



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**AVALIAÇÃO QUÍMICA E ESTRUTURAL DE COMPOSTOS DERIVADOS DE  
CARBAZATOS**

EDUARDO DE ASSIS DUARTE

ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

1º/2019



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**AVALIAÇÃO QUÍMICA E ESTRUTURAL DE COMPOSTOS DERIVADOS DE  
CARBAZATOS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto de Química da  
Universidade de Brasília como requisito  
parcial para conclusão do curso de  
Bacharelado em Química.

EDUARDO DE ASSIS DUARTE

ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

1º/2019

## **Agradecimentos**

A Deus por minha vida e por todas as oportunidades que tive ao longo dela.

À minha família, meus pais Fernando e Aparecida e meu irmão Leonardo por todo o amor, apoio e incentivo que me deram ao longo da minha vida e no decorrer deste curso.

À minha namorada, Lizandra, por todo seu apoio, carinho e por estar sempre presente nos momentos de alegrias e frustrações desde antes mesmo de entrar na UnB.

À professora Claudia Cristina Gatto, por toda a sua orientação não apenas neste Trabalho, mas também nos projetos de Iniciação Científica. Agradeço também por sua paciência, dedicação e por todos os conhecimentos passados.

À professora Sílvia e ao professor João Batista pela colaboração ao aceitarem participar dessa banca.

Aos colegas do LASIC, Carolane, Cássia, Clarisse, Francielle, Gabriela, Isabelle, Márcio, Miguel, Pedro Marcon e Pedro Santiago, além todos os outros que já passaram pelo laboratório, pela companhia diária, pela ajuda que me deram, pela paciência e principalmente pela amizade.

A todos os amigos que conheci durante a graduação, por seu apoio e ajuda em diversos momentos de dificuldade dentro da Universidade.

Aos demais professores e técnicos do Instituto de Química da UnB que contribuíram para a minha formação acadêmica.

## RESUMO

Os carbazatos fazem parte de uma classe de compostos orgânicos classificados como bases de Schiff, e que despertam um elevado interesse científico na área da química inorgânica, devido ao seu potencial quelante, além de aplicações farmacológicas. O número de publicações relacionando carbazatos tanto como ligantes quanto seus complexos ainda é baixo, apesar de sua similaridade com semicarbazonas, hidrazonas e ditiocarbazatos, por exemplo. Esse trabalho descreve a síntese e elucidação cristalográfica, espectroscópica e computacional de dois novos ligantes, o 2-hidroxiacetofenona etilcarbazato (**hafec**) e o 2-hidroxiacetofenona benzilcarbazato (**hafbc**). Esses produtos formados podem ser empregados em reações de complexação com diferentes íons metálicos para a obtenção de complexos. Os dois ligantes sintetizados se cristalizaram de maneira adequada para a análise por difração de Raio X de monocristal, foram caracterizados também por métodos espectroscópicos na região do infravermelho e ultravioleta-visível. Além disso, foram avaliados também por ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e análise elementar de C, H e N. De maneira complementar, esses dois ligantes foram também submetidos a diversos cálculos computacionais, obtendo-se os espectros teóricos de infravermelho e de ultravioleta-visível para efeito de comparação com aqueles obtidos experimentalmente. Tornou-se possível também avaliar em quais orbitais ocorrem as transições eletrônicas e também designar com maior precisão quais sinais no espectro vibracional correspondem a determinadas ligações nas moléculas. Ainda com o auxílio computacional foram construídos o mapa de potencial eletrostático e as superfícies de Hirshfeld de cada uma das duas moléculas sintetizadas.

## ABSTRACT

The carbazates are part of a class of organic compounds classified as Schiff bases, and which arouse a high scientific interest in the field of inorganic chemistry due to its chelating potential, as well as pharmacological applications. The number of publications relating carbazates both as ligands and their complexes is still low, despite their similarity with semicarbazones, hydrazones and dithiocarbazates, for example. This work describes the crystallographic, spectroscopic and computational elucidation of two new ligands, 2-hydroxyacetophenone ethylcarbazate (hafec) and 2-hydroxyacetophenone benzylcarbazate (hafbc). These formed products can be used in complexation reactions with different metal ions to obtain complexes. The two synthesized ligands were suitably crystallized for single-crystal X-ray diffraction analysis; they were also characterized by infrared and ultraviolet-visible spectroscopic methods. In addition, they were also evaluated by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance and elemental analysis of C, H and N. In a complementary way, these two ligands were also submitted to several computational calculations, obtaining the theoretical infrared and ultraviolet-visible spectra for the purpose of comparison with those obtained experimentally. It has also been possible to evaluate in which orbital the electron transitions occur and also to designate with greater precision which signals in the vibrational spectrum correspond to certain bonds in the molecules. Also with the computational support the electrostatic potential map and the Hirshfeld surfaces of each of the two synthesized molecules were constructed.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	III
<b>ABSTRACT</b> .....	IV
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	VII
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	IX
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS</b> .....	X
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	7
<b>3. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	18
3.1 Materiais e Métodos.....	18
3.1.1. Reagentes e Solventes.....	18
3.1.2. Difração de Raios X.....	18
3.1.3. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho.....	19
3.1.4. Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível.....	19
3.1.5. Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ .....	20
3.1.6. Análise Elementar CHN.....	20
3.1.7. Ponto de Fusão (p.f.).....	20
3.1.8. Cálculos Computacionais.....	20
3.2. Síntese dos ligantes .....	20
3.2.1 Síntese do ligante 2-hidroxiacetofenona-etilcarbazato ( <b>hafec</b> ).....	21
3.2.2 Síntese do ligante 2-hidroxiacetofenona-benzilcarbazato ( <b>hafbc</b> ).....	21
3.3 Síntese dos complexos.....	22
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	23
4.1. Rendimento, Ponto de Fusão e Análise Elementar dos ligantes.....	24
4.2. Análise Estrutural do 2-hidroxiacetofenona-etilcarbazato ( <b>hafec</b> ).....	24
4.3. Análise Estrutural do 2-hidroxiacetofenona-benzilcarbazato ( <b>hafbc</b> ).....	28
4.4. Cálculos Computacionais de Otimização das Estruturas.....	32
4.5. Mapas de Potencial Eletrostático dos Ligantes.....	34
4.6. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho.....	35
4.7. Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta-Visível.....	37
4.8. Superfícies de Hirshfeld.....	41
4.9. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ .....	45

4.9.1	Análise de Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ para o ligante <b>hafec</b> .....	46
4.9.2	Análise de Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ para o ligante <b>hafbc</b> .....	47
<b>5.</b>	<b>CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</b> .....	<b>50</b>
<b>6.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>53</b>
<b>7.</b>	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>57</b>
	<b>APÊNDICE I</b> .....	<b>58</b>
	<b>APÊNDICE II</b> .....	<b>59</b>
	<b>APÊNDICE III</b> .....	<b>61</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.1.</b> Estrutura geral de uma base de Schiff, sendo o substituinte R <sub>1</sub> um grupo alquila ou arila e os substituintes R <sub>2</sub> e R <sub>3</sub> grupos alquila, arila ou hidrogênio.....	2
<b>Figura 1.2.</b> Estrutura geral dos carbazatos, sendo os substituintes R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> e R <sub>3</sub> grupos alquilas ou arilas.....	3
<b>Figura 1.3.</b> Mecanismo proposto para a síntese de ligantes carbazatos por catálise ácida. Os substituintes R <sub>1</sub> e R <sub>3</sub> podem ser grupos alquilas ou arilas, já o substituinte R <sub>2</sub> pode ser hidrogênio, grupo alquila ou arila.....	4
<b>Figura 1.4.</b> Tautomerismo ceto-enólico dos ligantes carbazatos.....	5
<b>Figura 2.1.</b> Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo [Co(dffbhc) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> . O íon BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> foi omitido dessa representação para maior clareza. Devido à complexidade da estrutura, foram feitas representações em dois ângulos diferentes. CIF disponível em CCDC: 883136.....	8
<b>Figura 2.2.</b> Representação da estrutura cristalina e molecular dos compostos [Ni(dffbhc)(OCN)] <b>(a)</b> , [Ni(dffbhc)(SCN)] <b>(b)</b> e [Ni(dffbhc)(N <sub>3</sub> )]·2CH <sub>3</sub> OH <b>(c)</b> . <b>(a)</b> CIF disponível em CCDC: 937298, <b>(b)</b> CIF disponível em CCDC: 937299 e <b>(c)</b> CIF disponível em CCDC: 93730.....	10
<b>Figura 2.3.</b> Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo [Ni(NCS) <sub>2</sub> (dmcbc) <sub>2</sub> ]·2H <sub>2</sub> O. CIF disponível em CCDC: 1453787.....	12
<b>Figura 2.4.</b> Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo [Co(NCS) <sub>2</sub> (dmcbc) <sub>2</sub> ]. CIF disponível em CCDC: 1453786.....	13
<b>Figura 2.5.</b> Representação da estrutura cristalina e molecular do composto [Mn(NCS) <sub>2</sub> (3apbc) <sub>4</sub> ]·2CH <sub>3</sub> OH. CIF indisponível.....	15
<b>Figura 3.1.</b> Esquema de síntese do ligante <b>hafec</b> .....	21
<b>Figura 3.2.</b> Esquema de síntese do ligante <b>hafbc</b> . .....	21
<b>Figura 4.1.</b> Projeção ORTEP do ligante <b>hafec</b> . Elipsóides térmicos representados a nível de probabilidade de 30%.....	26
<b>Figura 4.2.</b> <b>(a)</b> Cella unitária do composto <b>hafec</b> no plano <i>bc</i> . <b>(b)</b> Diagrama referente ao grupo espacial <i>P</i> <sub>21</sub> / <i>c</i> da <i>International Tables for Crystallography</i> <sup>40</sup> .....	28
<b>Figura 4.3.</b> Projeção ORTEP do ligante <b>hafbc</b> . Elipsóides térmicos representados a nível de probabilidade de 30%.....	30
<b>Figura 4.4.</b> <b>(a)</b> Cella unitária do composto <b>hafbc</b> no plano <i>bc</i> . <b>(b)</b> Diagrama referente ao grupo espacial <i>P</i> <sub>21</sub> / <i>n</i> da <i>International Tables for Crystallography</i> <sup>40</sup> .....	32

<b>Figura 4.5.</b> Mapa de potencial eletrostático ( <b>hafec</b> ). A coloração vermelha mostra alta densidade de carga negativa e a azul mostra deficiência de carga negativa.....	34
<b>Figura 4.6.</b> Mapa de potencial eletrostático ( <b>hafbc</b> ). A coloração vermelha mostra alta densidade de carga negativa e a azul mostra deficiência de carga negativa.....	35
<b>Figura 4.7.</b> Espectro de absorção molecular na região do ultravioleta-visível para o <b>hafec</b> .....	38
<b>Figura 4.8.</b> Espectro de absorção molecular de ultravioleta-visível para o <b>hafbc</b> .....	38
<b>Figura 4.9.</b> Espectro de absorção eletrônica computacional na região do ultravioleta-visível para o <b>hafec</b> .....	40
<b>Figura 4.10.</b> Espectro de absorção eletrônica computacional na região do ultravioleta-visível para o <b>hafbc</b> .....	40
<b>Figura 4.11.</b> Orbitais moleculares envolvidos na transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do composto <b>hafec</b> ..	41
<b>Figura 4.12.</b> Orbitais moleculares envolvidos na transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do composto <b>hafbc</b> ..	41
<b>Figura 4.13.</b> Superfície de Hirshfeld do agente complexante <b>hafec</b> nas funções $d_{norm}$ ..	43
<b>Figura 4.14.</b> Superfície de Hirshfeld do agente complexante <b>hafbc</b> nas funções $d_{norm}$ ..	43
<b>Figura 4.15.</b> Gráficos de impressão digital total e das principais interações do ligante <b>hafec</b> .....	44
<b>Figura 4.16.</b> Gráficos de impressão digital total e das principais interações do ligante <b>hafbc</b> .....	45
<b>Figura A1.1.</b> Espectros na Região do Infravermelho dos ligantes <b>hafec</b> (em cima) e <b>hafbc</b> (embaixo).....	58
<b>Figura A1.2.</b> Espectro de absorção eletrônica computacional na região do ultravioleta-visível para o <b>hafec</b> em acetonitrila.....	59
<b>Figura A1.3.</b> Espectro de absorção eletrônica computacional na região do ultravioleta-visível para o <b>hafec</b> em N,N-dimetilformamida.....	59
<b>Figura A1.4.</b> Espectro de absorção eletrônica computacional na região do ultravioleta-visível para o <b>hafbc</b> em acetonitrila.....	60
<b>Figura A1.5.</b> Espectro de absorção eletrônica computacional na região do ultravioleta-visível para o <b>hafbc</b> em N,N-dimetilformamida.....	60
<b>Figura A1.6.</b> Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ dos ligantes <b>hafec</b> (em cima) e <b>hafbc</b> (embaixo).....	61
<b>Figura A1.7.</b> Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$ dos ligantes <b>hafec</b> (em cima) e <b>hafbc</b> (embaixo).....	62

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 4.1.</b> Dados de ponto de fusão, rendimento dos compostos e análise elementar.....	24
<b>Tabela 4.2</b> – Coleta de intensidades e refinamento da estrutura cristalina do ligante <b>hafec</b> .....	25
<b>Tabela 4.3.</b> Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o ligante <b>hafec</b> .....	27
<b>Tabela 4.4</b> – Coleta de intensidades e refinamento da estrutura cristalina do ligante <b>hafbc</b> .....	29
<b>Tabela 4.5.</b> Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o ligante <b>hafbc</b> .....	31
<b>Tabela 4.6.</b> Comparativo dos RMSD em relação ao experimental (Å).....	33
<b>Tabela 4.7.</b> Frequências de estiramento e deformação angular (em $\text{cm}^{-1}$ ) dos principais modos de vibração presentes nos espectros dos ligantes <b>hafec</b> e <b>hafbc</b> .....	36
<b>Tabela 4.8.</b> Comparativo experimental/teórico entre as frequências de estiramento e deformação angular (em $\text{cm}^{-1}$ ) dos principais modos de vibração presentes nos espectros dos ligantes <b>hafec</b> e <b>hafbc</b> . (Exp. = Experimental e Calc. = Cálculo computacional)....	37
<b>Tabela 4.9.</b> Resultados da espectroscopia de absorção molecular dos ligantes <b>hafec</b> e <b>hafbc</b> . Os valores de $\log \epsilon$ são mostrados entre parênteses. ....	37
<b>Tabela 4.10.</b> Resultados da espectroscopia eletrônica computacional dos ligantes <b>hafec</b> e <b>hafbc</b> .....	39
<b>Tabela 4.11.</b> Interações intermoleculares e suas respectivas distâncias encontradas nos ligantes <b>hafec</b> e <b>hafbc</b> .....	45
<b>Tabela 4.12.</b> Valores de deslocamento químico ( $\delta$ ) dos núcleos de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ obtidos nas análises de ressonância magnética nuclear do ligante <b>hafec</b> .....	46
<b>Tabela 4.13.</b> Valores de deslocamento químico ( $\delta$ ) dos núcleos de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ obtidos nas análises de ressonância magnética nuclear do ligante <b>hafbc</b> .....	47

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

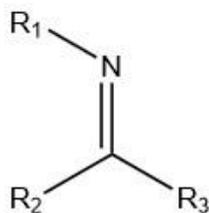
CIF	<i>Crystallographic Information File</i> – Arquivo com todas as informações cristalográficas de uma estrutura.
CCDC	<i>The Cambridge Crystallographic Data Centre</i> – Repositório de Arquivos .CIF. Disponível em <a href="http://www.ccdc.cam.ac.uk">http://www.ccdc.cam.ac.uk</a> .
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dffbhc	(2E)-2-[2-(difenilfosfina)benzilideno]hidrazinacarboxilato
HeLa	Células de Câncer de Colo de Útero
FemX	Células de Melanoma
LS-174	Células de Câncer de Cólon
HSL	Enzima Lipase Hormônio-Sensível
IC <sub>50</sub>	Concentração necessária para inibir 50% das células
HSA	Albumina sérica humana
K562	Células de Leucemia
dmcbc	dimetilcetona benzilcarbazato
CT-DNA	DNA de células do timo de bezerros “ <i>calf thymus DNA</i> ”
EB-CT-DNA	Brometo de Etídio ligado ao DNA de células do timo de bezerros
3apbc	3-acetilpiridinabenzilcarbazato
TG	Termogravimetria
DTA	Análise Térmica Diferencial
hafec	2-hidroxiacetofenona-etilcarbazato
hafbc	2-hidroxiacetofenona-benzilcarbazato
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
DMSO	Dimetilsulfóxido
MRC5	Linhagem de células sadias de fibroblastos de pulmão humano
UV-Vis	Espectroscopia no Ultravioleta-Visível
v	Estiramento
δ	Deslocamento químico
dmf, DMF	N,N-dimetilformamida
MeOH	Metanol
MeCN	Acetonitrila

# ***INTRODUÇÃO***

## 1. INTRODUÇÃO

A Química Bioinorgânica é uma divisão da Química Inorgânica que começou a se desenvolver a partir de 1908, quando Paul Ehrlich, em busca de um tratamento para a sífilis começou a fazer uso de compostos de coordenação contendo elementos metálicos, como o arsênio, por exemplo.<sup>1</sup> Desde então, tem crescido consideravelmente o interesse pela síntese e estudo de complexos, visto a importância que esse tipo de composto poderia ter. Pode-se citar também a síntese do composto cis-diaminodicloretoplatina(II), conhecido como cisplatina, realizada por Barnett Rosenberg em 1965 que é de extrema relevância medicinal e o foi largamente utilizado no combate a diferentes tipos de câncer, sendo encontrado em uso até os dias atuais.<sup>2-5</sup>

Grande parte dos trabalhos envolvendo o estudo de compostos de coordenação na Química Bioinorgânica apresentam em sua constituição ligantes conhecidos como bases de Schiff.<sup>6-8</sup> As bases de Schiff estão em contínuo estudo, uma vez que permitem a síntese de complexos metálicos estáveis com potencial e interesse para aplicações em diversos campos da ciência<sup>9-10</sup>, inclusive com papel farmacológico.<sup>11-13</sup> Na Figura 1.1 está representada a estrutura geral de uma base de Schiff.



**Figura 1.1.** Estrutura geral de uma base de Schiff, sendo o substituinte  $R_1$  um grupo alquila ou arila e os substituintes  $R_2$  e  $R_3$  grupos alquila, arila ou hidrogênio.

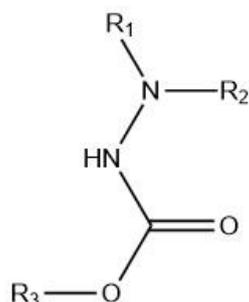
Os carbazatos são moléculas orgânicas que apresentam diferentes heteroátomos em sua estrutura, proporcionando a coordenação com diferentes metais de transição, se ligando de diferentes formas ao metal e variadas geometrias.<sup>14-16</sup> Explorando essas características complexantes, podem ser obtidos compostos de interesse biológico e farmacológico.

Os carbazatos são considerados bases de Schiff, e diferentemente de compostos com estruturas semelhantes, como é o caso das hidrazonas,<sup>17</sup> semicarbazonas<sup>18</sup> e ditiocarbazatos,<sup>19</sup> entre outros, ainda não existem muitos estudos específicos sobre os carbazatos. Com base nos estudos feitos sobre os compostos de coordenação derivados

dos ligantes acima citados e devido a sua semelhança estrutural com os carbazatos, espera-se que seus mecanismos de ação se apresentem de forma similar.

Trabalhos publicados ao longo dos últimos anos mostram que complexos formados por ligantes derivados de carbazatos demonstraram atividades citotóxicas e antibacterianas.<sup>17</sup> Em estudos a respeito da diabetes tipo dois, esses ligantes têm a capacidade de atuar como inibidores da enzima lipase hormônio-sensível (HSL), que é catalisadora da primeira e segunda etapa de quebra de triglicerídeos.<sup>21</sup> Pode ser citada a sua capacidade inibitória da fase epimastigota do *Trypanosoma cruzi*, protozoário causador da doença de Chagas.<sup>22</sup> E por fim, outras análises realizadas também sugerem que os compostos de coordenação com esses ligantes são promissores agentes antitumorais.<sup>23</sup>

A Figura 1.2 ilustra a estrutura química de um carbazato, existem nessa estrutura básica átomos de oxigênio que podem se ligar ao centro metálico utilizando seus pares de elétrons não ligantes, além de três posições onde podem ser inseridos variados substituintes, possibilitando a síntese de um grande número de derivados de carbazatos.

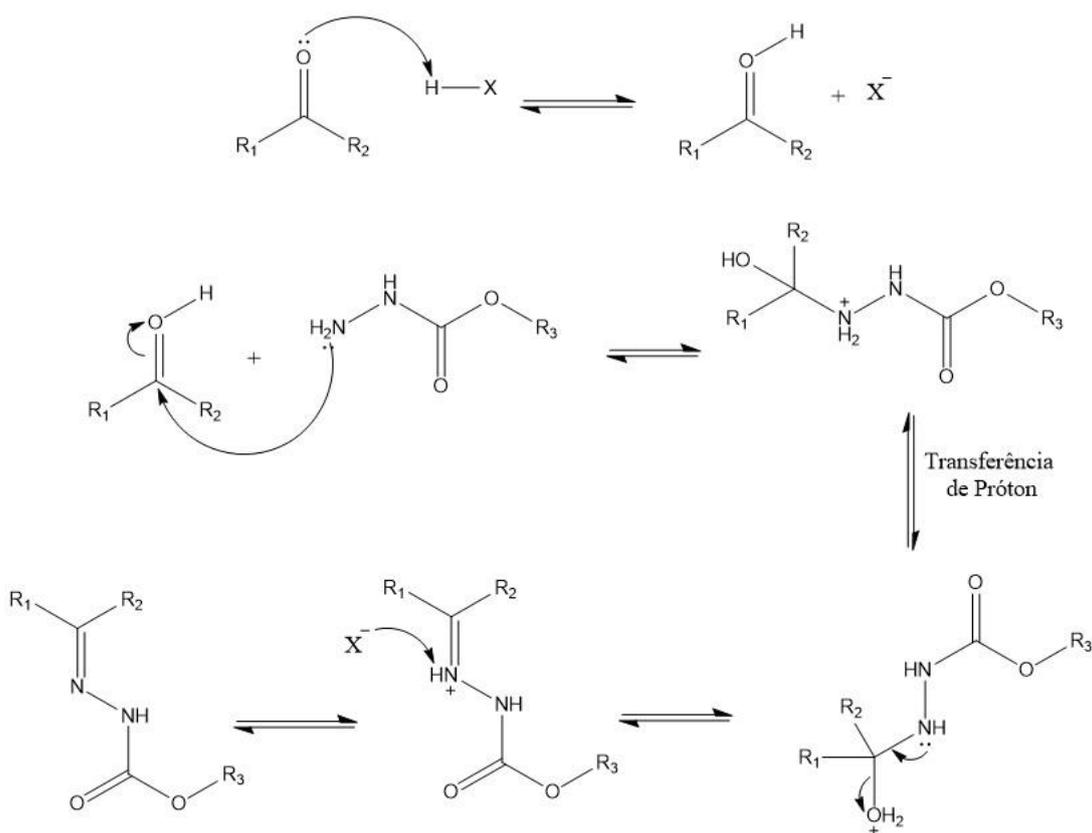


**Figura 1.2.** Estrutura geral dos carbazatos, sendo os substituintes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> grupos alquilas ou arilas.

