



Universidade de São Paulo

Instituto de Química de São Carlos



Stephanny Villamizar Delgado

Síntese e Caracterização de Complexos de Zinco(II), Cobre(II) e Níquel(II) com Ditiocarbazatos para Investigação da Atividade Antitumoral

São Carlos - SP

2022

Universidade de São Paulo

Instituto de Química de São Carlos

Stephanny Villamizar Delgado

Síntese e Caracterização de Complexos de Zinco(II), Cobre(II) e
Níquel(II) com Ditiocarbazatos para Investigação da Atividade Antitumoral

Dissertação apresentada ao Instituto de Química
de São Carlos da Universidade de São Paulo
como parte dos requisitos para obtenção do título
de mestre em Ciências.

Área de concentração: Química Analítica e
Inorgânica

Orientador: Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon

São Carlos - SP

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Assinatura:

Data:

Ficha Catalográfica elaborada pela Seção de Referência e Atendimento ao Usuário do SBI/IQSC

Villamizar Delgado, Stephanny

Síntese e caracterização de complexos de zinco(II), cobre(II) e níquel(II), com ditiocarbazatos para investigação da atividade antitumoral / Stephanny Villamizar Delgado. — São Carlos, 2022.

136 f.

Dissertação (Mestrado em Química Analítica e Inorgânica) — Instituto de Química de São Carlos / Universidade de São Paulo, 2022.

Edição revisada

Orientador: Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon

1. Metalofármacos. 2. Bioinorgânica. 3. Antitumoral. 4. Fotofísica. 5. Câncer. I. Título.



Dedico este trabalho a Deus, à minha família, minha mãe, vovó, irmã e irmão, por todo o amor e apoio. Ao meu país, Colômbia, para que um dia todos possam ter acesso às mesmas oportunidades.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a minha família, minha mãe e minha avó pelo apoio incondicional, por me ensinar as coisas importantes da vida. Aos meus irmãos, Tatiana e Steven, por sua compreensão, amor e tolerância.

À USP pela oportunidade de fazer uma pós-graduação aqui, em uma das melhores universidades do mundo, às meninas da CPG pela excelente atenção, compreensão e serviço prestado.

Ao professor Dr. Victor M. Deflon pela oportunidade oferecida e pela orientação dada.

Ao grupo do GQIEB pelo companheirismo e apoio, especialmente agradeço a Daniel Bucalon pelo apoio, acompanhamento e orientação dada no desenvolvimento deste trabalho, mesmo em tempos difíceis.

Ao professor Roberto Santana da Silva e a doutoranda Rafaella Rios da USP de Ribeirão Preto pelo estudo de viabilidade celular e disposição.

Ao professor Otaciro do IFSC, campus 2, pelo estudo de EPR, pela disposição e tempo dedicado.

Ao professor Bernardo Almeida Iglesias da Universidade Federal de Santa Maria pelo estudo das propriedades fotofísicas, disposição e tempo.

Ao Victor Maia pelos cálculos computacionais, além do companheirismo e paciência.

Aos amigos que encontrei aqui, a minha vizinha Ana Lucia e meus pais brasileiros Gis e Duarte. Sempre me lembrarei de vocês.

Àquele que me acompanhou parte da viagem e foi um importante apoio emocional, P.

Agradeço ao professor e amigo Octavio Piñeros pelo apoio, suporte e empatia, ao professor Richard D'vries pelo ensinado.

A todos os funcionários do IQSC, da CAQI, técnicos e pessoal da manutenção e limpeza por toda atenção.

À CAPES, pela concessão da bolsa de mestrado que permitiu o desenvolvimento deste trabalho e a experiência de estudar e morar neste país.

À banca examinadora, pela disponibilidade de avaliar este trabalho.

RESUMO

Neste projeto de pesquisa, três novos complexos metálicos de zinco(II), cobre(II) e níquel(II), a partir de um novo ligante bidentado derivado de ditiocarbazato contendo o grupo fluoróforo pireno, de nome *benzil(E)-2-(piren-1-ilmetileno)hidrazina-1-carboditioato* (H-PrDTC), foram sintetizados com rendimentos satisfatórios e caracterizados estruturalmente por meio de análise elementar, condutimetria, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de absorção na região do UV-Visível, espectroscopia de ressonância magnética nuclear (^1H , ^{13}C), espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica, espectrometria de massas de alta resolução e difração de raios X de monocristal. Subsequentemente, estudos preliminares para aplicações farmacológicas foram realizados.

As análises de FT-IR mostraram as vibrações relativas às principais ligações que as moléculas contêm e corroboraram a desprotonação que ocorre no ligante no momento da formação dos complexos, assim como demonstraram que a coordenação bidentada ocorre por meio dos átomos N,S-doadores. Os espectros de UV-Vis dos compostos exibiram perfis de absorção semelhantes com os espectros calculados por meio da técnica TDDFT, atribuindo as absorções a transições eletrônicas do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$; $n \rightarrow \pi^*$; $n \rightarrow \sigma^*$, relativas a bandas intraligantes e em geral, observou-se escassa participação dos orbitais do metal. Os sinais obtidos nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C confirmaram a obtenção pura do ligante, bem como a sua desprotonação na formação dos complexos metálicos, visível graças à supressão do sinal do hidrogênio do sítio N-doador nos espectros dos complexos. Os espectros de EPR tanto em solução quanto em estado sólido corroboraram a obtenção pura do complexo $[\text{Cu}(\text{PrDTC})_2]$, bem como a complexação do centro metálico cobre(II) através de dois nitrogênios equivalentes, pertencentes aos ligantes bidentados. Os dados de HRMS confirmaram que as formulas e estruturas propostas para os compostos são condizentes com a massa molecular observada, bem como a boa correlação das massas observadas e calculadas.

As análises de difração de raios X de monocristal permitiram a caracterização completa dos complexos $[\text{Zn}(\text{PrDTC})_2]$ e $[\text{Ni}(\text{PrDTC})_2]$, que cristalizam no sistema monoclinico com grupos espaciais $P2_1/c$ e $P2_1/n$, apresentando geometrias de coordenação tetraédrica e quadrática-planar distorcidas, respectivamente, corroborando que a complexação ocorre, de fato, através dos átomos N,S-doadores, e a análise supramolecular permitiu estudar os diferentes tipos de interações inter- e intramoleculares observadas, resultando em um melhor

entendimento de como essas moléculas interagem, crescem e se organizam, bem como a estabilidade molecular da suas redes cristalinas.

Estudos preliminares para aplicações farmacológicas mostraram que os complexos possuem elevada estabilidade em solução de DMSO por 24 h sem degradação nem mudanças nas suas estruturas ao longo do tempo de análise. Os ensaios preliminares de viabilidade celular nas linhagens MDA MB 231 e A549 mostraram que o complexo $[\text{Cu}(\text{PrDTC})_2]$, é o mais ativo em uma concentração de 10 μM , apresentando uma atividade citotóxica chegando a diminuir a viabilidade celular em 37,0% e 26,2% para linhagens MDA MB 231 e A549, respectivamente, mostrando também uma potencialização da atividade citotóxica quase nula do ligante livre, encontrando que, quando se coordena com o cobre(II), torna-se ligeiramente mais ativo. Finalmente, o estudo das propriedades fotofísicas dos compostos mostraram que todas as moléculas apresentam emissão de fluorescência em estado estacionário na região do azul, oriunda do ligante devido a presença dos grupos cromóforos na sua estrutura.

Palavras-chave: metalofármacos, bioinorgânica, atividade antitumoral, propriedades fotofísicas.

ABSTRACT

In this research project three new metal complexes of zinc(II), copper(II) and nickel(II) with a new bidentate ligand derived from dithiocarbazates containing the pyrene fluorophore group, named *benzyl(E)-2-(pyren-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbodithioate* (H-PrDTC) were synthesized with satisfactory yields and structurally characterized by elemental analysis, conductimetry, vibrational spectroscopy in the infrared region, absorption spectroscopy in the UV-Visible region, nuclear magnetic resonance spectroscopy (^1H , ^{13}C), electronic paramagnetic resonance spectroscopy, high resolution masses spectrometry and single crystal X-ray diffraction. Subsequently, preliminary studies for biological applications were carried out.

The FT-IR analysis showed the vibrations related to the main bonds of the molecules and corroborated the deprotonation that occurs in the ligand with the complex formation, as well as demonstrating that coordination occurs through the N,S-donor atoms. The UV-Vis spectra of the compounds showed similar maximum absorption profiles with the spectra calculated using the TDDFT technique, attributing the absorptions to electronic transitions of $\pi \rightarrow \pi^*$; $n \rightarrow \pi^*$; $n \rightarrow \sigma^*$ type, related to intraligand bands and little participation of metal orbitals was observed. The signals obtained in the ^1H and ^{13}C -NMR spectra confirmed the pure obtainment of the ligand, as well as its deprotonation in the formation of metallic complexes, with the suppression of the hydrogen signal of the N-donor site in the spectra of the complexes. The EPR spectra both in solution and in solid state corroborated the pure obtainment of copper complex $[\text{Cu}(\text{PrDTC})_2]$, as well as the complexation of the copper(II) metallic center through two equivalent nitrogen atoms of the bidentate ligands. The HRMS data confirmed that the proposed formulas and structures for the compounds are consistent with the observed molecular mass as well as the good correlation of the experimental and calculated masses.

The analysis of single crystal X-ray diffraction allowed the complete characterization of the $[\text{Zn}(\text{PrDTC})_2]$ and $[\text{Ni}(\text{PrDTC})_2]$ complexes, that crystallizes in the monoclinic system with P21/c and P21/n spaces groups, presenting distorted tetrahedral and quadratic-planar coordination geometries, respectively, corroborating that the complexation occurs through of N,S-donors atoms. The supramolecular analysis allowed us to study the different types of inter and intramolecular interactions observed, resulting in a better understanding of how these molecules interact, grow and organize, as well as the molecular stability of their crystal lattices.

Preliminary studies for biological applications showed that the complexes have high stability in DMSO solution for 24 h without degradation or changes in their structures over the time of analysis. Preliminary cell viability assays in the MDA MB 231 and A549 strains showed that the complex [Cu(PrDTC)₂] is the most active with a concentration of 10 μM, presenting a cytotoxic activity that reduces cell viability until 37.0% and 26.2% for MDA lines MB 231 and A549, respectively, also showing a potentiation of the cytotoxic activity of the free ligand, finding that when coordinated with copper(II), it becomes slightly more active. Finally, the study of the photophysical properties of the compounds showed that all molecules present steady state fluorescence emission in the blue region, coming from the ligand due to the presence of chromophore groups in its structure.

Keywords: metallodrugs, bioinorganic, antitumor activity, photophysical properties.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abs	absorbância
CAM-B3LYP	funcional B3LYP com método de atenuação coulombiana
Complexo 1	[Zn(PrDTC) ₂]
Complexo 2	[Cu(PrDTC) ₂]
Complexo 3	[Ni(PrDTC) ₂]
DZP-DKH	conjuntos de bases DZP com correção relativística
DCM	diclorometano
DTC	ditiocarbazato
DMSO	dimetilsulfóxido
DNT's	doenças não transmissíveis
HPrDTC	benzil(E)-2-(piren-1-ilmetileno)hidrazina-1-carboditioato
MeOH	metanol
M acac ₂	íon acetilacetato
<i>s</i>	singleto
<i>d</i>	duplete
<i>t</i>	tripleto
<i>m</i>	multiplete
U.A	unidade arbitrária
δ	deslocamento químico
ppm	partes por milhão
λ	comprimento de onda
TMS	tetrametilsilano

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Panorama da morbimortalidade por DNTs no Brasil no 2019.....	18
Figura 2. (a) Diagrama desenhado por Samuel Leigh representando o termo <i>carcinomas</i> nos escritos Hipocráticos. (b) Imagem da morfologia externa do osso do pé de um hominídeo com osteossarcoma.....	19
Figura 3. Johannes Peter Müller e seu trabalho <i>Physiologie des Menschen</i> (imagens da distribuição de células tumorais).	20
Figura 4. Explosão do barco americano SS John Harvey carregado com gás mostarda.....	21
Figura 5. Estrutura da cisplatina e análogos	22
Figura 6. Cartão postal comemorativo dos 150 anos do nascimento de Ugo Schiff.....	23
Figura 7. Esquema de reação de Schiff para preparação de iminas.	24
Figura 8. Exemplos de Bases de Schiff com atividade biológica.....	25
Figura 9. Estrutura geral dos ligantes ditiocarbazatos.....	25
Figura 10. (A) Molécula de pireno; (B) Ditiocarbazato ligado a molécula de pireno.....	26
Figura 11. Tabela periódica dos elementos químicos necessários para a vida.....	27
Figura 12. Esquema da primeira etapa de reação de síntese do ligante HPrDTC	49
Figura 13. Esquema da segunda etapa de reação de síntese do ligante (A) DTC; (B) Pirenocarboxaldeído; (C) HPrDTC	49
Figura 14. Esquema de reação da obtenção dos complexos (M= Zn, Cu, Ni).....	50
Figura 15. Espectro do ligante HPrDTC e os complexos 1, 2 e 3	51
Figura 16. Alterações nas ligações do ligante livre ao ligante coordenado (M = Zn, Cu, Ni).	53
Figura 17. Espectros calculado e experimental de absorção na região do UV-Vis do ligante HPrDTC	55
Figura 18. Comparação dos espectros de absorção na região do UV-Vis do ligante e dos complexos metálicos.	57
Figura 19. Espectro ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) do ligante HPrDTC com ampliação na região aromática.	62
Figura 20. Espectro ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) e estrutura do complexo 1 com ampliação na área dos aromáticos.	64
Figura 21. Espectro ¹³ C-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) do HPrDTC	66

Figura 22. Espectros de EPR simulado  e experimental  do complexo 2 em banda X dissolvido em diclorometano.....	67
Figura 23. Espectros de EPR simulado  e experimental  do complexo 2 em banda Q.	69
Figura 24. Espectro de massas em tandem modo positivo do ligante HPrDTC , em que o pico correspondente ao íon molecular $[L + H]^+$ foi selecionado para sofrer fragmentação.....	71
Figura 25. Proposta de fragmentação do ligante HPrDTC e valores de massa exata calculados.	71
Figura 26. Espectro de massas com ionização por <i>electrospray</i> com janela $800 - 900 m/z$ no modo positivo e padrão isotópico calculado do complexo 1	72
Figura 27. Proposta de fragmentação do complexo 1 e valores de massa exata calculados. ...	73
Figura 28. Representação das estruturas cristalinas dos complexos 1 (esquerda) e 3 (direita).	74
Figura 29. Poliedro, distâncias  e ângulos  na esfera de coordenação e interações intramoleculares do complexo 1	76
Figura 30. Poliedro, distâncias  e ângulos  na esfera de coordenação do complexo 3	77
Figura 31. Representação da estrutura do complexo 1 com desordem posicional.....	79
Figura 32. Empacotamento do complexo 1 por unidade de célula.....	80
Figura 33. Elementos de simetria presentes no complexo 1 ao longo do eixo a.....	81
Figura 34. Representação de cada elemento de simetria presente no complexo 1	82
Figura 35. Empacotamento do complexo 3 por unidade de célula com ampliação das duas moléculas por célula unitária.	83
Figura 36. Elementos de simetria presentes no complexo 3 ao longo do eixo b.....	84
Figura 37. Crescimento da molécula na direção $[100]$ do complexo 1	85
Figura 38. Crescimento da molécula na direção $[010]$ do complexo 1	86
Figura 39. Crescimento da molécula na direção $[001]$ do complexo 1	86
Figura 40. Crescimento da molécula nas direções $[100]$, $[010]$ e $[001]$ do complexo 3	87
Figura 41. Empilhamento deslocado ao longo do eixo $[100]$ do complexo 1	88
Figura 42. Espectro de estabilidade UV-Vis em DMSO para o complexo 2	90
Figura 43. Representação da redução de MTT a formazan por ação de redutases mitocondriais de células viáveis.	91
Figura 44. Resultados preliminares dos ensaios de viabilidade celular por redução do MTT contra as linhagens MDA MB 231 e A549.	92

Figura 45. Espectros normalizados de emissão de fluorescência dos compostos em (a) CH ₃ CN e (b) DMSO, ambos em concentração fixada em 1,0 μM.....	94
Figura 46. Gráficos do tempo de vida de fluorescência para compostos em (a) CH ₃ CN e (b) DMSO, ambos em concentração fixada em 10 μM, usando NanoLED como fonte de excitação em 284 nm.	96
Figura 47. Espectros de emissão de fluorescência no estado sólido para o ligante HPrDTC e os complexos 1, 2 e 3	98
Figura 48. Gráficos do tempo de vida de fluorescência para o ligante HPrDTC e o complexo 1 , usando NanoLED como fonte de excitação em 284 nm	99

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Produtos químicos utilizados na síntese do ligante HPrDTC e dos complexos metálicos.....	38
Tabela 2 - Rendimentos das reações de síntese do ligante HPrDTC e dos complexos 1, 2 e 3	49
Tabela 3 - Valores calculados e encontrados para as porcentagens de C, H, N e S.	50
Tabela 4 - Valores de condutividade dos complexos metálicos em acetonitrila.	50
Tabela 5 - Principais atribuições de algumas bandas dos espectros na região do infravermelho do ligante HPrDTC e dos complexos 1, 2 e 3	51
Tabela 6 - Dados das transições eletrônicas para o espectro teórico de UV-Vis do ligante HPrDTC	55
Tabela 7 - Bandas de absorção observadas nos espectros experimentais dos compostos e coeficiente de absorvidade molar dos máximos de absorção.	60
Tabela 8 - Valores de deslocamentos químicos em experimentos de ¹ H-NMR do ligante HPrDTC e dos complexos 1 e 3	64
Tabela 9 - Valores de deslocamentos químicos de ¹³ C-NMR do ligante HPrDTC	66
Tabela 10 - Parâmetros de EPR obtidos por simulação espectral.	67
Tabela 11 - Valores encontrados e calculados para os íons moleculares observados nos espectros de massas do ligante HPrDTC e do complexo 1	70
Tabela 12 - Distâncias e ângulos experimentais e calculados das ligações na esfera de coordenação dos complexos 1 e 3	78
Tabela 13 - Elementos de simetria presentes no complexo 1	81
Tabela 14 - Elementos de simetria presentes no complexo 3	84
Tabela 15 - Dados da viabilidade celular obtida para o complexo 2	93
Tabela 16 - Parâmetros fotofísicos para o ligante HPrDTC e os complexos 1, 2 e 3 em CH ₃ CN e DMSO.	97
Tabela 17 - Parâmetros fotofísicos no estado sólido para o ligante HPrDTC e os complexos 1, 2 e 3	98

SUMARIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 Doenças não transmissíveis	17
1.2 Câncer	18
1.2.1 A busca da cura do câncer, a descoberta da cisplatina e a química inorgânica medicinal até hoje.	20
1.3 Bases de Schiff	23
1.3.1 Ditiocarbazatos	25
1.4 Metais de interesse	26
1.4.1 Compostos de zinco como agentes antitumorais	27
1.4.2 Compostos de cobre como agentes antitumorais	29
1.4.3 Compostos de níquel como agentes antitumorais	32
1.5 Hipóteses para a obtenção de complexos metálicos a partir de Bases de Schiff e biometais como potenciais agentes antitumorais.	34
2. OBJETIVOS	36
2.1. Objetivos gerais	36
2.2. Objetivos específicos	36
3. PARTE EXPERIMENTAL	38
3.1 Materiais	38
3.2. Instrumentação e caracterização	38
3.2.1 Medidas de ponto de fusão (PF)	38
3.2.2 Análise elementar CHNS	38
3.2.3 Condutimetria	39
3.2.4 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR)	39
3.2.5 Espectroscopia de absorção na região do UV-Vísivel (UV-Vis)	39
3.2.6 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)	39
3.2.7 Espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (EPR)	40

3.2.8 Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS)	40
3.2.9 Análise mediante difração de raios X de monocristal	40
3.3 Resolução e refinamento.....	40
3.3.1 Determinação da estrutura dos complexos	41
3.3.2 Refinamento estrutural.....	41
3.3.3 Validação e análise estrutural	42
3.4 Cálculos computacionais	42
3.5 Estudos preliminares para aplicações biológicas.....	43
3.5.1 Preparo das amostras	43
3.5.2 Ensaio de viabilidade celular por redução do MTT.....	44
3.6 Estudo de propriedades fotofísicas dos compostos	44
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	47
4.1 Sínteses	47
4.1.1 Síntese do ligante HPrDTC	47
4.1.2 Síntese dos complexos metálicos.....	48
4.1.3 Proposta de esquema de reação do ligante e dos complexos.....	49
4.2 Análise Elementar.....	50
4.3 Condutimetria	50
4.4 Caracterização espectroscópica	51
4.4.1 FTIR.....	51
4.4.2 UV-Vis.....	53
4.4.2.1 HPrDTC	54
4.4.2.2 Complexos	56
4.4.3 RMN	60
4.4.3.1 ¹ H-RMN.....	61
4.4.3.2 ¹³ C-RMN.....	65
4.4.4 EPR.....	66

4.4.5 HRMS	69
4.4.6 DRX	74
4.4.6.1 Análise estrutural dos complexos 1 e 3	74
4.4.6.2 Análise supramolecular dos complexos 1 e 3	80
5. ESTUDOS PRELIMINARES PARA APLICAÇÕES BIOLÓGICAS.....	90
5.1 Ensaio de estabilidade em DMSO	90
5.2 Ensaio de Viabilidade Celular por Redução do MTT	91
5.3 Estudo de propriedades fotofísicas dos compostos	93
5.3.1 Propriedades fotofísicas em solução.....	93
5.3.2 Propriedades fotofísicas no estado sólido.....	97
6. CONCLUSÕES	100
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103
MATERIAL SUPLEMENTAR.....	111

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doenças não transmissíveis

As doenças crônicas não transmissíveis (DNT), compreendem quatro enfermidades: doenças cardiovasculares, neoplasias malignas, doenças respiratórias crônicas e diabetes mellitus, resultado de uma variedade de fatores tanto genéticos como comportamentais (DE DIENHEIM BARRIGUETE, DE DIENHEIM e DE DIENHEIM, 2020).

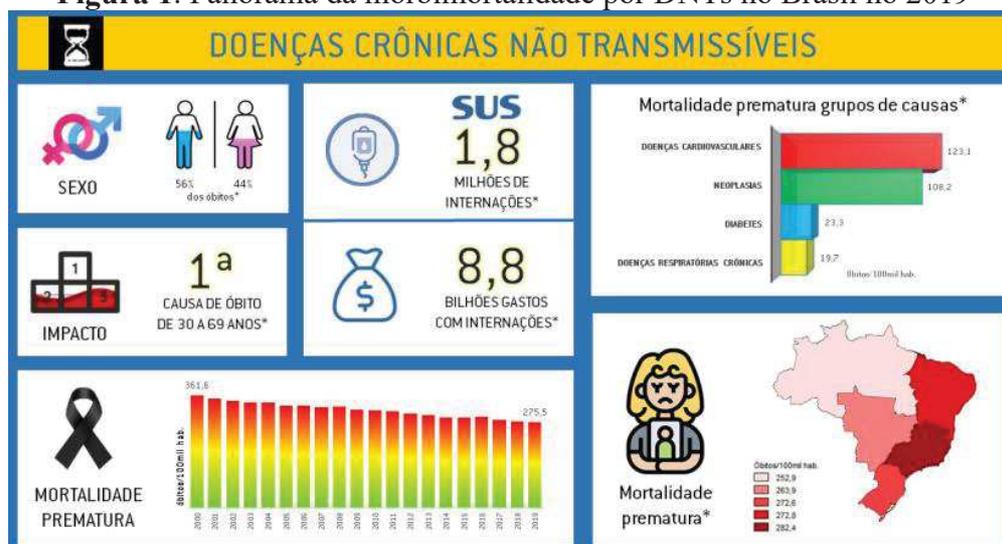
As DNTs são condições crônicas de lenta progressão que não apresentam risco de transmissão e não se resolvem espontaneamente. Do contrário, são condições degenerativas que afetam a qualidade de vida das pessoas a médio e longo prazo.

Este grupo de doenças representa 7 das 10 principais causas de morte no mundo, isto é, 71% de todas as mortes, com até 41 milhões de óbitos por ano, o que constitui um problema e um desafio global (LOPES-JÚNIOR, 2021).

As mortes por DNTs aumentaram no último ano, sendo os países em desenvolvimento os mais afetados, especialmente as populações de baixa escolaridade e renda, devido a relação que existe entre o entorno, os sistemas políticos, econômicos e sociais que determinam em grande parte o estilo de vida das pessoas, bem como seus hábitos alimentícios, o acesso ao sistema de saúde, educação e conscientização para a adoção de estilos de vida saudáveis (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Quanto ao Brasil, as DNTs representam a principal causa de óbito e mortalidade prematura no país, no qual, 738,371 mortes foram registradas em 2019, sendo que 41,8% destas ocorreu entre pessoas de 30 a 69 anos de idade, o equivalente aproximado a 275,5 falecimentos prematuros a cada 100 mil habitantes (ver **Figura 1**) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Figura 1. Panorama da morbimortalidade por DNTs no Brasil no 2019



Fonte: Óbitos – Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/SVS/MS), População residente – Estimativas preliminares elaboradas pelo Ministério da saúde/SVS/DASNT/Cgiae. Gastos e Internações – Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS).

As doenças crônicas de progressão lenta causam a deterioração da qualidade de vida das pessoas, o que provoca, segundo a OMS, uma diminuição da capacidade e força produtiva desses grupos, derivando em um aumento da pobreza. Além disso, impactam no sistema de saúde e na economia do país, se tornando um problema de saúde pública (CARVALHO, SUELY CARIBÉ DE ARAÚJO ANDRADE, *et al.*, 2019).

Ademais, a prevalência das DNTs tem contribuído para aumentar a taxa de mortalidade nos últimos anos, tendo se tornado um dos desafios mais importantes dentro da Agenda de Saúde Sustentável para as Américas 2018 - 2030, cujo objetivo é reduzir este indicador de morbidade e mortalidade de DNTs. No entanto, deve-se levar em consideração o contexto atual global, a pandemia causada pela COVID-19 e a relação que este vírus tem com essas doenças, bem como o enorme impacto na população que possui essas patologias incluídas na história clínica (VALDÉS SERRA, 2020).

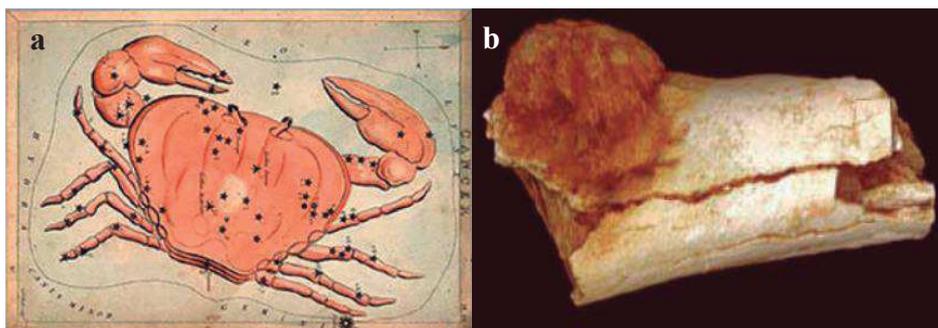
1.2 Câncer

“Portanto, a dor é uma das múltiplas manifestações da doença, mas, sem dúvida, é a única que liga a tríade perdida entre mente, corpo e doença. Apesar de Descartes ter querido dar liberdade à mente, tomando sua existência como certa, nem o corpo nem a dor escapam à sua condição humana. É, finalmente, a dor, como o câncer, um lembrete constante de nossa fragilidade humana”

O termo "câncer" é atribuído a Hipócrates (460 - 370 a.C.), conhecido como o pai da medicina. Foi o primeiro a descrever tumores usando os termos “*carcinos*” e “*carcinoma*”, que deram origem à palavra “câncer”, vindo mais exatamente do grego “*karkinos*” que significa caranguejo, assim chamado pela semelhança que encontraram do animal e suas garras com o tumor e os vasos sanguíneos (ver **Figura 2 (a)**). Termos como "tumor" e "tumor maligno" derivam do único trabalho ou tratado sobre câncer, escrito pelo médico grego Galeno, por volta de 168 a.C., do qual derivou o prefixo “*onco*”.

Embora termos que são usados até hoje tenham surgido desde o 400 a.C., a descoberta do câncer remonta a cerca de dois milhões de anos atrás, onde a evidência de um osteossarcoma foi encontrada no osso de um dedo de um ancestral humano, que viveu aproximadamente cerca de 1,7 milhão de anos atrás (ver **Figura 2 (b)**) (LÓPEZ e CARDONA, 2020).

Figura 2. (a) Diagrama desenhado por Samuel Leigh representando o termo *carcinos* nos escritos Hipocráticos. **(b)** Imagem da morfologia externa do osso do pé de um homínido com osteossarcoma.



Fonte: Adaptado (LÓPEZ e CARDONA, 2020).

Assim, com o passar do tempo, houve avanços na compreensão dessa doença, graças inicialmente à observação, seguida de uma mudança do paradigma cristão para o científico, que possibilitou dessacralizar o corpo para percebê-lo não mais como algo sagrado e imperturbável, mas como uma unidade orgânica foco de estudo e da mesma forma ver o câncer como um objeto que poderia ser extraído do corpo para estudá-lo e aniquilá-lo.

Finalmente, no início do século XIX, foi publicado o trabalho titulado "A natureza e as Características Estruturais do Câncer e dos Crescimentos Patológicos que podem ser confundidos com ele", de Johannes Müller, onde finalmente foi demonstrado que o câncer é composto de células, o que representou um avanço para a definição e conhecimento que temos hoje sobre esta patologia (MÜLLER, 1840).

Figura 3. Johannes Peter Müller e seu trabalho *Physiologie des Menschen* (imagens da distribuição de células tumorais).



Fonte: (LÓPEZ e CARDONA, 2020).

O câncer é caracterizado pelo crescimento anormalmente rápido de células que podem invadir e se espalhar para outras partes do corpo e órgãos. Portanto, não se trata de uma doença única, mas sim de um termo comum para uma série de neoplasias diferentes, o que justifica sua grande complexidade.

O câncer hoje é a segunda principal causa de morte no mundo e no Brasil, após doenças cardiovasculares (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Quanto às DNTs, embora tenha havido queda no índice desse indicador graças à promoção da saúde e assistência ao trabalho em saúde, ainda continuam sendo as principais causas de morte nas cinco regiões brasileiras (CARVALHO, SUELY CARIBÉ DE ARAÚJO ANDRADE, *et al.*, 2019).

1.2.1 A busca da cura do câncer, a descoberta da cisplatina e a química inorgânica medicinal até hoje.

Inicialmente, na busca da cura para o câncer, a cauterização e extirpação ou remoção do tumor eram realizadas quando este não estava muito próximo de órgãos principais. No século XIX, graças à invenção da anestesia e da assepsia, a cirurgia tornou-se o primeiro tratamento eficaz, realizado de forma mais segura, enquanto outros avanços científicos como a radiografia e a invenção da endoscopia facilitaram uma melhor localização dos tumores.

A descoberta dos raios X levou também à revelação dos efeitos da radiação sobre a matéria e ao nascimento de um novo tipo de terapia que seria adaptada e aperfeiçoada ao longo do tempo, a radioterapia.

O século XX e a Segunda Guerra Mundial trouxeram, por acidente, a quimioterapia, com a exposição sofrida pelos tripulantes do barco SS John Harvey após o bombardeio alemão (ver **Figura 4**), que causou a explosão e exposição a cem toneladas de gás mostarda, cujo

objetivo era incapacitar o inimigo em combate, mas que acabou se tornando o primeiro agente alquilante antineoplásico em uso e o precursor da busca de outros compostos sintéticos potencialmente citotóxicos.

Figura 4. Explosão do barco americano SS John Harvey carregado com gás mostarda.



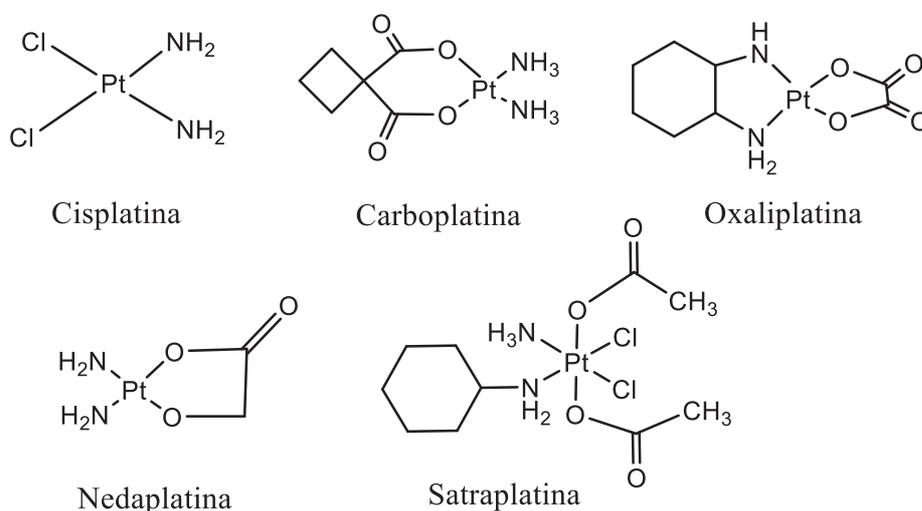
Fonte: *A guerra revela a quimioterapia* (YANES, 2020).

A busca por potenciais compostos anticancerígenos foi conduzida exclusivamente pela química orgânica, até a descoberta fortuita da cisplatina em 1965 por Barnett Rosenberg e colaboradores (ROSENBERG, 1969). Observaram em bactérias *Escherichia coli* expostas a um campo elétrico gerado por eletrodos de platina, a inibição da divisão celular bacteriana e verificaram que a inibição foi dada por compostos gerados a partir do eletrodo de platina, como o hexacloretoplatinato de amônio $(\text{NH}_4)_2\text{PtCl}_6$, produtos da eletrólise e não pelo campo elétrico, o que derivou em múltiplos experimentos que finalmente levaram a obtenção da *cis-diaminodicloretoplatina(II)* ou cisplatina, $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, que foi testada *in vitro* e *in vivo*, em colaboração com o Programa de Quimioterapia do Instituto Nacional do Câncer (NCI), mostrando ter atividade antitumoral significativamente superior do que outros compostos análogos testados.

A cisplatina tornou-se o primeiro metalofármaco antitumoral sintetizado e abriu o caminho para a química inorgânica na indústria farmacêutica, até então dominada pela química orgânica. Citando a Rosenberg: “*We conclude that some platinum compounds have antitumor activity[...]. This suggests that inorganic platinum metal compounds form a new class of antitumor agents. At present, inorganic chemistry is largely unexplored for this property*”, mostramos que o fármaco cisplatina tornou-se não apenas no primeiro metalofármaco anticancerígeno eficaz, mas também o precursor do nascimento desta nova linha de pesquisa, a química inorgânica medicinal.

No entanto, apesar do sucesso indiscutível da cisplatina e de seus análogos de segunda e terceira geração (ver **Figura 5**), logo foram conhecidos os efeitos adversos que produziam, como ototoxicidade ou neuropatias periféricas, além de náuseas, vômitos, entre outros. Embora a cisplatina e alguns de seus análogos continuem sendo utilizados no tratamento de diversos tipos de cânceres, para alguns cânceres seu efeito terapêutico é quase nulo. Além disso, outro desafio é a resistência desenvolvida ao longo do tempo a esses medicamentos, devido à redução da absorção do fármaco, à neutralização de seu efeito ou ao desenvolvimento de tolerância aos danos no DNA, um grande problema ainda a ser resolvido (YEKKE-GHASEMI, RAMEZANI, *et al.*, 2020) (MUGGIA, BONETTI, *et al.*, 2015).

Figura 5. Estrutura da Cisplatina e análogos



Fonte: A autora.

Apesar dos efeitos adversos, é preciso destacar que a cisplatina significou a cura inédita de tumores considerados letais até então, como o câncer de próstata, por exemplo, e abriu a possibilidade de explorar infinitos complexos metálicos, incluindo a ampla gama de metais essenciais e não essenciais como potenciais agentes terapêuticos para um sem-número de doenças.

Como o câncer pode se formar e se espalhar para quase qualquer parte do corpo, órgão ou tecido, fármacos específicos para alguns tipos de câncer foram desenvolvidos. Atualmente, existem centenas de medicamentos novos aprovados pela FDA para os diferentes tipos de terapia do câncer, onde até mesmo um único tipo de câncer pode ter várias opções de tratamento (quimioterapia, imunoterapia, radioterapia, terapia hormonal, entre outras) ou uma combinação deles.

No entanto, embora hoje existem diversas opções de fármacos (Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da OMS), dos medicamentos citotóxicos para o tratamento do câncer, nenhum complexo metálico ou composto de coordenação (além da cisplatina e seus análogos) é encontrado neste ranking. Outros medicamentos considerados também essenciais são encontrados na lista, mas pertencem à classificação de fármacos para tratamento por imunoterapia ou terapia biológica, mesmo que a quimioterapia ainda seja o método mais utilizado até hoje e também em muitos casos, a única terapia possível para alguns tipos de câncer ou acessível para uma determinada população (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

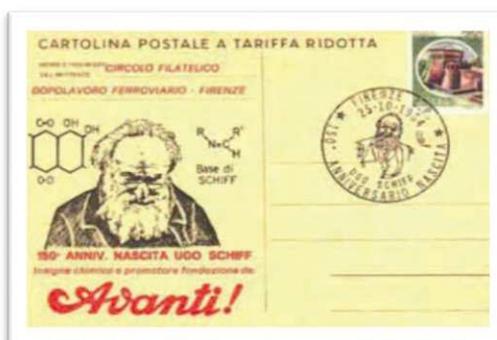
Além disso, a maioria dos fármacos utilizados hoje em dia no tratamento do câncer geram imunodepressão, incluindo a cisplatina, o que no atual contexto de pandemia pela COVID-19 coloca em maior risco a população de pessoas com câncer (VALDÉS SERRA, 2020).

Portanto, prevalece a necessidade de continuar a pesquisa de alternativas farmacológicas com potencial atividade anticâncer, assim como um interesse cada vez maior na área da química inorgânica medicinal no desenho e desenvolvimento de agentes terapêuticos baseados em moléculas ligantes com atividade biológica já reportada, coordenadas a íons metálicos específicos, estudando assim a sinergia destes compostos bem como a sua possível interação com macromoléculas de interesse específico (ZHAO, ZHAI, *et al.*, 2018).

1.3 Bases de Schiff

O nome Schiff deriva de seu descobridor Ugo Joseph Schiff (ver **Figura 6**), considerado um dos fundadores da química moderna, dedicado tanto ao estudo da química orgânica quanto da química inorgânica, onde seus estudos sobre “bases orgânicas”, posteriormente denominadas “bases de Schiff”, são destacados.

