



Universidade Federal de Uberlândia
Instituto de Química
Graduação em Licenciatura em Química

Waleska Renata P. Costa

**Síntese e Caracterização de Complexos de Zinco(II)
com Tiossemicarbazonas com Potencial Biológico**

Uberlândia-MG

2020

Waleska Renata P. Costa

**Síntese e Caracterização de Complexos de Zinco(II)
com Tiossemicarbazonas com Potencial Biológico**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao Instituto de Química da
Universidade Federal de Uberlândia, como
requisito à obtenção do título de
Licenciatura em Química.

Orientadora: Dra. Carolina Gonçalves Oliveira

Uberlândia-MG

2020

Dedico este trabalho aos meus amados pais, Carme Regina e Renato, que nunca mediram esforços para me ajudarem a realizar meus sonhos, pelo amor incondicional e apoio em todas as dificuldades.

Agradecimentos

- Primeiramente, ao Criador, pela oportunidade de viver nesse Planeta e com pessoas tão maravilhosas;
- Aos meus queridos pais, Carme Regina e Renato, pela vida, pelo apoio, pelos exemplos de humildade e amor. Sem vocês eu não teria chegado até aqui;
- À minha orientadora, Prof^ª Dra. Carolina, pela paciência, orientação, amizade e todo conhecimento compartilhado nesses anos;
- Aos colegas, Leandro, Fernando e Juliane e ao Prof. Dr. Antônio Otávio, do LAFOT pelas ajudas e oportunidade de realizar os testes de caracterização;
- Aos técnicos do laboratório Multiusuário, Magayver e Roni, pelas análises realizadas;
- Aos meus amigos, Mirian e William, por estarem sempre ao meu lado.
- Ao meu amigo, Erick, por todo incentivo, ajuda e companheirismo.
- Ao professor Carlos Oliveira, pela contribuição ao meu crescimento no meio acadêmico e me mostrar o verdadeiro significado de Ciência.
- À CAPES, CNPq e FAPEMIG, pela bolsa e investimento.

Sumário

1.0	Introdução	14
1.1	A Química de coordenação e Química Inorgânica Medicinal	14
1.1.1.	Agentes complexantes utilizados: Tiossemicarbazonas	20
1.2.	Zinco	21
2.	Objetivos	25
3.	Parte Experimental.....	26
3.1.	Materiais	26
3.2.	Análise Elementar	26
3.3.	Estudo de Condutividade Molar.....	26
3.4.	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho	26
3.5.	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear – RMN.....	26
3.6.	Espectroscopia na região do UV-Visível.....	26
3.7.	Espectroscopia de emissão.....	27
3.8.	Espectrometria de massas em alta resolução com ionização por <i>electrospray</i> (HRESIMS).....	27
3.9.	Preparação dos Compostos	27
3.9.1.	Preparação dos complexantes	27
4.	Resultados e Discussão	31
4.1	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)	31
4.2	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	38
4.3	Espectroscopia de absorção na região do UV-Visível.....	45
4.4	Espectroscopia de Emissão	46
4.5	Espectrometria de massas em alta resolução com ionização por <i>electrospray</i> (HRESIMS)	47
4.6	Difração de raios X de monocristal.....	51
5.	Conclusão e perspectivas futuras.....	53
6.	Referências Bibliográficas	54

Resumo

As tiossemicarbazonas são compostos quelantes classificados como bases de Schiff que apresentam versatilidade química, além de diversas aplicações biológicas e farmacológicas. Estudos biológicos preliminares de complexos de Zinco(II) com tiossemicarbazonas revelaram um grande potencial biológico de tais compostos. Baseado nisto, o foco deste trabalho foi a ampliação da série de complexos de zinco a partir de variações estruturais nos ligantes TSCs com o intuito de se preparar complexos inéditos de Zn(II) além de fazer um estudo de estrutura/atividade. Os complexos foram caracterizados por diversas técnicas (espectroscopia de absorção na região do infravermelho e UV-Visível, espectroscopia de ressonância magnética, análise elementar, ressonância magnética nuclear, fluorescência e condutividade molar), as quais revelaram a ocorrência da reação 1:2 (metal:ligante) condizente com a obtenção dos seguintes produtos: $[Zn(atc)_2]$ (**1**) (Hatc = 2-acetilpiridina-tiossemicarbazona), $[Zn(atc-Me)_2]$ (**2**) (Hatc-Me = 2-acetilpiridina-N(4)-metil-tiossemicarbazona), $[Zn(atc-Et)_2]$ (**3**) (Hatc-Et = 2-acetilpiridina-N(4)-etil-tiossemicarbazona), $[Zn(atc-Ch)_2]$ (**4**) (Hatc-Ch = 2-acetilpiridina-N(4)-ciclohexil-tiossemicarbazona) e $[Zn(atc-Ph)_2]$ (**5**) (Hatc-Ph = 2-acetilpiridina-N(4)-fenil-tiossemicarbazona). Baseando-se nestas análises, tem-se que os ligantes atuam de forma tridentada e modo monoaniônico resultando em complexos octaédricos neutros.

Palavras chaves: Complexos metálicos, Zinco(II), Tiossemicarbazonas, Caracterização estrutural, Química Inorgânica Medicinal.

Abstract

Thiosemicarbazones are compounds known as Schiff bases which present chemical versatility in addition to several biological and pharmacological applications. Preliminary biological studies of Zinc(II) complexes with thiosemicarbazones revealed a great biological potential for such compounds. Based on this, the focus of this work was the expansion of the series of zinc complexes based on structural variations in binders TSCs in order to prepare novel Zn(II) complexes, besides evaluating the structure/activity of the complexes. The complexes were characterized by several techniques (absorption spectroscopy in the infrared and UV-Visible regions, magnetic resonance spectroscopy, elemental analysis, nuclear magnetic resonance, fluorescence and molar conductivity), which revealed the occurrence of the reaction 1:2 (metal:binder), consistent with obtaining the following products: $[\text{Zn}(\text{atc})_2]$ (**1**) (Hatc = 2-acetylpyridine-thiosemicarbazone), $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$ (**2**) (Hatc-Me = 2-acetylpyridine-N(4)-methyl- thiosemicarbazone), $[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$ (**3**) (Hatc-Et = 2-acetylpyridine-N(4)-ethyl- thiosemicarbazone), $[\text{Zn}(\text{atc-Ch})_2]$ (**4**) (Hatc-Ch = 2-acetylpyridine-N(4)-cyclohexyl- thiosemicarbazone) e $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$ (**5**) (Hatc-Ph = 2-acetylpyridine-N(4)-phenyl- thiosemicarbazone). Based on these analyzes, the ligands are coordinated in tridentate form and monoanionic mode resulting in neutral octahedral complexes.

Keywords: Metal complexes, Zinc(II), Thiosemicarbazone, Structural characterization, Medicinal Inorganic Chemistry.

Lista de Abreviaturas e Siglas

Abs	Absorbância
MeOH	Metanol
RMN	Ressonância magnética nuclear
Et ₃ N	Trietilamina
TSC	Tiossemicarbazona
UV-Vis	Espectroscopia de absorção eletrônica na região do ultravioleta-visível
Λ	Comprimento de onda
DMSO	Dimetilsulfóxido
IV	Infravermelho
Hz	Hertz
S	Simpleto
D	Dupleto
T	Tripleto
M	Multiplete
δ	Deslocamento químico
PPM	Parte por milhão
<i>J</i>	Constante de acoplamento
HRESIMS	Espectrometria de massas em alta resolução com ionização por <i>electrospray</i>
<i>m/z</i>	Razão da massa sobre a carga
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
Hatc	2-acetilpiridina-tiossemicarbazona
Hatc-Me	2-acetilpiridina-N(4)-metil-tiossemicarbazona
Hatc-Et	2-acetilpiridina-N(4)-etil-tiossemicarbazona
Hatc-Ch	2-acetilpiridina-N(4)-ciclohexil-tiossemicarbazona
Hatc-Ph	2-acetilpiridina-N(4)-fenil-tiossemicarbazona

Lista de Figuras

- Figura 1** Estrutura do complexo de cloreto de hexaminocobalto (II) proposto por a) Jorgensen e b) Werner.
- Figura 2** Representação ilustrativa da forma dos orbitais *d*.
- Figura 3** Tabela Periódica da Vida.
- Figura 4** Estrutura química de metalofármacos aplicados na medicina.
- Figura 5** Fórmula geral das Tiossemicarbazonas.
- Figura 6** Os dedos de Zinco.
- Figura 7** A) Estrutura dos complexos de Zinco(II) derivados da 1-hidroxipiridina-2-tiona. B) Estrutura dos complexos metálicos de Zinco(II) com as Tiossemicarbazonas com grupo etil e fenil.
- Figura 8** Estrutura das TSCs estudadas neste trabalho com a variação dos grupos R. sendo eles R= hidrogênio, metil, etil, ciclohexil, fenil.
- Figura 9** Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do ligante Hatc.
- Figura 10** Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do composto $[\text{Zn}(\text{atc})_2]$.
- Figura 11** Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do ligante Hatc-Me.
- Figura 12** Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do composto $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$.
- Figura 13** Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do ligante Hatc-Et.
- Figura 14** Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do composto $[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$.
- Figura 15** Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do ligante Hatc-Ch.
- Figura 16** Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do composto $[\text{Zn}(\text{atc-Ch})_2]$.
- Figura 17** Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do ligante Hatc-Ph.
- Figura 18** Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do composto $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$.

- Figura 19** Espectro de ^1H RMN do ligante Hatc e do complexo $[\text{Zn}(\text{atc})_2]$ em solução de $\text{DMSO-}d_6$ ($\delta = \text{ppm}$).
- Figura 20** Espectro de ^1H RMN do ligante Hatc-Me e do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$ em solução de $\text{DMSO-}d_6$ ($\delta = \text{ppm}$).
- Figura 21** Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$ em solução de $\text{DMSO-}d_6$ ($\delta = \text{ppm}$).
- Figura 22** Espectros eletrônicos dos complexos Hatc-Me e $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$.
- Figura 23** Espectro de emissão de luminescência dos complexos $[\text{Zn}(\text{atc})_2]$, $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$, $[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$, $[\text{Zn}(\text{atc-Ch})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$ a baixa temperatura.
- Figura 24** Espectro de massa ESI do complexo $[\text{Zn}(\text{atc})_2]$. (+)-HRESIMS do $[\text{Zn}(\text{atc})_2]$, m/z 451.0484 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ZnN}_8\text{S}_2$, 450.0382).
- Figura 25** Espectro de massas simulado (acima) e experimental (abaixo) ESI(+) para o complexo $[\text{Zn}(\text{atc})_2]$.
- Figura 26** Espectro de massa ESI do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$. (+)-HRESIMS do $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$, m/z 479.0798 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ZnN}_8\text{S}_2$, 479.0774).
- Figura 27** Espectro de massas simulado (acima) e experimental (abaixo) ESI(+) para o complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$.
- Figura 28** Estruturas cristalinas dos complexos $[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$.
- Figura A1** ^1H RMN de Hatc em $\text{DMSO-}d_6$.
- Figura A2** ^{13}C RMN de Hatc-Et em $\text{DMSO-}d_6$.
- Figura A3** ^1H RMN de Hatc-Ch em $\text{DMSO-}d_6$.
- Figura A4** ^{13}C RMN de Hatc-Ch em $\text{DMSO-}d_6$.
- Figura A5** ^1H RMN de Hatc-Ph em $\text{DMSO-}d_6$.
- Figura A6** ^{13}C RMN de Hatc-Ph em $\text{DMSO-}d_6$.
- Figura A7** ^1H RMN de $[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$ em $\text{DMSO-}d_6$.
- Figura A8** ^1H RMN de $[\text{Zn}(\text{atc-Ch})_2]$ em $\text{DMSO-}d_6$.
- Figura A9** ^1H RMN de $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$ em $\text{DMSO-}d_6$.
- Figura A10** Espectro de absorção na região do ultravioleta para o agente complexante Hatc.
- Figura A11** Espectro de absorção na região do ultravioleta para o agente

complexante Hatc-Me.

- Figura A12** Espectro de absorção na região do ultravioleta para o agente complexante Hatc-Et.
- Figura A13** Espectro de absorção na região do ultravioleta para o agente complexante Hatc-Ch.
- Figura A14** Espectro de absorção na região do ultravioleta para o agente complexante Hatc-Ph.
- Figura A15** Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo $[\text{Zn}(\text{atc})_2]$.
- Figura A16** Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$.
- Figura A17** Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Ch})_2]$.
- Figura A18** Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$.
- Figura A19** Espectro de massa ESI do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Ch})_2]$. (+)-HRESIMS do $[\text{Zn}(\text{atc})_2]$, m/z 615.2050 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{S}_2\text{Zn}$, 615.2026).

Lista de Esquemas

Esquema 1 Síntese dos agentes complexantes.

Esquema 2 Síntese dos complexos do tipo $[Zn(atc-R)_2]$.

Lista de Tabelas

- Tabela 1** Dados de ^1H -RMN (δ em ppm) do Hatc e do complexo $[\text{Zn}(\text{atc})_2]$ (**1**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$, veja o esquema abaixo para numeração dos átomos.
- Tabela 2** Dados de ^1H -RMN (δ em ppm) do Hatc-Me e do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$ (**2**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$, veja o esquema abaixo para numeração dos átomos.
- Tabela 3** Dados de ^1H -RMN (δ em ppm) do Hatc-Ph e do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$ (**5**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$, veja o esquema abaixo para numeração dos átomos.
- Tabela 4** Parâmetros espectrais dos complexos e seus respectivos ligantes.

1. Introdução

Desde as elucidações acerca dos compostos de coordenação feitas por Werner, várias são as aplicações dos complexos metálicos na sociedade [1]. Um grande marco para a Química Medicinal foi a descoberta da cisplatina, usada no tratamento de câncer. Assim, surge o interesse de descobrir novos compostos como alternativa de tratamento de outras doenças.

Os metais de transição da primeira série do bloco *d* vêm sendo estudados de várias formas com diversos sistemas ligantes incluindo bases de Schiff como a classe das tiossemicarbazonas. Por apresentar propriedades químicas, biológicas e farmacológicas muito interessantes, sua aplicação na área medicinal tem crescido progressivamente no que se refere ao desenvolvimento de novos complexos metálicos.

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi sintetizar e caracterizar novos complexos metálicos de Zn(II) contendo tiossemicarbazonas com estruturas variadas, aliando as propriedades quelantes dos ligantes às importantes funções que o zinco, íon metálico essencial, pode desempenhar em organismos vivos, a fim de se obter complexos quimicamente interessantes e com potencial atividade biológica. [2]

1.1 A Química de coordenação e Química Inorgânica Medicinal

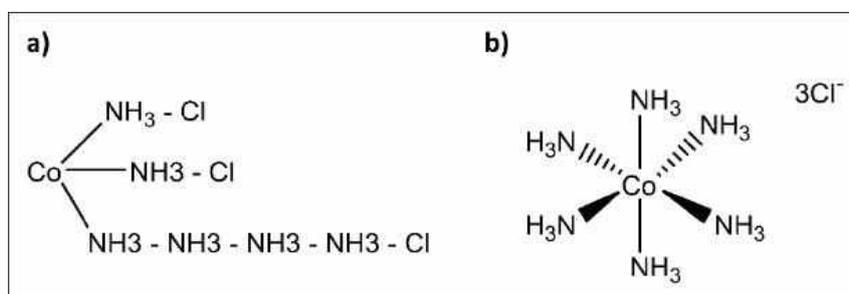
Os compostos de coordenação são utilizados desde a antiguidade, antes mesmo de serem elucidados. Supõe-se que com o surgimento da água na Terra, os aquo complexos já deviam ter existido, além de vários outros complexos organometálicos. O primeiro complexo metálico descoberto foi o íon tetraminocobre (II), $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{+2}$, em 1597, pelo alquimista Andreas Libavius em seu livro *Alchemia* [1].

Com a influência da química orgânica e com o uso da teoria de cadeia de Blomstrand-Jorgensen por volta de 1855, o estudo desses compostos estabelecia que as moléculas pudessem se ligar formando cadeias similares às de carbono, tais como visto na cadeia $\text{NH}_3\text{-NH}_3$. A teoria da valência não era esclarecida e era tida como uma propriedade intrínseca nos compostos, e por isso, a estequiometria da molécula não era estudada ou considerada [3].

Com a finalidade de entender um pouco mais sobre como eram formadas as cadeias, e como era possível compostos de valência completa se ligarem entre si, o jovem pesquisador Alfred Werner publicou, em 1883, um trabalho intitulado:

“Contribuição à constituição de compostos inorgânicos” [4]. Simultaneamente, outro pesquisador, S. M. Jorgensen, também tentava elucidar os compostos de coordenação em relação às suas estruturas. Essa pesquisa recebeu o nome de a Química dos Complexos, nome este utilizado também atualmente. Entretanto, os dois pesquisadores tinham concepções muito diferentes. Enquanto S. M. Jorgensen era mais cauteloso, conservador e metódico, Werner utilizava seu lado intuitivo de uma forma mais livre. Na **Figura 1** é ilustrada a proposta para o complexo cloreto de hexamincobalto(III), utilizando-se os conceitos de Werner e Jorgensen[3].

Figura 1. Estrutura do cloreto de hexamincobalto(III) fornecida por a) Jorgensen e b) Werner [5].



Fonte: [4]

Werner publicou em seu trabalho conceitos muito revolucionários à sua época, no qual havia conceitos de átomo central, número de coordenação e, também, valências primária e secundária, que diziam respeito ao número de oxidação do íon metálico e ao número de coordenação, respectivamente. Vale ressaltar que antecipou ainda os atuais conceitos de ligação iônica e covalente e da teoria eletrônica de valência. Ademais, propôs a existência de um arranjo octaédrico para átomos com número de coordenação 6, e quadrado planar para complexos de platina com número de coordenação 4 [6].

Atualmente, os compostos de coordenação estão totalmente elucidados e suas aplicações são as mais variadas. Entende-se por composto de coordenação aquele formado pelo compartilhamento de pares de elétrons entre um íon metálico e uma espécie capaz de fornecer pares de elétrons, sendo este compartilhamento de elétrons realizado através de ligação covalente coordenada.

Na formação do complexo metálico, o ligante age como base de Lewis doando os pares de elétrons, e o íon metálico como ácido de Lewis sendo o acceptor dos pares de

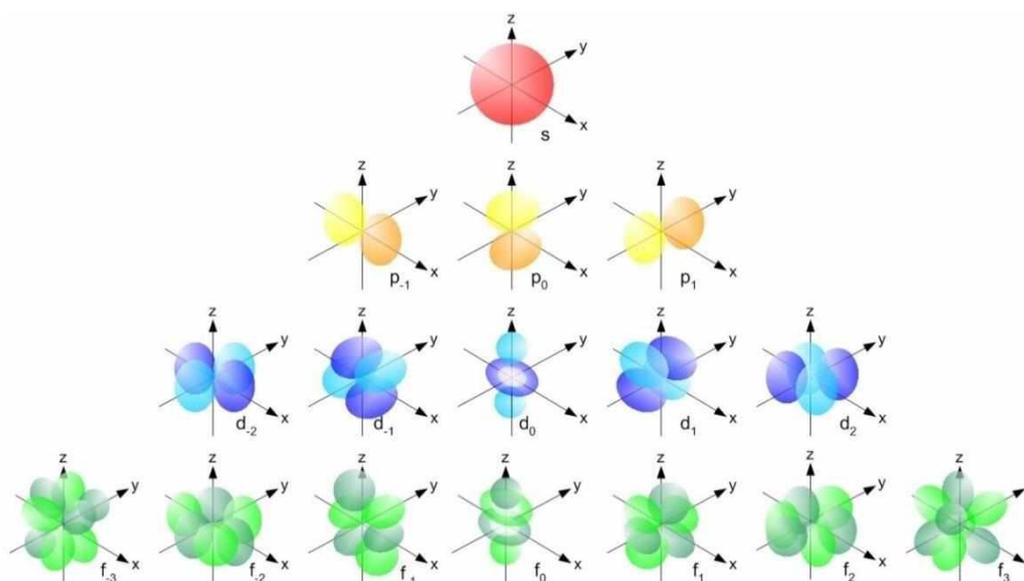
elétrons. Essa reação pode ser representada pela teoria ácido-base de Lewis e o resultado pode ser de um íon complexo (aduto), aniônico ou catiônico, ou de um complexo metálico neutro, chamado de composto de coordenação [7]. Os compostos de coordenação podem ser caracterizados por várias propriedades, tais como a variedade de cor que depende do metal de transição com orbital d não preenchido, magnetismo, reatividade, o número de coordenação que está relacionado à quantidade de ligações, ao estado de oxidação do metal, às geometrias que geralmente estão associadas ao número de coordenação [7].

Para uma espécie atuar como ligante ela deve ter, pelo menos, um par de elétrons livres como, por exemplo, a água ou a amônia. O número de coordenação do complexo está diretamente ligado ao número de ligações formadas entre o metal e o ligante. Os ligantes que se coordenam apenas uma vez, é chamado de monodentado, os que se coordenam duas vezes são chamados de bidentados e os que podem se coordenar três vezes é chamado de tridentados. O número de coordenação (NC) está diretamente ligado à geometria do complexo, sendo os NCs mais comuns são, 2, 4 e 6. Com NC = 2 tem-se uma geometria linear, NC = 4, a geometria pode ser tetraédrica ou quadrada e NC = 6, a geometria é octaédrica [8].

Vale lembrar que os compostos de coordenação apenas se formam devido os orbitais não preenchidos dos metais de transição. Segundo a Teoria do Campo Cristalino, os orbitais d se degeneram em cinco orbitais (d_{xy} , d_{xz} , d_{yz} e $d_{x^2-y^2}$, d_z^2), ilustrados na **Figura 2**, quando um metal se combina com espécies químicas ligantes. Essa teoria tem como pressuposto que essa interação é, exclusivamente, de natureza eletrostática[6]. Segundo a literatura:

quando os orbitais d de complexos metálicos são colocados em um campo octaédrico de pares de elétrons dos ligantes, todos os elétrons nesses orbitais são repelidos pelo campo. Conseqüentemente, os orbitais $d_{x^2-y^2}$ e d_z^2 , que possuem simetria e_g , estão direcionados para os ligantes que o circundam e aumentam sua energia. Os orbitais d_{xy} , d_{xz} e d_{yz} , com simetria t_{2g} estão entre os ligantes, e não são afetados pelo campo. A diferença de energia resultante entre o t_{2g} e o e_g é identificada como Δ_o [6].

Figura 2. Representação ilustrativa da forma dos orbitais *d*.



Fonte: <https://energywavetheory.com/atoms/orbital-shapes/>

A Teoria do Campo Cristalino continha, até então, algumas deficiências, como a de considerar os ligantes como cargas pontuais, não levando em consideração as sobreposições dos orbitais dos ligantes e dos metais. Para suprir essas deficiências, surgiu a Teoria do Campo Ligante.

Segundo a Teoria do Campo Ligante, formulado por Hans Bethe em 1929 [6,7], a ligação metal ligante envolve além de interações de caráter eletrostático a combinação direta dos orbitais do metal com os orbitais do ligante (Teoria do Orbital Molecular-TOM). A interação covalente pode ocorrer de duas formas, a σ em que os ligantes interagem com os metais doando elétrons para seus orbitais e a π , com interação ligante metal de forma lateral:

Os orbitais *d* do metal correspondem às representações irreduzíveis e_g ($d_x^2 - y^2$ e d_z^2) e t_{2g} (d_{xy} , d_{xz} e d_{yz}). Os orbitais e_g se encaixam nos orbitais e_g dos ligantes para formar um par de orbitais ligantes e_g e o par antiligante e_g^* . Por outro lado, não existem orbitais de ligantes que encaixam na simetria t_{2g} , cujos lóbulos apontam entre os ligantes, há então a formação de orbitais não ligantes [6].

Os metais são componentes (estruturais e funcionais) tão importantes ao organismo devido a sua capacidade de perder elétrons facilmente, formando íons positivos que tendem a ser solúveis em fluidos biológicos. Enquanto os metais

apresentam deficiência de elétrons, as proteínas e o DNA são ricos em elétrons, por isso, os metais desempenham suas principais funções biológicas na sua forma catiônica [9].

A tabela periódica da vida apresentada na **Figura 3** evidencia a importância de alguns elementos químicos para a sobrevivência humana. Os elementos H, C, N, O e P compreendem de 1 a 60% da construção molecular dos seres vivos. Por outro lado, os metais Na, K, Ca, Mg juntamente com os elementos do bloco *p*, Cl e S (em amarelo na tabela), constituem 0,01 a 1%. Os elementos traços (V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Mo e W destacados em verde) presentes em uma concentração abaixo de 0,01%, são indispensáveis em diversos processos de catálise enzimática. Alguns dos metais de transição são componentes essenciais aos organismos vivos, desempenhando funções biológicas fundamentais. Por exemplo, o Ferro está presente na hemoglobina e auxilia no transporte de oxigênio nas células, além disso, compõe outras proteínas muito importantes no organismo, como a ferritina e a transferrina. Há também o Cobre, que compõe proteínas que auxiliam nas reações de transferência de elétrons, como por exemplo, as azurinas. O Cobalto, um elemento traço essencial presente no corpo humano, é o principal componente da cobalamina, vitamina B12, e a ausência dessa vitamina ocasiona uma doença chamada anemia Perniciosa [9].

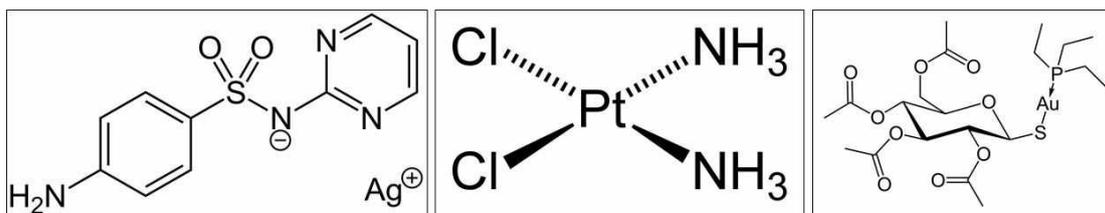
Figura 3. Tabela Periódica da Vida.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1 H 1,0079																	2 He 4,0026
3 Li 6,941	4 Be 9,0122																
11 Na 22,989	12 Mg 24,305																
19 K 39,098	20 Ca 40,078	21 Sc 44,956	22 Ti 47,867	23 V 50,941	24 Cr 51,996	25 Mn 54,938	26 Fe 55,845	27 Co 58,933	28 Ni 58,693	29 Cu 63,546	30 Zn 65,40	31 Ga 69,723	32 Ge 72,64	33 As 74,92	34 Se 78,96	35 Br 79,904	36 Kr 83,80
37 Rb 85,467	38 Sr 87,62	39 Y 88,905	40 Zr 91,224	41 Nb 96,906	42 Mo 95,96	43 Tc 98	44 Ru 101,07	45 Rh 102,90	46 Pd 106,42	47 Ag 107,86	48 Cd 112,41	49 In 114,81	50 Sn 118,71	51 Sb 121,76	52 Te 127,76	53 I 126,90	54 Xe 131,29
55 Cs 132,90	56 Ba 137,32	57 La 138,90	58 Ce 140,12	59 Pr 140,90	60 Nd 144,24	61 Pm 145	62 Sm 150,36	63 Eu 151,96	64 Gd 157,25	65 Tb 158,92	66 Dy 162,50	67 Ho 164,93	68 Er 167,26	69 Tm 168,93	70 Yb 173,05	71 Lu 174,96	
87 Fr 223	88 Ra 226	89 Ac 227	104 Rf 261	105 Db 262	106 Sg 266	107 Bh 264	108 Hs 277	109 Mt 268	110 Ds 271	111 Rg 272	112 Cn	113 Nh	114 Fl	115 Mc	116 Lv	117 Ts	118 Og
<p>1-60% 0.01-1% <0.01% Medicinal</p> <p>TABELA PERIÓDICA DA VIDA</p> <p>REPRESENTATIVOS</p> <p>METAIS DE TRANSIÇÃO com distribuição isotópica</p> <p>LANTANÍDIOS</p> <p>ACTINÍDIOS</p> <p>©HET</p>																	

Fonte: [10].

