



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ESTUDO CRISTALOGRÁFICO E CARACTERIZAÇÕES ESPECTROSCÓPICAS DO  
LIGANTE ISATINAMETILCARBAZATO E SEUS COMPLEXOS METÁLICOS DE  
Ni(II), Co(II) E Zn(II)

**LEONARDO DE OLIVEIRA BICALHO**

ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2024



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ESTUDO CRISTALOGRÁFICO E CARACTERIZAÇÕES ESPECTROSCÓPICAS DO  
LIGANTE ISATINAMETILCARBAZATO E SEUS COMPLEXOS METÁLICOS DE  
Ni(II), Co(II) E Zn(II)

Defesa de Dissertação de Mestrado apresentado ao  
Instituto de Química da Universidade de Brasília  
como requisito para obtenção do título de mestre  
em Química.

**LEONARDO DE OLIVEIRA BICALHO**

ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2024

---

## AGRADECIMENTOS

Emendar a graduação com o mestrado sempre me pareceu a decisão mais lógica, porém não medi os novos desafios que viriam nessa etapa da minha vida. Foram dois anos de muito trabalho e muita cobrança interna para poder entregar o melhor trabalho possível. Sou grato por ter tido a resiliência e perseverança para ir até o fim.

Agradeço imensamente à Professora Claudia por ter visto potencial em mim e me incentivado nos momentos mais difíceis. Obrigado pela paciência e pela amizade.

Agradeço a todos os membros do LASIC, que são uma segunda família para mim e que me ajudaram bastante, afinal, pesquisa não se faz sozinho. Um agradecimento especial à Cássia e o Gabriel, essa dissertação não estaria completa sem eles.

Agradeço ao meu amigo Lucas. Fizemos nossas pós-graduações quase que simultaneamente, então apoiamos um ao outro nas nossas jornadas. À minha amiga Camilla, que sempre esteve ao meu lado, me ouvindo e aconselhando. Ao Mateus, sua amizade foi uma surpresa bem-vinda. Fiz inúmeros amigos nesse período, não vou conseguir citar todos, mas saibam que vocês deixaram tudo mais leve.

Agradeço à Universidade de Brasília e ao Instituto de Química, seus docentes e corpo técnico que contribuíram bastante para o profissional que eu me tornei.

Por fim, agradeço à CAPES, CNPq e FAPDF pelo financiamento das pesquisas.

---

## RESUMO

Os carbazatos fazem parte de uma classe de compostos orgânicos importantes no estudo de complexos bioativos, as bases de Schiff, pois atuam como agentes complexantes formando compostos estáveis com promissoras atividades biológicas. A isatina é um derivado de indol versátil na síntese orgânica, formando bases de Schiff e com complexos com uma gama de propriedades medicinais. Este trabalho descreve a síntese e caracterização de um novo ligante de isatinametilcarbazato e seus complexos inéditos de Ni(II), Co(II) e Zn(II). A estrutura cristalina do ligante e dos complexos de Ni(II), Co(II) e Zn(II) foram elucidadas pela análise de difração de raios X de monocristal. Adicionalmente, foram feitas análises de FTIR, UV-vis, espectrometria de massas e RMN de  $^1\text{H}$  para os compostos sintetizados. Observou-se que o ligante livre na forma ceto se converte em seu tautômero enólico para se coordenar aos centros metálicos através do sistema doador *ONO*. Nos três complexos observou-se uma geometria octaédrica distorcida com o metal coordenado a duas moléculas do ligante monodesprotonadas. Na estrutura cristalina dos complexos analisados foram observadas interações do tipo empilhamento  $\pi\cdots\pi$  e nos complexos de Co(II) e Zn(II) houve também a formação de ligações de hidrogênio intermoleculares. Os mapas de densidade foram gerados pela análise da superfície de Hirshfeld na função  $d_{norm}$  revelaram que os principais contatos são as ligações de hidrogênio que o ligante e os complexos de Co(II) e Zn(II) fazem com moléculas vizinhas, enquanto para o complexo de Ni(II) são as interações do tipo empilhamento  $\pi\cdots\pi$ . O espectro de infravermelho do ligante livre mostra a presença de duas carbonilas distintas e sua desprotonação fica evidente pela ausência de um desses sinais nos espectros dos complexos. A distribuição isotópica da espectrometria de massa apontou quais são as espécies mais estáveis em solução, que estão de acordo com as estruturas elucidadas pela difração de raios X.

**Palavras-chaves:** Carbazatos, complexos metálicos, difração de raios X, superfície de Hirshfeld, análises espectroscópicas.

---

## ABSTRACT

Carbazates are part of an important class of organic compounds in the study of bioactive complexes, the Schiff bases, as they act as complexing agents forming stable compounds with promising biological activities. Isatin is a versatile indole derivative in organic synthesis, forming Schiff bases and complexes with a range of medicinal properties. This work describes the synthesis and characterization of a novel ligand, isatinmethylcarbazate, and its new complexes of Ni(II), Co(II), and Zn(II). The crystal structure of the ligand and the complexes of Ni(II), Co(II), and Zn(II) were elucidated by single-crystal X-ray diffraction analysis. Additionally, FTIR, UV-vis, mass spectrometry, and  $^1\text{H}$  NMR analyses were conducted for the synthesized compounds. It was observed that the free ligand in its keto form converts to its enolic tautomer to coordinate with the metal centers through the ONO donor system. Distorted octahedral geometry was observed in the three complexes, with the metal coordinated to two monodeprotonated ligand molecules. In the crystal structure of the analysed complexes,  $\pi\cdots\pi$  stacking interactions were observed, and in the Co(II) and Zn(II) complexes, intermolecular hydrogen bonding was also observed. Density maps generated by Hirshfeld surface analysis in the  $d_{norm}$  function revealed that the main contacts are hydrogen bonds that the ligand and the Co(II) and Zn(II) complexes form with neighbouring molecules, while for the Ni(II) complex,  $\pi\cdots\pi$  stacking interactions predominate. The infrared spectrum of the free ligand shows the presence of two distinct carbonyls, and its deprotonation is evident from the absence of one of these signals in the spectra of the complexes. The isotopic distribution of mass spectrometry indicated the most stable species in solution, which are following the structures elucidated by X-ray diffraction.

**Keywords:** Carbazates, metal complexes, X-ray diffraction, Hirshfeld surface, spectroscopic analysis.

---

## SUMÁRIO

<b>RESUMO .....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>v</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>viii</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>x</b>
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....</b>	<b>xii</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>2</b>
1.1. Carbazatos .....	4
1.2. Isatina .....	9
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>16</b>
<b>3. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>18</b>
3.1. Reagentes e Solventes.....	18
3.2. Métodos de Caracterização.....	18
3.2.3. Espectroscopia na Região do Infravermelho (FT-IR).....	20
3.2.4. Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível .....	20
3.2.5. Ponto de Fusão (p.f.) .....	20
3.2.6. Ressonância Magnética Nuclear (RMN) .....	20
3.2.7. Espectrometria de Massas .....	21
3.3. Síntese do Ligante.....	21
3.3.1. Síntese do ligante isatinametilcarbazato (Himc).....	21
3.4. Síntese dos Complexos Metálicos .....	21
3.4.1. Síntese do complexo bis(isatinametilcarbazato)níquel(II) ([Ni(imc) <sub>2</sub> ])	22
3.4.2. Síntese do complexo bis(isatinametilcarbazato)cobalto(II) ([Co(imc) <sub>2</sub> ])	22
3.4.3. Síntese do complexo bis(isatinametilcarbazato)zinco(II) ([Zn(imc) <sub>2</sub> ])	22
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>25</b>
4.1. Caracterização Estrutural.....	25
4.1.1. Análise Estrutural do Ligante Isatinametilcarbazato, (Himc).....	25
4.1.2. Análise Estrutural dos Complexos [Ni(imc) <sub>2</sub> ], [Co(imc) <sub>2</sub> ], [Zn(imc) <sub>2</sub> ].	27
4.2. Análise da Superfície de Hirshfeld do Ligante e seus Complexos de Ni(II), Co(II) e Zn(II).....	33
4.3. Ressonância Magnética Nuclear.....	37
4.4. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho .....	38
4.5. Espectroscopia de Absorção da Região do Ultravioleta-Visível.....	39

---

4.6. Espectrometria de Massas.....	42
<b>5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>46</b>
<b>6. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>49</b>
<b>Apêndice I:</b> Gráficos de impressões digitais para o ligante Himc e seus complexos metálicos.....	<b>53</b>
<b>Apêndice II:</b> Espectros obtidos a partir da análise de espectroscopia de absorção na região do infravermelho para o ligante Himc e seus complexos metálicos.....	<b>55</b>

---

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.1.</b> Representação estrutural da vitamina B12. O grupo R sendo diferentes substituintes a depender do estado de oxidação do cobalto.....	3
<b>Figura 1.2.</b> Representação da estrutura geral de uma base de Schiff. Sendo os grupos R = H, grupos alquilas ou arilas. ....	4
<b>Figura 1.3.</b> Representação da estrutura geral de um carbazato. Sendo os grupos R = grupos alquilas ou arilas. ....	5
<b>Figura 1.4.</b> Representação do equilíbrio ceto-enólico dos carbazatos. Sendo os grupos R = grupos alquilas ou arilas. ....	5
<b>Figura 1.5.</b> Representação da estrutura cristalina e molecular do dímero $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{CH}_3\text{OH})]_2$ . 6	
<b>Figura 1.6.</b> Representação da estrutura cristalina e molecular do polímero de coordenação $[\text{Cu}(\text{L}^2)]_n$ . ....	6
<b>Figura 1.7.</b> Representações das estruturas cristalinas e moleculares dos complexos $[\text{Ni}(\text{L})(\text{OCN})]$ em (a), $[\text{Ni}(\text{L})(\text{NCS})]$ em (b) e $[\text{Ni}(\text{L})(\text{N}_3)]$ em (c). ....	7
<b>Figura 1.8.</b> Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo $[\text{Ag}(\text{HL})(\text{H}_2\text{L})]$ . .8	
<b>Figura 1.9.</b> Representação estrutural da isatina. A numeração está indicando as regiões na molécula que podem ocorrer substituições.....	10
<b>Figura 1.10.</b> Representação do equilíbrio tautomérico dos ditiocarbazatos. Sendo os grupos $\text{R}_1$ e $\text{R}_3$ = grupos alquilas e arilas e $\text{R}_2$ = H, grupos alquilas e arilas.....	10
<b>Figura 1.11.</b> Representação das estruturas cristalinas e moleculares dos complexos de Zn(II) em a), Co(II) em b) Ni(II) em c).....	11
<b>Figura 1.12.</b> Representação das estruturas cristalinas e moleculares dos complexos de Pt(II) em a) e Pd(II) em b).....	11
<b>Figura 1.13.</b> Representação do equilíbrio tautomérico das tiossemicarbazonas. Sendo os grupos $\text{R}_1$ e $\text{R}_3$ = grupos alquilas e arilas e $\text{R}_2$ = H, grupos alquilas e arilas.....	12
<b>Figura 1.14.</b> Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo de Ni(II) com o ligante isatina-metiltiossemicarbazona. ....	13
<b>Figura 3.1.</b> Representação da síntese do ligante Himc. ....	21
<b>Figura 3.2.</b> Representação da síntese dos complexos obtidos neste trabalho.....	22
<b>Figura 4.1.</b> Estrutura cristalina e molecular do ligante Himc com elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%. ....	25
<b>Figura 4.2.</b> Cella unitária do composto Himc em (a) e cela referência ao grupo espacial $\text{P2}_1/\text{c}$ extraído da International Tables for Crystallography <sup>73</sup> em (b).....	27



<b>Figura 4.3.</b> Estrutura cristalina e molecular do complexo [Ni(imc) <sub>2</sub> ] com elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30% .	27
<b>Figura 4.4.</b> Estrutura cristalina e molecular do complexo [Co(imc) <sub>2</sub> ] com elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30% .	28
<b>Figura 4.5.</b> Estrutura cristalina e molecular do complexo [Zn(imc) <sub>2</sub> ] com elipóides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30% .	28
<b>Figura 4.6.</b> Cella unitária do composto [Ni(imc) <sub>2</sub> ] em (a) e cela referêcia ao grupo espacial C2/c extraído da International Tables for Crystallography <sup>73</sup> em (b).	30
<b>Figura 4.7.</b> Cella unitária do composto [Co(imc) <sub>2</sub> ] em (a) e cela referêcia ao grupo espacial Cc extraído da International Tables for Crystallography <sup>73</sup> em (b).	31
<b>Figura 4.8.</b> Cella unitária do composto [Zn(imc) <sub>2</sub> ] em (a) e cela referêcia ao grupo espacial C2/c extraído da International Tables for Crystallography <sup>73</sup> em (b).	31
<b>Figura 4.9.</b> Representação das interações de empilhamento $\pi \cdots \pi$ (linhas tracejadas) para o complexo [Ni(imc) <sub>2</sub> ].	32
<b>Figura 4.10.</b> Representação das interações de empilhamento $\pi \cdots \pi$ (linhas tracejadas) e das ligações de hidrogênio intermoleculares (pontilhadas) para o complexo [Co(imc) <sub>2</sub> ].	32
<b>Figura 4.11.</b> Representação das interações de empilhamento $\pi \cdots \pi$ (linhas tracejadas) e das ligações de hidrogênio intermoleculares (pontilhadas) para o complexo [Zn(imc) <sub>2</sub> ].	33
<b>Figura 4.12.</b> Superfície de Hirshfeld para o ligante Himc mapeados na função $d_{norm}$ .	34
<b>Figura 4.13.</b> Superfície de Hirshfeld para o complexo [Ni(imc) <sub>2</sub> ] mapeados na função $d_{norm}$ .	34
<b>Figura 4.14.</b> Superfície de Hirshfeld para o complexo [Co(imc) <sub>2</sub> ] mapeada na função $d_{norm}$ .	35
<b>Figura 4.15.</b> Superfície de Hirshfeld para o complexo [Zn(imc) <sub>2</sub> ] mapeada na função $d_{norm}$ .	35
<b>Figura 4.16.</b> Superfície de Hirshfeld para o complexo a) [Ni(imc) <sub>2</sub> ], b) [Co(imc) <sub>2</sub> ] e c) [Zn(imc) <sub>2</sub> ] na função shape index.	36
<b>Figura 4.17.</b> Porcentagens dos contatos mais próximos encontrados nos gráficos de impressão digital do Himc, [Ni(imc) <sub>2</sub> ], [Co(imc) <sub>2</sub> ] e [Zn(imc) <sub>2</sub> ].	36
<b>Figura 4.18.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do ligante Himc em DMSO-d <sub>6</sub> .	37
<b>Figura 4.19.</b> Espectro na região do infravermelho para o composto Himc.	39
<b>Figura 4.20.</b> Espectro na região do infravermelho para o composto [Ni(imc) <sub>2</sub> ].	39
<b>Figura 4.21.</b> Espectro eletrônicos do ligante Himc e seus complexos metálicos na concentração 2x10 <sup>-5</sup> M em MeOH e DMSO.	40

---

<b>Figura 4.22.</b> Espectro eletrônico dos complexos de Ni(II) e Co(II) na concentração $2 \times 10^{-3}$ M em DMSO.....	40
<b>Figura 4.23.</b> Espectros de ESI-MS para o ligante Himc e os seus complexos metálicos.....	42
<b>Figura 4.24.</b> Espectro de ESI-MSMS para o ligante Himc. ....	43
<b>Figura 4.25.</b> Espectro de ESI-MSMS para o complexo [Ni(imc) <sub>2</sub> ].....	43
<b>Figura 4.26.</b> Espectro de ESI-MSMS para o complexo [Co(imc) <sub>2</sub> ].....	44
<b>Figura 4.27.</b> Espectro de ESI-MSMS para o complexo [Zn(imc) <sub>2</sub> ].....	44
<b>Figura AI.1.</b> Gráficos de impressão digital para o composto Himc.....	53
<b>Figura AI.2.</b> Gráficos de impressão digital para o composto [Ni(imc) <sub>2</sub> ].....	53
<b>Figura AI.3.</b> Gráficos de impressão digital para o composto [Co(imc) <sub>2</sub> ].....	54
<b>Figura AI.4.</b> Gráficos de impressão digital para o composto [Zn(imc) <sub>2</sub> ].....	54
<b>Figura AII.1.</b> Espectro na região do infravermelho para o composto [Co(imc) <sub>2</sub> ].....	55
<b>Figura AII.2.</b> Espectro na região do infravermelho para o composto [Zn(imc) <sub>2</sub> ].....	55

---

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 3.1.</b> Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas dos compostos Himc, [Ni(imc) <sub>2</sub> ], [Zn(imc) <sub>2</sub> ] e [Zn(imc) <sub>2</sub> ]. .....	19
<b>Tabela 4.1.</b> Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para o ligante Himc. Os desvios encontram-se entre parênteses. ....	26
<b>Tabela 4.2.</b> Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para os complexos [M(imc) <sub>2</sub> ], sendo M = Ni, Co ou Zn. Os desvios encontram-se entre parênteses...29	29
<b>Tabela 4.3.</b> Dados do espectro de RMN <sup>1</sup> H para o ligante Himc.....	37
<b>Tabela 4.4.</b> Frequências de estiramento (cm <sup>-1</sup> ) dos principais modos vibracionais para o ligante Himc e seus complexos metálicos.....	38
<b>Tabela 4.5.</b> Resultado das análises de espectroscópica eletrônica no ultravioleta-visível para o ligante Himc e seus complexos metálicos na concentração de 2x10 <sup>-5</sup> mol.L <sup>-1</sup> em MeOH e DMSO. As transições d-d* foram feitas em concentração 2x10 <sup>-3</sup> mol.L <sup>-1</sup> em DMSO. ....	41

---

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

v	Estiramento
A549	Linhagem de células humanas de câncer de pulmão
CHO	Células de ovário de hamster chinês (células não tumorais)
[Co(imc) <sub>2</sub> ]	Bis(isatinametilcarbazato)cobalto(II)
DMSO	Dimetilsulfóxido
ERO's	Espécies radicalares de oxigênio
HBL-100	Células humanas não tumorais de fibroblastos.
HeLa	Linhagem de células de carcinoma cervical humano
Himc	Ligante isatinametilcarbazato
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC <sub>50</sub>	Concentração inibitória mínima
<i>J</i>	Constante de acoplamentos dos núcleos de <sup>1</sup> H na RMN
K562	Linhagem celular de leucemia humana
MCF-7	Linhagem humana de células de câncer de mama
MeOH	Metanol
[Ni(imc) <sub>2</sub> ]	Bis(isatinametilcarbazato)níquel(II)
p.f.	Ponto de fusão
RMN	Ressonância magnética nuclear
TCLM	Transferência de carga ligante-metal
[Zn(imc) <sub>2</sub> ]	Bis(isatinametilcarbazato)zinco(II)

# ***1. INTRODUÇÃO***

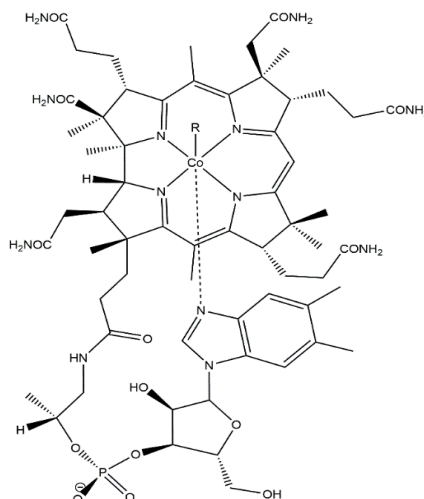
## 1. INTRODUÇÃO

A Química Bioinorgânica é o campo da química que estuda como compostos inorgânicos interagem em sistemas biológicos. Tais compostos geralmente contêm íons metálicos que dificilmente são encontrados na sua forma livre na natureza, mas ligados a algum tipo de ligante formando complexos.<sup>1</sup> Esses complexos podem adquirir diferentes propriedades biológicas dependendo de como os íons metálicos interagem com os ligantes dentro do organismo.<sup>2</sup>

O uso de metais de transição e seus complexos para tratamento de enfermidades são descritos de longa data, sendo a cisplatina a grande precursora e sendo capaz de induzir a apoptose em células cancerígenas. A cisplatina pode ser usada para tratar diferentes tipos de câncer, entretanto, existem diversos efeitos colaterais indesejáveis ligados ao seu uso no tratamento quimioterápico.<sup>3,4</sup> A descoberta e eficácia da cisplatina abriu caminhos para a pesquisa de novos compostos de coordenação bioativos e mais seletivos e cujos tratamentos se expandem para diversas doenças.<sup>5-7</sup>

Os metais de transição interna são elementos pertencentes ao grupo d da Tabela Periódica e alguns metais são indispensáveis em processos metabólicos nos seres vivos, sendo por exemplo, cofatores (compostos inorgânicos essenciais para o funcionamento de enzimas) e existindo em diferentes estados de oxidação. A principal forma de absorção dos metais no organismo se dá através do trato intestinal e sua deficiência ou seu excesso podem ser danosos a saúde.<sup>8,9</sup>

Pode-se citar como exemplo de complexo metálico presente no organismo humano a cobalamina, também conhecida como vitamina B12, conforme estrutura ilustrada na Figura 1.1. Essa vitamina é essencial ao funcionamento do organismo e, portanto, é necessário que sua suplementação seja feita através da alimentação. A vitamina B12 atua como cofator para diversas enzimas e está atrelada a formação de hemoglobinas. Sua deficiência pode gerar anemia e a disfunções neurocognitivas.<sup>10-12</sup>



**Figura 1.1.** Representação estrutural da vitamina B12. O grupo R sendo diferentes substituintes a depender do estado de oxidação do cobalto.

