



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

TESE DE DOUTORADO

SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL E ANÁLISE BIOLÓGICA
DE COMPLEXOS DE COBRE E NÍQUEL COM LIGANTES
DITIOCARBAZATOS

FRANCIELLE CAMPOS LIMA

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA-DF, BRASIL

2020



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

TESE DE DOUTORADO

SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL E ANÁLISE BIOLÓGICA
DE COMPLEXOS DE COBRE E NÍQUEL COM LIGANTES
DITIOCARBAZATOS

Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de Brasília, como requisito parcial
para obtencional do título de Doutora em Química.

FRANCIELLE CAMPOS LIMA

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA-DF, BRASIL

2020

Folha de aprovação

Comunicamos a aprovação da Defesa de Tese do (a) aluno (a) **Francielle Campos Lima**, matrícula nº **16/0095450**, intitulada **“SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL E ANÁLISE BIOLÓGICA DE COMPLEXOS DE COBRE E NÍQUEL COM LIGANTES DITIOCARBAZATOS”**, apresentada no (a) Auditório Azul do Instituto de Química (IQ) da Universidade de Brasília (UnB) em 24 de janeiro de 2020.

Prof.^a Dra. Claudia Cristina Gatto
Presidente de Banca (IQ/UnB)

Dr. Elon Ferreira de Freitas
Membro Titular (SEDF)

Dr. Vinner Sousa Lima
Membro Titular (INMETRO)

Prof. Dr. Ricardo Gargano
Membro Titular (IF/UnB)

Prof. Dr. Júlio Lemos de Macedo
Membro Suplente (UnB)

Em 24 de janeiro de 2020.

Dedico esse trabalho ao meu Pai Walter, que como um passarinho voou, mas que como bom pai fez tanto por mim. Deixou como sua maior herança os princípios e a lembrança que tanto me inspiram e me fazem sentir, seguir, persistir!

AGRADECIMENTOS

Sobretudo à Deus, o unigênito. Digno por me conceder todas as oportunidades, bem como perseverança e fé, que me trouxeram até aqui.

A minha orientadora Prof^a. Dra. Claudia Cristina Gatto não só por ter me acolhido nesta instituição e dado oportunidade de crescimento profissional mediado pela discussão de assuntos pertinentes a vida acadêmica, mas por ter aberto as portas da sua casa e ter me feito sentir sua filha. Foram períodos de muitas oportunidades e lições de vida, sempre realçados pela paciência, respeito, confiança e sobretudo sua digna orientação. Você de fato foi/é/será uma mãe!

A todos os colegas do Laboratório de Síntese Inorgânica e Cristalografia (LASIC) – UnB, pela receptividade e ensinamentos. Pedro e Kaká sem dúvida tornaram-se mais que irmãos científicos.

A todos os técnicos da CAIQ – UnB pela colaboração e análises realizadas.

Aos meus Pais, Walter (*in memoriam*) e Lourdes, e irmãos, Dany e Fabiano, a principal motivação. Os responsáveis pela base e princípios consolidados, a verdadeira definição de certo e errado. O verdadeiro sentido de amar.

A minha companheira Neyanne, pelas diversas vezes em que acreditou em mim quando eu mesma desacreditei. Por todo amor, paciência e vida compartilhadas. Pelo outro eu, nós!

A minha segunda família, Ana e Anilton, pelo amor incondicional.

Aos meus amigos, verdadeiramente, Bárbara, Yuri, Rafaela, Amanda, Cidoca, Ana e Maria os quais não necessitam de muito mais que isso para que saibam sua real importância.

A Universidade de Brasília, ao Instituto de Química e a todos os docentes, funcionários e tias da limpeza que de forma direta ou indireta contribuíram para esta conquista.

A CAPES e a FAPDF pelo auxílio financeiro concedido para desenvolvimento da pesquisa.

*“Você NUNCA deve ter medo do que está
fazendo quando está CERTO.”*

Marie Curie

RESUMO

Os ditiocarbazatos são compostos orgânicos que podem ser classificados como bases de Schiff, apresentando grande capacidade quelante com diversas aplicações biológicas e farmacológicas. É ampla e diversificada a quantidade de complexos metálicos derivados desses ligantes, havendo estudos que apontam a eficiência destes compostos frente a culturas de bactérias e fungos, o que incentiva ainda mais a busca por novos estudos com potencial atividade. O foco desta investigação é a síntese e a análise estrutural de ditiocarbazatos e seus complexos metálicos, bem como o estudo de suas potenciais aplicações biológicas. Dessa maneira, este trabalho descreve a síntese e a elucidação estrutural de seis compostos derivados da 2-hidroxiacetofenona ($\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$, $[\mathbf{Cu}(\mu\text{-}\mathbf{L}^1)]_2$, $[\mathbf{Cu}(\mu\text{-}\mathbf{L}^2)]_2$, $[\mathbf{Ni}(\mathbf{L}^1)\mathbf{PPh}_3]$, $[\mathbf{Ni}(\mathbf{L}^2)\mathbf{PPh}_3]$ e $[\mathbf{Ni}(\mathbf{L}^2)\mathbf{Py}]$), quatro derivados da benzilacetona ($\mathbf{H}_2\mathbf{L}^3$, $[\mathbf{Ni}(\mathbf{L}^3)\mathbf{PPh}_3]$, $[\mathbf{Ni}(\mathbf{L}^4)\mathbf{PPh}_3]$ e $[\mathbf{Ni}(\mathbf{L}^4)\mathbf{Py}]$) e sete derivados do 4,6-diacetilresorcinol ($\mathbf{H}_3\mathbf{L}^5$, $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^6$, $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^7$, $[\mathbf{Cu}(\mu\text{-}\mathbf{HL}^5)]_2$, $[\mathbf{Cu}(\mu\text{-}\mathbf{HL}^6)]_2$, $[\mathbf{Ni}(\mathbf{HL}^6)\mathbf{Py}]$ e $[\mathbf{Ni}_2(\mathbf{L}^7)(\mathbf{PPh}_3)_2]$). Todos os compostos tiveram suas estruturas caracterizadas por espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta-visível, espectroscopia por ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas à técnicas de análise elementar e ponto de fusão. Com excessão dos complexos $[\mathbf{Cu}(\mu\text{-}\mathbf{HL}^5)]_2$ e $[\mathbf{Cu}(\mu\text{-}\mathbf{HL}^6)]_2$ que apresentaram suas estruturas otimizadas por DFT, e dos ligantes $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^3$, $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^5$, $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^6$ e $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^7$, todos os demais compostos também tiveram suas estruturas resolvidas por difração de raios X de monocristal. Adicionalmente, a atividade biológica de alguns desses compostos foram avaliadas, tendo os complexos apresentando resultados promissores em comparação aos ligantes tanto frente a ação antimicrobiana como atividade antitumoral, mostrando-se seletivos e com baixas concentrações de IC_{50} .

ABSTRACT

Dithiocarbazates are organic compounds that can be classified as Schiff bases, presenting great chelating capacity with various biological and pharmacological applications. The number of metal complexes derived from these ligands is vast and diverse, containing studies that point out the efficiency of these compounds against bacterial and fungal cultures, which encourages the search for new studies with potential activity. The focus of this investigation is the synthesis and structural analysis of dithiocarbazates and their metal complexes, as well as the study of their potential biological applications. Thus, this work describes the synthesis and structural elucidation of six compounds derived from 2-hydroxyacetophenone ($\mathbf{H_2L^1}$, $[\mathbf{Cu}(\mu\text{-L}^1)]_2$, $[\mathbf{Cu}(\mu\text{-L}^2)]_2$, $[\mathbf{Ni}(\mathbf{L}^1)\mathbf{PPh}_3]$, $[\mathbf{Ni}(\mathbf{L}^2)\mathbf{PPh}_3]$ and $[\mathbf{Ni}(\mathbf{L}^2)\mathbf{Py}]$), four benzoylacetone derivatives ($\mathbf{H_2L}^3$, $[\mathbf{Ni}(\mathbf{L}^3)\mathbf{PPh}_3]$, $[\mathbf{Ni}(\mathbf{L}^4)\mathbf{PPh}_3]$ and $[\mathbf{Ni}(\mathbf{L}^4)\mathbf{Py}]$) and seven 4,6-diacetylresorcinol derivatives ($\mathbf{H_3L}^5$, $\mathbf{H_3L}^6$, $\mathbf{H_4L}^7$, $[\mathbf{Cu}(\mu\text{-HL}^5)]_2$, $[\mathbf{Cu}(\mu\text{-HL}^6)]_2$, $[\mathbf{Ni}(\mathbf{HL}^6)\mathbf{Py}]$ and $[\mathbf{Ni}_2(\mathbf{L}^7)(\mathbf{PPh}_3)_2]$). All compounds had their structures characterized by infrared vibrational spectroscopy, ultraviolet-visible molecular absorption spectroscopy, nuclear magnetic resonance spectroscopy, elemental and melting point mass spectrometry. Except for the compounds $[\mathbf{Cu}(\mu\text{-HL}^5)]_2$ and $[\mathbf{Cu}(\mu\text{-HL}^6)]_2$ which showed their structures optimized by DFT, and of the $\mathbf{H_2L}^3$, $\mathbf{H_3L}^5$, $\mathbf{H_3L}^6$ and $\mathbf{H_4L}^7$ ligands, all other compounds also had their structures resolved by single crystal X-ray diffraction. Biological activity of some of these compounds have been evaluated, with the complexes showing promising results compared to the ligands both in terms of antimicrobial action and antitumor activity, showing selective and low IC_{50} concentrations.

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE TABELAS	xix
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xxii
1. INTRODUÇÃO	2
1.1. Ditiocarbazatos	3
1.2. A Química do Cobre	11
1.3. A Química do Níquel	16
1.4. Teorias por Trás das Aplicações Biológicas	20
2. OBJETIVOS	24
3. PARTE EXPERIMENTAL	26
3.1. Materiais e Métodos	26
3.1.1. Reagentes e Solventes	26
3.2. Síntese dos Agentes Complexantes	26
3.3. Síntese dos Complexos	27
3.4. Métodos	28
3.4.1. Ponto de Fusão (p.f.)	28
3.4.2. Análise Elementar (CHN)	28
3.4.3. Difração de Raios X de Monocristal	29
3.4.4. Superfície de Hirshfeld	35
3.4.5. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (FT-IR)	35
3.4.6. Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta Visível (UV-Vis)	35
3.4.7. Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C (RMN)	36
3.4.8. Espectrometria de Massas (UHPLC-MS/MS)	36

3.4.9. Medida de Condutividade	36
3.4.10. Estudos da Teoria do Funcional da Densidade (DFT - <i>Density Functional Theory</i>)..	36
3.4.11. Estudo de atividade antibacteriana e antifungicida dos compostos derivados de ditiocarbazatos	37
3.4.12. Estudo da atividade antitumoral dos compostos derivados de ditiocarbazatos	39
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
4.1. Compostos derivados da 2-hidroxiacetofenona e cobre(II).....	42
4.1.1. Rendimento, Ponto de Fusão e Análise Elementar	43
4.1.2. Análise Estrutural do Ligante 2-Hidroxiacetofenona-S-ditiocarbazato, (H_2L^1)	44
4.1.3. Análise Estrutural dos Complexo $[Cu(\mu-L^1)]_2$ (1) e $[Cu(\mu-L^2)]_2$ (2)	48
4.1.4. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (FT-IR)	54
4.1.5. Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)	55
4.1.6. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de 1H e ^{13}C (RMN).....	58
4.1.7. Medida de Condutividade	60
4.1.8. Estudo da Atividade Antimicrobiana e Antifúngica	61
4.2. Compostos derivados da 2-hidroxiacetofenona e da benzoiacetona com níquel(II)	63
4.2.1. Rendimento, Ponto de Fusão e Análise Elementar	64
4.2.2. Análise Estrutural dos complexos (3), (4), (5), (6), (7), (8) e (9).....	66
4.2.3. Superfície de Hirshfeld	81
4.2.4. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (FT-IR)	91
4.2.5. Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)	93
4.2.6. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de 1H (RMN).....	95
4.3. Compostos derivados do 4,6-diacetilresorcinol e cobre(II).....	98
4.3.1. Rendimento, Faixa de Fusão e Análise Elementar.....	99
4.3.2. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (FT-IR)	100
4.3.3. Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)	102
4.3.4. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de 1H e ^{13}C (RMN).....	105

4.3.5. Espectrometria de Massas	109
4.3.6. Estudos Teóricos da Teoria do Funcional da Densidade (DFT)	111
4.3.6.1. Otimização da Geometria	111
4.3.6.2. Análise dos orbitais moleculares de fronteira.....	115
4.3.6.3. Análise das Distribuições de Cargas Atômicas de Mulliken	119
4.3.7. Análise da Atividade Antitumoral	119
4.4. Compostos derivados do 4,6-diacetilresorcinol e níquel(II)	122
4.4.1. Rendimento, ponto de fusão e Análise Elementar	123
4.4.2. Análise Estrutural dos Complexos (12) e (13).....	124
4.4.3. Superfície de Hirshfeld	129
4.4.4. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (FT-IR)	130
4.4.5. Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)	133
4.4.6. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H (RMN).....	134
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	139
6. REFERÊNCIAS	142
APÊNDICE	150
APÊNDICE I: OTIMIZAÇÃO DA GEOMETRIA	150
APÊNDICE II: IMAGENS ESPECTROSCÓPICAS DO INFRAVERMELHO	150
APÊNDICE III: IMAGENS OBTIDAS A PARTIR DA ESPECTROSCOPIA DE MASSAS.....	159
APÊNDICE IV: ARTIGO PUBLICADO	160

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura genérica de um ditiocarbazato.....	3
Figura 2. Esquema do equilíbrio tautomérico dos ditiocarbazatos.....	4
Figura 3. Em a) representação da estrutura cristalina e molecular do ligante 2-hidroxiacetofenona-S-benzilditiocarbazato (2-H ₂ habdc) e em b) a representação do dímero obtido através das ligações hidrogênio.....	5
Figura 4. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo [MoO ₂ (2-habdc)THF].	6
Figura 5. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo cis-[SnCl ₂ (2-habdc)dmsol].	7
Figura 6. Representação das estruturas cristalinas de [M(2-habdc)PPh ₃], sendo M = Pd(II) e Pt(II).	8
Figura 7. Representação das estruturas cristalinas do ligante HL ¹ (a) e seu complexo [Me ₂ Sn(L ¹)] (b).	9
Figura 8. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo [MoO ₂ (darbh ₂)(dmsol)].	10
Figura 9. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo [(MoO ₂) ₂ {dar(fah) ₂ }(dmsol) ₂]·0,5 H ₂ O.....	11
Figura 10. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo [Cu(hx ₂ dbm ₂ dc)].	12
Figura 11. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo [Cu(PTH ₂ ldc) ₂].	13
Figura 12. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo [(Cu(fp ₂ adc)OAc) ₂].	14
Figura 13. Representação da estrutura cristalina e molecular do polímero obtido a partir do complexo ([Cu(fp ₂ adc)Cl]) _n	14
Figura 14. Representação das estruturas cristalinas e moleculares dos complexos [Cu(px ₂ adc)Cl] em (a) e [Cu(px ₂ adc)Br] em (b).	15
Figura 15. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo [Ni(3-Hhabdc) ₂].	17
Figura 16. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo [Ni(apybbdc) ₂].	18

Figura 17. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo [Ni(Fedtc) ₂].	19
Figura 18. Representação dos efeitos antimicrobianos de Ag ⁺ por meio da interação com proteínas da membrana celular e/ou produção de espécies reativas de oxigênio. Figura adaptada de Mijndonckx et al. ⁶¹	21
Figura 19. Esquema de obtenção dos agentes complexantes derivados da 2-hidroxiacetofenona e seus complexos de cobre(II).	43
Figura 20. Projeção ORTEP do agente complexante H₂L¹ . Elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.	45
Figura 21. Representação da estrutura dimérica de H₂L¹ obtida a partir de ligações hidrogênio intermoleculares.	47
Figura 22. Projeção do conteúdo da cela unitária de H₂L¹ no plano cristalográfico bc e diagrama para o grupo espacial <i>PI</i> extraído da International Tables for Crystallography. ⁸⁴	48
Figura 23. Representação ORTEP de (1) e (2), com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.	49
Figura 24. Projeção das celas unitárias dos compostos (1) e (2) segundo o plano cristalográfico ac, seguido do diagrama referente ao grupo espacial <i>C2/c</i> extraído da International Tables for Crystallography. ⁸⁴	53
Figura 25. Espectros de absorção do agente complexante H₂L¹ em comparação com seu complexo (1) (a), do agente complexante H₂L² com seu complexo derivado (2) (b) seguidos dos espectros em soluções mais concentradas para os complexos (1) (c), (2) (d).	57
Figura 26. Espectro de RMN de ¹ H para o ligante H₂L¹	59
Figura 27. Espectro de RMN de ¹³ C para o ligante H₂L¹	59
Figura 28. Esquema de obtenção dos agentes complexantes derivados da 2-hidroxiacetofenona e benzoiacetona e seus complexos de níquel(II). R = -CH ₂ CHCH ₂ ou -CH ₂ Ph.	64
Figura 29. Projeção ORTEP do complexo (3). Elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.	66
Figura 30. Projeção ORTEP dos complexos (4) e (5). Elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.	67
Figura 31. Projeção ORTEP dos complexos (7) e (8). Elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.	68

Figura 32. Projeção ORTEP do complexo (9). Elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.	69
Figura 33. Interação $\pi\cdots\pi$ stacking do complexo (4).	73
Figura 34. Interação $\pi\cdots\pi$ stacking do complexo (5).	73
Figura 35. Cella unitária dos complexos (3), (4) e (5) no plano cristalográfico bc e diagrama extraído da International Tables for Crystallography ⁸⁴ referente ao grupo espacial <i>P1</i>	74
Figura 36. Cella unitária dos complexos (7) e (9) no plano cristalográfico ac e diagrama extraído da International Tables for Crystallography ⁸⁴ referente ao grupo espacial <i>P2₁/c</i>	75
Figura 37. Cella unitária do complexo (8) no plano cristalográfico ac e diagrama extraído da International Tables for Crystallography ⁸⁴ referente ao grupo espacial <i>P2₁/n</i>	76
Figura 38. Projeção ORTEP do complexo (6). Elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.	77
Figura 39. Poliedros de coordenação do complexo (6).	78
Figura 40. Arranjo pseudo-dimérico hexanuclear observado para o complexo (6).	81
Figura 41. Cella unitária do complexo (6) no plano cristalográfico bc e diagrama extraído da International Tables for Crystallography ⁸⁴ referente ao grupo espacial <i>P1</i>	81
Figura 42. Superfície de Hirshfeld do complexo (3) na função d_{norm} mapeado em -0,0510 no vermelho e 1,5030 no azul.	83
Figura 43. Superfície de Hirshfeld do complexo (4) nas funções d_{norm} e <i>shape index</i> , mapeado em -0,1064 no vermelho e 1,3341 no azul.	84
Figura 44. Superfície de Hirshfeld do complexo (5) nas funções d_{norm} e <i>shape index</i> , mapeado em -0,1416 no vermelho e 1,1684 no azul.	85
Figura 45. Superfície de Hirshfeld do complexo (6) na função d_{norm}	85
Figura 46. Superfície de Hirshfeld do complexo (7) na função d_{norm} mapeado em -0,1190 no vermelho e 1,4680 no azul.	86
Figura 47. Superfície de Hirshfeld do complexo (8) na função d_{norm} mapeado em -0,1024 no vermelho e 1,5424 no azul.	86
Figura 48. Superfície de Hirshfeld do complexo (9) na função d_{norm} mapeado em -0,1044 no vermelho e 1,3045 no azul.	86
Figura 49. Gráficos de impressão digital total e das principais interações do complexo (3).	87

Figura 50. Gráficos de impressão digital total e das principais interações do complexo (4).	88
Figura 51. Gráficos de impressão digital total e das principais interações do complexo (5).	88
Figura 52. Gráficos de impressão digital total e das principais interações do complexo (6).	89
Figura 53. Gráficos de impressão digital total e das principais interações do complexo (7).	89
Figura 54. Gráficos de impressão digital total e das principais interações do complexo (8).	90
Figura 55. Gráficos de impressão digital total e das principais interações do complexo (9).	90
Figura 56. Espectros de absorção do agente complexante H_2L^1 em comparação com seu complexo (3) (a), do agente complexante H_2L^2 com seus complexos derivados (4) e (5) (b), do agente complexante H_2L^2 com seu complexo derivado (6) (c), do agente complexante H_2L^3 com seu complexo derivado (7) (d) e do agente complexante H_2L^4 com seus complexos derivados (8) e (9) (e).	94
Figura 57. Espectro de RMN de 1H para o complexo (3).	95
Figura 58. Espectro de RMN de 1H para o complexo (4).	95
Figura 59. Espectro de RMN de 1H para o complexo (5).	96
Figura 60. Espectro de RMN de 1H para o complexo (6).	96
Figura 61. Espectro de RMN de 1H para o complexo (7).	96
Figura 62. Espectro de RMN de 1H para o complexo (8).	97
Figura 63. Espectro de RMN de 1H para o complexo (9).	97
Figura 64. Esquema de obtenção dos agentes complexantes derivados da 4,6-diacetilresorcinol e seus complexos de cobre(II).	99
Figura 65. Espectros de absorção do agente complexante H_3L^5 em comparação com seu complexo (10) em (a), do agente complexante H_3L^6 e seu complexo (11) em (b).	103
Figura 66. Espectros de absorção em soluções mais concentradas em DMF para os complexos (10) em (c) e (11) em (d).	104
Figura 67. Espectro de RMN de 1H para o ligante H_3L^5	105
Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C para o ligante H_3L^5	105
Figura 69. Espectro de RMN de 1H para o ligante H_3L^6	105
Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C para o ligante H_3L^6	106

Figura 71. Espectro de massas com perfil de fragmentação para o complexo (10). ...	110
Figura 72. Espectro de massas com perfil de fragmentação para o complexo (11). ...	111
Figura 73. Geometria otimizada em DFT para o ligante H₃L⁵	111
Figura 73. Geometria otimizada em DFT para o ligante H₃L⁶	112
Figura 75. Geometrias otimizadas em DFT para o complexo (10).	112
Figura 76. Geometrias otimizadas em DFT para o complexo (11).	113
Figura 77. Representação gráfica da densidade isosuperficial dos orbitais moleculares dos ligantes e complexos.	117
Figura 78. O efeito dos ditio-carbazatos e seus complexos de Cu(II) na viabilidade de células MCF-7 e PBMC. As células foram tratadas com diferentes inserções e após 24 horas de tratamento a viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio colorimétrico MTT. Os dados representam a média de três experimentos independentes ± SD. Os asteriscos (*) representam o controle e a significância estatística indicada pelos asteriscos representando valores p < 0,05.	120
Figura 79. Estruturas propostas para os agentes complexantes H₃L⁵ e H₃L⁶ e seus complexos (10) e (11).	122
Figura 80. Esquema de obtenção dos agentes complexantes derivados da 4,6-diacetilresorcinol e seus complexos de níquel(II).	123
Figura 81. Representação ORTEP de (12), com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.	124
Figura 82. Representação ORTEP de (13), com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.	125
Figura 83. Cella unitária dos complexos (12) e (13) no plano cristalográfico <i>ac</i> e diagrama extraído da <i>International Tables for Crystallography</i> ⁸⁴ referente ao grupo espacial <i>P1</i>	128
Figura 84. Superfície de Hirshfeld do complexo (12) na função d_{norm} mapeado em -0,0593 no vermelho e 1,5788 no azul.	129
Figura 85. Superfície de Hirshfeld do complexo (13) na função d_{norm} mapeado em -0,2363 no vermelho e 1,8161 no azul.	129
Figura 86. Gráficos de impressão digital total e das principais interações do complexo (12).	130
Figura 87. Gráficos de impressão digital total e das principais interações do complexo (13).	130

Figura 88. Espectros de absorção do agente complexante H₃L⁶ em comparação com seu complexo (12) e do agente complexante H₄L⁷ e seu complexo (13), respectivamente.	133
Figura 89. Espectro de RMN de ¹ H para o ligante H₄L⁷	135
Figura 90. Espectro de RMN de ¹ H para o complexo (12).	135
Figura 91. Espectro de RMN de ¹ H para o complexo (13).	135
Figura A1. Geometria otimizada em DFT para o ligante H₄L⁷	150
Figura A2. Espectro de Infravermelho para o composto H₂L¹	150
Figura A3. Espectro de Infravermelho para o composto H₂L²	151
Figura A4. Espectro de Infravermelho para o composto H₃L³	151
Figura A5. Espectro de Infravermelho para o composto H₃L⁴	151
Figura A6. Espectro de Infravermelho para o composto H₃L⁵	152
Figura A7. Espectro teórico de Infravermelho para o composto H₃L⁵	152
Figura A8. Espectro de Infravermelho para o composto H₃L⁶	152
Figura A9. Espectro teórico de Infravermelho para o composto H₃L⁶	153
Figura A10. Espectro de Infravermelho para o composto H₄L⁷	153
Figura A11. Espectro de Infravermelho para o composto (1).	153
Figura A12. Espectro de Infravermelho para o composto (2).	154
Figura A13. Espectro de Infravermelho para o composto (3).	154
Figura A14. Espectro de Infravermelho para o composto (4).	154
Figura A15. Espectro de Infravermelho para o composto (5).	155
Figura A16. Espectro de Infravermelho para o composto (6).	155
Figura A17. Espectro de Infravermelho para o composto (7).	155
Figura A18. Espectro de Infravermelho para o composto (8).	156
Figura A19. Espectro de Infravermelho para o composto (9).	156
Figura A20. Espectro de Infravermelho para o composto (10).	156
Figura A21. Espectro teórico de Infravermelho para o composto (10).	157
Figura A22. Espectro de Infravermelho para o composto (11).	157
Figura A23. Espectro teórico de Infravermelho para o composto (11).	157
Figura A24. Espectro de Infravermelho para o composto (12).	158
Figura A25. Espectro de Infravermelho para o composto (13).	158
Figura A43. Espectro de massas com perfil de fragmentação para o complexo [Cu(HL ⁵)DMF] ⁺ derivado de (10)	159

Figura A44. Espectro de massas com perfil de fragmentação para o complexo [Cu(HL⁶)DMF]⁺ derivado de (11). **159**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados da coleta de intensidades e do refinamento do ligante H_2L^1 e dos complexos (1) e (2).....	30
Tabela 2. Dados da coleta de intensidades e do refinamento dos complexos $[Ni(L^1)PPh_3]$ (3), $[Ni(L^2)PPh_3]$ (4), $[Ni(L^2)Py]$ (5) e $[(NiL^2)_3CH_3OH]$ (6).....	31
Tabela 3. Dados da coleta de intensidades e do refinamento dos complexos $[Ni(L^3)PPh_3]$ (7), $[Ni(L^4)PPh_3]$ (8) e $[Ni(L^4)Py]$ (9).....	32
Tabela 4. Dados da coleta de intensidades e do refinamento dos complexos $[Ni(HL^6)Py]$ (12) e $[Ni_2(L^7)(PPh_3)]$ (13).	34
Tabela 5. Ponto de fusão, análise elementar (CHN) e rendimento dos compostos H_2L^1 , H_2L^2 , (1) e (2) sintetizados.....	44
Tabela 6. Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o agente complexante H_2L^1 . Os desvios padrão estão representados entre parênteses.....	46
Tabela 7. Ângulos de ligação que envolvem a esfera de coordenação do átomo de Cu(II) nos complexos (1) e (2). Os desvios encontram-se entre parênteses.....	51
Tabela 8. Comprimentos de ligações selecionados para os complexos (1) e (2). Os desvios padrão estão representados entre parênteses.	52
Tabela 9. Bandas de estiramento (em cm^{-1}) dos principais modos de vibração presentes nos espectros dos agentes complexantes H_2L^1 e H_2L^2 e seus complexos (1) e (2).	54
Tabela 10. Resultados obtidos dos espectros de absorção na região ultravioleta (concentração de 2×10^{-5} mol L^{-1} para os agentes complexantes H_2L^1 e H_2L^2 e 1×10^{-3} e 2×10^{-5} mol L^{-1} para os complexos (1) e (2)), bem como os valores de $\log \epsilon$	56
Tabela 11. Concentração mínima inibitória ($\mu g mL^{-1}$) de H_2L^1 , H_2L^2 e seus complexos (1) e (2) frente as bactérias multirresistentes.....	61
Tabela 12. Concentração mínima inibitória ($\mu g mL^{-1}$) de H_2L^1 , H_2L^2 e seus complexos (1) e (2) frente aos fungos.....	62
Tabela 13. Ponto de Fusão, análise elementar (CHN) e rendimento dos compostos H_2L^1 , H_2L^2 , H_2L^3 , H_2L^4 , (3), (4), (6), (7), (8) e (9) sintetizados.	65
Tabela 14. Ângulos selecionados para os complexos (3), (4), (5), (7), (8) e (9). Os desvios padrão estão representados entre parênteses.	71
Tabela 15. Comprimentos de ligação (Å) selecionados para os ligantes H_2L^1 e H_2L^2 e seus respectivos complexos (3), (4) e (5). Os desvios padrão estão representados entre parênteses.....	71

Tabela 16. Comprimentos de ligação (Å) selecionados para o ligante H₂L⁴ e os complexos (7), (8) e (9). Os desvios padrão estão representados entre parênteses.	72
Tabela 17. Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o complexo (6). Os desvios padrão estão representados entre parênteses.	78
Tabela 18. Ângulos de ligações (°) selecionados para os dois centros de níquel quadrado planar do complexo (6). Os desvios padrão estão representados entre parênteses.	79
Tabela 19. Comprimentos de ligação (Å) selecionados para o ligante H₂L² e o complexo (6), separado por ligantes associados a cada centro metálico. Os desvios padrão estão representados entre parênteses.	80
Tabela 20. Bandas de estiramento (em cm ⁻¹) dos principais modos de vibração presentes nos espectros dos agentes complexantes H₂L¹ , H₂L¹ , H₂L³ e H₂L⁴ e seus complexos (3), (4), (5), (6), (7), (8) e (9).	91
Tabela 21. Resultados obtidos dos espectros de absorção na região ultravioleta (concentração de 2x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ para os agentes complexantes H₂L¹ , H₂L² , H₂L³ e H₂L⁴ e para os complexos (3), (4), (5), (6), (7), (8) e (9)), bem como os valores de log ε.	93
Tabela 22. Ponto de Fusão, análise elementar (CHN) e rendimento dos compostos H₃L⁵ , H₃L⁶ , (10) e (11) sintetizados.	99
Tabela 23. Resultados experimentais e <i>ab initio</i> das frequências harmônicas para os ligantes H₃L⁵ e H₃L⁶ e complexos de cobre (10) e (11) sintetizados.	102
Tabela 24. Resultados obtidos dos espectros de absorção na região ultravioleta (concentração de 2x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ para os agentes complexantes H₃L⁵ e H₃L⁶ e 1x10 ⁻³ e 2x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ para os complexos (10) e (11)), bem como os valores de log ε.	103
Tabela 25. Representação do íon molecular associado aos compostos analisados.	109
Tabela 26. Ângulos de ligação que envolvem a esfera de coordenação do átomo de Cu(II) nos complexos (1) e (2).	114
Tabela 27. Energias dos orbitais HOMO e LUMO, <i>gap</i> e parâmetro de dureza.	118
Tabela 28. A atividade citotóxica do forbol-12-miristato-13-acetato (PMA) e os compostos sintetizados são apresentados como a concentração de inibição que causa uma diminuição de 50% no crescimento celular (IC ₅₀), em μM (95% CI), tratado por 24 horas em concentrações o intervalo de 0,2 a 200 e o índice de seletividade (SI) contra células cancerosas (MCF-7) e normais (PBMC). (média ± erro padrão da média).	121
Tabela 29. Ponto de Fusão, análise elementar (CHN) e rendimento dos compostos H₃L⁶ , H₄L⁷ , (12) e (13) sintetizados.	123

Tabela 30. Ângulos ($^{\circ}$) envolvidos na esfera de coordenação dos complexos (12) e (13).	126
Tabela 31. Comprimentos de ligações selecionados para os complexos (12) e (13) em comparação com os resultados obtidos de forma teórica para os ligantes H_3L^6 e H_4L^7 , respectivamente. Os desvios padrão estão representados entre parênteses.	127
Tabela 32. Bandas de estiramento (em cm^{-1}) dos principais modos de vibração presentes nos espectros dos agentes complexantes H_3L^7 e H_4L^7 e seus complexos (12) e (13).	131
Tabela 33. Resultados obtidos dos espectros de absorção na região ultravioleta (concentração de $2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ para os agentes complexantes H_3L^6 e H_4L^7 e para os complexos (10) e (11)), bem como os valores de $\log \epsilon$	133

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

2-H ₂ habdc	2-Hidroxiacetofenona-S-benzilditiocarbazato
3-H ₂ habdc	3-Hidroxiacetofenona-S-benzilditiocarbazato
Acac	Acetilacetato
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i> (Coleção de cultura do tipo americana)
ATP	Adenosina trifosfato
CHN	Análise Elementar de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio
CLSI	<i>Clinical & Laboratory Standards Institute</i> (Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais)
CT-DNA	DNA de timo de bezerro
[Cu(μ-L ¹)] ₂ (1)	<i>bis</i> (μ-oxo)2-hidroxiacetofenona-S-alilditiocarbazato-cobre(II)
[Cu(μ-L ²)] ₂ (2)	<i>bis</i> (μ-oxo)2-hidroxiacetofenona-S-benzilditiocarbazato-cobre(II)
[Cu(μ-HL ⁵)] ₂ (10)	<i>bis</i> (μ-fenoxo) 4,6-diacetilresorcinol-S-alilditiocarbazato-cobre(II)
[Cu(μ-HL ⁶)] ₂ (11)	<i>bis</i> (μ-fenoxo) 4,6-diacetilresorcinol-S-benzilditiocarbazato-cobre(II)
(d)	Dupleto
δ _H	Deslocamento Químico para o Hidrogênio
δ _C	Deslocamento Químico para o Carbono
DAR	4,6-Diacetilresorcinol
darbh _z	4,6-Diacetilresorcinol bis(benzilhidrazona)
dar(fah)	4,6-Diacetilresorcinolbenzilhidrazona
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EB-CT-DNA	Complexo de DNA de timo de bezerro com brometo de etídio
FT-IR	Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho
GAP	Espaço no qual representa a diferença entre o HOMO e LUMO

H ₂ L ¹	2-Hidroxiacetofenona-S-alilditiocarbazato
H ₂ L ²	2-Hidroxiacetofenona-S-benzilditiocarbazato
H ₂ L ³	Benzoilacetona-S-alilditiocarbazato
H ₂ L ⁴	Benzoilacetona-S-benzilditiocarbazato
H ₂ damobdc	Diacetilmonoxima-S-benzilditiocarbazato
H ₃ L ⁵	4,6-Diacetilresorcinol-S-alilditiocarbazato
H ₃ L ⁶	4,6-Diacetilresorcinol-S-benzilditiocarbazato
H ₄ L ⁷	4,6-Diacetilresorcinol bis(S-benzilditiocarbazato)
Hapybbdc	Acetilpiridina-S-bromobenzilditiocarbazato
HFedtc	S-benzil-N-(ferrocenil)metilenoditiocarbazato
HeLa	Linhagem celular de tumor uterino
Hfpadc	2-Formilpiridina-S-alilditiocarbazato
Hfpmdc	2-Formilpiridina-S-metilditiocarbazato
Hhxdbbdc	2,5-Hexanodiona-bis-(S-benzilditiocarbazato)
Hhxdbmdc	2,5-Hexanodiona-bis-(S-metilditiocarbazato)
HOMO	Orbital molecular ocupado de maior energia
Hptlhxdc	p-toluil-S-hexilditiocarbazato
HSA	Albumina de soro humano
Hz	Hertz
IC ₅₀	Média (50%) de inibição de um composto
J	Constante de Acoplamento
³ J	Constante de Acoplamento em <i>orto</i>
⁴ J	Constante de Acoplamento em <i>meta</i>
⁵ J	Constante de Acoplamento em <i>para</i>
LMCT	Ligand to Metal Charge Transfer (Transferência de Carga Ligante-Metal)
LUMO	Orbital molecular desocupado de menor energia
(m)	Multiplete
MCF7	Linhagem celular de câncer de mama
MIC	Minimal Inhibitory Concentration (Concentração mínima inibitória)
NCTC	National Collection of Type Cultures (Coleção Nacional de Culturas)

[Ni(L ¹)PPh ₃] (3)	(2-hidroxiacetofenona-S- alilditiocarbazato)trifenilfosfiníquel(II)
[Ni(L ²)PPh ₃] (4)	(2-hidroxiacetofenona-S- benzilditiocarbazato)trifenilfosfiníquel(II)
[Ni(L ²)Py] (5)	(2-hidroxiacetofenona-S- benzilditiocarbazato)piridinaníquel(II)
[(NiL ²) ₃ CH ₃ OH] (6)	<i>bis</i> (μ-tiol) <i>tris</i> (μ-fenoxo) 2-hidroxiacetofenona-S- benzilditiocarbazoníquel(II)
[Ni(L ³)PPh ₃] (7)	(benzoilacetona-S- alilditiocarbazato)trifenilfosfiníquel(II)
[Ni(L ⁴)PPh ₃] (8)	(benzoilacetona-S- benzilditiocarbazato)trifenilfosfiníquel(II)
[Ni(L ⁴)Py] (9)	(benzoilacetona-S-benzilditiocarbazato)piridinaníquel(II)
[Ni(HL ⁶)Py] (12)	(4,6-Diacetilresorcinol-S- benzilditiocarbazato)piridinaníquel(II)
[Ni ₂ (L ⁴)(PPh ₃) ₂] (13)	4,6-Diacetilresorcinol-bis(-S- benzilditiocarbazato)trifenilfosfiníquel(II)
PBMC	Célula mononuclear do sangue periférico
p.f.	Ponto de Fusão
PMA	Forbol-12-miristato 13-acetato
pUC18	Plasmídeo
pxadc	Piridoxal-S-alilditiocarbazato
RNA	Ácido ribonucleico
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
S-180	Células tumorais de Sarcoma
(s)	Singleto
(t)	Tripleto
TcOYE	Flavoproteína de <i>Trypanossoma cruzi</i>
THF	Tetrahidrofurano
UFC	Unidades Formadoras de Colônia
UV-Vis	Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta Visível
v	Estiramento ou Deformação Axial

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A Química Inorgânica Medicinal tem caráter interdisciplinar e objetiva o estudo das funções, do metabolismo e de aplicações de íons inorgânicos e seus complexos em sistemas biológicos, correlacionando a atividade biológica com um sistema inorgânico.¹

É amplamente conhecido que os íons metálicos desempenham um papel essencial tanto no crescimento, como no metabolismo de sistemas vivos. O reconhecimento da importância de metais em sistemas biológicos começou no início de 1960, embora fosse conhecida desde a década de 1930, quando já era sabido que os metais constituíam enzimas e proteínas, como na hemoglobina, citocromos e na primeira enzima urease cristalizada.²

Dörr e Meggers³ reforçaram a concepção de que complexos de metais de transição são importantes constituintes de uma infinidade de moléculas funcionais. Em tais agregados, o íon metálico tem um papel muitas vezes estrutural e orienta os ligantes para proporcionar a forma complementar a um sistema de ligação de proteínas alvo, na forma de sondas, suportes de moléculas que atuam como macromoléculas, permitindo a descoberta de atividades, ou ainda a funcionalização das mesmas quando presentes em um meio biológico.^{3,4}

Entre os elementos na tabela periódica, os metais de transição são considerados os mais versáteis em termos de suas aplicações relacionadas ao progresso humano. Recentemente, esses elementos têm encontrado uma ampla gama de aplicações, que vão desde indústrias aeroespacial e eletrônicas à saúde.⁵

Inúmeras atividades biológicas exercidas por íons metálicos têm estimulado o desenvolvimento de fármacos à base de metais. Compostos inorgânicos, já vinham sendo ministrados contra algumas enfermidades,^{6,7} no entanto de forma bem limitada devido à escassez de conhecimento acerca da atividade dos mesmos, bem como os altos índices de intoxicação associados à sua utilização. Somente no início do século XX, com a descoberta da aplicação de substâncias derivadas de arsênio para o tratamento de sífilis e posteriormente com a descoberta das propriedades terapêuticas do complexo *cis*-diaminodicloretoplatina(II) [Pt(NH₃)₂Cl₂], conhecido como cisplatina, por Rosenberg e colaboradores em 1965,⁸ que o interesse no desenvolvimento de fármacos à base de metais tomou significativa proporção, impulsionando a pesquisa científica.^{9,10}

Atualmente, existe uma vasta gama de fármacos a base de complexos metálicos sendo utilizados, tanto no diagnóstico quanto no tratamento de várias doenças.¹¹⁻¹⁸ Há

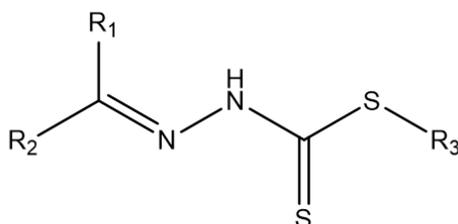
uma diversidade de compostos inorgânicos que se mostram mais eficientes que os ligantes na sua forma livre e suas aplicações medicinais¹⁹ abrangem desde inibidores enzimáticos, agentes de contraste,^{20,21} atividade antimicrobiana,²²⁻²⁴ artrite,²⁵ à tratamento de câncer.²⁶⁻²⁹

Com a finalidade de encontrar terapias que sejam eficientes para as mais diversas ocorrências inflamatórias, infecciosas, e para contornar a ineficiência dos tratamentos convencionais e a forma de resistência dos microrganismos pelos fármacos, pesquisadores têm se dedicado ao estudo de novos metalofármacos. No entanto, nos últimos anos o que se observa é um crescimento vertiginoso nos casos de resistência aos antibióticos, em uma taxa em que o desenvolvimento de novos agentes antibacterianos não tem acompanhado. Diante disso, é necessário desenvolver novos antibióticos, de preferência com novos mecanismos de ação, que não sejam reconhecidos pelas bactérias, e é justamente este fato que tem feito com que a química bioinorgânica e química medicinal tomem grandes proporções na atualidade.

Partindo dessa motivação, os ditiocarbazatos e seus complexos metálicos têm ocupado um papel importante no desenvolvimento da química bioinorgânica. A crescente busca por alternativas terapêuticas eficazes tem contribuído para o avanço das pesquisas no sentido de se obter cada vez mais compostos com atividades potencializadas contra uma diversificada gama de enfermidades.

1.1. Ditiocarbazatos

Os ditiocarbazatos (Figura 1) são bases de Schiff que apresentam considerável importância na química de coordenação, bem como interesse biológico, uma vez que as suas propriedades podem ser facilmente moduladas pela introdução de diferentes substituintes e posterior coordenação a metais.^{30,31}



$R_1, R_2, R_3 = \text{H, grupos alquila ou arila}$

Figura 1. Estrutura genérica de um ditiocarbazato.

O processo sintético para obtenção de bases de Schiff ocorre através de uma reação de condensação entre uma amina e uma cetona ou aldeído em meio ácido, básico ou neutro, sendo que há uma maior propensão de acontecer de forma mais efetiva se o meio estiver em pH ácido.

Os ditiocarbazatos em geral apresentam átomos de enxofre que possuem pares de elétrons isolados capazes de serem compartilhados com cátions metálicos. Uma vez que estes compostos possuem tanto átomos de nitrogênio duros, como átomos doadores de enxofre macios, eles são capazes de se coordenar com uma vasta gama de íons metálicos, resultando em compostos de coordenação com propriedades físico-químicas peculiares e aplicações biológicas potencializadas. Adicionalmente, a presença desses grupos doadores de elétrons promove a deslocalização eletrônica ao longo da cadeia do ditiocarbazato e propicia a coexistência de um equilíbrio tiona-tiol entre as suas formas tautoméricas tiona e tiol (Figura 2).^{30,32,33}

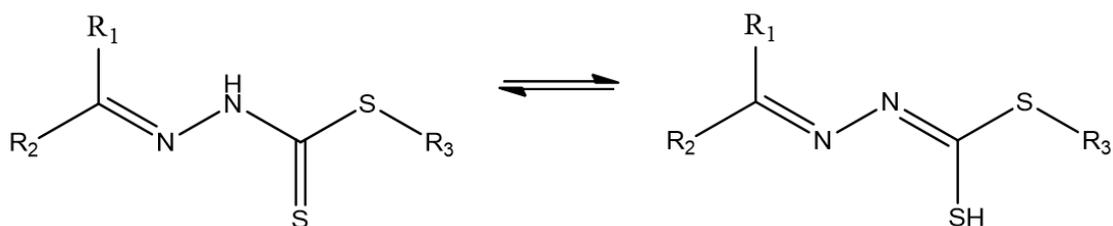


Figura 2. Esquema do equilíbrio tautomérico dos ditiocarbazatos.

A maioria das bases de Schiff derivadas de grupos S-alkil/aryl são hidrofóbicas e seus complexos revelam aplicações potencialmente promissoras.³⁴ De fato, a reação de ditiocarbazatos com diferentes aldeídos e cetonas leva a agentes complexantes com propriedades doadoras modificadas, trazendo geometrias de coordenação variáveis em complexos metálicos, característica que também afeta a bioatividade desses compostos, seja atividade antibacteriana,³³ antitumoral,^{35,36} interação com DNA e motilidade celular,³⁷ bem como, atividades anti-inflamatórias e analgésicas.³⁰

Em 2015, Biswal e colaboradores³⁸ apresentaram estudos de caracterização estrutural e aplicação microbiológica do agente complexante ditiocarbazato derivado de 2-hidroxiacetofenona (2-H₂habdc), projeção estrutural representada na Figura 3a, e complexos de molibdênio provenientes desse ligante.

Este agente complexante pertence ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial P2₁/n e atua normalmente como um ligante aniônico tridentado. A disposição

espacial do agente complexante permite que exista ligações hidrogênio usuais, sendo duas de natureza intramolecular, O(1)–H(1)⋯N(1) e O(1)–H(1)⋯S(2), estabilizando sua estrutura a partir da obtenção de anéis de cinco e seis membros. A outra ligação de natureza intermolecular, N(2)–H(22)⋯S(1), desempenha um papel importante no empacotamento cristalino, propiciando a estabilização no arranjo estrutural por meio da formação de um dímero centrossimétrico, conforme evidenciado na Figura 3b.

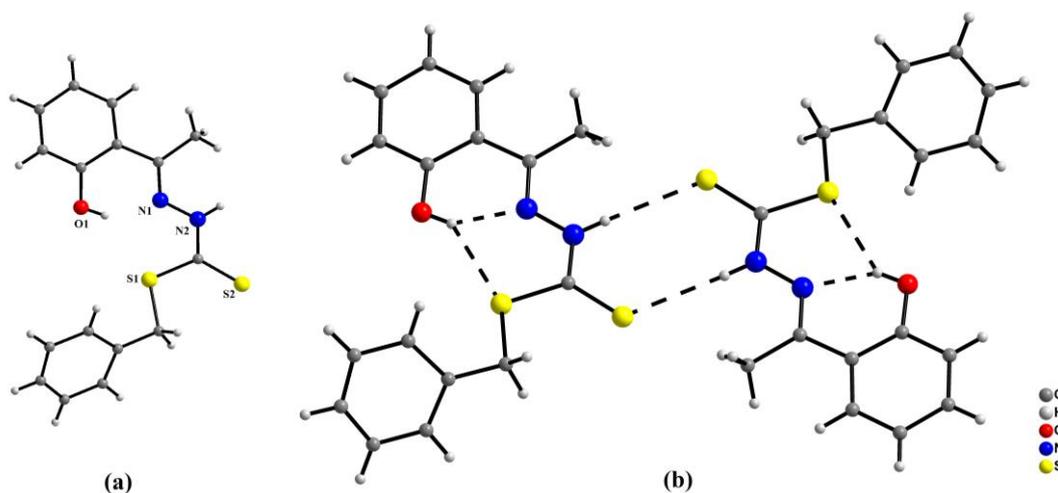


Figura 3. Em a) representação da estrutura cristalina e molecular do ligante 2-hidroxiacetofenona-S-benzilditiocarbazato (**2-H₂habdc**) e em b) a representação do dímero obtido através das ligações hidrogênio.

Os complexos foram obtidos através da reação do ligante 2-hidroxiacetofenona-S-benzilditiocarbazato (2-H₂habdc) com MoO₂(acac)₂ e uma base de Lewis monodentada (B) formando complexos *cis*-dioxo Mo(VI) do tipo [MoO₂(2-habdc)B] (sendo B = tetraidrofurano (THF), 1-metilimidazol, 1-alilimidazole, γ -picolina ou piridina).

A coordenação do centro metálico em todos os complexos apresentados tem o ditiocarbazato atuando como ligante dianiônico tridentado, coordenando-se ao íon molibdênio(IV) por meio dos seus átomos doadores *ONS*, conforme complexo [MoO₂(2-habdc)THF] representado na Figura 4. A exemplo do que é apresentado, todos os complexos sintetizados são neutros, com o metal inserido em uma geometria de coordenação octaédrica distorcida, sendo a diferença marcante entre os complexos apresentados na posição com que cada ligante se dispõe em torno do centro metálico.

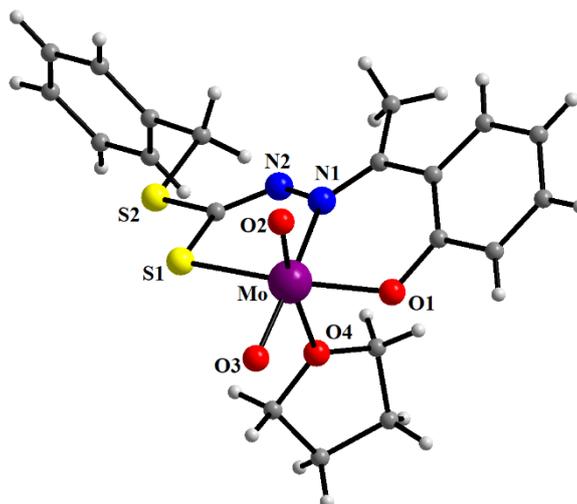


Figura 4. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo $[\text{MoO}_2(2\text{-habdc})\text{THF}]$.

Adicionalmente a síntese e caracterização estrutural, um estudo de suscetibilidade biológica foi realizado.³⁸ Todos os compostos foram avaliados frente a cepas de bactérias Gram-positivas e negativas e ainda uma linhagem de leveduras. Os resultados da análise antimicrobiana dos compostos mostraram, de modo geral, atividade moderada para todos os compostos frente a todas as cepas de bactérias e fungos. Entretanto, o complexo o qual teve como base de Lewis a piridina foi o que apresentou a menor atividade comparada aos demais compostos.

Partindo do mesmo agente complexante, 2-H₂habdc, Sousa e colaboradores³⁹ apresentam dois complexos de Sn(IV), $[\text{Sn}(2\text{-habdc})_2]$ e *cis*- $[\text{SnCl}_2(2\text{-habdc})(\text{dmsO})]$, que tiveram suas estruturas elucidadas por meio de técnicas de análise elementar CHN, FT-IR, RMN (¹H, ¹³C), espectroscopia Mössbauer de ¹¹⁹Sn e difração de raios X.

Os compostos cristalizam-se no sistema monoclinico e grupo espacial C2/c para $[\text{Sn}(2\text{-habdc})_2]$ e P2₁/c para $[\text{SnCl}_2(2\text{-habdc})\text{dmsO}]$. Em ambos os complexos, o Sn(IV) apresenta uma geometria octaédrica distorcida, coordenando-se ao ligante tiolato desprotonado (2-habdc) coordenado através dos átomos ONS. Enquanto o complexo $[\text{Sn}(2\text{-habdc})_2]$ adota um empacotamento cristalino com moléculas neutras discretas, com seus dois ligantes adotando um arranjo meridional que é favorecido devido à planaridade requerida do sistema conjugado, o complexo *cis*- $[\text{SnCl}_2(2\text{-habdc})\text{dmsO}]$ adota uma configuração em que o ligante ditiocarbazato e o DMSO não estão coplanares entre si e os íons cloreto estão em posição *cis*, conforme representado na Figura 5.

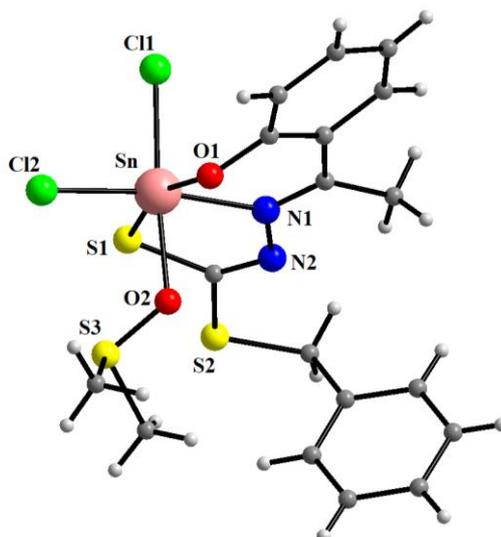


Figura 5. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo *cis*-[SnCl₂(2-habdc)dmsol].

As evidências da coordenação do ligante ao centro metálico são observadas por meio da variação dos comprimentos de ligação dos principais átomos envolvidos na esfera de coordenação, comparados antes e depois da reação de complexação. Assim, o alongamento das ligações C(9)–S(1), C(7)–N(1), C(1)–O(1) e o encurtamento da N(1)–N(2) realça a formação dos complexos.

Adicionalmente, no espectro de infravermelho, as evidências mais contundentes de que houve a formação destes complexos é o desaparecimento das bandas $\nu(\text{O-H})$ e $\nu(\text{N-H})$, mostrando a coordenação na forma do tautômero tiolato e o deslocamento das bandas $\nu(\text{C-O})$, $\nu(\text{C=N})$ e $\nu(\text{C=S})$ para um número de onda menor no espectro, mostrando um enfraquecimento destas ligações ao se coordenar ao centro metálico. Os espectros de *Mössbauer* dos complexos revelaram que ambos apresentam similaridade entre si, possuindo deslocamento de isômero e divisão quadrupolo.

Ainda sobre agentes complexantes derivados de 2-hidroxiacetofenona, em 2010 Maia e colaboradores⁴⁰ publicaram a síntese e caracterização de complexos neutros do tipo [M(2-habdc)(PPh₃)], onde M = Pd ou Pt, com uma abordagem frente a atividade anti-*Trypanosoma cruzi*.

A Figura 6 mostra dois dos complexos sintetizados pelos autores, sendo a diferença entre eles identificada no centro de coordenação, bem como no substituído do ligante.

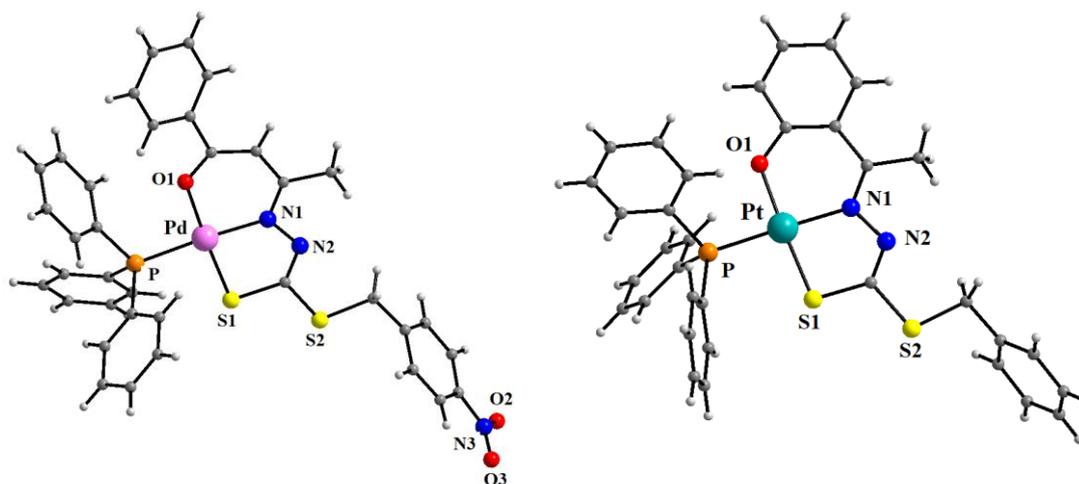


Figura 6. Representação das estruturas cristalinas de $[M(2\text{-habdc})PPh_3]$, sendo $M = Pd(II)$ e $Pt(II)$.

Todos os complexos apresentados neste artigo apresentam uma geometria quadrado planar distorcida para os centros metálicos, com o metal coordenado ao ligante dianiônico e atuando como tridentado através dos átomos de nitrogênio da azometina, oxigênio do fenolato e o enxofre do tiolato. A esfera de coordenação do centro metálico é completa pelo átomo de fósforo do ligante trifenilfosfina. A substituição terminal do ligante não implica em mudanças significativas nas caracterizações apenas nas propriedades dos compostos.

Todos os complexos apresentaram uma atividade bilógica extra- e intracelular de *Trypanosoma cruzi* significativa. Foi também observado que a atividade anti-*Trypanosoma cruzi* depende da natureza do íon metálico, visto que todos os complexos de $Pt(II)$ se mostraram mais efetivos contra as formas de flagelo do protozoário quando comparados aos complexos de $Pd(II)$. Supondo que os ligantes sejam a espécie ativa, a maior atividade dos complexos de $Pt(II)$ pode estar correlacionada com sua estabilidade cinética superior em comparação com os complexos $Pd(II)$, resultando em uma melhor habilidade para transportar os ligantes para o alvo.

Ligantes derivados de dicetonas constituem uma classe importante de compostos orgânicos, apresentando um potencial de se ligar a um grande número de íons de metais de transição. A grande peculiaridade desses ligantes derivados de dicetonas é as distintas possibilidades tautoméricas provenientes dos intermediários pirazóis relatados. Segundo a literatura,⁴¹ os dados revelam relatos conflitantes sobre quais formas tautoméricas predominam em solução para esses derivados.

Souza et al.⁴² relatam seis ligantes ditiocarbazatos derivados de diferentes dicetonas e substituintes, porém todos convergindo para a mesma conformação do intermediário hidroxipirazol e pirazol no estado sólido. Em outro artigo³⁹ similar do mesmo grupo os autores evidenciaram a peculiaridade dessa classe de compostos quando em solução, uma vez que os anéis pirazolínicos tendem a abrir sua estrutura na presença de metais de forma a coordenar-se. Destaca-se a estrutura do ditiocarbazato **HL**¹ derivado da 4-fenil-2,4-butanodiona (Figura 7a) que cristaliza em sistema ortorrômbico de grupo espacial $P2_12_12_1$ e seu complexo de estanho $[\text{Me}_2\text{Sn}(\text{L}^1)]$ correspondente de sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$ (Figura 7b) onde é possível observar a estrutura cíclica do hidroxipirazol no ligante livre em contraste a sua estrutura aberta no complexo.

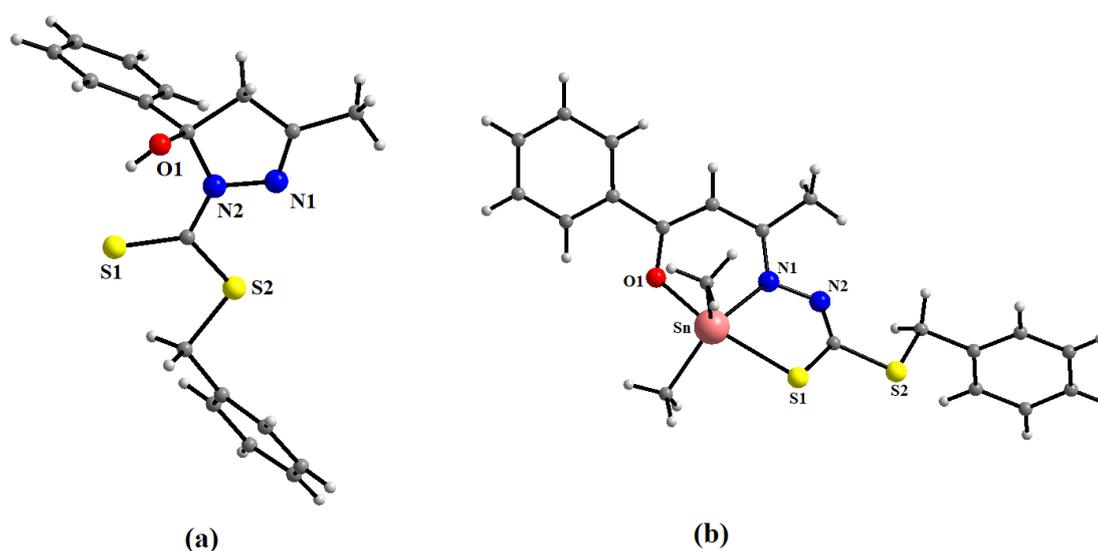


Figura 7. Representação das estruturas cristalinas do ligante **HL**¹ (a) e seu complexo $[\text{Me}_2\text{Sn}(\text{L}^1)]$ (b).

A versatilidade de compostos bifuncionais, como 4,6-diacetilresorcinol (DAR), leva à possibilidade de obter quelantes simétricos e assimétricos multidentados com diferentes funcionalidades. As características mais motivadoras desses ligantes são a possibilidade de usá-los para sintetizar complexos polinucleares com diferentes modos de coordenação. Nenhum relato de ditiocarbazatos com DAR foi encontrado até então na literatura, diferentemente Shelb,^{43–45} Saleem,⁴⁶ Addly^{47,48} e Maurya^{49–51} e seus respectivos colaboradores apresentam em seus vários trabalhos publicados, uma versatilidade de ligantes e complexos de coordenação, onde avaliam desde a aplicabilidade do DAR como ligante principal, compostos simétricos e assimétricos quanto a sua aplicação.

Maurya e colaboradores⁴⁹ apresentam em dois trabalhos distintos a síntese de hidrazonas assimétrica e simétrica⁵¹ e seus respectivos complexos de molibdênio(IV).

No primeiro trabalho têm-se a síntese de cinco ligantes assimétricos do tipo hidrazona derivados do DAR com diferentes substituintes. Dentre os complexos apresentados e com estruturas de raios X de monocristal, destaca-se o complexo $[\text{MoO}_2(\text{dar-bhz})(\text{dmsso})]$ (Figura 8).⁴⁹

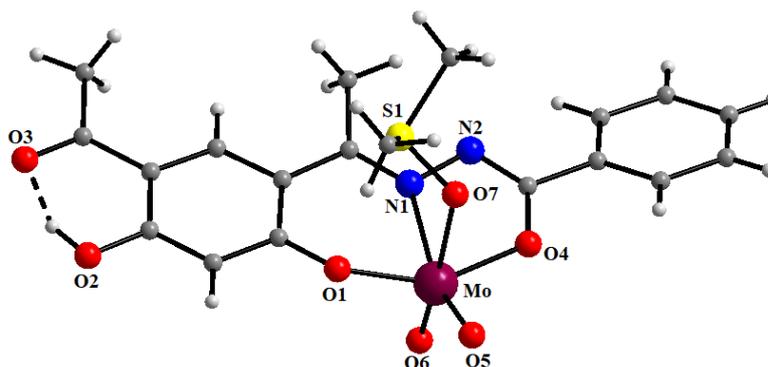


Figura 8. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo $[\text{MoO}_2(\text{dar-bhz})(\text{dmsso})]$.

A estrutura do complexo é pertencente a sistema cristalino triclinico de grupo espacial $P\bar{1}$, este adotando uma geometria octaédrica distorcida, onde o centro metálico encontra-se coordenado ao ligante tricoordenado *ONO* e a dois átomos de oxigênio e uma molécula de solvente DMSO. Em relação a atividade catalítica, a conversão de vários substratos no período de 1 hora frente aos 5 complexos apresentados e uma molécula modelo. De modo geral tal atividade se mostrou bastante satisfatória, com porcentagens de conversão entre 80-98% e seletividade de 100% para todos os compostos.

Já no segundo trabalho, os autores apresentam complexos dinucleares provenientes da síntese com ligantes simétricos.⁵¹ Derivado dos mesmos precursores DAR e hidrazona do primeiro trabalho, porém obtido na proporção de 1:2, os autores obtiveram a estrutura do complexo $[(\text{MoO}_2)_2\{\text{dar}(\text{fah})_2\}(\text{dmsso})_2]\cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$, como mostra a Figura 9.