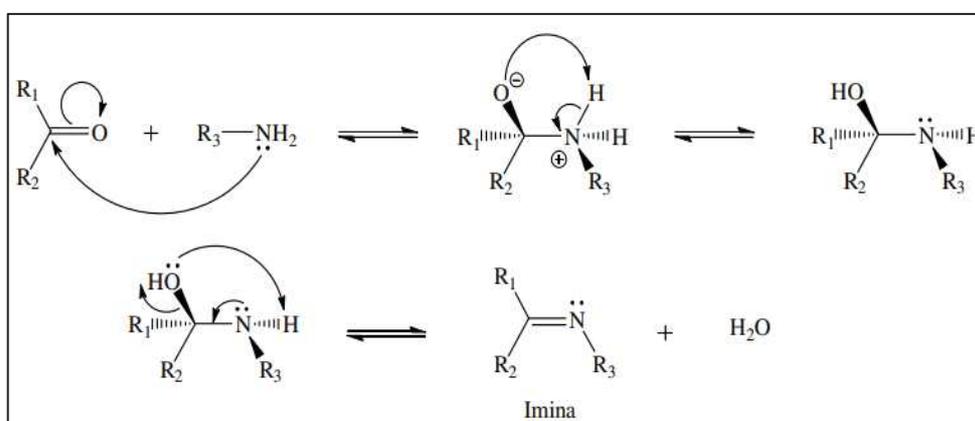
Figura 6. Cartão postal comemorativo dos 150 anos do nascimento de Ugo Schiff.



Fonte: (QIN, LONG, *et al.*, 2013)

As iminas conhecidas como bases de Schiff apresentam a fórmula geral $R_3R_2C=NR_1$ (onde R_3 e R_2 = alquil, aril, hidrogênio ou heteroaril e R_1 = alquil, aril, heteroaril, hidrogênio ou metal). As iminas são obtidas através de uma reação de condensação entre um aldeído ou cetona com uma amina primária (ver **Figura 7**), sendo possível acelerar a reação por meio de catálise ácida, bem como utilizar agentes desidratantes ou mesmo equipamentos Dean Stark para ajudar a remover a água gerada como produto da reação, podendo atingir valores de rendimento de até 95% (QIN, LONG, *et al.*, 2013).

Figura 7. Esquema de reação de Schiff para preparação de iminas.

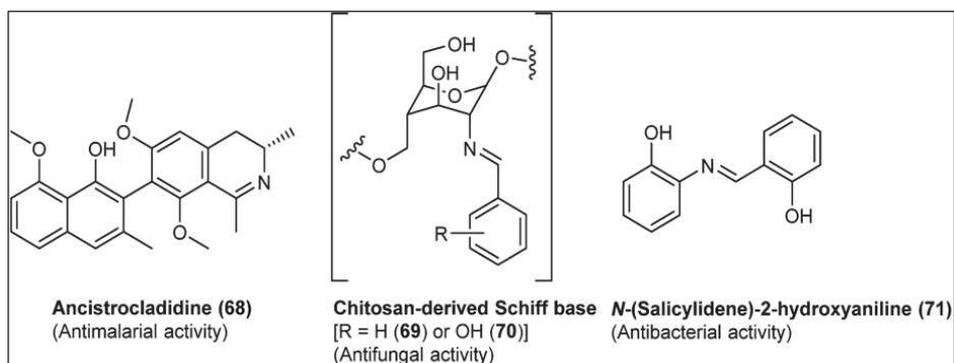


Fonte: Adaptado de (CAREY e J., 2007).

As bases de Schiff apresentam uma grande variedade de estruturas possíveis, devido à diversidade de átomos ou grupos substituintes que podem se ligar e formar compostos com propriedades físico-químicas, reativas e biológicas interessantes com ampla gama de campos de aplicação.

Dentre as aplicações mais importantes dessas iminas, está seu uso como ligantes e a formação de complexos metálicos. Assim, diversos ligantes são derivados das bases de Schiff, os quais, continuam sendo alvo de numerosos estudos por possuírem além da sua versatilidade estrutural, uma atividade biológica e farmacológica muito diversificada, tendo aplicação como agentes antivirais, antibacterianos, antifúngicos e antitumorais (ver **Figura 8**) (GONCALVES OLIVEIRA, 2017). Além do dito, os ligantes que possuem átomos doadores de elétrons como N, O e S, apresentam uma grande afinidade com centros metálicos, atuando como bases e ácidos de Lewis, respectivamente (ZORODDU, AASETH, *et al.*, 2019).

Figura 8. Exemplos de Bases de Schiff com atividade biológica.

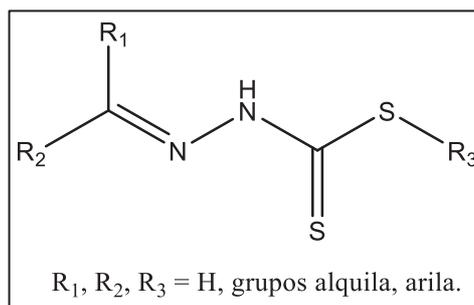


Fonte: (QIN, LONG, *et al.*, 2013).

1.3.1 Ditiocarbazatos

Entre as bases de Schiff estão os ditiocarbazatos, estudados por sua potencial ação antineoplásica (PAVAN, MAIA, *et al.*, 2010) (YEKKE-GHASEMI, TAKJOO, *et al.*, 2018). Os ditiocarbazatos possuem na sua estrutura os átomos doadores de nitrogênio, duro, e enxofre, macio (ver **Figura 9**), capazes de se coordenarem com uma ampla gama de íons metálicos, sendo possível se coordenar ao centro metálico de maneira bidentada gerando geometrias de coordenação variáveis, característica importante na bioatividade dos compostos (CAMPOS LIMA, 2020).

Figura 9. Estrutura geral dos ligantes ditiocarbazatos.



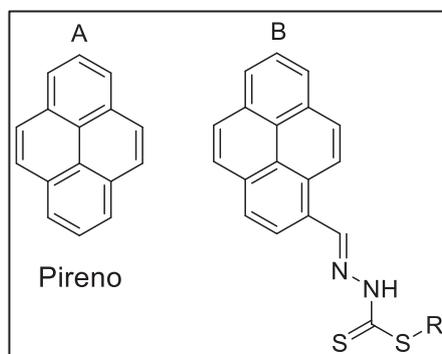
Fonte: A autora.

O desenho e desenvolvimento de ligantes leva ao estudo da relação estrutura-atividade, que mostra que a sua atividade biológica pode ser modificada e até potencializada com uma simples mudança na sua estrutura, graças à presença de moléculas com características particulares nos grupos substituintes.

O pireno, por exemplo, é uma molécula policíclica, aromática com 16 elétrons π e muito estável (ver **Figura 10 (A)**). A presença desse grupo pireno no ditiocarbazato, poderia fornecer

características novas e funcionais para o ligante como a fluorescência, útil no rastreamento do complexo de metal dentro das células, como também propriedades inibidoras da replicação de DNA celular como resultado do efeito de empilhamento intercalado de duas ou mais moléculas, obtendo finalmente ligantes com propriedades específicas de interesse (PRADO, LEITAO, *et al.*, 2021) (OLIVEIRA, ROMERO-CANELÓN, *et al.*, 2020). Além disso, ligantes com os átomos doadores S e N mostraram que podem reduzir os efeitos colaterais dos fármacos da platina sobre os rins, razão pela que hoje estão sendo amplamente utilizados em quimioterapia (YEKKE-GHASEMI, RAMEZANI, *et al.*, 2020).

Figura 10. (A) Molécula de pireno; (B) Ditiocarbazato ligado a molécula de pireno.



Fonte: A autora.

1.4 Metais de interesse

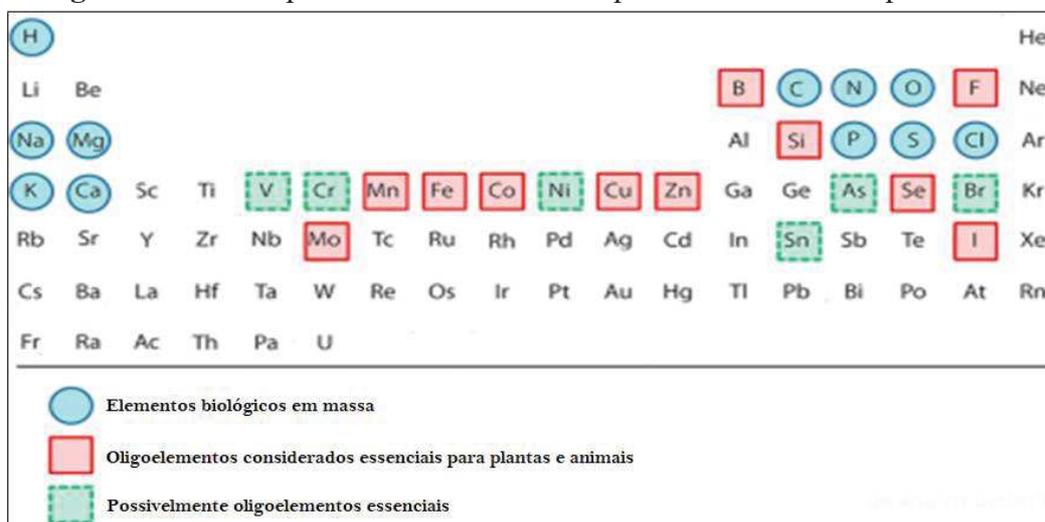
A utilização de metais para fins terapêuticos ou medicinais remonta há séculos ao nascimento desta recente linha de pesquisa, mas o reconhecimento e melhor compreensão da importância de determinados íons metálicos em sistemas biológicos começou no início da década de 1960 (embora três décadas atrás já se sabia que os metais faziam parte de macromoléculas fundamentais, como a hemoglobina).

Quanto aos seres humanos, cerca de 20 elementos são necessários para o correto funcionamento do organismo, dos quais dez são metais (Na, K, Mg, Ca, Fe, Mn, Co, Cu, Zn e Mo) (ver **Figura 11**). Dentre eles, estão incluídos os oligoelementos, nomeados assim por sua baixa concentração ou abundância nos organismos vivos e embora sejam encontrados em concentrações muito pequenas, são essenciais e a ausência ou deficiência bem como seu excesso estão associados a várias doenças (ZORODDU, AASETH, *et al.*, 2019).

Os elementos traço ou oligoelementos são de interesse científico porque, além de serem micronutrientes essenciais, também formam ligações e interações com várias biomoléculas

(KREZEL e WOLFGANG, 2017), muitas vezes sendo responsáveis pela função biológica dessas biomoléculas no corpo, estando imersos em muitos processos bioquímicos essenciais para a vida (PIERSON, LUTSENKO e ZEYNEP, 2015).

Figura 11. Tabela periódica dos elementos químicos necessários para a vida



Fonte: Adaptado (ZORODDU, AASETH, *et al.*, 2019).

Assim, a Química Inorgânica Medicinal como linha de pesquisa interdisciplinar engloba o estudo de sistemas biológicos e íons inorgânicos, o que inclui a exploração e aplicação dos diferentes elementos da tabela periódica, especialmente os metais de transição.

1.4.1 Compostos de zinco como agentes antitumorais

Entre os centros metálicos de interesse está o zinco, o segundo biometal de transição mais abundante no corpo humano (aproximadamente 2 g para pessoa média de 70 kg). Este metal, embora seja neutro aos processos redox, atua como ácido de Lewis em múltiplas reações biológicas (ZORODDU, AASETH, *et al.*, 2019) (KAMBE, TSUJI, *et al.*, 2015), desenvolvendo um papel fundamental em nível metabólico, como componente estrutural, de sinalização e catálise (KREZEL e WOLFGANG, 2016).

O zinco é encontrado em proteínas e enzimas tais como a aldolase, desidrogenases, esterases, peptidases, em DNA e RNA polimerases e envolvido no metabolismo dos hidrocarbonetos. Os íons Zn^{2+} desempenham também um papel como mensageiros de informação intra e extracelular, envolvidos na transmissão de informações dentro e entre as células. Portanto, participa como cofator em mais de 200 sistemas e faz parte de mais de 300 metaloenzimas dependentes dele para cumprir suas funções (LÓPEZ TÉVEZ, 2016).

A compreensão da química inorgânica dos íons de zinco é essencial para entender seu papel na biologia celular e para o subsequente desenvolvimento de complexos metálicos. Na procura por novos fármacos antimicrobianos e anticancerígenos, o Zn^{2+} é um cátion de interesse para se ligar a diferentes moléculas, originando uma variedade de estruturas, por não possuir energia de estabilização de campo de ligante, permitindo sua fácil adaptação a qualquer geometria de coordenação, respondendo a requerimentos de interesse específicos (KREZEL e WOLFGANG, 2016).

Embora o metal se coordene com diferentes átomos doadores e tenha a qualidade de fácil adaptação, a formação de complexos metálicos estáveis aumenta com o potencial de ionização e com a diminuição da eletronegatividade dos átomos doadores. Além disso, tanto os íons metálicos quanto os átomos doadores são classificados em ácidos e bases duros e macios, de acordo com o grau de polarizabilidade que possuem. O íon divalente Zn^{2+} pertence ao grupo dos ácidos intermediários com tendência a formar complexos estáveis com ligantes mistos com átomos doadores como o enxofre, macio, e o nitrogênio, duro (CAVICCHIOLI, LINO ZABALLA, *et al.*, 2019).

O íon Zn^{2+} aparece em numerosos trabalhos de pesquisa, nos quais sua ação inibitória da progressão tumoral tanto *in vivo* quanto *in vitro* é destacada, bem como sua capacidade para induzir a apoptose, demonstrado em estudo feito por Banerjee *et al.*, onde exploraram a biocompatibilidade deste metal com compostos derivados de cisteína, que é atualmente utilizada na quimioterapia pela apoptose significativa em células cancerígenas CCRF-CEM (linha celular de leucemia linfoblástica aguda) e CEM/ADR5000 (células leucêmicas resistentes), sensíveis e não sensíveis a fármacos, respectivamente (BANERJEE, BANERJEE, *et al.*, 2017).

Outro estudo realizado por Cavicchioli *et al.* avaliou a ação antiproliferativa contra melanomas, células de carcinoma hepatocelular (HepG2) e células de neuroblastoma (SHSY5Y). Os compostos obtidos a partir da oxindolimina de zinco exibiram uma toxicidade significativa para as células SHSY5Y a uma concentração baixa (CAVICCHIOLI, LINO ZABALLA, *et al.*, 2019).

Complexos de ditiocarbamato de zinco(II) foram analisados em um estudo realizado por Sathiyaraj *et al.*, que avaliou a atividade citotóxica *in vitro* em uma linhagem de células KB (sublinha da linha celular HeLa ubíqua que forma queratina), para os quais os complexos metálicos apresentaram uma resposta favorável (SATHIYARAJ, TAMILVANAN, *et al.*, 2017).

Em outro estudo recente, para ter uma melhor atividade biológica, complexos de Zn^{II} e Cu^{II} foram desenvolvidos a partir de tiosemicarbazonas, modificando o sistema heteroaromático em suas estruturas, a fim de melhorar sua atividade antineoplásica. Além disso, foi realizado um estudo de possíveis mecanismos de ação da molécula, após confirmar que a presença do conjunto de átomos *N,N,S*- doadores é necessária para que o composto apresente atividade biológica, caso contrário esta capacidade anticâncer é inativada (BHUSHAN e PARAS N, 2020).

Finalmente, Ramilo-Gomes *et al.* determinaram a capacidade de eliminação de radicais, capacidade de coordenação à albumina de soro bovino (BSA) e ao DNA. Mostraram também a atividade antimicrobiana, antiproliferativa e citotóxica, esta última contra diferentes linhagens tumorais (PC-3, MCF-7 e Caco-2) e à linhagem NHDF não tumoral, onde dados promissores são relatados sobre complexos metálicos de Zn^{II} sintetizados a partir de ditiocarbazatos e aldeídos aromáticos (RAMILO-GOMES, ADDIS, *et al.*, 2021).

A literatura recente sobre complexos metálicos com o íon Zn^{II} expõe a relevância de continuar o planejamento e desenvolvimento de potenciais fármacos contendo esse metal, uma vez que são agentes potencialmente quimioterapêuticos para alguns tipos de câncer e que demonstraram ter um nível mínimo de toxicidade, como também um espectro mais amplo de eficácia que inclui linhas celulares resistentes aos fármacos da platina.

1.4.2 Compostos de cobre como agentes antitumorais

Outro biometal de interesse é o cobre. Considerado um elemento essencial, é o terceiro metal do bloco d mais abundante no corpo humano (aprox 100 mg). É encontrado desempenhando várias funções em nível bioquímico, imerso em todos os aspectos do metabolismo como co-fator de diferentes enzimas redox implicadas na regulação de vários processos fisiológicos, como a produção de energia, fosforilação oxidativa mitocondrial, estimulação da proliferação de células endotelial e dos osteoblastos, desintoxicação de radicais livres, síntese e desnaturação de neurotransmissores, entre outros (KARDOS, HÉJA, *et al.*, 2018) (LII, PAN, *et al.*, 2021).

O cobre está presente em vários grupos de alimentos como a carne, fígado, cogumelos, lagosta, amêndoas, entre outros, pelo que a sua ingestão diária pode ser de alguns miligramas a até exceder os requerimentos do organismo, não obstante, esse metal possui mecanismos homeostáticos capazes de regular o seu conteúdo, a fim de manter valores adequados evitando possíveis propriedades tóxicas (ZORODDU, AASETH, *et al.*, 2019).

A ausência ou excesso deste metal está associado com múltiplas patologias como câncer, doenças neurodegenerativas como o Alzheimer, Parkinson, doença de Menkes e doença Wilson. Portanto, a compreensão do seu papel em nível biológico e a elucidação de seus mecanismos bioquímicos (bem como sua toxicidade) é fundamental (KARDOS, HÉJA, *et al.*, 2018).

O cobre existe em um grande número de enzimas envolvidas em reações oxidativas. A sua diversidade de coordenação depende de vários fatores como a geometria predominante do metal, o ambiente de coordenação e seu potencial redox, razão pela qual atualmente existe um grande interesse na bioquímica desse metal, uma vez que estudos recentes sugerem o seu potencial efeito terapêutico (GENÇKAL, ERKISA, *et al.*, 2020).

O cobre é um biometal catalogado endogenamente biocompatível, com um baixo potencial redox entre seus estados de oxidação I e II, o que explica sua capacidade de trocar elétrons com outras substâncias químicas, tendo a possibilidade de fácil alternância entre suas formas oxidadas e reduzidas. Muitos complexos de cobre(II) têm grande tendência de se ligar ao DNA, desenvolvendo-se bioquimicamente semelhante à nuclease por meio de suas propriedades redox gerando espécies reativas de oxigênio (ROS), provocando a clivagem do DNA, mostrando uma promissora atividade anticâncer (PARSEKAR, HALDAR, *et al.*, 2021).

Além do dito, verificou-se que complexos de cobre interagem com proteínas plasmáticas, como a albumina de soro humano (HSA), sendo a proteína transportadora mais abundante no plasma sanguíneo, por isso é fundamental estudar e aproveitar a utilidade biológica derivada dessa interação entre complexos metálicos e HSA, como possível portador seletivo dos candidatos a fármacos (PARSEKAR, HALDAR, *et al.*, 2021).

Complexos de cobre obtidos a partir de ligantes de carbohidrazona (PARSEKAR, HALDAR, *et al.*, 2021), quercetina, diiminas (GENÇKAL, ERKISA, *et al.*, 2020), ditiocarbazatos (LIMA, SÓ, *et al.*, 2020) e bases de Schiff (REVATHI, SANKARGANESH, *et al.*, 2020), foram sintetizados e testados contra as linhagens de células de câncer de mama MCF-7 e MDA MB-23, avaliando o nível de interação com proteínas, DNA, HSA e, posteriormente, sua atividade anticâncer. Estes testes mostraram uma capacidade significativa de se ligar com DNA e HSA (PAUL, MISTRI, *et al.*, 2019), além de atuarem como nucleases pela via hidrolítica e oxidativa, promovendo a clivagem do DNA (PARSEKAR, HALDAR, *et al.*, 2021). Exibiram também alta citotoxicidade *in vitro* (LU, SUN, *et al.*, 2014), onde foi constatado que o complexo Cu^{II} obtido a partir de bases de Schiff inibe o crescimento de células cancerosas e, usando o método DFT, foram estudados teoricamente os complexos obtidos a

partir dos ditiocarbazatos para determinar as conformações de menor energia, sítios de ligação, reatividade e avaliar sua atividade antitumoral contra essas linhagens e células saudáveis, onde a apoptose foi identificada por meio de imagens de fluorescência, tendo uma resposta satisfatória da atividade anticâncer e uma seletividade notável (LIMA, SÓ, *et al.*, 2020), tornando esses complexos possíveis agentes terapêuticos contra o câncer de mama.

O efeito anticancerígeno dos complexos de cobre obtidos a partir dos ligantes de quercetina, diiminas e bases de Schiff, foram testados também contra as linhagens de células de carcinoma de pulmão humano A549 e células HeLa, os quais exibiram alta citotoxicidade contra as duas linhagens celulares, onde a morte celular foi obtida *in vitro* da linha tumoral HeLa, produzida pelo acúmulo de espécies reativas de oxigênio.

Os complexos de cobre descritos acima foram avaliados contra outras linhagens de células como o PC-3 (câncer de próstata) e PBMC (células mononucleares de sangue periférico humano), demonstrando também atividade antitumoral nessas linhagens (GENÇKAL, ERKISA, *et al.*, 2020) (LIMA, SÓ, *et al.*, 2020).

Outros complexos metálicos de Mn^{II} , Co^{II} , Ni^{II} , Zn^{II} e Cu^{II} foram preparados utilizando radiação de micro-ondas para ter tempos de reação mais curtos, reações mais limpas e estudar seu desempenho. Posteriormente, esses compostos foram avaliados contra células de câncer de fígado (HepG-2) onde o complexo de Cu^{II} exibiu a maior citotoxicidade entre eles e em comparação com a cisplatina como referência padrão (HASSAN, HUSSEN HEAKAL, *et al.*, 2021).

Em edição especial dedicada aos complexos metálicos em diagnóstico e terapia, destacaram-se compostos obtidos de bases de Schiff, como é o trabalho de Pitucha *et al.* No trabalho, os autores destacam a influência da complexação de derivados de tiossemicarbazona com íons Cu^{II} e sua atividade antitumoral contra células de melanoma, onde este íon divalente é coordenado a vários tipos de ligantes e avaliado contra células de melanoma humano G361, A375, SK-MEL-28 e BJ fibroblastos humanos normais. Inicialmente conduziu-se o teste de MTT e, para os complexos com melhor atividade antineoplásica, a citotoxicidade foi determinada pela análise do ciclo celular e detecção de apoptose. Concluiu-se que a complexação com esse íon aumenta a atividade biológica desse tipo de ligantes e que seu efeito citotóxico está associado a danos ao DNA e interrupção do ciclo celular (PITUCHA, KORGA - PLEWKO, *et al.*, 2021).

Finalmente, um estudo de Gou Yi *et al.*, de agentes terapêuticos direcionados especificamente ao câncer de pâncreas, entendido como um dos tipos mais agressivos de câncer

(sendo a segunda maior causa de morte nos países ocidentais e com prognóstico de sobrevivência inferior a 5%) desenvolveu complexos de cobre como agentes antitumorais que apresentaram atividade citotóxica promissora em relação aos ligantes isolados e ao fármaco cisplatina, também apresentando vias de morte celular não apoptóticas necessárias para este tipo de câncer resistente à apoptose, destaca a atividade biológica do íon (GOU, CHEN, *et al.*, 2021).

Assim, os complexos metálicos de cobre são de atual interesse porque, além de ser um micronutriente essencial e crucial em vários processos biológicos, também foi descoberto que as células cancerosas absorvem mais cobre do que as células normais, razão pela qual o metabolismo deste metal é associado a processos como metástases, oncogênese e desenvolvimento de tumor, o que o torna um objeto de estudo necessário (GOU, CHEN, *et al.*, 2021).

1.4.3 Compostos de níquel como agentes antitumorais

Outro metal de interesse é o níquel que, embora ainda não seja considerado um micronutriente essencial do corpo humano, desempenha um papel importante como agente terapêutico em medicina e sua classificação como oligoelemento está em discussão (ZORODDU, AASETH, *et al.*, 2019) (ver **Figura 11**). Está presente em muitas enzimas, participando em reações metabólicas, principalmente nos pulmões, rins e ossos. Esse metal desempenha um papel fundamental não apenas em nível bioquímico, mas também nos ciclos biológicos globais de carbono, oxigênio e nitrogênio, sendo necessário na biossíntese da hidrogenase, monóxido de carbono desidrogenase e também está presente em vários gêneros bacterianos (KUMAR e TRIVEDI, 2016).

Embora os íons do níquel pareçam ter menos benefícios que os biometais, o espectro de seu efeito terapêutico como metalofármaco realmente é bastante amplo, incluindo ações desde agente anticonvulsivante e antiepiléptico até atividade antibacteriana, antifúngica, antioxidante e antiproliferativa (ZHAO, ZHAI, *et al.*, 2018). Além disso, estudos biológicos recentes sugeriram que este metal pode atuar como um metaloestrogênio, mimetizando a atividade fisiológica do estrogênio, cujos receptores são expressos durante o câncer de mama, linha celular de câncer MCF-7, cujo crescimento é atualmente inibido por drogas antiestrogênicas. Isto poderia abrir a porta para o desenvolvimento de metalofármacos baseados em íons Ni^{II} direcionados a esse tipo específico de câncer (BANTI, POYRAZ, *et al.*, 2020).

Dentro da pesquisa de complexos de Ni^{II} , as bases de Schiff como ligantes continuam sendo as moléculas quelantes mais atrativas devido a seu amplo potencial de ação terapêutica, razão pela qual se destacam no campo da química bioinorgânica. Igualmente, complexos de

Ni^{II} obtidos a partir de tiossemicarbazonas heterocíclicas N-substituídas demonstraram notável capacidade de ligação ao DNA e proteínas, bem como eliminação de radicais, razão pela qual têm sido propostos como possíveis agentes terapêuticos com propriedades antitumorais (BALACHANDRAN, HARIBABU, *et al.*, 2018).

Os compostos que atuam como agentes antitumorais, podem ter diversos mecanismos de ação, dentre estes estão aqueles que atuam por meio da ligação ao DNA, afetando a replicação, bloqueio da divisão das células, causando a morte celular (ZHAO, ZHAI, *et al.*, 2018). Assim, na busca por agentes terapêuticos como alternativa farmacológica, complexos hexacoordenados de Ni^{II} têm sido sintetizados com bases de Schiff como ligantes, para os quais a interação com CT-DNA foi determinada e corroborada por meio de espectroscopias, com resultados que mostram que há interação por meio de inserção em modo intercalado, graças à planaridade do ligante utilizado. Além disso, os complexos foram testados para avaliar a inibição da proliferação de células cancerígenas com resultados satisfatórios. Também foi demonstrado que os complexos obtidos com bases de Schiff possuem atividade antioxidante e, portanto, também se tornaram atrativos devido à sua capacidade de captação de superóxidos (ZHAO, ZHAI, *et al.*, 2018).

Ligantes de aroilhidrazona foram sintetizados, formando complexos de Ni^{II}, para os quais foram avaliadas sua atividade biológica, capacidade de interagir com proteínas e DNA, eliminação de radicais e citotoxicidade *in vitro*. Os resultados exibiram respostas promissoras em todos os campos por demonstrarem consideráveis afinidades de ligação, alta atividade antioxidante de eliminação de superóxido e atividade citotóxica contra as linhas de células cancerosas A549 e MCF-7, com eficácia superior à do fármaco cisplatina, o que indica que esses compostos podem ser potenciais agentes anticancerígenos (LI, LI, *et al.*, 2019).

Em outro trabalho recente do grupo de pesquisa mencionado anteriormente, uma série de novos complexos de Ni^{II} baseados em bases de Schiff foi sintetizada, determinando a atividade antiproliferativa *in vitro* dos complexos contra quatro linhas tumorais (MCF-7, SGC-7901, Eca-109 e HepG2) e uma linha não tumoral, HSF. O complexo com melhor atividade citotóxica foi selecionado para um estudo posterior de elucidação do mecanismo de apoptose, autofagia, espécies reativas de oxigênio, potencial de membrana mitocondrial e detenção do ciclo celular. Concluíram que os complexos de Ni^{II} coordenados às bases de Schiff têm a capacidade para inibir o crescimento de células cancerosas por disfunção mitocondrial, além dos danos produzidos ao DNA pelo acúmulo de ROS intracelulares. Da mesma forma, foi

demonstrado que o complexo selecionado também regula proteínas relacionadas à autofagia, tornando os compostos, agentes terapêuticos bastante promissores (LI, DONG, *et al.*, 2020).

Outro tipo de câncer com uma alta mortalidade é o câncer de pulmão, representando 25% de todas as mortes relacionadas com essa doença, de forma que vários grupos de pesquisa direcionaram seus estudos para esse tipo de câncer, que é dividido em dois: câncer de pulmão de células pequenas (SCLC) e de células não pequenas (NSCLC). Conseqüentemente, foram sintetizados complexos de Ni^{II} obtidos com bases de Schiff e estudada sua atividade citotóxica e apoptótica contra a linha celular de carcinoma epidermóide do tipo NSCLC. O estudo concluiu que ambos compostos exibiram atividade citotóxica dependente da dose, causando a morte celular por meio de apoptose, assim, determinou-se que ambos os complexos de Ni^{II} contendo bases de Schiff são potenciais fármacos antitumorais (AY, GÖNÜL, *et al.*, 2020).

1.5 Hipóteses para a obtenção de complexos metálicos a partir de Bases de Schiff e biometais como potenciais agentes antitumorais.

No projeto de síntese de complexos metálicos, certos fatores fundamentais como a seleção do metal, seu estado de oxidação, classe e número de ligantes, geometria de coordenação e as propriedades físico-químicas do complexo devem ser levados em consideração como uma primeira etapa e, posteriormente, considerar seu potencial de aplicação, de acordo com a atividade biológica encontrada.

Deste modo, para o planejamento, síntese e caracterização dos novos compostos de coordenação, foram escolhidos esses íons metálicos por serem considerados elementos essenciais para a vida, devido ao papel crucial no nosso organismo, onde desempenham funções bioquímicas fundamentais e possuem um mecanismo próprio de transporte ativo ou facilitadores inerentes. Estas características oferecem grande vantagem fisiológica ao aproveitar seu mecanismo de transporte para desenvolver compostos com maior seletividade.

Além disso, esses biometais têm demonstrado amplamente a potencialização da atividade biológica dos ligantes quando coordenados, no caso, as bases de Schiff, especificamente os ditiocarbazatos cujas estruturas gerais são semelhantes às das tiossemicarbazonas amplamente estudadas. Esses ligantes, tendo átomos doadores como enxofre, macio, e nitrogênio, duro, de acordo com a classificação de Pearson (*HSAB*), formam complexos bastante estáveis com este tipo de íons metálicos (ácidos intermédios) gerando complexos metálicos com propriedades biológicas interessantes. Estes complexos também podem ser modificados, como neste caso com grupos pirenos, conferindo possíveis

propriedades fluorescentes, úteis para o rastreamento do metalofármaco dentro das células, bem como o efeito de empilhamento deslocado ou “*stacking*”, o que poderia ser útil na inibição da replicação de DNA como resultado desse arranjo intercalado de duas ou mais moléculas. Neste contexto, torna-se promissor o desenvolvimento de novos complexos metálicos contendo ligante derivado do ditiocarbazato com o grupo pireno.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos gerais

A proposta deste trabalho de investigação consistiu na síntese e caracterização espectroscópica de novos complexos de Zn^{II} , Cu^{II} e Ni^{II} , a partir de um novo ligante bidentado *benzil(E)-2-(piren-1-ilmetileno)hidrazina-1-carboditioato (HPrDTC)*.

2.2. Objetivos específicos

Seção I – Síntese e caracterização do ligante HPrDTC e dos complexos de Zn^{II} , Cu^{II} e Ni^{II}

- ✓ Sintetizar o ligante *benzil(E)-2-(piren-1-ilmetileno)hidrazina-1-carboditioato (HPrDTC)* a partir dos compostos ditiocarbazatos (DTC) e pirenocarboxaldeído.
- ✓ Sintetizar complexos metálicos a partir do ligante HPrDTC e íons metálicos Zn^{II} (complexo 1), Cu^{II} (complexo 2) e Ni^{II} (complexo 3).
- ✓ Determinar a fórmula, estrutura química e características físico-químicas dos novos complexos metálicos.
- ✓ Caracterizar os novos complexos metálicos pelos métodos de: análise elementar, condutimetria, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível, cálculos computacionais, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de 1H e ^{13}C , espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica, espectrometria de massas de alta resolução e difração de raios X de monocristal.

Seção II – Estudos preliminares para aplicações biológicas

- ✓ Avaliar a estabilidade dos complexos metálicos obtidos por até 24 h em solução.
- ✓ Avaliar preliminarmente a potencial atividade citotóxica do ligante e dos complexos obtidos.
- ✓ Avaliar as potenciais propriedades fotofísicas dos compostos em solução e no estado sólido.

SEÇÃO I

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Materiais

Na **Tabela 1** são apresentados os reagentes utilizados neste estudo. Os reagentes comerciais foram utilizados sem nenhuma purificação adicional.

Tabela 1 - Produtos químicos utilizados na síntese do ligante **HPrDTC** e dos complexos metálicos.

Reagente	Procedência, grau
1-pirenocarboxaldeído	Sigma-Aldrich, $\geq 96\%$
Acetato de zinco dihidratado	Merck, $\geq 98\%$
Acetilacetato de cobre(II)	Merck, $\geq 98\%$
Acetilacetato de níquel(II)	Merck, $\geq 98\%$
Ácido Clorídrico	Sigma-Aldrich, $\geq 37\%$
Cloreto de benzila	Sigma-Aldrich, $\geq 99\%$
Cloroformio	Sigma-Aldrich, $\geq 99\%$
Dissulfeto de carbono	Acros Organic, $\geq 99\%$
Diclorometano	Sigma-Aldrich, $\geq 98\%$
Dimetilsulfóxido-D ₆	Cambridge Isotope Lab, $\geq 99\%$
Etanol	Merck, $\geq 99\%$
Hidrato de hidrazina	FLUKA, $\geq 80\%$
Hidróxido de potássio	Sigma-Aldrich $\geq 90\%$
Metanol	Synth, $\geq 99\%$

3.2. Instrumentação e caracterização

3.2.1 Medidas de ponto de fusão (PF)

Para as determinações do ponto de fusão, os compostos sólidos foram previamente pulverizados por meio de um macerador, posteriormente secos em alto vácuo e inseridos em um tubo capilar até aproximadamente 2 mm de altura no tubo. A taxa de aquecimento foi de 10°C/min desde 0°C até 400°C. Utilizou-se um equipamento medidor de ponto de fusão Gehaka, PF 1500 Farma no laboratório do Grupo de Química Inorgânica Estrutural e Biológica (GQIEB) do Instituto de Química de São Carlos, USP.

3.2.2 Análise elementar CHNS

As análises das porcentagens de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre (% C, H, N e S) foram realizadas na central de análises químicas instrumentais (CAQI) do IQSC-USP, em

um aparelho marca ThermoScientific, modelo FlashSmart. As análises foram feitas em triplicata.

3.2.3 Condutimetria

As medidas de condutividade foram realizadas em um equipamento condutímetro marca ThermoScientific modelo Orion 3 Start, no laboratório do Grupo de Química Inorgânica Estrutural e Biológica (GQIEB) do Instituto de Química de São Carlos, USP. O equipamento foi calibrado previamente com uma solução padrão de condutividade com valor 1413 $\mu\text{S}/\text{cm}$. Posteriormente os complexos foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO) e acetonitrila (CH_3CN) em concentrações aproximadas de 1×10^{-3} M.

3.2.4 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR)

Os espectros de absorção na região do **IR** foram obtidos em um espectrofotômetro Shimadzu IRPrestige-21, com resolução de 4 cm^{-1} , com uma janela espectral de 400 a 4000 cm^{-1} , no laboratório do Grupo de Química Inorgânica Estrutural e Biológica (GQIEB) do Instituto de Química de São Carlos, USP. As amostras foram preparadas em pastilhas de KBr na proporção aproximada de um miligrama do composto para cem miligramas de KBr. Os espectros foram plotados no programa Origin 2019.

3.2.5 Espectroscopia de absorção na região do UV-Vísivel (UV-Vis)

Os espectros de absorção eletrônica **UV-Vis** e os espectros dos ensaios de estabilidade foram obtidos em um espectrofotômetro Shimadzu, modelo UV-1800, no laboratório do grupo GQIEB do IQSC-USP, na região entre 800 e 200 nm. Utilizou-se cubetas de quartzo de 1,0 cm de caminho ótico e capacidade de 3 mL. Todos os espectros foram plotados no programa Origin 2019.

3.2.6 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

As análises de **RMN** dos compostos foram adquiridos nos equipamentos da marca Agilent Technologies, modelo 500/54 Premium Shielded, 500 MHz e modelo 400/54 Premium Shielded, 400 MHz para ^1H . Espectros para ^1H e ^{13}C foram feitos no solvente dimetilsulfóxido deuterado $\text{DMSO}-d_6$, na central de análises químicas instrumentais (CAQI) do IQSC-USP. Para os espectros utilizou-se o programa MestreNova.

3.2.7 Espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (EPR)

As medidas de **EPR** foram realizadas em um espectrômetro da VARIAN E-109 e E-110 em bandas X (9,110 GHz) e Q (35,213 GHz), respectivamente, alocado no Instituto de Física de São Carlos, Campus 2. As amostras foram medidas em pó (campo central 11900 gauss, varredura 2500 gauss, amplitude de modulação 4 gauss pico a pico, frequência de modulação 100 KHz e potência de micro-ondas de 20 mW em banda Q) e diluídas em solvente diclorometano até o ponto de saturação e acondicionadas em tubos de quartzo de 3 mm de diâmetro interno (campo central 3300 gauss, varredura 600 gauss, amplitude de modulação 4 gauss pico a pico, frequência de modulação 100 KHz e potência de micro-ondas de 20 mW em banda X). Os espectros foram simulados utilizando o pacote de programa EasySpin no ambiente MatLab.

3.2.8 Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS)

Os espectros de massas foram obtidos em um espectrômetro LTQ Orbitrap Velos marca ThermoScientific, alocado na central de análises químicas instrumentais (CAQI) do IQSC-USP. As amostras foram dissolvidas em acetonitrila (CH₃CN), injetadas na fonte de ionização por *electrospray* e analisadas em ambos modos, positivo e negativo.

3.2.9 Análise mediante difração de raios X de monocristal

Os dados do **DRX dos monocristais** foram coletados em um difratômetro Bruker APEX II Duo, utilizando radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) com monocromador de grafite. O método *multi-scan* foi aplicado para correção de absorção. As estruturas foram resolvidas por meio do software SHELXS 97 usando métodos diretos em todos os átomos, com exceção de hidrogênio, foram refinados com parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico por meio do software SHELXL 2014. Os átomos de hidrogênio foram refinados com fatores de deslocamento térmico isotrópico, de acordo com o método *riding model* por meio do software SHELXL 2014. O difratômetro usado está alocado na CAQI do IQSC – USP.

3.3 Resolução e refinamento

A estrutura foi tratada através do programa Olex2. O tratamento dos dados foi realizado pelo método dos mínimos quadrados, refinando inicialmente de forma isotrópica e depois, levando em consideração os parâmetros térmicos das moléculas do cristal, de forma anisotrópica.

