N1—N2	106,8 (4)	C18—C4—P1A	117,6 (3)
C25—C4—P1A	123,5 (3)	C16—O3—C28	103,1 (3)
N1—C28—O3	111,2 (5)	N1—C28—S1A	126,9 (4)
O3—C28—S1A	121,8 (3)	C16—N2—N1	106,8 (4)
C21—C11—P1A	120,8 (3)	C20—C11—P1A	120,8 (4)
C32—C31—O4	126,0 (7)	C7—C13—P1A	121,7 (3)
C30—C31—O4	112,2 (7)	C12—C13—P1A	119,0 (3)
C40—O4—C31	114,9 (9)		

O complexo **135** cristaliza no sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial $P2_12_12_1$. O ouro(I) está coordenado ao átomo de enxofre e a fosfina terciária (PEt₃), numa geometria linear levemente distorcida com ângulo de ligação P1-Au1-S1 = 175,85 (8) Å. A **Tabela 30** mostra os dados cristalográficos e a **Tabela 31** os parâmetros geométricos relevantes para esse complexo. Foi observada mais uma vez a predominância da forma tiol (**Figura 177**).

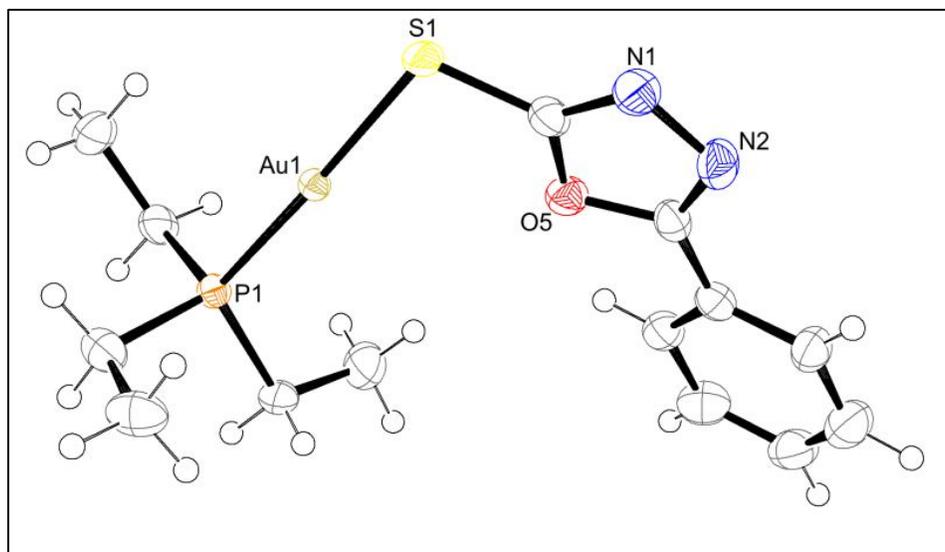


Figura 177 – Diagrama ORTEP do complexo 135.

Tabela 30- Dados cristalográficos do composto 135.

Fórmula Molecular	$C_{14}H_{20}AuN_2OPS$
Massa Molecular /g.mol ⁻¹	492,32
Temperatura / K	120(2)
Comprimento de onda/ Å	0,71073
Sistema Cristalino	Ortorrômbico
Grupo Espacial	$P2_12_12_1$
a / Å	7,3012 (1) Å
b / Å	13,4183 (2) Å
c / Å	17,1808 (2) Å
α / °	90,00
β / °	90,00
γ / °	90,00
Volume / Å ³	1683,20 (4)
Z	4
Densidade / g.cm ⁻³	1,943
Tamanho do cristal (mm)	0.43 × 0.26 × 0.19
Coeficiente de Extinção	nenhum
Reflexões coletadas	120111
Reflexões independentes	4559
S	1,120
R [$I > 2\sigma(I)$]	0,034
wR	0,083

Tabela 31- Seleção dos principais parâmetros geométricos, distância de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) para o composto **135**.

Au1—P1	2,2607 (15)
Au1—S1	2,3270 (15)
S1—C2	1,709 (7)
S1—Au1A	2,3356 (19)
P1—C31	1,800 (7)
P1—C30	1,816 (7)
P1—C32	1,827 (8)
P1—Au1A	2,2777 (19)
O5—C2	1,370 (8)
O5—C5	1,382 (9)
P1—Au1—S1	175,85 (8)
C2—S1—Au1	104,1 (2)
C2—S1—Au1A	100,7 (2)
C31—P1—Au1	111,8 (2)
C30—P1—Au1	115,6 (2)
C32—P1—Au1	112,5 (3)
C31—P1—Au1A	107,9 (2)
C30—P1—Au1A	111,7 (2)
C32—P1—Au1A	120,2 (3)
N1—C2—S1	126,8 (6)
O5—C2—S1	120,2 (5)

3.4. ENSAIOS BIOLÓGICOS

3.4.1. TESTES DE ATIVIDADE CITOTÓXICA DE LIGANTES AMINADOS E SULFURADOS DERIVADOS DE AROMÁTICOS E DE HETEROCÍCLICOS E DE SEUS COMPLEXOS DE OURO(I) OU OURO(III).

3.4.2. TESTES EM LINHAGENS DE CÉLULAS: GM07492-A, MCF-7, HeLa e M059J

Os compostos **55**, **60**, **78**, **79**, $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ e $\text{K}[\text{AuCl}_4]$ (**Figura 178**) foram testados *in vitro* no laboratório da UNIFRAN-SP sob a coordenação da Profa. Dra. Denise Crispim Tavares. Foram realizados testes de citotoxicidade em quatro tipos de células: uma normal (GM07492-A, célula de fibroblastos de pulmão humano) e três linhas de células cancerígenas: (MCF-7, célula de adenocarcinoma de mama; HeLa, célula de carcinoma

de colo de útero e M059J, célula de glioblastoma). Os valores de IC₅₀ e IS encontrados estão apresentados na **Tabela 32**.

Verificamos que os complexos de ouro(I) **78** e **79** são mais ativos e apresentam melhores índices de seletividade que os de ouro(III) **55** e **60**. O complexo **79** apresentou a melhor atividade citotóxica, foi cerca de 6,2; 8,9 e 6,4 vezes mais ativo que a cisplatina em células HeLa, MCF-7 e M059J, respectivamente. Verificou-se que para os complexos de ouro(I) a complexação favoreceu a atividade, pois os complexos **78** e **79** foram mais citotóxicos que o Au(PPh₃)Cl. O mesmo não foi observado para os complexos de ouro(III) que se mostraram menos citotóxicos que o K[AuCl₄]. Comparando o complexo **79**, que apresenta como substituinte na posição quatro do anel aromático um átomo de flúor, com seu análogo **78** que apresenta um átomo de cloro, verificamos que o primeiro foi cerca de 6,9; 6,3 e 6,0 mais ativo em células HeLa, MCF-7 e M059J, respectivamente, mostrando que o substituinte no anel aromático pode influenciar na atividade.

Tabela 32 – Atividade Citotóxica contra linhagens de células IC₅₀ (μM) e IS

Compostos	Célula não-tumoral IC ₅₀ (μM)		Células tumorais IC ₅₀ (μM)				
	GM07492A	HeLa	IS	MCF-7	IS	M059J	IS
55	183,50	175,80	1,0	225,70	0,8	266,80	0,7
60	276,10	300,40	0,9	405,00	0,7	369,90	0,7
78	100,70	86,80	1,2	78,65	1,3	74,70	1,3
79	<12,5	<12,5	1,0	<12,5	1,0	<12,5	1,0
Cisplatina	69,0	77,7	0,9	111,3	0,6	80,1	0,9
Au(PPh₃)Cl	113,8	117,3	0,9	136,6	0,8	112,0	1,0
K[AuCl₄]	88,99	128,80	0,7	107,30	0,8	77,51	1,2

IC₅₀ = Dose que inibe 50% do crescimento celular (μM), IS = índice de seletividade.

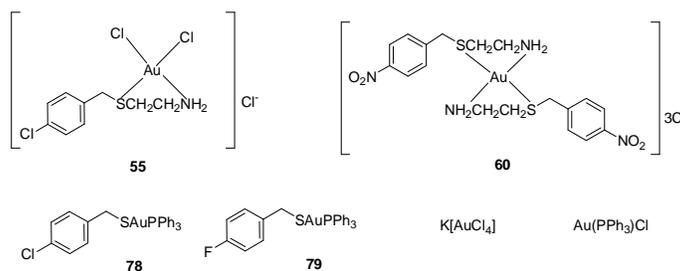


Figura 178 – Estruturas dos complexos de ouro(I) e ouro (III) derivados de aromáticos avaliados quanto às suas atividades citotóxicas em quatro linhagens de células.

3.4.3. TESTES EM LINHAGENS DE CÉLULAS: CT26WT, B16-F10, BHK-21

A atividade citotóxica dos ligantes derivados da 3-benzil-1,3-tiazolidina-2-tiona compostos **87-91** e da 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona compostos **122-126** e de seus complexos **95-104** e **130-139**, respectivamente (**Figuras 179 e 180**), foi avaliada em comparação com a cisplatina contra linhagens de células tumorais: CT26WT- células de câncer do cólon, B16F10-melanoma metastático de murino e células não tumorais BHK21-células de rim de Ramster, na UFMG sob a coordenação da Profa. Dra. Heveline Silva.

Os resultados estão apresentados nas **Tabelas 33 e 34**. Observa-se que todos os complexos, com a exceção de **99**, foram cerca de 2 a 7 vezes mais citotóxicos que a cisplatina em células de carcinoma de cólon (CT26WT) e apresentaram alto índice de seletividade. Observou-se também que, para células de carcinoma de cólon (CT26WT) os complexos foram mais citotóxicos que os ligantes e os sais de ouro de origem, mostrando que a complexação favoreceu a atividade citotóxica. Para as células de melanoma metastático (B16F10), alguns complexos apresentaram uma potência menor que o sal de origem, mas todos foram mais ativos que a cisplatina. Analisando a influência dos grupos substituintes no anel, verificamos que para célula CT26WT os complexos mais ativos da série foram os com substituintes cloro, flúor e nitro, apresentando um $IC_{50} < 0,1 \mu M$, mostrando a importância dos grupos substituintes na atividade. Para células B16F10 observou-se que os complexos com menor atividade são aqueles que possuem o grupo metoxila (OCH_3) como substituinte. Não foi possível correlacionar a atividade com o tipo de fosfina, Os ligantes na forma livre também apresentaram atividade para células CT26WT, sendo que os mais citotóxicos foram os que possuem como substituintes o elemento flúor ou grupo nitro, ambos retiradores de elétrons.

Tabela 33 – Atividade Citotóxica contra linhagens de células. IC₅₀ (µM) e IS dos compostos 87-91, 95-104, Au(PPh₃)Cl, Au(PEt₃)Cl e cisplatina

Compostos	Célula não-tumoral		Células tumorais IC ₅₀ (µM)		
	IC ₅₀ (µM)		IS	B16F10	IS
	BHK21	CT26WT	IS	B16F10	IS
87(ligante)	83,70 ± 1,4	17,23 ± 1,0	4,9	2,28 ± 1,4	36,7
95(complexo)	3,10 ± 0,30	< 0,10	31,0	0,40 ± 0,10	7,8
100(complexo)	9,10 ± 2,40	0,20 ± 0,03	45,5	0,13 ± 0,05	70,0
88(ligante)	63,4 ± 1,0	14,29 ± 1,5	4,4	45,4 ± 2,0	1,40
96(complexo)	2,39 ± 0,2	< 0,1	> 24,0	1,22 ± 0,2	1,96
101(complexo)	0,50 ± 0,1	< 0,1	> 5,0	< 0,1	> 5,0
89(ligante)	> 100	< 0,1	> 1000	82,6 ± 0,1	> 1,20
97(complexo)	83,2 ± 2,0	< 0,1	> 832	0,25 ± 0,1	334
102(complexo)	6,7 ± 0,5	< 0,1	> 67	0,37 ± 0,1	18,11
90(ligante)	25,49 ± 0,3	< 0,1	> 255,0	57,2 ± 0,2	0,45
98(complexo)	2,13 ± 0,5	< 0,1	> 21,3	0,43 ± 0,1	4,95
103(complexo)	9,79 ± 0,2	< 0,1	> 98,0	0,32 ± 0,1	30,60
91(ligante)	> 100	87,8 ± 3,4	> 1,14	95,8 ± 3,0	> 1,04
99(complexo)	2,5 ± 0,2	0,73 ± 0,4	3,42	1,53 ± 0,1	1,63
104(complexo)	5,59 ± 0,3	0,31 ± 0,1	18,03	1,57 ± 0,2	3,56
Cisplatina	8,4 ± 1,9	0,7 ± 0,2	12,0	6,4 ± 2,2	1,3
Au(PPh₃)Cl	6,59 ± 0,2	1,76 ± 0,1	3,74	0,90 ± 0,1	5,70
Au(PEt₃)Cl	7,09 ± 0,3	1,80 ± 0,1	3,94	0,50 ± 0,1	14,18

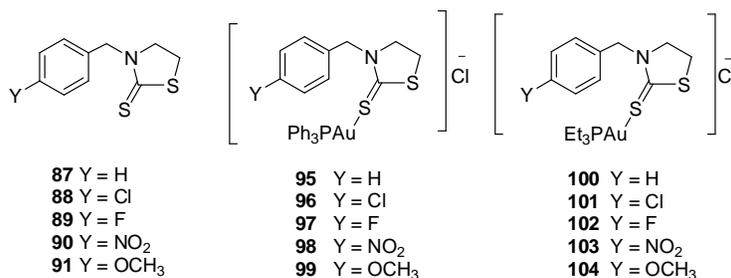


Figura 179 – Estruturas dos complexos de ouro(I) derivados da 3-benzil-1,3-tiazolinda-2-tiona avaliados quanto às suas atividades citotóxicas em três linhagens de células.

Para os ligantes e complexos derivados da 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona (**Tabela 34**), observou-se que para células de carcinoma de cólon (CT26WT), com exceção dos complexos **131** e **133**, todos foram mais ativos que os sais de ouro de origem e que a cisplatina. Os melhores resultados foram encontrados para os complexos que apresentam o substituinte flúor no anel aromático, compostos **132** e **137**, sendo cerca de 7 vezes mais ativo que a cisplatina e cerca de 18 vezes mais ativos que o sais Au(PPh₃)Cl e Au(PEt₃)Cl. Para as células de melanoma metastático (B16F10), todos os complexos foram mais ativos que os ligantes e a cisplatina. Os melhores resultados foram encontrados para os complexos que possuem os substituintes cloro e nitro, sendo que aqueles que contém um átomo de cloro mostraram um IC₅₀ < 0,1 µM. Para esta mesma linhagem de células, observou-se que geralmente os complexos derivados da trietilfosfina são mais ativos. De um modo geral, os complexos apresentaram uma atividade biológica promissora com bons índices de seletividade.

Comparando os complexos derivados dos heterocíclicos tiazolidina com os derivados do heterocíclicos oxadiazol, para células de carcinoma de cólon (CT26WT), verificamos que os complexos que apresentam os substituintes Cl, F e OCH₃ derivados da tiazolidina são os mais ativos. Observou-se também que, no geral, os derivados da fosfina contendo o trietil mostraram melhor atividade citotóxica. Já para células de melanoma metastático (B16F10), os derivados do oxadiazol apresentaram melhor atividade. Por outro lado, para as células B16F10 não foi possível correlacionar a estrutura química dos complexos aril (PEt₃) ou fenil (PPh₃) fosfina com a atividade biológica apresentada.

Tabela 34 – Atividade Citotóxica contra linhagens de células. IC₅₀ (µM) e IS dos compostos 122-126, 130-139, Au(PPh₃)Cl, Au(PEt₃)Cl e cisplatina.

Compostos	Célula não-tumoral		Células tumorais IC ₅₀ (µM)		
	BHK21	CT26WT	IS	B16F10	IS
122(ligante)	83,60 ± 1,0	8,28 ± 0,4	10,1	6,53 ± 0,6	12,8
130(complexo)	3,35 ± 0,50	< 0,10	33,5	0,12 ± 0,03	27,9
135(complexo)	6,15 ± 0,20	0,40 ± 0,04	15,4	0,18 ± 0,05	34,2
123(ligante)	63,4 ± 1,3	66,87 ± 1,1	0,95	4,30 ± 0,5	14,74
131(complexo)	6,88 ± 0,2	1,66 ± 0,1	4,14	< 0,1	> 68,80
136(complexo)	0,23 ± 0,1	0,23 ± 0,1	1,0	< 0,1	> 2,3
124(ligante)	> 100	< 0,1	> 1000	> 100	1,0
132(complexo)	7,08 ± 0,5	< 0,1	> 70,8	1,40 ± 0,5	5,06
137(complexo)	0,33 ± 0,1	< 0,1	> 3,3	0,43 ± 0,3	0,77
125(ligante)	11,1 ± 0,1	1,89 ± 0,2	5,87	0,26 ± 0,1	42,70
133(complexo)	1,82 ± 0,2	1,43 ± 0,2	1,27	0,14 ± 0,1	13,0
138(complexo)	1,92 ± 0,2	0,51 ± 0,1	3,76	< 0,1	> 19,2
126(ligante)	> 100	53,74 ± 1,0	> 1,86	> 100	1,00
134(complexo)	2,04 ± 0,1	0,48 ± 0,1	4,25	1,01 ± 0,2	2,02
139(complexo)	2,86 ± 0,1	0,36 ± 0,1	7,94	0,18 ± 0,2	15,9
Cisplatina	8,4 ± 1,9	0,7 ± 0,2	12,0	6,4 ± 2,2	1,3
Au(PPh₃)Cl	6,59 ± 0,2	1,76 ± 0,1	3,74	0,90 ± 0,1	5,70
Au(PEt₃)Cl	7,09 ± 0,3	1,80 ± 0,1	3,94	0,50 ± 0,1	14,18

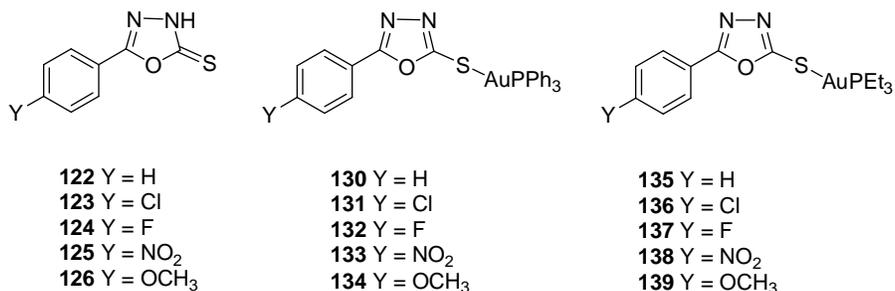


Figura 180 – Estruturas dos complexos de ouro(I) derivados do 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona avaliados quanto às suas atividades citotóxicas em três linhagens de células.

3.5. PARTE EXPERIMENTAL

3.5.1. MATERIAIS E MÉTODOS

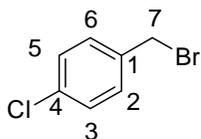
Os materiais e métodos são os mesmos descritos nas páginas 77 e 78 do capítulo 2.

3.5.2. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS DO CAPÍTULO 3

Síntese dos compostos 47 e 48

Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo contendo 20 mmol dos álcoois 4-clorobenzílico ou 4-fluorbenzílico foi adicionado 20,0 mL de uma solução aquosa de ácido bromídrico a 75% v/v. A mistura foi aquecida a 60°C e ficou sob agitação magnética por 24 horas. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/dicloro 9:1 v/v; revelador UV). Após o término da reação, a mistura foi submetida à extração com diclorometano e água; a fase orgânica secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. Os produtos obtidos foram purificados por CCS (hexano).

Composto 47: Brometo de 4-clorobenzila



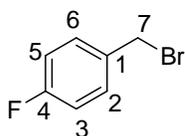
FM: C₇H₆BrCl, **MM:** 205,48 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 64%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 47-50°C, **literatura:** 48-52°C
(Sigma, Aldrich, 2013)

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3065 (C-H aromático); 2926, 2852 (C-H alifático); 1094 (C-Cl).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,46 (s, 2H, H-7); 7,25-7,33 (m, 4H, H-2, H-3, H-5, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32,5 (C-7); 129,2 (C-3, C-5); 130,6 (C-2, C-6); 134,5 (C-4); 136,5 (C-1).

Composto 48: Brometo de 4-fluorbenzila



FM: C₇H₆BrF, **MM:** 189,03 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 68%
aspecto físico: óleo

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3043 (C-H aromático); 2971 (C-H alifático); 1232 (C-F).

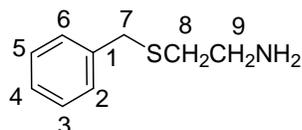
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,48 (s, 2H, H-7); 7,03 (t, 2H, $J_{3-F} = 8,6$ Hz = J_{3-2} , H-3, H-5); 7,36 (dd, 2H, $J_{2-3} = 8,3$ Hz, $J_{2-F} = 5,5$ Hz, H-2, H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 32,8 (C-7); 115,9 (d, $J_{3-F} = 21,0$ Hz = J_{5-F} , C-3, C-5); 131,0 (d, $J_{2-F} = 8,2$ Hz = J_{6-F} , C-2, C-6); 133,9 (C-1); 162,5 (d, $J_{4-F} = 247,3$ Hz, H-4).

Síntese dos compostos 50-53

Em um balão adicionou-se 35,0 mL de etanol, 5,0 mL de água, 2,27 g (20,0 mmol) do cloridrato de aminoetanotiol, 3,36 g (40,0 mmol) de bicarbonato de sódio. Em seguida, adicionou-se 10,0 mmol dos compostos **46**, **47**, **48** ou **49**. Após 4 a 5 dias de agitação magnética a temperatura ambiente, o consumo completo dos compostos de partida foi evidenciado por CCD (eluente: diclorometano/metanol 8:2 v/v, reveladores, iodo e UV). A mistura foi submetida à extração com diclorometano e solução aquosa de NaCl. Os resíduos obtidos foram purificados por CCS (eluente: diclorometano/metanol) obtendo-se os compostos **50-53** em rendimentos que variaram de 51-65%.

Composto 50: 2-(tiobenzil)etanamina



FM: $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NS}$, **MM:** 167,27 g/mol

tempo reacional: 48 horas

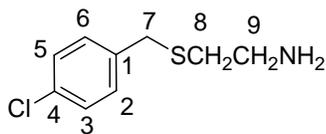
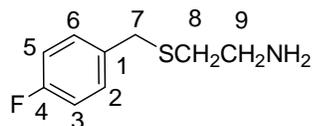
rendimento: 65%

aspecto físico: óleo amarelo

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3406 (N-H); 3086 (C-H aromático); 2919, 2859 (C-H alifático).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,55 (t, 2H, $J_{8-9} = 6,4$ Hz, H-8); 2,68 (sl, 2H, NH_2); 2,85 (t, 2H, $J_{9-8} = 5,7$ Hz, H-9); 3,70 (s, 2H, H-7); 7,22-7,31 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6);

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 34,6 (C-8); 36,0(C-9); 40,5 (C-7); 127,2 (C-4); 128,6 (C-3, C-5); 128,9 (C-2, C-6); 138,4 (C-1).

Composto 51: 2-(4-cloro-tiobenzil)etanamina**FM:** C₉H₁₂NCIS, **MM:** 201,72 g/mol**tempo reacional:** 72 horas**rendimento:** 62%**aspecto físico:** sólido branco**F.F.:** 53,8-55,7°C**IV** (KBr) ν (cm⁻¹): 3393 (N-H); 3083 (C-H aromático); 2921, 2858 (C-H alifático).**RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,44 (s, 2H, H-8); 2,70 (s, 2H, H-9); 3,72 (s, 2H, H-7); 4,17 (s, 2H, NH₂); 7,35 (s, 4H, H-2, H-3, H-5, H-6);**RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 30,7 (C-8); 33,6(C-9); 34,0 (C-7); 128,2 (C-3, C-5); 130,6 (C-2, C-6); 131,3 (C-4) e 137,9 (C-1).**Composto 52: 2-(4-flúor-tiobenzil)etanamina****FM:** C₉H₁₂NFS, **MM:** 185,26g/mol**tempo reacional:** 48 horas**rendimento:** 53%**aspecto físico:** sólido branco**F.F.:** 156,2-158,6°C**IV** (KBr) ν (cm⁻¹): 3440 (N-H); 3035 (C-H aromático); 2947; 2904 (C-H alifático); 1219 (Ar-F).**RMN de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,65 (t, 2H, $J_{8-9} = 7,5$ Hz, H-8); 2,95 (t, 2H, $J_{9-8} = 7,5$ Hz); 3,79 (sl, 2H, H-7); 7,14 (t, 2H, $J_{3-2} = 8,7$ Hz = J_{3-F} , H-3, H-5); 7,38-7,42 (m, 2H, H-2, H-6); 8,167 (sl, 2H, NH₂);**RMN de ¹³C** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 27,6 (C-8); 33,7(C-9); 38,2 (C-7); 115,1 (d, $J_{3-F} = J_{5-F} = 21,0$ Hz, C-3, C-5); 130,8 (d, $J_{2-F} = J_{6-F} = 8,3$ Hz, C-2, C-6); 134,4 (C-1) e 160,5 (d, $J_{4-F} = 241,5$ Hz, C-1).

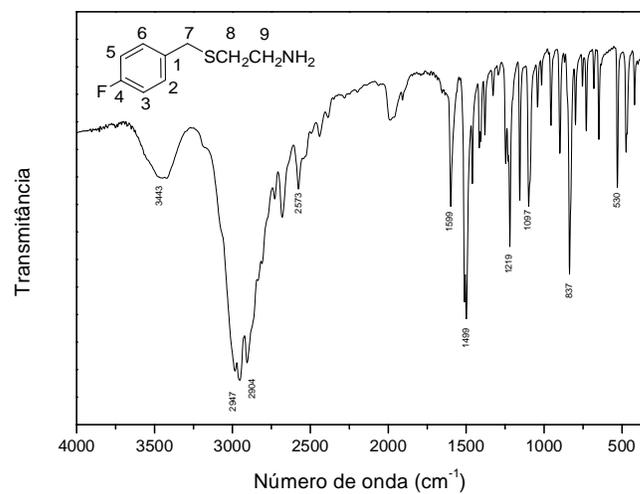


Figura 181 - Espectro no infravermelho do composto **52**.

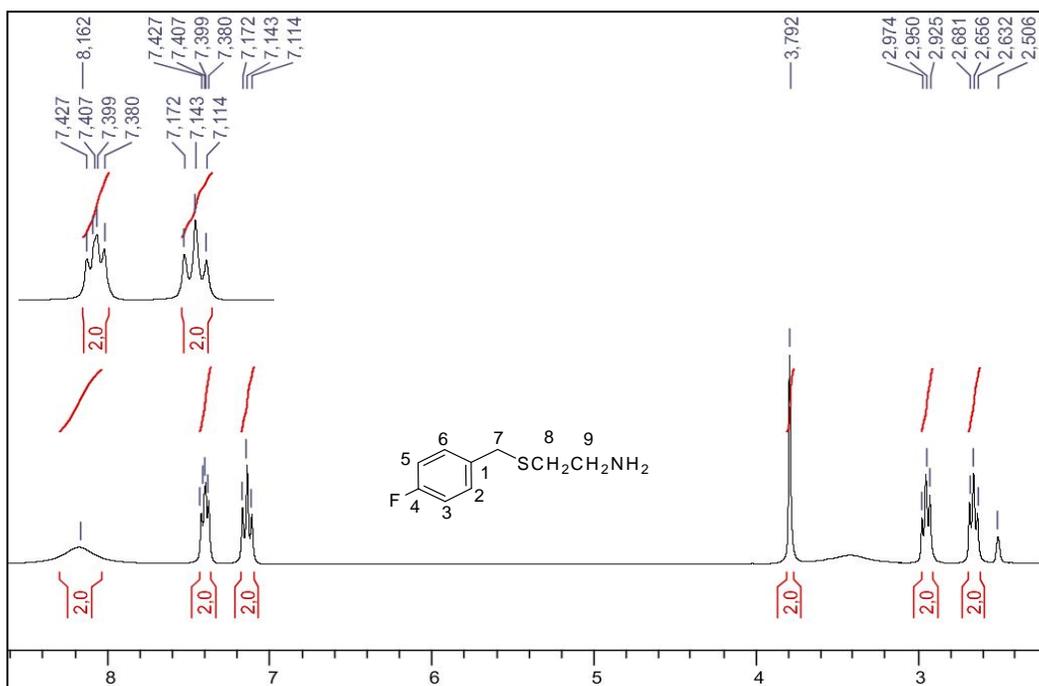


Figura 182 - Espectro de RMN de ^1H do composto **52** (CDCl_3 , 300 MHz).

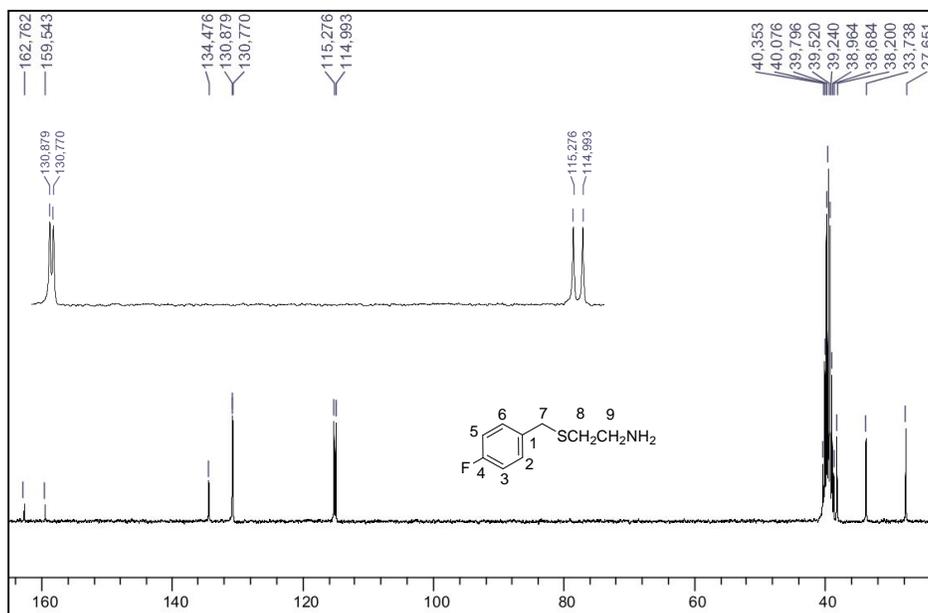
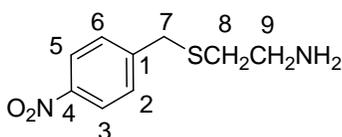


Figura 183 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **52** (CDCl_3 , 75 MHz).

Composto 53: 2-(4-nitro-tiobenzil)etanamina



FM: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, **MM:** 212,27g/mol
tempo reacional: 120 horas
rendimento: 51%
aspecto físico: sólido amarelo
F.F.: 219,4 - 221,4

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3449 (N-H); (C-H aromático); 2935, 2841 (C-H alifático), 1517 e 1344 (N-O),

RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 2,81 (t, 2H, $J_{8-9} = 6,2$ Hz, H-8); 3,20 (t, 2H, $J_{9-8} = 6,4$ Hz, H-9); 3,95 (s, 2H, H-7); 7,63 (d, 2H, $J_{2-3} = 7,7$ Hz, H-2, H-6); 8,23 (d, 2H, $J_{3-2} = 7,5$ Hz, H-3, H-5);

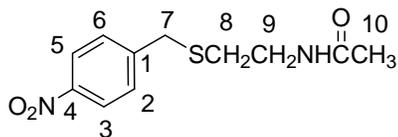
RMN de ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ (ppm): 28,1 (C-8); 34,4(C-9); 38,5 (C-7); 124,4 (C-3, C-5); 130,0 (C-2, C-6); 146,4 (C-1); 146,9 (C-4).

Síntese da N-[2-(4-nitro-tiobenzil)etil]acetamida

Em um balão adicionou-se 0,5 g (212,0 mmol) do composto **53**, 0,2 mL (2,4 mmol) de anidrido acético, 1 mL de trietilamina e 15 mL de diclorometano. A mistura reacional foi mantida a 0°C sob agitação magnética por 24 h. O consumo completo do composto

de partida foi evidenciado por CCD (eluente: diclorometano, reveladores, iodo e UV). A mistura foi submetida à extração com diclorometano e solução aquosa de NaCl. O resíduo obtido foi purificado por CCS (eluente: diclorometano/hexano) obtendo-se a *N*-[2-(4-nitro-tiobenzil)etil]acetamida em 88% de rendimento.

***N*-[2-(4-nitro-tiobenzil)etil]acetamida**



FM: C₁₁H₁₄N₂O₃S, **MM:** 254,07g/mol

tempo reacional: 6 horas

rendimento: 91%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 113,4-113,9°C

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,97 (s, 3H, H-10); 2,54 (t, 2H, *J*₈₋₉ = 6,6 Hz, H-8); 3,36-3,42 (m, 2H, H-9); 3,78 (s, 2H, H-7); 6,08 (sl, 1H, NH); 7,49 (d, 2H, *J*₂₋₃ = *J*₆₋₅ = 8,3 Hz, H-2, H-6); 8,15 (d, 2H, *J*₃₋₂ = *J*₅₋₆ = 8,3 Hz, H-3, H-5);

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23,3 (C-10); 31,2 (C-8); 35,3(C-9); 38,3 (C-7); 123,9 (C-3, C-5); 129,8 (C-2, C-6); 146,0 (C-1); 147,1 (C-4); 170,4 (C=O).

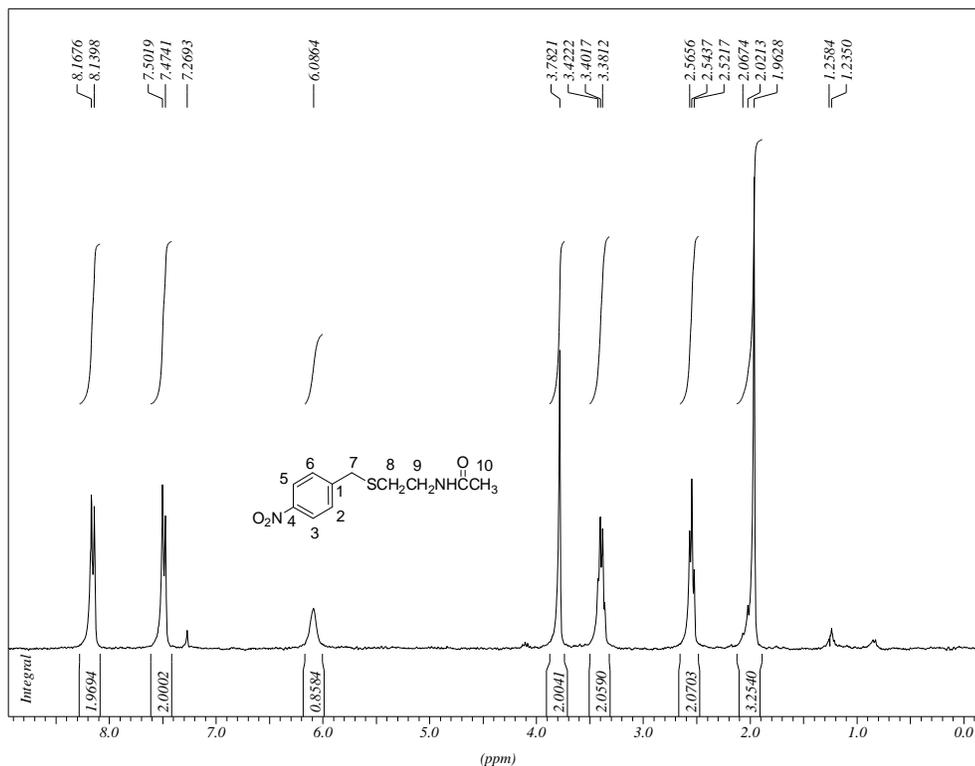


Figura 184 - Espectro de RMN de ¹H do composto *N*-[2-(4-nitro-tiobenzil)etil]acetamida (CDCl₃, 300 MHz).

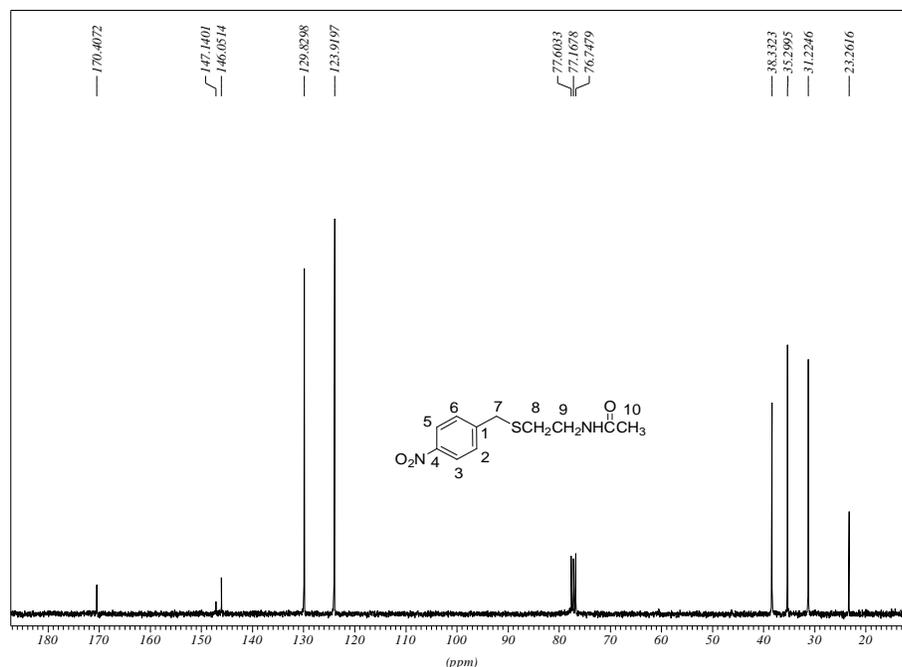


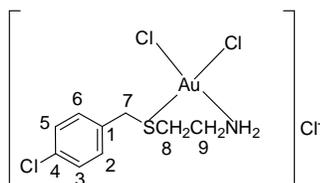
Figura 185 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto *N*-[2-(4-nitro-tiobenzil)etil]acetamida (CDCl_3 , 75 MHz).

Síntese dos compostos **55**, **58**, **59**, **60** e **61**

Em um balão, sob proteção da luz e agitação, foram dissolvidos 0,190 g (0,5 mmol) de $\text{K}[\text{AuCl}_4]$ em 5,0 mL de etanol. Em seguida, foi adicionado, lentamente, sob a temperatura de 0°C , 0,5 mmol dos ligantes **50**, **51** ou **53**, previamente dissolvido em 5,0 mL de etanol. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 4 h. Foram obtidos dois sólidos, um verde e outro marrom, que foram filtrados sob pressão reduzida, lavados com água destilada e deixados no dessecador obtendo-se os complexos **55**, **60** em 56% 41% de rendimento, respectivamente. Observou-se também, no meio dos sólidos, cristais brancos que foram separados por catação e identificados como os cloridratos dos ligantes, compostos **59** e **61**.

Como a mistura reacional do ligante **50** com $\text{K}[\text{AuCl}_4]$ não conduziu a formação de precipitado, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida obtendo-se um sólido cinza, composto **58** em 66% de rendimento.

Composto 55: [Cloreto de dicloro(2-(4-cloro-tiobenzil)etanamino-ouro(III))]



FM: $[\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NCl}_3\text{SAu}]\text{Cl}$, **MM:** 505,04g/mol
tempo reacional: 5 horas
rendimento: 56%
aspecto físico: sólido verde escuro
F.F.: acima 360°C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3424 (N-H); 3087 (C-H aromático); 2961, 22914 (C-H alifático), 1093 (C-Cl); 511 (N-Au); 319 (Au-Cl).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 2,64 (t, 2H, $J_{8-9} = 7,4$ Hz, H-8); 2,92 (sl, 2H, H-9); 3,78 (s, 2H, H-7); 7,37-7,39 (m, 4H, H-2, H-3, H-5, H-6); 8,21 (sl, 2H, NH_2).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 27,6 (C-8); 33,8(C-9); 38,2 (C-7); 128,4 (C-3, C-5); 130,8 (C-2, C-6); 131,5 (C-4); 137,4 (C-1).

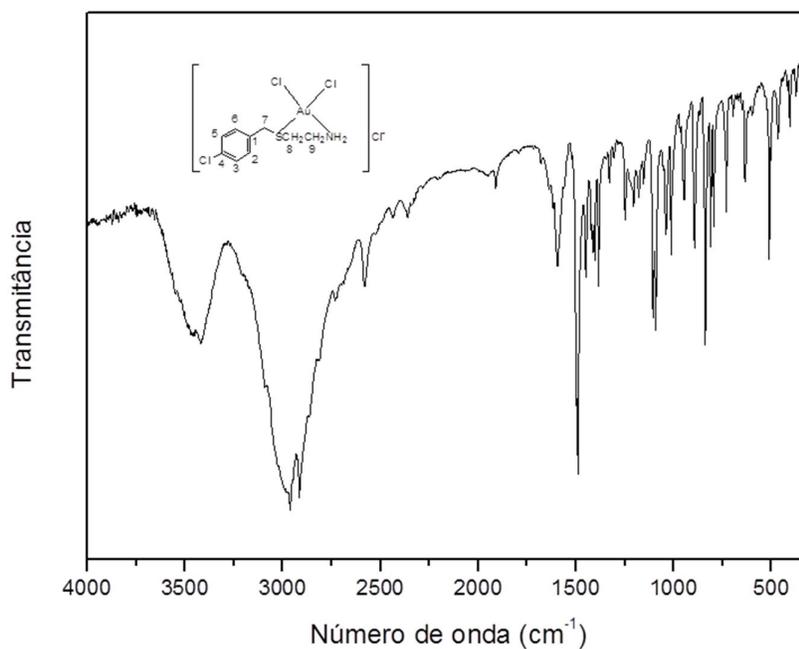
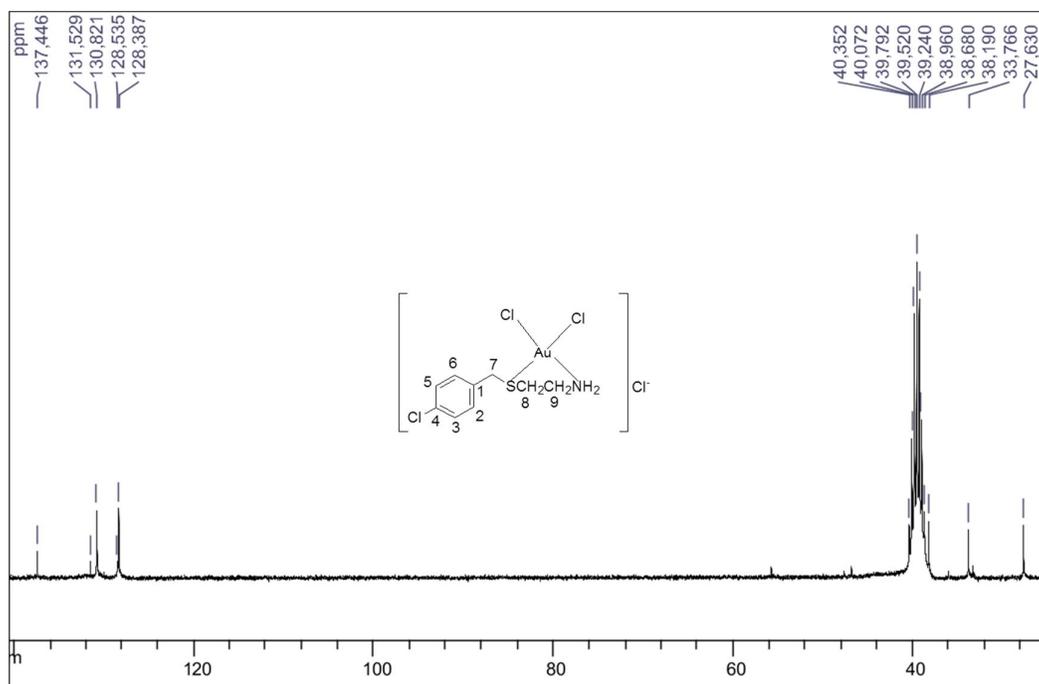
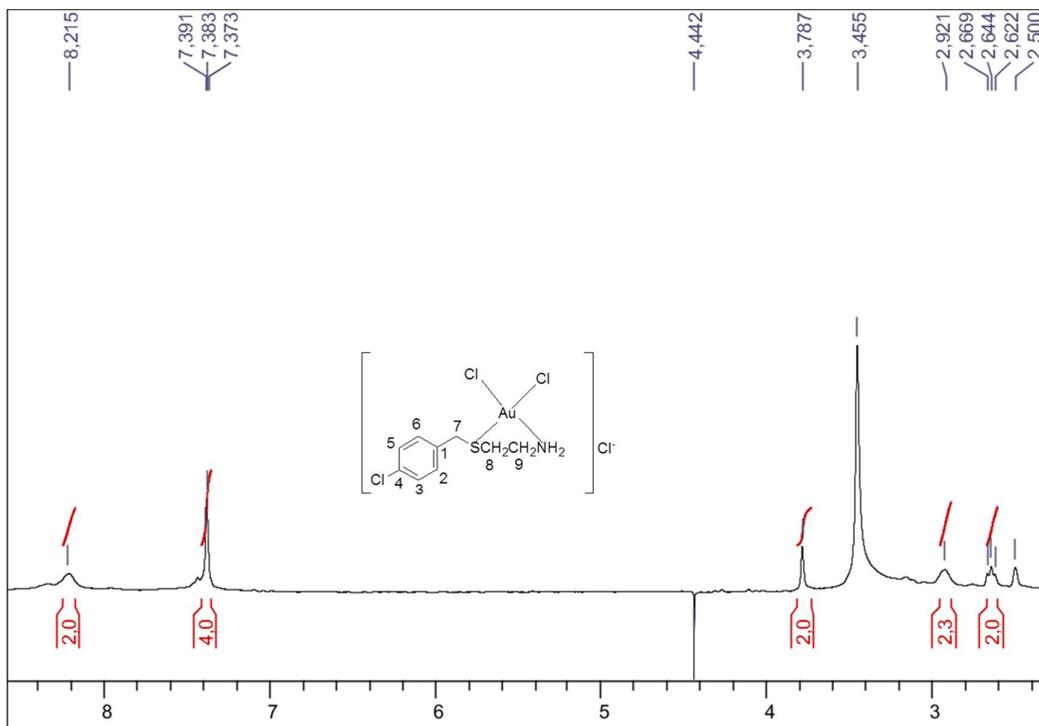
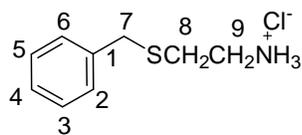


Figura 186 - Espectro no infravermelho do composto 55.



