



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
QUÍMICA BACHARELADO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LIGANTES SEMICARBAZONA E
HIDRAZONA DERIVADOS DA ISATINA**

DANIELA DA SILVA SOARES VIEIRA

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

BRASÍLIA – DF, BRASIL

1º/2024



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
QUÍMICA BACHARELADO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LIGANTES SEMICARBAZONA E
HIDRAZONA DERIVADOS DA ISATINA**

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.

DANIELA DA SILVA SOARES VIEIRA

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

BRASÍLIA – DF, BRASIL

1º/2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que em 2017 me fez uma promessa e a cumpriu de 2018 até 2024. Ele foi o meu refúgio, minha fortaleza, o socorro presente na hora das minhas aflições.

Em segundo lugar, sou grata a minha família, que me apoiou em todos os momentos. Agradecimento especial a minha mãe, Surama da Silva Soares e ao meu pai, Israel Vitorino Soares Vieira, pelo suporte emocional e material durante todos esses anos. Agradeço a minha irmã Milena da Silva Soares Vieira, pelo carinho e amor. Minhas tias maternas também foram pilares essenciais para que eu acreditasse em mim mesma, obrigada.

Agradeço a minha orientadora Prof. Dra. Claudia Cristina Gatto, que me deu a oportunidade de ser uma integrante do LASIC e me deu o suporte necessário em todas as etapas deste trabalho. Obrigada pela paciência!

Agradeço aos professores José Alves Dias e Carlos Kleber Zago por aceitarem fazer parte da banca avaliadora e por aprimorarem o meu trabalho.

Sou grata pela ajuda e paciência de todos os meus colegas do LASIC, em especial ao Leo por me receber tão bem e ao Gabriel, ao Daniel, à Mari e ao Gustavo Jones, que sempre me ajudaram e tiraram minhas dúvidas quando precisei.

Sou grata pelas minhas amigas Amanda Meloto Sachetti, Julia Rezende Macedo Lima, Kelly Kristina Silva do Prado e Ila Niz Veiga, por me animarem e torcerem por mim. Obrigada, suas lindas!

Agradeço também aos outros amigos de outros tempos que me ajudaram a não desistir: Melissa, Cadinho, Willian, Gustavo (sensei), Ana Clara, Amandis, Clary, João Pedro, Eduardo e muitos outros que guardo no meu coração.

Aos meus saudosos avós de consideração que não puderam ver o fim da minha jornada na graduação, Eunice e Pimentel, minha eterna gratidão pelo carinho e pelas orações.

A todos os meus irmãos que oraram por mim, que Deus os abençoe!

Agradeço aos professores, técnicos e funcionários do IQ que prontamente me auxiliaram e me ensinaram desde o primeiro dia de laboratório.

Por fim, agradeço a todos os idosos que nem mesmo sei o nome, mas que me apoiaram repentinamente em lugares inusitados e sem conhecer a minha pessoa, muito obrigada! Foram anjos no meu caminho quando estive desanimada.

RESUMO

A produção de novos compostos com atividade biológica para aplicações nos mais diversos tipos de doenças é cada vez mais necessária a cada ano. As bases de Schiff estão em destaque no campo da Química de coordenação devido aos potenciais farmacológicos que apresentam, incluindo propriedades antibacterianas, antifúngicas, antitumorais, entre outras. Nesse sentido, este Trabalho de Conclusão de Curso reporta a obtenção de uma semicarbazona e uma hidrazona derivadas da isatina, os ligantes isatina-semicarbazona (ISSC) e isatina-benzoilhidrazona (ISBZH). Os compostos sintetizados foram caracterizados pelas análises de espectroscopia no infravermelho, no ultravioleta-visível, espectroscopia de massas e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . As análises mostraram a presença do grupo azometínico nos compostos, os quais se apresentaram no tautômero *ceto*. A análise de difração de raios X de monocristal dos ligantes possibilitou a caracterização da estrutura cristalina demonstrando que os compostos cristalizam no sistema cristalino monoclinico com grupo espacial $P2_1/c$. As interações intermoleculares das estruturas cristalinas foram investigadas pela análise da superfície de Hirshfeld na função d_{norm} , que é a distância de contato normalizada, e a função *shape index*, que representa a medida qualitativa da forma da superfície. Os gráficos de impressão digital (*fingerprint*) foram plotados por meio de cálculos computacionais e as interações intermoleculares foram investigadas. Foi observada a estabilidade das moléculas por meio das interações de empilhamento $\pi \cdots \pi$ e pelas ligações de hidrogênio intra- e intermoleculares.

Palavras-chave: isatina; semicarbazona; benzoilhidrazona; bases de Schiff; superfície de Hirshfeld.

ABSTRACT

The production of new compounds with biological activity for applications in various types of diseases is increasingly necessary each year. Schiff bases stand out in the field of coordination chemistry for their pharmacological potential, including antibacterial, antifungal, and antitumor properties, among others. In this sense, this Final Course Work reports the obtaining of a semicarbazone and a hydrazone derived from isatin, the ligands isatin- semicarbazone (ISSC) and isatin-benzoylhydrazone (ISBZH). The synthesized compounds were characterized by infrared spectroscopy, ultraviolet-visible spectroscopy, mass spectroscopy, and nuclear magnetic resonance of ^1H and ^{13}C . The analyses showed the presence of the azomethine group in the compounds, which were presented in the keto tautomer. A single crystal X-ray diffraction analysis of the ligands allowed the characterization of the crystal structure, demonstrating that the compounds crystallize in the monoclinic crystal system with space group $P2_1/c$. The intermolecular interactions of the crystal structures were investigated by analyzing the Hirshfeld surface in the d_{norm} which is the normalized contact distance, and the *shape index* function, which represents the qualitative measure of the surface shape. Computational calculations and intermolecular interactions plotted *fingerprint* graphs were investigated. The stability of the molecules was observed through $\pi\cdots\pi$ stacking interactions and intra- and intermolecular hydrogen bonding.

Keywords: isatin; semicarbazone; benzoylhydrazone; Schiff bases; Hirshfeld surface.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema da estrutura da cisplatina	12
Figura 2	Estrutura geral de uma base de Schiff. Sendo R ₁ , R ₂ e R ₃ = grupos alquila ou arila	13
Figura 3	Esquema reacional da formação de uma semicarbazona. Sendo R ₁ e R ₂ = grupos alquila ou arila	13
Figura 4	Esquema reacional da formação de uma hidrazona. Sendo R ₁ e R ₂ = grupos alquila ou arila	14
Figura 5	Representação esquemática da estrutura da isatina	15
Figura 5	Estrutura química da isatina-tiossemicarbazona R ₁ = 7-F, R ₂ = 3-Cl.....	15
Figura 6	Representação esquemática da rota sintética dos ligantes HL ¹ e HL ²	15
Figura 7	Esquema da rota sintética dos complexos metálicos das bases de Schiff HL ¹ e HL ²	17
Figura 8	Visualização gráfica da superfície de Hirshfeld com gráficos de impressão digital 2D, destacando características específicas para o composto L ₁ H.....	17
Figura 9	Representação estrutural do ligante isatina-3-(N4-feniltiossemicarbazona)...	19
Figura 10	Representação estrutural do complexo bis[isatina-3-(N4-feniltiossemicarbazonato)]mercúrio(II).....	20
Figura 11	Representação da estrutura dimérica do bis[isatina-3-(N4-feniltiossemicarbazonato)]mercúrio(II) formada por ligações de hidrogênio.....	21
Figura 12	Representação esquemática da rota sintética do ligante (Z)-2-(1-alila-2-oxoindolina-3-ilideno)-Nfenilhidrazinacarbotoamida (HL ³).	21
Figura 13	Esquema de rotulagem atômica e elipsoides térmicos, no nível de probabilidade de 50%, da estrutura cristalina do HL ³	22
Figura 14	Esquema mostrando a rota sintética dos complexos de níquel(II).	23
Figura 15	Estrutura cristalina do complexo bis[(Z)-2-(1-alila-2-oxoindolina-3-ilideno)-N-fenil-tiossemicarbazona-to]níquel(II), com elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 50%	23
Figura 16	Estrutura do ligante isatina-semicarbazona	25
Figura 17	Estrutura do complexo bis(isatina-3-semicarbazona)cloretochromo(III)	26

Figura 18	Representação esquemática da rota sintética dos ligantes contendo isatina e semicarbazona ou benzoilhidrazona, sendo $R_1 = \text{NH}_2$ ou benzil	28
Figura 19	Estrutura do (Z)-N'-(5-cloro-2-oxoindolin-3-ilideno)-2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetohidrazida	28
Figura 20	Espectros de RMN ^1H para o ligante ISSC em DMSO- d_6 em (a) e para o ligante ISBZH em (b)	34
Figura 21	Espectro de RMN ^{13}C para o ligante ISSC em DMSO- d_6 em (a) e para o ligante ISBZH em (b)	37
Figura 22	Espectro de infravermelho do ligante ISSC	39
Figura 23	Espectro de infravermelho do ligante ISBZH	40
Figura 24	Espectro eletrônico do ligante ISSC nos solventes MeOH e DMF	41
Figura 25	Espectro eletrônico do ligante ISBZH nos solventes MeOH e DMSO.	42
Figura 26	Espectro ESI(+)-MS do ligante ISSC	42
Figura 27	Espectro ESI(+)-MSMS do ligante ISSC	43
Figura 28	Espectro ESI(+)-MS do ligante ISBZH	43
Figura 29	Espectro ESI(+)-MSMS do ligante ISBZH	44
Figura 30	Projeção ORTEP do ligante isatina-semicarbazona com elipsoides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade	44
Figura 31	Projeção ORTEP do ligante isatina-benzoilhidrazona com elipsoides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade	46
Figura 32	Cela unitária dos ligantes ISSC e ISBZH observadas no plano ac em (a) e (b), respectivamente. Cela unitária referente ao grupo $P2_1/c$ conforme <i>International Tables for Crystallography</i> (HAHN, 2005) em (c).	46
Figura 33	Distância das interações de empilhamento $\pi \cdots \pi$ entre os centroides na ISSC (representada pelas linhas tracejadas).....	48
Figura 34	Distância das interações de empilhamento $\pi \cdots \pi$ entre os centroides na ISBZH (representada pelas linhas tracejadas).....	49
Figura 35	Superfície de Hirshfeld do ligante ISSC na função d_{norm}	50
Figura 36	Superfície de Hirshfeld do ligante ISBZH na função d_{norm}	51
Figura 37	Superfície de Hirshfeld dos ligantes ISSC, em (a), e ISBZH, em (b), na função <i>shape index</i> , com destaque na interação $\pi \cdots \pi$ <i>stacking</i>	51

Figura 38	Gráficos de <i>fingerprint</i> gerados por meio da superfície de Hirshfled para o ligante ISSC.....	52
Figura 39	Gráficos de <i>fingerprint</i> gerados por meio da superfície de Hirshfled para o ligante ISBZH.....	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Principais números de onda (cm^{-1}) obtidos nos espectros de infravermelho dos complexos 3 e 4.....	18
Tabela 2	Principais números de onda (cm^{-1}) obtidos nos espectros de infravermelho do HL ³ e do complexo 3.....	25
Tabela 3	Variação dos parâmetros nas reações de complexação utilizando $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ e os ligantes ISSC e ISBZH.....	35
Tabela 4	Principais sinais no RMN ¹ H, deslocamentos químicos (ppm) e constantes de acoplamento (Hz) dos ligantes ISSC e ISBZH.....	37
Tabela 5	Principais frequências (cm^{-1}) obtidas nos espectros de infravermelho dos ligantes ISSC e ISBZH.....	39
Tabela 6	Dados cristalográficos obtidos após o refinamento para os ligantes ISSC e ISBZH.....	43
Tabela 7	Valores selecionados de comprimentos de ligação (Å) e ângulos de ligação para o ligante ISSC.....	46
Tabela 8	Valores selecionados de comprimentos de ligação (Å) e ângulos de ligação para o ligante ISBZH.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

SCZ	Semicarbazona
ISSCZ/ISSC	Isatina-semicarbazona
ISBZH	Isatina-benzoilhidrazona
FT-IR	Infravermelho por Transformada de Fourier
UV-Vis	Ultravioleta-visível
IV	Infravermelho
DRX	Difração de raios X
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
DMSO	Dimetilsulfóxido
TMS	Tetrametilsilano
d_{norm}	Distância normalizada de contato, definida pela soma entre d_i e d_e
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
δ	Deslocamento químico
ν	Vibração de estiramento químico

SUMÁRIO

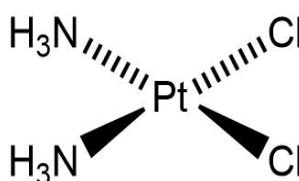
1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
3	OBJETIVOS	30
4	MATERIAIS E MÉTODOS	31
4.1	 Materiais	31
4.1.1	Reagentes e solventes	31
4.2	 SÍNTESE DOS LIGANTES E DOS COMPLEXOS	31
4.2.1	Síntese do ligante isatina-semicarbazona (ISSC)	31
4.2.2	Síntese dos complexos	32
4.3	 CARACTERIZAÇÃO	32
4.3.1	Difração de Raios X de Monocristal	32
4.3.2	Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (IV)	32
4.3.3	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹ H) e de Carbono (RMN de ¹³ C).....	32
4.3.4	Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta-visível (UV-Vis)	33
4.3.5	Espectrometria de massas.....	33
4.3.6	Ponto de fusão	33
4.3.7	Cálculos computacionais.....	33
5	 RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
5.1	 Síntese dos ligantes	34
5.2	 Análise espectroscópica dos ligantes isatina-semicarbazona e isatina-benzoilhidrazona	35
5.2.1	Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H e ¹³ C	35
5.2.2	Espectroscopia Vibracional no Infravermelho	39
5.2.3	Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta-Visível	40
5.2.4	Espectrometria de massas ESI(+)-MS(/MS)	41
5.3	 Análise estrutural dos ligantes isatina-semicarbazona e isatina-benzoilhidrazona	44
5.3.1	Difração de Raios X de monocristal.....	44
5.3.2	Análise da superfície de Hirshfeld	49
6	 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	53
	REFERÊNCIAS	55

1 INTRODUÇÃO

No organismo dos seres vivos há diversos elementos metálicos que exercem funções importantes para o funcionamento dos sistemas biológicos, como o ferro no sangue, ou o zinco e o cálcio nos ossos (Sodhi, 2019). Os metais de transição possuem atividade redox e podem se coordenar de vários modos, pois reagem com substratos orgânicos e com algumas moléculas carregadas negativamente, isto é, possuem propriedades que os permitem desempenhar papéis fundamentais, como por exemplo, catalisando processos e auxiliando na regulação de funções celulares (Orvig; Abrams, 1999).

Há evidências do uso de práticas observadas na química inorgânica atual em costumes antigos, como a esterilização da água com cobre no Egito, 3000 anos a.C. e tratamentos medicinais na China, há mais de 3000 anos, utilizando ouro. Após a descoberta do potencial farmacêutico dos complexos metálicos, compostos com platina começaram a ser amplamente estudados no tratamento do câncer (Orvig; Abrams, 1999). Complexos de platina(II), como a cisplatina observada na Figura 1, apresentam uma geometria quadrada com dois grupos de saída coordenados na posição cis e estas características são determinantes para a eficiência da interação entre o medicamento e as células cancerígenas, entretanto, há alguns tipos de tumores resistentes à cisplatina e a citotoxicidade alta deste medicamento leva a efeitos colaterais graves (Allardyce; Dyson, 2016).

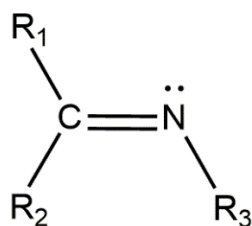
Figura 1. Estrutura da cisplatina.



Fonte: elaborado pela autora (2023).

Em 1864, Hugo Schiff publicou a primeira síntese de iminas, caracterizou estes compostos e os nomeou como bases de Schiff (Figura 2). Posteriormente foram verificados os atributos elétricos, mecânicos, térmicos e complexantes eficientes. Estas descobertas foram precursoras das reações de complexação, especialmente no desenvolvimento de fármacos antitumorais, a exemplo da cisplatina citada. As bases de Schiff também foram aplicadas na função de intermediários em reações orgânicas, de corantes, estabilizadores de polímeros, entre outras funções (Boulechfar *et al.*, 2023a).

Figura 2. Estrutura geral de uma base de Schiff. Sendo R₁, R₂ e R₃ = grupos alquila ou arila.



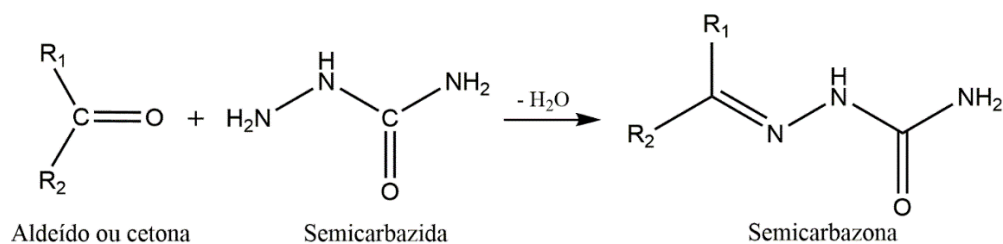
Fonte: elaborado pela autora (2023).

Complexos metálicos com bases de Schiff possuem alta estabilidade em função dos átomos doadores de elétrons, como o átomo de nitrogênio ou átomo de enxofre, possibilitando várias formas de coordenação dependendo do tipo de aldeído ou cetona escolhido para a síntese. Estes ligantes podem ser bi, tri, tetra ou multidentados com capacidade de formar quelatos com diferentes metais de transição (Boulechfar *et al.*, 2023a; Mir *et al.*, 2024).