Com relação ao complexo **1**, foi verificada uma desordem posicional em um dos anéis fenílicos das moléculas que compõem a unidade assimétrica. Para a modelagem da desordem, foi utilizado SHELXL, identificando as coordenadas dos sítios ocupados por cada um dos átomos, refinando livremente essas ocupações. Posteriormente, foi atribuída uma segunda variável livre que permite que a ocupação parcial de cada átomo tenha qualquer proporção, sendo a soma dessas proporções igual a 1. Finalmente, foi aplicada uma restrição EADP para equalizar os parâmetros anisotrópicos de ambas as partes correspondentes a cada átomo.

3.3.1 Determinação da estrutura dos complexos

O processamento inicial dos dados foi realizado através do programa Olex2, que permite a solução e refinamento de sistemas cristalinos de pequenas moléculas, utilizando o programa SHELXS por métodos diretos, que, por meio da transformada de Fourier, converte os dados correspondentes aos índices de Miller e às intensidades obtidas no experimento de difração, em densidade eletrônica, movendo-se do espaço recíproco, onde ocorre o experimento, para o espaço real ou espaço tridimensional, por meio de uma relação entre intensidades de difração e densidade eletrônica.

Depois que a transformada de Fourier é aplicada, um mapa de densidade eletrônica é gerado, onde cada posição no espaço está associada a um átomo que compõe a molécula.

Uma vez encontrada a molécula, o processo de refinamento é realizado utilizando SHELXL e ao final de cada processo para cada complexo, arquivos com os dados estruturais das moléculas denominado CIF (*Crystallographic Information File*) é gerado para sua validação.

3.3.2 Refinamento estrutural

Existem dois modelos de refinamento estrutural, refinamento isotrópico e refinamento anisotrópico. No primeiro caso, existem três variáveis posicionais e uma variável térmica correspondentes às coordenadas no espaço tridimensional e ao estado de vibração térmica do átomo em sua posição de equilíbrio, respectivamente.

O segundo modelo de refinamento atribui um tensor (seis variáveis) a cada posição atômica cuja função é diferenciar cada uma das direções de vibração na forma de um elipsoide, exigindo 9 variáveis: 6 vibracionais e 3 posicionais (MÜLLER, HERBST-IRMER, *et al.*, 2010). Assim, o modelo isotrópico é fundamental na determinação da estrutura tridimensional

do composto, uma etapa preliminar para a obtenção de um modelo mais exato, gerado posteriormente como o refinamento anisotrópico da estrutura resolvida.

No final do refinamento, são obtidos os valores dos índices de correlação **R1** e **wR2**, esses parâmetros avaliam a concordância entre os fatores estruturais calculados e os observados experimentalmente, indicando a precisão do modelo elucidado (FUGEL, JAYATILAKA, *et al.*, 2018). De acordo com as equações 1 e 2, o fator R indica a porcentagem de erro entre os fatores calculados e observados, o fator R ponderado, wR, corresponde à medida do refinamento em função dos fatores de estrutura ao quadrado, multiplicado por um peso, fator correspondente ao desvio padrão dos dados, que indica a confiança dos reflexos no experimento (MÜLLER, HERBST-IRMER, *et al.*, 2010).

$$R = \frac{\sum |F_o - F_c|}{\sum |F_o|} \quad \text{eq. 1}$$

$$wR = \left(\frac{\sum w(F_o - F_c)^2}{\sum w|F_o|^2} \right)^{1/2} \quad \text{eq. 2}$$

Os valores teóricos dos índices de correlação **R1** e **wR2** têm uma faixa ideal entre 0 e 0,6 para um conjunto de intensidades medidas em comparação com um conjunto de intensidades aleatórias, onde valores próximos de zero indicam uma concordância perfeita das intensidades calculadas e observadas e para valores superiores a 0,6 indicam uma baixa concordância dos mesmos.

3.3.3 Validação e análise estrutural

Uma vez que as moléculas foram resolvidas e refinadas, as estruturas foram validadas e os arquivos cif foram gerados (ver Material Suplementar) e verificados no <http://checkcif.iucr.org/> (SPEK, 2009).

As análises das moléculas presentes na célula unitária foram realizadas com o software Mercury 2020.1, determinando os tipos de interações intramolecular e supramolecular.

3.4 Cálculos computacionais

Todos os cálculos foram realizados usando o pacote de programa Gaussian 09, Revisão D.01 (Gaussian Inc., Wallingford, CT, EUA). Para todos os cálculos, a teoria do funcional de densidade (DFT) foi usada combinando o funcional CAM-B3LYP (*Becke's Three parameter*

Hybrid Functional Using the LYP Correlation Functional) com a função de base DZP-DKH. (BARROS, OLIVEIRA, *et al.*, 2010).

O ligante **HPrDTC** e os complexos **1** e **3** tiveram suas estruturas otimizadas em acetonitrila, e o complexo **2** em diclorometano, para todas usando o modelo do contínuo polarizável com o formalismo da equação integral (IEFPCM) (SCALMANI e FRISCH, 2010) para levar em consideração o efeito de solvatação. As otimizações dos complexos **1** e **3** tomaram como ponto de partida as estruturas de DRX descritas neste trabalho. As frequências vibracionais foram realizadas para verificação das geometrias otimizadas. Os resultados dos cálculos das frequências foram usados para auxiliar nas atribuições dos espectros experimentais de FTIR.

Para complementar os dados experimentais de UV-Vis, os espectros foram simulados em acetonitrila e diclorometano usando a variante dependente do tempo da DFT (TD-DFT) (ADAMO e JACQUEMIN, 2013), usando o método IEFPCM, e as frequências vibracionais calculadas. As representações dos orbitais moleculares envolvidos nas transições eletrônicas foram geradas pelo software GaussView 6.0 (Gaussian Inc., Wallingford, CT, EUA).

3.5 Estudos preliminares para aplicações biológicas

Os ensaios *in vitro* para avaliar a citotoxicidade do ligante **HPrDTC** e dos complexos **1**, **2** e **3**, foram realizados pela doutoranda Rafaella Rios do laboratório Fotoquímica e Química Bioinorgânica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, sob orientação do prof. Roberto Santana da Silva.

3.5.1 Preparo das amostras

Os experimentos foram conduzidos a partir do desprendimento das células usando-se tripsina, após 80% de confluência em garrafas de cultivo, seguido de sua contagem em câmara de Neubauer, diluição e plaqueamento em placas ELISA de 96 poços a fim de se obter $1,0 \times 10^4$ células por poço ($1,0 \times 10^5$ células/mL) das linhagens celulares MDA MB 231 (câncer de mama triplo negativo) e A549 (câncer de pulmão). Após 24 h de incubação das células a 37°C e 5% de CO₂, adicionou-se os diferentes tratamentos com os complexos nas concentrações 10; 5; 2,5; 1,25 e 0,62 µM, não ultrapassando 1% de DMSO, e 10 µM dos sais precursores e do ligante pelo período de 24 h. Ao final do tratamento lavou-se os poços com PBS e adicionou-se 0,5 mg/mL de MTT em meio DMEM com 10% de SFB. Retirou-se o meio e solubilizou-se os cristais de formazan formados em DMSO. Após 40 minutos, realizou-se a leitura das

absorbâncias (490 nm) utilizando-se um leitor de microplacas BioTek Synergy™ HTX Multi-Mode, tanto dos poços tratados quanto dos controles.

3.5.2 Ensaio de viabilidade celular por redução do MTT

Os cálculos de viabilidade celular para cada composto foram obtidos de acordo com a equação a seguir:

$$\text{Viabilidade Celular (\%)} = \left(\frac{\text{Abs.células tratadas}}{\text{Abs.controle}} \right) \times 100 \quad \text{eq. 3}$$

As porcentagens de viabilidade celular foram obtidas dividindo a média das absorbâncias obtidas para um mesmo tratamento pela média das absorbâncias do grupo de controle e multiplicando por cem. Os dados foram traçados como a porcentagem de viabilidade celular *versus* concentração expressa em micromolar, utilizando o software GraphPad Prism.

3.6 Estudo de propriedades fotofísicas dos compostos

O estudo das propriedades fotofísicas dos compostos foram realizados pelo professor Dr. Bernardo Almeida Iglesias do laboratório Bioinorgânica e Materiais Porfirínicos – LBMP, Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Maria – UFSM.

A análise dos compostos por espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis foi registrada usando um aparelho Shimadzu UV-2600 (intervalo de 1,0 nm) usando como solventes acetonitrila (CH₃CN) e dimetilsulfóxido (DMSO), na faixa de 250 - 800 nm (concentração fixa de 10 μM).

Os espectros de emissão de fluorescência no estado estacionário dos compostos em ambos os solventes foram medidos em um aparelho Horiba Yvon-Jobin Fluoromax Plus (Em/Exc; fenda de 5,0 mm) na região de 400 - 700 nm (concentração fixa de 1,0 μM). Os valores de rendimento quântico de fluorescência (Φ_f) dos derivados aqui estudados foram determinados comparando os espectros de emissão de fluorescência corrigidos com o da molécula padrão de [Ru(phen)₃]²⁺ em solução de acetonitrila ($\Phi_f = 0,028$, $\lambda_{exc} = 442$ nm) (MONTALTI, CREDI, *et al.*, 2006); A Equação 4 foi usada para determinar os valores de rendimento quântico de fluorescência:

$$\Phi_F = \Phi_{Fstd} \frac{I}{I_{std}} \frac{(1-10^{-A})_{std}}{(1-10^{-A})} \frac{\eta^2}{\eta_{std}^2} \quad \text{eq. 4}$$

Onde (Φ_f) é o rendimento quântico de fluorescência de uma amostra padrão, (I) a integral das áreas de emissão de fluorescência, (A) a absorvância relativa aos respectivos comprimentos de onda de excitação e (η) o índice de refração dos solventes utilizados ($\text{CH}_3\text{CN} = 1.3441$ e $\text{DMSO} = 1.4790$).

Os tempos de vida de fluorescência (τ_f) foram registrados pelos experimentos de fotofísica resolvida no tempo, usando a contagem de fóton único correlacionada com o tempo (*do inglês - Time-Correlated Single Photon Counting - TCSPC*) com controlador DeltaHub em conjunto com espectrofluorômetro citado acima. Os dados foram processados com o software DAS6 e Origin[®] 8.5 usando ajuste mono-exponencial de dados brutos. Foi utilizada para os experimentos uma fonte de NanoLED com frequência de 1,0 MHz e largura de pulso $< 1,2$ ns, com comprimento de onda de excitação de 284 nm, usando Ludox[®] (Sigma-Aldrich) como padrão (IRF). Desta forma, as constantes radiativas (k_r) e não-radiativas (k_{nr}) foram determinadas conhecendo o rendimento quântico de fluorescência e o tempo de vida de fluorescência de cada composto, conforme as equações 5 e 6:

$$k_r = \phi_f / \tau_f \quad \text{eq. 5}$$

$$k_{nr} = (1 - \phi_f) / \tau_f \quad \text{eq. 6}$$

Para as medidas no estado sólido, os compostos foram utilizados na forma de um pó. Os experimentos foram feitos à temperatura ambiente, e para a linha-base no estado sólido foi utilizado como padrão sulfato de bário (BaSO_4 ; Wako Company[®]). Os espectros de refletância difusa (DRUV), previamente convertidos em absorvância, foram medidos usando uma esfera de integração no aparelho Shimadzu UV-2600 na faixa de 250 a 700 nm.

Os espectros de emissão de fluorescência no estado sólido foram medidos na faixa de 450 – 800 nm, usando o aparelho Horiba Yvon-Jobin Fluoromax Plus (Em/Exc; fenda de 5,0 mm). Os valores de rendimento quântico de fluorescência (Φ_f) foram determinados comparando a integral da área do espectro de fluorescência corrigida de cada composto (x) com a área integrada ao espectro de fluorescência corrigido de um composto padrão (st) usando a equação abaixo. Essa proporção foi corrigida para a refletância de cada material (R) expressa como porcentagem relativa à quantidade de luz refletida no nível adequado de comprimento de onda de excitação. O sólido salicilato de sódio ($R_{st} = 46125$; $A_{st} = 19936$) foi usado como padrão de rendimento quântico no sólido estado ($\Phi_f = 0,55$) (SPECTROCHIMICA ACTA PARTE A, 2022).

$$\Phi_X = \Phi_{st} \frac{Ax}{Axst} \frac{(100-R_{std})}{(100-Rx)} \quad eq. 7$$

Assim como foi feito para os compostos em solução, os tempos de vida de fluorescência (τ_f) foram registrados pelos experimentos de fotofísica resolvida no tempo, usando a contagem de fóton único correlacionada com o tempo (*do inglês - Time-Related Single Photon Counting - TCSPC*) com controlador DeltaHub em conjunto com espectrofluorômetro citado acima. Os dados foram processados com o software DAS6 e Origin[®] 8.5 usando ajuste mono-exponencial de dados brutos. Foi utilizada para os experimentos uma fonte de NanoLED com frequência de 1,0 MHz e largura de pulso < 1,2 ns, com comprimento de onda de excitação de 284 nm, utilizando sulfato de bário (BaSO₄; Wako Company[®]) como padrão (IRF). As constantes radiativas (k_r) e não-radiativas (k_{nr}) foram também determinadas pelas equações 5 e 6 citadas acima.

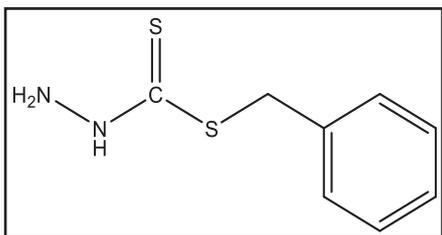
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Sínteses

4.1.1 Síntese do ligante HPrDTC

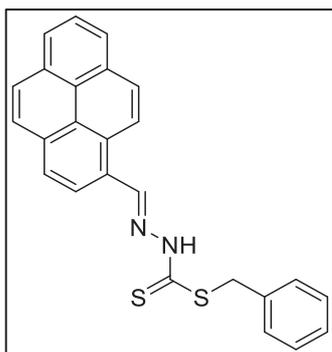
A síntese foi realizada em 2 etapas (ver **Figura 12** e **Figura 13**). Primeiramente foram preparados os ditiocarbazatos seguindo adaptações de procedimentos já reportados (FERREIRA, 2015).

Etapa 1: Preparação do hidrazinocarboditioato de benzilo (ditiocarbazato, DTC):



Hidróxido de potássio (5,61 g, 0,1 mol) foi dissolvido em 5 mL de água e 45 mL de álcool etílico (90%) e a solução resfriada em gelo-sal ou banho (se manteve entre 0 e -5°C). A hidrazina hidratada (5,00 g, 0,1 mol) foi adicionada lentamente, com agitação e mantendo a mistura resfriada.

Dissulfeto de carbono (7,61 g, 0,1 mol) em etanol (15 mL) foi adicionado gota a gota (1 gota/s) com agitação vigorosa ao longo de um período de tempo de 1 hora. A solução resultante foi deixada em repouso durante 1/2 hora. Durante esse tempo se observou a formação de duas fases. A fase oleosa castanha clara foi separada, utilizando um funil de separação e dissolvida em 30 mL de etanol (40%) gelado. A mistura foi mantida resfriada e foi adicionada uma solução de cloreto de benzila (12,66 g, 0,1 mol) em 10 mL de etanol gota a gota, na mistura e com agitação vigorosa por 1 hora. Após a completa adição de cloreto de benzila, o produto amarelo pálido que se formou foi filtrado, lavado com água, secado sob alto-vácuo e cristalizado em diclorometano. Obteve-se 2,00 g de um sólido branco com rendimento de 55%. **Fórmula:** C₈H₁₀N₂S₂ **MM g/mol:** 199,602. **¹H-RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ [ppm]:** 4,14 (s, 2H, NH₂), 10,88 (s, 1H, NH-C=S), 4,41 (s, 2H, S-CH₂-Ph), 7,43 (m, 2H, Ph), 7,36 (m, 2H, Ph), 7,27 (m, 1H, Ph).



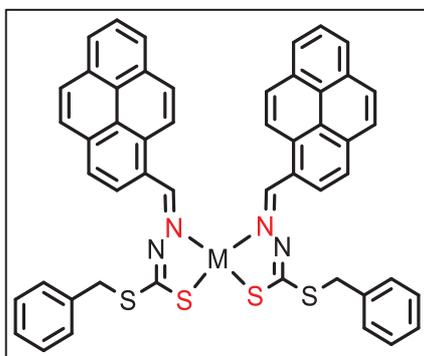
Etapa 2: Preparação do ligante HPrDTC:

Uma vez obtido o produto desejado (DTC), se misturam quantidades equimolares do ditiocarbazato (1 mol) e do pirenocarboxaldeído (ver **Figura 10 A**) (1 mol), em solução de etanol com adição de 50 µL de HCl. A solução resultante foi mantida por 16 horas à temperatura ambiente com agitação. Obteve-se 4,55 g de um sólido amarelo com rendimento de 70%.

Fórmula: C₂₅H₁₈N₂S₂ **MM (g/mol):** 410,55. **Ponto de Fusão:** 212 - 214 °C. **Análise Elementar (%):** calculado C 73,14; H 4,42; N 6,82; S 15,62; experimental C 73,11; H 4,37; N 6,18; S 15,22. **IV (v_{max}/cm⁻¹):** 3028 v(CH_{arom}), 3125 v(NHCNH), 1023 v(CNNCS₂), 1591 v(CNCNN), 713 v(CSNCS). **¹H-RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ[ppm]:** 13,52 (s, 1H, NH-C=S), 9,28 (s, 1H, HC=N), 8,76 – 8,74 (m, 1H, Pr-H), 8,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Pr-H), 8,38 – 8,35 (m, 3H, Pr-H), 8,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Pr-H), 8,28 (d, J = 9,1 Hz, 1H, Pr-H), 8,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H, Pr-H), 8,14 – 8,10 (m, 1H, Pr-H), 7,50 – 7,46 (m, 2H, Ph-H), 7,39 – 7,33 (m, 2H, Ph-H), 7,32 – 7,26 (m, 1H, Ph-H), 4,58 (s, 2H, S-CH₂-Ph). **¹³C-RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ[ppm]:** 196,55 (S-C=S); 146,39 (Pr-HC=N); 137 (C-Ph); 132,58 (Pr-C-CH); 130,81 – 122,39 (Pr-CH) (CH₂-Ph); 38,07 (S-CH₂-Ph). **UV-Vis** (solução de CH₃CN concentração: 1x10⁻⁵ mol L⁻¹ (λ_{max} (ε, mol L⁻¹ cm⁻¹): 232 nm (75 900), 287 nm (33 300), 315 nm (30 300), 391 nm (72 500), 415 nm (67 700).

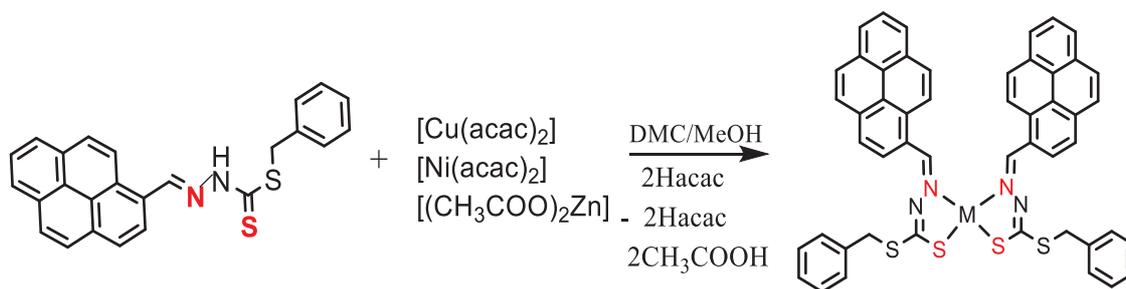
4.1.2 Síntese dos complexos metálicos

Preparação dos complexos:



As sínteses dos complexos de **Zn^{II}**, **Cu^{II}** e **Ni^{II}**, complexos **1**, **2** e **3**, respectivamente, foram realizadas a partir de reação concertada que consistiu em dois equivalentes (0,200 g) do ligante **HPrDTC** dissolvido em 50 mL de DCM e um equivalente (0,060 g) do precursor metálico [M(acac)₂] (M = Cu, Ni) ou [Zn(OAc)₂] (ver **Figura 14**). A solução se mantém sob agitação constante por 24 horas à temperatura ambiente. Os produtos obtidos, 0,151 g, 0,132 g e 0,137 g, para os complexos **1**, **2** e **3**, respectivamente, foram filtrados, lavados e secos sob pressão reduzida. Todos os complexos foram obtidos na forma de sólidos cristalinos amarelo, marrom e laranja, respectivamente. São estáveis ao ar e à luz. Foram realizados testes de solubilidade e todos os complexos são parcialmente solúveis em dimetilsulfóxido, diclorometano, metanol, clorofórmio e acetonitrila. Os dados dos rendimentos e algumas propriedades físico-químicas dos complexos são apresentados na **Tabela 2**.

Figura 14. Esquema de reação da obtenção dos complexos (M= Zn, Cu, Ni)



4.2 Análise Elementar

Os valores encontrados e calculados para as porcentagens de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre do ligante e dos complexos são apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Valores calculados e encontrados para as porcentagens de C, H, N e S.

Elemento	HPrDTC		1		2		3	
	Calc.(%)	Exp.(%)	Calc.(%)	Exp.(%)	Calc.(%)	Exp.(%)	Calc.(%)	Exp.(%)
C	73,14	73,11	67,90	67,97	68,04	68,57	68,42	66,55
H	4,42	4,37	3,87	3,77	3,88	3,97	3,90	4,11
N	6,82	6,18	6,33	5,73	6,35	5,69	6,38	4,61
S	15,62	15,22	14,50	14,86	14,53	15,77	14,61	14,03

Fonte: Dados da pesquisa

4.3 Condutimetria

As medidas de condutividade foram realizadas para corroborar o estado neutro dos complexos **1**, **2** e **3**. As condutividades foram medidas com temperatura controlada de 20 °C em solução de acetonitrila com concentração aproximada $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, levando em conta não só a favorável solubilidade dos complexos neste solvente, como também que esse solvente possui uma alta constante dielétrica e baixa viscosidade, propriedades importantes neste tipo de experimentos. Os dados obtidos são apresentados na **Tabela 4**. Os valores do tipo de eletrólito 1:1 foram estabelecidos conforme na literatura (GARCIA VELHO, 2006).

Tabela 4 - Valores de condutividade dos complexos metálicos em acetonitrila.

Solvente	Eletrólito 1:1 (ohm ⁻¹ cm ² mol ⁻¹)	1	2	3
Acetonitrila	57 - 204	4,82	6,14	1,20

Fonte: Dados da pesquisa.

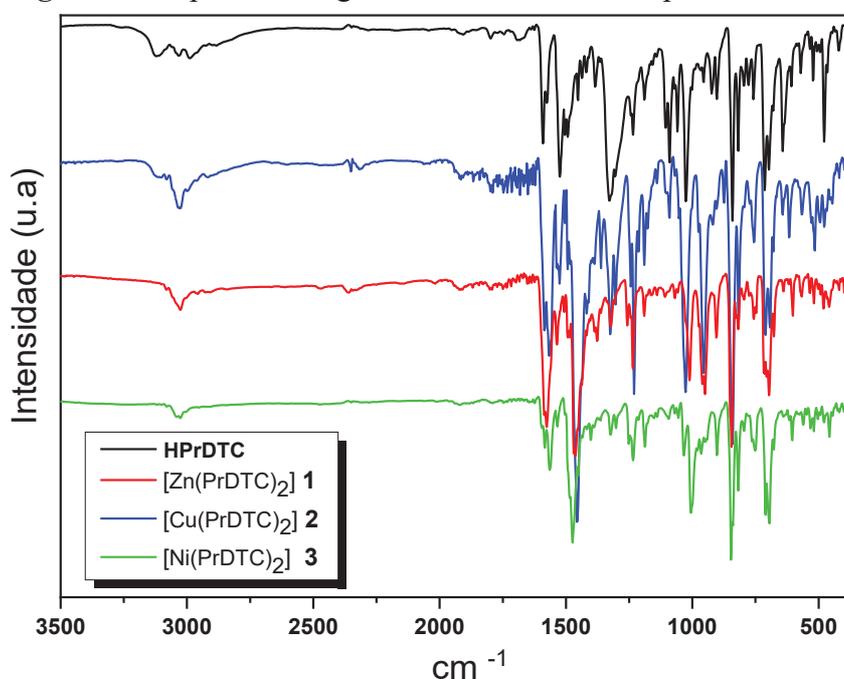
4.4 Caracterização espectroscópica

O ligante **HPrDTC** e os complexos **1**, **2** e **3** foram caracterizados por meio de FTIR, UV-Vis, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, EPR, HRMS e DRX de monocristal confirmando a obtenção dos produtos propostos.

4.4.1 FTIR

A **Figura 15** mostra os espectros obtidos do ligante e dos complexos, onde podem ser observadas as absorções dos principais tipos de ligações que as moléculas contém: *N-H*, *C-H*, *C=N*, *C-N*, *C-S* e *C=S*. Os espectros obtidos para cada composto são encontrados na **Sessão A** no Material Suplementar.

Figura 15. Espectro do ligante **HPrDTC** e os complexos **1**, **2** e **3**.



Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 5 - Principais atribuições de algumas bandas dos espectros na região do infravermelho do ligante **HPrDTC** e dos complexos **1**, **2** e **3**.

Atribuição	HPrDTC (cm^{-1})	1 (cm^{-1})	2 (cm^{-1})	3 (cm^{-1})
$\nu(\text{CH}_{\text{arom}})$	3028	3028	3030	3030
$\nu(\text{NH}_{\text{CNH}})$	3125	--	--	--
$\nu(\text{CN}_{\text{NCS}_2})$	1023	1235	1230	1234
$\nu(\text{CN}_{\text{CNN}})$	1591	1573	1567	1566

$\nu(CS_{NCS})$	713	695	706	690
-----------------	-----	-----	-----	-----

Fonte: Dados da pesquisa

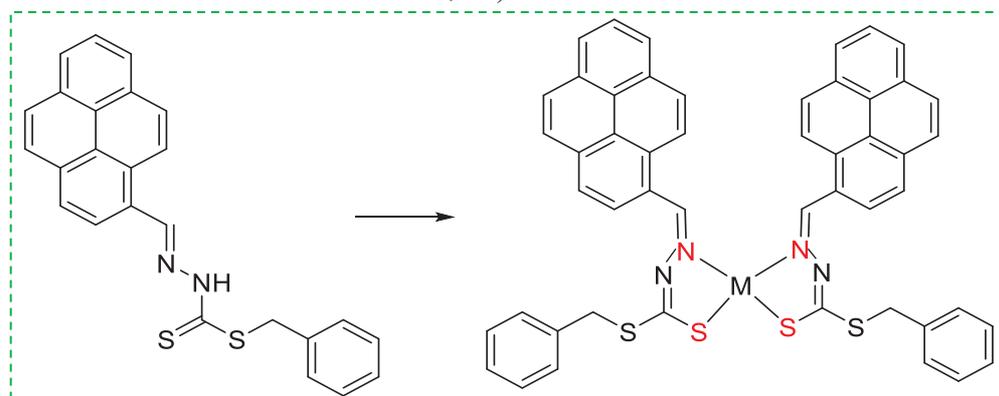
Na **Figura 15** são observados todos os espectros obtidos experimentalmente para cada composto, o ligante **HPrDTC** e os complexos **1, 2 e 3**, e na **Tabela 5** são reunidos os dados das principais absorções observadas, atribuídas com base na literatura (SOCRATES, 2001) (NAKAMOTO, 2009). Ao analisar os dados, pode-se observar que todos os compostos apresentam absorções das ligações principais em regiões semelhantes, com exceção da ligação ($NHCNH$) nos complexos, que deixa de existir, o que sugere a desprotonação do ligante no momento de se coordenar ao metal para formar o complexo, o qual perde o átomo de H da amina, cujo átomo de N atua como eletrodoador.

A **Tabela 5** mostra valores de deslocamento para números de onda mais altos para a ligação (CN_{NCS_2}) nos complexos (1235 cm^{-1} , 1230 cm^{-1} e 1234 cm^{-1} para **1, 2 e 3**, respectivamente) em comparação com o valor obtido para o ligante livre, 1023 cm^{-1} , essa alteração para frequências mais altas nos espectros, pode ser devida à supressão da ligação dupla $NC=S$ para formação de ligação simples, que ocorre quando o metal é coordenado pelo átomo de enxofre, enquanto ocorre também a formação de ligação dupla com o N conforme observado na **Figura 16**, aumentando, conseqüentemente a ordem de ligação deste grupo e por conseguinte, a frequência de absorção, sendo que a frequência é proporcional à força de ligação (NAKAMOTO, 2009).

Com relação a ligação ($CNCNN$) nos complexos, observa-se uma mudança para frequências mais baixas (1573 cm^{-1} , 1567 cm^{-1} e 1566 cm^{-1} , para **1, 2 e 3**, respectivamente) com relação a absorção obtida para o ligante livre (1591 cm^{-1}), o que sugere que a coordenação do cátion metálico esteja ocorrendo através desse N_{imino} o que enfraquece a ligação ($CNCNM$), gerando frequências de absorção reduzidas, deslocando para números de onda menores.

A **Tabela 5** também mostra os valores para a ligação (CS_{NCS}), observa-se um deslocamento para um número de onda menor nos complexos (695 cm^{-1} , 706 cm^{-1} e 690 cm^{-1}) em comparação com o ligante livre (713 cm^{-1}), devido também ao enfraquecimento que ocorre desta ligação quando o metal é coordenado pelo enxofre, que atua como átomo eletrodoador, diminuindo assim, a frequência da vibração de estiramento no infravermelho (NAKAMOTO, 2009).

Figura 16. Alterações nas ligações do ligante livre ao ligante coordenado (M = Zn, Cu, Ni).



Fonte: A autora.

Nos espectros obtidos para os complexos, observa-se o deslocamento das bandas de absorção que correspondem às ligações que contém o átomo doador ($CNCN$) e ($CSNC$), para número de onda mais baixos, sugerindo que a formação dos complexos metálicos ocorre através dos átomos doadores N e S dos ligantes bidentados, como é esperado.

4.4.2 UV-Vis

Os espectros experimentais na região UV-Vis dos complexos **1**, **2** e **3** se apresentam na **Sessão B, Figura B1, Figura B2 e Figura B3**, respectivamente, no Material Suplementar.

Para analisar as transições eletrônicas observadas nos espectros experimentais do ligante e dos complexos metálicos, foi realizado o experimento de simulação calculado (*time dependent density functional theory, TDDFT*), que permitiu uma comparação das bandas obtidas nos dois métodos e a compreensão do tipo de transições possíveis entre os diferentes níveis de energia das moléculas. As atribuições das absorções obtidas nos espectros experimentais foram baseadas naquelas obtidas nos cálculos computacionais que são apresentadas nas **Tabela B1, Tabela B2 e Tabela B3**, para os complexos **1**, **2** e **3**, respectivamente, na **Sessão B** no Material Suplementar e para o ligante, encontrasse na **Tabela 6**.

Na **Figura 18** observa-se uma comparação das bandas de absorção obtidas experimentalmente dos espectros do ligante **HPrDTC** e dos complexos **1**, **2** e **3**, e na **Tabela 7** encontra-se os dados das transições eletrônicas e os valores de absorvidade molar calculados para cada banda.

4.4.2.1 HPrDTC

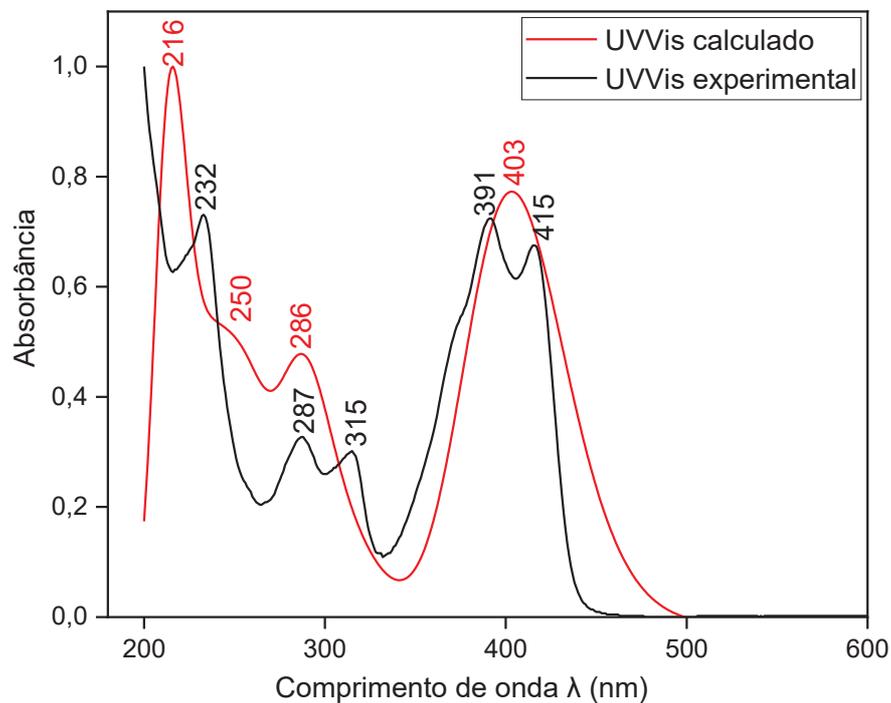
A **Figura 17** mostra os espectros UV-Vis experimental e calculado e a **Tabela 6** ilustra as transições eletrônicas, os orbitais moleculares envolvidos e as atribuições baseadas nos cálculos computacionais para o ligante.

Devido ao grupo pireno ser um sistema π altamente conjugado e um grupo cromóforo (GONCALVES OLIVEIRA, 2017), apresenta absorções fortes que podem ser devidas a transições intra-ligantes (MIESSLER, FISCHER e TARR, 2014). O espectro experimental foi obtido em solução de acetonitrila e exibiu um conjunto de bandas com máximos de absorção em 232, 287, 315, 391 e 415 nm.

De acordo com a comparação realizada dos espectros experimental e calculado (ver **Figura 17**), a primeira banda observada em 232 nm de grande intensidade, se correlacionaria com a banda observada no cálculo teórico em 216 nm, atribuída às transições HOMO-1 \rightarrow LUMO+7 e HOMO-5 \rightarrow LUMO+3 do tipo $n\rightarrow\sigma^*$ e $\pi\rightarrow\pi^*$, respectivamente, de acordo com a **Tabela 6**. As duas bandas de intensidade média observadas em 287 nm e 315 nm, no espectro experimental se correlacionariam com as bandas em 250 nm e 286 nm, atribuídas às transições HOMO \rightarrow LUMO+2 e HOMO-4 \rightarrow LUMO de caráter $\pi\rightarrow\pi^*$ e $n\rightarrow\pi^*$, para a primeira banda e HOMO-3 \rightarrow LUMO do tipo $n\rightarrow\pi^*$ para a segunda absorção. Finalmente, as duas bandas de maior intensidade de absorção no espectro experimental, observadas em 391 nm e 415 nm, no cálculo teórico apenas é obtida uma grande banda larga em 403 nm atribuída a uma transição HOMO \rightarrow LUMO do tipo $\pi\rightarrow\pi^*$, de acordo com o cálculo.

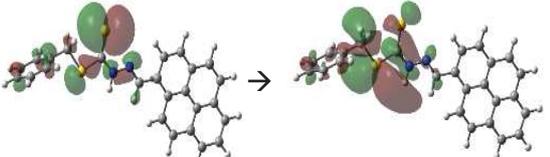
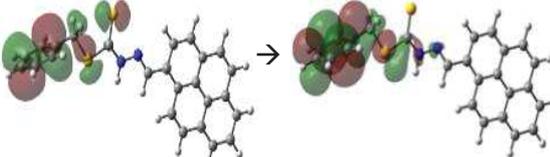
Ambos os espectros apresentam um perfil semelhante, de acordo com a sobreposição realizada na **Figura 17**, onde o espectro experimental apresenta uma banda a mais do que o espectro calculado, na região do visível, o que pode ser devido ao fato da molécula em solução ter mais liberdade de movimento e conseguir adotar outra conformação que gere outra banda de absorção, o que não ocorreria no cálculo simulado, portanto, a medição experimental permite obter duas bandas de absorção na região próxima de 400 nm enquanto o cálculo teórico poderia estar mostrando a média dessas duas absorções.

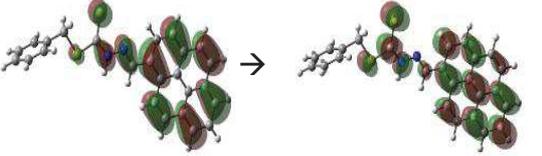
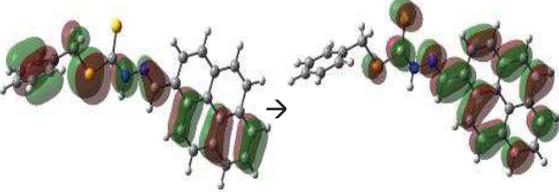
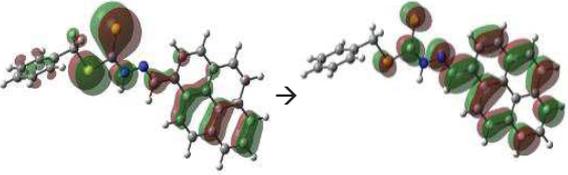
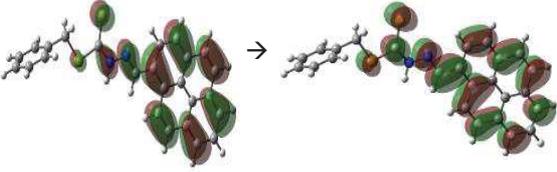
Figura 17. Espectros calculado e experimental de absorção na região do UV-Vis do ligante **HPrDTC**



Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 6 - Dados das transições eletrônicas para o espectro teórico de UV-Vis do ligante **HPrDTC**

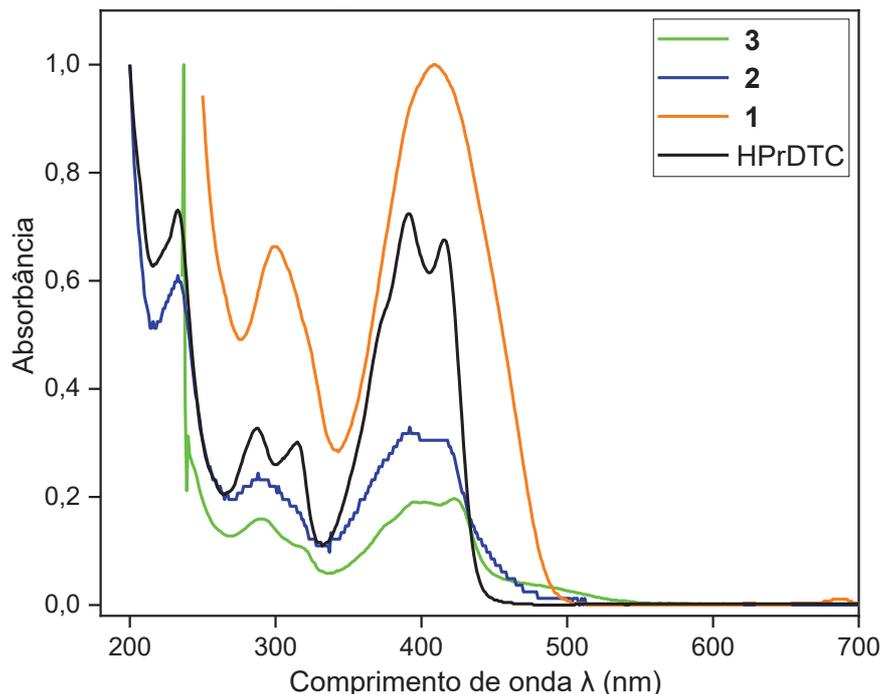
Banda calc. (nm)	Banda exp. (nm)	Transição	Tipo de transição
216	232	HOMO-1 → LUMO+7 	n → σ*
		HOMO-5 → LUMO+3 	π → π*

250	287	<p>HOMO \rightarrow LUMO+2</p>  <p>HOMO-4 \rightarrow LUMO</p> 	<p>$\pi \rightarrow \pi^*$</p> <p>$n \rightarrow \pi^*$</p>
286	315	<p>HOMO-3 \rightarrow LUMO</p> 	<p>$n \rightarrow \pi^*$</p>
403	391 415	<p>HOMO \rightarrow LUMO</p> 	<p>$\pi \rightarrow \pi^*$</p>

Fonte: Dados da pesquisa

4.4.2.2 Complexos

Figura 18. Comparação dos espectros de absorção na região do UV-Vis do ligante e dos complexos metálicos.



