



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ESTUDO CRISTALOQUÍMICO DE NOVOS COMPLEXOS DE COBRE(II),
NÍQUEL(II) E PALÁDIO(II) COM LIGANTE CARBAZATO**

DANIEL JOSENGLER DE SIQUEIRA

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 DE NOVOS COMPLEXOS DE COBRE(II),
NÍQUEL(II) E PALÁDIO(II) COM LIGANTE CARBAZATO**

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

DANIEL JOSENGLER DE SIQUEIRA

ORIENTADORA: PROF^a Dr^a CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2025

**Estudo Cristaloquímico de Novos Complexos de Cobre(II), Níquel(II) e Paládio(II)
com Ligante Carbazato**

Daniel Josengler de Siqueira

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. CLAUDIA CRISTINA GATTO

(Orientadora e Presidente da Banca)

INSTITUTO DE QUÍMICA / UnB

Prof. Dr. MARCIO ADRIANO SOUSA CHAGAS

(Membro)

MALVERN PANALYTICAL

Prof. Dr. JOSÉ ALVES DIAS

(Membro)

INSTITUTO DE QUÍMICA / UnB

Prof^a. Dr^a. CARLOS MARTINS AIUBE

(Suplente)

FACULDADE DE TECNOLOGIA / UnB

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Claudia Cristina Gatto, pela paciência, dedicação e orientação imprescindíveis para o desenvolvimento deste trabalho. Sua expertise, conselhos e apoio constante foram fundamentais para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

Aos professores e colegas de laboratórios, agradeço pela troca de conhecimento, suporte e incentivo durante todas as etapas do mestrado. A convivência no laboratório e os debates científicos foram enriquecedores e tornaram essa experiência ainda mais especial.

Ao Instituto de Química - UnB, pela infraestrutura e recursos disponibilizados para a realização deste trabalho. Agradeço também aos técnicos e funcionários do departamento, que sempre se mostraram solícitos e prestativos.

À minha família, por todo o amor, compreensão e apoio incondicional. Aos meus amigos, que me incentivaram, me ouviram e me ajudaram a manter o equilíbrio nos momentos difíceis. Vocês foram um ponto de apoio indispensável.

Por fim, dedico este trabalho a todos que, de alguma forma, contribuíram para que essa jornada fosse possível. Cada palavra de incentivo, cada gesto de apoio e cada colaboração técnica tiveram papel fundamental na construção desta dissertação.

RESUMO

Esse trabalho descreve a síntese e caracterização de cinco compostos inéditos, sendo o ligante 2-acetilpiridina-metilcarbazato (Hapmc) e seus complexos metálicos [Cu(apmc)Cl]₂ (1), [Cu(Hapmc)Br₂] (2), [Ni(apmc)₂] (3) e [Pd(apmc)Cl]₂ (4). A estrutural de todos os compostos sintetizados foi elucidada por difração de raios X de monocristal, e análises complementares por técnicas espectroscópicas, como espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível, espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C (próton desacoplado) para o ligante, completam a caracterização. O ligante livre encontra-se na forma ceto e se coordena dessa forma na formação dos complexos (2) e (4) mas se converte em seu tautômero predominantemente enólico para formar os complexos (1) e (3), como pode ser observado também através dos espectros de infravermelho. As estruturas cristalinas dos complexos (1) e (2) formam um dímero e um monômero, respectivamente e apresentam geometria pirâmide de base quadrada distorcida, em que cada centro metálico se coordena a uma molécula do ligante pelo sistema *NNO* e dois íons haletos (Cl⁻ (1) ou Br⁻ (2)) completam a esfera de coordenação. O complexo (3) apresenta geometria octaédrica com o átomo de Ni(II) coordenado a duas moléculas do ligante desprotonadas e o complexo (4), também na forma de um dímero, apresenta um modo de coordenação não usual para o ligante e cada átomo de Pd(II) possui uma geometria quadrada planar. As interações intermoleculares responsáveis na formação do retículo cristalino foram avaliadas de maneiras qualitativas e quantitativas por cálculos computacionais das superfícies de Hirshfeld (*d_{norm}*, *shape index* e *fingerprint*) e através desses cálculos foi possível observar que a interação que mais contribui para a formação do retículo cristalino é a interação H...H. O ligante e os complexos sintetizados tiveram suas atividades biológicas testadas contra células cancerígenas humanas de pulmão (A549), mama (MCF-7), ovário (A2780cis) e células não tumorais de pulmão (MRC-5). Observou-se uma melhor atividade dos complexos quando comparado com o ligante livre, em especial o complexo (3) que apresentou a melhor atividade entre eles com IC₅₀ de 3,09 μM.

Palavras-chave: Carbazatos, complexos de cobre(II), complexos de níquel(II), complexos de paládio(II), difração de raios X de monocristal, superfície de Hirshfeld.

ABSTRACT

This study describes the synthesis and characterization of five novel compounds: the ligand 2-acetylpyridine methylcarbazate (Hapmc) and its metal complexes [Cu(apmc)Cl]₂ (1), [Cu(Hapmc)Br₂] (2), [Ni(apmc)₂] (3), and [Pd(apmc)Cl]₂ (4). The structure of all synthesized compounds was elucidated by single-crystal X-ray diffraction, with complementary characterization provided by spectroscopic techniques including infrared vibrational spectroscopy, ultraviolet-visible absorption spectroscopy, mass spectrometry, and ¹H/¹³C (proton-decoupled) nuclear magnetic resonance for the free ligand. The free ligand exists in the keto form and maintains this configuration when coordinating in complexes (2) and (4), but converts to its predominantly enolic tautomer to form complexes (1) and (3), as further confirmed by infrared spectra. The crystal structures reveal that complexes (1) and (2) form a dimer and monomer, respectively, both exhibiting distorted square pyramidal geometry where each metal center coordinates to one ligand molecule through the NNO system and two halide ions (Cl⁻ in (1) or Br⁻ in (2)) complete the coordination sphere. Complex (3) displays octahedral geometry with the Ni(II) center coordinated to two deprotonated ligand molecules, while complex (4), also a dimer, shows an unusual coordination mode for the ligand, with each Pd(II) center adopting square planar geometry. Intermolecular interactions governing crystal packing were qualitatively and quantitatively analyzed through computational calculations of Hirshfeld surfaces (dnorm, shape index, and fingerprint plots), revealing that H···H interactions contribute most significantly to crystal lattice formation. The ligand and synthesized complexes were evaluated for biological activity against human cancer cell lines (A549 lung, MCF-7 breast, A2780cis ovarian) and non-tumor lung cells (MRC-5). All metal complexes showed enhanced activity compared to the free ligand, with complex (3) demonstrating particularly notable potency (IC₅₀ = 3.09 μM).

Keywords: Carbazates, copper(II) complexes, nickel(II) complexes, palladium(II) complexes, single crystal X-ray diffraction, Hirshfeld surface.

SUMÁRIO

RESUMO.....	IV
ABSTRACT	V
LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE TABELAS	XI
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	XIII
1. INTRODUÇÃO.....	2
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	7
2.1. Ligantes carbazatos	7
2.2. Complexos de cobre(II) com carbazatos	8
2.3. Complexos de níquel(II) com carbazatos	13
2.4. Complexos de paládio(II) com carbazatos	17
3. OBJETIVOS.....	22
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	24
4.1. Materiais e Métodos	24
4.1.1. Reagentes e Solventes.....	24
4.1.2. Difração de Raios X de Monocristal	24
4.1.3. Superfície de Hirshfeld.....	25
4.1.4. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho.....	26
4.1.5. Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível	27
4.1.6. Análise Elementar CHN	27
4.1.7. Ponto de Fusão (p.f.)	27
4.1.8. Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C	27
4.1.9. Espectroscopia de Massas (UHPLC-MS/MS)	27
4.2. Análise da atividade citotóxica	28
4.3. Linhagens e cultivo celular	28
4.4. Síntese do ligante 2-acetilpiridina-metilcarbazato (Hapmc).....	29
4.5. Síntese dos Complexos.....	30
4.5.1. Síntese do Complexo $[\text{Cu}(\text{apmc})\text{Cl}]_2$ (1).....	30
4.5.2. Síntese do Complexo $[\text{Cu}(\text{Hapmc})\text{Br}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2).....	30
4.5.3. Síntese do Complexo $[\text{Ni}(\text{apmc})_2]$ (3).....	31
4.5.4. Síntese do Complexo $[\text{Pd}(\text{apmc})\text{Cl}]_2$ (4)	31
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
5.1. Análise estrutural do ligante Hapmc e dos complexos (1-4).....	33

5.1.1. Superfície de Hirshfeld	46
5.1.2. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (FT-IR)	50
5.1.3. Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)	53
5.1.4. Espectrometria de Massas – ESI(+)-MS(/MS)	54
5.1.5. Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C (RMN ^1H e ^{13}C).....	59
5.1.6. Avaliação citotóxica do ligante Hapmc e complexos (1)-(4).....	61
6. CONCLUSÕES.....	66
7. REFERÊNCIAS.....	95
APÊNDICE	71

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Estrutura esquemática da cisplatina	2
Figura 1.2. Estrutura geral de uma base de Schiff. Sendo R ₁ e R ₂ grupos alquila, arilas ou hidrogênio e R ₃ podendo ser grupos alquila ou arila	3
Figura 1.3. Representação da estrutura geral dos carbazatos. Sendo R ₁ e R ₂ grupos alquila, arilas ou hidrogênios e R ₃ podendo ser grupos alquila ou arila	3
Figura 2.1. Esquema de síntese dos ligantes HL ¹ e HL ² . Adaptado de DUARTE, 2023.	7
Figura 2.2. Estruturas moleculares de HL ¹ e HL ² (elipsoides térmicos com 30% de probabilidade). As ligações de hidrogênio intramoleculares são mostradas como linhas tracejadas. Adaptado de DUARTE, 2023.	8
Figura 2.3. Tautomerismos ceto-enólico presentes nos ligantes HL ¹⁻²	8
Figura 2.4. Esquema de síntese dos complexos (1-2). Adaptado de DUARTE, 2023.	9
Figura 2.5. Estrutura molecular de (1) com marcação cristalográfica (elipsoides de deslocamento de 30% de probabilidade). Adaptado de DUARTE, 2023.	10
Figura 2.6. Estrutura molecular de (2) (elipsoides térmicos com 30% de probabilidade). Adaptado de DUARTE, 2023.	11
Figura 2.7. Esquema de síntese dos complexos (1-6). Adaptado de NITHYA, 2016.	13
Figura 2.8. Representação ORTEP do complexo (2) (elipsoides com 50% de probabilidade). Adaptado de NITHYA, 2016.	14
Figura 2.9. Diagrama do empacotamento cristalino do complexo 5 mostrando interações intermoleculares H···π. Adaptado de NITHYA, 2016	15
Figura 2.10. Ligação molecular entre DNA e os complexos 1 (a) e 6 (b) em modelo de superfície. DNA representado pela cor ciano e o complexo pela cor magenta. NITHYA, 2016.	16
Figura 2.11. (a) Receptor da HSA acoplado ao complexo (1). A interação do receptor com o ligante é representada pelas cores ciano, laranja, verde e vermelho, respectivamente. A interação atômica entre NZ, átomos de oxigênio do LYS-199, ALA-291 (verde) e átomos de oxigênio, nitrogênio e hidrogênio do complexo 1 (laranja). (b) Receptor da HSA acoplado ao complexo (6). A interação do receptor com o ligante é representada pelas cores ciano, laranja, verde e vermelho, respectivamente. A interação atômica entre o átomo NZ do LYS-199 (verde) e oxigênio, átomos de nitrogênio do complexo (6) (laranja). NITHYA, 2016.	17
Figura 2.12. Esquema de reação do ligante (eehbcH ₂) e seu complexo de paládio.	17
Figura 2.13. Representação ORTEP da estrutura do complexo Pd(eehbcH) ₂ . Interações intramoleculares representadas em linhas pontilhadas.	19
Figura 2.14. Posições de <i>docking</i> de menor energia com o B-DNA do ligante (eehbcH ₂) em (a) e do complexo Pd(eehbcH) ₂ em (b).	20
Figura 4.1. Mecanismo proposto para a síntese do ligante 2-acetilpiridina-metilcarbazato.	Error! Bookmark not defined.
Figura 5.1. Esquema reacional da síntese dos complexos (1-4).	33
Figura 5.2. Projeção ORTEP do ligante Hapmc (elipsoides com 30% de probabilidade).	34

Figura 5.3. Representação das ligações de hidrogênio intermoleculares existentes no ligante Hapmc.....	35
Figura 5.4. a) Cella unitária do ligante Hapmc no plano cristalográfico <i>ab</i> . b) Diagrama de referência do grupo espacial $P2_1/c$ (<i>International tables for crystallography</i> ³³).	36
Figura 5.5. Representação ORTEP do complexo (1) (elipsóides térmicos com 30% de probabilidade). Átomos do dímero gerados pelo operador de simetria $3/2-x, 3/2-y, 1-z$.	37
Figura 5.6. Representação ORTEP do complexo (2) (elipsóides térmicos com 30% de probabilidade).	37
Figura 5.7. a) Cella unitária do complexo (1) observada segundo o eixo cristalográfico <i>b</i> . b) Cella unitária referente ao grupo $C2/c$ (<i>International tables for crystallography</i> ³³).	39
Figura 5.8. a) Cella unitária do complexo (2) observada segundo o eixo cristalográfico <i>b</i> . b) Cella unitária referente ao grupo $P-1$. (<i>International tables for crystallography</i> ³³).	41
Figura 5.9. a) Representação das interações $\pi \cdots \pi$ <i>stacking</i> no complexo (1). b) Representação das interações $\pi \cdots \pi$ <i>stacking</i> no complexo (2).	41
Figura 5.10. Representação ORTEP do complexo (3) com hidrogênios omitidos. (elipsóides com 30% de probabilidade).	42
Figura 5.11. a) Cella unitária do complexo (3) observada segundo o eixo cristalográfico <i>b</i> . b) Cella unitária referente ao grupo $C2/c$ (<i>International tables for crystallography</i> ³³).	43
Figura 5.12. Representação ORTEP do complexo (4) (elipsóides térmicos representados com 30% de probabilidade).	44
Figura 5.13. a) Cella unitária do complexo (4) no plano cristalográfico <i>bc</i> . b) Diagrama referente ao grupo espacial $P-1$ plano cristalográfico <i>bc</i> (<i>International tables for crystallography</i> ³³).	46
Figura 5.14. Cadeia unidimensional, segundo o eixo cristalográfico <i>c</i> , formada através das interações $\pi \cdots \pi$ <i>stacking</i> no complexo (4).	46
Figura 5.15. Superfície de Hirshfeld para o ligante Hapmc e para os complexos (1-4) mapeados na função d_{norm}	48
Figura 5.16. Gráficos de <i>fingerprint</i> das maiores contribuições para o ligante Hapmc.	49
Figura 5.17. Porcentagens das contribuições mais importantes presentes no gráfico de <i>fingerprint</i> do ligante Hapmc e dos complexos (1-4).	49
Figura 5.18. Representação da análise de HS na função <i>shape index</i> dos complexos (1), (2) e (4) demonstrando as interações de empilhamento $\pi \cdots \pi$ existentes.	50
Figura 5.19. Espectro de FT-IR do ligante Hapmc.	51
Figura 5.20. Espectro de FT-IR do complexo (1).	51
Figura 5.21. Espectros de UV-Vis do Hapmc e dos complexos (1-4), em MeOH e DMF na concentração de 2×10^{-5} mol/L.	53
Figura 5.22. Espectros de UV-Vis dos complexos (1-3), em MeOH e DMF na concentração de 2×10^{-3} mol/L.	54
Figura 5.23. Espectros de ESI(+)-MS do ligante Hapmc em (a) e do complexo (1) em (b).	55
Figura 5.24. Espectro ESI(+)-MS/MS do ligante Hapmc.	56
Figura 5.25. Espectro de ESI(+)-MS/MS do complexo (1).	57
Figura 5.26. Espectro de ESI(+)-MS/MS do complexo (2).	57

Figura 5.27. Espectro de ESI(+)-MS/MS do complexo (3).	58
Figura 5.28. Espectro de RMN ^1H do ligante Hapmc.	59
Figura 5.29. Espectro de RMN ^{13}C do ligante Hapmc.	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1. Concentração Inibitória Mínima e Concentração Bactericida Mínima (MIC/MBC).	12
Tabela 4.1 Coleta de intensidades e refinamentos das estruturas cristalinas do ligante Hapmc e seus complexos (1-4).	25
Tabela 5.1. Comprimentos e ângulos selecionados para o ligante Hapmc.	34
Tabela 5.2. Comprimentos e ângulos selecionados para o complexo (1)	39
Tabela 5.3. Comprimentos e ângulos selecionados para o complexo (2)	40
Tabela 5.4. Principais comprimentos e ângulos de ligação para o complexo (3)	42
Tabela 5.5. Principais comprimentos e ângulos de ligação para o complexo (4)	45
Tabela 5.6. Principais picos de FT-IR para o ligante Hapmc e complexos (1-4).	51
Tabela 5.7. Resultados da espectroscopia de absorção molecular do ligante Hapmc e complexos (1-4). Valores de absortividade molar (log ϵ) em parênteses.	53
Tabela 5.8. Principais picos no RMN ^1H e seus deslocamentos químicos (ppm) e constantes de acoplamento (Hz)	60
Tabela 5.9. Valores de IC ₅₀ (μM) dos ligantes livres, complexos (1)-(4) e cisplatina, após 48 h de incubação.	62
Tabela 5.10. Índice de seletividade dos compostos sintetizados e da cisplatina	63

APÊNDICE

Figura A. 1. Superfície d_{norm} da segunda molécula da unidade assimetria do complexo (4).....	71
Figura A. 2. Superfície d_{norm} da terceira molécula da unidade assimetria do complexo (4).	71
Figura A. 3. Gráfico de <i>fingerprint</i> do complexo (1).	72
Figura A. 4. Gráfico de <i>fingerprint</i> do complexo (2).	72
Figura A. 5. Gráfico de <i>fingerprint</i> do complexo (3).	73
Figura A. 6. Gráfico de <i>fingerprint</i> da primeira molécula da unidade assimétrica do complexo (4).....	73
Figura A. 7. Gráfico de <i>fingerprint</i> da segunda molécula da unidade assimétrica do complexo (4).....	74
Figura A. 8. Gráfico de <i>fingerprint</i> da terceira molécula da unidade assimétrica do complexo (4).....	74
Figura A. 9. Espectro de Infravermelho do complexo (2).	75
Figura A. 10. Espectro de Infravermelho do complexo (3).	75
Figura A. 11. Espectro de Infravermelho do complexo (4).	76
Figura A. 12. Espectro de ESI(+)-MS do complexo (2).....	76
Figura A. 13. Espectro de ESI(+)-MS do complexo (3).....	77

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CIF	<i>Crystallographic Information File</i> – Arquivo com todas as informações cristalográficas de uma estrutura.
CCDC	<i>The Cambridge Crystallographic Data Centre</i> – Repositório de Arquivos.CIF. Disponível em http://www.ccdc.cam.ac.uk .
MIC	Concentração Inibitória Mínima
HSA	Albumina sérica humana
DNA	Ácido desoxirribonucleico
MBC	Concentração bactericida mínima
MCF-7	Células de Câncer de Mama
IC ₅₀	Concentração necessária para inibir 50% das células
Hapmc	2-acetilpiridina-metilcarbazato
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ESI-MS	<i>Electrospray Ionization Mass Spectroscopy</i> (Espectroscopia de Massas por ionização electrospray)
DMSO	Dimetilsulfóxido
UV-Vis	Espectroscopia na região do Ultravioleta-Visível
ν	Estiramento
δ	Deslocamento químico
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
MeOH	Metanol
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
ACE	Energia de contato atômico
MCF-7	Linhagem de célula de câncer de mama, ATCC No. HTM-22
A549	Linhagem de célula de câncer de pulmão, ATCC No. CCL-185
A2780 _{cis}	Linhagem de câncer de ovário resistente à cisplatina, ECACC No. 93112517
MRC-5	Linhagem de célula não tumoral de pulmão, ATCC No. CCL-171

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A química bioinorgânica é o estudo dos processos químicos e funções desempenhados por compostos inorgânicos nos organismos vivos. Embora existam relatos do uso de compostos contendo metais no tratamento de câncer nos séculos XVI e XIX, foi somente com a descoberta das propriedades anticancerígenas da cisplatina (Figura 1.1) na década de 1960 que houve um aumento nos estudos e interesse das propriedades farmacológicas de compostos contendo metais.¹ Desde então, muitos complexos metálicos têm se tornado candidatos para tratamento de doença como câncer e infecções bacteriana e virais.²

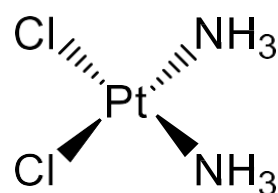


Figura 1.1. Estrutura esquemática da cisplatina.

A cisplatina apresenta atividade biológica ao penetrar a parede celular. No citoplasma, ocorre a substituição dos dois íons cloretos por moléculas de água, gerando uma molécula eletrofílica capaz de reagir com nucleófilos, como os grupos sulfidríla das proteínas e os átomos doadores, nitrogênio e oxigênio, nos ácidos nucleicos. A cisplatina pode ser utilizada no tratamento de câncer devido a capacidade de se ligar aos centros reativos N7 presentes na purina, causando danos ao DNA e inibindo a divisão celular, resultando na morte das células cancerígenas por apoptose. Embora a cisplatina ainda seja utilizada atualmente, seu uso é limitado por uma série de efeitos colaterais como por exemplo náusea, vômito, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e cardiotoxicidade, além de sua ineficácia contra alguns tipos de câncer.³

Na busca por novos medicamentos com menos efeitos colaterais, destacam-se as bases de Schiff. Além de serem candidatos promissores para novos medicamentos, as bases de Schiff apresentam grande importância industrial, sendo utilizados como catalisadores e corantes.^{4,5} O termo “Bases de Schiff” é em homenagem a Hugo Schiff (1834-1915), que foi o primeiro cientista a estudar esses compostos. Esses compostos têm como característica estrutural a ligação dupla entre um carbono e um nitrogênio (C=N), conforme representado na Figura 1.2. Entretanto, o grupo imina (C=N) também é responsável por boa parte da atividade biológica apresentadas por esses compostos.⁴

As bases de Schiff podem ser obtidas pela reação de condensação entre uma imina primária e um aldeído ou uma cetona.⁴ Quando coordenados a metais, esses ligantes têm suas propriedades eletrônicas alteradas e a esfera de coordenação do metal modificada, potencialmente aumentando suas atividades biológicas.⁶ Estudos indicam que complexos contendo bases de Schiff como ligantes podem apresentar promissoras atividades anticancerígenas, antibacterianas e antifúngicas.⁷⁻⁹

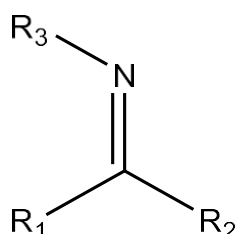


Figura 1.2. Estrutura geral de uma base de Schiff. Sendo R1 e R2 grupos alquilas, arilas ou hidrogênio e R3 podendo ser grupos alquila ou arila.

Dentre as bases de Schiff existem os carbazatos, que são compostos obtidos através de uma reação de condensação entre um aldeído ou cetona com um carbazato. A estrutura geral de uma base de Schiff derivada de um carbazato está representada na Figura 1.3. Embora não tenham recebido a mesma atenção em termos de publicações acadêmicas na área de complexos metálicos, como outras bases de Schiff como semicarbazonas e tiosemicarbazonas, os estudos envolvendo ligantes do tipo carbazatos têm demonstrado resultados farmacológicos promissores. Esses resultados abrangem atividades biológicas promissoras como antimicrobianas e anticancerígenas¹⁰⁻¹³. Esses compostos são interessantes devido à presença de átomos doadores em sua estrutura e à considerável diversidade estrutural possível ao utilizar diferentes reagentes em sua síntese. Isso permite a formação de diferentes complexos metálicos com propriedades e estruturas diversas.

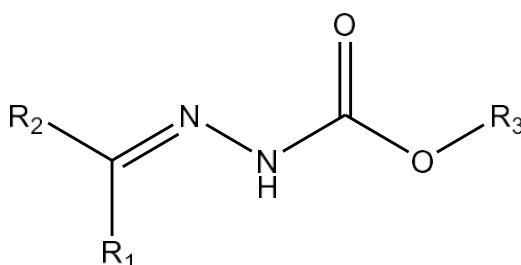


Figura 1.3. Representação da estrutura geral dos carbazatos. Sendo R1 e R2 grupos alquilas, arilas ou hidrogênios e R3 podendo ser grupos alquila ou arila.

Um dos metais utilizados para formação de complexos com ligante do tipo carbazato é o cobre. O cobre é um metal de transição e o terceiro metal mais abundante no corpo humano, sua presença é vital para o bom funcionamento de enzimas responsáveis pela catalise de uma série de reações e para o crescimento de órgãos e tecidos.¹⁴ Estudos mostram que alguns complexos de cobre(II) podem apresentar a capacidade de combater doenças, incluindo o câncer. Esses complexos apresentam atividade anticancerígena devido a habilidade do cobre de inibir a síntese de DNA.¹⁵

Uma alternativa para o desenvolvimento de medicamentos com menos efeitos colaterais do que a cisplatina, é a utilização de outros centros metálicos. O paládio e o níquel têm características semelhantes à platina por estarem no mesmo grupo da tabela periódica. No entanto, sua menor nefrotoxicidade os tornam bons candidatos para possíveis novos medicamentos.¹⁶

Os complexos de paládio têm sido avaliados quanto à sua atividade biológica, principalmente no combate ao câncer. Foi relatado na literatura que a atividade desses complexos está relacionada com o ligante ao qual o paládio está coordenado.^{16,17} Complexos de paládio(II) com bases de Schiff como ligantes apresentam resultados promissores quando testados contra bactérias e células cancerígenas e com o complexo apresentando maior atividade quando comparado ao seu ligante livre.^{18,19}

O níquel, pertencente ao mesmo grupo da tabela periódica que o paládio e a platina, é encontrado em pequenas quantidades no corpo humano, aproximadamente 10 mg. O níquel está presente no organismo humano em pequenas quantidades, auxiliando em vários processos biológicos, como a absorção de ferro e no metabolismo glicose e adrenalina. Devido a essa importância, o corpo humano possui mecanismos para controlar sua concentração no organismo.^{20,21} Além de ser uma alternativa mais acessível do que a platina e o paládio, os complexos níquel(II) com bases Schiff também apresentam atividades anticancerígenas e antibacterianas promissoras, podendo ser considerados bons candidatos para novos medicamentos.²²⁻²⁴

A grande variedade de bases de Schiff, que apresentam diferentes grupos funcionais e átomos doadores, e que levam a formação de complexos metálicos com estruturas e propriedades diversas tornam o estudo destes compostos muito promissor. Diante do exposto, dos dados apresentados e dos aspectos históricos dos artigos estudados, este trabalho tem como principal objetivo sintetizar novos complexos metálicos de Cu(II), Ni(II) e Pd(II) utilizando um ligante do tipo carbazato e investigar suas possíveis aplicações biológicas.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Ligantes carbazatos

Em 2023 um trabalho publicado pelo grupo de pesquisa LASIC, por E. Duarte e colaboradores sintetizaram dois complexos de cobre(II) utilizando os ligantes 2-hidroxiacetofenona metilcarbazato (HL^1) e 2-hidroxiacetofenona benzilcarbazato (HL^2). Esses compostos foram caracterizados por difração de raios X de monocristal, análises espectroscópicas e físico-químicas.²⁵

A síntese dos ligantes foi realizada através das reações de condensação entre 2-hidroxiacetofenona e metilcarbazato (HL^1) ou benzilcarbazato (HL^2) em etanol durante refluxo por 3 horas. A Figura 2.1 representa o esquema de síntese dos ligantes.

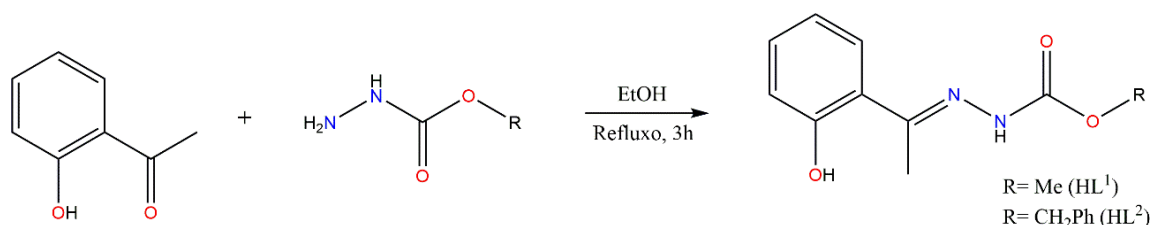


Figura 2.1. Esquema de síntese dos ligantes H_2L^1 e H_2L^2 . Adaptado de DUARTE, 2023.

Foram obtidos monocristais adequados para difração de raios X dos dois ligantes HL^{1-2} . Os ligantes podem apresentar um equilíbrio ceto-enólico nas ligações $HN-C=O$ da porção dos carbazatos, mas pela difração de raios X foi possível observar que os dois ligantes cristalizaram no tautômero ceto, devido aos comprimentos da ligação $C9=O2$ de 1,213 Å (H_2L^1) e 1,219 Å (H_2L^2) e pela presença do átomo de hidrogênio no N2. O espectro de infravermelho apresentou bandas de $\nu(C=O)$ em 1712 e 1707 cm^{-1} para H_2L^1 e H_2L^2 , respectivamente e corroborando com o fato que o ligante está na forma ceto no estado sólido. As estruturas dos ligantes H_2L^{1-2} estão representadas na Figura 2.2.