No geral, os metais do bloco *d* tendem a ser bastante duros e apresentam elevados pontos de fusão e de ebulição. Devido à presença de elétrons mais externos fracamente ligados à camada *d*, observa-se uma alta condutividade elétrica e maleabilidade. É importante ressaltar que estes elementos apresentam uma ampla gama de estados de oxidação, permitindo a formação de compostos iônicos (Bagchi *et al.*, 2015). A doação de elétrons do ligante modifica o ambiente estereo e eletrônico do metal, estabilizando-o e regulando a reatividade iônica (Raczuk *et al.*, 2022).

As semicarbazonas são uma classe de compostos orgânicos consideradas como bases de Schiff e são sintetizadas através de reações de condensação utilizando uma semicarbazida e um aldeído ou cetona, como mostra a Figura 3, onde o grupo carbonila (C=O) é condensado com uma amina primária (R₃-NH₂), eliminando água no processo (Boulechfar *et al.*, 2023). Estes agentes complexantes podem se coordenar aos metais de transição por meio dos átomos doadores oxigênio e nitrogênio da azometina, os quais desempenham um papel importante nas interações biológicas. Além disso, as semicarbazonas possuem vantagens em relação à síntese relativamente simples e à disponibilidade de reagentes (More *et al.*, 2019).

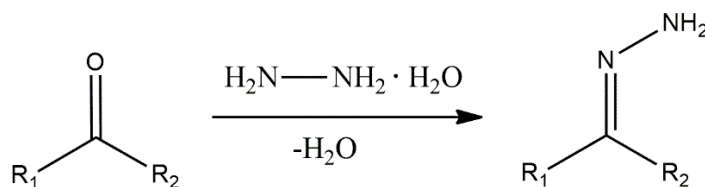
Figura 3. Esquema reacional da formação de uma semicarbazona. Sendo R₁ e R₂ = grupos alquila ou arila.



Fonte: elaborado pela autora (2023).

Hidrazonas são compostos da classe das bases de Schiff, deste modo, são constituídas de um grupo azometínico como as semicarbazonas. A principal diferença entre hidrazonas e semicarbazonas é a ausência da carbonila ligada ao grupo NH_2 terminal da hidrazona. É importante ressaltar que a ligação $\text{C}=\text{N}$ fornece estabilidade e a possibilidade de os ligantes formarem. Esses compostos possuem propriedades biológicas diversas, como anti-inflamatória, antitumoral, antibactericida, entre outras (Sarioglu *et al.*, 2024). Hidrazidas podem ser condensadas à isatina para gerar hidrazonas com ampla aplicação na Química Medicinal. Na Figura 4 é observado o esquema reacional da formação das hidrazonas.

Figura 4. Esquema reacional da formação de uma hidrazona. Sendo R_1 e $\text{R}_2 = \text{H}$, grupos alquila ou arila.

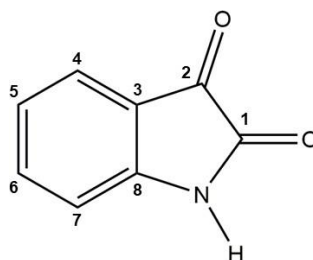


Fonte: elaborado pela autora (2024).

Pesquisas recentes no campo da química de coordenação revelaram resultados promissores relacionados à atividade biológica e à versatilidade do uso das bases de Schiff como ligantes, visto que, além do potencial anticancerígeno e das aplicações industriais, foram identificados potenciais antibacterianos e antifúngicos em complexos metálicos. Foi observado que os complexos podem ser mais ativos biologicamente do que os ligantes livres, principalmente quando coordenados aos íons Co(II) , Ni(II) , Cu(II) e Zn(II) (More *et al.*, 2019; Raczuk *et al.*, 2022).

A isatina é um indol pertencente a uma classe importante de compostos heterocíclicos biologicamente ativos empregados na produção de diversos tipos de fármacos (Nath *et al.*, 2020). Em 1841, Erdmann e Laurent sintetizaram a 1H-indol-2,3-diona oxidando índigo por ácido nítrico e crômico (Manchala *et al.*, 2022). Sua estrutura está representada na Figura 5, onde é observada a presença dos grupos funcionais, amida e cetona, sendo passível a ocorrência de substituições no anel aromático, principalmente nas posições C-5 e C-7, devido à desativação do anel pela carbonila mais próxima, levando a posição *meta* em relação ao carbono da carbonila. Na posição C-6, o carbono é ativado pelo substituinte NH, o qual direciona à substituição *para*, em relação a este grupo NH, no anel aromático. a utilização da espécie em reações de condensação e adição nucleofílica. O anel da isatina é formado por um anel nitrogenado, com duas carbonilas fundido em um benzeno e esse substrato é bastante favorável para síntese de bases de Schiff (Nath *et al.*, 2020; Guo, 2019).

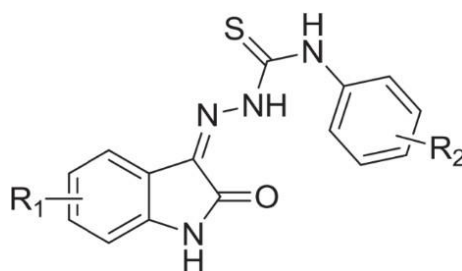
Figura 5. Representação esquemática da estrutura da isatina.



Fonte: elaborado pela autora (2023).

Derivados de isatina mostram propriedades farmacológicas diversas, como anticancerígenas, anti-HIV, antivirais, antifúngicas, anti-inflamatórias, anticonvulsiantes, entre outras. A isatina também pode ser obtida de forma sintética com bom rendimento (Cheke, 2021). Híbridos de isatina com hidrazonas, semicarbazonas e tiossemicarbazonas mostraram eficácia antibactericida contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas resistentes a antibióticos, como a *Enterococcus faecales*, que é uma espécie encontrada no ambiente e no trato gastrointestinal dos humanos e animais (Guo, 2019). Além da vancomicina, a *E. faecales* possui resistência intrínseca em níveis baixos à penicilina, ampicilina e cefalosporinas. Por outro lado, o híbrido de isatina (Figura 6) é ativo contra esta bactéria e é mais potente do que o medicamento de referência vancomicina (Ronni *et al.*, 2023; Guo, 2019).

Figura 6. Estrutura química da isatina-tiossemicarbazona. Sendo $R_1 = 7-F$ e $R_2 = 3-Cl$.



Fonte: Guo (2019).

Diante do exposto, a investigação e caracterização de novos ligantes semicarbazonas e hidrazonas derivados da isatina, para posterior formação de novos complexos metálicos, mostra-se de grande relevância na química de coordenação e química bioinorgânica devido ao seu grande potencial de aplicação biológica.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

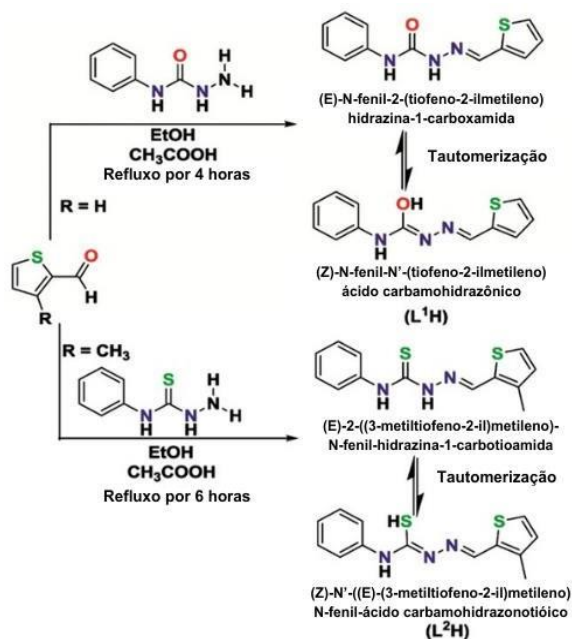
A utilização de metais em tratamentos de doenças se torna mais eficiente quando são sintetizados complexos com ligantes adequados, visto que a absorção dos metais pelas células e organelas é melhorada, facilitando as interações e a inibição da atividade das biomoléculas. A coordenação afeta a lipofilicidade da célula, aumentando a taxa de entrada, e o complexo pode agir como um veículo para ativar o ligante, atuando como agente citotóxico (Beraldo, 2004).

Foram sintetizados por Aprajita e Choudhary, em 2022, diversos complexos de Cu(II) e Ni(II) com bases de Schiff como ligantes, dentre eles, a (*E*)-N-fenil-2-(tiofeno-2-ilmetileno)hidrazina-1-carboxamida (HL¹) e a (*E*)-2-((3-metiltiofeno-2-il)metileno)-N-fenilhidrazina-1-carbotioamida (HL²). Como observado na Figura 7, o ligante HL¹ foi sintetizado em EtOH, com o uso de cloridrato de 4-fenilsemicarbazona e adição gotejante de uma solução etanólica de tiofeno-2-carbaldeído. Já para síntese do ligante HL², foi utilizado 4-feniltiossemicarbazida em EtOH com adição gotejante de uma solução etanólica de 3-metil-2-tiofeno carbaldeído (Aprajita; Choudhary, 2022).

Os compostos sintetizados foram submetidos à análise de FT-IR, onde foi observado que ambos os espectros continham uma forte banda característica do grupo azometina em 1593 cm⁻¹ para HL¹ e 1591 cm⁻¹ para HL². A presença da banda correspondente ao estiramento $\nu(\text{O-H})$ em 3364 cm⁻¹ para HL¹ indica que a espécie está na forma enólica, enquanto no HL² a banda do $\nu(\text{S-H})$ em 2326 cm⁻¹ mostra que o ligante está na forma tiol (Aprajita; Choudhary, 2022).

Na análise de UV-Vis, foram observadas duas bandas, sendo uma em 306 nm relativa à transição $n-\pi^*$ da semicarbazona e a outra banda em 340 nm correspondente à transição $\pi-\pi^*$ do anel fenílico. Para o HL², observou-se a transição $n-\pi^*$ em 325 nm e a transição $\pi-\pi^*$ em 368 nm. Foram disponibilizadas informações cristalográficas do ligante HL¹, o qual pertence ao sistema cristalino trigonal com grupo espacial R-3 (Aprajita; Choudhary, 2022).

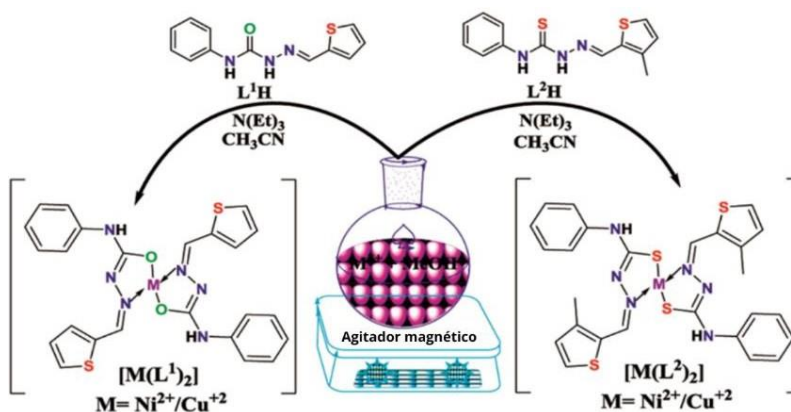
Figura 7. Representação esquemática da rota sintética dos ligantes HL¹ e HL².



Fonte: Adaptado de Aprajita, Choudary (2022).

As sínteses dos complexos de cobre(II) e níquel(II) utilizando o ligante HL¹ procederam da seguinte forma: inicialmente foi adicionada trietilamina gota a gota em uma solução metanólica do HL¹. Na proporção de 1:2 (metal:ligante), em agitação por meia hora, foram adicionados a solução do ligante e os sais dos metais, neste caso, o acetato de cobre(II) monohidratado e o acetato de níquel(II) tetra hidratado. Para os complexos com o ligante HL², foi acrescentada a trietilamina na solução do ligante em acetonitrila e os sais de cobre(II) e níquel(II) empregados nas sínteses anteriores. A Figura 8 demonstra as rotas sintéticas descritas (Aprajita; Choudhary, 2022).

Figura 8. Representação esquemática da rota sintética dos complexos metálicos das bases de Schiff HL¹ e HL².



Fonte: Adaptado de Aprajita, Choudhary (2022).

Os complexos sintetizados $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2]$, $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]$, $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2]$ e $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2]$ foram enumerados por (1), (2), (3) e (4), respectivamente. Observou-se que os metais se coordenam a duas moléculas do ligante bidentado e monodesprotonado através do sistema doador *NO* ou *NS*. Os centros metálicos apresentam número de coordenação igual a quatro e geometria quadrada. Efetuou-se a caracterização dos complexos por técnicas espectroscópicas e foi feito um comparativo com os resultados vistos nos espectros dos ligantes livres. No espectro de FT-IR dos complexos (3) e (4), o sinal correspondente ao grupo azometina apresentou um deslocamento para comprimentos de onda menores, evidenciando a coordenação dos íons metálicos por intermédio do grupo azometina. Outras evidências da coordenação são dadas pelos sinais na região de 543-610 cm^{-1} , visto que representam a transferência de carga dos átomos de nitrogênio e enxofre do ligante para o metal (Aprajita; Choudhary, 2022). Os dados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Principais números de onda (cm^{-1}) obtidos nos espectros de infravermelho dos complexos 3 e 4.

Complexos	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{M}-\text{N})$	$\nu(\text{M}-\text{S})$
3	1589	543	610
4	1586	555	604

A técnica de espectroscopia UV-Vis em DMSO mostrou bandas referentes à transição $n-\pi^*$ em 313, 309, 301 e 283 nm para os complexos de (1) a (4), respectivamente. As ligações intramoleculares fazem com que as bandas sejam deslocadas devido ao enfraquecimento das ligações $\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}=\text{S}$, além disso, apontam a coordenação do metal ao ligante pelos átomos de O, N e S (Aprajita; Choudhary, 2022).

Avaliando os resultados adquiridos por meio de DRX de pó foi constatado, no ligante HL^1 , um pico característico da imina da base de Schiff em $2\theta = 22,74^\circ$. No complexo (1) de Ni(II) foram observados picos finos cristalinos, indicando que há a formação de uma estrutura cristalina, por outro lado, para o complexo (2) de Cu(II) este tipo de pico não foi visto, isto é, o produto apresenta uma natureza amorfa. A DRX dos complexos mostrou quase todos os mesmos picos observados no ligante HL^1 com adição de novos picos, isto indica a formação dos complexos, uma vez que o índice cristalino da base de Schiff encontrado no HL^1 mudou de $2\theta = 22,74^\circ$ para $2\theta = 18,2^\circ$ no produto devido à conjugação $\pi-\pi$ entre o ligante e o metal (Aprajita; Choudhary, 2022).

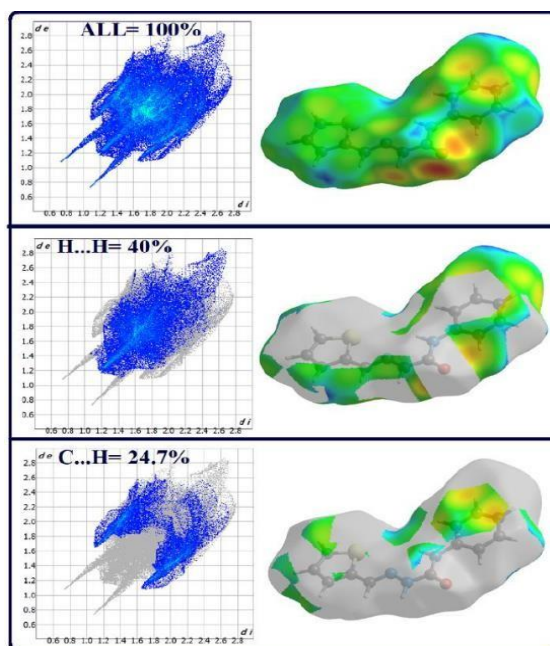
Em relação à superfície de Hirshfeld do ligante, foi analisada a presença de ligações de hidrogênio da molécula através das cores dadas pelo software. Interpretando as informações,

constatou-se que as áreas vermelhas escuras e depressões esféricas grandes nas superfícies eram a representação das ligações de hidrogênio intermoleculares. Outros átomos de hidrogênio ligados fracamente foram identificados pela região colorida de forma menos intensa.

As regiões azuis mostraram grupos doadores de hidrogênio e as regiões côncavas vermelhas mostraram os grupos aceptores de hidrogênio. A impressão digital (*fingerprint*) da molécula, vista na Figura 9, exhibe as regiões onde a molécula se comporta como doador ou receptor, identificando o percentual de interações intermoleculares na rede cristalina. Nesta análise, 40% do contato intermolecular no HL¹ foi de H...H, enquanto C...H foi de 24,47% e a mais fraca foi a interação N...H com 5,7% (Aprajita; Choudhary, 2022).

O estudo feito por docking molecular revelou que afinidade entre as bases de Schiff nos complexos metálicos em relação à protease principal do vírus SARS-CoV-2 foi maior do que com o vírus do HIV. No entanto, a afinidade de ligação do ligante livre é menor do que a do complexo metálico correspondente (Aprajita; Choudhary, 2022).

Figura 9. Visualização gráfica da superfície de Hirshfeld com gráficos de impressão digital 2D, destacando características específicas para o composto HL¹.

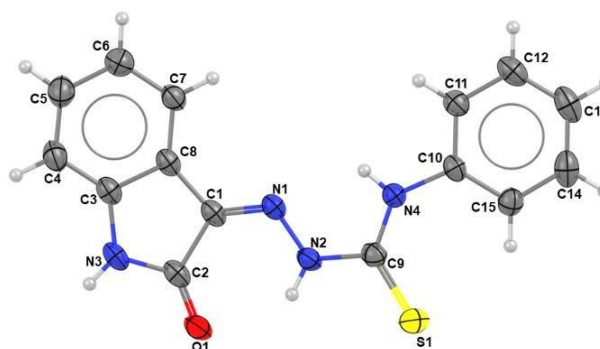


Fonte: Adaptado de Aprajita, Choudhary (2022).