Nos organismos dos seres vivos são encontrados diferentes elementos metálicos, devido ao fato de que podem interagir com os sistemas biológicos, como ocorrem nas proteínas e até mesmo no DNA, desempenhando funções importantes. Por exemplo o cobalto, utilizado no tratamento e prevenção da anemia por meio da vitamina B12<sup>24</sup>, enquanto que o cobre está presente em um grande número de proteínas estruturais e enzimáticas. Sua atuação se dá em reações de oxidação de ligações C–H, nas quais funciona como um intermediário na transferência de elétrons.<sup>25</sup> Assim, ele pode ser encontrado em enzimas envolvidas na respiração celular, na defesa contra radicais-livres, em funções de neurotransmissão e também intervém no metabolismo celular do ferro.<sup>26,27</sup> Pode-se citar também o níquel, presente nas enzimas ureases, que são

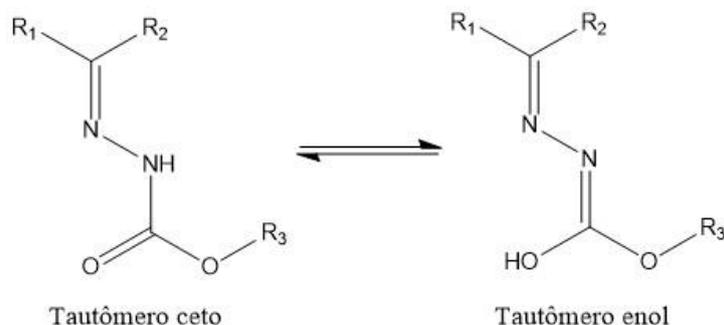
caracterizadas por sua propriedade catalítica na hidrólise da ureia a amônia e ácido carbônico.<sup>28-30</sup>

A síntese desses agentes complexantes é feita por meio da reação de um derivado de carbazato com uma cetona ou aldeído. A formação do produto é explicada por uma reação de formação de imina, a qual é favorecida em meio levemente ácido. Inicialmente ocorre a protonação do átomo de oxigênio da carbonila do aldeído ou cetona usado na reação. Posteriormente o carbono da carbonila sofre um ataque nucleofílico de um par de elétrons do nitrogênio primário do carbazato. Ocorre em seguida uma transferência de próton, que libera água ao meio reacional, favorecendo que ocorra um segundo ataque nucleofílico, formando então um íon imínio, que após perder seu hidrogênio para a base conjugada do ácido do meio, forma a imina que é o ligante de interesse. A Figura 1.3 demonstra o mecanismo proposto da síntese de um carbazato.



**Figura 1.3.** Mecanismo proposto para a síntese de ligantes carbazatos por catálise ácida. Os substituintes R<sub>1</sub> e R<sub>3</sub> podem ser grupos alquilas ou arilas, já o substituinte R<sub>2</sub> pode ser hidrogênio, grupo alquila ou arila.

A estrutura desses ligantes tem ainda a capacidade de apresentar tautomerismo ceto-enólico, como mostrado na Figura 1.4. A presença do tautomerismo na estrutura desses compostos possibilita que se tenham variações nos tipos de coordenação ao centro metálico, viabilizando a formação de diversos tipos de complexos.



**Figura 1.4.** Tautomerismo ceto-enólico dos ligantes carbazatos.

Tendo em vista todos os aspectos acima citados, esse Trabalho de Conclusão de Curso teve como objetivo principal a síntese e caracterização de novos ligantes derivados de carbazatos, além de diversas tentativas de síntese e caracterização de seus complexos metálicos, visando a obtenção de novos compostos que possam vir a apresentar alguma atividade citotóxica e que possa ser explorada farmacologicamente.

Dessa forma, os objetivos específicos deste trabalho foram:

- I. Sintetizar ligantes do tipo carbazato;
- II. Realizar reações de complexação com os ligantes obtidos e diferentes íons metálicos;
- III. Elucidar as estruturas cristalinas e moleculares utilizando a técnica de difração de raios X de monocristal dos compostos obtidos;
- IV. Complementar a caracterização estrutural dos produtos obtidos por meio de técnicas espectroscópicas, análise elementar e ponto de fusão;
- V. Suportar e comparar os resultados obtidos experimentalmente mediante o uso de dados teóricos obtidos a partir de cálculos computacionais;

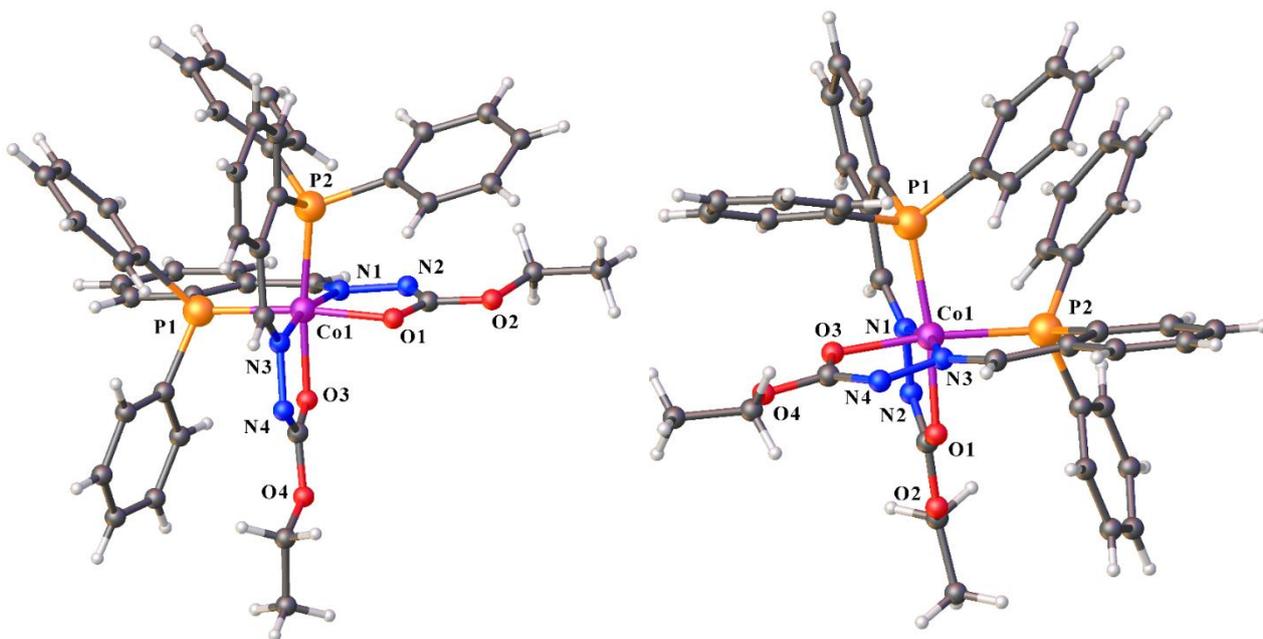
VI. Analisar o mapa de potencial eletrostático e as superfícies de Hirshfeld das moléculas sintetizadas.

***FUNDAMENTAÇÃO  
TEÓRICA***

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O número de publicações a respeito de complexos de metais de transição com a classe de ligantes de interesse desse Trabalho de Conclusão de Curso ainda é bastante reduzido, porém é de suma importância que sejam analisados os trabalhos relatados até o momento com o intuito de se compreender quais os rumos que esse tipo de pesquisa tem tomado e poder delimitar uma estratégia de trabalho.

Em 2013 Milenković e colaboradores<sup>14</sup> publicaram a síntese, caracterização e atividade biológica de um complexo de cobalto(III). O complexo foi sintetizado a partir de uma reação de condensação do ligante (2E)-2-[2-(difenilfosfina)benzilideno]hidrazinacarboxilato (dffbhc) e o sal  $\text{Co}(\text{BF}_4) \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  em etanol. O complexo obtido se cristalizou no sistema monoclinico com grupo espacial  $P2_1/n$ . Na Figura 2.1 está representada a estrutura cristalina e molecular do complexo  $[\text{Co}(\text{dffbhc})_2]\text{BF}_4$ .<sup>14</sup>



**Figura 2.1.** Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo  $[\text{Co}(\text{dffbhc})_2]\text{BF}_4$ . O íon  $\text{BF}_4^-$  foi omitido dessa representação para maior clareza. Devido à complexidade da estrutura, foram feitas representações em dois ângulos diferentes. CIF disponível em CCDC: 883136. Adaptado de Milenković et al.<sup>14</sup>

No composto formado observa-se que o cobalto apresenta uma geometria octaédrica distorcida se coordenando aos átomos doadores fósforo, nitrogênio e oxigênio da estrutura desprotonada do ligante, sendo eles o átomo de fósforo da

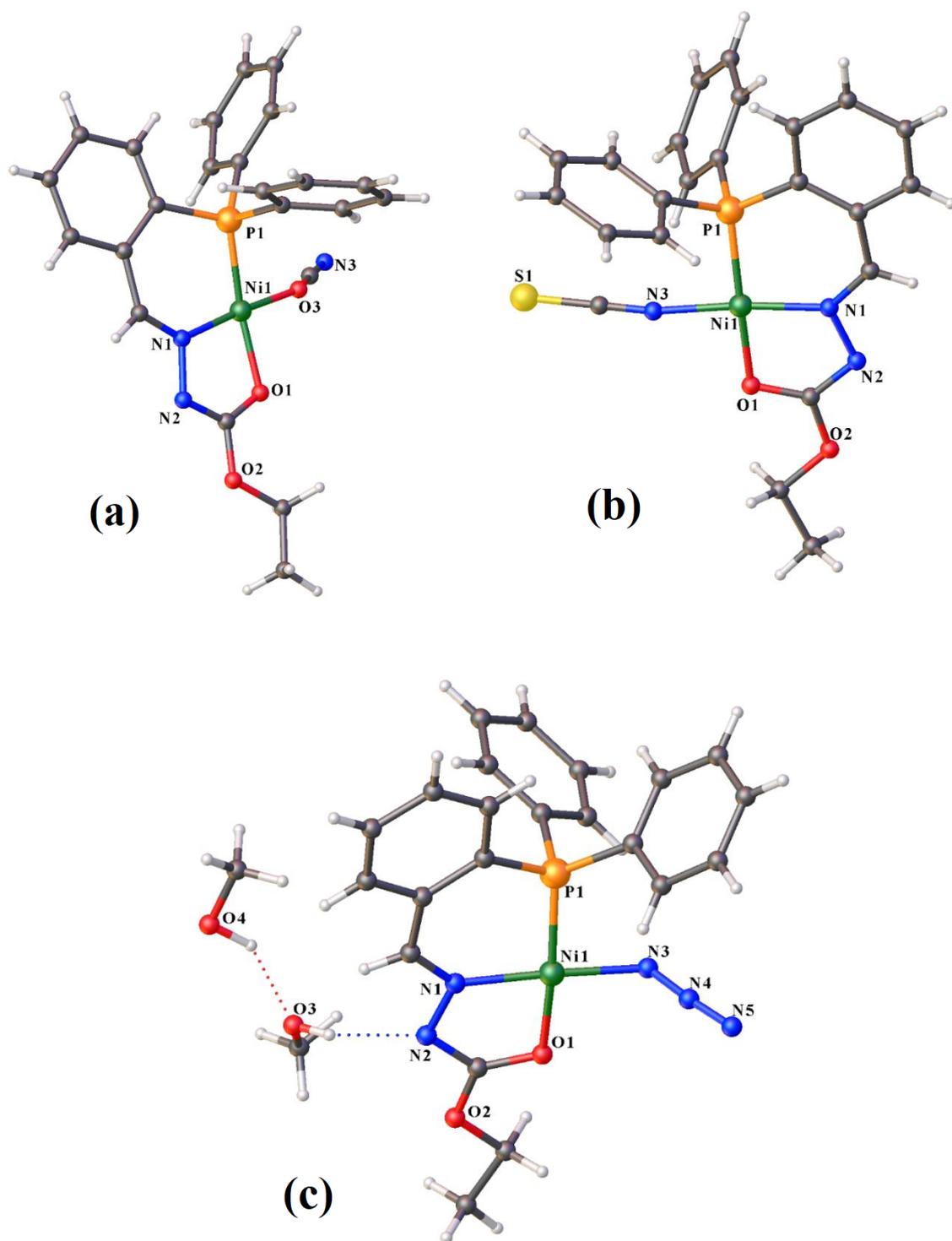
trifenilfosfina, o átomo de nitrogênio da imina e o oxigênio da carbonila. Existe também um íon  $\text{BF}_4^-$  como contra-íon para balancear a carga positiva do complexo.<sup>14</sup>

Nesse trabalho, além da caracterização da estrutura do complexo, foram avaliados seu potencial citotóxico e antimicrobiano. Para o estudo antimicrobiano foram usadas sete cepas de bactérias, entre elas bactérias Gram-positivas e bactérias Gram-negativas. O complexo sintetizado apresentou uma moderada atividade antimicrobiana muito mais pronunciada que o ligante livre ou que o sal de cobalto. Os valores observados se aproximaram bastante aos obtidos pelo medicamento Cefotaxima, que é utilizado para o tratamento de infecções microbianas.<sup>14</sup>

No caso da sua citotoxicidade, foram feitos ensaios com células de câncer de colo de útero (HeLa), melanoma (FemX), de câncer de cólon (LS-174) e a uma linhagem de células saudáveis (MRC-5). O complexo apresentou aproximadamente o dobro de atividade quando comparado a cisplatina nos casos de células de câncer de colo de útero e melanoma e aproximadamente o triplo de atividade no caso do câncer de cólon. Foi observado também que existe uma seletividade pelas células HeLa em comparação às outras células de tumor e a linhagem de células normais. Além disso, o composto de coordenação apresentou resultados de  $\text{IC}_{50}$  pelo menos doze vezes melhor que o ligante livre.<sup>14</sup>

No ano de 2014 Milenković e colaboradores<sup>15</sup> publicaram um artigo no qual foi tratada a síntese, caracterização e estudo das atividades biológicas de três complexos de níquel(II). Os complexos foram sintetizados por meio de reações de condensação, sendo o ligante utilizado o mesmo descrito anteriormente, (2E)-2-[2-(difenilfosfina)benzilideno]hidrazinacarboxilato (dffbhc).<sup>15</sup>

As reações de síntese foram feitas em etanol, sendo usados os sais  $\text{Ni}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  e foram usados também  $\text{NaOCN}$ ,  $\text{NH}_4\text{NCS}$  e  $\text{NaN}_3$ , como fonte de íons cianeto, tiocianato e azida, respectivamente. Os complexos  $[\text{Ni}(\text{dffbhc})(\text{OCN})]$  e  $[\text{Ni}(\text{dffbhc})(\text{SCN})]$  se cristalizaram no sistema monoclinico com grupo espacial  $P2_1/n$ , enquanto o  $[\text{Ni}(\text{dffbhc})(\text{N}_3)]$  se cristalizou no sistema triclinico com grupo espacial  $P\bar{1}$ .<sup>15</sup> Na Figura 2.2 estão representadas as estruturas cristalinas e moleculares do composto de coordenação relatados.



**Figura 2.2.** Representação da estrutura cristalina e molecular dos compostos  $[\text{Ni}(\text{dffhc})(\text{OCN})]$  (a),  $[\text{Ni}(\text{dffhc})(\text{SCN})]$  (b) e  $[\text{Ni}(\text{dffhc})(\text{N}_3)] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$  (c). (a) CIF disponível em CCDC: 937298, (b) CIF disponível em CCDC: 937299 e (c) CIF disponível em CCDC: 937300. Adaptado de Milenković et al.<sup>15</sup>

Nos compostos formados é possível observar que o átomo de níquel se coordenou em uma geometria quadrado planar distorcida com os seguintes ângulos O3–Ni1–N1 de 175,18(7)° e O1–Ni1–P1 de 168,64(4)° no complexo **(a)**, N3–Ni1–N1 de 174,94(8)° e O1–Ni1–P1 de 173,10(5)° no complexo **(b)** e N1–Ni1–N3 de 175,37(8)° e O1–Ni1–P1 de 169,19(5)° no complexo **(c)** através da estrutura desprotonada do tautômero enol do ligante, sendo os átomos doadores o fósforo da trifenilfosfina, o nitrogênio da imina e o oxigênio da carbonila. Além disso, o quarto sítio de coordenação foi ocupado pelos íons  $\text{OCN}^-$ ,  $\text{SCN}^-$  e  $\text{N}_3^-$  em cada um dos casos, neutralizando a carga positiva do níquel.<sup>15</sup>

A atividade antifúngica desses compostos foi verificada frente a oito cepas de fungos e todos eles demonstraram uma significativa atividade antifúngica em geral maior do que a do ligante livre, sendo inativos a apenas uma cepa de fungos. A natureza não eletrolítica dos complexos pode ter facilitado o transporte deles pelas membranas biológicas.<sup>15</sup>

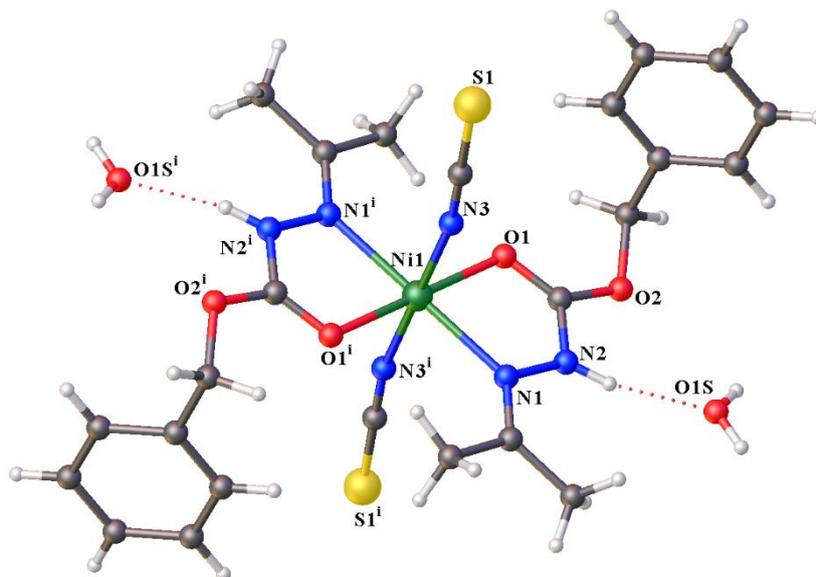
No caso dos testes de atividade antibacteriana os resultados foram menos expressivos, de forma que apenas o composto contendo a azida,  $[\text{Ni}(\text{dffbhc})(\text{N}_3)]$  apresentou atividade antibacteriana. Entretanto, todos eles apresentaram atividade citotóxica frente a todas as linhagens de células e demonstrando preferência pela linhagem de células de leucemia (K562). O complexo  $[\text{Ni}(\text{dffbhc})(\text{N}_3)]$  teve sua toxicidade nas células K562 aproximadamente quatro vezes maior do que nas células saudáveis MRC-5, fato interessante, uma vez que para a cisplatina não existe essa seletividade, não diferenciando no grau de toxicidade nas células cancerosas e saudáveis.<sup>15</sup>

Ao fazer uma comparação entre os compostos de coordenação desses dois artigos apresentados, além de outros da mesma autora<sup>14,15,20</sup>, pode-se notar que em complexos de geometria octaédrica existe uma atividade antibacteriana muito mais elevada ao se comparar com os quadrados planares, isso indica que a seletividade da atividade antimicrobiana pode estar relacionada com a geometria e natureza eletrolítica desses compostos.<sup>14,15,20</sup>

No ano de 2016, Nithya et al.<sup>31</sup> publicaram um trabalho a respeito da síntese e caracterização de um complexo de cobalto(II) e um de níquel(II), além do estudo da interação *in vitro* deles com o DNA e com a albumina sérica humana (HSA), proteína abundante no plasma sanguíneo humano.<sup>31</sup>

A síntese dos complexos se deu por meio da reação de condensação na qual foram adicionados carbazatos de benzila, tiocianato de amônio e nitrato de níquel na proporção de 2:2:1, respectivamente, depois foi adicionada a dimetilcetona em excesso. Para o complexo de cobalto a reação feita foi idêntica, mudando apenas o sal de níquel pelo nitrato de cobalto. Nesse modelo de síntese, o ligante é gerado in situ e ocorre a coordenação ao centro metálico em apenas uma reação, diferentemente dos casos apresentados anteriormente, nos quais primeiramente o ligante era sintetizado e posteriormente era feita a reação de complexação.<sup>31</sup>

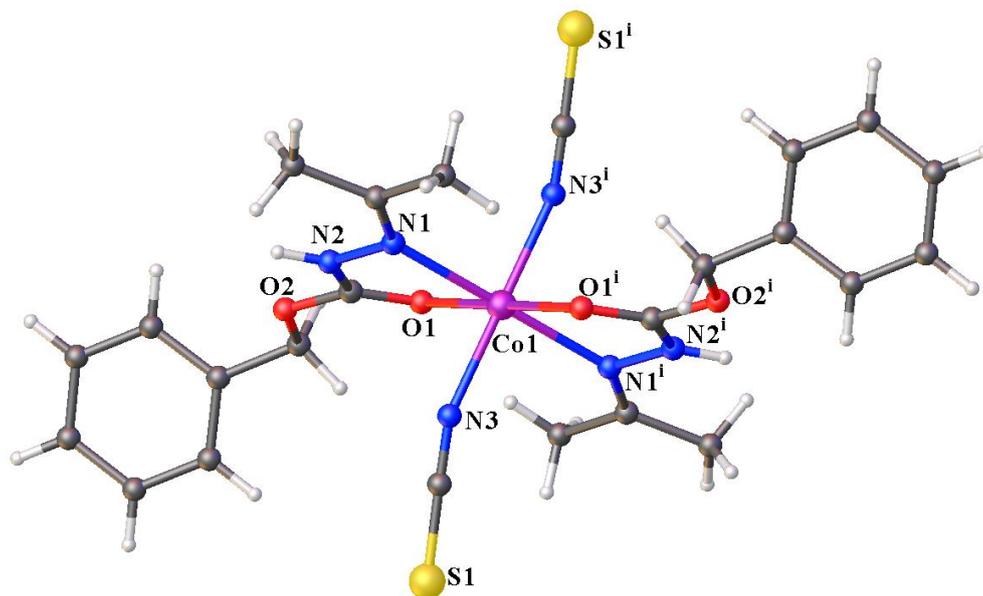
O composto  $[\text{Ni}(\text{NCS})_2(\text{dmcbc})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , no qual o ligante dmcbc é o dimetilcetonabenzilcarbazato, cristalizou-se no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $P2_1/n$ .<sup>31</sup> Na Figura 2.3 tem-se a representação da estrutura cristalina e molecular desse complexo.