Composto 58: cloridrato de 2-(tiobenzil)etanamina



FM: [C₉H₁₄NS]Cl, **MM:** 203,73g/mol

tempo reacional: 8 horas

rendimento: 66%

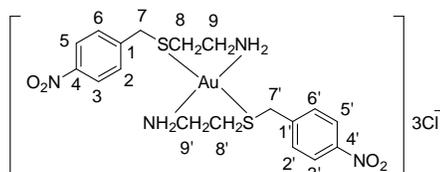
aspecto físico: sólido cinza

F.F.: 125-132°C

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,71 (t, 2H, J₈₋₉ = 6,9 Hz, H-8); 3,04 (t, 2H, J_{9,8} = 6,9 Hz H-9); 3,80 (s, 2H, H-7); 7,24-7,38 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6);

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 29,4 (C-8); 36,6(C-9); 39,9 (C-7); 128,4 (C-4); 129,8 (C-3, C-5); 130,2 (C-2, C-6); 139,4 (C-1).

Composto 60: cloreto de bis[2-(4-nitro-tiobenzil)etanamino]ouro(III)



FM: [C₁₈H₂₄N₄Cl₂O₄S₂Au]Cl,

MM: 726,86g/mol

tempo reacional: 6 horas

rendimento: 22%

aspecto físico: sólido marrom

F.F.: 200-201°C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3422 (N-H); 2990, 2944 (C-H alifático), 1506 e 1348 (N-O); 524 (N-Au); 320 e 326 (Au-Cl).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 2,68 (t, 2H, J₈₋₉ = J_{8'-9'} = 7,2 Hz, H-8, H-8'); 2,96 (sl, 2H, H-9, H-9'); 3,93 (sl, 2H, H-7, H-7'); 7,65 (s, 4H, J₂₋₃ = J_{2'-3'} = J₆₋₅ = J_{6'-5'} = 8,1 Hz, H-2, H-2', H-6, H-6'); 8,16 (s, 4H, J₃₋₂ = J_{3'-2'} = J₅₋₆ = J_{5'-6'} = 8,1 Hz, H-3, H-3', H-5, H-5'); 8,27 (s, 2H, NH₂).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 27,6 (C-8, C-8'); 33,7(C-9, C-9'); 38,1 (C-7, C-7'); 123,5 (C-3, C-3', C-5, C-5'); 130,2 (C-2, C-2', C-6, C-6'); 146,4 (C-1, C-1'); 146,8 (C-4, C-4').

Análise elementar teórica para [C₁₈H₂₄N₄O₄S₂Au]Cl₃.H₂O: C, 28,98; H, 3,51; N, 7,51; S, 8,60 calculada: C, 27,98; H, 3,77 N; 7,44, S, 8,93.

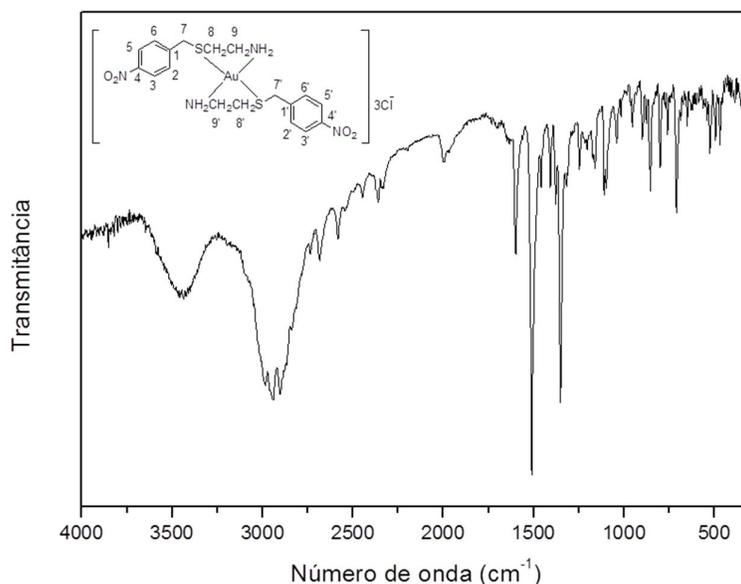
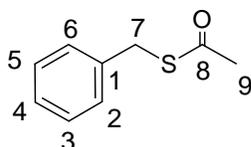


Figura 189 - Espectro no infravermelho do composto **60**.

Síntese dos compostos 63-67

Em um balão de fundo redondo, acoplado a um condensador de refluxo, foram solubilizados 10,0 mmol dos compostos **46**, **47**, **48**, **49** ou **62** em 25,0 mL de DMF. À estas soluções foi acrescentado 1,14 g (10,0 mmol) de tioacetato de potássio. A mistura foi mantida sob agitação magnética, a temperatura de 90°C por 24 h. O desenvolvimento das reações foi acompanhado por CCD (8:2 v/v hexano/AcOEt, reveladores: iodo e UV). O resíduo obtido foi submetido à extração com éter etílico e água e a fase orgânica secada com sulfato de sódio anidro e evaporada à pressão reduzida. Os produtos foram purificados por CCS (hexano/AcOEt) fornecendo os compostos **63-67** em rendimentos que variaram de 87-96%.

Composto **63**: benziltioacetato



FM: C₉H₁₀OS, **MM:** 166,24g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 96%

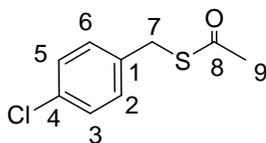
aspecto físico: óleo amarelo

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3064, 3028 (C-H aromático); 2924 (C-H alifático); 1692 (C=O).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,24 (s, 3H, H-9); 4,02 (s, 2H, H-7); 7,18-7,20 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 30,4 (C-9); 33,6 (C-7); 127,4 (C-4); 128,7 (C-2, C-6); 128,9 (C-3, C-5); 137,7 (C-1); 195,1 (C-8).

Composto 64: 4-cloro-benziltioacetato



FM: $\text{C}_9\text{H}_9\text{OSCl}$, **MM:** 200,68g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 87%

aspecto físico: óleo amarelo

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3056 (C-H aromático); 2921, 2851 (C-H alifático); 1695 (C=O).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,41 (s, 3H, H-9); 4,14 (s, 2H, H-7); 7,28-7,34 (m, 4H, H-2, H-3, H-5, H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 30,4 (C-9); 32,9 (C-7); 128,8 (C-3, C-5); 130,2 (C-2, C-6); 133,2 (C-4); 136,4 (C-1); 194,8 (C-8).

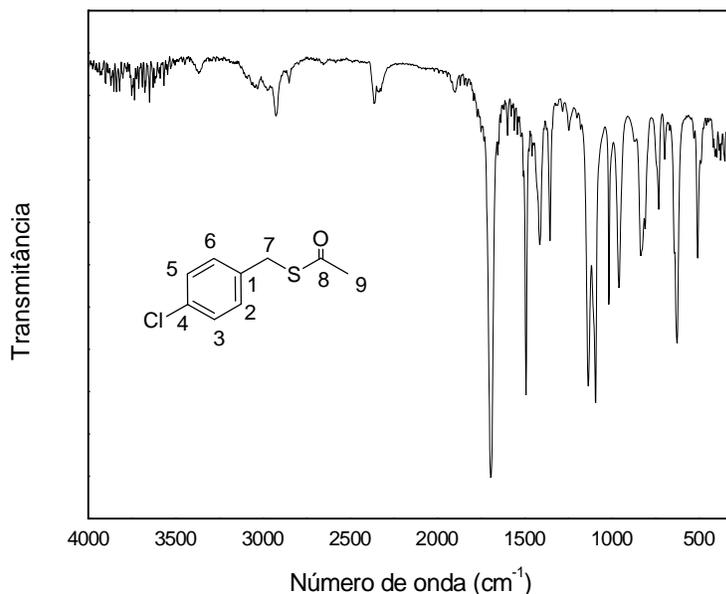


Figura 190 - Espectro no infravermelho do composto **64**.

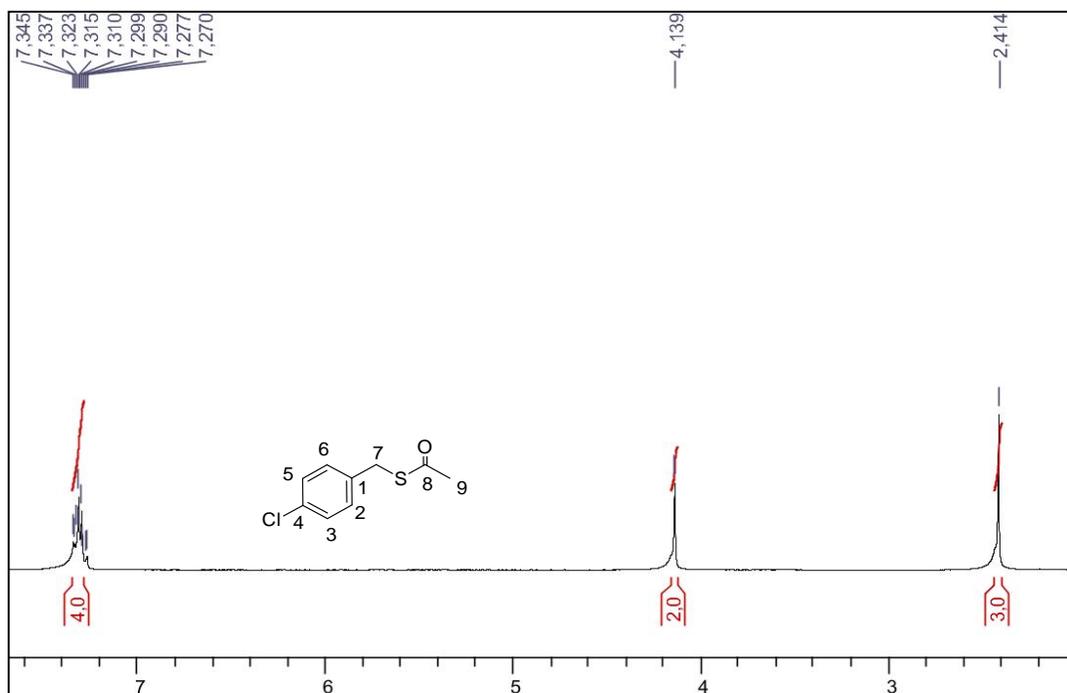


Figura 191 - Espectro de RMN de ^1H do composto **64** (CDCl_3 , 300 MHz).

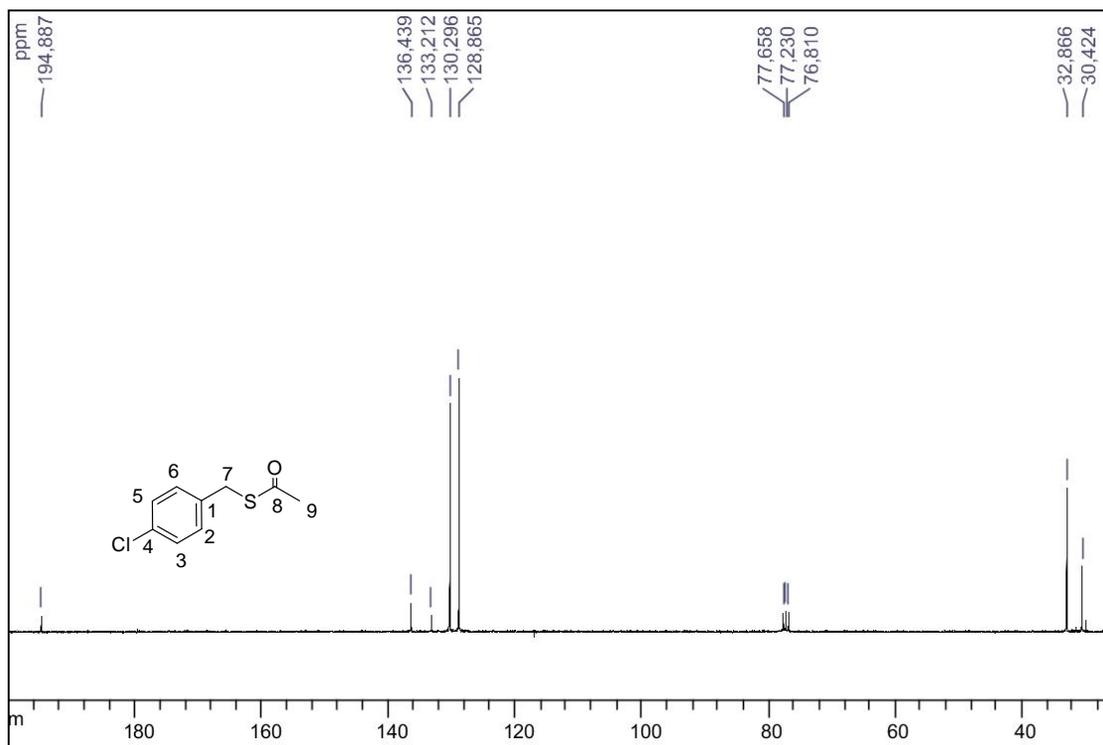
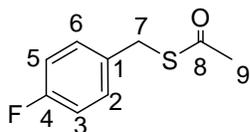


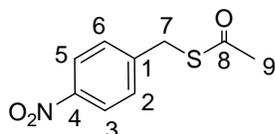
Figura 192 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **64** (CDCl_3 , 75 MHz).

Composto 65: 4-flúor-benziltioacetato**FM:** C₉H₉OSF, **MM:** 184,23g/mol**tempo reacional:** 24 horas**rendimento:** 92%**aspecto físico:** óleo

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3048 (C-H aromático); 2919 (C-H alifático); 1224 (C-F); 1693 (C=O).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,25 (s, 2H, H-9); 3,98 (s, 2H, H-7); 6,87 (t, 2H, $J_{3,F} = J_{3,2} = 8,7$ Hz, H-3, H-5); 7,13-7,18 (m, 2H, H-2, H-6).

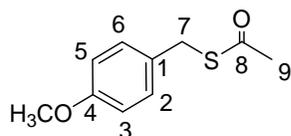
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 30,4 (C-9); 32,8 (C-7); 115,6 (d, $J_{3,F} = J_{5,F} = 22,2$ Hz, C-3 e C-5); 130,5 (d, $J_{2,F} = J_{6,F} = 8,2$ Hz, C-2, C-6); 133,6 (d, $J_{1,F} = 3,5$ Hz, C-1), 162,1 (d, $J_{4,F} = 243,8$ Hz, C-4); 195,1 (C-8).

Composto 66: 4-nitro-benziltioacetato**FM:** C₉H₉NO₃S, **MM:** 211,24g/mol**tempo reacional:** 24 horas**rendimento:** 94%**aspecto físico:** óleo

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3088 (C-H aromático); 2979, 2851 (C-H alifático); 1685 (C=O), 1512, 1342 (N-O).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,35 (s, 2H, H-9); 4,14 (s, 2H, H-7); 7,44 (d, 2H, $J_{2,3} = 7,7$ Hz = $J_{6,5}$, H-2, H-6); 8,11 (d, 2H, $J_{3,2} = 7,2$ Hz = $J_{5,6}$, H-3, H-5).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 30,4 (C-9); 32,8 (C-7); 123,9 (C-3 e C-5); 129,9 (C-2, C-6); 145,7 (C-1); 147,2 (C-4); 194,4 (C-8).

Composto 67: 4-metoxi-benziltioacetato**FM:** C₁₀H₁₂O₂S, **MM:** 196,27g/mol**tempo reacional:** 24 horas**rendimento:** 91%**aspecto físico:** óleo

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3033, 3000 (C-H aromático); 2960, 2835 (C-H alifático); 1690 (C=O), 1036 (C-O-C).

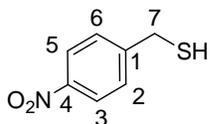
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,24 (s, 2H, H-9); 3,69 (s, 3H, OCH_3); 3,98 (s, 2H, H-7); 6,73 (d, 2H, $J_{3,2} = 8,5 \text{ Hz} = J_{5,6}$, H-3, H-5); 7,13 (d, 2H, $J_{2,3} = 8,0 \text{ Hz} = J_{6,5}$, H-2, H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 30,4 (C-9); 33,0 (C-7); 55,4 (C-10); 114,2 (C-3 e C-5); 129,7 (C-1); 130,0 (C-2, C-6); 158,9 (C-4); 195,4 (C-8).

Síntese dos compostos 71-76

Em um balão de fundo redondo, misturas dos compostos **63**, **64**, **65**, **66** ou **67** (15,0 mmol) e 0,6 mL (15,0 mmol) de hidróxido de amônio, em 15,0 mL de metanol foram mantidas sob agitação magnética por 3 h à temperatura ambiente. O desenvolvimento das reações foi acompanhado por CCD (9:1 v/v diclorometano/metanol, revelador iodo e UV). O resíduo obtido foi submetido à extração com diclorometano e água e a fase orgânica secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por CCS (hexano/diclorometano) fornecendo os compostos **71-76** em rendimentos que variaram de 28 a 72%.

Composto 71: 4-nitro-benzilmercaptana



FM: $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}_2$, **MM:** 169,20g/mol

tempo reacional: 4 horas

rendimento: 28%

aspecto físico: sólido amarelo

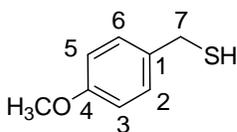
F.F.: 53 °C **literatura:** 52-56°C (Sigma Aldrich, 2012)

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3079 (C-H aromático); 2921, 2858 (C-H alifático); 2554 (S-H); 1536 e 1348 (N-O).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,85 (t, 1H, $J_{\text{SH},7} = 7,9 \text{ Hz}$, H-S); 3,82 (d, 2H, $J_{7,\text{SH}} = 7,9 \text{ Hz}$, H-7); 7,48 (d, 2H, $J_{2,3} = J_{6,5} = 8,3 \text{ Hz}$, H-2, H-6), 8,16 (d, 2H, $J_{3,2} = J_{5,6} = 8,3 \text{ Hz}$, H-3, H-5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 28,5 (C-7); 124,1 (C-3, C-5); 129,1 (C-2, C-6); 147,1 (C-1), 148,6 (C-4).

Composto 72: 4-metoxi-benzilmercaptana



FM: C₈H₁₀OS, **MM:** 154,23g/mol

tempo reacional: 4 horas

rendimento: 39%

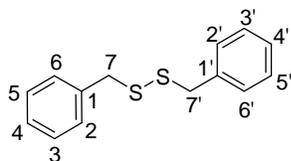
aspecto físico: óleo

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3067, 3029 (C-H aromático); 2931, 2833 (C-H alifático); 1561 (S-H); 1034 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,67 (t, 1H, $J_{SH,7} = 7,5$ Hz, H-S); 3,69 (d, 2H, $J_{7,SH} = 7,4$ Hz, H-7); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 6,83 (d, 2H, $J_{3,2} = J_{5,6} = 8,5$ Hz, H-3, H-5), 7,23 (d, 2H, $J_{2,6} = J_{6,5} = 8,5$ Hz, H-2, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 28,5 (C-7); 55,4; (OCH₃); 114,0 (C-3, C-5); 129,5 (C-6); 130,6 (C-2); 133,4 (C-1), 158,7 (C-4);.

Composto 73: bis(benzil)dissulfeto



FM: C₁₄H₁₄S₂, **MM:** 246,39g/mol

tempo reacional: 4 horas

rendimento: 72%

aspecto físico: sólido

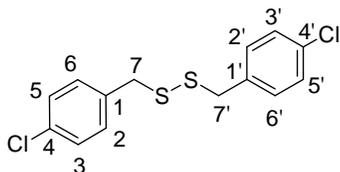
F.F.: 70,5-71,7°C; lit.: 69-72°C (Sigma Aldrich, 2012)

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3056 (C-H aromático); 2961, 2850 (C-H alifático); 1452 (C=C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,56 (s, 2H, H-7, H-7'); 7,22 (s, 10H, H-2, H-2', H-3, H-3', H-4, H-4', H-5, H-5', H-6, H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 43,4 (C-7, C-7'); 127,6 (C-4, C-4'); 128,6 (C-2, C-2', C-6, C-6'); 129,6 (C-3, C-3', C-5, C-5'); 137,5 (C-1, C-1').

Composto 74: bis(4-clorobenzil)dissulfeto



FM: C₁₄H₁₂Cl₂S₂, **MM:** 315,28g/mol

tempo reacional: 4 horas

rendimento: 69%

aspecto físico: sólido

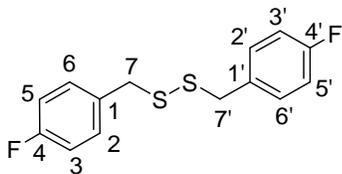
F.F.: 57-60°C; **literatura:** 60-62°C (Sigma Aldrich, 2012)

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 2924, 2849 (C-H alifático), 1487 (C=C); 1086 (C-Cl).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,73 (s, 2H, H-7, H-7'); 7,30 (d, 4H, $J_{2,3} = 7,7$ Hz = $J_{6,5}$, H-2, H-2', H-6, H-6'); 7,44 (d, 4H, $J_{3,2} = 7,4$ Hz = $J_{5,6}$, H-3, H-3', H-5, H-5').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 42,7 (C-7, C-7'); 128,9 (C-3, C-3', C-5, C-5'); 130,9 (C-2, C-2', C-6, C-6'); 133,6 (C-4, C-4'); 136,0 (C-1, C-1').

Composto 75: bis(4-fluorbenzil)dissulfeto



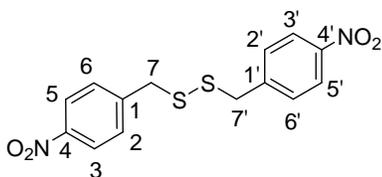
FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{S}_2$, **MM:** 282,37g/mol
tempo reacional: 4 horas
rendimento: 63%
aspecto físico: sólido
F.F.: 55-60°C; **literatura:** 62-63°C
(Brookes *et al.*, 1958)

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3068, 3040 (C-H aromático); 2918 (C-H alifático); 1213 (C-F).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,59 (s, 2H, H-7, H-7'); 7,03 (t, 4H, $J_{3,F} = J_{3,2} = 8,4$ Hz, H-3, H-3', H-5, H-5'); 7,19-7,23 (m, 4H, H-2, H-2', H-6, H-6').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 42,5 (C-7, C-7'); 115,4 (d, $J_{3,F} = J_{5,F} = 21,0$ Hz, C-3, C-3', C-5, C-5'); 131,0 (d, $J_{2,F} = J_{6,F} = 8,2$ Hz, C-2, C-2', C-6, C-6'); 133,2 (d, $J_{1,F} = 3,5$ Hz, C-1, C-1'), 162,3 (d, $J_{4,F} = 245,0$ Hz, C-4, C-4').

Composto 76: bis(4-nitrobenzil)dissulfeto



FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$, **MM:** 336,38g/mol
tempo reacional: 4 horas
rendimento: 33%
aspecto físico: sólido amarelo
F.F.: 122-123 °C **literatura:** 122,6°C
(Chemblink, 2012)

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3099 (C-H aromático); 2930, 2850 (C-H alifático); 1534 e 1348 (N-O).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,70 (s, 2H, H-7, H-7'); 7,40 (d, 4H, $J_{2,3} = J_{6,5} = 8,7$ Hz, H-2, H-2', H-6 e H-6'), 8,20 (d, 4H, $J_{3,2} = J_{5,6} = 8,7$ Hz, H-3, H-3', H-5, H-5').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 42,5 (C-7 e C-7'); 124,0 (C-3, C-3', C-5, C-5'); 130,3 (C-2, C-2', C-6, C-6'); 144,9 (C-1, C-1'), 147,6 (C-4, C-4').

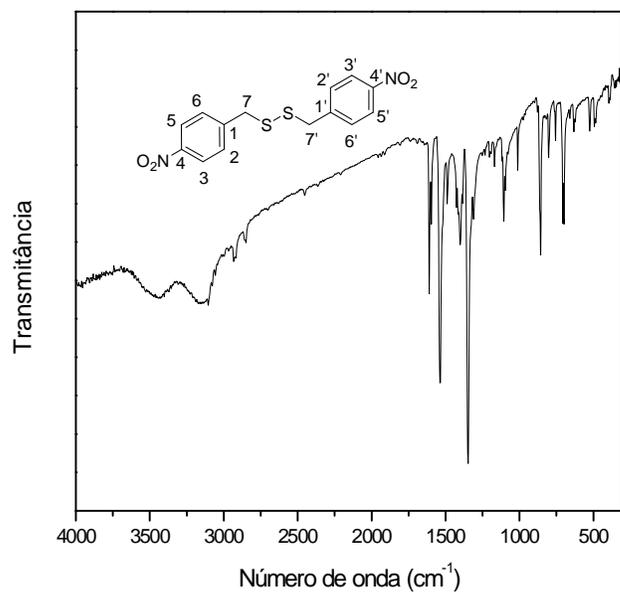


Figura 193 - Espectro no infravermelho do composto **76**.

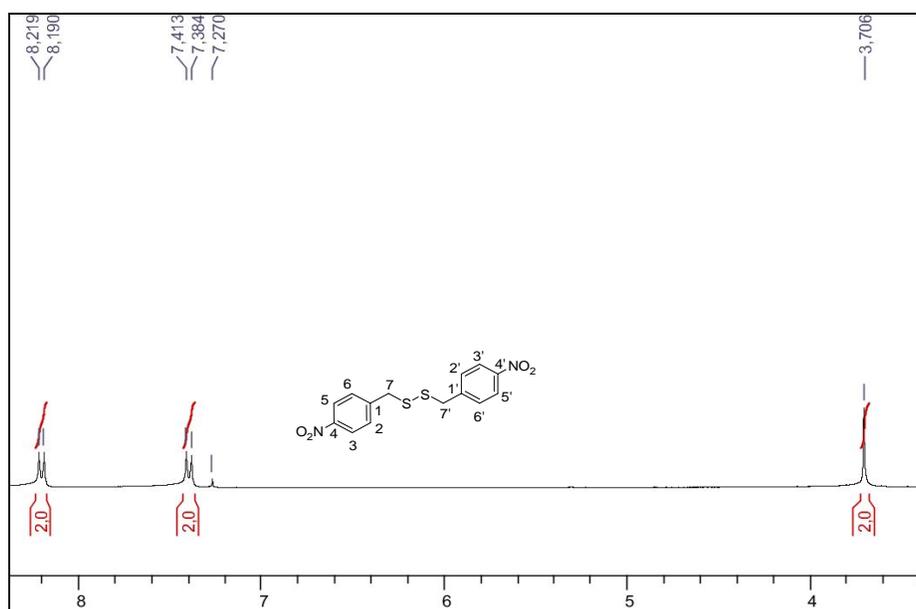


Figura 194 - Espectro de RMN de ^1H do composto **76** (CDCl_3 , 300 MHz).

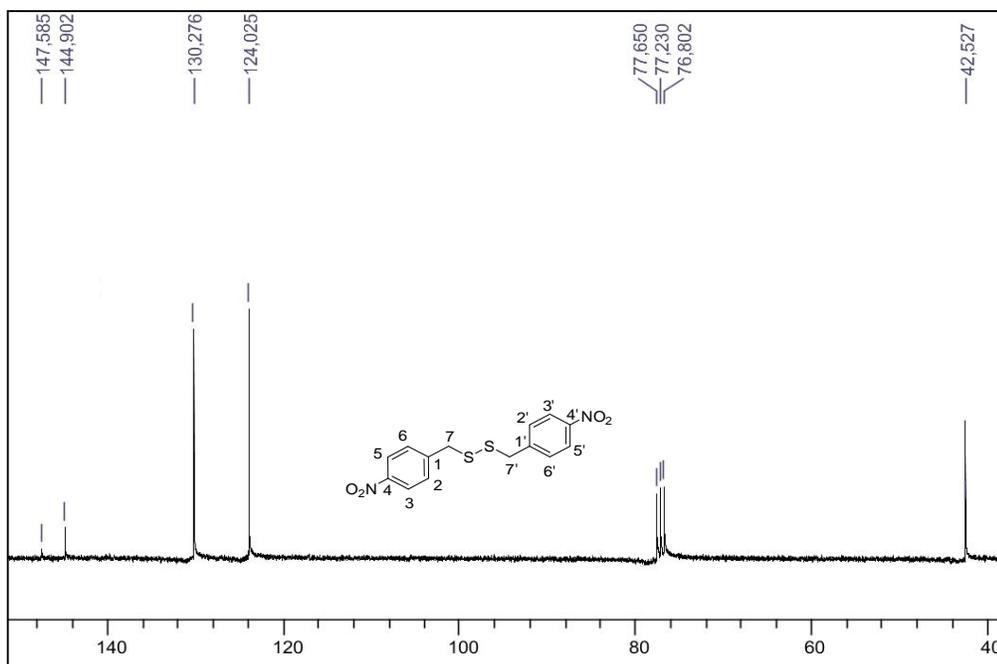
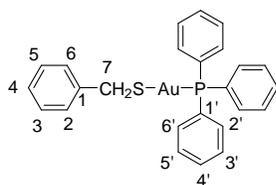


Figura 195 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **76** (CDCl_3 , 75 MHz).

Síntese dos complexos **77-79** e **81**

Em um balão de fundo redondo contendo 0,3 mmol dos ligantes **72**, **73**, **74** ou **75** dissolvidos em 6,0 mL de etanol, adicionou-se 0,124 g (0,9 mmol) de uma solução etanólica de K_2CO_3 . Após 1 hora de agitação magnética, a esta mistura foi adicionado 5,0 mL de uma solução etanol/diclorometano de cloro(trifenilfosfino)ouro(I) 0,148 g (0,3 mmol). As reações ficaram sob agitação magnética, na ausência de luz à temperatura ambiente ou a 40°C por aproximadamente 48 h ou 72 h e o consumo dos reagentes foi acompanhado por CCD (eluente 8:2 acetato/hexano v/v; reveladores: aquecimento e UV). Em seguida, foram realizadas extrações líquido-líquido em diclorometano e água e o solvente da fase orgânica secado com Na_2SO_4 e removido sob pressão reduzida. Os complexos **77** e **81** foram isolados por precipitação. Os outros resíduos obtidos foram purificados por placa preparativa (hexano/diclorometano) obtendo-se os complexos **78** e **79** em 14% e 39% de rendimento, respectivamente.

Complexo 77: (Benzilmercaptana)(trifenilfosfino)ouro(I)



FM: C₂₅H₂₂PSAu, **MM:** 582,08 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 55%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 135 °C; **literatura:** 130-131
(Kowala, *et al*, 1965)

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3044 (C-H aromático); 2901, 2827 (C-H alifático); 342 (S-Au).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,19 (s, 2H, H-7); 7,09-7,19 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 7,40-7,51 (m, 15H, Ar-PPh₃).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32,9 (C-7); 125,8 (C-4); 128,5 (C-2, C-6); 128,7 (C-3, C-5); 129,2 (d, C-3', C-5', $J_{3'-P} = J_{5'-P} = 11,2$ Hz); 130,0 (d, C-1', $J_{1'-P} = 55,4$ Hz); 134,4 (d, C-2', C-6', $J_{2'-P} = J_{6'-P} = 14,0$ Hz); 147,8 (C-1).

EMAR: m/z calculada para C₂₅H₂₂PSAu (M+Na)⁺ 605,0743, encontrado 605,0755; calculada para [M+AuPPh₃]⁺ 1041,1 encontrado 1041,1; calculada para [PPh₃AuPPh₃]⁺ = 721,1 encontrado 721,1 .

Análise elementar teórica para C₂₅H₂₂PSAu: C, 51,55; H, 3,81; S, 5,50 calculada: C, 51,68; H, 4,00; S, 5,62.

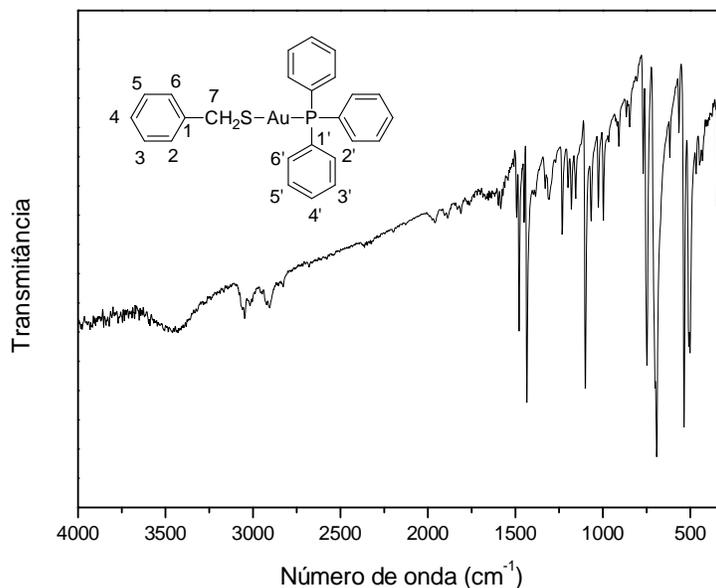


Figura 196 - Espectro no infravermelho do composto 77.

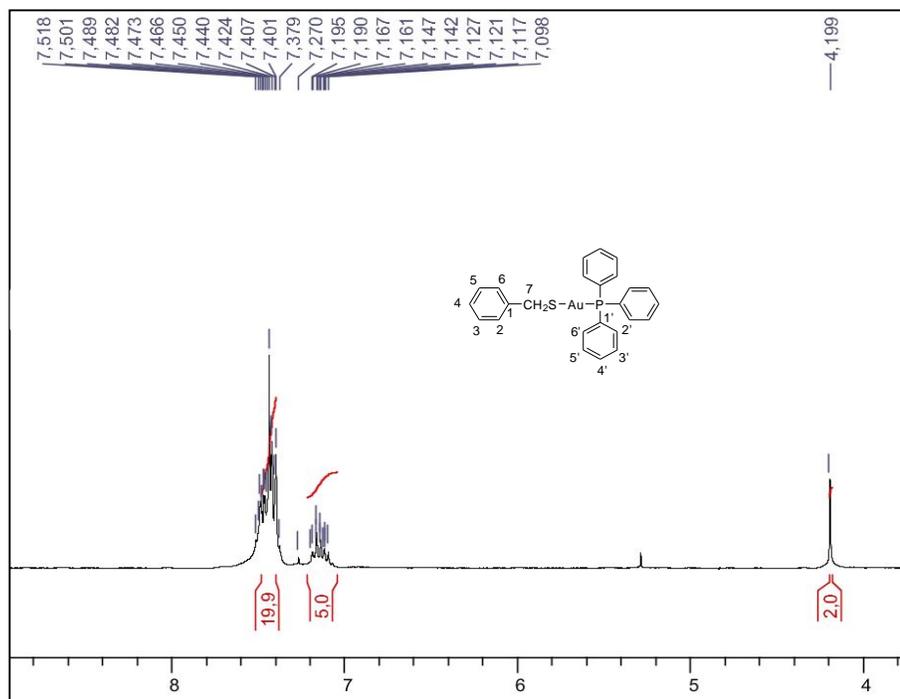


Figura 197 - Espectro de RMN de ^1H do composto **77** (CDCl_3 , 300 MHz).

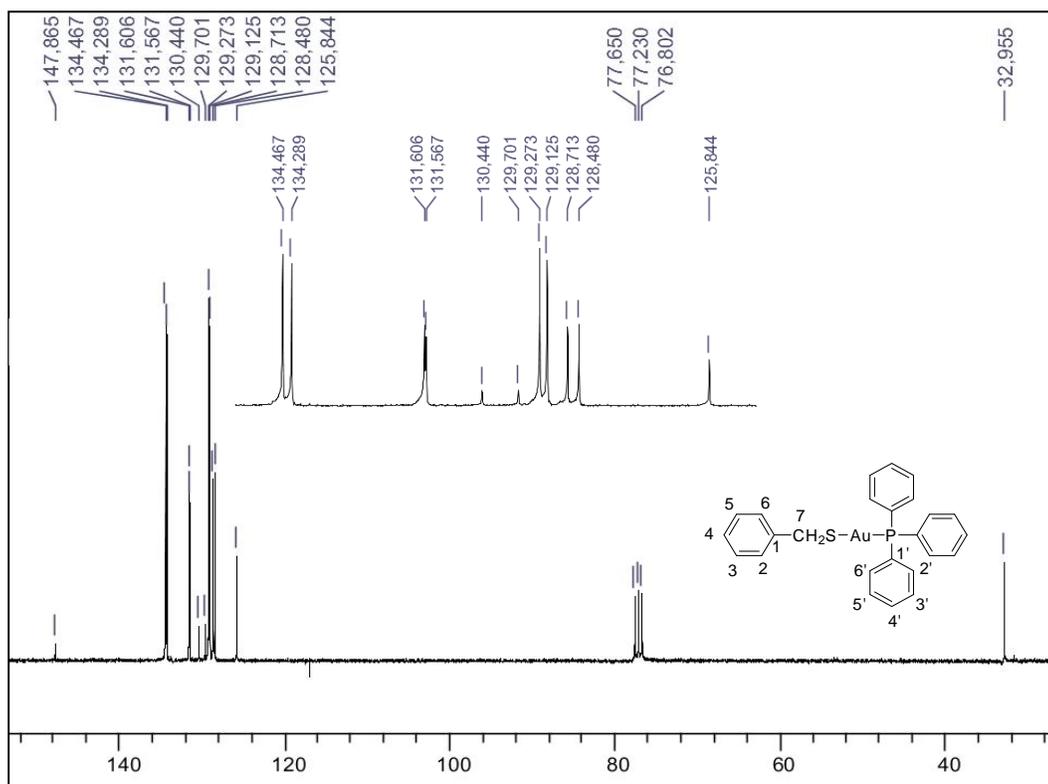
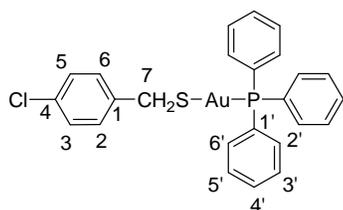


Figura 198 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **77** (CDCl_3 , 75 MHz).

Complexo 78: 4-cloro-benzilmercaptana)(trifenilfosfino)ouro(I)



FM: C₂₅H₂₁PSClAu, **MM:** 616,04 g/mol
tempo reacional: 48 horas
rendimento: 14%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 154 °C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3047 (C-H aromático); 2921, 2851 (C-H alifático); 350 (S-Au).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,14 (s, 2H, H-7); 7,09 (d, 2H, $J_{2-3} = J_{6-5} = 8,1$ Hz, H-2, H-6); 7,40-7,47 (m, 17H, H-3, H-5 e Ar-PPh₃).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32,4 (C-7); 128,5 (C-3, C-5); 129,2 (d, C-1', $J_{1'-P} = 58,8$ Hz); 129,3 (d, C-3', C-5', $J_{3'-P} = J_{5'-P} = 11,7$ Hz); 130,1 (C-2; C-6); 131,9 (d, C-4', $J_{4'-P} = 2,3$ Hz); 133,3 (C-4); 134,2 (d, C-2', C-6' $J_{2'-P} = J_{6'-P} = 13,4$ Hz); 136,4 (C-1).

EMAR: m/z calculada para C₂₅H₂₁PSClAu [M+Na+CH₃CN]⁺ 680,0619, encontrado 605,0632; Calculada para [M+AuPPh₃]⁺ 1075,1 encontrado 1075,1; calculada para [PPh₃AuPPh₃]⁺ = 721,1 encontrado 721,1 .

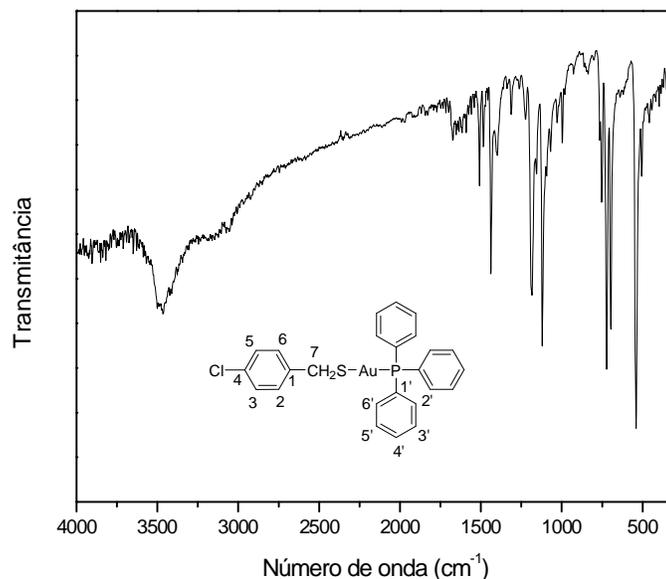


Figura 199 - Espectro no infravermelho do composto **78**.

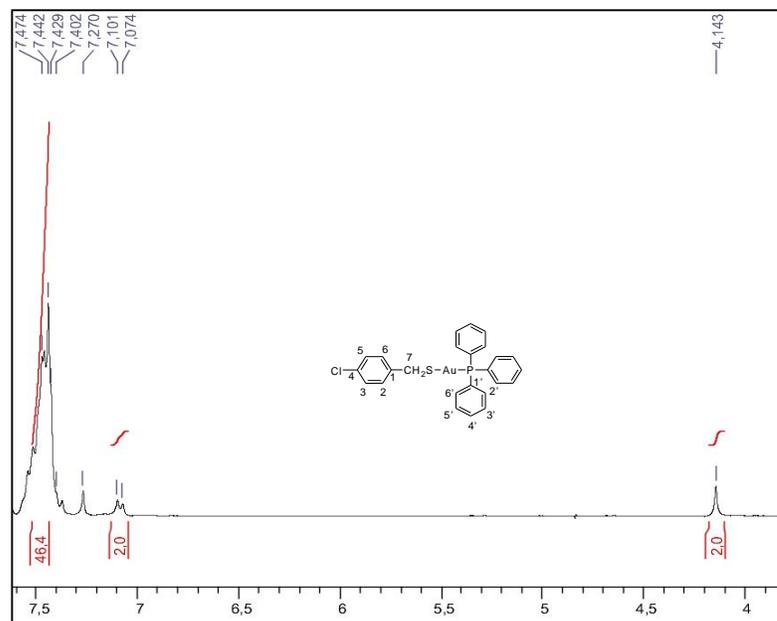


Figura 200 - Espectro de RMN de ^1H do composto **78** (CDCl_3 , 300 MHz).

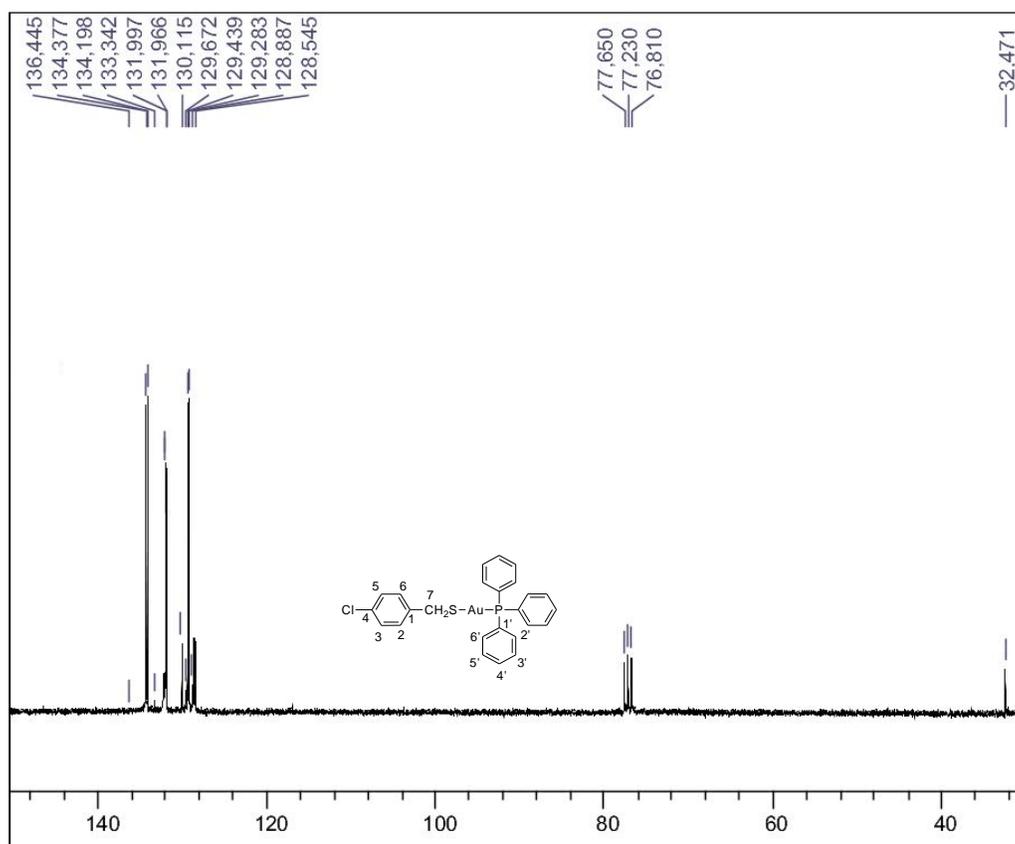
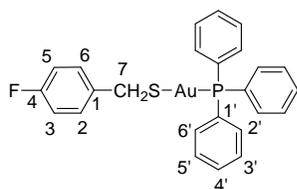


Figura 201 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **78** (CDCl_3 , 75 MHz).

Complexo 79: (4-flúor-benzilmercaptana)(trifenilfosfino)ouro(I)



FM: C₂₅H₂₁PSFAu, **MM:** 600,07 g/mol
tempo reacional: 72 horas
rendimento: 39%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 112-116 °C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3048 (C-H aromático); 2916, 2850 (C-H alifático); 328 (S-Au).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,16 (s, 2H, H-7); 6,81 (t, 2H, $J_{3,F} = J_{3-2} = 8,7$ Hz, H-3, H-5); 7,39-7,55 (m, 15H, Ar-PPh₃); 7,63-7,70 (m, 2H, H-2, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32,3 (C-7); 115,1 (d, $J_{3,F} = J_{5,F} = 21,0$ Hz, C-3, C-5); 129,3 (d, C-3', C-5', $J_{3'-P} = J_{5'-P} = 11,6$ Hz); 129,4 (d, C-1', $J_{1'-P} = 58,3$ Hz); 130,1 (d, $J_{2,F} = J_{6,F} = 7,0$ Hz, C-2, C-6); 131,9 (d, C-4', $J_{4'-P} = 2,9$ Hz); 134,3 (d, C-2', C-6', $J_{2'-P} = J_{6'-P} = 14,0$ Hz); 143,7 (d, C-1, $J_{1,F} = 2,9$ Hz), 161,3 (d, $J_{4,F} = 242,0$ Hz, C-4).

