



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA BACHARELADO

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO COMPLEXO DE COBRE(II) COM
LIGANTE CARBAZATO**

DANIEL JOSENGLER DE SIQUEIRA

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

BRASÍLIA – DF, BRASIL
2º/2022



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA BACHARELADO

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO COMPLEXO DE COBRE(II)
COM LIGANTE CARBAZATO**

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

DANIEL JOSENGLER DE SIQUEIRA

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

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2º/2022

AGRADECIMENTOS

À minha família, primeiramente, por todo o amor, apoio e suporte que me deram durante toda essa jornada, principalmente nos momentos difíceis.

À minha professora e orientadora Claudia Cristina Gatto, por ter me aceitado em seu laboratório e me dado a oportunidade de desenvolver esse Trabalho de Conclusão de Curso, como todo o auxílio e orientação necessários. Muito obrigado!

Aos professores Aline Lima de Oliveira, Carlos Martins e José Alves Dias por terem aceitado a participar da banca e terem feito grandes contribuições.

Aos amigos que fiz durante o curso, em especial aos do LASIC que me ajudaram e ensinaram muito. Principalmente ao Léo que me recebeu e auxiliou logo que entrei para o laboratório.

Aos meus amigos de infância que sempre estiveram e ainda estão presentes, sempre me dando todo o apoio durante todo esse tempo.

À todos os professores, técnicos e funcionários do IQ por todas as contribuições e ensinamentos durante toda minha jornada acadêmica.

RESUMO

Este Trabalho de Conclusão de Curso reporta a síntese e caracterização do ligante 2-acetilpiridina-metilcarbazato (HL) e de seu complexo inédito de cobre(II), [Cu(L)Cl]₂. O ligante HL, da classe dos carbazatos, foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho, espectroscopia de massas, ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C e ponto de fusão. O complexo [Cu(L)Cl]₂ também foi caracterizado por métodos espectroscópicos e por difração de raios X de monocristal. Foi possível observar que o complexo se encontra na forma de um dímero em que o centro metálico está pentacoordenado e apresenta uma geometria de coordenação na forma de uma pirâmide de base quadrada com índice estrutural $\tau = 0,180$. Pode-se constatar que o ligante se encontra coordenado ao metal pelo sistema doador *NNO*, em sua forma enólica e desprotonado. Os contatos intermoleculares foram obtidos através do cálculo computacional de diferentes funções da superfície de Hirshfeld (*d_{norm}*, *fingerprint* e *shape index*) e com as superfícies geradas foi possível analisar as interações presentes de maneira qualitativa e quantitativa. Observou-se que os principais contatos responsáveis por formar o retículo cristalino são entre os átomos de hidrogênio, oxigênio e cloro.

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

ABSTRACT

This Undergraduate Final Paper reports the synthesis and characterization of the ligand 2-acetylpyridine-methylcarbazate (HL) and its novel copper(II) complex, [Cu(L)Cl]₂. The HL ligand, from the carbazate class, was characterized by infrared spectroscopy, mass spectroscopy, ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance and melting point. The complex [Cu(L)Cl]₂ was also characterized by spectroscopic methods and by single-crystal X-ray diffraction. It was possible to observe that the complex is in the form of a dimer in which the metal center is pentacoordinated and presents a coordination geometry in the form of a square-based pyramid with structural index $\tau = 0.180$. It can be seen that the ligand is coordinated to the metal by the *NNO* donor system, in its enolic and deprotonated form. The intermolecular contacts were obtained through the computational calculation of different Hirshfeld surface functions (*d_{norm}*, *fingerprint* and *shape index*), and with the generated surfaces it was possible to analyze the present interactions in a qualitative and quantitative manner. It was observed that the main contacts responsible for forming the crystalline reticulum are between the hydrogen, oxygen and chlorine atoms.

Keywords: Carbazates; Copper complexes; Crystal structures; Hirshfeld surface.

SUMÁRIO

RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE TABELAS.....	9
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES.....	10
1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
3. OBJETIVOS	30
4. MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1. SÍNTESE DO LIGANTE E SEU COMPLEXO	33
4.2. CARACTERIZAÇÃO.....	34
4.2.1. Difração de Raios X de monocristal.....	34
4.2.2. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (IV)	34
4.2.3. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹ H) e de Carbono (RMN de ¹³ C).....	35
4.2.4. Espectrometria de massas.....	35
4.2.5. Ponto de fusão	35
4.2.6. Cálculos computacionais	35
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	34
5.1. Análise do ligante 2-acetilpiridina-metilcarbazato (HL).....	35
5.2. Análise estrutural do complexo [Cu(L)Cl] ₂	41
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	50
7. REFERÊNCIAS	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Representação esquemática da estrutura da Cisplatina.....	12
Figura 2.	Representação esquemática da estrutura da Carboplatina.....	12
Figura 3.	Representação da estrutura geral de uma base de Schiff. Sendo R_1 , R_2 e R_3 grupos alquila ou arila.....	13
Figura 4.	Representação esquemática da estrutura geral dos carbazatos, sendo R_1 e $R_2 = H$, grupos alquila ou arila e $R_3 =$ grupo alquila ou arila.....	14
Figura 5.	Esquema de síntese dos complexos (1-4).....	16
Figura 6.	Representação das estruturas dos complexos 1 e 2.....	17
Figura 7.	Representação da estrutura do complexo 3.....	17
Figura 8.	Representação da estrutura do complexo 4.....	18
Figura 9.	Esquema de síntese dos complexos (1-8).....	20
Figura 10.	Representação das estruturas dos complexos 1 e 5.....	20
Figura 11.	Representação das estruturas dos complexos 7 e 8.....	22
Figura 12.	Representação da estrutura do complexo 6.....	24
Figura 13.	Esquema de síntese dos complexos (1-3).....	25
Figura 14.	Representação das estruturas dos complexos 1 e 3.....	25
Figura 15.	Mecanismo proposto para síntese do ligante 2-acetilpiridina-metilcarbazato.....	31
Figura 16.	Esquema de reação de complexação entre $CuCl_2$ e o ligante 2-acetilpiridina-metilcarbazato.....	32
Figura 17.	Representação do equilíbrio ceto-enólico que ocorre na do ligante 2-acetilpiridina-metilcarbazato.....	35
Figura 18.	Espectro de infravermelho do ligante HL.....	36
Figura 19.	Espectros de RMN de $^1H(a)$ e $^{13}C(b)$ do ligante HL em ppm.....	37
Figura 20.	Distribuição isotópica do ligante HL.....	39
Figura 21.	Espectro ESI(+)-MSMS do ligante HL.....	39
Figura 22.	Projeção ORTEP da estrutura molecular de $[Cu(L)Cl]_2$. Elipsóides térmicas foram representadas a nível de 30% de probabilidade.....	41

Figura 23.	Cela unitária do complexo [Cu(L)Cl] ₂ observada segundo o eixo cristalográfico <i>b</i> em (a). Cela unitária referente ao grupo <i>C2/c</i> conforme <i>International Tables for Crystallography</i>	44
Figura 24.	Espectro de infravermelho do complexo [Cu(L)Cl] ₂	45
Figura 25.	Distribuição isotópica do complexo [Cu(L)Cl] ₂	45
Figura 26.	Espectro ESI(+)-MSMS do complexo [Cu(L)Cl] ₂	46
Figura 27.	Representação da função <i>d_{norm}</i> da superfície de Hirshfeld e de seus contatos para o complexo [Cu(L)Cl] ₂	47
Figura 28.	Gráficos de <i>fingerprint</i> gerados a partir da superfície de Hirshfeld para o complexo [Cu(L)Cl] ₂	48
Figura 29.	Representação da função <i>shape index</i> da superfície de Hirshfeld. Interação $\pi \cdots \pi$ <i>stacking</i> destacada.....	49
Figura 30.	Representação da interação $\pi \cdots \pi$ <i>stacking</i> entre os anéis de piridina.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Concentração mínima de inibição ($\mu\text{g/mL}$) para os complexos 1-4 e HL.....	20
Tabela 2.	Principais frequências (cm^{-1}) obtidas nos espectros de infravermelho do HL e do $[\text{Cu(L)Cl}]_2$	36
Tabela 3.	Principais picos no RMN ^1H e seus deslocamentos químicos (ppm) e constantes de acoplamento (Hz).....	38
Tabela 4.	Dados cristalográficos obtidos após o refinamento para o complexo $[\text{Cu(L)Cl}]_2$	43
Tabela 5.	Valores de comprimentos de ligação (\AA) para complexo $[\text{Cu(L)Cl}]_2$	44
Tabela 6.	Valores de ângulos de ligação para complexo $[\text{Cu(L)Cl}]_2$	44

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ROS	Espécies reativas de oxigênio
DMSO	Dimetilsulfóxido
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
FT-IR	Infravermelho por Transformada de Fourier
IV	Infravermelho
UV-Vis	Ultravioleta-visível
DTA	Análise térmica diferencial
TG	Termogravimetria
DTG	Termogravimétrica derivada
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
δ	Deslocamento Químico
ν	Estiramento ligação
bc2-dap	2,6-diacetilpiridina-benzilcarbazonato
Hgly-ec	Ácido etoxicarbonil-hidrazono-acético
HL	2-acetilpiridina-metilcarbazonato
HS	Superfície de Hirshfeld
d_{norm}	Distância normalizada de contato, definida em razão de d_i , d_e e raio de van der Waals
d_i	Distância de um ponto na superfície de Hirshfeld até o átomo mais próximo dentro da superfície
d_e	Distância de um ponto na superfície de Hirshfeld até o átomo mais próximo fora da superfície
TMS	Tetrametilsilano
τ_4	Parâmetro de Okuniewski
τ	Parâmetro de Addison

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Existem evidências de que o uso de complexos metálicos como medicamentos é muito antigo, como exemplo, há relatos de medicamentos contendo ouro que foram utilizados na China entre os anos de 2500 e 2000 A.C. Posteriormente o médico suíço Paracelso (1493-1541) utilizou soluções contendo vários metais pesados para tratar pacientes com diversas doenças, incluindo câncer (KÖPF-MAIER, 1994).

Desde a descoberta da capacidade anticancerígena do complexo *cis*-diaminodichloroplatina(II) conhecido como cisplatina (Figura 1) em 1960, há a busca crescente por novos medicamentos contendo metais e que sejam capazes de apresentar atividades citotóxicas para serem usados como agentes anticancerígenos. (KÖPF-MAIER, 1994). A atividade da cisplatina ocorre com a perda dos dois íons cloretos no citoplasma da célula e que posteriormente são substituídos por moléculas de água. A molécula hidratada é um potente eletrófilo que consegue se ligar ao DNA das células cancerígenas pelas bases púricas, adenina e guanina, inibindo a divisão celular e provocando a morte das células por apoptose. Porém, existem limitações para o uso da cisplatina, devido à grande quantidade de efeitos colaterais como por exemplo náusea, vômito, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e cardiotoxicidade, além da ineficiência contra alguns tipos de câncer. Vários medicamentos à base de platina já foram estudados, sendo que cerca de treze compostos análogos à cisplatina foram testados clinicamente, mas apenas a carboplatina (Figura 2), obteve resultados melhores do que a cisplatina (DASARI; BERNARD TCHOUNWOU, 2014).

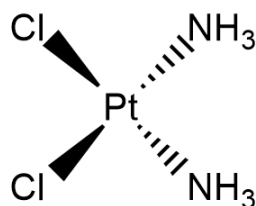


Figura 1. Estrutura esquemática da Cisplatina.

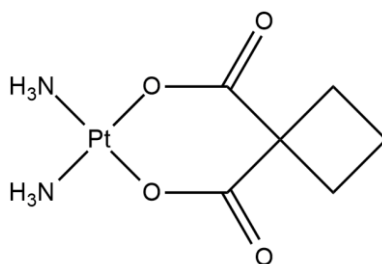


Figura 2. Estrutura esquemática da Carboplatina.

Nesse sentido, destacam-se as bases de Schiff são compostos orgânicos formados pela reação de uma amina primária com um aldeído ou cetona e possuem este nome em homenagem ao químico alemão Hugo Schiff (1834 - 1915). A característica estrutural de uma base de Schiff é a ligação dupla entre um átomo de carbono e um átomo de nitrogênio (C=N), conforme representado na Figura 3. As bases de Schiff apresentam diversos usos, desde aplicação em corantes à usos científicos como catalisadores e estabilizadores de polímeros. Também apresentam variadas atividades biológicas, incluindo antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória e antitumoral. Boa parte da atividade biológica apresentada por esses compostos é em razão ao grupo imina presentes na estrutura desses compostos. (DA SILVA, C. M. *et al.*, 2010).

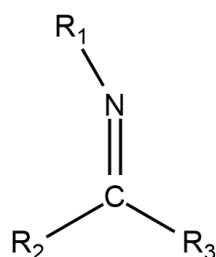


Figura 3. Representação da estrutura geral de uma base de Schiff. Sendo R₁, R₂ e R₃ grupos alquila ou arila.

Devido as suas aplicações as bases de Schiff tem recebido muita atenção e estudos mostram resultados promissores utilizando complexos de cobre com bases de Schiff como ligante devido a sua seletividade e citotoxicidade (DHAHAGANI *et al.*, 2014; IFTIKHAR *et al.*, 2018).

Os carbazatos são compostos orgânicos da classe das bases de Schiff até então pouco explorados como agentes complexantes e são obtidos através de reações de condensação entre um carbazato e um aldeído ou cetona, onde a amina primária do carbazato ataca o carbono da ligação C=O para a posterior saída do átomo de oxigênio e a formação da ligação C=N (Figura 4). A amina derivada de um carbazato reage com o grupo carboxil de aldeídos e cetonas para formar bases de Schiff derivadas de carbazatos. (POORNIMA, S. *et al.*, 2019). Esses compostos são interessantes pela variedade de potenciais átomos doadores e ampla possibilidade de formação de estruturas com diferentes íons metálicos (NITHYA; SIMPSON; GOVINDARAJAN, 2017). Há estudos que mostram que bases de Schiff derivadas de carbazatos podem apresentar atividades citotóxicas quando coordenadas a metais de transição e que são bons candidatos a futuros estudos no tratamento contra o câncer (HAMID *et al.*, 2016; POORNIMA, S. *et al.*, 2019)

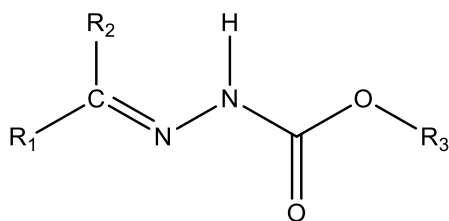


Figura 4. Representação esquemática da estrutura geral dos carbazatos, sendo R_1 e $R_2 = H$, grupos alquila ou arila e $R_3 =$ grupo alquila ou arila.

O cobre é um metal de transição e o terceiro metal mais abundante no corpo humano, atrás somente do ferro e do zinco. O cobre é indispensável para o bom funcionamento do organismo devido seu papel em várias enzimas responsáveis pela catálise de uma série de reações e é necessário para o crescimento e desenvolvimento dos ossos, tecidos conjuntivos, cérebro, coração, entre outros órgãos (IFTIKHAR *et al.*, 2018).

