



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LIGANTES DERIVADOS DE ISATINA-
METILCARBAZATO E SEUS COMPLEXOS METÁLICOS**

LEONARDO DE OLIVEIRA BICALHO

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2º/2021



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LIGANTES DERIVADOS DE ISATINA-
METILCARBAZATO E SEUS COMPLEXOS METÁLICOS**

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.

LEONARDO DE OLIVEIRA BICALHO

ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2º/2021

AGRADECIMENTOS

À minha família, especialmente à minha irmã, pois compartilhamos dos mesmos sentimentos em relação ao TCC, pois escrevemos os nossos na mesma época.

A todos os meus amigos de João Pessoa, que se eu fosse listar cada um seria uma lista extensa. Porém, uma menção mais que honrosa à Camilla, ao Lucas G. e à Lorena.

À professora Claudia Gatto que viu meu potencial e me convidou para ser aluno de Técnica em Pesquisa 1, me deu oportunidade para realizar dois trabalhos de Iniciação Científica e este Trabalho de Conclusão de Curso. Obrigado pelo apoio e orientação durante todo o trajeto.

À professora Talita e ao professor Julio por terem aceitado fazerem parte desta banca com grandes contribuições.

Aos meus colegas de laboratório Lucas, Valerii, Gabriel, Eduardo, Clarisse, Thaís, Carlos, Kaká e Cássia. Um agradecimento especial à Cássia, pois sem ela esse trabalho não teria sido feito da forma incrível que foi.

Aos meus colegas de curso Reyner, Felipe e Lucas D. por terem feito a graduação mais leve.

Aos amigos que fiz aqui em Brasília Lucas B., Thauane, Ivana, Rafa e Kat por todos os momentos descontraídos que tivemos juntos.

A todos os funcionários, técnicos e demais professores da UnB e UFPB pelas suas contribuições durante toda a minha graduação.

RESUMO

O presente estudo reporta a síntese de um novo ligante isatinametilcarbazato (IMC), O,N,O tridentado e o seu complexo inédito bis(isatinametilcarbazato)níquel(II) ($[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$). Ambos os compostos sintetizados tiveram suas estruturas cristalinas elucidadas por difração de raios X de monocristal e foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia na região do ultravioleta-visível, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C (exceto o complexo metálico), espectrometria de massas, ponto de fusão e superfície de Hirshfeld. Foi possível observar que o ligante está presente em sua forma cetônica e esta conformação muda para enólica no momento em que ocorre a coordenação com átomo de níquel(II). O complexo possui uma geometria octaédrica, com duas moléculas desprotonadas do ligante (IMC^{-1}) coordenadas a um íon metálico de níquel(II). No espectro de infravermelho do ligante estão presentes duas bandas de carbonila e uma delas desaparece no espectro do complexo, indicando que houve uma desprotonação para a formação do composto de coordenação. As principais forças que constituem o retículo cristalino do complexo são duas interações do tipo $\pi \cdots \pi$ *stacking* com duas distâncias diferentes entre os centroides.

ABSTRACT

The present study reports the synthesis of a new O,N,O tridentate ligand isatinmethylcarbazate (IMC) and its complex bis(isatinmethylcarbazate)nickel(II), [Ni(IMC)₂]. Both of synthesized compounds had their crystal structures elucidated by single-crystal x-ray diffraction and they were characterized by infrared and ultraviolet-visible spectroscopy, ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance, mass spectroscopy, melting point, and Hirshfeld surface. It is possible to observe that the ligand is set in ketonic form and this conformation changes to enolic when the coordination to the nickel (II) atom happens. The complex has a octahedral geometry and is neutral, with two deprotonated ligand (IMC⁻¹) coordinating to a nickel(II) ion. The infrared spectrum of the ligand shows two C=O bands and one of them disappears in the complex's spectrum, indicating that happened a deprotonation during the synthesis of the coordination compound. The main forces that forms the complex's crystal lattice are two $\pi\cdots\pi$ *stacking* interactions with two different distances between the centroids.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	11
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
3.	OBJETIVOS	27
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1.	Materiais.....	30
4.1.1.	Reagentes e solventes	30
4.2.	Síntese	30
4.2.1.	Síntese do ligante isatinametilcarbazato (IMC).....	30
4.2.2.	Síntese do complexo metálico [Ni(IMC) ₂].....	31
4.3.	Métodos de análise e caracterização	31
4.3.1.	Difração de Raios X de Monocristal	31
4.3.2.	Espectroscopia Vibracional no Infravermelho	31
4.3.3.	Ressonância Magnética Nuclear.....	32
4.3.4.	Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível	32
4.3.5.	Cálculos Computacionais.....	32
4.3.6.	Ponto de Fusão (p.f.).....	32
4.3.7.	Espectrometria de massas	32
5.	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	34
5.1.	Análise estrutural do ligante IMC e seu complexo [Ni(IMC) ₂]	35
5.2.	Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	41
5.3.	Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível.....	42
5.4.	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H e ¹³ C	44
5.5.	Espectrometria de Massas	45
5.6.	Superfície de Hirshfeld.....	48
6.	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	51
7.	REFERÊNCIAS.....	53
	APÊNDICES	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1.	Valores de IC ₅₀ para os compostos contra as três linhas de células.....	20
Tabela 2.2.	Atividade antimicrobiana do ligante e dos complexos (1) e (2). Valores de MIC em mM.....	23
Tabela 2.3.	Concentração inibitória mínima ($\mu\text{g mL}^{-1}$) de HL e dos complexos (1)-(4) contra bactérias multirresistentes.....	25
Tabela 2.4.	Concentração inibitória mínima ($\mu\text{g mL}^{-1}$) de HL e dos complexos (1)-(4) contra cepas de fungos.....	26
Tabela 5.1.	Tabela dos principais comprimentos de ligação selecionados para o ligante IMC.....	36
Tabela 5.2.	Dados da coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina do complexo [Ni(IMC) ₂].....	37
Tabela 5.3.	Tabela dos principais comprimentos de ligação selecionados para o complexo [Ni(IMC) ₂].....	39
Tabela 5.4.	Frequências (cm^{-1}) dos modos vibracionais das ligações mais relevantes do ligante IMC.....	41
Tabela 5.5.	Resultados da análise de espectroscopia eletrônica para os compostos IMC e [Ni(IMC) ₂] em concentração de 2×10^{-5} mol.L ⁻¹ . a) Valores em nm. b) $\epsilon = A/cl$, A é a absorbância, c a concentração da amostra (2×10^{-5} mol.L ⁻¹) e l é o caminho óptico (cm).....	43
Tabela 5.6.	Dados do espectro de RMN ¹ H para o ligante IMC.....	44
Tabela 5.7.	Dados do espectro RMN ¹³ C para o ligante IMC.....	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1.	Representação esquemática da captura do oxigênio pelo ferro(II) do grupo heme. Hys se refere a uma molécula de histidina.....	12
Figura 1.2.	Representação esquemática da molécula de cisplatina em (a) e da transplatina em (b).....	13
Figura 1.3.	Representação esquemática da estrutura do RAPTA C.....	14
Figura 1.4.	Representação da estrutura geral de uma base de Schiff. R_1 , R_2 e R_3 = grupos alquila ou arila.....	14
Figura 1.5.	Representação da estrutura geral de um carbazato. R_1 , R_2 e R_3 = grupos alquila ou arila.....	15
Figura 1.6.	Representação estrutural da molécula de isatina. Os números indicam aonde podem ocorrer substituições.....	16
Figura 2.1.	Estrutura geral de um ditiocarbazato. R_1 , R_2 e R_3 = grupos alquilas ou arilas.....	18
Figura 2.2.	Representação das estruturas de L em (a) e L' em (b).....	19
Figura 2.3.	Representação da estrutura dos complexos 1 a 5.....	19
Figura 2.4.	Representação estrutural do ligante 2-(difenilfosfina)benzaldeído-etilcarbazato (HL).....	21
Figura 2.5.	Representação estrutural do complexo $[PdCl(HL)]$ (1).....	21
Figura 2.6.	Representação estrutural do complexo $[Fe(HL)]Cl(FeCl_2)_2$ (2)...	22
Figura 2.7.	Representação estrutural da forma cetônica e enólica, respectivamente, do ligante. R refere-se a 2-(difenilfosfina)benzaldeído.....	22
Figura 2.8.	Representação estrutural do ligante HL.....	24
Figura 2.9.	Representação estrutural dos complexos (1) e (2).....	24
Figura 2.10.	Representação estrutural do complexo (3).....	24
Figura 2.11.	Representação estrutural do complexo (4).....	25
Figura 4.1.	Mecanismo proposto para a síntese do ligante isatinametilcarbazato por meio da catálise ácida. R_1 e R_3 podem ser grupos alquila ou arila, enquanto R_2 pode ser um hidrogênio, um grupo alquila ou arila.....	31

Figura 4.2.	Esquema de síntese da preparação do complexo [Ni(IMC) ₂]......	32
Figura 5.1.	Representação estrutural do ligante isatinametilcarbazato (IMC).....	35
Figura 5.2.	Cela unitária do ligante IMC em (a) e cela unitária referente ao grupo espacial <i>P2₁/c</i> segundo a <i>International Tables for Crystallography</i> em (b).....	36
Figura 5.3.	Representação estrutural do complexo [Ni(IMC) ₂]......	37
Figura 5.4.	Representação das interações $\pi\cdots\pi$ stacking (representada pelas linhas pontilhadas) para o complexo [Ni(IMC) ₂]......	40
Figura 5.5.	Cela unitária do complexo [Ni(IMC) ₂] em (a) e cela unitária referente ao grupo espacial <i>C2/c</i> segundo a <i>International Tables for Crystallography</i> em (b).....	40
Figura 5.6.	Espectros eletrônicos dos compostos IMC e [Ni(IMC) ₂] em MeOH na concentração $2 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ em (a) e em DMSO na concentração $2 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ em (b).....	40
Figura 5.7.	Espectro eletrônico do composto [Ni(IMC) ₂] em DMSO na concentração $2 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$	43
Figura 5.8.	Espectros de ESI(+)-MS para os compostos IMC.....	45
Figura 5.9.	Espectro de ESI(+)-MS para o complexo [Ni(IMC) ₂]......	46
Figura 5.10.	Espectro de ESI(+)-MSMS do ligante IMC.....	47
Figura 5.11.	Espectro de ESI(+)-MSMS do complexo [Ni(IMC) ₂]......	47
Figura 5.12.	Superfície de Hirshfeld para o ligante IMC e o complexo [Ni(IMC) ₂] mapeados na função.....	48
Figura 5.13.	Superfície de Hirshfeld para o complexo [Ni(IMC) ₂] mapeados na função <i>shape index</i>	48
Figura 5.14.	Gráficos de impressões digitais para o ligante IMC.....	49
Figura 5.15.	Gráficos de impressões digitais para o complexo [Ni(IMC) ₂]......	49

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

CHO	Linha de Células de Ovário de Hamster Chinês
DMSO	Dimetilsulfóxido
FT-IR	Infravermelho por Transformada de Fourier
HeLA	Linha de Células de Carcinoma
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IC₅₀	Concentrao Inibitória Média
J	Constante de Acoplamento dos Núcleos de ¹ H na RMN
IMC	Isatinametilarbazato
MCF-7	Linhagem Celular de Câncer de Mama
MeOH	Metanol
MIC	Concentrao Mínima Inibitória
m/z	Razão Massa Carga
Ni(Ac)₂	Acetato de níquel(II)
[Ni(IMC)₂]	Bis(isatinametilarbazato)níquel(II)
p.f.	Ponto de Fusão
RAPTA C	[RuCl ₂ (η^6 -p-cimeno)(pta)] pta = 1, 3, 5-triaza-7-fosfaticiclododecano
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TMS	Tetrametilssilano
δ	Deslocamento Químico
ν	Estiramento Químico
ϵ	Absortividade Molar

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A Química Bioinorgânica é a área da química inorgânica que explora as interações dos organismos dos seres vivos com compostos inorgânicos. Compostos estes que podem se apresentar na forma de complexos metálicos e constituídos por um centro metálico, geralmente um metal de transição, que se coordena a espécies contendo átomos com pares de elétrons livres, denominados de ligantes (ATKINS, 2009). Os complexos estão presentes em diversos processos biológicos, tal como, na captura e transporte de oxigênio para os tecidos através da hemoglobina (Figura 1.1). Um exemplo da atuação biológica dos metais é a forma como o átomo de ferro muda sua conformação do grupo heme para possibilitar a coordenação com o oxigênio oriundo dos pulmões e, assim, transportá-lo pelo corpo. Outro exemplo é de como os metais influenciam as propriedades farmacológicas de ligantes bioativos. É nessa linha de raciocínio que se baseia um dos ramos da Química Bioinorgânica: a síntese e estudo de compostos de coordenação que possuem aplicações farmacêuticas, também conhecidos como metalofármacos (TOMA, 2015).

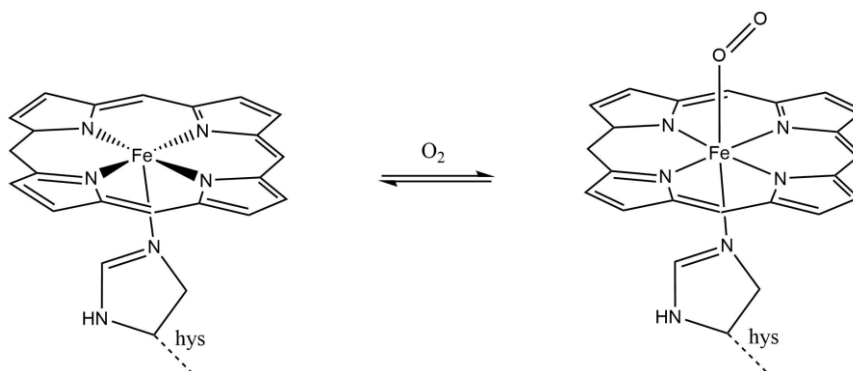


Figura 1.1. Representação esquemática da captura do oxigênio pelo ferro(II) do grupo heme. Hys se refere a uma molécula de histidina.

A cisplatina (Figura 1.2) foi sintetizada por Rosenberg e colaboradores (ROSENBERG; 1965) em uma tentativa de diminuir a proliferação de bactérias *E.coli* por meio de um campo elétrico aplicado por eletrodos de platina e anos depois foi testada quanto a sua atividade anticancerígena (ROSENBERG; 1969), tornando-se uma das precursoras na pesquisa de metalofármacos. A cisplatina, ou cis-diamindicloridoplatina(II), é um complexo com centro metálico de platina no estado de oxidação 2+ coordenada a quatro ligantes monodentados, sendo estes, duas moléculas de amônia na posição cis e dois íons cloretos também na posição cis.

O mecanismo de ação biológico da cisplatina se dá pela perda dos dois íons cloretos para que a platina se coordene com o DNA da célula cancerígena, impedindo-a de se replicar

e induzindo a morte celular, seja por apoptose ou necrose (DUCREUX, 1998). Vale ressaltar que o isômero trans, a transplatina (Figura 1.2), é biologicamente inativa, justamente por ter cloretos em posições diferentes impossibilitando a coordenação com o DNA devido ao impedimento gerado pela amônia. Infelizmente, a aplicação da cisplatina se limita a alguns tipos de células cancerígenas e o tratamento apresenta efeitos colaterais agudos, como náuseas, vômitos, neurotoxicidade, nefrotoxicidade, e o comprometimento renal podem acometer o paciente (CEPEDA; 2007).

