UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA BACHARELADO

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO 2

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE LIGANTES DITIOCARBAZATOS DERIVADOS DE β-DICETONAS

GUSTAVO JONES LIMA

ORIENTADORA: Profª. Drª. CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL
1º/2025

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA BACHARELADO

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO 2

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE LIGANTES DITIOCARBAZATOS DERIVADOS DE β-DICETONAS

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.

GUSTAVO JONES LIMA

ORIENTADORA: Profª. Drª. CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL
1º/2025

AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo amor incondicional, pelo apoio constante e por sempre acreditarem nos meus sonhos, proporcionando-me as oportunidades e as forças necessárias para realizá-los.

À professora Claudia Cristina Gatto, minha orientadora, que gentilmente me acolheu no Laboratório de Síntese Inorgânica e Cristalografia da Universidade de Brasília. Sou profundamente grato pela confiança depositada em mim, pelas oportunidades de aprendizado e crescimento proporcionadas ao longo desses três anos e por sua orientação atenciosa, que frequentemente ultrapassou os limites acadêmicos, sendo também fonte de motivação e inspiração.

Aos professores Aline e Daniel, por sua contribuição valiosa durante minha formação, pelo apoio nas disciplinas que ministraram e por gentilmente aceitarem compor a banca avaliadora deste trabalho.

Aos colegas e amigos que fiz ao longo da graduação, em especial àqueles com quem compartilhei longas jornadas no laboratório, pelos aprendizados, pela parceria e por tantos momentos que tornaram essa caminhada mais leve e significativa.

RESUMO

Esse Trabalho de Conclusão de Curso propõe a síntese de novos ligantes mono e/ou bidentados utilizando a β-dicetona 1,3-difenilpropano-1,3-diona e ditiocarbazatos. Cinco novos compostos (1–5), derivados da β-dicetona 1,3-difenilpropano-1,3-diona, foram sintetizados com sucesso a partir do brometo de benzila, cloreto de 4-fluorobenzila, cloreto de 4-clorobenzila, cloreto de 4-bromobenzila e cloreto de 4-nitrobenzila, respectivamente. Os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia no ultravioleta-visível, espectrometria de massas e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^{1}H e ^{13}C. Cristais únicos adequados para análise por difração de raios X foram obtidos para quatro dos compostos sintetizados. Com base nos dados cristalográficos, foram realizadas análises de superfície de Hirshfeld por meio de cálculos computacionais, a fim de investigar as interações intermoleculares presentes nas estruturas cristalinas. Em todos os compostos, observou-se a presença de interações de ligações de hidrogênio não clássicas, sendo as mais predominantes as do tipo C–H···H, variando entre 51,1% e 40,7%.

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

ABSTRACT

This thesis proposes the synthesis of new mono- and/or bidentate ligands using the β-diketone 1,3-diphenylpropane-1,3-dione and dithiocarbazates. Five novel compounds (1–5) derived from the β-diketone 1,3-diphenylpropane-1,3-dione were successfully synthesized with benzyl bromide, 4-fluorobenzyl chloride, 4-chlorobenzyl chloride, 4-bromobenzyl chloride, and 4-nitrobenzyl chloride, respectively. The synthesized compounds were characterized by infrared spectroscopy, ultraviolet-visible spectroscopy, mass spectrometry, and ^{1}H and ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy. Single crystals suitable for X-ray diffraction analysis were obtained for four of the synthesized compounds. Based on the crystallographic data, Hirshfeld surface analyses were performed using computational calculations to investigate the intermolecular interactions within the crystal structures. In all compounds, the presence of non-classical hydrogen bonding interactions was observed, with the most prevalent being C–H···H contacts, ranging from 51.1% to 40.7%.

Keywords: Dithiocarbazates, X-ray diffraction, Mass spectrometry, Hirshfeld surface.

SUMÁRIO

RESUMO.....4
ABSTRACT.....5
LISTA DE FIGURAS.....7
LISTA DE TABELAS.....8
LISTA DE SIGLAS E ABREVIAÇÕES.....9
1. INTRODUÇÃO.....10
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....15
3. OBJETIVOS.....26
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....28
4.1. SÍNTESE DOS LIGANTES E SEUS COMPLEXOS.....29
4.2. CARACTERIZAÇÃO.....32
4.2.1. Difração de Raios X de monocristal.....32
4.2.2. Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta-visível.....32
4.2.3. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (IV).....32
4.2.4. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^{1}H) e de Carbono (RMN de ^{13}C).....32
4.2.5. Espectrometria de massas.....33
4.2.7. Análise elementar (CHN).....33
4.2.6. Ponto de fusão.....33
4.2.8. Cálculos computacionais.....33
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....35
6. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS.....53
7. REFERÊNCIAS.....56
8. ANEXOS.....60

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Representação esquemática da estrutura da Cisplatina..... 11

Figura 1.2. Representação esquemática da estrutura da Carboplatina..... 11

Figura 1.3. Representação da estrutura geral de uma base de Schiff. Sendo R^1, R^2 e R^3 grupos alquila ou arila..... 12

Figura 1.4. Representação geral de um ditiocarbazato (R^1, R^2, R^3 = grupos alquila, arila ou átomo de hidrogênio)..... 12

Figura 1.5. Estrutura molecular da 1,3-difenilpropano-1,3-propanodiona..... 13

Figura 2.1. Reação de condensação dos compostos 1-5..... 16

Figura 2.2. Representação da estrutura cristalina do composto 1..... 17

Figura 2.3. Representação da estrutura cristalina do composto 2..... 17

Figura 2.4. Representação da estrutura cristalina do composto 3..... 18

Figura 2.5. Representação da estrutura cristalina do composto 4..... 18

Figura 2.6. Representação da estrutura cristalina do composto 5..... 18

Figura 2.7. Representação esquemática dos Ligantes L^1 e L^2..... 20

Figura 2.8. Estrutura molecular do complexo $[Cu(L^1)_2][CuCl_2]$ 20

Figura 2.9. Estrutura molecular do complexo $[Cu(L^2)_2][CuCl_2]$ 21

Figura 2.10 Reação de complexação com os derivados de pirazol-1-carbodioatos e cloreto de platina..... 23

Figura 2.11 Estrutura molecular do composto 5 com esquema de numeração parcial, elipsóides térmicos representados em nível de probabilidade de 30%..... 24

Figura 2.12 Rede supramolecular do composto 5 estabilizada por interações Cl···H. As cadeias adjacentes estão ligadas por moléculas de solvente..... 24

Figura 4.1. Estrutura molecular dos precursores (1) brometo de benzila, (2) cloreto de 4-flúorbenzil, (3) cloreto de 4-clorobenzil, (4) cloreto de 4-bromobenzil e (5) cloreto de 4-nitrobenzil..... 29

Figura 4.2. Rota sintética dos ligantes (1 a 5)..... 31

Figura 5.1. Rota sintética resumida dos ligantes (1 a 5) 35

Figura 5.2. Projeção ORTEP da estrutura molecular dos compostos (1-4). Elipsoides térmicas foram representadas com nível de 50% de probabilidade..... 37
Figura 5.3. Espectro de RMN de ^{1}H do composto (1) 42
Figura 5.4. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (1) 46
Figura 5.5. Espectro ESI(+)HRMS do composto (1)..... 47
Figura 5.6. Espectro ESI-MS/MS do composto (1)..... 48
Figura 5.7. Superfície de Hirshfeld na função d_{norm} e gráficos 2D *fingerprint* para os compostos (1-4)..... 52

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1. Dados cristalográficos dos compostos (1-4)..... 36
Tabela 5.2. Principais distâncias de ligação dos compostos (1-4)..... 37
Tabela 5.3. Principais ângulos de ligação dos compostos (1-4)..... 38
Tabela 5.4. Resultados obtidos da espectroscopia de Uv-vis..... 39
Tabela 5.5. Frequências (cm^{-1}) dos modos vibracionais das ligações mais relevantes dos ligantes (1-5)..... 40
Tabela 5.6. Resultados obtidos do RMN de ^{1}H para os compostos (1-5) em ppm e suas atribuições..... 42
Tabela 5.7. Resultados obtidos do RMN de ^{13}C para os compostos (1-5) em ppm e suas atribuições..... 43
Tabela 5.8. Resultados obtidos da análise elementar dos compostos (1-5)..... 48
Tabela 5.9. Resultados obtidos do ponto de fusão dos compostos (1-5)..... 49

ANEXOS

Anexo I. Espectros UV-vis dos compostos (1-5) em MeOH e DMSO..... 61
Anexo II. Espectro IV dos compostos (1-5)..... 62
Anexo III. Espectro de RMN de ^{1}H dos compostos (2-5)..... 66
Anexo IV. Espectro de RMN de ^{13}C dos compostos (2-5)..... 68
Anexo V. Espectro de ESI(+)-HRMS dos compostos (2-5)..... 69
Anexo VI. Espectro de ESI-MS/MS dos compostos (2-5)..... 71

LISTA DE SIGLAS E ABREVIAÇÕES

DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida
DTC	Ditiocarbazato
FT-IR	Infravermelho por Transformada de Fourier
UV-Vis	Ultravioleta-visível
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
δ	Deslocamento Químico
υ	Estiramento Químico

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Há evidências de que o uso de complexos metálicos como medicamentos remonta a tempos antigos. Medicamentos contendo ouro, por exemplo, eram utilizados na China entre os anos de 2500 a.C. para tratar doenças como artrite e outras condições inflamatórias. O uso terapêutico de metais se expandiu ao longo dos séculos, e na era moderna, a química inorgânica medicinal emergiu como uma disciplina fundamental para o desenvolvimento de novos fármacos. Um dos marcos desse avanço foi a descoberta da cisplatina (Figura 1.1), um composto de coordenação que revolucionou o tratamento de cânceres, particularmente o câncer testicular e outros tipos de tumores sólidos (KÖPF-MAIER, 1994). Este composto demonstrou inibir a divisão celular ao se ligar ao DNA, prejudicando a replicação celular e conduzindo à morte celular programada.

Existem limitações para o uso da cisplatina, devido à grande quantidade de efeitos colaterais apresentados em tratamentos como esse composto, como por exemplo náusea, vômito, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e cardiotoxicidade, além da ineficiência contra alguns tipos de câncer. Vários medicamentos à base de platina estão sendo estudados, sendo que cerca de treze compostos análogos à cisplatina já foram testados clinicamente, mas apenas a carboplatina (Figura 1.2), obteve resultados melhores do que a cisplatina (DASARI; BERNARD TCHOUNWOU, 2014).

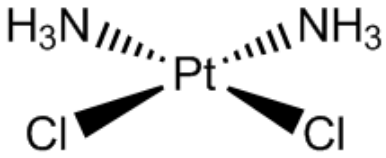


Figura 1.1. Estrutura esquemática da Cisplatina.

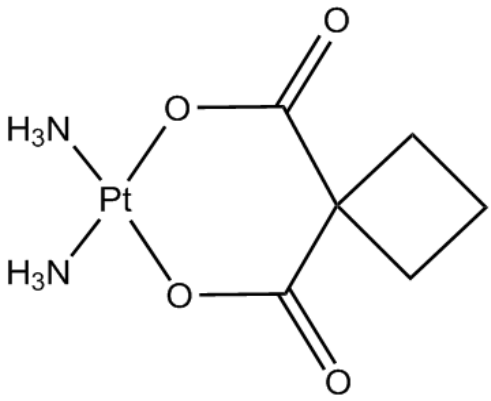


Figura 1.2. Estrutura esquemática da Carboplatina.

Dentro deste contexto, as Bases de Schiff, compostos orgânicos formados pela condensação de aminas com carbonilas, têm emergido como importantes compostos doadores de elétrons capazes de se coordenarem a íons metálicos na obtenção de complexos bioativos. A característica estrutural de uma base de Schiff (Figura 1.3) é a ligação dupla entre um átomo de carbono e um átomo de nitrogênio (C=N). Estas moléculas apresentam ampla atividade biológica, como ação antibacteriana, antimalárica, antiviral e antitumoral (DA SILVA, C. M. *et al.*, 2010). Boa parte da atividade biológica demonstrada por esses compostos é atribuída ao grupo imina presente em sua estrutura.

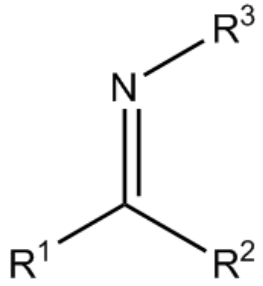


Figura 1.3. Representação da estrutura geral de uma base de Schiff. Sendo R^1, R^2 e R^3 grupos alquila ou arila.

Devido às suas diversas aplicações na química bioinorgânica, as bases de Schiff têm recebido grande atenção, e estudos têm mostrado resultados promissores ao utilizar complexos de cobre com bases de Schiff como ligantes, em virtude de sua seletividade e citotoxicidade (DHAHAGANI *et al.*, 2014; IFTIKHAR *et al.*, 2018).

Os ditiocarbazatos (DTC) são uma subclasse das bases de Schiff, (Figura 1.4), que possuem sítios básicos em suas estruturas, têm ganhado destaque por suas propriedades farmacológicas e capacidade de formar complexos metálicos. Esses compostos apresentam diversas aplicações terapêuticas, conferindo-lhes atividades como trypanocidas, antibacterianas e antifúngicas (POORNIMA, S. *et al.*, 2019).

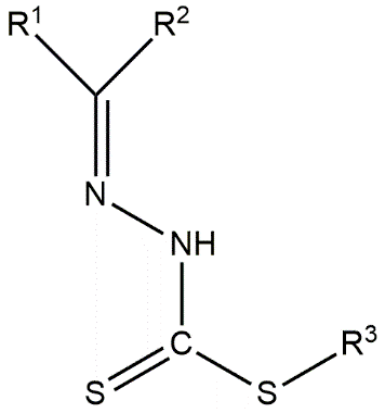


Figura 1.4. Representação geral de um ditiocarbazato (R^1, R^2, R^3 = grupos alquila, arila ou átomo de hidrogênio).

Constituídos por átomos de nitrogênio e enxofre, esse tipo de molécula é um agente complexante que possibilita a formação de complexos metálicos com diversas geometrias e tem a flexibilidade de se coordenar tanto com espécies mais duras como Cu(II) e Ni(II), quanto a espécies mais macias, como por exemplo Pd(II) e Au(III). Essas coordenações têm demonstrado aumento na eficácia e potência no controle de micro-organismos resistentes (NITHYA; SIMPSON; GOVINDARAJAN, 2017).

Comumente encontra-se na literatura esses ligantes quelantes em suas formas monodentadas (*S*-coordenante) e bidentadas (*NS*-coordenantes). A busca pela obtenção de novos ligantes se satisfaz utilizando, por exemplo, as carbonilas β-dicetonas. Sendo um exemplo, a 1,3-difenilpropano-1,3-propanodiona, comercialmente conhecida como dibenzoilmetano (Figura 1.5). Esse composto e seus derivados são investigados por suas características de induzir a apoptose de células tumorais colorretais (HAMID *et al.*, 2016; POORNIMA, S. *et al.*, 2019).

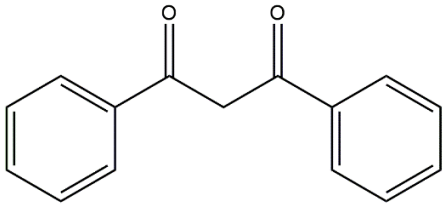


Figura 1.5. Estrutura molecular da 1,3-difenilpropano-1,3-propanodiona.

Os metais de transição desempenham um papel crucial na biologia humana, como o cobre que é considerado o terceiro metal de transição mais abundante no corpo, atrás apenas do ferro e do zinco. Esse metal é essencial para o funcionamento adequado do organismo, participando de várias enzimas que catalisam reações vitais para o crescimento e desenvolvimento dos ossos, tecidos conjuntivos, cérebro e coração (IFTIKHAR *et al.*, 2018). Além do cobre, outros metais como ouro, paládio e níquel também têm sido amplamente estudados em contextos biomédicos.

O ouro, por exemplo, tem sido investigado por suas propriedades antitumorais e complexos de ouro têm demonstrado atividade contra diferentes tipos de câncer, similar ao cobre. O paládio, devido à sua versatilidade e capacidade de formar complexos estáveis, tem atraído atenção no desenvolvimento de medicamentos anticancerígenos, com a habilidade de interagir com o DNA e gerar espécies reativas de oxigênio (ROS)

que induzem apoptose (AL-NOAIMI *et al.*, 2014). O níquel, por sua vez, é fundamental em algumas enzimas biológicas e seus complexos com bases de Schiff têm mostrado grande potencial na modulação da atividade celular e anticâncer.

Complexos metálicos, especialmente os derivados de cobre(II), ouro(I) e ouro(III), paládio(II) e níquel(II), têm sido estudados por suas propriedades redutoras, biocompatibilidade e baixa toxicidade em comparação com outros medicamentos convencionais, como os baseados em platina (GATTO et al., 2020). A capacidade redutora desses complexos pode ser modulada pelos ligantes empregados, o que amplia suas possíveis aplicações terapêuticas (FEKRI *et al.*, 2021).

Diante do exposto, este trabalho teve como objetivo principal a síntese e caracterização de novos ligantes ditiocarbazatos derivados de β-dicetonas e seus complexos metálicos, com a finalidade de entender suas estruturas e suas interações com biomoléculas, como o DNA, visando o seu potencial terapêutico no tratamento anticâncer e outras doenças.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Em 2011, Gerimário F. de Sousa e colaboradores sintetizaram uma série de 6 moléculas orgânicas, sendo todas bases de Schiff, porém duas delas ditiocarbazatos. Esses compostos foram caracterizados por difração de raios X de monocristal e análises espectroscópicas e espectrométricas (DE SOUSA et al., 2011).

A síntese desses compostos foi feita através de uma reação de condensação entre um derivado de β-dicetona e um derivado de hidrazina com os grupos de interesse de coordenação (Figura 2.1).

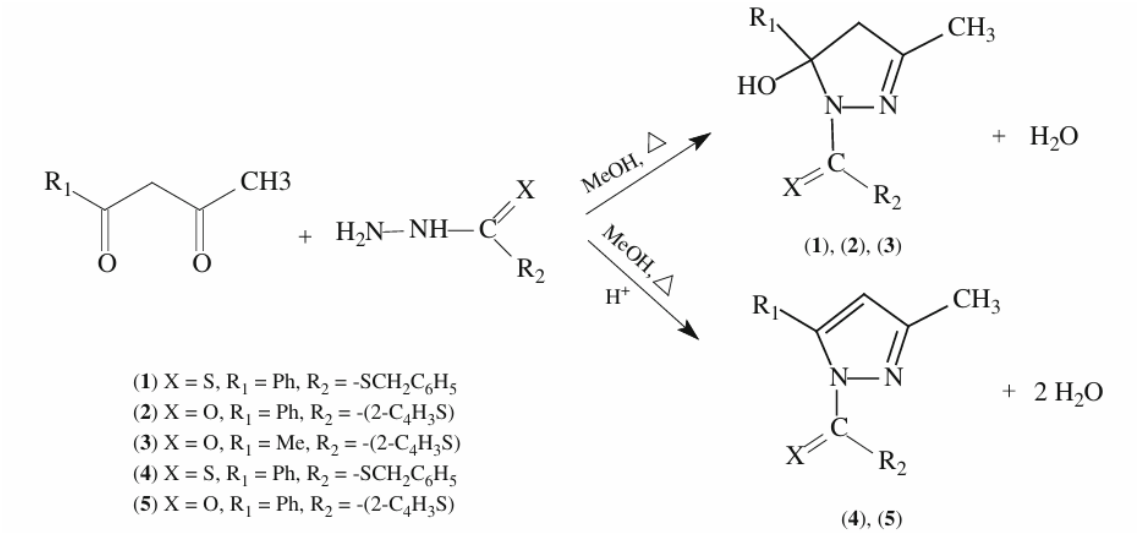


Figura 2.1. Reação de condensação dos compostos 1-5.

A síntese das duas espécies químicas se difere pela catálise ácida, fazendo com que o heterocíclico pirazoline se torne um ciclopirazol. Por meio da evaporação lenta do solvente, foram obtidos monocristais que foram analisados por difração de raios X dos compostos 1, 2, 3, 4 e 6 e suas estruturas encontram-se representadas nas Figuras 2.2 a 2.6, respectivamente.

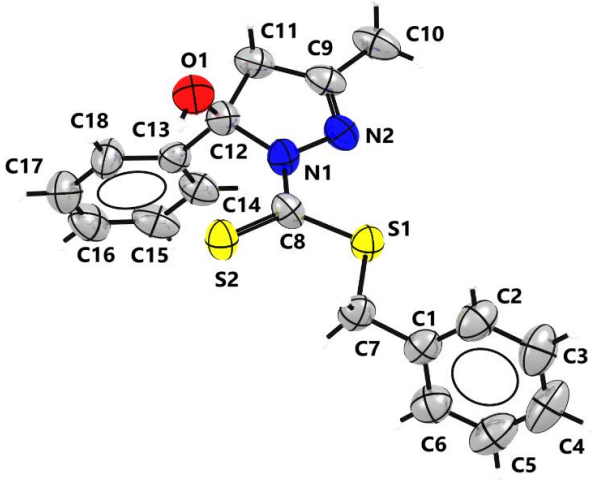


Figura 2.2. Representação da estrutura cristalina do composto 1.

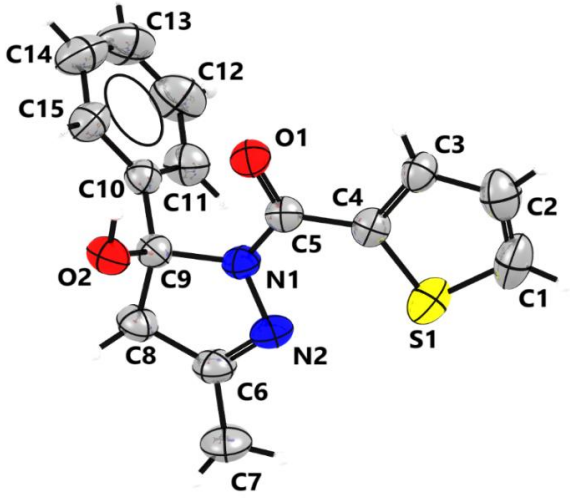


Figura 2.3. Representação da estrutura cristalina do composto 2.