A tabela mostra ainda os elementos aplicados na medicina como metalofármacos demonstrando o avanço da Química Bioinorgânica e sua importância. Devido à importância dos metais no organismo dos seres vivos e a presença de metais traços, entende-se que há certa compatibilidade desses compostos ao corpo humano, por isso, a Química Inorgânica Medicinal iniciou uma série de pesquisas para o tratamento de diversas doenças e enfermidades utilizando os compostos inorgânicos. As aplicações são diversas como, por exemplo, os complexos de prata(I) são utilizados para o tratamento de queimaduras para evitar infecções, devido as suas propriedades antibacterianas [11]. O complexos de rutênio são utilizados no tratamento contra a malária. Complexos de Prata(I) e Ouro(I) no tratamento de doenças sexualmente transmissíveis [11]. Um marco histórico da Química Medicinal foi o descobrimento das propriedades antitumorais da cisplatina pelo biofísico Rosenberg [12]. Desde sua aprovação pela FDA em 1979 a cisplatina e seus derivados vêm sendo aplicados na clínica médica para o tratamento de diversos tipos de tumores, incluindo câncer testicular, ovário, cabeça, pescoço, câncer do colo do útero, melanoma, linfomas, dentre outros [12]. Sobretudo, complexos de ouro(I) como a auranofina são empregados no tratamento da artrite reumatoide. As estruturas dos metalofármacos citados acima estão apresentadas na **Figura 4**.

Figura 4. Estrutura química de metalofármacos aplicados na medicina.



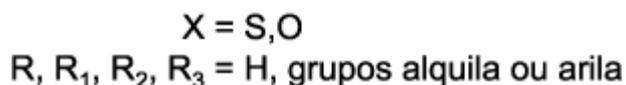
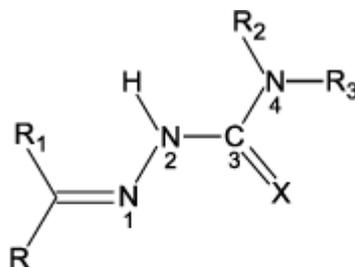
Fonte:[11,12].

1.1. Agentes complexantes utilizados: Tiossemicarbazonas

É muito importante a escolha de um ligante eficaz para a síntese de complexos metálicos, uma vez que é possível potencializar as características tanto do ligante quanto do metal após complexação, por isso, é essencial que o ligante tenha flexibilidade e seja versátil. As tiossemicarbazonas (TSCs) se enquadram nesse perfil de ligantes e tem chamado atenção dos pesquisadores devido a sua alta versatilidade química e potencial biológico [13].

Do ponto de vista sintético, essa classe de ligantes apresentam uma característica interessante que é a variabilidade de obtenção, com rendimentos satisfatórios e sua ampla aplicação como intermediários de muitos núcleos [14]. Esses ligantes possuem um grande atrativo: apresentam alta deslocalização eletrônica e podem se coordenar de maneira mono-, bi- ou tridentados, via átomos de nitrogênio e enxofre, como ligantes monoaniônicos ou neutros [15].

Figura 5. Fórmula geral das Tiossemicarbazonas (X = S).



Fonte: [12]

Além disso, as TSCs podem formar quelatos com diferentes centros metálicos, como Fe(III), Mn(II), Co(III), Ni(II), Au(III) Cu(II) e Zn(II) [16,17,18,19,20,21,22].

Dessa forma, é possível perceber como as TSCs podem ser versáteis e facilitam a coordenação dos metais de vários modos. Esses ligantes também permitem a alteração do grupo periférico, isso pode contribuir para as mudanças das propriedades físico-químicas e biológicas dessa classe de ligantes como, por exemplo, o ligante com o radical fenil se tornaria mais lipossolúvel.

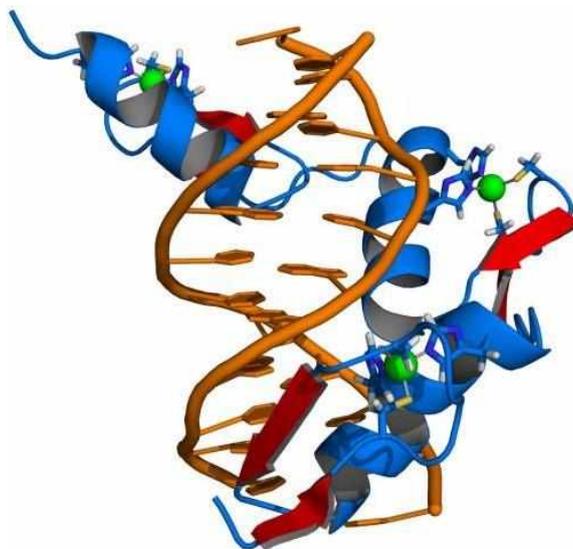
Do ponto de vista biológico, as tiossemicarbazonas pertencem a uma classe de substâncias bastante conhecidas por suas importantes aplicações na pesquisa de novos fármacos, em função de seu amplo espectro de atividade biológica. As TSCs apresentam atividades como agentes antibacterianos, antimaláricos, antifúngicos, antivirais e antineoplásicos, sendo suas propriedades biológicas normalmente aumentadas após a complexação [15,23]. As semicarbazonas e TSCs podem agir como inibidores de enzimas pela complexação com metais ou por reações redox, e até mesmo com interações com o DNA e inibição de sua síntese. Ademais, certos complexos metálicos com esses ligantes possuem a habilidade de mimetizar a ação de algumas enzimas [15].

1.2. Zinco

O Zinco, na sua forma de óxido, é um elemento utilizado desde a Antiguidade para curar feridas e queimaduras [24]. No século XX, ele foi reconhecido como metal indispensável para a vida humana por Prasad e colaboradores [25]. Sabe-se que o zinco é, atualmente, essencial para plantas, animais e microrganismos. Depois do ferro, é o segundo metal do bloco *d* mais abundante no organismo, sendo encontrado nos ossos, músculos e diferentes órgãos do corpo humano [26]. Ademais, ele está presente em um número considerável de macromoléculas e reações enzimáticas de maneira estrutural e funcional. O zinco é único metal presente em todas as seis classes de enzimas oxirredutases, transferases, hidrolases, liases, isomerases e ligases [27]. É um metal traço, sendo comumente conhecido nos dedos de zinco, que consistem em qualquer domínio proteico pequeno, funcional e dobrado de forma independente que requeira coordenação de um ou mais íons de zinco para estabilizar sua estrutura [28].

As proteínas de dedo de zinco, representada na **Figura 4**, estão entre as proteínas mais abundantes nos genomas eucarióticos. Suas funções são extraordinariamente diversas e incluem reconhecimento de DNA, empacotamento de RNA, ativação transcricional, regulação de apoptose, dobramento e montagem de proteínas e ligação a lipídios. As estruturas dos dedos de zinco são tão diversas quanto suas funções [29].

Figura 6. Os dedos de Zinco.



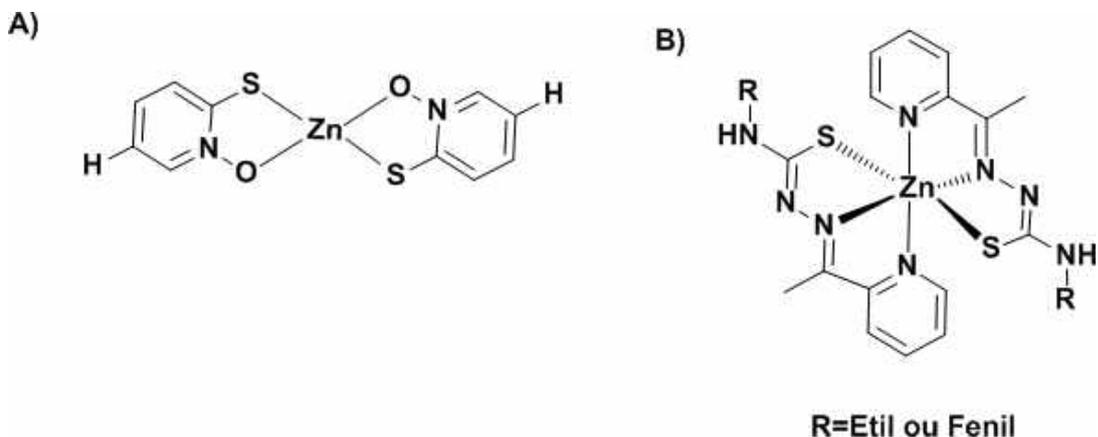
Fonte: https://pt.wikipedia.org/wiki/Dedo_de_zinco

O zinco está representado na tabela periódica como o último metal da primeira série do bloco *d* dos metais de transição, apesar de não ser um deles, pois possui todos os orbitais *d* preenchidos [30,31]. Diferente dos outros metais da primeira série, o zinco não resulta em complexos coloridos, na maior parte são incolores. Os complexos formados são estáveis na sua maioria e diamagnéticos.

Segundo a literatura, complexos de zinco(II) derivados da 1-hidroxi-piridina-2-tiona (**Figura 7.A**) inibem o crescimento de células cancerígenas A549 do pulmão e PC3 da próstata em modelos de xenoinxerto. Bis-piridiona de zinco em si é um composto anti-caspa amplamente utilizado. Perfis de expressão gênica de culturas de A549 tratadas com um desses complexos revelaram ativação de vias de resposta ao estresse sob o controle do fator de transcrição 1 responsivo a metal [31,2]. Além disso, sais de zinco são utilizados no tratamento de acidez estomacal e no controle de acne [25].

De acordo como reportado na literatura, complexos metálicos de Zinco(II) com as tiossemicarbazonas com os grupos etil e fenil (**Figura 7.B**) tiveram resultados promissores contra células tumorais. Os testes foram feitos em camundongos e a droga foi administrada via oral tendo como tempo requerido para alcançar o nível sérico máximo uma hora para o complexo $[Zn(atc-Et)_2]$ e duas horas para o complexo $[Zn(atc-Ph)_2]$ [2].

Figura 7. A) Estrutura dos complexos de Zinco(II) derivados da 1-hidroxipiridina-2-tiona. **B)** Estrutura dos complexos metálicos de Zinco(II) com as Tiossemicarbazonas com grupo etil e fenil.



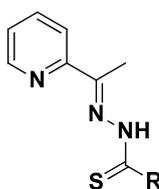
Fonte: [31] e [2].

1.4 Justificativa

Complexos de tiossemicarbazonas com metais de transição já vem sendo estudados há algum tempo pelo nosso grupo de pesquisa, como comprovado pelas publicações de artigos científicos nessa área [15,33]. Os primeiros estudos realizados foram através da complexação de cobalto(III) com ligantes derivados de TSCs [33]. Os resultados obtidos indicaram que pequenas modificações nos grupos periféricos do ligante tiossemicarbazona afetam significativamente a atividade antibacteriana dos complexos. O interesse neste trabalho aumentou ao obtermos compostos de zinco com tiossemicarbazona com alta atividade antiproliferativa. Neste trabalho, foram sintetizados compostos com o mesmo tipo de ligante (TSC), variando o grupo periférico por etil e fenil e posteriormente tiveram sua atividade antiproliferativa avaliada. Resultados surpreendentes foram observados particularmente para os compostos de Zn(II) com o derivado contendo o grupo fenil, o qual apresentou relevante atividade antitumoral [2].

Com base nos resultados preliminares promissores obtidos para complexos de Zn(II) com ligantes tiossemicarbazonas e pelas várias propriedades químicas e biológicas das TSCs descritas acima, surgiu o interesse em expandir a série de complexos de Zn(II) com o intuito de realizar um estudo de relação estrutura atividade. Assim, foram preparados novos agentes quelantes variando os grupos periféricos (R) das TSCs (**Figura 8**) para posterior preparação de complexos inéditos de zinco(II). Esses complexos serão testados e comparados se há relação entre a estrutura e sua atividade biológica, a fim de verificar qual dos complexos possui maiores benefícios e potencial biológico.

Figura 8. Estrutura das TSCs estudadas neste trabalho com a variação dos grupos R. Neste trabalho o grupo R foi substituído por hidrogênio, metil (H, metil, ciclohexil).



R₁=NH₂ (Hatic)
R₂=NH (metil) (Hatic-Me)
R₃=NH (etil) (Hatic-Et)
R₄=NH (ciclohexil) (Hatic-Ch)
R₅=NH (fenil) (Hatic-Ph)

Fonte: A autora.

Desta forma, a importância da síntese de novos compostos baseados em moléculas estruturalmente estáveis e o estudo da atividade biológica para tais compostos justifica este trabalho. O fato de que alguns dos compostos sintetizados nesse trabalho já existirem na literatura não nos impede de dar continuidade a este projeto, pois os compostos publicados não foram testados especificamente contra as bactérias investigadas nesta pesquisa. Ademais, um dos desafios principais do mesmo é verificar se a atividade do complexo provém somente dos ligantes utilizados, ou se o metal colabora no fator atividade de alguma forma. Espera-se que além do próprio interesse acadêmico envolvido na diversificada química de coordenação e nos ligantes a serem desenvolvidos neste trabalho, os resultados alcançados possam vir a contribuir e a trazer novidades para a química inorgânica medicinal.

2. Objetivos

Este trabalho tem como objetivo principal a síntese e caracterização de compostos octaédricos formados por ligantes tridentados tiossemicarbazonas com Zinco(II). Dentre os principais objetivos:

- 1) Sintetizar ligantes derivados de tiossemicarbazonas;
- 2) Preparação de complexos octaédricos derivados de zinco contendo ligantes biologicamente ativos do tipo tiossemicarbazonas;
- 3) Sintetizar compostos variando a estrutura do ligante para verificar as diferenças de estabilidade entre eles.
- 4) Caracterização em solução e no estado sólido dos complexos preparados, por técnicas que envolvem infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H , UV-visível, estudo de fluorescência, condutividade.

3. Parte Experimental

3.1. Materiais

Neste estudo, os solventes foram usados sem tratamento prévio. A 2-acetilpiridina, tiossemicarbazida, 4-metil-3-tiossemicarbazida, 4-etil-tiossemicarbazida, 4-fenil-tiossemicarbazida e Cloreto de zinco(II), $ZnCl_2$ (98%) foram obtidos comercialmente (Sigma-Aldrich) e usados conforme recebidos. A 4-ciclohexil-3-tiossemicarbazida foi preparada segundo procedimentos conhecidos na literatura [34].

3.2. Análise Elementar

As porcentagens dos elementos carbono, hidrogênio e nitrogênio presentes nas amostras foram determinadas utilizando um analisador CHNS/O, modelo 2400 (serie 2) da Perkin-Elmer instalado no laboratório Multiusuário do IQ-UFU. Os resultados não ficaram prontos até a presente data de envio do trabalho para a banca.

3.3. Estudo de Condutividade Molar

As condutividades dos complexos representativos foram medidas em DMSO com concentração 10^{-3} molar em um condutivímetro MS Tecnopon.

3.4. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

As medidas de absorção na região do infravermelho foram feitas em um espectrômetro Perkin Elmer modelo FT-IR Frontier Single Range – MIR. As medidas foram realizadas no estado sólido, com o auxílio do acessório de Reflectância Total Atenuada (ATR) com cristal de diamante.

3.5. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear – RMN

Os espectros de ressonância magnética nuclear de 1H foram obtidos em um espectrômetro Bruker modelo Ascend 400 (400 MHz para núcleo 1H e 75MHz para o núcleo de ^{13}C) do Laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ-UFU). As amostras foram dissolvidas em solvente deuterado (Aldrich) e os picos residuais do solvente foram utilizados como padrões internos.

3.6. Espectroscopia na região do UV-Visível

Os espectros do UV-Visível foram medidos em um espectrofotômetro Shimadzu, em soluções de DMSO, utilizando cubetas de vidro de 1 cm e realizados a 298 K. Os espectros foram processados com o Origin Lab 8.0.

3.7. Espectroscopia de emissão

As medidas de espectroscopia de emissão estacionária foram realizadas em um espectrofluorímetro Horiba modelo Fluoromax-4 em temperatura ambiente e a 77 K com o auxílio de um frasco de Dewar com N₂ líquido. Para as medidas a baixa temperatura foi utilizada uma mistura 4:1 etanol/metanol (Vetec). Foram utilizadas fendas de 10 mm para o monocromador de excitação e 10 mm para o de emissão, nas medidas a temperatura ambiente e a 77K as fendas utilizadas foram de 2 e 5 mm, respectivamente. Os testes de espectroscopia de emissão foram feitos no LAFOT com a ajuda do doutorando Fernando.

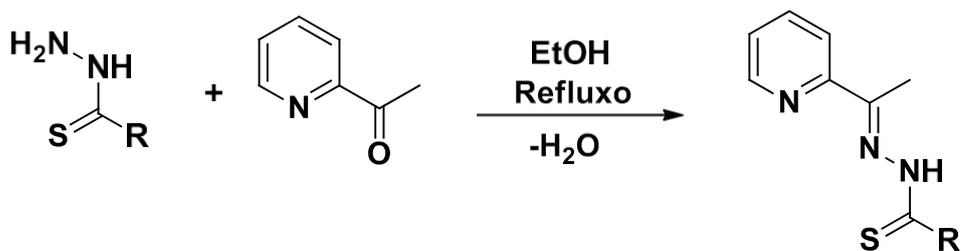
3.8. Espectrometria de massas em alta resolução com ionização por *electrospray* (HRESIMS)

Os espectros de massas foram realizados em um espectrômetro de massas de alta resolução QTOF, marca Agilent®, modelo 6520 B, com fonte de ionização por *electrospray* no Laboratório de Nanobiotecnologia da Universidade Federal de Uberlândia (IBTC-UFU), com o auxílio do Dr. Mario Machado Martins e Luiz Ricardo Goulart. As amostras foram solubilizadas em metanol/água (acidificada com ácido fórmico, 0,1% vv⁻¹) na proporção 4:1 e introduzidas utilizando seringa (100,0 µL), adaptada a uma bomba de infusão direta com fluxo de 200,0 µL h⁻¹. A ionização foi realizada com gás nebulizante a 20 psi, o gás secante aquecido a 200 °C com fluxo de 8,0 L min⁻¹ e no capilar foi aplicado 4,5 KV. Os dados foram adquiridos em modo positivo. Os espectros foram obtidos no modo positivo e os valores teóricos de *m/z* para as espécies carregadas foram calculados no software ChemDraw Ultra 14.0.

3.9. Preparação dos Compostos

3.9.1. Preparação dos complexantes

Para a síntese dos ligantes Hatc, Hatc-Me, Hatc-Et, Hatc-Ch, Hatc-Ph foram utilizadas quantidades equimolares da tiossemicarbazida desejada e da 2-acetilpiridina, em solução de etanol. Esta solução foi mantida à 70 °C, com agitação constante por 1 h, como já reportado na literatura, conforme mostrado no **Esquema 1** [35].



R = N(R₁R₂): tiossemicarbazida

R₁=NH₂ (Hatic)

R₂=NH (metil) (Hatic-Me)

R₃=NH (etil) (Hatic-Et)

R₄=NH (ciclohexil) (Hatic-Ch)

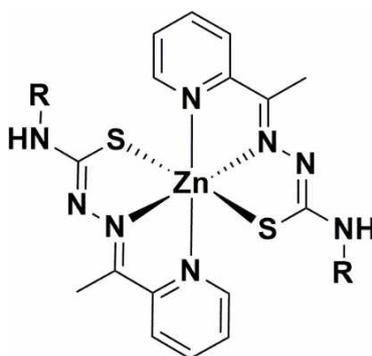
R₅=NH (fenil) (Hatic-Ph)

Esquema 1: Síntese dos agentes complexantes.

Após as sínteses dos ligantes seguindo procedimentos descritos na literatura [35] os compostos foram caracterizados por RMN de hidrogênio para averiguar a pureza antes de prosseguir para a síntese dos complexos de zinco. Os resultados obtidos foram condizentes com os dados da literatura confirmando o sucesso na síntese assim como a certificação da pureza das moléculas orgânicas.

3.9.2. Síntese dos complexos tipo [Zn(atc-R)₂]

Foi utilizada a proporção de 1:2 do metal para o ligante escolhendo o grupo R desejado, seguindo método descrito anteriormente. Então, dois equivalentes do ligante foi dissolvido em metanol, foi acrescentado nessa solução um equivalente do precursor metálico ZnCl₂ (anidro) e deixado sob refluxo por 2 horas a 70°C, conforme mostrado no **Esquema 2**. Os sólidos amarelos filtrados, foram lavados com metanol e *n*-hexano e secos a vácuo. Cristais amarelos foram obtidos para os complexos **1** e **2** pela evaporação lenta da água mãe. [2]



[Zn(atc)₂] (1)

[Zn(atc-Me)₂] (2)

[Zn(atc-Et)₂] (3)

[Zn(atc-Ch)₂] (4)

[Zn(atc-Ph)₂] (5)

[Zn(atc)₂] (1): Cor: amarelo. Rendimento: 44% (50 mg). Análise Calculada para C₁₆H₁₈N₈S₂Zn (451,88 g/mol) C, 40,90; H, 4,02; N, 23,85 %. Encontrado: C, 40,00; H, 3,53; N, 23,05%. IV (ν_{\max} /cm⁻¹): 3290 ν (N-H), 1592 ν (C=N) + ν (C=C), 769 ν (C-S). Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração: 1x10⁻⁴ M [λ_{\max} (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 294(3.295), 390(3.636). Condutividade molar (1x10⁻³ mol L⁻¹ em DMSO): 0,09 μ S cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,57 (s, CH₃, 3H), 6,82 (s, NH₂, 2H), 7,28 (ddd, $J_{2,3}$ = 4 Hz, $J_{2,1}$ = 4 Hz, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,88 (t, 8 Hz, 1H). (+)-HRESIMS (MeOH/H₂O) m/z 451.0471 [M+H]⁺ (Calculado para C₁₆H₁₈ZnN₈S₂, 451.0461 (Δ -2.21 ppm).

[Zn(atc-Me)₂] (2): Cor: amarelo. Rendimento: 50% (52,5 mg). Análise Calculada para C₁₈H₂₂N₈S₂Zn (479,93 g/mol) C,43,42; H, 4,86; N, 21,89%. Encontrado: C, 40,90; H, 4,86; N, 21,18%. IV (ν_{\max} /cm⁻¹): 3269 ν (N-H), 1561 ν (C=N) + ν (C=C), 779 ν (C-S). Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração: 1x10⁻⁴ M [λ_{\max} (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 315(4.939), 397(3.855). Condutividade molar (1x10⁻³ mol L⁻¹ em DMSO): 0,11 μ S cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.39 (s, CH₃), 2,47 (s, CH₃), 2.89 (s, CH₃), 3,05 (d, J = 4 Hz, CH₃, 3H), 7.39 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.83 (t, J = 8 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.70 – 8.50 (m, 2H). (+)-HRESIMS (MeOH/H₂O) m/z 479.0798 [M+H]⁺ (Calculado para C₁₈H₂₂ZnN₈S₂, 479.0774 (Δ 5.00 ppm).

[Zn(atc-Et)₂] (3): Cor: amarelo. Rendimento: 49% (62,4 mg). IV (ν_{\max} /cm⁻¹): 3197 ν (N-H), 1592 ν (C=N) + ν (C=C), 779 ν (C-S). Dados de UV-Vis solução de DMSO concentração: 1x10⁻⁴ M [λ_{\max} (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 332(4.320), 393(5.336). Condutividade molar (1x10⁻³ mol L⁻¹ em DMSO): 0,07 μ S cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,14

(t, $J = 8$ Hz, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$, 6H), 2,45 (s, $\underline{\text{CH}_3\text{C}=\text{N}}$, 6H), 3,43 (q, $J = 8$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$, 4H), 7,44 (s, $\underline{\text{NHCH}_2}$, 2H), 7,58 (t, $J = 6$ Hz, Py, 2H), 7,83 (d, $J = 8$ Hz, Py, 2H), 8,09 (t, $J = 8$ Hz, Py, 2H), 8,65 (d, $J = 8$ Hz, Py, 2H).

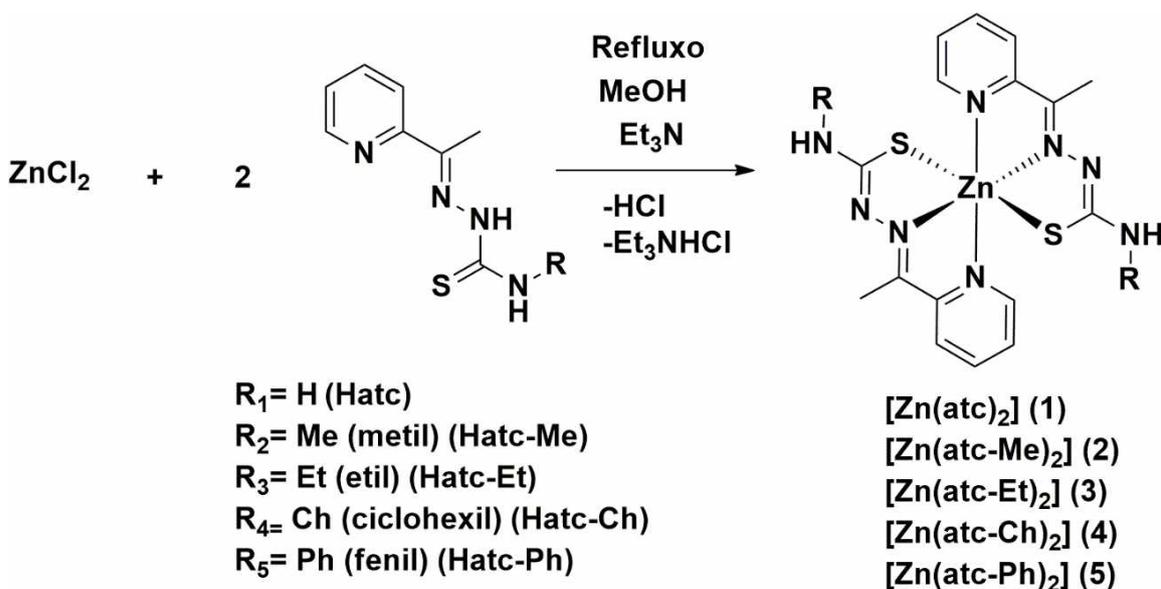
[Zn(atc-Ch)₂] (4): Cor: amarelo. Rendimento: 31% (47,8 mg). IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3228 $\nu(\text{N-H})$, 1520 $\nu(\text{C}=\text{N}) + \nu(\text{C}=\text{C})$, 778 $\nu(\text{C-S})$. Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração: 1×10^{-4} M [$\lambda_{\text{max}}(\epsilon, \text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1})$]: 315(9.244), 401(4.006). Condutividade molar (1×10^{-3} mol L⁻¹ em DMSO): 0,12 $\mu\text{S cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,25 (s, 4H, Ch), 1,83 – 1,54 (m, 4H, Ch), 1,91 – 1,97 (m, 2H, Ch), 2,57 (s, 3H, CH₃), 4,02 (s, 1H, CH-Ch), 7,36 – 7,14 (m, 1H, Py), 8,00 – 7,61 (m, 3H, Py). (+)-HRESIMS (MeOH/H₂O) m/z 615.2050 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (Calculado para C₂₈H₃₈N₈S₂Zn, 615.2026 (Δ 3.90 ppm).