Já o cobalto atua como cofator de duas enzimas nos seres humanos, a metionina sintase e a metilmalonil-CoA mutase. O cobalto, em relação aos outros metais de transição, está pouco presente em metaloproteínas sendo alguns dos motivos a sua baixa abundância na crosta terrestre e seus derivados não serem tão estáveis quanto os de outros metais. A cobalamina, por exemplo, é sensível a luz, assim, sua presença em plantas é baixa e é encontrada em maior quantidade no intestino de animais, aonde é sintetizada por micro-organismos.<sup>13-15</sup>

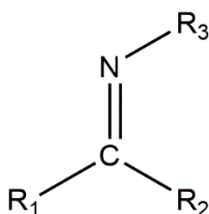
O zinco é um dos metais mais abundantes no corpo humano, podendo chegar até 3 g em uma pessoa adulta. A distribuição do zinco pelo corpo e suas propriedades fisiológicas fazem com que ele atue de diferentes maneiras: como cofator em mais de 300 enzimas, ajuda a estabilizar a estrutura de inúmeras proteínas e possui papéis importantes na divisão, crescimento e transporte celular, sistema imunológico e endócrino e na síntese e replicação de DNA. É um antioxidante mineral que previne a formação de radicais livres. Diferente de outros metais, o zinco não passa por reações redox devido aos seus orbitais *d* preenchidos. O zinco é um elemento tão importante no organismo humano que sua deficiência pode desencadear diversos problemas de saúde. Retardo na fase de crescimento de crianças e adolescentes, anorexia, pneumonia, distúrbios neurofisiológicos, arteriosclerose (espessamento e endurecimento da parede arterial), comprometimento do sistema imunológico são alguns dos sintomas ligados à deficiência de zinco.<sup>16-18</sup>

O níquel, diferente do cobalto e zinco, não possui muitas participações conhecidas nos processos metabólicos importantes para o corpo humano. Este metal transição é encontrado facilmente no solo, ar e água, sendo essencial para alguns micro-organismos e plantas.

Entretanto, para seres humanos o níquel está ligado a alguns efeitos adversos se ingerido em grandes quantidades, como alergias e problemas renais. Apesar de sua toxicidade, complexos que possuem níquel como centro metálico podem ser seguros e apresentar atividades farmacêuticas.<sup>19-21</sup> Contudo, em outros organismos o níquel é um sítio ativo na enzima urease e outras enzimas necessitam do metal para realizar processos redox e não-redox.<sup>22,23</sup>

Os metais de transição Co, Ni e Zn se encontram estáveis no estado de oxidação +2 e possuem números de coordenação que variam de 4 a 6 com diferentes possibilidades de geometrias, fator que influencia na atividade biológica dos complexos tornando-os promissores para a síntese e estudo de novos metalofármacos.<sup>24-27</sup>

As bases de Schiff, denominadas dessa forma em homenagem ao seu descobridor Hugo Schiff, são uma classe de compostos orgânicos muito utilizadas na formação de complexos metálicos. São sintetizadas por meio de reações de condensação entre uma amina primária e uma cetona ou aldeído, conforme estrutura geral representada na Figura 1.2. A complexação destes ligantes ocorre por meio dos grupos doadores de elétrons duros (N, O) ou macios (S) presentes em suas estruturas, o que possibilita se coordenarem com diferentes íons metálicos, desempenhando um papel importante na estabilização e estereoquímica do complexo.<sup>28-30</sup> As bases de Schiff possuem o grupo característico azometina, que são extremamente relevantes no campo medicinal em razão de suas extensas propriedades biológicas como antibactericidas, antifúngicas, antitumorais, dentre muitas outras aplicações.<sup>31-33</sup>



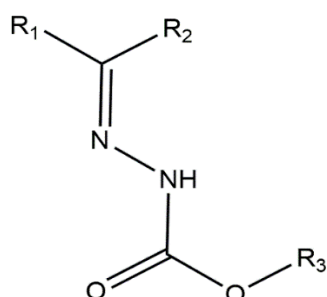
**Figura 1.2.** Representação da estrutura geral de uma base de Schiff. Sendo os grupos R = H, grupos alquilas ou arilas.

### 1.1. Carbazatos

Os carbazatos são uma classe de compostos orgânicos classificados como bases de Schiff e até então pouco descritos na literatura quando comparados a outros tipos de bases de Schiff. A representação geral de sua estrutura se encontra na Figura 1.3. Esses agentes complexantes apresentam em sua constituição átomos de nitrogênio e oxigênio, que possuem pares de elétrons livres capazes de se ligarem aos centros metálicos. Os complexos formados tendem a serem



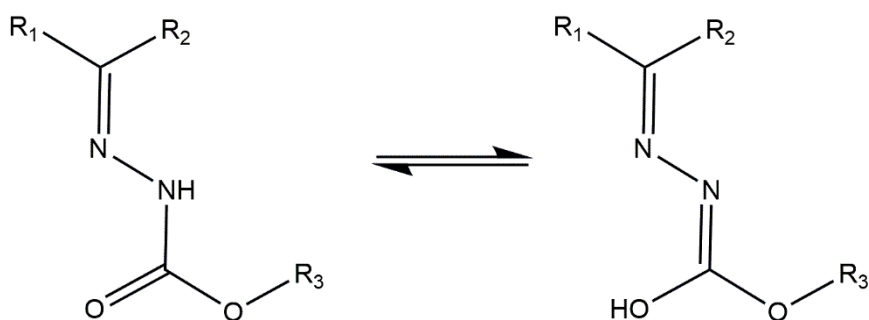
estáveis devido a capacidade quelante dos carbazatos e aos seus diferentes substituintes que possibilitam a formação de diferentes geometrias de coordenação.<sup>34,35</sup>



**Figura 1.3.** Representação da estrutura geral de um carbazato. Sendo os grupos R = grupos alquilas ou arilas.

Estudos apontam que complexos derivados de ligantes carbazatos possuem atividade citotóxica contra cepas fúngicas e bacterianas do tipo Gram-positivas e Gram-negativas, conseguem induzir apoptose de células cancerosas, bem como podem apresentar propriedades fotoluminescentes.<sup>36-39</sup>

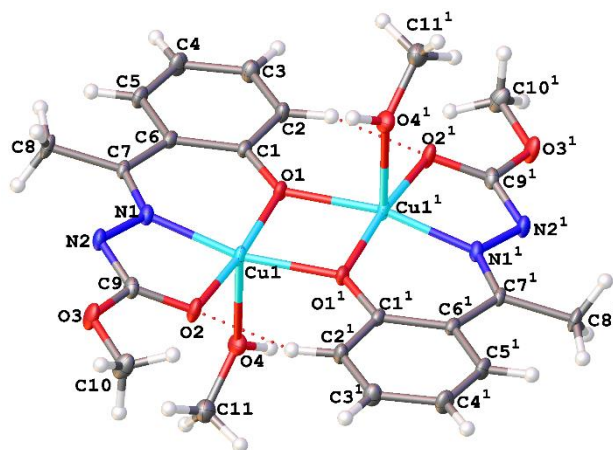
Os carbazatos apresentam tautomerismo ceto-enólico, como mostrado na Figura 1.4. Esse tautomerismo permite que o ligante se coordene ao centro metálico nos dois tautômeros possibilitando a formação de complexos com variadas geometrias e propriedades.



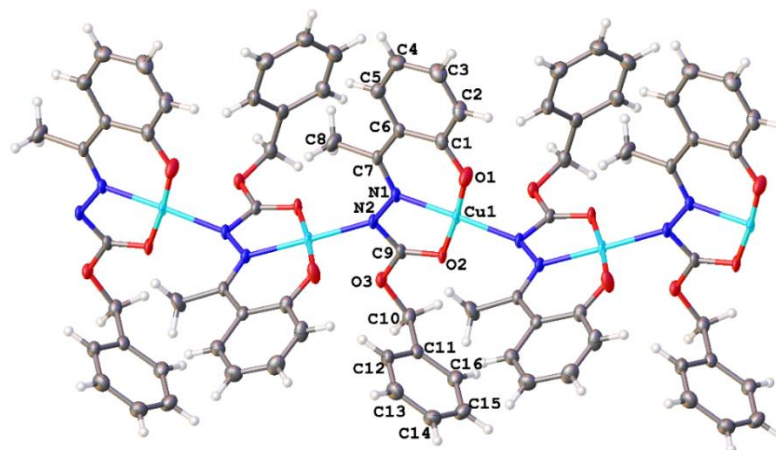
**Figura 1.4.** Representação do equilíbrio ceto-enólico dos carbazatos. Sendo os grupos R = grupos alquilas ou arilas.

Em 2023 um trabalho do LASIC (Laboratório de Síntese Inorgânica e Cristalografia – IQ-UnB) descrito por Duarte e colaboradores<sup>40</sup> publicou um estudo sobre complexos de cobre(II) com os ligantes hidroxiaacetofenona-metilcarbazato ( $L^1$ ) e hidroxiaacetofenona-benzilcarbazato ( $L^2$ ). Foram elucidadas duas estruturas cristalinas de dois complexos metálicos através da análise de difração de raios X de monocristal. Os dois complexos cristalizaram no sistema monoclinico e grupo espacial  $P2_1/c$ . Um dos compostos apresentou-se na forma de dímero e o outro na forma de polímero de coordenação, representados nas Figuras 1.5 e 1.6, respectivamente.

Os ligantes em ambos os complexos se encontram nas suas formas diânionicas e tridentadas através do sistema doador *ONO*. No dímero, o átomo de Cu(II) apresenta geometria piramidal de base quadrada com a presença de dois ligantes, sendo o átomo de oxigênio da hidroxiacetofenona atuante como ponte entre os centros metálicos e tendo uma molécula de metanol completando a esfera de coordenação. No polímero, a geometria observada é a quadrada, onde há uma molécula do ligante coordenando de forma tridentada e a quarta posição do poliedro é ocupada pela coordenação com um átomo de nitrogênio da molécula vizinha.<sup>40</sup>



**Figura 1.5.** Representação da estrutura cristalina e molecular do dímero  $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ .

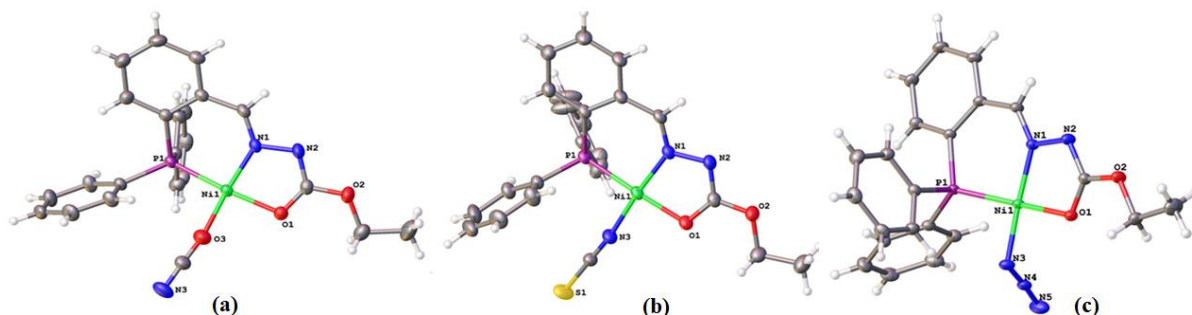


**Figura 1.6.** Representação da estrutura cristalina e molecular do polímero de coordenação  $[\text{Cu}(\text{L}^2)]_n$ .

Os dois ligantes carbazato e os dois complexos metálicos sintetizados foram avaliados quanto a atividade citotóxica *in vitro* perante cinco cepas bacterianas relacionadas a infecções periondontais, visto que esses tipos de bactérias apresentam relações com enfermidades como a doença de Alzheimer. Observou-se que os dois complexos mostraram uma boa atividade antimicrobiana e foram mais eficazes quando comparados com os ligantes livre. Por exemplo, contra as cepas da bactéria anaeróbica *Peptostreptococcus anaerobius* o  $\text{IC}_{50}$  dos complexos

foi de 1,56 a 3,12  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , enquanto para os ligantes livres foram maiores que 400  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . Uma possível explicação é a lipofilicidade que os compostos precisam ter para atravessar a membrana celular e a presença do metal promove um aumento dessa lipofilicidade, uma vez que há a sobreposição dos orbitais do ligante e do metal localizados nos sítios com tendência hidrofílica do primeiro (isto é, os sítios de coordenação do ligante), promovendo uma deslocalização de elétrons entre ligações do ligante e, portanto, facilitando na penetração da membrana celular. Assim, uma vez dentro da célula, compostos de coordenação podem impedir o processo de respiração celular e a síntese de enzimas. Comparando a atividade dos dois complexos, o polímero de coordenação teve um desempenho melhor que o dímero, aproximadamente duas vezes mais eficaz. A diferença estrutural entre os dois pode ser a razão que mais influenciou nos resultados.<sup>40</sup>

Em 2013, Milenkovic e colaboradores<sup>41</sup> relataram três complexos de níquel(II) com o ligante 2-(difenilfosfina)benzaldeído-etilcarbazato (L). A investigação estrutural dos compostos foi feita através da análise de difração de raios X de monocristal e suas estruturas cristalinas estão representadas na Figura 1.7.



**Figura 1.7.** Representações das estruturas cristalinas e moleculares dos complexos  $[\text{Ni}(\text{L})(\text{OCN})]$  em (a),  $[\text{Ni}(\text{L})(\text{NCS})]$  em (b) e  $[\text{Ni}(\text{L})(\text{N}_3)]$  em (c).

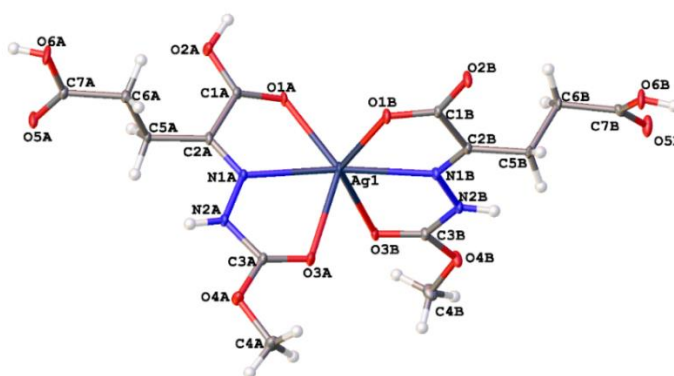
Os dados demonstraram que o ligante se encontra na sua forma enólica e se coordena pelo sistema doador *PNO*. A quarta posição da esfera de coordenação de geometria quadrada é constituída por íons cianato, isotiocianato ou azida. Os complexos com cianato e isotiocianato cristalizaram no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $P2_1/n$ , já o complexo com o grupo azida cristalizou no sistema cristalino triclinico e grupo espacial  $P-1$ .<sup>41</sup>

O ligante e os complexos foram submetidos à diversas análises quanto as suas atividades biológicas. Nos testes antifúngicos, foram utilizadas oito cepas de fungos, e o ligante e seus complexos apresentaram uma significativa atividade para duas espécies de fungos, a *Candida albicans* e a *Saccharomyces cerevisiae*,  $\text{IC}_{50}$  por volta de 10  $\mu\text{g}/\text{disc}$ . A atividade antibactericida

contra bactérias do tipo Gram-positivas e Gram-negativas também foi testada e mostrou que tanto o ligante quanto os complexos eram inativos ou pouco eficientes contra as cepas testadas.<sup>41</sup>

Uma avaliação foi realizada em relação as atividades citotóxicas contra seis linhagens de células tumorais e comparadas com a cisplatina. Enquanto o ligante livre apresentou atividade moderada para somente duas linhagens, os complexos mostraram uma maior eficiência contra todas as células testadas. O complexo contendo o grupo azida apresentou uma atividade muito semelhante à cisplatina perante as células K562 e de leucemia, sendo também o composto com as melhores atividades citotóxicas contra um maior número de células tumorais. Os valores de  $IC_{50}$  para os complexos variam entre 14,4 a 93,3  $\mu\text{M}$ , enquanto os valores para a cisplatina vão de 7,8 a 22,4  $\mu\text{M}$ . Por fim, os autores propuseram que o mecanismo de ação dos complexos nas células tumorais ocorre via monitoramento da ruptura do DNA de plasmídeos superenovelado e dependendo da concentração utilizada dos complexos o DNA superenovelado se convertia para formas circulares e lineares, sendo o complexo com isotiocianato o que apresentou uma melhor atividade de clivagem.<sup>41</sup>

Em 2018, Parveen e colaboradores<sup>42</sup> reportaram a síntese, caracterização estrutural e análises biológicas de um complexo de prata(I) envolvendo um ligante derivado do ácido alfa cetoglutarico e metilcarbazato. A representação da estrutura cristalina deste complexo está representada na Figura 1.8.



**Figura 1.8.** Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo  $[\text{Ag}(\text{HL})(\text{H}_2\text{L})]$ .

Observa-se no complexo a formação de uma geometria octaédrica com a presença de duas moléculas do ligante tridentado e coordenando pelo sistema *ONO*. Somente uma das moléculas do ligante encontra-se desprotonada, no O2, enquanto a outra molécula mantém seus prótons lábeis. Este complexo cristalizou no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $P2_1/c$ .<sup>42</sup>

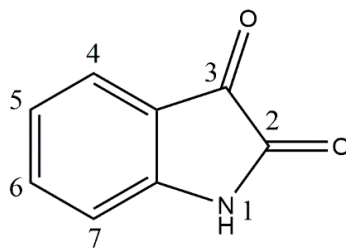
Inicialmente foi realizado um teste antioxidante contra diferentes radicais livres. Esse teste também se utilizou de medicamentos comerciais a fim de comparação através do ácido ascórbico e butil hidroxianisol. No geral, o complexo obteve um desempenho melhor que o ligante livre e em relação ao radical livre NO (óxido nítrico) mostrou-se mais eficaz que os medicamentos padrões. A teoria proposta foi que o poder antioxidante viria do fato de que o composto de coordenação é um bom doador de prótons, neutralizando esses radicais livres ou interrompendo a reação em cadeia dos mesmos.<sup>42</sup>

De acordo com as análises antibacterianas e antifúngicas, o complexo apresentou uma excelente atividade inibitória perante as cepas de bactérias e de fungos em relação ao ligante livre. Valores de IC<sub>50</sub> para o complexo foram de 7,3 a 18,6 µg×mL<sup>-1</sup>, enquanto para o ligante foram de 7,2 a 12,4 µg×mL<sup>-1</sup>. Alguns fatores podem ter sido determinantes para esse resultado: i) a atividade antimicrobiana da prata(I) vem de sua capacidade de se ligar fortemente a grupos doadores de elétrons (enxofre, oxigênio, nitrogênio) presentes em moléculas biológicas; ii) a presença do grupo azometínico e iii) a maior lipofilicidade que os complexos possuem.<sup>42</sup>

A atividade citotóxica do ligante livre e do complexo foi analisada contra células do tipo MCF-7 (câncer de mama) e HBL-100 (células humanas não tumorais de fibroblastos). A prata em variadas formas (nanopartículas, compostos de coordenação, organometálicos) se mostra bastante eficaz contra células cancerígenas também, sendo assim, o complexo apresentou uma atividade citotóxica maior que o ligante para as células de câncer de mama testadas. Os valores de IC<sub>50</sub> apresentados são 24 µg×mL<sup>-1</sup> e 27 µg×mL<sup>-1</sup> para o complexo e ligante livre, respectivamente. O critério mais importante quando se fala de medicamentos quimioterápicos é a segurança deles, apresentando mínimo ou nenhum efeito colateral para o paciente. Ambos ligante e complexo foram considerados não tóxicos para as células saudáveis nesse trabalho.<sup>42</sup>

## 1.2. Isatina

A isatina, ou 1H-indol-2,3-diona, é um composto heterocíclico versátil, com diversas propriedades farmacológicas e muito utilizado na síntese orgânica. Seus derivados são reportados como agentes anti-inflamatórios, anticancerígenos, antifúngicos, antibacterianos, anticonvulsivantes e antivirais, com um destaque contra o vírus HIV.<sup>43-47</sup> Na Figura 1.9 encontra-se a representação da estrutura da isatina e as numerações dizem respeito as regiões na molécula que podem sofrer substituição.<sup>46,48</sup>

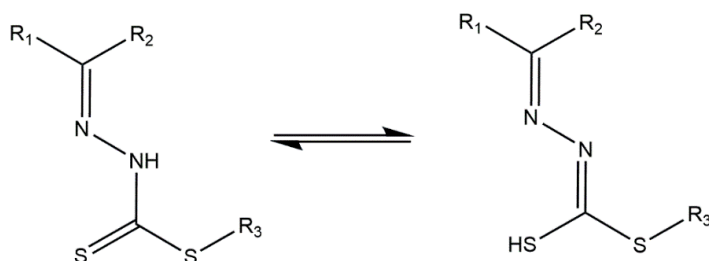


**Figura 1.9.** Representação estrutural da isatina. A numeração está indicando as regiões na molécula que podem ocorrer substituições.

Sintetizada pela primeira vez em 1840, a partir da oxidação do índigo, acreditou-se por mais de 100 anos que a isatina era um composto puramente sintético. Entretanto, é possível encontrá-la nas raízes e folhas de plantas do gênero *Isatis*, que estão espalhadas ao redor do mundo. Não só achada em plantas, a isatina é endógena em alguns seres vivos.<sup>43,49–52</sup>

Pela sua capacidade de formar bases de Schiff, a isatina está presente em ligantes e é reportada na literatura devido a sua estabilidade e por formar complexos metálicos com diferentes geometrias e com atividades biológicas únicas.<sup>53–55</sup>

Até o presente momento não há artigos científicos na literatura relatando ligantes com isatina e carbazatos na formação de complexos, sendo assim, para complementar o referencial teórico deste trabalho serão mencionados estudos envolvendo bases de Schiff de classes semelhantes aos carbazatos e que envolvam isatina em sua fórmula molecular.<sup>56–58</sup> Um exemplo de ligantes parecidos são os ditiocarbazato, que em comparação com os carbazatos, há a substituição de dois átomos de oxigênio por dois átomos de enxofre, conforme estrutura e equilíbrio tautomérico representados na Figura 1.10.