Alguns complexos de cobre(II) apresentam capacidade de combater doenças, incluindo câncer. A atividade anticancerígena desses compostos é baseada na habilidade do cobre em inibir a síntese de DNA (AL-NOAIMI *et al.*, 2014). Complexos de cobre com bases de Schiff podem aumentar as espécies reativas de oxigênio (ROS) intramoleculares e danificar o DNA e outras estruturas moleculares pelo estresse oxidativo, causado pelo acúmulo de ROS. O cobre pode amplificar o estresse oxidativo causado por essas espécies, o que acarreta na apoptose na célula maligna (FEKRI *et al.*, 2021).

Complexos de Cu(II) tem sido muito estudado como possível medicamentos anticancerígenos devido suas excelentes propriedade redutivas, biocompatibilidade e menor toxicidade quando comparado com complexos de platina. O potencial de redução de complexos de cobre podem ser alterados pelos ligantes utilizados, aumentando possíveis aplicações (DA SILVA, Daniela Almeida *et al.*, 2021).

A partir de dados e aspecto histórico dos artigos estudados, esse trabalho tem como objetivo principal sintetizar e caracterizar novos complexos de cobre(II) derivados de carbazatos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Em 2020, Gatto e colaboradores sintetizaram os complexos $[\text{Cu}(\text{HL})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1), $[\text{Cu}(\text{HL})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2), $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2]$ (3) e $[\text{Ni}(\text{L})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4), sendo HL o ligante 2-acetilpiridina-etilcarbazato. Esses compostos foram caracterizados por difração de raios X de monocristal e análises físico-químicas e espectrométricas. (GATTO *et al.*, 2020)

A síntese do ligante HL foi feita através de uma reação entre 2-acetilpiridina e etilcarbazato. Os complexos (1-4) foram sintetizados com os sais CuCl_2 , CuBr_2 , ZnCl_2 e $[\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e o ligante HL em metanol, Figura 5.

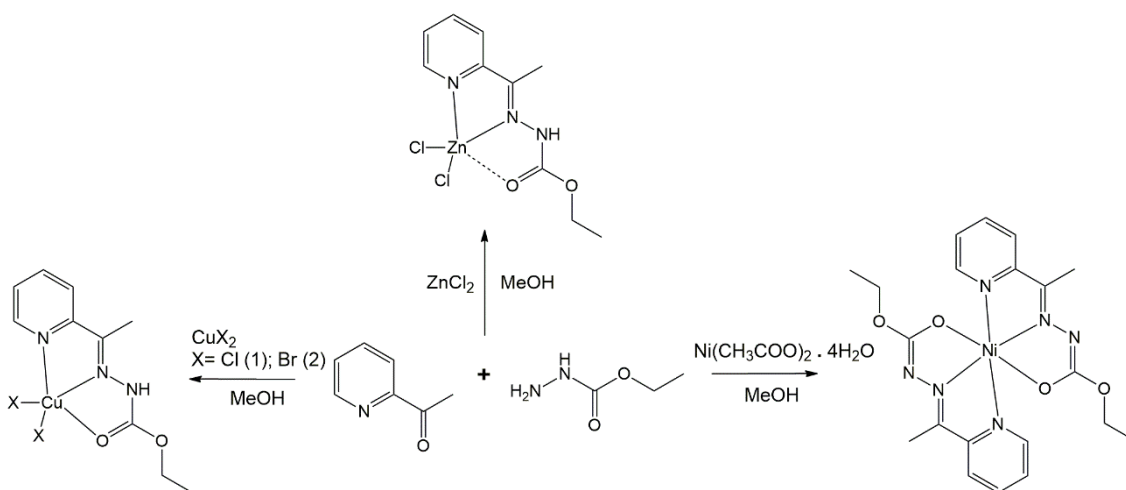


Figura 5. Esquema da síntese dos complexos (1-4). ADAPTADO: GATTO, 2020.

Os resultados das análises espectroscópicas e elementares do carbazato HL colaboram com a estrutura cristalina obtida pela análise de difração de raios X de monocristal. Onde HL apresenta um tautomerismo ceto-enólico no grupo funcional $-\text{HN}-\text{C}=\text{O}$ devido a configuração *E* presente na ligação dupla C_6-N_2 , α ao anel de piridina. O espectro de infravermelho mostra a presença da ligação $\text{C}=\text{O}$ em 1717 cm^{-1} e o RMN de ^1H , realizado em $\text{DMSO}-d_6$, não apresenta nenhuma ligação $\text{O}-\text{H}$, indicando que o ligante cristalizou na forma ceto, o que é condizente com compostos similares (DILEEP *et al.*, 2012).

Nos complexos $[\text{Cu}(\text{HL})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1) e $[\text{Cu}(\text{HL})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2) o ligante encontra-se coordenado ao cobre(II) em sua forma neutra e tridentada através do sistema doador *NNO*, conforme representados na Figura 6. Além do ligante carbazato, o centro metálico também está coordenado por dois haletos $\text{Cu}-\text{X}_2$ (X = Cl ou Br), o que gera uma geometria de pirâmide de base quadrada. Na estrutura cristalina há a presença de ligações de

hidrogênio com os íons haleto, o ligante e a molécula de água de hidratação. Também são observadas interações não covalentes do tipo $\pi \cdots \pi$ *stacking* entre os anéis de piridina.

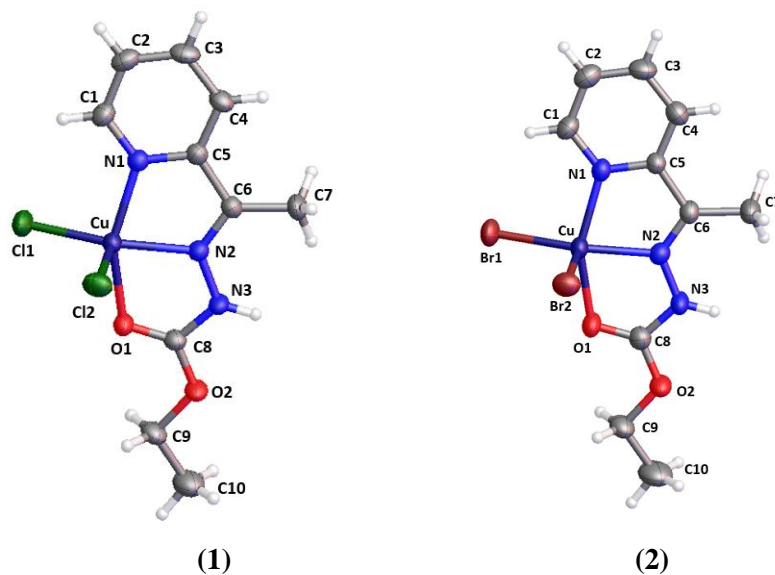


Figura 6. Representação das estruturas dos complexos 1 e 2. ADAPTADO: GATTO, 2020.

No complexo $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2]$ (3), o centro metálico está coordenado a dois íons cloretos e ao ligante em sua forma neutra, mas apenas pelos átomos de nitrogênio presente na piridina e azometina, resultando um número do coordenação igual a quatro para o centro metálico e uma geometria tetraédrica distorcida. Sua estrutura pode ser descrita pelo parâmetro de Okuniewski τ_4 , onde valores de τ_4 iguais a 1 indicam uma geometria tetraédrica perfeita e valores iguais a 0 são para geometrias quadradas (OKUNIEWSKI *et al.*, 2015). O índice estrutural apresentado foi de $\tau_4 = 0,789$ e é condizente com a geometria observada por difração de raios X, Figura 7.

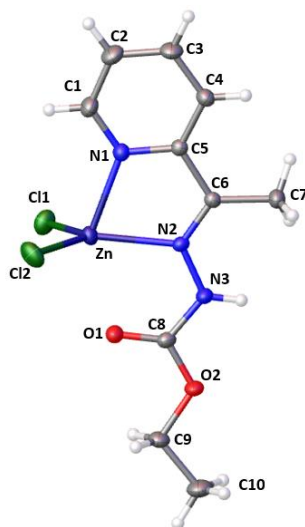


Figura 7. Representação da estrutura do complexo 3. ADAPTADO: GATTO, 2020.

No complexo $[\text{Ni}(\text{L})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4), o átomo de níquel(II) está coordenado a duas moléculas do ligante desprotonado e atuando de forma tridentada através dos átomos de nitrogênio e oxigênio dos grupos carbonilato, azometina e piridina, conforme representado na Figura 8. O centro metálico apresenta um número de coordenação igual a seis e uma geometria octaédrica. A coordenação do ligante pelo átomo de oxigênio do grupo carbonil indica que a ligação C-O perde seu caráter de ligação dupla.

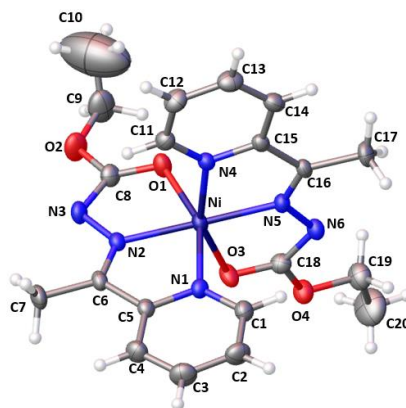


Figura 8. Representação da estrutura do complexo 4. ADAPTADO: GATTO, 2020.

Através da análise de infravermelho foi possível observar mudanças na frequência de algumas ligações, o que reforça a formação dos complexos. O $\nu(\text{C}=\text{N})$ do ligante livre é observado em 1620 cm^{-1} e após a formação dos complexos é alterado para 1617 , 1601 , 1635 e 1598 cm^{-1} respectivamente para os complexos (1 a 4). A absorção em 1717 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ é deslocada para 1653 , 1644 e 1695 cm^{-1} para os complexos de cobre e zinco. Não foi possível observar absorção para a ligação N-H no complexo $[\text{Ni}(\text{L})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ o que sugere a ocorrência da desprotonação do carbazato. O $\nu(\text{C}=\text{Npy})$ também sofre alteração devido sua coordenação ao íon metálico, sendo observado em 1553 , 1550 , 1595 e 1562 cm^{-1} para os complexos (1 a 4), respectivamente.

Analisando o espectro de UV-Vis, o ligante apresentou uma absorção máxima na faixa de $285\text{-}286\text{ nm}$ devido às ligações intramoleculares e a transição $\pi\rightarrow\pi^*$. Nos quatros complexos pode-se observar um deslocamento dessa banda para maiores comprimentos de ondas, entre 282 e 294 nm , devido ao aumento da conjugação com a formação dos complexos. As bandas presentes na região entre $349\text{-}372\text{ nm}$ indicam as transferências de cargas ligante-metal.

No espectro de RMN ^1H , realizado em $\text{DMSO-}d_6$, do ligante e de $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2]$, os grupos metilas apresentaram sinais na região do $1,28\text{-}2,37\text{ ppm}$. Os prótons do CH_2 ligado ao oxigênio exibiram sinais quadrupletos na região de $4,20\text{-}4,24\text{ ppm}$. Os sinais

multipletos observados na região de 7,38-8,57 ppm são referentes aos prótons aromáticos. Os sinais da ligação N-H são apresentados em 10,31 e 8,32 para o ligante e o [Zn(HL)Cl₂], respectivamente. Para o espectro de RMN ¹³C do ligante, o grupo metil apresenta sinal em 12,02 ppm e o grupo CH₂ ligado ao oxigênio tem seu sinal em 60,75 ppm. Os átomos de carbono da piridina podem ser atribuídos para os sinais na região entre 113,97-146,46 ppm. Os outros sinais que podem ser vistos são da azometina e do grupo carbonil, com sinais em 149,33 e 154,03 ppm, respectivamente.

A superfície de Hirshfeld na função d_{norm} também foi utilizada para investigar as interações não covalentes e sendo observadas principalmente ligações de hidrogênio. Para o ligante essas ligações ocorrem por N-H...O, nos complexos de cobre ocorre principalmente entre O-H...X (X = Cl ou Br), para o complexo de zinco ocorre entre N-H...Cl e para o complexo de níquel entre O-H...O. Existem também a formação de algumas interações não clássicas, como C-H...X, e para os complexos de cobre e zinco são observadas interações $\pi\cdots\pi$ *stacking* no anel aromático.

Os complexos e o ligante foram testados frente a fungos e bactérias *gram*-positivas e *gram*-negativas. Todos os complexos apresentaram maior atividade antimicrobiana quando comparado com o ligante livre, com exceção do complexo de níquel que não apresentou atividade antibacteriana. Quando comparado com estudos similares, os complexos apresentaram resultados inferiores no geral, mas ao serem testados contra algumas cepas de bactérias os resultados obtidos foram promissores. A Tabela 1 abaixo mostra a concentração mínima de inibição dos complexos e ligante livre frente a algumas cepas de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.(GATTO *et al.*, 2020).

Tabela 1. Concentração mínima de inibição ($\mu\text{g/mL}$) para os complexos **1-4** e **HL**.

Cepas bacterianas	HL	1	2	3	4
Gram-positivas					
<i>Enterococcus faecalis</i> Isolada Clinicamente	>400	400	200	100	>400
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 14990	>400	200	400	400	>400
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	>400	200	200	400	>400
<i>Staphylococcus capitis</i> ATCC 27840	>400	200	400	400	>400
Gram-negativas					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Isolada Clinicamente	>400	400	400	200	>400
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Isolada Clinicamente	>400	>400	400	400	>400

Em 2017, Nithya e colaboradores sintetizaram oito complexos utilizando a primeira série dos metais de transição com o ligante 2,6-diacetilpiridina-benzilcarbazonato (bc₂-dap) (Figura 9). A fórmula geral obtida para os complexos foi [M(NCS)₂(bc₂-dap)]·nH₂O, sendo M = Mn (1), Fe (2), Co (3), Zn (4) ou Co (5) e n = 0 (1–4) e n=1 (5) além dos complexos [Fe(bc₂-dap)(H₂O)₂].2Cl·4H₂O (6), [Ni(NCS)₂(bc₂-dap)]·CH₃OH (7) e [Co(NCS)₂(bc-dap)] (8). (NITHYA *et al.*, 2017).

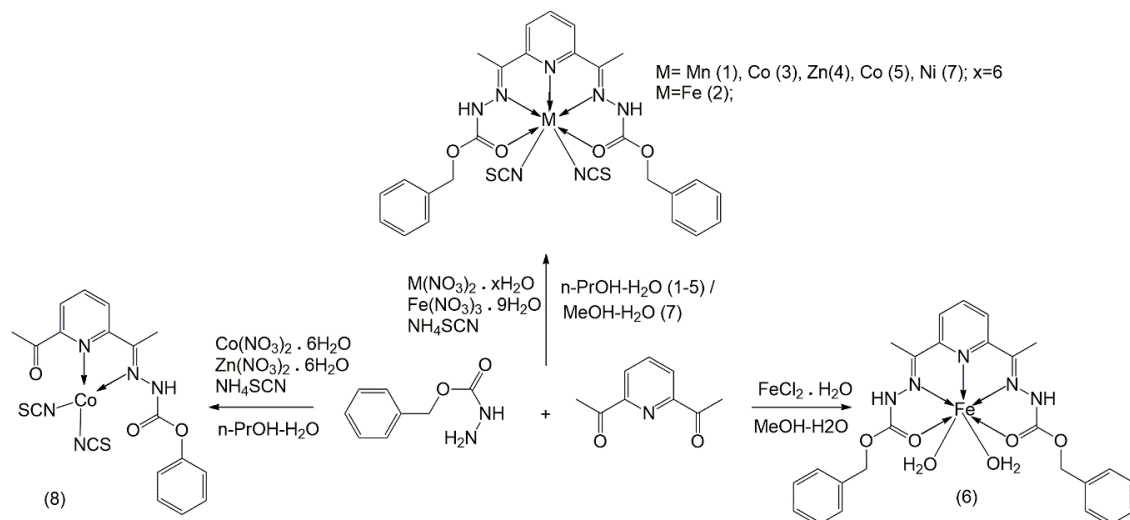


Figura 9. Esquema de síntese dos complexos (1-8). ADAPTADO: NITHYA, 2017.