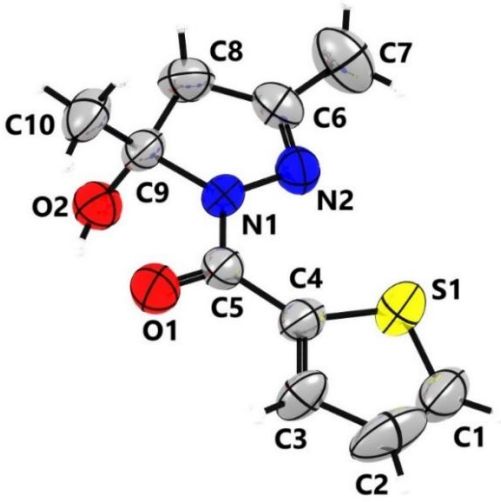


Figura 2.4. Representação da estrutura cristalina do composto 3.

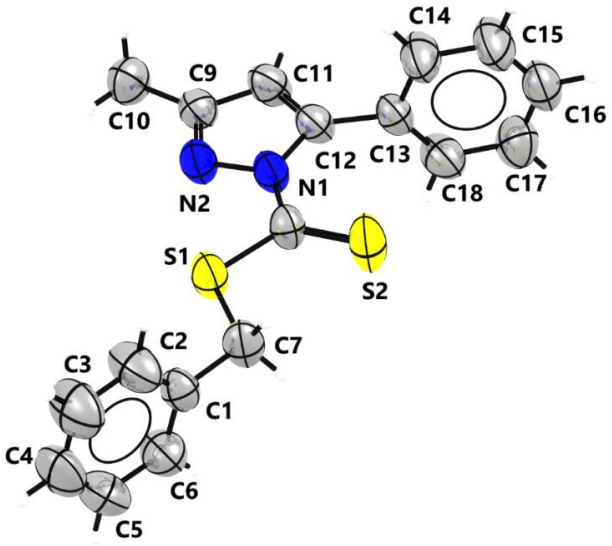


Figura 2.5. Representação da estrutura cristalina do composto 4.

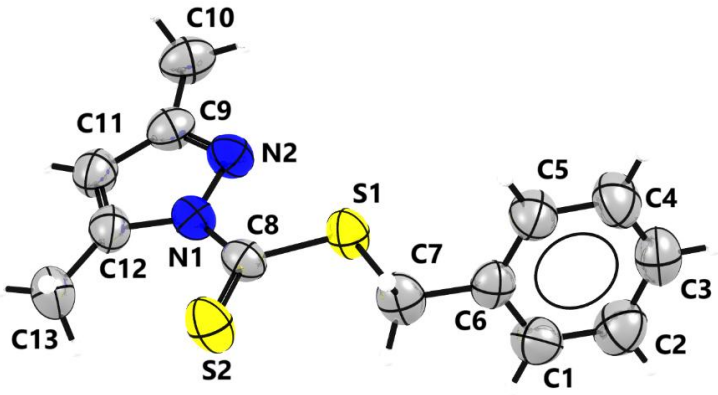


Figura 2.6. Representação da estrutura cristalina do composto 5.

Os espectros de UV-Vis desses compostos indicam a presença das formas cíclicas das moléculas de 5-hidroxipirazolina. Para o derivado (3), foi observado que a transição eletrônica intramolecular ocorre com máxima absorção em torno de 285 nm, típica das ligações π-π*.

Os espectros de IV corroboram a formação dos derivados de pirazolina e pirazol. Para os compostos (1), (2) e (3), bandas amplas na região de 3411–3356 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento de O-H. No espectro do derivado (3), uma banda forte em 1600 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento C=O, enquanto o estiramento C=N aparece em 1638 cm^{-1}, sugerindo a formação da estrutura cíclica. A presença de ligações de hidrogênio intramoleculares, como O2–H2···O1 em (3), contribuiu para o deslocamento das bandas para frequências mais baixas, como observado na banda ν(C=O).

Os espectros de RMN de ^{1}H dos derivados de 5-hidroxipirazolina (1), (2) e (3), confirmaram a existência predominante das formas cíclicas em solução. No composto (1),

o sinal do grupo metil terminal (-CH_3) aparece em 2,09 ppm como um dupleto, enquanto os átomos de hidrogênio do metileno (-CH_2-) quimicamente não equivalentes aparecem como dois dupletos em 3,21 ppm (J = 18,8 Hz). O grupo hidroxila (-OH) apresenta-se como um singlete amplo em 6,47 ppm. Para o composto (3), o grupo metil terminal aparece em 1,85 ppm, enquanto os átomos de hidrogênio do metileno aparecem em 2,99 ppm (J = 18,0 Hz), com o grupo hidroxila em 5,06 ppm como singlete.

Os espectros de RMN de ^{13}C dos derivados (1), (2) e (3) também corroboram a estrutura cíclica de 5-hidroxipirazolina. No derivado (1), os átomos de carbono assimétricos foram observados em 97,3 ppm (C4), 54,6 ppm (C3) e 16,0 ppm (C1), enquanto o grupo C=N foi identificado em 158,4 ppm. No composto (3), os sinais correspondentes apareceram em 92,7 ppm (C4), 50,8 ppm (C3) e 16,2 ppm (C1). A diferença nos deslocamentos químicos entre (1) e (3) reflete o efeito do grupo metila no C5 em (3), que reduz ligeiramente a densidade eletrônica nos átomos de carbono adjacentes. Esses dados corroboram com a estabilidade estrutural dos compostos e a predominância da forma cíclica em solução.

A análise cristalográfica por raios X revelou que os compostos (1), (2) e (3) possuem estruturas cíclicas de 5-hidroxipirazolina, estabilizadas por ligações de hidrogênio intramoleculares. No derivado (1), as distâncias de ligação, como N1-N2 de 1,407 Å e C8-N1 de 1,353 Å, indicam uma estrutura altamente estabilizada. O ângulo entre os planos médios dos anéis é de 87,6° para o composto (1), evidenciando torções na estrutura. O mecanismo de ciclização inclui a formação de um intermediário cíclico estabilizado por interações intramoleculares e ajustes de hibridização em átomos chave, como o carbono assimétrico em (3), com ângulos variando entre 99,5° e 113,64° (DE SOUSA et al., 2011).

Em 2016, Ananyakumari Santra e colaboradores, sintetizaram os complexos $[Cu(L^1)_2]$ $[CuCl_2]$ e $[Cu(L^2)_2]$ $[CuCl_2]$, sendo os ligantes L^1 e L^2 (Figura 2.7) derivados de ditiocarbazatos com substituições no ciclopirazol (SANTRA et al., 2016).

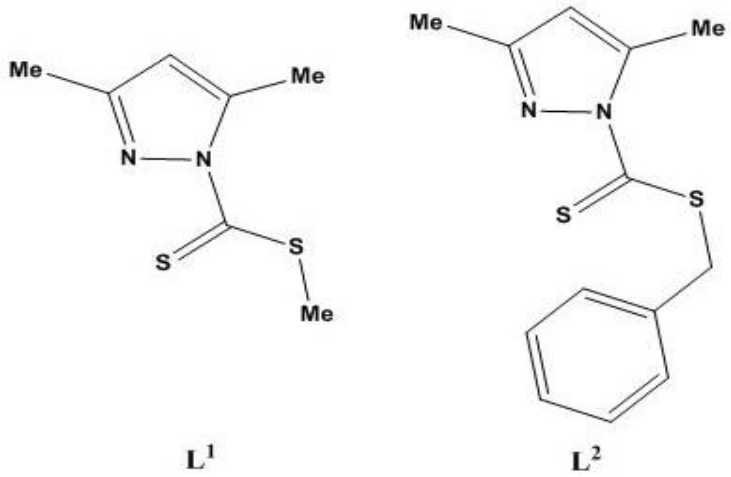


Figura 2.7. Representação esquemática dos ligantes ditiocarbazatos L^1 e L^2.

Os resultados das análises espectroscópicas e estruturais do complexo de cobre(I) com ligantes derivados de 3,5-dimetilpirazol evidenciam características estruturais únicas e atividades catalíticas notáveis. A análise de difração de raios X revelou que os ligantes substituídos, como o metil-3,5-dimetilpirazol-1-ditioato (L^1) e o benzil-3,5-dimetilpirazol-1-ditioato (L^2), produzem complexos isoestruturais, como $[Cu(L^1)_2][CuCl_2]$ (Figura 2.8) e $[Cu(L^2)_2][CuCl_2]$ (Figura 2.9), com geometria tetraédrica. Essa geometria é formada por átomos doadores N e S, com a presença de uma unidade linear $CuCl_2$ fora da esfera de coordenação para satisfazer a carga residual.

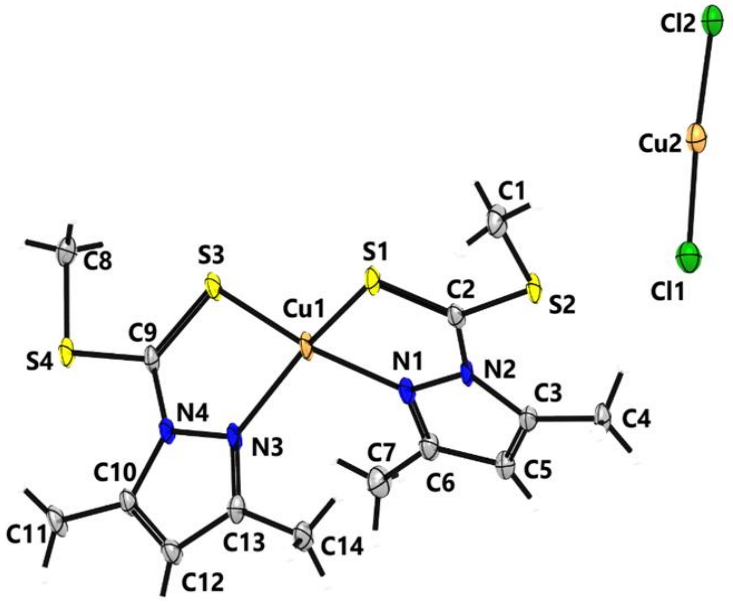


Figura 2.8. Estrutura molecular do complexo $[Cu(L^1)_2][CuCl_2]$.

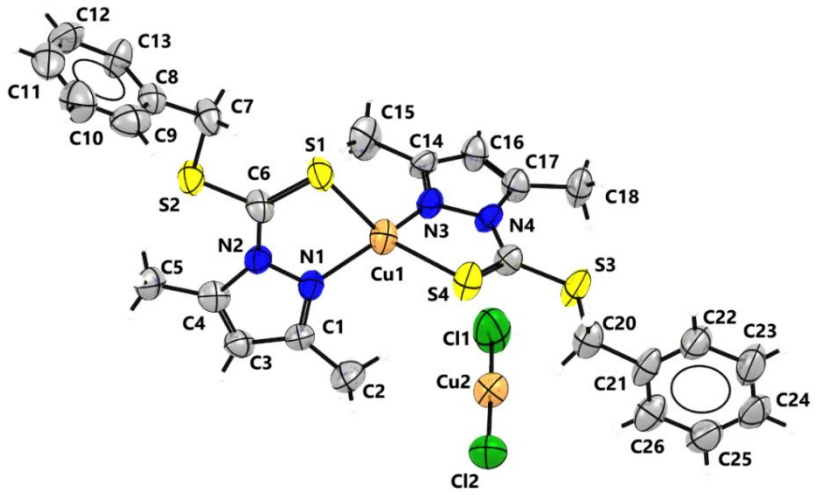


Figura 2.9. Estrutura molecular do complexo $[Cu(L^2)_2][CuCl_2]$.

A geometria do centro metálico nos complexos de cobre(I) é tetraédrica e composta por um cromóforo N2S2, envolvendo dois átomos de nitrogênio do anel de pirazol e dois átomos de enxofre dos ligantes. Os ângulos de ligação quelantes, como N(1)–Cu(1)–S(1) e N(12)–Cu(1)–S(11) são 84,53(8)° e 84,38(9)°, respectivamente, demonstrando uma ligeira redução em relação ao ângulo ideal de 109,28° para esta geometria.. Outros ângulos de ligação observados, como N(2)–Cu(1)–N(12) de 108,3(10)° e S(1)–Cu(1)–S(11) de 121,61(3)°, também confirmam a distorção geométrica esperada. A rigidez intrínseca dos anéis de pirazol contribui significativamente para a geometria e estabilidade estrutural. Os ângulos de coordenação quelantes, como N(1)-Cu(1)-S(1), apresentam valores reduzidos em relação ao ideal tetraédrico, sendo típicos em sistemas com ligantes bidentados que promovem a formação de anéis quelatos. Esses valores reduzidos, como 84,53(8)° para o complexo $[Cu(L^2)_2][CuCl_2]$, são resultado da proximidade geométrica entre os átomos doadores de nitrogênio e enxofre no ligante.

Os complexos cristalizaram no sistema triclínico e no grupo espacial P-1, caracterizado pela presença de um operador de simetria centro de inversão, com a cela unitária composta por duas unidades assimétricas. Não foram observadas interações intermoleculares significativas que influenciem o arranjo cristalino deste composto. Não há indícios que haja algum tipo de interação intramolecular relevante para o arranjo cristalino deste complexo.

A análise por infravermelho revelou mudanças significativas nas frequências vibracionais das ligações após a formação dos complexos. O ν(C=N) do ligante livre foi deslocado para frequências em torno de 1585 cm^{-1}, enquanto o ν(C-S) apresentou bandas

em 1100–1200 cm^{-1}, indicando a coordenação ao centro metálico. Essas alterações reforçam a interação química entre o ligante e os íons de cobre (I) durante a formação dos complexos catalíticos.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) indicam que os ligantes derivados de 3,5-dimetilpirazol (L^1 e L^2) assumem predominantemente uma configuração coordenada específica no estado sólido. Os espectros de RMN dos complexos de cobre(I) $[Cu(L^1)_2][CuCl_2]$ e $[Cu(L^2)_2][CuCl_2]$ indicam características estruturais importantes relacionadas à coordenação dos ligantes 3,5-dimetilpirazol-1-ditioato (L^1) e benzil-3,5-dimetilpirazol-1-ditioato (L^2). Esses espectros confirmam a rigidez dos anéis de pirazol e a coordenação bidentada dos ligantes ao íon Cu(I) através dos átomos de nitrogênio do pirazol e de enxofre da função ditiocarbazato.

No espectro de ^1H RMN, os sinais atribuídos aos átomos de hidrogênio dos grupos metila do ligante 3,5-dimetilpirazol (L^1) foram observados na região de 2,21–2,30 ppm, enquanto para o ligante benzil-3,5-dimetilpirazol (L^2), os sinais do grupo benzila apareceram entre 4,48–4,52 ppm. Esses valores indicam que os átomos de hidrogênio em diferentes ambientes químicos, devido à coordenação bidentada do ligante ao átomo de cobre(I), que não são equivalentes.

No espectro de ^{13}C RMN, os deslocamentos químicos dos átomos de carbono diretamente ligados aos átomos doadores de nitrogênio e enxofre mostraram sinais específicos. Para os átomos de carbono do anel de pirazol, os valores foram detectados entre 140–145 ppm, refletindo o aumento na densidade eletrônica nesses átomos devido à interação com o cobre(I). Já os átomos de carbono do grupo ditiocarbazato apresentaram sinais na faixa de 180–185 ppm, o que reforça a presença de ligações coordenadas ao metal.

O mecanismo proposto para a atividade mimética da catecoloxidase dos complexos 1 e 2 envolve a interação do substrato com o complexo de cobre(I), seguido pela oxidação do metal a cobre(II) com participação de oxigênio molecular. Durante o ciclo, forma-se um intermediário superóxido, acompanhado por uma transferência intramolecular de prótons e elétrons do substrato para o intermediário, gerando uma espécie peroxo. O passo determinante da velocidade é a transferência de prótons, evidenciado por um efeito isotópico cinético (KIE) de aproximadamente 1,9 ao trocar metanol por metanol deuterado (SANTRA et al., 2016).

Em 2019, Khan e colaboradores sintetizaram os complexos $[Pd(L)Cl_2]$ (Figura 2.10), onde L representa os ligantes fenil(pirazol-1-carboditioato) (1), fenil(3-

metilpirazol-1-carboditioato) (2) e fenil(3,5-dimetilpirazol-1-carboditioato) (3). Os ligantes foram obtidos pela reação entre o fenilcloroditioformato e os derivados de pirazol na presença de trietilamina. Esses compostos foram caracterizados por análises espectroscópicas (IV e RMN), espectrometria de massas e análise elementar, enquanto os complexos (5) e (6) tiveram suas estruturas elucidadas por cristalografia de raios X e corroboradas por cálculos de DFT (KHAN et al., 2019).

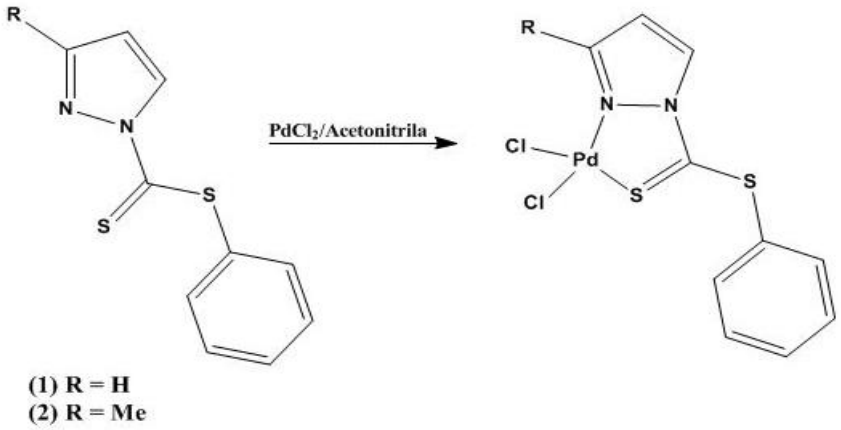


Figura 2.10. Reação de complexação com os derivados de pirazol-1-carbodioatos e cloreto de platina.

A análise de difração de raios X revelou que o complexo [Pd(L₂)Cl₂] (5), conforme representado na Figura 2.11, cristaliza no sistema cristalino triclínico e grupo espacial P-1, apresentando geometria quadrada planar distorcida em torno do íon Pd(II). O ciclo metalado de cinco membros forma ângulos característicos, como ∠N-Pd-S de 84,61° e comprimentos de ligação Pd-Cl de 2,334 Å e Pd-N de 2,011 Å. A distorção é atribuída à ligação bidentada através dos átomos doadores *N,S* e à formação de interações intermoleculares estabilizadoras Cl···H com distâncias entre 2,78 e 2,93 Å (Figura 2.13).

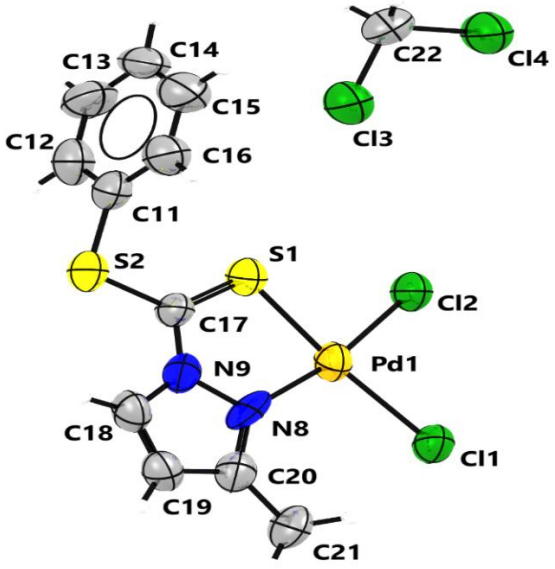


Figura 2.11. Estrutura molecular $[Pd(L_2)Cl_2]CH_2Cl_2$.

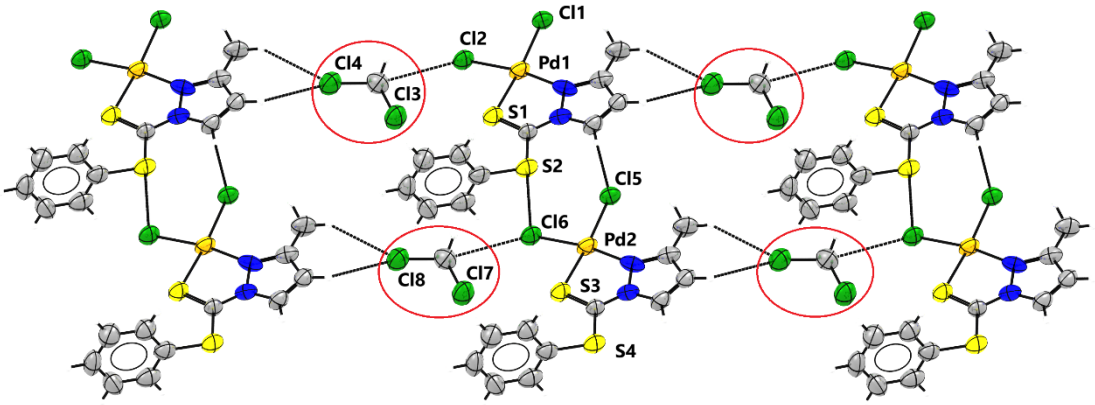


Figura 2.12. Rede supramolecular do composto $[Pd(L_2)Cl_2]CH_2Cl_2$ estabilizada por interações intermoleculares do tipo Cl···H. As cadeias adjacentes estão ligadas por moléculas de solvente; os contatos suspensos foram omitidos para clareza.

A espectroscopia IV confirmou a coordenação dos ligantes ao átomo de Pd(II). Os estiramentos C=S apareceram deslocados para frequências menores (cerca de 1100–1200 cm^{-1}), enquanto os estiramentos Pd-Cl foram identificados em torno de 300–340 cm^{-1}. Essas alterações reforçam a interação química entre os átomos doadores *N,S* do ligante e o átomo do metal.

Os espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C forneceram dados consistentes para os ligantes e complexos. Para o ligante (3), sinais característicos foram observados em 8,52 ppm (pirazol-H), 6,31 ppm (H-4 do anel pirazol) e 2,46 ppm (grupo metil-3). No RMN de ^{13}C,

os átomos de carbono do grupo CS_2 aparecem em 200,2 ppm, enquanto os átomos do anel pirazol e grupo fenil estão entre 111 e 152 ppm. Para o complexo (5), o sinal do átomo de carbono C=S foi deslocado para 173,5 ppm, evidenciando a coordenação ao metal via átomo de enxofre.