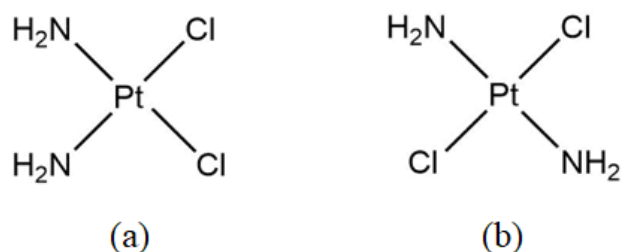


Figura 1.2. Representação esquemática da molécula de cisplatina em (a) e da transplatina em (b).

A descoberta e a eficácia da cisplatina abriram caminhos para que novos complexos bioativos pudessem surgir. Exemplificando, complexos de Ru(II) e Ru(III), como o RAPTA C (Figura 1.3), ganharam bastante destaque devido sua aplicabilidade em diferentes estágios de câncer. O átomo de rutênio é capaz de mimetizar o ferro nas transferrinas, proteína transportadora de ferro, e gerar rotas mais específicas para adentrar nas células cancerígenas. O mecanismo de ação desses complexos de rutênio não é totalmente compreendido, mas o que se especula é que o Ru(III) sofre uma redução para Ru(II), a forma mais ativa do fármaco. Mesmo não sendo tão potentes quanto a cisplatina, estes compostos derivados de rutênio apresentam efeitos colaterais mais brandos (MEDICI, 2015).

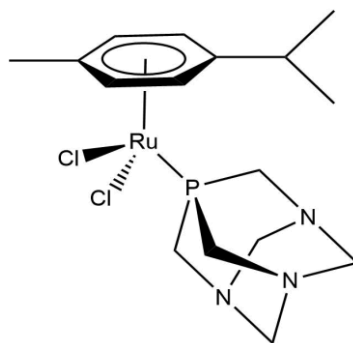


Figura 1.3. Representação esquemática da estrutura do RAPTA C.

Os caminhos abertos devido a descoberta e aplicação biológica da cisplatina não se limitaram somente a complexos de rutênio, mas também a outros metais de transição e a uma classe de compostos orgânicos denominados de bases de Schiff. Nomeadas em homenagem ao químico alemão Hugo Schiff, as bases de Schiff são o produto da condensação entre uma amina primária e um aldeído ou cetona e apresentam em sua estrutura um grupo azometínico (-C=N-), conforme demonstrado na Figura 1.4 e sendo aliados promissores na síntese e caracterização de novos metalofármacos. Há diversas combinações possíveis para se obter uma base de Schiff e suas aplicações são igualmente vastas, sendo encontradas em processos como catálise, intermediários de síntese orgânica, estabilizadores de polímeros e até mesmo em corantes (DA SILVA; 2011). Entretanto, o destaque maior se encontra no campo biológico das azometinas, devido à coordenação de uma base de Schiff com um centro metálico, que influenciam crucialmente a potência quimioterápica do complexo derivado (MILOSAVLJEVI; 2016). As aplicações biológicas das bases de Schiff e seus complexos vão além dos anticancerígenos e variam entre antibacterianas, antifúngicas, anti-inflamatórias, entre muitas outras aplicações. É importante ressaltar que a presença de sítios de coordenação nas bases de Schiff confere um caráter quelante aos ligantes, que é de fundamental importância para estabilizar os complexos a serem formados (ARULMURUGAN; 2010).

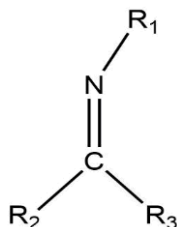


Figura 1.4. Representação da estrutura geral de uma base de Schiff. R₁, R₂ e R₃ = grupos alquila ou arila.

Há muitos estudos sobre bases de Schiff derivadas de aminas que apresentam propriedades farmacológicas conhecidas. Como exemplos podem ser citadas as hidrazonas

(SAAD; 2017), semicarbazonas (ŽIVKOVIC; 2019), tiossemicarbazonas (KING; 2017) e ditiocarbazatos (MALIK; 2020). Os diferentes substituintes que esse ligantes podem apresentar e a presença de átomos doadores de elétrons como oxigênio, nitrogênio e enxofre, levam a formação de complexos com variadas geometrias e números de coordenação, além de diversas aplicações no campo biológico.

Uma variedade de bases de Schiff muito relevante, mas até então pouco explorada quanto as suas aplicações, são os carbazatos (Figura 1.5). São compostos sintetizados a partir de aminas derivadas de carbazatos e compostos carbonílicos, cetonas ou aldeídos e exibem sítios de coordenação capazes de formarem complexos estáveis com íons metálicos. Estudos apontam que complexos derivados de carbazatos possuem atividade citotóxica contra células cancerígenas da leucemia (RODRIGUES; 2015) e atividade inibitória contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas¹ e alguns tipos de fungos (NITHYA; 2018).

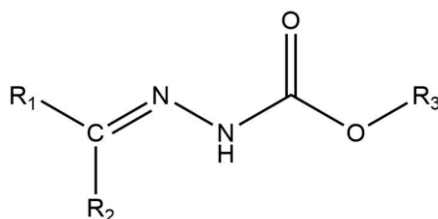


Figura 1.5. Representação da estrutura geral de um carbazato. R₁, R₂ e R₃ = grupos alquila ou arila.

As isatinas ou 1-H-indol-2,3-diona (Figura 1.6) são uma classe de compostos heterocíclicos versáteis na síntese orgânica e ricos em propriedades farmacêuticas (MORADI; 2017). Seus derivados foram reportados por apresentarem eficácia contra células cancerígenas, fungos, protozoários, vírus, HIV, bactérias e atuam até mesmo como anticonvulsivantes (NATH; 2020).

A estrutura de uma isatina é similar à de um oxindol² e pode sofrer diversas substituições. O anel aromático pode ser mono, di ou tri substituído, muitas vezes por um halogênio. O átomo de nitrogênio pode receber cadeias alquilas, arilas e, especialmente, o carbono (3) da carbonila pode sofrer uma substituição e formar uma imina (VINE; 2013). Portanto, existem na literatura complexos derivados de isatinas bastante notáveis, como o estudo de Hunoor e colaboradores (HUNOOR; 2014) que sintetizaram complexos a partir de um ligante de isatina e hidrazona e os testaram quanto suas citotoxicidades em carcinomas de

¹ Essa denominação se refere a como as paredes celulares de diferentes bactérias são tingidas pelo processo de coloração de Gram. Paredes celulares vermelhas indicam que são bactérias Gram-negativas e azuis são Gram-positivas.

² Utilizando da Figura 1.6 como referência, um oxindol possui uma estrutura semelhante salvo a presença da carbonila na posição marcada como 3.

ratos. Os resultados apontam que os complexos de Cu(II) e Co(II) apresentam um IC_{50} ³ de 15,35 $\mu\text{g/mL}$ e 32,87 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, enquanto o ligante livre começa a inibir as células tumorais a partir de uma concentração de 263,66 $\mu\text{g/mL}$. Nesse caso, é possível reparar como a presença dos centros metálicos tornou o composto mais específico para esse tipo de câncer.

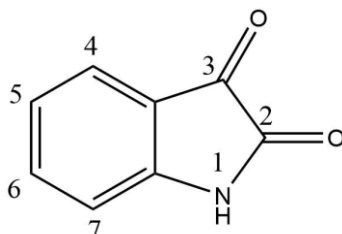


Figura 1.6. Representação estrutural da molécula de isatina. Os números indicam aonde podem ocorrer substituições.

A isatina foi sintetizada pela primeira vez por Erdmann e Laurent em 1840 pela oxidação do índigo com ácido nítrico e ácido crômico (DA SILVA; 2001). Curiosamente, por mais de 100 anos acreditou-se que a isatina era um composto exclusivamente sintético. Contudo, foi descoberto que é possível encontrá-la em plantas e de forma endógena em animais. Pode ser encontrada como um corante vermelho alaranjado em plantas do gênero *Isatis*, como por exemplo, o pastel-dos-tintureiros, *Isatis tinctoria*, utilizada como anti-inflamatório na Europa e China (ZHOU; 2011). O composto 6-bromoisatina foi estudado devido a sua capacidade anticancerígena e é proveniente de caracóis marinhos, *Dicathais orbita*, que habitam à Austrália (ESMAEELIAN; 2014).

Os centros metálicos e as geometrias dos complexos, por sua parte, ditam a seletividade dos agentes quelantes. Ademais, não é incomum observar que os compostos de coordenação formados dispõem de uma atividade biológica maior que os ligantes em sua forma livre. Nesse sentido, destaca-se a importância do desenvolvimento, estudo e investigação química e estrutural de carbazatos e seus complexos metálicos que apresentam grande relevância na química de coordenação e química bioinorgânica.

³ Concentração inibitória média (IC_{50}). Refere-se a concentração necessária que um determinado inibidor precisa ter para inibir em 50% determinado processo biológico.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Em 2020, Yekke-ghasemi e colaboradores sintetizaram complexos de Co(II), Ni(II), Zn(II), Pt(II) e Pd(II) a partir de um ligante derivado de isatina (Figura 1.6) e ditiocarbazato (Figura 2.1), estudaram seus efeitos contra células cancerígenas e compararam a eficiência desses complexos com a cisplatina (YEKKE-GHASEMI; 2020).

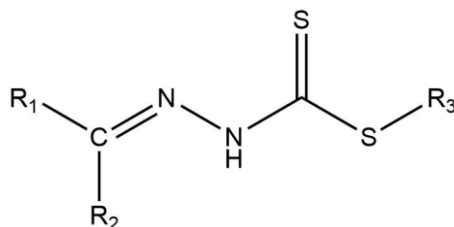


Figura 2.1. Estrutura geral de um ditiocarbazato. R₁, R₂ e R₃ podem ser grupos alquilas ou arilas.

Os complexos (1-5) (Figura 2.2) foram sintetizados com o sal do metal de Co(II), Ni(II), Zn(II), Pt(II) ou Pd(II) e o ligante em etanol e sob refluxo. A obtenção de um monocristal do complexo de zinco(II) (1) se deu pela recristalização em etanol. Os complexos de cobalto(II) e níquel(II), (2) e (3) respectivamente, se deu por evaporação lenta da solução mãe na geladeira. Os complexos de platina(II) e paládio(II), (4) e (5) respectivamente, se deram pela recristalização em acetonitrila.

A caracterização do ligante (L) e seus complexos metálicos foram feitas utilizando-se de técnicas espectroscópicas como o infravermelho, a espectrometria de massas, RMN H¹ e C¹³. Pontos de fusão e análise elementar também foram determinados. As estruturas cristalinas foram solucionadas por difração de raios X de monocristal.

A citotoxicidade dos compostos formados foi testada em células da linha HeLa⁴ e MCF-7⁵ e células da linha CHO⁶. Para comparar as propriedades dos complexos com medicamentos quimioterápicos já conhecidos, como a da cisplatina.

A cristalografia de raios X apontou que a estrutura cristalina de L (Figura 2.2) é constituída por duas moléculas do ligante L', unidas por uma ligação S-S (Figura 2.2). Essa ligação entre átomos de enxofre é quebrada durante a complexação e a estrutura de L' é observada. Durante a coordenação de L' com íons metálicos, há uma rotação de 180° na ligação N2-N3, que altera a conformação de N2 e S1. As ligações C9=S1 e C9-N3 também sofrem mudanças para uma ligação simples e uma ligação dupla, respectivamente.

⁴ Células de carcinoma.

⁵ Células de câncer de mama.

⁶ Células de ovário de hamster chinês. São células saudáveis e utilizadas para determinar toxicidade do composto analisado.

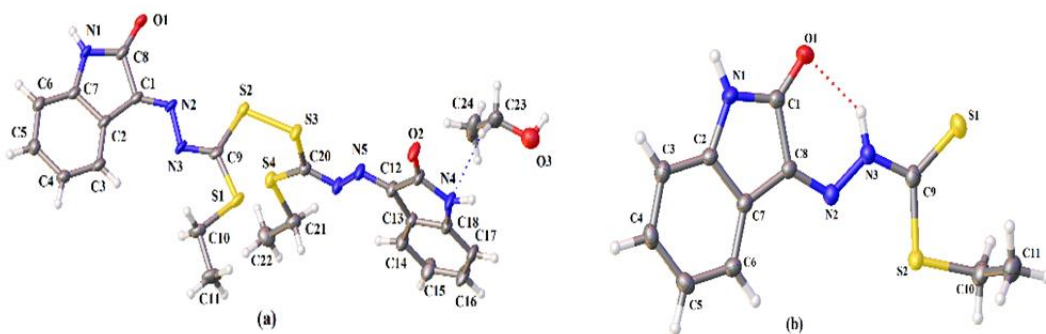


Figura 2.2. Representação das estruturas de L em (a) e L' em (b).

O ligante L' atua como bidentado (*N,S*) na formação dos complexos de platina e paládio, conforme representado na Figura 2.3, em que o centro metálico possui uma geometria quadrada distorcida. Já nos complexos de zinco, cobalto e níquel observam-se a formação de uma geometria octaédrica distorcida e o ligante L' atua como ligante tridentado (*O,N,S*), representados na Figura 2.3.

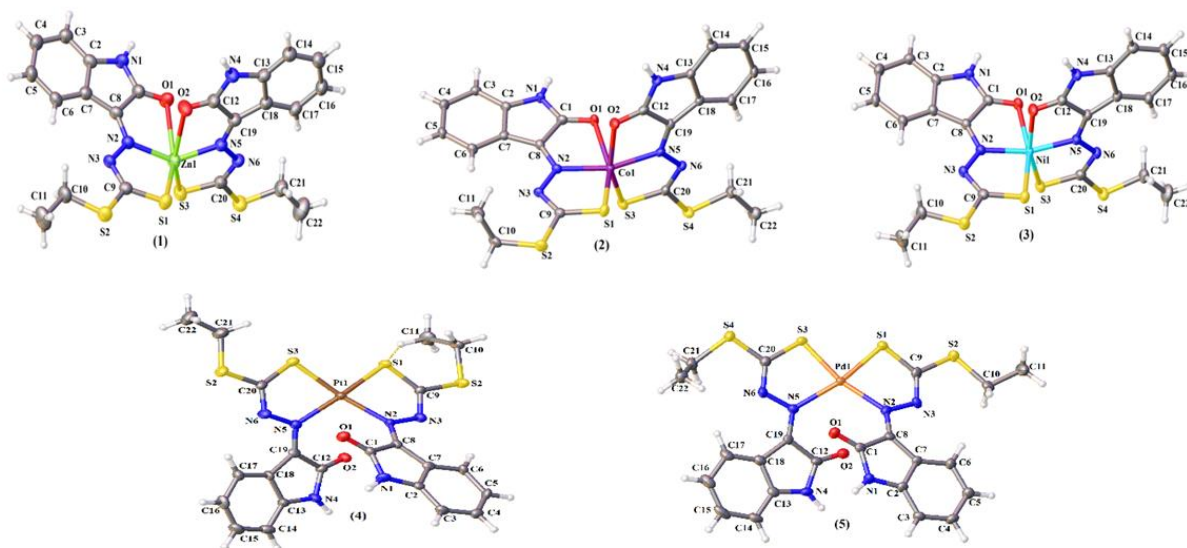


Figura 2.3. Representação da estrutura dos complexos 1 a 5.

Todos os complexos são constituídos por duas moléculas do ligante monodesprotonadas coordenadas a um centro metálico de carga +2. No caso da coordenação com o ligante L' tridentado ou bidentado formam-se anéis de cinco membros e esses anéis ajudam na estabilização da estrutura cristalina.