**Figura 2.3.** Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo  $[\text{Ni}(\text{NCS})_2(\text{dmcbc})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . CIF disponível em CCDC: 1453787. Adaptado de Nithya et al.<sup>31</sup>

Observa-se que o níquel(II) se coordenou em uma geometria octaédrica distorcida aos átomos doadores *NO* de duas moléculas do ligante em seu tautômero cetônico. Os sítios de coordenação foram os átomos de nitrogênio da imina e o oxigênio da carbonila de cada uma das moléculas do ligante. Completam a esfera de coordenação do centro metálico dois íons  $\text{NCS}^-$  trans entre si e que neutralizam a carga do complexo. Também estão presentes duas moléculas de água na estrutura cristalina.<sup>31</sup>

De maneira semelhante, para o complexo  $[\text{Co}(\text{NCS})_2(\text{dmcbc})_2]$ , ocorreu a cristalização no sistema cristalino monoclinico e seu grupo espacial é o  $P2_1/c$ .<sup>31</sup> Na Figura 2.4 é demonstrada a representação da estrutura cristalina e molecular desse complexo.



**Figura 2.4.** Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo  $[\text{Co}(\text{NCS})_2(\text{dmcbc})_2]$ . CIF disponível em CCDC: 1453786. Adaptado de Nithya et al.<sup>31</sup>

Nesse outro complexo é observado que o átomo de cobalto se coordenou também em uma geometria octaédrica distorcida aos átomos doadores *NO* da estrutura de duas moléculas do ligante em seu tautômero cetônico. Os sítios de coordenação foram os átomos de nitrogênio da imina e o oxigênio da carbonila de cada molécula do ligante. A formação do octaédrico se deu pela coordenação de mais dois íons  $\text{NCS}^-$  trans entre si que neutralizam a carga do complexo.<sup>31</sup>

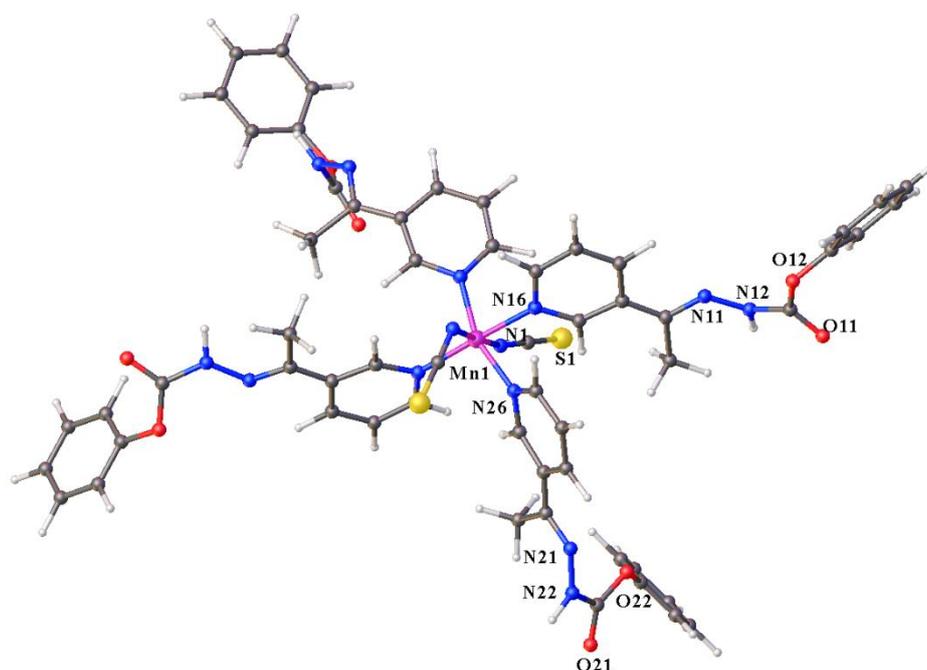
Os estudos entre a interação dos complexos e o CT-DNA, (DNA de células do timo de bezerros “*calif thymus DNA*”), se deu por métodos espectroscópicos de absorção e emissão e seus resultados indicaram que o modo de interação entre os complexos e o DNA se dava pela intercalação parcial das ligações. Nos ensaios de competitividade de ligação com o EB-CT-DNA (EB = brometo de etídio), foi mostrado que os complexos têm a habilidade de remover o brometo de etídio do EB-CT-DNA, confirmando que existe a intercalação parcial das ligações entre os compostos de coordenação e o DNA. Além disso, os mesmos resultados foram obtidos por estudos de

“Molecular Docking” por meio do *software* Autodock4.0, corroborando com os dados experimentais.<sup>31</sup>

A albumina sérica humana (HSA) é a proteína mais abundante no plasma sanguíneo, e apresenta diversas funções de grande importância para o organismo, como a manutenção da pressão osmótica, transporte de ácidos graxos livres, transporte de hormônios lipossolúveis, além de facilitarem o transporte de ligantes endógenos e exógenos, como por exemplo, aminoácidos e metais como cobre, zinco e cálcio.<sup>32</sup> Nesse trabalho foi avaliada a interação entre os dois complexos obtidos e a HSA, e foi constatado que existe uma forte ligação entre os complexos e a proteína. Adicionalmente o estudo teórico de “Molecular Docking” mostrou que a interação é do tipo hidrofóbica e se dá no subdomínio IIA da proteína, complementando as técnicas experimentais de análise.<sup>31</sup>

Em 2017, os mesmos autores do artigo anterior voltaram a publicar um estudo sobre carbazatos<sup>33</sup>. Nesse caso, foi sintetizado um complexo de manganês(II), com estrutura molecular e cristalina bastante diferente dos que foram apresentados até o momento. Nesse trabalho foi discutida a síntese e caracterização por difração de raios X de monocristal e métodos espectroscópicos, além da avaliação de sua decomposição térmica e ensaios de atividade biológica.<sup>33</sup>

O composto foi sintetizado da seguinte forma: a uma solução metanólica de benzil-carbazato e tiocianato de amônio, adicionou-se uma solução aquosa de  $Mn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  e foi adicionada a 3-acetilpiridina ao final, nesse caso o ligante também foi gerado in situ e ocorreu a coordenação ao centro metálico em apenas uma reação. O composto  $[Mn(NCS)_2(3apbc)_4] \cdot CH_3OH$ , no qual o ligante 3apbc é o 3-acetilpiridinabenzilcarbazato, cristalizou-se no sistema cristalino triclinico e grupo espacial  $P\bar{1}$ .<sup>33</sup> A estrutura cristalina e molecular desse complexo foi representada na Figura 2.5.



**Figura 2.5.** Representação da estrutura cristalina e molecular do composto  $[\text{Mn}(\text{NCS})_2(3\text{apbc})_4] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ . CIF indisponível. Adaptado de Nithya et al.<sup>33</sup>

No composto formado pode-se observar que o manganês(II) se coordenou em uma geometria octaédrica, ligando-se a dois íons  $\text{NCS}^-$  e apenas a um átomo de nitrogênio da piridina de cada uma das quatro moléculas do ligante 3-acetilpiridinabenzilcarbazato. Cada molécula do ligante se coordenou no seu tautômero cetônico, conferindo carga neutra ao complexo. Além disso, existem também duas moléculas de metanol na cela unitária do complexo como solvente de cristalização.<sup>33</sup>

O composto de coordenação também foi estudado por meios espectroscópicos na região do infravermelho e do ultravioleta-visível. No infravermelho foi observada uma banda em  $3420\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento  $\text{O-H}$  das moléculas de metanol não coordenadas ao centro metálico. Foi observada também a banda referente ao estiramento  $\text{N-H}$  da imina na região de  $3206\text{-}3245\text{ cm}^{-1}$ , confirmando que não houve desprotonação do ligante. Observou-se também o estiramento  $\text{C=O}$  do grupo  $(-\text{CONH})$  na faixa de  $1713\text{-}1740\text{ cm}^{-1}$ , aproximadamente o mesmo valor para o ligante livre sem interação com o metal.<sup>33</sup>

Para o espectro no ultravioleta-visível o complexo de manganês não apresentou nenhuma absorção na região visível do espectro, uma vez que o  $\text{Mn}(\text{II})$  tem spin alto com uma configuração eletrônica  $d^5$ , o que faz com que as transições do tipo  $d-d$  sejam proibidas.<sup>33</sup>

Para se entender como se dava o processo de decomposição térmica do complexo, foram feitos experimentos de termogravimetria (TG) e análise térmica diferencial (DTA), sendo usada uma rampa de temperatura de 50-800 °C. Foi observado que o composto se decompõe em duas etapas, sendo a primeira a perda das moléculas de metanol presentes na camada de solvatação e também de dois fragmentos do benzil-carbazato e sendo constatado pela DTA como uma etapa endotérmica. Já a segunda etapa, caracterizada pela DTA como exotérmica, ocorreu a perda de 95,30% de massa do que havia restado ocasionando a formação de óxido de manganês como produto final.<sup>33</sup>

Nos testes de avaliação biológica o complexo apresentou uma boa atividade antimicrobiana frente a bactérias e a uma cepa de fungos, porém os resultados foram melhores contra as bactérias, apresentando uma concentração inibitória mínima melhor do que a dos controles de referência. Essa diferença observada entre as bactérias e os fungos pode ser explicada devido a variações na permeabilidade das paredes celulares desses microorganismos,<sup>34</sup> Novamente, a atividade biológica dos complexos foi mais pronunciada do que a dos ligantes livres.<sup>33</sup>

***PARTE***  
***EXPERIMENTAL***

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Materiais e Métodos

##### 3.1.1 Reagentes e Solventes

Os reagentes utilizados nas sínteses realizadas foram adquiridos da Sigma-Aldrich, abaixo estão listados todos os que foram utilizados bem como suas fórmulas moleculares e grau de pureza.

Etilcarbazato,  $C_3H_8N_2O_2$  – 99%

Benzilcarbazato,  $C_8H_{10}N_2O_2$  – 97%

2-Hidroxiacetofenona,  $C_8H_8O_2$  – 99%

Acetato de níquel(II),  $Ni(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$  – 98%

Brometo de cobre(II),  $CuBr_2$  – 99%

Cloreto de cobre(II),  $CuCl_2$  – 97%

Cloreto de cobalto(II),  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$  – 97%

Os solventes que foram usados nas sínteses foram obtidos comercialmente das empresas Vetec, Dinâmica, Cromoline e estão descritos a seguir juntamente de suas fórmulas moleculares e grau de pureza.

Etanol,  $CH_3OH$  – 99,9%

Metanol,  $CH_3CH_2OH$  – 95%

N,N-Dimetilformamida,  $(CH_3)_2NC(O)H$  – 99,8%

##### 3.1.2 Difração de Raios X

A determinação das estruturas cristalinas e moleculares dos compostos sintetizados foi realizada a partir do método de difração de raios X de monocristal, utilizando um difratômetro SMART APEX II CCD (Charge Coupled Device Detector Bruker) com monocromador de grafite e que possui fonte de radiação de Mo-K $\alpha$  (0,71073Å) a aproximadamente 296 K. Esse equipamento pertence ao Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UnB).

Os parâmetros de celas unitárias dos compostos foram determinados a partir da coleta de três matrizes, cada uma com doze imagens, as quais foram analisadas e refinadas para que os dados da cela unitária de cada análise fossem obtidos.

A solução das estruturas foi realizada por meio dos métodos diretos, utilizando o programa Olex2.<sup>38</sup> A opção de refinamento baseou-se nos quadrados dos fatores estruturais ( $F^2$ ) e na técnica de matriz completa por mínimos quadrados.<sup>35-37</sup>

A determinação das posições dos átomos não hidrogenóides foi realizada a partir de sucessivas diferenças de Fourier, enquanto o refinamento foi realizado com parâmetros anisotrópicos. O refinamento dos átomos de hidrogênio foi realizado isotropicamente na forma de grupos vinculados geometricamente aos respectivos átomos com os quais faziam ligação.

As ilustrações representando as estruturas cristalinas e as celas unitárias dos compostos foram feitas utilizando os programas Olex2, DIAMOND, ORTEP-3 e POV-Ray.<sup>38-40</sup> Os esquemas gráficos foram feitos pelo programa Chemdraw.

As informações da coleta de dados e refinamento das estruturas cristalinas dos compostos são apresentadas nas Tabelas 4.2 e 4.4. Elas se encontram ao longo da discussão dos resultados.

### **3.1.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho**

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro FT-IR Varian 640 na região de  $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ , pertencente ao IQ-UnB, utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr) preparadas na proporção aproximada de 1 mg de composto para 100 mg de KBr. As linhas de base dos espectros obtidos foram corrigidas no programa Win-Bomem Easy de modo a facilitar a compreensão dos espectros.

### **3.1.4 Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível**

Os espectros de absorção molecular na região do ultravioleta-visível dos ligantes e dos complexos foram obtidos em um espectrofotômetro Agilent HP 8453, utilizando soluções com concentrações de aproximadamente  $2 \times 10^{-5}\text{ mol.L}^{-1}$ , preparadas em três solventes: acetonitrila, metanol e N,N-dimetilformamida. Esse espectrofotômetro pertence ao IQ-UnB.

### 3.1.5 Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$

O espectro de RMN de hidrogênio-1 para o ligante 2-acetilfurano-isonicotinohidrazona foi obtido em um espectrômetro Bruker Avance III HD (600 MHz para  $^1\text{H}$ ), enquanto o espectro de RMN de carbono-13 foi obtido a partir de um espectrômetro VARIAN Mercury plus 7,04 T (75,4 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), ambos utilizando dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) como solvente e tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Esses equipamentos utilizados encontram-se presentes no IQ-UnB.

### 3.1.6 Análise Elementar CHN

Os teores de carbono, nitrogênio e hidrogênio dos complexos sintetizados foram determinados em um equipamento Perkin Elmer/Series II 2400 analyzer, pertencente ao Instituto de Química da Universidade de Brasília e que utiliza um padrão de acetanilida.

### 3.1.7 Ponto de Fusão (p.f.)

A determinação do ponto de fusão dos complexos metálicos e do ligante foi realizada em um aparelho digital MQAPF-302 da Micro Química, pertencente ao laboratório LASIC da UnB.

### 3.1.8 Cálculos Computacionais

Todos os cálculos teóricos foram realizados com o auxílio do cluster de computadores do Laboratório de Química Computacional – LQC da Universidade de Brasília, para os cálculos de otimização e simulação espectroscópica foi utilizado o programa Gaussian09<sup>41</sup>, e para a visualização das simulações, mapas de potencial, orbitais moleculares foram usados os softwares Chemcraft<sup>42</sup> e Gaussview<sup>43</sup> e as superfícies de Hirshfeld foram construídas com o CrystalExplorer 17.5.<sup>45-46</sup>

## 3.2 Síntese dos ligantes

Uma das bases de Schiff utilizadas como ligante, o **hafec**, já possui sua estrutura determinada anteriormente por Raios X, porém a sua descrição é bastante resumida e trata apenas de sua estrutura, não há qualquer outra publicação sobre esse composto.<sup>47</sup> O ligante sintetizado **hafbc** é inédito e não possui nenhuma publicação a seu respeito. Abaixo, na Figura 3.1 é descrita a síntese de cada um dos agentes complexantes.

### 3.2.1 Síntese do ligante 2-hidroxiacetofenona-etilcarbazato (hafec)

Inicialmente, foram solubilizados em um balão 1 mmol (105,6 mg) de etilcarbazato em 20 mL de etanol 95%, logo em seguida foi adicionado 1 mmol (136,15mg, 0,12 mL) de 2-hidroxiacetofenona. A reação foi feita sob as condições de refluxo por 3 horas. O produto cristalino foi obtido a partir da evaporação lenta da solução mãe. Os dados referentes ao rendimento, ponto de fusão e análise elementar se encontram nos Resultados e Discussão, na Tabela 4.1.

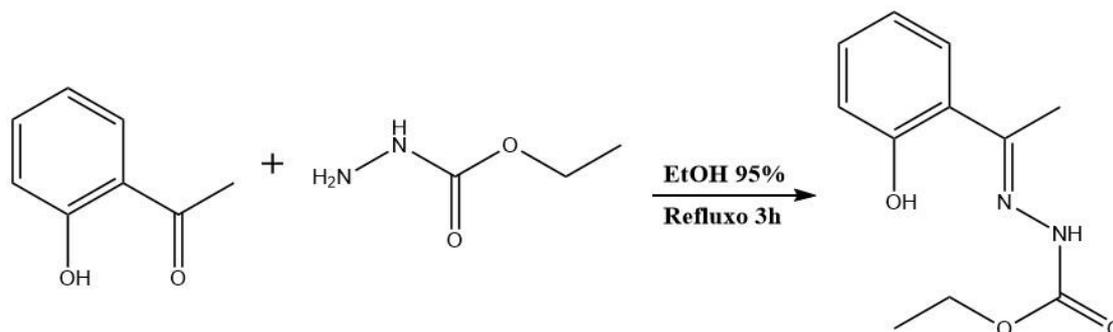


Figura 3.1. Esquema de síntese do ligante hafec.

### 3.2.2 Síntese do ligante 2-hidroxiacetofenona-benzilcarbazato (hafbc)

Inicialmente, foram solubilizados em um balão 1 mmol (167,8 mg) de benzilcarbazato em 20 mL de etanol 95%, logo em seguida foi adicionado 1 mmol (136,15 mg, 0,12 mL) de 2-hidroxiacetofenona. A reação foi feita sob as condições de refluxo por 3 horas. O produto cristalino foi obtido a partir da evaporação lenta da solução mãe. Assim como para o ligante anterior, os dados referentes ao rendimento, ponto de fusão e análise elementar se encontram nos Resultados e Discussão, na Tabela 4.1.

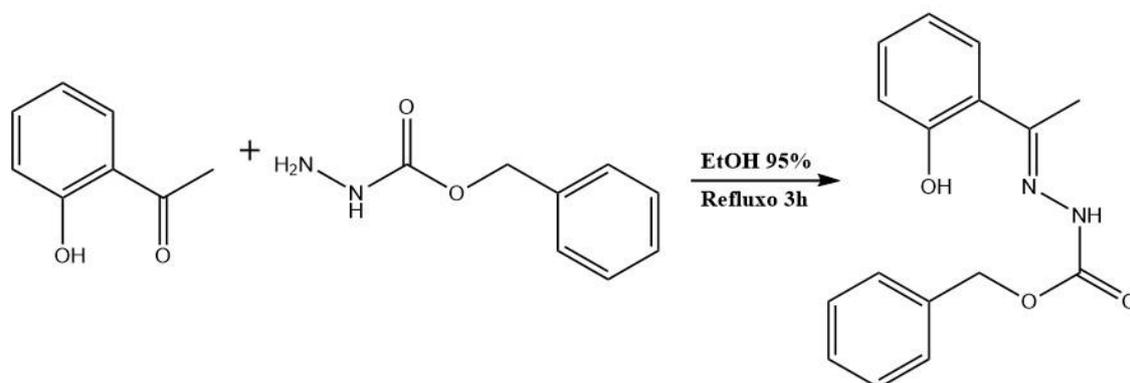


Figura 3.2. Esquema de síntese do ligante hafbc.

### **3.3 Síntese dos complexos**

Ao longo do desenvolvimento desse Trabalho de Conclusão de Curso, foram feitas diversas tentativas de reações de complexação utilizando os dois ligantes obtidos e diversos sais de metais de transição. Entretanto, os dados obtidos não puderam ser refinados o suficiente para serem incluídos nesse trabalho.

São necessários ainda alguns ajustes e refinamentos na obtenção dos dados desses compostos de coordenação, para que possam ser descritos. Devido ao reduzido tempo de desenvolvimento das disciplinas de TCC1 e TCC2 decidiu-se que fossem analisados e descritos apenas os dois ligantes com o maior nível de detalhamento possível. O desenvolvimento dos complexos se encontra em andamento e é tratado como uma perspectiva futura de ampliação desse trabalho em um projeto de Pós-Graduação.

***RESULTADOS E  
DISCUSSÃO***

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta parte do trabalho são apresentados e analisados os resultados obtidos pela técnica de difração de raios X de monocristal e serão discutidos também os resultados de espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta-visível e ressonância magnética nuclear. Serão analisados também os estudos teóricos e sua relação com as análises experimentais.