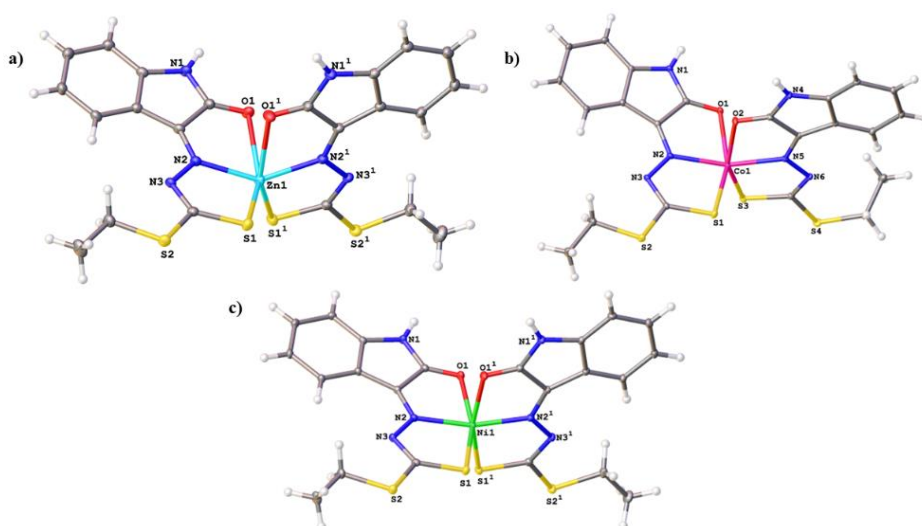


**Figura 1.10.** Representação do equilíbrio tautomérico dos ditiocarbazatos. Sendo os grupos  $R_1$  e  $R_3$  = grupos alquilas e arilas e  $R_2$  = H, grupos alquilas e arilas.

Em 2020, Yekke-ghasemi e colaboradores<sup>59</sup> sintetizaram um ligante derivado da isatina e etilditiocarbazato e seus complexos de Zn(II), Ni(II), Co(II), Pt(II) e Pd(II). Pela análise de difração de raios X de monocristal foi possível elucidar as estruturas cristalinas e moleculares

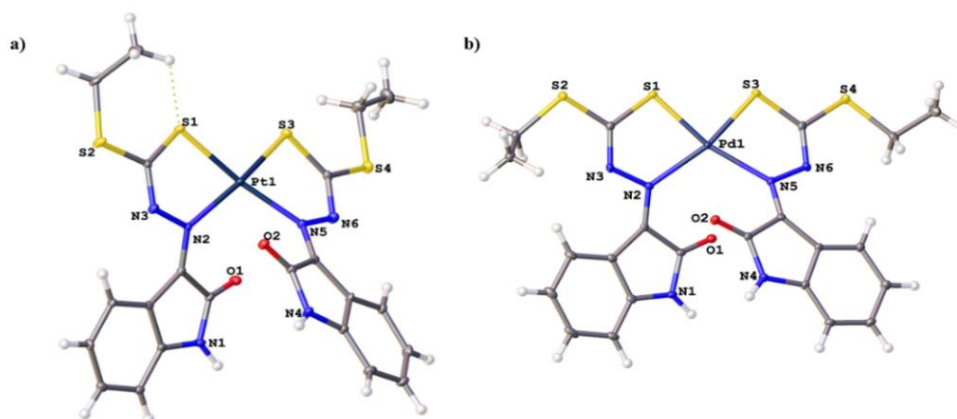
destes compostos e suas capacidades citotóxicas foram testadas frente a células do tipo HeLa e MCF-7.

Observou-se que o ligante se coordena pelo tautômero tiol de forma tridentada pelo sistema de átomos doadores *ONS*. Os complexos possuem geometria octaédrica e cristalizam no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $C2/c$  para os complexos de zinco(II) e níquel(II) e grupo espacial  $P2_1/c$  para o complexo de cobalto(II). As estruturas podem ser observadas na Figura 1.11.<sup>59</sup>



**Figura 1.11.** Representação das estruturas cristalinas e moleculares dos complexos de Zn(II) em a), Co(II) em b) Ni(II) em c).

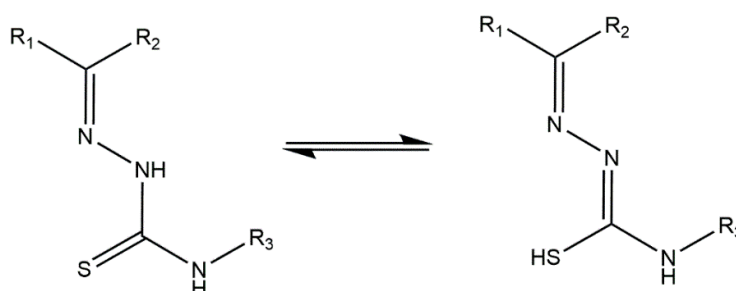
Nos complexos de Pt(II) e Pd(II) o ligante também se encontra na forma desprotonada, porém de maneira bidentada pelo sistema *NS*, exibindo uma geometria quadrada. O complexo de Pt(II) cristaliza no sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial  $Pbca$ , enquanto o de Pd(II) cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $P2/c$ . Na Figura 1.12 estão as estruturas destes complexos.<sup>59</sup>



**Figura 1.12.** Representação das estruturas cristalinas e moleculares dos complexos de Pt(II) em a) e Pd(II) em b).

Para os estudos citotóxicos foram utilizadas células do tipo HeLa (carcinoma humano) e MCF-7 (câncer de mama). Para estudo da toxicidade dos compostos foram feitos testes em células do tipo CHO (células de ovário de hamster chinês), que são células saudáveis. A cisplatina também foi utilizada afim de comparação. As avaliações biológicas mostraram que a coordenação do ligante com os metais tem uma influência dominante na citotoxicidade. O ligante livre ( $IC_{50} = 1,9 \mu M$ ) se mostrou o mais tóxico para as células saudáveis, em uma ordem de cinco vezes mais tóxico que a cisplatina ( $IC_{50} = 5,9 \mu M$ ), entretanto, com a coordenação todos os complexos se mostraram mais seletivos às linhagens tumorais testadas, com exceção do complexo de Pt(II). Os resultados indicaram que em relação a cisplatina ( $IC_{50} = 3,9-6,6 \mu M$ ), os complexos de Co(II), Pt(II) e Pd(II) tiveram um melhor desempenho contra as células do tipo HeLa e para as células do tipo MCF-7 foram os complexos Co(II), Ni(II) e Pd(II), com valores de  $IC_{50}$  que estão entre 2,5-9,3  $\mu M$ . Entre os compostos sintetizados somente o complexo de Zn(II) não mostrou nenhuma atividade citotóxica.<sup>59</sup>

Pesquisas envolvendo complexos de isatina com estudos cristalográficos possuem uma baixa taxa de publicação, mas o mais comum de se encontrar é na formação de tiossemicarbazonas (estrutura geral representada na Figura 1.13).<sup>60,61</sup>

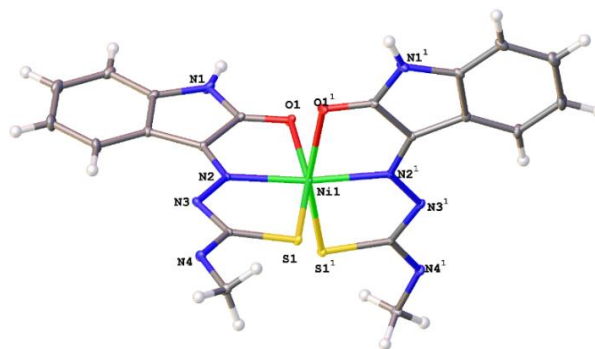


**Figura 1.13.** Representação do equilíbrio tautomérico das tiossemicarbazonas. Sendo os grupos  $R_1$  e  $R_3$  = grupos alquilas e arilas e  $R_2 = H$ , grupos alquilas e arilas.

Em 2015, Haribabu e colaboradores<sup>62</sup> sintetizaram um ligante de isatina com metiltiossemicarbazona e seu complexo de Ni(II). A elucidação da estrutura cristalina e molecular se deu por difração de raios X de monocristal e foram realizados testes de citotoxicidade contra células cancerígenas do tipo MCF-7 (câncer de mama) e A549 (câncer de pulmão).

O complexo apresenta uma geometria octaédrica e o centro metálico se coordena pelo sistema doador de elétrons *ONS* de duas moléculas do ligante desprotonadas. O complexo cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial *C2/c*. A estrutura do complexo de Ni(II) pode ser vista na Figura 1.14.<sup>62</sup>





**Figura 1.14.** Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo de Ni(II) com o ligante isatina-metiltiossemicarbazona.

O complexo de Ni(II) possui uma atividade citotóxica moderada frente à células do tipo MCF-7 e A549 ( $IC_{50} = < 0,1$  a  $48,9 \mu M$ ). Contudo, em outros estudos feitos foi observado que o complexo possui uma facilidade de clivar o DNA, o que poderia ser um mecanismo de ação contra as linhagens celulares testadas. Não foram realizados testes de avaliação citotóxica para o ligante livre.<sup>62</sup>

Diante do exposto, destaca-se a importância da investigação de novos ligantes e seus complexos metálicos derivados de isatina e carbazatos, fazendo-se necessário um estudo de sua química de coordenação e química bioinorgânica.

## ***2. OBJETIVOS***

## 2. OBJETIVOS

O presente trabalho teve como objetivo a síntese e caracterização de um ligante derivado de isatina e metilcarbazato e seus complexos metálicos, tendo como foco principal o estudo cristalográfico destes compostos através da técnica de difração de raios X de monocristal e a utilização de técnicas espectroscópicas para auxiliar na caracterização das estruturas obtidas.

Os tópicos listados abaixo sistematizam o objetivo geral proposto para o trabalho:

- I. Sintetizar um novo agente complexante derivado da isatina e metilcarbazato e a partir deste sintetizar complexos de níquel(II), cobalto(II) e zinco(II);
- II. Obter monocristais suscetíveis para a análise de difração de raios X de monocristal para a elucidação e estudo de suas estruturas cristalinas e moleculares;
- III. Utilizar métodos espectroscópicos para caracterização complementar dos compostos sintetizados, como espectroscopia de infravermelho e ultravioleta-visível, ressonância magnética nuclear  $^1\text{H}$  e espectrometria de massas;
- IV. Investigar qualitativamente e quantitativamente as interações intra e intermoleculares dos compostos sintetizados por meio da análise da superfície de Hirshfeld.

***3. PARTE***  
***EXPERIMENTAL***

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1. Reagentes e Solventes

A seguir estão relacionados os reagentes e solventes utilizados em nas sínteses e caracterizações dos compostos utilizados neste trabalho. Os solventes foram obtidos comercialmente pela empresa Vetec e os reagentes pela empresa Sigma-Aldrich sendo utilizados sem prévia purificação.

- Isatina,  $C_8H_5NO_2$ , 97%
- Metilcarbazato,  $C_2H_6N_2O_2$ , 97%
- Acetato de níquel(II) tetrahidratado,  $Ni(C_2H_3O_2)_2 \cdot 4H_2O$ , 98%
- Acetato de zinco(II) dihidratado,  $Zn(C_2H_3O_2)_2 \cdot 2H_2O$ , 99%
- Acetato de cobalto(II) tetrahidratado,  $Co(C_2H_3O_2)_2 \cdot 4H_2O$ , 98%
- Metanol,  $MeOH - CH_3OH$ , 99%
- Dimetilsulfóxido,  $DMSO - (CH_3)_2SO$ , 99,9%

#### 3.2. Métodos de Caracterização

##### 3.2.1. Difração de Raios X de monocristal

A elucidação das estruturas cristalinas e moleculares dos compostos obtidos foi realizada a partir da análise difração de raios X de monocristal, utilizando um difratômetro SMART APEX II CCD (Charge Coupled Device Detector Bruker) com monocromador de grafite e que possui fonte de radiação de  $Mo-K\alpha$  (0,71073 Å) a aproximadamente 296 K, pertencente à Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UnB).

Por meio dos dados adquiridos pela difração de raios X, as estruturas foram solucionadas através do programa Olex2,<sup>63</sup> usando os programas de refinamento SHEXLS<sup>64</sup> e finalizadas com SHEXL<sup>65</sup> pelos método dos mínimos quadrados.

Os dados das celas unitárias foram obtidos por meio da coleta de três matrizes, com doze imagens cada matriz. As imagens das estruturas cristalinas e das suas celas unitárias foram geradas pelo programa Olex2.<sup>63</sup> As informações das coletas de dados e refinamentos das estruturas cristalinas analisadas pela análise de difração de raios X de monocristal se encontram listados na Tabela 3.1.

**Tabela 3.1.** Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas dos compostos Himc, [Ni(imc)<sub>2</sub>], [Zn(imc)<sub>2</sub>] e [Zn(imc)<sub>2</sub>].

	Himc	[Ni(imc) <sub>2</sub> ]	[Co(imc) <sub>2</sub> ]	[Zn(imc) <sub>2</sub> ]
Fórmula molecular	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> NiO <sub>6</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> CoO <sub>6</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> ZnO <sub>6</sub>
Massa molecular	219,20	495,10	495,31	501,75
Sistema cristalina	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	<i>C2/c</i>	<i>Cc</i>	<i>Cc</i>
a (Å)	4,309(2)	22,282(4)	4,346(3)	19,706(6)
b (Å)	20,249(6)	15,084(4)	38,97(3)	17,599(5)
c (Å)	11,723(4)	18,068(4)	12,785(9)	17,132(5)
β (°)	94,903(7)	112,089(6)	96,935(19)	125,011(4)
V (Å <sup>3</sup> )	1019,3(5)	5627(2)	2150(3)	4866(2)
Z	4	8	4	4
Densidade (mg·cm <sup>-3</sup> )	1,428	1,169	1,697	1,370
Índice de varredura	-5 ≤ h ≤ 5	-26 ≤ h ≤ 26	-5 ≤ h ≤ 5	-23 ≤ h ≤ 23
	-24 ≤ k ≤ 24	-18 ≤ k ≤ 18	-46 ≤ k ≤ 46	-21 ≤ k ≤ 21
	-14 ≤ l ≤ 14	-21 ≤ l ≤ 21	-15 ≤ l ≤ 15	-20 ≤ l ≤ 20
Coefficiente de absorção (mm <sup>-1</sup> )	0,109	0,728	0,755	1,054
Correção de absorção	multi-scan	multi-scan	multi-scan	multi-scan
Número de reflexões	13235	45427	26755	31711
Reflexões independentes/Rint	1863/0,051	5203/0,096	8923/0,097	8897/0,079
Índice de discordâncias finais	1863/0/147	5203/0/300	8923/0/600	8897/2/600
R <sub>1</sub> /wR <sub>2</sub> [I > 2s(I)]	0,045/0,114	0,053/0,179	0,051/0,109	0,048/0,095
Qualidade do ajuste (F <sup>2</sup> )	1,058	1,089	0,957	0,927
Densidade residual (eÅ <sup>-3</sup> )	0,17 e -0,46	0,30 e -0,35	0,30 e -0,30	0,23 e -0,28

### 3.2.2. Análise da superfície de Hirshfeld

A análise da superfície de Hirshfeld é um método que possibilita averiguar e ter um melhor entendimento das forças inter e intramoleculares que formam o retículo cristalino. O software que permitiu esse estudo e que gerou as imagens 3D e 2D foi o CrystalExplores 21.5.<sup>66</sup>

Dentre as funcionalidades do CrystalExplorer 21.5 três se destacam para esse projeto que são a superfície  $d_{norm}$ , que se trata de um mapeamento tridimensional que permite visualizar os

contatos que mais contribuem para a formação do retículo cristalino por meio de um padrão de cores: azul para as distâncias maiores que a soma dos raios de van der Waals, branco para distâncias próximas e vermelhos para distâncias menores que a soma dos raios de van der Waals. A outra ferramenta é o *shape index*, mais um mapeamento tridimensional com padrão de cores, dessa vez analisa-se interações de empilhamento  $\pi \cdots \pi$  e na superfície é traduzido como o encontro entre triângulos vermelhos e azuis. A última ferramenta é o gráfico de impressão digital 2D, único para cada composto, neste gráfico bidimensional  $d_i$  versus  $d_e$  tem-se a contribuição quantitativa das interações de cada par de átomos.<sup>67</sup>

### 3.2.3. Espectroscopia na Região do Infravermelho (FT-IR)

Esta técnica foi utilizada para detectar a presença de grupos funcionais por meio de seus espectros de estiramento e dobramentos. Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro FT-IR Varian 640 na região de 4000-600  $\text{cm}^{-1}$  e resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando o método de ATR (Reflectância Total Atenuada) com cristal de diamante e 16 varreduras, equipamento pertencente à Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de Brasília. As imagens dos espectros foram geradas pelo programa OriginPro 8.5.<sup>68</sup>

### 3.2.4. Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível

Esta técnica foi utilizada para estudar as transições eletrônicas dos compostos obtidos quando estes absorvem radiação no ultravioleta-visível. O equipamento usado foi um espectrofotômetro Agilent HP 8453, pertencente à Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de Brasília, utilizando soluções com concentrações de aproximadamente  $2 \times 10^{-3}$   $\text{mol.L}^{-1}$  e  $2 \times 10^{-5}$   $\text{mol.L}^{-1}$ , preparadas em dois solventes diferentes: metanol e dimetilsulfóxido. As regiões do espectro analisadas foram de 200 nm a 1.000 nm. As imagens dos espectros também foram geradas pelo OriginPro 8.5.<sup>68</sup>

### 3.2.5. Ponto de Fusão (p.f.)

A determinação do ponto de fusão dos compostos sintetizados foi realizada em um aparelho digital MQAPF-302 da Micro Química, pertencente ao LASIC – IQ-UnB.

### 3.2.6. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Essa técnica foi utilizada para analisar as propriedades magnéticas dos núcleos atômicos do ligante sintetizado. A ressonância magnética nuclear auxilia na determinação dos hidrogênios. O preparo da amostra consistiu na dissolução de 10mg do ligante em dimetilsulfóxido deuterado e trimetilsilano como referência interna 0ppm. O equipamento pertencente à Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de Brasília é um

Bruker Avance IIIHD (600MHz) com os seguintes parâmetros: ângulo de pulso 30°, tempo de aquisição de 2,7 s, número de varreduras 8-64. A imagem do espectro foi gerada pelo programa MestreNova.<sup>69</sup>

### 3.2.7. Espectrometria de Massas

Essa técnica foi utilizada para caracterizar os compostos através do padrão de fragmentação dos mesmos e pelas suas relações massa/carga de seus isótopos. Os espectros de ESI-MS e ESI-MS/MS foram obtidos no modo positivo com soluções de concentração 50µM em metanol 99% e meio ácido (ácido acético 0,1%) para o ligante e seus complexos metálicos. Os valores de tensão e temperatura da fonte foram de 5500V e 200°C, respectivamente. O equipamento pertencente ao Instituto de Química da Universidade de Brasília é um espectrômetro AB Sciex Triple TOF 5600+.

## 3.3. Síntese do Ligante

### 3.3.1. Síntese do ligante isatinametilcarbazato (Himc)

A síntese do ligante foi baseada em ligantes parecidos já descritos na literatura.<sup>46,70,71</sup> Dissolveu-se 1 mmol (147,0 mg) de isatina em 5 mL de MeOH quente e adicionou-se a um balão de fundo redondo, em seguida foi adicionado mais 5 mL de MeOH contendo 1 mmol (90,0 mg) de metilcarbazato. A solução resultante foi deixada sob agitação e refluxo por aproximadamente 1 h. Durante a reação obteve-se um precipitado brilhante de coloração amarela, que após a filtração e secagem foi recristalizado em MeOH, obtendo-se assim cristais suscetíveis para difração de raios X de monocristal. O ligante obtido é solúvel em dimetissulfóxido e dimetilformamida, pouco solúvel em acetonitrila e solúvel a quente em metanol e etanol. O esquema da síntese se encontra na Figura 3.1. Rendimento: 94 % (207 mg). Ponto de fusão: 197-199°C.

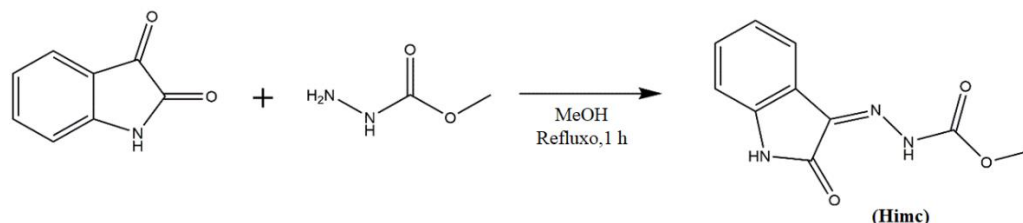


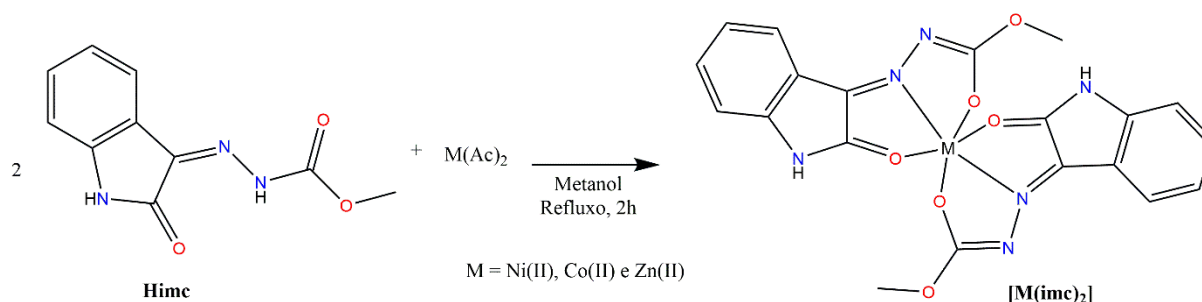
Figura 3.1. Representação da síntese do ligante Himc.