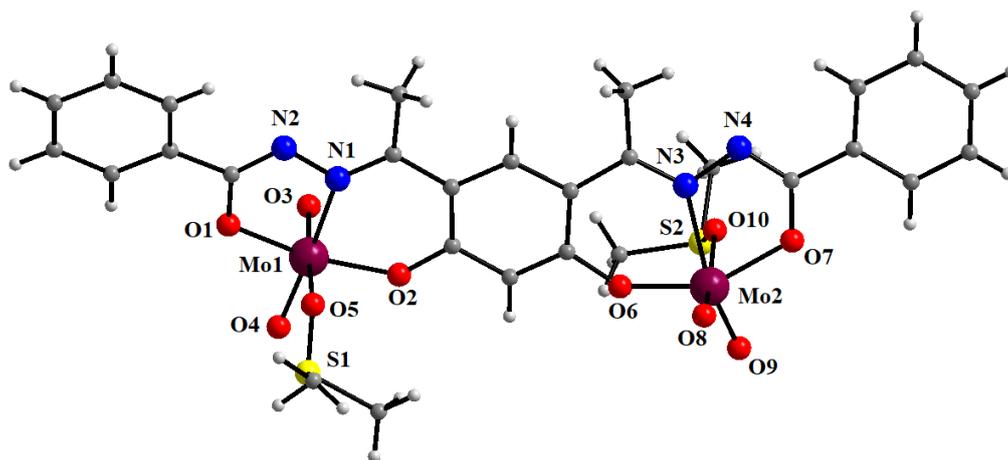


Figura 9. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo $[(\text{MoO}_2)_2\{\text{dar}(\text{fah})_2\}(\text{dmsO})_2] \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$.

O complexo cristaliza em sistema monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$. O ambiente de coordenação do metal atua de forma semelhante ao complexo mononuclear apresentado, neste com cada metal adotando um ambiente hexacoordenado de geometria octaédrica.

Devido a distinção dos processos catalíticos envolvidos nos dois artigos não se pode afirmar qual dos compostos se mostrou mais eficiente, no entanto a atividade catalítica para esse complexo dinuclear também se mostrou satisfatória, com altos índices de conversão e seletividade.

1.2. A Química do Cobre

O cobre (Cu) é considerado um dos metais de transição mais versáteis e de grande interesse biológico. A possibilidade de formar compostos de coordenação com diferentes geometrias e números de coordenação, bem como possuir uma química redox variada, faz com que a sua aplicação seja bem abrangente.

Apontado como elemento traço essencial em organismos vivos, o cobre desempenha uma gama diversificada de funções, sendo a principal delas como cofator, compondo um grande número de metaloproteínas responsáveis por importantes reações biológicas. Tais reações envolvem processos de oxidação-redução, assim como são baseadas na afinidade com resíduos de aminoácidos como a cisteína e metionina, essa última fundamentada no princípio ácido e base de Pearson. Adicionalmente, o cobre apresenta grande interesse devido à sua baixa toxicidade.¹⁹

Mediante a motivação e a facilidade do cobre em coordenar-se a ligantes biológicos, há um grande interesse em desenvolver novos compostos de cobre bioativos, objetivando maior eficiência do que as alternativas existentes.

Low e colaboradores³³ sintetizaram e caracterizaram complexos de cobre(II) com ligantes produtos da condensação de S-metil e S-benzilditiocarbazato com 2,5-hexanodiona ($H_2hxdbmdc$, $H_2hxdbbdc$), avaliando posteriormente o seu potencial biológico frente a microrganismos e células tumorais.

A estrutura geral destes ligantes é marcada pela presença de um eixo de inversão, o que gera na estrutura uma disposição inversa na porção das frações do ditiocarbazato, a qual requer rotação da fração C–N promovendo a coordenação. O complexo $[Cu(hxdbmdc)]$ cristaliza no sistema monoclinico e grupo espacial $C2/c$, onde o ligante é duplamente desprotonado e se coordena ao centro metálico de forma tetradentada, por meio dos sítios doadores $NNSS$, como representado na Figura 10.

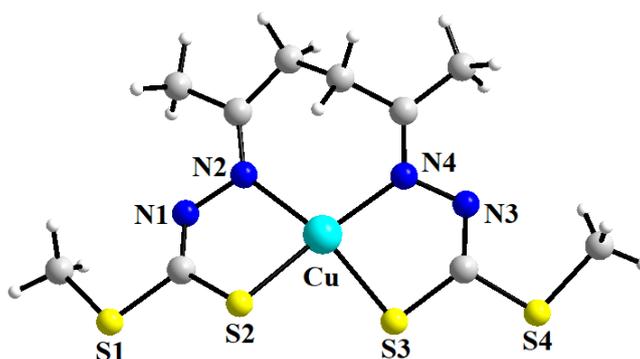


Figura 10. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo $[Cu(hxdbmdc)]$.

A estrutura elucidada mostra o átomo de cobre com uma geometria quadrado planar distorcida devido aos desvios significativos fora do plano que são evidenciados para o anel que envolve o sítio S(1).

Como para os demais ditiocarbazatos, os resultados de infravermelho confirmam a formação dos complexos devido a ausência de bandas de estiramento $\nu(N-H)$ e $\nu(C=S)$ para os espectros dos complexos, as mesmas presentes nos ligantes livres, e deslocamento dos estiramentos $\nu(C=N)$ e $\nu(CSS)$ para menores números de onda, evidenciando assim a coordenação. Já nos espectros de absorção no UV-Vis a principal evidência da coordenação foi o aparecimento das bandas de transição LMCT do $S \rightarrow Cu(II)$ e $d-d$ provenientes à distorção Jahn-Teller da geometria quadrado planar.

Devido a similaridade estrutural, os resultados para [Cu(hxdbbdc)] apresentam-se consistentes com a molécula já descrita, o que significa que a natureza do ligante representada aqui pela mudança do substituinte terminal não exerce efeito significativo na estrutura, observação evidente uma vez que a diferença não envolve a esfera de coordenação.

Os testes biológicos, tanto em microrganismos quanto em células tumorais, apresentaram bons resultados para os compostos, os mesmos que podem ser considerados candidatos potencialmente úteis para o desenvolvimento de novas terapias de tratamento mais eficientes que as já encontradas.

No ano de 2017, Zangrando e colaboradores³⁴ apresentaram um estudo antimicrobiano do agente complexante *p*-toluil-S-hexilditiocarbazato (H ρ thxldc) e seus complexos de Cu(II), Zn(II), Cd(II), Pb(II) e Pd(II), os mesmos que tiveram as suas estruturas cristalinas e moleculares determinadas por meio da técnica de difração de raios X.

O complexo [Cu(ρ thxldc)₂], representado na Figura 11, cristaliza no sistema triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$. O átomo de cobre possui um poliedro de coordenação quadrado planar onde as moléculas dos ditiocarbazatos encontram-se em sua forma aniônica e atuando na forma tautomérica tiona. É notado na coordenação que os ligantes sofreram uma mudança na sua conformação, giro de 180° em torno da ligação C(9)–S(1), de modo a favorecer o sítio de coordenação ao metal pelos átomos doadores NS.

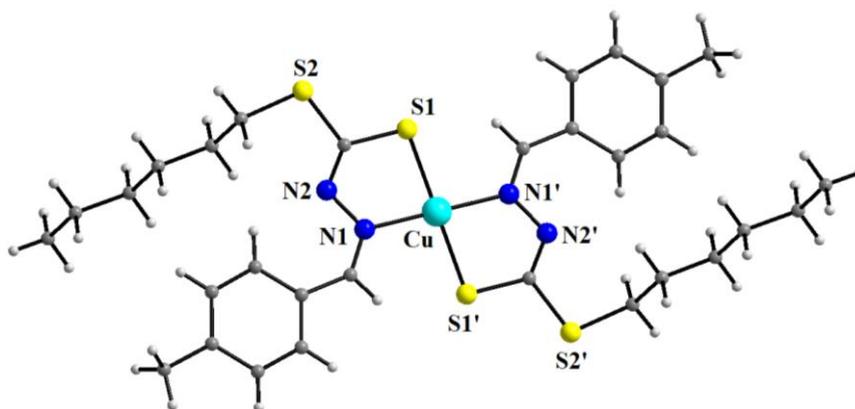


Figura 11. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo [Cu(ρ thxldc)₂].

Takjoo, Centore e Hayatolghieibi (2018)⁵² descrevem a síntese e caracterização estrutural de dois complexos de cobre(II) com 2-formilpiridina-S-alilditiocarbazato (Hfpadc), em que o ligante atua de forma aniônica tridentada por meio dos átomos doadores NNS.

para a evidente ausência da interação entre os átomos de cobre, visto que a distância entre seus centros (3,30 Å) é maior que a soma dos seus raios de van der Waals (2,88 Å).

Além da disposição espacial dos ligantes, a estrutura do polímero ([Cu(fpadc)Cl]_n) é favorecida pelo seu modo de cristalização em sistema monoclinico de grupo espacial acêntrico *Pc*. A cadeia polimérica é formada a partir da existência de planos de deslizamentos em que os cloretos conduzem as interações entre os metais a uma distância de 2,76 Å e originando um espaçamento de 3,813 Å entre os metais. Assim, como para o complexo anteriormente citado, a distância entre Cu-Cl basal é menor quando comparada a Cu-Cl obtido por simetria. A estabilidade da estrutura é mantida por ligações hidrogênio fracas entre C(5)–H···Cl(1), tendo como operadores de simetria $i = 1 + x, y, 1 + z$.

Recentemente, Gatto e colaboradores (2019)⁵³ apresentaram estruturas de complexos de cobre(II) com hidrazonas, tiosemicarbazonas e ditiocarbazatos derivados de piridoxal com intuito de avaliar a atividade biológica desses compostos frente a linhagens de células tumorais.

Dois complexos isoestruturais de cobre(II) com o ligante piridoxal-S-alilditiocarbazato foram sintetizados, sendo que a diferença entre eles representada pelo ligante haleto que preenche a esfera de coordenação do metal, conforme pode ser observado na Figura 14.

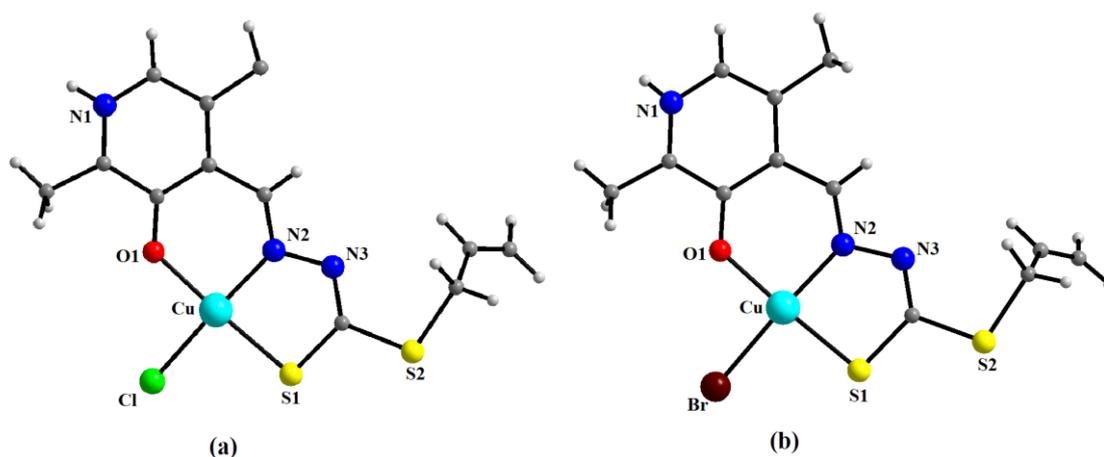


Figura 14. Representação das estruturas cristalinas e moleculares dos complexos [Cu(pxadc)Cl] em (a) e [Cu(pxadc)Br] em (b).

Para ambos os complexos, o ligante apresenta-se na sua forma tautomérica zwitteriônica tanto no seu estado sólido quanto em solução, ou seja, com o átomo de nitrogênio da piridina protonado, resultado que é suportado pelas análises espectroscópicas de infravermelho, RMN e análise de raios X. O ligante apresenta-se na sua geometria *E* em relação a ligação azometínica e atuando na sua forma desprotonada

tridentada *ONS*, com o cobre em um ambiente de coordenação quadrado planar, sendo sua esfera completa pela coordenação aos íons cloreto ou brometo, respectivamente.

Complementarmente, a atividade tumoral foi avaliada. Ambos os compostos apresentaram concentrações mais altas de IC_{50} contra linhagens tumorais, mostrando menor atividade antitumoral. Observando apenas os valores de IC_{50} determinados para o ligante ditiocarbazato nas células S-180 e seus complexos de cobre(II), nota-se que não houve um aumento na eficácia contra essa linhagem celular, no entanto, ainda assim o complexo com cloreto exibiu citotoxicidade razoável contra células Ehrlich.

1.3. A Química do Níquel

O níquel (Ni) é pertencente ao grupo 10 da tabela periódica e pode ser encontrado nos estados de oxidação 2+ e 3+, este último considerado menos estável, e possui normalmente número de coordenação quatro ($NC = 4$).

A química de coordenação que envolve o níquel acaba se tornando bastante interessante, isso em virtude da possibilidade de obtenção de complexos tetraédricos (hibridização sp^3 , paramagnético com 2 elétrons desemparelhados) ou quadrado planar (hibridização dsp^2 , diamagnético). Adicionalmente, compostos octaédricos também são comuns. Apesar das viabilidades citadas, para a vasta maioria dos complexos de níquel(II) com $NC = 4$, a geometria quadrado planar é favorecida, o que é explicado em consequência da configuração d^8 , onde o ligante é disposto planarmente, com os elétrons ocupam os orbitais d_{xy} , d_{yz} , d_{xz} , d_{z^2} e, conseqüentemente, deixam o orbital de mais alta energia $d_{x^2-y^2}$ desocupado.^{54,55}

Zangrando e colaboradores em 2015,³⁰ apresentaram em seu estudo a avaliação química e biológica de complexos de níquel(II) e cobre(II) derivado do ligante 3-hidroxiacetofenona-S-benzilditiocarbazato (3-H₂habdc). A estrutura apresentada para o complexo de níquel $[Ni(3-Hhabdc)_2]$ pode ser observada na Figura 15.

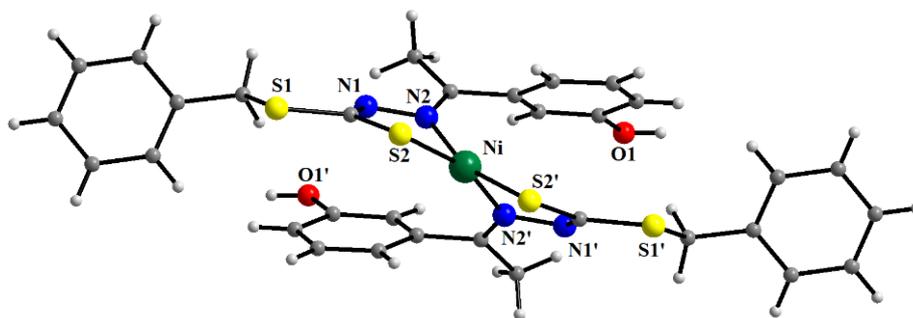


Figura 15. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo $[\text{Ni}(\text{3-Hhabdc})_2]$.

O complexo de níquel(II), isoestrutural ao de cobre(II), cristaliza no sistema monoclinico e grupo espacial $C2/c$. A unidade assimétrica deste complexo é constituída por duas moléculas desprotonadas do ligante 3-hidroxiacetofenona-S-benzilditiocabazato coordenadas através dos dois sítios de coordenação disponíveis (NS) ao centro metálico. Este complexo apresenta geometria quadrado planar distorcida tetraedricamente em que os dois ligantes encontram-se na forma do tautômero tiol. Uma característica interessante do ligante é que após a coordenação ao centro metálico é observado a ocorrência de uma rotação de 180° em torno do eixo de ligação $C(8)-N(1)$ de modo a permitir a coordenação pelos sítios NS levando a conformação do complexo de $\text{Ni}(\text{II})$ com configuração *cis*.

O empacotamento cristalino dos complexos isoestruturais dão origem a uma estrutura polimérica, por meio da qual os complexos são conectados por interações $\pi \cdots \pi$ fracas oriundas da contribuição dos anéis fenila, adicionalmente com as ligações hidrogênio intermoleculares $O-H \cdots S(2)$ que estabilizam o sistema.

Neste trabalho foram investigados o potencial analgésico, bem como anti-inflamatório dos compostos sintetizados, os mesmos que foram avaliados por meio do teste de edema da pata induzido por carragenina, protocolo que é comumente utilizado como modelo animal experimental tanto para testes de sensibilidade a dor quanto inflamação aguda. A partir do teste de imersão da cauda, os resultados para ação analgésica são apresentados em tempo de resposta ao estímulo, ao passo que a ação anti-inflamatória em volume da pata. Para ambos os testes, os resultados apresentaram concordância em relação aos controles utilizados, consistindo em uma interessante proposta terapêutica.

Percebe-se que os compostos demonstram atividade analgésica moderada em comparação ao fármaco padrão, isto é, os compostos asseguraram os animais a mais tempo sem estímulos, portanto, sem dor. Além disso, a atividade mostrada pelos complexos foi superior à do ligante. Já os resultados para a atividade anti-inflamatória,

para todos os compostos citados, mostraram-se promissores, já que o volume da pata manteve no nível do fármaco controle utilizado.

Cavalcante e colaboradores⁵⁶ apresentaram a estrutura de um complexo de níquel(II) derivado do ligante acetilpiridina-S-bromobenzilditiocarbazato (Hapybbdc) contendo o ligante tridentado e número de coordenação seis para o centro metálico.

O complexo $[\text{Ni}(\text{apybbdc})_2]$ representado na Figura 16, mostra o centro metálico com geometria octaédrica distorcida, com os dois ligantes monoaniônicos coordenados em posição meridional pelos átomos de enxofre e nitrogênio. Têm-se que os átomos S(3), N(1), N(2) e N(5) compõem a região basal do octaedro, e os átomos S(1) e N(4) os eixos axiais.

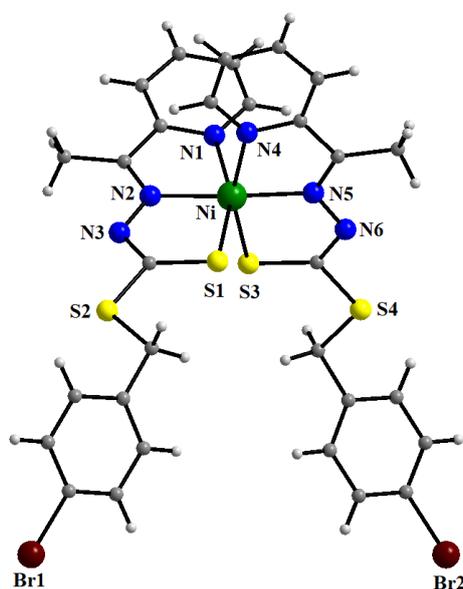


Figura 16. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo $[\text{Ni}(\text{apybbdc})_2]$.

Caracterizações adicionais foram realizadas, com destaque para espectrometria de massas, a partir da qual foi possível observar semelhanças entre os estados sólido e em solução. A partir do espectro de massas obtido para o complexo em questão, foi possível observar as principais fragmentações. Dessa forma foi observado a presença do íon molecular protonado $[\text{M} + \text{H}]^+$ em $m/z = 559,0360$, o pico base atribuído como a formação da espécie $[\text{Ni}(\text{apybbdc})_2]^+$ em $m/z = 307,9817$ e uma espécie após a perda de um dos ligantes.

Tendo em vista a extensa aplicabilidade de complexos metálicos, Carneiro e colaboradores⁵⁷ apresentam a síntese de um complexo heterobimetálico com intuito de avaliar a influência de mais metais na atividade tripanocida por meio da interação com enzimas específicas do *Trypanosoma cruzi*. A obtenção de uma espécie bimetálica se deu

a partir da reação de um ligante que já contava com a presença de um metal, o *S*-benzil-*N*-(ferrocenil)metilenoditiocarbazato (HFedtc) com o respectivo sal de níquel(II), obtendo-se o complexo $[\text{Ni}(\text{Fedtc})_2]$, representado na Figura 17.

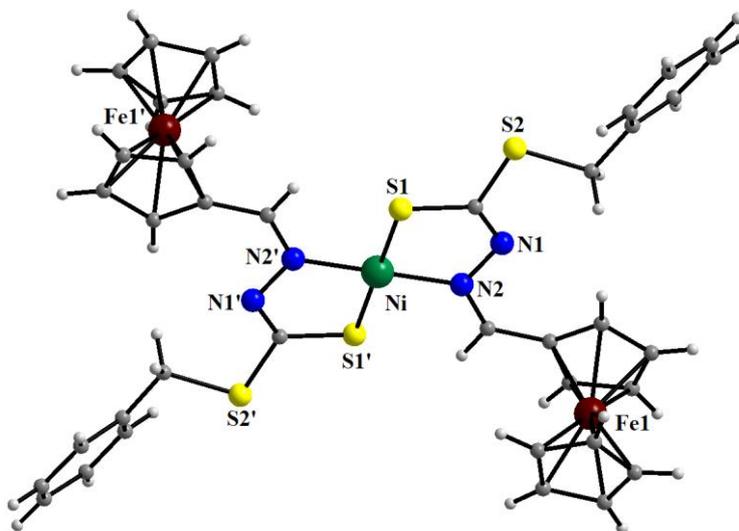


Figura 17. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo $[\text{Ni}(\text{Fedtc})_2]$.

O composto cristaliza em sistema monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$, sendo o empilhamento cristalino obtido por simetria a partir da metade de sua unidade assimétrica. Dois ligantes monoânionicos bidentados se ligam ao centro metálico preenchendo sua esfera de coordenação com número igual a quatro e originando na geometria quadrado planar. Por se tratar de um complexo volumoso, ainda mais se tratando da densidade eletrônica por parte dos metais Fe e Ni presentes, é interessante ressaltar a posição dos grupos ferrocenil, esses que estão voltados para fora do plano formando anéis quelatos em uma configuração *anti*, fato que corrobora a mínima repulsão estérica entre eles.

O complexo em análise se mostrou citotóxico contra o parasita em células de mamíferos, porém o destaque maior fica para o ligante na sua forma livre, esse que se mostrou quase tão eficaz na eliminação dos parasitas quanto o medicamento padrão, sem toxicidade celular e com alto índice de seletividade, o que representa um ótimo candidato para estudos futuros *in vivo*. Complementarmente a essa atividade, simulações de acoplamento molecular foram realizadas no intuito de compreender os mecanismos de ação desses compostos. Os estudos de *docking* molecular mostraram que o HFedtc se liga ao sulco do sítio ativo da enzima TcOYE, próximo a proteína mononucleotídeo da flavina, sugerindo que esse composto atua como um possível substrato para a TcOYE, enquanto seu complexo de Ni(II) parece menos provável de atuar como inibidor.

De uma forma geral, esses resultados reafirmaram que a coordenação do Ni(II) ao ligante não acrescentou nenhuma melhora na atividade tripanocida, o que sugere uma melhor atividade somente por parte do metal Fe ou mesmo do volume adequado do ligante para ocupar os sulcos da enzima, suposições que ainda estão em estudo.

1.4. Teorias por Trás das Aplicações Biológicas

Devido ao grande potencial terapêutico de compostos de natureza orgânica, como por exemplo das bases de Schiff, e mesmo não compreendendo bem o seu mecanismo de ação,⁵⁸ pesquisadores têm focado no desenvolvimento de fármacos inorgânicos com o intuito de melhorar ainda mais a atividade desses compostos por meio da atividade adquirida quando aliadas as contribuições de metais de transição na formação de compostos de coordenação. Nesse sentido, a exploração de moléculas alternativas a medicamentos tornou-se uma necessidade.

Conforme já explorado, complexos de metais de transição contendo ligantes com átomos doadores provam ser uma área importante de pesquisa, uma vez que uma grande variedade deles foi estudada por sua natureza terapêutica obtendo resultados satisfatórios. O mecanismo de ação dos mais variados compostos terapêuticos é ainda pouco elucidado, uma vez que existem inúmeras possibilidades de aplicações a depender das propriedades dos compostos e dos alvos de ação.^{32,59}

Desde os tempos antigos alguns metais têm comprovado papel biológico no organismo dos seres vivos, sendo que a falta e/ou excesso pode ocasionar um desequilíbrio funcional no metabolismo. Por exemplo, a prata, que mesmo não possuindo função biológica específica reconhecida no organismo, tem mostrado um efeito tóxico bem expressivo em organismos inferiores, tanto que fármacos contendo este metal já vêm sendo utilizados no tratamento antibiótico, como a sulfadiazina de prata.⁶⁰ Mijndonckx et al.⁶¹ sugerem em seu relato uma possível ação bacteriana baseada em compostos com prata, como pode ser observado pela representação esquemática da Figura 18.

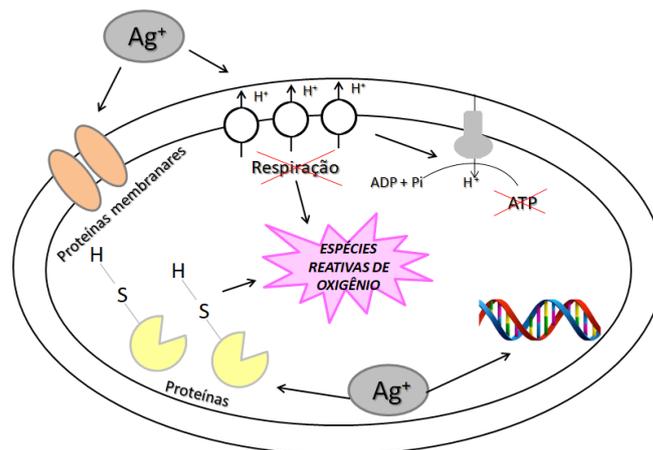


Figura 18. Representação dos efeitos antimicrobianos de Ag^+ por meio da interação com proteínas da membrana celular e/ou produção de espécies reativas de oxigênio. Figura adaptada de Mijndonckx et al.⁶¹

Segundo os autores íons prata agem a partir de interações com grupos tiol de microorganismos por meio da substituição dos átomos de hidrogênio, o que resulta na formação de uma ligação S- Ag . Esse produto bloqueia completamente a respiração e a transferência de elétrons da fosforilação, o que dificulta a indução de mecanismos de resgate além de provocar a queda da força motriz de prótons, resultando em uma desenergização da membrana conduzindo a morte celular. Outro mecanismo pode ser a partir da interação com o DNA originando espécies reativas de oxigênio que danificam proteínas, DNA, RNA, lipídeos.⁶¹

Peterson e Donnelly⁶² mostraram que a ação dos complexos de cobre com tiossemicarbazona se dá por intermédio da inibição do crescimento do tumor sarcoma 180 *in vivo*. O mecanismo da atividade antitumoral do complexo pode ser atribuído a vários fatores, dentre eles a inibição e incorporação da timidina no DNA e da uridina no RNA, enquanto que um mecanismo alternativo sugere que o $Cu(II)$ interrompe a respiração celular e a produção de ATP devido a uma interação entre os grupos tíóis dos complexos e das células, como a coenzima A e o dihidrolipoato. A interferência nesse sistema de transporte de energia leva à degradação metabólica geral e, como consequência, à inibição do metabolismo dos ácidos nucleicos. Outra hipótese a ser avaliada é referente ao potencial redox do metal, que está dentro da faixa do potencial redox de grupos tiol intracelulares. Na presença de tíóis em excesso, o $Cu(II)$ é reduzido a $Cu(I)$ levando à dissociação do ligante. A extensão da reação com tíóis depende do potencial redox do $Cu(II)/Cu(I)$ e da constante de dissociação do complexo $Cu(I)$.

O aumento na concentração de cobre no interior das células devido à redução de Cu(II) a Cu(I) pelos tióis, seguido pela dissociação do íon metálico do ligante, resulta em envenenamento geral, inibição da síntese de DNA e fosforilação oxidativa, bem como oxidação generalizada dos tióis em dissulfetos cessando o crescimento das células tumorais e consequentemente ocasionando a morte celular.

De acordo com Krishna et al.⁶³ complexos dinucleares de Cu(II) derivados de tiossemicarbazonas exibiram clivagem nucleolítica do DNA do plasmídeo pUC18, agindo como nucleases químicas eficientes na ativação do peróxido de hidrogênio impedindo a proliferação de células cancerígenas HeLa.

Boulsourani et al.⁶⁴ sugerem que complexos dinucleares e trinucleares de cobre derivados do ácido tiofeno-2-carboxílicos e trietilamina desencadeiam a morte apoptótica de células cancerígenas humanas induzindo a interrupção do ciclo celular na fase G2/M.

Boa parte dos mecanismos das atividades biológicas consistem em como o composto de interesse vai interagir com a molécula alvo e interferir no metabolismo celular. Baseado nisso, Nithya e colaboradores⁶⁵ publicaram em seu trabalho uma investigação das possíveis interações de complexos de níquel(II) com bases de Schiff benzilcarbazatos e constataram que as interações entre esses complexos e o DNA de timo de bezerro (CT-DNA) é resultante de um modo de ligação intercalativa parcial. Adicionalmente, estudos de ligação competitiva com brometo de etídio, timo de bezerro e DNA (EB-CT-DNA) revelaram a capacidade dos complexos de deslocar o brometo de etídio do complexo, confirmando o modo de ligação de intercalação parcial entre complexos e CT-DNA. Já os resultados para interação com albumina de soro humano (HSA), verificou-se que os complexos de e níquel se ligam fortemente ao HSA com alta afinidade. Adicionalmente, os estudos de acoplamento molecular mostraram que tais complexos se ligaram a HSA principalmente por meio de interação hidrofóbica. Tais evidências ajudam a concluir a interferência de complexos metálicos na síntese de ácidos nucleicos e/ou mesmo o seu metabolismo, o que representa um bom indício de atividade em nível celular por parte desses complexos.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo geral a síntese e caracterização estrutural, de novos ligantes ditiocarbazatos e seus complexos metálicos derivados de cobre(II) e níquel(II), principalmente através do emprego de técnica de difração de raios X de monocristal e outras técnicas espectroscópicas complementares. Adicionalmente, testar a suscetibilidade biológica frente a bactérias e fungos e a viabilidade celular, bem como, analisar através de estudos teóricos alguns desses compostos.

O objetivo geral foi concretizado de maneira sistemática através dos seguintes objetivos específicos.

- I. Sintetizar e caracterizar agentes complexantes do tipo ditiocarbazatos;
- II. Sintetizar novos complexos de cobre(II) e níquel(II) com os ditiocarbazatos sintetizados;
- III. Elucidar as estruturas cristalinas e moleculares utilizando a técnica de difração de raios X de monocristal;
- IV. Caracterizar os produtos obtidos usando técnicas espectroscópicas e de análise elementar;
- V. Comparar resultados teóricos obtidos por meio dos estudos de DFT com os resultados experimentais realizados para alguns dos compostos sintetizados;
- VI. Analisar a formação de ligações intramoleculares e intermoleculares presentes nas estruturas dos compostos a fim de avaliar a presença de arranjos supramoleculares;
- VII. Apreçar a suscetibilidade biológica de alguns compostos sintetizados frente a diferentes linhagens de bactérias e fungos;
- VIII. Analisar a citotoxicidade de alguns compostos sintetizados em células MCF-7 e PBMC comparando-os com os compostos referenciais.

3. PARTE
EXPERIMENTAL

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Materiais e Métodos

3.1.1. Reagentes e Solventes

Os reagentes utilizados nas sínteses dos ditiocarbazatos e dos complexos metálicos foram obtidos comercialmente através da empresa Sigma-Aldrich. A seguir uma lista dos reagentes utilizados, com suas respectivas fórmulas moleculares e purezas.

- 2- Hidroxiacetofenona, $C_8H_8O_2$ – 99%
- Benzoilacetona, $C_{10}H_{10}O_2$ – 99%
- 4,6-Diacetilresorcinol, $C_{10}H_{10}O_4$ – 99%
- Hidróxido de Potássio, KOH – 86%
- Hidrazina Monohidratada, N_2H_4 – 99%
- Dissulfeto de Carbono, CS_2 – 99%
- Brometo de Alila, C_3H_5Br – 97%
- Cloreto de Benzila, C_7H_7Cl – 97%
- Acetato de cobre(II), $Cu(CH_3CHO_2H)_2$ – 97%
- Cloreto de níquel(II), $NiCl_2$ – 97%
- Trifenilfosfina, $C_{18}H_{15}P$ – 99%
- Piridina, C_5H_5N – 99%

Os solventes utilizados nas sínteses foram obtidos comercialmente através da empresa Vetec, foram usados sem purificação e estão listados abaixo:

- Álcool metílico, CH_3OH – 99,9%
- Álcool etílico, CH_3CH_2OH – 95%
- Álcool isopropílico, $(CH_3)CHCH_2OH$ – 95%
- Ácido sulfúrico, H_2SO_4 – 98%
- Dimetilformamida, $(CH_3)_2NC(O)H$ – 99,8%

3.2. Síntese dos Agentes Complexantes

A síntese dos ligantes foi obtida segundo o procedimento proposto por Ali e Tarafdar⁶⁶ e de acordo com um conjunto de metodologias relacionadas,^{39,67,68} variando os substituintes bem como as cetonas utilizadas. Dessa forma, a síntese geral dos ditiocarbazatos é apresentada, seguida das principais modificações.

Em um balão foram dissolvidos 1 mmol de hidróxido de potássio (66 mg) em 20 mL de álcool (etanol para **H₂L¹**, **H₂L²**, **H₂L³** e **H₂L⁴** e isopropanol para **H₃L⁵** e **H₃L⁶**) sendo a solução colocada sob agitação em banho de gelo por 20 min. Após esse tempo, 1 mmol de hidrazina monohidratada (50 mg, 0,05 mL) foi adicionada e a solução deixada sob agitação por mais 40 min. Posteriormente, 1 mmol de dissulfeto de carbono (76 mg, 0,061 mL) foi adicionado lentamente à solução, sob agitação, e observou-se a formação de uma solução turva. Após o período de 1 h de agitação em banho de gelo, obteve-se uma solução límpida, mas com presença de óleo nas paredes do balão. Depois de obtido o ditiocarbazato foi adicionado:

H₂L¹, **H₂L³** e **H₃L⁵** – 1 mmol de brometo de alila (121 mg, 0,087 mL), com a solução permanecendo em banho de gelo e agitação por mais 1 h.

H₂L², **H₂L⁴**, **H₃L⁶** e **H₄L⁷** – 1 mmol de cloreto de benzila (126 mg, 0,114 mL), com a solução em refluxo e agitação por mais 1 h.

As bases de Schiff foram então obtidas a partir da reação de condensação entre o ditiocarbazato funcionalizado *in situ* com 1 mmol de 2-hidroxiacetofenona (136 mg) para obtenção dos ligantes **H₂L¹** e **H₂L²**, 1 mmol de benzoilacetona (162 mg) para obtenção dos ligantes **H₂L³** e **H₂L⁴**, 1 mmol de 4,6-diacetilresorcinol (194 mg) para obtenção dos ligantes **H₂L⁵** e **H₂L⁶** e 0,5 mmol de 4,6-diacetilresorcinol (97 mg) com adição de 3 gotas de ácido sulfúrico para obtenção do ligante **H₄L⁷** ambas deixadas sob refluxo e agitação pelo período de 3 h. Os produtos amarelos claros destes ligantes foram obtidos da solução mãe, foram filtrados, secos e guardados para posterior análise e reações.

3.3. Síntese dos Complexos

Os complexos de cobre(II) foram obtidos através da reação de 0,1 mmol (18,2 mg) de acetato de cobre(II) com 0,1 mmol dos respectivos ligantes ditiocarbazato.

(1) – 0,1 mmol (26,6 mg) do ditiocarbazato **H₂L¹**.

(2) – 0,1 mmol (36,1 mg) do ditiocarbazato **H₂L²**.

(10) – 0,1 mmol (32,3 mg) do ditiocarbazato **H₃L⁵**.

(11) – 0,1 mmol (37,5 mg) do ditiocarbazato **H₃L⁶**.

Cada um destes reagente foi solubilizado em 5 mL de metanol e adicionados a um balão que permaneceu sob agitação por 30 min. Cristais verdes foram formados por recristalização em DMF do precipitado oriundo da solução mãe de (1) e (2) por meio da técnica de evaporação lenta de solvente, após, aproximadamente, um mês, enquanto que

um precipitado verde escuro foi obtido da solução mãe de **(10)** e **(11)**. Dada a obtenção dos produtos, eles foram separados e guardados para posterior análises e caracterizações.

Os complexos de níquel(II) foram obtidos por duas sínteses distintas. O complexo **(6)** foi obtido através de uma reação de complexação entre 0,1 mmol (24,8 mg) de acetato de níquel(II) tetra hidratado e 0,1 mmol (31,6 mg) do ditiocarbazato **H₂L²**, enquanto os demais através de uma reação de complexação onde, em um balão de fundo redondo colocou-se a reagir 0,2 mmol (52 mg) de trifenilfosfina (PPh₃) dissolvidos em 5 mL de MeOH para a obtenção dos complexo **(3)**, **(4)**, **(7)** e **(8)** e 0,1 mmol (8 mg, 8 μ L) de piridina (Py) para a obtenção dos complexo **(5)** e **(9)** e 0,1 mmol (23,7 mg) de cloreto de níquel(II) hexahidratado em 5 mL de MeOH, sob refluxo por 1 h. Dado o tempo de reação, adicionou-se a solução do balão, 0,1 mmol dos respectivos ditiocarbazatos dissolvidos em 5 mL de MeOH, submetendo a solução resultante a refluxo por mais 1 h.

(3) – 0,1 mmol (26,6 mg) do ditiocarbazato **H₂L¹**.

(4) e **(5)** – 0,1 mmol (31,6 mg) do ditiocarbazato **H₂L²**.

(7) – 0,1 mmol (29,0 mg) do ditiocarbazato **H₂L³**.

(8) e **(9)** – 0,1 mmol (34,5 mg) do ditiocarbazato **H₂L⁴**.

(12) – 0,1 mmol (37,5 mg) do ditiocarbazato **H₃L⁶**.

(13) – 0,05 mmol (28,4 mg) do ditiocarbazato **H₄L⁷**.

Cristais de coloração avermelhada foram obtidos por evaporação lenta do solvente proveniente da própria solução mãe, em um tempo de aproximadamente dois dias, para todas as sínteses. Dada a obtenção dos cristais, eles foram separados e guardados para posterior análises e caracterizações.

3.4. Métodos

3.4.1. Ponto de Fusão (p.f.)

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

3.4.2. Análise Elementar (CHN)

A determinação das porcentagens em massa de carbono, nitrogênio e hidrogênio dos compostos sintetizados foram obtidas por meio da análise elementar realizada em um equipamento Perkin Elmer Series II 2400 analyser, pertencente a Central Analítica do IQ-UnB, sendo o padrão utilizado a acetanilida.

3.4.3. Difração de Raios X de Monocristal

A coleta de dados dos compostos que tiveram suas estruturas cristalinas e moleculares determinadas por difração de raios X de monocristal foi feita utilizando um difratômetro SMART APEX II CCD (Charged Coupled Device Detector Bruker). Junto dele, utilizou-se um monocromador de grafite que possui fonte de radiação de molibdênio Mo-K α (0,71073 Å) a temperatura próxima de 20 °C (293 K). Este equipamento se encontra na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UnB).

Os parâmetros de celas unitárias foram obtidos a partir da coleta de três matrizes, cada uma com doze imagens, que foram analisadas e refinadas para que os dados das celas unitárias fossem obtidos.

Para que as estruturas dos compostos pudessem ser obtidas, foram utilizadas as opções de refinamento SHELXS-97⁶⁹ e SHELXL-2018 no programa WinGX.⁷⁰ Os programas SHELXS-97 e SHELXL-2018 são programas desenvolvidos por George Sheldrick que têm a finalidade de refinar e finalizar a resolução das estruturas destes compostos. Já o programa WinGX é o meio pelo qual se pode fazer a resolução destas estruturas. Ele foi desenvolvido por Louis J. Farrugia⁷⁰ e a versão que foi utilizada neste trabalho foi a versão 2013.3. As estruturas dos compostos podem ainda ser solucionadas pelo programa Bruker APEX II, que é o programa associado ao difratômetro utilizado nas análises. As duas formas de resolução das estruturas são equivalentes.

A opção de refinamento utilizada foi baseada nos quadrados de fatores estruturais (F^2) e na técnica da matriz completa por mínimos quadrados. A determinação das posições dos átomos não hidrogenóides foi feita por meio de sucessivas diferenças de Fourier e o refinamento foi realizado com parâmetros anisotrópicos. Já o refinamento dos átomos de hidrogênio foi feito de forma isotrópica, na forma de grupos vinculados geometricamente aos respectivos átomos com os quais faziam ligação.

As representações gráficas dos compostos sintetizados foram feitas com o auxílio dos programas ORTEP-3,⁷¹ DIAMOND⁷² e POV-RAY. O programa ORTEP-3 foi desenvolvido por Carrol K. Johnson em 1965 e com ele é possível criar figuras utilizando os dados de difração de raios X obtidos. O programa POV-RAY auxilia na elaboração destas figuras ao fazer com que as estruturas dos complexos tenham uma melhor resolução. Este programa foi desenvolvido pelo *The POV Team* e a versão foi utilizada dele foi a 3.7 para Windows. Além disso, as figuras que estão em formato de esquemas foram feitas no programa ChemDraw, que é um programa que foi desenvolvido pelo

Cambridge Computer Corporation, sendo que a versão dele utilizada neste trabalho foi a versão ChemDraw Ultra 8.0.3. As Tabelas 1 a 4 apresentam as informações mais importantes no que concerne a coleta de dados e refinamento das estruturas cristalinas dos completos relatos por este trabalho.

Tabela 1. Dados da coleta de intensidades e do refinamento do ligante **H₂L¹** e dos complexos **(1)** e **(2)**.

Composto	H₂L¹	(1)	(2)
Fórmula molecular	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS ₂	C ₂₄ H ₂₄ Cu ₂ N ₄ O ₂ S ₄	C ₃₂ H ₂₈ Cu ₂ N ₄ O ₂ S ₄
Massa molecular (g mol ⁻¹)	266,37	655,80	755,90
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>
Parâmetros da cela			
a (Å)	5,382(3)	26,031(13)	31,407(12)
b (Å)	8,429(4)	7,447(4)	7,318(3)
c (Å)	15,186(7)	13,539(6)	13,475(5)
α (°)	88,200(3)	90	90
β (°)	83,616(2)	96,051(3)	98,689(3)
γ (°)	78,528	90	90
V(Å ³)	670,86(6)	2610,2(2)	3161,3(2)
Z	2	8	8
Densidade (g cm ⁻³)	1,319	1,669	1,640
Coeficiente linear de absorção μ (mm ⁻¹)	0,382	1,980	1,701
Região de varredura angular θ (°)	1,35–28,18	1,57–26,49	1,31–26,46
Índices de varredura h, k, l	-7 ≤ h ≤ 7	-30 ≤ h ≤ 32	-39 ≤ h ≤ 31
	-11 ≤ k ≤ 11	-9 ≤ k ≤ 9	-9 ≤ k ≤ 8
	-19 ≤ l ≤ 20	-16 ≤ l ≤ 16	-16 ≤ l ≤ 16
Número de reflexões coletadas	13994	11535	14026
Independentes	3256	2693	3153
Completude (%)	99,1	99,4	99,8

Método de solução da estrutura	Métodos diretos	Métodos diretos	Métodos diretos
Método de refinamento	Método dos mínimos quadrados	Método dos mínimos quadrados	Método dos mínimos quadrados
Critério de observação	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]
F(000)	280	1336	1544
Correção de absorção	Multi-scan T _{min} = 0,748 T _{max} = 0,948	Multi-scan T _{min} = 0,522 T _{max} = 0,758	Multi-scan T _{min} = 0,712 T _{max} = 0,956
Qualidade do ajuste (F ²)	1,109	1,064	1,055
Índices de discordância finais	R ₁ = 0,047 wR ₂ = 0,132	R ₁ = 0,033 wR ₂ = 0,082	R ₁ = 0,048 wR ₂ = 0,088
Densidade eletrônica residual (e Å ⁻³)	0,370 (0,397Å de C12)	0,509 (0,489 Å de C12)	0,620 (1,392 Å de S1)

Tabela 2. Dados da coleta de intensidades e do refinamento dos complexos [Ni(L¹)PPh₃] (**3**), [Ni(L²)PPh₃] (**4**), [Ni(L²)Py] (**5**) e [(NiL²)₃CH₃OH] (**6**).

Composto	(3)	(4)	(5)	(6)
Fórmula molecular	C ₃₀ H ₂₇ NiN ₂ OPS ₂	C ₃₄ H ₂₉ NiN ₂ OPS ₂	C ₂₁ H ₁₉ NiN ₃ OS ₂	C ₅₀ H ₅₀ Ni ₃ N ₆ O ₅ S ₆
Massa molecular (g mol ⁻¹)	585,34	683,47	452,22	1183,45
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$
Parâmetros da cela				
a (Å)	9,244(12)	9,057(17)	9,040(2)	10,929(5)
b (Å)	9,630(13)	13,744(3)	10,768(3)	16,072(8)
c (Å)	16,240(2)	14,331(3)	11,781(3)	17,097(8)
α (°)	87,261(3)	115,278(3)	71,462(5)	65,412(9)
β (°)	80,332(3)	94,584(3)	73,142(5)	89,487(9)
γ (°)	82,033(3)	107,284(3)	68,263(5)	74,978(9)
V(Å ³)	1410,9(3)	1495,5(5)	990,5(5)	2621(2)
Z	2	2	2	2
Densidade (g cm ⁻³)	1,390	1,491	1,516	1,500

Coeficiente linear de absorção μ (mm^{-1})	0,938	0,947	1,207	1,357
Região de varredura angular θ ($^\circ$)	1,27–25,39	1,62–26,39	1,86–25,48	1,32–25,00
Índices de varredura h, k, l	$-11 \leq h \leq 11$ $-11 \leq k \leq 17$ $-19 \leq l \leq 19$	$-11 \leq h \leq 11$ $-17 \leq k \leq 17$ $-17 \leq l \leq 17$	$-10 \leq h \leq 10$ $-13 \leq k \leq 13$ $-14 \leq l \leq 14$	$-12 \leq h \leq 12$ $-19 \leq k \leq 19$ $-20 \leq l \leq 20$
Número de reflexões coletadas	33021	26476	23214	59356
Independentes	5190	6110	3666	9196
Completude (%)	100	99,8	100	99,7
Método de solução da estrutura	Métodos diretos	Métodos diretos	Métodos diretos	Métodos diretos
Método de refinamento	Método dos mínimos quadrados			
Critério de observação	$[I > 2\sigma(I)]$	$[I > 2\sigma(I)]$	$[I > 2\sigma(I)]$	$[I > 2\sigma(I)]$
F(000)	614	696	996	641
Correção de absorção	Multi-scan $T_{\min} = 0,858$ $T_{\max} = 0,787$	Multi-scan $T_{\min} = 0,728$ $T_{\max} = 0,915$	Multi-scan $T_{\min} = 0,713$ $T_{\max} = 0,857$	Multi-scan $T_{\min} = 0,728$ $T_{\max} = 0,915$
Qualidade do ajuste (F^2)	1,018	1,059	0,999	0,985
Índices de discordância finais	$R_1 = 0,050$ $wR_2 = 0,103$	$R_1 = 0,039$ $wR_2 = 0,084$	$R_1 = 0,045$ $wR_2 = 0,084$	$R_1 = 0,069$ $wR_2 = 0,013$
Densidade eletrônica residual ($\text{e} \text{ \AA}^{-3}$)	0,279 (0,270 \AA de O1)	0,281 (0,327 \AA de P1)	0,427 (0,276 \AA de Ni1)	0,476 (0,412 \AA de C24)

Tabela 3. Dados da coleta de intensidades e do refinamento dos complexos $[\text{Ni}(\text{L}^3)\text{PPh}_3]$ (**7**), $[\text{Ni}(\text{L}^4)\text{PPh}_3]$ (**8**) e $[\text{Ni}(\text{L}^4)\text{Py}]$ (**9**).

Composto	(7)	(8)	(9)
Fórmula molecular	$\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{NiN}_2\text{OPS}_2$	$\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{NiN}_2\text{OPS}_2$	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NiN}_3\text{OS}_2$
Massa molecular (g mol^{-1})	611,37	661,43	478,43

Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P21/c</i>	<i>P21/c</i>	<i>P21/c</i>
Parâmetros da cela			
a (Å)	14,879(14)	16,135(9)	10,421(17)
b (Å)	9,853(10)	9,494(6)	8,995(15)
c (Å)	21,337(2)	21,352(12)	24,067(4)
α (°)	90	90	90
β (°)	108,334(2)	96,032(9)	99,917(3)
γ (°)	90	90	90
V(Å ³)	2969,2(5)	3253(3)	2222.2(6)
Z	4	4	4
Densidade (g cm ⁻³)	1,368	1,351	1,435
Coeficiente linear de absorção μ (mm ⁻¹)	0,876	0,805	1,083
Região de varredura angular θ (°)	1,44–25,42	1,51–25,43	1,72–25,42
Índices de varredura h, k, l	-17 ≤ h ≤ 17 -11 ≤ k ≤ 11 -25 ≤ l ≤ 25	-19 ≤ h ≤ 19 -11 ≤ k ≤ 11 -25 ≤ l ≤ 25	-12 ≤ h ≤ 12 -10 ≤ k ≤ 10 -29 ≤ l ≤ 28
Número de reflexões coletadas	66911	73464	49540
Independentes	5452	6012	4049
Completude (%)	100	100	100
Método de solução da estrutura	Métodos diretos	Métodos diretos	Métodos diretos
Método de refinamento	Método dos mínimos quadrados	Método dos mínimos quadrados	Método dos mínimos quadrados
Critério de observação	[I > 2 σ (I)]	[I > 2 σ (I)]	[I > 2 σ (I)]
F(000)	614	1376	996
Correção de absorção	Multi-scan T _{min} = 0,651 T _{max} = 0,867	Multi-scan T _{min} = 0,704 T _{max} = 0,929	Multi-scan T _{min} = 0,707 T _{max} = 0,861
Qualidade do ajuste (F ²)	1,024	0,994	0,902

Índices de discordância finais	$R_1 = 0,034$ $wR_2 = 0,067$	$R_1 = 0,056$ $wR_2 = 0,010$	$R_1 = 0,045$ $wR_2 = 0,012$
Densidade eletrônica residual ($e \text{ \AA}^{-3}$)	0,248 (0,239 \AA de C10)	0,281 (0,317 \AA de C2)	0,273 (0,276 \AA de C4)

Tabela 4. Dados da coleta de intensidades e do refinamento dos complexos $[\text{Ni}(\text{HL}^6)\text{Py}]$ (**12**) e $[\text{Ni}_2(\text{L}^7)(\text{PPh}_3)]$ (**13**).

Composto	(12)	(13)
Fórmula molecular	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NiN}_3\text{O}_3\text{S}_2$	$\text{C}_{62}\text{H}_{52}\text{Ni}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{P}_2\text{S}_4$
Massa molecular (g mol^{-1})	510,26	1192,67
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
Parâmetros da cela		
a (\AA)	9,677(7)	13,045(19)
b (\AA)	11,677(8)	14,716(2)
c (\AA)	12,220(9)	15,444(2)
α ($^\circ$)	88,903(15)	86,159(3)
β ($^\circ$)	74,474(15)	84,620(3)
γ ($^\circ$)	65,933(14)	78,860(3)
V (\AA^3)	1142,1(14)	2892,7(2)
Z	2	2
Densidade (g cm^{-3})	1,484	1,369
Coefficiente linear de absorção μ (mm^{-1})	1,063	0,897
Região de varredura angular θ ($^\circ$)	1,74–25,44	1,33–25,44
Índices de varredura h, k, l	$-11 \leq h \leq 11$ $-13 \leq k \leq 13$ $-14 \leq l \leq 14$	$-15 \leq h \leq 15$ $-17 \leq k \leq 17$ $-18 \leq l \leq 18$
Número de reflexões coletadas	26586	67690
Independentes	4203	10662
Completude (%)	100	100

Método de solução da estrutura	Métodos diretos	Métodos diretos
Método de refinamento	Método dos mínimos quadrados	Método dos mínimos quadrados
Critério de observação	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]
F(000)	522	1236
Correção de absorção	Multi-scan T _{min} = 0,601 T _{max} = 0,932	Multi-scan T _{min} = 0,807 T _{max} = 0,857
Qualidade do ajuste (F ²)	0,926	1,049
Índices de discordância finais	R ₁ = 0,048 wR ₂ = 0,092	R ₁ = 0,056 wR ₂ = 0,099
Densidade eletrônica residual (e Å ⁻³)	0,297 (0,320 Å de C12)	0,415 (0,406 Å de C8)

3.4.4. Superfície de Hirshfeld

Superfícies de Hirshfeld (HS) e plotagens 2D de impressões digitais foram geradas para as estruturas de cristal usando o CrystalExplorer 17.5.⁷³

3.4.5. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (FT-IR)

Os espectros vibracionais dos compostos sintetizados neste trabalho foram obtidos utilizando um espectrofotômetro Varian 640 presente na Central Analítica do IQ-UnB, sendo definida a varredura na região de 4000-400 cm⁻¹, com resolução de 4 cm⁻¹ e cada espectro obtido com 16 aquisições. Para uma maior clareza na interpretação dos espectros, suas linhas de base foram corrigidas e os números de onda de sinais importantes foram acrescentados utilizando Win-BomenEasy.

3.4.6. Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta Visível (UV-Vis)

Os espectros de absorção molecular na região do ultravioleta-visível dos ligantes e dos complexos foram obtidos utilizando um espectrofotômetro Agilent HP 8453. As soluções foram preparadas em metanol ou DMF com concentrações de 2x10⁻⁵ e 1x10⁻³ mol L⁻¹. Este espectrofotômetro também está presente na Central Analítica do IQ-UnB.

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

Os espectros de RMN de hidrogênio e carbono foram obtidos por meio do espectrômetro Bruker Avance IIIHD (600 MHz) e do espectrômetro VARIAN Mercury plus 300 (300 MHz), utilizando dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) como solvente e tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Ambos equipamentos se encontram na Central Analítica do IQ-UnB.

3.4.8. Espectrometria de Massas (UHPLC-MS/MS)

As análises de ESI-MS/MS (*Electrospray Ionisation Mass Spectrometry*) dos ligantes e dos complexos foram realizadas em um Cromatógrafo Líquido Acoplado a Espectrômetro de Massas (UHPLC-MS/MS) da marca AB Sciex, sendo o Cromatógrafo Líquido modelo Eksigent Ekspert e o Espectrômetro AB Sciex Triple TOF 5600+. As amostras foram analisadas a partir de soluções de 50 μM dos compostos. O referido equipamento se encontra na Central Analítica do IQ-UnB.

3.4.9. Medida de Condutividade

As medidas de condutividade dos compostos foram realizados a partir da análise de soluções de concentração $10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ em DMSO, realizadas à temperatura ambiente (25 $^{\circ}\text{C}$), utilizando um medidor de condutividade por microprocessador Íon DDS 12DW e uma célula tipo dip com eletrodo de platina disponível no Laboratório de Físico-Química.

3.4.10. Estudos da Teoria do Funcional da Densidade (DFT - *Density Functional Theory*)

Os cálculos foram realizados utilizando o pacote computacional Gaussian 09.⁷⁴ As geometrias dos ligantes e dos complexos foram otimizadas e os pontos estacionários do potencial de energia da superfície obtidos usando o método da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) com funcional B3LYP^{75,76} e conjunto de bases mistas, 6-311 ++ G (d, p)⁷⁷ para o principal grupo (átomos de C, H, N, O e S) e LanL2DZ⁷⁸ para o metal (Cu). O LanL2DZ adiciona um pseudopotencial aos elétrons do núcleo do metal para uma melhor descrição de interação atômica. As frequências vibracionais harmônicas também foram calculadas e para todas as estruturas não foram observadas frequências imaginárias. As geometrias foram geradas a partir de concordância, em nível experimental e estrutural, com o que é apresentado por Lima et al.⁶⁷ Além disso, o HOMO, LUMO, energia do gap, dureza e a análise das cargas de Mulliken nos ligantes e complexos foram realizadas.

3.4.11. Estudo de atividade antibacteriana e antifúngica dos compostos derivados de ditiocarbazatos

As análises biológicas frente a diferentes linhagens de bactérias e fungos foram realizadas em colaboração com o professor Carlos Henrique Gomes Martins da Universidade de Franca – São Paulo.

Os estudos de atividade antibacteriana foram feitos com o intuito de obter valores de concentração mínima inibitória (do inglês e mais usual, MIC – Minimum inhibitory concentration), e foram avaliados frente a isolados clínicos multirresistentes e cepas bacterianas da American Type Culture Collection (ATCC) e National Collection of Type Cultures (NCTC), nomeadamente *Staphylococcus epidermidis* (isolado do sangue), *S. epidermidis* (ATCC 14990), *Staphylococcus capitis* (ATCC 27840), *Enterococcus faecalis* (isolado da urina), *E. faecalis* (NCTC 775), *Staphylococcus aureus* (isolado de ferida cirúrgica), *S. aureus* (ATCC 29213), *Pseudomonas aeruginosa* (isolado da urina), *Klebsiella pneumoniae* (isolado da urina), *Enterococcus faecium* (NCTC 7171) e *Enterobacter cloacae* (isolado de surto hospitalar).

Os resultados foram obtidos por meio do método de microdiluição em caldo em placa de Elisa, 96 micropoços, em triplicata.⁷⁹ As amostras foram dissolvidas em dimetilsulfóxido (DMSO) em uma concentração de 1,0 mg mL⁻¹, seguido de uma diluição em caldo de Mueller-Hilton ajustado por cátions, obtendo concentrações que variam de 0,195 a 400,0 mg L⁻¹ – (Difco, Kansas City, MO, EUA). O desenvolvimento da análise seguiu as diretrizes firmadas pelo Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). O DMSO 5% (v/v) foi utilizado como controle negativo, para validar os testes, e tetraciclina foi utilizada como controle positivo para as cepas de referência de *S. aureus* (ATCC 29213) e *E. coli* (ATCC 25922) em uma gama de valores de MIC entre 0,0115 e 5,9 µg mL⁻¹.

Foram utilizadas concentrações de 0,195 a 400,0 mg L⁻¹. E a concentração final do DMSO foi de 5% (v/v). O inóculo foi ajustado para cada organismo, para produzir uma concentração celular de 5 × 10⁵ unidades formadoras de colônias (UFC) por mL, de acordo com as diretrizes do Instituto de Padrões Clínicos e de Laboratório.⁷⁹ Um poço inoculado foi adicionado, para controlar a adequação do caldo para o crescimento da bactéria. Outro poço contendo caldo livre de agente antimicrobiano e inóculo foi adicionado para controlar a esterilidade média. As microplacas (96 poços) foram incubadas durante 24 h a 37° C. Após o período de incubação, adicionaram-se 30 µL de

solução aquosa de resazurina (0,02%) às microplacas⁸⁰ para a observação imediata do crescimento bacteriano: a cor azul e vermelha indicou ausência e presença de crescimento bacteriano, respectivamente. As microplacas foram re-incubadas durante 30 min e observadas e analisadas de forma descritiva.

O controle positivo foi testado frente a cepas de referência de *S. aureus* (ATCC 29213) e *Escherichia coli* (ATCC 25922) no intervalo de MIC de 0,0115 e 5,9 $\mu\text{g mL}^{-1}$ a fim de validar os testes feitos.

Da mesma forma que para a análise antibacteriana, a análise dos compostos frente a cepas de fungos tem como finalidade analisar dados de concentração mínima inibitória. Os testes realizados também foram feitos usando o método de microdiluição em caldo, em que as soluções estoque foram preparadas dissolvendo as amostras dos compostos em DMSO, em uma concentração de 192000 $\mu\text{g mL}^{-1}$. As diluições com as soluções estoque foram feitas usando o padrão RPM 1640 com uma solução-tampão de pH 7,2 com 0,165 mol L^{-1} de ácido 3-(N-morfolino) propanosulfônico (MOPS).

As análises de MIC foram feitas usando 96 poços de microplacas, onde uma série de diluições proporcionou soluções com concentrações variando de 1,46 a 3000,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Cada um dos poços recebeu 100,0 μL da suspensão do inóculo e o volume final em cada um dos poços foi de 200,0 μL . A Anfotericina B foi usada como controle positivo, sendo diluída em caldo a concentrações no intervalo entre 0,031 a 16,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$. O controle negativo foi testado com concentrações no intervalo de 1% a 10% v/v e ele não influenciou no crescimento dos fungos.

Para que os testes com fungos fossem validados, a Anfotericina B foi testada frente a cepas de *C. krusei* (ATCC 6258) e *C. parapsilosis* (ATCC 22019) em um intervalo de 0,031 a 16,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Se o valor de MIC ficar dentro deste intervalo para estes fungos, a metodologia e os resultados para os outros fungos testados serão validados de acordo com o protocolo de referência M27-A3 CLSI (2008).⁸¹ No final do procedimento, após a incubação, 30 μL de uma solução aquosa de resazurina (0,02%) foi adicionada a cada um dos poços e as microplacas ficaram incubadas por mais 30 minutos, para observação e análise descritiva. Como na análise bacteriana, a cor azul representa ausência de crescimento microbiano e a vermelha representa a presença deste crescimento.

3.4.12. Estudo da atividade antitumoral dos compostos derivados de ditiocarbazatos

Cultura de células. As culturas de células monoclonais foram mantidas em frascos de 75 cm² em meio RPMI 1640 e suplementadas com soro fetal bovino (Sigma, St. Louis, Missouri, EUA), penicilina (20 U/mL) e estreptomicina (20 µg/mL; Sigma) a 10 % em estufa, com uma concentração de 5% de CO₂ e uma temperatura de 37 °C, subcultivando-os a cada 5±2 dias. Antes dos ensaios, as monocamadas de células foram tratadas com tripsina [Sigma, St. Louis, EUA] por 5 min. Por fim, a concentração de células foi ajustada para 1x10⁶ células/mL com posterior lavagem de co-cultura.

Células mononucleares do sangue periférico (PBMC). Seguindo instruções e de acordo com a aprovação do protocolo estabelecido pelo Comitê de Ética do Campus Araguaia da Universidade Federal de Mato Grosso [Protocolo Número CAAE: 62417016.6.000.5587], foram coletadas amostras de sangue de 8 mL de 24 homens clinicamente saudáveis, variando de 18 aos 35 anos de idade. Após a coleta, as amostras foram heparinizadas em alíquotas (25 U/mL) e fracionadas por gradiente de densidade Ficoll-Paque (densidade 1,077 g/L; centrifugação 160 x g; 30 min) (Pharmacia, Upsala, Suécia). Este procedimento resultou em 98% de preparações de fagócitos mononucleares puros (MN), resultado obtido por análise morfológica por microscopia óptica. Depois dos fagócitos MN purificados, eles foram então ressuspensos independentemente em meio isento de soro 199 e a uma concentração final de 2 x 10⁶ células/mL.⁸²

Ensaio de viabilidade celular (teste MTT). Os efeitos citotóxicos de quatro compostos e controle positivo de PMA foram avaliados usando o método colorimétrico MTT [36] em células PBMC e células de tumor de mama humano MCF-7. Inicialmente, as células MCF-7 e PBMC foram colocadas separadamente em placas de microdiluição de 96 poços e tratadas com diferentes concentrações (0,2-200 mM) dos quatro compostos e o controle por 24 h. 10 µL da solução final de MTT (5 mg.mL⁻¹) foram adicionados a cada poço após 24 h e as placas foram incubadas a 37 °C por mais 3 horas. Cristais de formazan roxos foram dissolvidos em solução de 50 µL de solubilização [dodecil sulfato de sódio (SDS) e 0,01 M de HCl a pH = 4,7]. A absorbância foi determinada a 545 nm usando um leitor de microplacas ELx800 (BioTek's Instruments, Winooski, Vermont, EUA). A viabilidade celular foi calculada de acordo com a equação 2:

$$V = \frac{Abst}{Absc} \times 100 \text{ (Equação 2)}$$

onde V , $Abst$ e $Absc$ são, respectivamente, a porcentagem de viabilidade celular (%) obtida a partir de três experimentos independentes, cada um realizado em triplicata, a absorbância dos poços tratados e a absorbância dos poços de controle. Utilizou-se o software GraphPad Prism 4.02 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA) para determinar metade da concentração inibitória máxima (50%) (IC_{50}) e foi obtido a partir de curvas de resposta à dose. O índice de seletividade (SI) foi calculado usando a fórmula descrita acima.⁸³

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os ditiocarbazatos utilizados como ligantes e seus complexos metálicos sintetizados neste trabalho, estão baseados na primeira síntese reportada na literatura em 1977 por Ali e Tarafdar.⁶⁶ Desde então apenas pequenas variações e ajustes nas condições reacionais têm sido feitas a fim da obtenção desses ligantes. Esses agentes complexantes são obtidos por meio de uma série de reações, sendo a etapa final uma reação de condensação de aldeído ou cetona com um ditiocarbazato.

