



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E POTENCIAL CITOTÓXICO DE
COMPLEXOS DE ZINCO(II) E NIQUEL(II) COM DITIOCARBAZATOS

CÁSSIA DE QUEIROZ OLIVEIRA CAVALCANTE

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

BRASÍLIA-DF, BRASIL

2019



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E POTENCIAL CITOTÓXICO DE
COMPLEXOS DE ZINCO(II) E NIQUEL(II) COM DITIOCARBAZATOS

Dissertação apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de Brasília,
como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre em Química.

CÁSSIA DE QUEIROZ OLIVEIRA CAVALCANTE

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

BRASÍLIA-DF, BRASIL

2019

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E POTENCIAL
CITOTÓXICO DE COMPLEXOS DE ZINCO(II) E NIQUEL(II) COM
DITIOCARBAZATOS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ELABORADA POR:
CÁSSIA DE QUEIROZ OLIVEIRA CAVALCANTE**

**COMO REQUISITO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
MESTRE EM QUÍMICA**

COMISSÃO EXAMINADORA:

**Prof^a. Dra. Claudia Cristina Gatto – Orientadora
Instituto de Química – UnB**

**Prof. Dr. Guilherme Dotto Brand
Instituto de Química – UnB**

**Dr. Viner Souza Lima
INMETRO**

FOLHA DE APROVAÇÃO

Comunicamos a aprovação da Defesa de Dissertação do (a) aluno (a) **Cássia de Queiroz Oliveira Cavalcante**, matrícula nº **17/0089037**, intitulada ***“SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E POTENCIAL CITOTÓXICO DE COMPLEXOS DE ZINCO(II) E NIQUEL(II) COM DITIOCARBAZATOS”***, apresentada no (a) Auditório Azul do Instituto de Química (IQ) da Universidade de Brasília (UnB) em 27 de fevereiro de 2019.

Prof.^a Dra. Claudia Cristina Gatto
Presidente de Banca

Dr. Viner Sousa Lima
Membro Titular

Prof. Dr. Guilherme Dotto Brand
Membro Titular IQ/UnB

Prof.^a Dra. Aline Lima de Oliveira Paterno
Membro Suplente

Em 27 de fevereiro de 2019.

*Dedico este estudo a todos
que acreditam na ciência brasileira.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por tanto, em tanto tempo;
aos meus pais e namorado, por todo amor;
aos meus amigos e familiares, pela cumplicidade;
à minha orientadora Claudia, por tantos anos de aprendizado e amizade;
à banca, por todas contribuições a este trabalho;
ao laboratório de Câncer da FCE-UnB, pela parceria;
aos amigos do Laboratório de Síntese Inorgânica e Cristalografia, por toda ajuda;
ao Instituto de Química da UnB, pelo suporte;
à CAPES, pelo financiamento;
à FAP-DF, pelo auxílio financeiro para divulgação de trabalhos na área;
e a todos que de alguma forma participaram deste estudo.

“Só se pode alcançar um grande êxito quando
nos mantemos fiéis a nós mesmos.”
(Friedrich Nietzsche)

RESUMO

O presente trabalho relata a síntese e a caracterização de três novos ditiocarbazatos (2-acetilpiridina-S-alil-ditiocarbazato - HL¹; 2-acetilpiridina-S-p-bromobenzil-ditiocarbazato - HL² e 2-acetilpiridina-S-p-nitrobenzil-ditiocarbazato - HL³) e seis novos complexos metálicos derivados destes agentes complexantes, que são muito estudados devido a suas propriedades químicas, estruturais e suas diversas aplicações na bioinorgânica. A estrutura cristalina de quatro complexos foi elucidada pela técnica de difração de raios X de monocristal e mostrou que dois complexos de Zn(II) estão na forma de dímeros e são unidos por pontes de acetato, sendo um coordenado de forma simétrica e o outro assimétrico, gerando assim diferentes poliedros de coordenação. Outro complexo de Zn(II) apresenta duas moléculas de ligantes coordenados pelo sistema [NNS] e geometria octaédrica, o que mostra a versatilidade desses ligantes na formação dos complexos. O complexo de níquel(II) apresenta o átomo de Ni(II) coordenado a duas moléculas dos ligantes de forma tridentada, com poliedro de coordenação octaédrico. Os dados da espectrometria de massas mostram a presença em solução dos íons moleculares [M+H]⁺ dos compostos e/ou fragmentações características. Os dados da ressonância magnética nuclear para os três complexos de Zn(II) estão totalmente de acordo com a difração de raios X, indicando que os ligantes se coordenam de forma desprotonada aos átomos de zinco e se ligam pelo átomo de enxofre; já com os dados para os três ligantes livres foi possível inclusive fazer um estudo estrutural através de suas constantes de acoplamento. Os dados da espectroscopia vibracional na região do infravermelho para todos os compostos estão de acordo com as estruturas propostas, sendo possível observar o surgimento dos estiramentos simétrico e assimétricos do grupo $\nu(\text{O}-\text{C}=\text{O})$ nos dímeros de zinco, o desaparecimento do estiramento $\nu(\text{N}-\text{H})$ e do $\nu(\text{C}=\text{S})$ após as complexações. Os resultados da espectroscopia de absorção na região do ultravioleta visível mostram ainda a presença de transições $\pi \rightarrow \pi^*$ do grupo azometínico e transições $n \rightarrow \pi^*$, além de transições de transferência de carga ligante-metal que aparecem após a complexação e de fracas bandas de transição d-d nos complexos de Ni(II). Pela concordância entre todas as técnicas, há uma indicação que os compostos se comportam de maneira semelhante em estado sólido e em solução. Os resultados do estudo *in vitro* dos compostos frente a linhagem de carcinoma de mama (MDA-MB-231) mostraram que os ditiocarbazatos livres apresentam atividade, que é potencializada após a complexação com o zinco, com destaque para o complexo dimérico de zinco(II) $[\text{Zn}(\text{L}^1)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})]_2$ (1), que apresentou um IC₅₀ de 2,0 μM .

ABSTRACT

The present work reports the synthesis and characterization of three dithiocarbazates (2-acetylpyridine-S-allyl-dithiocarbazate-HL¹; 2-acetylpyridine-S-p-bromobenzyl-dithiocarbazate-HL² and 2-acetylpyridine-S-p-nitrobenzyl-dithiocarbazate - HL³) and six new metal complexes derived from these complexing agents, which are well studied due to their chemical and structural properties, and their diverse applications in bioinorganic. The crystalline structures of four of the complexes were elucidated by single crystal X-ray diffraction and revealed that two complexes of Zn(II) are in the form of dimers joined by acetate bridges, one being symmetrically coordinated and the other asymmetric, thus generating different coordination polyhedrons. Another Zn(II) complex presented two molecules of ligands coordinated by the system $[NNS]$ in octahedral geometry, showing the versatility in the formation of complexes. The nickel(II) complex that had its structure elucidated by X-ray diffraction presented the Ni(II) atom coordinated to two molecules of the ligands in a tridentate form, with an octahedral coordination polyhedron. The mass spectrometry data presented in solution the $[M+H]^+$ molecular ions of the compounds and/or characteristic fragmentations. Nuclear magnetic resonance data for the three Zn(II) complexes were fully in agreement with X-ray diffraction, indicating that deprotonated ligands were coordinated to the zinc atoms and were bonded to the sulfur atom. With the present data for the three free ligands, it was possible to make a structural study through its coupling constants. The infrared vibration spectroscopy data for all compounds are in agreement with the proposed structures. It is possible to observe the appearance of the symmetric and antisymmetric stretching of the $\nu(O-C=O)$ group in the zinc dimers and the disappearance of the stretchings $\nu(N-H)$ and $\nu(C=S)$ after complexations. The results of ultraviolet-visible spectroscopy also showed the presence of $\pi \rightarrow \pi^*$ transitions of the azomethine group and the transitions $n \rightarrow \pi^*$, in addition to ligand-metal charge transfer transitions that appear after the complexation and weak d-d transition bands in the Ni(II) complexes. By agreement among all techniques, there is an indication that the compounds behave similarly in solid state and in solution. The results of the *in vitro* study of the compounds against the carcinoma mammary line MDA-MB-231 showed that the free dithiocarbazates present activity, which is potentiated after the complexation with zinc, with emphasis on the dimeric zinc complex (II) $[Zn(L^1)(\mu-CH_3COO)]_2$ (1), which had an IC_{50} of 2.0 μM .

SUMÁRIO

RESUMO.....	viii
ABSTRACT	ix
LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE TABELAS.....	xiv
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xv
1. INTRODUÇÃO	18
1.1. Ditiocarbazatos	19
1.2. A Química dos Complexos de Zinco	25
1.3 A Química dos Complexos de Níquel.....	28
2. OBJETIVOS	32
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	34
3.1. Materiais e Métodos.....	34
3.1.1. Solventes e Reagentes	34
3.1.2. Ponto de Fusão (p.f.)	34
3.1.3. Análise Elementar (CHN).....	34
3.1.4. Difração de Raios X de Monocristal	34
3.1.5. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (IV).....	36
3.1.6. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ¹ H) e de Carbono (RMN de ¹³ C).....	36
3.1.7. Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta-visível (UV-Vis).....	36
3.1.8. Espectrometria de Massas.....	37
3.1.9. Análise de Atividade Biológica	37
3.2. Síntese dos Agentes Complexantes.....	38
3.2.1. Síntese do ligante 2-acetilpiridina-S-alil-ditiocarbazato (HL ¹)	38
3.2.2. Síntese do ligante 2-acetilpiridina-S-p-bromobenzil- ditiocarbazato (HL ²)	38
3.2.3. Síntese do ligante 2-acetilpiridina-S-p-nitrobenzil-ditiocarbazato (HL ³)	39
3.3. Síntese dos Complexos de Zinco(II).....	39
3.3.1. Síntese do composto bis(μ-acetato)bis(2-acetilpiridina-S-alil- ditiocarbazato)-zinco(II) - [Zn(L ¹)(μ-CH ₃ COO)] ₂ (1).....	39
3.3.2. Síntese do composto bis(μ-acetato)bis(2-acetilpiridina-S-p-bromobenzil- ditiocarbazato)zinco(II) - [Zn(L ²)(μ-CH ₃ COO)] ₂ (2)	39
3.3.3. Síntese do Composto bis(2-acetilpiridina-S-p-nitrobenzil-ditiocarbazato)- zinco(II) – [Zn(L ³) ₂] (3)	40

3.4 Síntese dos complexos de níquel(II)	40
3.4.1. Síntese do Composto bis(2-acetilpiridina-S-alil-ditiocarbazato)níquel(II) – [Ni(L ¹) ₂] (4)	40
3.4.2. Síntese do Composto bis(2-acetilpiridina-S-p-bromobenzil-ditiocarbazato)-níquel(II) – [Ni(L ²) ₂] (5).....	40
3.4.3. Síntese do Composto bis(2-acetilpiridina-S-p-nitrobenzil-ditiocarbazato)-níquel(II) – [Ni(L ³) ₂] (6).....	41
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
4.1. Análise por difração de raios X de monocristal.....	44
4.1.1. Caracterização química e estrutural do complexo bis(μ-acetato)bis(2-acetilpiridina-S-alil-ditiocarbazato)-zinco(II) - [Zn(L ¹)(μ-CH ₃ COO)] ₂ (1)	44
4.1.2. Caracterização química e estrutural do complexo bis(μ-acetato)bis(2-acetilpiridina-S-p-bromobenzil-ditiocarbazato)zinco(II) - [Zn(L ²)(μ-CH ₃ COO)] ₂ (2).....	47
4.1.3. Caracterização química e estrutural do complexo bis(2-acetilpiridina-S-p-nitrobenzil-ditiocarbazato)-zinco(II) – [Zn(L ³) ₂] (3).....	50
4.1.4. Caracterização química e estrutural do complexo bis(2-acetilpiridina-S-p-bromobenzil-ditiocarbazato)-níquel(II) – [Ni(L ²) ₂] (5)	52
4.2. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho.....	55
4.2.1. Discussão dos espectros de FT-IR para os complexos	55
4.3. Espectrometria de Massas - ESI(+)-MS(/MS).....	57
4.4. Ressonância Magnética Nuclear de ¹³ C e ¹ H.....	61
4.4.1. RMN de ¹ H e ¹³ C para o ligante HL ¹	61
4.4.2. RMN de ¹ H e ¹³ C para o ligante HL ²	64
4.4.3. RMN de ¹ H e ¹³ C para o ligante HL ³	67
4.4.4. RMN de ¹ H e ¹³ C para os Complexos de Zinco(II)	69
4.5. Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta-visível	72
4.6. Análise de Atividade Biológica	77
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	84
6. REFERÊNCIAS	88
APÊNDICE I: ESPECTROS OBTIDOS A PARTIR DA ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO.....	93
APÊNDICE II: ESPECTROS OBTIDOS A PARTIR DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR PARA OS COMPLEXOS DE ZINCO(II)	96
APÊNDICE III: ESPECTROS DE MASSA - ESI(+)-MS	102
APÊNDICE IV: ESPECTROS DE MASSA - ESI(+)-MSMS	107

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Representação da estrutura geral dos ditiocarbazatos.....	19
Figura 1.2. Formas tautoméricas dos ditiocarbazatos.	20
Figura 1.3. Representação estrutural do complexo $[\text{Re}_2(\text{acsbd})_2]$	21
Figura 1.4. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo $[\text{Pd}(\text{fpsadc})\text{Cl}]$	22
Figura 1.5. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo $[\text{Cu}(\text{sac})(\text{apsmbdc})_2]$	23
Figura 1.6. Representação estrutural do ligante 2-formilpiridina-S-alil-ditiocarbazato (Hfpsadc).	24
Figura 1.7. Representação estrutural do complexo $[\text{Cd}(\text{fpsadc})_2]$	24
Figura 1.8. Representação estrutural do complexo $[\text{Zn}(\text{bpsmdc})(\mu\text{-ClO}_4)_2]$	26
Figura 1.9. Representação estrutural do complexo $[\text{Zn}(\text{bpspd})_2]$	26
Figura 1.10. Gráfico das atividades citotóxicas dos ligantes livres e dos complexos adaptado de Li et al.	27
Figura 1.11. Representação estrutural do complexo $[\text{Zn}(\text{bsadc})_2]$	28
Figura 1.12. Representação estrutural do complexo $[\text{Ni}(\text{fpsadc})_2]$	29
Figura 1.13. Representação estrutural do complexo $[\text{Ni}(\text{hafbdc})_2]$	30
Figura 4.1. Esquema de obtenção dos ligantes e complexos de zinco(II) e níquel(II).	43
Figura 4.2. Representação ORTEP do complexo (1) com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.....	44
Figura 4.3. Representação dos poliedros de coordenação do complexo (1), com os planos equatoriais com a coloração marrom.	46
Figura 4.4. a) Representação da cela unitária do complexo (1) no plano cristalográfico <i>bc</i> . b) Diagrama para o grupo espacial $P2_1/c$ extraído da <i>International Tables for Crystallography</i> . ..	46
Figura 4.5. Representação ORTEP do complexo (2) com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.....	47
Figura 4.6. Representação dos poliedros de coordenação do complexo (2), com os planos equatoriais com a coloração marrom.	49
Figura 4.7. a) Representação da cela unitária do complexo (2) no plano cristalográfico <i>bc</i> . b) Diagrama para o grupo espacial $P1$ extraído da <i>International Tables for Crystallography</i>	50
Figura 4.8. Representação ORTEP do complexo (3) com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.....	50
Figura 4.9. a) Representação da cela unitária do complexo (3) no plano cristalográfico <i>bc</i> . b) Diagrama para o grupo espacial $P1$. extraído da <i>International Tables for Crystallography</i>	52
Figura 4.10. Representação ORTEP do complexo (5) com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.....	53
Figura 4.11. a) Representação da cela unitária do complexo (5)no plano cristalográfico <i>bc</i> . b) Diagrama para o grupo espacial $P2/n$. extraído da <i>International Tables for Crystallography</i> ...	54
Figura 4.12. a) Estrutura proposta para o complexo $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2]$ (4). b) Estrutura proposta para o complexo $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2]$ (6).	57
Figura 4.13. Espectros de ESI(+)-MS dos ditiocarbazatos HL^1 , HL^2 e HL^3	58
Figura 4.14. Espectro de ESI(+)-MSMS para o ligante HL^1	58
Figura 4.15. Espectros de ESI(+)-MS dos complexos de zinco $[\text{Zn}(\text{L}^1)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_2]$ (1), $[\text{Zn}(\text{L}^2)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_2]$ (2) e $[\text{Zn}(\text{L}^3)_2]$ (3).	59
Figura 4.16. Espectro de ESI(+)-MSMS do complexo $[\text{Zn}(\text{L}^3)_2]$ (3).	60

Figura 4.17. Espectros de ESI(+)-MS dos complexos de níquel [Ni(L ¹) ₂] (4), [Ni(L ²) ₂] (5) e [Ni(L ³) ₂] (6).....	60
Figura 4.18. Espectros de ESI(+)-MSMS para o complexo [Ni(L ¹) ₂] (4).....	61
Figura 4.19. Espectro de RMN ¹ H para HL ¹	62
Figura 4.20. Espectro de RMN ¹³ C para HL ¹	64
Figura 4.21. Espectro de RMN ¹ H para HL ²	65
Figura 4.22. Espectro de RMN ¹³ C para HL ²	66
Figura 4.23. Espectro de RMN ¹ H para HL ³	67
Figura 4.24. Espectro de RMN ¹³ C para HL ³	69
Figura 4.25. Espectros eletrônicos dos compostos HL ¹ , (1) e (4) em diferentes solventes na concentração de 2x10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ : a) MeOH; b) MeCN e c) DMF	74
Figura 4.26. Espectros eletrônicos dos compostos HL ² , (2) e (5) em diferentes solventes na concentração de 2x10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ : a) MeOH; b) MeCN e c) DMF.	75
Figura 4.27. Espectros eletrônicos dos compostos HL ³ , (3) e (6) em diferentes solventes na concentração de 2x10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ : a) MeOH; b) MeCN e c) DMF.	76
Figura 4.28. Espectros eletrônicos dos complexos (4), (5) e (6) no solvente DMF (concentração = 2 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹).....	77
Figura 4.29. Viabilidade de células MDA-MB-231 após 72h de tratamento com a) Zn(CH ₃ CO ₂) ₂ e b) Ni(CH ₃ CO ₂) ₂	78
Figura 4.30. Viabilidade de células MDA-MB-231 após 72h de tratamento com a)HL ¹ , b) HL ² e c) HL ³	78
Figura 4.31. Viabilidade de células MDA-MB-231 após 72h de tratamento com a) [Zn(L ¹)(μ-CH ₃ COO)] ₂ (1) b) [Zn(L ²)(μ-CH ₃ COO)] ₂ (2) e c) [Zn(L ³) ₂] (3).	79
Figura 4.32. Imagens das culturas tratadas com concentrações crescentes do ligante HL ¹ (A, B e C, nas concentrações de 0, 3 e 6 μM, respectivamente) e complexo (1) (D, E e F, nas concentrações de 0, 2,25 e 3 μM, respectivamente).....	82
Figura 4.33. Curvas concentração-resposta do ligante HL ¹ e complexo (1) em células MDA-MB-231 por 72h de exposição	81
Figura 4.34. Viabilidade de células MDA-MB-231 após 72h de tratamento com a) [Ni(L ¹) ₂] (4), b) [Ni(L ²) ₂] (5) e c) [Ni(L ³) ₂] (6).	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1. Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas dos complexos $[\text{Zn}(\text{L}^1)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})]_2$ (1), $[\text{Zn}(\text{L}^2)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})]_2$ (2), $[\text{Zn}(\text{L}^3)_2]$ (3) e $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$ (5) 35	
Tabela 4.1. Comprimento e ângulos de ligações selecionados para o composto (1). O valor entre parênteses corresponde ao desvio padrão.....	45
Tabela 4.2. Comprimento e ângulos de ligações selecionados para o composto (2). O valor entre parênteses corresponde ao desvio padrão.....	48
Tabela 4.3. Comprimento e ângulos de ligações selecionados para o composto (3). O valor entre parênteses corresponde ao desvio padrão.....	51
Tabela 4.4. Comprimento e ângulos de ligações selecionados para o composto (5). O valor entre parênteses corresponde ao desvio padrão.....	54
Tabela 4.5. Frequências de estiramento e deformação angular (cm^{-1}) dos modos normais de vibração selecionados para todos os compostos estudados.	55
Tabela 4.6. Dados esperados e observados no espectro de RMN ^1H para HL^1	63
Tabela 4.7. Valores de deslocamento químico dos núcleos de ^{13}C obtidos para HL^1 por RMN.	64
Tabela 4.8. Dados esperados e observados no espectro de RMN ^1H para HL^2	65
Tabela 4.9. Valores de deslocamento químico dos núcleos de ^{13}C obtidos para HL^2 por RMN.	66
Tabela 4.10. Dados esperados e observados no espectro de RMN ^1H para HL^3	68
Tabela 4.11. Valores de deslocamento químico dos núcleos de ^{13}C obtidos para HL^3 por RMN.	69
Tabela 4.12. Valores de deslocamento químico dos núcleos de ^1H e ^{13}C obtidos para o complexo (1) por RMN.....	70
Tabela 4.13. Valores de deslocamento químico dos núcleos de ^1H e ^{13}C obtidos para (2) por RMN.....	71
Tabela 4.14. Valores de deslocamento químico dos núcleos de ^1H e ^{13}C obtidos para o complexo (3) por RMN.....	72
Tabela 4.15. Resultados obtidos na análise de espectroscopia eletrônica de todos os compostos obtidos com os valores de comprimento de onda em nm.....	73
Tabela 4.16. Resultados obtidos das TCLM na análise de espectroscopia eletrônica de todos os complexos obtidos com os valores de comprimento de onda em nm.	74

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CHN	Análise elementar
DMF	N,N-dimetilformamida
FT-IR	Infravermelho por transformada de Fourier
H ₂ hafbdc	3-hidroxiacetofenona-S-benzil-ditiocarbazato
Hacsbdc	3-Acetilcoumarin-S-Benzil-ditiocarbazato
Hapsmbdc	2-acetilpiridina-4-metil-S-2-metilbenzil-ditiocarbazato
Hbpsmdc	2-benzoilpiridina-S-metil-ditiocarbazato
Hbpspdc	2-benzoilpiridina-S-fenil-ditiocarbazato
Hbsadc	2-butil-S-alil-ditiocarbazato
HeLa	Linhagem de células de câncer cervical
Hfpsadc	2-formilpiridina-S-alil-ditiocarbazato
Hfpsadc	2-formilpiridina-S-alil-ditiocarbazato
HL ¹	2-acetilpridina-S-alil-ditiocarbazato
HL ²	2-acetilpiridina-S-p-bromobenzil-ditiocarbazato
HL ³	2-acetilpiridina-S-p-nitrobenzil-ditiocarbazato
IC ₅₀	Concentração necessária para inibir 50% de células
<i>J</i>	Constante de acoplamento dos núcleos de ¹ H na RMN
K562	Linhagem de células de leucemia
m/z	Razão massa/carga
MCF-7	Linhagem de células de carcinoma mamário com receptores de estrogênio
MDA-MB-231	Linhagem de células de carcinoma mamário sem receptores de estrogênio
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
p.f.	Ponto de fusão
py	Piridina
QSG7701	Linhagem de células normais – hepatócitos
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1

TCLM	Transferência de carga ligante-metal
TMS	Tetrametilsilano
UV-Vis	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível
Vero	Linhagem de células normais
δ	Deslocamento químico
δ_{py}	Deformação angular da piridina
ϵ	Absortividade molar
ν	Estiramento
τ	Parâmetro de Addison

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas compostos com centros metálicos vêm se tornando alternativas no tratamento de diversas doenças e por isso estão sendo cada vez mais estudados.¹⁻³ A Química Bioinorgânica é o ramo da Química que estuda o papel dos íons metálicos nos sistemas biológicos. Esses íons geralmente estão presentes em muitas proteínas e enzimas desempenhando variadas funções e entender a ação das biomoléculas é essencial para o desenvolvimento de novos fármacos.⁴⁻⁶

Os metais presentes nos princípios ativos de medicamentos e os centros metálicos que fazem parte do sítio ativo de metaloproteínas tendem a interagir com as moléculas biológicas, principalmente porque são ótimos ácidos de Lewis e, em sua forma catiônica podem se ligar às biomoléculas que são geralmente ricas em elétrons. Essa é uma característica dos metais que os torna tão importantes como componentes funcionais e estruturais dos seres vivos.^{4,7}

Dentre os distintos compostos com centros metálicos que são usados no tratamento de variadas doenças, pode-se citar a cisplatina que é usada no tratamento de diferentes tipos de câncer,^{3,7-8} a sulfadiazina de prata é um bactericida derivado das sulfamidas utilizada para o tratamento de queimaduras,⁹ há ainda complexos de ouro que são usados no tratamento da artrite reumatoide,¹⁰ radiofármacos de gálio têm grande aplicação como agentes diagnósticos de alguns tipos de tumores e processos inflamatórios,¹¹ complexos de gadolínio são usados como agentes de contraste,¹² entre outros exemplos.

A escolha dos ligantes para a complexação também é muito importante, porque a interação, solubilidade e ação dos compostos formados também podem depender de suas propriedades químicas e estruturais. As bases de Schiff são uma grande classe de compostos orgânicos que se caracterizam pela presença de um grupo imínico ($R_2C=NR'$) e são um exemplo de compostos que possuem diferentes aplicações na área da química biológica.¹³⁻¹⁵ Complexos metálicos derivados dessas bases são relatados por possuírem atividade anticancerígena, bactericida, fungicida, antiinflamatória, catalítica, entre muitas outras.^{16,17}

Os centros metálicos escolhidos como precursores para este trabalho foram o zinco(II) e o níquel(II), que tem um papel muito importante nos organismos vivos, estando presente na estrutura de muitas metaloproteínas que desempenham papéis essenciais em funções biológicas.⁵ Estes metais também fazem parte da estrutura de complexos já relatados na literatura apresentando aplicações farmacológicas,¹⁸⁻²⁰ porém

ainda há muito que se conhecer e entender sobre a química e reatividade desses compostos, para que assim seja possível um posterior estudo de suas aplicações e mecanismos de ação.

Nesse sentido, o presente trabalho se apresenta como um estudo de caracterização química e estrutural de novos compostos de zinco(II) e níquel(II) com ditiocarbazatos, visando à elucidação cristalina e molecular dos compostos sintetizados através da análise por difração de raios X de monocristal, análises de espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível, ressonância magnética nuclear de ^{13}C e ^1H , espectrometria de massas e análise elementar, além da realização de testes de viabilidade celular com células cancerígenas frente aos ditiocarbazatos e complexos formados.

1.1. Ditiocarbazatos

Os ditiocarbazatos são compostos que vêm ganhando destaque devido a suas propriedades químicas, estruturais e versatilidade na complexação com diferentes metais. Eles podem ser classificados como bases de Schiff e apresentam em sua estrutura átomos de enxofre e nitrogênio capazes de se ligar a centros metálicos formando compostos estáveis devido a seu efeito quelante.²¹

A estrutura genérica dos ditiocarbazatos classificados como bases de Schiff pode ser observada na Figura 1.1, sendo que com a variação dos grupos R pode-se sintetizar ligantes que se coordenem de variadas maneiras, possibilitando assim, a formação de compostos com diferentes geometrias.^{18,22,23}

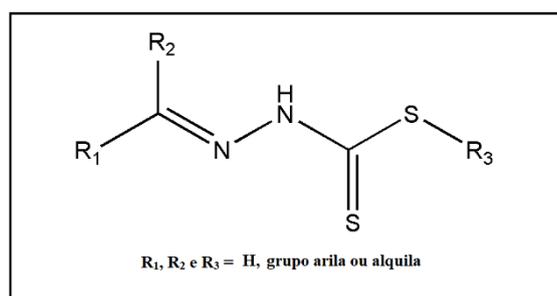


Figura 1.1. Representação da estrutura geral dos ditiocarbazatos que são bases de Schiff.

Os ditiocarbazatos são compostos orgânicos que, mesmo livres, já possuem atividade biológica apontada por diversos estudos, mas que com a complexação há uma tendência de ocorrer a potencialização dessas atividades. Muitos complexos com diferentes metais já foram descritos apresentando atividade frente a linhagens de células cancerígenas e

também frente a uma variedade de microorganismos patogênicos, como bactérias e fungos.^{22,24}

Os compostos da classe dos ditiocarbazatos podem ainda apresentar duas formas tautoméricas em equilíbrio, tiona e tiol, como pode ser observado na Figura 1.2. A coordenação pode ser favorecida com uma das formas a depender de condições reacionais, como variações no pH. Eles podem atuar como ligantes neutros ou aniônicos, demonstrando grande versatilidade em formar complexos metálicos com diferentes poliedros de coordenação.²⁵

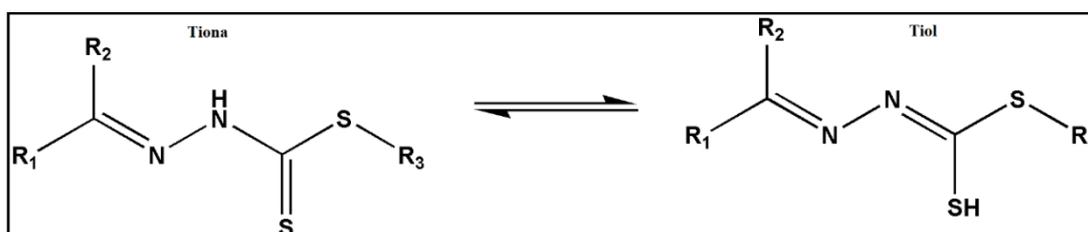


Figura 1.2. Formas tautoméricas dos ditiocarbazatos.

Complexos metálicos com ditiocarbazatos estão sendo estudados nos últimos anos, principalmente com relação a sua caracterização química e estrutural, para que seja possível entender melhor seu comportamento, solubilidade e estabilidade e assim, posteriormente, utilizar esses dados para ajudar na investigação de suas possíveis atividades biológicas e mecanismos de ação.

No trabalho de Low e colaboradores²⁶ de 2015, foi apresentada a síntese e caracterização de complexos metálicos de zinco(II), cobre(II) e rênio(I) derivados do S-benzilditiocarbazato, além da avaliação da citotoxicidade desses compostos frente a células de câncer de mama. Apenas o complexo de rênio(I) teve sua estrutura cristalina e molecular determinada pelo método de difração de raios X de monocristal.

O dímero centro-simétrico de rênio(I), representado na Figura 1.3 foi sintetizado a partir da reação do 3-acetilcoumarin-S-benzil-ditiocarbazato (Hacsbdc) com $[Re(CO)_5Cl]$ em tolueno. Os dados obtidos pela análise de raios X indicam que o complexo cristaliza no sistema cristalino monoclinico com grupo espacial $P2_1/c$, apresentando duas unidades assimétricas em sua cela unitária. Cada átomo de rênio(I) possui poliedro de coordenação octaédrico, coordenado aos ligantes pelos átomos de nitrogênio do grupo azometínico e enxofre da tionila em ponte, além de três moléculas de monóxido de carbono, proveniente do material de partida.

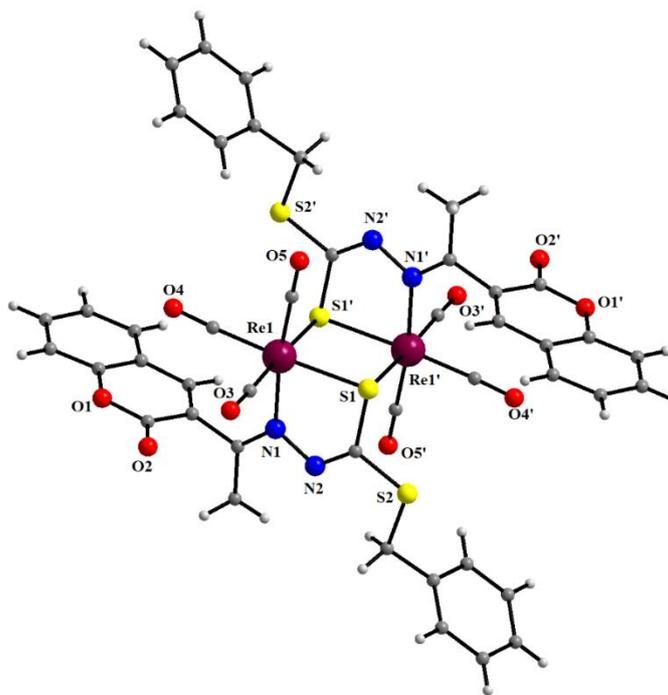


Figura 1.3. Representação estrutural do complexo [Re₂(acsbdc)₂].

A citotoxicidade *in vitro* do ligante livre e seus complexos foi avaliada contra duas linhagens de células de câncer de mama, MDA-MB-231 (células de carcinoma mamário que não expressam receptores de estrogênio) e MCF-7 (células de carcinoma mamário que expressam receptores de estrogênio). A medição da citotoxicidade foi realizada utilizando-se o ensaio MTT, que avalia a metabolização de sais de tetrazólio por mitocôndrias de células viáveis, utilizando tamoxifeno como padrão.

De acordo com os dados obtidos, o ligante livre apresentou-se inativo contra as duas linhagens de células. Entretanto, o complexo de cobre(II) e o complexo de rênio(I) apresentaram boa citotoxicidade, sendo que, para a linhagem MDA-MB-231, os valores de IC₅₀ foram inferiores ao do padrão tamoxifeno (13,40 µM), de 8,61 µM para o complexo [Cu(acsbdc)₂] e 8,31 µM para o complexo [Re₂(acsbdc)₂]. Os autores atribuem a citotoxicidade dos complexos metálicos às mudanças nas propriedades físico-químicas dos compostos após a complexação. Quando o ligante é coordenado ao centro metálico, o peso molecular é duplicado, ocorre a variação da geometria e novas propriedades redox podem aparecer, especialmente para complexo de cobre.

Em um estudo publicado em 2016 por Takjoo e colaboradores²⁷, foi descrita a síntese e caracterização de um composto de paládio(II) derivado do 2-formilpiridina-S-alil-ditiocarbazato (Hfpsadc). O complexo foi caracterizado por difração de raios X de

monocristal, análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho e ultravioleta-visível, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , além de análise termogravimétrica e estudos teóricos.

Na Figura 1.4 está representada a estrutura cristalina e molecular do complexo $[\text{Pd}(\text{fpsadc})\text{Cl}]$. De acordo com os dados da análise de difração de raios X, o composto cristaliza no sistema cristalino triclinico e grupo espacial $\text{P}\bar{1}$, onde cada unidade assimétrica apresenta o átomo de paládio(II) coordenado ao ligante desprotonado de forma tridentada, através dos átomos de nitrogênio e enxofre, além de um íon cloreto. O número de coordenação para o átomo de paládio(II) é igual a quatro, com geometria quadrado planar distorcida.

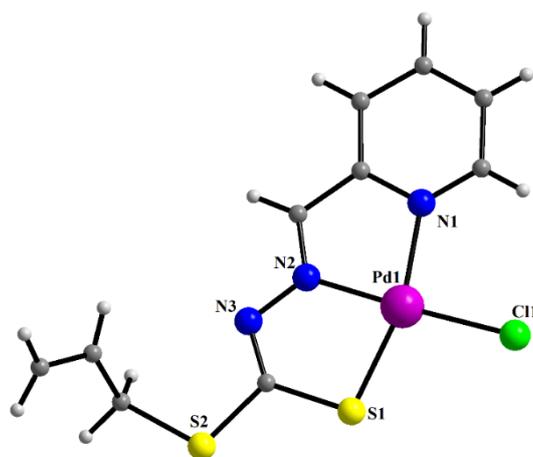


Figura 1.4. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo $[\text{Pd}(\text{fpsadc})\text{Cl}]$.

No mesmo trabalho, foi apresentado também um estudo de espectrometria de massas do composto de paládio(II). Os padrões de fragmentação da análise de espectrometria de massas ajudaram a confirmar a estrutura proposta pela difração de raios X, onde foram atribuídos: m/z 378 – Íon molecular $[\text{M}]^+$; m/z 41 – saída do grupo alila; m/z 338 – $[\text{M}]^+$ (depois da saída do grupo alila); m/z 78 – íon piridil; m/z 105 – PhCHN e m/z 28 – N_2^+ formado da decomposição do ligante.

No ano de 2017, um estudo de Mokhtaruddin e colaboradores²⁸ relata a caracterização de compostos de cobre(II) com algumas bases de Schiff, dentre eles um complexo derivado da 2-acetilpiridina-4-metil-S-2-metilbenzil-ditiocarbazato (Hapsmbdc), que foi sintetizado a partir da reação de um sal de sacarinato de cobre(II). A estrutura cristalina do complexo é representada na Figura 1.5.

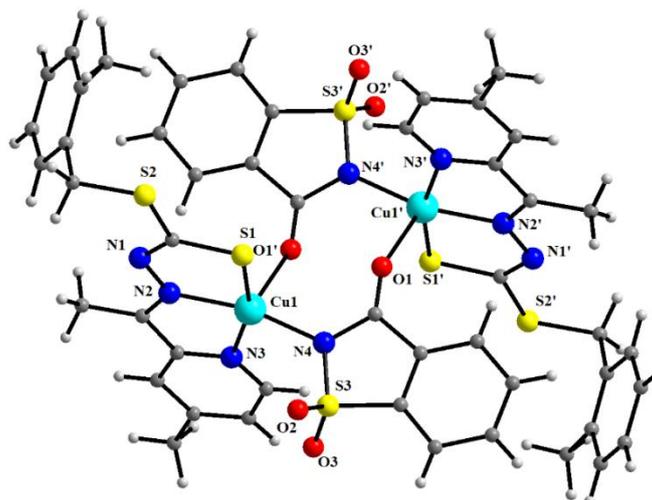


Figura 1.5. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo $[\text{Cu}(\text{sac})(\text{apsmbdc})]_2$.

Os dados da análise de difração de raios X de monocristal mostram que o complexo cristaliza no sistema cristalino triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$. É possível observar que os dois centros metálicos estão ligados ao ditiocarbazato pelos átomos de nitrogênio da piridina, enxofre da tionila e nitrogênio do grupo azometínico, além de se ligarem aos átomos de nitrogênio e oxigênio dos grupos sacarinos, em ponte. O átomo de cobre(II) tem número de coordenação cinco, com geometria de pirâmide de base quadrada distorcida.

Além da caracterização estrutural, foi realizado um estudo da atividade citotóxica das bases de Schiff e seus complexos metálicos. O ligante livre foi inativo contra as duas linhagens de células de câncer de mama testadas, MDA-MB-231 e MCF-7. Porém o complexo formado demonstrou atividade citotóxica contra ambas linhagens de células, sendo que os valores de IC_{50} ($3,81 \mu\text{M}$ e $3,60 \mu\text{M}$ para MDA-MB-231 e MCF-7, respectivamente) foram inferiores ao do controle positivo usado, Tamoxifeno ($13,46 \mu\text{M}$ e $4,04 \mu\text{M}$ para MDA-MB-231 e MCF-7, respectivamente).

Um estudo publicado por Takjoo et al.²⁹ no ano de 2018, teve por objetivo determinar as estruturas cristalinas do ligante livre e de compostos de cádmio(II) e cobre(II) derivados do 2-formilpiridina-S-alil-ditiocarbazato (Hfpsadc). Foi possível elucidar a estrutura cristalina pela técnica de difração de raios X de monocristal do ligante Hfpsadc (Figura 1.6), bem como, de dois complexos de cobre(II) e de um complexo de cádmio(II) (Figura 1.7).