Na análise por espectroscopia no infravermelho é possível observar evidências de que ocorre a complexação devido um aumento número de onda na banda de imina com a coordenação do átomo de nitrogênio da azometina ao centro metálico além de uma diminuição do número de onda para 1040 cm^{-1} do $\nu(\text{C-S})$, indicando uma ligação entre o

átomo de enxofre e do metal. Observa-se também um acréscimo do número de onda nos complexos em relação ao ligante livre, de uma banda intensa em 1688 cm^{-1} referente ao $\nu(\text{C}=\text{O})$, mostrando a coordenação do átomo de oxigênio do grupo amida.

Nos espectros de RMN H^1 e C^{13} em DMSO, o sinal dos prótons dos anéis dos compostos são multipletos em 6,5-8,2 ppm e 111-145 ppm no espectro de H^1 e C^{13} , respectivamente. No espectro de H^1 do ligante há um sinal em 13,9 ppm referente a C-N-H da parte do ditiocarbazato, porém, no espectro do complexo esse sinal está ausente, indicando que a coordenação se deu pelo átomo de nitrogênio do grupo azometina.

No espectro de C^{13} do ligante o sinal do carbono da amida está em 200 ppm e aumenta no complexo de zinco, confirmando a coordenação pelo átomo de oxigênio da amida. Devido à baixa solubilidade em DMSO dos outros compostos não foi possível a obtenção dos seus espectros.

A influência dos centros metálicos na atividade citotóxica desses complexos pode ser observada na Tabela 1. Com exceção do complexo 1, todos os demais compostos de coordenação apresentam uma melhor seletividade em relação ao ligante livre ou à cisplatina que é o composto de referência. As maiores citotoxicidades estão em 2, 4 e 5 em relação às células da linha HeLa, 2 e 3 nas células da linha MCF-7. Os compostos 2 e 5 apresentam uma atividade superior em todos os testes quando comparados à cisplatina (YEKKE-GHASEMI; 2020).

Tabela 2.1. Valores de IC_{50} para os compostos contra as três linhas de células.

Cell lines	$\text{IC}_{50} \pm \text{SD} (\mu\text{M})^a$		
	Hela	MCF-7	CHO
L	4.069±0.79	7.397±0.77	1.939±0.69
1	6.967±0.67	9.375±0.66	8.351±0.77
2	3.403±0.67	5.353±0.77	8.397±0.67
3	5.645±0.74	5.927±0.72	10.38±0.73
4	2.518±0.53	9.328±0.81	3.671±0.66
5	3.912±0.72	6.346±0.86	6.543±0.69
cisplatin	3.929±0.65	6.622±0.54	5.931±0.23

Em 2014 Milencović e colaboradores (MILENCOVIĆ; 2014) reportaram a síntese de um ligante a partir da 2-(difenilfosfina)benzaldeído e etilcarbazato e seus respectivos complexos de Pd(II) e Fe(III). Os ligantes e complexos foram caracterizados por técnicas

espectroscópicas e foram testados quanto suas capacidades antimicrobianas e antifúngicas. Ao final das análises biológicas foi possível relacionar a geometria dos complexos e a seletividade deles.

O ligante (HL) (Figura 2.4) foi sintetizado a partir de quantidades equimolares de 2-(difenilfosfina)benzaldeído e etilcarbazato solubilizados a quente em etanol. A mistura foi acidificada com ácido clorídrico e aquecida até 56°C por uma hora (MILENCOVIĆ; 2012).

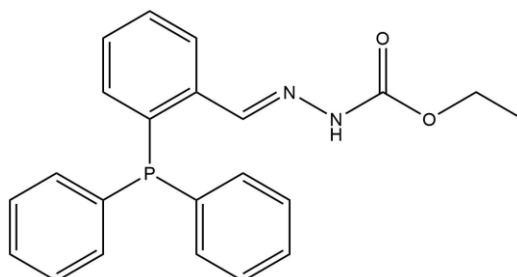


Figura 2.4. Representação estrutural do ligante 2-(difenilfosfina)benzaldeído-etilcarbazato (HL).

O complexo [PdCl(L)] (1) (Figura 2.5) cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $C2/c$. Uma molécula do ligante encontra-se coordenada ao Pd(II) de forma desprotonada e tridentada através dos átomos de fósforo, nitrogênio da imina e oxigênio da carbonila. A geometria do composto de coordenação é quadrada com o íon cloreto ocupando a quarta posição do poliedro de coordenação. Um anel de cinco membros e um de seis membros é formado, ambos planares, conferindo estabilidade ao sistema.

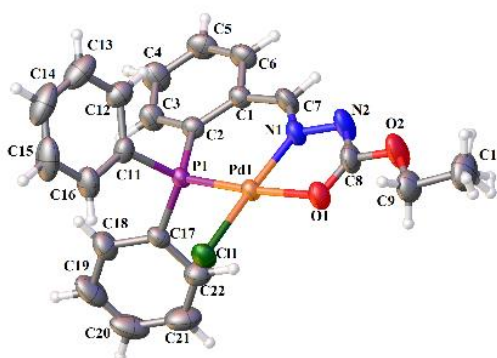


Figura 2.5. Representação estrutural do complexo [PdCl(L)] (1).

No complexo (1) o ligante encontra-se na forma cetônica e no momento da complexação ocorre a conversão para a forma enólica (Figura 2.6). Essa conversão auxilia no balanceamento de cargas do centro metálico, já que o N-H sofre uma desprotonação, gerando uma carga -1 ao ligante.

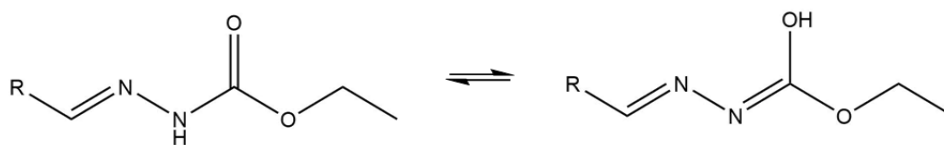


Figura 2.6. Representação estrutural do equilíbrio ceto-enólico do ligante 2-(difenilfosfina)benzaldeído.

Por sua vez, o complexo $[\text{Fe}(\text{HL})_2](\text{FeCl}_4)_2$ (2) cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$. O ligante encontra-se na forma neutra e os átomos doadores de elétrons são os mesmo que no complexo (1). Há a formação de dois anéis de seis membros e dois anéis de cinco membros neste composto (Figura 2.7).

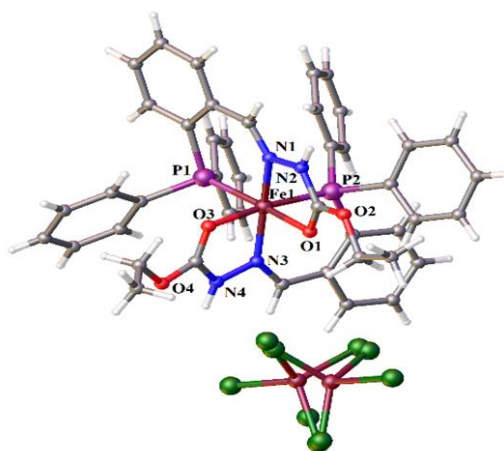


Figura 2.7. Representação estrutural do complexo $[\text{Fe}(\text{HL})_2](\text{FeCl}_4)_2$ (2).

O espectro de infravermelho de (1) apresenta uma nova banda em 1517 cm^{-1} , correspondente ao $\nu(\text{O}-\text{C}=\text{N})$ e a banda referente a carbonila não é observada, indicando que o ligante sofreu uma desprotonação no momento da complexação. Outra evidência da formação do complexo é a banda do grupo imino $\nu(\text{C}=\text{N})$ que diminui a frequência de 1550 cm^{-1} para 1480 cm^{-1} . Na análise de infravermelho de (2) é relevante apontar que há uma banda fraca de amina secundária em 3237 cm^{-1} e uma banda de $\nu(\text{C}=\text{O})$ em 1632 cm^{-1} , revelando que o ligante não foi desprotonado com a coordenação ao íon ferro(III). Em ambos os complexos a frequência de $\nu(\text{C}-\text{P})$ permaneceu constante.

O espectro de RMN de H^1 apresentou para (1) a ausência do sinal N-H em 11,2 ppm, indicando, mais uma vez, a desprotonação do ligante. O sinal da maioria dos prótons aromáticos sofreu uma mudança, sugerindo que a coordenação seu deu pelo átomo de fósforo. O sinal de CH da imina diminui conforme houve complexação.

Em relação ao RMN de C^{13} do complexo (1), o sinal de carbono da carbonila aumentou consideravelmente após a coordenação. Os sinais dos átomos de carbono ligados diretamente ao fósforo também aumentaram depois que este se ligou ao paládio. O carbono da

imina do complexo teve seu sinal diminuído, indicando que o nitrogênio azometino atua como átomo ligante.

A atividade antimicrobiana foi testada contra oito bactérias, sendo 4 delas Gram-positivas e 4 Gram-negativas e uma cepa de fungo, *Candida albicans*, conforme Tabela 2. De maneira geral, os complexos apresentam uma atividade mais pronunciada que o ligante livre e os sais de partida. Contra as bactérias testadas, o complexo (2) apresentou um efeito inibitório moderado e maior que o complexo (1), enquanto o composto de paládio só apresentou uma atividade moderada para duas cepas. Ambos os quelatos apresentaram valores de MIC mais elevados em relação à cefotaxima que é o antimicrobiano comercial.

Tabela 2.2. Atividade antimicrobiana do ligante e dos complexos (1) e (2). Valores de MIC em mM.

Microorganism	1	2	HL	Cefotaxime
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0.967	0.202	1.328	0.027
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0.483	0.101	1.328	0.007
<i>Kocuria rhizophila</i> ATCC 9341	0.967	0.101	1.328	0.055
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.967	0.202	2.657	0.027
<i>Escherichia coli</i> ATCC 10536	0.967	0.202	2.657	0.014
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCIMB 9111	0.967	0.202	1.328	0.007
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	0.967	0.202	1.328	0.027
<i>Salmonella abony</i> NCTC 6017	0.483	0.202	1.328	0.055
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	0.242	0.404	1.328	n.t

A partir das análises biológicas é possível aferir que o íon metálico e sua respectiva geometria empregam um papel fundamental na seletividade da atividade antibacteriana. O complexo de ferro(III), octaédrico, apresenta uma melhor atividade antibacteriana ao mesmo tempo em que o complexo de paládio(II), de geometria quadrada, possui um melhor efeito antifúngico (MILENCOVIĆ; 2014).

Em 2020, Gatto e colaboradores (GATTO, 2020) desenvolveram um ligante a partir de acetilpiridina e etilcarbazato, bem como seus respectivos complexos de Cu(II), Ni(II) e Zn(II).

Por difração de raios X de monocristal, foi possível determinar que o ligante (HL) (Figura 2.8) está em sua forma cetônica e cristaliza no sistema cristalino ortorrômbico e grupo

espacial *Pbca*. O espectro de infravermelho não apontou a presença de um sinal de hidroxila, o que corrobora com a forma cetônica do ligante.

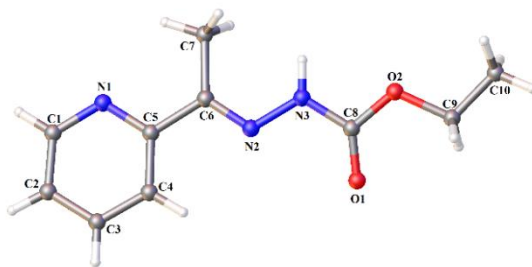


Figura 2.8. Representação estrutural do ligante HL.

Os complexos $[\text{Cu}(\text{HL})\text{Cl}_2]$ (1) e $[\text{Cu}(\text{HL})\text{Br}_2]$ (2) cristalizam no sistema triclinico e grupo espacial *P-1*, possuem uma geometria pirâmide de base quadrada e estão representados na Figura 2.9. O agente complexante atua como um ligante tridentado *NNO* e está presente em sua forma neutra e cetônica. A esfera de coordenação se completa com dois íons atuando como ligante, íon cloreto para (1) e brometo para (2).

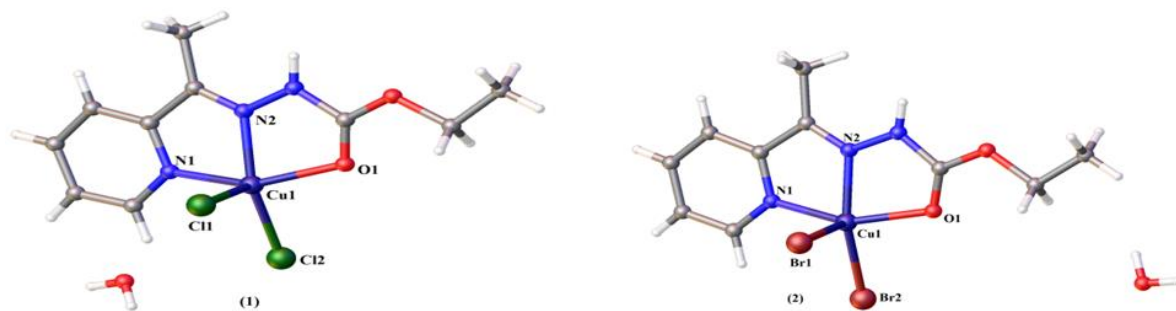


Figura 2.9. Representação estrutural dos complexos (1) e (2).

O complexo $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2]$ (3) (Figura 2.10) possui uma geometria quadrada, cristaliza no sistema monoclinico e grupo espacial $P2_1/n$. O HL atua como um ligante bidentado *NN* e está presente em sua forma neutra e cetônica. No entanto, há uma interação intramolecular fraca, entre Zn1 e O1 de 2,397 Å.

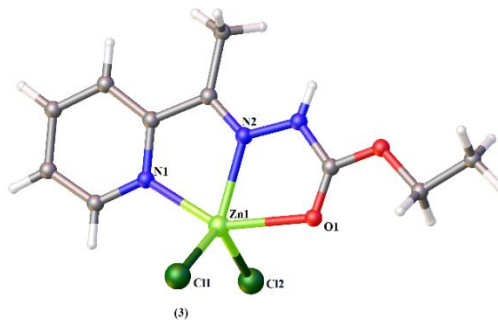


Figura 2.10. Representação estrutural do complexo (3).

O complexo [Ni(HL)₂] (4) (Figura 2.11) possui uma geometria octaédrica e cristaliza no sistema monoclinico e grupo espacial *P2₁/n*. O ligante está tridentado e em sua forma iônica e enólica, corroborando com a análise de infravermelho que indica a ausência do sinal de N-H no espectro.

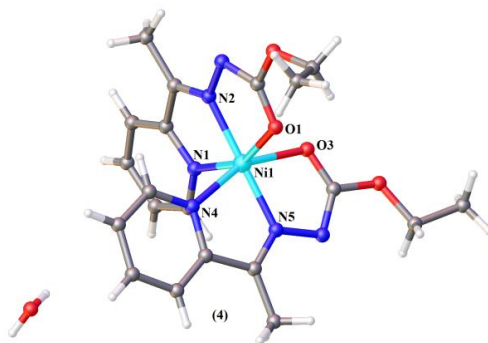


Figura 2.11. Representação estrutural do complexo (4).