O complexo $[Pd(L_2)Cl_2]$ apresenta interações não covalentes do tipo Cl···H e Cl···S, relevantes para possíveis interações com macromoléculas biológicas, como o DNA. Essas interações, juntamente com a geometria quadrada planar e as propriedades coordenantes dos ligantes, tornam os complexos promissores para aplicações na química bioinorgânica, como agentes anticâncer. Contudo, os ensaios biológicos estão em andamento, indicando a necessidade de estudos complementares para validar essas propriedades (KHAN et al., 2019).

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Baseando-se em todos os aspectos químicos e farmacológicos reportados anteriormente e vinculados ao interesse de contribuir com o desenvolvimento cada vez maior das ciências, este Trabalho de Conclusão de Curso tem por objetivo principal realizar a síntese de ligantes ditiocarbazatos derivados de β-dicetonas e seus respectivos complexos metálicos baseados em metais de transição, avaliar suas estruturas moleculares através de técnicas espectroscópicas, computacionais e físico-químicas com o intuito de descobrir novos compostos com possível aplicação farmacológica.

Assim, tem-se por objetivos específicos deste trabalho:

I. Sintetizar ligantes do tipo ditiocarbazatos derivados de β-dicetonas;

II. Sintetizar diferentes complexos com os ligantes obtidos;

III. Obter e elucidar as estruturas cristalinas e moleculares dos compostos sintetizados utilizando a técnica de difração de raios X de monocristal;

IV. Identificar e analisar a presença de ligações intra e intermoleculares que estejam possivelmente envolvidas no arranjo cristalino das estruturas sintetizadas;

V. Complementar a caracterização dos compostos obtidos através de técnicas espectroscópicas e físico-químicas;

VI. Analisar o mapa de potencial eletrostático e as superfícies de Hirshfeld das moléculas sintetizadas.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos ligantes ditiocarbazatos, complexos e caracterizações foram adquiridos comercialmente pela empresa Merck e Vetec.

4.1 Síntese de ligantes e complexos

As reações de condensação entre a β-dicetona com os derivados de ditiocarbazato (Figura 4.1) serão feitas em uma proporção de 1:1 em etanol usando o dibenzoilmetano, agitação magnética, aquecimento e refluxo. Dessa forma, o átomo de oxigênio de uma das carbonilas é protonado, aumentando o caráter eletrofílico da ligação C=O, sítio onde a amina primária do ditiocarbazado prosseguirá o ataque nucleofílico, substituindo a carbonila pela nova função orgânica da imina. A segunda funcionalização deve ocorrer em seguida. Após a reação, a solução-mãe é deixada para evaporar e o produto cristalizar. Em relação ao uso do dibenzoilmetano, a condensação de suas carbonilas exige mais tempo e energia por conta da alta conjugação presente na dicetona.

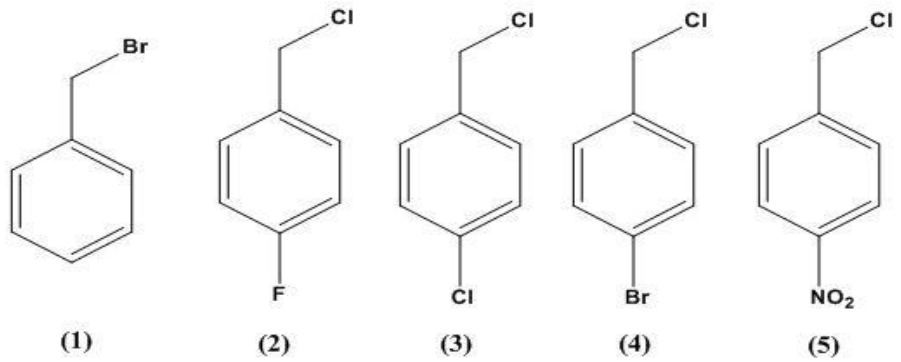


Figura 4.1. Estrutura molecular dos precursores utilizados nas sínteses dos ditiocarbazatos: (1) brometo de benzila, (2) cloreto de 4-flúorbenzil, (3) cloreto de 4-clorobenzil, (4) cloreto de 4-bromobenzil e (5) cloreto de 4-nitrobenzil.

O di-hidrocloreto de hidrazina foi dissolvido em etanol e adicionado lentamente a uma solução etanólica de hidróxido de sódio, mantida em banho de gelo para assegurar que a temperatura permanecesse abaixo de 0 °C. Posteriormente, o dissulfeto de carbono foi adicionado muito lentamente, ao longo de aproximadamente 30 minutos, gota a gota. Em seguida, adicionou-se o brometo de benzila (ou, alternativamente, cloreto de 4-fluorbenzila, cloreto de 4-clorobenzila, cloreto de 4-bromobenzila ou cloreto de 4-

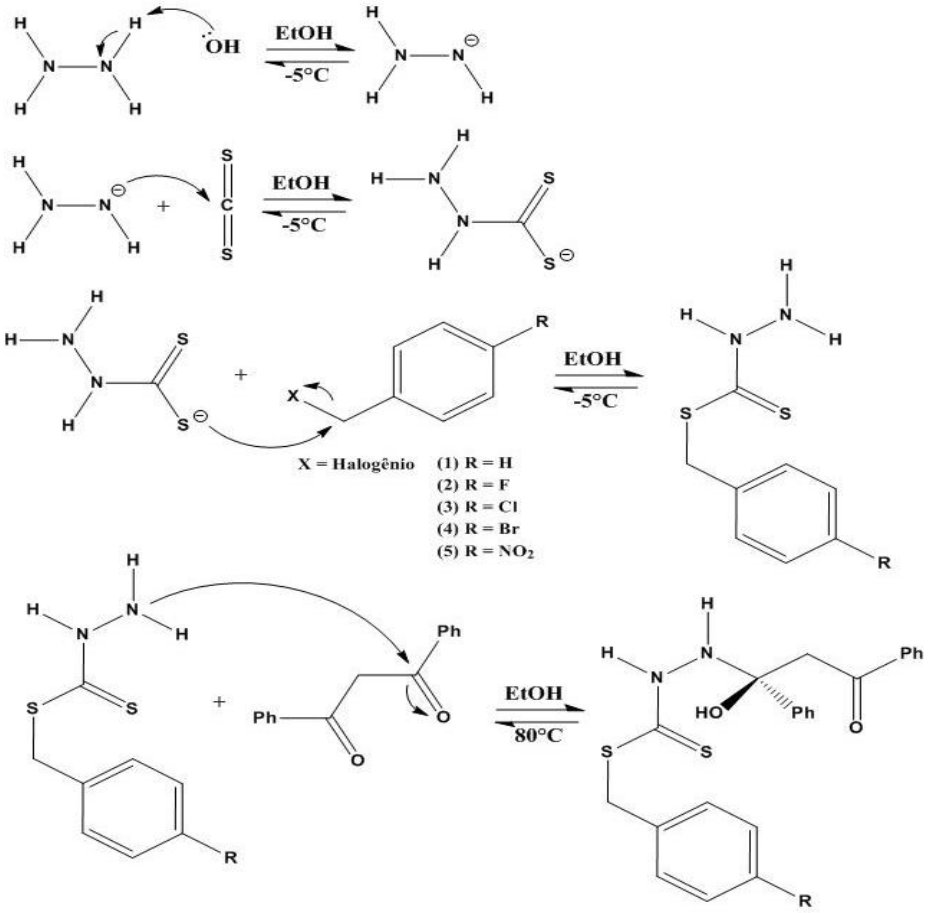
nitrobenzila), também de forma lenta e controlada durante um período de 30 minutos, mantendo-se a reação sob resfriamento.

Após essa etapa, a reação foi retirada do banho de gelo e submetida a aquecimento sob refluxo. Em seguida, adicionou-se a β-dicetona para promover a reação de substituição nucleofílica, juntamente com algumas gotas de ácido sulfúrico concentrado como catalisador. O esquema reacional da obtenção dos ligantes ditiocarbazatos com a β-dicetona está representado na Figura 4.2.

Após a análise e caracterização dos ligantes, a etapa seguinte consistiu na formação dos respectivos complexos metálicos. Diversas reações de complexação foram testadas com sais de Cu(II), Ni(II) e Pd(II). Esses sais metálicos estão disponíveis comercialmente sob diversas formas, tais como cloretos, brometos, nitratos e acetatos.

Os sais metálicos foram dissolvidos em solventes orgânicos aquecidos sob refluxo, devido à sua baixa solubilidade nesses meios. Em seguida, o ligante foi adicionado à solução metálica e a mistura foi mantida sob as mesmas condições por, no mínimo, duas horas. A temperatura da reação variou de acordo com o solvente utilizado.

As reações foram conduzidas em metanol, etanol, acetonitrila ou diclorometano. Ao final da síntese, a solução-mãe foi armazenada sob refrigeração para promover a evaporação lenta do solvente e, consequentemente, a formação de cristais.


EtOH
-5°C
EtOH
-5°C
EtOH
-5°C
X = Halogênio
(1) R = H
(2) R = F
(3) R = Cl
(4) R = Br
(5) R = NO2
EtOH
80°C

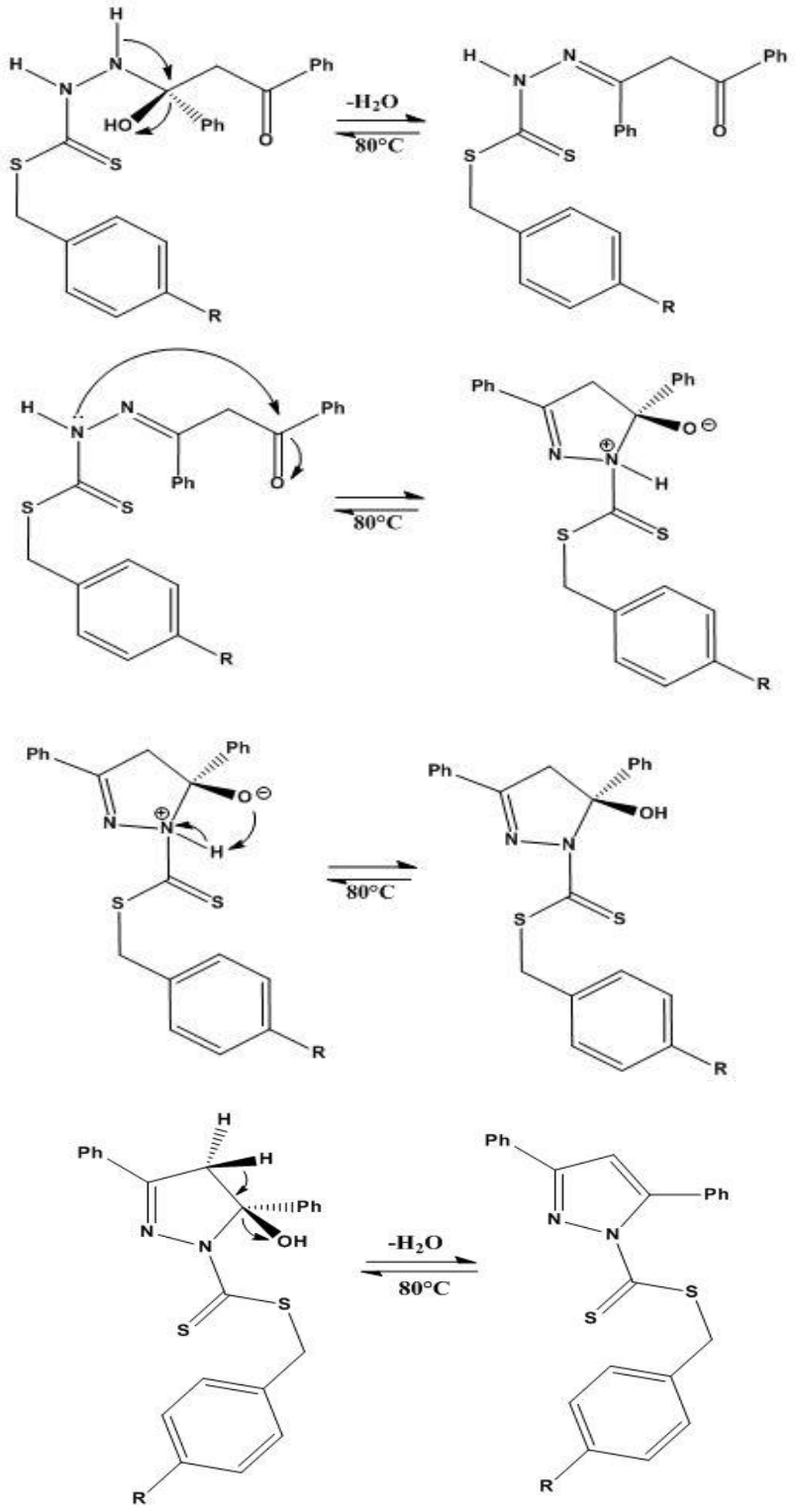


Figura 4.2. Rota sintética proposta para os ligantes (1 a 5).

Muitas vezes a recristalização dos produtos obtidos ao final das reações de complexação foi necessária com a finalidade de desacelerar a organização das moléculas e estimular uma melhor nucleação, evitando as geminações e gerando monocristais com melhores condições de difração. Solventes ou misturas de solventes foram empregados

com este objetivo, dentre eles destacam-se a N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrila, diclorometano, clorofórmio e metanol.

4.2 Caracterização

4.2.1. Difração de Raios X de monocristal

A difração de raios X de monocristal foi utilizada para elucidar as estruturas cristalinas e molecular dos compostos sintetizados, que consiste em incidir raios X no cristal e assim difratar em diversas direções para conhecer ângulos e comprimentos de ligações e poder determinar as posições dos átomos na molécula. O equipamento utilizado foi o difratômetro SMART APEX II CCD (Charge Coupled Device Detector Bruker) com monocromador de grafite, que possui fonte de radiação de Mo-Kα (0,71073Å) e pertence ao Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UnB).

4.2.2. Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível

Os espectros de absorção molecular na região do ultravioleta-visível foram obtidos pela absorção de radiação eletromagnética em que nessas faixas de energia há transições eletrônicas observadas nos ligantes e nos complexos. As soluções foram preparadas nos solventes em que as sínteses ocorreram. Utilização do espectrofotômetro Agilent HP 8453 pertencente ao IQ-UnB.

4.2.3. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos a partir do uso de pastilhas de KBr preparadas na proporção necessária de brometo de potássio e o composto a ser analisado. Empregado para auxiliar na caracterização da amostra e sua composição, o espectrofotômetro FT-IR Varian 640 é utilizado na região de 4000–400 cm^{-1} e pertence ao IQ-UnB.

4.2.4. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Técnica espectroscópica que observa os campos magnéticos ao redor dos núcleos atômicos, da qual auxilia na elucidação da estrutura dos compostos e permite a identificação da quantidade de átomos de carbono e de átomos de hidrogênio por RMN ^{13}C e ^{1}H, respectivamente e pertence ao IQ-UnB.

4.2.5 Espectrometria de Massas

A espectrometria de massa auxiliou na identificação dos compostos por meio da sua fragmentação e disponibiliza a relação massa/carga (m/z) após tratamento da amostra. Utilização do Cromatógrafo Gasoso acoplado a Espectrômetro de Massas GC-2010, pertencente ao IQ-UnB.

4.2.6. Análise Elementar CHN

Determinação dos teores de carbono, hidrogênio, nitrogênio dos compostos para contribuir na caracterização da estrutura. Utilização do equipamento Perkin Elmer/Series II 2400 analyzer, pertencente ao Instituto de Química da Universidade de Brasília.

4.2.7. Ponto de Fusão (p.f.)

A determinação do ponto de fusão dos compostos permitiu verificar a sua pureza. Utilizou-se o aparelho digital MQAPF-302 da Micro Química, pertencente ao laboratório LASIC da UnB.

4.2.8. Cálculos Computacionais

Os dados da DRX foram resolvidos utilizando o programa SHELXS-97 (SHELDICK, 1997) e o refinamento feito através do programa SHELXL-2018 (SHELDICK, 2018) por meio do software Olex2 (SPACKMAN et al., 2021) para gerar os valores e imagens das estruturas. A superfície de Hishfeld e a análise dos mapas de potenciais eletrostáticos foram investigados por meio do software CrystalExplorer 21.5 (TURNER et al., 2017).

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesse trabalho foram sintetizados cinco ligantes todos inéditos e da classe ditiocarbazato (Figura 5.1). Os compostos tiveram suas estruturas elucidadas por meio de técnicas espectroscópicas de Uv-Vis, infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^{1}H e ^{13}C, ponto de fusão e espectrometria de massas. Sendo que para quatro dessas moléculas ainda foi possível realizar as análises de difração de raios X em monocristal e técnicas computacionais de superfície de Hirshfeld.

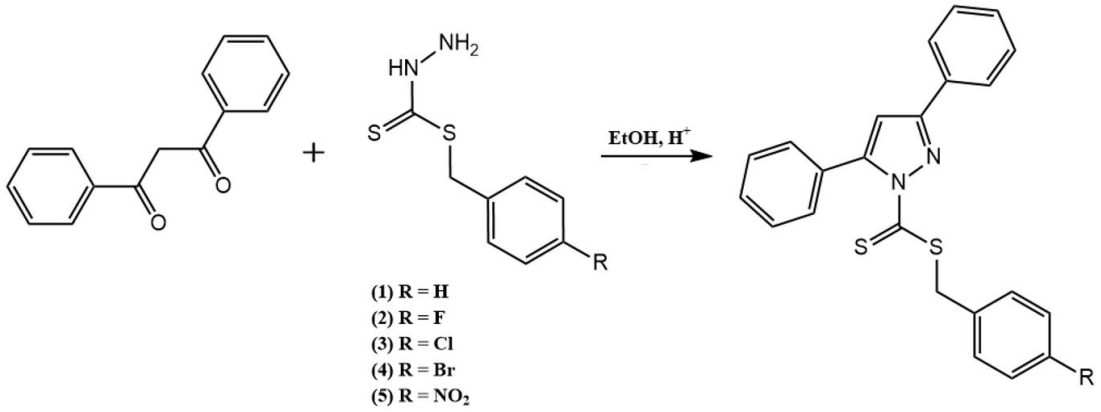


Figura 5.1. Rota sintética resumida proposta para os ligantes (1 a 5).

5.1. Análise estrutural dos ligantes derivados de ditiocarbazato (1-5)

A síntese dos compostos (1-5) foi toda feita *in situ*, com diversas etapas de adição de reagentes e rigoroso controle de temperatura, o que mostrou ser a variável mais importante durante toda a síntese, visto a formação de compostos obtidos.

5.1.1. Difração de raio X de monocristal

O equipamento utilizado para determinar a estrutura cristalina e molecular dos compostos foi um difratômetro Bruker CCD SMART APEX II (Detector de Dispositivo Acoplado por Carga – CCD – da Bruker). Esse equipamento possui um monocromador de grafite com fonte de radiação Mo-Kα (0,71073 Å), mantendo a temperatura de coleta em aproximadamente 296 K. O programa SADABS foi utilizado para a correção de absorção.

Os dados das células unitárias foram adquiridos por meio da coleta de três matrizes, com doze imagens cada. O programa Olex2 foi utilizado para elucidar as estruturas cristalinas dos compostos (1–5), gerando suas imagens e representações das células unitárias. Durante a resolução da estrutura cristalina, o programa SHELXS foi

usado para a solução inicial das estruturas e o SHELXL para o refinamento, empregando a minimização dos mínimos quadrados (*Least Squares*).

Os dados cristalográficos, detalhes experimentais e resultados dos refinamentos estão resumidos na Tabela 5.1. Restrições de distância de ligação, ângulos e parâmetros de deslocamento atômico anisotrópicos (ADP) foram empregadas para reduzir a correlação entre os parâmetros do modelo com desordem. Os átomos de hidrogênio foram examinados por meio de mapas diferenciais de Fourier e refinados utilizando o modelo *riding-mode.*

Tabela 5.1. Dados cristalográficos dos compostos (1-5).

Composto	**(1)**	**(2)**	**(3)**	**(4)**
Fórmula Empírica	$C_{23}H_{18}N_2S_2$	$C_{23}H_{17}N_2S_2F$	$C_{23}H_{17}N_2S_2Cl$	$C_{23}H_{17}N_2S_2Br$
Massa Molecular	386,091	404,535	420,989	465,440
Sistema Cristalino	monoclínico	triclínico	triclínico	triclínico
Grupo Espacial	*$P2_1/c$*	*P-1*	*P-1*	*P-1*
a (Å)	5,721(3)	5,7048(11)	5,6647(10)	5,6188(17)
b (Å)	19,182(11)	11,911(2)	12,095(2)	12,258(4)
c (Å)	14,154(4)	15,243(3)	15,821(3)	16,013(5)
α/°	90	104,501(4)	105,827(4)	106,817(6)
β/°	91,161(9)	91,926(4)	91,686(4)	91,420(6)
γ/°	90	95,210(4)	95,739(4)	95,892(7)
V ($Å^3$)	1966,1(19)	997,0(3)	1035,8(3)	1048,4(6)
Z	4	2	2	2
Densidade ($mg \cdot cm^{-3}$)	1,306	1,348	1,350	1.576
Índice de Varredura	$-6 \le h \le 6$	$-6 \le h \le 6$	$-6 \le h \le 6$	$-6 \le h \le 6$
	$-21 \le k \le 21$	$-14 \le k \le 14$	$-14 \le k \le 14$	$-14 \le k \le 14$
	$-23 \le l \le 23$	$-18 \le l \le 18$	$-19 \le l \le 19$	$-19 \le l \le 19$
Coeficiente de Absorção (mm^{-1})	0.281	0,291	0,397	2.272
Correção de Absorção	multi-scan	multi-scan	multi-scan	multi-scan
Reflexões Coletadas	19357	23389	24197	24617
Reflexões Independentes/Rint	3610/0,1934	3672/0,0623	3789/0,1221	3884/0,0955
Data/parâmetros.	3610/244	3672/253	3789/254	3884/253
R_1/wR_2 [I > 2s(I)]	0,0407/0,0667	0,0415/0,1130	0,0415/0,0933	0,0468/0,1203
Goodness-of-fit on F^2	0,638	0,784	0,904	0,832

A Figura 5.2 mostra a representação ORTEP do arranjo molecular dos compostos (1 a 4), obtidas após o refinamento dos dados cristalográficos. As distâncias e ângulos de ligação selecionados estão apresentados nas Tabelas 5.2 e 5.3.