Fonte: Dados da pesquisa

No espectro experimental obtido para o complexo de Zn^{II} (Figura B1 - Sessão B - Material Suplementar), são observados dois máximos de absorção em 300 e 409 nm, enquanto que no espectro calculado são observadas três bandas em total em 258, 294 e 403 nm, atribuídas em geral, a transições do tipo $n \rightarrow \pi^*$ e $\pi \rightarrow \pi^*$. A Tabela B1 no Material Suplementar, ilustra as transições eletrônicas e os orbitais moleculares envolvidos para este complexo.

As bandas em 258 e 294 nm no espectro calculado, atribuídas a transições do tipo $n \rightarrow \pi^*$, podem ser correlacionadas com a primeira banda observada no espectro experimental em 300 nm, que poderia estar sobrepondo a ambas as absorções e, as bandas com valores muito próximos obtidos em 403 nm e 409 nm no espectro calculado e experimental, respectivamente, podem ser correlacionadas e atribuídas ao tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, que, de acordo com Carolina *et. al.*, essa última absorção pode ser relativa ao grupo pireno, referente ao sistema conjugado de anéis que a molécula possui (GONCALVES OLIVEIRA, 2017).

Para este complexo não são esperadas bandas de absorção do tipo $d-d$, devido a sua configuração eletrônica (d^{10}) com a camada d completa. A geometria adotada por este composto coincide com a tendência relatada na literatura, onde a configuração d^{10} em complexos com número de coordenação quatro, prefere a geometria tetraédrica (MIESSLER, FISCHER e TARR, 2014) (JEAN, 2005) (HUHEEY, 1993) (ver Figura 28).

No espectro UV-Vis do complexo de Cu^{II} (**Figura B2 - Sessão B - Material Suplementar**), são observados dois máximos de absorção e dois ombros em 303 e 402 nm e 325 e 425, respectivamente, enquanto que no espectro calculado são observadas três absorções principais em 327, 400 e 414 nm. Essa primeira absorção, correspondendo à transição HOMO-15B→LUMOB pode ser atribuída a uma banda de transferência de carga do tipo LMCT dos átomos doadores S e N para o metal (ver ilustração na **Tabela B2 - Sessão B - Material Suplementar**) e pode ser relacionada à banda em 325 nm no espectro experimental. A absorção em 402 nm no espectro experimental e 400 nm no espectro calculado corresponde a duas transições HOMO→LUMO e HOMO-1→LUMO+1 ambas do tipo $\pi\rightarrow\pi^*$ e finalmente, a última banda no espectro calculado, corresponde a uma transição HOMO-10B→LUMOB atribuída a uma absorção do tipo $d\rightarrow d$.

Para este complexo tetra-coordenado, de acordo com a literatura, a configuração d^9 tem uma forte tendência a formar compostos com geometria quadrática-planar. Entretanto, uma porção significativa dos complexos metálicos de Cu^{II} apresenta grande variabilidade na geometria, ao adotar estruturas intermediárias entre quadrática-planar e tetraédrica distorcida (MIESSLER, FISCHER e TARR, 2014) (JEAN, 2005).

Para este complexo de configuração eletrônica d^9 , são esperadas transições eletrônicas do tipo $d-d$, porém, no espectro experimental obtido (**Figura B2 - Sessão B - Material Suplementar**) não foi possível observar nenhuma banda de absorção relativa às transições $d-d$, esperada na faixa de 400 – 500 nm devido a cor que o complexo apresenta (ver **Tabela 2**), uma vez que poderia estar sendo encoberta pelas outras bandas obtidas na região do visível e que apresentam absorções intensas, o que também é sugerido pelos dados obtidos do espectro calculado, assim, nesses casos, as transições $d-d$ podem ser completamente sobrepostas e, essencialmente impossíveis de observar.

Em geral, as absorções calculadas descritas são muito semelhantes também às obtidas no espectro experimental dos outros complexos, tanto na região de comprimento de onda quanto na intensidade de absorção da radiação de cada banda. A **Tabela B2** na **Sessão B** no Material Suplementar, ilustra as transições eletrônicas e os orbitais moleculares envolvidos para este complexo.

Para o complexo de Ni^{II} (**Figura B3 - Sessão B - Material Suplementar**) o espectro experimental mostra as bandas de absorção obtidas no UV-Vis, onde a primeira banda de intensidade média é observada em 289 nm, quase sobrepondo uma banda menor em 318 nm de

baixa intensidade, que podem estar relacionadas com as bandas obtidas no espectro simulado em 255 nm, correspondendo a transições HOMO→LUMO+5 e HOMO-4→LUMO+1 e 332 nm, atribuída a transições HOMO-2→LUMO e HOMO-4→LUMO, de caráter $n\rightarrow\pi^*$ e $\pi\rightarrow\pi^*$. Seguidamente, observa-se duas bandas de maior intensidade no espectro experimental em 393 e 422 nm, que podem-se relacionar com a banda obtida no espectro simulado em 397 nm, correspondendo a transições HOMO→LUMO e HOMO-1→LUMO+1, do tipo $\pi\rightarrow\pi^*$, e finalmente obtive-se uma última banda em 490 nm, sendo esta banda de absorção, a de menor intensidade e maior comprimento de onda em todo o espectro experimental, e, de acordo com os dados na **Tabela 7**, a de menor coeficiente de absorvidade, em comparação com os outros compostos. Enquanto que no cálculo teórico obtive-se uma banda em 652 nm de pouca intensidade, correspondendo a transição HOMO-16→LUMO+2 possivelmente do tipo $d\rightarrow d$.

As transições e os orbitais envolvidos no espectro calculado deste complexo são apresentados na **Tabela B3** na **Sessão B** no Material Suplementar.

O complexo **3**, o íon de Ni^{II} apresenta uma configuração eletrônica d^8 , que sendo tetra-coordenado pode adotar geometrias tetraédrica ou quadrática-planar, tendo preferência pela última, de acordo com o relatado na literatura (MIESSLER, FISCHER e TARR, 2014) (JEAN, 2005) (HUHEEY, 1993). Para este complexo são esperadas transições eletrônicas do tipo $d-d$ devido a sua configuração eletrônica, no entanto, no espectro experimental não foi possível observar bandas relativas a essas transições, embora uma possível banda $d-d$ apareça no cálculo simulado, como mencionado acima, o que pode ser devido às absorções das bandas permitidas, que apresentam a maior intensidade em todo o espectro, como também devido à baixa solubilidade destes complexos, que não permite a preparação de soluções mais concentradas para a medição e possível visualização deste tipo de transição, por tanto, a cor laranja deste complexo (ver **Tabela 2**), pode se dizer que é consequência das absorções do ligante nas regiões do ultravioleta (< 400) e do visível (400 – 450 nm), não obstante, a última banda em 490 nm corresponde a uma absorção na região do azul (450 – 490 nm), gerando a cor complementar observada, laranja (MIESSLER, FISCHER e TARR, 2014).

Finalmente, analisando-se os dados apresentados acima, os espectros eletrônicos do ligante e dos complexos, apresentam perfis de absorção semelhantes com máximos de absorção em comprimentos de onda muito próximos e intensidades parecidas. As bandas de alta energia observadas podem ser relativas a bandas intra-ligantes e bandas de transferência de carga, reportadas para este tipo de ligantes (GONCALVES OLIVEIRA, 2017) (MIESSLER, FISCHER e TARR, 2014), permitidas pelo spin dos ligantes ditiocarbazato (OLIVEIRA,

CANELÓN-ROMERO, *et al.*, 2020), as quais, podem sobrepor e interferir na observação do total de bandas nos espectros. Finalmente, a cor que apresentam o ligante e os complexos são ligeiramente diferentes, predominando a cor amarela, o que é coerente com a região de comprimento de onda (região violeta < 400 – 450 nm) absorvida pelos compostos e responsável pela cor predominante da matéria (MIESSLER, FISCHER e TARR, 2014).

Enquanto aos orbitais metálicos dos complexos, não têm muita participação nas transições observadas. Em geral, o movimento dos elétrons está focado principalmente nos grupos cromóforos das moléculas, como pode ser visto nas tabelas da **Sessão B** no Material Suplementar, e o metal tem pouca participação.

Tabela 7 - Bandas de absorção observadas nos espectros experimentais dos compostos e coeficiente de absorvidade molar dos máximos de absorção.

Composto	λ [nm]	(L·mol ⁻¹ ·cm ⁻¹)
HPrDTC (CH ₃ CN)	232	75 900
	287	33 300
	315	30 300
	391	72 500
	415	67 700
Complexo 1 (CH ₃ CN)	300	66 400
	409	100 100
Complexo 2 (DCM)	303	26 880
	325	26 480
	402	27 880
	425	28 080
Complexo 3 (CH ₃ CN)	289	25 040
	318	23 240
	393	26 040
	422	26 240
	490	20 920

Fonte: Dados da pesquisa

4.4.3 RMN

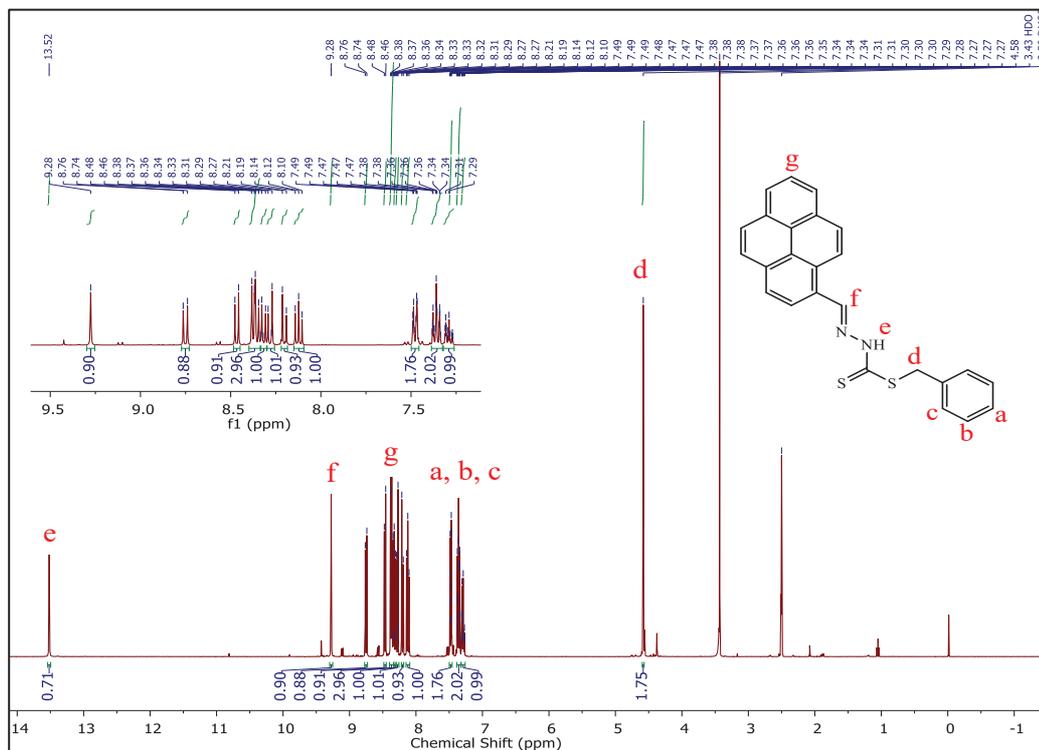
Para a caracterização da segunda etapa da síntese do ligante e para confirmação da obtenção do **HPrDTC**, a determinação da sua estrutura foi feita pelas técnicas de ¹H-RMN e ¹³C-RMN, e os sinais observados, foram atribuídos conforme a literatura (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIEMLE, 2005) e trabalhos realizados no grupo com ligantes semelhantes

(OLIVEIRA, CANELÓN-ROMERO, *et al.*, 2020) (OLIVEIRA, ROMERO-CANELÓN, *et al.*, 2019) (FERREIRA, 2015).

4.4.3.1 ^1H -RMN

A **Figura 19** mostra o espectro de ^1H -RMN e a estrutura do ligante com as respectivas atribuições dos diferentes tipos de átomos de hidrogênio que a molécula possui. De acordo com a ordem das atribuições na estrutura desenhada na **Figura 19**, para o grupo pireno, observa-se um grupo de sinais na região aromática através de multipletos em 8,76 – 8,74 ppm, 8,38 – 8,35 ppm e 8,14 – 8,10 ppm com integrais correspondentes a 5H em total, observa-se também dois dupletos em 8,47 ppm que integra para 1H e 8,32 ppm que integra também para 1H, com constante de acoplamento J igual a 8,2 Hz; na mesma região aromática, observa-se outro par de dupletos em 8,28 ppm e 8,20 ppm relativos a 1H cada um, com constante de acoplamento J igual a 9,1 Hz, sinais correspondentes à atribuição Pr-CH (**g**) na **Figura 19**. Para frequência maior, observa-se um sinal singlete em 9,28 ppm que integra para 1H correspondente à ligação HC=N, deslocado em região de campo mais baixo devido à influência de desblindagem sofrida pelo átomo de N vizinho (**f**); para uma região de maior frequência, obtive-se um sinal singlete em 13,52 ppm que integra para 1H, atribuído ao H da amina secundária, NH-C=S, característico do ligante livre (**e**). Seguindo a ordem das atribuições na estrutura da molécula desenhada, observa-se um sinal singlete a 4,58 ppm que integra para 2H correspondendo ao S-CH₂-Ph (**d**) e finalmente, também na região aromática, um grupo de sinais multipletos em 7,50 – 7,46 ppm relativo a 2H, 7,39 – 7,33 ppm que integra para 2H e 7,32 – 7,26 ppm referente a 1H, para (**c**), (**b**) e (**a**), respectivamente, pertencentes à molécula fenila.

Figura 19. Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) do ligante **HPrDTC** com ampliação na região aromática.



Fonte: Dados da pesquisa

Através da análise dos espectros de $^1\text{H-RMN}$ obtidos para os complexos **1** (ver **Figura 20**) e **3** (ver **Figura C3 - Sessão C** no Material Suplementar), respectivamente, confirmou-se a obtenção dos novos compostos de coordenação.

As observações realizadas de ambos espectros dos complexos, mostram inicialmente a ausência do sinal (**e**) atribuído ao grupo NH-C=S no espectro do ligante (ver **Figura 19**), esse sinal é característico do ligante livre e a perda desse hidrogênio acontece como consequência da coordenação do centro metálico através do *N*-doador, corroborando inicialmente a acomplexação.

No espectro do complexo **1**, mostrado na **Figura 20**, observa-se um grupo de sinais multipletos (ver ampliação na figura) na região aromática em 8,64 – 8,62 ppm que integra para 2H, 8,27 – 8,21 ppm que integra para 5H, 8,08 – 8,04 ppm relativo a 3H, 7,96 – 7,90 ppm e 7,56 – 7,52 ppm que integram para 4H cada um, correspondentes aos átomos de H do grupo pireno (**g**). Enquanto para o complexo **3** (ver **Figura C3 - Sessão C** no Material Suplementar), obtivesse três grupos de multipletos (ver ampliação na figura) em 8,96 – 8,92 e 8,65 – 8,61 ppm que integram para 1H cada um e o último multipletos em 8,33 – 8,07 ppm que integra para 16H (**g**).

Na mesma região aromática, obtive-se também um sinal multipletos correspondente às moléculas de fenila do complexo **1**, em 7,44 – 7,35 ppm que integra para 6H (**a**) e dois dupletos em 6,48 ppm relativo a 2H e 6,40 ppm que integra para 2H, (**b**) e (**c**), respectivamente, com constantes de acoplamento J igual a 9,2 Hz. Enquanto no espectro do complexo **3**, obtivesse para esses grupos fenila um multipletos em 7,49 – 7,31 ppm correspondente aos dez hidrogênios das moléculas terminais (**a**).

Para frequência mais alta (ver **Figura 20** e **Figura C3 - Sessão C** no Material Suplementar), observa-se um sinal singletos relativo a 2H para ambos espectros, em 9,00 e 9,40 ppm, para o complexo **1** e o complexo **3**, respectivamente, atribuído aos átomos de hidrogênio da ligação $\text{HC}=\text{N}$ de ambos ligantes (**f**), sendo o sinal mais deslocado para campo baixo em todos os dois espectros, devido à influência de desblindagem sofrida pelo átomo de N vizinho.

Na **Figura 20**, observa-se um sinal dupletos em 4,49 ppm referente aos dois hidrogênios correspondentes à ligação $\text{S}-\text{CH}_2\text{-Ph}$ (**d**) de cada ligante, com uma constante de acoplamento $J = 3,5$ Hz. A observação de sinais distintos para os hidrogênios geminais do metileno CH_2 , indica que os hidrogênios são diastereotópicos, o seja, estão submetidos a ambientes eletrônicos diferenciados, sendo possível o acoplamento entre os dois átomos.

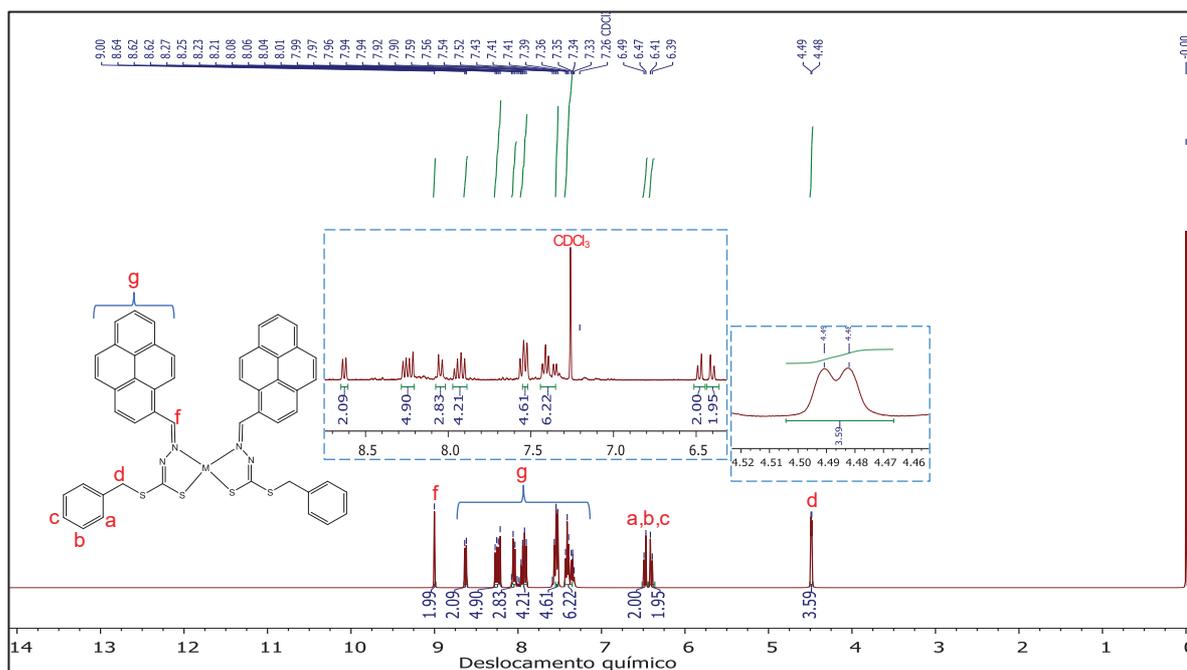
Diferente disso, no espectro do complexo **3** (ver **Figura C3 - Sessão C** no Material Suplementar), obtivesse dois sinais singletos bem definidos e consideravelmente separados em 4,56 e 4,36 ppm, correspondentes também aos dois hidrogênios da ligação $\text{S}-\text{CH}_2\text{-Ph}$, (**d**) de cada ligante. Esses dois sinais singletos corroboram que para este complexo, os hidrogênios geminais de cada metileno não são diastereotópicos, razão pela qual não apresentam desdobramento dos sinais nem constantes de acoplamento entre eles, não obstante, os quatro hidrogênios dos dois grupos metilenos CH_2 dos ligantes não são eletronicamente equivalentes, pelo que geram dois sinais distintas para cada grupo de hidrogênios, entendendo que o número de picos distintos, a posição no espectro e a intensidade relativa, nos dizem o número, tipo de ambientes eletrônicos da molécula e núcleos que compõem aproximadamente cada um desses ambientes (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIEMLE, 2005).

Finalmente, de modo geral, observasse um ligeiro deslocamento para campo mais baixo dos valores obtidos para o complexo de Ni^{II} , em comparação com os valores observados para o complexo de Zn^{II} , o que pode ser atribuído ao fato da desblindagem que sofrem os núcleos influenciada pelos átomos ao redor e pelos arranjos de ligação, neste caso, o átomo de níquel possui uma maior eletronegatividade do que o átomo de zinco, provocando assim uma

desblindagem maior nos núcleos vizinhos, em comparação com o outro centro metálico, gerando valores ligeiramente deslocados para frequências maiores.

Na **Tabela 8** encontram-se os valores dos deslocamentos químicos dos sinais observados nos espectros do ligante **HPrDTC** e dos complexos **1** e **3**.

Figura 20. Espectro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) e estrutura do complexo **1** com ampliação na área dos aromáticos.



Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 8 - Valores de deslocamentos químicos em experimentos de ^1H -NMR do ligante **HPrDTC** e dos complexos **1** e **3**.

^1H	HPrDTC $\delta(\text{ppm})$	1 $\delta(\text{ppm})$	3 $\delta(\text{ppm})$
--------------	------------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

a	7,32 – 7,26 (m, 1H)	7,44 – 7,35 (m, 6H)	7,49 – 7,31 (m, 10H)
b	7,39 – 7,33 (m, 2H)	6,48 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H)	
c	7,50 – 7,46 (m, 2H)	6,40 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H)	
d	4,58 (s, 2H)	4,49 (d, $J = 3,5$ Hz, 4H)	4,56 (s, 2H); 4,36 (s, 2H)
e	13,52 (s, 1H)	--	--
f	9,28 (s, 1H)	9,00 (s, 2H)	9,40 (s, 2H)
g	8,76 – 8,74 (m, 1H), 8,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,38 – 8,35 (m, 3H), 8,32 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,14 – 8,10 (m, 1H)	8,64 – 8,62 (m, 2H), 8,27 – 8,21 (m, 5H), 8,08 – 8,04 (m, 3H), 7,96 – 7,90 (m, 4H), 7,56 – 7,52 (m, 4H)	8,96 – 8,92 (m, 1H), 8,65 – 8,61 (m, 1H), 8,33 – 8,07 (m, 16H)

Fonte: Dados da pesquisa

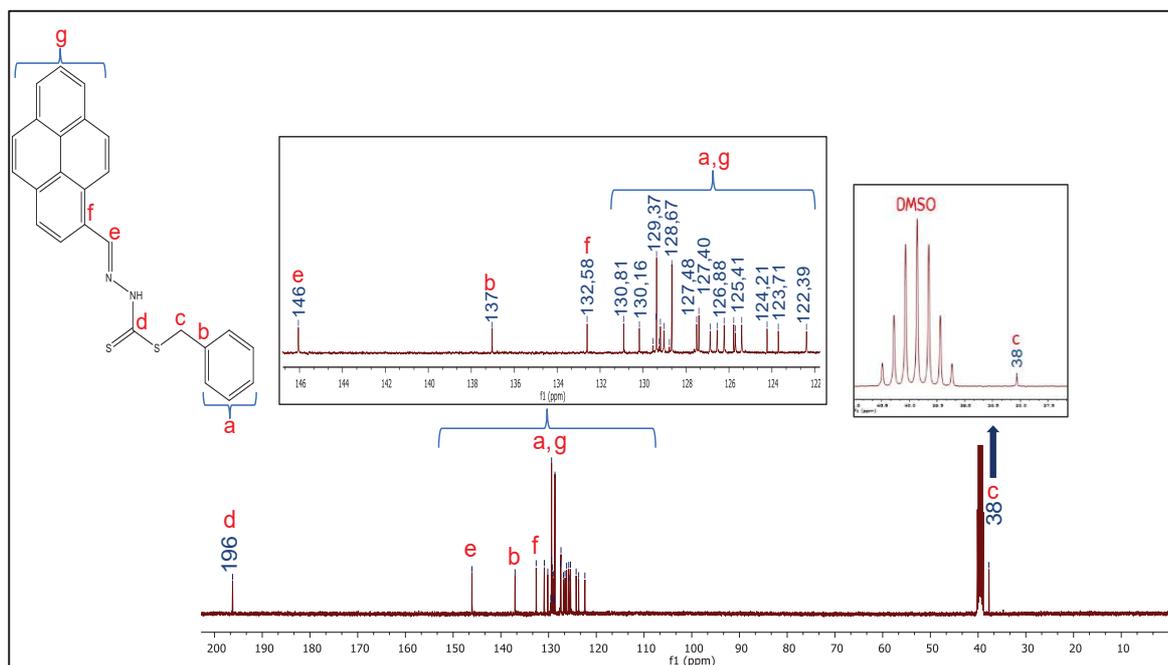
4.4.3.2 ^{13}C -RMN

A técnica de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN também foi realizada para a caracterização estrutural do ligante livre **HPrDTC** em solução de DMSO- d_6 . Na **Figura 21**, observa-se o espectro do ligante livre e a estrutura com as respectivas atribuições dos diferentes tipos de carbonos que a molécula contém, com ampliação na região aromática. Todos os sinais foram atribuídos de acordo com a literatura (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIEMLE, 2005).

O espectro do ligante é caracterizado pela presença do grupo de sinais na região aromática, correspondentes à molécula de pireno (**g**) e (**f**) e à molécula de fenila (**a**) e (**b**), com deslocamentos químicos desde 122 até 137 ppm, sendo esses sinais (**f**) e (**b**), os mais deslocados para campo baixo dessa região aromática, por serem dos carbonos quaternários. Obteve-se também o sinal de maior frequência em todo o espectro, para o carbono quaternário da ligação $\text{S}-\underline{\text{C}}=\text{S}$ em 196 ppm (**d**), observado em campo mais baixo, devido à desblindagem exercida pelas suas ligações com os enxofres vizinhos. Em torno de 146 ppm observa-se o sinal do carbono terciário $\text{HC}=\text{N}$ (**e**) e finalmente, em uma frequência mais baixa, observa-se o sinal do carbono secundário da ligação $\text{S}-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$ em 38 ppm, encontrando-se um pouco deslocado para frequência maior pela sua ligação com o átomo de enxofre vizinho.

Na **Tabela 9** estão os valores dos deslocamentos observados no espectro do ligante.

Figura 21. Espectro ^{13}C -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) do **HPrDTC**.



Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 9 - Valores de deslocamentos químicos de ^{13}C -NMR do ligante **HPrDTC**.

^{13}C	HPrDTC $\delta(\text{ppm})$
b	137
c	38
d	196
e	146
f	132
a, g	126-130

Fonte: Dados da pesquisa

Os dados obtidos nas duas técnicas de ressonância magnética nuclear de ^1H -NMR e ^{13}C -NMR corroboram a obtenção pura, do novo ligante bidentado **HPrDTC**, assim como a formação dos complexos **1** e **3**. Os valores dos deslocamentos químicos obtidos nos espectros estão de acordo com a literatura estudada.

4.4.4 EPR

A medida de ressonância paramagnética eletrônica foi realizada para o complexo **2** de Cu^{II} (configuração eletrônica d^9), sendo possível o estudo desse íon com elétron não

emparelhado (composto paramagnético) a través do sinal gerada da interação entre o momento magnético do elétron desemparelhado e o campo magnético aplicado, de acordo com a interação de Zeeman (ver **Equação 8**):

$$\Delta E_{\text{Zeeman}} = g_e \mu_B B_0 = h\nu \quad \text{Eq. 8}$$

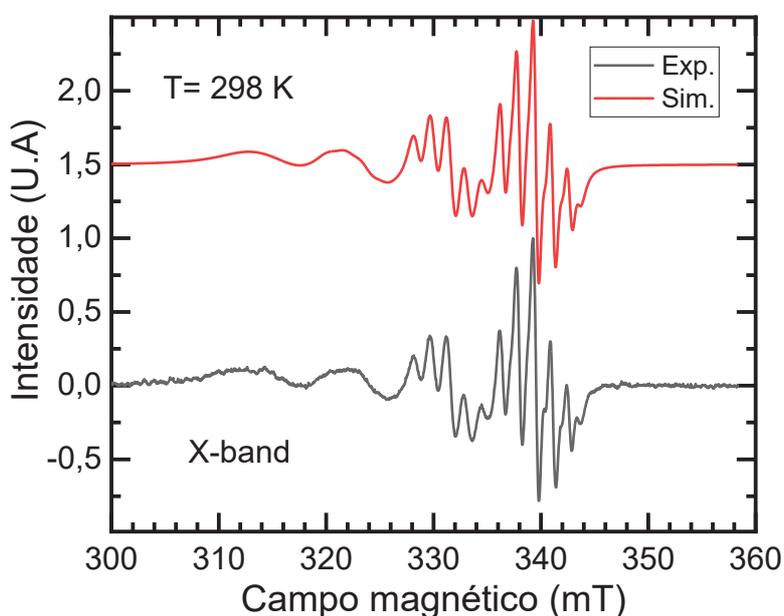
A **Figura 22** mostra o espectro experimental (preto) e o simulado (vermelho) usando o programa EasySpin, obtidos para o complexo **2** em dissolução de diclorometano medido a temperatura ambiente e a **Tabela 10** mostra os parâmetros de melhor ajuste obtidos por simulação espectral.

Tabela 10 - Parâmetros de EPR obtidos por simulação espectral.

Complexo 2	g_0	g_x	g_y	g_z	A_0	$AN1$	$AN2$	Lw
em DCM	2.0685	--	--	--	78.30	15.94	15.30	2.20
em pó	2.0683	2.0229	2.0461	2.1360	--	--	--	10.9 55.8 152.2

$g_0 = (g_x + g_y + g_z)/3$. Os valores de A e Lw estão em unidades de campo magnético em gauss. Dados da pesquisa.

Figura 22. Espectros de EPR simulado ■ e experimental ■ do complexo **2** em banda X dissolvido em diclorometano.



Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros mostrados na **Figura 22** apresentam perfis significativamente semelhantes corroborando a obtenção do complexo **2**. O espectro experimental corrobora a presença do íon

Cu^{II} na esfera de coordenação do composto bem como corrobora que a complexação do centro metálico ocorre a través dos átomos *N-doador* dos ligantes bidentados, conforme esperado.

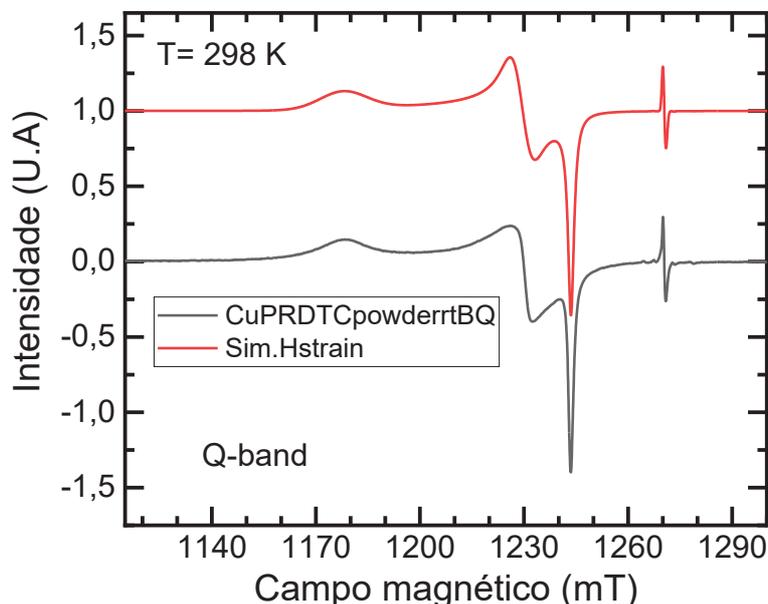
O espectro experimental dá uma ideia da organização ou composição da esfera de coordenação do composto, mostrando a coordenação com dois nitrogênios equivalentes, derivada da interação do spin do elétron desemparelhado com os spins nucleares não nulos dos nitrogênios, evidenciada nas linhas superhiperfinas obtidas, determinadas por $2N+1$ onde N = número de núcleos equivalentes, observando-se para ambos os espectros as cinco linhas esperadas de acordo com a equação anterior, com intensidades aproximadas 1:2:3:2:1, geradas pelas combinações dos momentos angulares, resolvidas nas duas linhas de campo mais alto.

Os espectros mostrados na **Figura 22** mostram também as interações hiperfinas do centro metálico, originadas do spin nuclear do núcleo de Cu (d^9 , $S = 1/2$, $I = 3/2$), gerando o padrão de divisão de quatro linhas características deste íon metálico, sendo duas linhas sobrepostas com as dos nitrogênios em campo mais alto.

Por meio do programa EasySpin do software Matlab, foram obtidos os valores de g e A com precisão do espectro simulado mostrado na **Figura 22**, com $A_{Cu} = 78.30$ gauss, sugerindo um composto com simetria quadrática planar, o que é coerente com o padrão das linhas superhiperfinas dos nitrogênios quimicamente equivalentes, como foi mencionado acima. Os valores das interações com os nitrogênios são $A_{N1} = 15.94$ gauss e $A_{N2} = 15.30$ gauss, valores próximos um do outro. Os outros dois átomos coordenadores na geometria quadrática planar, são os enxofres cujo spin nuclear é zero, razão pela que não são observados no espectro.

Adicionalmente, para este complexo foi realizada uma medição da amostra em pó medido a temperatura ambiente (ver **Figura 23**) e os parâmetros de melhor ajuste são apresentados na **Tabela 10**.

Figura 23. Espectros de EPR simulado ■ e experimental ■ do complexo **2** em banda Q.



Fonte: Dados da pesquisa

A **Figura 23** mostra o espectro obtido na forma policristalina deste complexo, onde são observadas as três linhas correspondentes ao núcleo de Cu^{II} , determinadas pelos valores de g nas direções x , y e z , do sistema de eixo molecular. O espectro obtido mostra as linhas com larguras diferentes, oriundas da anisotropia do tensor giromagnético, exibindo que o complexo possui uma simetria quadrática planar, mas com uma distorção rômbrica, o que é evidenciado pela diferença nos três valores de g ($g_z = 2.1360$, $g_y = 2.0461$ e $g_x = 2.0229$) embora o g_x é próximo de g_y . Finalmente, as larguras de linhas sugerem que no empacotamento molecular deve haver interação de intercâmbio de spin entre moléculas vizinhas fazendo colapsar as linhas hiperfinas do Cu ($I = 3/2$) e dos núcleos de nitrogênios coordenados.

4.4.5 HRMS

A análise de espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI-MS) foi realizada em modo positivo e negativo para o ligante e utilizado principalmente para corroboração das estruturas propostas para os compostos.

O espectro de massas em tandem em modo positivo obtido para o ligante **HPrDTC** e o espectro de massas em modo positivo e padrão isotópico calculado para o complexo **1**, são

apresentados a seguir, enquanto o espectro de massas em tandem do complexo **1** encontrasse na **Sessão D** no Material Suplementar.

Tabela 11 - Valores encontrados e calculados para os íons moleculares observados nos espectros de massas do ligante **HPrDTC** e do complexo **1**.

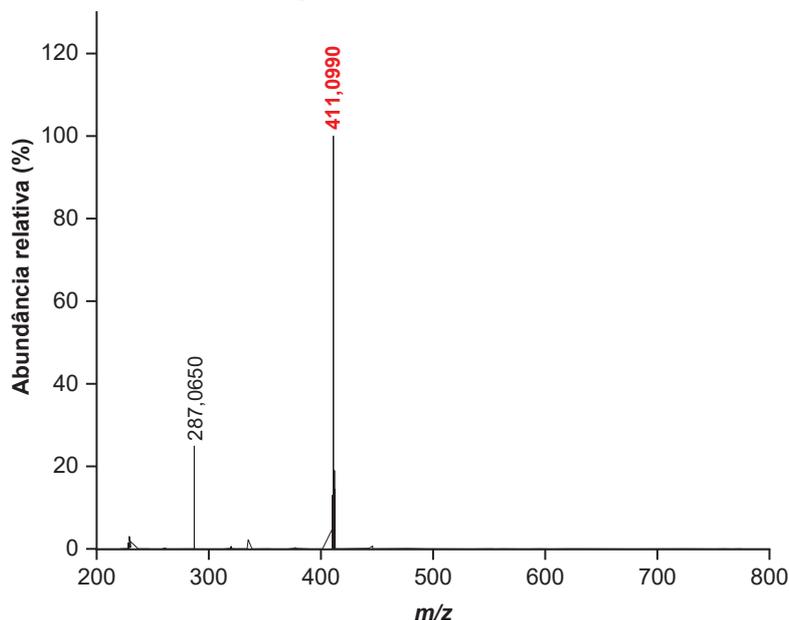
Composto	Íon molecular	Fórmula	m/z calculada	m/z encontrada
HPrDTC	$[L + H]^+$	$C_{25}H_{19}N_2S_2$	411,09897	411,0990
	$[L - H]^-$	$C_{25}H_{17}N_2S_2$	409,08383	409,08332
1	$[M + H]^+$	$C_{50}H_{35}N_4S_4Zn$	883,10360	883,10107

Fonte: Dados da pesquisa

Os dados expostos na **Tabela 11** exibem os valores da massa monoisotópica observada experimentalmente e os valores calculados por meio de uma calculadora de distribuição isotópica (PATINY e BOREL, 2013), os quais, ao se analisar, mostram uma significativa proximidade entre eles, de modo que as massas encontradas experimentalmente tanto para o ligante **HPrDTC** quanto para o complexo **1**, são muito próximas das massas calculadas.