Foram sintetizados e analisados dois compostos derivados de carbazatos, o 2-hidroxiacetofenona-etilcarbazato (**hafec**) e o 2-hidroxiacetofenona-benzilcarbazato (**hafbc**). Abaixo seguem os detalhes de cada análise realizada.

### 4.1 Rendimento, Ponto de Fusão e Análise Elementar dos ligantes

Na Tabela 4.1 estão dispostos os dados elementares de cada um dos produtos sintetizados, pode-se observar que os dois compostos apresentaram elevados rendimentos e também um bom grau de pureza.

**Tabela 4.1.** Dados de ponto de fusão, rendimento dos compostos e análise elementar.

Ligante	Ponto de fusão (°C)	Rendimento	Análise Elementar Teórica (%)	Análise Elementar Experimental (%)
<b>hafec</b>	128 – 130	88,17%	C (59,45), H (6,35), N (12,60)	C (59,75), H (6,57), N (12,66)
<b>hafbc</b>	132 – 133	92,75%	C (67,59), H (5,67), N (9,85)	C (67,93), H (5,95), N (9,96)

### 4.2 Análise Estrutural do 2-hidroxiacetofenona-etilcarbazato (**hafec**)

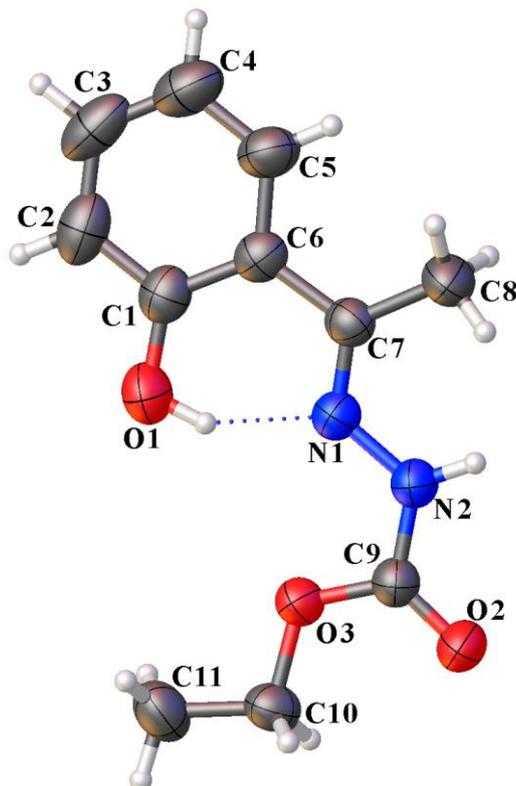
As informações de maior importância a respeito da coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina são apresentadas na Tabela 4.2, a seguir.

**Tabela 4.2** – Coleta de intensidades e refinamento da estrutura cristalina do ligante **hafec**.

<b>Fórmula molecular</b>	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
<b>Massa molecular (g.mol<sup>-1</sup>)</b>	222,24
<b>Sistema cristalino</b>	Monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
<b>Parâmetros da cela</b>	
<b>a (Å)</b>	8,0691(2)
<b>b (Å)</b>	22,9958(7)
<b>c (Å)</b>	6,5944(2)
<b>α (°)</b>	90
<b>β (°)</b>	111,552(2)
<b>γ (°)</b>	90
<b>V (Å<sup>3</sup>)</b>	1138,08(6)
<b>Z</b>	4
<b>Densidade (mg.cm<sup>-3</sup>)</b>	1,297
<b>Coefficiente linear de absorção μ (mm<sup>-1</sup>)</b>	0,096
<b>Região de varredura angular θ (°)</b>	1,77 – 25,67
<b>Índices de varredura h, k, l</b>	-9 ≤ h ≤ 9 -27 ≤ k ≤ 24 -7 ≤ l ≤ 8
<b>Número de reflexões</b>	
<b>Coletadas</b>	9232
<b>Independentes</b>	2141
<b>Completeness (%)</b>	99,4
<b>Método de solução da estrutura</b>	Métodos diretos
<b>Método de refinamento</b>	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
<b>Programa de refinamento</b>	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
<b>Critério de observação</b>	[I > 2σ(I)]
<b>Número de parâmetros</b>	150
<b>Correção de absorção</b>	Multi-scan (T <sub>min</sub> = 0,9484 e T <sub>máx</sub> = 0,9649)
<b>F(000)</b>	472
<b>Goodness-of-fit (F<sup>2</sup>)</b>	1,069
<b>Índices de discordância finais</b>	R <sub>1</sub> = 0,0421    wR <sub>2</sub> = 0,1122
<b>Densidade eletrônica residual (e.Å<sup>-3</sup>)</b>	0,220 (0,787 Å de H8a)

A partir dos resultados da análise por difração de raios X de monocristal, constatou-se que o ligante 2-hidroxiacetofenona-etilcarbazato (**hafec**) cristaliza-se no sistema cristalino monoclinico com grupo espacial  $P2_1/c$ , sendo esse o grupo de número 14 da *International Tables for Crystallography*<sup>48</sup> e simetria de Laue do tipo 2/m.

Na Figura 4.1 está representada a estrutura molecular desse ligante. Essa é uma projeção ORTEP obtida após todos os cálculos e refinamentos cristalográficos. Na Figura estão numerados todos os átomos com exceção aos de hidrogênio.



**Figura 4.1.** Projeção ORTEP do ligante **hafec**. Elipsoides térmicos representados a nível de probabilidade de 30%.

Em uma primeira análise dessa estrutura, pode-se atribuir a sua simetria geométrica em *E* ou *Z* através da avaliação da ligação dupla  $C7=N1$ . Para tanto, deve-se atribuir a prioridade de cada um dos grupos ligados ao átomo de carbono e ao átomo de nitrogênio, essa prioridade é dada de acordo com a massa de cada um dos substituintes ligados ao carbono ( $C7$ ) e ao nitrogênio ( $N1$ ).

Nesse caso, existem ligados ao  $C7$  o anel fenólico e a metila. O anel, de maior massa possui prioridade 1 e a metila possui prioridade 2. No átomo de  $N1$  existe o apenas  $N2$  que continua a cadeia carbônica final da estrutura, portanto o  $N2$  tem

prioridade 1 em relação ao N1, uma vez que os dois substituintes de prioridade 1 estão ligados em lados opostos do espaço, a estrutura apresenta isomeria geométrica *E*.

O estudo de difração de raios X de monocristal fornece todos os comprimentos de ligação presentes na estrutura da molécula, dessa forma, pode ser avaliado o tautomerismo ceto-enólico da estrutura. Com o auxílio da Tabela 4.3, pode-se notar que o comprimento da ligação C9–O2 é de 1,215(19) Å, além disso a ligação C9–N2 tem comprimento igual a 1,350(2). Esse valor encontrado para a ligação C9–O2 é característico de uma ligação dupla C=O, enquanto a ligação C9–N2 é caracterizada como ligação simples C–N, devido ao seu comprimento medido. Esse resultado indica que o composto se cristaliza em seu tautômero cetônico. Na Tabela 4.3 estão outros comprimentos e ângulos de ligação considerados relevantes.

**Tabela 4.3.** Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o ligante **hafec**.

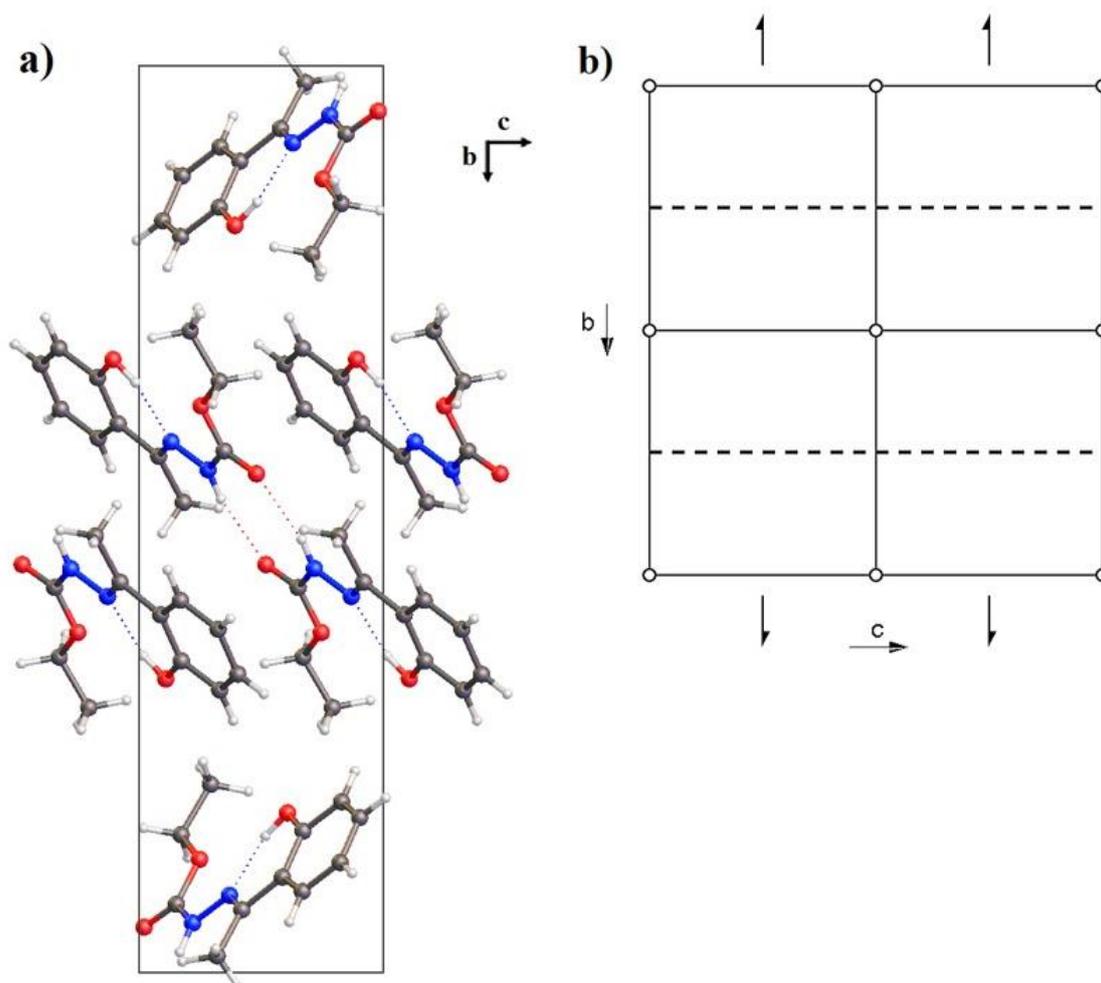
Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de Ligação (°)	
C9–O3	1,322(19)	C9–O3–C10	116,12(13)
C9–O2	1,215(19)	C9–N2–N1	119,39(14)
O1–H1	0,86(3)	O2–C9–O3	124,41(15)
N1–N2	1,373(19)	O3–C9–N2	113,09(14)
N1–C7	1,285(2)	C7–N1–N2	120,64(14)
C1–O1	1,353(2)	O2–C9–N2	122,50(15)
C9–N2	1,350(2)		

Analisando também os valores de ângulos de ligação é interessante observar que existe uma proximidade dos ângulos com 120°, ângulo de ligação característico de um carbono sp<sup>2</sup>, de geometria trigonal plana. Mais especificamente no caso dos ângulos O2–C9–O3 e O3–C9–N2 esse fato corrobora com a afirmação de que a ligação C9–O2 se trata de uma ligação C=O de uma cetona, validando o tautômero cetônico do ligante.

Existem ainda a presença de ligação hidrogênio intra e intermoleculares, entre O1–H1...N1 e N2–H2 ...O2' com operador de simetria (') = -x+2, -y+1, -z+1, respectivamente. Essas interações estão ilustradas na Figura 4.2(a). Esse tipo de interação intra e intermoleculares contribuem para a estabilização da molécula, facilitando na cristalização e obtenção dos monocristais desse composto.

Foram representadas nas Figuras 4.2(a) e 4.2(b) a cela unitária do ligante **hafec** e a sua referência, de número 14 da *International Tables for Crystallography*<sup>48</sup>. As duas

Figuras são representativas do grupo espacial  $P2_1/c$ . Por meio da comparação entre cada uma delas são identificados os operadores de simetria presentes na cela. No caso deste ligante, são observados como elementos de simetria um eixo helicoidal  $2_1$  ao longo do eixo cristalográfico  $b$ , um plano de deslizamento paralelo ao plano  $ac$  na direção de  $c$  e centro de inversão. A operação de simetria usada para gerar as moléculas equivalentes vizinhas foi  $-x+2, -y+1, -z+1$ .



**Figura 4.2.** (a) Cella unitária do composto **hafec** no plano  $bc$ . (b) Diagrama referente ao grupo espacial  $P2_1/c$  da *International Tables for Crystallography*<sup>48</sup>.

### 4.3 Análise Estrutural do 2-hidroxiacetofenona-benzilcarbazonato (**hafbc**)

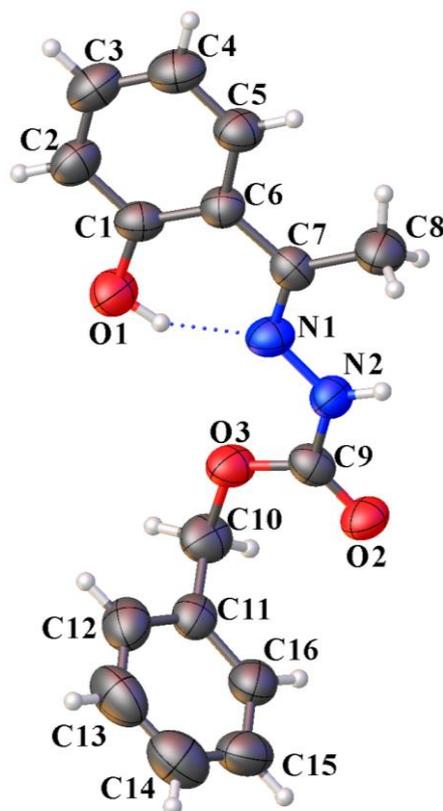
As informações de maior importância a respeito da coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina de **hafbc** estão listadas a seguir na Tabela 4.4.

**Tabela 4.4** – Coleta de intensidades e refinamento da estrutura cristalina do ligante **hafbc**.

<b>Fórmula molecular</b>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
<b>Massa molecular (g.mol<sup>-1</sup>)</b>	284,31
<b>Sistema cristalino</b>	Monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>
<b>Parâmetros da cela</b>	
<b>a (Å)</b>	6,2875(6)
<b>b (Å)</b>	15,8735(16)
<b>c (Å)</b>	14,5403(13)
<b>α (°)</b>	90
<b>β (°)</b>	95,087(7)
<b>γ (°)</b>	90
<b>V (Å<sup>3</sup>)</b>	1445,5(2)
<b>Z</b>	4
<b>Densidade (mg.cm<sup>-3</sup>)</b>	1,306
<b>Coefficiente linear de absorção μ (mm<sup>-1</sup>)</b>	0,092
<b>Região de varredura angular θ (°)</b>	1,90 – 25,70
<b>Índices de varredura h, k, l</b>	-7 ≤ h ≤ 7 -18 ≤ k ≤ 19 -17 ≤ l ≤ 17
<b>Número de reflexões</b>	
<b>Coletadas</b>	12105
<b>Independentes</b>	2753
<b>Completeness (%)</b>	99,9
<b>Método de solução da estrutura</b>	Métodos diretos
<b>Método de refinamento</b>	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
<b>Programa de refinamento</b>	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
<b>Critério de observação</b>	[I > 2σ(I)]
<b>Número de parâmetros</b>	150
<b>Correção de absorção</b>	Multi-scan (T <sub>min</sub> = 0,9753 e T <sub>máx</sub> = 0,9938)
<b>F(000)</b>	600
<b>Goodness-of-fit (F<sup>2</sup>)</b>	0,926
<b>Índices de discordância finais</b>	R <sub>1</sub> = 0,0631    wR <sub>2</sub> = 0,1329
<b>Densidade eletrônica residual (e.Å<sup>-3</sup>)</b>	0,220 (0,989 Å de H8b)

Com base nos resultados obtidos por meio da análise por difração de raios X de monocristal, constatou-se que o ligante 2-hidroxiacetofenona-benzilcarbazato (**hafbc**) cristaliza-se no sistema cristalino monoclinico com grupo espacial  $P2_1/n$ , sendo esse o grupo de número 14 da *International Tables for Crystallography*<sup>48</sup> e simetria de Laue 2/m.

Foi representada na Figura 4.3, a estrutura molecular desse ligante. Essa é uma projeção ORTEP, a qual é obtida após todos os cálculos e refinamentos cristalográficos do compotos. Na Figura todos os átomos estão numerados, exceto os de hidrogênio.



**Figura 4.3.** Projeção ORTEP do ligante **hafbc**. Elipsoides térmicos representados a nível de probabilidade de 30%.

Inicialmente pode ser feita na análise dessa estrutura, a atribuição da sua simetria geométrica em *E* ou *Z* através da avaliação da ligação dupla  $C7=N1$ . Para isso, devem ser atribuídas as prioridades de cada um dos grupos ligados ao carbono e ao nitrogênio, essa prioridade é dada de acordo com a massa de cada um dos substituintes ligados ao carbono ( $C7$ ) e ao nitrogênio ( $N1$ ).

Nessa molécula, existem ligados ao átomo de carbono  $C7$  o anel fenólico e a metila. O anel, de maior massa possui prioridade 1 e a metila possui prioridade 2. No átomo de  $N1$  existe o apenas  $N2$  que continua a cadeia carbônica final da estrutura,

portanto o N2 tem prioridade 1 em relação ao N1, uma vez que os dois substituintes de prioridade 1 estão ligados em lados opostos do espaço, a estrutura apresenta isomeria geométrica *E*.

Por meio da difração de raios X de monocristal todos os comprimentos de ligação presentes na estrutura da molécula foram elucidados, dessa forma, pode ser avaliado o tautomerismo ceto-enólico da estrutura. Com o auxílio da Tabela 4.5, pode-se notar que o comprimento da ligação C9–O2 é de 1,219(4), além disso a ligação C9–N2 tem comprimento igual a 1,353(5). Esse valor encontrado para a ligação C9–O2 é característico de uma ligação dupla C=O, enquanto a ligação C9–N2 é caracterizada como ligação simples C–N, devido ao seu comprimento de ligação. Esse resultado indica que o composto se cristaliza em seu tautômero cetônico. Na Tabela 4.5 estão outros comprimentos e ângulos de ligação considerados relevantes.

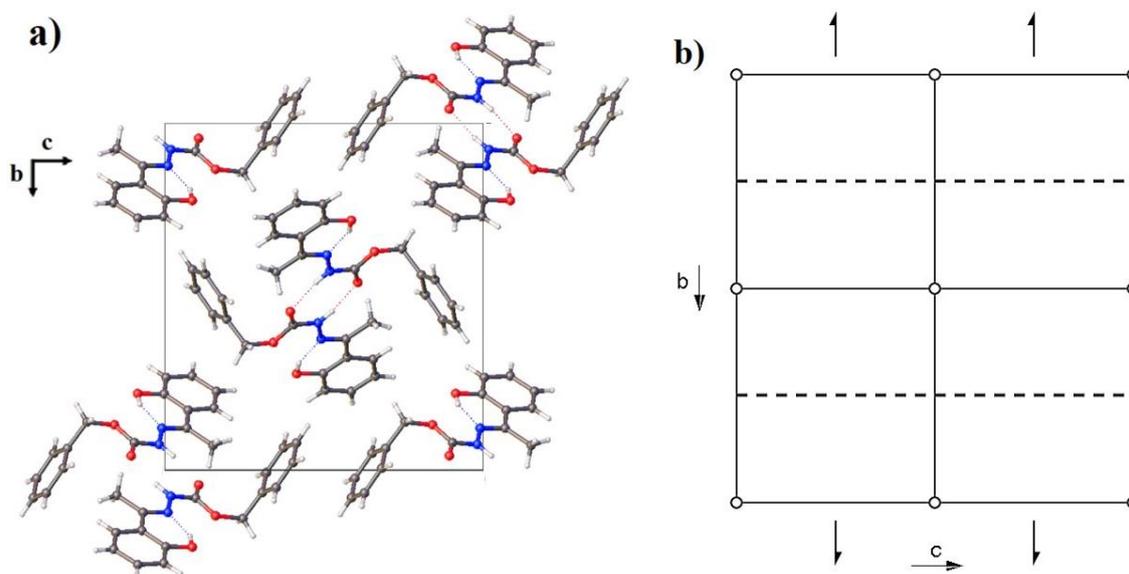
**Tabela 4.5.** Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o ligante **hafbc**.

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de Ligação (°)	
C9–O3	1,331(5)	C9–O3–C10	115,1(3)
C9–O2	1,219(4)	C9–N2–N1	120,2(4)
O1–H1	0,89(5)	O2–C9–O3	124,8(4)
N1–N2	1,376(4)	O3–C9–N2	112,8(4)
N1–C7	1,290(4)	C7–N1–N2	119,1(4)
C1–O1	1,362(5)	O2–C9–N2	122,4(4)
C9–N2	1,353(5)		

Analisando também os valores de ângulos de ligação, é interessante observar que a proximidade dos ângulos com 120°, ângulo de ligação característico de um carbono  $sp^2$  e de geometria trigonal plana. Mais especificamente no caso do ângulo da ligação C9–O2, este fato corrobora com a afirmação de que a ligação C9–O2 se trata de uma ligação C=O de uma cetona, validando o tautômero cetônico do ligante.

Assim, como foi observado para o composto anterior, existem também no **hafbc** ligação hidrogênio intra e intermoleculares, entre O1–H1...N1 e N2–H2...O2' com operador de simetria ( $'$ ) =  $x+2, -y+1, -z+1$ , respectivamente. Essas interações estão ilustradas na Figura 4.4(a). Esses tipos de interações intra e intermoleculares contribuem para a estabilização da molécula de forma a facilitar a cristalização do composto.

