



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ESTUDO CRISTALOQUÍMICO E ATIVIDADE CITOTÓXICA DE NOVOS
COMPLEXOS DE NÍQUEL(II) COM LIGANTES DITIOCARBAZATO E
TIOSEMICARBAZONA

GABRIEL SANTOS PESSOA

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2025



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ESTUDO CRISTALOQUÍMICO E ATIVIDADE CITOTÓXICA DE NOVOS
COMPLEXOS DE NÍQUEL(II) COM LIGANTES DITIOCARBAZATO E
TIOSEMICARBAZONA

Dissertação de mestrado apresentada ao Instituto
de Química da Universidade de Brasília como
requisito para obtenção do título de Mestre em
Química.

GABRIEL SANTOS PESSOA

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2025

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha família, cujo apoio incondicional foi essencial para a realização deste trabalho. O amor, a compreensão e o incentivo que recebi ao longo desta jornada foram fundamentais para superar os desafios e dedicar-me integralmente aos estudos. Reconheço o privilégio de contar com esse suporte, que nem todos têm, e sou imensamente grato por cada gesto de carinho e motivação.

À minha orientadora, Claudia Cristina Gatto, dedico meus sinceros agradecimentos pela paciência, dedicação e orientação durante todo o processo de desenvolvimento desta pesquisa. Seus conselhos valiosos e constante apoio foram decisivos para o meu crescimento acadêmico e profissional. Aprendi muito com sua mentoria, e este trabalho é, em grande parte, fruto de sua generosidade em compartilhar conhecimentos e experiências.

Ao meu grupo de pesquisa, LASIC, agradeço pela colaboração, troca de ideias e pelo ambiente de trabalho enriquecedor que construímos juntos. Aos colegas que se tornaram amigos, meu reconhecimento pelo apoio técnico, pelas discussões científicas e pelos momentos de descontração, que tornaram essa jornada mais leve e significativa. Cada contribuição foi importante para a execução e conclusão deste projeto.

Aos meus amigos, em especial aqueles que conheci durante a graduação e o mestrado, agradeço por estarem ao meu lado nos momentos de alegria e de desafios. O incentivo, a amizade e as palavras de apoio foram essenciais para manter o equilíbrio emocional e a motivação necessários para seguir em frente. Vocês foram um ponto de apoio indispensável nesta trajetória.

Por fim, gostaria de agradecer à Universidade de Brasília e às instituições de fomento, CAPES, CNPq e FAPDF, pelo suporte financeiro e pela infraestrutura que tornaram possível a realização desta pesquisa. À banca examinadora e a todos os professores, técnicos e colaboradores que contribuíram direta ou indiretamente para este trabalho, meu profundo reconhecimento. Cada gesto de apoio, cada palavra de incentivo e cada colaboração técnica foram peças-chave na construção desta dissertação. Esta conquista é, acima de tudo, um reflexo do esforço coletivo e da generosidade de todos que fizeram parte desta jornada.

RESUMO

Ditiocarbazatos e tiossemicarbazonas são bases de Schiff que apresentam grande versatilidade estrutural, favorecendo a formação de diversos complexos metálicos com variadas geometrias. Sua principal importância reside na sua aplicabilidade na química bioinorgânica medicinal. Este trabalho reporta o estudo de dois agentes complexantes derivados da tenoiltrifluoroacetona, sendo uma tiossemicarbazona (H_2L^1) e um ditiocarbazato (H_2L^2) juntamente com seus quatro complexos inéditos de níquel(II), $[Ni(L^1)PPh_3]$ (1), $[Ni(L^1)Py]$ (2), $[Ni(L^2)PPh_3]$ (3) e $[Ni(L^2)Py]$ (4). Todos os compostos foram caracterizados por P.F, UV-vis, IV, RMN de 1H e ESI(+)-MS(/MS). As estruturas cristalinas e moleculares dos complexos foram elucidadas por DRX de monocristal, revelando que em todos os complexos o ligante se coordena por meio de seu tautômero tiol de maneira tridentada pelo sistema doador ONS. Completam a geometria quadrada para cada átomo de níquel(II) os coligantes trifenilfosfina ou piridina. Comparando os espectros de UV-vis dos ligantes livres e de seus complexos, foram observadas evidências de complexação por meio de deslocamentos e surgimento de bandas relacionadas à transferência de carga ligante-metal. Adicionalmente, nos espectros de IV, observou-se o desaparecimento das frequências de estiramento $\nu(N-H)$ e $\nu(C=S)$ nos complexos. Os dados de ESI(+)-MS(/MS) mostraram a presença dos íons moleculares $[M+H]^+$ dos compostos, sua distribuição isotópica e fragmentações características. Os espectros obtidos por 1H RMN permitiram a visualização de todos os sinais característicos das estruturas propostas, além de identificar que os ligantes assumem sua forma tautomérica tiona quando livres. Para compreender as interações que contribuem para a formação do arranjo cristalino e molecular dos complexos, foi investigada a superfície de Hirshfeld, que revelou as interações intermoleculares presentes nos compostos na função d_{norm} , além dos dados obtidos pelos gráficos de impressão digital, que revelaram que as interações mais significativas são interações de hidrogênio não clássicas, como $H\cdots H$, $H\cdots C$ e $H\cdots F$. A citotoxicidade dos compostos sintetizados foi testada frente a quatro linhagens celulares: tumoral de mama MCF-7, tumoral de ovário resistente a cisplatina A2780cis, tumoral de pulmão A549 e não tumoral de pulmão MRC-5. Os resultados indicam que os complexos (2) e (4) se mostraram mais tóxicos frente as linhagens testadas, com valores de IC_{50} variando entre 7,20 à 27,18 μM para (2) e 56,54 a 65,92 μM para (4).

Palavras-chaves: Tiossemicarbazona, ditiocarbazato, complexos de níquel(II), difração de raios X, superfície de Hirshfeld, avaliação citotóxica.

ABSTRACT

Dithiocarbazates and thiosemicarbazones are Schiff bases that exhibit significant structural versatility, favoring the formation of various metal complexes with diverse geometries. Their primary importance lies in their applicability in medicinal bioinorganic chemistry. This work reports the study of two complexing agents derived from thenoyltrifluoroacetone, namely a thiosemicarbazone (H_2L^1) and a dithiocarbazate (H_2L^2), along with their four novel nickel(II) complexes, $[Ni(L^1)PPh_3]$ (1), $[Ni(L^1)Py]$ (2), $[Ni(L^2)PPh_3]$ (3), and $[Ni(L^2)Py]$ (4). All compounds were characterized by melting point, UV-Vis, IR, 1H NMR, and ESI(+)-MS(/MS). The crystal and molecular structures of the complexes were elucidated by SC-XRD, revealing that in all complexes, the ligand coordinates through its thiol tautomer in a tridentate manner via the *ONS* donor system. The co-ligands triphenylphosphine or pyridine completes the square planar geometry around each nickel(II) atom. Comparing the UV-Vis spectra of the free ligands and their complexes, evidence of complexation was observed through shifts and the appearance of bands related to ligand-to-metal charge transfer. Additionally, in the IR spectra, the disappearance of the $\nu(N-H)$ and $\nu(C=S)$ stretching frequencies in the complexes was noted. ESI(+)-MS(/MS) data showed the presence of the $[M+H]^+$ molecular ions of the compounds, their isotopic distribution, and characteristic fragmentations. The 1H NMR spectra allowed the visualization of all characteristic signals of the proposed structures and confirmed that the ligands adopt their thione tautomeric form when free. To understand the interactions contributing to the formation of the crystal and molecular arrangements of the complexes, the Hirshfeld surface was investigated, revealing the intermolecular interactions present in the compounds through the d_{norm} function, along with data obtained from fingerprint plots, revealing that the most significant interactions are from non-classical hydrogen interactions, mainly between $H\cdots H$, $H\cdots C$ e $H\cdots F$. The cytotoxicity of the synthesized compounds was tested against four cell lines: breast cancer MCF-7, cisplatin-resistant ovarian cancer A2780cis, lung cancer A549, and non-tumor lung MRC-5. The results indicate that complexes (2) and (4) exhibited higher toxicity against the tested cell lines, with IC_{50} values ranging from 7,20 to 27,18 μM for complex (2) and from 56,54 to 65,92 μM for complex (4).

Keywords: Thiosemicarbazone, dithiocarbazate, nickel(II) complexes, X-ray diffraction, Hirshfeld surface, cytotoxic evaluation.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	iii
RESUMO	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xiii
1. INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Tiossemicarbazonas	3
1.2 Ditiocarbazatos	10
1.3 Níquel.....	18
2. OBJETIVOS.....	25
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	27
3.1. Reagentes e Solventes	27
3.1.1 Difração de Raios X de Monocristal.....	27
3.1.2 Análise da Superfície de Hirshfeld (HS)	29
3.1.3 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis).....	29
3.1.4 Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (IV).....	30
3.1.5 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (UHPLC-MS/MS).....	30
3.1.6 Ponto de Fusão.....	30
3.1.7 Análise Elementar CHN	30
3.1.7 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H)	30
3.1.8 Linhagens e cultivo celular	31
3.1.9 Análise da atividade citotóxica	31
3.2. Síntese das Bases de Schiff.....	32
3.2.1. Síntese do agente complexante tenoiltrifluoroacetona-4-feniltiossemicarbazona (H_2L^1)	32
3.2.2. Síntese do agente complexante tenoiltrifluoroacetona-S-benzilditiocarbazato (H_2L^2)	32
3.3. Síntese dos Complexos Metálicos	33
3.3.1 Síntese do complexo $[\text{Ni}(\text{L}^1)\text{PPh}_3]$ (1).....	33
3.3.2 Síntese do complexo $[\text{Ni}(\text{L}^1)\text{Py}]$ (2)	33
3.3.3 Síntese do complexo $[\text{Ni}(\text{L}^2)\text{PPh}_3]$ (3).....	33
3.3.4 Síntese do complexo $[\text{Ni}(\text{L}^2)\text{Py}]$ (4)	33
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
4.1. Difração de raios X de monocristal	37
4.1.1 Caracterização estrutural dos complexos (1) e (2).....	37
4.1.2 Caracterização estrutural dos complexos (3) e (4).....	42
4.2. Análise da Superfície de Hirshfeld	47
4.3. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho	48

4.4. Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta-Visível.....	54
4.5. Espectrometria de Massas- ESI(+)-MS(/MS).....	56
4.6. Ressonância Magnética Nuclear de ^1H	60
4.7. Análise Elementar.....	64
4.10. Avaliação citotóxica dos ligantes H_2L^1 e H_2L^2 e seus complexos (1-4).....	64
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	68
6. REFERÊNCIAS	71
APÊNDICE I: GRÁFICOS DE IMPRESSÕES DIGITAIS PARA OS COMPLEXOS (1-4).	76
APÊNDICE II: ESPECTROS DE MASSA -ESI(+)-MS PARA OS COMPOSTOS H_2L^1 , H_2L^2 E OS COMPLEXOS (1-4).	79
APÊNDICE III: DADOS DOS ESPECTROS DE ^1H -RMN.	82

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Estrutura geral das tiossemicarbazonas, sendo R_1 , R_2 , R_3 e $R_4 = H$, grupos alquila ou arila.	4
Figura 1.2. Tautômeros tiona (à esquerda) e tiol (à direita) das tiossemicarbazonas, sendo R_1 , R_2 , R_3 e R_4 grupos alquila, arila ou H.....	4
Figura 1.3. Esquema da síntese dos complexos de zinco(II) e bismuto(III).	5
Figura 1.4. Estruturas cristalinas obtidas para os complexos de zinco(II) e bismuto(III).....	5
Figura 1.5. Atividades anticâncer de cis -DDP, HL, (1) e (2) contra linhagens de células de leucemia K562.....	7
Figura 1.6. Esquema de síntese dos ligantes e complexos de Ni(II) derivados do fluoreno.	8
Figura 1.7. Estrutura dos complexos (4), (5) e (6) com elipsoides térmicas representadas com 30% de probabilidade.	10
Figura 1.8. Estrutura geral dos ditiocarbazatos, sendo R_1 , R_2 e $R_3 =$ grupos alquila ou arila.	11
Figura 1.9. Representação dos tautômeros tiona (à esquerda) e tiol (à direita) dos ditiocarbazatos sendo R_1 , R_2 e $R_3 =$ grupos alquila ou arila.....	11
Figura 1.10. Esquema de síntese dos ligantes e complexos derivados da S-alilditiocarbazato.	12
Figura 1.11. (a) viabilidade celular em % dos complexos (1) e (2) na linhagem celular Vero; (b) inibição do crescimento em % do complexo (1) contra linhagem celular HeLa; (c) inibição do crescimento em % do complexo (2) contra linhagem celular Hela.	13
Figura 1.12. Esquema da síntese dos complexos (1-4) derivados da 1,1,1-trifluoro-2,4-pentanodiona.....	14
Figura 1.13. Viabilidade celular dos compostos em diferentes concentrações para as linhagens celulares estudadas.	15
Figura 1.14. Resultados do docking molecular do alvo NALM-6. (A) Regiões do sítio ativo dos inibidores UDP e DI-39 e principais resíduos da proteína 4KCG. (B) Representação 2D das interações realizadas entre o complexo (2) e o sítio ativo UDP. (C) Principais resíduos mais próximos de ambos sítios ativos do receptor 4KCG e todos os compostos estudados.	17
Figura 1.15. Esquema de síntese dos complexos (1-3) a partir dos ligantes ditiocarbazatos.	19
Figura 1.16. Avaliação dos efeitos citotóxicos pelo ensaio MTT em 72 h. DMSO a 0,01% não afetou a viabilidade celular das linhagens celulares.....	20
Figura 1.17. Esquema de síntese dos complexos (1-4) a partir dos ligantes ditiocarbazatos..	21

Figura 1.18. Imagens digitais da linhagem celulares MCF-7 A549 e células tratadas com os complexos sintetizados (1-4).	22
Figura 4.1. Esquema geral de obtenção dos complexos de níquel(II) com as bases de Schiff sintetizadas.	36
Figura 4.2. Mecanismo de reação proposto para a síntese do ligante H_2L^1	37
Figura 4.3. Mecanismo de reação proposto para a síntese do ligante H_2L^2	37
Figura 4.4. Representação ORTEP do complexo (1) com elipsoides térmicos representados com um nível de 30% de probabilidade.	38
Figura 4.5. Representação ORTEP do complexo (2) com elipsoides térmicos representados com um nível de 30% de probabilidade.	38
Figura 4.6. a) Representação da cela unitária do complexo (1) no plano cristalográfico <i>ab</i> . b) Diagrama para o grupo espacial <i>P1</i> retirado da <i>International Tables for Crystallography</i>	40
Figura 4.7. Representação das ligações de hidrogênio não clássicas observadas no complexo (1).	41
Figura 4.8. a) Representação da cela unitária do complexo (1) no plano cristalográfico <i>ab</i> . b) Diagrama para o grupo espacial <i>R3c</i> retirado da <i>International Tables for Crystallography</i> , na qual em amarelo estão os eixos de rotação helicoidal e em rosa os planos de deslizamento...	41
Figura 4.9. Representação das ligações de hidrogênio não clássicas observadas no complexo (2).	42
Figura 4.10. Representação ORTEP do complexo (3) com elipsoides térmicos representados com um nível de 30% de probabilidade.	43
Figura 4.11. Representação ORTEP do complexo (4) com elipsoides térmicos representados com um nível de 30% de probabilidade.	43
Figura 4.12. a) Representação da cela unitária do complexo (3) no plano cristalográfico <i>ab</i> . b) Representação da cela unitária do complexo (4) no plano cristalográfico <i>ab</i> . c) Diagrama para o grupo espacial <i>P1</i> retirado da <i>International Tables for Crystallography</i>	45
Figura 4.13. Representação das ligações de hidrogênio não clássicas observadas no complexo (3).	46
Figura 4.14. Representação das ligações de hidrogênio não clássicas observadas no complexo (4).	46
Figura 4.15. Superfície de Hirshfeld para os complexos (1-4) mapeadas na função d_{norm}	47
Figura 4.16. Porcentagens das contribuições mais importantes presentes nos gráficos de impressão digital para os complexos (1-4).	48

Figura 4.17. Espectro de FT-IR para o ligante H_2L^1 .	49
Figura 4.18. Espectro de FT-IR para o complexo (1).	49
Figura 4.19. Espectro de FT-IR para o complexo (2).	50
Figura 4.20. Espectro de FT-IR para o ligante H_2L^2 .	52
Figura 4.21. Espectro de FT-IR para o complexo (3).	52
Figura 4.22. Espectro de FT-IR para o complexo (4).	53
Figura 4.23. Espectros eletrônicos do ligante H_2L^1 e dos complexos (1) e (2), em MeOH e DMF.	55
Figura 4.24. Espectros eletrônicos do ligante H_2L^2 e dos complexos (3) e (4), em MeOH e DMF.	55
Figura 4.25. Espectro ESI(+)-MSMS do ligante tiossemicarbazona H_2L^1 .	57
Figura 4.26. Espectro ESI(+)-MSMS do ligante ditiocarbazato H_2L^2 .	57
Figura 4.27. Espectro ESI(+)-MSMS do complexo (1).	58
Figura 4.28. Espectro ESI(+)-MSMS do complexo (2).	58
Figura 4.29. Espectro ESI(+)-MSMS do complexo (3).	59
Figura 4.30. Espectro ESI(+)-MSMS do complexo (4).	59
Figura 4.31. Espectro de RMN 1H para o ligante H_2L^1 em DMSO- d_6 .	60
Figura 4.32. Espectro de RMN 1H para o ligante H_2L^2 em DMSO- d_6 .	61
Figura 4.33. Espectro de RMN 1H para complexo (1) em DMSO- d_6 .	61
Figura 4.34. Espectro de RMN 1H para complexo (2) em DMSO- d_6 .	62
Figura 4.35. Espectro de RMN 1H para complexo (3) em DMSO- d_6 .	62
Figura 4.36. Espectro de RMN 1H para complexo (4) em DMSO- d_6 .	63
Figura 4.37. Curvas concentração-resposta dos compostos testado frente a linhagens de células após 48 h.	66
Figura AI.0.1. Gráficos de impressões digitais para o complexo (1).	76
Figura AI.0.2 Gráficos de impressões digitais para o complexo (2).	77
Figura AI.0.3 Gráficos de impressões digitais para o complexo (3).	77
Figura AI.0.4 Gráficos de impressões digitais para o complexo (4).	78
Figura AII.0.1. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo H_2L^1 .	79
Figura AII.0.2. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo H_2L^2 .	79
Figura AII.0.3. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo (1).	80
Figura AII.0.4. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo (2).	80
Figura AII.0.5. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo (3).	81

Figura AII.0.6. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo (4).	81
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1. Concentração inibitória mínima dos compostos sintetizados.	6
Tabela 1.2. Atividade citotóxica in vitro (valores de IC ₅₀ em µM) dos ligantes e complexos contra as três linhagens celulares.....	8
Tabela 1.3. Valores de IC ₅₀ em µM dos ligantes e complexos para plasmodium faliparum. .	10
Tabela 1.4. Atividade citotóxica dos ligantes e dos complexos (valores de IC ₅₀ em µM).....	15
Tabela 1.5. Atividade citotóxica (valores de IC ₅₀ em µM) dos ligantes e dos complexos obtidas a partir do estudo de docking molecular.....	16
Tabela 1.6. Atividades citotóxicas dos ligantes H ₂ L ¹ e H ₂ L ² e seus complexos (1-3) em 24 h, 48 h e 72 h. Os resultados são apresentados como a concentração de inibição que causou uma diminuição de 50% no crescimento celular (IC ₅₀) contra células.	19
Tabela 1.7. Citotoxicidade in vitro dos complexos de níquel(II) contra as células tumorais A549, MCF-7 e L929 em µM.....	22
Tabela 3.1. Dados da coleta de intensidade e do refinamento das estruturas cristalinas dos complexos (1-4).....	28
Tabela 4.1. Comprimentos de ligação e ângulos de ligação selecionados para os complexos (1) e (2).....	39
Tabela 4.2. Comprimentos de ligação e ângulos de ligação selecionados para os complexos (3) e (4).....	44
Tabela 4.3. Frequências de estiramento (em cm ⁻¹) dos modos normais de vibração selecionados para o ligante H ₂ L ¹ e seus complexos (1) e (2).	50
Tabela 4.4. Frequências de estiramento (em cm ⁻¹) dos modos normais de vibração selecionados para o ligante H ₂ L ² e seus complexos (3) e (4).	53
Tabela 4.5. Resultados da análise de espectroscopia eletrônica para os ligantes H ₂ L ¹ , H ₂ L ² e os complexos (1-4).....	55
Tabela 4.6. Valores calculados e encontrados para as porcentagens de C, H e N.....	64
Tabela 4.7. Atividade citotóxica de H ₂ L ¹ , H ₂ L ² e dos complexos (1–4). Os resultados expressam os valores de concentração que inibem a viabilidade celular das células tumorais selecionadas em 50%.	65

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Am	Ampicilina
A2780cis	Linhagem tumoral de câncer de ovário resistente a cisplatina
A549	Linhagem tumoral de câncer de pulmão
BSA	Albumina sérica bovina
<i>cis</i> -DDP	Cisplatina
Cm	Cloranfenicol
CT-DNA	DNA de timo de bezerro
DMF	N,N- dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
d _{norm}	Distância normalizada de contato, definida em razão de d _i e d _e e do raio de van der Waals
FT-IR	Infravermelho por transformada de Fourier
HCT116	Linhagem de células de câncer de cólon humano
HeLa	Linhagem de células de câncer cervical humano
IC ₅₀	Concentração Inibitória- concentração capaz de inibir 50% das células
<i>J</i>	Constante de acoplamento dos núcleos de ¹ H no RMN
K562	Linhagem celular de leucemia
Kan	Canamicina
LASIC	Laboratório de Síntese Inorgânica e Cristalografia
MCF-7	Linhagem de células de câncer de mama humano
MRC-5	Linhagem não tumoral de pulmão
MDA-MB-231	Linhagem de tumoral de mama triplo-negativo
MeOH	Metanol
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide
m/z	Razão massa carga
NALM-6	Linhagem de células de fibroblastos dérmicos humano

ORTEP	<i>Oak Ridge Thermall Ellipsoid Plot Program</i>
PC-3	Linhagem de células de câncer de próstata humano
PPh ₃ -	Trifenilfosfina
Py-	Piridina
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1
TCLM	Transferência de carga ligante-metal
TMS	Tetrametilsilano
U251	Linhagem celular de glioblastoma multiforme
UV-Vis	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível
Vero	Linhagem de células epiteliais de rim do macaco verde africano
ν	Estiramento de Ligação
ϵ	Absorvitividade molar
τ'_4	Parâmetro de Okuniewski

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Em um cenário ideal, um medicamento excepcional trataria diretamente a enfermidade de um indivíduo sem causar efeitos colaterais tóxicos ou indesejados, além de ser de fácil administração e economicamente acessível. No entanto, a realidade é que muitos dos fármacos disponíveis no mercado, especialmente aqueles utilizados no tratamento de doenças graves, frequentemente causam desconforto significativo durante sua administração e podem ter efeitos colaterais adversos. Essa realidade ressalta a importância de um esforço contínuo na comunidade científica para o desenvolvimento de novos medicamentos e alternativas terapêuticas. É essencial que a pesquisa farmacêutica busque não apenas a eficácia clínica, mas também a minimização de efeitos colaterais, a melhoria na qualidade de vida dos pacientes e a acessibilidade global dos tratamentos.¹

Uma das principais preocupações médicas em relação aos fármacos utilizados no tratamento de doenças está ligada à segurança do paciente. Isso se deve à baixa seletividade dos medicamentos para alvos específicos, o que resulta em diversos efeitos colaterais.

A descoberta de agentes antitumorais à base de platina, como a cisplatina, carboplatina e oxaliplatina, influenciou e moldou uma nova concepção no desenvolvimento de fármacos quimioterápicos.^{2,3} Sob a perspectiva da química medicinal, essas estruturas despertaram grande interesse, uma vez que a utilização de complexos metálicos como agentes terapêuticos não era comum. Devido às diferentes propriedades físico-químicas apresentadas pelo emprego de metais associados a estruturas orgânicas, os compostos de coordenação proporcionam uma ampla gama de possibilidades no desenvolvimento de medicamentos.⁴ Nesse contexto, a química bioinorgânica é o campo de estudo responsável pela investigação das funções, aplicações e mecanismos de ação de compostos inorgânicos em meio biológico. Muitos compostos metálicos estão atualmente sob investigação clínica para terapia anticâncer, além do tratamento de doenças como a malária e doenças neurodegenerativas.⁵⁻⁹

Com o desenvolvimento tecnológico, os medicamentos à base de metais de transição tornaram-se uma interessante proposta para o tratamento eficaz de diversas doenças. No século XIX, o químico alemão Hugo Schiff descobriu compostos orgânicos conhecidos como azometinas, formadas geralmente pela condensação de aminas primárias com compostos carbonílicos, como aldeídos ou cetonas, caracterizados pela presença de uma ligação duplas carbono-nitrogênio ($C=N$). Esses compostos, nomeados bases de Schiff em sua homenagem, têm sido amplamente estudados e sintetizados desde sua descoberta, devido à suas propriedades químicas e estruturais únicas. Inicialmente, a pesquisa com bases de Schiff tinha como principal

objetivo a caracterização dessas moléculas e a compreensão dos mecanismos envolvidos em suas sínteses. Com o avanço das técnicas de análise e a evolução dos métodos de cálculo envolvendo orbitais moleculares, foi possível estudos profundos e meticolosos dessas substâncias, elucidando desde propriedades eletrônicas a reatividades.

Os estudos envolvendo bases de Schiff não foi limitado apenas no campo teórico. Desde os anos 1960, as propriedades coordenativas dessas estruturas atraíram a atenção de pesquisadores para o desenvolvimento de diversos complexos metálicos. Esses compostos têm sido investigados devido a ampla gama de potencialidades em diversas áreas, como a catálise, sensores químicos e como agentes terapêuticos.^{10,11} Em especial, observou-se nas últimas décadas que uma série de complexos com bases de Schiff demonstraram atividade biológica significativa, incluindo propriedades anticarcinogênicas, antibacterianas e antifúngicas.^{12,13}

Atualmente, as bases de Schiff demonstram as mais variadas aplicações em diferentes campos da ciência e tecnologia. Na química medicinal, por exemplo sua aplicação reside no desenvolvimento de novos fármacos devido sua capacidade de ligar-se a metais formando complexos com significativa atividade biológica.

Metais de transição como o níquel têm desempenhado um papel crucial na síntese de novos fármacos devido a diversas razões inter-relacionadas. Sua relativa abundância na natureza o torna economicamente acessível, reduzindo os custos laboratoriais. Além disso, o níquel está presente em pequenas concentrações em processos biológicos, como a ativação de enzimas, o que sugere que novos compostos à base de níquel podem ser compatíveis com sistemas biológicos, aumentando seu potencial terapêutico e reduzindo a toxicidade. Adicionalmente, a relação do níquel com metais de sua família da tabela periódica, como a platina e o paládio, compartilha características eletrônicas e químicas e são conhecidos por seus efeitos medicinais, especialmente em compostos anticancerígenos, sugerindo que o níquel possa ter propriedades medicinais similares. Esses fatores tornam o níquel um metal promissor na descoberta de novos fármacos, possuindo um alto custo-benefício.⁹

1.1 Tiossemicarbazonas

As tiossemicarbazonas são compostos orgânicos da classe das bases de Schiff, conforme representadas na Figura 1.1. Estes compostos possuem propriedades químicas singulares, tornando-os de grande interesse nas mais diversas áreas da ciência, desde sua utilidade como catalisadores e sensores químicos até em sua utilização na química medicinal.¹⁴⁻¹⁶ Uma das principais aplicações das tiossemicarbazonas é no campo da química medicinal, em virtude de

sua versatilidade estrutural causada pelos diferentes heteroátomos que podem compor sua estrutura, muitos compostos desta classe têm demonstrado atividade antitumoral significativa, sendo capazes de inibir o crescimento de células cancerígenas.¹⁷ Pesquisas tem demonstrado que as tiossemicarbazonas podem se ligar a íons metálicos essenciais, como o cobre e o ferro, que são necessários para a proliferação celular, interrompendo assim o metabolismo das células tumorais.¹⁸ Além disso, algumas tiossemicarbazonas exibem propriedades antibacterianas e antivirais, ampliando seu potencial terapêutico.¹⁹

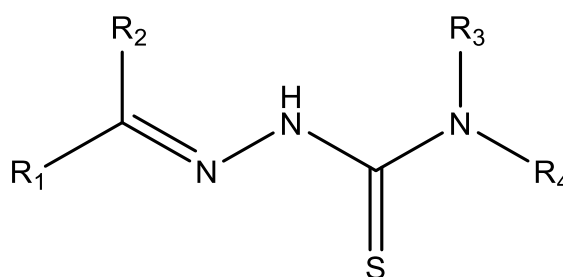


Figura 1.1. Estrutura geral das tiossemicarbazonas, sendo R_1 , R_2 , R_3 e R_4 = H, grupos alquila ou arila.

A versatilidade química das tiossemicarbazonas permite a modificação de suas estruturas para criar materiais com características específicas e abrindo novas possibilidades para inovações tecnológicas. Como observado na Figura 1.2, a presença de átomos como nitrogênio e enxofre na estrutura confere as tiossemicarbazonas uma deslocalização eletrônica ao longo de sua cadeia, além da possibilidade de se coordenarem de forma monodentada, bidentada ou tridentada dependendo de seus substituintes R. Estes ligantes apresentam-se em duas formas tautoméricas, a forma tiona e a forma tiol, conforme figura abaixo.

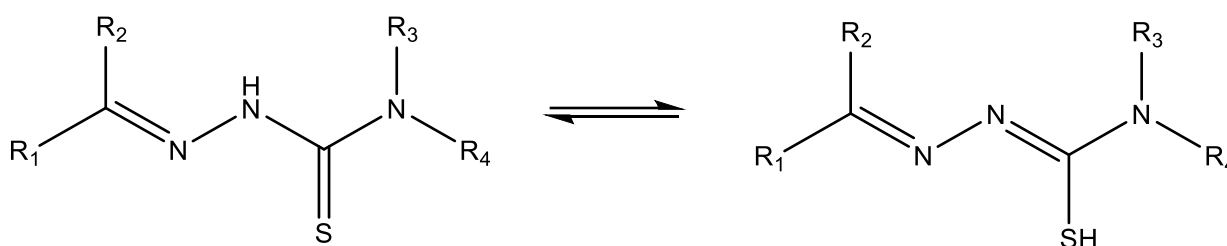


Figura 1.2. Tautômeros tiona (à esquerda) e tiol (à direita) das tiossemicarbazonas, sendo R_1 , R_2 , R_3 e R_4 grupos alquila, arila ou H.

Em 2012, Li e colaboradores²⁰ apresentaram a síntese e caracterização de compostos de zinco(II) e bismuto(III) com tiossemicarbazonas derivadas da 2-acetilpiridina. O ligante sintetizado coordena-se ao centro metálico de forma tridentada pelos átomos doadores NNS. No complexo de zinco(II), há a presença de duas moléculas do ligante coordenadas ao centro metálico, enquanto que no complexo de bismuto(III), apenas uma molécula do ligante está coordenada, conforme representado na Figura 1.3.²⁰

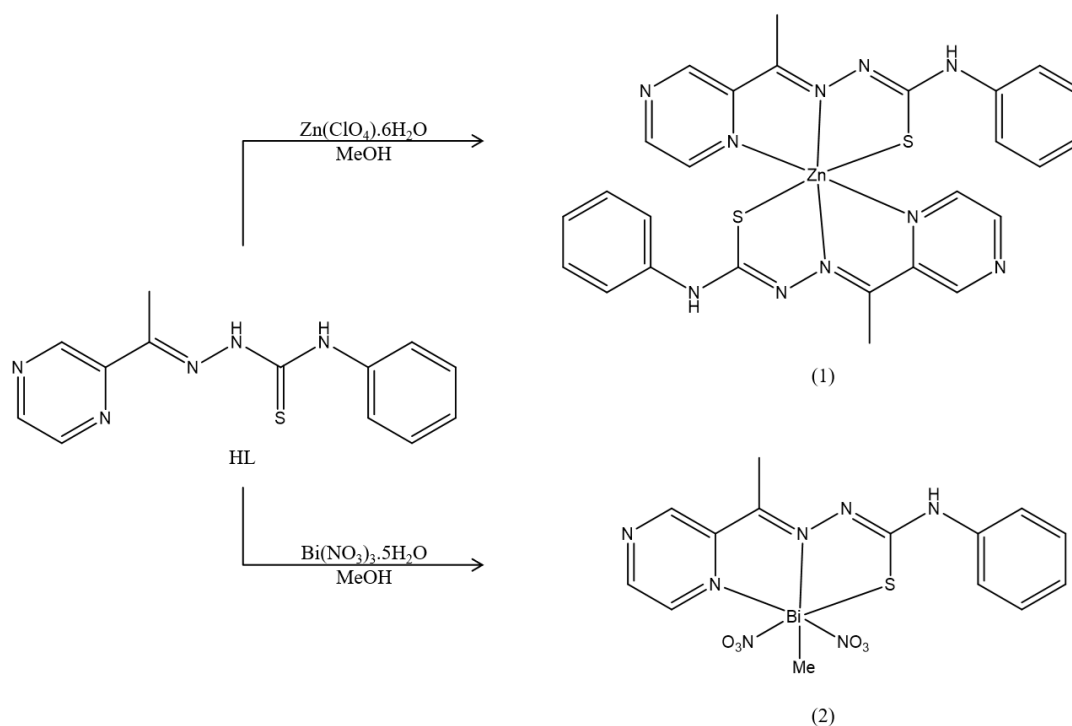


Figura 1.3. Esquema da síntese dos complexos de zinco(II) e bismuto(III). Adaptado de Li e colaboradores.²⁰

Diversas técnicas espectroscópicas foram utilizadas para a caracterização dos compostos, incluindo análise elementar (CHN), espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectrometria de massas (ESI(+)-MS(/MS)), espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e difração de raios X de monocristal (DRX). O principal objetivo dos autores foi o estudo citotóxico *in vitro* contra bactérias e a linhagem celular de leucemia K562. Na Figura 1.4, estão representadas as estruturas cristalinas dos complexos obtidas pela difração de raios X de monocristal.²⁰

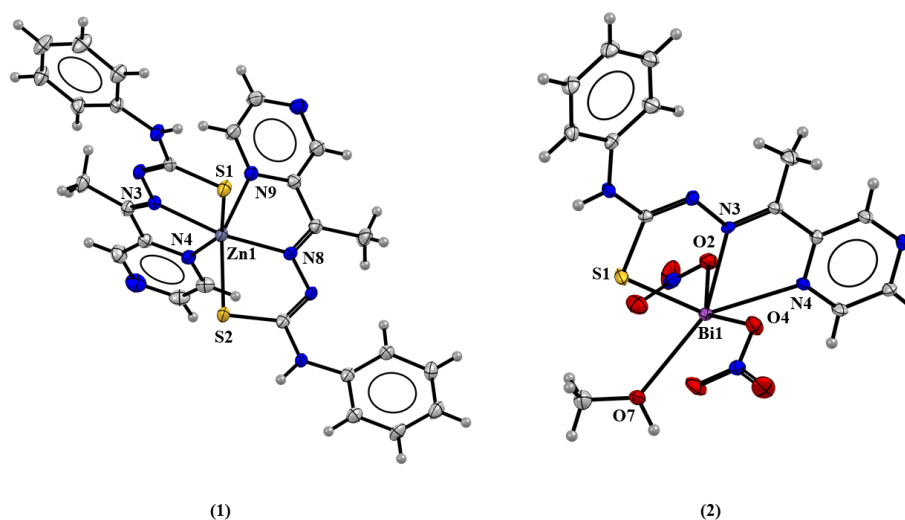


Figura 1.4. Estruturas cristalinas obtidas para os complexos de zinco(II) e bismuto(III). Adaptado de Li e colaboradores.²⁰

Observa-se que o complexo de zinco(II) apresenta uma geometria octaédrica levemente distorcida, com o ligante coordenado de forma tridentada e monoaniônica pelos átomos de nitrogênio da pirazina, nitrogênio azometínico e enxofre. Por outro lado, o complexo de bismuto(III) adota uma geometria piramidal distorcida, com o ligante coordenado de forma tridentada e monoaniônica pelos átomos NNS, formando dois anéis quelatos de cinco membros, quase planares. Em ambos os complexos, os autores destacam que o comprimento da ligação C-S está em uma faixa que indica caráter de ligação simples, sugerindo que os ligantes adotaram a forma tautomérica tiol. A esfera de coordenação do complexo de bismuto(III) é completada por dois grupos NO_3^- e um metanol proveniente do solvente utilizado na reação.²⁰

Li e colaboradores²⁰ testaram a atividade antimicrobiana dos compostos sintetizados, bem como dos sais metálicos de partida, contra quatro bactérias Gram-positivas e quatro bactérias Gram-negativas.²⁰ Na Tabela 1.1, estão apresentados os resultados obtidos nessa análise. Observou-se que tanto o ligante livre quanto o complexo de bismuto(III) apresentaram atividade considerável contra os microrganismos testados.²⁰

Tabela 1.1. Concentração inibitória mínima dos compostos sintetizados.²⁰

Microorganismo	MIC ($\mu\text{g/mL}$)							
	HL	(1)	(2)	$\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Amp	Cm	Kan
<i>B. subtilis</i>	15,62	7,81	31,25	125	1000	0,24	15,62	15,62
<i>S. aureus</i>	31,25	500	31,25	— ^a	1000	0,48	62,5	7,81
<i>B. cereus</i>	125	—	15,62	—	500	—	31,25	62,5
<i>S. lutea</i>	7,81	500	31,25	—	500	0,48	15,62	125
<i>P. aeruginosa</i>	3,9	62,5	15,62	—	250	1,95	31,25	3,9
<i>S. typhimurium</i>	15,62	—	15,62	—	500	125	31,25	31,25
<i>E. coli</i>	—	—	—	—	500	250	31,25	31,25
<i>A. tumefaciens</i>	62,5	—	62,5	500	500	0,48	15,62	3,9

^a Sem inibição ou MIC > 1000 $\mu\text{g/mL}$. MIC: Concentração Inibitória Mínima. Amp: ampicilina. Cm: Cloranfenicol. Kan: Canamicina.

