



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA TECNOLÓGICA BACHARELADO

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO LIGANTE CARBAZATO
DERIVADO DA ISATINA E SEUS COMPLEXOS METÁLICOS DE Co(II) E Ni(II)**

GUILHERME MARQUES DE LIMA

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

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2º/2024



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA TECNOLÓGICA BACHARELADO

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO LIGANTE CARBAZATO
DERIVADO DA ISATINA E SEUS COMPLEXOS METÁLICOS
DE Co(II) E Ni(II)**

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

GUILHERME MARQUES DE LIMA

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

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2º/2024

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Dilva, minha eterna fonte de amor, sabedoria e compreensão, sou imensamente grato. Sua dedicação, paciência e carinho moldaram quem eu sou hoje. Você sempre acreditou em mim, mesmo nos momentos de incerteza, e por isso, minha gratidão é infinita. Ao meu pai, Jean, meu exemplo de trabalho árduo, perseverança e ética, minha eterna admiração. Seus conselhos, suas lições de vida e seu apoio constante foram fundamentais para minha trajetória. Agradeço por me ensinar a importância da disciplina e da responsabilidade, e por sempre me encorajar a buscar meus sonhos. Ao meu irmão, Victor, pela constante amizade, apoio e incentivo ao longo de toda a minha jornada. Sou grato por tudo o que você fez por mim, seja nas pequenas ou grandes coisas. Aos três, minha eterna gratidão por tudo o que fizeram e continuam fazendo por mim.

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

À Aline Lima de Oliveira e a Maria Clara Hortencio Clemente por terem aceitado a participar da banca e terem feito grandes contribuições.

Aos amigos que fiz durante o curso, em especial a Ingrid e a Camila que me acompanharam nessa jornada. Aos amigos que fiz do LASIC que me ajudaram e ensinaram muito. Principalmente ao Daniel e Gabriel que me receberam e auxiliaram logo que entrei para o laboratório.

À Larissa, sua compreensão, carinho e incentivo têm sido fundamentais para que eu conseguisse chegar até aqui. Você esteve ao meu lado, me ajudando a superar obstáculos e celebrando comigo cada pequena conquista. Sou imensamente grato por sua presença em minha vida, e por tudo o que você representa para mim.

Aos meus amigos do colégio, pela amizade verdadeira e por estarem sempre ao meu lado nos momentos bons e difíceis. Em especial ao Rafael, obrigado pelas conversas, pelo apoio constante e por sempre me ajudar a enxergar as coisas de uma forma diferente.

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

RESUMO

Este trabalho descreve a síntese e caracterização de um novo ligante carbazato derivado da isatina, denominado isatinaetilcarbazato (HL) e seus dois complexos metálicos de Co(II) e Ni(II), [Co(L)₂] e [Ni(L)₂]. A estrutura cristalina do ligante foi determinada por difração de raios X de monocristal, permitindo a análise detalhada da sua estrutura e da superfície de Hirshfeld, sendo possível identificar os contatos moleculares e as principais interações existentes no retículo cristalino. A espectrometria de massas dos compostos confirmou a presença dos íons moleculares e fragmentações características, além de indicar a desprotonação do ligante quando coordenado aos centros metálicos. O ligante coordena-se de maneira tridentada aos centros metálicos por meio do sistema quelante *ONO*, gerando a formação de complexos com geometria octaédrica. A ressonância magnética nuclear confirmou a estrutura do ligante obtida pela análise de difração de raios X. A espectroscopia vibracional no infravermelho demonstrou que, ao se coordenar, o ligante passa de seu tautômero cetônico para o enólico. Por fim, a espectroscopia de absorção no ultravioleta-visível revelou transições $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ e transições d-d nos complexos, reforçando a coordenação dos centros metálicos com o ligante.

Palavras-chave: carbazatos, isatina, difração de raios X, superfície de Hirshfeld, espectrometria de massas.

ABSTRACT

This work describes the synthesis and characterization of a new carbazate ligand derived from isatin, named isatinaethylcarbazate (HL), and its two metal complexes with Co(II) and Ni(II), [Co(L)₂] and [Ni(L)₂]. The crystal structure of the ligand was determined by single-crystal X-ray diffraction, allowing for a detailed analysis of its structure and Hirshfeld surface, making it possible to identify molecular contacts and the main interactions present in the crystal lattice. The mass spectrometry of the compounds confirmed the presence of molecular ions and characteristic fragmentations, as well as indicating the deprotonation of the ligand when coordinated to the metal centers. The ligand coordinates in a tridentate manner to the metal centers through the ONO chelating system, leading to the formation of complexes with octahedral geometry. Nuclear magnetic resonance confirmed the ligand's structure obtained from X-ray diffraction analysis. Infrared vibrational spectroscopy demonstrated that upon coordination, the ligand changes from its keto tautomer to the enolic form. Finally, ultraviolet-visible absorption spectroscopy revealed $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$, and d-d transitions in the complexes, reinforcing the coordination of the metal centers with the ligand.

Keywords: Carbazates; Isatin; X-ray diffraction; Hirshfeld surface, mass spectrometry.

SUMÁRIO

RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE TABELAS.....	10
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES.....	11
1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
3. OBJETIVO.....	27
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
4.1 MATERIAIS.....	30
4.1.1 Reagentes e solventes.....	30
4.2 SÍNTESE DO LIGANTE E SEUS COMPLEXOS.....	30
4.2.1 Síntese do ligante.....	30
4.2.2 Síntese dos complexos.....	31
4.3 CARACTERIZAÇÃO.....	32
4.3.1 Difração de Raios X de Monocristal.....	32
4.3.2 Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (FT-IV).....	32
4.3.3 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹ H).....	32
4.3.4 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HPLC-MS/MS).....	32
4.3.5 Ponto de Fusão.....	33
4.3.6 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta-Visível (UV-VIS).....	33
4.3.7 Análise da Superfície de Hirshfeld (HS).....	33
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	35
5.1 Caracterização Química e Estrutural do Ligante.....	36
5.2 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho.....	38
5.3 Ressonância Magnética Nuclear ¹ H.....	41
5.4 Espectrometria de Massas De Alta Resolução (HPLC-MS/MS).....	42

5.5 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta-Visível (UV-VIS).....	45
5.6 Análise da Superfície de Hirshfeld (HS).....	48
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	51
7. REFERÊNCIAS.....	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1	Representação da heme da hemoglobina e da anidrase, respectivamente.....	13
Figura 1.2	Representação da cisplatina e da carboplatina, respectivamente...	14
Figura 1.3	Representação da estrutura geral de uma base de Schiff. Sendo R_1, R_2 e $R_3 = H$, grupos alquila ou arila.....	14
Figura 1.4	Representação da estrutura geral dos carbazatos, sendo os grupos $R = H$, alquilas ou arilas.....	15
Figura 1.5	Representação estrutural da isatina. A numeração se refere ao local onde podem ocorrer substituições.....	15
Figura 2.1	Representação da síntese dos ligantes de carbazato HL^1 e HL^2 e dos complexos de cobre(II).....	18
Figura 2.2	Representação das estruturas moleculares de HL^1 e HL^2 , respectivamente.....	19
Figura 2.3	Representação dos mapas de interações completos para HL^1 e HL^2 , respectivamente.....	19
Figura 2.4	Representação do complexo $[Cu(L^1)(CH_3OH)]_2$	20
Figura 2.5	Representação do complexo $[Cu(L^2)]_n$	20
Figura 2.6	Representação da síntese dos ligantes de carbazato H_2L^1 e H_2L^2 e dos complexos de platina(II).....	21
Figura 2.7	Representação dos MNPs e seus complexos com Pt(II).....	22
Figura 2.8	Representação da estrutura molecular dos complexos 1 e 2.....	23
Figura 2.9	Representação da estrutura molecular do complexo 3.....	23
Figura 2.10	Representação da síntese dos complexos de níquel(II) com ligantes ditiocarbazato.....	24
Figura 2.11	Representação da superfície de Hirshfeld dos complexos de Ni(II).....	25
Figura 2.12	Atividades citotóxicas dos ligantes H_2L^1 e H_2L^2 e seus complexos em 24 h, 48 h, 72 h. Os resultados são apresentados como a concentração de inibição que causou uma diminuição de 50% no crescimento celular (IC_{50}) contra células.....	26
Figura 4.1	Representação da reação de síntese do ligante HL.....	30

Figura 4.2	Representação do equilíbrio ceto-enólico do ligante HL	31
Figura 4.3	Representação da síntese dos complexos obtidos.....	31
Figura 5.1	Projeção da célula unitária de HL no plano cristalográfico <i>ac</i> e diagrama espacial para o grupo 61 da <i>International Table of Chystalograpy</i>	36
Figura 5.2	Representação ORTEP do ligante HL com elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade e 30%.....	37
Figura 5.3	Espectro de infravermelho do ligante HL.....	39
Figura 5.4	Espectro de infravermelho do complexo [Co(L) ₂].....	39
Figura 5.5	Espectro de infravermelho do complexo [Ni(L) ₂].....	40
Figura 5.6	Espectro de RMN ¹ H para o ligante.....	41
Figura 5.7	Distribuição isotópica do ligante HL.....	42
Figura 5.8	Distribuição isotópica do complexo [Co(L) ₂].....	43
Figura 5.9	Distribuição isotópica do complexo [Ni(L) ₂].....	43
Figura 5.10	Espectro de massas do ligante HL.....	44
Figura 5.11	Espectro de massas do complexo [Co(L) ₂].....	44
Figura 5.12	Espectro de massas do complexo [Ni(L) ₂].....	45
Figura 5.13	Espectro do UV-VIS para os compostos em MeOH.....	46
Figura 5.14	Espectro do UV-VIS para os compostos em DMF.....	46
Figura 5.15	Espectro do UV-VIS para os complexos, soluções em DMF mais concentradas.....	48
Figura 5.16	Representação da superfície de Hirshfeld para o ligante HL.....	49
Figura 5.17	Representação dos contatos existentes no retículo cristalino de HL.....	49
Figura 5.18	Gráficos de <i>fingerprint</i> gerados a partir da superfície de Hirshfeld para o ligante HL.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1	Dados cristalográficos obtidos após o refinamento para o ligante HL.....	37
Tabela 5.2	Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para o ligante HL. Os desvios encontram-se entre parênteses.....	38
Tabela 5.3	Principais frequências (cm ⁻¹) obtidas nos espectros de infravermelho do ligante e seus complexos.....	38
Tabela 5.4	Dados referentes aos RMN ¹ H.....	41
Tabela 5.5	Principais comprimentos de onda do UV-VIS.....	47

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

MeOH	Metanol
DMSO	Dimetilsulfoxido
EtOH	Etanol
FT-IR	Infravermelho por Transformada de Fourier
UV-Vis	Ultravioleta-visível
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
m/z	Razão massa carga
δ	Deslocamento Químico
ν	Estiramento ligao
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermall Ellipsoid Plot Program</i>
DMF	Dimetiformamida
HL	Isatinaetilcarbazato
HS	Superfície de Hirshfeld
d_{norm}	Distância normalizada de contato, definida em razão de d_i , d_e e raio de van der Waals
d_i	Distância de um ponto na superfície de Hirshfeld até o átomo mais próximo dentro da superfície
d_e	Distância de um ponto na superfície de Hirshfeld até o átomo mais próximo fora da superfície
TMS	Tetrametilsilano

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Existem indícios que a vida surgiu a bilhões de anos a partir de interações, energéticas e materiais, entre a hidrosfera a litosfera e a atmosfera e dos elementos presentes em cada uma. Dessa forma, a vida pode ser vista como uma expressão que surgiu do aproveitamento de elementos químicos e de recursos existentes dentro de um ambiente. Nesse meio alguns elementos, como o carbono, o hidrogênio e o nitrogênio, juntos do oxigênio e do fósforo, acabaram se combinando para dar origem aos compostos orgânicos dominantes nos sistemas biológicos. Contudo, elementos como sódio, magnésio, potássio e outros atuam nesses sistemas como componentes iônicos que trabalham na sustentação do organismo. Ainda, existe um grupo formado por metais de transição como ferro, cobre, cobalto, níquel zinco e outros que estão presentes em teores mais baixos, mas são indispensáveis à vida, atuando por meio de atividades enzimáticas e proteicas.

A Química Bioinorgânica é a área da química que estuda como compostos inorgânicos, por meio de complexos, interagem com sistemas biológicos. Os complexos, são formados por um centro metálico, que atua como um ácido de Lewis por possuir subníveis disponíveis, que interagem com compostos denominados ligantes que possuem pares de elétrons livres, atuando como bases de Lewis. Dois exemplos de complexos metálicos presentes no corpo humano são o grupo heme da hemoglobina, responsável pelo transporte de oxigênio no organismo, que possui como centro metálico o ferro, e a anidrase carbônica responsável pela hidratação do gás carbônico proveniente da respiração, esse grupo possui como centro metálico o zinco, conforme representados na Figura 1.1. (TOMA, 2015)

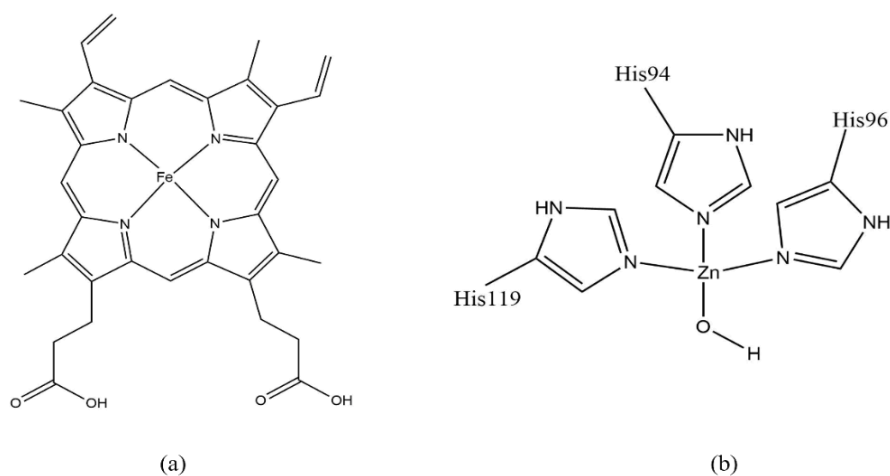


Figura 1.1. Representação da heme da hemoglobina e da anidrase, respectivamente.

Adaptado da referência (TOMA, 2015)

Além de serem extremamente importantes para as funções de um organismo vivo, os metais se mostram importantes como medicamentos, desde os tempos antigos, como por exemplo a prata que é utilizada no tratamento de feridas de acordo com o médico grego Hipócrates. A cerca de 50 anos a cisplatina começou a ser alvo de estudos sobre sua atividade antitumoral sendo avaliada como um medicamento poderoso contra diversos tipos de câncer. A cisplatina tem como modo de ação a interferência no reparo do DNA causando a apoptose da célula cancerígena. No entanto, existem limites para o uso da cisplatina e de seus derivados, como a carboplatina (Figura 1.2), devido seus efeitos colaterais. Assim, a descoberta da eficácia da cisplatina intensificou a busca por medicamentos à base de metais. (MEDICI *et al.*, 2015) (DASARI; BERNARD TCHOUNWOU, 2014)

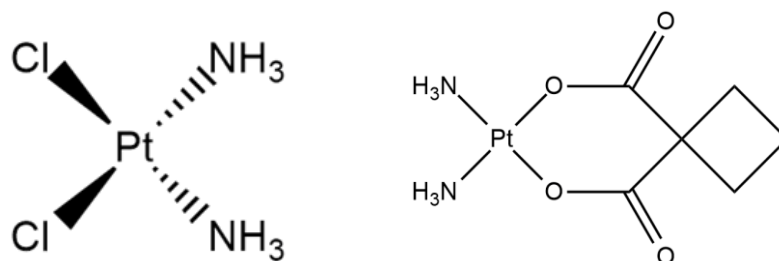


Figura 1.2. Representação da cisplatina e da carboplatina, respectivamente.