Os complexos (1-5) demonstram que o ligante bc₂-dap se coordena de maneira pentadentada através dos átomos de oxigênio das carbonilas, os átomos de nitrogênio da azometina e da piridina. O centro metálico ainda se coordena a dois íons isotiocianato atuando de maneira monodentada, resultando em um número de coordenação igual a sete e geometria bipirâmide pentagonal. Na Figura 10 estão representadas as estruturas dos complexos 1 e 5.

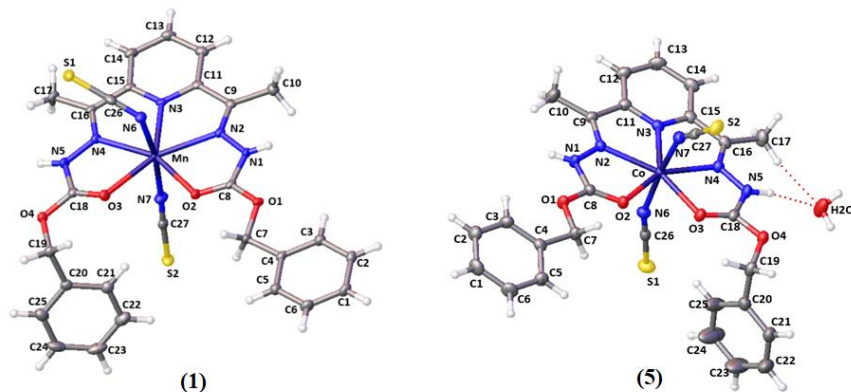


Figura 10. Representação das estruturas dos complexos 1 e 5. ADAPTADO: NITHYA, 2017.

No complexo $[\text{Fe}(\text{bc}_2\text{-dap})(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 2\text{Cl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (6), observa-se a formação de uma estrutura cristalina similar a dos complexos (1-5) mas os íons tiocianatos são substituídos por moléculas de água e cloretos não ligantes, fazendo que o complexo se torne catiônico. O complexo cristaliza com quatro moléculas de água de hidratação.

Devido à similaridade das esferas de coordenação, os complexos (1-4) apresentam a mesma geometria e todos cristalizam no sistema cristalino monoclinico e com grupo espacial $P2_1/n$. Os complexos (1-5) são monoméricos e os íons metálicos estão heptacoordenados com geometria bipirâmide pentagonal. Os íons tiocianato estão em posições apicais e o ligante $\text{bc}_2\text{-dap}$ pentacoordenado forma um plano equatorial. Os átomos doadores do $\text{bc}_2\text{-dap}$ apresentam um arranjo pentagonal quase ideal com os ângulos variando entre 68 a 71°.

Os complexos (1-4) apresentam estruturas de empacotamento quase idênticas. A piridina e os anéis fenilas formam um contato $\pi\cdots\pi$ com distância entre os centróides de 3,78Å. Uma interação $\text{C-H}\cdots\pi$ do anel também é observada. Ligações de hidrogênio clássicas $\text{N-H}\cdots\text{N}$ e não clássicas $\text{N-H}\cdots\text{S}$ são formadas, como também interações $\text{C-H}\cdots\text{O}$ e $\text{C-H}\cdots\text{S}$, que completam a rede tridimensional com os complexos segundo o eixo cristalográfico b . A estrutura cristalina do complexo (5) é um pouco diferente quando comparada com a dos complexos (1-4). A molécula de água de hidratação faz ligações de hidrogênio intermolecular entre $\text{O-H}\cdots\text{S}$, $\text{N-H}\cdots\text{O}$ e $\text{C-H}\cdots\text{O}$. No complexo (5) há cadeias de ligações de hidrogênio dispostas no plano cristalográfico bc entre $\text{O-H}\cdots\text{S}$ e $\text{C-H}\cdots\text{N}$.

No complexo $[\text{Ni}(\text{NCS})_2(\text{bc}_2\text{-dap})]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (7), o ligante $\text{bc}_2\text{-dap}$ está coordenado de forma pentadentada ao níquel pelo átomo de nitrogênio da piridina, pelos dois átomos de nitrogênio da azometina e pelos átomos de oxigênio dos grupos carbonil. Já no complexo $[\text{Co}(\text{NCS})_2(\text{bc-dap})]$ (8), o átomo de cobalto se encontra tetracoordenado através dos átomos de nitrogênio da piridina e nitrogênio da azometina do ligante e dois íons isotiocianatos se ligam ao metal para completar a esfera de coordenação e neutralizar a carga positiva. A estrutura dos complexos (7) e (8) encontram-se representadas na Figura 11.

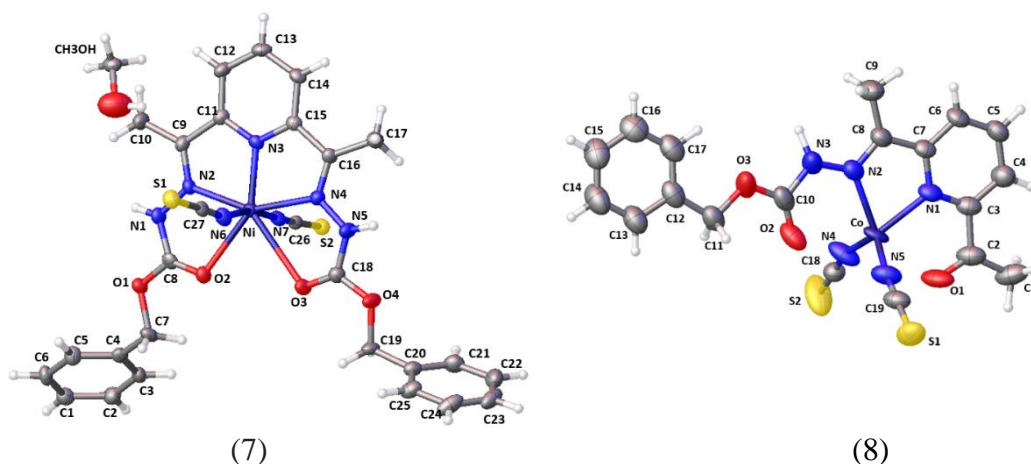


Figura 11. Representação das estruturas dos complexos 7 e 8. ADAPTADO: NITHYA, 2017.

Nos espectros de IV o ligante apresentou bandas em 1694 e 1573 cm^{-1} que podem ser associadas aos estiramentos dos grupos $\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}=\text{N}$, respectivamente. As bandas sofrem deslocamento para frequências menores nos complexos (1-6) quando os átomos de oxigênio da carbonila e os átomos de nitrogênio das azometinas se ligam ao metal. O complexo (7) apresentou bandas em 1708 e 1618 cm^{-1} que correspondem ao estiramento do $\text{C}=\text{O}$ não coordenado e ao coordenado, respectivamente. O complexo (8) apresentou duas bandas em 1736 cm^{-1} que podem ser associadas ao estiramento do $\text{C}=\text{O}$ do grupo carbonil da 2,6-diacetilpiridina e em 1695 cm^{-1} referente a $\text{C}=\text{O}$ da amida do benzilcarbazato.

Outra evidência da coordenação do ligante pelo átomo de nitrogênio da azometina é o deslocamento das bandas, associadas ao estiramento da ligação $\text{N}-\text{N}$, para número de ondas maiores, de 1028 cm^{-1} para aproximadamente 1050 cm^{-1} no ligante livre e no complexo, respectivamente. A coordenação pelo nitrogênio da piridina é indicada pela deformação fora do plano do anel em 600 cm^{-1} que aumenta em 20 cm^{-1} quando coordenado. No complexo (6) é possível observar a presença da água coordenada e como solvente pelas bandas em 3141 cm^{-1} e 3596 cm^{-1} , associadas à ligação $\text{O}-\text{H}$. Nos complexos (5) e (7) as bandas em 3418 e 3580 cm^{-1} foram associadas ao $\nu(\text{O}-\text{H})$ dos solventes água e metanol.

Foram obtidos os espectros de RMN ^1H do ligante livre e dos complexos (4-8), em $\text{DMSO}-d_6$. O espectro do ligante livre exibiu sinais em $2,35$ e $5,23\text{ ppm}$ que estão associados aos prótons do CH_3 e do OCH_2 , respectivamente. Os átomos de hidrogênio aromáticos do fenil apresentam sinais entre $7,33$ - $7,46\text{ ppm}$ e os átomos de hidrogênio da

piridina apresentaram sinais multipletos entre 7,82-8,22 ppm. Os sinais simpletos em 10,44 e 10,55 ppm estão associados ao próton do NH do carbazato. Nos complexos (4-8), esses sinais foram observados nas regiões de 2,28-2,67; 5,15-5,48; 6,42-7,66; 7,35-8,55 e 10,41-12,48 ppm, respectivamente. Todas as ressonâncias de prótons no ligante livre foram observadas nos complexos, mas apresentaram algum deslocamento, o que sugere que não houve desprotonação durante a coordenação e formação dos complexos.

No espectro do complexo (5) é possível observar um simpleto em 1,24 ppm que corresponde a molécula de água. O espectro também sugere que quando em solução o ligante está na forma tautomeria ceto-enol, devido ao pico alargado apresentado no deslocamento químico δ 13,60 para os prótons do OH enólico. No complexo (6), as moléculas de água apresentaram picos em 1,27 ppm. Os picos em 3,17 e 6,78 ppm no complexo 7 estão associados aos grupos $-OCH_3$ e $-OH$ do metanol. O RMN corrobora com as conclusões obtidas pelo espectro de IV sobre os modos de ligações dos ligantes.

Os espectros eletrônicos dos complexos foram obtidos utilizando o solvente DMSO. Os complexos (1) e (4) não apresentaram nenhuma absorção na região do visível devido a configuração eletrônica d^5 de spin alto do manganês e a configuração d^{10} do zinco, pois não permitem transições d-d. Os complexos (2) e (6) são observadas bandas intensas em 536 e 548 nm, respectivamente, que podem ser atribuídas a transferência de carga do ligante para o metal. A absorção em 624 e 626 nm nos complexos (3) e (5) podem ser associadas às transições d-d e indicam a geometria bipirâmide pentagonal do cobalto heptacoordenado. O espectro do complexo (7) mostrou 3 banda em 400; 659; e 745 nm que correspondem às transições ${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{2g}(F)$, ${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{2g}(F)$, e ${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{1g}(P)$ respectivamente, que confirmam a geometria octaédrica. A absorção em 606 nm no espectro do complexo (8) pode ser associada à transição ${}^4A_{2g}(F) \rightarrow {}^4T_1(P)$ do íon Co(II) em uma geometria tetraédrica.

O complexo (6) cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/m$ com duas moléculas por cela unitária. A geometria de coordenação do metal é bipirâmide pentagonal, similar aos complexos (1-5). Duas moléculas de água ocupam as posições axiais completando a esfera de coordenação, mostrado na Figura 12. O centro metálico adota uma geometria bipirâmide pentagonal distorcida com ângulos entre N-Fe-N e O-Fe-N próximos a 72° . O empacotamento cristalino é constituído por interações intermoleculares, onde as moléculas de água e de cloreto agem como aceptores e doadores para ligar os fragmentos catiônicos do complexo $[\text{Fe}(\text{bc}_2\text{-dap})(\text{H}_2\text{O})_2]^{+2}$, que se organizam em série ao longo do eixo cristalográfico c através de interações C4-

H4...O3W. Várias ligações de hidrogênio ligam cadeias adjacentes para formar um plano bidimensional e esses planos são conectados pelas ligações de hidrogênio envolvendo as moléculas de água coordenadas ao centro metálico.

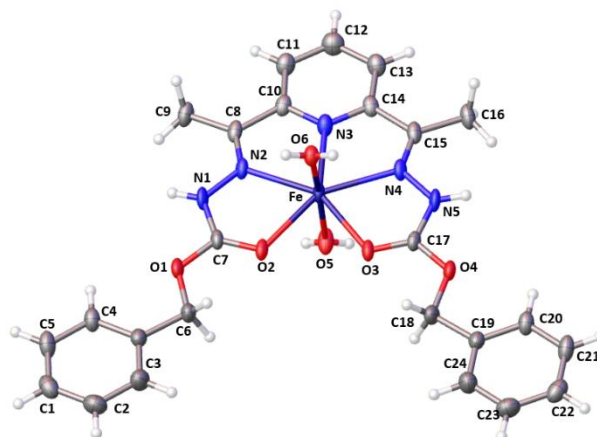


Figura 12. Representação da estrutura do complexo 6. ADAPTADO: NITHYA, 2017.

O complexo (7) apresenta estrutura assimétrica e sistema cristalino ortorrômbico com grupo espacial $P2_12_12_1$. Onde o centro metálico apresenta uma geometria na forma de um octaedro distorcido com o ligante bc₂-dap se coordenando ao níquel de maneira tetradentada. Dois outros sítios de coordenação são preenchidos pelos átomos de nitrogênio dos íons isotiocianatos, que ocupam posições axiais. Observa-se no empacotamento cristalino a presença de ligações de hidrogênio e $\pi\cdots\pi$ *stacking*.

O complexo (8) cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$. O ligante bc-dap, presente neste complexo, age como ligante bidentado através dos átomos de nitrogênio da piridina e da azometina. Os sítios de coordenação restantes são ocupados pelos átomos nitrogenados do tiocianato. Para a análise da geometria para o centro metálico obteve-se um valor de 0,88 calculado para o índice τ_4 , sendo que quando $\tau_4 = 0$ indica uma geometria quadrada e $\tau_4 = 1$ tetraédrica, e dessa forma indicando uma geometria tetraédrica distorcida no complexo.

Em sua estrutura cristalina há a presença de ligações de hidrogênio N3-H3...N4 que formam dímeros de inversão e “*enclose rings*”, essas interações são reforçadas pelas interações $\pi\cdots\pi$ *stacking*. As ligações de hidrogênio C14-H14...S1 ligam dímeros adjacentes para formar cadeias ao longo dos eixos cristalográficos *ac*. Ligações de hidrogênio combinadas ligam as cadeias em zig-zag ao longo do eixo *c* e as cadeias

paralelas são ligadas pelas interações C-H...S com o S2 sendo acceptor das ligações C3-H3...S2 e C15-H15...S2 (NITHYA *et al.*, 2017).

Em 2019, Poornima e colaboradores sintetizaram complexos isoestruturais de Co, Ni e Cu com o ligante da reação de condensação do ácido glioxílico com etil carbazato e obtiveram complexos de fórmula geral $[M(\text{gly-ec})_2(\text{H}_2\text{O})]$, sendo $M = \text{Co}^{2+}$ (1), Ni^{2+} (2) e Cu^{2+} (3) e $\text{Hgly-ec} =$ ácido etoxicarbonil-hidrazono-acético (POORNIMA *et al.*, 2019).