Na literatura, são encontrados estudos sobre ligantes derivados de isatina e semicarbazonas ou tiosemicarbazonas que contribuem para a elucidação do ligante proposto neste trabalho. O ligante isatina-3-(N4-feniltiossemicarbazona), por exemplo, foi sintetizado por Fonseca e colaboradores em 2010, com a perspectiva de sintetizar um complexo com

propriedades farmacológicas (Fonseca *et al.*, 2010). Considerando a semelhança entre as estruturas da semicarbazona (SCZ) e da tiossemicarbazona (TSZ), a relevância deste estudo é dada pelo fato de o ligante sintetizado (Figura 10) ter um átomo de enxofre no lugar de um átomo de oxigênio como na SCZ.

Figura 10. Representação estrutural do ligante isatina-3-(N4-fenioltiossemicarbazona).



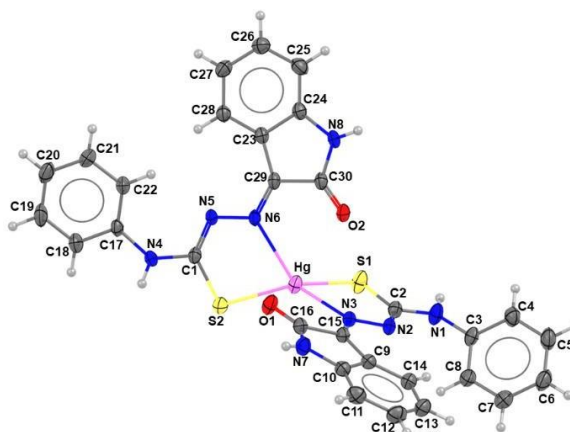
Fonte: Adaptado de Fonseca et al. (2010).

Este agente complexante pode atuar como ligante mono, bi ou tridentado se coordenando por meio do átomo de nitrogênio amínico, do átomo de oxigênio da carbonila e do átomo de enxofre presente no grupo tiolato, além de formar quelatos, dependendo da natureza do metal. Este composto cristalizou no sistema cristalino monoclinico com grupo espacial $P2_1/c$ (Fonseca *et al.*, 2010).

O espectro IR-FT correspondente à isatina-3-(N4-benziltiossemicarbazona) apresentou bandas intensas em $3298-3178\text{ cm}^{-1}$, característicos de $\nu(\text{N-H})$. Para identificar a carbonila da cetona, observou-se uma banda referente ao estiramento $\nu(\text{C=O})$ em 1693 cm^{-1} devido ao anel aromático vicinal à ligação C=O . A banda em 1593 cm^{-1} foi atribuída ao $\nu(\text{C=N})$, ao passo que as bandas em 1147 e 744 cm^{-1} foram relacionadas às ligações C=S . As distâncias das ligações N-N , C=S e C-N obtidas foram iguais a $1,341(2)$, $1,651(2)$ e $1,838(3)\text{ \AA}$, respectivamente (Fonseca *et al.*, 2010).

A síntese do complexo bis[isatina-3-(N4-fenioltiossemicarbazonato)]mercúrio(II) foi realizada em uma proporção de 2:1 (ligante:metal) entre o ligante, previamente desprotonado com KOH e nitrato de mercúrio. A estrutura deste complexo está representada na Figura 11 e observa-se que o ligante atuou como quelante bidentado se coordenando ao íon Hg(II) por meio dos átomos doadores S e N azometínico. O sistema cristalino do composto é triclinico de grupo espacial $P-1$ (Fonseca *et al.*, 2010).

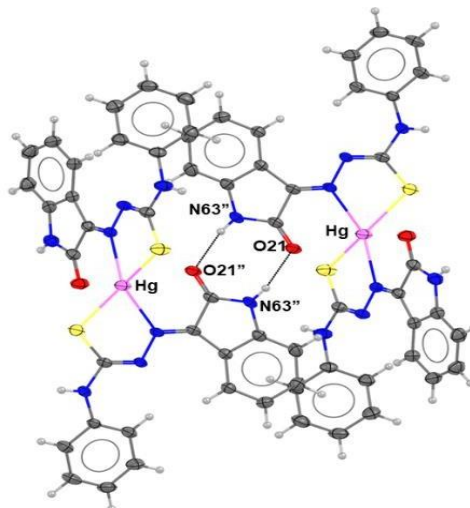
Figura 11. Representação estrutural do complexo bis[isatina-3-(N4-feniltiossemicarbazonato)]mercúrio(II).



Fonte: Adaptado de Fonseca, et al. (2010).

Ainda relacionado à estrutura cristalina, notaram-se alterações nas distâncias de ligação do ligante livre quando este está na forma aniônica coordenado ao metal. A distância da ligação N–N mudou de 1,341(2) Å para 1,355(2) Å, ou seja, este alongamento evidencia a deslocalização de carga na cadeia tiossemicarbazona (N–N–C–S). Somado a isso, outro fator que demonstra o efeito da coordenação é o encurtamento das ligações C–N. O complexo seguiu a tendência de planaridade dos ligantes e apresentou geometria de coordenação tetraédrica distorcida em razão das tensões angulares adquiridas na formação do quelato e do volume dos anéis terminais dos ligantes. As ligações de hidrogênio no complexo bis[isatina-3-(N4-feniltiossemicarbazonato)]mercúrio(II) resultam em uma estrutura dimérica, como observada na Figura 12 (Fonseca *et al.*, 2010).

Figura 12. Representação da estrutura dimérica do bis[isatina-3-(N4-feniltiossemicarbazonato)]mercúrio(II) formada por ligações de hidrogênio.

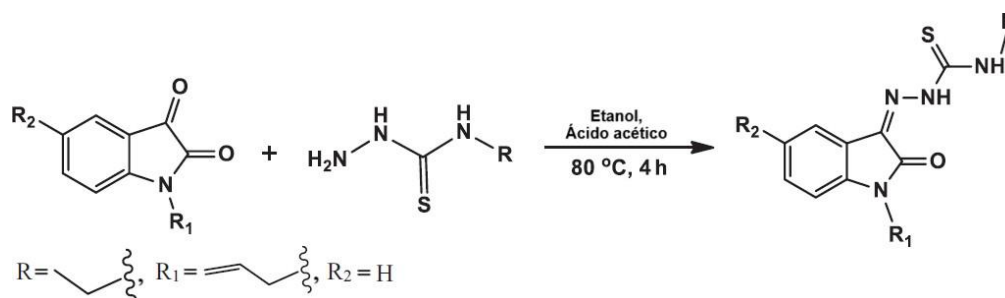


Fonte: Adaptado de Fonseca et al. (2010).

Analisando o espectro de FT-IR do complexo, os átomos de nitrogênio e enxofre que estão envolvidos na coordenação com o Hg(II) mostraram uma alteração nas bandas de estiramento vibracional. O $\nu(\text{C}=\text{N})$ em 1600 cm^{-1} e $\nu(\text{C}=\text{S})$ em 748 cm^{-1} indicaram outra evidência da coordenação do ligante ao centro metálico. Os sinais da ligação N-H foram vistos em $3425\text{--}3228\text{ cm}^{-1}$ e os da ligação C=O em 1703 cm^{-1} (Fonseca *et al.*, 2010).

Ademais, tiossemicarbazonas heterocíclicas exibem grande importância nos estudos de complexos metálicos com benefícios terapêuticos, principalmente contra o câncer. Balachandran e colaboradores sintetizaram oito ligantes derivados da isatina e tiossemicarbazidas para serem aplicados em reações de complexação com níquel(II). O ligante (Z)-2-(1-alila-2-oxoindolina-3-ilideno)-N-fenilhidrazinacarbotoamida (HL^3) foi obtido por meio da reação de condensação entre alil-isatina e 4-fenil-tiossemicarbazida em EtOH, como observado na Figura 13 (Balachandran *et al.*, 2018).

Figura 13. Representação esquemática da rota sintética do ligante (Z)-2-(1-alila-2-oxoindolina-3-ilideno)-N-fenilhidrazinacarbotoamida (HL^3).



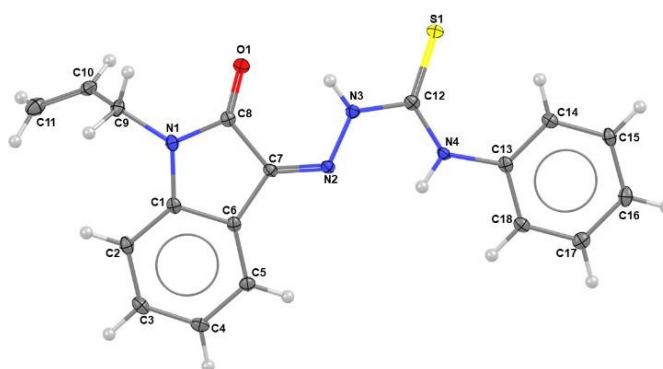
Fonte: Adaptado de Balachandran et al. (2018).

Analisando HL^3 por FT-IR, foram observadas bandas do estiramento N–H em 3400 e 3219 cm^{-1} . Já as bandas em 1685 , 1568 e 1261 cm^{-1} foram associadas aos estiramentos dos grupos C=O e C=N, originados da isatina presente na estrutura do ligante, e C=S, proveniente da tiossemicarbazona, respectivamente. A estrutura do ligante HL^3 foi proposta com o auxílio do RMN ^1H e ^{13}C . Dois picos simpleto referentes ao δ em $12,94$ e em $9,50\text{ ppm}$ foram atribuídos aos hidrogênios do grupo NH, entretanto, a blindagem de cada H é distinta em função do ambiente químico em que o átomo está presente, portanto, o primeiro sinal citado se refere ao H vizinho ao grupo tiocarbonila e o segundo sinal se trata do H presente no grupo NH terminal. Os sinais simpleto, dubleto e tripleto entre $7,73$ e $6,91\text{ ppm}$ são caracterizados pelos átomos de hidrogênios aromáticos. Em $5,87\text{ ppm}$ o sinal é atribuído ao CH alílico, ao passo que o dupleto e o multipletto em $5,30\text{ ppm}$ e $5,28\text{--}5,25\text{ ppm}$ se referem ao grupo CH_2 alílico. Por fim, um sinal relevante de δ em $4,41\text{ ppm}$

foi identificado como sendo dos hidrogênios ligados ao carbono vizinho a um nitrogênio (Balachandran *et al.*, 2018).

O espectro de RMN ^{13}C do ligante mostrou um pico de δ em 176,1 ppm, o qual foi relacionado à ligação C=S e um em 160,5 ppm referente à ligação C=O. Um pouco mais deslocado está o pico em 143,2 ppm do grupo C=N. Os carbonos aromáticos foram identificados entre 137,3 e 110,0. O carbono ligado a dois átomos de H e a um átomo de N mostrou um pico em 42,0 ppm. As transições π - π^* e n - π^* foram atribuídas às bandas vistas, no espectro de UV-Vis, nas regiões de 257 e 360 nm, na respectiva ordem. Os estudos cristalográficos através de DRX do ligante livre revelaram o sistema cristalino triclinico com grupo espacial *P-1*. É importante destacar que os comprimentos de ligação observados para S(1)-C(12), O(1)-C(8), N(2)-C(7) e N(2)-N(3) são de 1,675(4), 1,230(5), 1,296(5) e 1,346(4) Å, respectivamente, como observado na Figura 14 (Balachandran *et al.*, 2018).

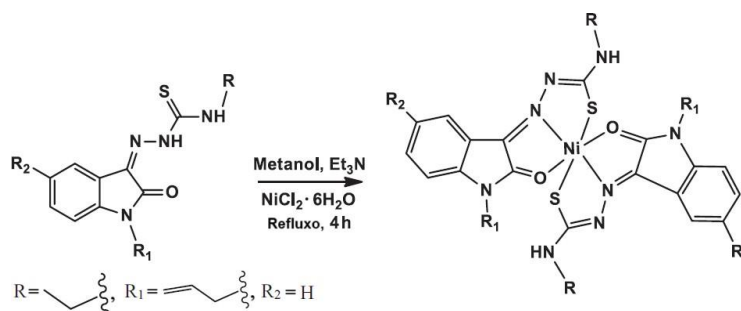
Figura 14. Representação da estrutura cristalina do HL³.



Fonte: Adaptado de Balachandran et al. (2018).

O complexo bis[(Z)-2-(1-alila2-oxoindolina-3-ilideno)-N-fenil-tiossemicarbazona-to]níquel(II), foi sintetizado conforme esquema reacional representado na Figura 15.

Figura 15. Esquema mostrando a rota sintética dos complexos de níquel(II).



Fonte: Adaptado de Balachandran et al. (2018).

Na análise de UV-Vis deste complexo observou-se que houve um aumento no comprimento de onda da transição $\pi-\pi^*$, cujo valor foi 264 nm. A banda em 371 nm foi descrita como a transferência de carga do ligante para o metal, além disso, surgiu outra banda de 453 nm correspondente à transição d-d (Balachandran *et al.*, 2018).

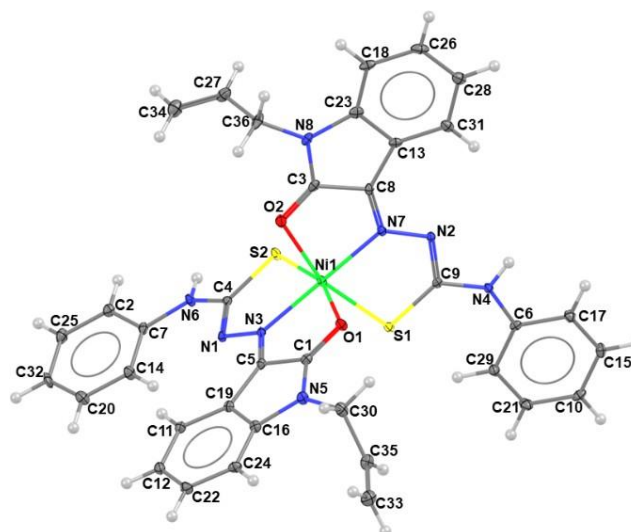
No espectro de FT-IR do complexo bis[(Z)-2-(1-alila2-oxoindolina-3-ilideno)-N-feniltiossemicarbazonato]níquel(II), cujas principais frequências estão representadas na Tabela 2, exibiu uma banda característica do $\nu(\text{N-H})$, que encontra-se em 3404 cm^{-1} , por outro lado, a banda atribuída ao N-H ligado ao grupo tiocarbonila não foi mais observada após a complexação, indicando a enolização e a desprotonação do ligante com a coordenação ao íon níquel(II). O estiramento da carbonila e o da imina decresceu, indicando a coordenação do ligante ao centro metálico pelos átomos de oxigênio carbonílico e nitrogênio da azometina. A banda em 1227 cm^{-1} também evidencia a formação da ligação simples C-S com a formação do complexo. Na região do infravermelho distante, o espectro exibiu novas bandas correspondentes às ligações Ni-O, Ni-N e Ni-S (Balachandran *et al.*, 2018).

Tabela 2. Principais números de onda (cm^{-1}) obtidos nos espectros de infravermelho do HL³ e do complexo 3.

	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-S})$	$\nu(\text{Ni-O})$	$\nu(\text{Ni-N})$	$\nu(\text{Ni-S})$
ligante	3404	1703	1568	-	-	-	-
complexo	-	1666	1545	1227	630	475	393

O complexo bis[(Z)-2-(1-alila2-oxoindolina-3-ilideno)-N-feniltiossemicarbazonato]níquel(II) cristalizou no sistema cristalino triclinico com grupo espacial *P-1* e sua estrutura cristalina está representada na Figura 16. Observa-se que o ligante se coordena de forma tridentada através do sistema doador *ONS*, formando anéis quelatos com o centro metálico. As distâncias de ligação encontradas para Ni(1)-S(1/2) são de 2,363(9) e 2,365(8) Å, para Ni(1)-O(1/2) de 2,275(2) e 2,222(2) Å para Ni(1)-N(2/6) de 2,017(2) e 2,013(2) Å. Estas distâncias de ligação revelam uma geometria octaédrica distorcida para o níquel(II) devido a um aumento nos comprimentos das ligações C-O, C-S e C-N no complexo em comparação ao ligante livre. O átomo de hidrogênio terminal do grupo fenila participa de uma ligação intramolecular com o átomo de enxofre da tiocarbonila coordenada ao níquel(II), esta interação não é comumente encontrada nos complexos com tiossemicarbazonas (Balachandran *et al.*, 2018).

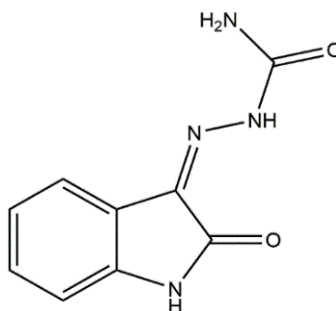
Figura 16. Estrutura cristalina do complexo bis[(Z)-2-(1-alila2-oxoindolina-3-ilideno)-N-fenil-tiossemicarbazona-to]níquel(II), com elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 50%.



Fonte: Adaptado de Balachandran *et al* (2018).

Após realizadas as análises biológicas em células cancerígenas, foi constatado que o complexo bis[(Z)-2-(1-alila2-oxoindolina-3-ilideno)-N-fenil-tiossemicarbazona-to]níquel(II) induz mudanças morfológicas, condensação nuclear, apoptose e interrupção do ciclo celular em uma fase específica nas células IM-9 (mieloma). Este complexo promoveu uma clivagem dos plasmídeos do DNA, portanto, os resultados mostram que este complexo pode ser um candidato a aplicações no tratamento no câncer de leucemia no futuro, visto que apresenta uma baixa toxicidade (Balachandran *et al.*, 2018).