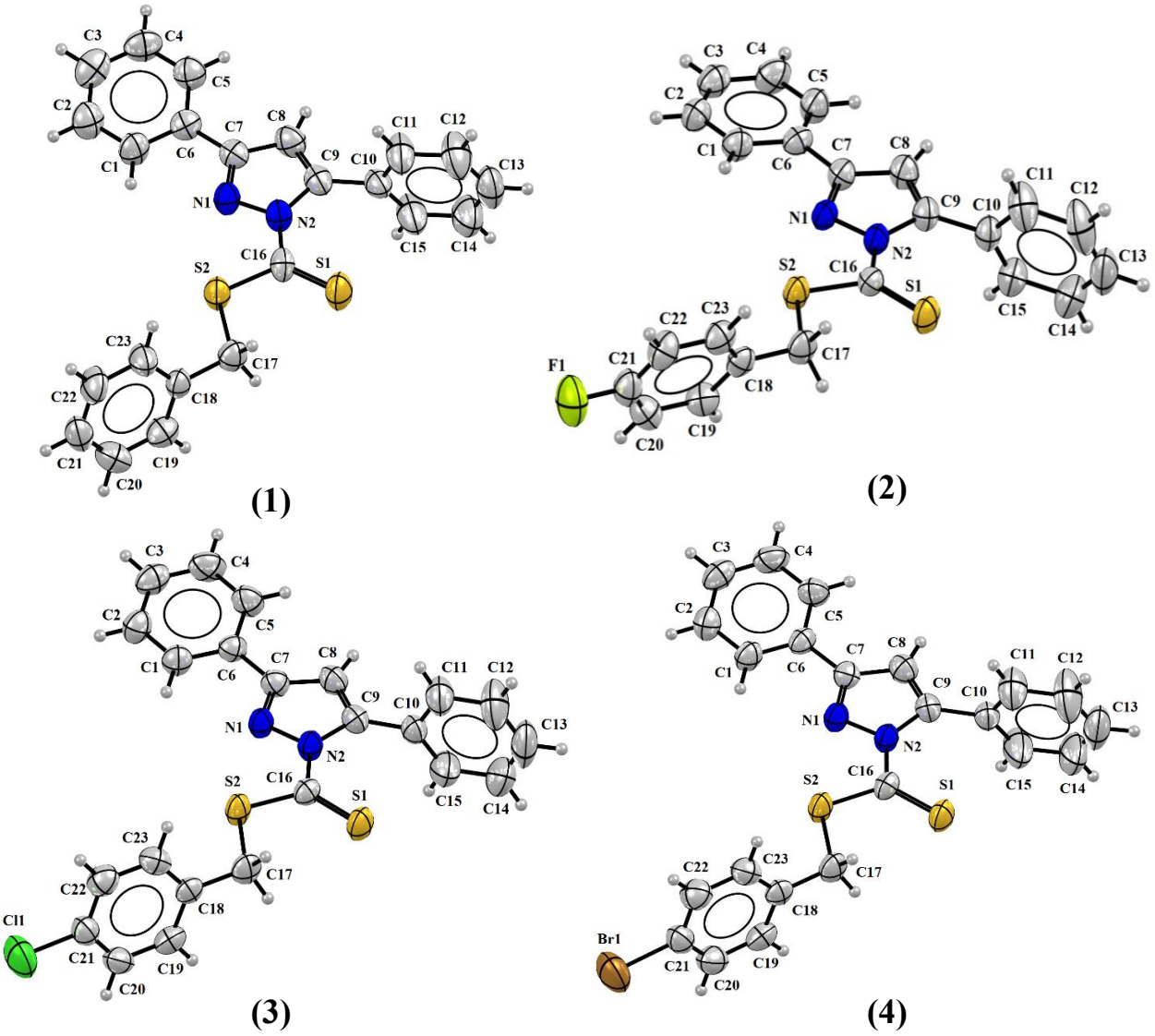


Figura 5.2. Projeção ORTEP da estrutura molecular dos compostos (1-4). Elipsoides térmicas foram representadas com nível de 50% de probabilidade.

Tabela 5.2. Principais distâncias de ligações dos compostos (1-4).

Distância de ligação (Å)	**(1)**	**(2)**	**(3)**	**(4)**
S(2)-C(17)	1,801(3)	1,814(7)	1,807(2)	1,808(4)
S(2)-C(16)	1,751(4)	1,760(6)	1,753(2)	1,742(4)
S(1)-C(16)	1,610(4)	1,617(6)	1,618(2)	1,625(4)
N(2)-N(1)	1,382(4)	1,361(7)	1,375(2)	1,377(4)
N(2)-C(16)	1,400(4)	1,397(8)	1,401(3)	1,412(5)
N(2)-C(9)	1,393(4)	1,321(7)	1,402(3)	1,394(5)
N(1)-C(7)	1,315(4)	1,406(8)	1,322(3)	1,320(4)
C(7)-C(8)	1,417(5)	1,347(9)	1,420(3)	1,417(5)
C(9)-C(8)	1,346(5)	1,423(9)	1,345(3)	1,345(5)
C(21)-F(1)	-	1,373(8)	-	-
C(21)-Cl(1)	-	-	1,740(2)	-
C(21)-Br(1)	-	-	-	1,891(4)
C(21)-N(3)	-	-	-	-

Tabela 5.3. Principais ângulos de ligações dos compostos (1-5).

Ângulos de ligação (°)	(1)	(2)	(3)	(4)
C(16)-S(2)-C(17)	101,75(1)	101,0(3)	100,91(1)	101,09(8)
C(16)-N(2)-N(1)	116,7(3)	118,2(5)	117,64(1)	116,5(3)
C(9)-N(2)-N(1)	110,3(3)	106,6(5)	111,07(1)	111,5(4)
C(7)-N(1)-C(16)	133,0(4)	131,0(5)	131,18(9)	132,1(4)
C(7)-N(1)-N(2)	105,7(3)	110,8(5)	105,84(8)	105,0(4)
C(18)-C(17)-S(2)	107,4(2)	107,5(4)	107,96(5)	108,1(3)
S(1)-C(16)-S(2)	125,4(3)	124,9(4)	125,28(4)	125,6(3)
N(2)-C(16)-S(2)	110,0(3)	109,6(4)	109,92(5)	110,6(3)
N(2)-C(16)-S(1)	124,6(3)	125,4(5)	124,80(7)	123,8(3)
C(6)-C(7)-N(1)	118,9(4)	126,5(2)	120,9(2)	120,9(4)
C(8)-C(7)-N(1)	110,8(4)	110,5(2)	109,9(2)	110,5(4)
C(8)-C(9)-N(2)	106,3(4)	105,6(2)	105,0(2)	105,3(4)
C(10)-C(9)-N(2)	125,2(4)	126,4(2)	126,2(2)	126,2(4)
C(9)-C(8)-C(7)	106,9(4)	107,3(2)	108,1(2)	107,7(5)
C(22)-C(21)-F(1)	-	119,3(3)	-	-
C(20)-C(21)-Cl(1)	-	-	119,7(2)	-
C(22)-C(21)-Br(1)	-	-	-	120,1(4)

Os estudos de difração de raios X em monocristal confirmaram as estruturas moleculares dos compostos (1–4), todos apresentando o núcleo de pirazol conjugado com um grupo ditiocarbazato, conforme esperado. Como previsto, o composto (1), o derivado não halogenado, cristalizou no sistema monoclínico, enquanto todos os derivados halogenados adotaram o sistema triclínico (grupo espacial P-1), sugerindo uma correlação direta entre a natureza eletrônica dos substituintes e o empacotamento molecular.

A natureza do substituinte na posição 21 impacta significativamente tanto o sistema cristalino quanto as dimensões da célula unitária. Os átomos de halogênio, devido ao seu tamanho e polarizabilidade variados, influenciam as forças intermoleculares, particularmente as interações halogênio···π e halogênio···H, que afetam os motivos de empacotamento. Por exemplo, o composto (2) apresenta o menor comprimento de ligação C–F (1,363 Å), valor consistente com o relatado na literatura para fluoretos arílicos com hibridização sp^2, nos quais a forte eletronegatividade do flúor limita sua capacidade de participar de interações de dispersão mais intensas. Como resultado, o composto (2) forma redes cristalinas mais compactas, com menor volume de célula unitária e maior densidade (1,394 $g \cdot cm^{-3}$).

Os comprimentos de ligação dentro do anel de pirazol são consistentes em toda a série, indicando que a deslocalização eletrônica dentro do anel de cinco membros permanece amplamente inalterada pelos substituintes. No entanto, variações sutis nos

ângulos de torção envolvendo os anéis aromáticos e o fragmento ditiocarbazato sugerem um certo grau de flexibilidade na acomodação dos contatos intermoleculares.

Os comprimentos de ligação C=S são, em geral, significativamente menores do que os de ligações C–S simples, refletindo o caráter de ligação dupla parcial do grupo tiocarbonílico. Enquanto os comprimentos típicos de C=S situam-se entre 1,60 e 1,68 Å, os de C–S simples variam geralmente de 1,78 a 1,82 Å, devido à menor sobreposição orbital e caráter puramente σ da ligação. Nos compostos analisados neste trabalho, os valores observados estão em concordância com os dados da literatura, indicando a presença do caráter esperado para essas ligações. Por exemplo, estudos cristalográficos de ditiocarbazatos reportam comprimentos de 1,676(2) Å para C=S e 1,799(2) Å para C–S, compatíveis com os parâmetros estruturais observados (SINGH et al., *Polyhedron*, 2009, 28, 3205–3212).

5.1.2. Espectroscopia do Uv-vis

Foi realizado a análise de a espectroscopia no ultravioleta-visível obtidos do equipamento Varian Cary 5000 em dois diferentes solventes orgânicos: metanol (MeOH) e dimetilsulfóxido (DMSO) em diferentes concentrações. Com isso, foi possível analisar as transições eletrônicas e os comprimentos de onda absorvidos pelos ligantes. A Tabela 5.2 mostra as transições e seus respectivos valores de comprimento de onda e log ε. Os espectros se encontram no Anexo I.

Tabela 5.4. Resultados obtidos da espectroscopia de Uv-vis.

UV-Vis dos compostos (1-5)					
Composto	**Solvente**	**π–π* (nm)**	**Log ε**	**n–π* (nm)**	**Log ε**
(1)	MeOH	248	2,56	367	2,08
	DMSO	-	-	345	2,00
(2)	MeOH	246	2,53	360	2,03
	DMSO	-	-	336	1,99
(3)	MeOH	249	2,51	351	2,01
	DMSO	-	-	336	2,02
(4)	MeOH	239	2,45	339	2,01
	DMSO	-	-	347	1,97
(5)	MeOH	250	2,56	361	2,00
	DMSO	-	-	294	2,02

Os espectros de UV-Vis dos compostos (1–5), registrados em metanol e DMSO, exibiram bandas de absorção características de transições π–π* e n–π*. Essas transições são indicativas das estruturas eletrônicas dos compostos, amplamente influenciadas pelos sistemas aromáticos conjugados presentes em cada estrutura.

Em todos os compostos, a principal transição π–π* foi observada na faixa de 239–250 nm, podendo ser atribuída ao sistema aromático conjugado envolvendo os anéis de pirazol e fenila. Esse comportamento é comum aos cinco compostos, destacando o papel significativo da conjugação entre o anel heterocíclico de pirazol e o anel fenólico na determinação das propriedades de absorção eletrônica. As transições π–π* provavelmente resultam da deslocalização eletrônica ao longo dos sistemas conjugados, característica típica de compostos contendo sistemas aromáticos e heteroaromáticos.

As transições n–π*, associadas aos pares de elétrons não ligantes em heteroátomos como nitrogênio (C=N) e enxofre (C=S), foram observadas na região de 294–369 nm. Essas transições exibiram leves deslocamentos batocrômicos, dependentes tanto da polaridade do solvente quanto da natureza eletrônica dos substituintes nos anéis aromáticos. A polaridade do solvente desempenha um papel fundamental nesses deslocamentos, uma vez que solventes mais polares tendem a estabilizar os estados excitados, resultando em um deslocamento para comprimentos de onda mais longos (deslocamento batocrômico) (ALI et al., *Polyhedron*, 2009, 28, 3205–3212).

5.1.3. Espectroscopia de Infravermelho

Foi realizado a análise de espectroscopia de infravermelho dos compostos obtidos do equipamento FT-IR Varian 640, no método ATR (4000-500 cm^{-1}). Utilizou-se para a análise pastilhas de KBr na proporção 100:1 desse sal para a amostra analisada. A Tabela 5.5 demonstra as principais frequência de ligação obtidas do espectro para os compostos. Os espectros da análise de espectroscopia de infravermelho dos compostos (1-5) se encontram no Anexo II.

Tabela 5.5. Frequências (cm^{-1}) dos modos vibracionais das ligações mais relevantes dos ligantes (1-5)

FT-IR dos compostos (1-5)					
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
ν(C=N)	1591	1621	1604	1575	1570
ν(C–N) banda	1508	1489	1501	1479	1483
ν(C=C) estiramento	1456	1415	1426	1398	1398
ν(S-C=S)	1312	1332	1312	1312	-

ν(N-N)	1035	1031	1088	1060	1088
ν(C=S)	842	830	830	819	830
ν(O-N-O)	-	-	-	-	1449, 1294
ν(C-Halogênio)	-	1237	756	688, 493	-

Os espectros de FT-IR dos compostos (1–5) confirmaram a formação da estrutura de pirazol-ditiocarbazato. As bandas de estiramento C=N (1570–1621 cm^{-1}) indicam a condensação bem-sucedida, com valores mais altos no composto (2) (1621 cm^{-1}) devido ao efeito eletrorretirador do flúor. As bandas C–N e C=C variam ligeiramente ao longo da série, refletindo a influência dos substituintes na conjugação e aromaticidade. A ausência de bandas de NH_2 e o aparecimento de novos sinais de C=N confirmam a condensação completa em todos os casos.

As bandas de S–C=S e N–N confirmam, respectivamente, as estruturas de ditiocarbazato e pirazol. Notavelmente, o composto (2) mostra uma banda S–C=S mais intensa (1332 cm^{-1}), enquanto os compostos (3) e (4) exibem bandas N–N intensas devido aos efeitos dos halogênios. A substituição é ainda confirmada pelas bandas de estiramento C–halogênio, observadas em 1237 cm^{-1} (C–F, composto 2), 756 cm^{-1} (C–Cl, composto 3) e 688/493 cm^{-1} (C–Br, composto 4).

O composto (5), contendo um grupo nitro, apresenta bandas características O–N–O em 1449 e 1294 cm^{-1}, confirmando sua presença e o efeito eletrorretirador mais forte da série (DAS et al., Polyhedron, 2009, 28, 3169–3177).

5.1.4. Ressonância Magnética Nuclear de ^1H

A análise de ressonância magnética nuclear de ^1H foi utilizada para auxiliar a elucidação dos compostos sintetizados. Os resultados foram obtidos do equipamento Magneto Ascend 600 Console Avance III HD, os compostos foram dissolvidos, cerca de 10 mg de amostra, em DMSO-d_6 com TMS para marcação interna de referência. A Tabela 5.6 demonstra os resultados obtidos da análise de RMN de ^1H dos compostos (1-5). O espectro do composto (1) está representado na Figura 5.3, os demais espectros dos compostos (2-5), devido à similaridade estrutural, estão presentes no Anexo III.

Tabela 5.6. Resultados obtidos do RMN de ^1H para os compostos (1-5) em ppm e suas atribuições.

Compostos	δ (ppm)	Integrações (H)	Atribuições
(1)	7,56-7,37 (Aromáticos)	6H, 6H, 3H	1
	7,21	1H	8
	4,42	2H	17
(2)	7,55-7,40 (Aromáticos)	2H, 8H	1
	7,18	2H	3
	7,33	1H	8
	4,44	2H	17
	7,97	2H	20
(3)	7,52-7,38 (Aromáticos)	10H, 2H	1
	7,33	1H	8
	4,45	2H	17
	7,98	2H	20
(4)	7,57-7,39 (Aromáticos)	2H, 2H, 8H	1
	7,32	1H	8
	4,43	2H	17
	7,97	2H	20
(5)	7,52-7.43 (Aromáticos)	8H	1
	7,99	2H	3
	7,34	1H	8
	4,61	2H	17
	8,21	2H	19
	7,72	2H	20

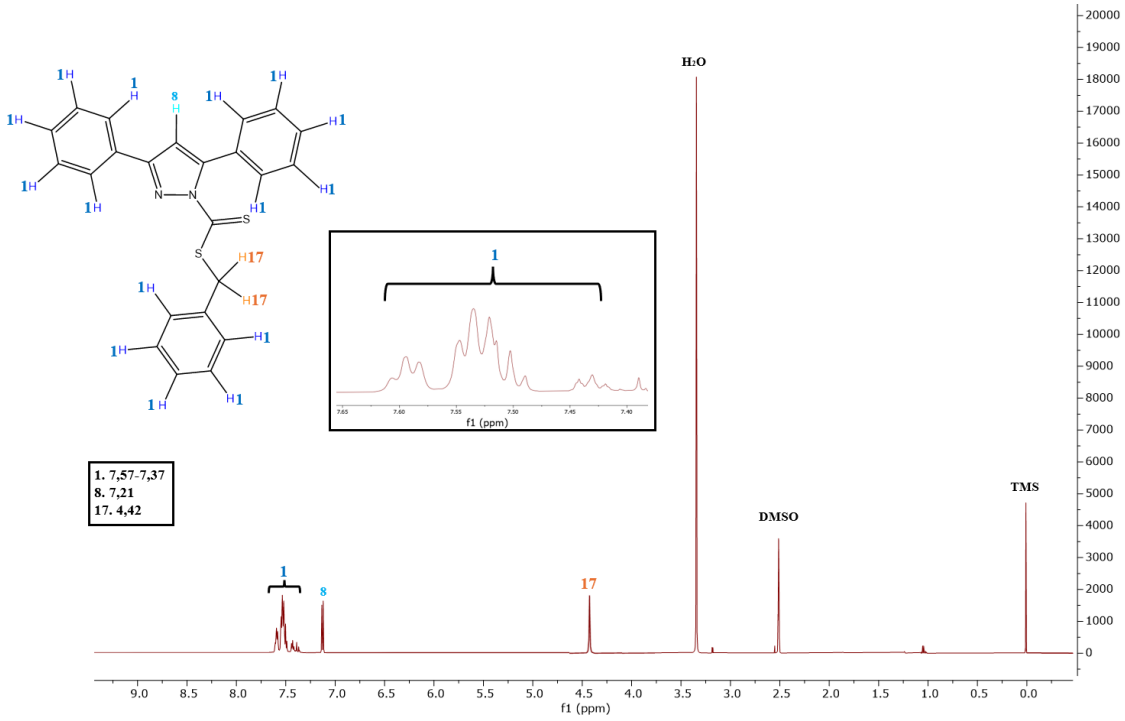


Figura 5.3. Espectro de RMN de ^{1}H do composto **(1)**.

Os espectros de RMN de ^{1}H dos compostos (1–5) corroboraram com as estruturas propostas e confirmaram a síntese bem-sucedida das moléculas-alvo. Os espectros apresentaram sinais característicos dos prótons do grupo ditiocarbazato e dos sistemas aromáticos, além de ressonâncias distintas correspondentes a grupos metileno e outros ambientes alifáticos. Os deslocamentos químicos, valores de integração e multiplicidades foram consistentes com os ambientes de prótons esperados, indicando a pureza e integridade estrutural dos compostos sintetizados.

Todos os compostos exibiram sinais de prótons aromáticos na faixa de δ 7,37–7,57 ppm, com integrações variando entre 8 e 14 prótons, dependendo dos substituintes presentes, correspondendo aos anéis fenólicos (atribuição 1). Sinais na faixa de δ 7,18–7,34 ppm (atribuição 8) foram atribuídos ao próton adjacente ao grupo C=N. Sinais adicionais entre δ 7,97–8,21 ppm (atribuições 19 e 20) foram observados em compostos contendo grupos eletronegativos, como NO_2 ou halogênios, e correspondem a prótons aromáticos em ambientes mais desblindados.

Um sinal entre δ 4,42–4,61 ppm, com integração para 2 prótons (atribuição 17), foi atribuído ao grupo metileno (–CH_2–) adjacente ao átomo de enxofre na unidade etiltio. Os deslocamentos químicos e padrões de integração observados estão de acordo com os valores descritos na literatura para derivados similares de tiossemicarbazatos e ditiocarbazatos confirmando as estruturas propostas (MANSOUR et al., J. Mol. Struct., 2015, 1089, 34–44).

5.1.5. Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C.

A análise de ressonância magnética nuclear de ^{13}C foi utilizada para auxiliar a elucidação dos compostos sintetizados. Os resultados foram obtidos do mesmo equipamento do RMN de ^{1}H com as mesmas amostras. A Tabela 5.7 demonstra os resultados obtidos da análise de RMN de ^{13}C dos compostos (1-5). O espectro do composto (1) está representado na Figura 5.4, os demais espectros dos compostos (2-5) estão presentes no Anexo IV.

Tabela 5.7. Resultados obtidos do RMN de ^{13}C para os compostos (1-5) em ppm e suas atribuições.