Os complexos foram sintetizados a partir de sais de nitratos dos respectivos metais, conforme representado na Figura 13. Foram realizadas análises físico-químicas e espectrométricas para elucidação de suas estruturas e geometrias.

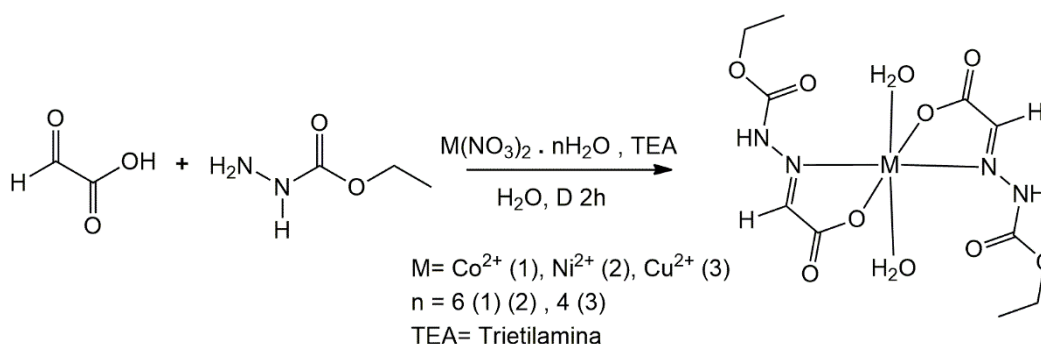


Figura 13. Esquema de síntese dos complexos (1-3). ADAPTADO: POORNIMA, 2019.

O estudo da análise de difração de raios X de monocristal confirmou que os três complexos sintetizados são isoestruturais e apresentam grupo cristalino triclinico com grupo espacial $P-1$. O metal está coordenado ao átomo de oxigênio de duas moléculas de água que ocupam posições apicais. Duas moléculas do ligante gly-ec estão coordenadas ao metal de forma bidentatada pelos átomos de oxigênio do carboxilato e pelo nitrogênio da azometina, ocupando as posições equatoriais e gerando uma geometria octaédrica distorcida, conforme estruturas dos complexos 1 e 3 representadas na Figura 14.

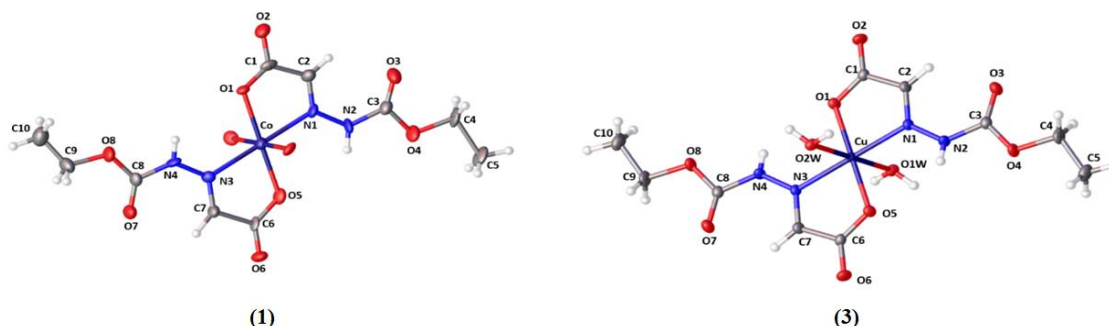


Figura 14. Representação das estruturas dos complexos 1 e 3. ADAPTADO: POORNIMA, 2019.

Nos complexos 1 e 3, o ligante gly-ec se coordena ao metal formando um anel de cinco membros. O ângulo entre os átomos de O-M-O e N-M-N são de aproximadamente 180° e a distância M-O e M-N é de 1,936-2,370 Å e 2,067-2,156 Å, respectivamente. A distância da ligação C=N e N-N é de 1,275 e 1,350 Å, respectivamente, o que mostra o caráter de ligação dupla entre C=N e a coordenação desse grupo ao metal. No complexo 3 é observado uma maior distância no comprimento de ligação Cu-O da molécula de água devido a uma distorção de Jahn-Teller e provocando assim uma distorção na geometria, frequentemente observada em sistema d⁹ de cobre.

O empacotamento cristalino dos complexos é estabilizado por ligações de hidrogênio intra e intermoleculares. No complexo 3 é observado ligações de hidrogênio adicionais do grupo etil do carbazato com a molécula de água que age como doadora de elétrons e gera novas interações, C(5)-H(5)⋯O(3) e O(w)-H(w)⋯O(2).

No espectro de IV dos complexos 1-3, foram observados picos na região de 3540-3340 cm⁻¹ que estão associados ao estiramento O-H que sugere a presença de água. O estiramento observado em 3212 cm⁻¹ corresponde ao N-H. Não foram observados os estiramentos simétrico e assimétrico do grupo NH₂, o que indica a formação da base de Schiff pelo grupo NH₂ terminal do etil carbazato. Isso é corroborado pelo aparecimento do pico em 1521 cm⁻¹ associado a azometina.

As bandas em 1650 e 1662 cm⁻¹ (1), 1665 e 1396 cm⁻¹ (2) e 1367 e 1390 cm⁻¹ (3) correspondem ao estiramento assimétrico e simétrico do grupo carboxilato que está coordenado ao metal. O estiramento da ligação N-N aparece na frequência de 1028 cm⁻¹ confirmando a presença da hidrazina.

Analisando os espectros de UV-vis dos complexos, em todos os complexos foi observado uma banda intensa em aproximadamente 240 nm que é característica da transição *n-π** da azometina, o que confirma a presença da base de Schiff como ligante. No espectro do complexo 1 a absorção em 505 nm é coerente com a transição ⁴T_{1g}(F) → ⁴T_{1g} em um complexo octaédrico. Para o complexo 2 foram obtidas banda em 396; 646 e 742 nm que podem ser associadas as transições ³A_{2g} → ³T_{1g}(P), ³A_{2g} → ³T_{1g}(F) e ³A_{2g} → ³T_{2g}, respectivamente. O complexo 3 apresentou absorção em 770 nm devido a transição ²E_g → ²T_{2g}, que condizente com a geometria octaédrica.

Para comparar a estabilidade térmica dos complexos em diferentes condições os estudos de DTA/DTG-TG foram realizados utilizando atmosfera de nitrogênio e ar, entre as temperaturas de 30-800 °C. Os complexos 1 e 2 são estáveis até 160 °C e apresentam comportamento similar em ar e nitrogênio. Esses complexos têm apenas uma etapa de

perda massa em 150-600 °C em nitrogênio (150-350 °C em ar), que ocorre devido a desidratação e a decomposição do ligante de base de Schiff gerando Co_3O_4 e NiO como resíduo. O complexo 3 é estável até 100 °C e tem duas etapas de perda de massa, a primeira ocorre com saída das moléculas de água coordenadas ao metal e a segunda ocorre em temperaturas mais altas e é causada pela decomposição da base de Schiff resultando em CuO como resíduo.

O DTA de todos os complexos mostrou uma decomposição endotérmica seguida de uma exotérmica em ambos os meios. O pico inicial no DTG dos complexos 1 e 2 corresponde a perda das moléculas de água junto com a decomposição do ligante, já o complexo 3 apresenta um pico a 105 °C devido a saída das moléculas de água e então o composto anidro apresenta decomposições em 207 e 250 °C dando origem ao CuO . A diferença na temperatura para a saída da água no complexo 3 pode ser explicada pela distorção Jahn-Teller predominante nesse complexo, o que leva ao aumento na distância de ligação entre a molécula de água e o metal quando comparado com os outros dois complexos (POORNIMA, SUBBIYAN *et al.*, 2019).

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Baseado nas informações apresentadas sobre as propriedades químicas e farmacológicas das bases de Schiff e seus complexos metálicos, aliado ao desejo de contribuir com o desenvolvimento da área de complexos metálicos e da ciência, este Trabalho de Conclusão de Curso teve como objetivo principal, sintetizar o ligante 2-acetilpiridina-metilcarbazato e seus complexos metálicos de cobre(II), avaliar suas estruturas moleculares por técnicas espectroscópicas, físico-químicas e computacionais visando a obtenção de compostos inéditos com possíveis atividades biológicas.

Assim, os objetivos específicos deste trabalho foram:

- I. Sintetizar um ligante do tipo carbazato derivado da 2-acetilpiridina;
- II. Sintetizar complexos de Cu(II) com o ligante obtido;
- III. Elucidar as estruturas cristalinas e moleculares dos compostos sintetizados utilizando a técnica de difração de raios X de monocristal;
- IV. Avaliar a presença de ligações intra e intermoleculares que eventualmente possam compor o arranjo cristalino e formação de arranjos supramoleculares;
- V. Analisar o mapa de potencial eletrostático e as superfícies de Hirshfeld dos compostos sintetizados;
- VI. Caracterizar o ligante e os complexos sintetizados através de técnicas espectroscópicas e físico-químicas.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Materiais

4.1.1. Reagentes e solventes

Todos os solventes e reagentes foram obtidos comercialmente da Dinâmica e Sigma-Aldrich, e foram utilizados sem prévio tratamento, sendo eles:

- Álcool metílico, CH_4O , 99%
- Álcool etílico, $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, 95%
- DMSO- d_6 , $\text{C}_2\text{H}_6\text{SO}$ 99,9%
- 2-acetilpiridina, $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}$, 99%
- metilcarbazato, $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$, 97%
- Cloreto de cobre, CuCl_2 , 97%

4.2. SÍNTESE DO LIGANTE E SEUS COMPLEXOS

4.2.1. Síntese do ligante 2-acetilpiridina-metilcarbazato

Em um balão de fundo redondo adicionou-se 2 mmol (180,16 mg) de metilcarbazato dissolvidos em 5 mL de EtOH e 1,69 mmol de 2-acetilpiridina (0,19 mL) adicionados gota a gota à solução sob agitação magnética e aquecimento, posteriormente a solução foi deixada em refluxo durante 3 horas e obteve-se uma solução incolor. A solução mãe foi deixada em repouso a temperatura ambiente e após lenta evaporação do solvente por alguns dias obteve-se um precipitado branco que foi filtrado e seco. A proposta de mecanismo para a síntese está representada na Figura 15.

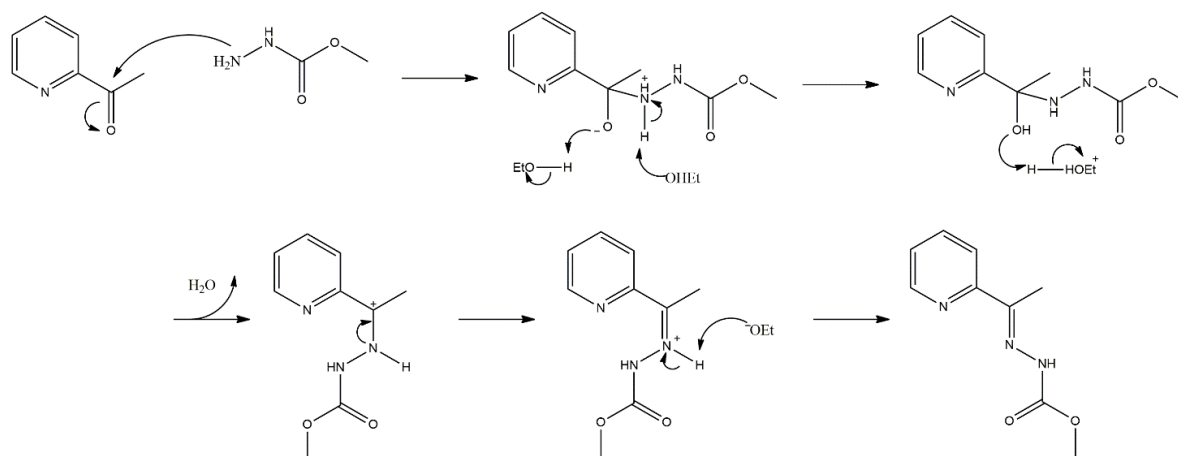


Figura 15. Mecanismo proposto para síntese do ligante 2-acetilpiridina- metilcarbazato.

4.1.2. Síntese do complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$

A síntese do complexo foi realizada utilizando CuCl_2 e o ligante 2-acetilpiridina-metilcarbazato, em proporção 1:1. Dissolveu-se 0,2 mmol de ambos os reagentes em 5 mL de MeOH e adicionou-se a um balão de fundo redondo resultando em uma solução verde. Esta solução deixada em refluxo e agitação magnética por 2 horas. Posteriormente a solução foi deixada evaporando lentamente em temperatura ambiente e após algumas semanas foi possível observar a formação de monocristais adequados para a difração de raios X. O esquema reacional da síntese deste complexo está representado na Figura 16.

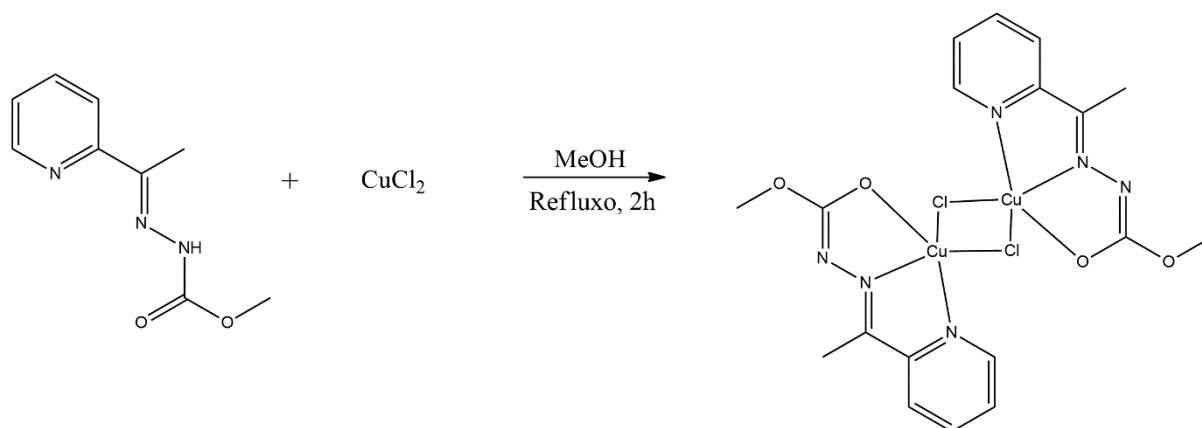


Figura 16. Esquema de reação da síntese do complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$.

4.3. CARACTERIZAÇÃO

4.3.1. Difração de Raios X de Monocristal

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

4.3.2. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram utilizados para complementação das informações estruturais dos compostos, permitindo a identificação de grupos funcionais presentes na estrutura. O equipamento utilizado para essas análises pertence ao IQ-UnB e é um espectrofotômetro FT-IR Varian 640 e os espectros são obtidos na faixa de 4000 a 400 cm^{-1} , com o número de scans sendo 32 e resolução 4 cm^{-1} . Foi utilizado pastilhas de KBr preparadas na proporção 100:1 de KBr para o composto.

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

O equipamento utilizado para a obtenção dos espectros de ressonância magnética é espectrômetro BRUKER Avance III HD 14T, 600 MHz, que pertence ao IQ-UnB. Com o estudo dos núcleos de C e H foi possível a identificação desses e com isso a técnica também foi complementar e auxiliar na elucidação da estrutura dos compostos.

