



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO  
QUÍMICA BACHARELADO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LIGANTES DITIOCARBAZATOS  
DERIVADOS DA 2-ACETILPIRIDINA E SEUS COMPLEXOS METÁLICOS**

THAÍS SOARES DE OLIVEIRA LEITE

ORIENTADORA: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

1º/2022



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LIGANTES DITIOCARBAZATOS  
DERIVADOS DA 2-ACETILPIRIDINA 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.

THAÍS SOARES DE OLIVEIRA LEITE

ORIENTADORA: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

1º/2022

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente à minha família, meu pai, minha mãe e meu irmão, por estarem sempre presentes me dando todo o suporte e apoio, sempre com amor, atenção e carinho. Um agradecimento especial à minha mãe, Aldenise e meu pai Manoel, que sempre me apoiaram nas minhas escolhas e nunca deixaram de acreditar em mim.

À minha professora e orientadora Claudia Cristina Gatto por ter me recebido em seu laboratório e me dado a oportunidade de desenvolver projetos de iniciação científica e o Trabalho de Conclusão de Curso. Obrigada por toda a orientação e acolhimento durante o desenvolvimento desses projetos.

Aos professores Carlos, Wender e Maryene por aceitarem fazer parte da banca e por todas as grandes contribuições realizadas para o desenvolvimento desse trabalho.

Aos amigos que fiz durante a graduação com quem compartilhei momentos incríveis e tornaram minha trajetória na graduação mais leve. A todos os membros e amigos que fiz no LASIC que diariamente me ajudaram e contribuíram para meu crescimento pessoal e acadêmico. Em especial um agradecimento à Cassia que me recebeu e me auxiliou no início da minha jornada no LASIC sempre com muita paciência e compreensão.

Um agradecimento especial à Isabela, amiga que está e esteve presente em todas as etapas da minha vida e não deixou de estar presente nessa. Obrigada por todos os conselhos e por todo o suporte durante essa jornada na UnB.

Um agradecimento também a todos os professores que passaram pela minha vida, em especial a professora Cristina que me inspirou a fazer esse curso me apoiou durante todo o ensino médio e após, obrigada por atuar com tanto amor nessa profissão tão importante. Agradeço também a todos os professores, funcionários e técnicos da UnB por toda a contribuição durante a minha caminhada na graduação.

## RESUMO

Os ditiocarbazatos são bases de Schiff de potencial aplicação para a química bioinorgânica e síntese de metalofármacos devido a sua versatilidade na formação de complexos metálicos. Dessa forma, o presente trabalho reporta a síntese e avaliação estrutural de um novo ligante ditiocarbazato (2-acetilpiridina-*S-p*-clorobenzil-ditiocarbazato – HL<sup>1</sup>) e seu complexo metálico inédito de cobre(II) – [Cu(L<sup>1</sup>)Cl]. Ambos os compostos foram caracterizados através de ponto de fusão, espectroscopia de absorção na região do ultravioleta visível, espectroscopia vibracional na região do infravermelho e espectrometria de massas. As principais evidências de ocorrência da complexação são o surgimento de bandas referentes a transferência de carga ligante-metal e de transição d-d no espectro de UV-Vis, e o desaparecimento de estiramentos  $\nu(\text{N-H})$  e  $\nu(\text{C=S})$  nos dados de espectroscopia na região do infravermelho pós complexação. Os dados da espectrometria de massas mostram a presença dos íons moleculares [M+H]<sup>+</sup> dos compostos e fragmentações características. O ligante HL<sup>1</sup> foi caracterizado através da técnica de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, que exibiu todos os sinais característicos da estrutura proposta e permitiu observar que o ditiocarbazato se assume na forma de seu tautômero tiona quando livre. Através da técnica de difração de raios X de monocristal, realizada para a elucidação da estrutura molecular do complexo [Cu(L<sup>1</sup>)Cl], é possível constatar, através da determinação dos comprimentos de ligação, que a conformação assumida pelo ligante pós complexação é a de seu tautômero tiol. A difração de raios X permitiu também visualizar que o complexo assume uma geometria quadrada, confirmada através do cálculo do parâmetro de Okuniewski ( $\tau'_4 = 0,0989$ ), aonde o átomo de cobre possui número de coordenação igual a 4 e coordena-se ao ligante através do sistema *NNS* e a um íon cloreto. Observou-se também interações intermoleculares entre S1...H14, Cl2...H9 e Cl1...H2, confirmadas através da análise da superfície de Hirshfeld na função  $d_{\text{norm}}$  que juntamente com os gráficos de *fingerprint* permitiram avaliar as interações moleculares que contribuem para a formação do arranjo cristalino.

**Palavras-chave:** ditiocarbazato, complexos de cobre(II), difração de raios X, superfície de Hirshfeld.

## ABSTRACT

Dithiocarbazates are Schiff bases with potential applications for bioinorganic chemistry applications and metallodrug synthesis due to their versatility in the formation of metal complexes. This current work reports the synthesis and structural evaluation of a new dithiocarbazate ligand (2-acetylpyridine-*S-p*-chlorobenzyl-dithiocarbazate – HL<sup>1</sup>) and its unprecedented copper(II) complex – [Cu(L<sup>1</sup>)Cl]. Both compounds were characterized by melting point, ultraviolet-visible spectroscopy, infrared vibration spectroscopy, and mass spectrometry. The main evidence of the occurrence of complexation is the appearance of ligand-metal charge transfer and d-d transition bands in the UV-Vis spectrum, and the disappearance of the  $\nu(\text{N-H})$  and  $\nu(\text{C=S})$  stretching modes after complexation. The mass spectrometry data shows the presence of the compounds [M+H]<sup>+</sup> molecular ions and their characteristic fragmentations. The ligand HL<sup>1</sup> was characterized by the nuclear magnetic resonance of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C, which exhibited every characteristic signal of the proposed structure and demonstrated that the dithiocarbazate is presented in its tautomer thione when free. Through the single crystal technique, performed to elucidate the molecular structure of the metal complex [Cu(L<sup>1</sup>)Cl] it's possible to verify, by the determination of bond lengths, that the ligand conformation after complexation is its thiol tautomer. The X-ray diffraction also shows that the complex assumed a square geometry, confirmed by calculating the Okunieski parameter ( $\tau'_4 = 0.0989$ ), where the copper atom has a coordination number of 4 and coordinates with the ligand by the *NNS* system and a chlorine atom. Intermolecular interactions were also observed between S1...H14, Cl2...H9, and Cl1...H2 and confirmed by the Hirshfeld surface analysis in its  $d_{\text{norm}}$  function, which together with the fingerprint plots allowed to evaluate of the molecular interactions that contribute to the crystal arrangement.

**Keywords:** dithiocarbazate, copper(II) complexes, crystal structures, Hirshfeld surface.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>7</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>9</b>
<b>LISTA DE SIGLAS</b> .....	<b>10</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>17</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>32</b>
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>34</b>
4.2. SÍNTESE DOS LIGANTES E SEUS COMPLEXOS .....	35
4.2. CARACTERIZAÇÃO .....	36
4.2.1. Difração de Raios X de monocristal.....	36
4.2.2. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (IV).....	36
4.2.3. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN <sup>1</sup> H) e de Carbono (RMN de <sup>13</sup> C).....	37
4.2.4. Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta-visível (UV-Vis).....	37
4.2.5. Espectrometria de massas .....	37
4.2.6. Ponto de fusão .....	37
4.2.8. Cálculos computacionais .....	38
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>39</b>
5.1. Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C para o ligante HL <sup>1</sup> .....	40
5.2. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho .....	42
5.3. Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta-Visível .....	44
5.5. Espectrometria de massas- ESI(+)-MS(/MS).....	46
5.1. Caracterização química e estrutural do complexo [Cu(L <sup>1</sup> )(Cl)].....	48
5.6. Superfície de Hirshfeld .....	52
<b>6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</b> .....	<b>54</b>
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>57</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.1.</b> Representação esquemática das estruturas do grupo heme da hemoglobina (a) e da anidrase carbônica (b).....	12
<b>Figura 1.2.</b> Representação esquemática da estrutura da cisplatina (a) e transplatina (b).....	13
<b>Figura 1.3.</b> Representação esquemática da estrutura de NAMI-A e KP1019.....	14
<b>Figura 1.4.</b> Representação esquemática da estrutura de Casiopeína IIgly.....	15
<b>Figura 1.5.</b> Representação esquemática da reação geral de formação de uma imina (base de Schiff), sendo R, R <sub>1</sub> e R <sub>2</sub> = H, grupos alquila ou arila.....	15
<b>Figura 1.6.</b> Representação esquemática da estrutura geral dos ditiocarbazatos, sendo R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> e R <sub>3</sub> = H, grupos alquila ou arila.....	16
<b>Figura 1.7.</b> Representação esquemática do equilíbrio tautomérico dos ditiocarbazatos.....	16
<b>Figura 2.1.</b> Representação esquemática das estruturas dos ligantes HL <sup>1</sup> , HL <sup>2</sup> e HL <sup>3</sup> . ....	18
<b>Figura 2.2.</b> Representação das estruturas dos complexos 1 e 2. ....	19
<b>Figura 2.3.</b> Representação das estruturas dos complexos 3 e 5 e representação esquemática das estruturas dos complexos 4 e 6. ....	20
<b>Figura 2.4.</b> Representação da viabilidade das células MDA-MB-231, após 72h de tratamento com os ligantes HL <sup>1</sup> , HL <sup>2</sup> , HL <sup>3</sup> e complexos 1-6. ....	22
<b>Figura 2.5.</b> Curvas de concentração-resposta de Docetaxel, Irinotecano e complexo 1. ....	23
<b>Figura 2.6.</b> Representação das estruturas de HL <sup>1</sup> e HL <sup>2</sup> . Ligações de hidrogênio intramoleculares estão representadas por linha pontilhada.....	24
<b>Figura 2.7.</b> Representação das estruturas dos complexos 1-3.....	25
<b>Figura 2.8.</b> Representação das atividades citotóxicas dos ligantes livres (HL <sup>1</sup> e HL <sup>2</sup> ) e seus complexos (1-3) contra a linhagem de células de leucemia (K562) e células hepatócitas normais (QSG7701).....	26
<b>Figura 2.9.</b> Representação da estrutura dos complexos 1-4.....	28
<b>Figura 2.10.</b> Representação da estrutura dos complexos 1-3.....	30
<b>Figura 4.1.</b> Mecanismo proposto para a síntese do ligante HL <sup>1</sup> .....	35
<b>Figura 4.2.</b> Esquema da síntese do complexo [Cu(L <sup>1</sup> )(Cl)].....	36
<b>Figura 5.1.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para o ligante HL <sup>1</sup> . ....	40
<b>Figura 5.2.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C para o ligante HL <sup>1</sup> . ....	41
<b>Figura 5.3.</b> Espectro na região do infravermelho para o ligante HL <sup>1</sup> .....	43
<b>Figura 5.4.</b> Espectro na região do infravermelho para o complexo [Cu(L <sup>1</sup> )(Cl)]. ....	43

<b>Figura 5.5.</b> Espectro eletrônico dos compostos HL <sup>1</sup> e [Cu(L1)(Cl)] no solvente MeOH na concentração 2·10 <sup>-5</sup> mol·L <sup>-1</sup> . .....	44
<b>Figura 5.6.</b> Espectro eletrônico dos compostos HL <sup>1</sup> e [Cu(L1)(Cl)] no solvente DMF na concentração 2·10 <sup>-5</sup> mol·L <sup>-1</sup> . .....	44
<b>Figura 5.7.</b> Espectro eletrônico do complexo [Cu(L1)(Cl)] no solvente DMF na concentração 2·10 <sup>-3</sup> mol·L <sup>-1</sup> . .....	45
<b>Figura 5.8.</b> Espectro ESI(+)-MS do ditiocarbazato HL <sup>1</sup> . .....	46
<b>Figura 5.9.</b> Espectro ESI(+)-MS do complexo [Cu(L <sup>1</sup> )(Cl)].....	46
<b>Figura 5.10.</b> Espectro ESI(+)-MSMS do ditiocarbazato HL <sup>1</sup> . .....	47
<b>Figura 5.11.</b> Espectro ESI(+)-MSMS do complexo [Cu(L <sup>1</sup> )(Cl)].....	48
<b>Figura 5.12.</b> Representação ORTEP do complexo [Cu(L <sup>1</sup> )(Cl)] com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade 30%.....	48
<b>Figura 5.13.</b> a) Representação da cela unitária do complexo [Cu(L1)(Cl)] no plano cristalográfico ac. b) Diagrama para o grupo espacial P2 <sub>1</sub> /n retirado da <i>International Tables for Crystallography</i> .....	51
<b>Figura 5.14.</b> Superfície de Hirshfeld na função d <sub>norm</sub> para o complexo [Cu(L <sup>1</sup> )(Cl)].....	52
<b>Figura 5.15.</b> Gráficos de impressão digital dos contatos intermoleculares gerados pela superfície de Hirshfeld para o complexo [Cu(L <sup>1</sup> )(Cl)]. .....	53

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 2.1.</b> Mínima concentração inibitória ( $\mu\text{g/mL}$ ) de $\text{HL}^1$ , $\text{HL}^2$ e complexos 1-3.....	26
<b>Tabela 5.1.</b> Frequências de estiramento e deformação angular ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos modos normais de vibração selecionados para os compostos $\text{HL}^1$ e $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{Cl})]$ .....	42
<b>Tabela 5.2.</b> Dados cristalográficos da coleta de dados e refinamento do complexo $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{Cl})]$ .....	49
<b>Tabela 5.3.</b> Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{Cl})]$ ..	50

## LISTA DE SIGLAS

A549	Células de câncer de pulmão
A549cisR	Células de câncer de pulmão resistentes à cisplatina
ASPC-1	Células de câncer pancreático
BxPc-3	Células de câncer pancreático ASPC-1
CCD	<i>Charge Coupled Device Detector Bruker</i> (dispositivo de carga acoplada)
$d_e$	Distância de um ponto na superfície de Hirshfeld até o átomo mais próximo fora da superfície
$d_i$	Distância de um ponto na superfície de Hirshfeld até o átomo mais próximo dentro da superfície
$d_{norm}$	Distância normalizada de contato, definida em razão de $d_i$ , $d_e$ e raio de van der Waals
HK-2	Células do rim
IC <sub>50</sub>	Concentração Inibitória-concentração capaz de matar 50% das células
K562	Células de leucemia
KP1019	<i>trans</i> -[tetraclorobis(1-H-indazol)rutenato(III)]
MIA PaCa-2	Células de câncer de pulmão
MIC	Concentração mínima inibitória
m/z	Razão massa carga
NAMI-A	Imidazol- <i>trans</i> -tetracloro(dimetilsulfóxido)imidazolrutênio(II)
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermall Ellipsoid Plot Program</i>
PANC-1	Células de câncer pancreático
Py-	Piridina
QSG7701-	Células normais hepatócitas
SH	Superfície de Hirshfeld
v	Estiramento da ligação
$\delta$ Py	Deformação angular da piridina
$\tau'_4$	Parâmetro de Okuniewski

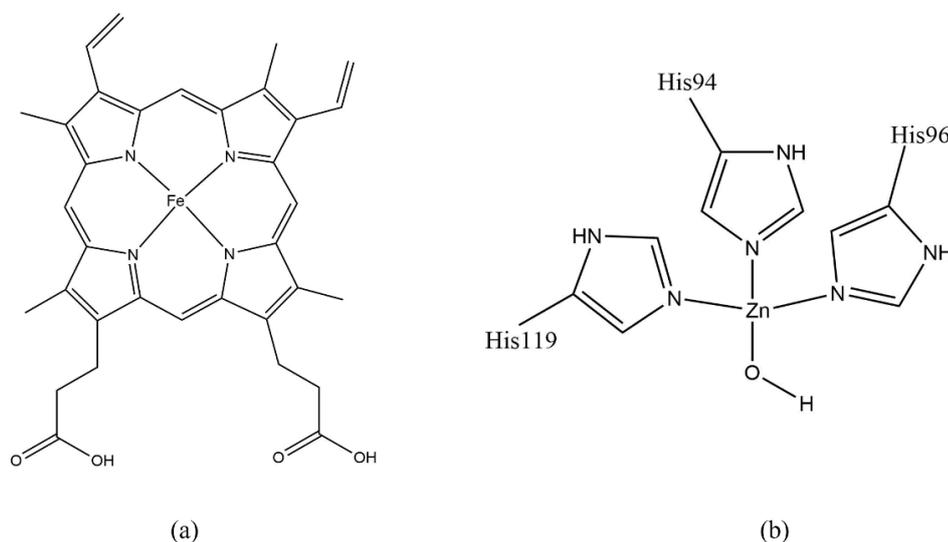
# ***1. INTRODUÇÃO***

## 1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas a busca por alternativas em tratamentos de doenças trouxe uma relevância para o estudo de compostos que possuem centros metálicos. Nesse sentido, destaca-se a Química Bioinorgânica que é uma área de grande importância e que estuda a atuação dos íons metálicos em sistemas biológicos e na maioria das vezes esses metais em sistemas biológicos encontram-se geralmente associados a moléculas ou biomoléculas formando complexos.

A formação de um composto de coordenação usualmente ocorre entre um íon metálico, espécie com orbitais disponíveis, e um ligante, espécie com pares de elétrons livres. Os complexos metálicos são de suma importância para o funcionamento do organismo humano, visto que, estão presentes na estrutura de proteínas, como por exemplo, a hemoglobina que é responsável pelo transporte de oxigênio no organismo, e a anidrase carbônica responsável pela hidratação do gás carbônico produzido na respiração, representadas na Figura 1.1. O grupo heme da hemoglobina possui como centro metálico o ferro, e a anidrase carbônica o zinco, e devido a presença de um metal esses compostos são denominados de metaloproteínas (TOMA, 2015).

**Figura 1.1.** Representação esquemática das estruturas do grupo heme da hemoglobina (a) e da anidrase carbônica (b).

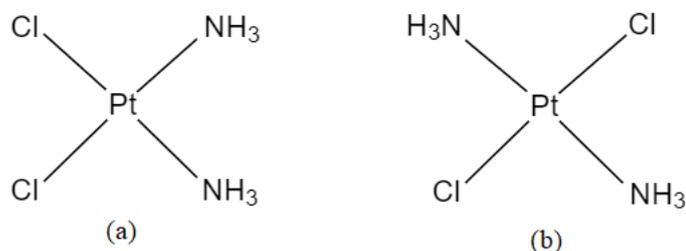


Fonte: TOMA, 2015

A interação ligante-metal em um complexo depende da natureza desses dois componentes e a modificação da estrutura do ligante ou alteração do metal pode levar à síntese de moléculas com diferentes aplicações. Diante disso, a busca por compostos de coordenação com aplicações farmacológicas mostra-se promissora e os chamados metalofármacos tornaram-se, portanto, um ramo da química bioinorgânica de grande interesse.