Composto	δ (ppm)	Grupo Funcional	Atribuições
(1)	198,72	C=S	16
	154,09	C=N	7
	147,89	C-N	9
	112,32	C-H	8
	37,23	Metileno	17

	137,98-123,21	Aromáticos	1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23
(2)	198,02	C=S	16
	152,82	C=N	7
	147,34	C-N	9
	116,02	C-F	21
	112,11	C-H	8
	42,21	Metileno	17
	132,43-125,24	Aromáticos	1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 22, 23
(3)	197,41	C=S	16
	152,83	C=N	7
	148,11	C-N	9
	121,92	C-Cl	21
	111,81	C-H	8
	41,21	Metileno	17
	136,45-128,21	Aromáticos	1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 22, 23
(4)	199,02	C=S	16
	153,32	C=N	7
	147,31	C-N	9
	121,54	C-Br	21
	112,43	C-H	8
	38,91	Metileno	17
	132,72-126,03	Aromáticos	1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 22, 23
(5)	199,31	C=S	16
	151,54	C=N	7
	147,07	C-N	9
	154,02	$C\text{-}NO_2$	21
	112,22	C-H	8
	38,03	Metileno	17
	135,21-127,36	Aromáticos	1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 22, 23

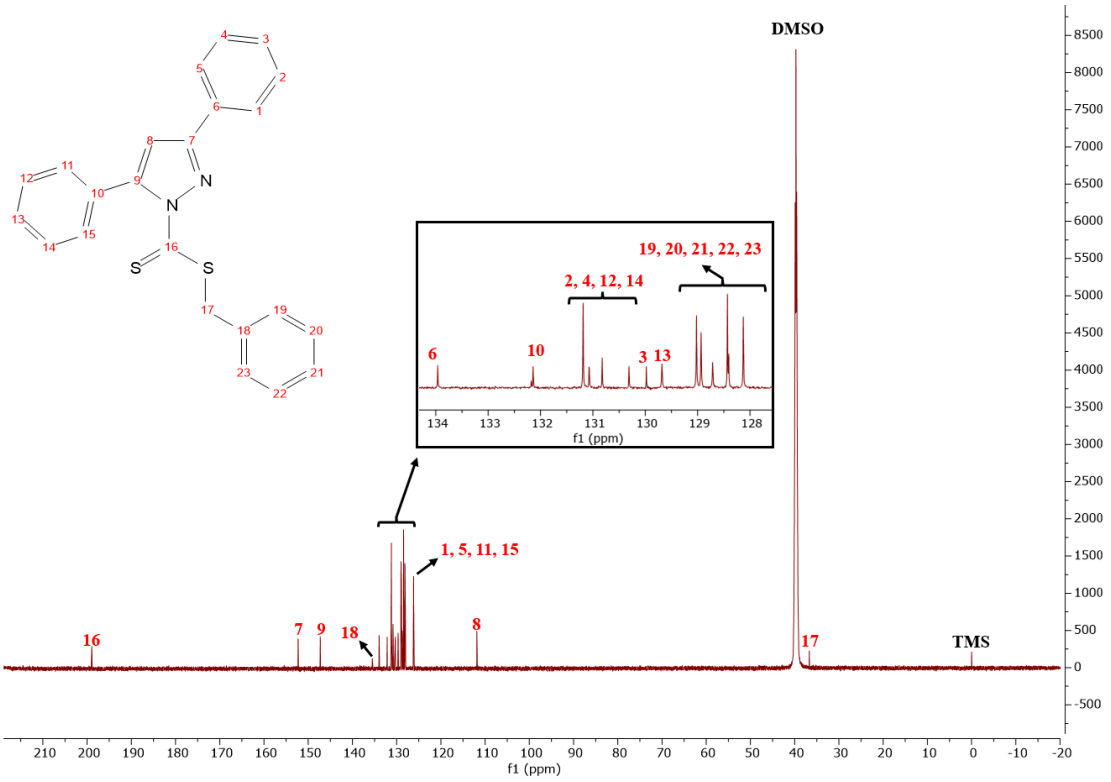


Figura 5.4 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **(1)**.

Os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos (1–5) forneceram confirmação adicional de suas estruturas químicas e da distribuição dos grupos funcionais. Cada composto apresentou um sinal característico na região de campo baixo entre δ 197–199 ppm, correspondente ao carbono tiocarbonílico (C=S, C16), altamente desprotegido devido ao efeito retirador de elétrons dos átomos de enxofre adjacentes. O carbono da imina (C=N, C7) apareceu consistentemente em torno de δ 151–154 ppm, enquanto o carbono C–N (C9) se encontra entre δ 147–148 ppm.

Os sinais atribuíveis aos carbonos aromáticos foram observados em uma ampla faixa (δ 123–138 ppm), condizente com a presença de múltiplos anéis benzênicos substituídos no arcabouço molecular. Notavelmente, os carbonos halogenados como C–F (C21 no composto 2, δ 116,02 ppm), C–Cl (C21 no composto 3, δ 121,92 ppm) e C–Br (C21 no composto 4, δ 121,54 ppm) apresentaram deslocamentos distintos, confirmando seus padrões de substituição. No composto (5), o sinal em δ 154,02 ppm foi atribuído ao carbono aromático substituído por nitro (C–NO_2, C21).

Adicionalmente, os grupos metileno associados às unidades etil (C17) foram identificados na região alifática, aparecendo em torno de δ 37–42 ppm. Os deslocamentos químicos observados estão em concordância com os valores esperados na literatura,

sustentando a síntese bem-sucedida e a integridade estrutural do ligante e de seus derivados (DAS et al., Polyhedron, 2009, 28, 3169–3177).

5.1.6. Espectrometria de massas (ESI(+)-HRMS e ESI-MS/MS.

A análise espectrometria de massas foi realizada usando o equipamento Agilent 1260 Liquid Chromatograph acoplado ao AB Sciex TripleTOF 5600+ Spectrometer, e as amostras foram diluídas em metanol 99%.

Os espectros de ESI-MS dos compostos (1–5), registrados no modo de ionização positiva, confirmaram a formação e integridade molecular de todos os compostos sintetizados. Os picos principais corresponderam aos íons moleculares protonados $[M + H]^+$, cujos valores de m/z coincidiram com as massas monoisotópicas calculadas com alta precisão, indicando a pureza e a composição elementar correta das moléculas.

Para os compostos (1), (2) e (5), foram observados picos bem definidos em 387,09; 405,08 e 432,07, respectivamente, sem formação significativa de fragmentos ou adutos, o que sustenta a estabilidade estrutural sob as condições de electrospray. Esses resultados são consistentes com a presença de estruturas aromáticas e heterocíclicas estáveis. O espectro do composto (1) está representado na Figura 5.5, os demais espectros dos compostos (2-5) estão presentes no Anexo V.

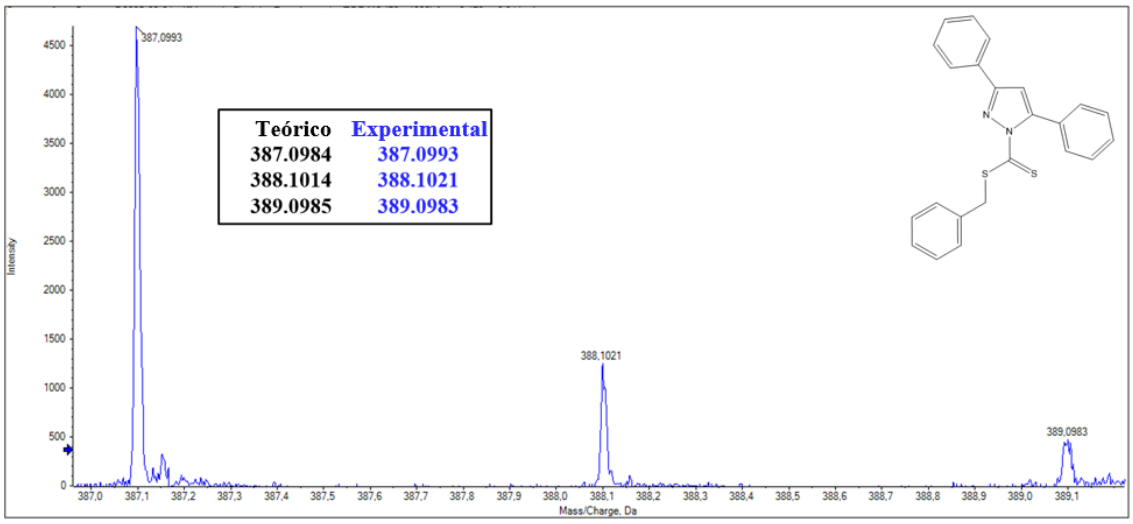


Figura 5.5 Espectro ESI(+)-HRMS do composto **(1)**.

Os espectros ESI-MS/MS dos compostos (1–5), também registrados no modo de ionização positiva, forneceram informações valiosas sobre a fragmentação das moléculas. Os picos principais corresponderam aos íons moleculares protonados $[M + H]^+$, seguidos por picos secundários que refletiram a fragmentação dos compostos. As variações nos

valores de m/z observados indicaram a perda de grupos específicos, como radicais ou fragmentos moleculares, e a distribuição dos picos foi consistente com as expectativas baseadas nas estruturas químicas dos compostos. A análise de fragmentação confirmou ainda mais a integridade estrutural dos compostos sintetizados e a concordância entre as massas experimentais e calculadas.

A análise espectrométrica de massas dos compostos (1) a (5) revelou padrões de fragmentação consistentes, caracterizados principalmente pela perda de um grupo fenila ($–C_6H_5$) e subsequente clivagem da cadeia lateral do ditiocarbazato. O composto (1) exibiu um pico claro de $[M+H]^+$ em m/z 387, com um fragmento em m/z 311 correspondente à perda do grupo fenila, seguido de um pico em m/z 91, sugerindo a fragmentação adicional da unidade de ditiocarbazato. O composto (2) apresentou um pico $[M+H]^+$ em m/z 405, com um fragmento em m/z 329 indicando a perda do grupo fenila e um fragmento secundário em m/z 109 atribuído à clivagem da cadeia lateral. De maneira semelhante, o composto (3) apresentou um pico $[M+H]^+$ em m/z 421, com fragmentos em m/z 345 e m/z 125 correspondentes à perda sequencial do grupo fenila e da cadeia do ditiocarbazato. O composto (4) exibiu um íon molecular em m/z 465, com fragmentos em m/z 391 e m/z 170, representando respectivamente a eliminação do grupo fenila e a quebra da cadeia lateral. Por fim, o composto (5) apresentou um pico $[M+H]^+$ em m/z 432, com fragmentos em m/z 356 e m/z 136, seguindo o mesmo padrão de dissociação. O espectro do composto (1) está representado na Figura 5.6 (KUMAR et al., J. Mol. Struct., 2013, 1036, 234–242.). Os demais espectros dos compostos (2-5) estão presentes no Anexo VI.

Esses achados evidenciam uma via comum e característica de dissociação entre os compostos estudados, envolvendo a perda inicial do grupo fenila seguida pela clivagem da cadeia lateral do ditiocarbazato.

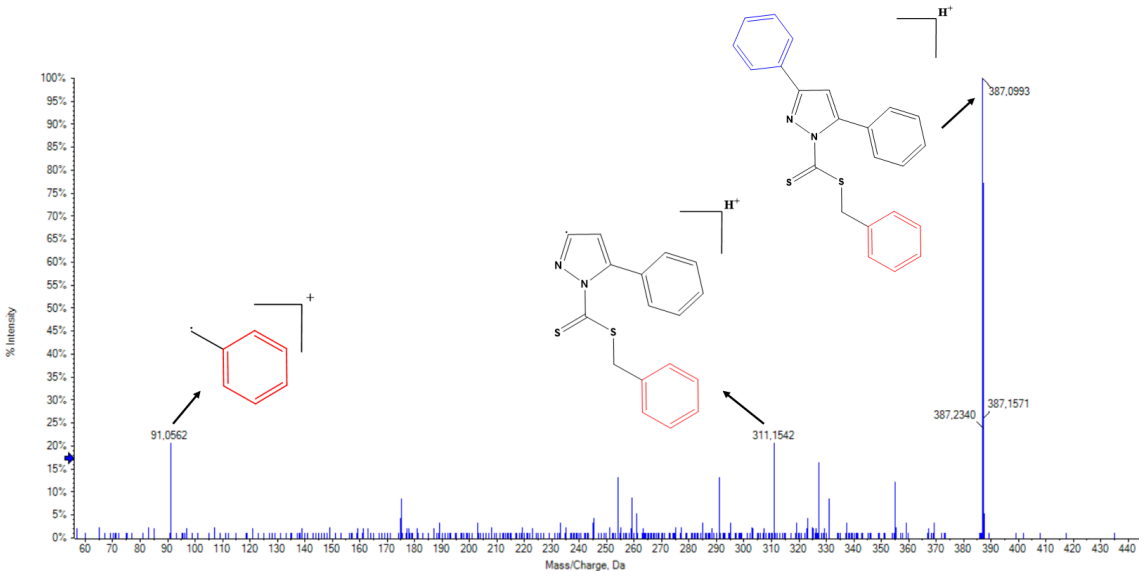


Figura 5.6 Espectro ESI-MS/MS do composto **(1)**.

5.1.7. Análise Elementar (CHN)

Para determinar a pureza e corroboração na caracterização estrutural com as quantidades de átomos de carbono, hidrogênio e nitrogênio foi realizada a análise elementar das amostras. Foi utilizado o equipamento Perkin Elmer/Series II 2400 analyzer. Os dados obtidos estão presentes na Tabela 5.8, onde é possível observar uma boa aproximação, com valores menores do que 0,5 % entre os valores calculados teoricamente e os valores encontrados experimentalmente.

Tabela 5.8. Resultados obtidos da Análise Elementar dos compostos (1-5).

Composto	Átomo	Calculado (%)	Encontrado (%)
(1)	C	71,47	71,32
	H	4,69	4,36
	N	7,25	7,11
(2)	C	68,29	68,37
	H	4,24	4,39
	N	6,93	7,03
(3)	C	65,62	65,48
	H	4,07	3,98
	N	6,65	6,55
(4)	C	59,35	59,22
	H	3,68	3,34
	N	6,02	5,97

(5)	C	64,02	64,54
	H	3,97	4,11
	N	9,74	9,89

5.1.8. Ponto de Fusão

Para determinar a pureza das amostras analisadas, a técnica de caracterizar o ponto de fusão da amostra desempenha um papel fundamental, visto que todas as análises devem ser realizadas com o menor índice de contaminação possível. Para isso, foi utilizado o equipamento de bancada MQAPF-302 da Micro Química, onde a amostra é deixada entre duas lâminas de vidro e a chapa de contato é aquecida gradualmente para a visualização da decomposição do sólido estudado.

Os cristais obtidos da solução mãe e de recristalizações em solventes diversos apresentaram coloração amarelada para todas as moléculas, ideias para definir o ponto de fusão delas. Os dados obtidos estão presentes na Tabela 5.9.

Tabela 5.9. Resultados obtidos do ponto de fusão dos compostos (1-5).

Composto	Ponto de fusão
(1)	127-128°C
(2)	132-134°C
(3)	135-136°C
(4)	134-136°C
(5)	139-141°C

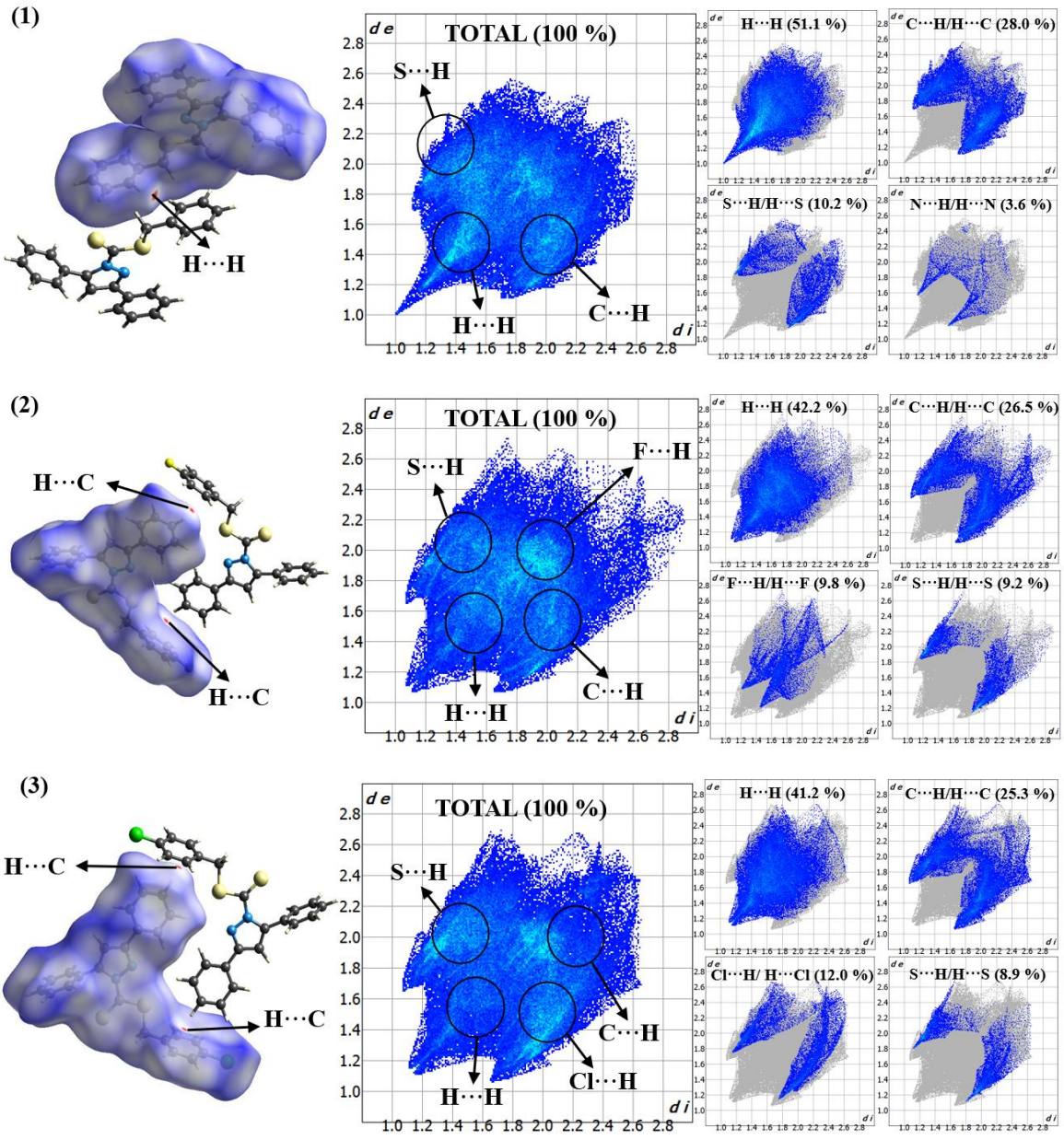
5.1.9. Cálculos Computacionais

A superfície de Hishfeld e a análise dos mapas de potenciais eletrostáticos serão investigados por meio do software CrystalExplorer 21.5. A superfície 3D na função dnorm permite uma visualização qualitativa das forças intermoleculares que mais contribuem para o arranjo da rede cristalina, por meio de um padrão de cores. As regiões azuis indicam contatos com distância maior do que a soma dos raios de van der Waals dos átomos, as regiões brancas representam contatos próximos, e as regiões vermelhas indicam contatos com distância menor que a soma dos raios de van der Waals.

As superfícies dnorm para todos os compostos estão disponíveis na Figura 5.7. É possível observar os pontos vermelhos mais intensos que representam ligações de hidrogênio com moléculas vizinhas, enquanto no complexo (1) eles representam

interações entre anéis aromáticos e anéis de cinco membros. Os pontos mais fracos nas superfícies representam outros tipos de ligações de hidrogênio não clássicas.

Os gráficos de impressão digital 2D (2D fingerprint plots) fornecem uma decomposição quantitativa das interações intermoleculares no ambiente cristalino. Em todos os quatro compostos (1–4), os contatos H···H são os mais dominantes, representando entre 40,7% e 51,1% das interações totais, indicando que forças de dispersão desempenham um papel significativo na estabilização dessas redes cristalinas. Por exemplo, o composto (1) apresenta 51,1% de contatos próximos H···H, enquanto o composto (4) apresenta um valor ligeiramente menor, 40,7%, devido à maior participação das interações relacionadas a halogênios (Figura 5.7).



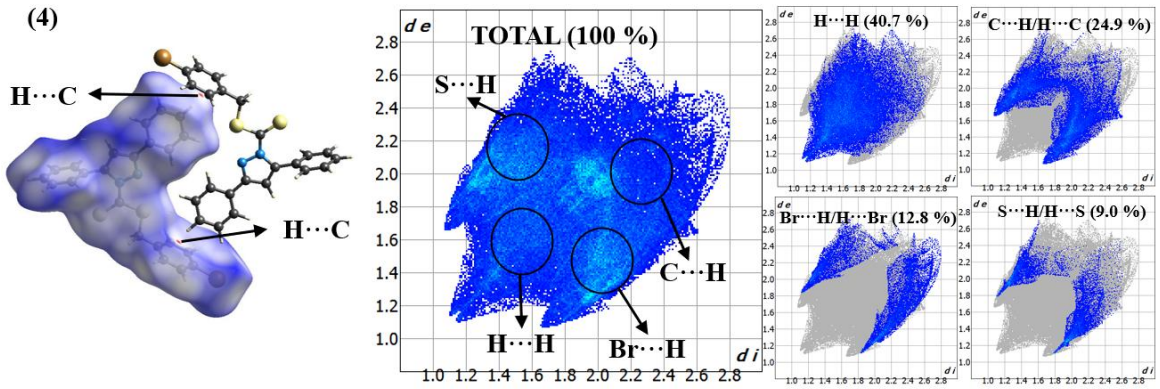


Figura 5.7 Superfície de Hirshfeld na função d_{norm} e gráficos 2D *fingerprints* para os compostos (1-4).

5.1.10 Complexação com Metais de Transição

Durante o período de pesquisa sobre a síntese e elucidação dos compostos (1-5), reações de complexação com metais de transição foram propostas e colocadas em prática. Após a caracterização dos ligantes várias tentativas de síntese com metais de transição foram feitas para obtenção de complexos com geometrias quadradas e lineares. Metais como níquel, paládio, cobre e prata em seus formatos de cloreto, brometo e nitrato foram utilizados para a síntese de complexos metálicos inéditos.

Devido a fatores como a estereoespecificidade das reações envolvidas, o tempo de reação necessário, a recente elucidação estrutural dos ligantes, além da indisponibilidade de materiais de referência relacionados às moléculas sintetizadas neste trabalho, todas as tentativas de obtenção dos complexos metálicos foram, até o momento, não foram bem-sucedidas e portanto não serão discutidas neste trabalho de conclusão de curso.

6. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

6. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

De acordo com os objetivos propostos neste Trabalho de Conclusão de Curso, foi possível sintetizar e elucidar cinco novas moléculas inéditas pertencentes à classe dos tiossemicarbazonas e ditiocarbazatos funcionalizados com diferentes grupos aromáticos. A caracterização estrutural foi conduzida com base em um conjunto robusto de técnicas físico-químicas, permitindo uma elucidação detalhada das estruturas obtidas. Embora a complexação metálica com esses ligantes ainda não tenha sido bem-sucedida, os resultados alcançados são promissores e representam uma base sólida para futuras aplicações. Os dados estruturais e espectroscópicos obtidos viabilizam a elaboração de um artigo científico voltado para publicação em periódicos de alto impacto na área de Química Inorgânica ou Bioinorgânica.

Como desdobramentos deste trabalho, estão previstas análises biológicas, como testes antifúngicos e antimicrobianos, com o intuito de avaliar o potencial farmacológico das moléculas sintetizadas. Simultaneamente, estudos computacionais envolvendo cálculos de Teoria do Funcional da Densidade (DFT), análise de orbitais moleculares e simulações de docking molecular serão conduzidos para aprofundar a compreensão sobre a estabilidade eletrônica, reatividade e possíveis mecanismos de interação com biomoléculas-alvo. Além disso, rotas sintéticas alternativas já estão sendo exploradas para a obtenção de derivados estruturais inéditos, ampliando a diversidade molecular e o escopo de aplicações dessas espécies. Esses avanços refletem o caráter interdisciplinar do projeto, alinhando-se com as tendências contemporâneas da Química Bioinorgânica e do Design Molecular.

As técnicas de espectroscopia utilizadas neste estudo permitiram confirmar a estrutura e a integridade dos compostos sintetizados. A espectroscopia de RMN de ^{1}H revelou os ambientes protônicos dos ligantes, destacando sinais característicos das unidades aromáticas e da cadeia lateral, enquanto a RMN de ^{13}C confirmou a presença de grupos funcionais específicos, como C=S e C=N, com deslocamentos químicos coerentes com a literatura. Já a espectrometria de massas (ESI-MS) forneceu os valores exatos dos íons moleculares ([M+H]+), além de fragmentos resultantes da perda do grupo fenila e da cadeia lateral, evidenciando padrões de fragmentação comuns e reforçando a identidade estrutural das moléculas.

Complementarmente, os dados de espectroscopia no infravermelho (FT-IR), quando disponíveis, corroboraram a presença das principais ligações químicas por meio

das bandas atribuídas a vibrações do tipo C=N, C=S e N–H. O uso conjunto dessas técnicas permitiu uma caracterização completa dos compostos, garantindo confiabilidade aos dados experimentais e abrindo caminho para investigações mais aprofundadas sobre suas propriedades químicas e biológicas. O presente trabalho, portanto, não apenas cumpre seus objetivos iniciais, como também estabelece bases sólidas para futuras pesquisas dentro da interface entre síntese inorgânica, bioatividade molecular e modelagem computacional.

7. REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

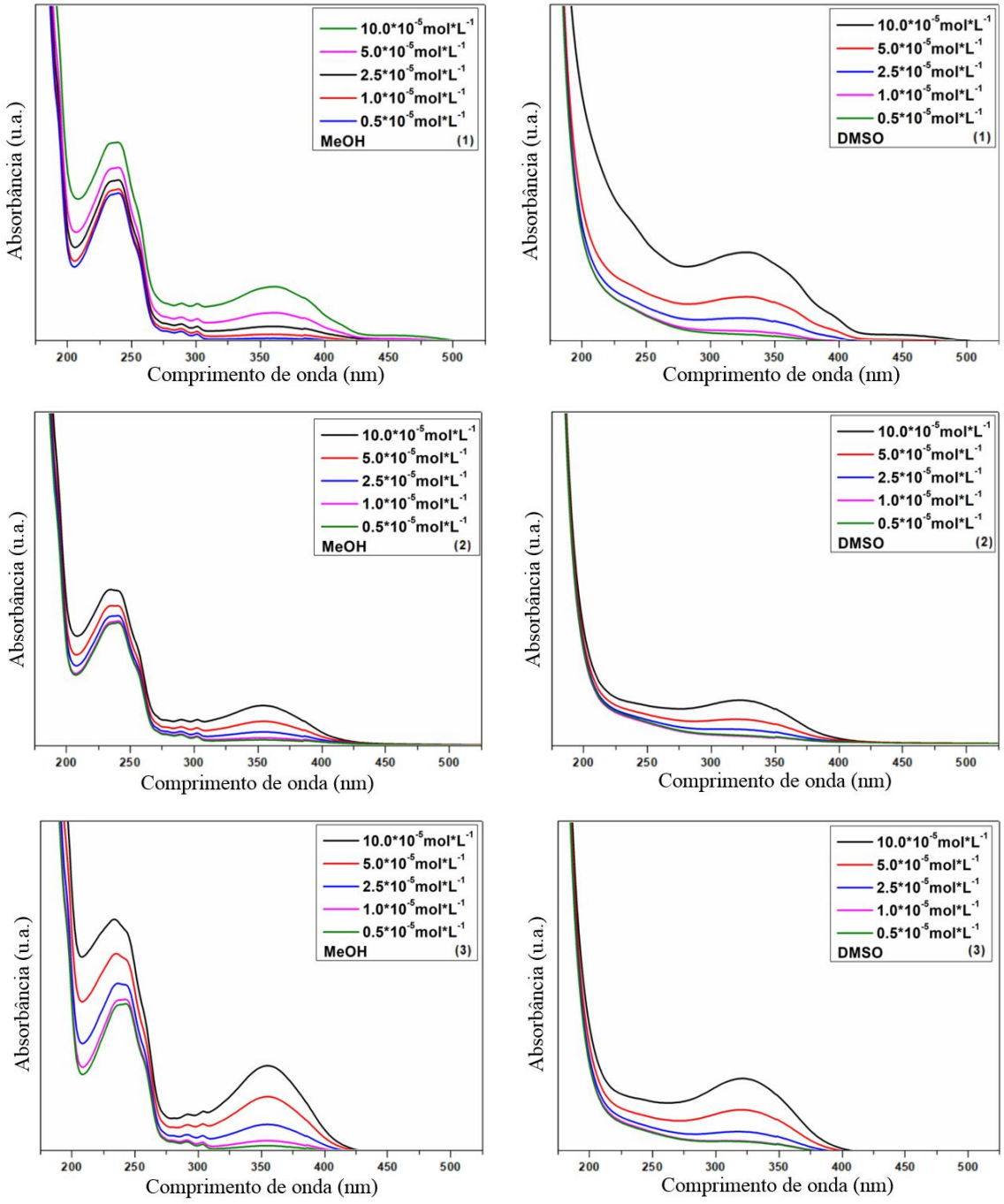
1. AL-NOAIMI, M. *et al.* Characterization and biological activities of two copper(II) complexes with dipropylenetriamine and diamine as ligands. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 127, p. 225–230, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2014.02.016>.
2. DA SILVA, C. M. *et al.* Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research*, v. 2, n. 1, p. 1–8, 2010.
3. DA SILVA, D. A. *et al.* Copper in tumors and the use of copper-based compounds in cancer treatment. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 226, n. July 2021, p. 111634, 2021.
4. DASARI, S.; BERNARD TCHOUNWOU, P. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*, v. 740, p. 364–378, 2014.
5. DHAHAGANI, K. *et al.* Synthesis and spectral characterization of Schiff base complexes of Cu(II), Co(II), Zn(II) and VO(IV) containing 4-(4-aminophenyl)morpholine derivatives: Antimicrobial evaluation and anticancer studies. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 117, p. 87–94, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2013.07.101>.
6. DILEEP, C. S. *et al.* (E)-N′-[1-(Thiophen-2-yl)ethylidene]-isonicotinohydrazide. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, v. 68, n. 10, p. 1507–1509, 2012.
7. GATTO, C. C. *et al.* Transition metal complexes with 2-acetylpyridine-ethylcarbazate: noncovalent interactions in their structures and antimicrobial studies. *Journal of Coordination Chemistry*, v. 73, n. 10, p. 1573–1590, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00958972.2020.1777408>.
8. KÖPF-MAIER, P. Complexes of metals other than platinum as antitumour agents. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 47, n. 1, p. 1–16, 1994.
9. HAMID, M. H. S. A. *et al.* Synthesis, structures and spectroscopic properties of some tin(IV) complexes of the 2-acetylpyrazine Schiff bases of S-methyl- and S-benzyldithiocarbazates. *Inorganica Chimica Acta*, v. 453, p. 742–750, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ica.2016.09.038>.

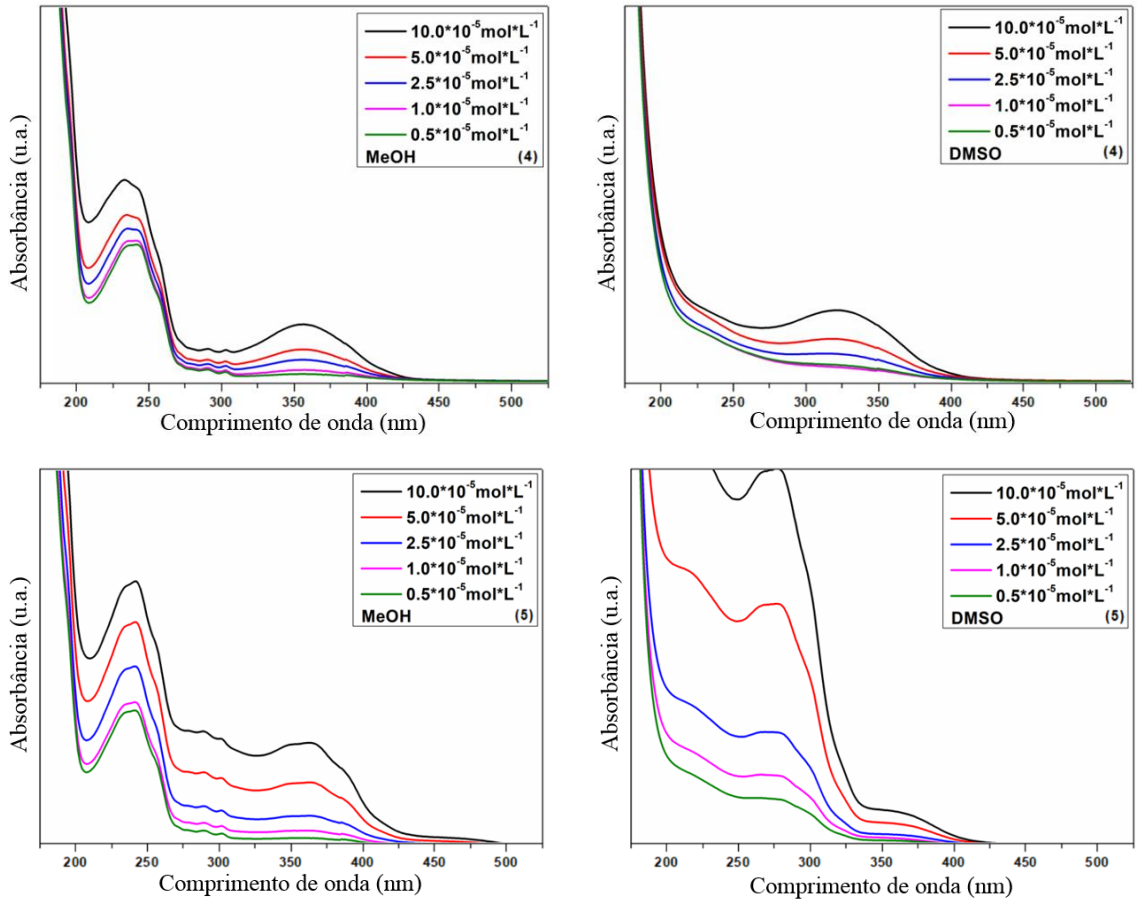
10. IFTIKHAR, B. *et al.* Synthesis, characterization and biological assay of Salicylaldehyde Schiff base Cu(II) complexes and their precursors. *Journal of Molecular Structure*, v. 1155, p. 337–348, 5 mar. 2018.
11. POORNIMA, S. *et al.* Neutral and ion-pair silver(I) complexes of Schiff bases derived from methyl and ethyl carbazates with glyoxylic acid: Synthesis, structure, thermal behavior and cytotoxic activity. *Inorganica Chimica Acta*, v. 497, n. May, 2019.
12. DE SOUSA, G. F. et al. Synthesis, Spectroscopic Studies and X-ray Crystal Structures of New Pyrazoline and Pyrazole Derivatives. *Journal of Chemical Crystallography*, v. 41, p. 401–408, 2011.
13. SANTRA, A. et al. Catechol oxidase mimetic activity of copper(I) complexes of 3,5-dimethyl pyrazole derivatives: Coordination behavior, X-ray crystallography and electrochemical study. *Polyhedron*, v. 113, p. 5–15, 2016.
14. KHAN, S. A. et al. Palladium(II) complexes based on N,S-donor ligands: Synthesis and molecular structures. *Journal of Structural Chemistry*, v. 60, n. 1, p. 159–167, 2019.
15. SHELDICK, G. M. SADABS Program for empirical absorption correction of area detector data. 1997.
16. SHELDICK, G. M. Program for X-ray structure refinement. *Acta Crystallographica Section C*, v. 71, p. 3, 2015.
17. SPACKMAN, P. R. et al. CrystalExplorer A program for analyzing non-covalent interactions in crystal structures. *Journal of Applied Crystallography*, v. 54, p. 1006, 2021.
18. TURNER, M. J. et al. CrystalExplorer 17, A program for analyzing non-covalent interactions in crystal structures. 2017, v. 5.
19. ALI, M. A. et al. Synthesis, characterization and biological activity of some metal complexes of benzoylhydrazones derived from 2-acetylpyridine and aromatic aldehydes. *Polyhedron*, 2009, v. 28, p. 3205–3212.
20. SINGH, R. et al. Spectral, thermal, electrochemical and antimicrobial studies of transition metal complexes with Schiff base ligands derived from 2-acetylpyridine and aromatic aldehydes. *Polyhedron*, 2009, v. 28, p. 3205–3212.
21. DAS, D. et al. Crystal structures and spectroscopic characterization of new transition metal complexes derived from bidentate Schiff base ligands. *Polyhedron*, 2009, v. 28, p. 3169–3177.

22. MANSOUR, A. M. et al. Synthesis, spectroscopic characterization, and crystal structure of novel Schiff base complexes: Investigation of antimicrobial activities and DNA interaction. *J. Mol. Struct.,* 2015, v. 1089, p. 34–44.

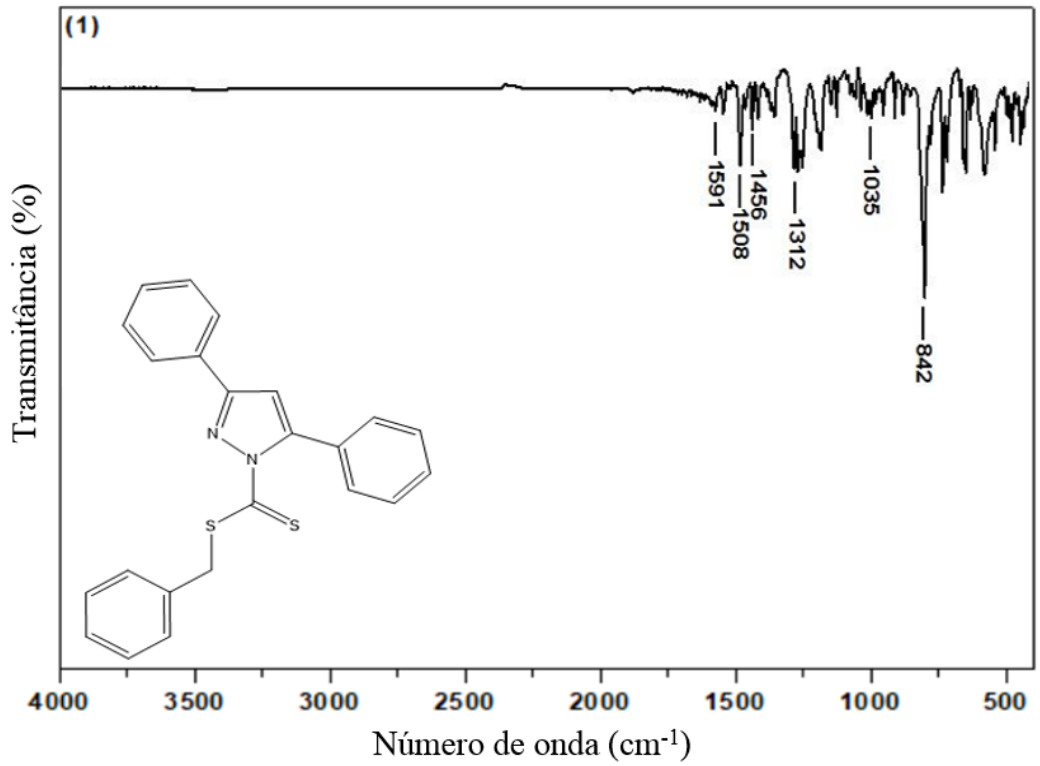
8. ANEXOS

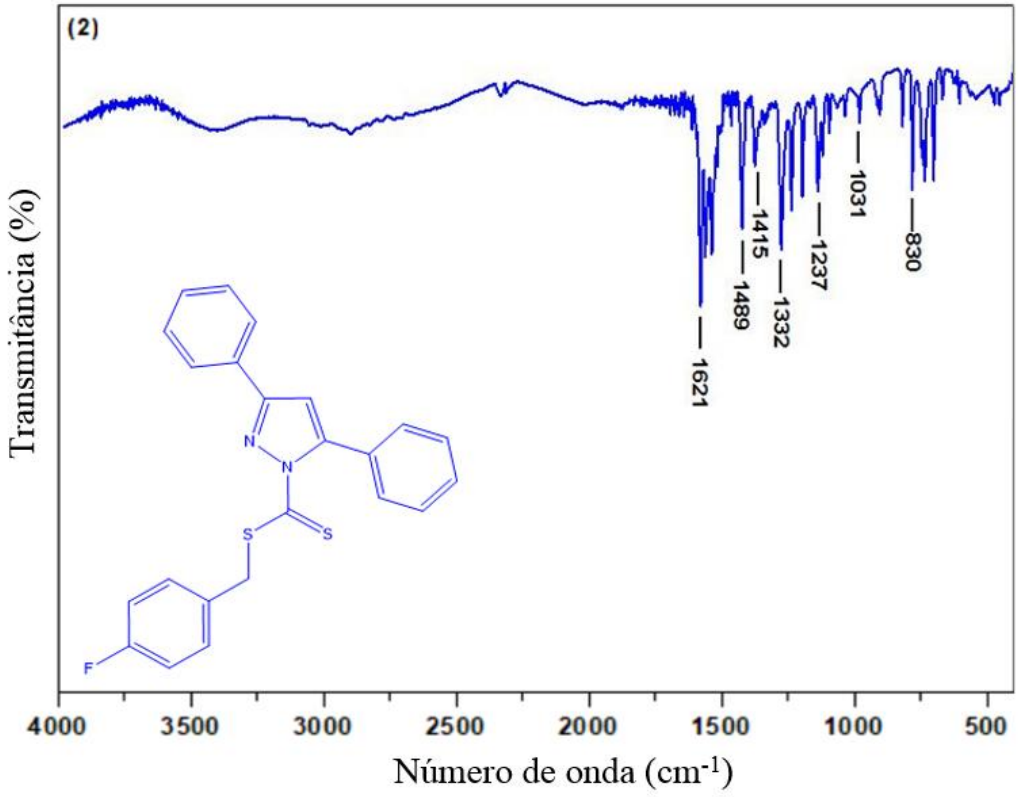
Anexo I. Espectros UV-vis dos compostos (1-5) em MeOH e DMSO.