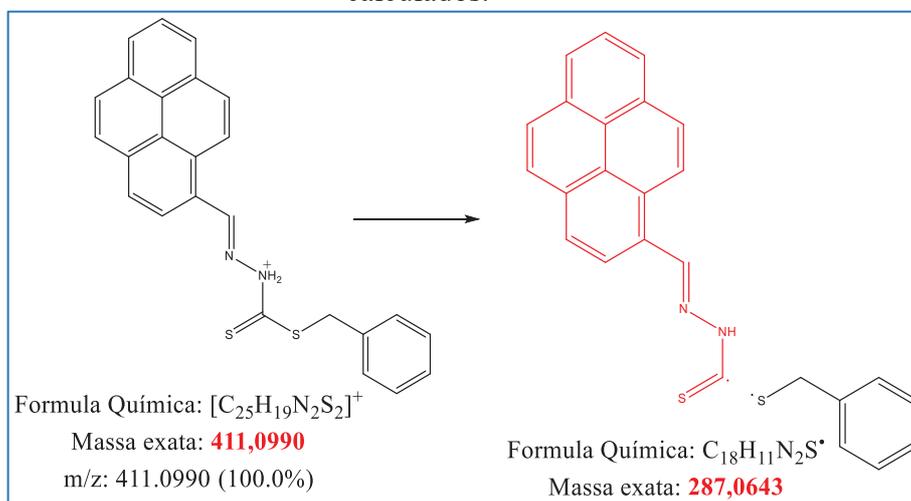
Para o ligante, a **Figura 24** mostra o espectro experimental de massas obtido em modo positivo, no qual, a espécie molecular $[L + H]^+$ é observada, correspondente ao pico base, com uma abundância relativa próxima a 100%. Além da espécie mencionada, observa-se outro pico atribuído a espécie radicalar $[L\cdot]^+$ com m/z igual a 287,0650 e abundância relativa aproximada a 30%, a **Figura 25** mostra o esquema de fragmentação proposto para a molécula com o valor calculado da massa exata do fragmento, o qual, também encontra-se muito próximo do valor experimental.

Figura 24. Espectro de massas em tandem modo positivo do ligante **HPrDTC**, em que o pico correspondente ao íon molecular $[L + H]^+$ foi selecionado para sofrer fragmentação.



Fonte: Dados da pesquisa

Figura 25. Proposta de fragmentação do ligante **HPrDTC** e valores de massa exata calculados.

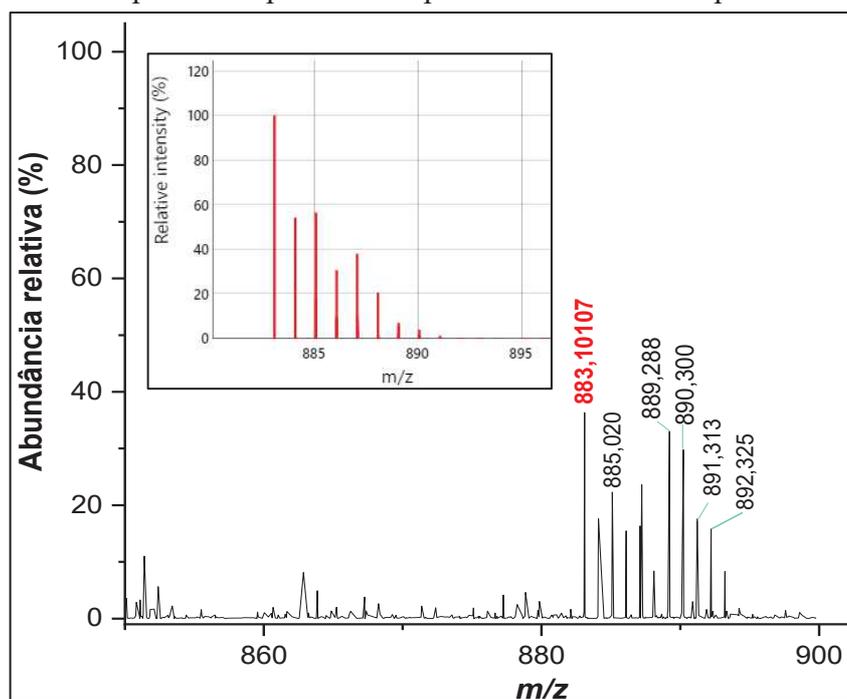


Fonte: Dados da pesquisa

Para o complexo **1**, a **Figura 26** mostra o espectro de massas com ionização por *electrospray* no modo positivo obtido experimentalmente, destacando-se o valor da massa nominal correspondente à espécie molecular $[M + H]^+$ ($m/z = 883,10107$), e o espectro de massas calculado por meio da *calculadora de distribuição isotópica*, que gera o padrão de isótopos esperados para um composto determinado, ajudando na compreensão e atribuição dos picos obtidos no espectro experimental.

A maioria dos elementos possuem vários isótopos e geram padrões característicos do íon de interesse, no entanto, a espectrometria de massas por ser uma técnica altamente sensível, pode detectar não só a espécie de interesse, mas também outras espécies que possam estar na amostra ou que surgiram devido a dessolvatação incompleta, contraíons associados, entre outros (MCINDOE e VIKSE, 2019). Deste modo, para o complexo **1** foi reduzida a janela de m/z com a finalidade de obter um resultado de massa mais preciso e um espectro mais perto do ilustrado no padrão isotópico calculado para subsequente comparação, coletando assim, um espectro com uma faixa pequena de m/z ao redor do pico molecular de interesse, encontrando-se que o valor da massa monoisotópica experimental é muito próxima do valor da massa calculada (ver **Tabela 11**), como também pode ser visto na figura que ambos os espectros apresentam perfis semelhantes.

Figura 26. Espectro de massas com ionização por *electrospray* com janela 800 – 900 m/z no modo positivo e padrão isotópico calculado do complexo **1**.

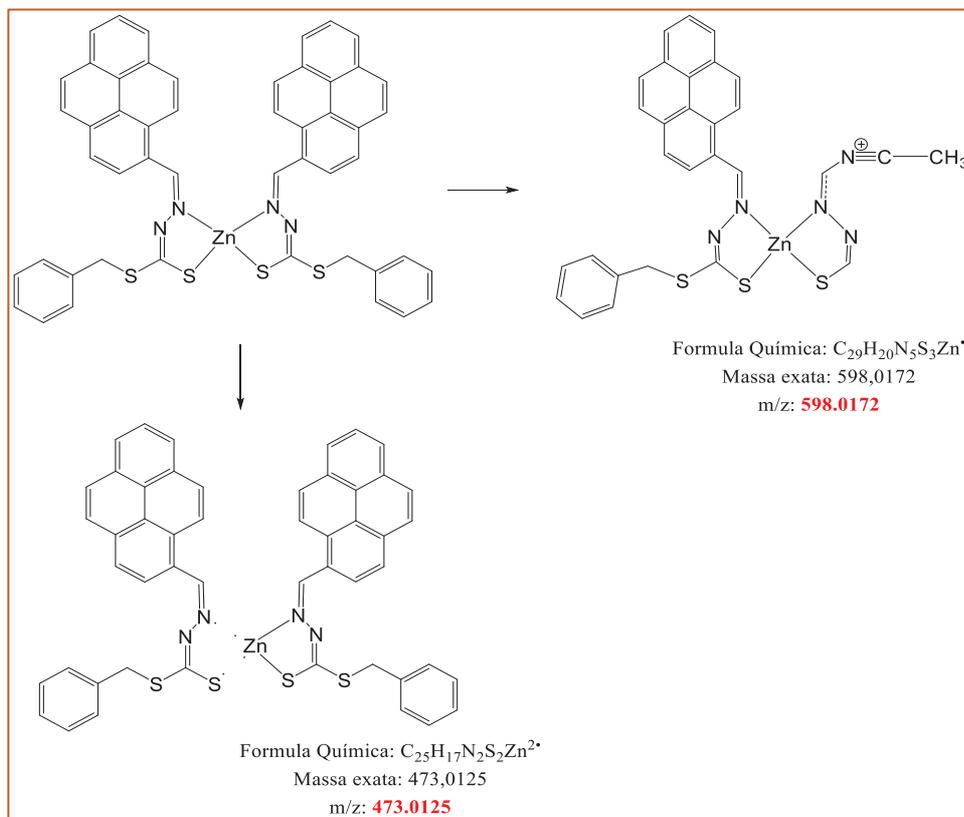


Fonte: Dados da pesquisa

Para o complexo **1** também foi realizado o experimento de massas em tandem, onde o pico correspondente ao íon molecular $[M + H]^+$ ($m/z = 883,10107$), foi selecionado para sofrer fragmentação (ver **Figura D1 - Sessão D** no Material Suplementar) e obteve-se dois picos atribuídos à espécie radical $[M\cdot]^+$ com $m/z = 473,917$ e ao aduto $[M + CH_3CN\cdot]^+$ com $m/z = 598,0578$, no espectro experimental.

Na **Figura 27**, observasse a proposta de fragmentação para este complexo, onde a espécie radicalar $[M\cdot]^+$ atribuída ao pico com $m/z = 473,917$, é gerada produto da quebra das ligações que coordenam o centro metálico por parte de um dos ligantes, enquanto os átomos doadores do outro ligante continuam bidentadamente coordenados ao metal, observa-se que o valor da massa exata calculada ($m/z = 473,0125$) é próximo do valor obtido no experimento. Enquanto ao pico observado em $m/z = 598,0578$, pode ser atribuído a formação do aduto $[M + CH_3CN]^+$. Sugere-se que é formado pela adição de uma molécula de solvente acetonitrila e a eliminação dos grupos aromáticos do composto, conforme ilustrado na **Figura 27**, uma vez que, sendo uma espécie grande, possui uma alta densidade de carga na fase gasosa, o que é relativamente instável, ficando suscetível a sofrer coordenação por parte da acetonitrila, que ademais é considerada um bom ligante por si só com boa capacidade de coordenação (MCINDOE e VIKSE, 2019). Observa-se que o valor da massa exata calculada para dita atribuição ($m/z = 598,0172$) está em boa concordância com o valor obtido experimentalmente.

Figura 27. Proposta de fragmentação do complexo **1** e valores de massa exata calculados.



Fonte: Dados da pesquisa

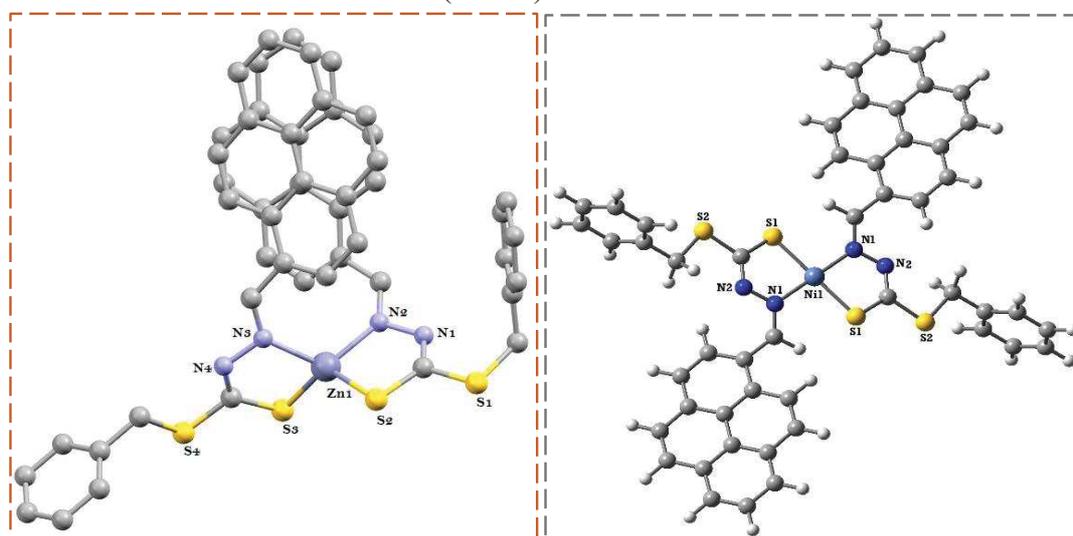
4.4.6 DRX

Para os complexos **1** e **3**, foi possível a obtenção de monocristais do tamanho adequado para medição por difração de raios-X de monocristal. Para o complexo **1** formou-se um cristal amarelo em formato de bloco quadrado pequeno, mediante mistura de diclorometano e metanol (DCM/MeOH), enquanto para o complexo **3** constituiu em um cristal laranja em formato de bloco retangular, mediante mistura de diclorometano e clorofórmio (DCM/CHCl₃). A **Figura 28** mostra as estruturas cristalinas dos complexos **1** e **3**.

4.4.6.1 Análise estrutural dos complexos **1** e **3**

A **Figura 28** mostra as representações das estruturas cristalinas dos complexos de Zn^{II} e Ni^{II}. Ambos complexos cristalizaram no sistema cristalino monoclinico com grupos espaciais P2₁/c e P2₁/n, para complexo **1** e **3**, respectivamente. Na **Figura 28**, observam-se as estruturas das unidades assimétricas dos complexos **1** e **3** e na **Sessão E** no Material Suplementar encontram-se as respectivas tabelas com todos os dados do refinamento dos complexos.

Figura 28. Representação das estruturas cristalinas dos complexos **1** (esquerda) e **3** (direita).



Fonte: Dados da pesquisa.

A **Figura 28** mostra as representações tipo *ball and stick* dos átomos, onde cada centro metálico nos complexos está sendo tetra-coordenado por dois ligantes de maneira bidentada, corroborando que a complexação é dada através dos átomos doadores de nitrogênio, N_{imino}, e

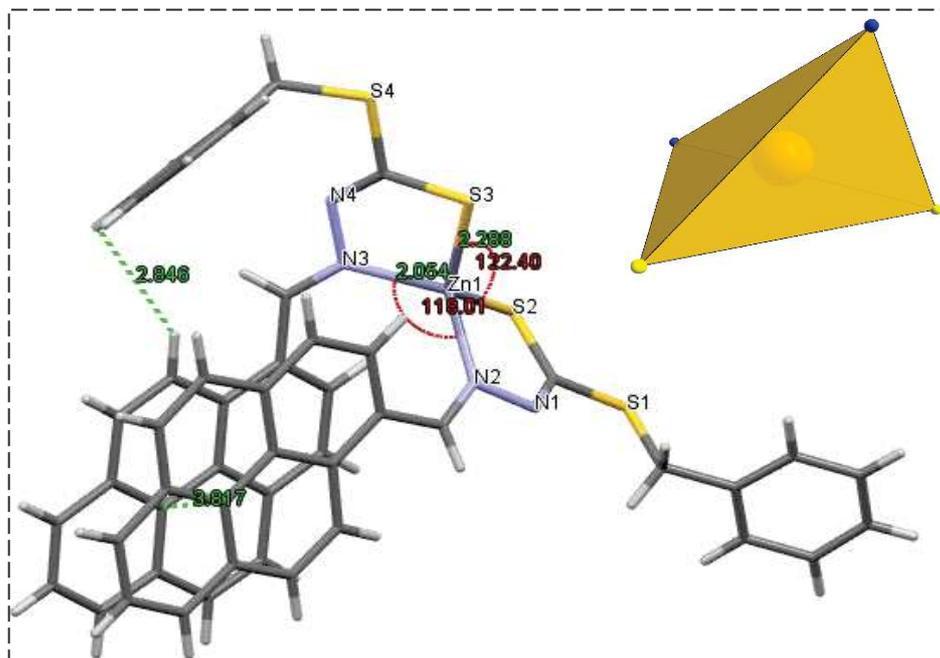
enxofre, S, como era esperado e o que é consistente também com a estequiometria de síntese seguida nas reações dos complexos (relação 2:1 L:M) (ver **Seção 4.1.2** - Parte Experimental).

A **Figura 28** também permite observar e confirmar as geometrias adotadas pelos dois complexos, geometria tetraédrica para o complexo **1** e quadrática planar para o complexo **3**, centros metálicos de Zn^{II} e Ni^{II} , respectivamente. Os arranjos geométricos adotados pelos complexos, coincidem ambos com as tendências relatadas na literatura, onde, para o primeiro caso, os íons metálicos com configuração eletrônica d^{10} e número de coordenação quatro em complexos metálicos preferem a geometria tetraédrica, por ser a disposição menos exigente a nível estérico, enquanto, para o segundo caso, íons metálicos com configuração eletrônica d^8 e número de coordenação quatro, tem preferência pela geometria quadrática planar (MIESSLER, FISCHER e TARR, 2014) (SHRIVER, WELLER, *et al.*, 2014).

As estruturas cristalinas dos complexos permitiram estudar as ligações entre os átomos doadores N_{imino} e S dos ligantes ditiocarbazatos e os centros metálicos. Para o complexo **1** (ver **Figura 29**) se obteve valores de comprimentos de ligação de 2,054 Å e 2,288 Å para Zn(1)-N(2) e Zn(1)-S(2), respectivamente. Observa-se também os ângulos de ligação N(3)-Zn(1)-N(2) igual a 118,01° e para S(3)-Zn(1)-S(2) de 122,40°, todas as estimações anteriores expõem uma boa concordância com os valores de comprimentos de ligação e ângulos de outros complexos de Zn^{II} com arranjos geométricos tetraédricos distorcidos e ligantes derivados de bases de Schiff (TAGHIZADEH, MONTAZEROZOHORI, *et al.*, 2017) (LATHEEF, MANOJ e KURUP, 2007) (AJIBADE, ANDRÉ, *et al.*, 2020).

A **Figura 29** também mostra duas diferentes interações intramoleculares presentes na molécula e suas respectivas distâncias, o que será estudado mais para frente.

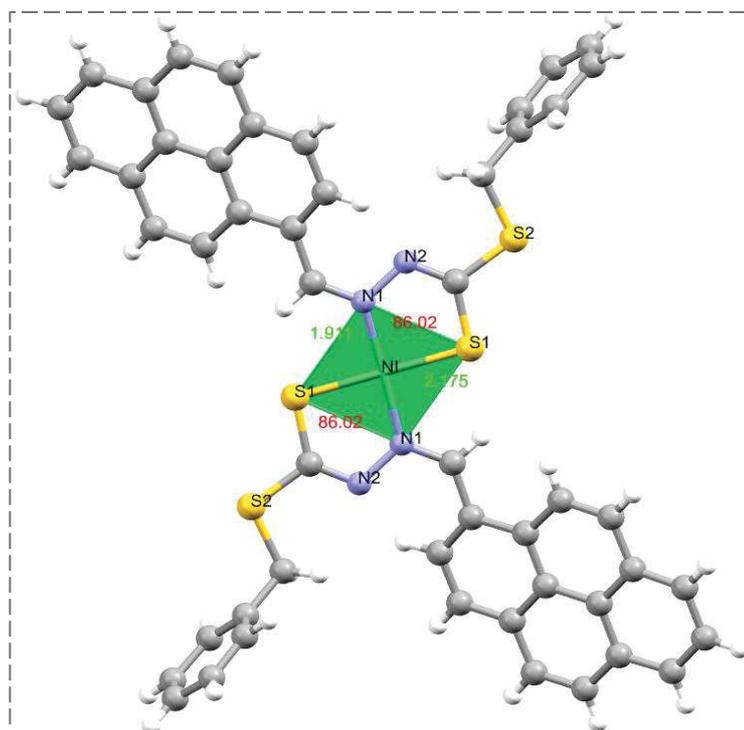
Figura 29. Poliedro, distâncias ■ e ângulos ■ na esfera de coordenação e interações intramoleculares do complexo 1.



Fonte: Dados da pesquisa.

Para o complexo **3** (ver **Figura 30**), a figura mostra o poliedro da geometria quadrática planar adotada pela molécula, os comprimentos e ângulos das principais ligações entre os átomos coordenadores N_{imino} e S e o centro metálico, apresentando valores de comprimentos de ligação de 1,911 Å e 2,175 Å para Ni(1)-N(1) e Ni(1)-S(1), respectivamente. Observa-se também os ângulos de ligação N(1)-Ni(1)-S(1) iguais ambos a 86,02°, dados que se encontram em boa concordância com os valores de comprimentos de ligação e ângulos de outros complexos de Ni^{II} com geometria quadrática planar distorcida e ligantes derivados de bases de Schiff (BHARATI e SINGH, 2013) (BASAK, SEN, *et al.*, 2008) (SHYAMAPADA, SOMA e MITRA, 2009).

Figura 30. Poliedro, distâncias ■ e ângulos ■ na esfera de coordenação do complexo **3**.



Fonte: Dados da pesquisa.

Os valores das distâncias e ângulos de ligação selecionados, obtidos no estudo experimental dos dois complexos metálicos foram comparados com os valores teóricos calculados através da técnica TDDFT e compilados na **Tabela 12**.

Os desvios dos comprimentos e ângulos de ligação dos valores esperados para um tetraedro ideal, no caso do complexo **1**, e para um quadrático planar, no caso do complexo **3**, resultam em arranjos geométricos distorcidos, como foi mencionado acima, coerente com as diferenças entre as estimações dos dois experimentos e o que pode ser atribuído a efeitos estéricos decorrentes dos volumosos grupos pireno das moléculas.

Além das distâncias e ângulos de ligação selecionados mencionados previamente, foram observados também os comprimentos das ligações características dos ligantes derivados de bases de Schiff, como é a ligação dupla do nitrogênio imino, C(34)=N(3), e a ligação simples C(33)-S(3), com comprimentos de ligação de 1,276 Å e 1,740 Å, respectivamente, para o complexo **1** e 1,308 Å para ligação C(1)=N(1) e 1,715 Å para ligação C(18)-S(1), para o complexo **3**, valores que são condizentes com os dados reportados na literatura previamente mencionada e em trabalhos desenvolvidos em nosso grupo com ligantes do tipo ditiocarbazatos, DTCs, contendo o grupo pireno e com ligantes tiossemicarbazonas, TSCs (GONCALVES OLIVEIRA, 2017) (FERREIRA, 2015).

Tabela 12 - Distâncias e ângulos experimentais e calculados das ligações na esfera de coordenação dos complexos **1** e **3**.

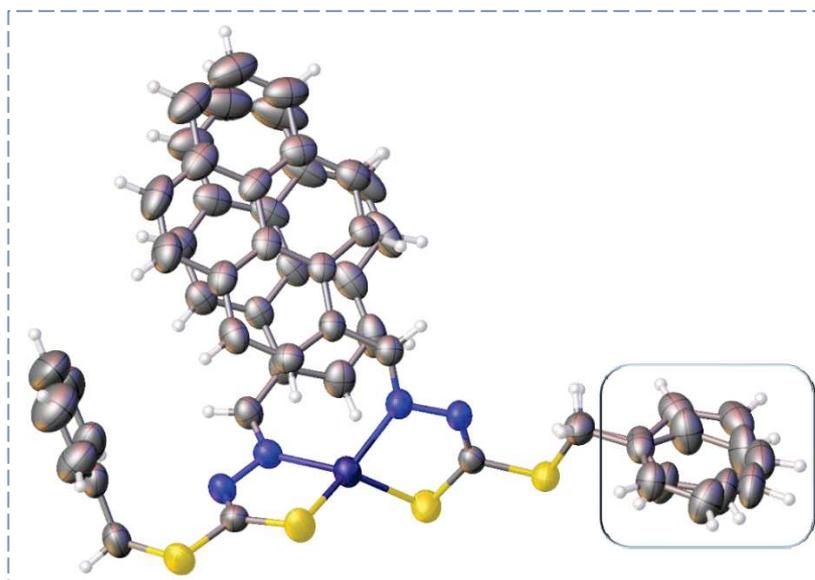
Principais ligações	Comprimentos e ângulos	
	experimental	calculado
Zn–N	2,054 Å	2,099 Å
Zn–S	2,288 Å	2,315 Å
N–Zn–S	87,43°	86,7°
N–Zn–N	118,01°	111,6°
S–Zn–S	122,40°	119,1°
Ni–N	1,911 Å	1,930 Å
Ni–S	2,175 Å	2,214 Å
N–Ni–S	86,02°	85,15°
N–Ni–N	180,00°	179,99°
S–Ni–S	180,00°	179,98°

Fonte: Dados da pesquisa

Para o complexo **1**, a **Figura 29** acima, exibiu duas interações intramoleculares do tipo $\pi \cdots \pi$ entre seus grupos pirenos, com uma distância *centróide-centróide* de 3,8 Å, e outra interação entre uma molécula de pireno e o anel aromático na posição axial, do tipo $C-H \cdots \pi$, em torno de 2,8 Å, de força moderada e do tipo eletrostático. Essa última interação mencionada não ocorre com o outro anel fenílico da molécula, devido a posição equatorial adotada, o que permite que esse anel terminal, estando mais afastado, tenha mais liberdade de movimento, apresentando uma maior vibração, razão pela qual uma desordem posicional é gerada (ver **Figura 31**).

Para este complexo, os valores dos parâmetros R1 e wR2 obtidos no refinamento da molécula (ver **Tabela E1 - Sessão E** no Material Suplementar) indicam um bom tratamento dos dados, mesmo com a desordem posicional no anel fenílico mencionado. A referida desordem ocorre no anel fenílico na posição equatorial, observando-se duas posições para cada átomo de carbono do anel, afetando assim a correlação entre os dados experimentais e a estrutura resolvida.

Figura 31. Representação da estrutura do complexo **1** com desordem posicional.



Fonte: Dados da pesquisa.

A figura acima mostra a estrutura cristalina do complexo **1** com representação elipsoidal da molécula, essa representação permite observar a desordem no anel fenílico na posição equatorial, os quais, de acordo com o processo de refinamento realizado, possuem duas conformações no espaço, que, ao resolverem a estrutura, geram altas densidades eletrônicas residuais indesejáveis e grandes movimentos térmicos, o que é evidenciado pelos grandes elipsoides no momento do refinamento.

Para modelar a desordem, inicialmente a estrutura foi refinada isotropicamente, identificando as coordenadas das posições dos átomos, permitindo que a ocupação de ambos os componentes fosse livre, para a qual foi utilizada uma variável livre que indica que a soma dos fatores de ocupação do sítio de todos os átomos contribuintes para cada posição na área desordenada é igual a 1, tomando assim, cada átomo do anel fenílico, valores de 0,5 para as posições 1 e 2 que, quando somados, serão iguais a 1.

Posteriormente, para esses átomos que ocupavam o mesmo local, uma restrição foi aplicada (EADP) para definir os ADPs (do inglês *Atomic Displacement Parameters*) de dois ou mais átomos para serem os mesmos e, finalmente, foram levados em consideração os parâmetros térmicos e vibracionais da molécula, concluindo com o refinamento anisotrópico.

Como resultado da resolução e refinamento estrutural, pode ser observado na **Tabela E1 - Sessão E** no Material Suplementar, que os valores finais de R1 e wR2 iguais a 0,0454 e

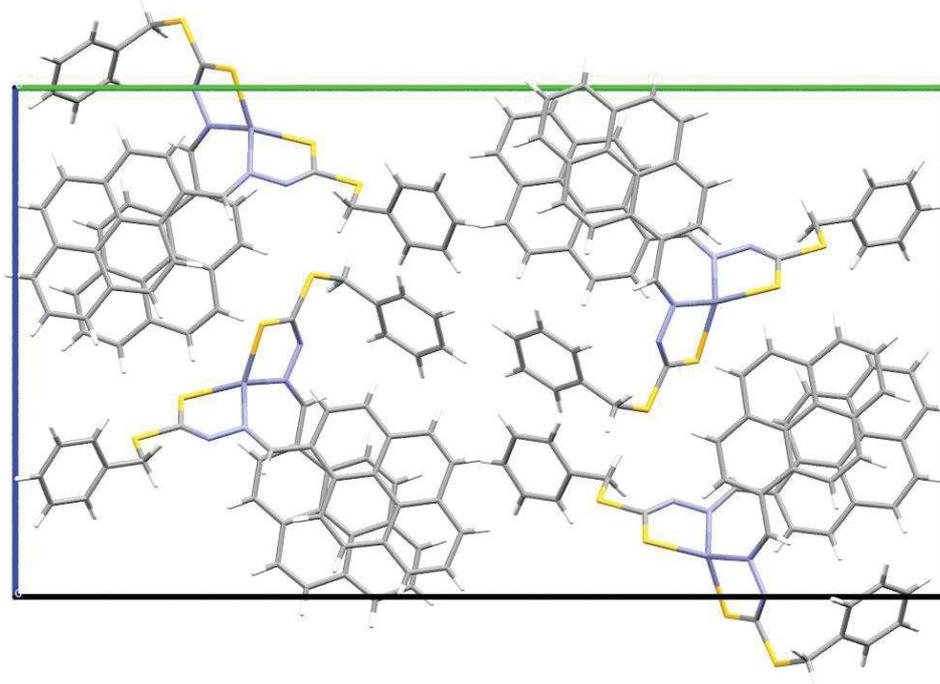
0,0906, respectivamente, indicam efetivamente um bom tratamento dos dados, mesmo com a apresentada desordem, como foi mencionado previamente.

4.4.6.2 Análise supramolecular dos complexos 1 e 3

O empacotamento das moléculas na estrutura cristalina conforma uma estrutura supramolecular gerada por interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio dentro dos complexos formados, conformando a estabilidade molecular da rede cristalina, razão pela qual, ditas interações devem ser consideradas. Além disso, esse estudo nos permite um melhor entendimento de como essa molécula interage, cresce e se organiza, aproveitando essas informações para aplicações específicas de interesse (KREZEL e WOLFGANG, 2016).

Na seguinte figura (ver **Figura 32**) mostrasse o empacotamento da molécula do complexo **1**, que consiste em quatro moléculas por unidade de célula ($Z = 4$), que se relacionam por meio de elementos de simetria como identidade, centro de inversão, eixo de rotação em parafuso e o plano deslizante, como pode ser visto na **Figura 33**.

Figura 32. Empacotamento do complexo **1** por unidade de célula.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 33. Elementos de simetria presentes no complexo 1 ao longo do eixo a.

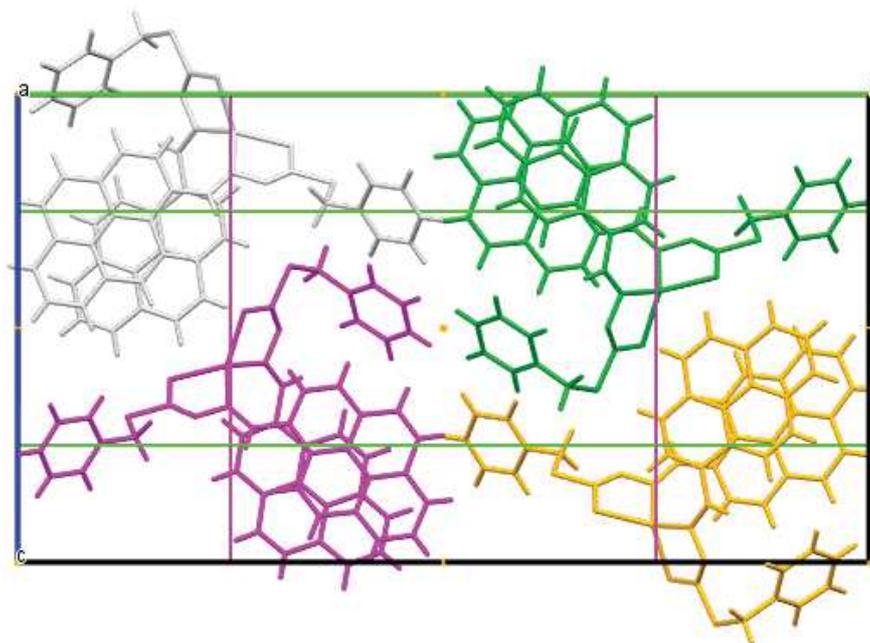
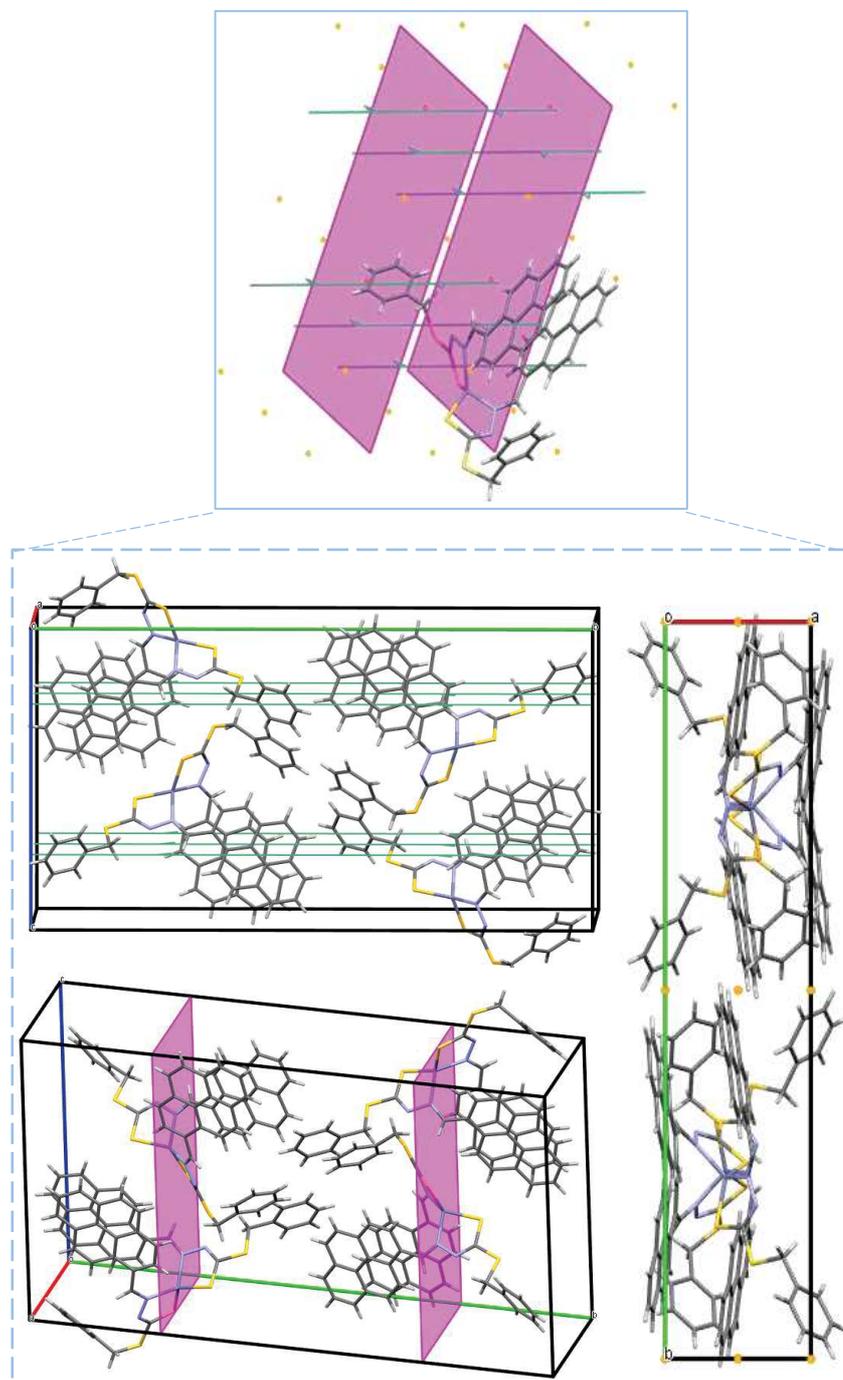


Tabela 13 - Elementos de simetria presentes no complexo 1.

Elemento de simetria	Operação de simetria	Descrição
Identidade	x,y,z	Identidade
Eixo de parafuso	$(-x, \frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-z)$	Eixo de rosca de 2 dobras com direção $[0, 1, 0]$ em $0, y, 1/4$ com componente de parafuso $[0, 1/2, 0]$
Centro de inversão	$(-x, -y, -z)$	Inversão em $[0, 0, 0]$
Plano deslizante	$(x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}+z)$	Plano de deslizamento perpendicular a $[0, 1, 0]$ com componente de deslizamento $[0, 0, 1/2]$

Fonte: Dados da pesquisa.

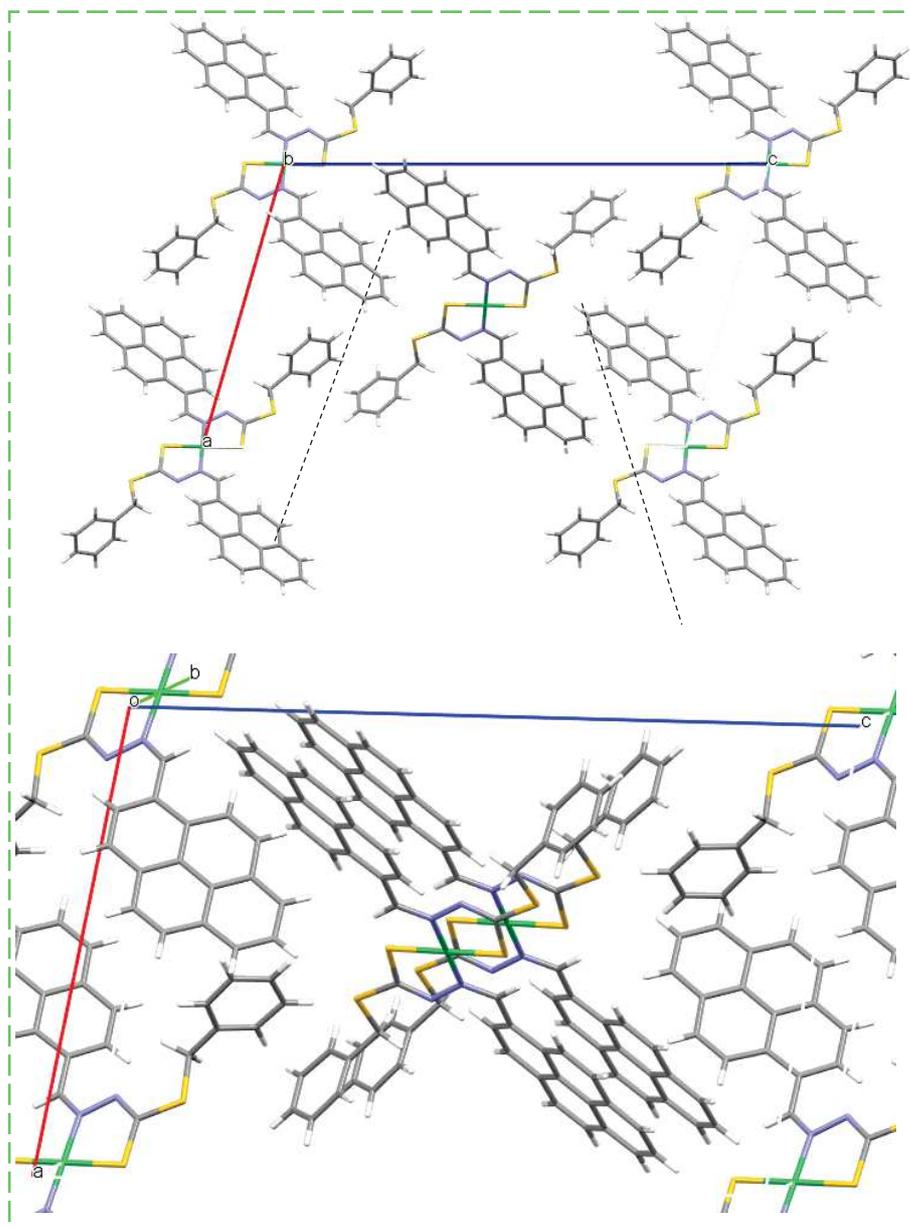
Figura 34. Representação de cada elemento de simetria presente no complexo 1.



Fonte: Dados da pesquisa.