Nesse sentido, as bases de Schiff, denominadas assim por causa de seu criador Hugo Schiff, são compostos importantes devido a sua versatilidade. Bases de Schiff (Figura 1.3) são compostos formados por uma reação de condensação entre uma amina primária com um aldeído ou uma cetona. Esses compostos orgânicos são amplamente utilizados como pigmentos, corantes, catalisadores, como estabilizadores de polímeros e intermediários em sínteses orgânicas. Esses compostos também demonstraram atividades biológicas como antifúngicas, antibacterianas, antimaláricas antiproliferativas, anti-inflamatória, antivirais e antipiréticas, sendo o grupo imina o principal causador dos efeitos biológicos. (DA SILVA *et al.*, 2011)

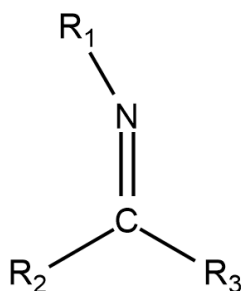


Figura 1.3. Representação da estrutura geral de uma base de Schiff. Sendo R₁, R₂ e R₃ = H, grupos alquila ou arila.

As bases de Schiff tem sido muito estudadas por causa de sua simplificada síntese, estabilidade, disponibilidade e principalmente por suas propriedades eletrônicas. Sua propriedades as tornam ligantes de excelência quando coordenadas com íons metálicos e trazem notoriedade a química de coordenação e a síntese de complexos metálicos. (MORE *et al.*, 2019)

Um conjunto emergente de bases de Schiff são os carbazatos (Figura 1.4). São compostos pouco estudados e relatados na literatura, até o momento, atuando como ligantes. Esses compostos possuem em sua composição átomos de nitrogênio e oxigênio com pares de elétrons livre capazes de interagir com variados centros metálicos. Complexos formados com carbazatos tendem a serem estáveis devido aos diferentes substituintes que também possibilitam a formação de diferentes geometrias. De acordo com estudos realizados, as bases de Schiff derivadas de carbazatos podem apresentar atividade biológica citotóxica quando coordenada com metais de transição. (MILENKOVIĆ *et al.*, 2013)

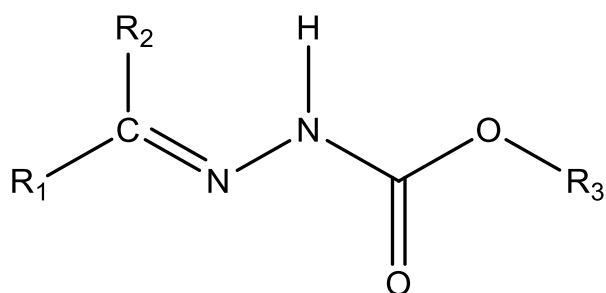


Figura 1.4. Representação da estrutura geral dos carbazatos, sendo os grupos R = H, alquilas ou arilas.

A isatina (Figura 1.5) é um composto que possui diversas propriedades farmacológicas como atividade anticancerígena, antituberculosa, anti-HIV, antimalárica e antibacteriana. Sua estrutura permite a formação de diversos composto substituindo principalmente as posições N-1, C-3 e C-5. Muitos compostos a base de isatina já foram utilizados em ensaios clínicos para o tratamento de diversas doenças. (GUO, 2019)

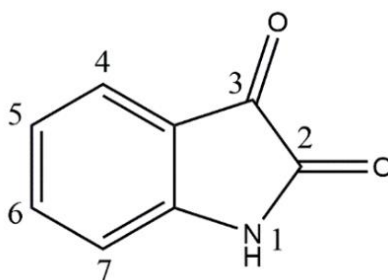


Figura 1.5 Representação estrutural da isatina. A numeração se refere ao local onde podem ocorrer substituições.

Diante disso, há um crescente interesse no estudo de complexos metálicos visando potencializar os seus efeitos biológicos em relação aos seus ligantes livres. Metais de transição como o níquel tem sido alvo desses estudos por causa de sua química de coordenação que possibilita a obtenção de complexos com diferentes geometrias e aplicabilidades. Complexos com este metal podem ser considerados a base de modelos de sitio ativo em sistemas biológicos, podendo agir de forma anticancerígena, antimicrobiana, anti-flamatória e analgésica.(LIMA *et al.*, 2021)

Outro metal que vem sendo foco de estudos com bases de Schiff é o cobalto. Em geral as bases de Schiff se coordenam com o metal por meio de átomos de nitrogênio e oxigênio devido a sua estabilidade, essa coordenação acaba gerando diversas propriedades químicas, físicas e biológicas que chamam a atenção de pesquisadores. A capacidade desses complexos de interagir com o DNA e proteínas atrai a busca por novos agentes quimioterápicos.(NITHYA *et al.*, 2016)

Portanto, de acordo com os dados apresentados e estudados, o presente trabalho de conclusão de curso tem por objetivo principal a síntese e a caracterização de um novo ligante carbazato derivado da isatina e seus complexos metálicos de cobalto e níquel.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Em 2023, Duarte e colaboradores, realizaram o estudo de dois complexos de cobre (II), $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{CH}_3\text{OH})]_2$ e $[\text{Cu}(\text{L}^2)]_n$, sintetizados a partir de dois ligantes carbazatos distintos, o 2-hidroxiacetofenona-metilcarbazato (HL^1) e 2-hidroxiacetofenona-benzilcarbazato (HL^2), representados no esquema reacional da Figura 2.1. As estruturas sintetizadas foram submetidas a análises espectroscópicas, físico-químicas, biológicas e difração de raios X de monocristal. (DUARTE *et al.*, 2023)

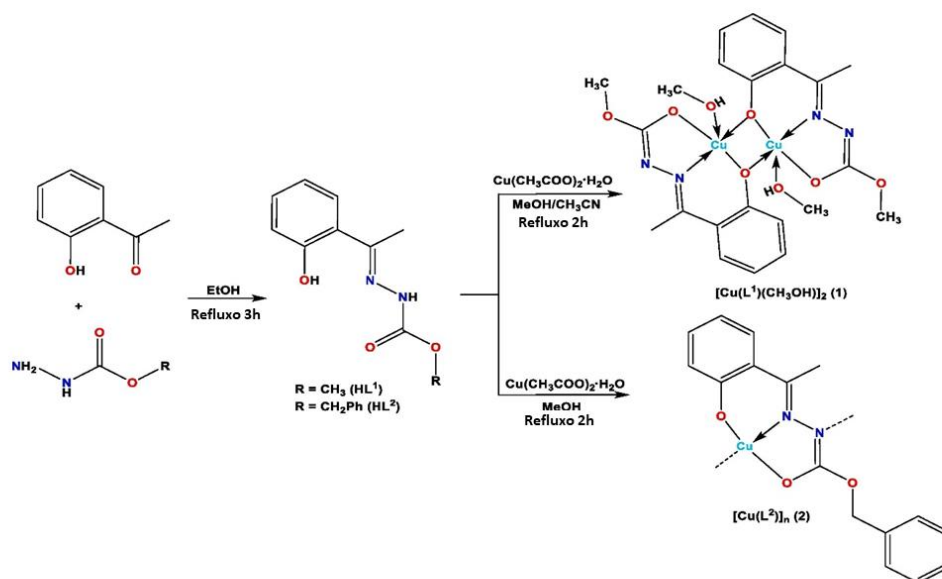


Figura 2.1. Representação da síntese dos ligantes de carbazato HL^1 e HL^2 e dos complexos de cobre(II). Adaptado da referência (DUARTE *et al.*, 2023).

Os ligantes estudados foram elucidados pela análise de difração de raios X de monocristal (Figura 2.2). Esses carbazatos tendem a se coordenarem de forma tridentada pelo sistema doador ONO e podem exibir tautomerismo ceto-enólico na ligação dupla do grupo $-\text{HN}-\text{CO}$. Ligações de hidrogênio intramoleculares em $\text{O1}-\text{H1}\cdots\text{N1}$, em ambos os ligantes HL^1 e HL^2 , foram observadas. Uma das análises feitas pelos autores foi o *Full Interaction Maps*, a partir dela os autores buscaram avaliar quais são as possíveis interações que estes compostos podem apresentar em sistemas biológicos. As regiões vermelhas intensas indicam grupos aceptores de ligações de hidrogênio, próximo do grupo NH , enquanto as regiões azuis intensas indicam grupos doadores de ligação de hidrogênio, observadas próximo dos grupos OH fenólico (Figura 2.3). (DUARTE *et al.*, 2023)

posição do poliedro de coordenação é ocupada por um átomo de nitrogênio da molécula vizinha (Figura 2.5).

Os dois complexos e os dois ligantes foram testados contra as cepas *A. naeslundii*, *P. anaerobius*, *V. parvula*, *P. gingivalis* e *F. nucleatum*. Ambos os complexos apresentaram resultados satisfatórios em relação a sua atividade antimicrobiana, sendo que o polímero de coordenação $[Cu(L^2)]_n$ apresentou melhores resultados que o dímero, porém ambos os complexos apresentaram maior atividade citotóxica quando comparados aos seus respectivos ligantes livres. (DUARTE *et al.*, 2023)

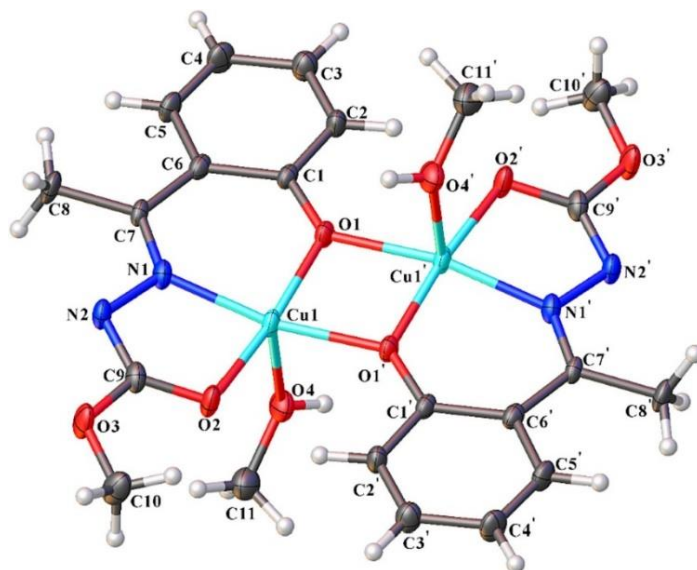


Figura 2.4. Representação do complexo $[Cu(L^1)(CH_3OH)]_2$. Adaptado da referência (DUARTE *et al.*, 2023).

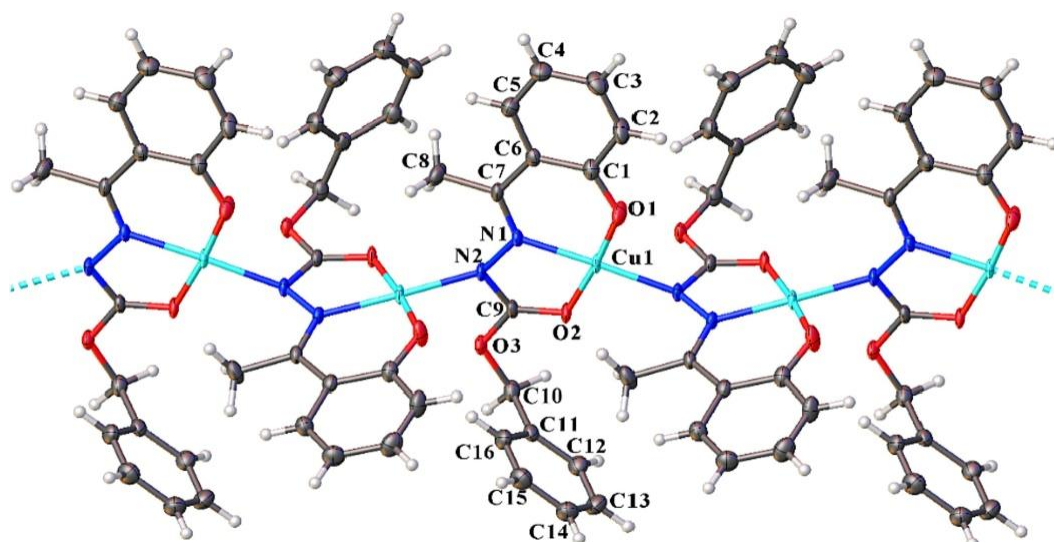


Figura 2.5. Representação do complexo $[Cu(L^2)]_n$. Adaptado da referência (DUARTE *et al.*, 2023)

Em 2023, Abo El-Ata e colaboradores, realizaram o estudo de dois complexos de platina(II), $[Pt(HL^1)(H_2O)]Cl$ (1) e $[Pt(HL^2)(H_2O)_2]Cl$ (2), sintetizados a partir de dois ligantes distintos contendo isatina, (Z)-2-(2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazina-1-

carbotoioamida (H_2L^1) e (Z)-N-etil-2-(2-oxoindolin-3-ilideno)-hidrazina-1-carbotoioamida (H_2L^2), (Figura 2.6). Os compostos foram caracterizados por meio da análise elementar, espectroscopia de massas, análise térmica, FT-IR, difração de raios X em pó, RMN, espectroscopia UV-visível e análise biológica. (ABO EL-ATA *et al.*, 2024)

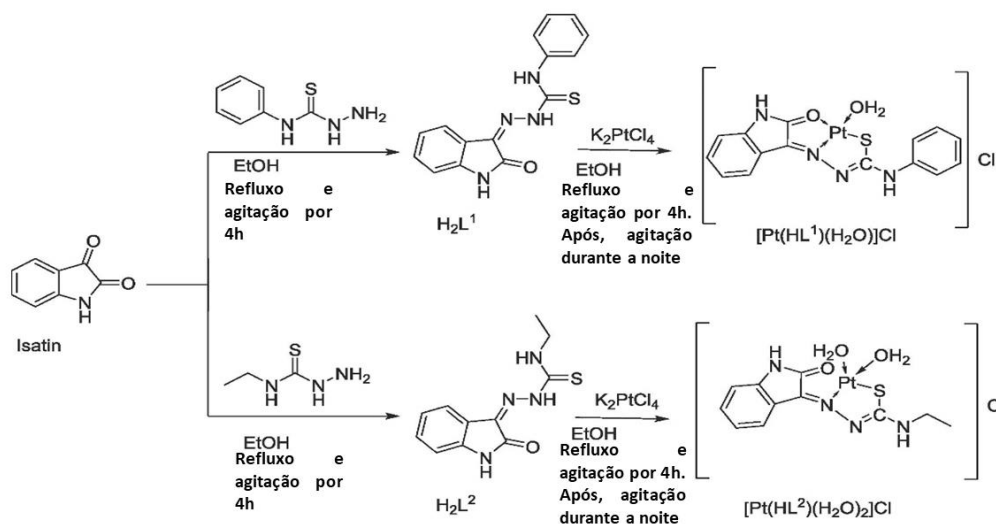


Figura 2.6. Representação da síntese dos ligantes H_2L^1 , H_2L^2 e dos complexos de platina(II). Adaptado da referência (ABO EL-ATA *et al.*, 2024).

Com a intenção de aprimorar o estudo sobre a atividade biológica dos complexos, eles foram imobilizados em nanopartículas magnéticas (MNPs). A imobilização consistia, na troca de uma molécula de água, coordenada com o centro metálico, por um novo ligante a base de magnetita com o 3-aminopropil)trietoxissilano e etil 2-((4-nitrofenil)amino)-2-oxoacetato. Essa troca produziu os complexos $Pt(L1)/MNPs$ e $Pt(L2)/MNPs$. (Figura 2.7) (ABO EL-ATA *et al.*, 2024)

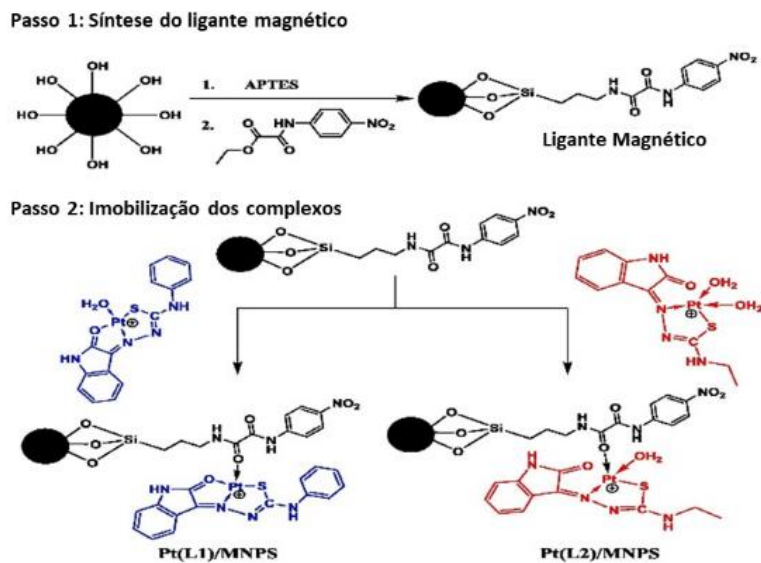


Figura 2.7. Representação dos MNPs e seus complexos com Pt(II). Adaptado da referência (ABO EL-ATA *et al.*, 2024).