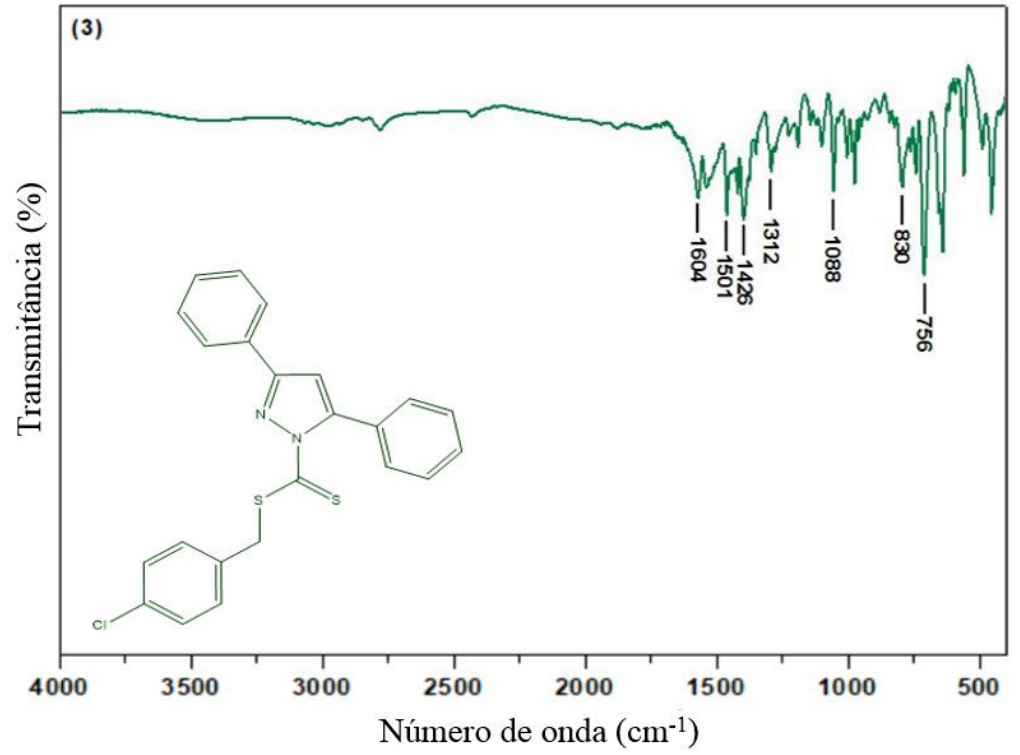


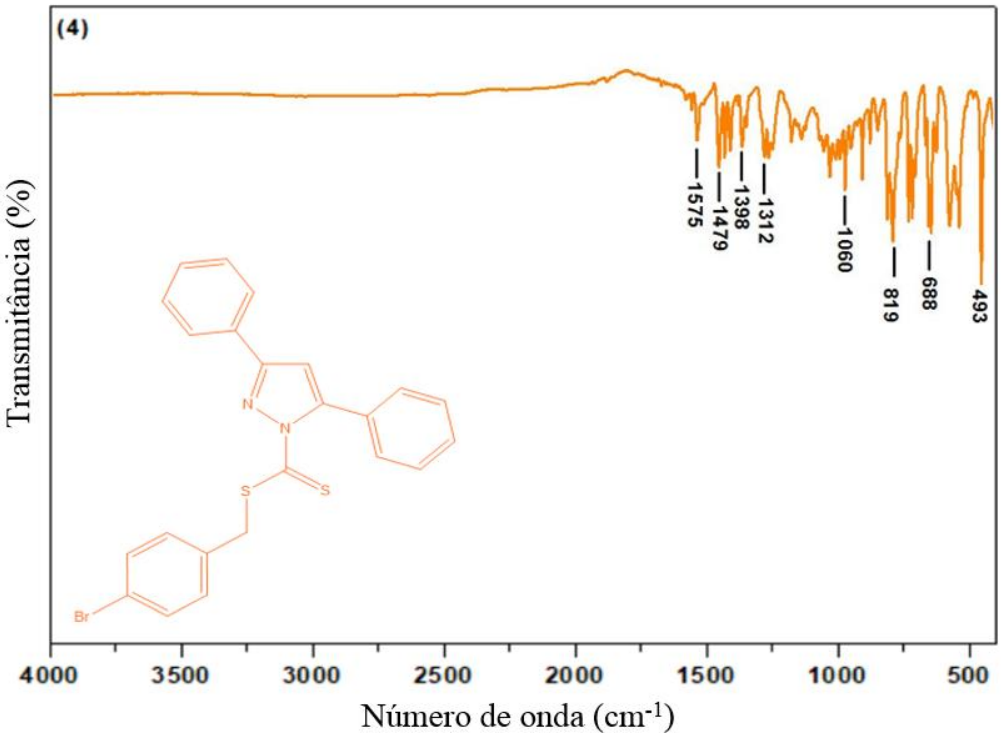


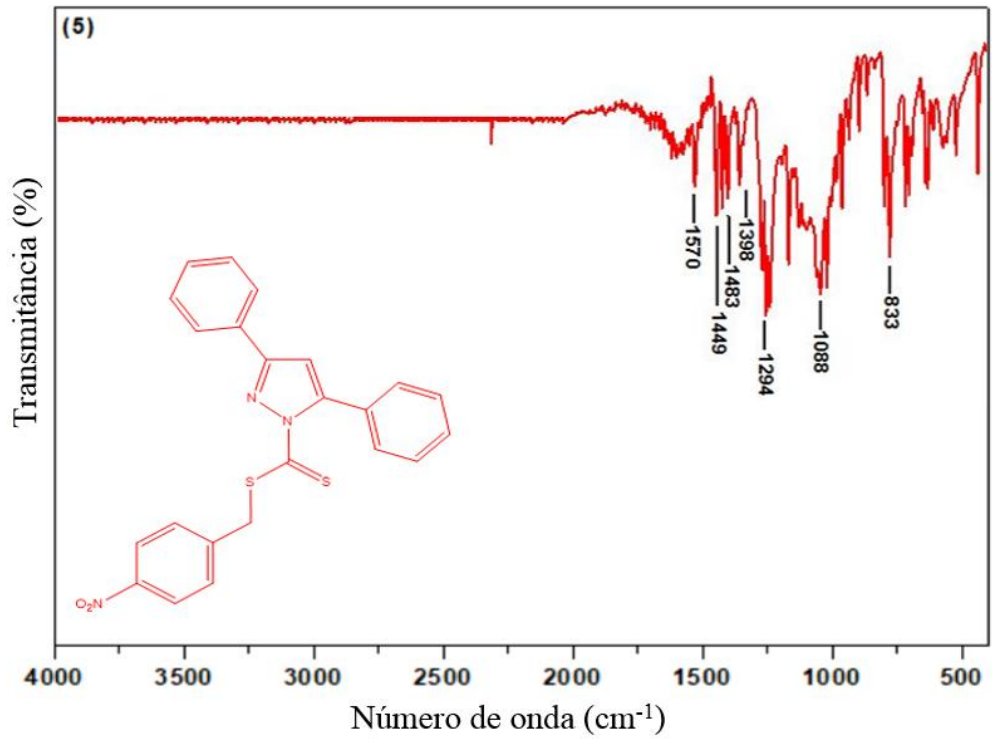
Anexo II. Espectro IV dos compostos (1-5).



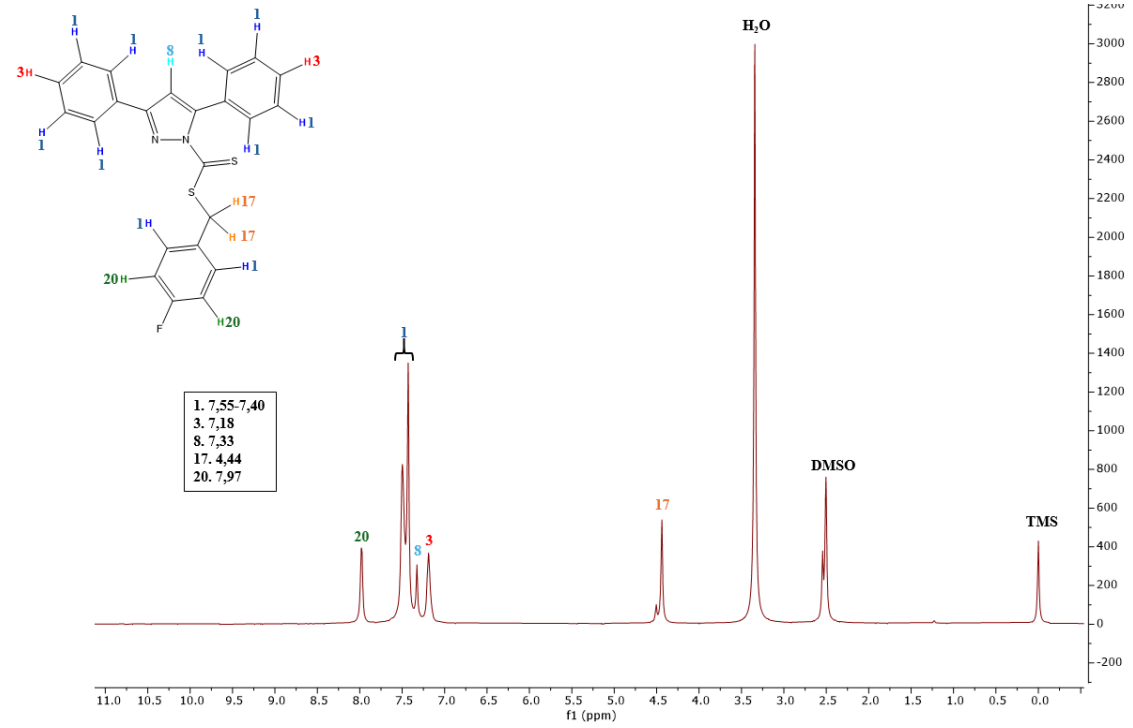

(2)
Transmitância (%)
1621
1489
1415
1332
1237
1031
830
N
N
S
S
F
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda (cm-1)

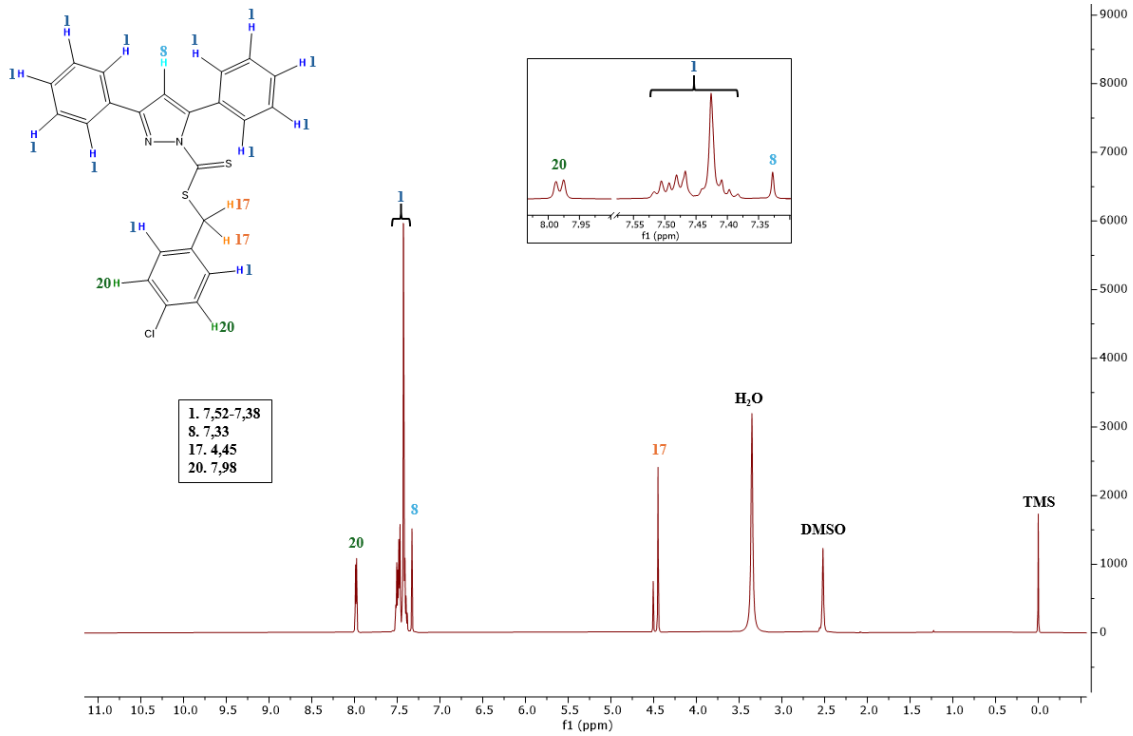

(3)
Transmitância (%)
1604
1501
1426
1312
1088
830
756
N
N
S
S
Cl
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda (cm-1)

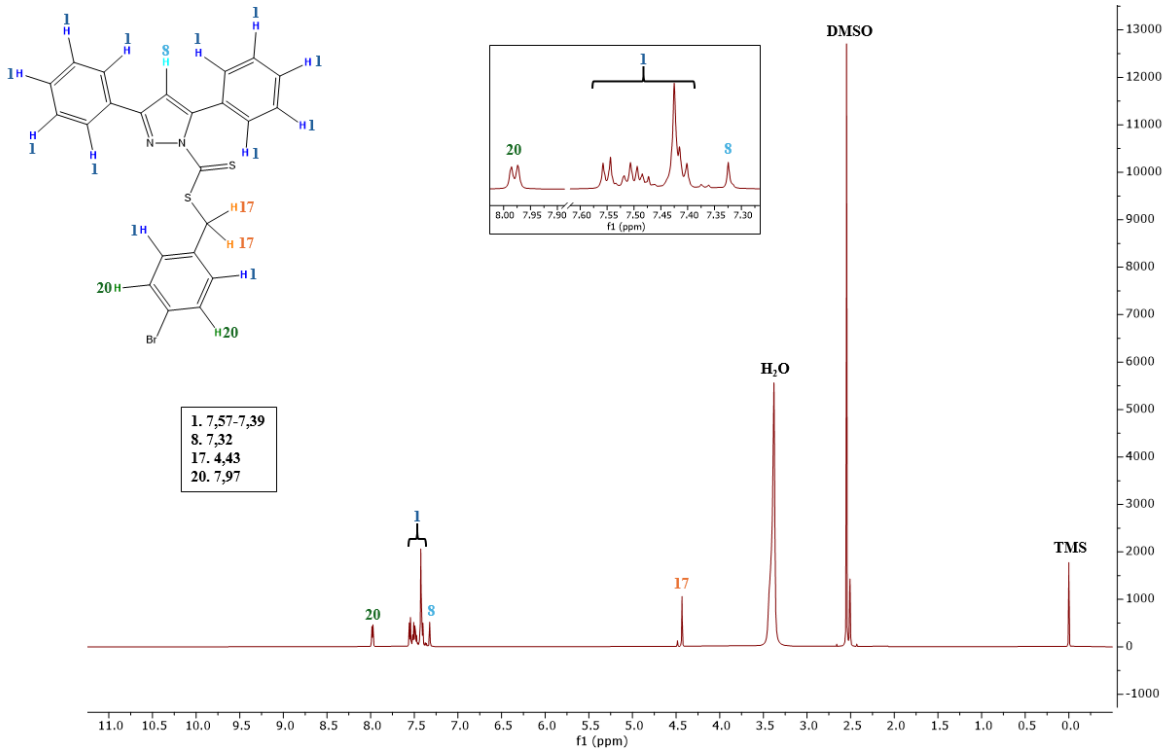

(4)
Transmitância (%)
1575
1479
1398
1312
1060
819
688
493
Br
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda (cm-1)

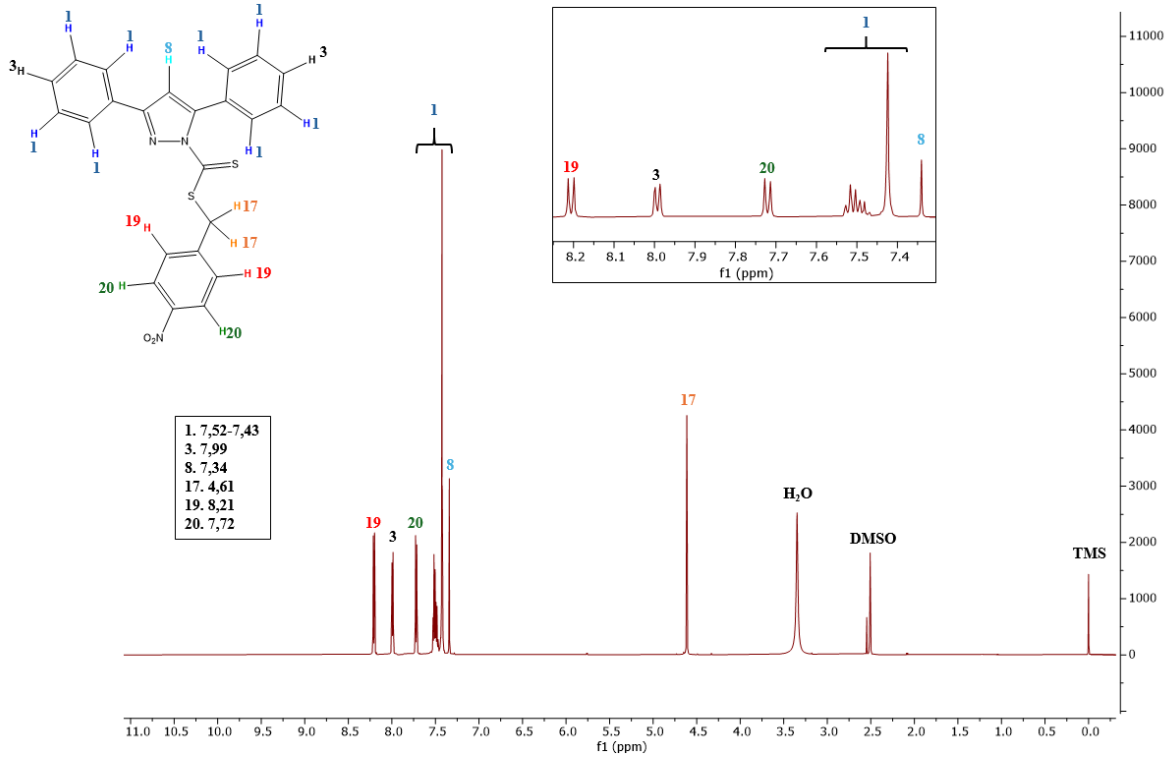

(5)
Transmitância (%)
1570
1483
1449
1398
1294
1088
833
O2N
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda (cm-1)

Anexo III. Espectro de RMN de ^{1}H dos compostos (2-5).

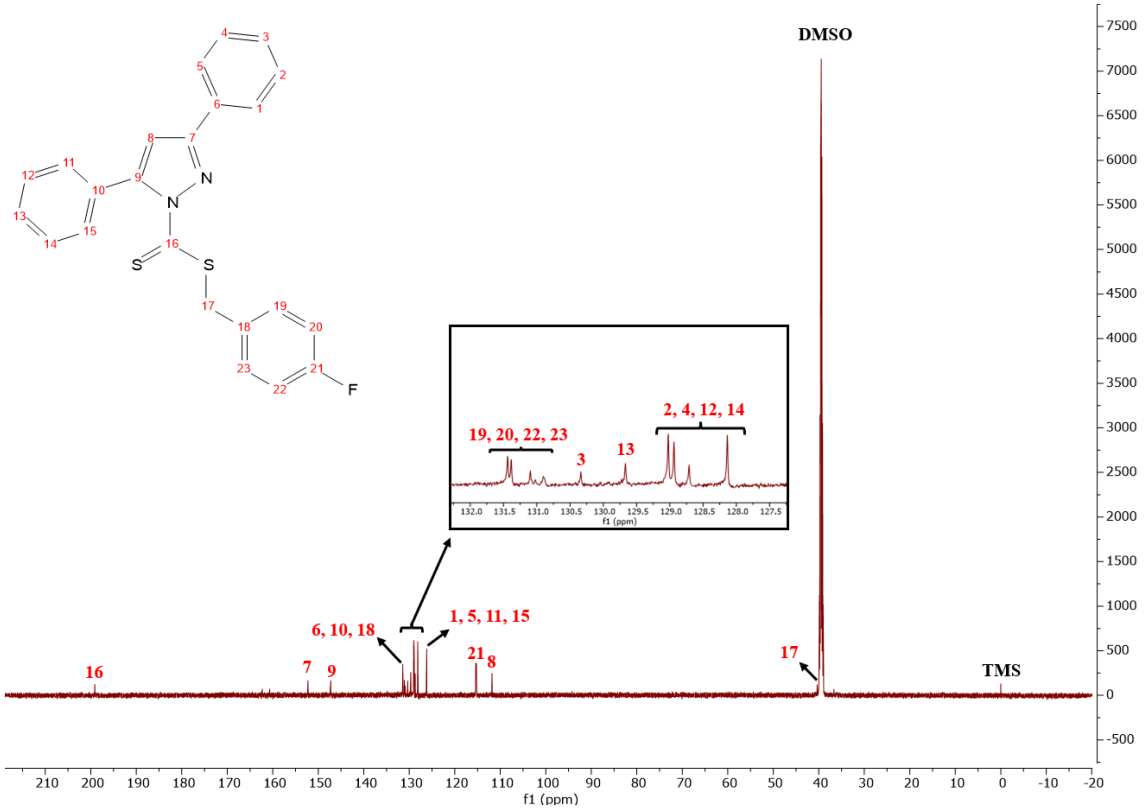


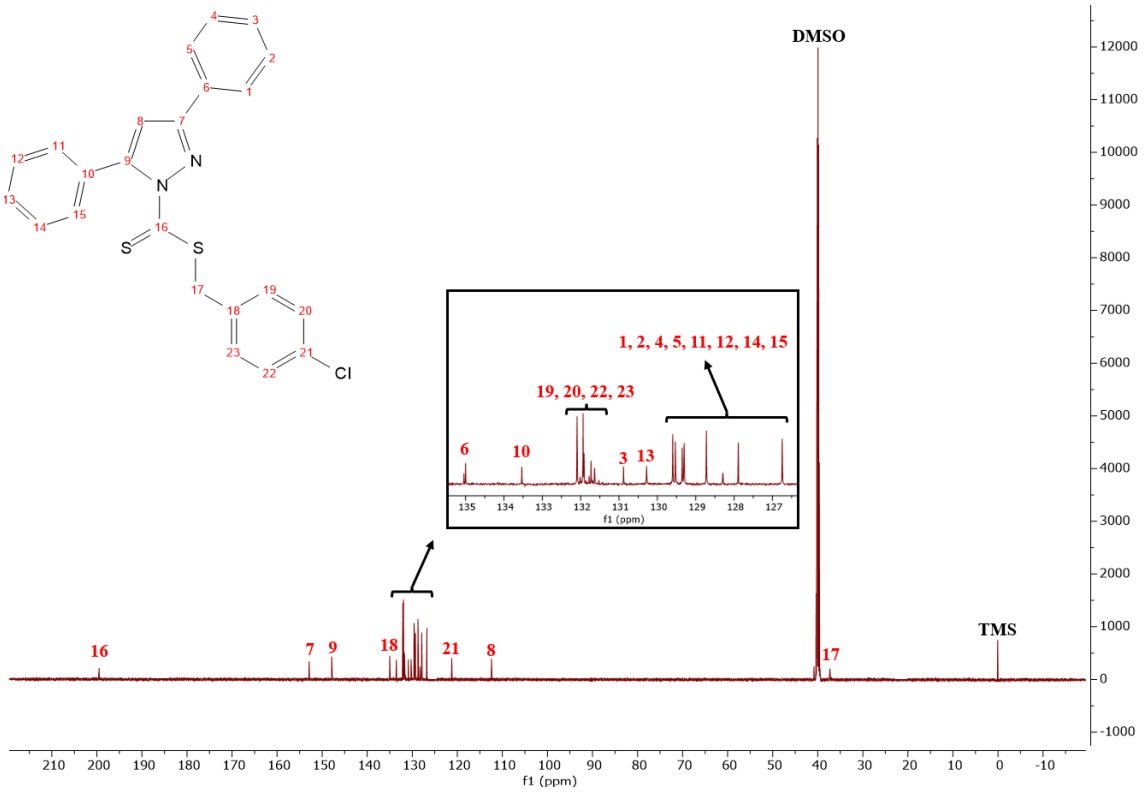


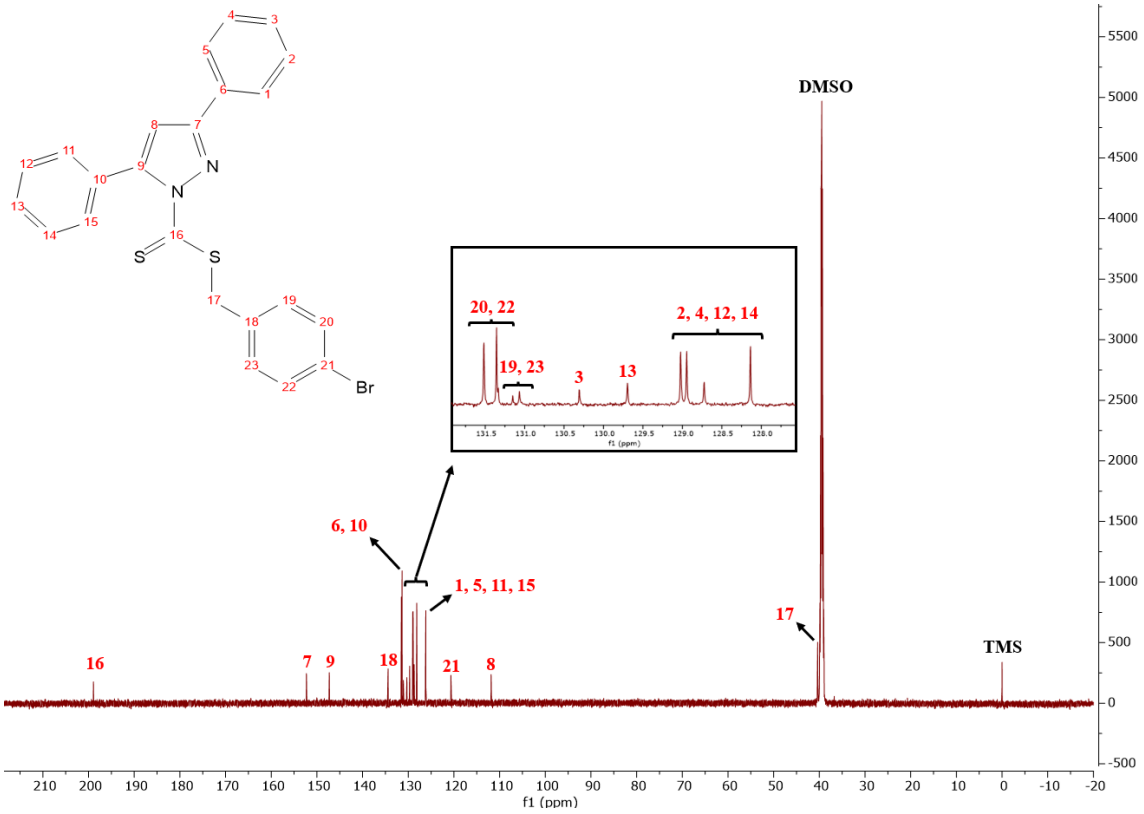

1. 7,57-7,39
8. 7,32
17. 4,43
20. 7,97
DMSO
H2O
TMS
f1 (ppm)