De forma geral, este trabalho será dividido em quatro partes, sendo a primeira reservada aos ligantes derivados da 2-hidroxiacetofenona (**H₂L¹** e **H₂L²**) e seus complexos de cobre(II), e com suas avaliações microbiológicas; na segunda parte encontram-se os ligantes derivados da 2-hidroxiacetofenona e benzilacetona (**H₂L¹**, **H₂L²**, **H₂L³** e **H₂L⁴**) e seus complexos de níquel(II); na terceira parte aos ligantes derivados do 4,6-diacetilresorcinol (**H₃L⁵** e **H₃L⁶**) e seus complexos de cobre(II) com enfoque em estudos teóricos de DFT para fins comparativos e aplicação biológica e, por fim, na quarta parte os ligantes simétricos e assimétricos derivados do 4,6-diacetilresorcinol (**H₃L⁶** e **H₄L⁷**), seus complexos de níquel(II).

Vale ressaltar que de todos os ligantes utilizados neste trabalho somente **H₂L²** e **H₂L⁴** são encontrados bem elucidados na literatura e tiveram suas sínteses reproduzidas conforme citadas.^{39,42} Os demais são inéditos e foram sintetizados de acordo com sínteses previstas na literatura,⁶⁶ sendo o ligante **H₂L¹** caracterizado por difração de raios X enquanto que os demais **H₂L³**, **H₂L⁵**, **H₃L⁶** e **H₄L⁷** tiveram suas estruturas caracterizadas por um conjunto de técnicas espectroscópicas.

4.1. Compostos derivados da 2-hidroxiacetofenona e cobre(II)

Nesta parte serão apresentados dois novos ditiocarbazatos derivados da 2-hidroxiacetofenona e dois complexos metálicos inéditos de cobre(II) derivados destes agentes complexantes.

Os dois agentes complexantes, 2-hidroxiacetofenona-S-alilditiocarbazato (**H₂L¹**) e 2-hidroxiacetofenona-S-benzilditiocarbazato (**H₂L²**) e dois complexos de cobre(II), $[\text{Cu}(\mu\text{-L}^1)]_2$ (**1**), $[\text{Cu}(\mu\text{-L}^2)]_2$ (**2**), foram sintetizados conforme representado no esquema da Figura 19.

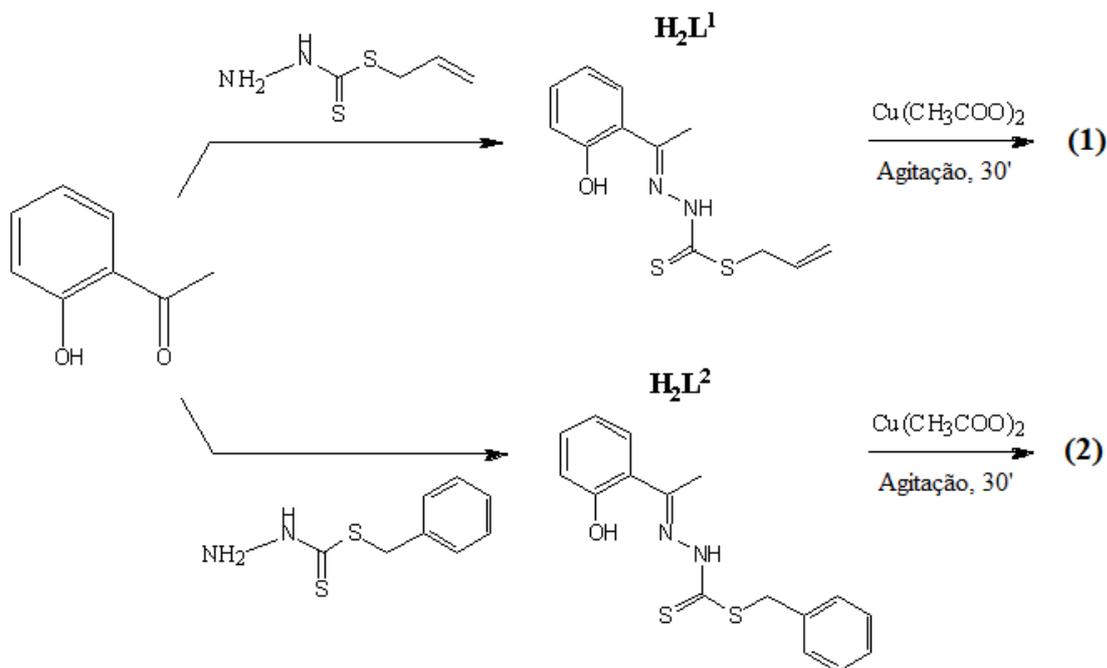


Figura 19. Esquema de obtenção dos agentes complexantes derivados da 2-hidroxiacetofenona e seus complexos de cobre(II).

Avaliou-se a suscetibilidade biológica destes compostos e dentre os quatro compostos, três tiveram suas estruturas cristalinas e moleculares elucidadas através da análise por difração de raios X de monocristal, H_2L^1 , (1) e (2). Além do estudo cristalográfico, todos os compostos sintetizados também foram analisados através das análises de espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta-visível, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^{13}C e 1H e análise elementar.

4.1.1. Rendimento, Ponto de Fusão e Análise Elementar

Como parte preliminar das caracterizações, os resultados para o ponto de fusão, análise elementar e rendimento dos compostos sintetizados encontram-se listados na Tabela 5. Estes dados fornecem informações referentes a formação dos compostos, uma vez que a mudança dessas variáveis em relação aos seus precursores, representam um bom indicativo do sucesso da síntese.

Tabela 5. Ponto de fusão, análise elementar (CHN) e rendimento dos compostos **H₂L¹**, **H₂L²**, **(1)** e **(2)** sintetizados.

Compostos	Rendimento	Ponto de Fusão (°C)	Análise elementar
			%teórica(%exp.)
H₂L¹	70% (149 mg)	116-118	C 54,11 (53,83)
			H 5,28 (5,14)
			N 10,52 (10,65)
H₂L²	85% (268 mg)	145-147	C 60,73 (60,93)
			H 5,10 (5,55)
			N 8,85 (9,12)
(1)	91% (32,73 mg)	179-180	C 33,39 (32,83)
			H 4,20 (3,90)
			N 11,68 (11,83)
(2)	63% (47,50 mg)	183-185	C 50,83 (50,36)
			H 3,73 (3,46)
			N 7,41 (7,46)

4.1.2. Análise Estrutural do Ligante 2-Hidroxiacetofenona-S-ditiocarbazato, (H₂L¹)

De acordo com os resultados obtidos na análise de difração de raios X de monocristal, o agente complexante 2-hidroxiacetofenona-S-alilditiocarbazato (**H₂L¹**) cristaliza no sistema triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$ (número 2 da *International Tables for Crystallography*)⁸⁴ com simetria de Laue $\bar{1}$. A Figura 20 demonstra a projeção ORTEP da estrutura cristalina e molecular obtida após o refinamento dos dados cristalográficos, onde todos os átomos estão numerados, excetos os átomos de hidrogênio.

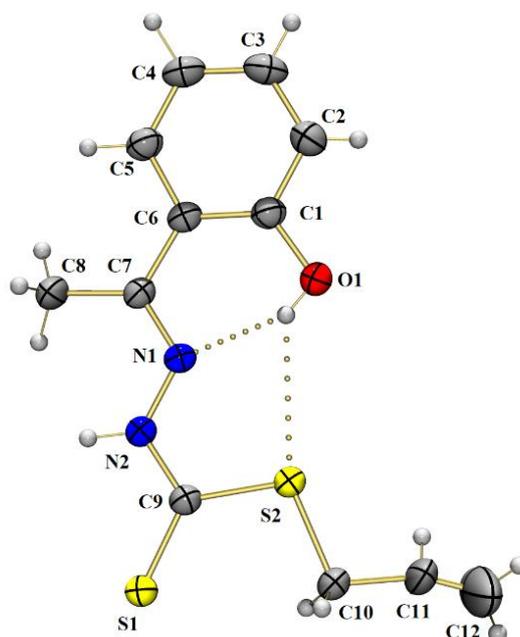


Figura 20. Projeção ORTEP do agente complexante $\mathbf{H_2L^1}$. Elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

Com relação a isomeria geométrica do agente complexante $\mathbf{H_2L^1}$, avalia-se com relação à ligação da azometina, C(7)–N(1). A partir da observação das atribuições de prioridade dos grupos envolvidos na ligação, observa-se uma geometria *E*, uma vez que os grupos de maior prioridade encontram-se opostos à ligação na estrutura.

Para os ditiocarbazatos, em relação ao tautomerismo, é comum um equilíbrio de suas formas tautoméricas tiona-tiol em solução, sendo possível a identificação de sua forma predominante no estado sólido. Dessa forma, a partir da caracterização estrutural foi possível identificar que o ligante adota a sua forma tautomérica tiona, evidenciada principalmente pelos comprimentos de ligação C(9)–S(1) de 1,659(2) Å e C(9)–N(2) de 1,352(3) Å.³⁷ Estes dois valores evidenciam o caráter de dupla da ligação C(9)–S(1) e um caráter de ligação simples C(9)–N(2), mostrando que o ligante $\mathbf{H_2L^1}$ adota uma conformação de tautomerismo cetônico. Adicionalmente, a forma tautomérica é realçada pela ausência de um sinal atribuível ao próton S–H no espectro de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ausência da banda de estiramento $\nu(\text{S–H})$ no espectro de infravermelho (IR) em torno de 2500 cm^{-1} . Tais dados corroboram que os compostos se encontram na mesma forma tautomérica tanto em sólido quanto em solução, o que é de extrema importância no que diz respeito a estabilidade estrutural desses compostos, resultados que estão de acordo com outros tautômeros cetônicos reportados na literatura.³⁷

Outros importantes comprimentos e ângulos de ligação selecionados se encontram na Tabela 6.

Tabela 6. Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o agente complexante H₂L¹. Os desvios padrão estão representados entre parênteses.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
C(7)–N(1)	1,297(3)	C(7)–N(1)–N(2)	120,08(18)
C(9)–N(2)	1,352(3)	N(1)–N(2)–C(9)	119,09(18)
N(1)–N(2)	1,372(3)	N(2)–C(9)–S(1)	121,31(16)
C(9)–S(1)	1,659(2)	N(2)–C(9)–S(2)	113,35(16)
C(9)–S(2)	1,734(2)	C(1)–O(1)–H(1)	105,00(2)
C(1)–O(1)	1,354(3)	C(10)–C(11)–C(12)	153,60(6)

Os ângulos de ligação apresentados também ajudam a corroborar o fato do agente complexante cristalizar como um tautômero tiona. Os valores apresentados dos ângulos de ligação estão próximos de 120°, que é o ângulo esperado para espécies que apresentam hibridização sp², como o carbono na ligação C=S, e além disso, a formação destes ângulos por volta de 120° faz com que a estrutura do ligante se apresente de forma quase planar.

Toda a conformação da estrutura do ligante favorece a planaridade dos átomos, com a exceção dos átomos da porção final do ligante, devido ao maior grau de liberdade, como encontrado em outros ditiocarbazatos similares.^{34,37,85,86} As correspondentes distâncias de ligação de N(1)–N(2) de 1,372(3) Å, C(9)–N(2) de 1,352(3) Å e C(9)–S(2) de 1,734(2) Å são indicativos de uma deslocalização eletrônica ao longo da função ditiocarbazato. Os comprimentos de ligação N–N e C–N da fração do ditiocarbazato são comparáveis aos comprimentos correspondentes de outros compostos semelhantes.^{30,87} Já o comprimento de ligação C(1)–O(1) de 1,354(3) Å corresponde a uma ligação simples C–O, evidenciando a forma protonada da hidroxila como ligante livre.^{38,85}

A presença do próton ligado ao átomo de oxigênio propiciou a formação de uma ligação hidrogênio intramolecular bifurcada entre os átomos de nitrogênio da azometina e o átomo de enxofre de S(2). Tais interações, O(1)–H(1)⋯N(1) com comprimento de ligação de 2,588(3) Å e O(1)–H(1)⋯S(2) de 3,375(2) Å, possuem um papel significativo na disposição estrutural do ligante, estabilizando sua estrutura mediante a formação de anéis de cinco/seis membros.^{88,89} Além disso, observa-se uma ligação hidrogênio intermolecular nas redes cristalinas, N(2)–H(2A)⋯S(1)^a com distância de 3,580(2) Å e

operador de simetria (a): $-x + 1, -y + 2, -z$, dando origem a formação de um dímero, como pode ser observado na Figura 21.

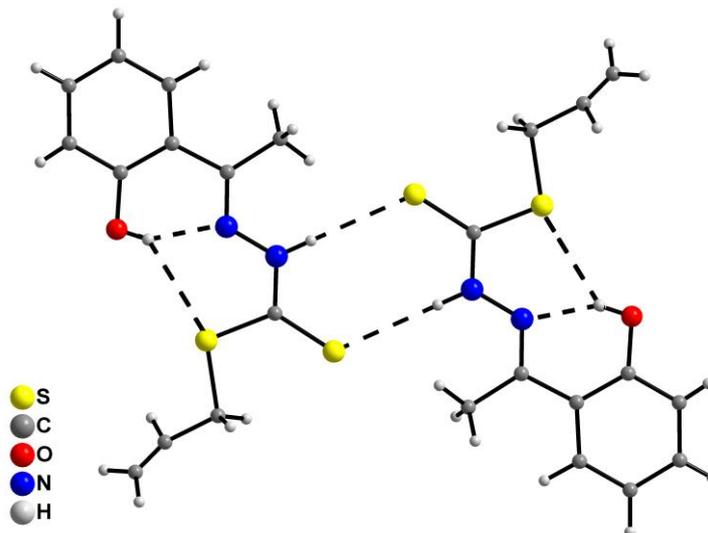


Figura 21. Representação da estrutura dimérica de $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ obtida a partir de ligações hidrogênio intermoleculares.

A conformação do dímero adquirida para $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ por meio de ligação hidrogênio é semelhante a estrutura já reportada do agente complexante 2-hidroxiacetofenona-S-benzilditiocarbazato (2- $\mathbf{H}_2\mathbf{hafbdc}$) descrita por Biswal et al.,³⁸ mas com uma quantidade maior de ligações hidrogênio, tanto usuais quanto não-usuais. Apesar da semelhança encontrada, Zangrando et al.³⁰ relatam a formação de uma cadeia polimérica obtida pela repetição de cadeias lineares para o ligante 3-hidroxiacetofenona-S-benzilditiocarbazato (3- $\mathbf{H}_2\mathbf{hafbdc}$) através das ligações hidrogênio $\text{O}(1)\text{--H}(1)\cdots\text{S}(2)$ e $\text{N}(1)\text{--H}(1\text{A})\cdots\text{O}(1)$.

O agente complexante $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ cristaliza-se no sistema triclinico com grupo espacial $P\bar{1}$ e estes dados podem ser avaliados analisando a Figura 22, correspondente à cela unitária do ligante e ao seu referencial na *International Table for Crystallography*,⁸⁴ respectivamente. A cela unitária apresentada de acordo com os eixos cristalográficos bc mostra que sua estrutura é composta por duas unidades assimétricas, as quais podem ser relacionadas com a representação gráfica da *Internacional Table for Crystallography*⁸⁴ para o grupo espacial $P\bar{1}$. Dessa forma, conforme o diagrama, é possível observar a presença do único elemento de simetria para esse grupo, o centro de inversão, encontrado paralelo ao plano cristalográfico bc .

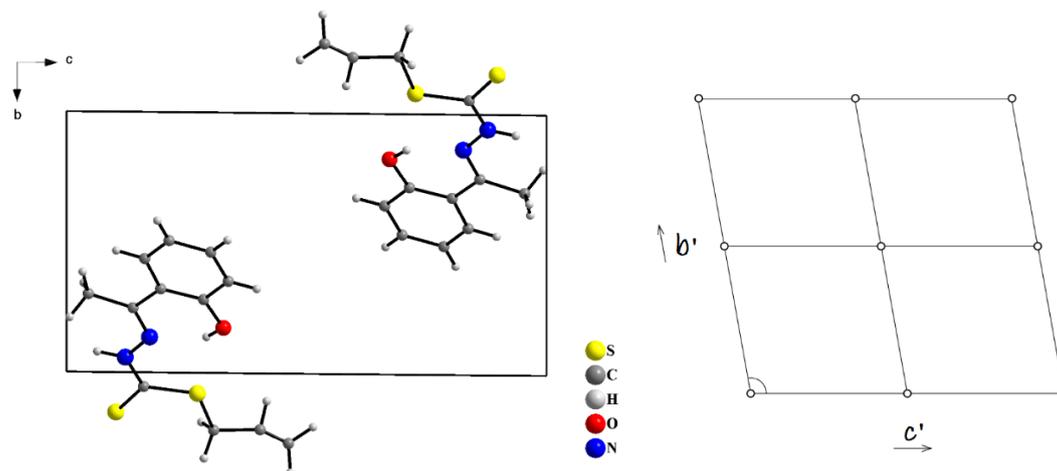


Figura 22. Projeção do conteúdo da cela unitária de H_2L^1 no plano cristalográfico bc e diagrama para o grupo espacial $P\bar{1}$ extraído da *International Tables for Crystallography*.⁸⁴

4.1.3. Análise Estrutural dos Complexo $[\text{Cu}(\mu\text{-L}^1)]_2$ (1) e $[\text{Cu}(\mu\text{-L}^2)]_2$ (2)

A determinação da estrutura cristalina dos complexos (1) e (2) revelou a formação de compostos dinucleares e centrossimétricos de cobre(II). Adicionalmente, os complexos são isomorfos, apresentando semelhanças entre seus parâmetros de cela, sendo os dois compostos pertencentes ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $C2/c$ (referência número 15 da *International Tables for Crystallography*⁸⁴) e simetria Laue $2/m$. A representação gráfica para os complexos encontra-se apresentada na Figura 23.

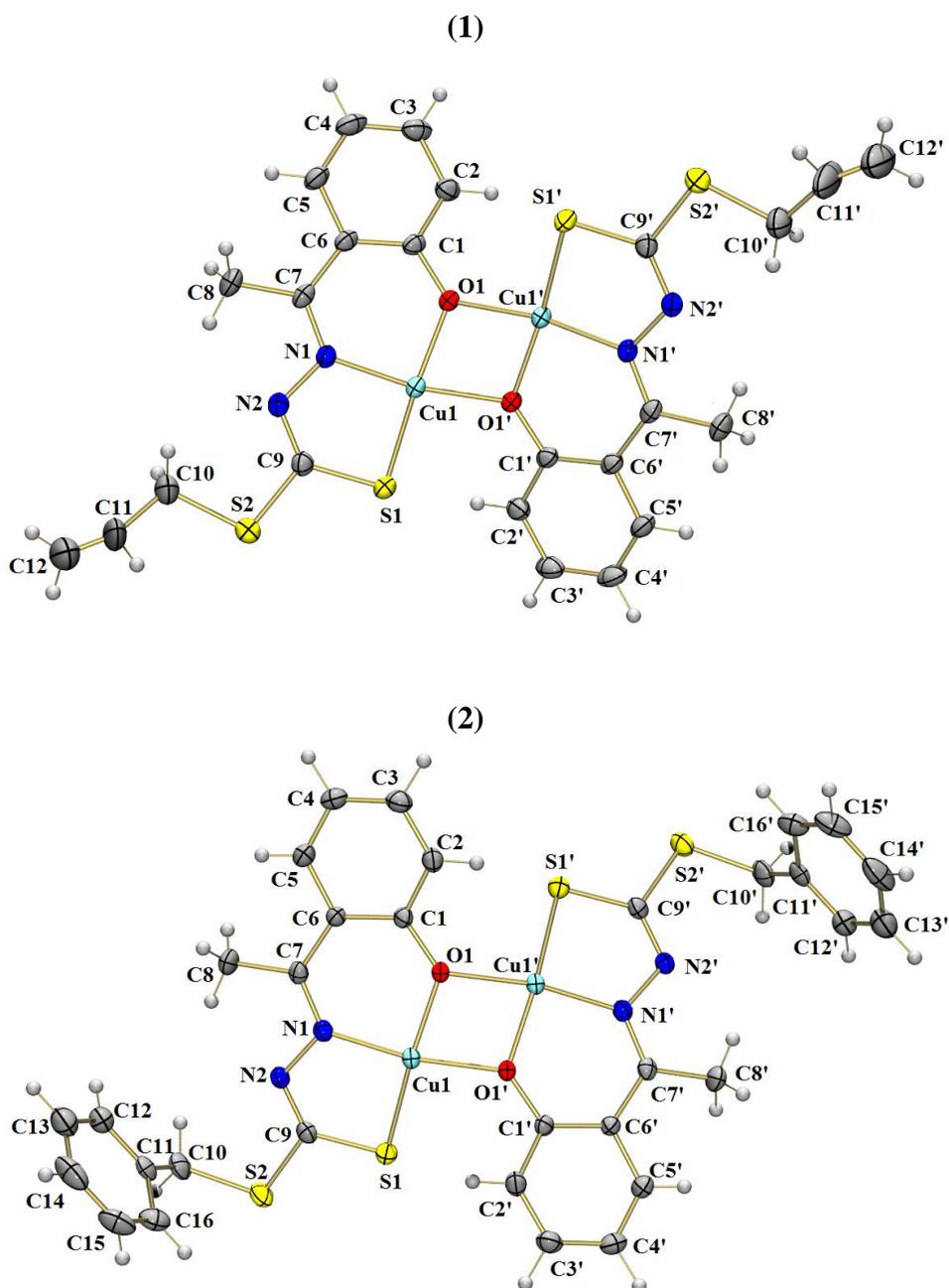


Figura 23. Representação ORTEP de (1) e (2), com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

Nos dois complexos, os ditiocarbazatos H_2L^1 e H_2L^2 atuam como ligantes desprotonados dianiônicos coordenados na forma do seu isômero *E*. Os centros de cobre(II) encontram-se ligados através dos átomos de oxigênio O(1) da função fenolato, nitrogênio N(1) da imina e enxofre S(2) do tiolato, sendo a esfera de coordenação do metal preenchida por uma quarta ligação, essa proveniente do segundo ligante que age como ponte μ_2 -fenoxo unindo as duas unidades de cobre.^{34,37,52,87}

É interessante ressaltar que, de forma a quelar o metal de maneira tridentada, o ligante experimenta uma inversão de 180° em relação a ligação N(2)–C(9), no sentido de disponibilizar o sítio de ligação C(9)–S(2) para posterior coordenação, resultado que é encontrado em comum com o que é apresentado por Nanjundan et al.³⁷

Para os dois complexos, o ambiente de coordenação em torno do átomo central de Cu(II) é melhor descrito como tetracoordenado, com ligações dos átomos O(1), N(1), S(2) e O(1)' resultando em uma geometria característica de quadrado planar distorcido. Essa geometria pode ser comprovada utilizando um parâmetro análogo ao parâmetro de Addison,⁹⁰ recentemente desenvolvido por Okuniewski et al.,⁹¹ em que é possível caracterizar as geometrias para compostos tetracoordenados entre tetraédrica e quadrado planar.

O parâmetro desenvolvido por Okuniewski⁹¹ segue o mesmo princípio do parâmetro de Addison⁹⁰ e é calculado de acordo com a fórmula:

$$\tau_4' = \frac{\beta - \alpha}{360^\circ - \theta} + \frac{180^\circ - \beta}{180^\circ - \theta}$$

Sendo α e β os maiores ângulos de coordenação (sendo que $\beta > \alpha$) e θ é o ângulo tetraédrico (109,5°). Quando o valor de τ_4' está mais próximo de zero, diz-se que a geometria adotada pelo complexo é quadrado planar e quando este valor está mais próximo de um, diz-se que a geometria do complexo é tetraédrica.

Sendo assim:

$$\tau_4'(1) = \frac{170,53^\circ - 169,51^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 170,53^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,138$$

$$\tau_4'(2) = \frac{170,84^\circ - 170,25^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 170,84^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,132$$

Os cálculos realizados para **(1)** e **(2)** indicam a geometria quadrado planar em ambos os complexos. No entanto, os desvios dos ângulos de ligação para O(1)–Cu1–N(1), N(1)–Cu1–S(1), S(1)–Cu1–O(1)' e O(1)'–Cu1–O(1) próximos de 90° e os ângulos de ligação para O(1)–Cu1–S(1) e N(1)–Cu1–O(1)' em torno de 180° (Tabela 7), reforçam a geometria quadrado planar distorcida, o que é comumente encontrada em concordância com outros autores para complexos semelhantes.^{37,88,92}

Tabela 7. Ângulos de ligação que envolvem a esfera de coordenação do átomo de Cu(II) nos complexos (1) e (2). Os desvios encontram-se entre parênteses.

Ângulos de ligação (°)	(1)	(2)
O(1)–Cu(1)–N(1)	90,49(9)	93,75(13)
N(1)–Cu(1)–S(1)	88,93(7)	88,62(11)
S(1)–Cu(1)–O(1)'	100,32(6)	100,55(9)
O(1)'–Cu(1)–O(1)	76,60(9)	76,67(12)
O(1)–Cu(1)–S(1)	170,53(7)	170,84(9)
N(1)–Cu(1)–O(1)'	169,51(8)	170,25(13)

Operadores de simetria (*) (1) = - x, y, -z - ½ e (2) = - x, y, -z + ½

A geometria distorcida pode ser explicada pela rigidez dos ligantes e, adicionalmente, pela maneira como os ligantes se comportam ao redor do átomo central, uma vez que se tem a configuração dos dímeros em ponte, causando uma maior variação dos comprimentos e ângulos de ligação em torno do átomo central.

Uma peculiaridade em relação a existência das pontes μ_2 -fenoxo entre duas unidades de cobre é que as mesmas dão origem a um conjunto de anéis de 5 e 6 membros que estabilizam a conformação da estrutura dos complexos. Os átomos de oxigênio dos grupos fenolato formam um anel central plano {Cu₂O₂} de ângulos Cu(1)–O(1)–Cu(1)' iguais a 97,23(8)° em (1) e 98,44(12)° em (2) e para O(1)–Cu(1)–O(1)' iguais a 76,60(9)° em (1) e 76,67(12)° em (2).

A ocorrência de ponte por meio dos átomos de oxigênio entre os dois átomos de cobre não resulta em um alongamento significativo das correspondentes ligações de Cu–O, as ligações que se encontram entre comprimentos de 1,9079(18) e 1,9919(18) Å em (1) e 1,908(18) e 2,005(3) Å em (2). Adicionalmente, o modo de ligação entre as unidades do complexo resultam em distâncias Cu–Cu' de 2,926(6) Å e 2,966(10) Å para (1) e (2), respectivamente. Os respectivos valores não demonstram interação metal-metal, uma vez que valores para elas excedem a soma dos raios de van der Waals para o cobre (2,8 Å), concordando com o que é observado em dímeros com pontes hidroxílicas.^{36,52,88,92,93}

Em relação aos ligantes, as principais evidências atribuídas a coordenação desses ao centro metálico envolve o alongamento e encurtamento das ligações que envolvem a esfera de coordenação. Dessa forma, existem significativas alterações nos comprimentos de ligação comparando os ligantes em sua forma livre e após sua coordenação. A Tabela

8 reúne os principais comprimentos de ligação envolvidos na esfera de coordenação dos complexos **(1)** e **(2)**.

Tabela 8. Comprimentos de ligações selecionados para os complexos **(1)** e **(2)**. Os desvios padrão estão representados entre parênteses.

Comprimentos de ligação (Å)	(1)	(2)
Cu(1)–O(1)	1,907(18)	1,911(3)
Cu(1)–N(1)	1,940(2)	1,935(3)
Cu(1)–S(1)	2,198(8)	2,201(13)
C(7)–N(1)	1,308(3)	1,304(5)
C(9)–N(2)	1,284(3)	1,286(5)
N(1)–N(2)	1,398(3)	1,409(4)
C(9)–S(1)	1,728(3)	1,728(4)
C(9)–S(2)	1,746(3)	1,750(4)
C(1)–O(1)	1,353(3)	1,354(4)

Comumente, os complexos relacionados têm os seus ligantes coordenados na sua forma tautomérica tiolato desprotonado, como já observado para a maioria dos compostos derivados de S-alkil/arilditiocarbazato. É observado um contraste em relação ao comprimento da ligação, como pode ser observado para a ligação C(9)–S(1) de 1,659(2) Å no agente complexante **H₂L¹** que aumenta para 1,728(3) Å em **(1)** e de 1,661(3) Å no agente complexante **(H₂L²)³⁸** aumentando para 1,728(4) Å em **(2)**, evidenciando a coordenação do metal por esse sítio.³⁷ Do mesmo modo, C(9)–N(2) sofre uma diminuição significativa no seu comprimento de ligação de 1,353(3) Å em **H₂L¹** para 1,284(3) Å no complexo **(1)** e de 1,352(3) Å em **(H₂L²)³⁸** para 1,286(5) Å no complexo **(2)**, sugerindo uma ressonância da carga devido à complexação dos sítios de coordenação adjacentes.³⁷

Devido à semelhança estrutural dos dois complexos, os comprimentos de ligação que envolvem o poliedro de coordenação para os átomos de cobre(II) apresentam grande similaridade e concordância. O comprimento de ligação Cu(1)–N(1) de 1,940(2) Å em **(1)** e 1,935(3) Å em **(2)**, como também, Cu(1)–S(1) de 2,198(3) Å em **(1)** e 2,201(13) Å para **(2)**.^{37,38}

A Figura 24 mostra as representações das celas unitárias dos complexos **(1)** e **(2)** juntamente com o diagrama de referência da *International Tables for Crystallography*⁸⁴ para o sistema cristalino monoclinico, grupo espacial C2/c e simetria de Lauê 2/m.

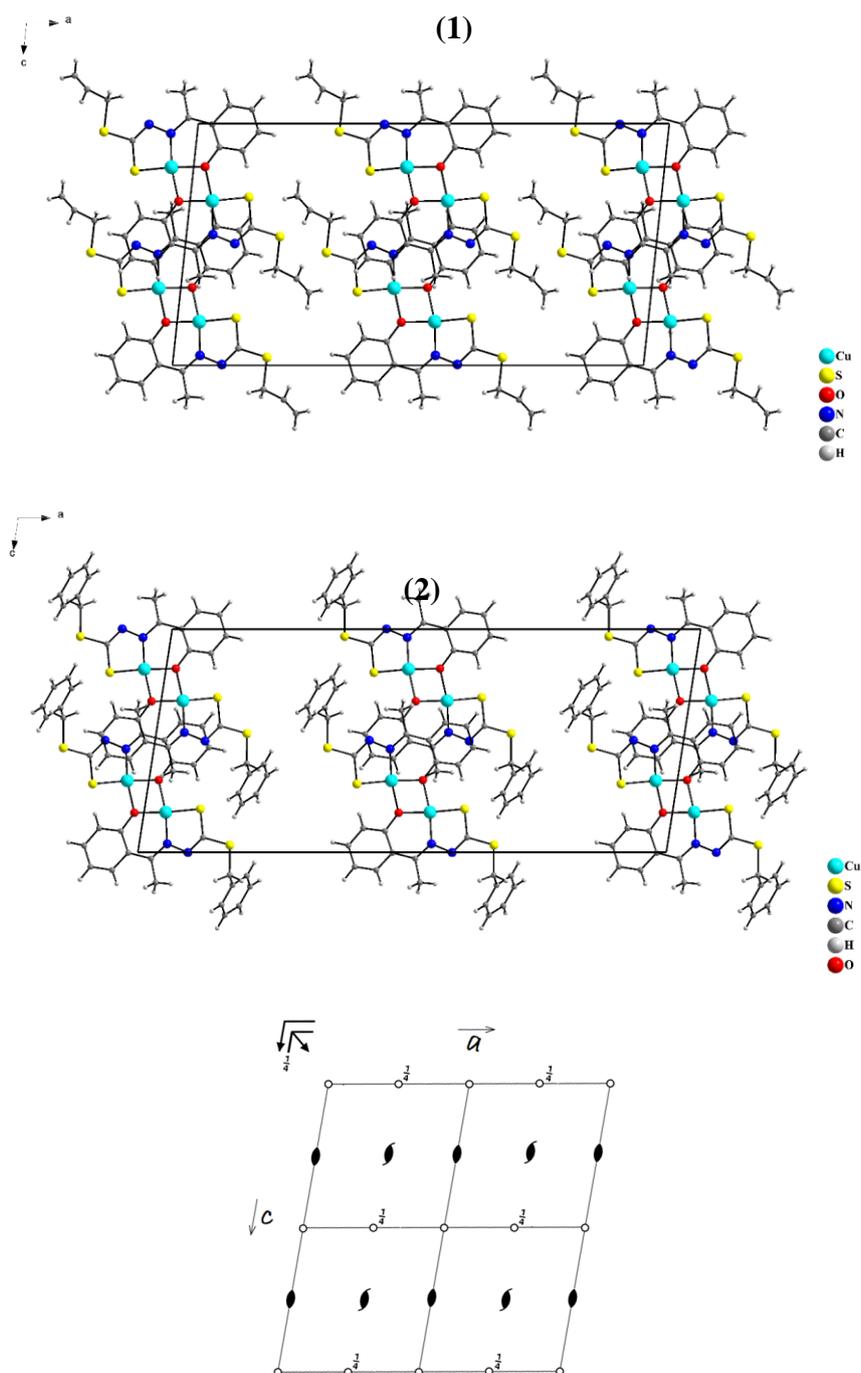


Figura 24. Projeção das celas unitárias dos compostos (1) e (2) segundo o plano cristalográfico ac , seguido do diagrama referente ao grupo espacial $C2/c$ extraído da *International Tables for Crystallography*.⁸⁴

As celas unitárias para os complexos são constituídas de oito unidades assimétricas e de acordo com o diagrama da *International Tables for Crystallography*⁸⁴ é possível observar todos os elementos de simetria que podem ser encontrados na cela real, dado o sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $C2/c$. Neste caso, ao comparar as respectivas celas com o diagrama é possível perceber a presença de um plano de deslizamento perpendicular ao eixo b na direção de c , plano de deslizamento na diagonal

do plano *ac* da cela com deslocamento de $\frac{1}{4}$, eixos binários e helicoidais binários paralelos a *b* e centros de inversão em toda dimensão dos eixos cristalográficas *a* e *c* e em *a* com deslocamento de $\frac{1}{4}$ em *b*. A existência dos elementos de simetria é interessante para o empacotamento cristalino, mas não é muito comum quando se considera compostos tão volumosos quanto os ligantes em estudo.

4.1.4. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (FT-IR)

Um dos mais proeminentes entre os métodos espectroscópicos de vibração é a espectroscopia de absorção na região infravermelho, tratando-se de uma técnica robusta e padrão para a caracterização de compostos, principalmente no seu estado sólido. Dessa forma, os resultados para a espectroscopia vibracional na região do infravermelho complementam as caracterizações dos compostos $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$, **(1)** e **(2)** previamente citados na caracterização estrutural por raios X de monocristal.

Os espectros vibracionais na região do infravermelho médio (4000–400 cm^{-1}) dos agentes complexantes $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ e $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^2$ e dos complexos **(1)** e **(2)**, foram obtidos a fim de complementar os dados obtidos da caracterização estrutural por meio da técnica de difração de raios X de monocristal. Os espectros de FT-IR dos ligantes e dos dois complexos obtidos encontram-se no Apêndice II.

Analisando os espectros obtidos na região do infravermelho é possível avaliar as principais bandas encontradas nos compostos sintetizados e observar a coordenação dos ditiocarbazatos aos centros metálicos. Os principais valores em número de onda das bandas presentes nos agentes complexantes e nos complexos encontram-se listados na Tabela 9.

Tabela 9. Bandas de estiramento (em cm^{-1}) dos principais modos de vibração presentes nos espectros dos agentes complexantes $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ e $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^2$ e seus complexos **(1)** e **(2)**.

	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{CSS})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{N-N})$
$\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$	3245	3114	1101	1601	1219	936
$\mathbf{H}_2\mathbf{L}^2$	3418	3179	1057	1601	1228	987
(1)	-	-	932	1593	1159	1003
(2)	-	-	942	1597	1143	1004

Os espectros FT-IR de **(1)** e **(2)** foram comparados com os dos ditiocarbazatos em sua forma livre. As bandas atribuídas à vibração $\nu(\text{O-H})$ que aparecem em torno de 3245 cm^{-1} para $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ e em 3418 cm^{-1} para $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^2$,³⁸ e as bandas atribuídas ao estiramento $\nu(\text{N-}$

H) em 3114 cm^{-1} para $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ e 3179 cm^{-1} para $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^2$,³⁸ desaparecem com a coordenação dos ligantes aos átomos de cobre. Tal observação evidencia que a coordenação do ditiocarbazato ao metal ocorre por meio de tais átomos, oxigênio do grupo fenolato e nitrogênio da imina, resultado que é encontrado de acordo com o que é reportado na literatura para compostos semelhantes.^{30,85,94}

Além disso, a presença das bandas de estiramento assimétrico $\nu(\text{CSS})$, em 1101 cm^{-1} em $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ e 1057 cm^{-1} em $(\mathbf{H}_2\mathbf{L}^2)$,³⁸ são deslocadas nessa região para os espectros dos complexos, sendo encontradas em região de menor frequência e indicam a diminuição da energia de ligação caracterizada pelo caráter de ligação simples para a função tiol nos complexos, 932 cm^{-1} em **(1)** e 942 cm^{-1} em **(2)**.^{34,38,39}

Nos espectros dos agentes complexantes livres, observou-se uma banda em 1601 cm^{-1} atribuída ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$. Já os espectros dos complexos **(1)** e **(2)** exibiram a vibração $\nu(\text{C}=\text{N})$ deslocada para menor número de onda, 1593 cm^{-1} e 1597 cm^{-1} , respectivamente.^{89,94,95} O deslocamento da vibração $\nu(\text{C}=\text{N})$ é mais um indicativo de que a coordenação do átomo de cobre(II) também ocorreu por esse sítio de ligação.

Ainda, o deslocamento significativo observado para o estiramento da ligação $\nu(\text{C}-\text{O})$ nos espectros dos complexos fundamenta o modo como o ligante coordena-se aos centros metálicos. Adicionalmente, Gatto et al.⁹² sugerem que as bandas em 453 cm^{-1} e 521 cm^{-1} encontradas em **(1)** e 454 cm^{-1} e 517 cm^{-1} em **(2)** podem ser atribuídas as ligações $\text{Cu}-\text{O}$.

Nos espectros de FT-IR dos complexos **(1)** e **(2)**, a banda $\nu(\text{C}-\text{N})$ foi observada em 1468 cm^{-1} e 1568 cm^{-1} , respectivamente.³⁴ Ainda para os complexos, as bandas observadas em 1003 cm^{-1} para **(1)** e 1004 cm^{-1} para **(2)** são atribuídas ao estiramento $\nu(\text{N}-\text{N})$, bandas essas que encontram-se deslocadas para maior número de onda em relação aos ligantes devido a deslocalização eletrônica adquirida por meio da coordenação ao centro metálico.

4.1.5. Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)

De forma geral, as bases de Schiff obtidas contam com contribuições de transições de compostos aromáticos, grupos substituintes que absorvem em energias características, bem como, a natureza dos substituintes que agregam ainda para ressonância da estrutura como um todo. Espera-se, baseando-se nas suas estruturas a presença de bandas na região de 200 a 400 nm do espectro atribuídas principalmente as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ e

de compostos aromáticos, grupos tiona e imínicos, sendo a última transição considerada uma das mais interessantes e estudadas. Transições localizadas em comprimentos de onda mais altos (400 a 800 nm), região do visível, podem ser atribuídas a transições $n \rightarrow \pi^*$ relativas às transições de elétrons não ligantes, bem como, transferências de carga e entre orbitais dos metais.⁹⁶

Os espectros de absorção molecular no ultravioleta-visível dos agentes complexantes e complexos estudados foram obtidos a partir de soluções dos compostos em metanol (MeOH) e dimetilformamida (DMF), utilizando duas concentrações diferentes: 2×10^{-5} mol L⁻¹ e 1×10^{-3} mol L⁻¹. As soluções foram preparadas em concentrações diferentes para que fosse possível analisar diferentes tipos de transições eletrônicas e poder atestar a formação dos complexos. As soluções preparadas a uma concentração de 2×10^{-5} mol L⁻¹ foram usadas para analisar as transições $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ e as transições de carga, enquanto que as soluções preparadas a uma concentração de 1×10^{-3} mol L⁻¹ foram usadas para avaliar as transições $d-d$. Vale ressaltar que, em virtude da dificuldade de solubilidade dos complexos metálicos em soluções mais concentradas, os espectros em tal concentração foram obtidos somente em um solvente, o DMF.

Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 10, onde são apresentados os dados de absorvância e $\log \epsilon$ referentes às bandas observadas nos espectros.

Tabela 10. Resultados obtidos dos espectros de absorção na região ultravioleta (concentração de 2×10^{-5} mol L⁻¹ para os agentes complexantes $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ e $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^2$ e 1×10^{-3} e 2×10^{-5} mol L⁻¹ para os complexos **(1)** e **(2)**), bem como os valores de $\log \epsilon$.

		$\pi \rightarrow \pi^{*a}$	$\log \epsilon$	$n \rightarrow \pi^{*a}$	$\log \epsilon$	LMCT ^a	$\log \epsilon$	$d-d^a$	$\log \epsilon$
$\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$	DMF	294	4,49	361	4,38	-	-	-	-
	MeOH	293	4,09	358	4,13	-	-	-	-
$\mathbf{H}_2\mathbf{L}^2$	DMF	292	4,11	376	4,18	-	-	-	-
	MeOH	290	4,39	348	4,47	-	-	-	-
(1)	DMF	287	4,63	324	4,29	405	4,00	583	4,37
	MeOH	287	4,33	322	4,63	382	4,39	-	-
(2)	DMF	289	4,59	324	4,59	395	4,36	580	4,57
	MeOH	288	4,54	322	4,53	380	4,30	-	-

^a Valores das bandas de absorção em nm.

As Figuras 25a e 25b mostram os espectros de absorção de cada ligante em comparação com seu complexo, em soluções de concentração 2×10^{-5} mol L⁻¹ e solventes

MeOH e DMF, enquanto as Figuras 25c e 25d apresentam as absorção para os complexos feitos em soluções de DMF a uma concentração de $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

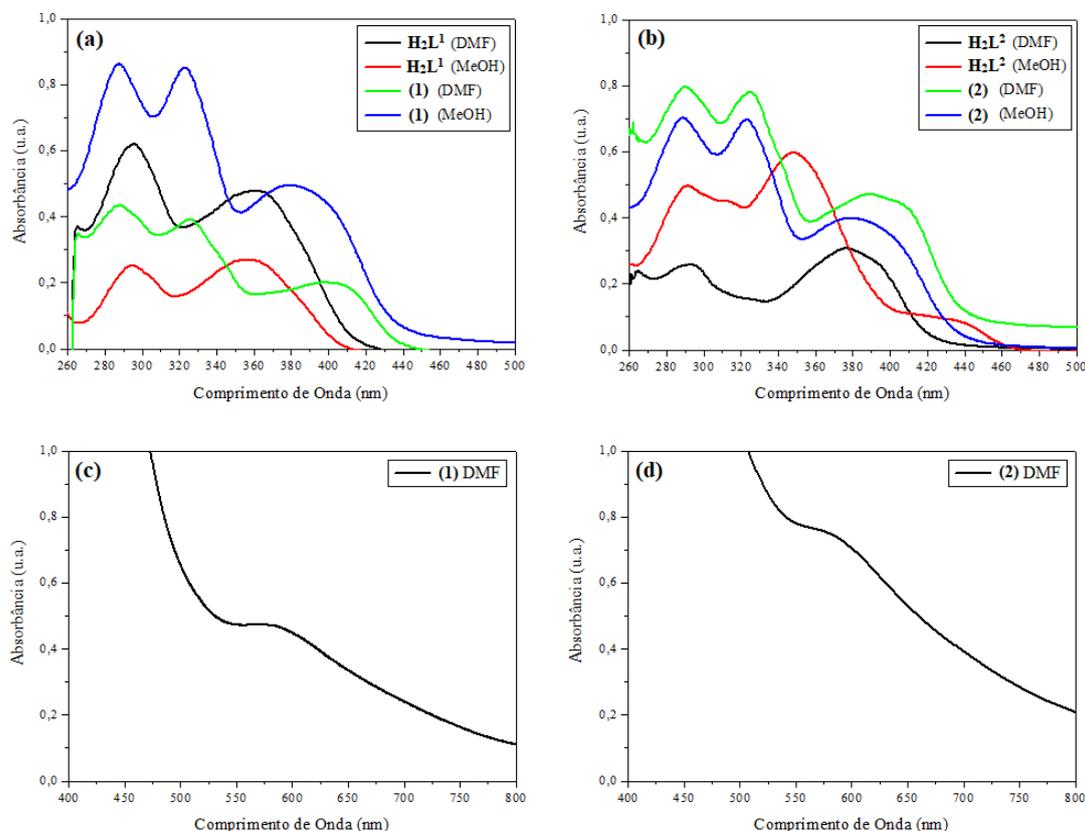


Figura 25. Espectros de absorção do agente complexante $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ em comparação com seu complexo **(1)** (a), do agente complexante $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^2$ com seu complexo derivado **(2)** (b) seguidos dos espectros em soluções mais concentradas para os complexos **(1)** (c), **(2)** (d).

Independentemente do solvente, todos os espectros dos compostos apresentaram bandas $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ correspondentes às transições da fração do ditiocarbazato, bem como a transição $\pi \rightarrow \pi^*$, característica do cromóforo azometina. Tais bandas apresentam nos espectros dos complexos metálicos um deslocamento hipsocrômico, evidenciado pela coordenação do átomo de cobre ao nitrogênio de azometina, bem como, ao átomo de enxofre da função tioamida.^{30,34,85} As transições na região mediana do espectro correspondem às transições de carga ligante-metal (LMCT) dos complexos, bem como, as transições na região ultravioleta estão entre os orbitais metálicos.

Os compostos sintetizados são de natureza conjugada, o que faz deles bons agentes cromóforos. Dessa forma, a presença de um sinal discreto a 265 nm para $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ e em 264 nm para $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^2$ refere-se à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ para o anel aromático, enquanto que as fortes bandas de absorção na faixa de 358-383 nm são presumivelmente atribuídas a partir da

ocorrência de transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ da fração característica do próprio ditiocarbazato e a banda presente no intervalo 290-294 nm atribuída à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do cromóforo azometina da base de Schiff obtida.⁸⁷

Como já previsto, as transições para os complexos apresentaram maior energia e comprimentos de onda inferiores (deslocamento hipsocrômico), em parte devido à forte absorção promovida pelos sítios de coordenação. As transições para o crómoforo azometina são evidenciados agora em 287-289 nm, enquanto que da fração ditiocarbazato em 322-324 nm. Além disso, as bandas na região de energia inferior, 380-405 nm, para ambos os complexos, são atribuídas como resultado da transferência de carga $S \rightarrow M(II)$ (LMCT), correspondendo mais uma evidência da coordenação por esses sítios ao centro metálico.³⁰ A banda em 583 nm para **(1)** e 580 nm para **(2)** é relacionada à transição $d-d$ dos íons metálicos, sendo o termo espectroscópico previsto ${}^2B_1 \rightarrow {}^2A_1$, concordando com a geometria quadrada quadrada.^{47,85} Os elevados valores de absorvidade molar são justificados em termos da dificuldade de solubilidade dos compostos no referido solvente utilizado.

4.1.6. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de 1H e ${}^{13}C$ (RMN)

A caracterização pela técnica de RMN consiste em mais um atributo auxiliar para confirmar a obtenção dos compostos sintetizados. Em virtude dos compostos de cobre(II) não serem diamagnéticos não foi possível a sua caracterização por ressonância magnética, de tal maneira, apenas a caracterização de **H₂L¹** é apresentada.

Os espectros de RMN de 1H (600 Hz, DMSO- d_6) e ${}^{13}C$ (75 Hz, DMSO- d_6) para o ligante listado se encontram nas Figuras 26 e 27. Além dos espectros, os valores de deslocamentos dos sinais em ppm se encontram relacionados com as posições dos átomos através de uma fórmula estrutural apresentada junto ao espectro, assim como, os principais valores de deslocamento.

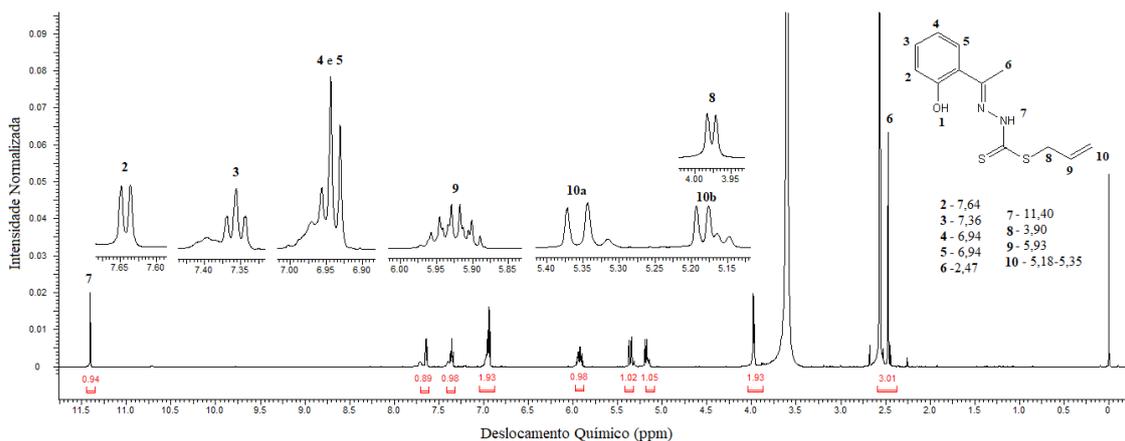


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H para o ligante H_2L^1 .

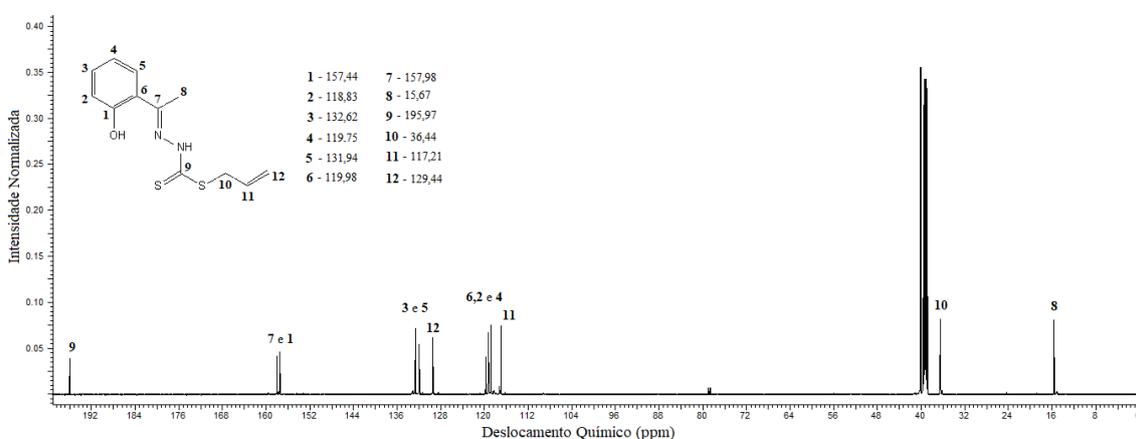


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C para o ligante H_2L^1 .

Em suma, o espectro de RMN de ^1H para o agente complexante H_2L^1 em DMSO-d_6 exibe a presença de um sinal mais desblindado em deslocamento químico (δ_{H}) 11,40 ppm atribuído a ressonância do próton $-\text{NH}$ da função tioamida do agente complexante. Os prótons do metileno ($-\text{CH}_2$) da fração terminal do ditiocarbazato aparecem como um duplete (d), com valor integrado para 2 em 3,90 ppm, enquanto que os prótons $-\text{CH}_2$ e $-\text{CH}$ do grupo alila substituinte apresentam múltiplos sinais em região aproximada de 5,35 (d), 5,18 (d) e 5,93 (m) ppm, respectivamente.³⁷ Um sinal único (singleto (s)) bem evidente em deslocamento químico (δ_{H}) 2,47 ppm é atribuído aos hidrogênios ligados ao carbono de hibridização sp^3 da metila presente.^{87,96}

Hidrogênios ligados a anéis aromáticos são facilmente identificados. Encontram-se em uma região característica no espectro (6,5-8,0 ppm) em que poucos outros tipos de hidrogênios apresentam absorção. No entanto, em contraste a essa propriedade, hidrogênios não equivalentes ligados em um anel benzênico irão interagir uns com os outros, produzindo padrões de separação *spin-spin*. A intensidade de interação entre esses

hidrogênios dependem diretamente da separação ou distância entre eles, bem como, a influência do ambiente químico que os cercam. Desta forma, hidrogênios *orto* ($^3J \sim 7-10$ Hz) acoplam-se com mais intensidade que hidrogênios *meta* ($^4J \sim 2-3$ Hz), que por sua vez, acoplam-se com mais intensidade do que hidrogênios *para* ($^5J \sim 0-1$ Hz).^{96,97}

De uma forma geral, os prótons do anel aromático aparecem como dupletos e tripletos na faixa de 6,93-7,64 ppm,⁹⁸ sendo o sinal mais desblindado (7,64 ppm) referente ao H(2), o mesmo que acopla em *orto* ($^3J \sim 7,70$ Hz) ao seu vizinho mais próximo H(3). O tripleto atribuído para o sinal de H(3) em 7,36 ppm ocorre devido seu valor de acoplamento ser igual para ambos os seus vizinhos H(2) e H(4), o que demonstra o acoplamento em *orto* ($^3J \sim 7,70$ Hz) com os dois hidrogênios. Já o multipletos em 6,94 ppm é correspondente a sobreposição dos dois sinais de hidrogênios remanescentes do anel, H(4) e H(5), evidência que é justificada pelo valor da integral, que é igual a dois.

Devido à maior acidez e, conseqüentemente, a labilidade do próton da hidroxila, não foi possível atribuir nenhum sinal de ressonância para o mesmo.

Em relação ao espectro de RMN ^{13}C , ele fornece os doze sinais pertencentes ao agente complexante, sendo os principais caracterizados na região mais desblindada do espectro, onde é possível atribuir os sinais do carbono ligado ao enxofre da função tiona (C=S) em (δ_C) 195,47 ppm, o carbono da azometina (C=N) em (δ_C) 157,98 ppm e o carbono do grupo fenólico C-O em (δ_C) 157,44 ppm. As frações do substituinte alila também são bem evidentes, sendo os sinais atribuídos ao metileno, $-CH=$ e $=CH_2$ em (δ_C) 36,44, 117,21 e 129,44 ppm, respectivamente, valores que apresentam concordância com o que é apresentado em trabalhos semelhantes na literatura.^{85,87}

4.1.7. Medida de Condutividade

As medidas de condutividade permitem investigar melhor a estrutura dos compostos de coordenação, o comportamento eletrolítico ou não destes compostos são medidos na presença de um solvente. Tais informações somam as informações obtidas por meios das demais caracterizações, sugerindo ou não a coordenação de um ligante adicional ao centro metálico.

As medidas realizadas nas soluções dos complexos solubilizados em DMSO na concentração de 10^{-3} mol.L $^{-1}$ estão na faixa de 9,92–28,40 $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$, indicando que os complexos se comportam como não-eletrólitos em DMSO, uma vez que as condutividades medidas estão abaixo do limite proposto por Geary⁹⁹, que é de 35 $\Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ para espécies não eletrolíticas.

Dessa forma, conforme apresentado, os ligantes estão fortemente ligados ao centro metálico para os complexos em questão.

4.1.8. Estudo da Atividade Antimicrobiana e Antifúngica

A literatura relacionada à atividade biológica de derivados de ditiocarbazatos é vasta, no entanto quando se trata de ditiocarbazatos de derivados da 2-hidroxiacetofenona encontra-se poucos trabalhos relacionados. De acordo com a aplicabilidade dos ditiocarbazatos, os compostos sintetizados tiveram sua atividade avaliada frente a uma linhagem de estirpes bacterianas deletéricas. Os resultados dos ensaios microbiológicos foram analisados conforme a inibição das estirpes e são apresentados em conformidade com seus referidos controles.

Foram testadas a capacidade dos compostos sintetizados contra bactérias Gram-negativas (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*), que são caracterizadas por deterem uma membrana celular de maior complexidade porém com uma parede de peptidoglicano menos espessa, a qual impede a retenção da coloração de Gram,¹⁰⁰ Gram-positivas (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*), com membrana celular menos complexa, além de testes com fungos (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*). Os valores expressos pela concentração mínima inibitória (MIC) dos testes da atividades antibacterianas e antifúngicas estão mostrados nas Tabelas 11 e 12, através das quais avalia a menor concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$) capaz de inibir o crescimento microbiano.

Tabela 11. Concentração mínima inibitória ($\mu\text{g mL}^{-1}$) de H_2L^1 , H_2L^2 e seus complexos (1) e (2) frente as bactérias multirresistentes.

Bactérias	H_2L^1	H_2L^2	(1)	(2)
Gram-positivas				
Enterococcus faecalis NCTC 775	>400	400	12,5	6,25
Enterococcus faecalis Clinical Isolate	>400	>400	400	25
Enterococcus faecium NCTC 7171	>400	>400	6,25	12,5
Staphylococcus epidermidis ATCC 14990	400	400	6,25	6,25

Staphylococcus epidermidis Clinical Isolate	400	>400	3,12	6,25
Staphylococcus aureus ATCC 29213	100	400	1,56	3,12
Staphylococcus aureus Clinical Isolate	100	>400	>400	>400
Staphylococcus capitis ATCC 27840	50	400	3,12	6,25
Gram-negative				
Pseudomonas aeruginosa Clinical Isolate	400	400	>400	>400
Enterobacter cloacae Clinical Isolate	>400	>400	>400	400
Klebsiella pneumoniae Clinical Isolate	>400	>400	>400	>400

Tabela 12. Concentração mínima inibitória ($\mu\text{g mL}^{-1}$) de H_2L^1 , H_2L^2 e seus complexos (1) e (2) frente aos fungos.

Fungos	H_2L^1	H_2L^2	(1)	(2)
Candida albicans ATCC 28366	>3000	>3000	1500	750
Candida glabrata ATCC 15126	>3000	>3000	375	375
Candida tropicalis ATCC 13803	3000	3000	375	750

Com exceção das cepas *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *E. faecalis* e *S. aureus* que não apresentaram resposta satisfatória, a atividade inibitória dos complexos foi superior em relação aos ditiocarbazatos em sua forma livre. Os complexos mostraram atividade antimicrobiana mais eficiente para *S. aureus* (MIC = $1,56 \mu\text{g mL}^{-1}$ de (1) e $3,12 \mu\text{g mL}^{-1}$ de (2)), *S. capitis* (MIC = $3,12 \mu\text{g mL}^{-1}$ de (1) e $6,25 \mu\text{g mL}^{-1}$ de (2)) e *S. epidermidis* (MIC = $3,12 \mu\text{g mL}^{-1}$ de (1) e $6,25 \mu\text{g mL}^{-1}$ de (2)).

Nos testes com fungos obteve-se a mesma tendência, onde os complexos apresentaram maior atividade quando comparados aos agentes complexantes, destacando-se os teste com *C. glabrata* (MIC = $375 \mu\text{g mL}^{-1}$ de (1) e $375 \mu\text{g mL}^{-1}$ de (2)), *C. tropicalis* (MIC = $375 \mu\text{g mL}^{-1}$ de (1) e $750 \mu\text{g mL}^{-1}$ de (2)) e *C. albicans* (MIC = $1500 \mu\text{g mL}^{-1}$ de (1) e $750 \mu\text{g mL}^{-1}$ de (2)).

Uma das principais evidências, que explicam a maior atividade dos complexos em relação aos agentes complexantes, é que com a complexação de ditiocarbatos a íons

metálicos ocorre uma redução da sua polaridade e compartilhamento parcialmente da carga positiva com os átomos doadores formando dessa forma uma deslocalização de elétrons π e resultando em uma melhoria das características lipofílicas do átomo metálico, o que melhora a atividade dos compostos, pois permite em partes, o bloqueio da atividade enzimática celular.^{50,98} Além disso, os compostos apresentaram maior atividade contra bactérias Gram-positivas, de acordo com a tendência da maioria dos relatos,^{35,101,102} devido a menor complexidade associada a essa morfologia, o que as tornam mais susceptíveis frente as terapias de controle.

Em geral, os compostos (1) e (2) apresentaram atividade superior para todos os ensaios avaliados e os resultados promissores motivam a melhoria dos estudos de aplicação desses compostos, visando a atividade efetiva contra os diferentes cepas, especialmente aqueles com maior complexidade morfológica, gram-negativa, as mesmas que apresentam maior resistência aos agentes antibacterianos.

4.2. Compostos derivados da 2-hidroxiacetofenona e da benzilacetona com níquel(II)

Nesta parte serão apresentadas sete novas estruturas de níquel derivados de quatro diferentes ditiocarbazatos, sendo o complexo (3) derivado do 2-hidroxiacetofenona-S-alilditiocarbazato (H_2L^1), os complexos (4), (5) e (6) derivados do 2-hidroxiacetofenona-S-benzilditiocarbazato (H_2L^2), o complexo (7) derivado do benzilacetona-S-alilditiocarbazato (H_2L^3) e os complexos (8) e (9) derivados do benzilacetona-S-benzilditiocarbazato (H_2L^4), além de variações com PPh_3 e Py conforme esquema representado na Figura 28.

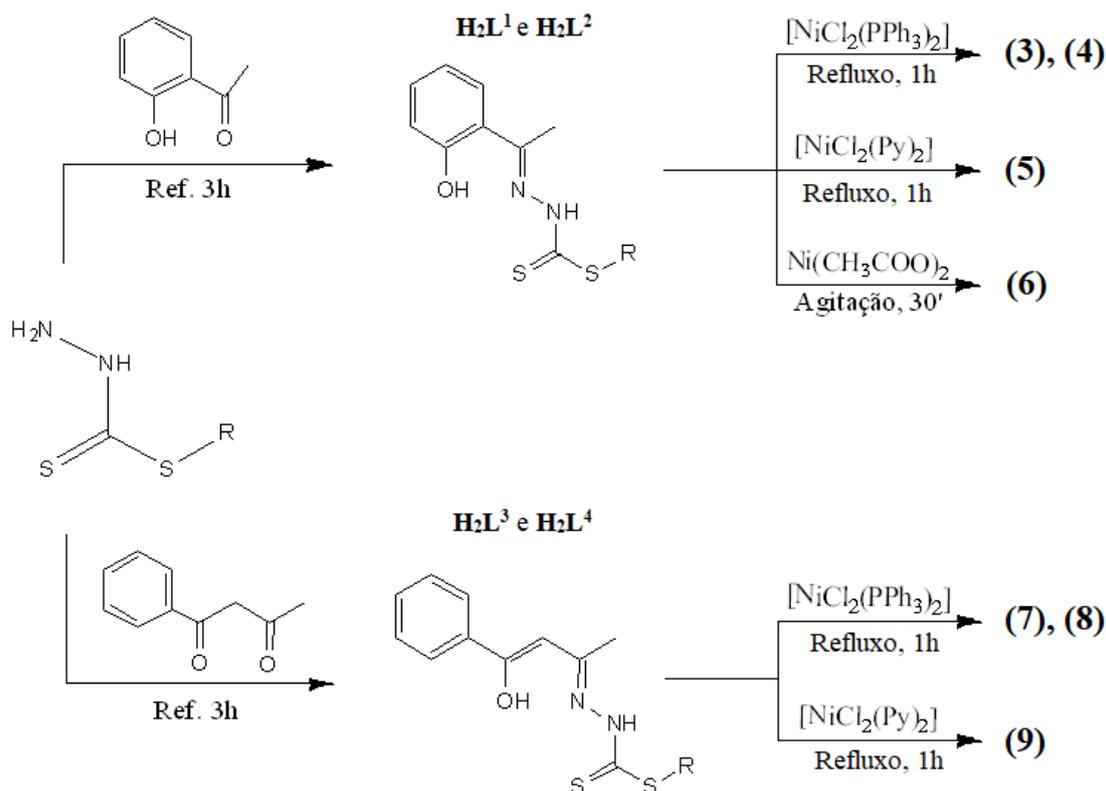


Figura 28. Esquema de obtenção dos agentes complexantes derivados da 2-hidroxiacetofenona e benzoilacetona e seus complexos de níquel(II). R = $-CH_2CHCH_2$ ou $-CH_2Ph$.