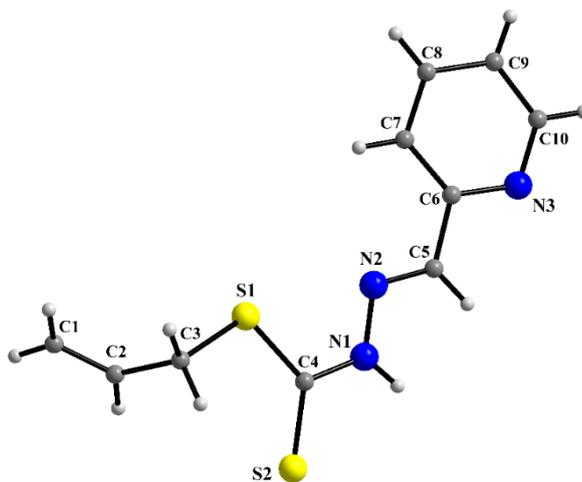


Figura 1.6. Representação estrutural do ligante 2-formilpiridina-S-alil-ditiocarbazato (Hfpsadc).

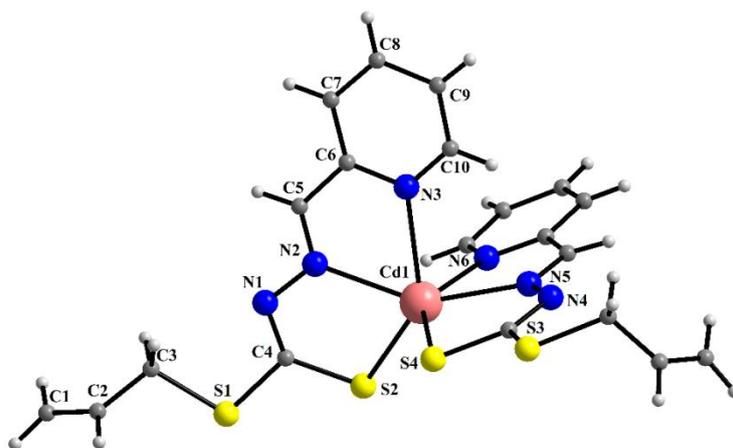


Figura 1.7. Representação estrutural do complexo [Cd(fpsadc)₂].

O ligante 2-formilpiridina-S-alil-ditiocarbazato (Hfpsadc) cristaliza no sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial $P2_12_12_1$. Também é possível observar que ele cristaliza na forma tautomérica tiona e isômero geométrico *E*, considerando que na dupla ligação N2-C5, os grupos de maior prioridade encontram-se em lados opostos.

O complexo [Cd(fpsadc)₂] cristaliza no sistema cristalino triclinico com grupo espacial $P\bar{1}$, com o átomo de cádmio coordenado de forma tridentada a duas moléculas desprotonadas do ligante, através dos três sítios de coordenação disponíveis, levando a um número de coordenação igual a seis e geometria octaédrica distorcida. A distorção fica evidente observando-se os ângulos de ligação de 138,04° entre N3-Cd-S2 e de 140,43° entre N6-Cd1-S4. Após a complexação também houve uma mudança da forma tautomérica do ligante de tiona para tiol, sendo possível se observar pelo encurtamento da ligação N1-C4 (que passa de 1,337 Å no ligante livre para 1,304 Å no complexo de

cádmio), indicando um maior caráter de dupla ligação e pelo alongamento da ligação C4-S2 (que passa de 1,660 Å no ligante livre para 1,719 Å no complexo de cádmio), indicando um maior caráter de ligação simples. O isômero geométrico no complexo continua sendo o *E*, já que não houve mudança na posição dos grupos de prioridade com relação à dupla ligação N2-C5.

1.2. A Química dos Complexos de Zinco

O zinco é um excelente ácido de Lewis e um elemento essencial para muitas das funções celulares. A química de coordenação do zinco em proteínas e peptídeos envolve átomos doadores de elétrons como N, O e S das cadeias laterais de aminoácidos de histidinas, aspartatos ou cisteínas, gerando diferentes números de coordenação e geometrias.⁵ Devido à facilidade do zinco(II) em se coordenar a ligantes bioativos, há um grande interesse em estudar complexos que envolvam esse metal, de modo a desenvolver complexos modelo que possam posteriormente ser utilizados no tratamento de diferentes doenças.^{5,6}

No ano de 2012, Li e colaboradores³⁰ apresentaram um estudo biológico de alguns compostos derivados do 2-benzoilpiridina-S-metil-ditiocarbazato (Hbpsmdc) e 2-benzoilpiridina-S-fenil-ditiocarbazato (Hbpspdc), contra microorganismos e também frente a linhagem celular de leucemia K562. Neste trabalho, foi possível elucidar a estrutura cristalina de dois complexos de zinco(II) pela técnica de difração de raios X de monocristal. O primeiro, tem sua estrutura representada na Figura 1.8.

É possível observar que no dímero centro-simétrico $[\text{Zn}(\text{bpsmdc})(\mu\text{-ClO}_4)]_2$, cada átomo de zinco(II) se coordena ao ditiocarbazato Hbpsmdc na forma desprotonada pelos três sítios básicos disponíveis, além de se ligarem a quatro átomos de oxigênio do grupo perclorato, em ponte. O número de coordenação para o centro metálico é igual a 7, levando a uma geometria de bipirâmide pentagonal. Os dados de difração de raios X mostraram que esse composto cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$, com duas unidades assimétricas por cela unitária.

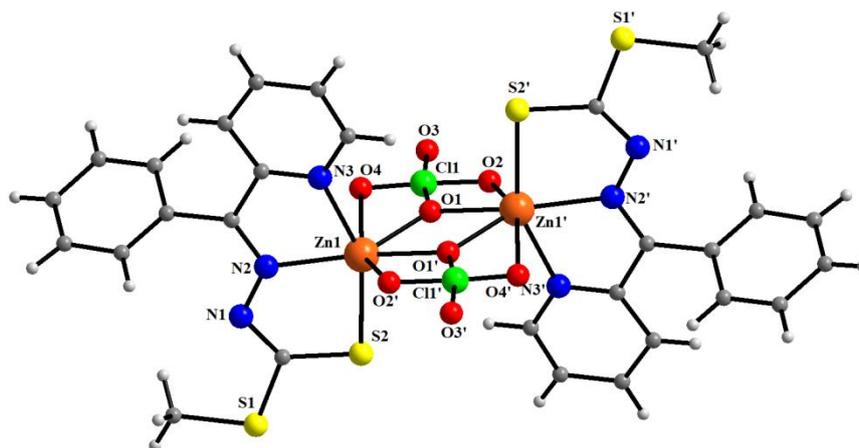


Figura 1.8. Representação estrutural do complexo $[Zn(bpsmdc)(\mu-ClO_4)_2]$.

O segundo complexo de zinco(II) estudado é mononuclear e tem sua estrutura cristalina e molecular representada na Figura 1.9. Observa-se que o átomo de zinco(II) se coordena a duas moléculas desprotonadas do ligante Hbpspdc através dos átomos de nitrogênio da piridina e do grupo azometínico e enxofre da tionila, levando a uma geometria octaédrica distorcida. Este complexo também cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$, com quatro unidades assimétricas por cela unitária.

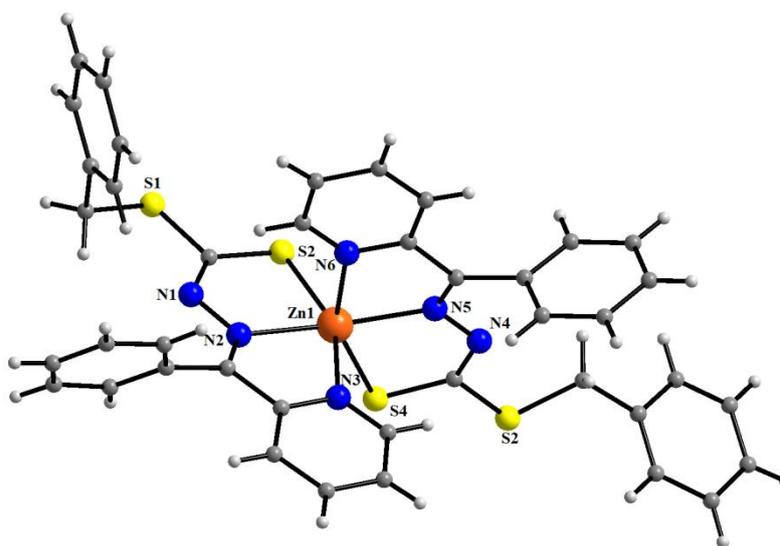


Figura 1.9. Representação estrutural do complexo $[Zn(bpspdc)_2]$.

A atividade antimicrobiana dos ditiocarbazatos livres e dos complexos foi testada frente a bactérias e fungos. Com base na concentração inibitória mínima, os compostos

sintetizados mostraram graus variados de inibição contra diferentes microorganismos. Em geral, a atividade inibitória contra bactérias Gram-positivas foi maior que contra Gram-negativas. A comparação da atividade antimicrobiana dos ligantes livres indica que o 2-benzoilpiridina-S-metil-ditiocarbazato (Hbpsmdc) é mais potente que o 2-benzoilpiridina-S-fenil-ditiocarbazato (Hbpspdc) para os microorganismos testados, o que demonstra que os fatores que regulam as atividades antimicrobianas dependem fortemente de seus substituintes. Ao mesmo tempo, é claramente observado que a complexação afetou as propriedades dos compostos, no sentido da diminuição de suas atividades antimicrobianas.

Foi também testada a capacidade dos compostos para inibir o crescimento de células tumorais de leucemia. Para explorar a toxicidade desses compostos, seu efeito sobre a linha celular QSG7701 normal também é descrita. A comparação da atividade citotóxica dos ligantes livres e seus complexos metálicos estão apresentadas, através dos valores de IC_{50} , no gráfico de barras da Figura 1.10.

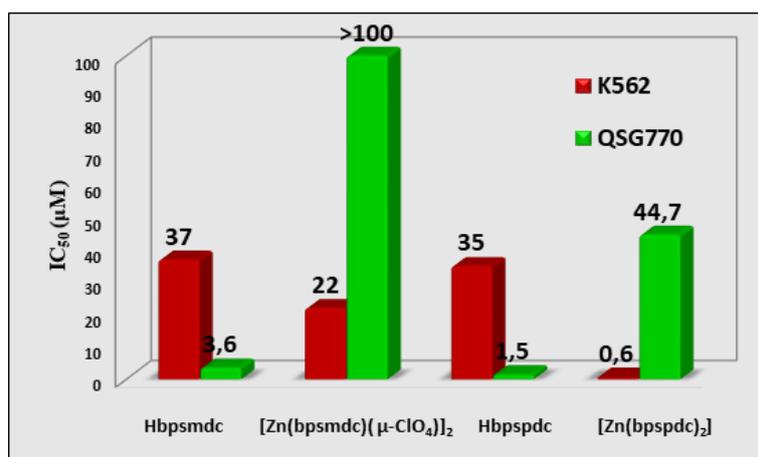


Figura 1.10. Gráfico das atividades citotóxicas dos ligantes livres e dos complexos adaptado de Li et al.³⁰

Os resultados indicam que o ligante Hbpspdc mostra um valor de IC_{50} ligeiramente inferior (35 μ M) ao do ligante Hbpsmdc (37 μ M). O complexo mononuclear [Zn(bpspdc)₂] (IC_{50} = 0,6 μ M), mostra atividade notavelmente maior que o dímero [Zn(bpsmdc)(µ-ClO₄)₂] (IC_{50} = 22 μ M). É possível notar também que com a complexação houve um aumento da atividade biológica frente às células tumorais. E os valores de IC_{50} dos complexos de zinco(II) são muito maiores para a linhagem celular normal QSG770 do que para a linhagem celular leucêmica K562, indicando que ambos têm boa seletividade para as células tumorais.

Um outro estudo foi publicado por Nanjundan e colaboradores³¹ no ano de 2017 e teve como objetivo a síntese e estudo biológico de complexos metálicos derivados do 2-butil-S-alil-ditiocarbazato (Hbsadc). Foi possível elucidar a estrutura cristalina de um complexo de zinco(II), que está representado na Figura 1.11. Os dados da análise de raios X mostram que o complexo cristalizou no sistema cristalino triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$. O átomo de zinco(II) se coordenou a duas moléculas ligante de forma bidentada pelos átomos de nitrogênio e enxofre, levando a número de coordenação igual a quatro e geometria tetraédrica distorcida.

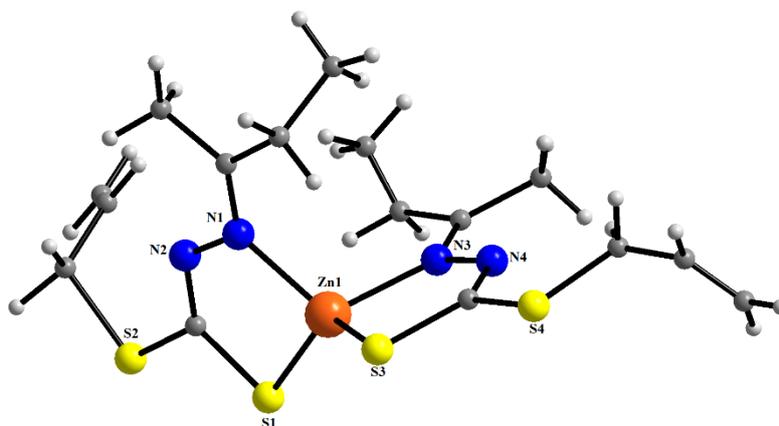


Figura 1.11. Representação estrutural do complexo $[Zn(bsadc)_2]$.

No estudo de citotoxicidade *in vitro*, foi avaliado o potencial dos complexos metálicos frente a linhagem celular de câncer cervical humano (HeLa) e também frente a uma linhagem celular normal (Vero). Os resultados mostraram que o complexo de zinco(II) foi ativo contra as células cancerígenas, sendo que seu valor de IC_{50} foi de 45,32 μM , sendo menos tóxico para células normais (IC_{50} igual a 72,75 μM).

1.3 A Química dos Complexos de Níquel

O níquel exerce um papel importante em muitas enzimas bacterianas, em especial nas hidrogenases, e é encontrado também nas plantas, estando presente no sítio ativo da urease, que é um enzima que catalisa a hidrólise da ureia em dióxido de carbono e amônia.⁵ Os complexos de níquel com bases de Schiff também estão sendo estudados com relação a sua caracterização estrutural e investigação de suas possíveis atividades biológicas antibacterianas e antitumorais.

Como exemplo, pode ser citado o trabalho de Takjoo et al.³² de 2011, que apresenta um estudo de caracterização estrutural de complexos de níquel(II), manganês(II) e cobalto(II) derivados do ligante 2-formilpiridina-S-alil-ditiocarbazato (Hfpsadc).

A estrutura cristalina do complexo de níquel está representada na Figura 1.12 e é possível observar que o poliedro de coordenação é octaédrico, com o átomo de níquel(II) coordenado a duas moléculas desprotonadas do ligante pelos três sítios de coordenação disponíveis. Os dados de difração de raios X mostram que o complexo cristaliza no sistema cristalino monoclinico $P2_1/c$ com quatro unidades assimétricas por cela unitária.

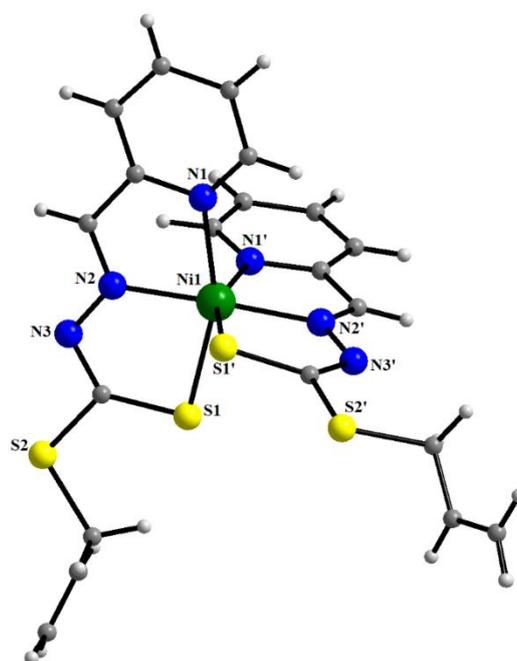


Figura 1.12. Representação estrutural do complexo $[Ni(fpsadc)_2]$.

Em 2014, um outro estudo foi publicado por Islam e colaboradores³³ que descreve a síntese e avaliação da atividade anti-inflamatória e analgésica de dois complexos de níquel(II) e de cobre(II) derivados do 3-hidroxiacetofenona-S-benzil-ditiocarbazato ($H_2hafbdc$). O complexo de níquel(II) teve sua estrutura elucidada pela técnica de difração de raios X de monocristal e está apresentado na Figura 1.13. O composto cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $C2/c$. É possível observar que o átomo de níquel(II) se coordena a duas moléculas desprotonadas do ligante, pelos átomos de nitrogênio do grupo azometínico e enxofre da tionila, com número de coordenação quatro e geometria quadrado planar distorcida.

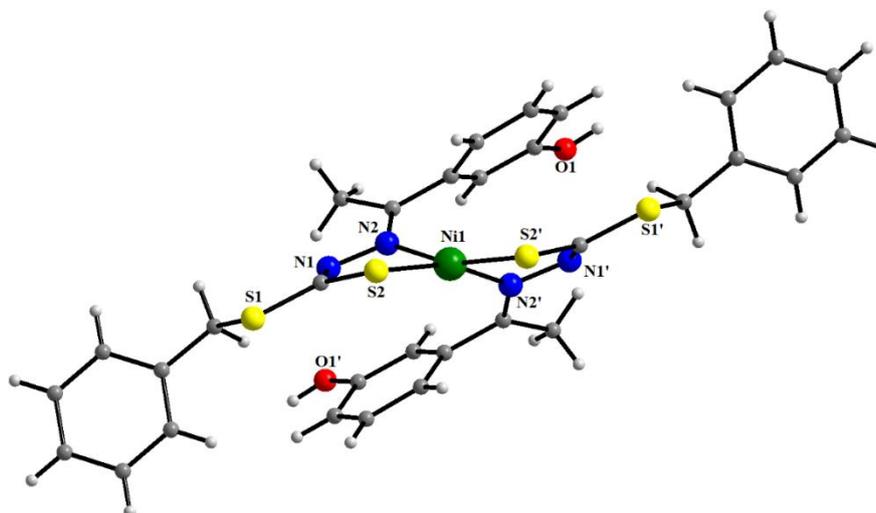


Figura 1.13. Representação estrutural do complexo $[\text{Ni}(\text{hafbdc})_2]$.

A atividade antiinflamatória foi estudada pelo teste do edema da pata, induzido por carragenina, em ratos. A resposta inflamatória induzida pela carragenina é caracterizada por uma resposta bifásica, com a formação de edema resultante da rápida produção de vários mediadores inflamatórios. A fase inicial (60-90 minutos) é atribuída a uma liberação de histamina e serotonina, enquanto a fase tardia (4-6 horas) é devido a super produção de prostaglandina. Uma dose de 10 mg/kg de peso corporal dos ligantes e complexos foram administrados aos ratos, 1 h antes da injeção de carragenina. A indometacina foi utilizada como medicamento padrão para comparação. Os volumes da pata foram medidos 1, 2, 3 e 4 h após a injeção de carragenina e os dados indicam que tanto o ligante quanto os complexos inibem significativamente o edema da pata, principalmente na fase tardia. Os resultados são comparáveis aos do padrão.

Para o estudo da atividade analgésica, foi utilizado o teste de retirada da cauda (Tail-Flick), que consiste em colocar os camundongos em um aparelho que possui um aparato que contém uma fonte térmica luminosa e um suporte para encaixe da cauda. No mesmo momento em que a cauda é colocada no aparato, a fonte térmica é acionada e um cronômetro é disparado, sendo que o tempo até a retirada da cauda (período de latência) é utilizado como determinação do índice de nocicepção/analgesia. A latência da resposta de retirada da cauda foi determinada 0, 30, 60 e 90 min após a administração do ligante e complexos e os resultados mostraram que os compostos exibiram atividade analgésica moderada em comparação com o fármaco padrão (diclofenaco sódico), e também mostra uma maior atividade dos complexos em relação ao ligante livre.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Visando a caracterização química e estrutural de compostos com potenciais aplicações na área da bioinorgânica, o presente trabalho teve como objetivo principal a obtenção e elucidação estrutural de novos ditiocarbazatos e seus complexos metálicos.

Para atender tal finalidade, foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos:

- I. Sintetizar novos ditiocarbazatos derivados da 2-acetilpiridina;
- II. Sintetizar complexos de zinco(II) e níquel(II) inéditos através de reações de sais desses metais com os ditiocarbazatos em diferentes condições reacionais;
- III. Elucidar as estruturas cristalinas e moleculares dos compostos cristalinos obtidos por meio da difração de raios X de monocristal;
- IV. Realizar a caracterização de todos os produtos obtidos por meio de técnicas como: análise elementar (CHN), espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FT-IR), espectroscopia de absorção na região do ultravioleta visível (UV-Vis), espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear de ^1H e de carbono ^{13}C .
- V. Realizar testes biológicos dos ditiocarbazatos e complexos formados frente a células de câncer.

3. PARTE
EXPERIMENTAL

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Materiais e Métodos

3.1.1. Solventes e Reagentes

A lista a seguir corresponde aos solventes e reagentes utilizados nas sínteses e caracterizações de todos os compostos. Eles foram obtidos comercialmente através das empresas Vetec e Sigma-Aldrich.

- 2-acetilpiridina (98%)
- Acetato de níquel
- Acetato de zinco
- Brometo de 4-bromobenzil (98%)
- Brometo de 4-nitrobenzil (99%)
- Brometo de alila (97%)
- Dissulfeto de carbono (99,5%)
- Brometo de potássio
- Hidrazina monohidratada (98%)
- Hidróxido de potássio (85%)
- Acetonitrila (P.A.)
- Alcool etílico (95%)
- Álcool metílico (P.A.)
- Clorofórimo (P.A.)
- Dimetilformamida (P.A.)
- Dimetilsulfoxido deuterado (99%)
- Acetanilida
- Tetrametilsilano

3.1.2. Ponto de fusão (p.f.)

O ponto de fusão de todos os ditiocarbazatos e complexos foram medidos com o equipamento digital MQAPF-302, da marca Micro Química.

3.1.3. Análise Elementar (CHN)

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram obtidos através de um equipamento Perkin Elmer/ Series II 2400 analyser e que tem por padrão a acetanilida.

3.1.4. Difração de Raios X de Monocristal

O equipamento utilizado na técnica de difração de raios X foi um difratômetro SMART APEX II CCD (Charge Coupled Device Detector Bruker) com monocromador de grafite que possui fonte de radiação de molibdênio Mo-K α (0,71073 Å) e temperatura de aproximadamente 296 K.

Todas as estruturas foram solucionadas através da opção de refinamento SHELXS-97 e finalizadas a partir da opção SHELXL-97 em um programa Bruker APEX II ou no programa WingX.³⁴⁻³⁶

Todas as imagens das estruturas cristalinas dos complexos e as representações de suas celas unitárias foram geradas nos programas ORTEP-3, DIAMOND e POV-RAY.^{37,38}

Na Tabela 3.1 se encontram as informações da coleta de dados e refinamento das estruturas cristalinas e moleculares analisadas por difração de raios X de monocristal.

Tabela 3.1. Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas dos complexos $[\text{Zn}(\text{L}^1)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_2]$ (1), $[\text{Zn}(\text{L}^2)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_2]$ (2), $[\text{Zn}(\text{L}^3)_2]$ (3) e $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$ (5)

Composto	$[\text{Zn}(\text{L}^1)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_2]$ (1)	$[\text{Zn}(\text{L}^2)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_2]$ (2)	$[\text{Zn}(\text{L}^3)_2]$ (3)	$[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$ (5)
Fórmula molecular	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2\text{Zn}$	$\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_4\text{Zn}_2$	$\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_4\text{Zn}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_3\text{Ni}_{0,50}\text{S}_2$
Massa molecular (g.mol⁻¹)	374,77	1007,46	756,20	408,67
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	$P 2_1/c$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$P 2/n$
Parâmetros da cela				
a (Å)	10,321(3)	9,247(4)	8,099(3)	9,336(5)
b (Å)	10,220(3)	13,945(5)	13,993(5)	14,958(6)
c (Å)	15,627(4)	16,495(6)	15,009(6)	11,946(5)
α (°)	90	84,933(2)	97,760(3)	90
β (°)	106,774(2)	82,256(2)	95,587(2)	91,079(3)
γ (°)	90	76,856(2)	102,765(2)	90
V (Å³)	1578,14(8)	2048,74(14)	1629,53(11)	1667,96(13)
Z	4	2	2	4
Densidade (mg.cm⁻³)	1,577	1,633	1,541	1,627
Coefficiente linear de absorção μ (mm⁻¹)	1,827	3,369	1,060	3,259
Região de varredura angular θ (°)	2,06 - 26,36	1,25 - 26,43	1,38 - 27,59	1,36 - 26,45
Índices de varredura h, k, l	$-11 \leq h \leq 12$ $-11 \leq k \leq 12$ $-19 \leq l \leq 19$	$-11 \leq h \leq 11$ $-17 \leq k \leq 17$ $-20 \leq l \leq 20$	$-10 \leq h \leq 10$ $-18 \leq k \leq 18$ $-19 \leq l \leq 18$	$-11 \leq h \leq 11$ $-13 \leq k \leq 18$ $-14 \leq l \leq 14$
Número de reflexões				
Coletadas	14079	34416	29782	15137
Independentes	3224	8367	7474	3443
Completeness (%)	100	99,1	98,7	99,9

Método de solução da estrutura	Direto	Direto	Direto	Direto
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²			
Programa de refinamento	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
Número de parâmetros	192	513	237	196
Correção de absorção	Multi-scan T _{mín} = 0,626 T _{máx} = 0,804	Multi-scan T _{mín} = 0,229 T _{máx} = 0,734	Multi-scan T _{mín} = 0,638 T _{máx} = 0,922	Multi-scan T _{mín} = 0,469 T _{máx} = 0,804
F(000)	768	1008	776	820
Qualidade de ajuste (F2)	1,034	1,063	1,044	1,039
Índices de discordância finais	R1 = 0,033, wR2 = 0,067	R1 = 0,057, wR2 = 0,179	R1 = 0,042, wR2 = 0,087	R1 = 0,050, wR2 = 0,104
Densidade eletrônica residual (e.Å⁻³)	0,330 e -0,268	1,636 e -1,034	0,338 e -0,393	0,757 e 0,769

3.1.5. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro FT-IR Varian 640. As amostras foram analisadas na forma de pastilhas sólidas contendo a proporção de 1,0 mg de composto para 100,0 mg de KBr. Os espectros foram obtidos na faixa de 4000 a 400 cm⁻¹.

3.1.6. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ¹H) e de Carbono (RMN de ¹³C)

Os equipamentos utilizados na obtenção dos espectros foram: espectrômetro BRUKER Avance III HD 14T (para obtenção dos espectros dos complexos de zinco) e espectrômetro VARIAN Mercury Plus 300 7T (para obtenção dos espectros dos ditiocarbazatos). Todas as análises foram feitas utilizando como solvente o DMSO-d₆ e como referência interna o tetrametilsilano – TMS.

3.1.7. Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta-visível (UV-Vis)

O equipamento utilizado na obtenção dos espectros foi o Espectrofotômetro VARIAN Cary 5000. As análises foram feitas em três solventes diferentes: metanol (MeOH), acetonitrila (MeCN) e dimetilformamida (DMF).

3.1.8. Espectrometria de massas

Os espectros de massas ESI-MS e ESI-MSMS foram obtidos no modo positivo com soluções de concentração 50 μ M (Metanol/Dimetilformamida, proporção 99/1 %) em meio ácido (ácido acético 0,1%) e o equipamento usado foi o espectrômetro AB Sciex TripleTOF 5600+. Os valores da voltagem e temperatura da fonte foram de 5500 V e 200 °C, respectivamente.

3.1.9. Análise biológica

O estudo biológico de todos os compostos foi feito em colaboração com o professor Dr. Diêgo Madureira de Oliveira e seus alunos Daniel da Silva Arcanjo e Guilherme Guimarães da Silva do Laboratório de Câncer da FCE-UnB.

Neste estudo foi investigada a atividade citotóxica *in vitro* dos compostos frente à linhagem de adenocarcinoma mamário MDA-MB-231. As células tumorais foram cultivadas em placas plásticas de 10 cm de diâmetro a 37 °C e em meios de cultura adequados suplementados com 10 % (v/v) de soro fetal bovino (SFB), penicilina (100 UI/mL) e estreptomicina (100 μ g/mL), em atmosfera úmida com 5% de CO₂.

A viabilidade celular foi mensurada através do método de redução do MTT. Esse teste é baseado na capacidade que células viáveis têm de metabolizar o brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2, 5-difenil-2H-tetrazólio (MTT), que tem coloração amarela, através das suas desidrogenases mitocondriais, formando o produto formazan, de coloração púrpura, quando metabolizado.³⁹ Para isso, as células foram plaqueadas a uma densidade de 10.000 células/poço (foram usadas placas de 96 poços) e então submetidas aos tratamentos de interesse (concentrações diferentes dos ligantes e complexos testados com concentrações variando de 0 a 6 μ M) pelo período de 72h. Em seguida o meio de cultura foi trocado pela solução de MTT e após duas horas de incubação, as células foram lisadas para quantificação por espectrofotometria, em um comprimento de onda de 595 nm.

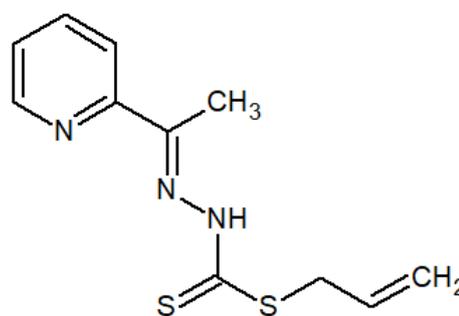
Todos os dados gerados receberam tratamento estatístico adequado, sendo expressos como mediana e amplitude a fim de permitir comparações. A escolha dos testes estatísticos empregados foi feita de acordo com a distribuição dos dados em um histograma de frequência. Como o número amostral não foi superior a 20 em nenhum dos testes, a distribuição foi considerada normal se satisfizesse as seguintes condições: apresentar assimetria no intervalo entre -1 e +1 e curtose no intervalo entre -2 e +2. Os testes utilizados na análise foram o paramétrico ANOVA (pós teste de Dunnet) e o não

paramétrico Kruskal Wallis (pós teste de Dunn), com auxílio do software Graph Pad Prisma®. Regressões não lineares, como a utilizada para cálculo de IC₅₀, foram feitas utilizando-se modelos de equação logarítmica da biblioteca do programa. Os valores de p adotados como estatisticamente significantes nas análises foram aqueles inferiores a 0,05.

3.2. Síntese dos Agentes Complexantes

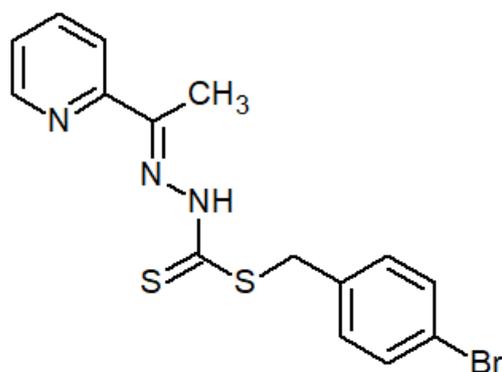
3.2.1. Síntese do ligante 2-acetilpiridina-S-alil-ditiocarbazato (HL¹)

Para a síntese de 3 mmols do agente complexante 2-acetilpiridina-S-alil-ditiocarbazato (HL¹), em um banho de gelo e sob agitação, solubilizou-se 198 mg de hidróxido de potássio em 30 mL de etanol. Em seguida, adicionou-se 0,15 mL de hidrazina monohidratada. Após 40 minutos, acrescentou-se 0,18 mL de dissulfeto de carbono, gota a gota, na solução. Passados 60 minutos, adicionou-se 0,26 mL de brometo de alila. E então 60 minutos depois, 0,34 mL da 2-acetilpiridina foram adicionados para a reação de condensação. Sendo que a etapa de condensação foi feita em banho de óleo, a 150 °C. Obteve-se um sólido de coloração amarela que foi filtrado da solução mãe. Rendimento: 81%. Ponto de Fusão: 113 °C. Análise Elementar (%): C 52,56; H 5,21; N 16,72 (valores teóricos), C 51,46; H 4,75; N 16,28. (valores experimentais).



3.2.2. Síntese do ligante 2-acetilpiridina-S-p-bromobenzil-ditiocarbazato (HL²)

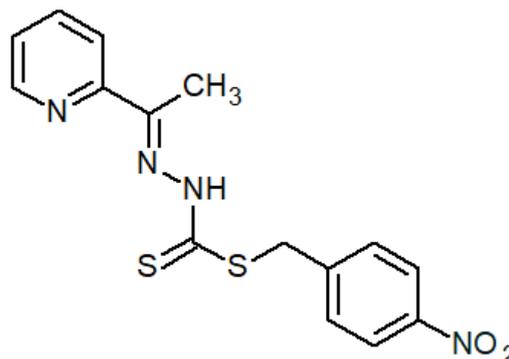
Para a síntese de 3 mmols do agente complexante 2-acetilpiridina-S-p-bromo-benzil-ditiocarbazato (HL²), foram feitas as mesmas etapas da síntese do ligante HL¹ com uma variação na quarta etapa, onde ao invés de se adicionar o brometo de alila, foram adicionados 750 mg do brometo de 4-bromobenzil dissolvidos em 10 mL de etanol. Obteve-se um sólido de coloração amarela que foi filtrado da solução mãe. Rendimento: 85%.



Ponto de fusão: 149 °C. Análise Elementar (%): C 47,37; H 3,71; N 11,05 (valores teóricos), C 46,10; H 3,21; N 10,06 (valores experimentais).

3.2.3. Síntese do ligante 2-acetilpiridina-S-p-nitrobenzil-ditiocarbazato (HL³)

Para a síntese de 3 mmols do agente complexante 2-acetilpiridina-S-p-nitrobenzil-ditiocarbazato (HL³), também foram feitas as mesmas etapas da síntese do ligante HL¹ com uma variação na quarta etapa, onde ao invés de se adicionar o brometo de alila, foram adicionados 648 mg do brometo de 4-nitrobenzil dissolvidos em 10 mL de etanol. Obteve-se um sólido de coloração amarela que foi filtrado da solução mãe. Rendimento: 79%.



Ponto de Fusão: 135°C. Análise Elementar (%): C 52,01; H 4,07; N 16,17 (valores teóricos), C 51,20; H 3,66; N 15,77 (valores experimentais).

3.3. Síntese dos Complexos de Zinco(II)

3.3.1. Síntese do composto bis(μ-acetato)bis(2-acetilpiridina-S-alil-ditiocarbazato)-zinco(II) - [Zn(L¹)(μ-CH₃COO)]₂ (1)

O complexo [Zn(L¹)(μ-CH₃COO)]₂ foi sintetizado a partir da reação de 25,1 mg (0,1 mmol) do agente complexante HL¹ solubilizado em 5 mL de clorofórmio com 18,3 mg (0,1 mmol) de Zn(CH₃COO)₂ solubilizado em 5 mL de metanol. A solução permaneceu em agitação e refluxo durante 2 h. O produto cristalino foi obtido e filtrado da solução mãe após a evaporação lenta da mistura de solventes. Coloração dos cristais: amarela. Rendimento: 56 %. Ponto de Fusão: 198 °C. Análise Elementar (%): C 41,66; H 4,03; N 11,21 (valores teóricos), C 41,15; H 3,77; N 11,13 (valores experimentais).

3.3.2. Síntese do composto bis(μ-acetato)bis(2-acetilpiridina-S-p-bromobenzil-ditiocarbazato)zinco(II) - [Zn(L²)(μ-CH₃COO)]₂ (2)

O complexo [Zn(L²)(μ-CH₃COO)]₂ foi sintetizado de forma semelhante ao [Zn(L¹)(μ-CH₃COO)]₂, porém utilizou-se 38,0 mg (0,1 mmol) do agente complexante HL². O produto cristalino também foi obtido da solução mãe e filtrado após a evaporação lenta

da mistura de solventes. Coloração dos cristais: amarela. Rendimento: 58%. Ponto de Fusão: 203 °C. Análise Elementar (%): C 40,53; H 3,20; N 8,34 (valores teóricos), C 40,04; H 2,95; N 7,89 (valores experimentais).

3.3.3. Síntese do Composto bis(2-acetilpiridina-S-p-nitrobenzil-ditiocarbazato)-zinco(II) – [Zn(L³)₂] (3)

O complexo [Zn(L₃)₂] também foi sintetizado de forma semelhante ao [Zn(L¹)(μ-CH₃COO)]₂, porém utilizou-se 34,6 mg (0,1 mmol) do agente complexante HL³. O produto cristalino foi obtido após recristalização do precipitado obtido da solução mãe, em 2 mL de dimetilformamida. Coloração dos cristais: amarela. Rendimento: 52%. Ponto de Fusão: 220 °C. Análise Elementar (%): C 47,74; H 3,48; N 14,86 (valores teóricos), C 46,57; H 3,40; N 14,45 (valores experimentais).

3.4 Síntese dos complexos de níquel(II)

3.4.1. Síntese do Composto bis(2-acetilpiridina-S-alil-ditiocarbazato)níquel(II) – [Ni(L¹)₂] (4)

O complexo [Ni(L¹)₂] foi sintetizado a partir da reação de 25,1 mg (0,1 mmol) do agente complexante HL¹ solubilizado em 5 mL de metanol com 24,8 mg (0,1 mmol) de Ni(CH₃COO)₂ também solubilizado em 5 mL de metanol. A solução permaneceu em agitação durante 30 min em temperatura ambiente. Houve formação de precipitado no balão de reação, que foi filtrado e recristalizado em 3 mL de dimetilformamida. O produto foi obtido da recristalização após a evaporação lenta do solvente. Coloração: marrom. Rendimento: 60%. Ponto de Fusão: 237 °C. Análise Elementar (%): C 47,31; H 4,33; N 15,06 (valores teóricos), C 46,87; H 4,28; N 14,92 (valores experimentais).

3.4.2. Síntese do Composto bis(2-acetilpiridina-S-p-bromobenzil-ditiocarbazato)-níquel(II) – [Ni(L²)₂] (5)

O complexo [Ni(L²)₂] foi sintetizado de forma semelhante ao [Ni(L¹)₂], porém utilizou-se 38,0 mg (0,1 mmol) do agente complexante HL². O produto obtido no balão de reação foi filtrado e recristalizado em 3 mL de dimetilformamida. Coloração dos cristais: marrom. Rendimento: 66%. Ponto de Fusão: 240 °C. Análise Elementar (%): C

48,98; H 3,57; N 11,43 (valores teóricos), C 47,79; H 3,08; N 11,13 (valores experimentais).