O grande destaque para o estudo dos metalofarmacos iniciou-se com a descoberta da cisplatina, molécula precursora dos estudos de complexos metálicos para o tratamento de câncer. A cisplatina, sintetizada em 1845, porém com suas propriedades biológicas descobertas apenas em 1965, é ainda muito utilizada no tratamento de diversos tipos de câncer. Durante a investigação dos efeitos do campo elétrico no crescimento de células bacterianas, Barnett Rosenberg e colaboradores, acidentalmente sintetizaram a cisplatina e observaram que a presença desse composto provocava a inibição da divisão celular da bactéria do tipo *Escherichia coli* (ROSENBERG *et al.*, 1965). Quatro anos depois o grupo investigou a ação da cisplatina e de mais três compostos de platina frente a células cancerosas, e comprovou suas atividades antitumorais (ROSENBERG *et al.*, 1969). A estrutura da cisplatina (Figura 1.2(a)) consiste na platina no seu estado de oxidação +2 coordenada a quatro ligantes monodentados, sendo dois cloretos e duas aminas em posição *cis*, resultando em um número de coordenação igual a quatro e uma geometria quadrada, seu isômero *trans* (Figura 1.2(b)), por sua vez, não é biologicamente ativo.

**Figura 1.2.** Representação esquemática da estrutura da cisplatina (a) e transplatina (b).



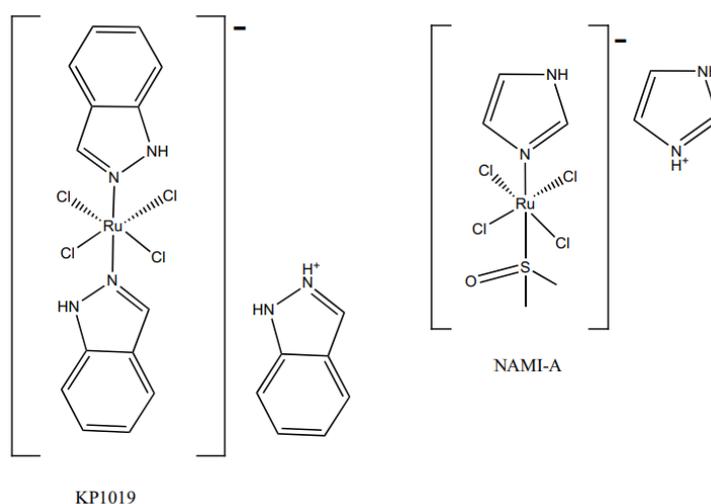
Fonte: CEPEDA *et al.*, 2008

Apesar de não ser completamente elucidado, é dito que o principal mecanismo de ação da cisplatina, responsável por suas propriedades antitumorais, consiste na ligação desta molécula com a dupla hélice de DNA, majoritariamente através dos átomos N7 das bases purinas, guanina e adenina (KELLAND, 2007). É observado a formação de variados adutos com o DNA, monofuncionais e bifuncionais, podendo esses últimos serem intrafitas e interfitas. Acredita-se que as distorções causadas por essa ligação com a cisplatina afetam os processos de replicação e transcrição do DNA, desencadeando processos citotóxicos que levam à morte celular (CEPEDA *et al.*, 2008).

Embora o tratamento com a cisplatina seja efetivo, principalmente para alguns tipos de câncer, como de testículo, o desenvolvimento de resistência por parte de algumas linhagens de células cancerosas e principalmente os efeitos colaterais desse fármaco no organismo humano, são limitantes para seu uso, motivo que impulsionou a busca por moléculas análogas e biologicamente ativas (GALLUZZI *et al.*, 2012). Dentre essas moléculas pode-se destacar a

carboplatina e a oxaliplatina, que demonstram elevada citotoxicidade frente a células cancerígenas resistentes a cisplatina (KELLAND, 2007). Nesse contexto, o estudo de complexos metálicos mostrou-se pertinente na busca de novos tratamentos menos danosos para a saúde do organismo humano. Outro metal que recebeu destaque nesse processo foi o rutênio, devido a seus diferentes estados de oxidação, baixa toxicidade e complexos que apresentam seletividade a células cancerígenas. Complexos derivado de Ru(III), NAMI-A e KP1019 (Figura 1.3), apresentaram em seus estudos excelente atividade cancerígena e mostraram-se promissores em estudos clínicos de fase I (LEON et al., 2016).

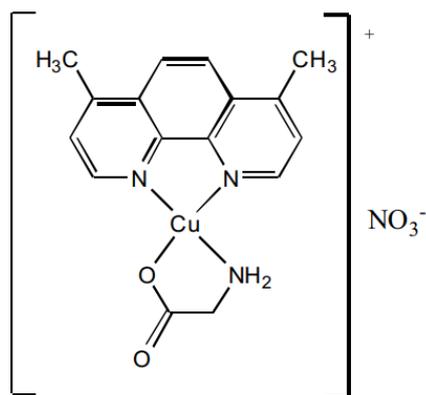
**Figura 1.3.** Representação esquemática da estrutura de NAMI-A e KP1019.



Fonte: LEON et al., 2016.

Complexos de cobre também apresentam perspectivas otimistas, o metal é essencial para muitos organismos aeróbicos atuando como cofator em uma série de processos biológicos. A escolha pelo estudo de complexos de cobre é vantajosa devido ser um metal endógeno, presente em organismos vivos sendo, portanto, menos tóxico a células normais do que para células cancerígenas (SANTINI et al., 2014). Alguns complexos de cobre derivados de tiossemicarbazonas mostraram inibição ao crescimento celular e indução a apoptose em células de neuroblastoma resistentes a cisplatina. As Casiopeínas também são exemplos de complexos planares de cobre com promissora atividade antineoplástica, sendo que o composto Casiopeína IIgly foi o primeiro complexo de cobre a entrar na fase de testes clínicos (Figura 1.4).

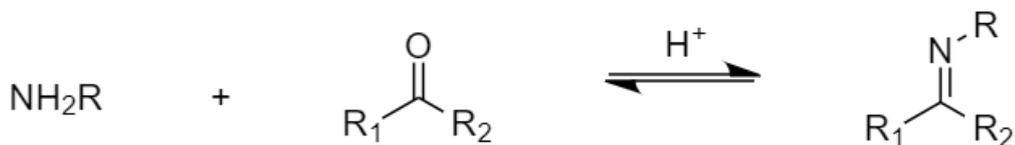
**Figura 1.4.** Representação esquemática da estrutura de Casiopeína IIgly.



Fonte: LEON et al., 2016

Além dos metais utilizados, a classe de ligantes é também um fator que influencia na atividade biológica de compostos. Dito isso, as bases de Schiff, (Figura 1.5) obtidas através da reação de uma amina primária com um aldeído ou cetona, são uma função orgânica caracterizada pela presença do grupo imínico ( $R_2C=NR'$ ), e surge como uma classe de compostos de grande relevância para a síntese de metalofármacos. Sugere-se que a ligação dupla entre carbono e nitrogênio tenha um importante papel na atividade biológica desses compostos, e o par de elétrons livre em um orbital  $sp^2$  hibridizado do átomo de nitrogênio azometínico, também é apontado pela sua importância química e biológica (MATELA, 2020). São reportados na literatura diversas propriedades biológicas das bases de Schiff e seus complexos metálicos (DA SILVA et al., 2011; HOSSAIN et al., 2022), sendo assim uma importante classe de compostos para o âmbito farmacológico.

**Figura 1.5.** Representação esquemática da reação geral de formação de uma imina (base de Schiff), sendo R,  $R_1$  e  $R_2 = H$ , grupos alquila ou arila.

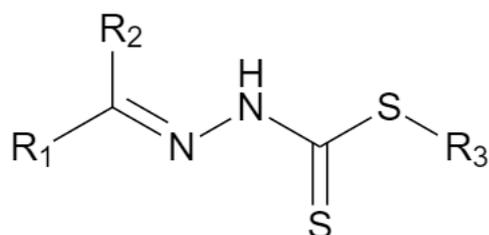


Fonte: Elaborada pela autora

Dentre as bases de Schiff pode-se destacar os ditiocarbazatos (Figura 1.6), uma classe de ligantes que apresenta grande versatilidade, pois suas propriedades químicas podem ser modificadas com a inserção de diferentes grupos orgânicos em sua estrutura. São descritos na literatura diversos estudos em que esses ligantes livres e seus complexos apresentam atividades biológicas como antibacteriana (LIMA et al., 2018), antifúngica (KUDRAT-E-ZAHAN; ISLAM, 2015) e antitumorais, aonde são reportados resultados citotóxicos promissores se comparados a cisplatina que é o quimioterápico de referência (YEKKE-GHASEMI et al.,

2020). Um estudo também avaliou a capacidade anti-inflamatória e analgésica de um ligante ditiocarbazato e seus complexos de Cu(II) e Ni(II), que apresentaram atividades analgésicas moderadas e uma boa atividade anti-inflamatória comparada aos fármacos de referência (ZANGRANDO et al., 2015).

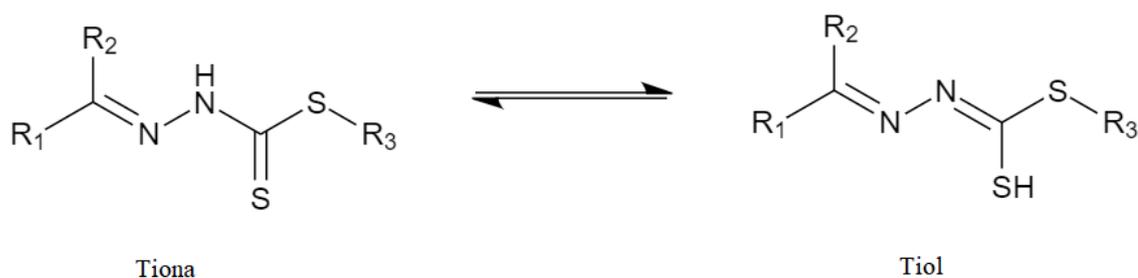
**Figura 1.6.** Representação esquemática da estrutura geral dos ditiocarbazatos, sendo R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> = H, grupos alquila ou arila.



Fonte: Elaborada pela autora

Os ditiocarbazatos apresentam-se em equilíbrio tautomérico das formas tiona e tiol (Figura 1.7), além disso podem atuar como ligantes neutros ou aniônicos, formando complexos com variados poliedros de coordenação e com diferentes metais, coordenando-se através dos seus átomos de enxofre, oxigênio e/ou nitrogênio (TAHA et al., 2014). Além disso, a complexação de metais aos ligantes muitas vezes é acompanhada por uma potencialização das propriedades biológicas se comparadas com as atividades dos ligantes livres, demonstrando uma dependência entre atividade, estrutura do ligante e seus íons metálicos (QIU et al., 2014).

**Figura 1.7.** Representação esquemática do equilíbrio tautomérico dos ditiocarbazatos.



Fonte: Elaborada pela autora

Diante do exposto, a investigação e caracterização de novos ligantes ditiocarbazatos e seus complexos metálicos de cobre mostra-se de grande relevância na química de coordenação e química bioinorgânica devido ao seu grande potencial de aplicação biológica.

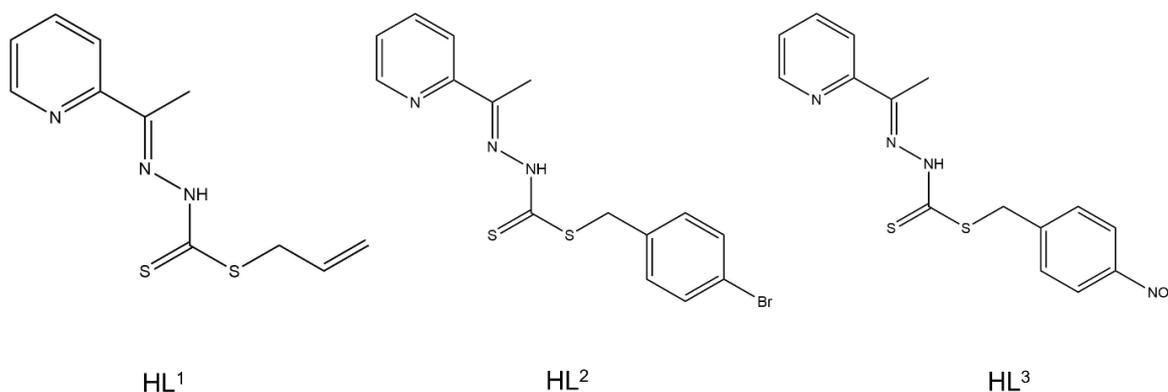
## ***2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA***

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Diversos artigos na literatura reportam a síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de ligantes ditiocarbazatos e seus complexos. Em 2019, Cavalcante e colaboradores relataram a síntese e caracterização de três ligantes ditiocarbazatos ( $HL^1$ ,  $HL^2$  e  $HL^3$ ) derivados da 2-acetilpiridina e seis novos complexos de Zn(II) e Ni(II) derivados desses ligantes (complexos 1-6). Os autores também estudaram a atividade biológica desses compostos frente a células de carcinoma mamário.

A síntese dos ligantes ( $HL^1$ ,  $HL^2$  e  $HL^3$ ) foi realizada com a adição de hidrazina monohidratada a uma solução de hidróxido de potássio em etanol sob banho de gelo e agitação, após quarenta minutos, dissulfeto de carbono foi adicionado gota a gota ao meio reacional. Depois de uma hora de reação, foram adicionados brometo de alila, 1-bromo-4-bromometil benzeno e brometo de 4-nitrobenzila, para a síntese de  $HL^1$ ,  $HL^2$  e  $HL^3$ , respectivamente. Por fim, após 1 hora de reação foi adicionada a 2-acetilpiridina para a ocorrência de uma reação de condensação, em refluxo por mais uma hora. Para a obtenção dos complexos 1-3 foram realizadas reações de complexação com o sal  $Zn(CH_3COO)_2$  e para a síntese dos complexos 4-6 foi utilizado o sal  $Ni(CH_2COO)_2$ . Na Figura 2.1 está representada a estrutura desses ligantes estudados.

**Figura 2.1.** Representação esquemática das estruturas dos ligantes  $HL^1$ ,  $HL^2$  e  $HL^3$ .

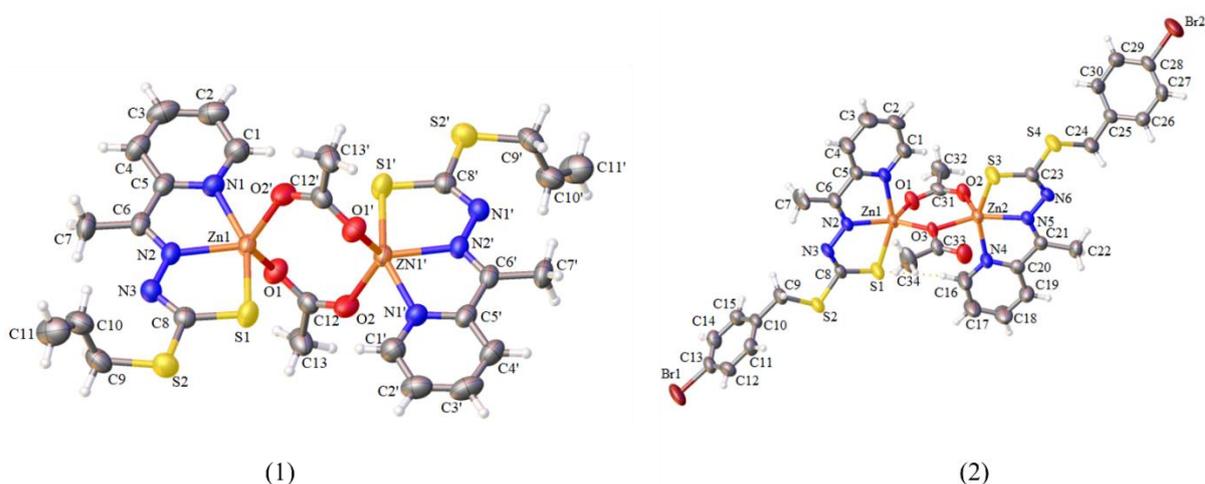


Fonte: CAVALCANTE et al; 2019

A caracterização dos ligantes e dos complexos foi feita através de técnicas como a difração de raio X de monocristal, espectrometria de massas, espectrometria do infravermelho, RMN  $^1H$  e  $^{13}C$ , além da determinação de ponto de fusão e análise elementar. Já a atividade citotóxica dos compostos foi avaliada utilizando a linhagem MDA-MB-231 de células de câncer de mama, utilizando um ensaio MTT em culturas tratadas com concentrações crescentes dos compostos, após 72 h de incubação.

A determinação da estrutura por difração de raios X revelou que o complexo 1 é um dímero simétrico (Figura 2.2), aonde cada átomo de Zn(II) coordena-se ao ligante através dos átomos de enxofre, nitrogênio azometínico e nitrogênio da piridina, além disso o Zn(II) coordena-se também aos átomos de oxigênio de dois grupos acetato em ponte. O complexo 2, por sua vez é um dímero assimétrico, visto que o Zn(II) coordena-se a duas pontes de acetato de formas diferentes (Figura 2.2). Em ambos os complexos o Zn(II) apresenta um número de coordenação 5, contudo no complexo 1 o Zn(II) apresenta uma geometria bipirâmide trigonal distorcida e no complexo 2 uma geometria pirâmide de base quadrada.