Todos os complexos tiveram suas estruturas cristalinas e moleculares elucidadas através da análise por difração de raios X de monocristal. Adicionalmente, todos os compostos sintetizados, incluindo os ligantes, foram analisados através das análises de espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta-visível, espectroscopia de ressonância magnética nuclear e análise elementar.

Apesar de derivar do ligante H_2L^2 , o complexo (6) possui uma estrutura peculiar comparada as demais, dessa forma, seus resultados de análise estrutural serão apresentados de forma separada ao final do tópico em questão.

4.2.1. Rendimento, Ponto de Fusão e Análise Elementar

Uma das primeiras evidências da obtenção de novos compostos são apresentadas a partir da concordância dos resultados experimentais e teóricos da análise elementar, assim como a pureza dos compostos pela pequena variação do ponto de fusão. Dessa forma, os resultados de análise elementar, ponto de fusão e rendimento são apresentados na Tabela 13 abaixo.

Tabela 13. Ponto de Fusão, análise elementar (CHN) e rendimento dos compostos **H₂L¹**, **H₂L²**, **H₂L³**, **H₂L⁴**, **(3)**, **(4)**, **(6)**, **(7)**, **(8)** e **(9)** sintetizados.

Compostos	Rendimento	Ponto de Fusão (°C)	Análise elementar %teórica(%exp.)
H₂L¹	70% (149 mg)	116-118	C 54,11 (53,83) H 5,28 (5,14) N 10,52 (10,65)
H₂L²	85% (268 mg)	145-147	C 60,73 (60,93) H 5,10 (5,55) N 8,85 (9,12)
H₂L³	67% (195,92 mg)	110-112	C 57,50 (57,59) H 5,52 (5,02) N 9,58 (8,64)
H₂L⁴	89% (304,80 mg)	101-103	C 63,13 (63,45) H 5,30 (4,92) N 8,18 (7,64)
[Ni(L¹)PPh₃] (3)	56% (32,05 mg)	163-164	C 62,12 (61,59) H 4,92 (4,02) N 5,06 (5,64)
[Ni(L²)PPh₃] (4)	59% (36,90 mg)	197-198	C 67,68 (66,91) H 4,85 (4,26) N 4,64 (4,46)
[Ni(L²)Py] (5)	62% (28,10 mg)	149-150	C 58,62 (59,36) H 6,79 (5,96) N 9,77 (9,22)
[(NiL²)₃CH₃OH] (6)	75% (86,32 mg)	197-198	C 58,69 (57,87) H 4,92 (4,29) N 8,21 (7,46)
[Ni(L³)PPh₃] (7)	59% (36,13 mg)	132-133	C 62,86 (61,99) H 4,78 (4,01) N 4,58 (4,89)
[Ni(L⁴)PPh₃] (8)	71% (47,03 mg)	176-177	C 65,37 (66,21) H 4,72 (5,09) N 4,23 (4,03)
[Ni(L⁴)Py] (9)	60% (28,75 mg)	139-140	C 57,76 (56,55) H 4,42 (4,89) N 8,78 (9,25)

4.2.2. Análise Estrutural dos complexos (3), (4), (5), (6), (7), (8) e (9).

De acordo com os resultados obtidos na análise de difração de raios X de monocristal, os complexos (3), (4) e (5) cristalizam no sistema triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$ (número 2 da *International Tables for Crystallography*)⁸⁴ com simetria de Laue $\bar{1}$, e os complexos (7), (8) e (9) cristalizam no sistema monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$ para (7) e (9) e $P2_1/n$ para (8) (ambos número 14 da *International Tables for Crystallography*)⁸⁴ com simetria de Laue $2/m$. As Figuras 29-32 demonstram a projeção ORTEP das estruturas cristalinas e moleculares obtida após o refinamento dos dados cristalográficos, onde todos os átomos estão numerados, excetos os átomos de hidrogênio.

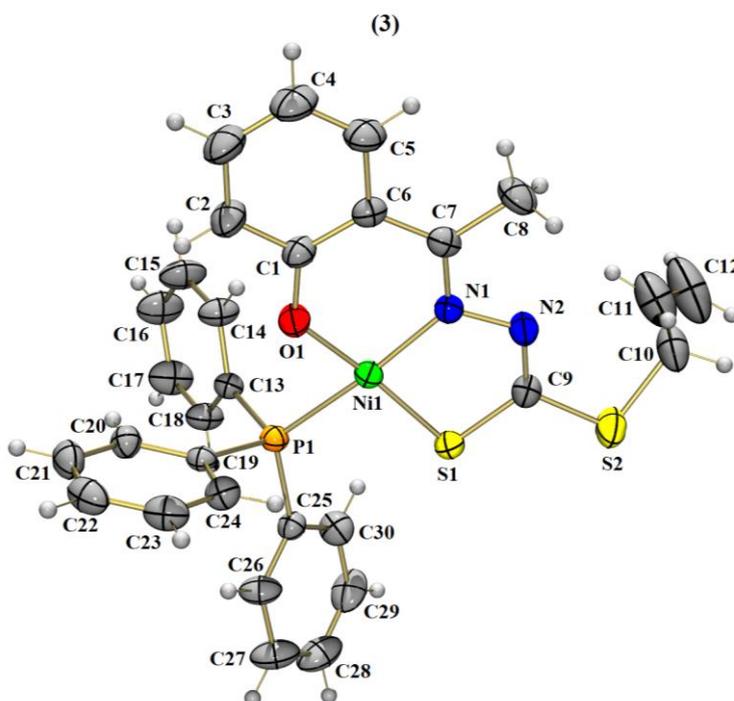


Figura 29. Projeção ORTEP do complexo (3). Elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

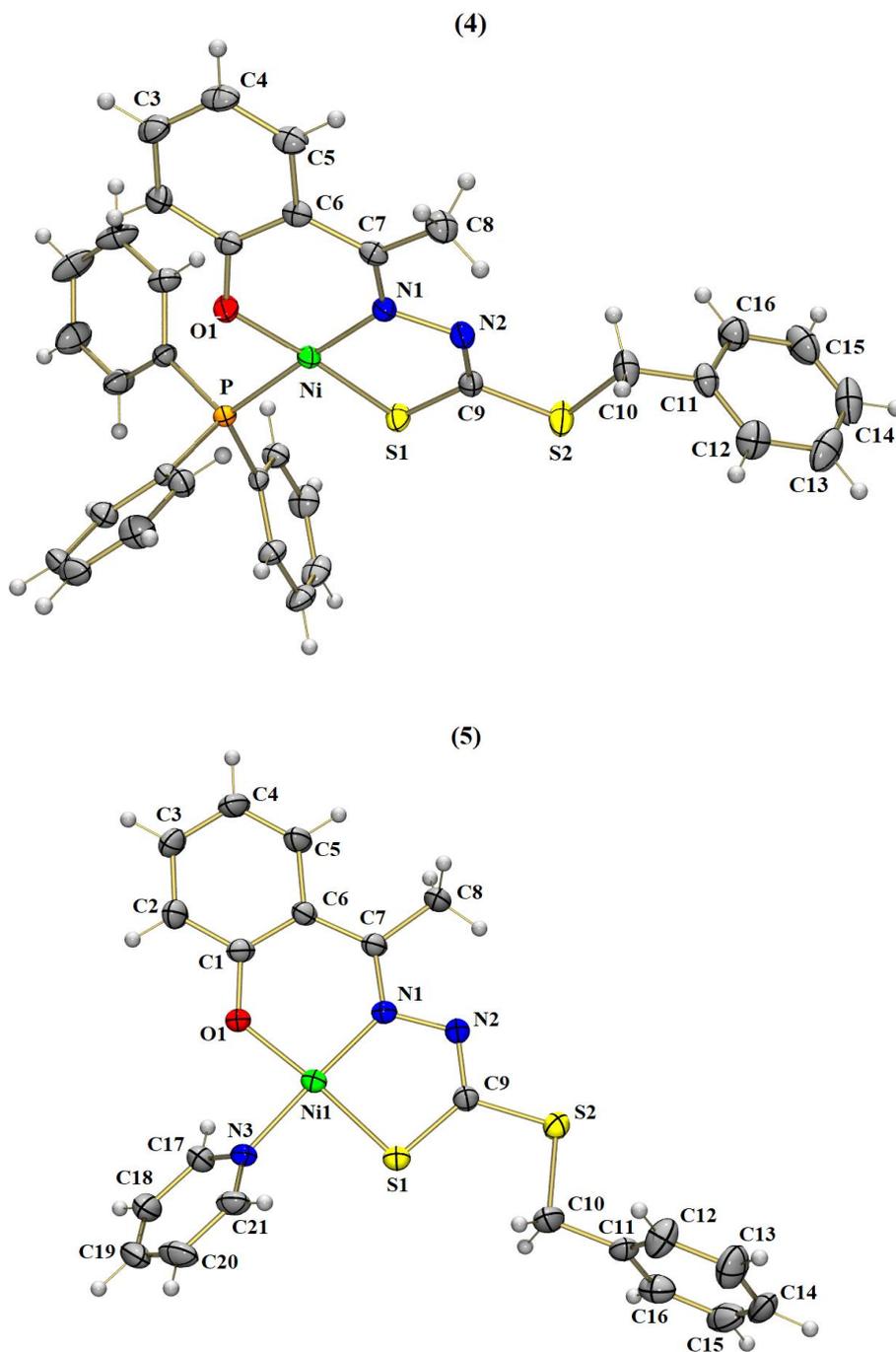


Figura 30. Projeção ORTEP dos complexos (4) e (5). Elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

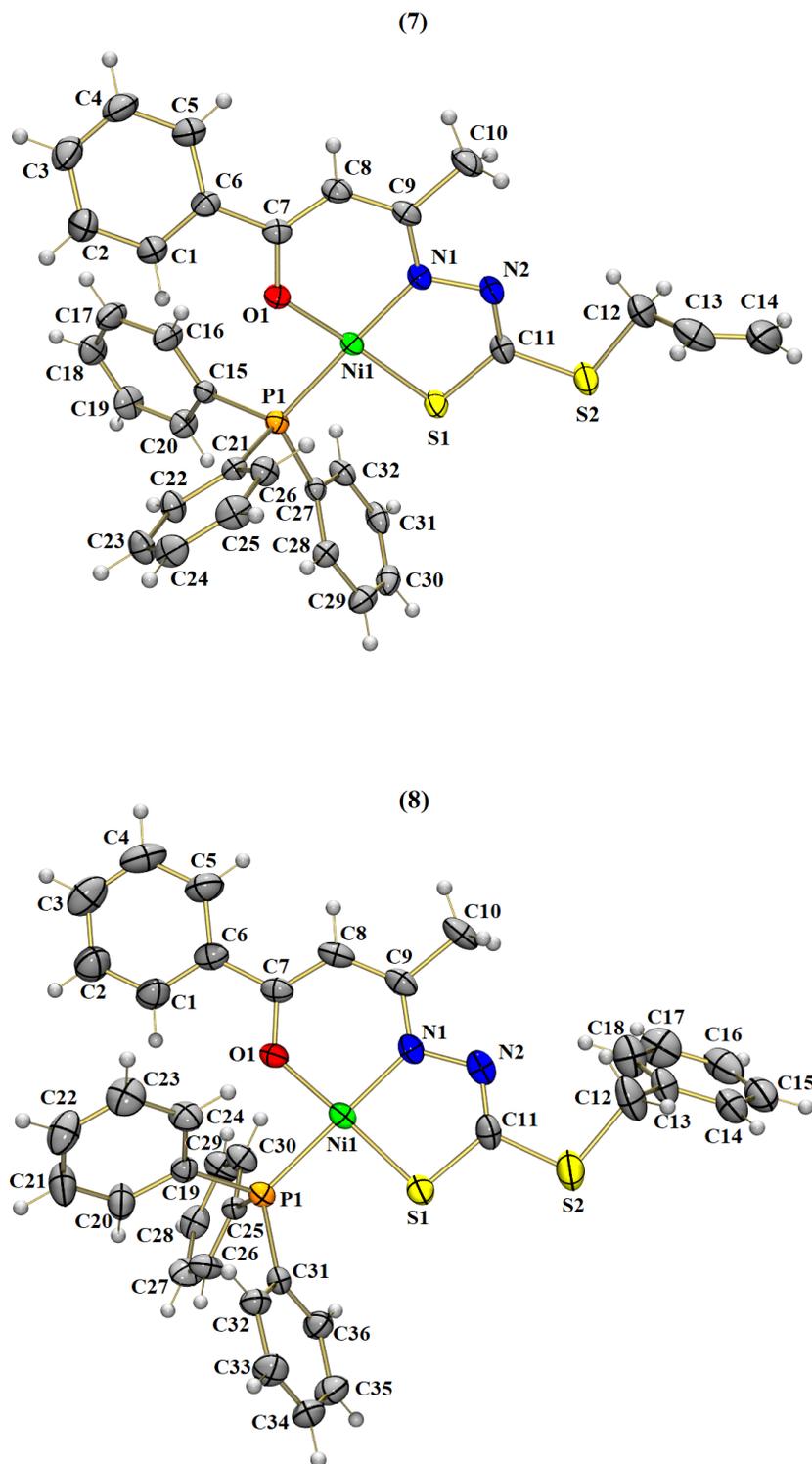


Figura 31. Projeção ORTEP dos complexos (7) e (8). Elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

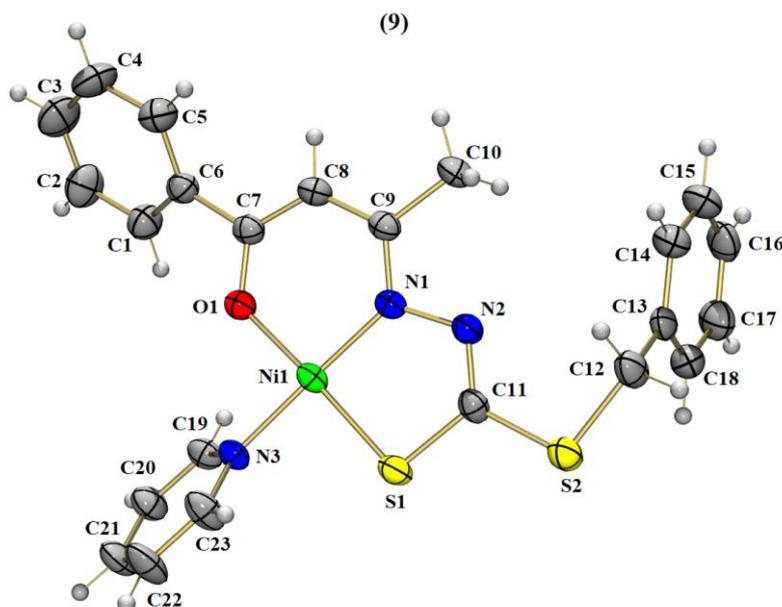


Figura 32. Projeção ORTEP do complexo (9). Elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

Tendo em vista a similaridade estrutural dos complexos (3), (4), (5), (7), (8) e (9) os resultados serão apresentados e discutidos em conjunto, respeitando as suas disparidades.

Para todos os complexos os ligantes ditiocarbazato atuam como ligantes desprotonados dianiônicos e de forma tridentada por meio dos átomos de O(1) proveniente da função fenolato, N(1) da imina e S(2) do tiolato.

Com base na prioridade dos grupos em torno das ligações duplas dos ligantes, observa-se que todos os complexos apresentam isômeros geométricos *E*, tanto em relação à ligação associada a função azometina C(7)–N(1) e C(9)–N(1), quanto a ligação envolvendo os átomos C(9)–N(2) e C(11)–N(2). Tal fato pode ser explicado em virtude da melhor conformação dos ligantes ao se coordenarem ao centro metálico, posição essa que vai fornecer uma menor tensão na estrutura, bem como vai ocupar regiões de menor efeito estérico. Prova desse fato é a inversão em 180° do eixo da ligação C(9)–N(2) e C(11)–N(2) que é observada no ato da coordenação, uma vez que tem-se o isômero *Z* para os ligantes livres $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$, $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^2$ e $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^4$ conforme elucidado por Lima et al.⁶⁷, Biswal et al.³⁸ e Sousa et al.⁶⁸, respectivamente.

Em relação aos ligantes, para os seis complexos, nota-se a mudança do tautômero apresentado em comparação ao ligante livre. Conforme mencionado anteriormente e em literaturas relacionadas, a existência e provável mudança do equilíbrio tiona-tiol para a função do ditiocarbazato é providencial na formação de compostos de coordenação.

Sendo assim, nota-se a presença do tautômero tiol nas estruturas para os complexos, esse que é formado preferencialmente quando há a coordenação de um enxofre ao centro metálico.

A geometria adotada pelo átomo de níquel(II) como quadrado planar, sendo completa por uma coordenação adicional aos átomos de P(1) da trifenilfosfina (PPh₃) e N(3) da piridina (Py), foi predita pelos cálculos do parâmetro de Okuniewski,⁹¹ os quais obtiveram um valor de τ_4' mais próximo de zero, ou seja, resultados que convergem para a geometria citada.

$$\tau_4'(3) = \frac{173,95^\circ - 173,24^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 173,95^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,088$$

$$\tau_4'(4) = \frac{176,92^\circ - 176,56^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 176,92^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,045$$

$$\tau_4'(5) = \frac{175,25^\circ - 174,12^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 175,25^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,072$$

$$\tau_4'(7) = \frac{176,93^\circ - 173,93^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 176,93^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,055$$

$$\tau_4'(8) = \frac{177,40^\circ - 176,64^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 177,40^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,039$$

$$\tau_4'(9) = \frac{177,82^\circ - 174,99^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 177,82^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,042$$

A realce dessa afirmação têm-se os ângulos de ligação O(1)–Ni(1)–N(1), O(1)–Ni(1)–X, X–Ni(1)–S(1) e S(1)–Ni(1)–N(1) próximos de 90°, e O(1)–Ni(1)–S(1) e N(1)–Ni(1)–X próximos de 180°, sendo X a representação genérica para a ligação com o átomo de P(1) quando se trata de complexos com PPh₃ ou N(3) quando se trata da Py, conforme pode ser observado na Tabela 14. A variação do parâmetro τ_4' e dos ângulos de ligação refletem na ligeira distorção apresentada pelas geometrias, fato que é justificado pela rigidez dos ligantes.

Tabela 14. Ângulos selecionados para os complexos (3), (4), (5), (7), (8) e (9). Os desvios padrão estão representados entre parênteses.

Ângulos (°)	(3)	(4)	(5)	(7)	(8)	(9)
O(1)–Ni(1)–N(1)	94,11(12)	94,28(8)	96,12(12)	94,35(8)	94,66(11)	95,59(10)
O(1)–Ni(1)–X	84,51(9)	86,19(6)	85,80(12)	88,21(6)	86,00(11)	86,17(10)
X–Ni(1)–S(1)	93,23(4)	90,88(3)	89,73(10)	90,69(3)	91,74(7)	90,35(8)
S(1)–Ni(1)–N(1)	88,77(10)	88,55(6)	88,62(10)	86,95(7)	87,71(15)	87,97(8)
O(1)–Ni(1)–S(1)	173,95(10)	176,56(6)	174,12(9)	173,84(6)	176,64(11)	174,99(7)
N(1)–Ni(1)–X	173,24(10)	176,92(6)	175,25(13)	176,93(6)	177,40(12)	177,82(11)

* X = P(1) para (3), (4), (7) e (8) e N(3) para (5) e (9).

Em relação aos comprimentos de ligação, vários deles apresentam uma pequena variação em relação aos ligantes livres em comparação com depois da complexação. Sendo assim, nota-se de forma mais evidente as variações dos comprimentos das ligações envolvendo os átomos ao redor da esfera de coordenação, o que representa mais uma evidência da obtenção dos compostos.

As principais diferenças nos ângulos e comprimentos de ligação entre a estrutura dos ligantes livres e nos complexos estão listados nas Tabelas 15 e 16, com exceção para H_2L^3 que ainda não tem sua estrutura elucidada por difração de raios X

Tabela 15. Comprimentos de ligação (Å) selecionados para os ligantes H_2L^1 e H_2L^2 e seus respectivos complexos (3), (4) e (5). Os desvios padrão estão representados entre parênteses.

Ligação (Å)	H_2L^1 ⁶⁷	H_2L^2 ³⁸	(3)	(4)	(5)
C(1)–O(1)	1,354(3)	1,351(3)	1,311(5)	1,313(3)	1,325(4)
C(7)–N(1)	1,297(3)	1,293(3)	1,330(5)	1,313(3)	1,328(4)
N(1)–N(2)	1,372(3)	1,373(3)	1,407(4)	1,414(3)	1,412(4)
N(2)–C(9)	1,353(3)	1,352(3)	1,277(5)	1,289(3)	1,295(4)
C(9)–S(1)	1,659(2)	1,661(3)	1,735(4)	1,729(3)	1,713(4)
C(9)–S(2)	1,734(2)	1,734(3)	1,743(4)	1,725(3)	1,756(4)
Ni(1)–O(1)	-	-	1,820(3)	1,8359(17)	1,823(2)
Ni(1)–N(1)	-	-	1,896(3)	1,895(2)	1,851(3)
Ni(1)–S(1)	-	-	2,1217(12)	2,1270(8)	2,1330(12)
Ni(1)–X	-	-	2,2051(11)	2,2000(8)	1,907(3)

* X = P(1) para (3) e (4) e N(3) para (5)

Tabela 16. Comprimentos de ligação (Å) selecionados para o ligante **H₂L⁴** e os complexos **(7)**, **(8)** e **(9)**. Os desvios padrão estão representados entre parênteses.

Ligação (Å)	(7)	H₂L⁴⁶⁸	(8)	(9)
C(7)–O(1)	1,302(3)	1,349(4)	1,296(5)	1,294(3)
C(9)–N(1)	1,323(3)	1,284(7)	1,408(5)	1,333(4)
N(1)–N(2)	1,405(3)	1,407(6)	1,408(5)	1,406(3)
N(2)–C(11)	1,277(3)	1,353(6)	1,272(6)	1,284(4)
C(11)–S(1)	1,735(3)	1,679(5)	1,740(6)	1,736(3)
C(11)–S(2)	1,750(3)	1,727(5)	1,755(6)	1,748(3)
Ni(1)–O(1)	1,850(16)	-	1,840(3)	1,846(2)
Ni(1)–N(1)	1,884(2)	-	1,876(4)	1,853(2)
Ni(1)–S(1)	2,1359(7)	-	2,1240(17)	2,1359(10)
Ni(1)–X	2,2281(7)	-	2,2092(16)	1,907(2)

* X = P(1) para **(7)** e **(8)** e N(3) para **(9)**

Conforme apresentado, é notório o aumento do comprimento das ligações C(7)–N(1), N(1)–N(2) e C(9)–S(1) dos complexos quando comparados aos ligantes livres. Tal evidência é resultante da complexação dos sítios de ligação N(1) e S(1) ao centro metálico. Logo, a mudança desses comprimentos de ligação pode ser explicada pela deslocalização eletrônica ocasionada pela interação com a nuvem do centro metálico.

Como a esfera de coordenação do centro metálico de Ni(II) é completa pela coordenação de um ligante adicional, no caso do complexo **(3)**, **(4)**, **(7)** e **(8)** pelo P(1) da PPh₃ e do complexo **(5)** e **(9)** pelo N(3) da Py, as diferenças dos comprimentos de ligação Ni(1)–P(1) e Ni(1)–N(3) são explicadas pelo tamanho dos átomos envolvidos, sendo a ligação com a PPh₃ maior devido o maior raio do fósforo comparado ao nitrogênio da Py.

Das estruturas apresentadas, somente os complexos **(4)** e **(5)** apresentam algum tipo de interação intermolecular, como pode ser observado nas Figuras 33 e 34, respectivamente.

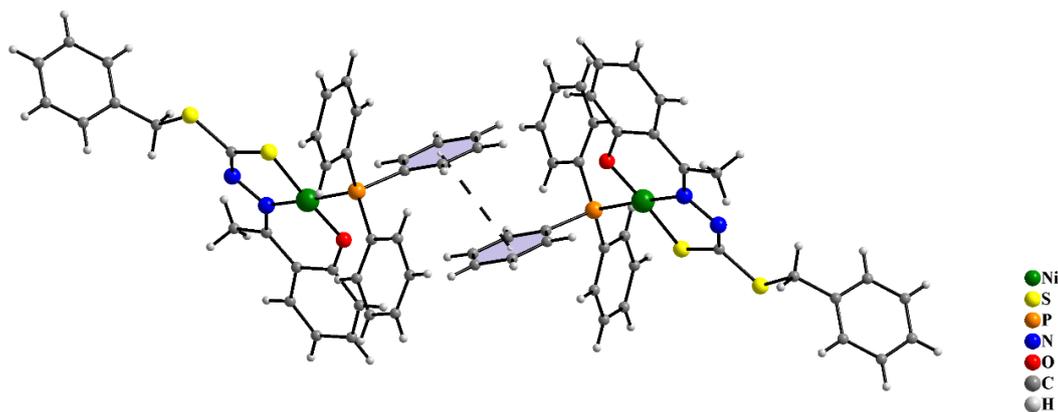


Figura 33. Interação $\pi\cdots\pi$ stacking do complexo (4).

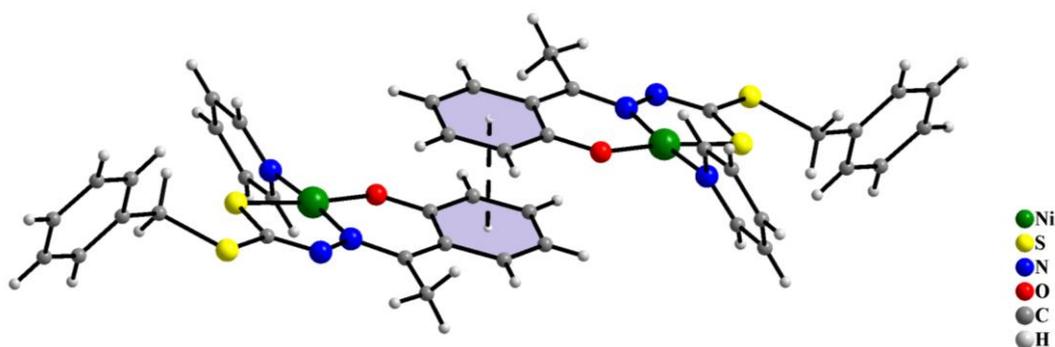


Figura 34. Interação $\pi\cdots\pi$ stacking do complexo (5).

A existência de anéis benzênicos próximos ao longo do arranjo estrutural propiciaram a ocorrência de uma interação do tipo $\pi\cdots\pi$ *stacking* por meio do operador de simetria $1-x, 1-y, 2-z$, com deslocamento de 1,491 Å e distância de 3,691 Å entre os centróides dos anéis da PPh_3 do complexo (4), e por meio do operador de simetria $-x, 2-y, 1-z$, com deslocamento de 1,160 Å e distância de 3,711 Å entre os centróides dos anéis da hidroxiacetofenona do complexo (5). A partir dessa interação é possível uma organização unidimensional das unidades assimétricas ao longo do retículo cristalino, corroborando a formação da estrutura cristalina dos complexos.

As estruturas cristalinas dos complexos (3), (4) e (5) apresentados nessa parte pertencem ao sistema cristalino triclinico, com grupo espacial $P\bar{1}$. A cela unitária dos complexos em questão são compostas por duas unidades assimétricas como pode ser observado na Figura 35 juntamente com o diagrama extraído da *International Table for Crystallography*.⁸⁴ Observa-se que, de acordo com o referencial, todas as celas unitárias apresentam somente o centro de inversão ao longo do eixo a como operador de simetria.

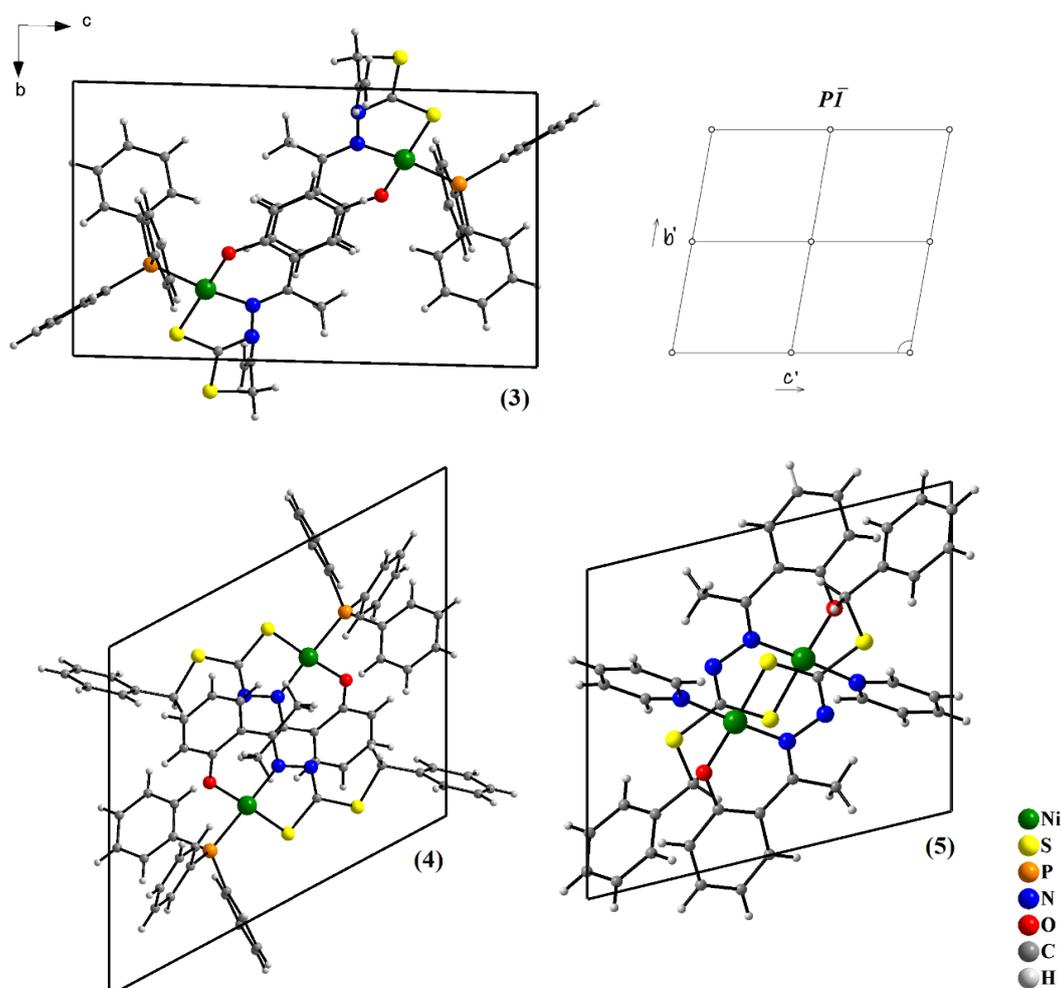


Figura 35. Cella unitária dos complexos (3), (4) e (5) no plano cristalográfico bc e diagrama extraído da *International Tables for Crystallography*⁸⁴ referente ao grupo espacial $P\bar{1}$.

Os complexos (7) e (9) pertencem ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$ e o complexo (8) grupo espacial $P2_1/n$. A cela unitária dos complexos são compostas por quatro unidades assimétricas como pode ser observado nas Figuras 36 e 37 juntamente com os respectivos diagramas extraídos da *International Table for Crystallography*.⁸⁴ Observa-se que, de acordo com o referencial, o grupo espacial $P2_1/c$ é composto pelos operadores de simetria centro de inversão, eixo helicoidal 2_1 paralelo ao eixo cristalográfico b e um plano de deslizamento de $\frac{1}{4}$ na direção do eixo c , enquanto que o grupo espacial $P2_1/n$ difere apenas no que diz respeito ao plano de deslizamento, esse que ao invés de ser no eixo c é na diagonal do plano ac .

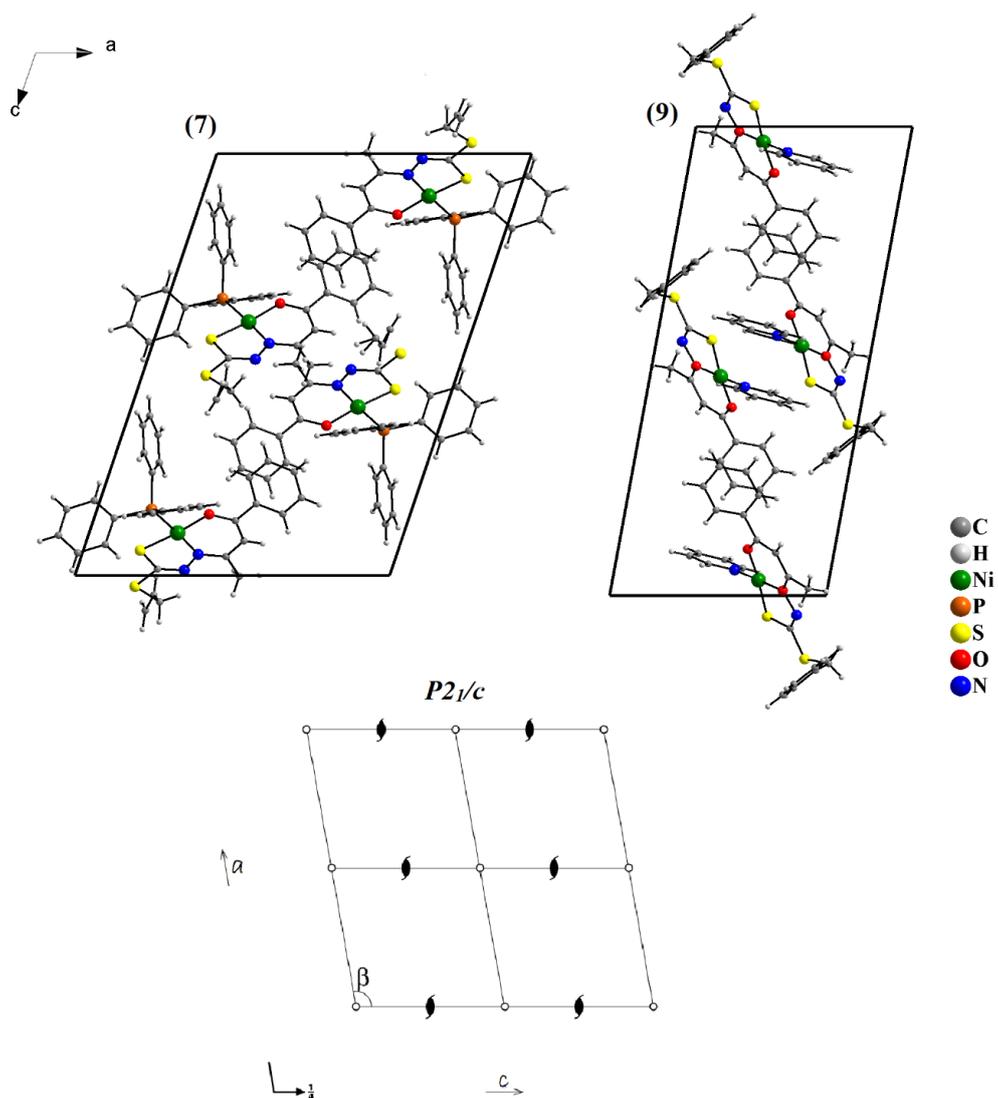


Figura 36. Cella unitária dos complexos (7) e (9) no plano cristalográfico *ac* e diagrama extraído da International Tables for Crystallography⁸⁴ referente ao grupo espacial $P2_1/c$.

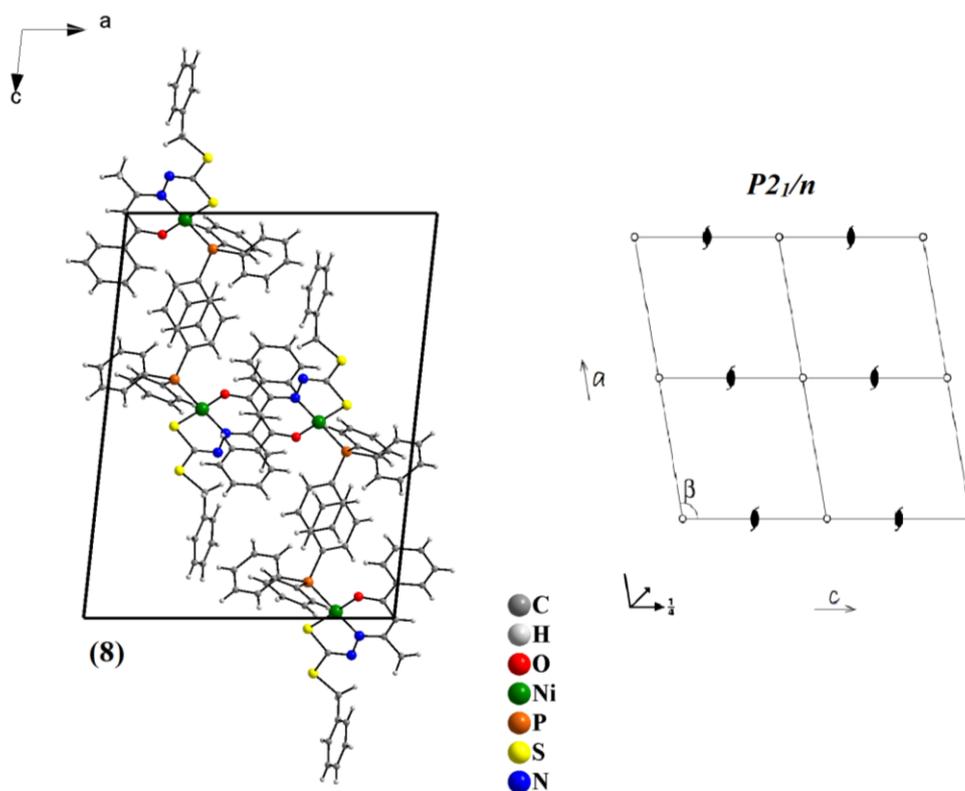


Figura 37. Cella unitária do complexo (8) no plano cristalográfico ac e diagrama extraído da *International Tables for Crystallography*⁸⁴ referente ao grupo espacial $P2_1/n$.

De acordo com os resultados obtidos na análise de difração de raios X de monocristal, o complexo (6) cristaliza no sistema triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$ (número 2 da *International Tables for Crystallography*)⁸⁴ com simetria de Laue $\bar{1}$. A Figura 38 demonstra a projeção ORTEP da estrutura cristalina e molecular obtida após o refinamento dos dados cristalográficos, onde todos os átomos estão numerados, exceto os átomos de hidrogênio. A molécula do solvente MeOH de cristalização foi omitida na figura por termos de clareza.

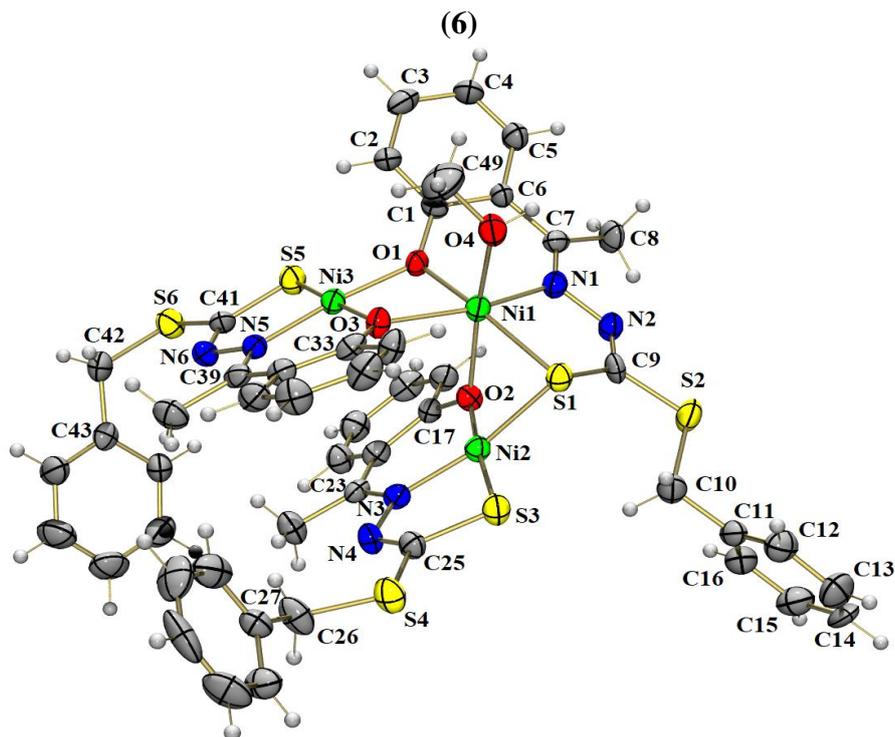


Figura 38. Projeção ORTEP do complexo (6). Elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

No complexo (6) observa-se uma estrutura trinuclear onde há dois diferentes poliedros de coordenação para os átomos de níquel(II), sendo dois deles tetracoordenados e um hexacoordenado, com todos os centros metálicos conectados entre si por meio dos ligantes adjacentes.

Três ligantes estão envolvidos na formação do complexo, sendo dianiônicos tridentados, com geometria *E* em função da ligação azometínica [C(7)–N(1), C(23)–N(3), C(39)–N(5)] e forma tautômerica tiol. Os ligantes atuam como ponte, conectando diferentes núcleos metálicos por meio dos sítios de ligação O(1), S(1), O(2) e O(3). As ligações em ponte têm importantes contribuições na conformação da estrutura do complexo, uma tensão considerável é adquirida e isso reflete nas distorções das geometrias.

A descrição de cada centro metálico pode ser melhor entendida por meio da observação dos poliedros de coordenação apresentados na Figura 39.

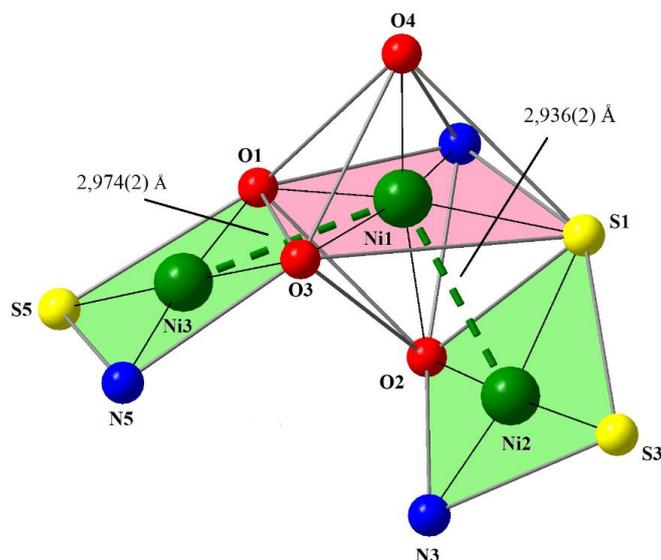


Figura 39. Poliedros de coordenação do complexo (6).

O centro metálico denominado de Ni(1) é hexacoordenado e de geometria octaédrica composta pelas ligações com O(1) do grupo fenolado, N(1) do grupo imínico e S(1) do tiolato pertencentes ao primeiro ligante, O(2) e O(3) do grupo fenolato do segundo e terceiro ligantes, respectivamente, e O(4) do solvente metanol. Com base no estudo da estrutura, inclusive nos comprimentos e ângulos de ligação mostrados na Tabela 17, afirma-se que os átomos O(1), N(1), S(1) e O(3) ocupam as posições basais do octaédro distorcido, uma vez que os ângulo de ligação aproximam-se de uma base quadrada, enquanto que os átomos de O(2) e O(4) as posições axiais, com comprimentos de ligações significativamente mais alongados e ângulo de ligação próximo a 180°.

Tabela 17. Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o complexo (6). Os desvios padrão estão representados entre parênteses.

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de Ligação (°)	
Ni(1)–O(1)	1,972(5)	O(1)–Ni(1)–N(1)	88,6(3)
Ni(1)–N(1)	1,996(7)	N(1)–Ni(1)–S(1)	85,6(2)
Ni(1)–S(1)	2,383(3)	S(1)–Ni(1)–O(3)	111,10(16)
Ni(1)–O(3)	2,076(5)	O(3)–Ni(1)–O(1)	73,7(2)
Ni(1)–O(2)	2,151(6)	O(1)–Ni(1)–S(1)	168,50(17)
Ni(1)–O(4)	2,038(6)	N(1)–Ni(1)–O(3)	161,9(3)
		O(4)–Ni(1)–O(2)	170,0(2)

Uma observação pertinente a geometria é a ocorrência do desvio do ângulo relacionado as ligações S(1)–Ni(1)–O(3), consideravelmente maior que o esperado. Tal evidência pode ser explicada pela influência do impedimento estérico provocado pela proximidade dos ligantes 1 e 2 resultado das ligações em ponte que interligam os metais Ni(1) e Ni(2).

Os centros de Ni(2) e Ni(3) tetracoordenados possuem geometria quadrado planar levemente distorcido, realçada tanto pelos valores dos parâmetros de Okuniewiski,⁹¹ bem como pelos ângulos de ligação característicos apresentados na Tabela 18.

$$\tau_4'(Ni2) = \frac{175,57^\circ - 166,6^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 175,57^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,098$$

$$\tau_4'(Ni3) = \frac{174,21^\circ - 174,2^\circ}{360^\circ - 109,5^\circ} + \frac{180^\circ - 174,2^\circ}{180^\circ - 109,5^\circ} = 0,082$$

Tabela 18. Ângulos de ligações (°) selecionados para os dois centros de níquel quadrado planar do complexo (6). Os desvios padrão estão representados entre parênteses.

Ângulos de ligação (°)	Ni2	Ângulos de ligação (°)	Ni3
S(1)–Ni(2)–S(3)	90,80(10)	O(1)–Ni(3)–O(3)	81,3(2)
S(3)–Ni(2)–N(3)	88,4(2)	O(3)–Ni(3)–N(5)	94,8(3)
N(3)–Ni(2)–O(2)	95,5(3)	N(5)–Ni(3)–S(5)	89,3(2)
O(2)–Ni(2)–S(1)	85,80(10)	S(5)–Ni(3)–O(1)	94,28(17)
S(1)–Ni(2)–N(3)	166,6(2)	O(1)–Ni(3)–N(5)	174,2(3)
O(2)–Ni(2)–S(3)	175,57(18)	O(3)–Ni(3)–S(5)	174,21(18)

As distâncias entre núcleos metálicos foram avaliadas com o objetivo de verificar a existência de uma possível interação entre eles. Como ilustrado na Figura 36, os comprimentos de ligação mais próximos, Ni(1)–Ni(2) de 2,936(2) Å e Ni(1)–Ni(3) de 2,974(2) Å, indicam a presença de interação entre esses metais, uma vez que a distância entre os centros metálicos é menor que a soma dos raios de van der Waals para o níquel (3,26 Å). Do contrário, para a ligação Ni(2)–Ni(3) nenhuma interação é verificada, uma vez que a distância dos centros metálicos é 4,369(2) Å, valor que excede a soma dos raios de van der Waals do níquel.

Os comprimentos de ligação do ditiocarbazato quando coordenado são observados na Tabela 19.

Tabela 19. Comprimentos de ligação (Å) selecionados para o ligante **H₂L²**³⁸ e o complexo (**6**), separado por ligantes associados a cada centro metálico. Os desvios padrão estão representados entre parênteses.

Ligação (Å)	H ₂ L ² ³⁸	Ni1	Ligação (Å)	Ni2	Ligação (Å)	Ni3
C(1)–O(1)	1,351(3)	1,365(9)	C(17)–O(2)	1,336(9)	C(33)–O(3)	1,342(9)
C(7)–N(1)	1,293(3)	1,295(9)	C(23)–N(3)	1,320(9)	C(39)–N(5)	1,315(9)
N(1)–N(2)	1,373(3)	1,415(8)	N(3)–N(4)	1,420(8)	N(5)–N(6)	1,422(9)
N(2)–C(9)	1,352(3)	1,280(5)	N(4)–C(25)	1,257(9)	N(6)–C(41)	1,301(9)
C(9)–S(1)	1,661(3)	1,787(8)	C(25)–S(3)	1,746(9)	C(41)–S(5)	1,699(9)
C(9)–S(2)	1,734(3)	1,748(9)	C(25)–S(4)	1,765(8)	C(41)–S(6)	1,758(9)

As principais alterações ocorrem com as ligações envolvidas na esfera de coordenação, como é o caso do aumento do comprimento da ligação azometínica, N–N e associado ao grupo tiol. Do contrário, nota-se uma diminuição da ligação N(2)–C(9), N(4)–C(25) e N(6)–C(41). Tais evidências são esclarecidas pelo deslocalização eletrônica ao longo dessas ligações associadas. As ligações de caráter duplo passam a ter caráter de simples, assim como as simples passam a ter caráter de dupla ligação.

A presença do solvente de cristalização MeOH propiciou a ocorrência de duas interações intermoleculares do tipo ligação hidrogênio, uma ocorrendo entre os átomos de hidrogênio O(4)–H(4a) do metanol ligado ao Ni(1) e o átomo de oxigênio O(5) do solvente de cristalização, e outra por meio do hidrogênio O(5)–H(5a) com o enxofre S(3) de outra unidade assimétrica. A interação O(4)–H(4a)•••O(5) possui comprimento de 1,770(14) Å e ângulo de 173(7)°, enquanto que a interação O(5)–H(5a)•••S(3)' possui comprimento de 2,44(3) Å e ângulo de 160,4°, com o operador de simetria -x+1, -y+1, -z+2 utilizado para gerar os átomos equivalentes. A ocorrência de tais interações intermoleculares dá origem a uma estrutura denominada de pseudo-dímero hexanuclear, como apresentado na Figura 40.

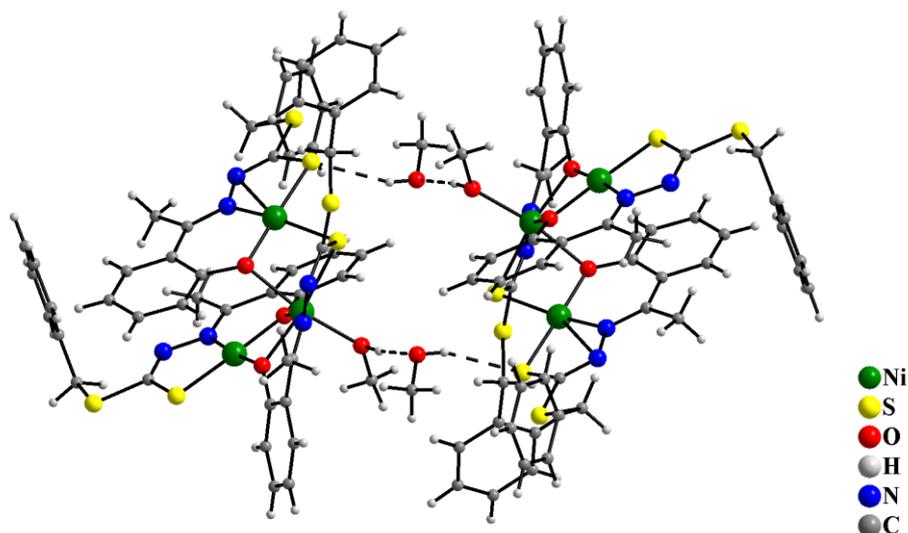


Figura 40. Arranjo pseudo-dimérico hexanuclear observado para o complexo (6).

A estrutura cristalina do complexo (6) pertence ao sistema triclinico, com grupo espacial $P\bar{1}$. A cela unitária do complexo é composta por duas unidades assimétricas como pode ser observado na Figura 41 juntamente com o diagrama extraído da *International Table for Crystallography*.⁸⁴ Observa-se que, de acordo como referencial, a cela unitária apresenta somente o centro de inversão ao longo do eixo a como operador de simetria.

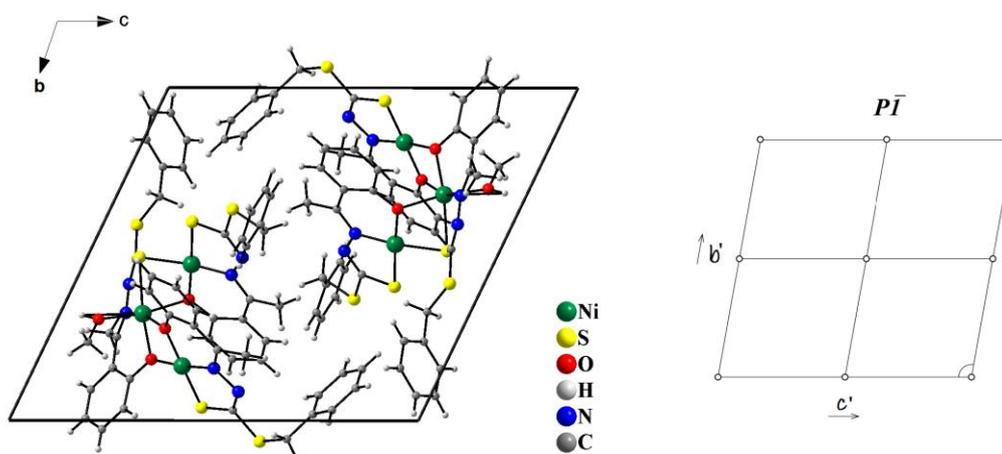


Figura 41. Cela unitária do complexo (6) no plano cristalográfico bc e diagrama extraído da *International Tables for Crystallography*⁸⁴ referente ao grupo espacial $P\bar{1}$.

4.2.3. Superfície de Hirshfeld

A superfície de Hirshfeld é uma ferramenta complementar à caracterização estrutural que permite uma análise da proximidade entre moléculas vizinhas e as interações intermoleculares de maneira qualitativa. O desenho da superfície é dependente

das interações associadas a estrutura, bem como entre os átomos da molécula e as propriedades da superfície que promovem os contatos, distâncias e interações sobre as forças relativas dessas interações.¹⁰³

Arquivos de informação cristalográfica (CIFs) obtidos a partir de medidas experimentais de raios X de monocristal foram utilizados como arquivos de entrada. As superfícies 3D d_{norm} (distância de contato normalizada) foram mapeadas em uma escala de cores fixas no vermelho e no azul para todas as moléculas.

A partir do mapeamento da superfície, as funções geométricas de d_e e d_i foram obtidas, medidas que correspondem respectivamente, a distância da superfície ao átomo mais próximo fora da superfície e a distância da superfície ao átomo mais próximo dentro da superfície. Ao correlacionar essas duas funções geométricas, foi possível obter a distância de contato normalizada pelo d_{norm} do raio de van der Waals, conforme a equação 1.¹⁰³⁻¹⁰⁵

$$d_{\text{norm}} = \frac{d_i - r_i^{\text{vdW}}}{r_i^{\text{vdW}}} + \frac{d_e - r_e^{\text{vdW}}}{r_e^{\text{vdW}}} \quad \text{(Equação 1)}$$

De acordo com a superfície de d_{norm} é possível visualizar as regiões envolvidas nos contatos entre as regiões doadoras e aceptoras de forma simultânea. As placas de impressão digital 2D representam um gráfico de d_i versus d_e que são usadas para indicar e quantificar diferentes tipos de interações intermoleculares. A combinação de d_i e d_e na forma de uma plotagem de impressões digitais 2D apresenta um resumo dos contatos intermoleculares nos cristais numa faixa específica de 0,4-3,0 Å, incluindo contatos recíprocos.

Adicionalmente, a função *Shape Index* é determinada a partir da Superfície de Hirshfeld. Tal ferramenta é utilizada para avaliar a topologia da superfície a partir das interações intermoleculares, e é bastante útil na identificação de interações do tipo $\pi \cdots \pi$ *stacking*, onde um conjunto de vale vermelho e uma crista azul, ambos em formatos triangulares, indicam que ocorre um empacotamento π entre anéis de duas moléculas.¹⁰³

Dessa forma, as impressões digitais para as estruturas resolvidas com os principais contatos em destaque são apresentadas nas Figuras 42 a 48. De um modo geral observa-se uma semelhança nas superfícies d_{norm} para os complexos, uma vez que todos apresentam uma proximidade estrutural. As regiões avermelhadas nas superfícies indicam contatos mais intensos com menor distância associada, ou seja, com distâncias menores que a soma dos raios de van der Waals para os átomos envolvidos. As interações mais

comuns observadas são as ligações hidrogênio não usuais dos tipos C–H...H, C–H...N, C–H...O, C–H...S, ainda que em menor número mas ainda assim presente a ligação hidrogênio usual O–H...O, e as interações C–H... π , ambos contatos contribuindo para a formação do retículo cristalino dos complexos em questão.

As superfícies de *shape index* são apresentadas somente para os complexos (3) e (4), uma vez que somente esses complexos apresentam um par de triângulos vermelhos e azuis indicando a presença de interação π ... π *stacking* nas suas respectivas estruturas.

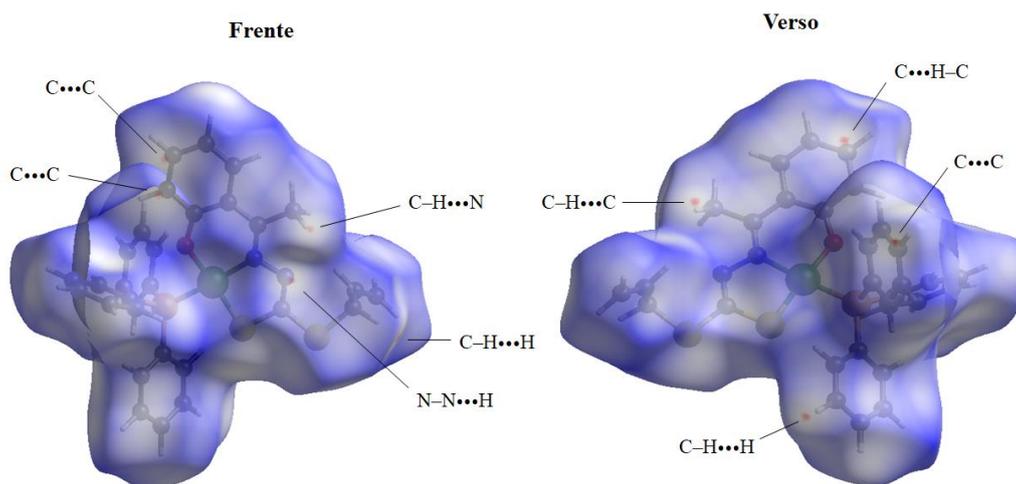


Figura 42. Superfície de Hirshfeld do complexo (3) na função d_{norm} mapeado em -0,0510 no vermelho e 1,5030 no azul.

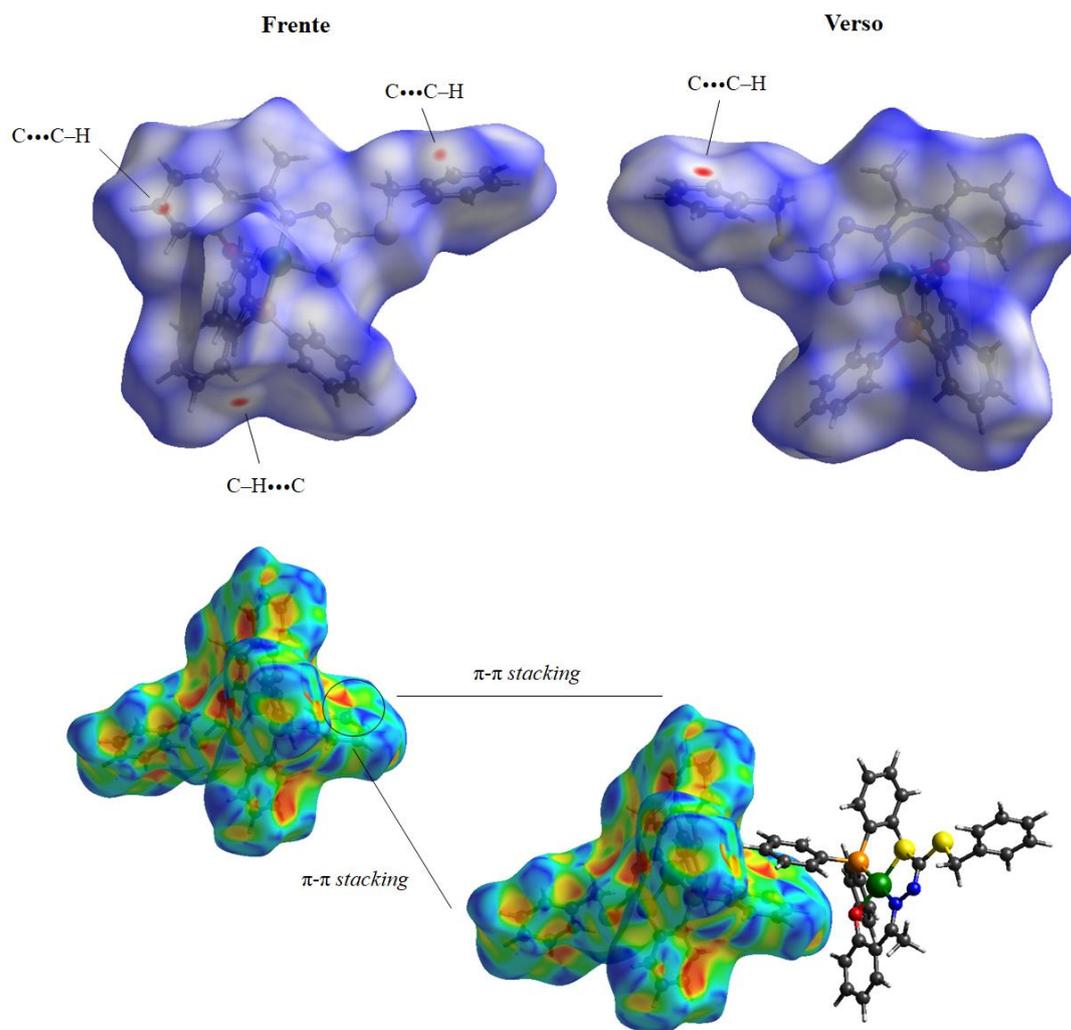


Figura 43. Superfície de Hirshfeld do complexo (4) nas funções d_{norm} e *shape index*, mapeado em -0,1064 no vermelho e 1,3341 no azul.