Por meio da espectroscopia de infravermelho, foi possível detectar uma diminuição da banda referente a ligação C=N para todos os quatro complexos, indicando que a coordenação se deu pelo N1 de HL. Houve também uma diminuição da banda $\nu(\text{C}=\text{O})$ para os complexos (1), (2) e (3), o que propõe que a coordenação ocorreu pelo O1 do ligante.

Os ligantes e complexos foram caracterizados por métodos espectroscópicos e tiveram suas propriedades antibacterianas, contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, e antifúngicas averiguadas como é possível observar na Tabela 3 e 4.

Tabela 2.3. Concentração inibitória mínima ($\mu\text{g mL}^{-1}$) de HL e dos complexos (1)-(4) contra bactérias multirresistentes.

Cepas de Bactérias	HL	(1)	(2)	(3)	(4)
Gram-positivas					
<i>Enterococcus faecalis</i>	>400	200	400	>400	>400
<i>Enterococcus faecalis (clinical isolate)</i>	>400	400	200	100	>400
<i>Enterococcus faecium</i>	>400	400	400	400	>400
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>400	200	400	400	>400

<i>Staphylococcus epidermidis</i> (clinical isolate)	>400	200	400	>400	>400
<i>Staphylococcus aureus</i>	>400	200	200	400	>400
<i>Staphylococcus aureus</i> (clinical isolate)	>400	200	200	200	>400
<i>Staphylococcus capitis</i>	>400	200	400	400	>400
Gram-negativas					
<i>Pseudomonas aureginosas</i>	>400	400	400	200	>400
<i>Enterobacter cloacae</i>	>400	400	>400	>400	>400
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>400	>400	400	>400	>400

Tabela 2.4. Concentração inibitória mínima ($\mu\text{g mL}^{-1}$) de HL e dos complexos (1)-(4) contra cepas de fungos.

Fungos	HL	(1)	(2)	(3)	(4)
<i>Candida albican</i>	>3000	3000	3000	3000	>3000
<i>Candida glabrata</i>	>3000	3000	>3000	>3000	>3000
<i>Candida tropicalis</i>	>3000	3000	3000	>3000	>3000

Os complexos (1), (2) e (3) apresentaram uma atividade antibacteriana moderada e mais acentuada quando comparadas com o ligante livre. Com destaque para o complexo de Zn(II) que possui um MIC⁷ de 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contra a cepa *E. faecalis*. Os resultados destes três complexos podem estar ligados as suas diferenças estruturais. O complexo (4), entretanto, não apresentou nenhuma atividade antibacteriana contra as cepas testadas ou quando comparado com o ligante livre. Nenhum dos quatro complexos mostrou-se um bom inibidor contra as cepas de fungos devido aos valores elevados de MIC.

⁷ Concentração mínima inibitória.

3. *OBJETIVOS*

3. OBJETIVOS

Levando em consideração as informações reportadas até esse momento, tanto acerca da natureza química dos compostos do tipo carbazatos e isatinas quanto as suas propriedades biológicas e o anseio de contribuir para o enriquecimento do estudo de metalofármacos, este Trabalho de Conclusão de Curso tem como objetivo principal sintetizar um ligante derivado de isatina e metilcarbazato e seu respectivo complexo de Ni(II). Além disso, caracterizar os compostos sintetizados por análises computacionais, físico-químicas e espectroscópicas para elucidação de suas estruturas, almejando a obtenção de novos compostos de coordenação com promissoras atividades biológicas.

Dessa maneira, os objetivos específicos deste trabalho são:

- I. Sintetizar uma nova base de Schiff derivada de isatina e metilcarbazato para agir como agente complexante;
- II. Testar a reatividade do ligante sintetizado com sais de Cu(II) para a formação de novos complexos;
- III. Elucidar as estruturas cristalinas dos compostos sintetizados usando a técnica de difração de raios X de monocristal;
- IV. Analisar os mapas de potencial eletroestáticos e as superfícies de Hirshfield;
- V. Avaliar a formação de interações inter e intramoleculares que possam influenciar no empacotamento do retículo cristalino;
- VI. Utilizar técnicas espectroscópicas e físico-químicas de análise para corroborar com as estruturas elucidadas.

4. *MATERIAIS E MÉTODOS*

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Materiais

4.1.1. Reagentes e solventes

Os reagentes utilizados na síntese foram adquiridos da Sigma-Aldrich, sendo eles:

- Isatina, $C_8H_5NO_2$, 97%.
- Metilcarbazato, $C_2H_6N_2O_2$, 97%.
- Acetato de níquel(II) tetra hidratado, $Ni(Ac)_2 \cdot 4H_2O$.

Os solventes utilizados nas sínteses foram comprados da Dinâmica e utilizados sem tratamento prévio, sendo eles:

- Metanol, CH_3OH , 99,8%.
- Dimetilsulfóxido, $(CH_3)_2SO$, 99,9%.

4.2. Síntese

4.2.1. Síntese do ligante isatinametilcarbazato (IMC)

Em um balão de fundo redondo foi adicionado 1 mmol (147,1 mg) de isatina solubilizado a quente em 10 mL de MeOH. Logo em seguida foram solubilizados 1 mmol (90,0 mg) de metilcarbazato em 5 mL de MeOH e adicionados ao balão que permaneceu sob refluxo por aproximadamente 1 hora. Após meia hora houve a precipitação parcial do produto desejado. O ligante foi filtrado ao término da reação e a solução resultante foi deixada sob evaporação lenta a temperatura ambiente e em uma semana houve a formação de monocristais amarelos. O esquema de reação e a proposta do mecanismo podem ser vistos na Figura 4.1.

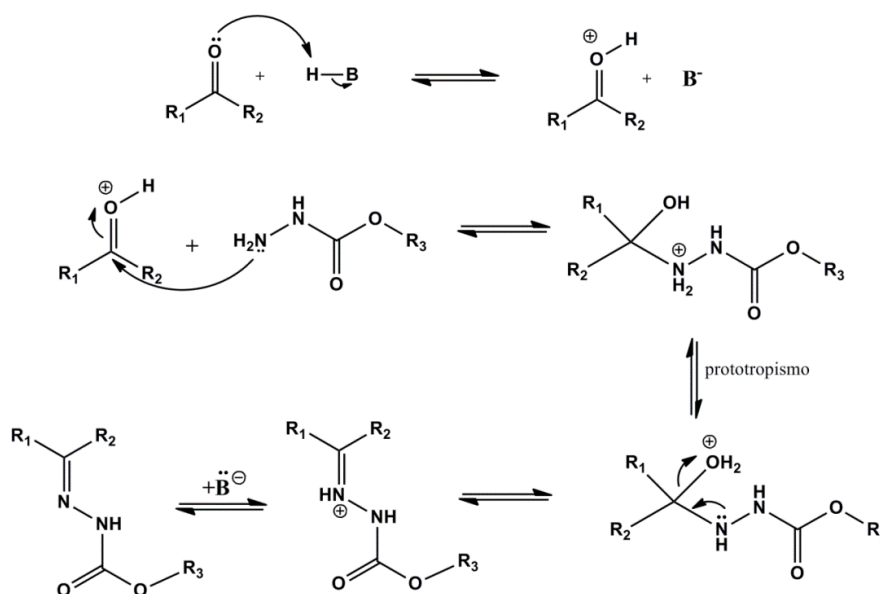


Figura 4.1. Mecanismo proposto para a síntese do ligante isatinametilcarbazato por meio da catálise ácida. R_1 e R_3 podem ser grupos alquila ou arila, enquanto R_2 pode ser um hidrogênio, um grupo alquila ou arila.

4.2.2. Síntese do complexo metálico [Ni(IMC)₂]

Em um balão de fundo redondo foi adicionado uma solução quente de MeOH de 0,1mmol (21,9 mg) do ligante IMC, logo em seguida foi adicionado uma metanólica de 0,05mmol (12,4 mg) de acetato de níquel (II) tetra hidratado. A reação ocorreu em refluxo por aproximadamente 1 hora e a solução resultante foi deixada sob evaporação lenta a temperatura ambiente. Após uma semana, houve a formação de um precipitado marrom suscetível a análise de raios X de monocristal. O esquema da síntese está representado da Figura 4.2.

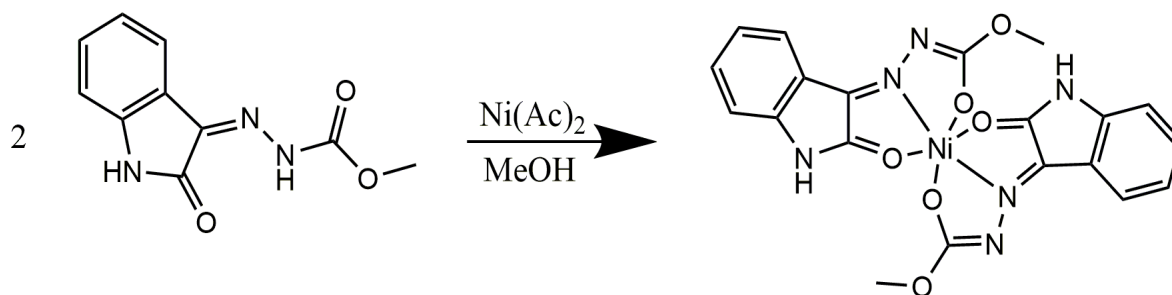


Figura 4.2. Esquema de síntese da preparação do complexo [Ni(IMC)₂].

4.3. Métodos de análise e caracterização

4.3.1. Difração de Raios X de Monocristal

Esta técnica foi utilizada para elucidação das estruturas cristalinas e moleculares do ligante e complexo sintetizado. A partir da difração é possível saber o comprimento das ligações, ângulos das mesmas e a posição dos átomos na estrutura. O equipamento pertencente ao Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UnB) é um difratômetro SMART APEX CCD (Charged Coupled Device Detector Bruker) com monocromador de grafite, que tem uma fonte de radiação de Mo-K α (0,71073 Å).

4.3.2. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho

Essa técnica foi utilizada para detectar a presença de grupos funcionais nas moléculas e auxiliar na caracterização das estruturas obtidas. As ligações vibram quando absorvem ondas no infravermelho e as vibrações em frequências específicas caracterizam os grupos funcionais. O equipamento pertencente ao IQ-UnB é um espectrômetro FT-IR, que se utiliza na região 4000 cm⁻¹- 400 cm⁻¹. O preparo das pastilhas foi feito com aproximadamente 150 mg de KBr, 1,5mg de ligante e 0,37mg do complexo.

4.3.3. Ressonância Magnética Nuclear

Essa técnica foi utilizada para analisar as propriedades magnéticas dos núcleos atômicos do ligante obtido. A ressonância magnética nuclear auxilia na determinação da quantidade de hidrogênios e carbonos pelo RMN H^1 e C^{13} , respectivamente, portanto, também colabora para elucidação da estrutura dos compostos sintetizados. O equipamento pertencente ao IQ-UnB é um espectrômetro Bruker Avance IIIHD (600 MHz). Para o preparo das amostras, o ligante e o complexo foram solubilizados em 5mL de DMSO deuterado e uma gota de TMS foi adicionada.

4.3.4. Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível

Essa técnica foi utilizada para estudar a transição eletrônica dos compostos obtidos quando estes absorvem uma radiação na faixa do ultravioleta-visível. Ao menos duas análises foram feitas para cada composto obtida, uma análise em MeOH e outra em DMSO. O equipamento pertencente ao IQ-UnB é um espectrofotômetro Agilent HP 8453. Foram preparadas soluções de $2 \times 10^{-5} M$ de metanol e DMSO do ligante e complexo. Para visualizar as transições d-d foi feita uma amostra de $2 \times 10^{-3} M$ do complexo em DMSO.

4.3.5. Cálculos Computacionais

Mediante o software Olex2 foram empregados os programas SHELX-97 e SHELXL-2018 para definir os valores, as imagens das estruturas moleculares e os refinamentos dos dados gerados pela difração de raio-X de monocristal. Os mapas eletroestáticos e as superfícies de Hishfeld foram desvendados pelo programa Crystal Explorer. Os arquivos cif gerados pela difração de raios X foram utilizados nos programas citados.

4.3.6. Ponto de Fusão (p.f.)

Essa técnica foi utilizada para determinar, por meio do ponto de fusão, a pureza dos compostos obtidos. O equipamento pertencente ao Laboratório de Síntese Inorgânica e Cristalografia (LASIC) da UnB é um MQAPF-302 da Micro-Química.

4.3.7. Espectrometria de massas

Essa técnica foi utilizada para caracterização da estrutura molecular através de fragmentações e relacionar massa e carga. O solvente utilizado na preparação foi MeOH. O equipamento pertencente ao IQ-UnB é um cromatógrafo gasoso ao Espectrômetro de Massas

GC-2010. Foi preparada uma solução de $1 \times 10^{-3} \text{M}$ em metanol para o ligante e para o complexo, também foi adicionada uma gota de ácido acético em cada amostra.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram sintetizados dois compostos inéditos, sendo um ligante isatinameticarbazato (IMC) e seu respectivo complexo de níquel(II), $[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$. Ambos os compostos foram caracterizados por espectroscopia do infravermelho, espectroscopia do ultravioleta-visível, ressonância magnética nuclear ^1H e ^{13}C (exceto o complexo), espectrometria de massas, difração de raios X de monocristal, ponto de fusão e tiveram seus potenciais eletrostáticos analisados pelas técnicas computacionais de superfície de Hirshfeld.

5.1. Análise estrutural do ligante IMC e seu complexo $[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$

A síntese do ligante isatinameticarbazato (IMC) teve um rendimento de aproximadamente 94% e a faixa de ponto de fusão obtida foi de 197°C - 200°C . Na obtenção do complexo obteve-se um rendimento de aproximadamente 70% e o composto decompõe na faixa de 220°C - 222°C .

O ligante IMC teve sua estrutura cristalina elucidada por difração de raios X de monocristal e os dados obtidos corroboram com as técnicas espectroscópicas. A estrutura do ligante IMC pode ser vista na Figura 5.1 onde observa-se o ligante na sua forma cetônica e apresentando uma ligação hidrogênio intramolecular.

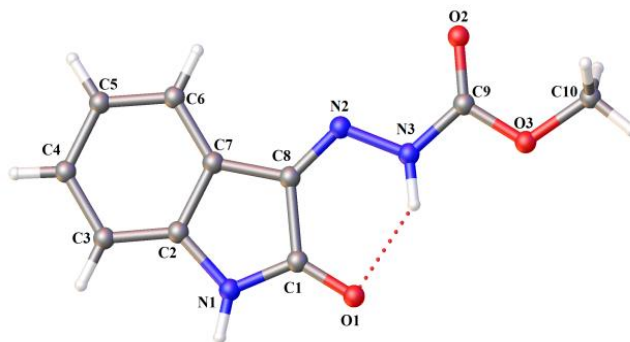


Figura 5.1. Representação estrutural do ligante isatinameticarbazato (IMC). A ligação hidrogênio encontra-se representada em linhas pontilhadas.

Com os dados obtidos pela análise de difração de raios X foi possível determinar os comprimentos e ângulos de ligação do composto e, assim, identificar a forma tautomérica e hibridizações da estrutura. O ligante apresenta isomeria geométrica *Z* e assume uma forma cetônica, dado que C9-O2 possui um comprimento de ligação de $1,203(2)$ Å, característico de dupla ligação, e C9-N3 que tem comprimento de ligação de $1,355(2)$ Å, que é esperado de uma ligação simples. Estes comprimentos de ligação estão de acordo com ligantes semelhantes encontrados na literatura (GATTO, 2020). Quando C9-N3 é comparado com uma

ligação semelhante, C2-N1 de 1,410(3) Å, nota-se que ela é mais curta, isso pode ser devido ao caráter retirador de elétrons do átomo de oxigênio, O2, que encurta o comprimento da ligação. Os principais comprimentos e ângulos de ligação podem ser observados na Tabela 5.1.