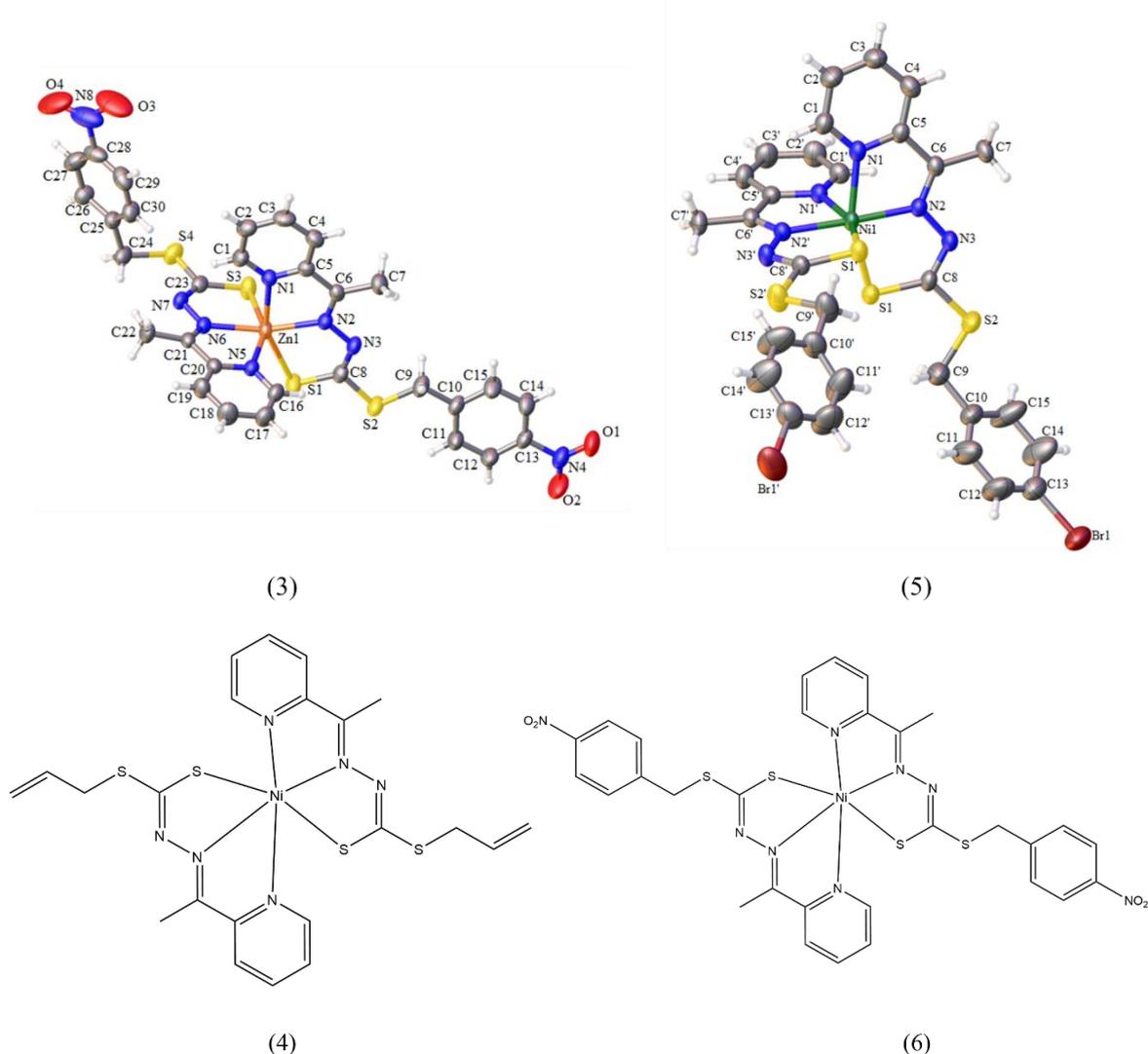
**Figura 2.2.** Representação das estruturas dos complexos 1 e 2.



Fonte: Adaptado de CAVALCANTE et al; 2019

Em ambos os complexos, 1 e 2, os ligantes  $HL^1$  e  $HL^2$ , se coordenaram através dos seus isômeros *E* e tautômeros tiol. A presença do tautômero tiol pode ser atestada pelo comprimento das ligações S1-C8 e N3-C8, que possuem caráter de ligação simples e dupla, respectivamente, esse mesmo comportamento é observado para os ligantes  $HL^2$  e  $HL^3$  nos complexos 3 e 5 (Figura 2.3). Em 3 e 5 os átomos de Zn(II) e Ni(II) estão coordenados à duas moléculas dos ligantes  $HL^3$  e  $HL^2$ , respectivamente, dessa forma Ni(II) e Zn(II) apresentam um número de coordenação 6 e uma geometria octaédrica distorcida nos dois complexos. A determinação estrutural dos complexos de Ni(II) 4 e 6 (Figura 2.3) não foi realizada através da técnica de difração de raio X de monocristal, mas suas estruturas puderam ser propostas através das outras técnicas de caracterização, como a espectrometria de massas.

**Figura 2.3.** Representação das estruturas dos complexos 3 e 5 e representação esquemática das estruturas dos complexos 4 e 6.



Fonte: Adaptado de CAVALCANTE et al; 2019

Foi possível, através da espectroscopia do infravermelho, observar evidências da complexação. Nos espectros dos complexos foi constatado o desaparecimento das bandas em  $3184\text{ cm}^{-1}$ ,  $2927\text{ cm}^{-1}$  e  $3167\text{ cm}^{-1}$  correspondentes ao estiramento  $\nu(\text{N-H})$  dos ligantes ditiocarbazato, indicando que após a coordenação com o metal ocorre a desprotonação do átomo de nitrogênio N3. O desaparecimento das bandas em  $1280\text{ cm}^{-1}$ ,  $1309\text{ cm}^{-1}$  e  $1280\text{ cm}^{-1}$  nos espectros dos ligantes, correspondentes ao estiramento  $\nu(\text{C=S})$  é um indicativo da coordenação pelos seus tautômeros tiol, visto que o desaparecimento dessas bandas é um indício do aumento no caráter de ligação simples após a complexação com o metal.

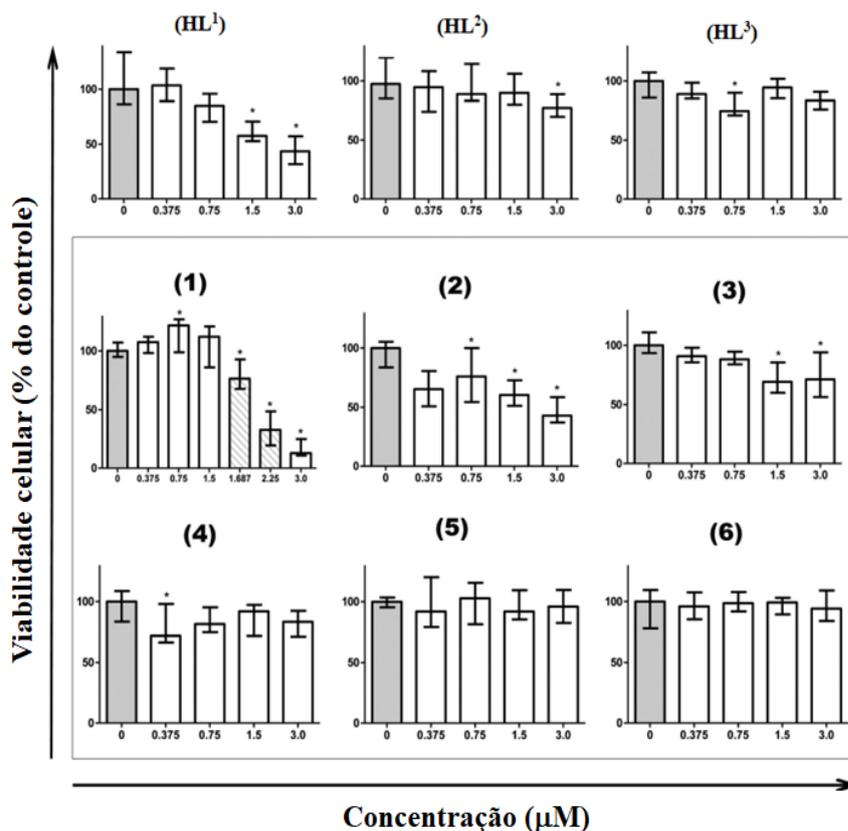
A análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  revela que para HL<sup>1</sup> os sinais para o grupo alila aparecem entre 7,52-8,19 ppm e para os ligantes HL<sup>2</sup> e HL<sup>3</sup>, os sinais que aparecem em 7,39-7,70 ppm e 7,52-8,19 ppm correspondem aos átomos de hidrogênio do anel aromático *p*-substituído. Um sinal em 12,59-12,77 ppm atribuído ao H3, ligado ao nitrogênio azometínico, não aparece nos espectros dos complexos de Zn(II), indicando a coordenação dos ligantes pela sua forma desprotonada, assim como observado nos dados de difração de raios X.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  também está em concordância com as estruturas propostas para os três ligantes. Para os complexos os sinais também correspondem com as estruturas propostas, no espectro dos dímeros (complexos 1 e 2) são mostrados os sinais correspondentes aos átomos de carbono do grupo acetato. Uma evidência da complexação dos ligantes através do átomo de S está relacionada com a diminuição dos valores em que aparecem os sinais do C8, 198,09-198,67 ppm para os ligantes livres e 186,39-187,68 ppm para os complexos 1, 2 e 3.

Na espectroscopia de absorção molecular no UV-vis dos complexos é possível observar o deslocamento hipsocrômico da banda  $\pi \rightarrow \pi^*$ , indicando a ocorrência da complexação do ligante ditiocarbazato com os átomos de Zn(II) e Ni(II). Outra evidência da complexação é o aparecimento da banda de transferência de carga, indicando a coordenação pelo grupo tiolato.

A avaliação da citotoxicidade dos ditiocarbazatos livres mostrou que os três ligantes são ativos contra as células de câncer de mama (MDA-MB-231), sendo o ligante HL<sup>1</sup> o que exibiu um maior efeito, indicando que a mudança dos grupos R na estrutura dos ligantes afetam suas atividades biológicas. Em relação aos compostos de coordenação observou-se que os complexos de Zn(II) mostraram-se mais biologicamente ativos do que os ditiocarbazatos livres, em contrapartida a complexação com Ni(II) levou a supressão da atividade citotóxica desses ligantes. Em uma concentração de 3  $\mu\text{M}$ , os ligantes livres HL<sup>1</sup>, HL<sup>2</sup> e HL<sup>3</sup> reduziram o número de células viáveis para 43%, 77% e 83%, respectivamente. Os complexos de Zn(II) reduziram o número de células viáveis para 12%, 42% e 71%, já os complexos de Ni(II) reduziram apenas para 83%, 96% e 94%. Os resultados da análise citotóxica dos compostos estão expressos na Figura 2.4.

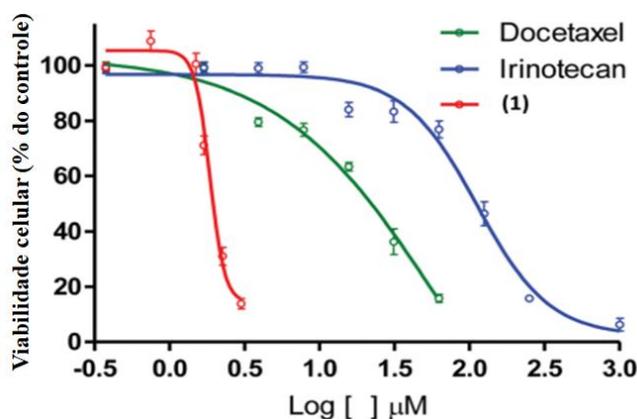
**Figura 2.4.** Representação da viabilidade das células MDA-MB-231, após 72h de tratamento com os ligantes HL<sup>1</sup>, HL<sup>2</sup>, HL<sup>3</sup> e complexos 1-6.



Fonte: CAVALCANTE et al; 2019

Nota-se que os melhores resultados foram obtidos para o ligante HL<sup>1</sup> e seu complexo de Zn(II). A citotoxicidade do complexo 1 foi comparada a medicação antineoplásicas usadas para o tratamento de câncer de mama, docetaxel e irinotecano. Os valores de IC<sub>50</sub> (Concentração Inibitória-concentração capaz de matar 50% das células) foi estimada por regressão não linear e os resultados foram expressos em gráficos (Figura 2.5), sendo observado que o valor de IC<sub>50</sub> para o complexo 1 foi de 2,0 μM, sendo mais citotóxico para essa linhagem de células do que docetaxel (IC<sub>50</sub> = 22 μM) e irinotecan (IC<sub>50</sub> = 110 μM) (CAVALCANTE et al., 2019).

**Figura 2.5.** Curvas de concentração-resposta de Docetaxel, Irinotecano e complexo 1.



Fonte: CAVALCANTE et al; 2019

Em um outro estudo de 2012, Xue Li e colaboradores sintetizaram dois ligantes ditiocarbazatos, 2-benzoilpiridina-*S*-metilditiocarbazato (HL<sup>1</sup>) e 2-benzoilpiridina *S*-benzilditiocarbazato (HL<sup>2</sup>), e 3 complexos metálicos com Cu(II) e Zn(II). Também foram realizados estudos biológicos *in vitro* da atividade antimicrobiana e antitumoral desses compostos, para isso foram utilizadas algumas bactérias e fungos selecionados e uma linhagem de células de leucemia.

A síntese de HL<sup>1</sup> foi realizada com a adição, gota a gota, de uma solução etanólica de *S*-metilditiocarbazato a uma solução etanólica contendo 2-benzoilpiridina, 5 gotas de ácido acético foram adicionadas para atuar como catalisador, a reação foi mantida sob refluxo por 2h e o produto filtrado foi recristalizado em metanol à quente. O ligante HL<sup>2</sup> foi preparado de forma similar, contudo utilizou-se *S*-fenilditiocarbazato no lugar de *S*-metilditiocarbazato.

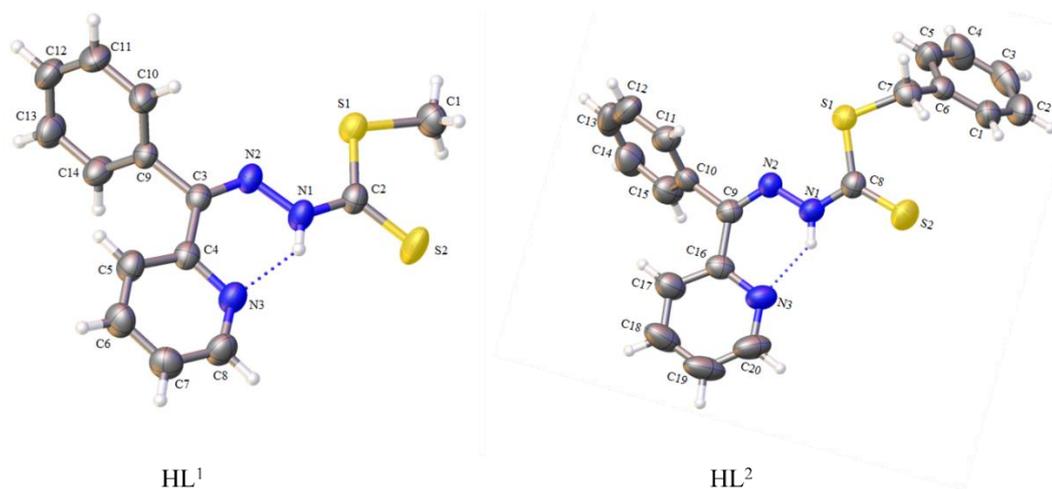
Para os três complexos (1-3) foram realizados os mesmos procedimentos de síntese, 0,25 mmol dos ligantes com 0,5 mmol dos sais de Cu e Zn sob refluxo por 4h, utilizando etanol como solvente. Para os complexos 1 e 2 utilizou-se HL<sup>1</sup> e os sais Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> e Zn(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, já para o complexo 3 utilizou-se HL<sup>2</sup> e Zn(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

Os ligantes e seus complexos foram caracterizados por técnicas como difração de raios X de monocristal, análise elementar e técnicas espectroscópicas como RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, infravermelho e espectroscopia de massas.

Nas estruturas de HL<sup>1</sup> e HL<sup>2</sup> (Figura 2.6) elucidadas pela difração de raios X foi possível observar que, no estado sólido, ambos permanecem na sua forma tautomérica tiona, visto que o comprimento das ligações C2-S2 (em HL<sup>1</sup>) e C8-S2 (em HL<sup>2</sup>) é muito menor que de uma ligação simples. Observa-se também que o átomo de enxofre da tiona apresenta-se *trans* ao nitrogênio azometínico, isso ocorre, pois, a conformação das duas moléculas é determinada

principalmente pela ligação de hidrogênio intramolecular entre o H ligado ao nitrogênio da hidrazina (N1) e o nitrogênio piridínico (N3).

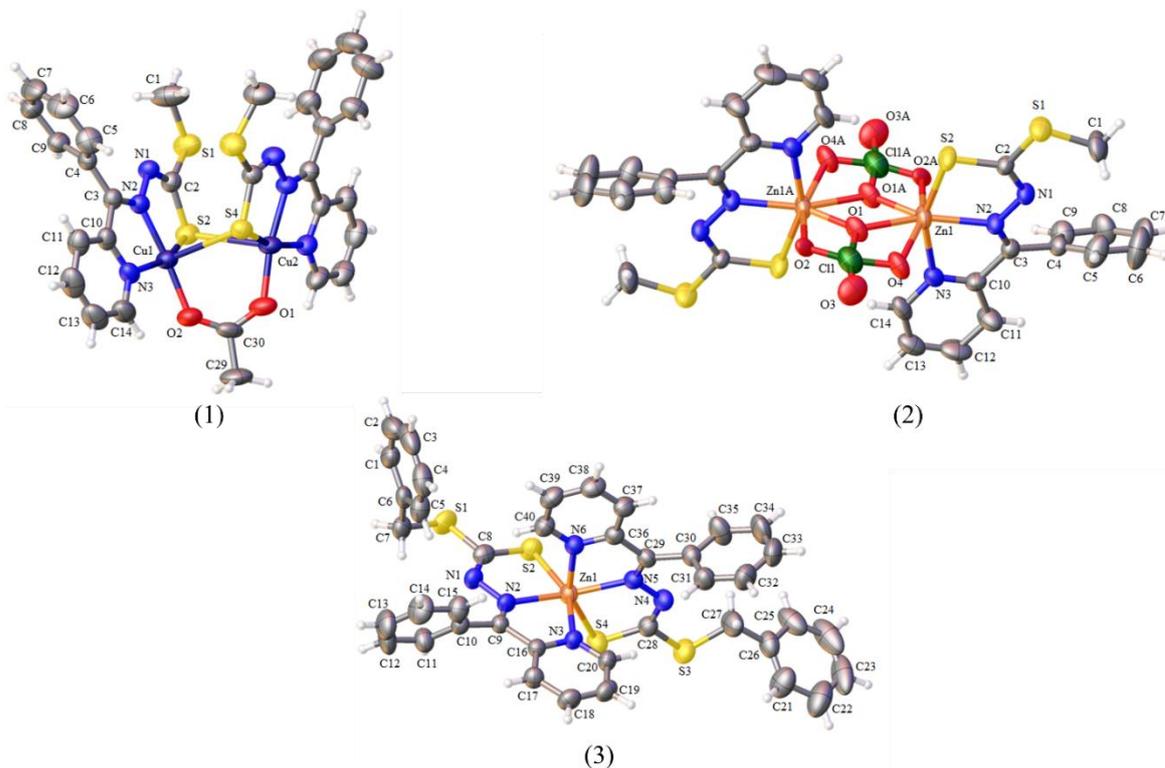
**Figura 2.6.** Representação das estruturas de HL<sup>1</sup> e HL<sup>2</sup>. Ligações de hidrogênio intramoleculares estão representadas por linha pontilhada.



Fonte: Adaptado de LI et al., 2012.