(ESI-MS): m/z calculada para C₂₅H₂₁PSFAu [M+AuPPh₃]⁺ 1059,1 encontrado 1059,1; calculada para [PPh₃AuPPh₃]⁺ = 721,1 encontrado 721,1 .

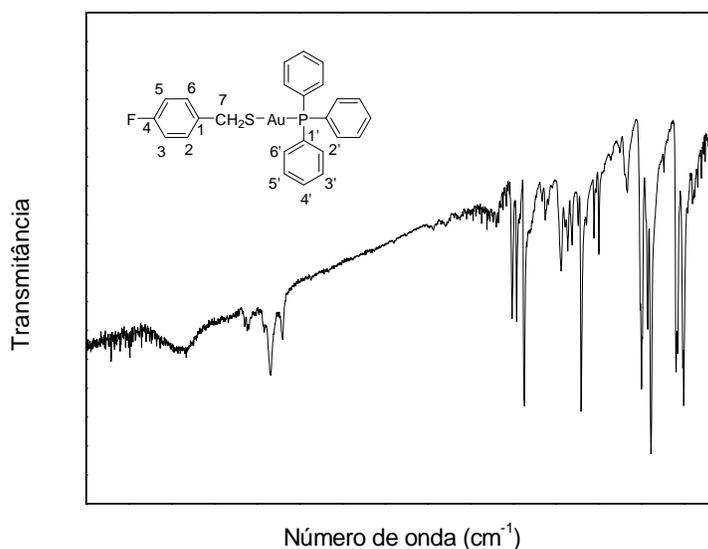


Figura 202 - Espectro no infravermelho do composto **79**.

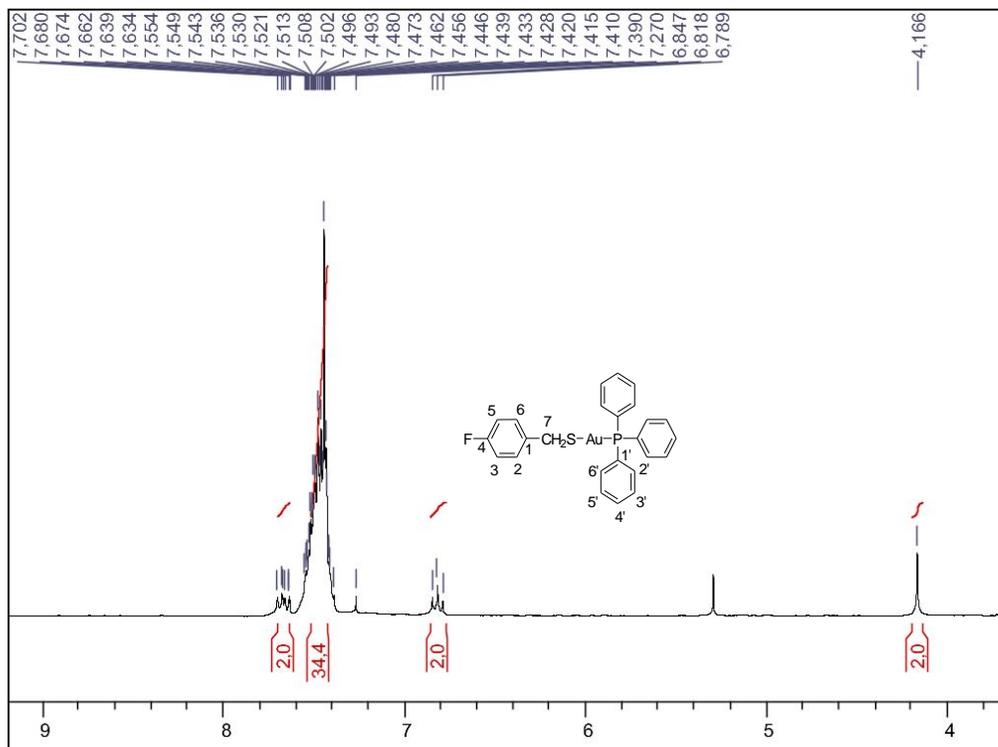


Figura 203 - Espectro de RMN de ¹H do composto **79** (CDCl₃, 300 MHz).

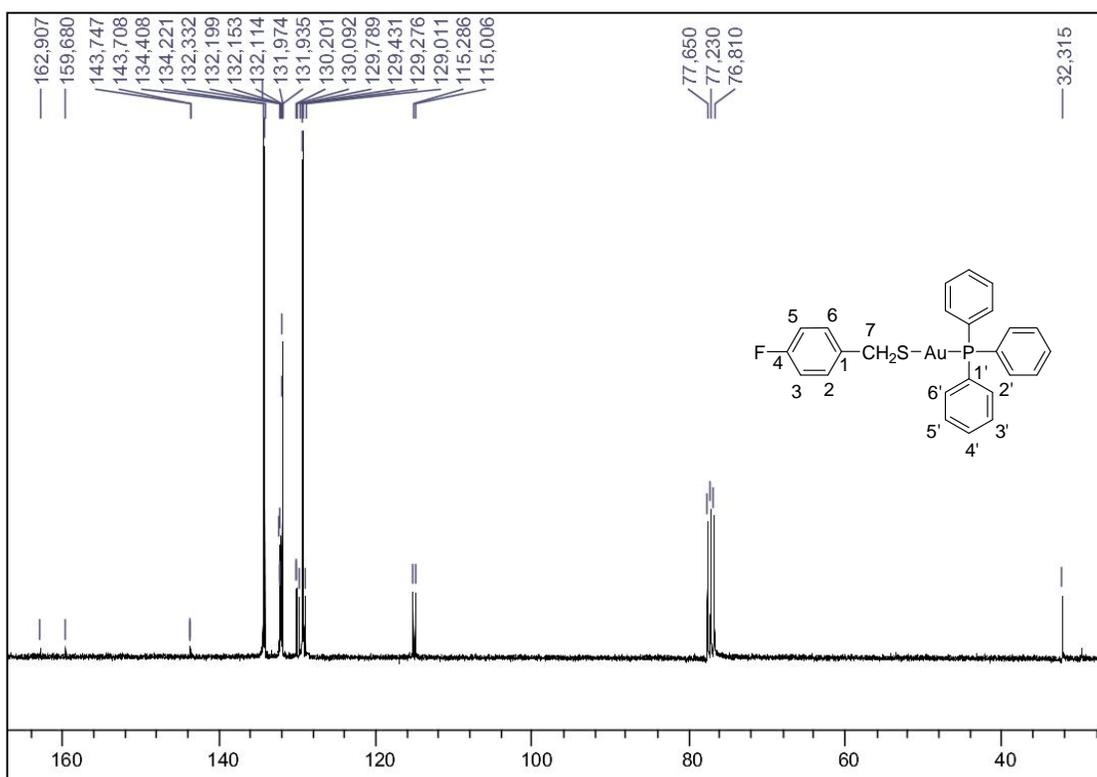
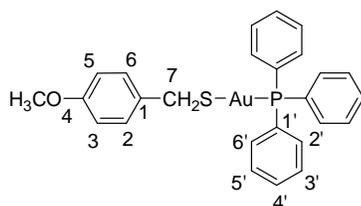


Figura 204 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **79** (CDCl₃, 75 MHz).

Complexo 81: (4-metóxi-benzilmercaptana)(trifenilfosfino)ouro(I)



FM: C₂₆H₂₄PSO₂Au, **MM:** 612,09g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 27%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 133-136°C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3054 (C-H aromático); 2957, 2833 (C-H alifático).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,86 (s, 3H, OCH₃); 4,37 (s, 2H, H-7); 6,66 (d, 2H, $J_{3-2} = J_{5-6} = 8,1$ Hz, H-3, H-5); 6,90 (d, 2H, $J_{2-3} = J_{6-5} = 8,1$ Hz, H-2, H-6); 7,33-7,51 (m, 15H, Ar-PPh₃).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 34,2 (C-7); 55,3 (OCH₃); 113,9 (C-3); 114,1 (C-5); 129,2 (d, C-1', $J_{1'-P} = 57,3$ Hz); 129,3 (d, C-3', C-5', $J_{3'-P} = J_{5'-P} = 11,4$ Hz); 130,3 (C-2); 130,4 (C-6); 131,8 (d, C-4', $J_{4'-P} = 2,2$ Hz); 134,5 (d, C-2', C-6', $J_{2'-P} = J_{6'-P} = 13,7$ Hz); 136,7 (C-1); 158,4 (C-4).

EMAR: m/z calculada para C₂₆H₂₄PSO₂Au: [M+AuPPh₃]⁺ 1071,1528 encontrado 1071,1578.

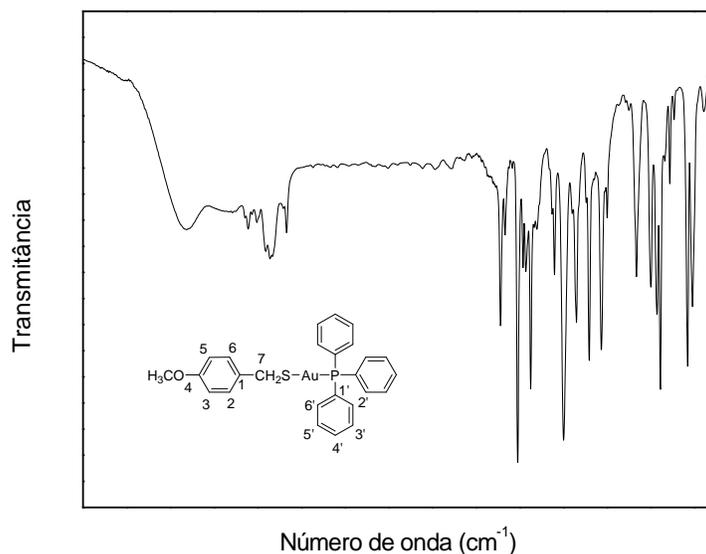


Figura 205 - Espectro no infravermelho do composto **81**.

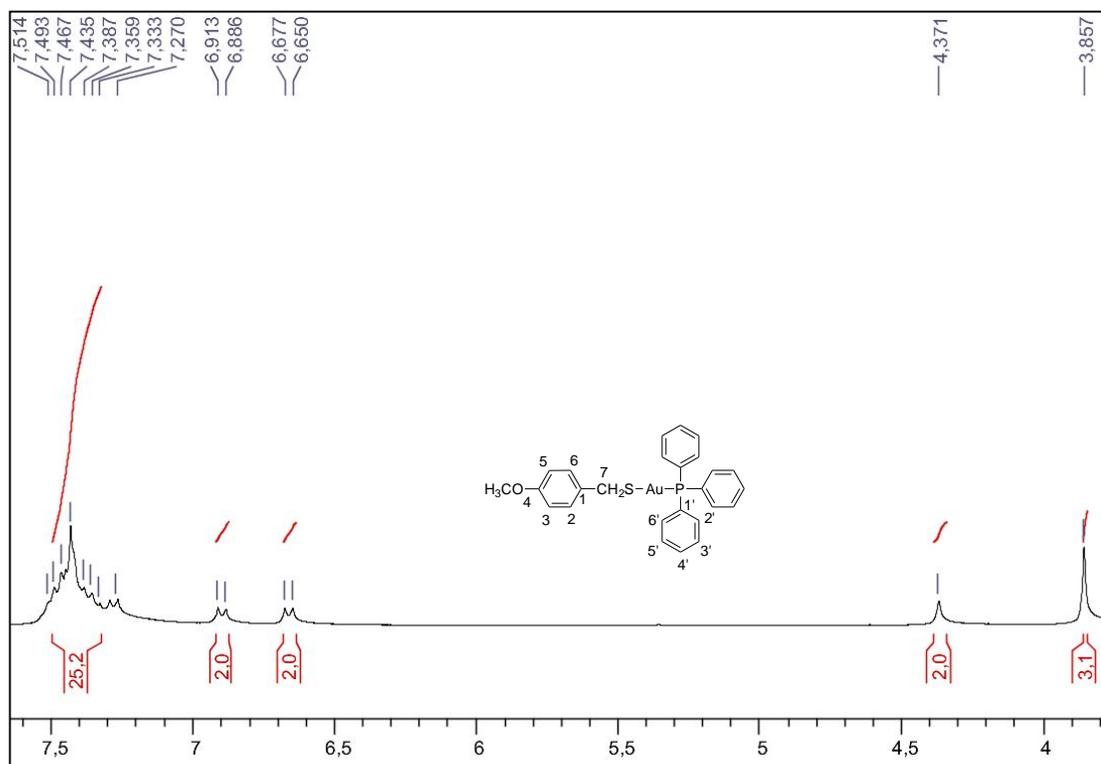


Figura 206 - Espectro de RMN de ¹H do composto **81** (CDCl₃, 300 MHz).

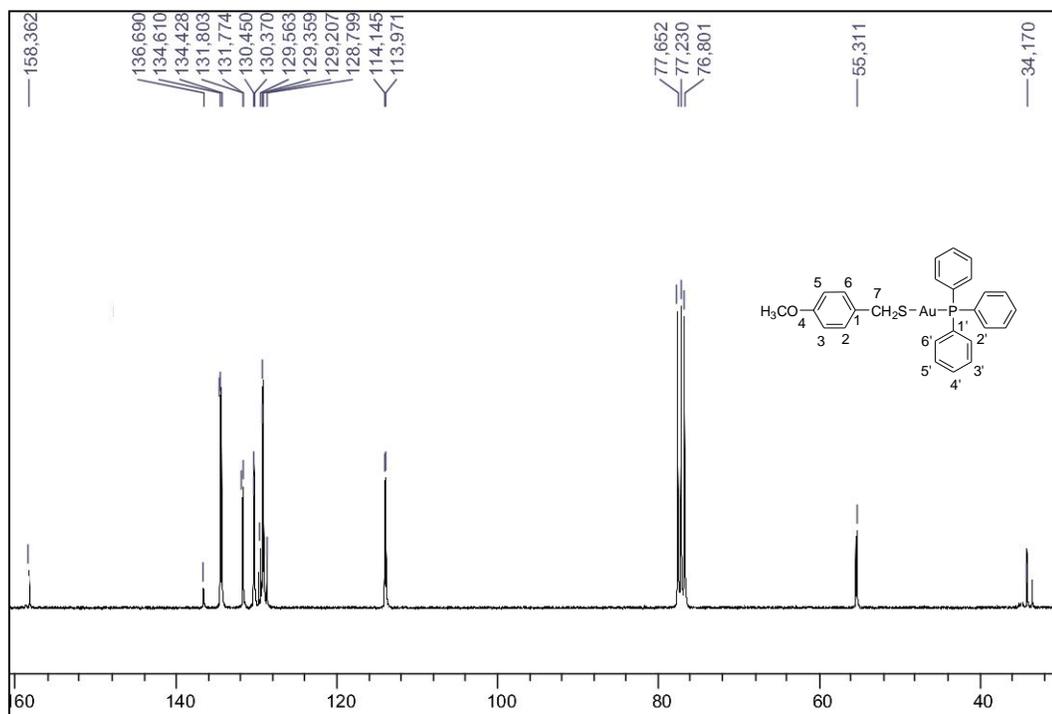
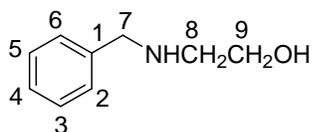


Figura 207 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **81** (CDCl₃, 75 MHz).

Síntese dos compostos 82-86 e 92

Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 11,9 mL (198,0 mmol) de monoetanolamina em 25,0 mL de etanol. Em seguida, à temperatura de 0°C, adicionou-se durante um período de 4 horas soluções etanólicas dos compostos **46**, **47**, **48**, **49** ou **62** (19,8 mmol). A mistura permaneceu sob agitação magnética e o desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9:1 v/v; reveladores iodo e UV). Após o término da reação, realizou-se extração com diclorometano e água, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada à pressão reduzida. Os produtos formados foram purificados por CCS (diclorometano/metanol) fornecendo os compostos **82-86** e **92** em rendimentos que variaram de 47% a 70%.

Composto 82: (N-benzil)-etanolamina

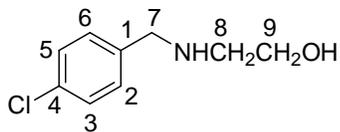


FM: C₉H₁₃NO, **MM:** 151,10g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 76%
aspecto físico: óleo

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,76 (t, 2H, *J*_{8,9} = 5,2 Hz, H-8); 2,89 (s, 2H, NH e OH); 3,65 (t, 2H, *J*_{9,8} = 5,2 Hz, H-9); 3,79 (s, 2H, H-7); 7,25-7,36 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 50,7 (C-8); 53,6 (C-7); 60,9 (C-9); 127,3 (C-4); 128,3 (C-2 e C-6); 128,6 (C-3 e C-5); 139,8 (C-1).

Composto 83: 2-(4-clorobenzil)etanolamina



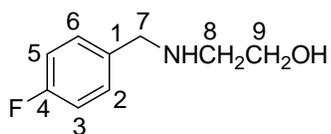
FM: C₉H₁₂NOCl, **MM:** 185,06g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 47%
aspecto físico: óleo

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3303 (N-H e/ou O-H); 3024 (C-H aromático); 2930; 2839 (C-H alifático); 1492 (C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,71-2,76 (m, 3H, H-8, OH); 3,62 (t, 2H, *J*_{9,8} = 5,1 Hz, H-9); 3,74 (s, 2H, H-7); 7,21-7,29 (m, 4H, H-2, H-3, H-5, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 50,8 (C-8); 52,9 (C-7); 60,9 (C-9); 128,7 (C-3, C-5); 129,6 (C-2; C-6); 132,9 (C-4); 138,4 (C-1).

Composto 84: 2-(4-fluorbenzil)etanolamina



FM: C₉H₁₂NOF, **MM:** 169,09g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 51%

aspecto físico: óleo

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3303 (N-H e/ou O-H); 3069 (C-H aromático); 2932, 2843 (C-H alifático); 1222, (F-Ar).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,76 (t, 2H, $J_{8,9} = 5,1$ Hz, H-8); 2,98 (s, 2H, OH, NH); 3,65 (t, 2H, $J_{9,8} = 5,1$ Hz, H-9); 3,77 (s, 2H, H-7); 7,00 (t, 2H, $J_{3,2} = J_{3,F} = 8,7$ Hz, H-3, H-5); 7,26-7,30 (m, 2H, H-2, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 50,6 (C-8); 52,8 (C-7); 60,8 (C-9); 115,5 (d, $J_{3,F} = J_{5,F} = 21,0$ Hz, C-3, C-5); 130,1 (d, $J_{2,F} = J_{6,F} = 8,2$ Hz, C-2; C-6); 135,2 (C-1); 162,2 (d, $J_{4,F} = 243,8$ Hz, C-4).

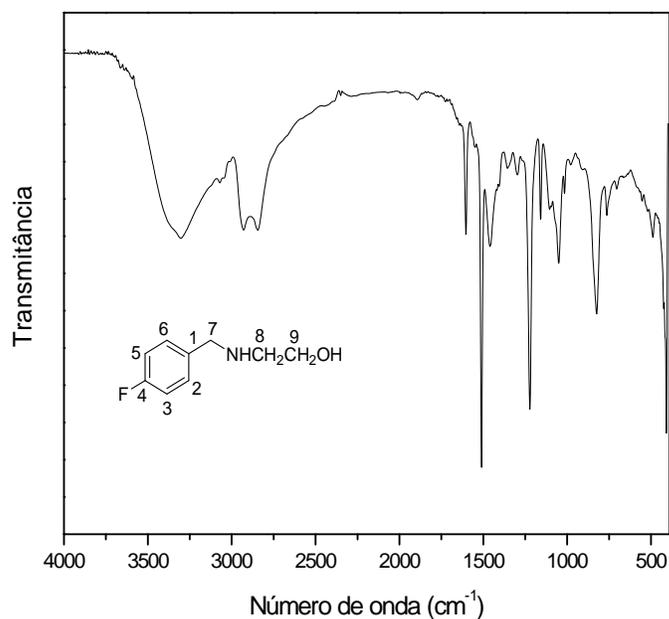


Figura 208 - Espectro no infravermelho do composto **84**.

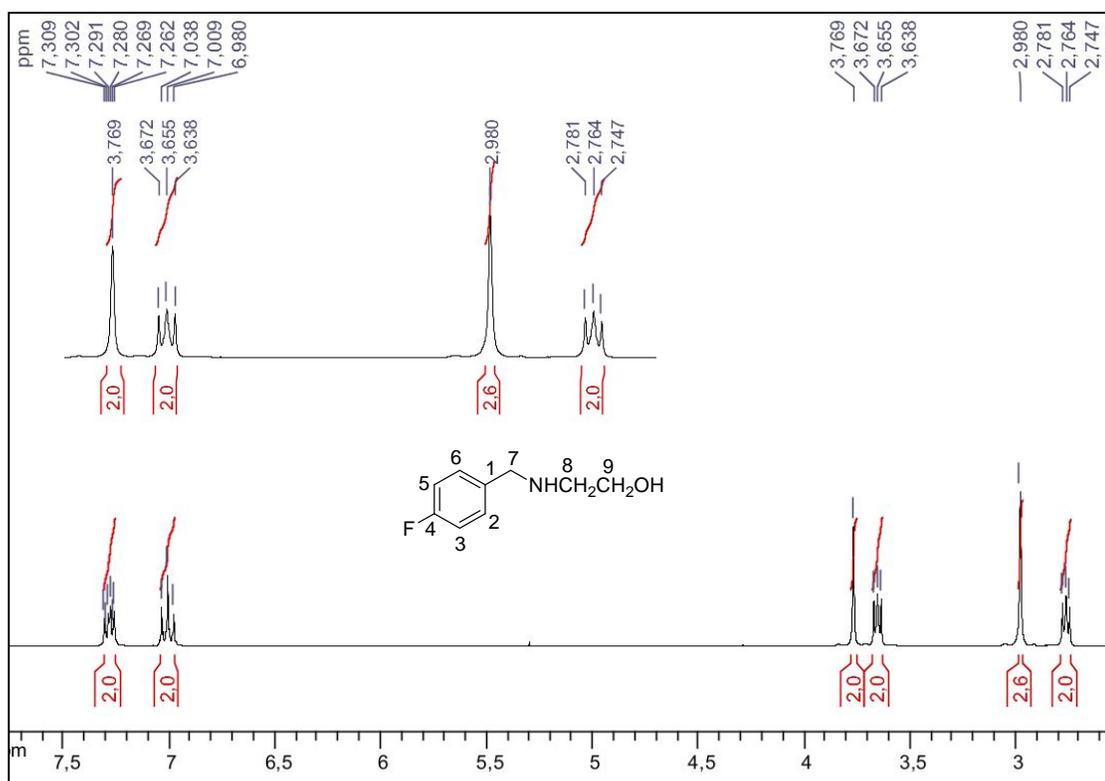


Figura 209 - Espectro de RMN de ¹H do composto **84** (CDCl₃, 300 MHz).

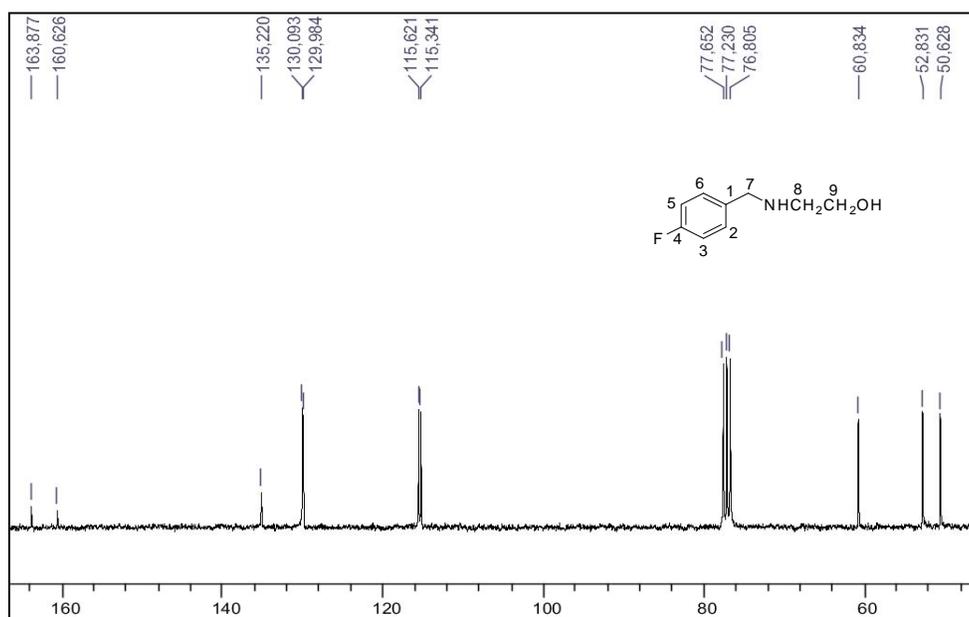
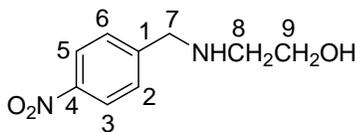


Figura 210 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **84** (CDCl₃, 75 MHz).

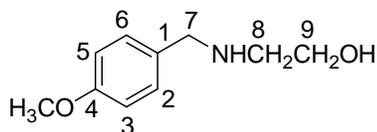
Composto 85: 2-(4-nitrobenzil)etanolamina

FM: C₉H₁₂N₂O₃, **MM:** 196,08 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 67%
aspecto físico: sólido
F.F.: 80-81,3 °C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3453 (O-H); 2477 (N-H); 2861 (C-H alifático); 1519, 1342 (N-O).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,76 (t, 2H, $J_{8,9} = 5,2$ Hz, H-8); 3,71 (t, 2H, $J_{9,8} = 5,2$ Hz, H-9); 3,94 (s, 2H, H-7); 7,61 (d, 2H, $J_{2,3} = J_{6,5} = 8,3$ Hz); 8,21 (d, 2H, $J_{3,2} = J_{5,6} = 8,3$ Hz).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 51,8 (C-8); 53,6 (C-7); 61,7 (C-9); 124,6 (C-3, C-5); 130,4 (C-2, C-6); 148,6 (C-1); 148,9 (C-4).

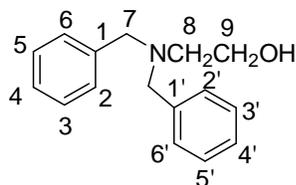
Composto 86: 2-(4-metoxibenzil)etanolamina

FM: C₁₀H₁₅NO₂, **MM:** 181,11 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 52%
aspecto físico: óleo

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3357 (N-H e/ou O-H); 3034 (C-H aromático); 2958, 2837 (C-H alifático); 1030 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,74 (t, 2H, $J_{8,9} = 5,1$ Hz, H-8); 3,10 (sl, 2H, N-H, O-H); 3,63 (t, 2H, $J_{9,8} = 5,1$ Hz, H-9); 3,71 (s, 2H, H-7); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 6,85 (d, 2H, $J_{3,2} = J_{5,6} = 8,7$ Hz, H-3, H-5); 7,22 (d, 2H, $J_{2,3} = J_{6,5} = 8,7$ Hz, H-2, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 50,6 (C-8); 52,9 (C-7); 55,4 (OCH₃); 60,7 (C-9); 114,0 (C-3, C-5); 129,6 (C-2, C-6); 131,6 (C-1); 158,9 (C-4).

Composto 92: N,N'-dibenzil-etanolamina

FM: C₁₆H₁₉NO, **MM:** 241,15g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 16%
aspecto físico: óleo

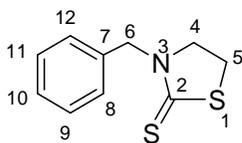
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,68 (t, 4H, $J_{8,9} = 5,4$ Hz, H-8); 3,60 (t, 4H, $J_{9,8} = 5,4$ Hz, H-9); 3,61 (s, 4H, H-7, H-7'); 7,29-7,35 (m, 10 H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 55,0 (C-8); 58,4 (C-7, C-7'); 58,8 (C-9); 127,4 (C-4, C-4'); 128,6 (C-2, C-2', C-6, C-6'); 129,1 (C-3, C-3', C-5, C-5'); 138,9 (C-1, C-1').

Síntese dos compostos 87-91

Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se (4,0 mmol) dos compostos **82**, **83**, **84**, **85** ou **86**, 20,0 mL de uma solução aquosa de NaOH a 1,0 mol/L e 1,45 mL (24,0 mmol) de dissulfeto de carbono. A mistura foi aquecida a 80°C e ficou sob agitação magnética por um período de 6 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento das reações por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9:1 v/v; reveladores iodo e UV). Após o término das reações, adicionou-se 10,0 mL de água gelada à mistura. Os resíduos foram deixados na geladeira e então foi observado a formação de precipitados que foram filtrados e lavados com água destilada fornecendo os compostos **87-91** em rendimentos que variaram de 32-56%.

Composto 87: 3-benziltiazolidina-2-tiona



FM: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NS}_2$, **MM:** 209,03 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 50%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 131°C, **literatura:** 132-133°C

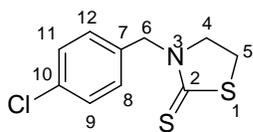
(Sullivan *et al.*, 1965)

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3024 (C-H aromático); 2942 (C-H alifático); 1244, 1043, 732 (C=S).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,23 (t, 2H, $J_{5,4} = 7,9$ Hz, H-5); 3,94 (t, 2H, $J_{4,5} = 7,9$ Hz, H-4); 4,97 (s, 2H, H-6); 7,34 (s, 5H, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 27,2 (C-5); 52,8 (C-6); 56,0 (C-4); 128,2 (C-8, C-12); 128,3 (C-10); 129,0 (C-11 e C-9); 135,1 (C-7); 197,2 (C-2).

Composto 88: 3-(4-clorobenzil)tiazolidina-2-tiona



FM: C₁₀H₁₀NS₂Cl, **MM:** 243,00 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 42%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 118-120°C, **literatura:** 125-126°C

(Bradsher *et al.*, 1956)

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3052 (C-H aromático); 2916 (C-H alifático); 1487 (C-N), 1235, 792 (C=S).

Raman ν (cm⁻¹): 3074 (C-H aromático); 2986, 2986 (C-H alifático); 1186, 795 (C=S).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,17 (t, 2H, $J_{5,4} = 7,8$ Hz, H-5); 3,87 (t, 2H, $J_{4,5} = 7,8$ Hz, H-4); 4,88 (s, 2H, H-6); 7,19-7,27 (m, 4H, H-8, H-9, H-11, H-12).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 27,2 (C-5); 52,0 (C-6); 55,9 (C-4); 129,3 (C-9, C-11); 129,7 (C-8, C-12); 133,7 (C-7); 134,3 (C-7); 197,7 (C-2).

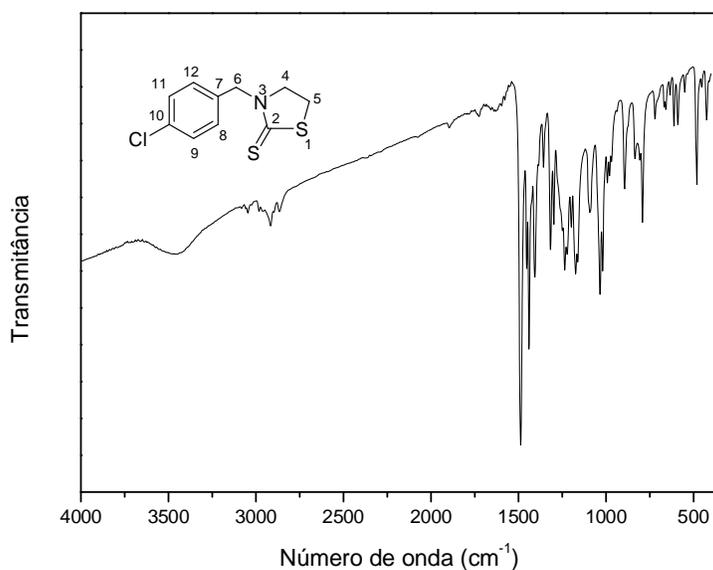


Figura 211 - Espectro no infravermelho do composto **88**.

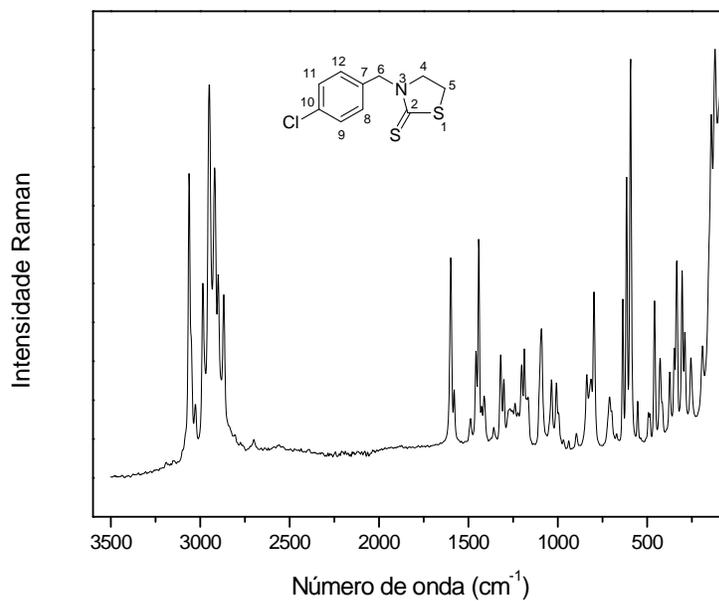


Figura 212 - Espectro Raman do composto **88**.

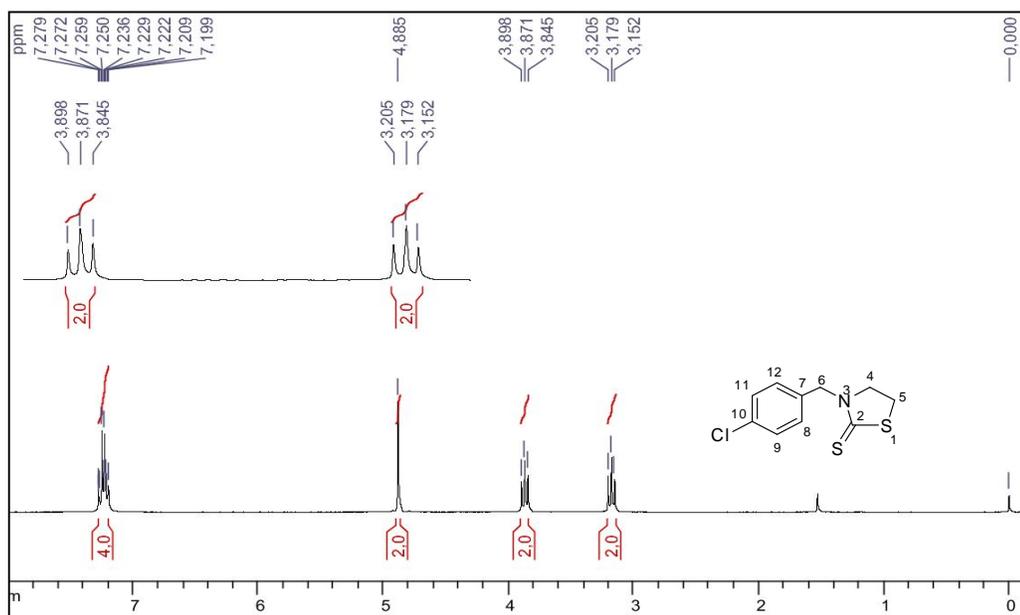


Figura 213 - Espectro de RMN de ^1H do composto **88** (CDCl_3 , 300 MHz).

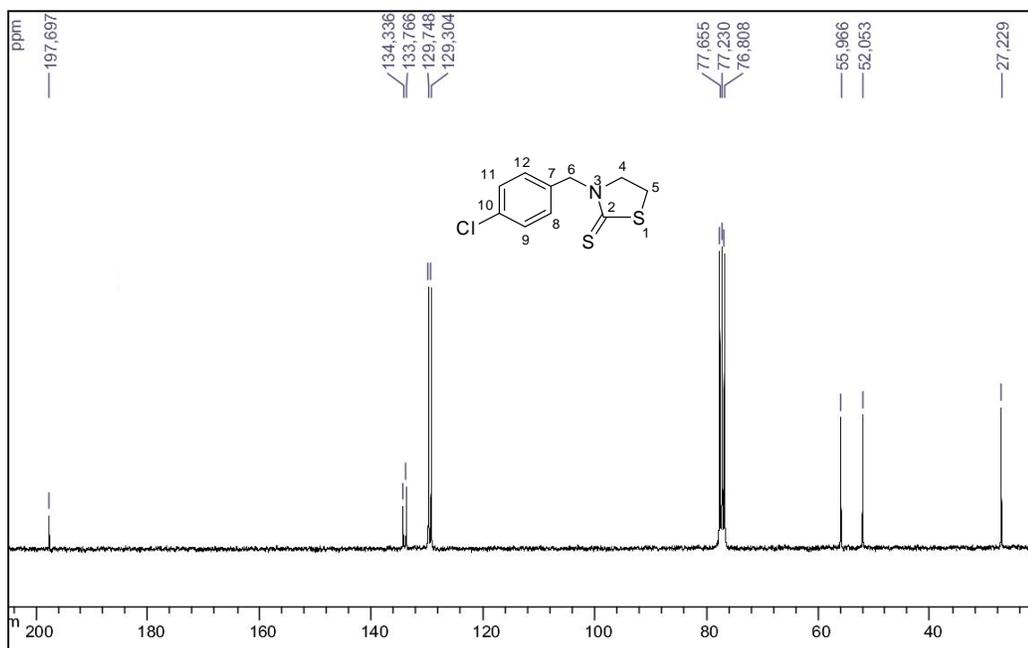
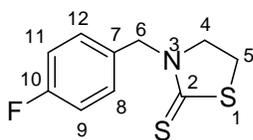


Figura 214 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **88** (CDCl_3 , 75 MHz).

Composto 89: 3-(4-fluorbenzil)thiazolidina-2-tiona



FM: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NFS}_2$, **MM:** 227,02g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 32%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 125,8-127°C

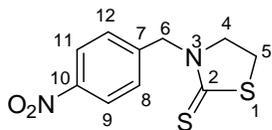
IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3066 (C-H aromático); 2934, 2860 (C-H alifático); 1488 (C-N); 1178, 819 (C=S).

Raman ν (cm^{-1}): 3054 (C-H aromático); 2942 (C-H alifático); 1164, 821 (C=S).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,24 (t, 2H, $J_{5,4} = 8,1$ Hz, H-5); 3,94 (t, 2H, $J_{4,5} = 8,1$ Hz, H-4); 4,95 (s, 2H, H-6); 7,04 (t, 2H, $J_{9,F} = J_{9,8} = 8,7$ Hz); 7,1-7,35 (m, 2H, H-8, H-12).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 27,2 (C-5); 51,9 (C-6); 55,9 (C-4); 116,0 (d, $J_{9,F} = J_{11,F} = 21,0$ Hz, C-9, C-11); 130,2 (d, $J_{8,F} = J_{12,F} = 8,2$ Hz, C-8, C-12); 131,0 (d, $J_{1,F} = 3,0$ Hz, C-1); 162,7 (d, $J_{4,F} = 246,0$, Hz, C-4); 197,5 (C-2).

Composto 90: 3-(4-nitrobenzil)tiazolidina-2-tiona



FM: C₁₀H₁₀N₂O₂S₂ **MM:** 254,02g/mol

tempo reacional: 12 horas

rendimento: 56%

aspecto físico: sólido amarelo claro

F.F.: 148,6-154°C, **literatura:** 153 °C

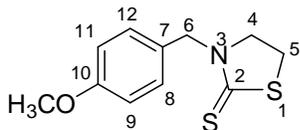
(American Cyanamid Company, 1964)

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3072 (C-H aromático); 2944, 2901 (C-H alifático); 1250, 1043, 735 (C=S).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,30 (t, 2H, $J_{5,4} = 8,1$ Hz, H-5); 3,99 (t, 2H, $J_{4,5} = 8,1$ Hz, H-4); 5,09 (s, 2H, H-6); 7,51 (d, 2H, $J_{8,9} = J_{12,11} = 8,1$ Hz H-8, H-12); 8,21 (d, 2H, $J_{9,8} = J_{11,12} = 8,1$ Hz, H-9, H-11).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 27,3 (C-5); 51,9 (C-6); 56,2 (C-4); 124,3 (C-9, C-11); 128,9 (C-8, C-12); 142,6 (C-7); 148,0 (C-10); 198,5 (C-2).

Composto 91: 3-(4-metoxibenzil)tiazolidina-2-tiona



FM: C₁₁H₁₃NOS₂, **MM:** 239,04g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 41%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 102,8-105°C, **literatura:** 104°C

(American Cyanamid Company, 1964)

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3013 (C-H aromático); 2962, 2908 (C-H alifático); 1481 (C-N); 1247 (C=S), 1029 (C-O-C); 806 (C=S).

Raman ν (cm⁻¹): 3072, 3049 (C-H aromático); 2948, 2909 (C-H alifático); 1184, 808 (C=S).

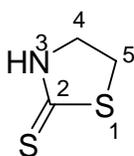
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,14 (t, 2H, $J_{5,4} = 8,1$ Hz, H-5); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 3,86 (t, 2H, $J_{4,5} = 8,1$ Hz, H-4); 4,84 (s, 2H, H-6); 6,80 (d, 2H, $J_{9,8} = J_{11,12} = 8,4$ Hz, H-9, H-11); 7,20 (d, 2H, $J_{8,9} = J_{12,11} = 8,4$ Hz, H-8, H-12).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 27,2 (C-5); 52,2 (C-6); 55,5 (OCH₃); 55,9 (C-4); 114,5 (C-9, C-11); 127,3 (C-7); 129,8 (C-8 e C-12); 159,7 (C-10); 196,9 (C-2).

Síntese do composto 94

Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se 0,25 g (4,0 mmol) de monoetanolamina, 20,0 mL de uma solução aquosa de NaOH a 1,0 mol/L e 1,45 mL (24,0 mmol) de dissulfeto de carbono. A mistura foi aquecida a 80°C e ficou sob agitação magnética por um período de 6 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: diclorometano); reveladores iodo e UV). Após o término das reações, adicionou-se 10,0 mL de água gelada à mistura. O resíduo foi deixado na geladeira e então foi observado a formação de precipitado que foi filtrado e lavado com água destilada fornecendo o composto **94** em 53% de rendimento.

Composto 94: 1,3-tiazolidina-2-tiona



FM: C₃H₅NS₂, **MM:** 119,00 g/mol

tempo reacional: 12 horas

rendimento: 53%

aspecto físico: sólido

F.F.: 101°C, **literatura:** 100 -105°C

(Sigma Aldrich, 2013)

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3137 (N-H); 2858, 2854 (C-H alicíclico); 1511 (C-N); 1296, 995, 653 (C=S).

Raman ν (cm⁻¹): 3131 (N-H); 2896, 2852 (C-H alicíclico); 1513 (C-N); 1292, 704 (C=S).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,55 (t, 2H, $J_{5,4} = 8,1$ Hz, H-5); 3,99 (t, 2H, $J_{4,5} = 8,1$ Hz, H-4); 8,47 (sl, 1H, NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 33,8 (C-5); 51,5 (C-4); 201,9 (C-2).

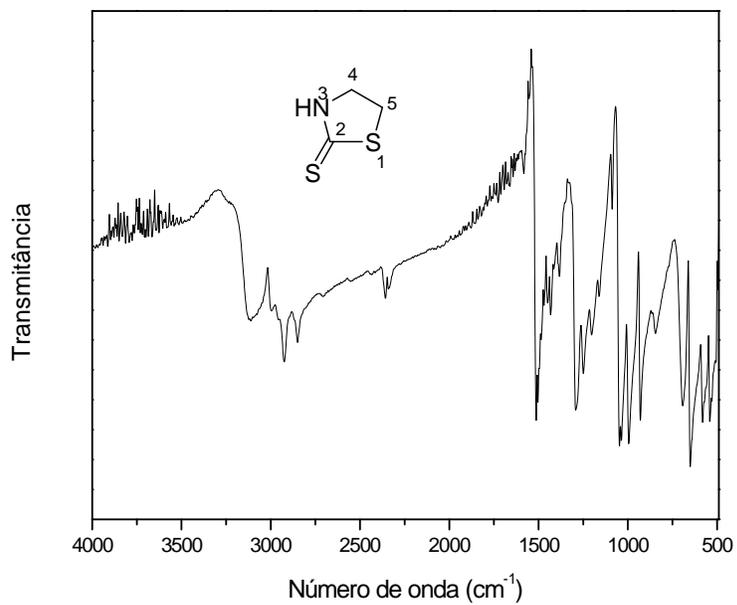


Figura 215 - Espectro no infravermelho do composto **94**.

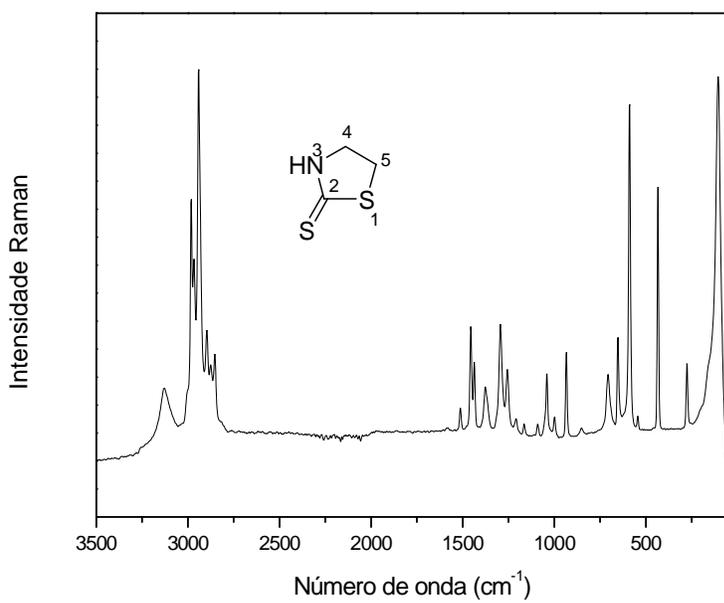


Figura 216 - Espectro Raman do composto **94**.