Tabela 5.1. Tabela dos principais comprimentos de ligação selecionados para o ligante IMC.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
C8-N2	1,288(2)	C7-C8-N2	126,15(15)
C9-N3	1,355(2)	C7-C8-C1	106,29(16)
C9-O2	1,203(2)	C1-C8-N2	127,53(17)
C9-O3	1,338(2)	N3-C9-O2	125,73(18)
C10-O3	1,440(2)	N3-C9-O3	108,66(17)
C2-N1	1,410(3)	O2-C9-O3	125,61(19)

Os ângulos de ligação mostrados acima também ajudam a corroborar o fato do ligante cristalizar como um tautômero cetônico. Os valores apresentados estão próximos do ângulo de 120°, que é o ângulo esperado para espécies que apresentam hibridização sp^2 , como o carbono na ligação C=O. Além disso, a formação destes ângulos em torno de 120° faz com que a estrutura do ligante se apresente de forma quase planar.

Pode-se destacar ainda a presença de uma ligação hidrogênio intramolecular que ocorre entre o átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio N3 (N3-H3) com o átomo de oxigênio carbonílico (O1), com uma distância de ligação de 1,969(2) Å.

O ligante cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$, grupo de referência número 14 segundo a *International Tables for Crystallography* e simetria Laue $2/m$ (HAHN, 2016). Sua cela unitária é composta por 4 unidades assimétricas e está representada na Figura 5.2 juntamente com a cela de referência do grupo espacial $P2_1/c$. Comparando com a cela de referência é possível observar eixos helicoidais 2_1 paralelos ao eixo b , um eixo de deslizamento paralelo ao plano ac com deslocamento em direção de c .

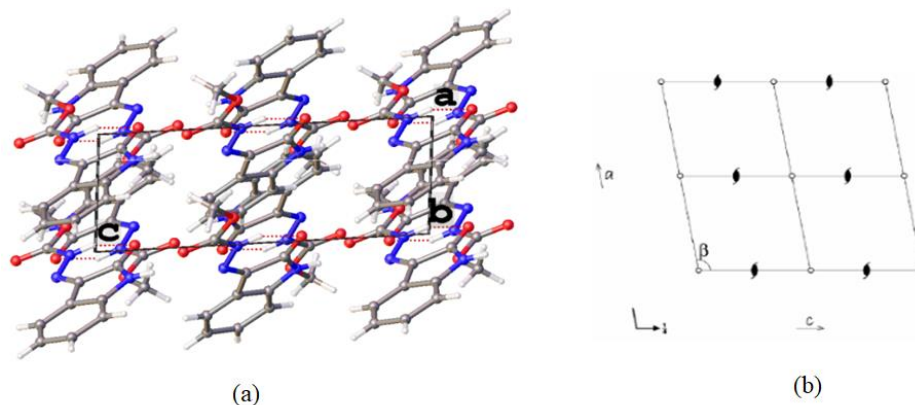


Figura 5.2. Cella unitária do ligante IMC em (a) e cela unitária referente ao grupo espacial $P2_1/c$ segundo a *International Tables for Crystallography* em (b).

Por meio da difração de raios X de monocristal também foi possível elucidar a estrutura do complexo $[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$, que encontra-se representada na Figura 5.3. A unidade assimétrica do complexo é constituída de duas moléculas desprotonadas do ligante IMC coordenadas de forma tridentado ao íon níquel(II) e fazendo com que o poliedro de coordenação apresente uma geometria octaédrica distorcida. Estas distorções na geometria do níquel(II) podem ser causadas pela rigidez do ligante uma vez que no complexo o centro metálico apresenta configuração d^8 e dessa forma não sofre distorções causadas pelo efeito Jahn-Teller. O níquel está coordenado ao ligante através dos átomos doadores *ONO* e é possível notar o surgimento de quatro anéis de cinco membros que favorecem a estabilização do composto quelante (HUHEEY, 1993). A Tabela 5.2 demonstra os dados da coleta e do refinamento da análise de difração raios X.

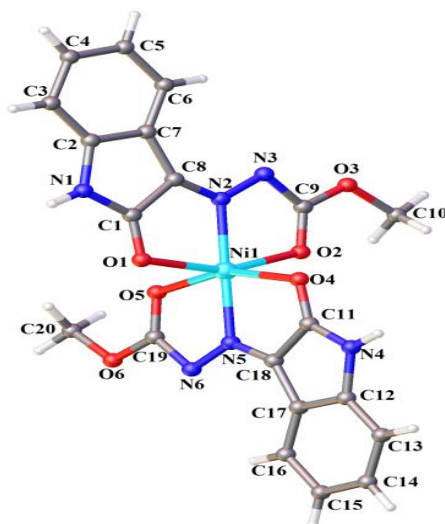


Figura 5.3. Representação estrutural do complexo $[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$.

Tabela 5.2. Dados da coleta de dados e refinamento das estruturas cristalinas do ligante IMC e de seu complexo [Ni(IMC)₂].

Composto	IMC	[Ni(IMC) ₂]
Fórmula molecular	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃	C ₂₀ H ₁₆ N ₆ O ₆ Ni
Massa Molecular (g · mol ⁻¹)	219,2	495,1
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	<i>P2₁/c</i>	<i>C2/c</i>
a (Å)	4,309(12)	22,282(4)
b (Å)	20,249(6)	15,084(4)
c (Å)	11,723(3)	18,068(4)
β (°)	94,903(7)	112,089(6)
V (Å ³)	1019,2(5)	5627(2)
Z	4	8
Densidade (g/cm ³)	1,396	1,382
Coeficiente linear de absorção μ (mm ⁻¹)	0,100	0,752
Região de varredura angular θ (°)	4,02-50,64	3,344-49,998
Índices de varredura h, k, l	-5 ≤ h ≤ 5	-26 ≤ h ≤ 26
	-24 ≤ k ≤ 24	-17 ≤ h ≤ 17
	-14 ≤ l ≤ 14	-21 ≤ h ≤ 21
Número de reflexões coletadas	13235	44089
Número de reflexões independentes	1863	4949
Método de solução de estrutura	Métodos diretos	Métodos diretos
Programa de refinamento	SHELXL-97	SHELXL-97
Critério de observação	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]
Número de parâmetros	151	300
Correção de absorção	Multi-scan	Multi-scan
F(000)	444,0	2432,0
Goodness-of-fit (F ²)	1,018	1,028
Índices de discordâncias finais	R ₁ = 0,071; wR ₂ = 0,105	R ₁ = 0,051; wR ₂ = 0,166
Densidade eletrônica residual (e · Å ⁻³)	0,18/-0,13	0,26/-0,38

A cerca dos comprimentos de ligação é possível notar que o ligante se converte para a sua forma enólica no momento em que ocorre a coordenação com o metal, uma vez que o comprimento de ligação de 1,244(5) Å entre C9-O2 é mais alongado que a ligação dupla entre carbono e oxigênio no ligante livre de 1,203(2) Å, indicando que há transições eletrônicas na cadeia do carbazato. Entretanto o comprimento de ligação entre C9-N3 de 1,360(6) Å, não possui uma grande alteração em seu comprimento se comparado com o do ligante livre, e está

de acordo com compostos similares descritos na literatura (YEKKE-GHASEMI, 2020). Observa-se que o comprimento de ligação entre C8-N2 de 1,286(5) Å, tem caráter de dupla ligação, por ser menor que uma ligação simples, e refere-se ao grupo azometino característico das bases de Schiff. O ligante encontra-se em sua forma enólica e apresenta uma desprotonação no nitrogênio N3, fenômeno bastante característico em ligantes derivados de bases de Schiff.

Os ângulos de ligação de O2-C9-N3 de 126,9(4)°, O3-C9-N3 de 111,2(4), O2-C9-O3 de 122,0(4)° correspondem ao carbono C9 e seus valores são próximos a 120° e estão de acordo com a hibridização sp^2 , visto que C9-N3 passa a ser uma ligação dupla com a coordenação do ligante ao metal. No caso dos ângulos C7-C8-N2 de 138,21(4)°, C1-C8-N2 de 113,2(4)° e C7-C8-C1 de 106,8(4)° correspondentes ao C8 os valores são relativamente próximos de 120°, o que aponta que este carbono também possui uma hibridização sp^2 , já que C8-N2 é uma ligação dupla.

É importante ressaltar que para o ligante livre os ângulos de C7-C8-N2 e C1-C8-N2 são mais próximos de 120°, sendo, 126,15(15)° e 127,53(17)°, respectivamente. Porém, no momento da complexação, a parte referente à isatina na molécula parece sofrer uma torção para aproximar o átomo de oxigênio O1 do íon metálico. Consequentemente, aumentando o ângulo entre C7-C8-N2 e diminuindo o ângulo entre C1-C8-N2.

Os valores de comprimentos e ângulos de ligação presentes na estrutura do complexo também foram obtidos pela difração de raios X de monocristal. Logo, é possível analisar a natureza das ligações químicas, as hibridizações dos átomos e qual forma tautomérica predomina no composto. A Tabela 5.3 aponta os principais comprimentos e ângulos de ligações do complexo.

Tabela 5.3. Tabela com os principais comprimentos e ângulos de ligação para o complexo [Ni(IMC)₂].

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
C8-N2	1,286(5)	C7-C8-N2	139,9(4)
C9-N3	1,360(6)	C1-C8-N2	113,2(4)
C9-O2	1,244(5)	C7-C9-C1	106,8(4)
C9-O3	1,322(6)	O2-C9-N3	126,9(4)
Ni1-O1	2,157(3)	O3-C9-N3	111,1(4)
Ni1-N2	1,982(4)	O2-C9-O3	122,0(4)
Ni1-O2	2,113(3)	O1-Ni1-N2	81,09(13)
Ni1-O4	2,167(3)	N2-Ni1-O3	76,37(13)

Ni1-N5	1,985(4)	O4-Ni1-N5	80,76(13)
Ni1-O5	2,091(3)	N5-Ni1-O5	76,56(13)
		O1-Ni1-O2	157,30(11)
		O4-Ni1-O5	157,32(11)

É observado no complexo interações do tipo $\pi\cdots\pi$ *stacking* entre os anéis aromáticos das moléculas do ligante com duas distâncias diferentes, uma distância de 3,614 Å e deslocamento de 1,304 Å entre os centroides e outra distância de 3,651 Å e deslocamento de 1,527 Å, conforme ilustrado na Figura 5.4.

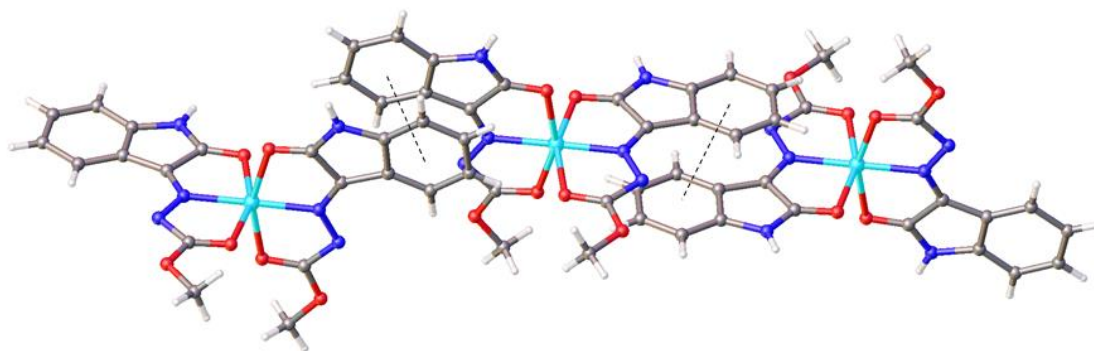


Figura 5.4. Representação das interações $\pi\cdots\pi$ *stacking* (representada pelas linhas pontilhadas) para o complexo $[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$.

O complexo cristaliza em um sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $C2/c$, o 15º grupo de referência segundo a *International Tables for Crystallography* e simetria Laue $2/m$ (HAHN, 2016). Sua cela unitária é composta por 8 unidades assimétricas e está representada na Figura 5.5, juntamente com a cela unitária de referência do grupo espacial. Comparando a cela do complexo com a cela de referência é possível observar os operadores de simetria que incluem um plano de deslizamento perpendicular a b em direção a c , um plano de deslizamento diagonal do plano ac , eixos binários e helicoidais paralelos a c e centros de inversão.

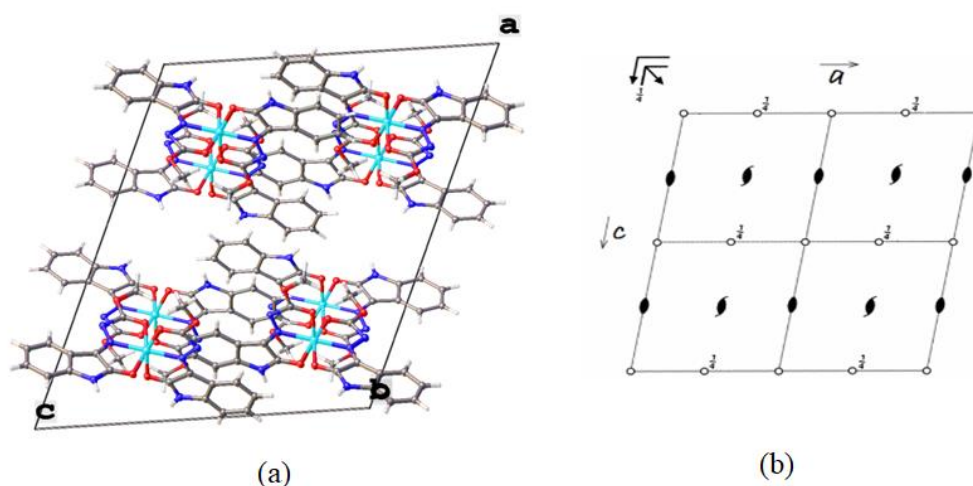


Figura 5.5. Cella unitária do complexo $[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$ em (a) e cela unitária referente ao grupo espacial $C2/c$ segundo a *International Tables for Crystallography* em (b).

5.2. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Os espectros vibracionais na região do infravermelho médio ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) do ligantes IMC e do complexo $[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$ foram obtidos a fim de complementar os dados obtidos da caracterização estrutural por meio da técnica de difração de raios X de monocristal. Analisando os espectros obtidos na região do infravermelho é possível avaliar as principais bandas encontradas nos ligantes e complexos e observar a coordenação dos carbazatos aos centros metálicos. Os espectros de FT-IR encontram-se no Apêndice I e II e na Tabela 5.4 é possível observar as principais frequências de estiramento obtidas para o ligante e complexo.

Tabela 5.4. Frequências (cm^{-1}) dos modos vibracionais das ligações mais relevantes do ligante IMC e complexo $[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$.