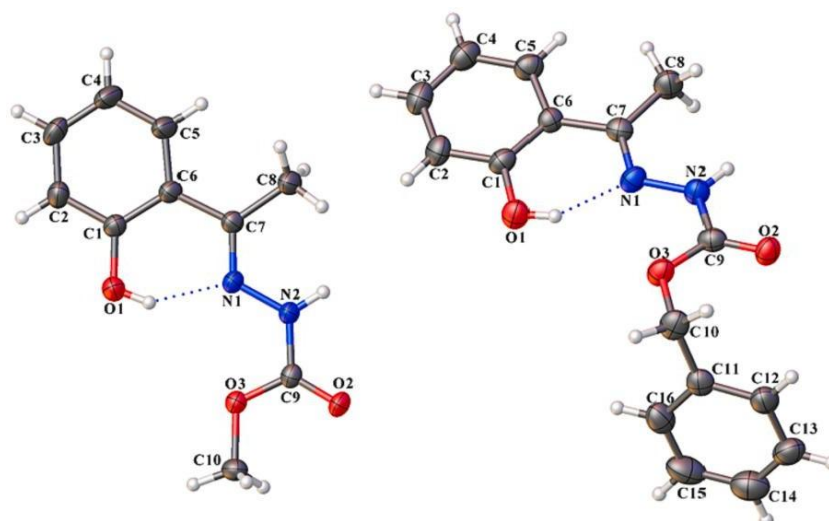


Figura 2.2. Estruturas moleculares de H_2L^1 e H_2L^2 (elipsóides térmicos com 30% de probabilidade). As ligações de hidrogênio intramoleculares são mostradas como linhas tracejadas. Adaptado de DUARTE, 2023.

Foi realizado a análise de RMN 1H dos ligantes H_2L^{1-2} . Através dos espectros obtidos observando apenas um pico de grupo OH que é referente ao grupo fenol presente na hidroxiafetofenona, o que indica que o ligante também está na sua forma ceto em solução. Porém, quando complexados ao átomo de Cu(II) o ligante se coordena na sua forma enólica e desprotonado pelo sistema doador *ONO*. A Figura 2.3 ilustra o tautomerismo ceto-enólico presentes nos ligantes.

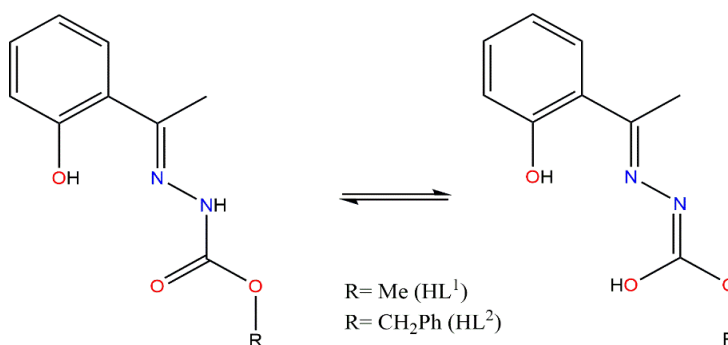


Figura 2.3. Tautomerismos ceto-enólico presentes nos ligantes H_2L^{1-2} .

Os resultados obtidos a partir das reações de complexação utilizando os ligantes H_2L^{1-2} e $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$, serão referenciados a seguir com base no trabalho publicado do LASIC-UnB.²⁵

2.2. Complexos de cobre(II) com carbazatos

Duarte e colaboradores obtiveram dois complexos de Cu(II) utilizando os ligantes H_2L^{1-2} descritos acima. Esses complexos foram caracterizados por difração de raios X de

monocristal, análises espectroscópicas e físico-químicas. A síntese dos complexos está representada na Figura 2.4.²⁵

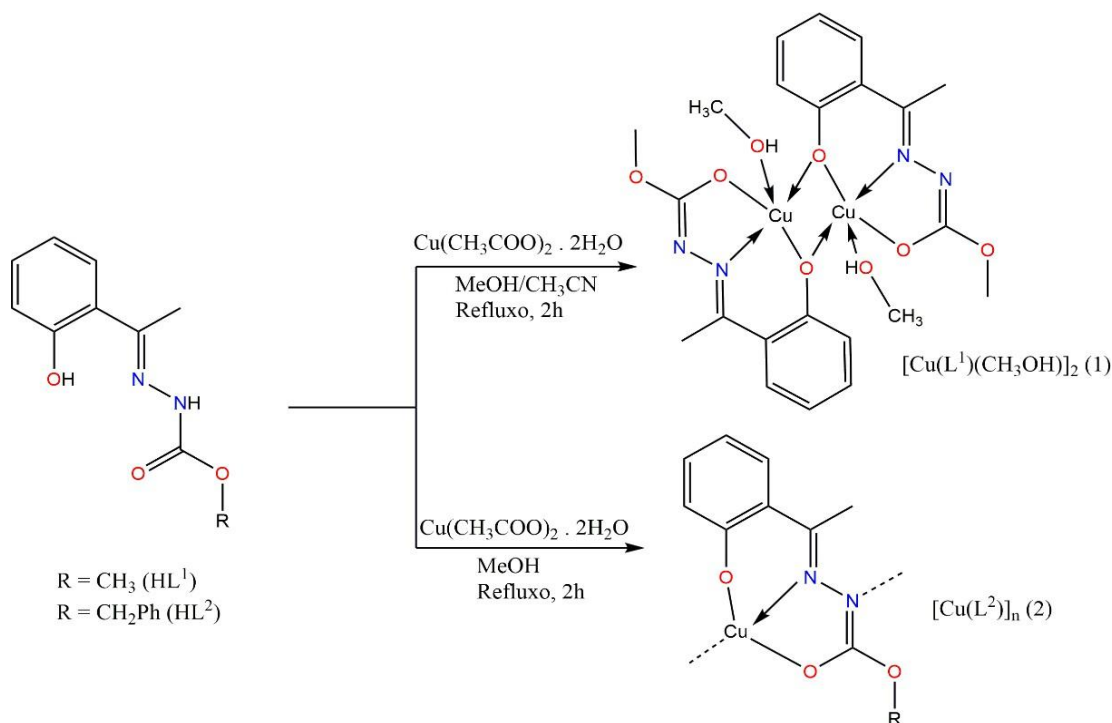


Figura 2.4. Esquema de síntese dos complexos (1-2). Adaptado de DUARTE. 2023.

Os ligantes obtidos se coordenam ao metal de maneira tridentada pelo sistema doador *ONO* e na sua forma desprotonada, devido a perda dos átomos de hidrogênio dos grupos NH e fenol. O complexo (1) apresenta uma estrutura na forma de um dímero (Figura 2.5) com o centro metálico pentacoordenado e com grupo μ_2 -oxo ligando os dois átomos de cobre. Cada átomo de cobre(II) está coordenado a uma molécula de metanol, a uma molécula do ligante pelo átomo de oxigênio do grupo fenol (O1), o átomo de nitrogênio da imina (N1), o átomo de oxigênio do carbazato (O3) e ao átomo de oxigênio do fenol (O1) de uma segunda molécula de ligante que atua como ponte entre os centros metálicos. Não foi observado interações entre os íons metálicos devido distância entre eles ser maior que a soma de seus raios de van der Waals, 2,990(17) Å.

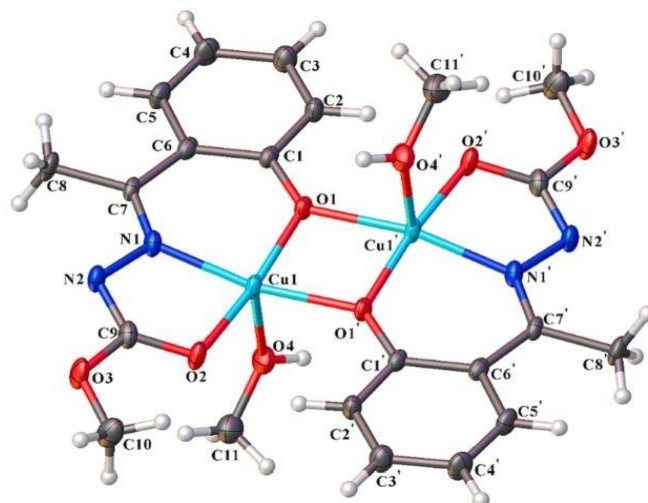


Figura 2.5. Estrutura molecular de (1) com marcação cristalográfica (elipsoides de deslocamento de 30% de probabilidade). Adaptado de DUARTE, 2023.

O poliedro de coordenação do complexo (1) foi confirmado pelo cálculo do parâmetro de Addison (τ_5), onde são usados os maiores ângulos de ligação Cu-sítio doador. O valor de $\tau_5 = 0$ indica uma geometria de pirâmide de base quadrada perfeita e $\tau_5 = 1$ é a geometria bipirâmide trigonal perfeita. O parâmetro de Addison calculado para o complexo (1) foi de 0,0973, o que sugere uma geometria de pirâmide de base quadrada levemente distorcida, sendo que o ligante carbazato forma a base da pirâmide e a molécula de metanol ocupa a posição apical da pirâmide.

O complexo (2) cristaliza como um polímero de coordenação, onde cada átomo de cobre(II) se coordena ao ligante desprotonado pelo sistema doador *ONO* e a um átomo de nitrogênio de uma segunda molécula do ligante (N2). O cobre se encontra tetracoordenado com geometria quadrada distorcida. A geometria foi calculada pelo parâmetro de Okuniewski (τ_4), onde valores $\tau_4 = 0$ indicam uma geometria quadrada e valores de $\tau_4 = 1$ estão relacionados a geometria tetraédrica. O valor de τ_4 obtido para o complexo (2) foi de 0,0657, o que sugere uma geometria quadrada. Na Figura 2.6 está representada a estrutura do complexo (2).

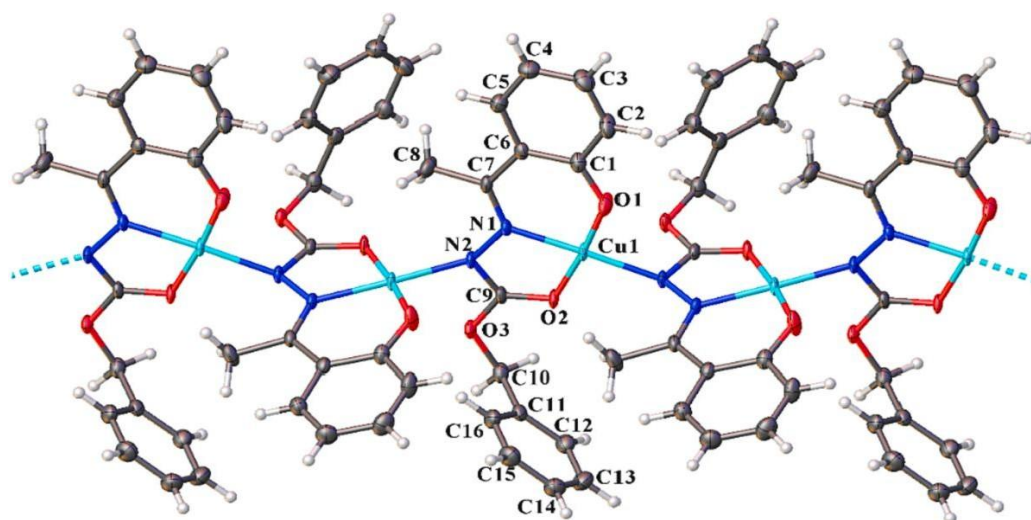


Figura 2.6. Estrutura molecular de (2) (elipsóides térmicos com 30% de probabilidade). Adaptado de DUARTE, 2023.

No espectro de infravermelho dos ligante HL^1 e HL^2 foram observadas bandas de $\nu(N-H)$ em 3293 cm^{-1} e 3236 cm^{-1} respectivamente, e bandas de $\nu(C=O)$ em 1712 cm^{-1} e 1707 cm^{-1} , o que indica a predominância do tautômero ceto de ambos os ligantes. Os modos de vibração $\nu(N-H)$ e $\nu(C=O)$ não aparecem nos espectros dos complexos (1-2), indicando que houve a desprotonação do ligante durante a coordenação.

Também foi observado um deslocamento nas bandas associadas ao $\nu(C=N)$, em HL^1 foi observado o deslocamento de 1611 cm^{-1} para 1598 cm^{-1} e no espectro de HL^2 de 1620 cm^{-1} para 1599 cm^{-1} . Essa mudança ocorre devido a coordenação pelo átomo de nitrogênio do grupo imina ($C=N$) com o átomo de cobre(II). No complexo (1) foi observado uma banda em 3292 cm^{-1} devido a molécula de metanol coordenada ao cobre.

O espectro de ultravioleta-visível foi realizado com o objetivo de observar as transições eletrônicas presentes nos ligantes e complexos, os espectros foram obtidos em três solventes diferentes e em duas concentrações. No espectro dos ligantes foi observado uma forte banda de absorção entre 269-272 nm e essa banda pode ser associada as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ dos elétrons não ligantes dos heteroátomos presentes no carbazato.

Nos espectros dos complexos foi observado um deslocamento batocrômico dessas bandas, devido à diminuição da diferença de energia entre HOMO e LUMO durante a complexação. Outra indicação da ocorrência de complexação é o aparecimento de uma banda na região entre 345-364 nm resultante da transferência de carga ligante metal. As transições d-d também foram observadas nos espectros das soluções concentradas dos complexos e essas transições ocorreram entre 529-660 nm.

No espectro de RMN ^1H do ligante HL¹, os átomos de hidrogênio do grupo metila ligado a azometina apresentaram sinal em 2,31 ppm e os átomos de hidrogênio da metila ligada ao átomo de oxigênio do carbazato exibiram sinal em 3,76 ppm. Na região entre 6,87-7,95 ppm foram observados sinais que integram para 4, que correspondem aos sinais dos átomos de hidrogênio aromáticos do grupo fenol. Em 10,78 ppm foi constatado o simpleto do característico do grupo NH. O ligante HL² apresentou o mesmo sinal em 2,31 ppm, também associado a metila ligada a azometina. O CH₂ ligado ao oxigênio do carbazato e ao anel benzênico teve seu sinal em 5,25 ppm. Na região entre 6,88-7,65 ppm foi observado os sinais dos dois anéis aromáticos, integrando para 9. Em 10,90 ppm foi observado o sinal do grupo NH e em 12,89 ppm o sinal do hidrogênio ligado ao oxigênio do grupo fenol.

Utilizando os dados de difração de raios X foi calculada a superfície de Hirshfeld na função d_{norm} e foram avaliados os contatos intermoleculares presentes nos complexos (1-2) e nos ligantes HL¹⁻². As interações mais intensas observadas tanto nos complexos (1-2) como nos ligantes HL¹⁻² foram ligações de hidrogênio entre os átomos N-H $\cdots$ O e C-H $\cdots$ O. Também foi gerado o gráfico de *fingerprint*, que mostra quantitativamente as interações responsáveis pela formação do retículo cristalino. Os contatos que mais contribuíram para a formação dos complexos foram H $\cdots$ H, C $\cdots$ H e O $\cdots$ H, com contribuições variando entre 10,7% e 56,3%.

Os complexos e os ligantes tiveram sua atividade biológica testada contra cinco bactérias causadoras de infecções periodontais, *A. naeslundii*, *P. anaerobius*, *V. parvula*, *P. gingivalis* e *F. nucleatum*. Os complexos (1) e (2) apresentaram bons resultados e tiveram maior atividade quando comparado com os ligantes livres HL¹ e HL². O complexo (2) apresentou melhor atividade biológica, com valores de MIC/MBC de 1,56/1,56 $\mu\text{g/mL}$ contra a bactéria *P. anaerobius*. A Tabela 2.1 mostra os valores da concentração mínima de inibição (MIC) e da concentração bactericida mínima dos complexos e ligantes livre.²⁵

Tabela 2.1. Concentração Inibitória Mínima e Concentração Bactericida Mínima (MIC/MBC) em $\mu\text{g/mL}$.

Composto	<i>Actinomyces naeslundii</i> ATCC 19039	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337	<i>Veillonella parvula</i> ATCC 17745	<i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC 49417	<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 10953
HL ¹	>400/>400	>400/>400	>400/>400	>400/>400	>400/>400
HL ²	>400/>400	>400/>400	>400/>400	>400/>400	>400/>400

(1)	25/50	3,12/3,12	200/400	25/50	50/50
(2)	25/50	1,56/1,56	50/50	12,5/12,5	25/25
Clorexidina	1,844/1,844	0,230/0,230	0,922/0,922	0,922/0,922	1,844/1,844

2.3. Complexos de níquel(II) com carbazatos

Em 2016, Nithya e colaboradores sintetizaram seis complexos metálicos, sendo três deles de cobalto(II) e três de níquel(II) com ligantes derivados do benzilcarbazato, conforme representados na Figura 2.7. Os complexos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas e difração de raios X de monocristal. Além disso, foi realizado o estudo de *docking* molecular para avaliar como os complexos sintetizados interagem com o DNA.²⁶

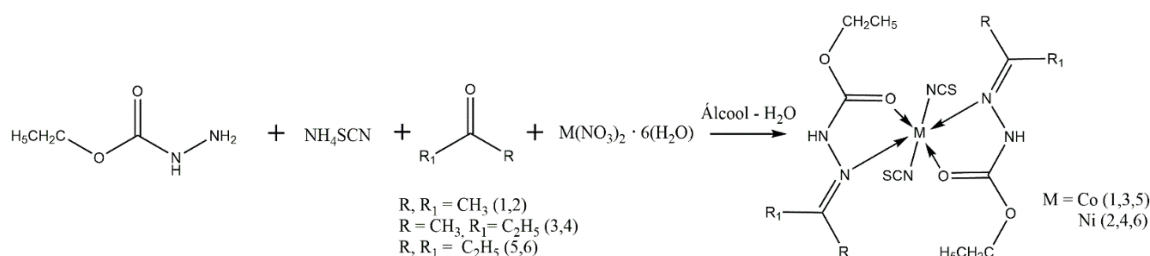


Figura 2.7. Esquema de síntese dos complexos (1-6). Adaptado de NITHYA, 2016.

A síntese dos ligantes foi realizada em *in situ* entre o benzilcarbazato e diferentes cetonas. Em seguida, foi adicionado o sal de níquel ou cobalto para a formação dos complexos. Estes complexos foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho, onde todos apresentaram espectros similares devido à similaridade em suas estruturas.

No espectro de infravermelho dos complexos (1-6), pode-se observar bandas na região entre 3192-3156 cm^{-1} associadas aos estiramentos do grupo N-H. Contudo não foi observado os estiramentos do grupo NH_2 , o que indica que houve a formação da base de Schiff pela amina terminal do benzilcarbazato. O aparecimento da banda em 1540 cm^{-1} atribuídas ao $\nu(\text{C}=\text{N})$, também sugere que houve a formação da base de Schiff entre o benzilcarbazato e a respectiva cetona. No espectro de todos os complexos (1-6) foi observado por volta de 1670 cm^{-1} o estiramento associado a carbonila ($\text{C}=\text{O}$) do grupo carbazato do ligante. As bandas na região de 1050 cm^{-1} correspondem ao estiramento da ligação N-N. Por fim, o intenso pico em 2100 cm^{-1} sugere que o tiocianato está ligado ao metal pelo átomo de nitrogênio.

O espectro de ultravioleta-visível apresentou absorção máxima em 520 nm para os complexos (1, 5) e 521 nm para o complexo (3). Essas absorções estão relacionadas as transições ${}^4T_{1g} \rightarrow {}^4T_{1g}(P)$, que são características de complexos octaédricos. Para os complexos de níquel as bandas de transição d-d estão em 391, 657, 732 nm para o complexo (2), 395, 676, 730 nm para o complexo (4) e 396, 675, 735 nm para o complexo (6), que correspondem as transições ${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{1g}(F)$, ${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{1g}(P)$ e ${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{2g}$ características de complexos octaédricos.

Para a elucidação das estruturas dos complexos foi realizada a difração de raios X de monocristal e a estrutura do complexo (2) está representada na Figura 2.8. Todos os complexos apresentaram estruturas similares e foi possível confirmar que todos os complexos possuem geometria octaédrica com os átomos de níquel(II) e de cobalto(II) estando no centro de inversão. Os ligantes estão coordenados de maneira bidentada ao metal através dos átomos de N1 da azometina e do átomo de O1 do éster e ocupando a posição equatorial de forma trans. Íons de isotiocianato completam a esfera de coordenação, ocupando as posições axiais do octaedro. Além disso, foi realizada uma análise de raios X de pó para confirmar a existência de complexos isoestruturais, observando-se que os complexos (1 e 2) não são isoestruturais. No entanto, os complexos (3 e 4) contendo a cetona etilmetil, e os complexos (5 e 6), contendo a cetona dietil, exibiram padrões de difração semelhantes, confirmando que os pares são isoestruturais.

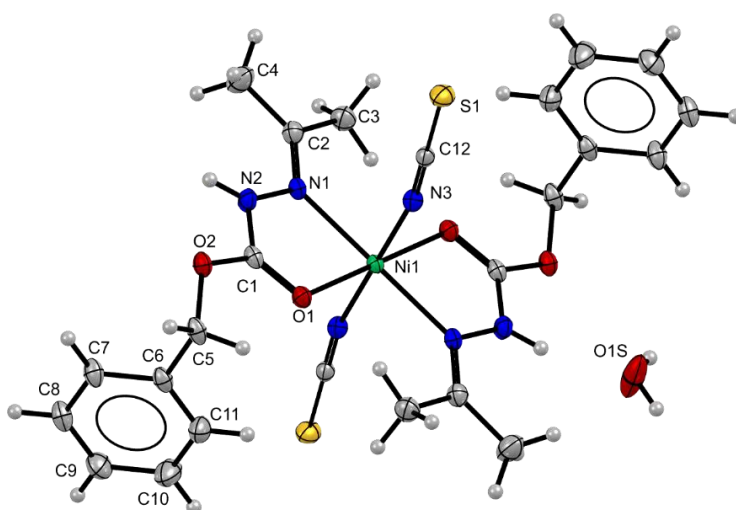


Figura 2.8. Representação ORTEP do complexo (2) (elipsóides com 50% de probabilidade). Adaptado de NITHYA, 2016.

A cela unitária dos complexos (1-6) ocorre com a formação de diferentes interações intermoleculares. No complexo (1), a ligação de hidrogênio entre N2-H2N $\cdots$ S1 gera um contato entre o S1 $\cdots$ O2 de 3,223(14) Å, que em conjunto com a interação entre C10-H10 $\cdots$ N3 promovem um empilhamento da estrutura ao longo do eixo cristalográfico *b*. Na cela do complexo (2), os dois átomos de hidrogênio da molécula de água presente no retículo cristalino contribuem para a formação de ligações de hidrogênio. Cada hidrogênio realiza uma ligação de hidrogênio, O1S-H1S $\cdots$ S1 e O1S-H2S $\cdots$ S1, ligando as moléculas do complexo ao longo do eixo cristalográfico *b*. As moléculas de água também agem como aceptores formando ligações de hidrogênio N2-H2N $\cdots$ O1S e gerando uma rede tridimensional ao longo do eixo cristalográfico *b*.

Para o complexo (3), o empacotamento se dá pela ligação de hidrogênio N2-H2N $\cdots$ S1 e pela interação entre O2 $\cdots$ S1 de 3,2797(15) Å. Como esperado para sistemas isoestruturais. O complexo (4), apresenta características semelhantes, tendo a ligação de hidrogênio N2-H2N $\cdots$ S1 e o contato entre O2 $\cdots$ S1 de 3,2805(19) Å como principais componentes pelo empacotamento cristalino.

Na estrutura cristalina do complexo (5), as ligações de hidrogênio N2-H2N $\cdots$ S1 e C4-H4 $\cdots$ O2 são responsáveis por criar uma rede bidimensional segundo o plano cristalográfico *bc*. Essa rede cristalina se liga por interações intermoleculares entre C31-H31 $\cdots$ π do anel benzeno e comprimento de ligação de 2,847 Å, formando uma cadeia tridimensional, como demonstrado na Figura 2.9. As características do empacotamento do complexo (6) são semelhantes às do complexo (5), por serem compostos isoestruturais.

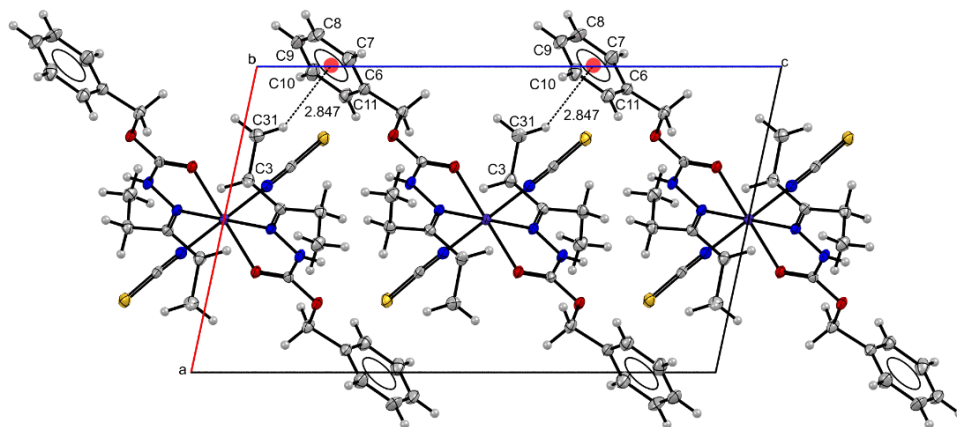


Figura 2.9. Diagrama do empacotamento cristalino do complexo 5 mostrando interações intermoleculares H $\cdots$ π . Adaptado de NITHYA, 2016

Foi realizado o *docking* molecular dos complexos (1-6), com exceção do (2), para elucidar o modo de interação e afinidade de ligação entre os complexos e o DNA. Os

ocorrência de ligações de hidrogênio aumenta a interação com as partes hidrofóbicas dos sítios ativos da proteína e diminui a hidrofilicidade, resultando em uma melhor estabilização da interação entre complexo-HSA.²⁶

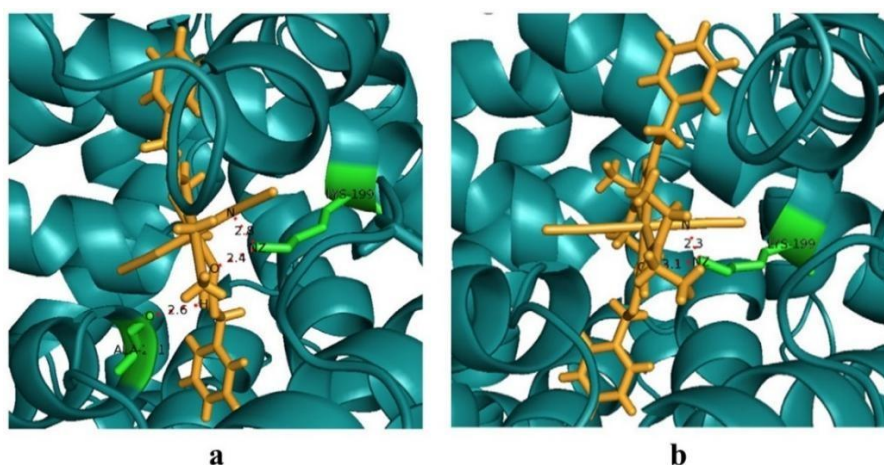


Figura 2.11. (a) Receptor da HSA acoplado ao complexo (1). A interação do receptor com o ligante é representada pelas cores ciano, laranja, verde e vermelho, respectivamente. A interação atômica entre NZ, átomos de oxigênio do LYS-199, ALA-291 (verde) e átomos de oxigênio, nitrogênio e hidrogênio do complexo 1 (laranja). (b) Receptor da HSA acoplado ao complexo (6). A interação do receptor com o ligante é representada pelas cores ciano, laranja, verde e vermelho, respectivamente. A interação atômica entre o átomo NZ do LYS-199 (verde) e oxigênio, átomos de nitrogênio do complexo (6) (laranja). NITHYA, 2016.

2.4. Complexos de paládio(II) com carbazatos

Em 2022, E. İşle e colaboradores sintetizaram o ligante 3-(3-etoxi-2-hidroxibenzilideno) etilcarbazato (eehbcH₂) e seu complexo de paládio, [Pd(eehbcH₂)₂]. Tanto o complexo e quanto o ligante foram caracterizados por técnicas espectroscópicas e difração de raios X. As possíveis propriedades medicinais dos compostos sintetizados foram avaliadas através de estudos de *docking* molecular. O esquema de síntese deste estudo está representado na Figura 2.12.²⁷

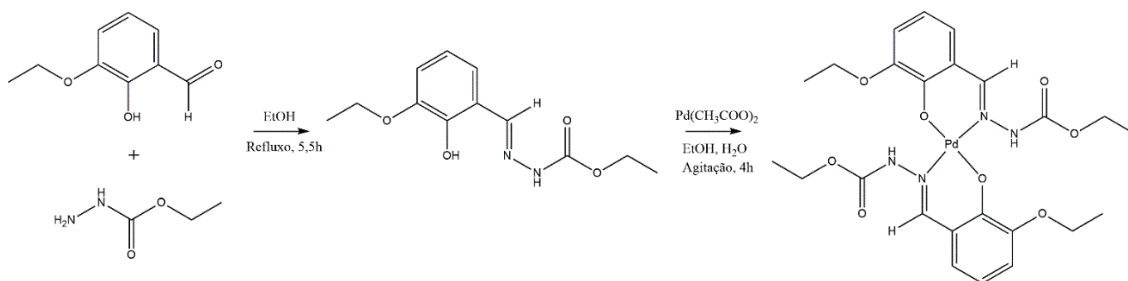


Figura 2.12. Esquema de reação do ligante (eehbcH₂) e seu complexo de paládio.

Os compostos sintetizados tiveram seus espectros de infravermelho adquiridos utilizando o método de pastilhas de KBr. O espectro do ligante (eehbcH₂) exibiu uma

larga e intensa em 3300 cm^{-1} correspondente ao estiramento da OH. O estiramento associado ao NH não foi observado, provavelmente devido à sobreposição pelo sinal intenso do estiramento da ligação OH. Os estiramentos da azometina ($\text{C}=\text{N}$) e C-O do fenol foram associados aos picos em 1577 e 1268 cm^{-1} , respectivamente. Os picos em 1720 e 1016 cm^{-1} foram atribuídos aos estiramentos das ligações $\text{C}=\text{O}$ e N-N, respectivamente.

No espectro de IV do complexo $\text{Pd}(\text{eehbcH})_2$ foi observado um deslocamento para frequências menores dos picos associados aos estiramentos das ligações $\text{C}=\text{N}$ da azometina e C-O do fenol. Esse deslocamento indica que a coordenação do ligante ao metal ocorreu por esses dois grupos, sendo pelo átomo de nitrogênio da azometina e pelo átomo de oxigênio desprotonado do fenol. O pico relacionado ao estiramento da carbonila permaneceu inalterado, sugerindo que o ligante está desprotonado e coordenado pelo átomo de oxigênio do grupo fenol e pelo átomo de nitrogênio da azometina.