Por meio da caracterização de RMN foi possível sugerir que os ligantes existem na forma enólica, contudo após a complexação com os átomos de platina eles se apresentaram na forma cetônica. Na caracterização por FT-IR, o ligante H_2L^1 atua de forma tridentada coordenando-se ao centro metálico por meio do átomo de oxigênio da carbonila da isatina, pelo nitrogênio azo e pelo enxofre do tiol no complexo 1. No complexo 2 o ligante H_2L^2 atua de forma bidentada, coordenando-se por meio do átomo de nitrogênio azo e do enxofre do tiol, nesse último complexo a carbonila da isatina não se coordena com o átomo de platina. Na mesma caracterização, após a imobilização com nanopartículas magnéticas, foi possível confirmar a ligação dos complexos de platina com a superfície magnética. Por meio do momento magnético, foi possível estabelecer um comportamento diamagnético no complexo de Pt(II) e por meio dos dados espectrais eletrônicos foi possível inferir que os complexos adotam uma geometria quadrada. (ABO EL-ATA *et al.*, 2024)

As análises antimicrobianas ocorreram com as cepas bacterianas Gram-positivas *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus* e com as cepas Gram-negativas *Escherichia coli* e *Salmonella typhi*. De acordo com a avaliação, os complexos obtiveram melhores resultados que os ligantes, sendo que o ligante H_2L^1 não apresentou eficácia contra nenhuma cepa, porém seu complexo demonstrou atividade contra *Staphylococcus aureus*. Em contraponto, o ligante H_2L^2 apresentou atividade contra *Escherichia coli* e seu complexo contra *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus*. Já os complexos ligados aos MNPs mostraram um aumento nas atividades microbianas. O

resultado anterior se repetiu para os ensaios citológicos e para atividade antioxidante, onde os complexos foram mais eficazes que os ligantes, com os complexos imobilizados representando a melhor eficácia. Em contraste, o estudo de clivagem de DNA, apontou que o complexo $[\text{Pt}(\text{HL}^2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}$, seguido do ligante H_2L^1 , apresentaram melhor eficácia sendo diretamente influenciada pela concentração. (ABO EL-ATA *et al.*, 2024)

Em 2024, Gatto e colaboradores, realizaram uma estudo sobre a atividade anticâncer de complexos níquel(II), $[\text{Ni}(\text{L}^1)\text{PPh}_3]$ (1), $[\text{Ni}(\text{L}^2)\text{PPh}_3]$ (2) e $[\text{Ni}(\text{L}^2)\text{Py}]$ (3) (Figuras 2.8 e 2.9). Os ligantes ditiocarbazato utilizados foram o S-alil-2-(2-hidroxifenil-etilideno)ditiocarbazato (H_2L^1) e S-benzil-2-(2-hidroxifenil-etilideno)ditiocarbazato H_2L^2 , além dos coligantes trifenilfosfina e piridina, conforme esquema reacional representado na Figura 2.10. Os compostos sintetizados foram submetidos a análise de difração de raios X de monocristal, FT-IR, UV-Vis, RMN e atividade anticâncer. (GATTO *et al.*, 2024)

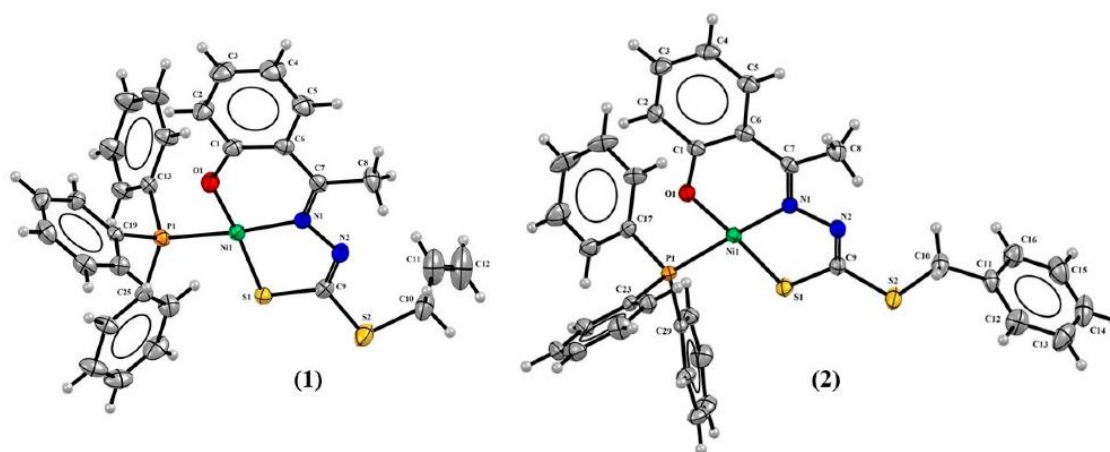


Figura 2.8. Representação da estrutura molecular dos complexos 1 e 2. Adaptado da referência (GATTO *et al.*, 2024).

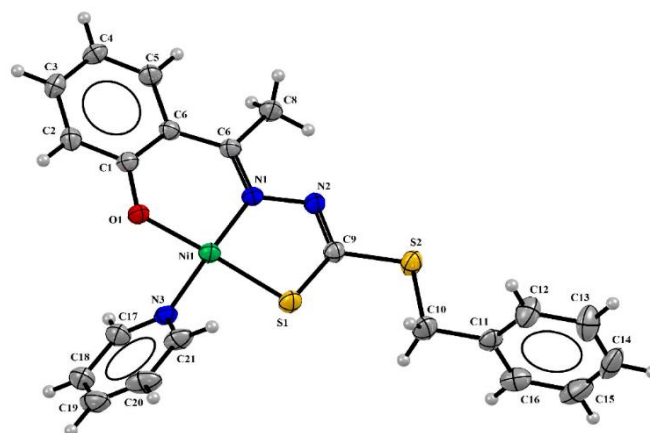


Figura 2.9. Representação da estrutura molecular do complexo 3. Adaptado da referência (GATTO *et al.*, 2024).

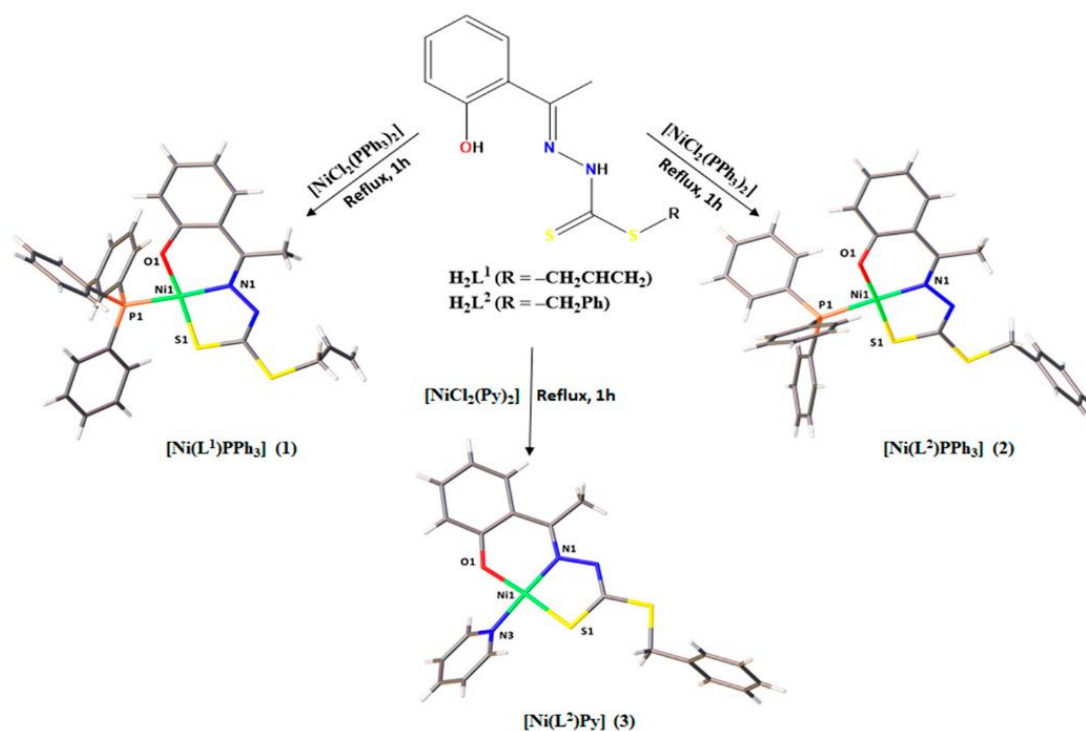


Figura 2.10. Representação da síntese dos complexos de níquel (II) com ligantes ditiocarbazato.

Adaptado da referência (GATTO *et al.*, 2024).

Por meio da análise de difração de raios X de monocristal, foi possível inferir que os complexos 1 e 2 possuem uma geometria quadrado planar, onde o ligante H_2L^1 se coordena com o centro metálico por meio do átomo de oxigênio fenólico, nitrogênio imínico e pelo enxofre, e uma molécula de trifenilfosfina completa a esfera de coordenação do Ni(II) (Figura 2.8). O complexo 3 também apresentou uma geometria quadrado planar com um número de coordenação quatro, coordenando-se a uma molécula do ligante H_2L^2 desprotonado e pelo sistema doador de elétrons *ONS*, além de uma molécula do coligante piridina (Figura 2.9). Observou-se que os ligantes livres se encontram na forma tiona e quando complexados aos átomos de níquel(II) tomam a forma tiol. (GATTO *et al.*, 2024)

A partir dos dados cristalográficos foi possível a análise da superfície de Hirshfeld, permitindo a avaliação das interações intermoleculares. As regiões em vermelho indicam os contatos mais próximos e azul os contatos mais distantes (Figura 2.11). Também foram identificadas as interações de empilhamento $\pi \cdots \pi$, representadas como triângulos vermelhos e azuis. A análise ainda pode fornecer o gráfico de impressão digital demonstrando todos os contatos intermoleculares que estabilizam a rede cristalina dos compostos sintetizados. (GATTO *et al.*, 2024)

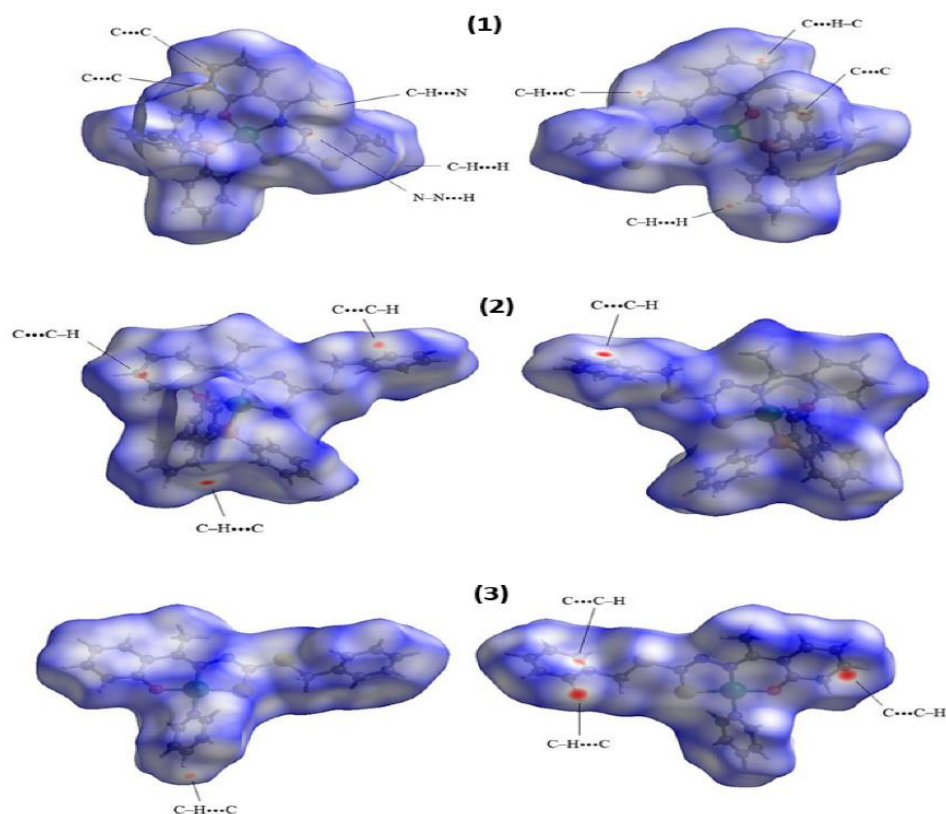


Figura 2.11. Representação da superfície de Hirshfeld dos complexos de Ni(II). Adaptado da referência (GATTO *et al.*, 2024).

Os espectros de FT-IR serviram para evidenciar as principais bandas dos compostos e comparando os espectros foi possível confirmar a desprotonação dos ligantes após a coordenação devido à ausência de estiramentos característicos de OH e NH. Os espectros de UV-Vis mostraram bandas que poderiam estar atribuídas às transições eletrônicas $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$, comparar os dois espectros mostrou uma diminuição na energia das bandas nos espectros dos complexos, confirmando novamente a complexação com o Ni(II). Os espectros de RMN elucidaram a síntese dos compostos e informaram a posição dos átomos de hidrogênio nas moléculas dos ligantes e complexos. As análises dos estudos anticâncer, revelaram que todos os compostos sintetizados apresentaram atividade na triagem *in vitro*, em especial contra células do câncer de mama. Dentre os compostos sintetizados, o complexo $[\text{Ni}(\text{L}^2)\text{PPh}_3]$ (2) foi o mais promissor e seletivo na atividade inibitória no período de 72 h (Figura 2.12). (GATTO *et al.*, 2024)

IC₅₀ (Concentração Inibitória 50%) ± SD para 24h					
Linha Celular	H₂L¹	H₂L²	(1)	(2)	(3)
MCF-10A	65.44 ± 0.034	86.10 ± 0.082	25.47 ± 0.031	30.24 ± 0.014	30.13 ± 0.018
MCF-7	88.85 ± 0.097	58.59 ± 0.018	12.82 ± 0.029	13.76 ± 0.025	14.37 ± 0.032
SI *	0.73	1.47	2.03	2.19	2.10
IC₅₀ (Concentração Inibitória 50%) ± SD para 28h					
MCF-10A	62.86 ± 0.013	57.46 ± 0.032	28.43 ± 0.021	31.05 ± 0.010	20.11 ± 0.022
MCF-7	87.73 ± 0.042	49.47 ± 0.012	22.71 ± 0.016	12.53 ± 0.015	18.34 ± 0.012
SI *	0.71	1.16	1.25	2.48	1.10
IC₅₀ (Concentração Inibitória 50%) ± SD para 72h					
MCF-10A	62.86 ± 0.025	57.46 ± 0.012	28.43 ± 0.011	31.05 ± 0.024	20.11 ± 0.012
MCF-7	28.49 ± 0.023	23.97 ± 0.015	18.07 ± 0.017	8.073 ± 0.011	14.38 ± 0.014
SI *	2.21	2.40	1.57	3.85	1.40

Figura 2.12. Atividades citotóxicas dos ligantes H₂L¹ e H₂L² e seus complexos em 24 h, 48 h e 72 h. Os resultados são apresentados como a concentração de inibição que causou uma diminuição de 50% no crescimento celular (IC₅₀) contra células. Fonte (GATTO *et al.*, 2024)

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

O presente Trabalho de Conclusão de Curso teve como objetivo principal a síntese e a caracterização de um novo ligante derivado da isatina e do etilcarbazato, assim como de seus complexos metálicos. Como também, a verificação estrutural dos compostos e sua caracterização por técnicas espectroscópicas.