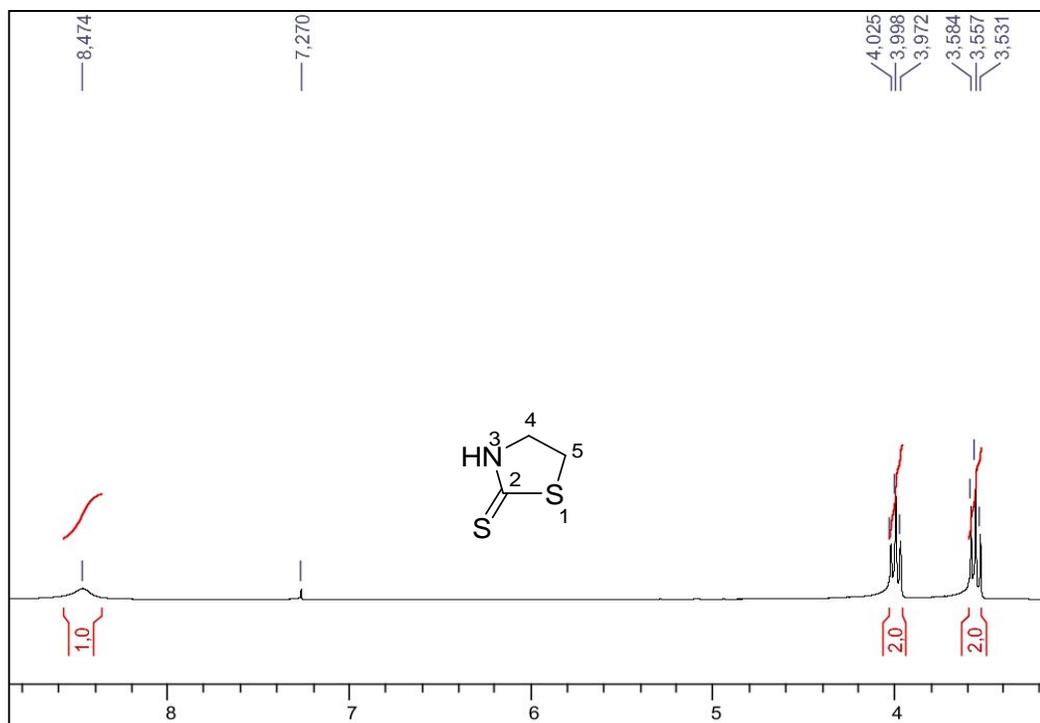


Figura 217 - Espectro de RMN de ^1H do composto **94** (CDCl₃, 300 MHz).

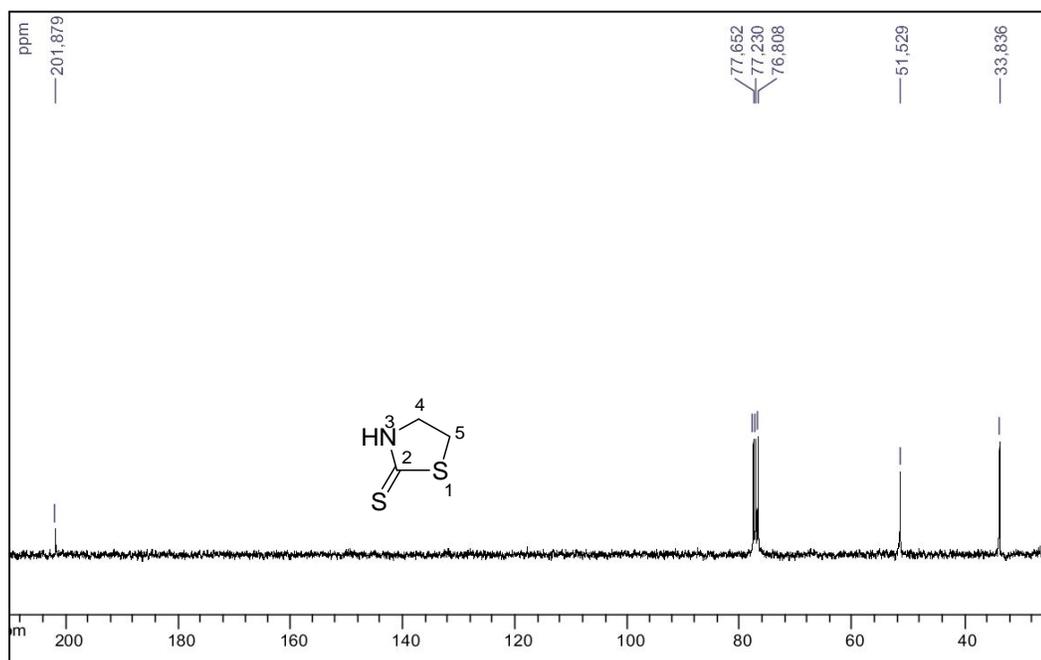
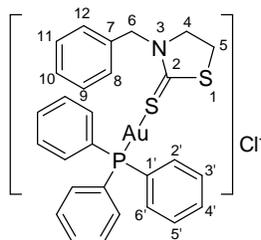


Figura 218 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **94** (CDCl₃, 75 MHz).

Síntese dos complexos 95-106

Em um balão de fundo redondo contendo 0,4 mmol dos ligantes **87**, **88**, **89**, **90**, **91** ou **94** dissolvidos em 5,0 mL de diclorometano, adicionou-se 4,0 mL de uma solução 0,4 mmol de cloro(trifenilfosfino)ouro(I) ou cloro(trietilfosfino)ouro(I) em diclorometano. A reação ficou sob agitação magnética, na ausência de luz à temperatura ambiente por aproximadamente 12 h ou 24 h e o consumo dos reagentes foi acompanhado por CCD (eluente diclorometano 100%; reveladores: aquecimento e UV). Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Os resíduos obtidos foram purificados por placa preparativa (hexano/diclorometano ou 100% diclorometano) obtendo-se os complexos **95-106** em rendimentos que variaram de 37-54%.

Complexo 95: 3-(benziltiazolidina-2-tiona)(trifenilfosfino)ouro(I)



FM: [C₂₈H₂₆NPS₂Au]Cl, **MM:**
703,06g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 46%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 125-128°C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3032 (C-H aromático); 2919, 2849 (C-H alifático); 1179, 749 (C=S); 384 (S-Au).

Raman ν (cm⁻¹): 3032 (C-H aromático); 2919, 2849 (C-H alifático); 1155, 696 (C=S); 391 (S-Au).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,22 (t, 2H, $J_{5,4} = 7,8$ Hz, H-5); 3,94 (t, 2H, $J_{4,5} = 7,8$ Hz, H-4); 4,99 (s, 2H, H-6); 7,31-7,47 (m, 5H, H-8, H-9, H-10, H-10, H-11, H-12); 7,47-7,56 (m, 15H, Ar-PPh₃).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 27,2 (C-5); 52,8 (C-6); 55,9 (C-4); 128,3 (C-8, C-12); 128,4 (C-10); 128,5 (C-1'); 129,1 (C-9, C-11); 129,4 (d, C-3', C-5', $J_{3'-P} = J_{5'-P} = 11,7$ Hz); 131,1 (d, C-4', $J_{4'-P} = 2,3$ Hz); 134,3 (d, C-2', C-6', $J_{2'-P} = J_{6'-P} = 14,0$ Hz); 135,2 (C-7); 197,4 (C-2).

EMAR: m/z calculado para [C₂₈H₂₆NPS₂Au]Cl [M]⁺ 668,0910 encontrado 668,0911; Calculado [M+H]⁺ 669,0988 encontrado 669,0962.

Análise elementar teórica para [C₂₈H₂₆NPS₂Au]Cl: C, 47,77; H, 3,72; N, 1,99 experimental: C, 47,77; H, 3,74; N, 2,28.

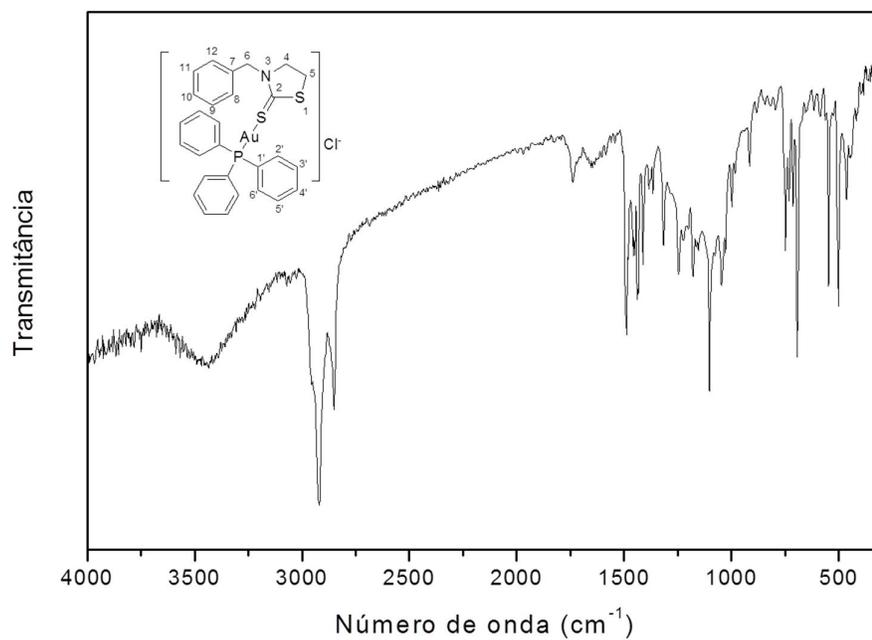


Figura 219 - Espectro no infravermelho do composto **95**.

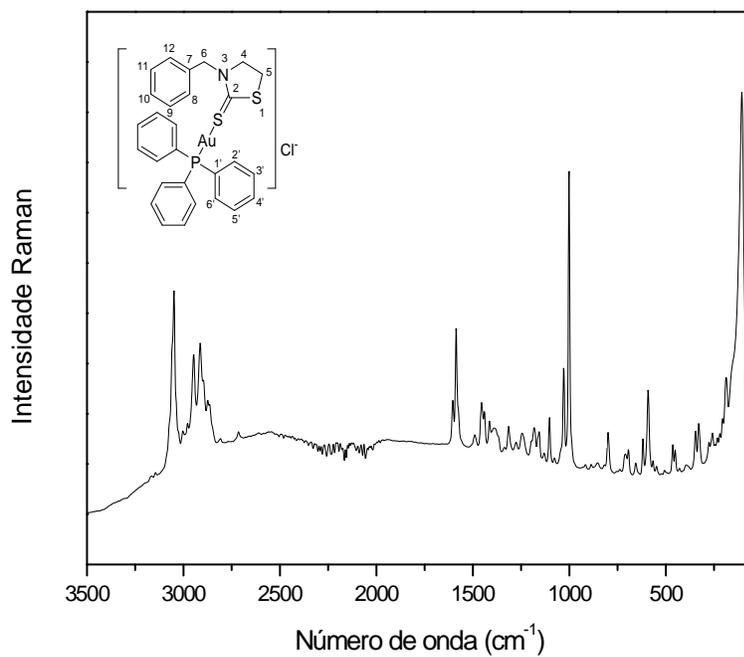


Figura 220 - Espectro Raman do composto **95**.

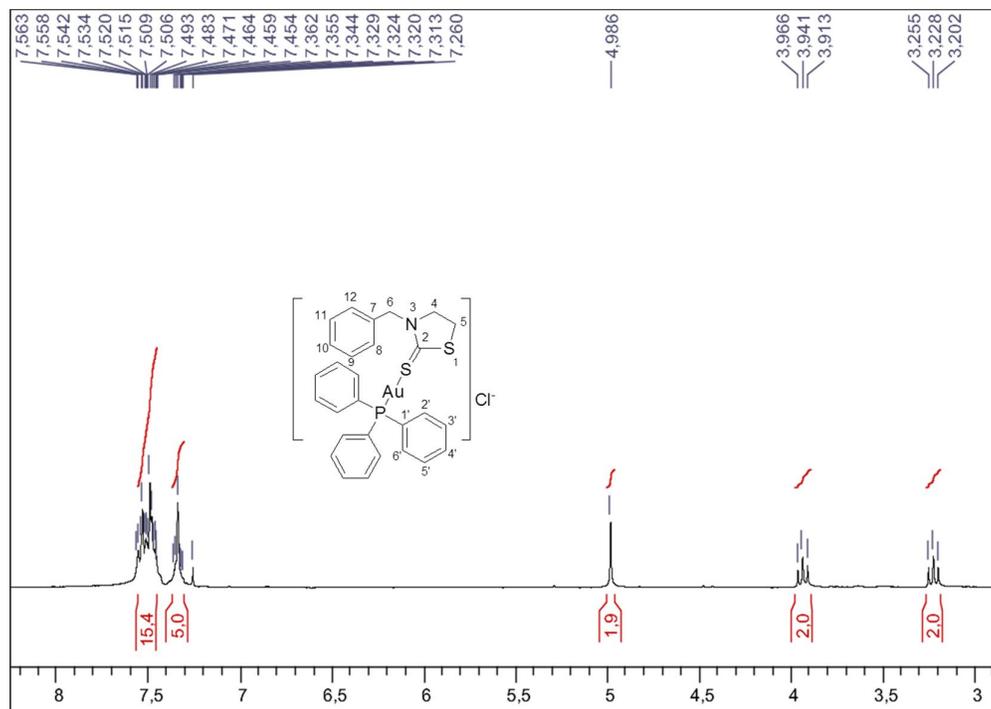


Figura 221 - Espectro de RMN de ^1H do composto **95** (CDCl_3 , 300 MHz).

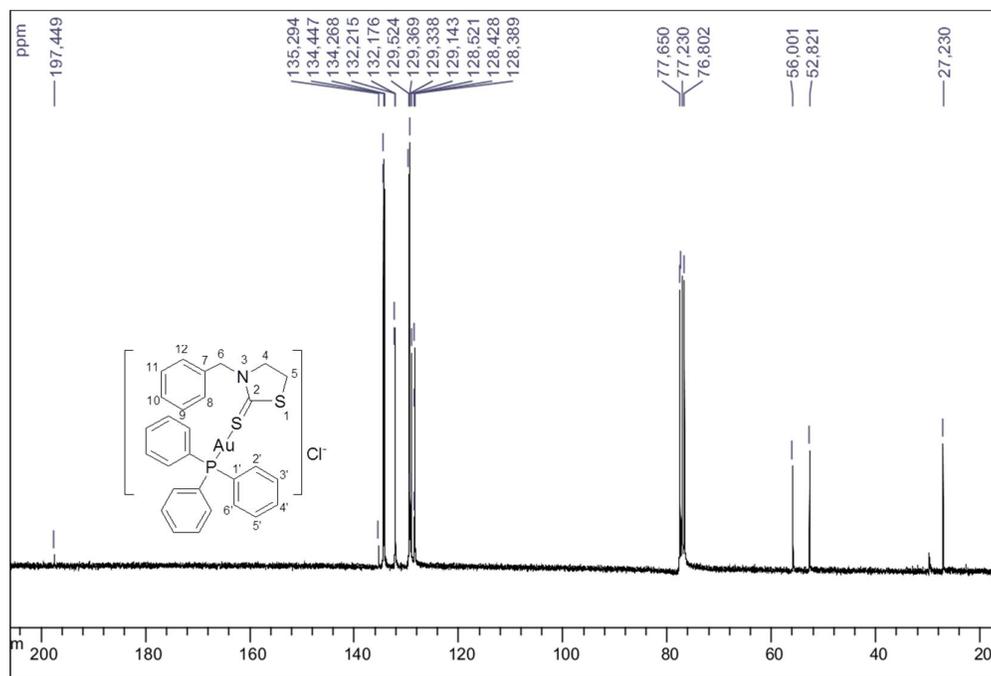
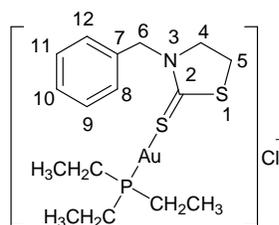


Figura 222 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **95** (CDCl_3 , 75 MHz).

Complexo 100: 3-(benziltiazolidina-2-tiona)(trietilfosfino)ouro(I)



FM: $[C_{16}H_{26}NPS_2Au]Cl$, **MM:** 559,06 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 54%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 62-63°C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3025 (C-H aromático); 2964, 2924, 2872 (C-H alifático); 1245, 1044, 732 (C=S); 693 (C-S); 312 (S-Au).

Raman ν (cm^{-1}): 3048 (C-H aromático); 2911 (C-H alifático); 1179, 774 (C=S); 392 (S-Au).

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,12-1,24 (m, 9H, CH_3); 1,78-1,89 (m, 6H, CH_2); 3,22 (t, 2H, $J_{5,4} = 7,8$ Hz, H-5); 3,93 (t, 2H, $J_{4,5} = 7,8$ Hz, H-4); 4,97 (s, 2H, H-6); 7,32 (m, 5H, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,2 (CH_3); 18,3 (d, CH_2 , $J_{CH_2etil-P} = 36,2$ Hz); 27,2 (C-5); 52,8 (C-6); 56,0 (C-4); 128,3 (C-8, C-12); 128,4 (C-10); 129,1 (C-9, C-11); 135,2 (C-7); 197,3 (C-2).

EMAR: m/z calculado para $[C_{16}H_{26}NPS_2Au]Cl$ $[M]^+$ 524,0910 encontrado 524,0905; Calculado para $[M+H]^+$ 525,0988 encontrado 525,0956.

Análise elementar teórica para $[C_{16}H_{26}NPS_2Au]Cl$: C, 34,32; H, 4,68; N, 2,50 experimental: C, 34,49; H, 4,70; N, 2,53.

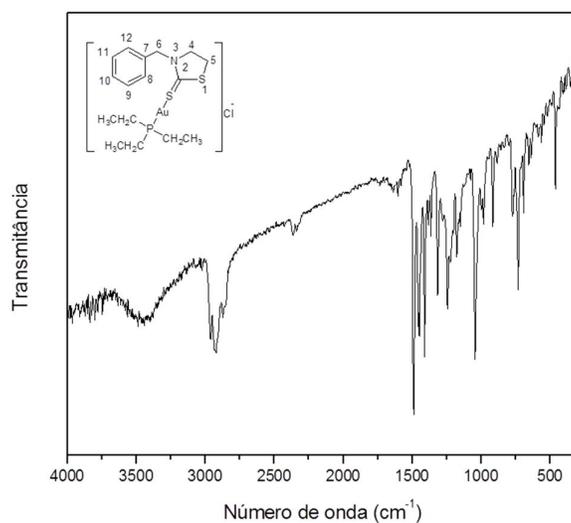


Figura 223 - Espectro no infravermelho do composto **100**.

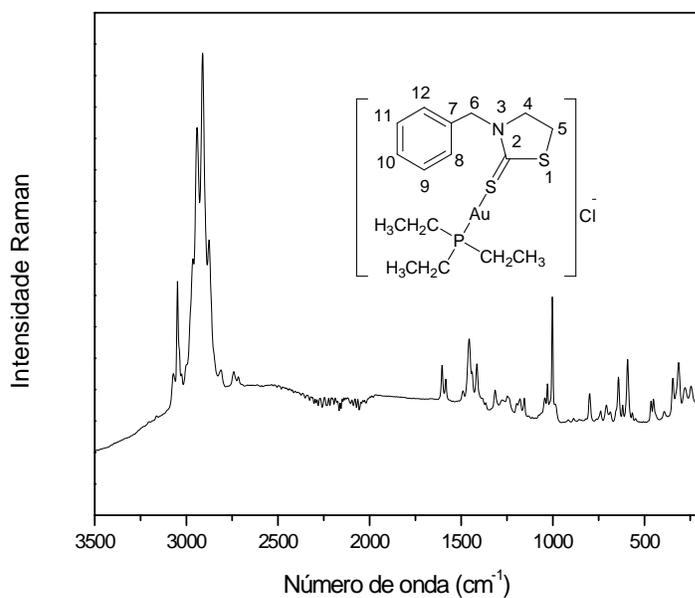


Figura 224 - Espectro Raman do composto **100**.

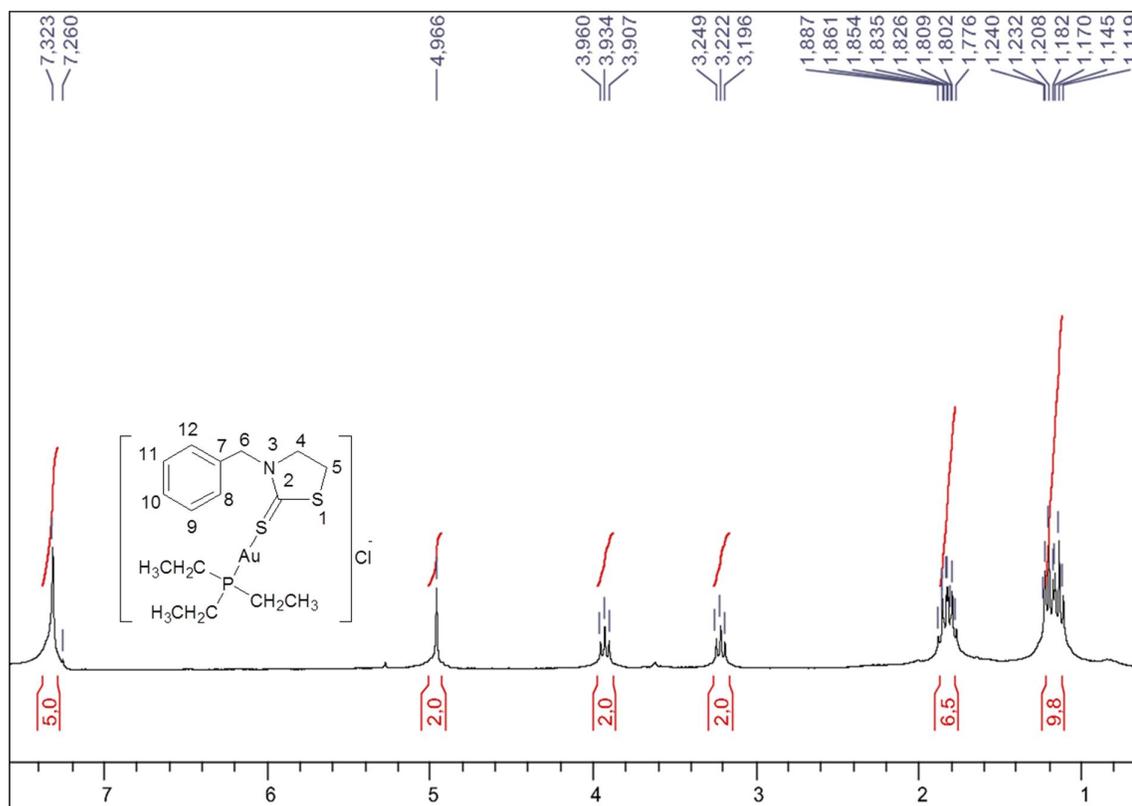


Figura 225 - Espectro de RMN de ^1H do composto **100** (CDCl_3 , 300 MHz).

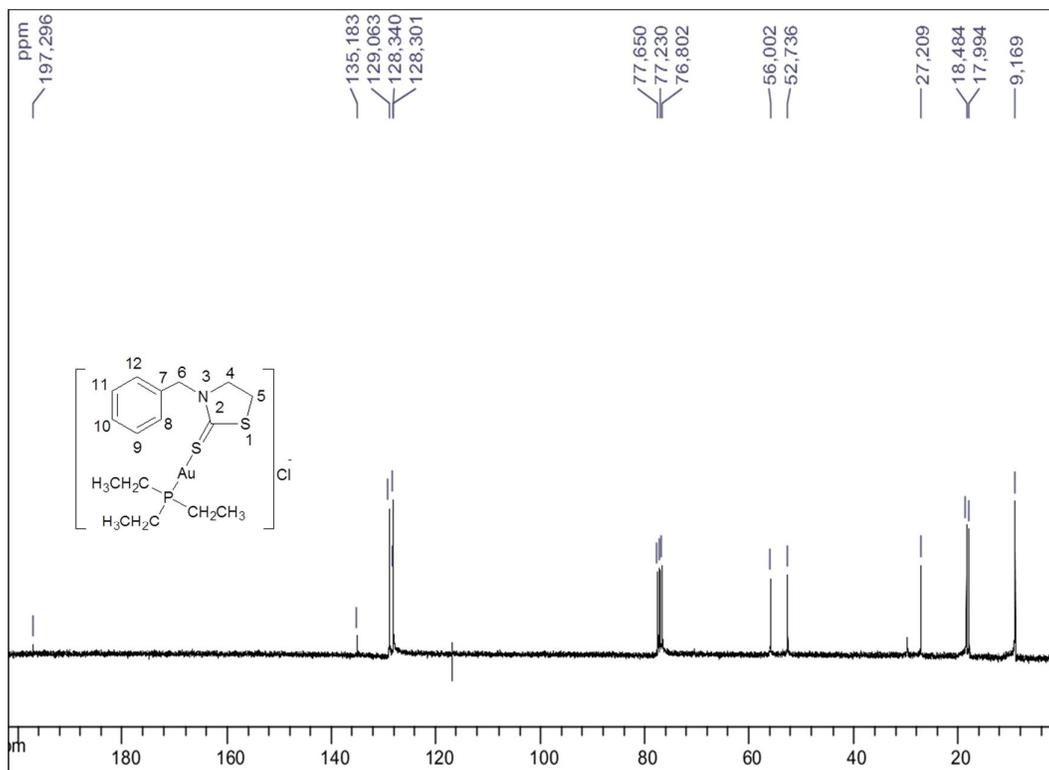
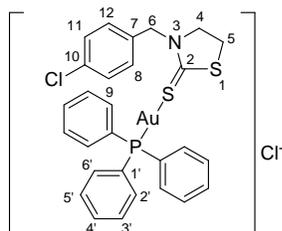


Figura 226 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **100** (CDCl_3 , 75 MHz).

Complexo 96: (3-(4-clorobenzil)-tiazolidina-2-tiona)(trifenilfosfino)ouro(I)



FM: $[\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NPS}_2\text{ClAu}]\text{Cl}$, **MM:** 737,02 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 47%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 113-114°C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3059 (C-H aromático); 2923 (C-H alifático); 1487 (C-N); 1236, 790 (C=S).

Raman ν (cm^{-1}): 3058 (C-H aromático); 2949, 2919 (C-H alifático); 1186, 796 (C=S).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,30 (t, 2H, $J_{5,4} = 8,1$ Hz, H-5); 4,00 (t, 2H, $J_{4,5} = 8,1$ Hz, H-4); 5,01 (s, 2H, H-6); 7,30-7,34 (m, 4H, H-8, H-9, H-11, H-12); 7,48-7,55 (m, 15H, Ar- PPh_3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 27,2 (C-5); 52,0 (C-6); 55,9 (C-4); 128,5 (C-1'); 129,3 (C-9, C-11); 129,4 (d, C-3', C-5', $J_{3',P} = J_{5',P} = 12,0$ Hz); 129,8 (C-8, C-12);

132,1 (d, C-4', $J_{4'-P} = 2,2$ Hz); 133,8 (C-10); 134,3 (C-7); 134,4 (d, C-2', C-6', $J_{2'-P} = J_{6'-P} = 13,7$ Hz); 197,7 (C-2).

EMAR: m/z calculado para $[C_{28}H_{25}NPS_2ClAu]Cl$ $[M]^+$ 702,0520, encontrado 702,0540, calculado para $[M+H]^+$ 703,0598, encontrado 703,0572.

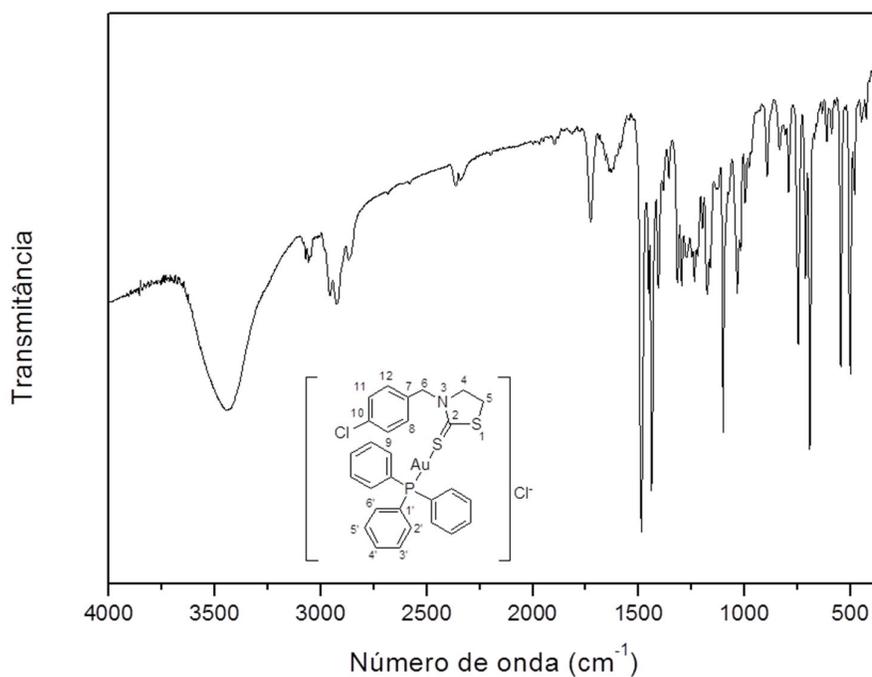


Figura 227 - Espectro no infravermelho do composto **96**.

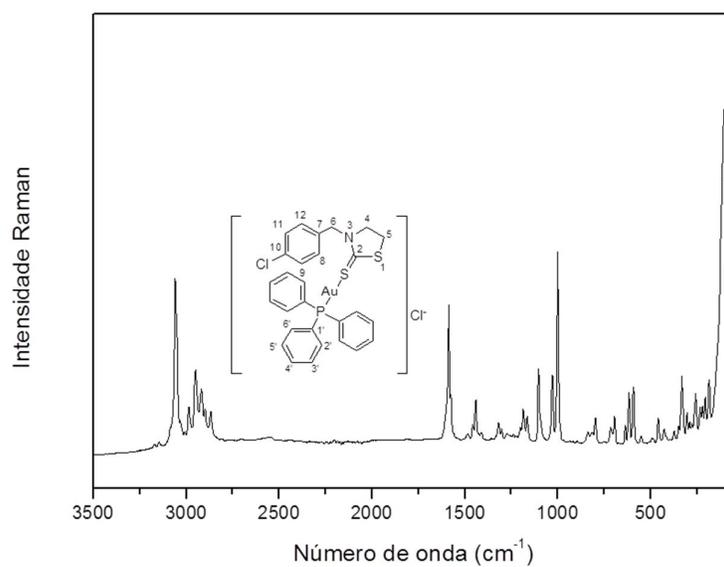


Figura 228 - Espectro Raman do composto **96**.

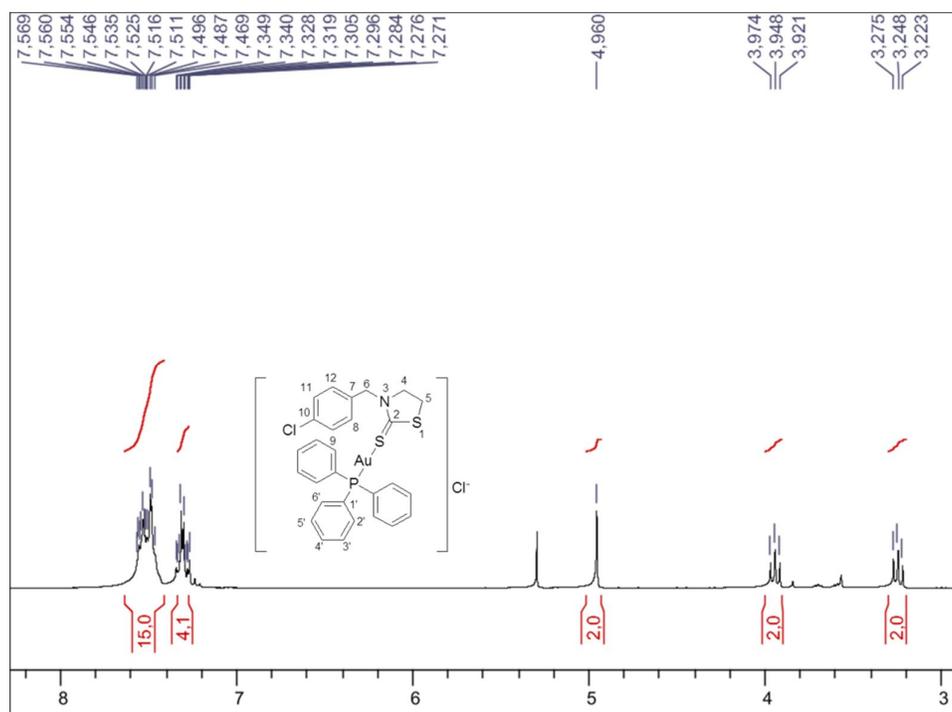


Figura 229 - Espectro de RMN de ¹H do composto **96** (CDCl₃, 300 MHz).

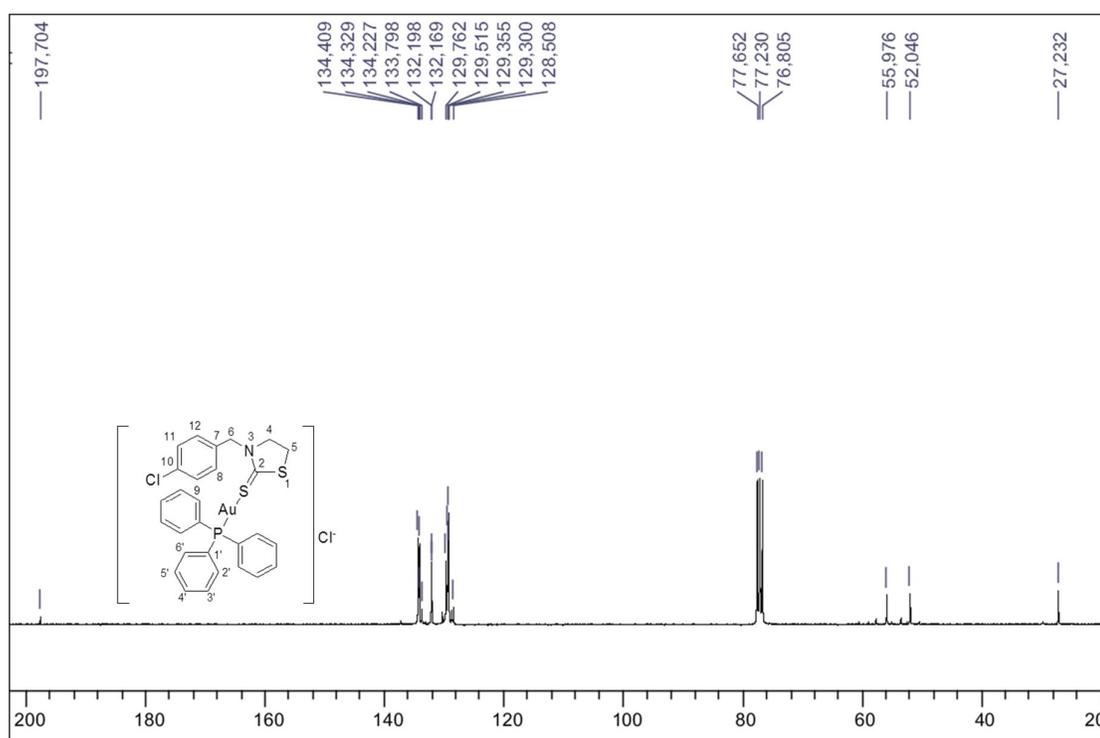
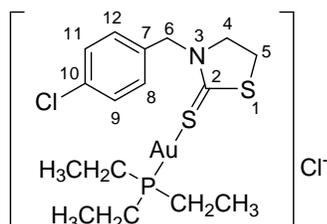


Figura 230 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **96** (CDCl₃, 75 MHz).

Complexo 101: (3-(4-clorobenzil)thiazolidina-2-tiona)(trietilfosfina)ouro(I)



FM: $[C_{16}H_{25}NPS_2ClAu]Cl$, **MM:** 593,02 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 52%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 56,3-58,1°C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3051 (C-H aromático); 2962, 2925 (C-H alifático); 1487 (C-N); 1217, 805 (C=S).

Raman ν (cm^{-1}): 3062 (C-H aromático); 2944, 2916 (C-H alifático); 1185, 797 (C=S).

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,14- 1,26 (m, 9H, CH_3); 1,79-1,90 (m, 6H, CH_2); 3,26 (t, 2H, $J_{5,4} = 8,1$ Hz, H-5); 3,95 (t, 2H, $J_{4,5} = 8,1$ Hz, H-4); 4,96 (s, 2H, H-6); 7,30-7,35 (m, 4H, H-8, H-9, H-11, H-12).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,2 (CH_3); 18,3 (d, CH_2 , $J_{CH_2etil-P} = 36,6$ Hz); 27,2 (C-5); 52,0 (C-6); 56,0 (C-4); 129,3 (C-9, C-11); 129,7 (C-8, C-12); 133,8 (C-10); 134,3 (C-7); 197,7 (C-2).

EMAR: m/z calculado para $[C_{16}H_{25}NPS_2ClAu]Cl$ $[M]^+$ 558,0520 encontrado 558,0526, calculado para $[M+H]^+$ 559,0598, encontrado 559,0547.

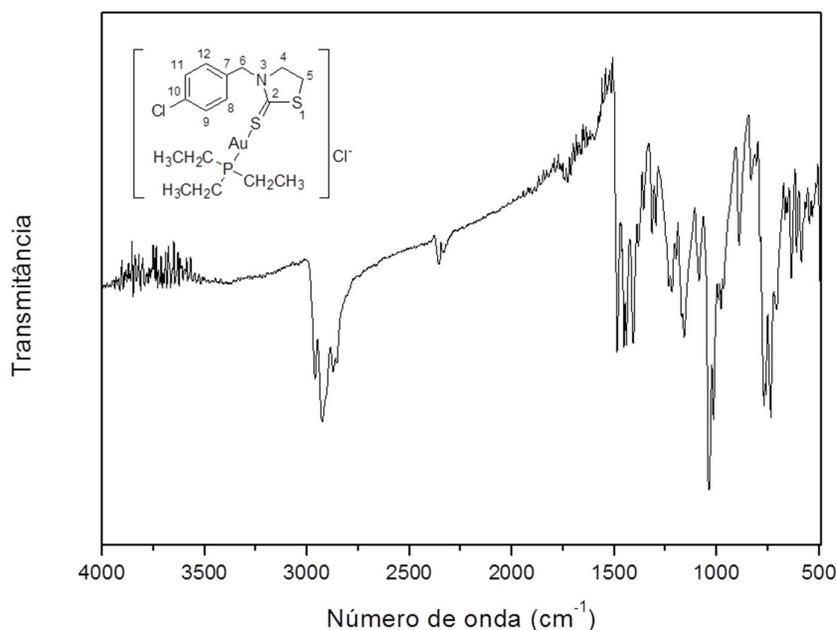


Figura 231 - Espectro no infravermelho do composto **101**.

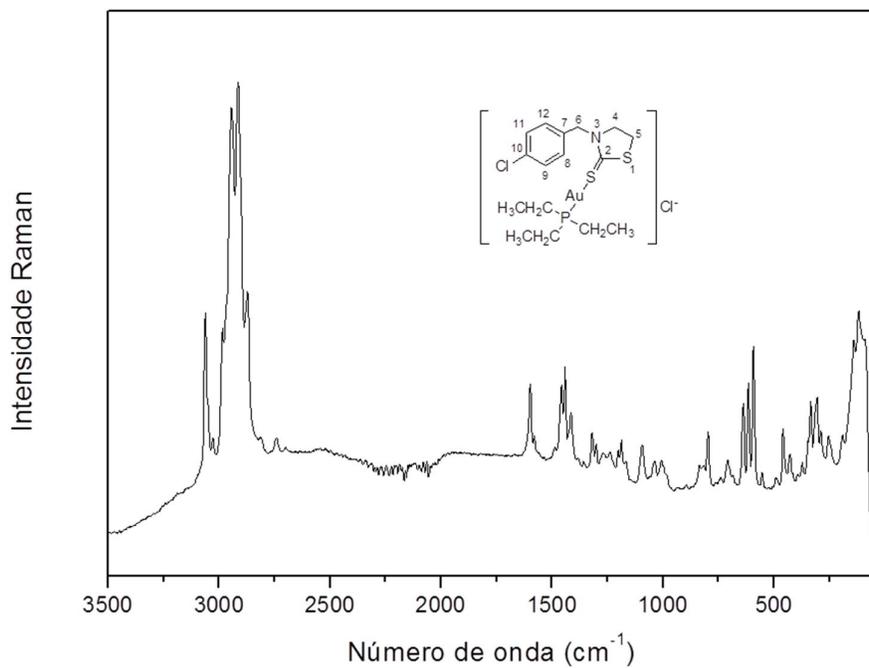


Figura 232 - Espectro Raman do composto 101.

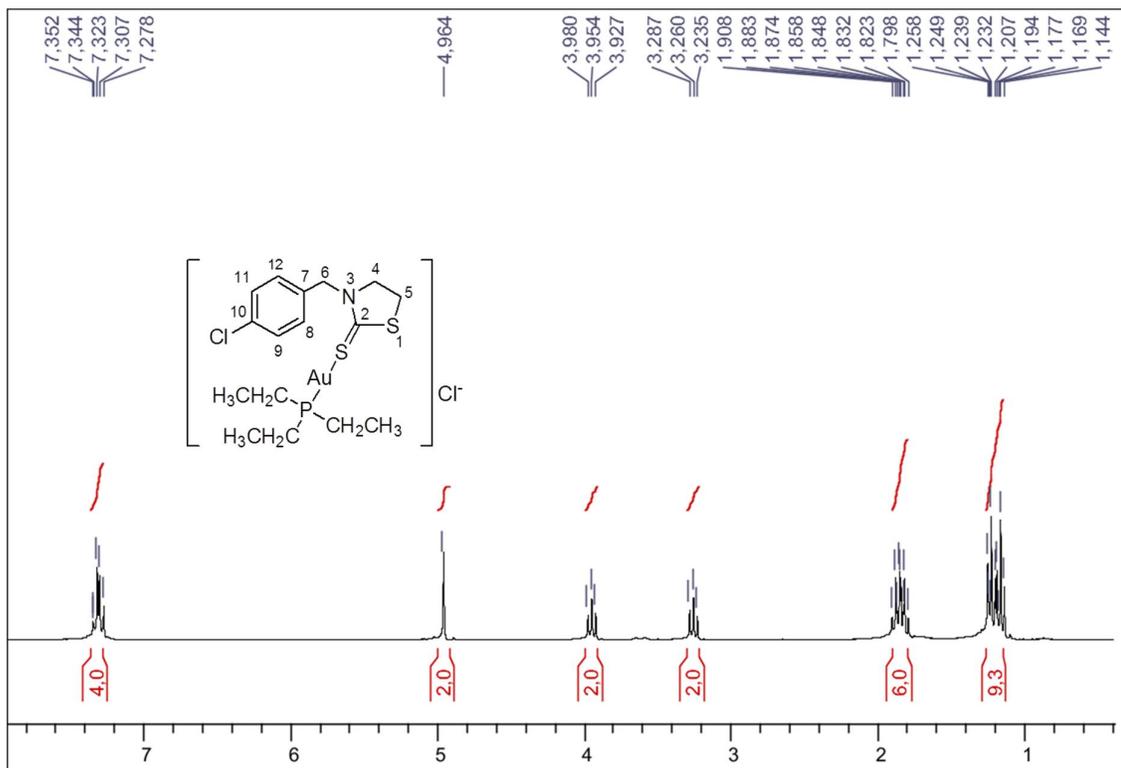


Figura 233 - Espectro de RMN de ^1H do composto 101 (CDCl_3 , 300 MHz).

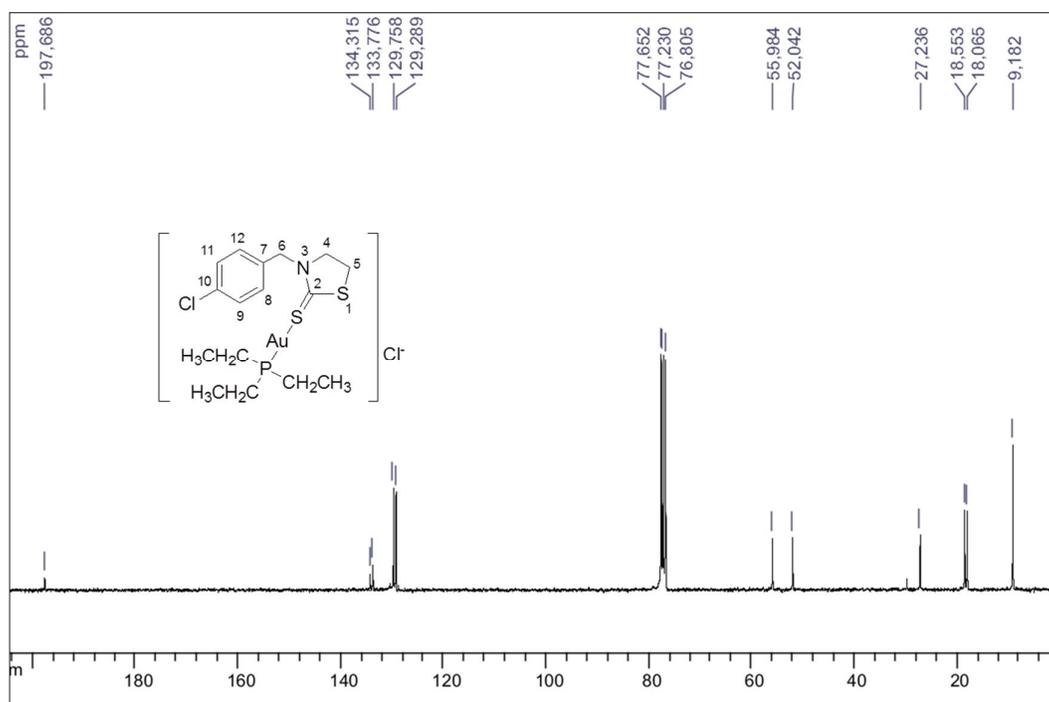
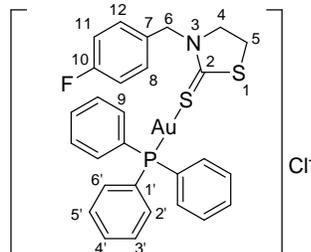


Figura 234 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **101** (CDCl_3 , 75 MHz).

Complexo 97: (3-(4-flúorbenzil)thiazolidina-2-tiona)(trifenilfosfino)ouro(I)



FM: $[\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NPS}_2\text{FAu}]\text{Cl}$, **MM:** 721,05 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 37%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 140-145°C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3057 (C-H aromático); 2929, 2855 (C-H alifático); 1487 (C-N); 1178, 817 (C=S).