A estrutura do complexo 1, mostra um composto dinuclear de Cu(II), aonde os átomos de enxofre da tiona e acetato atuam como pontes entre os centros metálicos (Figura 2.7). Os átomos de Cu(II) estão coordenados ao ligante HL<sup>1</sup> através dos átomos de N, piridínico e azometínico, S da tiona e O do acetato, apresentando um número de coordenação igual a 5 e uma geometria pirâmide quadrada distorcida. O complexo 2 (Figura 2.7) se apresenta como um dímero centrossimétrico aonde os átomos de Zn(II) estão coordenados aos átomos de N e S do ligante HL<sup>1</sup> e aos átomos de oxigênio dos grupos perclorato em ponte, apresentando, portanto, um número de coordenação igual a 7 em uma geometria bipirâmide pentagonal distorcida. Por fim, a estrutura de 3 revela um complexo mononuclear de Zn(II), aonde este está coordenado ao ligante HL<sup>2</sup> através dos átomos de N e S, possuindo um número de coordenação igual a seis e uma geometria octaédrica, observa-se também que os dois ligantes monodesprotonados formam quatro anéis de 5 membros. Nos três complexos é possível constatar que as moléculas dos ligantes se coordenam através das suas formas desprotonadas e pelo seus tautômeros tiol, visto que são observados um aumento do comprimento da ligação C2-S2 (complexos 1 e 2) e C8-S2 (complexo 3) e diminuição do comprimento da ligação C2-N1 (complexos 1 e 2) e C8-N1 (complexo 3), que evidenciam um aumento no caráter de ligação simples e dupla, respectivamente.

Figura 2.7. Representação das estruturas dos complexos 1-3.



Fonte: Adaptado de LI et al., 2012.

A análise dos espectros de infravermelho dos ligantes ( $HL^1$  e  $HL^2$ ) e seus complexos mostra-se em concordância com as estruturas propostas através da difração de raios X de monocristal. A ausência de bandas nos espectros de  $HL^1$  e  $HL^2$  relacionadas ao estiramento  $\nu(S-H)$  próximo a  $2700\text{ cm}^{-1}$  indica que estes em sua forma livre se apresentam em seus tautômeros tiona. Comparando os espectros dos ligantes livres com os dos complexos, a ausência da banda  $\nu(N-H)$  nos complexos indica a coordenação dos ditiocarbazatos pela sua forma desprotonada. O deslocamento das bandas  $\nu(C=N)$  dos ligantes livres para menores comprimentos de onda nos complexos, e das bandas  $\nu(C-S)$  para maiores comprimentos de onda são um indício da coordenação via nitrogênio azometínico. Outra evidência da complexação é o desaparecimento de  $\nu(C=S)$  e o aparecimento de  $\nu(C-S)$  no espectro dos complexos.

O estudo da atividade antimicrobiana dos ditiocarbazatos ( $HL^1$  e  $HL^2$ ) e seus complexos (1-3) foi baseado na concentração mínima inibitória contra os microorganismos testados, os dados estão expostos na Tabela 2.1. Observa-se que a atividade inibitória foi maior contra bactérias Gram-positivas (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* e *Agrobacterium tumefaciens*) comparada com as Gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Salmonella typhimurium*), sendo  $HL^1$  e o complexo 1 os compostos que apresentaram os

melhores resultados contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* e o fungo *Candida lusitaniae*, apresentando valores de MIC de 1-5  $\mu\text{g/mL}$ . A diferença entre a atividade antimicrobiana dos ligantes HL<sup>1</sup> e HL<sup>2</sup> é uma evidência de que os fatores estruturais relacionados aos substituintes influenciam as atividades biológicas desses compostos. Também é claro que a complexação com metais modifica suas propriedades comparado aos ligantes livres, visto que a atividade dos complexos de Zn(II) foi menor que dos ligantes HL<sup>1</sup> e HL<sup>2</sup>, e a atividade do complexo de Cu(II) foi maior que de HL<sup>1</sup>.

**Tabela 2.1.** Mínima concentração inibitória ( $\mu\text{g/mL}$ ) de HL<sup>1</sup>, HL<sup>2</sup> e complexos 1-3.

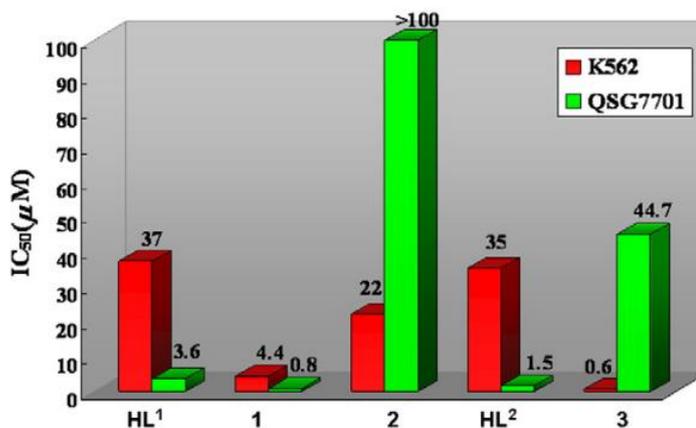
Micro-organismos	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )					Solvente	Amp	Str	Kan	Nys
	HL <sup>1</sup>	1	2	HL <sup>2</sup>	3					
<i>B. subtilis</i>	1	1	100	100	125	-	5	20	10	
<i>S. aureus</i>	5	1	-	-	-	-	5	20	10	
<i>A. tumefaciens</i>	100	12.5	125	-	-	-	10	20	20	
<i>P. aeruginosa</i>	100	12.5	125	125	-	-	-	-	40	
<i>E. coli</i>	- <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	5	10	20	
<i>S. typhimurium</i>	-	-	-	-	-	-	20	-	40	
<i>A. niger</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10
<i>M. mucedo</i>	100	62.5	-	-	-	-	-	-	-	20
<i>P. oxalicum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10
<i>C. lusitaniae</i>	1	1	125	125	-	-	-	-	-	20

<sup>a</sup> Sem inibição ou MIC >  $\mu\text{g/mL}$ , Solvente: 10% DMSO em PBS (Sem ação inibitória contra os micro-organismos)

Fonte: LI et al., 2012

A atividade antitumoral dos compostos, foi testada através da capacidade dos compostos de inibir o crescimento celular da linhagem K562 de leucemia e também avaliar a toxicidade desses compostos em células normais, sendo utilizada a linhagem de células QSG7701. Os valores de IC<sub>50</sub> para todos os compostos testados estão expressos na Figura 2.8.

**Figura 2.8.** Representação das atividades citotóxicas dos ligantes livres (HL<sup>1</sup> e HL<sup>2</sup>) e seus complexos (1-3) contra a linhagem de células de leucemia (K562) e células hepatócitas normais (QSG7701).



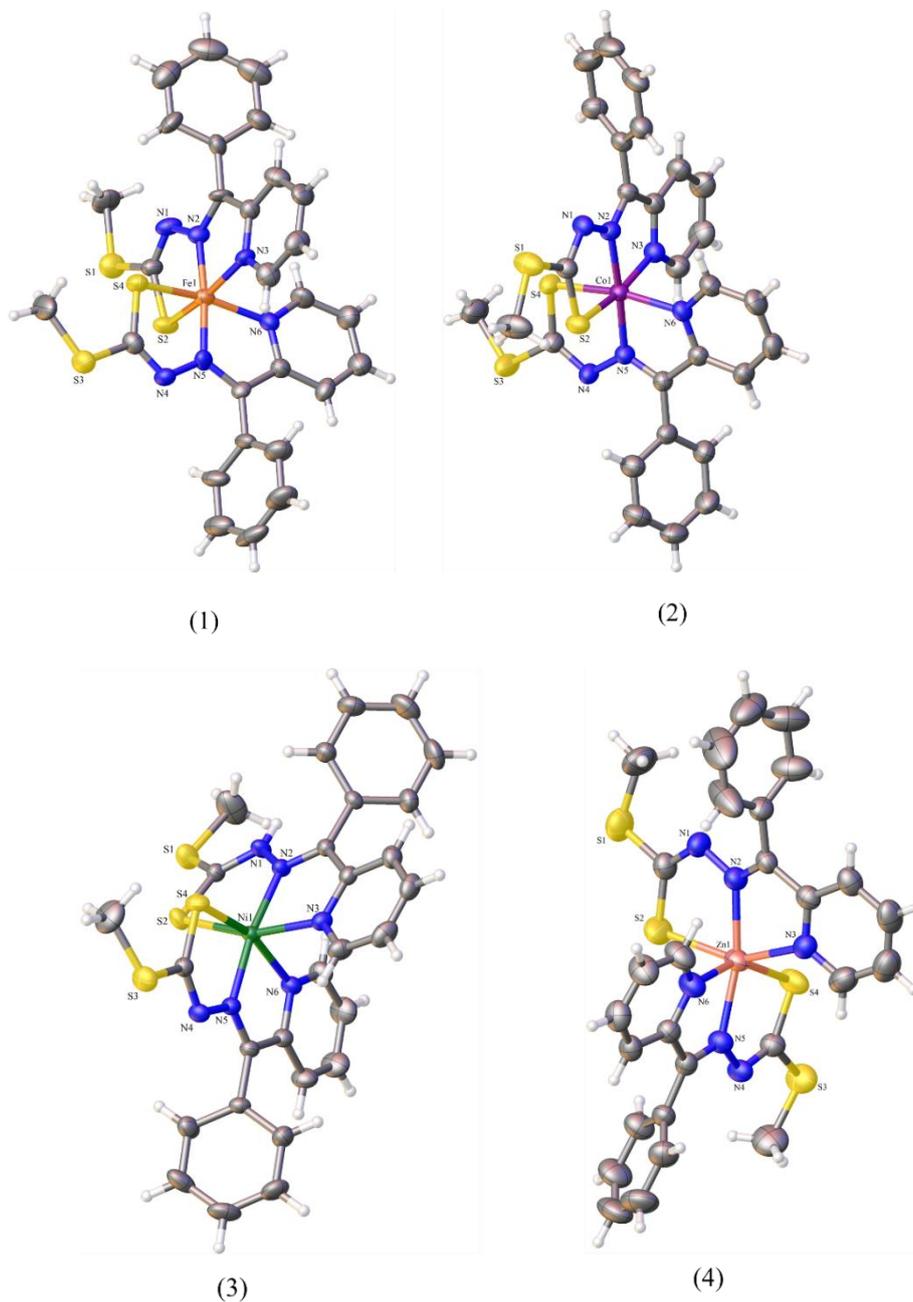
Fonte: LI et al., 2012

Observa-se que o ligante HL<sup>2</sup> (IC<sub>50</sub> = 35 µM) possui um valor de IC<sub>50</sub> menor do que o ligante HL<sup>1</sup> (IC<sub>50</sub> = 37 µM) para as células K562. Uma comparação da atividade dos ligantes e seus complexos mostra um aumento da citotoxicidade pós complexação. Sendo o complexo 3 (IC<sub>50</sub> = 0,6 µM) o que apresentou uma maior atividade contra as células de leucemia e o complexo 2 o que se mostrou menos citotóxico contra as células normais, contudo ambos mostraram IC<sub>50</sub> maiores para as células QSG7701 do que para as células K562, sendo esse um indício de seletividade desses compostos. O complexo 1, por sua vez apesar de apresentar também um IC<sub>50</sub> baixo no estudo contra as células de leucemia (IC<sub>50</sub> = 4,4 µM) se mostrou pouco seletivo e muito citotóxico para as células normais (IC<sub>50</sub> = 0,8 µM). O estudo mostra, portanto que a coordenação com metais aumentou a atividade biológica dos ligantes ditiocarbazatos e o autor propõe que essa melhora pode estar relacionada à ocorrência da complexação, pois ocorre a partilha da carga positiva do átomo central com o ligante (LI et al., 2012).

Em 2022 Yi Gou e colaboradores sintetizaram e caracterizaram 4 complexos derivados de ligantes ditiocarbazatos, com os íons metálicos de Fe(II), Co(II), Ni(II) e Zn(II). Os autores também avaliaram a atividade antitumoral desses compostos utilizando um ensaio MTT contra células humanas de câncer pancreático e câncer de pulmão.

Os complexos foram sintetizados utilizando a proporção de 2:1(ligante:sal) em metanol e as estruturas dos complexos foram elucidadas através da técnica de difração de raios X de monocristal, revelando que os 4 complexos possuem número de coordenação 6 e exibem uma geometria octaédrica distorcida, conforme representados na Figura 2.9.

Figura 2.9. Representação da estrutura dos complexos 1-4.



Fonte: Adaptado de GOU et al., 2022.

Os ligantes ditiocarbazatos coordenam-se aos íons metálicos de forma tridentada através do sistema *NNS* formando dois anéis de 5 membros ao redor do centro metálico. Além disso, constatou-se através dos comprimentos de ligação entre C2-S2 que o ligante se coordena através da sua forma tautomérica tiol, visto que o comprimento dessa ligação apresentado nos

complexos era maior que o apresentado no ligante livre, indicando a presença de uma ligação simples e não dupla, evidenciando portanto que o ligante se apresenta na sua forma tautomérica tiol e aniônica devido a desprotonação ocorrida em N1.

Os espectros de UV-Vis dos compostos apresentaram bandas de absorção intensas na faixa de 290-400 nm atribuídas às transições  $n \rightarrow \pi^*$  e/ou  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Os complexos apresentaram bandas de transferência de carga ligante-metal na faixa de 400-600 nm, uma evidência de que houve a complexação.

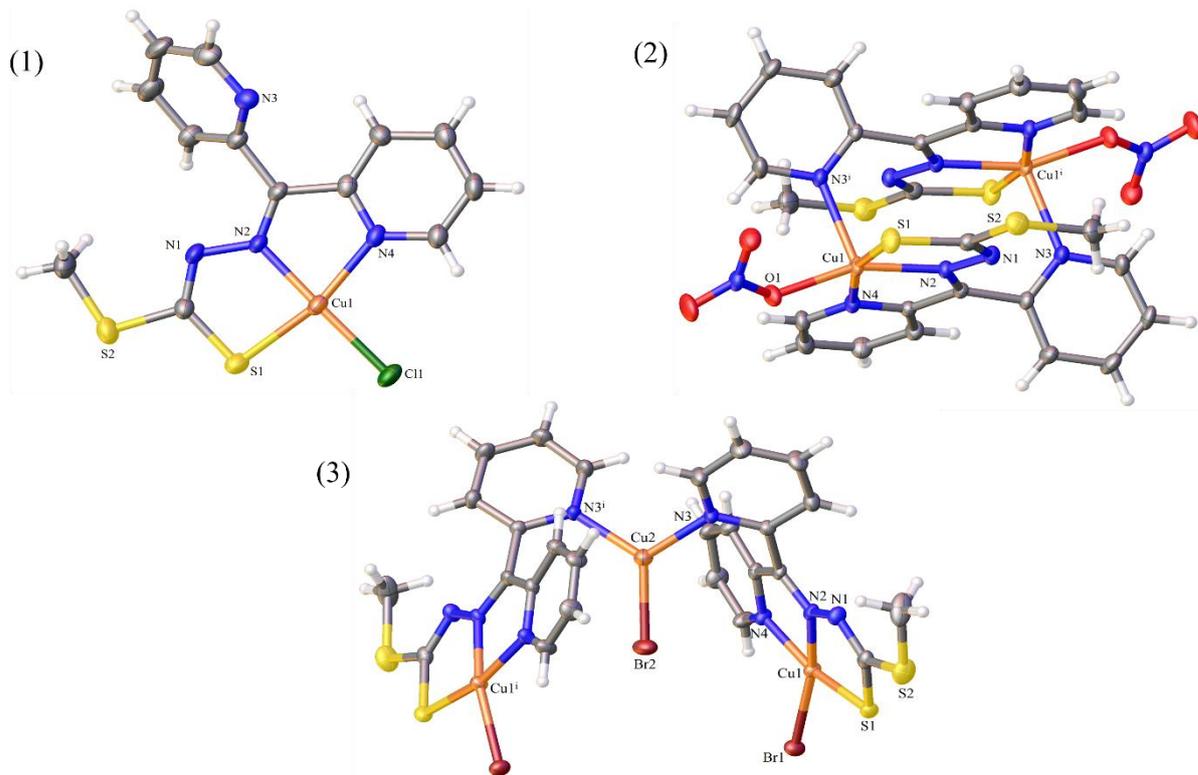
O potencial anticâncer do ligante e seus complexos 1-4 foi avaliado *in vitro* através de um ensaio MTT contra as linhagens de células de câncer pancreático BxPc-3 e MIA PaCa-2, e as linhagens de câncer de pulmão A549 e A549cisR, essa última resistente à cisplatina, além disso também foi utilizada a linhagem de células normais de rim HK-2 a fim de observar a toxicidade dessas espécies também frente a células saudáveis. Dentre os compostos, o complexo de cobalto(III) foi o que apresentou melhores resultados comparado com a citotoxicidade do fármaco de referência cisplatina, e menor citotoxicidade frente a linhagem de células saudáveis (HK-2). Observou-se baixos valores de  $IC_{50}$ , sendo esses 3,7 vezes menor que o valor de  $IC_{50}$  da cisplatina frente as células BxPc-3, 2,6 vezes menor em relação as células MIA PaCa-2 e 1,8 vezes menor para as células A549. A linhagem de células A549cisR não se mostrou resistente ao complexo 2 e este também apresentou menor toxicidade frente as células saudáveis HK-2, indicando a presença de seletividade para esse composto (GOU et al., 2022).

Em 2021 mesmo grupo também realizou um estudo com três complexos de cobre derivados de ligantes ditiocarbazatos. A fim de avaliar a capacidade antitumoral desses complexos o grupo realizou estudo de citotoxicidade frente a células de câncer pancreático em um ensaio MTT.

A síntese dos complexos foi realizada utilizando quantidades equimolares do ligante e dos sais  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ ,  $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$  e  $CuBr_2$  em etanol por 30 min de refluxo, foram obtidos cristais verde escuros após lenta evaporação do solvente. A estrutura dos três complexos foi, portanto, elucidada através da difração de raios x de monocristal, representadas na Figura 2.10.

Através dos dados cristalográficos é possível observar que o complexo 1 se cristaliza no sistema triclinico e grupo espacial  $P\bar{1}$ , o átomo de cobre(II) está coordenado de forma tridentada ao ligante pelo sistema *NNS* e a um cloreto exibindo uma geometria quadrada distorcida. O complexo 2 consiste em um dímero centrossimétrico aonde cada átomo de cobre(II) possui número de coordenação 5, a geometria para o átomo de Cu foi descrita como próxima de uma pirâmide de base quadrada.

**Figura 2.10.** Representação da estrutura dos complexos 1-3.



Fonte: Adaptado de GOU et al., 2021.

O complexo 3, por sua vez irá se cristalizar no sistema monoclinico com grupo espacial  $C2/c$ . O complexo irá possuir dois ligantes coordenados a três átomos de cobre, os átomos Cu1 e Cu1<sup>i</sup> se apresentam no estado de oxidação +2 e se coordenam ao ligante de forma tridentada e a um átomo de bromo, adotam, portanto, uma geometria quadrada. O átomo Cu2 apresenta por sua vez um estado de oxidação +1 e coordena-se aos átomos N3 e N3<sup>i</sup> dos dois ligantes e completa sua esfera de coordenação com o bromo, dessa forma possui uma geometria trigonal planar. A coexistência do cobre nos estados de oxidação +1 e +2 indica que o íon Br<sup>-</sup> pode promover a redução do Cu<sup>2+</sup> para Cu<sup>1+</sup>.