Estão representadas nas Figuras 4.4(a) e 4.4(b) a cela unitária do ligante **hafbc** e a sua referência, de número 14 da *International Tables for Crystallography*<sup>48</sup>. As duas Figuras são representativas do grupo espacial  $P2_1/n$ . Comparando-se as duas representações é possível observar diferentes operações de simetria: centro de inversão, um eixo binário perpendicular ao plano  $bc$ , e um plano de deslizamento no plano da cela com deslocamento de  $1/2$  na diagonal mais um deslocamento de  $1/4$  na direção de  $b$ . A operação de simetria usada para gerar as moléculas equivalentes vizinhas foi  $-x+2, -y+1, -z+1$ .



**Figura 4.4.** (a) Cela unitária do composto **hafbc** no plano  $bc$ . (b) Diagrama referente ao grupo espacial  $P2_1/n$  da *International Tables for Crystallography*<sup>48</sup>.

#### 4.4 Cálculos Computacionais de Otimização das Estruturas

Os estudos teóricos por meio da química computacional complementaram as análises experimentais realizadas nesse trabalho. Isso se deve principalmente ao constante desenvolvimento de algoritmos melhores, métodos cada vez mais sofisticados, compiladores mais eficientes e específicos, além de computadores cada dia mais potentes.

A partir dos arquivos dos resultados CIF obtidos por meio da difração de raios X de monocristal, foi reconstruída a estrutura de cada uma das moléculas por métodos computacionais, utilizando o Gaussian09<sup>41</sup>. Com os arquivos computacionais gerados, fez-se a otimização de cada um dos compostos. A otimização consiste num processo de

ajustes estruturais de ângulos, conformações e posições relativas entre os átomos de forma a conferir a menor energia para a estrutura, e portanto, maior estabilidade.

Os cálculos de otimização foram realizados da mesma forma para cada um dos dois ligantes, fazendo o estudo de cada composto através da Teoria do Funcional de Densidade (DFT), com diferentes funcionais de troca e correlação, híbridos, de longo alcance e incluindo dispersão, com bases atômicas características para os átomos. Nessa etapa foram utilizados os seguintes funcionais de troca e correlação B3LYP e PBE1PBE (híbridos), CAM-B3LYP (híbrido de longo alcance) e  $\omega$ B97-XD (que inclui dispersão empírica) e para todos esses funcionais. Foi utilizada a base atômica 6-31G(d,p) para todos os átomos.

Depois de otimizada a estrutura, foram feitos os cálculos de desvio médio quadrático (RMSD), para comparar os dados teóricos obtidos com os experimentais. Esses resultados estão dispostos na Tabela 4.6.

**Tabela 4.6.** Comparativo dos RMSD em relação ao experimental (Å).

	<b>B3LYP</b>	<b>PBE1PBE</b>	<b>CAM-B3LYP</b>	<b><math>\omega</math>B97-XD</b>
<b>hafec</b>	0,2750	—	—	0,1677
<b>hafbc</b>	0,0454	0,3759	0,0115	0,1361

Analisando a Tabela 4.6 é notável que os valores de desvio entre os dados calculados e os experimentais são bastante baixos, mostrando que os cálculos conseguiram reproduzir com alta fidelidade os resultados obtidos experimentalmente no laboratório.

Não foi possível fazer a otimização da estrutura **hafec** por meio dos funcionais PBE1PBE e CAM-B3LYP, em ambos os casos, o procedimento computacional foi feito da mesma forma e apesar da semelhança estrutural entre os dois compostos, os cálculos para o **hafec** não convergiam e nunca se atingia um valor de energia mínima para a molécula, mesmo variando as bases atômicas utilizadas, diferentemente do que ocorreu com o **hafbc** que pôde ser otimizado em todos os funcionais propostos. Foram feitas diversas tentativas de obter esses dados, porém não houve sucesso nesses dois funcionais. Entretanto, todos os outros resultados se mostraram muito bons e dentro de uma mesma faixa, o que mostra que o método em si continua válido e confiável.

Os resultados de RMSD para o funcional  $\omega$ B97-XD foram pequenos e também apresentaram valores próximos entre si, mostrando que a otimização para as duas

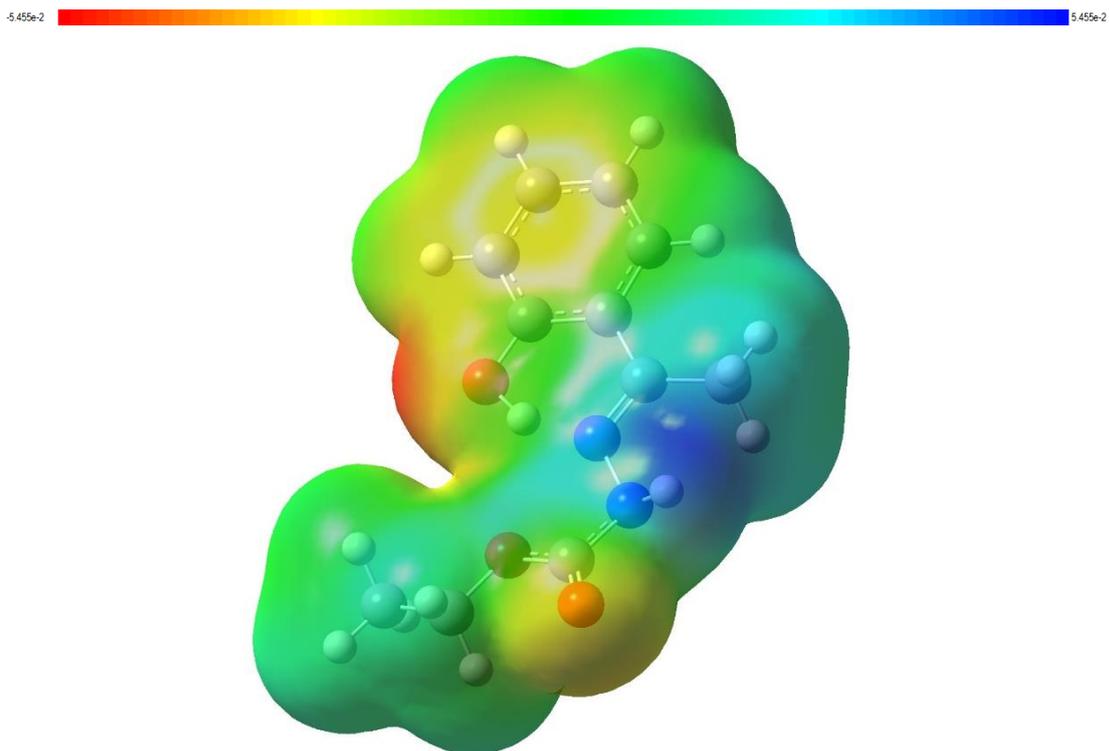
moléculas se deu de maneira semelhante. Então, embora o **hafbc** tenha sido otimizado com menor desvio ao experimental em outros funcionais, a otimização para o **hafec** não foi tão satisfatória neles. Portanto o funcional  $\omega$ B97-XD foi escolhido para realizar todos os demais cálculos computacionais desenvolvidos ao longo do trabalho.

#### 4.5 Mapas de Potencial Eletrostático dos Ligantes

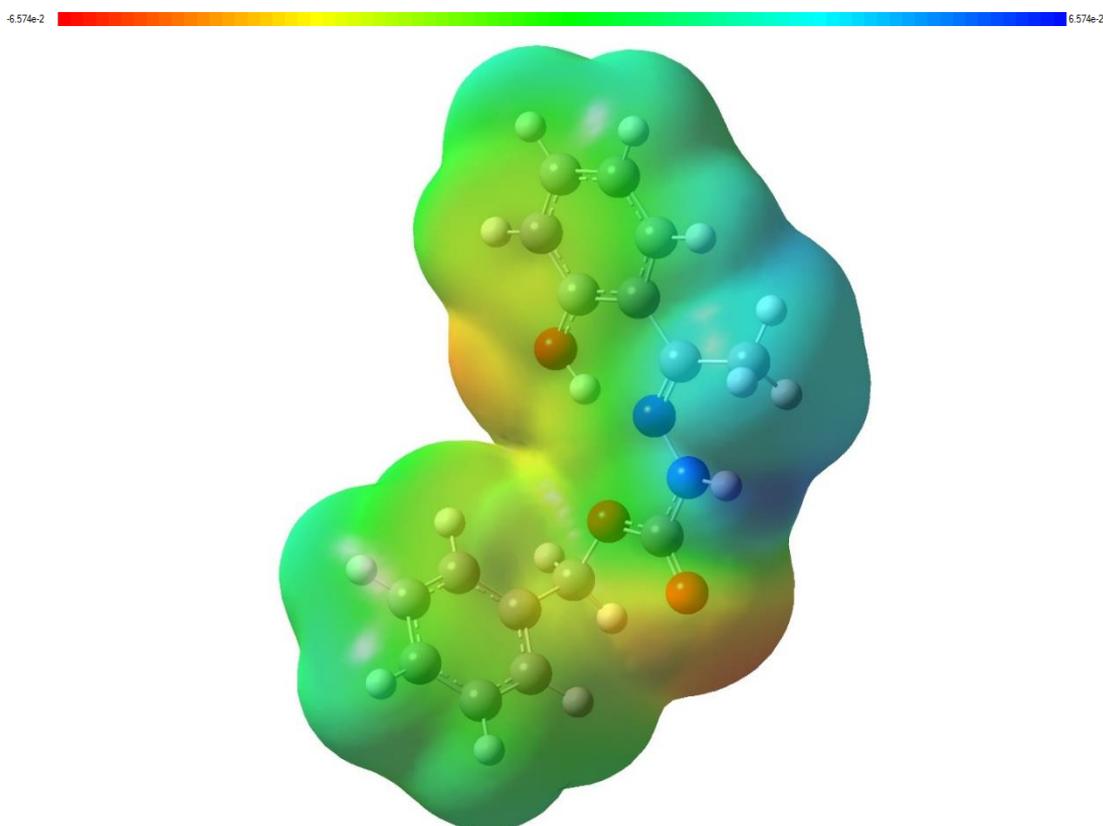
Os mapas de potencial eletrostáticos são superfícies em três dimensões construídas a partir de uma molécula que mostram como se dá a distribuição das cargas por toda a extensão da molécula.

Os mapas mostram as maiores e menores concentrações de carga positiva e negativa na estrutura. Para isso, existe um gradiente de cores, indo do azul, onde existe a menor densidade de carga negativa e a maior concentração de carga positiva, até o vermelho que mostra a maior densidade de carga negativa e a menor concentração de carga positiva.

Os mapas de potencial eletrostático são interessantes de serem analisados no sentido de que conforme se distribuem as cargas na molécula, pode-se predizer os sítios onde são maiores as probabilidades de se ocorrerem ataques nucleofílicos ou eletrofílicos. No caso desses ligantes com interesse na complexação com átomos metálicos, a distribuição das cargas mostra quais os átomos do ligante tem a maior possibilidade de se envolverem em ligações coordenadas com o metal. A seguir são mostrados os mapas dos ligantes **hafec** e **hafbc**.



**Figura 4.5.** Mapa de potencial eletrostático (**hafec**). A coloração vermelha mostra alta densidade de carga negativa e a azul mostra deficiência de carga negativa. Cálculos realizados DFT/ $\omega$ B97-XD/6-31G(d,p).



**Figura 4.6.** Mapa de potencial eletrostático (**hafbc**). A coloração vermelha mostra alta densidade de carga negativa e a azul mostra deficiência de carga negativa. Cálculos realizados DFT/ $\omega$ B97-XD/6-31G(d,p).

#### 4.6 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Conforme descrito anteriormente nos métodos, os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro FT-IR Varian 640 na região de 4000–400  $\text{cm}^{-1}$ , essa região é chamada de infravermelho médio. Utilizou-se pastilhas de brometo de potássio (KBr), esses espectros foram separados ao final deste Trabalho no Apêndice I, Figura A1.1.

O método espectroscópico por infravermelho é uma ferramenta bastante útil no estudo desse tipo de compostos porque consegue corroborar os dados da principal técnica empregada, a difração de raios X, além de futuramente servirem como comparativo das ligações entre os ligantes livres e seus complexos.

A Tabela 4.7 mostra as frequências dos modos vibracionais das principais ligações para cada um dos dois ligantes sintetizados.

**Tabela 4.7.** Frequências de estiramento e deformação angular (em  $\text{cm}^{-1}$ ) dos principais modos de vibração presentes nos espectros dos ligantes **hafec** e **hafbc**.

	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{N-N})$	$\delta(\text{fenol})$
<b>hafec</b>	3228	1706	1621	3125	1154	751
<b>hafbc</b>	3236	1708	1620	3133	1153	756

No software Gaussian09<sup>41</sup> foi feita a otimização da geometria dos ligantes e posteriormente foi calculado seu espectro de infravermelho. O grande diferencial de se fazer esse tipo de cálculo é poder afirmar com maior certeza qual banda do espectro representa uma determinada ligação, uma vez que os cálculos computacionais permitem que sejam calculados todos os modos vibracionais de um composto e cada sinal gerado pode ser visto separadamente. Os resultados dos cálculos foram estudados com o software Chemcraft<sup>42</sup>, nele foi aberto o arquivo “output” do Gaussian09<sup>41</sup> e foi possível ver a animação dos estiramentos e deformações nas moléculas ao selecionar cada uma das frequências calculadas teoricamente.

A Tabela 4.8 mostra os valores obtidos experimentalmente e os teóricos, uma vez que a diferença entre os resultados é pequena e é possível constatar que os métodos computacionais utilizados se mostraram eficientes e que a determinação das bandas feita na Tabela 4.6 está condizente com os cálculos, aumentando sua confiabilidade.

Alguns casos em que houveram desvios maiores em relação aos dados experimentais podem ser explicados pelo fato de que ao se realizar o experimento de

infravermelho é usada uma amostra sólida dos compostos, de forma que as moléculas estão organizadas como apresentado na difração de raios X, formando diversas celas unitárias. Nos cálculos teóricos é levada em consideração apenas uma molécula isolada no vácuo, dessa forma, algumas ligações do tipo hidrogênio intermoleculares não são perfeitamente descritas, como é o caso do N–H, nos resultados experimentais a frequência de estiramento dessa ligação é inferior à que é mostrada pelos cálculos, uma vez que existe uma interação entre duas moléculas por meio do hidrogênio da ligação N–H. Uma vez que os cálculos levaram em conta apenas uma molécula, essa mesma ligação não sofreu nenhum enfraquecimento, mostrando sua frequência em um valor mais alto.

**Tabela 4.8.** Comparativo experimental/teórico entre as frequências de estiramento e deformação angular (em  $\text{cm}^{-1}$ ) dos principais modos de vibração presentes nos espectros dos ligantes **hafec** e **hafbc**. (Exp. = Experimental e Calc. = Cálculo computacional). Cálculos realizados DFT/ $\omega$ B97-XD/6-31G(d,p).

	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{N-N})$	$\delta(\text{fenol})$
<b>hafec</b>	Exp. 3228	Exp. 1706	Exp. 1621	Exp. 3125	Exp. 1174	Exp. 751
	Calc. 3466	Calc. 1724	Calc. 1644	Calc. 3198	Calc. 1166	Calc. 736
<b>hafbc</b>	Exp. 3236	Exp. 1708	Exp. 1620	Exp. 3133	Exp. 1153	Exp. 756
	Calc. 3458	Calc. 1669	Calc. 1604	Calc. 3049	Calc. 1156	Calc. 734

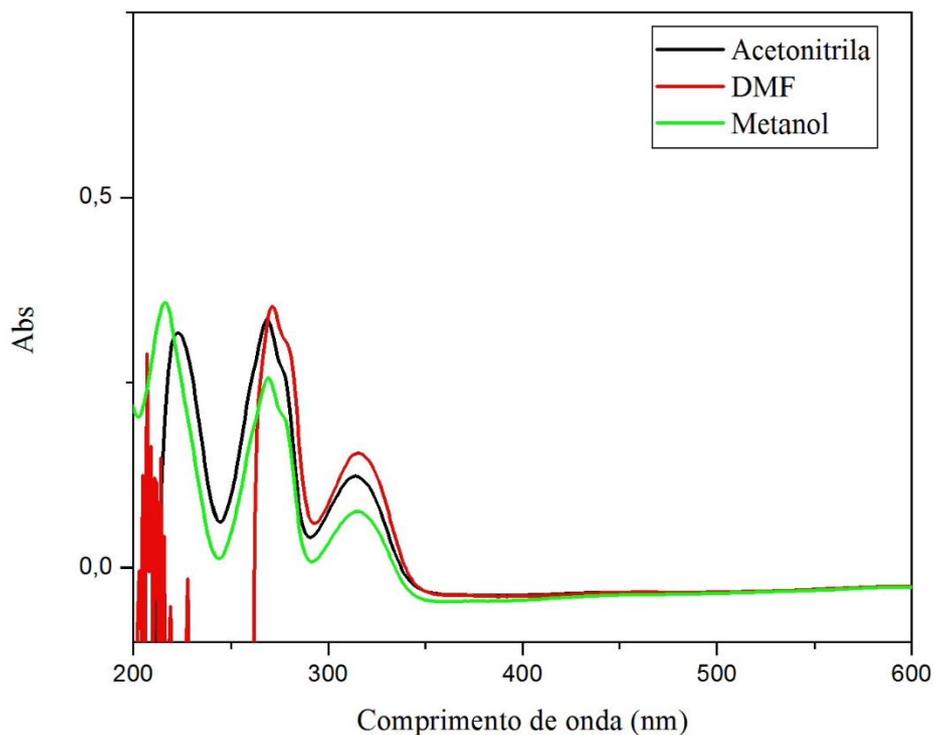
#### 4.7 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta-Visível

Para os estudos de absorção molecular na região do ultravioleta-visível dos ligantes foram feitas soluções dos ligantes em metanol, N,N-dimetilformamida e acetonitrila, cada uma das soluções foi feita na concentração de  $2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ . A avaliação das estruturas por meio do ultravioleta-visível tem a capacidade de mostrar quais os tipos de transições eletrônicas ocorrem na estrutura das moléculas e com o auxílio dos cálculos teóricos foi possível ainda observar em quais orbitais ocorrem as transições. Os resultados das transições eletrônicas observadas, bem como, os valores de  $\log \epsilon$  para cada um dos ligantes sintetizados foram resumidos na Tabela 4.9, enquanto os espectros de UV-Vis foram apresentados nas Figuras 4.7 e 4.8.

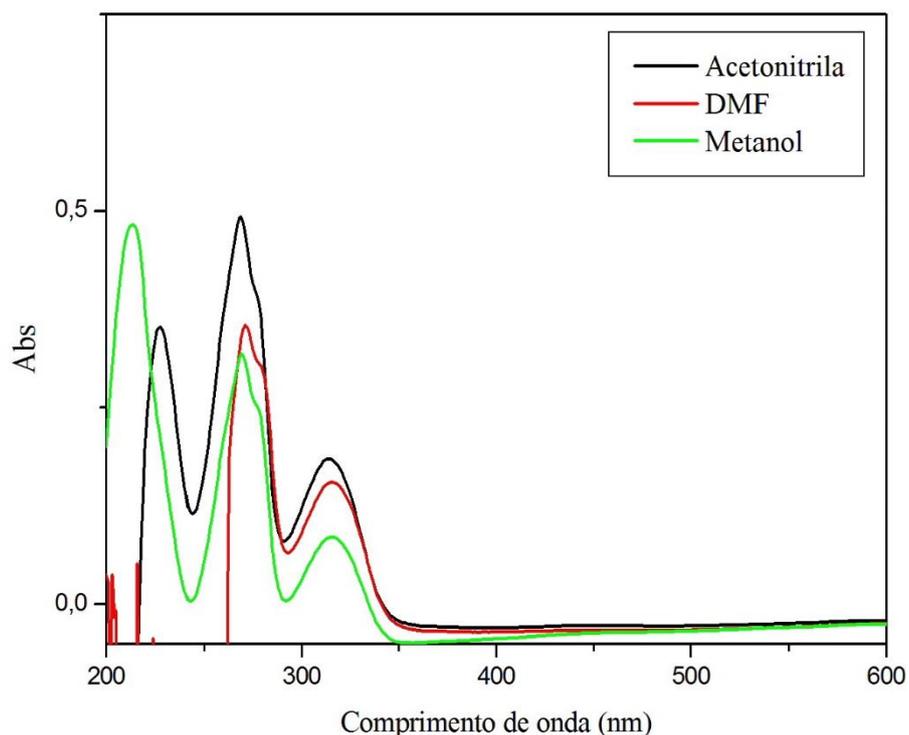
**Tabela 4.9.** Resultados da espectroscopia de absorção molecular dos ligantes **hafec** e **hafbc**. Os valores de  $\log \epsilon$  são mostrados entre parênteses.

	Transição $\pi \rightarrow \pi^*$ (nm) dos Anéis Aromáticos			Transição $\pi \rightarrow \pi^*$ (nm)			Transição $e^- \rightarrow \pi^*$ (nm)		
	DMF	MeCN	MeOH	DMF	MeCN	MeOH	DMF	MeCN	MeOH
<b>hafec</b>	–	224 (2,20)	216 (2,25)	271 (2,25)	269 (2,22)	269 (2,11)	315 (1,89)	314 (1,79)	315 (1,56)
<b>hafbc</b>	–	228 (2,25)	213 (2,38)	271 (2,25)	269 (2,39)	267 (2,18)	316 (1,89)	314 (1,97)	314 (1,62)

As Figuras 4.7 e 4.8 apresentam os espectros de absorção molecular no ultravioleta-visível dos ligantes **hafec** e **hafbc**, respectivamente na faixa de 200 – 600 nm.



**Figura 4.7.** Espectro de absorção molecular na região do ultravioleta-visível para o **hafec**.



**Figura 4.8.** Espectro de absorção molecular na região do ultravioleta-visível para o **hafbc**.

Nos espectros foram observadas três transições eletrônicas em cada uma das moléculas, gerando três bandas no espectro. As primeiras bandas, que se encontra na faixa de 213 – 228 nm podem ser caracterizadas como referentes à transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  dos anéis aromáticos.

Foram observados nos espectros dos ligantes uma banda na faixa de 267 – 271 nm que podem ser caracterizadas como referentes à transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  das ligações características do carbazato.