Com a finalidade de atingir o objetivo principal foram elaborados os seguintes objetivos específicos:

- I. Sintetizar um novo ligante do tipo carbazato derivado da isatina;
- II. Sintetizar complexos metálicos de Co(II) e Ni(II) com o ligante obtido;
- III. Elucidar as estruturas cristalinas e moleculares dos cristais obtidos utilizando a técnica de difração de raios X de monocristal;
- IV. Avaliar a presença de interações intra e intermoleculares que na formação do retículo cristalino;
- V. Analisar o mapa de potencial eletrostático e a análise da superfície de Hirshfeld das estruturas cristalinas;
- VI. Caracterizar o ligante e os complexos sintetizados através de técnicas espectroscópicas e físico-químicas.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Materiais

4.1.1. Reagentes e solventes

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

- Acetonitrila, CH_3CN , 99,5%
- Álcool metílico, CH_4O , 99%
- Álcool etílico, $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, 95%
- N,N-dimetilformamida, $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$, 99,8%
- DMSO, $\text{C}_2\text{H}_6\text{SO}$, 99,9%
- Isatina, $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_2$, 97%
- Etilcarbazato, $\text{C}_3\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$, 97%
- Tetrametilsilano, $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{Si}$, 99,9%
- Acetato de Níquel Tetra hidratado, $\text{Ni}(\text{OCOCH}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 99,9%
- Acetato de Cobalto Tetra hidratado, $\text{Co}(\text{OCOCH}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 99,9%

4.2. SÍNTESE DO LIGANTE E SEUS COMPLEXOS

4.2.1. Síntese do ligante isatinaetilcarbazato, HL

O ligante (HL) foi sintetizado com base em procedimentos descritos na literatura (ALDOORI *et al.*, 2022). Dissolveu-se 1 mmol de isatina (147,0 mg) em 5 mL de EtOH a quente em um balão de fundo redondo e em seguida adicionou-se 1 mmol de etilcarbazato (104,1 mg) em 5 mL de EtOH. A solução foi deixada sob agitação e refluxo por aproximadamente 1h30, conforme esquema reacional representado na Figura 4.1. Obteve-se um precipitado brilhante de cor amarela, que após filtragem e secagem foi recristalizado em EtOH com o intuito de obter monocristais adequados para a análise de difração de raios X. Foi observado um equilíbrio ceto-enólico, representado na Figura 4.2. Rendimento: 87% (203 mg). Ponto de Fusão: 196-198°C.

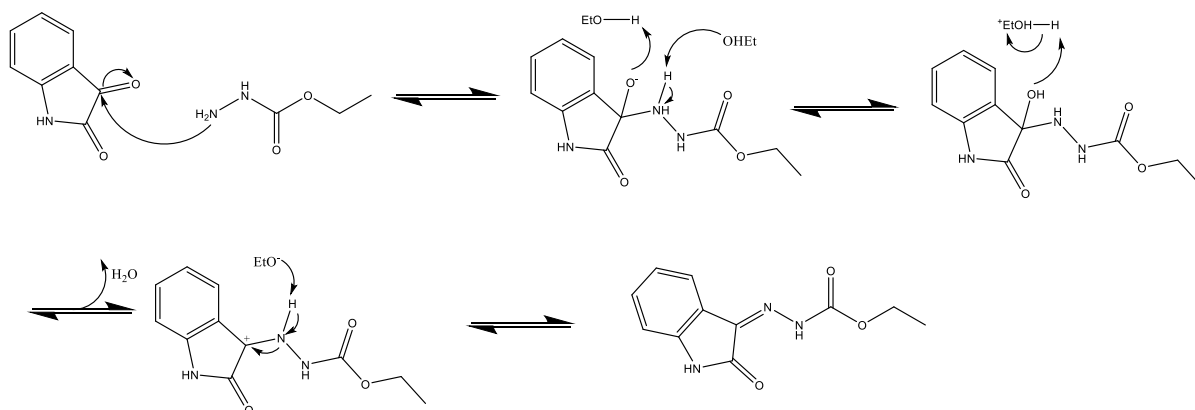


Figura 4.1. Esquema reacional da reação de síntese do ligante HL.

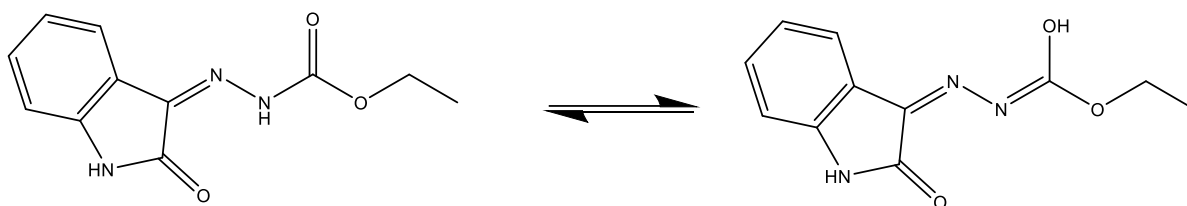


Figura 4.2. Representação do equilíbrio ceto-enólico do Ligante HL

4.2.2. Síntese dos complexos de Co(II) e Ni(II)

Os complexos de Co(II) e Ni(II) foram sintetizados a partir do sal do metal com o ligante HL (Figura 4.3)

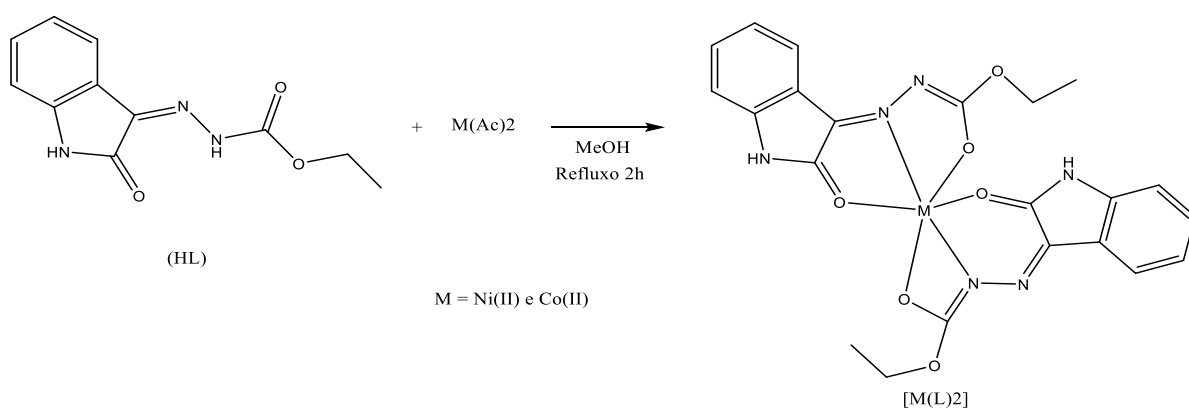


Figura 4.3. Representação da síntese dos complexos obtidos.

Para síntese dos complexos foi utilizada a proporção 2:1, ou seja, 0,2 mmol do ligante (46,16 mg) para 0,1 mmol do sal metálico, 24,9 mg para o complexo com cobalto e 24,8 para o complexo com níquel. O ligante foi adicionado a um balão de fundo redondo com 10 mL de MeOH, após a total dissolução do ligante foi adicionado o sal metálico e a solução foi deixada sob aquecimento e agitação magnética por aproximadamente 2h30. Ao final da síntese a solução foi deixada em repouso para a evaporação lenta do solvente. Obteve-se cristais marrom que foi filtrado e seco do complexo de cobalto [Co(L)₂], com rendimento de 46 % (24 mg) e ponto de fusão de 205-207 °C. Sólidos marrons foram obtidos para o complexo de níquel [Ni(L)₂], com rendimento de 36 % (19 mg) e que decompõem em 222 °C. Os cristais obtidos não eram adequados para a análise de difração de raios X de monocristal, dessa maneira, a representação da forma de coordenação do centro metálico com os ligantes foi baseada na literatura e nas análises espectroscópicas realizadas.(BICALHO, 2024)

4.3. CARACTERIZAÇÃO

4.3.1. Difração de Raios X de Monocristal

A difração de raios X de monocristal foi realizada por meio do difratômetro SMART APEX II CCD (Charge Coupled Device Detector Bruker) com monocromador de grafite, que possui fonte de molibdênio Mo-K α (0,71073Å) e opera a uma temperatura de aproximadamente 296 K. O equipamento pertence ao Instituto de Química da Universidade de Brasília (UnB).

Os dados obtidos serviram para solucionar a estrutura do ligante HL através do programa Olex2. Foi utilizado o refinamento SHEXLS finalizado com SHEXL pelo método dos mínimos quadrado.(DOLOMANOV *et al.*, 2009)

4.3.2. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (FT-IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram utilizados para a identificação de grupos funcionais presentes nos compostos, o equipamento usado nas análises foi o espectrofotômetro FT-IR Varian 640, pertencente ao Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UNB). Para a análise da amostra foi preparada uma pastilha de KBr, com 150 mg de KBr para 1 mg do composto a ser analisado. Os espectros obtidos estão na faixa de 4000 a 400 cm⁻¹, com 32 scans e resolução de 4 cm⁻¹. Os espectros foram analisados pelo software *OringinPro 8.5*.

4.3.3. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H)

O equipamento utilizado para a obtenção dos espectros de ressonância magnética é espectrômetro BRUKER Avance III HD 14T que pertence ao Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UNB). Para a análise, as amostras foram preparadas utilizando DMSO como solvente e TMS como padrão de referência interna. Os espectros foram analisados pelo software *MestReNova*.

4.3.4. Espectrometria de Massas de Alta Resolução (UHPLC–MS/MS)

O equipamento utilizado para a obtenção dos espectros ESI-MS e ESI-MSMS foi O espectrômetro AB Sciex TripleTOF 5600+, pertencente ao Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UNB). Para a análise modo positivo das amostras foram preparadas soluções das amostras com concentração de 50 μ M, preparadas com Metanol 99,9% em meio ácido (ácido acético a 0,1%).O Cromatógrafo Líquido Acoplado a Espectrômetro de

Massas (HPLC-MS/MS) é uma técnica analítica que combina a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com a espectrometria de massas (MS) para separar, identificar e quantificar compostos químicos em amostras complexas. Na primeira etapa, a HPLC separa os componentes da amostra com base em suas interações com uma coluna cromatográfica e uma fase móvel líquida, permitindo que diferentes substâncias sejam eluídas em tempos distintos. Cada composto é, então, detectado como um pico no cromatograma.

Na sequência, os compostos separados são analisados pelo espectrômetro de massas. O MS/MS, ou espectrometria de massas em tandem, envolve duas fases de análise: na primeira, os íons são gerados e analisados para determinar suas massas; na segunda, esses íons são fragmentados e os fragmentos resultantes são analisados, fornecendo informações detalhadas sobre a estrutura dos compostos. Isso permite não só a identificação, mas também a quantificação precisa das substâncias presentes na amostra. Os espectros foram analisados pelo software *PeakView*.

4.3.5. Ponto de fusão

O equipamento utilizado para medir o ponto de fusão dos compostos sintetizados foi o MQAPF-302, da Micro Química, pertencente ao Laboratório de Síntese Inorgânica e Cristalografia (LASIC) do Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UNB).

4.3.6. Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta-Visível (UV-VIS)

O equipamento utilizado foi o VARIAN Cary 5000, pertencente ao Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UnB). Para a análise, as amostras foram preparadas em soluções com concentração de $2 \cdot 10^{-5}$ mol/L em MeOH e DMF. Os espectros foram analisados pelo software *OriginPro 8.5*. A técnica foi empregada com o intuito de estudar as transições eletrônicas na faixa do ultravioleta e do visível.

4.3.7. Análise da Superfície de Hirshfeld (HS)

A análise da superfície de Hirshfeld é uma ferramenta utilizada para estudar as interações intermoleculares em estruturas cristalinas. Para isso, é utilizado o software *CrystalExplorer 21.5*, capaz de gerar imagens da superfície e gráficos de impressão digital. (SPACKMAN, P. *et al.*, [S.d.]

Para a investigação das interações presentes no ligante foram utilizadas as funções d_{norm} que avaliam contatos intermoleculares através de cores. Nessa função a soma do raio de van der Waals dos átomos envolvidos é referenciada por cores, representando a distância dos contatos entre átomos, a cor azul representa distâncias maiores que a soma dos raios de van der Waals, branco representa distâncias próximas e vermelho distâncias menores.

O gráfico de impressão digital foi utilizado para calcular as contribuições das interações intermoleculares, dessa forma foi utilizado um gráfico 2D representando cada interação contribuinte para a formação do retículo cristalino.(SPACKMAN, M.; CRYSTENGGCOMM; 2009, [S.d.]

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo, serão analisados e discutidos todos os resultados obtidos referente a síntese e caracterização dos compostos inéditos sintetizados. Os compostos foram caracterizados pelas técnicas de espectroscopia vibracional na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H , espectroscopia de absorção molecular na região UV-VIS, espectrometria de massa e a estrutura cristalina do ligante foi elucidada por meio da análise de difração de raios X de monocristal.

5.1 Caracterização química e estrutural do ligante

O ligante cristalizou no sistema cristalino ortorrômbico, grupo espacial $Pbca$. A célula unitária do composto possui oito unidades assimétricas, ao comparar com o diagrama do grupo 61 da *Internacional Table of Crystallography* é possível observar as operações de simetria para esse grupo espacial. (BROCK *et al.*, 2016) Encontra-se um eixo helicoidal 2_1 observado perpendicular ao eixo ac e paralelo a esse mesmo plano na direção cristalográfica de a . Mais um eixo helicoidal de ordem 2 é encontrado paralelamente ao plano ac na direção de c com deslocamento de $\frac{1}{4}$. Planos de deslizamento perpendiculares se encontram na direção de a e b e outro plano de deslizamento é encontrado paralelamente ao eixo ac com deslocamento de $\frac{1}{4}$ na direção de a (Figura 5.1). (ALMEIDA, 2017)

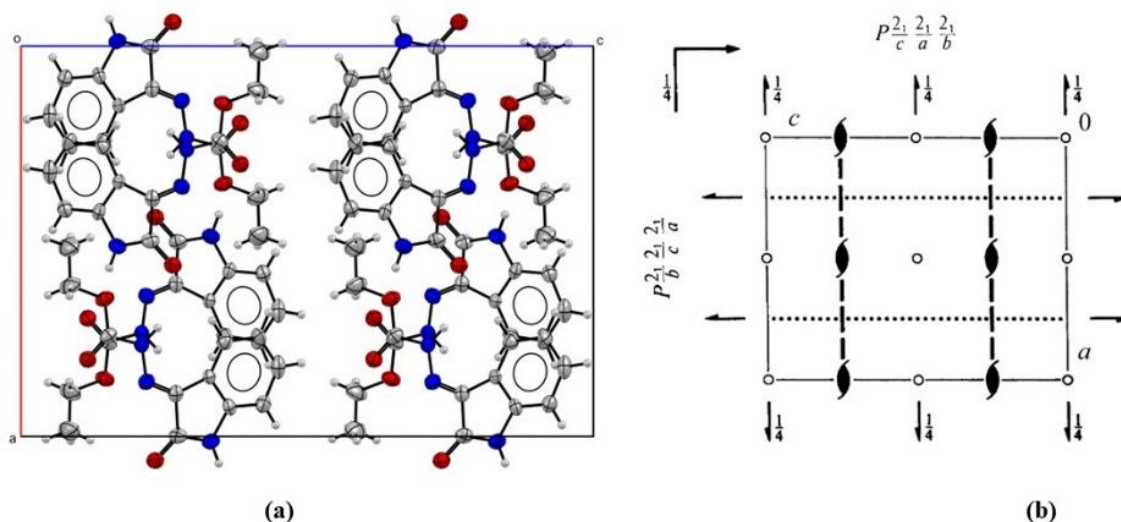


Figura 5.1. Projeção da célula unitária de HL no plano cristalográfico ac em (a) e diagrama espacial para o grupo 61 da *Internacional Table of Crystallography* em (b). (BROCK *et al.*, 2016)

A análise de difração de raios X de monocristal possibilitou a determinação da estrutura do ligante HL (Figura 5.2). Através dos dados refinados é possível confirmar a forma do tautômero cetônico do ligante devido aos valores de comprimento de ligação da carbonila, C9-

O2 de 1,188(11) Å, característico de ligações duplas entre um átomo de carbono e um átomo de oxigênio e também através do comprimento da ligação C9-N3 de 1,395(12) Å, que é mais alongada e corresponde a uma ligação simples. (GATTO *et al.*, 2020) A Tabela 5.1 apresenta os dados da coleta e refinamento da análise de difração de raios X de HL e a Tabela 5.2 apresenta os principais valores de ângulo e comprimentos de ligação do ligante isatinaetilcarbazato.