## 3.4. Síntese dos Complexos Metálicos

Os complexos metálicos de Ni(II), Co(II) e Zn(II) foram sintetizados a partir de sais de acetato dos respectivos metais com o ligante Himc, conforme esquema reacional representado



na Figura 3.2. A solubilidade dos complexos é parecida: solúvel em dimetilsulfóxido e dimetilformamida, solúvel a quente em metanol e etanol, insolúvel em acetonitrila.



**Figura 3.2.** Representação da síntese dos complexos obtidos neste trabalho.

### 3.4.1. Síntese do complexo bis(isatinametilcarbazato)níquel(II) ([Ni(imc)<sub>2</sub>])

O ligante Himc (22 mg, 0,1 mmol) foi adicionado a 10 mL de MeOH em um balão de fundo redondo e deixou-se sob refluxo até dissolução completa. Posteriormente adicionou-se a solução resultante 12,4 mg (0,05 mmol) de acetato de níquel(II) tetrahidratado. A reação foi deixada em refluxo e agitação magnética por 2 h. Ao final da reação, a solução resultante foi deixada sob repouso para evaporação lenta do solvente. Após alguns dias observou-se a formação de cristais marrons suscetíveis a análise de raios X de monocristal. Rendimento: 78 % (36 mg). Ponto de fusão: decompõe em 218° C.

### 3.4.2 Síntese do complexo bis(isatinametilcarbazato)cobalto(II) ([Co(imc)<sub>2</sub>])

Adicionou-se o ligante Himc (22 mg, 0,1 mmol) em 10 mL de MeOH em um balão de fundo redondo e deixou-se sob refluxo até dissolução completa. Posteriormente adicionou-se 13 mg (0,05mmol) de acetato de cobalto(II) tetrahidratado e a reação foi deixada sob refluxo e agitação magnética por 2 h. Ao fim da reação, a solução resultante foi reservada na geladeira para evaporação lenta do solvente. Após alguns dias, obteve-se da solução cristais marrons suscetíveis a análise de raios X de monocristal. Rendimento: 62 % (31 mg). Ponto de fusão: 205-207° C.

### 3.4.3. Síntese do complexo bis(isatinametilcarbazato)zinco(II) ([Zn(imc)<sub>2</sub>])

Adicionou-se o ligante Himc (22 mg, 0,1 mmol) em 10 mL de MeOH em um balão de fundo redondo e levou-o ao refluxo até a dissolução completa do ligante. Posteriormente adicionou-se 11 mg (0,05 mmol) de acetato de zinco(II) dihidratado e deixou-se a reação sob refluxo e agitação magnética por 2 h. Ao fim da reação, a solução resultante foi reservada na geladeira para evaporação lenta do solvente e após alguns dias obteve-se da solução mãe cristais

amarelos suscetíveis a análise de raios X de monocristal. Rendimento: 75 % (37 mg). Ponto de fusão: 252-255° C.

## ***4. RESULTADOS E DISCUSSÃO***

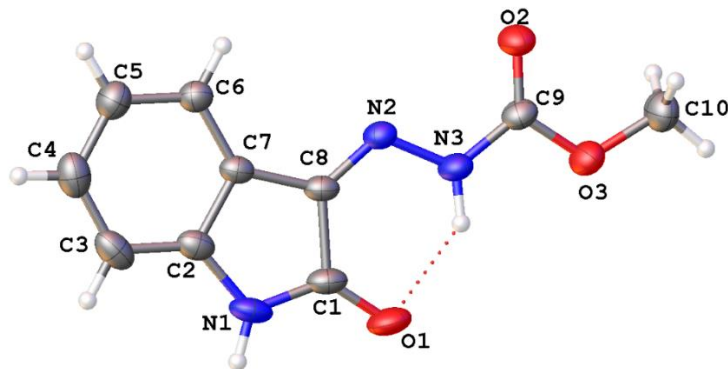
## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse capítulo serão apresentados os resultados obtidos da síntese e caracterização de um novo ligante carbazato derivado da isatina (Himc) e seus complexos metálicos de Ni(II), Co(II) e Zn(II). Os compostos foram caracterizados pelas análises de espectroscopia vibracional na região do infravermelho, de absorção molecular na região do ultravioleta-vísivel e espectrometria de massas, além de ressonância magnética nuclear  $^1\text{H}$  para o Himc. Foi possível também a caracterização pela análise de difração de raios X de monocristal para o ligante Himc e seus três complexos,  $[\text{Ni}(\text{imc})_2]$ ,  $[\text{Co}(\text{imc})_2]$  e  $[\text{Zn}(\text{imc})_2]$ . Com os dados das análises de difração de raios X realizou-se um estudo de suas superfícies de Hirshfeld para identificação das interações intermoleculares presentes nos retículos cristalinos.

### 4.1. Caracterização Estrutural

#### 4.1.1. Análise Estrutural do Ligante Isatinametilcarbazato, (Himc)

Por meio dos dados coletados da análise de difração de raios X de monocristal e pelos refinamentos foi possível determinar a estrutura do ligante Himc, que pode ser observada na Figura 4.1.



**Figura 4.1.** Estrutura cristalina e molecular do ligante Himc com elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

Através dos dados cristalográficos foi possível determinar os comprimentos e ângulos de ligação do composto. Observa-se que o ligante Himc, apresenta-se na forma de seu tautômero cetônico devido aos comprimento de ligação da carbonila C9-O2 de 1,202(2) Å, que é um valor característico para duplas ligações entre carbono e oxigênio de aproximadamente de 1,2 Å, e pela ligação N3-C9 de 1,356(3) Å, que é um pouco mais alongando e corresponde a um caráter de ligação simples.<sup>37,72</sup> A Tabela 4.1 apresenta os principais valores de ângulos e comprimentos de ligação para o ligante Himc.

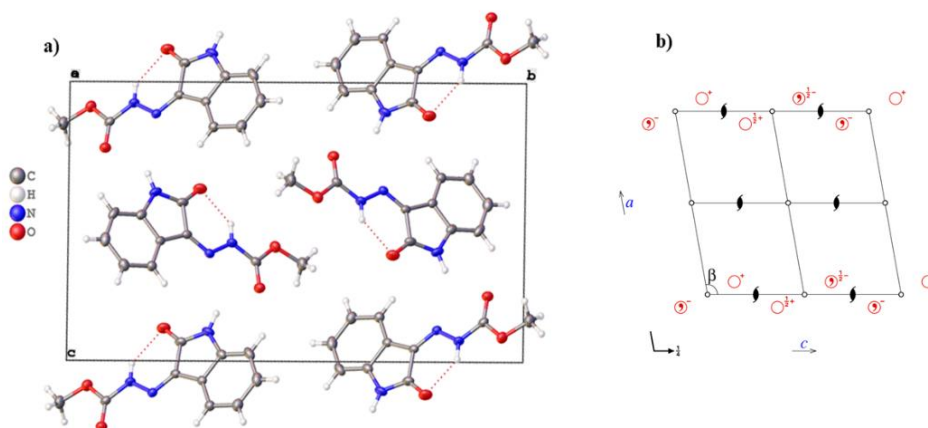
**Tabela 4.1.** Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para o ligante Himc. Os desvios encontram-se entre parênteses.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
C1-O1	1,229(3)	C7-C8-N2	126,1(19)
C8-N2	1,289(3)	C7-C8-C1	106,32(19)
N2-N3	1,359(2)	C1-C8-N2	127,6(2)
N3-C9	1,356(3)	N3-C9-O2	125,3(2)
C9-O2	1,202(2)	N3-C9-O3	108,9(2)
C9-O3	1,336(3)	O2-C9-O3	125,9(2)

Os ângulos de ligações mostrados acima contribuem para a observação de que o ligante se encontra na sua forma cetônica. Os valores dos ângulos de ligação apresentados estão próximos de 120°, que é o ângulo esperado para espécies com hibridização  $sp^2$ , como o carbono na ligação C9=O2 ou C8=N2, para comprovar que houve a formação da base de Schiff. Além disso, a obtenção destes ângulos próximos de 120° faz com que a estrutura do ligante esteja quase planar. O ângulo de 106,32(19)° referente a C7-C9-C1, difere um pouco dos demais devido rigidez nas ligações do anel.

Observa-se na estrutura cristalina do ligante Himc uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o átomo de oxigênio carbonílico da parte relacionado à isatina (O1) e o hidrogênio do átomo de nitrogênio N3 com uma distância de 2,035 Å.

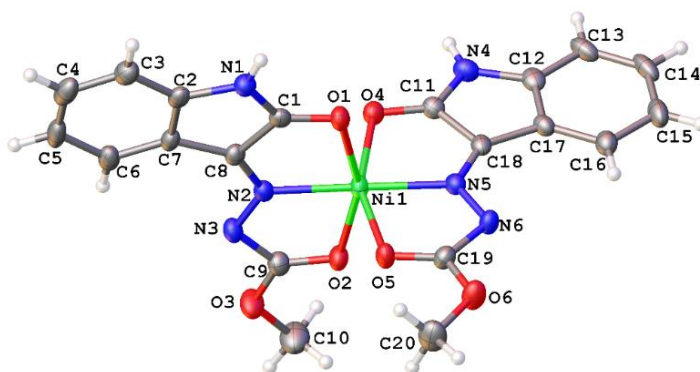
O ligante Himc cristalizou no sistema cristalino monoclinico e de grupo espacial  $P2_1/c$ , referência número 14 da *International Tables for Crystallography* e simetria Laue  $2/m$ .<sup>73</sup> Sua cela unitária é composta por 4 unidades assimétricas e está apresentada na Figura 4.2 juntamente com a cela de referência do grupo  $P2_1/c$ . Comparando com a cela de referência observa-se os operadores de simetria eixos helicoidais  $2_1$  paralelos ao eixo cristalográfico  $b$  e um plano de deslizamento paralelo ao plano  $ac$  com deslocamento na direção de  $c$ .



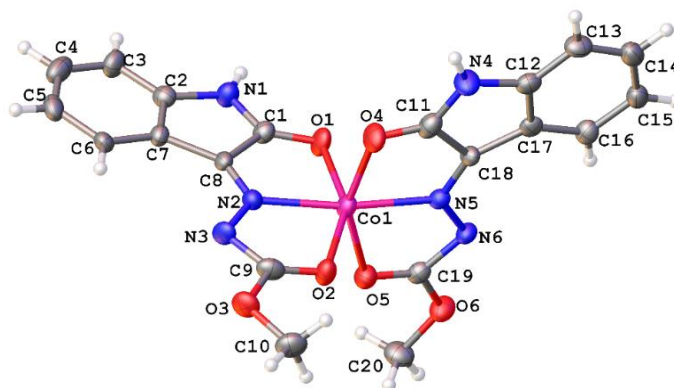
**Figura 4.2.** Cella unitária do composto Himc em (a) e cela referência ao grupo espacial  $P2_1/c$  extraído da *International Tables for Crystallography*<sup>73</sup> em (b).

#### 4.1.2. Análise Estrutural dos Complexos $[\text{Ni}(\text{imc})_2]$ , $[\text{Co}(\text{imc})_2]$ , $[\text{Zn}(\text{imc})_2]$

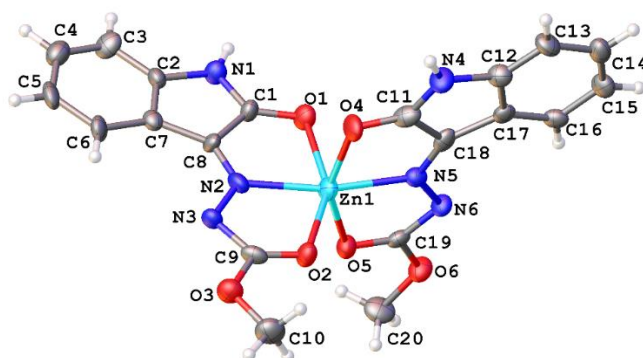
Foi possível a caracterização pela análise de difração de raios X de monocristal dos complexos de Ni(II), Co(II) e Zn(II) e suas estruturas cristalinas estão representadas nas Figuras 4.3, 4.4 e 4.5, respectivamente. A unidade assimétrica para o composto  $[\text{Co}(\text{imc})_2]$  é constituída de duas moléculas do complexo, mas por motivo de clareza somente uma está representada na Figura 4.4.



**Figura 4.3.** Estrutura cristalina e molecular do complexo  $[\text{Ni}(\text{imc})_2]$  com elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.



**Figura 4.4.** Estrutura cristalina e molecular do complexo  $[Co(imc)_2]$  com elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.



**Figura 4.5.** Estrutura cristalina e molecular do complexo  $[Zn(imc)_2]$  com elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

Observa-se nos três compostos o centro metálico coordenado a duas moléculas do ligante monodesprotonado e coordenado de forma tridentada pelo sistema doador *ONO*, sendo o átomo de oxigênio proveniente da isatina, o átomo de nitrogênio azometínico e um átomo de oxigênio do carbazato. A geometria de coordenação resultante para todos os átomos encontra-se na forma de uma geometria octaédrica levemente distorcida. Nota-se a formação de um efeito quelato devido ao surgimento de quatro anéis de cinco membros, que conferem estabilidade aos compostos de coordenação.

Com a complexação, o ligante é desprotonado no átomo N3 e se coordena aos átomos Ni(II), Co(II) e Zn(II) pelo seu tautômero enólico. O alongamento do comprimento das ligações C9-O2 e C19-O5 evidenciam uma deslocalização eletrônica na cadeia do carbazato, pois no ligante livre Himc observa-se um valor de 1,202(2) Å (característico de dupla ligação) e um aumento desse comprimento de ligação nos complexos formados, que variam entre 1,210(11) Å e 1,245(5) Å. As principais distâncias e ângulos de ligação dos complexos estão dispostos na Tabela 4.2 e estão de acordo com compostos semelhantes já reportados na literatura.<sup>34,40</sup>

Para que a complexação ocorresse, além da desprotonação, o ligante teve que rotacionar 180° na região do carbazato, possibilitando que os átomos N2 e O2 se coordenassem ao metal e os ângulos de ligação da região da isatina foram alterados para que o átomo O1 pudesse se coordenar também. A evidência disso está no fato que os valores dos ângulos de ligação C7-C8-N2 (106,5°-108,4°) aumentaram para os complexos em relação ao ligante livre, enquanto que o valor do ângulo de ligação C1-C8-N2 (113,3°-114,8°) diminuiu.

Acerca dos ângulos de ligações, os complexos se encontram em uma geometria octaédrica levemente distorcida devido aos ângulos O1-M-O2, O4-M-O5 e N2-M-N5, encontrarem-se próximos de 180°, para [Ni(imc)<sub>2</sub>] de 157,28(12)°, 157,37(12)°, 179,05(16)°, respectivamente, para [Co(imc)<sub>2</sub>] de 153,1(2)°, 153,1(2)°, 171,0(3)° e para [Zn(imc)<sub>2</sub>] de 153,2(2)°, 153,7(2)°, 167,4(2)°.

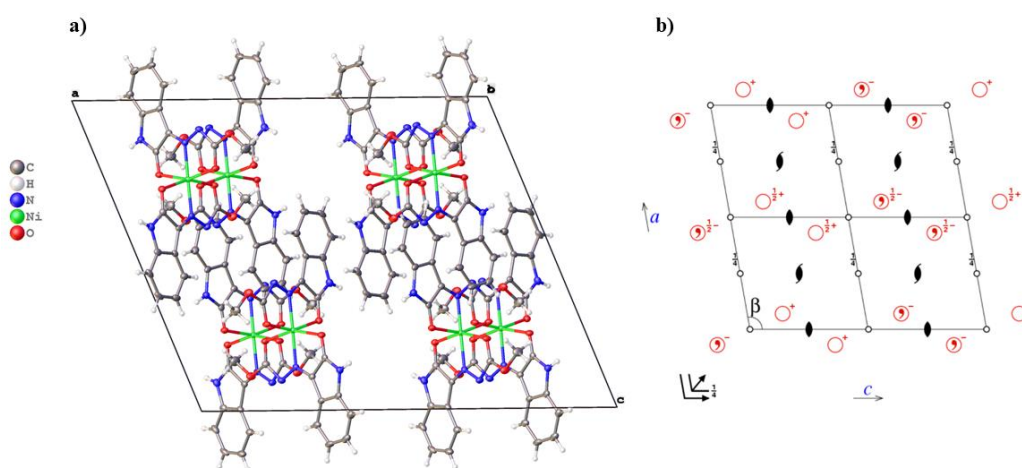
**Tabela 4.2.** Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para os complexos [M(imc)<sub>2</sub>], sendo M = Ni, Co ou Zn. Os desvios encontram-se entre parênteses.

Comprimentos de ligação (Å)			
	[Ni(imc) <sub>2</sub> ]	[Co(imc) <sub>2</sub> ]	[Zn(imc) <sub>2</sub> ]
O1-M	2,156(3)	2,187(6)	2,286(6)
N2-M	1,982(4)	2,036(6)	2,044(7)
O2-M	2,111(3)	2,097(6)	2,080(6)
O4-M	2,167(3)	2,162(6)	2,202(6)
N5-M	1,986(4)	2,035(6)	2,051(7)
O5-M	2,094(3)	2,129(6)	2,146(6)
C1-O1	1,249(5)	1,238(9)	1,266(9)
C8-N2	1,287(6)	1,292(9)	1,306(10)
N2-N3	1,339(5)	1,354(9)	1,342(8)
N5-N6	1,347(5)	1,361(8)	1,365(8)
N3-C9	1,362(6)	1,365(11)	1,353(11)
N6-C19	1,376(6)	1,391(11)	1,355(10)
C9-O2	1,245(5)	1,225(11)	1,210(11)
C19-O5	1,235(5)	1,217(9)	1,245(9)
Ângulos de ligação (°)			
	[Ni(imc) <sub>2</sub> ]	[Co(imc) <sub>2</sub> ]	[Zn(imc) <sub>2</sub> ]
O1-M-N2	81,25(14)	79,3(2)	78,0(3)
O2-M-N2	76,19(14)	74,7(2)	75,4(3)
O1-M-O2	157,28(12)	153,1(2)	153,2(2)



O4-M-N5	80,84(14)	79,9(2)	78,9(2)
O5-M-N5	76,53(14)	74,1(2)	97,7(2)
O4-M-O5	157,37(12)	153,1(2)	153,7(2)
N2-M-N5	179,05(16)	171,0(3)	167,4(2)
C7-C8-N2	130,1(4)	139,1(8)	136,8(7)
C7-C8-C1	106,5(4)	107,0(7)	108,4(7)
C1-C8-N2	113,3(4)	113,9(7)	114,8(7)
N3-C9-O2	126,8(5)	128,9(8)	128,1(7)
N3-C9-O3	111,1(4)	108,7(8)	109,3(9)
O2-C9-O3	122,1(5)	122,4(9)	122,5(9)

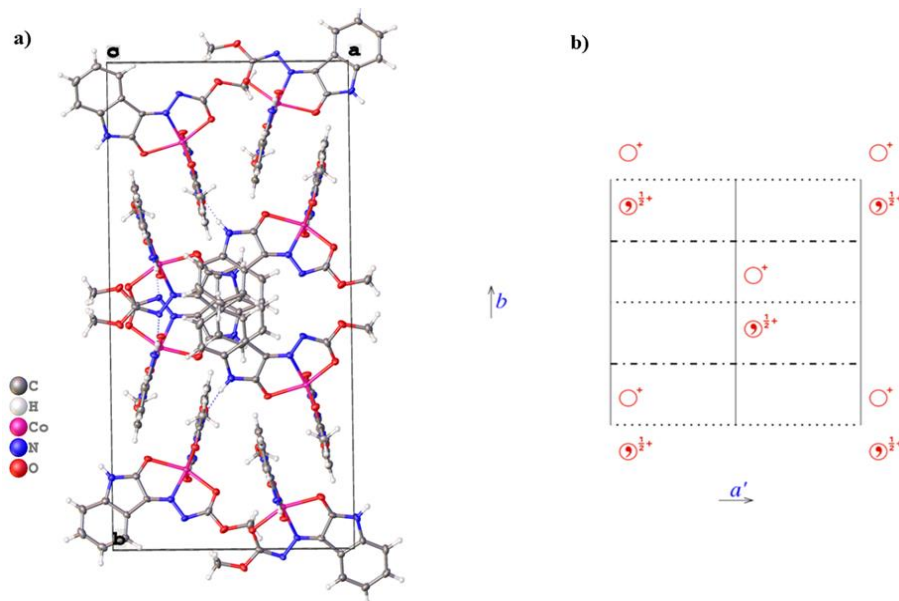
O complexo  $[\text{Ni}(\text{imc})_2]$  cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $C2/c$ , referência de número 15 segundo a *Internacional Tables of Crystallography* e simetria Laue  $2/m$ .<sup>73</sup> Sua cela unitária é constituída por 8 unidades assimétricas e está representada na Figura 4.6, juntamente com a cela unitária de referência do grupo espacial. Comparando a cela do complexo com a de referência observa-se os operadores de simetria que incluem um plano de deslizamento perpendicular a  $b$  na direção de  $c$ , um plano de deslizamento diagonal do plano  $ac$ , eixos binários e helicoidais paralelos a  $c$  e centros de inversão.