Raman ν (cm^{-1}): 3073 (C-H aromático); 2993, 2938 (C-H alifático); 1165, 824 (C=S).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,23 (t, 2H, $J_{5,4} = 7,8$ Hz, H-5); 3,94 (t, 2H, $J_{4,5} = 7,8$ Hz, H-4); 4,95 (s, 2H, H-6); 7,03 (t, 2H, $J_{9,8} = J_{9,F} = 8,7$ Hz, H-9, H-11); 7,33 (dd, 2H, $J_{8,F} = J_{12,F} = 5,1$ Hz, $J_{8,9} = 8,7$ Hz, H-8, H-12); 7,45-7,55 (m, 15H, Ar- PPh_3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 27,2 (C-5); 52,0 (C-6); 55,9 (C-4); 116,0 (d, C-9, C-11, $J_{9-F} = J_{11-F} = 21,5$ Hz); 128,5 (C-1'); 129,4 (d, C-3', C-5', $J_{3'-P} = J_{5'-P} = 11,7$ Hz); 130,2 (d, $J_{8-F} = J_{12-F} = 8,2$ Hz, C-8, C-12); 131,1 (C-1); 132,2 (C-4'); 134,3 (d, C-2', C-6', $J_{2'-P} = J_{6'-P} = 13,7$ Hz); 162,8 (d, C-4, $J_{4-F} = 245,7$ Hz); 197,5 (C-2).

EMAR: m/z calculado para $[C_{28}H_{25}NPS_2FAu]Cl [M]^+$ 686,0816, encontrado 686,0823, calculado para $[M+H]^+$ 687,0894, encontrado 687,0861.

Análise elementar teórica para $[C_{28}H_{25}NPS_2FAu]Cl$: C, 46,59; H, 3,47; N, 1,96 experimental: C, 47,04; H, 3,64; N, 2,36.

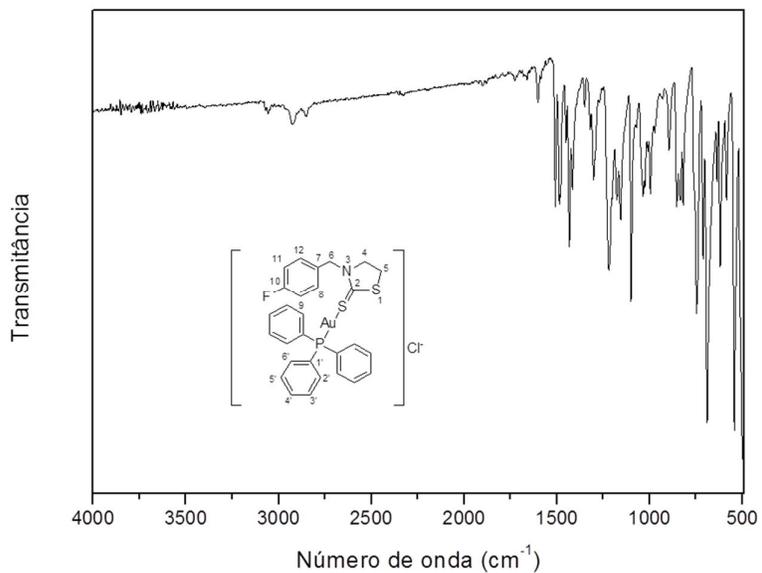


Figura 235 - Espectro no infravermelho do composto **97**.

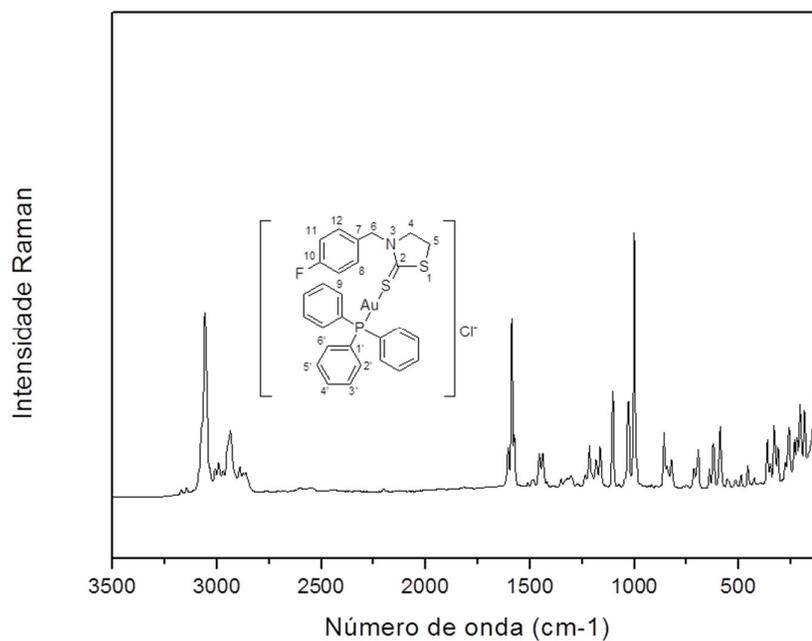


Figura 236 - Espectro Raman do composto **97**.

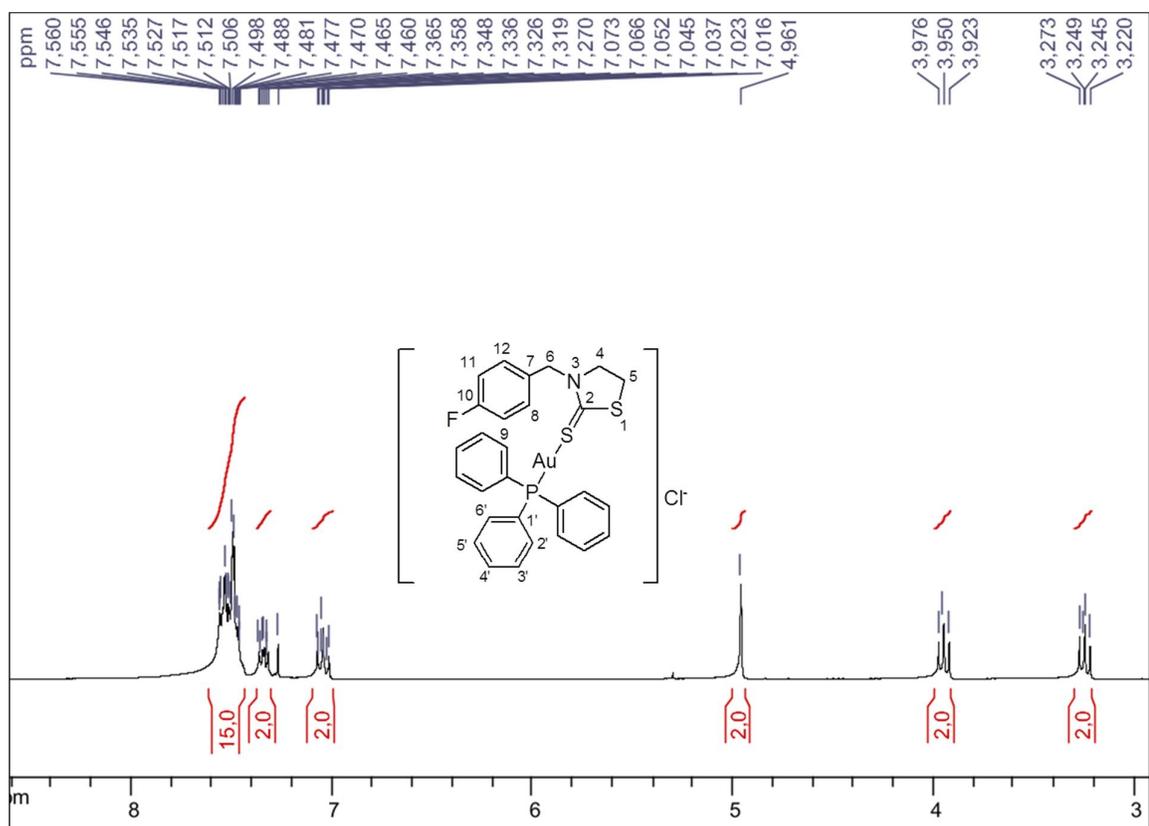


Figura 237 - Espectro de RMN de ¹H do composto **97** (CDCl₃, 300 MHz).

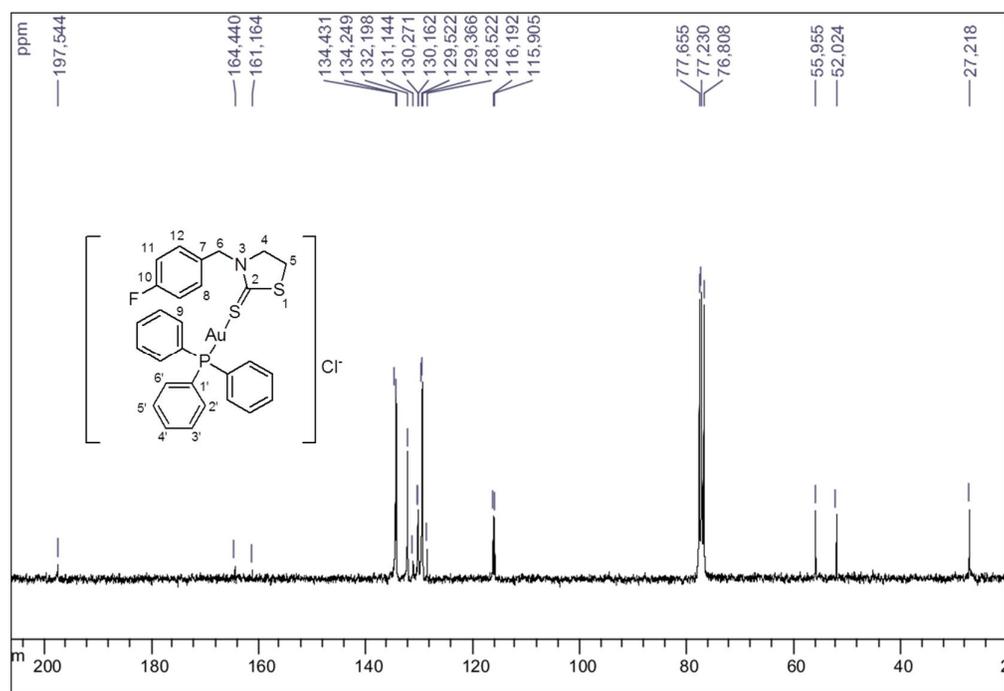
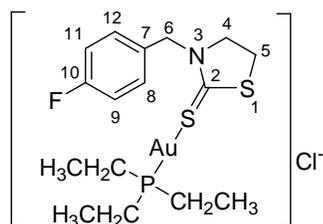


Figura 238 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **101** (CDCl₃, 75 MHz).

Complexo 102: (3-(4-clorobenzil)thiazolidina-2-tiona)(trietilfosfino)ouro(I)



FM: [C₁₆H₂₅NPS₂FAu]Cl, **MM:** 577,05 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 46%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 58,8-59,9°C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3052 (C-H aromático); 2965, 2928 (C-H alifático); 1487 (C-N); 1176, 818 (C=S).

Raman ν (cm⁻¹): 3072 (C-H aromático); 2939, 2906 (C-H alifático); 1163, 822 (C=S).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,13- 1,24 (m, 9H, CH₃); 1,79-1,90 (m, 6H, CH₂); 3,24 (t, 2H, $J_{5,4} = 7,8$ Hz, H-5); 3,94 (t, 2H, $J_{4,5} = 7,8$ Hz, H-4); 4,95 (s, 2H, H-6); 7,04 (t, 2H, $J_{9,8} = J_{9,F} = 8,7$ Hz, H-9, H-11); 7,33 (dd, 2H, $J_{8,F} = J_{12,F} = 5,7$ Hz, $J_{8,9} = 8,7$ Hz, H-8, H-12);

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,2 (CH₃); 18,3 (d, CH₂, $J_{CH_2etil-P} = 36,6$ Hz); 27,2 (C-5); 52,0 (C-6); 55,9 (C-4); 116,0 (d, C-9, C-11, $J_{9-F} = J_{11-F} = 21,5$ Hz C-9, C-11); 130,1 (d, $J_{8-F} = J_{12-F} = 7,8$ Hz, C-8, C-12); 131,1 (C-1); 162,7 (d, C-4, $J_{4-F} = 245,2$ Hz); 197,5 (C-2).

EMAR: m/z calculado para [C₁₆H₂₅NPS₂FAu]Cl [M]⁺ 542,0816, encontrado: 542,0828, calculado para [M+H]⁺ 543,0894, encontrado: 543,0872.

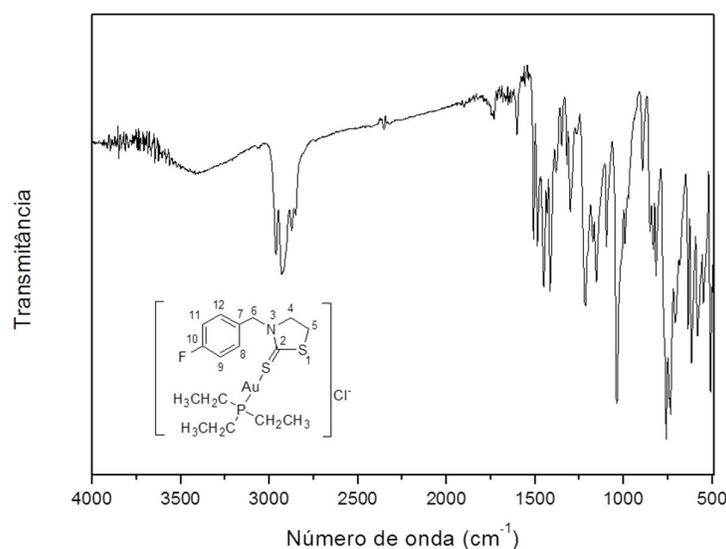


Figura 239 - Espectro no infravermelho do composto **102**.

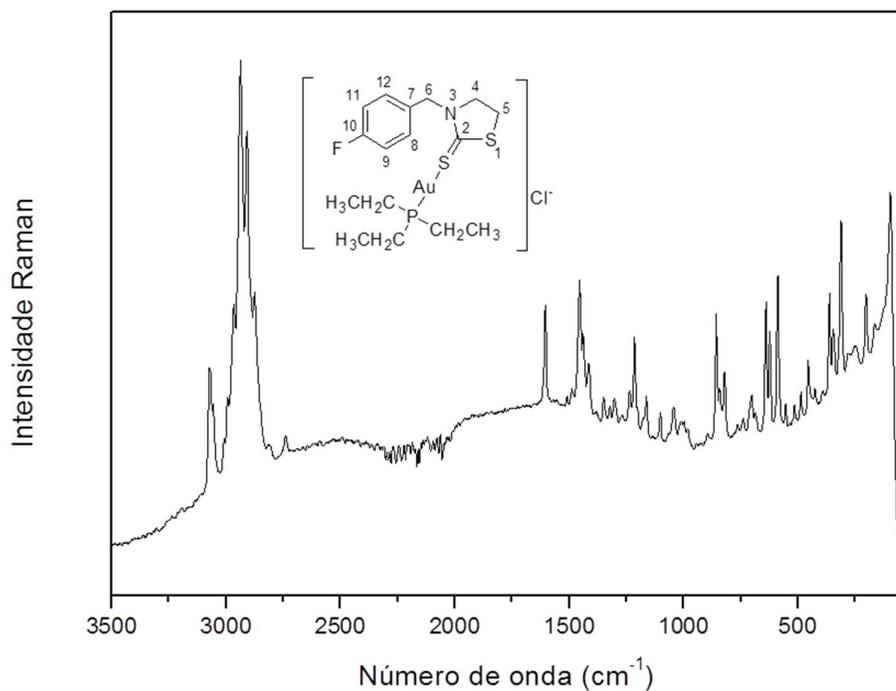


Figura 240 - Espectro Raman do composto **102**.

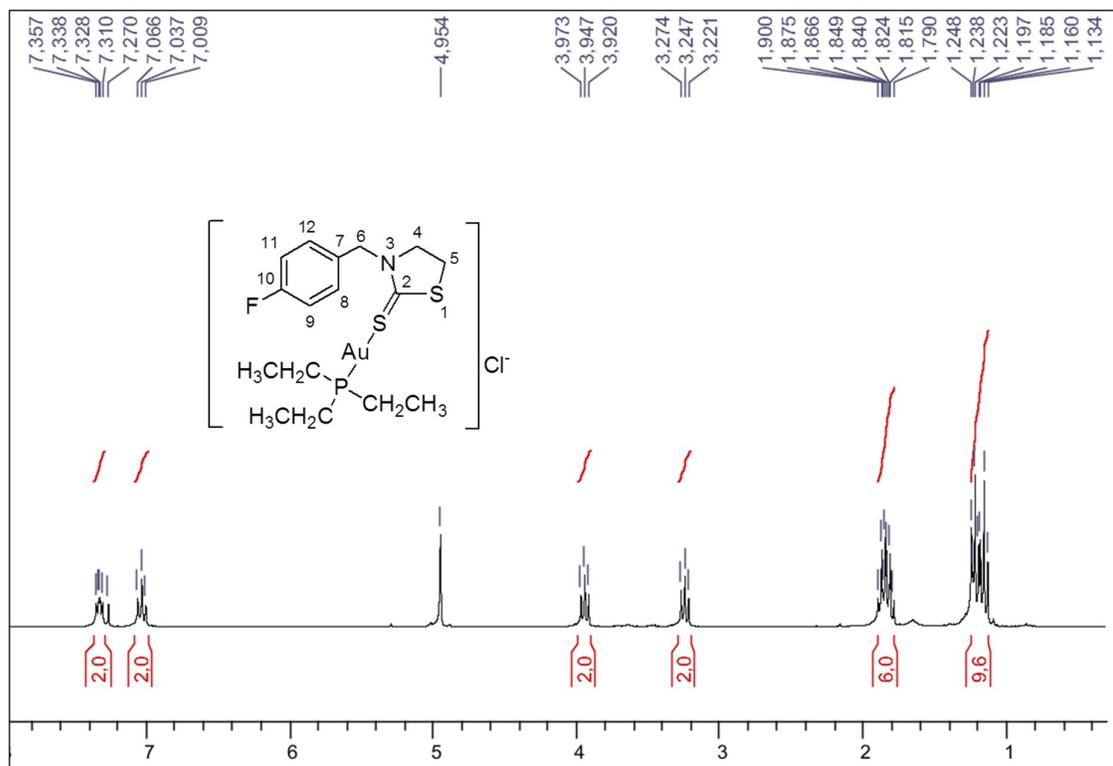


Figura 241 - Espectro de RMN de ^1H do composto **102** (CDCl_3 , 300 MHz).

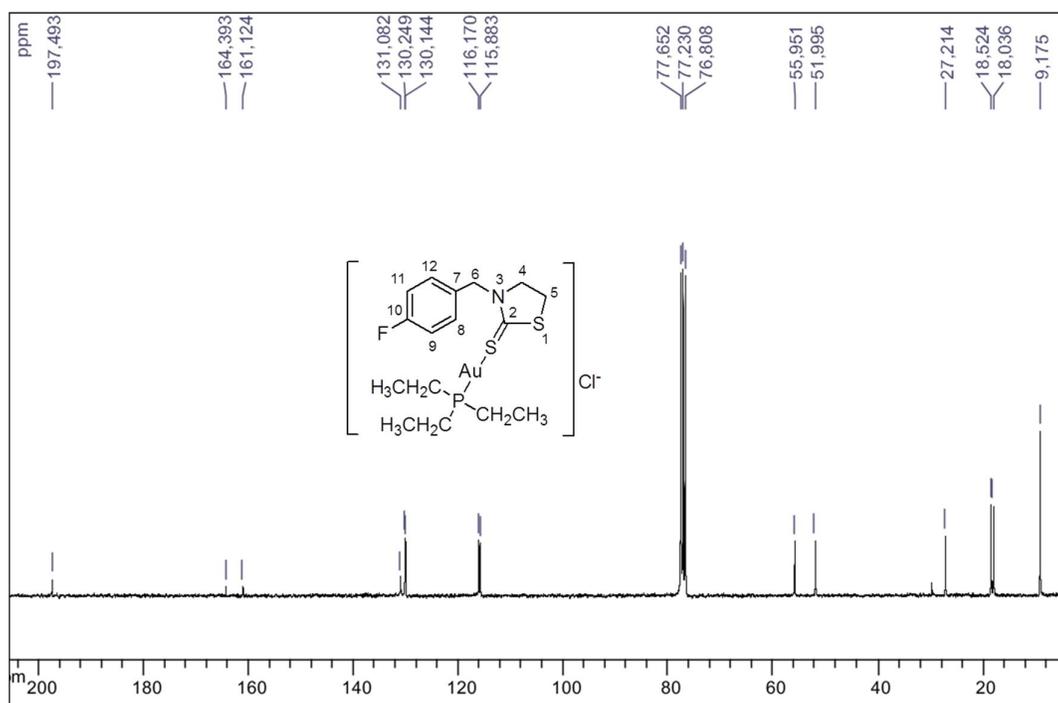
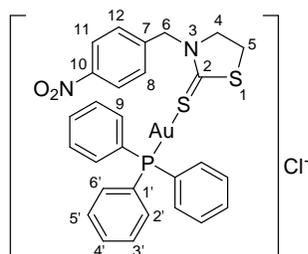


Figura 242 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **102** (CDCl_3 , 75 MHz).

Complexo 98: (3-(4-nitrobenzil)thiazolidina-2-tiona)(trifenilfosfino)ouro(I)



FM: $[\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{PS}_2\text{Au}]\text{Cl}$, **MM:** 748,04 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 52%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 153-154°C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3074, 3057 (C-H aromático); 2987, 2903 (C-H alifático); 1515 e 1349 (N-O); 1490 (C-N); 1253, 795 (C=S).

Raman ν (cm^{-1}): 3075, 3056 (C-H aromático); 2949, 2904 (C-H alifático); 1346 (N-O); 1183, 794 (C=S).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,31 (t, 2H, $J_{5,4} = 7,8$ Hz, H-5); 4,01 (t, 2H, $J_{4,5} = 7,8$ Hz, H-4); 5,10 (s, 2H, H-6); 7,49-7,54 (m, 17H, H-8, H-12, Ar- PPh_3); 8,21 (d, 2H, $J_{9,8} = J_{11,12} = 8,7$ Hz, H-9, H-11).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 27,3 (C-5); 51,9 (C-6); 56,2 (C-4); 124,3 (C-9, C-11); 128,8 (d, C-1', $J_{1'-P} = 61,5$ Hz); 128,9 (C-8, C-12); 129,4 (d, C-3', C-5', $J_{3'-P} = J_{5'-P} = 11,3$ Hz); 132,1 (d, C4', $J_{4'-P} = 2,3$ Hz); 134,2 (d, C-2', C-6', $J_{2'-P} = J_{6'-P} = 13,5$ Hz), 142,6 (C-7); 147,9 (C-10); 198,4 (C-2).

EMAR: m/z calculado para $[\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{PS}_2\text{Au}]\text{Cl}$ $[\text{M}]^+$ 713,0761 encontrado 713,0736.

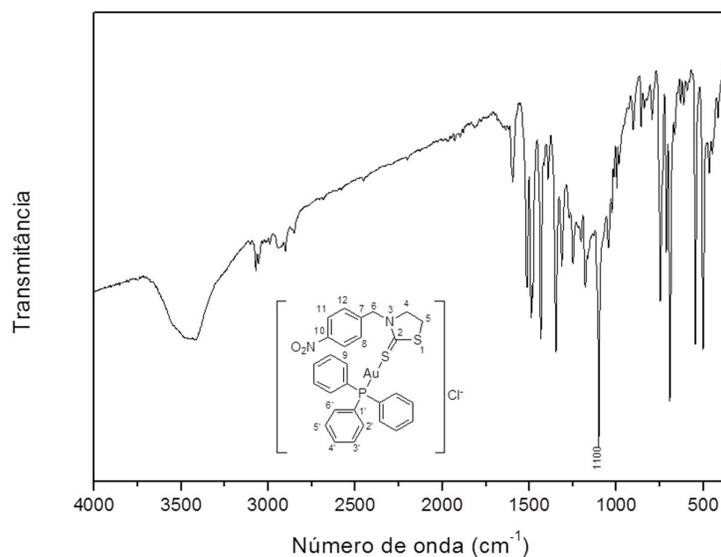


Figura 243 - Espectro no infravermelho do composto **98**.

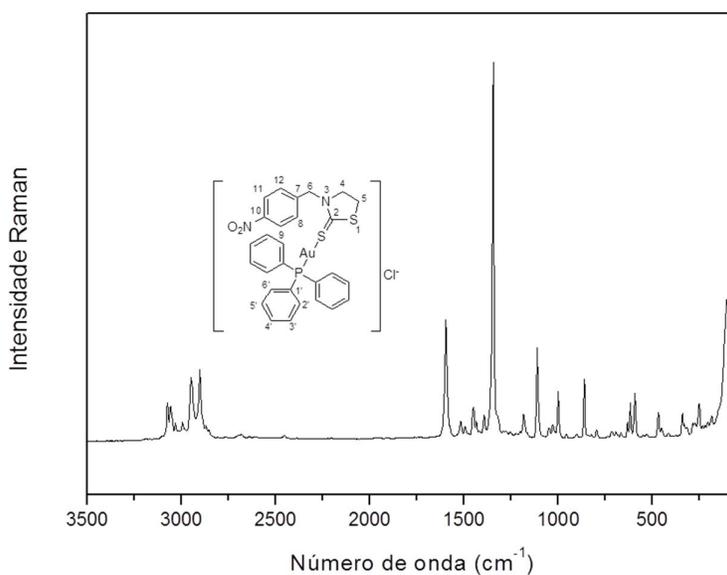


Figura 244 - Espectro Raman do composto **98**.

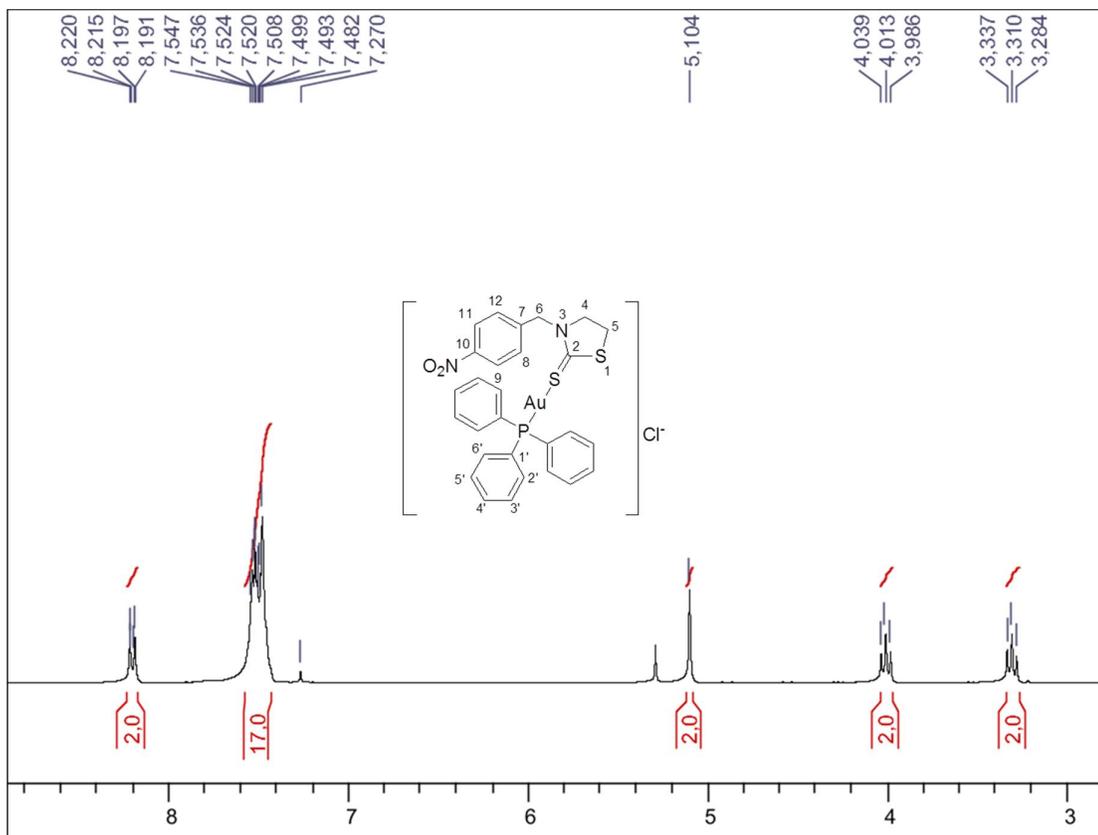


Figura 245 - Espectro de RMN de ¹H do composto **98** (CDCl₃, 300 MHz).

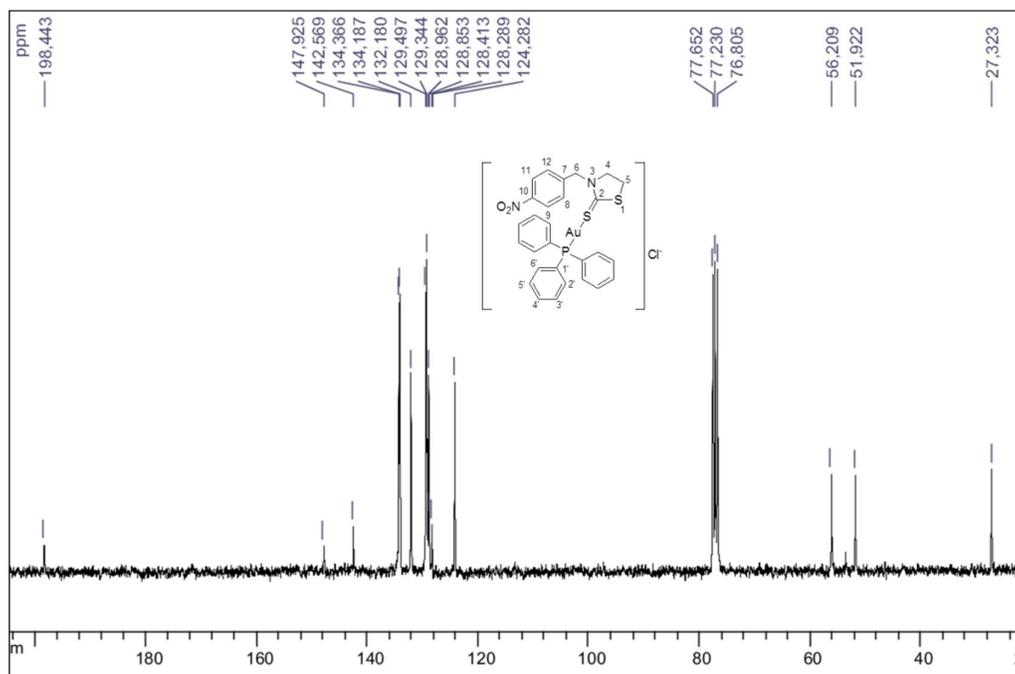
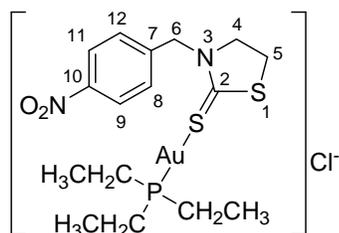


Figura 246 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **98** (CDCl₃, 75 MHz).

Complexo 103: (3-(4-nitrobenzil)thiazolidina-2-tiona)(trietilfosfino)ouro(I)



FM: $[C_{16}H_{25}N_2O_2PS_2Au]Cl$, **MM:** 604,04 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 43%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 113-114°C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3074 (C-H aromático); 2964, 2931 (C-H alifático); 1515 e 1347 (N-O); 1492 (C-N); 1275, 797 (C=S).

Raman ν (cm^{-1}): 3074 (C-H aromático); 2939, 2903 (C-H alifático); 1344 (N-O); 1183, 795 (C=S).

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,14- 1,26 (m, 9H, CH_3); 1,79-1,90 (m, 6H, CH_2); 3,32 (t, 2H, $J_{5,4} = 8,1$ Hz, H-5); 4,00 (t, 2H, $J_{4,5} = 8,1$ Hz, H-4); 5,10 (s, 2H, H-6); 7,53 (d, 2H, $J_{8,9} = J_{12,11} = 8,7$ Hz, H-8, H-12); 8,23 (dd, 2H, $J_{9,8} = J_{8,9} = 8,7$ Hz, $J_{9,11} = 1,8$ Hz, H-9, H-11).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,1 (CH_3); 18,3 (d, CH_2 , $J_{CH_2etil-P} = 36,5$ Hz); 27,3 (C-5); 52,0 (C-6); 56,2 (C-4); 124,4 (C-9, C-11); 128,9 (C-8, C-12); 142,6 (C-7); 148,0 (C-10); 198,6 (C-2).

EMAR: m/z calculado para $[C_{16}H_{25}N_2O_2PS_2Au]Cl$ $[M]^+$ 569,0761 encontrado 569,0769, calculado para $[M+H]^+$ 570,0839, encontrado 570,0787.

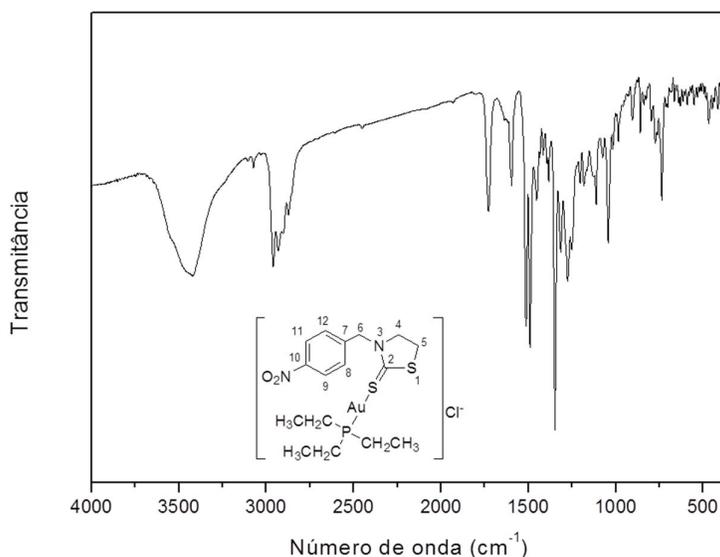


Figura 247 - Espectro no infravermelho do composto **103**.

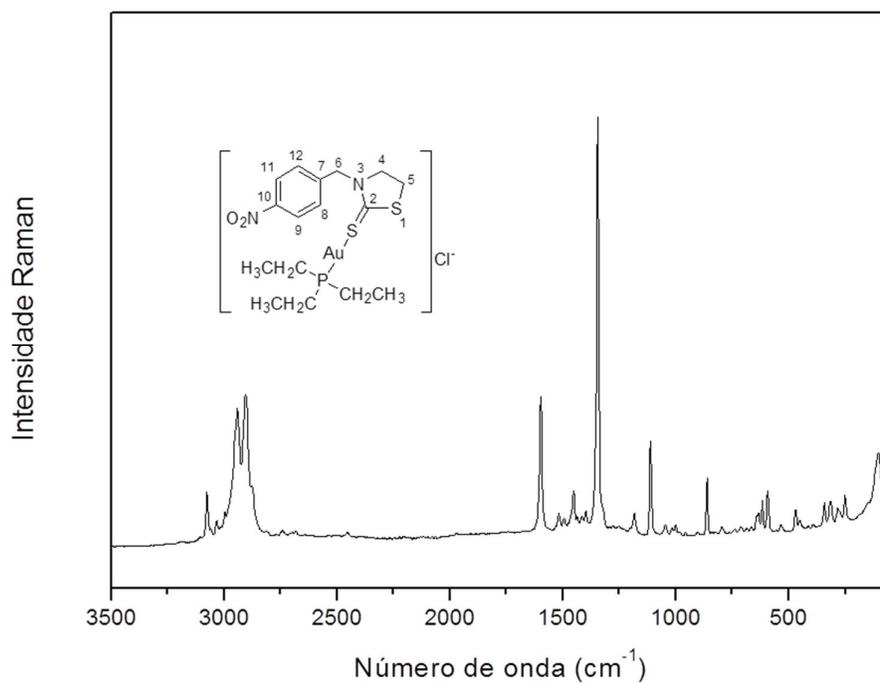


Figura 248 - Espectro Raman do composto **103**.

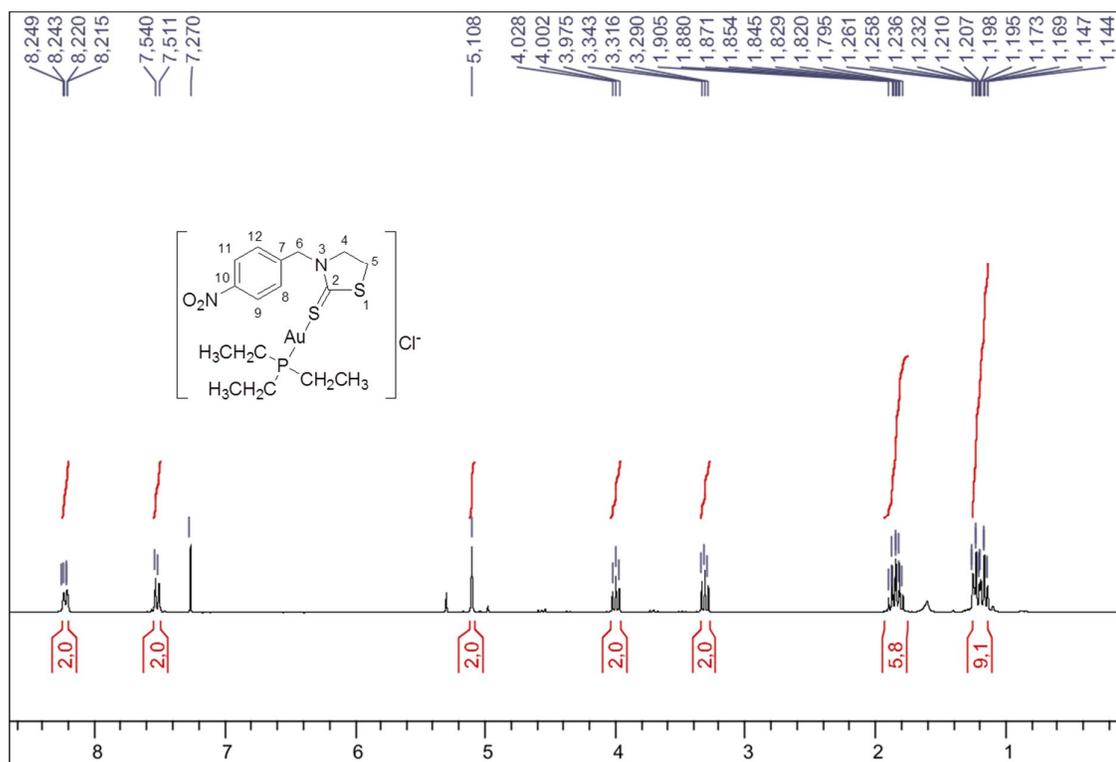


Figura 249 - Espectro de RMN de ^1H do composto **103** (CDCl_3 , 300 MHz).

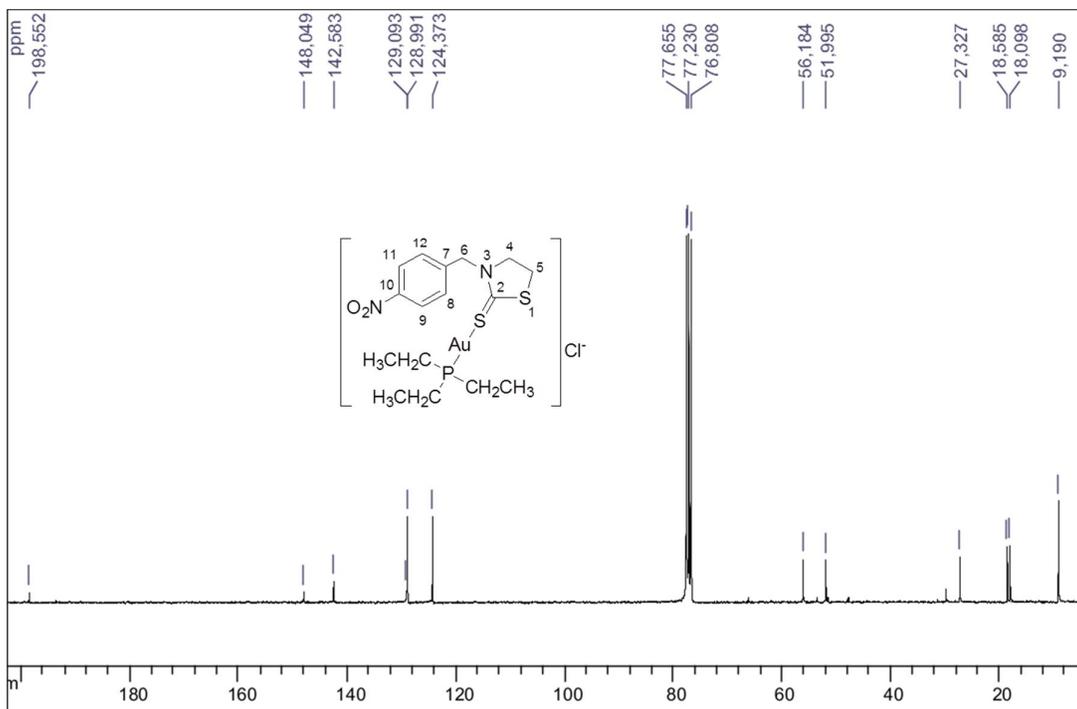
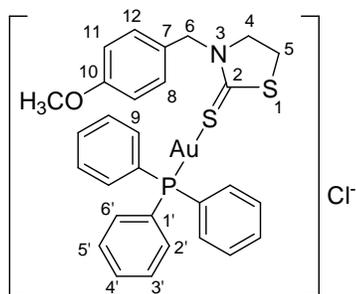


Figura 250 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **103** (CDCl_3 , 75 MHz).

Complexo 99: (3-(4-metoxibenzil)thiazolidina-2-tiona)(trifenilfosfino)ouro(I)



FM: $[\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{NOPS}_2\text{Au}]\text{Cl}$, **MM:** 733,07 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 48%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 145-147,8°C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3072 (C-H aromático); 2963, 2909 (C-H alifático); 1480 (C-N); 1244 (C=S); 1027 (C-O-C); 807 (C=S).

Raman ν (cm^{-1}): 3057 (C-H aromático); 2992, 2947 (C-H alifático); 1184, 807 (C=S).

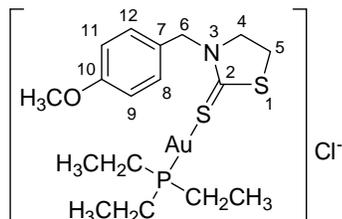
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,21 (t, 2H, $J_{5,4} = 8,1$ Hz, H-5); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 3,93 (t, 2H, $J_{4,5} = 8,1$ Hz, H-4); 4,92 (s, 2H, H-6); 6,87 (d, 2H, $J_{9,8} = J_{11,12} = 8,7$ Hz, H-9, H-11); 7,28 (d, 2H, $J_{8,9} = J_{12,11} = 8,7$ Hz, H-8, H-12); 7,45-7,55 (m, 15H, Ar- PPh_3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 27,2 (C-5); 52,3 (C-6); 55,5 (OCH_3); 55,9 (C-4); 114,5 (C-9, C-11); 127,3 (C-7); 128,5 (C-1'); 129,4 (d, C-3', C-5', $J_{3'-P} = J_{5'-P} = 11,8$

Hz); 129,9 (C-8, C-12); 132,2 (C-4'); 134,3 (d, C-2', C-6', $J_{2'-P} = J_{6'-P} = 13,7$ Hz); 159,7 (d, C-10); 197,0 (C-2).

Análise elementar teórica para $[C_{29}H_{28}NOPS_2Au]Cl$: C, 47,45; H, 3,84; N, 1,91, experimental: C, 48,05; H, 4,08; N, 2,25.

Complexo 104: (3-(4-metoxibenzil)tiiazolidina-2-tiona)(trietilfosfino)ouro(I)



FM: $[C_{17}H_{28}NOPS_2Au]Cl$, **MM:** 589,07 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 48%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 57,5-58,9°C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3054 (C-H aromático); 2962, 2932 (C-H alifático); 1479 (C-N); 1244 (C=S); 1037 (C-O-C); 807 (C=S).

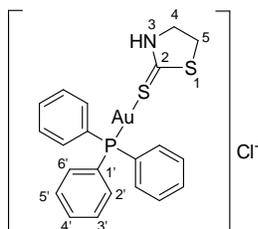
Raman ν (cm^{-1}): 3049, 3014 (C-H aromático); 2965, 2909 (C-H alifático); 1183, 806 (C=S).

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,14-1,25 (m, 9H, CH_3); 1,79-1,90 (m, 6H, CH_2); 3,22 (t, 2H, $J_{5,4} = 8,1$ Hz, H-5); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 3,93 (t, 2H, $J_{4,5} = 8,1$ Hz, H-4); 4,91 (s, 2H, H-6); 6,86 (d, 2H, $J_{9,8} = J_{11,12} = 8,7$ Hz, H-9, H-11); 7,27 (d, 2H, $J_{8,9} = J_{12,11} = 8,7$ Hz, H-8, H-12).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,2 (CH_3); 18,3 (d, CH_2 , $J_{CH_2etil-P} = 36,6$ Hz); 27,2 (C-5); 52,3 (C-6); 55,5 (OCH_3); 55,9 (C-4); 114,5 (C-9, C-11); 127,3 (C-7); 129,9 (C-8, C-12); 159,7 (d, C-10); 197,0 (C-2).

Análise elementar teórica para $[C_{17}H_{28}NOPS_2Au]Cl$: C, 34,61; H, 4,78; N, 2,37, experimental: C, 34,22; H, 4,74; N, 2,31.

Complexo 105: (1,3-tiazolidina-2-tiona)(trifenilfosfino)ouro(I)



FM: $[C_{21}H_{20}NPS_2Au]Cl$, **MM:** 613,01 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 27%

aspecto físico: semi-sólido

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3,54 (t, 2H, $J_{5,4} = 7,8$ Hz, H-5); 4,05 (t, 2H, $J_{4,5} = 7,8$ Hz, H-4); 7,48-7,51 (m, 15H, Ar- PPh_3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29,8 (C-5); 52,8 (C-4); 128,5 (C-1'); 129,4 (d, C-3', C-5', $J_{3'-P} = J_{5'-P} = 12,0$ Hz); 132,2 (C-4'); 134,3 (d, C-2', C-6', $J_{2'-P} = J_{6'-P} = 13,7$ Hz); 199,5 (C-2).

EMAR: m/z calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NPS}_2\text{Au}]\text{Cl}$ $[\text{M}]^+$ 578,0440, encontrado: 578,0462, calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 579,0519, encontrado: 579,0501.