3.4.3. Síntese do Composto bis(2-acetilpiridina-S-p-nitrobenzil-ditiocarbazato)-níquel(II) – [Ni(L³)₂] (6)

O complexo [Ni(L³)₂] foi sintetizado de forma semelhante ao [Ni(L¹)₂], porém utilizou-se 38,0 mg (0,1 mmol) do agente complexante HL³. O produto obtido no balão de reação foi filtrado e recristalizado em 3 mL de dimetilformamida. Coloração: marrom. Rendimento: 66%. Ponto de Fusão: 240 °C. Análise Elementar (%): C 48,13; H 3,50; N 14,98 (valores teóricos), C 47,59; H 3,24; N 14,77 (valores experimentais).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo são apresentados os resultados referentes à síntese e à caracterização de três novos ditiocarbazatos (2-acetilpiridina-S-alil-ditiocarbazato - HL¹; 2-acetilpiridina-S-p-bromobenzil-ditiocarbazato - HL² e 2-acetilpiridina-S-p-nitrobenzil-ditiocarbazato - HL³) e seis complexos metálicos com estes agentes complexantes, sendo três complexos de zinco(II): [Zn(L¹)(μ-CH₃COO)]₂ (1), [Zn(L²)(μ-CH₃COO)]₂ (2) e [Zn(L³)₂] (3) e três complexos de níquel(II): [Ni(L¹)₂] (4), [Ni(L²)₂] (5) e [Ni(L³)₂] (6). Quatro desses complexos tiveram suas estruturas elucidadas pela análise de difração de raios X de monocristal. Os compostos foram caracterizados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta-visível, análise elementar, espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear de ¹³C e ¹H. O esquema geral de obtenção dos ligantes e dos complexos está representado na Figura 4.1. Os agentes complexantes foram sintetizados em etanol, os complexos (2) e (3) em uma mistura metanol/clorofórmio e os complexos (1) e (4)-(6), em metanol.

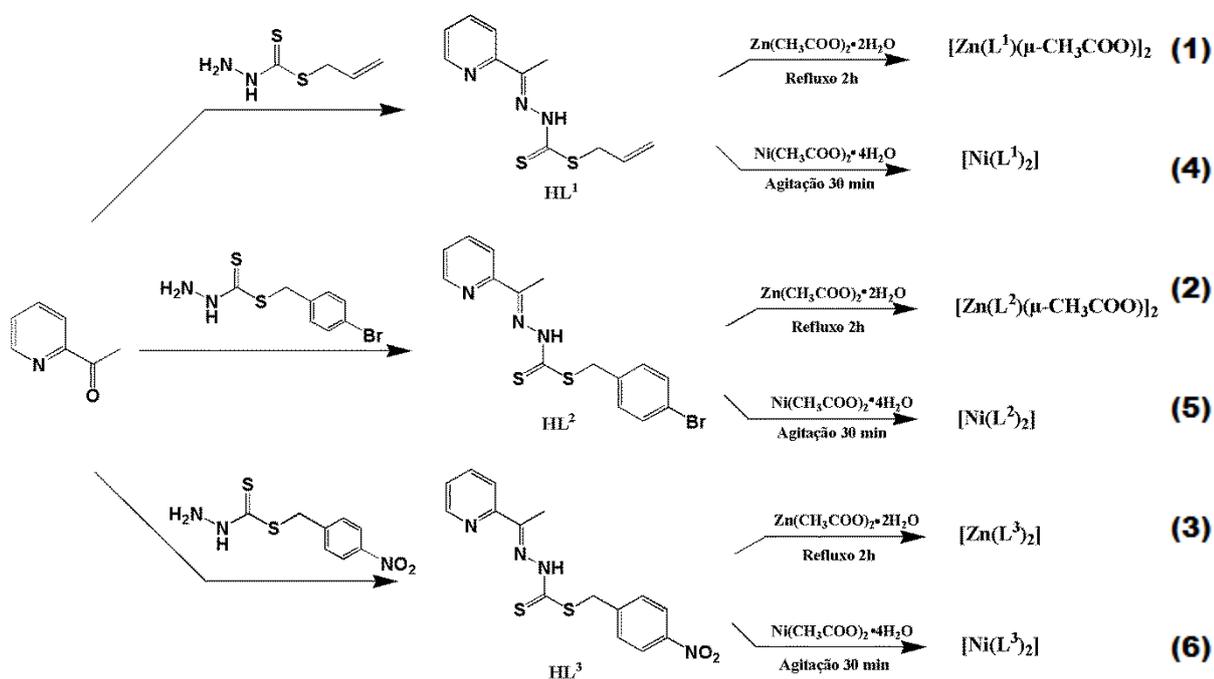


Figura 14.1. Esquema de obtenção dos ligantes e complexos de zinco(II) e níquel(II).

4.1. Análise por difração de raios X de monocristal

4.1.1. Caracterização química e estrutural do complexo bis(μ -acetato)bis(2-acetilpiridina-S-alil-ditiocarbazato)-zinco(II) - $[\text{Zn}(\text{L}^1)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})]_2$ (1)

O complexo $[\text{Zn}(\text{L}^1)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})]_2$ (1) é um dímero simétrico derivado do ligante HL^1 , cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $\text{P2}_1/\text{c}$ (número 14 da *International Tables for Crystallography*)⁴⁰ com simetria de Laue $2/m$. A projeção ORTEP deste complexo está ilustrada na Figura 4.2 com a numeração de todos os átomos não-hidrogenóides.

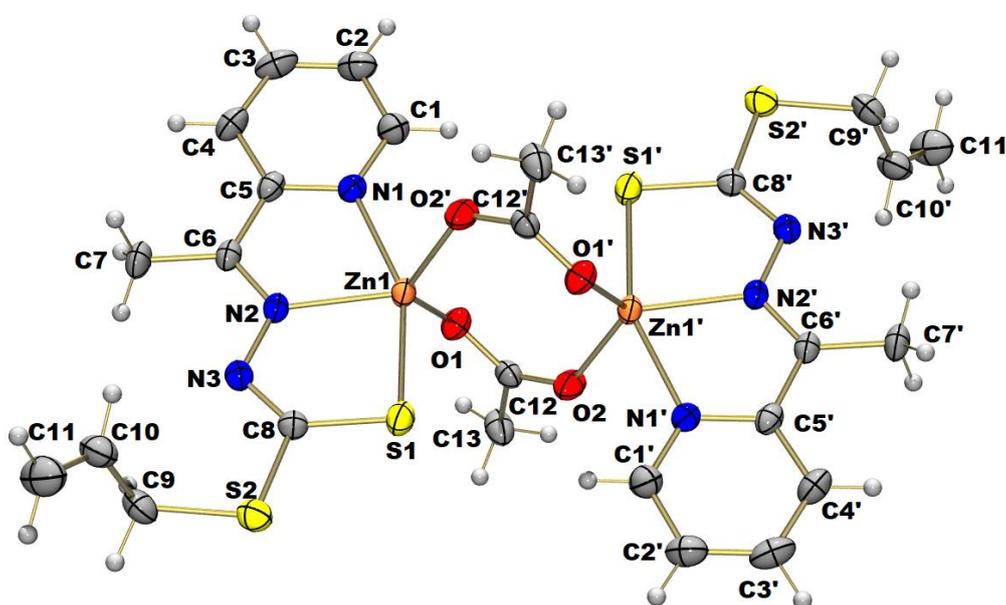


Figura 4.2. Representação ORTEP do complexo (1) com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%. Operador de Simetria (') = $-x+1, -y+1, -z+2$.

Pela representação é possível notar que, em cada unidade assimétrica, o átomo de zinco(II) se coordena ao ligante desprotonado de forma tridentada pelos átomos de nitrogênio da piridina, nitrogênio azometínico e enxofre da tiocetona, além de se ligar aos átomos de oxigênio dos grupos acetato em ponte. O número de coordenação é igual a 5 e a geometria é de bipirâmide trigonal distorcida.

Para prever a geometria do poliedro de coordenação foi utilizado o parâmetro de Addison (τ)⁴¹, definido como: $|\beta - \alpha|/60$, onde β e α são os valores dos maiores ângulos de ligação do poliedro de coordenação. Quanto mais próximo de zero é o valor de τ , a geometria do complexo é mais próxima de uma pirâmide de base quadrada, enquanto um valor de τ próximo de um indica uma geometria bipirâmide trigonal.

A Tabela 4.1 apresenta ângulos e comprimentos de ligação selecionados para o complexo (1). Sendo os maiores ângulos N1-Zn1-S1 155,47(7)° e O2'-Zn1-N2 120,19(8)°, o parâmetro de Addison calculado para o composto foi igual a 0,588, o que indica uma geometria bipirâmide trigonal distorcida para o complexo (1).

Tabela 4.1. Comprimento e ângulos de ligações selecionados para o composto (1). O valor entre parênteses corresponde ao desvio padrão.

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Zn1-N1	2,173(2)	O2'-Zn1-O1	118,86(8)
Zn1-N2	2,103(2)	O1-Zn1-N2	117,49(8)
Zn1-S1	2,397(8)	O1-Zn1-N1	90,43(8)
Zn1-O1	1,996(19)	O2'-Zn1-S1	103,88(6)
Zn1-O2'	1,985(19)	N2-Zn1-S1	80,89(6)
S1-C8	1,725(3)	O2'-Zn1-N2	120,19(8)
N3-C8	1,298(3)	O2'-Zn1-N1	86,39(8)
N2-C6	1,289(3)	N2-Zn1-N1	74,73(9)
		O1-Zn1-S1	103,36(6)
		N1-Zn1-S1	155,47(7)

Outros aspectos que podem ser citados é que o ligante se coordenou ao centro metálico através de seu isômero *E*, o que fica evidenciado pelos grupos de maior prioridade estarem em lados opostos na estrutura em relação à ligação C6-N2; e pelo seu tautômero tiol, o que é possível observar pelos comprimentos das ligações S1-C8 de 1,725(3) Å e N3-C8 de 1,298(3) Å, que tem caráter de simples e dupla ligação, respectivamente. O mesmo comportamento foi observado no estudo publicado por Takjoo et. al²⁹, que apresentou a elucidação da estrutura cristalina do ligante 2-formilpiridina-S-alil-ditiocarbazato (Hfpsadc) que tem estrutura muito semelhante a do ligante HL¹, com única variação na troca de um átomo de H por um grupo CH₃, ligado ao C6 do ligante HL¹ (numerado como C5 na estrutura do ligante Hfpsadc) e de um complexo de cádmio(II), onde o comprimento da ligação observado por Takjoo foi de 1,719(3) Å para a ligação correspondente a S1-C8 e de 1,304(5) Å para a N3-C8.

Os poliedros de coordenação na forma de bipirâmides trigonais distorcidas, com os átomos de S1 e N1 na posição axial, para o complexo (1), estão representados na Figura 4.3. A distorção é evidenciada pelos valores dos ângulos de ligação entre os átomos que estão nas posições equatorial e os átomos das posições axial, O1-Zn1-N1, O2'-Zn1-N1,

$N2-Zn1-N1$, $O2'-Zn1-S1$, $N2-Zn1-S1$, e $O1-Zn1-S1$ que variam de $74,73(9)^\circ$ a $103,88(6)^\circ$, valores que se diferenciam do valor esperado de 90° . Essa distorção pode ser explicada pela própria estrutura rígida do ligante ao se coordenar de forma tridentada.

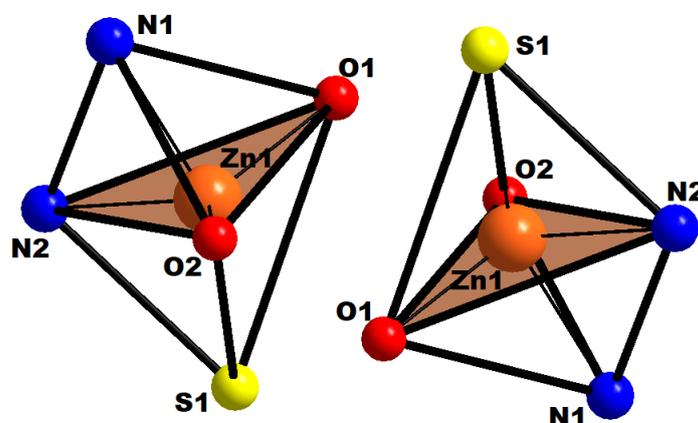


Figura 4.3. Representação dos poliedros de coordenação do complexo (1), com os planos equatoriais com a coloração marrom.

A cela unitária para o complexo (1) está representada na Figura 4.4a, onde é possível ver as 4 unidades assimétricas. A Figura 4.4b mostra os operadores de simetria presentes da referência de número 14 da *International Tables for Crystallography*⁴⁰, que corresponde ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$. Ao se comparar as duas representações é possível observar diferentes operações de simetria: um eixo helicoidal 2_1 ao longo do eixo cristalográfico b , um plano de deslizamento paralelo ao plano ac na direção de c e centro de inversão.

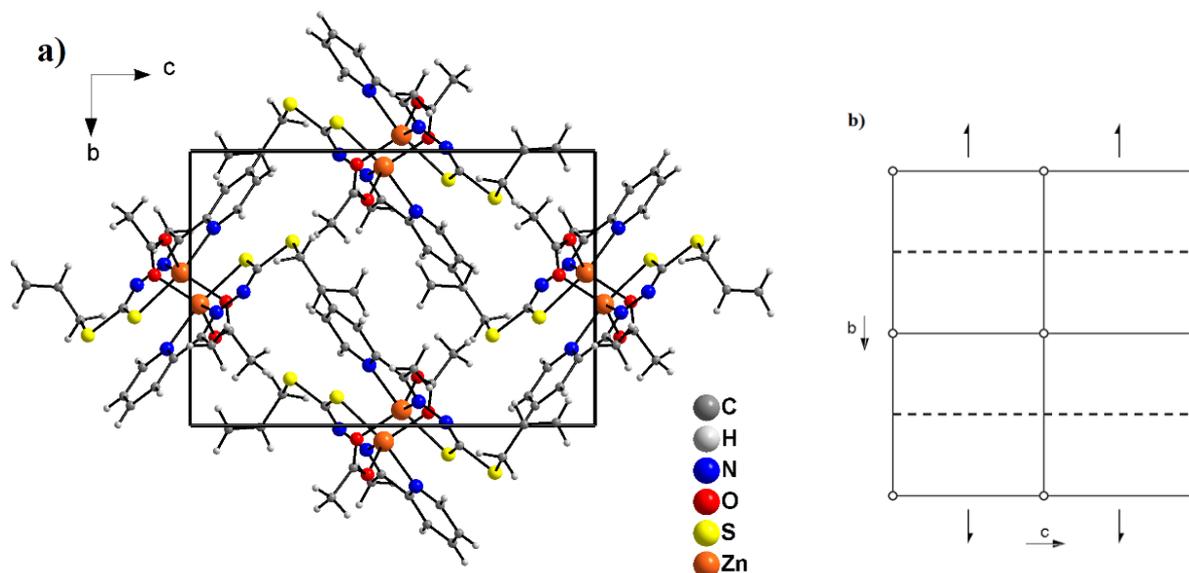


Figura 4.4. a) Representação da cela unitária do complexo (1) no plano cristalográfico bc . b) Diagrama para o grupo espacial $P2_1/c$ extraído da *International Tables for Crystallography*⁴⁰.

4.1.2. Caracterização química e estrutural do complexo bis(μ -acetato)bis(2-acetilpiridina-S-p-bromobenzil-ditiocarbazato)zinco(II) - $[\text{Zn}(\text{L}^2)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})]_2$ (2)

O complexo $[\text{Zn}(\text{L}^2)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})]_2$ (2), se apresenta na forma de um dímero assimétrico e sua projeção ORTEP está ilustrada na Figura 4.5, com a numeração de todos os átomos não-hidrogenóides. Esse complexo cristaliza no sistema cristalino triclinico e grupo espacial $\text{P}\bar{1}$ (número 2 da *International Tables for Crystallography*)⁴⁰ com simetria de Laue -1 .

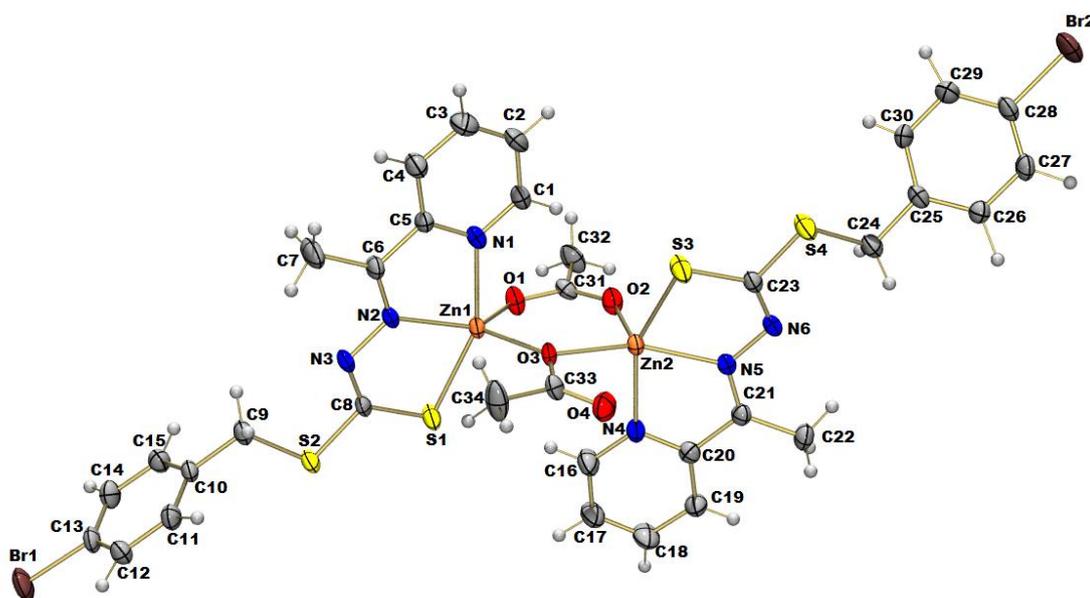


Figura 4.5. Representação ORTEP do complexo (2) com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

Cada unidade assimétrica apresenta dois átomos de zinco(II) coordenados a duas moléculas do ligante HL^2 pelos átomos de enxofre da tionila, nitrogênio da piridina e nitrogênio do grupo azometínico. Interessantemente observa-se os centros metálicos coordenados em ponte através dos átomos oxigênio de dois grupos acetatos de maneiras diferentes, levando a uma estrutura em forma de um dímero assimétrico. O número de coordenação para cada átomo de zinco é igual a 5 e apresenta um poliedro de coordenação na forma de uma pirâmide de base quadrada para os átomos de Zn1 e de Zn2. As geometrias propostas estão de acordo com os parâmetros de Addison⁴¹ calculados, que foram iguais a 0,095 para o Zn1 e de 0,330 para o Zn2. Os ângulos e comprimentos de ligação selecionados para o complexo (2) estão dispostos na Tabela 4.2.

Tabela 4.2. Comprimento e ângulos de ligações selecionados para o composto (2). O valor entre parênteses corresponde ao desvio padrão.

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Zn1-N1	2,143(5)	O1-Zn1-O3	97,72(17)
Zn1-N2	2,106(5)	O1-Zn1-N2	102,95(18)
Zn1-S1	2,383(18)	O3-Zn1-N2	157,39(17)
Zn1-O1	2,007(4)	O1-Zn1-N1	95,9(2)
Zn1-O3	2,084(4)	O3-Zn1-N1	93,91(17)
Zn2-N4	2,186(5)	N2-Zn1-N1	75,07(18)
Zn2-N5	2,097(5)	O1-Zn1-S1	103,63(15)
Zn2-S3	2,409(17)	O3-Zn1-S1	103,41(12)
Zn2-O2	1,975(4)	N2-Zn1-S1	80,66(14)
Zn2-O3	2,009(4)	N1-Zn1-S1	151,70(15)
S1- C8	1,718(6)	O2-Zn2-O3	100,85(16)
S3-C23	1,730(6)	O2-Zn2-N5	134,90(19)
N3-C8	1,301(8)	O3-Zn2-N5	122,82(18)
N6-C23	1,295(8)	O2-Zn2-N4	92,6(2)
N2-C6	1,276(7)	O3-Zn2-N4	94,13(17)
N5-C21	1,286(8)	N5-Zn2-N4	74,96(18)
		O2-Zn2-S3	100,03(14)
		O3-Zn2-S3	104,80(12)
		N5-Zn2-S3	80,62(14)
		N4-Zn2-S3	154,67(14)

No complexo (2), o ligante HL² se coordenou aos átomos de zinco(II) na forma do isômero *E*, o que fica evidenciado pelos grupos de maior prioridade em relação às ligações C6-N2 e N5-C21 estarem em lados opostos na estrutura. E o tautômero é o tiol, o que é possível observar pelos comprimentos das ligações S1-C8 1,718(6) Å/S3-C23 1,730(6) Å e N3-C8 1,301(8) Å/N6-C23 1,295(8) Å, que têm caráter de simples e duplas ligações, respectivamente. Pelos dados observados da difração de raios X, é ainda possível sugerir que há uma interação entre os átomos de O4 e Zn2, já que a distância observada entre esses átomos é de apenas 2,676 Å, sendo um valor menor do que a soma dos raios de Van der Waals dos dois átomos que é de 2,86 Å.

Para melhor visualização das geometrias, os poliedros de coordenação para o complexo (2) são representados na Figura 4.6.

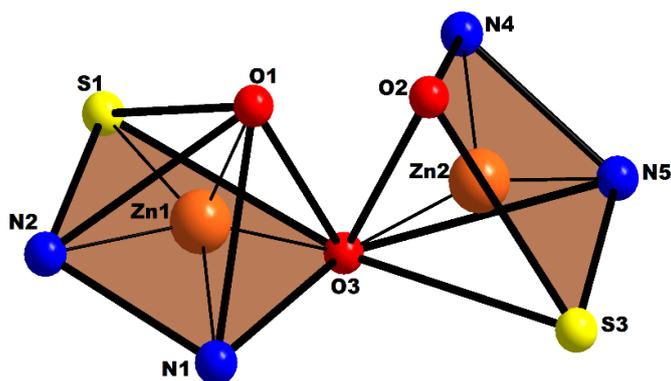


Figura 4.6. Representação dos poliedros de coordenação do complexo (2), com os planos equatoriais com a coloração marrom.

A forma como esse complexo se cristalizou difere-se bastante do complexo simétrico (1), como é possível observar pelos poliedros de coordenação. Como já mencionado, a geometria proposta para o Zn1 é uma pirâmide de base quadrada levemente distorcida e apresenta os átomos N1, N2, S1 e O3 posicionados na base da pirâmide e o átomo O1 na posição axial. Já o poliedro de coordenação proposto para o Zn2 que também é uma pirâmide de base quadrada, apresenta os átomos O2, N5, N4 e S3 na base e o átomo O3 na posição axial. Os valores dos ângulos de ligação para ambos poliedros se diferem dos valores esperados o que pode ser explicado pela estrutura rígida do ligante, além da rigidez provocada pela própria estrutura assimétrica formada.

A cela unitária do complexo (2) está representada na Figura 4.7a, onde é possível ver as 2 unidades assimétricas. A Figura 4.7b mostra os operadores de simetria presentes da referência de número 2 da *International Tables for Crystallography*⁴⁰, que corresponde ao sistema cristalino triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$. Ao se comparar as duas representações é possível observar que o único operador de simetria presente na cela unitária desse complexo é o centro de inversão.

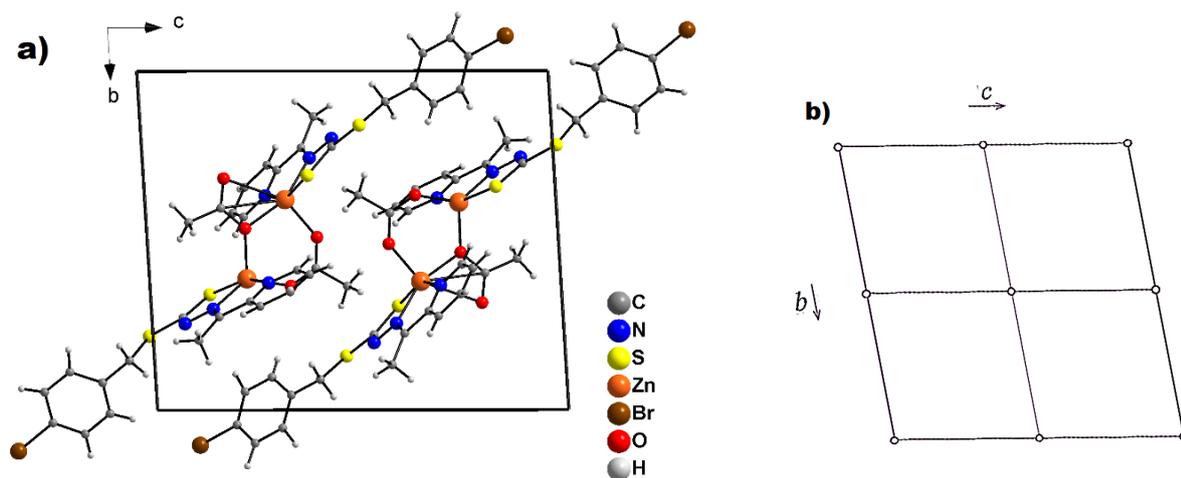


Figura 4.7. a) Representação da cela unitária do complexo (2) no plano cristalográfico bc . b) Diagrama para o grupo espacial $P\bar{1}$ extraído da *International Tables for Crystallography*⁴⁰.

4.1.3. Caracterização química e estrutural do complexo bis(2-acetilpiridina-S-p-nitrobenzil-ditiocarbazato)-zinco(II) – $[Zn(L^3)_2]$ (3)

O complexo $[Zn(L^3)_2]$ (3) cristaliza no sistema cristalino triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$ (número 2 da *International Tables for Crystallography*)⁴⁰ com simetria de Laue -1 . A sua projeção ORTEP está representada na Figura 4.8.

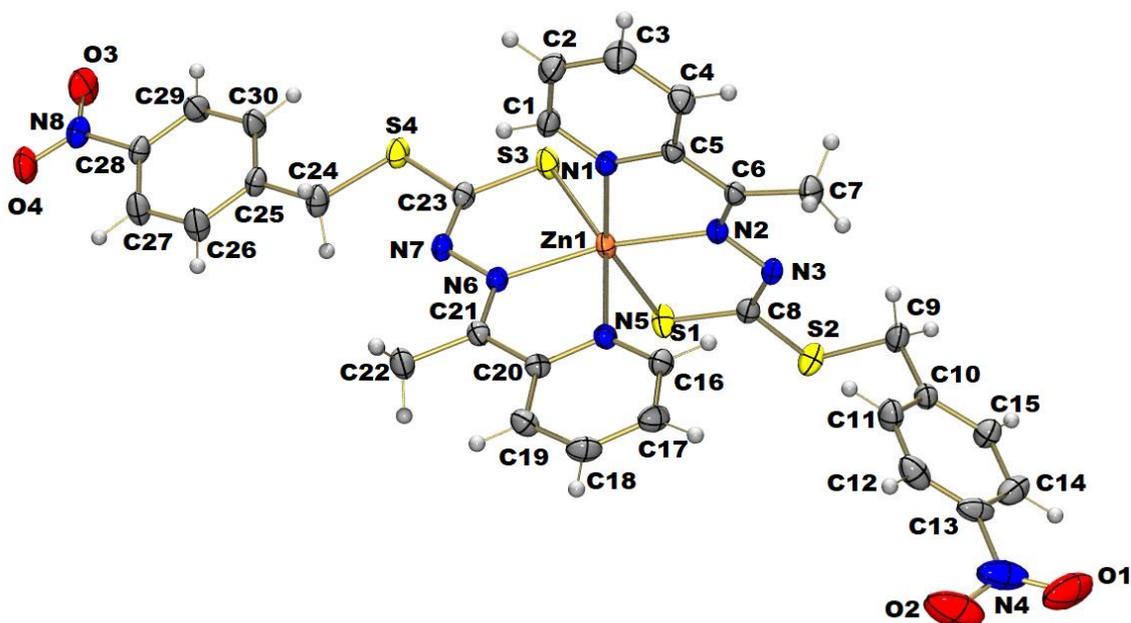


Figura 4.8. Representação ORTEP do complexo (3) com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

O átomo de zinco(II) encontra-se coordenado de forma tridentada a duas moléculas desprotonadas do ligante HL³. O número de coordenação para o átomo de zinco(II) é igual a seis e apresenta uma geometria octaédrica distorcida. A distorção pode ser observada pelos valores dos ângulos de ligação do poliedro de coordenação, apresentados na Tabela 4.3, que variam de 72,55(8)° a 120,64(6)°, muito diferentes do valor esperado de 90°.

Assim como nos outros dois compostos anteriormente apresentados, no complexo [Zn(L³)₂] (3), o ligante HL³ se coordenou ao átomo de zinco(II) na forma do isômero *E*, o que fica evidenciado pelos grupos de maior prioridade em relação às ligações C6-N2 e N6-C21 estarem em lados opostos na estrutura. O tautômero é o tiol, o que é possível observar pelos comprimentos das ligações, também apresentados na Tabela 4.3, S1-C8 1,712(3) Å/S3-C23 1,714(3) Å e N3-C8 1,303(3) Å/N7-C23 1,304(3) Å, que têm caráter de simples e duplas ligações, respectivamente.

Tabela 4.3. Comprimento e ângulos de ligações selecionados para o composto (3). O valor entre parênteses corresponde ao desvio padrão.

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Zn1-N1	2,329(2)	N1-Zn1-N2	72,55(8)
Zn1-N2	2,110(2)	N1-Zn1-S3	93,36(6)
Zn1-S1	2,457(8)	N1-Zn1-N6	85,07(8)
Zn1-N5	2,179(2)	N1-Zn1-N5	89,06(7)
Zn1-N6	2,126(2)	S1-Zn1-N2	80,97(6)
Zn1-S3	2,451(8)	S1-Zn1-S3	97,79(3)
S1-C8	1,712(3)	S1-Zn1-N6	120,64(6)
S3-C23	1,714(3)	S1-Zn1-N5	91,57(6)
N3-C8	1,303(3)	N1-Zn1-S1	153,37(5)
N7-C23	1,304(3)	N6-Zn1-N2	156,30(8)
N2-C6	1,285(3)		
N6-C21	1,293(3)		

No estudo publicado por Li e colaboradores³⁰ no ano de 2012, foi possível a elucidção, pela técnica de difração de raios X de monocristal, de um complexo octaédrico de zinco(II) derivado do 2-benzoilpiridina-S-fenil-ditiocarbazato (Hbvspdc) que apresenta comprimentos e ângulos de ligação muito semelhantes aos observados para

o complexo (3), onde o comprimento da ligação correspondente a S1-C8 foi de 1,715(4) Å e a N3-C8 foi de 1,334(4) Å.

A cela unitária para o complexo (3) está representada na Figura 4.9a e a Figura 4.9b mostra os operadores de simetria presentes na referência de número 2 da *International Tables for Crystallography*⁴⁰, que corresponde ao sistema cristalino triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$. É possível ver as 2 unidades assimétricas e o único operador de simetria presente na cela unitária desse complexo, que é o centro de inversão.

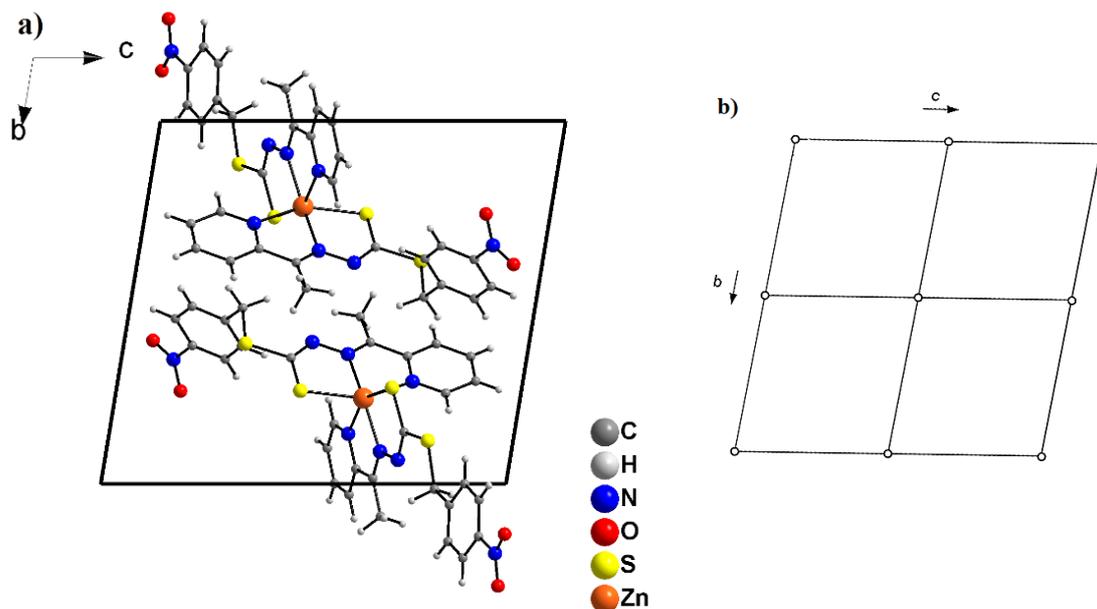


Figura 4.9. a) Representação da cela unitária do complexo (3) no plano cristalográfico bc . b) Diagrama para o grupo espacial $P\bar{1}$, extraído da *International Tables for Crystallography*⁴⁰.

4.1.4. Caracterização química e estrutural do complexo bis(2-acetilpiridina-S-p-bromobenzil-ditiocarbazato)-níquel(II) – $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$ (5)

O composto $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$ (5) também teve sua estrutura cristalina elucidada pelo método difração de raios X de monocristal. A sua projeção ORTEP está ilustrada na Figura 4.10, com a numeração de todos os átomos não-hidrogenóides. Esse complexo se cristalizou no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2/n$ (número 13 da *International Tables for Crystallography*)⁴⁰ com simetria de Laue $2/m$.

Cada unidade assimétrica corresponde à metade da estrutura e apresenta o átomo de níquel(II) coordenado ao ligante 2-acetilpiridina-S-p-bromobenzil-ditiocarbazato (HL^2) de forma tridentada pelos átomos N1, N2 e S1. O número de coordenação para o átomo de níquel(II) é igual a seis, com geometria octaédrica distorcida. A distorção pode ser

observada pelos valores dos ângulos de ligação do poliedro de coordenação apresentados na Tabela 4.4, que se diferenciam do valor ideal de 90° , variando de $77,75(14)^\circ$ a $100,36(14)^\circ$.

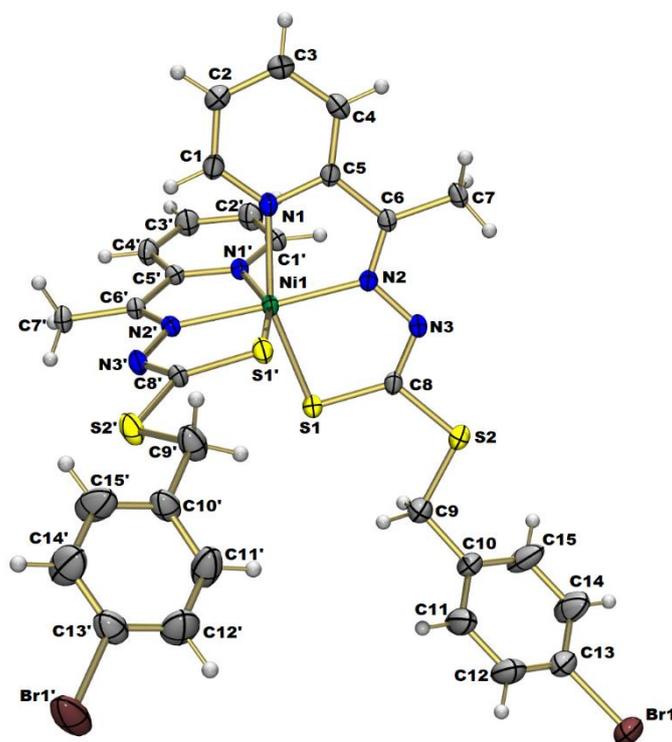


Figura 4.10. Representação ORTEP do complexo (5) com elipsóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%. Operador de Simetria (') = $-x+1/2, y, -z+1/2$.

Esse composto também apresenta o ligante HL^2 se coordenando ao átomo de níquel(II) pelo isômero *E*, com relação aos grupos de prioridade da ligação C6-N2 e tautômero tiol, o que é possível observar pelos comprimentos das ligações S1-C8 que tem comprimento igual a $1,706(5) \text{ \AA}$, correspondendo a um caráter de ligação simples e N3-C8 igual a $1,309(6) \text{ \AA}$, que tem um maior caráter de dupla ligação.

No ano de 2017, Ravoof e colaboradores¹⁹ reportaram um estudo químico, estrutural e biológico de alguns compostos de cobre(II), zinco(II), níquel(II) e cádmio(II), onde foi possível a elucidação da estrutura cristalina de um complexo octaédrico de níquel(II) com um ditiocarbazato 2-di-2-piridilpiridina-S-benzil-ditiocarbazato, que apresenta os mesmos sítios de coordenação do complexo (5), é possível observar que os comprimentos e ângulos de ligação observados são muito semelhantes, com os valores correspondentes a ligação Ni1-N1 igual a $2,131(5) \text{ \AA}$, Ni1-N2 igual a $2,024(15) \text{ \AA}$ e Ni1-S1 igual a $2,416(5) \text{ \AA}$.

Tabela 4.4. Comprimento e ângulos de ligações selecionados para o composto (5). O valor entre parênteses corresponde ao desvio padrão.

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Ni1-N1	2,091(4)	N1-Ni1-N1'	84,7(2)
Ni1-N2	2,014(3)	N1-Ni1-N2	77,75(14)
Ni1-S1	2,409(13)	N1-Ni1-S1'	94,38(10)
S1- C8	1,706(5)	N1-Ni1-N2'	100,36(14)
N3-C8	1,309(6)	S1-Ni1-N1'	94,38(10)
N2-C6	1,292(5)	S1-Ni1-N2	97,79(3)
		S1-Ni1-S1'	93,66(7)
		S1-Ni1-N2'	99,78(11)
		N2-Ni1-N2'	177,5(2)
		N1-Ni1-S1	159,17(10)

A cela unitária para o complexo $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$ (5) está representada na Figura 4.11a e a Figura 4.11b mostra os operadores de simetria presentes no grupo espacial $P2/n$. Comparando as duas figuras, é possível observar as 4 unidades assimétricas e os três operadores de simetria presentes na cela unitária do complexo: centro de inversão, eixo de rotação de ordem 2 ao longo do eixo cristalográfico b e plano de deslizamento paralelo ao plano ac , na direção da diagonal da cela.

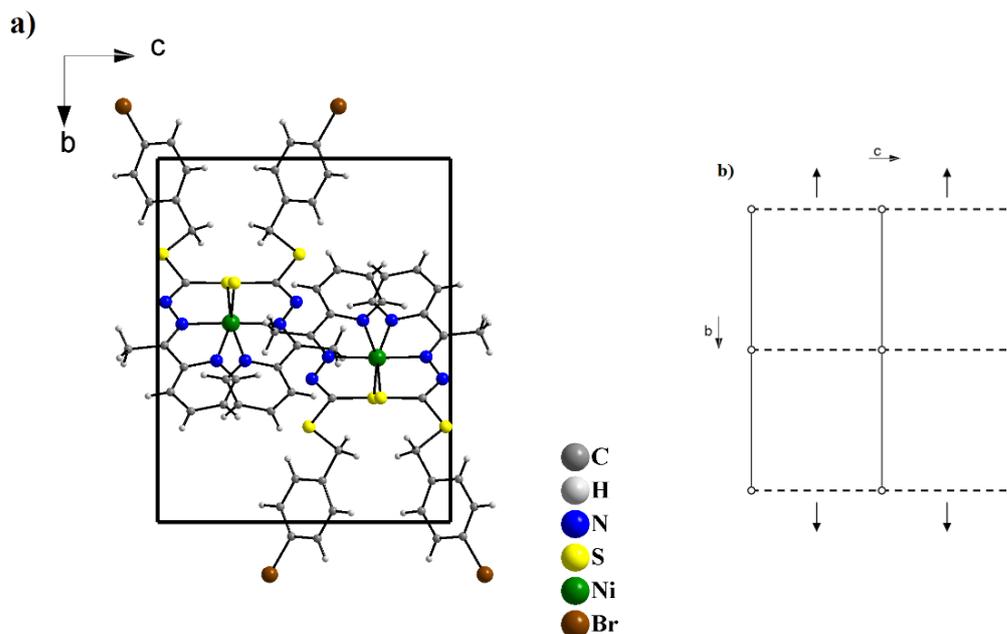


Figura 4.11. a) Representação da cela unitária do complexo (5) no plano cristalográfico bc . b) Diagrama para o grupo espacial $P2/n$, extraído da *International Tables for Crystallography*³⁵.