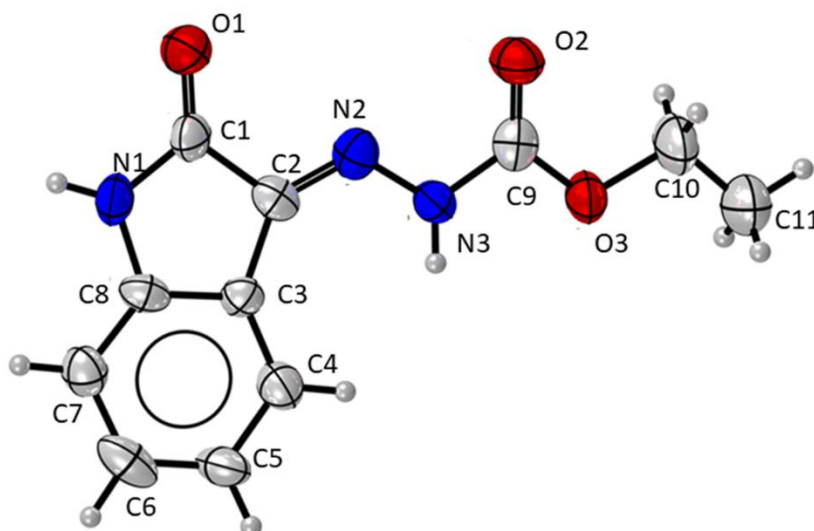


Figura 5.2. Representação ORTEP do ligante HL com elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

Tabela 5.1. Dados cristalográficos obtidos para o ligante HL.

Fórmula molecular	C ₄₄ H ₄₄ N ₁₂ O ₁₂
Massa molar (g/mol)	932,91
Sistema cristalino	Ortorrômbico
Grupo espacial	<i>Pbca</i>
a(Å)	13,76(5)
b(Å)	7,76(3)
c(Å)	20,23(7)
Volume(Å ³)	2160(13)
Z	2
Densidade (g/cm ³)	1,434
Coefficiente linear de absorção μ (nm ⁻¹)	0,107
Região de varredura angular θ (°)	5,013 - 25,234
Índices de varredura h, k, l	-16 ≤ h ≤ 16, -9 ≤ k ≤ 7, -24 ≤ l ≤ 16
Número de reflexões coletadas	6533

Número de reflexões independentes	1940
<i>Completeness</i> (%)	99,4
Método de solução de estrutura	Métodos diretos
Método de refinamento	Mínimos quadrados
Programa de refinamento	Olex2
Números de parâmetros	156
Correção de absorção	Multi-scan
<i>Goodness-of-fit</i> (F^2)	0,887
Índices de discordâncias finais	$R_1 = 0,09 / wR_2 = 0,1830$
Densidade eletrônica residual ($e \cdot \text{Å}^{-3}$)	0,275 / -0,276

Tabela 5.2. Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para o ligante Himc. Os desvios encontram-se entre parênteses.

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de Ligação (°)	
C1-O1	1,223(11)	N2-C3-C2	136,7(10)
C2-N2	1,284(11)	C1-C2-C3	107,2(9)
N2-N3	1,334(10)	C1-C2-N2	116,2(10)
N3-C9	1,395(12)	N3-C9-O2	123,5(10)
C9-O2	1,188(11)	N3-C9-O3	108,8 (11)
C9-O3	1,318(11)	O2-C9-O3	127,6(11)

Os ângulos de ligação reafirmam a forma cetônica do ligante, visto que o ângulo esperado para a hibridização sp^2 é 120° e os ângulos obtidos, para C=O e C=N, foram aproximados. Isso também comprova a formação da base de Schiff.

5.2 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Com o intuito de identificar a formação do ligante e seus complexos metálicos, foram obtidos os espectros vibracionais na região do infravermelho (Figuras 5.3-5.5). Dessa forma, a Tabela 5.3 possui as principais bandas de estiramentos e deformações observadas nos espectros obtidos.

Tabela 5.3. Principais frequências (cm^{-1}) obtidas nos espectros de infravermelho do HL.

	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{N-N})$
HL	3248	1727/1709	1618	1171
[Ni(L)₂]	3126	1667	1618	1187
[Co(L)₂]	3152	1670	1615	1191

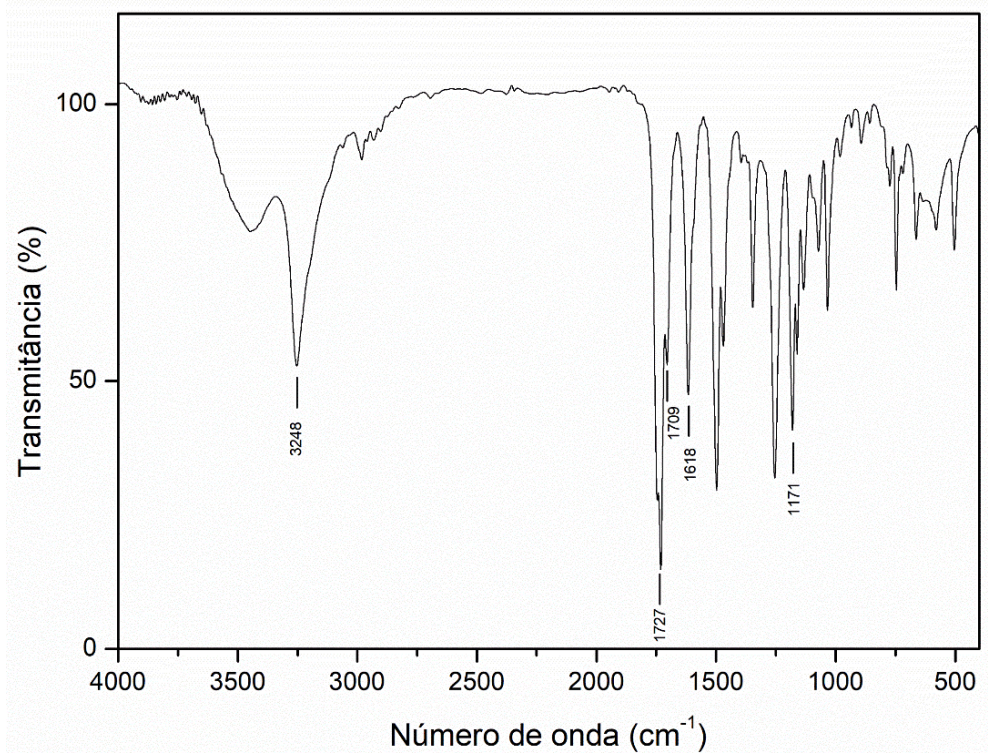


Figura 5.3. Espectro de infravermelho do ligante HL.

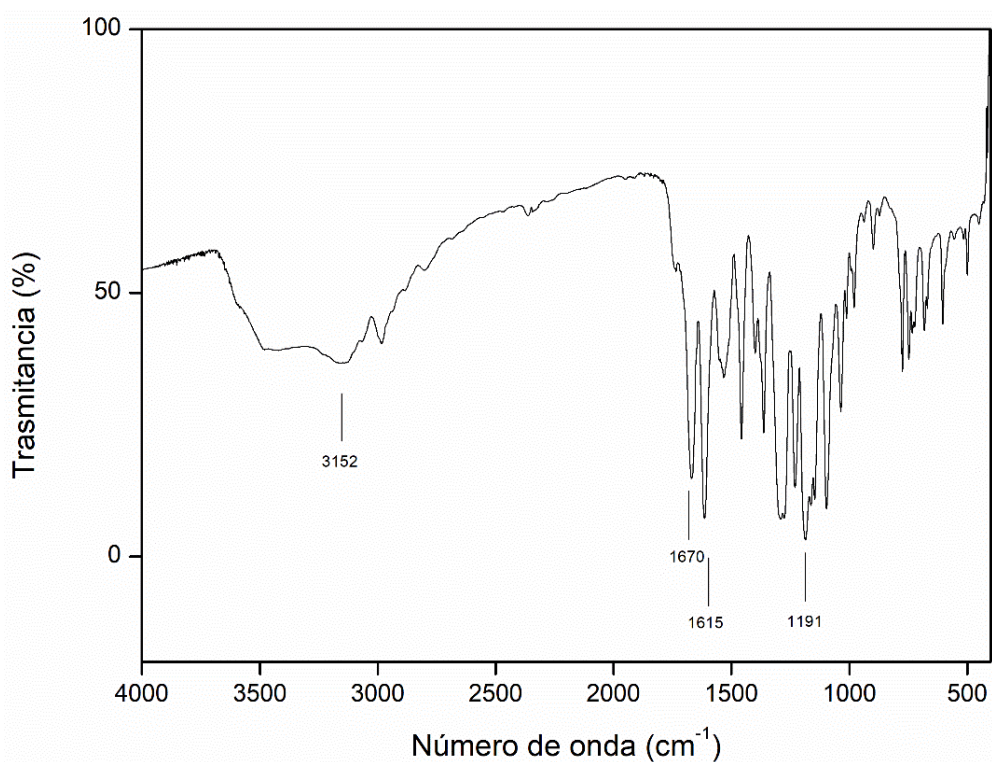


Figura 5.4. Espectro de infravermelho do complexo [Co(L)₂].

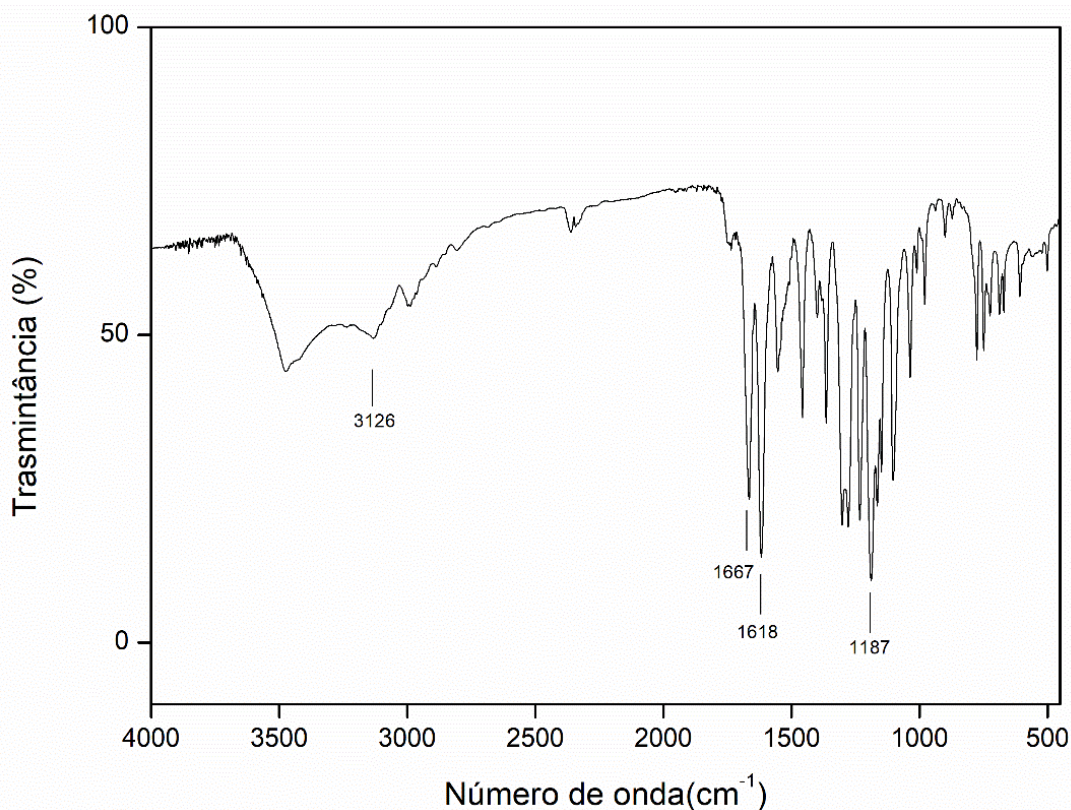


Figura 5.5. Espectro do infravermelho do complexo $[\text{Ni}(\text{L})_2]$.

Observou-se no espectro de infravermelho de HL que o ligante possui duas bandas referentes ao $\nu(\text{C}=\text{O})$ em 1727 cm^{-1} e em 1709 cm^{-1} equivalente a carbonila alifática e a carbonila do anel de isatina. A presença da carbonila alifática é mais um indicativo que o ligante se encontra em seu tautômero ceto. (KAYA *et al.*, 2022) Na região de 3248 cm^{-1} encontra-se o $\nu(\text{N}-\text{H})$ que se refere a ligação N-H da isatina. A forte banda de absorção em 1618 foi atribuída às vibrações de alongamento de $\nu(\text{C}=\text{N})$ e a ligação N-N apresentou uma banda de absorção em 1171 cm^{-1} .

Nos espectros dos complexos, nota-se a ausência de um estiramento $\nu(\text{C}=\text{O})$, referente a carbonila alifática, isso indica que o ligante foi desprotonado ao se coordenar com os centros metálicos, coordenando-se por seu tautômero enólico. Ainda sobre o estiramento $\nu(\text{C}=\text{O})$, é possível observar um deslocamento para uma menor frequência em comparação com o ligante, de 1709 cm^{-1} para $1667 - 1670 \text{ cm}^{-1}$, isso se deve ao fato de uma diminuição de energia após a complexação, isso ocorre pois a complexação entre um metal e um ligante é um processo, que muitas das vezes é termodinamicamente favorável que resulta em um composto com menos repulsões entre o ligantes o que garante uma menor energia e maior estabilidade para o composto. O estiramento $\nu(\text{N}-\text{H})$ foi encontrado entre $3126 - 3152 \text{ cm}^{-1}$ e foi apresentada em uma banda mais alargada do que no ligante, isso sugere um aumento nas interações de

hidrogênio após a coordenação, levando a um maior acoplamento vibracional que resulta em bandas mais largas, caso os cristais tivessem sido obtidos a análise de raio X de monocristal possibilitaria investigar adequadamente esse fenômeno. (SINGH; SINGH; NARANG, 2009) As demais bandas de estiramento sofreram alterações parecidas, o $\nu(\text{C}=\text{N})$ foi encontrado entre $1615\text{-}1618\text{ cm}^{-1}$ e o $\nu(\text{N-N})$ entre $1187\text{-}1191\text{ cm}^{-1}$. Os valores encontrados são condizentes com os encontrados na literatura. (KUMAR SINGH *et al.*, 2022).

5.3 Ressonância Magnética Nuclear de ^1H

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H do ligante HL está representado na Figura 5.6 e os dados de deslocamento químico e constantes de acoplamento (J) encontram-se na Tabela 5.4.