Em 1994, Akinchan e colaboradores prepararam e analisaram complexos de cobre(II) com derivados de isatina e semicarbazonas. Os ligantes foram denominados pelas respectivas abreviações dos derivados, sendo assim, 2-hidroxi-naftaldeído equivale a NPSCZ, benzoína a BZSCZ e isatina a ISSCZ, entretanto, o ISSCZ será tomado como foco neste contexto. No primeiro momento, uma semicarbazona foi sintetizada, para ser empregada como ligante, com semicarbazida hidrocloreada e a cetona correspondente na presença de acetato de sódio (Chandra *et al.*, 1983), a estrutura deste ligante está representada na Figura 17. Em seguida, para obter o complexo $[\text{Cu}(\text{ISSCZ})_2](\text{ClO}_4)_2$, reagiu-se a semicarbazona e perclorato de cobre(II) hexahidratado. A reação seguiu o mesmo raciocínio para o $[\text{Cu}(\text{ISSCZ}-2\text{H})(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$, no entanto, o processo procedeu com acetato de sódio (Akinchan *et al.*, 1994).

Figura 17. Estrutura do ligante isatina-semicarbazona.

Fonte: elaborado pela autora (2023).

A ISSCZ é um ligante bidentado, podendo formar pontes por intermédio do átomo de oxigênio da ligação C=O. Analisando o espectro de infravermelho do complexo $[\text{Cu}(\text{ISSCZ})_2](\text{ClO}_4)_2$, foi possível inferir que a mudança da banda característica do $\nu(\text{C}=\text{O})$ em 1725 cm^{-1} , observada na molécula do ligante, para 1719 cm^{-1} do complexo de cobre, indica uma coordenação fraca ou ausência de coordenação. A banda de $\nu(\text{C}=\text{N})$ em 1605 cm^{-1} sofreu mudança para 1580 cm^{-1} , validando a ideia de que a coordenação ocorreu pelo N da azometina. Outras bandas foram observadas em 475 , 433 e 313 cm^{-1} , indicando a presença de $\nu(\text{Cu}-\text{N})$ e $\nu(\text{Cu}-\text{O})$, na ordem indicada, assim, validando a formação do complexo (Akinchan *et al.*, 1994).

Referente ao espectro de IR do complexo $[\text{Cu}(\text{ISSCZ}-2\text{H})(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ e do ligante ISSCZ livre, pode-se destacar uma diminuição da banda referente ao $\nu(\text{C}=\text{O})$ da semicarbazona, de 1695 para 1684 cm^{-1} e do $\nu(\text{C}=\text{N})$, de 1605 para 1572 cm^{-1} , indicando a coordenação pelos átomos de oxigênio e pelo nitrogênio azometínico. A banda referente à ligação C=O, presente na porção da molécula onde se encontra a isatina, também sofreu uma mudança de 1725 para 1706 cm^{-1} . Os estiramentos associados às ligações do cobre(II) com os átomos de nitrogênio e oxigênio foram de 445 e 425 cm^{-1} . Com base nestas informações, esta semicarbazona é um

ligante tridentado de grupo doador *ONO*, sendo possível que o átomo de oxigênio da semicarbazona atue como uma ponte entre dois centros de cobre(II) (Akinchan *et al.*, 1994).

Os espectros de RMN ^{13}C e ^1H foram analisados apenas para o complexo $[\text{Cu}(\text{ISSCZ})_2](\text{ClO}_4)_2$ e o ligante. Os sinais atribuídos para os átomos de hidrogênio dos dois grupos N-H do ligante foram de $10,8$ e $10,2\text{ ppm}$, enquanto para o complexo os valores foram $11,70$ e $11,06\text{ ppm}$. Os átomos de H apareceram mais desblindados em função da coordenação pelo oxigênio da isatina e pelos átomos de nitrogênio e oxigênio da semicarbazona. Isto demonstra que o ligante pode formar pontes pelos átomos de oxigênio da carbonila e é tridentado, tendo como grupo doador *ONO*. A grande mudança nos sinais referentes ao grupo

NH₂, de 4,15 ppm no ligante para 9,25 ppm no complexo, refere-se à formação de uma nova ligação de hidrogênio entre a molécula e o solvente (Akinchan *et al.*, 1994).

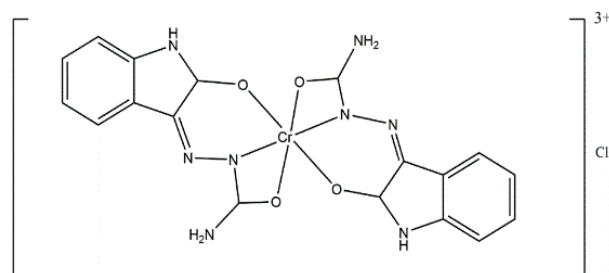
Os complexos sintetizados com as semicarbazonas não apresentaram atividade antifúngica contra o *Paecilomyces variotii* em comparação com os derivados de tiossemicarbazona, por outro lado, outros sistemas biológicos podem ser sensíveis a estas moléculas (Akinchan *et al.*, 1994).

Em 2003, foi sintetizado por Akinchan o ligante isatina-3-semicarbazona, o qual é análogo ao proposto por este trabalho, por outro lado, a síntese descrita no estudo apresenta algumas diferenças pontuais. A partir deste ligante foi obtido o complexo cloreto de bis(isatina-3-semicarbazona)cromo(III) (Akinchan, 2003).

Por meio dos espectros do FT-IR foi possível comparar o ligante e o seu complexo formado de Cr(III). Uma banda em 3290 cm⁻¹, correspondente ao $\nu(\text{N-H})$, foi observada apenas no espectro do ligante, isto sugere que o complexo de cromo(III) não apresenta a ligação N-H, visto que o ligante foi desprotonado para formar o complexo. As bandas em 3623, 3351 e 3172 cm⁻¹ do ligante correspondem as bandas em 3470, 3308 e 3240 cm⁻¹ dos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo NH₂ e do estiramento da ligação N-H, na respectiva ordem. Uma das bandas relativas ao $\nu(\text{C=O})$ em 1725 cm⁻¹, observada na carbonila da isatina no ligante, sofreu um deslocamento para 1704 cm⁻¹ no espectro do complexo, isto evidencia a perda do caráter de ligação dupla ao ocorrer a coordenação por meio do oxigênio da ligação C=O. A outra banda referente ao $\nu(\text{C=O})$ da semicarbazona em 1698 cm⁻¹ não foi observada no espectro do complexo de cromo(III), mostrando que a coordenação com o centro metálico envolveu a carbonila (Akinchan, 2003).

Adicionalmente, há a possibilidade das bandas em 453 e 412 cm⁻¹ serem compatíveis com as duas vibrações $\nu(\text{Cr-O})$, enquanto as bandas em 518, 453 e 412 cm⁻¹ têm possível relação com o $\nu(\text{Cr-N})$. Com base nestas informações, concluiu-se que a forma desprotonada da isatina-3-semicarbazona atua como ligante quelante tridentado com grupo doador *ONO*. O espectro eletrônico do bis(isatina-3-semicarbazona)cloreto-cromo(III) mostrou transições eletrônicas associadas a $4A_{2g}(\text{F}) \rightarrow 4T_{2g}(\text{F})$ e $4A_{2g}(\text{F}) \rightarrow 4T_{1g}$, portanto, a geometria sugerida é octaédrica, como visto na Figura 18 (Akinchan, 2003).

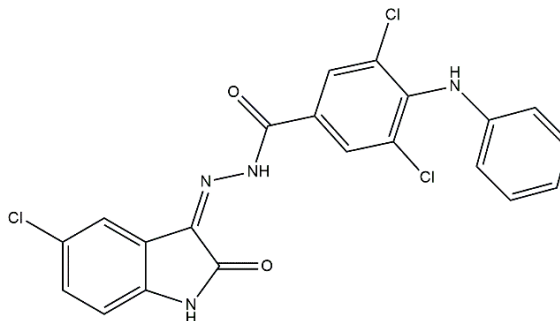
Figura 18. Estrutura do complexo cloreto de bis(isatina-3-semicarbazona)cromo(III).



Fonte: elaborado pela autora (2023).

Nos últimos anos, foi observado nas hidrazonas o potencial inibidor da atividade da α -glucosidase, a qual participa da digestão dos carboidratos, influenciando na absorção deles. Em 2023, Alharthy e colaboradores desenvolveram uma série de compostos com potencial antidiabético. Foram realizadas reações de condensação entre a isatina e hidrazonas com substituintes variados, tanto no anel aromático da isatina, quanto nas hidrazidas. O composto com maior inibição da enzima α -glucosidase está representado na Figura 19.

Figura 19. Estrutura do (Z)-N^o-(5-cloro-2-oxoindolin-3-ilideno)-2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetohidrazida.



Fonte: elaborado pela autora (2023).

As análises dos compostos sintetizados derivados de isatina e hidrazida feitas por RMN de ^{13}C mostraram sinais referentes ao grupo azometínico, $\text{C}=\text{N}$, entre 135 ppm e 140 ppm e na região de 183 ppm correspondente à carbonila da isatina. Todos os sinais corroboraram entre si, mostrando a formação das bases de Schiff desejadas (Alharthy *et al*, 2023).

Dessa forma, diante da escassez de informações acerca das estruturas e propriedades de hidrazonas e semicarbazonas derivadas da isatina, e da limitada quantidade de estudos envolvendo isatina e tiossemicarbazona, torna-se necessário dar continuidade às pesquisas referentes a esses agentes complexantes. Tal iniciativa se justifica pelo fato de que as propriedades farmacológicas dos complexos pertencentes a essa classe ainda não se encontram completamente esclarecidas. Além disso, é importante realizar a elucidação das estruturas

crystalinas para entender suas ligações e interações, bem como o estudo de novos testes biológicos envolvendo organismos variados, com a finalidade de verificar a possível aplicação desses compostos em possíveis medicamentos.

Diante do exposto na revisão bibliográfica acerca das propriedades químicas e biológicas de semicarbazonas, hidrazonas e seus complexos metálicos, tendo em vista o grande potencial de aplicações biológicas e com o intuito de trazer contribuições para os estudos dessas classes de compostos, o presente Trabalho de Conclusão de Curso tem como objetivo principal a síntese de ligantes semicarbazonas e hidrazonas derivados da isatina.

3 OBJETIVOS

Considerando os estudos apresentados acerca de semicarbazonas e hidrazonas derivadas da isatina, tem-se como objetivo principal deste Trabalho de Conclusão de Curso sintetizar e caracterizar ligantes do tipo isatina-semicarbazonas e seus complexos metálicos inéditos, com possível atividade biológica.

Deste modo, tem-se por objetivos específicos:

- I. Sintetizar ligantes a partir de isatina, semicarbazidas e hidrazidas;
- II. Realizar testes de complexação entre os ligantes obtidos e sais de metais de transição como cobalto(II), níquel(II), cobre(II) e zinco(II);
- III. Caracterizar por meio de técnicas espectroscópicas e físico-químicas os ligantes sintetizados;
- IV. Obter monocristais e elucidar as estruturas cristalinas e moleculares dos compostos sintetizados utilizando a técnica de difração de raios X de monocristal;
- V. Analisar a existência de ligações intra e intermoleculares na formação do retículo cristalino e avaliar a formação de arranjos supramoleculares;
- VI. Investigar as interações existentes através da análise de superfícies de Hirshfeld e dos mapas de potencial eletrostático dos compostos sintetizados.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

4.1.1 Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes requeridos para as reações são disponíveis comercialmente na Merck, Sigma-Aldrich e Dinâmica e foram utilizados sem prévia purificação.

- Álcool metílico, CH₃OH, 99%
- Álcool etílico, C₂H₅OH, 95%
- Ácido acético glacial 100%
- Isatina 97%
- Semicarbazida hidrocloreada 98%
- Hidrazida benzoica 98%
- DMSO-d₆ 99,9%
- Trietilamina, Et₃N 99%
- Acetonitrila, CH₃CN, 99%
- Sais de metais: CuCl₂, CuBr₂, Cu(CH₂COOH)₂, NiCl₂, NiBr₂, Ni(CH₂COOH)₂, ZnCl₂, Zn(CH₂COOH)₂, CoCl₂ . 6H₂O, Co(CH₂COOH)₂, MnCl₂ . 4H₂O.

4.2 SÍNTESE DOS LIGANTES E DOS COMPLEXOS

4.2.1 Síntese do ligante isatina-semicarbazona (ISSC)

Adicionaram-se 2,0 mmol (280,4 mg) de isatina em um balão de fundo redondo, acoplado a um condensador de refluxo, seguido de 10 mL de MeOH em agitação e aquecimento por 10 minutos, para solubilizar a isatina. Após a completa solubilização, acrescentaram-se 2,0 mmol (223,0 mg) de semicarbazida hidrocloreada. A reação procedeu em refluxo a 100 °C por 2 horas, terminado este tempo, obteve-se um sólido amarelo com rendimento de 72% (147,5 mg), o qual foi filtrado e seco em temperatura ambiente. O ponto de fusão encontrado para este ligante foi de 247 – 250 °C.

4.2.2 Síntese do ligante isatina-benzoilhidrazona (ISBZH)

Inicialmente, a solução metanólica de 2,0 mmol de isatina 97% foi preparada utilizando MeOH, como na síntese do ISSC. Em seguida, foram adicionados 2,0 mmol de hidrazida benzoica (272,3 mg) e a mistura foi agitada por 2 horas, em refluxo, a 100 °C. Em 1 hora de reação, adicionaram-se 2 gotas de ácido acético glacial 99,9% para atuar como catalisador. O sólido laranja obtido, com rendimento de 78% (208,2 mg), foi filtrado e seco em temperatura ambiente. O ponto de fusão observado foi de 280 °C.

4.2.3 Síntese dos complexos

Foram realizadas reações de complexação entre os ligantes sintetizados e sais de metais variados, como cobalto(II), níquel(II), cobre(II) e zinco(II). Os solventes empregados foram MeOH, EtOH e CH₃CN, com variações nas condições reacionais em relação ao tempo e à temperatura. Foram realizadas reações em 2, 3, 24 e 72 horas, além de temperaturas diversificadas entre 60 °C e 150 °C. Para desprotonar o ligante, em algumas reações, utilizaram-se a trietilamina (Et₃N) e o hidróxido de potássio (KOH). As soluções foram mantidas em temperatura ambiente e os recipientes foram cobertos com parafilme, com pequenas aberturas, para a evaporação lenta do solvente, afim de se obter monocristais. As reações apresentaram maiores variações de cor e houve formação de precipitado quando foram submetidas a 6 horas de refluxo a 150 °C em EtOH.

4.3 CARACTERIZAÇÃO

4.3.1 Difração de Raios X de Monocristal

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

4.3.2 Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (IV)

Para complementar as informações estruturais e verificar a presença de determinados grupos funcionais nas estruturas dos compostos, foram obtidos espectros de absorção na região do infravermelho. As medidas foram feitas no espectrômetro de infravermelho com transformada de Fourier Varian 640, na faixa de 4000-400 cm⁻¹, com resolução de 4 cm⁻¹ e 32 scans, pertencente à CAIQ-UnB. As amostras foram preparadas em pastilhas, utilizando KBr em uma proporção de 100:1 de KBr para os compostos.

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

Por meio do RMN, foi possível elucidar as estruturas de uma forma mais precisa, analisando o deslocamento químico dos átomos de hidrogênio e carbono. O ambiente químico dos átomos os diferencia, possibilitando análises qualitativas e quantitativas. O equipamento onde foram obtidos os espectros de RMN é o espectrômetro BRUKER AvanceIII HD, em campo magnético de aproximadamente 14T, a 600 MHz, pertencente à CAIQ-UnB. As amostras foram solubilizadas em DMSO-d₆ e o padrão de calibração utilizado foi o tetrametilsilano (TMS).

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

O equipamento utilizado é o Espectrofotômetro ultravioleta-visível e infravermelho próximo (UV-Vis-NIR) Varian Cary 5000 e está presente na CAIQ-UnB. Foram obtidos espectros que descrevem as transições eletrônicas observadas quando a amostra é submetida à radiação eletromagnética numa faixa de comprimento de onda de 350 nm a 800 nm. Estes espectros complementaram as informações estruturais dos compostos.

4.3.5 Espectrometria de massas

O método permitiu identificar compostos e determinar estruturas através da proporção da massa em relação à carga da amostra ionizada e suas fragmentações. As soluções das amostras dos ligantes, em uma concentração de 50 μM , foram preparadas em MeOH 99,9% com uma gotade ácido acético (modo positivo). As análises foram feitas no Cromatógrafo à gás acoplado ao Espectrômetro de Massas (CG-EM), do tipo impacto de elétrons (70 eV), AB Sciex TripleTOF 5600+, o qual pertence à CAIQ-UnB.

4.3.6 Ponto de fusão

Utilizando o medidor de ponto de fusão MQAPF-302 da Micro Química, que se encontra disponível no Laboratório de Síntese Inorgânica e Cristalografia (LASIC), na Universidade de Brasília (UnB), foi possível verificar a pureza dos produtos obtidos.

4.3.7 Cálculos computacionais

O programa Olex2 (Dolomanov *et al.*, 2009) foi utilizado para refinar as estruturas moleculares elucidadas em conjunto com os programas SHELX-97 e SHELXL-2018 (Sheldrik, 2015). Com o auxílio do software CrystalExplorer 21.5 (Spackman *et al.*, 2021) foram geradas as imagens das superfícies de Hirshfeld, para mapear o potencial eletrostático presente nas estruturas cristalinas (Spackman *et al.*, 2021). As figuras das estruturas cristalinas foram geradas pelo software Mercury 4.0 (Macrae *et al.*, 2020).