4.2. Espectroscopia vibracional no infravermelho

Foram obtidos os espectros de absorção na região do infravermelho médio (4000 e 400 cm^{-1}) para os três ligantes e para os seis complexos. O objetivo principal foi comparar as bandas observadas nos complexos e nos ligantes livres e também propor as estruturas para os complexos de níquel, $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2]$ (4) e $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2]$ (6). Todos os espectros obtidos na análise de FT-IR encontram-se no apêndice I e os dados das principais bandas para todos os compostos encontram-se dispostos na Tabela 4.5.

Tabela 4.5. Frequências de estiramento e deformação angular (cm^{-1}) dos modos normais de vibração selecionados para todos os compostos estudados.

	HL ¹	HL ²	HL ³	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
$\nu(\text{C}=\text{S})$	1280	1309	1280	-	-	-	-	-	-
$\nu(\text{C}-\text{S})$	782	790	782	810	787	717	811	813	771
$\nu(\text{N}-\text{H})$	3184	2927	3167	-	-	-	-	-	-
$\nu(\text{N}-\text{N})$	1060	1067	1066	1067	1022	1037	1025	1069	1064
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1636	1581	1603	1655	1586	1659	1680	1592	1653
$\nu(\text{C}=\text{N}_{\text{Py}})$	1581	*	1564	1550	*	1520	1551	1553	1557
$\nu(\text{O}-\text{C}=\text{O})_{2 \text{ ass}}$	-	-	-	1575	1566	-	-	-	-
$\nu(\text{O}-\text{C}=\text{O})_{2 \text{ sim}}$	-	-	-	1409	1424	-	-	-	-
$\delta(\text{Py})$	687	660	637	684	623	626	623	622	623
$\nu(\text{nitro}_{\text{ass}})$	-	-	1585	-	-	1599	-	-	1599
$\nu(\text{nitro}_{\text{sim}})$	-	-	1350	-	-	1342	-	-	1342

Legenda: (-) não se aplica e (*) banda não observada.

Os espectros de FT-IR dos três ditiocarbazatos apresentam todas as bandas características, como os estiramento das ligações $\nu(\text{C}=\text{S})$, $\nu(\text{C}-\text{S})$, $\nu(\text{N}-\text{H})$, $\nu(\text{N}-\text{N})$, $\nu(\text{C}=\text{N})$, $\nu(\text{C}=\text{N}_{\text{Py}})$ e a deformação da piridina, $\delta(\text{Py})$, em concordância com o que já foi observado na literatura para compostos semelhantes.^{27,32}

4.2.1. Discussão dos espectros de FT-IR para os complexos

Comparando os espectros de FT-IR dos ditiocarbazatos livres HL¹, HL² e HL³ com os espectros dos complexos de zinco(II) é possível observar o desaparecimento das bandas 3184 cm^{-1} , 2927 cm^{-1} e 3167 cm^{-1} , que correspondem ao estiramento $\nu(\text{N}-\text{H})$. Essa é uma indicação de que ocorre a desprotonação do átomo N3, o que está de acordo com o observado nos dados de difração de raios X. Ocorre também o desaparecimento das bandas em 1280 cm^{-1} , 1309 cm^{-1} e 1280 cm^{-1} (HL¹, HL² e HL³, respectivamente) que correspondem ao estiramento da ligação $\nu(\text{C}=\text{S})$, o que é uma indicação de seu maior

caráter de ligação simples após a coordenação ao centro metálico, essa observação também confirma que os três ligantes se coordenam pelo tautômero tiol.^{29,30,32}

Ainda de acordo com os dados da Tabela 4.5, os valores das bandas do $\nu(\text{C}=\text{N})$ correspondentes a ligação do grupo azometínico aumenta nos complexos se comparado com os diticarbazatos livres: 1636 cm^{-1} para 1655 cm^{-1} no complexo (1), 1581 cm^{-1} para 1586 cm^{-1} no complexo (2) e de 1603 cm^{-1} para 1659 cm^{-1} no complexo (3) e as bandas correspondentes ao estiramento da ligação $\nu(\text{C}=\text{N}_{\text{Py}})$ diminuíram em ambos os complexos.

Uma outra observação em concordância com os dados de raios X apresentados é que nos espectros de FT-IR tanto do dímero simétrico, $[\text{Zn}(\text{L}^1)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})]_2$ (1), como do assimétrico, $[\text{Zn}(\text{L}^2)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})]_2$ (2), é possível observar o aparecimento de duas bandas em 1575 cm^{-1} e em 1566 cm^{-1} correspondentes ao estiramento assimétrico da ligação $\nu(\text{O}-\text{C}=\text{O})_2$ e também bandas nos valores de 1409 cm^{-1} e em 1424 cm^{-1} correspondentes ao estiramento simétrico da ligação $\nu(\text{O}-\text{C}=\text{O})_2$ referentes aos grupos acetatos que estão em ponte.^{42,43}

A variação entre o número de onda das bandas de estiramento simétrico e assimétrico da ligação $\nu(\text{O}-\text{C}=\text{O})_2$ pode indicar como o acetato está coordenado ao centro metálico. Quando $\Delta_{\text{ass-sim}}$ for entre $228\text{-}315\text{ cm}^{-1}$ indica uma coordenação monodentada; quando $\Delta_{\text{ass-sim}}$ for entre $42\text{-}77\text{ cm}^{-1}$ indica uma coordenação bidentada e quando $\Delta_{\text{ass-sim}}$ for entre $140\text{-}169\text{ cm}^{-1}$ indica uma coordenação em ponte. Os valores observados foram de $\Delta_{\text{ass-sim}} = 166\text{ cm}^{-1}$ e $\Delta_{\text{ass-sim}} = 142\text{ cm}^{-1}$ para os complexos (1) e (2), respectivamente, o que está de acordo com a coordenação em ponte.⁴⁴

Como dados complementares, podem ser observadas bandas correspondentes ao estiramento das ligações $\nu(\text{C}-\text{S})$, da ligação $\nu(\text{N}-\text{N})$ e do dobramento fora do plano da piridina $\delta(\text{Py})$ o que estão de acordo com valores já encontrados na literatura e também confirmam as estruturas propostas.^{30,32} Nos espectros do ligante HL³ e do complexo $[\text{Zn}(\text{L}^3)]_2$ observa-se bandas em 1585 cm^{-1} e 1599 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos assimétricos do grupo nitro e em 1350 cm^{-1} e 1342 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos simétricos do grupo nitro.^{42,43}

De forma semelhante, para os complexos de níquel(II), também é observado o desaparecimento das bandas correspondentes ao estiramento $\nu(\text{N}-\text{H})$, indicando a desprotonação dos ligantes e ocorre o desaparecimento das bandas correspondentes ao estiramento da ligação $\nu(\text{C}=\text{S})$, o que é uma indicação de seu maior caráter de ligação

simples após a coordenação ao átomo de níquel(II). Os valores das bandas do $\nu(\text{C}=\text{N})$ correspondentes a ligação do grupo azometínico aumenta em ambos complexos se comparando com os ditiocarbazatos livres e há a diminuição no número de onda das bandas correspondentes ao estiramento da ligação $\nu(\text{C}=\text{N}_{\text{Py}})$.^{32,29}

Nos espectros dos três complexos são ainda observados as bandas correspondentes ao estiramento das ligações $\nu(\text{C}-\text{S})$, da ligação $\nu(\text{N}-\text{N})$ e do dobramento fora do plano da piridina $\delta(\text{Py})$, e as bandas correspondentes ao estiramento assimétrico do grupo nitro em 1653 cm^{-1} e ao estiramento simétrico em 877 cm^{-1} , para o complexo $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2]$.^{32,27,29}

Todos os dados observados no espectro do complexo $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$ (5) estão de acordo com o discutido na análise de difração de raios X de monocristal. De acordo com a semelhança que se espera na coordenação dos três ligantes ao átomo de níquel(II) e de acordo com os dados de CHN já apresentados e com os dados de absorção molecular na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) e de espectrometria de massas que serão discutidos na seções 4.3 e 4.5, as estruturas propostas para os complexos $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2]$ (4) e $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2]$ (6) são apresentadas na Figura 4.12.

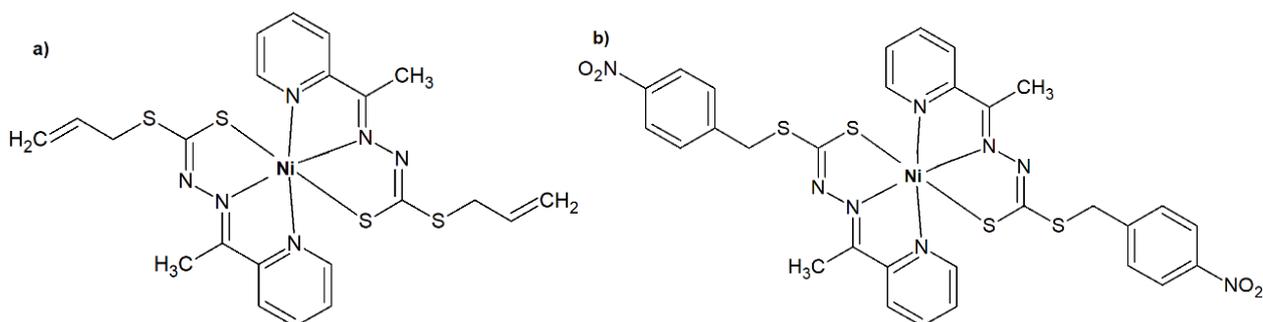


Figura 4.12. a) Estrutura proposta para o complexo $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2]$ (4). b) Estrutura proposta para o complexo $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2]$ (6).

4.3. Espectrometria de massas - ESI(+)-MS(/MS)

Espectros de massas com ionização por eletrospray no modo positivo ESI(+)-MS(/MS) foram obtidos para avaliar as espécies reais presentes nas soluções dos ligantes e complexos (concentração: $50\ \mu\text{M}$). Nos espectros de ESI(+)-MS dos três ditiocarbazatos livres, HL^1 , HL^2 e HL^3 , é possível observar a distribuição isotópica⁴⁵ para os íons $[\text{M}+\text{H}]^+$ das estruturas propostas, conforme mostra a Figura 4.13.

O espectro de ESI(+)-MSMS para o ligante HL^1 está representado na Figura 4.14. É possível observar um pico em $m/z = 252,0625$ da espécie $[\text{M}+\text{H}]^+$; o pico base em $m/z = 178,0433$ que pode ser atribuído ao produto formado após a perda do grupo S-alila, que

pode ser eliminado após a protonação do enxofre e posterior ataque do par de elétrons do nitrogênio ao carbono da ligação C=S; outro pico em $m/z = 120,0683$ correspondente à espécie destacada na figura depois da perda de ácido tiocianico (HSCN) e o pico na razão $m/z = 79,0434$ que pode ser atribuído à espécie $(Py)^+$, estas últimas duas espécies estariam na forma de íons distônicos. ^{27,46,47}

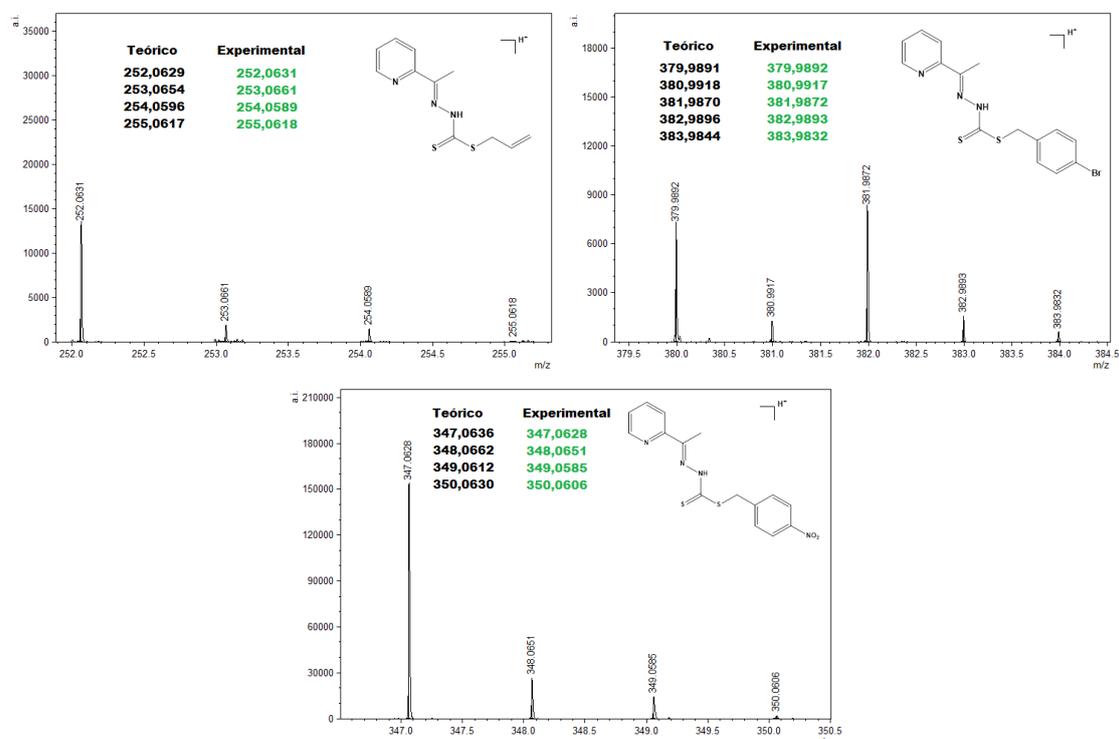


Figura 4.13. Espectros de ESI(+)-MS dos ditiocarbazatos HL¹, HL² e HL³.

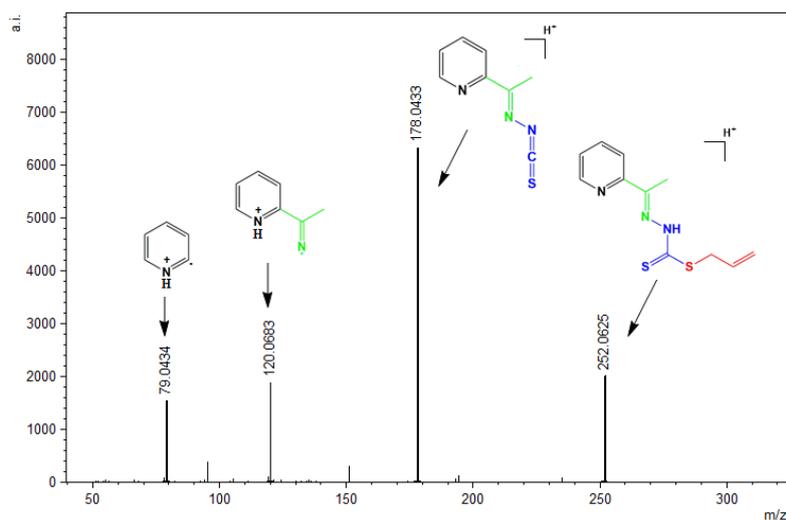


Figura 4.14. Espectro de ESI(+)-MSMS para o ligante HL¹.

Nos espectros de ESI(+)-MSMS para os outros dois ligantes, HL² e HL³ (Figuras AIV.2 e AIV.3 do apêndice IV), de maneira semelhante aos dados do ligante HL¹, é

possível observar a presença dos picos correspondentes a seus íons moleculares $[M+H]^+$ com $m/z = 379,9871$ e $m/z = 347,0653$, respectivamente. Há também a presença dos picos em $m/z = 178$, $m/z = 120$ e $m/z = 79$, correspondendo as mesmas espécies de HL¹ após a saída do grupo S-R.

Na Figura 4.15 estão representados os espectros de ESI(+)-MS para os três complexos de zinco(II). É possível observar nos espectros dos dois dímeros, $[Zn(L^1)(\mu-CH_3COO)]_2$ (1) e $[Zn(L^2)(\mu-CH_3COO)]_2$ (2), a presença de picos em $m/z = 313,9760$ e $m/z = 441,9006$, respectivamente, indicando que as espécies realmente presentes em solução estão nas formas de $[Zn(L^1)]^+$ e $[Zn(L^2)]^+$, provavelmente por conta das próprias condições de fonte que embora brandas podem levar a quebra das ligações, uma outra possibilidade é a protonação dos átomos de oxigênio dos grupos acetatos e consequente quebra das ligações, já que o meio foi acidificado com ácido acético para as análises (0,1%). Já para o complexo $[Zn(L^3)]_2$ (3), é possível observar um pico em $m/z = 755,0292$ correspondente ao aduto de hidrogênio, $[M+H]^+$.

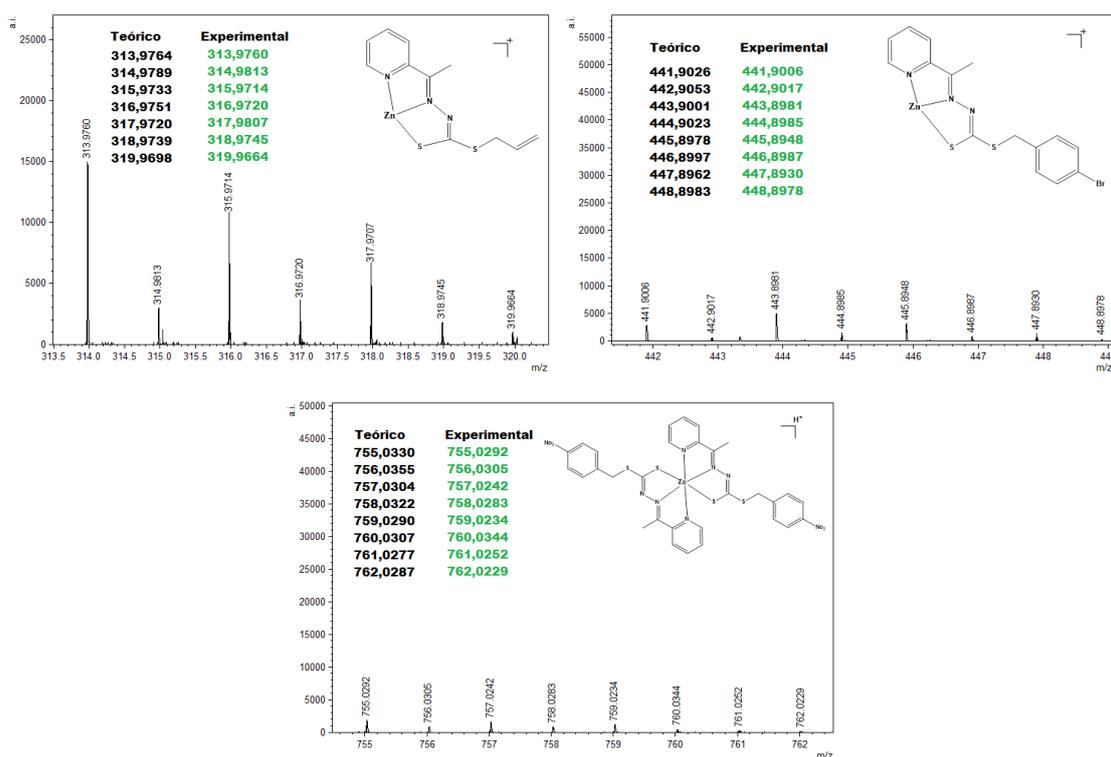


Figura 4.15. Espectros de ESI(+)-MS dos complexos de zinco $[Zn(L^1)(\mu-CH_3COO)]_2$ (1), $[Zn(L^2)(\mu-CH_3COO)]_2$ (2) e $[Zn(L^3)]_2$ (3).

O espectro de ESI(+)-MSMS para o complexo $[Zn(L^3)]_2$ (3) apresentado na Figuras 4.16 mostra além do pico que pode ser atribuído ao íon molecular em $m/z = 755,0315$, um pico em $m/z = 408,9766$ que pode ser atribuído à espécie $[Zn(L^3)]^+$,

formada após a perda de um dos ligantes, além de outros dois picos característicos em m/z 178,0424 e $m/z = 586,0116$. Os espectros de ESI(+)-MSMS para os dois dímeros de zinco que estão apresentados nas Figuras AIV.4 e AIV.5 do apêndice IV mostram um padrão de fragmentação para os picos que podem ser atribuídos às espécies $[\text{Zn}(\text{L}^1)]^+$ e $[\text{Zn}(\text{L}^2)]^+$.

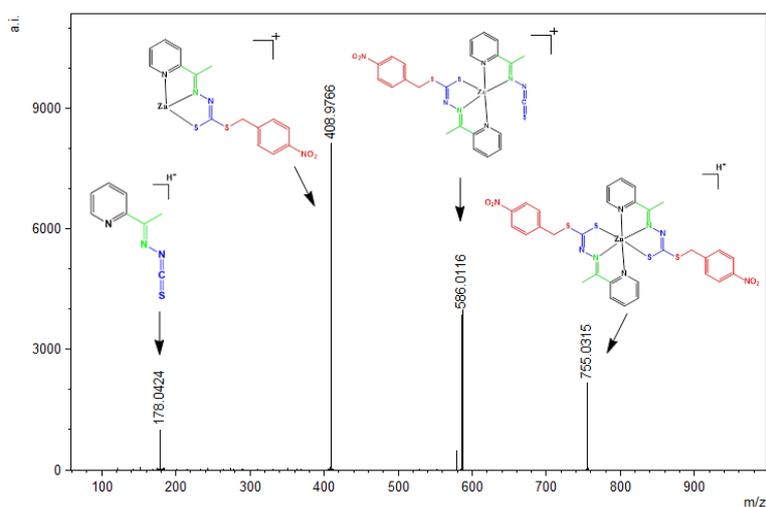


Figura 4.16. Espectro de ESI(+)-MSMS do complexo $[\text{Zn}(\text{L}^3)_2]$ (3).

Nos espectros de ESI(+)-MS para os três complexos de níquel(II) também é possível observar as distribuições isotópicas esperadas⁴⁵ de acordo com a espécie $[\text{M}+\text{H}]^+$, conforme é observado na Figura 4.17.

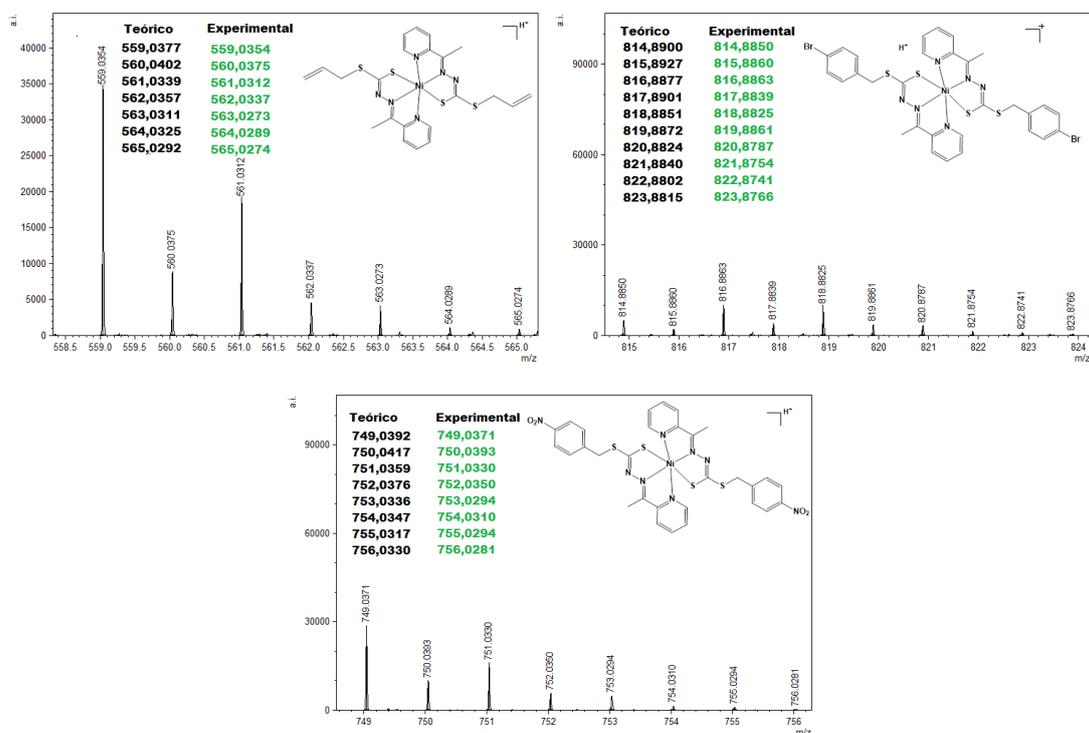


Figura 4.17. Espectros de ESI(+)-MS dos complexos de níquel $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2]$ (4), $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$ (5) e $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2]$ (6).

O espectro de ESI(+)-MSMS para o complexo $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2]$ está representado na Figura 4.18 e é possível observar, a presença do íon molecular protonado $[\text{M}+\text{H}]^+$ em $m/z = 559,0360$ e do pico base em $m/z = 307,9817$, que pode ser atribuído como a formação da espécie $[\text{Ni}(\text{L}^1)]^+$, após a perda de um dos ligantes, além do pico em $m/z = 176,9955$ que pode ser atribuído à espécie formada após a perda de grupos da estrutura do ligante. Da mesma maneira, os espectros para os complexos $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$ e $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2]$ apresentam $m/z = 817,4746$ e $m/z = 749,3899$ correspondendo ao íon $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Figuras AIV.8 e AIV.9 do apêndice IV) além dos picos base correspondendo a formação das espécies $[\text{Ni}(\text{L}^2)]^+$ e $[\text{Ni}(\text{L}^3)]^+$.^{27,46}

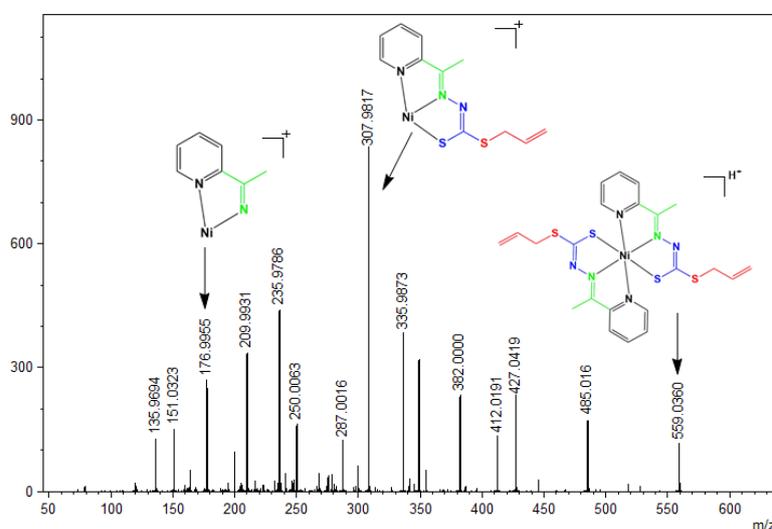


Figura 4.18. Espectros de ESI(+)-MSMS para o complexo $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2]$ (4).

4.4. Ressonância magnética nuclear de ^{13}C e ^1H

Foram obtidos os espectros de ressonância magnética de ^{13}C e ^1H dos três ligantes e dos três complexos de zinco(II), sendo que para os ligantes foi feita uma análise mais detalhada com relação a estudo das constantes de acoplamento (J), já que apenas os complexos tiveram suas estruturas elucidadas pela difração de raios X de monocristal.

4.4.1. RMN de ^1H e ^{13}C para o ligante HL^1

Os dados observados no espectro de RMN ^1H para o ligante HL^1 , representado na Figura 4.19, estão resumidos na Tabela 4.6, onde é possível perceber que tanto os valores

das integrais como os padrões das multiplicidades e as constantes de acoplamento estão, de modo geral, de acordo com o esperado⁴² para a estrutura proposta.

Os sinais mais blindados que aparecem em 2,46 ppm e 3,92 ppm foram atribuídos aos hidrogênios H7 e H9 dos grupos –CH₃ e –CH₂, respectivamente, sendo que o hidrogênio H9 acopla com o hidrogênio H10 do grupo alila com $^3J_{H9-H10} = 7,1$.

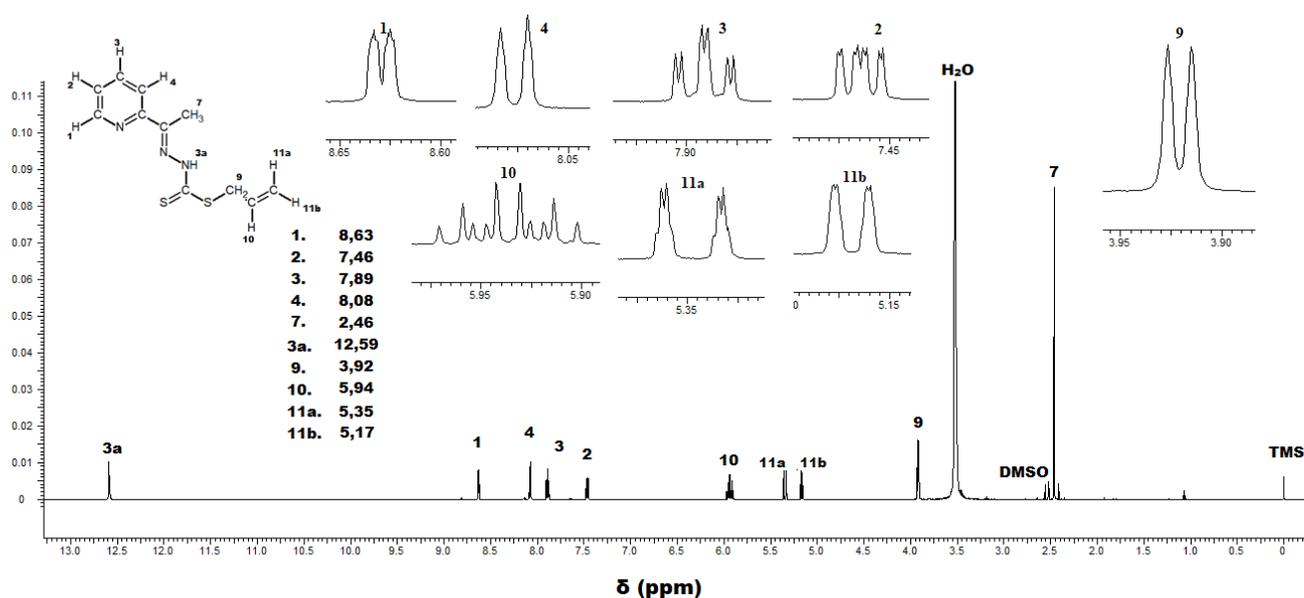


Figura 4.19. Espectro de RMN ¹H para HL¹ (Em DMSO-D₆, 7T)

Os sinais que aparecem na faixa 5,17-5,94 ppm foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H10, H11a e H11b da dupla ligação terminal e as suas multiplicidades são duplo duplo tripleto, duplo duplete e duplo duplete, respectivamente. Os valores obtidos experimentalmente para as constantes de acoplamento estão de acordo com o esperado para hidrogênios cis, trans e geminais.⁴²

Os sinais em 7,46 ppm, 7,89 ppm, 8,08 ppm e 8,63 ppm foram atribuídos aos hidrogênios H1-H4 do anel piridínico e o simpleto mais desblindado que aparece em 12,59 ppm foi atribuído ao H3a ligado ao nitrogênio.

O espectro de RMN de ¹³C para o ligante HL¹ é apresentado na Figura 4.20 e a atribuição dos sinais está resumida na Tabela 4.7. O espectro apresenta os 11 sinais de ressonância que eram esperados de acordo com a estrutura proposta para o ligante HL¹. Os sinais mais blindados em 12,9 ppm e em 36,2 ppm foram atribuídos aos carbonos C7 e C9, dos grupos –CH₃ e –CH₂, respectivamente. O sinal em 148,8 ppm foi atribuído ao C6 do grupo azometínico e os sinais em 152,1 ppm, 124,6 ppm, 136,8 ppm, 120,3 ppm e

154,1 ppm foram atribuídos aos carbonos do anel piridínico (C1-C5, respectivamente). Os sinais em 133,0 ppm e 118,6 ppm foram atribuídos aos átomos de carbono C10 e C11 da dupla ligação terminal. O sinal mais desblindado, em 198,7 ppm, foi atribuído ao carbono C8 do grupo tiocetona.

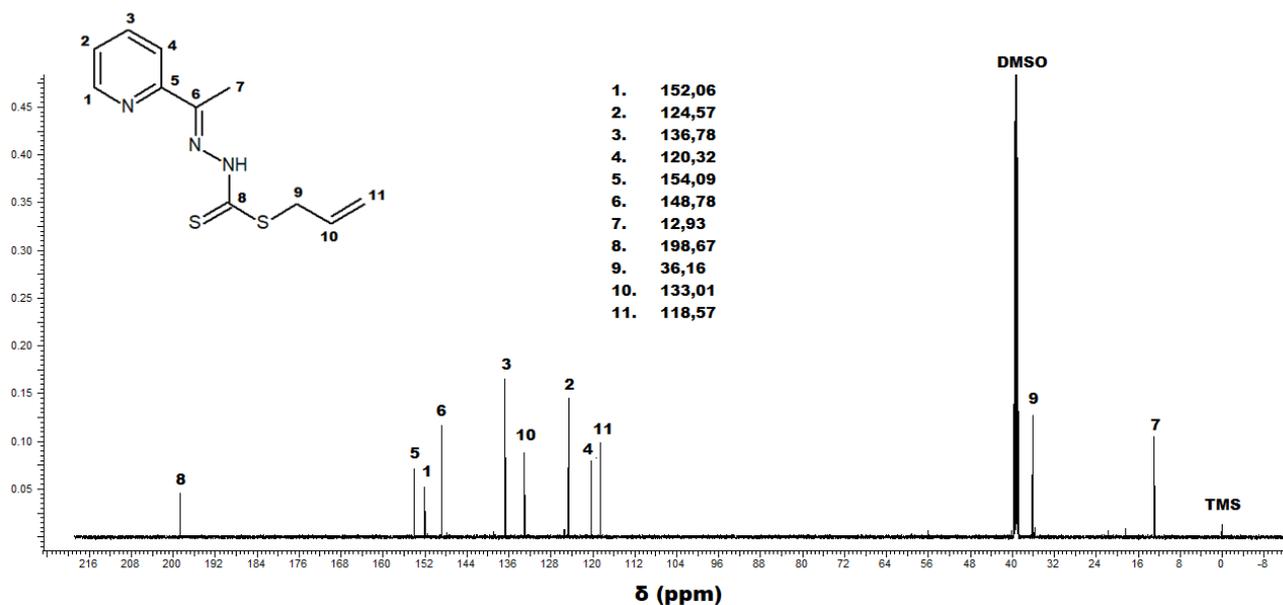
Tabela 4.6. Dados esperados e observados no espectro de RMN ^1H para HL¹.

δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J esperado (Hz)	J observado (Hz)	Atribuição
2,46	simpleto	3	-	-	7
3,92	duplete	2	$^3J_{H9-H10} = 4-10$	$^3J_{H9-H10} = 7,1$	9
5,17	duplo duplete	1	$^2J_{H11a-H11b} = 0-5$	$^2J_{H11a-H11b} = 1,7$	11b
			$^3J_{H10-H11b} = 6-15$	$^3J_{H10-H11b} = 10,1$	
5,35	duplo duplete	1	$^2J_{H11a-H11b} = 0-5$	$^2J_{H11a-H11b} = 1,7$	11a
			$^3J_{H10-H11a} = 11-18$	$^3J_{H10-H11a} = 17,1$	
5,94	duplo duplo tripleto	1	$^3J_{H10-H11a} = 11-18$	$^3J_{H10-H11a} = 17,1$	10
			$^3J_{H10-H11b} = 6-15$	$^3J_{H10-H11b} = 10,1$	
			$^3J_{H9-H10} = 4-10$	$^3J_{H9-H10} = 7,1$	
7,46	duplo duplo duplete	1	$^3J_{H1-H2} = 4,9-5,7$	$^3J_{H1-H2} = 4,8$	2
			$^3J_{H2-H3} = 7,2-8,5$	$^3J_{H2-H3} = 7,7$	
			$^4J_{H2-H4} = 1,4-1,9$	$^4J_{H2-H4} = 1,1$	
7,89	duplo tripleto	1	$^4J_{H1-H3} = 1,6-2,0$	$^4J_{H1-H3} = 2,2$	3
			$^3J_{H2-H3} = 7,2-8,5$	$^3J_{H2-H3} = 7,7$	
			$^3J_{H3-H4} = 7,2-8,5$	$^3J_{H3-H4} = 7,7$	
8,08	duplete	1	$^5J_{H1-H4} = 0,7-1,1$	$^5J_{H1-H4} = \text{n.o.}$	4
			$^4J_{H2-H4} = 1,4-1,9$	$^4J_{H2-H4} = \text{n.o.}$	
			$^3J_{H3-H4} = 7,2-8,5$	$^3J_{H3-H4} = 7,7$	
8,63	duplete	1	$^3J_{H1-H2} = 4,9-5,7$	$^3J_{H1-H2} = 4,8$	1
			$^4J_{H1-H3} = 1,6-2,0$	$^4J_{H1-H3} = \text{n.o.}$	
			$^5J_{H1-H4} = 0,7-1,1$	$^5J_{H1-H4} = \text{n.o.}$	
12,59	simpleto	1	-	-	3a

Legenda: - (não aplicável) e n.o. (não observado).

Tabela 4.7. Valores de deslocamento químico dos núcleos de ^{13}C obtidos para HL¹ por RMN.

δ (ppm)	Atribuição
12,9	7
36,1	9
118,6	11
120,3	4
124,6	2
133,0	10
136,8	3
148,8	6
152,1	1
154,1	5
198,7	8

**Figura 4.20.** Espectro de RMN ^{13}C para HL¹. (Em DMSO-d₆, 7T)

4.4.2. RMN de ^1H e ^{13}C para o ligante HL²

O espectro de RMN ^1H para o ligante HL² é apresentado na Figura 4.21 e os resultados observados estão resumidos na Tabela 4.8.

Pelos resultados da Tabela 4.8 é possível notar que tanto os valores das integrais como os padrões das multiplicidades e as constantes de acoplamento, assim como para o ligante HL¹, também estão de acordo com o esperado. Os sinais mais blindados que aparecem como simpletos em 2,47 ppm e 4,48 ppm foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H7 e H9 dos grupos $-\text{CH}_3$ e $-\text{CH}_2$, respectivamente.