Os espectros de UV-Vis dos compostos sintetizados foram obtidos usando DMSO como solvente. No espectro do ligante (eehbcH_2) foram observadas duas bandas de absorção em 252 e 278 nm , atribuídas a transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da azometina e do anel aromático. O ombro em aproximadamente 320 nm foi atribuído a transição $n \rightarrow \pi^*$ associado a imina. No espectro do complexo $\text{Pd}(\text{eehbcH})_2$ foi observada uma banda larga na região entre 252 - 323 nm associada às transições do ligante. Em 387 nm foi observada a banda de transição de transferência de carga. A banda de transição d-d não foi observada.

Foi realizado o estudo de espectrometria de massas ESI-MS, para confirmar a estrutura do complexo e do ligante. O espectro do ligante exibiu três sinais de m/z : $253,2$; $275,2$ e $291,1$, correspondentes, respectivamente, a $[\text{eehbcH}_2 + \text{H}]^{+1}$, $[\text{eehbcH}_2 + \text{Na}]^{+1}$ e $[\text{eehbcH}_2 + \text{K}]^{+1}$. O ESI-MS do complexo mostrou sinais em $275,3$; $396,7$; $609,9$ e $631,1$, associados, respectivamente, às estruturas $[\text{eehbcH}_2 + \text{Na}]^{+1}$, $[\text{Pd}(\text{eehbcH}) + \text{K}]^{+1}$, $[\text{Pd}(\text{eehbcH})_2 + \text{H}]^{+1}$ e $[\text{Pd}(\text{eehbcH})_2 + \text{Na}]^{+1}$. Os valores encontrados estão em concordância com os valores teóricos calculados.

A difração de raios X de monocristal revelou que o complexo $\text{Pd}(\text{eehbcH})_2$ cristaliza no sistema monoclinico e grupo espacial $\text{P2}_1/\text{n}$, com duas unidades assimétricas na cela unitária. O átomo de Pd(II) está coordenado a duas moléculas do ligante bidentado através dos átomos de nitrogênio e oxigênio desprotonados, formando uma geometria quadrada. A estrutura deste complexo está representada na Figura 2.13.

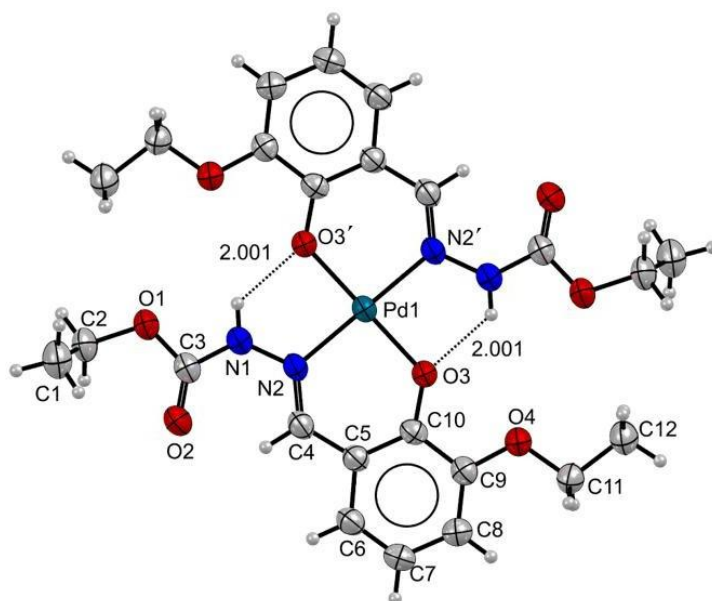


Figura 2.13. Representação ORTEP da estrutura do complexo Pd(eehbcH)₂. Interações intramoleculares representadas em linhas pontilhadas.

Os ângulos de ligação entorno do paládio foram O3-Pd1-N2¹ de 87,38(7)°, O3-Pd1-N2 de 92,62(7)°, O3¹-Pd1-O3 de 180,00(8)° e N2-Pd1-N2¹ de 180° o que sugerem uma geometria quadrada distorcida. O comprimento das ligações O3-C10, N1-N2 e N2-C4 sofreu alterações quando comparado ao ligante livre, devido à coordenação do ligante ao metal. As ligações Pd-N e Pd-O apresentaram comprimento de 2,015(18) e 1,979(16) Å, respectivamente, valores que estão em conformidade com outros complexos de Pd(II) com geometria quadrada. A estrutura molecular do complexo é estabilizada por ligações de hidrogênio intramoleculares N-H...O.

Foi realizado um estudo de *docking* molecular para avaliar a interação do ligante e do complexo com o DNA. O complexo e o ligante apresentaram pontuação de ligação de -7,35 Kcal/mol e -6,65 Kcal/mol, respectivamente. O ligante interage com o DNA por meio de ligações de hidrogênio envolvendo o hidrogênio do ligante e o oxigênio do nucleotídeo DT8 (2,112 Å) e o oxigênio do ligante com o hidrogênio do nucleotídeo DG16 (1,992 Å). As interações do complexo e do ligante estão representadas na Figura 2.14. A interação do DNA com o complexo é estabilizada por duas ligações de hidrogênio, sendo a mais curta entre o H1 do complexo e o oxigênio do nucleotídeo DA17 (1,77 Å), enquanto a segunda ligação de hidrogênio ocorre entre o hidrogênio do nucleotídeo DG10 (2,029 Å).

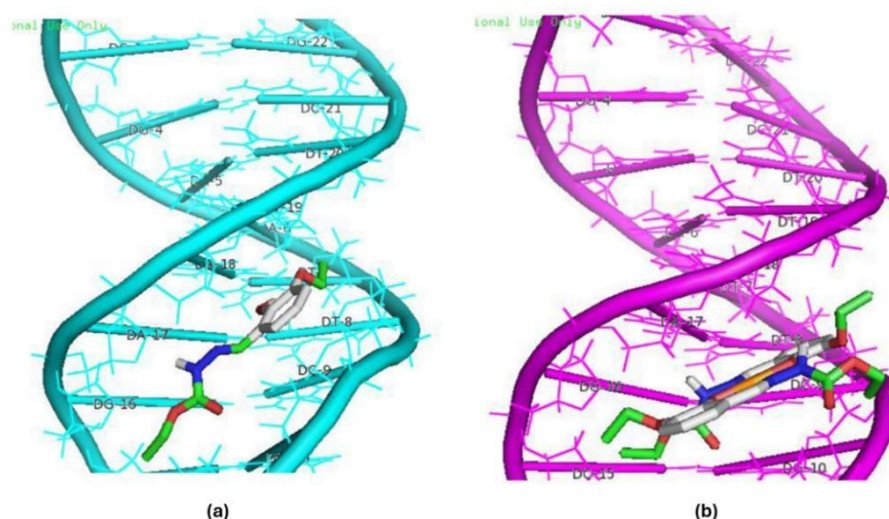


Figura 2.14. Posições de *docking* de menor energia com o B-DNA do ligante (eehbcH₂) em (a) e do complexo Pd(eehbcH)₂ em (b).

Em resumo, os exemplos mencionados acima ressaltam a relevância dos complexos metálicos com ligantes do tipo carbazato na área da bioinorgânica. Portanto, a caracterização de novos compostos e a compreensão de seus mecanismos de ação no organismo são cruciais e podem contribuir significativamente para a descoberta de novos medicamentos com menos efeitos colaterais.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Este trabalho de Mestrado teve como objetivo principal a síntese, estudo e caracterização de um novo ligante da classe dos carbazatos, juntamente com seus complexos metálicos de Cu(II), Ni(II) e Pd(II). Para a caracterização desses compostos, foram empregadas diversas técnicas de análise visando a elucidação de novos complexos metálicos com potencial para aplicações biológicas através do estudo de suas atividades citotóxicas frente a células humanas de câncer e saudáveis. Para atender tal propósito, foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos:

- I. Síntese de um novo ligante do tipo carbazato derivado da 2-acetilpiridina;
- II. Realizar diversas reações com o ligante obtido e diferentes sais de íons metálicos, visando a complexação dos metais ao ligante sintetizado;
- III. Elucidar as estruturas cristalinas e moleculares dos compostos obtidos utilizando a técnica de difração de raios X de monocristal;
- IV. Complementar a caracterização estrutural dos produtos obtidos por meio de técnicas espectroscópicas, análise elementar, ponto de fusão e espectrometria de massas;
- V. Analisar as estruturas cristalinas obtidas para a investigação de possíveis arranjos supramoleculares e formação de interações intra e intermoleculares;
- VI. Analisar as interações nos retículos cristalinos de maneira detalhada usando estudos das superfícies de Hirshfeld das moléculas sintetizadas;
- VII. Empregar a técnica de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C para estudar a estrutura e avaliar os ambientes químicos dos átomos de hidrogênio e carbono presentes nos ligante livre;
- VIII. Realizar testes citotóxicos do ligante carbazato e seus complexos metálicos frente a células saudáveis MRC-5 e a diferentes linhagens de células tumorais (MCF-7, A549 e A2780cis) para avaliar suas capacidades inibitórias.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Materiais e Métodos

4.1.1. Reagentes e Solventes

Todos os reagentes e solventes utilizados nas sínteses foram adquiridos comercialmente e utilizados sem prévia purificação. Os reagentes foram adquiridos da Sigma-Aldrich/Merck, enquanto os solventes são provenientes das empresas Dinâmica ou Vetec. A seguir, estão detalhados todos os materiais utilizados, incluindo suas respectivas fórmulas moleculares e graus de pureza.

2-Acetilpiridina, C_7H_7NO – 99%, Sigma-Aldrich
Metilcarbazato, $C_2H_6N_2O_2$ – 97%, Sigma-Aldrich
Brometo de cobre(II), $CuBr_2$ - 99% , Sigma-Aldrich
Cloreto de cobre(II), $CuCl_2$ – 97% , Sigma-Aldrich
Cloreto de níquel hexahidratado, $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ – 97%, Sigma-Aldrich
Cloreto de paládio(II), $PdCl_2$ - 99%, Sigma-Aldrich
Trietilamina, $C_6H_{15}N$ – 99%, Vetec
Acetonitrila, CH_3CN – 99,8%, Dinâmica
Etanol, C_2H_5OH – 95%, Dinâmica
Dimetilsulfóxido- d_6 /DMSO- d_6 , C_2D_6SO – 99,9%, Sigma-Aldrich
Metanol, CH_3OH – 95%, Dinâmica
N,N-Dimetilformamida, $(CH_3)_2NC(O)H$ – 99,8%, Dinâmica

4.1.2. Difração de Raios X de Monocristal

O método de difração de raios X de monocristal foi empregado para a determinação das estruturas cristalinas e moleculares dos compostos sintetizados. Utilizou-se um difratômetro SMART APEX II CCD (Charge Coupled Device Detector, Bruker) com monocromador de grafite e que possui fonte de radiação de $Mo-K\alpha$ ($0,71073\text{\AA}$) a 296 K. Esse equipamento está alocado no Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UnB).

Para determinar os parâmetros de celas unitárias de cada composto sintetizado, foram coletadas três matrizes, cada uma com doze imagens, as quais foram analisadas e refinadas para a obtenção dos dados da cela unitária de cada análise.

O programa Olex2 v1.5²⁸ foi empregado para realizar a solução das estruturas, utilizando a opção de refinamento SHELXS²⁹ e finalizadas com a opção SHELXL³⁰, através do método dos Mínimos Quadrados.

As imagens das estruturas cristalinas dos complexos, bem como as representações de suas celas unitárias, foram geradas utilizando o programa Mercury³¹ na versão 2024.1.0. Na Tabela 4.1, estão apresentadas as informações obtidas a partir da coleta e refinamento dos dados das estruturas cristalinas do ligante e de seus complexos metálicos.

Tabela 4.1 Coleta de intensidades e refinamentos das estruturas cristalinas do ligante Hapmc e seus complexos (1-4).

Composto	Hapmc	(1)	(2)	(3)	(4)
Fórmula molecular	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₂	C ₉ H ₁₀ ClCuN ₃ O ₂	C ₉ H ₁₃ N ₃ CuBr ₂ O ₃	C ₁₈ H ₂₀ N ₆ NiO ₄	C ₅₄ H ₆₀ N ₁₈ O ₁₂ Pd ₆
Massa molecular (g.mol ⁻¹)	193,21	291,190	434,58	443,11	2004,3
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	<i>P2₁/c</i>	<i>C2/c</i>	<i>P-1</i>	<i>C2/c</i>	<i>P-1</i>
Parâmetros da cela					
a (Å)	4,227(7)	15,239(20)	7,567(14)	22,110(3)	7,739(10)
b (Å)	17,696(3)	9,257(12)	8,185(15)	15,185(2)	19,475(3)
c (Å)	12,735(2)	16,800(8)	12,662(2)	15,386(2)	23,551(3)
α (°)	90	90	80,905(4)	90	101,746
β (°)	92,289(4)	112,160(4)	94,435(7)	120,813(3)	96,047(3)
γ (°)	90	90	66,070(3)	90	91,011
V (Å³)	951,7(3)	2194(5)	707,8(2)	4436,4(12)	3453,3(8)
Z	4	8	2	8	2
Densidade (mg.cm⁻³)	1,348	1,763	2,039	1,327	1,928
Coeficiente linear de absorção μ (mm⁻¹)	0,089	2,221	7,911	0,908	1,832
Região de varredura angular θ (°)	1,97 – 25,38	5,238 - 50,69	3,25 – 50,86	3,434 – 50,948	2,138 – 50,732
Índices de varredura h, k, l	-5 ≤ h ≤ 5	-18 ≤ h ≤ 18	-9 ≤ h ≤ 9	-26 ≤ h ≤ 26	-9 ≤ h ≤ 9
	-21 ≤ k ≤ 21	-11 ≤ k ≤ 11	-9 ≤ k ≤ 9	-18 ≤ k ≤ 18	-23 ≤ k ≤ 23
	-15 ≤ l ≤ 15	-20 ≤ l ≤ 20	-15 ≤ l ≤ 15	-18 ≤ l ≤ 18	-28 ≤ l ≤ 28
Número de reflexões					
Coletadas	9207	10406	16333	28855	45203
Independentes	1735	1986	2603	4121	12662

Completeness (%)	99,9	98,95	99,7	99,8	99,8
Método de solução da estrutura	Métodos diretos	Métodos diretos	Métodos diretos	Métodos diretos	Métodos diretos
Método de refinamento	Métodos dos mínimos quadrados	Métodos dos mínimos quadrados	Métodos dos mínimos quadrados	Métodos dos mínimos quadrados	Métodos dos mínimos quadrados
Critério de observação	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]
Correção de absorção	Multi-scan (T _{min} = 0,67 T _{máx} = 0,745)	Multi-scan (T _{min} = 0,677 T _{máx} = 0,495)	Multi-scan (T _{min} = 0,276 T _{máx} = 0,745)	Multi-scan (T _{min} = 0,842 T _{máx} = 0,681)	Multi-scan (T _{min} = 0,616 e T _{máx} = 0,745)
F(000)	408	1176	422	1840	1968
Goodness-of-fit (F²)	1,039	1,021	1,024	1,037	1,008
R_{int}	0,044	0,103	0,085	0,073	0,097
Índices de discordância finais	R ₁ = 0,041 wR ₂ = 0,111	R ₁ = 0,047 wR ₂ = 0,097	R ₁ = 0,038 wR ₂ = 0,099	R ₁ = 0,039 wR ₂ = 0,102	R ₁ = 0,057 wR ₂ = 0,135
Densidade eletrônica residual (e.Å⁻³)	0,17/-0,13	0,53/-0,52	0,76/-0,78	0,23/-0,31	0,85 /-0,95
N° CCDC	2420653	2420653	2420653	2420653	2420653

4.1.3. Superfície de Hirshfeld

Os cálculos das superfícies de Hirshfeld (HS) utilizando as funções *shape index* e d_{norm} e os gráficos de impressão digital 2D das estruturas cristalinas foram realizados utilizando CrystalExplorer 21.5.³² Essas análises foram conduzidas a partir dos arquivos de informações cristalinas (CIFs) obtidos por meio da difração de raios X de monocristal. A função *shape index* é utilizada para avaliar a presença de interações do tipo $\pi \cdots \pi$ *stacking*, a função d_{norm} é calculada através da funções d_i e d_e e mostra de maneira qualitativa os contatos intermoleculares através de um padrão de cores e o gráfico de impressão digital é utilizado para avaliar de maneira quantitativa os contatos intermoleculares responsáveis por formar o retículo cristalino.^{32,33}

4.1.4. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos utilizando um espectrofotômetro FT-IR Varian 640, com faixa de medição na região de 4000–400 cm⁻¹ e com resolução de 4 cm⁻¹. Esse equipamento alocado no IQ-UnB. O procedimento experimental foi realizado utilizando a técnica de pastilhas de brometo de potássio (KBr)

preparadas na proporção aproximada de 1 mg do composto de interesse para 100 mg de KBr.

4.1.5. Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível

O estudo de espectroscopia na região do ultravioleta-visível foi executado usando um espectrofotômetro Agilent HP 8453 para a obtenção dos espectros de absorção molecular dos ligantes e dos complexos sintetizados. Esse espectrofotômetro também alocado no IQ-UnB. Para a realização desses experimentos, soluções dos complexos e ligante foram empregadas em concentrações de 2×10^{-5} e 2×10^{-3} mol.L⁻¹, utilizando dois solventes distintos: metanol e *N,N*-dimetilformamida.

4.1.6. Análise Elementar CHN

A análise elementar foi empregada para aferir os teores de carbono, nitrogênio e hidrogênio dos ligantes e complexos sintetizados. Esses dados foram determinados em um equipamento Perkin Elmer/Series II 2400 analyzer, utilizando padrão de acetanilida. O equipamento usado pertence à Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de Brasília.

4.1.7. Ponto de Fusão (p.f.)

A determinação do ponto de fusão de cada um dos ligantes e complexos metálicos foi conduzida utilizando um equipamento digital MQAPF-302 da MicroQuímica, pertencente ao Laboratório de Síntese Inorgânica e Cristalografia (LASIC) da UnB.

4.1.8. Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C para o ligante foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avance III HD (600 MHz para ¹H e 150,92 MHz para ¹³C), com largura de pulso de 20,0263 ppm, tempo entre scans (delay) de 1s e tempo de relaxamento de 1s. Para essa análise, o solvente empregado foi o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆), enquanto o tetrametilsilano (TMS) serviu como referência interna com deslocamento químico de 0,0 ppm. O equipamento utilizado para a análise por RMN está alocado na CAIQ no Instituto de Química da UnB.

4.1.9. Espectroscopia de Massas (UHPLC-MS/MS)

Para as análises de ESI-MS/MS (Electrospray Ionization Mass Spectrometry) do ligante e complexos foi utilizado um Cromatógrafo Líquido Acoplado a Espectrômetro de Massas (UHPLC-MS/MS) da marca AB Sciex, sendo o Cromatógrafo Líquido do modelo Eksigent Ekspert e o Espectrômetro, um equipamento AB Sciex Triple TOF 5600+. Foram preparadas amostras a partir de soluções de 50 μ M dos compostos sintetizados utilizando metanol e acetonitrila como solvente. O equipamento utilizado se encontra na Central Analítica do Instituto de Química da UnB.

4.2. Análise da atividade citotóxica

A citotoxicidade dos compostos foi determinada empregando-se o ensaio colorimétrico do MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil brometo de tetrazolium), descrito por Mosmann³⁴. As células foram tripsinizadas para a contagem e ajuste da concentração e semeadas em placas de 96 poços ($1,5 \times 10^4$ células/poço), que foram incubadas em estufa a 37 °C em atmosfera de 5% de CO₂ por 24 h para adesão celular. Posteriormente, os compostos em concentrações seriadas de 2 (200, 100, 50, ..., 1,56 μ M), solubilizados em DMSO, foram adicionados às placas, que foram mantidas em estufa por 48h. Células tratadas com 0,5% de DMSO foram utilizadas como controle. Após 48 h de tratamento, 50 μ L de MTT 0,6 mg/mL (Sigma-Aldrich), solubilizado em PBS (*Phosphate Buffered Saline* – Tampão Fosfato Salino) foram adicionados aos poços e incubados por 4 h. As soluções dos poços foram removidas e os cristais de formazan foram solubilizados pela adição de 100 μ L de DMSO/poço. A absorbância dos poços foi registrada em 570 nm empregando um espectrofotômetro/fluorímetro Varioskan LUX Multimode Microplate Reader (VL000D0). Os experimentos foram realizados em triplicata. Os valores de IC₅₀ (concentração que inibe 50% do crescimento celular) foram determinados a partir de uma curva dose resposta, utilizando o software *GraphPad Prism 8*. Os experimentos foram realizados em parceria com o Instituto de Biologia – UnB com a supervisão da Prof^a. Dr^a. Katia Mara de Oliveira.

4.3. Linhagens e cultivo celular

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.

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 foram suplementados com 10% de soro fetal bovino (FBS), penicilina (100 UI/mL), estreptomicina (100 mg/mL) e L-glutamina (2 mM). As células foram cultivadas em monocamadas utilizando frascos descartáveis de 25 cm², incubadas a 37 °C em atmosfera de 5% de CO₂.

4.4. Síntese do ligante 2-acetilpiridina-metilcarbazato (Hapmc)

O ligante Hapmc foi sintetizado solubilizando 2 mmol (180,16 mg) de metilcarbazato em 10 mL de EtOH e adicionado a um balão de fundo redondo de 50mL. Em seguida, adicionou-se gota a gota 2 mmol (0,2 mL) de 2-acetilpiridina sob agitação magnética e aquecimento. O balão foi mantido em refluxo por 3 horas, resultando em uma solução incolor. Posteriormente a solução mãe foi deixada em repouso à temperatura ambiente (25°C) e após 7 dias obteve-se um precipitado branco que foi filtrado e seco. Esse precipitado foi recristalizado em MeOH e deixado evaporando lentamente à 25°C e depois de 21 dias foram obtidos cristais incolores aptos para a análise de difração de raios X de monocristal. A estrutura do ligante sintetizado está representada na Figura 4.1. Rendimento: 94% (324 mg) Faixa de fusão: 127 – 131 °C. Bandas selecionadas de IV (KBr, v/cm⁻¹): $\nu(\text{N-H})$ 3246, $\nu(\text{C=O})$ 1705, $\nu(\text{C=N})$ 1705, $\nu(\text{C=N}_{\text{py}})$ 1577, $\nu(\text{N-N})$ 1056. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ , ppm): 2,30 (s, 3H, CH₃); 3,74 (s, 3H, CH₃); 7,38 (dd, J= 7,4; 4,8; 1,2 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,82 (td, J= 8,1; 7,4; 1,8 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,99 (d, J= 8,1; 1,1; 1,1 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8,57 (dq, J= 4,9; 1,8; 1,0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 10,34 (s, 1H, NH). RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ , ppm): 11,92 (C⁷); 51,99 (C⁹); 119,88 (C⁴); 123,61 (C²); 136,40 (C³); 148,38 (C¹); 149,37 (C⁶); 154,43 (C⁵); 155,10 (C⁸). UV-Vis (MeOH): λ_{max} = 283 nm. UV-Vis (DMF): λ_{max} = 286 nm. ESI-MS [M+H]⁺ (teórico/experimental, m/z) = 194,0924/194,0923. Análise elementar teórica para C₉H₁₁O₂N₃: C, 55,95; H, 5,74; N, 21,75 e experimental: C, 55,53; H, 5,57; N, 21,64.

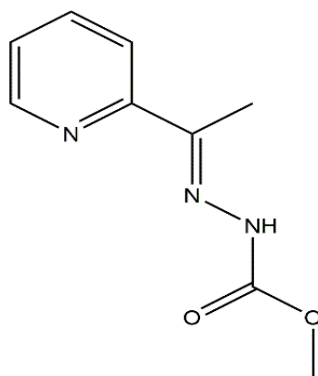


Figura 4.1. Representação estrutural do ligante Hapmc.

4.5. Síntese dos Complexos

4.5.1. Síntese do Complexo [Cu(apmc)Cl]₂ (1)

A síntese do complexo (1) foi conduzida utilizando CuCl₂ anidro 0,1 mmol (13,5 mg) e o ligante 2-acetilpiridina-metilcarbazato (Hapmc) 0,1 mmol (19,3 mg), em uma proporção de 1:1. Dissolveu-se ambos os reagentes em 5 mL de MeOH e as soluções foram transferidas para um balão de fundo redondo de 50 mL, resultando em uma solução de coloração verde. A solução foi submetida a um refluxo (110°C) com agitação magnética por 2 horas. Posteriormente, a solução foi deixada para evaporar lentamente em temperatura ambiente (25 – 26°C). Após 14 dias, a formação de monocristais verdes adequados para a difração de raios X foram observados. Rendimento: 39% (11,32 mg). Faixa de fusão: 164 – 166 °C. Bandas selecionadas de IV (KBr, ν/cm^{-1}): $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1602, $\nu(\text{C}=\text{N}_{\text{py}})$ 1520, $\nu(\text{C}-\text{O})$ 1293, $\nu(\text{N}-\text{N})$ 1038. UV-Vis (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 240\text{nm}$; (DMF): $\lambda_{\text{max}} = 287\text{ nm}$. ESI-MS $[\text{M}]^+$ (teórico/experimental, m/z) = 250,0063/250,0065. Análise elementar teórica para C₉H₁₀O₂N₃CuCl: C, 37,12; H, 3,46; N, 14,43 e experimental: C, 37,58; H, 3,64; N, 14,09.

4.5.2. Síntese do Complexo [Cu(Hapmc)Br₂] $\cdot$ H₂O (2)

Este composto de coordenação foi sintetizado pela reação entre 0,1 mmol do ligante Hapmc (19,3 mg) e 0,1 mmol do sal CuBr₂ (22,3 mg). Cada um dos reagentes foi solubilizado em 5 mL de metanol. Inicialmente a solução do ligante foi adicionada a um balão de fundo redondo de 50 mL, seguida pela adição da solução do sal metálico. A reação foi feita sob agitação, aquecimento (110°C) e refluxo por 2 h. A solução final obtida foi deixada evaporando sob refrigeração, depois de 90 dias houve a formação de cristais verde aptos para a difração de raios X. Rendimento: 42% (18,10 mg). Faixa de fusão: 202 – 206 °C. Bandas selecionadas de IV (KBr, ν/cm^{-1}): $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1598, $\nu(\text{C}=\text{N}_{\text{py}})$

1562, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1654, $\nu(\text{N}-\text{N})$ 1040, $\nu(\text{N}-\text{H})$ 3377. UV-Vis (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 241\text{nm}$; (DMF): $\lambda_{\text{max}} = 289\text{ nm}$. ESI-MS $[\text{M}]^+$ (teórico/experimental, m/z) = 336,9305/336,9308. Análise elementar teórica para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_3\text{CuBr}_2$: C, 25,95; H, 2,66; N, 10,09 e experimental: C, 25,75; H, 2,56; N, 9,61.

4.5.3. Síntese do Complexo $[\text{Ni}(\text{apmc})_2]$ (3)

O composto (3) foi sintetizado por meio da reação entre 0,2 mmol do ligante Hapmc (38,6 mg) e 0,1 mmol do sal $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (23,7 mg). Cada um deles foi solubilizado em 5 mL de MeOH, a solução contendo o ligante foi adicionada a um balão de fundo redondo de 50 mL e seguida da adição de uma gota de trietilamina. Depois de 5 minutos foi adicionado à solução com o sal do metal. A reação permaneceu sob refluxo (110°C) e agitação por 2 h. Após 3 semanas de lenta evaporação da solução mãe sob refrigeração, houve a formação cristais amarelos adequados para a difração de raios X. Rendimento: 43% (19,1 mg). Bandas selecionadas de IV (KBr, ν/cm^{-1}): $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1598, $\nu(\text{C}=\text{N}_{\text{py}})$ 1558, $\nu(\text{N}-\text{N})$ 1029. UV-Vis (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 350\text{ nm}$; (DMF): $\lambda_{\text{max}} = 368\text{ nm}$. ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ (teórico/experimental, m/z) = 443,09723/443,0975. Análise elementar teórica para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_6\text{Ni}$: C, 48,74 H, 4,55 N, 18,97 e experimental: C, 48,41; H, 4,67; N, 18,55.

4.5.4. Síntese do Complexo $[\text{Pd}(\text{apmc})\text{Cl}]_2$ (4)

O complexo (4) foi obtido através da reação de 0,1 mmol de PdCl_2 (17,7 mg) e 1 mmol do ligante Hapmc (19,3 mg). O ligante foi solubilizado em 10 mL de MeOH e adicionado ao balão de fundo redondo de 50 mL. Em seguida o sal de PdCl_2 foi adicionado ao meio reacional, com a posterior adição de 5 mL de acetonitrila. A reação foi realizada sob refluxo (110°C) e agitação em 2 h. Ao fim da reação houve a formação de precipitado amarelo que foi filtrado e recristalizado em DMF. Depois de 3 dias houve a formação de cristais de cor laranja aptos para a análise de difração de raios X. Rendimento: 39% (13,0 mg). Bandas selecionadas de IV (KBr, ν/cm^{-1}): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1662, $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1602, $\nu(\text{C}=\text{N}_{\text{py}})$ 1578, $\nu(\text{N}-\text{N})$ 1046. UV-vis (DMF): 272 nm. ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ (teórico/experimental, m/z) = 630,93072/630,9300. Análise elementar teórica para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_6\text{Cl}_2\text{Pd}_2$: C, 32,36; H, 3,02; N, 12,58; e experimental: C, 32,41; H, 2,99; N, 12,48.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nessa seção serão apresentados os resultados obtidos das caracterizações feitas do ligante Hapmc e seus complexos (1-4). O ligante foi obtido por uma reação de condensação onde o mecanismo de reação proposto para a síntese do ligante Hapmc está representado na Figura 5.1. Os compostos sintetizados tiveram suas estruturas elucidadas por difração de raios X de monocristal e foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta-visível, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas. As interações intra e intermoleculares responsáveis pela formação do arranjo cristalino foram investigadas através da análise da superfície de Hirshfeld. Na Figura 5.2 encontra-se representado o esquema reacional de síntese dos complexos metálicos (1-4).