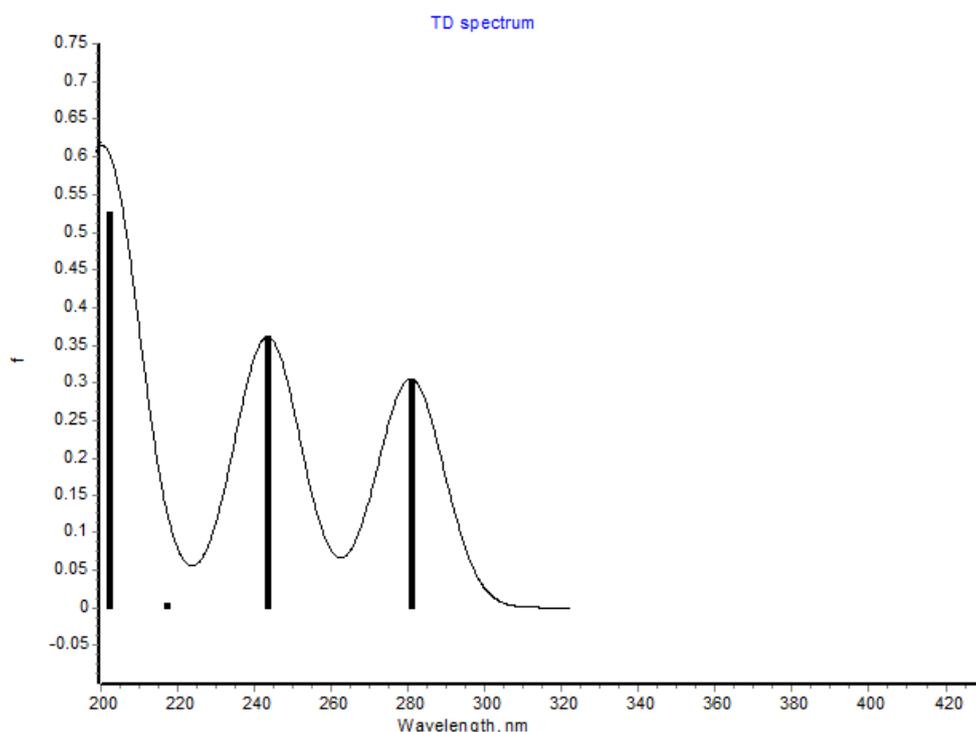
Por fim, também apareceram nos espectros, bandas menos intensas na faixa de 314 – 316 nm. Essas últimas transições são originadas dos elétrons não ligantes dos heteroátomos oxigênio e nitrogênio para os orbitais  $\pi^*$  desses átomos.

Assim como nas análises por infravermelho, foram feitos também cálculos teóricos para o ultravioleta-visível. Com uso desse suporte computacional foram calculados os espectros análogos aos experimentais, com a possibilidade de que fossem analisados os orbitais em que ocorrem as transições. Na Tabela 4.10, a seguir são mostradas as transições análogas às da Tabela 4.9, porém computacionais.

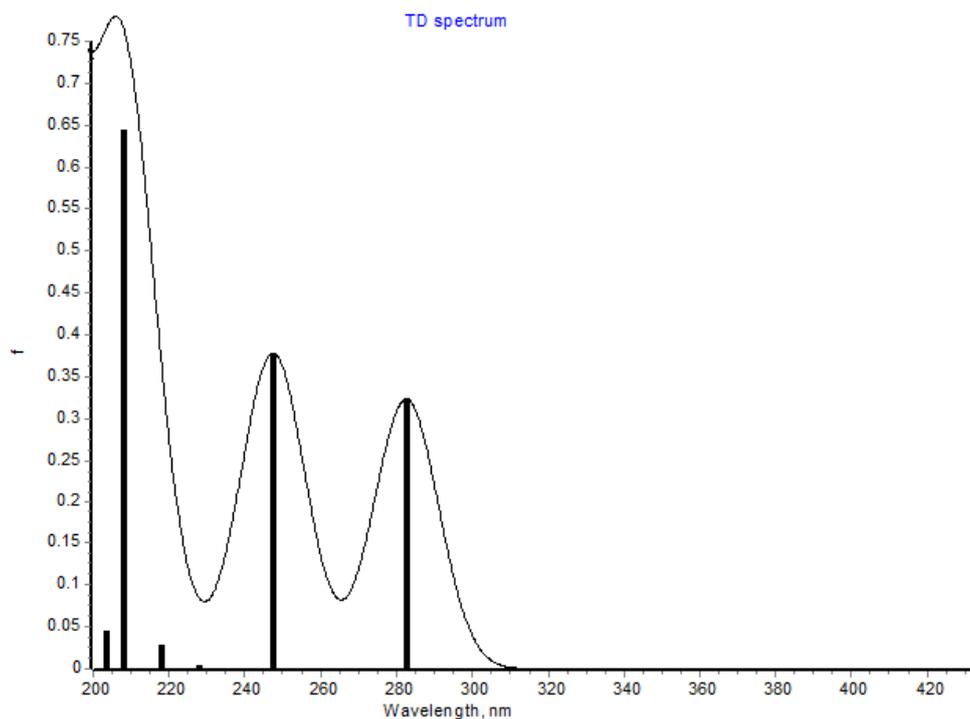
**Tabela 4.10.** Resultados da espectroscopia eletrônica computacional dos ligantes **hafec** e **hafbc**. Cálculos realizados DFT/ $\omega$ B97-XD/6-31G(d,p).

	Transição $\pi \rightarrow \pi^*$ (nm) dos Anéis Aromáticos			Transição $\pi \rightarrow \pi^*$ (nm)			Transição $e^- \rightarrow \pi^*$ (nm)		
	DMF	MeCN	MeOH	DMF	MeCN	MeOH	DMF	MeCN	MeOH
<b>hafec</b>	–	202	203	244	244	244	281	281	280
<b>hafbc</b>	–	208	207	249	248	248	283	283	282

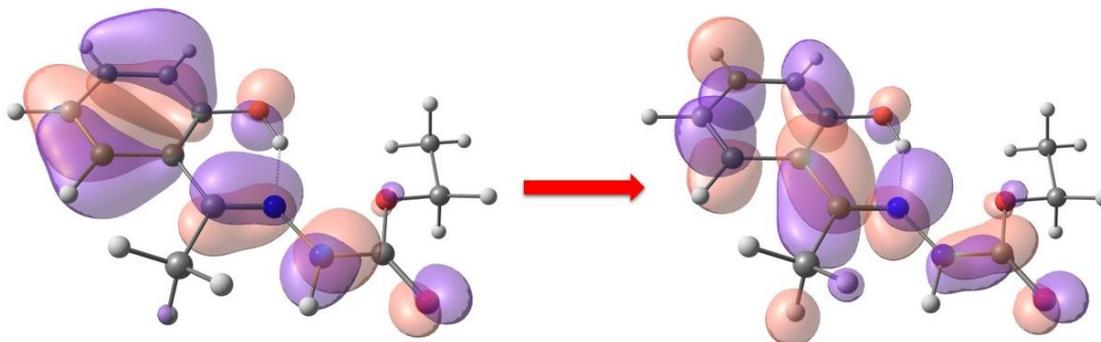
Foi selecionado o espectro computacional feito em metanol para os dois compostos e foram analisadas as transições que ocorrem em 244 nm e 248 nm para **hafec** e **hafbc**, respectivamente. Os espectros estão representado nas Figuras 4.9 e 4.10 e as transições nas Figuras 4.11 e 4.12. Os demais espectros, calculados para a DMF e acetonitrila se encontram no Apêndice II, Figuras A1.2, A1.3, A1.4 e A1.5.



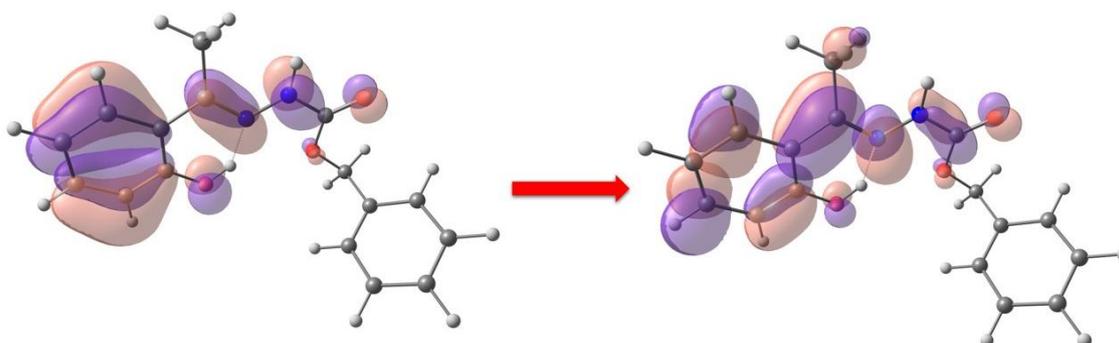
**Figura 4.9.** Espectro de absorção eletrônica computacional na região do ultravioleta-visível para o **hafec**. Cálculos realizados DFT/ $\omega$ B97-XD/6-31G(d,p).



**Figura 4.10.** Espectro de absorção eletrônica computacional na região do ultravioleta-visível para o **hafbc**. Cálculos realizados DFT/ $\omega$ B97-XD/6-31G(d,p).



**Figura 4.11.** Orbitais moleculares envolvidos na transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  do composto **hafbc**. Cálculos realizados DFT/ $\omega$ B97-XD/6-31G(d,p).



**Figura 4.12.** Orbitais moleculares envolvidos na transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  do composto **hafbc**. Cálculos realizados DFT/ $\omega$ B97-XD/6-31G(d,p).

Fazendo a análise das Figuras 4.11 e 4.12 são caracterizadas as transições  $\pi \rightarrow \pi^*$ , tendo em vista que elas partem em ambos os casos de um orbital  $\pi$  ocupado, para um orbital  $\pi^*$  desocupado, sendo uma transferência que ocorre entre os orbitais  $59\beta \rightarrow 60\beta$  no **hafec** e entre os orbitais  $75\beta \rightarrow 76\beta$  no **hafbc**.

Ao se confrontar os resultados experimentais com aqueles calculados teoricamente, é visto uma diferença entre os valores de aproximadamente 25 nm. Apesar de parecer um grande desvio, ele é sistemático e ocorre em todos os casos, de forma que pode ser resolvido ou minimizado em uma análise mais rigorosa, entretanto, como a análise dos orbitais foi feita de forma mais qualitativa esses erros não invalidaram o método empregado. Além disso, esse comportamento no qual os valores numéricos do resultados computacionais são menores que os experimentais ocorre em sistemas parecidos com esse, sem prejuízos para a avaliação dos orbitais.<sup>49</sup>

#### 4.8 Superfícies de Hirshfeld

A superfície de Hirshfeld é utilizada para analisar e quantificar interações não-covalentes presentes em um retículo cristalino.<sup>45,46,50</sup>

Essa técnica é baseada na teoria em que cristais formados por moléculas podem ser partidos em função de seu peso  $w(r)$ . A superfície é gerada segundo a Equação 1, apresentada abaixo, onde  $\rho_a(r)$  é a média esférica da função densidade eletrônica centrada em um determinado átomo. A aplicação da função peso a uma estrutura faz a aproximação da razão entre as densidades eletrônicas de uma molécula com todo o cristal ao qual ela pertence.<sup>45,46,50</sup>

$$w(r) = \frac{\sum_{a \in \text{molécula}} \rho_a(r)}{\sum_{a \in \text{cristal}} \rho_a(r)} = \frac{\rho_{\text{pró-molécula}}(r)}{\rho_{\text{pró-cristal}}(r)} \approx \frac{\rho_{\text{molécula}}(r)}{\rho_{\text{cristal}}(r)} \quad (1)$$

Ao se definir o valor de  $w(r)=0,5$  na Equação 1, é construída ao redor da molécula uma superfície, chamada de superfície de Hirshfeld. Usando esses parâmetros uma molécula é envolvida pela superfície sem que ocorra a sobreposição com a superfície de outras moléculas próximas. Fazendo esse estudo com uma determinada molécula dentro de um retículo cristalino é possível ver como se dá a interação com as moléculas vizinhas.<sup>45,46,50</sup>

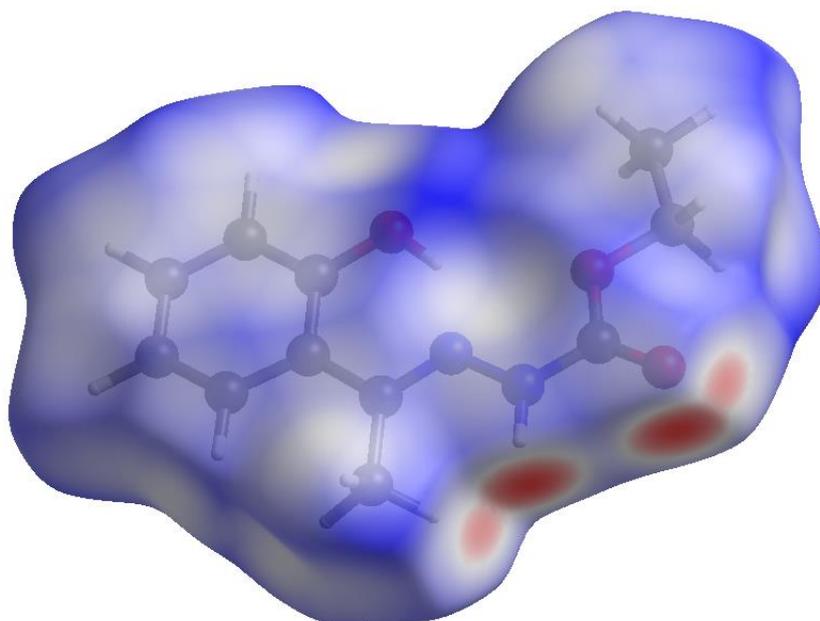
Podem ser definidas duas funções das distâncias principais a partir da superfície gerada, as distâncias  $d_e$  e  $d_i$ . A função  $d_e$  é correspondente à distância entre a superfície

e o átomo externo mais próximo à superfície, enquanto a  $d_i$  pode ser definida como a função de distância entre a superfície e o átomo interno mais próximo da molécula em análise.<sup>45,46,50</sup> Fazendo-se a normalização dessas funções pelos raios de van der Waals é obtida a distância de contato normalizada, chamada  $d_{norm}$ .

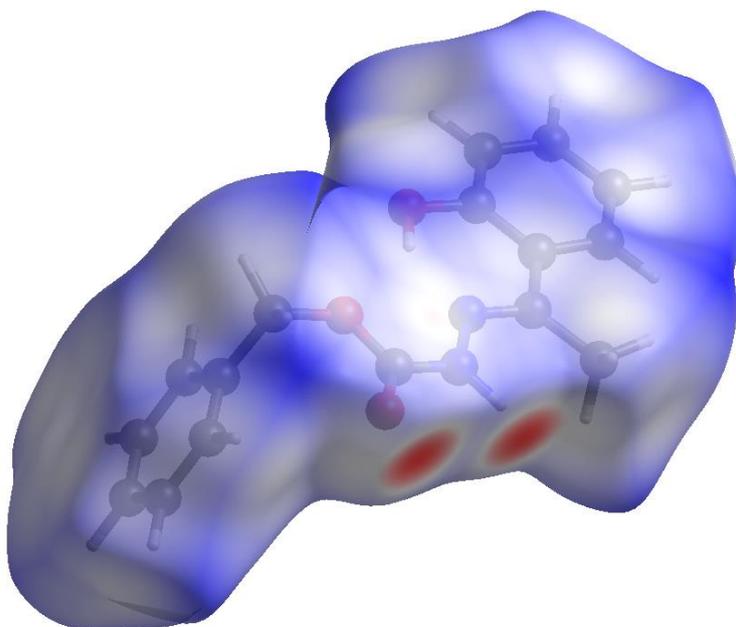
A Equação 2 mostra a relação entre as duas funções e como é obtida a  $d_{norm}$ . Utilizando-se essa função normalizada é possível verificar de maneira simultânea as interações intermoleculares e suas regiões doadoras e aceptoras. Através de um mapa de cores podem ser extraídas as informações sobre as interações, nas quais tem-se regiões vermelhas, brancas e azuis, sendo que cada uma delas indica, respectivamente, contatos de distância menor, próxima ou maior que a soma dos raios de van der Waals dos átomos.<sup>45,46,50</sup>

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}} \quad (2)$$

A seguir, pode-se observar nas Figuras 4.13 e 4.14 as superfícies  $d_{norm}$  dos dois ligantes. As duas figuras são bastante semelhantes, uma vez que os compostos apresentam uma estrutura parecida, dessa forma, as interações mais representativas da imagem, indicadas em vermelho, são interações do tipo ligação de hidrogênio, como já mencionado anteriormente no tópico relacionado as caracterizações estruturais dos compostos. Essas interações se dão em duplas simétricas nas duas moléculas entre o átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio N2 (N2-H2A) e o átomo de oxigênio carbonílico O2 de uma molécula vizinha, (N2-H2A...O2). Esse padrão é visto para as duas estruturas. Além disso verificam-se outras duas regiões em vermelho no carbazato hafec, as quais indicam a presença da ligação de hidrogênio não clássica entre um hidrogênio do grupo metil (C8-H8x) e o oxigênio carbonílico(C8-H8x...O2).



**Figura 4.13.** Superfície de Hirshfeld do agente complexante **hafec** nas funções  $d_{\text{norm}}$ .

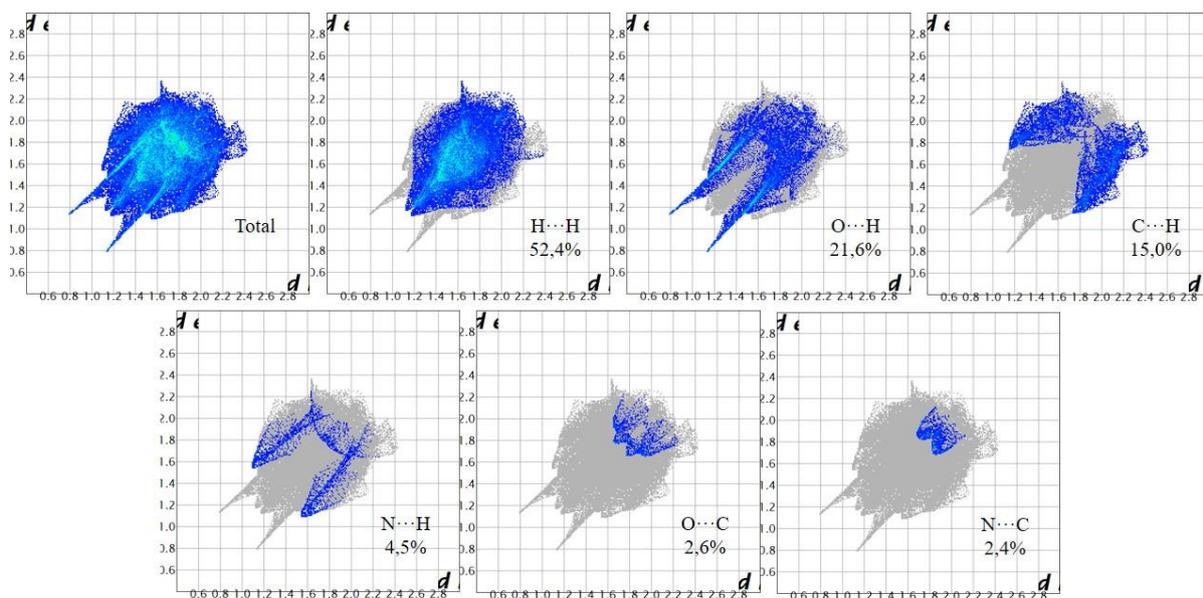


**Figura 4.14.** Superfície de Hirshfeld do agente complexante **hafbc** nas funções  $d_{\text{norm}}$ .

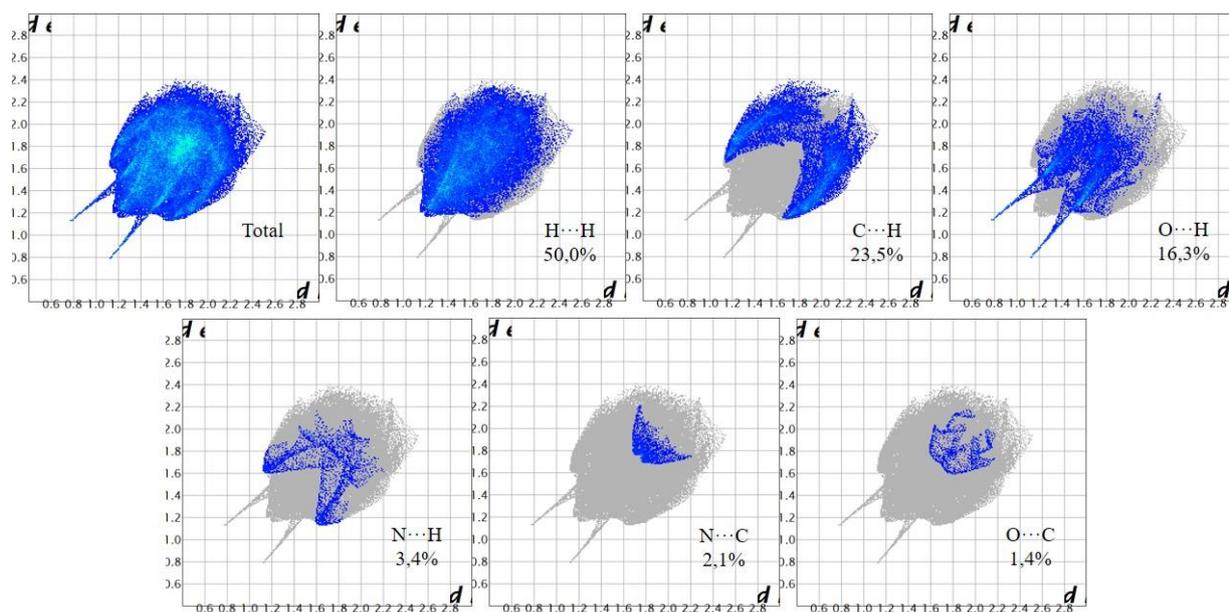
A partir da combinação das superfícies  $d_e$  e  $d_i$  pode-se obter um gráfico bidimensional com os eixos sendo as funções de distâncias  $d_e$  e  $d_i$ . Esse gráfico é o chamado *Fingerprint* ou impressão digital, nele são levadas em consideração todos os contatos que se fazem presentes na estrutura cristalina, incluindo até aquelas com maiores distâncias. Com essa decomposição em um gráfico bidimensional pode ser feita a quantificação percentual de cada tipo de contato presente no retículo cristalino.<sup>45,46,50</sup> As impressões digitais para os dois compostos foram mostradas nas Figuras 4.15 e 4.16.