Enquanto ao complexo 3, a **Figura 35** mostra o empacotamento da molécula, que consiste em duas moléculas por unidade de célula ($Z = 2$), com os seguintes elementos de simetria: identidade, centro de inversão, eixo de parafuso e o plano deslizante, como pode ser visto na **Figura 36** e **Tabela 14**.

Figura 35. Empacotamento do complexo 3 por unidade de célula com ampliação das duas moléculas por célula unitária.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 36. Elementos de simetria presentes no complexo **3** ao longo do eixo b.

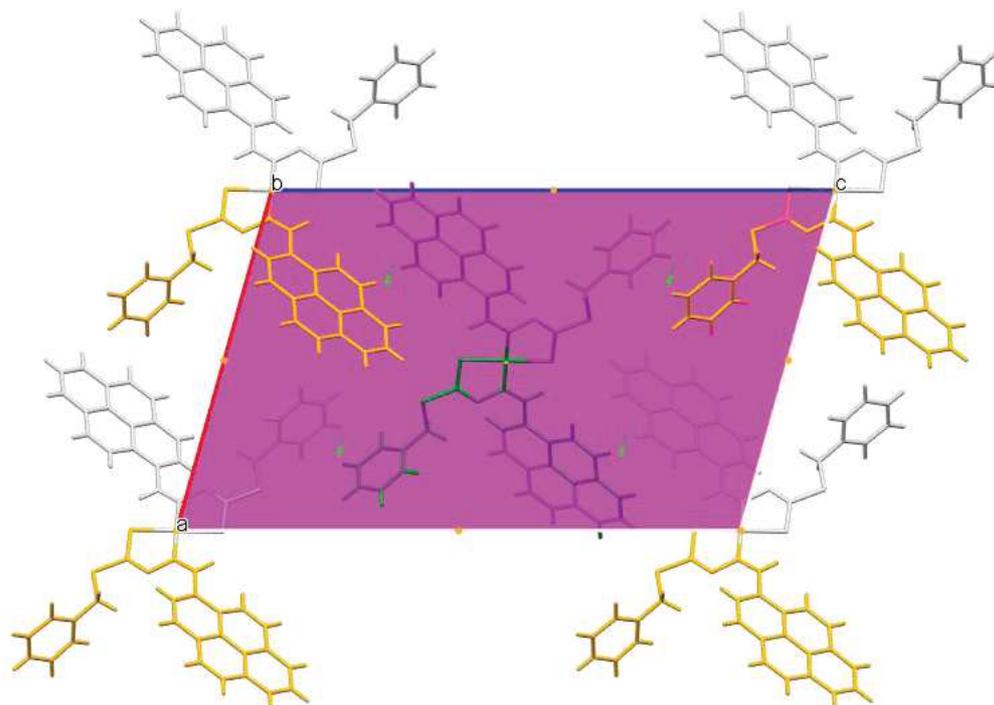


Tabela 14 - Elementos de simetria presentes no complexo **3**.

Elemento de simetria	Operação de simetria	Descrição
Identidade	x, y, z	Identidade
Eixo de parafuso	$(\frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-z)$	Eixo de rosca de 2 dobras com direção $[0, 1, 0]$ em $1/4, y, 1/4$ com componente de parafuso $[0, 1/2, 0]$
Plano deslizante	$(\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}+z)$	Plano de deslizamento perpendicular a $[0, 1, 0]$ com componente de deslizamento $[1/2, 0, 1/2]$
Centro de inversão	$(-x, -y, -z)$	Inversão em $[0, 0, 0]$

Fonte: Dados da pesquisa.

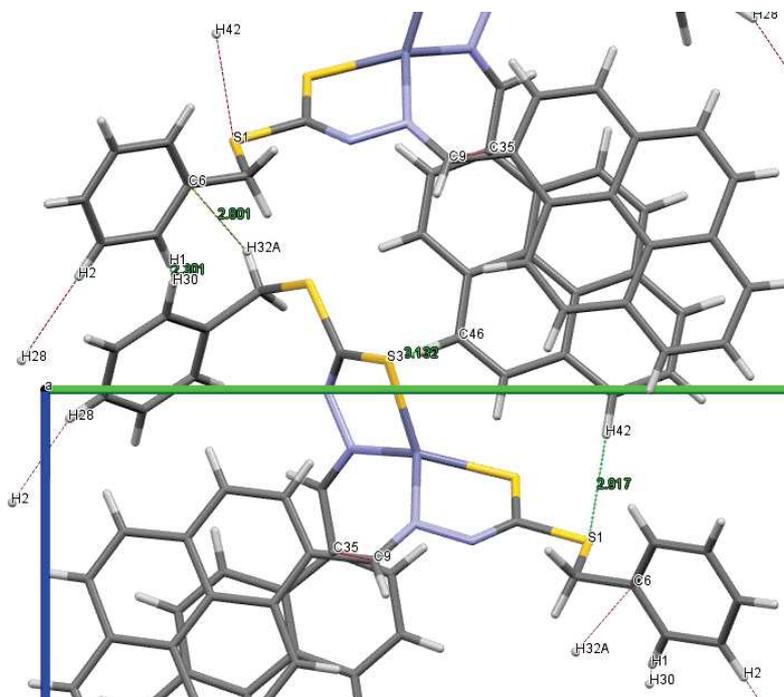
A continuação, as análises das interações intramoleculares e intermoleculares dos complexos **1** e **3**, as quais foram realizadas usando o software Mercury.

Para o complexo **1**, observou-se que a molécula cresce na direção **[100]**, eixo cristalográfico *a*, por meio de interações **H32A...C6** e **S1...H42** com distâncias de 2,801Å e 2,917Å, respectivamente (ver **Figura 37**).

Essas interações observadas pertencem à classificação de forças de Vander Waals, do tipo *dipolo-dipolo*, que se criam como consequência da diferença de eletronegatividades dos átomos, que, estando próximos, ocorre uma atração entre o pólo positivo do átomo menos

eletronegativo e o pólo negativo do átomo mais eletronegativo, gerando esse tipo de interação *dipolo-dipolo*, forças de atração fracas, mas importantes em uma molécula (NOVOA, 2017).

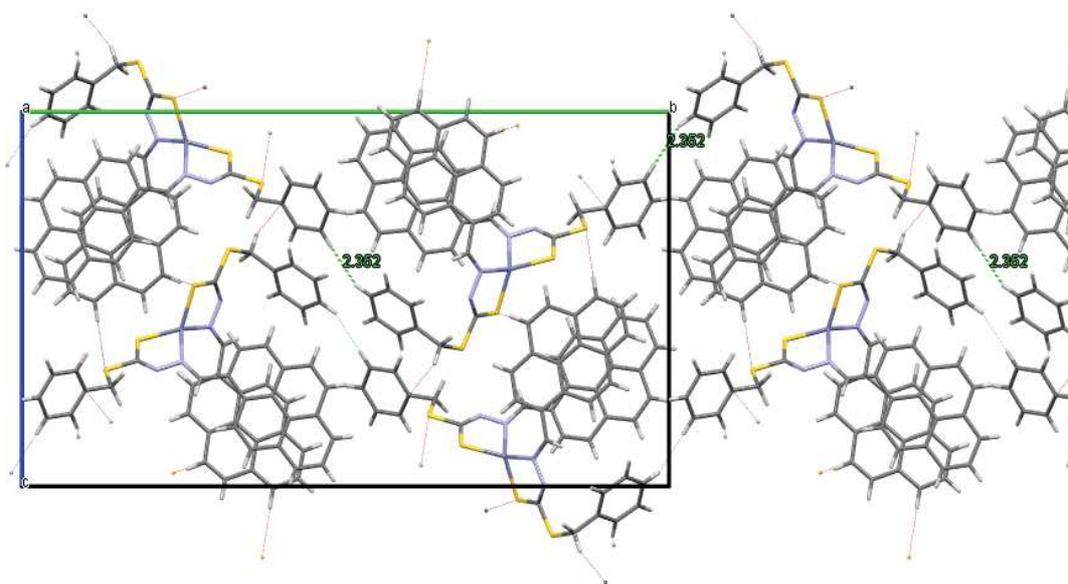
Figura 37. Crescimento da molécula na direção [100] do complexo 1.



Fonte: Dados da pesquisa.

Na direção [010] a molécula cresce através das interações $H \cdots H$ entre os anéis fenílicos terminais nas posições axial e equatorial, com distâncias de 2,352 Å (ver **Figura 38**). Essa interação pertence à classificação de forças de dispersão de London, sendo uma interação do tipo *dipolo instantâneo-dipolo induzido*, que ocorre quando a nuvem eletrônica dos átomos das moléculas flutua devido à proximidade entre elas. Assim, um dipolo instantâneo é originado em uma molécula e pode induzir outro dipolo instantâneo na outra molécula vizinha, resultando em uma força de atração fraca que aumenta com o tamanho e a simetria das moléculas e que é importante porque permite que moléculas neutras adjacentes interajam (NOVOA, 2017).

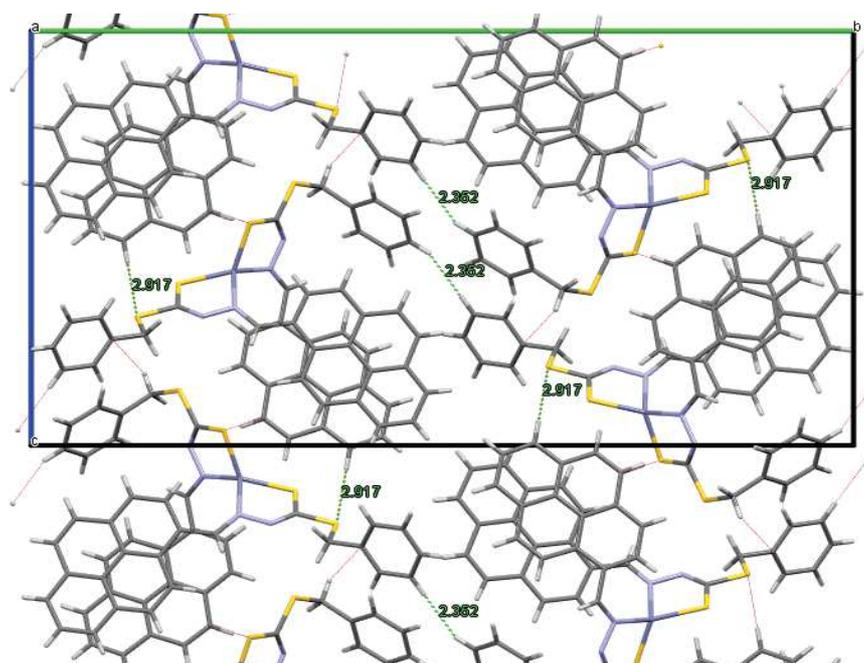
Figura 38. Crescimento da molécula na direção [010] do complexo 1.



Fonte: Dados da pesquisa.

Finalmente, no eixo [001], o crescimento cristalino ocorre também por meio de interações $\text{H}\cdots\text{H}$ dos anéis fenílicos nas posições equatorial e axial com distâncias de 2,352 Å, conforme mencionado acima e interações $\text{C-S}\cdots\text{H}$ dos grupos pirenos também são observadas, com distâncias de 2,917 Å (ver **Figura 39**).

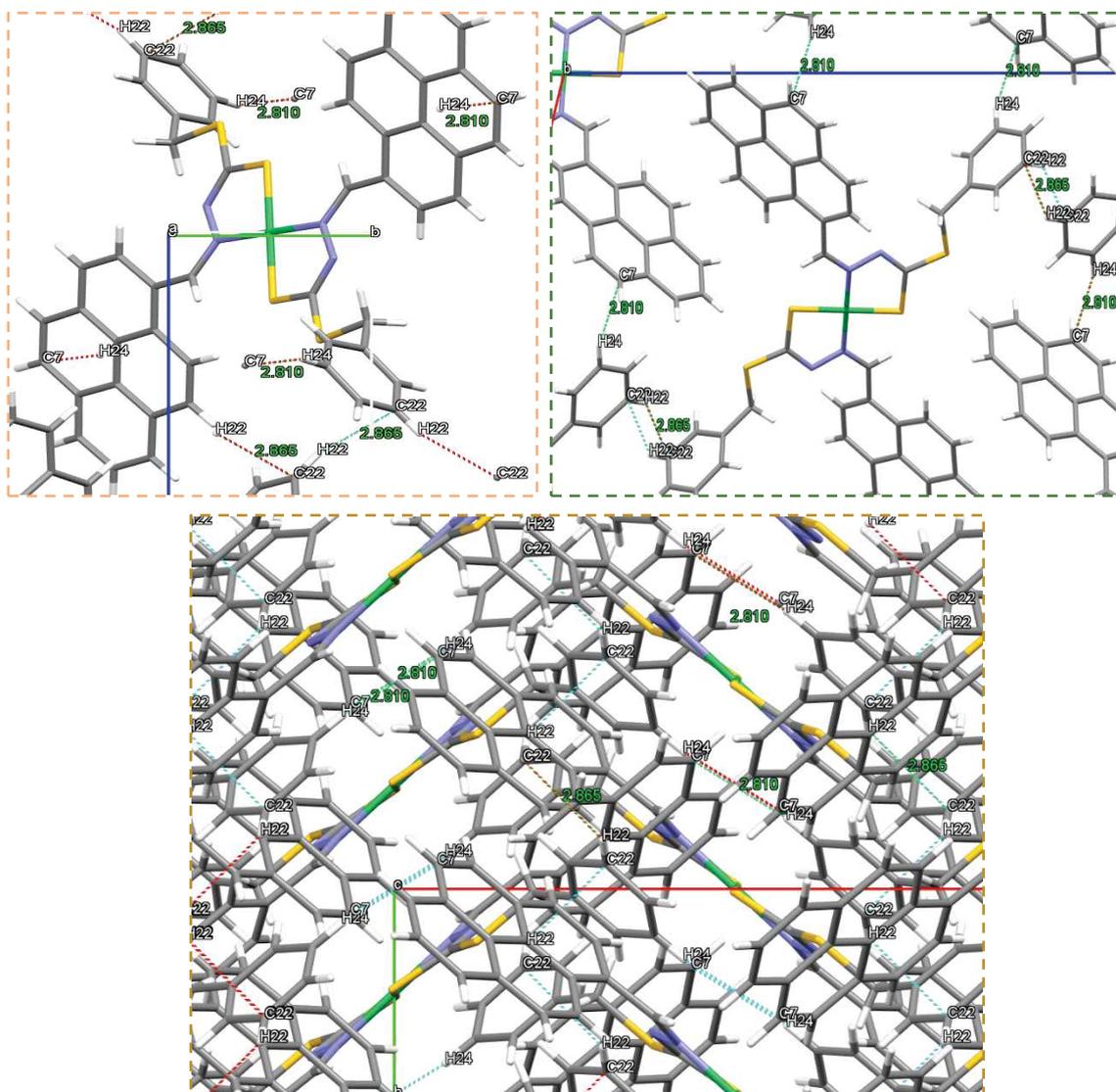
Figura 39. Crescimento da molécula na direção [001] do complexo 1.



Fonte: Dados da pesquisa.

Enquanto ao complexo **3**, nos três eixos cristalográficos *a*, *b* e *c*, [100], [010] e [001], respectivamente, observou-se que o crescimento cristalino ocorre por meio de interações carbono-hidrogênio, C7···H24 com distância de 2,810Å e C22···H22 com distância de 2,865Å, entre os diferentes grupos aromáticos da molécula, como é mostrado na **Figura 40**. Essas interações observadas pertencem à classificação de forças de Vander Waals, do tipo *dipolo-dipolo*, como foi estudado previamente. Adicionalmente, nesta molécula não se observaram interações intramoleculares como no caso do complexo **1**, razão pela qual não há lugar ao efeito de empilhamento deslocado ou “*stacking*” entre os grupos pireno do composto nem desordens posicionais dentro da célula unitária deste complexo.

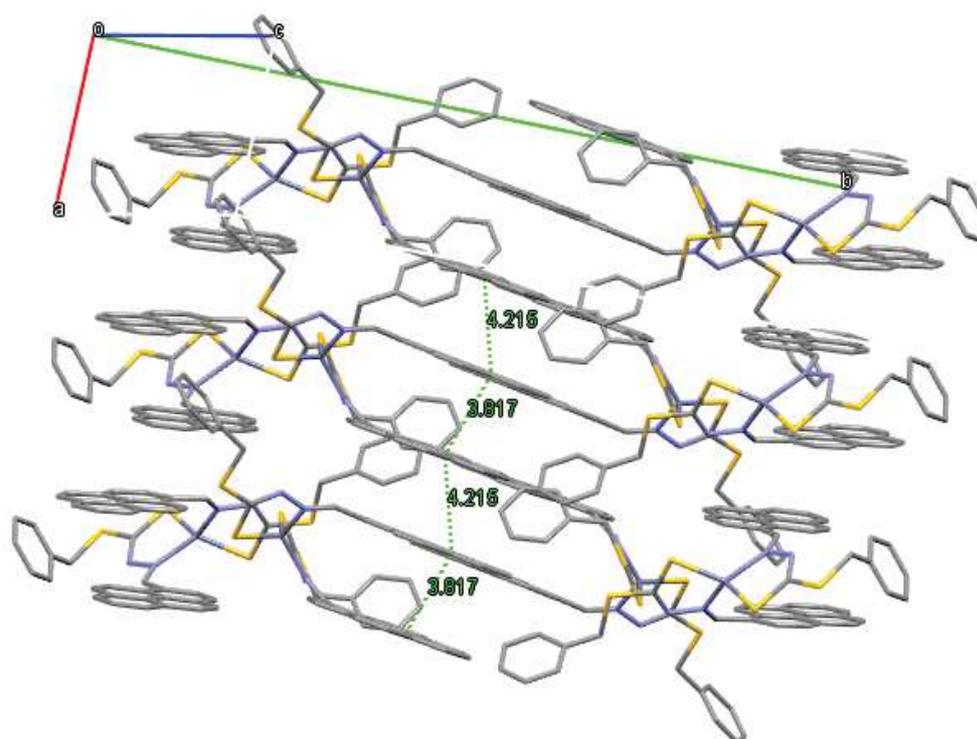
Figura 40. Crescimento da molécula nas direções [100], [010] e [001] do complexo **3**.



Fonte: Dados da pesquisa.

Finalmente, o crescimento cristalino ao longo do eixo **[100]** do complexo **1** (ver **Figura 37**), permitiu observar uma nítida interação do tipo $\pi \cdots \pi$ entre os grupos pirenos da molécula, encontrando a distância *centróide-centróide* em torno de 3,817 Å, como já foi descrito previamente, adicionalmente, observou-se também a distância interplanar entre eles de 4,215 Å, resultando em um empilhamento deslocado ou efeito “*stacking*” (ver **Figura 41**). Essa propriedade dos grupos pireno de gerar um empilhamento deslocado nesta molécula pode ser promissora na ação de inibição da replicação do DNA celular (LATHEEF, MANOJ e KURUP, 2007).

Figura 41. Empilhamento deslocado ao longo do eixo **[100]** do complexo **1**.



Fonte: Dados da pesquisa.

SEÇÃO II

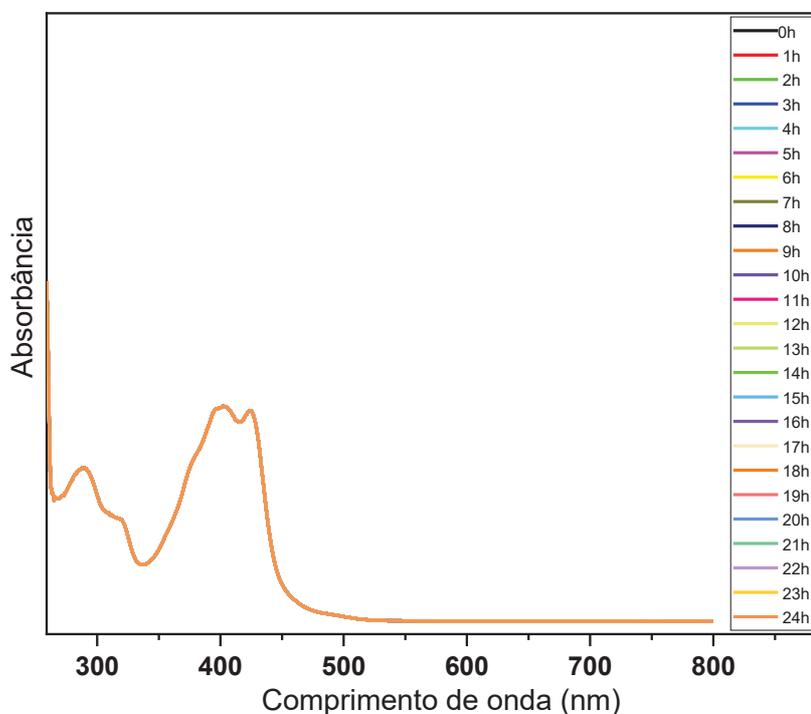
5. ESTUDOS PRELIMINARES PARA APLICAÇÕES BIOLÓGICAS

5.1 Ensaio de estabilidade em DMSO

Tendo em vista que os testes biológicos dos complexos metálicos são realizados em soluções de dimetilsulfóxido (DMSO), um experimento para avaliar a estabilidade dos complexos metálicos neste dissolvente foi realizado. Os ensaios de estabilidade foram realizados no equipamento de UV-Vis. As amostras foram dissolvidas em DMSO e os espectros foram medidos durante 24 horas em intervalos de 1 hora. Os espectros obtidos para os complexos **1** e **3** encontram-se na **Seção F** no Material Suplementar, para o complexo **2** na **Figura 42**.

Ao analisar os espectros obtidos de todos os complexos, não foram observadas mudanças das bandas obtidas ao longo do tempo de análise, obtendo os mesmos máximos de absorção a cada hora, absorções atribuídas às bandas estudadas na caracterização espectroscópica por meio da técnica de UV-Vis (ver **Seção 4.4.2 - UV-Vis – Figura 18**), gerando espectros totalmente sobrepostos com cada medição.

Figura 42. Espectro de estabilidade UV-Vis em DMSO para o complexo **2**.



Fonte: Dados da pesquisa.

A **Figura 42** ilustra o dito, mostra o espectro de estabilidade na região do UV-Vis do complexo de Cu^{II} e permite observar todas as bandas adquiridas a cada hora até 24 horas,

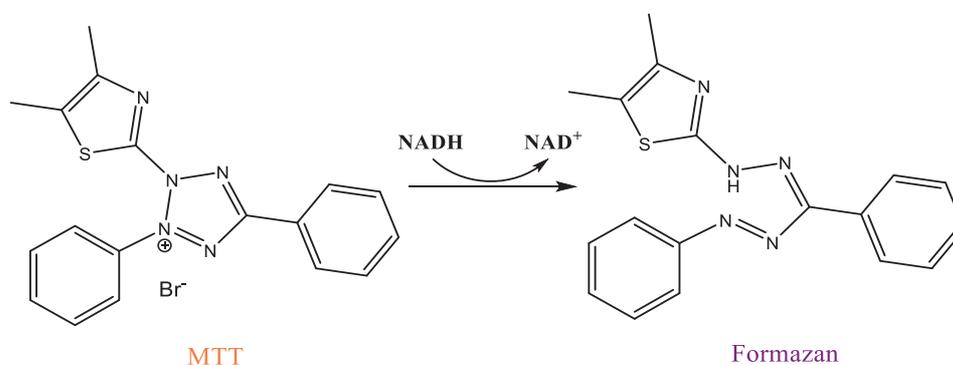
sobrepostas uma acima da outra, ao longo do tempo de medição, sem outras absorções ou deslocamentos dessas absorções que indicarem uma mudança na estrutura da molécula, dissociação ou decomposição do complexo em solução ao longo do tempo. Assim, em função desses resultados, é possível afirmar que os complexos metálicos são estáveis em solução de DMSO a temperatura ambiente no intervalo de tempo estudado.

5.2 Ensaio de Viabilidade Celular por Redução do MTT

Para avaliar a atividade citotóxica dos compostos obtidos, tendo em vista o amplo perfil farmacológico desta classe de ligantes (ver **Seção 1.3 – Bases de Schiff**), principalmente a potencial ação antineoplásica, ensaios preliminares de viabilidade celular por redução do MTT foram realizados para o ligante livre **HPrDTC**, precursores metálicos e finalmente para os complexos **1**, **2** e **3**.

Este ensaio é um teste colorimétrico baseado na redução metabólica da sal *brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazólio* (MTT – Sigma Aldrich; coloração amarela) a *formazan* (coloração violácea) (ver **Figura 43**), solúvel em DMSO, que permite determinar a funcionalidade mitocondrial das células tratadas, fundamentado no fato de que as células ‘viáveis’ contem mitocôndrias capazes de promover a respiração celular e transformar o MTT no produto reduzido, *formazan*, ao contrário das células ‘inviáveis’ (mortas ou em processo de morte celular) cuja função mitocondrial é afetada, impedindo realizar tal conversão, sendo possível medir espectrofotometricamente a quantidade de células viáveis a partir da intensidade da cor violácea produzida, proporcional à quantidade de *formazan* gerado.

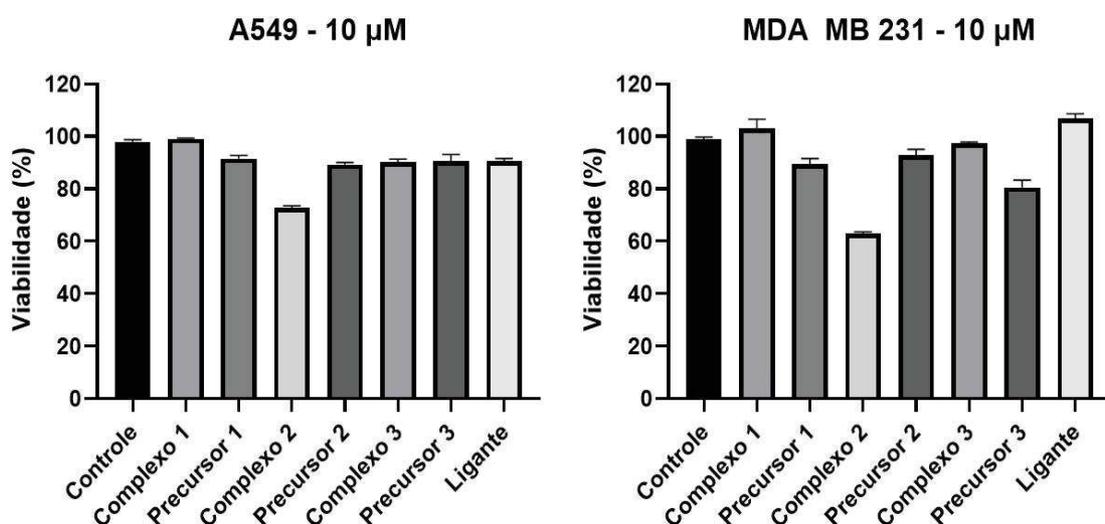
Figura 43. Representação da redução de MTT a *formazan* por ação de redutases mitocondriais de células viáveis.



Fonte: A autora.

Os testes foram realizados frente às linhagens celulares MDA MB 231 (câncer de mama triplo negativo) e A549 (câncer de pulmão), nas concentrações 10; 5; 2,5; 1,25 e 0,62 μM , não ultrapassando 1% de DMSO, para os complexos e 10 μM dos sais precursores e do ligante, finalmente os resultados para a concentração de 10 μM de todos os compostos foram compilados e comparados para ambas as linhagens tumorais, conforme apresentado nos gráficos a seguir.

Figura 44. Resultados preliminares dos ensaios de viabilidade celular por redução do MTT contra as linhagens MDA MB 231 e A549.



Fonte: Dados da pesquisa

De acordo com a figura acima, o complexo mais ativo foi o complexo 2, $[\text{Cu}(\text{PrDTC})_2]$, e a linhagem mais sensível aos tratamentos foi a MDA MB 231, correspondente ao câncer de mama, enquanto o ligante e os complexos 1 e 3 não apresentaram atividade significativa até essa concentração nas linhagens celulares testadas. Quanto ao complexo 2, a **Tabela 15** mostra a atividade citotóxica observada para esse composto em ambas as linhagens celulares MDA MB 231 e A549.

Adicionalmente, é relevante mencionar que a atividade exibida pelo complexo 2 foi 'concentração-dependente', já que, conforme se vai aumentando a concentração do complexo, observa-se uma diminuição na viabilidade celular, tendo um aumento na citotoxicidade. Assim, uma melhora da solubilidade deste complexo, conseguindo desenvolver os testes a concentrações maiores, poderia acrescentar significativamente a atividade citotóxica apresentada, diminuindo a porcentagem de viabilidade celular após tratamento.

Tabela 15 - Dados da viabilidade celular obtida para o complexo 2.

Concentração (μM)	MDA MB 231		A549	
	Células inviáveis (%)	Viabilidade celular (%)	Células inviáveis (%)	Viabilidade celular (%)
10	37,0	63,0	27,2	72,8
5	31,9	68,1	23,6	76,4
2,5	29,0	71,0	23,0	77,0
1,2	17,5	82,5	20,2	79,8
0,6	16,4	83,6	13,8	86,2

Fonte: Dados da pesquisa.

5.3 Estudo de propriedades fotofísicas dos compostos

5.3.1 Propriedades fotofísicas em solução

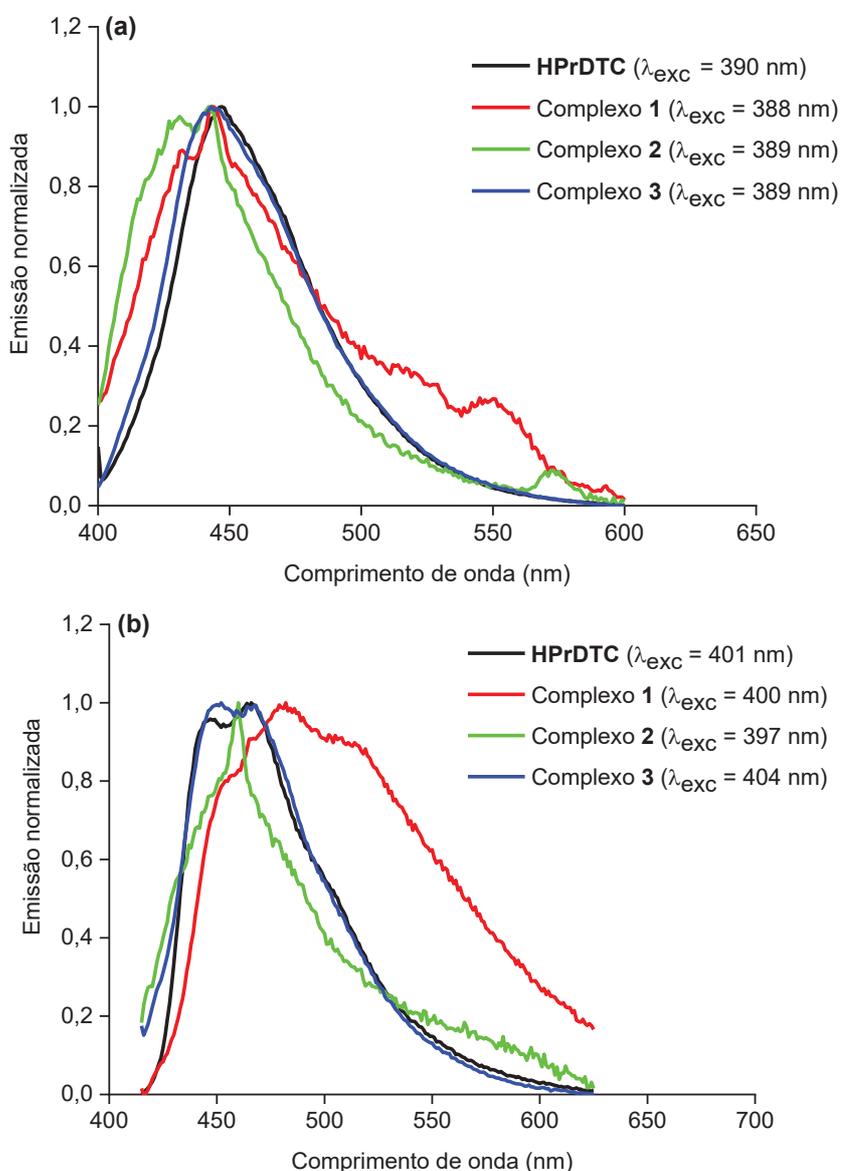
Baseados nas informações sobre as propriedades absorptivas na região do UV-Vis do ligante e dos complexos metálicos (ver **Seção 4.4.2 – UV-Vis**), foram estudadas as propriedades emissivas de fluorescência do estado estacionário na faixa de 400 – 700 nm, usando como comprimento de onda de excitação as transições de mais baixa energia, em solução de acetonitrila (CH_3CN) (**a**) e dimetilsulfóxido (DMSO) (**b**) como pode ser visto na **Figura 45**. Os valores referentes aos picos de emissão de fluorescência (λ_{em}), rendimentos quânticos de fluorescência (Φ_f) e deslocamentos de Stokes (SS) estão listados na **Tabela 16**.

De acordo com os espectros de emissão mostrados na **Figura 45** pode se dizer que todos os compostos apresentam um perfil de emissão semelhante, como ocorre também com os espectros de absorção na região do UV-Vis mencionado acima, neste caso, as bandas são observadas para todos os compostos na mesma região (região azul 450 – 490 nm) (SHRIVER, WELLER, *et al.*, 2014), observando-se um pequeno deslocamento para a região do vermelho quando em solução de DMSO. Este batocromismo pode ser atribuído a uma possível coordenação do solvente na esfera de coordenação dos complexos, podendo estabilizar as moléculas no estado excitado. Mais ainda, pela similaridade das transições observadas para todos os complexos metálicos com o perfil de emissão do ligante, é possível dizer que a emissão de fluorescência é oriunda do ligante, devido a presença dos grupos cromóforos na sua estrutura, os grupos pirenos.

Analisando os valores para os rendimentos quânticos de fluorescência (Φ_f) dos compostos (ver **Tabela 16**), é possível dizer que não há uma alteração significativa nos valores

na ausência ou presença de um centro metálico, tendo uma variação mais significativa em solução de DMSO, podendo ser devido a uma maior estabilização do complexo no estado excitado singlete, acentuando sua emissão de fluorescência como também pode ser efeito do solvente pelo maior grau de viscosidade (ver **Figura 45 (b)**). No caso dos deslocamentos de Stokes (SS), baixos valores foram determinados para ambos os compostos em ambos os solventes (faixa de 3000 a 4500 cm^{-1}), levando a crer na ausência de transições do tipo ICT (*intramolecular charge transfer*), com pequena separação entre os níveis de energia do estado fundamental (absorção) e excitado (emissão) (ver **Tabela 16**).

Figura 45. Espectros normalizados de emissão de fluorescência dos compostos em (a) CH_3CN e (b) DMSO, ambos em concentração fixada em 1,0 μM .



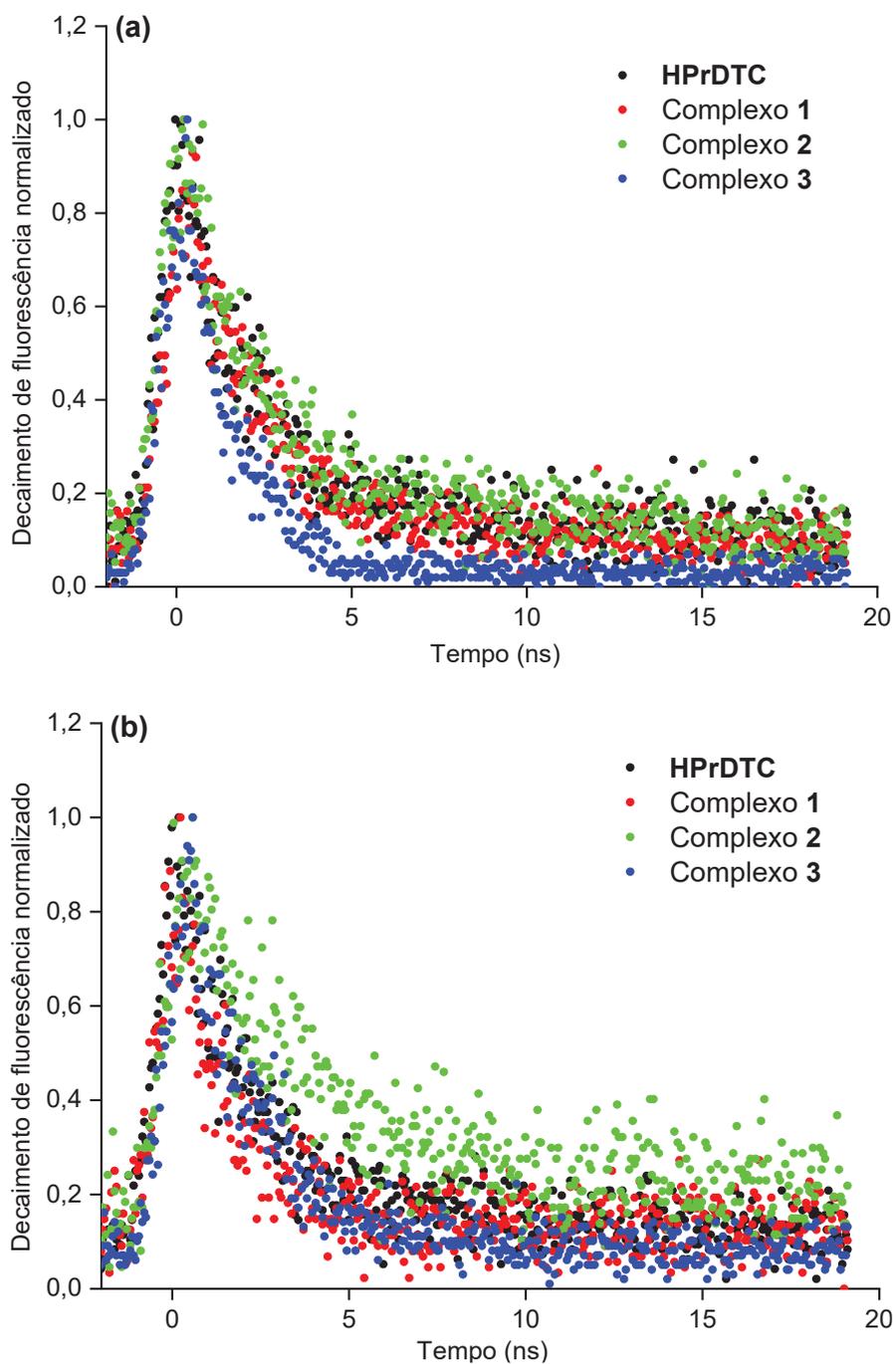
Fonte: Dados da pesquisa

Para melhor compreensão do estado excitado singleto dos compostos, foram conduzidos experimentos de emissão de fluorescência resolvida no tempo, através das medidas de tempo de vida de fluorescência (τ_f), como pode ser visto na **Figura 46**. Os valores obtidos para os tempos de vida (τ_f), constantes radiativas (k_r) e não-radiativas (k_{nr}) dos compostos em solução de CH₃CN e DMSO estão listados na **Tabela 16**.