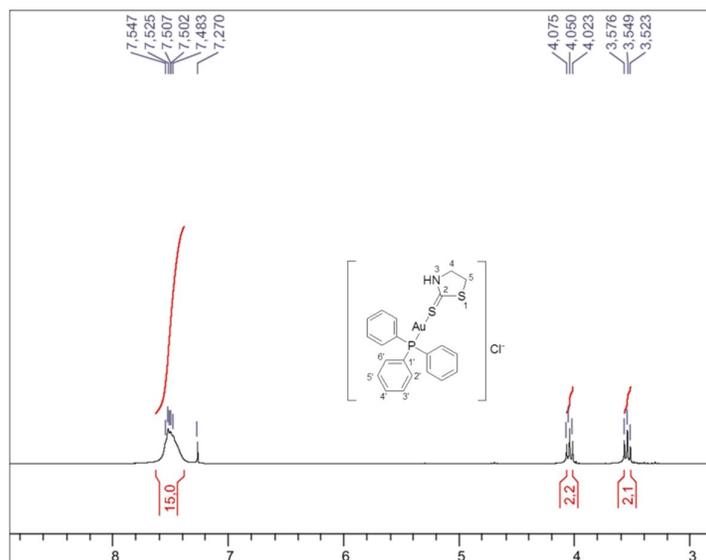


Figura 251 - Espectro de RMN de ^1H do composto **105** (CDCl_3 , 300 MHz).

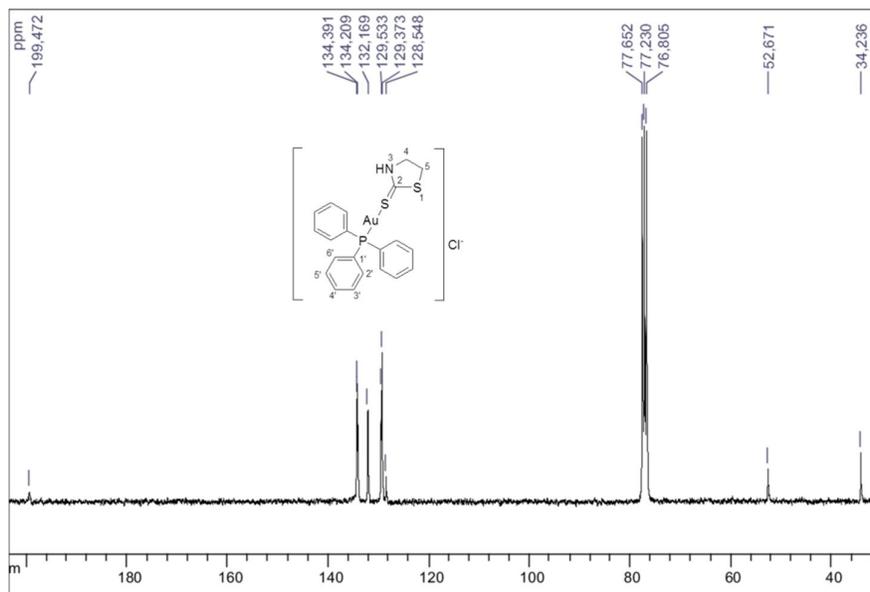
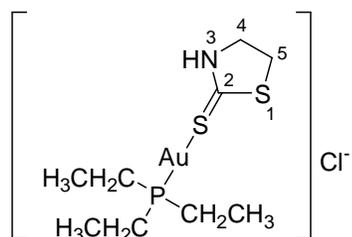


Figura 252 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **105** (CDCl_3 , 75 MHz).

Complexo 106: (1,3-tiazolidina-2-tiona)(trietilfosfino)ouro(I)



FM: $[\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NPS}_2\text{Au}]\text{Cl}$, **MM:** 469,01 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 32%

aspecto físico: semi-sólido

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3108 (NH); 2967, 2928, 2873 (C-H alifático); 1505 (C-N); 1294, 994, 632 (C=S).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,11- 1,23 (m, 9H, CH_3); 1,83-1,94 (m, 6H, CH_2); 3,52 (t, 2H, $J_{5,4} = 7,8$ Hz, H-5); 4,08 (t, 2H, $J_{4,5} = 7,8$ Hz, H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,2 (CH_3); 18,0 (d, CH_2 , $J_{\text{CH}_2\text{etil-P}} = 35,5$ Hz); 34,1 (C-5); 52,7 (C-4); 199,1 (C-2).

EMAR: m/z calculado para $[\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NPS}_2\text{ClAu}]\text{Cl}$ $[\text{M}]^+$ 434,0440, encontrado: 434,0461, calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435,0519, encontrado 435,0494.

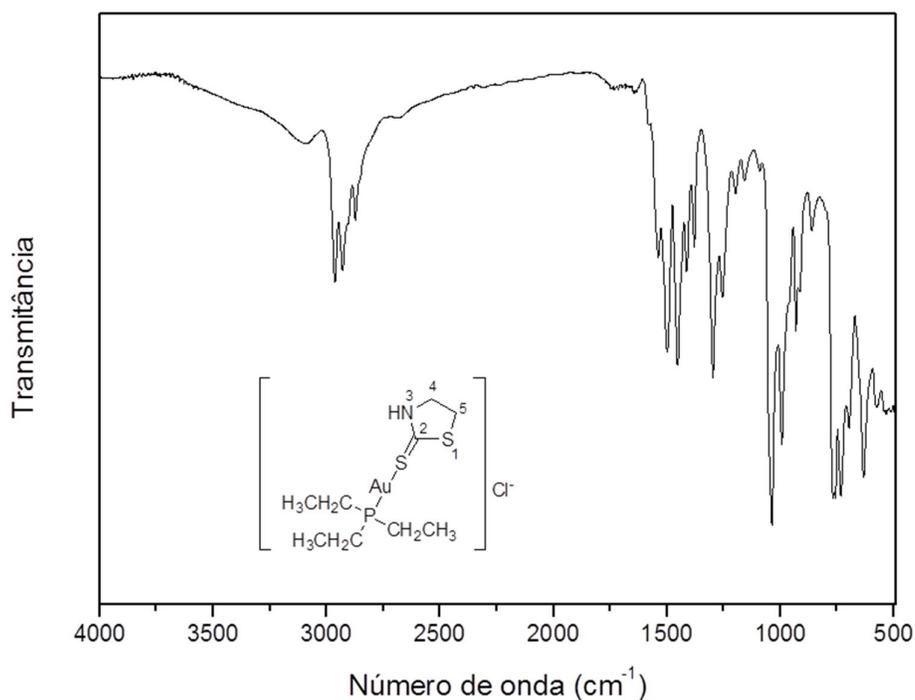


Figura 253 - Espectro no infravermelho do composto **106**.

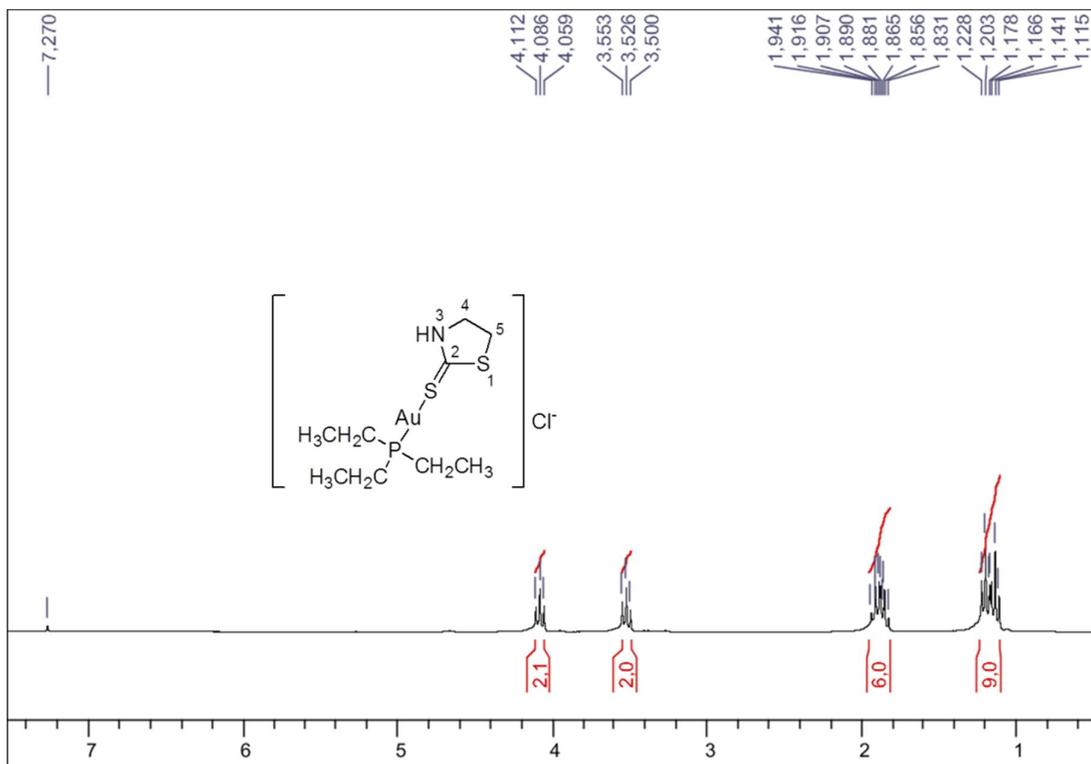


Figura 254 - Espectro de RMN de ¹H do composto **106** (CDCl₃, 300 MHz).

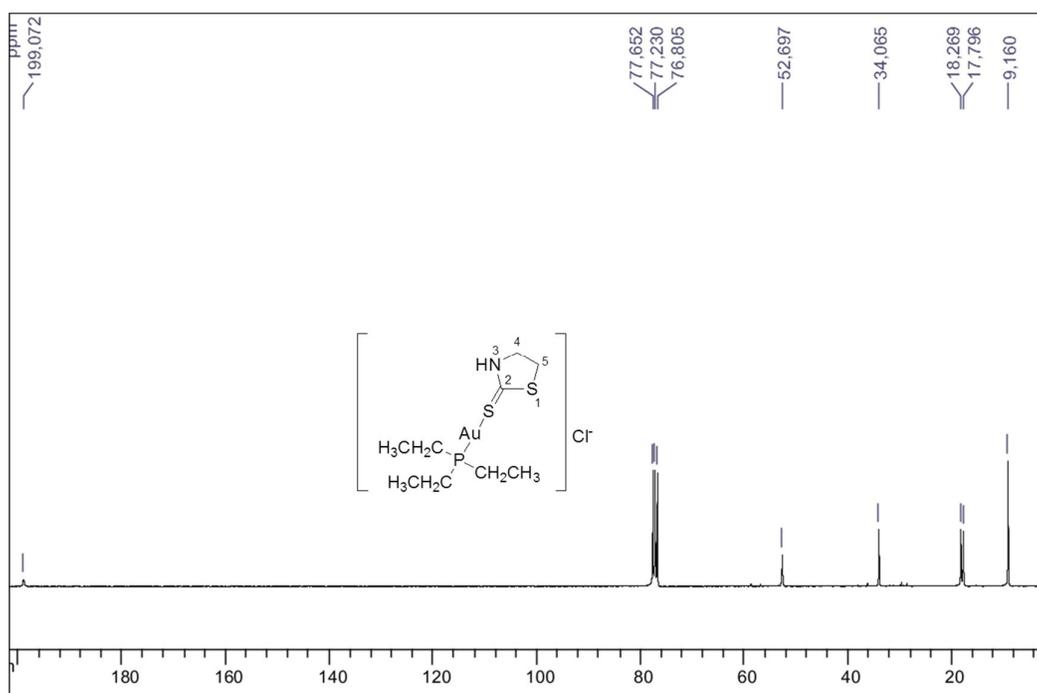
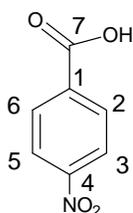


Figura 255 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **106** (CDCl₃, 75 MHz).

Síntese do composto 110

Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo solubilizou-se 1,0 g (6,5 mmol) do álcool 4-nitro-benzílico, 1,23 g de permanganato de potássio e 0,83 g de carbonato de sódio em 150,0 mL de água. A mistura permaneceu sob refluxo por 2 h. Em seguida, deixou-se a mistura esfriar, acidificou-se com HCl (6 mol/L) e observou-se a formação de um precipitado marrom. Adicionou-se então uma solução aquosa de bissulfito de sódio concentrada até a solubilização do MnO₂. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: diclorometano; reveladores iodo e UV). O sólido formado foi filtrado e redissolvido em diclorometano e extraído através de uma mistura água e diclorometano, obtendo-se o composto **110** em 67% de rendimento.

Composto 110: ácido 4-nitrobenzóico



FM: C₇H₅NO₄, **MM:** 167,02 g/mol

tempo reacional: 2 horas

rendimento: 67%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 230-237°C **literatura:** 239-242°C

(Merck Chemicals, 2013)

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3453 (OH); 3064 (C-H aromático); 1698 (C=O alifático); 1544, 1349 (N-O).

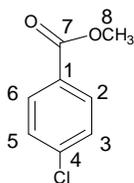
RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,08 (d, 2H, $J_{2,3} = J_{6,5} = 8,8$ Hz, H-2, H-6); 8,17 (d, 2H, $J_{3,2} = J_{5,6} = 8,8$ Hz, H-3, H-5).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 124,6 (C-3, C-5); 132,1 (C-2 e C-6); 137,8 (C-1); 152,0 (C-4); 167,8 (C=O).

Síntese dos compostos 113-116

Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo solubilizou-se (24,5 mmol) dos compostos **108**, **109**, **110** ou **111**, em 300,0 mL de metanol e 1 mL de H₂SO₄. A mistura permaneceu sob refluxo por 24 h. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: diclorometano; reveladores iodo e UV). Após o término da reação realizou-se extração com diclorometano e solução aquosa de NaHCO₃, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada à pressão reduzida fornecendo os compostos **113-116** em rendimentos que variaram de 71-92%.

Composto 113: 4-clorobenzoato de metila



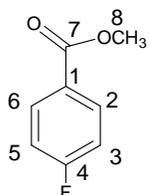
FM: C₈H₇O₂Cl **MM:** 170,01 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 92%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 41,2-43,1°C, **literatura:** 42-44°C
(Sigma Aldrich, 2013)

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3011, 2953, 2847 (C-H alifático); 1718 (C=O).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,91 (s, 3H, CH₃); 7,41 (d, 2H, $J_{3,2} = J_{5,6} = 8,7$ Hz, H-3, H-5); 7,96 (d, 2H, $J_{2,3} = J_{6,5} = 8,7$ Hz, H-2, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 52,0 (C-8); 128,8 (C-3, C-5); 128,9 (C-1); 131,2 (C-2 e C-6); 139,6 (C-4); 166,4 (C=O).

Composto 114: 4-flúorbenzoato de metila

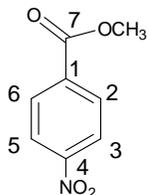


FM: C₈H₇O₂F **MM:** 154,04 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 91%
aspecto físico: óleo

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,84 (s, 3H, CH₃); 7,04 (t, 2H, $J_{3,2} = J_{3,F} = 8,7$ Hz, H-3, H-5); 7,98 (dd, 2H, $J_{2,3} = J_{6,5} = 8,7$ Hz, $J_{2,F} = J_{6,F} = 5,4$ Hz, H-2, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 52,1 (C-8); 115,4 (d, C-3, C-5, $J_{3,F} = J_{5,F} = 21,8$ Hz); 126,5 (C-1); 132,1 (d, C-2, C-6, $J_{2,F} = J_{6,F} = 9,2$ Hz); 165,8 (d, C-4, $J_{4,F} = 252,3$ Hz); 166,1 (C=O).

Composto 115: 4-nitrobenzoato de metila



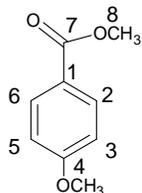
FM: C₇H₅NO₄, **MM:** 209,03 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 71%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 90-93°C **literatura:** 94-96°C (Sigma Aldrich, 2013)

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3084 (C-H aromático); 1714 (C=O alifático); 1519, 1339 (N-O).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,98 (s, 3H, H-8); 8,21 (d, 2H, $J_{2,3} = J_{6,5} = 8,7$ Hz, H-2, H-6); 8,29 (d, 2H, $J_{3,2} = J_{5,6} = 8,7$ Hz, H-3, H-5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 53,0 (C-8); 123,7 (C-3, C-5); 130,9 (C-2 e C-6); 135,7 (C-1); 150,7 (C-4); 165,4 (C=O).

Composto 116: 4-metoxibenzoato de metila



FM: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$ **MM:** 166,06 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 92%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 48,1-48,6°C, **literatura:** 48-52°C

(Sigma Aldrich)

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3020 (C-H aromático); 2952 (C-H alifático); 1718 (C=O).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,85 (s, 3H, CH_3); 3,88 (s, 3H, OCH_3); 6,90 (d, 2H, $J_{3,2} = J_{5,6} = 9,0$ Hz, H-3, H-5); 7,99 (d, 2H, $J_{2,3} = J_{6,5} = 9,0$ Hz, H-2, H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 52,0 (C-8); 55,6 (OCH_3); 113,8 (C-3, C-5); 122,8 (C-1); 131,8 (d, C-2, C-6); 163,5 (C-4); 167,0 (C=O).

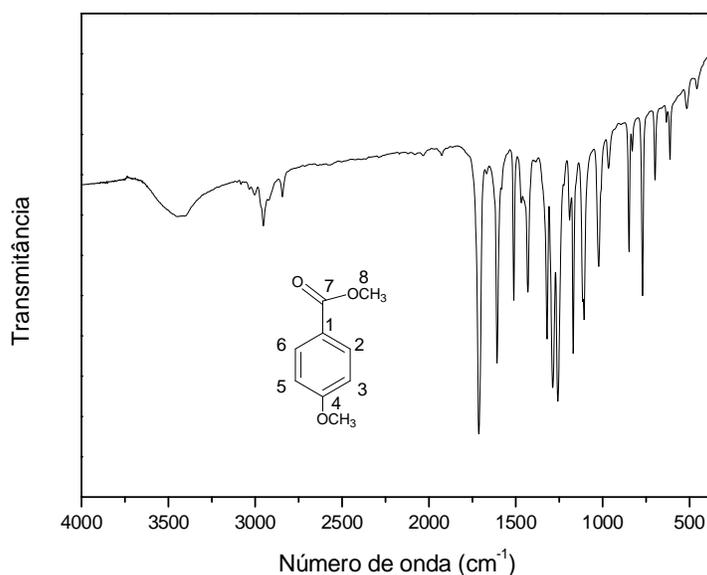


Figura 256 - Espectro no infravermelho do composto **116**.

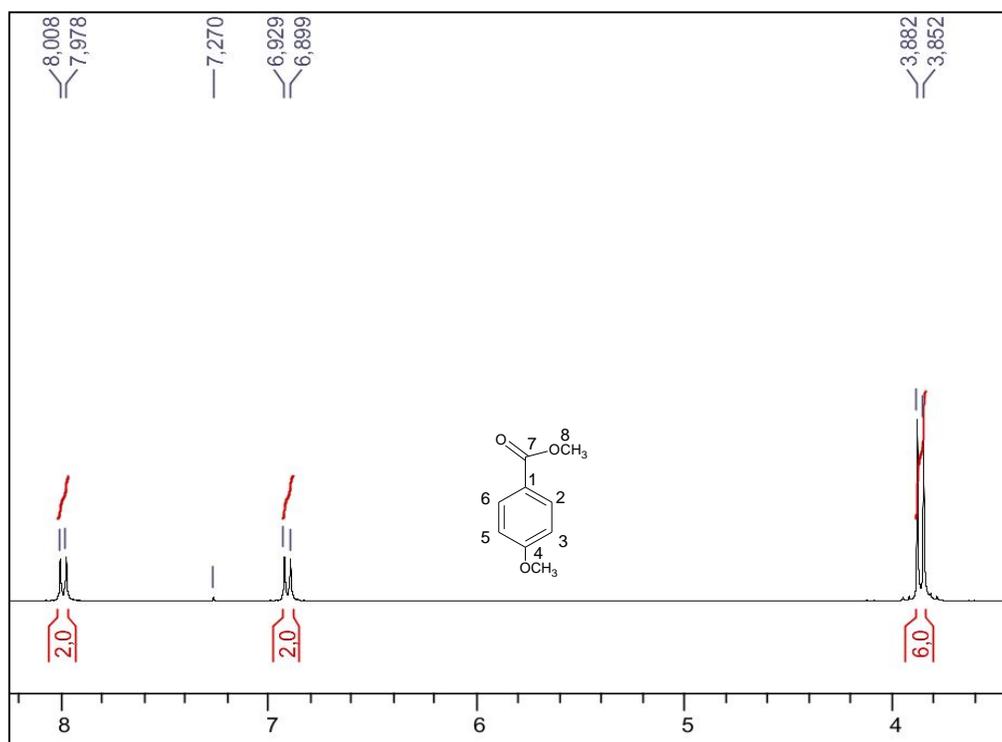


Figura 257 - Espectro de RMN de ^1H do composto **116** (CDCl_3 , 300 MHz).

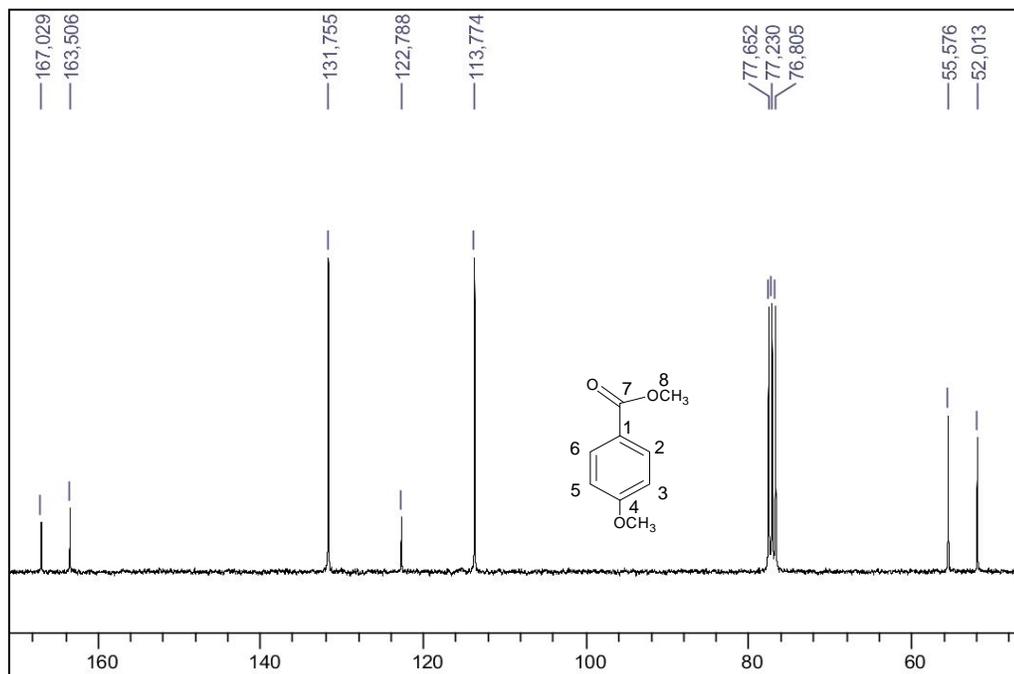
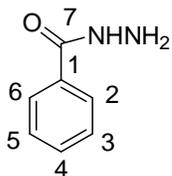


Figura 258 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **116** (CDCl_3 , 75 MHz).

Síntese dos compostos 117-121 e 127

Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 2,9 mL (60,0 mmol) de hidrazina hidratada em 150,0 mL de etanol. Em seguida, à temperatura de 0°C adicionou-se durante um período de 5 horas uma solução etanólica do cloreto de benzoíla ou dos ésteres **113**, **114**, **115** ou **116** (15,0 mmol). A mistura permaneceu sob agitação magnética e o desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: diclorometano/metanol 8:2 v/v; reveladores iodo e UV). Após o término das reações, deixou-se a mistura reacional na geladeira por alguns dias ou algumas semanas para formação de precipitados. Os precipitados formados foram filtrados, obtendo-se os compostos **118-121** em rendimentos que variaram de 53 a 67%. A reação com o cloreto de benzoíla conduziu a formação de uma mistura de dois compostos, que foram purificados por CCS (diclorometano/metanol), obtendo-se os compostos **117** e **127** em rendimentos de 70% e 15%, respectivamente.

Composto 117: benzohidrazida



FM: C₇H₈N₂O **MM:** 136,06 g/mol

tempo reacional: 15 minutos

rendimento: 52%

aspecto físico: sólido

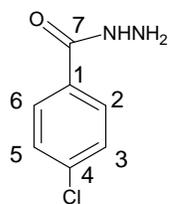
F.F.: 110-111°C, **literatura:** 112-114°C
(Aryunan *et al.*, 2011)

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3480, 3299 (N-H); 3048, 3019 (C-H aromático); 1615 (C=O).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,43-7,56 (m, 3H, H-3, H-4, H-5); 7,79-7,82 (m, 2H, H-2, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 128,2 (C-2, C-6); 129,7 (C-3, C-5); 132,8 (C-4); 134,4 (C-1); 169,8 (C-7).

Composto 118: 4-clorobenzohidrazida



FM: C₇H₇N₂OCl **MM:** 170,02 g/mol

tempo reacional: 144 horas

rendimento: 58%

aspecto físico: sólido branco

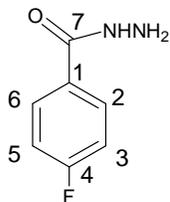
F.F.: 164,9°C, **literatura:** 163-168 °C
(TCI America, 2014)

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3307; 3200 (N-H); 3020 (C-H aromático); 1616 (C=O).

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,46 (d, 2H, $J_{3,2} = J_{5,6} = 8,7$ Hz, H-3, H-5); 7,77 (d, 2H, $J_{2,3} = J_{6,5} = 8,7$ Hz, H-2, H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 129,9 (C-2, C-6); 130,0 (C-3, C-5); 133,0 (C-1); 138,8 (C-4); 168,7 (C=O).

Composto 119: 4-flúorbenzohidrazida



FM: $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2\text{OF}$ MM: 154,05 g/mol

tempo reacional: 192 horas

rendimento: 55%

aspecto físico: sólido branco

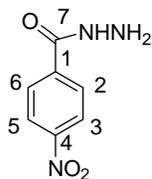
F.F.: 146,7-151,4°C, literatura: 161°C
(TCI America, 2014)

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3302; 3239 (N-H); 3015 (C-H aromático); 1655 (C=O); 1236 (Ar-F).

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,17 (td, 2H, $J_{3,2} = J_{3,F} = J_{5,6} = J_{5,F} = 9,0$ Hz, $J_{3,5} = J_{5,3} = 1,2$ Hz, H-3, H-5); 7,81-7,86 (m, 2H, H-2, H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 116,3 (d, C-3, C-5, $J_{3,F} = J_{5,F} = 22,0$ Hz); 130,5 (C-1); 130,6 (d, C-2, C-6, $J_{2,F} = J_{6,F} = 9,0$ Hz); 166,2 (d, C-4, $J_{4,F} = 248,8$ Hz); 168,6 (C=O).

Composto 120: 4-nitrobenzohidrazida



FM: $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$ MM: 181,05 g/mol

tempo reacional: 48 horas

rendimento: 55%

aspecto físico: sólido amarelo

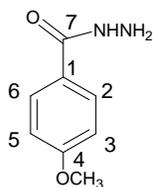
F.F.: 197,7-204,6°C, literatura: 210 °C
(Chemspider, 2014)

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3268; 3112 (N-H); 3068 (C-H aromático); 1630 (C=O); 1514, 1352 (N-O).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,03 (d, 2H, $J_{2,3} = J_{6,5} = 8,7$ Hz, H-2, H-6); 8,29 (d, 2H, $J_{3,2} = J_{5,6} = 8,7$ Hz, H-3, H-5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 123,6 (C-3, C-5); 128,5 (C-2 e C-6); 139,0 (C-1); 148,9 (C-4); 163,9 (C=O).

Composto 121: 4-metoxibenzohidrazida



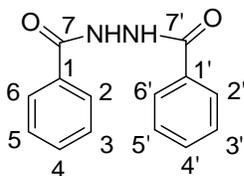
FM: C₈H₁₀N₂O₂ **MM:** 166,07 g/mol
tempo reacional: 144 horas
rendimento: 53%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 137,7-138,6°C, **literatura:** 136-140°C (TCI, America, 2014)

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3317; 3186 (N-H); 3011 (C-H aromático); 2952 (C-H alifático); 1625 (C=O).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3,82 (s, 3H, OCH₃); 6,95 (d, 2H, $J_{3,2} = J_{5,6} = 8,7$ Hz, H-3, H-5); 7,74 (d, 2H, $J_{2,3} = J_{6,5} = 8,7$ Hz, H-2, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 55,9 (OCH₃); 114,8 (C-3, C-5); 126,2 (C-1); 129,9 (C-2, C-6); 163,9 (C-4); 169,4 (C=O).

Composto 127: N,N'-di-benzohidrazida



FM: C₁₄H₁₂N₂O₂ **MM:** 240,09 g/mol
tempo reacional: 15 horas
rendimento: 41%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 237°C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3226 (N-H); 3049, 3005 (C-H aromático); 1632 (C=O).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,47-7,61 (m, 6H, H-3, H-3', H-4, H-4', H-5, H-5'); 7,94 (d, 4H, $J_{2,3} = 7,26 = J_{6,5} = 7,26$ Hz, H-2, H-2', H-6, H-6').

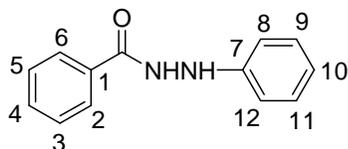
RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 128,9 (C-2, C-2', C-6, C-6'); 129,8 (C-3, C-3', C-5, C-5'); 133,4 (C-4, C-4'); 133,9 (C-1, C-1'); 169,6 (C-7, C-7').

Síntese do composto 128

Em um balão de fundo redondo, solubilizou-se 1,75 mL (15,0 mmol) do cloreto de benzoíla em 100,0 mL de etanol, e em seguida, adicionou-se 3,0 mL (30,0 mmol) de fenilhidrazina por um período de 5 h, mantendo-se a mistura reacional sob a temperatura de 0°C. O desenvolvimento da reação, foi acompanhado por CCD (diclorometano), reveladores: UV e iodo). Ao término da reação o solvente foi evaporado e o resíduo obtido foi redissolvido em mínimo de água e acidificado com HCl a 6 mol/L até pH = 6.

O resíduo obtido foi purificado por CCS (hexano/diclorometano) fornecendo o composto **128** em 39% de rendimento.

Composto 128: N'-fenilbenzohidrazida



FM: C₁₃H₁₂N₂O **MM:** 212,09 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 39%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 119,4-127,5°C, **literatura:** 124-126°C, Oakwood Chemical, 2014)

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3317, 3249 (N-H); 3050 (C-H aromático); 1645 (C=O).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 6,79-6,89 (m, 3H, H-8, H-10, H-12); 7,16-7,22 (m, 2H, H-9, H-11); 7,75-7,59 (m, 3H, H-3, H-4, H-5); 7,88-7,91 (m, 2H, H-2, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 114,3 (C-8, C-12); 121,3 (C-10); 128,4 (C-2, C-6); 129,2 (C-4); 129,9 (C-3, C-5); 130,1 (C-9, C-11); 133,2 (C-1); 134,3 (C-7); 170,4 (C=O).

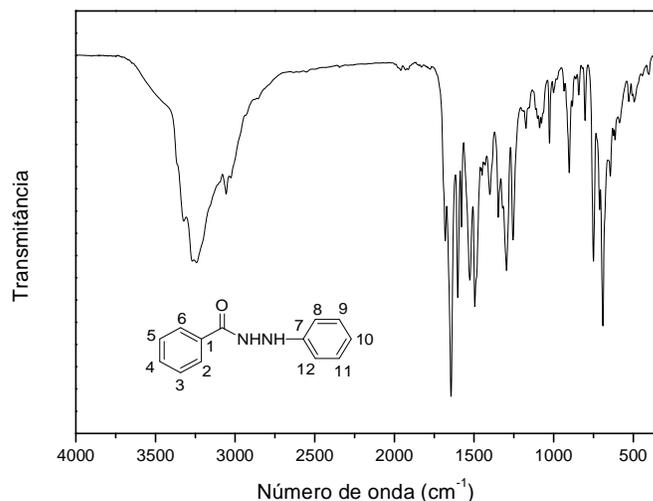


Figura 259 - Espectro no infravermelho do composto **128**.

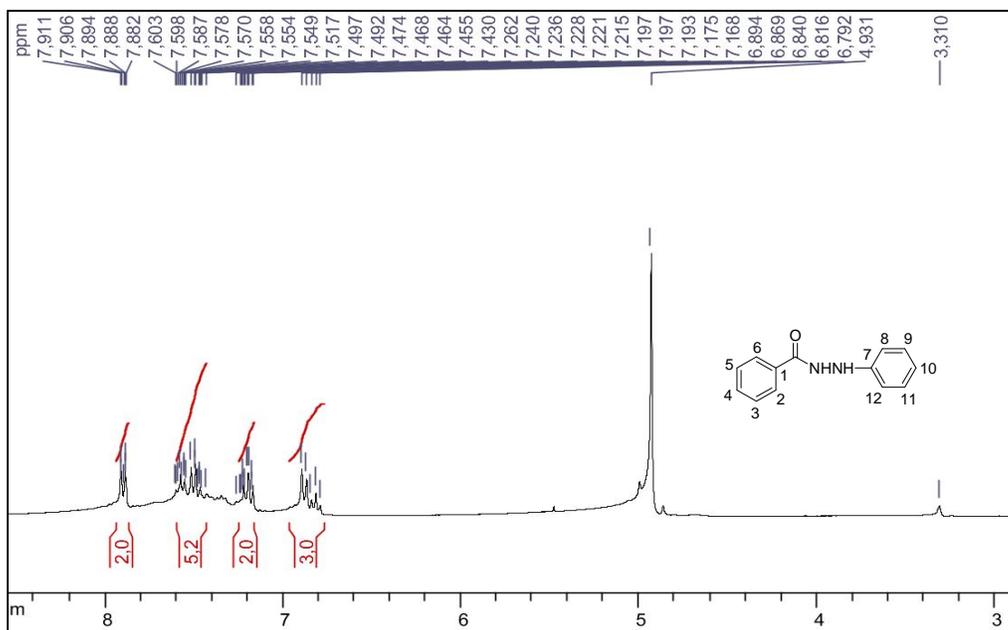


Figura 260 - Espectro de RMN de ^1H do composto **128** (CD₃OD, 300 MHz).

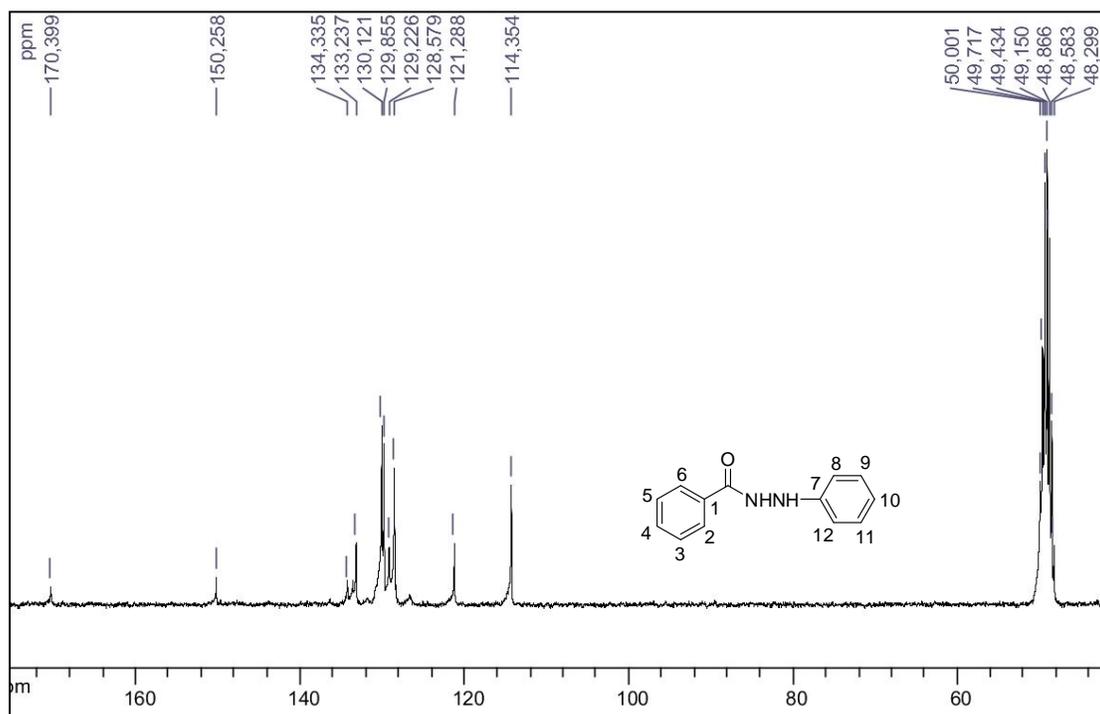
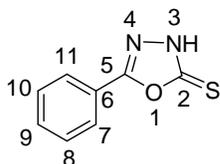


Figura 261 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **128** (CD₃OD, 75 MHz).

Síntese dos compostos 122-126 e 129

Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se 2,0 mmol dos compostos **117**, **118**, **119**, **120**, **121** ou **128**, 10,0 mL de etanol e 0,112 g (2 mmol) de KOH dissolvidos em pequeno volume de água, e 0,60 mL (10,0 mmol) de dissulfeto de carbono. A mistura foi aquecida a 80°C por 24 h. O desenvolvimento das reações foi acompanhado por CCD (eluente: diclorometano, reveladores: UV e iodo). Ao término das reações, o solvente foi evaporado e o resíduo obtido foi redissolvido em um mínimo de água e acidificado com HCl a 6 mol/L até pH = 6. As misturas permaneceram na geladeira por 48 h. Os sólidos formados foram filtrados e recristalizados em etanol a quente, fornecendo os compostos **122-126** em rendimentos que variaram de 46-60%.

Composto 122: 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona



FM: C₈H₆N₂OS **MM:** 178,02 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 59%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 217-223°C, **literatura:** 219°C (Patel *et al.*, 2012)

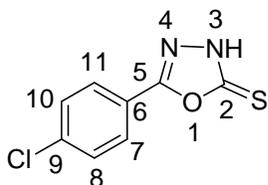
IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3142 (N-H); 3099, 2952 (C-H aromático); 1502 (C=N); 1188, 1061, 968 (C=S).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,53-7,61 (m, 4H, H-8, H-9, H-10, NH); 7,85 (dd, 2H, $J_{7,9} = J_{11,9} = 1,5$ Hz, $J_{7,8} = J_{11,10} = 8,1$ Hz, H-7 e H-11).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 122,4 (C-6); 125,9 (C-8, C-10); 129,3 (C-7, C-11); 132,1 (C-9); 160,4(C-5); 177,5 (C-2).

EMAR: m/z calculada para C₈H₆N₂OS (M-H)⁻ 177,0123, encontrado 177,0128.

Composto 123: 5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiona



FM: C₈H₅N₂OSCl **MM:** 211,98 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 59%

aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 169,8°C, **literatura:** 171-175°C (Sigma Aldrich, 2013)

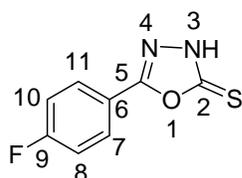
IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3109 (N-H); 3071 (C-H aromático); 1497 (C-N); 1343, 940 (C=S); 1069 (C-O-C); 722 (C=S).

Raman ν (cm^{-1}): 3067 (C-H aromático); 1563 (C-N); 747 (C=S).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 7,63 (d, 2H, $J_{8,7} = J_{10,11} = 8,7$ Hz, H-8, H-10); 7,86 (d, 2H, $J_{7,8} = J_{11,10} = 8,7$ Hz, H-7, H-11).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 121,4 (C-6); 127,9 (C-8, C-10); 129,6 (C-7, C-11); 136,9 (C-9); 159,7 (C-5); 177,5 (C-2).

Composto 124: 5-(4-flúorfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiona



FM: $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_2\text{OSF}$ **MM:** 196,01 g/mol

tempo reacional: 24 horas

rendimento: 56%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 184,0-189°C, **literatura:** 192-193°C (Shahzad *et al.*, 2012)

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3090 (N-H); 3061 (C-H aromático); 1513 (C-N); 1346, 970 (C=S); 728 (C=S).

Raman ν (cm^{-1}): 3076 (C-H aromático); 1580 (C-N); 725 (C=S).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 7,41 (t, 2H, $J_{8,7} = J_{8,F} = 9,0$ Hz, H-8, H-10); 7,90-7,95 (m, 2H, H-7, H-11); 14,7 (sl, 1H, NH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 116,3 (d, C-8, C-10, $J_{8,F} = J_{10,F} = 22,3$ Hz); 119,2 (C-6); 128,7 (d, C-7, C-11, $J_{7,F} = J_{11,F} = 9,2$ Hz); 159,7 (C-5); 164,2 (d, C-4, $J_{4,F} = 249,5$ Hz); 177,4 (C-2).

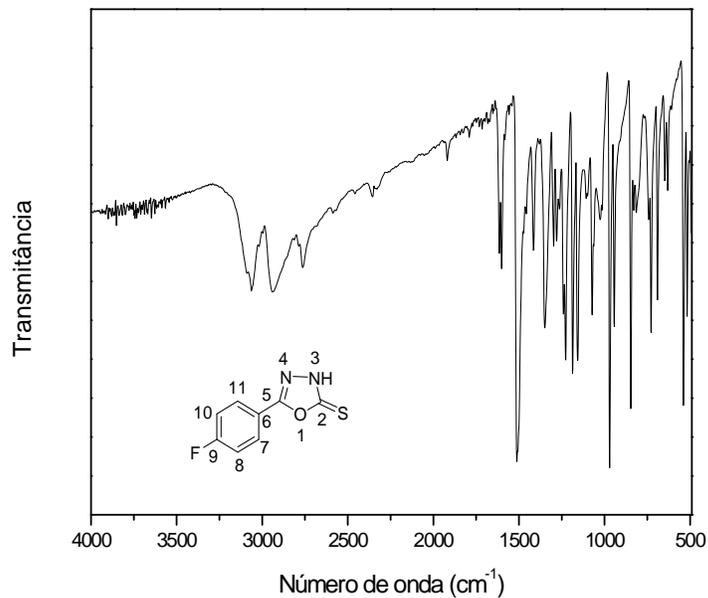


Figura 262 - Espectro no infravermelho do composto **124**.

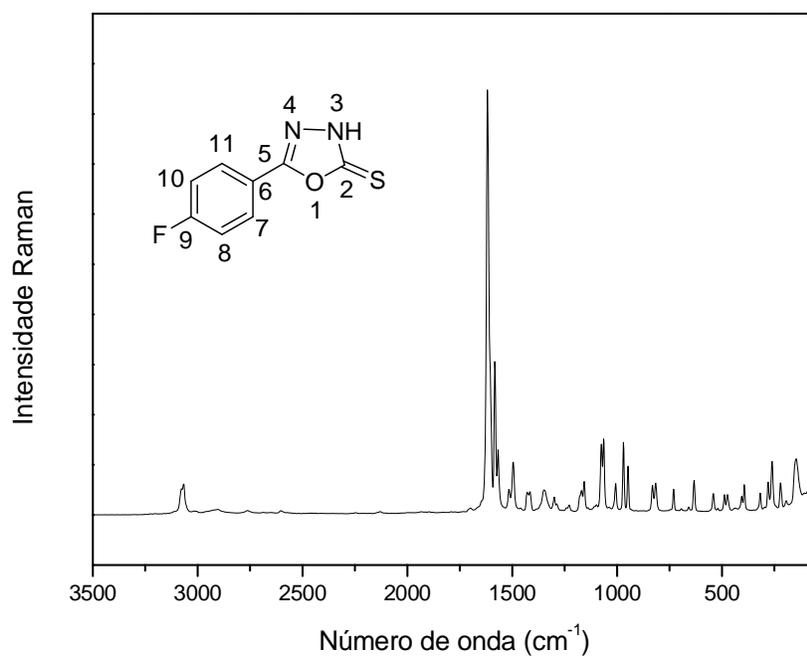


Figura 263 - Espectro Raman do composto **124**.

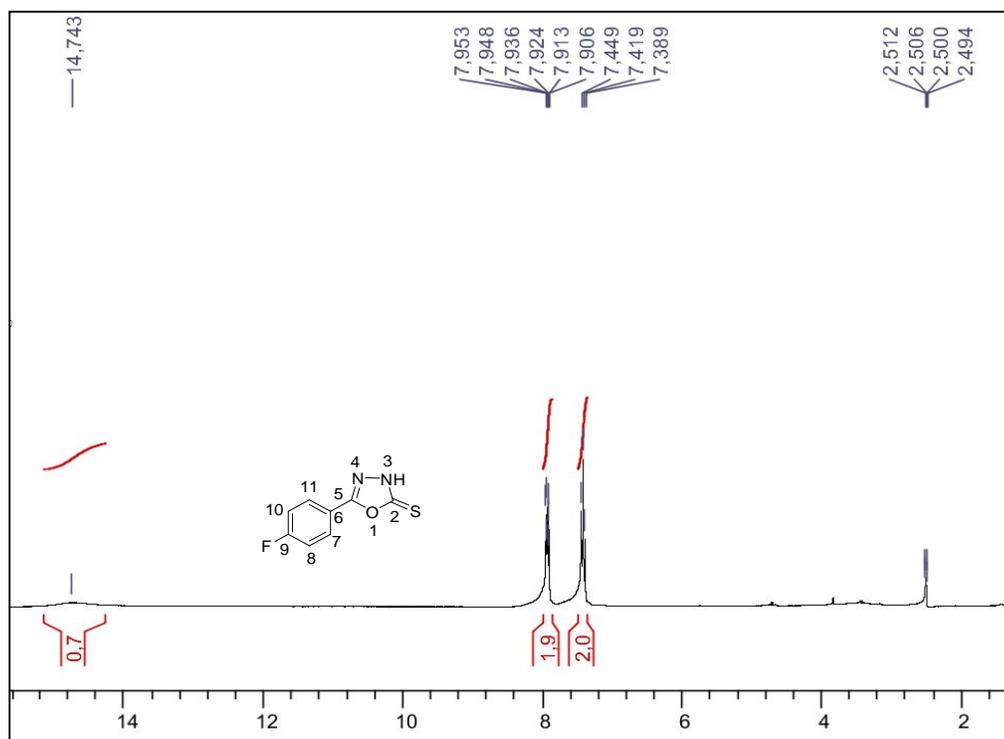


Figura 264 - Espectro de RMN de ^1H do composto **124** (DMSO-*d*₆, 300 MHz).