4.3.4. Espectrometria de massas

Os espectros de massas permitem a análise das estruturas dos compostos sintetizados através das suas relações massa carga e fragmentações. O equipamento utilizado pertencente ao Instituto IQ-UnB e consiste em um cromatógrafo gasoso acoplado ao espectrômetro de massas (GC-MS) do tipo impacto de elétrons (70eV). As soluções foram preparadas utilizando metanol 99% como solvente e concentração de 50µM do composto, e adição de uma gota de ácido acético (modo positivo).

4.3.5. Ponto de fusão

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

4.3.6. Cálculos computacionais

O software CrystalExplorer 17.5 foi utilizado para obtenção das imagens das superfícies de Hirshfeld, empregada para avaliar os contatos eletrostáticos presentes na estrutura dos compostos. Com auxílio do software Olex2 a estrutura do complexo foi refinada e elucidada com o auxílio dos programas SHELX-97 e SHELXL-2018.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste Trabalho de Conclusão de Curso realizou-se várias reações de síntese de carbazatos e seus complexos de cobre(II), sendo possível obter com sucesso o ligante 2-acetilpiridina-metilcarbazato (HL) e seu complexo inédito $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$. Os dois compostos foram caracterizados e analisados por espectroscopia de infravermelho, espectroscopia de massas e ponto de fusão. Para o ligante ainda foram realizadas as análises de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . O complexo teve sua estrutura cristalina elucidada pela análise de difração de raios X de monocristal e as interações existentes no retículo cristalino foram avaliadas através de cálculos computacionais da superfície de Hirshfeld.

5.1. Análise do ligante 2-acetilpiridina-metilcarbazato (HL)

A síntese do ligante HL foi através de uma reação de condensação entre a 2-acetilpiridina o metilcarbazato. A reação se dá pelo ataque do grupo amina a cetona formando uma carbinolamina e posteriormente a eliminação de uma molécula de água e a formação do produto final com rendimento de 94% (181,48 mg). O ponto de fusão obtido foi na faixa de 127 - 131 °C. Este ligante pode se apresentar na forma de um equilíbrio ceto-enólico, como representado na Figura 17.

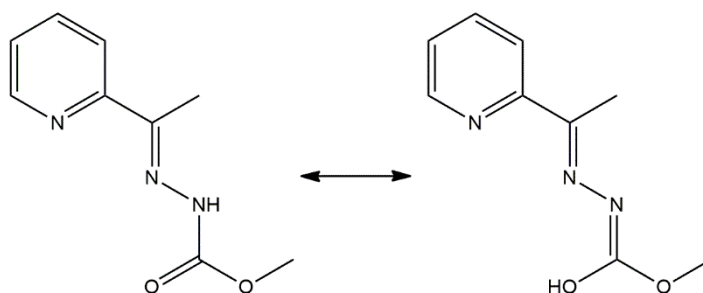


Figura 17. Representação do equilíbrio ceto-enólico que ocorre na do ligante 2-acetilpiridina-metilcarbazato.

Foi realizado uma análise espectroscópica de infravermelho da amostra utilizando o método de pastilhas de KBr. A Tabela 2 mostra as principais frequências de vibrações observadas no espectro de infravermelho do composto HL e seu espectro de infravermelho está representado na Figura 18.

Tabela 2. Principais frequências (cm^{-1}) obtidas nos espectros de infravermelho do HL.

	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})_{\text{py}}$	$\nu(\text{C=N})$
HL	3246	1705	1577	1705

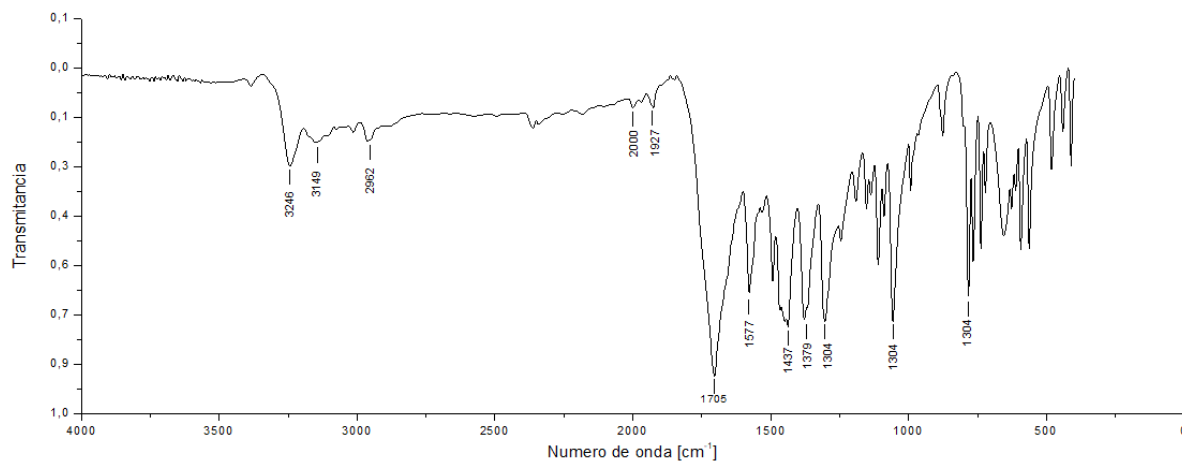
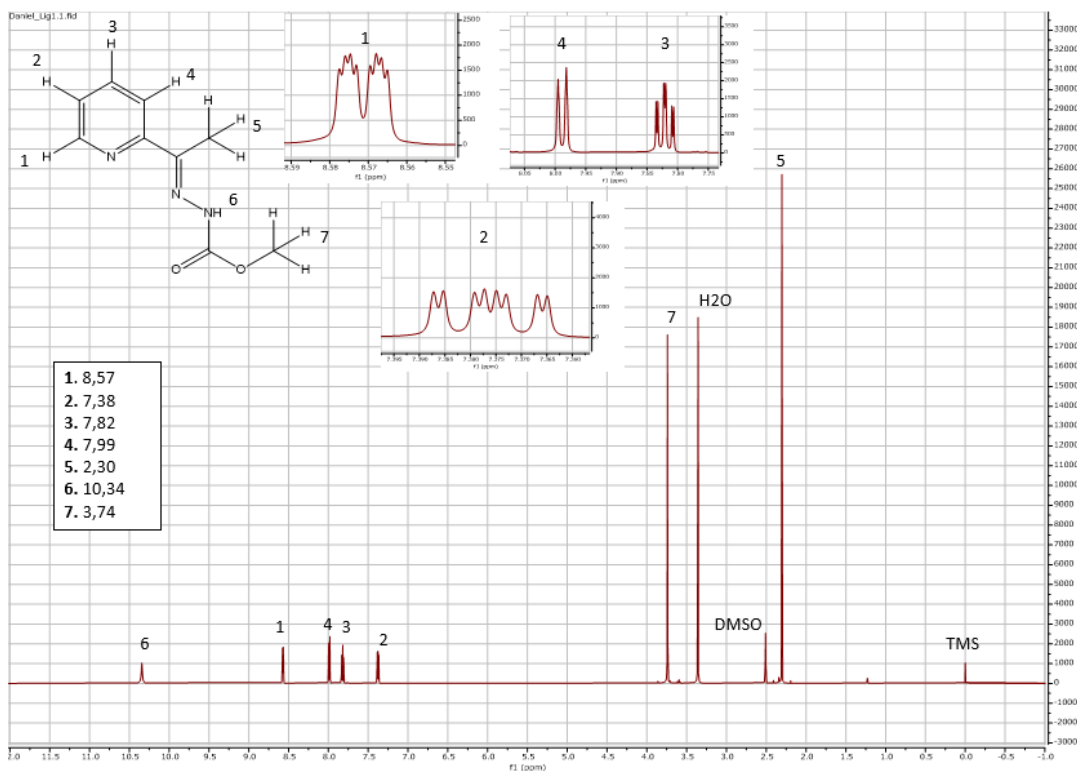


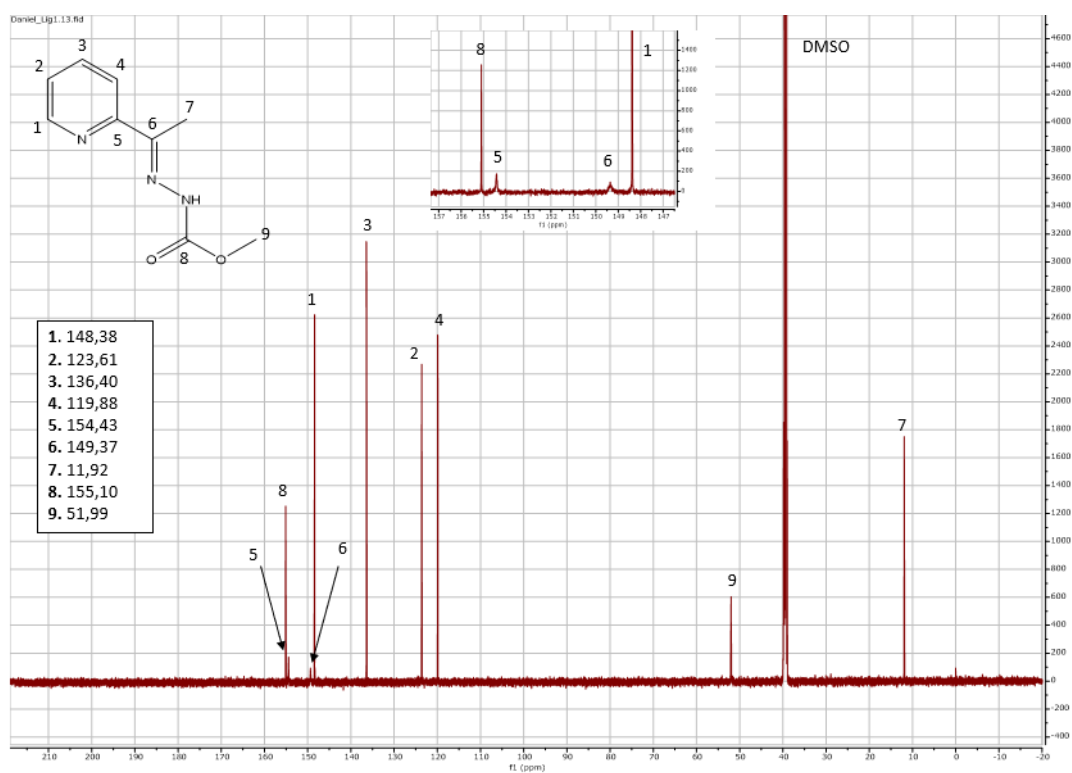
Figura 18. Espectro de infravermelho do ligante HL.

Observou-se no espectro de infravermelho do HL os principais grupos funcionais presentes na estrutura do ligante. Na região de 3246 cm^{-1} é possível observar um pico referente ao estiramento da ligação N-H. Também é observado na região de 1705 cm^{-1} um pico amplo e intenso, possivelmente referente aos estiramentos das ligações C=O e C=N da azometina sobrepostos. O estiramento da ligação C=N da piridina está representado pelo pico na região de 1577 cm^{-1} . A ausência do sinal referente a ligação N-H da amina primária, em 3400 cm^{-1} , confirma que houve a substituição da cetona pelo grupo NH_2 do metil carbazato. Não é observar o pico característico, intenso e amplo, do grupo OH na região de 3000 cm^{-1} . Os dados obtidos na análise por espectroscopia de infravermelho demonstram que o ligante livre no estado sólido existe como o seu tautômero ceto ao invés do tautômero enol e estão de acordo com estudos semelhantes já relatados na literatura (SELVAM *et al.*, 2022).

A análise de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foram utilizadas para confirmar a formação e auxiliar na elucidação da estrutura do ligante. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C realizados em DMSO-d_6 estão representados na Figura 19(a) e 19(b), respectivamente.



(a)



(b)

Figura 19. Espectros de RMN (600MHz) de ^1H em (a) e ^{13}C em (b) do ligante HL em ppm, em $\text{DMSO-}d_6$.

A Tabela 3 abaixo mostra os principais picos e suas constantes de acoplamento para o RMN de ^1H .

Átomos ^1H	Deslocamento químico (δ)	Constante de acoplamento (J)
1	8,57	4,9; 1,8; 1,0
2	7,38	7,4; 4,8; 1,2
3	7,82	8,1; 7,4; 1,8
4	7,99	8,1; 1,1; 1,1
5	2,30	-
6	10,34	-
7	3,74	-

Tabela 3. Principais picos no RMN ^1H e seus deslocamentos químicos (ppm) e constantes de acoplamento (Hz).

Analisando o espectro de RMN de ^1H é possível notar três picos não provenientes do ligante. O pico em 0 ppm é referente ao TMS utilizado como padrão de calibração para a técnica de ressonância magnética nuclear e os picos em 3,36 e 2,51 ppm que estão associados à água e ao DMSO que foram utilizados como solvente, respectivamente. O sinal em 2,30 ppm é um singlete de integral igual a 3 e está associado aos átomos de hidrogênio do grupo metila ligada ao carbono da azometina. O simpleto de integral igual a 3 em 3,74 é o sinal da metila ligada ao grupo éster. Os picos referentes aos átomos de hidrogênio do anel aromático estão entre 7,38 – 8,57 ppm e apresentam integral igual a quatro. Em 10,34 ppm é observado o sinal do hidrogênio do grupo NH, de integral igual a um, que está entre o éster e a azometina. A análise demonstra a ausência de um pico referente ao grupo OH, o que confirma que em solução o ligante também se apresenta na forma com tautomerismo cetônico, semelhante a outros trabalhos já conhecidos para carbazatos encontrados na literatura (NITHYA *et al.*, 2017).

O espectro de ^{13}C RMN mostra dez picos ao todo, sendo nove deles associados ao ligante e um ao solvente. Em 39,95 ppm é observado o pico referente ao solvente DMSO. Os picos em 11,92 e 51,99 ppm são característicos de grupos metilas e podem ser associados as metilas ligadas à azometina e ao éster, respectivamente. Os picos entre 119,88 e 148,38 ppm são os sinais dos átomos de carbono presentes no anel piridínico, com exceção do carbono ligado a azometina que se encontra em 154,43 ppm. O carbono da azometina aparece em 149,37 ppm. O carbono da azometina e do anel piridínico que está ligado à azometina geram picos pouco intensos por serem carbono quaternários. O último sinal, em 155,10 ppm, está associado ao carbono do éster.

O ligante HL também foi analisado por espectroscopia de massas utilizando ionização por eletrospray no modo positivo ESI(+)-MS(/MS) para avaliar as espécies presentes em solução, o solvente utilizado foi MeOH 99,9%. A distribuição isotópica do ligante HL está representada a seguir na Figura 20.