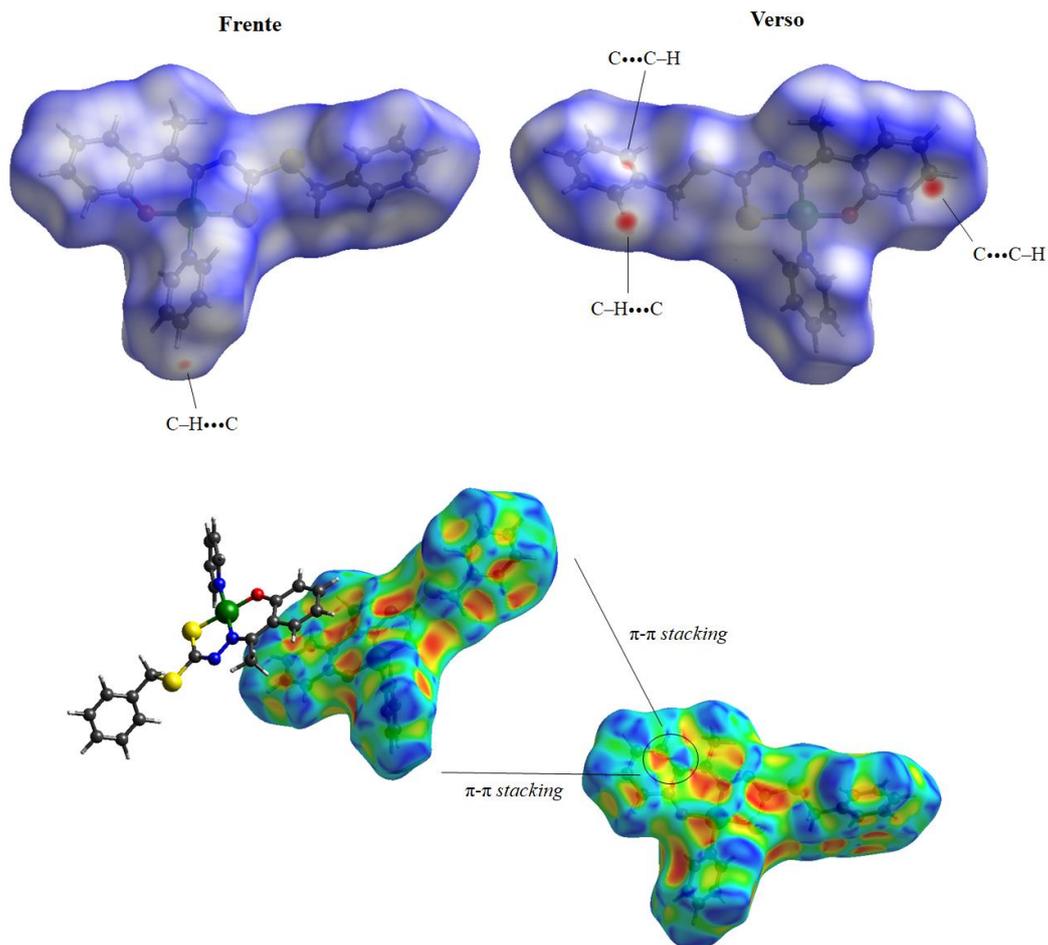


Figura 44. Superfície de Hirshfeld do complexo (5) nas funções d_{norm} e *shape index*, mapeado em -0,1416 no vermelho e 1,1684 no azul.

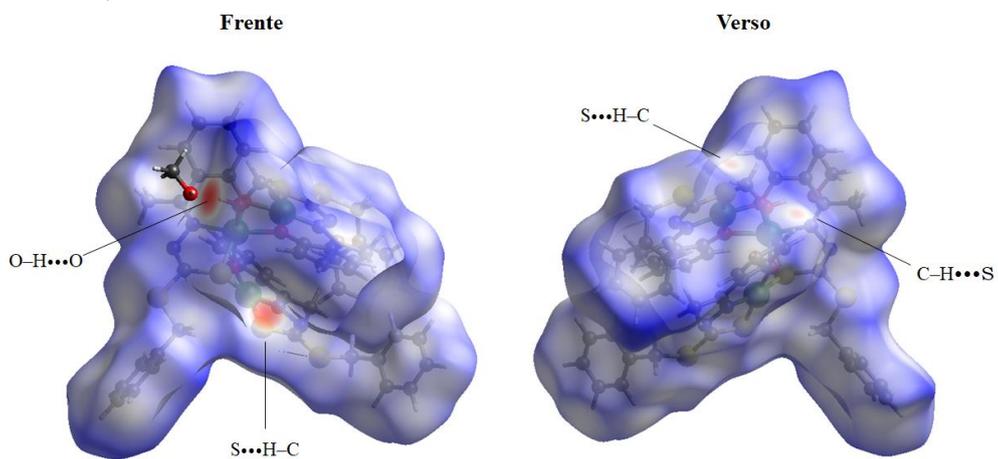


Figura 45. Superfície de Hirshfeld do complexo (6) na função d_{norm} .

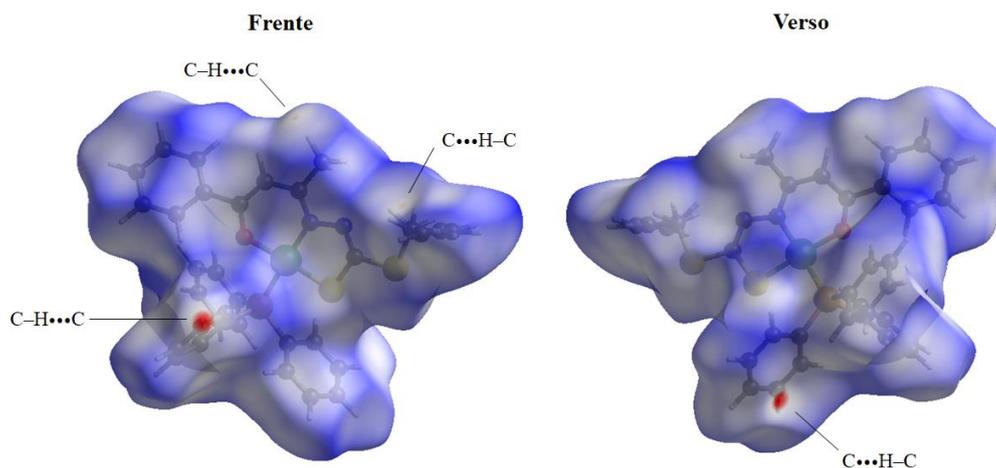


Figura 46. Superfície de Hirshfeld do complexo (7) na função d_{norm} mapeado em -0,1190 no vermelho e 1,4680 no azul.

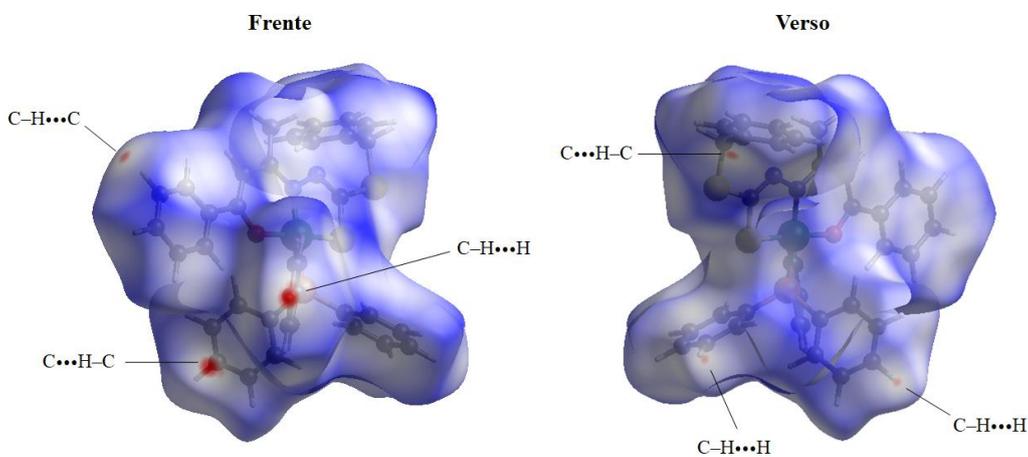


Figura 47. Superfície de Hirshfeld do complexo (8) na função d_{norm} mapeado em -0,1024 no vermelho e 1,5424 no azul.

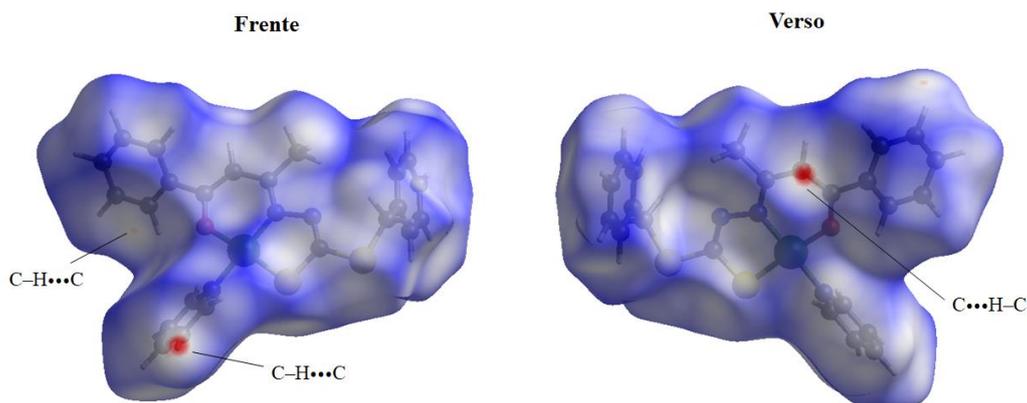


Figura 48. Superfície de Hirshfeld do complexo (9) na função d_{norm} mapeado em -0,1044 no vermelho e 1,3045 no azul.

Conforme mencionado, a partir da combinação das superfícies de d_i e d_e é possível obter um gráfico bidimensional contendo a impressão digital referente a todas as interações presentes na estrutura cristalina, incluindo até mesmo as interações de natureza

mais fraca, sendo possível quantificar em porcentagem cada uma dessas. Cada ponto correspondente a um par d_i/d_e possui uma coloração característica ao número de pontos de cada fração, variando de azul, para o menor conjunto de pontos, amarelo, alaranjado ou verde para um número médio, e vermelho para um maior conjunto de pontos.

As impressões digitais e as contribuições de cada interação para os complexos avaliados encontram-se nas Figuras 49 a 55. Nota-se que de forma análoga aos resultados de d_{norm} , as impressões digitais também apresentam uma aproximação nas medidas em virtude da similaridade estrutural dos complexos. A maior contribuição das interações são as do tipo H...H, seguidas das C...H, S...H, N...H e O...H, como apresentado nas figuras.

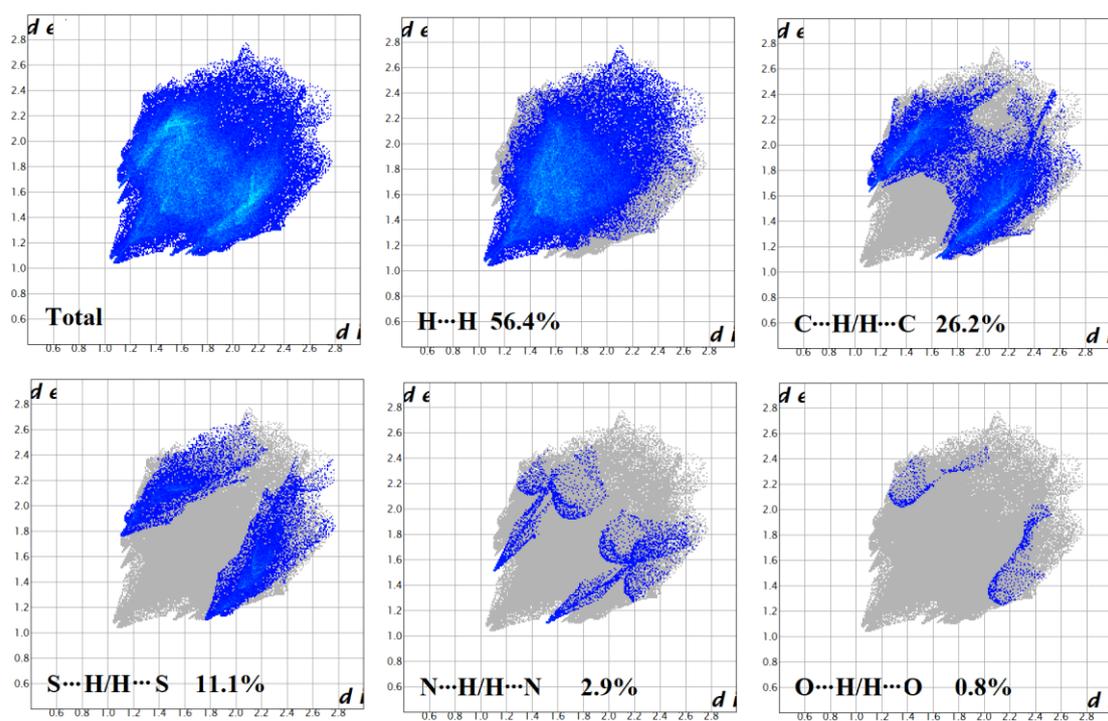


Figura 49. Gráficos de impressão digital total e das principais interações do complexo (3).

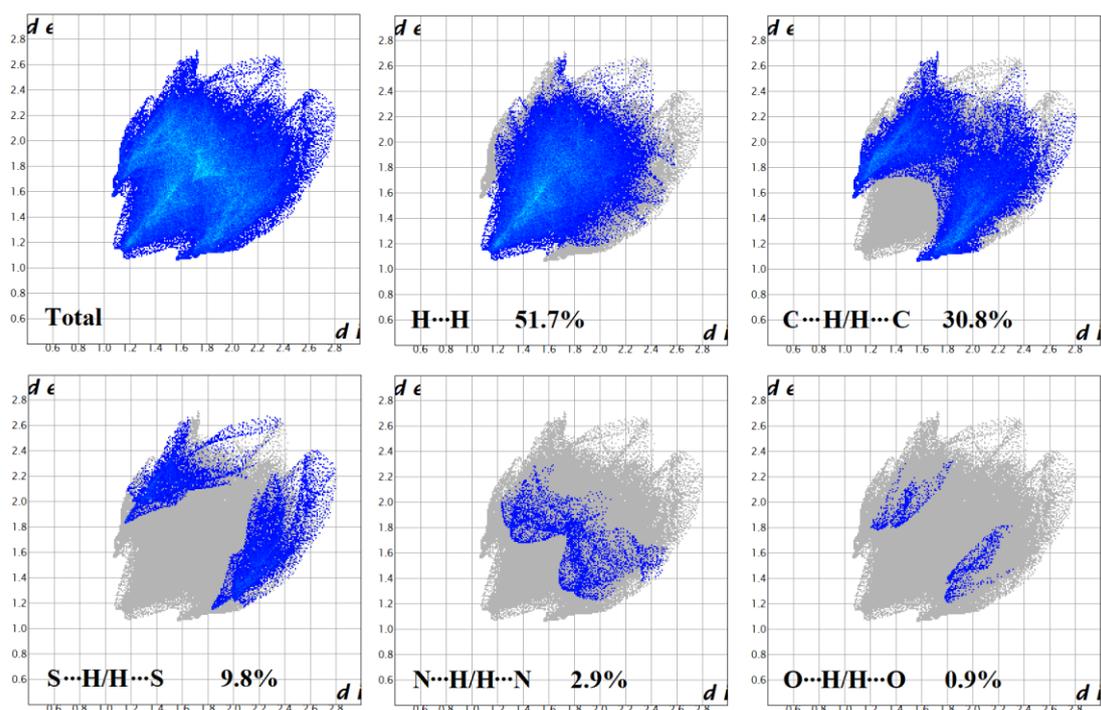


Figura 50. Gráficos de impressão digital total e das principais interações do complexo (4).

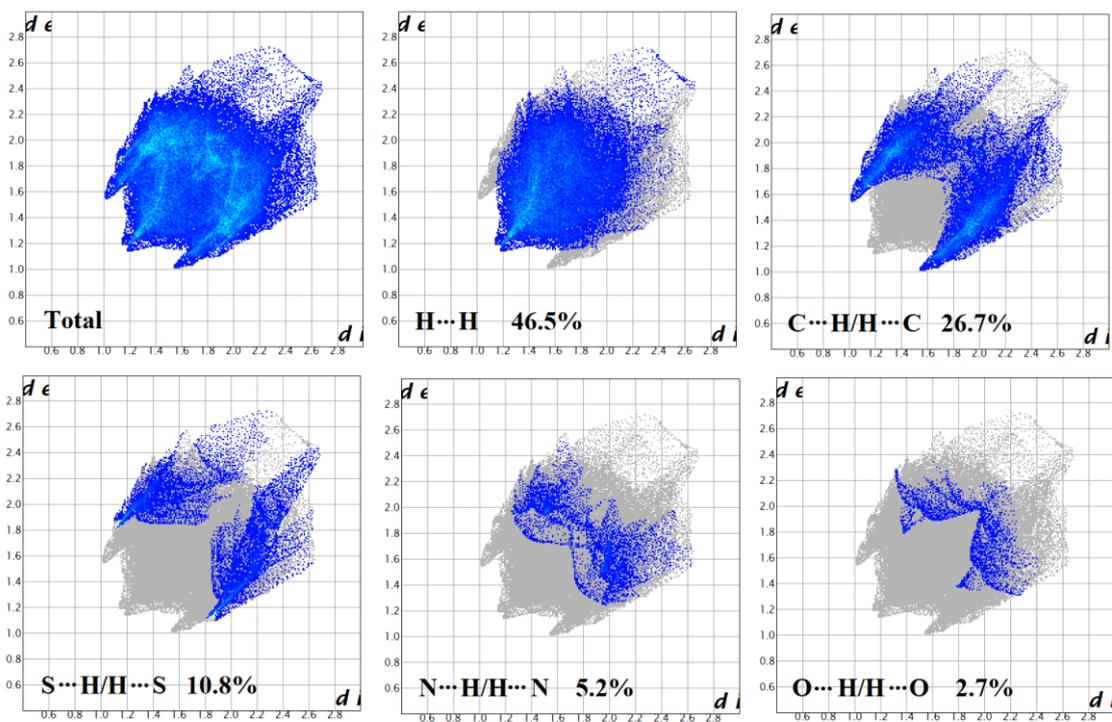


Figura 51. Gráficos de impressão digital total e das principais interações do complexo (5).

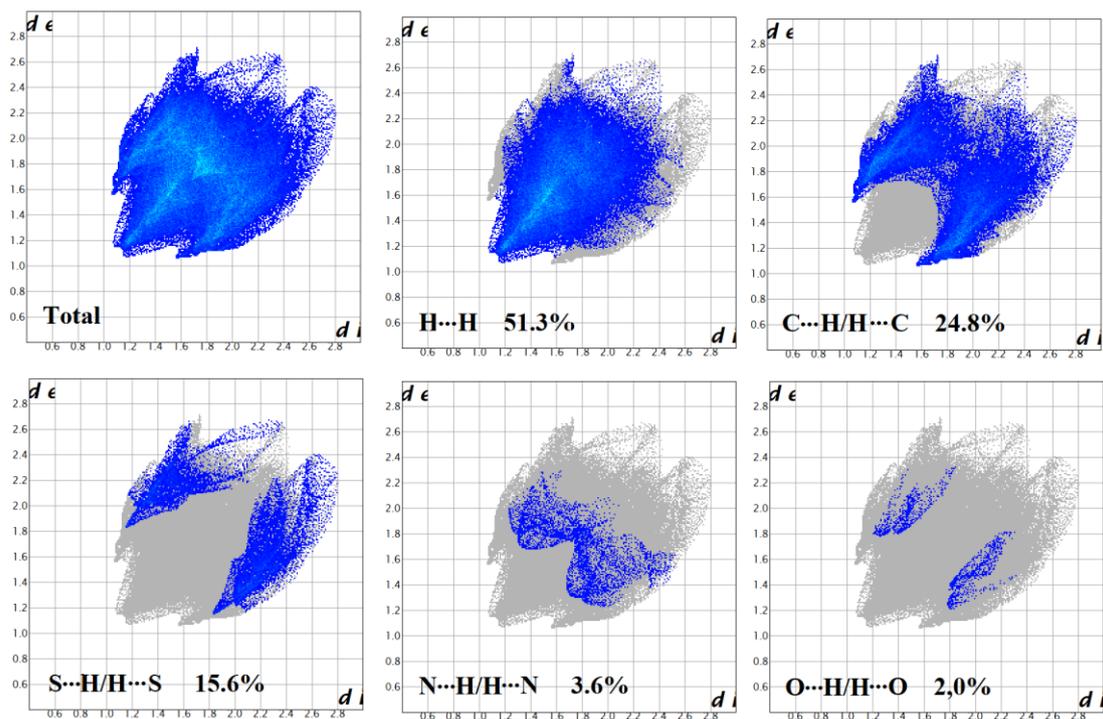


Figura 52. Gráficos de impressão digital total e das principais interações do complexo (6).

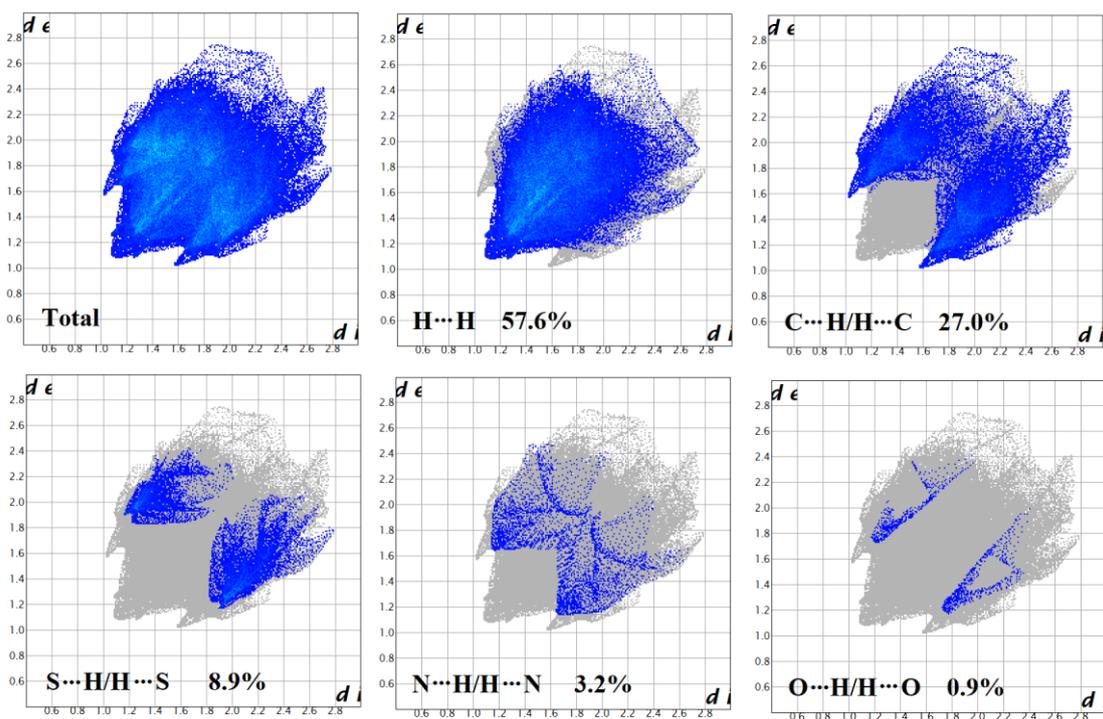


Figura 53. Gráficos de impressão digital total e das principais interações do complexo (7).

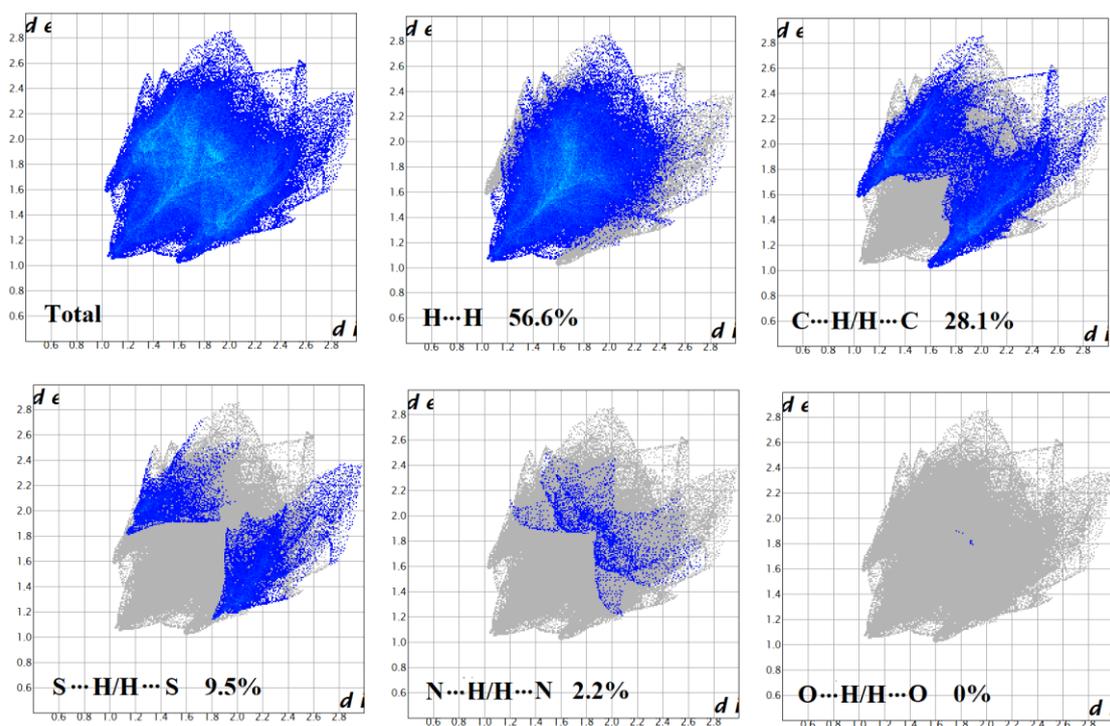


Figura 54. Gráficos de impressão digital total e das principais interações do complexo (8).

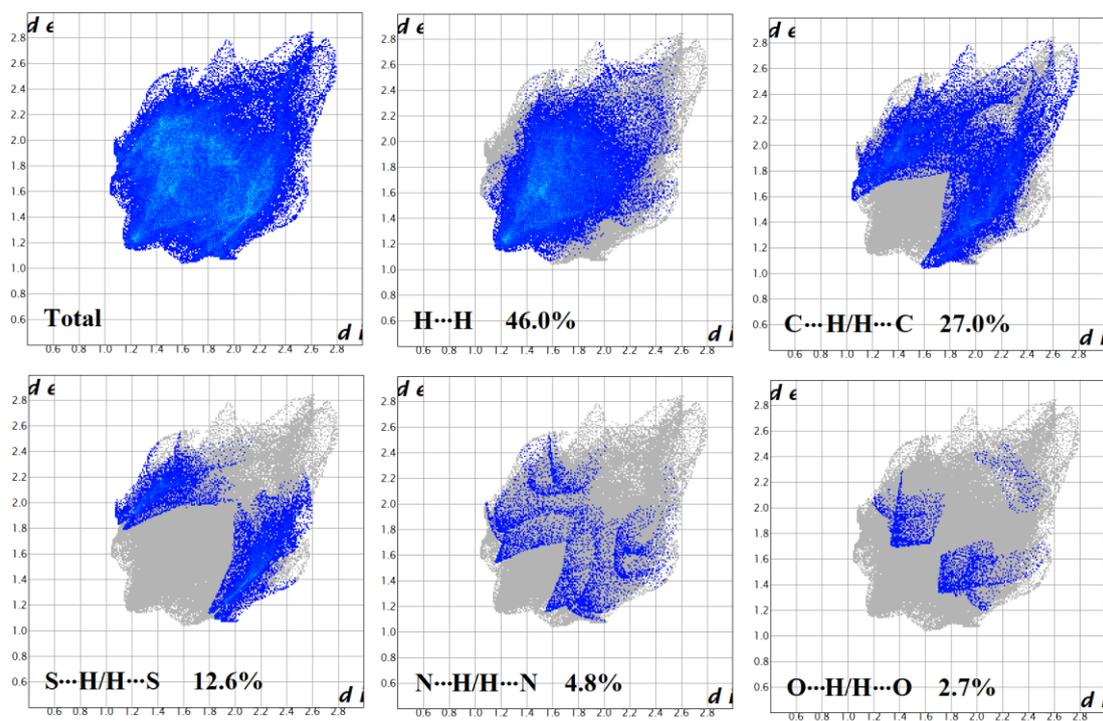


Figura 55. Gráficos de impressão digital total e das principais interações do complexo (9).

4.2.4. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (FT-IR)

Os resultados dos espectros de FT-IR para os complexos (3), (4), (5), (6), (7), (8) e (9) em comparação com seus respectivos agentes complexantes são apresentados na Tabela 20 e os espectros são apresentados no apêndice II.

Tabela 20. Bandas de estiramento (em cm^{-1}) dos principais modos de vibração presentes nos espectros dos agentes complexantes H_2L^1 , H_2L^2 , H_2L^3 e H_2L^4 e seus complexos (3), (4), (5), (6), (7), (8) e (9).

	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{CSS})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C=N})_{\text{Py}}$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{N-N})$	$\nu(\text{PPh}_3)$	$\delta(\text{Py})$
H_2L^1	3245	3114	1101	1601	-	1219	936	-	-
H_2L^2	3418	3179	1057	1601	-	1228	987	-	-
H_2L^3	3346	3283	1030	1631	-	1317	982	-	-
H_2L^4	-	-	1019	1600	-	1242	990	-	-
(3)	-	-	982	1523	-	1239	1023	1070	-
(4)	-	-	939	1561	-	1156	1014	1094	-
(5)	-	-	984	1522	1603	1239	1070	-	690
(6)	-	-	1013	1566	-	1274	1031	-	-
(7)	-	-	979	1514	-	1385	1091	1093	-
(8)	-	-	992	1582	-	1173	1033	1095	-
(9)	-	-	979	1520	1603	1214	1036	-	690

Conforme pode ser observado, as principais evidências da complexação estão envolvidas nas ligações em torno da esfera de coordenação. Dentre elas, tem-se a ausência da banda única, característica de tioamida secundária, de estiramento $\nu(\text{N-H})$ e a banda de estiramento $\nu(\text{O-H})$, ambas presentes nos ligantes, como a primeira observação que é pertinente a coordenação do metal por esses sítios de ligação.

O deslocamento para maior frequência em relação a ligação N-N, é relacionada a deslocalização eletrônica decorrente da coordenação, complementarmente, o deslocamento da banda de estiramento assimétrico $\nu(\text{CSS})$, bem como da banda relacionada a ligação azometínica, para menor frequência caracteriza o aumento do comprimento da ligação em decorrência da coordenação, essa que adquire características de ligação simples.

Apesar de bastante comum, nem sempre é trivial atribuir as bandas do ligante trifenilfosfina em complexos, uma vez que o estiramento $\nu(\text{M-P})$ em ligantes PPh_3 exhibe várias vibrações em região de menor número de onda, tão baixas que por vezes a

resolução dos equipamentos convencionais não acompanham, enquanto que a parte referente ao ligante, $\nu(\text{C}-\text{C}, \text{PPh}_3)$ e $\nu(\text{C}-\text{P})$ apresentam-se em uma larga faixa possível.¹⁰⁶

Dessa forma, duas bandas características da trifenilfosfina são atribuídas em 1435 cm^{-1} (**3**), 1434 cm^{-1} (**4**), 1447 cm^{-1} (**7**) e 1433 cm^{-1} (**8**) para $\nu(\text{C}-\text{C}, \text{PPh}_3)$, variando do esperado para o agente complexante PPh_3 livre (1550-1552 cm^{-1})¹⁰⁶ devido a deslocalização eletrônica ocasionada pela coordenação, e em 1070 cm^{-1} (**4**), 1094 cm^{-1} (**4**), 1093 cm^{-1} (**7**) e 1095 cm^{-1} (**8**) referente ao estiramento $\nu(\text{C}-\text{P})$, ambas as bandas relatadas apresentando-se em concordância com o que é relatado por Priyarega et al.¹⁰⁷ em trabalhos de natureza comum. Os autores sugerem ainda a presença de uma terceira banda relacionada a PPh_3 , a mesma banda sendo encontrada em 692-693 cm^{-1} , conforme apresentado para os complexos de níquel(II) com tiosemicarbazona publicados no referido trabalho.¹⁰⁷ Sendo assim, em concordância com a informação apresentada, atribui-se a banda bem intensa em 690 cm^{-1} (**3**), 691 cm^{-1} (**4**), 687 cm^{-1} (**7**) e 686 cm^{-1} (**8**) a mais um estiramento referente a PPh_3 , valor que também concorda com o que é apresentado por Güveli et al.^{108,109} em trabalhos semelhantes.⁴⁰

Para as espécies ligadas à Py é esperada a presença de duas bandas características, uma referente ao estiramento da ligação $\nu(\text{C}-\text{N})_{\text{Py}}$ na região de 1600 cm^{-1} e outra referente as deformações no plano do anel piridínico em 604 cm^{-1} . Os resultados apresentados pelos números de onda das ligações relacionadas concordam com a teoria que é explanada por Nakamoto¹⁰⁶ uma vez que, segundo o autor, as vibrações da Py em região de alta frequência não se alteram consideravelmente na coordenação (1603 cm^{-1} para (**5**) e (**9**)), ao contrário das de baixa frequência, nas quais nota-se um deslocamento para maiores números de onda, conforme é observado pela banda presente em 690 cm^{-1} para (**5**) e (**9**).

Por fim, vale ressaltar que os modos vibracionais dos átomos metálicos foram omitidos, devido a serem observados em uma região de menor número de onda e na maioria das vezes fora da faixa espectral do equipamento utilizado para a obtenção dos espectros.

Em suma, tendo em vista os deslocamentos das principais bandas envolvidas na esfera de coordenação, os dados de FT-IR representam mais um indicativo da síntese dos compostos, uma vez que estabelece a coordenação dos ligantes ditiocarbazatos através dos átomos doadores do *ONS*, conforme determinação das estruturas cristalinas e a concordância com outras literaturas.

4.2.5. Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)

Tendo em vista a dificuldade de solubilidade dos compostos, as análises espectroscópicas na região do ultravioleta-visível foram realizadas somente em soluções de DMF em concentrações mais diluídas (2×10^{-5} mol.L⁻¹). Os dados para essas análises são apresentadas na Tabela 21 e discutidos a seguir.

Tabela 21. Resultados obtidos dos espectros de absorção na região ultravioleta (concentração de 2×10^{-5} mol L⁻¹ para os agentes complexantes **H₂L¹**, **H₂L²**, **H₂L³** e **H₂L⁴** e para os complexos **(3)**, **(4)**, **(5)**, **(6)**, **(7)**, **(8)** e **(9)**), bem como os valores de log ϵ .

	$\pi \rightarrow \pi^{*a}$	log ϵ	$n \rightarrow \pi^{*a}$	log ϵ	LMCT ^a	log ϵ
H₂L¹	294	4,49	361	4,38	-	-
H₂L²	292	4,11	376	4,18	-	-
H₂L³	299	4,19	400	3,91	-	-
H₂L⁴	307	4,16	307	4,16	-	-
(3)	304	3,56	379	3,32	428	-
(4)	308	4,38	383	4,24	428	3,95
(5)	305	3,66	381	3,60	428	3,09
(6)	305	4,17	385	4,08	435	3,72
(7)					421	3,57
(8)	307	3,77	307	3,77	-	-
(9)	-	-	-	-	406	3,84

Os resultados para os complexos de níquel(II) aqui mencionados são apresentados em comparação com seus respectivos ligantes. Nota-se que há uma concordância no que é apresentado em trabalhos com a mesma tendência estrutural,^{108,110} ou seja, as bandas encontradas em regiões de mais alta energia (~290 nm) são atribuídas a transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da função azometina, enquanto que as transições do ditiocarbazato, e as contribuições da trifenilfosfina e piridina encontram-se no intervalo de 360-400 nm, bandas estas referentes as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$.^{107-109,111}

Outra observação pertinente é a que diz respeito ao efeito hipocrômico observado nos espectros dos complexos comparados aos ligantes (Figura 56), além do fato já mencionado em seções anteriores, de que há um significativo desvio batocrômico das bandas atribuídas nos espectros para os complexos, evidências que corroboram a coordenação dos ligantes aos centros metálicos.

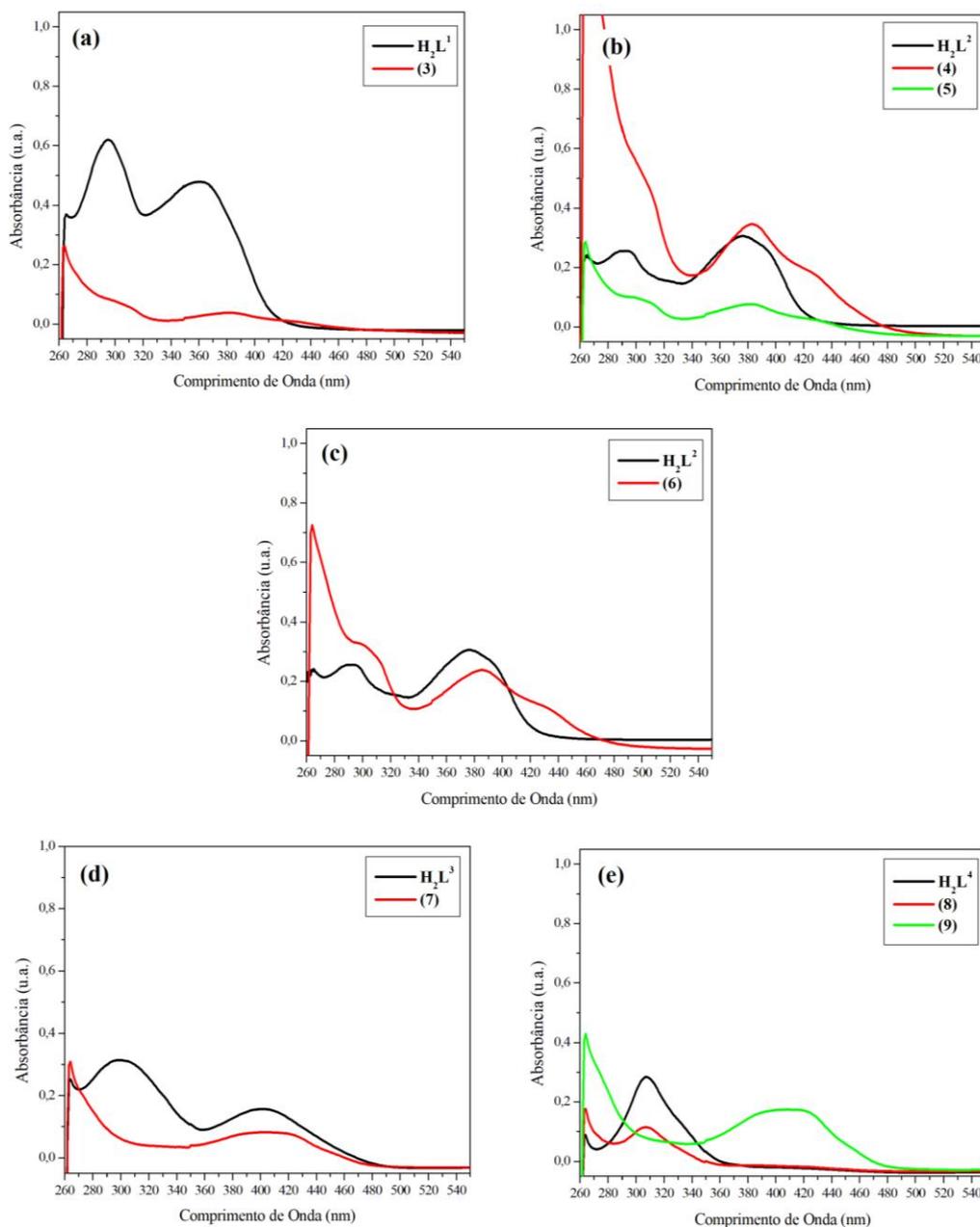


Figura 56. Espectros de absorção do agente complexante H_2L^1 em comparação com seu complexo (3) (a), do agente complexante H_2L^2 com seus complexos derivados (4) e (5) (b), do agente complexante H_2L^2 com seu complexo derivado (6) (c), do agente complexante H_2L^3 com seu complexo derivado (7) (d) e do agente complexante H_2L^4 com seus complexos derivados (8) e (9) (e).

Alguns autores^{107,111} assinalam as bandas na faixa aproximada de 400 nm como sendo de transições *d-d*. No entanto, os resultados para o espectro dos complexos em questão mostram que as amplas bandas presentes na faixa de 422-428 nm são atribuídas, na verdade, a bandas de transferência de carga, justificadas pelos seus altos valores de absorvidade molar e larga faixa espectral, correspondendo dessa forma a uma transferência de carga do tipo ligante metal, $\text{S} \rightarrow \text{Ni(II)}$.¹⁰⁹

Devido ao largo espectro das bandas de transição de carga não foi possível atribuir as bandas referentes as transições *d-d*, uma vez que estas acabam sobrepostas, sendo o mesmo observado por Takjoo e Centrore.⁸⁵

4.2.6. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H (RMN)

Os sinais de ressonância magnética para os núcleos de hidrôgeno dos complexos reportados nessa parte são representados nas Figuras 57–63. Vale ressaltar que os sinais para os carbonos não são apresentados devido a falta de resolução dos espectros, o que impossibilitou a caracterização destes.

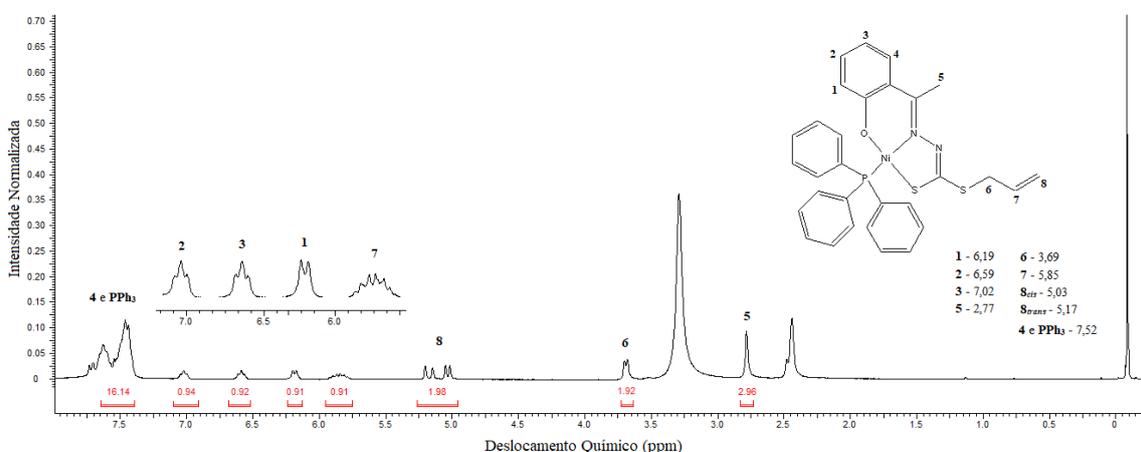


Figura 57. Espectro de RMN de ¹H para o complexo (3).

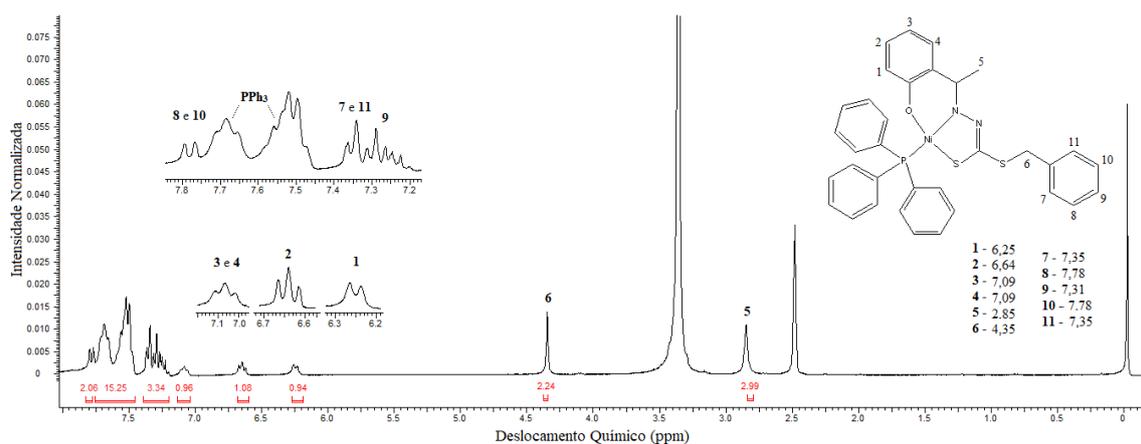


Figura 58. Espectro de RMN de ¹H para o complexo (4).

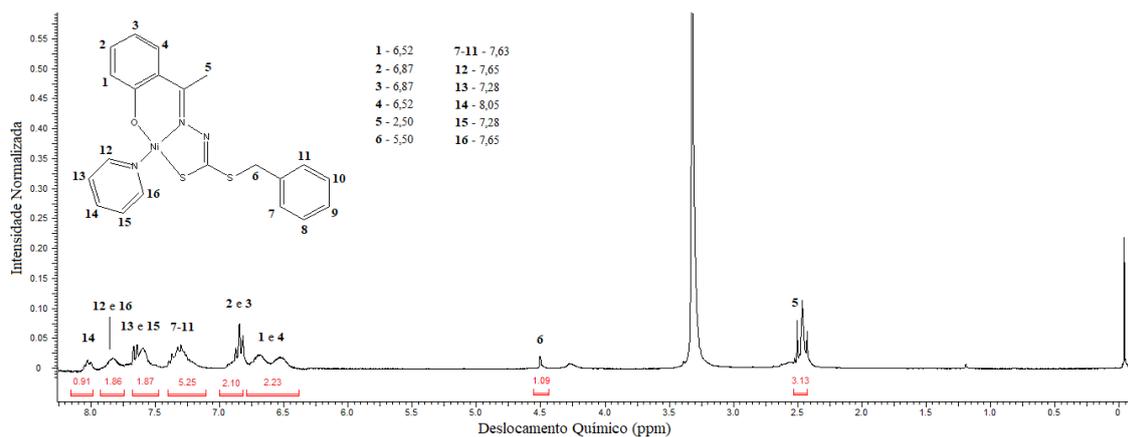


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H para o complexo (5).

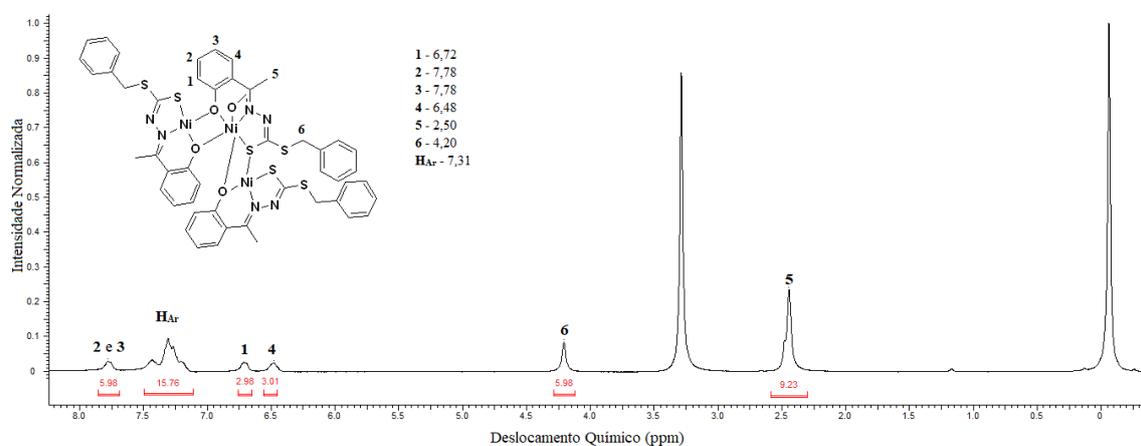


Figura 60. Espectro de RMN de ^1H para o complexo (6).

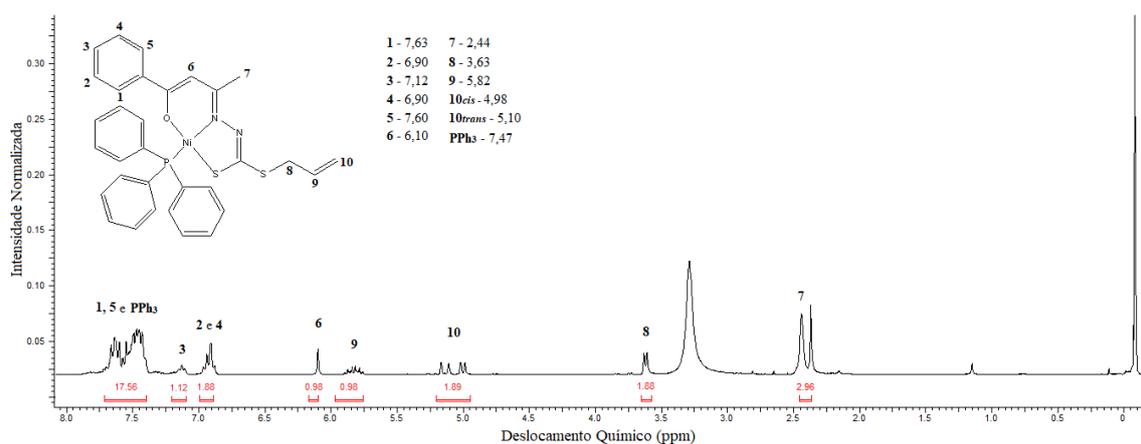


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H para o complexo (7).

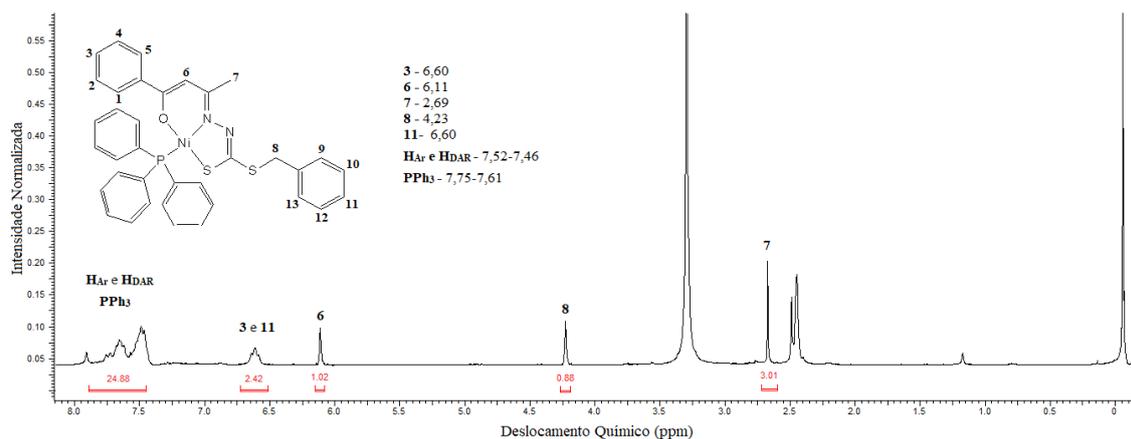


Figura 62. Espectro de RMN de ¹H para o complexo (8).

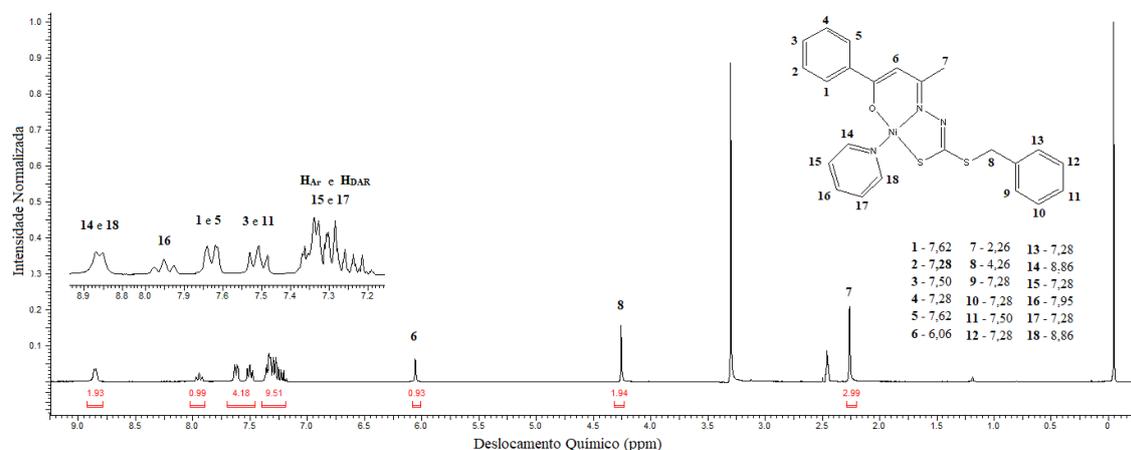


Figura 63. Espectro de RMN de ¹H para o complexo (9).

Conforme pode ser observado nos espectros, na região mais blindada do espectro, dois sinais de multiplicidade singletto são atribuídos aos grupos metila em (δ_H) 2,26-2,85 ppm e metileno em (δ_H) 3,63-5,50 ppm, ambos os sinais condizentes com seu valor de integral, 3 e 2 respectivamente, com exceção para o complexo (6) que tem suas integrais calculadas em 9 e 6, e encontrados na faixa esperada para sinais de mesma característica.

Os sinais do substituinte alila apresentam-se de forma bem característica, o hidrogênio $-\text{CH}=\text{}$ atribuído ao multipletto (m) em região aproximada de 5,85 ppm (3) e 5,82 ppm (7) e no sinal de multiplicidade dubleto dubleto (dd) referente aos hidrogênios terminais ($=\text{CH}_2$), designados como o deslocamento químico dos hidrogênios em geometrias *cis* (5,03 ppm (3) e 4,98 ppm (7)) e *trans* (5,17 ppm (3) e 4,10 ppm (7)).^{96,97}

Os demais sinais presentes, são sugeridos como sendo dos hidrogênios envolvidos aos anéis aromáticos, com uma pequena distinção para os compostos derivados da 2-hidroxiacetofenona e comparação com a benzoilacetona. Dentre os sinais dos aromáticos,

os mais blindados são atribuídos aos prótons do anel mais substituído, da cetona no caso, por toda contribuição que os substituintes exercem sobre eles.

Para os compostos derivados da 2-hidroxiacetofenona, em (δ_H) 6,19 ppm (**3**), 6,25 ppm (**4**) e 6,52 ppm (**5**) têm-se o sinal referente ao H(1), acoplando em orto ($^3J \sim 7,70$ Hz) com H(2), esse que por sua vez é apresentado na forma do seu sinal de multiplicidade tripleto ((δ_H) 6,59 ppm (**3**), 7,09 ppm (**4**) e 6,87 ppm (**5**)) devido o acoplamento mútuo ($^3J \sim 7,70$ Hz) com seus vizinhos H(1) e H(3).

Para os complexos derivados da benzoiacetona, alguns hidrogênios remanescentes da cetona encontram-se em ambientes químicos semelhantes, e dessa forma são considerados quimicamente equivalentes. Tal concordância é observada para os sinais H(1), H(5) e H(2), H(4). Diferentemente, o H(3) é atribuído em 7,12 ppm para o complexo (**7**) e 7,50 ppm para (**9**), sinal de multiplicidade tripleto (t) devido o acoplamento simultâneo em orto ($^3J \sim 7,70$ Hz) com seus vizinhos H(2) e H(4).

Analogamente, os sinais para o substituinte benzila em todos os complexos também encontraram-se acoplados, esses que por sua vez são designados igualmente devido encontram-se em ambientes químicos semelhantes, sendo considerados quimicamente equivalentes.^{96,97}

Segundo Kılıç et al.¹¹¹ os sinais a serem designados como sendo referente aos prótons da PPh₃ são esperados na faixa de (δ_H) 7,34-7,74 e portanto o multipletto presente na região de (δ_H) 7,34-7,74 ppm para os complexos de níquel(II) avaliados são designados como sendo dos prótons da PPh₃, evidência que ainda é confirmada pela concordância do valor da integral atribuída ao sinal e o número de hidrogênios presentes.⁴⁰

De forma equivalente, os sinais referentes a Py são atribuídos de forma equivalente e na região mais desblindada dos espectros correspondentes as estruturas (**5**) e (**9**). Distintos, os hidrogênios H(14) do complexo (**5**) e H(16) do complexo (**9**) foram atribuídos ao sinal de multiplicidade tripleto, ambos acoplando igual em orto ($^3J \sim 7,70$ Hz) aos seus vizinhos mais próximos.

4.3. Compostos derivados do 4,6-diacetilresorcinol e cobre(II)

Os ditiocarbazatos derivados do precursor 4,6-diacetilresorcinol, **H₃L⁵** e **H₃L⁶** e seus complexos sintetizados de cobre(II) [**Cu(μ-HL⁵)₂**] (**10**) e [**Cu(μ-HL⁶)₂**] (**11**) tiveram suas estruturas caracterizadas por um conjunto de técnicas as quais permitiram elucidar suas estruturas juntamente com a relação de compostos semelhantes já descritos na literatura.

Os compostos foram então caracterizados por ponto de fusão, análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho e espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível e espectrometria de massas, sendo os ligantes caracterizados ainda por ressonância magnética nuclear de ^{13}C e ^1H .

Adicionalmente as caracterizações experimentais, um estudo teórico utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) foi realizado como parte complementar deste estudo, possibilitando uma melhor compreensão das estruturas propostas e fornecendo uma caracterização eletrônica complementar.

A representação da síntese dos dois ditiocarbazatos sintetizados, o 4,6-diacetilresorcinol-S-alilditiocarbazato (H_3L^5) e o 4,6-diacetilresorcinol-S-benzilditiocarbazato (H_3L^6), juntamente com seus respectivos complexos metálicos, (10) e (11), encontram-se na Figura 64.

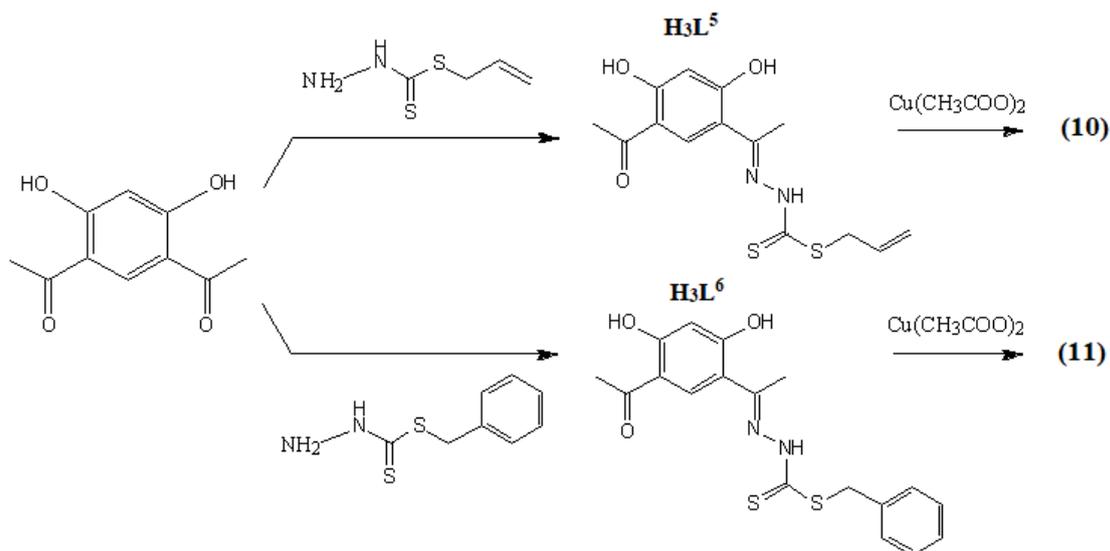


Figura 64. Esquema de obtenção dos agentes complexantes derivados da 4,6-diacetilresorcinol e seus complexos de cobre(II).

4.3.1. Rendimento, Faixa de Fusão e Análise Elementar

Os resultados do rendimento, faixa de fusão e análise elementar são apresentados como dados preliminares da caracterização e estão dispostos na Tabela 22.

Tabela 22. Ponto de Fusão, análise elementar (CHN) e rendimento dos compostos H_3L^5 , H_3L^6 , (10) e (11) sintetizados.

Compostos	Rendimento	Faixa de Fusão (°C)	Análise elementar
			%teórica(%exp.)
H_3L^5	58% (188 mg)	Decompõe (301)	C 51,83 (52,02)

			H 4,97 (4,89)
			N 8,63 (8,28)
			C 57,73 (57,54)
H ₃ L ⁶	71% (255 mg)	168-170	H 4,84 (4,61)
			N 7,48 (7,65)
			C 43,45 (44,34)
(10)	48% (37,14 mg)	Decompõe (311)	H 3,91 (3,82)
			N 7,24 (8,94)
			C 49,47 (48,43)
(11)	52% (45,45 mg)	Decompõe (280)	H 3,92 (4,01)
			N 6,41 (7,89)

4.3.2. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (FT-IR)

Os espectros vibracionais na região do infravermelho médio (4000–400 cm⁻¹) dos ligantes H₃L⁵ e H₃L⁶ e seus complexos (10) e (11) foram obtidos a fim de auxiliar na elucidação estrutural. Conforme já mencionado, os compostos tiveram suas estruturas propostas de acordo com a similaridade estrutural previamente relatada neste trabalho, bem como com outros trabalhos reportados. Os espectros de FT-IR do ligantes e dos dois complexos obtidos encontram-se no Apêndice II.

Analisando os espectros obtidos na região do infravermelho é possível avaliar as principais bandas encontradas nos compostos sintetizados e observar a coordenação dos ditiocarbazatos aos centros metálicos.

De acordo com as características estruturais da cetona utilizada como material de partida e, considerando a possibilidade de condensação pelas duas carbonilas presentes, o primeiro apontamento a ser realizado, para que a partir deste possa ser direcionado as caracterizações dos demais compostos, é se os ligantes sintetizados são simétricos ou assimétricos. Sendo assim, um indicativo de que a condensação do ditiocarbazato ocorreu em apenas uma carbonila é observado pela presença do $\nu(\text{C}=\text{O})$, o mesmo que se mantém presente para os complexos,⁴⁹ confirmando a presença de uma carbonila. Dessa forma, para fins de clareza, a discussão a seguir será feita já considerando o ligante como sendo assimétrico.

Apesar das semelhanças esperadas para os espectros desses compostos, relacionando aos já mencionados, o perfil apresentado para estes mostra algumas peculiaridades determinantes para a suas caracterizações, a começar pela presença da banda de estiramento $\nu(\text{O}-\text{H})$, presente tanto nos espectros dos agentes complexantes

como nos espectros dos complexos. As bandas observadas nos espectros dos complexos evidenciam a presença de grupos hidroxilas na sua estrutura que não estão envolvidos na coordenação quando há a formação dos complexos. Conforme esperado para os agentes complexantes, ainda que um sítio de ligação caracterizado pelo grupamento hidroxila esteja envolvido na coordenação, um grupo adicional permanece na estrutura, e é justamente a presença deste sinal identificado como sendo da deformação axial da sua ligação em 3430 cm^{-1} e 3446 cm^{-1} para **(10)** e **(11)**, respectivamente.⁴⁷

Já as bandas relacionadas a ligação (N–H) estão presentes apenas para os espectros dos agentes complexantes, sendo encontradas em 3233 cm^{-1} para **H₃L⁵** e 3309 cm^{-1} para **H₃L⁶**, observação que é coerente com a possível desprotonação do nitrogênio no momento da complexação.⁴⁹

Outra evidência de que a coordenação ocorre pode ser observada em decorrência do deslocamento dos estiramentos das ligações que envolvem a esfera de coordenação. Vale ressaltar que, todas as evidências aqui relatadas têm como princípio a comparação com os compostos já mencionados no Tópico 4.1, uma vez que os ligantes sendo de natureza semelhante, bem como, a metodologia de complexação, acredita-se que os produtos obtidos tenham uma proximidade estrutural, sugerindo uma tendência de coordenação.

A banda referente ao $\nu(\text{CSS})$ encontrada em 1173 cm^{-1} e 1183 cm^{-1} para **H₃L⁵** e **H₃L⁶**, respectivamente, são observadas em menores frequências no espectro dos complexos em 998 cm^{-1} para **(10)** e 942 cm^{-1} para **(11)**, em consequência da coordenação ao centro metálico por parte do enxofre da função, agora, tiol. De forma análoga a banda referente ao $\nu(\text{C}=\text{N})$ observado em 1567 cm^{-1} e 1584 cm^{-1} para os agentes complexantes **H₃L⁵** e **H₃L⁶**, respectivamente, são observadas em 1528 cm^{-1} em **(10)** e 1529 cm^{-1} em **(11)**, devido a diminuição da energia da ligação com a complexação.^{47,112}

Diferentemente, em relação a ligação (N–N) nota-se, a partir do deslocamento para maior número de onda das bandas de estiramento, 1044 cm^{-1} (**H₃L⁵**), 1051 cm^{-1} (**H₃L⁶**), 1060 cm^{-1} (**(10)**), 1061 cm^{-1} (**(11)**), um aumento da energia da ligação, realçando o encurtamento da ligação em razão do deslocamento de elétrons π pertinentes da formação de anéis quelato provenientes da coordenação.