	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{N-N})$
IMC	3261	1735/1706	1610	1137
$[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$	-	1666	1612	1147

Rodríguez-Argüelles e colaboradores (RODRÍGUEZ-ARGÜELLES, 2009) discutiram a presença de dois sinais de carbonilas no espectro de infravermelho, uma carbonila alifática e uma carbonila pertencente à isatina, quando sintetizaram uma base de Schiff derivada de isatina e ácido 2-furúico hidrazida. Este mesmo comportamento é observado no espectro de infravermelho do ligante IMC. A banda em 1735 cm^{-1} é referente à carbonila alifática, enquanto a banda em 1706 cm^{-1} é da carbonila da isatina. A presença de duas bandas de

carbonila é uma evidência de que o composto encontra-se na forma cetônica. Observa-se uma banda na região de 3261cm^{-1} referente ao $\nu(\text{N-H})$. O $\nu(\text{C=N})$ é observado em 1610cm^{-1} e o $\nu(\text{N-N})$ em 1137cm^{-1} e esses valores estão de acordo com os encontrados na literatura (YEKKE-GHASEMI, 2020). Existe no espectro uma banda de baixa intensidade de OH, que ocorre devido à ligação hidrogênio entre o oxigênio O1 e o hidrogênio do nitrogênio N3.

O espectro de infravermelho do complexo metálico mostra uma banda larga próxima de 3500cm^{-1} correspondente à hidroxila proveniente de umidade, o que dificultou observar a banda referente ao $\nu(\text{N-H})$ devido uma possível sobreposição dessas bandas. A banda referente ao estiramento da carbonila da isatina sofre uma diminuição na sua frequência para 1666cm^{-1} após a coordenação do átomo de oxigênio com o níquel(II). A ausência da banda referente a carbonila alifática é uma evidência que o ligante sofreu uma desprotonação. Há um aumento na frequência referente aos estiramentos $\nu(\text{C=N})$ e $\nu(\text{N-N})$ para 1612cm^{-1} e 1147cm^{-1} , respectivamente, indicando que a coordenação se deu via os átomos de nitrogênio N2.

5.3. Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível

A fim de analisar as transições eletrônicas presentes no ligante IMC e no complexo $[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$, foram obtidos os espectros de absorção molecular na região do ultravioleta-visível nos solventes metanol (MeOH) e dimetilsulfóxido (DMSO), representados na Figura 5.6.

A técnica de espectroscopia no ultravioleta-visível permitiu uma análise das transições eletrônicas entre o ligante e o complexo. As transições que normalmente são observadas são as $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$, sendo esta última comum em estruturas que possuem anéis aromáticos (TAHA, 2014). Após a complexação observa-se geralmente uma banda próxima de 400 nm resultante da transferência de carga do ligante para o centro metálico (TCLM) (TAKJOO, 2011). Em soluções mais concentradas é possível observar as transições d-d do metal nos complexos.

No espectro do IMC em metanol é possível observar duas bandas em 253 nm e em 265 nm associadas às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e uma banda em 317 nm referente à transição $n \rightarrow \pi^*$. Já no complexo a transição $\pi \rightarrow \pi^*$ é representada por uma banda em 252 nm e nota-se a região de transferência de carga do ligante para o centro metálico em 362 nm.

O espectro do ligante IMC em DMSO observa-se uma banda de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ em 258 nm e também uma banda de transição $n \rightarrow \pi^*$ em 318 nm. Observa-se ainda um pequeno ombro em 382 nm que pode ser referido a região em que o composto absorve na luz visível,

ou seja, a cor. Essa faixa a partir de 380 nm até 440 nm é aonde o violeta é absorvido, sendo amarelo a sua cor complementar. O que está de acordo com o que é observado, visto que o ligante é amarelo em solução. Já no complexo a transição $\pi \rightarrow \pi^*$ ocorre em 259 nm e a transferência de carga do ligante ao centro metálico é observada em 369 nm. Na Tabela 5.5 encontra-se um resumo dos resultados da análise de espectroscopia no ultravioleta-visível.

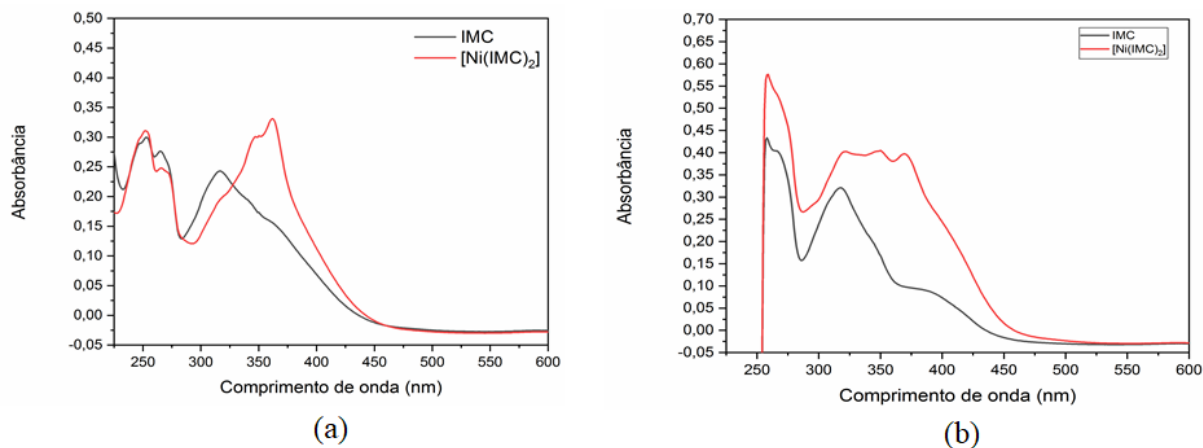


Figura 5.6. Espectros eletrônicos dos compostos IMC e $[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$ em MeOH na concentração $2 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ em (a) e em DMSO na concentração $2 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ em (b).

Tabela 5.5. Resultados da análise de espectroscopia eletrônica para os compostos IMC e $[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$ em concentração de $2 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$. a) Valores em nm. b) $\epsilon = A/cI$, A é a absorbância, c a concentração da amostra ($2 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) e I é o caminho óptico (1cm).

	Solvente	$\pi \rightarrow \pi^{*a}$	$\text{Log} \epsilon^b$	$n \rightarrow \pi^*$	$\text{Log} \epsilon^b$	TCLM ^a	$\text{Log} \epsilon^b$
IMC	MeOH	253/265	4,20/4,14	317	4,08	-	-
	DMSO	258	4,33	318	4,20	-	-
$[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$	MeOH	252	4,19	-	-	362	4,22
	DMSO	259	4,45	-	-	369	4,30

Para observar a transição d-d no complexo de níquel(II), foi obtido um espectro em uma concentração maior ($2 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$) no solvente DMSO. A Figura 5.7 mostra o espectro obtido onde é possível perceber uma banda de transição d-d em 808 nm ($\text{Log} \epsilon = 1,36$).

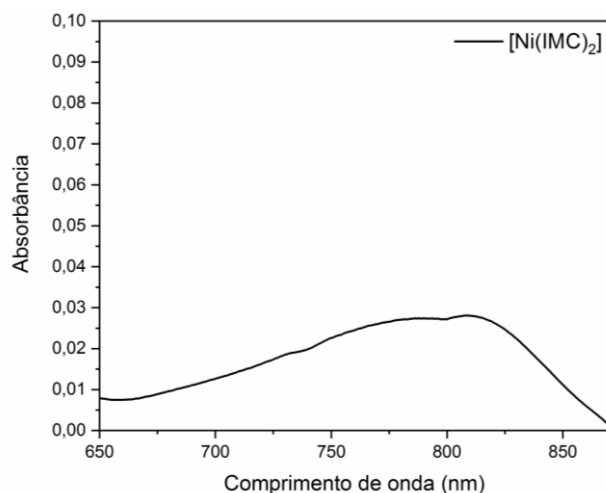


Figura 5.7. Espectro eletrônico do composto $[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$ em DMSO na concentração $2 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$.

5.4. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C

As análises de ressonância magnética nuclear ^1H e ^{13}C proporcionaram a caracterização da estrutura e evidenciaram o produto predominante. Os espectros de ^1H RMN (600Hz, DMSO- d_6) e ^{13}C RMN (75Hz, DMSO- d_6) estão disponíveis no Apêndice III e IV. A Tabela 5.6 fornece os deslocamentos químicos (δ) para o espectro de ^1H e a Tabela 5.7 os deslocamentos químicos (δ) para o espectro de ^{13}C .

A maior evidência de que o ligante se encontra em seu estado cetônico é a presença de dois simpletos em 10,76 ppm e 10,94 ppm, estes sinais pertencem aos átomos de hidrogênio dos respectivos heteroátomos N1 e N3. O hidrogênio H3a encontra-se mais desblindado pois está ligado a um grupo retirador de densidade eletrônica, enquanto o hidrogênio H1 é mais blindado por estar perto de um anel aromático que auxilia na deslocalização eletrônica. O simpleto em 3,82 ppm representa o grupo metila. Há 4 sinais de átomos de hidrogênio aromáticos no espectro, um referente ao H6 em 6,9 ppm com constante de acoplamento $^3J = 7,7 \text{ Hz}$, um para o H5 em 7,02 ppm e um para o H4 em 7,37 Hz com as mesmas constantes de acoplamento $^3J = 7,7 \text{ Hz}$ e $^4J = 1,0 \text{ Hz}$, um para o H3 em 8,01 ppm com constante de acoplamento $^3J = 7,7 \text{ Hz}$. Sendo este último o mais desblindado por estar mais próximo de um grupo retirador de densidade eletrônica. Os J em 7,7 e 1,0 Hz são oriundos de átomos de hidrogênio em posição orto e meta, respectivamente.

Tabela 5.6. Dados do espectro de RMN ^1H para o ligante IMC.

Atribuição	δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)
10a,b,c(CH_3)	3,82	Simpleto	3	-

6 (CH ⁶ _{Ar})	6,9	Dupleto	1	7,7
5 (CH ⁵ _{Ar})	7,02	Triplo dupleto	1	7,7/1,0
4 (CH ⁴ _{Ar})	7,37	Triplo dupleto	1	7,7/1,0
3 (CH ³ _{Ar})	8,01	Dupleto	1	7,7
1 (NH)	10,76	Simpleto	1	-
3a (NH)	10,94	Simpleto	1	-

Em relação ao espectro de RMN ¹³C os dois sinais de deslocamento mais relevantes são os de C9 e C1 em 164,79 ppm e 154,72 ppm, respectivamente. Esses dois deslocamentos apontam a existência de amidas na estrutura, o que é mais uma evidência de que o ligante se encontra protonado. O carbono C9 é o mais desblindado pelo fato de ser alifático e estar ligado a mais grupos retiradores de densidade, enquanto o carbono C1 possui uma conjugação com C8 e está próximo de um anel aromático, aumentando a deslocalização de densidade eletrônica e tornando-o mais blindado. O sinal de C8 em 138,03 ppm, é o de carbono imínico. O carbono aromático C2 em 143,41 ppm, está mais desblindado em relação aos outros átomos de carbono aromáticos, C3, C4, C5, C6, por estar mais próximo de grupos retiradores de densidade. Por fim, o sinal mais blindado de todos diz respeito ao C10, o grupo metila do composto.

Tabela 5.7. Dados do espectro RMN ¹³C para o ligante IMC.

Atribuição	δ (ppm)
C10	52,82
C7	110,37
C6	115,22
C5	121,52
C4	125,97
C3	132,27
C8	138,03
C2	143,41
C1	154,72
C9	164,79

5.5. Espectrometria de Massas

A espectroscopia de massas foi realizada com o intuito de colher os dados necessários para a caracterização dos compostos e analisar as reais espécies em solução. Foram obtidos

espectros de massas com ionização por eletrospray no modo positivo ESI(+)-MS(/MS) para o ligante e o seu complexo de níquel(II). As Figura 5.8 e 5.9 apresentam os espectros de massas ESI(+)-MS para os dois compostos e os resultados apontam nos dois espectros picos referentes à distribuição isotópica de acordo com o esperado para os íons $[M+H^+]$ (GOHLKE, 2018).

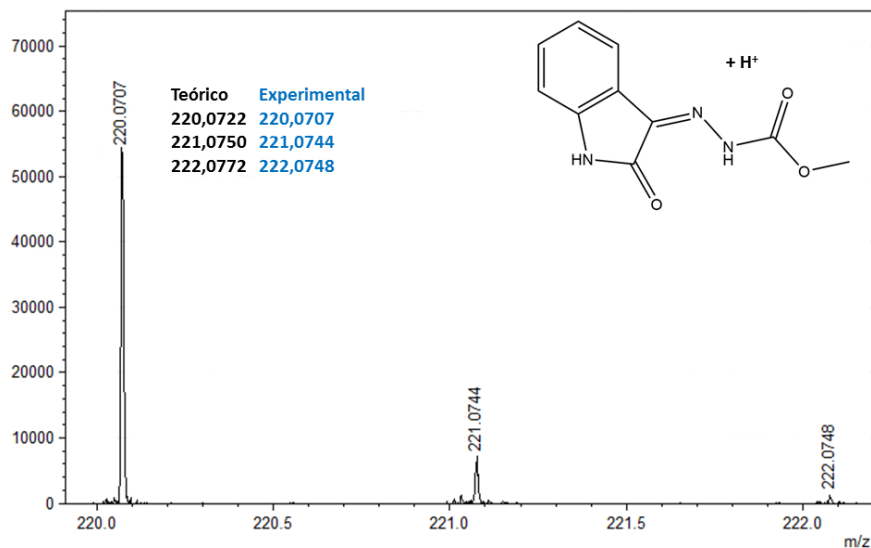


Figura 5.8. Espectro de ESI(+)-MS para o ligante IMC.

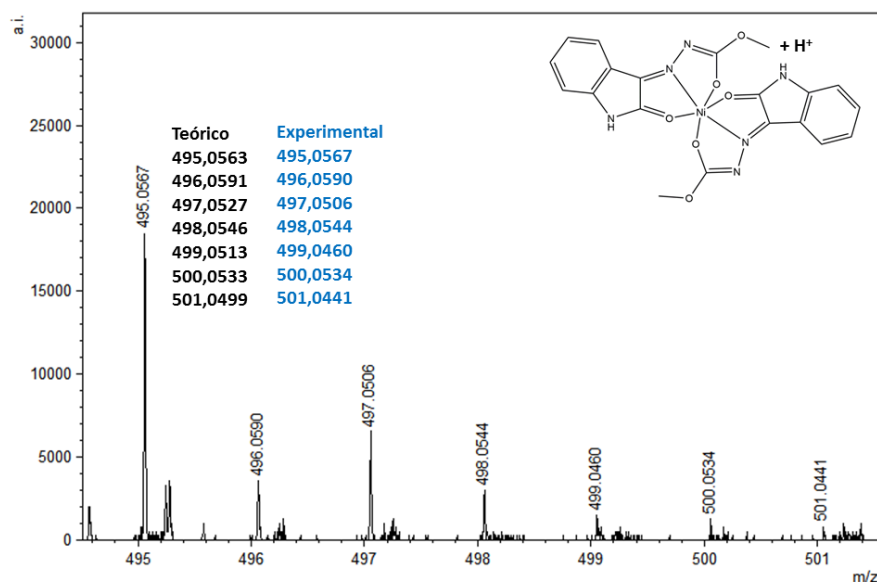


Figura 5.9. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo $[Ni(IMC)_2]$.

Outra ferramenta importante para a caracterização dos compostos foi o espectro ESI(+)-MSMS, uma vez que este espectro mostra os fragmentos que ocorrem na estrutura. A Figura 5.10 apresenta o espectro de ESI(+)-MSMS do ligante, enquanto a Figura 5.11 representa o espectro de ESI(+)-MSMS do complexo.