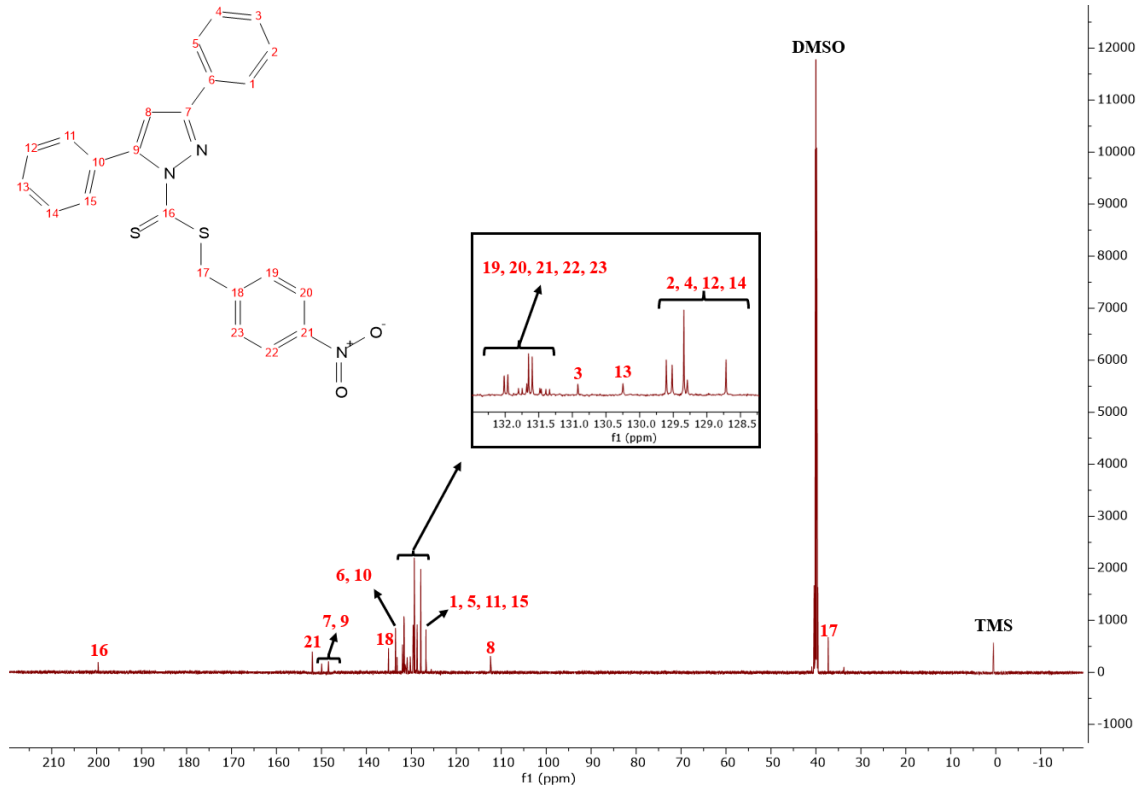

1. 7,52-7,43
3. 7,99
8. 7,34
17. 4,61
19. 8,21
20. 7,72
H2O
DMSO
TMS
f1 (ppm)

Anexo IV. Espectro de RMN de ^{13}C dos compostos (2-5).

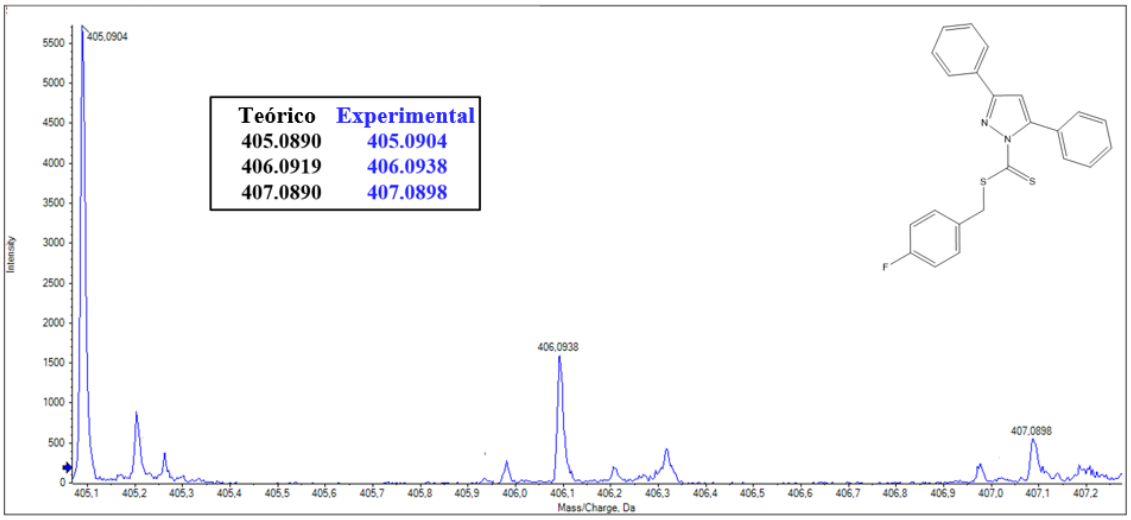




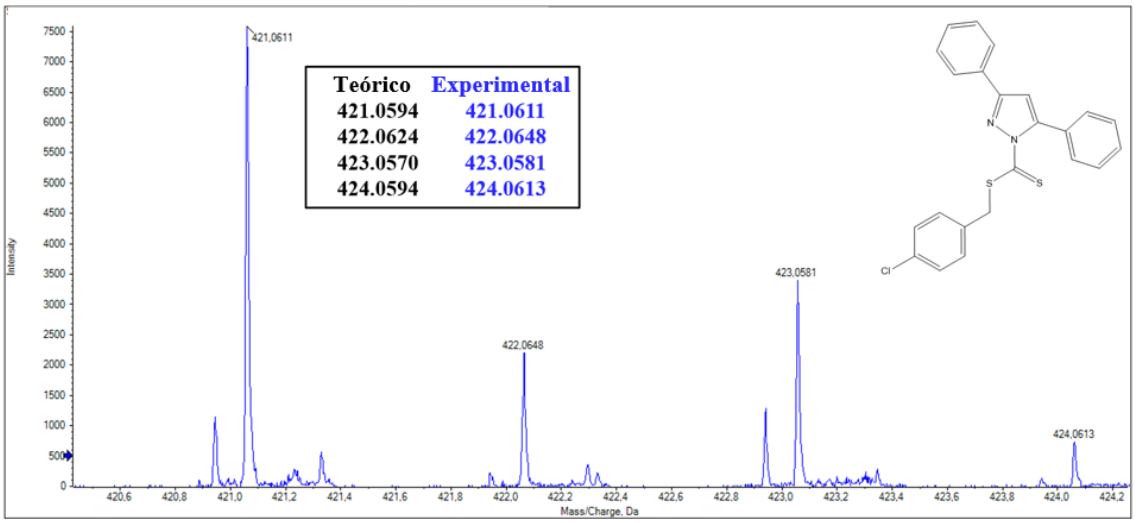

DMSO
TMS
20, 22
19, 23
3
13
2, 4, 12, 14
6, 10
1, 5, 11, 15
16
7
9
18
21
8
17
Br
f1 (ppm)


DMSO
TMS
19, 20, 21, 22, 23
3
13
2, 4, 12, 14
6, 10
1, 5, 11, 15
7, 9
16
21
18
8
17
f1 (ppm)

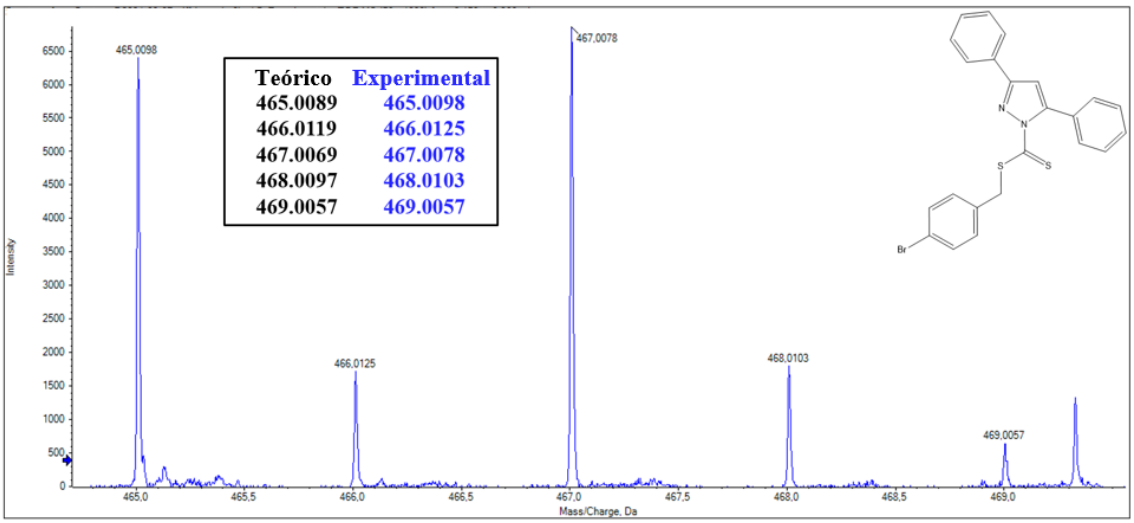
Anexo V. Espectro de ESI(+)-HRMS dos compostos (2-5).



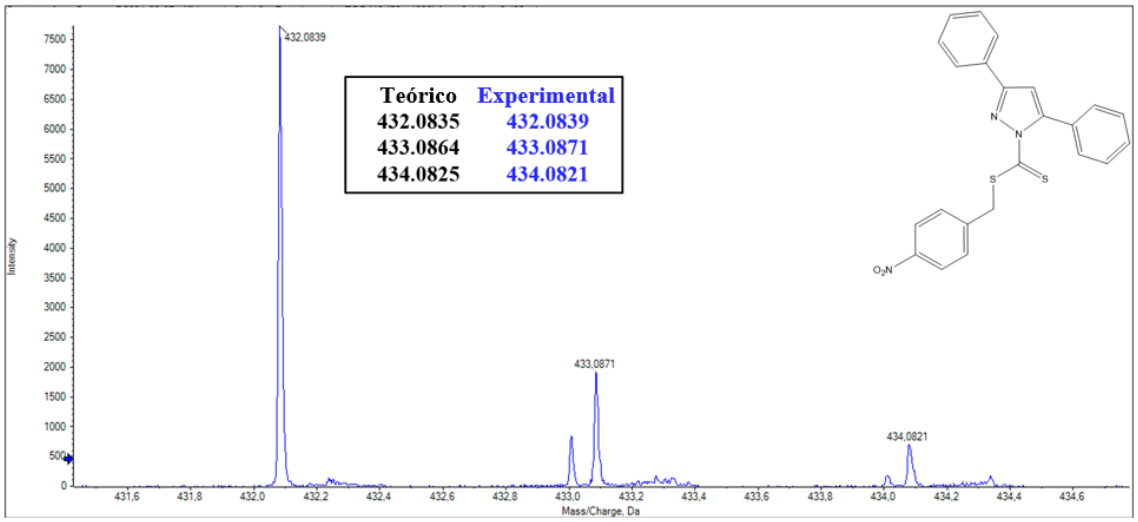
Teórico	Experimental
405.0890	405.0904
406.0919	406.0938
407.0890	407.0898



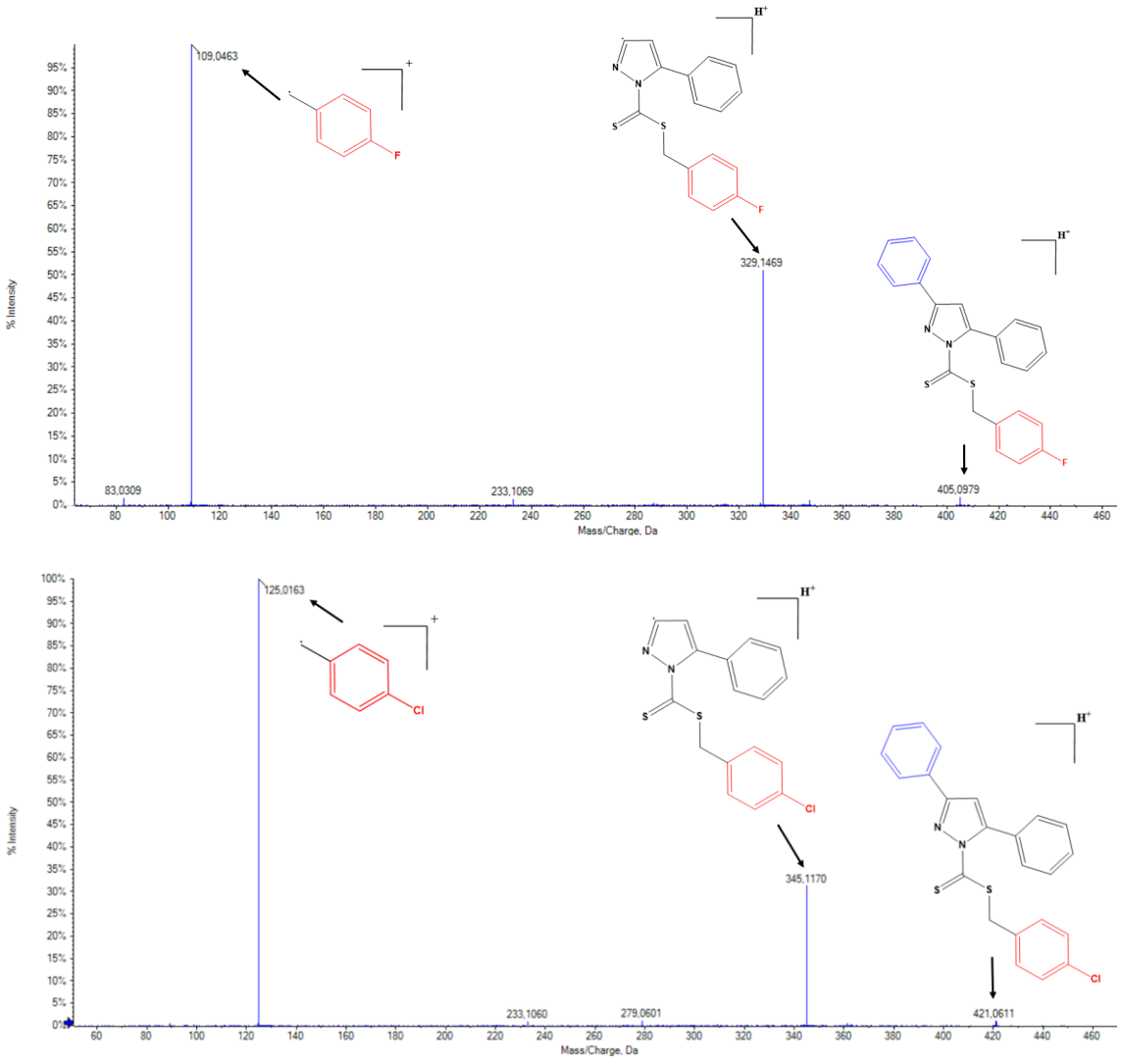
Teórico	Experimental
421.0594	421.0611
422.0624	422.0648
423.0570	423.0581
424.0594	424.0613

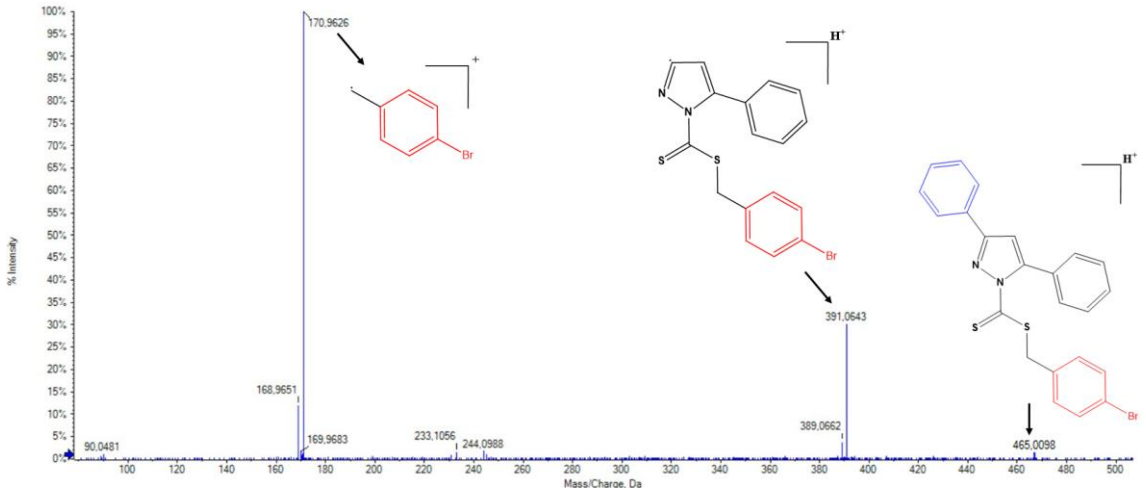


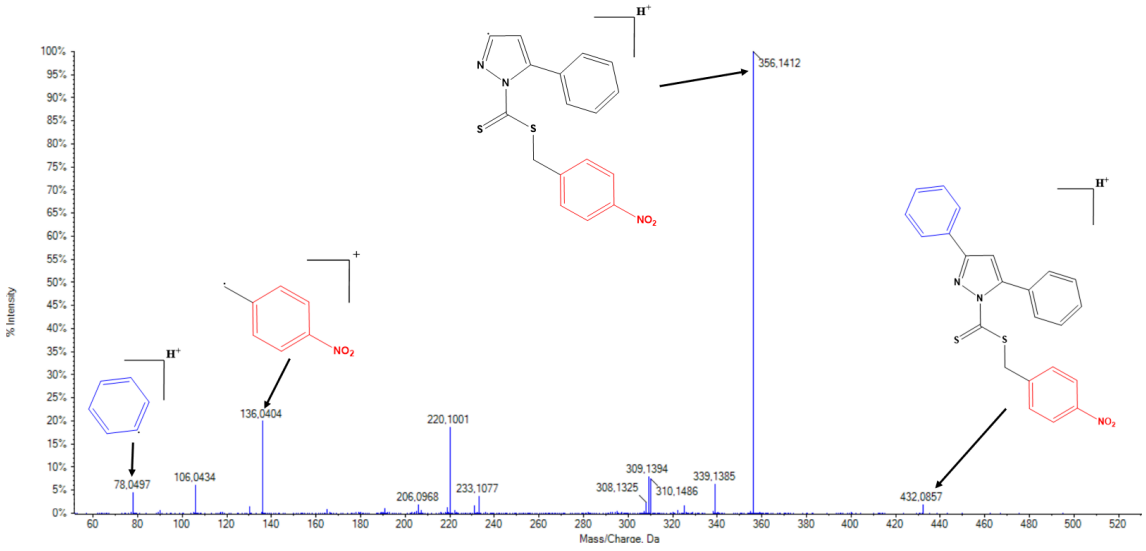
Teórico	Experimental
465.0089	465.0098
466.0119	466.0125
467.0069	467.0078
468.0097	468.0103
469.0057	469.0057



Anexo VI. Espectro de ESI-MS/MS dos compostos (2-5).




% Intensity
Mass/Charge, Da
170,9626
391,0643
168,9651
169,9683
233,1056
244,0988
90,0481
389,0662
465,0098
Br
H+


% Intensity
Mass/Charge, Da
356,1412
136,0404
220,1001
78,0497
106,0434
206,0968
233,1077
308,1325
309,1394
310,1486
339,1385
432,0857
NO2
H+