De acordo com a **Figura 46** podemos dizer que os tempos de vida de fluorescência dos compostos estudados, não sofre variação significativa conforme a presença de um ou outro centro metálico. Alterações mais visíveis ocorrem com a mudança na polaridade do solvente, especialmente nos complexos contendo os íons Cu^{II} e Ni^{II}. Em solução de CH₃CN, em geral é possível observar uma diminuição dos valores de τ_f em todos os complexos, em comparação com o ligante, enquanto que em solução de DMSO, aumentam os valores dos tempos de vida, especialmente para os complexos **2** e **3**, como pode ser visto na **Figura 46 (b)** e na **Tabela 16**. Esta mudança pode sugerir a possível coordenação do DMSO (atuando como ligante no estado excitado), alterando a natureza da esfera de coordenação dos complexos e com isso, variando os tempos de vida de fluorescência como também pode ser devida a viscosidade maior deste solvente, o que faz que diminua o movimento das moléculas e com isso, a possibilidade de outras desativações não radiativas.

Com relação aos valores encontrados para k_r e k_{nr} presentes na **Tabela 16**, é possível notar pequenos valores para as constantes radiativas e valores mais elevados para as constantes não-radiativas, em ambos os solventes. Este fato pode estar indicando um relaxamento das taxas não-radiativas (k_{nr}) devido ao movimento molecular mais restrito, favorecendo as constantes radiativas (k_r).

Figura 46. Gráficos do tempo de vida de fluorescência para compostos em **(a)** CH₃CN e **(b)** DMSO, ambos em concentração fixada em 10 μM, usando NanoLED como fonte de excitação em 284 nm.



Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 16 - Parâmetros fotofísicos para o ligante **HPrDTC** e os complexos **1, 2 e 3** em CH_3CN e DMSO

Composto	CH_3CN					
	$\lambda_{\text{abs}}, \text{nm}^{\text{a}}$	$\lambda_{\text{em}}, \text{nm}^{\text{b}}$	SS^{c}	$\tau_{\text{f}}^{\text{d}}$	k_{r}^{e}	K_{nr}
	($\epsilon; \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	($\Phi_{\text{f}}; \%$)	(cm^{-1})	(ns)	(10^7s^{-1})	(10^7s)
HPrDTC	390 (6545)	447 (18,0)	3270	2,03	8,85	40,4
Complexo 1	388 (12240)	443 (24,0)	3200	2,04	11,7	37,6
Complexo 2	389 (9105)	441 (19,0)	3030	1,83	10,4	44,3
Complexo 3	389 (9105)	444 (20,0)	3185	1,44	13,9	55,3
Composto	DMSO					
	$\lambda_{\text{abs}}, \text{nm}^{\text{a}}$	$\lambda_{\text{em}}, \text{nm}^{\text{b}}$	SS^{c}	$\tau_{\text{f}}^{\text{d}}$	k_{r}^{e}	K_{nr}
	($\epsilon; \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	($\Phi_{\text{f}}; \%$)	(cm^{-1})	(ns)	(10^7s^{-1})	(10^7s)
HPrDTC	401 (9410)	465 (26,0)	3430	1,99	13,0	37,6
Complexo 1	400 (6790)	481 (41,0)	4210	1,61	25,5	36,0
Complexo 2	397 (6865)	460 (25,0)	3450	3,45	7,25	21,3
Complexo 3	404 (4910)	466 (27,0)	3295	2,12	12,7	34,4

^aConcentração fixa de $10 \mu\text{M}$; ^bConcentração fixa de $1,0 \mu\text{M}$ com excitação no comprimento de onda de menor energia e utilizando como padrão $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ em CH_3CN ($\Phi_{\text{f}} = 2,8\%$); ^c $\text{SS} = \text{Deslocamento de Stokes} = 1/\lambda_{\text{abs}} - 1/\lambda_{\text{em}}$ (cm^{-1}); ^dConcentração fixa de $1,0 \mu\text{M}$, utilizando como fonte de excitação NanoLED em 284nm ; ^eDeterminados pelas equações 5 e 6.

Fonte: Dados da pesquisa

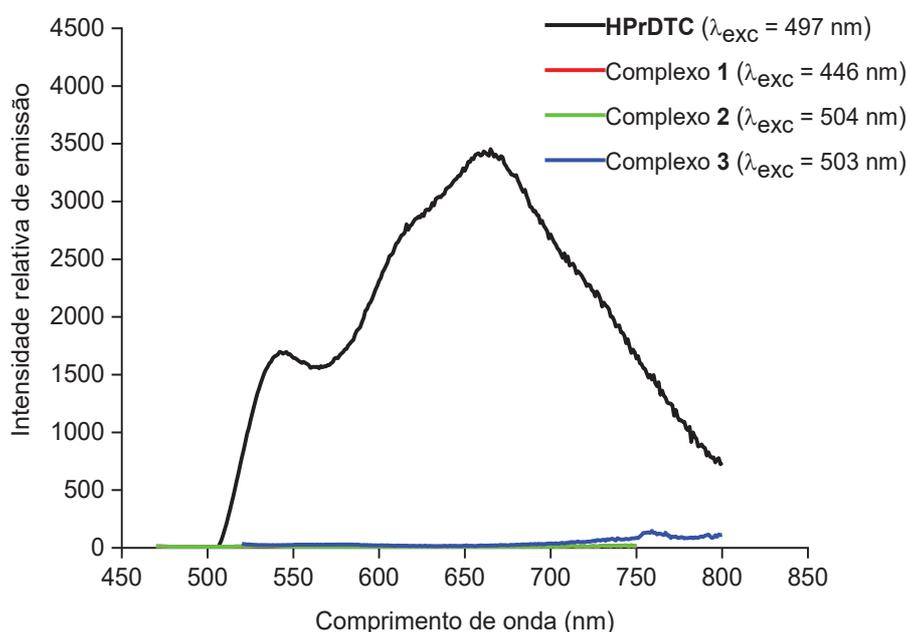
5.3.2 Propriedades fotofísicas no estado sólido

Uma análise de espectroscopia de emissão em pó foi realizada para corroborar se os compostos apresentam emissão de fluorescência no estado sólido. A **Figura 47** mostra os espectros e a **Tabela 17** os dados de emissão de fluorescência obtidos.

De acordo com os espectros exibidos na **Figura 47** é evidente uma diminuição da emissão de fluorescência para todos os complexos, em comparação com os espectros de emissão obtidos em solução, porém, para o ligante observasse um incremento de acordo com os dados da **Tabela 17**.

Adicionalmente, a **Figura 47** mostra que os compostos apresentam picos de emissão mais deslocados para a região do vermelho, em relação com os espectros em solução. Essas variações nos picos de emissão e nos rendimentos quânticos de fluorescência observados no estado sólido podem ser atribuídas a mudanças no arranjo molecular dos compostos na ausência do solvente e mostra como o solvente influencia na fotofísica das moléculas.

Figura 47. Espectros de emissão de fluorescência no estado sólido para o ligante **HPrDTC** e os complexos **1, 2 e 3**.



Fonte: Dados da pesquisa

Os tempos de vida de fluorescência (τ_f) bem como os valores das constantes radiativas (k_r) e não-radiativas (k_{nr}) também foram medidos no estado sólido para o ligante e para o complexo **1**, conforme mostrado na **Figura 48** e na **Tabela 17**. A diferença dessas taxas obtidas no estado sólido em comparação com os dados obtidos em solução corrobora a determinante influência do solvente na fotofísica das moléculas bem como na sua fluorescência.

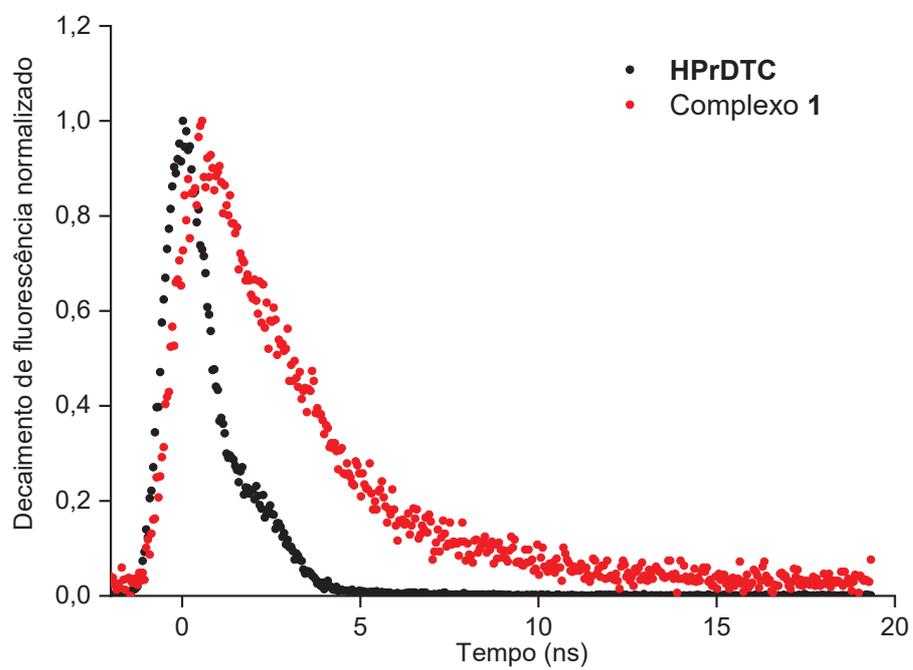
Tabela 17 - Parâmetros fotofísicos no estado sólido para o ligante **HPrDTC** e os complexos **1, 2 e 3**

Composto	λ_{abs} , nm	λ_{em} nm (Φ_f ; %) ^a	SS (cm^{-1}) ^b	τ_f (ns) ^c	k_r ($10^7 s^{-1}$) ^d	k_{nr} ($10^7 s^{-1}$) ^d
HPrDTC	295, 497	663 (51,0)	5040	1,28	40,0	38,3
Complexo 1	322, 446	532 (6,5)	3625	3,17	2,05	29,5
Complexo 2	336, 504	533 (6,0)	1080	-----*	-----*	-----*
Complexo 3	340, 503	576 (3,0)	2520	-----*	-----*	-----*

^aExcitação no comprimento de onda de menor energia e utilizando como padrão salicilato de sódio ($\Phi_f = 55\%$); ^bSS = Deslocamento de Stokes = $1/\lambda_{abs} - 1/\lambda_{em}$ (cm^{-1}); ^cFonte de excitação NanoLED em 284 nm; ^dDeterminados pelas equações 5 e 6; *Não foi possível ser determinado devido à baixa emissão de fluorescência;

Fonte: Dados da pesquisa

Figura 48. Gráficos do tempo de vida de fluorescência para o ligante **HPrDTC** e o complexo **1**, usando NanoLED como fonte de excitação em 284 nm



Fonte: Dados da pesquisa

6. CONCLUSÕES

A partir dos resultados apresentados neste trabalho, é possível afirmar que o ligante derivado do ditiocarbazato, *benzil(E)-2-(piren-1-ilmetileno)hidrazina-1-carboditioato (HPrDTC)* e os complexos metálicos $[\text{Zn}(\text{PrDTC})_2]$ (**1**), $[\text{Cu}(\text{PrDTC})_2]$ (**2**) e $[\text{Ni}(\text{PrDTC})_2]$ (**3**), foram sintetizados com rendimentos satisfatórios e caracterizados estruturalmente por diferentes técnicas.

- ❖ A análise elementar indicou que as fórmulas propostas para o ligante e os complexos metálicos são coerentes com as estruturas das moléculas e as porcentagens de C, H, N e S indicaram que os compostos estão puros.
- ❖ As medidas de condutividade realizadas corroboraram o a carga neutra dos complexos metálicos conforme esperado.
- ❖ Os espectros obtidos da técnica de espectroscopia na região do infravermelho FT-IR, mostraram as vibrações relativas às principais ligações que as moléculas contém, além de evidenciar a desprotonação que ocorre no ligante no momento da coordenação do centro metálico, corroborando a complexação dos metais, graças também ao deslocamento observado das bandas de absorção correspondentes com às ligações do átomo doador ($\text{CN}_{\text{C}^{\text{N}}}$) e (CS_{NCS}), para número de onda menores, confirmando que a formação dos complexos metálicos ocorre através do *N,S-doador*, como é esperado.
- ❖ Os espectros obtidos experimentalmente da técnica de espectroscopia na região ultravioleta-visível UV-Vis, mostraram bandas com máximos de absorção em comprimentos de onda muito próximos e intensidades semelhantes para todos os compostos. As bandas de alta intensidade observadas podem ser relativas principalmente a bandas *intraligantes* e bandas de transferência de carga, *TCLM*. Os dados teóricos calculados por meio da técnica TDDFT, permitiram complementar e comparar ambos experimentos, concluindo uma boa concordância dos resultados, permitindo também observar os orbitais moleculares envolvidos nas transições descritas, atribuídas, de modo geral, a transições eletrônicas do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$; $n \rightarrow \pi^*$; $n \rightarrow \sigma^*$.
- ❖ Os espectros obtidos das técnicas de ressonância magnética nuclear de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN, corroboraram a obtenção, de maneira pura, do novo ligante bidentado, assim como a obtenção dos complexos **1** e **3**, nos quais, ambos espectros de ^1H -RMN demonstraram a desprotonação sugerida do ligante no

momento da formação dos complexos metálicos, graças à supressão do sinal de hidrogênio da amina do *N-doador*, em cada espectro, conforme esperado.

- ❖ Os espectros obtidos da técnica de ressonância paramagnética eletrônica EPR para o complexo **2** tanto em solução quanto em estado sólido apresentam boa concordância e corroboram a obtenção deste complexo bem como que a complexação do centro metálico ocorre a través dos dois átomos *N-doador* dos ligantes, conforme esperado.
- ❖ Os resultados da técnica de espectrometria de massas de alta resolução, HRMS, confirmaram que as formulas e estruturas propostas para o ligante e os complexos são condizentes com a massa molecular dos compostos, bem como a boa correlação das massas experimentais e calculadas por meio de uma calculadora de distribuição isotópica.
- ❖ O estudo mediante difração de raios X de monocristal, DRX, confirmou a obtenção das estruturas propostas para os complexos metálicos, e permitiu uma caracterização completa dos complexos $[Zn(PrDTC)_2]$ e $[Ni(PrDTC)_2]$, permitindo conhecer suas estruturas cristalinas e arranjos geométricos adotados, nos quais, os dois ligantes bidentados se encontram coordenados aos centros metálicos através dos átomos *N,S-doadores*, com comprimentos e ângulos de ligação em boa concordância com dados reportados na literatura.
A análise supramolecular dos complexos metálicos permitiu conhecer as diferentes interações inter e intramoleculares que as moléculas apresentam, bem como observar uma interação tipo π -stacking derivada da sobreposição dos grupos pireno em um dos complexos, que poderia ser promissora na ação de inibição da replicação do DNA celular.
- ❖ Os ensaios de estabilidade em dimetilsulfóxido dos complexos metálicos permitiram verificar que todos os complexos possuem elevada estabilidade em solução de DMSO à temperatura ambiente por até 24 h, sem sofrer mudança na estrutura da molécula, dissociação ou decomposição do complexo em solução ao longo do tempo de análise.
- ❖ Os estudos preliminares de viabilidade celular nas linhagens MDA MB 231 e A549 mostraram que o complexo **2**, $[Cu(PrDTC)_2]$, é o mais ativo em concentração de 10 μ M, apresentando uma atividade citotóxica chegando a diminuir a viabilidade celular em 37,0% e 26,2% para linhagens MDA MB 231

e A549, respectivamente, sendo o primeiro o mais sensível ao tratamento, além de evidenciar a potencialização da atividade citotóxica do ligante livre, encontrando o complexo **2** ligeiramente mais ativo.

- ❖ Os estudos fotofísicos realizados demonstraram que todos os compostos possuem propriedades fotofísicas de emissão de fluorescência, com perfis semelhantes como no estudo de absorção de UV-Vis, tanto em solução quanto no estado sólido, mostrando melhores resultados para o primeiro caso. No entanto, é possível dizer que a emissão de fluorescência é oriunda do ligante, devido a presença dos grupos cromóforos na sua estrutura, os grupos pirenos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DE DIENHEIM BARRIGUETE, P. J.; DE DIENHEIM, R. S.; DE DIENHEIM, I. S. S. Evolución de las enfermedades no transmisibles en el mundo. **Milenaria, Ciencia y arte**, p. 9-11, 2020.

CARLOS, L.-J. L. Global burden of cancer in the context of chronic non-communicable diseases in the next decades. **Journal Health NPEPS**, v. 6, n. 2, 2021. Disponível em: <<https://periodicos.unemat.br/index.php/jhnpeps/article/view/5729>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Noncommunicable diseases, 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PLANO DE AÇÕES ESTRATÉGICAS PARA O ENFRENTAMENTO DAS DOENÇAS CRÔNICAS E AGRAVOS NÃO TRANSMISSÍVEIS NO BRASIL 2021-2030**. [S.l.], p. 18-27. 2021.

CARVALHO, D; SUELY CARIBÉ DE ARAÚJO ANDRADE, SILVÂNIA; OLIVEIRA, TAÍS; DE MOURA, LENILDO; RUSCITTO DO PRADO, ROGÉRIO; MARINHO DE SOUZA, MARIA DE FÁTIMA. Probability of premature death for chronic non-communicable diseases, Brazil and Regions, projections to 2025. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, p. 22, 2019.

LÓPEZ, M. M.; CARDONA, A. F. HISTORIA DEL CÁNCER Y EL CÁNCER EN LA HISTORIA. **Medicina**, v. 4, n. 42, p. 528-562, 2020. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Andres-Cardona-16/publication/349324933_HISTORIA_DEL_CANCER_Y_EL_CANCER_EN_LA_HISTORIA/links/602ad750a6fdcc37a82c02ce/HISTORIA-DEL-CANCER-Y-EL-CANCER-EN-LA-HISTORIA.pdf>.

MÜLLER, J. **Handbuch der Physiologie des Menschen: für Vorlesungen**. 4. ed. [S.l.]: National Library of the Netherlands, v. 2, 1840. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=IQFOAAAACAAJ&dq=physiologie+des+menschen&lr=&hl=es&source=gbs_navlinks_s>.

YANES, J. CRONOLOGÍA INTERACTIVA: LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER. **OpenMind BBVA**, 2020. Disponível em: <<https://www.bbvaopenmind.com/ciencia/investigacion/enfermedad-moderna-averia-biologica-la-historia-del-cancer/>>. Acesso em: 2021.

ROSENBERG, B. . V. L. . T. J. E. A. Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. **Nature**, v. 222, p. 385-386, 1969.

YEKKE-GHASEMI, Z; ZAHRA; RAMEZANI, MOHAMMAD; MAGUE, JOEL T.; TAKJOO, REZA. Synthesis, characterization and bioactivity studies of new dithiocarbazate. **New Journal of Chemistry**, p. 1-31, 2020.

MUGGIA, F. M.; Bonetti, Andrea; Hoeschele, James D; Rozenzweig, Marcel; Howell, Stephen B. Complexos antitumorais de platina: 50 anos desde a descoberta de Barnett Rosenberg. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 35, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Model List of Essential Medicines 22nd List (2021), 2021. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345533/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02-eng.pdf>>. Acesso em: Dezembro 2021.

VALDÉS SERRA, M. Á. Non-communicable Chronic Diseases and the COVID-19 Pandemic. **Finlay Journal**, p. 1-11, 2020. Disponível em: <<https://www.medigraphic.com/pdfs/finlay/fi-2020/fi202c.pdf>>.

ZHAO, P.; ZHAI, SHANSHAN; DONG, JIANFANG; GAO, LEI; LIU, XINRU; WANG, LEI; KONG, JINMING; LI, LIANZHI Synthesis, Structure, DNA Interaction, and SOD Activity of Three Nickel(II) Complexes Containing L-Phenylalanine Schiff Base and 1,10-Phenanthroline. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, p. 1-16, 2018.

QIN, WENLING; LONG, SHA; PANUNZIO, MAURO; BIONDI, STEFANO Schiff Bases: A Short Survey on an Evergreen Chemistry Tool. **Molecules**, v. 18, n. 10, p. 12264-12289, 2013.

CAREY, F. A.; SUNDBERG R. J., *Advanced Organic Chemistry*, 5^a ed., New York, Plenum Press, 2007

GONCALVES OLIVEIRA, C. **Síntese, caracterização e estudo de mecanismo de ação de complexos de paládio e platina com ligantes tiossemicarbazonas derivados do pireno visando a obtenção de novos quimioterápicos anticâncer**. Universidade de São Paulo. São Carlos. 2017.

ZORODDU, MARIA ANTONIETTA; AASETH, JAN; CRISPONI, GUIDO; MEDICI, SERENELLA; PEANA, MASSIMILIANO; NURCHI, VALERIA MARINA The essential metals for humans: a brief overview. **Journal of Inorganic Biochemistry**, p. 120-129, 2019.

PAVAN, FERNANDO R.; MAIA, PEDRO I. DA S.; LEITE, SERGIO R.A.; DEFLON, VICTOR M.; BATISTA, ALZIR A.; SATO, DAISSY N.; FRANZBLAU, SCOTT G.; LEITE, CLARICE Q.F. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti – Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, p. 1898-1905, 2010.

YEKKE-GHASEMI, ZAHRA; TAKJOO, REZA; RAMEZANI, MOHAMMAD; MAGUE, JOEL T. Molecular design and synthesis of new dithiocarbazate complexes; crystal structure, bioactivities and nano studies. **RSC Advances**, p. 41795-41809, 2018.

CAMPOS LIMA, F. **SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL E ANÁLISE BIOLÓGICA DE COMPLEXOS DE COBRE E NÍQUEL COM LIGANTES DITIOCARBAZATOS**. UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA. BRASÍLIA-DF, p. 184. 2020.

PRADO, S. VIVIANA; LEITAO, RENAN C.; SILVA, FRANCISCO; GANO, LURDES; SANTOS, ISABEL C.; MARQUES, FABIO L; N.; PAULO, ANTONIO; DEFLÓN, VICTOR M. Gallium and indium complexes with new hexadentate bis(semicarbazone) and bis(thiosemicarbazone) chelators. **Dalton Transactions**, p. 1631-1640, 2021.

OLIVEIRA, CAROLINA G.; CANELÓN-ROMERO, ISOLDA; COVERDALE, JAMES PC; MAIA, PEDRO IVO S.; CLARKSON, GUY J.; DEFLON, VICTOR MARCELO; SADLER, PETER J. Novel tetranuclear PdII and PtII anticancer complexes derived from pyrene thiosemicarbazones. **Dalton Transaction**, p. 9595-9604, 2020.

KREZEL, A.; WOLFGANG, M. The Functions of Metamorphic Metallothioneins in Zinc and Copper Metabolism. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, 2017.

PIERSON, H.; LUTSENKO, S.; ZEYNEP, T. Copper Metabolism, ATP7A and Menkes Disease. **Wiley Online Library**, 2015.

KAMBE, TAIHO; TSUJI, TOKUJI; HASHIMOTO, AYAKO; ITSUMURA, N AOYA Homeostasis and Metabolism. **Physiological Reviews**, 2015.

KREZEL, A.; WOLFGANG, M. The biological inorganic chemistry of zinc ions. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, p. 3-19, 2016.

LÓPEZ TÉVEZ, L. L. “**Estudio de Complejos Metálicos con Ligandos de Interés Biológico**”. [S.l.]. 2016.

CAVICCHIOLI, MAURÍCIO; LINO ZABALLA, ALINE M.; ANTONIA DE PAULA, QUEITE; BACH PRIETO, MARCELA; COLUMBANO OLIVEIRA, CARLA; CIVITAREALE, PATRIZIA; CIRIOLO, MARIA ROSA; DA COSTA FERREIRA, ANA MARIA Oxidative Assets Toward Biomolecules and Cytotoxicity of New Oxindolimine-Copper(II) and Zinc(II) Complexes. **Inorganics**, 2019.

BANERJEE, ARPITA; BANERJEE, KAUIK; SINHA, ABHINABA; DAS, SATYAJIT; MAJUMDER, SAIKAT; MAJUMDAR, SUBRATA; KUMAR C., SOUMITRA A Zinc Schiff base complex inhibits cancer progression both in vivo and in vitro by inducing apoptosis. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, 2017.

SATHIYARAJ, ETHIRAJ; TAMILVANAN, SUNDARAMOORTHY; THIRUMARAN, SUBBIAH; CIATTINI, SAMUELE. Effect of functionalization of N-bound organic moiety in zinc(II) dithiocarbamate complexes on structure, biological properties and morphology of zinc sulfide nanoparticles. **Polyhedron**, p. 133-144, 2017.

BHUSHAN, S.; PARAS N, Y. Thiosemicarbazones as Potent Anticancer Agents and their Modes of Action. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, p. 638-661, 2020.

RAMILO-GOMES, FILIPA; ADDIS, YEMATAW; TEKAMO, ISRAEL; CAVACO, ISABEL; CAMPOS, DÉBORA L.; PAVAN, FERNANDO R.; GOMES, CLARA S.B.; BRITO, VANESSA; SANTOS, ADRIANA O.; DOMINGUES, FERNANDA; LUIS, ÂNGELO; MARQUES, M. MATILDE; PESSOA COSTA, JOAO. Antimicrobial and antitumor activity of S-methyl dithiocarbazate Schiff base zinc(II) complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, p. 111331, 2021.

KARDOS, JULIANNA; HÉJA, LÁSZLÓ; SIMON, ÁGNES; JABLONKAI, ISTVÁN, KOVÁCS, RICHARD; JEMNITZ, KATALIN. Copper signalling: causes and consequences. **Cell Communication and Signaling**, p. 71, 2018.

LII, YE; PAN, QI; XU, JIANKUN; LI, HELEN A.; OLDRIDGE, DEREK A.; LI, GANG; LING, QIN. Overview of methods for enhancing bone regeneration in distraction osteogenesis: Potential roles of biometals. **Journal of Orthopaedic Translation**, p. 110-118, 2021.

GENÇKAL, MUTLU HASENE; ERKISA, MERVE; ALPER, PINAR; SAHIN, SALIHA; ULUKAYA, ENGIN; ARI, FERDA. Mixed ligand complexes of Co(II), Ni(II) and Cu(II) with quercetin and diimine ligands: synthesis, characterization, anti-cancer and anti-oxidant activity. **JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry**, p. 161-177, 2020.

PARSEKAR, SIDHALI U; HALDAR, PARAMITA; SUDHADEVI ANTHARJANAM, P.K.; KUMAR, MANJURI; KOLEY, ADITYA P. Synthesis, characterization, crystal structure, DNA and human serum albumin interactions, as well as antiproliferative activity of a Cu(II) complex containing a Schiff base ligand formed in situ from the Cu(II)-induced cyclization of 1,5-bis(salicylidene). **Applied Organometallic Chemistry**, p. 6152, 2021.

LIMA, FRANCIELLE C.; SÓ, YURI A.O.; GARGANO, RICARDO; FUJIMORI, MAHMI; FRANCA, EDUARDO L.; HONORIO-FRANCA, ADENILDA C.; GATTO, CLAUDIA C. Synthesis, theoretical calculation and anticancer activity of 4,6-diacetylresorcinol-dithiocarbazates and their Copper(II) complexes. **Journal of Molecular Structure**, p. 128083, 2020.

REVATHI, NAGARAJ; SANKARGANESH, MURUGESAN; DHAVEETHU RAJA, JEYARAJ; DHAVEETHU RAJA, GUJULUVA; SAKTHIVEL, ARUMUGAM; RAJASEKARAN, RAMALINGAM. Bio-active mixed ligand Cu(II) and Zn(II) complexes of pyrimidine derivative Schiff base: DFT calculation, antimicrobial, antioxidant, DNA binding, anticancer and molecular docking studies. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, 2020.

PAUL, APARUP; MISTRI, SOUMEN; BERTOLASI, VALERIO; MANNA CHANDRA, SUBAL. DNA/protein binding and molecular docking studies of two tetranuclear Cu(II) complexes with double-open-cubane core like structure. **Inorganica Chimica Acta**, p. 119005, 2019.

LU, JING; SUN, QIAN; LI, JUN-LING; JIANG, LIN; GU, WEN; XIN, LIU; TIAN, JIN-LEI; YAN, SHI-PING. Two water-soluble copper(II) complexes: Synthesis, characterization, DNA cleavage, protein binding activities and in vitro anticancer activity studies. **Journal of Inorganic Biochemistry**, p. 46-56, 2014.

HASSAN, ALI; HUSSEN HEAKAL, BASSEM; KHAMIS, HAMDY; NAEEM HASSAN, GAMAL ABDEL; MARZOUK, EMAD; ABDELMOAZ, MIRAL AHMED; YOUNIS, AHMED. Design, Synthesis, DFT Studies and Anticancer Activity of Novel Metal Complexes Containing 1,3,5-triazino[1,2-a]benzimidazole Moiety Using Microwave as an Approach for Green Chemistry. **Egyptian Journal of Chemistry**, p. 323-340, 2021.

PITUCHA, MONIKA; KORGA - PLEWKO, AGNIESZKA; CZYLKOWSKA, AGNIESZKA; ROGALEWICZ, BARTLOMIEJ; DROZD, MONIKA; IWAN, MAGDALENA; KUBIK, JOANNA; HUMENIUK, EWELINA; ADAMCZUK, GRZEGORZ; KARCZMARZYC, ZBIGNIEW; FORMAL, EMILIA; WYSOCKI, WALDEMAR; BARTNIK, PAULINA. Influence of Complexation of Thiosemicarbazone Derivatives with Cu (II) Ions on Their Antitumor Activity against Melanoma Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, p. 3104, 2021.

GOU, YI; CHEN, MEIRONG; LI, SHANHE; DENG, JUNGANG; LI, JINLONG; FANG, GUIHUA; YANG, FENG; HUANG, GUOJIN. Dithiocarbazate-Copper Complexes for Bioimaging and Treatment of Pancreatic Cancer. **Journal of Medicinal Chemistry**, 2021.

KUMAR, S.; TRIVEDI, A. V. A review on role of Nickel in the biological system, 2016.

BANTI, CHRISTINA N.; POYRAZ, MEHMET; SAINIS, I.; SARI, MUSA; ROSSOS, G.; KOURKOUHELIS, N.; HADJIKAKOU; K., SOTIRIS. The periodic table of urea derivative: small molecules of zinc(II) and nickel(II) of diverse antimicrobial and antiproliferative applications. **Molecular Diversity**, p. 31-43, 2020.

BALACHANDRAN, CHANDRASEKAR; HARIBABU, JEBITI; JEYALAKSHMI, KUMARAMANGALAM; BHUVANESH, NATTAMAI S.P.; KARVEMBU, RAMASAMY; EMI, NOBUHIKO; AWALE, SURESH. Nickel(II) bis(isatin thiosemicarbazone) complexes induced apoptosis through mitochondrial signaling pathway and G0/G1 cell cycle arrest in IM-9 cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, p. 208-221, 2018.

LI, YUN; LI, YUEQUIN; WANG, NANA; LIN, DONG; LIU, XIAOHUI; YANG, YONG; GAO, QINWEI. Synthesis, DNA/BSA binding studies and in vitro biological assay of nickel(II) complexes incorporating tridentate aroylhydrazone and triphenylphosphine ligands. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, p. 4977-4996, 2019.

LI, YANG; DONG, JIANFANG; ZHAO, PEIRAN; HU, PING; YANG, DAWEI; GAO, LEI; LI, LIANZHI. Synthesis of Amino Acid Schiff Base Nickel (II) Complexes as Potential Anticancer Drugs In Vitro. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, p. 15, 2020.

AY, BURAK; GÖNÜL, İLYAS; SAYGIDEGER DEMIR, BURCU; SAYGIDEGER, YASEMIN; KANI, İBRAHİM. Synthesis, structural characterization and in vitro anticancer activity of two new nickel complexes bearing imine bonds. **Inorganic Chemistry Communications**, p. 107824, 2020.

MÜLLER, PETER; HERBST-IRMER, REGINE; SPEK, ANTHONY L.; SCHNEIDER, THOMAS R.; SAWAYA, MICHAEL R. *Crystal Structure Refinement: A Crystallographer's Guide to SHELXL*. [S.l.]: Oxford Scholarship Online, 2010.

FUGEL, MALTE; JAYATILAKA, DYLAN; HUPF, EMANUEL; OVERGAARD, JACOB; HATHWAR, VENKATESHA, R.; MACCHI, PIERO; TURNER, MICHAEL J; HOWARD, JUDITH A. K; DOLOMANOV, OLEG V; PUSCHMANN, HORST; IVERSEN, BO B; BÜRGI, HANS-BEAT; GRABOWSKY, SIMON. Probing the accuracy and precision of Hirshfeld atom refinement with HART interfaced with Olex2. *IUCrJ*, p. 32-44, 2018.

SPEK, A. L. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallographica*, p. 148-155, 2009.

BARROS, C. L; OLIVEIRA, P. J. P.; JORGE, F. E.; CANAL NETO, A.; CAMPOS, M.. Gaussian basis set of double zeta quality for atoms Rb through Xe: application in non-relativistic and relativistic calculations of atomic and molecular properties. *Mol, Phys.*, v. 108, n. 15, p. 1965-1972, 2010.

SCALMANI, G.; FRISCH, M. J. Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism. *J. Chem. Phys.*, v. 132, n. 11, 2010.

ADAMO, C.; JACQUEMIN, D. The calculations of excited-state properties with Time-Dependent Density Functional Theory. *Chem. Soc. Rev.*, v. 42, p. 845-856, 2013.

FERREIRA, F. V. **Tiossemicarbazonas e ditiocarbazatos contendo anel pirazolínico: obtenção, estudos de atividade tripanocida e de formação de complexos com gálio**. Universidade de São Paulo. São Carlos, p. 38-84. 2015.

GARCIA VELHO, R. **Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico**. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS. SÃO CARLOS, p. 69. 2006.

SOCRATES, G. **Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies Tables and Charts**. [S.l.]: JOHN WILEY & SONS, LTD, 2001.

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds Part B**. [S.l.]: Wiley, 2009. 1-6 p.

MIESSLER, G. L.; FISCHER, P. J.; TARR, D. A. **Inorganic Chemistry**. Fifth Edition. ed. [S.l.]: Pearson, 2014. 403-432 p.

JEAN, Y. **Molecular Orbitals of Transition Metal Complexes**. [S.l.]: Oxford University Press, 2005. 16-35 p.

HUHEEY, J. E. **Química Inorgánica Principios de estructura y reactividad**. [S.l.]: HarperCollins Publishers Inc, 1993.

OLIVEIRA, CAROLINA G.; CANELÓN-ROMERO, ISOLDA; COVERDALE, JAMES PC; MAIA, PEDRO IVO S.; CLARKSON, GUY J.; DEFLON, VICTOR

MARCELO; SADLER, PETER J. Novos complexos tetranucleares de Pd^{II} e Pt^{II} anticâncer derivados de pireno tiossemicarbazonas. **Dalton Trans.**, p. 9595-9604, 2020.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTE, F. X.; KIEMLE, D. J. **SPECTROMETRIC IDENTIFICATION OF ORGANIC COMPOUNDS seventh edition**. [S.l.]: JOHN WILEY & SONS, INC., 2005.

OLIVEIRA, CAROLINA G.; ROMERO-CANELÓN, ISOLDA; SILVA, MONIZE M.; COVERDALE, JAMES P.; MAIA, PEDRO IVO S.; BATISTA, ALZIR A.; CASTELLI, SILVIA; DESIDERI, ALESSANDRO; SADLER, PETER J.; DEFLON, VICTOR M. Palladium(II) complexes with thiosemicarbazones derived from pyrene as topoisomerase IB inhibitors. **Dalton Transactions**, 2019.

PATINY, L.; BOREL, A. ChemCalc: a building block for tomorrow's chemical infrastructure., 2013. Disponível em: <<https://www.chemcalc.org/mf-finder>>. Acesso em: 2022.

MCINDOE, S. J.; VIKSE, K. L. Assigning the ESI mass spectra of organometallic and coordination compounds. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 54, n. 5, p. 466-479, 2019.

SHRIVER, DUWARD; WELLER, MARK; OVERTON, TINA; ROURKE, JONATHAN; ARMSTRONG, FRASER. **Inorganic Chemistry**. Sixth Edition. ed. [S.l.]: Oxford University Press, 2014. 13 p.

TAGHIZADEH, L.; MONTAZEROZOHORI, M.; MASOUDIASI, A.; JOOHARI, S.; WHITE, J.M.. New tetrahedral zinc halide Schiff base complexes: Synthesis, crystal structure, theoretical, 3D Hirshfeld surface analyses, antimicrobial and thermal studies. **Materials Science and Engineering**, p. 229-244, 2017.

LATHEEF, L.; MANOJ, E.; KURUP, P. Synthesis and spectral characterization of zinc(II) complexes of N(4)-substituted thiosemicarbazone derived from salicylaldehyde: Structural study of a novel –OH free Zn(II) complex. **Polyhedron**, p. 4107-4113, 2007.

AJIBADE, PETER A.; ANDRÉ, FARTISINCHA P.; BOTHA, NANDIPHA L.; SOLOMANE, NOLWAZI. Síntese, Estruturas Cristalinas e Estudos Anticancerígenos de Complexos Morfolinilditiocarbamato Cu(II) e Zn(II). **Molecules**, v. 25, n. 16, p. 3584, 2020.

BHARATI, P.; SINGH, N. K. Square planar Ni(II) complexes of pyridine-4-carbonyl-hydrazine carbodithioate, 1-phenyl-3-pyridin-2-yl-isothiourea and 4-(2-methoxyphenyl)piperazine-1-carbodithioate involving N–S bonding: An approach to DFT calculation and thermal studies. **Polyhedron**, v. 63, p. 156-166, 2013.

BASAK, SUBHRA; SEN, SOMA; MITRA, SAMIRAN; MARSCHNER, C.; SHELDRIK, W.S. Square planar complexes of Cu(II) and Ni(II) with N2O donor set of two Schiff base ligands: synthesis and structural aspects. **Structural Chemistry**, v. 19, p. 115-121, 2008.

SHYAMAPADA, S.; SOMA, S.; MITRA, S. Syntheses, characterization and crystal structures of two square-planar Ni(II) complexes with unsymmetrical tridentate Schiff base

ligands and monodentate pseudohalides. **Transition Metal Chemistry**, v. 34, p. 269–274, 2009.

NOVOA, J. J. **Intermolecular Interactions in Crystals: Fundamentals of Crystal Engineering**. [S.l.]: [s.n.], 2017. 89-355 p.

MONTALTI, M. et al. **Handbook of Photochemistry**. [S.l.]: CRC Press, 2006. p. 664.