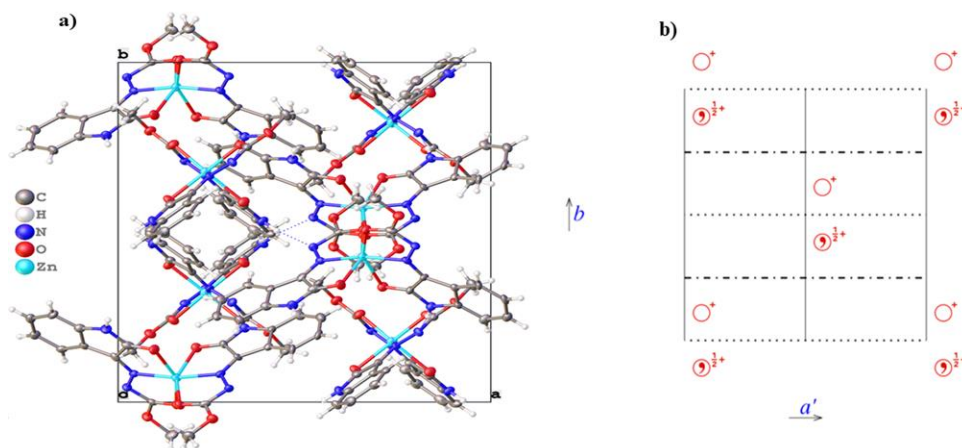
**Figura 4.6.** Cela unitária do composto  $[\text{Ni}(\text{imc})_2]$  em (a) e cela referência ao grupo espacial  $C2/c$  extraído da *International Tables for Crystallography*<sup>73</sup> em (b).

Por sua vez, os complexos  $[\text{Co}(\text{imc})_2]$  e  $[\text{Zn}(\text{imc})_2]$  cristalizam também no sistema cristalino monoclinico mas no grupo espacial  $Cc$ , referência de número 9 segundo a *International Tables of Crystallography* e simetria Laue  $2/m$ .<sup>73</sup> As celas unitárias possuem 4 unidades assimétricas e estão representadas nas Figuras 4.7 e 4.8 respectivamente, juntamente

com a cela de referência do grupo espacial. As operações de simetria observadas são um plano de deslizamento ao longo do eixo cristalográfico  $c$  e um plano de deslizamento diagonal.

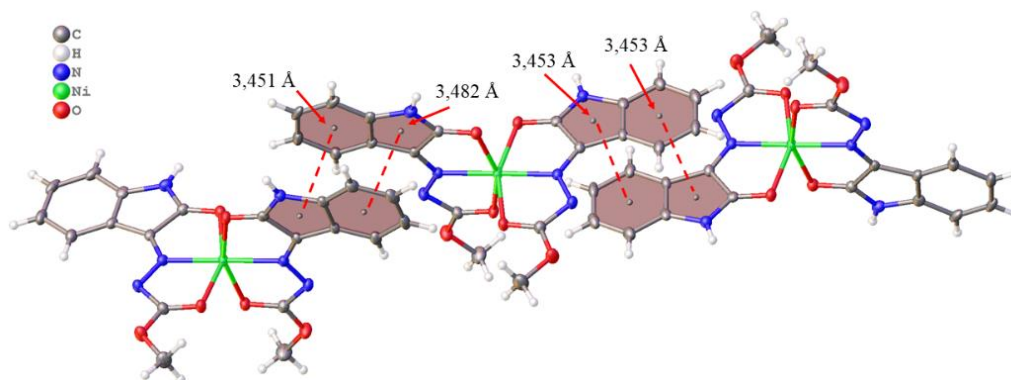


**Figura 4.7.** Cela unitária do composto  $[\text{Co}(\text{imc})_2]$  em (a) e cela referência ao grupo espacial  $Cc$  extraído da *International Tables for Crystallography*<sup>73</sup> em (b).



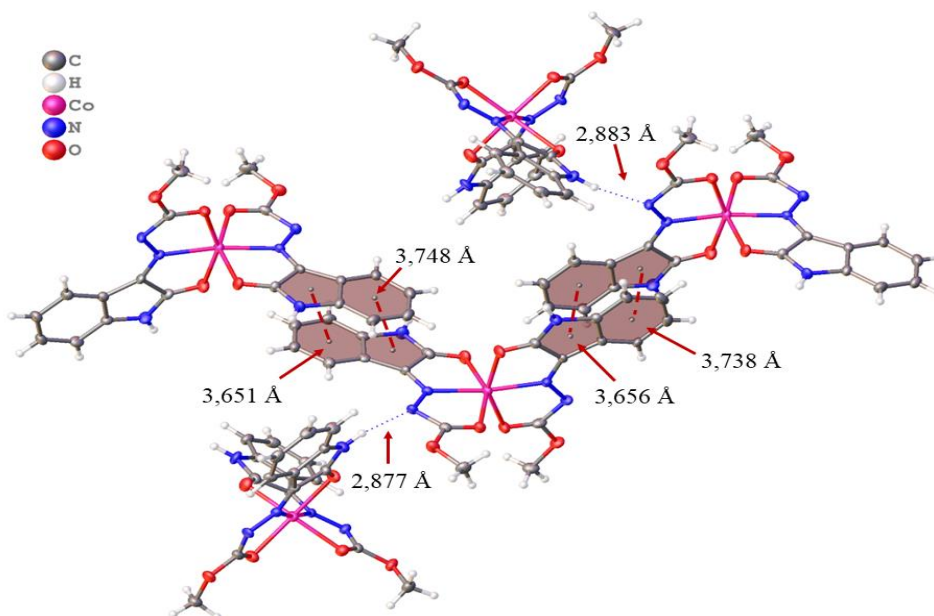
**Figura 4.8.** Cela unitária do composto  $[\text{Zn}(\text{imc})_2]$  em (a) e cela referência ao grupo espacial  $C2/c$  extraído da *International Tables for Crystallography*<sup>73</sup> em (b).

Pela análise de difração de raios X de monocristal foi possível observar que no complexo  $[\text{Ni}(\text{imc})_2]$  há quatro interações de empilhamento  $\pi \cdots \pi$  com os anéis aromáticos das moléculas vizinhas, sendo uma interação com distância de ligação de 3,451 Å e deslocamento de 0,885 Å, uma com distância de ligação de 3,482 Å e deslocamento 0,870 Å e duas com distância 3,453 Å e deslocamento 0,977 Å e 0,936 Å, como pode ser observado na Figura 4.9.



**Figura 4.9.** Representação das interações de empilhamento  $\pi\cdots\pi$  (linhas tracejadas) para o complexo  $[\text{Ni}(\text{imc})_2]$ .

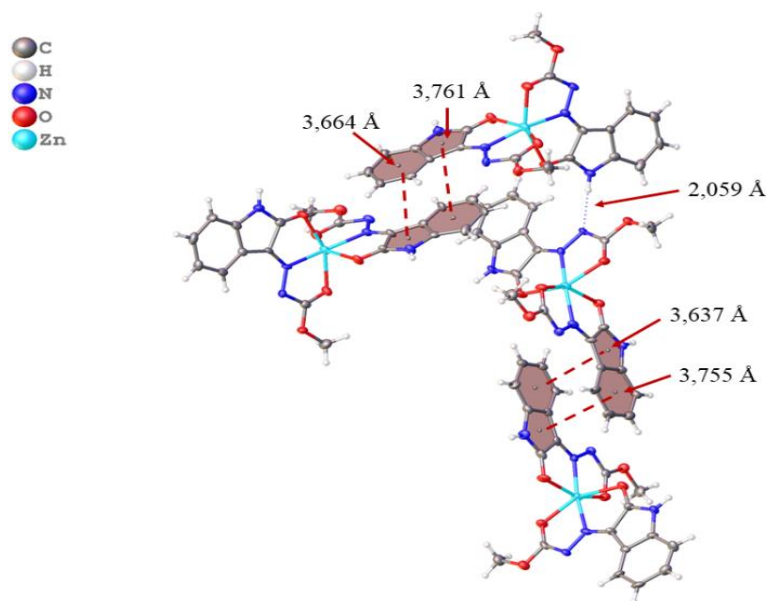
O complexo  $[\text{Co}(\text{imc})_2]$  também possui quatro interações do tipo empilhamento  $\pi\cdots\pi$  uma com distância de ligação 3,651 Å e deslocamento de 1,467 Å, uma com distância de ligação 3,748 Å e deslocamento 1,774 Å, uma com distância de ligação 3,656 Å e deslocamento 1,722 Å e outra com distância de ligação 3,738 Å e deslocamento 1,721 Å representadas na Figura 4.10. Diferentemente do complexo de níquel, neste complexo também se observam a presença de ligações de hidrogênio intermoleculares entre os átomos N1-H1 $\cdots$ N6 com distância de ligação de 2,877 Å e entre N7-H7 $\cdots$ N12 com distância de ligação de 2,883 Å.



**Figura 4.10.** Representação das interações de empilhamento  $\pi\cdots\pi$  (linhas tracejadas) e das ligações de hidrogênio intermoleculares (pontilhadas) para o complexo  $[\text{Co}(\text{imc})_2]$ .

Assim como para os complexos citados acima, o complexo  $[\text{Zn}(\text{imc})_2]$  também apresenta interações do tipo empilhamento  $\pi\cdots\pi$  uma com distância de ligação de 3,664 Å e deslocamento de 1,766 Å, uma com distância de ligação de 3,761 Å e deslocamento de 1,757

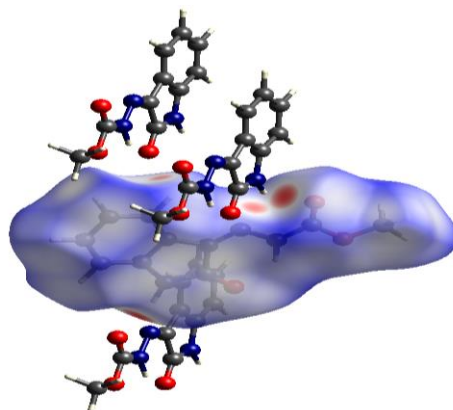
Å, uma com distância de ligação de 3,637 Å e deslocamento de 1,436 Å e a outra distância de ligação de 3,755 Å e deslocamento 1,754 Å. As ligações de hidrogênio intermoleculares observadas são entre os átomos N7-H7...N6 com distância de ligação de 2,059 Å, como é ilustrado na Figura 4.11.



**Figura 4.11.** Representação das interações de empilhamento  $\pi\cdots\pi$  (linhas tracejadas) e das ligações de hidrogênio intermoleculares (pontilhadas) para o complexo  $[\text{Zn}(\text{imc})_2]$ .

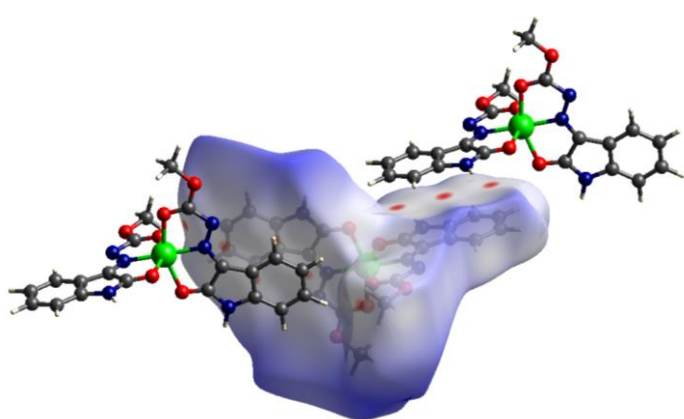
## 4.2. Análise da Superfície de Hirshfeld do Ligante e seus Complexos de Ni(II), Co(II) e Zn(II)

A análise da superfície de Hirshfeld, por meio de um mapeamento da superfície e um padrão de cores, permitiu averiguar quais forças intermoleculares ajudam na estabilização do retículo cristalino. Na Figura 4.12 tem-se a superfície analisada através da função  $d_{norm}$  do ligante Himc onde é possível observar as principais interações existentes através das regiões em vermelho na superfície. Há a presença de uma interação não-clássica C6-H6...O1 e de ligações de hidrogênio intermoleculares bifurcadas através dos átomos N1-H1...N2 e N1-H1...O2.



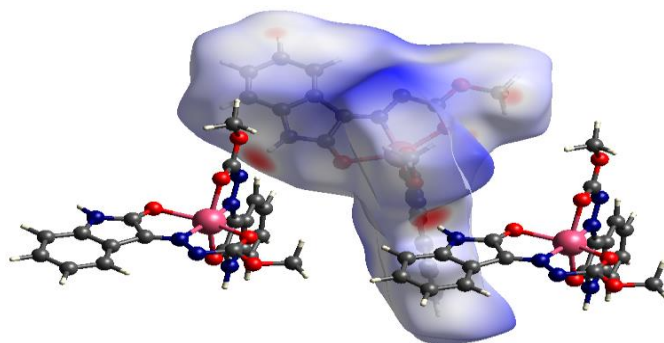
**Figura 4.12.** Superfície de Hirshfeld para o ligante Himc mapeados na função  $d_{norm}$ .

Para o complexo  $[\text{Ni}(\text{imc})_2]$  os principais contatos existentes são referentes as interações com os anéis aromáticos e de cinco membros que compõe a isatina da molécula vizinha. Os contatos mais próximos e mais intensos, indicados em vermelho, podem ser observados na Figura 4.13.



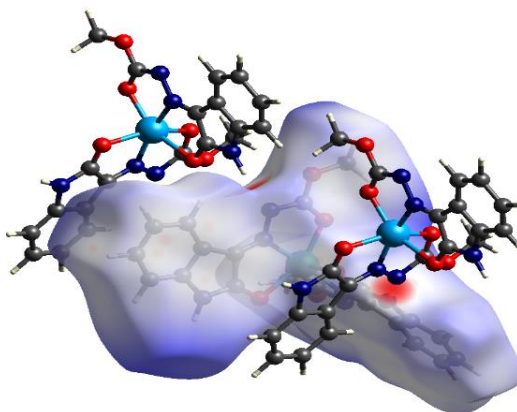
**Figura 4.13.** Superfície de Hirshfeld para o complexo  $[\text{Ni}(\text{imc})_2]$  mapeados na função  $d_{norm}$ .

Para o complexo  $[\text{Co}(\text{imc})_2]$ , são observadas duas interações fortes do tipo ligação de hidrogênio intermoleculares, que contribuem para a formação do retículo cristalino. Essas interações ocorrem entre os átomos  $\text{N1-H1}\cdots\text{N6}$  e  $\text{N7-H7}\cdots\text{N12}$  com distâncias de 2,027 e 2,034 Å, respectivamente. Interações mais fracas do tipo ligação de hidrogênio não-usuais também são observadas entre os átomos  $\text{C-H}\cdots\text{N}$  e  $\text{C-H}\cdots\text{O}$ . Na Figura 4.14 observa-se a superfície de Hirshfeld demonstrando as interações existentes com as moléculas vizinhas.



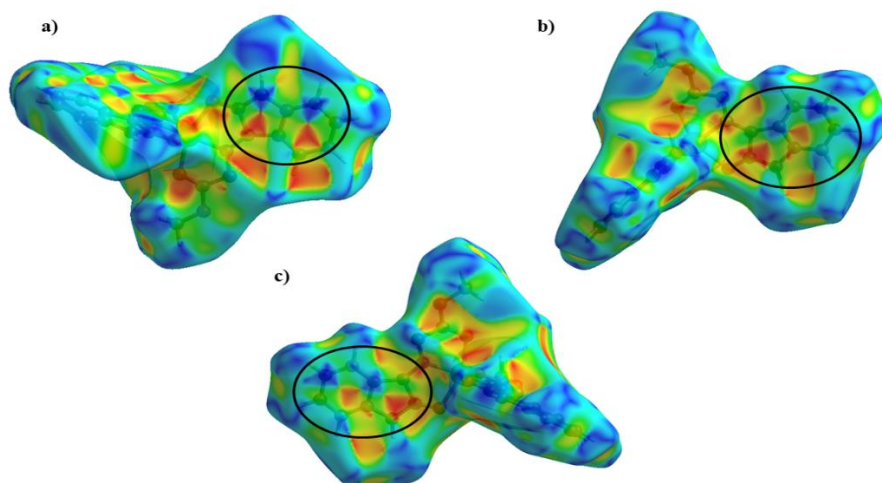
**Figura 4.14.** Superfície de Hirshfeld para o complexo  $[\text{Co}(\text{imc})_2]$  mapeada na função  $d_{\text{norm}}$ .

O complexo  $[\text{Zn}(\text{imc})_2]$  possui um comportamento semelhante ao complexo de cobalto(II) em termos de interações intermoleculares, então suas superfícies de Hirshfeld são parecidas, como é demonstrado na Figura 4.15. Além das interações mais fracas do tipo ligação de hidrogênio não-usuais  $\text{C-H}\cdots\text{N}$  e  $\text{C-H}\cdots\text{O}$ , são observadas as interações entre os átomos  $\text{N1-H1}\cdots\text{N12}$  e  $\text{N7-H7}\cdots\text{N6}$ , com distâncias de 2,085 e 2,059 Å, respectivamente. Interessantemente que a interação  $\text{N7-H7}\cdots\text{N6}$  une as duas moléculas da unidade assimétrica.



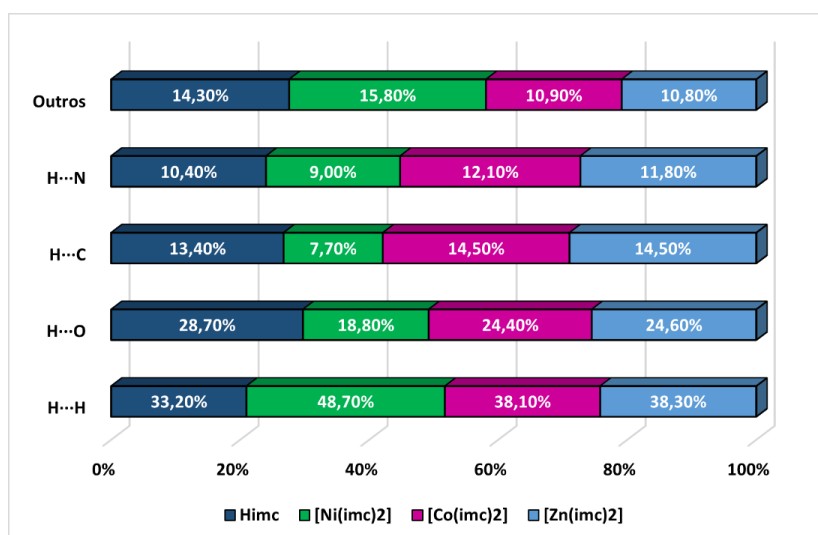
**Figura 4.15.** Superfície de Hirshfeld para o complexo  $[\text{Zn}(\text{imc})_2]$  mapeada na função  $d_{\text{norm}}$ .

Com a superfície de Hirshfeld na função *shape index* analisa-se outro mapeamento com padrão de cores, porém, visando procurar interações do tipo empilhamento  $\pi\cdots\pi$  por meio do contato entre triângulos azuis e vermelhos. Exceto para o ligante Himc, todos os complexos analisados possuem interações do tipo empilhamento  $\pi\cdots\pi$  com as moléculas vizinhas. Na Figura 4.16 encontram-se as superfícies de Hirshfeld na função *shape index* demonstrando as interações existentes dos três complexos sintetizados. Observa-se que cada molécula do ligante apresenta dois conjuntos de contatos  $\pi\cdots\pi$  nos anéis aromáticos e nos anéis de cinco membros e em concordância com as estruturas representadas nas Figuras 4.9 a 4.11.



**Figura 4.16.** Superfície de Hirshfeld para o complexo a)  $[\text{Ni}(\text{imc})_2]$ , b)  $[\text{Co}(\text{imc})_2]$  e c)  $[\text{Zn}(\text{imc})_2]$  na função *shape index*.

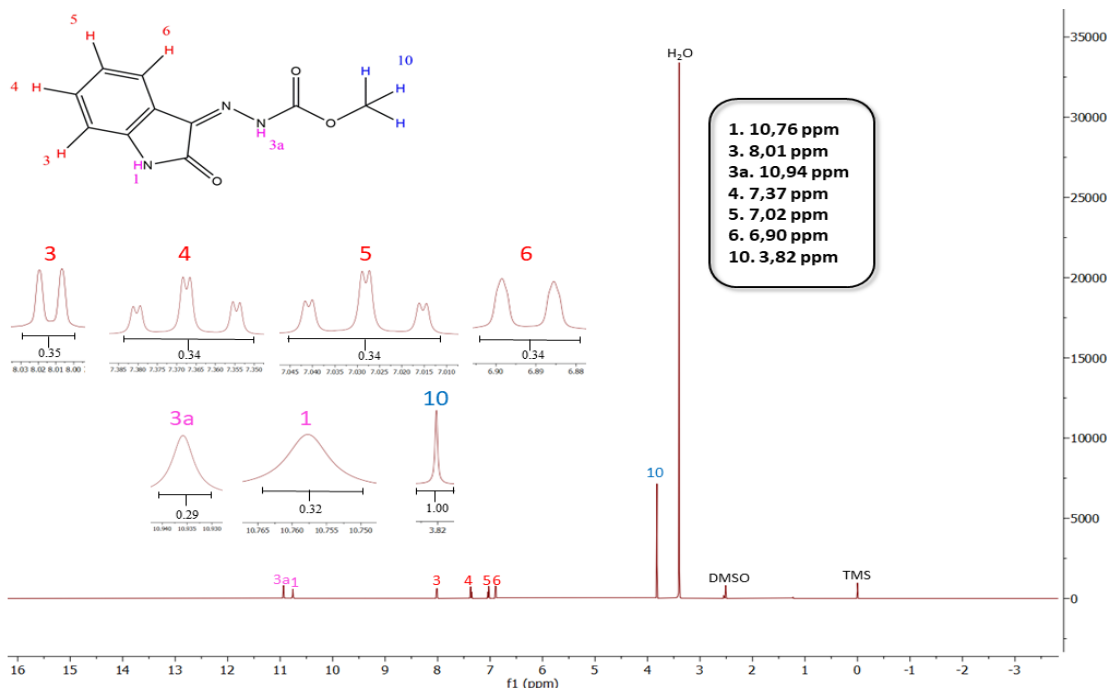
O último dado analisado com o auxílio do programa CrystalExplorer 21.5<sup>66</sup> foram as impressões digitais características para cada composto. Essa é uma análise que determina quantitativamente a contribuição de cada contato interatômico presente nas moléculas dos compostos. Na Figura 4.17 está o gráfico que resume as principais contribuições dos contatos mais próximos do ligante e seus três complexos e observa-se que os contatos H...H apresentam maior contribuição na formação dos retículos cristalinos, variando entre 48,70 e 33,20 %, seguido dos contatos O...H com contribuições entre 28,70 e 18,80 %. No Apêndice I estão dispostos os gráficos de impressão digital 2D da combinação das funções  $d_i$  e  $d_e$  para o ligante Himc e seus complexos metálicos  $[\text{Ni}(\text{imc})_2]$ ,  $[\text{Co}(\text{imc})_2]$  e  $[\text{Zn}(\text{imc})_2]$ .