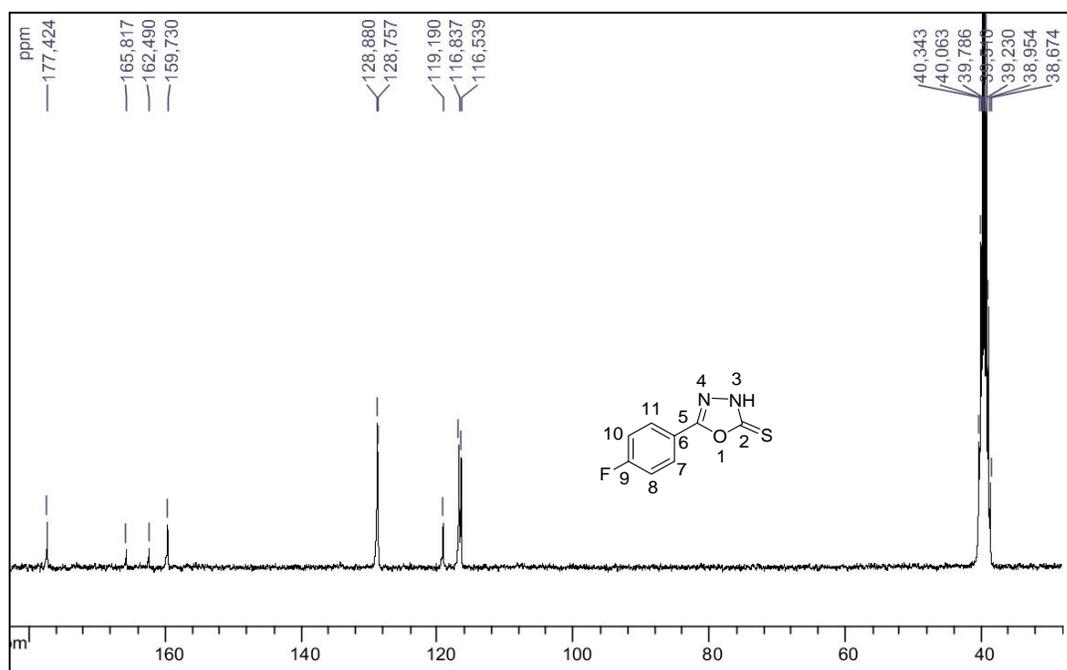
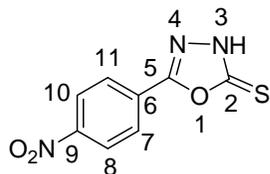


Figura 265 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **124** (DMSO-*d*₆, 75 MHz).

Composto 125: 5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiona



FM: C₈H₅N₃O₃S **MM:** 223,00 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 53%
aspecto físico: sólido amarelo
F.F.: 193,7-198,6°C, **literatura:** 202°C
(Modi *et al.*, 2012)

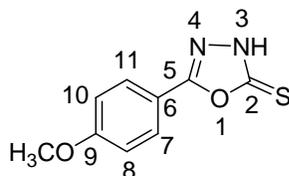
IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3119 (N-H); 3090 (C-H aromático); 1521, 1340 (N-O); 1502 (C-N); 1300, 941 (C=S); 738 (C=S).

Raman ν (cm⁻¹): 3119 (N-H); 3084 (C-H aromático); 1580 (C-N); 1348 (N-O); 756 (C=S).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 8,10 (d, 2H, $J_{7,8} = J_{11,10} = 9,0$ Hz, H-7, H-11); 8,37 (d, 2H, $J_{8,7} = J_{10,11} = 9,0$ Hz, H-8, H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 124,5 (C-8, C-10); 127,4 (C-7 e C-11); 128,0 (C-6); 149,1 (C-9); 158,9 (C-5); 177,8 (C-2).

Composto 126: 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiona



FM: C₉H₈N₂O₂S **MM:** 208,03 g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 60%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 189,4-192,1°C, **literatura:** 190-191°C, Shahzad *et al.*, 2012)

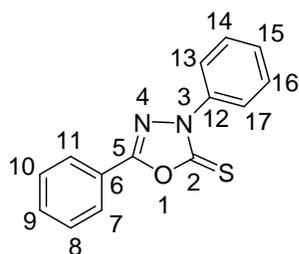
IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3209 (N-H); 3046 (C-H aromático); 1521 (C-N); 1347, 961 (C=S); 1074 (C-O-C); 724 (C=S).

Raman ν (cm⁻¹): 3184 (N-H); 3078 (C-H aromático); 1584 (C-N); 648 (C=S).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 3,83 (s, 3H, OCH₃); 7,10 (d, 2H, $J_{8,7} = J_{10,11} = 8,7$ Hz, H-8, H-10); 7,79 (d, 2H, $J_{7,8} = J_{11,10} = 8,7$ Hz, H-7, H-11).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 55,6 (OCH₃); 114,7 (C-6); 114,9 (C-8, C-10); 127,9 (C-7, C-11); 160,5 (C-5); 162,2 (C-9); 177,1 (C-2).

Composto 129: 3,5-difenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona



FM: C₁₄H₁₀N₂OS **MM:** 254,05g/mol
tempo reacional: 24 horas
rendimento: 53%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 108,6-109,3°C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3058, 3023 (C-H aromático); 1572 (C-N); 1343, 764 (C=S).

Raman ν (cm⁻¹): 3068 (C-H alifático); 1575 (C-N); 653 (C=S).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,40-7,46 (m, 1H, H-15); 7,51-7,63 (m, 5H, H-9, H-13, H-14, H-16, H-17); 8,00-8,04 (m, 2H, H-8, H-10); 8,12-8,16 (m, 2H, H-7, H-11).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 122,4 (C-15); 122,8 (C-13, C-17); 126,8 (C-14, C-16); 128,6 (C-6); 129,2 (C-8, C-10); 129,4 (C-7, C-11); 132,8 (C-9); 136,7 (C-12); 159,6 (C-5); 174,5 (C-2).

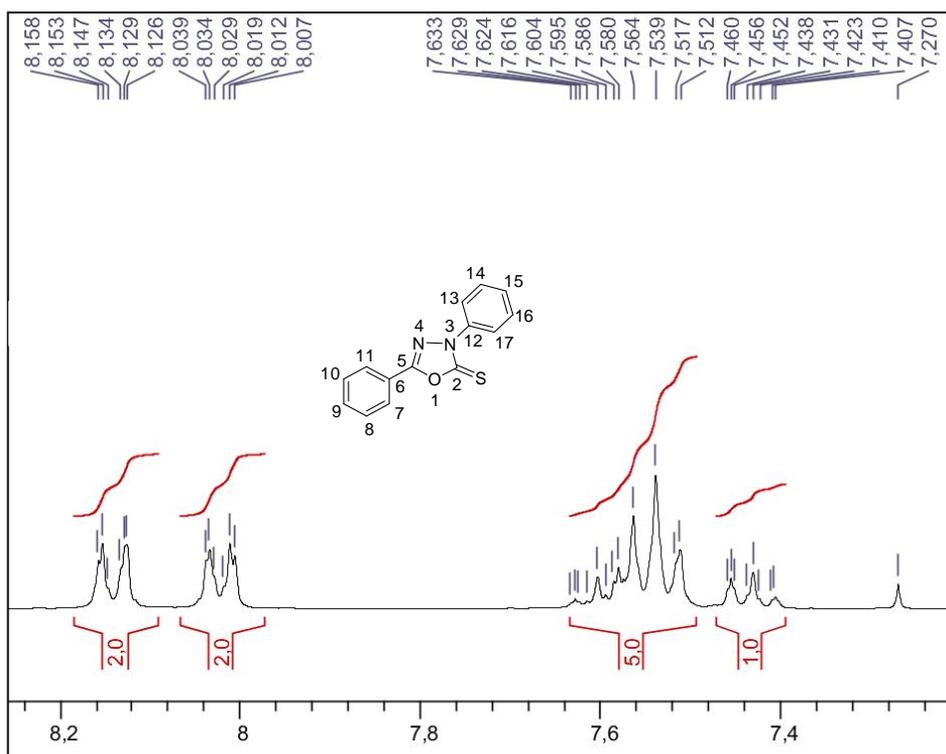


Figura 266 - Espectro de RMN de ¹H do composto **129** (CDCl₃, 300 MHz).

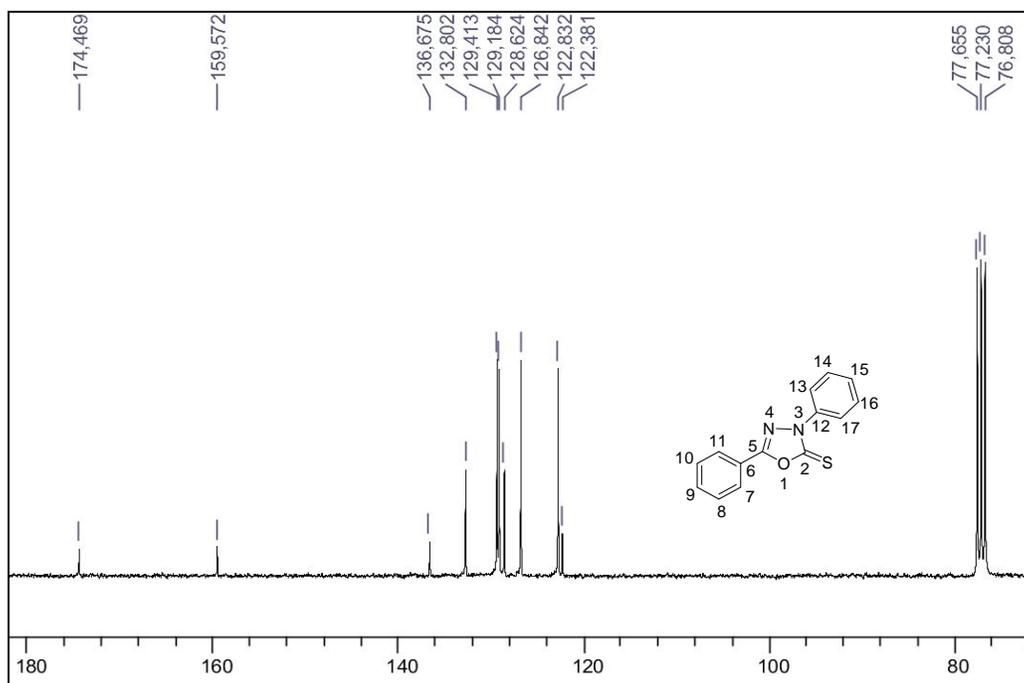
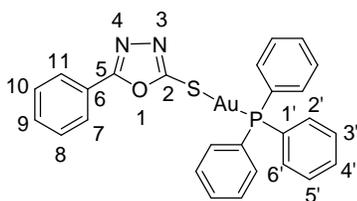


Figura 267 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **129** (CDCl₃, 75 MHz).

Síntese dos complexos **130-139**

Procedimento geral para obtenção dos complexos **130-139**

Em um balão de fundo redondo contendo 0,4 mmol dos ligantes **122**, **123**, **124**, **125** ou **126** dissolvidos em 5,0 mL de acetona, adicionou-se 4,0 mL de uma solução de 0,4 mmol de cloro(trifenilfosfina)ouro(I) ou cloro(trietilfosfina)ouro(I) em diclorometano. A reação ficou sob agitação magnética, na ausência de luz, à temperatura ambiente por aproximadamente 12 h e o consumo dos reagentes foi acompanhado por CCD (eluente diclorometano 100%; reveladores: aquecimento e UV). Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Os resíduos obtidos foram purificados por placa preparativa (diclorometano) obtendo-se os complexos **130-139** em rendimentos que variaram de 51-84%.

Complexo 130: (5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona)(trifenilfosfino)ouro(I)

FM: C₂₆H₂₁N₂OPSAu **MM:** 636,07 g/mol
tempo reacional: 5 horas
rendimento: 62%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 65-69°C

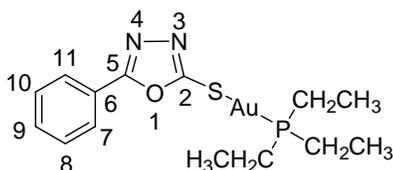
IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3054 (C-H aromático); 1436 (C=N); 1102, 1066, 748 (C=S); 322 (Au-Cl).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,53-7,65 (m, 18H, H-8, H-9, H-10, Ar-PPh₃); 7,81-7,85 (m, 2H, H-7, H-11).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 123,7 (C-6); 125,7 (C-8, C-10); 128,4 (d, C-1', $J_{1'-P} = 58,4$ Hz); 129,2 (C-7, C-11); 129,6 (d, C-3', C-5', $J_{3'-P} = J_{5'-P} = 11,5$ Hz); 131,2 (C-9); 132,3 (C- C4'); 133,8 (d, C-2', C-6', $J_{2'-P} = J_{6'-P} = 13,9$ Hz); 163,8 (C-5); 168,1 (C-2).

EMAR: m/z calculado para C₂₆H₂₀N₂OPSAu [M+H]⁺ 637,0778 encontrado 637,0784.

Análise elementar teórica para C₂₆H₂₀N₂OPSAu: C, 49,07; H, 3,17; N, 4,40, experimental: C, 49,32; H, 3,22; N, 4,39.

Complexo 135: (5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona)(trietilfosfino)ouro(I)

FM: C₁₄H₂₀N₂OPSAu, **MM:** 492,07 g/mol
tempo reacional: 8 horas
rendimento: 68%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 87-88°C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3021 (C-H aromático); 2963 (C-H alifático); 1437 (C-N); 757 (C=S).

Raman ν (cm⁻¹): 3064 (C-H aromático); 2963 (C-H alifático); 1570 (C-N); 767 (C=S).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,10-1,21 (m, 9H, CH₃); 1,92-2,04 (6H, CH₂); 7,54-7,56 (m, 3H, H-8, H-9, H-10); 7,85-7,88 (m, 2H, H-7, H-11).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,6 (CH₃); 17,5 (d, CH₂, $J_{CH_2etil,P} = 34,7$ Hz); 124,3 (C-6); 126,2 (C-8); 126,4 (C-10); 129,8 (C-7); 129,9 (C-11); 131,7 (C-9); 164,2 (C-5); 169,1 (C-2).

EMAR: m/z calculado para C₁₄H₂₀N₂OPSAu [M+H]⁺ 493,0778 encontrado 493,0769.

Análise elementar teórica para $C_{14}H_{20}N_2OPSAu$: C, 34,15; H, 4,09; N, 5,69, experimental: C, 34,08; H, 4,07; N, 5,70.

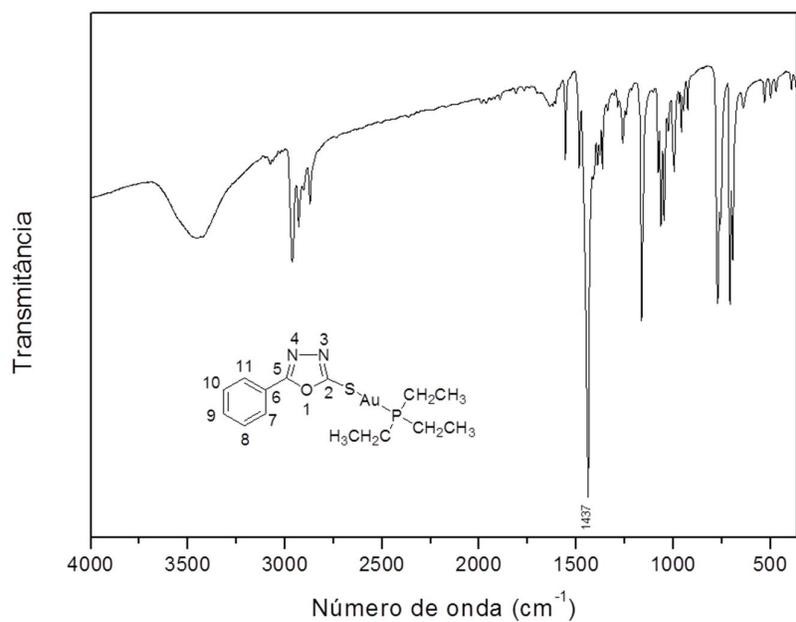


Figura 268 - Espectro no infravermelho do composto **135**.

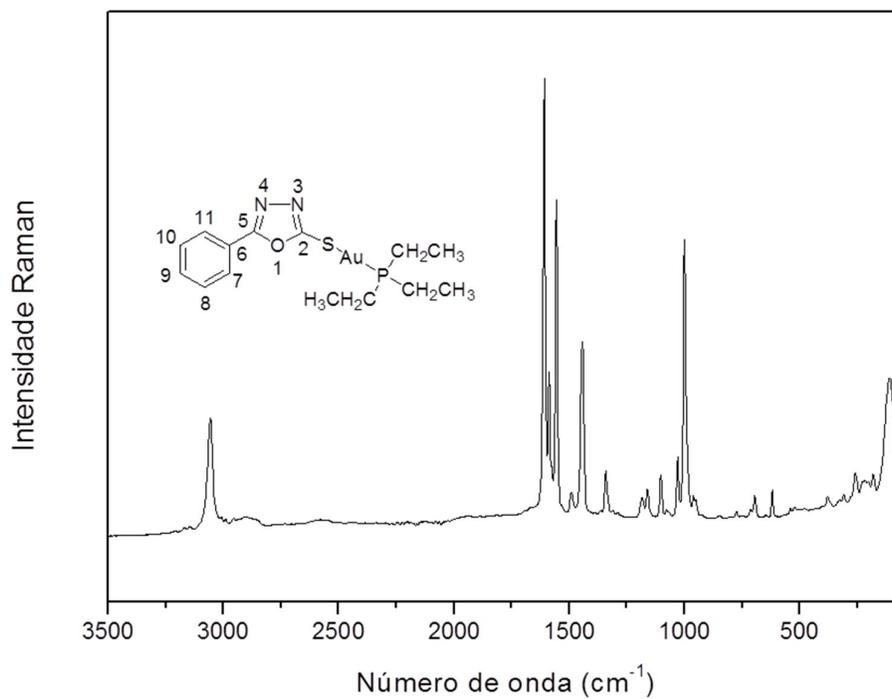


Figura 269 - Espectro Raman do composto **135**.

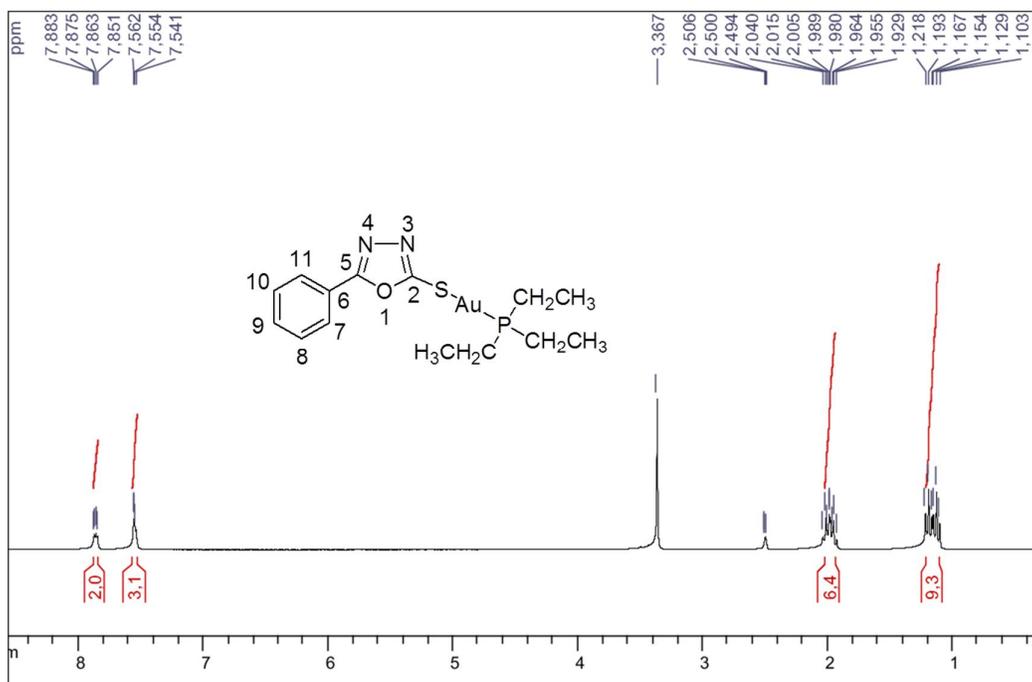


Figura 270 - Espectro de RMN de ^1H do composto 135 (DMSO- d_6 , 300 MHz).

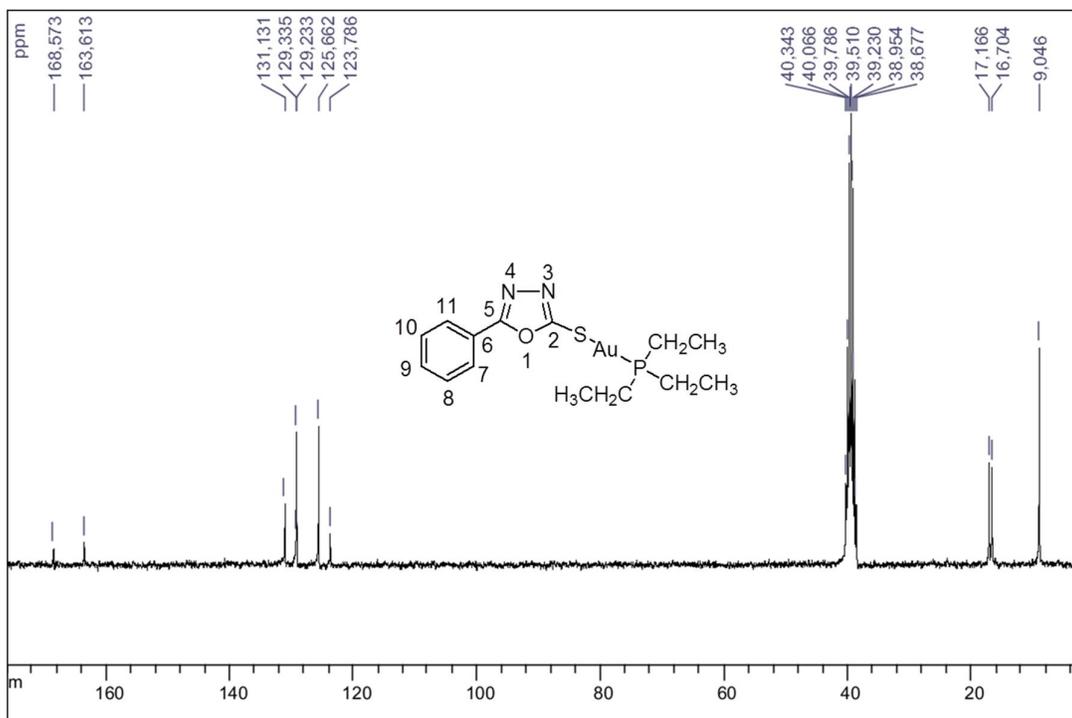
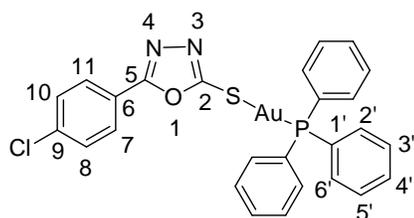


Figura 271 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 135 (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Complexo 131: (5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiona)(trifenilfosfino)ouro(I)



FM: C₂₆H₁₉N₂OPSAuCl, **MM:** 670,03 g/mol

tempo reacional: 8 horas

rendimento: 64%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 181-182°C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3054 (C-H aromático); 1481 (C-N); 1068 (C-O-C), 710 (C=S).

Raman ν (cm⁻¹): 3059 (C-H aromático); 1547 (C-N); 744 (C=S).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,59-7,66 (m, 15H, Ar-PPh₃); 8,07 (d, 2H, $J_{7-8} = J_{11-10} = 9,0$ Hz, H-7, H-11); 8,34 (d, 2H, $J_{8-7} = J_{10-11} = 9,0$ Hz, H-8, H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 124,5 (C-8, C-10); 126,9 (C-7, C-11); 128,3 (d, C-1', $J_{1'-P} = 58,7$ Hz); 129,1 (C-6); 129,7 (d, C-3', C-5', $J_{3'-P} = J_{5'-P} = 11,5$ Hz); 132,3 (C4'); 133,9 (d, C-2', C-6', $J_{2'-P} = J_{6'-P} = 14,0$ Hz); 148,6 (C-9); 162,6 (C-5); 169,9 (C-2).

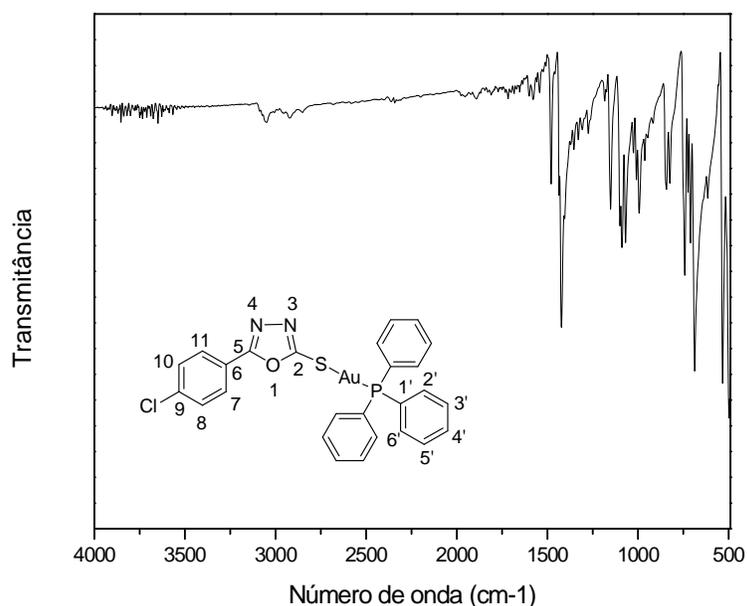


Figura 272 - Espectro no infravermelho do composto **131**.

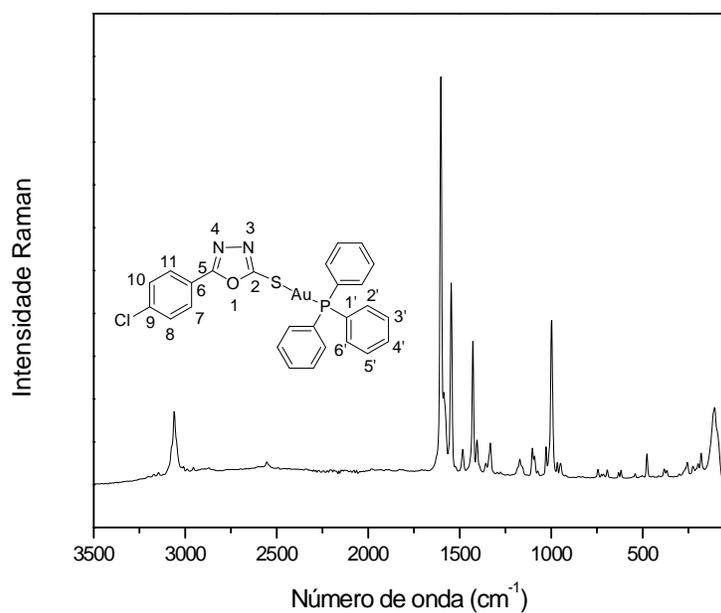


Figura 273 - Espectro Raman do composto **131**.

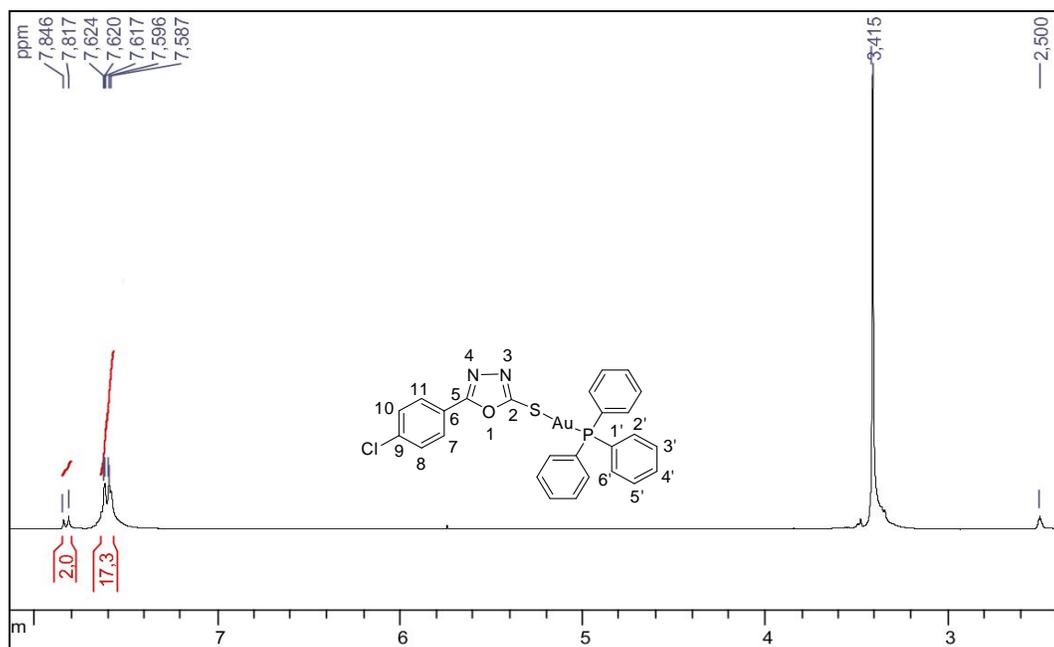


Figura 274 - Espectro de RMN de ^1H do composto **131** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

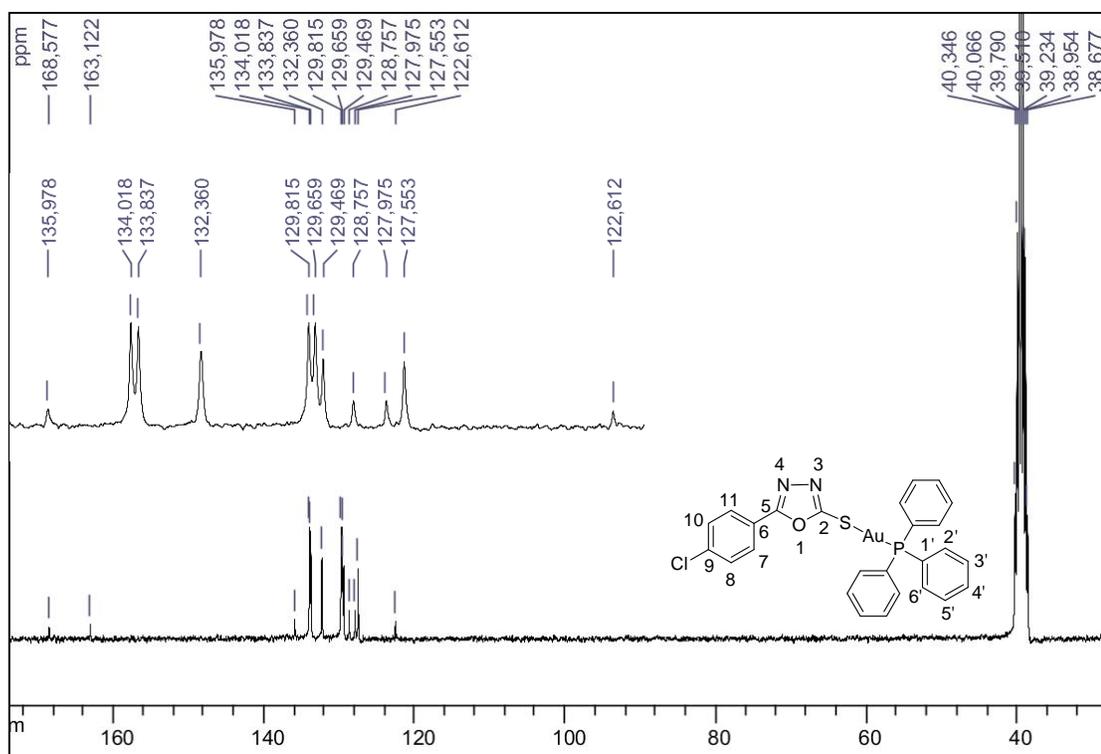
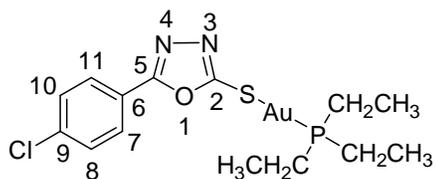


Figura 275 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **131** ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz).

Complexo 136: (5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiona)(trietilfosfino)ouro(I)



FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OPSAuCl}$, **MM:**

526,03g/mol

tempo reacional: 8 horas

rendimento: 67%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 126,2-128,9°C

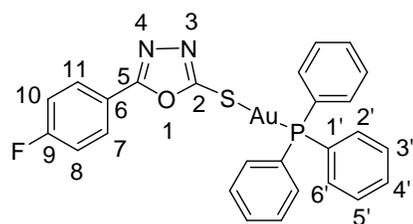
IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3070 (C-H aromático); 1478 (C-N); 1070 (C-O-C); 689 (C=S).

Raman ν (cm^{-1}): 3076 (C-H aromático); 1553 (C=N); 750 (C=S).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 1,09-1,21 (m, 9H, CH_3); 1,92-2,02 (m, 6H, CH_2); 7,60 (d, 2H, $J_{8-7} = J_{10-11} = 8,4$ Hz, H-8, H-10); 7,85 (d, 2H, $J_{7-8} = J_{11-10} = 8,4$ Hz, H-7, H-11).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 9,1 (CH_3); 16,9 (d, CH_2 , $J_{\text{CH}_2\text{etil},P} = 34,6$ Hz); 122,6 (C-6); 127,6 (C-7, C-11); 126,5 (C-8, C-10); 136,0 (C-9); 162,7 (C-5); 169,7 (C-2).

Complexo 132: (5-(4-flúorfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiona(trifenilfosfino)ouro(I)



FM: C₂₆H₁₉N₂OPSAuF, **MM:** 654,06 g/mol

tempo reacional: 8 horas

rendimento: 69%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 158,5-160°C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3056 (C-H aromático); 1499 (C-N); 1062 (C-O-C), 713 (C=S).

Raman ν (cm⁻¹): 3064 (C-H aromático); 1560 (C-N); 725 (C=S).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,38 (t, 2H, $J_{8-7} = J_{8-F} = 8,7$ Hz, H-8, H-10); 7,57-7,61 (m, 15H, Ar-PPh₃); 7,80 (dd, 2H, $J_{7-8} = 8,7$ Hz, $J_{7-F} = 5,4$ Hz, H-7, H-11).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 116,4 (d, C-8, C-10, $J_{8-F} = J_{10-F} = 22,4$ Hz); 120,4 (C-6); 128,3 (d, C-7, C-11, $J_{7-F} = J_{11-F} = 9,0$ Hz); 128,4 (d, C-1', $J_{1'-P} = 58,1$ Hz); 129,6 (d, C-3', C-5', $J_{3'-P} = J_{5'-P} = 11,4$ Hz); 132,2 (C4'); 133,8 (d, C-2', C-6', $J_{2'-P} = J_{6'-P} = 13,9$ Hz); 163,0 (C-5); 163,6 (d, C-9, $J_{9-F} = 247,9$ Hz); 168,2 (C-2).

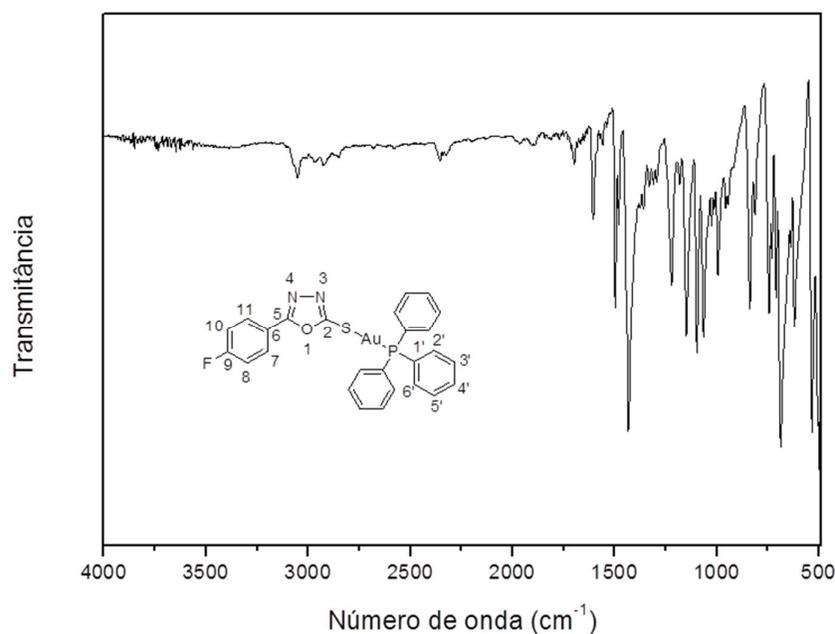
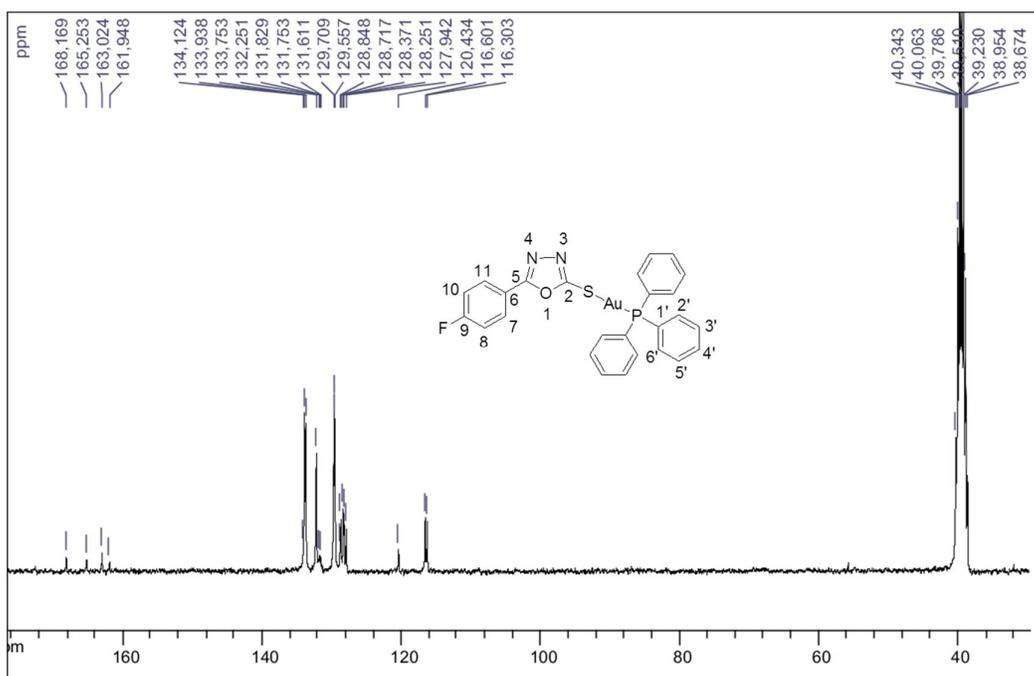
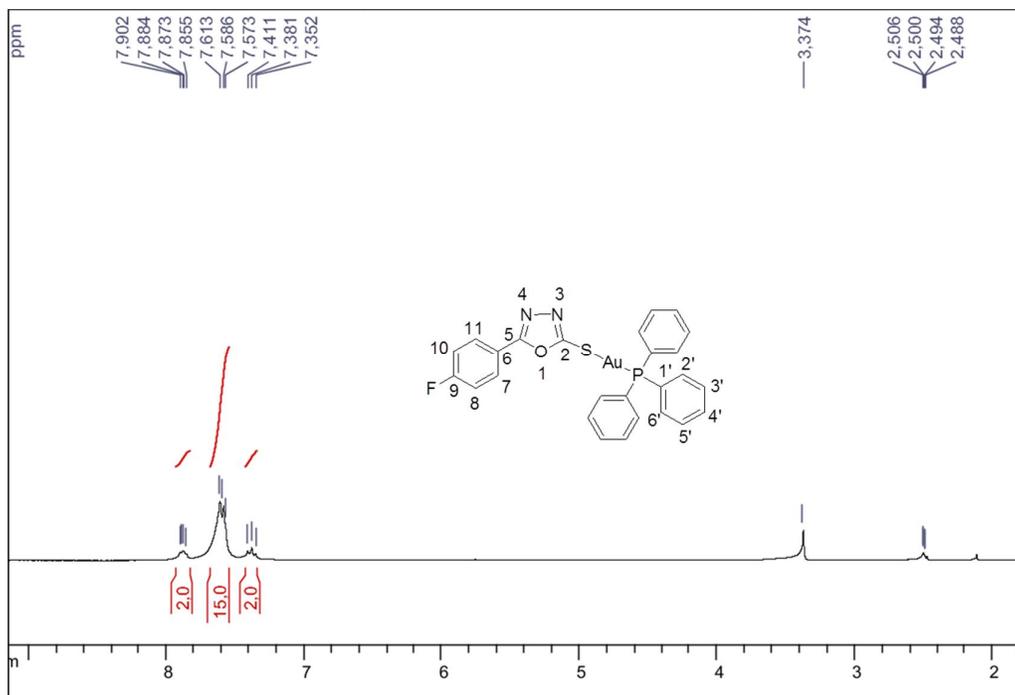
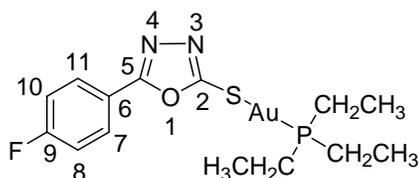


Figura 276 - Espectro no infravermelho do composto 132.



Complexo 137: (5-(4-flúorfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiona)(trietilfosfina)ouro(I)

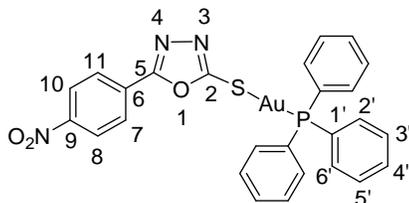
FM: C₁₄H₁₉N₂OPSAuF, **MM:** 510,06 g/mol
tempo reacional: 8 horas
rendimento: 84%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 64,3-65,4°C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3071 (C-H aromático); 2962 (C-H alifático); 1498 (C-N); 1065 (C-O-C), 693 (C=S).

Raman ν (cm⁻¹): 3083 (C-H aromático); 2920 (C-H alifático); 1565 (C-N); 706 (C=S).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,10-1,21 (m, 9H, CH₃); 1,92-2,04 (m, 6H, CH₂); 7,40 (t, 2H, $J_{8-7} = J_{8-F} = 8,7$ Hz, H-8, H-10); 7,92 (dd, 2H, $J_{7-8} = 8,7$ Hz, $J_{7-F} = 5,4$ Hz, H-7, H-11).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,1 (CH₃); 16,9 (d, CH₂, $J_{CH_2etil,P} = 34,6$ Hz); 116,6 (d, C-8, C-10, $J_{8-F} = J_{10-F} = 22,4$ Hz); 120,4 (C-6); 128,4 (d, C-7, C-11, $J_{7-F} = J_{11-F} = 9,0$ Hz); 162,7 (C-5); 163,4 (d, C-9, $J_{9-F} = 247,9$ Hz); 168,2 (C-2).

Complexo 133 (5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiona)(trifenilfosfina)ouro(I)

FM: C₂₆H₁₉N₃O₃PSAu, **MM:** 681,05 g/mol
tempo reacional: 8 horas
rendimento: 62%
aspecto físico: sólido amarelo
F.F.: 223°C

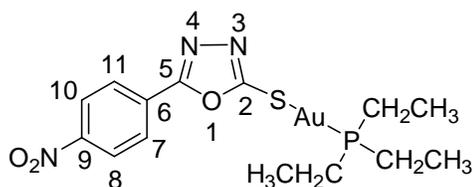
IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3029 (C-H aromático); 1555 (C-N); 1515, 1339 (N-O), 1068 (C-O-C); 707 (C=S).

Raman ν (cm⁻¹): 3057 (C-H aromático); 1553 (C-N); 1341 (N-O); 694 (C=S).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,59-7,66 (m, 15H, Ar-PPh₃); 8,07 (d, 2H, $J_{7-8} = J_{11-10} = 9,0$ Hz, H-7, H-11); 8,34 (d, 2H, $J_{8-7} = J_{10-11} = 9,0$ Hz, H-8, H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 124,5 (C-8, C-10); 126,9 (C-7, C-11); 128,3 (d, C-1', $J_{1'-P} = 58,7$ Hz); 129,1 (C-6); 129,7 (d, C-3', C-5', $J_{3'-P} = J_{5'-P} = 11,5$ Hz); 132,3 (C4'); 133,9 (d, C-2', C-6', $J_{2'-P} = J_{6'-P} = 14,0$ Hz); 148,6 (C-9); 162,6 (C-5); 169,9 (C-2).

Complexo 138: (5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiona)(trietilfosfina)ouro(I)



FM: C₁₄H₁₉N₃O₃PSAu, **MM:** 528,04 g/mol

tempo reacional: 8 horas

rendimento: 51%

aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 179,5-180,5°C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3066 (C-H aromático); 2964 (C-H alifático); 1552 (C-N); 1519, 1345 (N-O); 1070 (C-O-C), 706 (C=S).

Raman ν (cm⁻¹): 3082 (C-H aromático); 2947 (C-H alifático); 1554 (C-N); 1343 (N-O); 758 (C=S).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,11-1,23 (m, 9H, CH₃); 1,94-2,06 (m, 6H, CH₂); 8,10 (d, 2H, $J_{7-8} = J_{11-10} = 9,0$ Hz, H-7, H-11); 8,34 (d, 2H, $J_{8-7} = J_{10-11} = 9,0$ Hz, H-8, H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,0 (CH₃); 16,9 (d, CH₂, $J_{CH_2etil,P} = 34,6$ Hz); 124,6 (C-8, C-10); 126,9 (C-7, C-11); 129,2 (C-6); 148,6 (C-9); 162,3 (C-5); 170,4 (C-2).

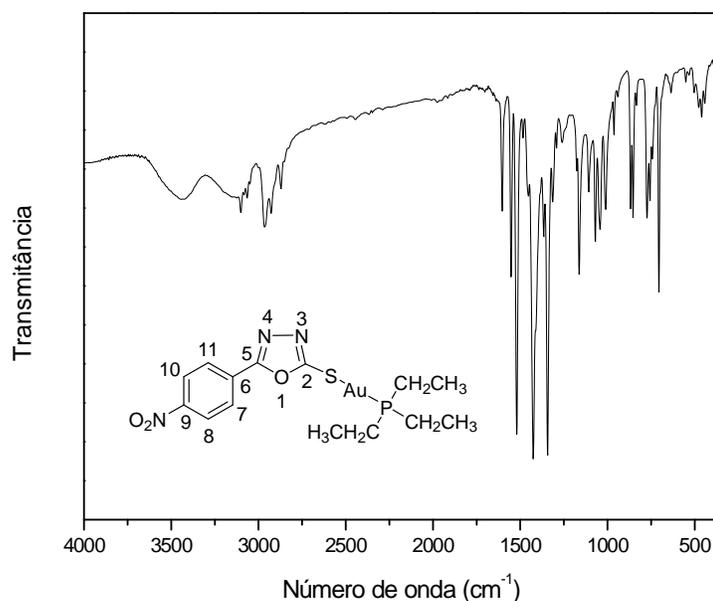


Figura 279 - Espectro no infravermelho do composto **138**.