O espectro de UV-Vis dos compostos, ligante e complexos, mostrou no espectro do ligante duas bandas de absorção intensas (~280 e 346 nm) referentes as transições  $n \rightarrow \pi^*$  e  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Os espectros dos três complexos apresentaram uma banda de baixa absorção em ~413 nm, indicando a presença da banda de transferência de carga metal-ligante, indicando a ocorrência da complexação.

A atividade antitumoral do ligante e complexos (1-3) foi avaliada em um ensaio MTT após 48h. Foi utilizado no estudo três linhagens de células humanas de câncer pancreático BxPc-3, ASPC-1 e PANC-1, o fármaco de referência utilizado foi a cisplatina. Os valores de

IC<sub>50</sub> apresentados no estudo se mostraram maiores para o ligante do que para os complexos, demonstrando que a coordenação potencializou a atividade biológica desse ligante ditiocarbazato. Em relação aos complexos, todos apresentaram valores de IC<sub>50</sub> (0,41-5,33 μM) melhores que a cisplatina (45,16-63,23 μM) para todas as linhagens celulares, a atividade dos complexos 2 e 3 se mostrou bastante similar, enquanto a citotoxicidade de 1 foi menor que a apresentada por esses 2 complexos, resultado que sugere que os compostos multinucleares de cobre possuem maior atividade que compostos mononucleares de cobre (GOU et al., 2021).

Diante do exposto na revisão bibliográfica acerca das propriedades químicas e biológicas dos ditiocarbazatos e seus complexos, tendo em vista seu grande potencial farmacêutico e com o intuito de trazer contribuições para os estudos dos compostos de coordenação, o presente Trabalho de Conclusão de Curso tem como objetivo principal a síntese de ligantes ditiocarbazatos derivados da 2-acetilpiridina, assim como o desenvolvimento de seus complexos metálicos.

### ***3. OBJETIVOS***

### 3. OBJETIVOS

O objetivo do presente Trabalho de Conclusão de Curso é a síntese de um novo ligante ditiocarbazatos derivados da 2-acetilpiridina e desenvolvimento um inédito de cobre. Objetivou-se também a análise e elucidação das estruturas cristalinas e moleculares desses compostos por difração de raios X de monocristal, por técnicas computacionais (superfície de Hirshfeld), físico-químicas (ponto de fusão) e espectroscópicas (espectroscopia vibracional no infravermelho, espectrometria de massas e espectroscopia de absorção no ultravioleta-visível, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ), visando trazer um maior entendimento acerca das suas propriedades.

Sendo assim, são objetivos específicos deste trabalho:

- I. Sintetizar ligantes ditiocarbazato derivados da 2-acetilpiridina;
- II. Sintetizar complexos metálicos com os agentes complexantes obtidos e sais de Cu(II);
- III. Utilizar a técnica de difração de raios X de monocristal para a elucidação das estruturas cristalinas dos ditiocarbazatos e seus complexos;
- IV. Utilizar técnicas espectroscópicas (espectroscopia vibracional no infravermelho, espectrometria de massas e espectroscopia de absorção no ultravioleta-visível, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ), físico-químicas (ponto de fusão) e computacionais (superfície de Hirshfeld) para complementar a caracterização dos compostos sintetizados;
- V. Identificar e analisar as interações moleculares presentes nas estruturas cristalinas dos compostos e suas contribuições para a formação dos arranjos cristalinos.

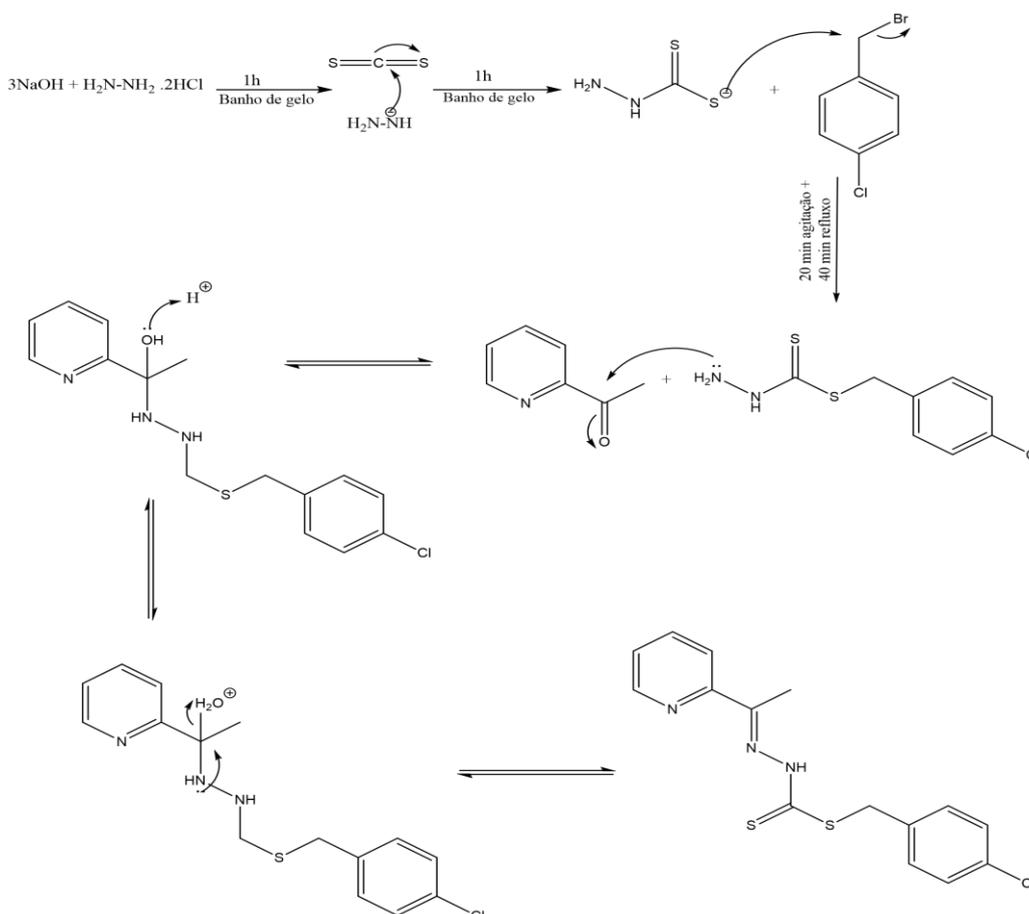
## ***4. MATERIAIS E MÉTODOS***

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.2. SÍNTESE DOS LIGANTES E SEUS COMPLEXOS

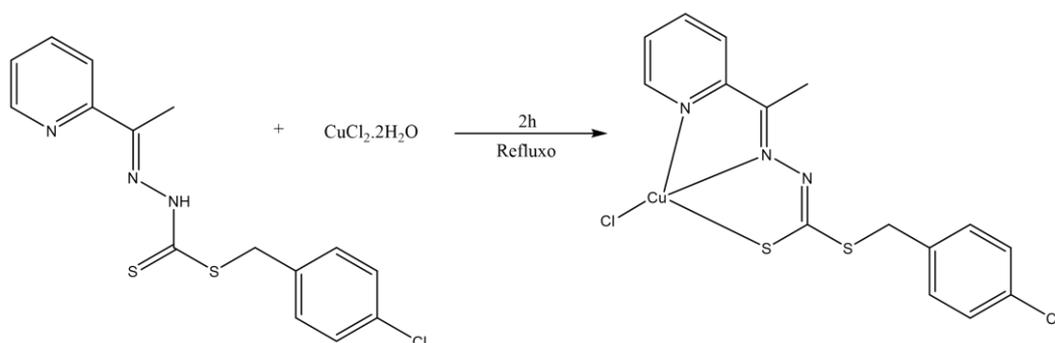
Todos os reagentes necessários para as sínteses estão comercialmente disponíveis. A reação para obtenção de 3 mmol do ligante ditiocarbazato foi realizada inicialmente sob banho de gelo, aonde 9 mmol de NaOH foram solubilizados em Etanol 95% por 20 min, em seguida 3 mmol de dicloridrato de hidrazina ( $\text{H}_4\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$ ) também solubilizada em Etanol 95% é adicionada ao meio reacional, após uma hora de agitação foram adicionados 0,18 mL de dissulfeto de carbono ( $\text{CS}_2$ ) gota a gota. O banho de gelo foi retirado após uma hora da adição do  $\text{CS}_2$  e é seguido da adição de 3 mmol de brometo de 4-clorobenzila dissolvido em álcool isopropílico, o refluxo é iniciado e deixado por 1 hora. A última etapa, uma reação de condensação, foi realizada adicionando 3 mmol da 2-acetilpiridina e mantendo em refluxo por mais uma hora. Após o término do tempo de reação foi obtido um precipitado amarelo que foi filtrado e seco. O rendimento da reação foi de 73,2% e o ponto de fusão do produto foi de 125,5-127°C. O esquema da síntese do ligante está representado na Figura 4.1.

**Figura 4.1.** Mecanismo proposto para da síntese do ligante HL<sup>1</sup>.



A síntese do complexo foi realizada com o ligante obtido (HL<sup>1</sup>) e cloreto de cobre dihidratado (CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O), utilizando a proporção 1:1 (sal:ligante), foi utilizado 1 mmol de ambos os reagentes, que foram solubilizados em 5 mL de metanol 95% cada, e o meio reacional foi deixado em refluxo por 2h para o prosseguimento da reação. Ao fim da reação, foi obtido um precipitado verde escuro que foi filtrado. Após secagem do precipitado foi realizada uma recristalização utilizando 3 mL de dimetilformamida (DMF) e após a lenta evaporação do solvente, em duas semanas foram obtidos monocristais verde-escuros adequados para a análise de difração de raio X. O rendimento da síntese do complexo foi de 80% e seu ponto de fusão 202,2-205,3°C. O esquema da síntese do complexo está representado na Figura 4.2.

**Figura 4.2.** Esquema da síntese do complexo [Cu(L<sup>1</sup>)(Cl)].



## 4.2. CARACTERIZAÇÃO

### 4.2.1. Difração de Raios X de monocristal

A elucidação das estruturas cristalinas dos compostos sintetizados foi realizada através da difração de raios X de monocristal. A partir dessa técnica foi possível observar a posição dos átomos na estrutura e determinar os ângulos e comprimentos de ligação. O equipamento utilizado é um difratômetro SMART APEX CCD (Charge Coupled Device Detector Bruker) com monocromador de grafite e fonte de radiação de molibdênio Mo-K $\alpha$  (0,71073 Å), e pertence ao Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UnB).

### 4.2.2. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho são utilizados para complementação das informações estruturais dos compostos, permitindo a identificação de grupos funcionais presentes na estrutura. O equipamento utilizado para essas análises pertence ao IQ-UnB e é um espectrofotômetro FT-IR Varian 640 e os espectros são obtidos na faixa de

4000 a  $400\text{ cm}^{-1}$ , com número de scan sendo 16 e resolução 4. Foi utilizado pastilhas de KBr preparadas na proporção de 100mg para 1mg do composto.

#### **4.2.3. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN $^1\text{H}$ ) e de Carbono (RMN de $^{13}\text{C}$ )**

O equipamento utilizado para a obtenção dos espectros de ressonância magnética é espectrômetro BRUKER Avance III HD 14T que pertence ao IQ-UnB. Com o estudo dos núcleos de C e H foi possível, a quantificação e identificação desses e com isso a técnica também complementou e auxiliou na elucidação da estrutura dos compostos. Foi utilizado DMSO- $d_6$  para o preparo da solução.

#### **4.2.4. Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta-visível (UV-Vis)**

Técnica utilizada para o estudo das transições eletrônicas que ocorrem na faixa do ultravioleta (UV) e visível (VIS). Foram preparadas soluções na concentração de  $2 \times 10^{-5}$  mol/L nos solventes MeOH e DMF. O equipamento que utilizado para essa análise pertencente ao IQ-UnB é o VARIAN Cary 5000.

#### **4.2.5. Espectrometria de massas**

Os espectros de massas permitem a análise das estruturas dos compostos sintetizados através das suas relações massa carga e fragmentações. O equipamento que utilizado pertencente ao Instituto IQ-UnB e consiste em um cromatógrafo gasoso acoplado ao espectrômetro de massas (GC-MS). As soluções dos compostos foram preparadas com concentração de  $50\mu\text{M}$  utilizando o solvente Metanol 99%, com a adição de 1 gota de ácido acético (modo positivo).

#### **4.2.6. Ponto de fusão**

A determinação do ponto de fusão auxilia na avaliação da pureza dos compostos sintetizados. O equipamento utilizado para esta técnica está presente no Laboratório de Síntese Inorgânica e Cristalografia (LASIC) localizado no IQ-UnB sendo o modelo MQAPF-302 da Micro Química.

#### **4.2.8. Cálculos computacionais**

O software CrystalExplorer foi utilizado para obtenção das imagens das superfícies de Hirshfeld, empregada para avaliar os contatos eletrostáticos presentes na estrutura dos compostos. Com auxílio do software Olex2 as estruturas dos compostos foram refinadas e elucidadas com o auxílio dos programas SHELX-97 e SHELXL-2018.

## ***5. RESULTADOS E DISCUSSÃO***

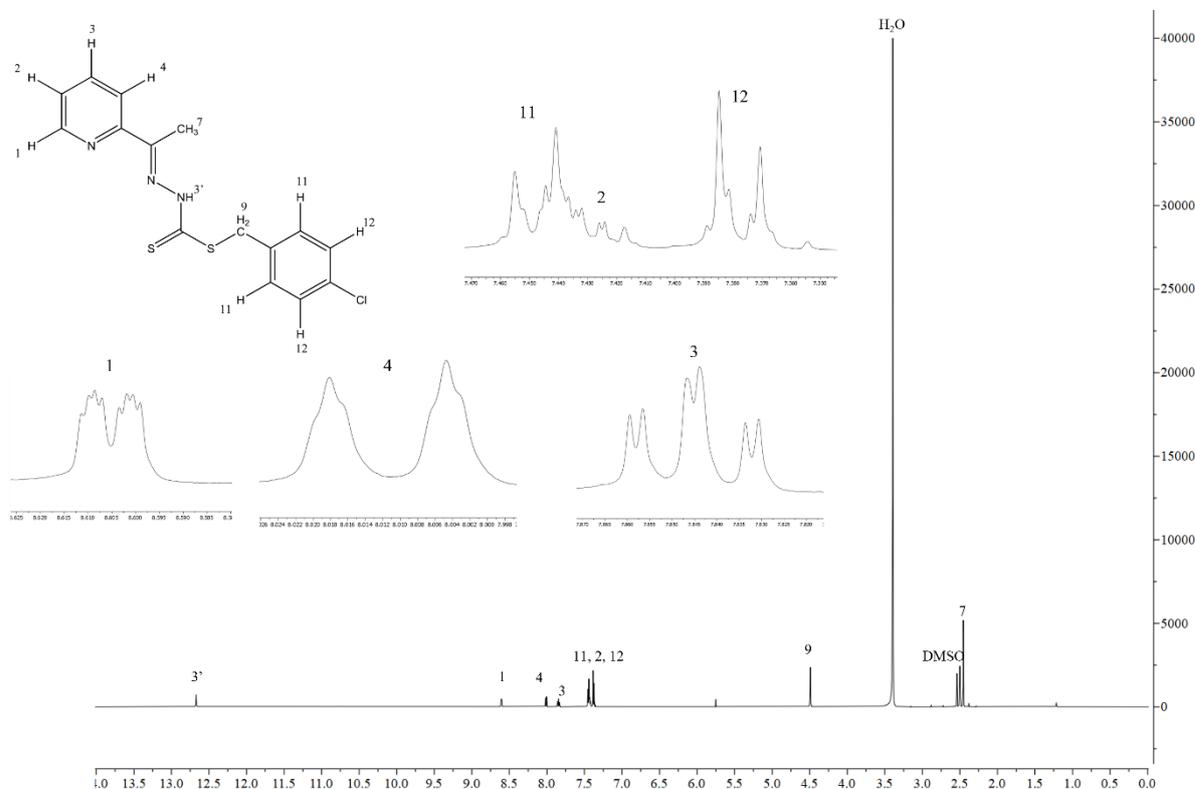
## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Serão apresentados os resultados referentes a síntese e caracterização do ligante ditiocarbazato, 2-acetilpiridina-*S-p*-clorobenzil-ditiocarbazato (HL<sup>1</sup>), e seu complexo de cobre(II), 2-acetilpiridina-*S*-clorobenzil-ditiocarbazato-cloreto de cobre(II) [Cu(L<sup>1</sup>)(Cl)]. Este complexo teve sua estrutura cristalina elucidada através da técnica de difração de raios X de monocristal e suas interações moleculares investigadas através de técnicas computacionais de superfície de Hirshfeld. O ligante HL<sup>1</sup> foi caracterizado através de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e ambos os compostos foram analisados através das técnicas de espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta-visível, espectrometria de massas e ponto de fusão.

### 5.1. Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para o ligante HL<sup>1</sup>

A análise de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foi realizada para complementar a caracterização do ligante. Os espectros encontram representados nas Figuras 5.1 e 5.2.

Figura 5.1. Espectro de RMN <sup>1</sup>H para o ligante HL<sup>1</sup>.



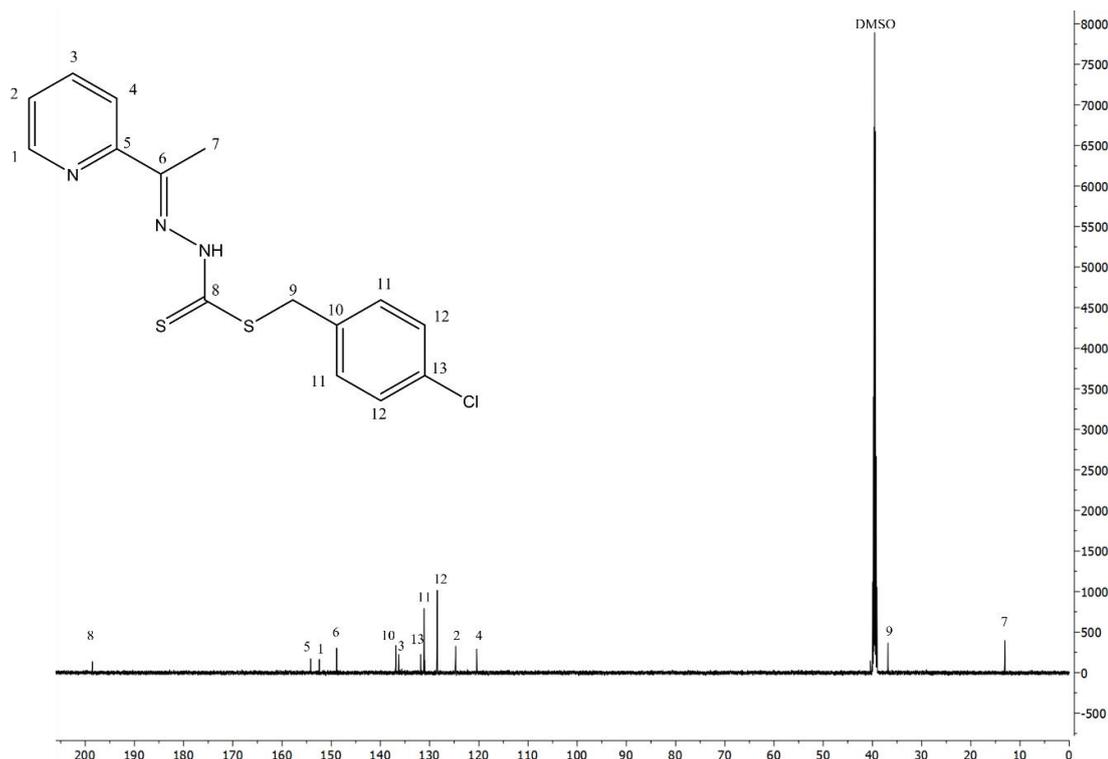
O espectro de HL<sup>1</sup> apresenta os valores de integrais e padrões de multiplicidades e constantes de acoplamento de acordo com o esperado. Os sinais mais blindados que aparecem

em 2,45 ppm e 4,49 ppm foram atribuídos aos hidrogênios H7 e H9 dos grupos CH<sub>3</sub> e CH<sub>2</sub>, respectivamente, ambos os sinais aparecem como simpletos no espectro e integram para 3 e 2, respectivamente.