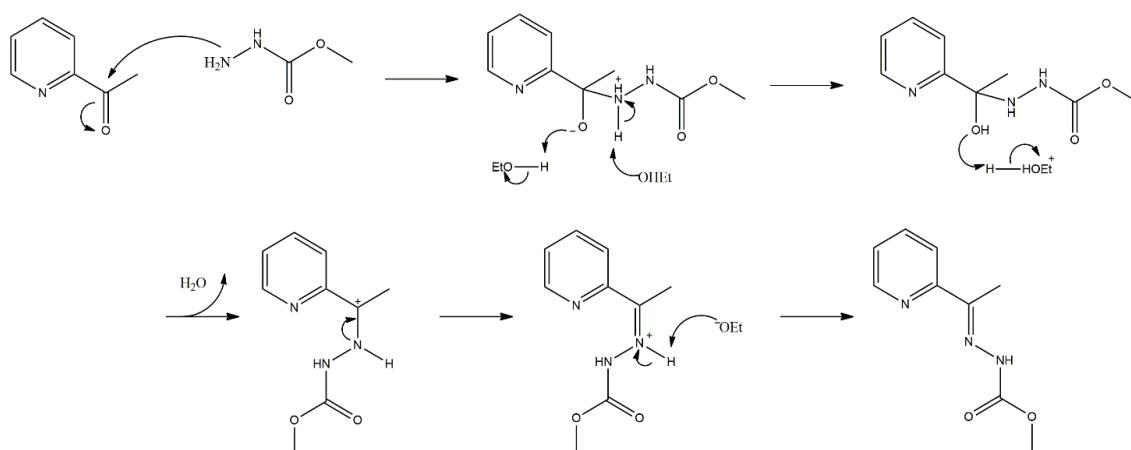


Figura 5.1. Esquema de síntese proposto para o ligante Hapmc.

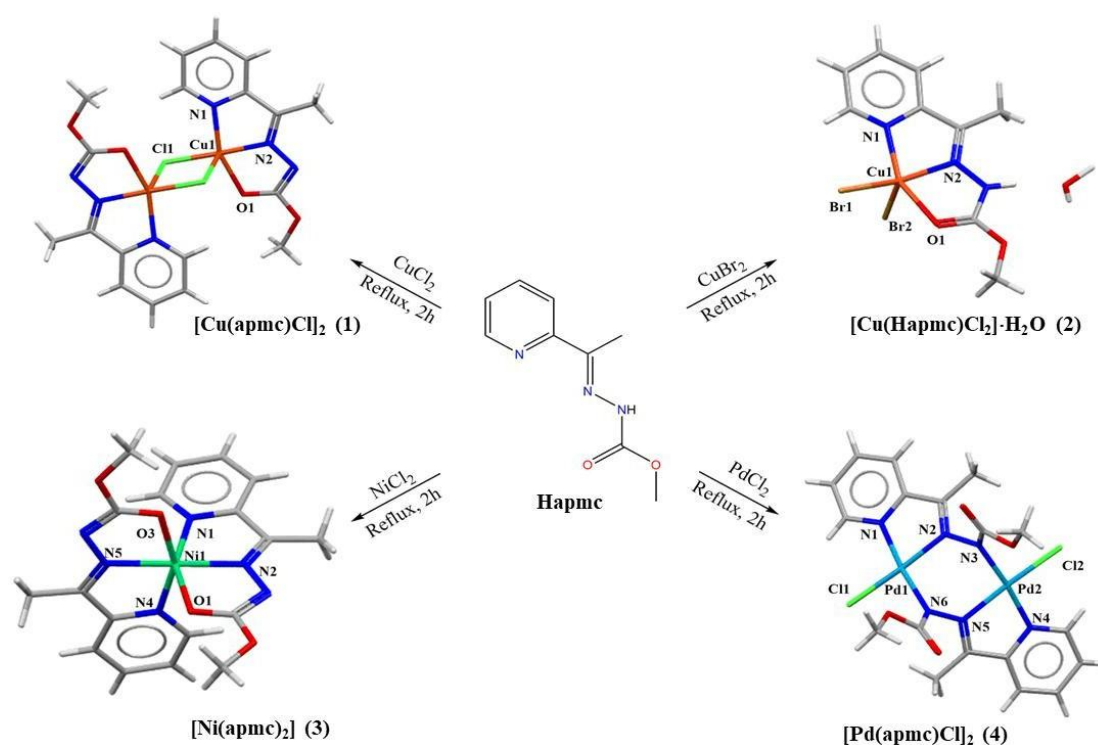


Figura 5.2. Esquema reacional da síntese dos complexos (1-4).

5.1. Análise estrutural do ligante Hapmc e dos complexos (1-4)

Após a análise de difração de monocristal observou-se que o ligante Hapmc cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$ (número 14 da *International tables for crystallography*)³⁵. Na Figura 5.3 está representada a projeção ORTEP do ligante com a numeração de todos os átomos não-hidrogenóides.

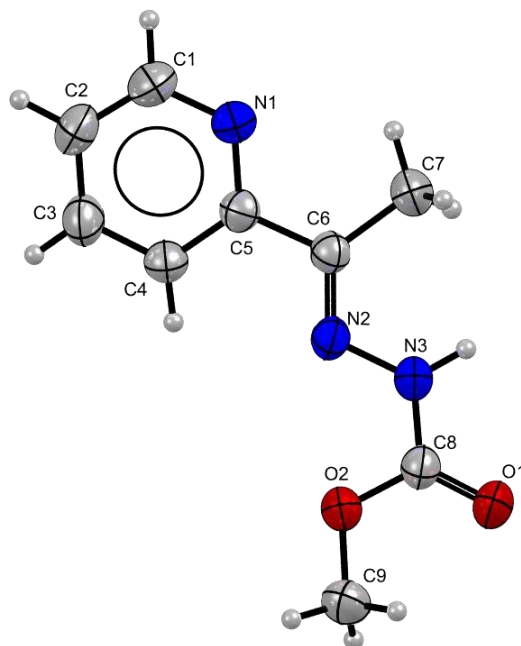


Figura 5.3. Projeção ORTEP do ligante Hapmc (elipsóides com 30% de probabilidade).

Foi possível determinar em qual isômero geométrico o ligante cristaliza devido aos grupos com maiores prioridades. Em relação a ligação C6=N2 (piridina e -N3-C8-) estarem na configuração *trans*, pode-se assumir que o ligante se encontra no seu isômero *E*. Através das distâncias interatômicas obtidas pela difração de raios X é possível avaliar o tautomerismo ceto-enólico presente nos carbazatos. A ligação C8-O1 possui comprimento de 1,213(2) Å que é característico de ligações C=O. Outra ligação importante de se avaliar é a ligação C8-N3, essa ligação apresenta comprimento de 1,348(2) Å que é um valor esperado para uma ligação simples entre esses átomos, portanto observa-se que o composto cristalizou no seu tautômero ceto, HN-C=O. Esses valores estão de acordo com compostos similares que também apresentam tautomerismo ceto-enólico.^{10,36,37} A Tabela 5.1 apresenta os comprimentos e ângulos selecionados para o ligante Hapmc.

Tabela 5.1. Comprimentos e ângulos selecionados para o ligante Hapmc.

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de Ligação (°)	
C8-O1	1,213(2)	C8-O2-C9	115,64(15)
C8-O2	1,332(2)	C8-N3-N2	121,50(16)
C8-N3	1,348(2)	C6-N2-N3	116,84(15)
N2-N3	1,377(2)	O1-C8-O2	123,67(18)

N2–C6	1,281(2)	O1–C8–N3	122,41(17)
O2–C9	1,441(2)	N1–C5–C6	116,11(16)

Ao analisar os ângulos de ligação é interessante notar a presença de ângulos de 120° próximos ao átomo C8, o que é característico de carbono sp^2 e reforçando a presença de uma ligação dupla nesse carbono. Em relação a interações intermoleculares, o ligante apresenta duas ligações de hidrogênio entre N3-H3A $\cdots$ O1 e O1 $\cdots$ H3A-N3, ambas com o comprimento de 2,073 Å que unem duas moléculas do ligante, conforme representado na Figura 5.4.

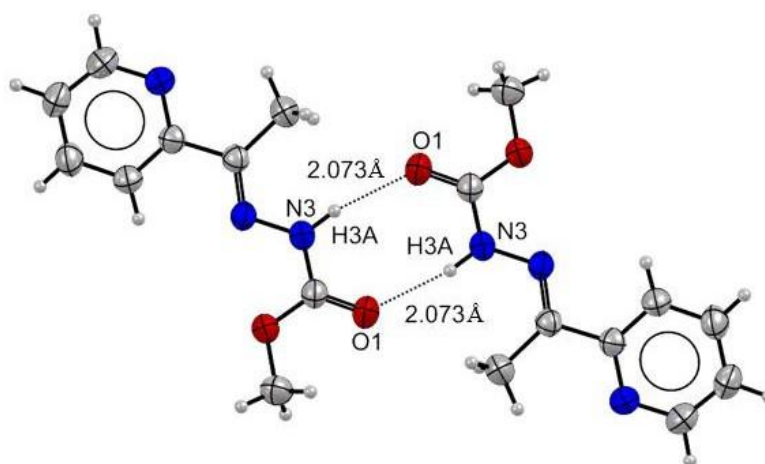


Figura 5.4. Representação das ligações de hidrogênio intermoleculares existentes no ligante Hapmc.

A cela unitária do ligante apresenta quatro unidades assimetria e grupo espacial $P2_1/c$. Pelo grupo espacial e utilizando a *International tables for crystallography*³⁵ como referência, é possível comparar e determinar as operações de simetria presentes na cela unitária. A cela unitária do ligante Hapmc e o diagrama do grupo espacial estão representados na Figura 5.5. As operações de simetria presentes tanto na cela unitária do ligante quanto no diagrama do grupo espacial são: um plano de deslizamento no eixo cristalográfico c , nove centros de inversão e seis eixos helicoidais binários paralelos ao eixo cristalográfico b .

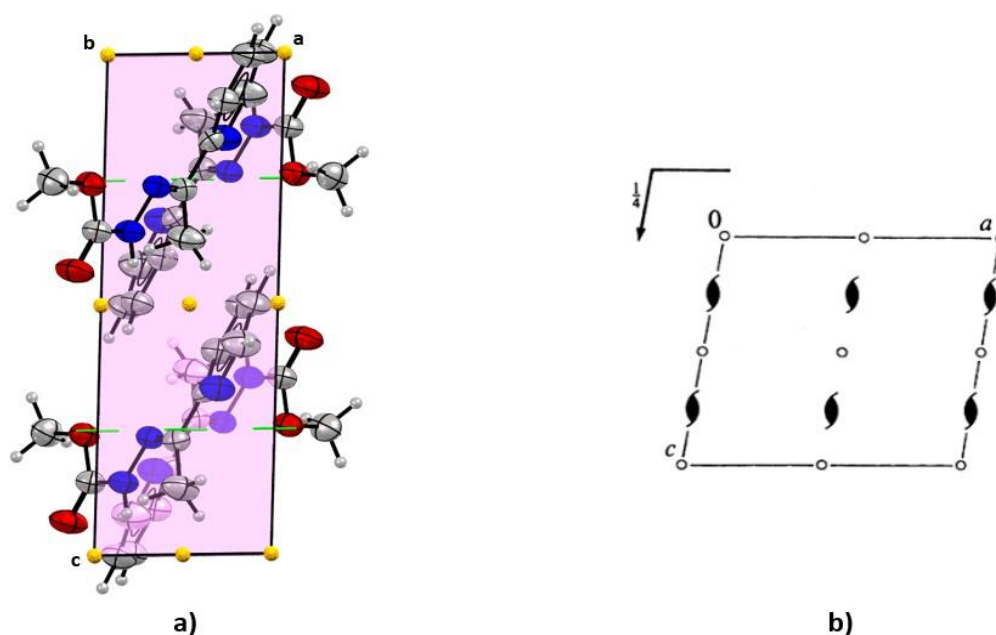


Figura 5.5. a) Cella unitária do ligante Hapmc no plano cristalográfico ab . b) Diagrama de referência do grupo espacial $P2_1/c$ (*International tables for crystallography*³⁵).

A reação de complexação entre o ligante Hapmc e CuCl_2 resultou na formação de um dímero simétrico $[\text{Cu}(\text{apmc})\text{Cl}]_2$ (1), através dos operadores de simetria $(3/2-x, 3/2-y, 1-z)$. Esse complexo cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $C2/c$ (número 15 da *International Table for Crystallography*)³⁵. Cada unidade assimétrica apresenta o átomo de cobre pentacoordenado e uma geometria de coordenação na forma de uma pirâmide de base quadrada. Cada átomo de cobre(II) está coordenado à dois íons cloretos em ponte e a uma molécula do ligante monodesprotonado e tridentado, através do sistema doador NNO , sendo o nitrogênio da piridina, nitrogênio azometínico e o oxigênio do éster.

O complexo $[\text{Cu}(\text{Hapmc})\text{Br}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2) cristaliza no sistema cristalino triclinico, e no grupo espacial $P-1$ (número 2 da *International Table for Crystallography*)³⁵. Neste complexo, o cobre também se encontra pentacoordenado e a unidade assimétrica é formada pelo cobre coordenado à dois íons brometo, a uma molécula do ligante tridentado e protonado, pelo sistema doador NNO e uma molécula de água de cristalização encontra-se presente na unidade assimétrica. As Figuras 5.6 e 5.7 mostram as representações ORTEP dos arranjos moleculares dos complexos (1) e (2).

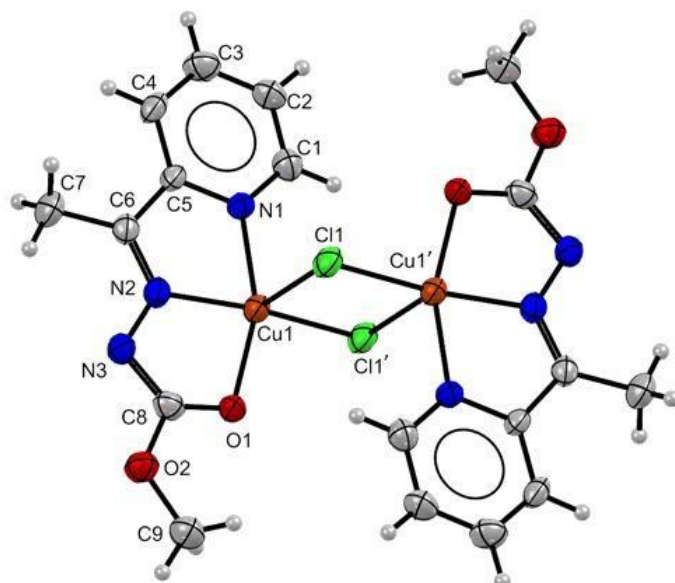


Figura 5.6. Representação ORTEP do complexo (1) (elipsoides térmicos com 30% de probabilidade). Átomos do dímero gerados pelo operador de simetria $3/2-x, 3/2-y, 1-z$.

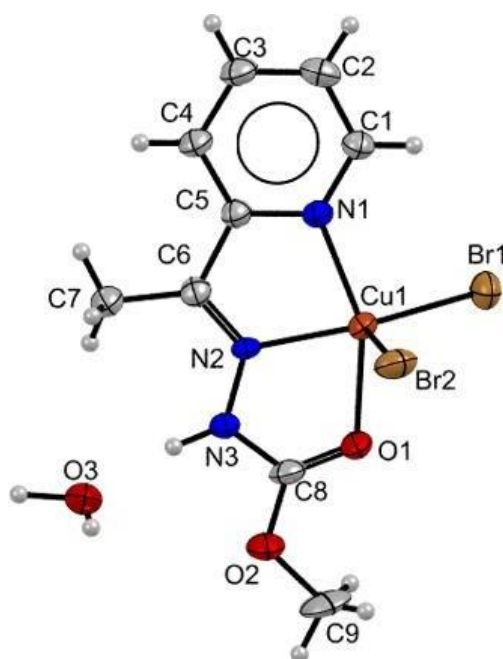


Figura 5.7. Representação ORTEP do complexo (2) (elipsoides térmicos com 30% de probabilidade).

Utilizando os dados da difração de raios X de monocristal e do parâmetro de Addison (τ_5), é possível determinar de maneira quantitativa a geometria apresentada para compostos pentacoordenados. Esse índice estrutural pode ser calculado pela seguinte equação:

$$\tau_5 = \left(\frac{\beta - \alpha}{60} \right)$$

Onde β e α são os maiores ângulos de coordenação, sendo $\beta > \alpha$. Valores de τ_5 próximos a 1 indicam uma geometria de bipirâmide trigonal, sendo $\tau_5 = 1$ uma bipirâmide trigonal perfeita, valores próximos a zero apontam uma geometria de pirâmide de base quadrada e $\tau_5 = 0$ tratando-se de uma pirâmide de base quadrada perfeita.³⁸

Aplicando o parâmetro de Addison aos complexos (1) e (2), utilizou-se os ângulos $\beta = 169,95^\circ$ e $\alpha = 159,03^\circ$ para o complexo (1) e $\beta = 155,83^\circ$ e $\alpha = 153,96^\circ$ para o complexo (2). Os valores de τ_5 obtidos foram de 0,180 e 0,031 para os complexos (1) e (2), respectivamente. Indicando que ambos os complexos apresentam geometria de pirâmide de base quadrada distorcida, onde os íons cloreto e brometo ocupam a posição apical da geometria nos complexos (1) e (2), respectivamente. No complexo (1), a distância de ligação Cu1-Cl1 é de 2,233(2) Å e o comprimento da ligação Cu-Cl1¹, que está na posição apical da pirâmide de base quadrada, é de 2,743(3).³⁹⁻⁴¹ Para o complexo (2), o ânion brometo ocupa a posição apical da pirâmide de base quadrada também apresentou comprimento de ligação maior do que o brometo na base da pirâmide. A distância de ligação para a ligação Cu1-Br1 que o ocupa a base da pirâmide foi de 2,358(8) Å e ligação Cu1-Br2 com o Br2 ocupando a posição apical da pirâmide foi de 2,578(9) Å. Estes valores de comprimentos de ligação entre o átomo de Cu(II) com íons haletos estão de acordo com valores encontrados para complexos similares.^{37,42}

No complexo (1), o cobre está coordenado a dois íons cloretos e ao ligante desprotonado em sua forma enólica. Isso pode ser confirmado através dos comprimentos de ligações obtidos pela difração de raios X de monocristal. A ligação C8-O1 no complexo (1) é de 1,265(6) Å e no ligante Hapmc que cristaliza no seu tautômero ceto é de 1,213(2) Å. Outra evidencia da coordenação do ligante em sua forma desprotonada e enólica é a diminuição no comprimento da ligação C8-N3, no ligante a ligação é de 1,348(2) Å e no complexo (1) de 1,338(6) Å. Esses valores estão em concordância com a literatura que apresentaram estruturas com característica similar.^{11,25,43} Na Tabela 5.2 abaixo estão representados os comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo (1).

Tabela 5.2. Comprimentos e ângulos selecionados para o complexo (1).

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de Ligação (°)	
Cu1-Cl1 ¹	2,743(3)	Cl1-Cu1-Cl1 ¹	93,10(10)
Cu1-Cl1	2,233(2)	O1-Cu1-Cl1	98,30(14)
Cu1-O1	1,993(4)	O1-Cu1-N1	159,03(15)
Cu1-N1	2,010(4)	N2-Cu1-Cl1	169,85(13)
Cu1-N2	1,928(4)	N1-Cu1-Cl1	100,00(15)
C8-N3	1,338(6)	N1-Cu1-N2	81,03(19)
C8-O1	1,265(6)	O1-C8-N3	128,40(5)
C6-N2	1,299(6)	N3-C8-O2	112,50(5)
N2-N3	1,379(6)	O1-C8-O2	119,00(4)

A cela unitária do complexo (1) é formada por oito unidades assimétricas, e por apresentar grupo pontual $C2/c$ os elementos de simetria observadas são: centro de inversão, eixo de rotação binário paralelo ao eixo b , eixo de rotação helicoidal 2_1 paralelo ao eixo b , plano de deslizamento perpendicular ao plano ac e plano de deslizamento diagonal perpendicular ao plano ac . Na Figura 5.8 estão representadas a cela unitária do complexo (1) e a cela unitária referente ao grupo $C2/c$.³⁵

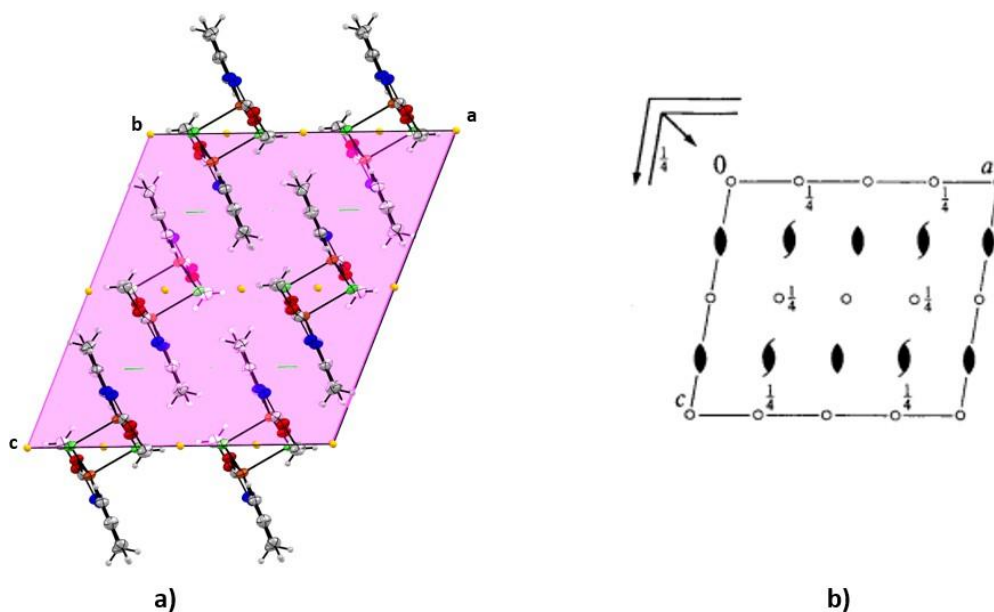


Figura 5.8. a) Cela unitária do complexo (1) observada segundo o eixo cristalográfico b . b) Cela unitária referente ao grupo $C2/c$ (*International tables for crystallography*³⁵).

Diferentemente do complexo (1), o complexo (2) está coordenado ao ligante protonado em sua forma cetônica e dois íons brometos. O comprimento de ligação entre o C8-O1 é de 1,232(6) Å, o que é característico de ligação do tipo C=O, estando próximo ao valor observado no ligante livre de 1,213(2) Å. Outra evidencia que o ligante se coordena no seu tautômero ceto é a distância de ligação entre o C8-N3, de 1,355(6) Å, que também está próximo ao valor observado no ligante em sua forma cetônica de 1,348(2) Å. A Tabela 5.3 contém os principais comprimentos e ângulos de ligação para o complexo (2).

Tabela 5.3. Comprimentos e ângulos selecionados para o complexo (2).

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de Ligação (°)	
Cu1-Br1	2,358(8)	Br1-Cu1-Br2	106,97(3)
Cu1-Br2	2,578(9)	O1-Cu1-Br1	99,09(10)
Cu1-O1	2,106(3)	O1-Cu1-N1	153,98(13)
Cu1-N1	2,032(4)	N2-Cu1-Br1	155,83(12)
Cu1-N2	1,972(4)	N1-Cu1-Br1	99,09(10)
C8-N3	1,355(6)	N1-Cu1-N2	78,91(14)
C8-O1	1,232(6)	O1-C8-N3	122,60(4)
C6-N2	1,283(6)	N3-C8-O2	111,30(4)
N2-N3	1,359(5)	O1-C8-O2	126,10(4)

A cela unitária do complexo (2) é composta por duas unidades assimétricas. A unidade assimétrica deste composto é formada por uma molécula do complexo e uma molécula de água como solvente de cristalização. Observa-se interações intermoleculares com a molécula de água não coordenada e o átomo Br2 a distâncias de 2,329 e 2,885 Å e com o átomo de hidrogênio N3-H3A a uma distância de 1,750 Å. Por apresentar grupo espacial *P-1*, o único elemento de simetria presente é o centro de inversão. Na Figura 5.9 estão representadas a cela unitária do complexo (1) e a cela unitária referente ao grupo *P-1*.³⁵

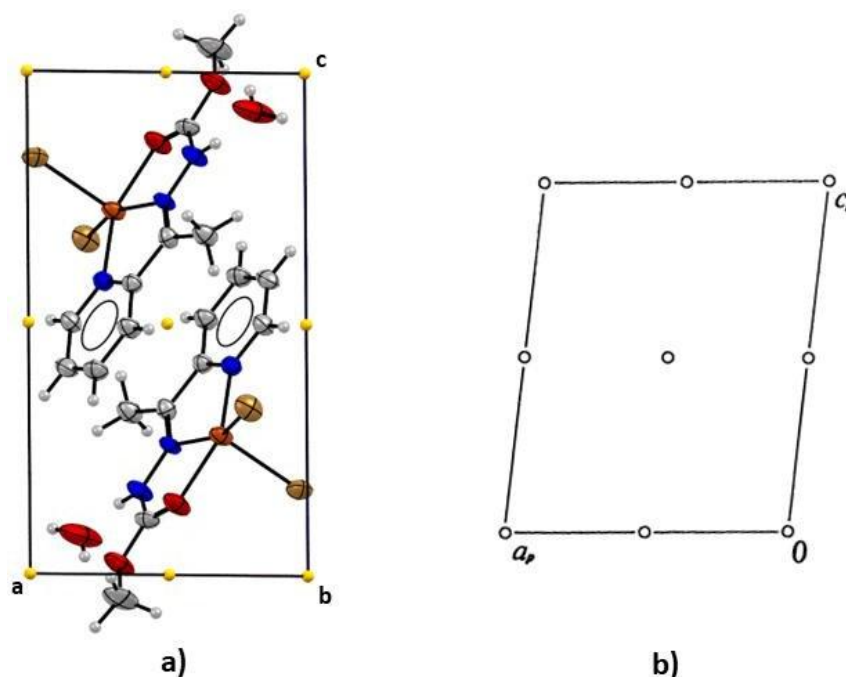


Figura 5.9. a) Cella unitária do complexo (2) observada segundo o eixo cristalográfico b . b) Cella unitária referente ao grupo $P-1$ (*International tables for crystallography*³⁵).

Interações intermoleculares também podem ser observadas pelos dados da difração de raios X de monocristal. Observa-se nos complexos (1) e (2) a formação de interações do tipo $\pi \cdots \pi$ *stacking*, onde os orbitais π dos anéis piridina interagem com uma distância de 3,776 Å no complexo (1) e com distancias de 3,750 e 3,852 Å no complexo (2). A Figura 5.10 ilustra as interações $\pi \cdots \pi$ *stacking* existentes nos complexos (1) e (2).

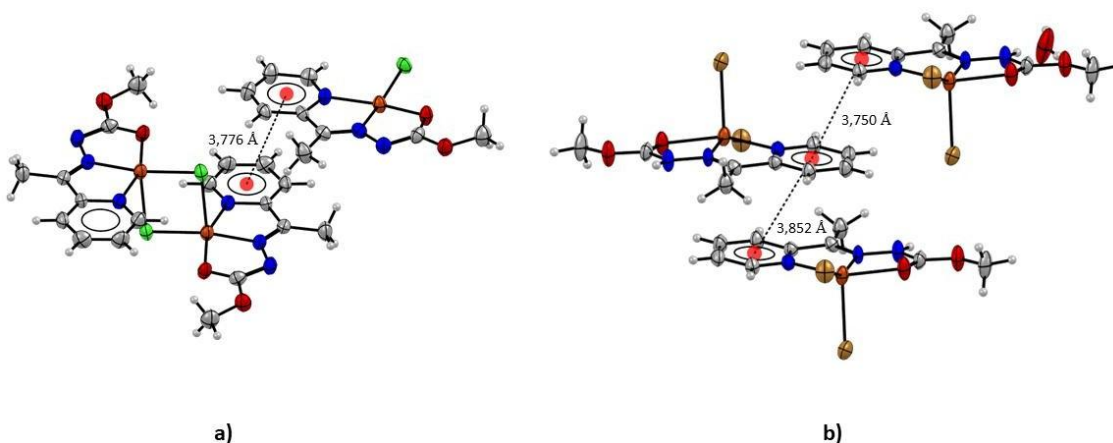


Figura 5.10. a) Representação das interações $\pi \cdots \pi$ *stacking* paralelas ao eixo cristalográfico a no complexo (1). b) Representação das interações $\pi \cdots \pi$ *stacking* paralelas ao eixo cristalográfico a no complexo (2).

O complexo (3) foi sintetizado pela reação entre o ligante Hapmc e o NiCl_2 na proporção de 2:1. A análise de difração de raios X de monocristal mostrou que o átomo de níquel(II) está coordenado a duas moléculas do ligante desprotonado pelo sistema

doador *NNO*. O complexo cristaliza no sistema cristalino monoclinico com grupo espacial *C2/c*. O centro metálico apresenta geometria octaédrica, coordenando-se aos átomos de nitrogênio N1 e N4 dos anéis piridínicos, aos átomos de oxigênio O1 e O3 dos ésteres dos carbazatos e aos átomos de nitrogênio N2 e N5 dos grupos azometinas. Na Figura 5.11 está representada a estrutura do complexo (3) com a numeração de todos os átomos não hidrogenóides.

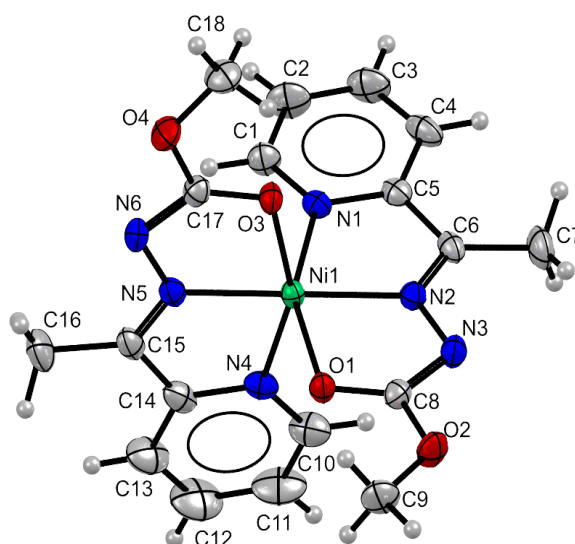


Figura 5.11. Representação ORTEP do complexo (3) (elipsoides com 30% de probabilidade).