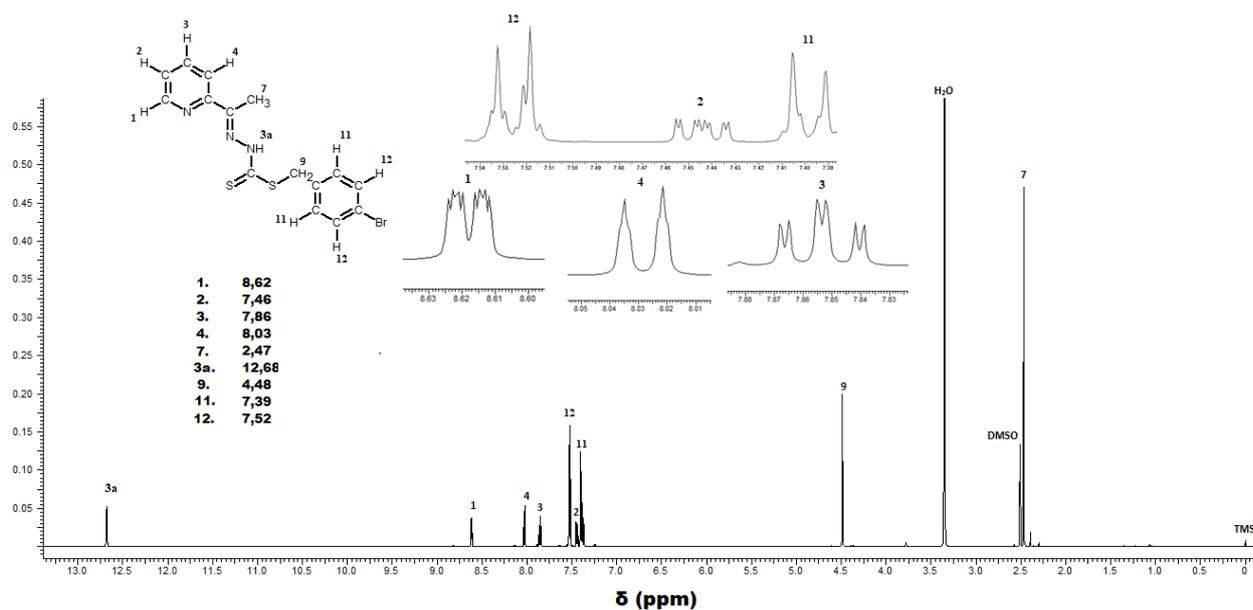


Figura 4.21. Espectro de RMN ^1H para HL². (Em DMSO-d₆, 7T)

Tabela 4.8. Dados esperados e observados no espectro de RMN ^1H para HL².

δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J esperado (Hz)	J observado (Hz)	Atribuição
2,47	simpleto	3	-	-	7
4,48	simpleto	2	-	-	9
7,39	multipeto	2	n.o	n.o	11
7,46	duplo duplo dupeto	1	$^3J_{H1-H2}=4,9-5,7$	$^3J_{H1-H2}=4,9$	2
			$^3J_{H2-H3}=7,2-8,5$	$^3J_{H2-H3}=7,7$	
			$^4J_{H2-H4}=1,4-1,9$	$^4J_{H2-H4}=1,1$	
7,52	Multipeto	2	n.o	n.o	12
7,86	triplo dupeto	1	$^4J_{H1-H3}=1,6-2,0$	$^4J_{H1-H3}=1,8$	3
			$^3J_{H2-H3}=7,2-8,5$	$^3J_{H2-H3}=7,7$	
			$^3J_{H3-H4}=7,2-8,5$	$^3J_{H3-H4}=7,7$	
8,03	dupeto	1	$^5J_{H1-H4}=0,7-1,1$	$^5J_{H1-H4}= \text{n.o.}$	4
			$^4J_{H2-H4}=1,4-1,9$	$^4J_{H2-H4}= \text{n.o.}$	
			$^3J_{H3-H4}=7,2-8,5$	$^3J_{H3-H4}=7,7$	
8,62	duplo duplo dupeto	1	$^3J_{H1-H2}=4,9-5,7$	$^3J_{H1-H2}= 4,9$	1
			$^4J_{H1-H3}=1,6-2,0$	$^4J_{H1-H3}= 1,8$	
			$^5J_{H1-H4}=0,7-1,1$	$^5J_{H1-H4}= 0,7$	
12,68	simpleto	1	-	-	3a

Legenda: - (não aplicável) e n.o. (não observado).

Os sinais em 7,39 ppm e em 7,52 ppm foram atribuídos aos dois átomos de hidrogênio H11 e aos dois átomos de hidrogênio H12 do anel aromático p-substituído e

os sinais em 7,46 ppm, 7,86 ppm, 8,03 ppm e 8,62 ppm foram atribuídos aos átomos de hidrogênio do anel piridínico e o sinal mais desblindado, em 12,68 ppm, foi atribuído ao H3a que está ligado a um átomo de nitrogênio.

O espectro de RMN de ^{13}C para o ligante HL² é apresentado na Figura 4.22 e a atribuição dos sinais está resumida na Tabela 4.9. O espectro apresenta 13 sinais de ressonância. Os sinais mais blindados em 12,9 ppm e em 36,8 ppm foram atribuídos aos átomos de carbono C7 e C9, respectivamente. Os sinais na faixa entre 120,2-154,0 ppm foram atribuídos aos átomos de carbono do anel aromático, anel piridínico e carbono C6 do grupo azometínico. O sinal mais desblindado em 198,5 foi atribuído ao carbono C8 do grupo tioacetona.

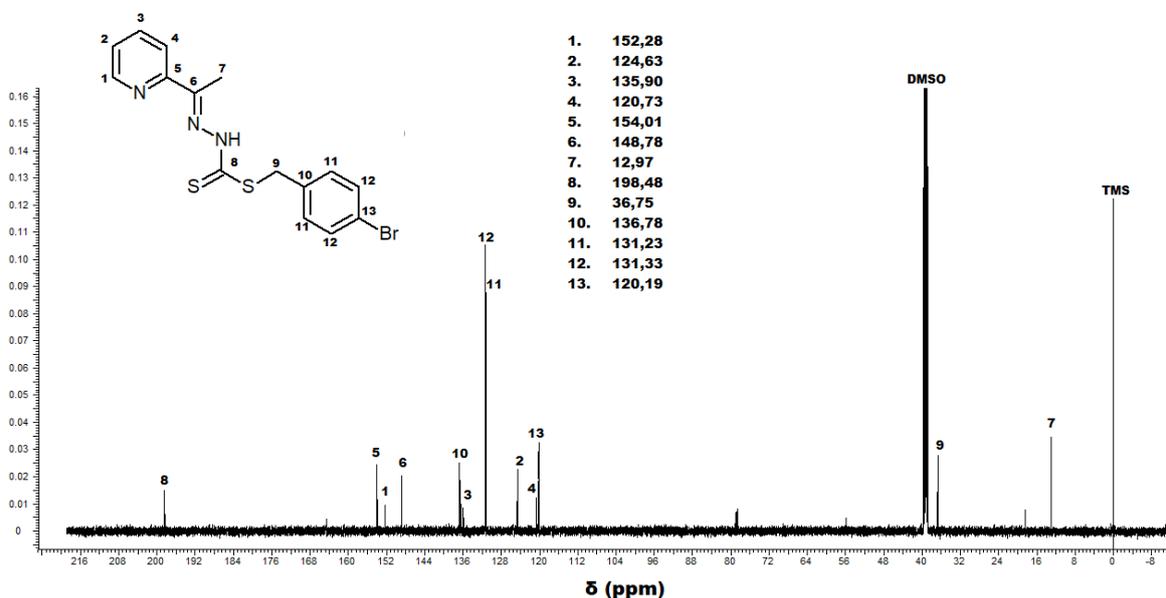


Figura 4.22. Espectro de RMN ^{13}C para HL². (Em DMSO-d₆, 7T)

Tabela 4.9. Valores de deslocamento químico dos núcleos de ^{13}C obtidos para HL² por RMN.

δ (ppm)	Atribuição
12,9	7
36,8	9
120,2	13
120,7	4
124,6	2
131,2	11
131,3	12
135,9	3
136,8	10

148,8	6
152,3	1
154,0	5
198,5	8

4.4.3. RMN de ^1H e ^{13}C para o ligante HL^3

O espectro da Figura 4.23 é o RMN ^1H para o ligante HL^3 . Os resultados observados estão na Tabela 4.10. Os dados esperados com relação às multiplicidades e constantes de acoplamento (J) foram propostos na mesma maneira que para o ligante HL^2 .

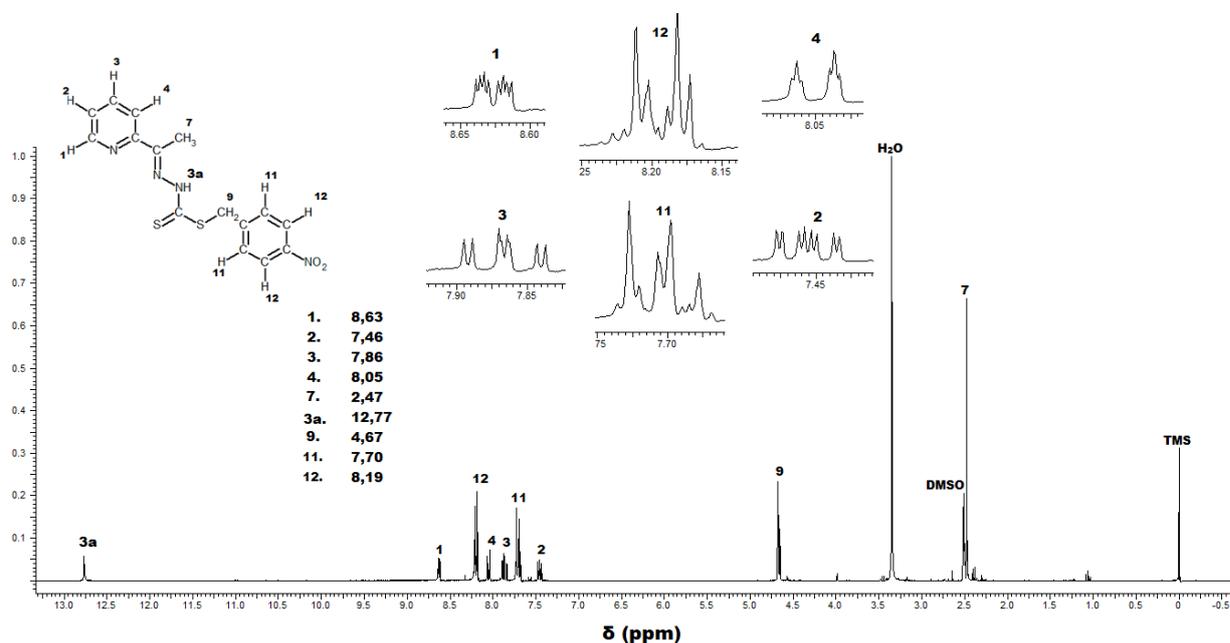


Figura 4.23. Espectro de RMN ^1H para HL^3 . (Em DMSO- d_6 , 7T)

O simpleto em 2,47 ppm foi atribuído aos átomos de hidrogênio da metila, o simpleto em 4,67 ppm aos átomos de hidrogênio H9 do grupo $-\text{CH}_2$. Os sinais em 7,7 ppm e 8,19 ppm foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H11 e H12 do anel aromático *p*-substituído que aparecem como um multipeto devido a suas características magnéticas, fato também observado no espectro do ligante HL^2 .⁴² Os sinais referentes aos átomos de hidrogênio do grupo piridínico H1-H4 aparecem na faixa 7,46-8,63 ppm, deslocamento químico característico de átomos de hidrogênio aromáticos, os valores das constantes de acoplamento estão de acordo com o esperado. O sinal mais desblindado que aparece em 12,77 ppm foi atribuído ao hidrogênio H3a.

Tabela 4.10. Dados esperados e observados no espectro de RMN ^1H para HL³.

δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J esperado (Hz)	J observado (Hz)	Atribuição
2,47	simpleto	3	-	-	7
4,67	simpleto	2	-	-	9
7,46	duplo duplo duplete	1	$^3J_{H1-H2}=4,9-5,7$	$^3J_{H1-H2}=4,9$	2
			$^3J_{H2-H3}=7,2-8,5$	$^3J_{H2-H3}=7,8$	
			$^4J_{H2-H4}=1,4-1,9$	$^4J_{H2-H4}=1,2$	
7,70	multiplete	2	n.o	n.o	11
7,86	triplo duplete	1	$^4J_{H1-H3}=1,6-2,0$	$^4J_{H1-H3}=1,8$	3
			$^3J_{H2-H3}=7,2-8,5$	$^3J_{H2-H3}=7,8$	
			$^3J_{H3-H4}=7,2-8,5$	$^3J_{H3-H4}=7,8$	
8,05	duplo tripleto	1	$^5J_{H1-H4}=0,7-1,1$	$^5J_{H1-H4}=1,2$	4
			$^4J_{H2-H4}=1,4-1,9$	$^4J_{H2-H4}=1,2$	
			$^3J_{H3-H4}=7,2-8,5$	$^3J_{H3-H4}=7,8$	
8,19	multiplete	2	n.o	n.o	12
8,63	duplo duplo duplete	1	$^3J_{H1-H2}=4,9-5,7$	$^3J_{H1-H2}=4,9$	1
			$^4J_{H1-H3}=1,6-2,0$	$^4J_{H1-H3}=1,8$	
			$^5J_{H1-H4}=0,7-1,1$	$^5J_{H1-H4}=1,2$	
12,77	simpleto	1	-	-	3a

Legenda: - (não aplicável) e n.o. (não observado).

O espectro de RMN de ^{13}C para o ligante HL³ é apresentado na Figura 4.24 e a atribuição dos sinais está resumida na tabela 4.11. O espectro apresenta os 13 sinais de ressonância que eram esperados de acordo com a estrutura proposta para o ligante HL³. Os sinais mais blindados em 13,1 ppm e em 36,5 ppm foram atribuídos aos átomos de carbono C7 e C9, dos grupos $-\text{CH}_3$ e $-\text{CH}_2$, respectivamente. O sinal em 145,8 ppm foi atribuído ao C6 do grupo azometínico e os sinais que aparecem na faixa entre 120,4-152,6 ppm foram atribuídos aos carbonos do anel aromático p-substituído e do anel piridínico. O sinal mais desblindado, em 198,1 ppm, foi atribuído ao carbono C8 do grupo tiocetona.

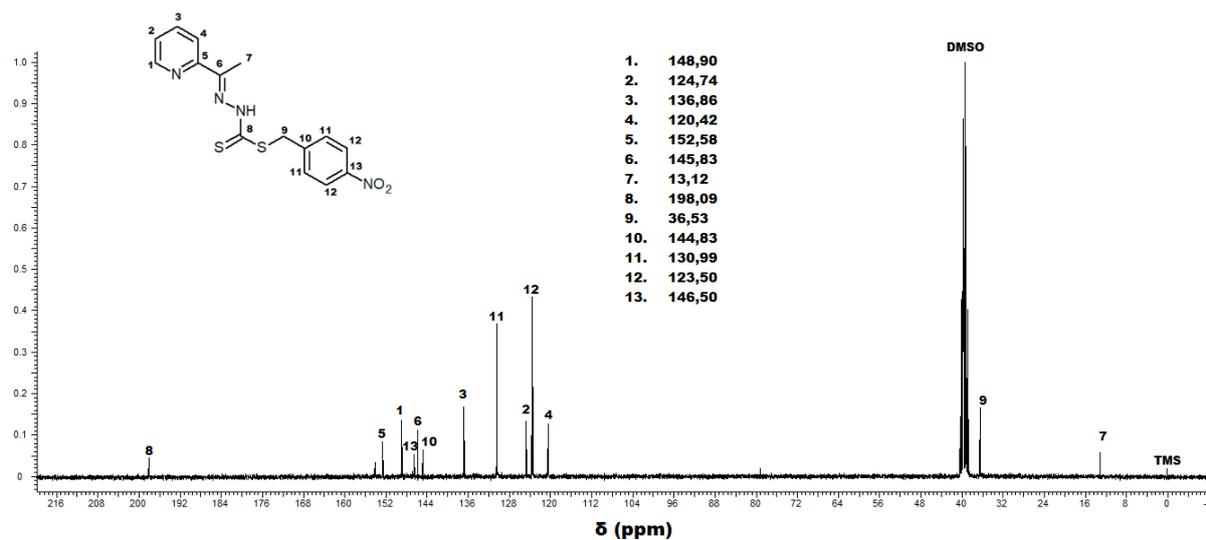


Figura 4.24. Espectro de RMN ¹³C para HL³. (Em DMSO-d₆, 7T)

Tabela 4.11. Valores de deslocamento químico dos núcleos de ¹³C obtidos para HL³ por RMN.

δ (ppm)	Atribuição
13,1	7
36,5	9
120,4	4
123,5	12
124,7	2
130,9	11
136,9	3
144,8	10
145,8	6
146,5	13
148,9	1
152,6	5
198,1	8

4.4.4. RMN de ¹H e ¹³C para os Complexos de Zinco(II)

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C para os três complexos de zinco(II) estudados encontram-se no Apêndice II e os resultados observados estão resumidos nas Tabelas 4.12, 4.13 e 4.14.

A Tabela 4.12 mostra os valores de deslocamento químico e a atribuição dos sinais para o complexo (1). O espectro de RMN de ¹H apresenta dois sinais, que aparecem como simpletos, mais blindados, em 2,64 ppm e 2,77 ppm, atribuídos aos átomos de

hidrogênio H7 e H13 de grupos $-\text{CH}_3$, o duplete em 3,84 ppm foi atribuído aos átomos de hidrogênio H9 do grupo $-\text{CH}_2$. Os três sinais que aparecem em 5,12 ppm, 5,28 ppm e 6,00 ppm são atribuídos aos átomos de hidrogênio do grupo alila e os quatro sinais que aparecem em 7,50 ppm, 7,89 ppm, 8,04 ppm e 8,18 ppm foram atribuídos aos hidrogênios do anel piridínico. O fato de não aparecer nenhum simpleto por volta de 12,59 ppm está de acordo com os dados da difração de raios X devido o ligante se coordenar ao átomo de zinco(II) em sua forma desprotonada.

Tabela 4.12. Valores de deslocamento químico dos núcleos de ^1H e ^{13}C obtidos para o complexo (1) por RMN.

^1H			^{13}C	
δ (ppm)	Multiplicidade	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição
2,64	Simpleto	7	14,40	7
2,77	Simpleto	13	14,70	13
3,84	Duplete	9	34,61	9
5,12	Multiplete	11b	118,07	11
5,28	Duplo duplete	11a	124,30	4
6,00	Multiplete	10	127,07	2
7,50	Multiplete	2	134,69	10
7,89	Duplete	4	140,23	3
8,04	Triplo duplete	3	140,93	6
8,18	Duplete	1	146,99	1
			149,06	5
			155,47	12
			187,68	8

O espectro de RMN ^{13}C apresenta todos os sinais em concordância com a estrutura proposta para o complexo (1), onde o sinal mais blindado em 14,40 ppm foi atribuído ao carbono C7 do grupo $-\text{CH}_3$ do ligante e o sinal em 14,70 ppm ao $-\text{CH}_3$ do grupo acetato. O sinal em 34,61 ppm foi atribuído ao C9 do grupo $-\text{CH}_2$. Os sinais em 118,07 ppm e 134,69 ppm foram atribuídos aos carbonos C10 e C11 da dupla ligação do grupo alila. Os carbonos do anel piridínico aparecem entre 124,30-149,06 ppm e o sinal em 140,93 ppm foi atribuído ao C6 do grupo azometínico. Por fim, os sinais mais desblindados foram atribuídos aos átomos de carbono C12 do grupo acetato e C8 ligado a dois átomos de enxofre. O sinal do carbono C8 também ajudam a inferir que o ligante se coordena ao átomo de zinco pelo enxofre, já que este sinal aparece mais blindado, podendo indicar um

enfraquecimento da ligação C=S, deslocamento químico de 187,68 ppm, em comparação com o ligante livre que aparece em 198,67 ppm.⁴²

A Tabela 4.13 mostra os valores de deslocamento químico e a atribuição dos sinais para o complexo (2).

Tabela 4.13. Valores de deslocamento químico dos núcleos de ^1H e ^{13}C obtidos para (2) por RMN.

^1H			^{13}C	
δ (ppm)	Multiplicidade	atribuição	δ (ppm)	atribuição
2,61	simpleto	7	14,34	7
2,74	simpleto	15	14,82	15
2,74	simpleto	17	14,82	17
4,38	simpleto	9	34,03	9
7,37	multipleteo	11	119,50	13
7,51	multipleteo	12	123,50	4
7,69	duplo duplo dupleteo	2	126,62	2
7,79	dupleteo	4	131,00	11
8,06	dupleteo	1	131,09	12
8,16	triplo dupleteo	3	137,93	3
			139,87	10
			140,46	6
			146,31	1
			148,45	5
			154,69	14
			155,27	16
			186,66	8

No espectro de RMN para os núcleos de ^1H , o simpleto que aparece em 2,61 ppm foi atribuído aos átomos de hidrogênio H7 do grupo $-\text{CH}_3$ do ligante, o simpleto mais desblindado em 2,74, que não aparecia no RMN de ^1H para o ligante HL^2 livre, foram atribuídos aos H15 e H17 dos grupos $-\text{CH}_3$ dos grupos acetato em ponte e o simpleto em 4,38 ppm foi atribuído aos átomos de hidrogênio H9 do grupo $-\text{CH}_2$ do ligante. Os multipletos em 7,37 ppm e 7,51 ppm foram atribuídos aos átomos de hidrogênio do anel aromático p-substituído e os sinais dos hidrogênios do anel piridínico aparecem na faixa de 7,69-8,16 ppm. Como não aparece nenhum simpleto por volta de 12,68 ppm, é possível inferir que o ligante se coordena ao átomo de zinco em sua forma desprotonada o que está de acordo com os dados já observados na difração de raios X e FT-IR.

O espectro de RMN ^{13}C também apresenta os sinais de acordo com a estrutura proposta para o complexo (2), onde os sinais mais blindados foram atribuídos aos carbonos dos grupos $-\text{CH}_3$ (do ligante e do grupo acetato) e $-\text{CH}_2$ e os mais desblindados foram atribuídos aos C14 e C16 do grupo acetato que estão ligados a dois átomos de oxigênio e aos átomos de carbono C8 do grupo C-S. O sinal atribuído ao átomo de carbono C8 também ajuda a inferir que o ligante se coordena ao átomo de zinco pelo átomo de enxofre, já que este sinal aparece mais blindado, deslocamento químico de 186,66 ppm, em comparação com o ligante livre que aparece em 198,48 ppm.⁴²

A Tabela 4.14 mostra os valores de deslocamento químico e a atribuição dos sinais para o complexo (3).

Tabela 4.14. Valores de deslocamento químico dos núcleos de ^1H e ^{13}C obtidos para o complexo (3) por RMN.

^1H			^{13}C	
δ (ppm)	Multiplicidade	atribuição	δ (ppm)	atribuição
2,76	simpleto	7	14,33	7
4,58	simpleto	9	34,50	9
7,46	triplo duplete	2	123,37	12
7,73	multiplete	11	123,85	4
7,80	duplete	4	126,44	2
8,05	triplo duplete	3	129,94	11
8,08	duplete	1	139,80	3
8,21	multiplete	12	146,16	10
			146,32	6
			147,10	13
			148,25	1
			155,46	5
			186,39	8

No espectro de RMN para os núcleos de ^1H , o simpleto que aparece em 2,76 ppm foi atribuído aos átomos de hidrogênio H7 do grupo $-\text{CH}_3$ e o simpleto em 4,58 ppm foi atribuído aos H9 do grupo $-\text{CH}_2$. Os sinais correspondentes aos átomos de hidrogênio H11 e H12 do anel aromático p-substituído foram os multipletos em 7,73 ppm e 8,21 ppm e os sinais em 7,46 ppm, 7,80 ppm, 8,05 ppm e 8,08 ppm foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H1-H4 do anel piridínico. Assim como para os outros complexos, neste

espectro também desapareceu o simpleto correspondente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio o que também indica a desprotonação do ligante na coordenação.

No espectro de ^{13}C é possível observar todos os sinais esperados para o complexo e também ocorre um deslocamento do sinal correspondente ao $\text{C}=\text{S}$, que no ligante HL^3 livre era de 198,09 ppm e no complexo aparece em 186,39 ppm, o que indica mais uma vez a coordenação do ligante pelo tautômero tiol, que ocorre com enfraquecimento da ligação $\text{C}=\text{S}$.

4.5. Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta-visível

Com o objetivo de observar as transições eletrônicas presentes nos ligantes e nos complexos, os espectros de absorção molecular na região do ultravioleta-visível foram determinados usando soluções com concentração de $2 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ em três solventes diferentes: metanol (MeOH), acetonitrila (MeCN) e dimetilformamida (DMF).

Todos os espectros estão representados nas Figuras 4.25, 4.26 e 4.27 e os resultados estão resumidos na Tabela 4.15, que mostra as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ do grupo azometínico³² e as transições $n \rightarrow \pi^*$. A Tabela 4.16 mostra as transições de transferência de carga ligante-metal que aparecem após a complexação.³² A absorvidade molar ϵ foi calculada como $\epsilon = A/cl$ ⁴², onde A é a absorbância, c é a concentração da amostra ($2 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) e l é o caminho óptico (1 cm).

Tabela 4.15. Resultados obtidos na análise de espectroscopia eletrônica de todos os compostos obtidos com os valores de comprimento de onda em nm.

Composto	Transição $\pi \rightarrow \pi^*$						Transição $n \rightarrow \pi^*$					
	DMF	log ϵ	MeOH	log ϵ	MeCN	log ϵ	DMF	log ϵ	MeOH	log ϵ	MeCN	Log ϵ
HL¹	335	4,49	333	4,54	332	4,56	388	3,95	*	*	*	*
HL²	335	4,24	333	4,64	332	4,24	388	3,99	*	*	*	*
HL³	291	4,32	290	4,44	298	4,29	384	3,91	332	4,57	331	4,33
(1)	319	4,62	324	4,57	319	4,11	*	*	*	*	*	*
(2)	322	4,53	324	4,50	319	4,34	*	*	*	*	*	*
(3)	310	4,55	302	4,23	311	4,50	*	*	*	*	*	*
(4)	324	4,58	329	4,01	322	4,51	*	*	*	*	*	*
(5)	324	4,49	329	4,18	322	4,49	*	*	*	*	*	*
(6)	288	4,68	280	4,33	293	4,67	*	*	*	*	*	*

Legenda: * não observado.

Tabela 4.16. Resultados obtidos das TCLM na análise de espectroscopia eletrônica de todos os complexos obtidos com os valores de comprimento de onda em nm.

Complexo	Transição TCLM					
	DMF	log ϵ	MeOH	log ϵ	MeCN	log ϵ
(1)	385	4,46	381	4,55	385	4,03
(2)	386	4,47	381	4,45	387	4,20
(3)	388	4,26	380	4,00	386	4,25
(4)	430	4,35	417	3,83	426	4,24
(5)	430	4,23	422	3,91	426	4,18
(6)	430	4,26	419	3,92	423	4,27

Os espectros de absorção molecular do ligante HL¹ e dos complexos (1) e (4) nos três solventes estudados estão representados na Figura 4.25.

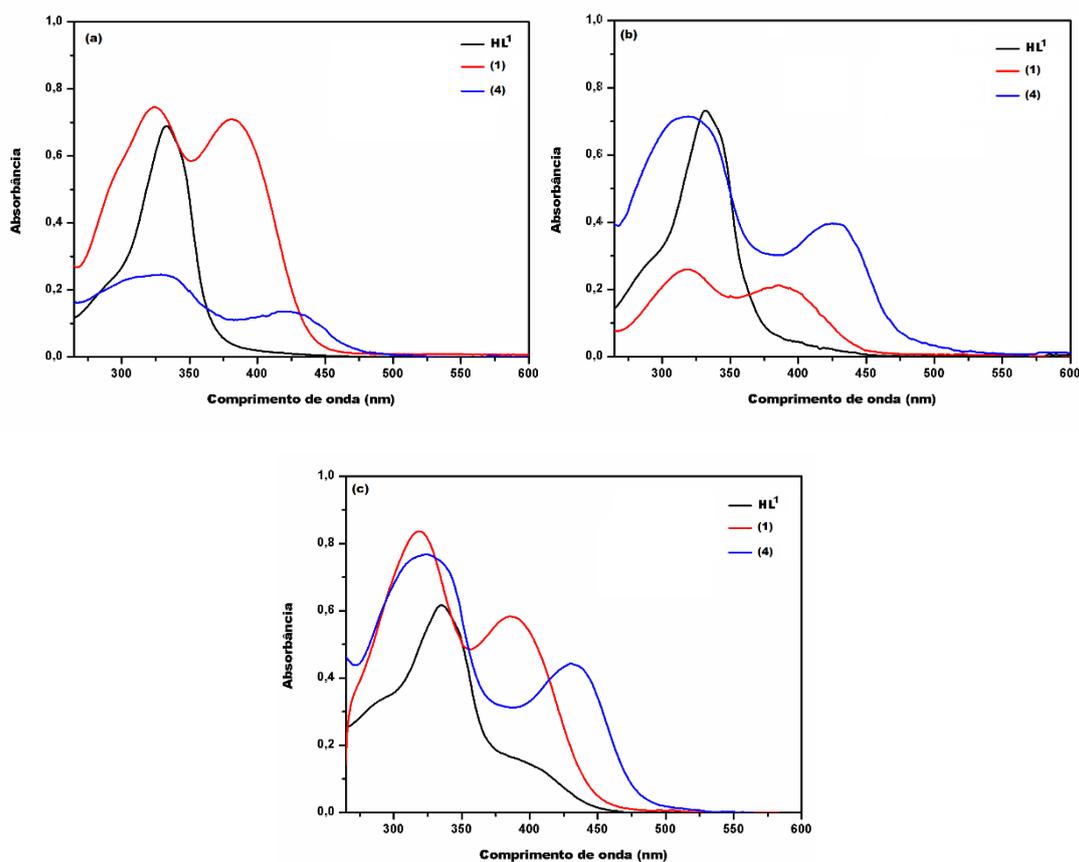


Figura 4.25. Espectros eletrônicos dos compostos HL¹, (1) e (4) em diferentes solventes na concentração de 2×10^{-5} mol.L⁻¹: a) MeOH; b) MeCN e c) DMF .

É possível observar que para o ligante livre, aparece apenas uma banda nos solventes

MeOH (333 nm) e MeCN (332 nm), que pelos valores de comprimento de onda, são referentes a transição $\pi \rightarrow \pi^*$, já atribuída em outros estudos ao grupo azometínico^{25,32}, e no solvente DMF, aparecem as duas bandas referentes a transição $\pi \rightarrow \pi^*$ (335 nm) e $n \rightarrow \pi^*$ (338 nm), esta última já foi atribuída como sendo referente a transições que indicam a presença de átomos de nitrogênio e enxofre.²⁵ Nos espectros dos dois complexos é possível observar que ocorre o deslocamento hipsocrômico (menores comprimentos de onda), da banda $\pi \rightarrow \pi^*$, o que é uma indicação da complexação aos átomos de zinco(II) e níquel(II). Outra evidência da formação dos complexos é o aparecimento de uma banda de transferência de carga ligante-metal (TCLM).

Os espectros de absorção molecular do ligante HL² e dos complexos (2) e (5) nos três solventes estudados estão representados na Figura 4.26.

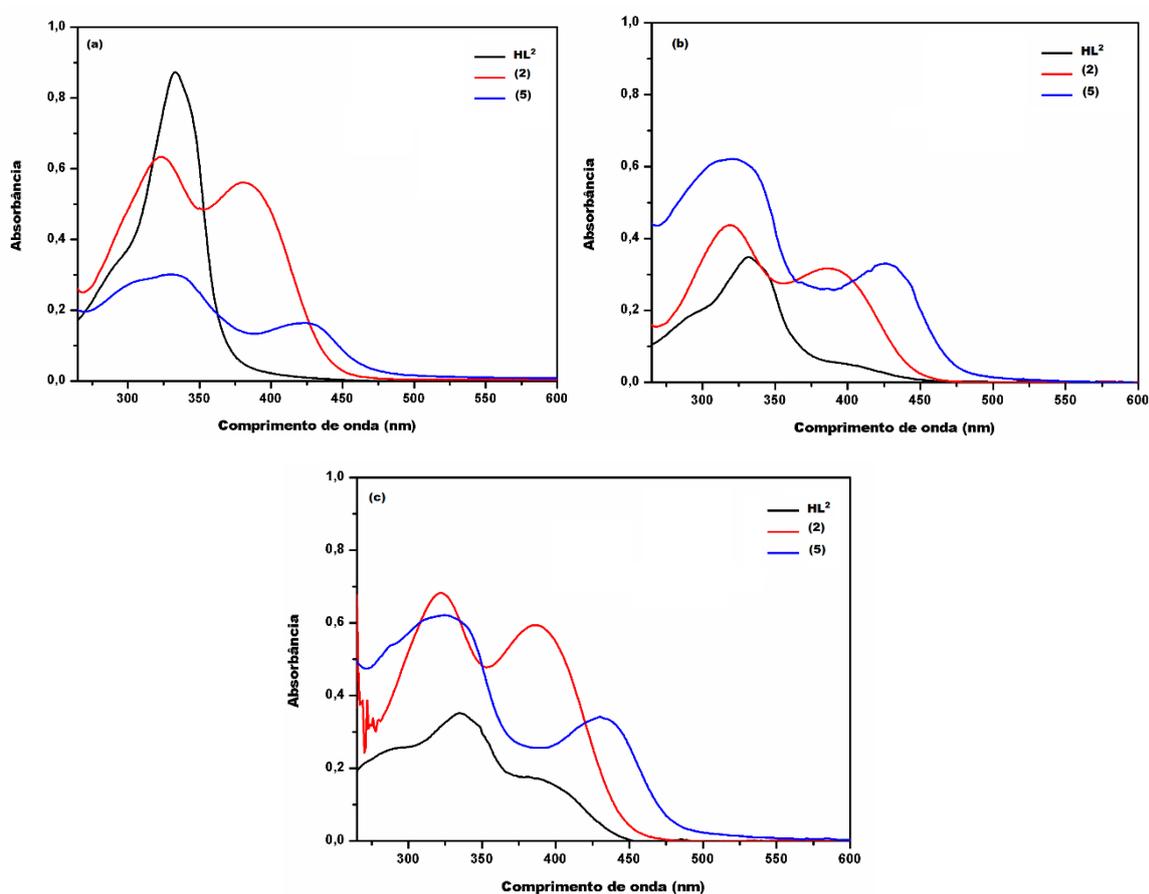


Figura 4.26. Espectros eletrônicos dos compostos HL², (2) e (5) em diferentes solventes na concentração de 2×10^{-5} mol.L⁻¹: a) MeOH; b) MeCN e c) DMF.

Assim como para o ligante HL^1 , para HL^2 é observável o aparecimento de apenas uma banda nos solventes MeOH e MeCN, referente a transição $\pi \rightarrow \pi^*$ e no solvente DMF, aparecem as duas bandas referentes a transição $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. Nos espectros dos dois complexos derivados de HL^2 também é possível observar que ocorre o deslocamento hipsocrômico (menores comprimentos de onda), da banda $\pi \rightarrow \pi^*$ e o aparecimento de uma banda de transferência de carga ligante-metal (TCLM), o que é mais uma evidência da complexação.

Os espectros de absorção molecular do ligante HL^3 e dos complexos (3) e (6) nos três solventes estudados estão representados na Figura 4.27.

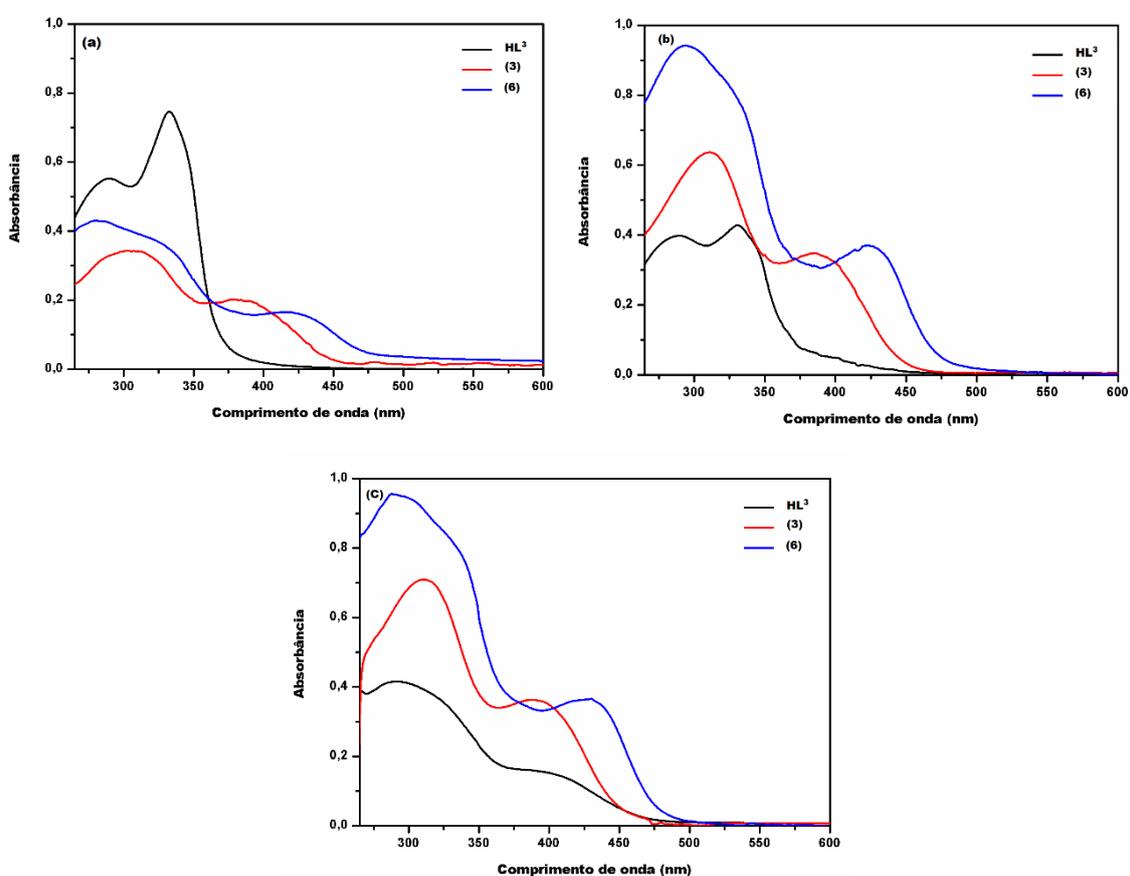


Figura 4.27. Espectros eletrônicos dos compostos HL^3 , (3) e (6) em diferentes solventes na concentração de $2 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$: a) MeOH; b) MeCN e c) DMF.

Para o ligante HL^3 livre é observado o aparecimento de duas bandas nos três solventes estudados, sendo que elas são atribuídas as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. Nos espectros dos dois complexos derivados de HL^3 também é possível observar que ocorre o deslocamento da banda $\pi \rightarrow \pi^*$, sendo que este deslocamento é hipsocrômico (menores

comprimentos de onda) para o complexo (6) e batocrômico (maiores comprimentos de onda) para o complexo (3). No espectro de ambos complexos ocorre também o aparecimento de uma banda de transferência de carga ligante-metal (TCLM), o que evidencia a complexação.