Além disso, os sais de partida de bismuto e zinco mostraram-se inativos, enquanto o complexo de zinco(II) apresentou alta atividade contra *Bacillus subtilis*, com concentração inibitória mínima (MIC) de 7,81 $\mu\text{g/mL}$. Os autores destacam a notável atividade antibacteriana do ligante contra as bactérias Gram-positivas *Sarcina lutea*, com MIC de 7,81 $\mu\text{g/mL}$, e Gram-negativas *Pseudomonas aeruginosa*, com MIC de 3,9 $\mu\text{g/mL}$. O complexo de bismuto(III) também apresentou atividade superior aos antibióticos de controle positivo, ampicilina (Am),

cloranfenicol (Cm) e sulfato de canamicina (Kan) contra as bactérias Gram-positivas *Bacillus cereus* e Gram-negativas *Salmonella typhimurium*.

Os autores concluíram que os fatores estruturais que regem a atividade antimicrobiana são fortemente dependentes do íon metálico selecionado.

Quanto à citotoxicidade, Li e colaboradores²⁰ testaram a capacidade dos compostos de inibir o crescimento de células tumorais da linhagem celular de leucemia humana K562.²⁰ Os resultados, expressos em valores de IC_{50} e representados na Figura 1.5, mostraram que o ligante tiossemicarbazona derivado da 2-acetilpiridina e seus complexos metálicos exibiram atividade anticâncer significativa contra as células de leucemia K562. O complexo de zinco(II) apresentou um menor valor de metade da concentração inibitória máxima (IC_{50}) de 1,0 μM , sugerindo uma atividade de inibição do crescimento celular ligeiramente superior à cisplatina. Além disso, a atividade citotóxica *in vitro* foi aumentada em comparação ao ligante livre, com IC_{50} de 12,3 μM . Por outro lado, o complexo de bismuto(III) apresentou valor de IC_{50} de 46,2 μM , revelando uma diminuição na atividade citotóxica, indicando que a atividade anticâncer das tiossemicarbazonas pode ser tanto potencializada quanto suprimida pela coordenação do ligante ao cátion metálico.

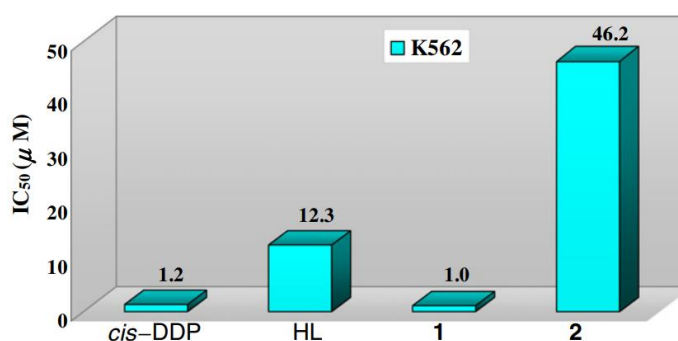


Figura 1.5. Atividades anticâncer de cis-DDP, HL, (1) e (2) contra linhagens de células de leucemia K562.²⁰

No ano de 2020, Savir e colaboradores²¹ apresentaram um estudo sobre a atividade citotóxica contra as linhagens celulares de carcinoma colorretal de origem humana HCT116, adenocarcinoma da próstata PC-3, adenocarcinoma da mama MCF7, bem como a atividade antimalárica de seis estruturas, sendo três ligantes tiossemicarbazonas e três complexos de níquel(II) com os respectivos ligantes, conforme representado na Figura 1.6.²¹

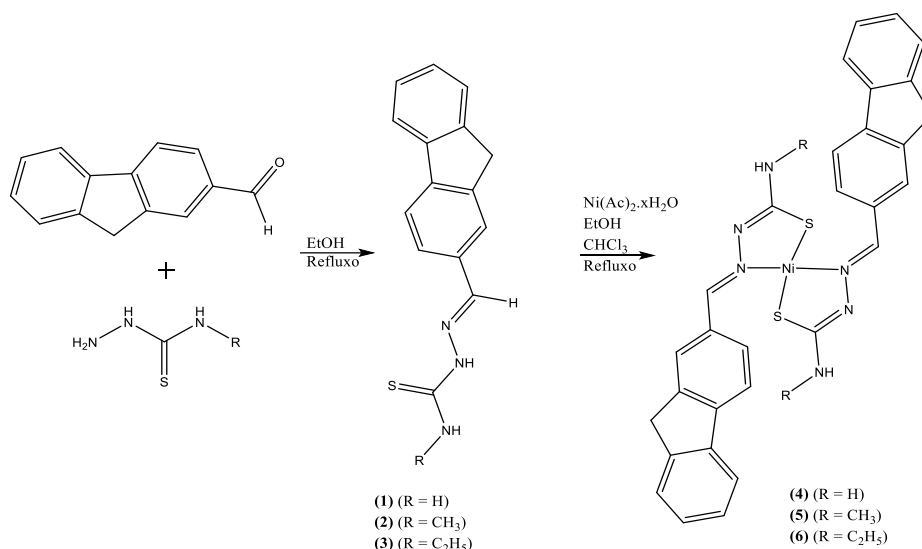


Figura 1.6. Esquema de síntese dos ligantes e complexos de Ni(II) derivados do fluoreno. Adaptado de Savir e colaboradores.²¹

Os ligantes tiossemicarbazonas são derivados do fluoreno, diferenciando-se entre si pelo grupo substituinte terminal que aumenta do primeiro ao terceiro composto. O objetivo da investigação conduzida por Savir e colaboradores²¹ foi avaliar o efeito do aumento deste substituinte na atividade biológica dos compostos. A caracterização dos compostos foi realizada por IV, RMN de ¹H e ¹³C, e por DRX de monocristal. Os resultados demonstraram que os ligantes tiossemicarbazonas coordenam-se de forma bidentada e monodesprotonada ao centro metálico pelos átomos de nitrogênio e enxofre.²¹

A atividade citotóxica foi avaliada contra três linhagens celulares: HCT116, PC-3 e MCF7, por meio do ensaio de MTT, que mede a redução do sal de tetrazólio (MTT) a formazan por desidrogenases mitocondriais de células metabolicamente ativas para determinar a capacidade dos compostos sintetizados em inibir o crescimento das células cancerígenas, tendo a cisplatina como controle positivo. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 1.2.

Tabela 1.2. Atividade citotóxica *in vitro* (valores de IC₅₀ em µM) dos ligantes e complexos contra as três linhagens celulares.²¹

Composto	PC-3	HCT116	MCF7
(1)	>100	30,46±0,65	48,45±3,20
(2)	>100	7,23±1,09	41,14±3,32
(3)	>100	0,69±0,13	40,34±3,38
(4)	30,71±0,97	3,36±0,21	15,78±0,74
(5)	>100	>100	>100
(6)	>100	>100	>100
Cisplatina ^a	19,45±0,221	5,92±0,79	4,38±0,50

^aControle positivo, cisplatina foi utilizada como padrão de referência. Os valores foram expressos como média ± desvio padrão (n = 3).

Em relação à linhagem PC-3, todos os ligantes mostraram-se inativos. No entanto, contra as linhagens HCT116 e MCF7 o ligante (1) exibiu um efeito inibitório crescente contra as células de HCT116 ($IC_{50} = 30,46 \mu M$) e citotoxicidade moderada contra as células de MCF7 ($IC_{50} = 48,45 \mu M$). O ligante (2) demonstrou um efeito inibitório de crescimento contra HCT116 ($IC_{50} = 7,23 \mu M$) e citotoxicidade moderada contra MCF7 ($IC_{50} = 41,14 \mu M$). Por sua vez, o ligante (3) em comparação com os ligantes (1), (2) e a cisplatina, apresentou o efeito inibitório mais significativo contra HCT116, com um IC_{50} de $0,63 \mu M$. Esses achados levaram os autores a concluir que a atividade citotóxica dos ligantes aumenta com a hidrofobicidade do grupo substituinte no final das tiossemicarbazonas, evidenciando que o ligante com substituinte etil (3) é o mais citotóxico comparado aos outros ligantes.²¹

De maneira interessante, a coordenação do ligante (1) com o átomo de níquel(II) amplificou significativamente a citotoxicidade contra todas as três linhagens celulares. O complexo (4) apresentou um aumento no efeito inibitório de crescimento em mais de 3 vezes contra PC-3, 9 vezes contra HCT116 e 3 vezes contra MCF7. Contra HCT116, o aumento foi tal que o IC_{50} do complexo (4) ficou inferior ao da cisplatina para essa linhagem. No entanto, os complexos 5 e 6 não apresentaram citotoxicidade contra as linhagens testadas. Uma hipótese levantada pelos autores é que o aumento do peso molecular desses compostos inviabiliza a penetração na membrana celular das células cancerígenas, tornando-os inativos.²¹

Em conclusão, os autores sugerem que fatores como a hidrofobicidade, causada pela substituição no final das tiossemicarbazonas, e a alteração no peso molecular dos compostos precisam ser considerados durante o projeto e a síntese no desenvolvimento de novos fármacos.

Além da investigação da atividade citotóxica, os autores também examinaram a atividade antimalárica dos compostos sintetizados. A Figura 1.7 apresenta a estrutura dos complexos obtidos por DRX de monocristal, enquanto a Tabela 1.3 detalha os dados referentes à inibição do crescimento do parasita *Plasmodium falciparum*.²¹

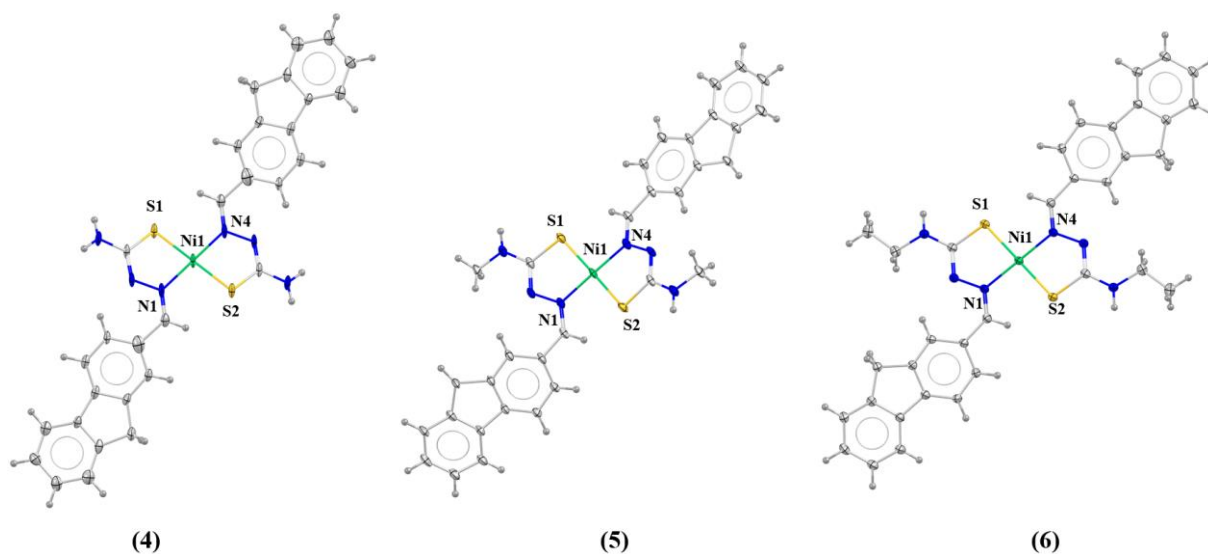


Figura 1.7. Estrutura dos complexos (4), (5) e (6) com elipsoides térmicas representadas com 30% de probabilidade.²¹

Tabela 1.3. Valores de IC_{50} em μM dos ligantes e complexos para *plasmodium faliparum*.²¹

Composto	IC_{50} (μM) ^a
(1)	>25 ^b
(2)	>25 ^b
(3)	>25 ^b
(4)	>25 ^b
(5)	23,79 $\pm$ 1,09
(6)	2,29 $\pm$ 2,19
Cloroquina ^c	3,17 $\pm$ 0,14

^aMédia ($\pm DP$) de dois experimentos diferentes que foram realizados em duplicatas cada. ^b $R^2 < 0,8$. ^cControle positivo.

Entre os compostos avaliados, apenas os complexos (5) e (6) demonstraram atividade inibitória significativa contra o parasita, com valores de IC_{50} de 23,79 μM e 2,29 μM , respectivamente. Os autores atribuem a superior atividade inibitória do complexo (6) à sua elevada lipofilicidade, sugerindo que compostos com maior hidrofobicidade possuem melhor atividade antimalárica.²¹

1.2 Ditiocarbazatos

Os ditiocarbazatos representam outra classe importante de compostos derivados das bases de Schiff que vêm ganhando atenção na química de coordenação e no desenvolvimento de agentes bioativos. Embora relativamente menos explorados do que outras classes de ligantes,

esses compostos apresentam características estruturais únicas que os tornam particularmente interessantes para o desenho de novos complexos metálicos.

A versatilidade estrutural dos ditiocarbazatos, ilustrada na Figura 1.8, permite diversas possibilidades de modificação molecular, o que possibilita o ajuste fino de suas propriedades físico-químicas e farmacológicas. Essa flexibilidade estrutural tem impulsionado pesquisas recentes visando compreender como variações na estrutura molecular podem influenciar sua atividade biológica e capacidade de coordenação metálica.

A variação dos grupos R em sua estrutura permite a obtenção de agentes quelantes que se coordenam de diversas maneiras, resultando em complexos com uma ampla gama de geometrias. Diversos complexos com diferentes metais foram descritos na literatura, demonstrando que os ligantes livres possuem atividade farmacológica considerável, a qual é potencializada pela complexação frente a várias linhagens de células cancerígenas e a diversos microrganismos patogênicos, incluindo bactérias e fungos.²²⁻²⁵

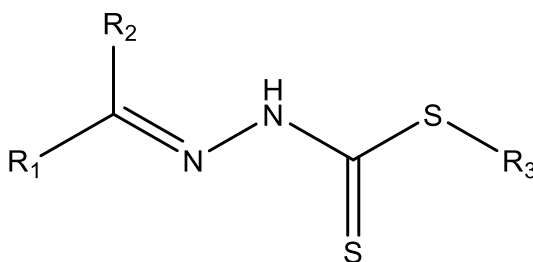


Figura 1.8. Estrutura geral dos ditiocarbazatos, sendo R₁, R₂ e R₃ = grupos alquila ou arila.

Assim como as tiossemicarbazonas, os ditiocarbazatos apresentam-se em duas formas em equilíbrio tautomérico, a forma tiol e a forma tiona, conforme representado na Figura 1.9. Os ditiocarbazatos podem se coordenar de diferentes maneiras a íons de metais de transição, dependendo das condições reacionais, e podendo formar complexos metálicos monodentados, bidentados, tridentados ou polidentados, de acordo com os substituintes R. Além disso, esses compostos orgânicos podem atuar como ligantes neutros ou aniônicos.

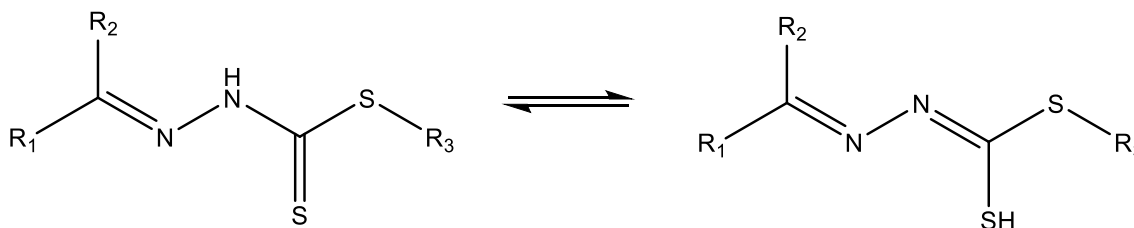


Figura 1.9. Representação dos tautômeros tiona (à esquerda) e tiol (à direita) dos ditiocarbazatos sendo R₁, R₂ e R₃ = grupos alquila ou arila.

Estudos biológicos têm demonstrado que o DNA é o principal alvo intracelular de fármacos anticâncer e antivirais, o que leva a comunidade científica a buscar novos

conhecimentos sobre as interações entre compostos contendo ditiocarbazatos e o DNA. Em 2014, Nanjundan e colaboradores²⁶ apresentaram a síntese e caracterização de complexos metálicos de níquel(II) derivados do S-alilditiocarbazato, cujas estruturas estão representadas na Figura 1.10. O objetivo descrito pelos autores foi explorar seu potencial farmacológico, estudando suas interações com DNA de timo de bezerro (CT-DNA) e albumina sérica bovina (BSA) em condições fisiológicas, a fim de compreender como moléculas pequenas interagem com o DNA, aspecto crucial para elucidar as funções dos ácidos nucleicos em sistemas biológicos.²⁶

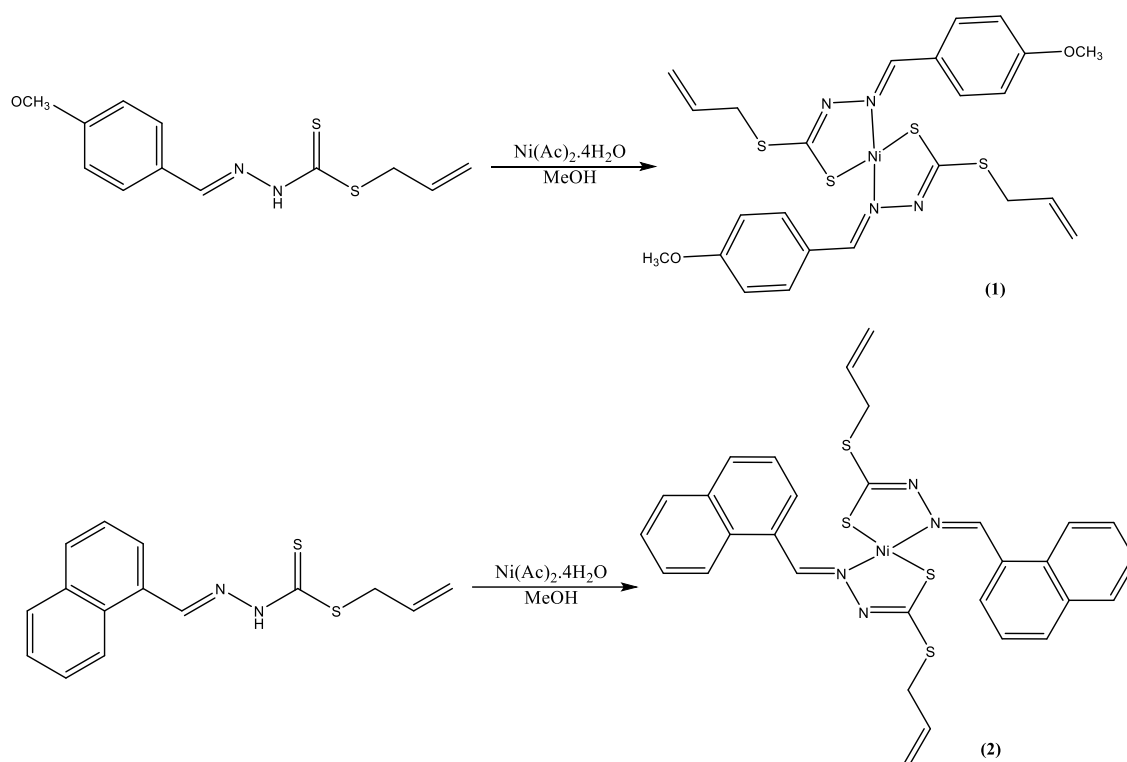


Figura 1.10. Esquema de síntese dos ligantes e complexos derivados da S-alilditiocarbazato. Adaptado de Nanjundan e colaboradores.²⁶

As atividades citotóxicas dos complexos foram testadas *in vitro* por ensaios de MTT, utilizado para avaliar a viabilidade celular, contra linhagem cancerígenas de carcinoma cervical humano HeLa e linhagem celular normal Vero. Os autores destacaram que interpretar a ligação que ocorre com o DNA é um passo crucial para entender a atividade química das nucleases dos complexos. Assim, antes de avaliar os potenciais de atividade antitumoral dos complexos sintetizados, procuraram examinar o tipo de interação que ocorre entre o DNA e esses complexos.²⁶

O estudo investigou o modo de ligação e a afinidade dos complexos de níquel(II) com CT-DNA utilizando métodos físico-químicos à temperatura ambiente, empregando medidas de luminescência. Como resultado, os complexos exibiram hipocromismo com o aumento da

concentração de DNA, indicando um modo de ligação intercalativo envolvendo interações de empilhamento com os pares de bases do DNA. Estudos competitivos de ligação ao DNA, usando azul de metileno, corroboraram adicionalmente o modo de ligação intercalativo, uma vez que os complexos deslocaram o azul de metileno dos sítios de ligação ao DNA.²⁶

No estudo de interação com proteínas foi realizado utilizando albumina sérica bovina (BSA) para monitorar o quenching da fluorescência da triptofano. A adição dos complexos ao BSA resultou em uma diminuição significativa da intensidade de fluorescência, acompanhada por um leve deslocamento para o vermelho, sugerindo um ambiente hidrofóbico para o resíduo de triptofano. Os resultados encontrados pelos autores indicaram a existência de dois sítios de ligação na BSA para os complexos, sendo que o complexo 1 apresentou interação mais forte que o complexo 2.²⁶

Para o estudo da atividade citotóxica dos complexos, os autores testaram as linhagens celulares Vero e HeLa (câncer cervical humano), utilizando o ensaio colorimétrico MTT, no qual a atividade da desidrogenase mitocondrial foi medida como uma indicação da viabilidade celular, tendo a cisplatina como controle positivo.²⁶

Os resultados foram analisados por curvas de viabilidade celular expressas em valores de IC_{50} , representados na Figura 1.11. Os valores de IC_{50} para a linhagem celular Vero dos complexos (1) e (2) foram de 58,82 e 65,51 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, enquanto para a linhagem celular HeLa foram de 20,28 e 25,13 μM .²⁶

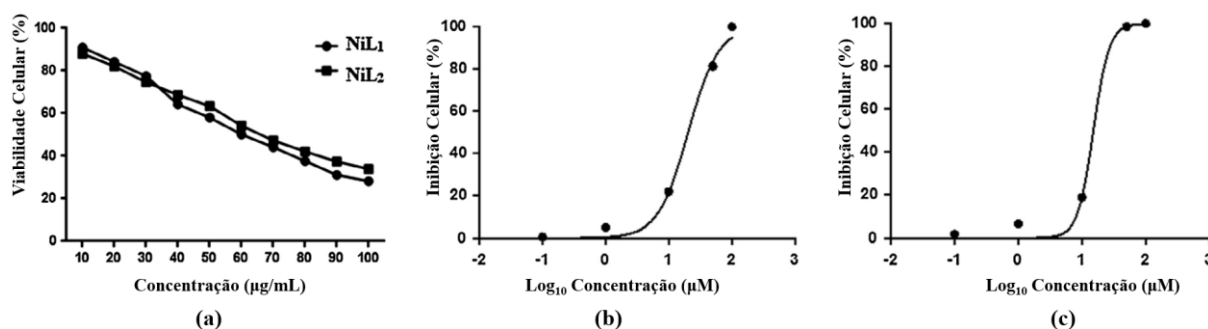


Figura 1.11. (a) viabilidade celular em % dos complexos (1) e (2) na linhagem celular Vero; (b) inibição do crescimento em % do complexo (1) contra linhagem celular HeLa; (c) inibição do crescimento em % do complexo (2) contra linhagem celular HeLa.²⁶

Os autores observaram que os complexos de níquel(II) exibem atividade mais significativa contra a linhagem celular HeLa, com valores de IC_{50} comparáveis aos da cisplatina. Sendo o complexo (1) aquele que apresentou maior citotoxicidade neste estudo.²⁶

Em 2023, um trabalho do Laboratório de Síntese Inorgânica e Cristalografia (LASIC), por Cavalcante e colaboradores²⁷ publicaram um estudo a respeito da síntese e caracterização

de complexos metálicos de níquel(II) derivados da 1,1,1-trifluoro-2,4-pentanodiona. O objetivo descrito pelos autores foi investigar o potencial citotóxico dos compostos sintetizados contra linhagens celulares de câncer humano, avaliando o impacto de pequenas variações estruturais na atividade biológica. Além disso, os complexos sintetizados foram submetidos a estudos de docking molecular.²⁷

Na Figura 1.12, são representados os ligantes e complexos sintetizados pelos autores. Na discussão sobre os resultados obtidos por DRX de monocristal os autores enfatizam que os ditiocarbazatos derivados de β -dicetonas podem existir predominantemente em sua forma cíclica ou acíclica no estado sólido. E foi revelado, por DRX de monocristal que a estrutura do ligante H_2L^1 adota a forma cíclica.²⁷

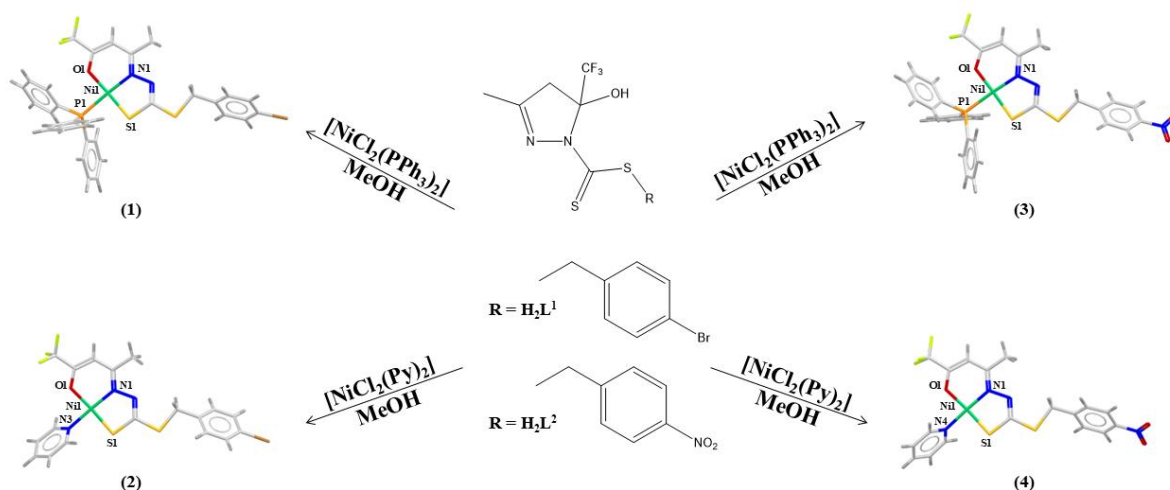


Figura 1.12. Esquema da síntese dos complexos (1-4) derivados da 1,1,1-trifluoro-2,4-pentanodiona. Adaptado de Cavalcante e colaboradores.²⁷

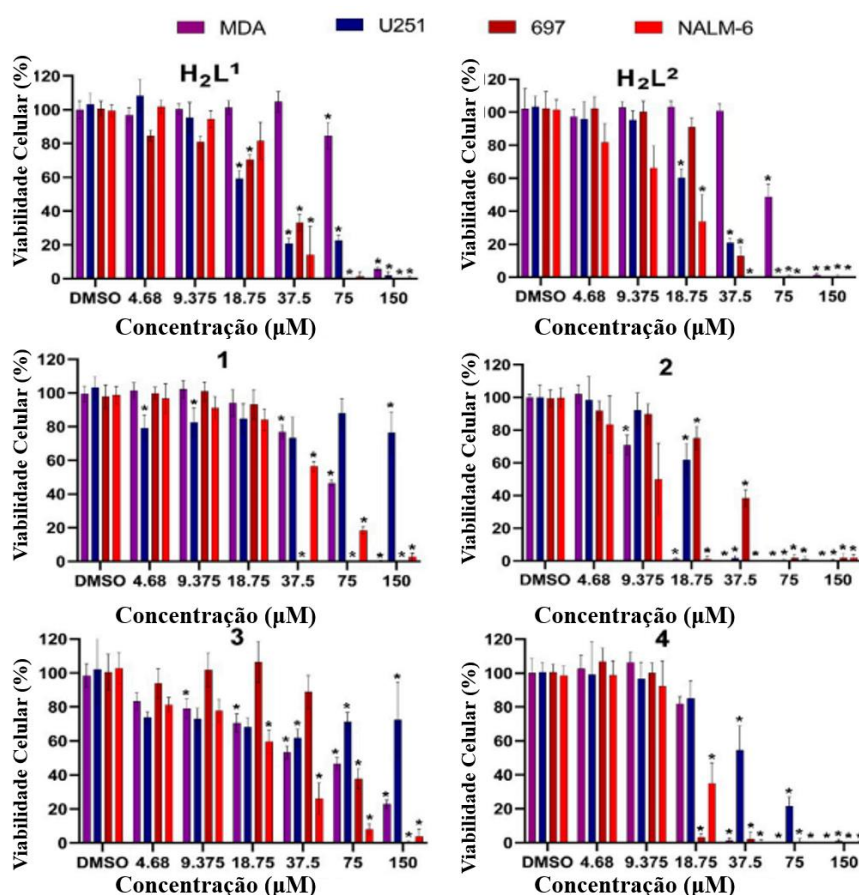
A análise estrutural dos complexos de níquel(II) revelou que todos possuem geometria quadrada e que os ligantes se coordenaram ao centro metálico pelos átomos de oxigênio, nitrogênio e enxofre (ONS). A esfera de coordenação dos metais foi completada com um grupo trifenilfosfina ou piridina.²⁷

A atividade citotóxica dos compostos sintetizados foi avaliada *in vitro* contra quatro linhagens de câncer humano: NALM-6, 697, U251 e MDA-MB-231. As duas primeiras referem-se a células de leucemia, a terceira a células de glioma e a última a células de câncer de mama. Na Tabela 1.4, encontram-se os resultados da atividade citotóxica dos ligantes e dos complexos sintetizados.²⁷

Tabela 1.4. Atividade citotóxica dos ligantes e dos complexos (valores de IC₅₀ em μM).²⁷

Linhagem Celular	H ₂ L ¹	H ₂ L ²	(1)	(2)	(3)	(4)
NALM-6	25,5 ± 0,0016	12,5 ± 0,028	40,3 ± 0,029	8,5 ± 0,022	20,6 ± 0,030	17,2 ± 0,030
697	27,4 ± 0,0014	27,1 ± 0,012	23,6 ± 0,098	30,3 ± 0,014	65,6 ± 0,020	13,4 ± 0,023
U251	29,7 ± 0,024	29,7 ± 0,019	> 150	23,3 ± 0,016	> 150	59,9 ± 0,029
MDA-MB-231	83,3 ± 0,096	74,8 ± 0,036	69,6 ± 0,066	10,5 ± 0,020	37,6 ± 0,140	21,9 ± 0,031

Destacam-se que todos os compostos apresentaram atividade biológica significativa em relativas baixas concentrações, variando entre 8,5 a 69,9 μM , indicando um alto potencial farmacológico. No entanto, a resposta variou de acordo com o tipo de célula. Além disso, foi avaliada a viabilidade das linhagens celulares em diferentes concentrações, conforme representado na Figura 1.13.²⁷

**Figura 1.13.** Viabilidade celular dos compostos em diferentes concentrações para as linhagens celulares estudadas.²⁷

Nos ligantes, observou-se que a molécula com átomo de p-Br no anel aromático apresentou maior toxicidade para as células leucêmicas em comparação com a molécula contendo o grupo p-NO₂, porém, essa diferença não foi notada nas células tumorais. Em relação

aos complexos, foi possível verificar a relevância das características estruturais na atividade biológica desses compostos. Com exceção das células de leucemia 697, o complexo (2) foi mais tóxico que o complexo (1). Por outro lado, o complexo (4) foi mais tóxico que o (2), exceto para as células de leucemia NALM-6.²⁷

Os autores observaram que os complexos (1) e (3) tiveram suas atividades suprimidas em células de glioma humano U251, o que sugere que a adição de anéis aromáticos a estes compostos pode levar à redução da atividade biológica, corroborando com a observação de Li e colaboradores²⁰. Eles atribuíram esse fato a duas hipóteses principais: a primeira é que a porção da molécula, onde ocorre a substituição do grupo piridina por trifenilfosfina, é crucial para a interação com o alvo; e a segunda é que o aumento do grupo hidrofóbico reduz sua biodisponibilidade.²⁷

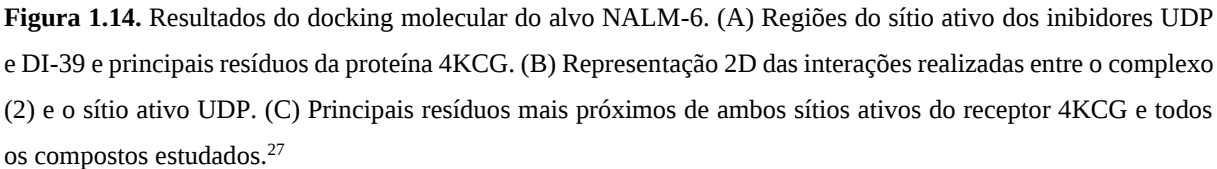
Para compreender melhor como cada composto interage com algumas proteínas, os autores realizaram estudos de docking molecular com as estruturas obtidas a partir dos dados cristalográficos. A Tabela 1.5 apresenta os valores de IC₅₀ encontrados nos estudos de docking. Comparando esses valores com os apresentados na Tabela 1.4, observou-se que o composto (4) apresentou melhor concordância nos valores de inibição com os valores experimentais.²⁷

Tabela 1.5. Atividade citotóxica (valores de IC₅₀ em μ M) dos ligantes e dos complexos obtidas a partir do estudo de docking molecular.²⁷

Linhagem Celular	Código da Proteína	H ₂ L ¹	H ₂ L ²	(1)	(2)	(3)	(4)
NALM-6	4KCG	13,03	27,78	10,66	30,74	15,93	17,95
697	7DW5	15,72	15,72	16,56	15,33	10,09	17,10
U251	6OQO	18,13	18,13	14,23	27,46	7,44	21,76
MDA-MB-231	6VJ3	20,36	22,16	25,44	34,03	29,59	32,46

Dado que a proteína-receptora de cada célula estudada é diferente, podemos exemplificar os resultados do estudo de docking molecular para a proteína NALM-6, de modo a facilitar a visualização e compreensão das interações com os compostos.²⁷

Na Figura 1.14, são mostrados os sítios ativos desta proteína, os quais são divididos em dois subsítios. Para este alvo, os autores realizaram dois estudos de docking, sendo o primeiro na região do sítio ativo de ligação localizada na mesma região do inibidor DI-39 (representado em vermelho), e o segundo considerando a região UDP (em azul) para selecionar o sítio ativo de ligação.²⁷



Como observado nas Tabelas 1.4 e 1.5, o complexo (2) e o ligante H_2L^2 são os compostos que apresentam os melhores valores de inibição tanto no estudo de docking quanto nos valores de IC_{50} . Os autores, ao analisarem a Figura 1.13C, destacam que as porções com as quais esses compostos interagem e as regiões dessas interações resultam nos complexos inibidores mais estáveis no sítio ativo UDP. As interações com o resíduo Gln97 são principalmente do tipo ligação de hidrogênio forte, e no caso da molécula UDP, essa interação ocorre a uma distância de 2,96 Å. Na Figura 1.13B, é possível ver que o complexo (2) estabelece essa interação a uma distância de 2,62 Å.²⁷

17

1.3 Níquel

Os complexos de níquel(II) têm exibido um significativo potencial na medicina, devido à sua ampla aplicação biológica. Estudos demonstram que complexos de níquel(II) atuam como agentes terapêuticos contra diversas enfermidades, incluindo infecções microbianas, câncer e leucemia. Esses complexos podem desempenhar atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e até mesmo citotóxicas.^{28,29} Recentemente, complexos de níquel(II) foram investigados por suas interações com patógenos do SARS-CoV-2 e HIV, sugerindo seu potencial como agentes anti-COVID-19 e anti-HIV.³⁰ Além disso, esses complexos apresentam atividade citotóxica em células tumorais e leucêmicas, levando a comunidade científica a explorar os mecanismos envolvidos na captação celular, geração de espécies reativas de oxigênio e indução de morte celular por necroptose.³¹ De forma geral, os complexos de níquel(II) oferecem uma abordagem multifacetada para o tratamento de doenças, proporcionando alternativas promissoras para o combate de uma ampla gama de enfermidades.