Os sinais que aparecem entre 8,60 e 7,44 ppm são atribuídos aos átomos de hidrogênio dos anéis aromáticos, sinais que são geralmente mais desblindados devido ao grande campo anisotrópico gerado pelos elétrons do sistema  $\pi$  do anel. Os sinais em 7,37 ppm e em 7,44 ppm foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H11 e H12 do anel aromático *p*-dissubstituído, ambos sinais com integrais para 2 e que apresentam um padrão característico atribuído a esses anéis (PAVIA et al., 2015), o sinal de H2 aparece entre H11 e H12 um pouco sobreposto com H11, e por isso suas constantes de acoplamentos não foram calculadas. Os sinais em 8,60 ppm, 8,01 ppm e 7,84 ppm foram atribuídos aos átomos H1, H4 e H3 do anel piridínico. O sinal de H1 apresenta-se como um duplo duplo duplete com integração para 1, os valores das constantes de acoplamento foram de  $^3J_{H1-H2}$  = 4,8 Hz,  $^4J_{H1-H3}$  = 1,9 Hz e de  $^5J_{H1-H4}$  = 0,9 Hz. O sinal de H4 se apresenta como um duplete integrando para 1 e de  $^3J_{H3-H4}$  = 7,9 Hz. O sinal de H3, por sua vez, se apresenta como um triplo duplete com integração para 1 e constantes de acoplamento iguais a de  $^3J_{H2-H3}$  = 7,8 Hz, de  $^3J_{H3-H4}$  = 7,9 Hz e de  $^4J_{H1-H3}$  = 1,9 Hz. Os valores das constantes de acoplamento estão dentro dos valores esperado para um anel piridínico (PAVIA et al., 2015).

Já o sinal mais desblindado que aparece em 12,67 ppm é atribuído ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio N3 e se apresenta como um simpleto com integração 1.

**Figura 5.2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C para o ligante HL<sup>1</sup>.



O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do ligante HL<sup>1</sup> (Figura 5.9) apresenta 13 sinais de ressonância. Os sinais mais blindados se apresentam em 13,13 ppm e 36,74 ppm e são atribuídos aos carbonos C7 do grupo metila -CH<sub>3</sub> e C9 do grupo metileno -CH<sub>2</sub>. Já o sinal mais desblindado ocorre em 198,55 ppm e corresponde ao carbono do grupo tiona, C8.

Os sinais em 154,17 e 152,42 ppm são atribuídos aos carbonos do anel piridínico 5 e 1, respectivamente. O sinal em 148,87 ppm foi atribuído ao C6 da azometina. Os sinais em 136,87 ppm e 136,26 ppm são atribuídos ao C10 e C3 respectivamente.

O carbono C13 aparece em 128,3 ppm, e corresponde ao carbono do anel aromático ligado diretamente ao Cl. Os sinais em 131,79 e 131,06 correspondem a C11 e C12, respectivamente. Já os sinais 124,685 e 120,43 são relacionados ao C2 e C4.

## 5.2. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho

A análise dos espectros de Infravermelho foi realizada com o objetivo de comparar as principais bandas observadas no complexo e no ligante livre, a fim de identificar ligações formadas ou desfeitas com a coordenação do ditiocarbazato ao cobre(II). Os espectros foram obtidos na região do infravermelho médio (4000 e 400 cm<sup>-1</sup>) e as principais bandas estão listadas na Tabela 5.1.

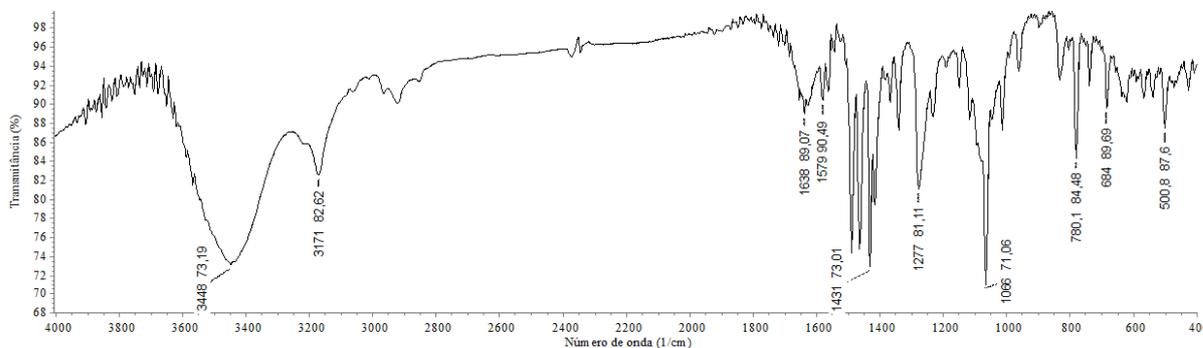
**Tabela 5.1.** Frequências de estiramento e deformação angular (em cm<sup>-1</sup>) dos modos normais de vibração selecionados para os compostos HL<sup>1</sup> e [Cu(L<sup>1</sup>)(Cl)].

	HL <sup>1</sup>	[Cu(L <sup>1</sup> )(Cl)]
$\nu(\text{N-H})$	3171	-
$\nu(\text{C=N})$	1579	1590
$\nu(\text{C=S})$	1277	-
$\nu(\text{N-N})$	1066	1035
$\nu(\text{C-S})$	780	778
$\delta(\text{Py})$	684	627

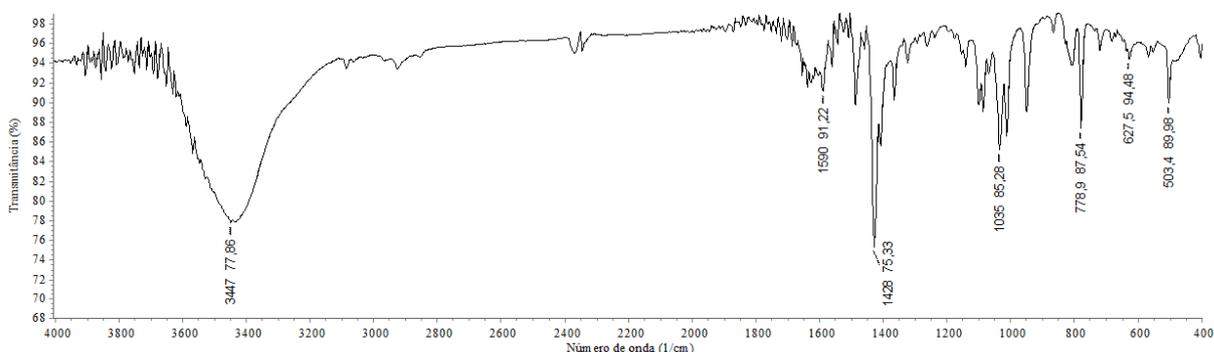
Os espectros de infravermelho para o ligante ditiocarbazato estudado apresenta as bandas  $\nu(\text{N-H})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ,  $\nu(\text{C=S})$ ,  $\nu(\text{N-N})$ ,  $\nu(\text{C-S})$  e  $\delta(\text{Py})$  também observadas em ligantes ditiocarbazatos semelhantes já reportados na literatura, como no estudo de Takjoo que apresentou o estiramento  $\nu(\text{N-H})$  em 3105 cm<sup>-1</sup>,  $\nu(\text{C=N})$  em 1609 cm<sup>-1</sup>,  $\nu(\text{C=S})$  em 1334 cm<sup>-1</sup>,  $\nu(\text{N-N})$  em 1640 cm<sup>-1</sup> (TAKJOO et al., 2011). No estudo de Cavalcante observamos as bandas  $\nu(\text{N-H})$  em 2927 cm<sup>-1</sup>,  $\nu(\text{C=N})$  em 1581 cm<sup>-1</sup>,  $\nu(\text{C=S})$  em 1309 cm<sup>-1</sup>,  $\nu(\text{N-N})$  em 1067 cm<sup>-1</sup>,  $\nu(\text{C-S})$

S) em  $790\text{ cm}^{-1}$  e  $\delta(\text{Py})$  em  $660\text{ cm}^{-1}$  (CAVALCANTE et al., 2019). Os espectros do ligante e de seu complexo estão representados nas Figuras 5.3 e 5.4, respectivamente.

**Figura 5.3.** Espectro na região do infravermelho para o ligante HL<sup>1</sup>.



**Figura 5.4.** Espectro na região do infravermelho para o complexo [Cu(L<sup>1</sup>)(Cl)].



Ao comparar o espectro do ditiocarbazato livre (HL<sup>1</sup>) com o espectro do complexo de cobre(II) observa-se o desaparecimento da banda em  $3171\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento  $\nu(\text{N-H})$ . O desaparecimento dessa banda é um indicio de ocorreu a desprotonação do ligante no átomo de N3 quando este se coordena ao íon metálico. Outra banda observada no ditiocarbazato é o  $\nu(\text{C=S})$  em  $1277\text{ cm}^{-1}$ , que desaparece no espectro do complexo, indicando que essa ligação pós complexação deixa de apresentar um caráter de ligação dupla para tornar-se simples. O desaparecimento dessas duas bandas indica que o ligante se coordena ao metal através do seu tautômero tiol, corroborando com os dados observados pela análise de difração raios X.

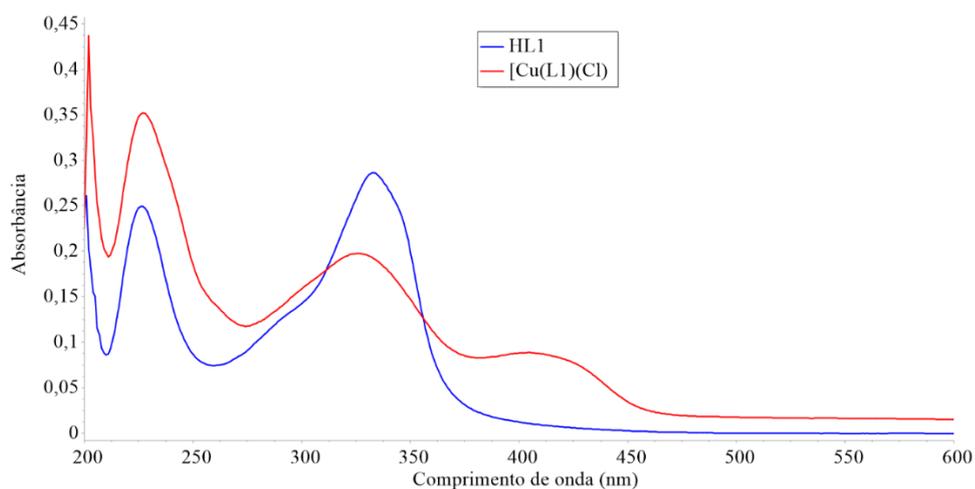
Observa-se que a banda referente ao  $\nu(\text{C=N})$ , correspondente a ligação do grupo azometínico, aumenta no espectro do complexo se comparado ao ligante livre, o valor vai de  $1579\text{ cm}^{-1}$  para  $1590\text{ cm}^{-1}$ , sendo um indicativo da ocorrência da coordenação do metal via átomo de nitrogênio azometínico. As bandas correspondentes aos estiramentos  $\nu(\text{N-N})$  e  $\nu(\text{C-S})$  e dobramento fora do plano da piridina  $\delta(\text{Py})$  apresentam valores semelhantes aos encontrados na literatura e confirmam a estrutura proposta, no estudo de Cavalcante que apresentou a caracterização de 6 novos complexos derivados de ditiocarbazatos as bandas correspondentes aos estiramentos  $\nu(\text{N-N})$ ,  $\nu(\text{C-S})$   $\delta(\text{Py})$  nos espectros dos complexos

apareceram na faixa de 1022-1069  $\text{cm}^{-1}$ , 717- 813  $\text{cm}^{-1}$  e 684-622, respectivamente (CAVALCANTE et al., 2019).

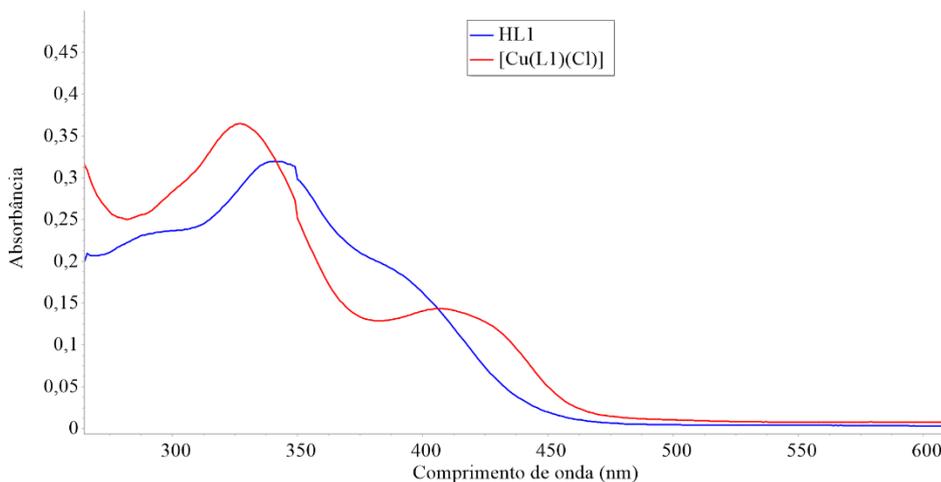
### 5.3. Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta-Visível

Os espectros de absorção molecular na região do ultravioleta-visível foram realizados para o ligante e complexo a fim de observar as transições eletrônicas presentes em ambos compostos. Para isso utilizou-se dois solventes diferentes, metanol (MeOH) e dimetilformamida (DMF) e soluções na concentração de  $2 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  para observar transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  e  $n \rightarrow \pi^*$ . Uma solução mais concentrada de  $1 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  para o complexo também foi preparada a fim de se observar a transição do tipo d-d. Os espectros de UV-vis estão representados nas Figuras 5.5 e 5.6.

**Figura 5.5.** Espectro eletrônico dos compostos HL<sup>1</sup> e [Cu(L1)(Cl)] no solvente MeOH na concentração  $2 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ .



**Figura 5.6.** Espectro eletrônico dos compostos HL<sup>1</sup> e [Cu(L1)(Cl)] no solvente DMF na concentração  $2 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ .

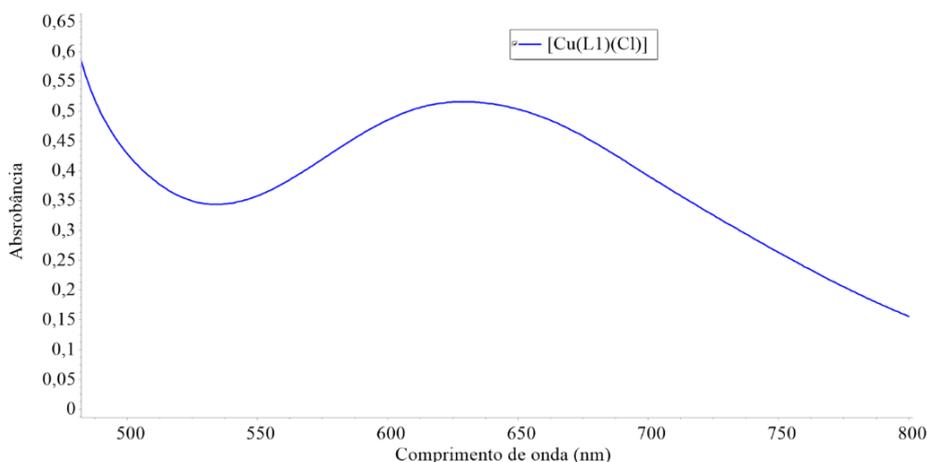


No espectro em MeOH do ligante é observada uma banda de  $\lambda_{\text{máx}}$  em 226 nm referente a transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  do anel aromático e uma banda em  $\lambda_{\text{máx}}=332$  nm que corresponde as transições  $\pi \rightarrow \pi^*$ , correspondentes às transições da fração do ditiocarbazato (TAKJOO; CENTORE, 2013). No solvente DMF o espectro também apresenta duas bandas, em 341 e 396 nm, referentes as transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  do cromóforo característico do ditiocarbazato e  $n \rightarrow \pi^*$ , relacionada a transição de elétrons dos átomos de N e S de orbitais não ligantes para o orbital  $\pi^*$  antiligante, respectivamente.

Para o complexo são observadas no solvente MeOH as duas bandas referentes as transições  $\pi \rightarrow \pi^*$ , em 236 e 326 nm, e observa-se também uma banda de transferência de carga ligante-metal em 413 nm. No solvente DMF é observada a banda em 341 nm relacionada a transição  $n \rightarrow \pi^*$  e a banda de transferência de carga em 414 nm, o surgimento dessa banda de transferência de carga de baixa intensidade também é observada nos espectros de UV-Vis realizados no estudo de Yi Gou, que sintetizou 3 complexos de cobre com ligantes ditiocarbazatos, o espectro dos três complexos de cobre apresenta o surgimento de uma banda de transferência de carga em  $\sim 414$  nm (GOU et al., 2021). É observado um deslocamento hipsocrômico (para menores comprimentos de onda) para a banda  $n \rightarrow \pi^*$ , isso ocorre devido a coordenação do átomo de cobre ao nitrogênio azometínico. Juntamente com o aparecimento da banda de transferência de carga ligante-metal em 413-414 nm, esses são indícios de ocorreu a coordenação do ligante ao átomo de cobre.

Para a identificação da banda de transição d-d, utilizou-se uma maior concentração da solução do complexo de  $2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , visto que essas transições são proibidas por Laporte (SHRIVER; ATKINS, 2003). O espectro referente a essa transição está representado na Figura 5.7 onde é possível observar a banda de transição d-d em 629 nm.