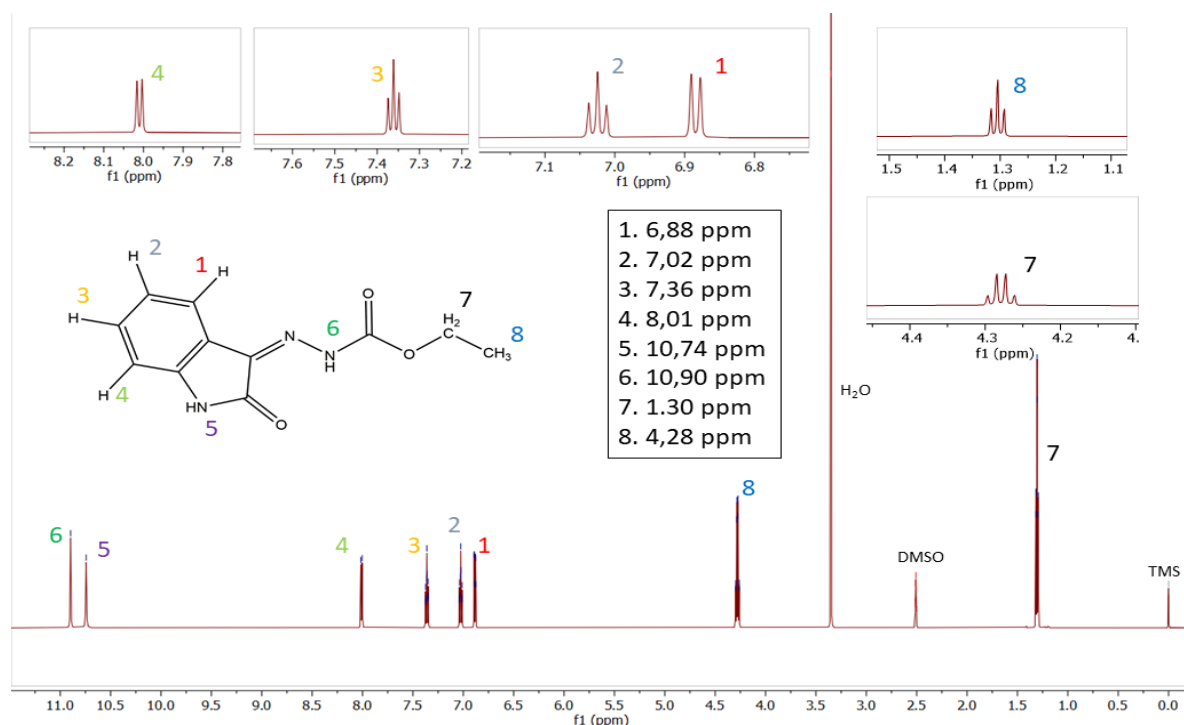


Figura 5.6. Espectro de RMN ^1H para o ligante HL.

Tabela 5.4. Dados referentes ao RMN ^1H para o ligante HL.

δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
1,30	t	3	$^3J_{\text{H}8\text{-H}7} = 7,07\text{ Hz}$	7 (CH_2)
4,28	q	2	$^3J_{\text{H}7\text{-H}8} = 7,07\text{ Hz}$	8 ($-\text{CH}_3$)
6,88	d	1	$^3J_{\text{H}1\text{-H}2} = 7,77\text{ Hz}$	1 (CH)
7,02	t	1	$^3J_{\text{H}2\text{-H}1} = 7,77\text{ Hz}$ $^3J_{\text{H}2\text{-H}3} = 7,67\text{ Hz}$	2 ($-\text{CH}$)
7,36	t	1	$^3J_{\text{H}3\text{-H}2} = 7,67\text{ Hz}$ $^3J_{\text{H}3\text{-H}4} = 7,68\text{ Hz}$	3 ($-\text{CH}$)
8,01	d	1	$^3J_{\text{H}4\text{-H}3} = 7,68\text{ Hz}$	4 ($-\text{CH}$)
10,74	s	1	-	5 ($-\text{N-H}$)
10,90	s	1	-	6 ($-\text{N-H}$)

No espectro nota-se que existem três picos que não são provenientes do ligante, o pico em 0 ppm é referente ao TMS utilizado como padrão de calibração para a técnica, em seguida os picos em 2,50 e 3,35 ppm estão associados, respectivamente, ao DMSO e a água. O sinal mais blindado presente no espectro corresponde a um quarteto atribuído a um CH₂ com deslocamento químico em 1,30 ppm e o sinal em 4,28 ppm é um tripleto atribuído a metila de final de cadeia. Os sinais dos átomos de hidrogênio do anel aromático estão localizados na faixa de 6,88 – 8,01 ppm e variam entre dupletos e tripletos todos esses sinais referem-se a CH. No final do espectro temos os sinais mais desblindados que estão associados a NH da isatina em 10,74 ppm e a NH do etilcarbazato em 10,90 ppm. Não foi possível a obtenção dos espectros de RMN ¹H para os complexos visto que os mesmos são paramagnéticos. (MOHAMED *et al.*, 2022)

5.3 Espectrometria de Massas- ESI(+)-MS(/MS)

Os espectros de massas com ionização por eletrospray no modo positivo ESI(+)-MS(/MS) do ligante HL e dos complexos de Co(II) e Ni(II), foram obtidos com o intuito de observar as espécies presentes, nas soluções de 50 µM dos compostos sintetizados no solvente MeOH 99,9%. Foi avaliada a distribuição isotópica das estruturas propostas para o ligante e os complexos, conforme Figuras 5.7-5.9. A distribuição isotópica do ligante e dos complexos coincide com os valores teóricos esperados para os íons [M+H]⁺.

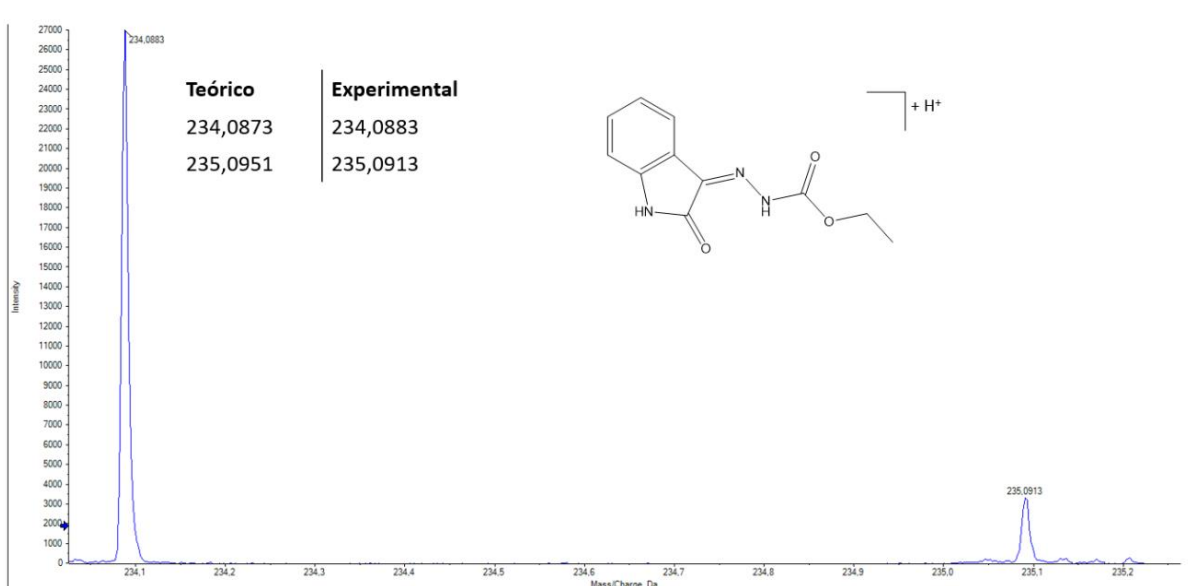


Figura 5.7. Distribuição isotópica do ligante HL.

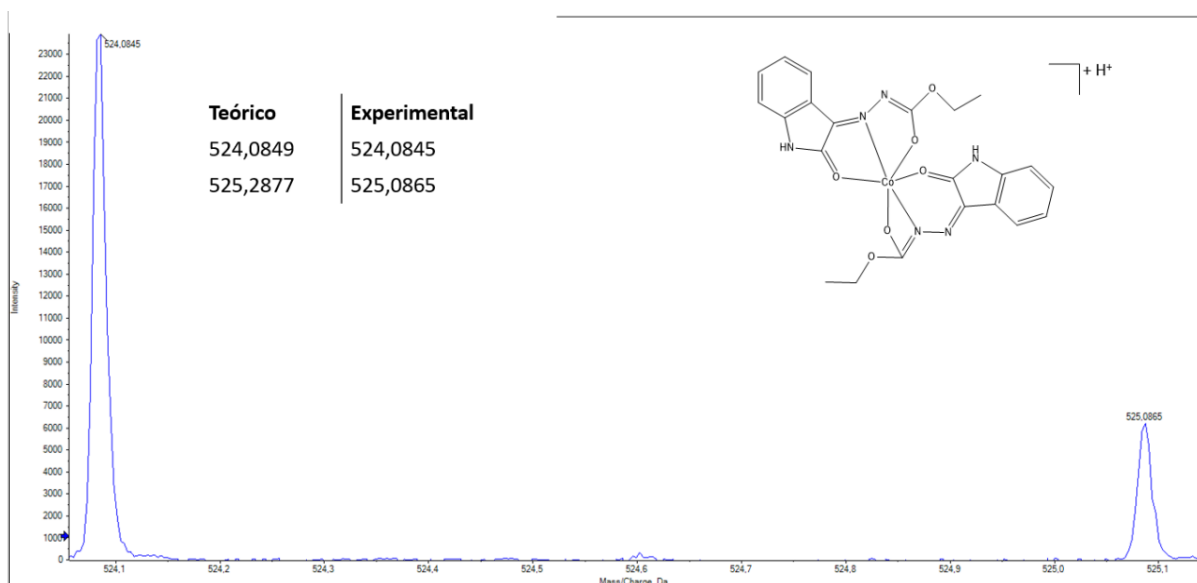


Figura 5.8. Distribuição isotópica do complexo [Co(L)₂]

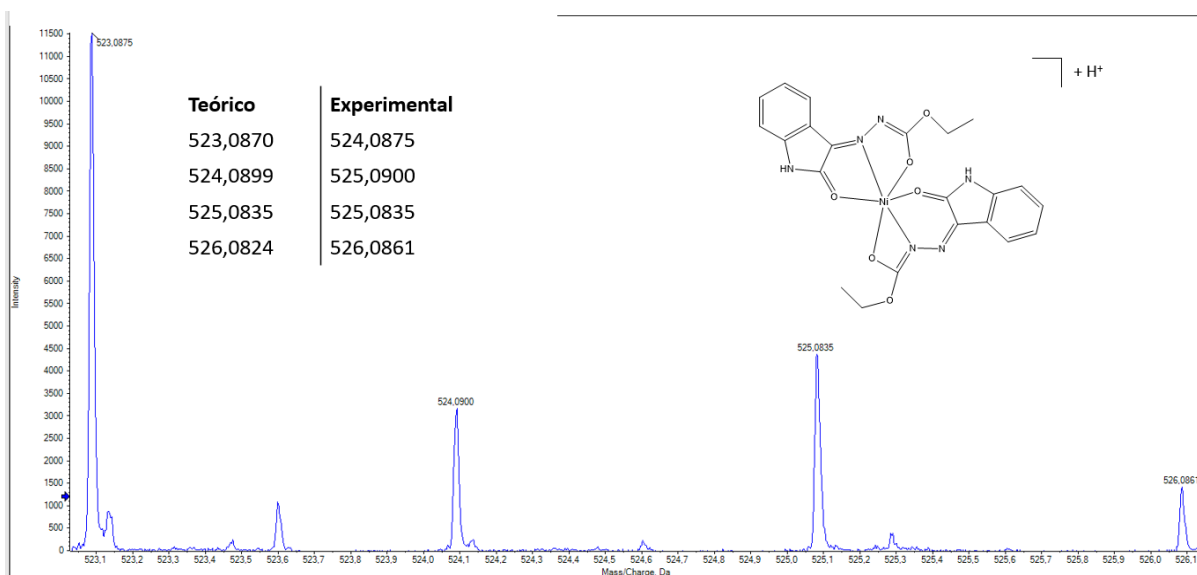


Figura 5.9. Distribuição isotópica do complexo [Ni(L)₂].

No espectro do ligante é possível ver as fragmentações obtidas e observa-se um pico em $m/z = 234,0885$, referente à espécie $[M+H]^+$ o pico em base em $m/z = 145,0406$, que é atribuído a molécula de isatina com a substituição de um átomo de oxigênio por um átomo de nitrogênio. (Figura5.10).

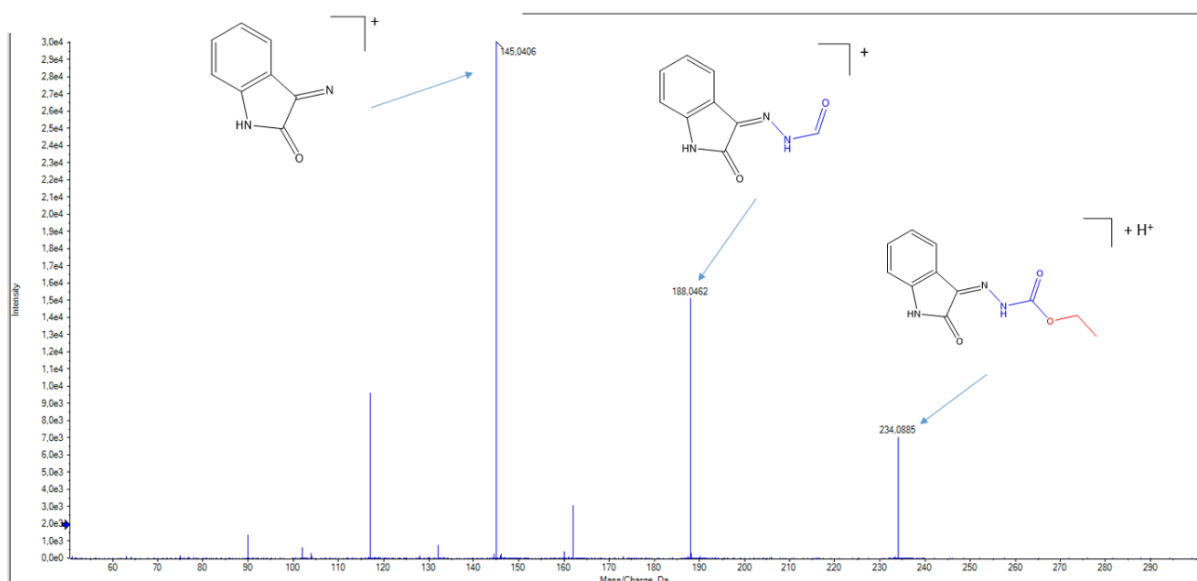


Figura 5.10. Espectro de massas do ligante HL.

Para o complexo de cobalto $[\text{Co}(\text{L})_2]$, observa-se o pico em $m/z = 524,0860$ referente à espécie $[\text{M}+\text{H}]^+$ e o pico base em $m/z = 246,9786$ que é atribuído a perda de um ligante junto com o grupo $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$. Ainda, identificou-se um pico em $m/z = 291,0051$ referente à perda de uma molécula do ligante, um pico em $m/z = 478,0434$ que é referente à perda do grupo $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ e um pico em $m/z = 217,9754$ referente ao ligante livre com a perda de uma metila (Figura 5.11).

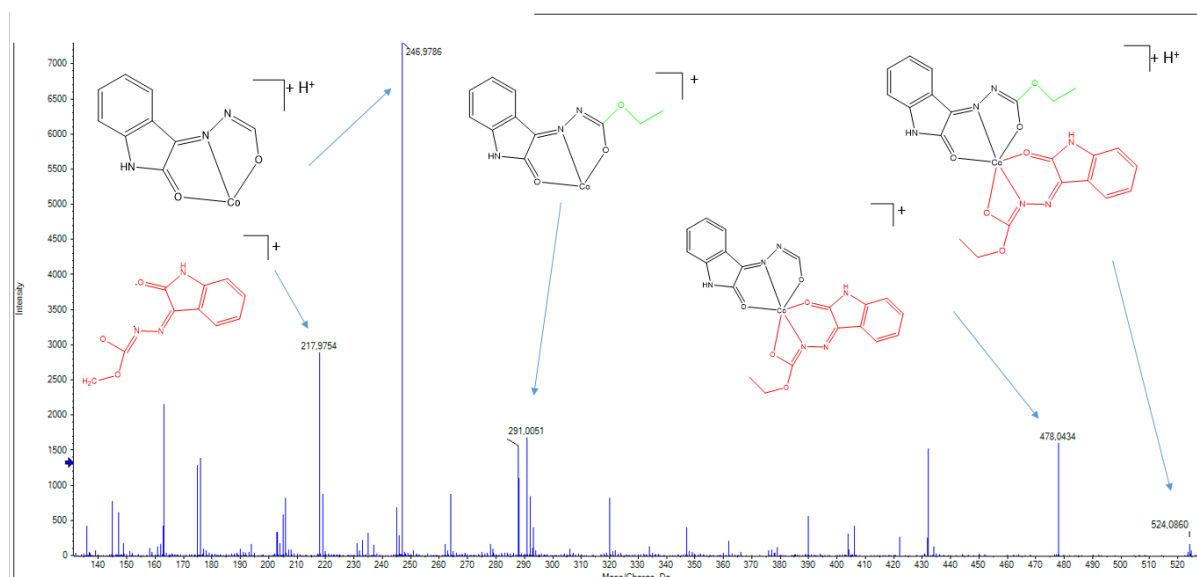


Figura 5.11. Espectro de massas do complexo $[\text{Co}(\text{L})_2]$

Para o complexo de níquel $[\text{Ni}(\text{L})_2]$, observa-se o pico em $m/z = 523,0865$ referente à espécie $[\text{M}+\text{H}]^+$, o pico base em $m/z = 405,0253$ é que é atribuído a perda do grupo $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

e do grupo O-C-O-CH₂-CH₃. Foi possível a identificação do pico em m/z = 290,0069 referente à perda de uma molécula do ligante, um pico em m/z = 477,0467 referente à perda do grupo O-CH₂-CH₃, um pico em m/z = 245,9814 é atribuída pela perda de uma molécula do ligante junto com o grupo O-CH₂-CH₃. Também existe um pico em m/z = 217,9857 referente ao ligante livre com a perda de uma metila, assim como no espectro anterior do complexo de Co(II) (Figura 5.12).