[Zn(atc-Ph)₂] (5): Cor: amarelo. Rendimento: 60% (66,5 mg). Análise Calculada para C₂₈H₂₆N₈S₂Zn (604,07 g/mol) C, 55,77; H, 4,34; N, 18,55%. Encontrado: C, 56,00; H, 4,53; N, 18,53% IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3295 $\nu(\text{N-H})$, 1540 $\nu(\text{C}=\text{N}) + \nu(\text{C}=\text{C})$, 730 $\nu(\text{C-S})$. Dados de UV-Vis solução de DMSO concentração: 1×10^{-4} M [$\lambda_{\text{max}}(\epsilon, \text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1})$]: 329(6.117), 394(6.948). Condutividade molar (1×10^{-3} mol L⁻¹ em DMSO): 0,13 $\mu\text{S cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,72 (s, $\underline{\text{CH}_3\text{C}=\text{N}}$, 6H), 6,94 (t, $J = 8$ Hz, Ph, 2H), 7,28 (t, $J = 8$ Hz, Ph, 4H), 7,38 (t, $J = 8$ Hz, Py, 2H), 7,87 – 7,96 (m, Py + Ph, 10H), 9,29 (s, $\underline{\text{NHPh}}$, 2H).

4. Resultados e Discussão

A síntese dos ligantes foi realizada através de reações de condensação da 2-acetilpiridina com a tiossemicarbazida desejada em quantidades equimolares. Os precipitados incolores formados foram isolados, lavados com n-hexano e seco a vácuo. Posteriormente, as devidas caracterizações foram feitas para a certificação da pureza dos sólidos.

Os compostos de zinco foram obtidos a partir de reações de Hatc-R com $ZnCl_2$ anidro (2:1) com a adição de 3 gotas de Et_3N , em MeOH, sob refluxo, resultando em precipitados microcristalinos, em bons rendimentos (**Esquema 2**). Os precipitados obtidos são pouco solúveis em CH_2Cl_2 , metanol e etanol e solúveis em DMSO. Os dados de condutimetria sugerem a formação de compostos neutros, de composição $[Zn(atc-R)_2]$, de acordo com os valores de condutividade molar próximos de $0 \mu S/cm$ em DMSO.



Esquema 2: Síntese dos complexos do tipo $[Zn(atc-R)_2]$

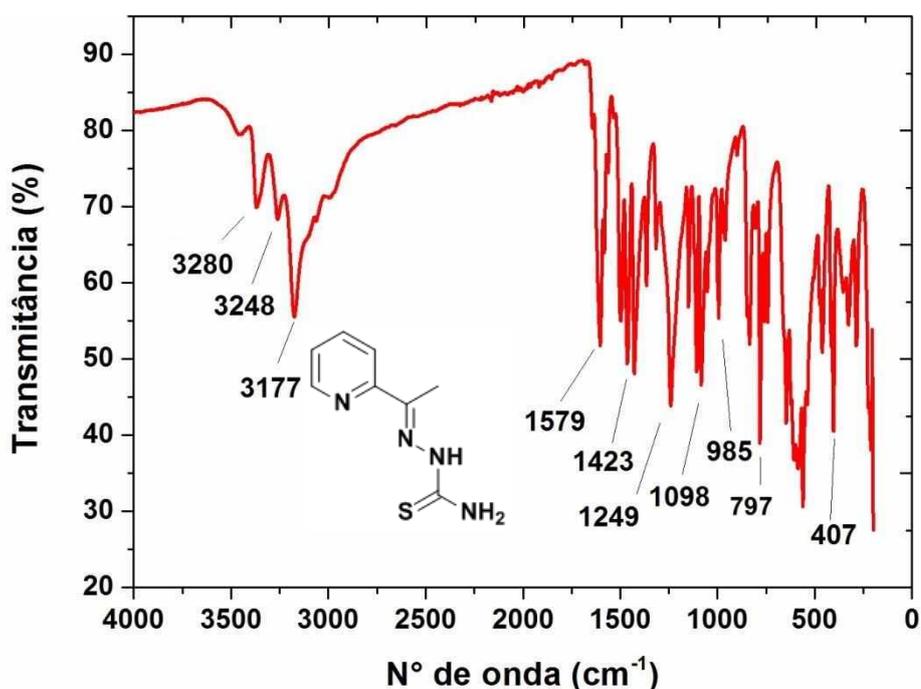
4.1 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)

As primeiras evidências das coordenações foram obtidas pelas mudanças evidentes nos espectros de absorção na região do infravermelho dos complexos de $Zn(II)$ em relação aos agentes quelantes livres. Todas as tiossemicarbazonas preparadas neste trabalho apresentam bandas no espectro vibracional na região do infravermelho,

bandas características correspondente aos estiramentos $\nu(\text{N-H})$, $\nu(\text{C-N})$ e $\nu(\text{C=S})$. Deste modo, podem-se retirar informações importantes, quanto à ocorrência e ao andamento de determinada reação, ao se observar deslocamentos para tais estiramentos.

Na **Figura 9** é apresentado o espectro de absorção na região do infravermelho do ligante Hatc, onde é possível perceber algumas ligações características, tais como três estiramentos $\nu(\text{N-H})$ em torno de 3177 cm^{-1} , 3248 cm^{-1} e 3280 cm^{-1} e o estiramento $\nu(\text{C=N})$ em torno de 1579 cm^{-1} . O estiramento referente à banda $\nu(\text{C=S})$ possui diferentes modos vibracionais, e por isso, pode ser encontrado em duas regiões diferentes, $1118\text{-}1074\text{ cm}^{-1}$ e $800\text{-}846\text{ cm}^{-1}$. Na **Figura 9** é possível observar este estiramento em 797 cm^{-1} , pois na faixa $1118\text{-}1074\text{ cm}^{-1}$ ele pode estar acoplado a diferentes ligações [36].

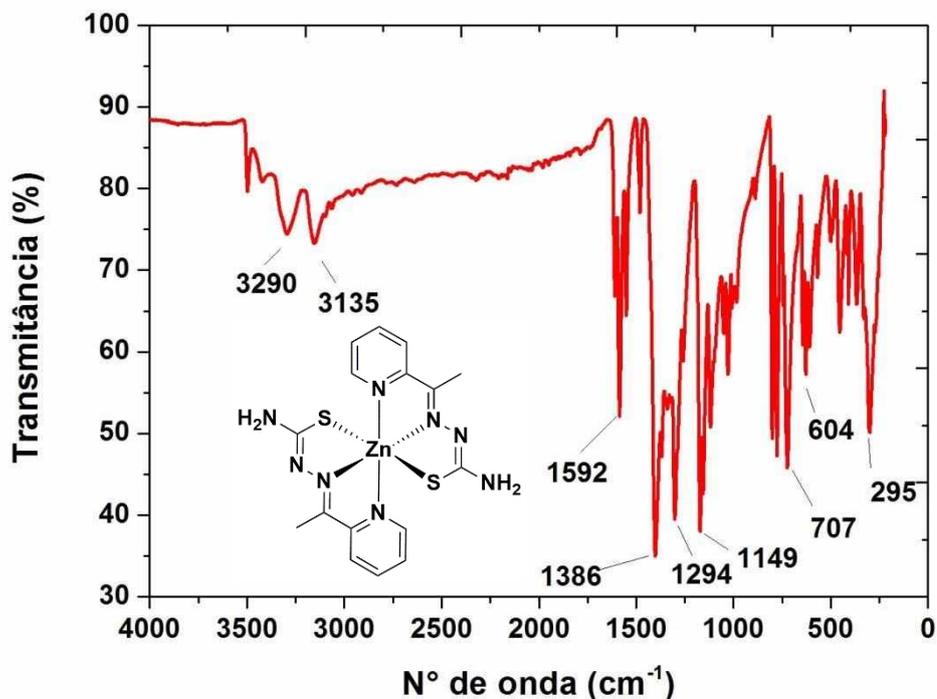
Figura 9. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do ligante Hatc.



A **Figura 10** representa o espectro do complexo formado com o ligante Hatc, o $[\text{Zn}(\text{atc})_2]$. É possível certificar que houve coordenação entre o metal e o ligante devido a banda $\nu(\text{N-H})$ que está representada apenas por um estiramento em torno de 3290 cm^{-1} . A coordenação entre o Zinco e o nitrogênio azometino é observada no deslocamento da banda $\nu(\text{C=N} + \text{C=C})$ de 1579 cm^{-1} para 1592 cm^{-1} . Por fim, a banda $\nu(\text{C=S})$ se desfaz e o estiramento referente à ligação simples se desloca de 797 cm^{-1} do ligante para

769 cm^{-1} no complexo, indicando a coordenação entre enxofre e o metal, como observado em outros complexos similares publicados na literatura [37].

Figura 10. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Zn}(\text{atc})_2]$.



No espectro do ligante Hatc-Me (**Figura 11**) as bandas de altas intensidades que aparecem em 3259 e 3217 cm^{-1} são atribuídas às $\nu(\text{N-H})$. A banda $\nu(\text{C=N})$ está representada no estiramento em torno de 1530 cm^{-1} . Em torno de 769 cm^{-1} é possível observar a banda $\nu(\text{C=S})$. A ausência destas bandas no espectro do complexo é consistente com a enolização do grupo amida e subsequente desprotonação do ligante (**Figura 12**). A banda $\nu(\text{C=N} + \text{C=C})$ observada em 1530 cm^{-1} no ligante assume valores mais altos e é observada em torno de 1561 cm^{-1} , confirmando a complexação entre o metal e o átomo de nitrogênio azometino. A banda $\nu(\text{C=S})$ aparece com a frequência menor também, em torno de 779, indicando a formação da ligação simples e da coordenação entre o metal e o átomo de enxofre.

Figura 11. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do ligante Hatc-Me.

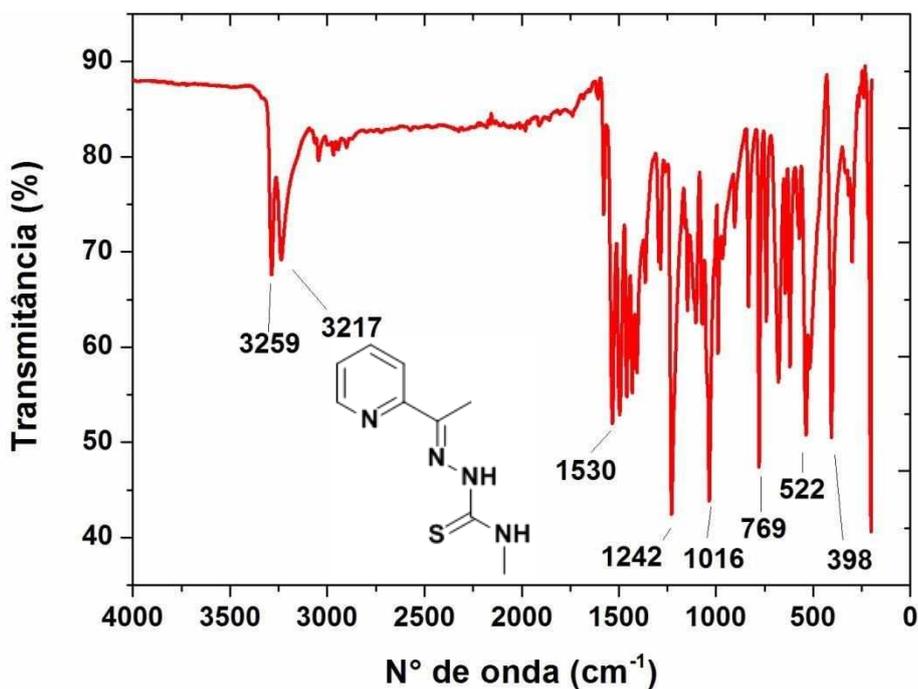
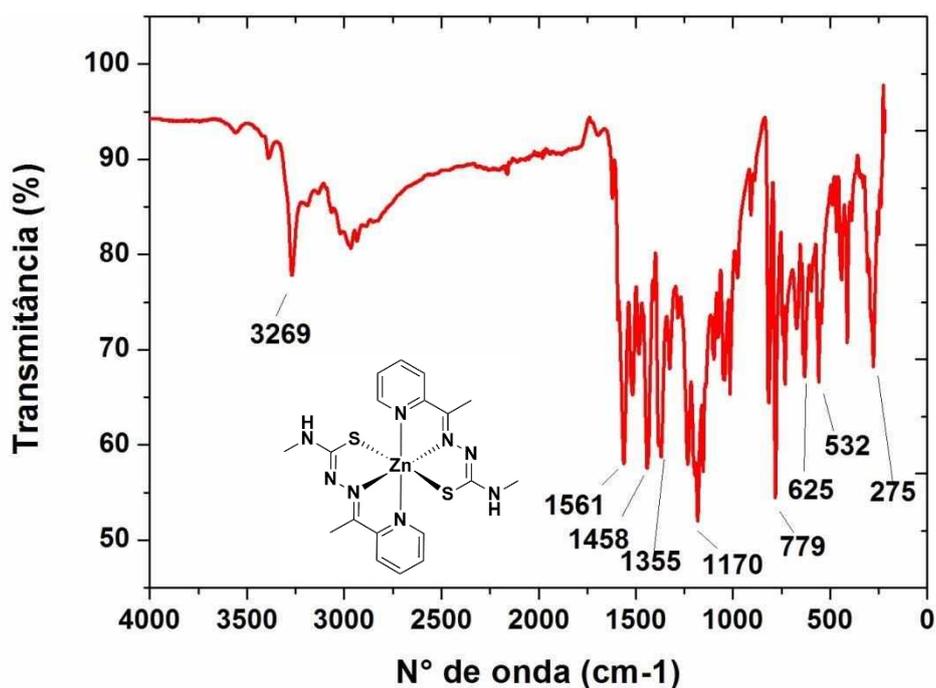


Figura 12. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$.



No espectro de IV do ligante Hact-Et (**Figura 13**) as bandas de $\nu(\text{N-H})$ aparecem em 3280 cm^{-1} e 3197 cm^{-1} . A banda $\nu(\text{C=N})$ está representada pelo estiramento em torno de 1530 cm^{-1} e a banda $\nu(\text{C=S})$ por 769 cm^{-1} . Da mesma maneira que os demais, a

coordenação no modo *N,N,S* do ligante TSC na forma desprotonada, monoaniônica, é evidenciada pelas mudanças das bandas $\nu(\text{C}=\text{S})$, $\nu(\text{C}=\text{C} + \text{C}=\text{N})$ e $\nu(\text{N}-\text{H})$ em comparação aos valores encontrados no espectro do ligante livre como representado na **Figura 14** para os complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$.

Figura 13. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do ligante Hatc-Et.

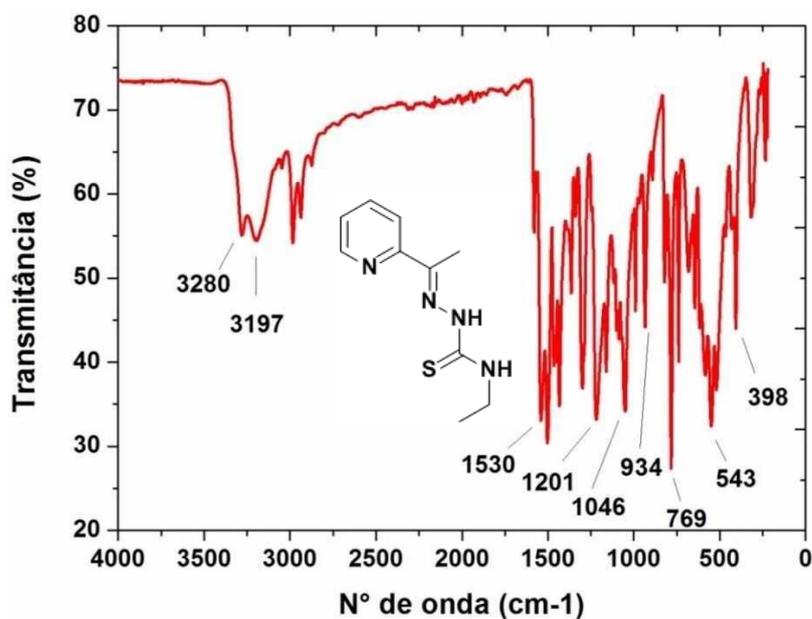
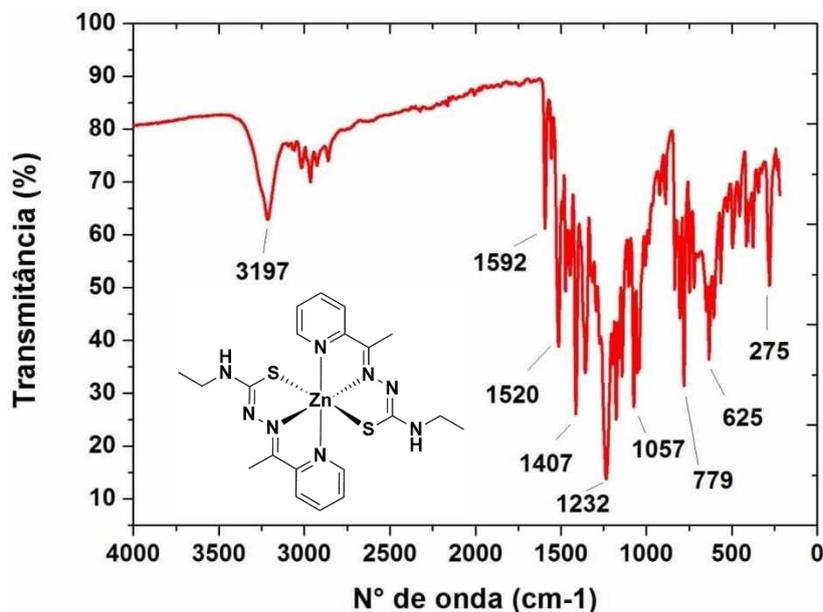


Figura 14. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$.



A **Figura 15** mostra o espectro do ligante Hatc-Ch, com dois estiramentos referentes à banda $\nu(\text{N}-\text{H})$ (3320 cm^{-1} e 3217 cm^{-1}). Uma das bandas principais desse ligante é a $\nu(\text{C}=\text{N})$, presente em torno de 1520 cm^{-1} . A banda $\nu(\text{C}=\text{S})$ está presente no

estiramento em torno de 769 cm^{-1} . No complexo (**Figura 16**) um dos indicativos que comprovam que o complexo foi formado é o único estiramento referente à banda $\nu(\text{N-H})$ em 3228 cm^{-1} . A banda $\nu(\text{C=N} + \text{C=C})$ desloca para 1438 cm^{-1} no complexo, indicando a coordenação via átomo de nitrogênio azometino. A coordenação entre o átomo de enxofre e o metal pode ser caracterizada pelo deslocamento do estiramento $\nu(\text{C=S})$, de 769 cm^{-1} para de 778 cm^{-1} .

Figura 15: Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do ligante Hatc-Ch.

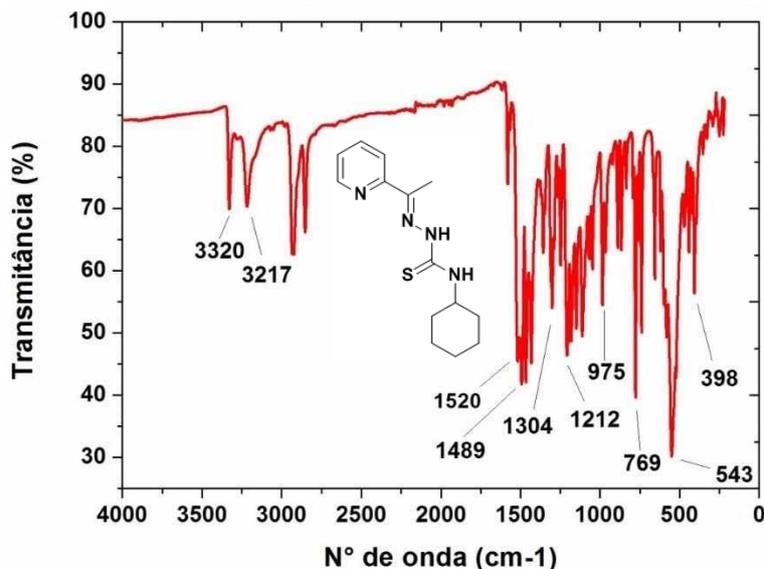
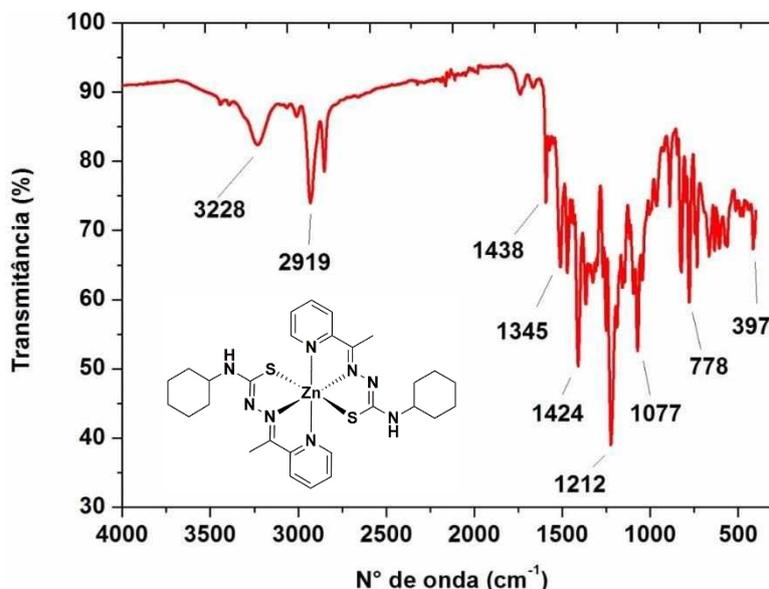


Figura 16: Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Zn}(\text{atc-Ch})_2]$.



A **Figura 17** mostra o espectro do ligante Hatc-Ph, que é caracterizado por duas bandas $\nu(\text{N-H})$ com estiramentos em 3290 cm^{-1} e 3228 cm^{-1} . A banda $\nu(\text{C=N})$ tem estiramento em torno de 1530 cm^{-1} e outra banda que caracteriza esse ligante é a

$\nu(\text{C}=\text{S})$, encontrada em torno de 789 cm^{-1} no espectro. No espectro do complexo (**Figura 18**) observa-se somente uma banda de $\nu(\text{N}-\text{H})$ em 3295 cm^{-1} . As bandas $\nu(\text{C}=\text{N} + \text{C}=\text{C})$ deslocam-se para 1491 cm^{-1} e o estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$, em torno de 789 cm^{-1} no ligante, se desloca para uma frequência de menor intensidade, em torno de 730 cm^{-1} , comprovando a coordenação entre o metal e o átomo de enxofre.

Figura 17. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do ligante Hatc-Ph.

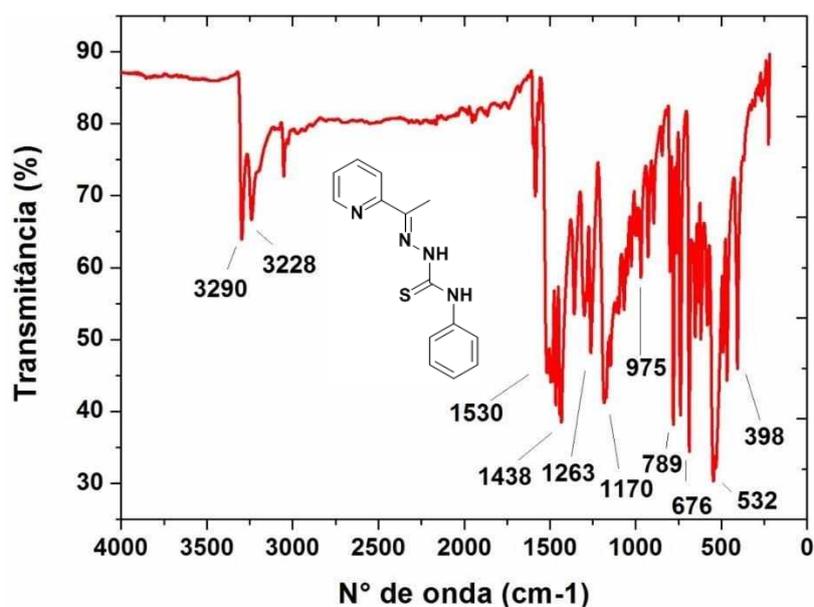
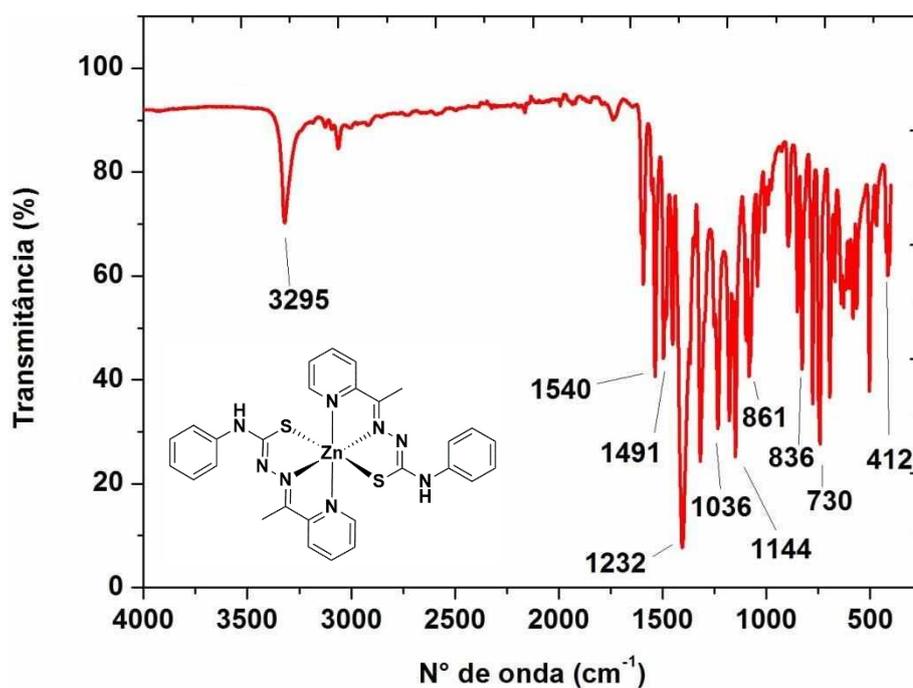


Figura 18. Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$.



4.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A técnica de RMN constitui uma ferramenta de investigação estrutural de compostos em solução. Diante disto, os modos de coordenação dos ligantes também foram confirmados por comparação dos pares de espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C (para os compostos onde a solubilidade permitiu) dos ligantes com seus complexos correspondentes.

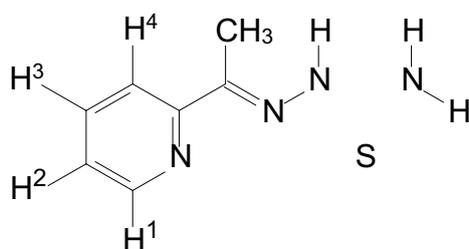
A espectroscopia de RMN é uma técnica que se baseia na medição da absorção de radiação por um núcleo na presença de um campo magnético forte. Assim como os elétrons possuem o número quântico spin (S), os núcleos de ^1H e de alguns isótopos também possuem spin. O núcleo do hidrogênio comum é como o elétron: seu spin é $\frac{1}{2}$ e pode assumir dois estados: $+\frac{1}{2}$ e $-\frac{1}{2}$. Isto significa que o núcleo do hidrogênio possui dois momentos magnéticos. Outros núcleos com número quântico spin igual a $\frac{1}{2}$ são os dos isótopos ^{13}C , ^{19}F e ^{31}P [38].