Os dados da difração de raios X revelaram que as moléculas dos ligantes estão coordenados ao níquel na sua forma enólica e desprotonada. Os comprimentos das ligações C8-O1 e C17-O3 são de 1,247(3) e 1,240(3) Å, respectivamente, o que condizem com ligações simples entre carbono e nitrogênio. Outra evidencia da presença do ligante no seu tautômero enol são as ligações duplas C8=N3 e C17=N6 de 1,333(3) e 1,340(3) Å, respectivamente.^{11,37,44} Ao analisar os ângulos de ligação, observa-se uma distorção na geometria do complexo. O ângulo esperado para a ligação O1-Ni1-N1 de 180° é observado com valor de 155,45(8)° e os ângulos das ligações N5-Ni1-O3 e N2-Ni1-N4 são de 76,95(8)° e 103,25(10)°, respectivamente, sendo que o esperado seria de 90° para ambos, indicando uma distorção na geometria octaédrica. A Tabela 5.4 mostra os principais ângulos e comprimentos de ligação do complexo (3).

Tabela 5.4. Principais comprimentos e ângulos de ligação para o complexo (3).

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de Ligação (°)	
Ni1-O1	2,115(18)	O1-Ni1-O3	94,78(7)
Ni1-N1	2,065(2)	O3-Ni1-N4	155,61(9)
Ni1-N2	1,985(2)	O1-Ni1-N1	155,45(8)

Ni1-N4	2,086(2)	N2-Ni1-N5	103,14(9)
Ni1-N5	1,986(2)	N5-Ni1-O3	76,95(8)
C8-N3	1,333(3)	N1-Ni1-N4	92,22(9)
C8-O1	1,247(3)	O1-C8-N3	129,10(3)
C6-N2	1,286(3)	N3-C8-O2	111,10(2)
N2-N3	1,378(3)	O3-C17-N6	128,80(3)

O complexo (3) apresenta oito unidades assimétricas na cela unitária e cristaliza no grupo espacial $C2/c$. São observados os seguintes operadores de simetria: centro de inversão, eixo de rotação binário paralelo ao eixo b , eixo de rotação helicoidal 2_1 paralelo ao eixo b , plano de deslizamento perpendicular ao plano ac e plano de deslizamento diagonal perpendicular ao plano ac . Na Figura 5.12 estão representados a cela unitária do complexo (3) e a cela unitária referente ao grupo espacial $C2/c$.³⁵

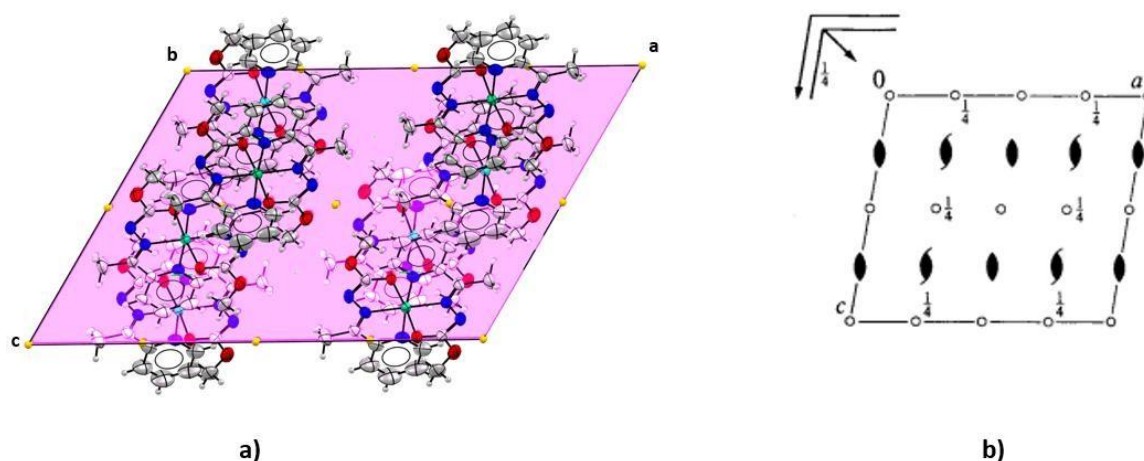


Figura 5.12. a) Cela unitária do complexo (3) observada segundo o eixo cristalográfico b . b) Cela unitária referente ao grupo $C2/c$ (*International tables for crystallography*³⁵).

O complexo (4) foi obtido pela reação entre o ligante Hapmc e PdCl_2 e teve sua estrutura cristalina elucidada pela análise de difração de raios X de monocristal. Os dados obtidos revelaram que o complexo cristaliza no sistema cristalino triclinico e grupo espacial $P-1$. Neste complexo, ocorre a formação de uma estrutura binuclear com o ligante se coordenando de maneira não usual. O átomo de Pd1 está coordenado a um íon cloreto, ao átomo de nitrogênio N1 do anel piridínico, ao átomo de N2 da azometina e ao átomo de nitrogênio N6 de uma segunda molécula de ligante. O átomo de Pd2 está coordenado ao segundo ligante pelos átomos N4 da piridina e N5 da azometina e a primeira molécula do ligante pelo átomo N3 do nitrogênio ligado ao éster. A unidade assimétrica do

complexo (4) é formada por três moléculas do complexo $[\text{Pd}(\text{apmc})\text{Cl}]_2$ levemente distintas entre si, onde os ângulos e comprimentos de ligação apresentam pequena variações. A representação ORTEP do complexo (4) está ilustrada na Figura 5.13, com a numeração dos átomos não hidrogenóides.

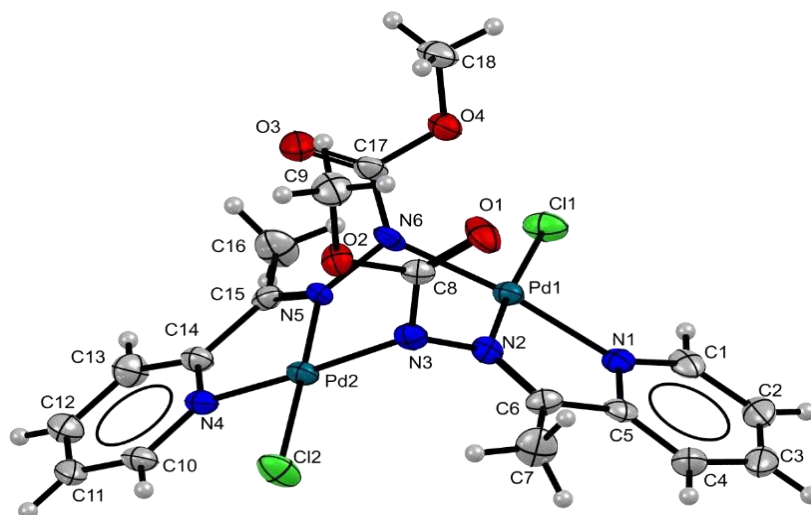


Figura 5.13. Representação ORTEP do complexo (4) (elipsóides térmicos representados com 30% de probabilidade).

O ligante se coordena ao paládio em sua forma desprotonada e cetônica, formando uma estrutura de seis membros $\text{Pd1-N2-N3-Pd2-N5-N6-Pd1}$. Os ângulos entre os planos gerados pela coordenação dos ligantes aos átomos de paládios são de $60,26^\circ$, $57,52^\circ$ e $60,32^\circ$ em cada uma das unidades diméricas presentes na unidade assimétrica. O comprimento da ligação carbono-oxigênio da parte cetônica do carbazato varia entre $1,187(9)$ a $1,232(11)$ Å dependendo da molécula presente na unidade assimétrica. Outra evidência que o ligante se encontra na forma cetônica, é a distância de ligação C8-N3 , que varia entre $1,369(10)$ a $1,330(12)$ Å. Ambos os valores estão próximos aos valores encontrados para o ligante livre e em outros complexos similares.^{45,46} É interessante notar que devido à coordenação do átomo de N3 a um segundo átomo de paládio, a ligação N2-N3 é enfraquecida devido a doação de densidade eletrônica ao segundo átomo de paládio. Fazendo que ela apresente um pequeno aumento em seu comprimento de ligação quando comparado ao ligante livre e aos outros complexos, variando de $1,377(2)$ Å no ligante Hapmc e para $1,414(9)$ no complexo (4) Å. Na Tabela 5.5 estão representados os principais ângulos e comprimentos de ligação selecionados para o complexo (4).

As possíveis geometrias para o centro metálico do complexo (4) são tetraédricas ou quadradas. O parâmetro de Okuniewski⁴⁷ (τ_4) permite a determinação de forma quantitativa da geometria do centro metálico. O τ_4 é calculado da seguinte forma:

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

Onde α e β são os dois maiores ângulos do poliedro de coordenação e $\theta = 109,5^\circ$. Valores τ_4 próximos a 0 indicam geometria quadrada e valores próximos a 1, correspondem a geometria tetraédrica. Os valores de τ_4 para todos os centros metálicos presentes na unidade assimétrica variam entre 0,073 e 0,102 o que sugere uma geometria quadrada levemente distorcida para todos átomos de paládio(II). O complexo (4) apresenta valor médio para o maior ângulo de ligação de $174,15^\circ$, o que é responsável pela distorção, um complexo com geometria quadrada perfeita apresentaria ângulos de 180° .

Tabela 5.5. Principais comprimentos e ângulos de ligação para o complexo (4).

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de Ligação (°)	
Pd1-Cl1	2,292(2)	Cl1-Pd1-N1	96,40(2)
Pd1-N2	1,990(6)	Cl1-Pd1-N2	175,00(2)
Pd1-N1	2,006(7)	N1-Pd1-N6	172,20(3)
Pd1-N6	2,009(7)	N2-Pd1-N6	93,70(3)
C8-O1	1,187(9)	Cl2-Pd2-N4	97,40(2)
C8-N3	1,369(10)	Cl2-Pd2-N5	97,40(2)
C8-O2	1,351(10)	O1-C8-N3	127,40(8)
C6-N2	1,281(9)	N3-C8-O2	107,30(8)
N2-N3	1,411(9)	O1-C8-O2	125,30(8)

A cela unitária do complexo (4) é formada por duas unidades assimétricas, e apresenta grupo espacial *P-1*. Os elementos de simetria observados para este complexo são nove centros de inversão como demonstrados na Figura 5.14, que mostra a cela unitária do complexo (4) e o diagrama do grupo espacial *P-1* da *International Tables for Crystallography*.³⁵

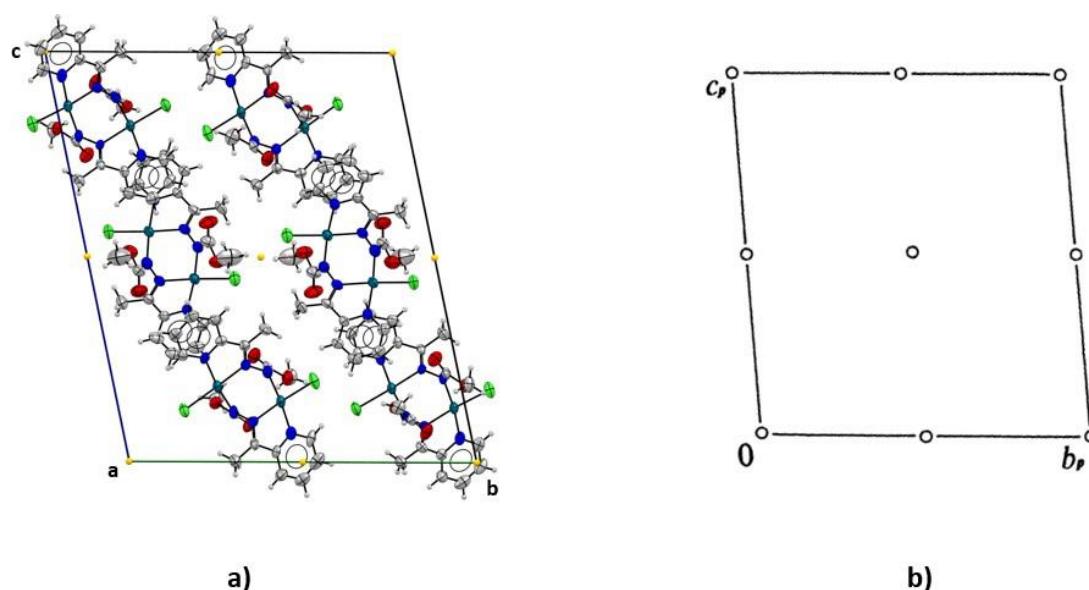


Figura 5.14. a) Cella unitária do complexo (4) no plano cristalográfico *bc*. b) Diagrama referente ao grupo espacial P-1 plano cristalográfico *bc* (*International tables for crystallography*³⁵).

Através da análise por difração de raios X de monocristal do complexo (4) foi possível observar a formação de uma cadeia unidimensional ao longo do eixo cristalográfico *c*, formada por diferentes interações $\pi \cdots \pi$ *stacking* entres os anéis piridínicos das moléculas do complexo (4). Os comprimentos dessas interações intermoleculares variam entre 3,517 e 3,699 Å. A Figura 5.15 mostra a cadeia unidimensional formada no reticulo cristalino do complexo (4).

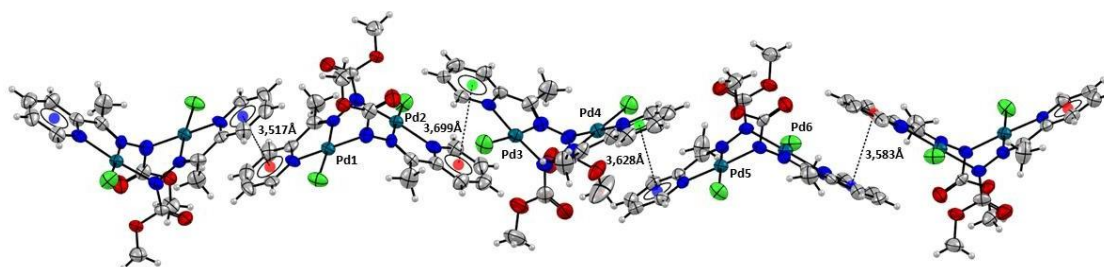


Figura 5.15. Cadeia unidimensional, segundo o eixo cristalográfico *c*, formada através das interações $\pi \cdots \pi$ *stacking* no complexo (4).

5.1.1. Superfície de Hirshfeld

Outro método para avaliar as interações intermoleculares que compõem o reticulo cristalino é a análise da superfície de Hirshfeld (HS). A HS apresenta diversas funções que permitem obter diferentes propriedades. Nesse trabalho foram utilizadas as funções, *shape index*, *d_{norm}* e *fingerprint*. Através dessas funções é possível um estudo qualitativo e quantitativo das interações presentes no reticulo cristalino.³³ Todas as funções e imagens foram geradas utilizando o programa *Crystal Explorer21.5*.³²

A função d_{norm} analisada para os compostos sintetizados e representada na Figura 5.16, demonstra os contatos intermoleculares de forma qualitativa. O cálculo para gerar a função d_{norm} é realizado através da normalização das funções d_i e d_e pelo raio de van der Waals. A função d_i representa a distância de um ponto na superfície ao núcleo mais próximo dentro da superfície, enquanto a função d_e representa a distância de um ponto na superfície ao núcleo mais próximo externo a superfície. A análise da função d_{norm} é feita através de um padrão de cores relacionado à soma dos raios de van der Waals. A cor vermelha representa contatos menores que a soma dos raios de van der Waals, a cor azul representa contatos maiores que a soma dos raios de van der Waals e a cor branca representa contatos próximos à soma dos raios de van der Waals.

Na função d_{norm} do ligante Hapmc, são observados contatos menores que a soma dos raios de van der Waals referente a ligação de hidrogênio N3-H3a...O1-C8 com distâncias de 2,073 Å. Nos complexos (1), (2) e (4) pode-se observar contatos de cor vermelha para ligações de hidrogênio não usuais C-H...N, C-H...O e C-H...Cl/Br. No complexo (2) as moléculas de águas presentes na cela unitária apresentam dois tipos de contatos menores que a soma dos raios de van der Waals, sendo interações O3...H3a-N3 e H3b...Br2-Cu1 com distâncias de 1,750 e 2,329 Å, respectivamente. O complexo (3) apresentou apenas contatos do tipo ligações de hidrogênio não clássicas C...H-C e O...H-C. No caso do complexo (4) a molécula contendo os átomos de Pd1 e Pd2 foi utilizada como referência, porém as outras duas moléculas da unidade assimétrica apresentaram contatos semelhantes a unidade assimétrica usada como referência e suas HS estão representadas no Apêndice, Figuras A.1 e A.2.

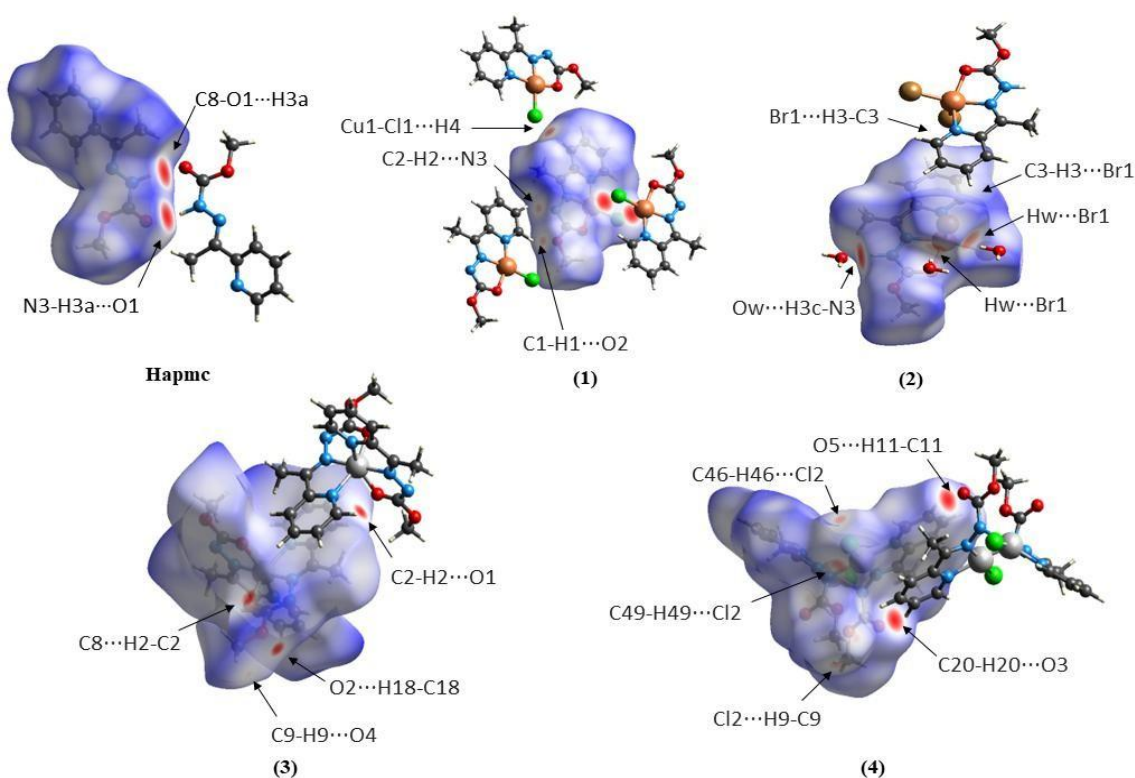


Figura 5.16. Superfície de Hirshfeld para o ligante Hapmc e para os complexos (1-4) mapeados na função d_{norm} .

Uma forma de avaliar as interações intermoleculares quantitativamente é através do cálculo do gráfico de *fingerprint*. Esse gráfico é calculado utilizando as funções d_i e d_e para gerar um histograma 2D onde as interações intermoleculares que compõem o retículo cristalino são quantificadas, isso é feito pela área colorida no gráfico e por um padrão de cores que variam entre azul e vermelho, indicando poucos e muitos pontos, respectivamente. A Figura 5.16 apresenta os gráficos de *fingerprint* das interações que mais contribuem para a formação do retículo cristalino do ligante Hapmc e os gráficos dos complexos (1-4) estão dispostos nas Figuras A.3 – A.8 do Apêndice.

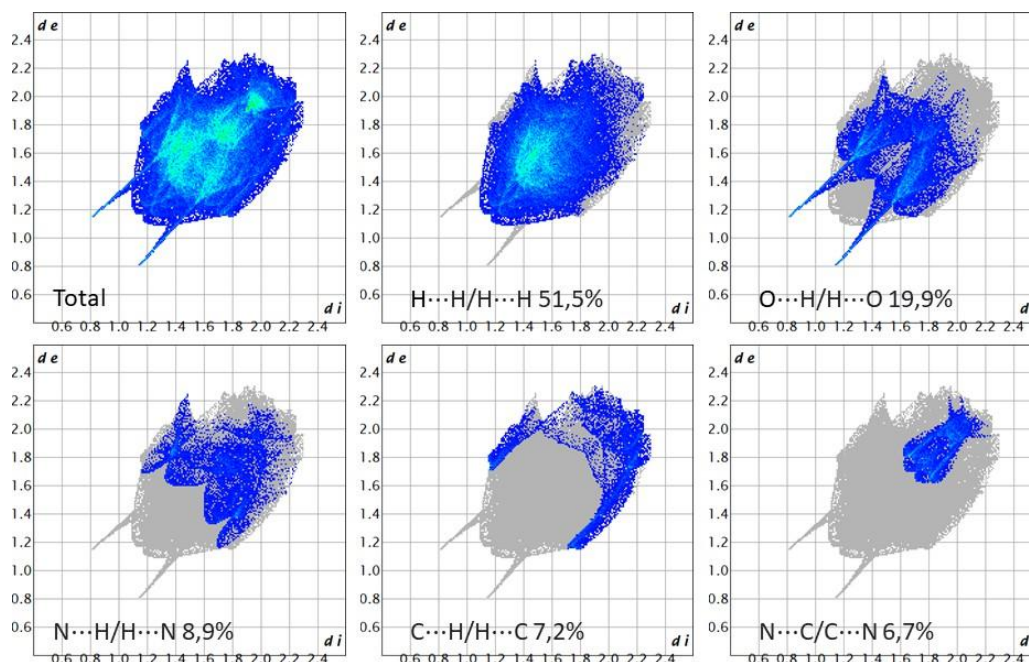


Figura 5.17. Gráficos de *fingerprint* das maiores contribuições para o ligante Hapmc.

Em todos os compostos sintetizados, observou-se que as interações que mais contribuem para a formação do retículo cristalino são as interações do H...H, com exceção do complexo (2) onde a interação com maior contribuição foi H...Br, provavelmente devido as interações entre as moléculas de água e os íons brometo. Nos complexos (1), (3) e (4), e no ligante Hapmc, a segunda interação que mais contribui para a formação do retículo cristalino são as interações O...H. Na Figura 5.18 está representado um gráfico com as porcentagens das contribuições mais importantes para os compostos sintetizados.

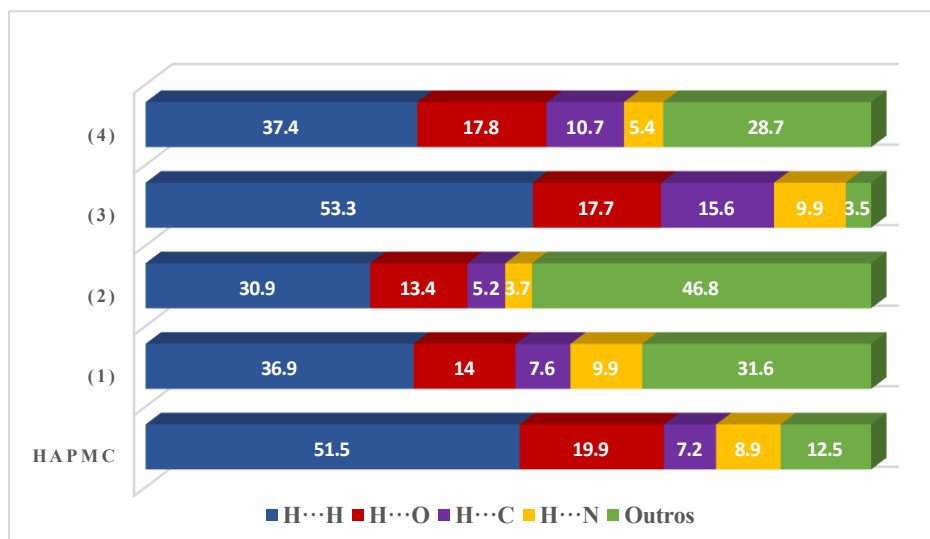


Figura 5.18. Porcentagens das contribuições mais importantes presentes no gráfico de *fingerprint* do ligante Hapmc e dos complexos (1-4).

A terceira função utilizada foi a *shape index*, que é útil para avaliar a presença de interações de empilhamento $\pi \cdots \pi$. As interações são indicadas pelo contato dos vértices de um par de triângulos, um azul e outro vermelho, na superfície mapeada. A função *shape index* revelou que apenas os complexos (1), (2) e (4) apresentam interações de empilhamento $\pi \cdots \pi$. Nos complexos (1) e (4) os empilhamentos $\pi \cdots \pi$ ocorrem exclusivamente entre os anéis piridínicos, com distância de 3,776 Å para o complexo (1) e no complexo (4) essa distância varia entre 3,517 e 3,699 Å. Essas interações são responsáveis pela formação a cadeia unidimensional observadas na estrutura cristalina do complexo (4). O complexo (2) apresentam dois empilhamentos $\pi \cdots \pi$ simétricos em sua estrutura, isso ocorre devido à interação dos orbitais π do anel piridina com os orbitais π do anel de cinco membros formado pela coordenação do ligante ao centro metálico e com uma distância de 3,460 Å. A Figura 5.19 representa a função *shape index* dos complexos (1), (2) e (4) e as interações de empilhamento $\pi \cdots \pi$. Não foram observadas interações do tipo $\pi \cdots \pi$ stacking no agente complexante e nem no complexo (3).

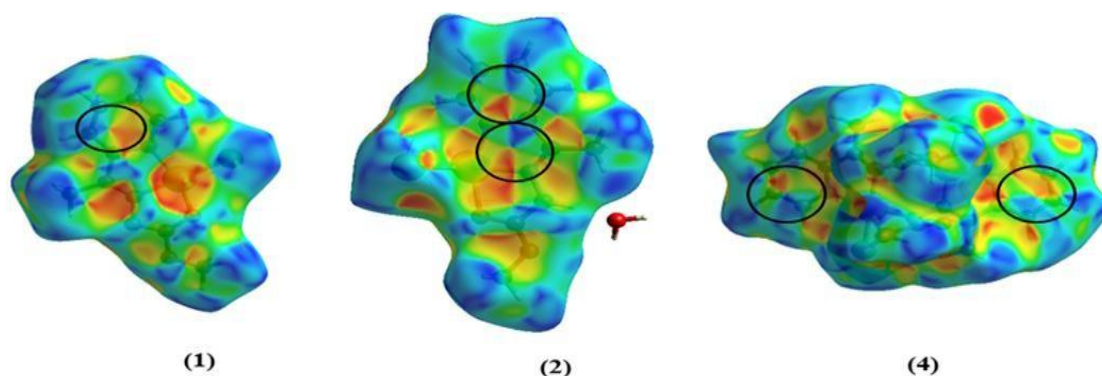


Figura 5.19. Representação da análise de HS na função *shape index* dos complexos (1), (2) e (4) demonstrando as interações de empilhamento $\pi \cdots \pi$ existentes.

5.1.2. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (FT-IR)

Os espectros de absorção na região do infravermelho médio ($4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$) do ligante Hapmc e dos complexos (1-4) foram obtidos utilizando a técnica de pastilhas de KBr. Os espectros do ligante e do complexo (1) estão representados nas Figuras 5.20 e 5.21, respectivamente. Os espectros dos demais complexos estão dispostos no Apêndice nas Figuras A.9–A.11. Na Tabela 5.6 estão resumidos os principais picos encontrados nos espectros de infravermelho dos compostos aqui estudados.

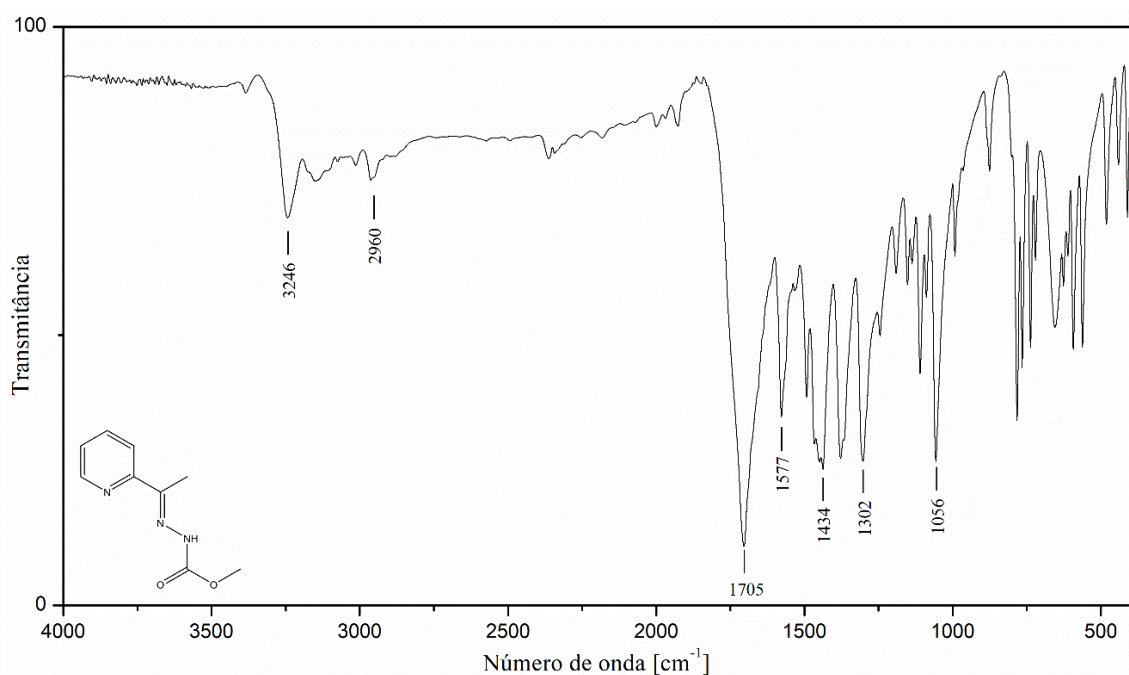


Figura 5.20. Espectro de FT-IR do ligante Hapmc.