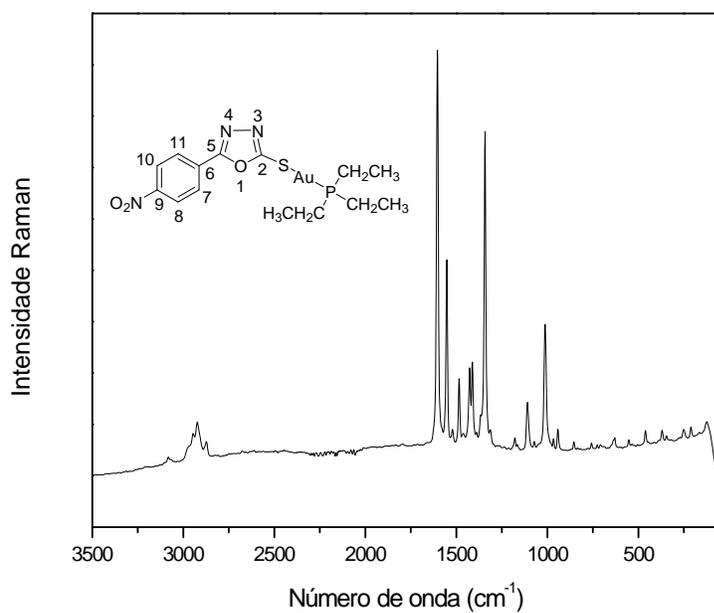


Figura 280 - Espectro Raman do composto **138**.

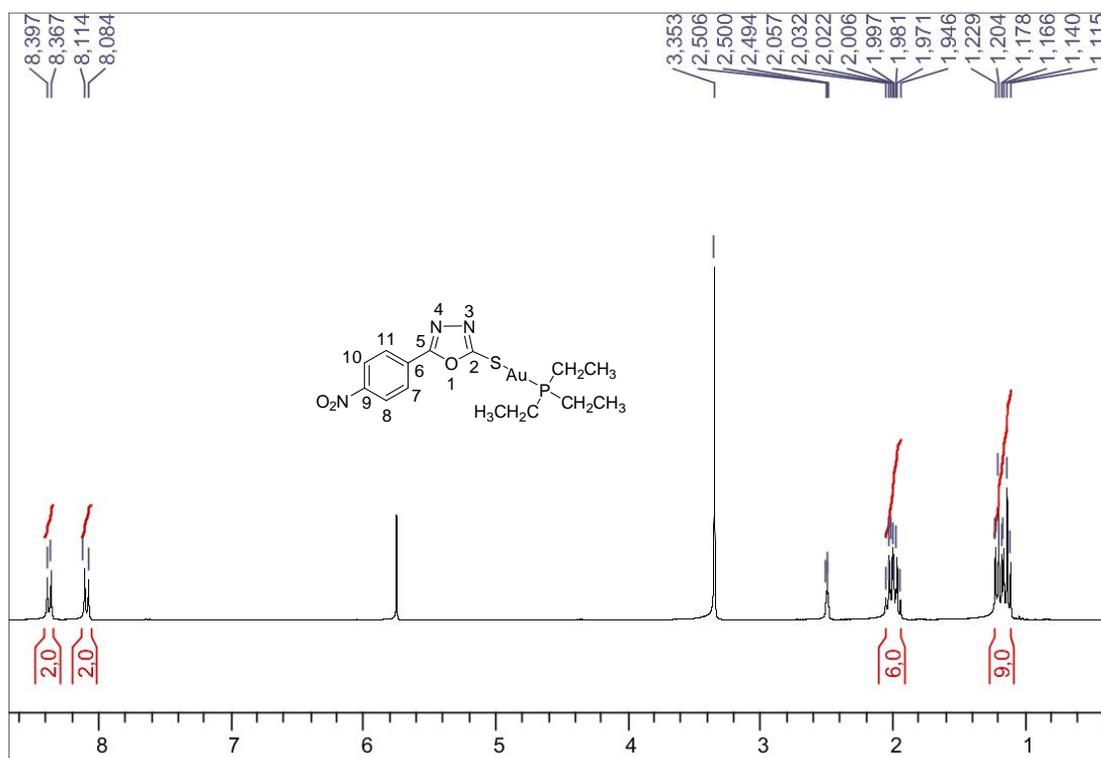


Figura 281 - Espectro de RMN de ^1H do composto **138** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

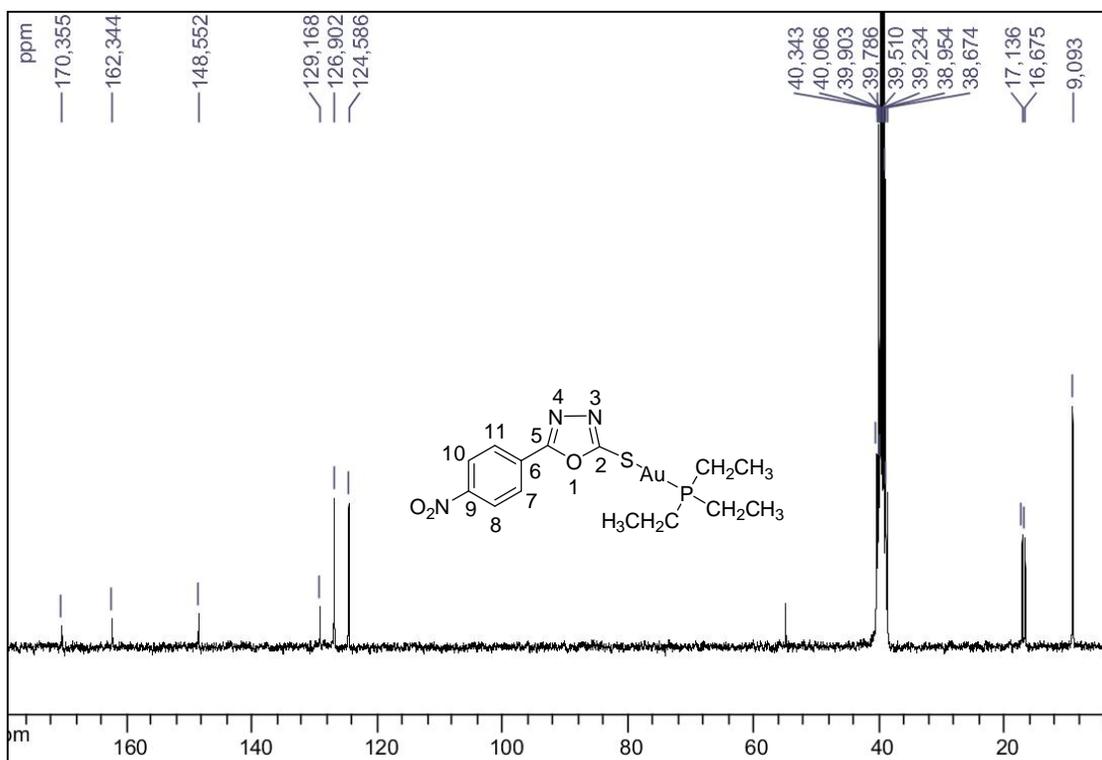
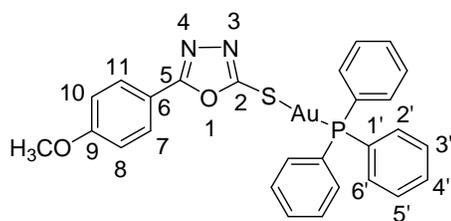


Figura 282 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **138** (DMSO- d_6 , 75 MHz).

Complexo 134 (5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiona)(trifenilfosfino)ouro(I)



FM: $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{PSAu}$, **MM:** 666,08 g/mol

tempo reacional: 8 horas

rendimento: 62%

aspecto físico: sólido branco

F.F.: 178-181°C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3055 (C-H aromático); 1499 (C-N); 1065 (C-O-C); 710 (C=S).

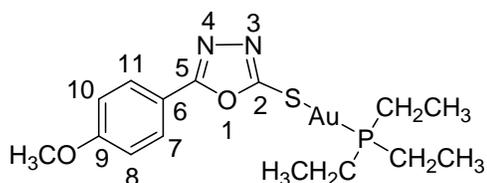
Raman ν (cm^{-1}): 3059 (C-H aromático); 1560 (C-N); 629 (C=S).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,83 (s, 3H, OCH₃); 7,07 (d, 2H, $J_{8-7} = J_{10-11} = 8,7$ Hz, H-8, H-10); 7,57-7,66 (m, 15H, Ar-PPh₃); 7,78 (d, 2H, $J_{7-8} = J_{11-10} = 8,7$ Hz, H-7, H-11).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 55,9 (OCH₃); 115,2 (C-8, C-10); 116,5 (C-6); 128,1 (C-7, C-11); 128,9 (d, C-1', $J_{1'-P} = 58,4$ Hz); 130,1 (d, C-3', C-5', $J_{3'-P} = J_{5'-P}$

= 11,5 Hz); 132,7 (C4'); 134,3 (d, C-2', C-6', $J_{2'-P} = J_{6'-P} = 14,0$ Hz); 162,1 (C-9); 163,9 (C-5); 168,7 (C-2).

Complexo 139: [(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiona)-trietilfosfino-ouro(I)]



FM: C₁₅H₂₂N₂O₂PSAu, **MM:** 522,08 g/mol
tempo reacional: 8 horas
rendimento: 65%
aspecto físico: sólido branco
F.F.: 103-104°C

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3069 (C-H aromático); 2967 (C-H alifático); 1499 (C-N); 1070 (C-O-C), 703 (C=S).

Raman ν (cm⁻¹): 3078 (C-H aromático); 2920 (C-H alifático); 1565 (C-N); 646 (C=S).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,10-1,21 (m, 9H, CH₃); 1,92-2,03 (m, 6H, CH₂); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 7,10 (d, 2H, $J_{8-7} = J_{10-11} = 8,7$ Hz, H-8, H-10); 7,79 (d, 2H, $J_{7-8} = J_{11-10} = 8,7$ Hz, H-7, H-11).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,1 (CH₃); 16,9 (d, CH₂, $J_{CH_2Et,P} = 34,6$ Hz); 55,4 (OCH₃); 114,7 (C-8, C-10); 116,2 (C-6); 127,5 (C-7, C-11); 161,5 (C-9); 163,4 (C-5); 168,2 (C-2).

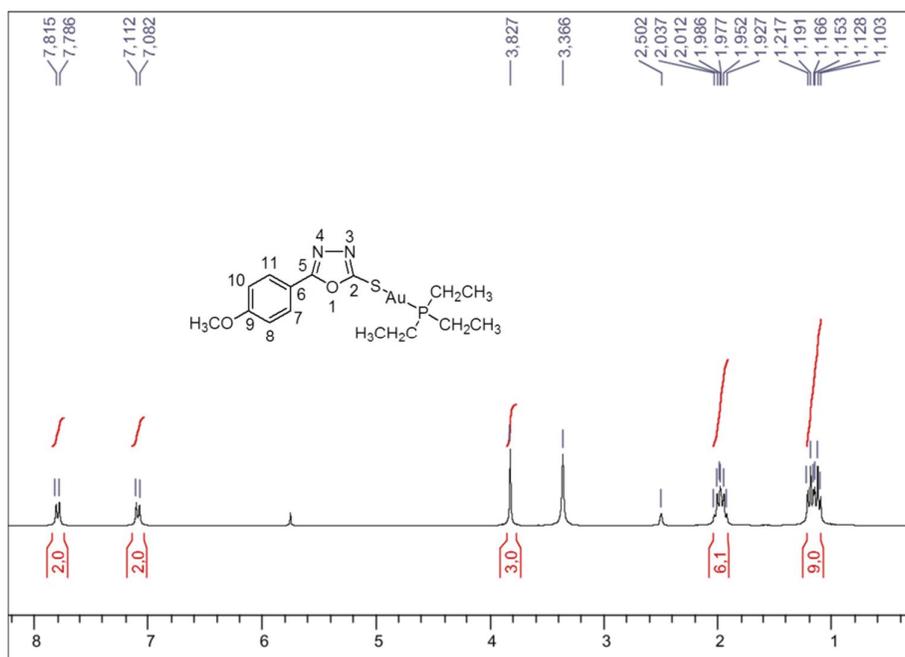


Figura 293 - Espectro de RMN de ¹H do composto **139** (DMSO-*d*₆, 300 MHz).

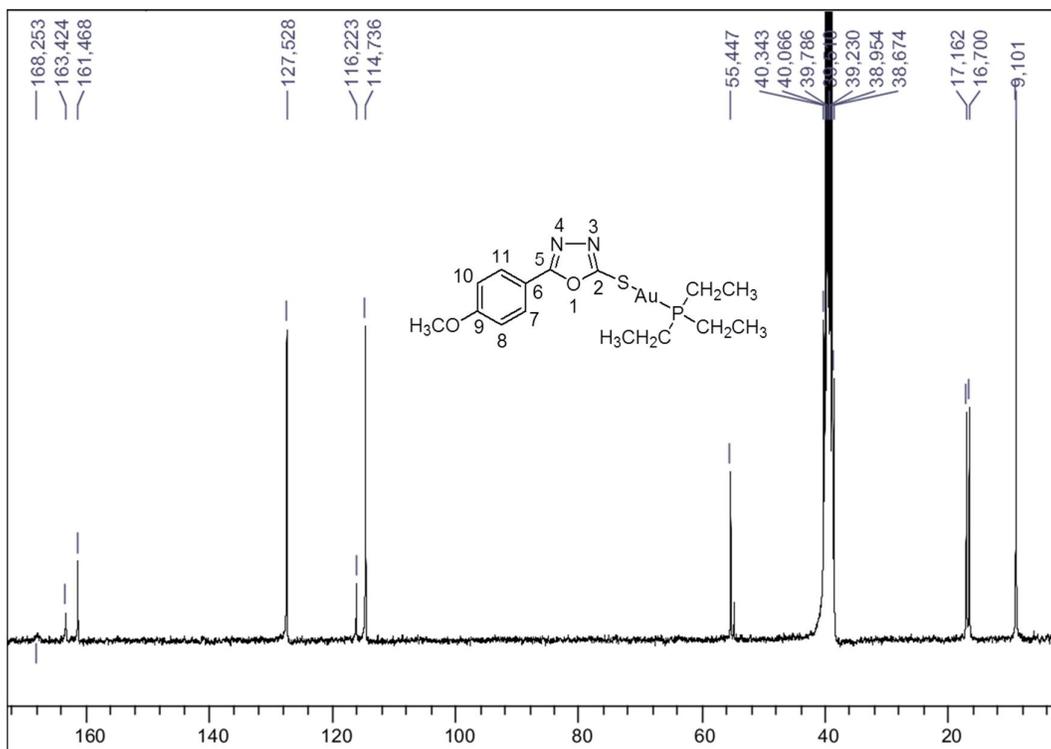


Figura 284 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **139** ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz).

3.6. CONCLUSÕES

Foram sintetizados neste capítulo, setenta e cinco compostos, sendo trinta inéditos, dois ligantes, dois complexos de ouro(III) e vinte e seis complexos de ouro(I).

Não foi possível obter alguns complexos de ouro(III) com os ligantes derivados da 2-tiobenzil-etanamina. Verificou-se que a síntese conduzia à formação de cloridratos dos ligantes. A reação de clivagem do grupo acetila nos compostos acetilados **63**, **64** e **65** conduziu somente à formação dos dissulfetos.

A metodologia utilizada na síntese dos complexos de ouro(I) mostrou-se simples, porém alguns foram obtidos em baixos rendimentos. Todos os compostos foram purificados por cromatografia ou placa preparativa. Considerando a análise dos dados espectroscópicos dos complexos de ouro(I) **95-106**, para os complexos **95**, **99**, **100** e **104**, acredita-se que o de enxofre exocíclico do grupo C=S está diretamente coordenado ao íon metálico. Estes complexos mostraram-se instáveis em solução o que dificultou a obtenção de cristais para melhor elucidar suas estruturas químicas.

Os complexos de ouro(I) derivados dos ligantes heterocíclicos 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona são complexos neutros e foram obtidos em rendimentos satisfatórios, apresentaram uma maior estabilidade em solução, permitindo a obtenção de monocristais, que foram difratados por raios X, levando à elucidação de suas estruturas. As estruturas cristalinas dos complexos **132**, **133**, **1345**, e **135** mostram claramente que o ouro está coordenado ao átomo de enxofre do tiolato e a uma fosfina terciária.

A investigação da atividade citotóxica dos complexos de ouro(III) derivados da 2-tiobenzil-etanamina, e dos de ouro(I) derivados da benzil mercaptana foi realizada em quatro tipos de linhagens de células, mostrando que os complexos de ouro(I) são mais citotóxicos que os de ouro(III) e até que a cisplatina, além de apresentarem melhores índices de seletividade. Verificou-se também, que a complexação favoreceu a atividade biológica, pois os complexos de ouro(I) foram mais citotóxicos do que o sal Au(PPh₃)Cl.

Os ligantes derivados da 3-benzil-1,3-tiazolidina-2-tiona e da 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona e seus respectivos complexos de ouro(I), contendo diferentes substituintes na posição quatro do anel aromático, foram também avaliados quanto a citotoxicidade. Os

complexos de ouro(I) mostraram-se mais citotóxicos que a cisplatina. Quanto a influência dos grupos substituintes no anel aromático, verificamos que os compostos mais ativos da série são os que apresentam os substituintes cloro, flúor e nitro. Observou-se ainda, que os ligantes na forma livre apresentaram uma atividade significativa. Para os complexos derivados do oxadiazol, observou-se que em geral, que aqueles com ligante alquilfosfina foram mais ativos que os com arilfosfinas.

Finalmente, este trabalho abriu novas perspectivas nas áreas da química dos complexos de ouro contendo ligantes derivados de heterocíclicos, aromáticos e fosfinas terciárias.

4. REFERÊNCIAS

ABBEHAUSEN, C.; CASTRO, J. F.; SPERA, M. B. M.; HEINRICH, T. A.; COSTA-NETO, C. M.; LUSTRI, W. R.; FORMIGA, A. L. B.; CORBI, P. P. *Polyhedron*, v. 30, p. 2354-2359, 2011.

AGRAWAL, S. P.; RAI, R. A. *Transition Met. Chem.*, v.1, p. 238, 1976.

ALHAMADSHEH, M. M.; WATERS, N. C.; HUDDLER, D. P.; KREISHMAN-DEITRICHK, M.; FLOROVA, G.; REYNOLDS, K. A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 17, p. 879-883, 2007.

AMARANTE, G. W. *Síntese de compostos Anfifílicos derivados da D-galactose, potenciais agentes surfactantes*. 2005. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2005.

AMERICAN CYANAMID COMPANY. Les 2-thiazolidine thiones, nouveaux accélérateurs de vulcanisation des polychloroprenes. Paris. Patente, nº 1.386.582 c. 08d, 1964.

AMIR, M.; SHAHANI, S. *Ind. J. Heterocycl. Chem.*, v. 8, p. 107-110, 1998.

ARYUNAN, V.; RANI, T.; MYTHILI, C.V.; MOHAN, S. *Spectrochimica Acta Part A*, v. 79, p. 486-496, 2011.

ASPERGER, S.; CETINA-CIZMEK, B. *Acta Pharmaceut.* v. 49, p. 225-236, 1999.

ASTRUC, D. M. C. *Chem Rev.* v. 104, p. 293-346, 2004.

BAENZIGER, N. C.; BENNETT, W. E.; SOBOROFF, D. M. *Acta. Cryst.* v. B32, p. 962-963, 1976.

BARREIRO, J. E., 2010. *Introdução à química farmacêutica e medicinal XVI, Escola de Verão em Química Farmacêutica Medicinal - UFRJ, 2010* - disponível em <http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio/downloads/cursos_semin/XVI_EVQMF/int_qfarmaceutica_parte3.pdf>, acesso em 12 de novembro de 2013.

BASSEM, A. A. M.; MOHAMED, I. M. W; ANVARHUSEIN, A. I. *Inorganica Chimica Acta*, v. 362, p. 3109-3113, 2009.

BAYAZEED, A. A.; MOHAMED, A. A.; SUBHI, A.A.; TALAL, A. K. A. *Asina Journal of Chemistry*. v. 19, p. 1334-1340, 2007.

BELL, N. A.; CLEGG, W.; COLES, S. J.; CONSTABLE, C. P.; HARRINGTON, R. W.; HURSTHOUSE, M. B.; LIGHT, M. E; RAPER, E.S.; SAMMON, C.; WALKER, M. R. *Inorganica Chimica Acta.*, v. 357, 2091-2099, 2004.

BERNERS-PRICE, S. J.; MIRABELLI, C. K.; JOHNSON, R. K.; MATTERN, M. R.; MCCABE, F. L.; FAUCETTE, L. F.; SUNG, C. M.; MONG, S. M.; SADLER, P. J.; CROOKE, S.T. *Cancer Res*. v. 46 5486-5493, 1986.

BLOCK, B. P.; BAILAR Jr, J. C. *Journal of the American Chemical Society*, v. 73, p. 4722-4725, 1951.

BOSTROM, J.; HOGNER, A.; LLINÀS, A.; WELLNER, E.; PLOWRIGHT, T. *Journal of Medicinal Chemistry*. v. 55, p. 1817-1830, 2012.

BOYLE, P.; LEVIN, B. *World Cancer Report*. Lyon: IARC. Press, p. 510, 2008.

BRADSHER, C. K.; BROWN, F.C.; SINCLAIR, E. F. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 78, p. 6189-6192, 1956.

BROCK, E. A.; DAVIES, S. G.; LEE. J. A.; ROBERTS, P. M.; THOMSON, J. E. *Organic Letters*, v. 13, n. 7, 1594-1597, 2011.

BROWN, C. L.; BUSHELL, G.; WHITEHOUSE, M. M.; AGRAWAL, D. S.; TUPE, S. G.; PAKNIKAR, K. M.; EDWARD, R. T. (i) The use of colloidal gold to treat experimentally-induced arthritis in rat models; (ii) Characterization of the gold in Swarna bhasma, a microparticulate used in traditional Indian medicine; Gold Presentation. *Nanogoldpharmaceutics*, v. 3, p.245-250, 2006.

BROWN, F. C. *Chemical. Review.*, v. 6, p. 463-521, 1961.

BRUNI, B.; GUERRI, A.; MARCOU, G.; MESSORI, L.; ORIOLI, P. *Croatica Chemica Acta.*, v. 72, p. 221-229, 1999.

BUILLA, J. A.; BARLUENGA, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*, 1^a Ed. Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA. p.1, 2011.

CAGNOLI, M.; ALAMA, A.; BARBIERI, F.; NOVELLI, F.; BRUZZO, C.; SPARATORE, F. *Anti-Cancer Drugs.*, v. 9, p. 603-610, 1998.

CÉSAR, E. T. *Síntese e caracterização de complexos de platina(II) com ligantes diaminaados, potenciais agentes antineoplásicos.* 2001, 313 f, Tese de doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2001.

CHANDRAPPA, S.; BENAKA PRASAD, S.B.; VINAYA, K., KUMAR, A.C.S; THIMMEGOWDA, N.R; RANGAPPA, K.S. *Invest New Drugs*, v. 26, p.737-444, 2008.

CHEMBLINK, *Online database of chemicals from around the world*, 2012. Disponível em: < <http://www.chemblink.com/>>. Acesso em: 16/11/2012.

CHEMSPIDER disponível em: <<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.2925779.html>> Acessado em: 01/02/2014.

CHIRULLO, B.; SGARBANTI, R.; LIMONGI, D.; SHYTAY, I. L.; ALVAREZ, D.; DAS, B.; BOE, A.; DA FONSECA, S.; CHOMONT, N.; LIOTTA, L.; PETRICOIN, E III.; NORELLIM S.; PELOSI, E.; GARACI, E.; SAVARINO, A.; PALAMARA, A. T. *Cell Death and Disease*, v. 4, p. 1-11, 2013.

COATES, G. E.; KOWALA, C.; SWAN, J. M. *Australian Journal of Chemistry*, v. 19, p. 539-45, 1966.

CORRÊA, T. A.; *Síntese de amino-álcoois derivados de carboidratos, potenciais agentes antituberculose.* 2009, 149 f. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2009.

COURI, M, R. C.; *Síntese de poliaminas e de seus complexos de platina(II).* Dissertação de Mestrado, UFJF, Juiz de Fora, 2003.

CUIN, A.; MASSABNI, A. C.; PEREIRA, G.A.; LEITE, C.Q. F.; PAVAN, F. R.; SESTI-COSTA, R.; COSTA-NETO, C.; HEINRICH, T. A. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, V. 65, p. 334-338, 2011.

CULINE, S. *Oncologie*, v. 10, p. 446, 2008.

- CULLINANE, C.; CUTTS, S. M.; VANROSMALLEN, A.; PHILLIPS, D. R. *Nucleic Acids Research*, v. 22, p. 2296, 1994.
- DE ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. *Química Nova*, v. 28, p. 118-129, 2005.
- DE SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. R. A. *Química Nova*, v. 28, p. 678, 2005.
- DE WALL, S. L.; PAINTER, C.; STONE, J. D.; BANDARANAAYAKE, R, Wiley DC, MITCHISON, T. J.; STERN, L. J.; De Decker, B. S. *Nat Chem Biol*, v. 2, p. 197, 2006.
- DEBNATH, A.; PARSONAGE, D.; ANDRADE, R. M.; HE, C.; COBO, E. R.; HIRATA, K.; CHEN, S.; RIVERA-GARCÍA, G.; OROZCO, E.; MARTÍNEZ, M.; GUNTILLEKE, S.; BARRIOS, A. M.; ARKIN, M. R.; POOLE, L.B.; MCKERROW, J.H.; REED, S. *Nature Medicine*, v. 18, n. 6, p. 956-960, 2012.
- EISLER, R. Chrysotherapy: a synoptic review. *Inflammation Research*. v. 52, p. 487-501, 2003.
- EITER, L. C.; HALL, N. W.; DAY, C. S.; SALUTA, G.; KUCERA, G. L.; BIERBACH, U. *Journal of Medicinal Chemistry Letter*, v. 52, p. 6519-6522, 2009.
- ELHALABI, J.; RICE, K. G. *Carbohydrate Research*, v. 337, p. 1935-1940, 2002.
- FARREL, N. Transition Metal complexes as Drug and Chemotherapeutic agentes, *Kluwer Academic Publish*, Dordrecht, 1989.
- FELSON, D. T, MEENAN, R. F. *Arthritis Rheum*. v. 33, p. 1449-1461, 1990.
- FONTES, A. P. S.; DE ALMEIDA, S. G.; NADER, L. A.; *Química Nova*, v. 20, p. 398, 1997.
- FRICKER S. P.; BUCKLEY R. G.. *Anticancer Res*. v.16, p. 3755-3760, 1996.
- FRICKER, S. P. *Gold Bulletin*, v. 53, p. 29, 1996.
- FURST, A.; HARO, R. T. *Progress in Experimental Tumor Research*, v. 12, p. 120, 1969.

- GABBIANI, C.; CASINI, A.; MESSORI, L. *Gold Bulletin*, v. 40, p. 73, 2007.
- GANDIN, V.; FERNANDES, A. P.; RIGOBELLO, M. P.; DANI, B.; SORRENTINO, F.; TISATO, F.; BJORNSTEDT, M.; BINDOLI, A.; STURARO, A.; RELLA, R.; MARZANO, C. *Biochemical Pharmacology*, v. 79, p. 90-101, 2010.
- GAREGG, P. J. *Pure & Appl. Chemistry*, v. 56, n.7 p. 845, 1984.
- GAREGG, P. J. SAMUELSSON, B. *J. Chem. Soc. Perkin*. p. 2866, 1978.
- GHOSH, S.; TOCHTROP, G. *Tetrahedron Letters*, v. 50, p. 1723-1726, 2009.
- GILMAM, A. G.; RALL, T.W.; NIES, A. S.; TAYLOR, P.; Goodman & Gilman-As *Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8^aed., Guanabara Koogan: Riode Janeiro, 1991.
- GIMENO, M. C. *Morden Supramolecular Gold Chemistry: Gold-Metal Interactions and Applications*. Copyright, Wiley-VCH. Verlag. GmbH & Co. KgaA, Weinheim, p.1-64, 2008.
- GORDON, D. A.; KELLEY, W. N.; HARRIS, E. D.; RUDDY, S.; SLEDGE, S. B. *Textbook of rheumatology*. IV ed. Philadelphia: WB Saunders Company, v. 23, p. 805-23, 1989.
- GOSS, C. H. A.; HENDERSON, W.; WILKINS, A. L.; EVAN, C. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 679, p. 194-201, 2003.
- GYEPES, A.; SCHAFFER, R.; BAJOR, G.; WOLLER, A.; FODOR, P. *Polyhedron*. V. 27, p. 2655-2661, 2008.
- HAMOODI, N. M.; HAMMDA, A.; JASSIM, A. H. *Iraqi J. Sci.*, v.37, p.134, 1996.
- HECHT, S. M.; *Bioorganic Chemistry – Carbohydrates*, Oxford University Press, 1999.
- Helicobacter pylori* in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, v. 54, p. 437, 1995.
- HUNT, L. B. The Figuiers of Montpellier. *Ambix*, v. 26, n.3, p. 211-223, 1979.
- INCA, 2013. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa>>. Acesso em: 14/01/2014.

INGLES, D. L.; WHISTLER, R. L. *Journal of Organic Chemistry*, v. 27, p. 3896-3898, 1962.

JAKUBKIENE, V.; BURBULIENE, M. M.; MEKUS-KIENE, G.; UDRE NAITE, E.; GAIDELIS, P.; VAINILAVICIUS, P. *II Fármaco*. v. 58, p. 323-238, 2003.

JOHNSON, B. F. G. The Chemistry of gold. *Gold Bulletin*, v. 4, p. 9-11, 1971.

KAMEI, H.; KOIDE, T.; KOJIMA, T.; HASHIMOTO, Y.; HASEGAWA, M. *Cancer Biother Radiopharmaceut.*, v. 14, p. 403-406, 1999.

KEAN, F. W.; HART, L.; BUCHANAN, W. W. *British Journal of Rheumatology*, v. 36, p. 560-572, 1997.

KNUPP, V. F.; NICÉSIO, I. C.; QUEIROZ, F. M.; MATOS, R. M.; PASSOS, B. F. T. *Química Nova*, v. 20(4), p. 382-387, 1997.

KOUROULIS, K.N.; HADJIKAKOU, S. K.; KOURKOU MELIS, N.; KUBICKI, MALE, L.; HURSTHOUSE, M.; SKOULIKA, S.; METSIOS, A. K.; TYURIN, V.Y.; DOLGANOV, A.V.; MILAEVA, E. R.; HADJILIADIS. *Dalton trans.*, p.10446-10456, 2009.

KOWALA, C.; SWAN, J. M. *Aust. J. Chem.*, v.19, p. 547-54, 1965.

LESSA, J. A.; GUERRA, J. C.; DE MIRANDA, L. F.; ROMEIRO, C. F. D.; DA SILVA, J. G.; MENDES, I. C.; SPEZIALI, N. L.; SOUZA-FAGUNDES, E. M.; BERALDO, H. *J. Inorg. Biochem.* v. 105, p. 1729-1739, 2011.

MAHDIHASSAN, S. Cinnabar-gold as the best alchemical drug of longevity, called Makaradhwaaja in India. *Am J Chin Med.* V. 13, p. 93-108, 1985.

MAHDIHASSAN, S. Colloidal gold as an alchemical preparation. *Janus.* v. 58, p. 112-118, 1971.

MAHDIHASSAN, S. The tradition of alchemy in India. *Am J. Chin. Med.* v. 9, p. 23-33, 1981.

MAIORE, L.; CINELLU, M; A.; NOBILI, S.; LANDINI, I.; MINI, E.; GABBIANI, C.;

MANJUNATHA, K.; POOJARY, B.; LOBO, P.L.; FERNANDES, J.; KUMARI, N. S. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 45, p. 5225-5233, 2010.

MARCH, J. *Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms and structure*. New York, p. 1092-110, 1985.

MARIE-CHRISTINE D.; DIDIER, A. *Chem. Rev.*, v. 104, p. 293-346, 2004.

MELO, J. O. F.; DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; DE SOUZA, M. C. B.V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. *Química Nova*, v. 29, p. 569-579, 2006.

MENEGATTI, R.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. *A importância da síntese de fármacos*. Cadernos temáticos de Química Nova na escola. n° 3, maio 2001.

MERCHANT, B. *Biologicals*, v. 26, p. 49-59, 1998.

MERCK CHEMICALS, disponível em :<

http://www.merckmillipore.com/brazil/chemicals/acido-4-nitrobenzóico/MDA_CHEM-800646/p_hcqb.s1LSuQAAAEWieEfVhTl. Acesso 02 de janeiro de 2014.

MESSORI, L. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 108, p. 123-127, 2012.

MESSORI, L.; ABBATE, F.; MARCON, G.; ORIOLI, P.; FONTANI, M.; MINI, E.; MAZZEI, T.; CAROTT, S.; O'CONNELL, T.; ZANELLO, P. *Journal. Medicinal Chemistry*, v. 43, p. 3541-3548, 2000.

MILACIC, V.; DOU, Q. P. *Coord. Chem. Rev.* v. 253, p. 1679-1660, 2009.

MIRABELLI, C. K.; JOHNSON, R. K.; HILL, D. T.; FAUCETTE, L. F.; GIRARD, G. R.; KUO, G. Y.; SUNG, C. M.; STANLEY, S. T. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 29, p.218, 1986.

MIRABELLI, C. K.; JOHNSON, R. K.; SUNG, C. M.; FAUCETTE, L.; MUIRHEAD, K. *Cancer Research*, v. 45, p. 32-39, 1985.

MODI, V.; MODI, P. *Journal of Saudi Chemical Society*, v. 16, p. 327-332, 2012.

MOHR, F. *Gold Chemistry: Applications and Future directions in the life Sciences*. Ed. Wiley-VCH, 2009.

- MUNCH, R.; *Microb. Infec.* v. 69, p. 74, 2003.
- NAGASHIMA, M.; WAUKE, K.; HIRANO, D.; ISHIGAMI, S.; AONO, H.; TAKAI, M.; SASANO, M. *Rheumatology*. v. 39, p. 1255-1262, 2000.
- NAKAMOTO, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*. Ed. Wiley-Interscience, p. 198-200, 1986.
- NAVARRO, M. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 253, p. 1619-1626, 2009.
- NOGUEIRA, C. M.; PARMANHAN, B. R.; FARIAS, P. P.; CORRÊA, A. G. *Rev. Virtual Química*, v.1, p. 149-159, 2009.
- OAKWOOD CHEMICAL disponível em:<
<http://www.oakwoodchemical.com/ProductsList.aspx?CategoryID=-2&txtSearch=57254&ExtHyperLink=1>> Acessado em: 01/02/2014
- OTT, I. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 253, p. 1670-1681, 2009.
- PAIMELA, L ; LEIRISALOREPO, M ; KOSUNEN, TU. *Annals Of The Rheumatic Diseases*. V. 54(5), p. 437, 1995.
- PAKULSKI, Z.; PIEROZYNSKI, D.; ZAMOJSKI, A. *Tetrahedron*, v. 50, p. 2975-2992, 1994.
- PATEL, M. B.; MODI, N.R.; RAVAL, J. P.; MENON, S. K. *Org. Biomol. Chem.*, v. 10, p. 1785, 2012.
- PEARSON, R. G. Hard and soft acids and bases. *J Am.Chem. Soc.*, v. 85 p. 3533-9, 1973.
- PEREIRA, D.T.M. *Síntese, Caracterização Estrutural E Avaliação Da Atividade Antiinflamatória De Derivados Tiazolidínicos E Imidazolidínicos*. 2003. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2003.
- PRETSCH, E.; SIMON, W.; SEIBL, J.; CLERC, T. *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, 2ªed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1989.
- QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. *Química. Nova*. v. 19 (6), p. 651-659, 1996.

- RAPER, E.S. *Coordenation Chemistry Reviews*. v. 129, p. 91-156, 1994.
- RAYMOND, A. L.; SCHROEDER, E. F. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 70, p. 2785-2791, 1948.
- REGELING, H.; ROUVILLE, E.; CHITTENDEN, G.J.F. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, v. 106, p. 461-464, 1987.
- REHMAN, A. U.; NAFEESA, K.; ABBASI, M.A.; KHALID, H.; KHAN, K. M.; ASHRAF, M.; AHMAD, I.; EJAZ, S. A. *Asian Journal of Pharmaceutical and Health Sciences*. V. 2, p. 371-375, 2012.
- RIGOBELLO, M. P.; A. Folda, DANI, B.; SCUTARI, M. G.; BINDOLI, A. *European Journal of Pharmacology*, v.582, p. 26–34, 2008.
- ROSSETTI, M. L. R.; VALIM, A. R. M.; SILVA, M. S. N.; RODRIGUES, V. S. *Rev. Saúde Pública*, v. 36, p. 525, 2002.
- ROTH, H. J.; KLEEMANN, A.; BEISSWENGER, T.; *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, 1988; TAVARES, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, 1996.
- ROULET, R.; LAN, N. Q.; MASON, W. R.; FENSKE Jr, G. P. *Helvetica Chimica Acta*, v.7, p.2405-2418, 1973.
- SADLER, P.J.; SUE, R. E. *The Chemistry of gold Drug*, v.1, p.107-114, 1994.
- SAHOO, B. M.; KUMAR, R. B. V. V.; KUMARI, B. U. B. P. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, v. 2, p. 344-350, 2011.
- SAHU, V. K. R.; SINGH, A. K.; YADAV, D. *International Journal of Chem Tech Research.*, v. 3, p. 1362-1372, 2011.
- SANTOS, L. C., UCHÔA, F.T., MOURA, R.O., LIMA, M.C.A., GALDINO, S. L., PITTA, I. R., BAERBE, J. *Heterocyclic Communications*, v. 11(2), p. 121-128, 2005.
- SHAH, Z. A.; GILANI, R. A.; SHARMA, P, VOHORA, S. B.; SHASHI, B. *Basic. clin. Pharmacol. Toxicol.*, v. 96, p. 469, 2005.

SHAHZAD, S. A.; YAR, M.; KHAN, Z. A.; KHAN, I. U.; NAQUI, S. A. R.; MAHMOOD, N.; KHAN, K. M. *European Journal of Chemistry*, v. 2, p. 143-146, 2012.

SHAW CF III. Gold complexes with anti-arthritic, anti-tumour and anti-HIV activity. In: Farrell NC, editor. *Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*: Cambridge, UK: Roy Soc Chem, p. 26-57, 1999.

SHAW, C. F. Gold-based therapeutic agents. *Chemical Review*, v. 99, p. 2589–2600, 1999.

SHOEIB, T.; ATKINSON, D. W.; SHARP, B. L. *Inorgânica Chimica Acta*, v. 363, p. 184-192, 2010.

SIGMA ALDRICH, Brasil, 2012. Disponível em:<
<http://www.sigmaaldrich.com/brazil.html>> Acessado em: 16/11/2012.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. 7ª edição. Ed. LTC, Rio de Janeiro, p. 101, 2007.

SIMOM, T. M.; KUNISHIMA, D. H.; VIBERT, G.; LORBER, A. *Cancer Research*, v. 41, p. 94-97, 1981.

SOLOMONS, T. W. G. *Química Orgânica 2*. Ed. LTC, Rio de Janeiro, p.313, 1996.

SOMANI, R. R; SHIRODKAR, P. *Der Pharma Chemica*, v. 1, p. 130-140, 2009.

SUBHI, A. A.; ILHAM, N. A.; LAMAAN, J. A. *Transition Metal Chemistry*, v. 27, p. 191-195, 2002.

SUBHI, A. A.; THAAER, K. F.; SHIHAB, A. A. O.; LAMAAN, A.J.; KURT, M.; CHRISTOPH, W.; GRAEME, H.; *Polyedron*, v. 41, p. 20-24, 2012.

SULLIVAN, F. A. V.; LINDAW, A. C. Certain-Bis-2-thiazolidine-thiones, U.S. Patente, 3215703, 1965.

SUN, R.W-Y.; CHE, C-M. *Coord. Chem. Rev.* v. 253, p. 1682-1691, 2009.

TAVEIRA, A. F.; *Síntese de amino-álcoois acoplados com derivados da D-galactose e da D-glicose, potenciais agentes antituberculose*. 2007. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2005.

TCI AMERICA disponível em <

:<http://www.tcichemicals.com/eshop/en/us/commodity/F0540/>> Acessado em: 01/02/2013

TIEKINK, E. R. T. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 42, p. 225-248, 2001.

TRÁVNICEK, Z.; STARHA, P.; VANCO, J.; SILHA, HOSEK, J.; SUCHÝ, P. J.; PRAZANOVÁ, G. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 55(10), p. 4568-79, 2012.

TSAI, C. Y.; SHIAU, A. L.; CHEN, S. Y.; CHEN, Y. H.; CHENG, P. C.; CHANG, M. Y.; CHEN, D. H.; CHOU, C. H.; WANG, C. R.; WU, C. L. *Arthritis Rheum.* v. 56, p. 544-554, 2007.

UCHÔA, F.D.T. *Síntese E Avaliação Da Atividade Antiinflamatória De 5-Benzilideno-3-(4-Clorobenzil)-Tiazolidina-2,4-Dionas*. 2004, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2004..

VENKATARAGHAVAN, R.; KASTURI, T. R. *Canadian Journal of Chemistry*, v. 42, p. 36-42, 1964.

VOHORA, D.; VOHORA, S. B. Elemental basis of epilepsy. *Trace Elem Electro.* v. 16, p. 109-23, 1999.

WILMAN, D. E. V. *Chemistry of Antitumor Agents*. Ed., Chapman an Hall, New York, cap. 2. 1990.

XIAOYONG, X.; XUHONG Q.; ZHONG L.; GONGHUA S. *Journal of Fluorine Chemistry*, v. 125, n. 7, p. 1159-1162, 2004.

YOSHIDA, S. I.; KATO, T.; SAKURADA, S.; KURONO, C.; YANG, J. P.; MATSUI, N.; SOJI, T.; OKAMATO, T. *Int Immunol.*, v. 11, p. 151-158, 1999.

ZAMORA, F.; RICO, S.; AMO-OCHOA, P. *J. Inorg. Biochem.* v. 68, p.257, 1997.

ZHANG, C. X.; LIPPARD, S. J. *Curr Opin Chem Biol.* v. 7, p. 481-489, 2003.

ZHU, S.; GORSKI, W.; POWELL, D. R.; WALMSLEY, J. A. *Inorganic Chemistry*, v. 45, p. 2688-2694, 2006.

ANEXO

Publicações obtidas durante a realização desse trabalho

I- Artigo publicado em periódico:

Chaves, Joana Darc S.; Neumann, Fernanda; Francisco, Thiago Martins; Corrêa, Charlane Cimini; Lopes, Miriam Teresa Paz; Silva, Heveline; **Fontes, Ana Paula S.**; **De Almeida, Mauro, V.**; Synthesis and cytotoxic activity of gold(I) complexes containing phosphines and 3-benzyl-1,3-thiazolidine-2-thione or 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione as ligands. *Chimica Acta*, v. 414, p. 85-90, 2014.

II- Resumos publicados em anais de congressos

a) NEUMANN, Fernanda; **CHAVES, Joana Darc Souza**; AGLIO, T. C.; SILVA, H. ; **FONTES, Ana Paula Soares**; **ALMEIDA, Mauro Vieira de**. Síntese e caracterização de dois novos complexos de ouro(I) com o ligante 3-(4-nitrobenzil)tiiazolidina-2-tiona. In: XXVII-Encontro da Sociedade Brasileira de Química MG, 2013, São João Del-Rei. XXVII-ERSBQ-MG, 2013.

b) SALLES, M. F. O.; **CHAVES, Joana Darc Souza**; NEUMANN, Fernanda; FRANCISCO, T. M.; CORREA, C. C.; SILVA, H.; **FONTES, Ana Paula Soares**; **ALMEIDA, Mauro Vieira de**. Síntese, caracterização e atividade citotóxica de um novo complexo de ouro(I) com o ligante 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona. In: VI Encontro da Rede Mineira de Química - Integração da Química no Estado de Minas Gerais, 2013, Itajubá. VI Encontro da Rede Mineira de Química - Integração da Química no Estado de Minas Gerais, 2013.

c) SALLES, M. F. O.; **CHAVES, Joana Darc Souza**; FRANCISCO, T. M. ; CORREA, C. C.; SILVA, H.; **FONTES, Ana Paula Soares**; **ALMEIDA, Mauro Vieira de**. Síntese de um novo complexo de ouro(I) com o ligante 4-nitro-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona. In: XXVII-Encontro da Sociedade Brasileira de Química MG, 2013, São João Del-Rei. XXVII-ERSBQ-MG, 2013.

d) **CHAVES, Joana Darc Souza**; **FONTES, Ana Paula Soares**; **ALMEIDA, Mauro Vieira de**. Síntese e avaliação Antituberculose de um novo complexo de ouro(I) com o ligante 6-desoxi-6-(3-tiazolidil-2-tiona)-1,2:3,4-di-O-isopropilideno-D-galactopiranosose.

In: XXVII-Encontro da Sociedade Brasileira de Química MG, 2013, São João Del-Rei. XXVII-ERSBQ-MG, 2013.

e) AGLIO, T. C.; **FONTES, Ana Paula Soares**; NEUMANN, Fernanda; **CHAVES, Joana Darc Souza**; **ALMEIDA, Mauro Vieira de**. Síntese e caracterização de dois novos complexos de ouro(I) com o ligante 3-benziltiazolidina-2-tiona. In: XXVI-ERSBQ, 2012, Ouro Preto. Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, 2012.

f) NEUMANN, Fernanda; **CHAVES, Joana Darc Souza**; GARCIA, H. C.; OLIVEIRA, L. F. C.; **FONTES, Ana Paula Soares**; **ALMEIDA, Mauro Vieira de**. Síntese e caracterização de um novo complexo de ouro(I) com o ligante 4-cloro-benzil mercaptana. In: 35ª Reunião Anual Sociedade Brasileira de Química, 2012, Águas de Lindóia. 35ª Reunião Anual Sociedade Brasileira de Química, 2012.

g) **CHAVES, Joana Darc Souza**; **ALMEIDA, Mauro Vieira de**; NEUMANN, Fernanda; **FONTES, Ana Paula Soares**. Síntese de Novos Complexos De Ouro(I) com ligante sulfurado derivado da D-galactose. In: XXV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, 2011, Lavras. Química de produtos naturais, 2011.