De forma geral, nos espectros de hidrogênio dos ligantes livres é possível observar a tioenolização dos compostos, devido a presença ou ausência de prótons do tipo NH, os quais são caracteristicamente evidenciados como simpletos alargados na região de campo baixo dos espectros. Desta forma, o desaparecimento de sinais na faixa de $\delta = 10,26$ à $10,65$ ppm, indica a coordenação via átomo de enxofre. Outra evidência da coordenação do ligante é um deslocamento observado em todos os espectros para campo mais baixo, do sinal dos prótons metílicos, em comparação aos dos ligantes livres, fato que confirma a coordenação via nitrogênio azometino.

O espectro do ligante livre Hatc e do complexo $[\text{Zn}(\text{atc})_2]$ é mostrado na **Figura 19**. Nos espectros de ambos os complexos, um sinal de alta intensidade, por volta de 3,4 ppm, refere-se ao pico da água e, em 2,50 ppm, do solvente DMSO- d_6 . A **Tabela 1** mostra os deslocamentos, multiplicidades e os acoplamentos observados nos espectros de ^1H da Hatc livre e do seu respectivo complexo de zinco(II). Os dados de ambos os espectros apresentam os sinais esperados. Como pode ser observado na **Figura 19**, um sinal largo que aparece para o ligante livre em 10,32 ppm devido a um dos prótons NH, não aparece no espectro do complexo, o que sugere a coordenação do enxofre, como observado para outros complexos na literatura [39]. Além disso, os sinais referentes aos prótons do NH_2 aparecem de forma não-equivalente no espectro do ligante livre (8,14 e 8,41 ppm), enquanto no espectro do complexo verifica-se apenas um sinal referente a

estes prótons. Este fato pode se dever, à existência, em solução, de ligações de hidrogênio envolvendo um dos prótons NH₂ (ou ambos, porém de forma diferenciada), no caso do ligante livre.

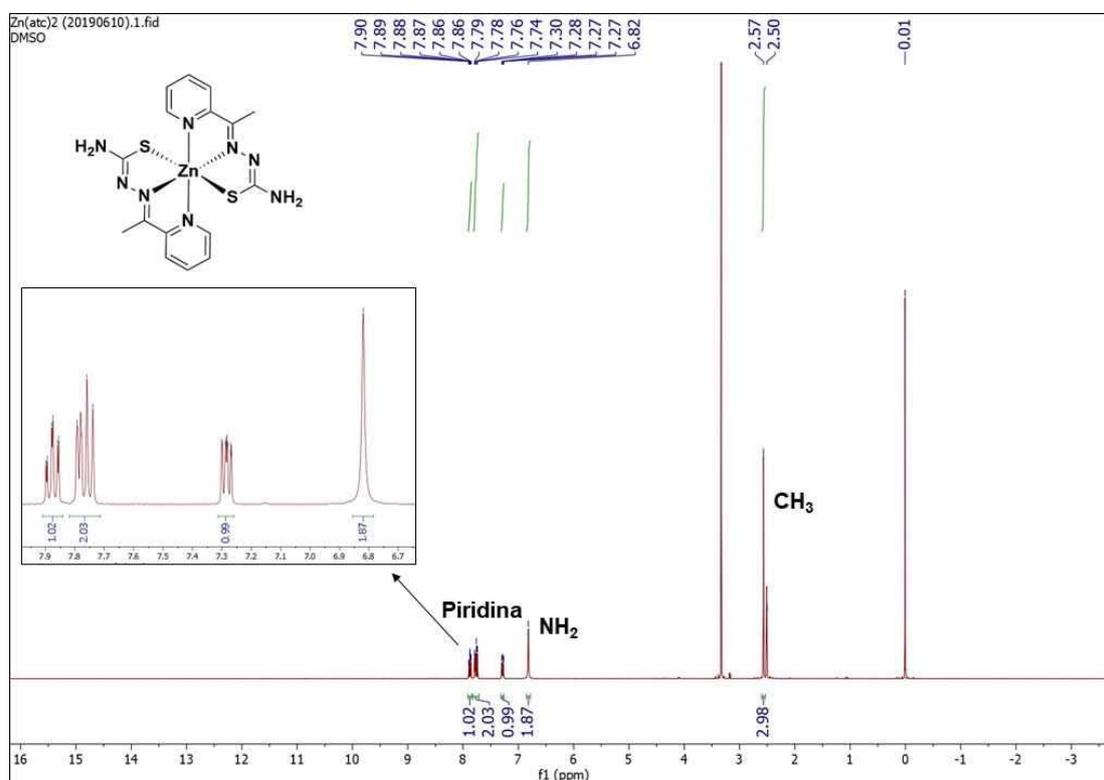
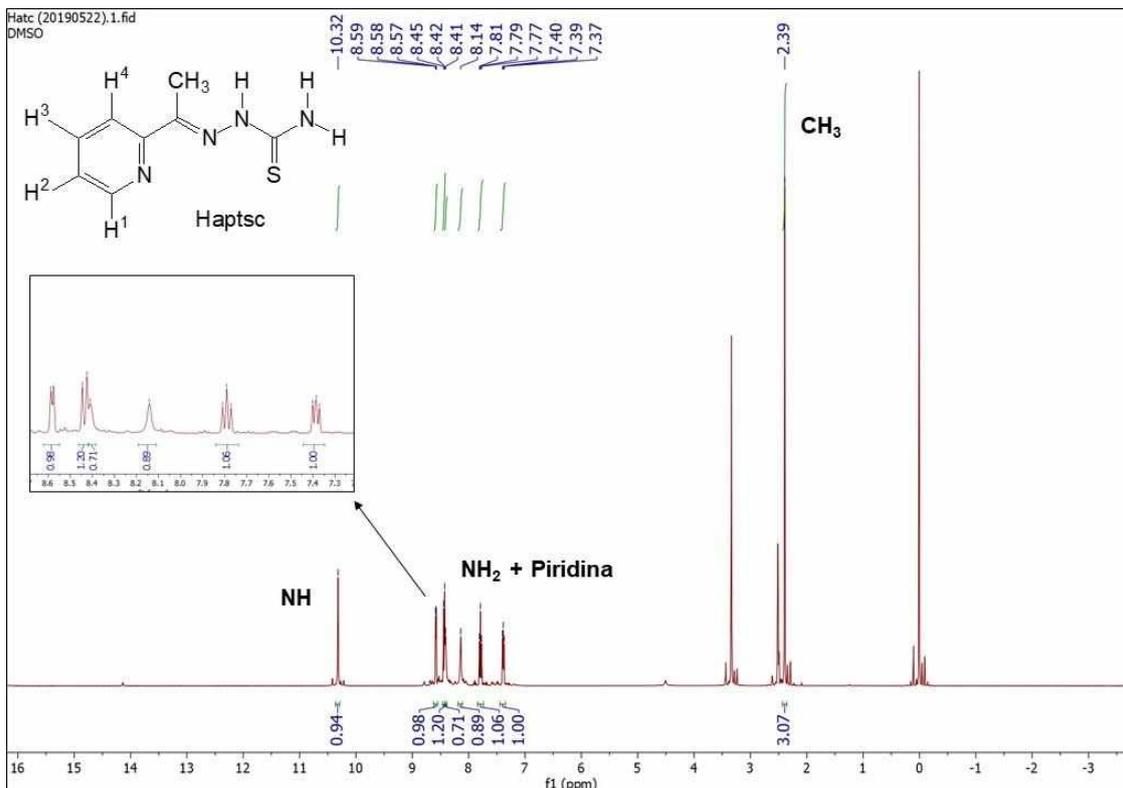
Tabela 1. Dados de ¹H-RMN (δ em ppm) do Hatc e do complexo [Zn(atc)₂] (**1**) em solução de DMSO-*d*₆, veja o esquema abaixo para numeração dos átomos.



Hatc livre	2,39 (s, CH ₃), 7,39 (t, J _{2,3,1} = 6 Hz, 1H), 7,79 (t, J _{3,4,2} = 8 Hz, 1H), 8,14 (s, NH), 8,41 (s, NH), 8,43 (dd, J _{4,3} = 8 Hz, 1H), 8,58 (dd, J _{1,2} = 8 Hz, 1H), 10,32 (s, NH).
[Zn(atc) ₂]	2,57 (s, CH ₃ , 3H), 6,82 (s, NH ₂ , 2H), 7,28 (ddd, J _{2,3} = 4 Hz, J _{2,1} = 4 Hz, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,88 (t, 8 Hz, 1H).

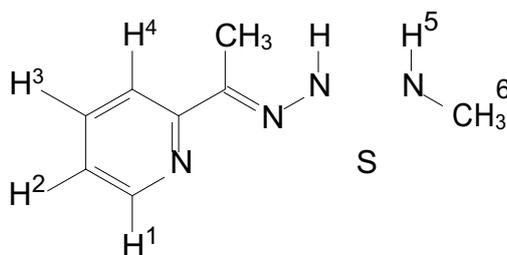
É observado ainda no espectro de próton do Hatc, o sinal referente aos hidrogênios metílicos em 2,39 ppm. Após a complexação, este sinal sofre um deslocamento para campo mais baixo, de aproximadamente 0,18 ppm. Este fato evidencia a coordenação através do átomo de nitrogênio azometino. Além do mais, os hidrogênios aromáticos são observados na região entre 7,28 e 7,88 ppm, correspondente aos anéis piridínicos.

Figura 19. Espectro de ^1H RMN do ligante Hatc e do complexo $[\text{Zn}(\text{atc})_2]$ em solução de $\text{DMSO-}d_6$ ($\delta = \text{ppm}$).



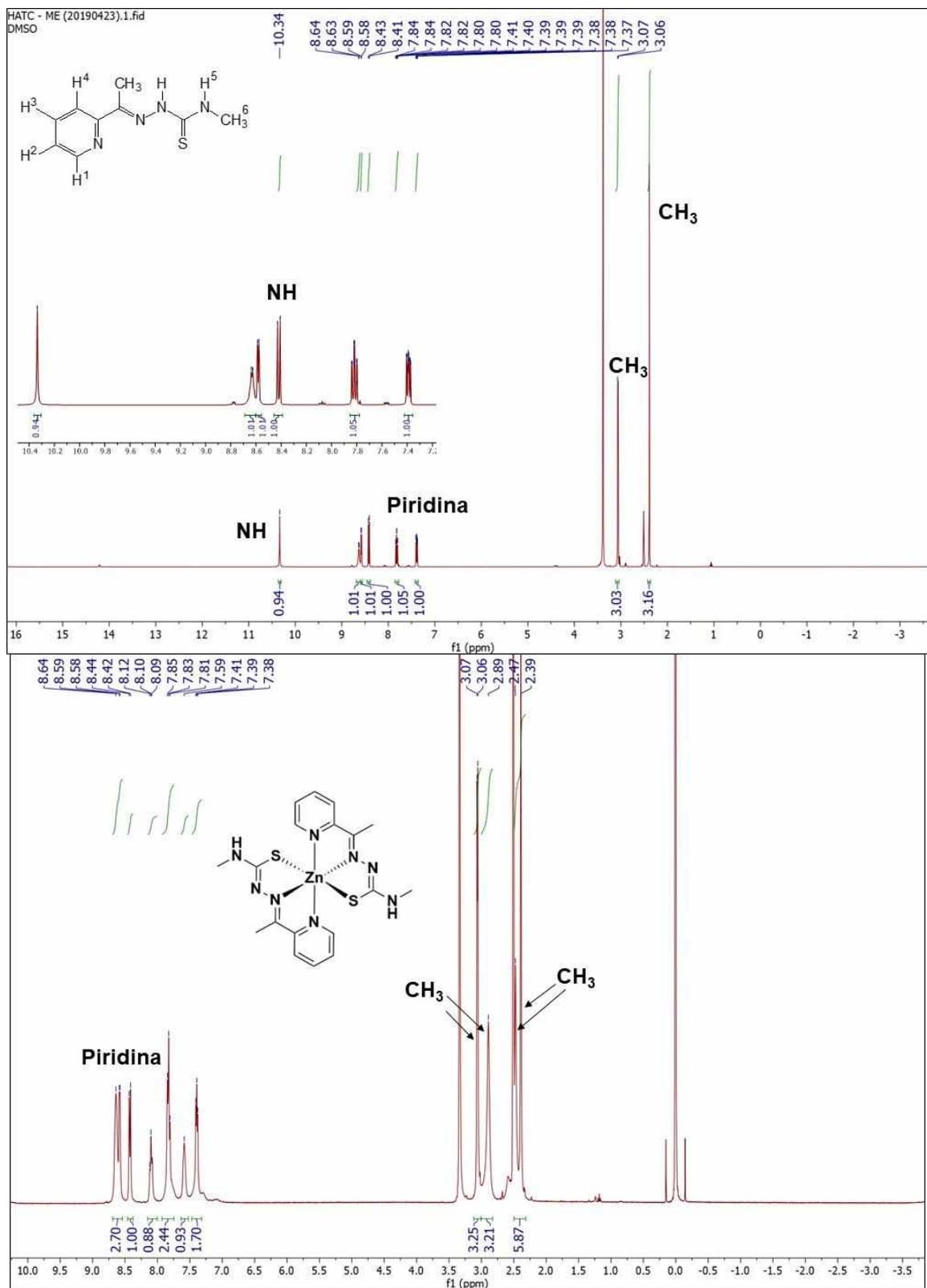
Os dados de RMN de ^1H do composto Hatc-Me e do seu complexo de Zn(II) $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$ se encontram na **Tabela 2**. A **Figura 20** mostra os espectros de ^1H -RMN do ligante livre e do complexo. O ligante livre apresenta dois deslocamentos, em 8,42 ppm e 10,35 ppm, referentes aos prótons NH. No espectro do complexo apenas um sinal é observado, indicando a desprotonação do ligante pela coordenação. Um deslocamento para campo mais baixo, de $\sim 0,2$ ppm, do sinal para os prótons metílicos C-CH₃ em comparação com o sinal do ligante livre demonstra a coordenação do nitrogênio azometino. Os sinais dos hidrogênios aromáticos aparecem na região esperada e a integração está coerente com a quantidade de prótons.

Tabela 2. Dados de ^1H -RMN (δ em ppm) do Hatc-Me e do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$ (2) em solução de DMSO- d_6 , veja o esquema abaixo para numeração dos átomos.



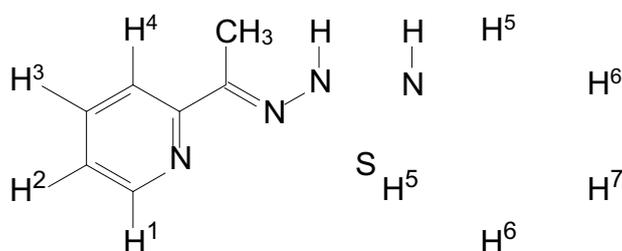
Hatc-Me livre	2,39 (s, CH ₃), 3,05 (d, $J_{6,5} = 4$ Hz, N-CH ₃), 7,39 (ddd, $J_{2,3} = 8$, $J_{2,1} = 6$, $J_{2,4} = 2$ Hz, 1H), 7,82 (ddd, $J_{3,4} = 8$, $J_{3,2} = 6$, $J_{3,1} = 2$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J_{5,6} = 8$ Hz, 1H, NH), 8,58 (dq, $J_{1,2} = 4$, $J_{1,3} = 2$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J_{5,6} = 6$ Hz, 1H), 10,35 (s, 1H).
$[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$	2.39 (s, CH ₃), 2,47 (s, CH ₃), 2,89 (s, CH ₃), 3,05 (d, $J = 4$ Hz, CH ₃ , 3H), 7,39 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,83 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,70 – 8,50 (m, 2H).

Figura 20. Espectro de ^1H RMN do ligante Hatc-Me e do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$ em solução de $\text{DMSO-}d_6$ ($\delta = \text{ppm}$).



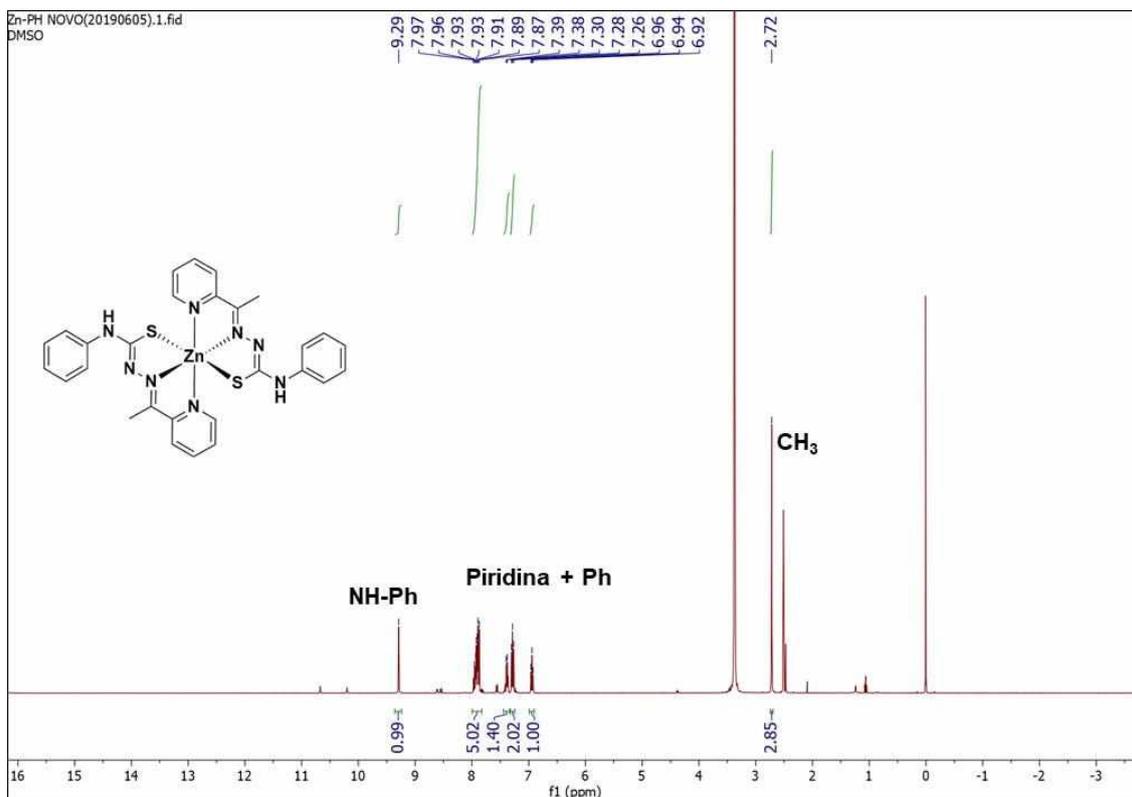
Os dados de RMN de ^1H do composto Hatc-Ph e do seu complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$ se encontram na **Tabela 3**. Um deslocamento, de cerca de 0,25 ppm para campo mais baixo, dos prótons metílicos $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$, em comparação com o ligante livre, comprova a coordenação via átomo de nitrogênio azometino. O ligante livre Hatc-Ph apresenta dois sinais referentes aos prótons NH, em 10,21 e 10,67 ppm (**Figura A4**), enquanto apenas um sinal de NH é observado no espectro do complexo **5** (**Figura 21**) indicando a desprotonação do ligante devido à coordenação. O próton de NH (NH-fenil), em 10,21 ppm no espectro do ligante livre, se desloca para campo mais alto, sendo observado em 9,29 ppm após a coordenação. Os dados obtidos estão de acordo com os da literatura [32].

Tabela 3. Dados de ^1H -RMN (δ em ppm) do Hatc-Ph e do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$ (**5**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$, veja o esquema abaixo para numeração dos átomos.



Hatc-Ph livre	2,47 (s, CH_3), 7,24 (ddd, $J_{7,6} = 7$ Hz, $J_{7,5} = 1$ Hz, 1H), 7,34-7,44 (m, 3H), 7,55 (dd, $J_{5,6} = 9$ Hz, $J_{5,7} = 1$ Hz, 2H), 7,82 (ddd, $J_{3,4} = J_{3,2} = 8$ Hz, $J_{3,1} = 2$ Hz, 1H), 8,54 (ddd, $J_{4,3} = 8$ Hz, $J_{4,2} = J_{4,1} = 1$ Hz, 1H), 8,61 (ddd, $J_{1,2} = 5$ Hz, $J_{1,3} = 2$ Hz, $J_{1,4} = 1$ Hz, 1H), 10,21 (s, NH), 10,67 (s, NH).
$[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$	2,72 (s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$, 6H), 6,94 (t, $J = 8$ Hz, Ph, 2H), 7,28 (t, $J = 8$ Hz, Ph, 4H), 7,38 (t, $J = 8$ Hz, Py, 2H), 7,87 – 7,96 (m, Py + Ph, 10H), 9,29 (s, NHPH, 2H).

Figura 21. Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$ em solução de $\text{DMSO-}d_6$ ($\delta = \text{ppm}$).



O modo de coordenação N,N,S de todos os ligantes preparados neste trabalho foi confirmado pela espectroscopia de ^1H -RMN, através de comparações dos espectros dos ligantes livres e dos seus complexos correspondentes. Os espectros dos ligantes e complexos não mostrados aqui se encontram em anexo.

4.3 Espectroscopia de absorção na região do UV-Visível

Espectros de absorção na região do ultravioleta e visível foram realizados com o intuito de verificar os tipos de transições presentes nos complexos de zinco. Os experimentos foram realizados em soluções de DMSO para todos os compostos e seus respectivos ligantes. Utilizando a técnica de absorção na região do UV-Visível é possível ainda saber as interações que ocorrem no complexo entre os ligantes e o átomo central através do cálculo da absorvidade molar.

Os espectros de absorção molecular no ultravioleta-visível dos ligantes e complexos estudados foram obtidos preparando soluções dos compostos em DMSO utilizando concentrações próximas de 10^{-5} mol L⁻¹. No anexo (**Figuras de A10 à A14**) são apresentados os espectros de absorção dos ligantes livres. Nos espectros é possível observar somente uma banda de transição próximo de 300 nm para os ligantes Hatc, Hatc-Me, Hatc-Et e Hatc-Ch, enquanto para o ligante Hatc-Ph a banda de transição eletrônica aparece em região de maior energia (próximo a 230 nm), as quais são características de transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$.

Nos espectros dos complexos derivados dos ligantes, estas bandas se encontram deslocadas para comprimentos de onda maiores, devido ao aumento da conjugação causado pela complexação com o centro metálico. Apesar de estar na primeira série do bloco *d*, o Zinco(II) não é considerado um metal de transição, portanto não são esperadas transições *d-d* [17]. No entanto, esses compostos apresentam coloração amarela devido à bandas de transferência de carga intraligante na região do visível [39]. O complexo [Zn(atc-Me)₂] apresenta duas bandas intensas na região de 310 nm e a segunda na região de 398 nm. A primeira faz referência às transições do anel piridínico e a segunda transição é atribuída às transições $n \rightarrow \pi^*$ devido às transições de C=N e C=S. Bandas adicionais na região de 400 nm são observadas nos espectros de absorção dos complexos as quais podem ser atribuídas a transições de transferência de carga do ligante para o complexo do tipo S \rightarrow Zn(II) e Py(piridina) \rightarrow Zn(II), como observado para complexos análogos na literatura [17]. Os espectros dos complexos [Zn(atc-Me)₂] e [Zn(atc-Ph)₂] são apresentados na **Figura 22** como exemplo e os parâmetros espectrais para todos os compostos na **Tabela 4**. Almeja-se num futuro próximo realizar cálculos teóricos para confirmar a natureza das transições eletrônicas.

Figura 22. Espectros eletrônicos dos complexos Hatc-Me e [Zn(atc-Me)₂].

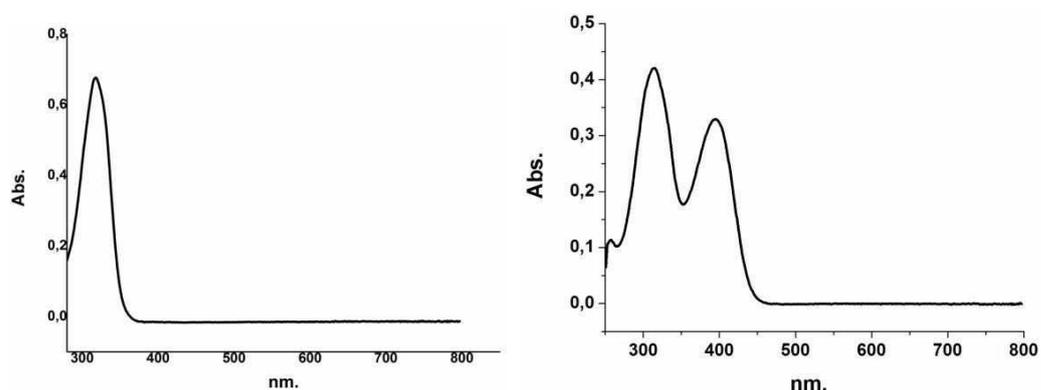


Tabela 4. Parâmetros espectrais dos complexos e seus respectivos ligantes.

Composto	λ_{max} (nm) ($\epsilon / 10^6$ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹))
Hatc	318(41.262)
[Zn(atc) ₂]	294(3.295), 390(3.636)
Hatc-Me	318(13.958)
[Zn(atc-Me) ₂]	315(4.939), 397(3.855)
Hatc-Et	321(2.628)
[Zn(atc-Et) ₂]	332(4.320), 393(5.336)
Hatc-Ch	318(1.611)
[Zn(atc-Ch) ₂]	315(9.244), 401(4.006)
Hatc-Ph	241(2.547)
[Zn(atc-Ph) ₂]	329(6.117), 394(6.948)

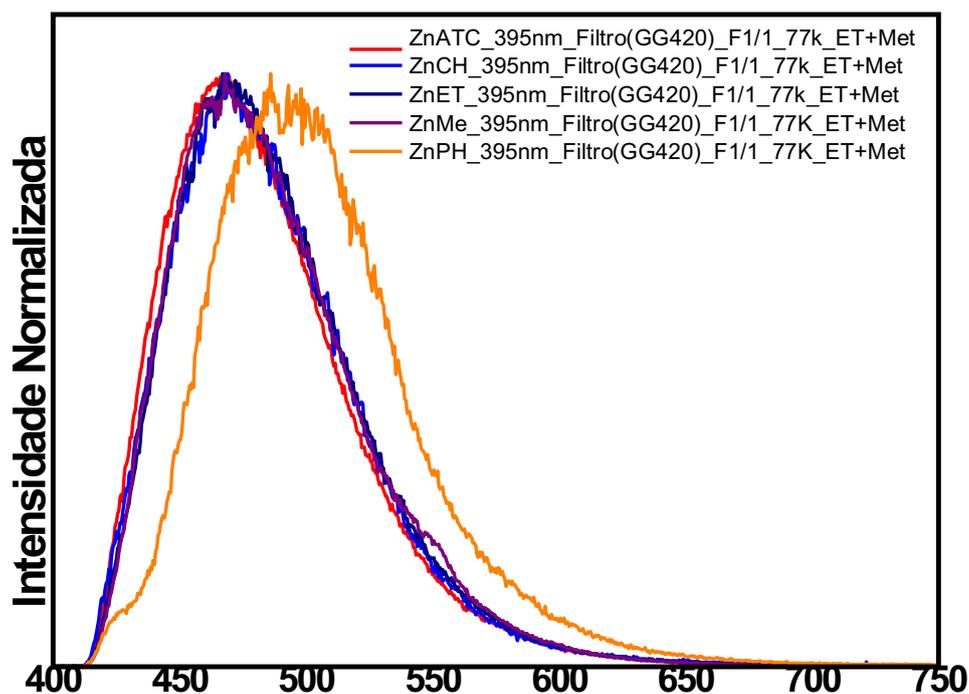
4.4 Espectroscopia de Emissão

Fluorescência é a emissão de luz a partir de um estado excitado singlete, no qual o elétron excitado não muda a orientação de spin, continuando desemparelhado. Conseqüentemente, o retorno ao estado fundamental é permitido e ocorre rapidamente via emissão de um fóton. [40]

Os complexos foram avaliados quanto as suas propriedades luminescentes em solução de DMSO, as análises foram feitas em baixa temperatura, a 77K, para evitar aumento das colisões que aumentam as conversões externas devido ao aumento da temperatura. Na **Figura 23**, é possível observar que quatro dos cinco compostos apresentam pontos máximos similares (próximo de 450 nm), que podem indicar a

desativação do mesmo estado de energia para eles. Por outro lado, o espectro de emissão do composto **5** apresenta um deslocamento do máximo de emissão para uma região de menor energia, na região de 500 nm, isso pode ser explicado pelas transferências eletrônicas causadas pelo grupo fenil.