Analisando a Figura 4.15, pode-se notar que a maior contribuição de interações intermoleculares do **hafec** é do tipo H···H, com 52,4% de contribuição, seguida de interações O···H, com 21,6% de contribuição, a terceira contribuição mais importante é a das interações C···H que participam de 15,0%, por fim, tem-se as menos intensas, que são a N···H, O···C e N···C, cada uma contribuindo com 4,5%, 2,6% e 2,4%, respectivamente.

No caso do ligante **hafbc** a maior contribuição de interações intermoleculares também é do tipo H···H, com 50,0% de contribuição, porém, como essa estrutura tem maior número de carbonos e hidrogênios, uma vez que possui outro anel aromático, a segunda maior contribuição nas interações são as C···H que participam de 23,5%, seguida das O···H, com 16,3%, por fim, tem-se as menos intensas, que são a N···H, O···C e N···C, cada uma contribuindo com 4,5%, 2,6% e 2,4%, respectivamente.



**Figura 4.15.** Gráficos de impressão digital total e das principais interações do ligante **hafec**.



**Figura 4.16.** Gráficos de impressão digital total e das principais interações do ligante **hafbc**.

A Tabela 4.11 mostra as principais interações dos compostos com os seus comprimentos de ligação.

**Tabela 4.11.** Interações intermoleculares e suas respectivas distâncias encontradas nos ligantes **hafec** e **hafbc**.

<b>hafec</b>		<b>hafbc</b>	
<b>Interação</b>	<b>Comprimento</b>	<b>Interação</b>	<b>Comprimento</b>
N2–H2...O2	1,922 Å	N2–H2...O2	1,918 Å
O1–H1...N1	1,709 Å	O1–H1...N1	1,720 Å
O2...H2–N2	1,922 Å	O2...H2–N2	1,918 Å

#### 4.9 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$

A análise por RMN também é uma caracterização importante no sentido de ajudar a confirmar a formação dos compostos. Esta técnica consegue analisar apenas compostos diamagnéticos, entretanto, os dois ligantes **hafec** e **hafbc** são compostos orgânicos, e por isso tiveram seus espectros de RMN avaliados.

#### 4.9.1 Análise de Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ para o ligante hafec

As imagens de cada um dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  (300 Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) e  $^{13}\text{C}$  (75 Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) para o ligante **hafec** encontram-se no Apêndice III (Figuras A1.6 e A1.7) e os dados referentes a estes espectros encontram-se na Tabela 4.12.

**Tabela 4.12.** Valores de deslocamento químico ( $\delta$ ) dos núcleos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  obtidos nas análises de ressonância magnética nuclear do ligante **hafec**.

Átomos $^1\text{H}$	$\delta$ (ppm)	Átomos $^{13}\text{C}$	$\delta$ (ppm)
1	12,91	1	154,04
2	7,55	2	118,36
3	6,88	3	127,88
4	7,20 – 7,30	4	119,36
5	7,20 – 7,30	5	127,98
6	2,31	6	118,56
7	10,77	7	158,04
8	4,22	8	14,44
9	1,28	9	130,59
		10	61,10
		11	13,38

Analisando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para este composto observa-se que estão presentes nove sinais de ressonância. Nos quais, pode-se citar, o sinal em forma de tripleto em 1,28 ppm e o simpleto em 2,31 ppm são referentes a grupos metilas, cada um deles tem integração para 3 hidrogênios. O simpleto mostra-se mais desblindado uma vez que existe o efeito retirador de elétrons da ligação C=N. O sinal em 4,22 ppm com integral para 2 hidrogênios é referente ao grupo  $-\text{CH}_2-$ , ele se apresenta nesta região de deslocamento químico pelo fato de estar diretamente ligado a um átomo de oxigênio que, por ser retirador de elétrons, causa uma desblindagem no grupo  $-\text{CH}_2-$ . Os sinais na faixa de 6,88 – 7,55 ppm são referentes aos hidrogênios aromáticos e são mostrados como multipletos diversos, esses multipletos têm integral igual a 4 hidrogênios. Finalmente tem-se os dois sinais mais desblindados, cada um integrando

para 1 hidrogênio. Em 10,77 ppm é visto um sinal referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo imino. Por fim, tem-se o sinal mais desblindado (12,91 ppm) que é originado pelo H lábil ligado ao átomo de oxigênio do anel da 2-hidroxiacetofenona.

Observando o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  deste composto são vistos 11 sinais de ressonância. Pode-se perceber que os mais blindados encontram-se em 13,38 e 14,44 ppm, esses dois sinais se referem aos dois grupos metilas da molécula. Em seguida, tem-se o próximo sinal mais blindado, aparecendo após o DMSO, em 61,10 ppm e é referente ao carbono do grupo  $-\text{CH}_2-$  ligado a um átomo de oxigênio, essa ligação faz com que o átomo de carbono sofra uma desblindagem, fato causador do seu deslocamento químico mais elevado que os grupos metila anteriores. Os sinais na faixa de 118,36 – 127,98 ppm são referentes aos carbonos 2, 3, 4, 5 e 6, que constituem o anel da 2-hidroxiacetofenona, enquanto que os carbonos 9, 1 e 7 (130,59 ppm, 154,04 ppm e 158,04 ppm, respectivamente) são os mais desblindados, esses três sinais restantes, que são referentes ao carbono carbonílico (9), o carbono da substituição OH (1) e o carbono ligado ao nitrogênio azometínico (7). Estes dados aqui apresentados para os deslocamentos químicos estão de acordo com outros que já foram reportados na literatura para compostos com estruturas semelhantes.<sup>51,52</sup>

#### 4.9.2 Análise de Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ para o ligante **hafbc**

Da mesma forma que para o agente complexante anterior, as imagens dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  (300 Hz, DMSO-d6) e  $^{13}\text{C}$  (75 Hz, DMSO-d6) para o ligante **hafbc** encontram-se no Apêndice III (Figuras A1.6 e A1.7) e os dados referentes a estes espectros encontram-se na Tabela 4.13.

**Tabela 4.13.** Valores de deslocamento químico ( $\delta$ ) dos núcleos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  obtidos nas análises de ressonância magnética nuclear do ligante **hafbc**.

Átomos $^1\text{H}$	$\delta$ (ppm)	Átomos $^{13}\text{C}$	$\delta$ (ppm)
<b>1</b>	12,90	<b>1</b>	156,86
<b>2</b>	6,84 – 7,57	<b>2</b>	116,90
<b>3</b>	6,84 – 7,57	<b>3</b>	127,97
<b>4</b>	6,84 – 7,57	<b>4</b>	116,90
<b>5</b>	6,84 – 7,57	<b>5</b>	128,38

<b>6</b>	2,31	<b>6</b>	116,90
<b>7</b>	10,92	<b>7</b>	158,05
<b>8</b>	5,26	<b>8</b>	12,85
<b>9</b>	6,84 – 7,57	<b>9</b>	136,12
<b>10</b>	6,84 – 7,57	<b>10</b>	66,56
<b>11</b>	6,84 – 7,57	<b>11</b>	130,61
<b>12</b>	6,84 – 7,57	<b>12</b>	118,32
<b>13</b>	6,84 – 7,57	<b>13</b>	128,07
		<b>14</b>	119,38

Fazendo a análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para este composto são observados cinco sinais de ressonância. Em detalhes, pode-se citar, o sinal em forma de simpleto em 2,31 ppm esse sinal é devido ao grupo metila, com sua integral igual a 3 hidrogênios, ele se mostra acima de 2 ppm devido ao efeito retirador de elétrons da ligação C=N. O sinal em 5,26 ppm tem integração para 2 hidrogênios e é referente ao grupo  $-\text{CH}_2-$ , ele se apresenta nesta região de deslocamento químico pelo fato de estar diretamente ligado a um átomo de oxigênio que causa uma desblindagem no grupo  $-\text{CH}_2-$  devido a sua capacidade de atuar como retirador de densidade eletrônica. Os sinais na faixa de 6,84–7,57 ppm são referentes aos hidrogênios aromáticos dos dois anéis da molécula, eles aparecem como multipletos diversos, todos os sinais apresentam juntos uma integração igual a 9 hidrogênios. Os dois últimos sinais, acima de 10 ppm têm integral igual a 1 hidrogênio cada um. Em 10,92 ppm tem-se um sinal bastante desblindado referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo imino. Finalmente, é visto o sinal mais desblindado em 12,90 ppm, esse sinal é originado pelo H lábil ligado ao átomo de oxigênio do anel da 2-hidroxiacetofenona.

Analisando-se o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  deste composto são observados 12 sinais de ressonância, sendo que um deles corresponde a três carbonos simétricos, e outros dois sinais correspondem a dois carbonos simétricos cada um. Percebe-se que o carbono mais blindado encontra-se em 12,85 ppm, esse sinal se refere ao grupo metila da molécula. O próximo sinal mais blindado, é visto após o DMSO, em 66,56 ppm e caracteriza o carbono do grupo  $-\text{CH}_2-$  ligado ao átomo de oxigênio, essa ligação faz com que o átomo de carbono sofra uma desblindagem, ocasionando seu deslocamento químico mais elevado em comparação com o grupo metila anterior. Os sinais na faixa

de 116,90 – 130,61 ppm são referentes aos carbonos 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13 e 14 que constituem os dois anéis presentes na estrutura, enquanto que os carbonos 9, 1 e 7 (136,12 ppm, 156,86 ppm e 158,05 ppm, respectivamente) são os mais desblindados, esses três sinais restantes, que são referentes ao carbono carbonílico (9), o carbono da substituição OH (1) e o carbono ligado ao nitrogênio azometínico (7). Estes dados aqui apresentados a respeito dos deslocamentos químicos de cada átomo de carbono dessa molécula estão de acordo com outros que já foram reportados na literatura para compostos com estruturas semelhantes.<sup>51,52</sup>

***CONCLUSÕES E  
PERSPECTIVAS***

## 5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A partir dos objetivos propostos neste Trabalho de Conclusão de Curso pode-se concluir que foram sintetizados e elucidados pela técnica de difração de raios X de monocristal dois ligantes carbazatos. É válido citar que um deles é inédito na literatura e o outro tinha apenas a sua estrutura descrita.

Apesar de não ter sido obtido até o momento um complexo com dados suficientemente bons para descrição, realizou-se diversas reações de complexação utilizando os dois ligantes obtidos e variados os sais de metais de transição. Porém, com a formação desses complexos, ainda que não refinados o suficiente, foi possível observar que os carbazatos têm a capacidade de se coordenar com diferentes íons metálicos formando complexos com diferentes geometrias e modos de coordenação.

Além das caracterizações principais por difração de raios X de monocristal foram feitas outras análises com o intuito de complementar e confirmar os dados da elucidação estrutural. Dentre essas análises pode se citar as espectroscopias na região do infravermelho e do ultravioleta-visível, espectroscopia por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, análise elementar e ponto de fusão.

As estruturas também foram analisadas por métodos computacionais, o que possibilitou uma melhor visualização dos tipos de transições eletrônicas pela qual as moléculas passam, além de possibilitar uma melhor investigação de cada banda na espectroscopia no infravermelho. Com os cálculos teóricos também tornou-se possível a construção dos mapas de potencial eletrostático e das superfícies de Hirshfeld, verificando como se distribuem as cargas e como se dão as interações em cada agente complexante.

O método de elucidação das estruturas que foi empregado mostrou-se eficiente, preciso e com uma boa resolução, uma vez que os índices de discordância encontrados na determinação das estruturas são baixos e seus valores foram 4,21% e 6,31%. Esses resultados são considerados muito bons para a determinação de estruturas cristalinas pela técnica de difração de raios X de monocristal.

Por fim, pode-se concluir que o presente trabalho possibilitou aplicar uma série de conhecimentos que foram adquiridos ao longo desse curso de graduação em química, além do aprendizado e desenvolvimento de novos conhecimentos. Foi possível também estudar com um maior nível de detalhe a química inorgânica, em especial a cristalografia tendo em vista a síntese desses ligantes e sendo o método de difração de

raios X de monocristal uma técnica experimental fundamental para a determinação e caracterização das estruturas apresentadas neste trabalho.

Como perspectivas, pretende-se no Programa de Pós-Graduação aperfeiçoar os estudos aqui apresentados, melhorando os dados que não foram satisfatórios, como também, sintetizar novos ligantes da classe dos carbazatos e seus complexos metálicos inéditos derivados de íons dos metais de transição. Fazer a caracterização dos compostos pelo método de difração de raios X de monocristal e por outros métodos espectroscópicos, tais como, o espectroscopias na região do infravermelho e do ultravioleta-visível, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , análise elementar de CHN e outras técnicas que estiverem disponíveis e acessíveis no futuro. Além disso, pretende-se também que sejam feitos testes biológicos a fim de se avaliar o perfil farmacológico de cada ligante e de seus respectivos complexos metálicos, com o objetivo de realizar ensaios para se estudar a citotoxicidade frente a linhagens de células tumorais e a atividade antibacteriana de cada composto sintetizado.

***REFERÊNCIAS  
BIBLIOGRÁFICAS***

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Thorburn, A. L.; *Br J Vener Dis.*, **1983**, 59, 404.
- 2 – Rosenberg, B.; Camp, L. V.; Krigas, T.; *Nature*, **1965**, 205, 698.
- 3 – Rosenberg, B.; Camp, L. V.; Grimley, E. B.; Thomson, A. J.; *J Biol Chem*, **1967**, 242, 1347.
- 4 – Dasari, S.; Tchounwou, P. B.; *Eur. J Pharmacol*, **2014**, 740, 364.
- 5 – Galluzzi, L.; Vitale, I., Brenner, C. Szabadkai, G., Harel-Bellan, A., Castedo, M., Kroemer, G.; *Cell Death Dis*, **2014**, 5, e1257.
- 6 – Hosseini-Monfrated, H., Falakian, H., Bikas, R., Mayer, P.; *Inorg Chim Acta*, **2012**, 394, 526.
- 7 – Mishra, M.; Tiwari, K.; Shukla, S., Mishra, R., Singh, V. P. *Spectrochim Acta A*, **2014**, 132, 452.
- 8 – Singh, P.; Singh, D. P.; Singh, V. P.; *Polyhedron*, **2014**, 81, 56.
- 9 – Qinggang L.; Yang, X.; Huang, Y.; Xu, S.; Su, X.; Pan, X., Xu, J.; Wang, A.; Liang, C.; Wang, X.; Zhang, T.; *Energy Environ Sci*, **2015**, 8, 3207.
- 10 – Moustapha-Sow, M.; Diouf, O.; Gaye, M.; Salam-Sall, A.; Castro, G.; Perez-Lourido, P.; Valencia, L.; Caneschi, A.; Sorace, L.; *Crystal Growth & Design*. **2013**, 13, 4172.
- 11 – Lapasam, A.; Dkhar, L.; Joshi, N.; Poluri, K. M.; Kollipara, M. R.; *Inorg Chim Acta*, **2018**, Accepted Manuscript.
- 12 – Fekri, R.; Salehi, M.; Asadi, A.; Kubicki, M.; *Inorg Chim Acta*, **2018**, Accepted Manuscript.
- 13 – Krishnamoorthy, P.; Sathyadevi, P.; Cowley, A. H.; Butorac, R. R.; Dharmaraj, N.; *Eur J Med Chem*, **2011**, 46, 3376.
- 14 – Milenković, M.; Bacchi, A.; Cantoni, G.; Radulović, S.; Gligorijević, N.; Arandelović, S.; Sladić, D.; Vujčić, M.; Mitić, D.; Anđelković, K.; *Inorg Chim Acta*, **2013**, 395, 33.
- 15 – Milenković, M.; Bacchi, A.; Cantoni, G.; Vilipić, J.; Sladić, D.; Vujčić, M.; Gligorijević, N.; Jovanović, K.; Radulović, S.; Anđelković, K.; *Eur J Med Chem* **2013**, 68, 111.
- 16 – Nithya, P.; Simpson, J.; Helena, S.; Rajamanikandan, R.; Govindarajan, S.; *J Therm Anal Calorim* **2017**, 129, 1001.
- 17 – Nakanishi, T.; Sato, O.; *Acta Cryst*, **2017**, 73, 103.

- 18 – Gatto, C. C.; Miguel, P. M.; Almeida, C. M.; Santiago, P. H. O.; Paier, C. R. K.; Pessoa, C.; *Transit Met Chem*, **2017**, 42, 503.
- 19 – Low, M. L.; Maigre, L.; Tahir, M. I. M.; Tiekink, E. R. T.; Dorlet, P.; Guillot, R.; Ravoof, T. B.; Rosli, R.; Pagès J.; Policar, C.; Delsuc, N.; Crouse, K. A.; *Eur J Med Chem*, **2016**, 120, 1.
- 20 – Milenković, M.; Cantoni, G.; Bacchi, A.; Vilipić, J.; Spasojević, V.; Milenković, M.; Sladić, D.; Krstić N.; Anđelković, K.; *Polyhedron* **2014**, 80, 47.
- 21 – Jong, J.; Sørensen, L.; Tornqvist H.; Jacobsena, P.; *Bioorg Med Chem Lett* **2004**, 14, 1743
- 22 – Kryshchshyn, A.; Kaminsky D.; Grellier P.; Lesyk R.; *Eur J Med Chem* **2014**, 85, 21.
- 23 – Rodrigues, M.A.; Marzano, I.M.; Ribeiro, G.H.; Colina-Vegas, L.; Pivatto, M.; Fontes, A.P.S.; Ribeiro, C.M.; Pavan, F.R.; de Almeida, K.J.; Batista, A.A.; Pereira-Maia, E.C.; Guerra, W.; *Polyhedron* **2015**, 98, 146.
- 24 – Resanović, S.; Wylie, R. S.; Quail, J. W.; Foucher, D. A.; Gossage, R. A.; *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 9930.
- 25 – Suess, A. M.; Ertem, M. Z.; Cramer, C. J.; Stahl, S. S.; *J Am Chem Soc* **2013**, 135, 9797.
- 26 – Gupta, A.; Lutsenko, S.; *Curr Genomics*, **2012**, 13, 124.
- 27 – González, M.; Reyes-Jara, A. Suazo, M. Jo, J. W.; Vulpe, C.; *Am J Clin Nutri*, **2008**, 88 (suppl),830S-4S.
- 28 – Ragsdale, S. W.; *J Biol Chem*, **2009**, 284, 18571.
- 29 – Sydor, A.M.; Zamble, D.B.; *Met Ions Life Sci*, **2013**, 12, 375.
- 30 – Boer, J. L.; Mulrooney, S. B.; Haussinger R.P.; *Arch Biochem and Biophys*, **2014**, 544, 142.
- 31 – Nithya, P; Helena, S.; Simpson, J.; Ilanchelian, M.; Muthusankar, A.; Govindarajan, S.; *J Photoch Photobio B*, **2016**, 165, 220.
- 32 – He, X. M.; Carter D. C.; *Nature*, **1992**, 358, 209.
- 33 – Nithya, P; Simpson, J.; Govindarajan, S.; *Inorg Chim Acta*, **2017**, 467, 180.
- 34 – Chandra, S.; Vandana; Kumar, S.; *Spectrochim Acta A*, **2015**, 135, 356.
- 35 – Sheldrick, G. M., SHELXS-97 Programa para resolução de estruturas, **1997**.
- 36 – Sheldrick, G. M., SHELXS-2014/7 Programa para refinamento de estruturas, **2008**.
- 37 – Farrugia, L. J., *J. Appli. Cryst.*, **1999**, 32, 387. WingX versão 1.80.05.

- 38 – Dolomanov, O.V.; Bourhis, L.J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H., OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program *J. Appl. Cryst.*, **2009**, 42, 339.
- 39 – Farrugia, L. J., *J. Appli. Cryst.*, **1997**, 30, 565. Programa de representação das elipsoides da estrutura cristalina versão 2.02.
- 40 – Brandsburg, K. Diamond versão 2.1.c. Programa de representação de estruturas cristalinas, **1998**.
- 41 – Gaussian 09, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- 42 – Chemcraft - graphical software for visualization of quantum chemistry computations. <https://www.chemcraftprog.com>
- 43 – GaussView, Version 5.0.8, Dennington, Roy; Keith, Todd A.; Millam, John M. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, Copyright (c) 2000 – 2008.
- 44 – Li, Y.; Liu, H.; Jian, F. *Acta Cryst*, **2009**, 65, o2935.45 – McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Mitchell, A. S. *Acta Cryst. Sect. B* **2004**, B60, 627.
- 46 – Spackman, M. A.; Jayatilaka, D. *CrystEngComm* **2009**, 11, 19. 47 – Bo Gao, *Acta Cryst*, **2008**, 64, o1766.
- 48 – Hahn, T. International Tables for Crystallography, Vol A Space-Group Symmetry, 5<sup>a</sup> Edição, The International Union of Crystallography, Published by Springer, Dordrecht, 2005.
- 49– Tiago, S. F. Santiago, P. H. O.; Amaral, M. M. P.; Martins, J. B. L.; Gatto, C. C. *J Coord Chem* **2015**, 69,330.
- 50 – Azouzi, K.; Hamdi, B.; Zouari, R.; Salah, A. B. *Bull. Mater. Sci.* **2017**, 40, 289.
- 51 – Ceyhan, G.; Çelik, C.; Uruş, S.; Demirtaş, I.; Elmastaş, M.; Tümer, M. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2011**, 81, 184.
- 52– Hosny, N.; Shallaby, A.; *Transit. Met. Chem.* **2007**, 32, 1085.