Adicionalmente, a presença da banda intensa e deslocada pra maiores energias nos complexos, 1264 cm^{-1} (**(10)**) e 1261 cm^{-1} (**(11)**), é atribuída ao modo de vibração da ligação (C–O) característica do O–H, comprovando que há uma hidroxila que não está envolvida

na coordenação e portanto mais um sítio de ligação identificado, de forma analoga, um estiramento C=O é atribuído na faixa de 1637-1693 cm^{-1} .⁵¹

Baseado nos resultados da simulação teórica, os resultados obtidos apresentam uma concordância em relação à espectroscopia vibracional de infravermelho experimental como pode ser observado nos resultados apresentados na Tabela 23.

Tabela 23. Resultados experimentais e *ab initio* das frequências harmônicas para os ligantes H_3L^5 e H_3L^6 e complexos de cobre (10) e (11) sintetizados.

	H_3L^5		H_3L^6		(10)		(11)	
	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.
$\nu(\text{O-H})$	3458	3394	3448	3400	3430	3301	3446	3300
$\nu(\text{N-H})$	3233	3287	3309	3288	-	-	-	-
$\nu(\text{C=O})$	1649	1692	1647	1693	1637	1693	1640	1692
$\nu(\text{C=N})$	1567	1460	1587	1452	1528	1565	1529	1560
$\nu(\text{C-O})$	1245	1302	1258	1302	1264	1268	1261	1267
$\nu(\text{CSS})$	1173	1150	1183	1151	998	937	942	938
$\nu(\text{N-N})$	951	1078	952	1078	1060	1075	1061	1003

Como apresentado, os resultados mostram as principais bandas diagnósticas dos ligantes ditiocarbazato, bem como os deslocamentos dos ligantes nos complexos.

Dentre os realces apresentados, destaca-se a ausência de banda na região de ligação característica S-H (2400 cm^{-1}) confirmando a forma tautomérica dos ligantes, a banda de estiramento N-H presente nos ligantes e ausente nos complexos. A permanência da banda de estiramento O-H para os complexos comprovam o envolvimento de apenas um grupo hidroxila na complexação. Adicionalmente, a presença da banda atribuída a ligação C=O nos complexos é mais um realce da obtenção de ligantes assimétricos conforme proposto.

4.3.3. Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)

Os resultados obtidos das caracterizações por espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível para os derivados de 4,6-diacetilresorcinol estão resumidos na Tabela 24, sendo apresentados os dados de absorbância e $\log \epsilon$ referentes às bandas observadas nos espectros.

Tabela 24. Resultados obtidos dos espectros de absorção na região ultravioleta (concentração de 2×10^{-5} mol L⁻¹ para os agentes complexantes **H₃L⁵** e **H₃L⁶** e 1×10^{-3} e 2×10^{-5} mol L⁻¹ para os complexos **(10)** e **(11)**), bem como os valores de log ϵ .

		$\pi \rightarrow \pi^{*a}$	log ϵ	$n \rightarrow \pi^{*a}$	log ϵ	LMCT ^a	log ϵ	d-d ^a	log ϵ
H₃L⁵	DMF	291	4,40	368	4,44	-	-	-	-
	MeOH	-	-	323	3,50	-	-	-	-
H₃L⁶	DMF	290	4,62	372	4,45	-	-	-	-
	MeOH	288	3,88	367	3,60	-	-	-	-
(10)	DMF	282	4,36	362	4,43	368	4,44	659	2,67
	MeOH	280	3,94	302	3,99	360	3,94	-	-
(11)	DMF	280	4,36	357	4,04	445	3,43	654	2,58
	MeOH	295	4,22	-	-	415	3,99	-	-

^a Valores das bandas de absorção em nm.

A similaridade estrutural dos compostos é fundamentada nas caracterizações de UV-Vis, onde a partir da observação dos seus espectros vê-se que existe uma tendência de absorção para os compostos. Dessa forma, as Figuras 65a e 65b mostram os espectros de absorção de cada ligante em comparação com seu respectivo complexo, em soluções de concentração 2×10^{-5} mol L⁻¹, para os solventes MeOH e DMF. Os espectros de absorção para os complexos em soluções de DMF a uma concentração de 1×10^{-3} mol L⁻¹ são apresentados nas Figuras 66c e 66d.

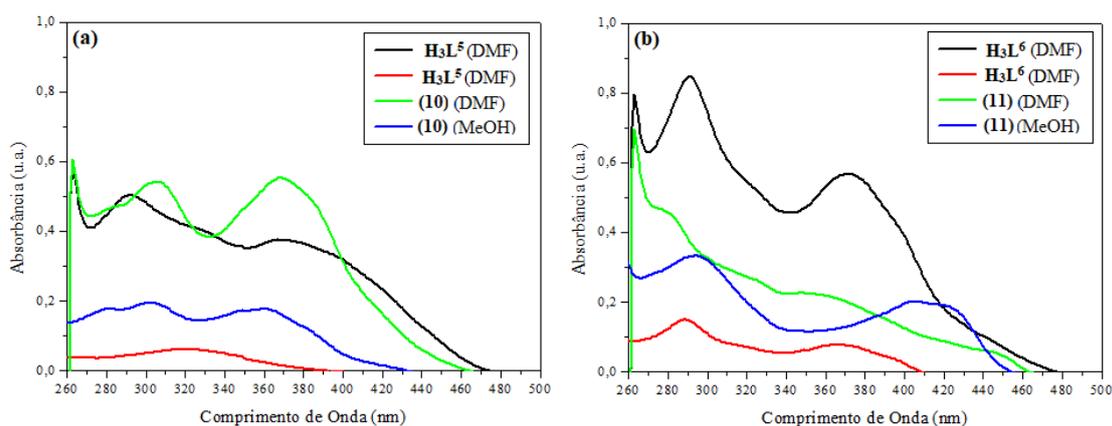


Figura 65. Espectros de absorção do agente complexante **H₃L⁵** em comparação com seu complexo **(10)** em (a), do agente complexante **H₃L⁶** e seu complexo **(11)** em (b).

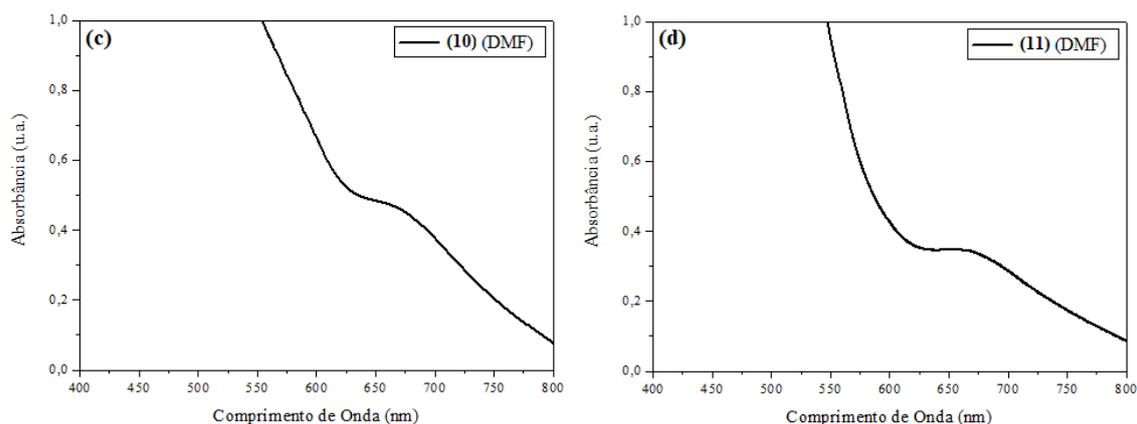


Figura 66. Espectros de absorção em soluções mais concentradas em DMF para os complexos **(10)** em (c) e **(11)** em (d).

Em grande parte a tendência apresentada pelos espectros é resultado da contribuição da presença dos diferentes cromóforos da estrutura dos compostos. O cromóforo principal, composto pelo grupamento azometínico e pela fração ditiocarbazato, é atribuído as bandas presentes na região de mais alta energia do espectro, as mesmas que são designadas como sendo das transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$.

Nos espectros dos complexos, a partir das modificações observadas em relação aos ligantes, é possível apontar evidências da complexação a partir do deslocamento hipsocrômico das bandas de transição dos cromóforos principais. As transições observadas para a função azometina nos ligantes em 291 nm (**H₃L⁵**) e 290 nm (**H₃L⁶**) são observadas em menores comprimentos de onda para os complexos, 282 nm em **(10)** e 280 nm em **(11)**, assim como as referentes a fração do ditiocarbazato, 368 nm (**H₃L⁵**), 372 nm (**H₃L⁶**), 362 nm **(10)** e 357 nm **(11)**. Tais modificações apontam que a coordenação do átomo de cobre ocorre pelos sítios representados pelos átomos de nitrogênio da azometina, assim como, pelo átomo de enxofre da função tioamida.^{47,49}

Adicionalmente, são observadas na região de menor energia para os complexos a presença de bandas de transferência de carga ligante metal (LMCT), essas que correspondem a transições de alta energia e probabilidade de acontecerem, sendo as mesmas justificadas pelos seus valores de absorvidade molares característicos.^{47,49} A banda em 659 nm para **(10)** e 655 nm para **(11)** é relacionada à transição d-d dos íons metálicos, ampla transição que, de acordo com Nanjundan et al.,⁸⁷ pode ser corresponde aos termos espectroscópicos previstos para as transições $^1A_{1g} \rightarrow ^1A_{2g}$, $^1A_{1g} \rightarrow ^1B_{1g}$ e/ou $^1A_{1g} \rightarrow ^1E_g$, transições que concordam com a geometria quadrado plano suposta para os compostos.

4.3.4. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C (RMN)

Os espectros de RMN ^1H (600 Hz, DMSO- d_6) e ^{13}C (75 Hz, DMSO- d_6) para os ligantes derivados do 4,6-diacetilresorcinol são apresentados nas Figuras 67–70, com seus principais valores de deslocamento químico e integrais.

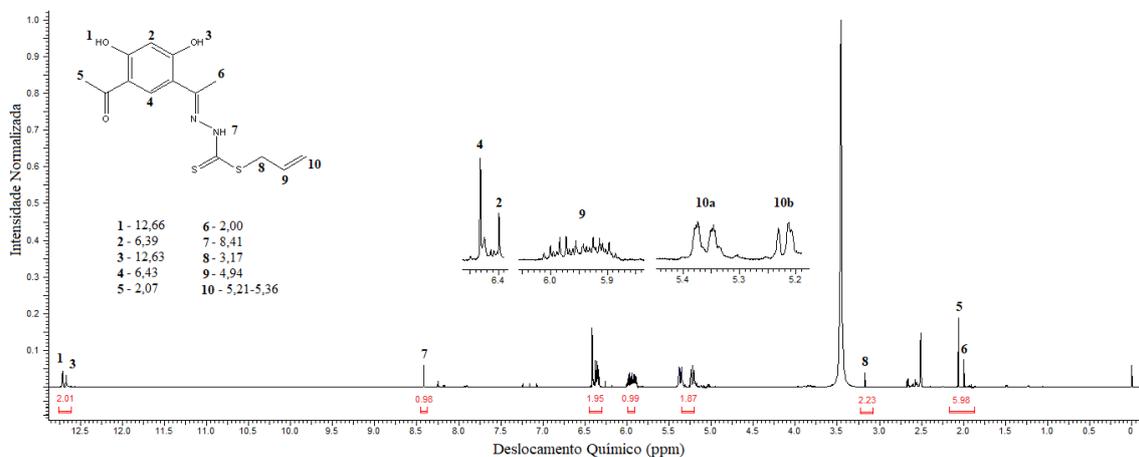


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H para o ligante H_3L^5 .

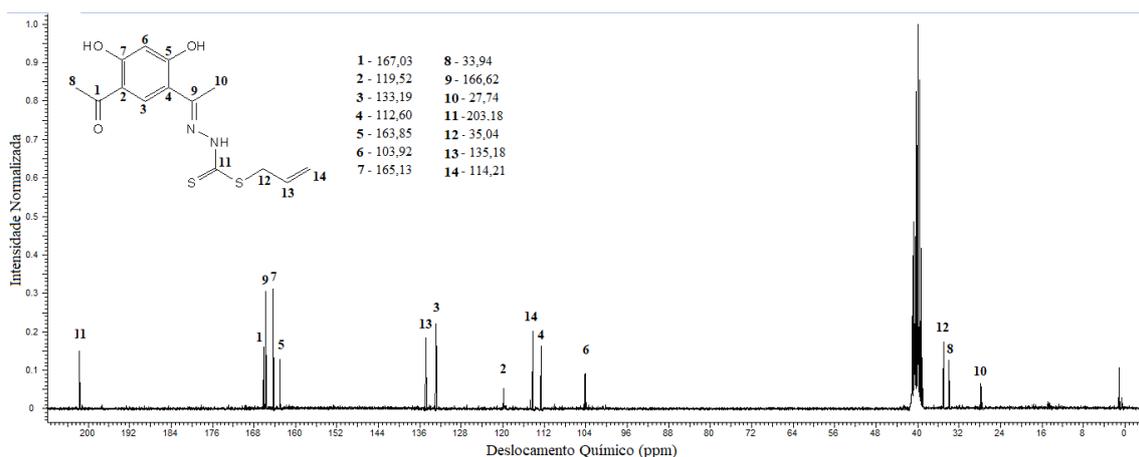


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C para o ligante H_3L^5 .

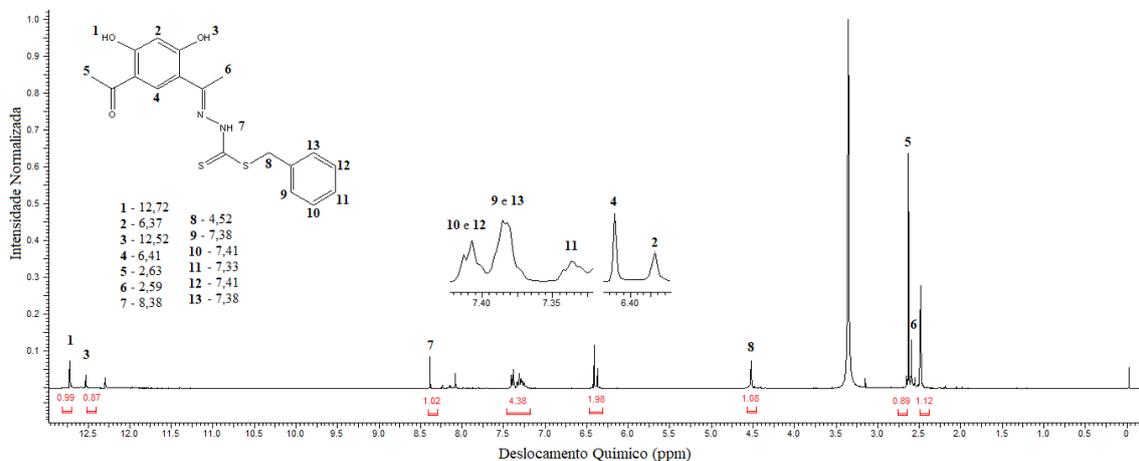


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H para o ligante H_3L^6 .

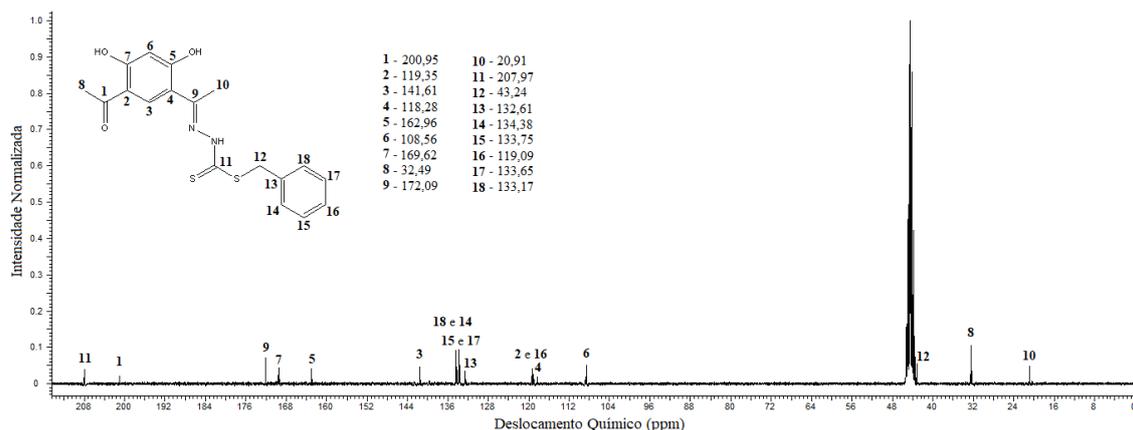


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C para o ligante H_3L^6 .

O RMN de ^1H para os agentes complexantes H_3L^5 e H_3L^6 revelam uma grande similaridade entre os sinais, sendo determinados a presença dos dezesseis hidrogênios da estrutura H_3L^5 representados pelos dez sinais de ressonância, enquanto que os dezoito hidrogênios da estrutura H_3L^6 representados pelos seus onze sinais de ressonância. Ao analisar os espectros uma série de evidências determinam a elucidação das estruturas conforme proposto.

Uma observação importante a ser feita, trata-se de como a maioria dos autores atribuem os sinais das hidroxilas presentes, uma vez que em diversos trabalhos encontrados apenas um deslocamento químico é atribuído aos dois prótons simultaneamente. Os trabalhos a que se referem são de compostos que condensam o 4,6-diacetilresorcinol pelas duas carbonilas, dando origem a um ligante com características simétricas, diferentemente das estruturas apresentadas, o que justifica o sinal único, como pode ser observado por Adly e Emara⁴⁷, que citam o (δ_{H}) em 13,75 ppm para uma hidrazona derivada, Pandya, Jadeja e Ganatra¹¹² que designam a um único sinal de (δ_{H}) 12,91 ppm a ressonância das duas hidroxilas correspondentes, bem como, no artigo de Maurya et al.⁵¹ que apresenta o sinal em (δ_{H}) 12,91 para uma hidrazona semelhante.¹¹³

Apesar da maior ocorrência de estruturas simétricas, Maurya, Rana e Avecilla⁴⁹ apresentam ainda uma estrutura assimétrica, onde há dois singletos distinguíveis (δ_{H}) em 12,00 ppm, sugerindo a presença de naturezas distintas de prótons fenólicos, assim como o que é encontrado para esse trabalho, os deslocamentos químicos dos prótons das duas hidroxilas presentes são atribuídos em (δ_{H}) 12,52 e 12,72 ppm para o agente complexante H_3L^5 e, (δ_{H}) 12,63 e 12,66 ppm para H_3L^6 , ambas provenientes do precursor 4,6-diacetilresorcinol.

Já o sinal referente ao próton da função azometina em (δ_H) 8,38 ppm para **H₃L⁵** e (δ_H) 8,41 ppm para **H₃L⁶**, apresentam-se mais blindados em relação ao valor citado por Adly e Emara⁴⁷ (δ_H) em 12,37 ppm e por Maurya et al.⁵¹ (δ_H) em 11,17 ppm. Tal fato pode ser explicado pelas funções distintas dos agentes complexantes, enquanto os artigos tratam de duas hidrazonas simétricas, logo as ressonâncias referentes aos dois hidrogênios em um único sinal desblindado, nesse trabalho tem-se um ditiocarbazato assimétrico, com evidências de hidrogênio lábil por toda influência da base de Schiff formada, o que propicia um sinal não tão desblindado no espectro.^{30,37,89}

A presença do sinal diagnóstico integrado para dois em uma região bem característica de sinais blindados é atribuído aos prótons do metileno, encontrados em (δ_H) de 3,17 ppm (**H₃L⁵**) e 4,52 ppm (**H₃L⁶**) devido a influência de grupos doadores adjacentes. Tal ocorrência fundamenta mais uma vez a formação do ditiocarbazato.^{30,89,114}

De forma análoga ao que é apresentado na literatura,^{47,51,112} dois sinais únicos na região mais blindada, (δ_H) 2,00 e 2,07 ppm (**H₃L⁵**) e 2,59 e 2,63 ppm (**H₃L⁶**), são designados a ressonância dos hidrogênios das metilas, sendo a diferença observada, ainda que irrisória, provocada em virtude dos ambientes os quais cada metila está inserida, sendo a metila representada pela denominação H(6) a mais blindada devido a influência da densidade eletrônica decorrente da base de Schiff formada.

Iminas e carbonilas são grupos eletroretiradores que, quando em compostos aromáticos substituídos, desblindam as posições *orto* e *para*, blindando as posições *ipso* e *meta*.⁹⁶ Ao contrário, grupos doadores como as hidroxilas desblindam os átomos nas posições *ipso* e *meta*, enquanto blindam as posições *orto* e *para*. Dessa forma, a diferença encontrada para as ressonâncias dos hidrogênios remanescentes do anel pertencente a cetona é justificada, o H(4) em (δ_H) equivalente a 6,41 ppm para **H₃L⁵** e 6,43 ppm para **H₃L⁶**, é considerado mais desblindado em relação ao H(2) (6,37 ppm (**H₃L⁵**) e 6,39 ppm (**H₃L⁶**)), em razão se encontrar-se *meta* a hidroxila.⁴⁷

Os demais sinais dos hidrogênios são atribuídos aos dos grupos substituintes, sendo a função alila do agente complexante **H₃L⁵** representada pelos hidrogênios remanescentes H(9) e H(10), representados respectivamente, pelos sinais em (δ_H) 5,94 ppm (m) e (δ_H) 5,21-5,36 ppm (d). Já os sinais para o anel aromático substituinte do ligante **H₃L⁶** aparecem como dupletos e tripletos no intervalo de (δ_H) 7,33-7,41 ppm, seguindo a mesma tendência já apresentada.^{47,51,112} O sinal de multiplicidade tripleto em (δ_H) 7,33 ppm é relacionado ao H(11), o mesmo que acopla em *orto* ($^3J \sim 7,70$ Hz) com H(10) e H(12). Os prótons H(10) e H(12) por sua vez são designados igualmente em (δ_H) 7,41

ppm, uma vez que encontram-se em ambientes químicos semelhantes, sendo considerados quimicamente equivalentes.^{96,97} De forma semelhante, assim também é atribuído o sinal para H(9) e H(13), em (δ_H) 7,38 ppm, ambos com valores de integrais consistentes aos sinais, resolvidos para dois.^{30,96,97,114}

O RMN de ^{13}C dos agentes complexantes **H₃L⁵** e **H₃L⁶** apresentam 14 e 18 sinais de ressonância, respectivamente. Os dois sinais mais blindados apresentam-se em (δ_C) 27,74 e 33,94 ppm para **H₃L⁵** e 20,91 e 32,49 ppm para **H₃L⁶**, e são referentes aos grupos metila, C(10) e C(8). O terceiro sinal mais blindado encontra-se em (δ_C) 35,04 ppm para **H₃L⁵** e 43,24 ppm para **H₃L⁶** e é referente a um grupo metileno, ou seja, um $-CH_2$ ligado a um átomo de enxofre (C(12)), esse último que desblinda o átomo de carbono de tal forma que ele apresenta um deslocamento químico muito mais alto que o dos grupos metila.^{47,112}

Os sinais em (δ_C) 103,92 ppm (**H₃L⁵**), 108,35 ppm (**H₃L⁶**) e 133,19 ppm (**H₃L⁵**), 141,61 ppm (**H₃L⁶**) referentes aos carbonos 6 e 3, respectivamente, conforme mencionado para a caracterização dos hidrogênios, seguem a mesma analogia da influência dos grupos retiradores, o C(3) *meta* a hidroxila apresenta-se mais desblindado em relação ao C(6) em *orto*. No entanto, apesar de concordar com a teoria,⁹⁶ tal observação discorda com o que é relatado por Adly e Emara⁴⁷ e Maurya et al.,⁵¹ ambos que atribuem tais sinais como sendo a tendência contrária.

Os carbonos 2 e 4 ((δ_C) 119,52 ppm (**H₃L⁵**), 119,35 ppm (**H₃L⁶**) e 112,60 ppm (**H₃L⁵**), 118,28 ppm (**H₃L⁶**)) apresentam-se mais blindados em relação ao 7 ((δ_C) 165,13 ppm (**H₃L⁵**), 162,96 ppm (**H₃L⁶**)) e 5 ((δ_C) 163,85 ppm (**H₃L⁵**), 169,62 ppm (**H₃L⁶**)) devido as contribuições dos grupos vizinhos C=N e C=O retiradores.⁹⁶

Na região mais desblindada tem-se os sinais do carbono do grupo tiona ((δ_C) 203,18 ppm (**H₃L⁵**) e 207,97 ppm (**H₃L⁶**)⁴⁹ e da carbonila ((δ_C) 167,03 ppm (**H₃L⁵**) e 200,95 ppm (**H₃L⁶**)),⁴⁷ seguidos pelos sinais do carbono da azometina ((δ_C) 166,62 ppm (**H₃L⁵**) e 172,09 ppm (**H₃L⁶**))⁵¹ e os relacionados as hidroxilas, C(7) em (δ_C) 165,13 ppm (**H₃L⁵**), 169,62 ppm (**H₃L⁶**) e C(5) em (δ_C) 163,85 ppm (**H₃L⁵**), 162,96 ppm (**H₃L⁶**).⁵¹

Sinais em região característica são atribuídos a função alila do ligante **H₃L⁵**. Conforme mencionado, o sinal do metileno é aparente em 35,04 ppm, já os demais sinais aparecem em 135,18 ppm e 114,21 ppm, estes que são correspondentes aos carbonos consecutivos ao metileno. Já os carbonos do anel aromático (C(13)-C(18)) pertencentes ao ligante **H₃L⁶** são atribuídos na região (δ_C) entre 132,65-134,38 ppm, com todos estes

dados de deslocamento químico de acordo com os dados já reportados na literatura para estruturas semelhantes.^{49,112,113}

4.3.5. Espectrometria de Massas

A análise do espectro de massa por electrospray por ESI (+) - MS (/ MS) dos compostos apresentados foi realizada de modo positivo para melhor compreender o comportamento destes compostos em solução. Os espectros ESI(+)-MS/MS de **(10)** e **(11)** e os respectivos espectros ESI(+)-MS dos complexos estudados em que as estruturas propostas e elucidadas por outras técnicas estão de acordo com as distribuições isotópicas esperadas dos íons $[M + H]$. Na Tabela 25, é possível identificar a razão massa/carga (m/z) encontrada para os respectivos cátions de cada um dos complexos analisados.

Tabela 25. Representação do íon molecular associado aos compostos analisados.

Compostos	Cátion	m/z
(10)	$[Cu(HL^5)]^+$	385,9782
(11)	$[Cu(HL^6)]^+$	435,9970

Tendo em vista a baixa solubilidade dos complexos, fez-se o uso de DMF, um solvente coordenante, no preparo das soluções. Atenta a essa observação, notou-se a presença discreta dos íons de razão massa/carga 459,2688 e 509,02876 referente a metade da estrutura dos dímeros e estando coordenados ao solvente em questão, da seguinte forma: $[Cu(HL^5)DMF]^+$ e $[Cu(HL^6)DMF]^+$ (Apêndice III). Devido a isso, propõe-se a ocorrência de possíveis variações nas condições reacionais e/ou até mesmo a protonação dos sítios de coordenação associados aos oxigênios da ponte fenoxo em virtude do ambiente ácido das soluções, resultado que se mostra válido levando em consideração a simetria do complexo.⁵⁶ Logo, a partir dessa identificação, a primeira perda de massa é atribuída ao próprio solvente, obtendo-se o íon molecular $[M + H]$ de m/z 385,9782 e 435,9970 para **(10)** e **(11)**, respectivamente (Figura 71 e 72). Conseqüentemente, as demais fragmentações foram suficientes para a caracterização dos ligantes. A perda dos grupos S-alila e S-benzila atribuída ao fragmento m/z 312,96 para **(10)** e **(11)**, foi promovida pela protonação do enxofre e posterior ataque do par de elétrons do átomo de nitrogênio N(2). Apenas para o complexo **(10)** foi identificada a perda do ácido tiociânico (HSCN) pelo pico de m/z 253,9661. Já a adição de um próton ao N(1) promoveu a quebra da ligação N–N e a presença de dois fragmentos, um em m/z

193.9153 para **(10)** e 243.9303 para **(11)** referente a porção final do ligante, e o fragmento de m/z 192.06 para ambos os complexos, referente a fração da cetona.

Adicionalmente, a perda do fragmento do grupo S-benzil para o complexo **(11)** promoveu ainda a caracterização do pico para o íon tropílio, atribuído em m/z 91.0547. Conseqüentemente, a perda de C_2H_2 fecha as fragmentações com o pico de m/z 65.0388 referente ao cátion ciclo pentadieno.

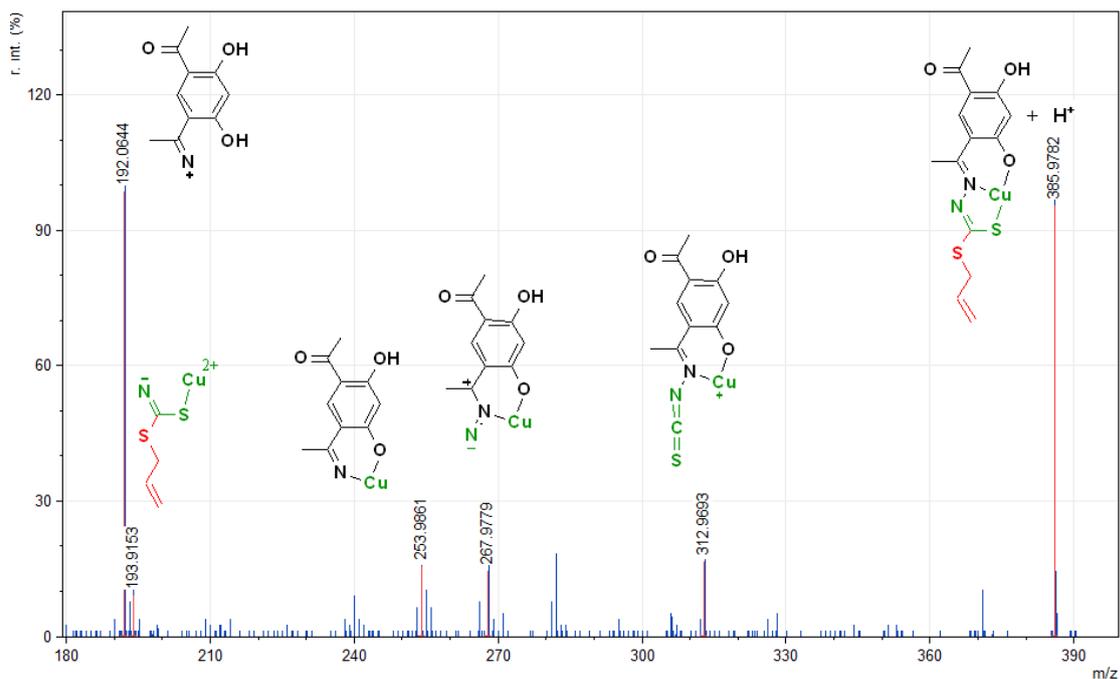


Figura 71. Espectro de massas com perfil de fragmentação para o complexo **(10)**.

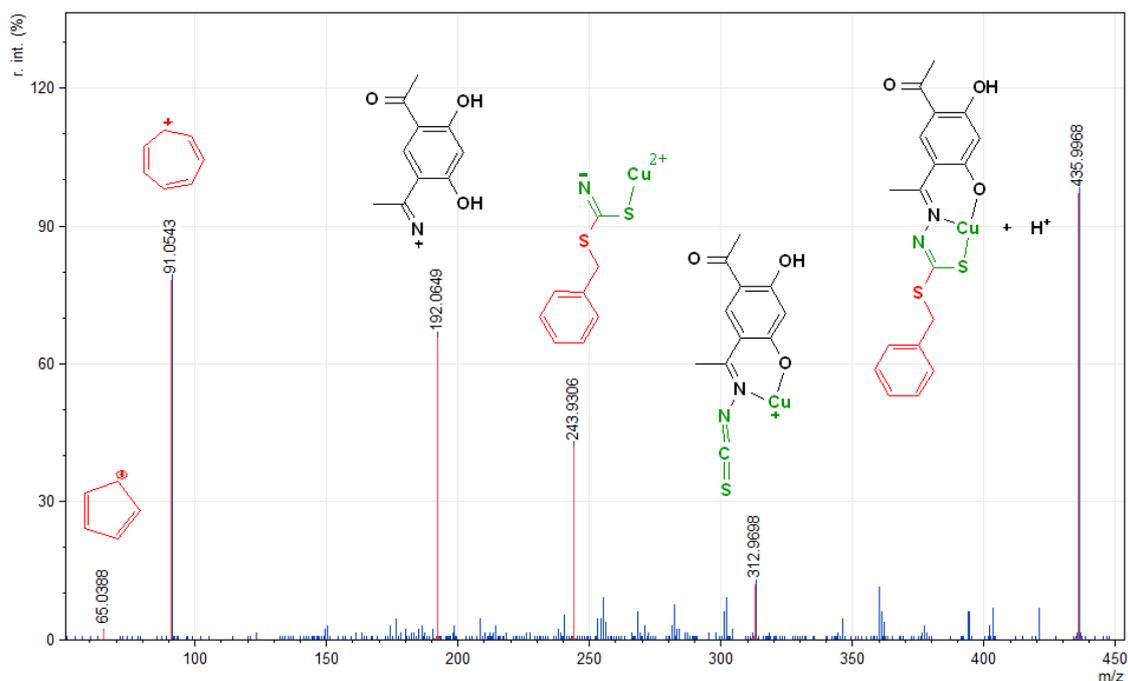


Figura 72. Espectro de massas com perfil de fragmentação para o complexo (11).

4.3.6. Estudos Teóricos da Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

4.3.6.1. Otimização da Geometria

As geometrias otimizadas dos ligantes H_3L^5 e H_3L^6 e seus respectivos complexos (10) e (11) são apresentadas nas Figuras 73–76 a seguir.

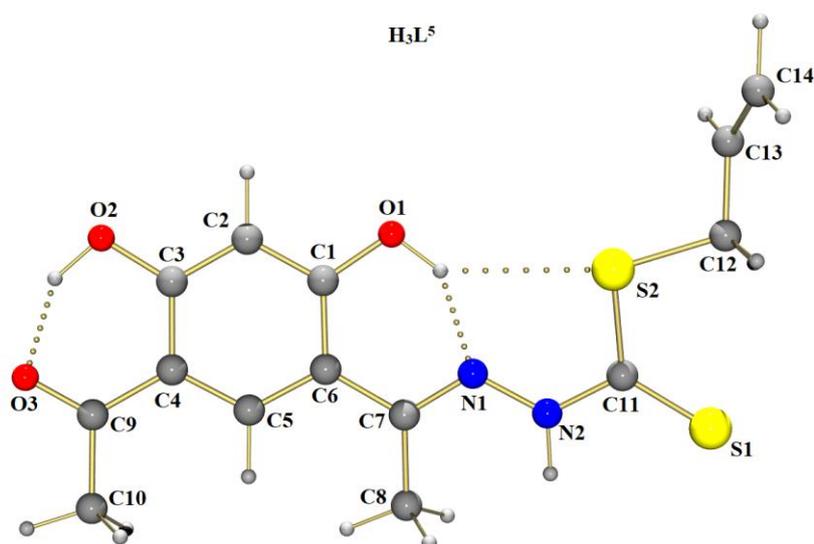


Figura 73. Geometria otimizada em DFT para o ligante H_3L^5 .

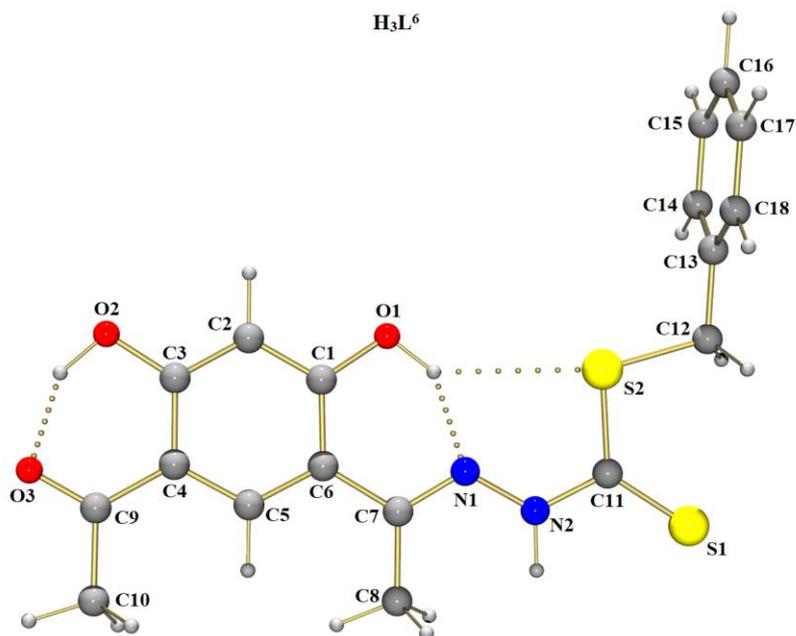


Figura 74. Geometria otimizada em DFT para o ligante H_3L^6 .

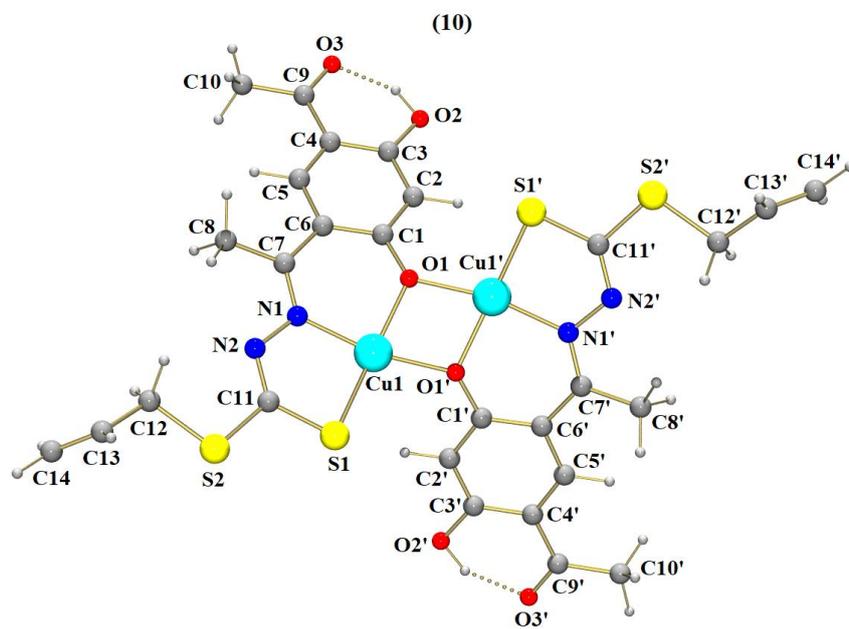


Figura 75. Geometrias otimizadas em DFT para o complexo (10).

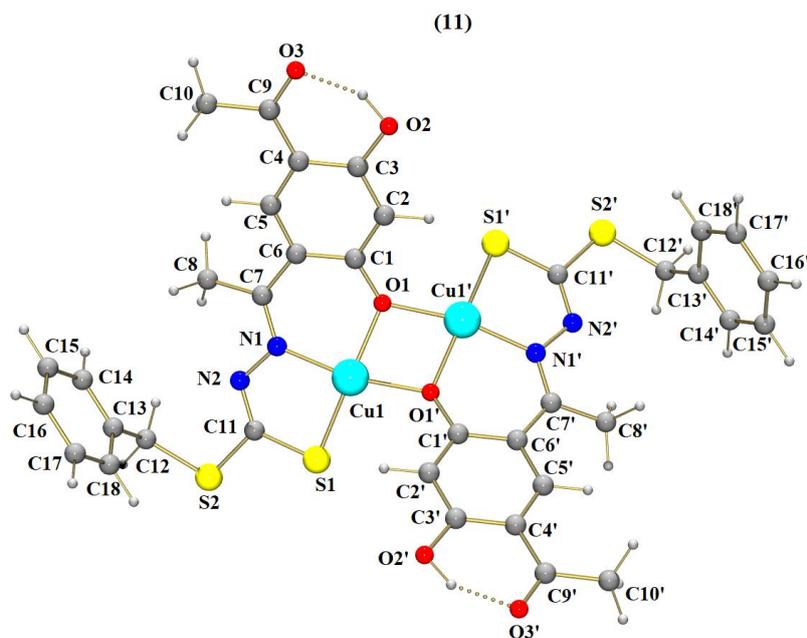


Figura 76. Geometrias otimizadas em DFT para o complexo (11).

Uma vez que as estruturas aqui apresentadas não possuem dados experimentais de difração de raios X de monocristal, os resultados mais prováveis foram determinados pela conformação de maior probabilidade (Boltzman) e, reforçados pela semelhança com estruturas de ligantes e complexos de natureza similar encontrados na literatura.^{38,39,67}

As estruturas dos ligantes apresentados são confirmadas pelos cálculos teóricos da menor contribuição energética, uma vez que variações conformacionais foram avaliadas sendo consideradas as estruturas mais estáveis, ou seja, baseadas nos mínimos de energia. Dessa forma, foi possível identificar a geometria conformacional mais provável, bem como o isômero geométrico e a forma tautomérica.

A isomeria geométrica *E* para ambos os ligantes fica evidente a partir das contribuições dos vizinhos a ligação C=N e, dos ângulos característicos de ligação sp^2 formados. Já o tautômero tiona é reforçado pelo comprimento da ligação C=S de 1,663 Å para **H₃L⁵** e 1,669 Å para **H₃L⁶**, resultados que apresentam concordância tanto com características de duplas ligações, resultados experimentais acima mencionados, como com resultados de estruturas de mesma natureza apresentados por Lima⁶⁷ e Biswal.³⁸

Conforme previsto, a presença de um grupo hidroxila, representado pelo O(2), vizinho a uma distância possível de interação com a carbonila C(9)–O(3), sugere de fato uma interação intramolecular do tipo ligação hidrogênio. Para as moléculas em questão, essa interação é realçada pela distância de ligação (O(2)–H(2a)···O(3)) de 1,669 Å para o **H₃L⁵** e 1,670 Å para **H₃L⁶**. Analogamente, a hidroxila representada pelo O(1) apresenta

ligação hidrogênio com o seu vizinho N(1) de 1,747 Å para o **H3L**⁵ e 1,750 Å para **H3L**⁶ e, apesar de menos citada não improvável, com o S(2), com distância de 2,821 Å para o **H3L**⁵ e 2,804 Å para **H3L**⁶, de forma semelhante ao que é citado na literatura.^{30,67,85}

As estruturas dos complexos são comparadas tanto com os ligantes como com estruturas semelhantes já reportadas na literatura.⁶⁷ Dessa forma, com base nos comprimentos e ângulos de ligação envolvidos na esfera de coordenação (Tabela 26), a geometria prevista pelo cálculo teórico e reforçada pelo parâmetro de Okuniewski⁹¹ [0,154 para **(10)** e 0,155 para **(11)**], é quadrado planar levemente distorcida para ambos os complexos.

Tabela 26. Ângulos de ligação que envolvem a esfera de coordenação do átomo de Cu(II) nos complexos **(1)** e **(2)**.

Ângulos de ligação (°)	(10)	(11)
O(1)–Cu(1)–N(1)	91,1	90,9
N(1)–Cu(1)–S(1)	88,1	88,0
S(1)–Cu(1)–O(1)'	103,6	103,8
O(1)'–Cu(1)–O(1)	76,7	76,8
O(1)–Cu(1)–S(1)	169,8	169,8
N(1)–Cu(1)–O(1)'	167,5	167,5

A concordância dos valores teóricos obtidos em termos de geometria elucidada a formação dos compostos de coordenação dinucleares. Nota-se que há uma significativa mudança nos comprimentos de ligações dos ligantes envolvidos na esfera de coordenação quando comparados a sua forma livre. A complexação de uma forma geral, redistribui as cargas ao longo da estrutura, sendo assim, tais caracterizações podem ser destacadas pela deslocalização eletrônica ao longo de toda a função da base de Schiff e do ditiocarbazato.

A primeira evidência significativa e coerente observada na estrutura dos ligantes em ambos os complexos é a ocorrência de uma torção de 180° em torno do eixo da ligação N(2)–C(11), de forma a inverter os sítios de enxofre mais prováveis de coordenação.

A ligação C=N no complexo apresenta ligeiro aumento em relação ao ligante, apresentando valor de ligação igual a 1,390 Å para **(10)** e 1,293 Å para **(11)**, em contraste ao valor de 1,291 Å para **H3L**⁵ e 1,287 Å para **H3L**⁶, o que concorda com a teoria de coordenação, uma vez que esse sítio está envolvido na ligação com o cobre na formação do complexo. O mesmo acontece com a ligação C(11)–S(1), o aumento do comprimento dessa ligação no complexo de 1,663 Å (**H3L**⁵) para 1,675 Å (**(10)**) e 1,669 Å (**H3L**⁶) para

1,752 Å (**11**), também indica a coordenação por esse sítio, indicando a mudança do tautômero a partir da obtenção do complexo, uma vez que a ligação passa a ter característica de ligação simples e, portanto, o ligante apresenta-se na sua forma tautomérica tiol. Diferentemente e, em consequência as mudanças das demais ligações, o comprimento da ligação N–N apresenta uma ligeira diminuição, passando de 1,323 Å (**H₃L⁵**) para 1,258 Å (**10**) e 1,380 Å (**H₃L⁶**) para 1,365 Å (**11**), evidencia característica da deslocalização eletrônica ao longo da cadeia do ditiocarbazato.

Em contrapartida, os ângulos de ligação também apresentam discrepâncias em função da coordenação. Os ângulos envolvidos na ligação CNN (119,6 ° (**H₃L⁵**), 119,7 ° (**H₃L⁵**), 116,4 ° (**10**) e 116,2 ° (**11**)) e SCS (126,6 ° (**H₃L⁵**), 126,7 ° (**H₃L⁵**), 113,1 ° (**10**) e 112,9 ° (**11**)) apresentam uma ligeira diminuição quando comparados aos ligantes, ao passo em que N(2)CS(2) (113,2 ° (**H₃L⁵**), 113,5 ° (**H₃L⁵**), 119,0 ° (**10**) e 119,1 ° (**11**)) e N(2)CS(1) (119,6 ° (**H₃L⁵**), 119,8 ° (**H₃L⁵**), 127,8 ° (**10**) e 128,0 ° (**11**)) experimentam um aumento.

Tais mudanças ocorrem em função da própria rigidez do ligante na presença do centro metálico, o que implica em pequenas mudanças conformacionais a fim de acomodar o metal na formação do composto de coordenação de menor nível de energia e, conseqüentemente, mais estável.

Adicionalmente, por se tratar de um complexo dimérico, onde os núcleos podem estar sujeitos a possíveis interações, é importante mencionar que de acordo com os comprimentos de ligação obtidos para Cu(1)–Cu(1)' de 3,058 Å em (**10**) e 3,074 Å em (**11**), é possível afirmar a ausência de uma interação considerável entre os centros metálicos, uma vez que o comprimento da ligação encontrada é maior do que soma dos raios de van der Waals do cobre, resultado que aproxima ainda mais da estrutura proposta pelos autores e mencionada por Lima et al.⁶⁷

4.3.6.2. Análise dos orbitais moleculares de fronteira

Os orbitais moleculares de fronteira desempenham um importante papel na determinação das propriedades eletrônicas e ópticas dos compostos.¹¹⁵ Os orbitais moleculares de fronteira de mais alta energia ocupado (HOMO) e o de mais baixa energia desocupado (LUMO) podem ser utilizados para prever as reatividades químicas dos compostos, e dessa forma, quanto menor o GAP de energia (HOMO – LUMO) entre esses orbitais maior a sua reatividade. Adicionalmente, a variação de energia entre esses orbitais estima a bioatividade dos compostos, no qual uma pequena variação entre os

orbitais de fronteiras pode implicar na transferência de carga intramolecular de grupos doadores de elétrons para grupos receptores de elétrons.¹¹⁶ Enquanto que uma variação mais ampla do GAP está associada a uma alta estabilidade da molécula, resultando em baixa reatividade em reações químicas e biológicas.

A partir da Figura 77 é possível verificar para ambos os ligantes, que o HOMO encontra-se localizado ao longo do enxofre da tiona S(1) até a estrutura do DAR, compreendendo os sítios de coordenação, enquanto que o LUMO apresenta uma superfície levemente concentrada no enxofre S(2) e na metila C(8), e levemente delocalizada no nitrogênio N(2).

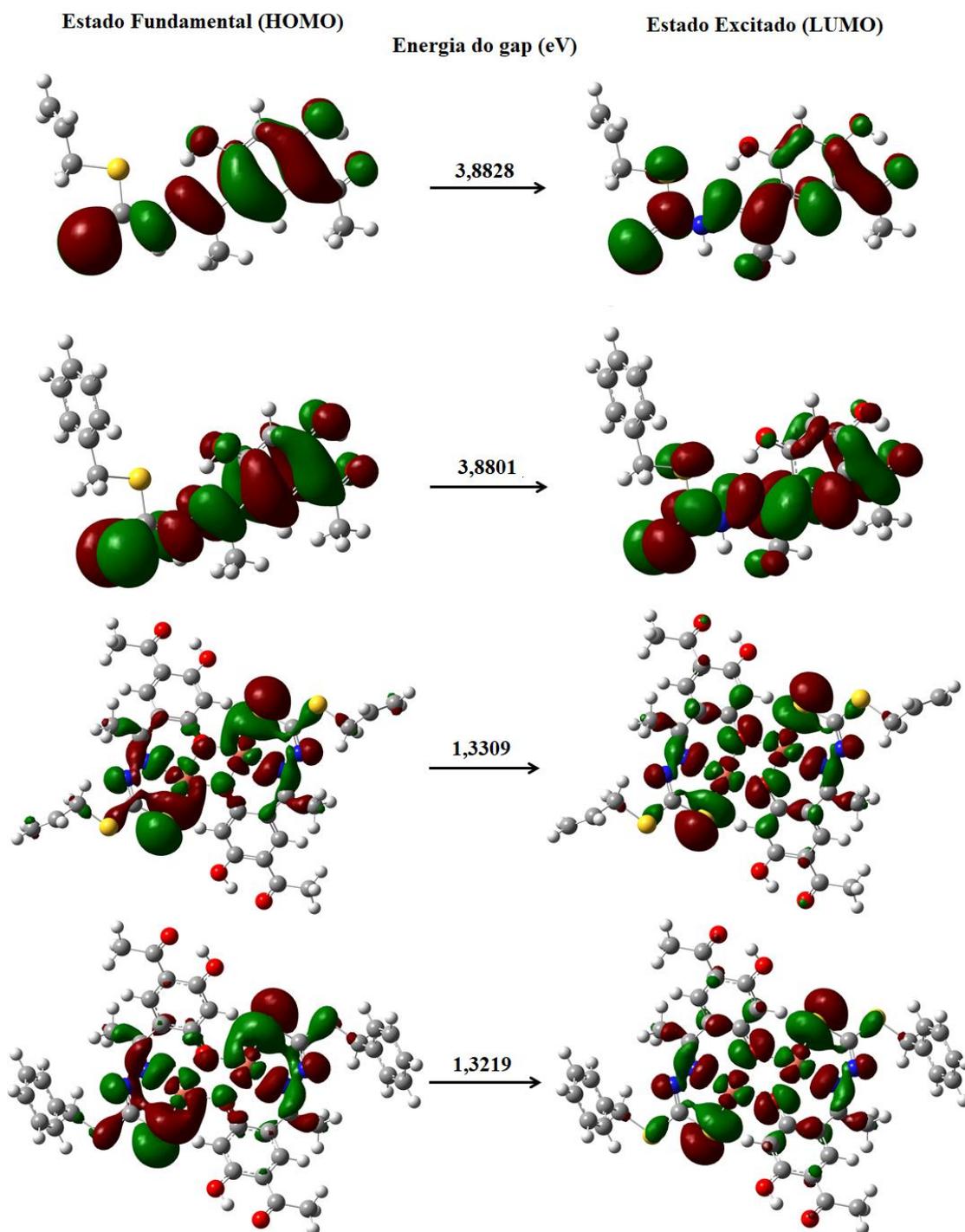


Figura 77. Representação gráfica da densidade isosuperficial dos orbitais moleculares dos ligantes e complexos.

O ligante $\mathbf{H3L}^5$ apresenta um valor ligeiramente menor de GAP ($-6,1381$ eV, $-2,2552$ eV) em relação ao $\mathbf{H3L}^6$ ($-6,1086$ eV, $-2,2286$ eV), no entanto não reflete uma diferença significativa no E_{gap} ($3,8828$ eV, $3,8801$ eV, para $\mathbf{H3L}^5$ e $\mathbf{H3L}^6$ respectivamente).

Nos complexos, o LUMO encontra-se mais concentrado na esfera de coordenação em relação ao HOMO, observação que é pertinente à maior probabilidade de orbitais vazios, uma vez que os metais, considerados ácidos de Lewis, apresentam ampla capacidade receptora de elétrons. Os valores de HOMO e LUMO do complexo **(10)** são menores que os respectivos valores para o complexo **(11)** (−5,8428 eV, −4,5119 eV para **(10)**, e −5,8014 eV, −4,4795 eV), e diferentemente do que é citado para os ligantes, a E_{gap} para os complexos apresentaram valores menores (1,3309 eV para **(10)**, 1,3219 eV e para **(11)**).

Sabendo que os orbitais moleculares HOMO e LUMO podem ser utilizados para prever as reatividades químicas dos compostos, e dessa forma, quanto menor o E_{gap} de energia entre os orbitais HOMO e LUMO maior a sua reatividade. É importante ressaltar a significativa mudança nos valores de E_{gap} dos complexos comparados aos ligantes, uma vez que esses primeiros apresentaram valores significativamente menores. Dessa forma conclui-se que, conforme esperado, a complexação dos ligantes ao cobre(II) contribui com a obtenção de estruturas mais ativas, ou seja, com maior potencial de reatividade.

Adicionalmente, Dani et al.¹¹⁷ sugere o E_{gap} como parâmetro utilizado para determinar a dureza “hardness” (η) de uma molécula, sendo dada na fórmula:

$$\eta = \frac{-E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2} = \frac{E_{gap}}{2}$$

As moléculas que possuem maior valor de E_{gap} são consideradas como duras de acordo com a teoria de Pearson, ou seja, menos polarizável, enquanto as que possuem menor valor são consideradas macias, mais polarizadas. A polarização é inversamente proporcional a energia de excitação, ou seja, quanto mais mole for uma molécula menor é a energia para excitá-la. Um resumo dos valores de energia são demonstrados na Tabela 27.

Tabela 27. Energias dos orbitais HOMO e LUMO, gap e parâmetro de dureza.

Composto	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	E_{gap} (eV)	η (eV)
H₃L⁵	−6,1381	−2,2552	3,8828	1,9414
H₃L⁶	−6,1086	−2,2286	3,8801	1,9401
(10)	−5,8428	−4,5119	1,3309	0,6995
(11)	−5,8014	−4,4795	1,3219	0,9960

4.3.6.3. Análise das Distribuições de Cargas Atômicas de Mulliken

As distribuições de carga de Mulliken foram calculadas para os ligantes e complexos para entender a transferência de carga na região da coordenação. Para o ligante **H₃L⁵** a distribuição das cargas foi de -0,331(O1), -0,355(N1) e 0,212(S1) enquanto que para o **H₃L⁶** foi de -0,329(O1), -0,356(N1) e 0,233(S1). Para o complexo **(10)** obtivemos -0,636(O1), -0,411(N1), -0,080(S1) e 0,515(Cu), enquanto que para o complexo **(11)** - 0,635(O1), -0,409(N1), -0,086(S1) e 0,515(Cu). Tais resultados mostram uma redistribuição das cargas de átomos em ambos os ligantes, fato que ocorre a fim de contrabalançar as cargas dos íons metálicos nos complexos **(10)** e **(11)**, fato que realça a formação dos complexos. Os resultados são suportados pelos valores de carga mais negativa do oxigênio, nitrogênio e átomos de enxofre em ambos os complexos, indicando que esses átomos estão mais fortemente ligados ao cobre(II). [37,38]

4.3.7. Análise da Atividade Antitumoral

De uma forma geral os compostos mostraram um bom perfil de atividade frente a duas linhagens de células avaliadas, com destaque para a linhagem MCF-7. Dentre os compostos avaliados os dímeros de cobre foram os que apresentaram uma menor concentração ativa, com resultados superiores aos ligantes livres e consistentes ao controle (Branco) conforme apresentado na Figura 78. Complementarmente, o sal de cobre também foi avaliado, sendo este o composto que apresentou o resultado menos satisfatório.

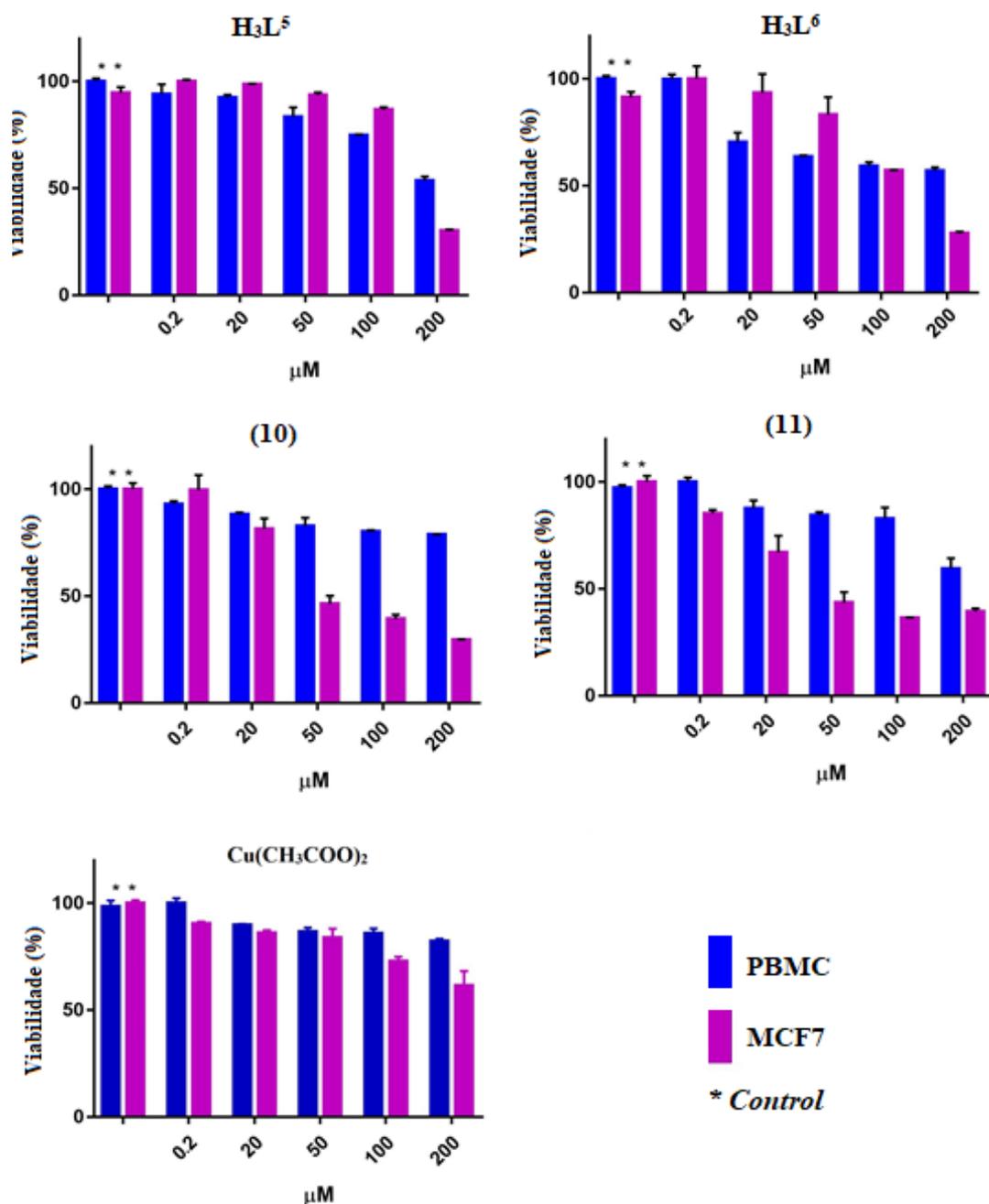


Figura 78. O efeito dos ditiocarbazatos e seus complexos de Cu(II) na viabilidade de células MCF-7 e PBMC. As células foram tratadas com diferentes inserções e após 24 horas de tratamento a viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio colorimétrico MTT. Os dados representam a média de três experimentos independentes \pm SD. Os asteriscos (*) representam o controle e a significância estatística indicada pelos asteriscos representando valores $p < 0,05$.

Complementarmente a este estudo, o IC_{50} foi calculado com base nos experimentos da linhagem MCF-7 e como controle células sadias, obtendo como resultado a Tabela 28.

Tabela 28. A atividade citotóxica do forbol-12-miristato-13-acetato (PMA) e os compostos sintetizados são apresentados como a concentração de inibição que causa uma diminuição de 50% no crescimento celular (IC_{50}), em μM (95% CI), tratado por 24 horas em concentrações o intervalo de 0,2 a 200 e o índice de seletividade (SI) contra células cancerosas (MCF-7) e normais (PBMC). (média \pm erro padrão da média).

Compostos	MCF-7	PBMC	SI
Cu(CH₃COO)₂	*	*	-
H₃L⁵	165,4 (\pm 0,76)	*	-
H₃L⁶	124,7 (\pm 2,06)	197,5(\pm 4,13)	1,6
(10)	59,31 (\pm 2,27)	*	-
(11)	46,39 (\pm 4,20)	*	-
PMA	185,95 (\pm 1,73)	193,91 (\pm 2,51)	1,0

Os resultados apontam que todos os compostos, exceto o sal de cobre, apresentaram um valor de IC_{50} menor que o próprio controle PMA utilizado, ou seja, os valores apresentam resultados mais satisfatórios, com ênfase para os complexos **(10)** e **(11)**. Em relação ao teste frente a células sadias PBMC, foi possível mensurar apenas a citotoxicidade para o ligante **H₃L⁶**, com índice de seletividade de 60%, uma vez que os demais compostos não mensuraram nenhuma atividade, apresentando bons índices de seletividade.

Baseado no pressuposto de que a coordenação de ligantes orgânicos a metais de transição muitas vezes potencializa a atividade desses compostos, os resultados mostram a concordância dessa teoria, uma vez que nota-se uma citotoxicidade superior por parte dos complexos em relação aos ligantes livres.

Adicionalmente, valores de E_{gap} obtidos por cálculos teóricos também servem de parâmetro para avaliar o grau da atividade biológica de compostos. Segundo o que cita na literatura, quanto menor a energia do GAP mais reativo é o composto, e consequentemente melhor a sua atividade biológica. Dessa forma, como **(11)** (1,3219 eV) apresenta E_{gap} ligeiramente inferior ao complexo **(10)** (1,3219 eV) e significamente inferior aos ligantes **H₃L⁵** (3,8828 eV) e **H₃L⁶** (3,8801 eV), tal parâmetro sugere a ordem de atividade como sendo o complexo **(11)** o mais citotóxico, seguido do **(10)** e seus ligantes, respectivamente, dados que sustentam os resultados experimentais.

Dessa forma, considerando a correlação com o que foi explanado para os compostos caracterizados pela difração de raios X (Tópico 4.1), de acordo com os dados das demais caracterizações que foram apresentados e os resultados de acordo com as

previsões dos cálculos teóricos, esses que foram realizados tendo em vista as estruturas mais estáveis, ou seja, de menor energia, as evidências se mostram condizentes com as estruturas propostas conforme a Figura 79.