Figura 23: Espectro de emissão de luminescência dos complexos $[\text{Zn}(\text{atc})_2]$, $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$, $[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$, $[\text{Zn}(\text{atc-Ch})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$ a baixa temperatura.



4.5 Espectrometria de massas em alta resolução com ionização por *electrospray* (HRESIMS)

Os espectros de massa de complexos de zinco são caracterizados por cinco isótopos estáveis: ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn , ^{70}Zn com abundâncias naturais de 48,63, 27,90, 4,10, 18,75 e 0,62% respectivamente [41]. Os espectros de massas em alta resolução foram registrados para os complexos $[\text{Zn}(\text{atc})_2]$ (**1**), $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$ (**2**) e $[\text{Zn}(\text{atc-Ch})_2]$ (**4**) em uma mistura de metanol e água acidificada com ácido fórmico e os dados obtidos confirmam a formação dos complexos. Os espectros HRESIMS foram registrados no modo positivo. Sem a presença da água levemente acidificada a ionização não ocorreu. Na **Figura 24** observa-se o espectro de massas para o complexo

[Zn(atc)₂], onde o pico do íon molecular **1** é observado em m/z 451.0471 [M+H]⁺ de acordo com os valores calculados para C₁₆H₁₈ZnN₈S₂, 451.0461 (Δ -2.21 ppm). A **Figura 25** mostra a distribuição isotópica teórica calculada para C₁₆H₁₉N₈S₂Zn e a distribuição encontrada para o complexo [Zn(atc)₂]. Ao comparar os valores calculados e encontrados observa-se valores muito próximos, demonstrando coerência entre a estrutura proposta e obtida por esse método. Por outro lado, o sistema solvente + ácido usado não foi o sistema ideal uma vez que outras espécies foram geradas por esse método (sinal em m/z 711.0198), assim como observado para outros complexos neutros reportados anteriormente [42].

Figura 24. Espectro de massa ESI do complexo [Zn(atc)₂]. (+)-HRESIMS do [Zn(atc)₂], m/z 451.0484 [M+H]⁺ (calculado para C₁₆H₁₈ZnN₈S₂, 450.0382).

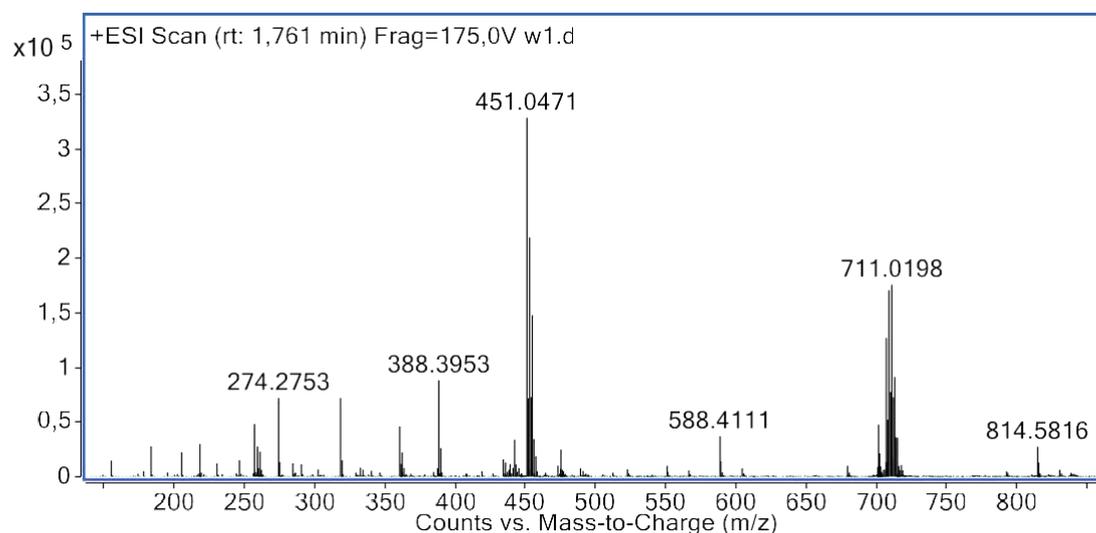
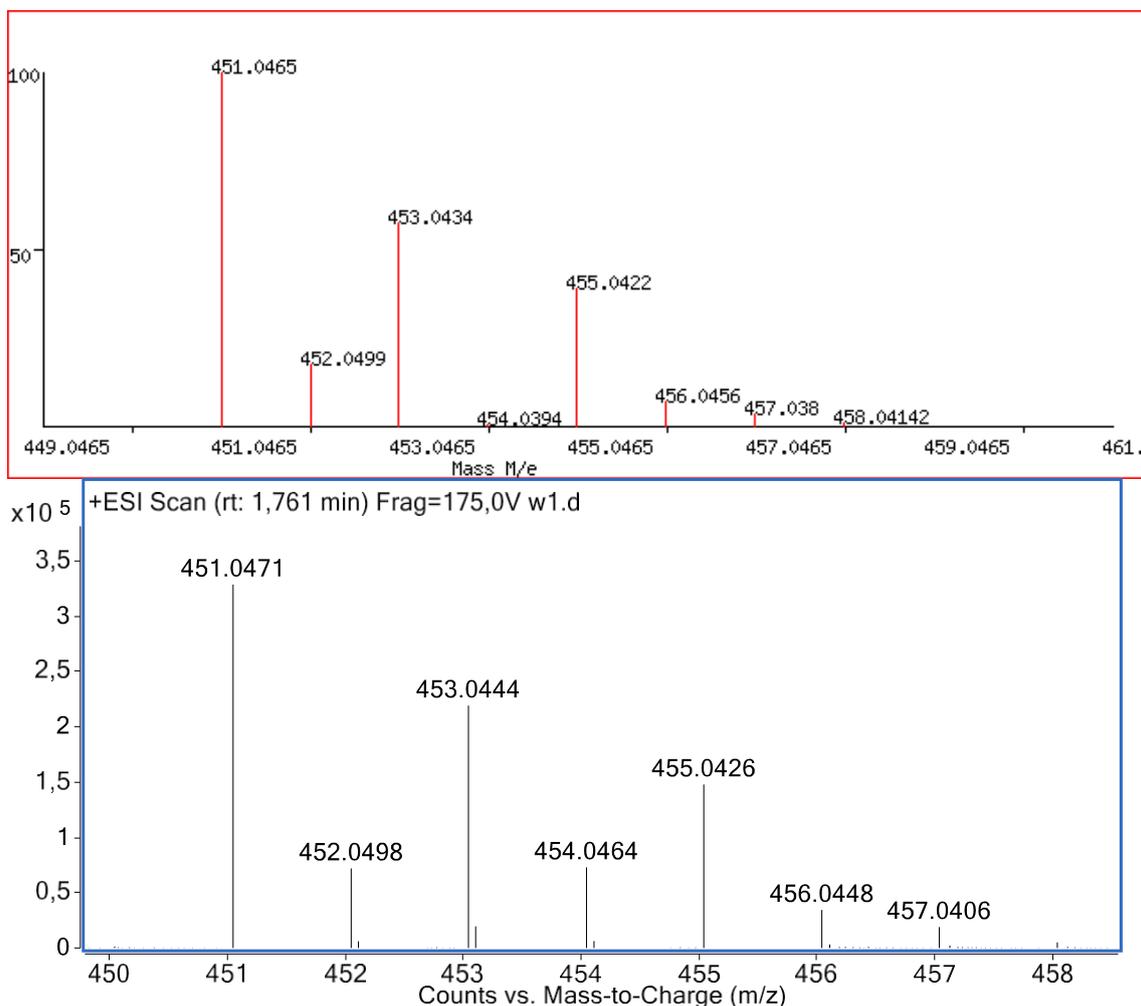


Figura 25. Espectro de massas simulado (acima) e experimental (abaixo) ESI(+) para o complexo $[\text{Zn}(\text{atc})_2]$.



Na **Figura 26** é possível observar o espectro de massa do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$. No espectro observa-se um pico de alta intensidade referente a $[\text{M}+\text{H}]^+$ em m/z de 479.0798 correspondente ao pico molecular. O valor encontrado está condizente com o valor calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ZnN}_8\text{S}_2$, 479.0774 (Δ 5.0 ppm). Além do mais, o padrão isotópico do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$ é muito semelhante ao do calculado, como apresentado na **Figura 27**. O espectro de massas do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Ch})_2]$ encontra-se em anexo (**Figura A20**).

Figura 26. Espectro de massa ESI do complexo [Zn(atc-Me)₂]. (+)-HRESIMS do [Zn(atc-Me)₂], m/z 479.0798 [M+H]⁺ (calculado para C₁₆H₁₈ZnN₈S₂, 479.0774).

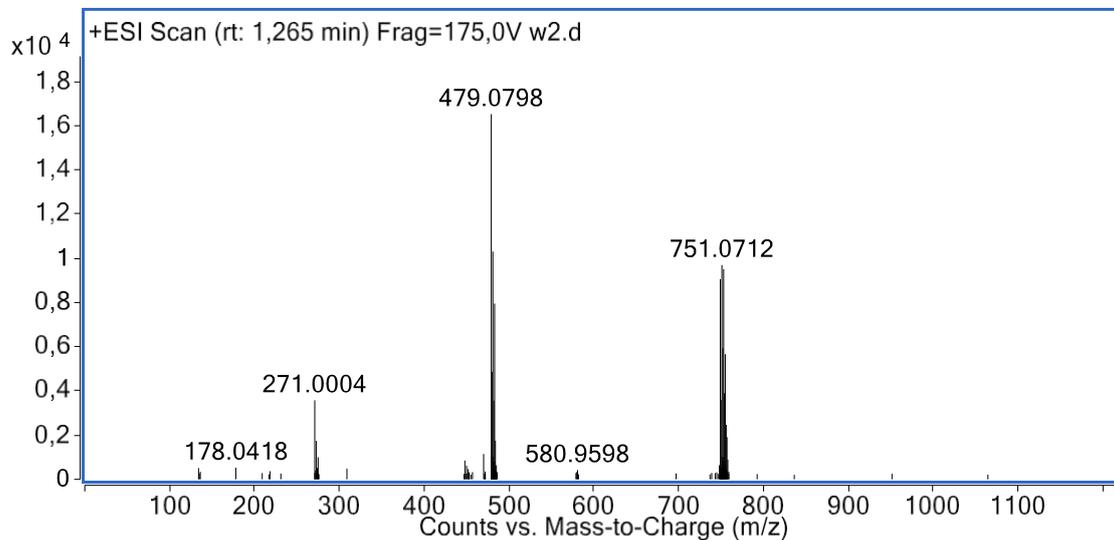
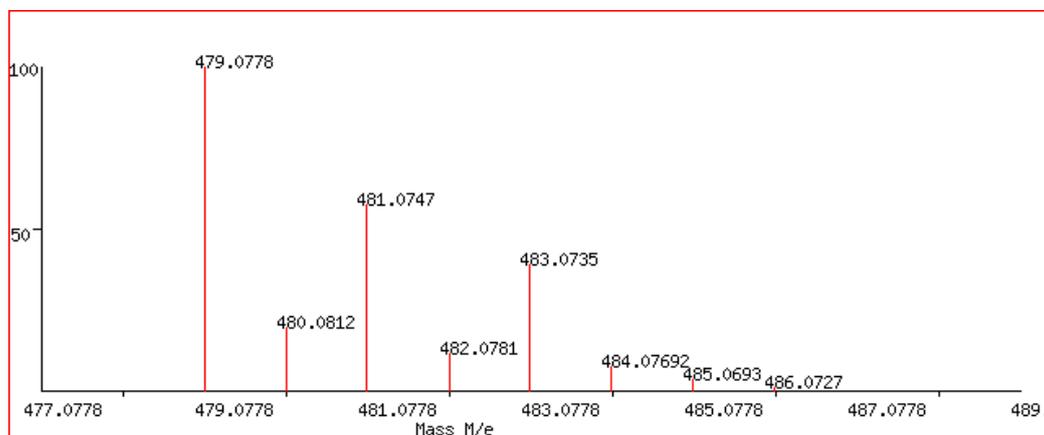
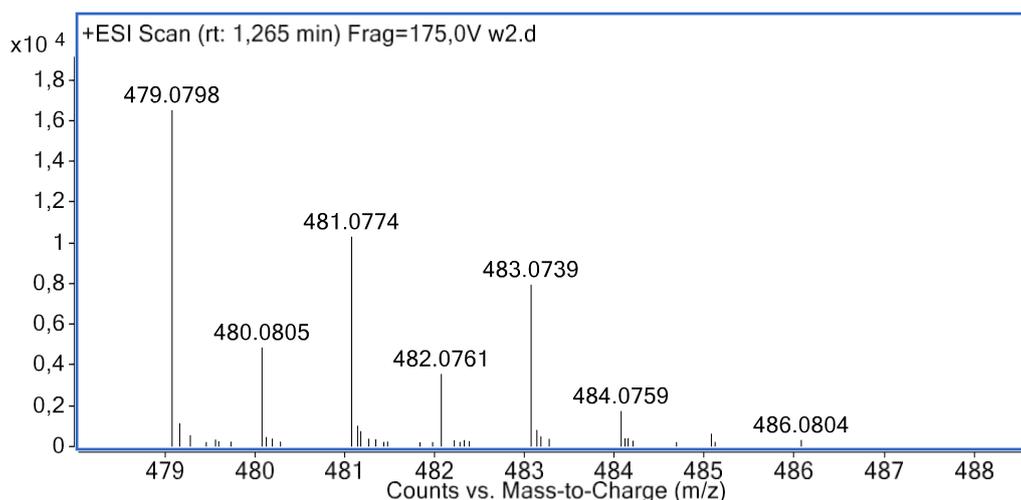


Figura 27. Espectro de massas simulado (acima) e experimental (abaixo) ESI(+) para o complexo [Zn(atc-Me)₂].

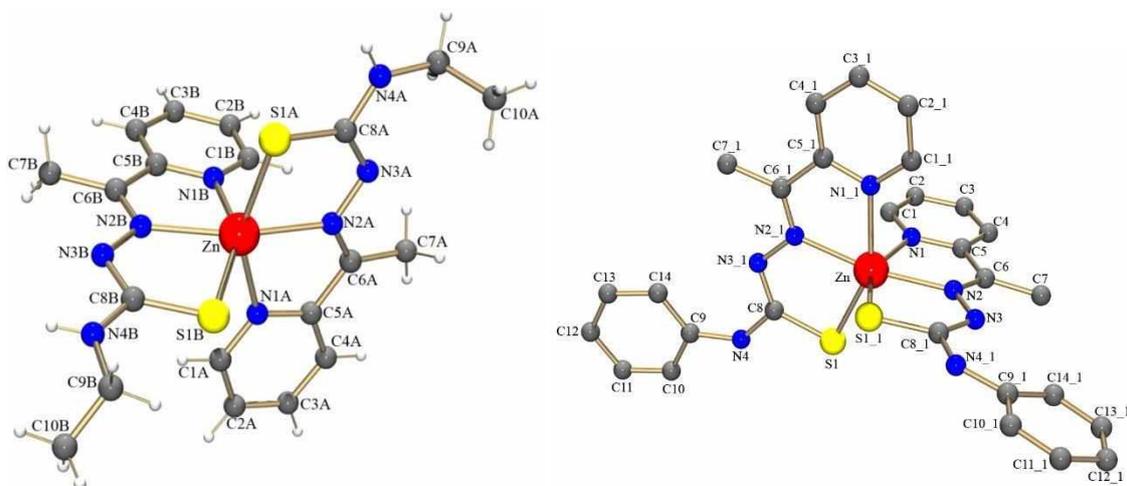




4.6 Difração de raios X de monocristal

Cristais adequados para difração de raios X foram obtidos através da evaporação lenta da solução mãe dos complexos $[Zn(atc)_2]$ e $[Zn(atc-Me)_2]$, porém as medidas não foram realizadas a tempo de serem apresentadas neste trabalho. No entanto, as estruturas cristalinas dos complexos $[Zn(atc-Et)_2]$ e $[Zn(atc-Ph)_2]$ foram elucidadas anteriormente [32], sendo possível visualizar a distribuição espacial dos átomos. Como pode se observar pelas estruturas apresentadas na **Figura 28** o átomo de zinco em ambos os complexos possui uma esfera de coordenação composta por dois átomos de nitrogênio do anel piridínico, dois átomos de nitrogênio azometino e dois átomos de enxofre. Em ambos os complexos os ligantes coordenados de forma tridentados e modo monoaniônico encontram-se perpendiculares entre si com o ângulo N(1A)-Zn(1)-N(1B) próximo de 90° . Desta forma, é possível comprovar através da estrutura de raios X que os complexos possuem geometria octaédrica e que os dados obtidos corroboram com a estrutura inicialmente proposta.

Figura 28. Estruturas cristalinas dos complexos $[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$.



Fonte: [32].

5. Conclusão e perspectivas futuras

Através dos dados obtidos e discutidos acima é possível destacar as seguintes conclusões deste trabalho:

- Três novos complexos neutros de Zn(II) octaédrico contendo dois ligantes TSCs com variações do R pelos grupos hidrogênio, metil e ciclohexil, foram preparados com métodos relativamente simples e caracterizados estruturalmente;
- De forma geral, as estruturas apresentadas para os todos os complexos estudados, são suportadas pelas diversas técnicas realizadas neste trabalho confirmando a forma de coordenação (tridentada/monoaniônica);
- Os complexos apresentaram bons rendimentos;
- Ainda, segundo as técnicas de caracterização em solução e no estado sólido pode-se certificar que os complexos obtidos estavam puros.

Diante dos resultados interessantes atingidos neste estudo, almejamos dar continuidade, e seguir em frente para completar a caracterização para todos os complexos assim como avaliar o potencial biológico dos complexos. Abaixo se encontram algumas perspectivas de trabalho que se deseja realizar num futuro próximo.

- Finalizar as técnicas de caracterização para todos os complexos;
- Realizar os estudos de difração de raios X em monocristal para os complexos [Zn(atc)] e [Zn(atc-Me)];
- Realizar estudos de DFT para melhor compreensão dos resultados de UV-Visível e fluorescência obtidos;
- Avaliar a atividade biológica dos complexos frente a bactérias, vírus ou fungos;
- Divulgar os resultados obtidos no trabalho na forma de artigo científico.

Deste modo, de maneira geral, os objetivos propostos para este trabalho foram atingidos. Acreditamos que os resultados obtidos contribuirão para um melhor entendimento da química dos complexos octaédricos de zinco com tiossemicarbazonas, bem como para o desenvolvimento de novos fármacos para aplicação terapêutica.

6. Referências Bibliográficas

1. Wilkinson, G; Gillard, R. D; McClerevery, J. A. **Comprehensive coordination chemistry: the synthesis, reactions, properties e applications of coordination compounds**. Oxford: Pergamon Press, 1987. v. 1.
2. Lopes, E. O.; Oliveira, C. G.; Silva, P. B. et al. Novel Zinc(II) Complexes [Zn(atc-Et)₂] and [Zn(atc-Ph)₂]: In Vitro and in Vivo Antiproliferative Studies. **Int. J. Mol. Sci.** **2016**, 17, 781; doi:10.3390/ijms17050781.
3. Almeida, J. M. **Síntese e caracterização estrutural de novos complexos de rênio(I) e tecnécio-99m(I) com potencial aplicação na medicina nuclear**. 2019. 133 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade de São Paulo, São Carlos, 2019.
4. Farias, R. F. Werner, Jørgensen e o Papel da Intuição na Evolução do Conhecimento Químico. **Química Nova na Escola**, N° 13, MAIO 2001.
5. Toma, H. E. **Química de Coordenação, Organometálica e Catálise**. São Paulo: Blucher, 2016.
6. Souza, B. L. **Redução eletrocatalítica de CO₂ e detecção colorimétrica de Zn²⁺ promovidas por um novo complexo de Re(I) contendo a 4-etil-3-tiossemicarbazida**. 2018. 108 f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018.
7. Miessler, G. L. Fisher, P. J. Tarr, D. A. **Química Inorgânica I**. Pearson Education do Brasil, 2014. ISBN: 978-85-430-0029-9.
8. Shriver, D. F.; Atkins, P. W.; Overton, T. L.; Rourke, J. P.; Weller, M. T.; Armstrong, F. A. **Química Inorgânica**. 4ª. Ed., Porto Alegre: Bookman, 2008.
9. BENITE, Anna Maria Canavarro; MACHADO, Sérgio de Paula; BARREIRO, Eliezer J.. Uma visão da química bioinorgânica medicinal. *Quím. Nova*, São Paulo , v. 30, n. 8, p. 2062-2067, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000800045>.
10. Toma, Henrique E.. Aitp 2019 - Ano Internacional Da Tabela Periódica Dos Elementos Químicos. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 42, n.4, p.468472, Apr. 2019. Epub May 27, 2019. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170350>.

11. ROCHA, Diego Pessoa et al . Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistênciabacteriana. **Quím. Nova**, São Paulo, v.34, n.1, p.111118, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000100022>.
12. Gielen, M.; Tiekink, E. R.T. **Metallotherapeutic drugs and metal based diagnostic agentes the eu of metals in medicine**. New York: John Wiley, 2005. P.129.
13. Frezza, M.; Hindo, S.; Davenport, A.; Schmitt, S.; Tomco, D.; Ping D. Q. Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy. **Current Pharmaceutical Design**, v. 16, p. 1813–1825, 2010.
14. Beraldo, H. **Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos**. *Quim. Nova*, Vol. 27, No. 3, 461-471, 2004.
15. Parrilha, G. L. **Complexos metálicos de hidrazonas, tiosemicarbazonas e lapachol: atividade farmacológica e avaliação de relações estrutura-atividade**. Tese (Doutorado em Ciências-Química) – Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal de Minas de Gerais. Belo Horizonte, p. 274. 2012.
16. Costa, W. R. P. ; Souza, R. A. C. ; Deflon, V. M. ; Oliveira, C. G. Preparation, structural characterization, voltammetry and Hirshfeld surface analysis of homoleptic iron(III) thiosemicarbazone complexes. **Transition Metal Chemistry**, v. 45(7), p. 511-521, 2020.
17. Oliveira, Carolina G.; Maia, Pedro Ivo Da S. ; Souza, Paula C. ; Pavan, Fernando R. ; Leite, Clarice Q.F. ; Viana, Rommel B. ; Batista, Alzir A. ; Nascimento, Otaciro R. ; Deflon, Victor M. Manganese(II) complexes with thiosemicarbazones as potential anti-Mycobacterium tuberculosis agents. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 132, p. 21-29, 2014.
18. Oliveira, Carolina G.; Maia, Pedro Ivo Da S. ; Miyata, Marcelo ; Pavan, Fernando R. ; Leite, Clarice Q. F. ; Almeida, Eduardo Tonon De ; Deflon, Victor M. . Cobalt(III) Complexes with Thiosemicarbazones as Potential anti-Mycobacterium tuberculosis Agents. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 00, p. 1-9, 2014.
19. ZHU, X. F.; FAN, Y. H.; WANG, Q.; CHEN, C. L.; LI, M. X.; ZHAO, J. W.; ZHOU, J. Biological activity of Co(III) and Ni(II) complexes of pyridine-2-carbaldehyde N(4)-methylthiosemicarbazone: Synthesis, characterization,

- crystal structure of Co(III) complex of pyridine-2-carbaldehyde N(4)-methylthiosemicarbazone1. **Russian Journal of Coordination Chemistry**, v. 38, n. 7, p. 478-483, 2012.
20. Maia, P. I. S.; Carneiro, Z. A.; Lopes, C. D.; Oliveira, C. G.; Silva, J. S.; Albuquerque, S.; Hagenbach, A.; Gust, R.; Deflon, V. M.; Abram, U. Organometallic gold(III) complexes with hybrid SNS-donating thiosemicarbazone ligands: cytotoxicity and anti-Trypanosoma cruzi activity. **Dalton Transitions**, v. 46, p. 2559–2571, 2017.
 21. Lobana, T. S.; Kumari, P.; Hundal, G.; Butcher, R. J.; Castineiras, A.; Akitsu, T. Metal derivatives of N1-substituted thiosemicarbazones: Synthesis, structures and spectroscopy of nickel(II) and cobalt(III) complexes. **Inorganica Chimica Acta**, V. 394, P. 605–615, 2013.
 22. Enyedy, É. A.; Zsigó, É.; Nagy, N. V.; Kowol, C. R.; Roller, A.; Keppler, B. K.; Kiss, T. Complex-formation ability of salicylaldehyde thiosemicarbazone towards Zn^{II}, Cu^{II}, Fe^{II}, Fe^{III} and Ga^{III} ions. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2012, n. 25, p. 4036-4047, 2012.
 23. D. Anu, P. Naveen, N.P. Rath, M.V. Kaveri, Palladium (II) complexes containing substituted thiosemicarbazones. Synthesis, spectral characterization, X-ray crystallography, biomolecular interactions and in vitro cytotoxicity, **Journal of Molecular Structure** (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127703>.
 24. F.A. De Azevedo, A.A.M. Chasin (2003) *Metals: Gerenciamento da Toxicidade*. São Paulo: Editora Atheneu.
 25. T. Fukada, S. Yamasaki, K. Nishida, M. Murakami, T. Hirano, *J. Biol. Inorg. Chem.* 16 (2011) 1123.
 26. L.M. Plum, L. Rink, H. Haase, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 7 (2010) 1342.
 27. M.R. Broadley, P.J. White, J.P. Hammond, I. Zelko, A. Lux, *New Phytol.* 173 (2007) 677.
 28. Laity, J. H.; Lee, B. M.; Wright, P. E.; Zinc finger proteins: new insights into structural and functional diversity. **Current Opinion in Structural Biology** 2001, 11:39–46.
 29. ALESSIO, E. **Bioinorganic medicinal chemistry**. New York: Wiley-VCH, 2011. 422 p.