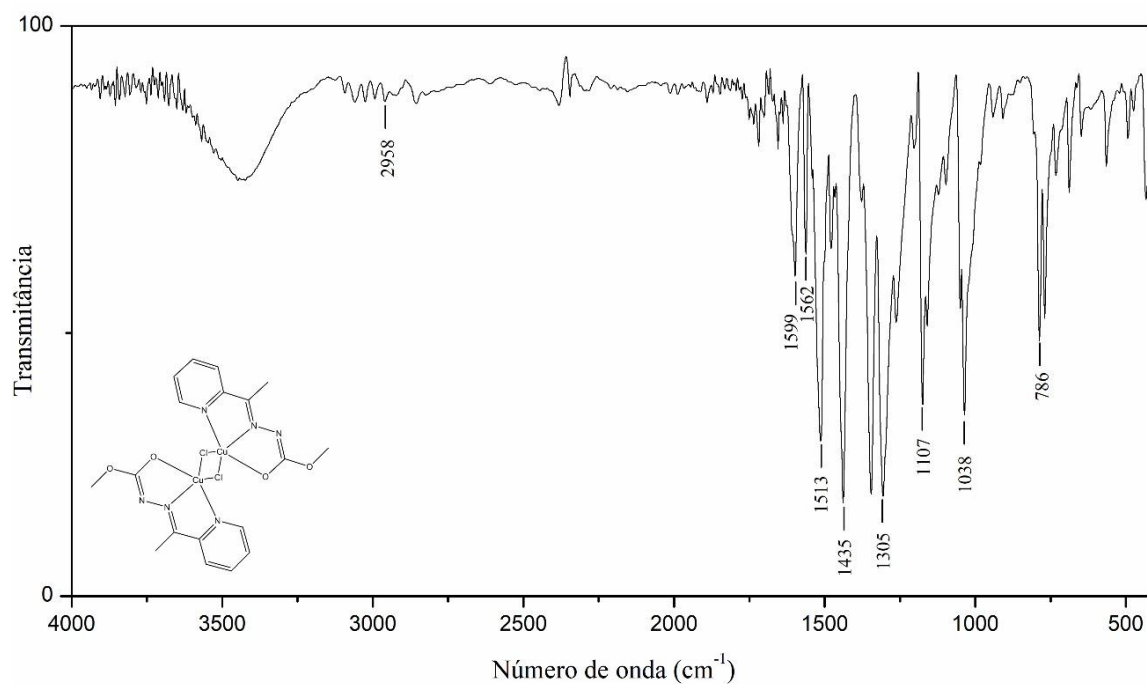


Figura 5.21. Espectro de FT-IR do complexo (1).

Tabela 5.6. Principais bandas de FT-IR para o ligante Hapmc e complexos (1-4).

	HL	(1)	(2)	(3)	(4)
ν C=O	1705	*	1654	*	1662
ν C-O	1302	1305	1316	1342	1305
ν N-N	1056	1038	1040	1029	1046
ν C=N	-	1599	1598	1594	1602
ν C=N _{py}	1577	1562	1562	1558	1574
ν N-H	3246	*	3377	*	*

(-) não determinado, (*) não existente.

Observou-se no espectro do ligante todas as bandas das funções orgânicas presentes na molécula, com exceção do estiramento da ligação C6=N2 que possivelmente está sobreposto com o sinal do $\nu(\text{C}=\text{O})$, devido a ampla banda presente em 1705 cm^{-1} . Na região de 3246 cm^{-1} é possível observar a banda referente ao $\nu(\text{N-H})$ e em 1577 cm^{-1} a banda referente ao $\nu(\text{C}=\text{N})$ da piridina. Não foi observado a banda característica do grupo OH da água, intenso e amplo, na região de $3000\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$. Os dados obtidos corroboram com a análise de difração de raios X, onde o ligante livre no estado sólido está no seu tautômero ceto. Os resultados obtidos estão de acordo com estudos semelhantes já relatados na literatura.

Nos espectros dos complexos (1) e (3), podemos observar um comportamento semelhante onde não é possível observar as bandas referentes as ligações C=O e N-H. Isso indica que o ligante se coordenou ao centro metálico na sua forma enólica e desprotonada. Outra evidencia da complexação é o deslocamento de bandas relativas aos átomos que estão coordenados ao metal, isso ocorre devido ao enfraquecimento da ligação pela doação de densidade eletrônica ao metal. Na banda referente a piridina houve um deslocamento de 1577 para 1562 cm^{-1} e no caso da azometina, de aproximadamente 1705 para 1599 cm^{-1} .

No complexo (2), o ligante se coordena ao cobre de forma cetônica e protonada e devido a isso podemos observar a presença do pico referente ao $\nu(\text{C}=\text{O})$ deslocado para 1654 cm^{-1} . Por estar protonado, o pico relativo ao estiramento da ligação N-H está presente em 3377 cm^{-1} , diferentemente do ligante que é observado em 3246 cm^{-1} . Também se observa um pico intenso em 3454 cm^{-1} referente ao estiramento O-H da água presente na cela unitária do complexo. Neste complexo também ocorreu o deslocamento do número de onda do pico da piridina de 1577 para 1562 cm^{-1} .

No complexo (4), o ligante se coordena pelos três átomos de nitrogênio e na sua forma cetônica, porém diferentemente do complexo (2), ele está desprotonado. Por isso no espectro é possível notar o pico característico do estiramento da ligação C=O em 1662 cm^{-1} . Outra evidencia que o ligante está desprotonado é a ausência do pico relativo ao grupo NH na região de $3000\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$. Também foi observado um pequeno deslocamento no número de onda do pico do estiramento C=N da piridina de 1577 para 1574 cm^{-1} . Os resultados estão em concordância com a literatura.

5.1.3. Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)

Não foi possível obter o espectro do complexo (4) em MeOH pois ele não apresentou solubilidade suficiente para a realização do estudo. A Figura 5.22 apresenta os espectros do ligante Hapmc e complexos (1-4). A Tabela 5.7 apresenta os comprimentos de onda e os valores de absorvidade molar do ligante e seus complexos.

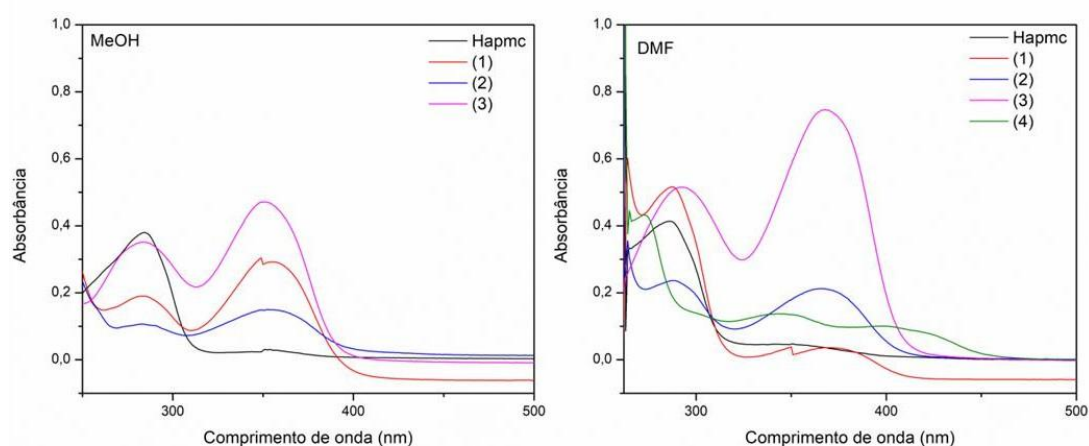


Figura 5.22. Espectros de UV-Vis do Hapmc e dos complexos (1-4), em MeOH e DMF na concentração de 2×10^{-5} mol/L.

Tabela 5.7. Resultados da espectroscopia de absorção molecular do ligante Hapmc e complexos (1)-(4). Valores de absorvidade molar (log ϵ) em parênteses.

	Transição $\pi \rightarrow \pi^*$ (nm)		Transição TCLM (nm)		Transição d-d (nm)	
	MeOH	DMF	MeOH	DMF	MeOH	DMF
Hapmc	283 (4,27)	286 (4,31)	-	-	-	-
(1)	284 (3,97)	287 (4,25)	351 (3,63)	368 (3,89)	740 (2,02)	749 (2,00)
(2)	284 (3,69)	289 (4,04)	354 (2,44)	366 (2,30)	787 (1,81)	749 (2,06)
(3)	285 (4,24)	293 (2,65)	348 (2,38)	368 (2,54)	816 (1,65)	810 (1,65)
(4)	-	272 (4,33)	-	342; 400 (3,81; 3,69)	-	-

Analisando as informações obtidas pelo espectro de UV-Vis, observa-se no espectro do ligante uma banda correspondente a transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da azometina e do anel

piridina em 283 e 286 nm, dependendo do solvente. Nos espectros dos complexos, observa-se um deslocamento para comprimentos de ondas maiores das bandas relacionadas transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ entre 283 – 285 nm em MeOH e entre 287 – 293 nm em DMF. Esse deslocamento batocrômico ocorre devido à diminuição do *gap* de energia entre os orbitais HOMO e LUMO, isso ocorre devido à coordenação do ligante ao metal, que diminui a energia e facilita a promoção de um elétron do orbital HOMO para o orbital LUMO. A segunda banda nos espectros dos complexos entre 348 – 354 nm em MeOH e 342 – 368 nm em DMF, podem ser atribuídas a transferências de cargas nos sítios coordenantes do ligante com o metal. O complexo (4) apresentou uma terceira banda em 400 nm, que também pode ser associada transferência de carga ligante-metal.

Outra banda de absorção foi observada quando o experimento foi realizado na concentração 2×10^{-3} mol/L. Essa banda está entre 740-816 nm em MeOH e entre 749-810 nm em DMF e é referente a transição d-d dos complexos (1-3). No complexo (4) não foi possível observar a banda de transição d-d, por ser um complexo quadrado com configuração eletrônica d^8 , onde um par de elétrons do ligante ocupa o último orbital d do metal, fazendo que todos os orbitais estejam preenchidos impossibilitando a transição d-d e também por ser uma transição proibida por Laporte. A Figura 5.23 mostra os espectros dos complexos (1-3) na concentração 2×10^{-3} mol/L em MeOH e DMF.

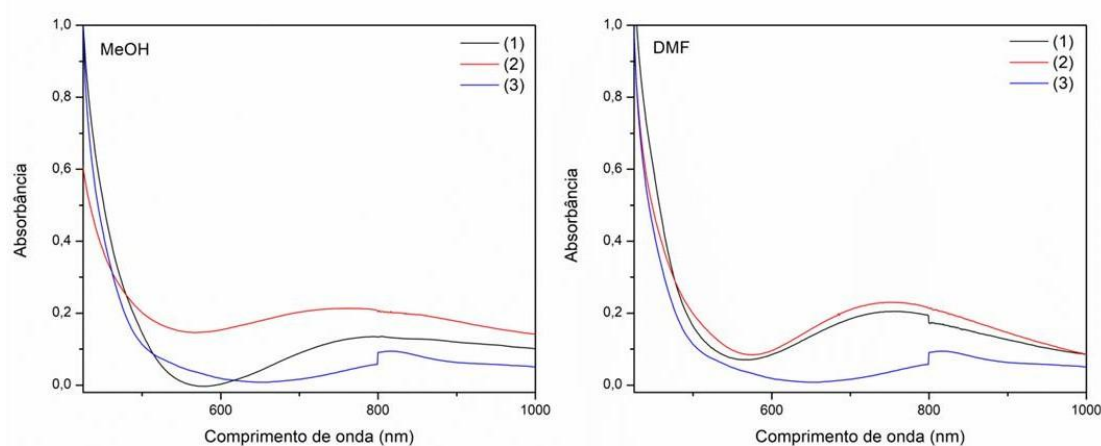
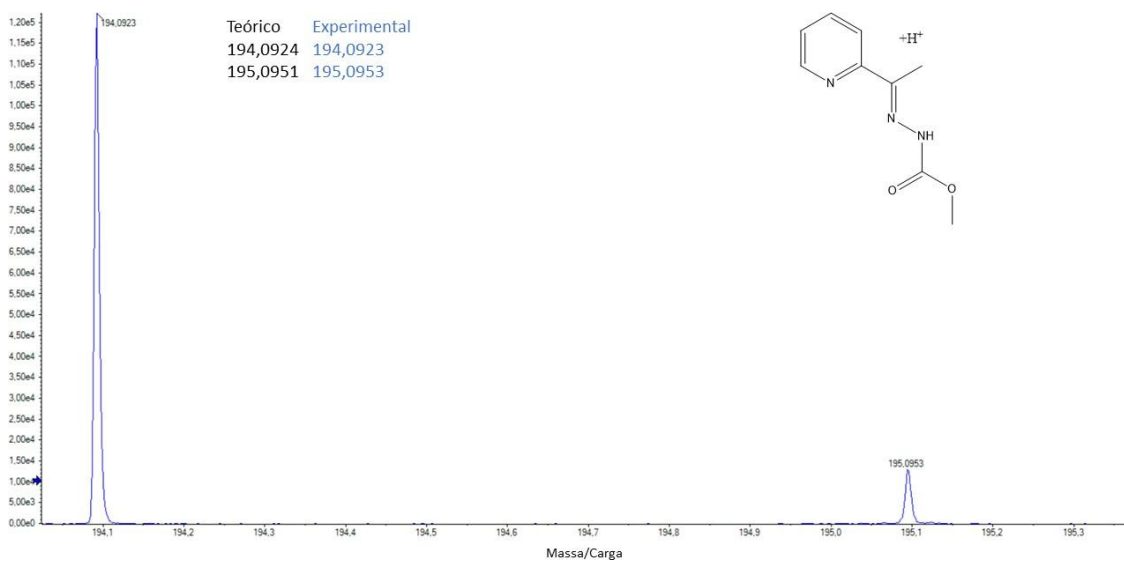


Figura 5.23. Espectros de UV-Vis dos complexos (1-3), em MeOH e DMF na concentração de 2×10^{-3} mol/L.

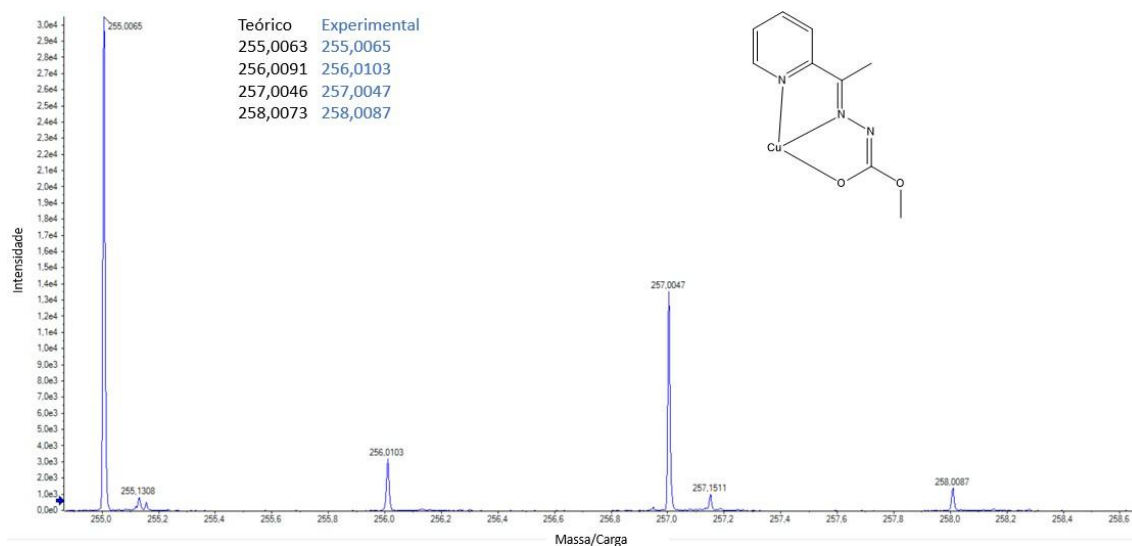
5.1.4. Espectrometria de Massas – ESI(+)-MS(/MS)

Com o objetivo de determinar as espécies presentes em solução, obtiveram-se os espectros de massas por ionização por electrospray no modo positivo ESI(+)-MS(/MS) para o ligante e os quatro complexos sintetizados. Na Figura 5.24 estão representados os

espectros de ESI(+)-MS do ligante Hapmc e do complexo (1). Os espectros dos complexos (2) e (3) se encontram nas Figuras A.12 – A.13. do Apêndice.



a)



b)

As distribuições isotópicas do ligante e dos complexos coincidem com o valores teóricos esperados para o íon $[M+H]^+$ para o ligante e o complexo (3), e para o íon $[M]^+$

Figura 5.24. Espectros de ESI(+)-MS do ligante Hapmc em (a) e do complexo (1) em (b).

para os complexos (1) e (2), após a perda do halogênio ligado ao metal. No espectro ESI(+)-MS/MS do ligante Hapmc (Figura 5.25), o pico do íon molecular é formado pela $[M+H]^+$ com $m/z = 194,0924$ e o pico base é obtido após a perda do grupo $O-CH_3$ com $m/z = 162,0661$. Posteriormente, a ligação N-N é quebrada gerando o pico $m/z = 119,0609$. Os picos em $m/z = 106,0661$ e $92,0510$ correspondem à molécula após a perda

do átomo de nitrogênio da azometina e da metila, respectivamente. Por fim, temos o pico em $m/z = 78,0361$ que está associado ao anel piridina.

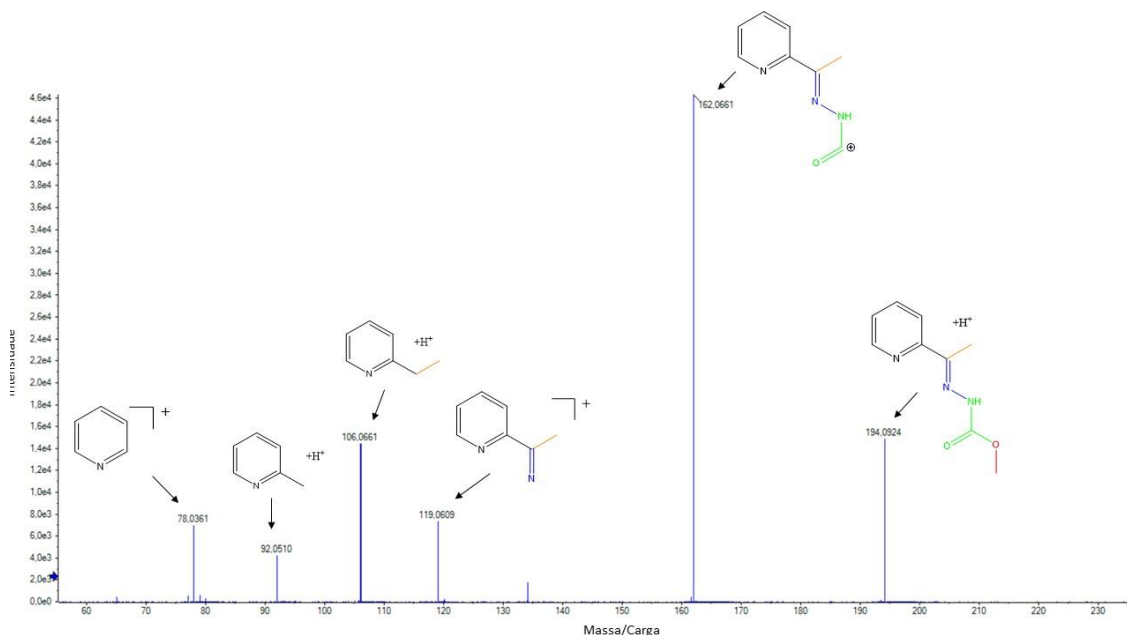


Figura 5.25. Espectro ESI(+)-MS/MS do ligante Hapmc.

No espectro de ESI(+)-MS/MS do complexo (1) o íon molecular tem valor de $m/z = 255,0062$ e é formado pelo monômero do complexo sem os íons cloretos. O pico base é formado depois da perda do grupo $O-CH_3$ gerando picos de $m/z = 224,9958$. Posteriormente, ocorre a perda da metila ligada a azometina resultando em um pico de $m/z = 209,9724$. Os picos de $m/z = 167,9866$ e $141,9712$ são formados após a quebra da ligação N-N e da Py-CN, respectivamente. O espectro de ESI(+)-MS/MS está representado na Figura 5.26.

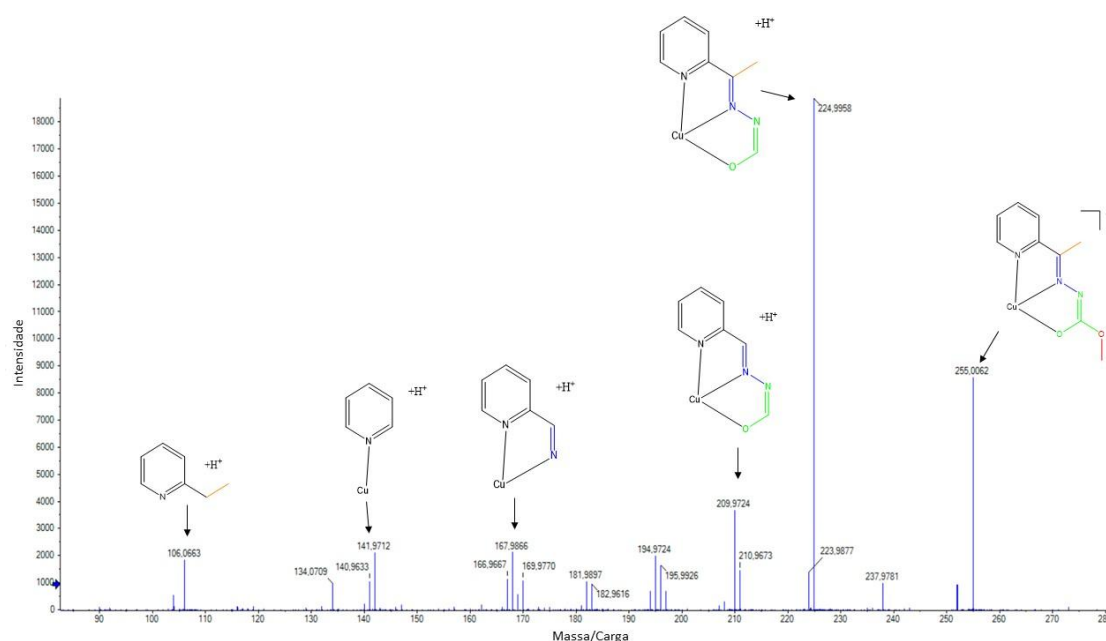


Figura 5.26. Espectro de ESI(+)-MS/MS do complexo (1).

O espectro de ESI(+)-MS/MS do complexo (2) está representado na Figura 5.27. Observa-se o pico do íon molecular formado pelo complexo após a perda de apenas um dos íons brometo com $m/z = 334,9328$. O pico base possui $m/z = 256,0145$ e é formado pelo átomo de cobre(II) ligado ao ligante protonado. Em seguida temos o pico após fragmentação do grupo $O-CH_3$ de $m/z = 223,9875$. Os picos $m/z = 182,9975$ e $141,9712$ resultam da fragmentação das ligações $N-N$ e $Py-CNCH_3$, respectivamente.

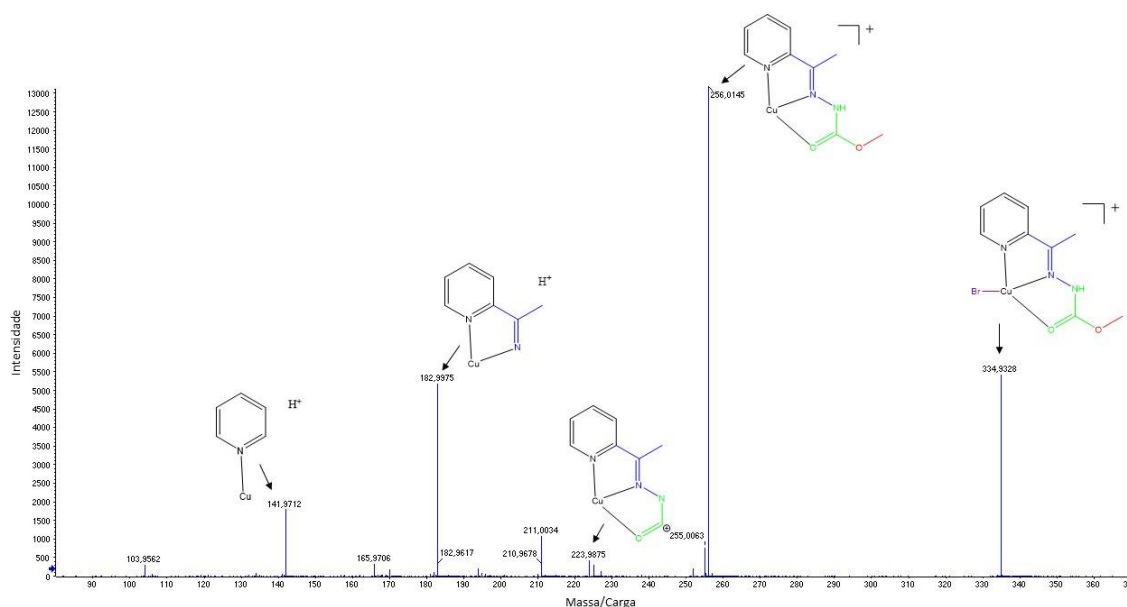


Figura 5.27. Espectro de ESI(+)-MS/MS do complexo (2).

No espectro do complexo (3) o íon molecular é formado pela molécula do complexo e um próton com $m/z = 443,0965$. Em seguida observa-se o pico $m/z = 411,0705$, resultante da fragmentação do grupo $O-CH_3$ de um dos ligantes. Depois ocorre a perda desse ligante, restando apenas um átomo de oxigênio desse ligante coordenado ao átomo de níquel(II), gerando o pico $m/z = 278,0184$. Esse átomo de oxigênio é fragmentado gerando o pico de $m/z = 250,0118$, referente ao níquel coordenado a um ligante. Onde ocorre a perda do grupo $O-CH_3$, gerando o pico base de $m/z = 220,0013$ e posteriormente a quebra da ligação N-N com valor de $m/z = 176,9955$. Os picos de $m/z = 162,9801$ e $135,9696$ estão associadas as fragmentações da metila ligada a azometina e a quebra da ligação Py-CN, respectivamente. O espectro de ESI(+)-MS/MS do complexo (3) está representado na Figura 5.28.

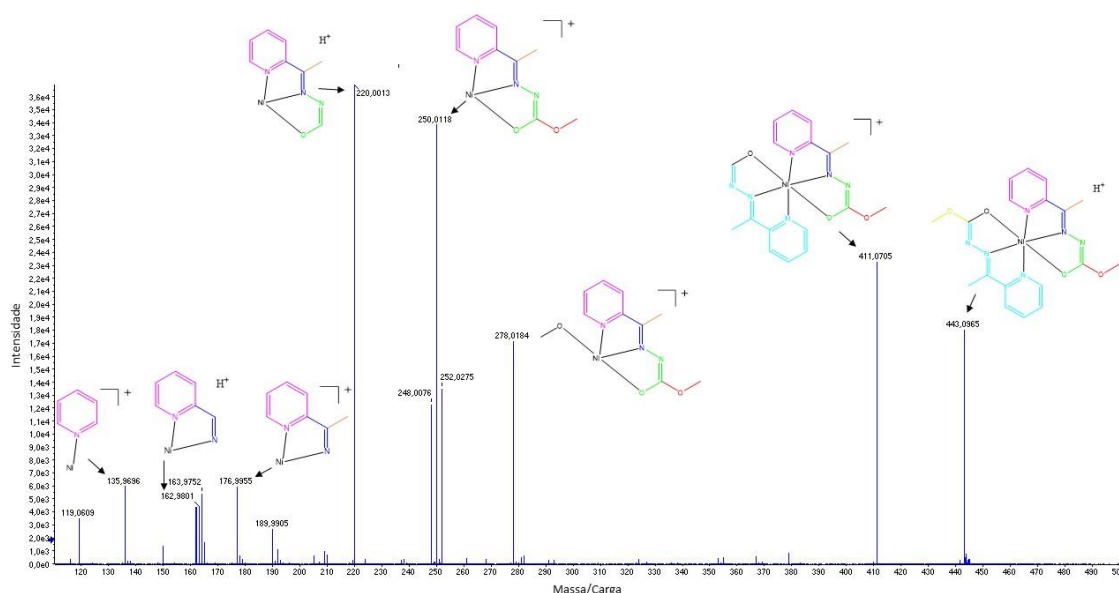


Figura 5.28. Espectro de ESI(+)-MS/MS do complexo (3).

O espectro de ESI(+)-MS/MS do complexo (4) está representado na Figura 5.29. O íon molecular é formado pelo complexo após a perda de um íon cloreto com $m/z = 630,9309$. Posteriormente é observado um pico de $m/z = 600,9199$ referente a perda do grupo $O-CH_3$ e a adição de um próton. O pico seguinte tem $m/z = 267,9693$ e está associado a perda de metade do complexo ($Pd(apmc)Cl$), restando somente o Pd coordenado ao ligante após a perda do grupo $O-CH_3$. Depois temos o pico base com $m/z = 162,0661$ relativo à estrutura após a perda do átomo de Pd . Por fim temos dois picos de $m/z = 134,0710$ e $m/z = 106,0661$ que são relativos a $Py-CCH_3-N-N$ e $Py-C-CH_3$, respectivamente e ambos protonados.