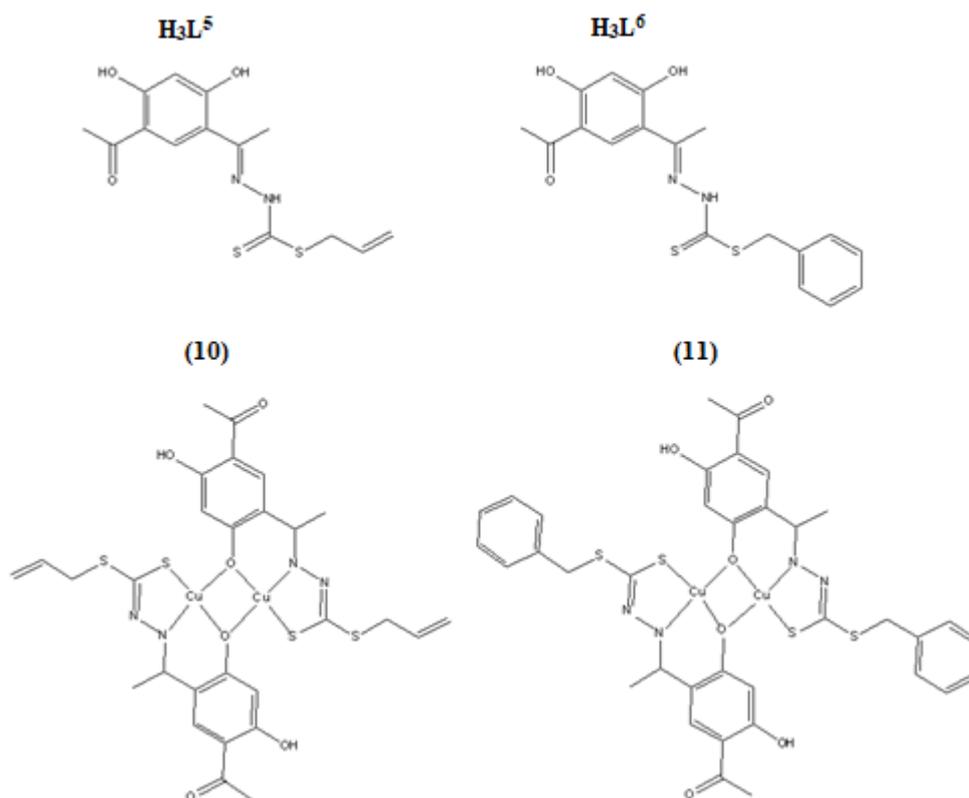


Figura 79. Estruturas propostas para os agentes complexantes **H₃L⁵** e **H₃L⁶** e seus complexos **(10)** e **(11)**.

4.4. Compostos derivados do 4,6-diacetilresorcinol e níquel(II)

Dois novos complexos de níquel(II), **(12)** e **(13)**, com Py e PPh₃ e os ligantes derivados do diacetilresorcinol (DAR) **H₃L⁶** e **H₄L⁷**, respectivamente, foram obtidos conforme representados na Figura 80.

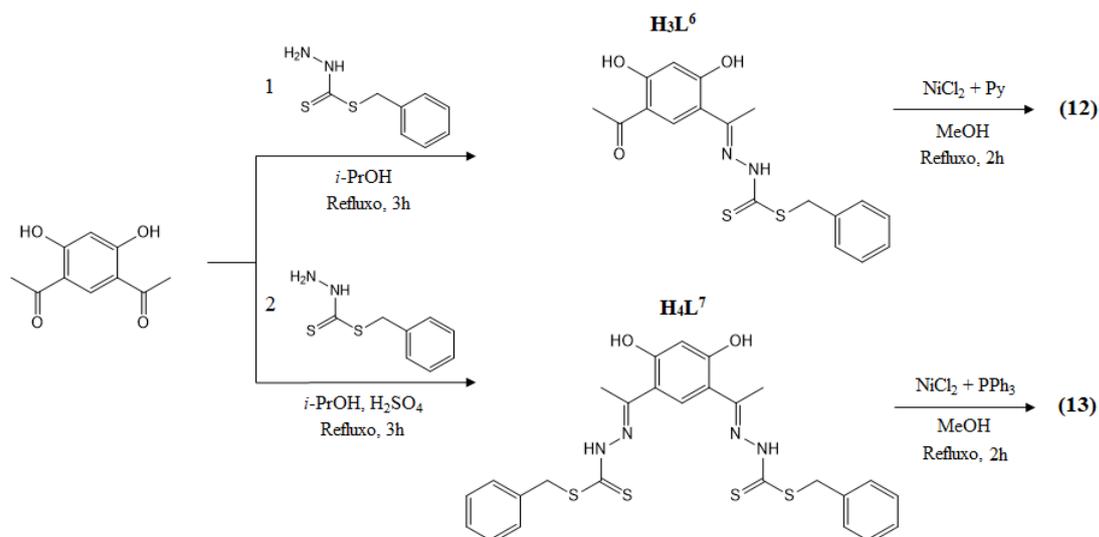


Figura 80. Esquema de obtenção dos agentes complexantes derivados da 4,6-diacetilresorcinol e seus complexos de níquel(II).

4.4.1. Rendimento, ponto de fusão e Análise Elementar

Os resultados de ponto de fusão e análise elementar estão apresentados na Tabela 29 e refletem bem a formação dos compostos conforme propostos. A pequena variação da faixa de fusão para os compostos atesta a pureza dos produtos obtidos, da mesma forma há uma concordância dos valores teóricos e experimentais de análise elementar CHN.

Tabela 29. Ponto de Fusão, análise elementar (CHN) e rendimento dos compostos H₃L⁶, H₄L⁷, (12) e (13) sintetizados.

Compostos	Rendimento	Ponto de Fusão (°C)	Análise elementar %teórica(%exp.)
H ₃ L ⁶	71% (255 mg)	168-170	C 57,73 (57,54)
			H 4,84 (4,61)
			N 7,48 (7,65)
H ₄ L ⁷	56% (310,67 mg)	125-126	C 56,39 (56,45)
			H 4,55 (4,39)
			N 10,11 (9,89)
(12)	49% (255,80 mg)	210-212	C 54,13 (54,83)
			H 4,14 (3,90)
(13)	62% (741,61 mg)	247-248	N 8,23 (7,83)
			C 62,43 (62,78)
			H 4,39 (4,09)

4.4.2. Análise Estrutural dos Complexos (12) e (13).

Os resultados de análise de raios X de monocristal para os complexos (12) e (13) mostram que ambos cristalizam-se no sistema triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$ (número 2 da International Tables for Crystallography) com simetria de Laue $\bar{1}$. As Figuras 81 e 82 demonstram a projeção ORTEP das estruturas cristalinas e moleculares obtida após o refinamento dos dados cristalográficos, onde todos os átomos estão numerados, exceto os átomos de hidrogênio.

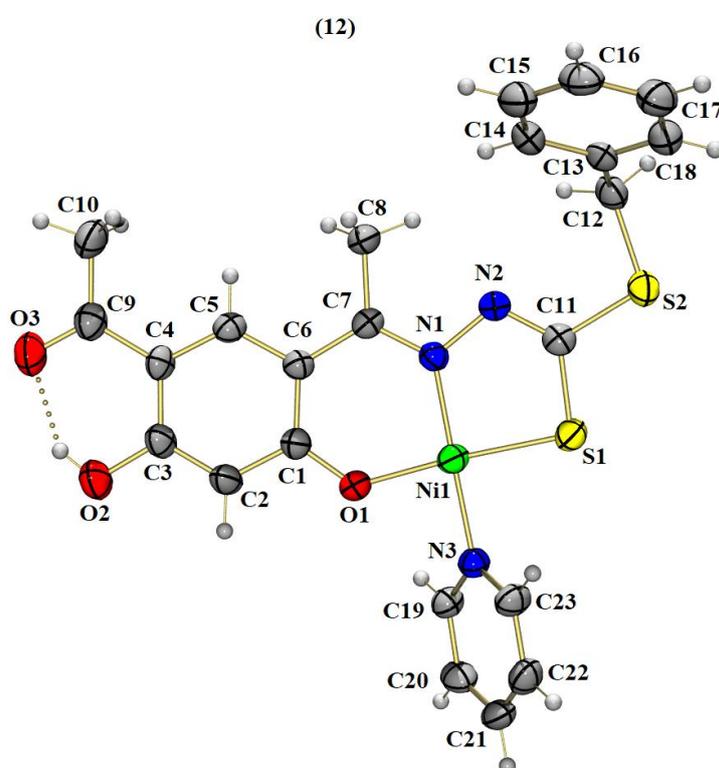


Figura 81. Representação ORTEP de (12), com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

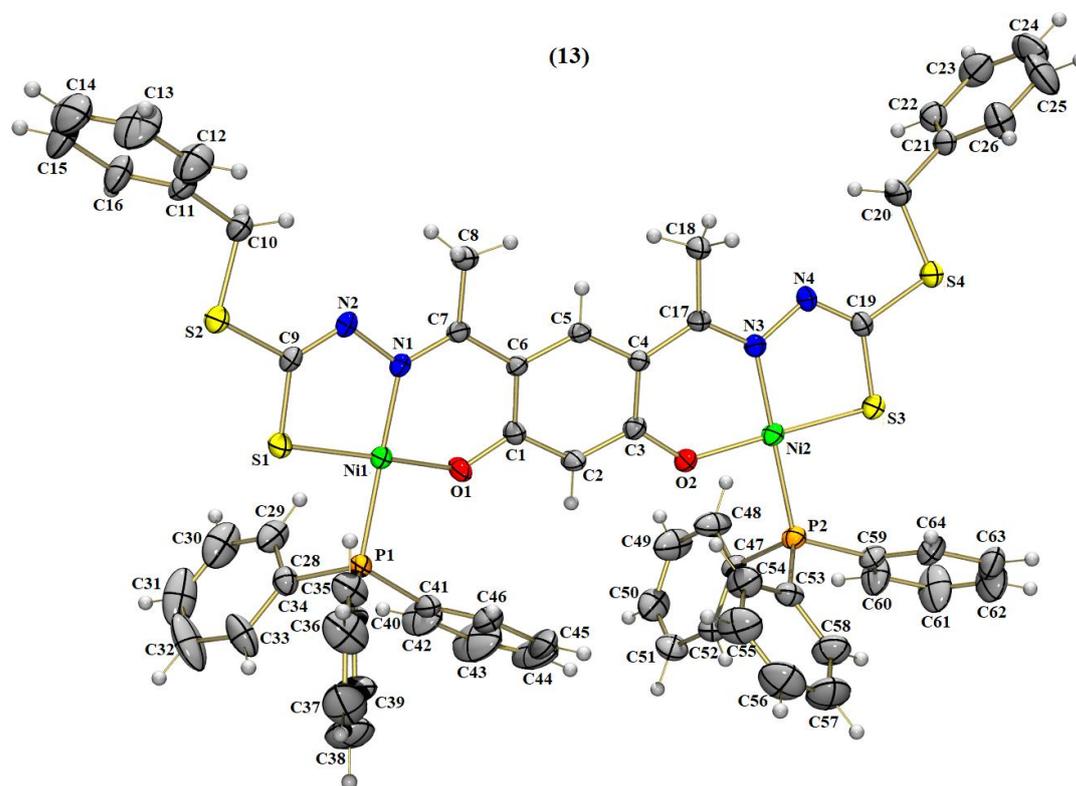


Figura 82. Representação ORTEP de (13), com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

Os complexos (12) e (13) foram obtidos a partir de um ligante assimétrico ($\mathbf{H}_3\mathbf{L}^6$) e outro simétrico ($\mathbf{H}_4\mathbf{L}^7$), respectivamente, com uma grande particularidade associada na coordenação ao centro metálico, uma vez o ligante $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^6$ é tridentado (designado de um braço) e coordenado a um átomo de níquel(II), enquanto que o $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^7$ é hexadentado (designado de dois braços) e coordenado a dois centros de níquel(II).

Ambos os ligantes apresentam uma configuração *E*, atribuída devido a posição inversa a azometina, dos grupos de maior prioridade da estrutura. De forma análoga, observa-se uma geometria *E* também para a outra ligação azometínica proveniente da ressonância no complexo, essa que ocorre devido a inversão em 180° do eixo da ligação C–N de forma a conduzir a coordenação. Já em relação ao tautomerismo, ambos os complexos encontram-se na sua forma tiol, evidenciada pelo comprimento característico das ligações C(11)–S(1), C(9)–S(1) e C(19)–S(3) como simples e dos ângulos de ligação próximos de 120°, o que reforçam a presença de uma ligação de hibridização sp^2 , que é consequência de uma ressonância e obtenção de uma segunda ligação azometínica em função da coordenação do sítio de enxofre ao metal.

Os ligantes encontram-se coordenados aos átomos de níquel(II) por meio dos átomos de oxigênio do fenolato, nitrogênio da imina e enxofre do tiolato, sendo a esfera

de coordenação do metal preenchida por um ligante adicional, no caso do complexo **(12)** pelo nitrogênio da Py e no complexo **(13)** cada níquel(II) coordena-se ainda a um átomo de fósforo da PPh₃.

Para os dois complexos, o ambiente de coordenação em torno do átomo central de níquel(II) é descrito como tetracoordenado e caracterizado em termos da geometria quadrado planar, uma vez que os valores calculados para o parâmetro de Okuniewski⁹¹ para ambos os centros são condizentes ($\tau_4 = 0,082$ (**12**), $\tau_4^{\text{Ni1}} = 0,068$ e $\tau_4^{\text{Ni2}} = 0,034$ (**13**)) porém apresenta-se ligeiramente distorcida conforme pode ser observado, tanto pelos valores de τ_4 quanto pelo desvio dos ângulos de ligação envolvidos na esfera de coordenação destacados na Tabela 30.

Tabela 30. Ângulos (°) envolvidos na esfera de coordenação dos complexos **(12)** e **(13)**.

(12)	Ângulos (°)	(13)	Ângulos (°)
O(1)–Ni1–N(1)	95,24(14)	O(1)–Ni1–N(1)	94,12(15)
N(1)–Ni1–S(1)	88,77(11)	N(1)–Ni1–S(1)	88,72(12)
O(1)–Ni1–N(3)	85,57(14)	O(1)–Ni1–P(1)	87,91(11)
N(3)–Ni1–S(1)	90,47	S(1)–Ni1–P(1)	89,82(6)
		O(2)–Ni2–N(3)	93,87(15)
		N(3)–Ni2–S(3)	88,46(12)
		O(2)–Ni2–P(2)	86,11(11)
		S(3)–Ni2–P(2)	91,73(5)
O(1)–Ni1–S(1)	175,25(10)	O(1)–Ni1–S(1)	172,93(13)
N(1)–Ni1–N(3)	178,84(15)	N(1)–Ni1–P(1)	174,74(13)
		O(2)–Ni2–S(3)	175,42(12)
		N(3)–Ni2–P(2)	177,61(13)

Não há muita discrepância das distâncias e ângulos entre complexos, diferentemente de quando comparado aos seus ligantes livres. Como não foi possível a obtenção de monocristais para a caracterização em raios X dos ligantes em questão, e tendo sido descrita a otimização estrutural teórica para o ligante **H₃L**⁶ na seção anterior, foi realizada então, de forma também teórica e com o simples propósito de comparação, a otimização da estrutura do ligante **H₄L**⁷ (Figura A1 no Apêndice I). Nota-se que de

acordo com os comprimentos de ligação apresentados na Tabela 31 os principais realces estão relacionados as ligações envolvidas na esfera de coordenação.

Tabela 31. Comprimentos de ligações selecionados para os complexos **(12)** e **(13)** em comparação com os resultados obtidos de forma teórica para os ligantes **H₃L⁶** e **H₄L⁷**, respectivamente. Os desvios padrão estão representados entre parênteses.

Ligação	H ₃ L ⁶	(12)	Ligação	H ₄ L ⁷	(13)
C(1)–O(1)	1,334	1,304(5)	C(1)–O(1)	1,336	1,302(5)
C(3)–O(2)	1,332	1,354(5)	C(3)–O(2)	1,335	1,303(5)
C(9)–O(3)	1,236	1,223(5)	C(7)–N(1)	1,301	1,321(5)
C(7)–N(1)	1,301	1,321(5)	C(17)–N(3)	1,302	1,320(5)
N(1)–N(2)	1,359	1,416(4)	N(1)–N(2)	1,360	1,424(5)
C(11)–N(2)	1,364	1,291(5)	N(3)–N(4)	1,362	1,404(5)
C(11)–S(1)	1,665	1,728(4)	C(9)–N(2)	1,364	1,280(6)
C(11)–S(2)	1,764	1,750(4)	C(19)–N(4)	1,363	1,278(6)
			C(9)–S(1)	1,665	1,723(5)
			C(19)–S(3)	1,666	1,735(5)
			C(9)–S(2)	1,769	1,753(5)
			C(19)–S(4)	1,769	1,746(5)

O significativo aumento das ligações C(11)–S(1), C(9)–S(1), C(19)–S(3) e C(7)–N(1), C(17)–N(3) indicam a coordenação do metal por esses sítios. O contrário acontece para a ligação C(9)–N(2), C(19)–N(4) e N(1)–N(2), N(3)–N(4), onde tem-se uma ligeira diminuição do comprimento. Tais evidências sugerem uma deslocalização eletrônica ao longo do ditiocarbazado consequente da coordenação.

O composto **(12)** por conter um ligante assimétrico coordenado, observa-se que a presença de um grupo hidroxila próximo a um grupo carbonila propicia a ocorrência de uma interação intramolecular do tipo ligação hidrogênio, O(2)–H(2a)···O(3) com distância de ligação igual a 1,82 Å [$d(\text{H}\cdots\text{O}) = 1.82 \text{ \AA}$, $d(\text{O}\cdots\text{O}) = 2.548(5) \text{ \AA}$, $\angle(\text{O}(2)\text{H}(2a)\cdots\text{O}(3)) = 146^\circ$], valor ligeiramente superior ao que é encontrado para a estrutura otimizada para o ligante livre (1,67 Å). Tal resultado ressalta a influência da coordenação na conformação da estrutura.

Adicionalmente, nota-se que a conformação de ambos os complexos é plana ao longo do esqueleto do DAR, com maior liberdade nos substituintes benzílicos e nos ligantes complementares (Py e PPh₃), com desvio de 63,61° dos planos substituintes benzílicos e 59,91° do Py comparado ao DAR no complexo (12) e 57,36° e 89,30° dos substituintes benzila ao DAR no complexo (13), fato que sugere que a coordenação contribuiu para essa condição, uma vez que a rigidez dos ligantes impõem tal condição na esfera de coordenação gerando a estrutura de o complexo.

A Figura 83 mostra as celas unitárias juntamente com a representação gráfica da *Internacional Table for Crystallography*⁸⁴ para o grupo espacial $P\bar{1}$, de acordo com os eixos cristalográficos bc em que para ambos os complexos suas estruturas são compostas por duas unidades assimétricas. Dessa forma, conforme o diagrama, é possível observar a presença do único elemento de simetria para esse grupo, o centro de inversão, encontrado paralelo ao plano cristalográfico ac .

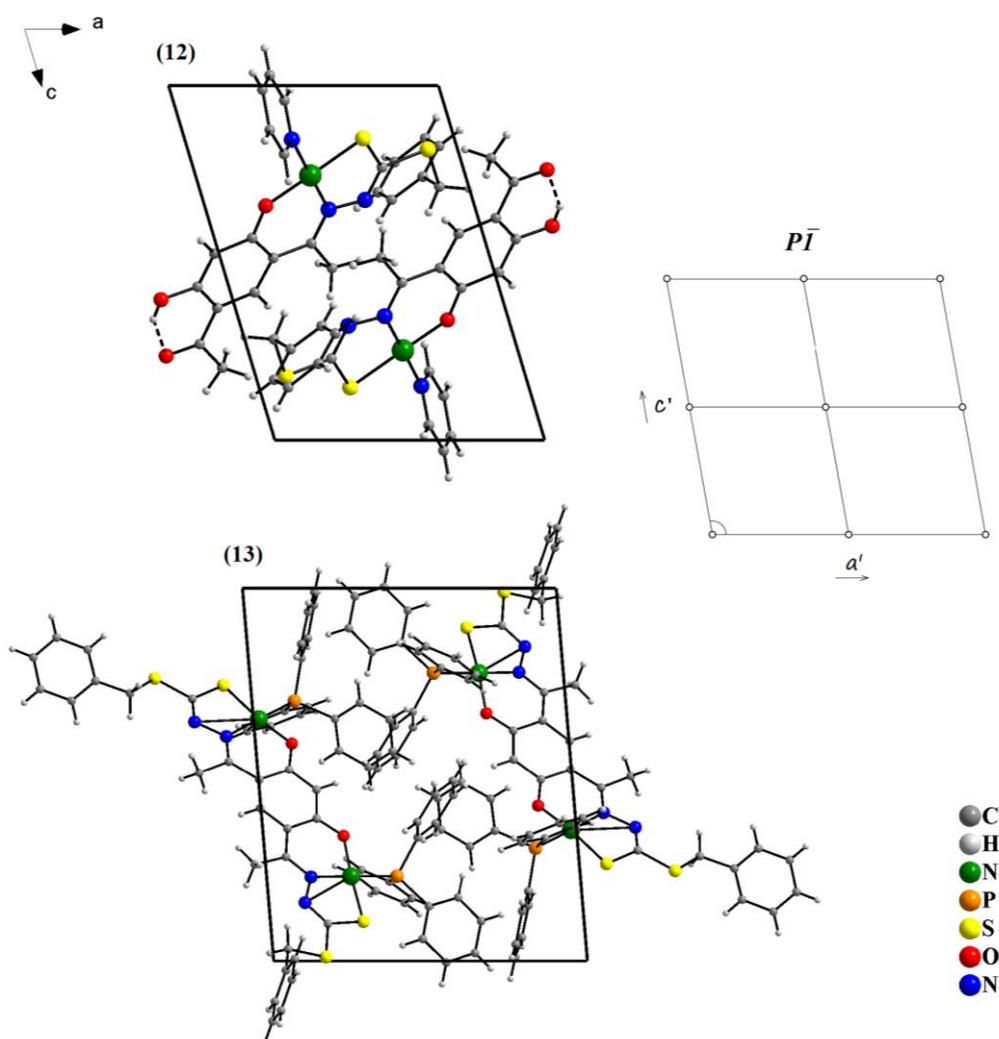


Figura 83. Cella unitária dos complexos (12) e (13) no plano cristalográfico ac e diagrama extraído da *International Tables for Crystallography*⁸⁴ referente ao grupo espacial $P\bar{1}$.

4.4.3. Superfície de Hirshfeld

As superfícies de Hirshfeld para as estruturas discutidas nessa parte são apresentadas nas Figuras 84 e 85. Comparável ao que já foi mencionado, observa-se uma semelhança nas superfícies d_{norm} para os complexos devido a sua proximidade estrutural.

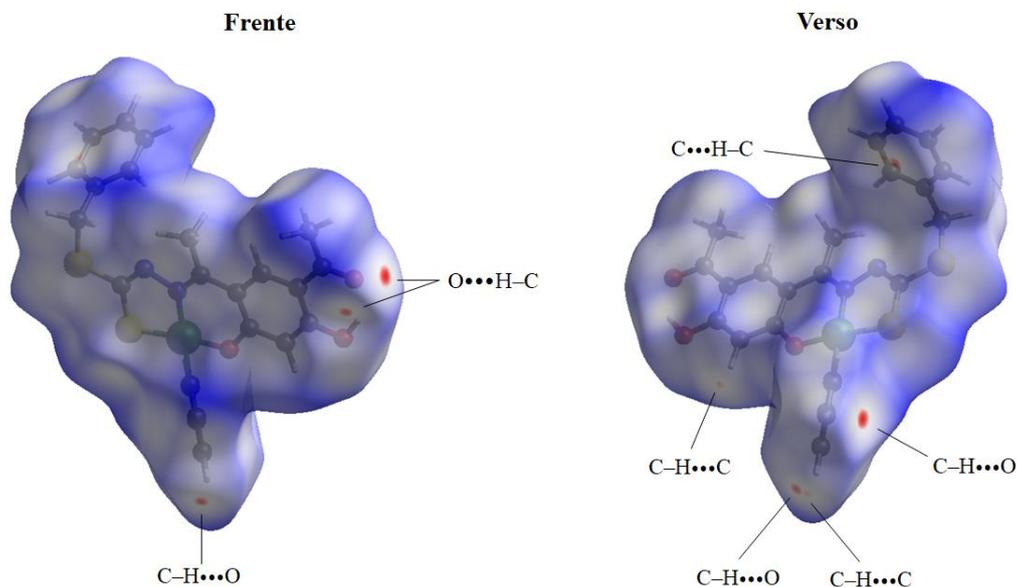


Figura 84. Superfície de Hirshfeld do complexo (12) na função d_{norm} mapeado em -0,0593 no vermelho e 1,5788 no azul.

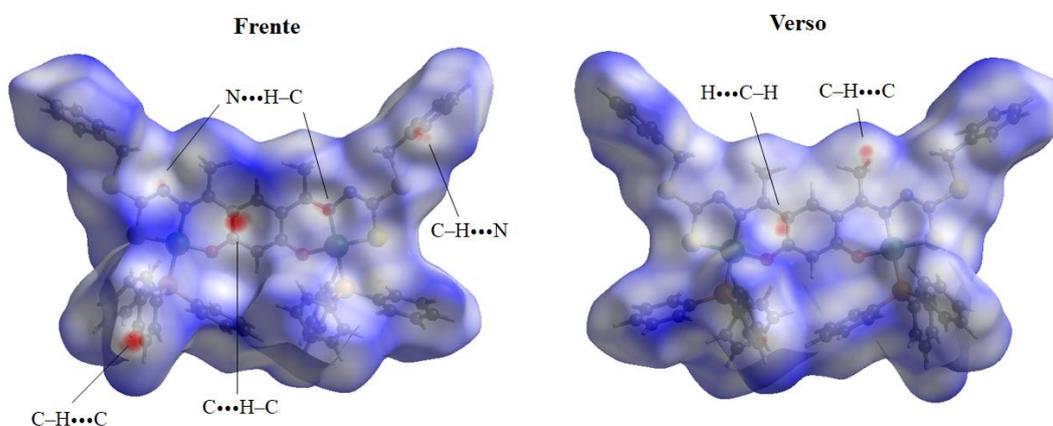


Figura 85. Superfície de Hirshfeld do complexo (13) na função d_{norm} mapeado em -0,2363 no vermelho e 1,8161 no azul.

Complementarmente, as impressões digitais são apresentadas na Figuras 86 e 87. No complexo (12) observa-se a presença de uma ligação hidrogênio intramolecular e em ordem decrescente, as contribuições das interações do tipo H...H, C...H, S...H, O...H e N...H para o complexo (12) e H...H, C...H, S...H, N...H e O...H para o complexo (13).

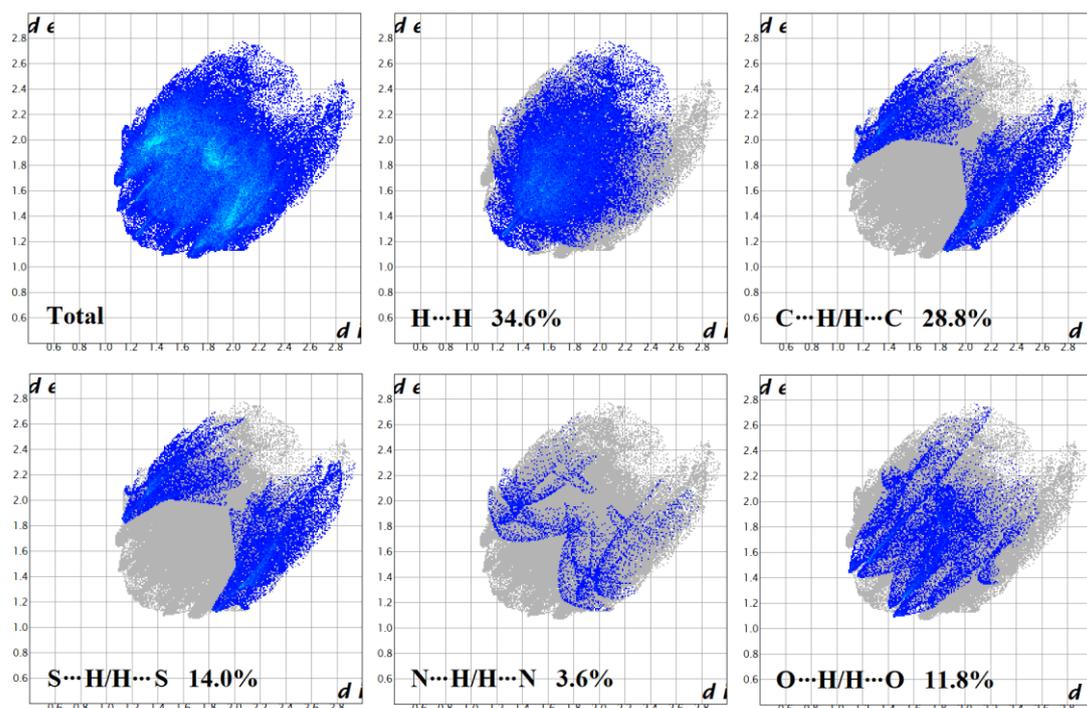


Figura 86. Gráficos de impressão digital total e das principais interações do complexo (12).

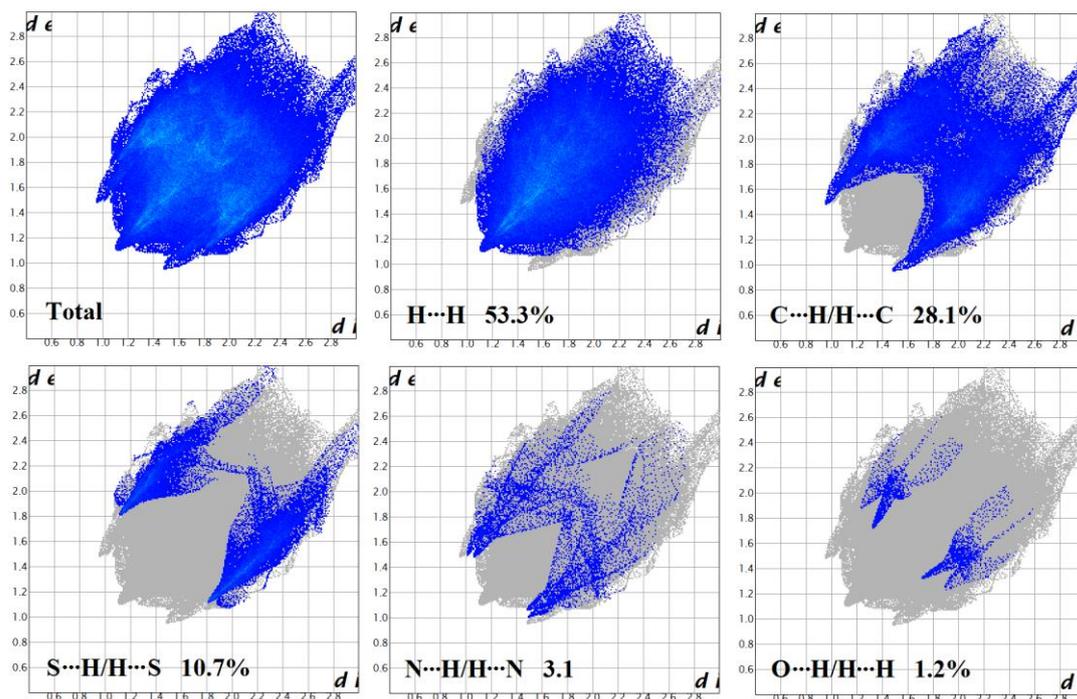


Figura 87. Gráficos de impressão digital total e das principais interações do complexo (13).

4.4.4. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (FT-IR)

Os dados espectrais de infravermelho do ligante mostram bandas de absorção em 3418 cm^{-1} para $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^6$ e uma banda estendida em 3411 cm^{-1} para $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^7$ atribuída a $\nu(\text{O}-$

H). Da mesma forma, é atribuído aos grupos $\nu(\text{N-H})$ em 3305 cm^{-1} para o **H₃L⁶** e para o **H₄L⁷** sobreposto na banda estendida do hidroxila, o que evidencia a protonação desse sítio de coordenação.

A presença do grupo carbonila é prevista em 1649 cm^{-1} somente para o **H₃L⁶**, evidencia da condensação e consequente formação da base de Schiff em apenas um dos grupos carbonila do DAR para este, fato que concorda com ausência desta banda no espectro do **H₄L⁷**, visto a obtenção de uma estrutura simétrica, ou seja, condensação das duas carbonilas presentes.

A banda de absorção observada para 1584 cm^{-1} para **H₃L⁶** e 1590 cm^{-1} para **H₄L⁷** é atribuída à frequência de estiramento $\nu(\text{C=N})$ no ligante, caracterizada pela porção azometina da maioria dos compostos base de Schiff.⁴⁷

Bandas em número de onda 1383 cm^{-1} e 1385 cm^{-1} são designadas como sendo referentes a vibração da ligação C–O para os ligantes **H₃L⁶** e **H₄L⁷**, respectivamente.

A ausência de uma banda de $\nu(\text{S-H})$ em região aproximada de $2400\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$ caracteriza a forma tautomérica tiona dos ligantes, esta que é confirmada ainda pelo estiramento assimétrico do grupo CSS em 1066 cm^{-1} para **H₃L⁶** e 1063 cm^{-1} para **H₄L⁷**.^{67,89}

Os principais realces apresentados nos espectros dos complexos são apresentados em comparação com seus agentes complexantes na Tabela 32, e podem ser relacionados a esfera de coordenação e a presença de bandas dos ligantes Py e PPh₃ aqui presentes.

Tabela 32. Bandas de estiramento (em cm^{-1}) dos principais modos de vibração presentes nos espectros dos agentes complexantes **H₃L⁷** e **H₄L⁷** e seus complexos **(12)** e **(13)**.

	H₃L⁶	H₄L⁷	(12)	(13)
$\nu(\text{O-H})$	3418	3411	3321	-
$\nu(\text{N-H})$	3305	~3411	-	-
$\nu(\text{C=O})$	1647	-	1670	-
$\nu(\text{C=N})$	1584	1590	1584	1581
$\nu(\text{C-O})$	1383	1385	1301	1301
$\nu(\text{N-N})$	1180	1187	1274	1275
$\nu(\text{CSS})$	1066	1063	995	999
$\nu(\text{C-N}_{\text{Py}})$	-	-	1515	-
$\nu(\text{Ni-N}_{\text{Py}})$	-	-	691	-

$\nu(\text{C}_{\text{PPh}_3}\text{--C}_{\text{PPh}_3})$	-	-	-	1070
$\nu(\text{C}_{\text{PPh}_3}\text{--P}_{\text{PPh}_3})$	-	-	-	1514
$\nu(\text{Ni--P}_{\text{PPh}_3})$	-	-	-	690

Uma notável atenuação na banda de estiramento $\nu(\text{O--H})$ presente em 3321 cm^{-1} é evidenciada para o complexo **(12)** em relação ao seu ligante, fato que pode ser explicado como resultado da coordenação de um grupo fenoxo ao níquel(II) além da existência da ligação hidrogênio que acaba enfraquecendo a ligação O–H. Para o complexo **(13)**, o que se nota é a ausência da banda $\nu(\text{O--H})$ devido à coordenação dos dois grupos de fenoxos.⁶⁷ Similarmente, há o desaparecimento de bandas $\nu(\text{N--H})$ para ambos os complexos, evidência de coordenação por nitrogênio imino.^{30,52,89} Adicionalmente, um deslocamento das bandas $\nu(\text{CSS})$ é observada nos espectros dos complexos, indicando uma deslocalização eletrônica dos ligantes durante a complexação.³⁴

A presença das bandas em 1584 cm^{-1} e 1581 cm^{-1} atribuídas a frequência $\nu(\text{C--N})$ nos complexos **(12)** e **(13)** respectivamente, não evidencia um deslocamento significativo em relação aos ligantes, dessa forma sugere uma forte deslocalização associada ao fato da coordenação, ocorrência que mantém a estrutura levemente inalterada.

A banda discreta a 1670 cm^{-1} é atribuída a carbonila apenas para o complexo **(12)**, uma vez que no complexo **(13)** o ligante coordenado encontra-se na forma simétrica (dois braços).

O deslocamento para maiores números de onda do estiramento da ligação N–N representa o aumento da deslocalização eletrônica resultante da coordenação do ligante ao metal. Tais bandas são atribuídas em 1274 cm^{-1} para **(12)** e 1275 cm^{-1} para **(13)**. O contrário é observado para as bandas $\nu(\text{CSS})$, nota-se um deslocamento dessas bandas para menores números de onda, 995 cm^{-1} para **(12)** e 999 cm^{-1} para **(13)**, nos espectros dos complexos comparados aos ligantes.

As ligações que completam a esfera de coordenação para ambos os complexos também são evidentes nos espectros de infravermelho. As bandas referentes à deformação em anel no plano de Py na região de alta frequência para o complexo **(12)** são características e atribuídas em 691 cm^{-1} , um deslocamento significativo para um maior número de onda proveniente da coordenação para o centro metálico. Além disso, a ligação C–N_{Py} é atribuída a 1515 cm^{-1} , resultados que são condizentes ao que é reportado na teoria e em literaturas semelhantes.¹⁰⁶

Para o complexo (**13**), duas bandas características de trifenilfosfina são atribuídas em 1514 cm^{-1} a $\nu(\text{C}-\text{C}, \text{PPh}_3)$, variando do esperado para o agente complexante PPh_3 livre ($1550\text{-}1552\text{ cm}^{-1}$)¹⁰⁶ devido à deslocalização eletrônica causada por coordenação, e em 1070 cm^{-1} relacionado ao alongamento $\nu(\text{C}-\text{P})$, ambas ocorrências relataram estar de acordo com o que é relatado por Priyarega et al.¹⁰⁷ em trabalhos de natureza comum. Os autores também sugerem a presença de uma terceira faixa relacionada à PPh_3 , que é encontrada em $692\text{-}693\text{ cm}^{-1}$, conforme apresentado para os complexos de níquel(II) tiossemicarbazona publicados no trabalho. Ademais, é atribuído ainda a presença de uma banda em 690 cm^{-1} referente também a PPh_3 , resultado que concorda com o que é apresentado por Güveli et al.¹⁰⁹ em trabalhos similares.

4.4.5. Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)

As principais bandas atribuídas para os compostos dessa parte são ilustradas na Figura 88 e destacadas na Tabela 33.

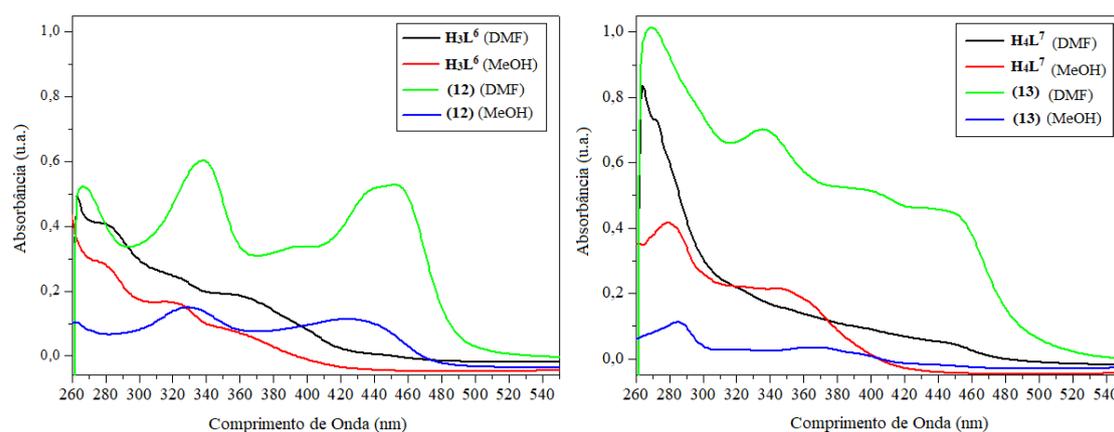


Figura 88. Espectros de absorção do agente complexante H_3L^6 em comparação com seu complexo (**12**) e do agente complexante H_4L^7 e seu complexo (**13**), respectivamente.

Tabela 33. Resultados obtidos dos espectros de absorção na região ultravioleta (concentração de $2 \times 10^{-5}\text{ mol L}^{-1}$ para os agentes complexantes H_3L^6 e H_4L^7 e para os complexos (**10**) e (**11**)), bem como os valores de $\log \epsilon$.

		$\pi \rightarrow \pi^*$ ^a	$\log \epsilon$	$n \rightarrow \pi^*$ ^a	$\log \epsilon$	LMCT ^a	$\log \epsilon$
H_3L^6	DMF	279		321		-	-
	MeOH	281		321		-	-
H_4L^7	DMF	279		347		-	-
	MeOH	273		-		-	-

(12)	DMF	258	330	428
	MeOH	267	338	448
(13)	DMF	285	367	
	MeOH	269	336	448

Na região de mais alta energia dos espectros é possível notar a presença de bandas de transição $\pi-\pi^*$ referentes aos anéis aromáticos. Na região de 320-365 nm são presumivelmente atribuídas à ocorrência de transições $n-\pi^*$ da fração ditiocarbazato, enquanto que na faixa de 270-280 nm atribui-se as transições $\pi-\pi^*$ do cromóforo azometina proveniente da base de Schiff formada.

Em geral, para os espectros de UV-vis dos complexos nota-se um efeito hiperacrômico em relação aos espectros do ligante, evidencia uma maior absorção por partes dos grupos cromóforos. Adicionalmente, um deslocamento é observado nas transições $\pi-\pi^*$ do complexo (258 nm (**12**) e 285 nm (**13**)) em relação aos ligantes (279 nm (**H₃L⁶**) e 279 nm (**H₃L⁷**)), fato que é devido à coordenação do sítio azometínico ao metal. Conseqüentemente, a coordenação provocou também um deslocamento hipsocrômico nas bandas de transição $n-\pi^*$ do complexo (330 nm (**12**) e 367 nm (**13**)) em relação aos seus ligantes (321 nm (**H₃L⁶**) e 347 nm (**H₃L⁷**)).

Já as bandas na região de menor energia, 428-448 nm, para ambos os complexos, podem ser atribuídas à transferência de carga do ligante para o metal (LMCT) $S \rightarrow Ni(II)$, proporcionando mais uma evidência de coordenação por esses sítios ao centro metálico.

Como apresentado por Takjoo e Centore,⁸⁵ espera-se que três bandas correspondentes à transição $^1A_{1g} \rightarrow ^1A_{2g}$, $^1A_{1g} \rightarrow ^1B_{1g}$ e $^1A_{1g} \rightarrow ^1E_g$ fossem observadas no espectro eletrônico de um complexo quadrado-plano de níquel, porém a presença de enxofre influencia na identificação destas bandas. A ocorrência de transições muito intensas entre ligantes e de transferência de carga sugere a sobreposição destas bandas, e conseqüentemente a sua supressão.

4.4.6. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de 1H (RMN)

Os resultados para a caracterização em ressonância magnética para os núcleos de 1H dos complexos estudados são expostos nas Figuras 89–91, sendo eles comparados aos seus agentes complexantes **H₃L⁶** (Figuras 69 e 70) e **H₄L⁷** na forma livre.

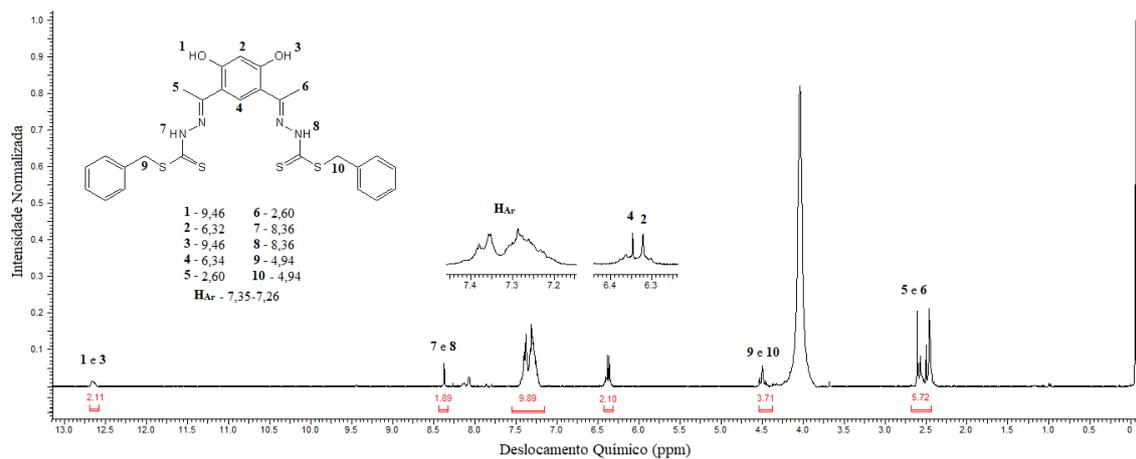


Figura 89. Espectro de RMN de ¹H para o ligante **H₄L⁷**.

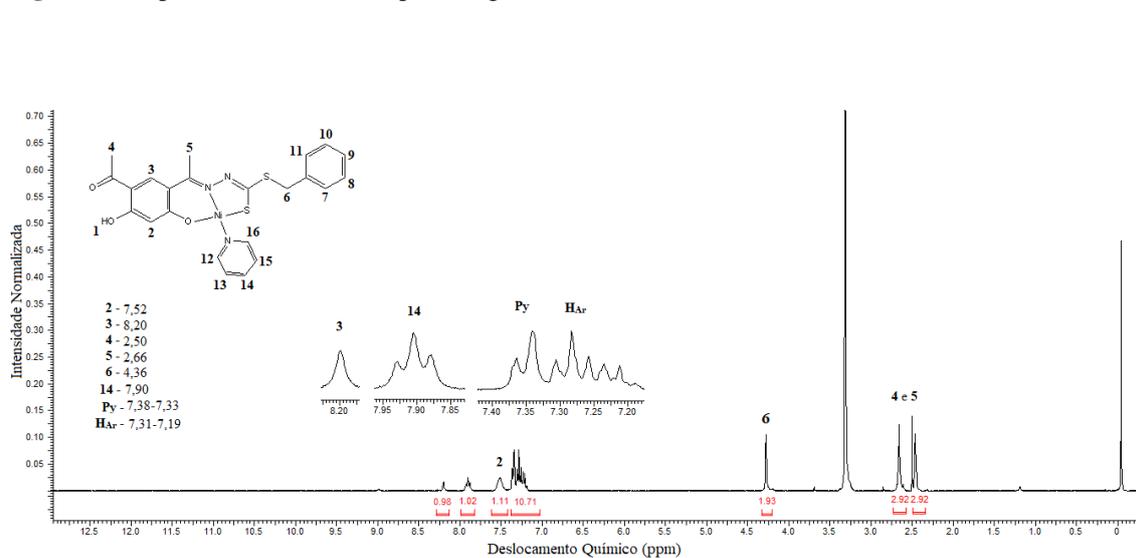


Figura 90. Espectro de RMN de ¹H para o complexo **(12)**.

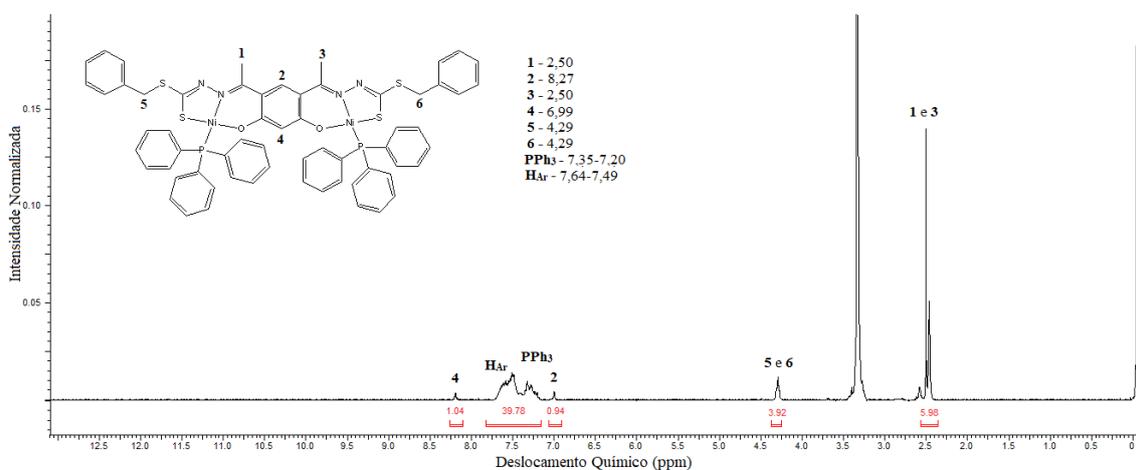


Figura 91. Espectro de RMN de ¹H para o complexo **(13)**.

Apesar de uma similaridade observada para os espectros apresentados, o que sugere uma possível mistura de compostos, os valores das integrais calculadas para cada sinal é a hipótese que afirma a teoria de que os compostos foram obtidos de forma isolada.

Sendo assim, o espectro de ^1H RMN do ligante **H₃L⁶** em DMSO- d_6 mostra a presença de dois sinais desblindados, um em 12,72 ppm e outro em 12,52 ppm, ambos atribuídos à ressonância dos hidrogênios fenólicos.⁴⁹ Diferentemente, **H₄L⁷** apresenta um único sinal em 12,73 ppm, com valor integrado em 2, resultado que mostra a sobreposição dos sinais fenólicos, uma vez que se tem um ligante simétrico.^{47,51}

Os sinais observados na faixa de 8,38 ppm para **H₃L⁶** e 8,37 para **H₄L⁷** são atribuídos aos hidrogênios ligados a função tioamida. Os prótons do metileno ($-\text{CH}_2$) da porção final do ditiocarbazato aparecem como um dubleto (d) de valor integrado igual a 2 em 4,52 ppm para **H₃L⁶** e um valor integrado igual a 4 em 4,50 ppm para **H₄L⁷**.

Sinais singletos para as metilas em região mais blindada são atribuídos, sendo eles em 2,59 ppm e 2,63 ppm para **H₃L⁶** e em 2,61 ppm para **H₄L⁷**.⁸⁷ Os hidrogênios remanescentes do grupo DAR são atribuídos em 6,32 ppm e 6,35 ppm, valores que diferem entre si devido as diferentes contribuições de blindagem da vizinhança. Já os prótons aromáticos aparecem como multipletos na faixa de 7,22-7,38 ppm.⁶⁷

Os espectros de ^{13}C NMR também são suficientes para confirmar a síntese dos ligantes como esperados. Os sinais diagnósticos são caracterizados na região mais desblindada dos espectros, e entre eles, o carbono da função carbonila em 207,97 ppm evidencia a obtenção do ligante assimétrico **H₃L⁶**, em contrapartida esse mesmo sinal é ausente para o ligante **H₄L⁷** devido a condensação dos dois grupos carbonilas disponíveis. Os sinais do carbono ligado ao enxofre da função tiona ($\text{C}=\text{S}$) são atribuídos em 200,95 ppm para **H₃L⁶** e 195,31 ppm para **H₄L⁷**. A ocorrência de um único deslocamento químico evidenciado para este último é explicado em virtude da simetria do ligante, o que faz com que os sinais sejam intensificados e não duplicados como resultado de sua sobreposição. Da mesma forma, o carbono da azometina ($\text{C}=\text{N}$) é atribuído em 172,09 ppm para **H₃L⁶**, e como mencionado acima, em sinal único em 161,13 ppm para **H₄L⁷**.

Os deslocamentos químicos dos carbonos ligados ao oxigênio da função hidroxila são atribuídos em 162,96 ppm e 169,62 ppm para o ligante **H₃L⁶** e 158,16 ppm para **H₄L⁷**. Os valores distintos para os dois sinais descritos para o ligante **H₃L⁶** são devidos aos diferentes ambientes químicos encontrados, sendo o mais protegido evidenciado no ambiente mais próximo da condensação e formação do ditiocarbazato.

Os sinais dos carbonos envolvidos no anel são observados nas faixas de 100-180 ppm para ambos os ligantes, o que está de acordo com a literatura,^{85,87} e na região mais blindada tem-se os sinais dos carbonos de metileno caracterizados em 43,24 ppm para **H₃L**⁶ e 27,01 ppm para **H₄L**⁷, e os carbonos das metilas em 32,49 ppm e 20,91 ppm para **H₃L**⁶ e 15,54 ppm para **H₄L**⁷.

A principal evidência apresentada nos espectros de RMN de ¹H dos complexos em DMSO-d₆ é a ausência dos sinais dos hidrogênio das hidroxilas envolvidas na coordenação, bem como os hidrogênios ligados ao nitrogênio da função tioamida, ambos presentes para os ligantes.

Embora esperado, não foi possível mensurar o sinal do hidrogênio da hidroxila no complexo (**12**), resultado que pode ser explicado devido à maior acidez e, conseqüentemente, à labilidade desse próton.

Os prótons de metileno (-CH₂) da porção final do ditiocarbazato aparecem como singleto (s) em 4,36 ppm para o complexo (**12**) e 4,29 ppm para o complexo (**13**), sendo o sinal desse último destacado pela sobreposição das duas partes do ligante. O sinal para a metila aparece na região mais blindada, com dois sinais no complexo (**12**), 2,50 ppm da metila envolvido na cetona e em 2,66 ppm da metila próximo à azometina, ambos sinais com valor de integral igual a 3, e apenas um sinal para o complexo (**13**), 2,50 ppm, porém com o valor integrado em 6.

Os demais hidrogênios do anel DAR são caracterizados de maneira diferente dos outros aromáticos, pois estão em um ambiente químico específico. Os hidrogênios limítrofes da azometina para ambos os complexos estão na região mais desblindada do espectro, sendo atribuídos em 8,20 ppm (**12**) e 8,27 ppm (**13**), enquanto que os hidrogênios próximos a hidroxila são encontrados em uma região um pouco mais blindada no espectro, sendo atribuídos em 7,52 ppm (**12**) e 6,99 ppm (**13**).

No espectro do complexo (**12**) é observado um sinal desblindado em 7,90 ppm referente ao H14 da Py, enquanto que no espectro do complexo (**13**) nota-se um multipletto (m) atribuído a PPh₃ na faixa de 7,64-7,49 ppm.

Os demais sinais encontrados na região 7,34-7,20 ppm são atribuídos aos hidrogênios remanescentes do substituinte benzil.

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

De acordo com os objetivos gerais e os resultados obtidos até o momento, relacionados com a síntese e elucidação estrutural de novos ditiocarbazatos e seus complexos de cobre(II) e níquel(II), conclui-se que:

- I. Doze compostos inéditos foram sintetizados e caracterizados pela técnica de difração de raios X de monocristal e outras técnicas espectroscópicas, sendo eles um ligante ditiocarbazato derivado da 2-hidroxiacetofenona, dois complexos centrossimétricos de cobre(II) e 9 complexos de níquel(II);
- II. Cinco compostos inéditos, que não tiveram sua estrutura cristalina e molecular elucidadas por difração de raios X, foram analisados por um conjunto de técnicas espectroscópicas, sendo eles, um ligante ditiocarbazato derivado da benzoilacetona ($\mathbf{H}_2\mathbf{L}^3$), dois ligantes ditiocarbazatos derivados do 4,6-diacetilresorcinol ($\mathbf{H}_3\mathbf{L}^5$ e $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^6$) e dois complexos de cobre(II) (**(10)** e **(11)**) derivados destes;
- III. O ligante $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ é um ditiocarbazato inédito que possui em sua estrutura cristalina ligações hidrogênio intramolecular e intermolecular, tais interações promovem a formação de um arranjo dimérico do ligante;
- IV. Todos os complexos de cobre(II) se apresentam como dímeros unidos por pontes μ_2 -fenoxo e com geometria quadrado planar distorcida, evidenciados pela coordenação dos átomos de cobre através dos átomos de enxofre, nitrogênio e oxigênio dos ditiocarbazatos, o que pode ser explicado pela teoria de ácidos e bases de Pearson;
- V. Os complexos de níquel mostraram uma similaridade estrutural considerável, com número de coordenação igual a quatro e geometria quadrado planar distorcida;
- VI. Os estudos da teoria do funcional da densidade (DFT) constituiram uma ferramenta importante na otimização das estruturas dos complexos **(10)** e **(11)**, bem como se mostrou útil na determinação das energias e previsão da reatividade das moléculas;

- VII. Os testes microbiológicos apontaram interessante suscetibilidade biológica por parte dos compostos **H₂L¹**, **(1)** e **(2)**, com os complexos apresentando maior atividade em relação aos agentes complexantes em sua forma livre, resultados considerados favoráveis para aplicação antimicrobiana;
- VIII. Os testes de suscetibilidade biológica frente a células tumorais se mostraram promissores, tendo os complexos apresentados bons índices de seletividade, bem como baixos valores de IC₅₀;
- IX. Os índices de discordância encontrados na solução das estruturas cristalinas com valores entre 0,033 e 0,069 demonstram a eficácia do método utilizado para a elucidação das estruturas dos compostos;
- X. Com base nas caracterizações, bem como, a similaridade apresentada com os compostos caracterizados em difração de raios X, conclui-se que os compostos foram obtidos com êxito conforme proposto.

Como perspectivas futuras:

- I. Testar o potencial biológico dos compostos derivados do 4,6-diacetilresorcinol frente a diversas cepas microbianas, bem como, células tumorais;
- II. Comparar os resultados experimentais dos compostos apresentados na parte 2 com resultados obtidos teoricamente;
- III. Publicação do artigo “*Synthesis, Theoretical Calculation and Anticancer Activity of 4,6-diacetylresorcinol-dithiocarbazates and their Copper(II) Complexes*”, o qual já foi redigido e submetido;
- IV. E com os demais resultados já alcançados, espera-se apresentá-los na forma de mais dois outros artigos científicos.

6. REFERÊNCIAS

6. REFERÊNCIAS

- (1) Que, L.; Banci, L. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6 (2), 169–170.
- (2) Silva, J. A. L. da. *Química Nova* . scielo 2013, pp 1458–1463.
- (3) Dörr, M.; Meggers, E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2014**, 19, 76–81.
- (4) Nolan, E. M.; Shionoya, M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2014**, 19, vii–ix.
- (5) Medici, S.; Peana, M.; Nurchi, V. M.; Lachowicz, J. I.; Crisponi, G.; Zoroddu, M. A. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 284, 329–350.
- (6) Pasquale, T. R.; Tan, J. S. *Clin. Infect. Dis.* **2005**, 40 (1), 127–135.
- (7) Drews, J. *Science (80-.)*. **2000**, 287 (5460), 1960 LP – 1964.
- (8) Rosenberg, B. *Interdiscip. Sci. Rev.* **1978**, 3 (2), 134–147.
- (9) Orvig, C.; Abrams, M. J. *Chem. Rev.* **1999**, 99 (9), 2201–2204.
- (10) Farrell, N. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 232 (1), 1–4.
- (11) Hall, M. D.; Hambley, T. W. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 232 (1), 49–67.
- (12) Mangalam, A. K.; Aggarwal, A.; Naik, S. *Int. Immunopharmacol.* **2001**, 1 (6), 1165–1172.
- (13) Koch, A. E.; Cho, M.; Burrows, J.; Leibovich, S. J.; Polverini, P. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, 154 (1), 205–212.
- (14) van Rijt, S. H.; Sadler, P. J. *Drug Discov. Today* **2009**, 14 (23), 1089–1097.
- (15) Tarallo, M. B.; Urquiola, C.; Monge, A.; Costa, B. P.; Ribeiro, R. R.; Costa-Filho, A. J.; Mercader, R. C.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F.; Torre, M. H.; Gambino, D. J. *Inorg. Biochem.* **2010**, 104 (11), 1164–1170.
- (16) Zeng, C.; Shi, X.; Wu, B.; Zhang, D.; Zhang, W. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2014**, 123, 130–135.
- (17) Matharu, B.; Spencer, N.; Howe, F.; Austen, B. *Neuropeptides* **2015**, 53, 63–70.
- (18) Bravo-Gómez, M. E.; Campero-Peredo, C.; García-Conde, D.; Mosqueira-Santillán, M. J.; Serment-Guerrero, J.; Ruiz-Azuara, L. *Polyhedron* **2015**, 102, 530–538.
- (19) Duncan, C.; White, A. R. *Metallomics* **2012**, 4 (2), 127–138.
- (20) Toth, E.; Helm, L.; Merbach, A. *Metal Complexes as MRI Contrast Enhancement Agents*; 2003; Vol. 9.
- (21) da Silva, D. G.; Hiroshi Toma, S.; de Melo, F. M.; Carvalho, L. V. C.; Magalhães, A.; Sabadini, E.; dos Santos, A. D.; Araki, K.; Toma, e H. E. J. *Magn. Magn. Mater.* **2016**, 397, 28–32.

- (22) Loginova, N. V.; Koval'chuk, T. V.; Zheldakova, R. A.; Osipovich, N. P.; Sorokin, V. L.; Polozov, G. I.; Ksendzova, G. A.; Glushonok, G. K.; Chernyavskaya, A. A.; Shadyro, O. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16* (20), 5403–5407.
- (23) Garoufis, A.; Hadjikakou, S. K.; Hadjiliadis, N. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253* (9), 1384–1397.
- (24) Yildirim, H.; Guler, E.; Yavuz, M.; Ozturk, N.; Kose Yaman, P.; Subasi, E.; Sahin, E.; Timur, S. *Mater. Sci. Eng. C* **2014**, *44*, 1–8.
- (25) Stern, I.; Wataha, J. C.; Lewis, J. B.; Messer, R. L. W.; Lockwood, P. E.; Tseng, W. Y. *Toxicol. Vitro.* **2005**, *19* (3), 365–371.
- (26) Iglesias, S.; Alvarez, N.; Torre, M. H.; Kremer, E.; Ellena, J.; Ribeiro, R. R.; Barroso, R. P.; Costa-Filho, A. J.; Kramer, M. G.; Facchin, G. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *139*, 117–123.
- (27) Kioseoglou, E.; Petanidis, S.; Gabriel, C.; Salifoglou, A. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *301–302*, 87–105.
- (28) Sulaiman, N. I.; Salimin, N. R.; Haque, R. A.; Iqbal, M. A.; Ng, S. W.; Razali, M. R. *Polyhedron* **2015**, *97*, 188–196.
- (29) Trudu, F.; Amato, F.; Vaňhara, P.; Pivetta, T.; Peña-Méndez, E. M.; Havel, J. *J. Appl. Biomed.* **2015**, *13* (2), 79–103.
- (30) Zangrando, E.; Islam, M. T.; Islam, M. A.-A. A. A.; Sheikh, M. C.; Tarafder, M. T. H.; Miyatake, R.; Zahan, R.; Hossain, M. A. *Inorganica Chim. Acta* **2015**, *427*, 278–284.
- (31) Mirza, A. H.; Akbar Ali, M.; Bernhardt, P. V.; Asri, I. *Polyhedron* **2014**, *81*, 723–727.
- (32) Santini, C.; Pellei, M.; Gandin, V.; Porchia, M.; Tisato, F.; Marzano, C. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (1), 815–862.
- (33) Low, M. L.; Maigre, L.; Tahir, M. I. M.; Tiekink, E. R. T.; Dorlet, P.; Guillot, R.; Ravooof, T. B.; Rosli, R.; Pagès, J.-M.; Policar, C.; Delsuc, N.; Crouse, K. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 1–12.
- (34) Zangrando, E.; Begum, M. S.; Sheikh, M. C.; Miyatake, R.; Hossain, M. M.; Alam, M. M.; Hasnat, M. A.; Halim, M. A.; Ahmed, S.; Rahman, M. N.; Ghosh, A. *Arab. J. Chem.* **2017**, *10* (2), 172–184.
- (35) Li, S. J.; Li, K.; Qiu, X. Y.; Yao, X. J. *J. Chem. Crystallogr.* **2012**, *42* (8), 879–883.