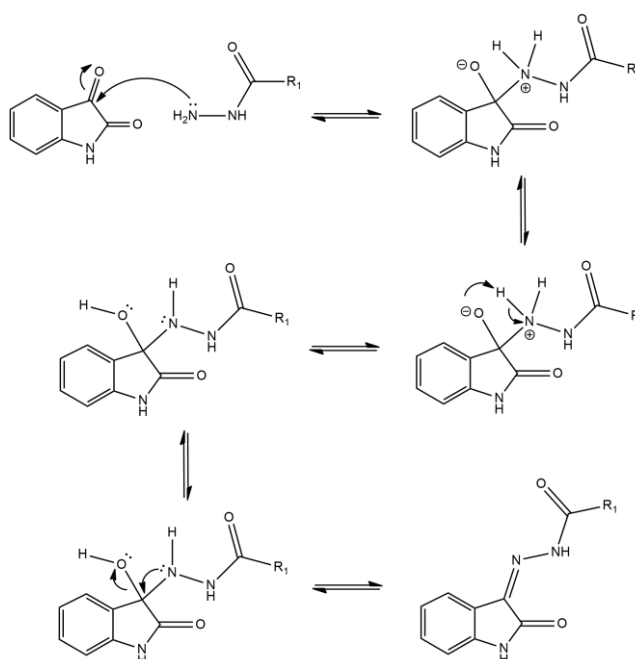
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste Trabalho de Conclusão de Curso, foram realizadas sínteses e caracterizações de dois ligantes, a isatina-semicarbazona (ISSC) e a isatina-benzoihidrazona (ISBZH). Estes compostos foram submetidos às técnicas de análises espectroscópicas de IV, UV, Massas, RMN ^1H e ^{13}C e à difração de raios X de monocristal. As estruturas cristalinas foram analisadas, permitindo o conhecimento dos grupos espaciais e sistemas cristalinos. Foram feitos ainda estudos das superfícies de Hirshfeld e da impressão digital das moléculas, que apresentaram informações relevantes sobre as interações intramoleculares existentes e a contribuição delas na estabilização dos retículos cristalinos.

5.1 Síntese dos ligantes

Para a formação de uma base de Schiff, isto é, uma imina, é necessária a presença de um aldeído ou cetona e uma amina primária. Nesse sentido, a carbonila disponível para as reações das sínteses dos ligantes provém da isatina, enquanto a amina primária, nucleófilo na reação, é proveniente da semicarbazida ou hidrazida. Nessas reações de condensação, a amina primária, ataca o carbono mais eletrofílico da carbonila e os elétrons da ligação π serão deslocalizados para o átomo de oxigênio. Após a condensação destes grupos funcionais, o par de elétrons do nitrogênio refaz a ligação dupla entre o átomo de carbono e o de nitrogênio, e o grupo OH atua como grupo de saída, gerando o produto contendo um grupo azometínico. Na Figura 20 está representado o mecanismo proposto para as sínteses dos ligantes ISSC e ISBZH.

Figura 20. Representação esquemática da rota sintética dos ligantes contendo isatina e semicarbazona ou benzoihidrazona, sendo $R_1 = \text{NH}_2$ ou benzil, respectivamente.



Fonte: elaborado pela autora (2023).

5.2 Síntese dos complexos

Foram realizadas 85 tentativas de reações de complexação com os ligantes ISSC e ISBZH. O $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ foi o sal metálico mais utilizado dentre os disponíveis em laboratório, visto que estava em maior quantidade e encontra-se descrito na literatura em diversas reações de complexação. Na Tabela 3 é possível observar parâmetros selecionados para apresentar determinadas variações nas condições reacionais das sínteses dos complexos com $\text{Cu}(\text{II})$ como centro metálico.

Tabela 3. Variação dos parâmetros nas reações de complexação utilizando $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ e os ligantes ISSC e ISBZH.

Ligante (1 mmol)	Solvente (10 mL)	Base	Tempo (h)	Temperatura (°C)
ISSC	MeOH	-	2	100
ISSC	MeOH	Et_3N	2	100
ISSC	MeOH	KOH	2	100
ISBZH	MeOH	-	2	100
ISSC	MeOH	-	3	100
ISSC	EtOH	-	6	100
ISBZH	EtOH	-	6	100
ISSC (2 mmol)	EtOH	-	72	100
ISSC	EtOH	-	6	50
ISBZH	EtOH	-	7	150
ISBZH	CH_3CN	-	7	100
ISSC	CH_3CN	-	6	80

Parte das tentativas resultaram em um precipitado marrom, o qual foi submetido à análises de ponto de fusão e por espectroscopia no IV, entretanto, foi observado que o sólido correspondia ao material de partida. Ao evaporar as soluções obtidas, notou-se a formação de monocristais amarelos, os quais foram analisados por DRX e concluiu-se que o ligante havia cristalizado sem formar o produto esperado. Deste modo, não foram obtidos complexos de metais de transição com os ligantes ISSC e ISBZH.

5.3 Análise espectroscópica dos ligantes isatina-semicarbazona e isatina-benzoilhidrazona

5.3.1 Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C

Para confirmar a formação dos ligantes e elucidar as estruturas, foi empregada a técnica espectroscópica de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , utilizando TMS como padrão interno. Na Tabela 4 estão presentes as propostas de atribuições dos deslocamentos químicos aos respectivos átomos de hidrogênio e as constantes de acoplamento observadas.

Na Figura 21(a) é observada a proposta de análise do espectro de RMN de ^1H do ligante

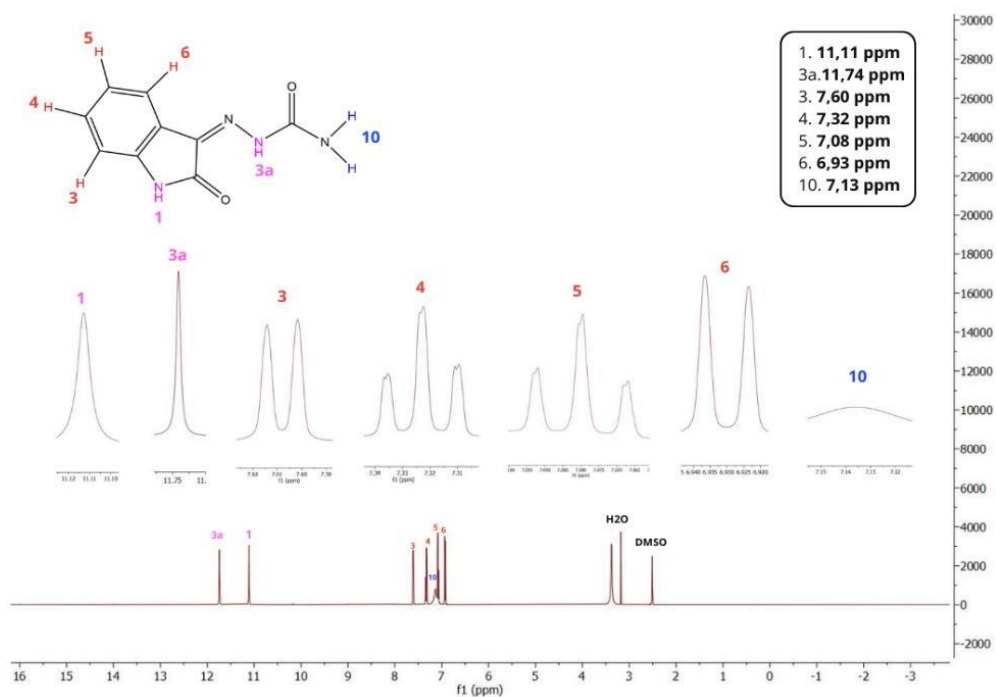
isatina- semicarbazona, a qual revelou sete sinais, com deslocamentos químicos característicos, correspondentes aos oito átomos de hidrogênio presentes na molécula. Isso ocorre devido à equivalência química dos átomos de hidrogênio no grupo terminal NH_2 .

Os dois singletos mais desprotegidos, observados em 11,74 ppm e 11,11 ppm, são atribuídos ao NH da isatina e à ligação N–NH da semicarbazona, respectivamente, com integrais iguais a 1. Os deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio aromáticos foram identificados como dupletos e tripletos em 7,60 ppm, 7,32 ppm, 7,08 ppm e 6,93 ppm, com integrais iguais a 1, de maneira semelhante aos observados em derivados de isatina e tiosemicarbazonas (Duarte et al, 2023). O singlete em 7,13 ppm, de integral 2, foi associado ao grupo NH_2 terminal, cuja proximidade com a carbonila da semicarbazona causa um deslocamento químico maior, explicado pelo efeito de desblindagem do hidrogênio influenciado pela ligação C=O (Balachandran et al, 2018).

O espectro de RMN de ^1H do ligante isatina-benzoilhidrazona está presente na Figura 21(b). Foram constatados sinais semelhantes para os grupos NH, com dois singletos de integral 1, no entanto, os deslocamentos químicos são maiores, em 13,95 ppm e 11,38 ppm. Foram atribuídos os sinais entre 6,97 ppm e 7,91 ppm aos átomos de hidrogênio dos anéis aromáticos, onde foram constatadas as integrais iguais a 2, para o sinal em 7,91 ppm e 3 para o sinal em 7,63 ppm. Deve-se ressaltar que nesta molécula também há átomos de hidrogênio equivalentes, devido ao ambiente químico, como os átomos de hidrogênio 11 e 15.

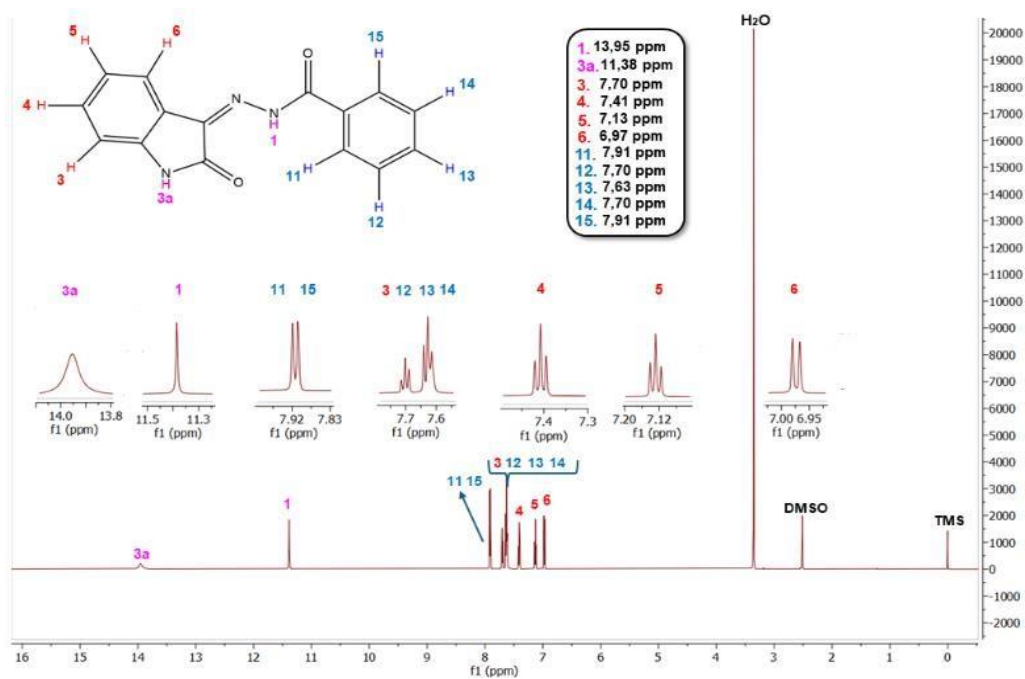
Figura 21. Espectros de RMN ^1H em DMSO- d_6 para o ligante ISSC em (a) e para o ligante ISBZH em (b).

(a)



Fonte: elaborado pela autora (2023).

(b)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Tabela 4. Principais sinais no RMN ^1H , deslocamentos químicos (ppm) e constantes de acoplamento (Hz) dos ligantes ISSC e ISBZH.

ISSC			ISBZH		
Átomos ^1H	Deslocamento químico (δ)	Constante de acoplamento (J)	Átomos ^1H	Deslocamento químico (δ)	Constante de acoplamento (J)
1	11,11	-	1	13,95	-
3	7,60	7,7; 1,2	3a	11,38	-
3a	11,74	-	3	7,70	7,5
4	7,32	7,7; 1,3	4	7,41	-
5	7,08	7,9; 0,8	5	7,13	7,6
6	6,93	-	6	6,97	-
10	37,13	-	11	7,91	7,3; 1,7
			12	7,70	7,5
			13	7,63	8,4; 7,3
			14	7,70	7,5
			15	7,91	-

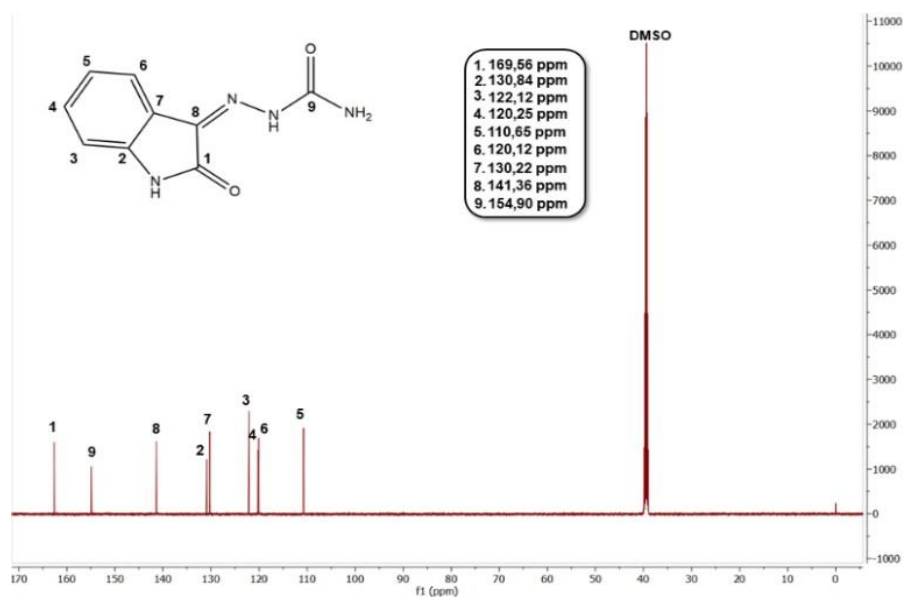
Os sinais provenientes do espectro de RMN de ^{13}C foram identificados e as atribuições foram sugeridas conforme os substituintes distintos de cada composto e de acordo com o ambiente químico em que estão inseridos. Na Figura 22(a), referente à ISSC, é possível analisar os dois primeiros sinais mais desblindados, os quais correspondem aos átomos de carbono dos grupos carbonílicos da isatina, em 169,55 ppm, e da semicarbazona, em 154,90 ppm. Os átomos de carbono ligados aos átomos de nitrogênio foram relacionados aos sinais em 141,36 ppm, característico da azometina, e em 130,84 ppm, visto que estão mais desprotegidos por conta do efeito da eletronegatividade do átomo de nitrogênio. Ademais, entre 110,65 ppm e 130,22 ppm foram observados os átomos de carbono do anel aromático.

A Figura 22(b) exibe 11 sinais correspondentes aos 15 átomos de carbono da estrutura da ISBZH, o que se deve à equivalência química, especialmente dos átomos de carbono aromáticos. Os 6 átomos de carbono aromáticos do grupo fenila foram agrupados em 3 sinais, já que a simetria e o ambiente químico idêntico entre eles proporcionam essa equivalência. Os átomos de carbono 10 e 13 foram atribuídos ao sinal em 132,55 ppm, pois além de estarem em uma posição *para*, reforçando a ideia de simetria, o carbono 10 é vizinho a uma ligação $\text{C}=\text{O}$, sendo então mais desblindado. Semelhantemente foram relacionados como equivalentes o par C11 e

C15, e o par C12 e C14. Os sinais menos desprotegidos foram relatados como os átomos de carbono do anel aromático da isatina, os quais não possuíam o mesmo meio químico como os átomos de carbono do grupo fenila. Para uma análise estrutural mais precisa, faz-se necessário o uso de técnicas mais complexas, como a ressonância magnética nuclear bidimensional.

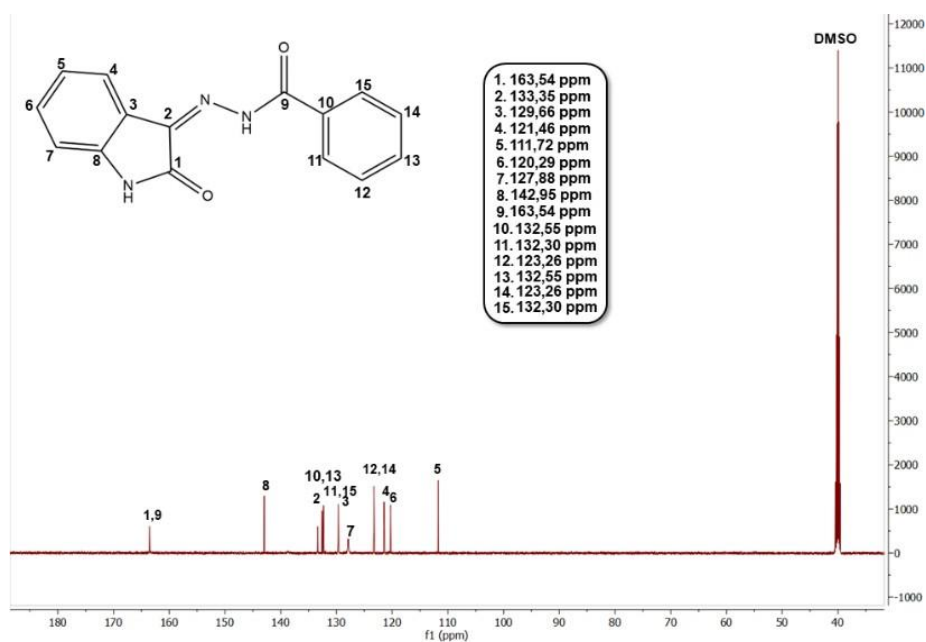
Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C em DMSO- d_6 para o ligante ISSC em (a) e para o ligante ISBZH em (b).