Com o objetivo de observar as transições d-d dos três complexos de níquel(II) foram obtidos os espectros eletrônicos com uma concentração mais alta, $2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, já que essas transições têm uma menor intensidade por serem proibidas por Laporte.⁵ A distorção da estrutura octaédrica esperada para os três complexos devido a rigidez dos ligantes faz com que tais transições apareçam mesmo em bandas largas e de baixa intensidade.⁵ Os espectros estão representados na Figura 4.28. As bandas de absorção referentes à transição d-d nos complexos são observadas na faixa entre 809 e 813 nm, resultados condizentes com observado em complexos semelhantes.³²

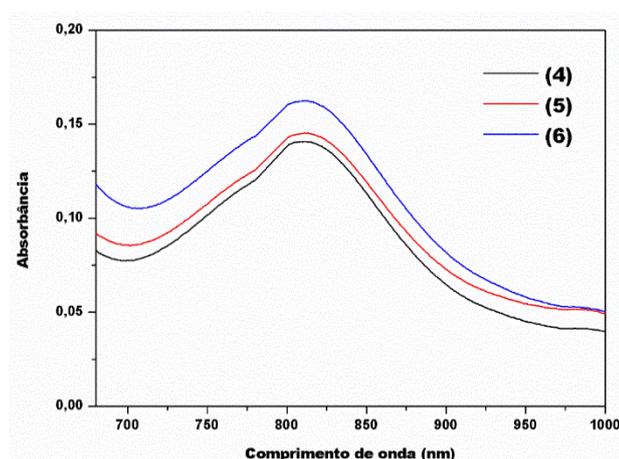


Figura 4.28. Espectros eletrônicos dos complexos (4), (5) e (6) no solvente DMF (concentração $= 2 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$).

4.6. Análise de atividade biológica

A citotoxicidade dos ditiocarbazatos, dos sais de partida e dos complexos foi avaliada *in vitro* contra uma linhagem celular de câncer da mama MDA-MB-231 (células de carcinoma de mama que não expressam receptores de estrogênio).²⁶ A medição da citotoxicidade foi realizada utilizando o ensaio MTT em culturas tratadas com concentrações crescentes dos compostos, após 72h de incubação.

Os resultados da citotoxicidade para os sais de partida, acetato de zinco(II) e acetato de níquel(II), mostram que eles não apresentam atividade frente a essa linhagem de câncer de mama, o que pode ser visto pelos gráficos apresentados na Figura 4.29, que mostra

que com o aumento da concentração dos sais não houve mudança significativa na viabilidade das culturas.

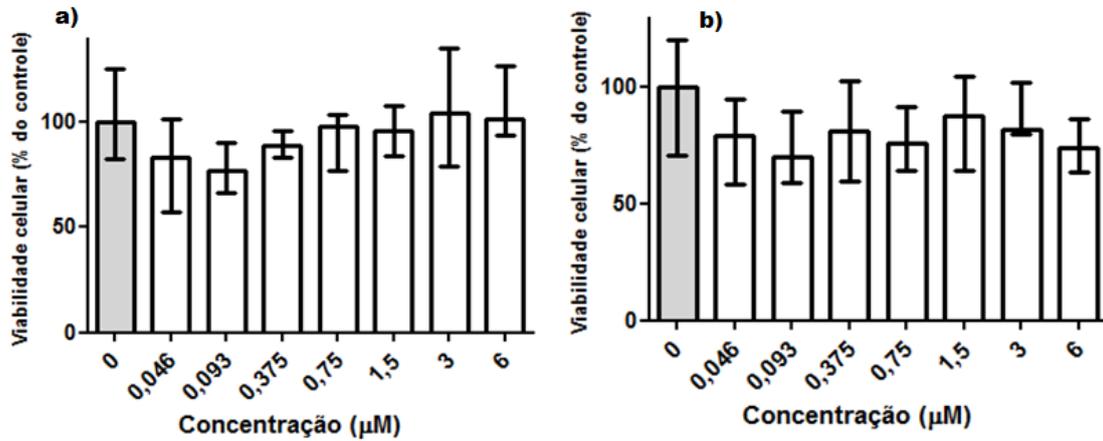


Figura 4.29. Viabilidade de células MDA-MB-231 após 72h de tratamento com a) Zn(CH₃CO₂)₂ e b) Ni(CH₃CO₂)₂.

Os gráficos de viabilidade celular frente aos três ditiocarbazatos livres estão apresentados na Figura 4.30.

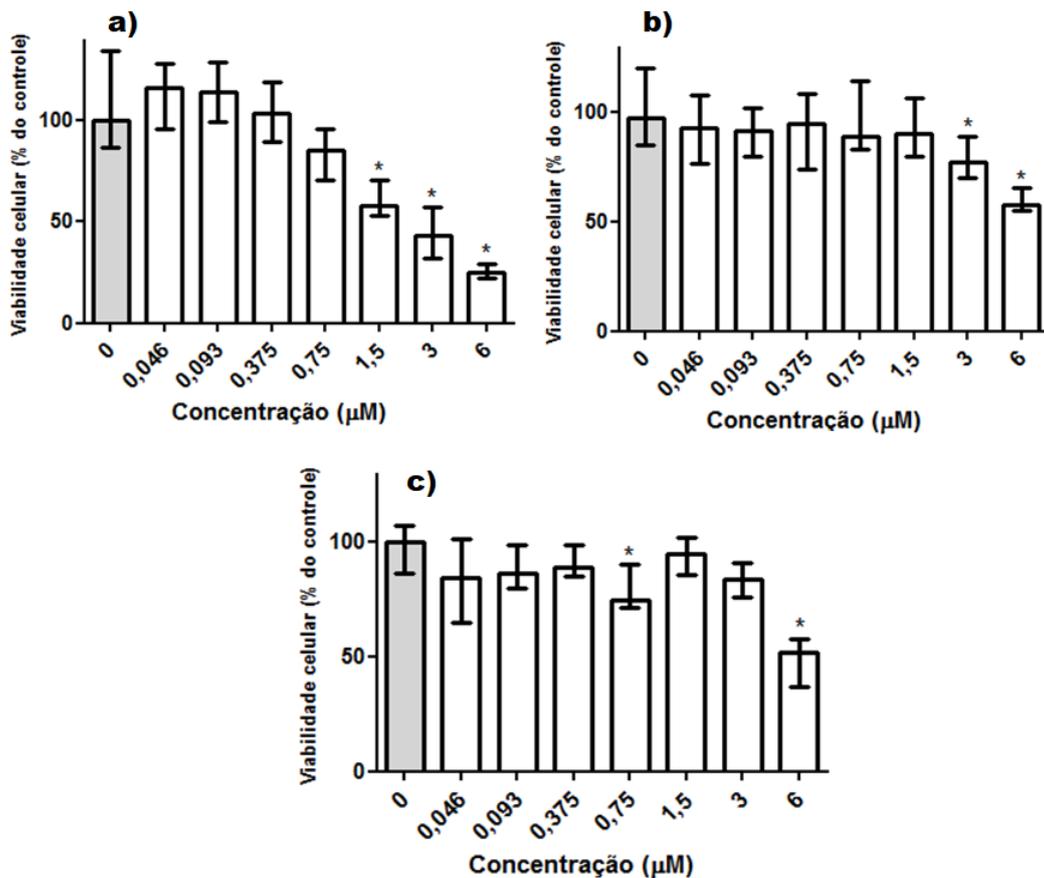


Figura 4.30. Viabilidade de células MDA-MB-231 após 72h de tratamento com a) HL¹, b) HL² e c) HL³. Legenda: * valores estatisticamente diferentes do controle.

Os resultados mostram que os três ligantes se apresentam ativos contra essa linhagem de câncer de mama, sendo que na concentração de 6 μM a viabilidade da cultura foi reduzida para 25% (ligante HL¹), 57% (ligante HL²) e 51% (ligante HL³). Os dados mostram que a mudança dos grupos R nas moléculas dos ditiocarbazatos afetou sua atividade, observa-se que o ligante que tem o final S-alila apresentou um resultado melhor que os outros com final S-benzil-nitro e S-benzil-bromo.

Os resultados para os três complexos de zinco são apresentados na Figura 4.31.

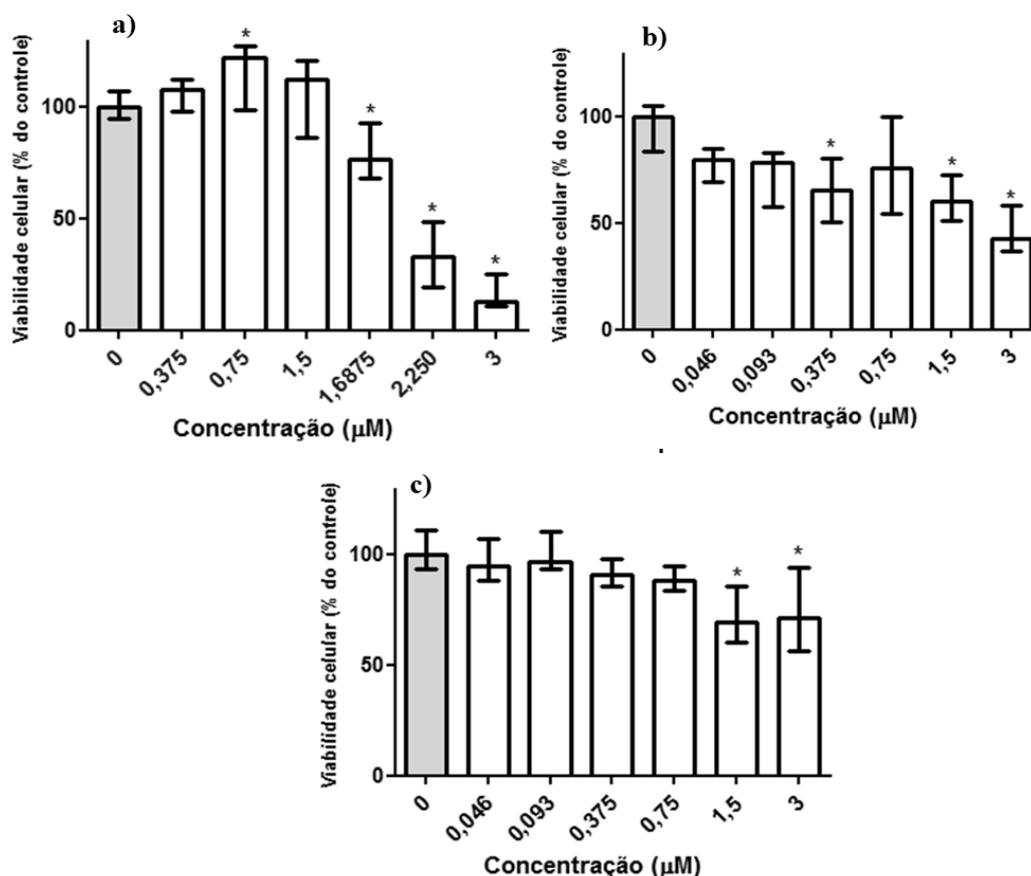


Figura 4.31. Viabilidade de células MDA-MB-231 após 72h de tratamento com a) $[\text{Zn}(\text{L}^1)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_2]$ (1) b) $[\text{Zn}(\text{L}^2)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_2]$ (2) e c) $[\text{Zn}(\text{L}^3)_2]$ (3). Legenda: * valores estatisticamente diferentes do controle

A concentração máxima testada foi de 3 μM devido a solubilidade reduzida dos complexos em meio aquoso. Os gráficos mostram que, de modo geral, houve uma potencialização da atividade dos complexos com relação aos ligantes livres. Para fins de comparação, na concentração de 3 μM , os ligantes livres reduziram o número de células

viáveis para 43%, 77% e 83% (ligantes HL¹, HL² e HL³, respectivamente) quanto que seus complexos derivados de zinco(II) reduziram para 12%, 42% e 71%. Um estudo de Low e colaboradores do ano de 2015²⁶ apresentou complexos de zinco(II), cobre(II) e rênio(I) frente a mesma linhagem de célula carcinoma mamário, onde o complexo de zinco(II), derivado do S-benzil-ditiocarbazato, foi inativo após 72h de tratamento, o que confirma mais uma vez que variações nos grupos R dos ditiocarbazatos podem modificar sua ação.

Notadamente, o ligante HL¹ e seu complexo derivado de zinco(II), [Zn(L¹)(μ-CH₃COO)]₂ (1), apresentaram os melhores resultados. Na Figura 4.32, observa-se as imagens das culturas tratadas com concentrações crescentes do ligante (A, B e C: 0, 3 e 6 μM, respectivamente) e do complexo (D, E e F: 0, 2,25 e 3 μM, respectivamente). É possível observar que na concentração de 3 μM do ditiocarbazato há muito mais células viáveis em comparação com o dímero de zinco derivado desse ligante. Para quantificar tal observação e com a finalidade de comparação dos resultados com compostos semelhantes da literatura foram calculados os valores de IC₅₀ através de regressões não lineares, com curvas apresentadas no gráfico da Figura 4.33.

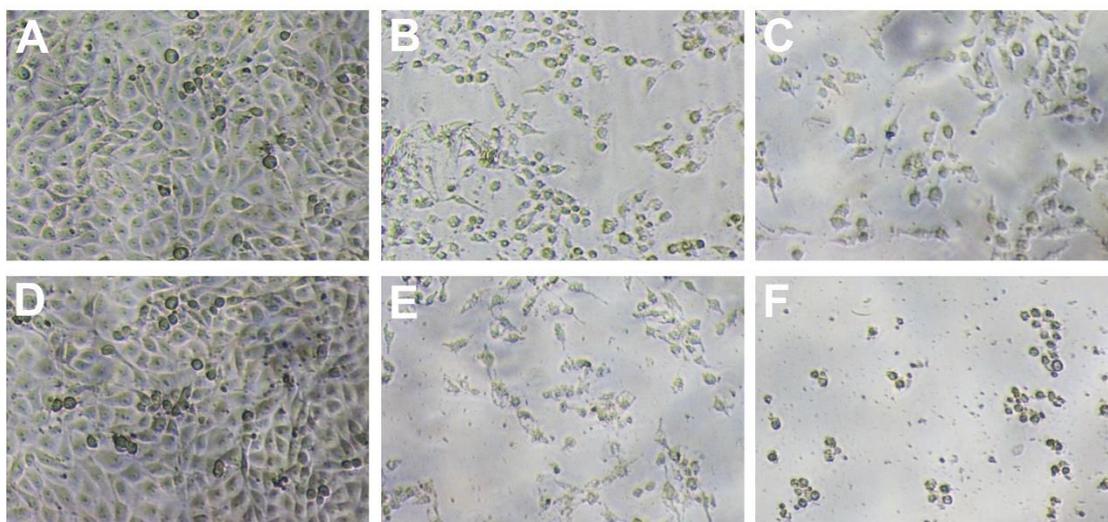


Figura 4.32. Imagens das culturas tratadas com concentrações crescentes do ligante HL¹ (A, B e C, nas concentrações de 0, 3 e 6 μM, respectivamente) e complexo (1) (D, E e F, nas concentrações de 0, 2,25 e 3 μM, respectivamente).

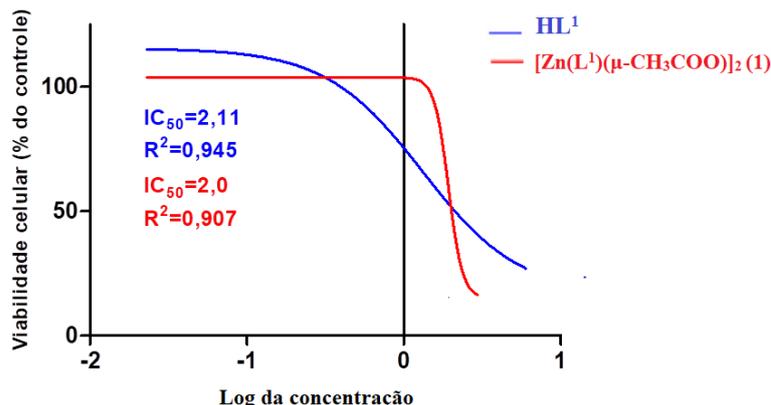


Figura 4.33. Curvas concentração-resposta do ligante HL¹ e complexo (1) em células MDA-MB-231 por 72h de exposição. O valor de IC₅₀ foi estimado por regressão não linear.

Os valores de IC₅₀ obtidos foram de 2,11 μM para o ligante livre e 2 μM para o complexo (1). A redução no valor de IC₅₀ foi muito pequena, mas fica óbvia a mudança de perfil de ação e potencialização da atividade após a complexação, já que a concentração de 3μM do ligante reduziu a viabilidade da cultura para 43%, enquanto a mesma concentração do complexo reduziu para apenas 12 %, um efeito 3 vezes maior. O mesmo estudo apresentado por Low do ano de 2015²⁶ citado anteriormente apresentou valores de IC₅₀ de 8,31 e 8,61 μM para os complexos de cobre(II) e rênio(I), respectivamente, valores muito maiores ao apresentado pelo complexo (1) relatado neste estudo.

Um outro estudo publicado por Mokhtaruddin e colaboradores no ano de 2017²⁸ mostra um complexo de cobre(II) derivado do ligante 2-acetilpiridina-4-metil-S-2-metilbenzil-ditiocarbazato com IC₅₀ de 3,81 μM, resultado também superior ao observado para o complexo (1). O composto de referência usado tanto no estudo de Mokhtaruddin²⁸ como no de Low²⁶ foi o tamoxifeno, que tem valor de IC₅₀ de 13,40 μM, valor superior ao do ligante HL¹ e do complexo (1).

Os gráficos de viabilidade celular frente aos três complexos de níquel(II) estão apresentados na Figura 4.34. De maneira geral, os resultados para os três complexos mostraram que houve uma total mudança do perfil farmacológico dos compostos após a complexação com o níquel(II), no sentido da supressão total de sua atividade, se mostrando inativos. A comparação deste resultado com os complexos de zinco(II) anteriormente apresentados reforça que a presença do sítio metálico e suas características podem influenciar expressivamente na citotoxicidade dos compostos.

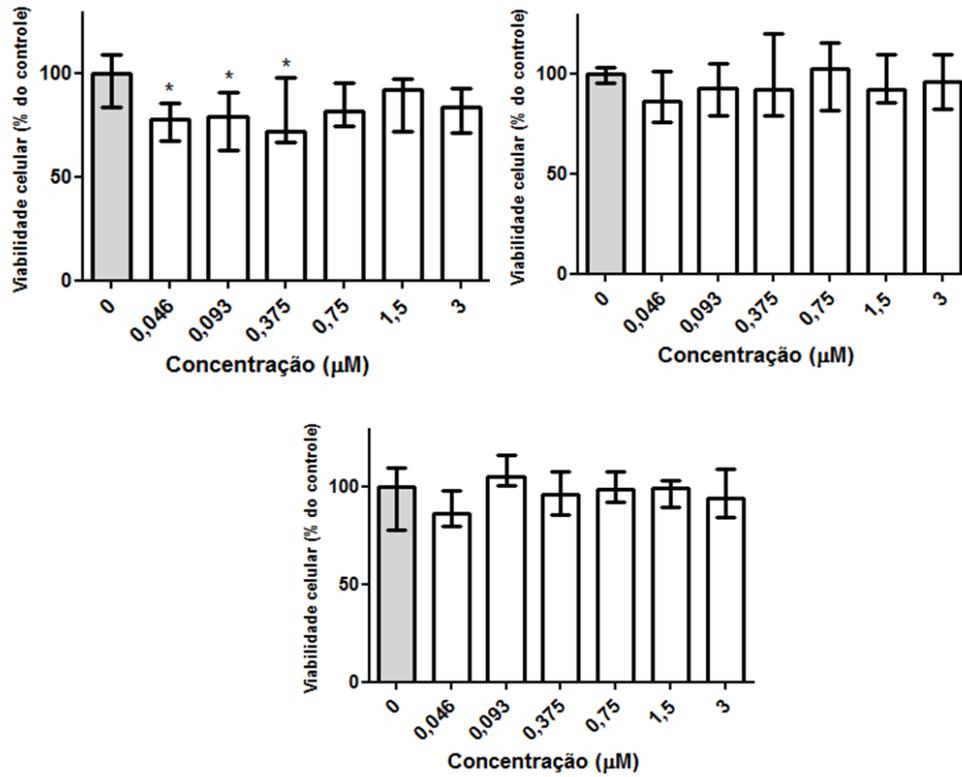


Figura 4.34. Viabilidade celular de células MDA-MB-231 após 72h de tratamento com a) $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2]$ (4), b) $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$ (5) e c) $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2]$ (6).

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A partir do objetivo geral deste estudo, que se trata da síntese e avaliação estrutural de novos complexos metálicos com ligantes ditiocarbazatos e de acordo com os resultados obtidos até o presente momento pode-se concluir que:

- I. Foram sintetizados três novos ditiocarbazatos (HL¹, HL² e HL³) e seis complexos, sendo três de zinco(II) (complexos 1 a 3) e três de níquel(II) (complexos 4 a 6), os quais foram caracterizados pelas técnicas de análise elementar (CHN), espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FT-IR), ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C, espectrometria de massas e espectroscopia de absorção na região do ultravioleta visível (UV-Vis), onde todas as análises realizadas confirmam as estruturas propostas para os três agentes complexantes e seus respectivos complexos;
- II. Quatro dos complexos tiveram suas estruturas cristalinas elucidadas pela análise de difração de raios X de monocristal, com bons índices de discordância que variam de 0,0335-0,0567. Foi possível observar que em todos os complexos os ligantes se coordenam de forma desprotonada pelo sistema [NNS] e por seu isômero *E* e tautômero tiol;
- III. Os dados ainda indicam diferentes poliedros de coordenação para os complexos. Dois dos complexos de zinco(II) estão na forma de dímeros com grupos acetato em ponte e geometria bipirâmide trigonal para o dímero simétrico e de pirâmide de base quadrada para o assimétrico. Um terceiro complexo de zinco(II) tem geometria octaédrica com o átomo de Zn(II) coordenado a duas moléculas desprotonadas dos ligantes. Os três complexos de níquel(II) apresentam número de coordenação igual a seis, com o átomo de Ni(II) coordenado a duas moléculas desprotonadas dos ligantes pelo sistema [NNS].
- IV. Os dados da espectrometria de massas mostraram a presença em solução dos íons moleculares [M+H]⁺ dos compostos, o padrão de massas relativas esperado e fragmentações características, o que ajudou a confirmar as estruturas propostas. Os espectros de ESI(+)-MS dos dímeros de zinco(II) indicaram que as espécies

realmente presentes em solução acidificada estão nas formas de $[\text{Zn}(\text{L}^1)]^+$ e $[\text{Zn}(\text{L}^2)]^+$, provavelmente após a protonação dos oxigênios dos grupos acetatos;

- V. Os espectros da ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C dos três ligantes livres mostraram todos os sinais esperados, sendo que foi possível fazer um estudo mais detalhado de suas estruturas através de suas constantes de acoplamento, já os dados obtidos três complexos de zinco(II) estão totalmente de acordo com a difração de raios X, indicando que os ligantes se coordenam de forma desprotonada aos átomos de zinco e se ligam pelo átomo de enxofre;
- VI. Os dados da espectroscopia vibracional na região do infravermelho para todos os compostos também estão de acordo com o esperado de compostos semelhantes da literatura, sendo possível observar o surgimento dos estiramentos simétrico e assimétricos do grupo $\nu(\text{O}-\text{C}=\text{O})$ nos dímeros de zinco e o desaparecimento do estiramento $\nu(\text{N}-\text{H})$ e do $\nu(\text{C}=\text{S})$ após as complexações, já que o ligante se coordena desprotonado e a ligação $\text{C}=\text{S}$ perde um pouco de seu caráter de dupla ligação;
- VII. Os resultados da espectroscopia de absorção na região do ultravioleta visível mostram a presença de transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$, já atribuídas em outros estudos a transições do grupo azometínico e da presença de átomos de enxofre e nitrogênio, respectivamente. Além disso, transições de transferência de carga aparecem após a complexação e fracas bandas de transição d-d podem ser observadas em soluções mais concentradas para os complexos de níquel(II) na faixa de 809-813 nm;
- VIII. Os resultados do estudo de viabilidade celular da linhagem MDA-MB-231 de carcinoma mamário frente aos compostos sintetizados mostraram que de maneira geral houve a potencialização das atividades observadas nos ligantes livres após a complexação com o zinco(II), com destaque para o complexo (1) que apresentou um valor de IC_{50} de 2 μM , valor este inferior a compostos semelhantes já relatados na literatura. Comportamento completamente contrário foi observado para os complexos (4-6) que após a complexação com o níquel(II) se mostraram inativos contra essa linhagem celular. Os resultados reforçam assim a variação dos resultados com a mudança dos grupos -R da estrutura dos ditiocarbazatos e também mostra resultados totalmente diferente para sítios metálicos diferentes.

- IX. Pela concordância entre todas as técnicas, há uma indicação que os compostos se comportam de maneira semelhante em estado sólido e em solução.
- O presente trabalho possibilitou um estudo com relação a caracterização estrutural e biológica de novos complexos com ditiocarbazatos através de variadas técnicas e tem como perspectiva a publicação de um artigo científico com os dados reportados.

6. REFERÊNCIAS

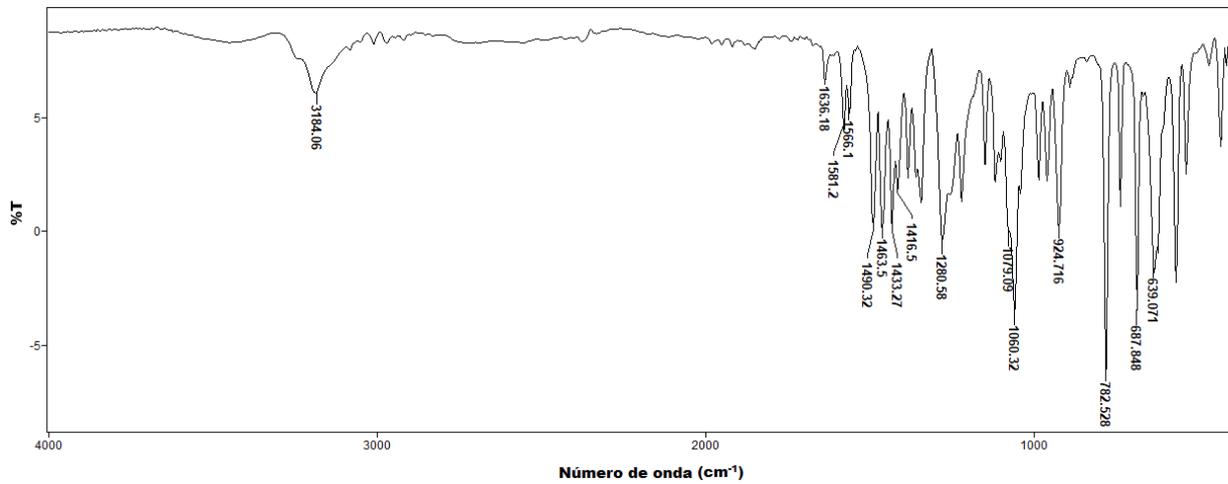
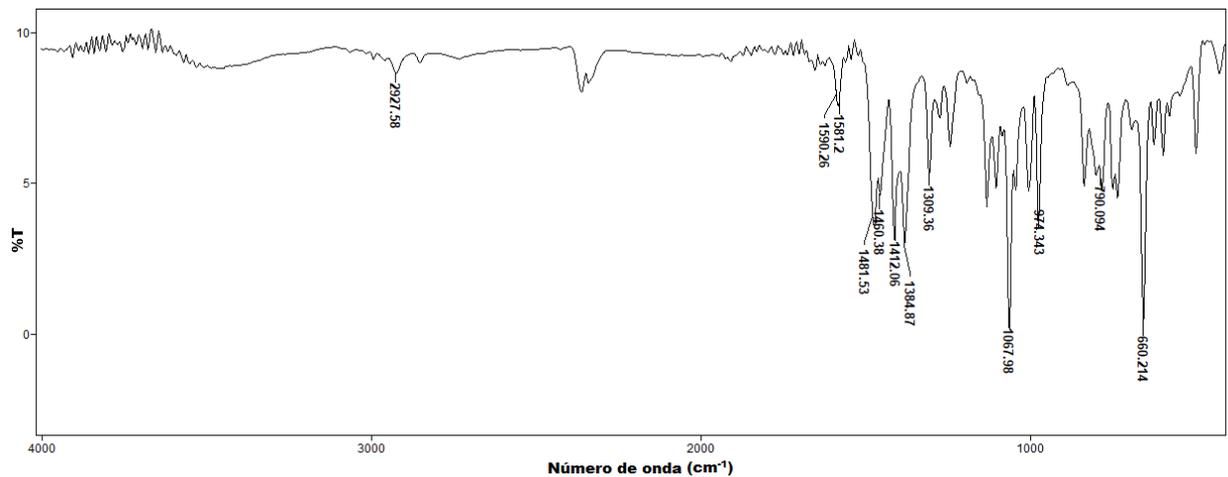
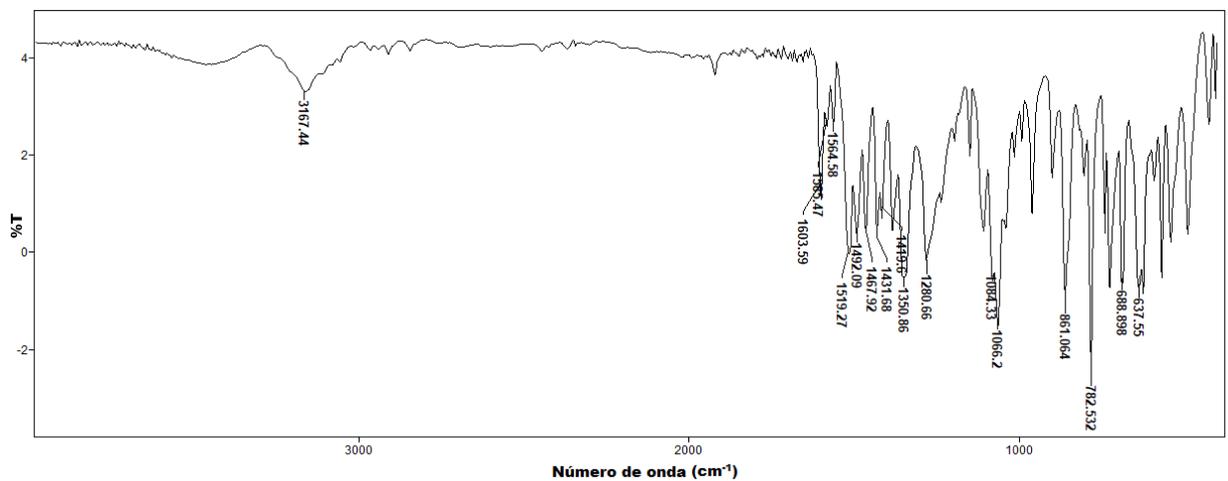
6. REFERÊNCIAS

1. Corinti, D.; Coletti, C.; Re, N.; Chiavarino, B.; Crestoni, M. E.; Fornarini, S. *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 3794-3803.
2. Guo, L.; , Lv, G.; Qiu, L.; Yang, H.; Zhang, L.; Yu, H.; Zou, M.; Lin, J. *Eur J Pharmacol.*, **2016**, 786, 60-71.
3. Parsonage, D.; Sheng, F.; Hirata, K.; Debnath, A.; McKerrow, J. H.; Reed, S. L.; Abagyan, R.; Poole, L. B.; Podust, L. M. *J. Struct. Biol.*, **2016**, 194, 180-190.
4. Benite, A. M. C., Machado, S. P., Barreiro, E. J., *Quim. Nova*, **2007**, 30, 2062-2067.
5. Shriver, D. F., Atkins, P. W., *Química Inorgânica*, 3ª ed., **2008**, Bookman.
6. Toma, H. E., *Química Bioinorgânica e Ambiental*, 1ª ed., **2015**, Blucher.
7. Kelland, L. *Nat. Reviews*, **2007**, 7, 573-584.
8. Peres, L. A. B.; Júnior, A. D. C. *J. Bras. Nefrol.*, **2013**, 35, 332-340.
9. Oen, I. M. M. H.; Baar, M. E. V.; Middelkoop, E.; Nieuwenhuis, M. K. *Am. Soc. Plast. Surg.*, **2011**, 130, 274-283.
10. Skalska, J.; Kiebalá, M.; Maggirwar, S.; Brookes, P.; Bernstein, S. H. *Sci Rep.*, **2016**, 22571, 1-13.
11. Brauna, J. J.; Imperialec, A.; Riehmd, S.; Veillond, F. *J. Neuroradiol.*, **2010**, 37, 172-181.
12. Braun, M.; Zavanyi, J.; Laczovics, A.; Berényi, E.; Szabó, S. *Biomaterials*, **2017**, 135, 104-111.
13. Akladios, F. N.; Andrew, S. D.; Parkinson, C. J. *J. Biol. Inorg. Chem*, **2016**, 21, 931-944.
14. 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, 172-184.
15. Nithya, P.; Simpson, J.; Govindarajan, S. *Inorg. Chim. Acta*, **2017**, 467, 180-193.
16. Suganthy, P. K.; Prabhu, R. N.; Sridevi, V. S. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 5695-5698.
17. Palanimuthu, D.; Shinde, S. V.; Somasundaram, K.; Samuelson, A. G. *J. Med. Chem.*, **2013**, 56, 722-734.
18. 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.

19. Ravoof, T. B. S. A.; Crouse, K. A.; Tiekink, E. R. T.; Tahir, M. I. M.; Yusof, E. N. M.; Rosli, R. *Polyhedron*, **2017**, 133, 383-392.
20. Islam, A. A. A. A.; Sheikh, C.; Mumit, M. A.; Miyatake, R.; Alam, A.; Mondal, O. A. *J. Coord. Chem.*, **2016**, 69, 3580-3592.
21. Bhat, R. A.; Kumar, D.; Malla, M. A.; Bhat, S. U.; Khan, S.; Manzoor, O.; Srivastava, A.; Naikoo, R. A.; Mohsin, M.; Mir, M. A. *J. Mol. Struct.*, **2017**, 1156, 280-289.
22. Liu, H.; Wu, L.; Li, F.; Wang, X.; Pan, H.; Ni, Y.; Yang, J.; Li, S.; Tian, Y.; Wu, J. *Polyhedron*, **2017**, 121, 53-60.
23. Kundu, S.; Mondal, D.; Bhattacharya, K.; Endo, A.; Sanna, D.; Garribba, E.; Chaudhury, M. *Inorg. Chem.*, **2015**, 54, 6203-6215.
24. Zahan, K.; Islam, M. S. *Russ. J. Gen. Chem.*, **2015**, 85, 979-983.
25. Taha, A.; Emara, A. A. A.; Mashaly, M. M.; Adly, O. M. I. *Spectrochim. Acta, Part A*, **2014**, 130, 429-439.
26. Low, M. L.; Paulus, G.; Dorlet, P.; Guillot, R.; Rosli, R.; Delsuc, N.; Crouse, K. A.; Policar, C. *Biometals.*, **2015**, 28, 553-566.
27. Takjoo, R.; Hayatolgheibi, S. S.; Rudbari, H. A. *Inorg. Chim. Acta*, **2015**, 447, 52-58.
28. Mokhtaruddin, N. S. M.; Yusof, E. N. M.; Ravoof, T. B. S. A.; Tiekink, E. R. T.; Veerakumarasivam, A.; Tahir, M. I. M. *J. Mol. Struct.*, **2017**, 1139, 1-9.
29. Takjoo, R.; Centore, R.; Hayatolgheibi, S. S. *Inorg. Chim. Acta*, **2018**, 471, 587-594.
30. Li, M. X.; Zhang, L. Z.; Chen, C. L.; Niu, J. Y.; Ji, B. S. *J. Inorg. Biochem.*, **2012**, 106, 117-125.
31. Nanjundan, N.; Narayanasamy, R.; Butcher, R. J.; Jasinski, J. P.; Velmurugan, K.; Nandhakumar, R.; Balakumaran, M. D.; Kalaichelvan, P. T. Gnanasoundari, V. G. *Inorg. Chim. Acta*, **2016**, 455, 283-297.
32. Takjoo, R.; Centore, R.; Hakimi, M.; Beyramabadi, S. A.; Morsali, A. *Inorg. Chim. Acta*, **2011**, 371, 36-41.
33. Islam, M. T.; Al-Amin, A.; Islam, A. A.; Sheikh, M. C.; Zangrando, E.; Tarafder, M. T. H.; Miyatake, R.; Zahan, R.; Hossain, M. A. *Inorg. Chim. Acta*, **2014**, 427, 278-284.
34. Sheldrick, G.M.; SHELXS-97 Programa para resolução de estruturas, **1997**.
35. Sheldrick, G.M.; SHELXS-97 Programa para refinamento de estruturas, **1997**.

36. Farrugia, L.J. *J. Appli. Cryst.* **1999**, 32, 387. WingX versão 1.80.05.
37. Farrugia, L.J. *J. Appli. Cryst.* **1997**, 30, 565. Programa de representação das elipsoides da estrutura cristalina versão 2.02.
38. Brandsburg, K. Diamond versão 2.1.c. Programa de representação de estruturas cristalinas.
39. Mosmann, T. *J. Immunological Methods*, **1983**, 65, 55-63.
40. Hanh, T. *International Tables for Crystallography*, vol A Space-group Symmetry, 2º Edição, *The International union of Crystallography*, D. Reudel Publishing company, Dordrecht, **1987**.
41. Addison, A. W.; Rao, N. T.; Reedijk, J.; Vanrijn, J.; Verschoor, G. C. J., *Chem. Soc. Dalton Trans*, **1984**, 1349-1356.
42. Pavia, D.L.; Lampman, G.M.; Kriz, G.S.; Vyvyan, J.R., *Introdução à Espectroscopia*, 4ª ed., **2010**, Cengage Learning.
43. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 7ª ed., **2005**, John Wiley & Sons, Inc.
44. Nakamoto, K., *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds*, 4ª ed., 1986, 231-233.
45. Gohlke, C. *Molecular Mass Calculator*, versão **2018**. Disponível em: <https://www.lfd.uci.edu/~gohlke/molmass/?q=>. Acesso em 27 dez. 2018.
46. Neto, B. A. D.; Viana, B. F. L.; Rodrigues, T. S.; Lalli, P. M.; Eberlin, M. N.; Silva, W. A.; Oliveira, H. C. B.; Gatto, C. C. *Dalton Trans*, **2013**, 42, 11497-11506.
47. Hu, A.; Jiang, J.; Zhou, G.; Yang, J.; Xiao, W.; Xu, J. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2014**, 28, 1658-1664.