- (36) Qiu, X.-Y.; Zhang, C.; Li, S.-Z.; Cao, G.-X.; Qu, P.; Zhang, F.-Q.; Ma, J.-G.; Zhai, B. *Inorg. Chem. Commun.* **2014**, *46*, 202–206.
- (37) Nanjundan, N.; Narayanasamy, R.; Geib, S.; Velmurugan, K.; Nandhakumar, R.; Balakumaran, M. D.; Kalaichelvan, P. T. *Polyhedron* **2016**, *110*, 203–220.
- (38) Biswal, D.; Pramanik, N. R.; Chakrabarti, S.; Chakraborty, N.; Acharya, K.; Mandal, S. S.; Ghosh, S.; Drew, M. G. B.; Mondal, T. K.; Biswas, S. *New J. Chem.* **2015**, *39* (4), 2778–2794.
- (39) Sousa, G.; Gatto, C.; Ellena, J.; Ardisson, J. *J. Chem. Crystallogr.* **2011**, *41*, 838–842.
- (40) Maia, P. I. da S.; Fernandes, A. G. de A.; Silva, J. J. N.; Andricopulo, A. D.; Lemos, S. S.; Lang, E. S.; Abram, U.; Deflon, V. M. *J. Inorg. Biochem.* **2010**, *104* (12), 1276–1282.
- (41) Joshi, K. C.; Bohra, R.; Joshi, B. S. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 598–602.
- (42) Sousa, G.; Gatto, C.; Resck, I.; Deflon, V. *J. Chem. Crystallogr. - J CHEM Crystallogr.* **2011**, *41*, 401–408.
- (43) Shebl, M. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1128*, 79–93.
- (44) El-Shafiy, H. F.; Shebl, M. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1194*, 187–203.
- (45) Shebl, M. *Mononuclear, homo- and hetero-binuclear complexes of 1-(5-(1-(2-aminophenylimino)ethyl)-2,4-dihydroxyphenyl)ethanone: Synthesis, magnetic, spectral, antimicrobial, antioxidant and antitumor studies*; 2015; Vol. 69.
- (46) Seleem, H. S.; El-Shetary, B. A.; Khalil, S. M. E.; Mostafa, M.; Shebl, M. *J. Coord. Chem.* **2005**, *58* (6), 479–493.
- (47) Adly, O. M. I.; Emara, A. A. A. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2014**, *132*, 91–101.
- (48) Emara, A. A. A.; Saleh, A. A.; Adly, O. M. I. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2007**, *68* (3), 592–604.
- (49) Maurya, M. R.; Rana, L.; Avecilla, F. *Polyhedron* **2017**, *126*, 60–71.
- (50) Bharti, N.; Athar, F.; Maurya, M. R.; Azam, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12* (17), 4679–4684.
- (51) Maurya, M.; Rana, L.; Jangra, N.; Avecilla, F. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 6767–6777.
- (52) Takjoo, R.; Centore, R.; Hayatolghheibi, S. S. *Inorganica Chim. Acta* **2018**, *471*, 587–594.
- (53) Gatto, C. C.; Chagas, M. A. S.; Lima, I. J.; Mello Andrade, F.; Silva, H. D.;

- Abrantes, G. R.; Lacerda, E. P. S. *Transit. Met. Chem.* **2019**, *44* (4), 329–340.
- (54) Shriver, D. F.; Atkins, P. W. *Química inorgânica*; Bookman, 2003.
- (55) Cotton. *Advanced Inorganic Chemistry, 6th ed*; Wiley India Pvt. Limited, 2007.
- (56) Cavalcante, C. de Q. O.; Arcanjo, D. da S.; Silva, G. G. da; Oliveira, D. M. de; Gatto, C. C. *New J. Chem.* **2019**, *43* (28), 11209–11221.
- (57) Carneiro, Z. A.; Lima, J. C.; Lopes, C. D.; Gaspari, A. P. S.; de Albuquerque, S.; Dinelli, L. R.; Veloso-Silva, L. L. W.; Paganelli, M. O.; Libardi, S. H.; Oliveira, C. G.; Deflon, V. M.; Oliveira, R. J.; Borges, J. C.; Maia, P. I. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *180*, 213–223.
- (58) Silva, C. M. da; Silva, D. L. da; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; Resende, M. A. de; Martins, C. V. B.; Fátima, Â. de. *Journal of Advanced Research*. 2011, pp 1–8.
- (59) Kongot, M.; Reddy, D.; Singh, V.; Patel, R.; Singhal, N. K.; Kumar, A. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2019**, *212*, 330–342.
- (60) Ragonha, A. C. O.; Ferreira, E.; Andrade, D. de; Rossi, L. A. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. scielo 2005, pp 514–521.
- (61) Mijndonckx, K.; Leys, N.; Mahillon, J.; Silver, S.; Van Houdt, R. *BioMetals* **2013**, *26* (4), 609–621.
- (62) Paterson, B. M.; Donnelly, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (5), 3005–3018.
- (63) Murali Krishna, P.; Hussain Reddy, K.; Pandey, J. P.; Siddavattam, D. *Transit. Met. Chem.* **2008**, *33* (5), 661–668.
- (64) Boulsourani, Z.; Geromichalos, G. D.; Repana, K.; Yiannaki, E.; Psycharis, V.; Raptopoulou, C. P.; Hadjipavlou-Litina, D.; Pontiki, E.; Dendrinou-Samara, C. J. *Inorg. Biochem.* **2011**, *105* (6), 839–849.
- (65) Nithya, P.; Helena, S.; Simpson, J.; Ilanchelian, M.; Muthusankar, A.; Govindarajan, S. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2016**, *165*, 220–231.
- (66) Akbar Ali, M.; Tarafdar, M. T. H. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1977**, *39* (10), 1785–1791.
- (67) Lima, F. C.; Silva, T. S.; Martins, C. H. G.; Gatto, C. C. *Inorganica Chim. Acta* **2018**, *483* (August), 464–472.
- (68) Sousa, F. De; Gatto, C. C. **2011**, 401–408.
- (69) Sheldrick, G. M. SHELXS-97. Program for Crystal Structure Resolution. University of Göttingen, Göttingen: Germany 1997.
- (70) Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45* (4), 849–854.
- (71) Farrugia, L. J. *Appl Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.

- (72) Brandsburg, K. *Diamond versão 2.1.c. Programa de representação de estruturas cristalinas*.
- (73) Turner MJ, McKinnor JJ, Wolff SK, et al. 2017.
- (74) Frisch, M. J. E. A. 2009, p 28.
- (75) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37 (2), 785–789.
- (76) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98 (7), 5648–5652.
- (77) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1992**, 96 (3), 2155–2160.
- (78) Hay, P. Jeffrey, W. R. W. *J. Chem. Phys.* **1985**, 82 (1), 270–283.
- (79) Institute, C. and L. S. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Ninth Edition. CLSI document M07-A9. Wayne: Pennsylvania, USA 2012.
- (80) Leandro, L. F.; Cardoso, M. J. O.; Silva, S. D. C.; Souza, M. G. M.; Veneziani, R. C. S.; Ambrosio, S. R.; Martins, C. H. G. *J. Med. Microbiol.* **2014**, 63 (2014), 1649–1653.
- (81) Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. CLSI document M 27–A3, 34th ed. Wayne: Pennsylvania, USA 2008.
- (82) Honorio-França, A. C.; Hara, C. C. P.; Ormonde, J. V. S.; Nunes, G. T.; França, E. L. *J. Appl. Biomed.* **2013**, 11 (3), 153–162.
- (83) de Osti, R.; Fabiana, D.; Serrano, A.; Paschoalin, T.; Mariana, B.; S Massaoka, H.; Luiz, B.; Travassos, L. R.; Truzzi, D.; Rodrigues, E.; W Franco, D. *Aust. J. Chem.* **2012**, 65.
- (84) Hahn. T. *International Tables for Crystallography , Vol A Space-Group Symmetry 2ª Edição*. The International Union of Crystallography, D. Reudel Publishing Company Dordrecht 1987.
- (85) Takjoo, R.; Centore, R. *J. Mol. Struct.* **2013**, 1031, 180–185.
- (86) Deckert, C.; Bittner, D.; Carrella, L. M.; Schollmeyer, D.; Rentschler, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, No. 11, 1738–1747.
- (87) Nanjundan, N.; Narayanasamy, R.; Butcher, R. J.; Jasinski, J. P.; Velmurugan, K.; Nandhakumar, R.; Balakumaran, M. D.; Kalaichelvan, P. T.; Gnanasoundari, V. G. *Inorganica Chim. Acta* **2017**, 455, Part, 283–297.
- (88) Ali, M. A.; Mirza, A. H.; Ting, W. Y.; Hamid, M. H. S. A.; Bernhardt, P. V.; Butcher, R. J. *Polyhedron* **2012**, 48 (1), 167–173.
- (89) Islam, M. A. A. A. A.; Sheikh, M. C.; Islam, M. H.; Miyatake, R.; Zangrando, E.

- Acta Crystallogr. Sect. E Crystallogr. Commun.* **2016**, 72, 337–339.
- (90) Addison, A. W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; van Rijn, J.; Verschoor, G. C. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1984**, No. 7, 1349–1356.
- (91) Okuniewski, A.; Rosiak, D.; Chojnacki, J.; Becker, B. *Polyhedron* **2015**, 90, 47–57.
- (92) Gatto, C. C.; Miguel, P. M.; Almeida, C. M.; Santiago, P. H. O.; Paier, C. R. K.; Pessoa, C. *Transit. Met. Chem.* **2017**, 42 (6), 503–508.
- (93) Alyea, E. C.; Jennings, M. C.; S, C. H. N. **1991**, No. 14, 1625–1629.
- (94) Islam, M. A.-A. A. A.; Sheikh, M. C.; Alam, M. S.; Zangrando, E.; Alam, M. A.; Tarafder, M. T. H.; Miyatake, R. *Transit. Met. Chem.* **2014**, 39 (2), 141–149.
- (95) Taha, A.; Emara, A. A. A.; Mashaly, M. M.; Adly, O. M. I. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2014**, 130, 429–439.
- (96) Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. *Introdução à espectroscopia*; CENGAGE, 2010.
- (97) Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*; LTC, 2006.
- (98) Yazdanbakhsh, M.; Takjoo, R. *Struct. Chem.* **2008**, 19 (6), 895–903.
- (99) Geary, W. J. *Coord. Chem. Rev.* **1971**, 7 (1), 81–122.
- (100) Tortora, G. J.; Case, C. L.; Funke, B. R. *Microbiologia - 12ª Edição*; ; 2016.
- (101) Low, M. L.; Maigre, L.; Dorlet, P.; Guillot, R.; Pagès, J.-M.; Crouse, K. A.; Policar, C.; Delsuc, N. *Bioconjug. Chem.* **2014**, 25 (12), 2269–2284.
- (102) Low, M. L.; Paulus, G.; Dorlet, P.; Guillot, R.; Rosli, R.; Delsuc, N.; Crouse, K. A.; Policar, C. *BioMetals* **2015**, 28 (3), 553–566.
- (103) McKinnor, J. J., Spackman, M. A., Mitchell, A. S. *Acta Crystallogr. Sect. B* **2004**, 60 (6), 627–668.
- (104) Spackman, M. A.; McKinnon, J. J. *CrystEngComm* **2002**, 4 (66), 378–392.
- (105) J. McKinnon, J.; S. Mitchell, A.; Spackman, M. *Hirshfeld Surfaces: A New Tool for Visualising and Exploring Molecular Crystals*; 1998; Vol. 4.
- (106) Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Part B: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry*; Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds; Wiley, 2009.
- (107) Priyarega, S.; Kalaivani, P.; Prabhakaran, R.; Hashimoto, T.; Endo, A.; Natarajan, K. *J. Mol. Struct.* **2011**, 1002 (1), 58–62.

-
- (108) Güveli, Ş.; Bal-Demirci, T.; Özdemir, N.; Ülküseven, B. *Transit. Met. Chem.* **2009**, *34* (4), 383–388.
- (109) Güveli, Ş.; Ülküseven, B. *Polyhedron* **2011**, *30* (8), 1385–1388.
- (110) Güveli, Ş.; Bal-Demirci, T.; Ülküseven, B.; Özdemir, N. *Polyhedron* **2016**, *110*, 188–196.
- (111) Kılıç-Cıkla, I.; Güveli, Ş.; Bal-Demirci, T.; Aygün, M.; Ülküseven, B.; Yavuz, M. *Polyhedron* **2017**, *130*, 1–12.
- (112) Pandya, J. H.; Jadeja, R. N.; Ganatra, K. J. *J. Saudi Chem. Soc.* **2014**, *18* (3), 190–199.
- (113) Rodríguez Hermida, S.; B Lago, A.; Carballo, R.; Fabelo, O.; Vázquez-López, E. *Chemistry* **2015**, *21*.
- (114) Nithya, P.; Simpson, J.; Govindarajan, S. *Polyhedron* **2018**, *141*, 5–16.
- (115) Singh, R. K.; Singh, A. K. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1129*, 128–141.
- (116) Usman, M.; Arjmand, F.; Ahmad, M.; Khan, M. S.; Ahmad, I.; Tabassum, S. *Inorganica Chim. Acta* **2016**, *453*, 193–201.
- (117) Dani, R. K.; Bharty, M. K.; Kushawaha, S. K.; Prakash, O.; Sharma, V. K.; Kharwar, R. N.; Singh, R. K.; Singh, N. K. *Polyhedron* **2014**, *81*, 261–272.

APÊNDICE

APÊNDICE

APÊNDICE I: OTIMIZAÇÃO DA GEOMETRIA

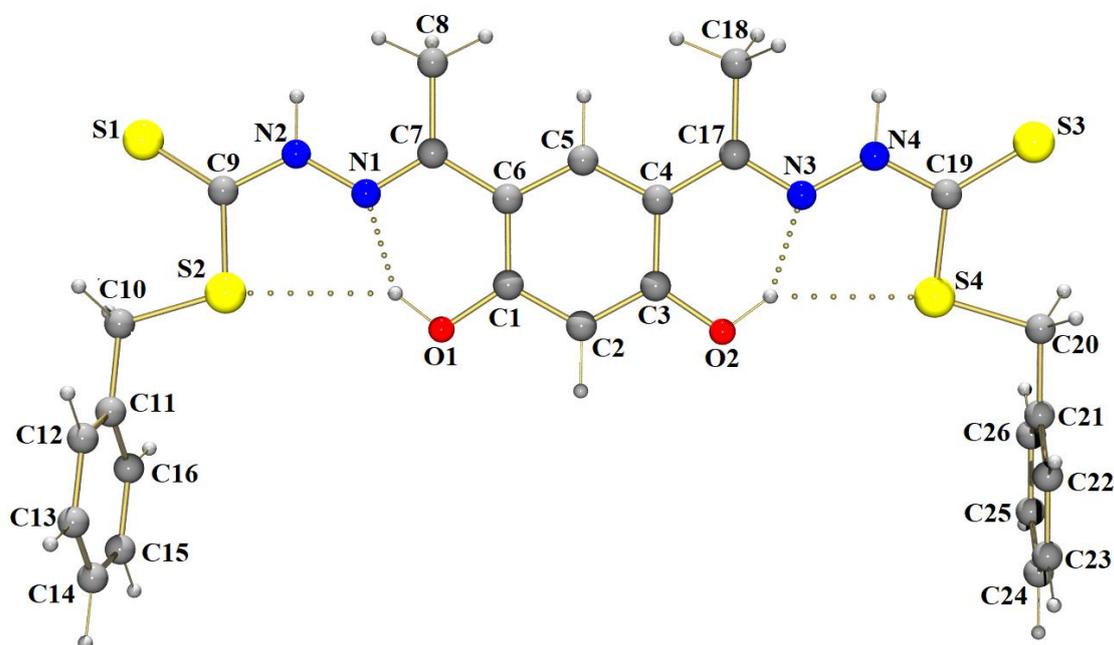


Figura A1. Geometria otimizada em DFT para o ligante H_4L^7 .

APÊNDICE II: IMAGENS ESPECTROSCÓPICAS DO INFRAVERMELHO

Imagens espectroscópicas obtidas pela técnica de Infravermelho dos compostos H_2L^1 , H_2L^2 , H_2L^3 , H_2L^4 , H_3L^5 , H_3L^6 , H_4L^7 , (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12) e (13).

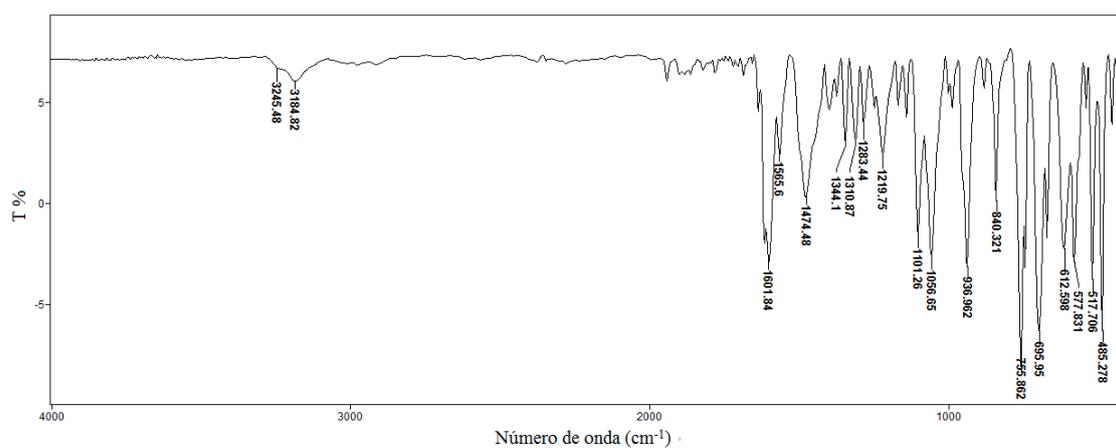


Figura A2. Espectro de Infravermelho para o composto H_2L^1 .

APÊNDICE II: IMAGENS ESPECTROSCÓPICAS DO INFRAVERMELHO

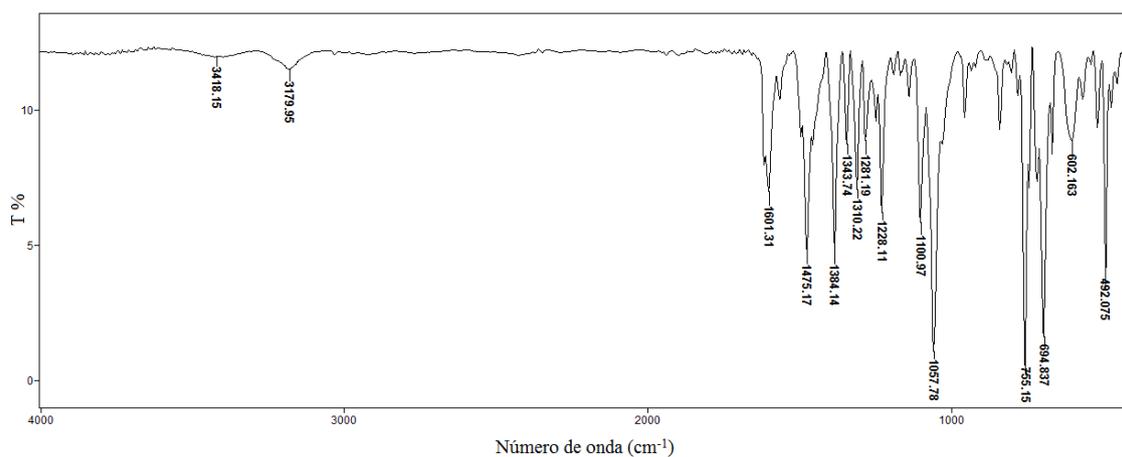


Figura A3. Espectro de Infravermelho para o composto H_2L^2 .

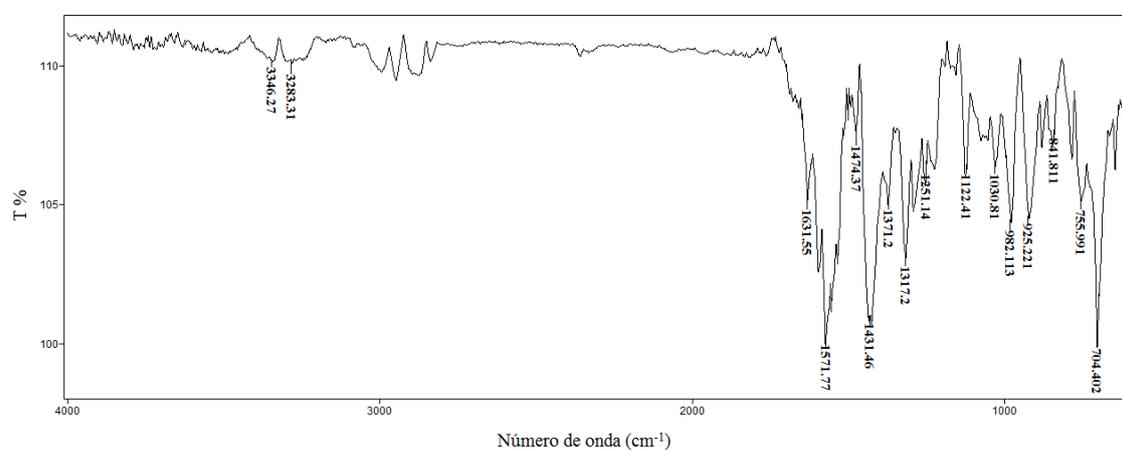


Figura A4. Espectro de Infravermelho para o composto H_3L^3 .

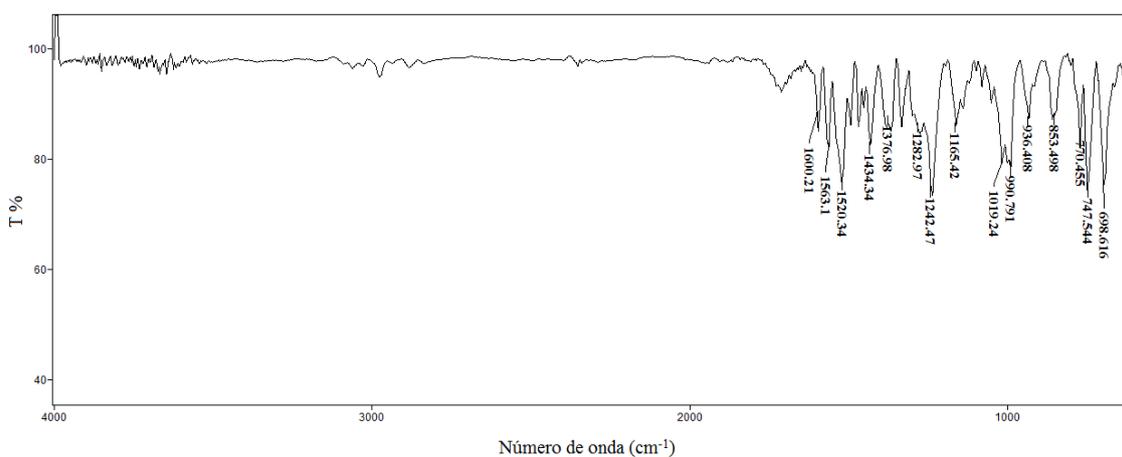


Figura A5. Espectro de Infravermelho para o composto H_3L^4 .

APÊNDICE II: IMAGENS ESPECTROSCÓPICAS DO INFRAVERMELHO

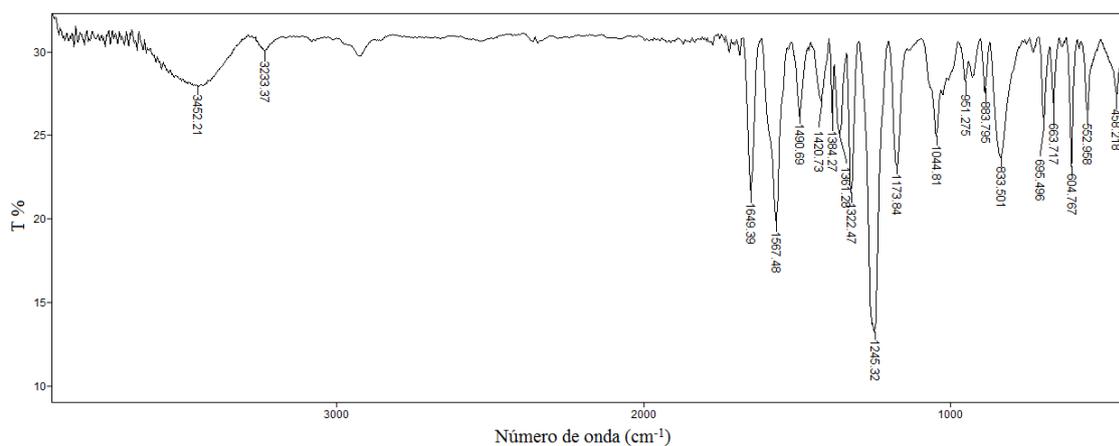


Figura A6. Espectro de Infravermelho para o composto H_3L^5 .

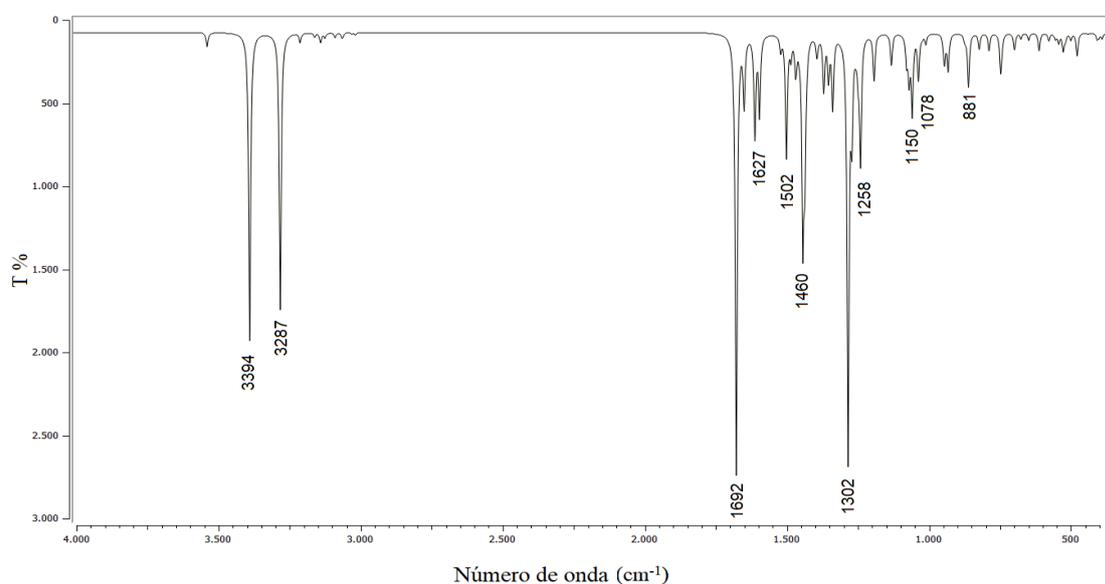


Figura A7. Espectro teórico de Infravermelho para o composto H_3L^5 .

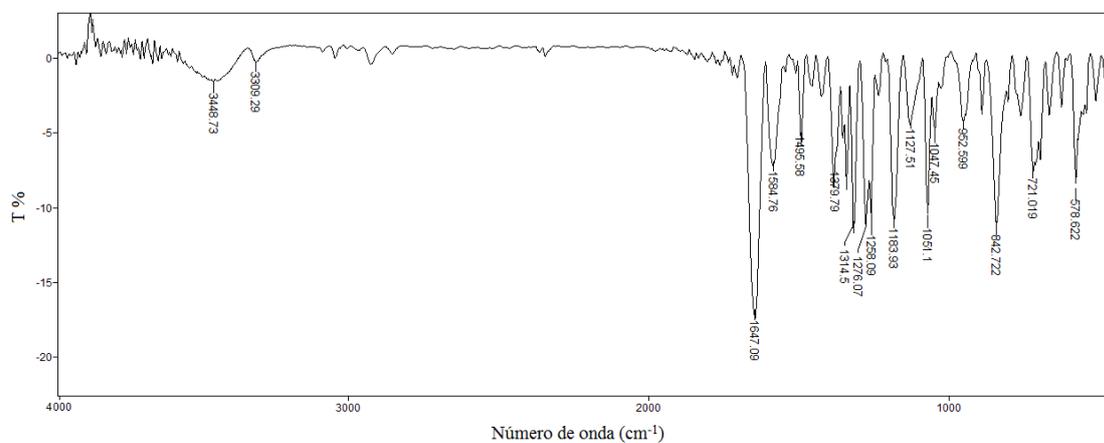


Figura A8. Espectro de Infravermelho para o composto H_3L^6 .

APÊNDICE II: IMAGENS ESPECTROSCÓPICAS DO INFRAVERMELHO

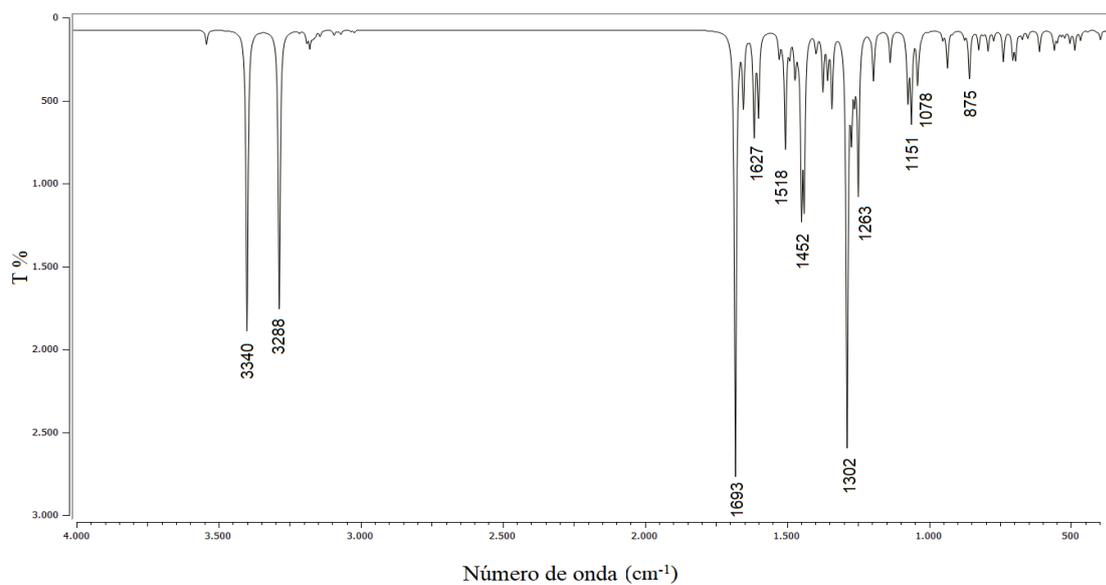


Figura A9. Espectro teórico de Infravermelho para o composto H_3L^6 .

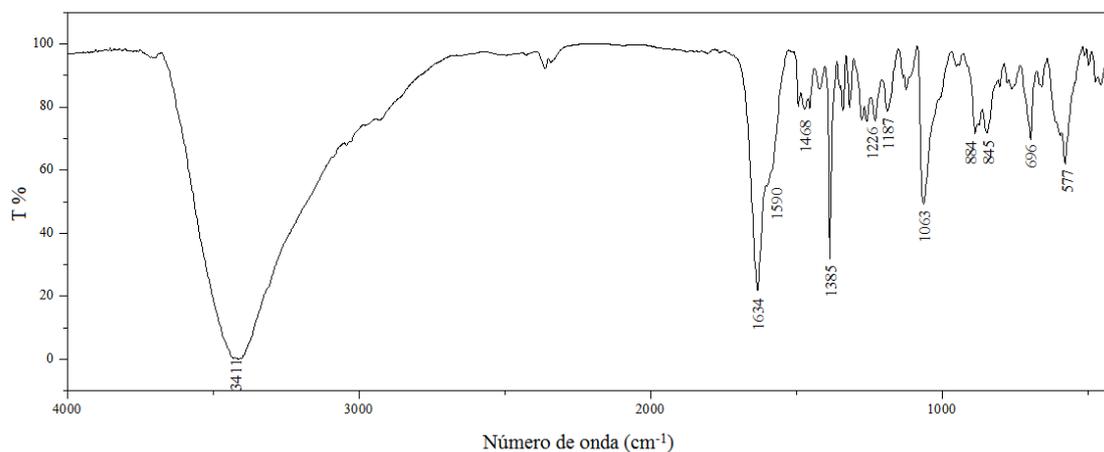


Figura A10. Espectro de Infravermelho para o composto H_4L^7 .

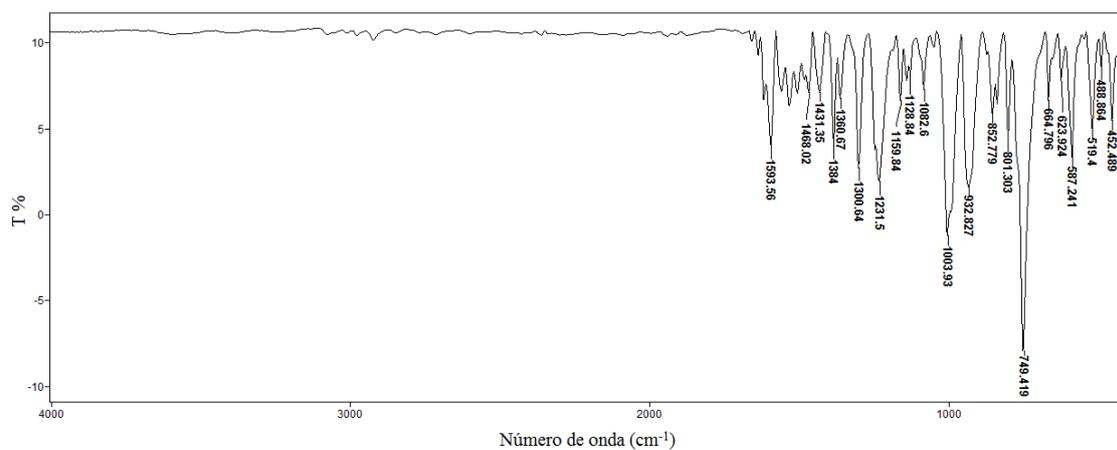


Figura A11. Espectro de Infravermelho para o composto **(1)**.

APÊNDICE II: IMAGENS ESPECTROSCÓPICAS DO INFRAVERMELHO

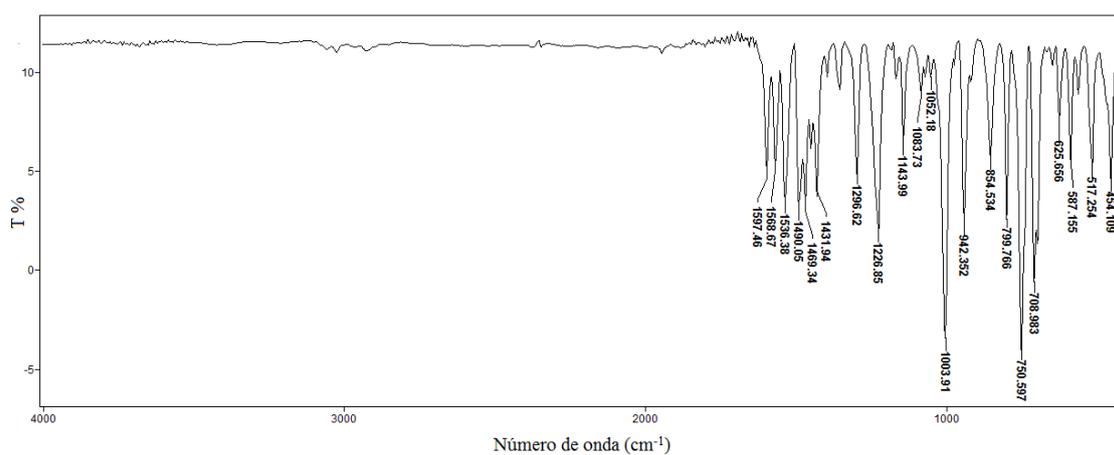


Figura A12. Espectro de Infravermelho para o composto (2).

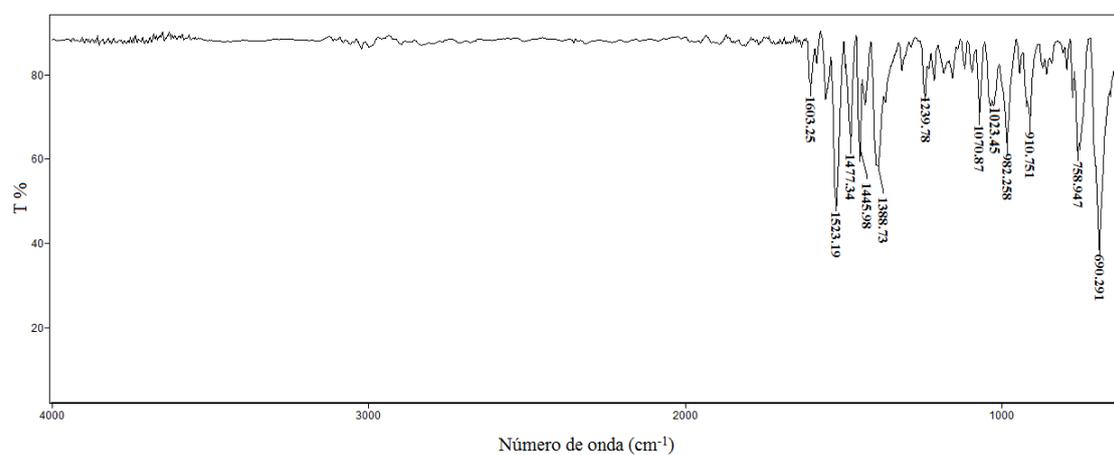


Figura A13. Espectro de Infravermelho para o composto (3).

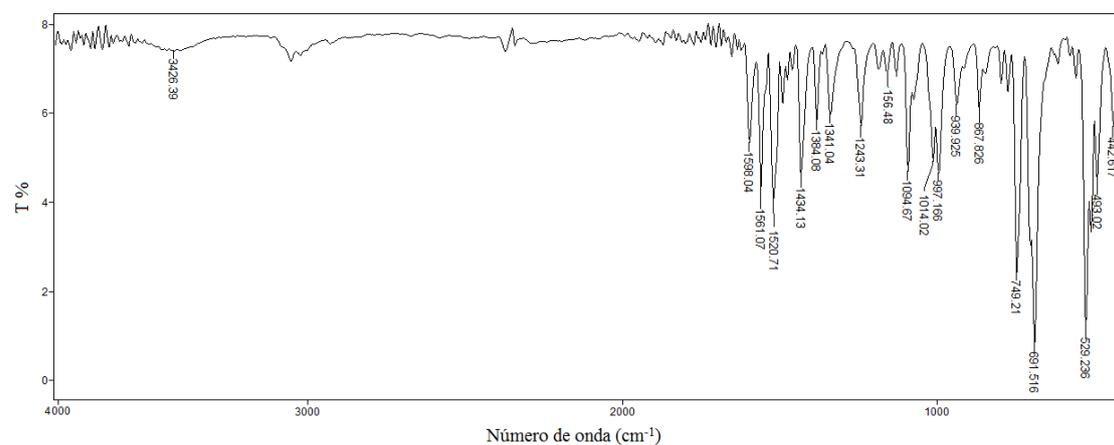


Figura A14. Espectro de Infravermelho para o composto (4).

APÊNDICE II: IMAGENS ESPECTROSCÓPICAS DO INFRAVERMELHO

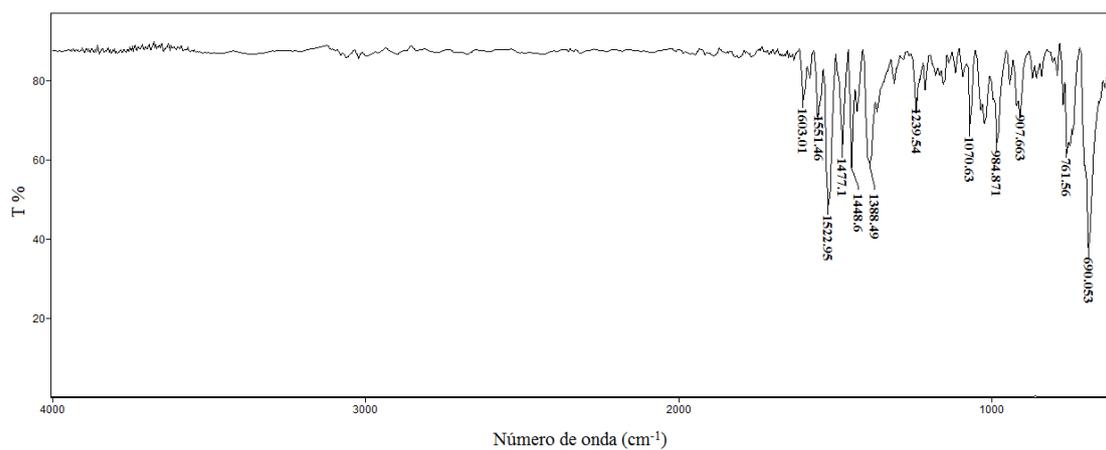


Figura A15. Espectro de Infravermelho para o composto (5).

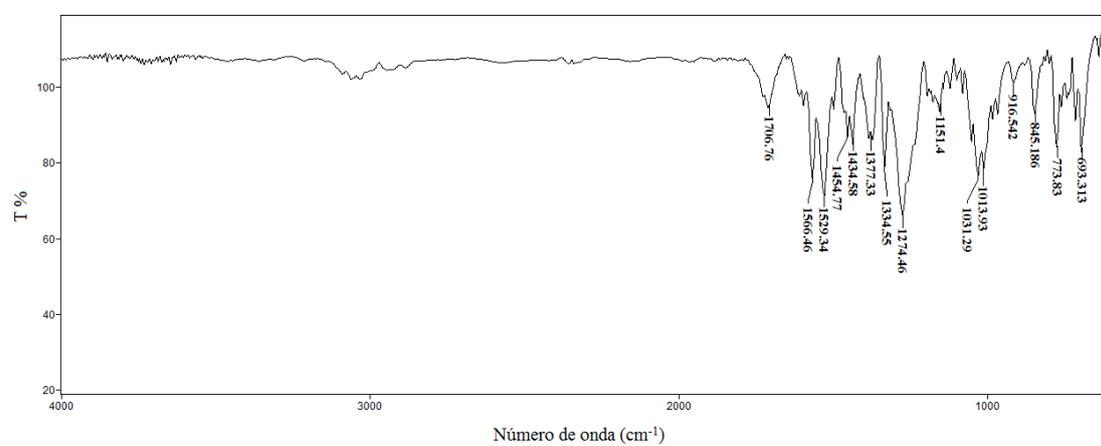


Figura A16. Espectro de Infravermelho para o composto (6).

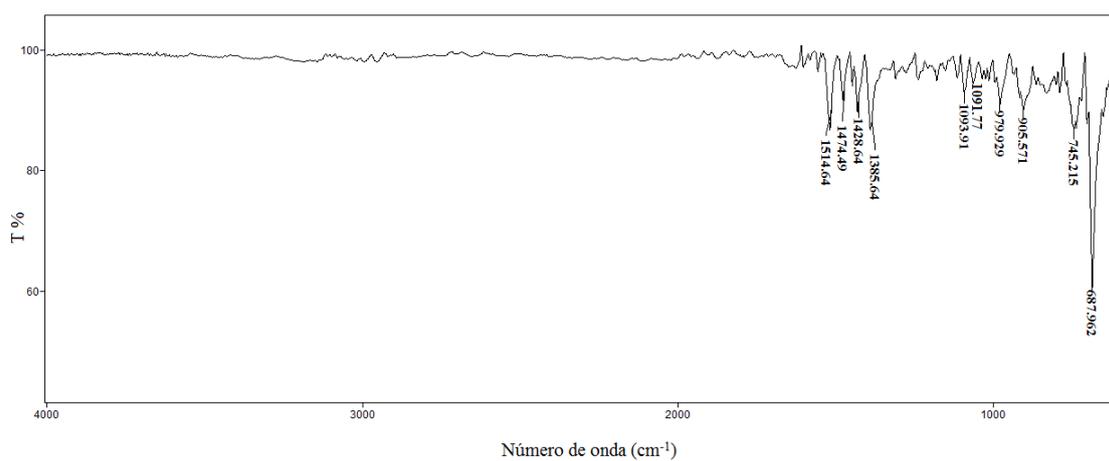


Figura A17. Espectro de Infravermelho para o composto (7).

APÊNDICE II: IMAGENS ESPECTROSCÓPICAS DO INFRAVERMELHO

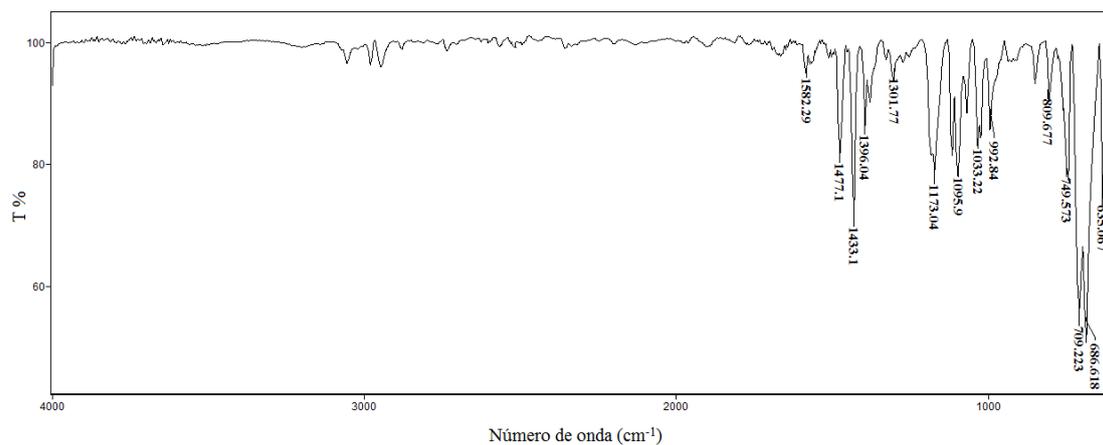


Figura A18. Espectro de Infravermelho para o composto (8).

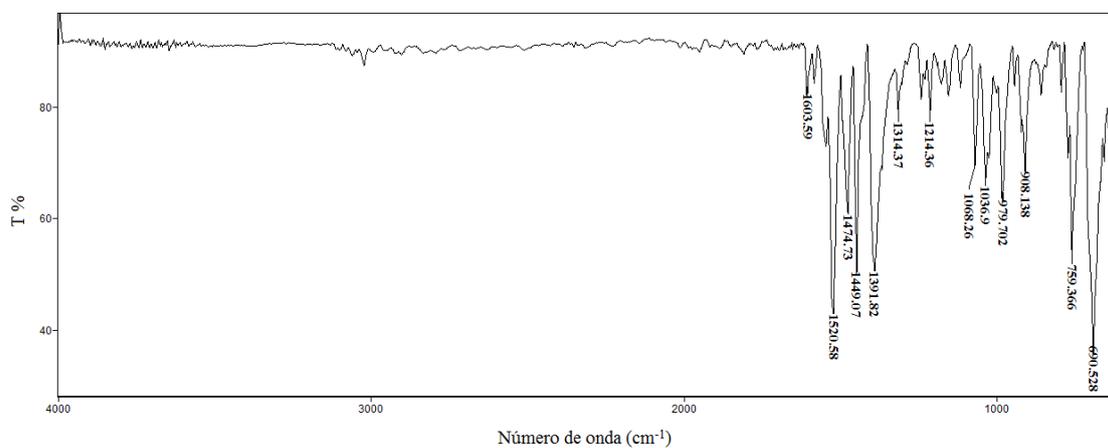


Figura A19. Espectro de Infravermelho para o composto (9).

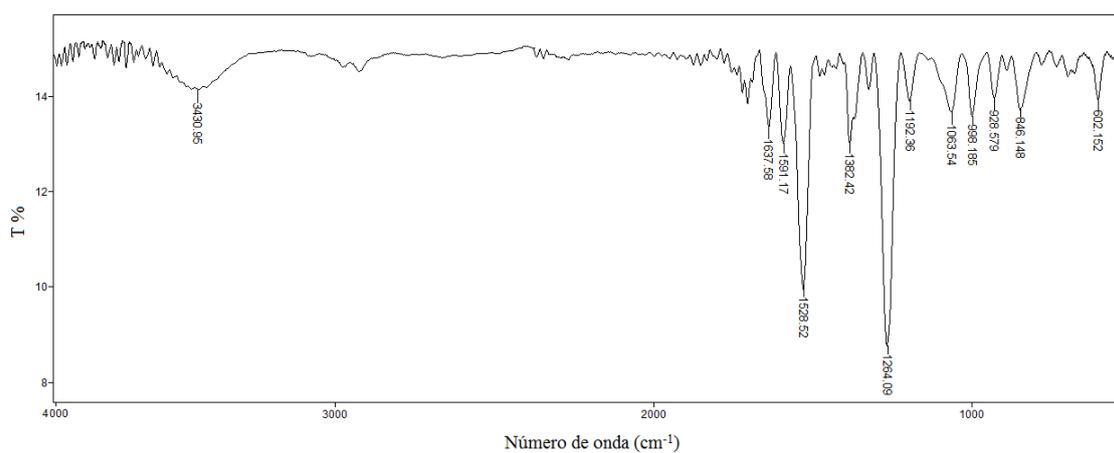


Figura A20. Espectro de Infravermelho para o composto (10).

APÊNDICE II: IMAGENS ESPECTROSCÓPICAS DO INFRAVERMELHO

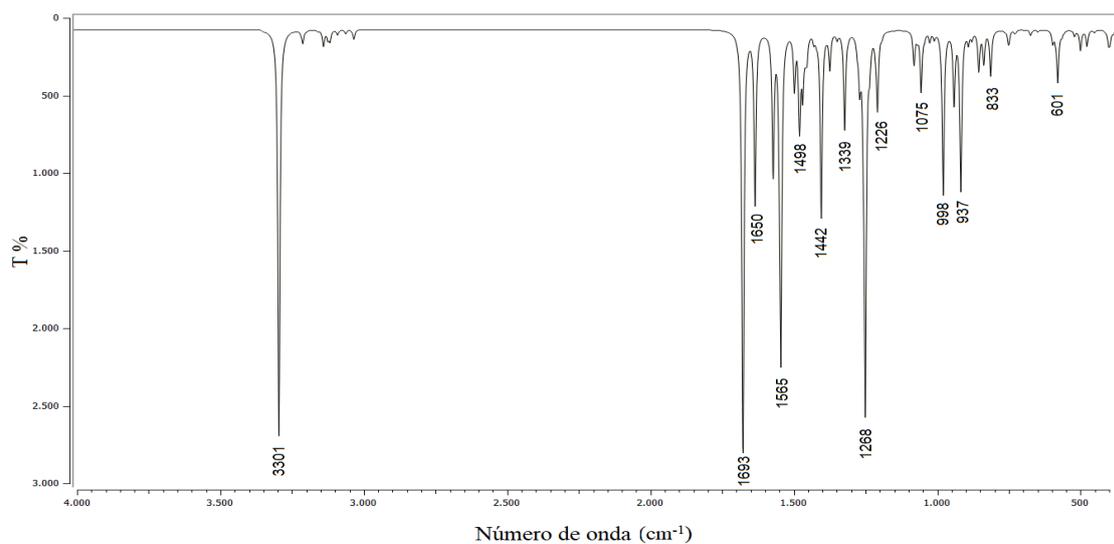


Figura A21. Espectro teórico de Infravermelho para o composto (10).

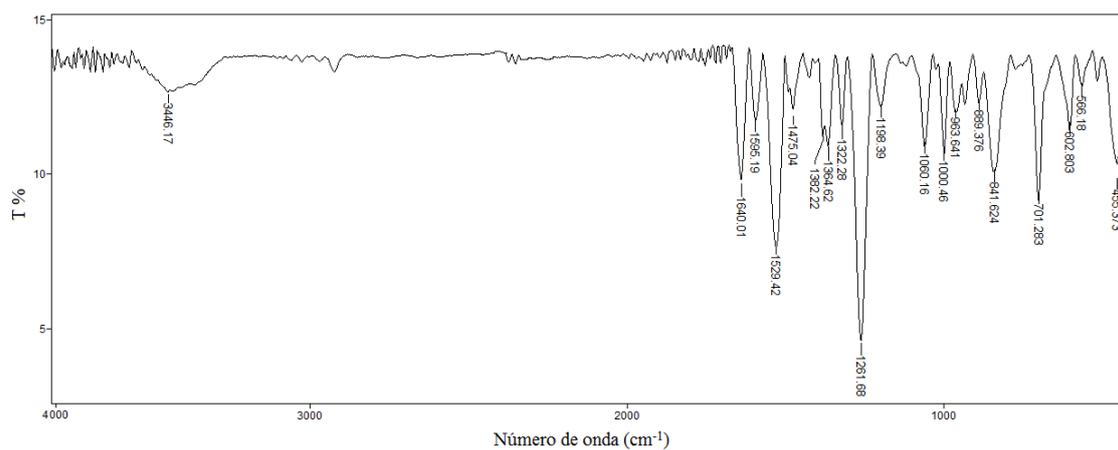


Figura A22. Espectro de Infravermelho para o composto (11).

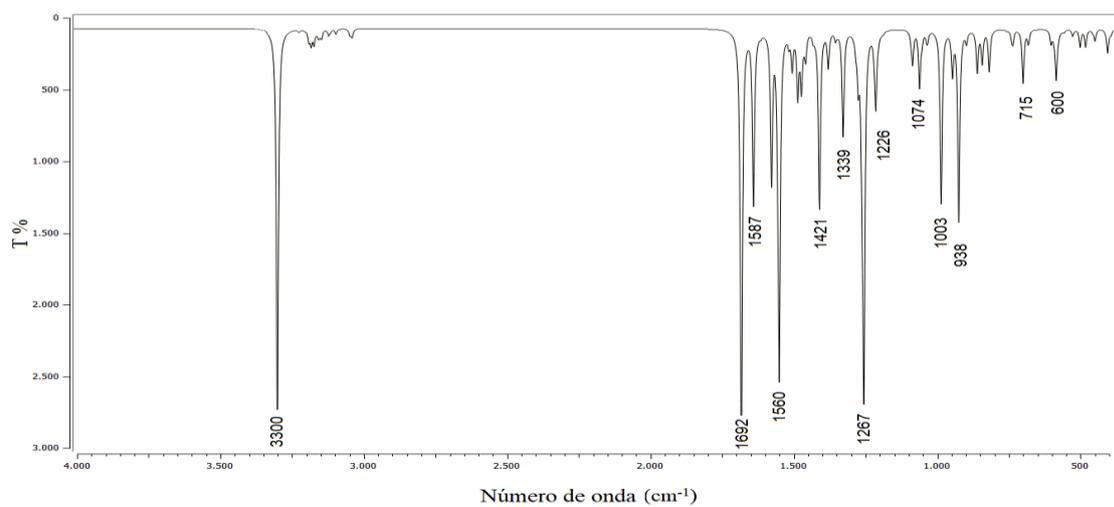


Figura A23. Espectro teórico de Infravermelho para o composto (11).

APÊNDICE II: IMAGENS ESPECTROSCÓPICAS DO INFRAVERMELHO

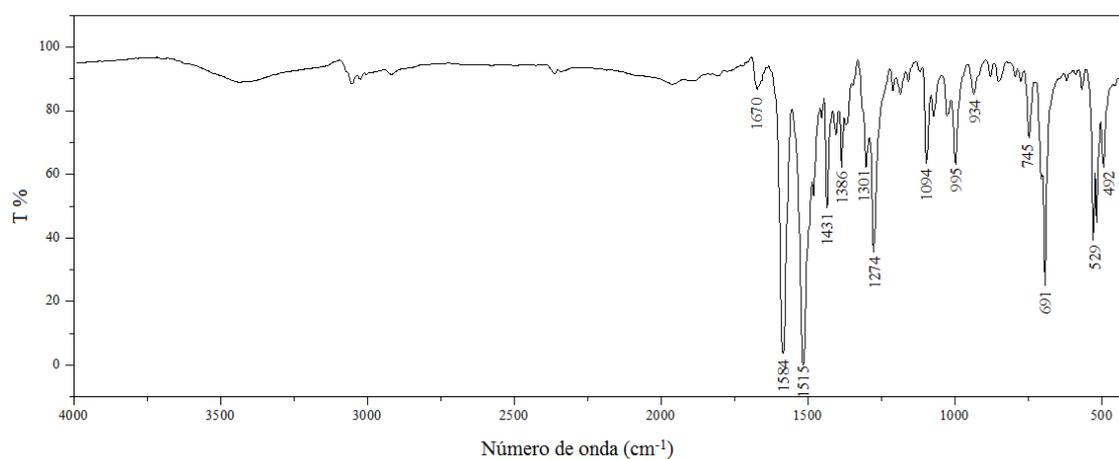


Figura A24. Espectro de Infravermelho para o composto (12).

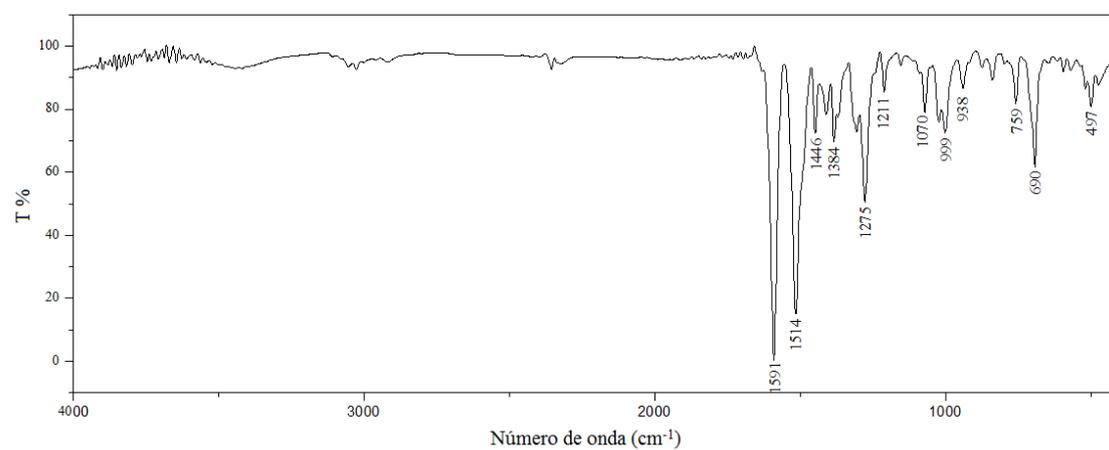


Figura A25. Espectro de Infravermelho para o composto (13).

APÊNDICE III: IMAGENS OBTIDAS A PARTIR DA ESPECTROSCOPIA DE MASSAS

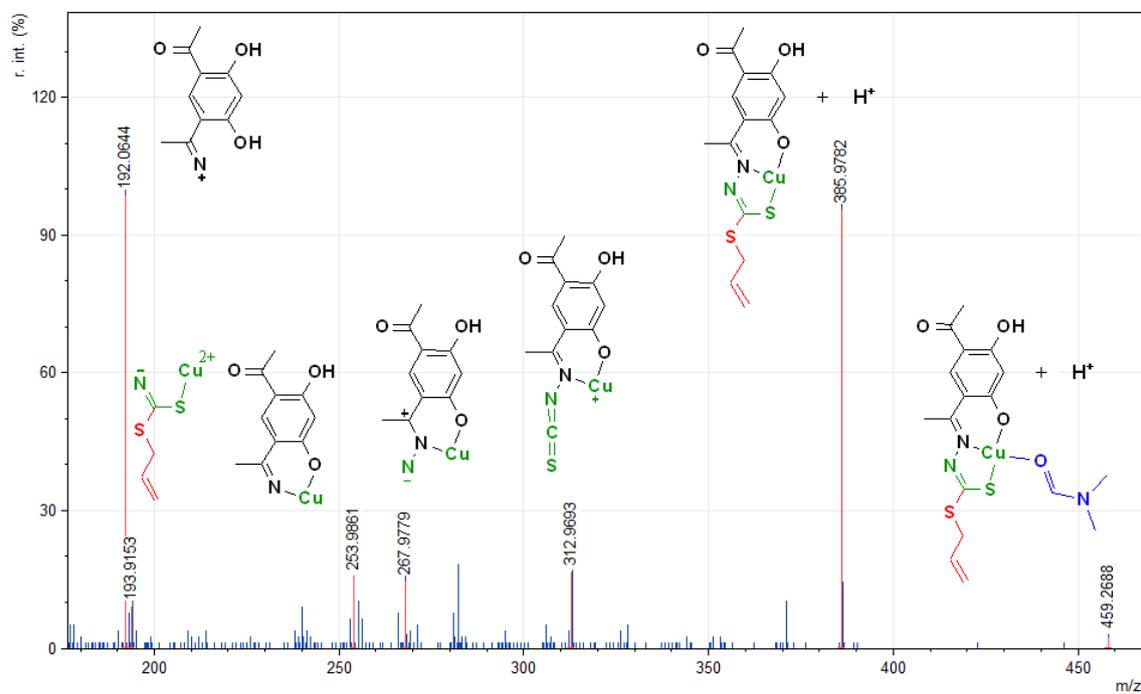


Figura A26. Espectro de massas com perfil de fragmentação para o complexo $[\text{Cu}(\text{HL}^5)\text{DMF}]^+$ derivado de (10).

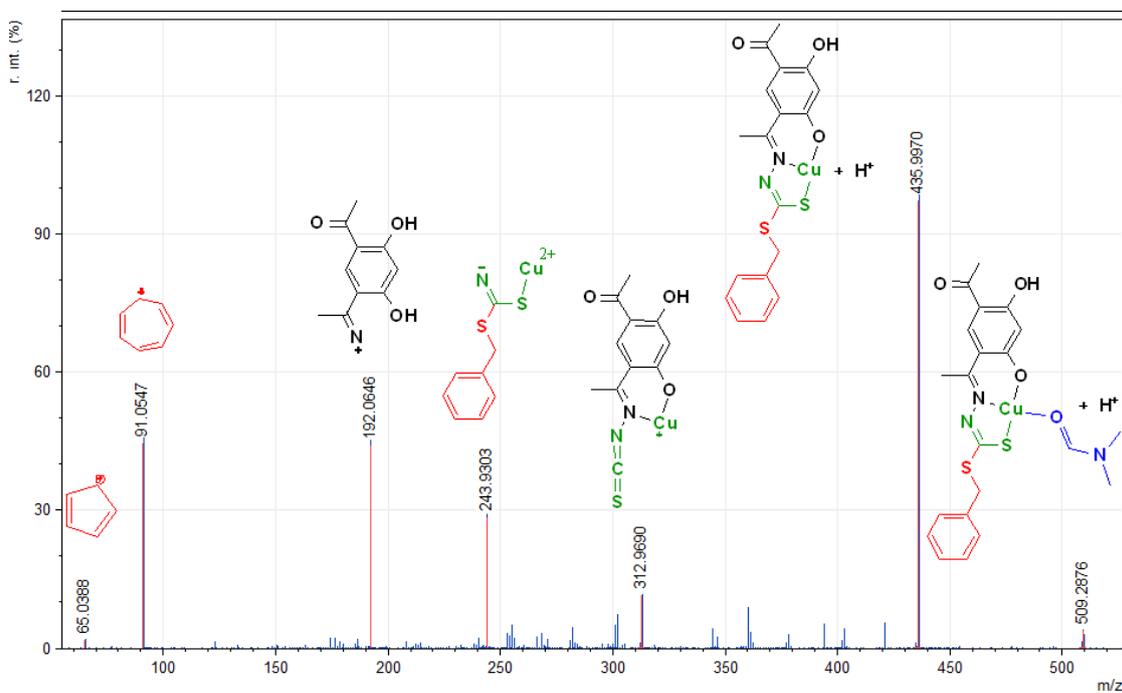


Figura A27. Espectro de massas com perfil de fragmentação para o complexo $[\text{Cu}(\text{HL}^6)\text{DMF}]^+$ derivado de (11).

APÊNDICE IV: ARTIGO PUBLICADO

Inorganica Chimica Acta 483 (2018) 464–472



Contents lists available at ScienceDirect

Inorganica Chimica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ica

Research paper

Synthesis, crystal structures and antimicrobial activity of dimeric copper(II) complexes with 2-hydroxyphenyl-ethylidene-dithiocarbazates

Francielle C. Lima^a, Thayná S. Silva^b, Carlos H.G. Martins^b, Claudia C. Gatto^{a,*}

^aLaboratory of Inorganic Synthesis and Crystallography, University of Brasília (IQ-UnB), Campus Universitário Darcy Ribeiro, CEP 70904970, Brasília-DF, Brazil
^bLaboratory of Research in Applied Microbiology, University of Franca, CEP 14404-600, Franca-SP, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Copper(II) complexes
 Dithiocarbazate
 Crystal structure
 Antimicrobial activity

ABSTRACT

The current work reports the synthesis and crystals structure of two copper(II) complexes $[(CuL^1)_2]$ (1) and $[(CuL^2)_2]$ (2), with S-allyl-2-(2-hydroxyphenyl-ethylidene)dithiocarbazato and S-benzyl-2-(2-hydroxyphenyl-ethylidene) dithiocarbazato (H_2L^1 and H_2L^2 , respectively). The single-crystal X-ray analyses reveal dimeric structures of the complexes with a distorted square planar coordination geometry. The phenoxo bridging mode observed in these complexes is located between the two copper atoms with ONS-donor ligands. The crystal packings are stabilized by hydrogen bonds involving the adjacent molecules. The compounds were also characterized by physicochemical and spectroscopic methods. The antibacterial and antifungal properties of the free dithiocarbazates and its Cu(II) complexes have been evaluated against several multiresistant bacteria and fungi. In all experiments, a superior antimicrobial activity of the complexes was observed compared to the free ligands.