(a)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

(b)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

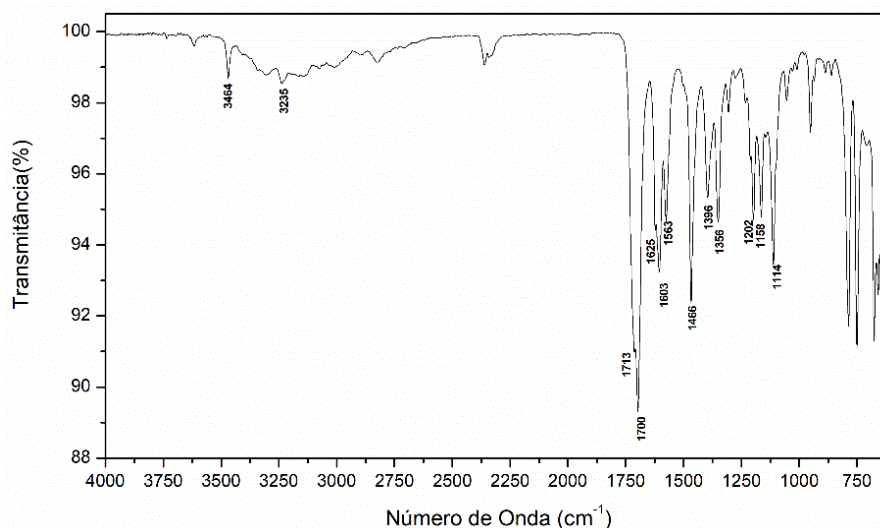
5.3.2 Espectroscopia Vibracional no Infravermelho

Os espectros de IV obtidos (Figuras 23 e 24), permitiram observar importantes grupos funcionais presentes nos ligantes. A Tabela 5 mostra as principais bandas que evidenciam a formação dos compostos em estudo. As principais bandas de IV observadas no intervalo de 3309 cm^{-1} a 3247 cm^{-1} , para a ISSC correspondem ao estiramento vibracional das ligações N-H. A banda intensa em 1713 cm^{-1} está associada ao estiramento da ligação C=O presente na semicarbazona. Já a outra banda característica de carbonila, localizada em 1700 cm^{-1} , é atribuída à carbonila da isatina. Além disso, o estiramento vibracional da ligação C=N azometínica foi identificado em 1625 cm^{-1} , sendo consistente com os valores reportados na literatura acerca dos compostos derivados de isatina e semicarbazona (Fonseca et al, 2010; Kumar et al, 2023).

Tabela 5. Principais frequências (cm^{-1}) obtidas dos espectros de infravermelho dos ligantes ISSC e ISBZH.

Ligantes	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=O})_{\text{isatina}}$	$\nu(\text{C=N})$
ISSC	3309-3247	1713	1700	1625
ISBZH	3235	1733	1689	1617

Figura 23. Espectro de infravermelho do ligante ISSC.

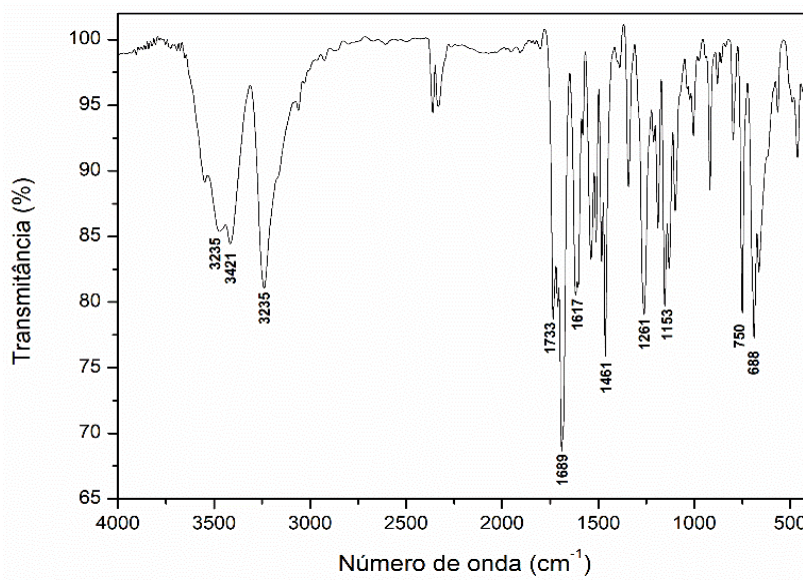


Fonte: elaborado pela autora (2023).

Pode-se notar pela Figura 24 que, da mesma forma para a ISSC, verificou-se que as bandas das carbonilas e da azometina para a ISBZH apareceram em uma região semelhante, com deslocamentos para maiores ou menores números de onda, dependentes da vizinhança química destes grupos funcionais. Por outro lado, as bandas referentes à ligação N-H apresentaram uma distinção, visto que no espectro da ISBZH é possível notar uma banda larga

em 3421 cm^{-1} , onde há bandas sobrepostas. Esta característica pode ser atribuída às moléculas de água presente na amostra e devido à natureza higroscópica da pastilha de KBr. Ambos os espectros possuem evidências das ligações C=C aromáticas na região de 1500 cm^{-1} (Almeida *et al.*, 2023).

Figura 24. Espectro de infravermelho do ligante ISBZH.

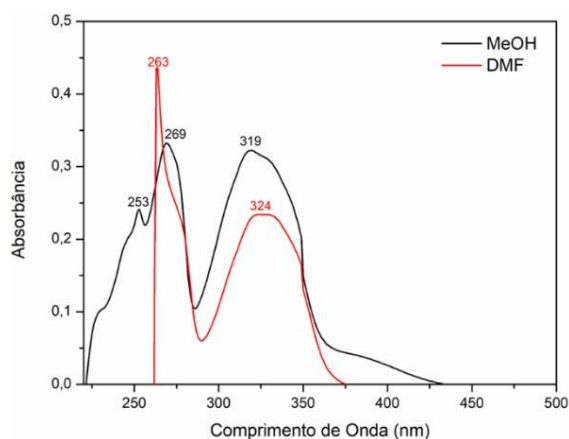


Fonte: elaborado pela autora (2024).

5.3.3 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta-Visível

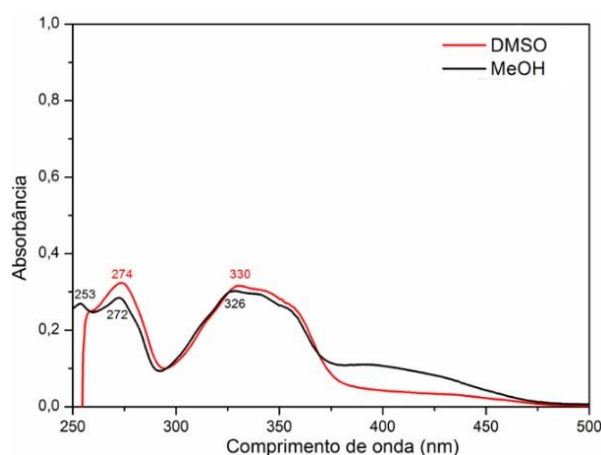
Com a finalidade de verificar as transições eletrônicas presentes nos compostos sintetizados, a espectroscopia de UV-Vis foi aplicada aos ligantes em uma concentração de $2 \cdot 10^{-5}\text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, utilizando MeOH, DMSO e DMF como solventes.

No espectro da ISSC, presente na Figura 24, as transições $\pi-\pi^*$ são observadas nos comprimentos de onda de 253 nm e 269 nm em MeOH, correspondendo à transição eletrônica dos elétrons dos orbitais do anel aromático e do grupo azometínico, que é influenciado pela proximidade com o anel aromático. O comprimento de onda igual a 319 nm refere-se à transição $n-\pi^*$, ou seja, à transição dos elétrons livres para os orbitais π^* dos heteroátomos presentes na molécula, enquanto no solvente DMF essa banda é deslocada para 324 nm.

Figura 25. Espectro eletrônico do ligante ISSC nos solventes MeOH e DMF.

Fonte: elaborado pela autora (2023).

Por outro lado, no espectro da ISBZH observado na Figura 26, nota-se um deslocamento batocrômico, isto é, para maiores comprimentos de onda. Neste experimento o DMSO foi utilizado em virtude da faixa de transparência mais ampla do que a do DMF, deste modo, foi possível visualizar melhor o final da banda em 274 nm, referente à transição $\pi-\pi^*$. As moléculas dos ligantes são consideravelmente semelhantes, mudando apenas no grupo terminal vizinho à carbonila, por essa razão as bandas são encontradas em regiões idênticas. Enquanto no espectro da ISSC há um grupo NH_2 , na ISBZH há um grupo fenila ligado ao carbono carbonílico, portanto, o efeito da conjugação entre os elétrons π do anel aromático e os elétrons π da carbonila corrobora com este tipo de deslocamento (Pavia *et al*, 2015).

Figura 26. Espectro eletrônico do ligante ISBZH nos solventes MeOH e DMSO.

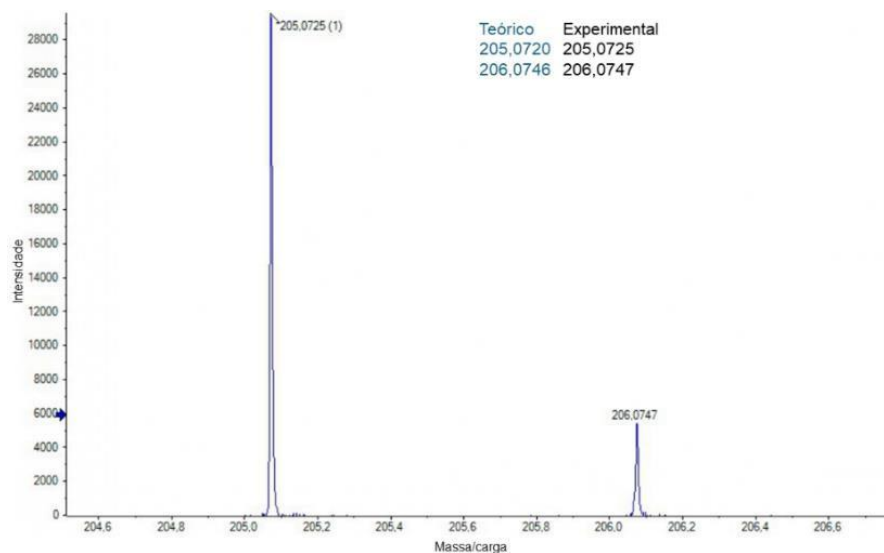
Fonte: elaborado pela autora (2024).

5.3.4 Espectrometria de massas ESI(+)-MS(/MS)

Os ligantes ISSC e ISBZH foram submetidos à espectrometria de massas por meio de ionização por eletrospray no modo positivo ESI(+)-MS(/MS). As soluções foram preparadas com MeOH 99,9% e a concentração utilizada para ambos os ligantes foi de 50 μM . Na Figura

27, referente ao ligante isatina-semicarbazona, é possível observar que a distribuição isotópica experimental é coerente com os valores teóricos para o íon $[M+H]^+$.

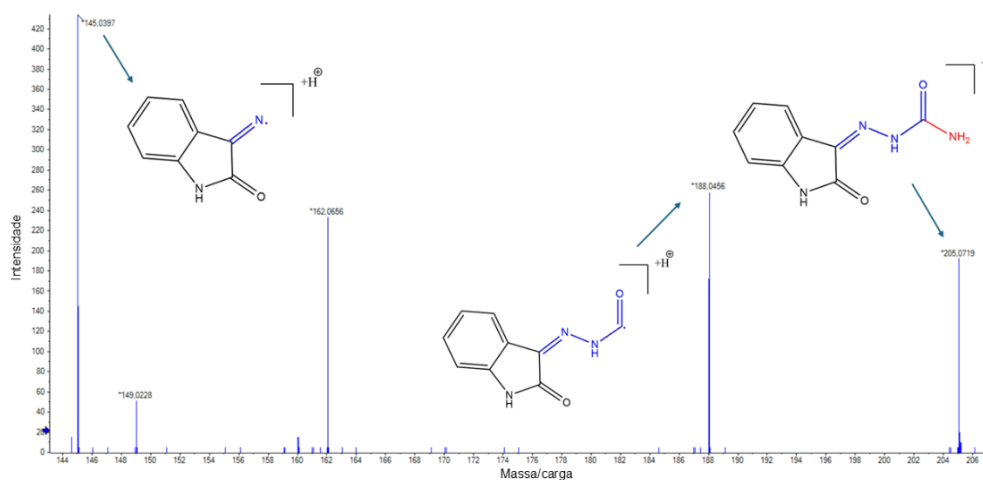
Figura 27. Espectro ESI(+)-MS do ligante ISSC.



Fonte: elaborado pela autora (2024).

O espectro de ESI(+)-MS(/MS) da ISSC, representado na Figura 28, apresentou dados importantes acerca das fragmentações da molécula. O pico base em $m/z= 145,0397$ é referente à perda da carbonila ligada aos grupos NH e NH_2 provenientes da semicarbazona. O íon molecular $[M+H]^+$ é observado pelo sinal em $m/z= 205,0719$, condizente com o valor teórico calculado igual a $m/z= 205,0720$. Outro pico em evidência foi destacado em $m/z= 188,0456$, cujo fragmento é resultante da saída do grupo NH_2 terminal.

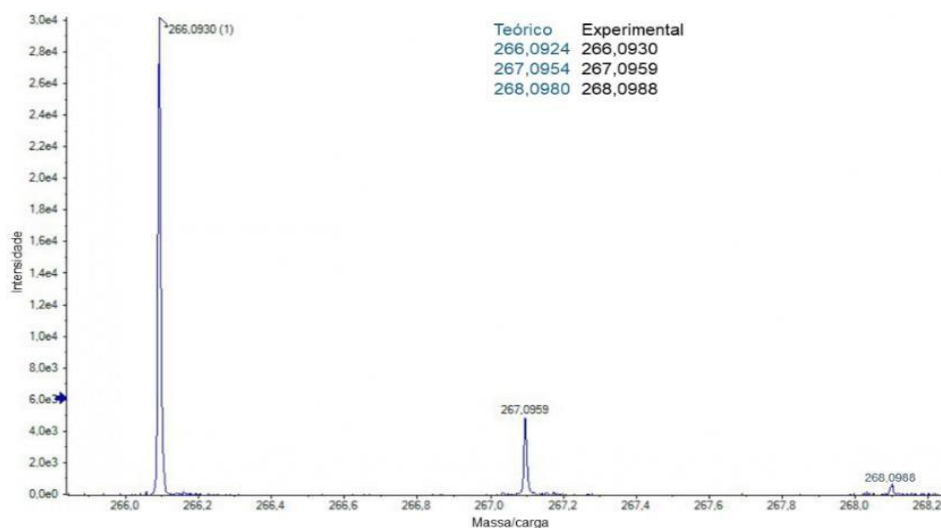
Figura 28. Espectro ESI(+)-MSMS do ligante ISSC.



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Para realizar a análise de espectroscopia de massas da ISBZH, foi necessário o uso de 250 μL de DMF para a melhor solubilização da amostra em MeOH. Pode-se avaliar, na Figura 29, o espectro da distribuição isotópica do ligante isatina-benzoilhidrazona, a qual concorda com os valores teóricos obtidos para o íon $[\text{M}+\text{H}]^+$.

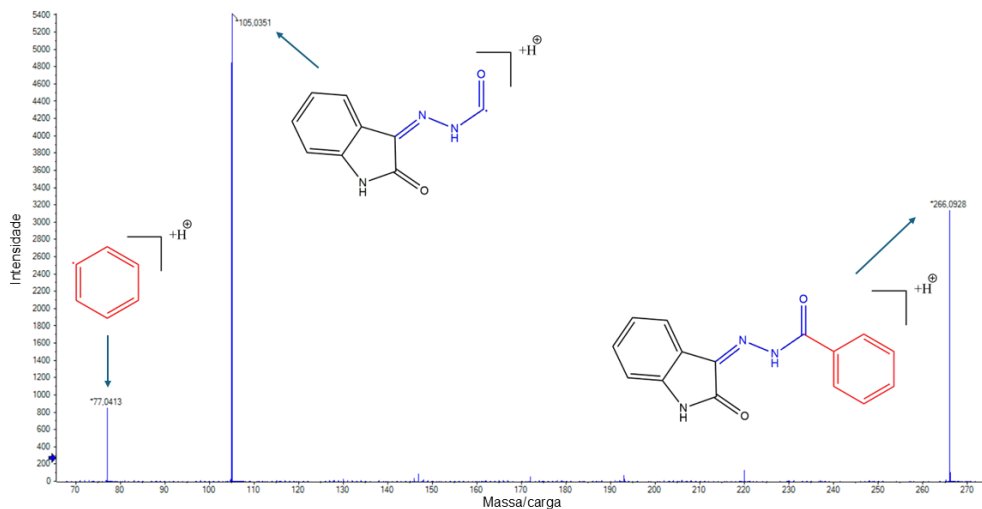
Figura 29. Espectro ESI(+)-MS do ligante ISBZH.