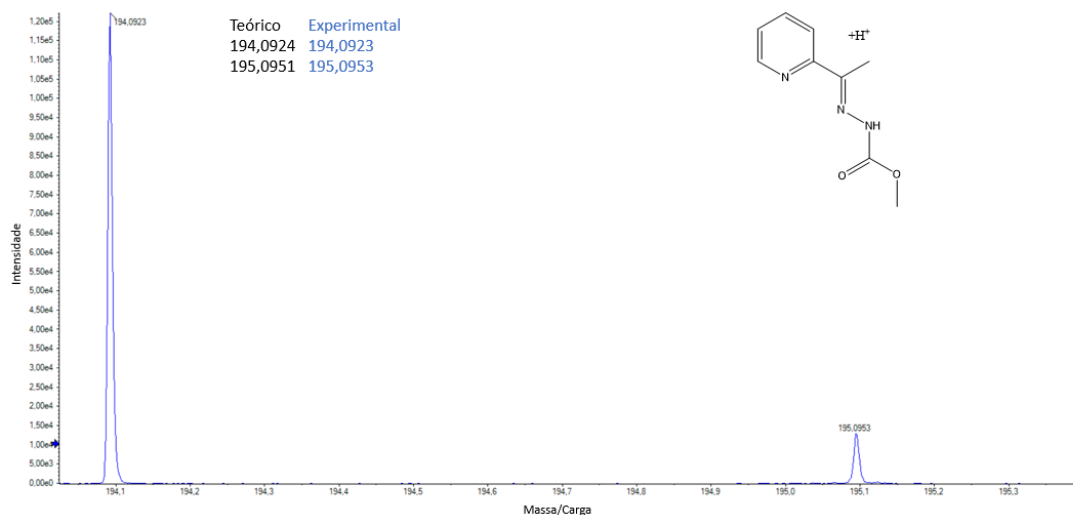


Figura 20. Distribuição isotópica do ligante HL.

A distribuição isotópica do ligante coincide com os valores teóricos esperados para o íon $[M+H]^+$. O espectro de ESI(+)-MSMS do ligante HL está representado na Figura 21 e mostra as principais fragmentações observadas. Em $m/z= 194,0924$ é observado o pico referente ao íon molecular $[M+H]^+$, o pico base encontra-se em $m/z= 162,0661$ e está associado a molécula após a perda do grupo $O-CH_3$. Os picos em $m/z= 119,0609$ e $106,0661$ representam a molécula após a perda do fragmento $NH-C=O$ e a posterior perda do átomo de nitrogênio da azometina. O sinal em $m/z= 92,0510$ corresponde a perda da metila ligada ao carbono azometínico. E por último pico observado em $m/z= 78,0361$ é referente ao anel piridínico.

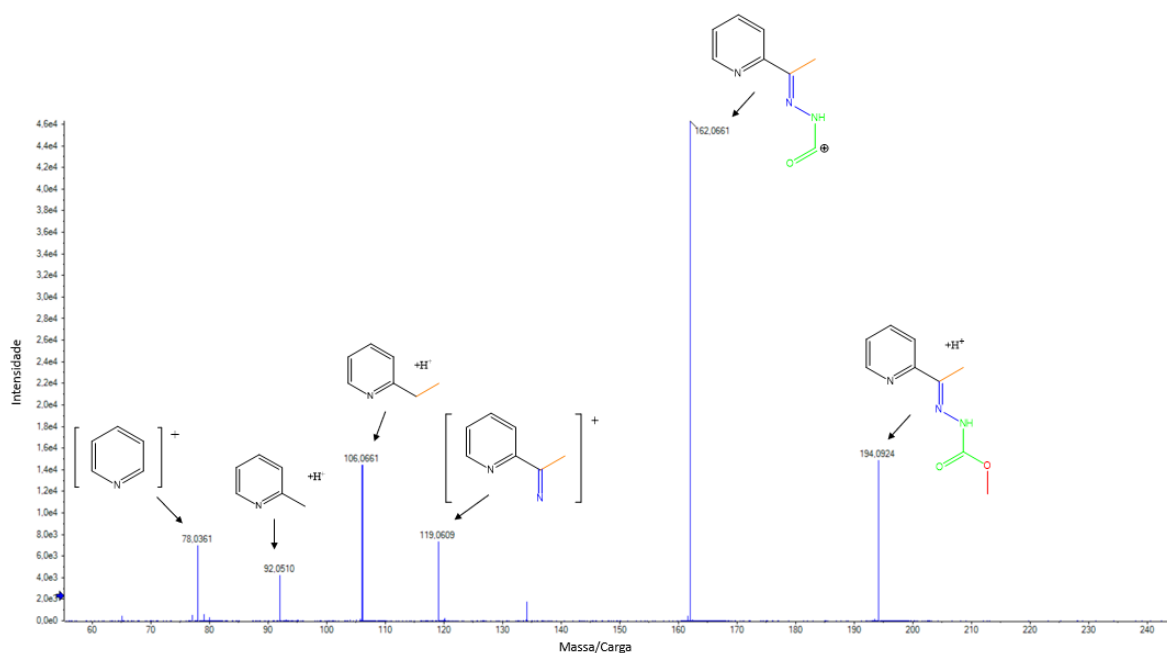


Figura 21. Espectro ESI(+)-MSMS do ligante HL.

5.2. Análise estrutural do complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$

A reação de complexação entre o ligante 2-acetilpiridina-metilcarbazato em metanol, utilizando o sal CuCl_2 gerou a formação de um dímero inédito $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$. O rendimento da reação foi de 39% (22,7 mg) e o composto apresentou ponto de fusão na faixa de 164 – 166 °C. Para a elucidação da estrutura cristalina e molecular do complexo foram realizadas análises de difração de raios X de monocristal e análises espectroscópicas.

Foi possível através da técnica de difração de raios X de monocristal, elucidar a estrutura molecular do complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$. Os dados da coleta de dados e refinamento da estrutura do complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$ encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4. Dados cristalográficos obtidos após o refinamento para o complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$.

Fórmula molecular	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClCuN}_3\text{O}_2$
Massa molar (g/mol)	291,190
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$C2/c$
$a(\text{Å})$	15,239(20)
$b(\text{Å})$	9,257(12)
$c(\text{Å})$	16,800(8)
$\beta(^{\circ})$	112,160(4)
Volume(Å^3)	2194(5)
Z	8

Densidade (g/cm ³)	1,763
Coeficiente linear de absorção μ (nm ⁻¹)	2,221
Região de varredura angular θ (°)	5,238 - 50,696
Índices de varredura h, k, l	-18 \leq h \leq 18 -11 \leq k \leq 11 -20 \leq l \leq 20
Número de reflexões coletadas	10406
Número de reflexões independentes	1986
<i>Completeness</i> (%)	98,95
Método de solução de estrutura	Métodos diretos
Método de refinamento	Mínimos quadrados
Programa de refinamento	ShelXL
Critério de observação	[I] \geq 2 σ (I)]
Números de parâmetros	149
Correção de absorção	Multi-scan
F(000)	1176,0
<i>Goodness-of-fit</i> (F ²)	1,021
Índices de discordâncias finais	R ₁ = 0,0468/ wR ₂ = 0,0975
Densidade eletrônica residual (e . Å ⁻³)	0,53/-0,52

A Figura 22 mostra a representação ORTEP do arranjo molecular do complexo [Cu(L)Cl]₂ que foi obtida após o refinamento dos dados cristalográficos e cálculos computacionais. O complexo na forma de um dímero é simétrico, portanto, foi utilizada a notação X' para nomear estes átomos simétricos que são gerados pelos operadores de simetria 3/2-X,3/2-Y,1-Z. Ao observar os dados obtidos pela difração de raios X de monocristal é possível notar que cada átomo de cobre(II) está coordenado a dois íons cloreto em ponte e a uma molécula do ligante monodesprotonado e tridentado, coordenado-se ao agente complexante através sistema de átomos doadores *NNO*, sendo o átomo de nitrogênio da piridina, nitrogênio azometínico e oxigênio do éster.

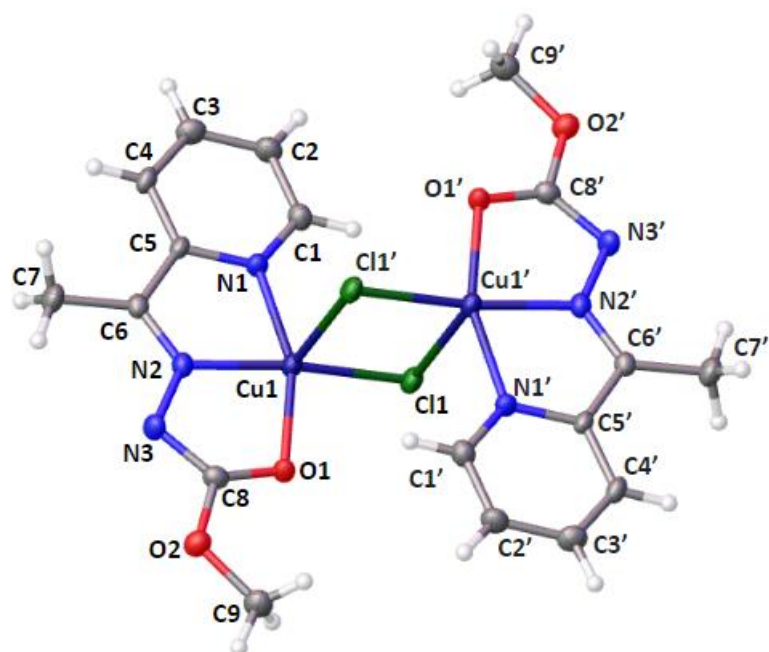


Figura 22. Projeção ORTEP da estrutura molecular de $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$. Elipsóides térmicas foram representadas a nível de 30% de probabilidade.

A análise por difração de raios X também fornece os valores de comprimentos e ângulos de ligações, sendo possível analisar, pelos comprimentos de ligações, qual tautômero do ligante está se coordenando ao metal. As Tabelas 5 e 6 mostram os principais valores de comprimentos e ângulos de ligação obtidos para o complexo.

Tabela 5. Valores de comprimentos de ligação (Å) para complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$.

Comprimentos de Ligação (Å)			
Cu1 - Cl1'	2,743(3)	N2 - N3	1,379(6)
Cu1 - Cl1	2,233(2)	N2 - C6	1,299(6)
Cu1 - O1	1,993(4)	N3 - C8	1,338(6)
Cu1 - N1	2,010(4)	C5 - C6	1,479(7)
Cu1 - N2	1,928(4)	C5 - C4	1,374(7)
O2 - C8	1,351(6)	C6 - C7	1,486(7)
O2 - C9	1,443(5)	C4 - C3	1,381(7)
O1 - C8	1,265(6)	C1 - C2	1,382(7)
N1 - C5	1,364(6)	C3 - C2	1,370(7)
N1 - C1	1,346(6)		

Operação de simetria usada para gerar átomos equivalentes: $1/3 - X, 3/2 - Y, 1 - Z$

Tabela 6. Valores de ângulos de ligação para complexo [Cu(L)Cl]₂.

Ângulos de ligação			
C11-Cu1-C11'	93,10(10)	C6-N2-Cu1	118,70(4)
O1-Cu1-C11	98,30(14)	C6-N2-N3	122,50(4)
O1-Cu1-C11'	94,34(13)	C8-N3-N2	104,80(4)
O1-Cu1-N1	159,03(15)	N1-C5-C6	114,60(4)
N1-Cu1-C11	100,00(15)	N1-C5-C4	119,90(5)
N1-Cu1-C11'	94,82(15)	C4-C5-C6	125,50(5)
N2-Cu1-C11'	96,88(15)	N2-C6-C5	113,10(4)
N2-Cu1-C11	169,85(13)	N2-C6-C7	124,10(5)
N2-Cu1-O1	79,17(18)	C5-C6-C7	122,80(5)
N2-Cu1-N1	81,03(19)	C5-C4-C3	120,10(5)
Cu1-C11-Cu1'	86,90(10)	O1-C8-O2	119,00(4)
C8-O2-C9	116,90(4)	O1-C8-N3	128,40(5)
C8-O1-Cu1	108,60(3)	N3-C8-O2	112,50(5)
C5-N1-Cu1	112,40(3)	N1-C1-C2	122,50(5)
C1-N1-Cu1	128,20(4)	C2-C3-C4	120,10(5)
C1-N1-C5	119,40(4)	C3-C2-C1	117,90(5)
N3-N2-Cu1	118,80(3)		

Devido ao caráter de ligação simples observado na ligação C8-O1 de 1,265(6) Å e a ligação C8-N3 de 1,338(6) Å, que indica uma ligação dupla, valores similares de 1,260 e 1,383 Å são encontrados em trabalhos similares para as ligações C-O e C=N, respectivamente (GATTO *et al.*, 2020). É possível inferir que o ligante se coordena na sua forma enólica. O mesmo comportamento foi descrito por Gatto e colaboradores que utilizaram o ligante 2-acetilpiridina-etilcarbazato para sintetizar quatro complexos com diferentes metais, onde foi observado valores similares para as ligações C8-O1 e C8-N3 de 1,260(5) e 1,333(5) Å, respectivamente e o ligante se coordenando na sua forma enólica e desprotonada. Quando comparados ao ligante livre é possível notar uma redução na distância da ligação C8-N3 e um aumento na ligação C8-O1. Neste contexto, o ligante difere estruturalmente do ligante proposto por esse trabalho, apenas pelo grupo etil ligado ao éster (GATTO *et al.*, 2020). Os valores obtidos por Gatto e colaboradores são similares aos observados neste trabalho, o que corrobora

com o fato do ligante HL estar em sua forma enólica quando coordenado no complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$.

Os dados da difração de raios X também revelam a formação de um dímero, onde as duas unidades monoméricas estão conectadas por pontes de íons cloretos ligados ao cobre, gerando centros metálicos pentacoordenados. A geometria resultante é a pirâmide de base quadrada, com um dos cloretos ocupando a posição apical da pirâmide e apresentando uma distância de ligação Cu1-Cl1^1 de 2,743(3) Å, sendo muito maior que a distância de ligação com o cloreto na base da pirâmide Cu1-Cl1 de 2,233(2)Å. Distancias de ligação similares foram reportadas em trabalhos onde houve a formação de dímeros de cobre ligados por átomos íons cloretos (CHUMAKOV *et al.*, 2009; SHAABANI *et al.*, 2013; VYNOHRADOV *et al.*, 2021).

A partir do cálculo do parâmetro de Addison τ , é possível determinar e quantificar as diferentes geometrias apresentadas por compostos pentacoordenados. Esse índice estrutural é calculado pela seguinte equação:

$$\tau = \frac{(\beta - \alpha)}{60}$$

Onde β e α são os maiores ângulos de coordenação, sendo $\beta > \alpha$. Valores de τ próximos a zero indicam uma geometria pirâmide de base quadrada, sendo $\tau = 0$ uma pirâmide de base quadrada perfeita, valores próximos a um apontam uma geometria de bipirâmide trigonal e $\tau = 1$ sendo uma bipirâmide trigonal perfeita (ADDISON *et al.*, 1984). O valor de τ calculado para o complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$, sendo $\alpha = 169,85^\circ$ e $\beta = 159,03^\circ$, foi de 0,180, o que demonstra uma geometria de pirâmide de base quadrado levemente distorcida.

Este complexo cristaliza-se em um sistema cristalino monoclinico no grupo espacial $C2/c$, o 15º grupo de referência segundo a *International Tables for Crystallography* (HAHN, 2005), com simetria de Laue 2/m. Sua cela unitária é constituída por 8 unidades assimétricas e está representada na Figura 23 (a). A cela unitária de referência do grupo espacial $C2/c$ está representada na Figura 23 (b). Comparando-se as duas celas unitárias é possível identificar os elementos de simetria centro de inversão, eixo de rotação binário paralelo ao eixo b , eixo de helicoidal 2_1 paralelo ao eixo b , plano de deslizamento perpendicular ao plano ac e plano de deslizamento diagonal perpendicular ao plano ac .