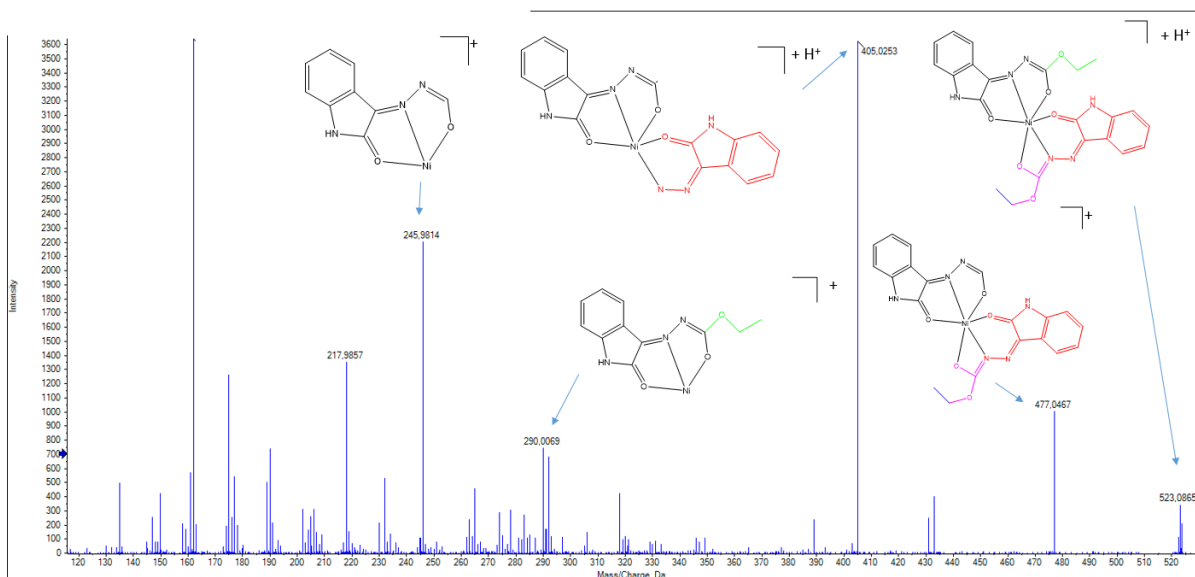


Figura 5.12. Espectro de massas do complexo [Ni(L)₂].

Ainda, ao observar os espectros obtidos é possível perceber que o ligante se encontra desprotonado ao se coordenar com os centros metálicos, isso é evidenciado ao observar que o pico molecular dos complexos possui o m/z com a ausência de dois H⁺.

5.4 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta-Visível (UV-VIS)

Para analisar as transições eletrônicas do ligante e seus complexos, foram obtidos espectros de absorção na região do ultravioleta-visível em dois solventes, MeOH e DMF, a partir de soluções com concentração de 2.10⁻⁵ mol/L. Os valores referentes aos picos observados nos espectros de absorção molecular na região Uv-vis estão apresentados na Tabela 5.6. e os espectros se encontram nas Figura 5.13 e 5.12.

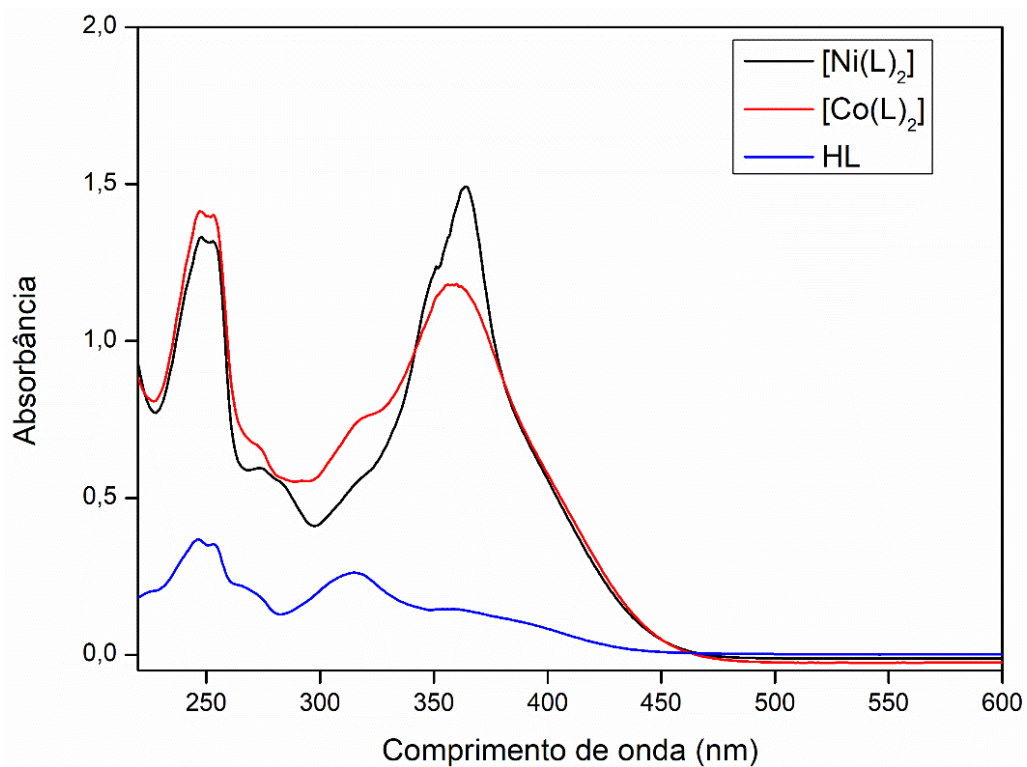


Figura 5.13. Espectro do UV-VIS para os compostos em MeOH.

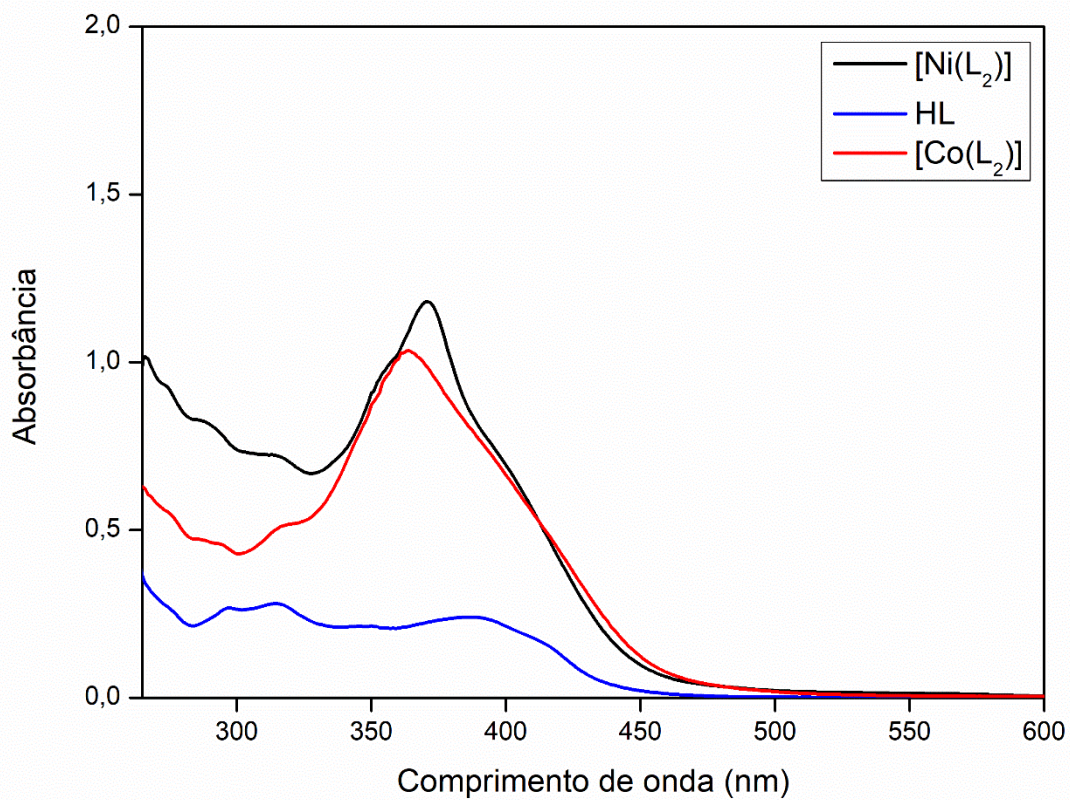


Figura 5.14. Espectro do UV-VIS para os compostos em DMF.

Tabela 5.5. Principais números de onda (nm) observados da análise de UV-VIS do ligante HL e dos complexos [Ni(L)₂] e [Co(L)₂].

Composto	Solvente	$\pi - \pi^a$	$n - \pi^a$	d-d
HL ¹	MeOH	247/253	315	-
	DMF	299/314	388	-
[Ni(L) ₂]	MeOH	247/253	364	-
	DMF	314	371	634
[Co(L) ₂]	MeOH	247/253	358	-
	DMF	314	365	699

Nos espectros do ligante e dos complexos, é possível observar duas bandas em 247 nm e 253 nm em MeOH e em DMF essas bandas são observadas em 299 nm e 314 nm. Essas bandas correspondem a transição $\pi \rightarrow \pi^*$, essas transições podem ser atribuídas a presença do anel aromático na estrutura do ligante. Outra banda pode ser observada no espectro do ligante em 315 nm em MeOH e em 388 nm em DMF, essas transições podem ser atribuídas a $n \rightarrow \pi^*$, que ocorrem na presença de heteroátomos fazendo ligações duplas, nesse caso os átomos de carbono e hidrogênio da molécula. (MUMIT *et al.*, 2019)

Para os complexos sintetizados, nota-se, com o solvente MeOH, um efeito batocrômico ocorre nas ligações $n \rightarrow \pi^*$, deslocamento das bandas de absorção para comprimentos de ondas maiores, que passaram a ser observadas entre 358 – 364 nm e pode ser um indicativo da coordenação do metal com os ligantes. As bandas de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ permaneceram iguais às do ligante. Em DMF, ocorre um efeito hipsocrômico para a ligação $n \rightarrow \pi^*$, deslocamento das bandas para comprimentos de ondas menores, essas transições foram encontradas em 365 – 371 nm. Nesse solvente, para os complexos aparece apenas uma banda de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ em 314 nm, comprimento de onda igual a um dos comprimentos apresentados pelo ligante. (CAVALCANTE, C. DE Q. *et al.*, [S.d.])

Dessa forma, é possível observar que a solvente influência na análise, quando ocorre o deslocamento para comprimentos de onda maiores no MeOH ocorre uma melhor estabilização do composto, enquanto no deslocamento para menores comprimentos de onda no DMF acontece uma competição do solvente com os ligantes o que gera uma desestabilização do complexo.

Com o objetivo de observar as transições d-d nos complexos metálicos, foram obtidos os espectros por meio de soluções mais concentradas em DMF, $2 \cdot 10^{-3}$ mol/L, já que essas transições são proibidas por Laporte. O surgimento dessas bandas são mais uma evidência da

complexação ligante-metal, podendo ser vista em 634 nm para o complexo $[\text{Ni}(\text{L})_2]$ e 699 nm para o complexo $[\text{Co}(\text{L})_2]$ e estão representadas na Figura 5.15. (CAVALCANTE, C., 2022)

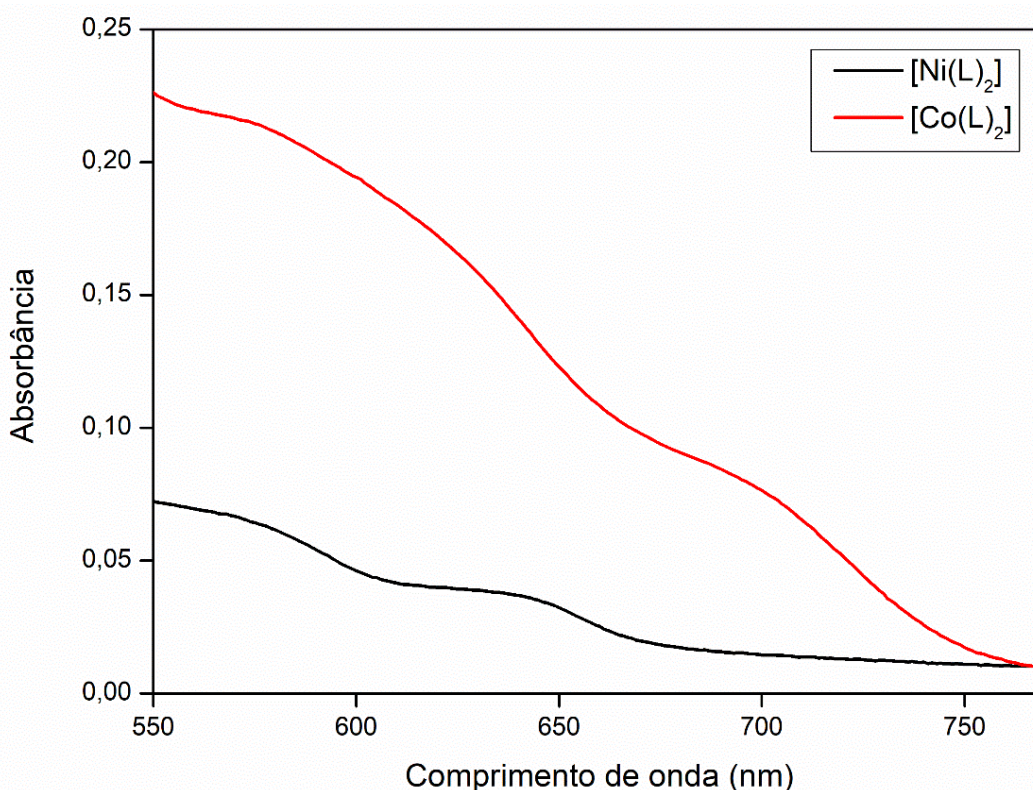


Figura 5.15. Espectro de UV-VIS para os complexos $[\text{Ni}(\text{L})_2]$ e $[\text{Co}(\text{L})_2]$ na concentração de $2 \cdot 10^{-3}$ mol/L em DMF.

5.5 Análise da Superfície de Hirshfeld (HS)

Para estudar e quantificar as interações que auxiliam no empacotamento da rede cristalina é feita a análise das superfícies de Hirshfeld, obtidas a partir dos dados de difração de raios X de monocristal. Essa análise foi realizada com o auxílio do software *CrystalExplorer 21.5* para a estrutura cristalina obtida do ligante HL. (SPACKMAN, P. *et al.*, [S.d.])