Para exemplificar o potencial citotóxico de complexos de níquel(II), podemos citar o trabalho realizado no LASIC por Gatto e colaboradores³² em 2024, que estudou os efeitos de toxicidade de ligantes e complexos de níquel(II) derivados de ditiocarbazatos frente à linhagem de células de câncer de mama humano MCF-7 e à linhagem de células epiteliais de mama não malignas MCF-10A.³²

Na Figura 1.15, está representada a estrutura dos complexos sintetizados. Os complexos de níquel(II) foram obtidos por reação de complexação entre os ligantes derivados da 2-hidroxiacetofenona com S-alilditiocarbazato e S-benzilditiocarbazato. Os ligantes H_2L^1 e H_2L^2 coordenam-se aos centros metálicos de forma tridentada e dianiônica, completando a esfera de coordenação com trifenilfosfina para (1) e (2) e piridina para (3).³²

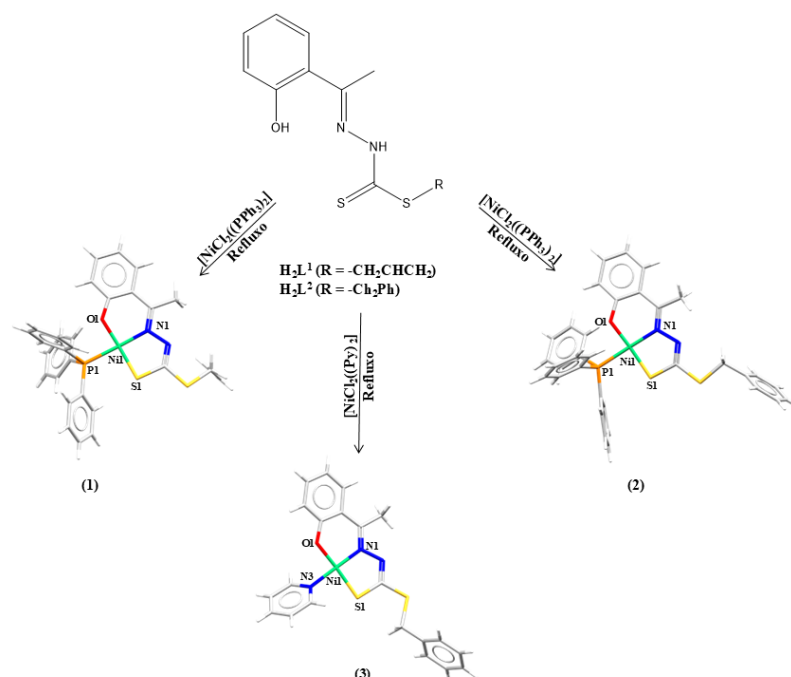


Figura 1.15. Esquema de síntese dos complexos (1-3) a partir dos ligantes ditiocarbazatos. Adaptado de Gatto e colaboradores.³²

As citotoxicidades *in vitro* dos ligantes H_2L^1 e H_2L^2 e dos complexos (1-3) foram avaliadas contra células de câncer de mama humano MCF-7 e a linhagem de células epiteliais de mama não malignas MCF-10A, com o objetivo de investigar a seletividade dos compostos sintetizados para alvos tumorais. Na Tabela 1.6 estão reportados os resultados obtidos deste estudo.

Tabela 1.6. Atividades citotóxicas dos ligantes H_2L^1 e H_2L^2 e seus complexos (1-3) em 24 h, 48 h e 72 h. Os resultados são apresentados como a concentração de inibição que causou uma diminuição de 50% no crescimento celular (IC_{50}) contra células.³²

IC_{50} (Concentração Inibitória 50%) em 24 h					
Linha celular	H_2L^1	H_2L^2	(1)	(2)	(3)
MCF-10A	65,44 ± 0,034	86,10 ± 0,082	25,47 ± 0,031	30,24 ± 0,014	30,13 ± 0,018
MCF-7	88,85 ± 0,097	58,59 ± 0,018	12,82 ± 0,029	13,76 ± 0,025	14,37 ± 0,032
SI*	0,73	1,47	2,03	2,19	2,10
IC_{50} (Concentração Inibitória 50%) em 48 h					
MCF-10A	62,86 ± 0,013	57,46 ± 0,032	28,43 ± 0,021	31,05 ± 0,010	20,11 ± 0,022
MCF-7	87,73 ± 0,042	49,47 ± 0,012	22,71 ± 0,016	12,53 ± 0,015	18,34 ± 0,012
SI*	0,71	1,16	1,25	2,48	1,10
IC_{50} (Concentração Inibitória 50%) em 72 h					
MCF-10A	62,86 ± 0,025	57,46 ± 0,012	28,43 ± 0,011	31,05 ± 0,024	20,11 ± 0,012
MCF-7	28,49 ± 0,023	23,97 ± 0,015	18,07 ± 0,017	8,073 ± 0,011	14,38 ± 0,014
SI*	2,21	2,4	1,57	3,85	1,4

* O índice de seletividade (SI) é calculado como $\text{SI} = \frac{\text{IC}_{50} \text{ em células normais}}{\text{IC}_{50} \text{ em células tumorais}}$

Os autores observaram que os ligantes ditiocarbazato foram ativos contra células MCF-7, especialmente após 72 h de exposição. O ligante H_2L^2 apresentou os melhores resultados, com valor de IC_{50} de 23,97 μM , comparado a 28,49 μM para H_2L^1 . Além disso, H_2L^2 mostrou-se mais seletivo às células tumorais, apresentando melhores índices de seletividade em 24 h, 48 h e 72 h em comparação a H_2L^1 . Essas variações foram atribuídas à alteração estrutural na porção terminal dos ligantes ditiocarbazato.

Os complexos, por sua vez, apresentaram citotoxicidades significativas em concentrações de 37,5 μM , 75 μM e 150 μM , com efeito expressivo em 72 h. No geral, os complexos (1-3) mostraram maior citotoxicidade do que seus ligantes livres, sugerindo que a complexação com o centro metálico aumentou a reatividade observada. Comparativamente, os valores de IC_{50} em 72 h foram calculados entre 23,97 e 28,49 μM para os ligantes livres e entre 8,01 e 18,07 μM para os complexos. Adicionalmente, os complexos também se mostraram mais seletivos do que os ligantes livres, como observado na Figura 1.16.

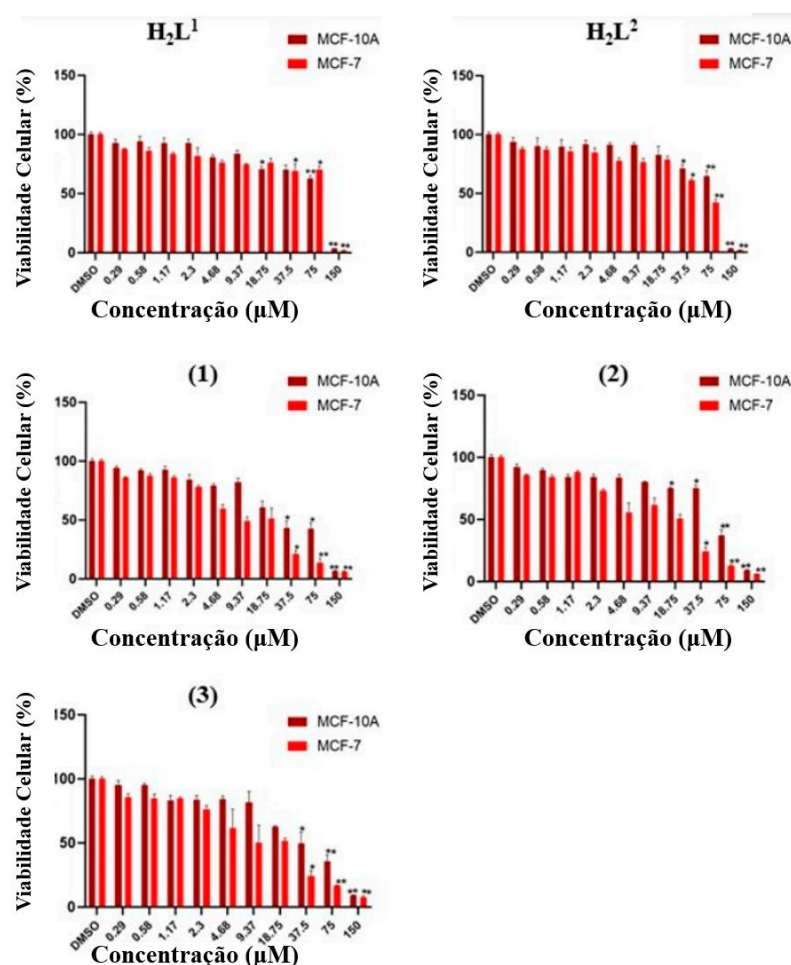


Figura 1.16. Avaliação dos efeitos citotóxicos pelo ensaio MTT em 72 h. DMSO a 0,01% não afetou a viabilidade celular das linhagens celulares.

Destaca-se que o complexo (2) apresentou o maior potencial anticâncer, com valor de IC₅₀ de 8,07 μ M, inferior aos valores relatados na literatura para compostos de referência como a cisplatina, com IC₅₀ de 38,24 μ M, e o tamoxifeno, com IC₅₀ de 11,20 μ M nas mesmas condições. Além disso, os valores de índice de seletividade (SI) dos compostos em 72 horas também foram avaliados. Observa-se que, quanto maior o valor de SI, maior é a seletividade do composto para o alvo em questão. Nesse contexto, o complexo (2) apresentou o maior valor de SI, destacando-se novamente em relação aos compostos analisados.

Diante do exposto os resultados encontrados sugerem e contribuem para a compreensão de que pequenas variações estruturais nos ligantes e nos complexos de níquel(II) podem afetar a atividade biológica, ressaltando a importância de investigações detalhadas das interações moleculares para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

Em 2017, Haribabu e colaboradores³³ publicaram um estudo envolvendo quatro novos complexos de níquel(II) com derivados de tiossemicarbazonas, avaliando sua atividade citotóxica frente à linhagem celular de câncer de pulmão A549, câncer de mama humano MCF-7 e fibroblastos embrionários de camundongo L929. O objetivo do trabalho foi investigar os efeitos de substituições na base de Schiff sobre a atividade citotóxica desses complexos.³³

A Figura 1.17 ilustra as estruturas dos complexos sintetizados. Os ligantes foram obtidos por meio da reação entre o aldeído 3-indol e quatro tiossemicarbazidas substituídas. Os complexos foram formados por uma reação de condensação em proporção estequiométrica de 2:1 do ligante:sal de níquel(II), onde os ligantes HL¹-HL⁴ coordenam-se aos centros metálicos de forma bidentada e monoaniônica.³³

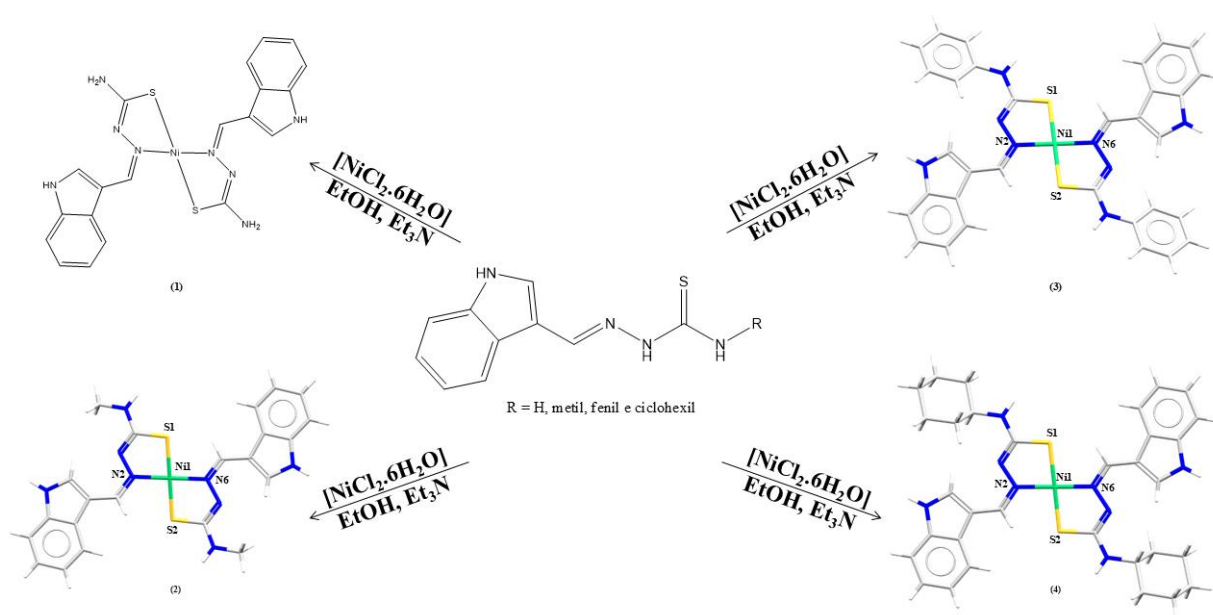


Figura 1.17. Esquema de síntese dos complexos (1-4) a partir dos ligantes ditiocarbazonatos. Adaptado de Haribabu e colaboradores.³³

A citotoxicidade *in vitro* foi avaliada exclusivamente para os complexos sintetizados, utilizando as linhagens celulares A549, MCF-7 e L929, por meio do ensaio de MTT, com cisplatina como controle positivo. Os resultados foram quantificados em termos de inibição celular, expressos como valores de IC_{50} , conforme apresentado na Tabela 1.7. Os dados demonstraram que os complexos exibiram maior atividade inibitória sobre as células tumorais de pulmão A549 em comparação com as de mama MCF-7. Adicionalmente, todos os complexos apresentaram toxicidade significativamente reduzida sobre as células saudáveis L929, com valores de IC_{50} superiores a 600 μM , indicando uma elevada seletividade desses compostos para células tumorais.³³

Tabela 1.7. Citotoxicidade *in vitro* dos complexos de níquel(II) contra as células tumorais A549, MCF-7 e L929 em μM .³³

IC_{50} (Concentração Inibitória 50%) em 24 h					
Linha celular	(1)	(2)	(3)	(4)	cisplatina
A549	52,4	56,1	57,2	45,1	18,0
MCF-7	125,1	106,5	62,0	59,6	12,0
L929	>600	>700	>700	>750	6,0

Os complexos 1 e 4 destacaram-se por sua maior citotoxicidade frente às células tumorais. A Figura 1.18 apresenta imagens microscópicas das células A549 e MCF-7 tratadas com os complexos (1-4), evidenciando os efeitos morfológicos induzidos pelo tratamento. Embora os complexos sintetizados por Haribabu e colaboradores³³ tenham demonstrado menor eficácia antitumoral em comparação à cisplatina, exibiram toxicidade reduzida sobre células saudáveis, sugerindo seu potencial como candidatos promissores para terapias alternativas. Essa seletividade pode contribuir para a minimização de efeitos colaterais associados ao tratamento quimioterápico.³³

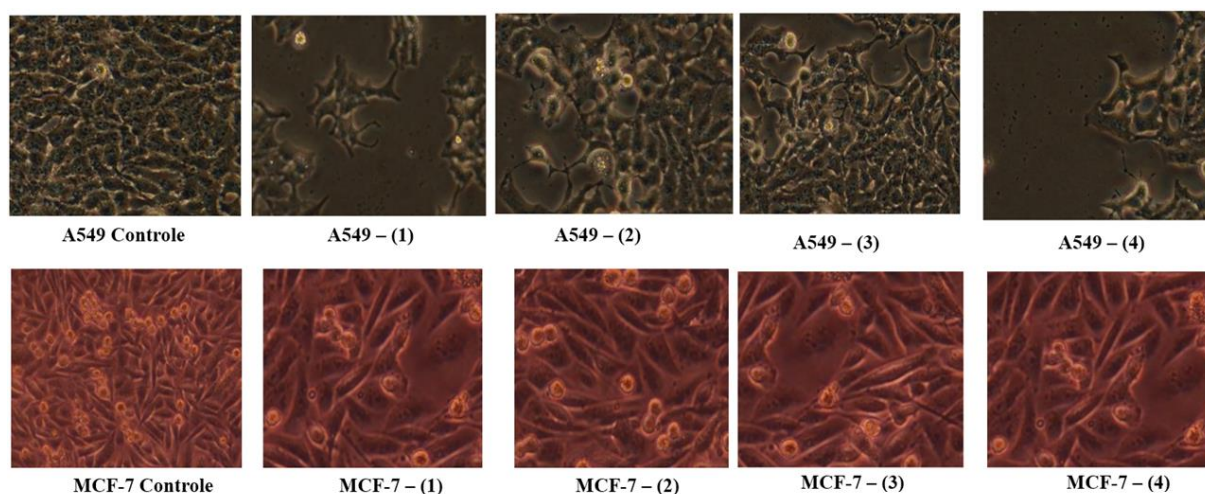


Figura 1.18. Imagens digitais da linhagem celulares MCF-7 A549 e células tratadas com os complexos sintetizados (1-4).³³

Em resumo, os exemplos supracitados destacam a importância de estudos de novos compostos derivados de bases de Schiff, como as tiossemicarbazonas e os ditiocarbazatos, considerando que esses compostos orgânicos, quando combinados a metais de transição, como o níquel, podem ter um amplo uso farmacológico. Ressalta-se também a relevância da elucidação dos mecanismos de ação desses compostos no organismo, sendo esta crucial tanto para a síntese de novos fármacos quanto para o entendimento dos efeitos colaterais causados pelos mesmos, bem como para a busca de estratégias para reduzi-los.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Sintetizar e caracterizar novos complexos de níquel(II) com ligantes tiossemicarbazona e ditiocarbazato como potenciais agentes antitumorais, estabelecendo correlações entre suas propriedades estruturais e atividade biológica.

Objetivos Específicos:

1. Síntese dos compostos:
 - a. Síntese dos ligantes tiossemicarbazona (H_2L^1) e ditiocarbazato (H_2L^2) derivados da β -dicetona tenoiltrifluoroacetona;
 - b. Síntese dos novos complexos de níquel(II) utilizando diferentes coligantes (PPh_3 e Py) para comparação estrutural e biológica.
2. Caracterização Estrutural:
 - a. Determinar as estruturas cristalinas por DRX de monocristal dos compostos sintetizados;
 - b. Realizar caracterizações espectroscópicas e espectrométricas (IV, UV-vis, RMN 1H , ESI-MS e ESI-MS/MS).
3. Análise de Interações:
 - a. Mapear as interações intermoleculares via superfície de Hirshfeld;
 - b. Quantificar contribuições relativas das interações $H\cdots H$, $H\cdots C$ e $H\cdots F$ nos empacotamentos cristalinos.
4. Estudos Biológicos:
 - a. Avaliar a citotoxicidade in vitro contra três linhagens tumorais (MCF-7, A2780cis, A549) e uma não tumoral (MRC-5);
 - b. Determinar os valores de IC_{50} ;
 - c. Correlacionar características estruturais com atividade biológica observada.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Reagentes e Solventes

Os reagentes utilizados nas reações de síntese e nas caracterizações foram adquiridos comercialmente das empresas Vetec e Sigma-Aldrich, sem necessidade de purificação posterior. Os reagentes e solventes adquiridos e utilizados nas sínteses foram:

- Ácido sulfúrico, H_2SO_4 – 98%, Sigma-Aldrich
- Álcool Etílico, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ – 95%, Sigma-Aldrich
- Álcool Metílico, CH_3OH – 95%, Sigma-Aldrich
- Acetato de Níquel Tetra hidratado, $\text{Ni}(\text{OCOCH}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ – 99,9%, Sigma-Aldrich
- Brometo de Benzila, $\text{C}_7\text{H}_7\text{Br}$ – 98%, Sigma-Aldrich
- Cloreto de Níquel hexa hidratado, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ – 97%, Sigma-Aldrich
- Dimetilformamida, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$ – 99,8%, Sigma-Aldrich
- Dimetilsulfóxido Deuterado, $\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$ – 99,9%, Sigma-Aldrich
- Dissulfeto de Carbono, CS_2 – 99%, Sigma-Aldrich
- Hidrato de Hidrazina, $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ – 50% concentração, Vetec
- Hidróxido de Potássio, KOH – 98%, Sigma-Aldrich
- Piridina, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ – 99%, Sigma-Aldrich
- Tetrametilsilano, $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{Si}$ – 99,9%, Vetec
- Trifenilfosfina, $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P}$ – 99%, Sigma-Aldrich

3.1.1 Difração de Raios X de Monocristal

Para a análise de difração de raios X, utilizou-se o difratômetro SMART APEX II CCD (Charge Coupled Device Detector Bruker) com monocromador de grafite, que possui fonte de radiação de molibdênio $\text{Mo-K}\alpha$ (0,71073 Å) e opera a uma temperatura de aproximadamente 296 K. O equipamento pertence ao Instituto de Química da Universidade de Brasília (UnB).

As estruturas dos complexos de níquel foram solucionadas utilizando o refinamento SHELXT e finalizadas com SHELXL³⁴ pelo método dos mínimos quadrados, através do programa OLEX2.³⁵ As imagens das estruturas cristalinas dos complexos metálicos e suas representações foram geradas no programa Mercury.³⁶ A Tabela 3.1 apresenta todas as informações relativas à coleta de dados e ao refinamento das estruturas cristalinas e moleculares analisadas por difração de raios X de monocristal.

Tabela 3.1. Dados da coleta de intensidade e do refinamento das estruturas cristalinas dos complexos (1-4).

Composto	[Ni(L ¹)PPh ₃] (1)	[Ni(L ¹)Py] (2)	[Ni(L ²)PPh ₃] (3)	[Ni(L ²)Py] (4)
Fórmula Molecular	C ₃₃ H ₂₅ F ₃ N ₃ OS ₂ PNi	C ₂₀ H ₁₅ F ₃ N ₄ OS ₂ Ni	C ₃₄ H ₂₆ F ₃ N ₂ OPS ₃ Ni	C ₂₁ H ₁₆ F ₃ N ₃ OS ₃ Ni
Massa Molecular (g.mol ⁻¹)	689,05	505,99	720,03	536,98
Sistema Cristalino	Triclínico	Trigonal	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P-1	R3c	P-1	P-1
Parâmetros de Cella				
a (Å)	10,342(12)	38,253(6)	9,425(3)	6,559(19)
b (Å)	12,001(15)	38,253(6)	11,480(4)	10,411(3)
c (Å)	13,975(17)	7,507(15)	16,706(5)	16,696(5)
α (°)	75,036(6)	90	91,514(7)	88,948(7)
β (°)	70,576(5)	90	98,188(7)	86,683(6)
γ (°)	77,095(5)	120	113,667(6)	88,745(6)
V (Å ³)	1562,1(3)	9514(3)	1631,7(9)	1137,8(6)
Z	2	18	1	2
Densidade (mg.cm ³)	1,468	1,593	0,724	1,571
Índices de Varredura h, k, l	-13 ≤ h ≤ 13, -15 ≤ k ≤ 15, -18 ≤ l ≤ 18	-46 ≤ h ≤ 45, -46 ≤ k ≤ 46, -9 ≤ l ≤ 9	-11 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13, -20 ≤ l ≤ 20	-7 ≤ h ≤ 7, -12 ≤ k ≤ 12, -20 ≤ l ≤ 20
Coefficiente Linear de Absorção μ (mm ⁻¹)	0,856	1,161	0,441	1,171
Correção de Absorção	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
Número de Reflexões	35013	82140	21399	15298
Reflexões Independentes/R _{int}	7211/0,106	3890/0,159	5964/0,103	4216/0,108
Método de Refinamento	Método dos mínimos quadrados	Método dos mínimos quadrados	Método dos mínimos quadrados	Método dos mínimos quadrados
Índices de Discordância Finais R1/wR2 [I>2σ(I)]	0,0516/ 0,0988	0,0555/0,0899	0,0525/ 0,1154	0,0593/ 0,1345
Qualidade do Ajuste (F ²)	0,992	1,039	1,020	0,983

Densidade Eletrônica Residual (e.Å ⁻³)	0,33 e -0,36	0,36 e -0,30	0,41 e -0,56	0,46 e - 0,42
--	--------------	--------------	--------------	---------------

3.1.2 Análise da Superfície de Hirshfeld (HS)

A análise da superfície de Hirshfeld é uma ferramenta utilizada na investigação de interações intermoleculares em estruturas cristalinas. O software utilizado para a geração de imagens da superfície e dos gráficos de impressão digital é o *CrystalExplorer* 21.5³⁷. A partir de funções matemáticas o programa avalia todo o espaço ocupado pela molécula e a densidade eletrônica do cristal, permitindo obter informações acerca da topografia e interações intermoleculares.

Para a investigação qualitativa das interações presentes nos complexos metálicos foram utilizadas as funções d_{norm} que avaliam por meio de códigos de cores os contatos intermoleculares. Na função d_{norm} a soma do raio de van der Waals dos átomos envolvidos nas interações é a referência para o código de cores utilizado na representação da distância dos contatos entre os átomos, a cor azul representa distâncias maiores que a soma dos raios de van der Waals, branca representa distâncias próximas e vermelha distâncias menores.

Para a investigação quantitativa das interações moleculares foi utilizada a ferramenta de gráfico de impressão digital, elaborados através da plotagem de gráficos 2D únicos para cada molécula e que representam todas as interações que contribuem para a formação do retículo cristalino.³⁸

3.1.3 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)

A técnica foi empregada para o estudo de transições eletrônicas que ocorrem nas faixas do ultravioleta (UV) e visível (VIS). As análises foram realizadas utilizando o espectrofotômetro VARIAN Cary 5000, pertencente ao Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UnB). Para o preparo das amostras, foram preparadas soluções com concentração de $2 \cdot 10^{-5}$ mol/L em MeOH e DMF. Os espectros foram gerados e plotados com o auxílio do software *OriginPro* 8.5, visando a criação de imagens para melhor visualização dos dados. Os valores de absorvidade molar para cada transição foram calculados a partir da equação $\varepsilon = A/cl$, onde A é a absorbância, c é a concentração da amostra (2×10^{-5} mol.L⁻¹) e l é o caminho óptico (1 cm).

3.1.4 Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho são utilizados para a identificação de grupos funcionais presentes nas estruturas dos compostos. As análises foram realizadas utilizando o espectrofotômetro FT-IR Varian 640, pertencente ao Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UnB). Os espectros foram obtidos na faixa de 4000 a 400 cm^{-1} , com 32 scans e resolução de 4 cm^{-1} . Para a preparação das amostras, foram confeccionadas pastilhas de KBr, utilizando uma proporção de 150 mg de KBr para 1 mg do composto. Os espectros foram gerados e plotados com o auxílio do software *OriginPro* 8.5, visando a criação de imagens para melhor visualização dos dados.

3.1.5 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (UHPLC-MS/MS)

O espectrômetro AB Sciex TripleTOF 5600+ foi utilizado para a obtenção dos espectros ESI-MS e ESI-MSMS. As análises foram realizadas no modo positivo, utilizando soluções das amostras com concentração de 50 μM , preparadas em uma mistura de metanol e dimetilformamida na proporção de 99/1%, em meio ácido (ácido acético a 0,1%). Os espectros foram gerados e plotados com o auxílio do software *PeakView*.

3.1.6 Ponto de Fusão

O ponto de fusão de todos os compostos, tanto dos ligantes quanto dos complexos, foi medido utilizando o equipamento digital MQAPF-302, da Micro Química, pertencente ao Laboratório de Síntese Inorgânica e Cristalografia (LASIC) do Instituto de Química da UnB.

3.1.7 Análise Elementar CHN

A análise elementar foi realizada para quantificar os teores de carbono, nitrogênio e hidrogênio nos ligantes e complexos sintetizados. As determinações foram conduzidas em um analisador elementar Perkin Elmer/Series II 2400, utilizando acetanilida como padrão de referência. O equipamento utilizado está instalado na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de Brasília.

3.1.7 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H)

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H das bases de Schiff e os complexos de níquel(II), foram obtidos em um espectrômetro BRUKER Avance III HD (600 MHz para ^1H), equipado com um campo magnético de 14 T. As análises foram realizadas

utilizando DMSO- d_6 como solvente e tetrametilsilano (TMS) como referência interna, com deslocamento químico definido em 0,0 ppm. Os parâmetros instrumentais incluíram uma largura de pulso de 20,0263 ppm e um tempo entre *scans* (*delay*) de 1 s. Os espectros foram gerados e processados com o auxílio do software *MestReNova*. O equipamento utilizado está alocado na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de Brasília.

3.1.8 Linhagens e cultivo celular

As células das linhagens humanas A549 (câncer de pulmão, ATCC No. CCL-185), MRC-5 (não tumoral de pulmão, ATCC No. CCL-171), MCF-7 (câncer de mama, ATCC No. HTM-22) e A2780cis (câncer de ovário resistente à cisplatina, ECACC No. 93112517) foram utilizadas para avaliar a atividade citotóxica dos complexos metálicos, em colaboração com o Instituto de Biologia da Universidade de Brasília, sob supervisão da Dra. Katia Mara de Oliveira. As linhagens A549 e MRC-5 foram cultivadas em meio DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium), enquanto as linhagens MCF-7 e A2780cis foram mantidas em meio RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute). Ambos os meios de cultura foram suplementados com 10% de soro fetal bovino (FBS), penicilina (100 UI/mL), estreptomicina (100 µg/mL) e L-glutamina (2 mM). As células foram cultivadas em monocamadas em frascos descartáveis de 25 cm² e incubadas a 37 °C em atmosfera úmida com 5% de CO₂.

3.1.9 Análise da atividade citotóxica

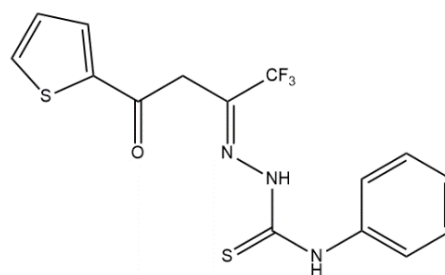
A citotoxicidade dos compostos foi determinada por meio do ensaio colorimétrico de MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil brometo de tetrazólio), conforme descrito por Mosmann.³⁹ As células foram tripsinizadas para contagem e ajuste da concentração, sendo subsequentemente semeadas em placas de 96 poços ($1,5 \times 10^4$ células/poço). As placas foram incubadas a 37 °C em atmosfera de 5% de CO₂ por 24 horas para permitir a adesão celular. Em seguida, os compostos, solubilizados em DMSO, foram adicionados às placas em concentrações variando de 200 a 1,56 µM, e as placas foram incubadas por 48 horas. Células tratadas com 0,5% de DMSO foram utilizadas como controle negativo. Após o período de incubação, 50 µL de solução de MTT (0,6 mg/mL em PBS, Phosphate Buffered Saline) foram adicionados a cada poço, seguidos de incubação por 4 horas. As soluções dos poços foram então removidas, e os cristais de formazan formados foram solubilizados pela adição de 100 µL de DMSO por poço. A absorbância foi medida a 570 nm utilizando um espectrofotômetro/fluorímetro Varioskan LUX Multimode Microplate Reader (VL000D0).