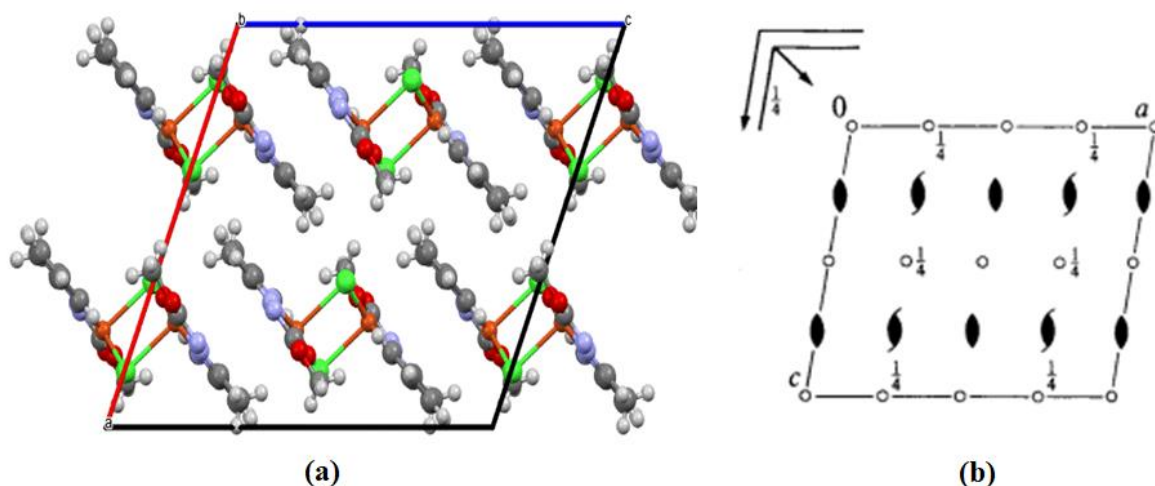


Figura 23. Cella unitária do complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$ observada segundo o eixo cristalográfico b em (a). Cella unitária referente ao grupo $C2/c$ conforme *International Tables for Crystallography* (HAHN, 2005) em (b).

5.3. Análise por Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

A análise espectroscópica na região do infravermelho do complexo foi realizada utilizando a técnica de pastilhas de KBr. No espectro obtido foi observado um deslocamento no pico referente ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{N}$ da piridina de 1577 cm^{-1} no ligante livre para 1520 cm^{-1} no complexo, indicando a coordenação do $\text{Cu}(\text{II})$ ao átomo de pelo nitrogênio desse grupo. Outra evidencia de coordenação, é o sinal do estiramento da azometina que se encontra deslocado quando comparado ao ligante livre, de 1620 cm^{-1} para 1602 cm^{-1} com a coordenação. A ausência dos picos das ligações $\text{C}=\text{O}$ e NH indicam uma desprotonação do ligante e sua coordenação pela forma enólica, $\text{C}-\text{O}-\text{Cu}$. É possível observar a presença de água proveniente do solvente utilizado pela banda em 3420 cm^{-1} que é característica do estiramento da ligação $\text{O}-\text{H}$ da água. A Figura 24 apresenta o espectro de infravermelho do complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$.

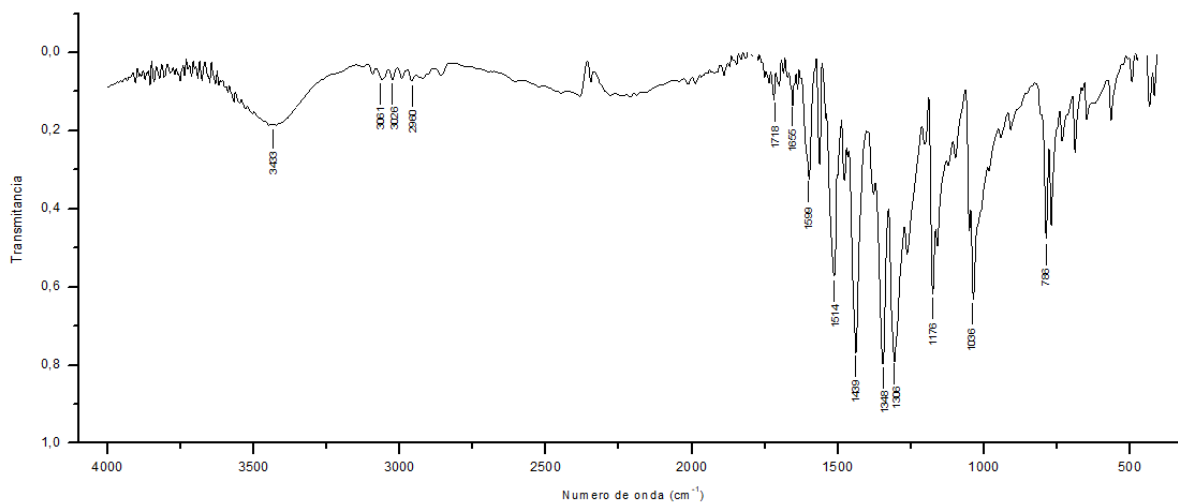


Figura 24. Espectro de infravermelho do complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$.

5.3. Análise por Espectrometria de Massas

O complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$ também foi analisado por espectroscopia de massas utilizando o método de ionização por eletrospray no modo positivo ESI(+)-MS/MS para avaliar as espécies presentes em solução. Na Figura 25 está representada a distribuição isotópica teórico e experimental do complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$. Ao contrário do ligante HL em que ocorre a formação do íon molecular pela adição de um átomo de hidrogênio carregado positivamente, o íon molecular do complexo é formado a partir da perda do cloreto da unidade assimétrica, gerando uma carga positiva.

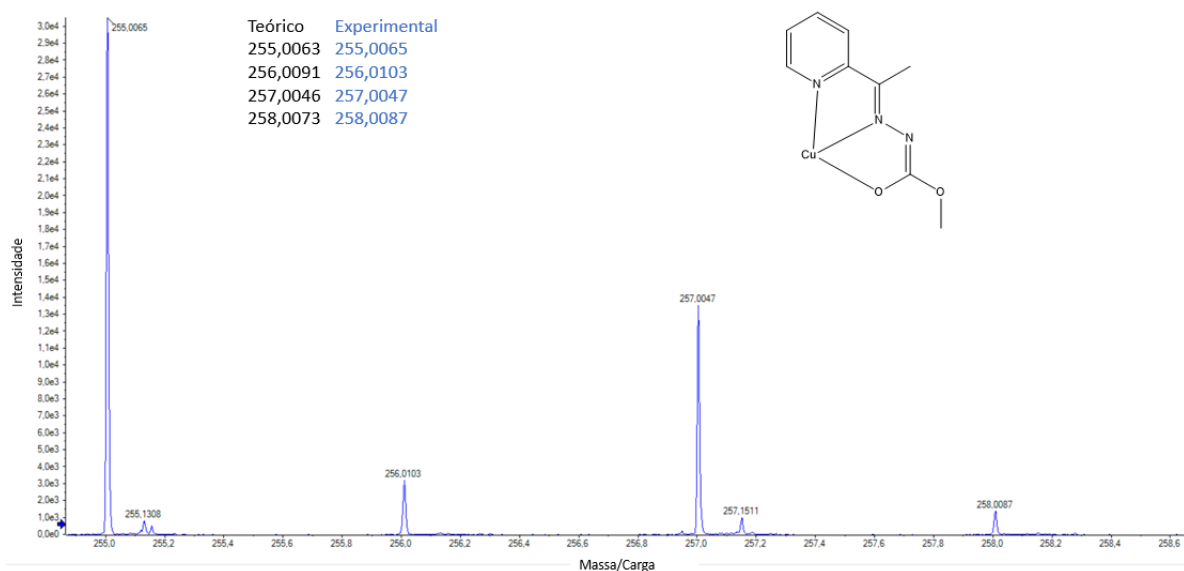


Figura 25. Distribuição isotópica do complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$.

Os valores obtidos da distribuição isotópica do complexo estão de acordo com os valores teóricos esperados. O espectro de ESI(+)-MSMS do complexo está representado na Figura 26 e mostra as principais fragmentações observadas. O pico de $m/z=255,0062$ é referente a espécie $[\text{Cu}(\text{L})]^+$, o pico base do espectro é o de $m/z=224,9958$ que está associado a molécula após a perda do grupo $\text{O}-\text{CH}_3$ e a adição de um próton. O pico em $m/z=209,9724$ é resultado da quebra da ligação do segundo grupo metila que está ligado ao carbono azometílico. Em $m/z=167,9866$ o sinal presente faz referência a molécula após a perda do fragmento $\text{N}-\text{C}-\text{O}$. A última fragmentação gera a espécie com $m/z=106,0663$ que também pode ser observada no espectro ligante após a perda do átomo de nitrogênio da azometina, ainda com a ligação metila – carbono azometílico intacta. É possível notar padrões de fragmentos semelhantes ao do ligante HL livre, o que corrobora com fato que houve a coordenação do ligante ao centro metálico.

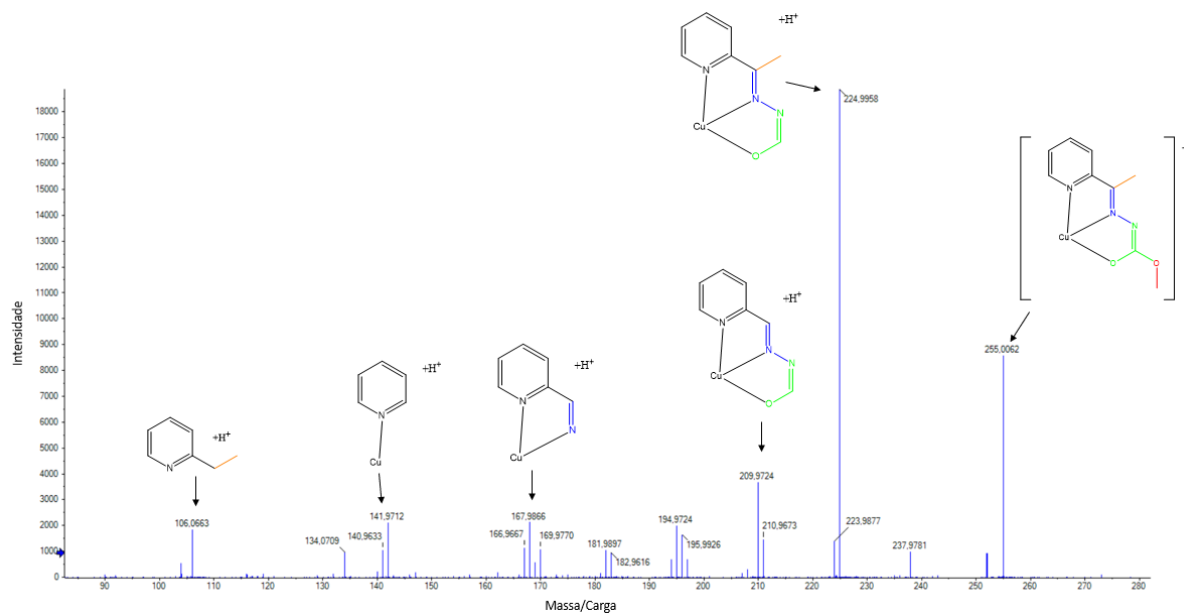


Figura 26. Espectro ESI(+)-MS/MS do complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$.

5.3. Análise da Superfície de Hirshfeld

A superfície de Hirshfeld (HS) foi criada para definir o espaço ocupado por uma molécula no cristal com o objetivo de dividir a densidade eletrônica do cristal em fragmentos moleculares. Devido a capacidade de avaliar quantitativamente e qualitativamente, a HS tem se tornado uma ferramenta cada vez mais popular em estudos cristalográficos (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009).

A HS apresenta uma série de funções onde pode-se obter diferentes propriedades, nesse trabalho foram utilizadas três delas, d_{norm} , *shape index* e *fingerprint*. A função d_{norm} , representada na Figura 27, demonstra os contatos intermoleculares de maneira qualitativa. Essa função é calculada através da normalização de duas funções, d_e e d_i , pelo raio de van der Waals, em que d_i representa a distância de um ponto na superfície ao núcleo mais próximo dentro da superfície e a função d_e é a distância de um ponto na superfície ao núcleo mais próximo externo a superfície. As cores representadas na função d_{norm} estão relacionadas a soma dos raios de van der Waals dos átomos presentes nas interações, sendo que a cor vermelha representa contatos onde a distância é menor que a soma dos raios de van der Waals, a cor branca representa contatos que a soma dos raios é igual a soma dos raios de van der Waals e a cor azul representa interações onde a soma dos raios é maior que a soma dos raios de van der Waals (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009). A função d_{norm} para o complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$ indica a existência de contatos menores que a soma dos raios de van der Waals e foi possível observar contatos entre

C11...H1, H2...N3, H1...O2, H9...Cl1; H4...Cl1; C11...Cu1 e Cu1...Cl1. Na superfície gerada pela função d_{norm} é visível que os contatos Cu1...Cl1 e Cl1...Cu1 se encontram mais próximos que o restante dos contatos observados. Isso ocorre pelo fato do composto sintetizado ser um dímero ligado por pontes de íons cloretos e a superfície abranger somente o monômero, fazendo que a interação entre os átomos de cobre e o cloreto apareçam como interações intermoleculares.

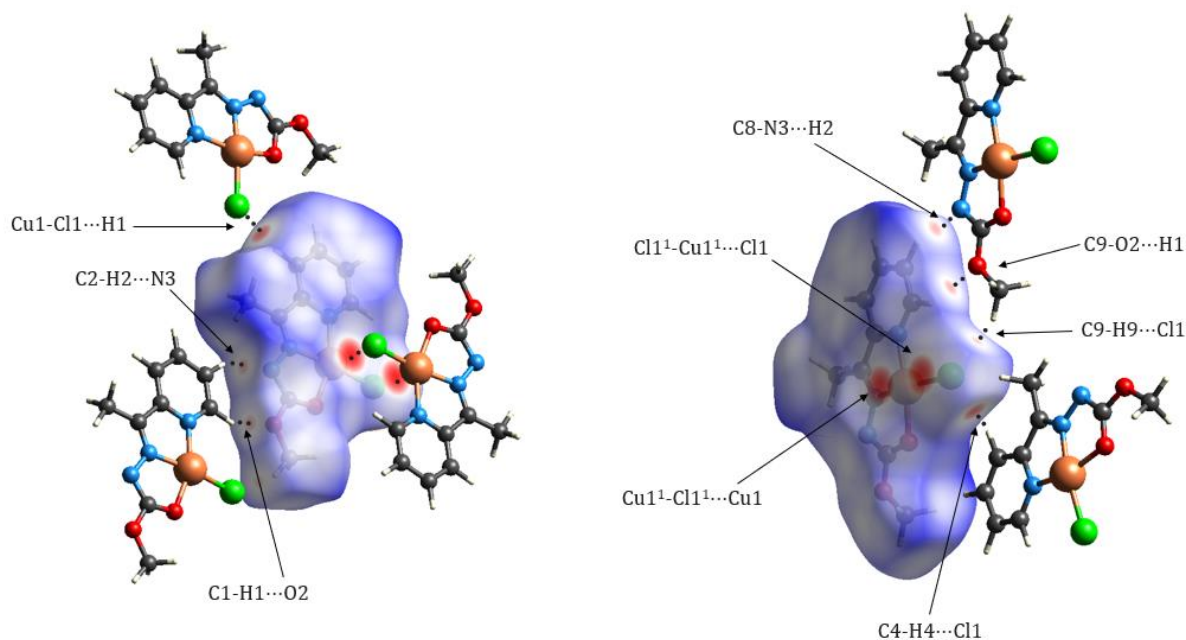


Figura 27. Representação da função d_{norm} da superfície de Hirshfeld e de seus contatos para o complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$.