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Na Figura 30 é encontrado o espectro de ESI(+)-MSMS da isatina-benzoilhidrazona, onde são destacados os picos em $m/z= 206,0928$ e $m/z= 105,0351$, referentes ao íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ e à perda do grupo fenila, respectivamente, sendo este caracterizado como pico base do espectro. O terceiro pico observado, de menor intensidade entre os três analisados, é relativo ao grupo fenila com valor em $m/z= 77,0413$.

Figura 30. Espectro ESI(+)-MSMS do ligante ISBZH.



Fonte: elaborado pela autora (2024).

5.4 Análise estrutural dos ligantes isatina-semicarbazona e isatina-benzoilhidrazona

5.4.1 Difração de Raios X de monocristal

Os cristais obtidos das sínteses dos ligantes permitiram a elucidação das estruturas cristalinas dos compostos em estudo. Utilizando a análise de difração de raios X de monocristal, foram coletados os dados cristalográficos e estes foram refinados, como mostra a Tabela 6. Por meio dos dados cristalográficos obtidos foi possível avaliar as distâncias e ângulos de ligação, bem como as representações ORTEP e o estudo da superfície de Hirshfeld.

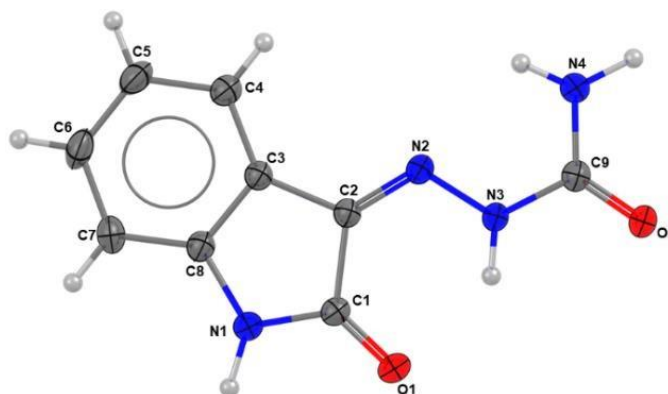
Tabela 6. Dados cristalográficos obtidos após o refinamento para os ligantes ISSC e ISBZH.

	ISSC	ISBZH
Fórmula molecular	C ₉ H ₈ N ₄ O ₂	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₂
Massa molar (g/mol)	204,19	265,27
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>
a(Å)	5,552(2)	8,957(4)
b(Å)	18,772(8)	12,134(6)
c(Å)	8,973(4)	11,761(6)
β(°)	101,690(8)	95,084(9)
Volume(Å ³)	915,8(5)	1273,2(11)
Z	4	4
Densidade (g/cm ³)	1,481	1,384
Coefficiente linear de absorção μ (nm ⁻¹)	0,110	0,095
Região de varredura angular θ (°)	2,170-25,4222	2,283-25,490
Índices de varredura h, k, l	-6 ≤ h ≤ 6 -22 ≤ k ≤ 22 -10 ≤ l ≤ 10	-10 ≤ h ≤ 10 -14 ≤ k ≤ 14 -14 ≤ l ≤ 14
Número de reflexões coletadas	11791	12345
Número de reflexões independentes	1681	2359
Completeness (%)	99,9	100,0
Método de solução de estrutura	Métodos diretos	Métodos diretos
Método de refinamento	Mínimos quadrados	Mínimos quadrados
Programa de refinamento	ShelXL	ShelXL
Critério de observação	[I] ≥ 2σ(I)	[I] ≥ 2σ(I)
Número de parâmetros	153	186
Correção de absorção	Multi scan	Multi scan

F(000)	424	552
Goodness-of-fit (F^2)	1,037	0,960
Índices de discordâncias finais	R1= 0,0500, wR2= 0,1054	R1= 0,0538, wR2= 0,1221
Densidade eletrônica residual ($e \cdot \text{Å}^{-3}$)	0,10 e -0,199	0,210 e -0,181

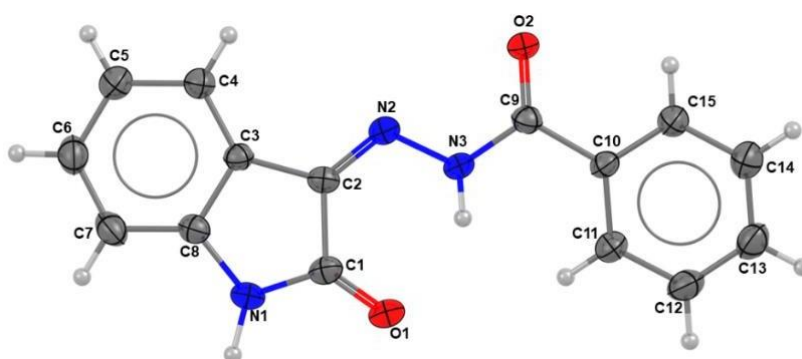
Estes agentes complexantes cristalizaram em um sistema cristalino monoclinico e pertencem ao grupo espacial $P2_1/c$. A estrutura cristalina observada confirma a formação dos ligantes por meio do ataque nucleofílico do N(2) da semicarbazona e da benzoilhidrazona ao carbono C(2) da cetona mais eletrofílica presente na isatina. Esse processo resulta na formação do grupo azometínico, característico pela ligação C=N, que possui potencial para coordenar-se com metais de transição, como é relatado na literatura (Fonseca *et al*, 2010; Kumar *et al*, 2023). A estrutura dos ligantes ISSC e ISBZH estão representados nas Figuras 31 e 32.

Figura 31. Projeção ORTEP do ligante isatina-semicarbazona com elipsoides térmicos representados a um nível de 30% de probabilidade.



Fonte: elaborado pela autora (2024).

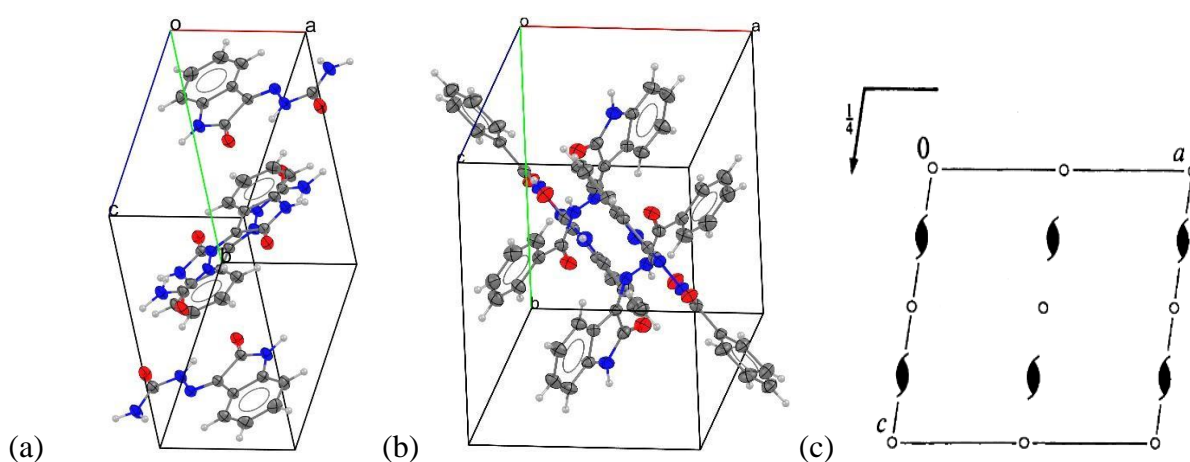
Figura 32. Projeção ORTEP do ligante isatina-benzoilhidrazona com elipsoides térmicos representados a um nível de 30% de probabilidade.



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Utilizando a *International Tables for Crystallography* (Hahn, 2005), foram analisadas as celas unitárias dos ligantes, as quais possuem 4 unidades assimétricas, representadas pelas Figuras 33 (a) e (b). Na Figura 33 (c) encontra-se o referencial teórico relacionado ao sistema cristalino monoclinico e grupo $P2_1/c$. Este grupo espacial é caracterizado por possuir os elementos de simetria plano de deslizamento perpendicular ao eixo b , com deslizamento ao longo do eixo c , centro de inversão e um eixo helicoidal 2_1 paralelo ao eixo cristalográfico b .

Figura 33. Cella unitária dos ligantes ISSC e ISBZH observadas no plano cristalográfico ac em (a) e (b), respectivamente. Cella unitária referente ao grupo $P2_1/c$ conforme *International Tables for Crystallography* (Hahn *et al*, 2005) em (c).



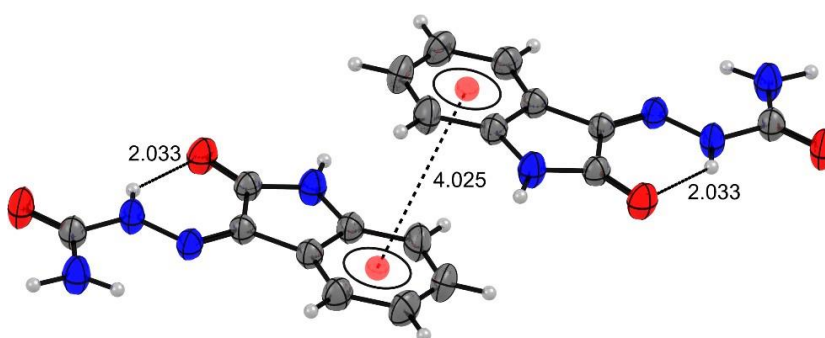
Fonte: (a) e (b) elaborados pela autora (2024). (c) Hahn *et al*, 2005.

Na Tabela 7, são apresentados os principais comprimentos e ângulos de ligação determinados para ISSC. Ao analisar os comprimentos das ligações O(1)–C(1) de 1,239(3) Å e O(2)–C(9) de 1,227(3) Å, característicos de ligação dupla, verificou-se que o ligante sintetizado se apresenta na forma tautomérica ceto, confirmando os dados observados das bandas de C=O em 1700 cm^{-1} e 1715 cm^{-1} no espectro de IV. O caráter de ligação dupla da N(2)–C(2), de comprimento igual a 1,288(3) Å, evidencia a existência do grupo azometina. Além disso, relacionado a esta ligação, a molécula possui configuração Z. É interessante destacar que o maior comprimento de ligação é visto entre os átomos C(2)–C(1), devido aos dois átomos de carbono fazerem dupla ligação com átomos de nitrogênio, tornando essa ligação simples mais alongada.

Tabela 7. Valores selecionados de comprimentos de ligação (Å) e ângulos de ligação para o ligante ISSC.

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de Ligação (°)	
O(1)-C(1)	1,239(3)	C(2)-N(2)-N(3)	116,7(2)
O(2)-C(9)	1,227(3)	N(2)-N(3)-C(9)	120,5(2)
N(2)-C(2)	1,288(3)	C(1)-N(1)-C(8)	111,1(2)
N(2)-N(3)	1,354(3)	C(5)-C(6)-C(7)	121,4(2)
N(3)-H(3)	0,89(3)	N(1)-C(1)-C(2)	106,4(2)
N(1)-C(1)	1,346(3)	C(4)-C(3)-C(2)	134,0(2)
N(1)-C(8)	1,409(3)	N(2)-C(2)-C(1)	127,8(2)
C(3)-C(2)	1,460(3)	O(2)-C(9)-N(4)	125,1(2)
C(2)-C(1)	1,504(3)	O(2)-C(9)-N(3)	118,6(2)
C(6)-C(5)	1,380(4)	O(1)-C(1)-N(1)	126,6(2)

Os ângulos de ligação não apresentam desvios de planaridade muito acentuados, pois apresentam valores próximos de 120° para átomos de carbono com hibridização sp^2 , como nas ligações C(2)–N(2)–N(3) e N(2)–N(3)–C(9), onde os ângulos descritos foram iguais a $116,7(2)$ e $120,5(2)^\circ$, respectivamente. Interações do tipo $\pi \cdots \pi$ com uma distância de $4,025 \text{ \AA}$ e ligação de hidrogênio intermolecular N3–H3 \cdots O1 com distância de $2,023 \text{ \AA}$ são observadas conforme a Figura 33.

Figura 33. Representação das interações de empilhamento $\pi \cdots \pi$ entre os centroides na ISSC e ligação de hidrogênio intramolecular (representadas pelas linhas tracejadas).

Fonte: elaborado pela autora (2024).

Para o ligante ISBZH são observados na Tabela 8 os principais comprimentos de ligação e que são condizentes com os observados para o ligante ISSC, visto que as estruturas são semelhantes. As hibridizações sp^3 e sp^2 são bem diferenciadas pelos comprimentos de ligação, por exemplo, o carbono (9) ligado ao oxigênio (2) possui um comprimento igual a $1,219(3) \text{ \AA}$, característico de ligação dupla, enquanto este mesmo carbono, ligado ao carbono (10) apresenta

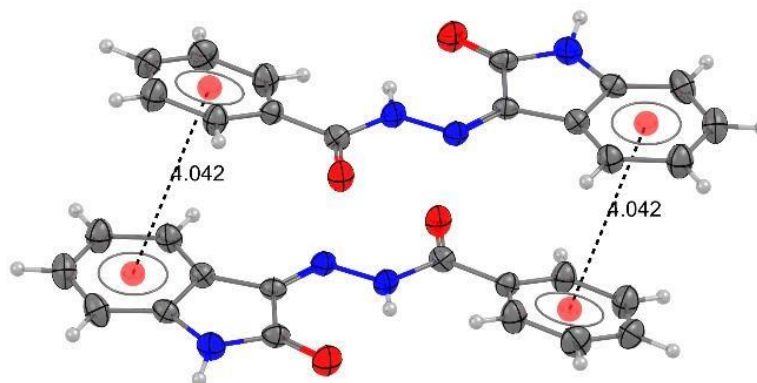
um comprimento de 1,487(4) Å, evidenciando a presença de uma ligação simples. Os ângulos de ligação do ISBZH são característicos de uma molécula plana, como o ISSC, sem torções significativas.

Tabela 8. Valores selecionados de comprimentos de ligação (Å) e ângulos de ligação para o ligante ISBZH.

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
O(1)-C(1)	1,239(3)	C(9)-N(3)-N(2)	120,2(2)
O(2)-C(9)	1,219(3)	C(2)-N(2)-N(3)	115,5(2)
N(3)-C(9)	1,363(3)	C(1)-N(1)-C(8)	110,7(2)
N(3)-N(2)	1,367(3)	C(14)-C(13)-C(12)	120,0(3)
N(1)-C(1)	1,357(4)	O(2)-C(9)-N(3)	121,4(3)
N(1)-C(8)	1,417(4)	N(2)-C(2)-C(1)	127,7(3)
N(1)-H(1)	1,01(4)	N(1)-C(1)-C(2)	106,6(3)
C(2)-C(3)	1,458(4)	C(4)-C(3)-C(2)	133,3(3)
C(2)-C(1)	1,496(4)	C(7)-C(8)-N(1)	128,9(3)
C(13)-C(14)	1,355(4)	C(3)-C(8)-N(1)	109,7(3)
C(10)-C(9)	1,487(4)	O(2)-C(9)-N(3)	121,4(3)

Para corroborar com a ideia de planaridade da molécula, foi gerada a Figura 34, que mostra a interação $\pi \cdots \pi$ existentes entre os centroides dos anéis aromáticos presentes no ligante ISBZH com uma distância de 4,042 Å. Estas interações reforçam a estabilidade da estrutura em uma conformação planar (Ahmed et al, 2019).

Figura 34. Distância das interações de empilhamento $\pi \cdots \pi$ entre os centroides na ISBZH (representada pelas linhas tracejadas).



Fonte: elaborado pela autora (2024).

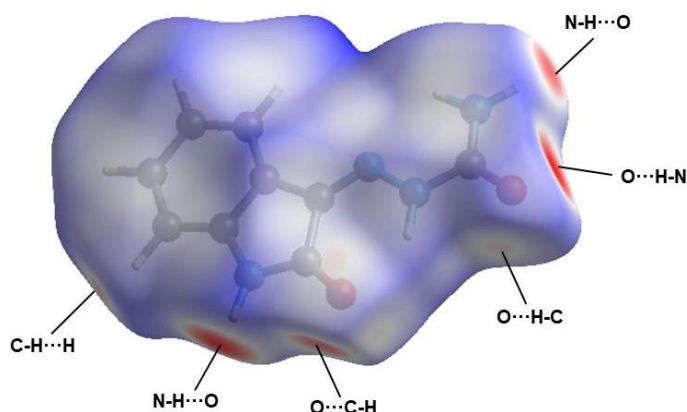
5.4.2 Análise da superfície de Hirshfeld

As superfícies de Hirshfeld foram desenvolvidas como um método para definir uma região específica da parte interna de um cristal, que circunda uma molécula individual. O objetivo é integrar a densidade eletrônica associada a essa molécula, permitindo uma análise detalhada das interações intermoleculares existentes na estrutura cristalina (Spackman *et al*, 2021). As imagens das superfícies foram geradas utilizando o software CrystalExplorer 21.5, através do cálculo das superfícies e são analisadas ao identificar cores específicas para cada distância entre as interações intermoleculares.

Para a função d_{norm} essas cores são divididas entre azul, vermelho e branco. Essa função é a distância de contato normalizada, calculada por meio da soma das distâncias normalizadas d_e , que é a distância entre a superfície de Hirshfeld e o núcleo externo mais próximo e d_i , correspondente à distância entre a superfície e o núcleo interno mais próximo.

Na Figura 35 está representada a superfície de Hirshfeld da isatina-semicarbazona na função d_{norm} , onde é possível observar regiões coloridas equivalentes a uma distância dos contatos intermoleculares próximos. A região em vermelho indica distâncias menores que a soma dos raios de van der Waals dos átomos envolvidos, enquanto a área azul corresponde a distâncias maiores do que essa soma (Spackman *et al*, 2021). As áreas brancas indicam contatos próximos ao valor da soma dos raios de van der Waals. Foram identificados contatos próximos na estrutura cristalina da ISSC, isto é, a existência de ligações de hidrogênio intermoleculares não convencionais, como C–H...H, N–H...O, e O...H–C.