Todos os experimentos foram realizados em triplicata. Os valores de IC_{50} (concentração necessária para inibir 50% do crescimento celular) foram determinados a partir de curvas dose-resposta, utilizando o software *GraphPad Prism 8*.

3.2. Síntese das Bases de Schiff

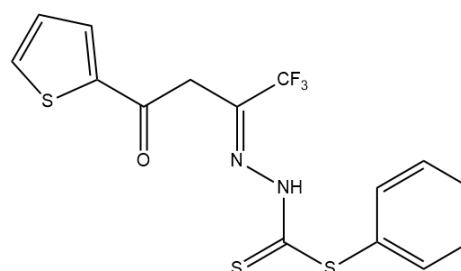
3.2.1. Síntese do agente complexante tenoiltrifluoroacetona-4-feniltiossemicarbazona (H_2L^1)

O ligante tiossemicarbazona H_2L^1 foi sintetizado com base em um procedimento similar descrito na literatura por Almeida e colaboradores.⁴⁰ A síntese do ligante foi realizada dissolvendo, inicialmente, 666 mg (3 mmol) de tenoiltrifluoroacetona em 40 mL de etanol em um balão de fundo redondo. Em seguida, foram adicionados 501 mg (3 mmol) de 4-feniltiossemicarbazida. O meio reacional permaneceu sob refluxo por 4 horas, com algumas gotas de H_2SO_4 adicionadas para catalisar a reação. Ao final da reação obteve-se um sólido de coloração amarelo claro que foi filtrado da solução mãe. Na Figura 4.2, é apresentado o esquema da síntese e a proposta do mecanismo de reação para a obtenção do ligante tiossemicarbazona. Rendimento: 1017 mg (91,4%). Ponto de Fusão: 186-187 °C.



3.2.2. Síntese do agente complexante tenoiltrifluoroacetona-S-benzilditiocarbazato (H_2L^2)

Este ligante foi descrito na literatura por Ali e colaboradores em 2011⁴¹, e sua síntese foi realizada em quatro etapas em *in situ*, sendo as três primeiras etapas em banho de gelo, conforme descrito a seguir. Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 588 μ L (3 mmol) de hidrato de hidrazina ($N_2H_4 \cdot xH_2O$) a uma solução de 168 mg (3 mmol) de hidróxido de potássio, previamente dissolvido em 20 mL de etanol, sob agitação por 1 hora. Em seguida, 0,18 mL (3 mmol) de dissulfeto de carbono (CS_2) foram adicionados gota a gota ao meio reacional. Após 1 hora, foram adicionados 0,36 mL (3 mmol) de brometo de benzila, também gota a gota, sob forte agitação. Na última etapa, o sistema foi retirado do banho de gelo e preparado para uma reação de condensação com 666 mg (3 mmol) de tenoiltrifluoroacetona dissolvidos em 20 mL de etanol. A reação foi realizada em um banho de óleo a 150 °C, por 2 horas. Após o término da reação, obteve-se um sólido de coloração amarela, que foi filtrado da



solução mãe. Na Figura 4.3, é apresentado o esquema da síntese e a proposta do mecanismo de reação para a obtenção do ligante ditiocarbazato. Rendimento: 482,4 mg (40%). Ponto de Fusão: 101 °C.

3.3. Síntese dos Complexos Metálicos

3.3.1 Síntese do complexo [Ni(L¹)PPh₃] (1)

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,2 mmol (52,4 mg) de trifenilfosfina, previamente dissolvidos em 5 mL de metanol e 0,1 mmol (23,7 mg) de cloreto de níquel, sob refluxo por 10 minutos. Em seguida, foi adicionado 0,1 mmol (37,4 mg) do ligante H₂L¹, dissolvido em 5 mL de metanol, e o sistema foi mantido em refluxo por mais duas horas. Cristais vermelhos, apropriados para difração de raios X de monocristal foram obtidos após lenta evaporação do solvente dias depois. Rendimento: 47,1 mg (68,3%). Ponto de Fusão: 204-205 °C.

3.3.2 Síntese do complexo [Ni(L¹)Py] (2)

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,1 mmol (24,8 mg) de acetato de níquel, previamente dissolvidos em 5 mL de etanol e 0,2 mmol (16 µL) piridina, sob refluxo por 10 minutos. Em seguida, foi adicionado 0,1 mmol (37,4 mg) do ligante H₂L¹, dissolvido em 5 mL de etanol, e o sistema foi mantido em refluxo por mais duas horas. Sob baixa temperatura, cristais vermelhos apropriados para difração de raios X de monocristal foram obtidos após lenta evaporação do solvente dias depois. Rendimento: 34,3 mg (67,8%). Ponto de Fusão: 149-150 °C.

3.3.3 Síntese do complexo [Ni(L²)PPh₃] (3)

Para síntese do complexo (3), foi realizado o mesmo procedimento para síntese do complexo (1), no entanto utilizando H₂L² 0,1 mmol (40,4 mg) ao invés de H₂L¹. Sob baixa temperatura, cristais vermelhos apropriados para difração de raios X de monocristal foram obtidos após lenta evaporação do solvente dias depois. Rendimento: 54,1 mg (75,1%). Ponto de Fusão: 182-183 °C.

3.3.4 Síntese do complexo [Ni(L²)Py] (4)

Para síntese do complexo (4), foi realizado o mesmo procedimento para síntese do complexo (2), no entanto utilizando H₂L² 0,1 mmol (40,4 mg) ao invés de H₂L¹ e o solvente

utilizado foi metanol ao invés de etanol. Cristais vermelhos apropriados para difração de raios X de monocristal foram obtidos após lenta evaporação do solvente dias depois. Rendimento: 37,9 mg (70,7%). Ponto de Fusão: 152-154 °C.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo, serão analisados os resultados obtidos com relação à síntese e caracterização das bases de Schiff e seus quatro complexos inéditos de níquel(II). Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por diversas técnicas espectroscópicas, incluindo IV, UV-vis, RMN de ^1H , ESI-MS e DRX de monocristal. Adicionalmente, todos os compostos foram testados *in vitro* frente as linhagens de células humanas tumorais e não tumorais.

As estruturas cristalinas dos complexos metálicos foram elucidadas por meio de análise de difração de raios X de monocristal. O esquema geral da obtenção dos complexos está representado na Figura 4.1. O mecanismo de reação proposto para a síntese dos ligantes H_2L^1 e H_2L^2 estão representados nas Figuras 4.2 e 4.3.

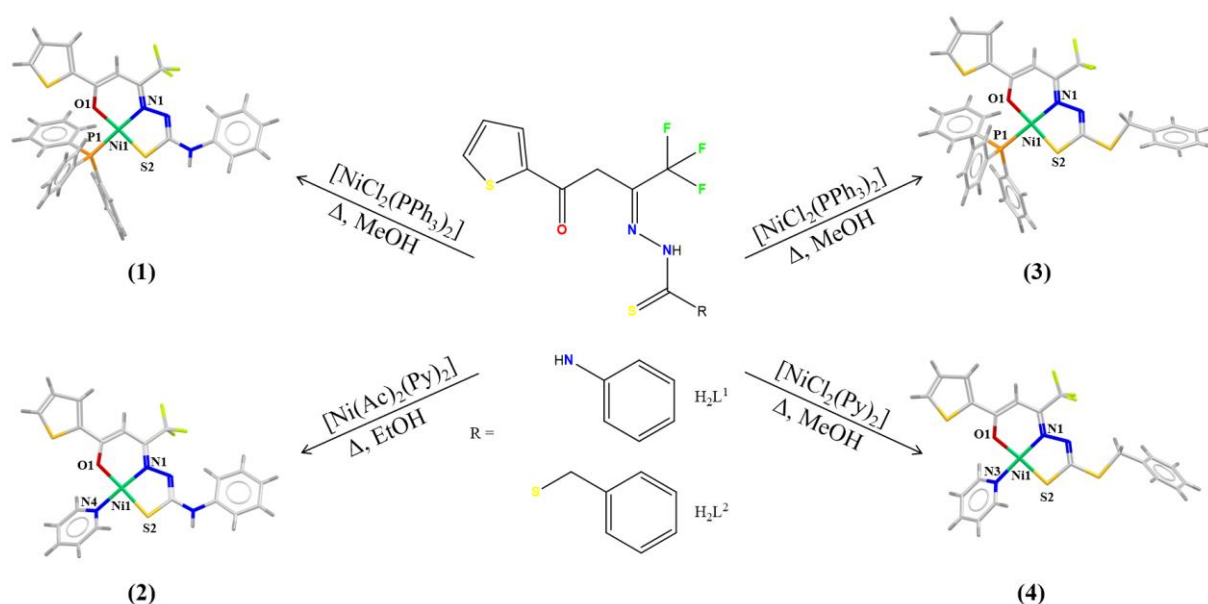


Figura 4.1. Esquema geral de obtenção dos complexos de níquel(II) com as bases de Schiff sintetizadas.

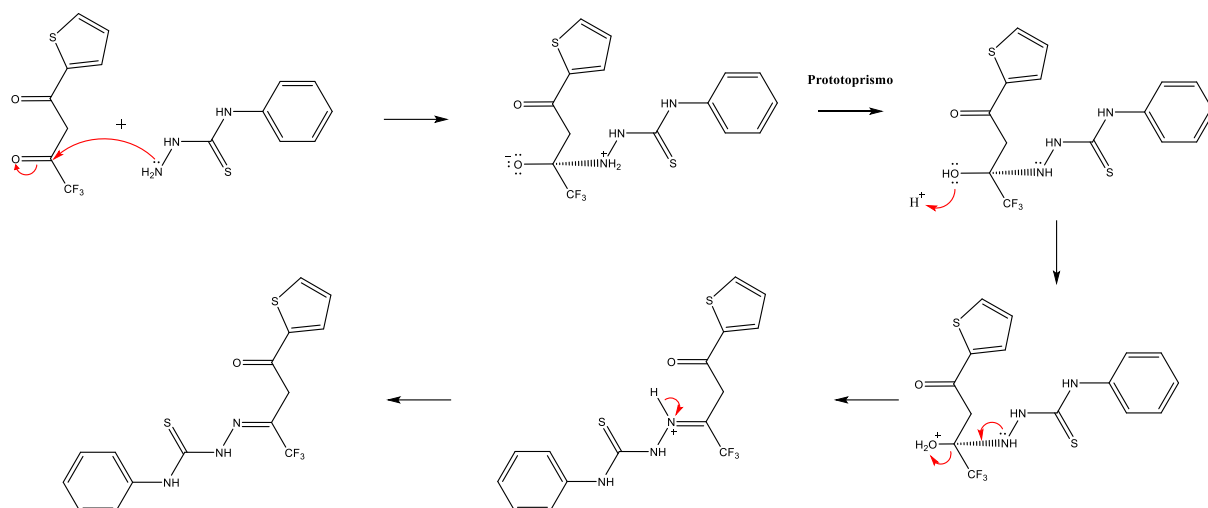


Figura 4.2. Mecanismo de reação proposto para a síntese do ligante H_2L^1 .

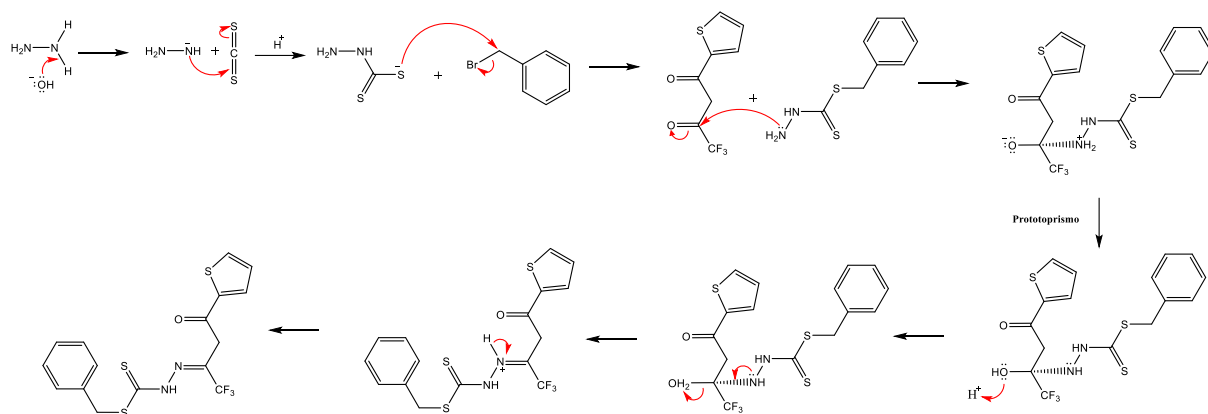


Figura 4.3. Mecanismo de reação proposto para a síntese do ligante H_2L^2 .

4.1. Difração de raios X de monocristal

4.1.1 Caracterização estrutural dos complexos (1) e (2)

Os complexos $[Ni(L^1)PPh_3]$ (1) e $[Ni(L^1)Py]$ (2) foram sintetizados utilizando o ligante H_2L^1 , e suas estruturas estão representadas nas Figuras 4.4 e 4.5, respectivamente. O complexo (1) cristalizou no sistema cristalino triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$ (número 2 da *International Tables for Crystallography*⁴²), com duas unidades assimétricas na cela unitária, enquanto o complexo (2) cristalizou no sistema cristalino trigonal, grupo espacial $R3c$ (número 161 da *International Tables for Crystallography*⁴²), com 18 unidades assimétricas na cela unitária.

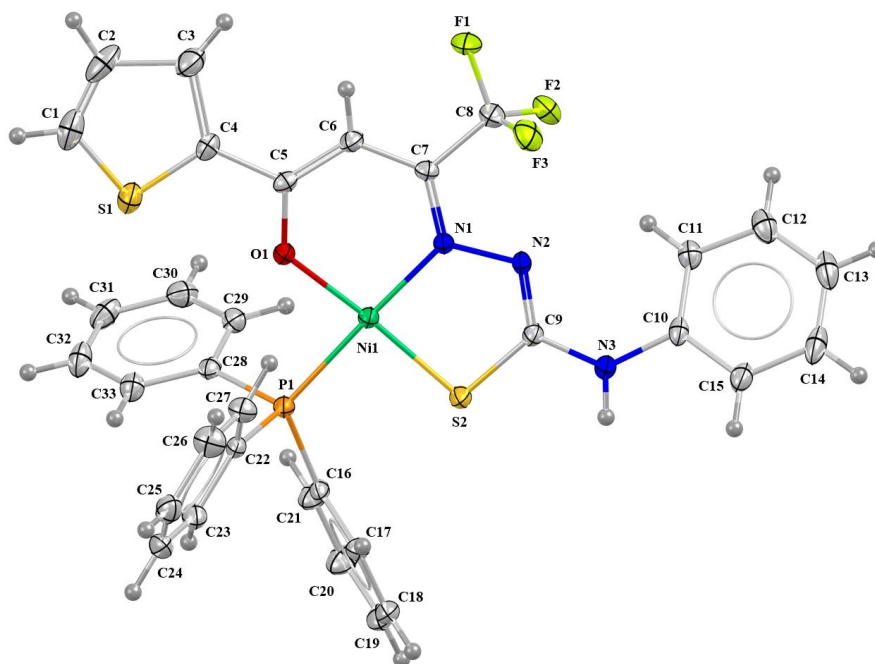


Figura 4.4. Representação ORTEP do complexo (1) com elipsoides térmicos representados com um nível de 30% de probabilidade.

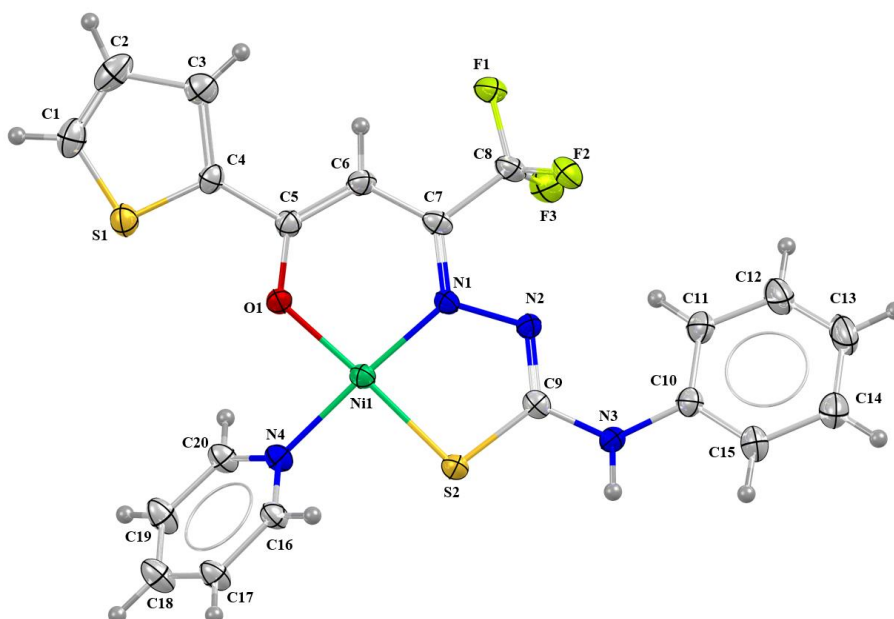


Figura 4.5. Representação ORTEP do complexo (2) com elipsoides térmicos representados com um nível de 30% de probabilidade.

Em ambos os complexos, uma molécula do ligante H_2L^1 se coordena ao centro metálico de Ni(II) pelos átomos de oxigênio, nitrogênio e enxofre de forma desprotonada, dianiônica e tridentada. A esfera de coordenação é completada por um grupo trifenilfosfina ou piridina. Com número de coordenação igual a 4, a geometria adotada pelos complexos é quadrada, confirmada pelo parâmetro de Okuniewski⁴³, calculado a partir da expressão:

$$\tau_4 = \frac{360^\circ - (\alpha + \beta)}{360^\circ - 2\theta}$$

Esse parâmetro é utilizado para determinar a geometria de complexos metálicos com número de coordenação igual a quatro, distinguindo entre geometrias quadradas e tetraédricas. O parâmetro τ_4 é calculado utilizando os dois maiores ângulos, α e β , do poliedro de coordenação, e considera-se que o ângulo θ é aproximadamente $109,5^\circ$. O valor de τ_4 varia entre 0 e 1, onde valores próximos a 1 indicam uma geometria tetraédrica e valores próximos a 0 indicam uma geometria quadrada. Os valores de τ_4 encontrados para os complexos (1) e (2) foram 0,0166 e 0,0221, respectivamente, confirmando uma geometria quadrada levemente distorcida nos complexos. Na Tabela 4.1 estão listados os principais comprimentos e ângulos de ligação para os complexos (1) e (2).

Tabela 4.1. Comprimentos de ligação e ângulos de ligação selecionados para os complexos (1) e (2).

Comprimento de Ligação (Å)			Ângulo de Ligação (°)		
	(1)	(2)		(1)	(2)
C5–O1	1,295(4)	1,287(13)	N1–Ni1–S2	87,28(8)	86,7(3)
C7–N1	1,324(4)	1,313(13)	O1–Ni1–N1	95,97(10)	95,8(4)
N2–C9	1,292(4)	1,307(13)	O1–Ni–S2	175,94(8)	177,5(2)
C9–S2	1,733(3)	1,734(11)	O1–Ni1–PPh ₃	85,88(7)	-
Ni1–O1	1,841(2)	1,854(7)	S2–Ni1–PPh ₃	90,85(4)	-
Ni1–N1	1,898(3)	1,859(8)	N1–Ni1–PPh ₃	178,12(8)	-
Ni1–S2	2,112(10)	2,142(3)	O1–Ni1–Py	-	86,5(3)
Ni1–PPh ₃	2,204 (10)	-	S2–Ni1–Py	-	91,0(3)
Ni–Py	-	1,925(9)	N1–Ni1–Py	-	174,6(4)

Baseando-se em ligantes semelhantes descritos na literatura, que possuem alta similaridade estrutural com H_2L^1 , e considerando os dados apresentados na tabela acima, observa-se que durante a coordenação ocorre uma mudança do tautômero tiona no ligante livre para o tautômero tiol após a desprotonação no átomo de nitrogênio (N2).^{27,41,44} Nos complexos (1) e (2), a ligação C9-S2 apresenta um comprimento característico de ligação simples, com valores de 1,733(3) Å e 1,734(11) Å, respectivamente. A ligação C9-N2, por sua vez exibe um comprimento característico de ligação dupla com valores de 1,292(4) Å e 1,307(13) Å, respectivamente. Este comportamento é consistente com outros complexos de níquel(II) reportados na literatura, como o complexo de níquel(II) de geometria quadrada estudado por Kumar e colaboradores, que apresenta distâncias de 1,754(3) Å para a ligação C-S e de 1,291(4) Å para a ligação C-N.⁴⁵

Com os dados obtidos pela análise por DRX de monocristal, foi possível analisar as celas unitárias de cada complexo sintetizado. Os resultados revelam os operadores de simetria presentes nas celas unitárias, correspondentes a cada grupo espacial. A cela unitária do complexo (1), representada na Figura 4.6(a), é constituída por duas unidades assimétricas e possui apenas o centro de inversão como operador de simetria, conforme mostrado na Figura 4.6(b) e identificado como referência número 2 da *International Tables for Crystallography*.⁴²

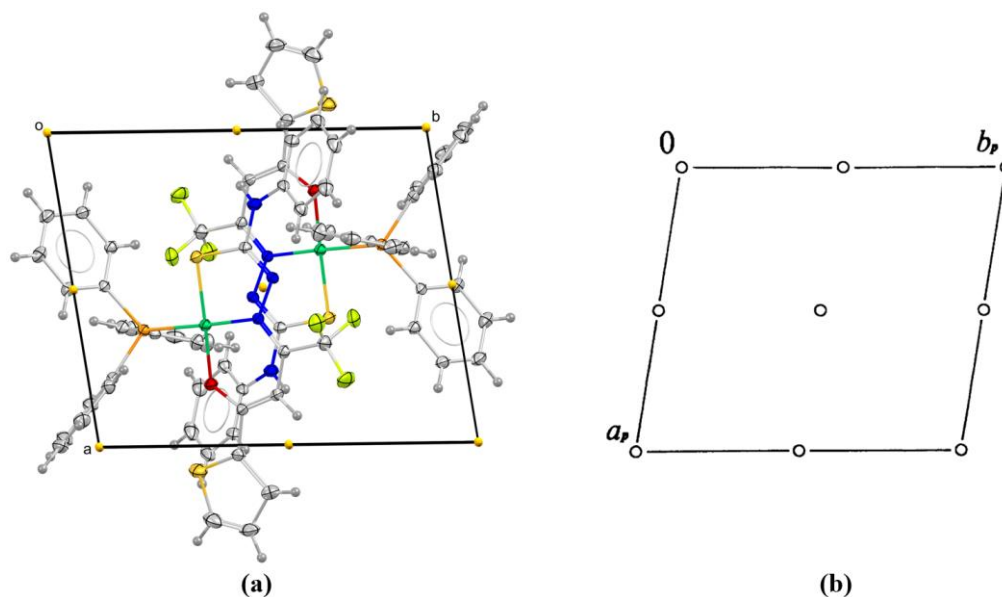


Figura 4.6. a) Representação da cela unitária do complexo (1) no plano cristalográfico ab . b) Diagrama para o grupo espacial $P\bar{1}$ retirado da *International Tables for Crystallography*.⁴²

É possível investigar também as interações intermoleculares presentes no retículo cristalino dos complexos analisados. Essas interações apresentam valores de distâncias de ligação menores que a soma dos raios de van der Waals dos átomos envolvidos, contribuindo para a estabilização da estrutura e a formação da rede cristalina. Na Figura 4.7, estão representadas as interações intermoleculares do complexo (1), onde observamos interações de hidrogênio não clássicas do tipo $C12-H12\cdots H27-C27$ e $C5\cdots H21-C21$, com distâncias de 2,381 Å e 2,878 Å, respectivamente.

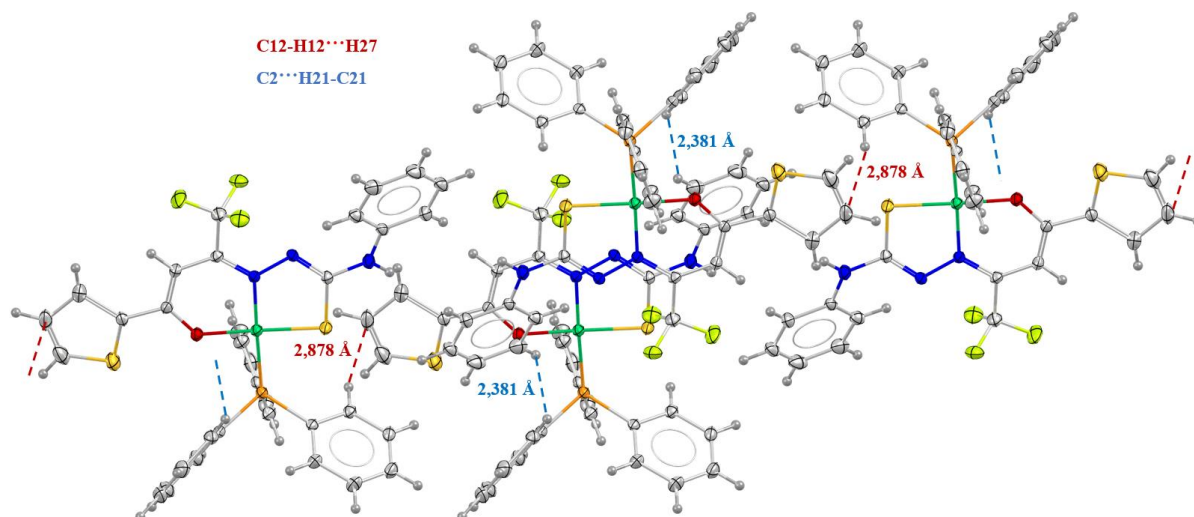


Figura 4.7. Representação das ligações de hidrogênio não clássicas observadas no complexo (1).

Na Figura 4.8(a), está representada a cela unitária do complexo (2), enquanto a Figura 4.8(b) mostra sua referência número 161 da *International Tables for Crystallography*.⁴² No complexo (2), a cela unitária é constituída de 18 unidades assimétricas. Estão presentes os operadores de simetria que incluem eixos de rotação terciários, eixos de rotação helicoidal terciários 3₁ e 3₂, planos de deslizamento perpendiculares ao eixo c, e planos de deslizamento diagonais paralelos e perpendiculares ao eixo c.

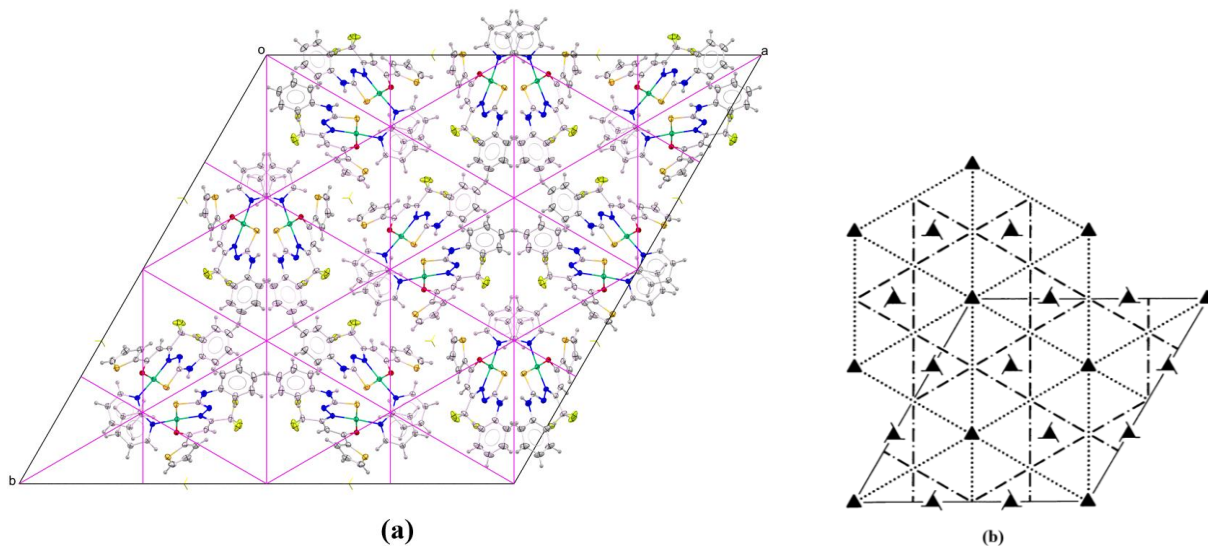


Figura 4.8. a) Representação da cela unitária do complexo (1) no plano cristalográfico *ab*. b) Diagrama para o grupo espacial R3c retirado da *International Tables for Crystallography*⁴², na qual em amarelo estão os eixos de rotação helicoidal e em rosa os planos de deslizamento.

Na Figura 4.9, estão representadas as interações intermoleculares observadas no complexo (2), que incluem interações de hidrogênio não clássicas do tipo $\text{Ni1}\cdots\text{S2}$, $\text{S2}\cdots\text{H3-N3}$, $\text{N2}\cdots\text{H15-C15}$, $\text{C9}\cdots\text{H15-C15}$ e $\text{C10}\cdots\text{H15-C15}$, com distâncias de 3,254 Å, 2,987 Å, 2,744 Å, 2,837 Å e 2,887 Å, respectivamente.

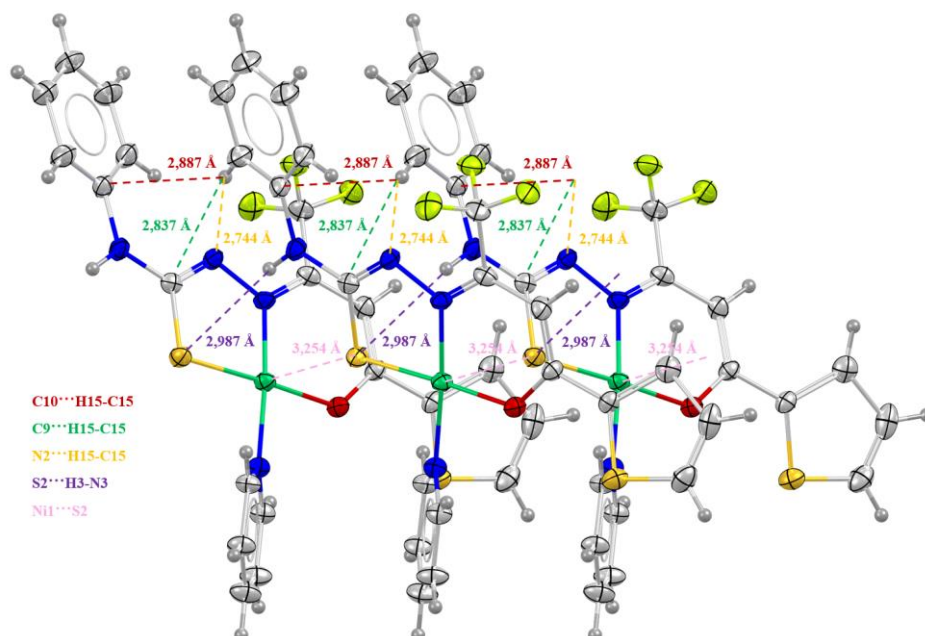


Figura 4.9. Representação das ligações de hidrogênio não clássicas observadas no complexo (2).

4.1.2 Caracterização estrutural dos complexos (3) e (4)

Dois novos complexos de níquel(II), $[\text{Ni}(\text{L}^2)\text{PPh}_3]$ (3) e $[\text{Ni}(\text{L}^2)\text{Py}]$ (4), com o ligante H2L2 também tiveram suas estruturas elucidadas por DRX de monocristal e suas estruturas cristalinas estão ilustradas nas Figuras 4.10 e 4.11, respectivamente. Ambos os complexos cristalizaram no sistema cristalino triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$ (número 2 da *International Tables for Crystallography*⁴²), com duas unidades assimétricas preenchendo suas celas unitárias.

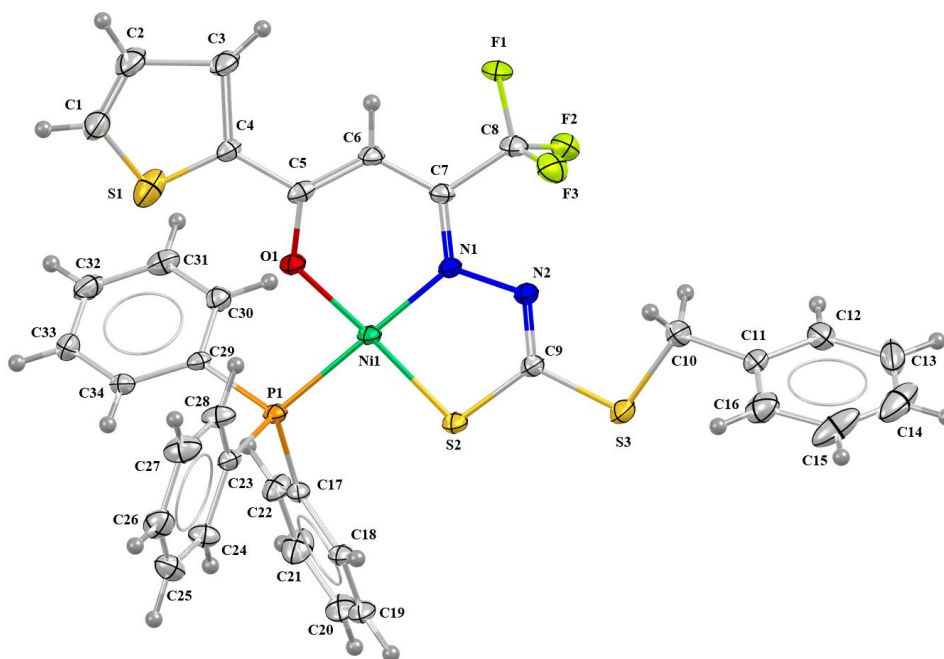


Figura 4.10. Representação ORTEP do complexo (3) com elipsoides térmicos representados com um nível de 30% de probabilidade.

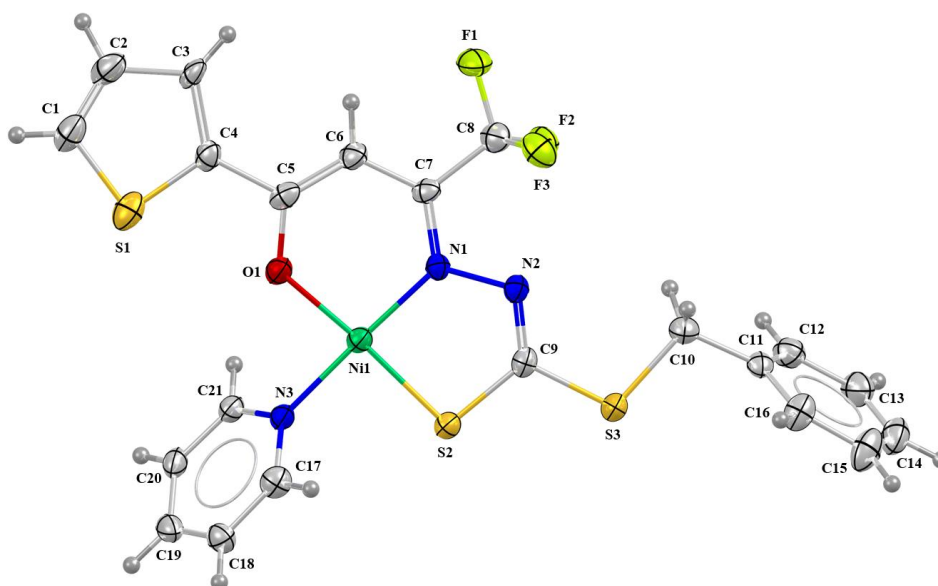


Figura 4.11. Representação ORTEP do complexo (4) com elipsoides térmicos representados com um nível de 30% de probabilidade.