É possível analisar as interações intermoleculares de maneira quantitativa por meio da função de *fingerprint*. Essa função utiliza as funções d_i e d_e para plotar um histograma 2D onde é possível quantificar as interações responsáveis por compor o retículo cristalino por meio da área colorida e por suas cores, que variam entre azul e vermelho indicando poucos e muitos pontos, respectivamente (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009). Os gráficos dos contatos com maiores contribuições para a formação do retículo cristalino e o de contatos totais estão representados na Figura 28, juntamente com os valores percentuais de contribuição para formação do retículo cristalino. Os gráficos indicam o contato H...H como o maior responsável pela formação do retículo cristalino com 36,9%, seguido dos contatos O...H com 14% e Cl...H com 13,4%

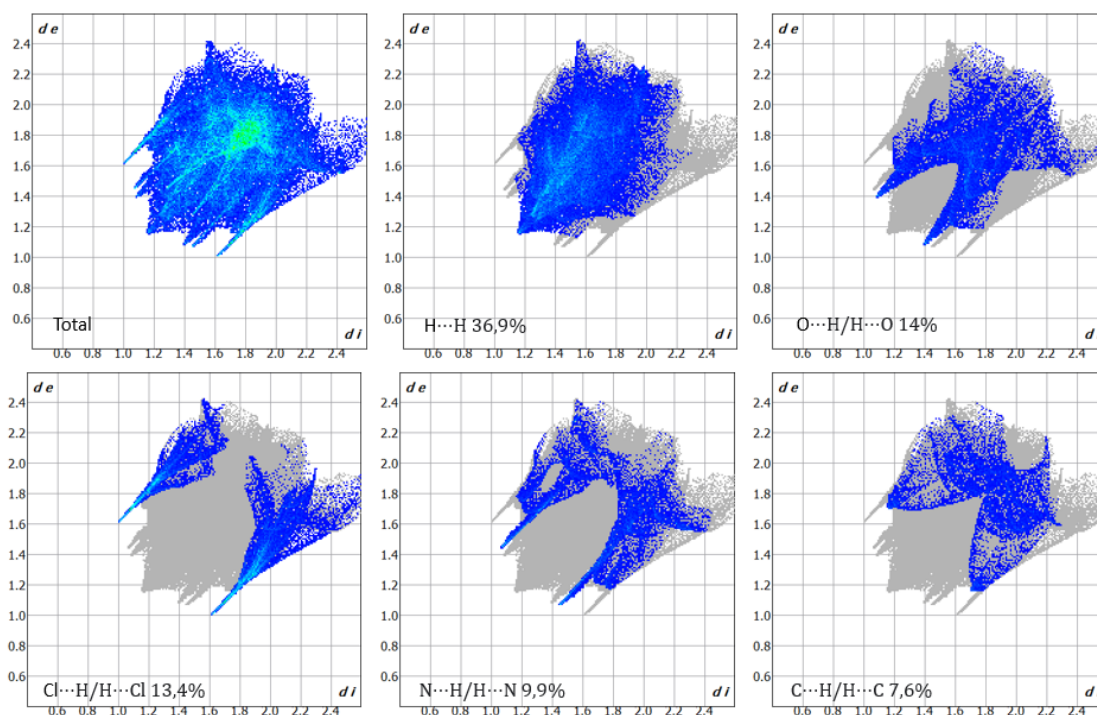


Figura 28. Gráficos de *fingerprint* gerados a partir da superfície de Hirshfeld para o complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$.

A superfície gerada pela função *shape index* é uma ferramenta muito útil para analisar a presença de interações do tipo $\pi \cdots \pi$ *stacking*. A função *shape index* indica o formato da superfície do composto quando duas superfícies de moléculas diferentes estão em contato, onde seções vermelhas indicam “buracos” na superfície e seções azuis indicam elevações. Interações do tipo $\pi \cdots \pi$ *stacking* podem ser identificadas pelo aparecimento de pares de triângulos de cores opostas, azul e vermelho, ligados por um dos vértices (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009). A função *shape index* do complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$ revelou uma interação $\pi \cdots \pi$ *stacking* no arranjo cristalino, essa interação ocorre devido aos orbitais π presentes no anel da piridina, que é corroborado pelos dados de difração de raio X que mostram também mostram uma interação $\pi \cdots \pi$ *stacking* entre os anéis de piridina com uma distância de 3,776 Å. Na Figura 29 está representado a função *shape index* do complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$ e as interações entre os anéis piridinicos está demonstrada na Figura 30.

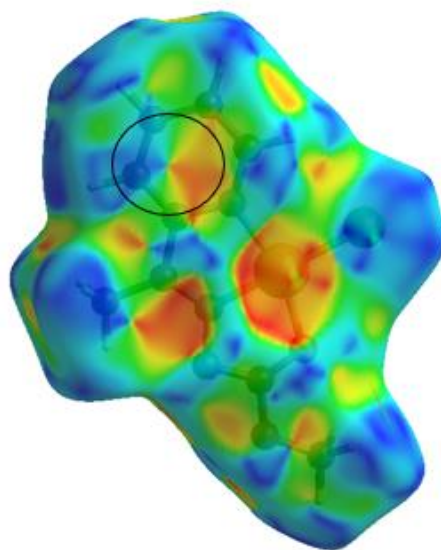


Figura 29. Representação da função *shape index* da superfície de Hirshfeld. Interação $\pi \cdots \pi$ *stacking* destacada.

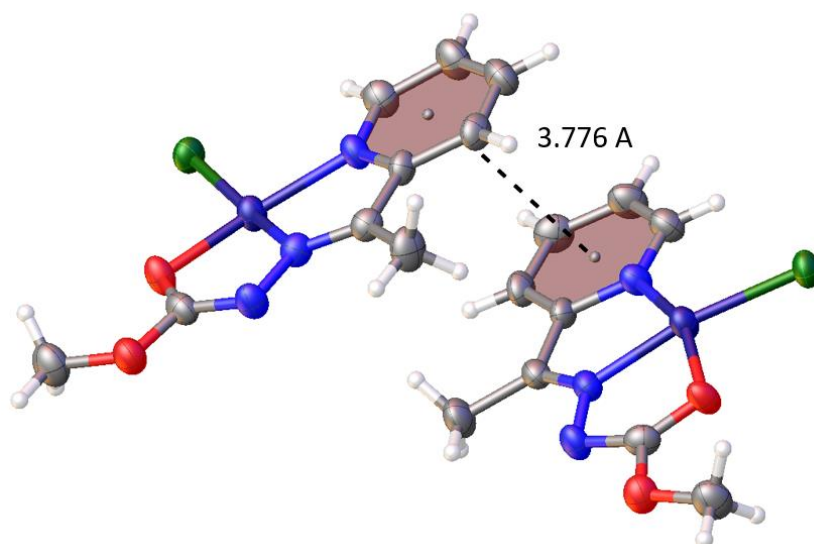


Figura 30. Representação da interação $\pi \cdots \pi$ *stacking* entre os anéis de piridina.

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

De acordo com os objetivos propostos nesse Trabalho de Conclusão de Curso, foi possível a síntese e caracterização estrutural de dois compostos, o ligante 2-acetilpiridina-metilcarbazato (HL) e seu complexo inédito com CuCl_2 , $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$.

O ligante HL teve sua estrutura molecular elucidada por meio de técnicas espectroscópicas como espectroscopia vibracional no infravermelho, espectroscopia de massas e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . Através desses métodos, foi possível identificar seus grupos funcionais e a presença do tautomerismo ceto-enol quando livre e complexado.

Foi sintetizado com sucesso um complexo inédito de cobre(II) utilizando um ligante do tipo carbazato. Podendo-se confirmar a complexação do ligante com o metal pela análise comparativa dos métodos de espectroscopia de infravermelho e espectroscopia de massas. No espectro de infravermelho, observou-se alterações e desaparecimentos de bandas no espectro do complexo, que confirmaram as mudanças estruturais do ligante quando complexado ao átomo de cobre(II). No espectro de massas, pode-se observar os picos de fragmentação e de distribuição isotópicas, conforme o esperado.

A estrutura do complexo $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]_2$ foi elucidada por difração de raios X de monocristal, na qual foram obtidos os comprimentos e ângulos de ligações, e assim pode-se confirmar a presença do tautômero enol adotado pelo ligante coordenado. Também foi observado a formação de um dímero onde as duas unidades monoméricas se ligavam através de pontes por íons cloretos. Através do índice estrutural foi possível avaliar, quantitativamente e qualitativamente, a geometria do poliedro de coordenação, obtendo-se uma geometria de pirâmide de base quadrado levemente distorcida. Uma descrição das operações de simetria presentes na cela unitária também foi realizada.

As interações intermoleculares responsáveis pela formação do retículo cristalino puderam ser determinadas através da análise computacional da superfície de Hirshfeld, mostrando que as principais interações são entre átomos de hidrogênio, oxigênio e cloreto.

Espera-se dar continuidade nas caracterizações propostas nesse Trabalho de Conclusão de Curso que ainda não foram realizadas, além de continuar os estudos sobre síntese de complexos metálicos com diferentes metais de transição e ligantes do tipo carbazato, além de realizar análises de suas atividades biológicas. Portanto, têm-se como perspectivas:

- Completar a caracterização dos compostos sintetizados utilizando as técnicas de espectroscopia de UV-vis, análise elementar e termogravimétrica;
- Sintetizar novos complexos utilizando diferentes metais de transição e ligantes do tipo carbazatos;
- Avaliar a atividade biológica dos compostos sintetizados através de testes contra células cancerígenas e microrganismos, afim de explorar possíveis usos farmacológicos.

6. REFERÊNCIAS

6. REFERÊNCIAS

ADDISON, A. W. *et al.* Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen–sulphur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(N-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, n. 7, p. 1349–1356, 1984. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/DT9840001349>>.

AL-NOAIMI, M. *et al.* Characterization and biological activities of two copper(II) complexes with dipropylenetriamine and diamine as ligands. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 127, p. 225–230, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2014.02.016>>.

CHUMAKOV, Y. M. *et al.* Crystal structures of copper(II) nitrate, copper(II) chloride, and copper(II) perchlorate complexes with 2-formylpyridine semicarbazone. *Crystallography Reports*, v. 54, n. 3, p. 455–463, 2009.

DA SILVA, C. M. *et al.* Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research*, v. 2, n. 1, p. 1–8, 2010.

DA SILVA, D. A. *et al.* Copper in tumors and the use of copper-based compounds in cancer treatment. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 226, n. July 2021, p. 111634, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111634>>.

DASARI, S.; BERNARD TCHOUNWOU, P. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*, v. 740, p. 364–378, 2014.

DHAHAGANI, K. *et al.* Synthesis and spectral characterization of Schiff base complexes of Cu(II), Co(II), Zn(II) and VO(IV) containing 4-(4-aminophenyl)morpholine derivatives: Antimicrobial evaluation and anticancer studies. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 117, p. 87–94, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2013.07.101>>.

DILEEP, C. S. *et al.* (E)-N'-[1-(Thiophen-2-yl)ethylidene]-isonicotinohydrazide. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, v. 68, n. 10, p. 1507–1509, 2012.

FEKRI, R. *et al.* Anticancer Effects of Copper (II) Hydrazone Schiff Base Complex: A review Anticancer Effects of Copper (II) Hydrazone INTRODUCTION. . [S.l: s.n.], 2021. Disponível em: <www.bccrjournal.com>.

GATTO, C. C. *et al.* Transition metal complexes with 2-acetylpyridine-ethylcarbazate: noncovalent interactions in their structures and antimicrobial studies. *Journal of Coordination Chemistry*, v. 73, n. 10, p. 1573–1590, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/00958972.2020.1777408>>.

HAHN, T. *INTERNATIONAL TABLE FOR CRYSTALLOGRAPHY*. 5^o ed. [S.l: s.n.], 2005.

HAMID, M. H. S. A. *et al.* Synthesis, structures and spectroscopic properties of some tin(IV) complexes of the 2-acetylpyrazine Schiff bases of S-methyl- and S-benzylthiocarbazates. *Inorganica Chimica Acta*, v. 453, p. 742–750, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ica.2016.09.038>>.

IFTIKHAR, B. *et al.* Synthesis, characterization and biological assay of Salicylaldehyde Schiff base Cu(II) complexes and their precursors. *Journal of Molecular Structure*, v. 1155, p. 337–348, 5 mar. 2018.

KÖPF-MAIER, P. Complexes of metals other than platinum as antitumour agents. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 47, n. 1, p. 1–16, 1994.

NITHYA, P. *et al.* New Schiff bases derived from benzyl carbazate with alkyl and heteroaryl ketones: Isolation, structural characterization, thermal behavior and molecular docking studies. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 129, n. 2, p. 1001–1019, 2017.

NITHYA, P.; SIMPSON, J.; GOVINDARAJAN, S. Syntheses, structural diversity and thermal behavior of first row transition metal complexes containing potential multidentate ligands based on 2,6-diacetylpyridine and benzyl carbazate. *Polyhedron*, v. 141, p. 5–16, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.poly.2017.11.009>>.

OKUNIEWSKI, A. *et al.* Coordination polymers and molecular structures among complexes of mercury (II) halides with selected 1-benzoylthioureas. *Polyhedron*, v. 90, p. 47–57, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2015.01.035>>.

POORNIMA, S. *et al.* Neutral and ion-pair silver(I) complexes of Schiff bases derived from methyl and ethyl carbazates with glyoxylic acid: Synthesis, structure, thermal behavior and cytotoxic activity. *Inorganica Chimica Acta*, v. 497, n. May, 2019.

POORNIMA, SUBBIYAN *et al.* Facile one-pot template synthesis of isotypic Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes of a Schiff base derived from glyoxylic acid and ethyl carbazate: Spectroscopic, structural and thermal studies. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*,

v. 138, n. 6, p. 3925–3937, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10973-019-08352-z>>.

SELVAM, P. *et al.* A 1D silver(I) coordination polymer of a new hydrozone-hydrazide ligand: Spectral, structural, emission, and anti-bacterial properties and its application as a solid source precursor for silver oxide nanoparticles. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, v. 160, n. September 2021, p. 1–6, 2022.

SHAABANI, B. *et al.* Novel binuclear Cu (II) complexes combining a semicarbazone Schiff base with distinct bridging ligands : Structure and antimicrobial activity. *Polyhedron*, v. 57, p. 118–126, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2013.04.016>>.

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

VYNOHRADOV, O. S. *et al.* Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of di- μ -chlorido-bis[(acetonitrile- κ N)chlorido(ethyl 5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate- κ 2N 2,O)copper(II)]. *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, v. 77, n. II, p. 1153–1157, 2021.