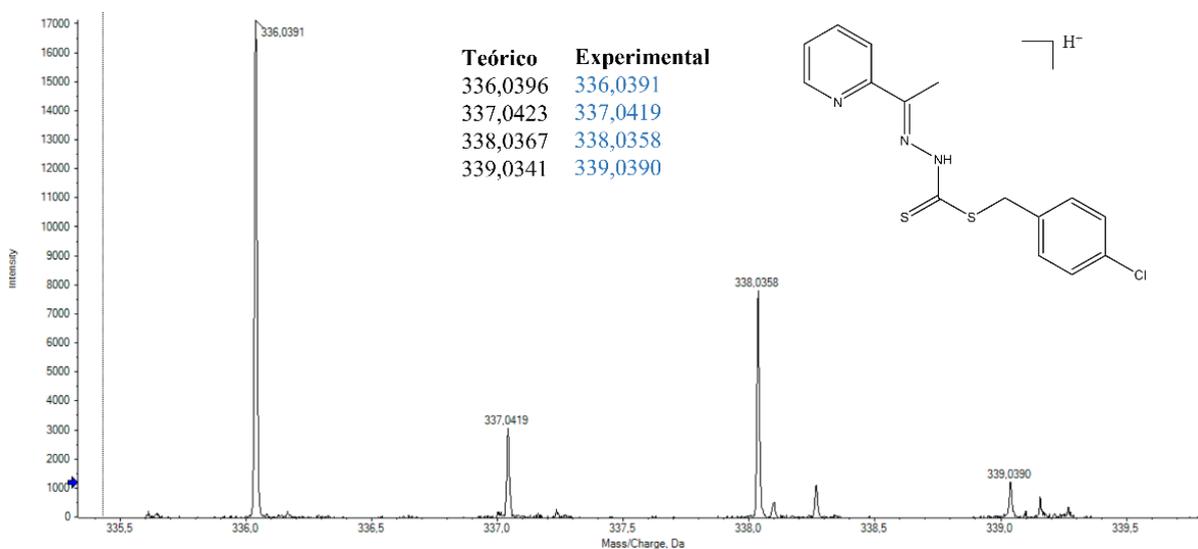
**Figura 5.7.** Espectro eletrônico do complexo  $[\text{Cu}(\text{L1})(\text{Cl})]$  no solvente DMF na concentração  $2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ .



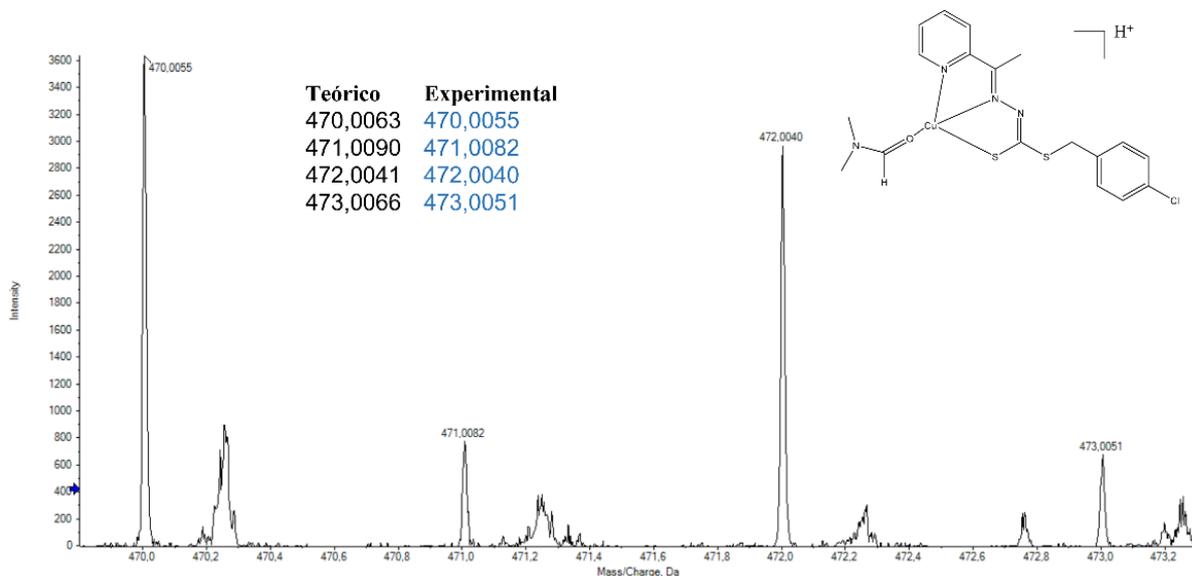
## 5.5. Espectrometria de massas- ESI(+)-MS(/MS)

Os compostos sintetizados também foram analisados através de espectrometria de massa utilizando a ionização por eletrospray no modo positivo ESI(+)-MS(/MS) a fim de avaliar as espécies presentes em solução. Foram utilizadas concentrações de 50  $\mu\text{M}$  dos compostos e a distribuição isotópica do ligante HL<sup>1</sup> e do complexo de Cu(II) estão representadas nas Figuras 5.8 e 5.9.

**Figura 5.8.** Espectro ESI(+)-MS do ditiocarbazato HL<sup>1</sup>.



**Figura 5.9.** Espectro ESI(+)-MS do complexo [Cu(L<sup>1</sup>)(Cl)].

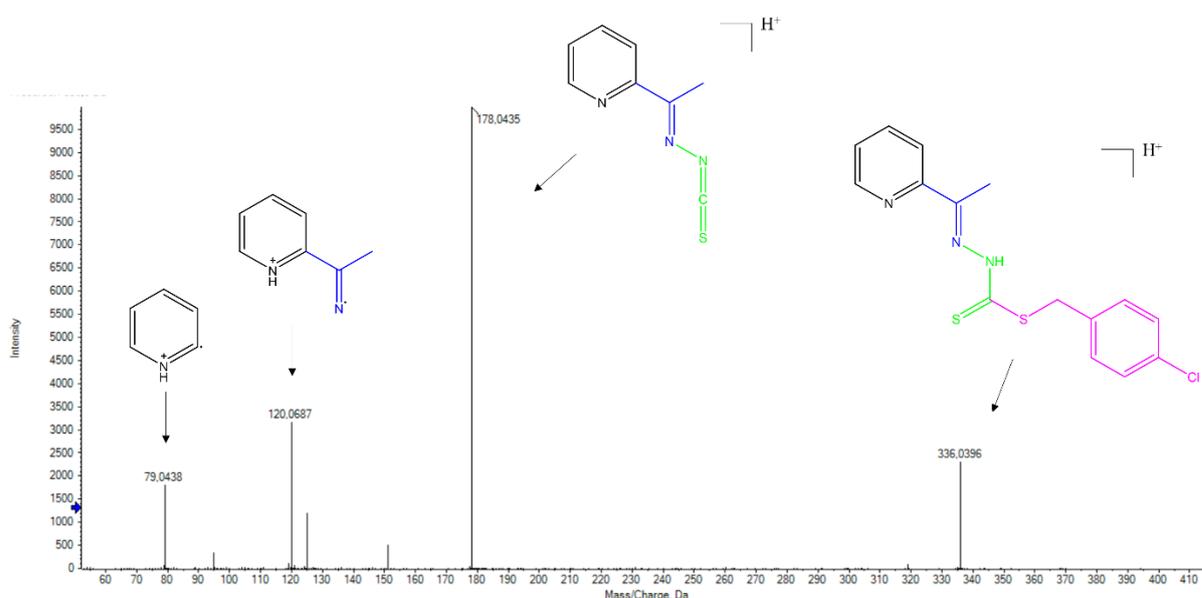


Os valores observados para a distribuição isotópica dos compostos estão de acordo com os esperados para os íons  $[M+H]^+$  (GOHLKE). Devido à baixa solubilidade dos compostos no solvente MeOH, utilizou-se 250  $\mu\text{L}$  de DMF para o preparo das soluções.

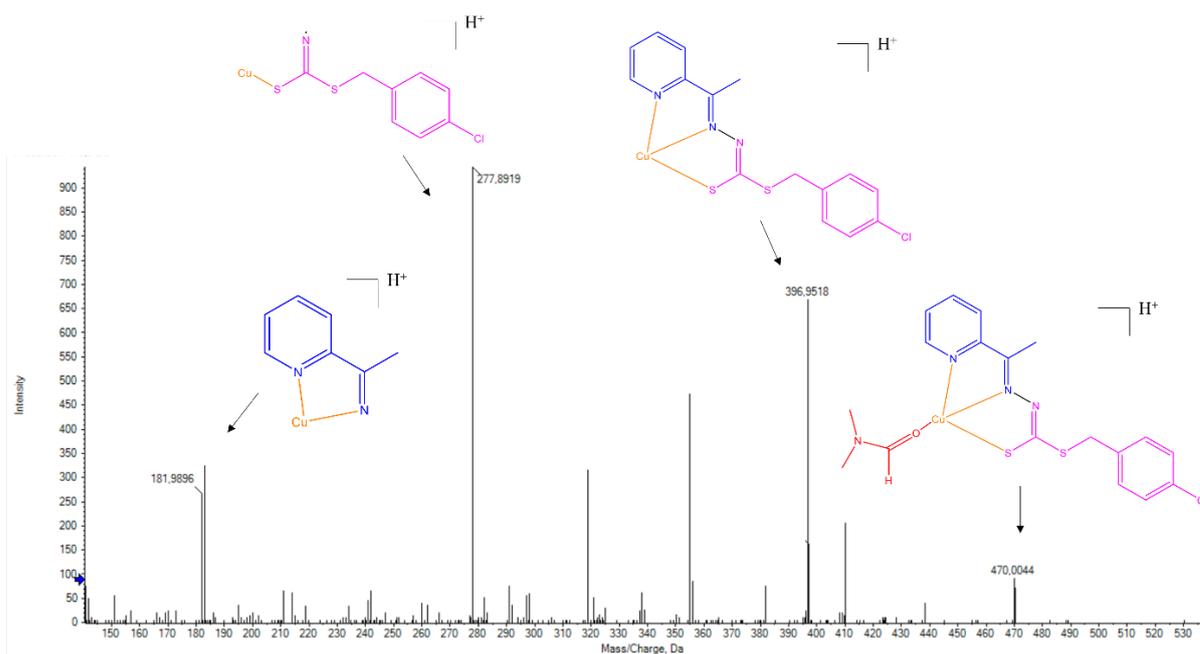
O espectro de ESI(+)-MSMS do ligante  $\text{HL}^1$  está representado na Figura 5.10. Observa-se o pico correspondente à espécie  $[M+H]^+$  em  $m/z=336,0396$ ; o pico base corresponde à  $m/z=178,0435$  e é referente a molécula pós perda do grupo *S*-clorobenzila. Outro pico que aparece é o  $m/z=120,0687$  correspondente a espécie após a perda do grupo tiocianico e o último pico em  $m/z=79,0438$  corresponde a espécie  $(\text{Py})^+$ .

Uma vez que o DMF é um solvente coordenante observou-se para o complexo a presença do íon de razão massa/carga 470,0055 referente a espécie  $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{DMF})]^+$ , em que o solvente aparece coordenado ao metal Cu(II). O espectro de ESI(+)-MSMS do complexo está representado na Figura 5.11. Observa-se o pico correspondente à espécie  $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{DMF})]^+$  em  $m/z=470,0044$  e o pico  $m/z=396,9518$  referente a perda do solvente coordenado DMF. O pico base corresponde à  $m/z=277,8919$  que é referente a molécula pós perda do grupo piridínico. Outro pico que aparece é o  $m/z=181,9896$  obtido após a perda de grupos da estrutura do ditiocarbazato.

**Figura 5.10.** Espectro ESI(+)-MSMS do ditiocarbazato  $\text{HL}^1$ .



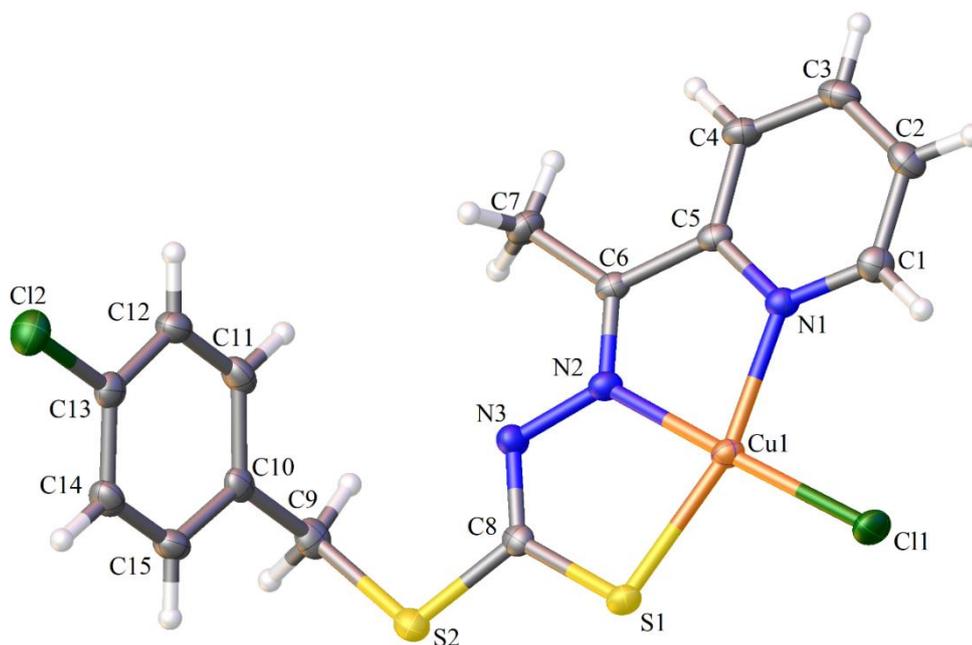
**Figura 5.11.** Espectro ESI(+)-MSMS do complexo [Cu(L<sup>1</sup>)(Cl)].



### 5.1. Caracterização química e estrutural do complexo [Cu(L<sup>1</sup>)(Cl)]

Através da técnica de raios X de monocristal pode-se observar que o complexo [Cu(L<sup>1</sup>)(Cl)] cristaliza no sistema monoclinico e grupo espacial P2<sub>1</sub>/n. A Figura 5.12 exibe a representação ORTEP obtida após o refinamento de dados cristalográficos e cálculos computacionais, todos os átomos não-hidrogenóides estão numerados.

**Figura 5.12.** Representação ORTEP do complexo [Cu(L<sup>1</sup>)(Cl)] com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade 30%.



A partir da representação da estrutura do complexo é possível observar que o átomo de Cu(II) coordena-se ao ligante HL<sup>1</sup> desprotonado através dos átomos de nitrogênio da piridina, nitrogênio azometínico e enxofre da tiocetona. Para completar a esfera de coordenação o metal também se coordena a um íon cloreto, dessa forma, apresenta um número de coordenação igual a 4 e uma geometria quadrada. Os dados cristalográficos e de refinamento da estrutura estão representados na Tabela 5.2.

**Tabela 5.2.** Dados cristalográficos da coleta de dados e refinamento do complexo [Cu(L<sup>1</sup>)(Cl)].

Fórmula molecular	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Cu
Massa Molecular (g·mol)	433,87
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub> /n
a (Å)	7,257(16)
b (Å)	16,456(4)
c (Å)	14,288(3)
α (Å)	90
β (Å)	99,898(4)
γ (Å)	90
V (Å <sup>3</sup> )	1680,9(6)
Z	4
Densidade (g·cm <sup>3</sup> )	1,714
Coefficiente linear de absorção μ (mm <sup>-1</sup> )	1,866
Região de varredura angular θ (°)	1,90 - 25,42
Índices de varredura h,k,l	-8 ≤ h ≤ 8 -19 ≤ k ≤ 19 -16 ≤ l ≤ 17
Número de reflexões coletadas	21915
Número de reflexões independentes	3094
Completeness (%)	99,9
Método de solução de estrutura	Métodos diretos
Método de refinamento	SHELXT 2014/5 (Sheldrick, 2014)
Programa de refinamento	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Número de parâmetros	209
F(000)	876

Goodness-of-fit ( $F^2$ )	0,802
Índices de discordâncias finais	$R_1= 0,0441$ $wR_2= 0,1086$
Densidade eletrônica residual ( $e \cdot \text{Å}^{-3}$ )	0,226 e -0,598

A geometria quadrada proposta para esse complexo pode ser confirmada através do cálculo do parâmetro de Okuniewski (OKUNIEWSKI et al., 2015), que pode ser calculado através da seguinte equação:

$$\tau'_4 = \frac{\beta - \alpha}{360^\circ - \theta} + \frac{180^\circ - \beta}{180^\circ - \theta}$$

Aonde o ângulo  $\theta$  é aproximadamente  $109,5^\circ$  e  $\alpha$  e  $\beta$  são os maiores ângulos do poliedro de coordenação, sendo  $\beta > \alpha$ .

A partir do valor obtido para  $\tau'_4$  a geometria do complexo pode ser determinada, onde valores de  $\tau'_4$  próximos de zero indicam uma geometria quadrada, ao passo que valores de  $\tau'_4$  mais próximos de um, uma geometria tetraédrica (OKUNIEWSKI et al., 2015). O valor de  $\tau'_4$  calculado para o complexo  $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{Cl})]$  foi de 0,0989 o que indica uma geometria quadrada levemente distorcida. Os ângulos da esfera de coordenação confirmam a pequena distorção apresentada pelo complexo, sendo os ângulos de ligação N2-Cu1-Cl1 e N1-Cu1-S1 de  $164,05(6)^\circ$  e  $176,54(6)^\circ$ , respectivamente. Na Tabela 5.3 estão listados os ângulos e comprimentos de ligação mais importantes para o complexo.

**Tabela 5.3.** Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo  $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{Cl})]$ .