Assim como o ligante anterior, H_2L^2 coordena-se aos centros metálicos de níquel(II) de forma tridentada, através dos átomos de oxigênio, nitrogênio e enxofre. As esferas de coordenação são completadas com uma molécula de trifenilfosfina ou piridina. Os complexos (3) e (4) também possuem número de coordenação 4 e adotam geometrias quadradas com uma leve distorção, evidenciadas pelos ângulos das ligações O1-Ni1-S2 e N1-Ni1-PPh₃ para (3) e N1-Ni1-Py para (4), e confirmadas pelo parâmetro de Okuniewski⁴³, com valores de 0,0215 e

0,0187, respectivamente. Na Tabela 4.2, encontram-se os ângulos e comprimentos de ligações mais relevantes desses complexos

Tabela 4.2. Comprimentos de ligação e ângulos de ligação selecionados para os complexos (3) e (4).

Comprimento de Ligação (Å)			Ângulo de Ligação (°)		
	(3)	(4)		(3)	(4)
C5–O1	1,298(4)	1,299(7)	N1–Ni1–S2	87,46(10)	88,02(14)
C7–N1	1,321(4)	1,326(6)	O1–Ni1–N1	94,02(12)	95,84(19)
N2–C9	1,288(5)	1,294(7)	O1–Ni–S2	174,25(9)	175,38(14)
C9–S2	1,734(4)	1,735(6)	O1–Ni1–PPh ₃	86,47(9)	-
Ni1–O1	1,849(2)	1,835(4)	S2–Ni1–PPh ₃	92,24(5)	-
Ni1–N1	1,874(3)	1,859(4)	N1–Ni1–PPh ₃	178,05(10)	-
Ni1–S2	2,137(12)	2,128(16)	O1–Ni1–Py	-	86,11(18)
Ni1–PPh ₃	2,209(12)	-	S2–Ni1–Py	-	90,00(13)
Ni–Py	-	1,903(4)	N1–Ni1–Py	-	177,94(19)

De modo semelhante ao ligante dos complexos (1) e (2), o ligante ditiocarbazato coordena-se aos centros metálicos através do seu tautômero tiol, após a desprotonação do átomo de nitrogênio (N2). Este ligante já foi descrito por Ali e colaboradores,⁴¹ que realizaram estudos de complexos metálicos de cobre, permitindo comparações entre os comprimentos de ligação do ligante livre e dos complexos (3) e (4). Destaca-se, como nas estruturas anteriores, o alongamento da ligação C9-S2. No ligante livre o comprimento desta ligação é de 1,648 Å, característico de uma ligação dupla, enquanto os complexos apresentam comprimentos de 1,734(4) Å e 1,735(6) Å, respectivamente, indicando caráter de ligação simples após a complexação. Observa-se também o encurtamento da ligação N2-C9, como resultado da desprotonação, que no ligante era de 1,368 Å no ligante livre e nos complexos passou a ser 1,288(5) Å e 1,294(7) Å, respectivamente.⁴¹

A cela unitária dos complexos (3) e (4) é constituída por duas unidades assimétricas, ilustradas na Figura 4.12, juntamente com seu diagrama extraído das *International Tables for Crystallography*⁴², respectivamente. Conforme esperado e de acordo com o referencial para o grupo $P\bar{1}$, o único operador de simetria presente na cela unitária é o centro de inversão.

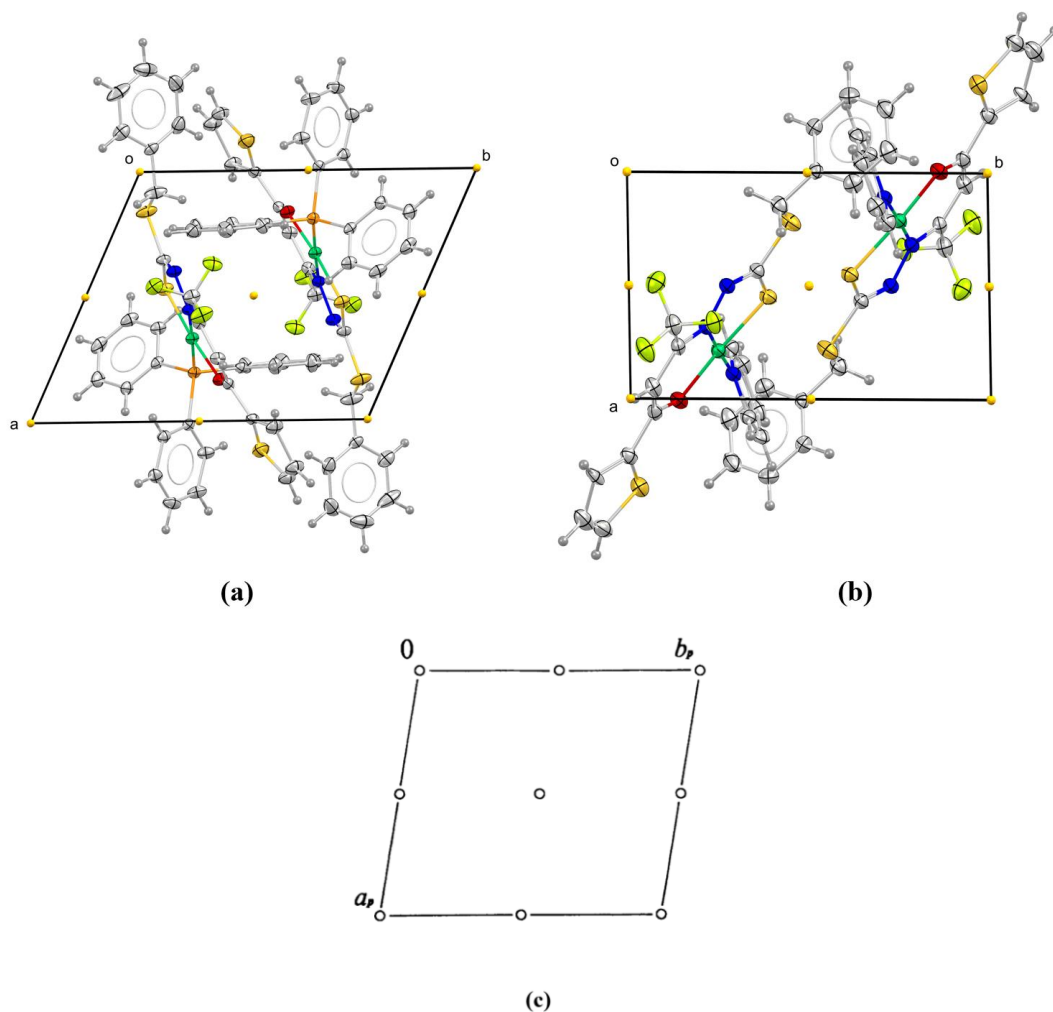


Figura 4.12. a) Representação da cela unitária do complexo (3) no plano cristalográfico ab . b) Representação da cela unitária do complexo (4) no plano cristalográfico ab . c) Diagrama para o grupo espacial $P\bar{1}$ retirado da *International Tables for Crystallography*.⁴²

De modo semelhante aos complexos anteriores, foram investigadas as interações intermoleculares presentes no retículo cristalino dos complexos (3) e (4). Na Figura 4.13, estão representadas as interações intermoleculares do complexo (3), onde é possível observar três tipos de interações que se reproduzem tridimensionalmente, sendo o contato de menor distância com 2,589 Å do tipo C15-H15...F1, , seguido por uma interação entre os anéis da trifenilfosfina com uma distância de 2,809 Å entre os átomos C22-H2...C32. O contato de maior distância observado foi entre o anel da porção final do ditiocarbazato e o átomo de enxofre com uma distância de 2,996 Å entre os átomos C13-H13...S2.

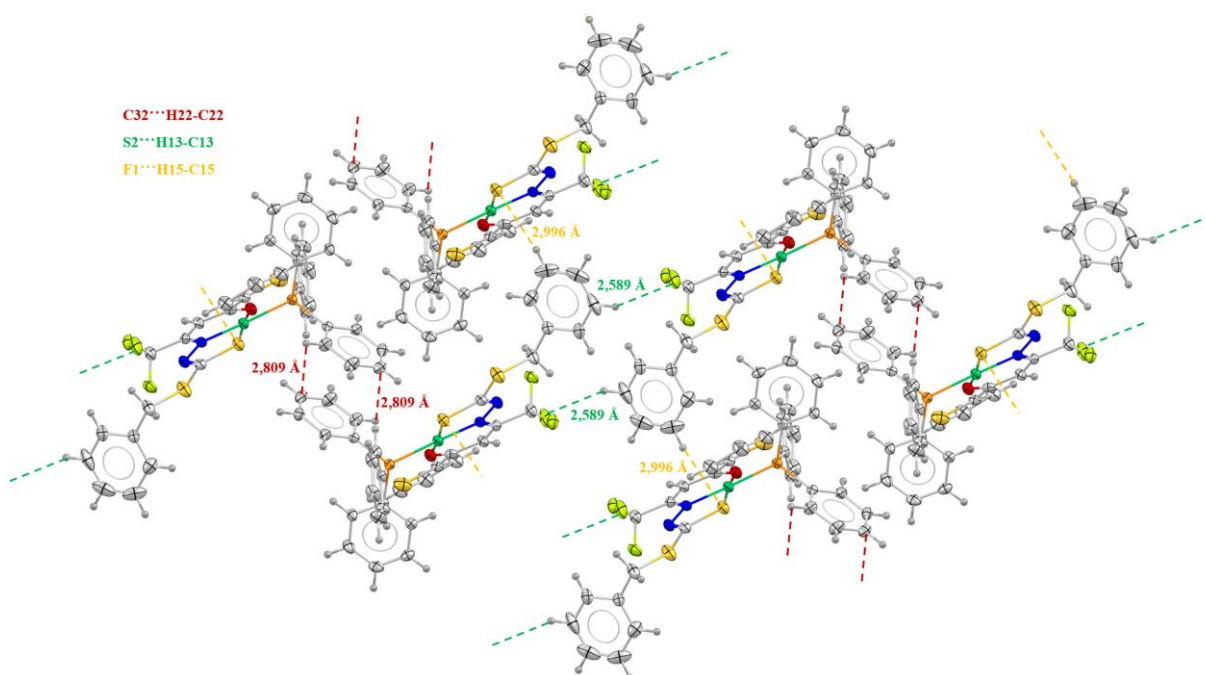


Figura 4.13. Representação das ligações de hidrogênio não clássicas observadas no complexo (3).

Para o complexo (4) também foram encontradas interações intermoleculares não usuais, representadas na Figura 4.14. Entre elas estão as interações C16-H16...N2 com uma distância de 2,664 Å, C21-H21...S2 com distância de 2,883 Å, e C20-H20...S2 com distância de 2,970 Å. Esses contatos se justificam, uma vez que essas distâncias são menores que a soma dos raios de van der Waals dos átomos envolvidos, confirmando a presença de interações intermoleculares.

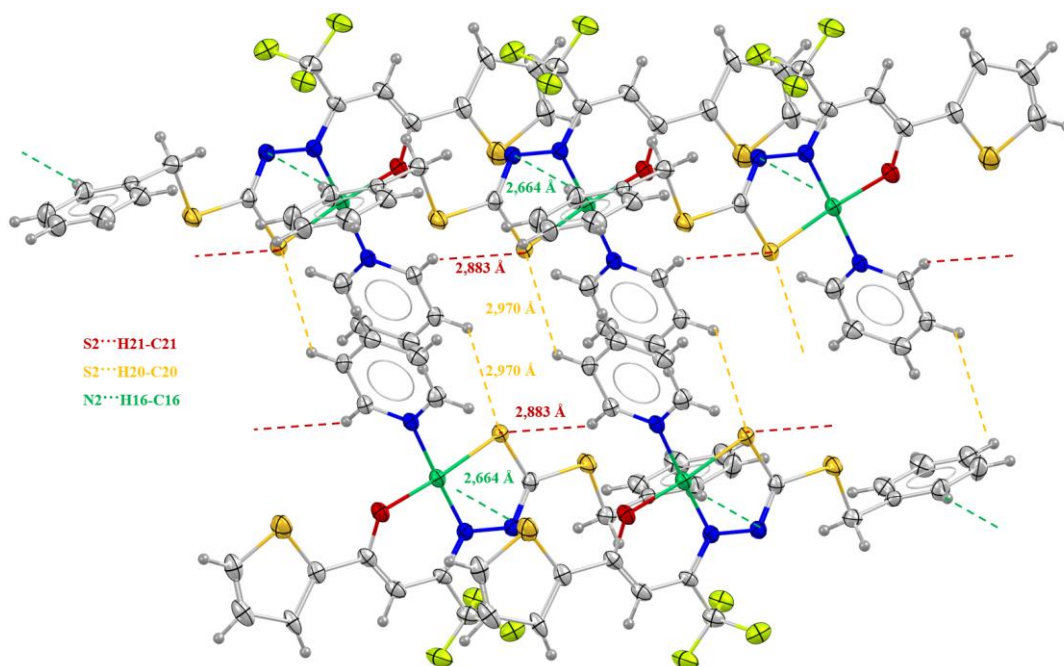


Figura 4.14. Representação das ligações de hidrogênio não clássicas observadas no complexo (4).

4.2. Análise da Superfície de Hirshfeld

Uma abordagem para compreender e quantificar as interações que auxiliam no empacotamento da rede cristalina de cada composto é a análise das superfícies de Hirshfeld, que são obtidas a partir dos dados de difração de raios X de monocristal. Essa análise foi realizada utilizando o programa *CrystalExplorer 21.5*³⁷ para os complexos (1) a (4). As superfícies de Hirshfeld permitem a visualização qualitativa de todas as interações intermoleculares entre as moléculas do retículo cristalino, destacando os contatos que contribuem para a formação de arranjos supramoleculares.

A Figura 4.15 apresenta as superfícies de Hirshfeld dos complexos sintetizados na função d_{norm} . Esta função gera uma superfície que correlaciona matematicamente a distância entre um átomo interno à superfície e o átomo mais próximo externo a ela, com base nos raios de van der Waals. A partir dessa correlação, é gerado um espectro de cores que varia de azul a vermelho, indicando se o contato possui distância maior, próxima ou menor que a soma dos raios de van der Waals dos átomos próximos à superfície, sendo que esta última representa uma interação mais intensa.

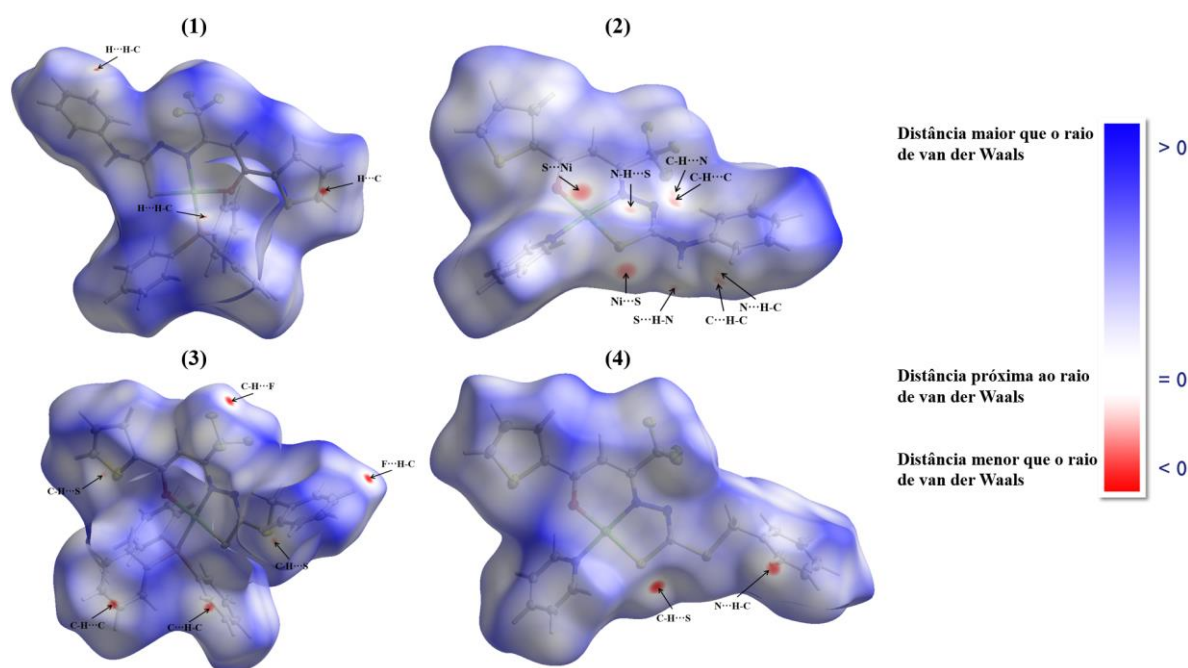


Figura 4.15. Superfície de Hirshfeld para os complexos (1-4) mapeadas na função d_{norm} .

Os contatos observados nas superfícies dos quatro complexos revelam a presença de ligações de hidrogênio não clássicas entre os átomos. As interações intermoleculares mais recorrentes nas estruturas foram C-H...H-C, C-H...C, C-H...F, C-H...S e C-H...N. No complexo (2), também foram observadas regiões vermelhas indicando interações do tipo S...Ni e N-H...S.

Esses pontos destacados nas superfícies de Hirshfeld corroboram com os resultados obtidos por difração de raios X de monocristal.

Além da função d_{norm} do mapeamento da superfície, obtêm-se d_e e d_i , que correspondem respectivamente à distância da superfície ao átomo mais próximo fora da superfície e à distância da superfície ao átomo mais próximo dentro da superfície. Assim, é possível investigar quantitativamente a intensidade dos contatos por meio dos gráficos de impressão digital a partir da combinação de gráfico de d_i versus d_e . A Figura 4.16 apresenta de forma resumida as porcentagens de contribuição referentes aos gráficos de impressão digital, cujos detalhes completos podem ser consultados no Apêndice I.

As interações que mais contribuem para a formação do retículo cristalino são entre os átomos $\text{H}\cdots\text{H}$ e $\text{C}\cdots\text{H}$. Observa-se que, nos complexos (2) e (4), as contribuições entre os átomos $\text{H}\cdots\text{H}$ de 26 % e 26,9 % são significativamente inferiores às dos complexos (1) e (3) de 43 % e 43,8 %, o que pode ser explicado pela presença do grupo trifenilfosfina nas estruturas dos complexos (1) e (3). Além disso, os complexos (1) e (2) apresentam uma contribuição maior das ligações entre os átomos $\text{H}\cdots\text{N}$, provenientes da porção final tiossemicarbazona nas estruturas, com contribuições entre 4,2 % e 7,1 %. Comparando qualitativa e quantitativamente os contatos presentes nas estruturas dos complexos (1-4) com estruturas similares descritas na literatura, observa-se que esses contatos são frequentes no arranjo supramolecular das estruturas de complexos derivados de bases de Schiff sintetizadas.^{27,32,46,47}

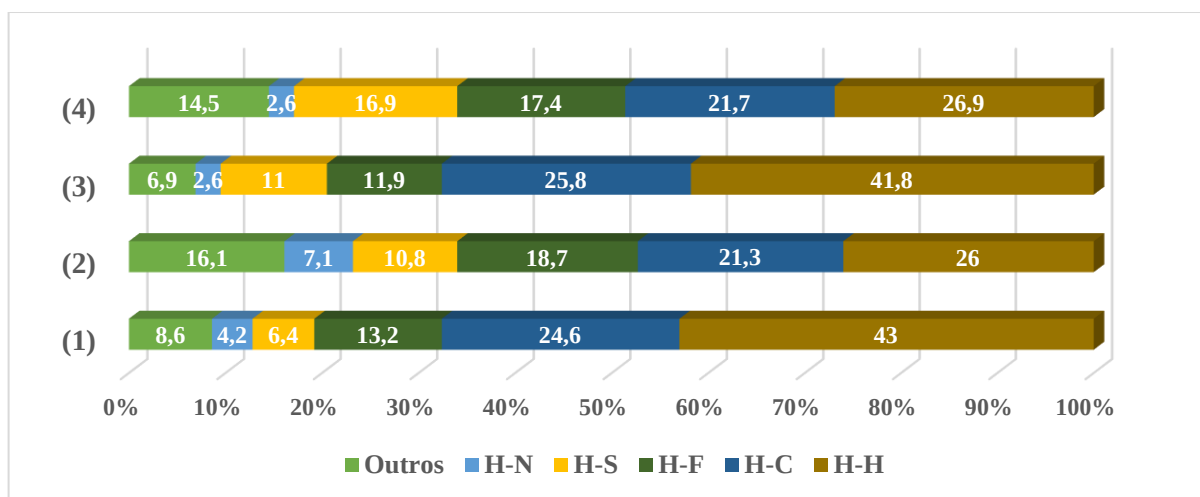


Figura 4.16. Porcentagens das contribuições mais importantes presentes nos gráficos de impressão digital para os complexos (1-4).

4.3. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho

Com o intuito de investigar evidências da formação dos complexos, foram obtidos espectros vibracionais na região do infravermelho para os ligantes e seus complexos, na faixa

de 4000 a 400 cm^{-1} obtidos utilizando-se pastilhas de KBr. O objetivo foi identificar as principais frequências de estiramento e deformações presentes nas estruturas desses compostos, a fim de caracterizá-los. Os espectros do ligante H_2L^1 e de seus complexos (1) e (2) estão representados respectivamente nas Figuras 4.17, 4.18 e 4.19, e suas principais bandas de estiramento e deformações estão listadas na Tabela 4.3.

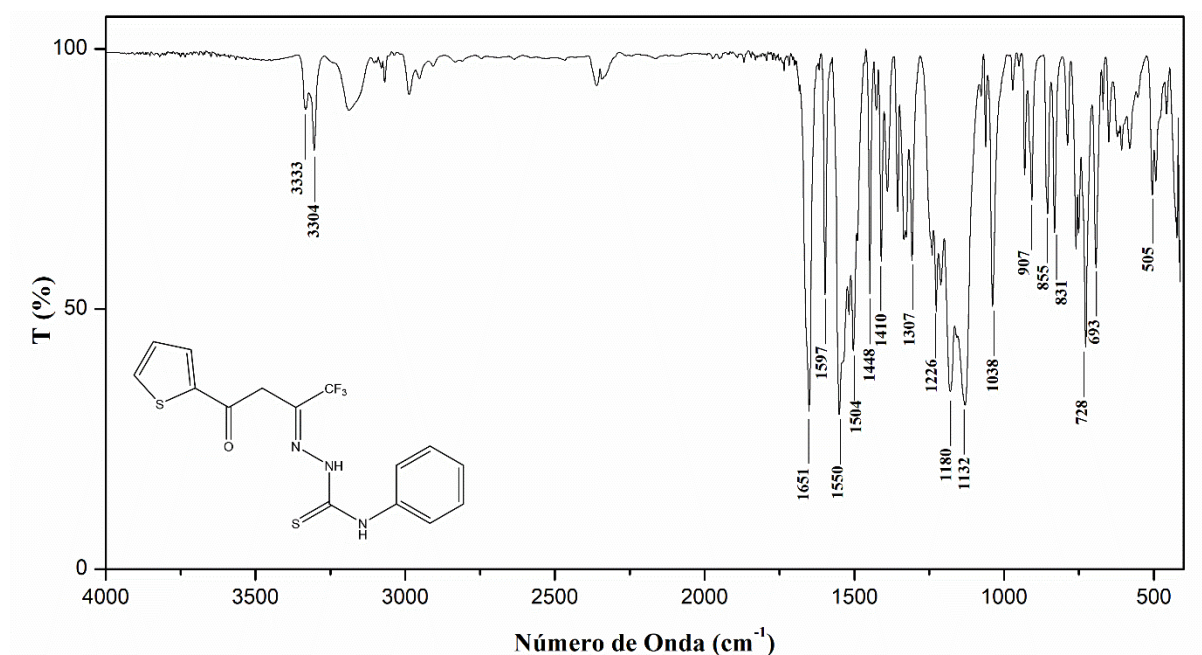


Figura 4.17. Espectro de FT-IR para o ligante H_2L^1 .

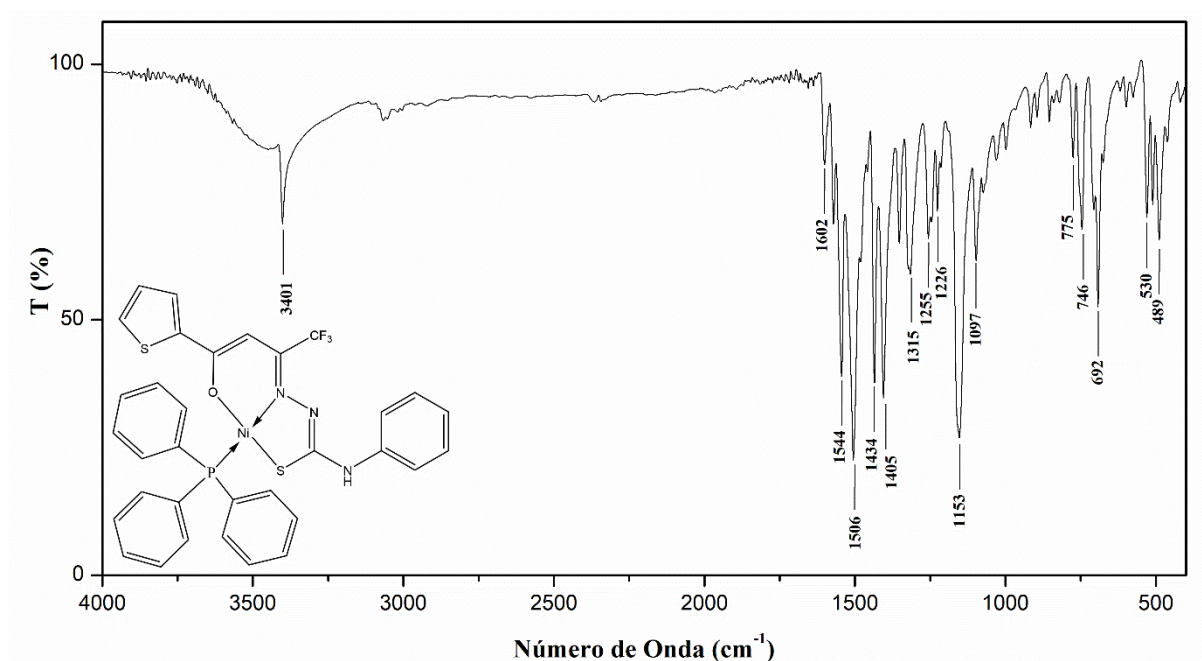


Figura 4.18. Espectro de FT-IR para o complexo (1).

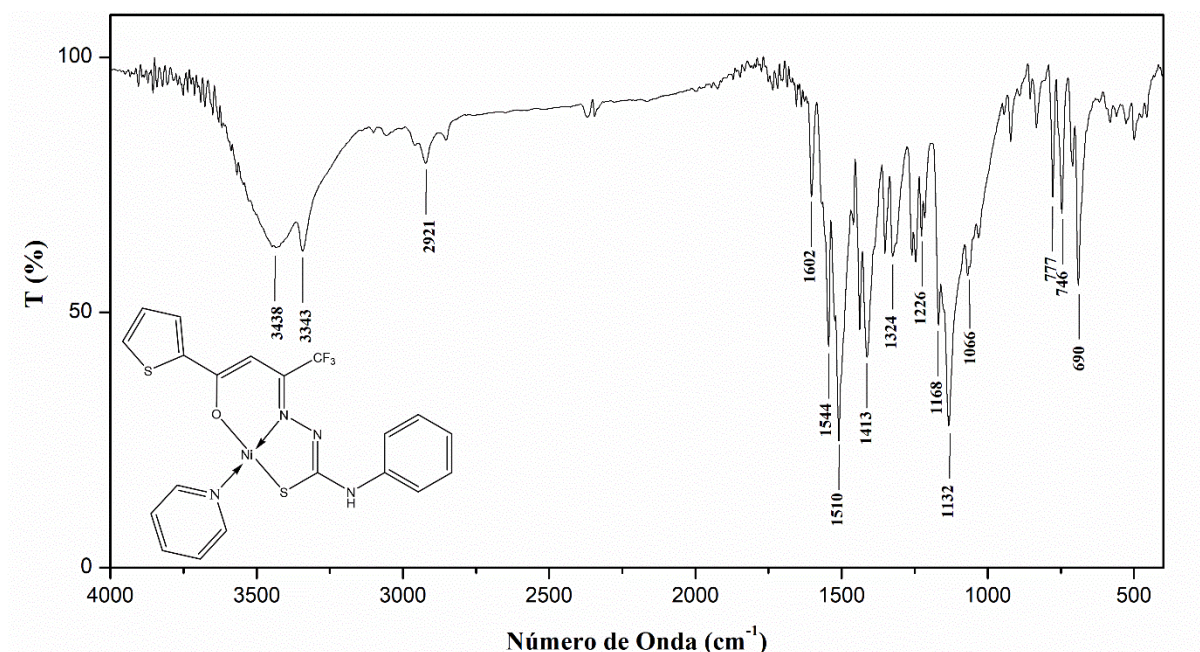


Figura 4.19. Espectro de FT-IR para o complexo (2).

Tabela 4.3. Frequências de estiramento (em cm^{-1}) dos modos normais de vibração selecionados para o ligante H_2L^1 e seus complexos (1) e (2).

	H_2L^1	(1)	(2)
$\nu(\text{C}=\text{S})$	1307	-	-
$\nu(\text{C}-\text{S})$	728	746	746
$\nu(\text{N}-\text{N})$	1038	1097	1066
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1651	-	-
$\nu(\text{C}-\text{O})$	-	1315	1324
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1597	1544	1544
$\nu(\text{N}-\text{H})$	3333 e 3304	3401	3343
$\delta(\text{Py})$	-	-	690
$\nu(\text{Ni}-\text{PPh}_3)$	-	692	-

Ao analisar o espectro de absorção no infravermelho do ligante livre, nota-se a presença de uma frequência de estiramento em 3333 cm^{-1} e outra em 3304 cm^{-1} , atribuídas ao N-H do nitrogênio ao lado do grupo azometínico enquanto o outro é atribuído ao nitrogênio da porção final tiossemicarbazona, assim como observado por Almeida e colaboradores.⁴⁰

Além disso, são visíveis as frequências de estiramento das ligações C=N do grupo azometínico da base de Schiff em 1597 cm^{-1} , e a frequência da ligação C=S intensa da porção final tiossemicarbazona em 1307 cm^{-1} .

Ao compararmos os espectros do ligante livre e seus complexos observa-se como evidência de complexação a mudança da frequência de estiramento C=O intensa que havia no

ligante em 1651 cm^{-1} ao passo que nos complexos é identificada como uma frequência de estiramento C-O em 1315 e 1324 cm^{-1} para (1) e (2) respectivamente, e também de uma das bandas N-H que desaparece após a formação do tautômero enol do ligante, restando nos complexos a banda referente ao estiramento N-H, pertencente a porção final do ligante tiossemicarbazona com valores de 3401 cm^{-1} para (1) e 3343 cm^{-1} para (2).

Outra observação relevante é a ausência da frequência de estiramento correspondente à ligação C=S. Isso ocorre porque o átomo de enxofre se coordena ao átomo de níquel(II) e essa ligação passa a ter caráter de ligação simples, conforme os resultados obtidos na DRX de monocristal, que mostram o alongamento da ligação nos complexos, com comprimentos de $1,733\text{ Å}$ e $1,734\text{ Å}$ para (1) e (2), respectivamente. Este comportamento está em concordância com a literatura, onde se observa que os átomos de enxofre dos ligantes, ao se coordenarem ao centro metálico, transferem parte de sua densidade eletrônica ao metal, enfraquecendo a ligação entre o átomo de enxofre e o átomo de carbono.⁴⁸

Em relação à frequência de estiramento da ligação C=N, há um deslocamento para menores números de onda durante a complexação. No ligante H_2L^1 , essa frequência tem valor de 1597 cm^{-1} , enquanto nos complexos (1) e (2) os valores são de 1544 cm^{-1} para ambos. Este deslocamento é justificado pelo aumento da deslocalização eletrônica nas estruturas dos complexos metálicos, corroborado pelos resultados da DRX de monocristal, que mostram o caráter de ligação dupla para C=N.^{27,46,47} Quanto à ligação N-N, ocorre um aumento na frequência de estiramento nos complexos (1) e (2) em comparação ao ligante livre, com valores de 1097 cm^{-1} , 1066 cm^{-1} para os complexos e 1038 cm^{-1} para o ligante, respectivamente. Segundo Almeida e colaboradores, esse aumento da frequência de estiramento resulta de interações intermoleculares presentes nesses compostos.⁴⁹

Trabalhos com complexos de níquel(II) coordenados a ligantes tiossemicarbazonas, cuja esfera de coordenação se completa com piridina e trifenilfosfina, mostram frequências de estiramento características desses coligantes. Essas frequências são atribuídas em 692 cm^{-1} para trifenilfosfina por Datta e colaboradores,⁵⁰ e em 690 cm^{-1} para piridina por Leovac e colaboradores,⁵¹ após esses coligantes coordenarem-se ao níquel, concordando com os dados encontrados nos complexos (1) e (2) deste estudo.

Diferentemente dos ligantes tiossemicarbazonas, o ligante ditiocarbazato já foi descrito e caracterizado na literatura por Ali e colaboradores.⁴¹ Neste trabalho, os espectros do ligante H_2L^2 e de seus complexos (3) e (4) estão representados respectivamente nas Figuras 4.20, 4.21 e 4.22, e suas principais bandas de estiramento e deformações estão listadas na Tabela 4.4.