O primeiro pico $m/z = 220$ representa a espécie $[M+H^+]$ do íon molecular do IMC. O pico $m/z = 188$ corresponde à perda do grupo O-metila. Após há a segmentação da amida em $m/z = 145$, seguida da perda da carbonila em $m/z = 117$ e o último pico $m/z = 90$ mostra a perda do grupo imínico do ligante.

A espécie $[M+H^+]$ do íon molecular do complexo encontra-se em $m/z = 495$. O pico em $m/z = 275$ pode ser identificado como o fragmento formado após a perda de uma molécula de ligante e é, também, o único que não possui um próton extra e sua detecção é devido, provavelmente, ao fato do centro metálico ter uma carga +1. Por fim, este fragmento passa por outras duas quebras, sendo uma perda de O-metila em $m/z = 245$, bastante similar com o que acontece com o ligante, e em seguida uma perda de carbonila em $m/z = 217$.

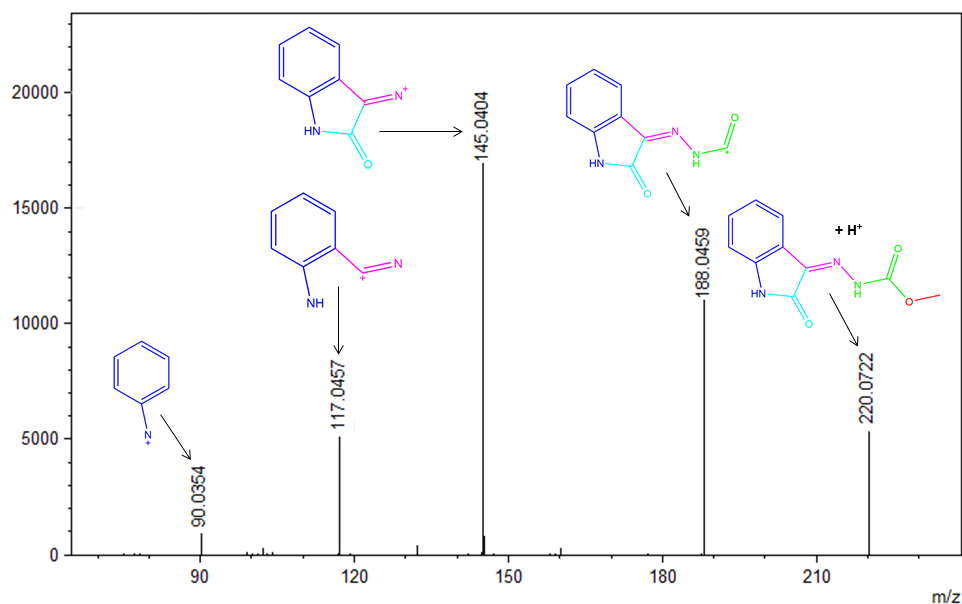


Figura 5.10. Espectro de ESI(+)-MSMS do ligante IMC.

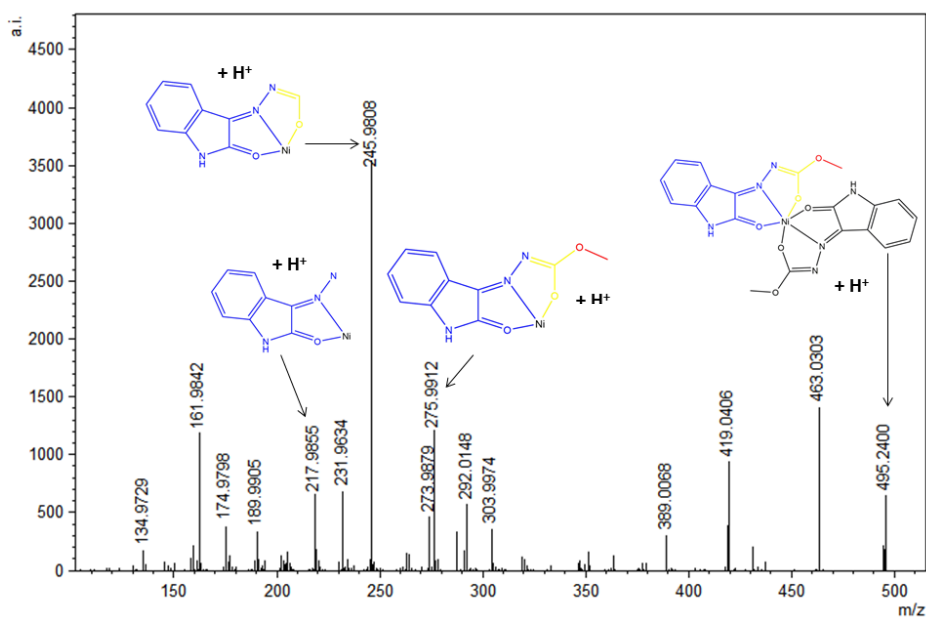


Figura 5.11. Espectro de ESI(+)-MSMS do complexo $[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$.

5.6. Superfície de Hirshfeld

A análise de superfície de Hirshfeld permitiu analisar as interações intermoleculares que auxiliam na constituição do retículo cristalino. Por meio do programa CrystalExplorer 17.5 (TURNER, 2017) foram avaliados três tipos de dados: a superfície d_{norm} , *shape index* e a impressão digital.

A superfície d_{norm} possibilita avaliar de maneira qualitativa os contatos que mais contribuem para o arranjo cristalino do composto através de um padrão de cores: azuis (distâncias maiores que o raio de van der Waals); brancos (próximos) e vermelhos (distâncias menores que o raio de van der Waals) (SPACKMAN, 2009). A Figura 5.12 mostra a superfície de Hirshfeld com a representação d_{norm} indicando os contatos existentes nas moléculas do ligante e do complexo.

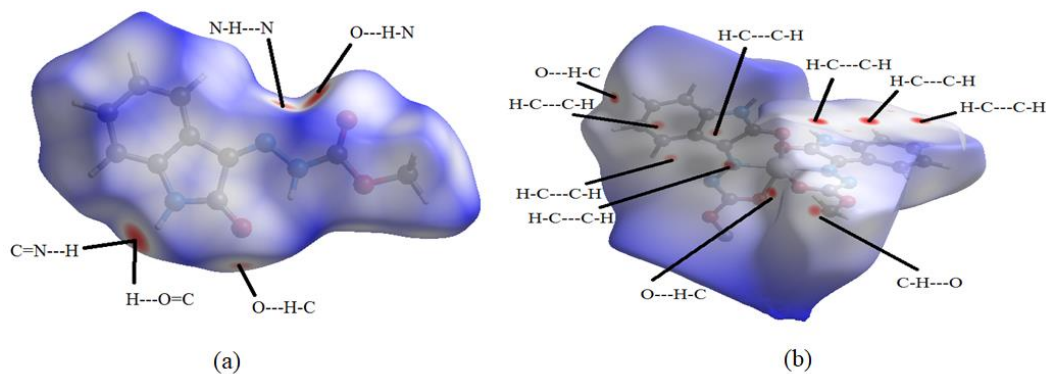


Figura 5.12. Superfície de Hirshfeld para o ligante IMC em (a) e o complexo $[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$ em (b), mapeados na função d_{norm} .

A função *shape index* permitiu analisar a presença de interações do tipo $\pi\cdots\pi$ *stacking*, que apresentam uma contribuição significativa na formação do arranjo cristalino. Nessa função, as interações $\pi\cdots\pi$ *stacking* são observadas como os contatos de triângulos vermelhos e azuis (SPACKMAN, 2009). A Figura 5.13 mostra a superfície *shape index* do complexo e a presença de interações $\pi\cdots\pi$ *stacking* entre os anéis aromáticos da molécula do IMC presentes no complexo metálico. Não foram observadas esse tipo de interação na estrutura do ligante.

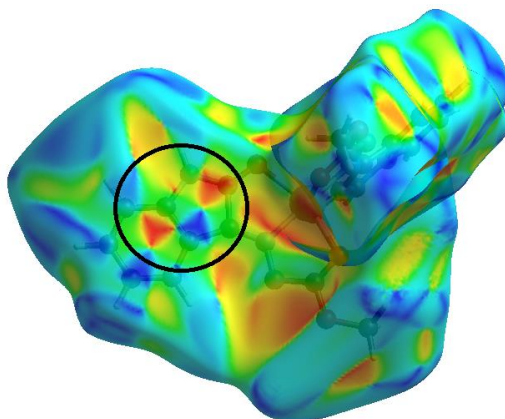


Figura 5.13. Superfície de Hirshfeld para o complexo $[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$ mapeados na função *shape index*.

O último dado analisado com o auxílio do programa CrystaExplorer 17.5 foram os *Fingerprint*. Que são gráficos bidimensionais e se obtêm fazendo-se a combinação entre as superfícies d_i e d_e no qual os eixos são as funções de distâncias d_i e d_e . Esses gráficos são a impressão digital da molécula e ele leva em consideração todos os contatos presentes em sua estrutura cristalina, desde os contatos mais próximos até os de maiores distâncias com as contribuições das interações entre cada par de átomos presentes para cada composto (SPACKMAN, 2009). As Figuras 5.14 e 5.15 mostram um resumo das principais contribuições para o ligante e o complexo. Observa-se que há uma grande contribuição dos contatos $\text{H}\cdots\text{H}$ e $\text{O}\cdots\text{H}$, com uma variação de 33,1 e 15,2 respectivamente para o ligante e de 48,6 e 10,0 % no complexo.

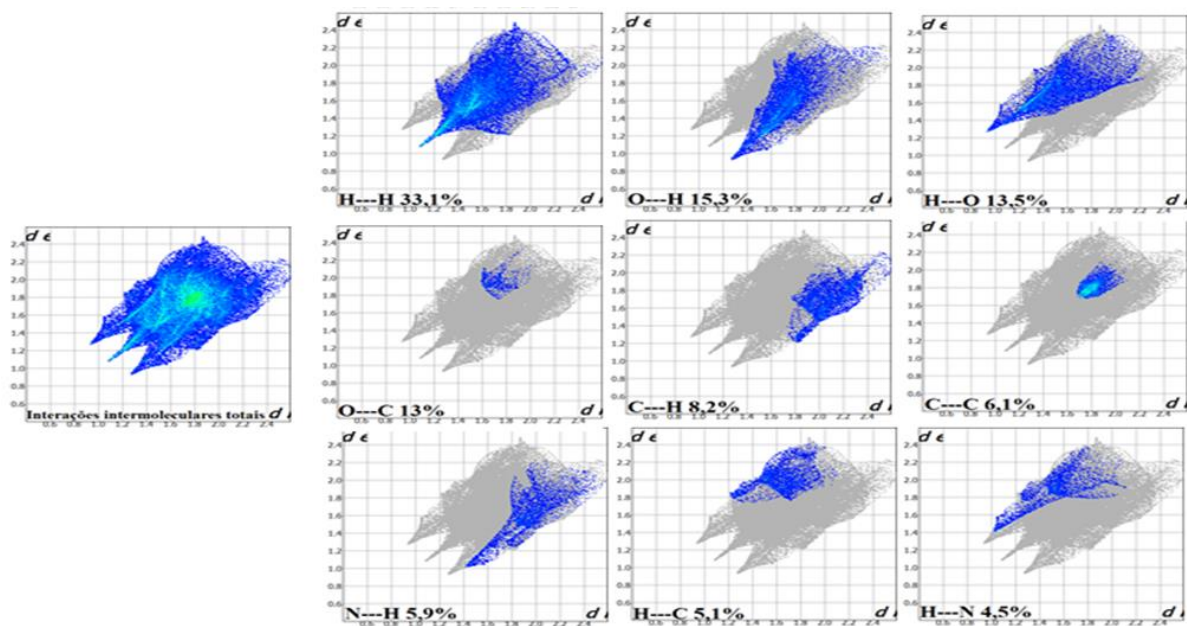


Figura 5.14. Gráficos de impressão digital total e principais interações do ligante IMC.

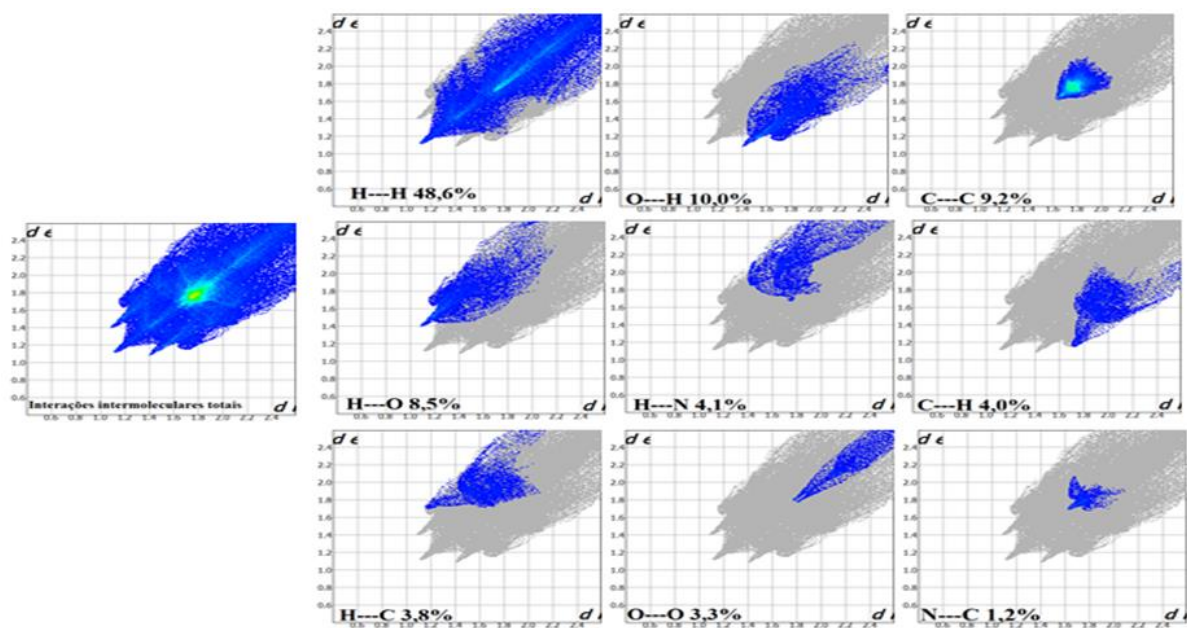


Figura 5.15. Gráficos de impressão digital total e principais interações do complexo $[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$.

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

De acordo com os objetivos propostos, foi possível neste Trabalho de Conclusão de Curso, sintetizar e caracterizar dois compostos inéditos: o ligante isatinametilcarbazato (IMC) e o complexo bis(isatinametilcarbazato)níquel(II), $[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$.

O ligante IMC foi sintetizado e teve sua estrutura cristalina e molecular elucidada pela análise de difração de raios X de monocrital, além da caracterização por técnicas espectroscópicas como infravermelho, ultravioleta-visível, ressonância magnética ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas, que auxiliaram na descrição do produto em sua forma cetônica. Com o ligante foram realizadas diversas reações com sais de metais de transição no estado de oxidação +2, obtendo maior êxito com o acetato de níquel(II). Um complexo de cobalto(II) e outro de cobre(II) também foram obtidos, porém seus dados cristalográficos não estão adequados e precisam ser obtidos e refinados novamente.

O complexo $[\text{Ni}(\text{IMC})_2]$ foi sintetizado e teve sua estrutura cristalina e molecular elucidada pela difração de raios X de monocrital e foi caracterizado por técnicas espectroscópicas como infravermelho, ultravioleta-visível, espectrometria de massas, que auxiliaram na descrição de um complexo neutro e de geometria octaédrica. Uma descrição da simetria do composto foi realizada, assim como uma análise das interações intermoleculares que constituem o retículo cristalino por meio da superfície de Hirshfeld.