**Figura 4.17.** Porcentagens dos contatos mais próximos encontrados nos gráficos de impressão digital do Himc,  $[\text{Ni}(\text{imc})_2]$ ,  $[\text{Co}(\text{imc})_2]$  e  $[\text{Zn}(\text{imc})_2]$ .

### 4.3. Ressonância Magnética Nuclear

A análise de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  proporcionou a caracterização do ligante e pode ser usada para indicar a espécie predominante em solução ou se existe mudança estrutural comparado ao estado sólido. Na Tabela 4.3 estão dispostos os dados obtidos da análise de RMN  $^1\text{H}$  do ligante Himc, conforme espectro mostrado na Figura 4.18.



**Figura 4.18.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ligante Himc em DMSO- $d_6$ .

**Tabela 4.3.** Dados do espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o ligante Himc.

Atribuição	$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	Integral	$J$ (Hz)
10a,b(CH <sub>3</sub> )	3,82	Simpleto	3	-
6(CH <sup>6</sup> <sub>ar</sub> )	6,9	Dupleto	1	7,7
5(CH <sup>5</sup> <sub>ar</sub> )	7,02	Triplo dupleto	1	7,7/1,0
4(CH <sup>4</sup> <sub>ar</sub> )	7,37	Triplo dupleto	1	7,7/1,0
3(CH <sup>3</sup> <sub>ar</sub> )	8,01	Dupleto	1	7,7
1(NH)	10,76	Simpleto	1	-
3a(NH)	10,94	Simpleto	1	-

Um indicativo de que o ligante se encontra no seu tautômero cetônico é a presença dos simpletos em 10,94 ppm e em 10,76 ppm, que se referem aos átomos de hidrogênio do grupo NH do carbazato e da isatina, respectivamente.<sup>37,53,54,74</sup> O simpleto em 3,82 ppm pode ser atribuído ao grupo metila do final da cadeia alifática. Há quatro sinais que são observados em



uma região típica de átomos de hidrogênio aromáticos, cujos deslocamentos variam entre 6,9 a 8,01 ppm. O  $J$  de 7,7Hz é característico de átomos de hidrogênio aromáticos em posição orto, enquanto o de 1,0 Hz é referente a posição meta.

#### 4.4. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

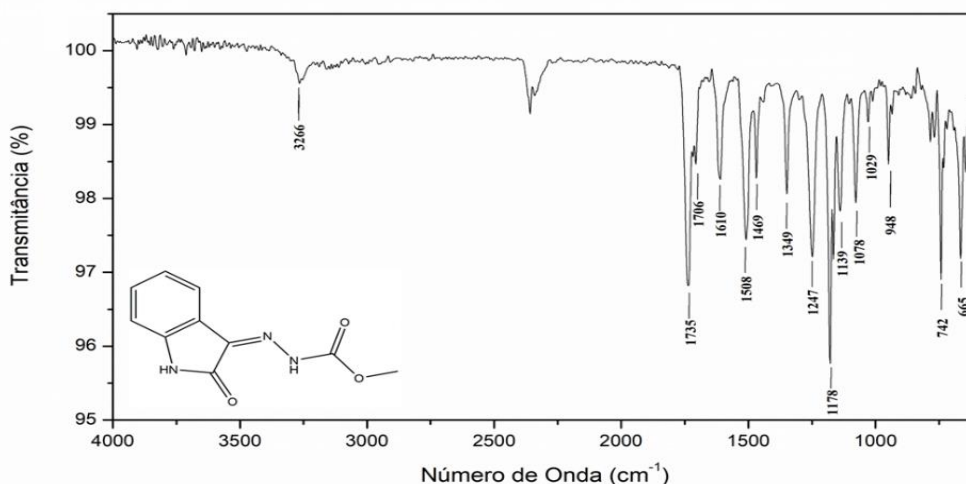
Os espectros vibracionais na região do infravermelho médio (4000-600  $\text{cm}^{-1}$ ) do ligante Himc e seus complexos de Ni(II), Co(II) e Zn(II) foram utilizados para identificar nos compostos sintetizados os principais modos de vibração. Foram comparadas as vibrações do espectro do ligante livre com as vibrações dos espectros dos complexos de modo a confirmar que a complexação ocorreu. Na Tabela 4.4 encontram-se listados os principais modos vibracionais encontrados nos espectros que estão dispostos nas Figuras 4.19, 14.20 e AII.1-AII.2 no Apêndice II.

**Tabela 4.4.** Frequências de estiramento ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos principais modos vibracionais para o ligante Himc e seus complexos metálicos.

	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$ Carbazato	$\nu(\text{C=O})$ Isatina	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{N-N})$
<b>Himc</b>	3266	1735	1706	1610	1247	1139
<b>[Ni(imc)<sub>2</sub>]</b>	2979	-	1670	1616	1226	1157
<b>[Co(imc)<sub>2</sub>]</b>	2979	-	1664	1610	1230	1143
<b>[Zn(imc)<sub>2</sub>]</b>	2979	-	1681	1614	1228	1147

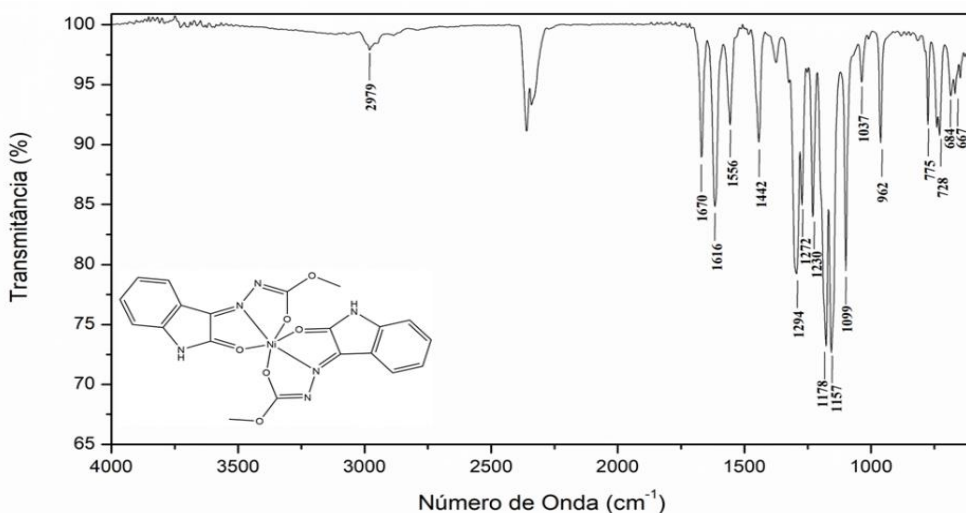
O ligante livre possui duas bandas distintas referentes ao  $\nu(\text{C=O})$  em 1735  $\text{cm}^{-1}$  da carbonila do carbazato e em 1706  $\text{cm}^{-1}$  da carbonila do anel da isatina, esse fenômeno está de acordo com o encontrado na literatura para estruturas similares.<sup>40,54,75</sup> A presença da carbonila do carbazato é também um indicativo que o ligante se encontra no seu tautômero cetônico. Em todos os complexos há o desaparecimento da banda referente ao estiramento  $\nu(\text{C=O})$  do carbazato, sendo um indicativo que o ligante foi desprotonado com a coordenação aos centros metálicos em seu tautômero enólico. Essa desprotonação está de acordo com o que foi mostrado no item 4.1.2 deste trabalho quando se analisou o alongamento dos comprimentos de ligação C9-O2 e C19-O5. Outra evidência que o ligante se coordena pelo tautômero enólico é a diminuição da frequência de estiramento  $\nu(\text{C-O})$ , que para o ligante livre se encontra em 1247  $\text{cm}^{-1}$  e para os complexos está entre 1226-1230  $\text{cm}^{-1}$ . Já as bandas referentes aos estiramentos  $\nu(\text{C=O})$  da isatina observa-se um deslocamento para uma menor frequência de 1706  $\text{cm}^{-1}$  no

ligante livre para  $1664\text{-}1681\text{ cm}^{-1}$  nos complexos, e isso ocorre devido a uma diminuição da energia após a formação dos complexos.<sup>76,77</sup>



**Figura 4.19.** Espectro na região do infravermelho para o composto Himc.

No espectro dos complexos, nota-se a presença do estiramento  $\nu(\text{N-H})$ , que se refere ao N-H da isatina e, curiosamente, são todos encontrados em  $2979\text{ cm}^{-1}$ . A banda referente ao  $\nu(\text{C=N})$  variou pouco de  $1610\text{ cm}^{-1}$  no ligante livre para  $1610\text{-}1616\text{ cm}^{-1}$  e o  $\nu(\text{N-N})$  sofreu alterações similares de  $1139\text{ cm}^{-1}$  para  $1137\text{-}1157\text{ cm}^{-1}$ , que podem ser evidências que a coordenação se deu por meio do átomo de nitrogênio N2 do ligante. Os valores estão de acordo com que é encontrado na literatura.<sup>36,60,61,78</sup>

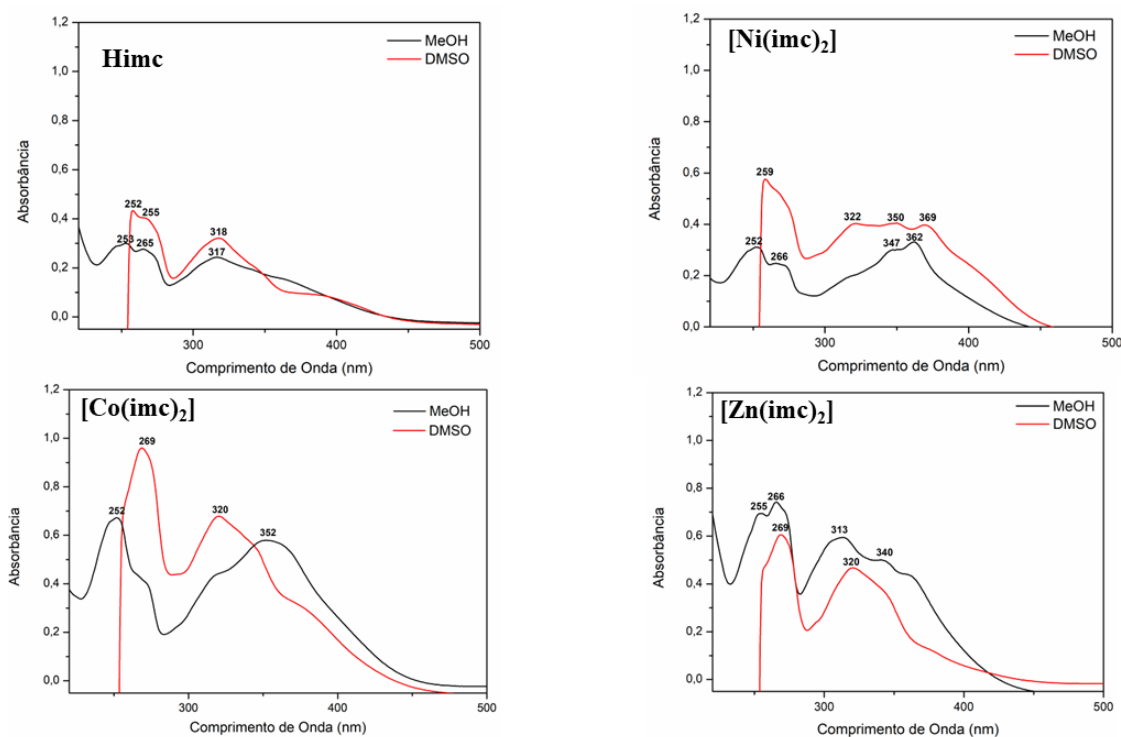


**Figura 4.20.** Espectro na região do infravermelho para o composto  $[\text{Ni}(\text{imc})_2]$ .

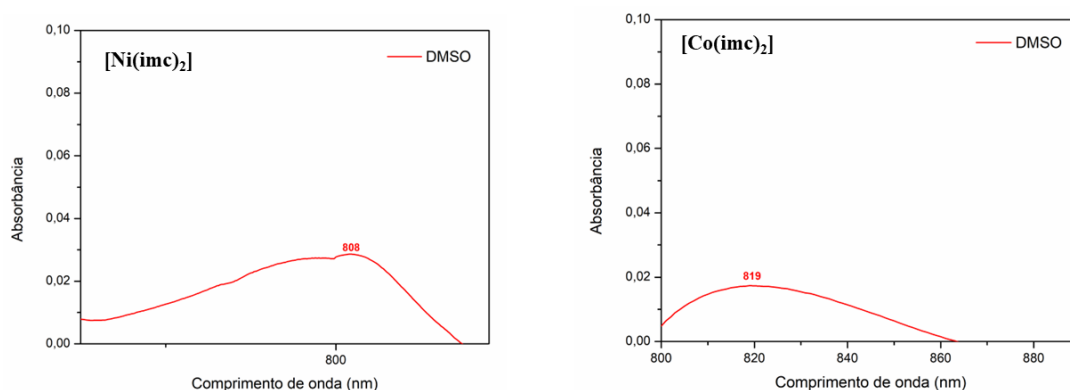
#### 4.5. Espectroscopia de Absorção da Região do Ultravioleta-Visível

A fim de analisar as transições eletrônicas do ligante livre e dos seus complexos metálicos foram obtidos os espectros de absorção da região do ultravioleta-visível em dois

diferentes solventes, MeOH e DMSO. A Figura 4.19 mostra os espectros obtidos e a Tabela 4.5 um resumo dos resultados obtidos.



**Figura 4.21.** Espectro eletrônico do ligante Himc e seus complexos metálicos na concentração  $2 \times 10^{-5}$  M em MeOH e DMSO.



**Figura 4.22.** Espectro eletrônico dos complexos de Ni(II) e Co(II) na concentração  $2 \times 10^{-3}$  M em DMSO.

No espectro de absorção do ligante livre nota-se a presença de duas bandas correspondentes à transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  por volta de 253 nm e 265 nm em MeOH e por volta de 252 nm em DMSO, essas transições podem ser atribuídas a presença de um anel aromático na estrutura. Em 317 nm em MeOH e 318 nm em DMSO observam-se as transições atribuídas a  $n \rightarrow \pi^*$ , que ocorrem na presença de heteroátomos fazendo duplas ligações, com carbonila e o grupo azometínico.<sup>79,80</sup>

Os complexos de Co(II) e Zn(II) apresentam um efeito hiperacrômico (aumenta no comprimento de onda) nos dois solvente quando comparados com o espectro do ligante livre. Um efeito hipsocrômico (diminuição no comprimento de onda) também é observado para algumas transições  $n \rightarrow \pi^*$ . Um efeito batocrômico (aumento na absorbência) é observado para as transições  $n \rightarrow \pi^*$  dos complexos em relação ao ligante, que variam de 313 nm a 347 nm em MeOH e 320 nm a 350 nm em DMSO, que pode servir de indicativo que os metais se coordenaram ao ligante.<sup>26,81</sup> Para alguns complexos não foi possível determinar a banda da transição  $n \rightarrow \pi^*$  pois estas estavam sobrepostas.

Após a formação do complexo, observou-se as transições que variam de 352 nm a 368 nm em MeOH e de 369 nm a 372 nm em DMSO, atribuídas às bandas de transferências de carga ligante-metal (TCLM).<sup>27</sup> Em alguns espectros, essas transições estavam sobrepostas e não foi possível determinar aonde elas absorvem com precisão. Ao utilizar soluções mais concentradas foi possível avaliar a presença de bandas de transição  $d \rightarrow d^*$ , para os complexos de Ni(II) e Co(II) se encontram em 808 nm e 819 nm, respectivamente, e podem ser visto na Figura 4.22. Para o complexo de Zn(II) não foi realizada análise em solução concentrada devido o Zn(II) apresentar configuração  $d^{10}$ , esta configuração impossibilita transições  $d \rightarrow d^*$ .

**Tabela 4.5.** Resultado das análises de espectroscópica eletrônica no ultravioleta-visível para o ligante Himc e seus complexos metálicos na concentração de  $2 \times 10^{-5}$  mol.L<sup>-1</sup> em MeOH e DMSO. As transições  $d-d^*$  foram feitas em concentração  $2 \times 10^{-3}$  mol.L<sup>-1</sup> em DMSO.

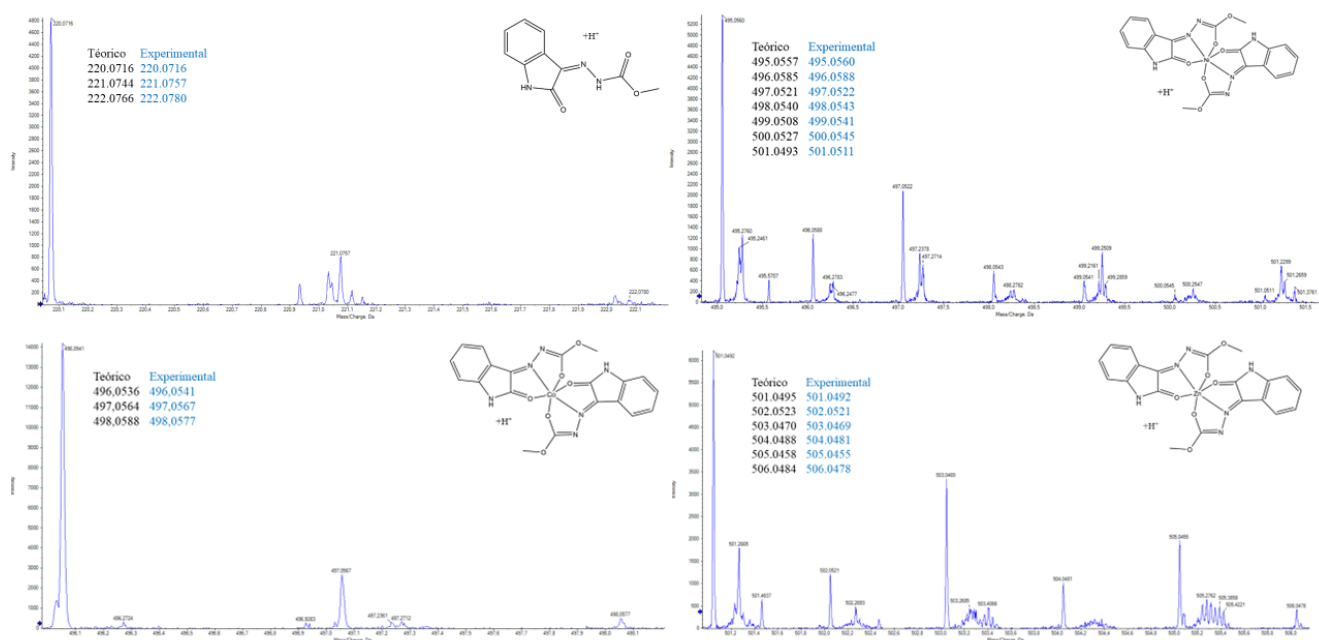
		Comprimento de Onda (nm)							
		$\pi-\pi^*$	Log $\epsilon^*$	$n-\pi^*$	Log $\epsilon^*$	TCLM	Log $\epsilon^*$	$d-d^*$	Log $\epsilon$
<b>Himc</b>	MeOH	253/265	4,17/4,14	317	4,08	-	-	-	-
	DMSO	258/266	4,33/4,30	318	4,20	-	-	-	-
<b>[Ni(imc)<sub>2</sub>]</b>	MeOH	252/256	4,19/4,09	347	4,17	362	4,21	-	-
	DMSO	259	4,45	322/350	4,30/4,30	369	4,29	808	1,14
<b>[Co(imc)<sub>2</sub>]</b>	MeOH	252	4,52	352	4,46	-	-	-	-
	DMSO	269	4,68	320	4,53	-	-	819	0,92
<b>[Zn(imc)<sub>2</sub>]</b>	MeOH	255/266	4,54/4,56	313/340	4,47/4,39	-	-	-	-
	DMSO	269	4,48	320	4,36	-	-	-	-

\* $\epsilon = A/c$ ,  $\epsilon$  é a absorvividade molar em L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>, A é absorbência, c é a concentração molar e l é o caminho óptico de l cm.

#### 4.6. Espectrometria de Massas

A espectrometria de massas foi realizada com o intuito de averiguar o comportamento dos compostos em solução. A caracterização se deu pela relação massa/carga (ESI-MS) e pelo padrão de fragmentação (ESI-MS/MS) das espécies químicas.