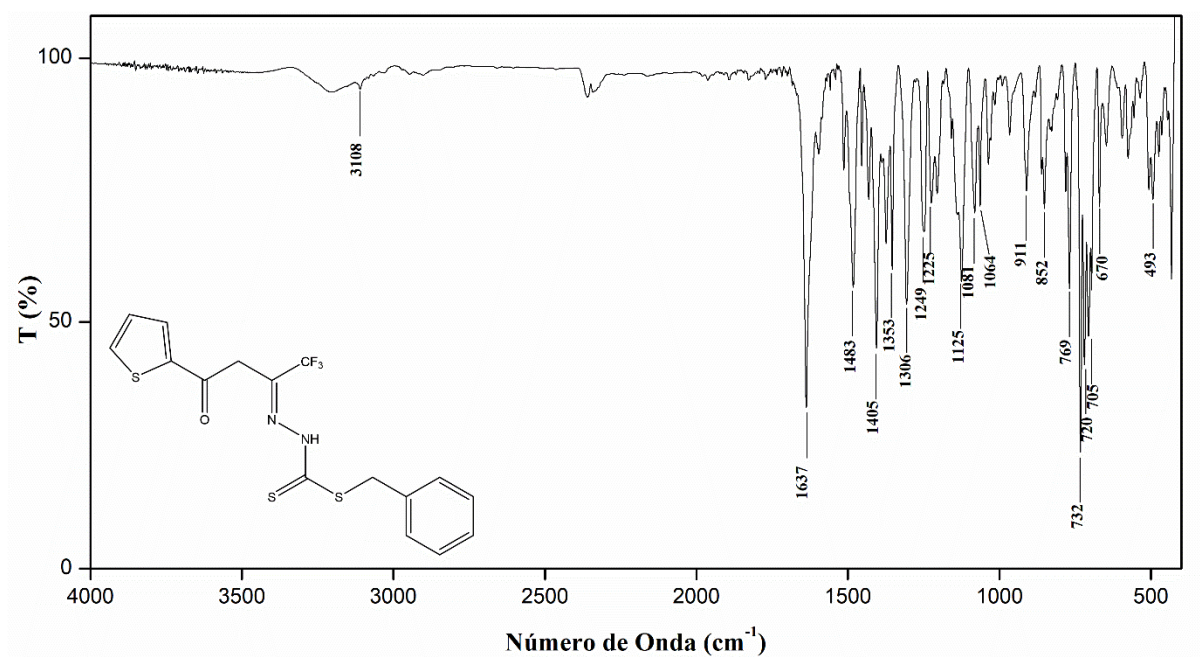


Figura 4.20. Espectro de FT-IR para o ligante H_2L^2 .

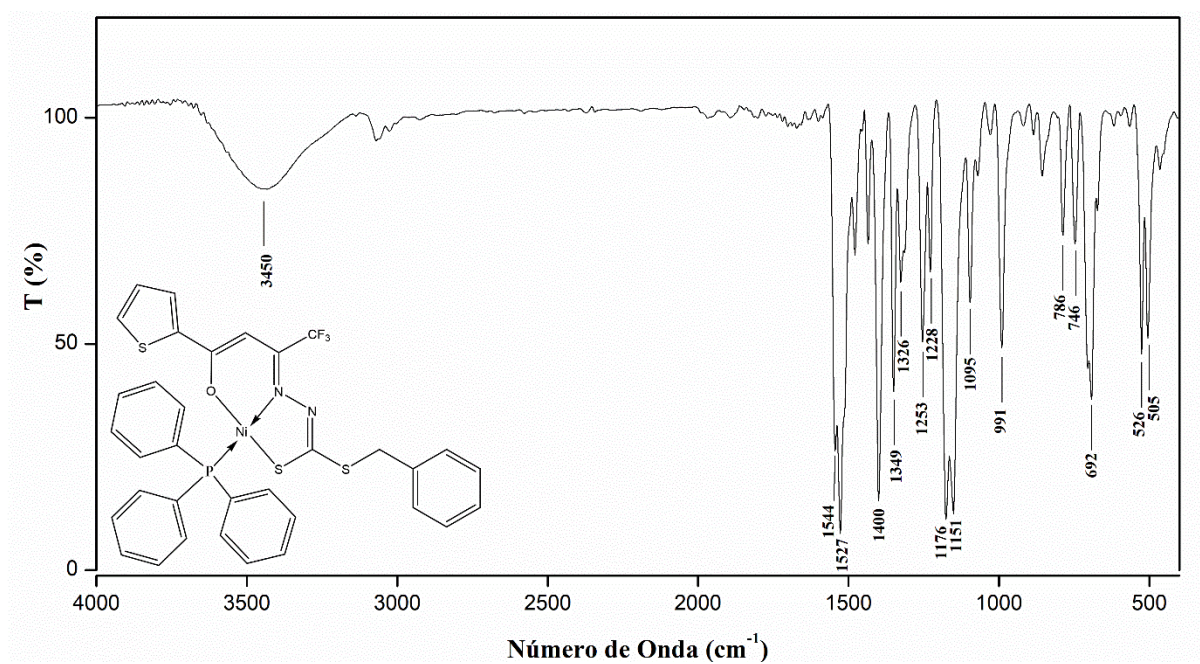


Figura 4.21. Espectro de FT-IR para o complexo (3).

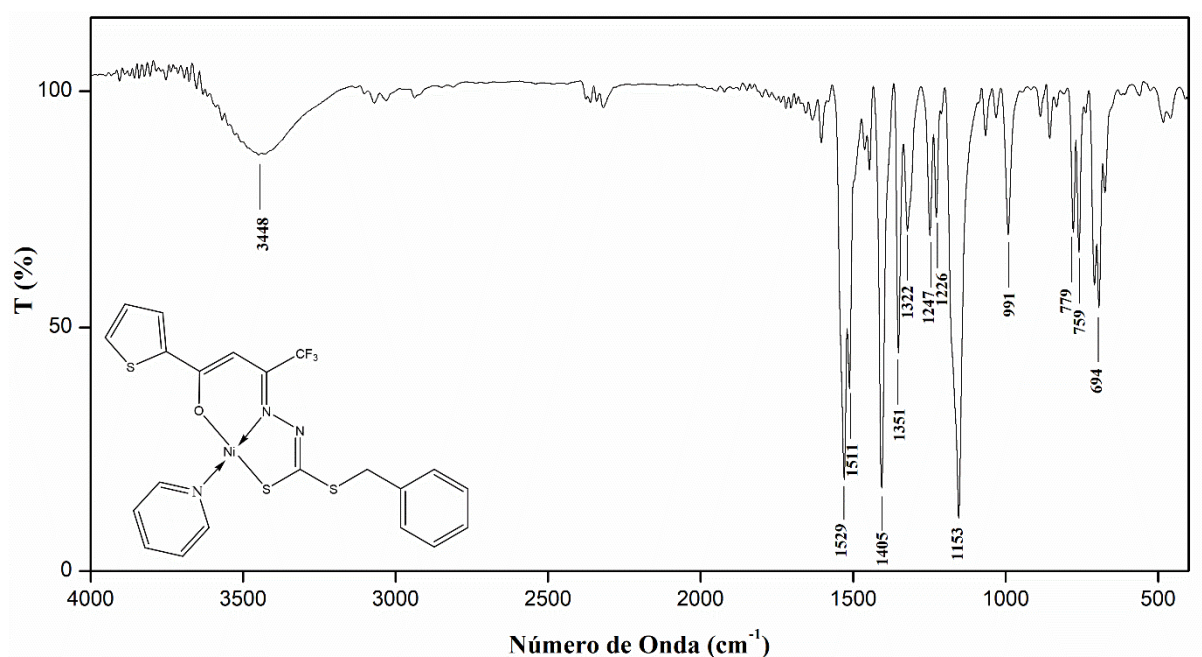


Figura 4.22. Espectro de FT-IR para o complexo (4).

Tabela 4.4. Frequências de estiramento (em cm^{-1}) dos modos normais de vibração selecionados para o ligante H_2L^2 e seus complexos (3) e (4).

	H_2L^2	(3)	(4)
$\nu(\text{C}=\text{S})$	1306	-	-
$\nu(\text{C}-\text{S})$	732	746	759
$\nu(\text{N}-\text{N})$	1064	1095	*
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1637	-	-
$\nu(\text{C}-\text{O})$	-	1349	1351
$\nu(\text{C}=\text{N})$	*	1544	1544
$\nu(\text{N}-\text{H})$	3108	-	-
$\delta(\text{Py})$	-	-	694
$\nu(\text{Ni}-\text{PPh}_3)$	-	692	-

Legenda: * não observado

Ao analisar o espectro de absorção no infravermelho do ligante H_2L^2 livre pode-se observar a presença de uma frequência de estiramento em 3108 cm^{-1} atribuídas ao N-H, comparando com espectros de FT-IR presentes na literatura para ligantes do tipo ditiocarbazato, constatamos que não é incomum a frequência de estiramento ficar pouco intensa, conforme observado no trabalho de Lima em 2021.⁴⁶

Comparando os espectros dos complexos sintetizados com o do ligante livre, nota-se como evidência de complexação o deslocamento da frequência de estiramento C=O nos

espectros dos complexos após a coordenação devido o enfraquecimento da ligação C=O, uma vez que a ligação C-O apresenta comprimentos de 1,298 Å e 1,299 Å e frequências de estiramento de 1349 e 1351 cm^{-1} para os complexos (3) e (4), respectivamente, indicando caráter de ligação simples⁴¹.

Observa-se também o deslocamento da frequência de estiramento correspondente à ligação C=S, vista no ligante livre com número de onda 1306 cm^{-1} . Isso ocorre porque, ao se coordenar, essa ligação passa a ter caráter de ligação simples. Pode-se destacar ainda um aumento na frequência de estiramento da ligação C-S, devido ao efeito de retrodoação de densidade eletrônica do átomo de níquel(II) para o átomo de enxofre, com valores de 732 cm^{-1} para o ligante livre, 746 cm^{-1} para o complexo (3) e 759 cm^{-1} para o complexo (4).

Com relação à frequência de estiramento da ligação C=N, não é observado essa frequência característica no espectro do ligante livre, mas nos ligantes ela está presente com frequência do estiramento de 1527 cm^{-1} no complexo (3) e 1529 cm^{-1} no complexo (4). Nesses compostos, também foi observado um aumento na frequência de estiramento da ligação N-N, devido à deslocalização eletrônica ao redor da esfera de coordenação, com valores de 1064 cm^{-1} e 1095 cm^{-1} para o ligante livre e o complexo (3), respectivamente. No entanto, esse pico foi sobreposto por outro no complexo (4), tornando-se não observável.

4.4. Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta-Visível

Com o objetivo de investigar possíveis transições eletrônicas nas estruturas dos complexos e ligantes sintetizados, foi realizada uma análise de espectroscopia no ultravioleta-visível, utilizando soluções com concentração de $2 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ nos solventes metanol (MeOH) e dimetilformamida (DMF). Os espectros obtidos estão representados na Figura 4.23 e 4.24, enquanto os comprimentos de onda das bandas representando as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ do grupo azometínico, as transições $n \rightarrow \pi^*$ e as transições de carga ligante-metal (TCLM) estão listados na Tabela 4.5.

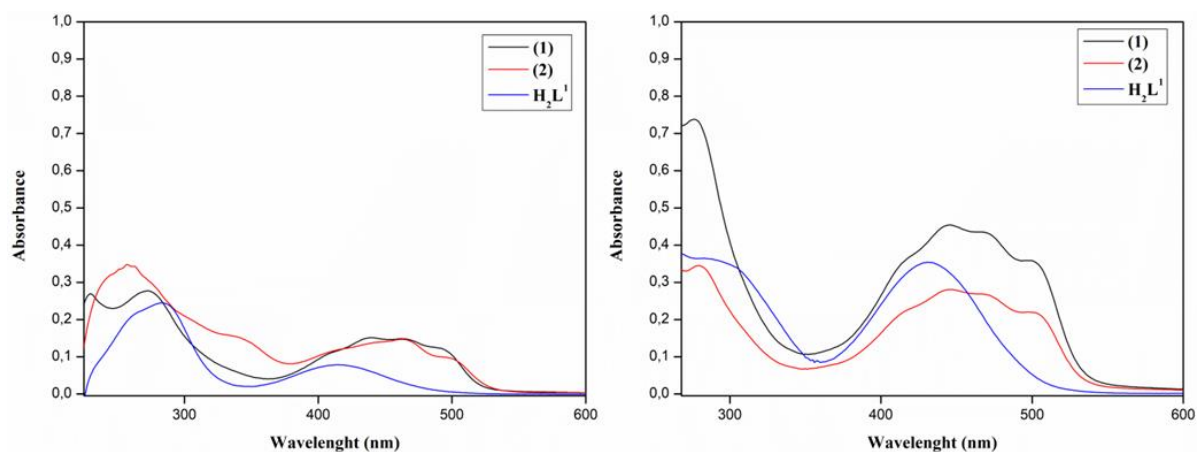


Figura 4.23. Espectros eletrônicos do ligante H_2L^1 e dos complexos (1) e (2), em MeOH à esquerda e DMF à direita.

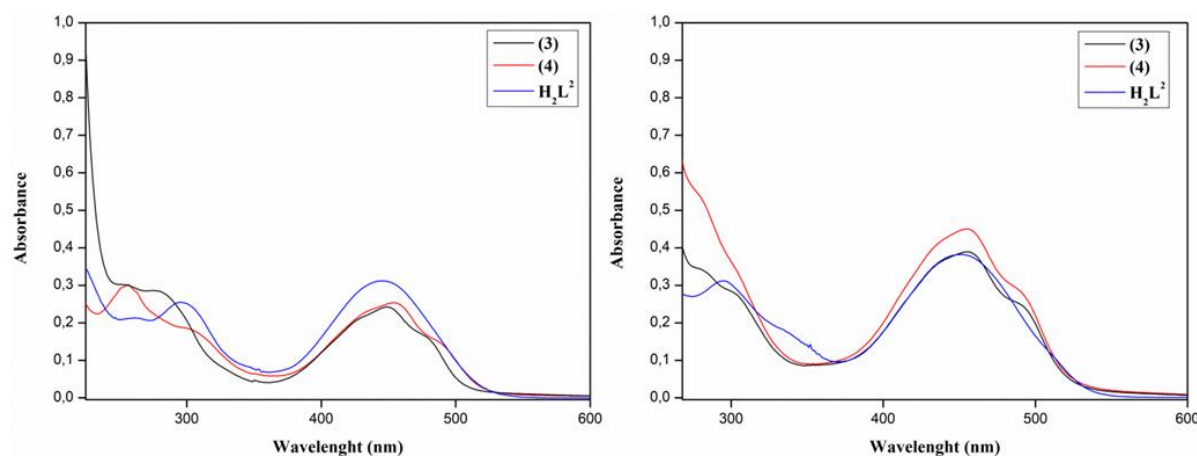


Figura 4.24. Espectros eletrônicos do ligante H_2L^2 e dos complexos (3) e (4), em MeOH à esquerda e DMF à direita.

Tabela 4.5. Resultados da análise de espectroscopia eletrônica para os ligantes H_2L^1 , H_2L^2 e os complexos (1-4).

Composto	Solvente	$\pi - \pi^a$	Log ϵ	$n - \pi^a$	Log ϵ	TCLM ^a	Log ϵ
H_2L^1	MeOH	284	4,09	415	3,59	-	-
	DMF	283	4,26	431	4,25	-	-
H_2L^2	MeOH	262 e 295	4,03 e 4,10	445	4,19	-	-
	DMF	294	4,19	451	4,28	-	-
(1)	MeOH	229 e 273	4,13 e 4,14	-	-	441, 464 e 494	3,88, 3,87 e 3,78
	DMF	278	4,26	-	-	445, 469 e 500	4,06, 4,04 e 3,95
(2)	MeOH	257	4,24	333	3,90	441, 444 e 499	3,84, 3,87 e 3,68
	DMF	281	4,24	-	-	444, 469 e 501	4,15, 4,13 e 4,04
(3)	MeOH	251 e 275	4,18 e 4,16	-	-	449	4,08
	DMF	280	4,23	-	-	455	4,29
(4)	MeOH	257	4,18	-	-	454	4,10
	DMF	281	4,42	-	-	455	4,35

^a Valores em nm.

Em todos os compostos, foram identificadas bandas em regiões de alta energia, atribuídas à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da função azometina. Nos ligantes, esses valores variaram entre 283-284 nm para H_2L^1 e 262-294 nm para H_2L^2 . Nos complexos, observou-se uma diminuição no comprimento de onda dessa transição, indicando um deslocamento hipsocrômico durante a complexação, para valores entre 229-281 nm.⁵²

Para os ligantes H_2L^1 e H_2L^2 em MeOH foram observadas transições $n \rightarrow \pi^*$ com comprimentos de 415 nm e 445 nm, respectivamente, enquanto em DMF essas transições encontram-se nos comprimentos de 431 e 451 nm.^{53,54}

Nos complexos foram observadas amplas bandas na faixa de 441-501 nm, atribuídas como transferência de carga, especificamente do tipo ligante-metal $S \rightarrow Ni(II)$ e que estão de acordo com o relatado por Lima e colaboradores.⁴⁶ Verificou-se que os complexos formados pelo ligante tiossemicarbazona apresentaram várias transições de carga ligante-metal, enquanto os complexos com o ligante ditiocarbazato se apresentam em menor quantidade. Apesar da alta semelhança estrutural, pequenas variações nos ligantes podem alterar a configuração molecular, afetando as propriedades ópticas e as interações intermoleculares e causando variações na quantidade de picos observáveis no espectro UV-visível.^{53,54}

4.5. Espectrometria de Massas- ESI(+)-MS(/MS)

Os espectros de massas com ionização por eletrospray no modo positivo ESI(+)-MS(/MS) foram obtidos com o objetivo de investigar as reais espécies presentes em solução, tanto dos ligantes quanto dos complexos, em uma concentração de 50 μM . Nos espectros de ESI(+)-MS foi avaliada a distribuição isotópica dos íons das estruturas propostas para os ligantes H_2L^1 e H_2L^2 e dos complexos (1-4), conforme ilustrados nas Figuras AIII.0.1 a AII.0.6 no Apêndice III.

O espectro ESI(+)-MS/MS do ligante H_2L^1 , apresentado na Figura 4.25, mostra as fragmentações obtidas durante a análise. Observa-se um pico em $m/z = 372,0450$, referente à espécie $[M+H]^+$ e o pico base em $m/z = 246,0310$, atribuído à perda de parte da β -dicetona contendo o grupo tiofeno. Esta observação corrobora que, no estado sólido, o ligante H_2L^1 está presente na sua forma isomérica fechada, enquanto em solução está na sua forma isomérica aberta. Adicionalmente, observa-se uma fragmentação em $m/z = 219,0198$, atribuída às perdas do grupo tiofeno e CF_3 da β -dicetona. Também foram identificados picos referentes à porção final do ligante tiossemicarbazona e à metade da β -dicetona com massas de $m/z = 136,0216$ e $m/z = 110,99606$, respectivamente.

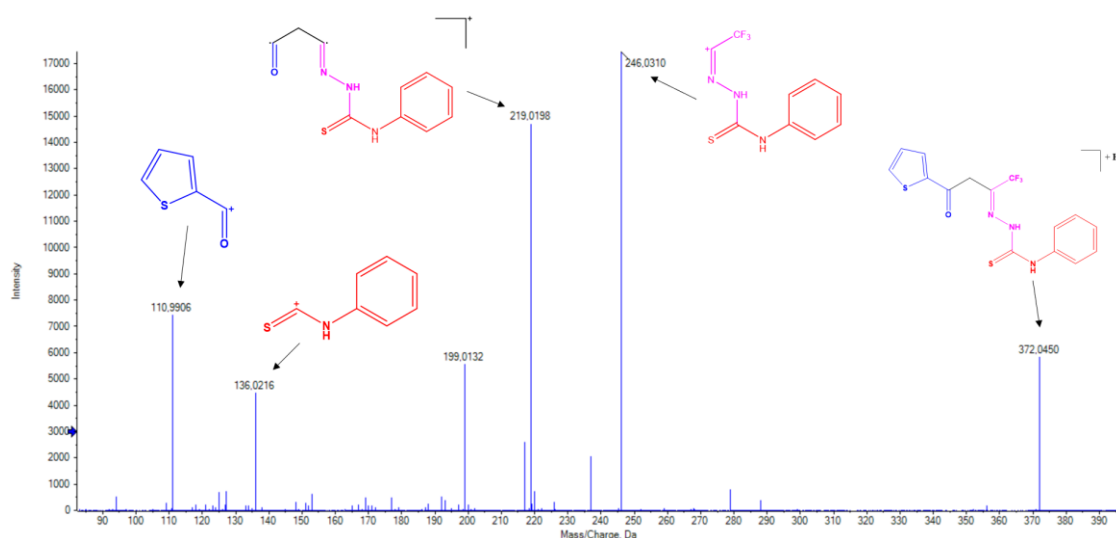


Figura 4.25. Espectro ESI(+)-MSMS do ligante tiossemicarbazona H_2L^1 .

O espectro ESI(+)-MS/MS do ligante H_2L^2 , representado na Figura 4.26, exibe o pico em $m/z = 403,1103$, referente à espécie $[M+H]^+$ e o pico base em $m/z = 277,0072$, que, assim como no H_2L^1 , representa a perda parcial da β -dicetona contendo o grupo tiofeno. Similarmente, foi observado o pico atribuído à metade da β -dicetona com $m/z = 110,9906$ e à perda do grupo S-benzila do ditiocarbazato com $m/z = 91,00561$.

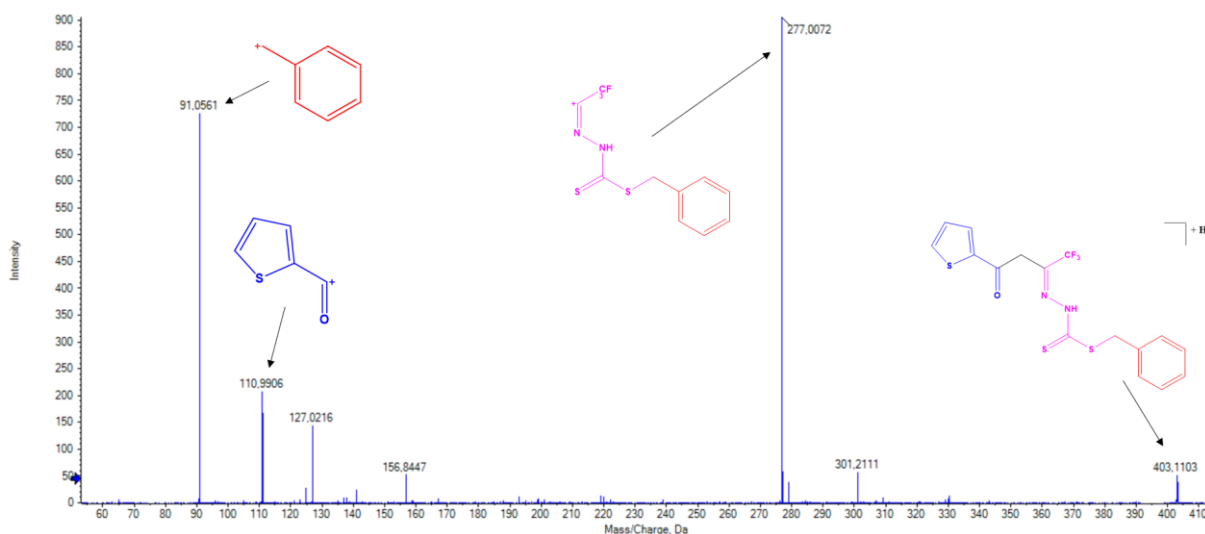


Figura 4.26. Espectro ESI(+)-MSMS do ligante ditiocarbazato H_2L^2 .

Para o complexo (1) o espectro ESI(+)-MS/MS está representado na Figura 4.27, mostrando suas fragmentações obtidas. Observa-se o pico em $m/z = 690,0576$ referente à espécie $[M+H]^+$ e o pico base em $m/z = 427,9650$ atribuído à perda do coligante trifetilfosfina no complexo. Identificou-se a presença do pico do ligante livre desprotonado em $m/z = 368,9810$, além dos picos referentes à trifetilfosfina com $m/z = 263,0982$ e à parte do ligante sem a porção final da tiossemicarbazona com $m/z = 208,9669$.

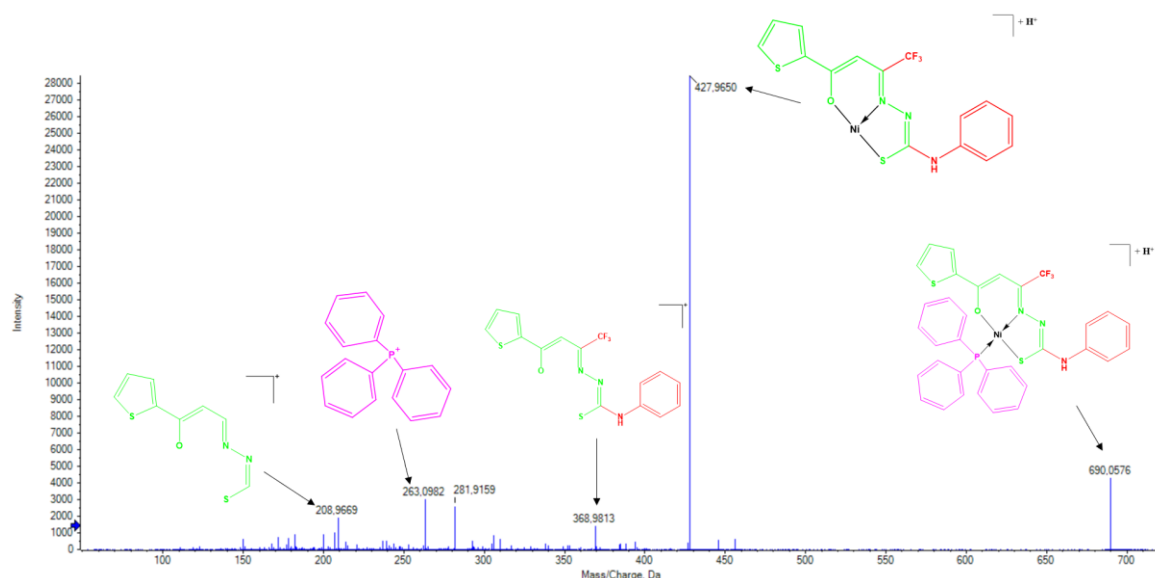


Figura 4.27. Espectro ESI(+)-MSMS do complexo (1).

Na Figura 4.28 é apresentado o espectro ESI(+)-MS/MS para o complexo (2). O pico em $m/z = 507,3280$ representa $[M+H]^+$ e o pico base em $m/z = 427,9645$ referente à saída do grupo piridina da estrutura, similarmente ao observado no complexo (1). Identificou-se também a presença do ligante livre desprotonado em $m/z = 368,9810$ e os picos atribuídos à parte do ligante sem a porção final da tiossemicarbazona em $m/z = 208,9670$, parte da β -dicetona em $m/z = 110,9902$ e o grupo piridina em $m/z = 80,0512$.

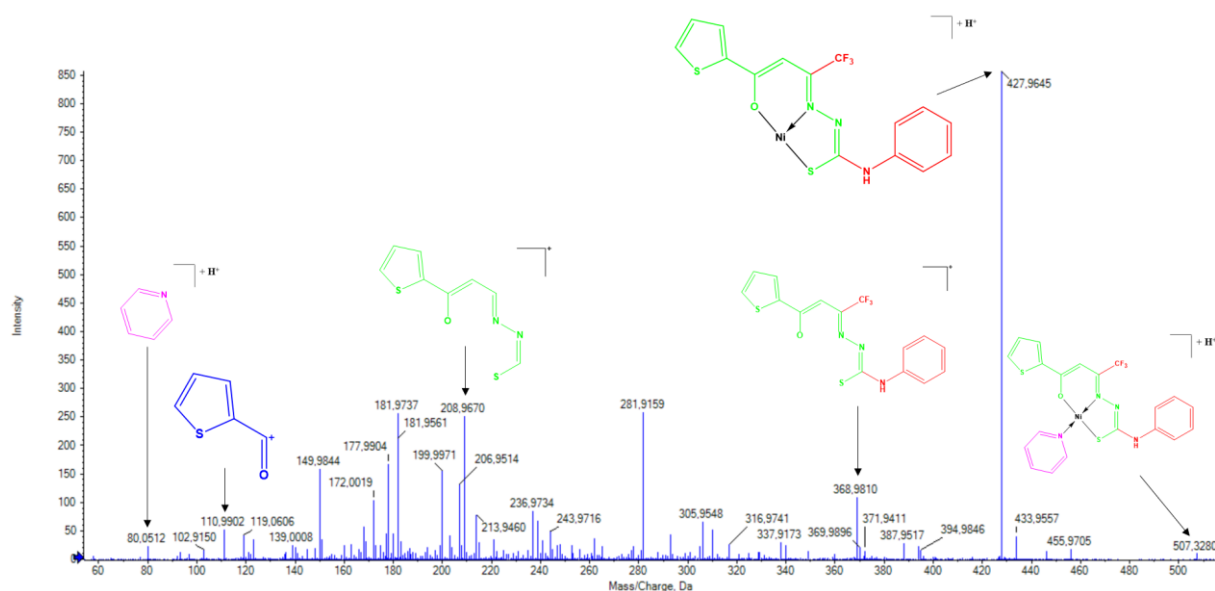


Figura 4.28. Espectro ESI(+)-MSMS do complexo (2).

O espectro ESI(+)-MS/MS do complexo (3) está presente na Figura 4.29. Observa-se o pico em $m/z = 721,0333$ correspondente a $[M+H]^+$ e o pico base em $m/z = 458,9412$, referente à perda do coligante trifenílfosfina. Dentre os picos restantes, foi possível identificar o pico do

grupo trifenilfosfina em $m/z = 263,0984$ e o da porção final do ligante ditiocarbazato em $m/z = 91,0552$, similar ao observado no ligante H_2L^2 .

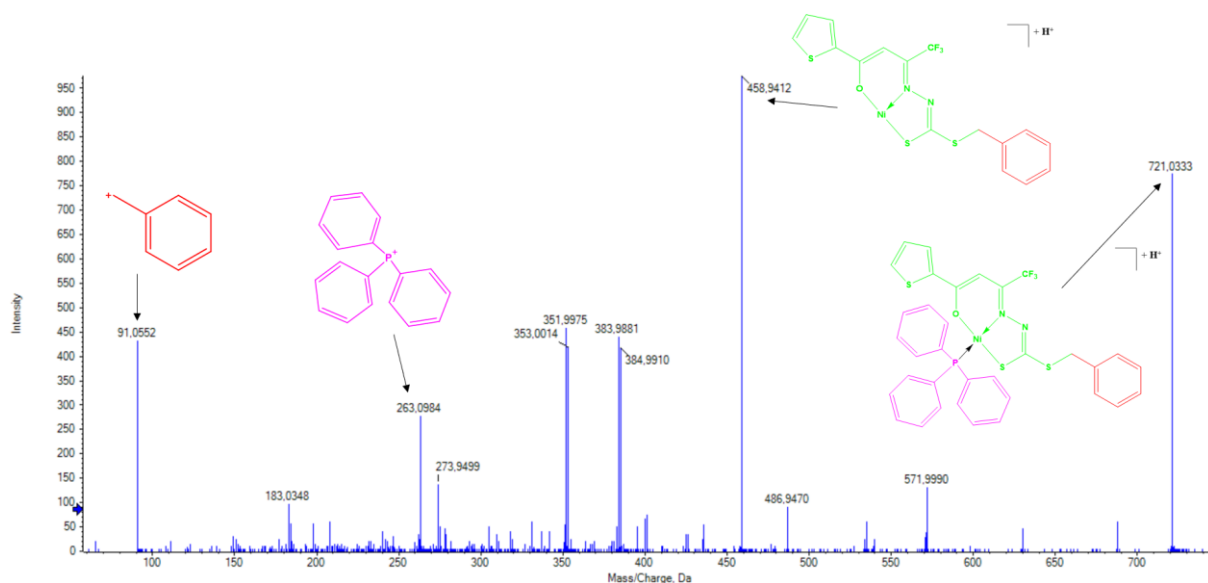


Figura 4.29. Espectro ESI(+)-MSMS do complexo (3).

Por fim, no espectro ESI(+)-MS/MS do complexo (4), representado na Figura 4.30, foram identificados os picos correspondentes a $[M+H]^+$ em $m/z = 537,9815$ e o pico base em $m/z = 458,9400$, referente à perda do grupo piridina no complexo. Além disso, foram observados picos atribuídos à porção final do ligante ditiocarbazato e ao grupo piridina em $m/z = 91,0564$ e $m/z = 80,0520$, respectivamente.

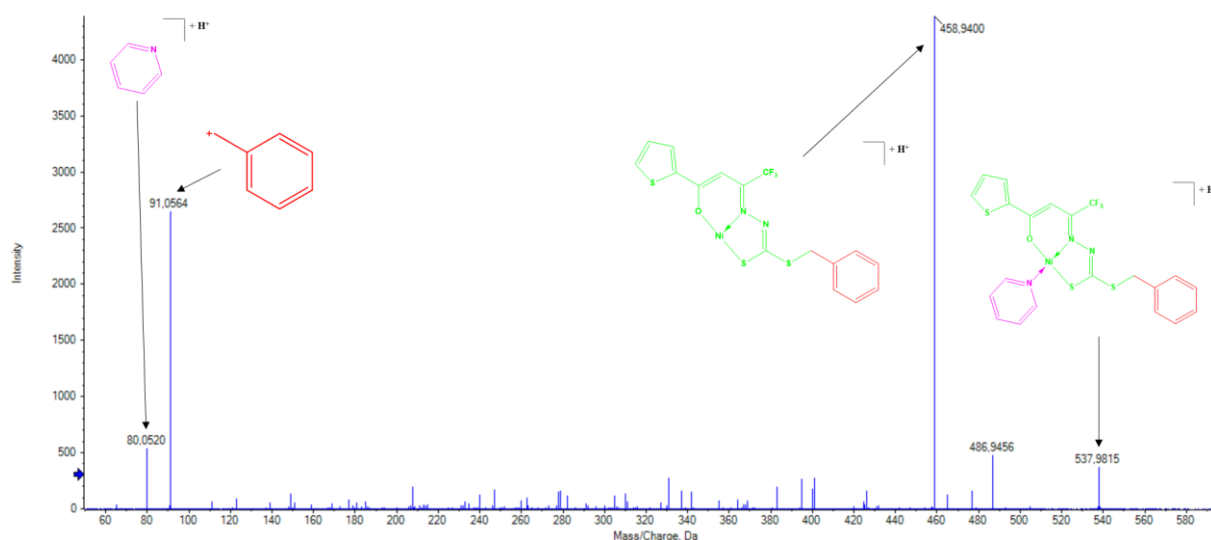


Figura 4.30. Espectro ESI(+)-MSMS do complexo (4).

Essa análise permitiu avaliar qual forma isomérica do ligante H_2L^1 está presente em solução, além de evidenciar que a primeira fragmentação que ocorre nos complexos é a perda do coligante que completa a esfera de coordenação do centro metálico. Esse tipo de perda de

massas também é descrito em trabalhos de complexos de Ni(II) com β -dicetonas, como no estudo de Cavalcante e colaboradores.²⁷

4.6. Ressonância Magnética Nuclear de ^1H

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H -RMN) dos ligantes e complexos sintetizados estão representados nas Figuras 4.31 a 4.36, e os valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento (J) estão listados nas Tabelas no Apêndice IV.