APÊNDICES

APÊNDICE I: ESPECTROS OBTIDOS A PARTIR DA ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO.**Figura AI.1.** Espectro de FT-IR para o ligante HL¹**Figura AI.2.** Espectro de FT-IR para o ligante HL²**Figura AI.3.** Espectro de FT-IR para o ligante HL³

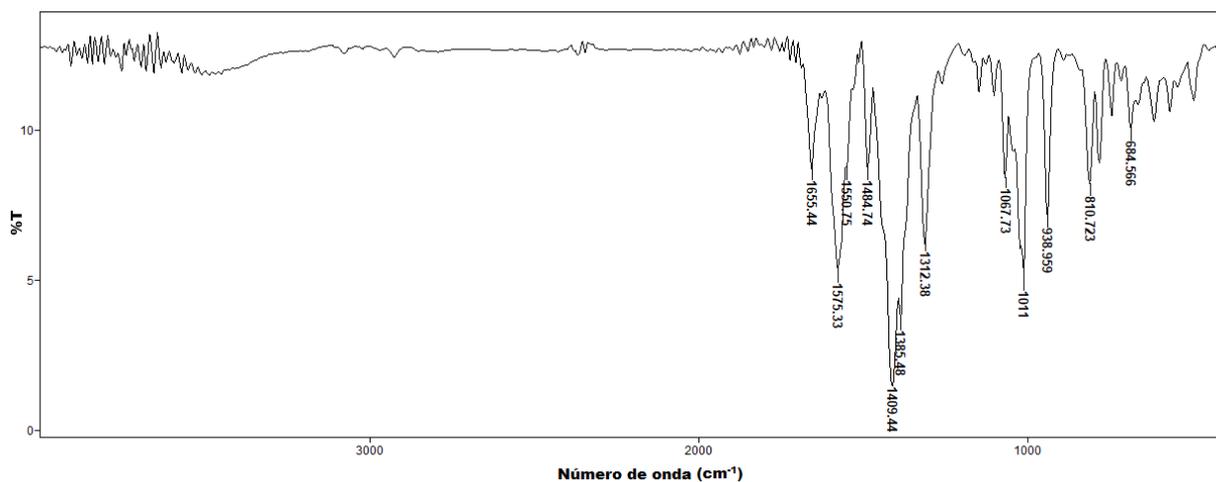


Figura AI.4. Espectro de FT-IR para o complexo - $[\text{Zn}(\text{L}^1)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})]_2$ (1)

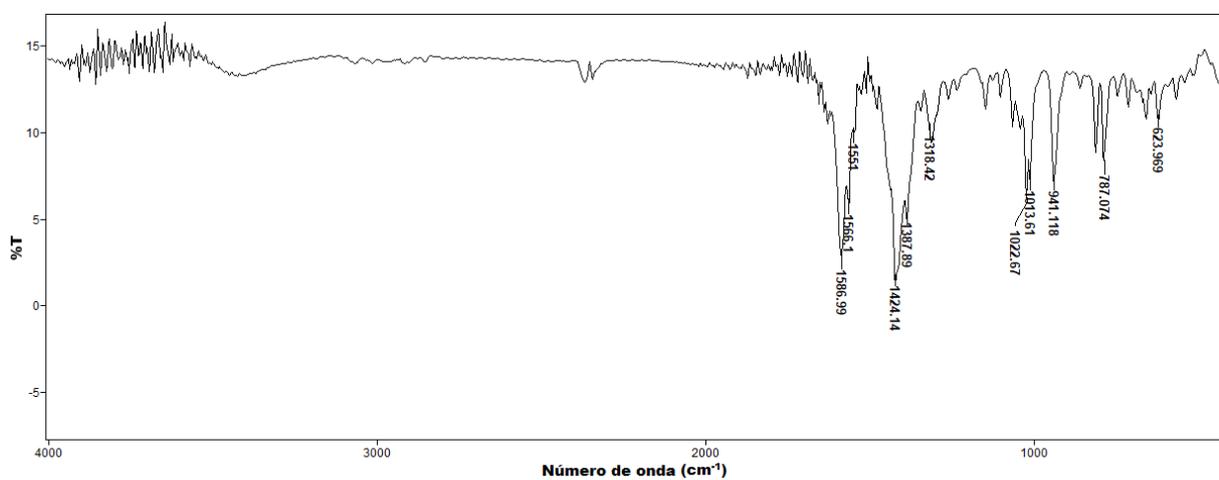


Figura AI.5. Espectro de FT-IR para o complexo - $[\text{Zn}(\text{L}^2)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})]_2$ (2)

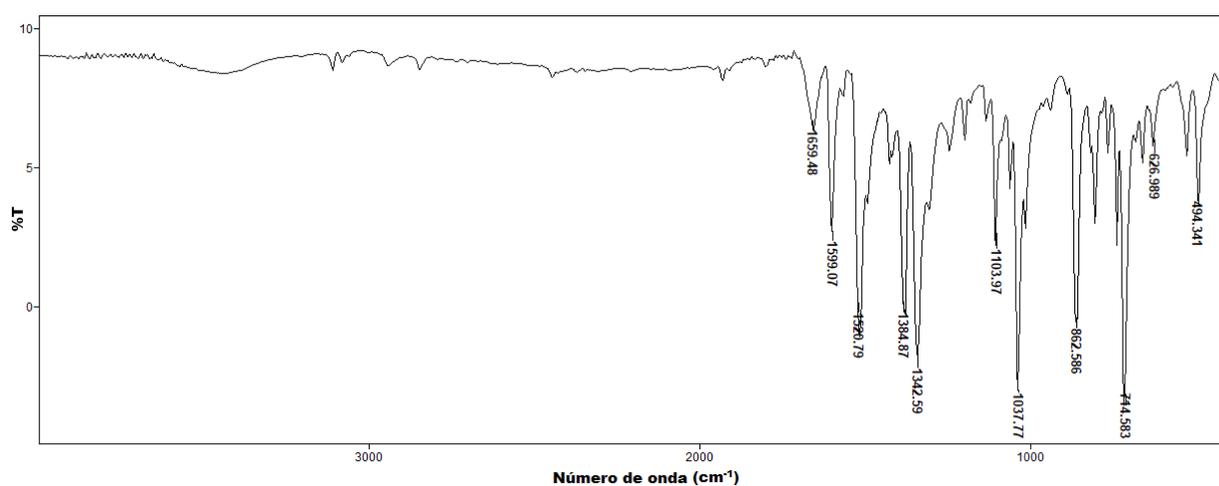


Figura AI.6. Espectro de FT-IR para o complexo - $[\text{Zn}(\text{L}^3)]_2$ (3)

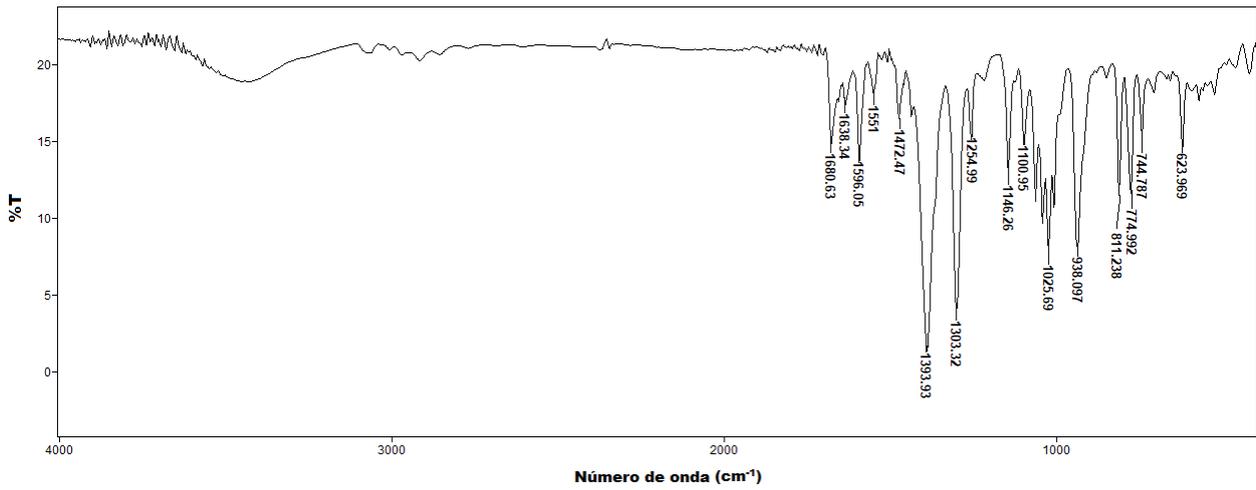


Figura AI.7. Espectro de FT-IR para o complexo – [Ni(L¹)₂] (4)

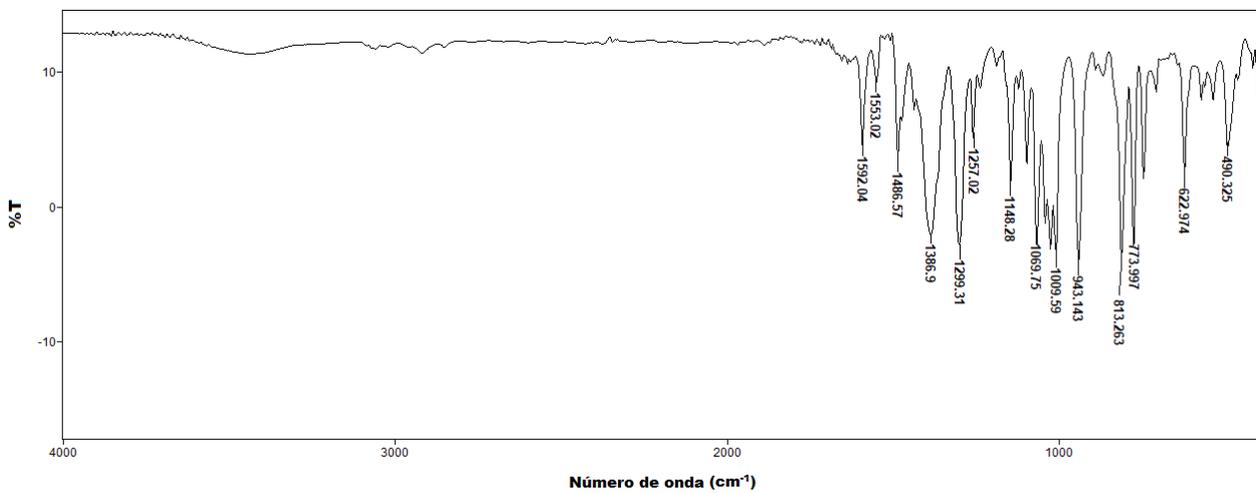


Figura AI.8. Espectro de FT-IR para o complexo – [Ni(L²)₂] (5)

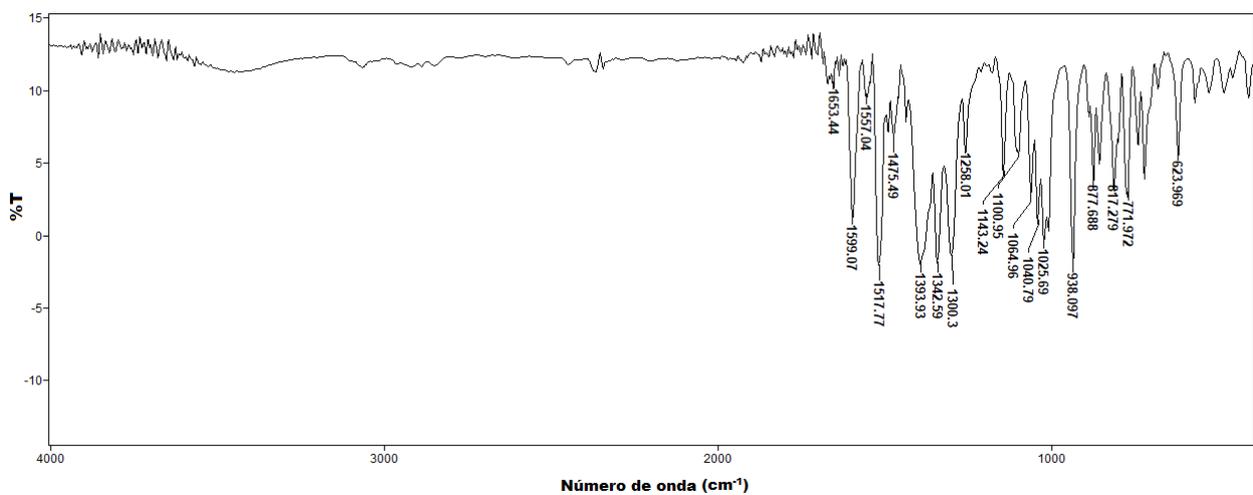


Figura AI.9. Espectro de FT-IR para o complexo – [Ni(L³)₂] (6)

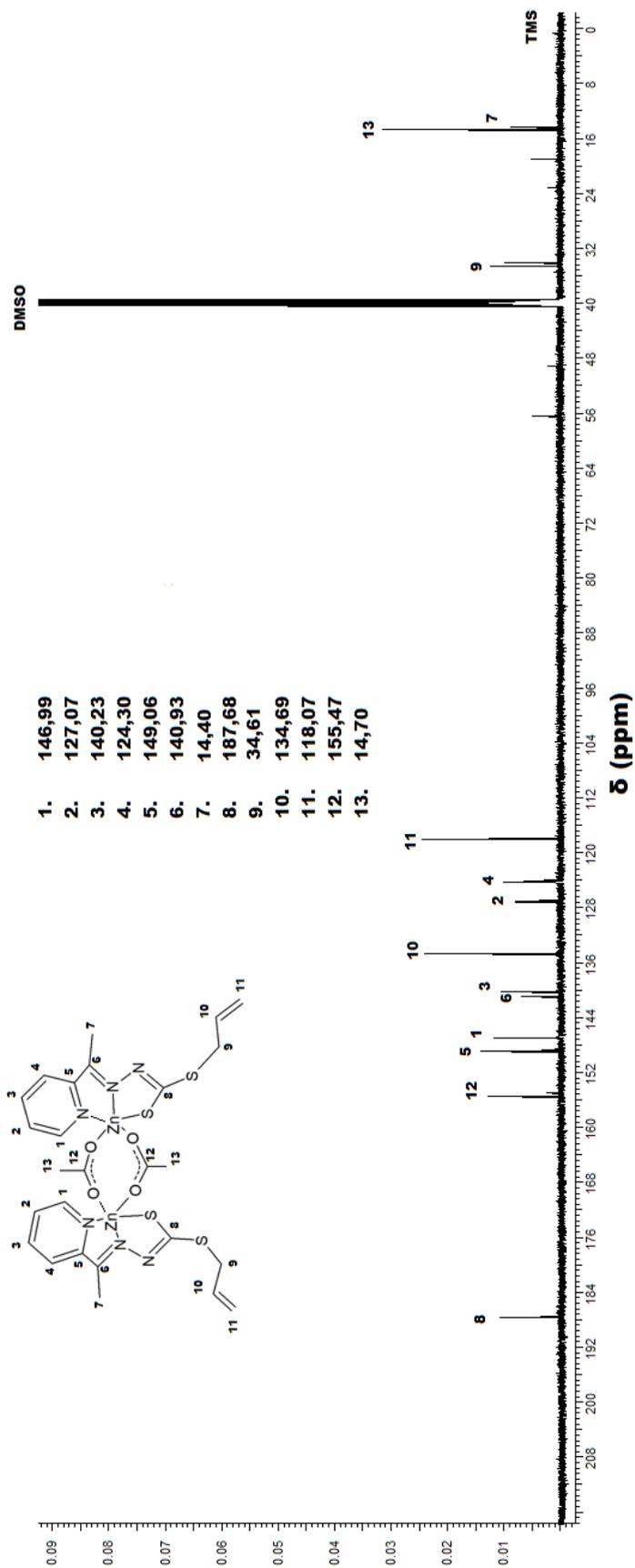


Figura AII.2. Espectro de RMN ^{13}C para o complexo $[\text{Zn}(\text{L}^1)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})]_2$ (1)

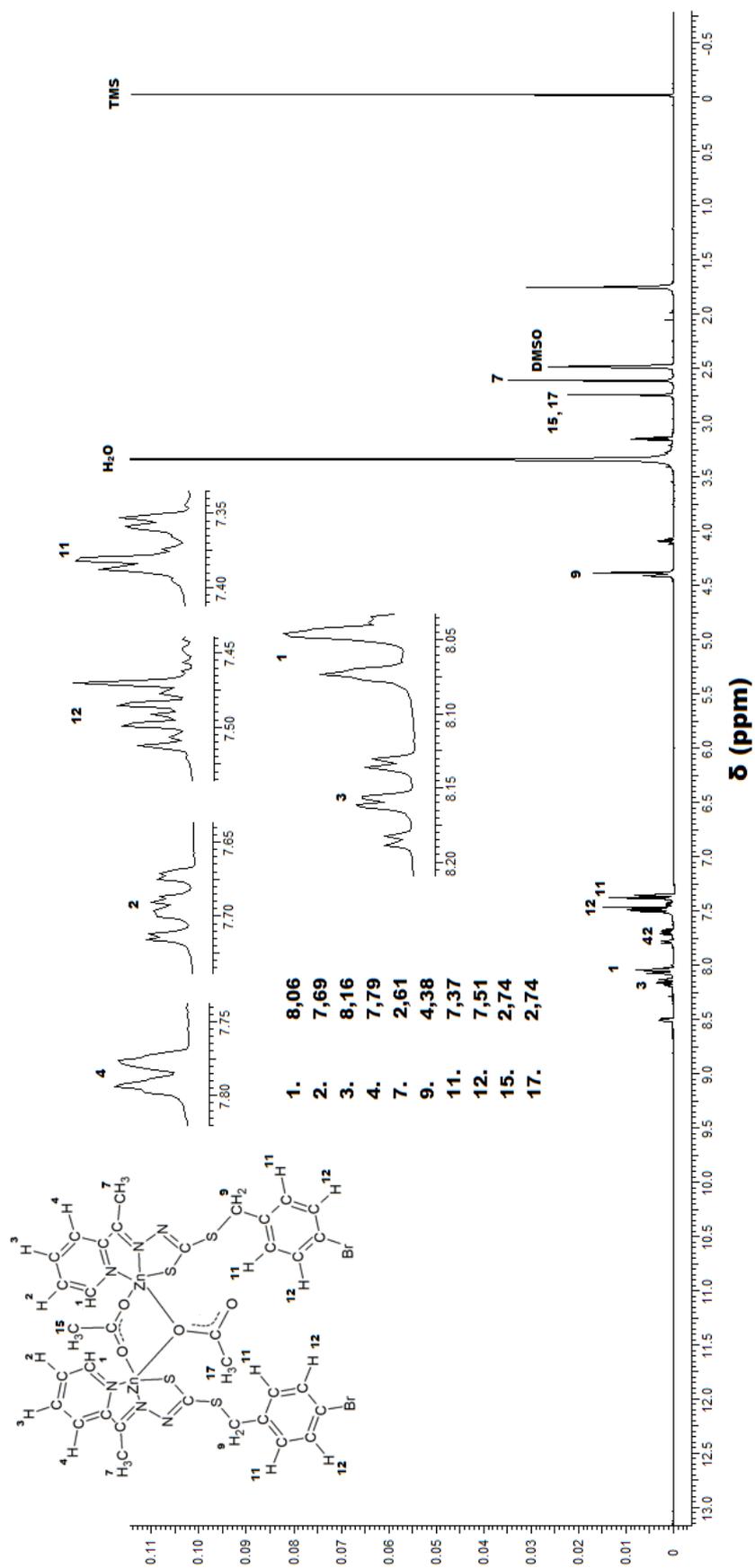


Figura AII.3. Espectro de RMN ¹H para o complexo [Zn(L²)(μ-CH₃COO)]₂ (2)

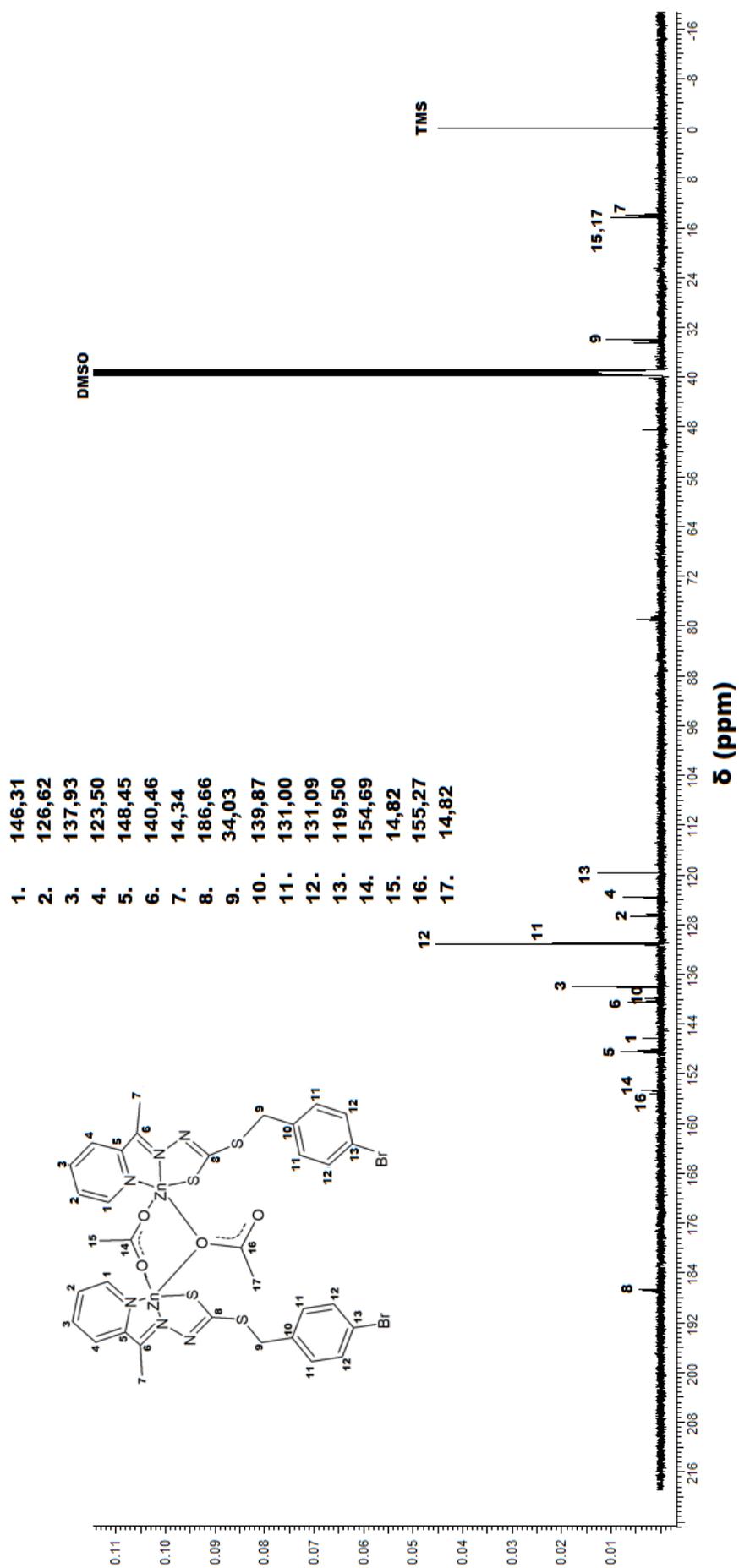


Figura AII.4. Espectro de RMN ^{13}C para o complexo $[\text{Zn}(\text{L}^2)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})]_2$ (2)

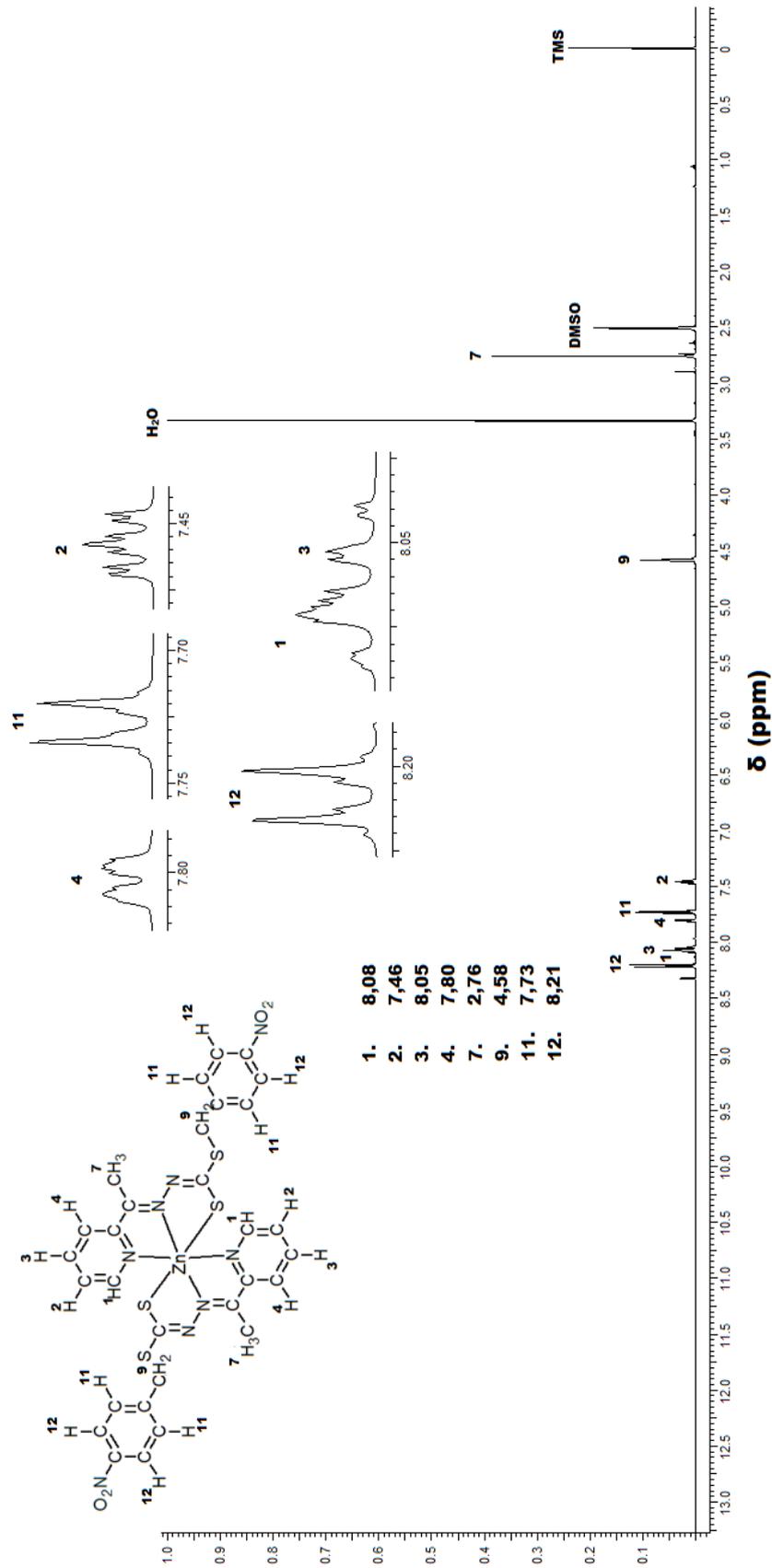


Figura AII.5. Espectro de RMN ¹H para o complexo [Zn(L³)₂] (3)

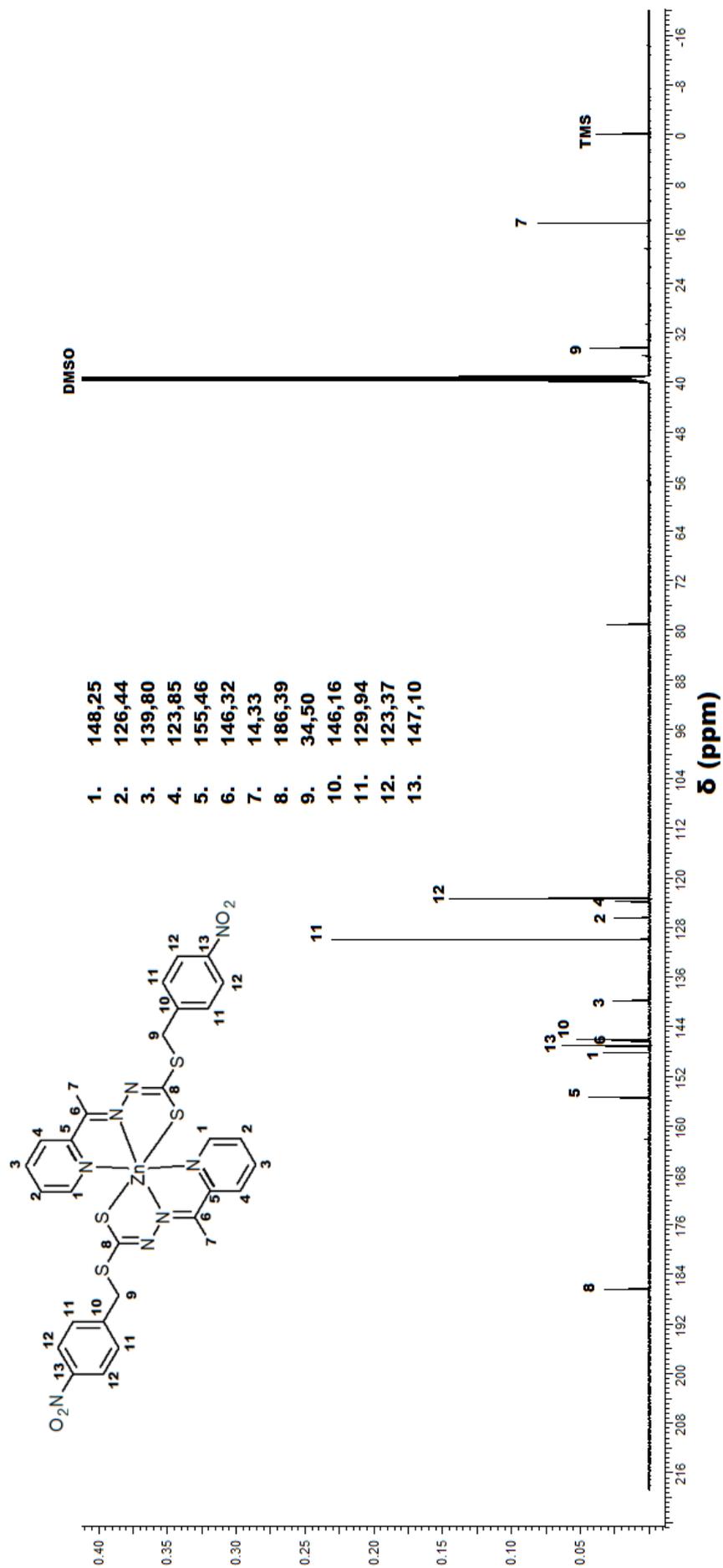
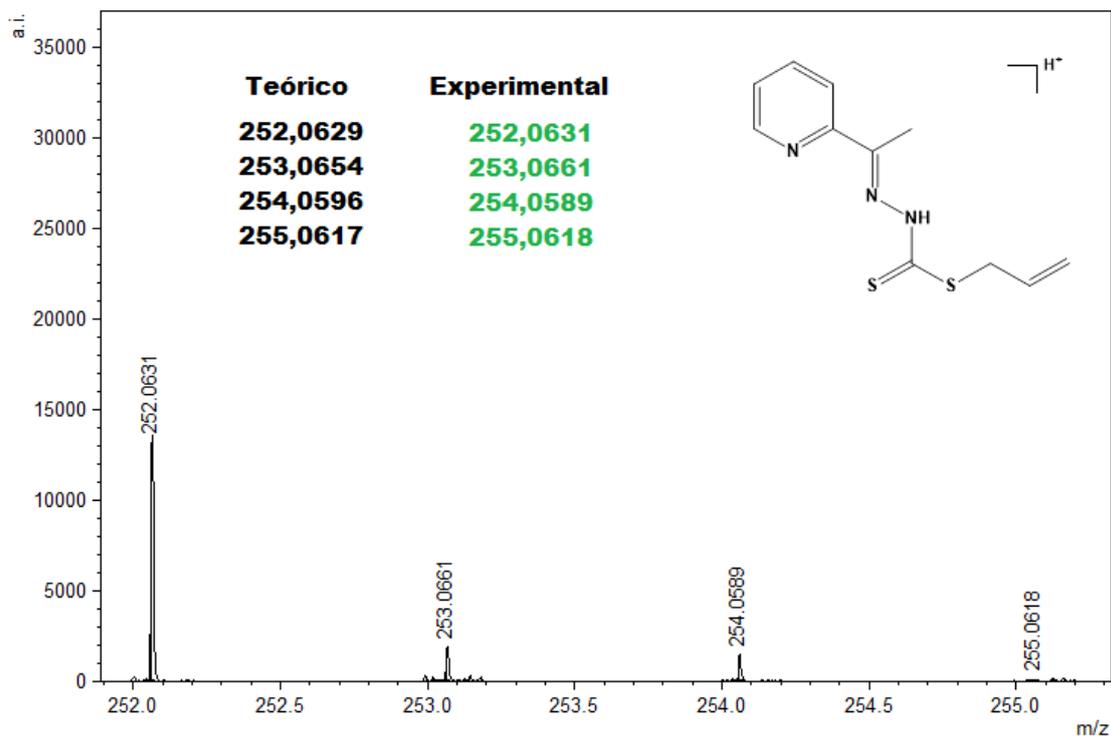
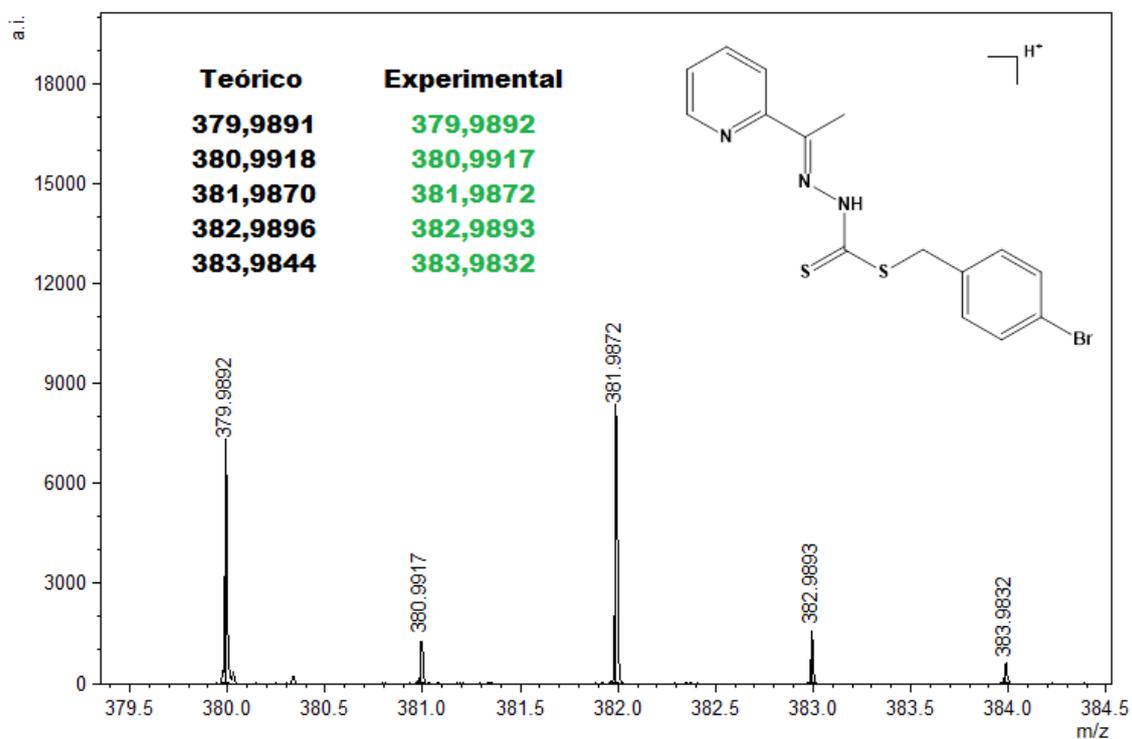


Figura AII.6. Espectro de RMN ^{13}C para o complexo $[\text{Zn}(\text{L}^3)_2]$ (3)

APÊNDICE III: ESPECTROS DE MASSA - ESI(+)-MS

Figura AIII.1. Espectro de ESI(+)-MS para o ligante HL¹Figura AIII.2. Espectro de ESI(+)-MS para o ligante HL²

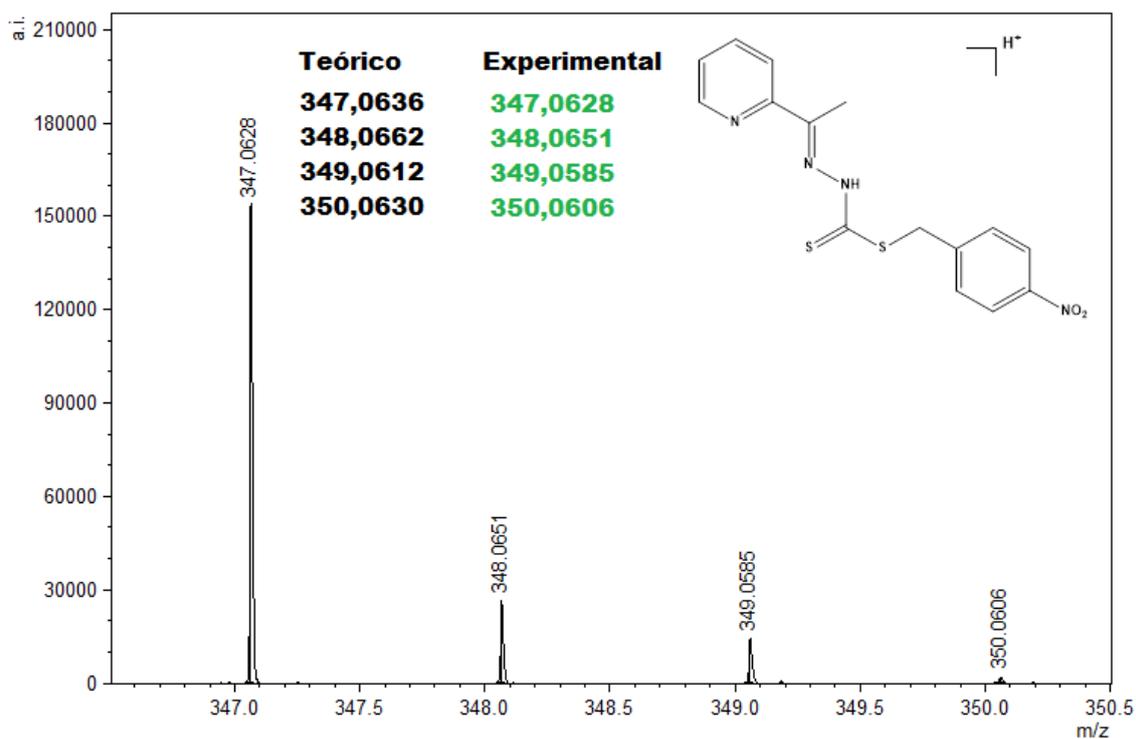


Figura AIII.3. Espectro de ESI(+)-MS para o ligante HL³

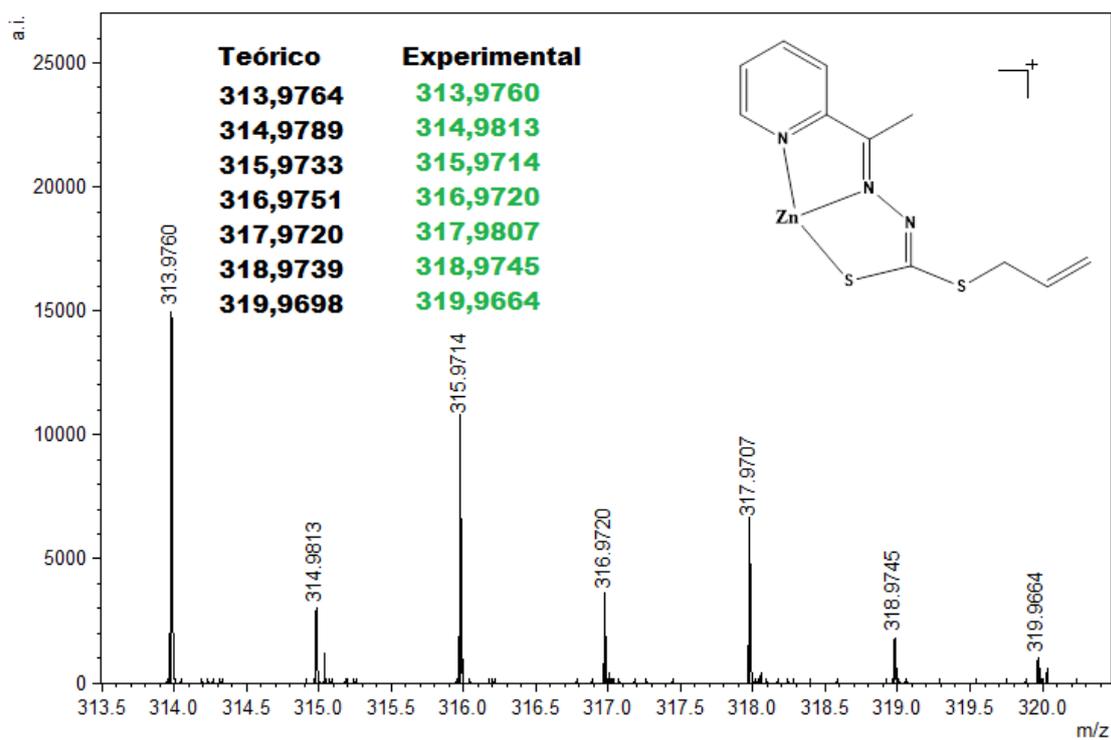


Figura AIII.4. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo $[Zn(L^1)(\mu-CH_3COO)]_2$ (1)