30. Ferreira, A. P.; Wermellinger, E. D. Concentrações séricas de metais e suas implicações para a saúde pública. **J Health Sci Inst.** **2013;31(1):13-9.**
31. ALESSIO, E. **Bioinorganic medicinal chemistry.** New York: Wiley-VCH, 2011. 34 p.
32. Soares, M. A.; Lessa, J. A.; Mendes, I. C.; Da Silva, J. G.; Dos Santos, R. G.; Salum, L. B.; Daghestani, H.; Andricopulo, A. D.; Day, B. W.; Vogt, A.; Pesquero, J. L.; Rocha, W. R.; Beraldo, H. *N*⁴-Phenyl-substituted 2-acetylpyridine thiosemicarbazones: Cytotoxicity against human tumor cells, structure–activity relationship studies and investigation on the mechanism of action. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 11, p. 3396-3409, 2012.
33. Fernandes, L. P. ; Silva, J. M. B. ; Martins, D. O. S. ; Santiago, M. B. ; Martins, C. H. G. ; Jardim, A. C. G. ; Oliveira, G. S. ; Pivatto, M. ; Souza, R. A. C. ; Franca, E. F. ; Deflon, V. M. ; Machado, A. E. H. ; Oliveira, C. G. . Fragmentation Study, Dual Anti-Bactericidal and Anti-Viral Effects and Molecular Docking of Cobalt(III) Complexes. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 21(21), p. 1-17, 2020.
34. Bastos, A. M. B.; Da Silva, J. G.; Da S. Maia, P. I.; Deflon, V. M.; Batista, A. A.; Ferreira, A. V. M.; Botion, L. M.; Niquet, E.; Beraldo, H. Oxovanadium(IV) and (V) complexes of acetylpyridine-derived semicarbazones exhibit insulin-like activity. **Polyhedron**, v. 27, n. 6, p. 1787-1794, 2008.
35. Pavan, F. R.; Maia, P. I. D. S.; Leite, S. R. A.; Deflon, V. M.; Batista, A. A.; Sato, D. N.; Franzblau, S. G.; Leite, C. Q. F. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity and cytotoxicity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 1898-1905, 2010.
36. Wiles, D. M.; Gingras, B. A.; Suprunchuk, T. The C=S stretching vibration in the infrared spectra of some thiosemicarbazones. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 469-473, 1967.
37. Ferraz, K. S. O.; Silva, N. F.; Da Silva, J. G.; Speziali, N. L.; Mendes, I. C.; Beraldo, H. Structural studies on acetophenone- and benzophenone-derived thiosemicarbazones and their zinc(II) complexes. **Journal of Molecular Structure**, v. 1008, n. 0, p. 102-107, 2012.

38. Portal Educação. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Disponível em: <https://www.portaleducacao.com.br/conteudo/artigos/educacao/espectroscopia-de-ressonancia-magnetica-nuclear-rmn/28436>. Acessado em 26/11/20.
39. Chan, J.; Thompson, A. L.; Jones, M. W.; Peach, J. M. Synthesis and structural studies of gallium(III) and indium(III) complexes of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones. **Inorganica Chimica Acta**, v. 363, n. 6, p. 1140-1149, 2010.
40. Raphael Horvath, Gregory S. Huff, Keith C. Gordon, Michael W. George, Probing the excited state nature of coordination complexes with blended organic and inorganic chromophores using vibrational spectroscopy, *Coordination Chemistry Reviews* (2016), <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ccr.2016.04.007>.
41. LIDE, D. R. TeamLRN CRC Handbook of Chemistry and Physics. 85th ed. 2003.
42. Oliveira, Carolina G.; Romero-Canelón, Isolda ; Coverdale, James P. C. ; Maia, Pedro Ivo S. ; Clarkson, Guy J. ; Deflon, Victor M. ; Sadler, Peter J. Novel tetranuclear Pd and Pt anticancer complexes derived from pyrene thiosemicarbazones. **DALTON TRANSACTIONS**, v. 49, p. 9595-9604, 2020.

ANEXOS

Figura A1. ^1H RMN de Hatc em $\text{DMSO-}d_6$.

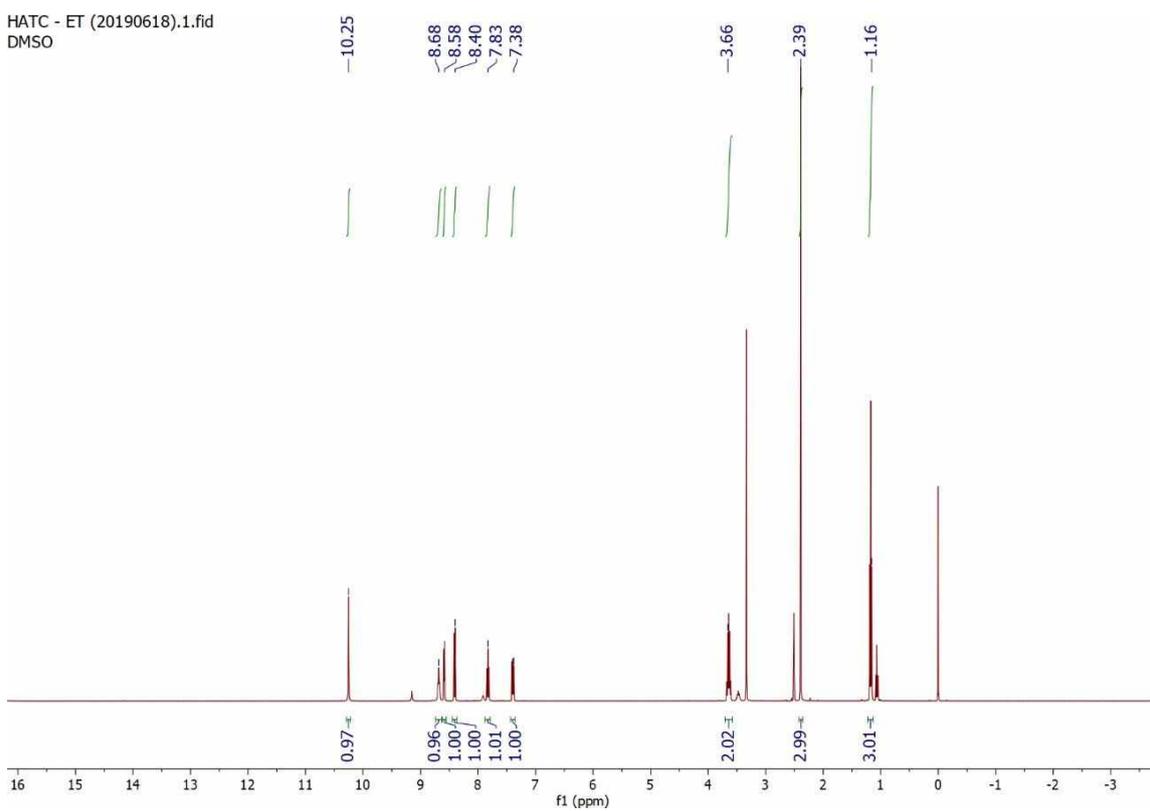


Figura A2. ^{13}C RMN de Hatc-Et em $\text{DMSO-}d_6$.

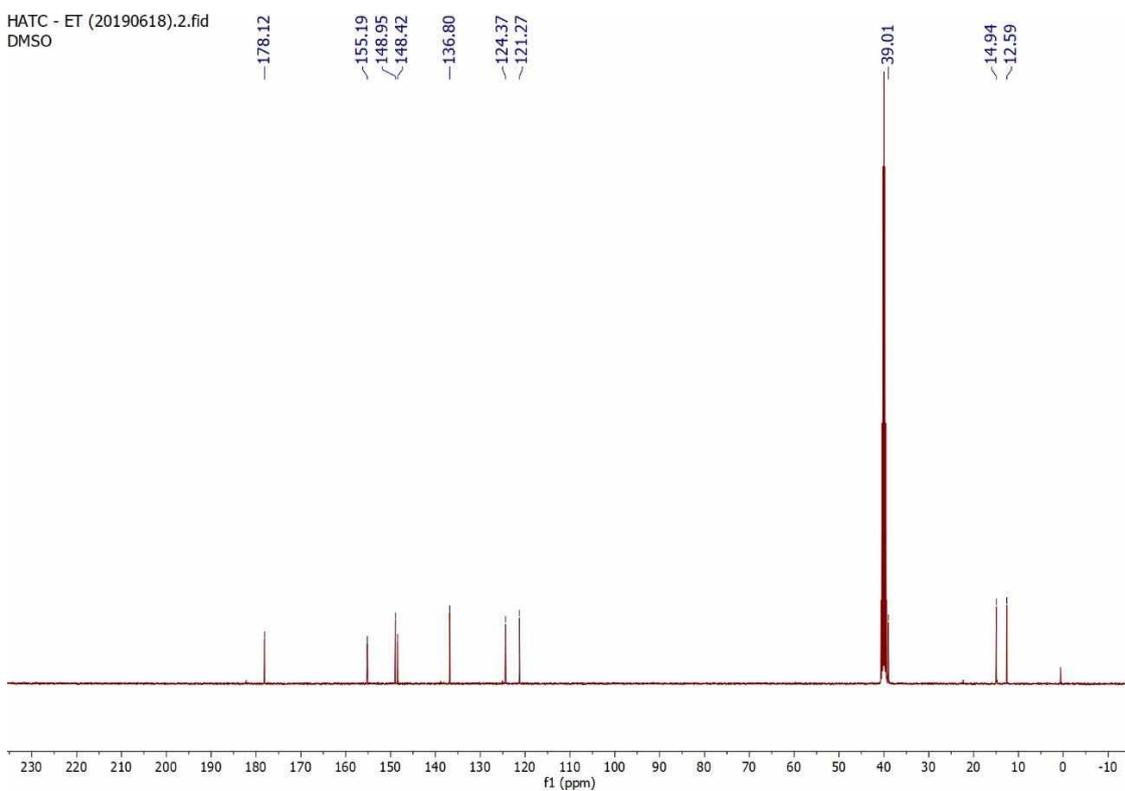


Figura A3. ^1H RMN de Hatc-Ch em $\text{DMSO-}d_6$.

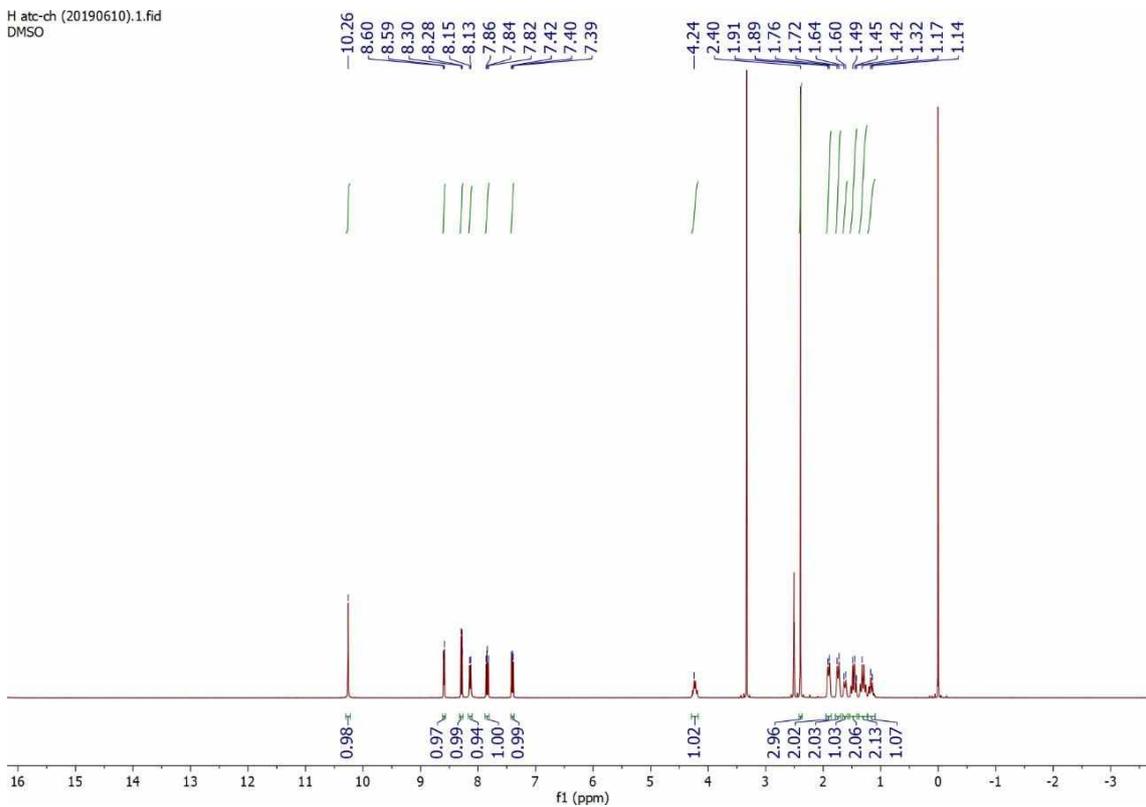


Figura A4. ^{13}C RMN de Hatc-Ch em $\text{DMSO-}d_6$.

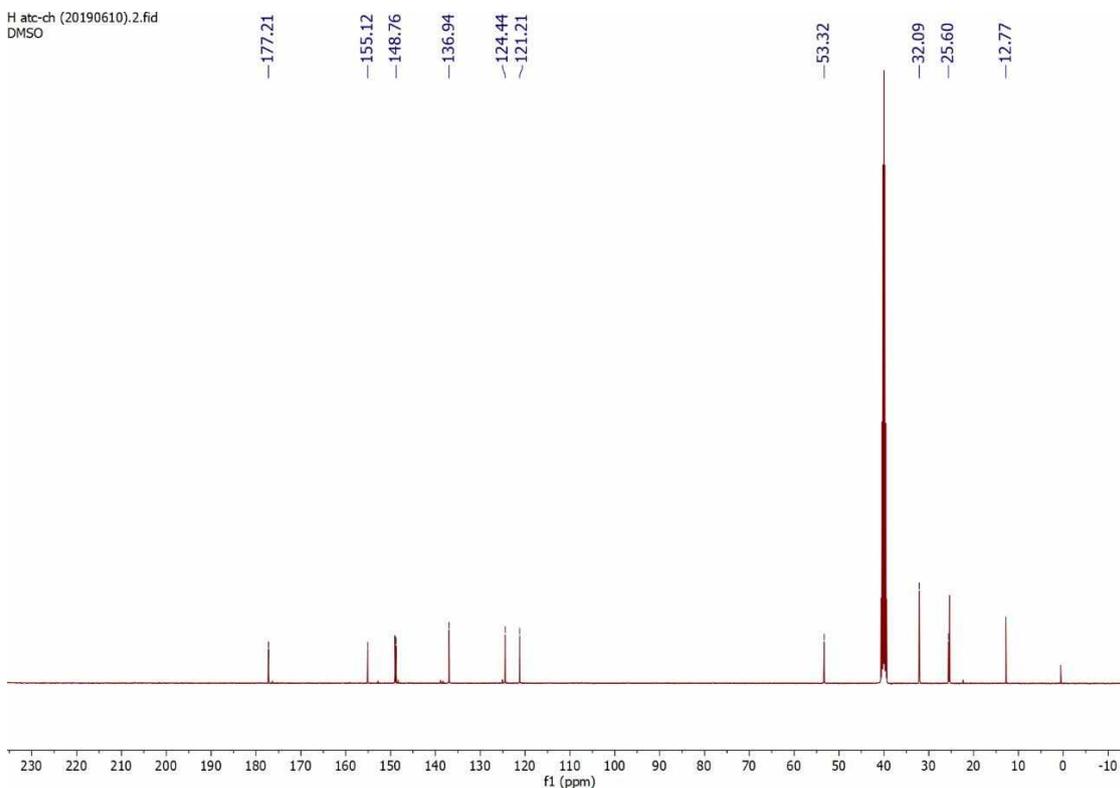


Figura A5. ^1H RMN de Hatc-Ph em $\text{DMSO-}d_6$.

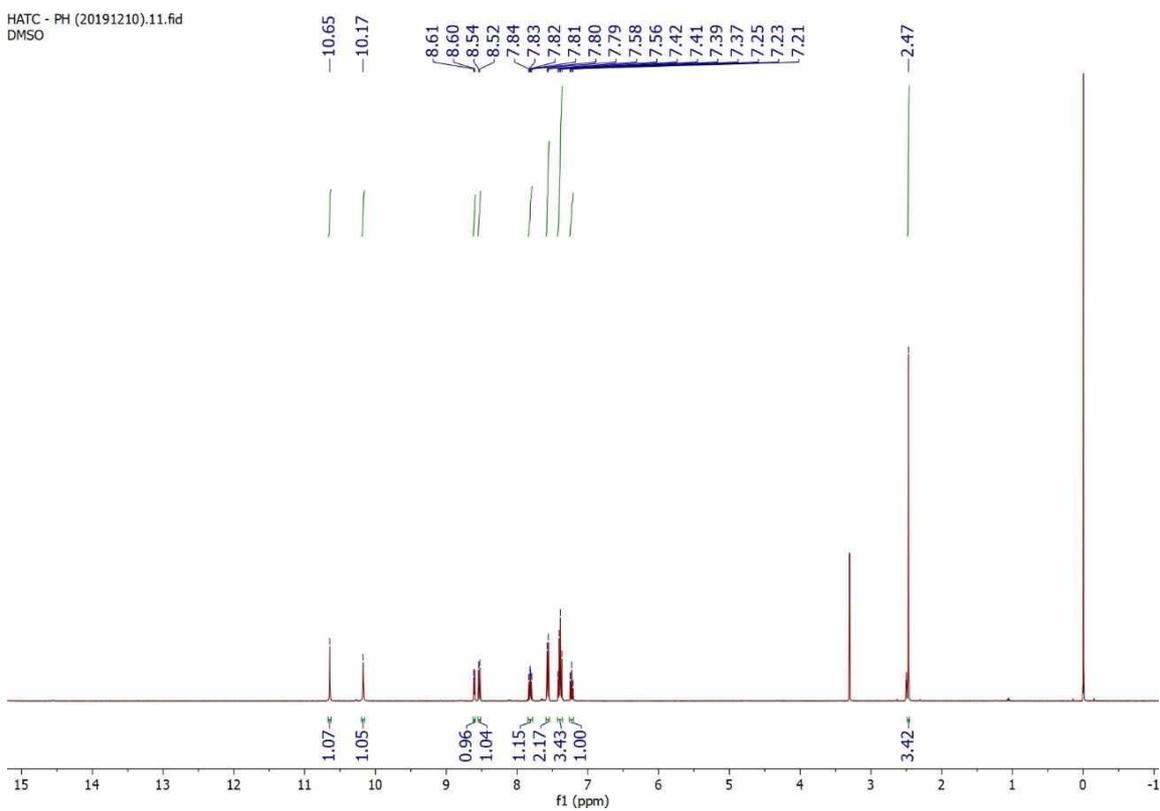


Figura A6. ^{13}C RMN de Hatc-Ph em $\text{DMSO-}d_6$.

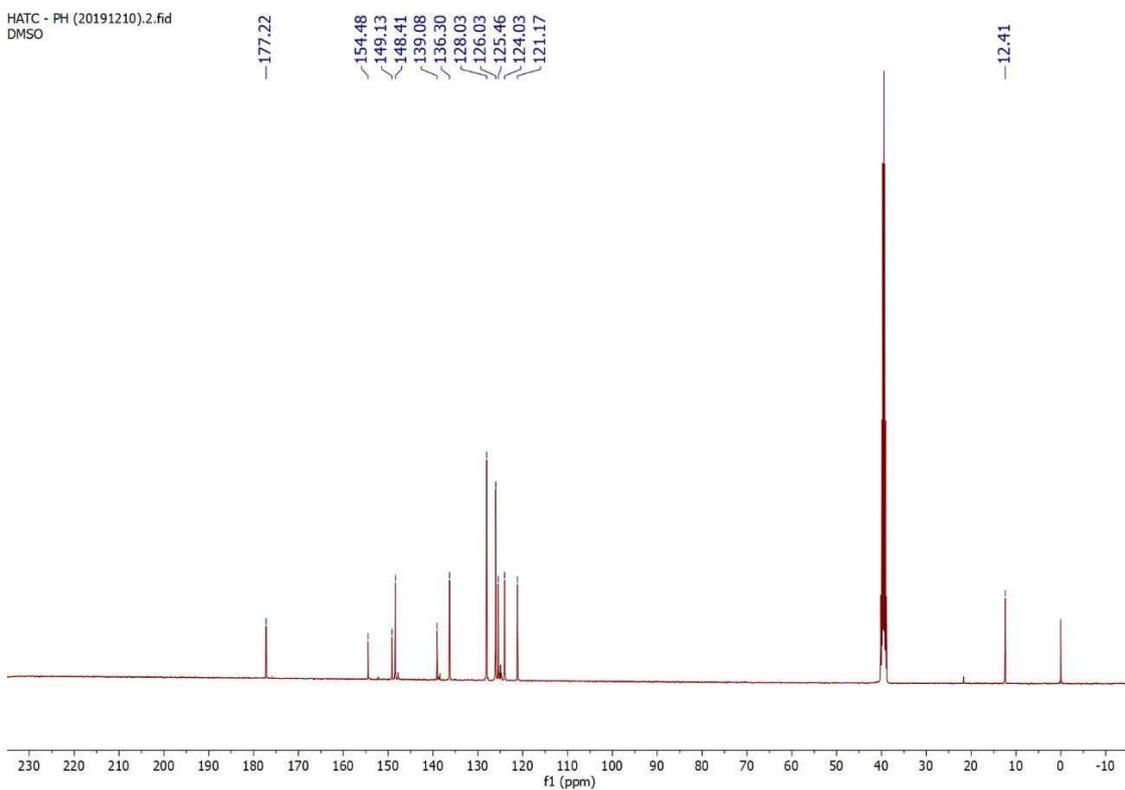


Figura A7. ^1H RMN de $[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$ em $\text{DMSO-}d_6$.

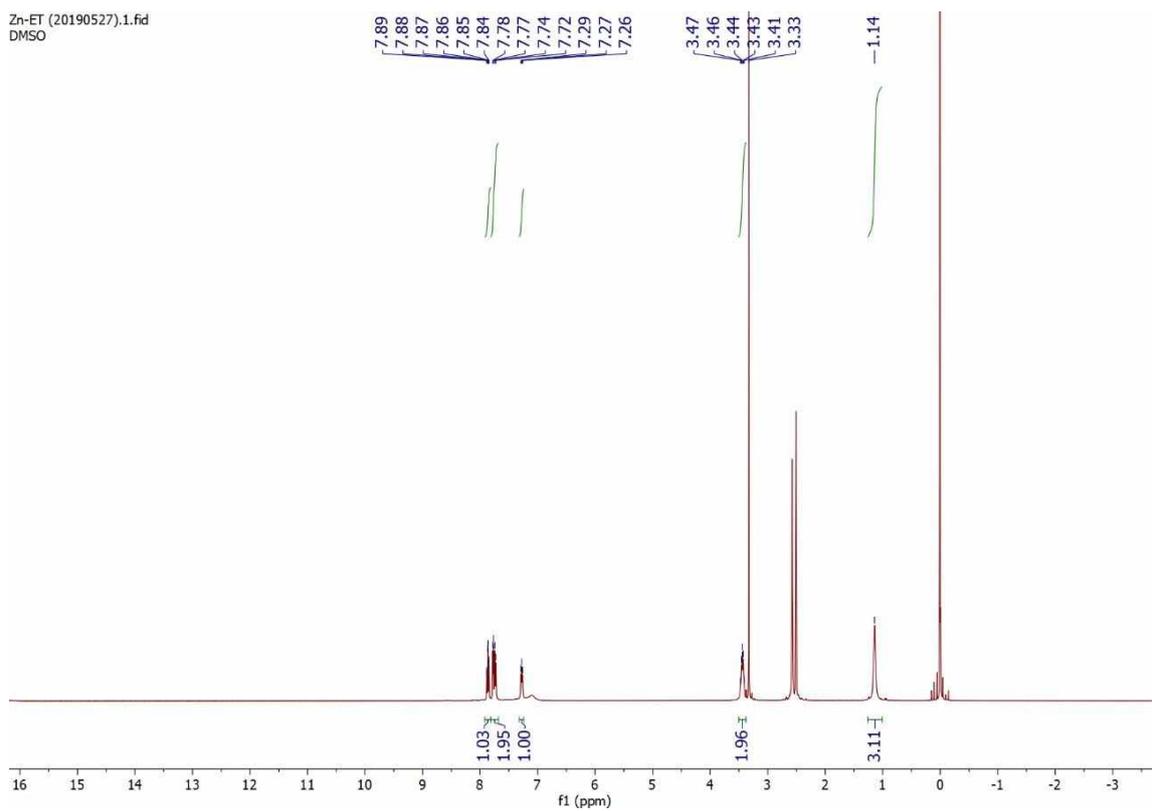


Figura A8. ^1H RMN de $[\text{Zn}(\text{atc-Ch})_2]$ em $\text{DMSO-}d_6$.

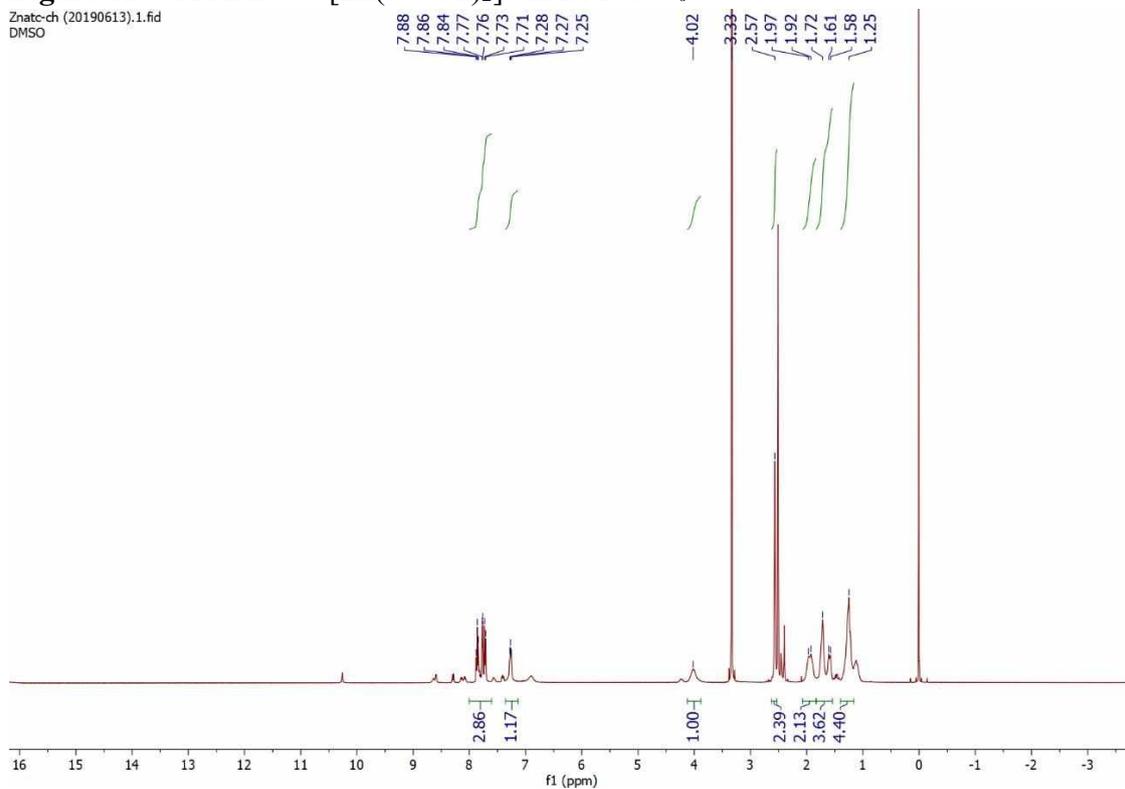


Figura A9. ^1H RMN de $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$ em $\text{DMSO-}d_6$.