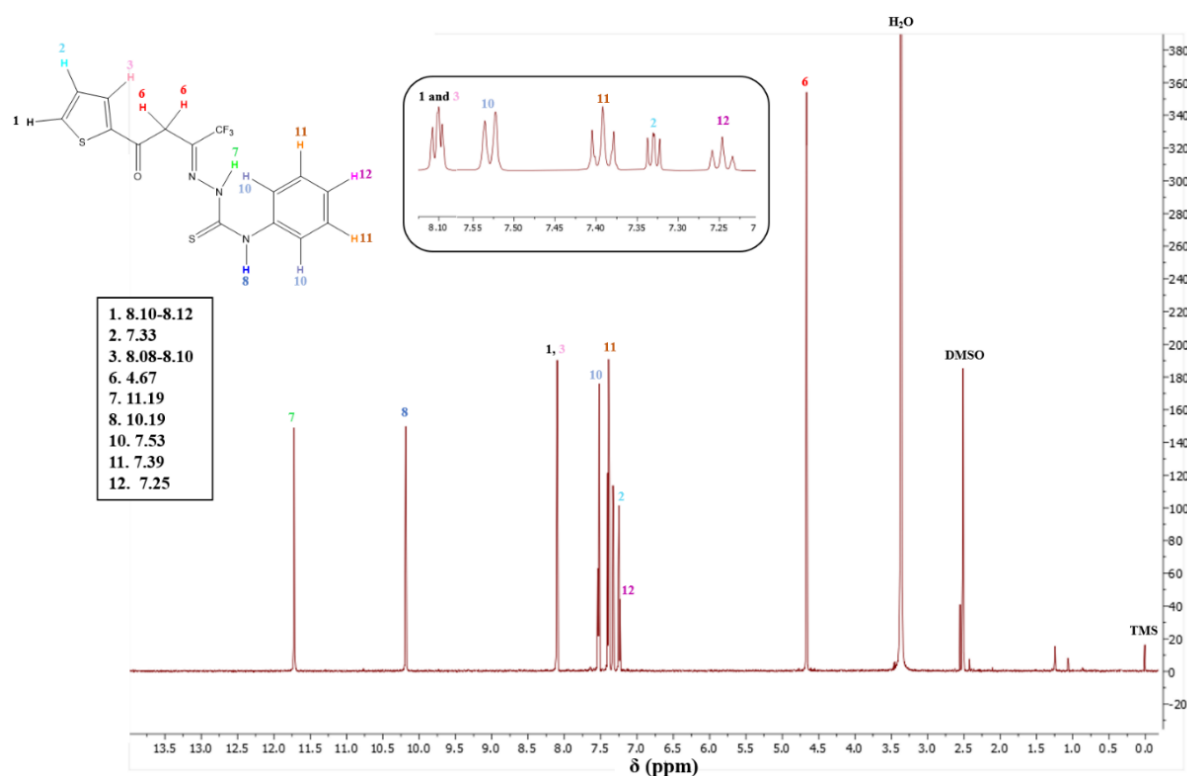


Figura 4.31. Espectro de RMN ^1H para o ligante H_2L^1 em $\text{DMSO}-d_6$.

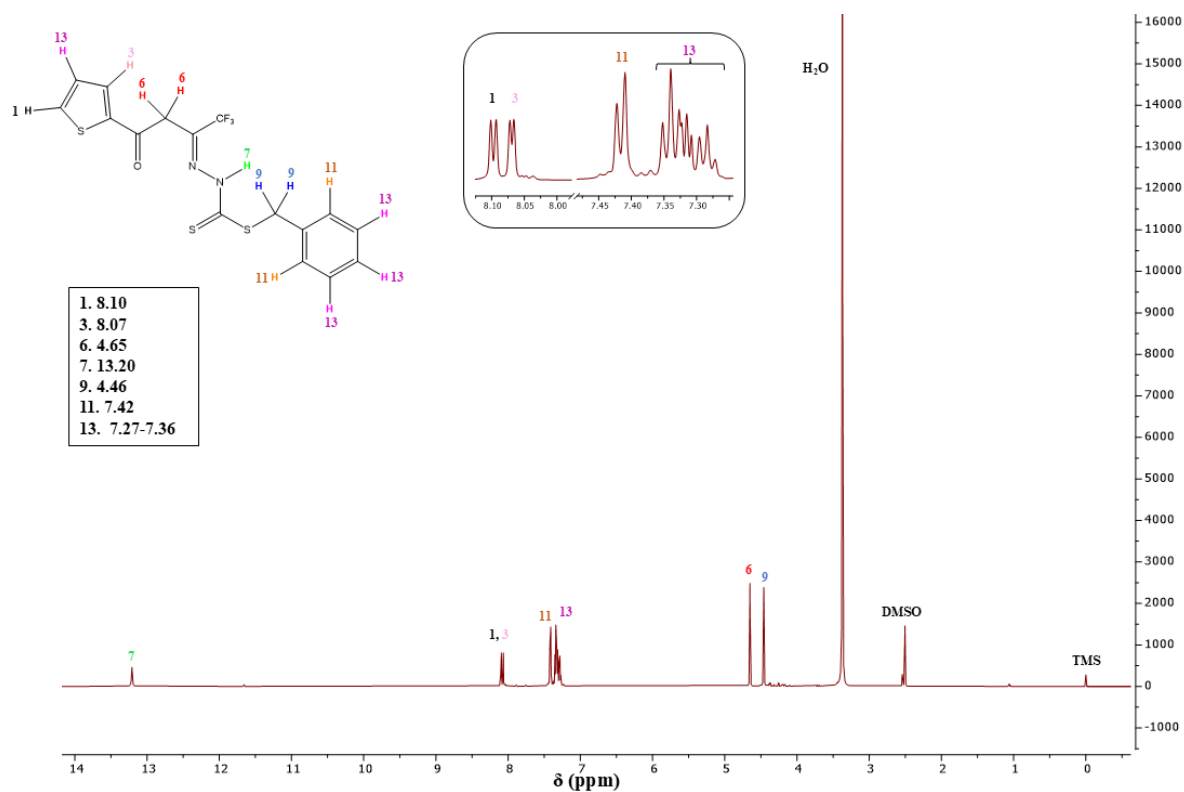


Figura 4.32. Espectro de RMN 1H para o ligante H_2L^2 em $DMSO-d_6$.

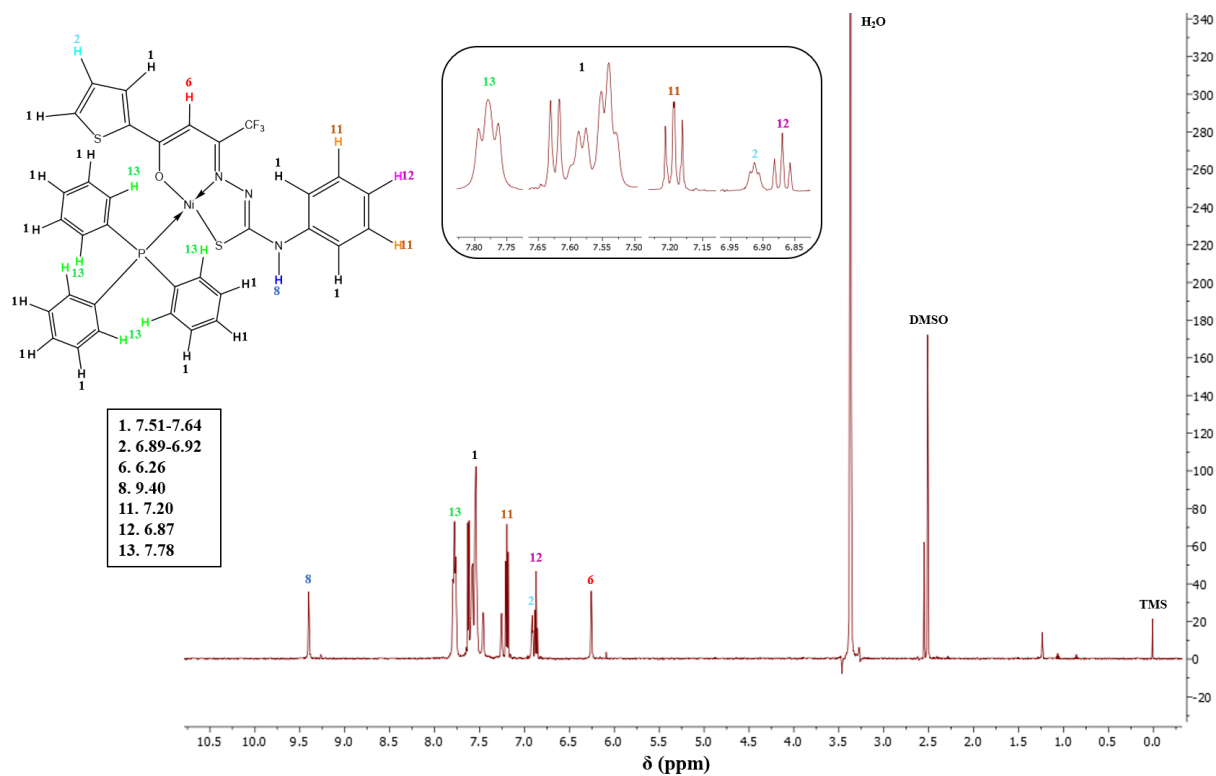


Figura 4.33. Espectro de RMN 1H para complexo (1) em $DMSO-d_6$.

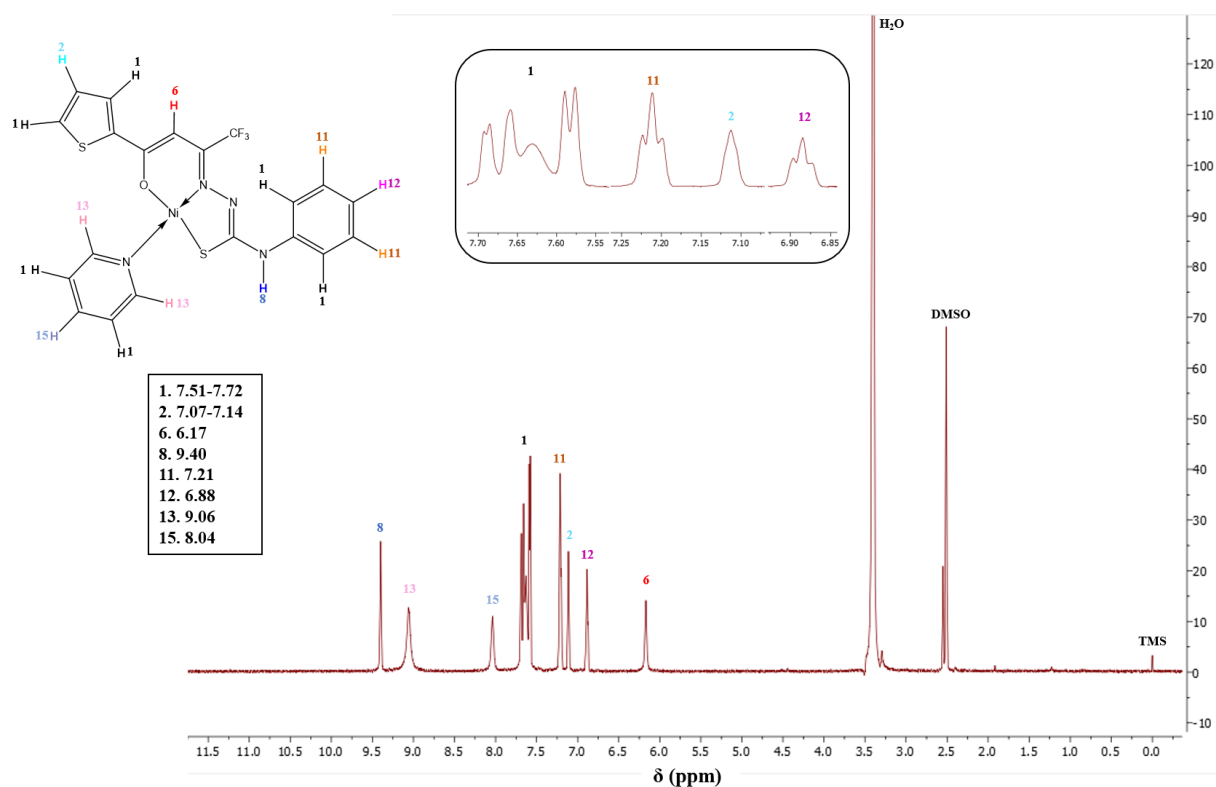


Figura 4.34. Espectro de RMN ^1H para complexo (2) em DMSO- d_6 .

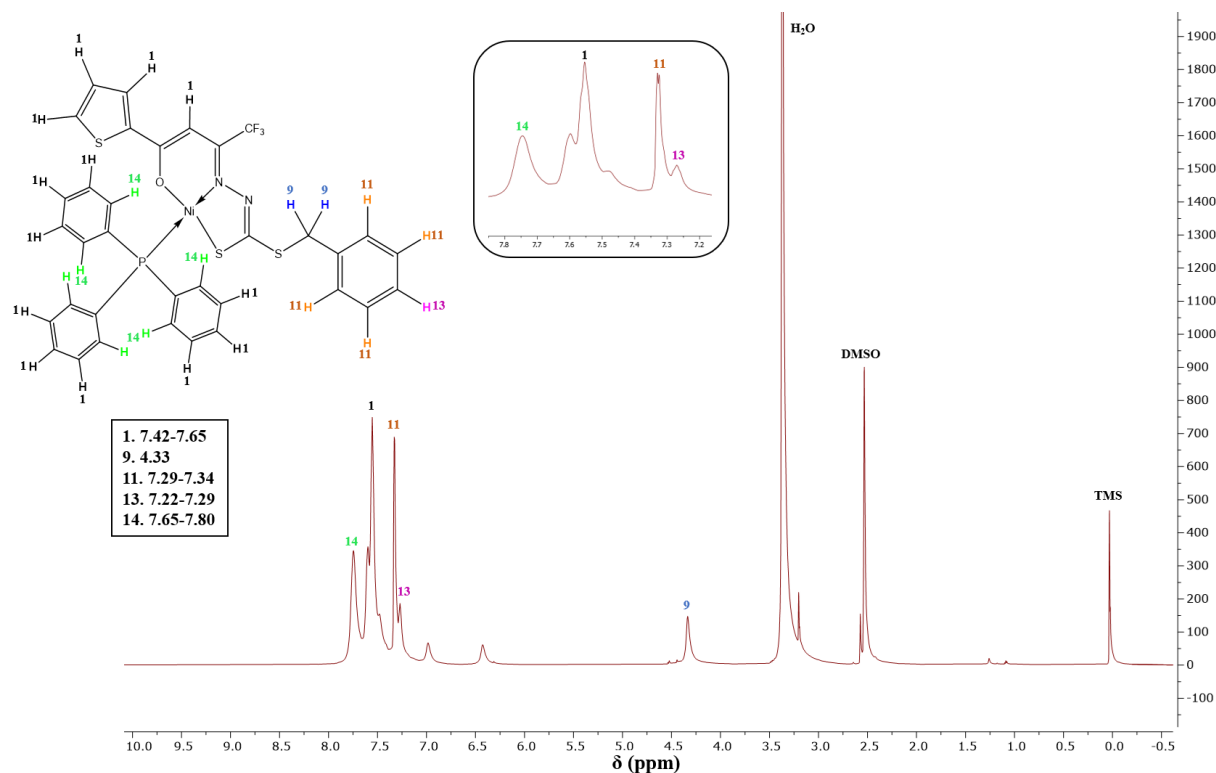


Figura 4.35. Espectro de RMN ^1H para complexo (3) em DMSO- d_6 .

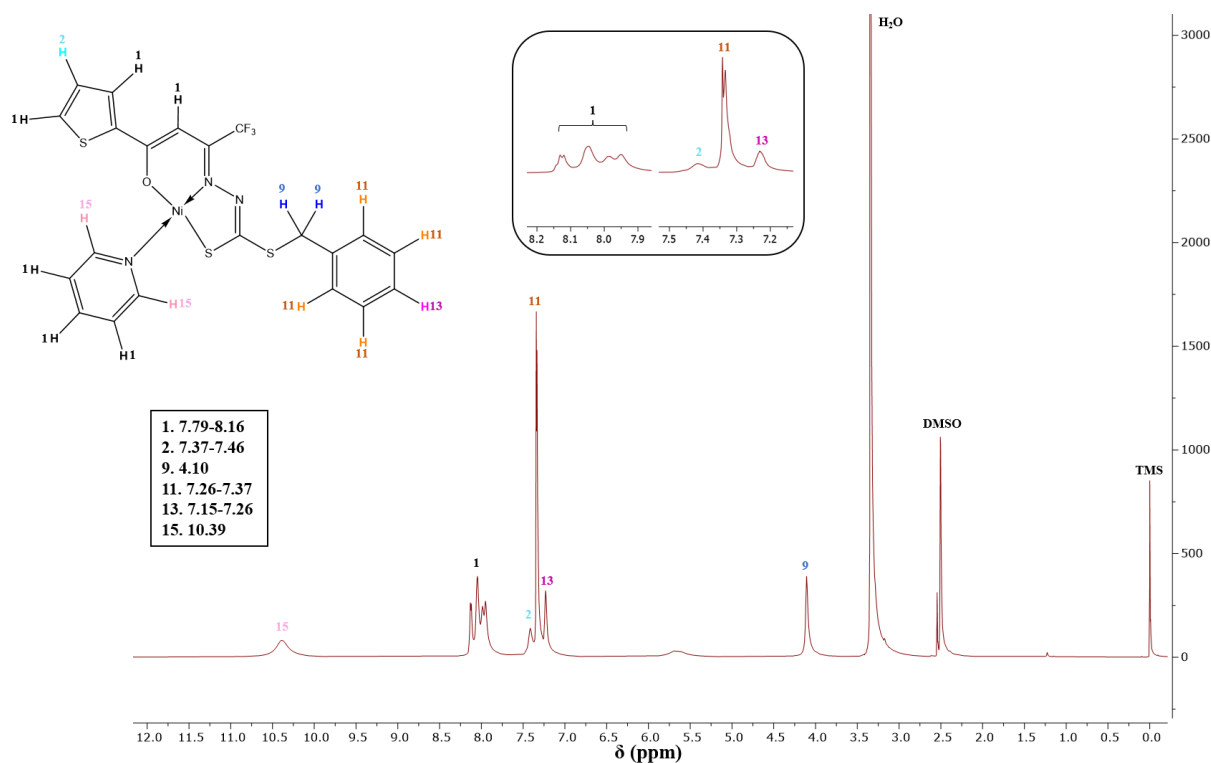


Figura 4.36. Espectro de RMN ^1H para complexo (4) em DMSO-d_6 .

Em todos os compostos, o sinal mais blindado nos espectros corresponde aos singletos atribuídos aos grupos CH_2 , com deslocamento químico entre 4,46 e 4,67 ppm nos ligantes, e entre 4,10 e 4,33 ppm nos complexos (3) e (4), devido à porção final do ditiocarbazato. Durante a formação dos complexos, ocorre a desprotonação do átomo de carbono C6, provocando uma deslocalização eletrônica ao longo da estrutura devido à coordenação com o metal. Essa deslocalização causa uma diminuição na densidade eletrônica do átomo de hidrogênio remanescente neste carbono, aumentando o grau de desblindamento e deslocando o sinal para maiores valores de deslocamento químico. Nos complexos (1) e (2), esse deslocamento foi observado em 6,26 ppm e 6,17 ppm, respectivamente, enquanto nos complexos (3) e (4), os sinais se sobrepuseram aos dos aromáticos.

Analisando os ambientes químicos menos blindados, destacam-se nos ligantes os átomos de hidrogênio pertencentes aos grupos amino, com deslocamentos de 11,19 ppm e 13,20 ppm para H_2L^1 e H_2L^2 , respectivamente. Apesar dos compostos serem semelhantes, houve certa discrepância nos valores encontrados. No entanto, o ligante tiossemicarbazona sintetizado por Anitha⁴⁶ apresenta um deslocamento do grupo amino em 11,20 ppm, enquanto que Ali²⁹, ao sintetizar H_2L^2 identificou o mesmo pico em 13,19 ppm.^{41,55} No espectro de H_2L^2 adquirido neste trabalho, foram observados três sinais referentes ao solvente DMF devido à formação de um óleo com subprodutos difíceis de separar durante a precipitação do ligante ditiocarbazato.

Após várias tentativas de separação por recristalização em diversos solventes, como DMF, foi possível obter o espectro de RMN com a menor quantidade possível de subprodutos, o que impossibilitou a atribuição precisa das constantes de acoplamento (J) dos anéis aromáticos.

Os demais sinais existentes são atribuídos como sendo dos átomos de hidrogênio presentes nos anéis aromáticos. Embora alguns desses átomos de hidrogênio não sejam equivalentes, seus sinais aparecem nos mesmos ambientes químicos, como é o caso do complexo (3).

4.7. Análise Elementar

Os valores experimentais e calculados para as porcentagens de carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N) dos ligantes e de seus complexos estão apresentados na Tabela 4.6. Os resultados obtidos demonstram concordância com o intervalo aceitável estabelecido por Kuveke e colaboradores,⁵⁶ com uma margem de diferença de até 0,5%.

Tabela 4.6. Valores calculados e encontrados para as porcentagens de C, H e N.

Composto	C		H		N	
	Calc.(%)	Exp.(%)	Calc.(%)	Exp.(%)	Calc.(%)	Exp.(%)
H ₂ L ¹	48,51	48,82	3,26	3,69	11,31	11,56
H ₂ L ²	47,75	47,43	3,26	3,26	6,96	7,27
(1)	57,41	57,42	3,65	3,34	6,09	6,07
(2)	47,36	47,20	2,98	2,68	11,05	10,83
(3)	56,61	56,88	3,63	3,59	3,88	4,02
(4)	46,95	46,51	2,81	3,02	7,82	7,73

4.10. Avaliação citotóxica dos ligantes H₂L¹ e H₂L² e seus complexos (1-4).

Como discutido na introdução deste trabalho, complexos derivados de ligantes de bases de Schiff exibem atividade citotóxica superior quando comparados aos seus ligantes livres. Neste estudo, foram realizados ensaios citotóxicos comparativos *in vitro* para explorar as diferenças entre complexos de níquel(II) derivados de tiossemicarbazonas e ditiocarbazatos, além de investigar a influência da substituição do coligante trifenilfosfina por piridina na esfera de coordenação dos complexos, contra três linhagens tumorais e uma linhagem de não tumoral de pulmão MRC-5. As linhagens tumorais investigadas foram: tumoral de mama MCF-7, tumoral de ovário resistente a cisplatina A2780cis e tumoral de pulmão, A549.

A eficácia na inibição da viabilidade celular pelos compostos foi dependente da concentração e do tempo de tratamento. O ensaio foi conduzido utilizando o método MTT, com concentrações variando entre 1,56 e 200 μM , em um período de incubação de 48 h e as células não tratadas foram utilizadas como controle.

Os valores de IC_{50} para os ligantes livres, complexos sintetizados e a cisplatina após 48 h de incubação estão apresentados na Tabela 4.7. Para a linhagem celular de câncer de mama MCF-7, nenhuma atividade citotóxica foi observada para os ligantes em concentrações abaixo de 100 μM . Em contraste, os complexos contendo piridina como coligante exibiram atividade citotóxica, com valores de IC_{50} de 8,48 μM para o complexo (2) e 56,54 μM para o complexo (4). Na linhagem de câncer de ovário resistente a cisplatina A2780cis, ambos os ligantes apresentaram atividade citotóxica, com valores de IC_{50} de 42,78 μM (H_2L^1) e 78,93 μM (H_2L^2). Após a complexação, observou-se um aumento na atividade citotóxica quando a piridina foi utilizada como coligante, enquanto a trifenilfosfina resultou em uma redução da citotoxicidade. Para a linhagem de câncer de pulmão A549, apenas o ligante tiossemicarbazona e o complexo (2) exibiram atividade citotóxica, com valores de IC_{50} de 51,38 μM e 27,18 μM , respectivamente, indicando um aumento na citotoxicidade após a coordenação. Em relação à linhagem não tumoral de pulmão MRC-5, idealmente, nenhum composto deveria apresentar atividade citotóxica significativa; no entanto, o complexo (2) apresentou um valor de IC_{50} de 9,89 μM .

Tabela 4.7. Atividade citotóxica de H_2L^1 , H_2L^2 e dos complexos (1–4). Os resultados expressam os valores de concentração que inibem a viabilidade celular das células tumorais selecionadas em 50%.

Composto	IC_{50} (μM)			
	MCF-7	A2780cis	A549	MRC-5
H_2L^1	>100	(42,78 $\pm$ 0,66)	(51,38 $\pm$ 4,37)	>100
H_2L^2	>100	(78,93 $\pm$ 1,96)	>100	>100
(1)	>100	>100	>100	>100
(2)	(8,48 $\pm$ 1,37)	(7,20 $\pm$ 0,73)	(27,18 $\pm$ 2,91)	(9,89 $\pm$ 0,17)
(3)	>100	>100	>100	>100
(4)	(56,54 $\pm$ 1,52)	(65,92 $\pm$ 3,52)	>100	>100
Cisplatina	(13,98 $\pm$ 2,02)	(37,03 $\pm$ 5,11)	(11,54 $\pm$ 1,19)	(29,09 $\pm$ 0,78)

De modo geral, os complexos de níquel contendo piridina demonstraram maior atividade citotóxica em comparação àqueles com trifenilfosfina. Duas hipóteses podem explicar esse fenômeno sendo a primeira que a região da molécula onde o coligante está coordenado pode influenciar diretamente a atividade citotóxica, ou então o aumento de grupos aromáticos

pode amplificar a lipofilicidade dos compostos, reduzindo assim sua biodisponibilidade.^{50,57} Adicionalmente, a citotoxicidade dos compostos sintetizados frente à linhagem A2780cis foi particularmente relevante, uma vez que essa linhagem é conhecida por sua resistência à cisplatina.⁵⁸ Portanto, esses complexos emergem como candidatos promissores para terapias alternativas, por apresentarem atividade citotóxica contra células tumorais e menor toxicidade em células saudáveis, como observado para a linhagem MRC-5, com exceção do complexo (2), que apresentou um valor de IC_{50} inferior a 100 μM . Na Figura 4.37 estão representadas as curvas de concentração-resposta dos compostos testados frente as linhagem tumorais testadas onde o IC_{50} é menor que 100 μM .

Os resultados indicam que os complexos (2) e (4) poderão servir como protótipos para o desenvolvimento de agentes antitumorais. Apesar da alta toxicidade do complexo (2) em células saudáveis, sua citotoxicidade contra células tumorais foi significativamente superior à da cisplatina, o que motiva a busca por análogos mais seletivos no futuro.

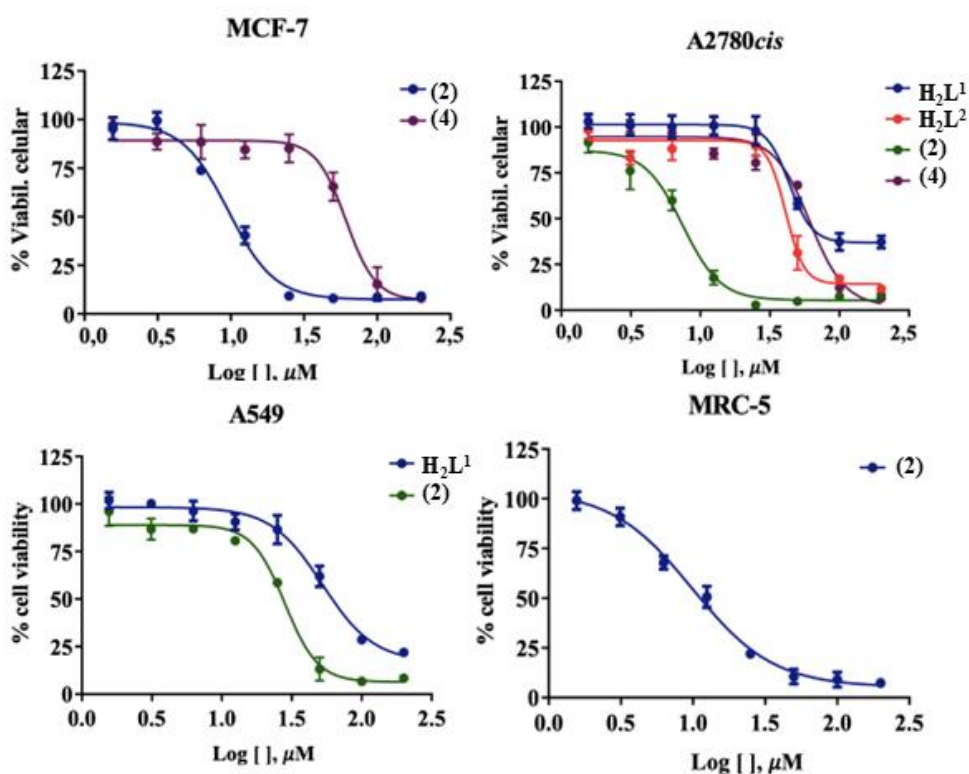


Figura 4.37. Curvas concentração-resposta dos compostos testado frente a linhagens de células após 48 h.

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Este trabalho permitiu a síntese e caracterização estrutural de dois novos ligantes, um tiossemicarbazona (H_2L^1) e um ditiocarbazato (H_2L^2), derivados da β -dicetona tenoiltrifluoroacetona e seus respectivos complexos de níquel(II) contendo trifenilfosfina ou piridina como coligantes. A análise por difração de raios X de monocristal revelou que todos os complexos apresentam geometria quadrada planar levemente distorcida, confirmada a partir dos cálculos do parâmetro de Okuniewski, com os ligantes coordenando-se de forma tridentada através do sistema doador ONS em sua forma dianiônica e tautômero tiol.

A análise da superfície de Hirshfeld permitiu a identificação qualitativa e quantitativa das interações intermoleculares presentes nos complexos, sendo as interações que mais representativas do tipo C-H $\cdots$ H-C, C-H $\cdots$ C. Através das funções d_{norm} e dos gráficos de impressão digital, foi possível mapear as principais interações, como ligações de hidrogênio e contatos de van der Waals, que contribuem para a estabilidade do arranjo cristalino.

Os dados de espectroscopia vibracional na região do infravermelho corroboraram as estruturas propostas. Nos ligantes livres, foram observados estiramentos característicos de tiossemicarbazonas e ditiocarbazatos, como $\nu(N-H)$ e $\nu(C=S)$. Com a formação dos complexos, esses modos de vibração desapareceram, indicando a desprotonação dos ligantes e a presença do tautômero tiol, no qual a ligação C=S perde seu caráter de dupla ligação.

A espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível evidenciou transições eletrônicas do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. O deslocamento dessas bandas nos espectros dos complexos, juntamente com o surgimento de bandas de transferência de carga ligante-metal (TCLM), confirmou a ocorrência da complexação. Adicionalmente, os dados de espectrometria de massas (ESI(+)-MS(/MS)) identificaram a presença dos íons moleculares $[M+H]^+$, bem como suas distribuições isotópicas e fragmentações características, que estão em concordância com as estruturas propostas.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de 1H permitiram uma análise dos sinais e suas constantes de acoplamento, reforçando as estruturas propostas e confirmando que os ligantes assumem sua forma tautomérica tiona quando livres.

A citotoxicidade dos compostos sintetizados foi avaliada frente a quatro linhagens de células tumorais humanas: de mama MCF-7, de ovário resistente à cisplatina A2780cis, de pulmão A549 e não tumoral de pulmão MRC-5. Os resultados demonstraram que os complexos (2) e (4) exibiram maior toxicidade frente às linhagens tumorais testadas, destacando-se como candidatos promissores para estudos antitumorais. Em particular, o complexo (2) mostrou

atividade citotóxica significativa, com valores de IC_{50} variando de 8,48 μM à 27,18 μM , embora também tenha apresentado toxicidade em células não tumorais, o que sugere a necessidade de otimização para melhorar sua seletividade.

Como perspectivas futuras, pretende-se submeter os resultados obtidos para publicação em um artigo científico, contribuindo para o avanço do conhecimento na área de química inorgânica e bioinorgânica medicinal e no desenvolvimento de novos agentes antitumorais baseados em complexos metálicos.

6. REFERÊNCIAS

6. REFERÊNCIAS

- 1 G. L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press, 5^o., 2013.
- 2 L. Bernhard, *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, Wiley VCH, 1^o., 1999.
- 3 O. Rixe, W. Ortuzar, M. Alvarez, R. Parker, E. Reed, K. Paull and T. Fojo, *Biochem. Pharmacol.*, 1996, **52**, 1855–1865.
- 4 I. Ott, *Coord. Chem. Rev.*, 2009, **253**, 1670–1681.
- 5 A. Kumar Singh, A. Kumar, H. Singh, P. Sonawane, P. Pathak, M. Grishina, J. Pal Yadav, A. Verma and P. Kumar, *Chem. Biodivers.*, 2023, **20**, 1–20.
- 6 M. S. More, P. G. Joshi, Y. K. Mishra and P. K. Khanna, *Mater. Today Chem.*, 2019, **14**, 1–22.
- 7 A. M. Abu-Dief and I. M. A. Mohamed, *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.*, 2015, **4**, 119–133.
- 8 A. Catalano, M. S. Sinicropi, D. Iacopetta, J. Ceramella, A. Mariconda, C. Rosano, E. Scali, C. Saturnino and P. Longo, *Appl. Sci.*, 2021, **11**, 1–18.
- 9 H. E. Toma, *Química Bioinorgânica e Ambiental*, Blucher, 1^o., 2015.
- 10 A. Martinez, C. Hemmert, C. Loup, G. Barré and B. Meunier, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 1449–1457.
- 11 A. L. Berhanu, Gaurav, I. Mohiuddin, A. K. Malik, J. S. Aulakh, V. Kumar and K.-H. Kim, *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2019, **116**, 74–91.
- 12 J. Ceramella, D. Iacopetta, A. Catalano, F. Cirillo, R. Lappano and M. S. Sinicropi, *Antibiotics*, 2022, **11**, 1–23.
- 13 I. P. Ejidike and P. A. Ajibade, *Rev. Inorg. Chem.*, 2015, **35**, 191–224.
- 14 T. Khan, S. Raza and A. J. Lawrence, *Russ. J. Coord. Chem.*, 2022, **48**, 877–895.
- 15 O. Özbek and C. Berkel, *Polyhedron*, 2023, **238**, 1–16.
- 16 R. Ramachandran, G. Prakash, P. Vijayan, P. Viswanathamurthi and J. Grzegorz Malecki, *Inorganica Chim. Acta*, 2017, **464**, 88–93.
- 17 W. Hu, W. Zhou, C. Xia and X. Wen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, **16**, 2213–2218.
- 18 P. Heffeter, V. F. S. Pape, É. A. Enyedy, B. K. Keppler, G. Szakacs and C. R. Kowol, *Antioxid. Redox Signal.*, 2019, **30**, 1062–1082.
- 19 E. L. Chang, C. Simmers and D. A. Knight, *Pharmaceuticals*, 2010, **3**, 1711–1728.
- 20 M.-X. Li, L.-Z. Zhang, M. Yang, J.-Y. Niu and J. Zhou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012,

- 22, 2418–2423.
- 21 S. Savir, Z. J. Wei, J. W. K. Liew, I. Vythilingam, Y. A. L. Lim, H. M. Saad, K. S. Sim and K. W. Tan, *J. Mol. Struct.*, 2020, **1211**, 1–10.
- 22 G. de A. D. Barbosa and A. P. de Aguiar, *Rev. Virtual Química*, 2019, **11**, 806–848.
- 23 Y. Gou, M. Chen, S. Li, J. Deng, J. Li, G. Fang, F. Yang and G. Huang, *J. Med. Chem.*, 2021, **64**, 5485–5499.
- 24 Y. Gou, X. Jia, L. X. Hou, J. G. Deng, G. J. Huang, H. W. Jiang and F. Yang, *J. Med. Chem.*, 2022, **65**, 6677–6689.
- 25 R. V. Singh, K. Mahajan, M. Swami and L. Dawara, *Main Gr. Met. Chem.*, 2010, **33**, 141–156.
- 26 N. Nanjundan, P. Selvakumar, R. Narayanasamy, R. A. Haque, K. Velmurugan, R. Nandhakumar, T. Silambarasan and R. Dhandapani, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, 2014, **141**, 176–185.
- 27 C. de Q. O. Cavalcante, T. H. A. da Mota, D. M. de Oliveira, É. C. M. Nascimento, J. B. L. Martins, F. Pittella-Silva and C. C. Gatto, *Front. Mol. Biosci.*, 2023, **10**, 1–23.
- 28 B. Kumar, J. Devi, A. Dubey, A. Tufail and N. Antil, *Future Med. Chem.*, 2023, **15**, 1919–1942.
- 29 B. B. Tewari, in *Novel Aspects on Chemistry and Biochemistry Vol. 3*, ed. D. F. Mohamadpour, B P International (a part of SCIENCEDOMAIN International), 2023, pp. 111–127.
- 30 S. Kumar and M. Choudhary, *Indian J. Chem.*, 2023, **62**, 586–599.
- 31 B. N. Ma, D. Baecker, H. Descher, P. Brandstaetter, M. Hermann, B. Kircher and R. Gust, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 2023, **356**, 1–12.
- 32 C. C. Gatto, C. de Q. O. Cavalcante, F. C. Lima, É. C. M. Nascimento, J. B. L. Martins, B. L. O. Santana, A. C. M. Gualberto and F. Pittella-Silva, *Molecules*, 2024, **29**, 2759.
- 33 J. Haribabu, K. Jeyalakshmi, Y. Arun, N. S. P. Bhuvanesh, P. T. Perumal and R. Karvembu, *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.*, 2017, **22**, 461–480.
- 34 G. M. Sheldrick and T. R. Schneider, *Methods Enzymol.*, 1997, **277**, 319–343.
- 35 O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard and H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.*, 2009, **42**, 339–341.
- 36 C. F. MacRae, I. Sovago, S. J. Cottrell, P. T. A. Galek, P. McCabe, E. Pidcock, M. Platings, G. P. Shields, J. S. Stevens, M. Towler and P. A. Wood, *J. Appl. Crystallogr.*, 2020, **53**, 226–235.