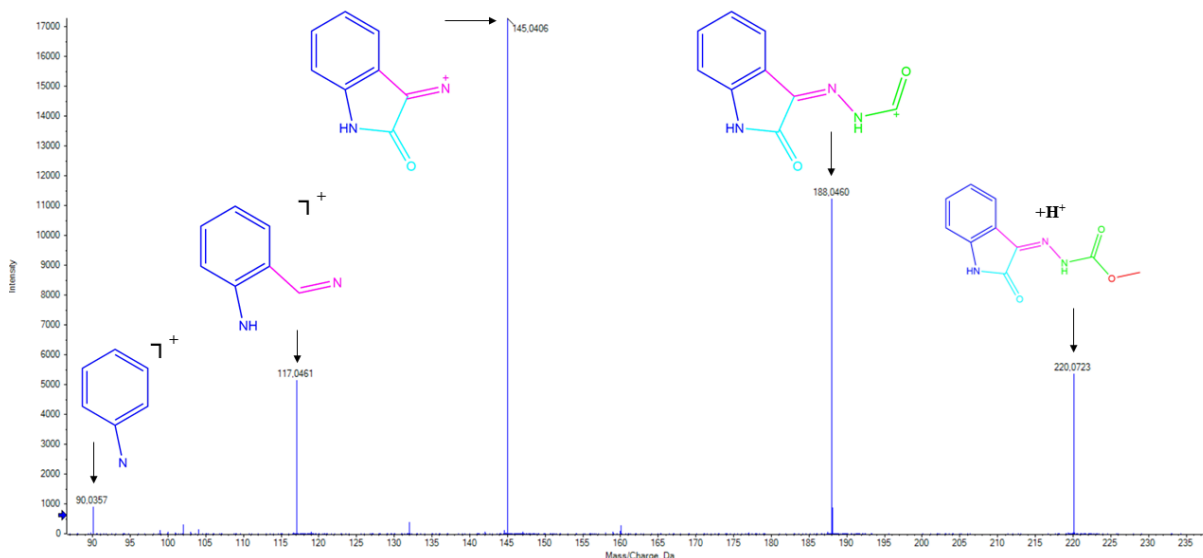
Os espectros de ESI-MS apresentam as distribuições isotópicas dos compostos analisados e os valores experimentais estão de acordo com os valores teóricos, apontando quais as espécies mais estáveis existem em solução de acordo com sua respectiva massa, como é mostrado na Figura 4.23.



**Figura 4.23.** Espectros de ESI-MS para o ligante Himc e os seus complexos metálicos.

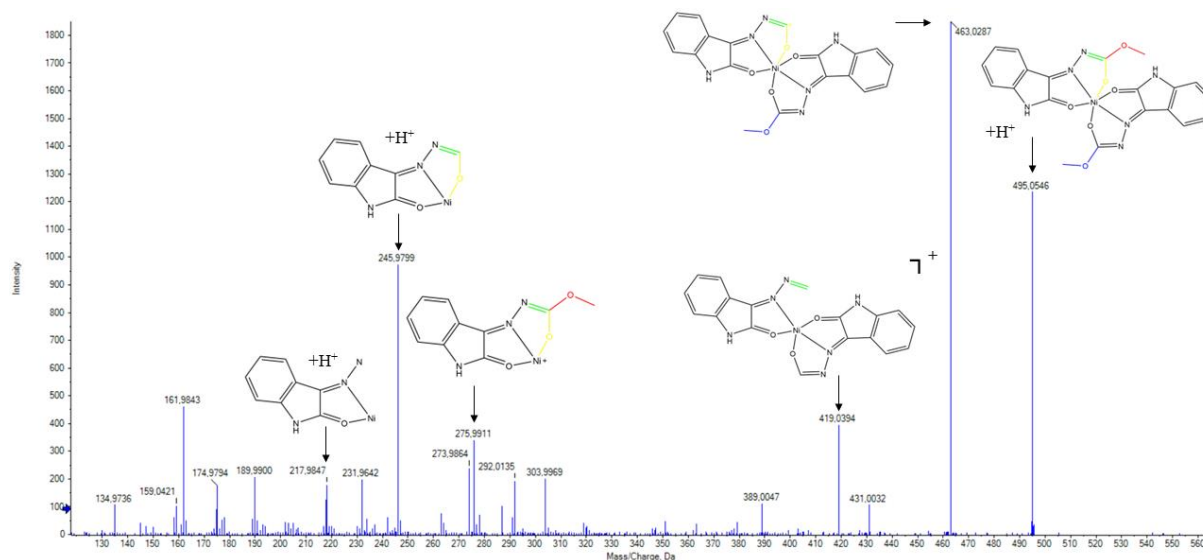
Os espectros de ESI-MSMS dispõem os padrões de fragmentação mais característicos das estruturas estudadas. Tais espectros para o ligante Himc e os complexos [Ni(imc)<sub>2</sub>], [Co(imc)<sub>2</sub>] e [Zn(imc)<sub>2</sub>] estão dispostos nas Figuras 4.24-4.27, respectivamente.

Para o ligante Himc, o pico  $m/z = 220,0723$  é o pico do íon molecular da espécie protonada. A primeira fragmentação aponta a perda de um grupo O-CH<sub>3</sub> em  $m/z = 188,0460$ . A perda seguinte é do grupo amida em  $m/z = 145,0406$ , seguida da perda de um grupo carbonila  $m/z = 117,0461$  e da perda do grupo azometínico  $m/z = 90,0357$ .<sup>82,83</sup> Todos os complexos possuem em comum como primeira fragmentação a perda do grupo O-CH<sub>3</sub>, assim como o ligante,  $m/z = 463,0287$ ,  $m/z = 464,0276$  e  $m/z = 469,0227$  para os complexos [Ni(imc)<sub>2</sub>], [Co(imc)<sub>2</sub>] e [Zn(imc)<sub>2</sub>], respectivamente.<sup>82,83</sup>



**Figura 4.24.** Espectro de ESI-MSMS para o ligante Hmc.

Para o complexo  $[\text{Ni}(\text{imc})_2]$ ,  $m/z = 495,0546$  é o pico do íon molecular. Há uma segunda perda de  $\text{O-CH}_3$ , porém, com perda de um outro átomo de oxigênio em  $m/z = 419,0394$ . Em  $m/z = 275,9911$  ocorre a fragmentação de uma molécula de ligante e as duas fragmentações seguintes são de grupos  $\text{O-CH}_3$   $m/z = 245,9799$  e  $m/z = 217,9847$ , sendo este último uma fragmentação similar no espectro de ESI-MSMS do complexo  $[\text{Co}(\text{imc})_2]$ ,  $m/z = 217,9751$ .



**Figura 4.25.** Espectro de ESI-MSMS para o complexo  $[\text{Ni}(\text{imc})_2]$ .

Os complexos de  $\text{Co}(\text{II})$  e  $\text{Zn}(\text{II})$  possuem padrões de fragmentação semelhante, ocorrendo perda de um molécula do ligante em  $m/z = 276,9891$  e  $m/z = 281,9848$  seguidos de perda de  $\text{O-CH}_3$   $m/z = 246,9781$  e  $m/z = 251,9743$ , respectivamente. No espectro de ESI-MSMS destes dois complexos também é possível encontrar dois fragmentos presentes nos padrões de fragmentação do ligante, o  $m/z = 145,0406$  e o  $m/z = 117,0461$ .

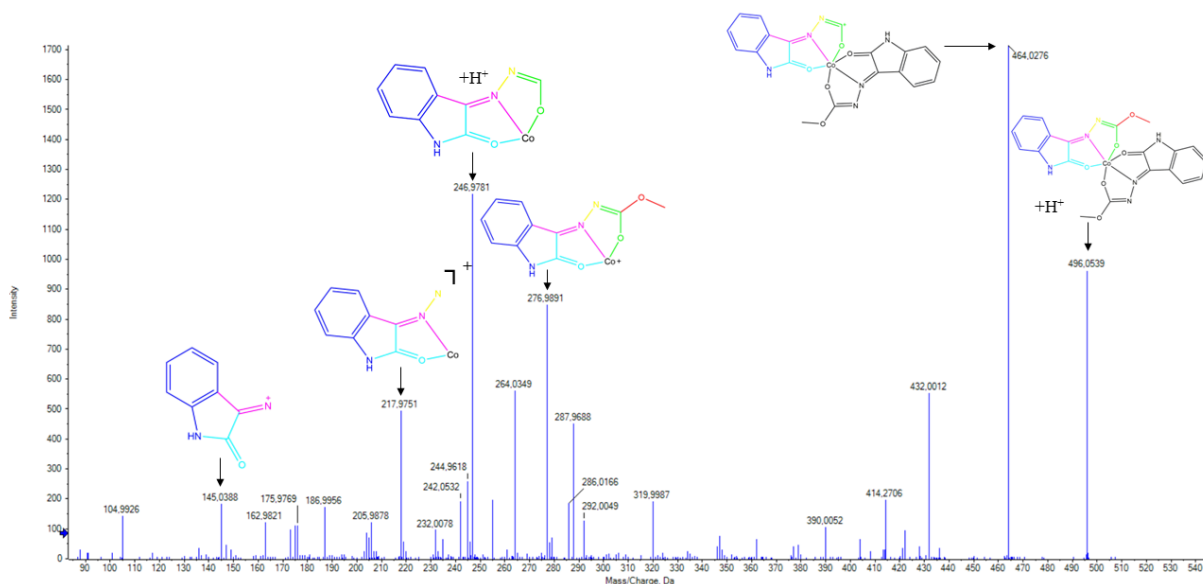


Figura 4.26. Espectro de ESI-MSMS para o complexo  $[\text{Co}(\text{imc})_2]$ .

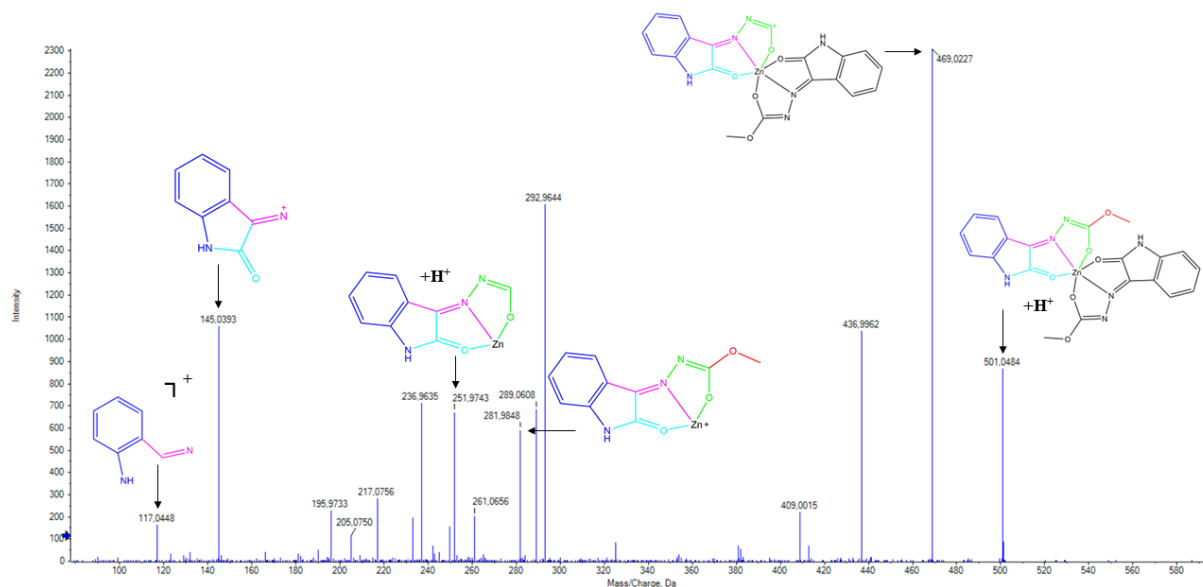


Figura 4.27. Espectro de ESI-MSMS para o complexo  $[\text{Zn}(\text{imc})_2]$ .

Em conclusão, os resultados descritos neste capítulo elucidam as estruturas cristalinas e moleculares de quatro novos compostos, um ligante orgânico e seus três complexos metálicos, bem como as técnicas espectroscópicas realizadas para corroborar com os dados obtidos pela difração de raios X de monocristal.

## ***5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS***



## 5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Levando em consideração os objetivos propostos acerca da síntese, elucidação estrutural e caracterização espectroscópica de um novo ligante derivado de isatina e carbazato e seus complexos metálicos, pode-se concluir que:

Foram sintetizados com sucesso um novo agente complexante, o ligante isatinametilcarbazato Himc e três complexos metálicos inéditos  $[\text{Ni}(\text{imc})_2]$ ,  $[\text{Co}(\text{imc})_2]$  e  $[\text{Zn}(\text{imc})_2]$ .

O ligante e seus três complexos tiveram suas estruturas cristalinas elucidadas pela análise de difração de raios X de monocristal e observou-se nos complexos que duas moléculas do ligante se coordenam de maneira tridentada pelo sistema *ONO* e pelo seu tautômero enólico aos átomos metálicos. Para os três complexos observa-se uma geometria octaédrica levemente distorcida, diferenciando-os entre si pelos centros metálicos Ni(II), Co(II) ou Zn(II).

A análise da superfície de Hirshfeld permitiu ter uma visão de quais forças inter e intramoleculares mais influenciaram para a formação do retículo cristalino dos compostos sintetizados e os gráficos de impressão digital permitiram avaliar quantitativamente a contribuição dos contatos mais próximos em relação as moléculas vizinhas.

A análise de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  proporcionou identificar os sinais necessários para a caracterização do ligante, dando indícios de que este se encontra protonado e na sua forma cetônica em solução.

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho mostrou a presença de duas bandas de carbonila, características para ligantes que possuem isatina na sua composição, e também indicando que o ligante está na sua forma cetônica. Os espectros dos três complexos apontam o desaparecimento de uma banda referente a carbonila, indicativo que o ligante se coordenou na sua forma enólica, e que a outra banda do estiramento da carbonila foi deslocada para números de onda menores, indicando que ocorreu a complexação.

A espectroscopia de absorção na região ultravioleta-visível para os compostos apontou bandas correspondentes às transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  e  $n \rightarrow \pi^*$ . Observou-se também o surgimento de uma banda referente à transição de carga ligante-metal (TCLM), indício de que houve a formação dos complexos e para os complexos de Ni(II) e Co(II) foi possível observar uma banda de transição  $d \rightarrow d^*$ .

A espectrometria de massas complementou as caracterizações dos compostos por meio das distribuições isotópicas e as fragmentações características de cada composto em solução. Nos espectros dos complexos de Co(II) e Zn(II) há fragmentos semelhantes aos vistos no

espectro de fragmentação do ligante livre, que é um indicativo de a complexação de fato ocorreu.

Como perspectivas deste trabalho de mestrado, espera-se complementar as análises através da análise elementar de CHN e almeja-se avaliar o potencial citotóxico do ligante livre e seus complexos metálicos frente a linhagens celulares de câncer de mama e leucemia, bem como, avaliar a toxicidade destes compostos em relação a células saudáveis. Após realizar os testes biológicos será feito um estudo comparando os testes experimentais com uma análise teórica de docking molecular. Posteriormente, com todos estes resultados, espera-se publicar um artigo científico.

## ***6. REFERÊNCIAS***

## 6. REFERÊNCIAS

- 1 H. E. Toma, *Química Bioinorgânica e Ambiental*, Editora Edgard Blücher, São Paulo, 1st edn., 2015.
- 2 P. Atkins and D. Shriver, *Química Inorgânica*, Bookmand, Porto Alegre, 4th edn., 2008.
- 3 W. Icrf and C. Harris, 1969, **222**, 385–386.
- 4 S. Dasari and P. Bernard Tchounwou, *Eur. J. Pharmacol.*, 2014, **740**, 364–378.
- 5 S. Medici, M. Peana, V. M. Nurchi, J. I. Lachowicz, G. Crisponi and M. A. Zoroddu, *Coord. Chem. Rev.*, 2015, **284**, 329–350.
- 6 E. Alessio and L. Messori, *Molecules*, 2019, **24**, 1–20.
- 7 G. Golbaghi and A. Castonguay, *Molecules*, 2020, **25**, 265–290.
- 8 A. K. Rines and H. Ardehali, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2013, **55**, 50–57.
- 9 C. Y. Li, X. Y. Li, L. Shen and H. F. Ji, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2021, **105**, 1007–1015.
- 10 Z. Cheng, H. Yamamoto and C. E. Bauer, *Trends Biochem. Sci.*, 2016, **41**, 647–650.
- 11 L. R. Solomon, *Am. J. Med.*, 2016, **129**, 115.e9-115.e16.
- 12 O. M. Sokolovskaya, T. Plessl, H. Bailey, S. Mackinnon, M. R. Baumgartner, W. W. Yue, D. S. Froese and M. E. Taga, *Biochimie*, 2021, **183**, 35–43.
- 13 K. Yamada, in *Met. Ions Life Sci.*, 2013, pp. 295–320.
- 14 S. Okamoto and L. D. Eltis, *Metallomics*, 2011, **3**, 963–970.
- 15 D. Gille and A. Schmid, *Nutr. Rev.*, 2015, **73**, 106–115.
- 16 V. R. Askary, N. A. Jahan, A. Sabbagh, F. S. Jahani, N. Dourandish and A. R. K. Kamachali, *Clin. Biochem.*, 2011, **44**, S323–S324.
- 17 C. T. Chasapis, P. S. A. Ntoupa, C. A. Spiliopoulou and M. E. Stefanidou, *Arch. Toxicol.*, 2020, **94**, 1443–1460.
- 18 C. T. Chasapis, C. A. Spiliopoulou, A. C. Loutsidou and M. E. Stefanidou, *Arch. Toxicol.*, 2012, **86**, 521–534.
- 19 D. Zamble, *RSC Met.*, 2017, **2017-Janua**, 1–11.
- 20 S. Buxton, E. Garman, K. E. Heim, T. Lyons-Darden, C. E. Schlekat, M. D. Taylor and A. R. Oller, *Inorganics*, 2019, **7**, 89–127.
- 21 G. Genchi, A. Carocci, G. Lauria and M. S. Sinicropi, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020, **17**, 679–700.
- 22 M. J. Maroney and S. Ciurli, *Inorganics*, 2019, **7**, 1–2.
- 23 L. Mazzei, F. Musiani and S. Ciurli, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2020, **25**, 829–845.
- 24 U. Ndagi, N. Mhlongo and M. E. Soliman, *Drug Des. Devel. Ther.*, 2017, **11**, 599–616.
- 25 N. J. Alghamdi, L. Balaraman, K. A. Emhoff, A. M. H. Salem, R. Wei, A. Zhou and W. C. Boyd, *ACS Omega*, 2019, **4**, 14503–14510.
- 26 C. D. Q. O. Cavalcante, D. D. S. Arcanjo, G. G. D. Silva, D. M. D. Oliveira and C. C. Gatto, *New J. Chem.*, 2019, **43**, 11209–11221.
- 27 F. C. Lima, Y. A. O. Só, R. Gargano, M. Fujimori, E. L. França, A. C. Honorio-França and C. C. Gatto, *J. Mol. Struct.*, 2020, **1212**, 1–14.
- 28 M. N. Uddin, S. S. Ahmed and S. M. R. Alam, *J. Coord. Chem.*, 2020, **73**, 3109–3149.
- 29 E. Raczuk, B. Dmochowska, J. Samaszko-Fiartek and J. Madaj, *Molecules*, 2022, **27**, 787–811.
- 30 A. M. Abu-Dief and I. M. A. Mohamed, *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.*, 2015, **4**, 119–133.
- 31 S. Shahab, M. Sheikhi, L. Filippovich, E. Dikusar, R. Alnajjar, M. Atroshko and M. Drachilovskaya, *Lett. Org. Chem.*, 2020, **18**, 22–40.
- 32 P. A. Channar, H. Irum, A. Mahmood, G. Shabir, S. Zaib, A. Saeed, Z. Ashraf, F. A. Larik, J. Lecka, J. Sévigny and J. Iqbal, *Bioorg. Chem.*, 2019, **91**, 103137.
- 33 J. Brider, T. Rowe, D. J. Gibler, A. Gottsponer, E. Delancey, M. D. Branscum, A. Ontko, D. Gilmore and M. A. Alam, *Med. Chem. Res.*, 2016, **25**, 2691–2697.
- 34 M. Milenković, A. Bacchi, G. Cantoni, S. Radulović, N. Gligorijević, S. Arandelović, D. Sladić, M. Vujčić, D. Mitić and K. Andelković, *Inorganica Chim. Acta*, 2013, **395**, 33–43.
- 35 B. Čobeljić, A. Pevec, I. Turel, M. Swart, D. Mitić, M. Milenković, I. Marković, M. Jovanović, D. Sladić, M. Jeremić and K. Andelković, *Inorganica Chim. Acta*, 2013, **404**, 5–12.
- 36 P. Nithya, S. Helena, J. Simpson, M. Ilanchelian, A. Muthusankar and S. Govindarajan, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, 2016, **165**, 220–231.