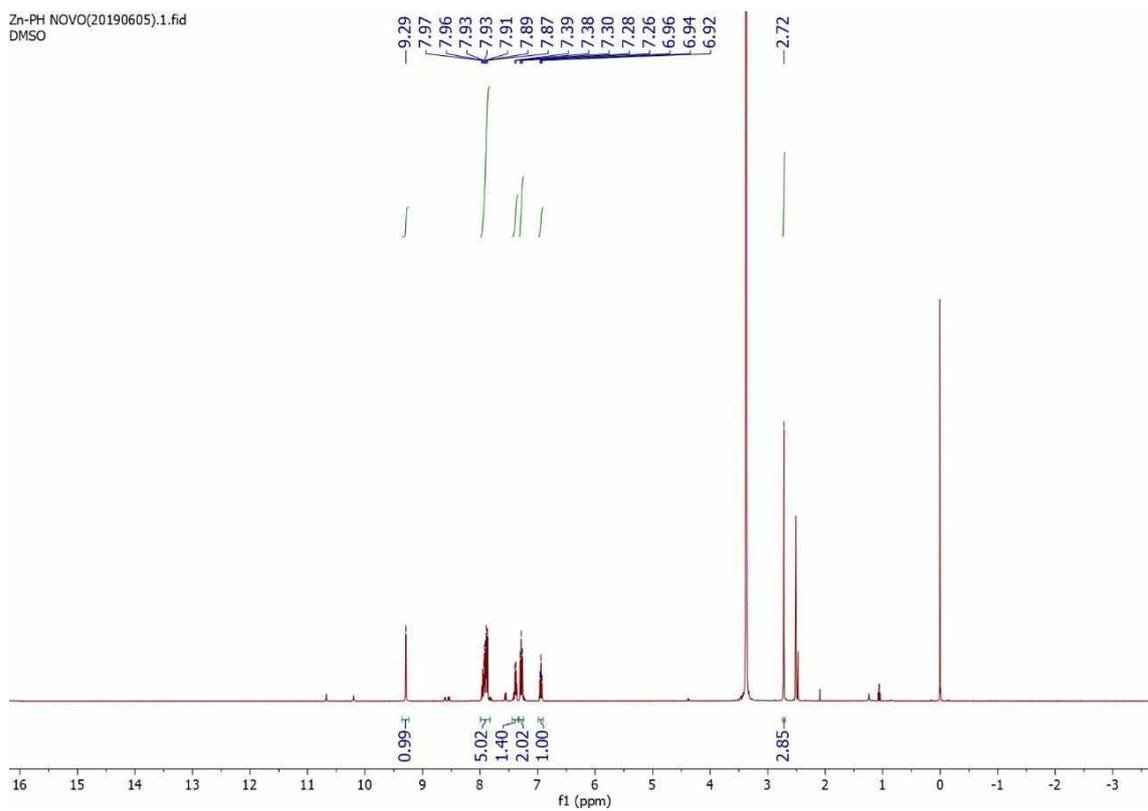


Figura A10. Espectro de absorção na região do ultravioleta para o agente complexante Hatc.

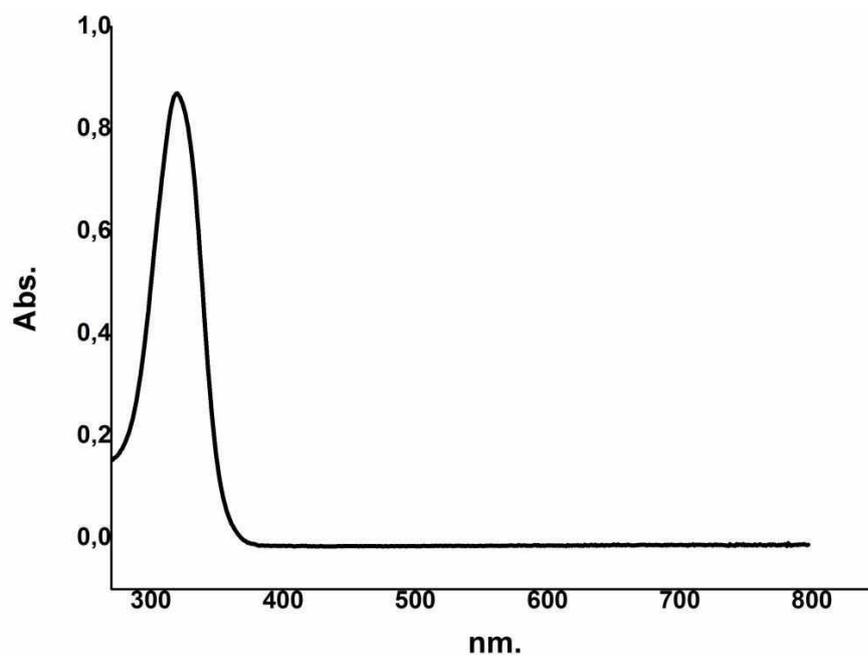


Figura A11. Espectro de absorção na região do ultravioleta para o agente complexante Hatc-Me.

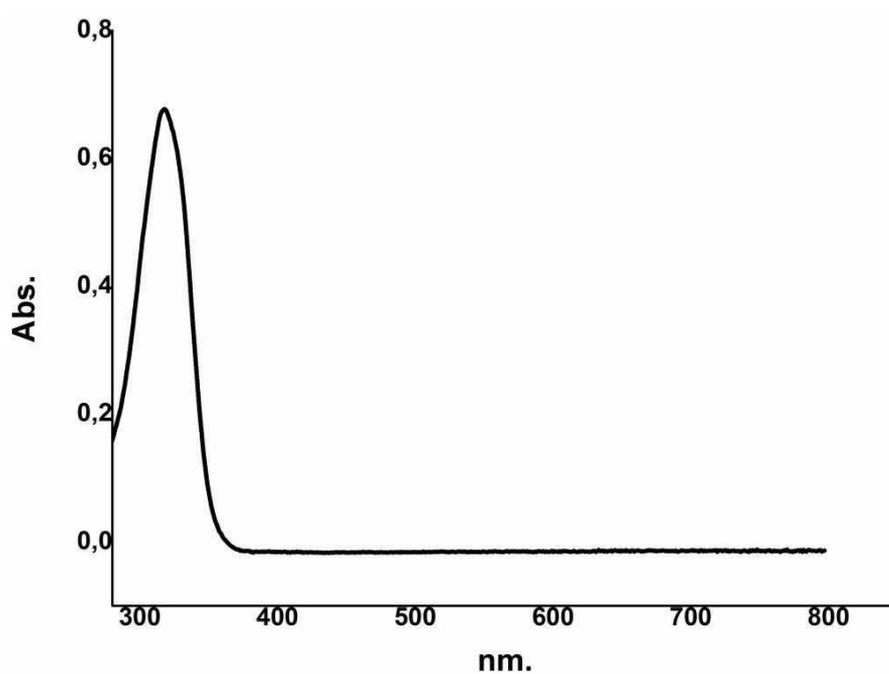


Figura A12. Espectro de absorção na região do ultravioleta para o agente complexante Hatc-Et.

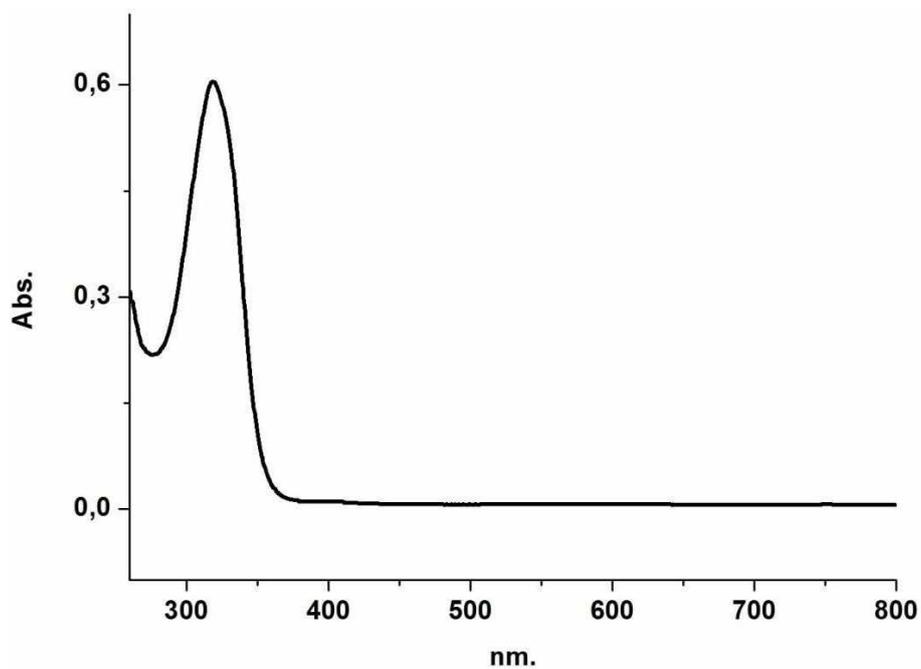


Figura A13. Espectro de absorção na região do ultravioleta para o agente complexante Hatc-Ch.

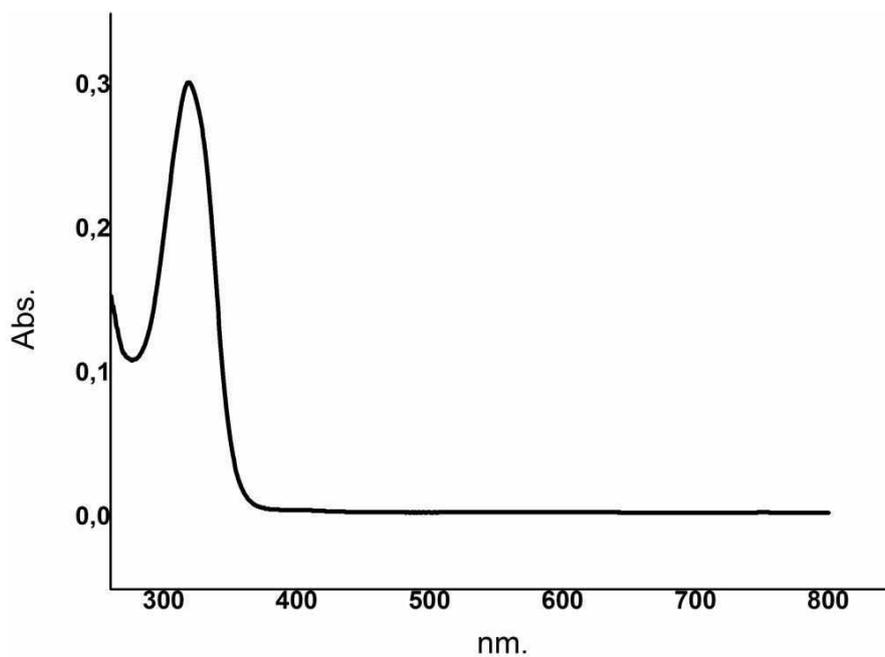


Figura A14. Espectro de absorção na região do ultravioleta para o agente complexante Hatc-Ph.

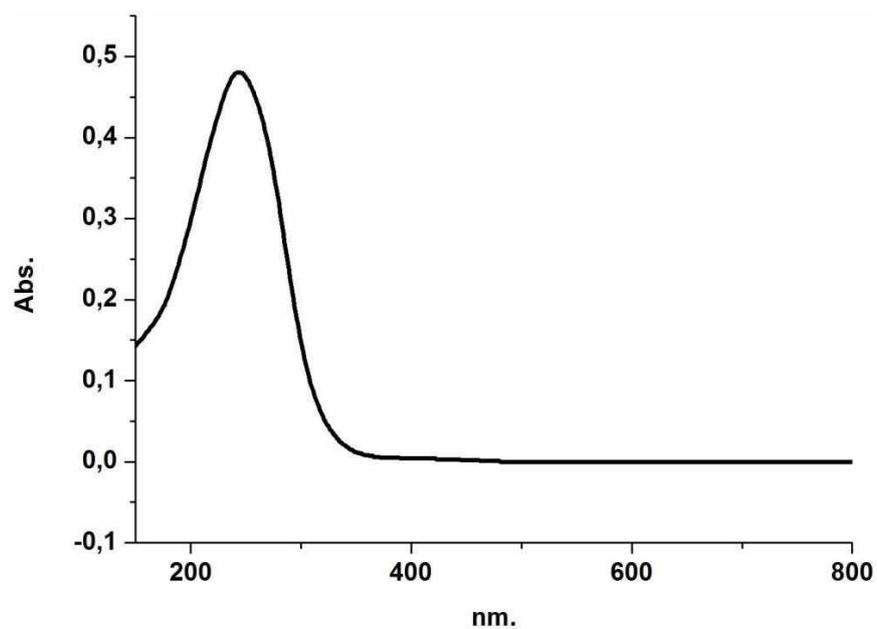


Figura A15. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo $[\text{Zn}(\text{atc})_2]$.

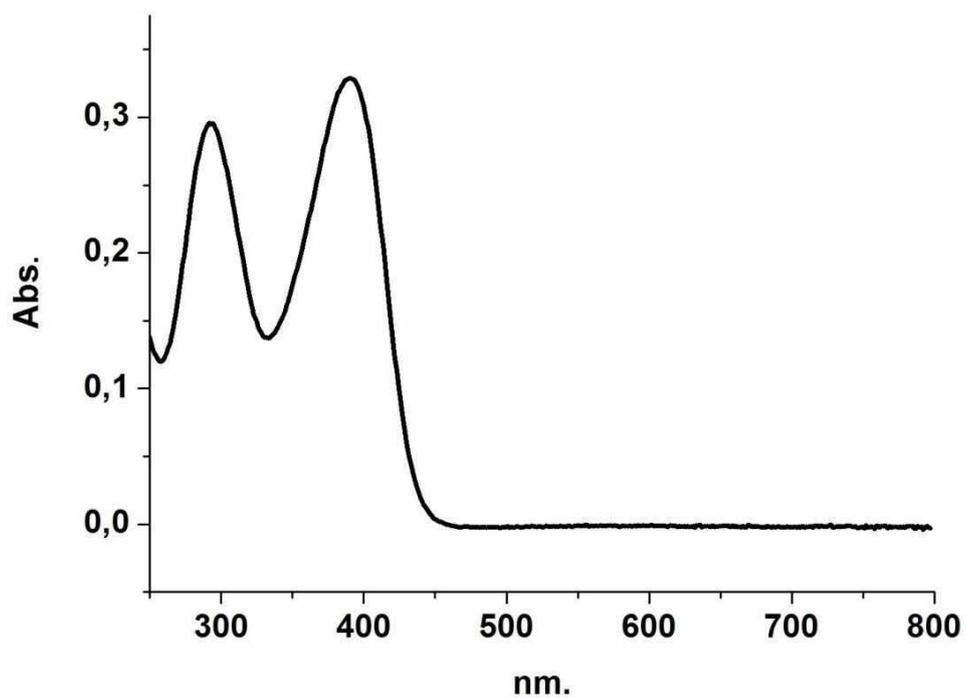


Figura A16. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Me})_2]$.

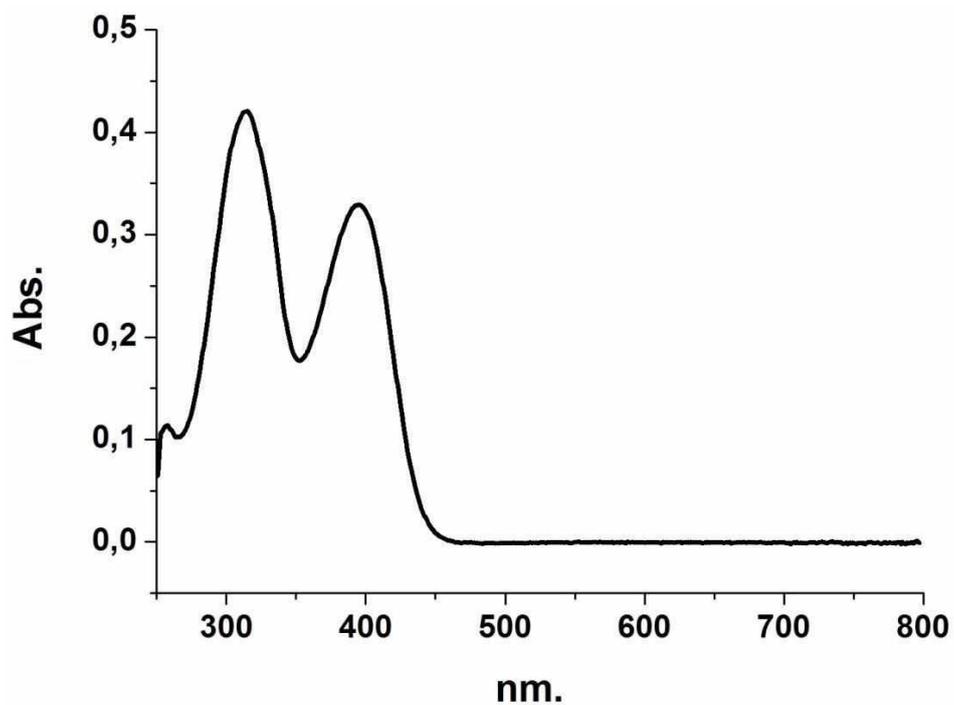


Figura A17. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Ch})_2]$.

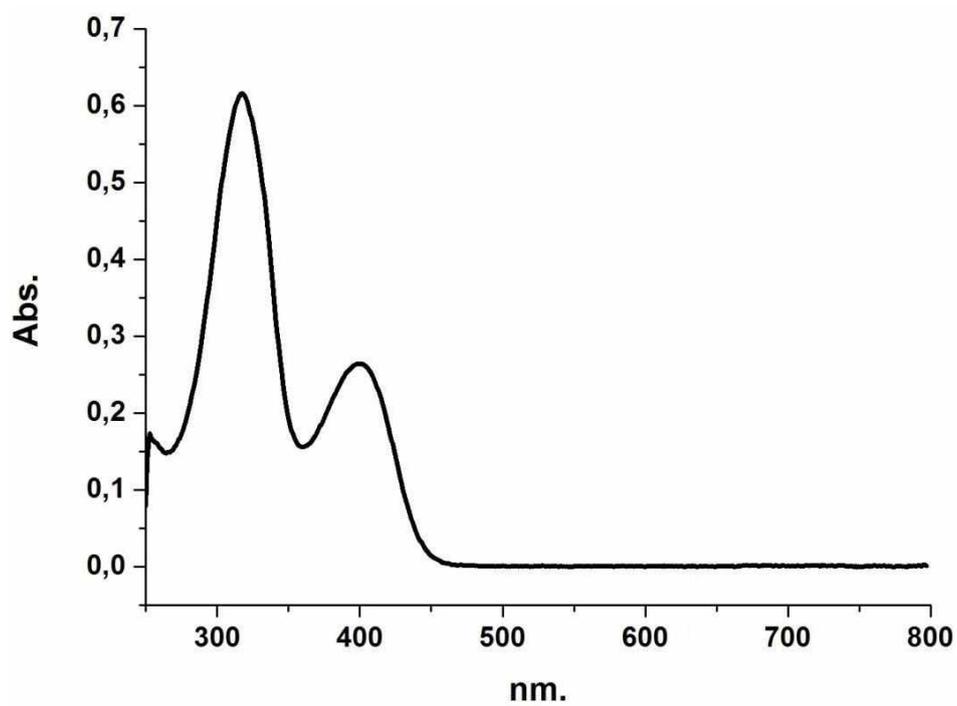


Figura A18. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$.

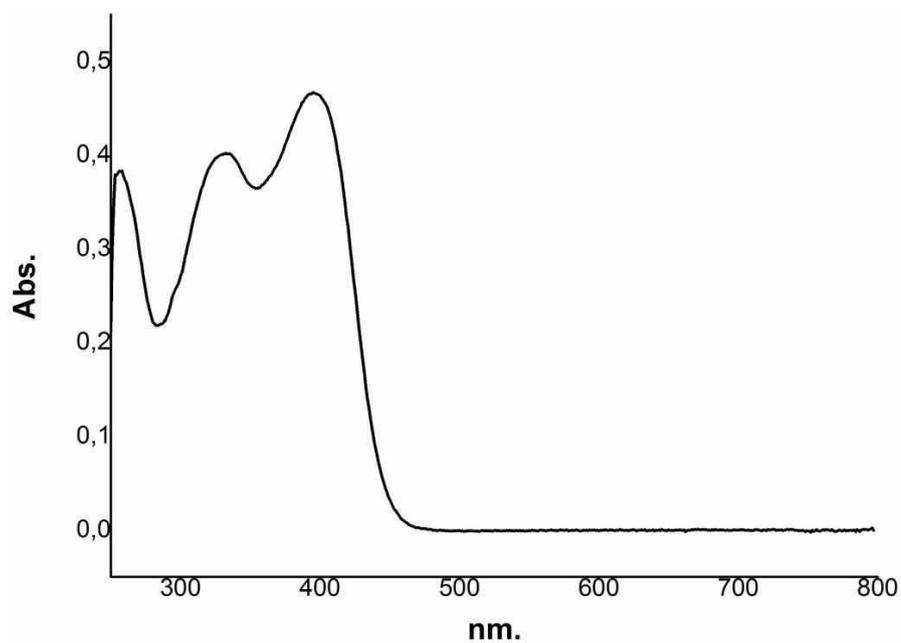
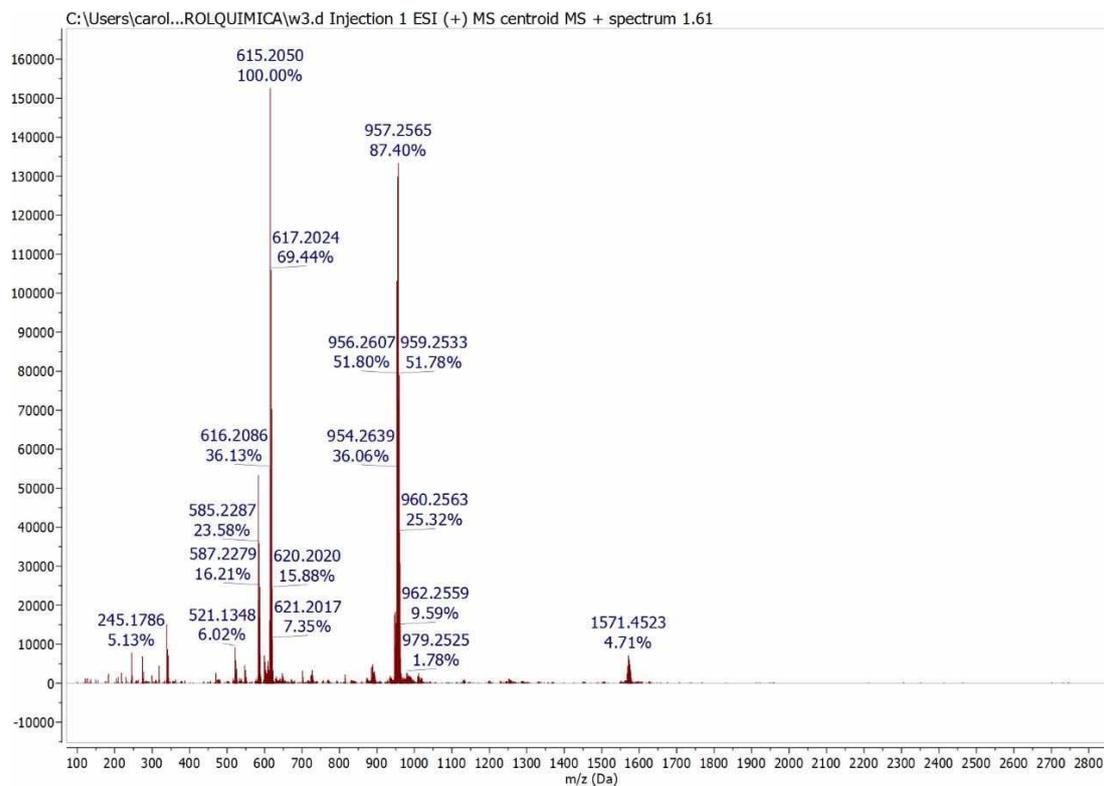


Figura A19. Espectro de massa ESI do complexo [Zn(atc-Ch)₂]. (+)-HRESIMS do [Zn(atc)₂], *m/z* 615.2050 [M+H]⁺ (calculado para C₂₈H₃₈N₈S₂Zn, 615.2026).



Produção científica



Preparation, structural characterization, voltammetry and Hirshfeld surface analysis of homoleptic iron(III) thiosemicarbazone complexes

Waleska R. P. Costa¹ · Rafael A. C. Souza¹ · Victor M. Deflon² · Carolina G. Oliveira¹

Received: 30 March 2020 / Accepted: 29 May 2020
© Springer Nature Switzerland AG 2020

Abstract

Reactions of FeSO₄ precursor with thiosemicarbazones Hatc-R, where R is ethyl (Et) or phenyl (Ph), led to the formation of homoleptic iron(III) complexes of the type [Fe(atc-R)₂]HSO₄. The characterization of the compounds was performed by spectroscopy techniques, such as FTIR, UV–Vis, besides elemental analysis, conductometry, voltammetry and magnetic susceptibility measurement. The crystalline structure of [Fe(atc-Ph)₂]HSO₄·H₂O was determined by single-crystal X-ray diffraction and revealed the oxidation of the Fe(II) centre to Fe(III) upon complexation of the monoanionic *N,N,S*-tridentate thiosemicarbazonate ligands. The magnetic susceptibility results showed the paramagnetic property of the iron(III) complexes in the extension of 1 unpaired electron. The electrochemical analyses showed a nearly reversible process of the iron complex, which is slightly influenced by the peripheral substituent groups at the *N*(4) position of the atc-R¹⁻ ligands. Hirshfeld surface analysis revealed that the supramolecular structure of [Fe(atc-Ph)₂]HSO₄·H₂O is stabilized mainly by H···H, C···H/H···C and O···H/H···O interactions.

Introduction

Transition metal complexes have many applications in distinct areas of inorganic and bioinorganic chemistry such as catalysis, luminescence, sensors and biological systems [1–4]. Indeed, numerous metal ions of the first transition series are present in a variety of metalloprotein and are essential to biological system functions. Copper(II) complexes, for instance, play numerous catalytic processes in

living organisms through electron transfer reactions [5] and have been extensively studied because of its biologically relevant redox properties [6], as also noted for complexes containing iron [7]. The complex properties are largely ligand dependent. For this reason, it is important to prepare efficient, flexible and versatile binding systems. The number and arrangement of donor atoms normally determine how the organic molecules coordinate to the metal centre.

Thiosemicarbazones (TSCs), a class of ligands containing nitrogen and sulphur donor atoms, have gained attention over the last decades in the main research areas of coordination chemistry [8, 9]. The potent chelator feature of TSCs is based on their chemical versatility, which provides variable binding modes and structural diversity that depends on the covalent sites number [10]. The ability of TSCs to form new metal complexes is well demonstrated in the literature with plenty of metal ions, including manganese(II) [11], copper(II) [12], zinc(II) [13], cobalt(III) [14], palladium(II) [15] and platinum(II) [16, 17].

Iron ion is of great relevance in life processes. In chemistry, iron compounds have been developed to be found in several applications, such as hydrogen evolution reaction [18, 19] and analytical methods [20], especially due to its electrochemical stability and reversibility. In the bioinorganic field, iron(III) thiosemicarbazone-based complexes

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s11243-020-00404-w>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Carolina G. Oliveira
carolina@ufu.br
Waleska R. P. Costa
waleskarp@gmail.com
Rafael A. C. Souza
rafasouza27@hotmail.com
Victor M. Deflon
deflon@iqsc.usp.br

¹ Institute of Chemistry, Federal University of Uberlândia, 38400-902 Uberlândia, Brazil

² São Carlos Institute of Chemistry, University of São Paulo, 13560-970 São Carlos, Brazil

have demonstrated applications as a potent tumour growth inhibitor [21] and antibacterial agents [22–24].

In the previous work, we investigated the structures and biological properties of some thiosemicarbazone ligands and their Mn(II) [11], Co(III) [14] and Zn(II) [13] complexes. In the present article, a new synthetic route is described to obtain ionic Fe(III) thiosemicarbazone compounds. We have explored the structural characterization, spectral and electrochemical properties. Besides that, the crystal structure of the bis(2-acetylpyridine-*N*(4)-phenylthiosemicarbazone) iron(III) hydrogenosulphate monohydrate ($2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) was determined by X-ray diffraction and analysed by Hirshfeld surfaces to evaluate the intermolecular interactions in the crystalline structure and the effect of counter anion and water molecule to the crystal packing behaviour.