Por fim, a ambição agora é a de levar este projeto adiante, visando complementar as caracterizações e aperfeiçoar as rotas sintéticas, em um trabalho no Programa de Pós-Graduação em Química, como:

- ✓ Concluir as análises propostas na primeira parte deste trabalho, visto que a análise elementar de CHN não pode ser realizada, pois o equipamento não está operando.
- ✓ Aperfeiçoar a rota sintética dos complexos de cobalto(II) e cobre(II) para obter melhores dados cristalográficos, bem como continuar a síntese de outros novos complexos utilizando o ligante IMC.
- ✓ Submeter os compostos caracterizados a testes biológicos para avaliar promissoras propriedades farmacológicas, estudar os efeitos dos centros metálicos na atividade medicinal do ligante livre e transformar esse Trabalho de Conclusão de Curso em uma dissertação de mestrado e em um artigo científico.

7. REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

ADDIN Mendeley Bibliography CSL_BIBLIOGRAPHY ARULMURUGAN, S.; KAVITHA, Helen P.; VENKATRAMAN, B. R. Biological activities of schiff base and its complexes: A review. **Rasayan Journal of Chemistry**, v. 3, n. 3, p. 385–410, 2010.

ATKINS, P.; OVERTON, T.; ROURKE, J.; WELLER, M.; ARMSTRONG, F. **Shriver & Atkins' Inorganic Chemistry**. 5. ed. Oxford: Oxford University Press, 2009.

CEPEDA, Victoria; FUERTES, Miguel A.; CASTILLA, Josefina; *et al.* Biochemical Mechanisms of Cisplatin Cytotoxicity. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 1, p. 3–18, 2008.

C. M. M. C. Gohlke. Molecular Mass Calculator. 2018.

DA SILVA, Joaquim F.M.; GARDEN, Simon J.; PINTO, Angelo C. The Chemistry of Isatins: A Review from 1975 to 1999. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, n. 3, p. 273–324, 2001.

DA SILVA, Cleiton M.; DA SILVA, Daniel L.; MODOLO, Luzia V.; *et al.* Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. **Journal of Advanced Research**, v. 2, n. 1, p. 1–8, 2011.

DUCREUX, M.; LOUVET, C.; BEKRADDA, M.; CVITKOVIC, E. Oxiplatin for the treatment of advanced colorectal cancer: future directions. **Seminars in Oncology**, n. 25, p. 47-53, 1998.

EESMAEELIAN, Babak; ABBOTT, Catherine A.; LE LEU, Richard K.; *et al.* 6-Bromoisatin found in muricid mollusc extracts inhibits colon cancer cell proliferation and induces apoptosis, preventing early stage tumor formation in a colorectal cancer rodent model. **Marine Drugs**, v. 12, n. 1, p. 17–35, 2014.

GATTO, Claudia C. *et al.* Transition metal complexes with 2-acetylpyridine-ethylcarbazate: noncovalent interactions in their structures and antimicrobial studies, **Journal of**

Coordination Chemistry, v. 73, n. 10, p. 1573–1590, 2020.

HAHN, T.; AROYO, M.I. **International Tables for Crystallography**, Volume A, Capítulo 2.3, 15° Grupo Espacial, 2016.

HUHEEY, James E.; KEITER, Ellen A.; KEITER, Richard L. **Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity**; Quarta Edição; Estados Unidos da América; HarperCollins College Publishers, 1993.

KING, A. Paden; GELLINEAU, Hendryck A.; AHN, Jung Eun; *et al.* Bis(thiosemicarbazone) Complexes of Cobalt(III). Synthesis, Characterization, and Anticancer Potential. **Inorganic Chemistry**, v. 56, n. 11, p. 6609–6623, 2017.

MEDICI, Serenella; PEANA, Massimiliano; NURCHI, Valeria Marina; *et al.* Noble metals in medicine: Latest advances. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 284, p. 329–350, 2015.

MILENKOVIĆ, Milica; BACCHI, Alessia; CANTONI, Giulia; *et al.* Synthesis, characterisation and biological activity of Co(III) complex with the condensation product of 2-(diphenylphosphino)benzaldehyde and ethyl carbazate. **Inorganica Chimica Acta**, v. 395, p. 33–43, 2013.

MILENKOVIĆ, Milica; CANTONI, Giulia; BACCHI, Alessia; *et al.* Synthesis, characterization and antimicrobial activity of Pd(II) and Fe(III) complexes with ethyl (2E)-2-[2-(diphenylphosphino)benzylidene] hydrazinecarboxylate. **Polyhedron**, v. 80, p. 47–52, 2014.

MILOSAVLJEVIC, Vedran; HADDAD, Yazan; RODRIGO, Miguel Angel Merlos; *et al.* The zinc-schiff base-novicidincomplex as a potential prostate cancer therapy. **PLoS ONE**, v. 11, n. 10, p. 1–19, 2016.

MORADI, Raziieh; ZIARANI, Ghodsi Mohammadi; LASHGARI, Negar. Recent applications of isatin in the synthesis of organic compounds. **Arkivoc**, v. 2017, n. 1, p. 148–201, 2017.

NATH, Pryobrata; MUKHERJEE, Agnish; MUKHERJEE, Sougata; BANERJEE,

Sabyasachi; DAS, Samarpita; BANERJEE, Subhasis. Isatin: A scaffold with immense biodiversity. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 21, 1096-1112, 2021.

NITHYA, Palanivelu; SIMPSON, Jim; GOVINDARAJAN, Subbiah. Template synthesis, structural variation, thermal behavior and antimicrobial screening of Mn(II), Co(II) and Ni(II) complexes of Schiff base ligands derived from benzyl carbazate and three isomers of acetylpyridine. **Inorganica Chimica Acta**, v. 467, n. li, p. 180–193, 2017.

P. R. S. M.J. Turner, J.J. McKinnon, S.K. Wolff, D.J. Grimwood and M. A. S. D. Jayatilaka, 2017, CrystalExplorer 17.

RODRÍGUEZ-ARGÜELLES, M. C.; CAO, R.; GARCÍA-DEIBE, A. M.; PELIZZI, C.; SANMARTÍN-MATALOBOS, J.; ZANI, F.; Antibacterial and antifungal activity of metal(II) complexes of acylhydrazones of 3-isatin and 3-(N-methyl)isatin. **Polyhedron**, v. 28, 2187-2195, 2009.

RODRIGUES, M. A.; MARZANO, I. M.; RIBEIRO, G. H.; *et al.* Platinum(II) complexes with carbazates and hydrazides: Synthesis, spectral characterization, computational modeling, and biological studies. **Polyhedron**, v. 98, n. li, p. 146–153, 2015.

ROSENBERG, B., Van Camp, L., Krigas, T.; **Nature**, v. 205, 698-699, 1965.

ROSENBERG, B., Van Camp, L., Trosko, J.E., **Mansour**, V.H.; *Nature*, v. 222, 385-386, 1969.

SPACKMAN, Mark A.; JAYATILAKA, Dylan. **CrystEngComm**, v. 11, n. 1, p. 19–32, 2009.

TAKJOO, R.; CENTORE, R.; HAKIMI, M.; BEYRAMABADI, A.; MORSALI, A.; S-allyl-3-(2-pyridyl-methylene)dithiocarbazate ligand and its manganese(II), cobalt(III) and nickel(II) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, v. 371, n. 1, p. 36-41, 2011.

TOMA, Henrique E. **Química Bioinorgânica e Ambiental**. 1. ed. São Paulo: Blucher, 2015.

UNOOR, Rekha S.; PATIL, Basavaraj R.; BADIGER, Dayananda S.; *et al.* Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes of isatinyl-2-aminobenzoylhydrazone: Synthesis, characterization and anticancer activity. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 29, n. 2, p. 101–108, 2015.

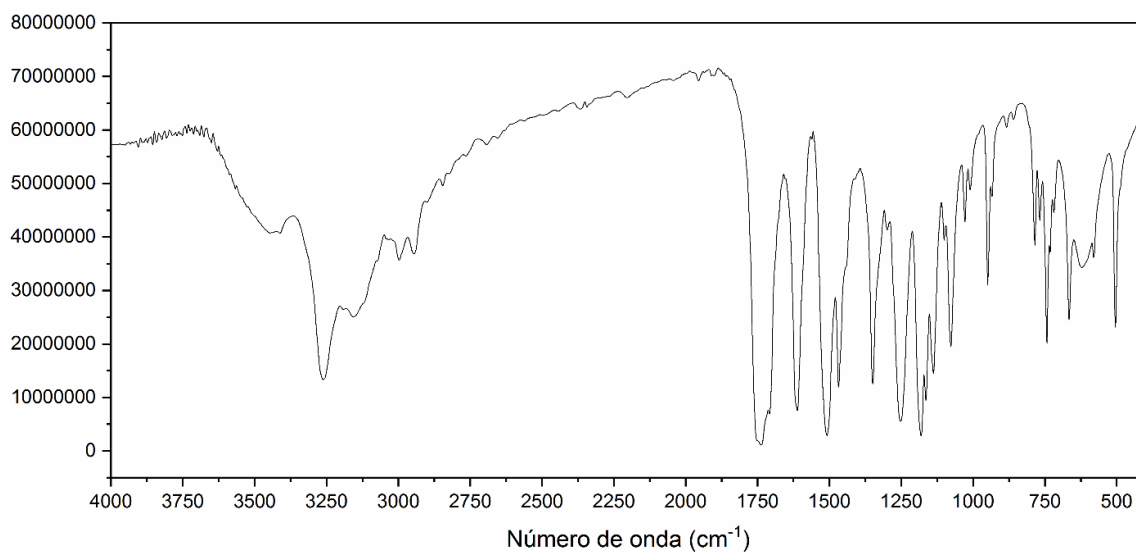
VINE, Kara L.; MATESIC, Lidia; LOCKE, Julia M.; SKROPETA, Danielle. Recent highlights in the development of isatin-based anticancer agents. **Advances in Anticancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 2, 254-312, 2013.

YEKKE-GHASEMI, Zahra; RAMEZANI, Mohammad; MAGUE, Joel T.; *et al.* Synthesis, characterization and bioactivity studies of new dithiocarbazate complexes. **New Journal of Chemistry**, v. 44, n. 21, p. 8878–8889, 2020.

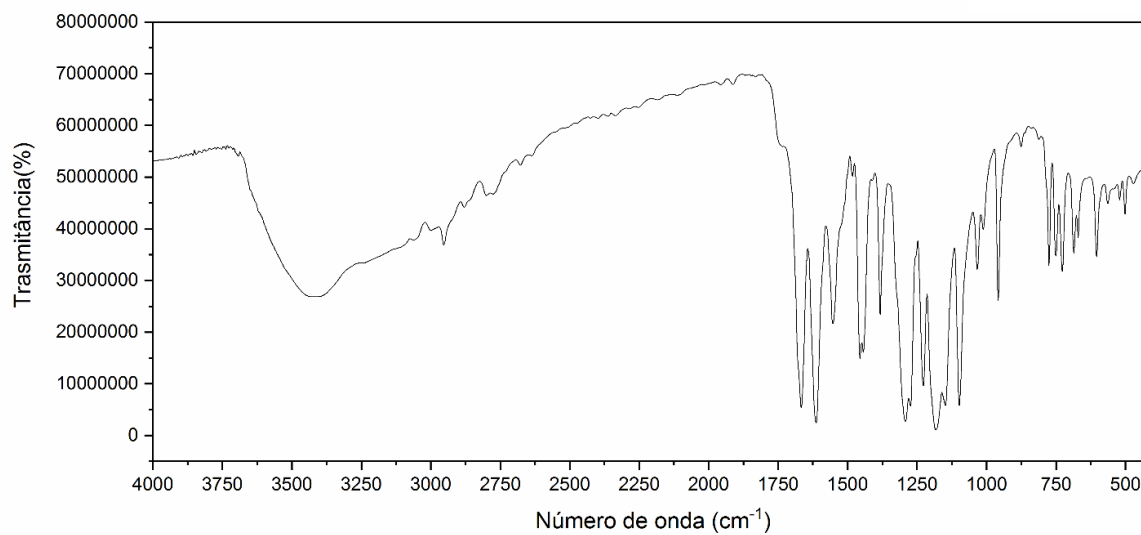
ZHOU, Jue; QU, Fan. Analysis of the extracts of *Isatis tinctoria* by new analytical approaches of HPLC, MS AND NMR. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines**, v. 8, n. 5 SUPPL., p. 33–45, 2011.

APÊNDICES

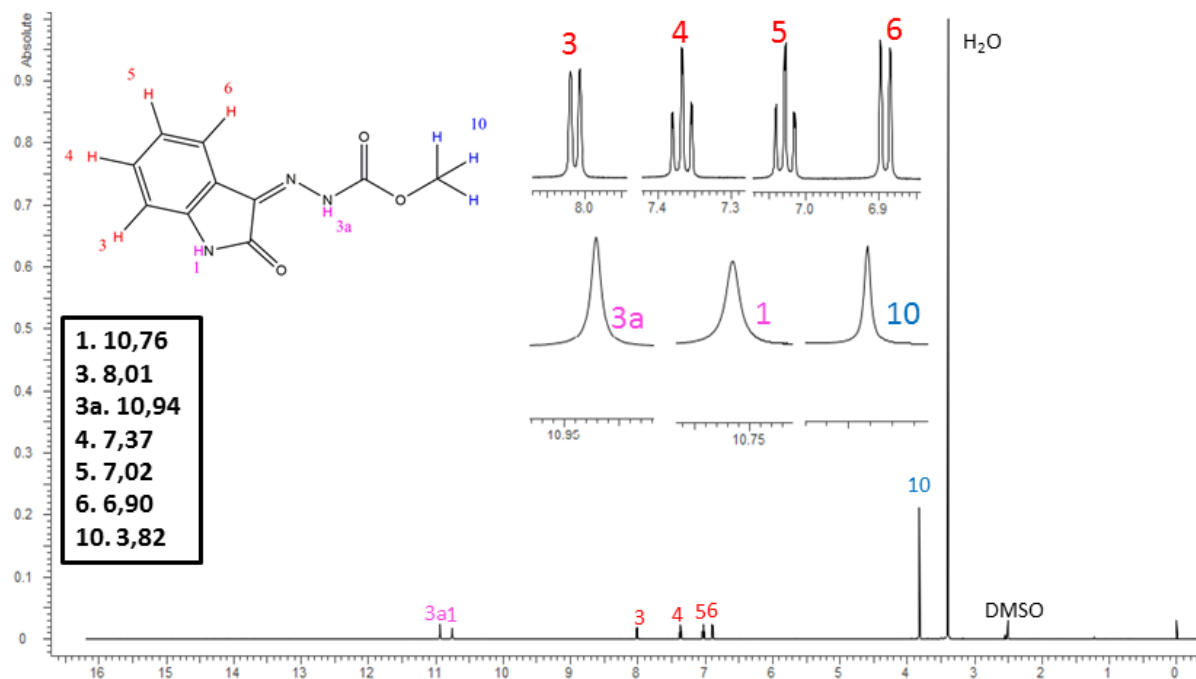
Apêndice I. Espectro na região de infravermelho do ligante IMC.



Apêndice II. Espectro na região de infravermelho do complexo [Ni(IMC)₂].



Apêndice III. Espectro de RMN ^1H do ligante IMC.



Apêndice IV. Espectro de RMN ^{13}C do ligante IMC.