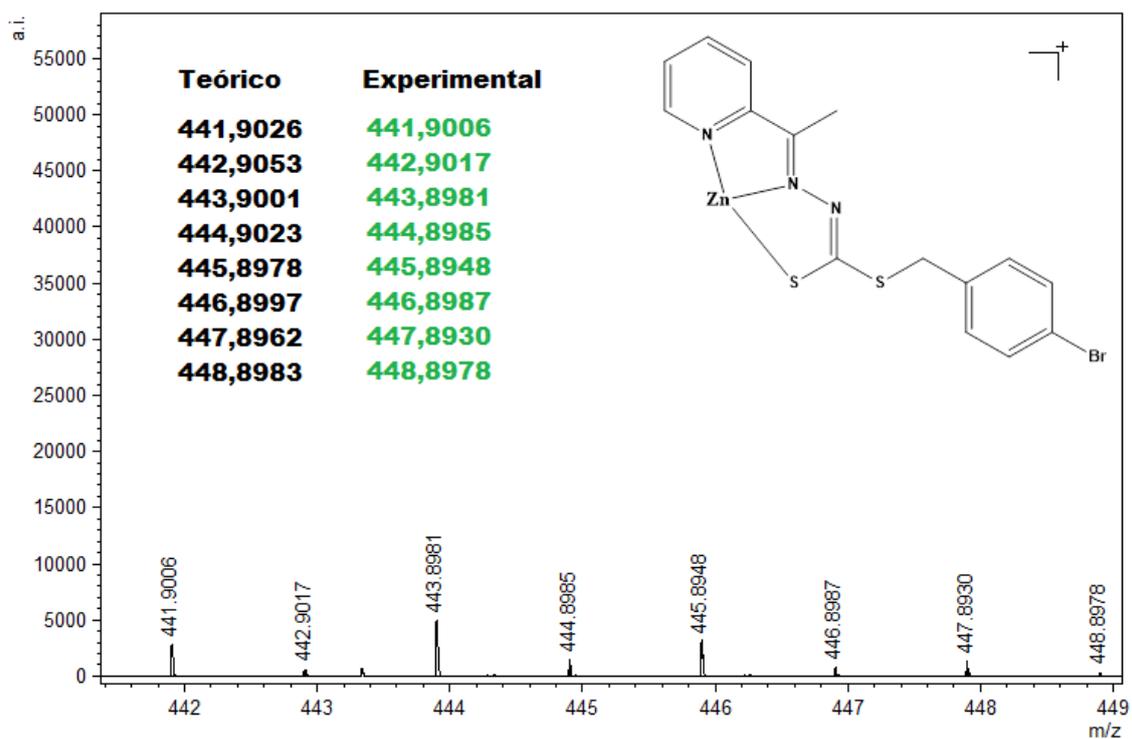


Figura AIII.5. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo $[Zn(L^2)(\mu-CH_3COO)]_2$ (2)

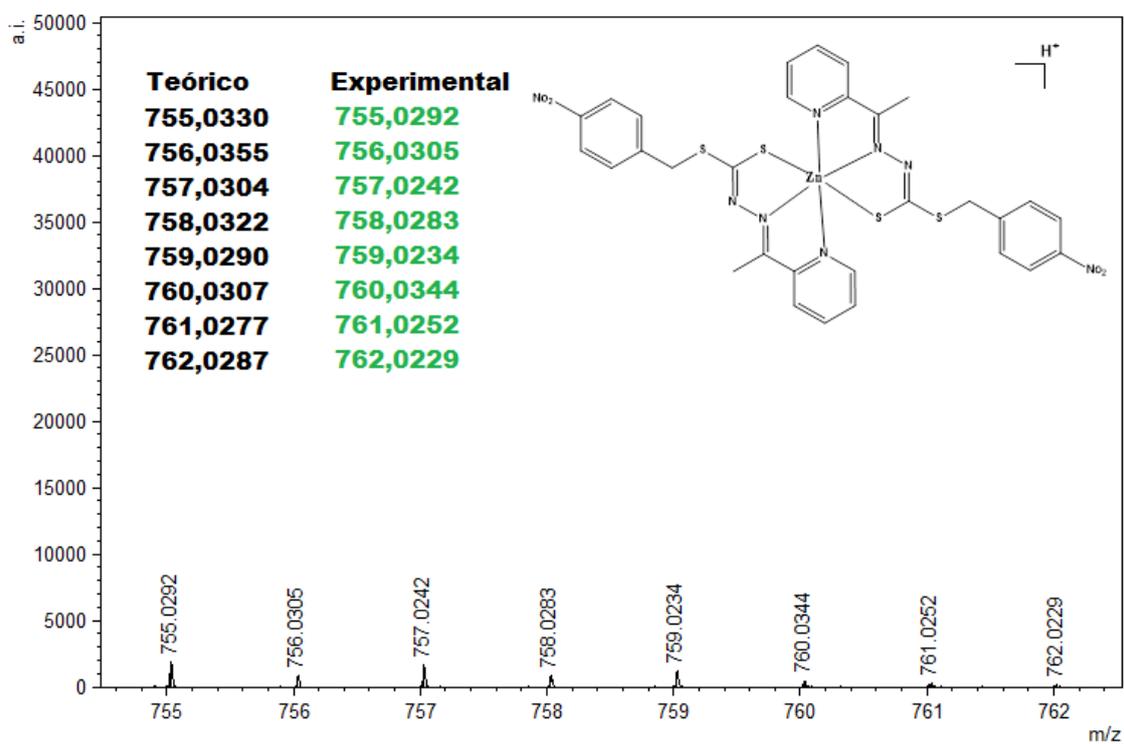


Figura AIII.6. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo $[Zn(L^3)_2]$ (3)

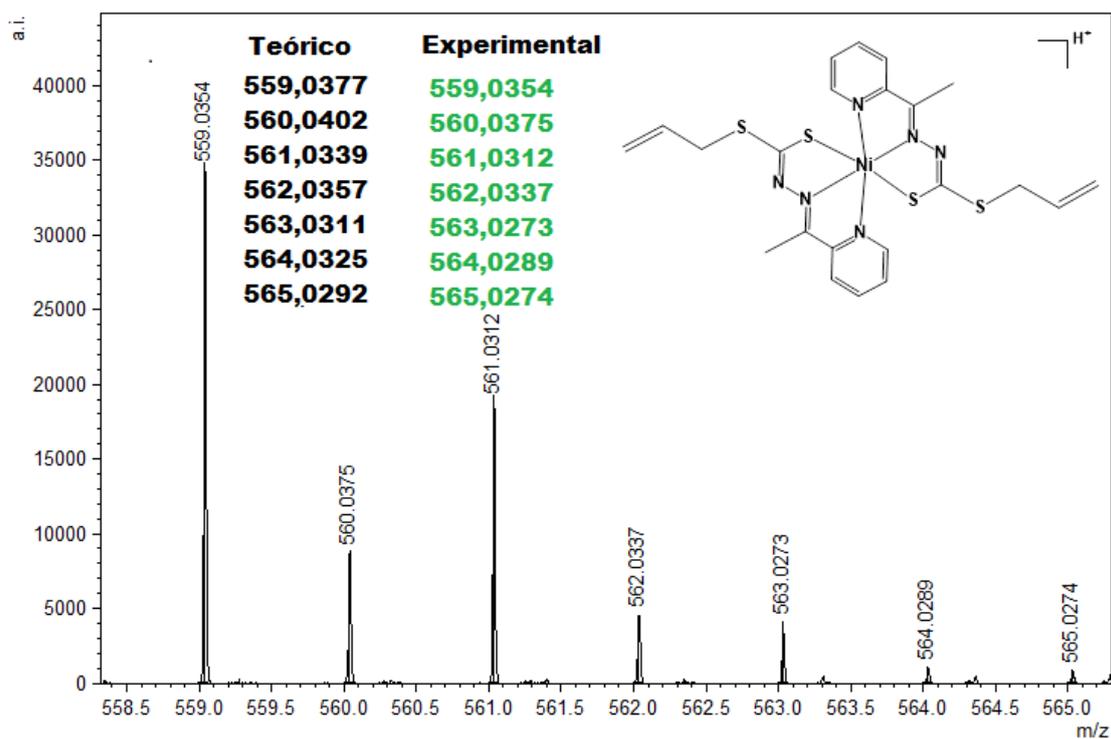


Figura AIII.7. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2]$ (4)

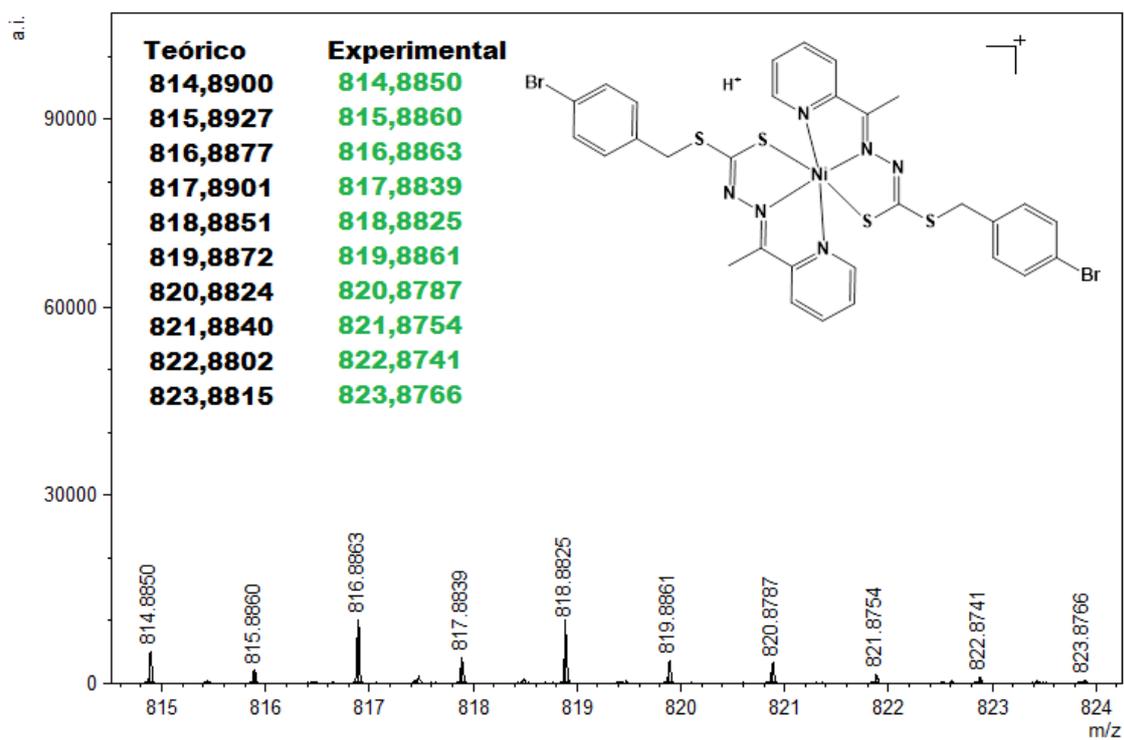


Figura AIII.8. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$ (5)

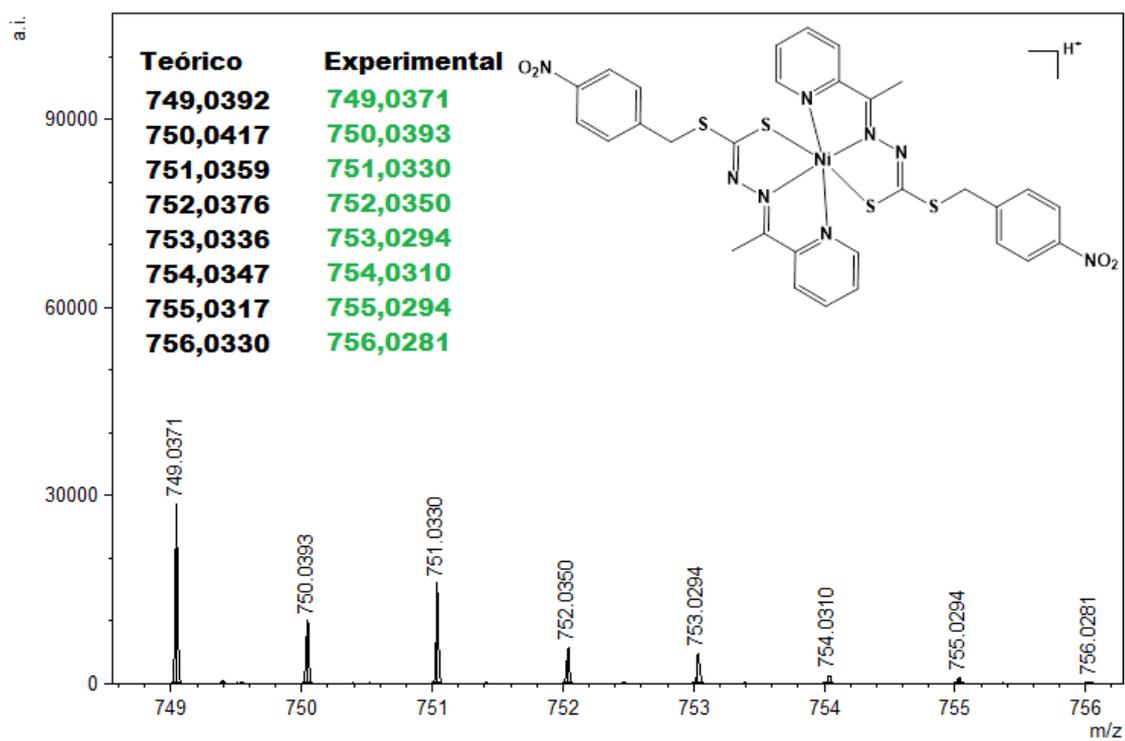
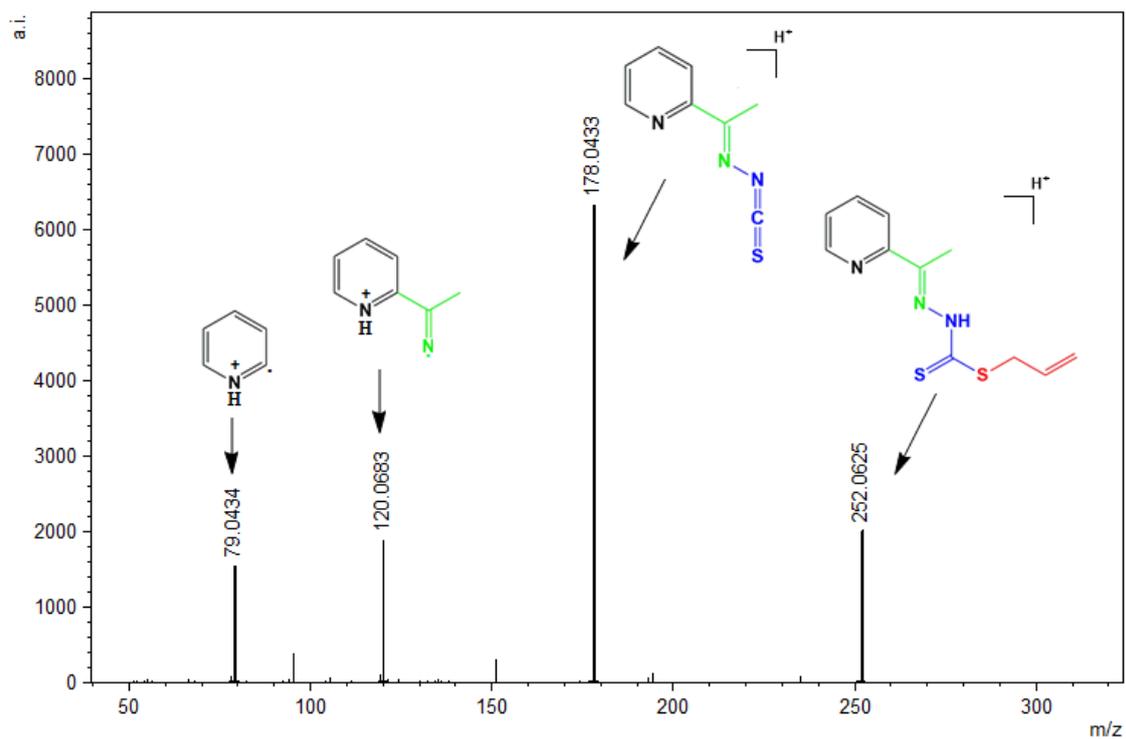
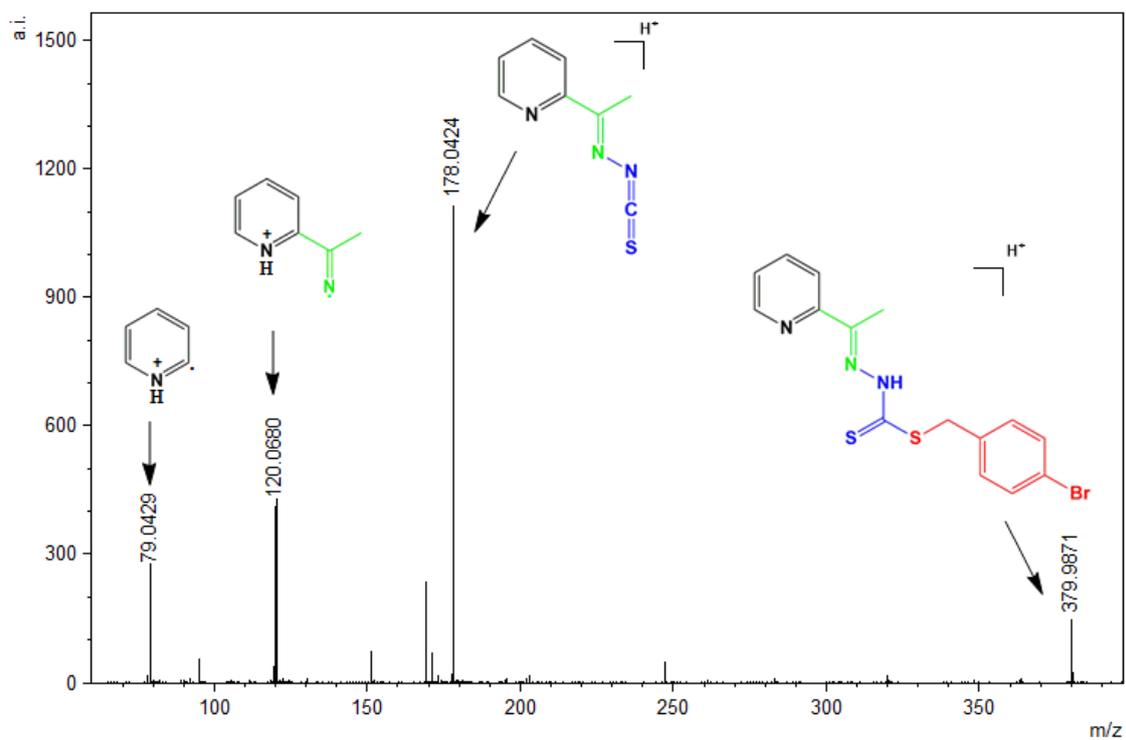


Figura AIII.9. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2]$ (6)

APÊNDICE IV: ESPECTROS DE MASSA - ESI(+)-MSMS

Figura AIV.1. Espectro de ESI(+)-MSMS para o ligante HL¹Figura AIV.2. Espectro de ESI(+)-MSMS para o ligante HL²

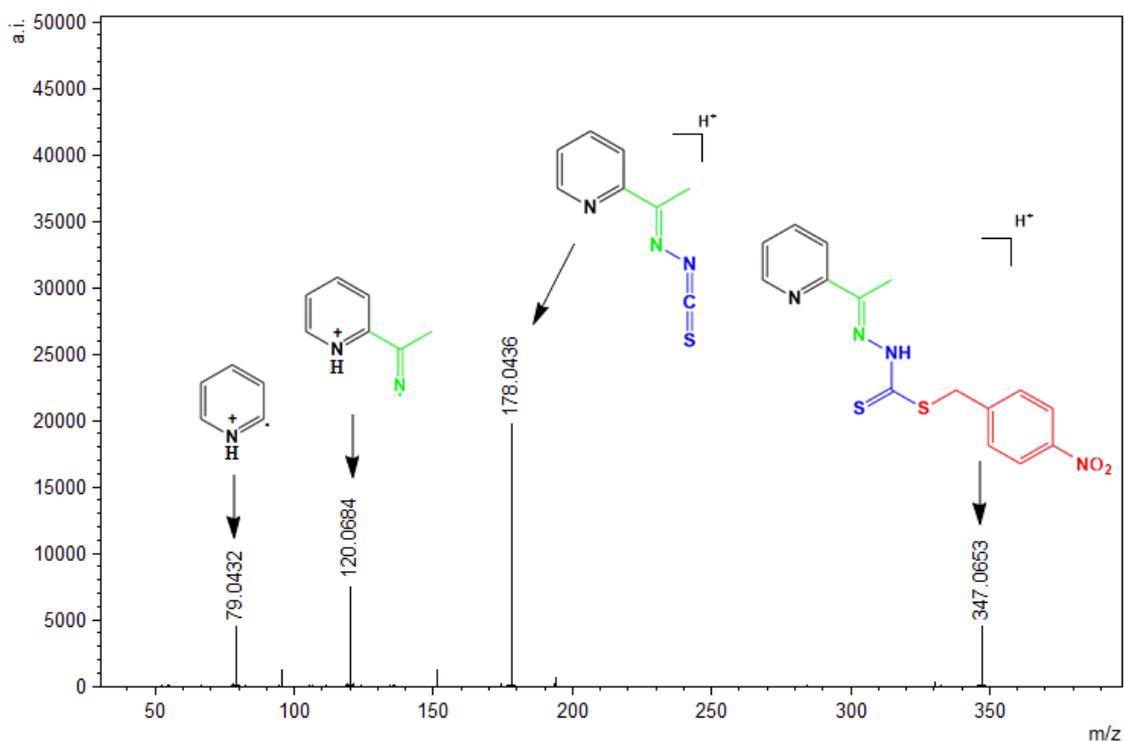


Figura AIV.3. Espectro de ESI(+)-MSMS para o ligante HL³

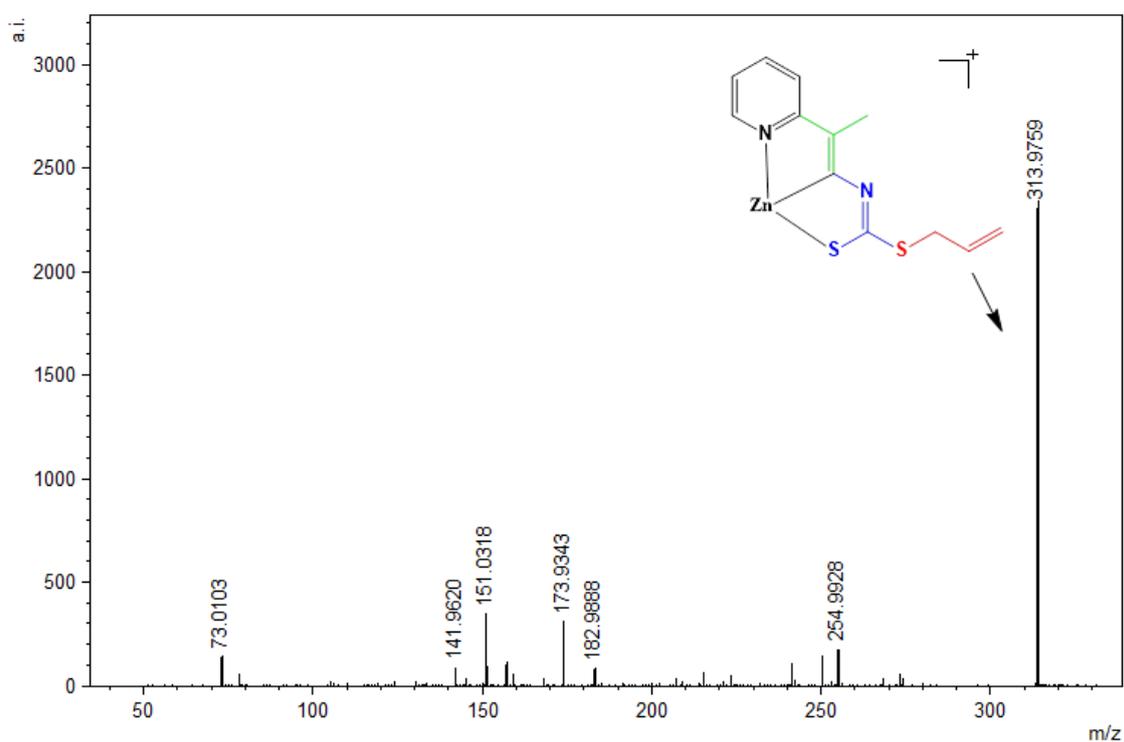


Figura AIV.4. Espectro de ESI(+)-MSMS para o complexo [Zn(L¹)(μ-CH₃COO)₂] (1)

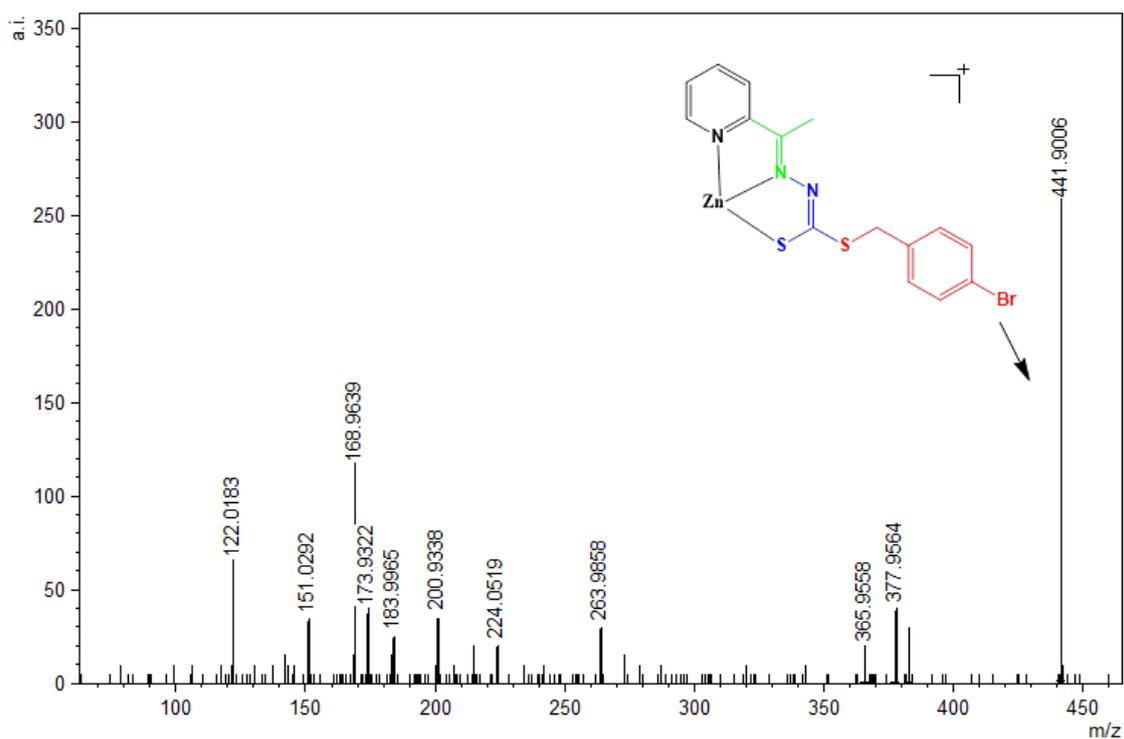


Figura AIV.5. Espectro de ESI(+)-MSMS para o complexo $[Zn(L^2)(\mu-CH_3COO)]_2$ (2)

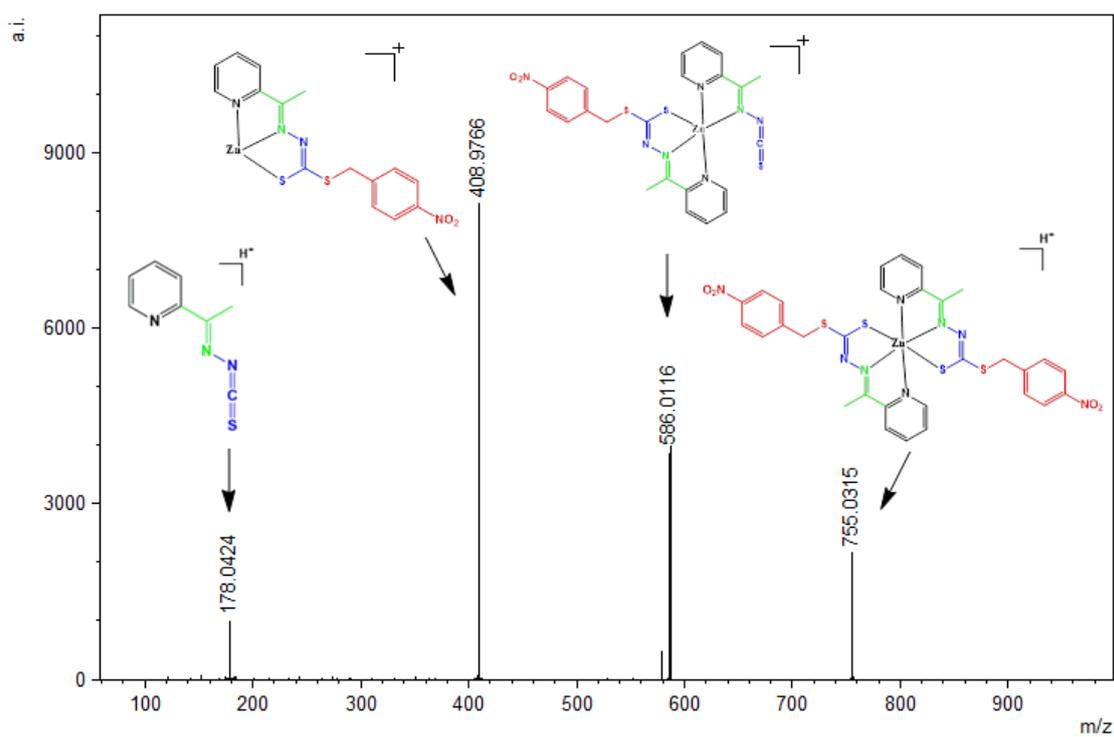


Figura AIV.6. Espectro de ESI(+)-MSMS para o complexo $[Zn(L^3)_2]$ (3)

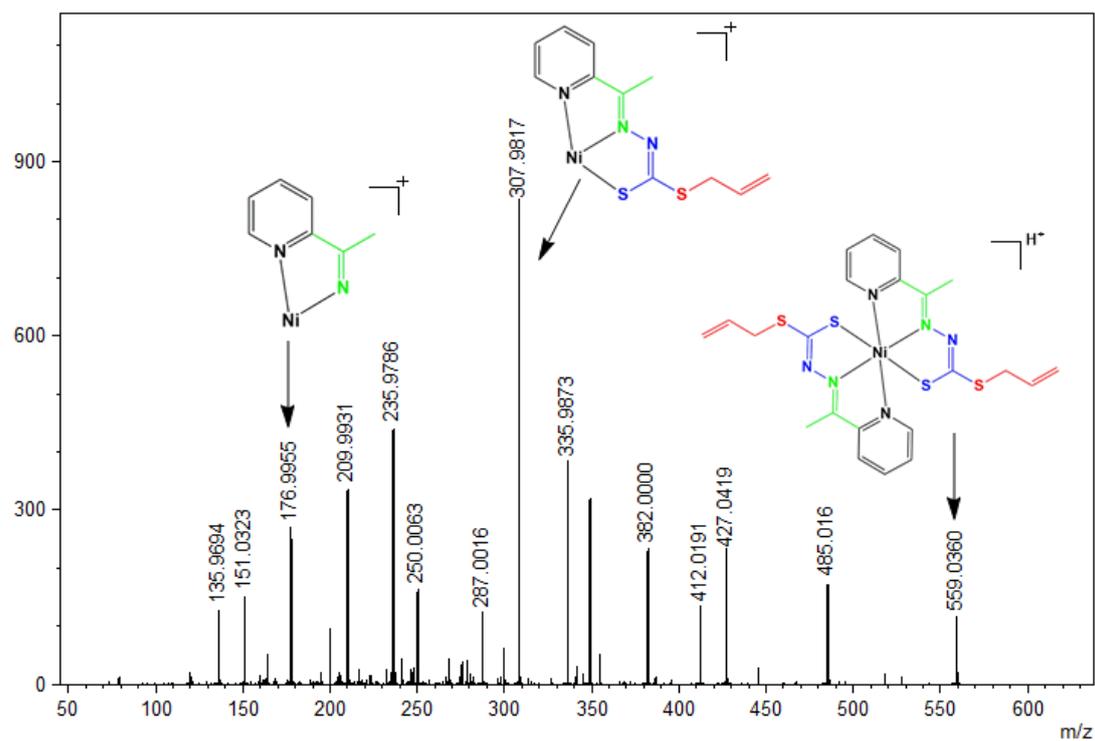


Figura AIV.7. Espectro de ESI(+)-MSMS para o complexo $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2]$ (4)

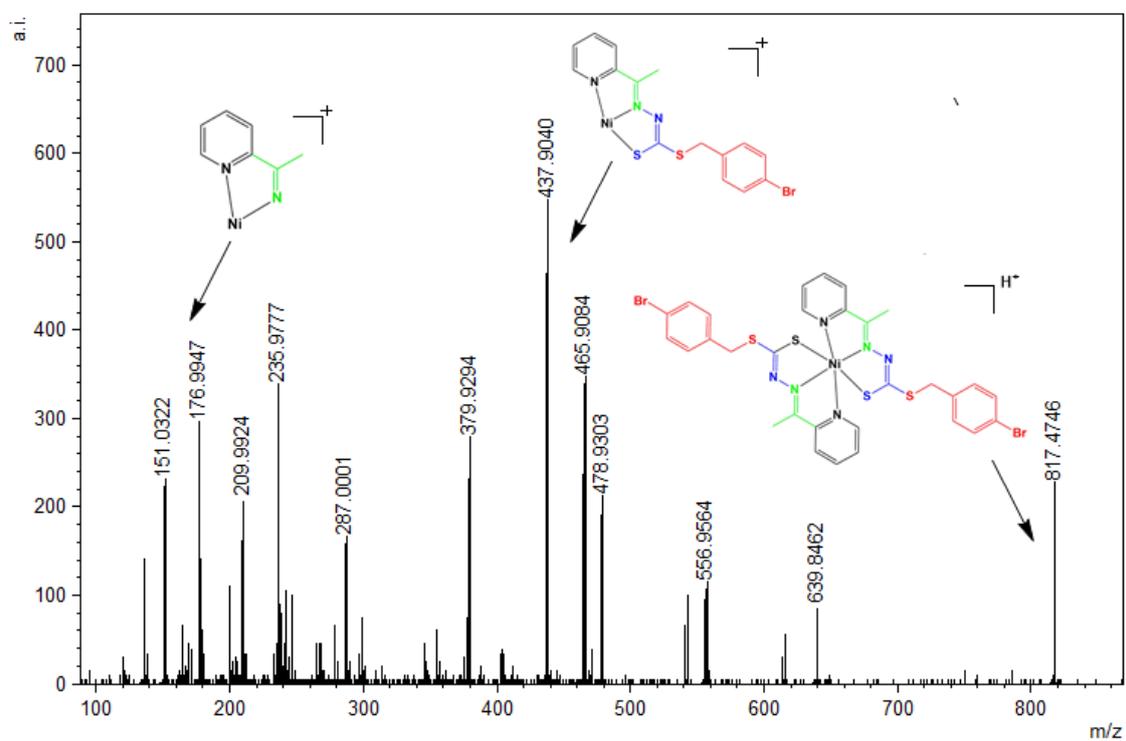


Figura AIV.8. Espectro de ESI(+)-MSMS para o complexo $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$ (5)

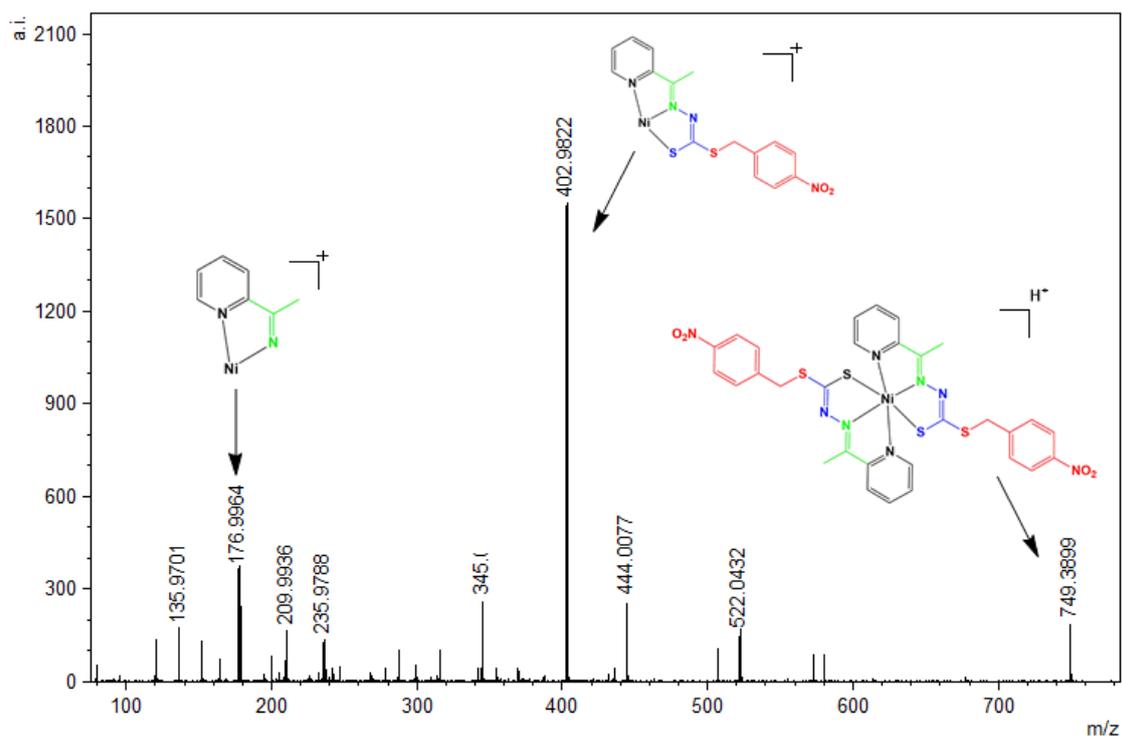


Figura AIV.9. Espectro de ESI(+)-MSMS para o complexo $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2]$ (6)