- 37 M. Milenković, G. Cantoni, A. Bacchi, V. Spasojević, M. Milenković, D. Sladić, N. Krstić and K. Ancrossed D Signelković, *Polyhedron*, 2014, **80**, 47–52.
- 38 C. Nie, Q. Zhang, H. Ding, B. Huang, X. Wang, X. Zhao, S. Li, H. Zhou, J. Wu and Y. Tian, *Dalt. Trans.*, 2014, **43**, 599–608.
- 39 M. A. Rodrigues, I. M. Marzano, G. H. Ribeiro, L. Colina-Vegas, M. Pivatto, A. P. S. Fontes, C. M. Ribeiro, F. R. Pavan, K. J. De Almeida, A. A. Batista, E. C. Pereira-Maia and W. Guerra, *Polyhedron*, 2015, **98**, 146–153.
- 40 E. de A. Duarte, M. B. Santiago, N. B. S. Silva, C. H. G. Martins and C. C. Gatto, *Inorganica Chim. Acta*, 2023, **549**, 121421.
- 41 N. Gligorijevi and K. Jovanovi, *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, **68**, 111–120.
- 42 S. Parveen, S. Govindarajan, H. Puschmann and R. Revathi, *Inorganica Chim. Acta*, 2018, **477**, 66–74.
- 43 R. E. Ferraz de Paiva, E. G. Vieira, D. Rodrigues da Silva, C. A. Wegermann and A. M. Costa Ferreira, *Front. Mol. Biosci.*, 2021, **7**, 1–24.
- 44 H. Guo, *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, **164**, 678–688.
- 45 P. Brandão, C. Marques, A. J. Burke and M. Pineiro, *Eur. J. Med. Chem.*, 2021, **211**, 1–45.
- 46 R. S. Cheke, V. M. Patil, S. D. Firke, J. P. Ambhore, I. A. Ansari, H. M. Patel, S. D. Shinde, V. R. Pasupuleti, M. I. Hassan, M. Adnan, A. Kadri and M. Snoussi, *Pharmaceuticals*, 2022, **15**, 272–306.
- 47 P. Nath, A. Mukherjee, S. Mukherjee, S. Banerjee, S. Das and S. Banerjee, *Mini-Reviews Med. Chem.*, 2020, **21**, 1096–1112.
- 48 K. L. Vine, L. Matesic, J. M. Locke and D. Skropeta, in *Advances in Anticancer Agents in Medicinal Chemistry*, eds. K. L. Vine, L. Matesic, J. M. Locke and D. Skropeta, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, 2013, pp. 254–312.
- 49 M. M. Sousa, C. Miguel, I. Rodrigues, A. J. Parola, F. Pina, J. S. Seixas De Melo and M. J. Melo, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2008, **7**, 1353–1359.
- 50 M. Premanathan, S. Radhakrishnan and K. Kulangiappar, *Indian J. Med. Res.*, 2012, **136**, 822–826.
- 51 B. Esmaeliani, C. A. Abbott, R. K. Le Leu and K. Benkendorff, *Mar. Drugs*, 2014, **12**, 17–35.
- 52 D. R. Kerzarea and P. B. Khedekar, *J Pharm Sci Biosci. Res. 2016*, 2016, **6**, 144–156.
- 53 A. Ezzat, M. B. I. Mohamed, A. M. Mahmoud, R. S. Farag, A. S. El-Tabl and A. Ragab, *J. Mol. Struct.*, 2022, **1251**, 132004.
- 54 H. M. Youssef, Y. Kh. Abdulhamed, G. M. Abu El-Reash and T. A. Yousef, *Inorg. Chem. Commun.*, 2022, **138**, 109278.
- 55 L. A. Al-Doori, A. A. Irzoqi, H. M. Jirjes, A. H. AL-Obaidi and M. A. Alheety, *Inorg. Chem. Commun.*, 2022, **140**, 109454.
- 56 G. AA and A. MG, *Org. Chem. Curr. Res.*, 2015, **04**, 1–5.
- 57 O. Bekircan and H. Bektas, *Molecules*, 2008, **13**, 2126–2135.
- 58 B. Kahveci, *Molecules*, 2005, **10**, 376–382.
- 59 Z. Yekke-Ghasemi, M. Ramezani, J. T. Mague and R. Takjoo, *New J. Chem.*, 2020, **44**, 8878–8889.
- 60 J. Haribabu, O. I. Alajrawy, K. Jeyalakshmi, C. Balachandran, D. A. Krishnan, N. Bhuvanesh, S. Aoki, K. Natarajan and R. Karvembu, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2021, **246**, 118963.
- 61 N. Kumar Singh, S. Sharma, A. Krishnakumar, R. Kumar Choudhary, A. A. Kumbhar, R. J. Butcher, Y. Raj Pokharel and P. Nath Yadav, *Inorg. Chem. Commun.*, 2022, **143**, 109767.
- 62 J. Haribabu, K. Jeyalakshmi, Y. Arun, N. S. P. Bhuvanesh, P. T. Perumal and R. Karvembu, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 46031–46049.
- 63 O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard and H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.*, 2009, **42**, 339–341.
- 64 G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.*, 2015, **71**, 3–8.
- 65 G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.*, 2008, **64**, 112–122.
- 66 P. R. . Turner, M. J., McKinnon, J. J., Wolff, S. K., Grimwood, D. J., Spackman, 2017, **5**.
- 67 M. A. Spackman and D. Jayatilaka, *CrystEngComm*, 2009, **11**, 19–32.

- 68 K. J. Stevenson, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 5621–5621.
- 69 M. R. Willcott, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 13180–13180.
- 70 L. A. Al-Doori, A. A. Irzoqi, H. M. Jirjes, A. H. AL-Obaidi and M. A. Alheety, *Inorg. Chem. Commun.*, 2022, **140**, 1–7.
- 71 S. H. Sumrra, F. Mushtaq, F. Ahmad, R. Hussain, W. Zafar, M. Imran and M. N. Zafar, *Chem. Pap.*, 2022, **76**, 3705–3727.
- 72 C. C. Gatto, E. de A. Duarte, G. S. Liarte, T. S. Silva, M. B. Santiago and C. H. G. Martins, *J. Coord. Chem.*, 2020, **73**, 1573–1590.
- 73 T. Hahn, *INTERNATIONAL TABLES FOR CRYSTALLOGRAPHY*, John Wiley & Sons, 2017.
- 74 N. M. A. El-Sayed, H. Elsayy and M. S. S. Adam, *Appl. Organomet. Chem.*, 2022, **36**, 1–24.
- 75 Y. Kaya, A. Erçağ, Y. Zorlu, Y. Demir and İ. Gülçin, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2022, **27**, 271–281.
- 76 N. Kumar Singh, S. Sharma, A. Krishnakumar, R. Kumar Choudhary, A. A. Kumbhar, R. J. Butcher, Y. Raj Pokharel and P. Nath Yadav, *Inorg. Chem. Commun.*, 2022, **143**, 109767.
- 77 M. S. S. Adam, M. M. Makhlof, A. Alharbi and N. M. El-Metwaly, *J. Mol. Liq.*, 2022, **351**, 118620.
- 78 G. G. Mohamed, M. M. A. Omar, B. S. Moustafa, H. F. AbdEl-Halim and N. A. Farag, *Inorg. Chem. Commun.*, 2022, **141**, 109606.
- 79 R. Takjoo, R. Centore, M. Hakimi, S. Ali Beyramabadi and A. Morsali, *Inorganica Chim. Acta*, 2011, **371**, 36–41.
- 80 M. A. Mumit, M. A. A. A. Islam, M. C. Sheikh, R. Miyatake, M. O. A. Mondal and M. A. Alam, *J. Mol. Struct.*, 2019, **1178**, 583–589.
- 81 R. Takjoo and R. Centore, *J. Mol. Struct.*, 2013, **1031**, 180–185.
- 82 M. S. Almutairi, A. A. Kadi, R. I. Al-Wabli, M. W. Attwa, M. W. Attwa, M. I. Attia and M. I. Attia, *Open Chem.*, 2020, **18**, 503–515.
- 83 N. Raman, S. Sobha and L. Mitu, *Monatshefte für Chemie*, 2012, **143**, 1019–1030.

## ***APÊNDICES***

## Apêndice I: Gráficos de impressões digitais para o ligante Himc e seus complexos metálicos.

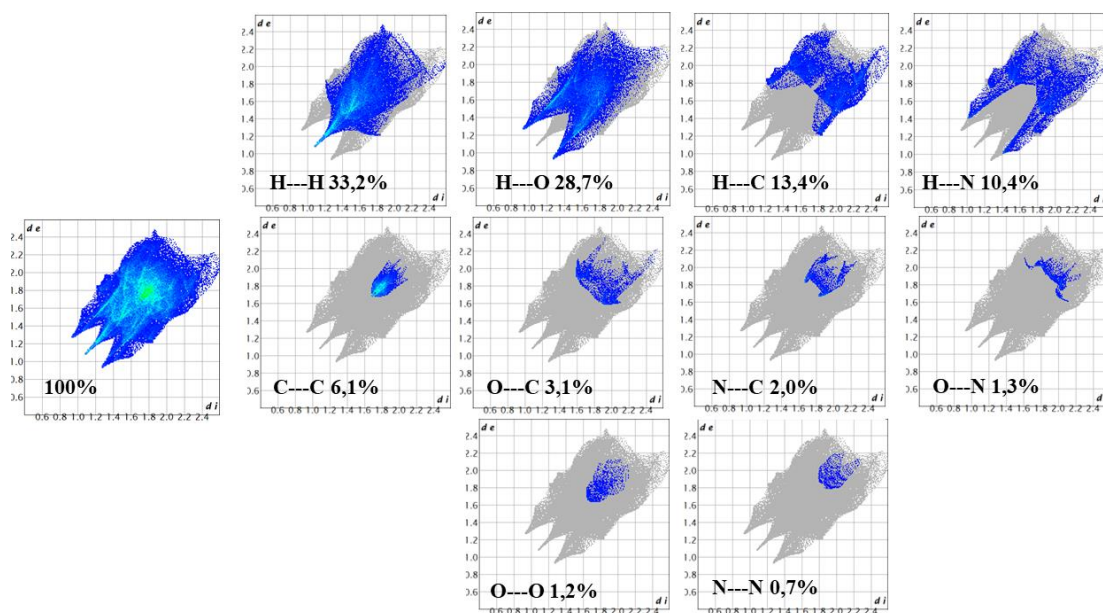
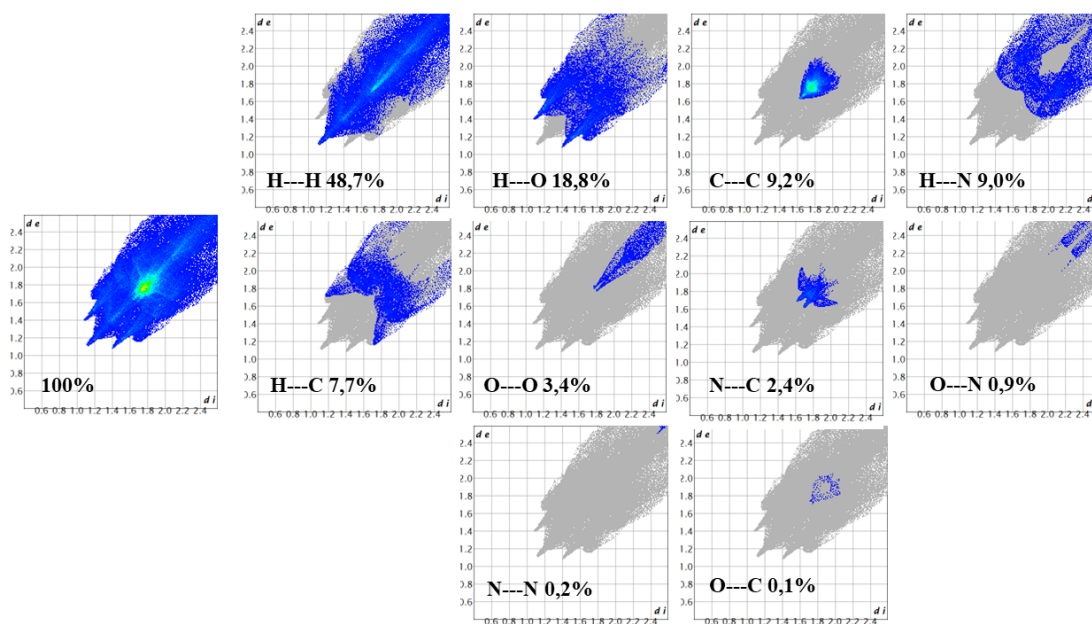


Figura AI.1. Gráficos de impressão digital para o composto Himc.

Figura AI.2. Gráficos de impressão digital para o composto  $[\text{Ni}(\text{imc})_2]$ .



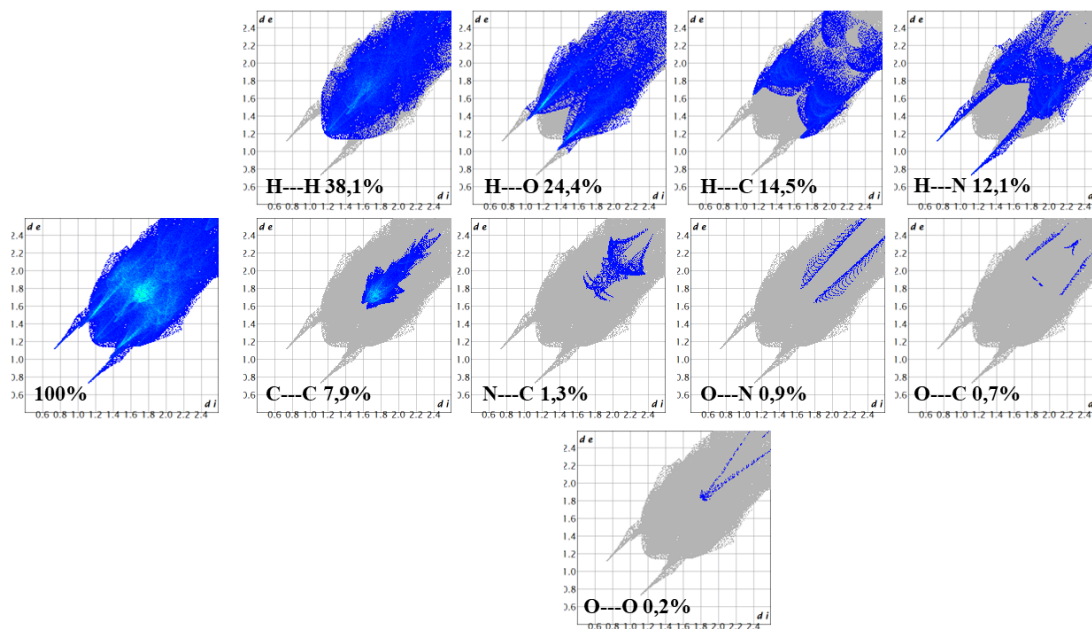


Figura AI.3. Gráficos de impressão digital para o composto  $[\text{Co}(\text{imc})_2]$ .

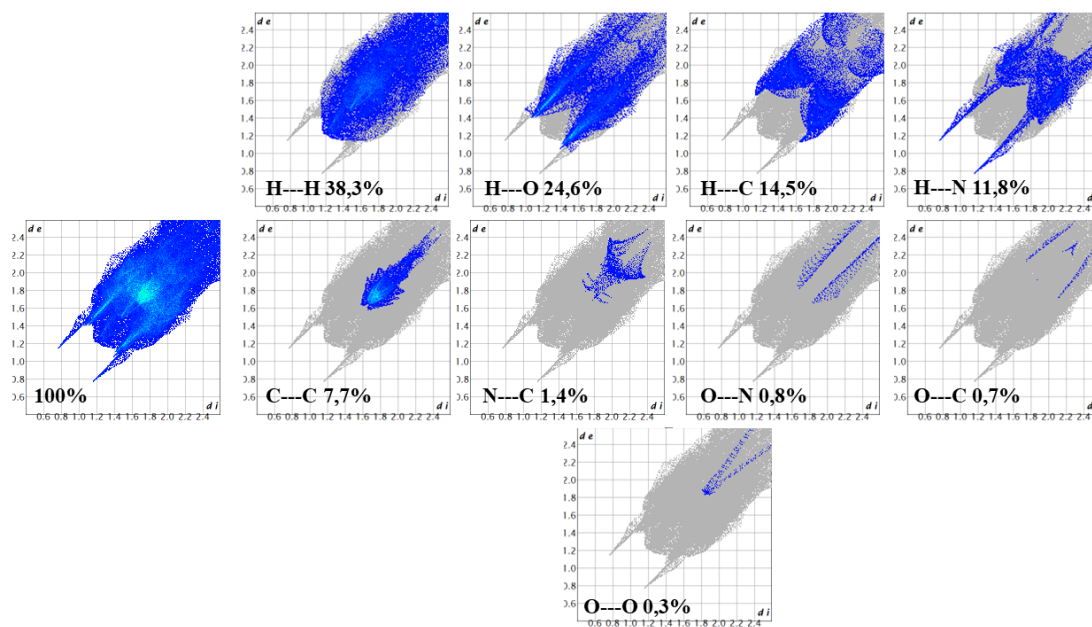
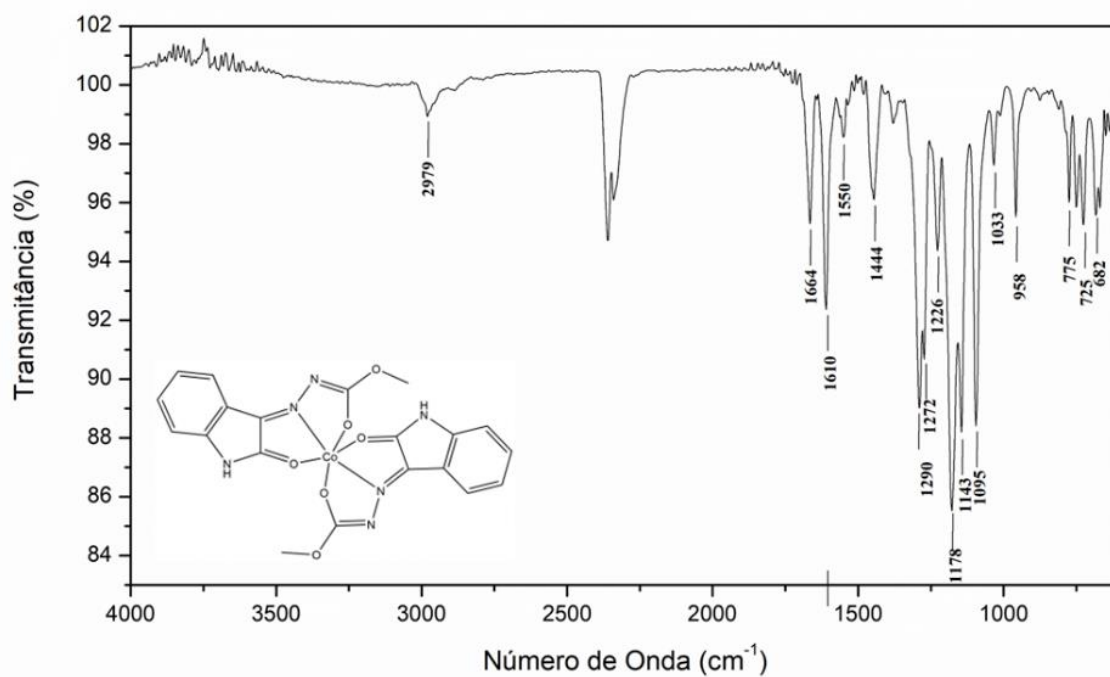
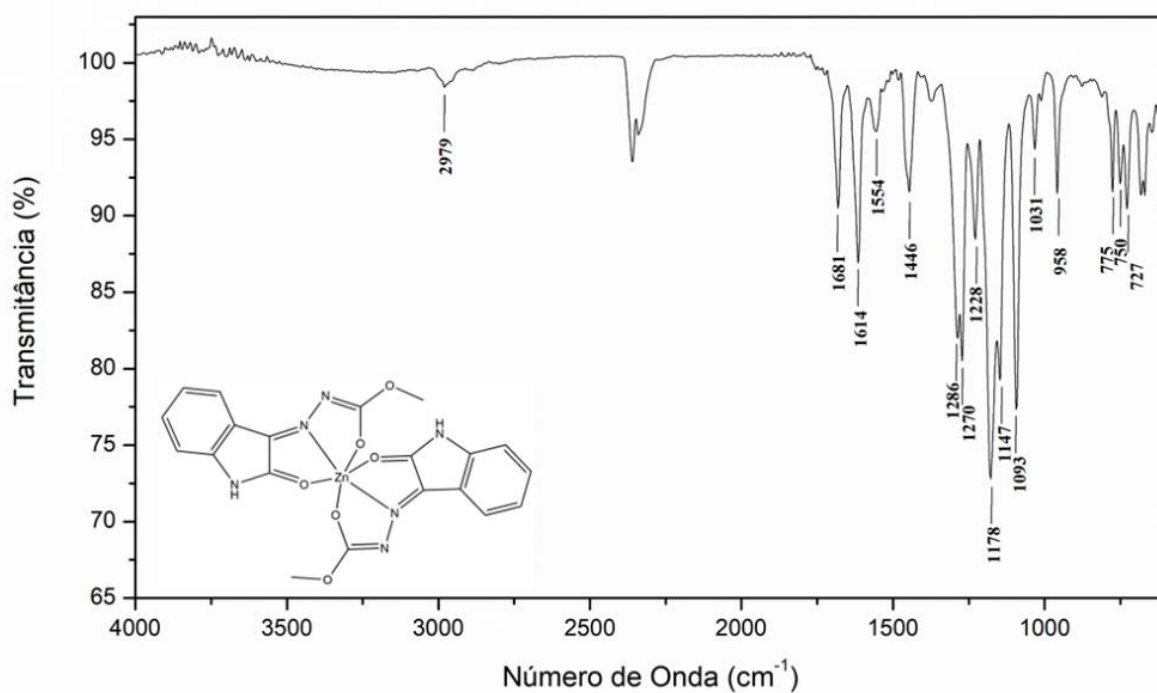


Figura AI.4. Gráficos de impressão digital para o composto  $[\text{Zn}(\text{imc})_2]$ .

**Apêndice II: Espectros obtidos a partir da análise de espectroscopia de absorção na região do infravermelho para o ligante Himc e seus complexos metálicos.**



**Figura AII.1.** Espectro na região do infravermelho para o composto [Co(imc)<sub>2</sub>].



**Figura AII.2.** Espectro na região do infravermelho para o composto [Zn(imc)<sub>2</sub>].

DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO OU TESE DE DOUTORADO

Declaro que a presente dissertação/tese é original, elaborada especialmente para este fim, não tendo sido apresentada para obtenção de qualquer título e que identifique e cito devidamente todas as autoras e todos os autores que contribuíram para o trabalho, bem como as contribuições oriundas de outras publicações de minha autoria.

Declaro estar ciente de que a cópia ou o plágio podem gerar responsabilidade civil, criminal e disciplinar, consistindo em grave violação à ética acadêmica.

Brasília, (dia) de (mês) de (ano).

Brasília, 03 de julho de 2024

Assinatura do/a discente: Leonardo Bicalho

Programa: Programa de Pós-Graduação em Química

Nome completo: Leonardo de Oliveira Bicalho

Título do Trabalho: Estudo cristalográfico e caracterização

estrutural dos ligantes pentametil-sililizados e seus  
Complexos Metálicos de Ni(II), Co(II) e Zn(II)

Nível:  Mestrado ( ) Doutorado

Orientador/a: Claudia Cristina Gatto