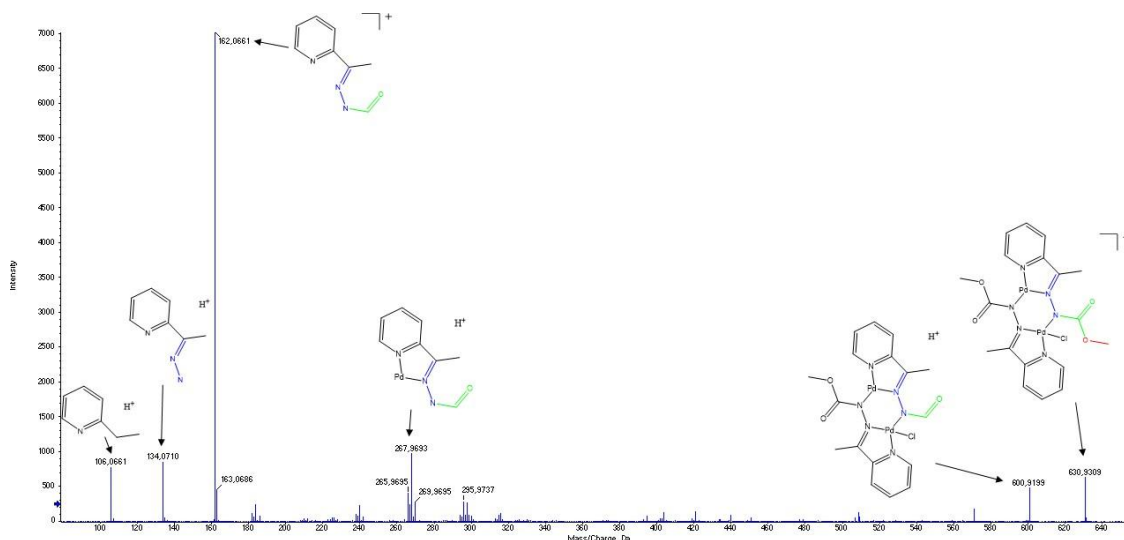


Figura 5.29. Espectro de ESI(+)-MS/MS do complexo (4).

5.1.5. Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C (RMN ^1H e ^{13}C)

A técnica de RMN foi realizada para confirmar a síntese do ligante e avaliar qual dos possíveis tautômeros existe em solução. O espectro de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em DMSO- d_6 e está representado nas Figura 5.30 e Figura 5.31, respectivamente

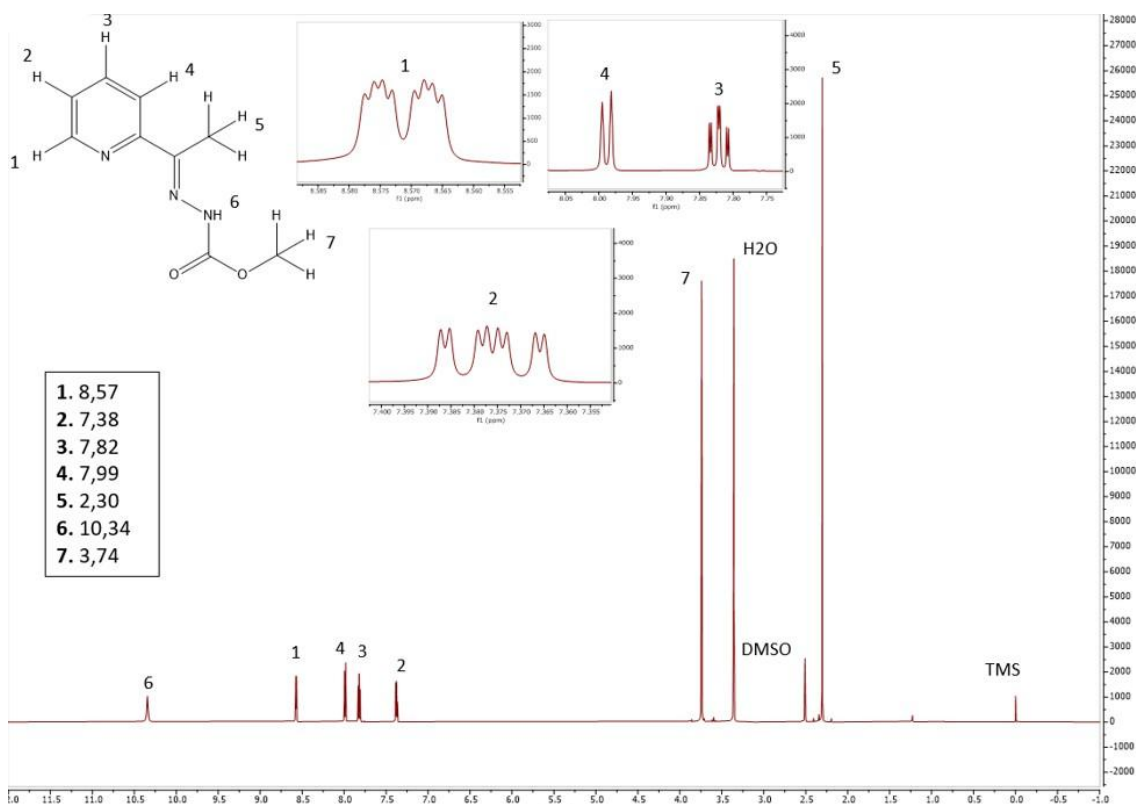


Figura 5.30. Espectro de RMN ^1H do ligante Hapmc.

Ao analisar o espectro de RMN de ^1H , é possível observar três sinais que não estão relacionados ao ligante. O sinal em 0 ppm corresponde ao TMS, utilizado como padrão de calibração na técnica de ressonância magnética nuclear e os sinais em 3,36 ppm e 2,51 ppm são atribuídos, respectivamente, à água e ao DMSO, que são provenientes do solvente. O primeiro sinal do ligante está em 2,30 ppm e é um simpleto de integral igual a 3 atribuído aos átomos de hidrogênio da metila ligada a azometina. O simpleto em 3,74 ppm e de integral igual a 3 é referente aos átomos de hidrogênio do grupo metila do éster. Os sinais referentes aos átomos de hidrogênio do anel aromático estão entre 7,38 e 8,57 ppm e apresentam integral igual a quatro. O sinal em 10,34 ppm e integral igual a 1, é característico de átomos de hidrogênio de grupo NH, entre o éster e a azometina. A ausência de sinal referente a um grupo OH indica que o ligante em solução está no seu tautômero cetônico, comportamento semelhante a trabalhos já publicados na literatura. Na Tabela 5.7 estão listados os deslocamentos dos sinais e suas constantes de acoplamento do composto Hapmc.

Tabela 5.8. Principais sinais no RMN ^1H e seus deslocamentos químicos (ppm) e constantes de acoplamento (Hz) do composto Hapmc.

Átomos ^1H	Deslocamento químico (δ)	Constante de acoplamento (J)
1	8,57	4,9; 1,8; 1,0
2	7,38	7,4; 4,8; 1,2
3	7,82	8,1; 7,4; 1,8
4	7,99	8,1; 1,1; 1,1
5	2,30	-
6	10,34	-
7	3,74	-

O espectro de RMN ^{13}C do ligante Hapmc, observa-se a presença de nove sinais associados ao ligante. O sinal em 39,95 ppm está atribuído ao DMSO- d_6 . Os sinais das metilas em 11,92 e 51,99 ppm, são referentes a metila da azometina e do éster, respectivamente. Em seguida, os sinais entre 119,88 e 148,38 ppm são atribuídos aos átomos de carbono 1-4 do anel piridínico. O átomo de carbono 5 ligado à azometina apresenta sinal em 154,37 ppm. O átomo de carbono da azometina apresenta sinal em 149,37 ppm. O átomo de carbono ligado aos dois átomos de oxigênio do éster teve seu

sinal em 155,10 ppm. O espectro de RMN ^{13}C do ligante está representado na figura a seguir.

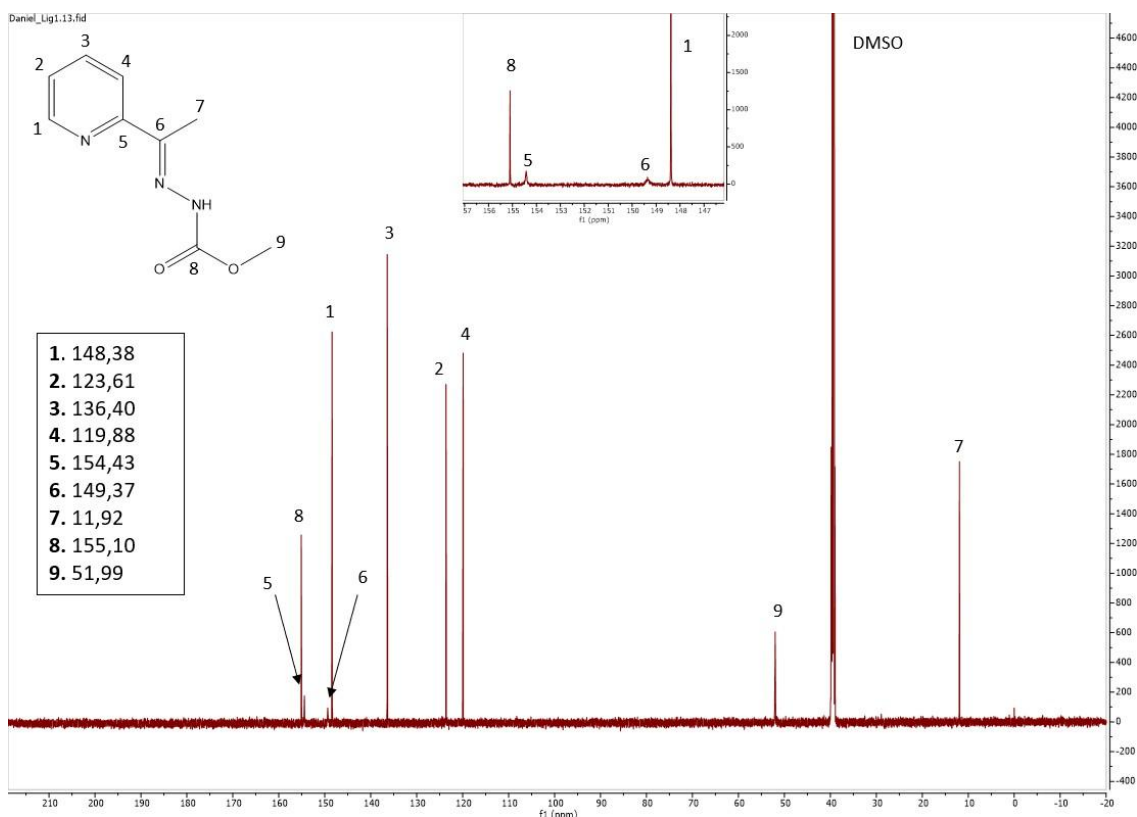


Figura 5.31. Espectro de RMN ^{13}C do ligante Hapmc.

5.1.6. Avaliação citotóxica do ligante Hapmc e complexos (1)-(4).

A citotoxicidade do ligante Hapmc e de seus complexos metálicos (1-4) foi avaliada em *in vitro* contra três linhagens de células de câncer e uma linhagem de célula pulmonar saudável MRC-5 e os resultados foram comparados com o medicamento de referência cisplatina. As células cancerígenas utilizadas foram de câncer de pulmão A549, câncer de mama MCF-7 e câncer de ovário A2780cis. Foi observado que todos os complexos apresentaram maior atividade biológica quando comparado ao ligante livre e esse aumento na atividade pode estar relacionado a presença do centro metálico.^{10,25} Os valores de IC_{50} de todos os compostos sintetizados estão representados na Tabela 5.9.

Tabela 5.9. Valores de IC_{50} (μM) dos ligantes livres, complexos (1)-(4) e cisplatina, após 48 h de incubação.

COMPOSTOS	IC_{50} (μM)			
	MCF-7	A549	A2780cis	MRC-5
Hapmc	>100	>100	>100	>100

(1)	>100	(70,8 ± 0,2)	(14,74 ± 2,13)	(21,49 ± 0,24)
(2)	(48,03 ± 4,12)	(49,05 ± 0,35)	(20,35 ± 4,06)	>100
(3)	(50,66 ± 1,35)	(3,09 ± 0,07)	>100	>100
(4)	>25	>25	>25	>25
Cisplatina	(13,98 ± 2,02)	(11,54 ± 1,19)	(37,03 ± 5,11)	(29,09 ± 0,78)

O ligante livre apresentou IC_{50} superior a 100 μM para todas as células testadas, indicando baixa atividade citotóxica. O complexo (1), por sua vez, exibiu IC_{50} inferior a 100 μM contra todas as linhagens celulares, exceto a MCF-7, mostrando maior eficácia, especialmente contra a linhagem A2780cis de câncer de ovário, onde superou a cisplatina.

O complexo (2), também derivado de Cu(II), demonstrou atividade biológica significativa contra todas as linhagens de células de câncer testadas, sem apresentar citotoxicidade frente às células saudáveis MRC-5, evidenciando uma maior seletividade para células cancerígenas. Além disso, o complexo (2) mostrou maior citotoxicidade do que a cisplatina frente a célula A2780cis. Dentre as linhagens testadas essa linhagem foi a que apresentou maior resistência a cisplatina, o que mostra a necessidade de encontrar alternativas farmacológicas que sejam eficazes e que apresentem boa seletividade. As diferenças no comportamento entre os complexos (1) e (2) podem ser atribuídas às suas diferenças estruturais, incluindo a substituição do haleto coordenado ao metal e o ligante estando protonado no complexo (2).

O complexo (3) apresentou os melhores resultados, com IC_{50} de 3,09 μM contra a linhagem A549, indicando alta atividade biológica contra células de câncer de pulmão. Além disso, exibiu IC_{50} superior a 100 μM frente às células saudáveis, demonstrando seletividade promissora para células tumorais. Por outro lado, o complexo (4) apresentou valores elevados de IC_{50} , atribuídos à sua baixa solubilidade, o que comprometeu a realização ideal dos experimentos e, consequentemente, a avaliação completa de sua atividade biológica. Apesar disso, o complexo (4) mostrou atividade superior ao ligante livre.

O índice de seletividade para os compostos sintetizados e para a cisplatina foram calculados através da divisão do IC_{50} das linhagens de células não tumorais (MRC-5) pelo IC_{50} das linhagens de células tumorais (MCF-7, A549 e A2780cis)⁵³. Índices de seletividade > 1 mostram que o composto apresenta maior toxicidade para células tumorais do que para células saudáveis, já índices < 1 indicam que o composto é mais

tóxico para células saudáveis. Os resultados estão dispostos na Tabela 5.10. Na Figura 5.32 estão representadas as curvas de concentração-resposta dos compostos testados frente a linhagem de células onde o IC_{50} é menor que 100 μM .

Tabela 5.10. Índice de seletividade dos compostos sintetizados e da cisplatina.

COMPOSTOS	Índice de seletividade		
	MCF-7	A549	A2780cis
Hapmc	1	1	1
(1)	0,21	0,30	1,45
(2)	2,08	2,03	4,91
(3)	1,97	32,36	1
(4)	1	1	1
Cisplatina	2,08	2,52	0,78

Com base nos dados dos ensaios biológicos, pode-se observar que a complexação do ligante com centros metálicos aumenta sua atividade anticancerígena sem comprometer a seletividade. Com exceção do complexo (1), todos os complexos apresentaram IC_{50} significativamente maior para linhagens de células saudáveis em comparação às células cancerígenas, indicando uma seletividade promissora. Entre os complexos avaliados, o complexo (3) destacou-se como o mais eficaz contra a linhagem A549, apresentando o menor valor de IC_{50} . A diferença na atividade biológica dos complexos pode ser explicada pela troca do centro metálico, sendo alguns metais mais efetivos contra certas linhagens de células ou no caso do complexo (3) pela presença de duas moléculas de ligante o que torna o composto mais apolar podendo aumentar sua permeabilidade pela parede celular das células alvo. Esse comportamento é consistente com o esperado e já foi amplamente documentado em estudos anteriores na

literatura.^{7,19,48}

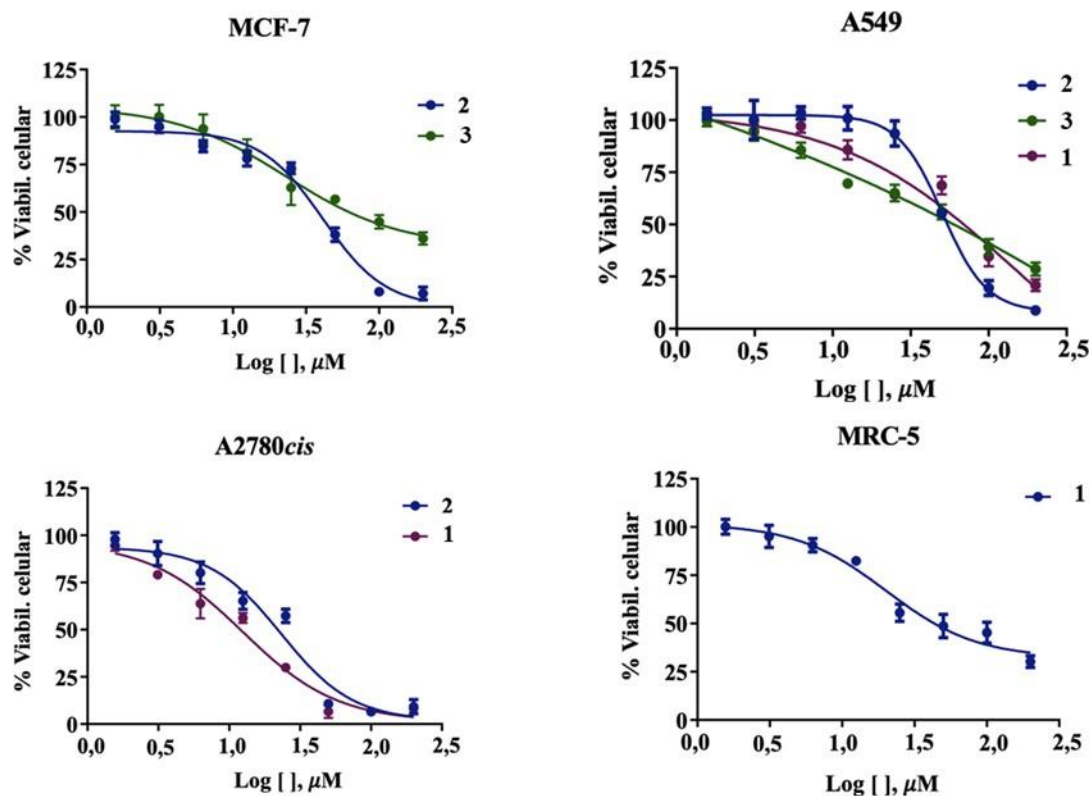


Figura 5.32. Curvas concentração-resposta dos compostos testado frente a linhagens de células após 48 h.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Os objetivos propostos neste trabalho foram integralmente alcançados, consolidando avanços na síntese e caracterização de um novo ligante carbazato (Hapmc) e seus quatro complexos metálicos com Cu(II), Ni(II) e Pd(II). A combinação de técnicas como difração de raios X de monocristal, espectroscopia (RMN, IV, UV-Vis), análise elementar e espectrometria de massas permitiu a elucidação estrutural detalhada dos compostos sintetizados, atendendo plenamente aos objetivos iniciais.

As análises estruturais revelaram que o ligante livre se apresenta predominantemente na forma cetônica, enquanto nos complexos (1) e (3) ocorre a coordenação em sua forma enol. O complexo (1) formou um dímero com pontes de cloreto, exibindo uma geometria de pirâmide de base quadrada distorcida em torno do centro de Cu(II). Já o complexo (3) apresentou uma geometria octaédrica distorcida, com dois ligantes coordenados de modo tridentado ao centro de Ni(II). Nos complexos (2) e (4), o ligante manteve a forma cetônica, sendo que (2) exibiu uma geometria de pirâmide de base quadrada, enquanto (4) formou um dímero com ponte N-Pd e geometria quadrada plana distorcida.

Os estudos computacionais das superfícies de Hirshfeld destacaram as interações intermoleculares predominantes nos retículos cristalinos. Em todos os compostos, as interações do tipo $H\cdots H$ foram as mais significativas (36,4–53,3%), exceto no complexo (2), onde a interação $H\cdots Br$ predominou (34,2%). Esses resultados corroboram as estruturas determinadas experimentalmente e fornecem insights valiosos sobre a organização supramolecular dos compostos.

Nos ensaios de citotoxicidade, o complexo (3) se mostrou o mais promissor, exibindo um IC_{50} de 3,09 μM contra a linhagem A549 de câncer de pulmão, superando a atividade da cisplatina. Os complexos (1) e (2) apresentaram promissores contra linhagem A2780cis que é uma linhagem tumoral resistente a cisplatina. Além disso, todos os complexos metálicos demonstraram maior atividade antitumoral em comparação ao ligante livre, reforçando a hipótese de que a complexação metálica potencializa a atividade biológica.

Em síntese, este trabalho não apenas alcançou seus objetivos com sucesso, mas também contribuiu para o avanço do conhecimento na química de coordenação de carbazatos, destacando o potencial desses compostos como candidatos antitumorais. Os

resultados obtidos abrem caminho para futuros estudos mecanísticos e farmacológicos, visando explorar plenamente as aplicações terapêuticas desses novos complexos metálicos.

7. REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

1. Köpf-Maier, P. ;*Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1994**, 47, 1.
2. Silva, M. J. S. A.; Gois, P. M. P.; Gasser, G. ;*ChemBioChem* **2021**, 22, 1740.
3. Dasari, S.; Bernard Tchounwou, P. ;*Eur. J. Pharmacol.* **2014**, 740, 364.
4. Da Silva, C. M.; Da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; De Resende, M. A.; Martins, C. V. B.; De Fátima, Â. ;*J. Adv. Res.* **2010**, 2, 1.
5. Kumar, S.; Dhar, D. N.; Saxena, P. N. ;*J. Sci. Ind. Res. (India)*. **2009**, 68, 181.
6. Mark Stradiotto, Rylan J. Lundgren, Stephen L. Buchwald, D. M. *Ligand Design in Metal Chemistry Reactivity and Catalysis*; 2016.
7. Das, M.; Mukherjee, S.; Koley, B.; Choudhuri, I.; Bhattacharyya, N.; Roy, P.; Samanta, B. C.; Barai, M.; Maity, T. ;*New J. Chem.* **2020**, 44, 18347.
8. Mathews, N. A.; Jose, A.; Kurup, M. R. P. ;*J. Mol. Struct.* **2019**, 1178, 544.
9. Deng, J. G.; Gou, Y.; Chen, W.; Fu, X.; Deng, H. ;*Bioorganic Med. Chem.* **2016**, 24, 2190.
10. Poornima, S.; Packiaraj, S.; Pushpaveni, A.; Govindarajan, S.; Butcher, R. J.; Jasinski, J. P.; Zeller, M. ;*Inorganica Chim. Acta* **2019**, 497.
11. Nithya, P.; Simpson, J.; Govindarajan, S. ;*Inorganica Chim. Acta* **2017**, 467, 180.
12. Rodrigues, M. A.; Marzano, I. M.; Ribeiro, G. H.; Colina-Vegas, L.; Pivatto, M.; Fontes, A. P. S.; Ribeiro, C. M.; Pavan, F. R.; De Almeida, K. J.; Batista, A. A.; Pereira-Maia, E. C.; Guerra, W. ;*Polyhedron* **2015**, 98, 146.
13. Hamid, M. H. S. A.; Said, A. N. A. H.; Mirza, A. H.; Karim, M. R.; Arifuzzaman, M.; Akbar Ali, M.; Bernhardt, P. V. ;*Inorganica Chim. Acta* **2016**, 453, 742.
14. Iftikhar, B.; Javed, K.; Khan, M. S. U.; Akhter, Z.; Mirza, B.; Mckee, V. ;*J. Mol. Struct.* **2018**, 1155, 337.
15. Al-Noaimi, M.; Choudhary, M. I.; Awwadi, F. F.; Talib, W. H.; Hadda, T. Ben; Yousuf, S.; Sawafta, A.; Warad, I. ;*Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2014**, 127, 225.
16. Jahromi, E. Z.; Divsalar, A.; Saboury, A. A.; Khaleghizadeh, S.; Mansouri-Torshizi, H.; Kostova, I. ;*J. Iran. Chem. Soc.* **2016**, 13, 967.
17. Scattolin, T.; Voloshkin, V. A.; Visentin, F.; Nolan, S. P. **2021**, 1.
18. Milenković, M.; Cantoni, G.; Bacchi, A.; Spasojević, V.; Milenković, M.; Sladić, D.; Krstić, N.; Ancrossed D Signelković, K. ;*Polyhedron* **2014**, 80, 47.
19. Khaldoune, K.; Hasnaoui, A.; Fdil, N.; Oubella, A.; Lafhal, K.; Oubahmane, M.;

- Hdoufane, I.; El, L.; Saadi, M.; Berraho, M. ;*Inorg. Chem. Commun.* **2023**, 156, 111089.
20. Hausinger, R. P. *Biochemistry of Nickel*; 1993.
 21. Tarik Attar ;*Chem. Rev. Lett.* **2020**, 3, 117.
 22. Zhang, X. L. ;*Russ. J. Coord. Chem. Khimiya* **2016**, 42, 436.
 23. Xu, Y.; Xue, L.; Wang, Z. G. ;*Russ. J. Coord. Chem. Khimiya* **2017**, 43, 314.
 24. Li, Y.; Dong, J.; Zhao, P.; Hu, P.; Yang, D.; Gao, L.; Li, L. ;*Bioinorg. Chem. Appl.* **2020**, 2020.
 25. Duarte, E. de A.; Santiago, M. B.; Silva, N. B. S.; Martins, C. H. G.; Gatto, C. C. ;*Inorganica Chim. Acta* **2023**, 549, 121421.
 26. Nithya, P.; Helena, S.; Simpson, J.; Ilanchelian, M.; Muthusankar, A.; Govindarajan, S. ;*J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2016**, 165, 220.
 27. İşler, E.; Zülfikaroğlu, A.; Vural, H.; Dege, N. ;*Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2022**, 736, 72.
 28. Dolomanov, O. V; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. ;*J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.
 29. Sheldrick, G. M. ;*Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, 64, 112.
 30. Sheldrick, G. M. ;*Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2015**, 71, 3.
 31. MacRae, C. F.; Sovago, I.; Cottrell, S. J.; Galek, P. T. A.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Platings, M.; Shields, G. P.; Stevens, J. S.; Towler, M.; Wood, P. A. ;*J. Appl. Crystallogr.* **2020**, 53, 226.
 32. Spackman, P. R.; Turner, M. J.; McKinnon, J. J.; Wolff, S. K.; Grimwood, D. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. ;*J. Appl. Crystallogr.* **2021**, 54, 1006.
 33. Spackman, M. A.; Jayatilaka, D. ;*CrystEngComm* **2009**, 11, 19.
 34. Mosmann, T. ;*J. Immunol. Methods* **1983**, 65, 55.
 35. Hahn, T. *International Tables for Crystallography, Volume A Space-Group Symmetry*; Fifth Ed.; The International Union of Crystallography, Published by Springer: Dordrecht, 2005.
 36. Nithya, P.; Simpson, J.; Helena, S.; Rajamanikandan, R.; Govindarajan, S. ;*J. Therm. Anal. Calorim.* **2017**, 129, 1001.
 37. Gatto, C. C.; Duarte, E. de A.; Liarte, G. S.; Silva, T. S.; Santiago, M. B.; Martins, C. H. G. ;*J. Coord. Chem.* **2020**, 8972.
 38. Addison, A. W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; van Rijn, J.; Verschoor, G. C. ;*J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1984**, 1349.

39. Chumakov, Y. M.; Tsapkov, V. I.; Antosyak, B. Y.; Bairac, N. N.; Simonov, Y. A.; Bocelli, G.; Pahontu, E.; Gulea, A. P. ;*Crystallogr. Reports* **2009**, *54*, 455.
40. Shaabani, B.; Akbar, A.; Mahmoudi, F.; Anxo, M.; Balula, S. S.; Cunha-silva, L. ;*Polyhedron* **2013**, *57*, 118.
41. Vynohradov, O. S.; Pavlenko, V. A.; Kucheriv, O. I.; Golenya, I. A.; Petlovanyi, D.; Shova, S. ;*Acta Crystallogr. Sect. E Crystallogr. Commun.* **2021**, *77*, 1153.
42. Patel, R. N.; Shukla, K. K.; Singh, A.; Choudhary, M.; Chauhan, U. K.; Dwivedi, S. **2009**, 362, 4891.
43. Milenković, M.; Papastavriu, A.; Radanovic, D.; Pevec, A.; Cobeljic, B. ;*Polyhedron* **2019**, *165*, 22.
44. Konnik, O. V.; Kiskin, M. A.; Balaev, D. S.; Gusev, A. N. ;*J. Struct. Chem.* **2023**, *64*, 1361.
45. Kuai, H. W.; Cheng, X. C.; Li, D. H.; Hu, T.; Zhu, X. H. ;*J. Solid State Chem.* **2015**, *228*, 65.
46. Kletskov, A. V.; Bumagin, N. A.; Petkevich, S. K.; Dikumar, E. A.; Lyakhov, A. S.; Ivashkevich, L. S.; Kolesnik, I. A.; Potkin, V. I. ;*Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 10384.
47. Okuniewski, A.; Rosiak, D.; Chojnacki, J.; Becker, B. ;*Polyhedron* **2015**, *90*, 47.
48. Cavalcante, C. D. Q. O.; Garcia, E.; da Mota, T. H. A.; de Oliveira, D. M.; Gatto, C. C. ;*J. Inorg. Biochem.* **2022**, 237.
49. Selvam, P.; Antharjanam, S.; Srinivasan, K.; Premkumar, T. ;*J. Phys. Chem. Solids* **2022**, *160*, 1.
50. Nithya, P.; Simpson, J.; Govindarajan, S. ;*Polyhedron* **2017**, *141*, 5.
51. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. *Introduction to Spectroscopy*; Lockwood, L., Ed.; Fourth.; 2009; Vol. Vol. 32.
52. Gatto, C. C.; Duarte, E. de A.; Liarte, G. S.; Silva, T. S.; Santiago, M. B.; Martins, C. H. G. ;*J. Coord. Chem.* **2020**, *73*, 1573.
53. Gatto, C. C.; Cavalcante, C. de Q. O.; Lima, F. C.; Nascimento, É. C. M.; Martins, J. B. L.; Santana, B. L. O.; Gualberto, A. C. M.; Pittella-Silva, F. ;*Molecules* **2024**, *29*, 2759.