Figura 35. Superfície de Hirshfeld do ligante ISSC na função d_{norm} .

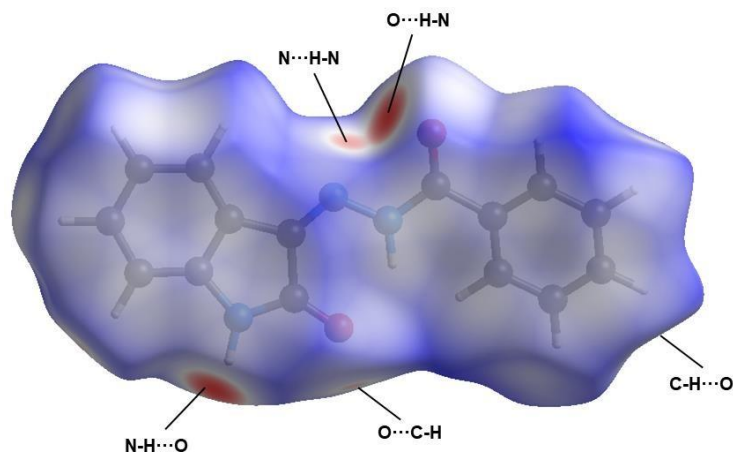


Fonte: elaborado pela autora (2024).

Na Figura 36 são observados os contatos próximos obtidos por meio da superfície de Hirshfeld do ligante isatina-benzoilhidrazona. Ligações de hidrogênio intermoleculares foram

observadas de forma semelhante à ISSC, como N–H···O e O···C–H, no entanto, é possível notar contatos bem intensos evidenciados pela cor vermelha na porção superior da superfície, deste modo, foram destacadas as interações N–H···N e N–H···O.

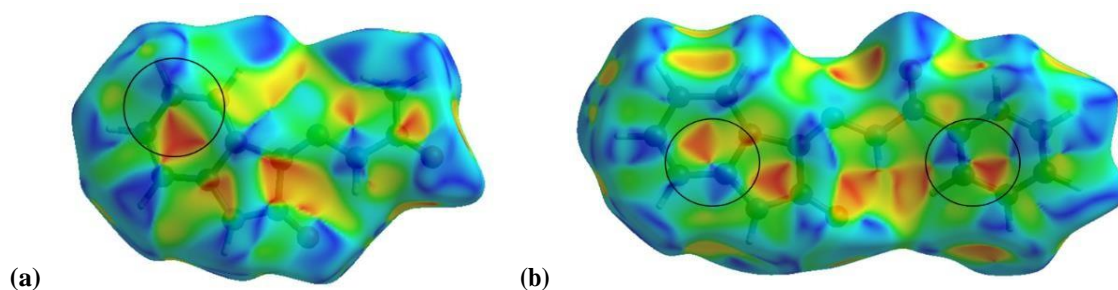
Figura 36. Superfície de Hirshfeld do ligante ISBZH na função d_{norm} .



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Outra função utilizada para analisar as estruturas é a função *shape index*, onde são avaliadas as interações de empilhamento $\pi \cdots \pi$ por meio da visualização dos pares de triângulos complementares em vermelho e azul. Deve-se ressaltar que as áreas verdes representam áreas relativamente planas, as vermelhas representam cavidades e as azuis são elevações (Spackman *et al*, 2021). Na Figuras 37(a) e (b), os triângulos presentes na superfície foram destacados, indicando as interações $\pi \cdots \pi$ existentes, previamente observadas no estudo realizado pela análise de difração de raios X de monocristal.

Figura 37. Superfície de Hirshfeld na função *shape index* dos ligantes ISSC em (a), e ISBZH em (b), com destaque na interação $\pi \cdots \pi$ *stacking*.



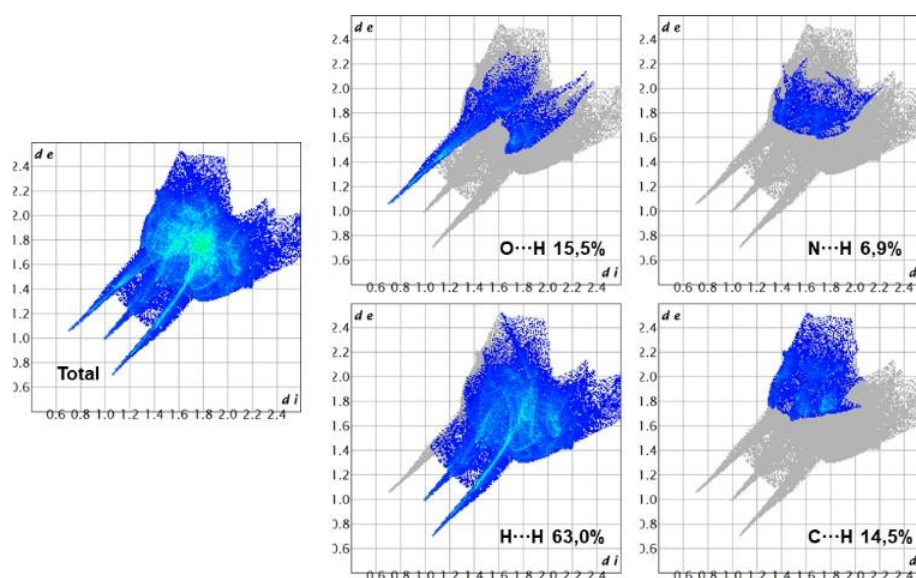
Fonte: elaborado pela autora (2024).

O conjunto de dados cristalográficos e as informações presentes nas superfícies de Hirshfeld pode-se gerar gráficos 2D conhecidos como *fingerprint*, como forma de sumarizar as

informações contidas nos compostos em estudo, indicando a área relativa da superfície, de forma quantitativa, que corresponde a cada interação intermolecular. Cada gráfico é único para cada composto e os pontos em azul representam uma pequena contribuição na superfície e os pontos verdes indicam maiores contribuições as quais são resultado da combinação entre as distâncias d_e e d_i . (Spackman *et al*, 2021).

Para a isatina-semicarbazona foram obtidos os gráficos que retratam as principais contribuições e a porcentagem destas na superfície da molécula. A contribuição das interações intermoleculares mais evidentes é dada pelo contato $H\cdots H$, o qual corresponde a 63,0% do contato total. Como é visto na Figura 38, as outras contribuições são divididas em porções menores para este ligante, observadas em 15,5%, 6,9% e 14,5% para $O\cdots H$, $N\cdots H$ e $C\cdots H$, respectivamente.

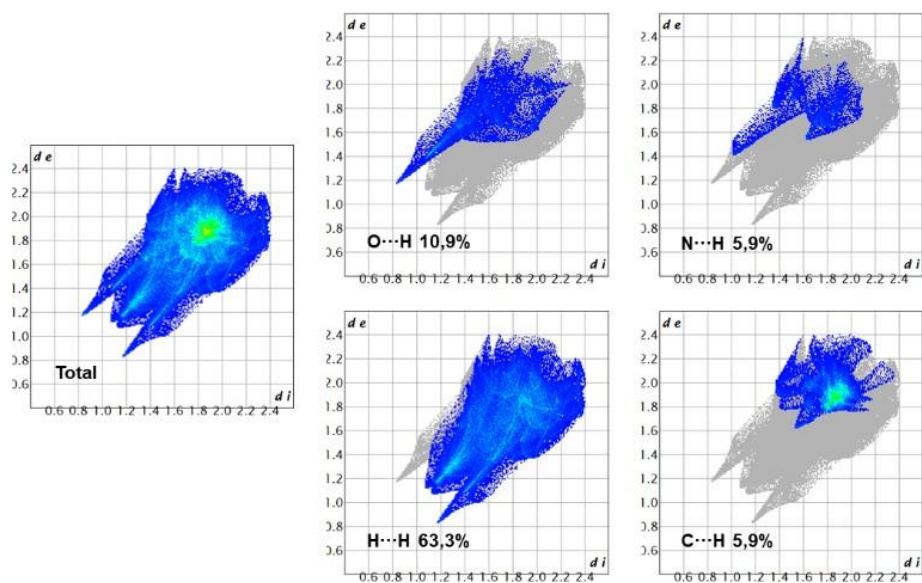
Figura 38. Gráficos de *fingerprint* gerados por meio da superfície de Hirshfeld para o ligante ISSC.



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Por fim, relativo ao ligante isatina-benzoilhidrazona, obtiveram-se os gráficos representando a porcentagem de contribuição de cada área, com valores semelhantes aos da ISSC, exceto pela maior intensidade da cor verde, refletindo a grande contribuição de interações não convencionais das ligações de hidrogênio $C\cdots H$, ainda que a área observada simbolize apenas 5,9% dos contatos. Nota-se na Figura 39 que a maior contribuição observada foi análoga à da ISSC, sendo 63,3% correspondente ao contato $H\cdots H$.

Figura 39. Gráficos de *fingerprint* gerados por meio da superfície de Hirshfeld para o ligante ISBZH.



Fonte: elaborado pela autora (2024).

6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste trabalho de Conclusão de Curso foram sintetizados os ligantes isatina-semicarbazona e isatina-benzoilhidrazona. Estes ligantes foram elucidados e caracterizados por técnicas espectroscópicas e computacionais. Entretanto, os objetivos relacionados aos complexos metálicos não foram atingidos mesmo após muitas reações de complexação.

A estrutura molecular dos ligantes ISSC e ISBZH foi determinada, primeiramente, utilizando espectroscopia vibracional no infravermelho, espectroscopia de massas e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . Esses métodos permitiram a identificação dos grupos funcionais e a observação da forma tautomérica *ceto* nas duas moléculas.

A espectroscopia no IV mostrou as ligações referentes à carbonila e à azometina, isto é, importantes sítios de coordenação foram detectados pelos espectros. Ao realizar as análises por espectrometria de massas e RMN ^1H e ^{13}C , foram confirmadas as estruturas propostas dos ligantes, além disso, as análises dos espectros de UV-vis se mostraram condizentes com as transições descritas na literatura.

Os dados cristalográficos obtidos por meio da DRX de monocristal contribuíram com a elucidação com mais detalhes das estruturas cristalinas da ISSC e da ISBZH. Obtiveram-se os comprimentos e ângulos de ligação, cujos valores descreveram as moléculas como planares e, mais uma vez, afirmaram a forma de tautômero *ceto*. Foram adquiridas informações sobre os sistemas cristalinos e o grupo espacial, os quais são monoclínicos e $P2_1/c$, respectivamente, para ambos ligantes. Os dados de difração de raios X forneceram informações adicionais aos estudos, incluindo as particularidades acerca dos planos e operações de simetria.

Utilizando cálculos computacionais foram geradas as superfícies de Hirshfeld e os gráficos de *fingerprint*. Por meio destas análises foi possível identificar as interações intermoleculares não convencionais e as contribuições dos contatos principais dos átomos que, nos dois casos, foi maior para o átomo de hidrogênio.

Sendo assim, as perspectivas futuras para a continuidade do trabalho são:

- Completar as análises dos ligantes por meio da análise elementar;
- Otimizar e estudar novas metodologias para as reações de complexação com sais de metais de transição;
- Realizar simulações com auxílio da Química Computacional, para verificar a viabilidade das condições reacionais;

- Com os complexos metálicos sintetizados, elucidar as estruturas e avaliar a atividade biológica dos compostos, como objetivo de verificar as suas propriedades farmacológicas.

REFERÊNCIAS

- AKINCHAN, N. T., et al. Magnetic measurements and spectral studies on copper(II) complexes of semicarbazones derived from isatin, benzoin and 2-hydroxy-naphthaldehyde. **Transit. Met. Chem.** v. 19, p. 135-140, mar. 1994.
- AKINCHAN, N. T. Synthesis and spectral properties of chromium(II) complex of semicarbazone derived from isatin. **Int. J. Pure Appl. Sci.**, v. 10, n. 2, p. 321-325, mar. 2004.
- ALHARTHY, R. D. et al. Synthesis and biological evaluation of novel isatin-hydrazide conjugates as potential antidiabetic agents. **J. Mol. Struct.**, v. 1288, set. 2023.
- ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J. Metal-based drugs that break the rules. **J. Soc. Chem., Dalton Trans.**, v. 45, n. 3201, jan. 2016.
- ALMEIDA, C. M. et al. Crystal Design, Antitumor Activity and Molecular Docking of Novel Palladium(II) and Gold(III) Complexes with a Thiosemicarbazone Ligand. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 24, n. 14, jul. 2023.
- APRAJITA; CHOUDHARY, M. New Schiff base copper(II) and nickel(II) complexes for biomedical applications with reference to SARS-CoV-2 and HIV virus. **Ind. J. Chem. (IJC)**, v. 61, n. 12, p. 1241–1256, mar. 2022.
- BAGCHI, A., et al. A review on transition metal complex - modern weapon in medicine. **Int. J. Recent Adv. Pharm. Res.**, v. 5, n. 3, p. 171–180, jul. 2015.
- BALACHANDRAN, C. et al. Nickel(II) bis(isatin thiosemicarbazone) complexes induced apoptosis through mitochondrial signaling pathway and G0/G1 cell cycle arrest in IM-9 cells. **J. Inorg. Biochem.**, v. 182, p. 208–221, maio 2018.
- BERALDO, H., et al. The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarbazones and their metal complexes. **Mini Rev. Med. Chem.**, v. 4, p. 31-39, jan. 2004.
- BOULECHFAR, C. et al. Synthesis, electrochemical, and quantum chemical studies of some metal complexes: Mn(II), Co(II), and Zn(II) with 2-furaldehyde semicarbazone. **J. Mol. Struct.**, v. 1271, jan. 2023a.
- BOULECHFAR, C. et al. Schiff bases and their metal Complexes: A review on the history, synthesis, and applications. **Inorg. Chem. Commun.**, v. 150, abr. 2023b.
- CHANDRA, S.; KUMAR, Y. Manganese (II) complexes of some nitrogen-oxygen and nitrogen-sulphur donor ligands. **Chem. Sci.**, v. 92, n. 3, p. 249-255, jun. 1983.
- CHEKE, R. S., et al. Therapeutic Outcomes of Isatin and Its Derivatives against Multiple Diseases: Recent Developments in Drug Discovery. **Pharmaceuticals.** v. 15, n. 3, p. 252, fev. 2022.

- DUARTE, E. DE A. et al. Crystal design, spectroscopic analyses and antibacterial study of new carbazate ligands and their Cu(II) complexes. **Inorg. Chim. Acta**, v. 549, n. 121421, maio 2023.
- DOLOMANOV, O.V., et al. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. **J. Appl. Cryst.**, n. 42, p. 339-341, abr. 2009.
- FONSECA, A. D. S., et al. Síntese e caracterização estrutural do ligante isatina-3-(N 4-benziltiossemicarbazona) e do seu complexo de mercúrio(II). **Quim. Nova**, v.33, n. 7, p. 1453-1456, jul. 2010.
- GUO, H. Isatin derivatives and their anti-bacterial activities. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 16, p 678-688, fev. 2019.
- HAHN, T. **International table for crystallography**. 5^a ed., vol. A, Alemanha: Wiley, 2005.
- ILIĆ, S. B. et al. The impact of Schiff bases on antibiotic production by *Streptomyces hygroscopicus*. **Med. Chem. Res.**, v. 19, n. 7, p. 690–697, set. 2010.
- KUMAR, A. et al. Isatin-semicarbazone linked acetamide 1,2,3-triazole hybrids: Synthesis, antimicrobial evaluation and docking simulations. **J. Mol. Struct.**, v. 1287, n. 5, set. 2023.
- MACRAE, C. F., et al, Mercury 4.0: from visualization to analysis, design and prediction **J. Appl. Cryst.**, n. 53, p. 226-235, fev. 2020.
- MANCHALA, L. et al. Synthesis and biological evaluation of new bis isatin derivatives for CNS activity. **Mater. Today: Proc.**, v. 64, p. 903–908, jan. 2022.
- MIR, I. A et al. A review of semicarbazone-derived metal complexes for application in biomedicine and related fields. **J. Mol. Struct.** Elsevier B.V. v. 1295, n. 136216, jul. 2023.
- MORE, M. S. et al. Metal complexes driven from Schiff bases and semicarbazones for biomedical and allied applications: a review. **Mater. Today Chem.**, v. 14, dez. 2019.
- NATH, P. et al. Isatin: A Scaffold with Immense Biodiversity. **Mini Ver. Med. Chem.**, v. 21, n. 9, p. 1096–1112, nov. 2020.
- ORVIG, C.; ABRAMS, M. J. Medicinal inorganic chemistry: Introduction. **Chem. Rev.**, v. 99, n. 9, p. 2202–2203, set. 1999.
- PAVIA, D. L. et al. **Introdução à Espectroscopia**. 5^a ed. Bellingham Washington: Cengage, 2015.
- RACZUK, E. et al. Different Schiff Bases—Structure, Importance and Classification. **Molecules**, v. 27, n. 787, fev. 2022.
- SARIOĞLU, A. O. et al. Homoleptic metal complexes derived from hydrazones as ligand; synthesis, cytotoxic activity, photoluminescence properties and ADMET studies. **J. Mol. Struct.**, v. 1303, maio 2024.

SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta. Crystallogr. C. Struct. Chem.** n. 71, Pt. 1, p. 3-8, jan. 2015.

SPACKMAN, P. R., et al. *CrystalExplorer*: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals. **J. Appl. Cryst.** v. 54, n. 3, p. 1006–1011, jun. 2021.

SODHI, R. K. Metal Complexes in Medicine: An Overview and Update from Drug Design Perspective. **Cancer Ther. Oncol. Int. J.**, v. 14, n. 2, jun. 2019.