# *APÊNDICES*

APÊNDICE I: Espectros na Região do Infravermelho dos ligantes **hafec** e **hafbc**.

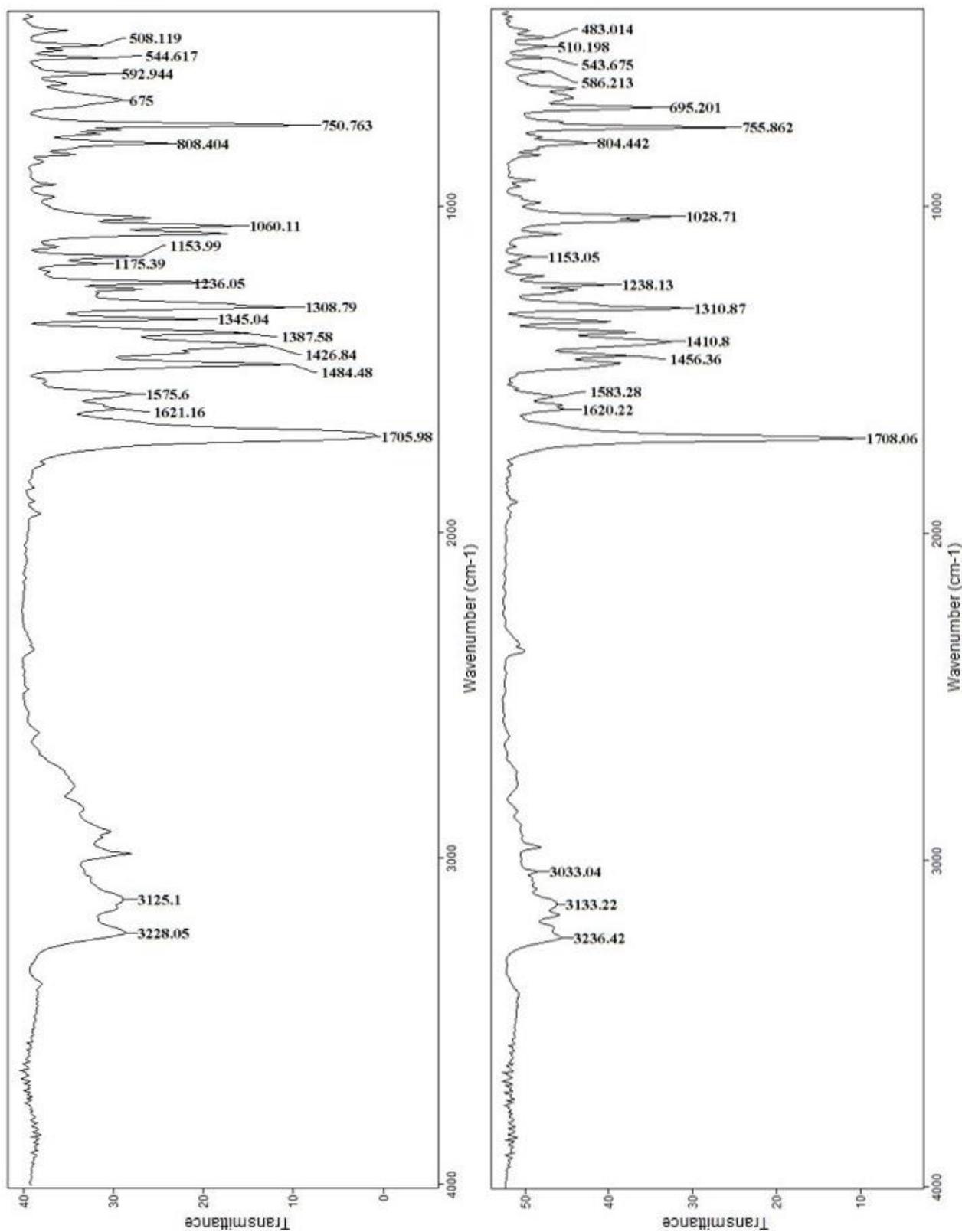


Figura A1.1. Espectros na Região do Infravermelho dos ligantes **hafec** (em cima) e **hafbc** (embaixo).

APÊNDICE II: Espectros Eletrônicos Computacionais dos ligantes **hafec** e **hafbc**.

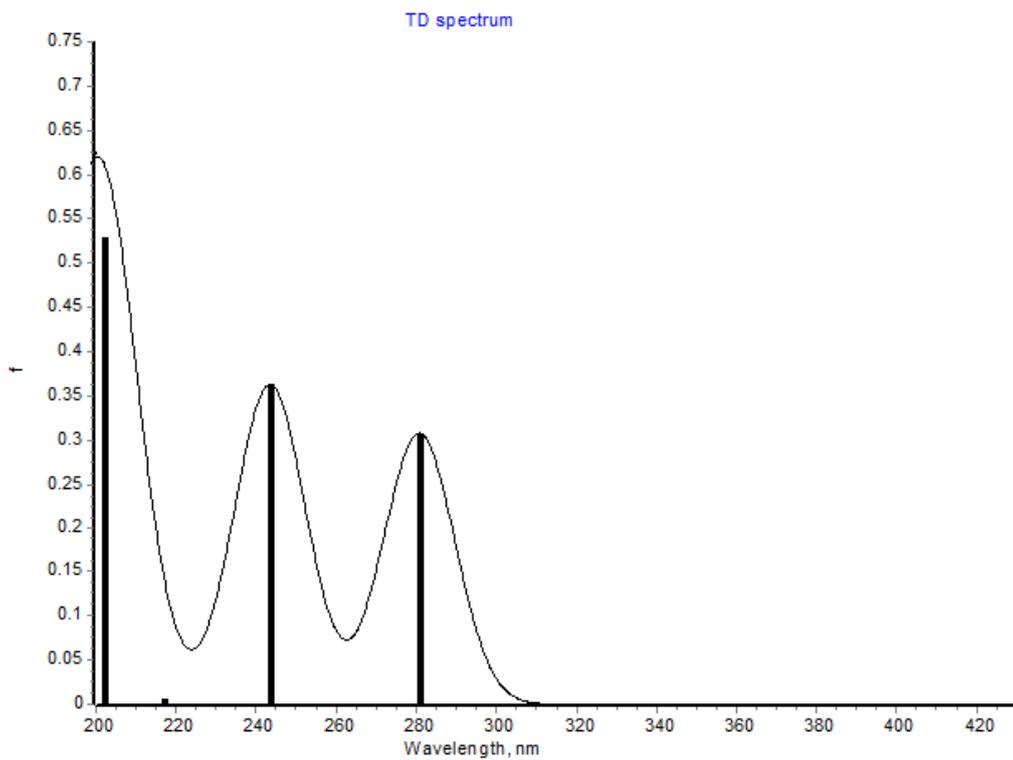


Figura A1.2. Espectro de absorção eletrônica computacional na região do ultravioleta-visível para o **hafec** em acetonitrila.

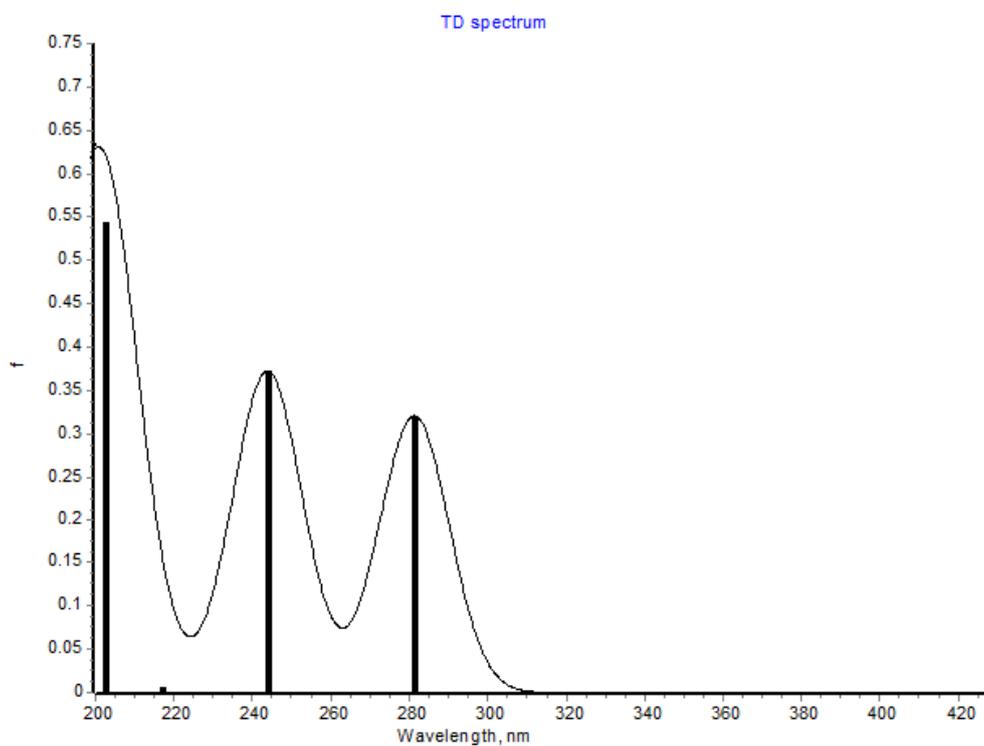
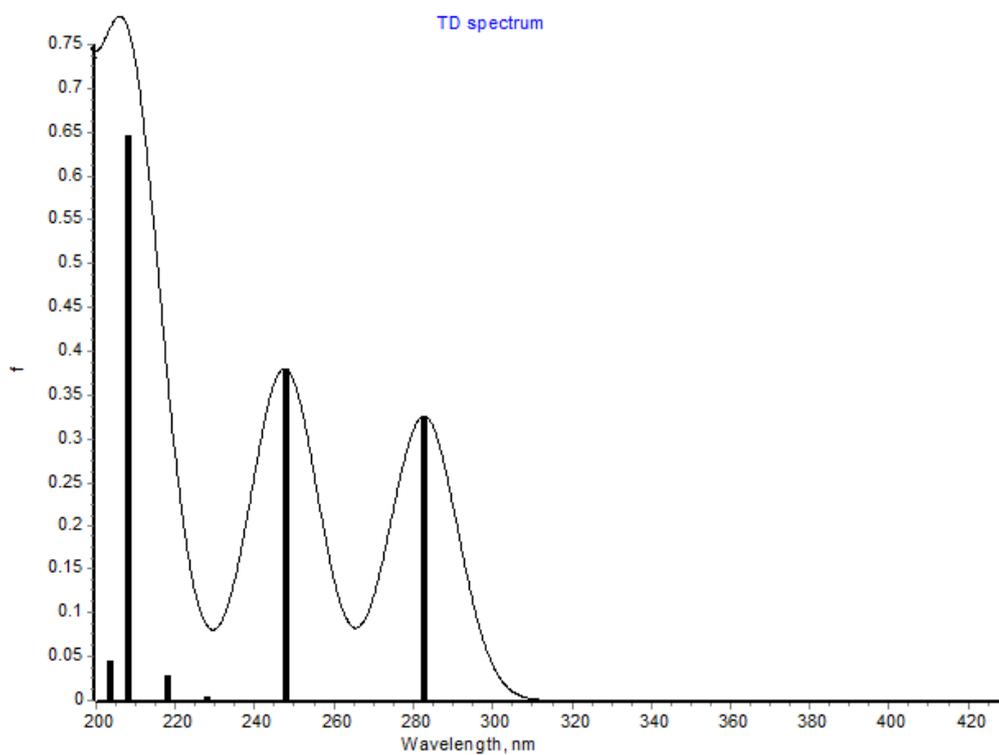
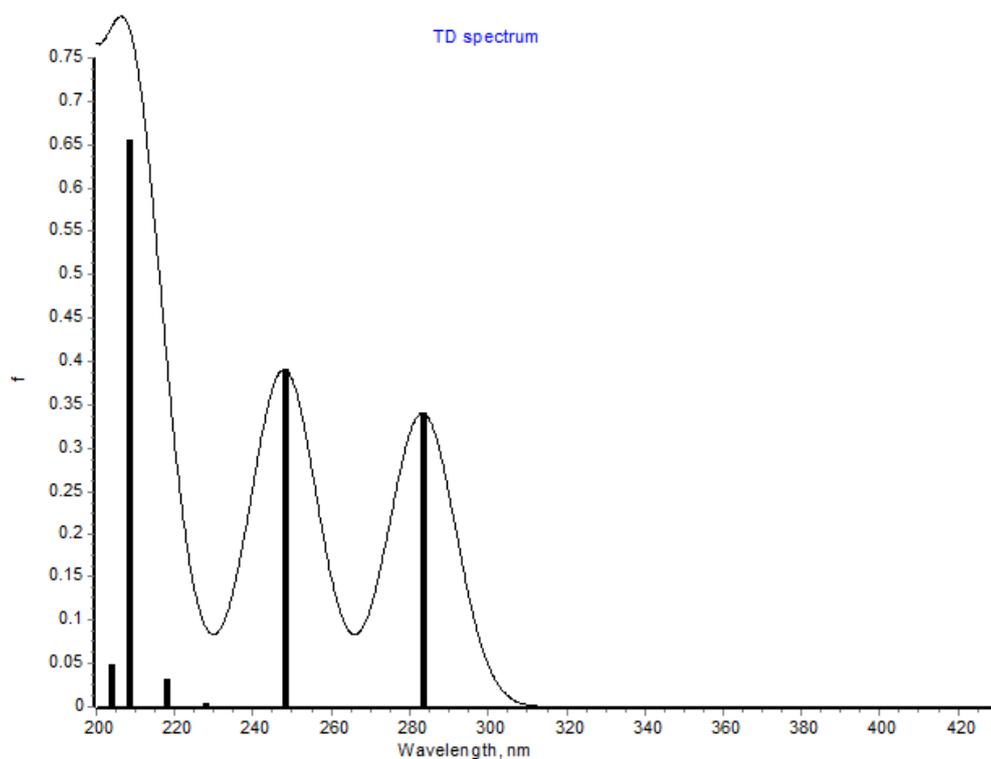


Figura A1.3. Espectro de absorção eletrônica computacional na região do ultravioleta-visível para o **hafec** em N,N-dimetilformamida.



**Figura A1.4.** Espectro de absorção eletrônica computacional na região do ultravioleta-visível para o hafbc em acetonitrila.



**Figura A1.5.** Espectro de absorção eletrônica computacional na região do ultravioleta-visível para o hafbc em N,N-dimetilformamida.

APÊNDICE III: Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos ligantes hafec e hafbc.

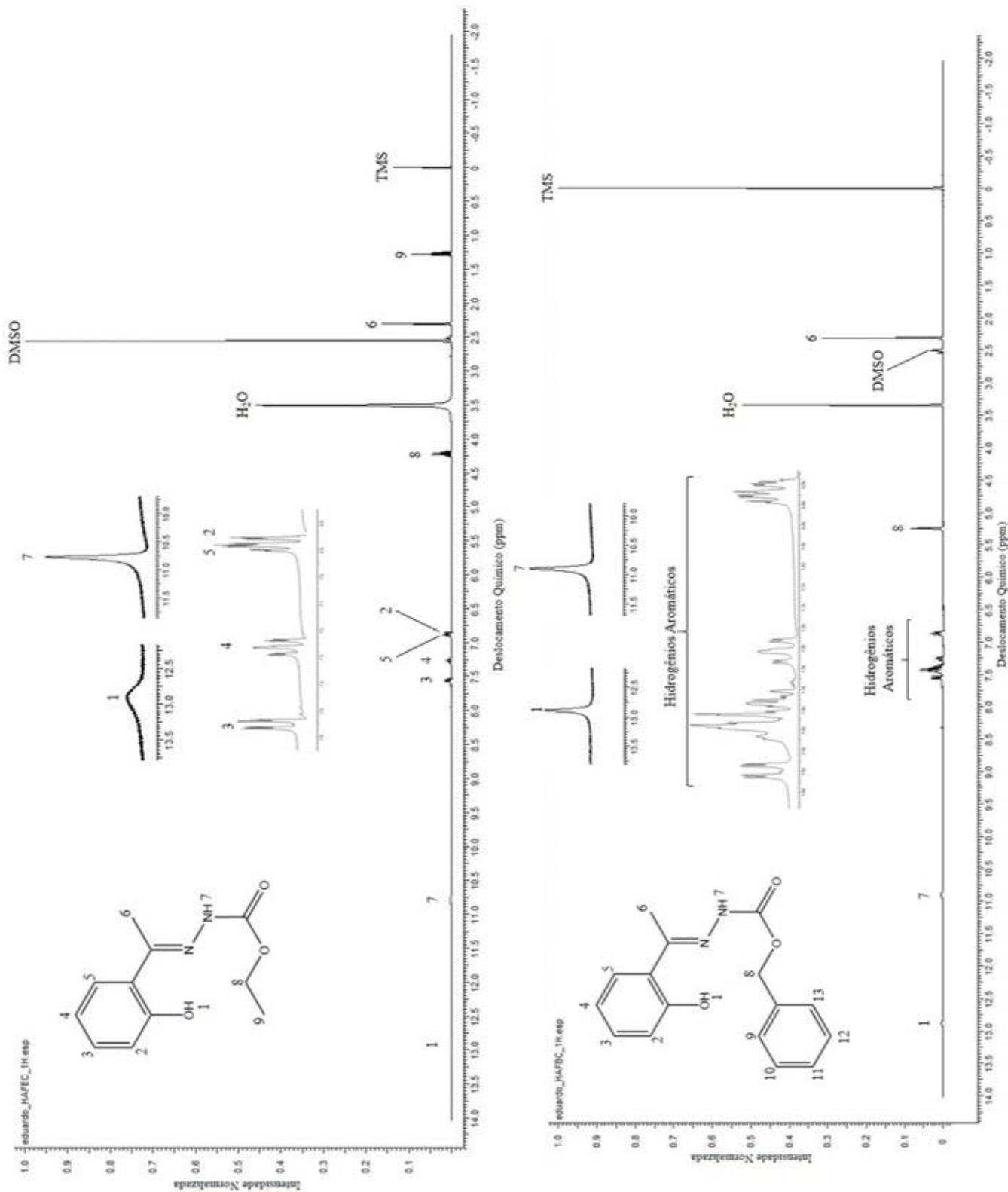
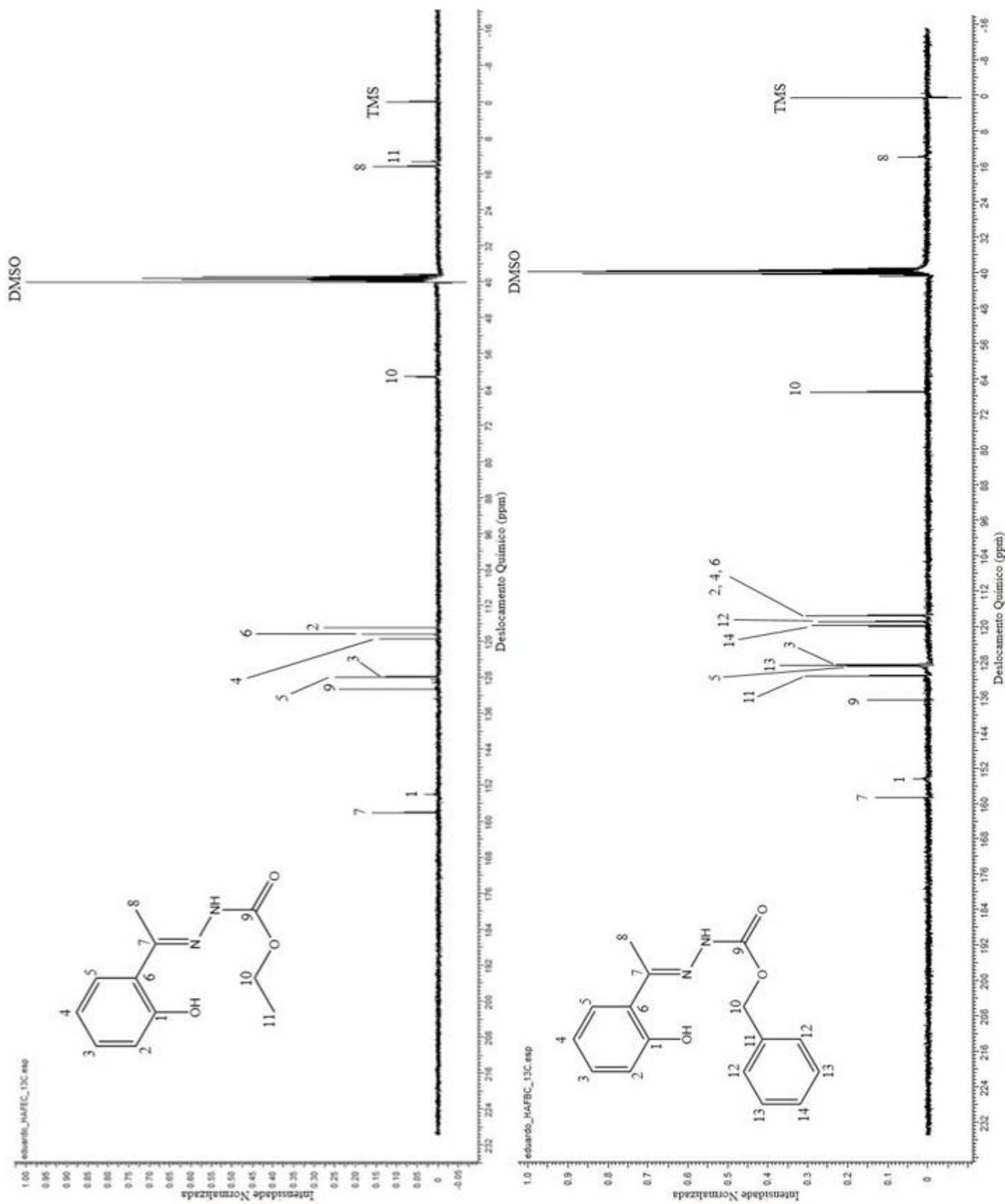


Figura A1.6. Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  dos ligantes hafec (em cima) e hafbc (embaixo).



**Figura A1.7.** Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de  $^{13}\text{C}$  dos ligantes **hafec** (em cima) e **hafbc** (embaixo).