APÊNDICE

APÊNDICE A. Análise da Superfície de Hirshfeld, espectros de infravermelho e massas dos compostos sintetizados.

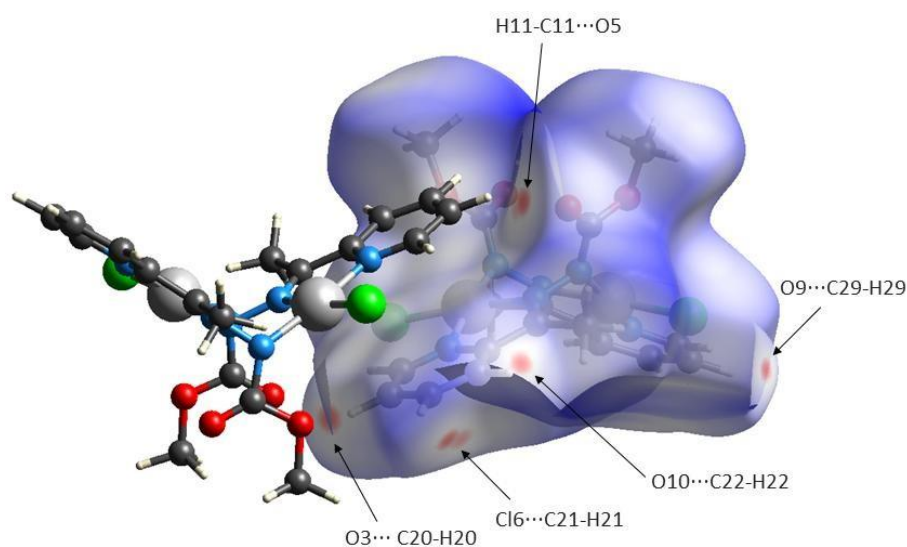


Figura A. 1. Superfície d_{norm} da segunda molécula da unidade assimetria do complexo (4).

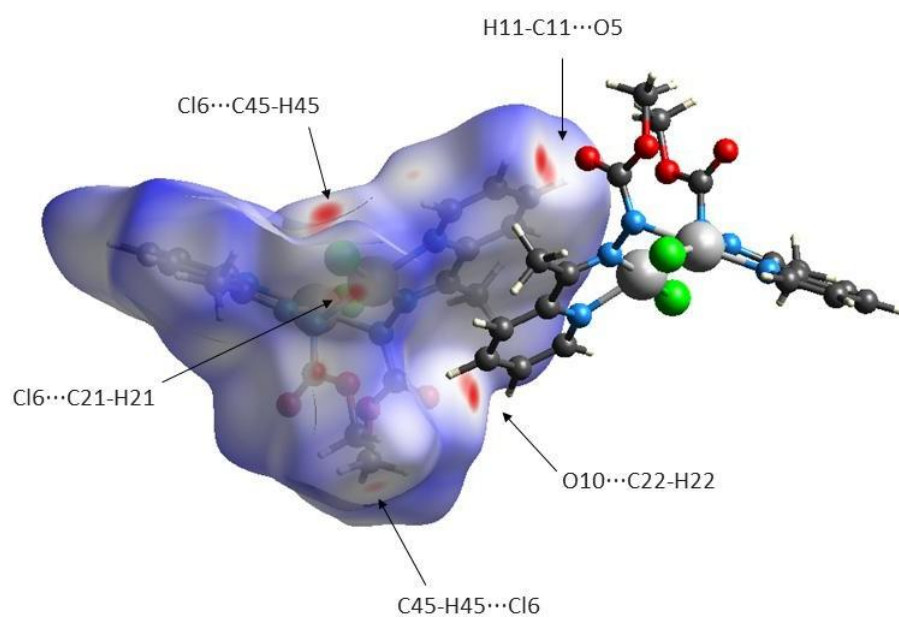


Figura A. 2. Superfície d_{norm} da terceira molécula da unidade assimetria do complexo (4).

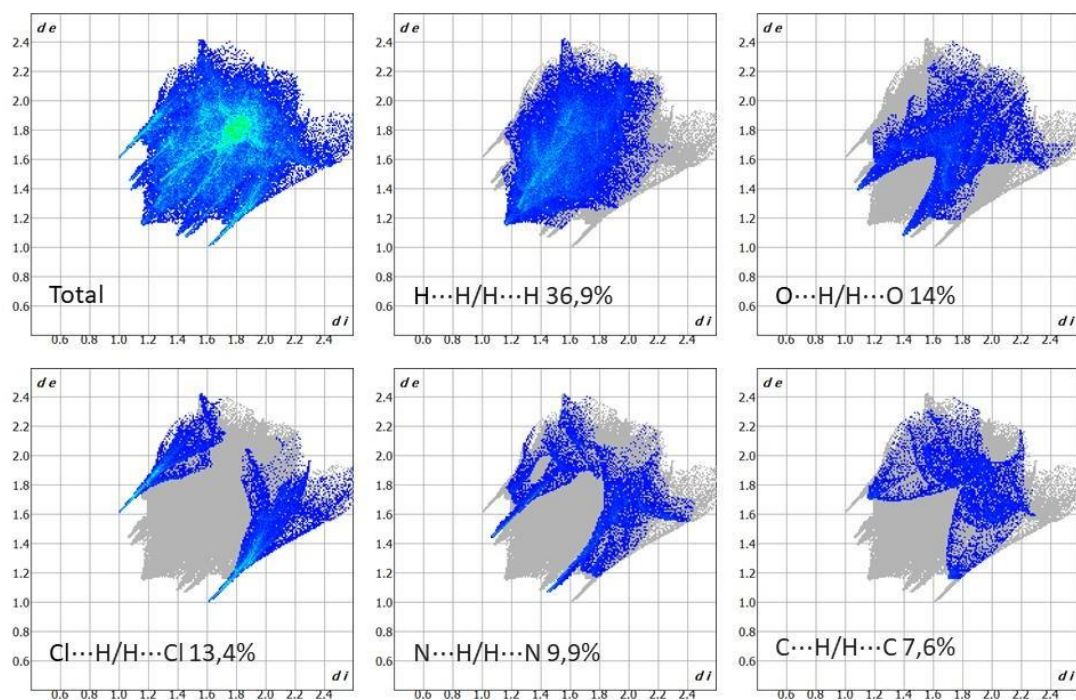


Figura A. 3. Gráfico de *fingerprint* do complexo (1).

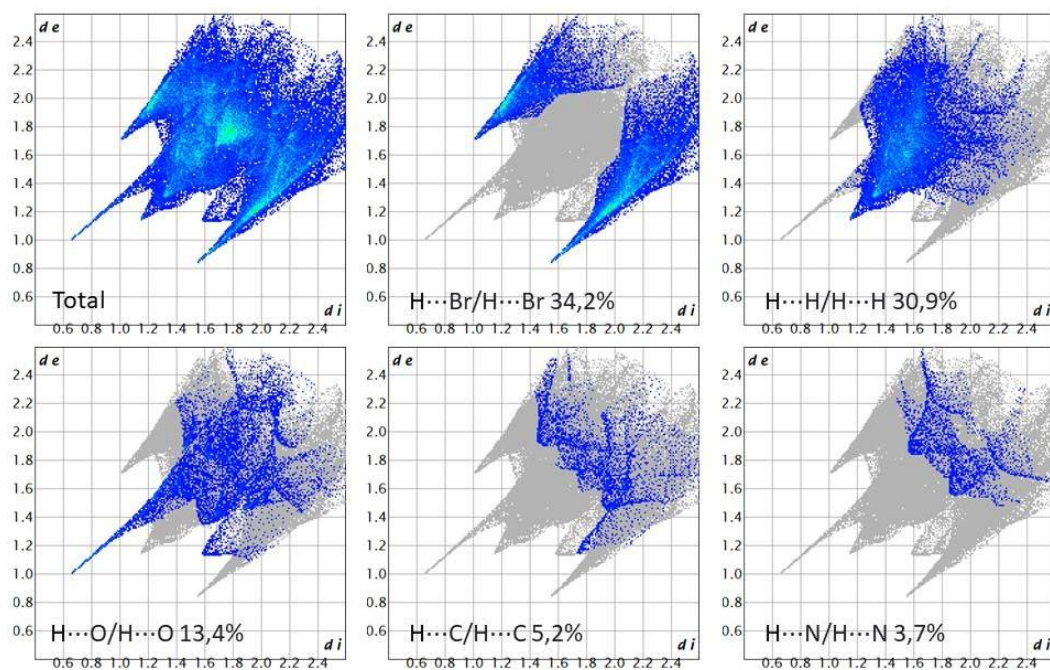


Figura A. 4. Gráfico de *fingerprint* do complexo (2).

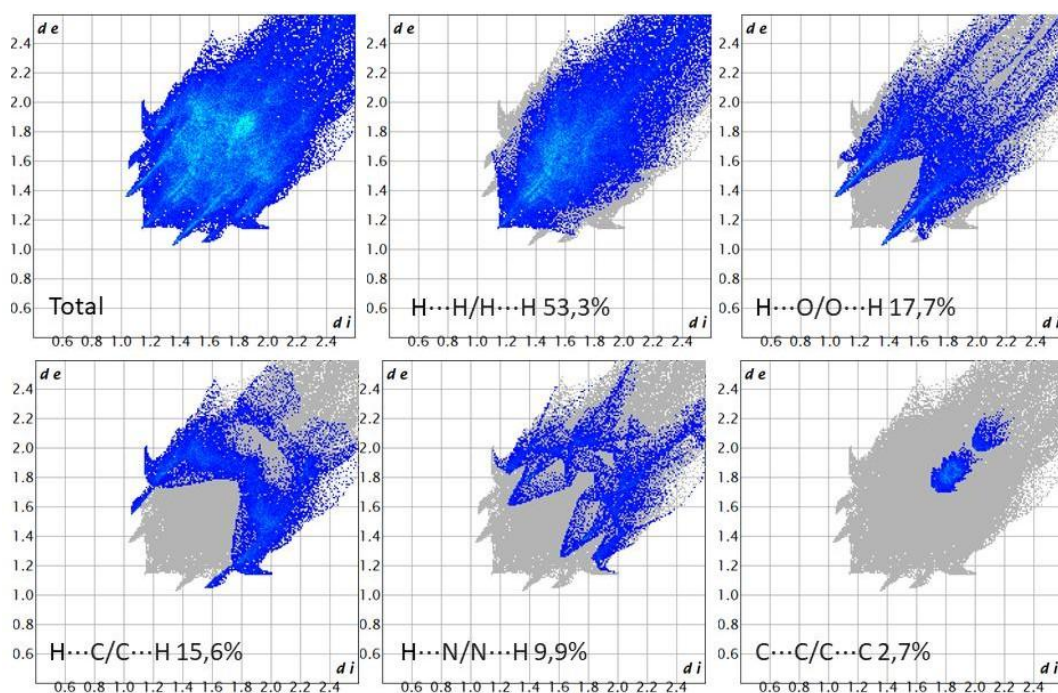


Figura A. 5. Gráfico de *fingerprint* do complexo (3).

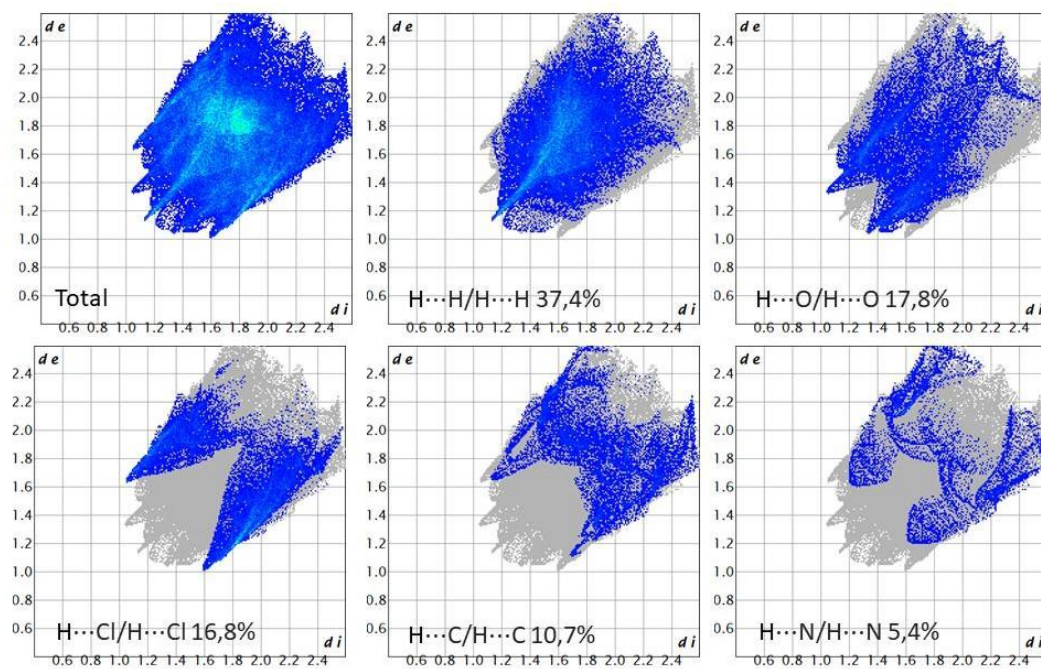


Figura A. 6. Gráfico de *fingerprint* da primeira molécula da unidade assimétrica do complexo (4).

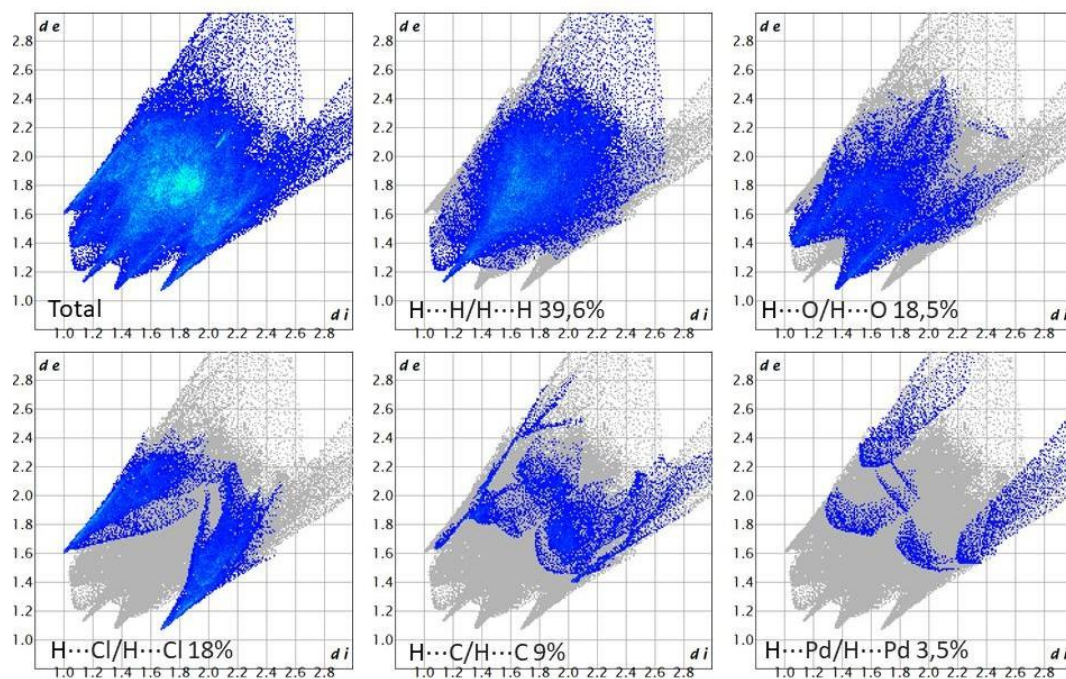


Figura A. 7. Grafico de *fingerpint* da segunda molécula da unidade assimétrica do complexo (4).

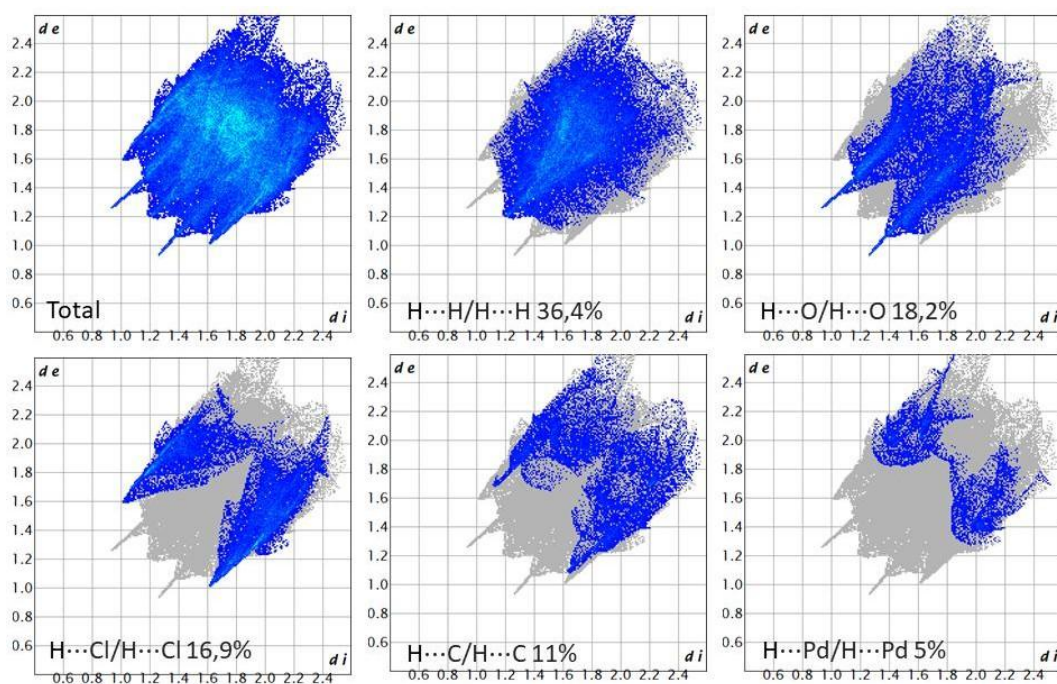


Figura A. 8. Grafico de *fingerpint* da terceira molécula da unidade assimétrica do complexo (4).

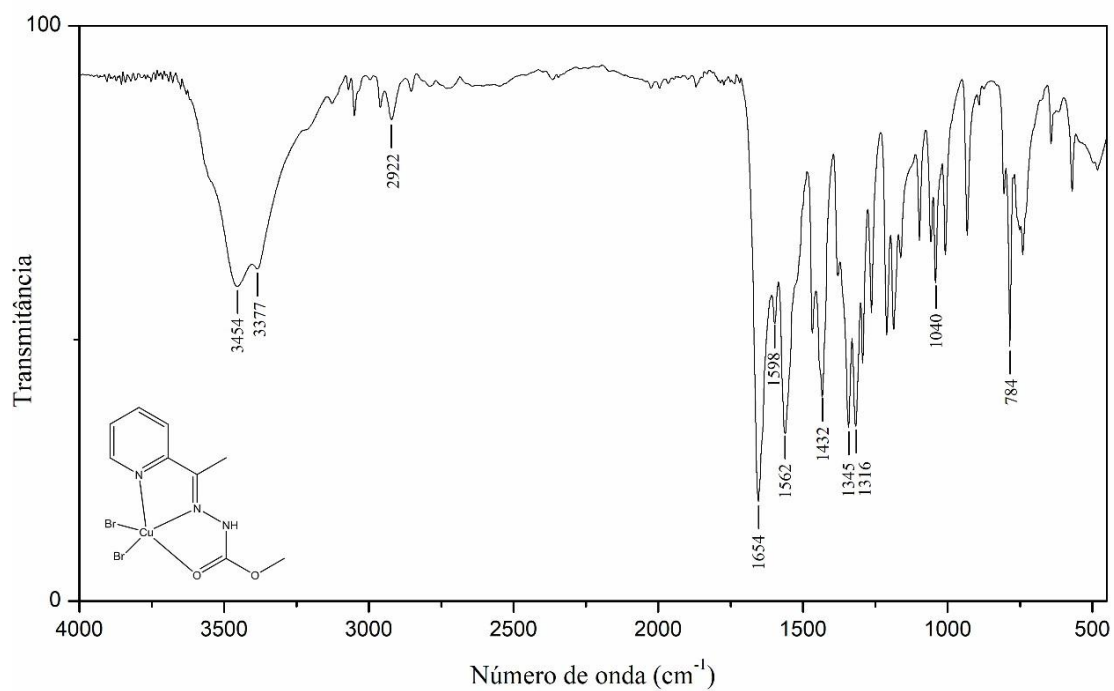


Figura A. 9. Espectro de Infravermelho do complexo (2).

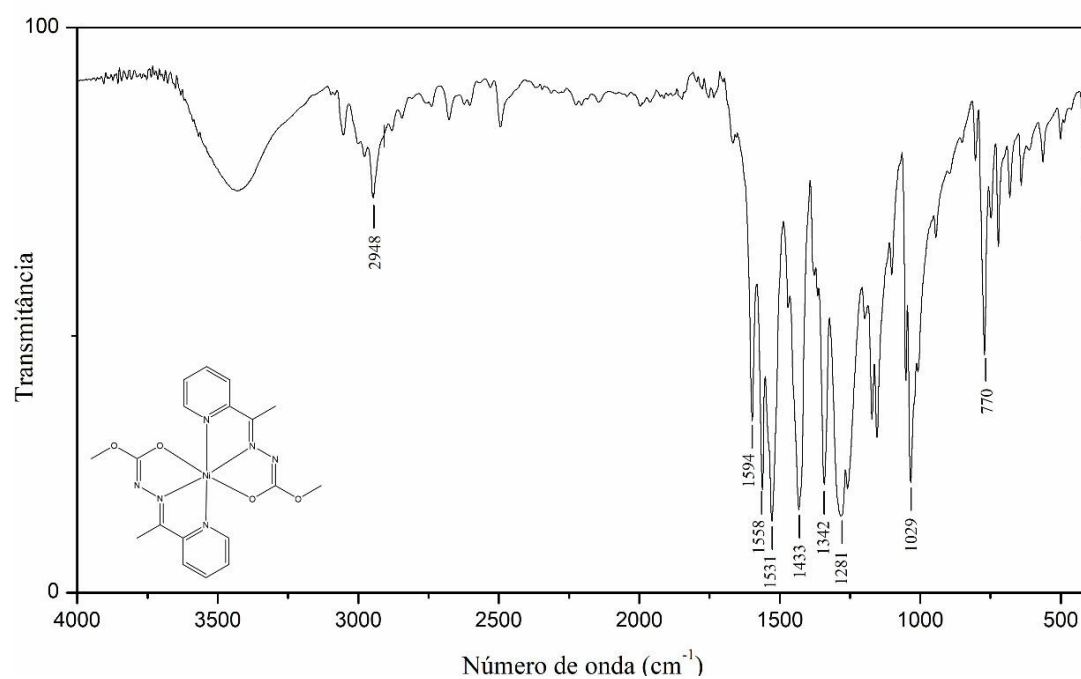


Figura A. 10. Espectro de Infravermelho do complexo (3).

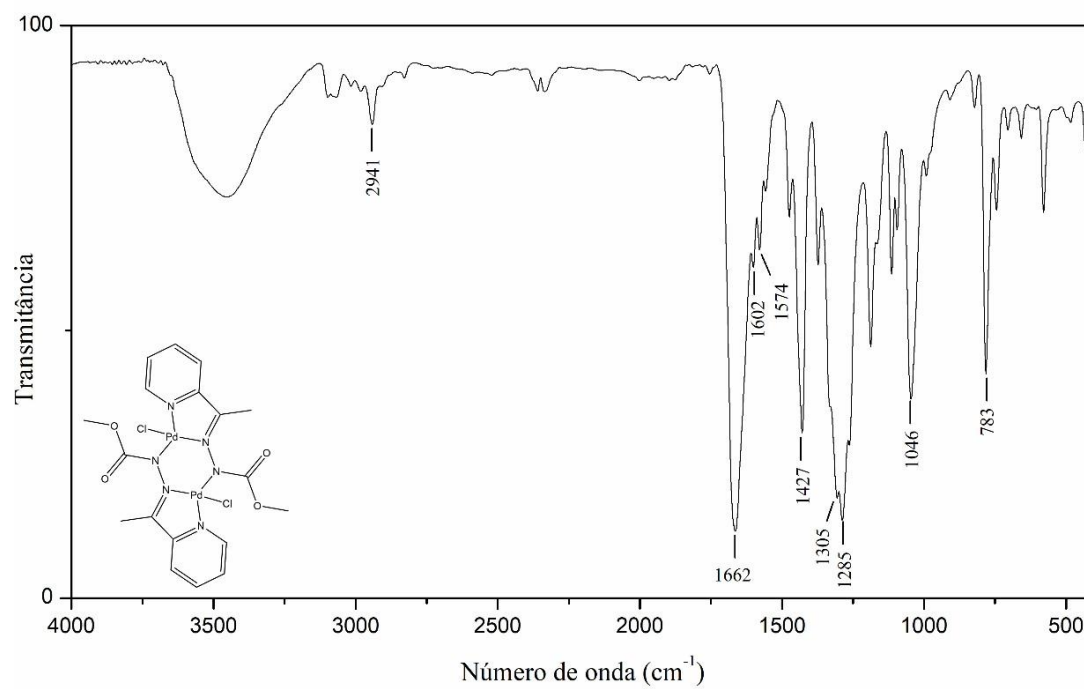


Figura A. 11. Espectro de Infravermelho do complexo (4).

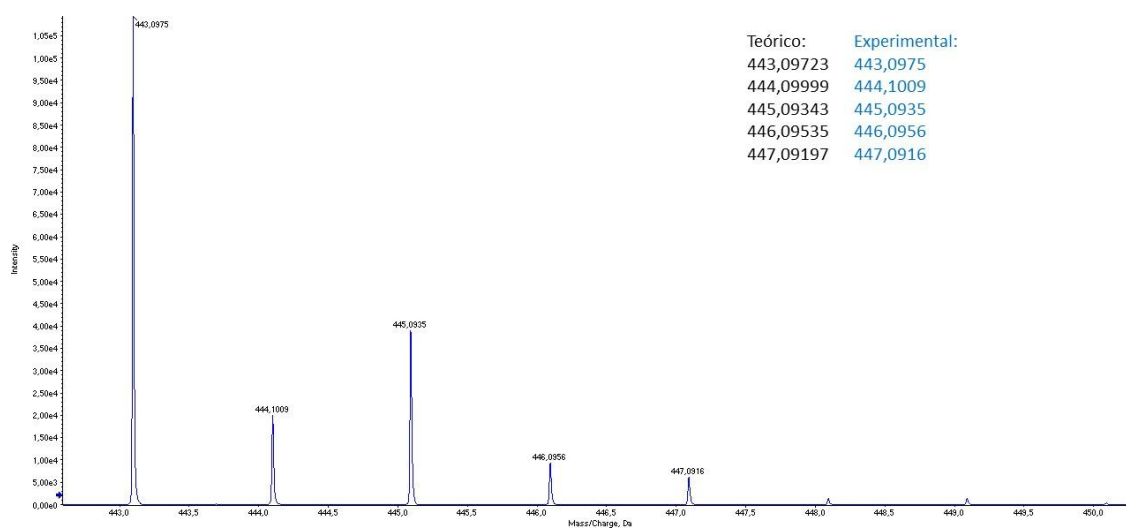


Figura A. 12. Espectro de ESI(+)-MS do complexo (2).

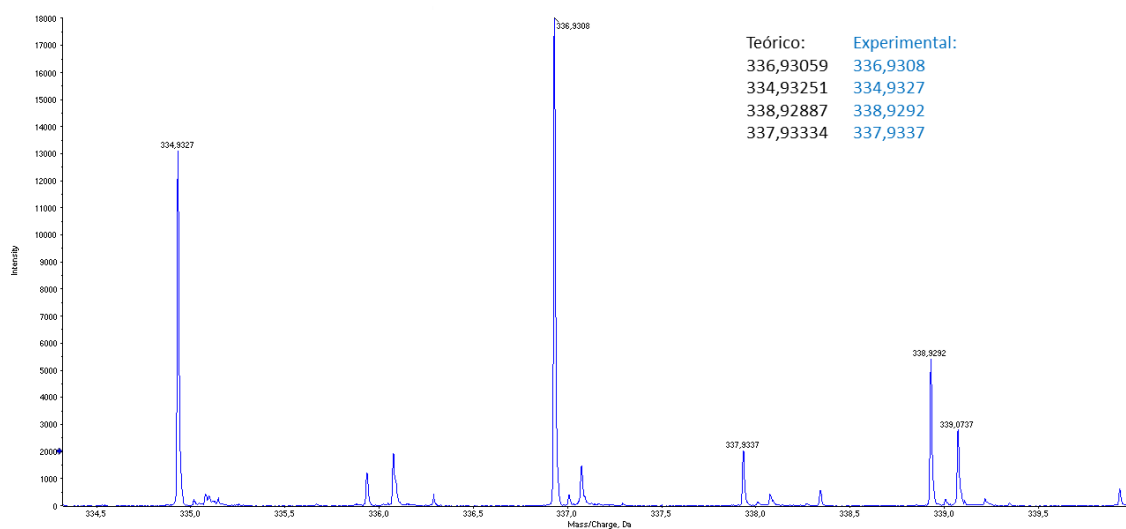


Figura A. 13. Espectro de ESI(+)-MS do complexo (3).

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, 14 de julho de 2025.

Documento assinado digitalmente
 DANIEL JOSENGLER DE SIQUEIRA
Data: 14/07/2025 14:08:54-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Assinatura do/a discente: _____

Programa: Mestrado em Química

Nome completo: Daniel Josengler de Siqueira

Título do Trabalho: ESTUDO CRISTALOQUÍMICO DE NOVOS
COMPLEXOS DE COBRE(II), NÍQUEL(II) E PALÁDIO(II) COM
LIGANTE CARBAZATO.

Nível: (X) Mestrado () Doutorado

Orientador/a: Claudia Cristina Gatto