SPECTROCHIMICA ACTA PART A: MOLECULAR AND BIOMOLECULAR SPECTROSCOPY , v. 269, p. 120768, 2022.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Stephanny Villamizar Delgado

**Síntese e caracterização de complexos de zinco(II), cobre(II)
e níquel(II), com ditiocarbazatos para investigação da atividade
antitumoral**

São Carlos – SP

2022

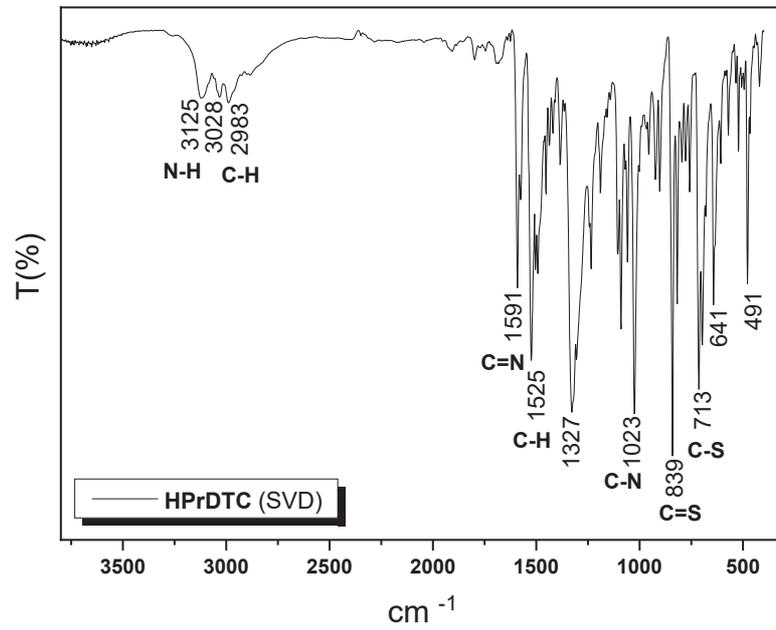
Sumário

Sessão A. Espectros na região do infravermelho.....	113
Sessão B. Espectros na região do UV-Visível.....	116
Sessão C. Espectros de ressonância magnética nuclear.....	125
Sessão D. Espectrometria de massas de alta resolução.....	127
Sessão E. Difração de raios-X de monocristal.....	129
Sessão II. Ensaio de estabilidade em DMSO.....	134

Sessão A

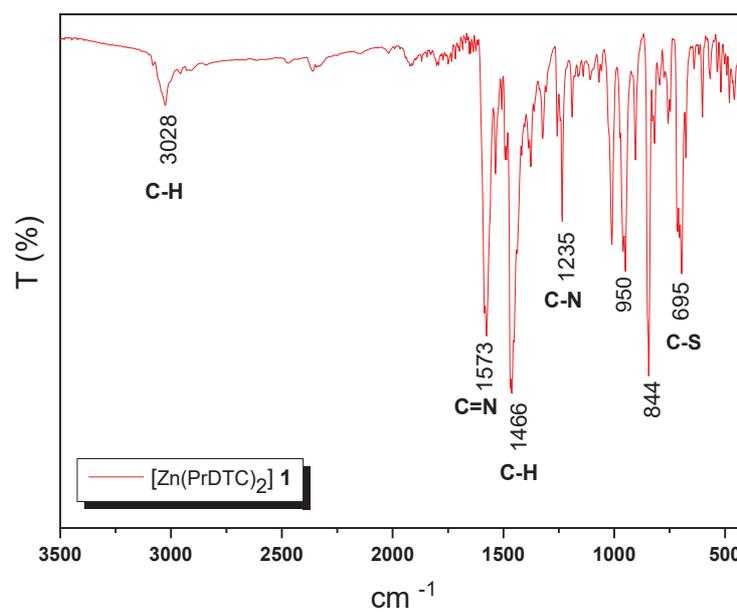
Espectros na região do infravermelho FT-IR

Figura A1. Espectro de absorção na região do IV do ligante HPrDTC



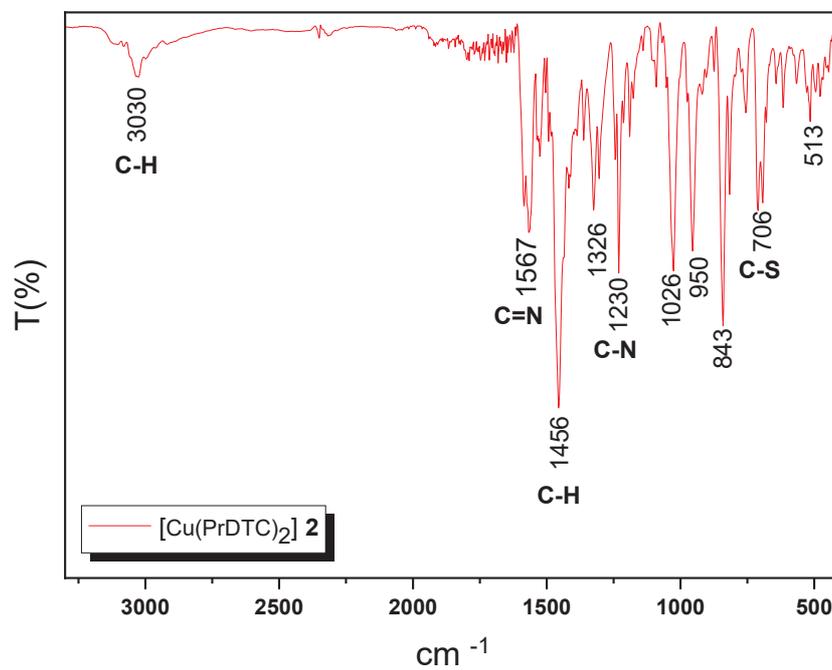
Fonte: Dados da pesquisa

Figura A2. Espectro de absorção na região do IV do complexo 1



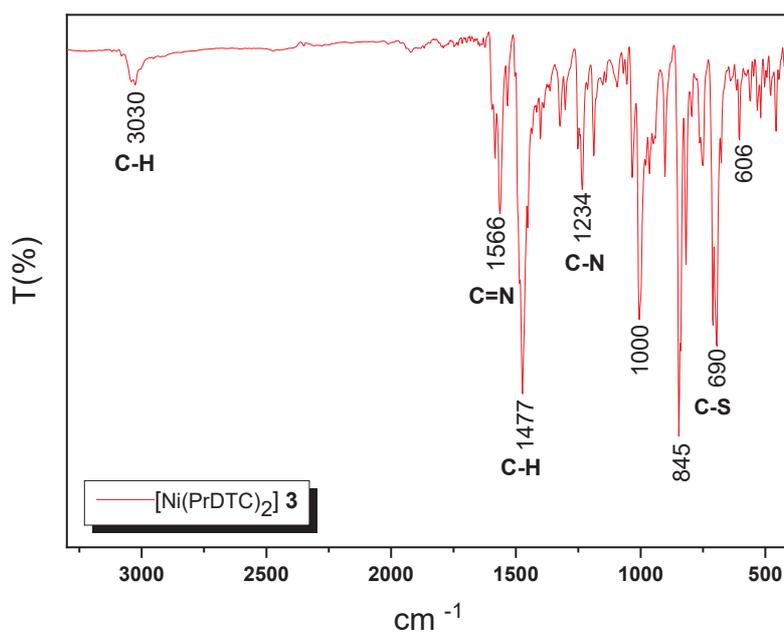
Fonte: Dados da pesquisa

Figura A3. Espectro de absorção na região do IV do complexo 2



Fonte: Dados da pesquisa

Figura A4. Espectro de absorção na região do IV do complexo 3



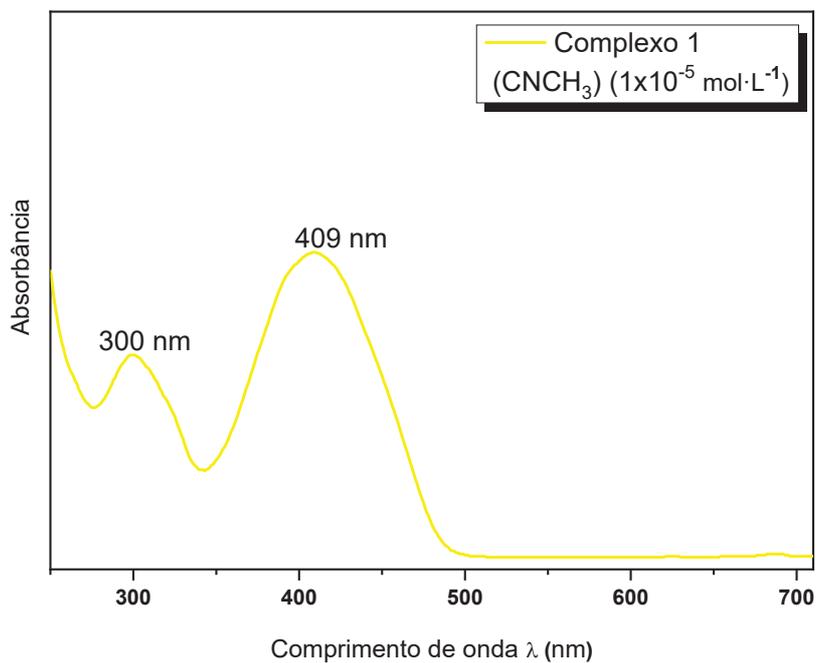
Fonte: Dados da pesquisa

Sessão B

Espectros na região do ultravioleta visível

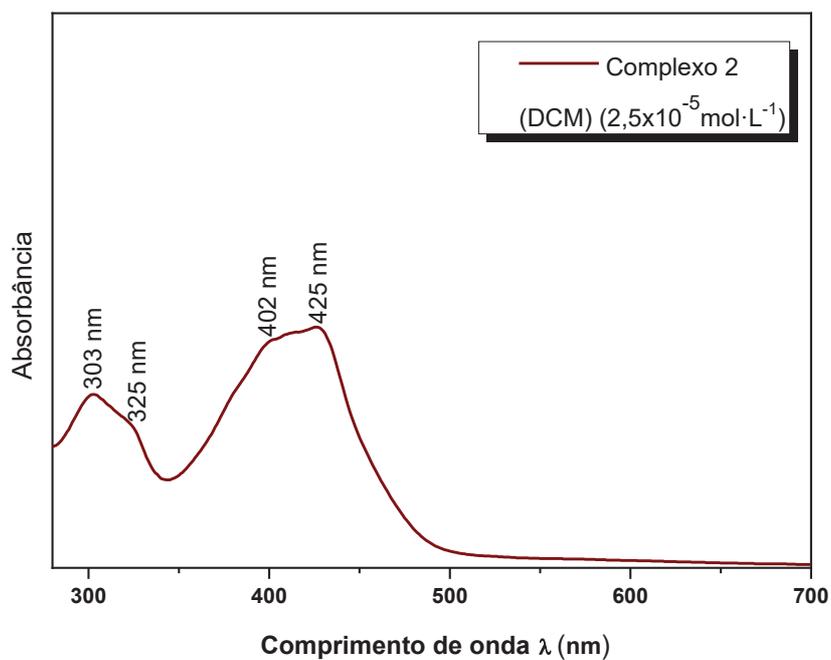
UV-Vis

Figura B1. Espectro experimental de absorção na região do UV-Vis do complexo de Zn(II).



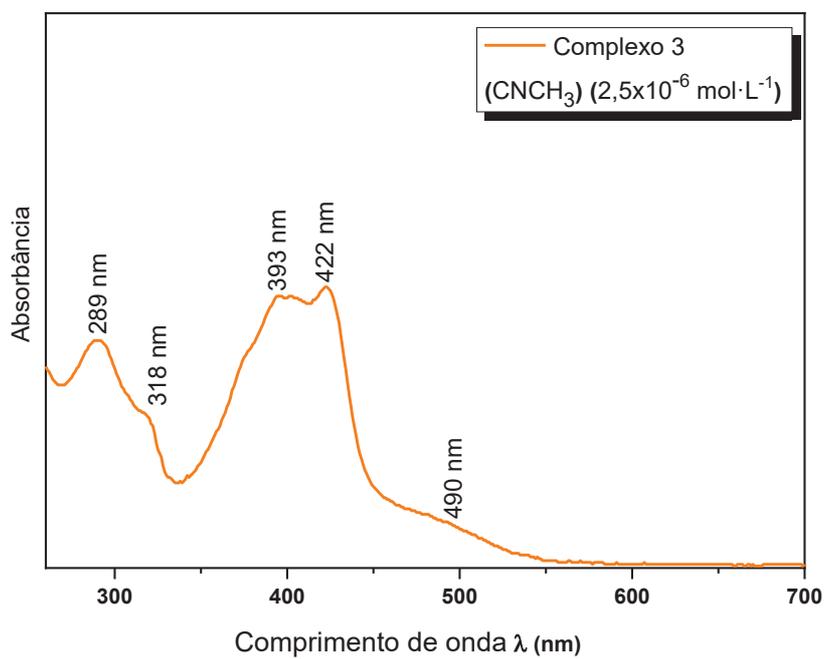
Fonte: Dados da pesquisa

Figura B2. Espectro experimental de absorção na região do UV-Vis do complexo de Cu(II).



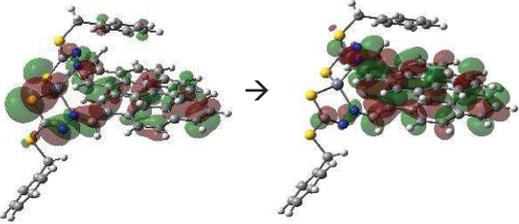
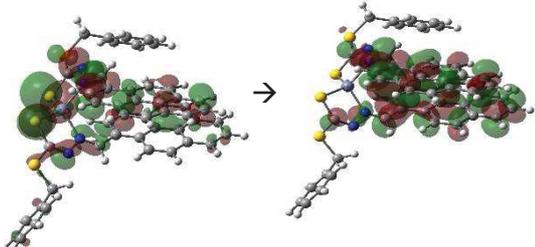
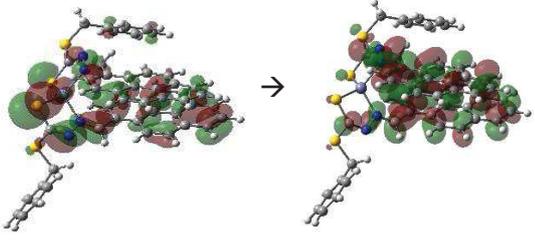
Fonte: Dados da pesquisa

Figura B3. Espectro experimental de absorção na região do UV-Vis do complexo de Ni(II).



Fonte: Dados da pesquisa

Tabela B1- Dados das transições eletrônicas para o espectro calculado de UV-Vis do complexo 1.

Banda calc. (nm)	Banda exp. (nm)	Transição	Tipo de transição
258		HOMO-2 → LUMO+2	$\pi \rightarrow \pi^*$
			
		HOMO-3 → LUMO+2	
			
		HOMO-2 → LUMO+3	
			

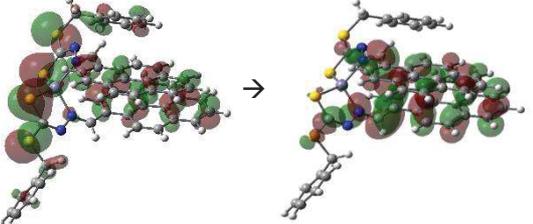
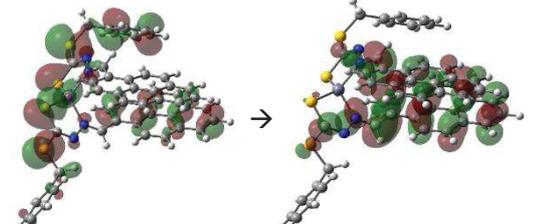
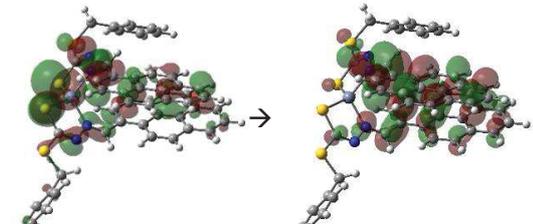
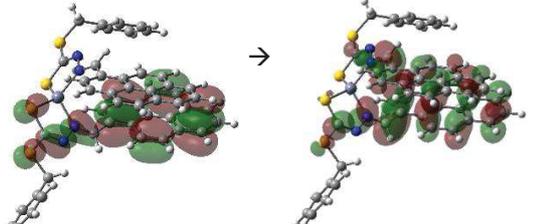
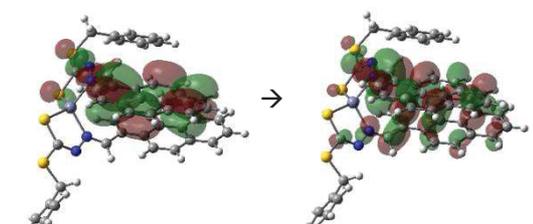
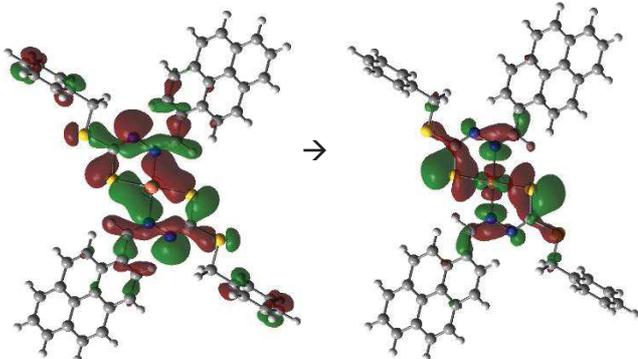
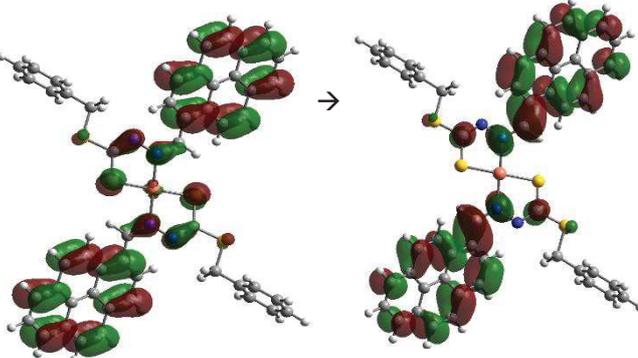
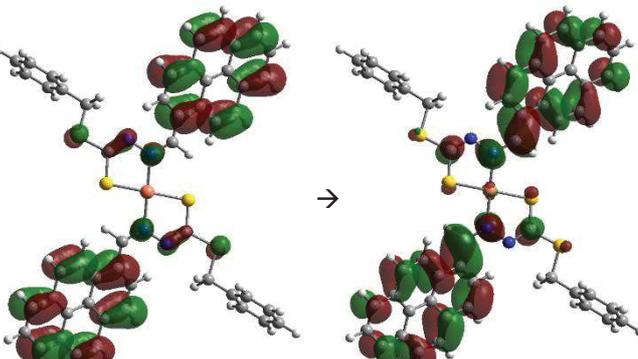
294	300	<p>HOMO-4 → LUMO</p>  <p>HOMO-5 → LUMO</p>  <p>HOMO-3 → LUMO+1</p> 	$n \rightarrow \pi^*$
403	409	<p>HOMO → LUMO</p>  <p>HOMO-1 → LUMO+1</p> 	$\pi \rightarrow \pi^*$

Tabela B2 - Dados das transições eletrônicas para o espectro calculado de UV-Vis do complexo **2**.

Banda calc. (nm)	Banda exp. (nm)	Transição	Tipo de transição
327	325	HOMO-15B → LUMOB 	n → m TCLM
400	402	HOMO → LUMO  HOMO-1 → LUMO+1 	$\pi \rightarrow \pi^*$

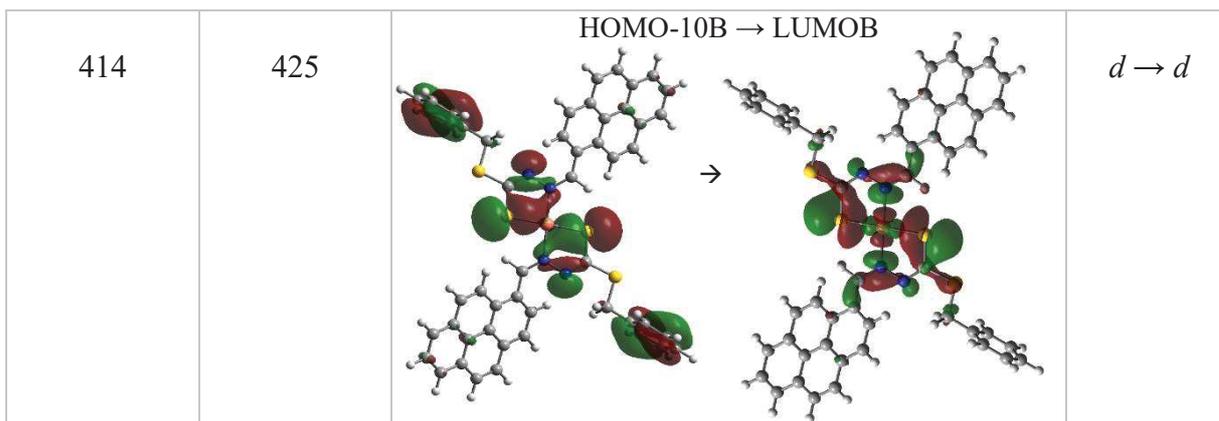
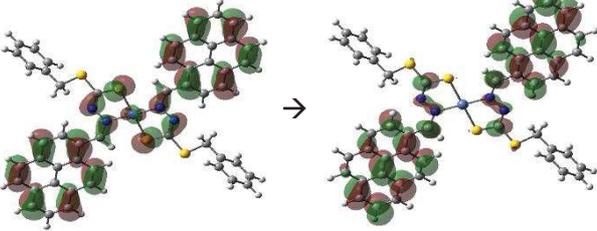
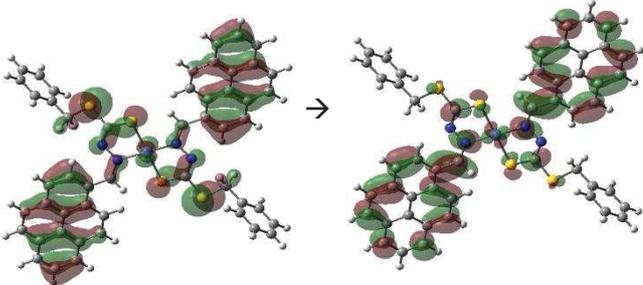
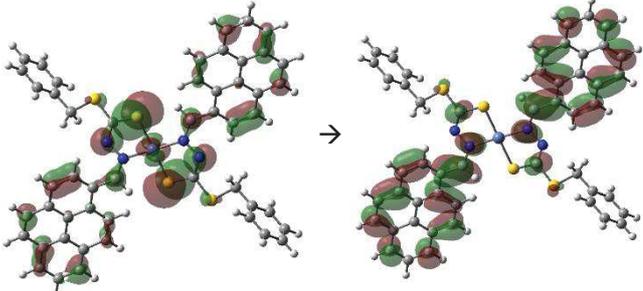
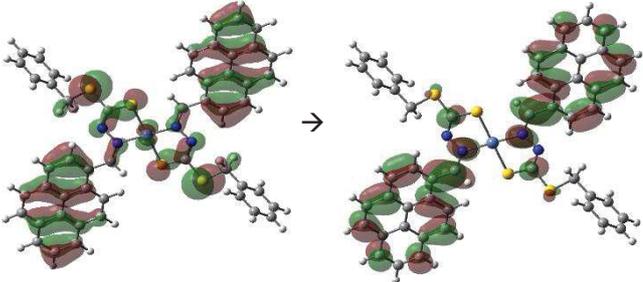
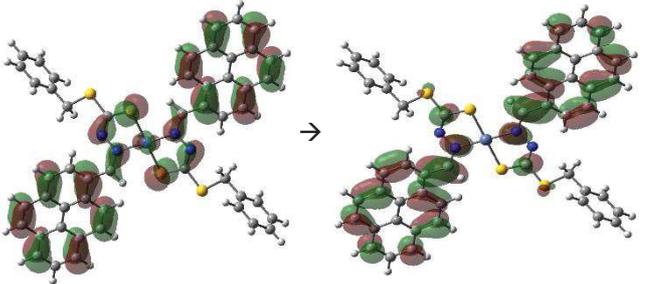
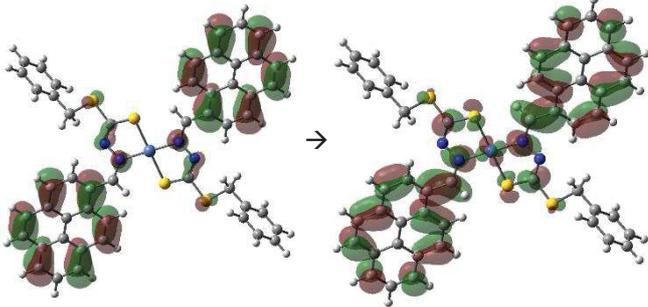
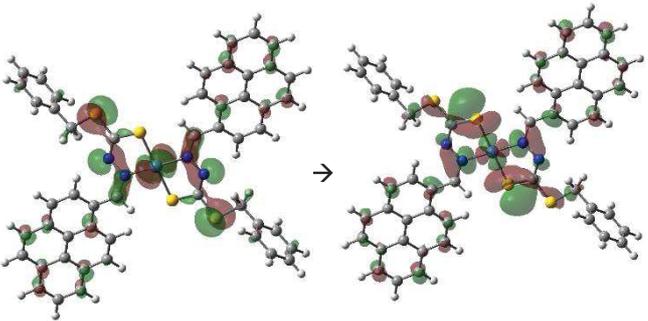


Tabela B3 - Dados das transições eletrônicas para o espectro calculado de UV-Vis do complexo **3**.

Banda calc. (nm)	Banda exp. (nm)	Transição	Tipo de transição
255	289	HOMO → LUMO+5 	$\pi \rightarrow \pi^*$
		HOMO-4 → LUMO+1 	$n \rightarrow \pi^*$
332	318	HOMO-2 → LUMO 	$n \rightarrow \pi^*$
		HOMO-4 → LUMO 	$\pi \rightarrow \pi^*$

397	393 422 490*	<p style="text-align: center;">HOMO → LUMO</p>  <p style="text-align: center;">HOMO-1 → LUMO+1</p> 	$\pi \rightarrow \pi^*$
652*		<p style="text-align: center;">HOMO-16 → LUMO+2</p> 	<i>d-d</i>

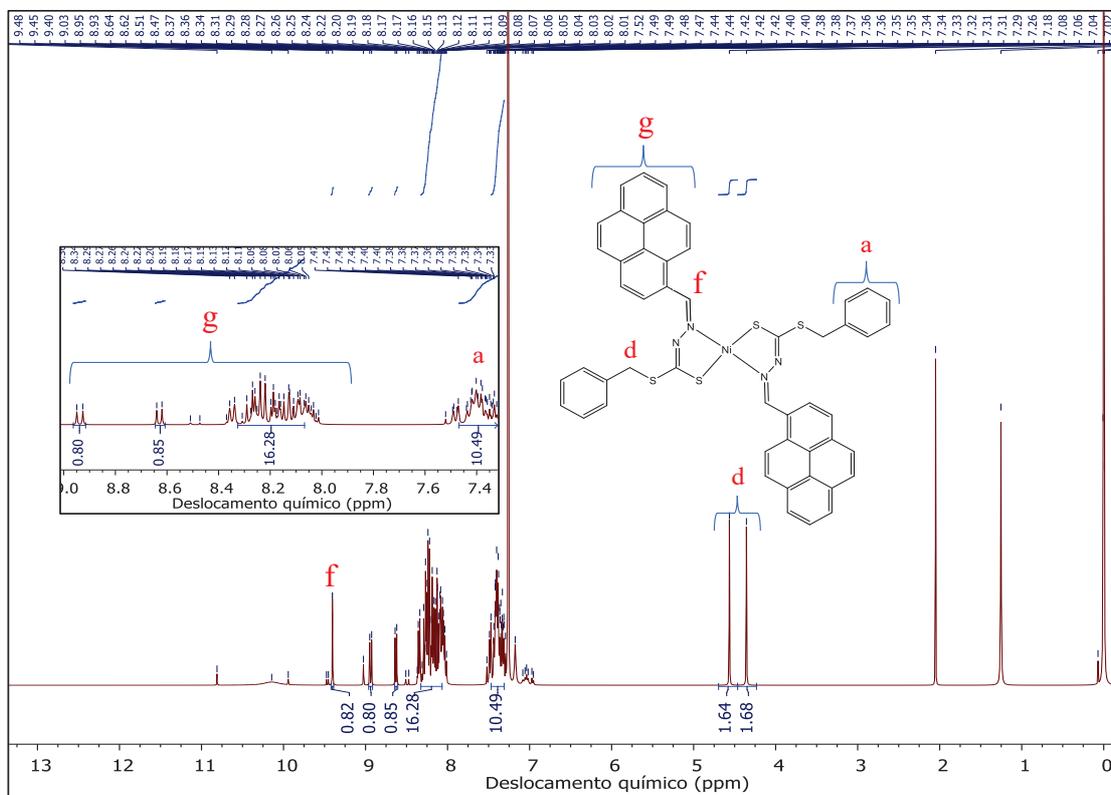
*Banda pouco intensa

Sessão C

Espectros de Ressonância Magnética Nuclear

RMN

Figura C3. Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) do complexo **3** com ampliação na região aromática.

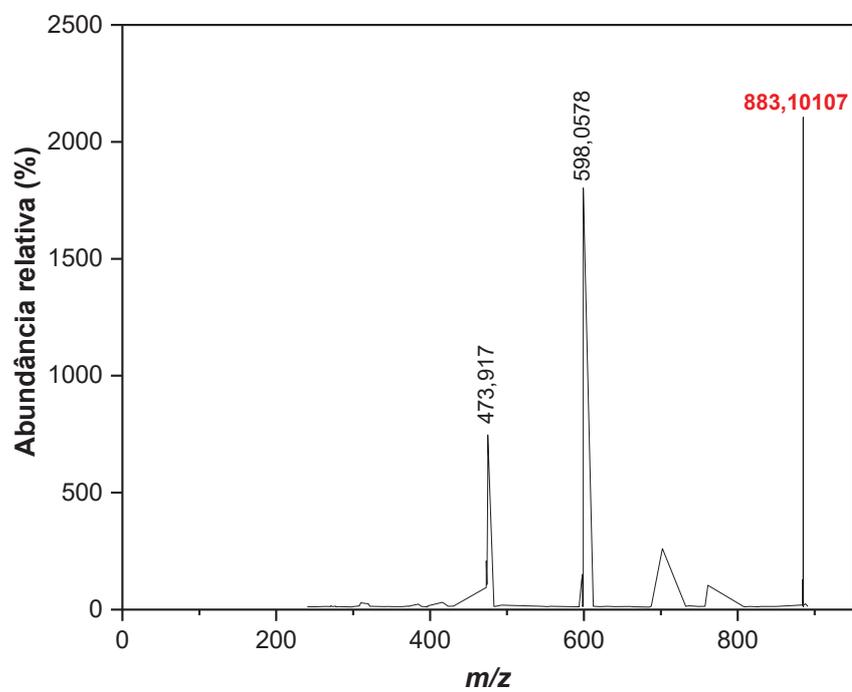


Fonte: Dados da pesquisa

Sessão D

Espectros de massas de alta resolução HRMS

Figura D1. Espectro de massas fragmentado em modo positivo do complexo 1.



Fonte: Dados da pesquisa

Sessão E

Difração de raios-X de monocristal

DRX

Tabela E1 – Dados do refinamento da estrutura cristalina do complexo **1**

Fórmula empírica	$C_{50}H_{34}N_4S_4Zn$
Massa molar ($g\ mol^{-1}$)	884,42
Temperatura (K)	296(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P\ 2_1/c$
Dimensões da cela unitária	$a = 6,9947(4)\ \text{Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 32,7035(17)\ \text{Å}$ $\beta = 98.880(2)^\circ$ $c = 18,2905(10)\ \text{Å}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume (Å^3)	4133,8(4)
Z	4
Densidade calculada (Mg/m^3)	1,421
Coefficiente de absorção (mm^{-1})	0,838
F(000)	1824
Tamanho do cristal (mm^3)	0,170 x 0,150 x 0,030
Alcance de θ ($^\circ$)	1,245 a 26,398
Intervalos dos índices	$-8 \leq h \leq 8$, $-40 \leq k \leq 40$, $-22 \leq l \leq 13$
Reflexões coletadas	58888
Reflexões independentes	8463 [R(int) = 0,0923]
Completude para $\theta = 25.242^\circ$	100,0 %
Método de refinamento	Mínimos quadrados de matriz completa em F^2
Dados/ restrições/ parâmetros	8463 / 0 / 532
Adequação do ajuste em F^2	0,996
Índices R finais [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0454$, $wR_2 = 0,0906$
Índices R (dados completos)	$R_1 = 0,1307$, $wR_2 = 0,1239$

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela E2 – Dados do refinamento da estrutura cristalina do complexo 3

Fórmula empírica	$C_{50}H_{34}N_4S_4Ni$
Massa molar ($g\ mol^{-1}$)	877,76
Temperatura (K)	296(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P\ 2_1/n$
Dimensões da cela unitária	$a = 16,9005(9)\ \text{Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 5,0730(2)\ \text{Å}$ $\beta = 105,494(3)^\circ$ $c = 26,7681(14)\ \text{Å}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume (Å^3)	4133,8(4)
Z	2
Densidade calculada (Mg/m^3)	1,318
Coefficiente de absorção (mm^{-1})	0,667 mm
F(000)	1824
Tamanho do cristal (mm^3)	0,300 x 0,060 x 0,030
Alcance de θ ($^\circ$)	1,288 a 26,382 $^\circ$
Intervalos dos índices	$-21 \leq h \leq 21$, $-6 \leq k \leq 6$, $-33 \leq l \leq 33$
Reflexões coletadas	52385
Reflexões independentes	4526 [R(int) = 0,0978]
Completude para $\theta = 25.242^\circ$	100.0 %
Método de refinamento	Mínimos quadrados de matriz completa em F^2
Max. e min. transição	0,7454 and 0,6742
Dados/ restrições/ parâmetros	4526 / 0 / 268
Adequação do ajuste em F^2	0,996
Índices R finais [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0505$, $wR_2 = 0,1355$
Índices R (dados completos)	$R_1 = 0,1010$, $wR^2 = 0,3084$

Fonte: Dados da pesquisa.

checkCIF/PLATON report

Structure factors have been supplied for datablock(s) vm_pd2_0ma_a

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: vm_pd2_0ma_a

Bond precision:	C-C = 0.0067 A	Wavelength=0.71073	
Cell:	a=16.9005(9) alpha=90	b=5.0730(2) beta=105.494(3)	c=26.7681(14) gamma=90
Temperature:	296 K		
	Calculated	Reported	
Volume	2211.59(19)	2211.59(19)	
Space group	P 21/n	P 1 21/n 1	
Hall group	-P 2yn	-P 2yn	
Moiety formula	C50 H34 N4 Ni S4 [+ solvent]	C50 H34 N4 Ni S4, 0.25[CHCL3]	
Sum formula	C50 H34 N4 Ni S4 [+ solvent]	C50 H34 N4 Ni S4	
Mr	877.74	877.76	
Dx, g cm-3	1.318	1.318	
Z	2	2	
Mu (mm-1)	0.667	0.667	
F000	908.0	908.0	
F000'	909.91		
h, k, lmax	21, 6, 33	21, 6, 33	
Nref	4528	4526	
Tmin, Tmax	0.953, 0.980	0.674, 0.745	
Tmin'	0.819		

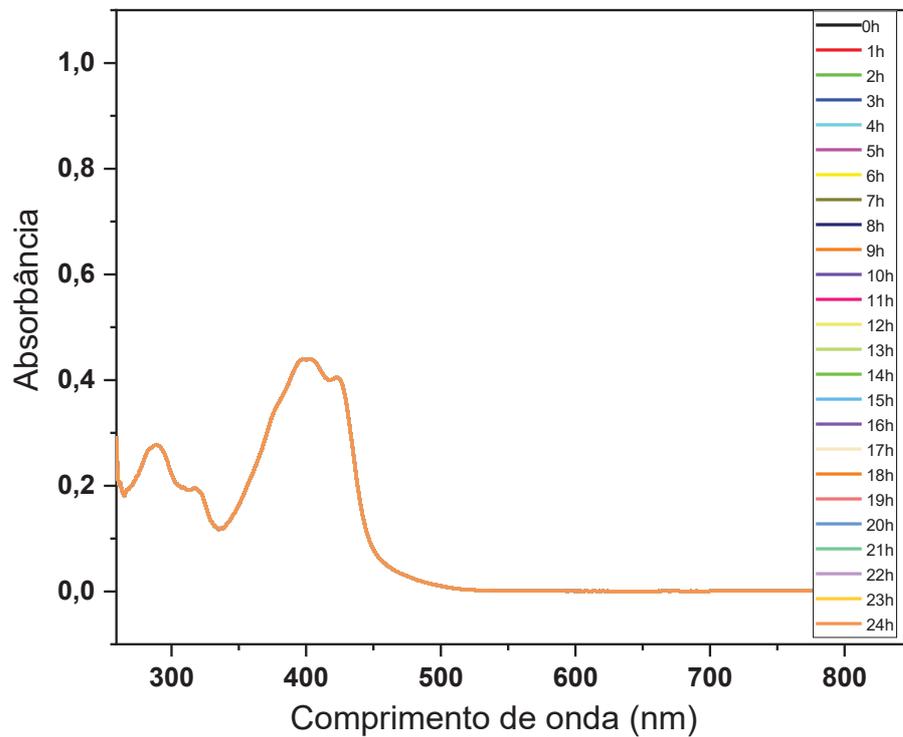
Correction method- # Reported I Limits: Tmin=0.674 Tmax=0.745
AbsCorr - NONE

Data completeness- 1.000

Theta (max)- 26.382

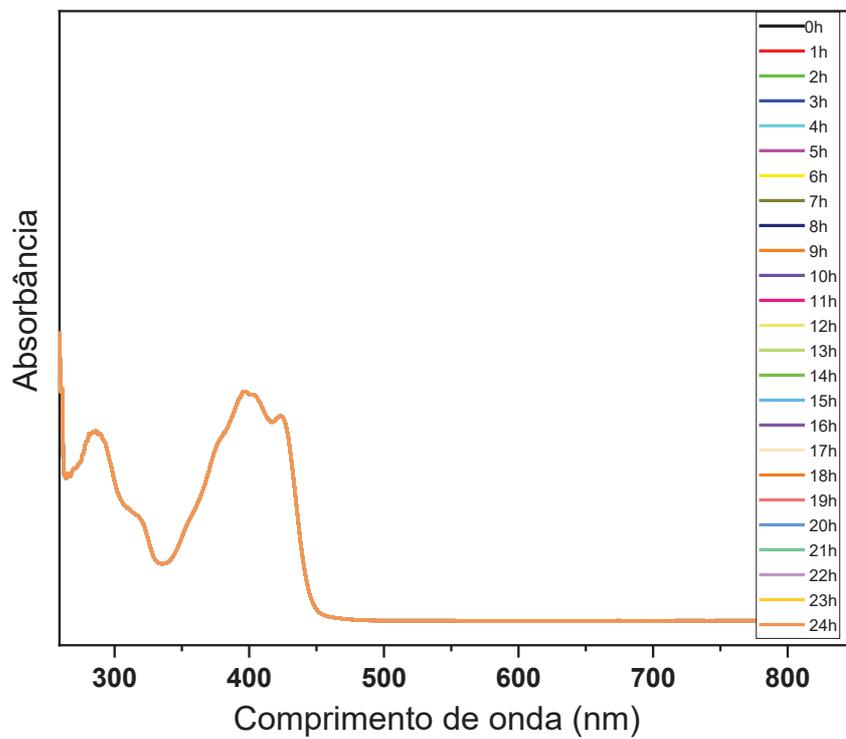
SEÇÃO II

Figura F1. Espectro de estabilidade UV-Vis em DMSO para o complexo 1



Fonte: Dados da pesquisa

Figura F3. Espectro de estabilidade UV-Vis em DMSO para o complexo 3



Fonte: Dados da pesquisa