- 37 P. R. Spackman, M. J. Turner, J. J. McKinnon, S. K. Wolff, D. J. Grimwood, D. Jayatilaka and M. A. Spackman, *J. Appl. Crystallogr.*, 2021, **54**, 1006–1011.
- 38 M. A. Spackman and D. Jayatilaka, *CrystEngComm*, 2009, **11**, 19–32.
- 39 T. Mosmann, *J. Immunol. Methods*, 1983, **65**, 55–63.
- 40 C. M. Almeida, J. G. M. de Carvalho, M. Fujimori, E. L. França, A. C. Honorio-França, R. L. T. Parreira, R. P. Orenha and C. C. Gatto, *Struct. Chem.*, 2020, **31**, 2093–2103.
- 41 M. A. Ali, A. H. Mirza, R. J. Butcher and A. K. Chowdhury, *Transit. Met. Chem.*, 2011, **36**, 471–479.
- 42 T. Hahn, *International Tables for Crystallography*, International Union of Crystallography, Chester, England, England, 5^a., 2021, vol. A.
- 43 A. Okuniewski, D. Rosiak, J. Chojnacki and B. Becker, *Polyhedron*, 2015, **90**, 47–57.
- 44 A. R. Rettondin, Z. A. Carneiro, A. C. R. Gonçalves, V. F. Ferreira, C. G. Oliveira, A. N. Lima, R. J. Oliveira, S. de Albuquerque, V. M. Deflon and P. I. S. Maia, *Eur. J. Med. Chem.*, 2016, **120**, 217–226.
- 45 S. Mathan Kumar, K. Dhahagani, J. Rajesh, K. Nehru, J. Annaraj, G. Chakkaravarthi and G. Rajagopal, *Polyhedron*, 2013, **59**, 58–68.
- 46 F. C. Lima, Y. A. O. Só, R. Gargano, D. M. de Oliveira and C. C. Gatto, *J. Inorg. Biochem.*, 2021, **224**, 1–12.
- 47 C. M. Almeida, P. H. S. Marcon, É. C. M. Nascimento, J. B. L. Martins, M. A. S. Chagas, M. Fujimori, P. G. F. De Marchi, E. L. França, A. C. Honorio-França and C. C. Gatto, *Appl. Organomet. Chem.*, 2022, **36**, 1–16.
- 48 C. C. Gatto, C. M. Almeida, É. C. M. Nascimento, J. B. L. Martins, T. H. A. da Mota and D. M. de Oliveira, *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, **24**, 1–18.
- 49 C. M. Almeida, G. P. Nascimento, K. G. Magalhães, B. A. Iglesias and C. C. Gatto, *J. Coord. Chem.*, 2018, **71**, 502–519.
- 50 S. Datta, D. K. Seth, S. Gangopadhyay, P. Karmakar and S. Bhattacharya, *Inorganica Chim. Acta*, 2012, **392**, 118–130.
- 51 V. M. Leovac, V. I. Češljević and S. M. Nešić, *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie*, 1991, **592**, 217–223.
- 52 C. D. Q. O. Cavalcante, E. Garcia, T. H. A. da Mota, D. M. de Oliveira and C. C. Gatto, *J. Inorg. Biochem.*, 2022, **237**, 1–12.
- 53 J. Creutzberg and E. D. Hedegård, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2023, **25**, 6153–6163.
- 54 J. Chang, S.-Z. Zhang, Y. Wu, H.-J. Zhang and Y.-X. Sun, *Transit. Met. Chem.*, 2020,

- 45, 279–293.
- 55 S. Anitha, J. Karthikeyan and S. A. Nityananda, *Indian J. Chem.*, 2013, **52A**, 45–50.
- 56 R. E. H. Kuveke, L. Barwise, Y. van Ingen, K. Vashisth, N. Roberts, S. S. Chitnis, J. L. Dutton, C. D. Martin and R. L. Melen, *ACS Cent. Sci.*, 2022, **8**, 855–863.
- 57 C. de Q. O. Cavalcante, T. H. A. da Mota, D. M. de Oliveira, É. C. M. Nascimento, J. B. L. Martins, F. Pittella-Silva and C. C. Gatto, *Front. Mol. Biosci.*, 2023, **10**, 1–23.
- 58 C. Jiang, C. Shen, M. Ni, L. Huang, H. Hu, Q. Dai, H. Zhao and Z. Zhu, *Genes Dis.*, 2024, **11**, 101063.

APÊNDICES

APÊNDICE I: GRÁFICOS DE IMPRESSÕES DIGITAIS PARA OS COMPLEXOS (1-4).

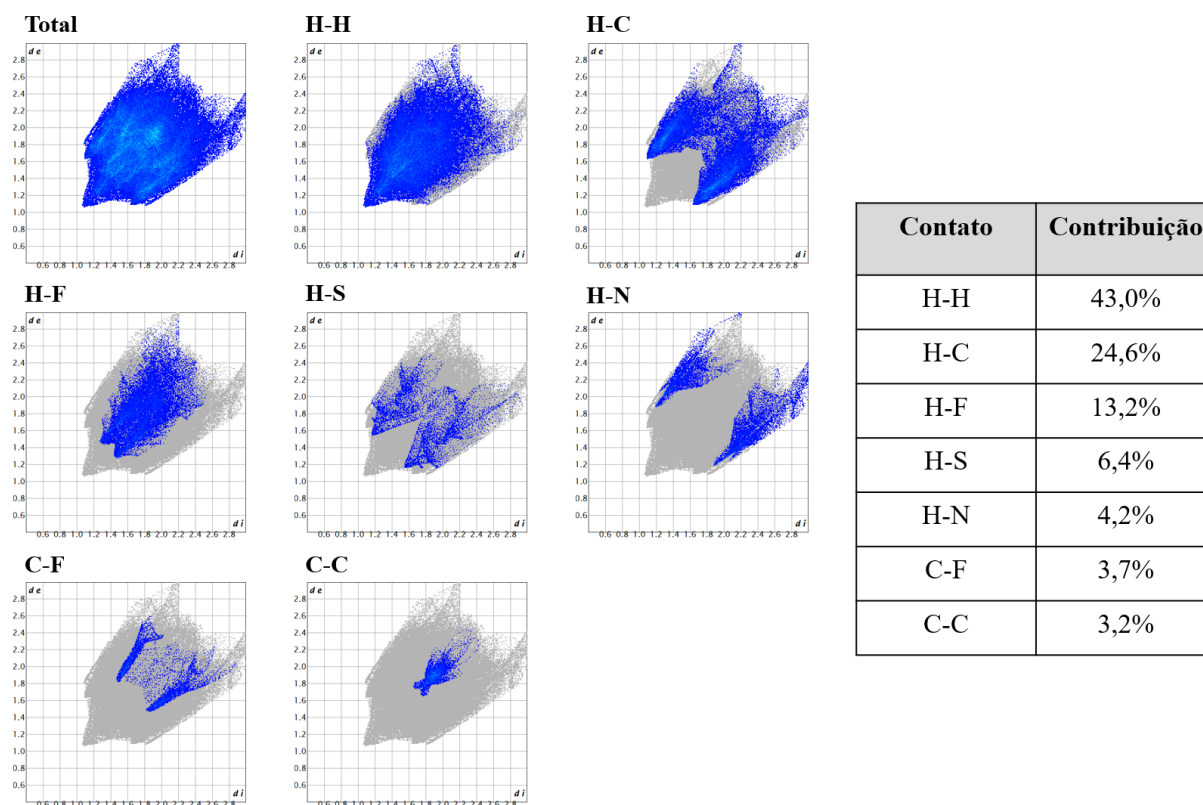
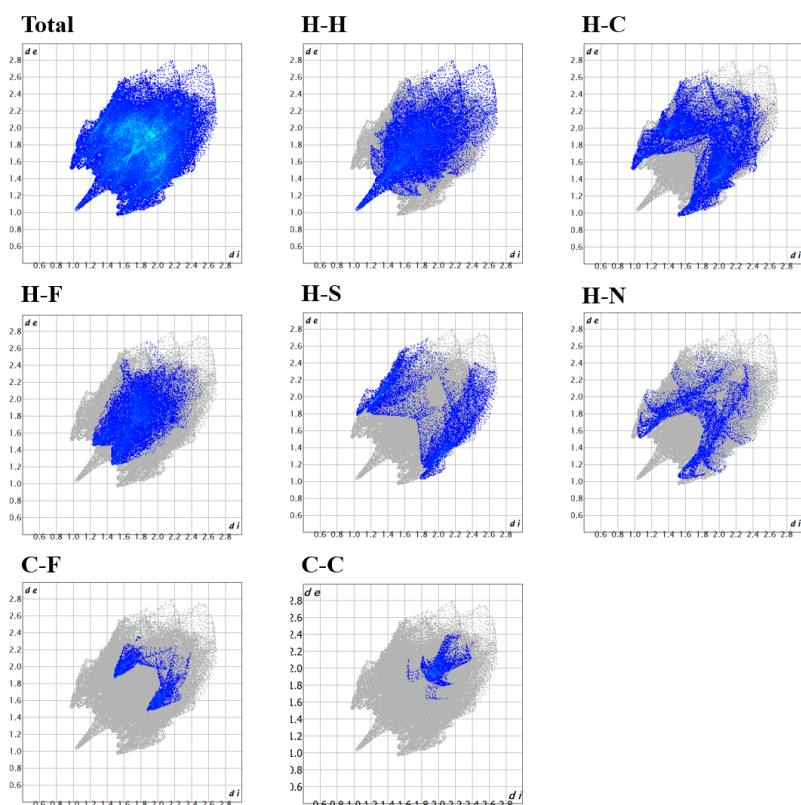
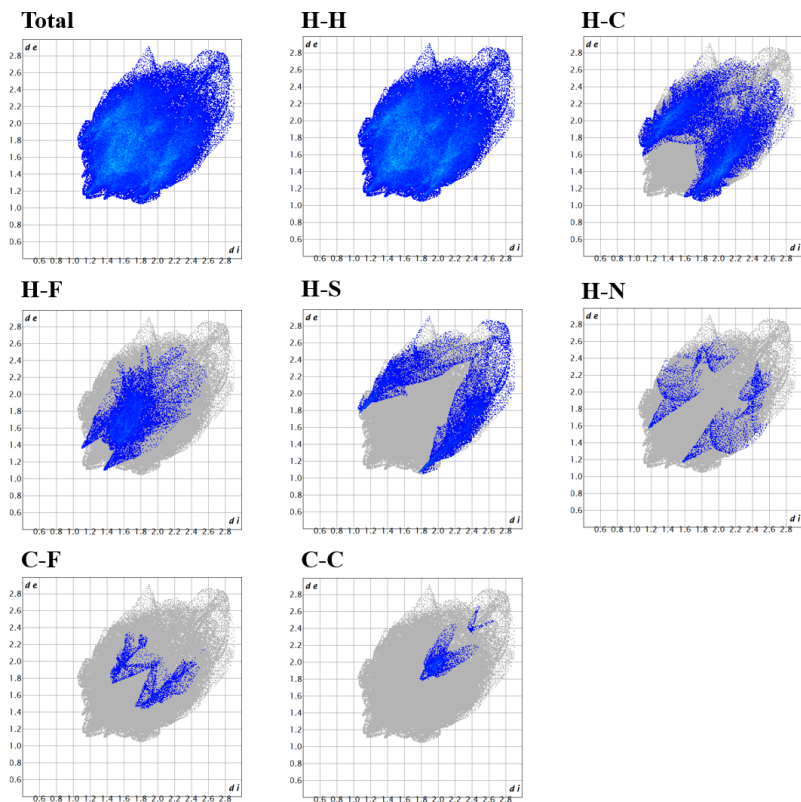


Figura AI.0.1. Gráficos de impressões digitais para o complexo (1).



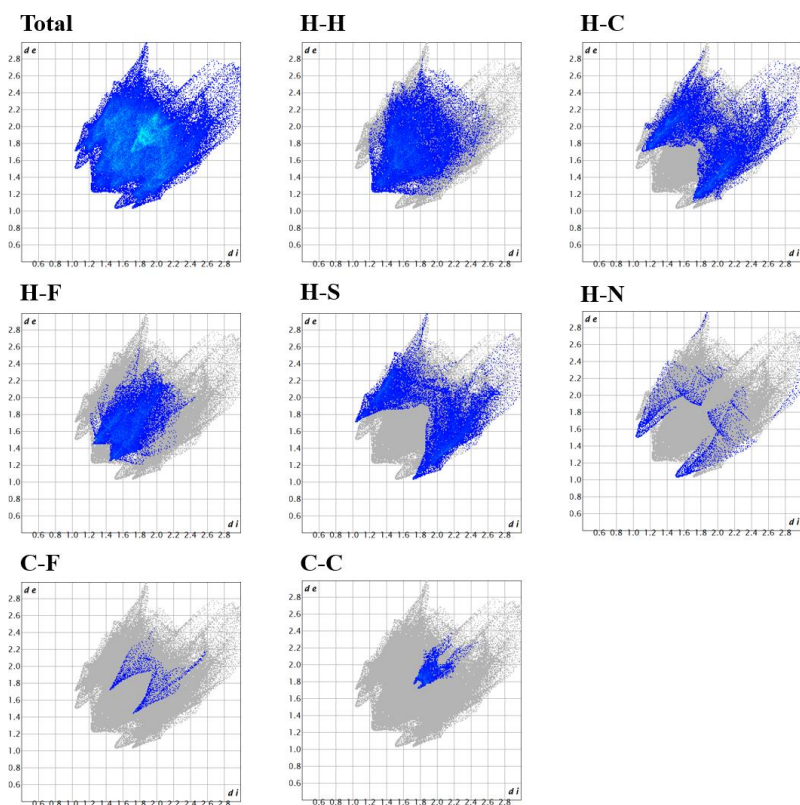
Contato	Contribuição
H-H	26,0%
H-C	21,3%
H-F	18,7%
H-S	10,8%
H-N	7,1%
C-F	4,3%
C-C	4,3%

Figura AI.0.2 Gráficos de impressões digitais para o complexo (2).



Contato	Contribuição
H-H	41,8%
H-C	25,8%
H-F	11,9%
H-S	11,0%
H-N	2,6%
C-F	2,0%
C-C	2,1%

Figura AI.0.3 Gráficos de impressões digitais para o complexo (3).



Contato	Contribuição
H-H	26,9%
H-C	21,7%
H-F	17,4%
H-S	16,9%
H-N	2,6%
C-F	1,1%
C-C	3,0%

Figura AI.0.4 Gráficos de impressões digitais para o complexo (4).

APÊNDICE II: ESPECTROS DE MASSA -ESI(+)-MS PARA OS COMPOSTOS H_2L^1 , H_2L^2 E OS COMPLEXOS (1-4).

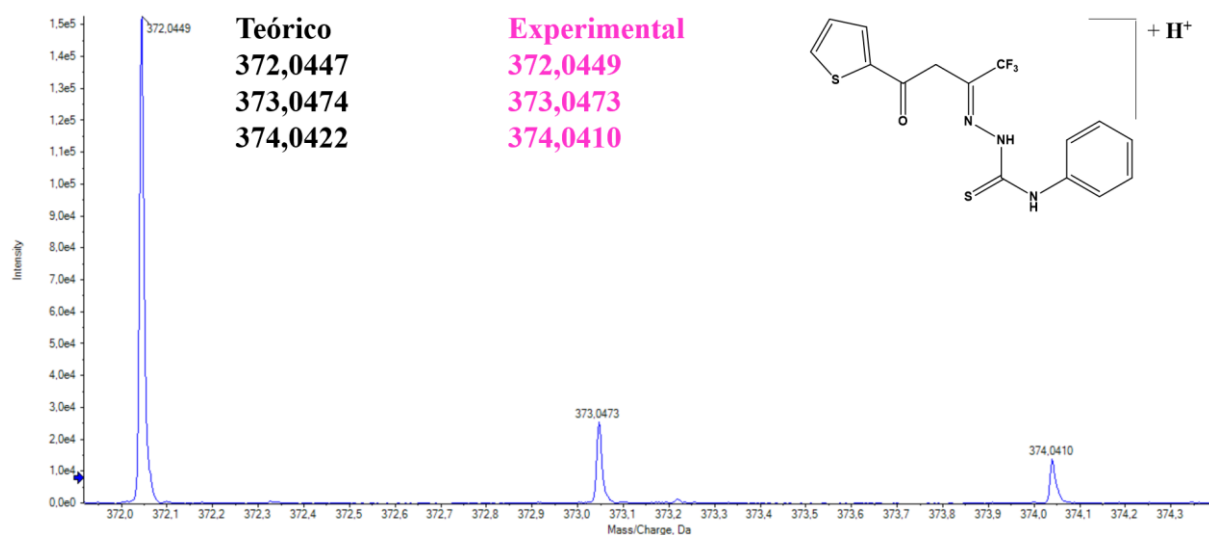


Figura AII.0.1. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo H_2L^1 .

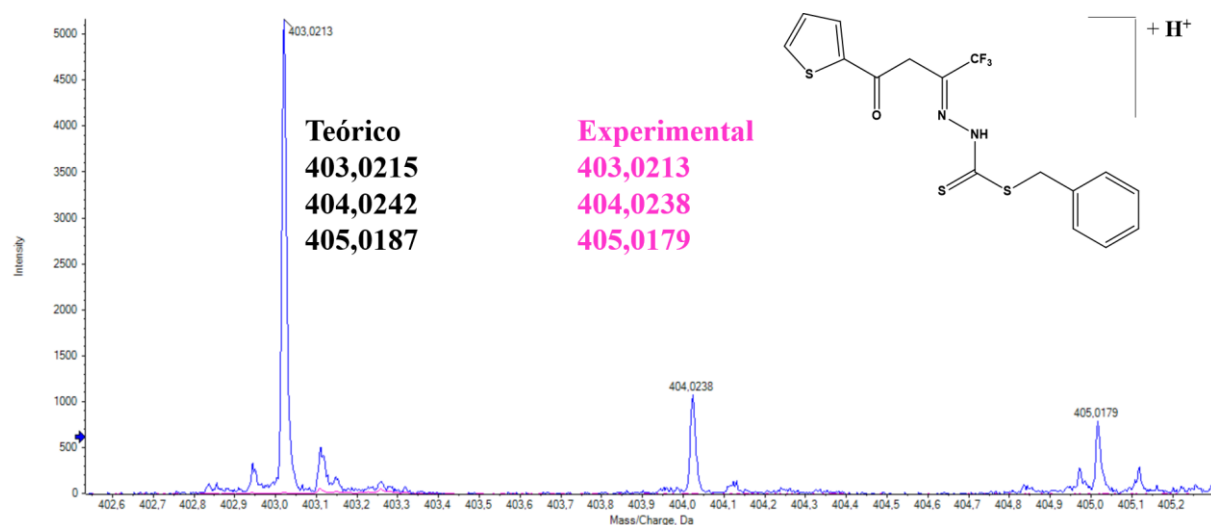


Figura AII.0.2. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo H_2L^2 .

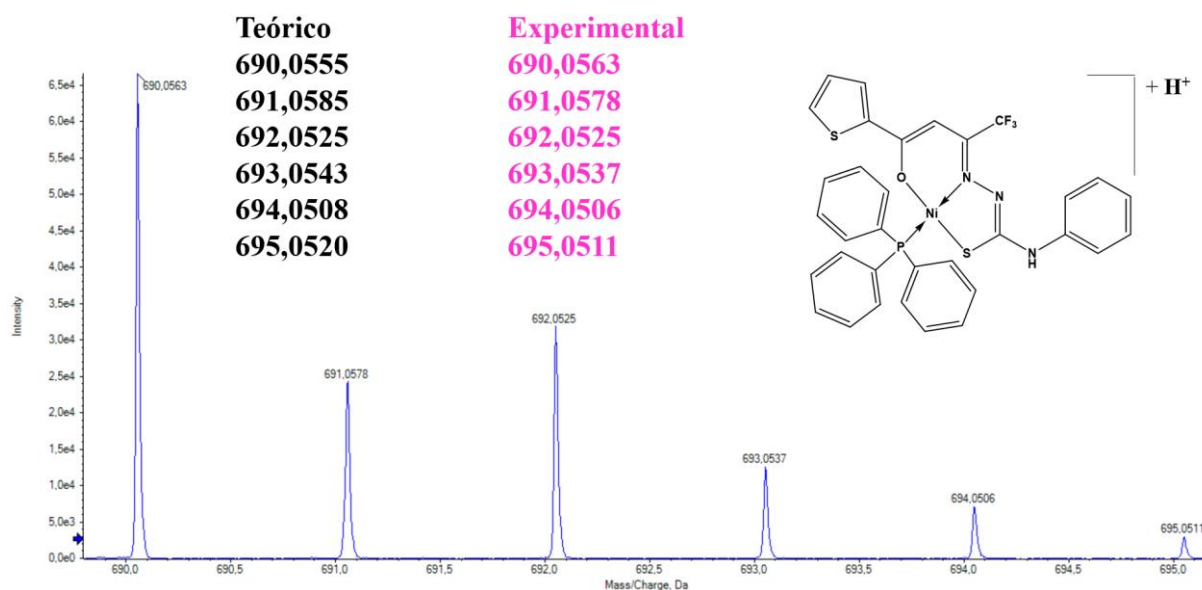


Figura AII.0.3. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo (1).

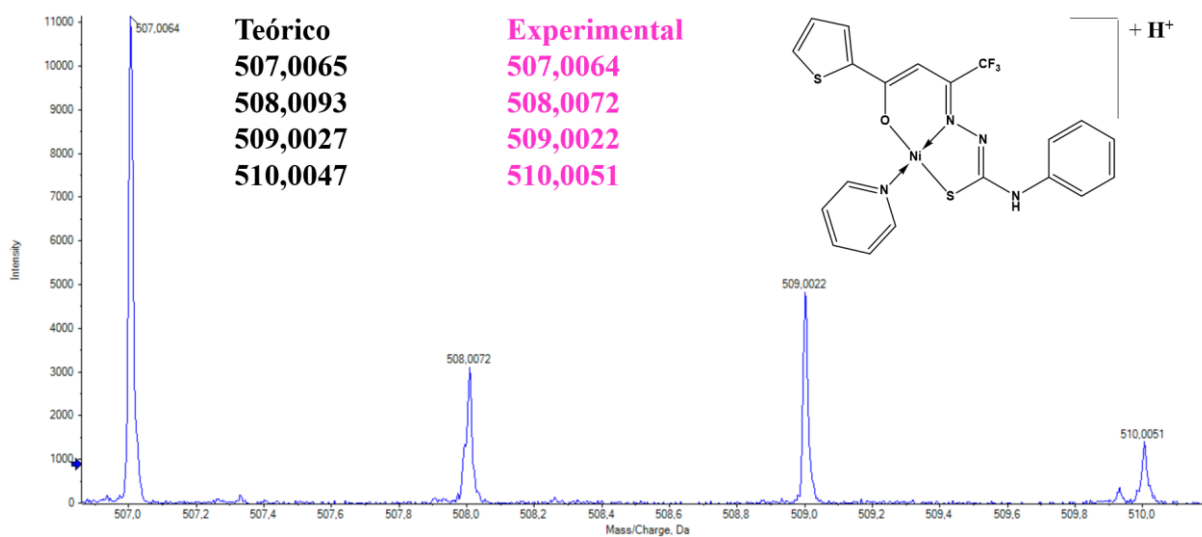


Figura AII.0.4. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo (2).

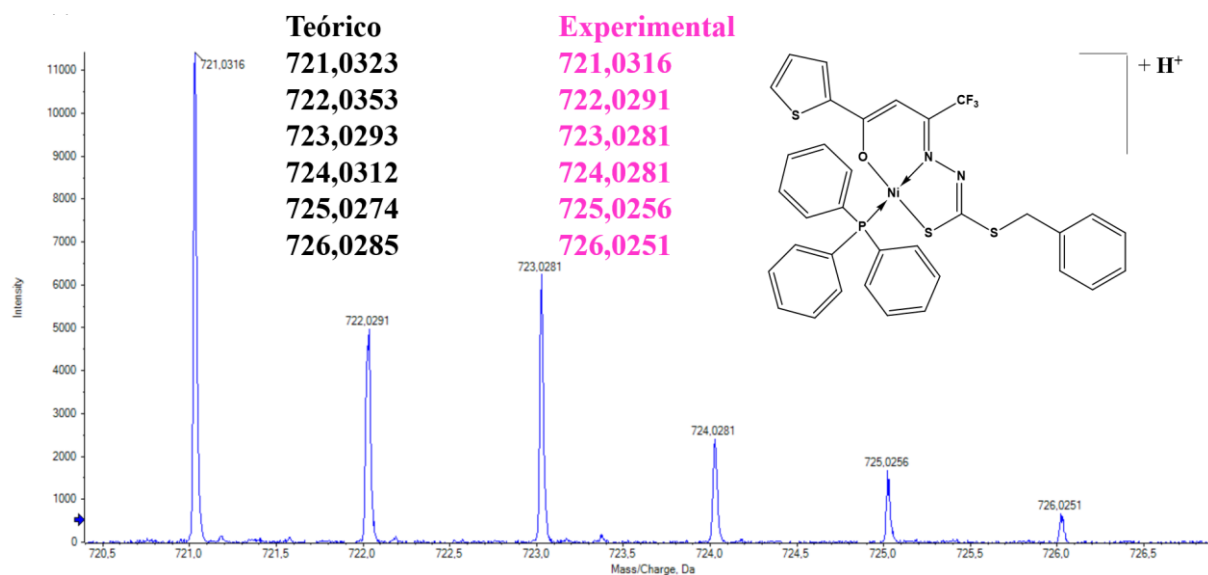


Figura AII.0.5. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo (3).

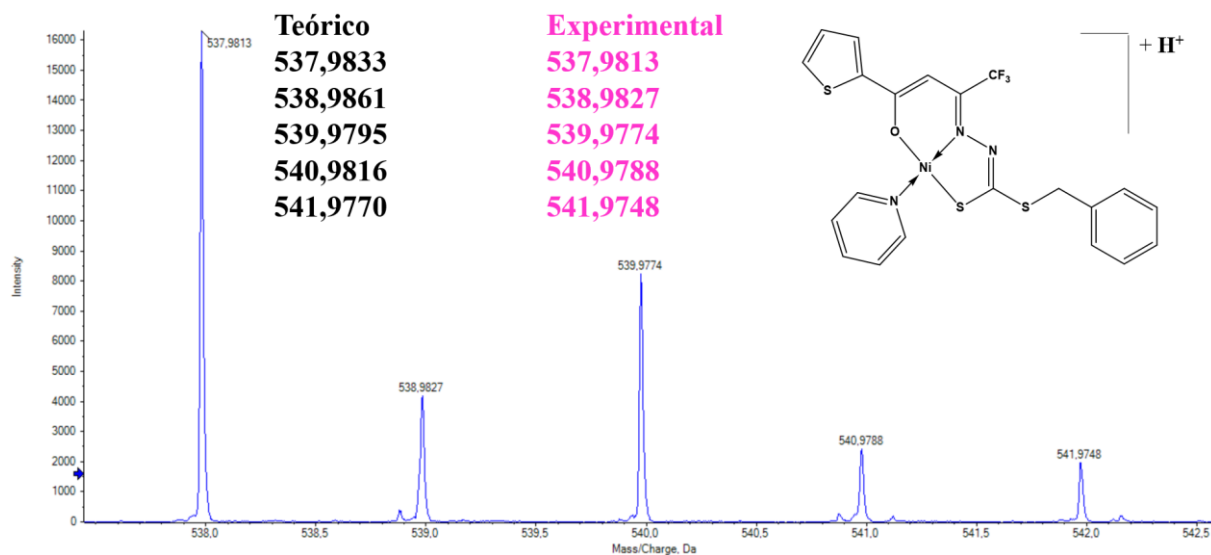


Figura AII.0.6. Espectro de ESI(+)-MS para o complexo (4).

APÊNDICE III: DADOS DOS ESPECTROS DE ^1H -RMN.

Tabela AIII.0.1. Dados do espectro de ^1H -RMN para H_2L^1 .

δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
4.67	s	2	-	6 (CH_2)
7.25	t	1	$^3J_{\text{H}_{12}-\text{H}_{11}} = 7.40$ Hz	12 ($-\text{CH}^{12}_{\text{Ar}}$)
7.33	dd	1	$^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1}$ and $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 3.89$ and 3.74 Hz	2 (CH)
7.39	dd	1	$^3J_{\text{H}_{12}-\text{H}_{11}} = 7.40$ Hz $^3J_{\text{H}_{11}-\text{H}_{10}} = 7.20$ Hz	11 ($-\text{CH}^{11}_{\text{Ar}}$)
7.53	d	1	$^3J_{\text{H}_{11}-\text{H}_{10}} = 7.20$ Hz	10 ($-\text{CH}^{10}_{\text{Ar}}$)
8.08-8.10	m	1	-	3 ($-\text{CH}$)
8.10-8.12	m	1	-	1 ($-\text{CH}$)
10.19	s	1	-	8 ($-\text{N-H}$)
11.72	s	1	-	7 ($-\text{N-H}$)

Tabela AIII.0.2. Dados do espectro de ^1H -RMN para H_2L^2 .

δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
4.46	s	2	-	9 (CH_2)
4.65	s	2	-	6 (CH_2)
7.27-7.36	m	4	-	13 ($-\text{CH}^{13}_{\text{Ar}}$)
7.42	d	2	$^3J_{\text{H}_{11}-\text{H}_{13}} = 7.50$ Hz	11 ($-\text{CH}^{11}_{\text{Ar}}$)
8.07	d	1	$^3J_{\text{H}_3-\text{H}_{13}} = 3.80$ Hz	3 ($-\text{CH}$)
8.10	d	1	$^3J_{\text{H}_1-\text{H}_{13}} = 4.92$ Hz	1 ($-\text{CH}$)
13.20	s	1	-	7 ($-\text{N-H}$)

Tabela AIII.0.3. Dados do espectro de ^1H -RMN para (1).

δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
6.26	s	1	-	6 (CH)
6.87	t	1	$^3J_{\text{H}_{12}-\text{H}_{11}} = 7.35$ Hz	12 ($-\text{CH}^{12}_{\text{Ar}}$)
6.89-6.92	m	1	-	2 (CH)
7.20	t	2	-	11 ($-\text{CH}^{11}_{\text{Ar}}$)
7.51-7.64	m	13	-	1 ($-\text{CH}_{\text{Ar}}$)
7.78	t	6	-	13 ($-\text{CH}^{15}_{\text{Ar}}$)

Tabela AIII.0.4. Dados do espectro de ^1H -RMN para (2).

δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
6.17	s	1	-	6 (CH)
6.88	t	1	$^3J_{H12-H11} = 7.31$ Hz	12 ($-\text{CH}^{12}_{\text{Ar}}$)
7.07-7.14	m	1	-	2 (CH)
7.21	t	2	$^3J_{H12-H11} = 7.31$ Hz	11 ($-\text{CH}^{11}_{\text{Ar}}$)
7.51-7.72	m	6	-	1 ($-\text{CH}_{\text{Ar}}$)
8.04	s	1	-	15 ($-\text{CH}^{15}_{\text{Ar}}$)
9.06	s	2	-	13 ($-\text{CH}^{13}_{\text{Ar}}$)
9.40	s	1	-	8 ($-\text{N-H}$)

Tabela AIII.0.5. Dados do espectro de ^1H -RMN para (3).

δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
4.33	s	2	-	9 (CH_2)
7.22-7.29	m	1	-	13 ($-\text{CH}^{13}_{\text{Ar}}$)
7.29-7.34	m	4	-	11 ($\text{CH}^{11}_{\text{Ar}}$)
7.42-7.65	m	13	-	1 ($-\text{CH}^1_{\text{Ar}}$)
7.65-7.80	m	6	-	14 ($-\text{CH}_{\text{Ar}}=$)

Tabela AIII.0.6. Dados do espectro de ^1H -RMN para (4).

δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
4.10	s	2	-	9 (CH_2)
7.15-7.26	m	1	-	13 ($-\text{CH}^{13}_{\text{Ar}}$)
7.26-7.37	m	4	-	11 ($\text{CH}^{11}_{\text{Ar}}$)
7.37-7.46	m	1	-	2 (CH)
7.79-8.16	m	13	-	1 ($-\text{CH}^1_{\text{Ar}}$)
10.39	s	2	-	15 ($-\text{CH}^{15}_{\text{Ar}}$)

**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 identifico 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, 15 de Abril de 2025.

Assinatura do/a discente: Gabriel Santos Pessoa

Programa: Programa de Pós-Graduação em Química PPGQ.

Nome completo: Gabriel Santos Pessoa

Título do Trabalho: Estudo Cristaloquímico e Atividade Citotóxica de Novos Complexos de Níquel(II) com Ligantes Ditiocarbazato e Tiossemicarbazona

Nível: (X) Mestrado () Doutorado

Orientador/a: Claudia Cristina Gatto