A HS permite visualizar qualitativamente a densidade eletrônica e as interações intermoleculares entre as moléculas do retículo cristalino, destacando os contatos que contribuem para a formação de arranjos supramoleculares. A função d_{norm} , utilizada no programa, apresenta os contatos entre o átomo interno a superfície e o átomo externo mais próximo a ela, baseando-se nos raios de van der Waals. Dessa forma, é gerado um espectro de cores, onde as cores variam do azul para o vermelho indicando a distância do contato, azul é a distância maior que a soma dos raios de van der Waals, branco é a distância próxima e vermelho é a distância menor, sendo a vermelha a interação mais intensa (Figura 5.16).

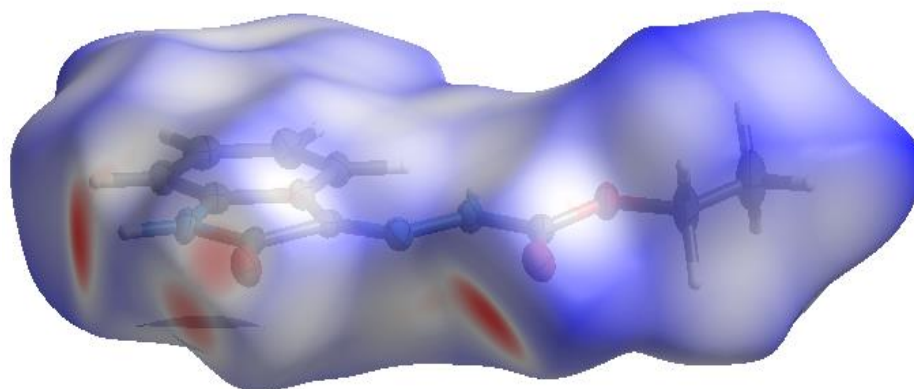


Figura 5.16. Representação da superfície de Hirshfeld para o ligante HL.

A análise de Hirshfeld, através da função d_{norm} , indicou quatro interações intermoleculares fortes (regiões em vermelho) entre as moléculas do ligante HL que ajudam na estabilização do retículo cristalino. Essas ligações de hidrogênio intermoleculares são observadas entre os átomos N1-H1...O2 com uma distância de 2,044 Å, N1-H1...N2 com uma distância de 2,610 Å, N3-H3...O1 com uma distância de 2,332 Å e uma interação não-usual C7-H7...O1 com distância de 2,445 Å. Assim, o retículo cristalino é estabilizado com 4 moléculas do ligante.

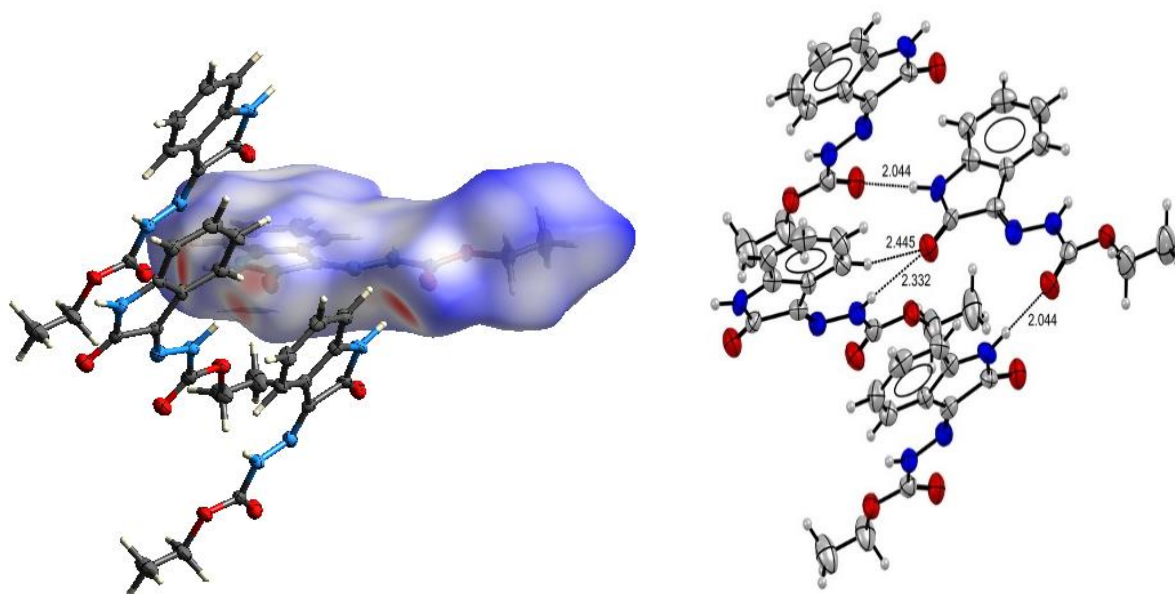


Figura 5.17 Representação dos contatos existentes para o ligante HL.

Outra função utilizada através da HS é a análise quantitativa dos contatos mais próximos existentes no retículo cristalino através de impressões digitais (*Fingerprint*) por meio da plotagem de gráficos 2D utilizando as funções d_i , distância entre um ponto da superfície ao átomo mais próximo dentro da superfície, e d_e , distância de um ponto da superfície ao átomo mais próximo fora da superfície. Esses gráficos são um tipo de impressão digital da molécula,

já que cada interação cai em um ponto específico e a distribuição dessas interações é única para cada molécula. (SPACKMAN, M. A.; JAYATILAKA, 2009b)

Os contatos com maiores contribuições observados e os contatos totais estão representados na Figura 5.18. Os gráficos indicam os valores percentuais de contribuição para a formação do retículo cristalino, as maiores contribuições são entre H...H com 36,0%, O...H com 23,8% e C...H com 18,4%.

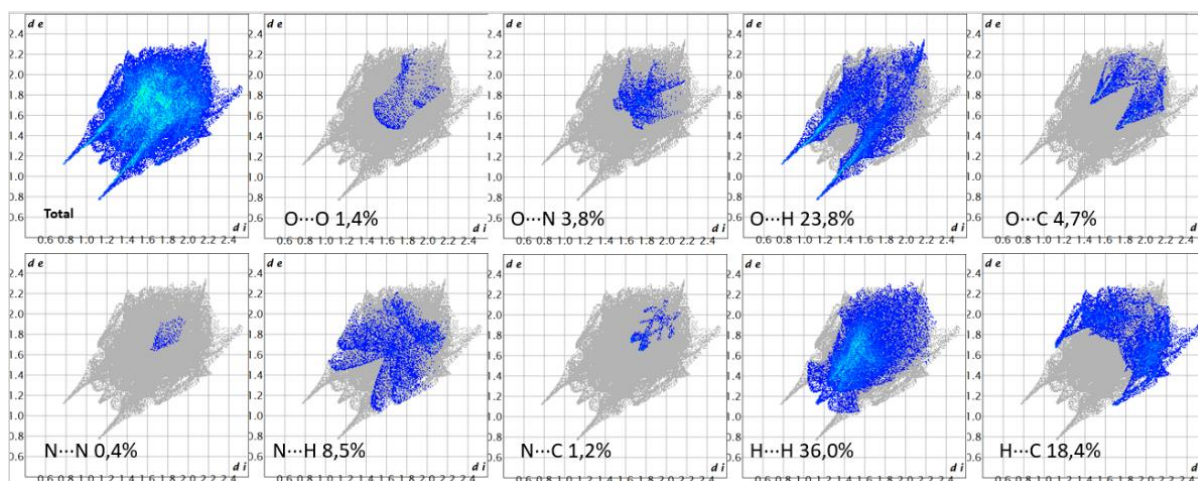


Figura 5.18. Gráficos de *fingerpint* gerados a partir da superfície de Hirshfeld para o ligante HL.

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A partir dos objetivos propostos deste Trabalho de Conclusão de Curso, que trata da síntese e caracterização de novos compostos, foi possível a síntese do novo ligante isatinaetilcarbazato e de seus complexos de cobalto(II) e níquel(II), $[\text{Co}(\text{L})_2]$ e $[\text{Ni}(\text{L})_2]$, respectivamente.

O ligante foi caracterizado pelas técnicas de difração de raios X de monocristal, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H , espectrometria de massas e espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível. Os complexos não foram submetidos a análise de difração de raios X de monocristal devido à dificuldade de obtenção de cristais adequados para a realização desta análise. Todas as análises realizadas confirmam as estruturas propostas.

A análise de difração de raios X de monocristal permitiu a solução e refinamento da estrutura cristalina do ligante isatinaetilcarbazato, demonstrando que ele se encontra em sua forma tautomérica cetônica. Foi possível com esses dados a análise da superfície de Hirshfeld, que permitiu ter uma visão das principais interações intramoleculares existentes que influenciaram na formação do retículo cristalino do ligante, bem como, os gráficos de impressão digital que permitiram avaliar quantitativamente a contribuição dos contatos mais próximos em relação as moléculas vizinhas.

Os dados de espectrometria de massas mostraram a presença dos íons moleculares $[\text{M}+\text{H}]^+$ dos compostos, essa análise foi diferencial para a elucidação dos complexos, corroborando com a estrutura proposta. Sendo possível inferir que o ligante se coordena de forma desprotonada pelo sistema quelante *ONO* e por seu tautômero enol.

O espectro de ressonância magnética nuclear ^1H do ligante livre mostrou os sinais esperados, permitindo um estudo mais detalhado da estrutura através das constantes de acoplamento.

Os dados da espectroscopia vibracional na região do infravermelho, estão de acordo com o esperado de compostos semelhantes da literatura, sendo possível perceber o desaparecimento do grupo $\nu(\text{O}=\text{C})$, indicando que o ligante livre sai de seu tautômero cetônico ao se coordenar com o centro metálico, indo para o tautômero enólico, não foi observada a presença de um contra íon nos complexos.

Os dados da espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível mostram a presença de transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$, sendo que em complexos é observado um efeito batocrômico nas transições $n \rightarrow \pi^*$, as presenças de transições d-d reafirmam a coordenação do ligante com os centros metálicos.

O presente trabalho possibilitou o estudo e a caracterização estrutural de um novo ligante e seus complexos através de variadas técnicas e diante disso, tem-se como perspectivas:

- Aprimorar a cristalização dos complexos metálicos sintetizados para a obtenção de cristais adequados para a análise de difração de raios X de monocristal.
- Sintetizar novos complexos utilizando diferentes metais de transição com o ligante isatinaetilcarbazato.
- Objetiva-se também a realização da análise elementar e de estudos dos potenciais biológicos, citotóxico e antitumorais dos ligantes e seus complexos.
- Transformar o atual Trabalho de Conclusão de Curso em uma dissertação de mestrado e artigo científico.

7. REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

- ABO EL-ATA, A. W. *et al.* Two New Inner-sphere Pt(II) Thiosemicarbazone Schiff Base Complexes Immobilized into Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Characterization, and Biological Investigations. *Inorganic Chemistry Communications*, v. 170, n. August, 2024.
- AL-DOORI, L. A. *et al.* Zn(II)-isatin-3-thiosemicarbazone complexes with phosphines or diamines for hydrogen storage and anticancer studies. *Inorganic Chemistry Communications*, v. 140, p. 109454, 1 jun. 2022.
- ALMEIDA, C. Síntese, caracterização estrutural, espectral e biológica de compostos de ouro (I) com tiossemicarbazonas. 2017.
- BICALHO, L. DE O. Estudo cristalográfico e caracterizações espectroscópicas do ligante isatinametilcarbazonato e seus complexos metálicos de Ni(II), Co(II) E Zn(II). 23 abr. 2024.
- BROCK, C. *et al.* International tables for crystallography volume A: Space-group symmetry. 2016.
- CAVALCANTE, C. Síntese, caracterização estrutural e potencial citotóxico de complexos de zinco (ii) e níquel (ii) com ditiocarbazonatos. 2022.
- CAVALCANTE, C. DE Q. *et al.* Solution and solid behavior of mono and binuclear zinc (ii) and nickel (ii) complexes with dithiocarbazonates: X-ray analysis, mass spectrometry and cytotoxicity against. *pubs.rsc.org* C de QO Cavalcante, DS Arcanjo, GG da Silva, DM de Oliveira, CC Gatto *New Journal of Chemistry*, 2019•*pubs.rsc.org*, [S.d.].
- DA SILVA, C. M. *et al.* Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research*, v. 2, n. 1, p. 1–8, 1 jan. 2011.
- DASARI, S.; BERNARD TCHOUNWOU, P. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*, v. 740, p. 364–378, 5 out. 2014.
- DOLOMANOV, O. V. *et al.* OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *urn:issn:0021-8898*, v. 42, n. 2, p. 339–341, 24 jan. 2009.
- DUARTE, E. DE A. *et al.* Crystal design, spectroscopic analyses and antibacterial study of new carbazonate ligands and their Cu(II) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, v. 549, p. 121421, 1 maio 2023.
- GATTO, C. C. *et al.* Structural Design, Anticancer Evaluation, and Molecular Docking of

Newly Synthesized Ni(II) Complexes with ONS-Donor Dithiocarbazate Ligands. *Molecules*, v. 29, n. 12, p. 2759, 2024.

GATTO, C. C. *et al.* Transition metal complexes with 2-acetylpyridine-ethylcarbazate: noncovalent interactions in their structures and antimicrobial studies. *Journal of Coordination Chemistry*, v. 73, n. 10, p. 1573–1590, 2020.

GUO, H. Isatin derivatives and their anti-bacterial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 164, p. 678–688, 15 fev. 2019.

KAYA, Y. *et al.* New Pd(II) complexes of the bithiocarbohydrazones derived from isatin and disubstituted salicylaldehydes: Synthesis, characterization, crystal structures and inhibitory properties against some metabolic enzymes. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, v. 27, n. 2, p. 271–281, 1 mar. 2022.

KUMAR SINGH, N. *et al.* Exploration of anticancer potency of N(4) thiomorpholinyl isatin/5-haloisatin thiosemicarbazones on coordination to Cu²⁺ ion. *Inorganic Chemistry Communications*, v. 143, p. 109767, 1 set. 2022.

LIMA, F. C. *et al.* Structural, theoretical and biological activity of mono and binuclear nickel(II) complexes with symmetrical and asymmetrical 4,6-diacetylresorcinol-dithiocarbazate ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 224, p. 111559, 1 nov. 2021.

MEDICI, S. *et al.* Noble metals in medicine: Latest advances. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 284, p. 329–350, 1 fev. 2015.

MILENKOVIĆ, M. *et al.* Synthesis, characterisation and biological activity of Co(III) complex with the condensation product of 2-(diphenylphosphino)benzaldehyde and ethyl carbazate. *Inorganica Chimica Acta*, v. 395, p. 33–43, 30 jan. 2013.

MOHAMED, G. G. *et al.* Spectroscopic investigation, thermal, molecular structure, antimicrobial and anticancer activity with modelling studies of some metal complexes derived from isatin Schiff base ligand. *Inorganic Chemistry Communications*, v. 141, p. 109606, 1 jul. 2022.

MORE, M. S. *et al.* Metal complexes driven from Schiff bases and semicarbazones for biomedical and allied applications: a review. *Materials Today Chemistry*, v. 14, p. 100195, 1 dez. 2019.

MUMIT, M. A. *et al.* Synthesis, characterization and antimicrobial activity of a bidentate NS

Schiff base containing S-allyl dithiocarbamate and its complexes. *Journal of Molecular Structure*, v. 1178, p. 583–589, 15 fev. 2019.

NITHYA, P. *et al.* New cobalt(II) and nickel(II) complexes of benzyl carbazate Schiff bases: Syntheses, crystal structures, in vitro DNA and HSA binding studies. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 165, p. 220–231, 1 dez. 2016.

SINGH, V. P.; SINGH, K. B.; NARANG, K. K. Synthesis, electronic and IR spectral studies of some polymeric cobalt(II), nickel(II), zinc(II) and cadmium(II) azido complexes with hydrazine. *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*, v. 46, n. 1, p. 110–115, 2009.

SPACKMAN, M. A.; JAYATILAKA, D. Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm*, v. 11, n. 1, p. 19–32, 7 jan. 2009.

SPACKMAN, M.; CRYSTENGGCOMM, D. J.-; 2009, UNDEFINED. Hirshfeld surface analysis. *pubs.rsc.org* MA Spackman, D Jayatilaka *CrystEngComm*, 2009 • *pubs.rsc.org*, [S.d.].

SPACKMAN, P. *et al.* CrystalExplorer: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals. *journals.iucr.org*, [S.d.].

TOMA, H. Química bioinorgânica e ambiental. 2015.