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de Ligação (°)	
Cu1-Cl1	2,204(8)	Cl1-Cu1-S1	97,15(13)
Cu1-S1	2,256(8)	N1-Cu1-Cl1	98,59(6)
Cu1-N1	2,019(2)	N1-Cu1-S1	164,05(6)
Cu1-N2	1,954(2)	N2-Cu1-Cl1	176,54(6)
S1-C8	1,732(2)	N2-Cu1-S1	84,54 (7)
N3-C8	1,313(3)	N2-Cu1-N1	79,88(8)
N2-C6	1,296(3)		

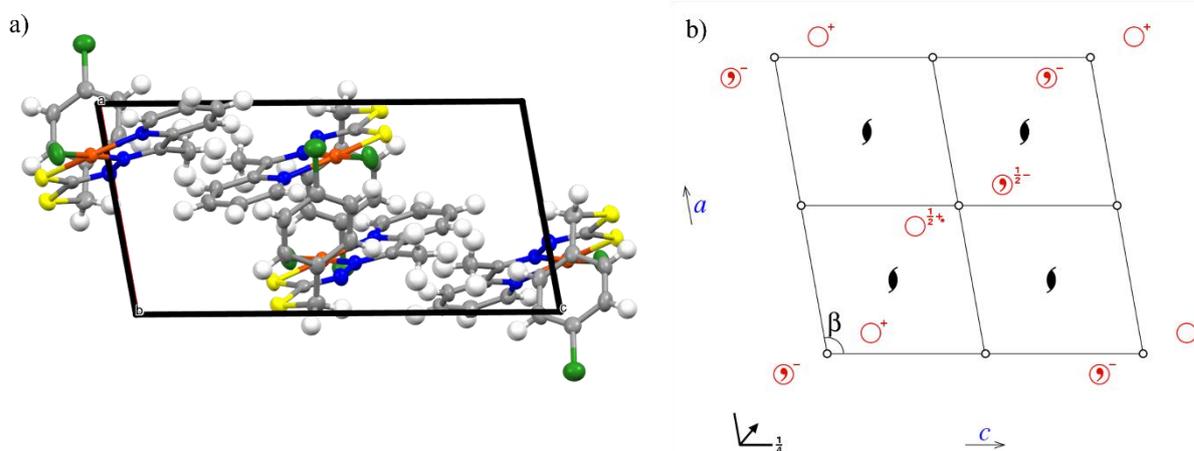
Através dos dados obtidos pela difração de raios X de monocristal também é possível observar que o ligante se coordenou ao metal através do seu isômero *E*, visto que os grupos de maior prioridade estão dispostos em lados opostos em relação a ligação C6=N2. Além disso, é possível verificar que o ligante se coordena através de seu tautômero tiol pois os comprimentos de ligação de S1-C8 de  $1,732(2)$  Å e N3-C8 de  $1,313(3)$  Å, apresentam caráter de ligação

simples e dupla, respectivamente. Em um estudo de Ananyakumari Santra e colaboradores, que elucidaram a estrutura de um complexo de Cu(II) com o ligante 2-acetilpiridina-*S-p*-metil-ditiocarbazato, que estruturalmente difere do complexo estudado neste trabalho pela presença de um grupo CH<sub>3</sub> no lugar do grupo 4-bromobenzil, foi observado esse mesmo comportamento, sendo reportado que a ligação S1-C8 apresentou comprimento de ligação de 1,737(1) Å e N3-C8 de 1,305(3) Å (SANTRA et al., 2020).

A cela unitária para o complexo [Cu(L<sup>1</sup>)(Cl)] é constituída por quatro unidades assimétricas e encontra-se representada na Figura 5.13(a). Na Figura 5.13(b) está representado a referência número 14 da *Crystallographic Space Group Diagrams and Tables* (COCKCROFT), correspondente ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial P2<sub>1</sub>/n. O grupo espacial P2<sub>1</sub>/n caracteriza-se pela presença dos elementos de simetria: centro de inversão, plano de deslizamento diagonal paralelo ao plano *bc* e eixo helicoidal 2<sub>1</sub> paralelo ao eixo *b*.

**Figura 5.13.** a) Representação da cela unitária do complexo [Cu(L<sup>1</sup>)(Cl)] no plano cristalográfico *ac*.

b) Diagrama para o grupo espacial P2<sub>1</sub>/n retirado da *Crystallographic Space Group Diagrams and Tables*.



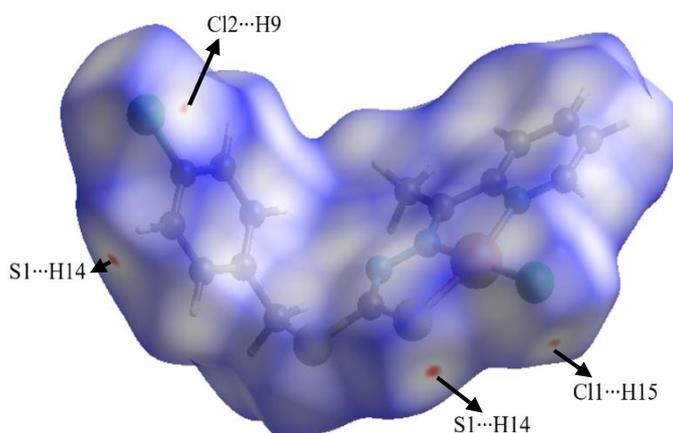
Através da elucidação da estrutura molecular do complexo também é possível observar as interações moleculares que contribuem para a formação do arranjo cristalino. São identificadas interações intermoleculares entre S1...H14 com distância de 2,963 Å, Cl2...H9 com distância de 2,892 Å e Cl1...H2 de 2,910 Å. Observa-se que essas distâncias são menores que a soma do raio de van der Waals dos átomos envolvidos, configurando a formação de interações.

## 5.6. Superfície de Hirshfeld

A superfície de Hirshfeld (HS) surgiu como uma tentativa de definir o espaço ocupado pela molécula e a densidade eletrônica do cristal em fragmentos moleculares. Tornou-se uma ferramenta importante para investigar as interações moleculares em estruturas cristalinas através de códigos de cores e gráficos de *fingerprint*. A análise da HS avalia tridimensionalmente a molécula e fornece informações acerca da topografia e interações intermoleculares auxiliando na compreensão do empacotamento da rede cristalina (SPACKMAN,2009).

Uma das principais funções presentes na HS é a  $d_{\text{norm}}$ , capaz de avaliar qualitativamente os contatos intermoleculares. Nessa função, as cores estão relacionadas com as distâncias dos contatos em relação a soma do raio de van der Waals dos átomos envolvidos nas interações, sendo que a coloração azul representa os contatos que apresentam distâncias maiores do que a soma dos raios de van der Waals dos átomos envolvido, a cor branca representa contatos com distâncias iguais a essa soma dos raios de van der Waals e por fim a cor vermelha representa os contatos aonde a distância é menor que a soma dos raios de van der Waals. A Figura 5.14 exhibe a representação do mapeamento da superfície de Hirshfeld na função  $d_{\text{norm}}$  para o complexo  $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{Cl})]$  indicando as regiões em que há interações moleculares

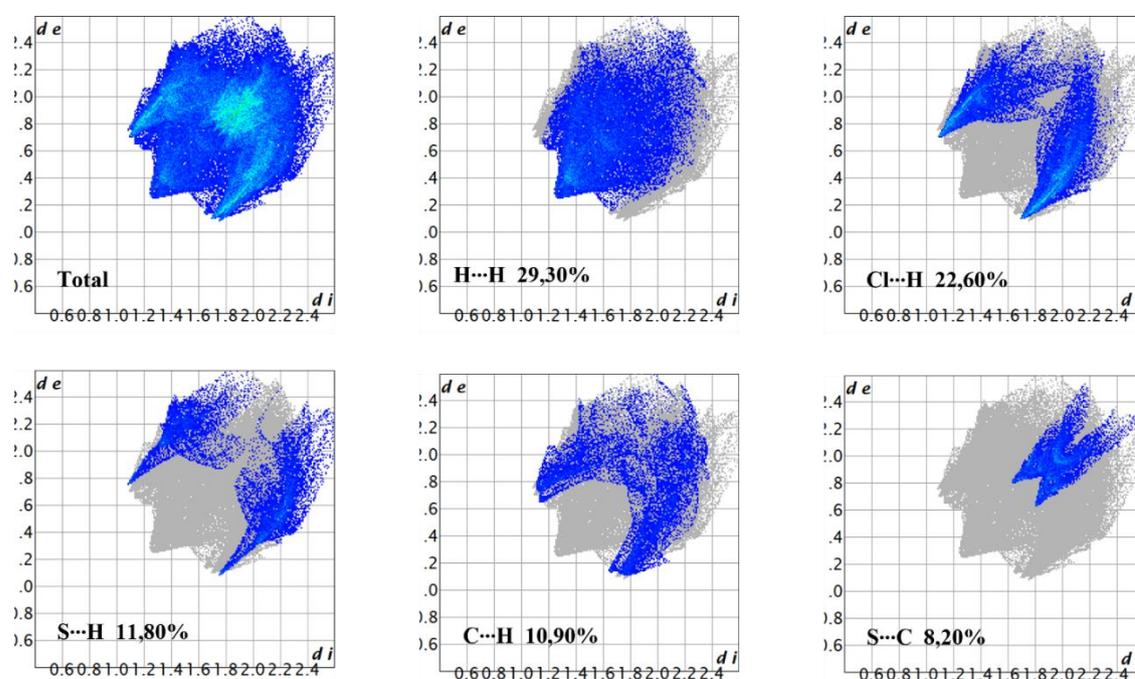
**Figura 5.14.** Superfície de Hirshfeld na função  $d_{\text{norm}}$  para o complexo  $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{Cl})]$ .



Os resultados qualitativos apresentados pela superfície de Hirshfeld corroboram com as interações propostas através da análise dos comprimentos de ligações dos dados cristalográficos, que determinou as distâncias de S1...H14 (2,963 Å), Cl2...H9 (2,892 Å) e

$\text{Cl1}\cdots\text{H2}$  (2,910 Å). Além da análise qualitativa pela função  $d_{\text{norm}}$ , também é possível uma descrição quantitativa a partir dos gráficos de impressões digitais (*fingerprint*) elaborados através da plotagem de um gráfico 2D utilizando as funções  $d_i$  e  $d_e$ , sendo  $d_e$  a distância de um ponto na superfície ao átomo mais próximo fora da superfície e  $d_i$  a distância entre um ponto na superfície ao átomo mais próximo dentro da superfície. A denominação *fingerprint* deriva do fato desses gráficos serem uma espécie de impressão digital de cada molécula, visto que cada interação irá cair em um ponto no gráfico e a distribuição dessas interações é única para cada molécula (SPACKMAN,2009). Na Figura 5.15 estão reunidos os gráficos dos contatos de maiores contribuições para a formação do retículo cristalino, além do gráfico de contatos totais, esses gráficos abrangem desde interações de natureza mais fraca, do tipo dipolo-dipolo e forças de London, representadas por exemplo pelos contatos  $\text{H}\cdots\text{H}$ ,  $\text{C}\cdots\text{H}$  a interações mais fortes como ligações de hidrogênio não usuais, como os contatos entre  $\text{S}\cdots\text{H}$ . Observa-se que as interações que representam as maiores contribuições para a formação do retículo cristalino são  $\text{H}\cdots\text{H}$  com uma contribuição 29,30 %,  $\text{Cl}\cdots\text{H}$  com 22,60% e  $\text{S}\cdots\text{H}$  com 11,8%.

**Figura 5.15.** Gráficos de impressão digital dos contatos intermoleculares gerados pela superfície de Hirshfeld para o complexo  $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{Cl})]$ .



## ***6. CONCLUSÕES E PERPECTIVAS***

## 6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Em concordância com os objetivos expostos no presente Trabalho de Conclusão de Curso, foi realizada a síntese e caracterização de dois compostos inéditos, sendo o ligante 2-acetilpiridina-*S*-clorobenzil-ditiocarbazato (HL<sup>1</sup>) e seu complexo de cobre(II), 2-acetilpiridina-*S*-clorobenzil-ditiocarbazato-cloreco(II), [Cu(L<sup>1</sup>)Cl].

O novo ligante ditiocarbazato foi caracterizado e teve sua estrutura elucidada através das técnicas de espectroscopia vibracional no infravermelho, ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, espectroscopia na região do ultravioleta visível e espectrometria de massas. A partir de sua caracterização foi possível observar seus grupos funcionais característicos e a presença de seus tautômeros tiona e tiol, quando livre e complexado, respectivamente.

As evidências da ocorrência de complexação puderam ser observadas através de análises comparativas entre ambos os compostos, ligante e complexo, onde observou-se nas análises de UV-Vis surgimento de bandas de transferência de carga ligante-metal e de transição d-d. Já na espectroscopia vibracional no infravermelho foi possível confirmar as alterações estruturais sofridas pelo ligante pós complexação com o desaparecimento de bandas características.

O novo complexo de cobre [Cu(L<sup>1</sup>)(Cl)] teve sua estrutura elucidada através da técnica de difração de raios X de monocristal, e através da determinação de comprimentos e ângulos de ligação foi possível observar o tautômero tiol adotado pelo ligante coordenado. A geometria do poliedro de coordenação foi calculada através do parâmetro de Okuniewski, que complementou os dados da análise de difração de raios X, obtendo-se uma geometria quadrada para o átomo de cobre(II). Os planos e operações de simetria presentes na cela unitária do complexo também puderam ser observados através dos dados da difração. Mais um complemento para a caracterização do composto de coordenação foi feito através da análise computacional da superfície de Hirshfeld, que determinou todos os contatos entre os átomos das moléculas do composto, além de determinar quantitativamente a contribuição desses contatos para a formação do retículo cristalino.

Dessa forma, espera-se dar continuidade ao estudo e síntese de novos complexos metálicos, com diferentes metais de transição e com o ligante 2-acetilpiridina-*S*-clorobenzil-ditiocarbazato (HL<sup>1</sup>), em um projeto de Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Química.

Sendo assim, as perspectivas futuras são:

- Complementar a caracterização dos compostos já sintetizados com a realização da técnica de análise elementar.
- Buscar rotas de obtenção de novos complexos com o ligante 2-acetilpiridina-S-clorobenzil-ditiocarbazato, utilizando sais de diferentes metais de transição.
- Com o objetivo de avaliar os potenciais de aplicação farmacológica dos compostos sintetizados, submetê-los a testes biológicos, e posteriormente transformar o atual Trabalho de Conclusão de Curso em uma dissertação de mestrado e artigo científico.

## ***7. REFERÊNCIAS***

## 7. REFERÊNCIAS

- CAVALCANTE, C. D. Q. O. et al. Solution and solid behavior of mono and binuclear zinc(ii) and nickel(ii) complexes with dithiocarbazates: X-ray analysis, mass spectrometry and cytotoxicity against cancer cell lines. **New Journal of Chemistry**, v. 43, n. 28, p. 11209–11221, 2019.
- CEPEDA, V. et al. Biochemical Mechanisms of Cisplatin Cytotoxicity. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 1, p. 3–18, 2008.
- COCKCROFT, J. K. **Crystallographic Space Group Diagrams and Tables**. Disponível em: <<http://img.chem.ucl.ac.uk/sgp/medium/014gy1.htm>>. Acesso em: 28 set. 2022.
- DA SILVA, C. M. et al. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. **Journal of Advanced Research**, v. 2, n. 1, p. 1–8, 2011.
- GALLUZZI, L. et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance. **Oncogene**, v. 31, n. 15, p. 1869–1883, 12 abr. 2012.
- GOHLKE, C. **Molecular Mass Calculator**. Disponível em: <<https://www.cgohlke.com/molmass/>>. Acesso em: 6 set. 2022.
- GOU, Y. et al. Dithiocarbazate-Copper Complexes for Bioimaging and Treatment of Pancreatic Cancer. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, n. 9, p. 5485–5499, 2021.
- GOU, Y. et al. Dithiocarbazate-FeIII, -CoIII, -NiII, and -ZnII Complexes: Design, Synthesis, Structure, and Anticancer Evaluation. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 65, n. 9, p. 6677–6689, 2022.
- HOSSAIN, A. M. S. et al. Metal complexes with ONS donor Schiff bases. A review. **Polyhedron**, v. 217, 2022.
- KELLAND, L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, n. 8, p. 573–584, 2007.
- KUDRAT-E-ZAHAN, M.; ISLAM, M. S. Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of complexes of Cu(II), Ni(II), Zn(II), Pb(II), Co(II), Mn(II), and U(VI) containing bidentate Schiff base of [S-methyl-3-(4-methoxybenzylidene)dithiocarbazate]. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 85, n. 4, p. 979–983, 2015.
- LEON, I. et al. Vanadium, Ruthenium and Copper Compounds: A New Class of Nonplatinum Metallodrugs with Anticancer Activity. **Current Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 2, p. 112–148, 2016.
- LI, M. X. et al. Synthesis, crystal structures, and biological evaluation of Cu(II) and Zn(II) complexes of 2-benzoylpyridine Schiff bases derived from S-methyl- and S-

phenyldithiocarbazates. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 106, n. 1, p. 117–125, 2012.

LIMA, F. C. et al. Synthesis, crystal structures and antimicrobial activity of dimeric copper(II) complexes with 2-hydroxyphenyl-ethylidene-dithiocarbazates. **Inorganica Chimica Acta**, v. 483, n. May, p. 464–472, 2018.

MATELA, G. Schiff Bases and Complexes: A Review on Anti-Cancer Activity. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 16, p. 1908–1917, 2020.

OKUNIEWSKI, A. et al. Coordination polymers and molecular structures among complexes of mercury(II) halides with selected 1-benzoylthioureas. **Polyhedron**, v. 90, p. 47–57, 2015.

PAVIA, D. L. et al. **Introdução à Espectroscopia**. 5<sup>a</sup> ed. Bellingham Washington: Cengage, 2015.

QIU, X. Y. et al. Synthesis, crystal structures and cytotoxic activity of mononuclear nickel(II) and dinuclear zinc(II) complexes with ligand derived from S-benzoyldithiocarbazate. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 46, p. 202–206, 2014.

ROSENBERG, B. et al. Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumor Agents. **Nature**, v. 224, p. 385–386, 1969.

ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L.; KRIGAS, T. Inhibition of Cell Division in Escherichia coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. **Nature**, v. 205, n. 5007, p. 698–699, 1965.

SANTINI, C. et al. Advances in copper complexes as anticancer agents. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 1, p. 815–862, 2014.

SANTRA, A. et al. The role of methyl and benzyl substituted dithiocarbazate of 2-acetyl pyridine for the formation of bridged dimeric and unbridged monomeric copper(II) complexes and catecholase mimetic activity of the complexes. **Polyhedron**, v. 176, p. 114277, 2020.

SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W. **Química Inorgânica**. 3<sup>a</sup> ed. [s.l.] Bookman, 2003.

SPACKMAN, M. A.; JAYATILAKA, D. Hirshfeld surface analysis. **CrystEngComm**, v. 11, n. 1, p. 19–32, 2009.

TAHA, A. et al. Spectral characterization, molecular modeling and antimicrobial studies on hydrazone metal complexes of 5-acetyl-4-hydroxy-2H-1,3-thiazine-2,6(3H)dione and S-methyl dithiocarbazate. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 130, p. 429–439, 2014.

TAKJOO, R. et al. 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.

TAKJOO, R.; CENTORE, R. Synthesis, X-ray structure, spectroscopic properties and DFT studies of some dithiocarbamate complexes of nickel(II). **Journal of Molecular Structure**, v. 1031, p. 180–185, 2013.

TOMA, H. E. **Química Bioinorgânica e Ambiental**. 1<sup>a</sup> ed. São Paulo: Edgard Blücher Ltda., 2015.

YEKKE-GHASEMI, Z. et al. Synthesis, characterization and bioactivity studies of new dithiocarbamate complexes. **New Journal of Chemistry**, v. 44, n. 21, p. 8878–8889, 2020.

ZANGRANDO, E. et al. Synthesis, characterization and bio-activity of nickel(II) and copper(II) complexes of a bidentate NS Schiff base of S-benzyl dithiocarbamate. **Inorganica Chimica Acta**, v. 427, p. 278–284, 2015.