Experimental

Materials and methods

2-Acetylpyridine, 4-ethyl-3-thiosemicarbazide, 4-phenyl-3-thiosemicarbazide and analytical reagent grade chemicals and solvents were obtained commercially and used without further purification. The ligands Hatc-Et and Hatc-Ph were prepared by refluxing equimolar ethanolic solutions containing the desired thiosemicarbazide and 2-acetylpyridine for 1 h, as described before [25]. FTIR spectra were measured as KBr pellets on a Shimadzu IR Prestige-21 spectrophotometer between 400 and 4000 cm^{-1} . Elemental analyses were determined using a Leco Instrument, model TruSpec CHNS-O. The conductivities of the complexes were measured in $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ in MeOH solutions using an Orion Star Series conductometer. UV–visible (UV–Vis) spectra were measured with a Shimadzu UV-1800 spectrophotometer in MeOH solutions. The electrochemical experiments were carried out at room temperature in dichloromethane containing 0.1 mol L^{-1} tetrabutylammonium perchlorate (PTBA) (Fluka Purum) as a supporting electrolyte, using an electrochemical analyser μ Autolab III. Cyclic voltammetry experiments were performed using a Pt wire as working electrode, a miniaturized Ag/AgCl as reference electrode and a Pt wire as counter electrode in a Metrohm DropSens μ STAT-I 400 s potentiostat controlled in a personal computer by the DropView 8400 software, carried out with a rate sweep of 100 mV s^{-1} . Magnetic susceptibilities were measured on a JOHNSON MATTHEY MSB balance at 298 K and converted into the corresponding molar susceptibilities in the usual way [26, 27]. Diamagnetic corrections, applied to the molar susceptibilities of the paramagnetic substances, are reported as χ_{diam} . The latter corrections were calculated using the standard Pascal's constants [26, 27].

Synthesis of the complexes $[\text{Fe}(\text{atc-R})_2]\text{HSO}_4$

The Fe(III) complexes were prepared by adding 0.25 mmol of $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ to a solution containing 0.50 mmol of ligands Hatc-Et and Hatc-Ph dissolved in 15 mL of MeOH. The resulting solutions were stirred under reflux at 80 °C for 30 min. The dark brown solids precipitated during this time were filtered off, washed with *n*-hexane and dried under vacuum. Brown crystals were obtained by slow evaporation of the mother solution. The characterization of the iron compounds is in accordance with the previous work [28].

$[\text{Fe}(\text{atc-Et})_2]\text{HSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$): Colour: brown. Yield: 80% (100 mg). Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}_3\text{Fe}$ (631.55 g/mol) C, 38.04; H, 4.95; N, 17.74%. Found: C, 37.25; H, 4.81; N, 17.25. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3194 $\nu(\text{N-H})$, 1587, 1568 $\nu(\text{C=N}) + \nu(\text{C=C})$, 1053 $\nu(\text{N-N})$, 773 $\nu(\text{C-S})$, 1114 $\nu(\text{SO})$. UV–Vis, MeOH solution concentration: $2.52 \times 10^{-5} \text{ M}$ [λ_{max} (ϵ , $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 364 nm (15,436); Molar conductivity (Λ_{m} in MeOH): 78.0 $\mu\text{S cm}^{-1}$.

$[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]\text{HSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($2 \cdot \text{H}_2\text{O}$): Colour: brown. Yield: 82% (126.4 mg). Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}_3\text{Fe}$ (709.62 g/mol): C, 47.39; H, 4.12; N, 15.79%. Found: C, 47.81; H, 4.13; N, 15.67%. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3190 $\nu(\text{N-H})$, 1598, 1548 $\nu(\text{C=N}) + \nu(\text{C=C})$, 1049 $\nu(\text{N-N})$, 743 $\nu(\text{C-S})$, 1155 $\nu(\text{SO})$. UV–Vis, MeOH solution concentration: $1.88 \times 10^{-5} \text{ M}$ [λ_{max} (ϵ , $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 387 nm (13,599); 254 nm (25,585). Molar conductivity ($1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ in MeOH): 63.0 $\mu\text{S cm}^{-1}$. μ_{eff} : 1.83 BM.

X-ray crystallography

Crystals of $[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]\text{HSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ were grown by slow evaporation of the mother solution. The data collections were performed using Mo-K α radiation ($\lambda = 71.073 \text{ pm}$) on a Bruker APEX II Duo diffractometer. Standard procedures were applied for data reduction and absorption correction. The structure was solved with SHELXS97 [29] software using direct methods, and all non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters in SHELXL2018 [30]. The hydrogen atoms were calculated at idealized positions using the riding model option of SHELXL2018 [30]. Structural representations were drawn using ORTEP-3 [30] and MERCURY [31]. Table 1 presents more detailed information about the structure determination.

Hirshfeld surface (HS)

The Hirshfeld surfaces were generated with the Crystal Explorer 2.1 program [32]. The strength of interactions was calculated by Hirshfeld d_{norm} (normalized contact distance) surface. The 2D fingerprint plots were calculated in order

Table 1 Crystallographic data for [Fe(atc-Ph)₂]HSO₄·H₂O

CCDC number	1990298
Empirical formula	C ₅₆ H ₅₇ Fe ₂ N ₁₆ O ₉ S ₆
Molecular weight	1410.24
Temperature/K	293(2) K
Wavelength/Å	0.71073
Crystal system	Triclinic
Space group	<i>P</i> 1̄
<i>a</i> (Å)	11.3370(14)
<i>b</i> (Å)	15.0745(18)
<i>c</i> (Å)	18.711(2)
α (°)	87.580(7)
β (°)	87.602(7)
γ (°)	75.613(7)
<i>V</i> (Å ³)	3093.0(6)
<i>Z</i>	4
Density (calculated)	1.514
Absorption coefficient	0.742 mm ⁻¹
Crystal size/mm ³	0.339 × 0.242 × 0.196
Theta range for data collection	1.74–25.39
Index ranges	−13 ← <i>h</i> ← 13, −17 ← <i>k</i> ← 17, −20 ← <i>l</i> ← 22
Reflections collected	31,439
Independent reflections	10,452
Absorption correction	Multiscan
<i>T</i> _{min} / <i>T</i> _{max}	0.6200/0.7452
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0661, <i>wR</i> ₂ = 0.1625
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> ₁ = 0.1263, <i>wR</i> ₂ = 0.1976
Goodness of fit on <i>F</i> ²	1.031

to analyse the relative contribution of different intermolecular interactions of compound [Fe(atc-Ph)₂]HSO₄·H₂O. The *d*_{norm}, shape index, curvedness and electrostatic potential surfaces were mapped using a fixed colour scale of −0.5000 to 1.7000 a.u., −1.0000 to 1.0000 a.u., −4.0000 to 0.4000 a.u. and −0.0500 to 0.0500 a.u. The 2D fingerprint plots were displayed using *d*_e and *d*_i distance scales on the graph axes (0.4 to 3.0 Å). All hydrogen bond lengths were

automatically modified to typical standard neutron values (C–H of 1.083 Å).

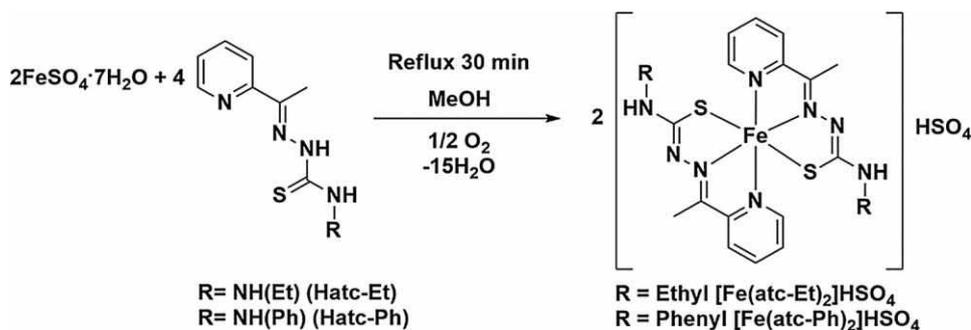
Results and discussion

Syntheses and characterization

Reactions of FeSO₄·7H₂O with two equivalents of Hatc-R (R = ethyl or phenyl) in MeOH were stirred under reflux for 30 min resulting in dark brown precipitates of iron(III) complexes in good yields (Scheme 1) with slight modifications already described in the literature [28, 33]. The solids are soluble in DMSO and methanol but poorly soluble in CHCl₃ and CH₂Cl₂.

The elemental analyses of both complexes are consistent with the formation of ionic complexes of the type [Fe(atc-R)₂]HSO₄, in accordance with the molar conductivity values of 78 and 63 μS cm⁻¹ for compounds **1**·2H₂O and **2**·H₂O, respectively, in the range of 1:1 electrolyte. The presence of the counterion was also confirmed by a strong band in the IR spectrum at 1155 cm⁻¹ (for complex **1**, Fig. S1) corresponding to ν(SO) stretching [34]. The *N,N,S* coordination mode in monoanionic form of both ligands was confirmed due to significant alterations in ν(C=S), ν(C=C + C=N) and ν(N–H) stretches when compared with the free ligands. The same changes have been noted for similar complexes derived from thiosemicarbazone moieties [11, 14, 15]. In the spectra of the complexes **1**·2H₂O and **2**·H₂O, the absorption related to the ν(N–H) around 3300 cm⁻¹ was not observed, as expected by the monodeprotonation of the ligands after complexation. The ν(C=N) stretching band found close to 1579 cm⁻¹ for the free ligands is observed in 1587–1600 cm⁻¹ range for the complexes, indicating that the chelated rings formation causes a displacement of π electrons. The vibration attributed to the ν(CS) stretch moves to lower frequencies (773 cm⁻¹ for **1** and 743 cm⁻¹ for **2**·H₂O) after the coordination of the thiosemicarbazone ligand via sulphur atom, which is similar to other related complexes [35, 36].

The oxidation state of the iron central atom of the complexes was confirmed by the measurements of the magnetic

Scheme 1 Synthesis of the iron(III) complexes

susceptibility of $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. The value of magnetic moment measured at 25 °C was 1.83 BM, which is consistent with the calculated value of 1.73 BM, characteristic to d^5 low-spin Fe(III) complexes. This result is consistent with other low-spin thiosemicarbazone iron compounds [37], which agrees well with the bond lengths found for complex $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ latter characterized by X-ray diffraction.

The UV–Vis spectrum of $[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]\text{HSO}_4$, recorded in methanol, showed two bands at 254 and 387 nm (Fig. S3). The band at higher energy (254 nm) consists of internal transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ of the aromatic ring (substituted phenyl group), which is also observed in the absorption spectrum of the free ligand Hatc-Ph [38]. The absorption at 387 nm corresponds to a LMTC $p\pi(\text{S}) \rightarrow \sigma^*$ Fe(III), as well as verified for similar Fe(III) compounds [39].

Voltammetry analysis

Based on the feature of iron metal ion providing two stable oxidation states, the cyclic voltammetry (CV) of the complexes was studied. The experiments were performed in acetonitrile with tetra-*N*-butylammonium bromide, (NBu_4) Br, as supporting electrolyte. The cyclic voltammogram of complex $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Fig. 1, used as an example) shows a quasi-reversible single-electron redox process, as observed for similar Fe complex containing thiosemicarbazone [28]. The reversibility of the iron compounds between their oxidation states can suggest only very small changes in the coordination sphere of the complexes [33]. The electrochemical behaviour of the Fe(III) thiosemicarbazone complexes also proposed that their structures in solution are maintained.

The redox potential of the iron complexes prepared here was compared to other Fe compounds with structurally similar thiosemicarbazones (di-2-pyridyl ketone thiosemicarbazone—HDp4RT [21]), and chemical structures are

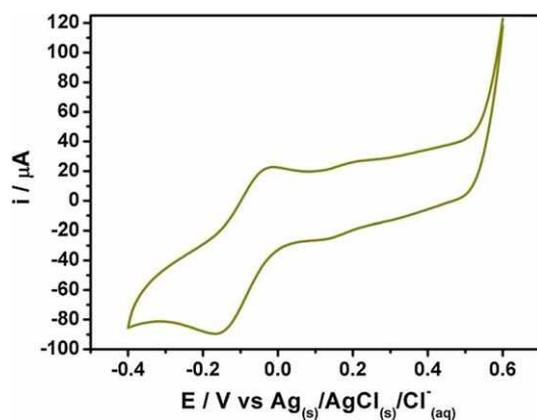


Fig. 1 Cyclic voltammogram of $[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]\text{HSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. The measurements were carried out in MeCN solution (0.05 M $[\text{NBu}_4]\text{Br}$) with a platinum electrode and scan rate 100 mV s^{-1}

shown in Fig. 2. The results are summarized in Table 2. The cathodic shift in the $\text{Fe}^{\text{III/II}}$ redox potentials of the $[\text{Fe}(\text{Dp4RT})_2]\text{ClO}_4$ complexes is visibly more positive than those found for the Fe complexes of the structurally related Hatc-R analogues [21, 28]. Through this information, it is possible to connect the cathodic process potential with the variation of C6 substituent from methyl (Hatc-R) to pyridine (HDp4RT). Interestingly, it can be seen that the potential related to the $\text{Fe}^{\text{III/II}}$ couple became more positive with strong electron-withdrawing of the exchange of pyridine substituent by methyl, following the order: $[\text{Fe}(\text{atc-R})_2]\text{HSO}_4 < [\text{Fe}(\text{atc-R})_2]\text{ClO}_4 < [\text{Fe}(\text{Dp4RT})_2]\text{ClO}_4$, showing their influence on the Fe(III) centre. The modifications of the R groups in the peripheral part of the ligand did not cause a significant alteration on the potential numbers of the complexes, as observed in Table 2 in which the Fe(III) compounds from the same series exhibited similar values of redox potentials. These remarkable observations may be attributed to the closer proximity of the substituent on C6 to the metal centre comparing to the substituent on *N*(4) atom by the R groups. This fact possibly confirms the greater sensitivity of the iron redox potential by closer modifications on the ligand moiety [33]. The different conditions under each voltammogram were performed, and the counterion of the compounds can result in few small differences in the potentials of the iron complexes from the same classes.

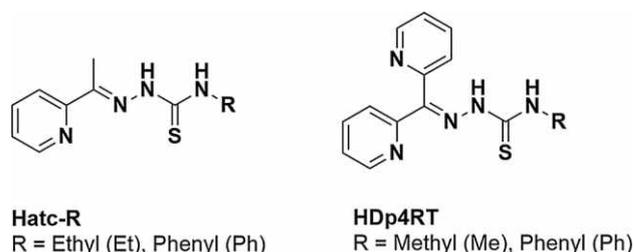


Fig. 2 Chemical structures of thiosemicarbazones Hatc-R and HDp4RT

Table 2 $\text{Fe}^{\text{III/II}}$ redox potentials (mV vs NHE) of the complex $[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]\text{HSO}_4$, scan rate 100 mV s^{-1} (this work), in comparison with data reported by analogue Fe complexes of the type $[\text{Fe}(\text{atc-R})_2]\text{ClO}_4^a$ [33], $[\text{Fe}(\text{Dp4RT})_2]\text{ClO}_4^b$ [21]

Compounds	E° (mV vs NHE)
$[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]\text{HSO}_4$	+34
$[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]\text{ClO}_4^a$	+63
$[\text{Fe}(\text{atc-Et})_2]\text{ClO}_4^a$	+23
$[\text{Fe}(\text{Dp4eT})_2]\text{ClO}_4^b$	+173
$[\text{Fe}(\text{Dp4pT})_2]\text{ClO}_4^b$	+225

X-ray crystallography of 2·H₂O

Prism-shaped crystals were grown by slow evaporation of the mother solution of [Fe(atc-Ph)₂]HSO₄·H₂O (Fig. 3). Table 3 presents selected bond lengths and angles for compound 2·H₂O. The X-ray data showed that 2·H₂O crystallizes in the centrosymmetric space group $P\bar{1}$ of the triclinic system with four molecules by unit cell (Fig. 4a). In the asymmetric unit are detected two iron complex molecules, two hydrogen sulphate molecules and two water molecules. Table 1 presents more information about the structure determination of compound 2·H₂O. The thiosemicarbazone ligand binds to the iron atom as an *N,N,S*-chelate with single deprotonation upon complexation. The complex forms a distorted octahedral coordination geometry (Fig. 4b) with N(2A)–Fe(1)–N(6A) and N(1A)–Fe(1)–S(1A) angles of 173.40(19)° and 163.96(16)°, respectively.

The bond distances are in accordance with values found for similar Fe(III) compounds described in the literature [21, 28]. The distances Fe(1)–S(1A) and Fe(1)–S(2A), (2.2139(18) and 2.1976(16) Å, respectively) are visibly shorter than the same bonds in analogous Mn(II) compound [Mn(atc-Et)₂] (Mn–S(1A)/S(1B) [2.527(6)/2.521(5) Å]), due to the difference in oxidation state of each metal, Fe(III) and Mn(II) [11]. Otherwise, the bond distance for Fe(1)–S(1A) is similar to Co(1)–S(1A) [2.2185(10)] [14], and in this last case both metal ions have the same oxidation state. The C–S and C–N bond distances are consistent with single bond, 1.751(6) – 1.759(6) Å for two crystallographically independent molecules and double

Table 3 Selected bond lengths (Å) and angles (°) for complex 2·H₂O

<i>Bond lengths (Å)</i>			
Fe(1)–N(1A)	1.978(5)	Fe(2)–N(1B)	1.989(5)
Fe(1)–N(2A)	1.909(5)	Fe(2)–N(2B)	1.929(4)
Fe(1)–N(5A)	1.993(4)	Fe(2)–N(5B)	1.997(5)
Fe(1)–N(6A)	1.917(4)	Fe(2)–N(6B)	1.927(4)
Fe(1)–S(1A)	2.214(2)	Fe(2)–S(1B)	2.203(2)
Fe(1)–S(2A)	2.198(2)	Fe(2)–S(2B)	2.220(2)
S(1A)–C(8A)	1.751(6)	S(1B)–C(8B)	1.759(6)
<i>Bond angles (°)</i>			
N(2A)–Fe(1)–N(1A)	81.0(2)	N(2B)–Fe(2)–N(1B)	79.9(2)
N(2A)–Fe(1)–N(6A)	173.4(2)	N(2B)–Fe(2)–N(6B)	178.8(2)
N(6A)–Fe(1)–N(1A)	102.6(2)	N(6B)–Fe(2)–N(1B)	99.6(2)
<u>N(1A)–Fe(1)–S(1A)</u>	<u>164.0(2)</u>	<u>N(1B)–Fe(2)–S(1B)</u>	<u>163.4(1)</u>

bonds 1.312(8) – 1.309(7), correspondingly. The N–N, C(5A)–C(6A) and C(6A)–C(7A) bonds are also similar to values observed in other compounds [40]. Also, it was observed that the Fe(1)–S(1A and 2A), Fe(1)–N(2A and 6A) bond lengths (around 2.22 Å and 1.91 Å, respectively) are consistent with other low-spin Fe(III) complexes found in the literature [41]. On the other hand, the bond distances reported by Zhao and collaborators on high spin Fe(III) complexes of 5-bromosalicylaldehyde (pyridin-2-yl)hydrazone and 5-bromosalicylaldehyde thiosemicarbazone show Fe–S distance much longer coordinated [2.4093(14)] as well as the Fe bonded to imine nitrogen [2.157(3)] [42].

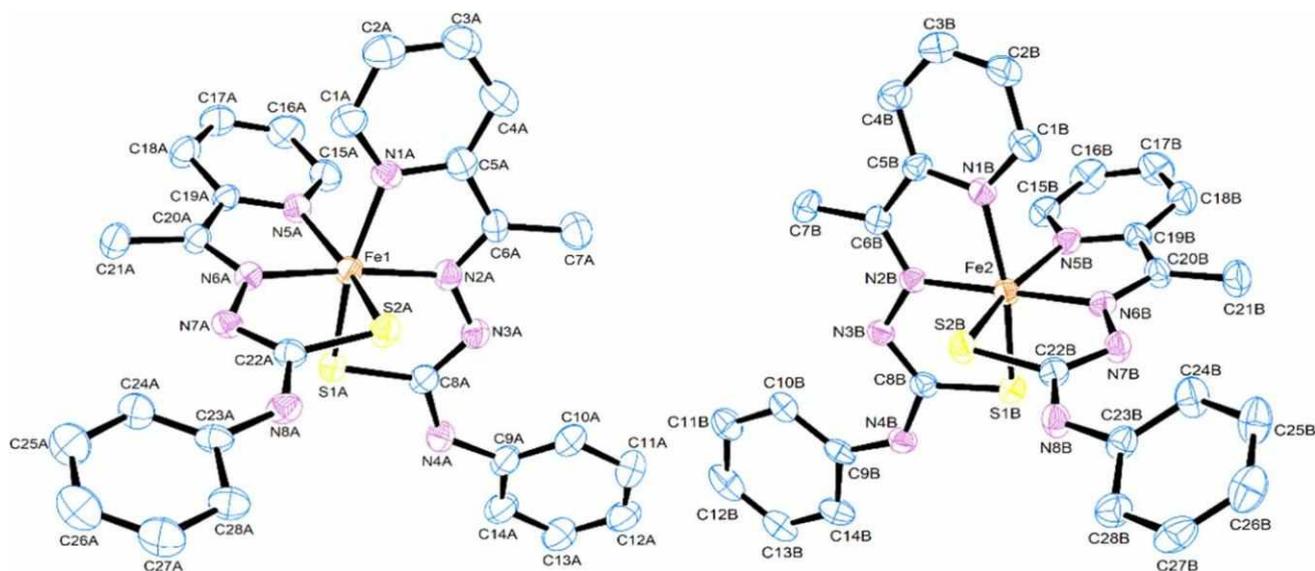
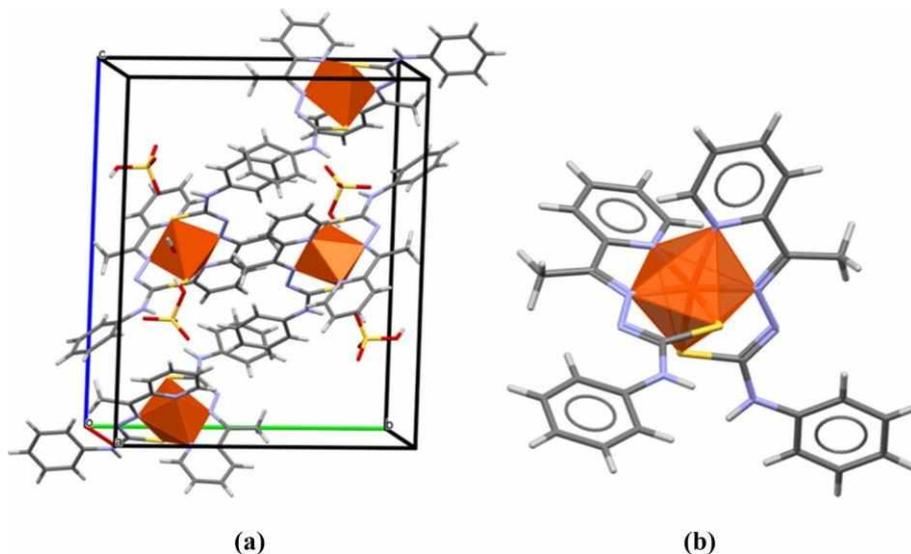


Fig. 3 ORTEP view of compound 2·H₂O with atom-numbering and displacement ellipsoids drawn with 30% probability level. For clarity, hydrogen atoms and HSO₄[−] counterion have been omitted. Crystal

structure of one molecule (labelled as A) of the asymmetric unit of 2·H₂O. Hydrogen atoms and HSO₄[−] counterion have been omitted for clarity

Fig. 4 a A view of the unit cells of $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ along the b axis and **b** molecular structure with the geometry of the Fe atom



By analysing the planarity of the ligands in the asymmetric unit of the $[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]\text{HSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, it is possible to verify the existence of two planes. The first plane is formed by the portion of the ligands including N(1A), C(1A), C(2A), C(3A), C(4A), C(5A), C(6A), C(7A), N(2A), N(3A), C(8A), S(1A) and N(4A) atoms with a RMS angle deviation of 0.176 \AA . The other plane starts at N8A atom and is extended across the pyridine group (RMSD = -0.272 \AA). The atoms related to the phenyl group from C(9A) to C(14A) and C(23A) to C(28A) have a high planarity, since the deviation from the RMS value is very close to zero (ca. 0.0085 \AA). The dihedral angle between both planes is 87.68° . The torsion angles around the N(4A)–C(9A) and N(8A)–C(23A) (ca. 11.85° , respectively) describe the conformation of the main plan in relation to phenyl rings.

The crystal packing of $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ exhibits seven C–H \cdots N (Fig. 5a, b), two O–H \cdots S, two C–H \cdots O, one O–H \cdots O and one N–H \cdots O intramolecular interaction, four C–H \cdots O, three N–H \cdots O, two O–H \cdots O and one N–H \cdots S intermolecular interactions (Fig. S4). In addition, there are two C–H \cdots π interactions. All interactions are summarized in Table S4. In addition, the crystalline structure is stabilized

by intermolecular hydrogen interactions between NH groups and water molecules, [N(4A)–H(4A) \cdots O(2W)], among hydrogen sulphate ions molecules [O(6)–H(6A) \cdots O(3), O(6)–H(6A) \cdots S(5)] and water molecules with hydrogen sulphate ions [O(1W)–H(11W) \cdots S(2B)] (Fig. 6). Due to the plenty variety of hydrogen bonds and tetrahedral geometry showed by hydrogen sulphate ion, those bonds have diverse directions. There are also three dimers in the crystal packing: one dimer between the compound and the hydrogen sulphate ion [N(8B)–H(8B) \cdots O2, C(28B)–H(28B) \cdots O3] giving rise to $R_2^2(8)$ ring motifs [43], one dimer between the water and the hydrogen sulphate ion [O(2W)–H(22W) \cdots O(5), O(2W)–H(22W) \cdots O(8)] giving rise to $R_4^2(4)$ ring motifs and one dimer between the compound, water and the hydrogen sulphate ion [N(4A)–H(4A) \cdots O(2W), O(2W)–H(22W) \cdots O(8), C(14A)–H(14A) \cdots O8] giving rise to $R_2^2(8)$ ring motifs.

Hirshfeld Surface Analysis of $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

The Hirshfeld surface (HS) analysis provides an understanding of interactions in the formation of the supramolecular

Fig. 5 Intramolecular interaction in $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ for **a** molecule A and **b** molecule B

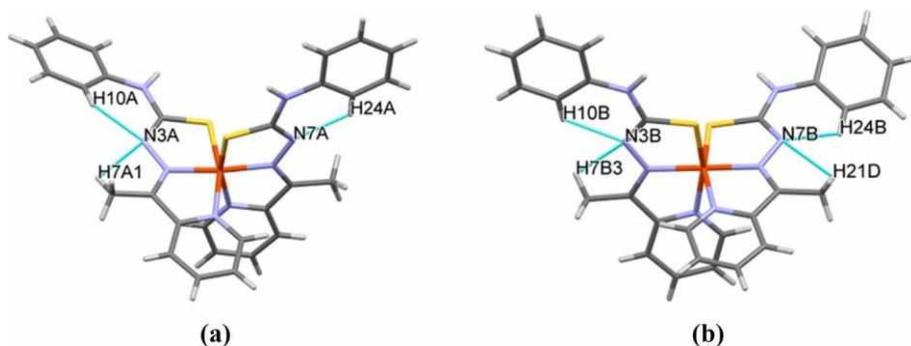
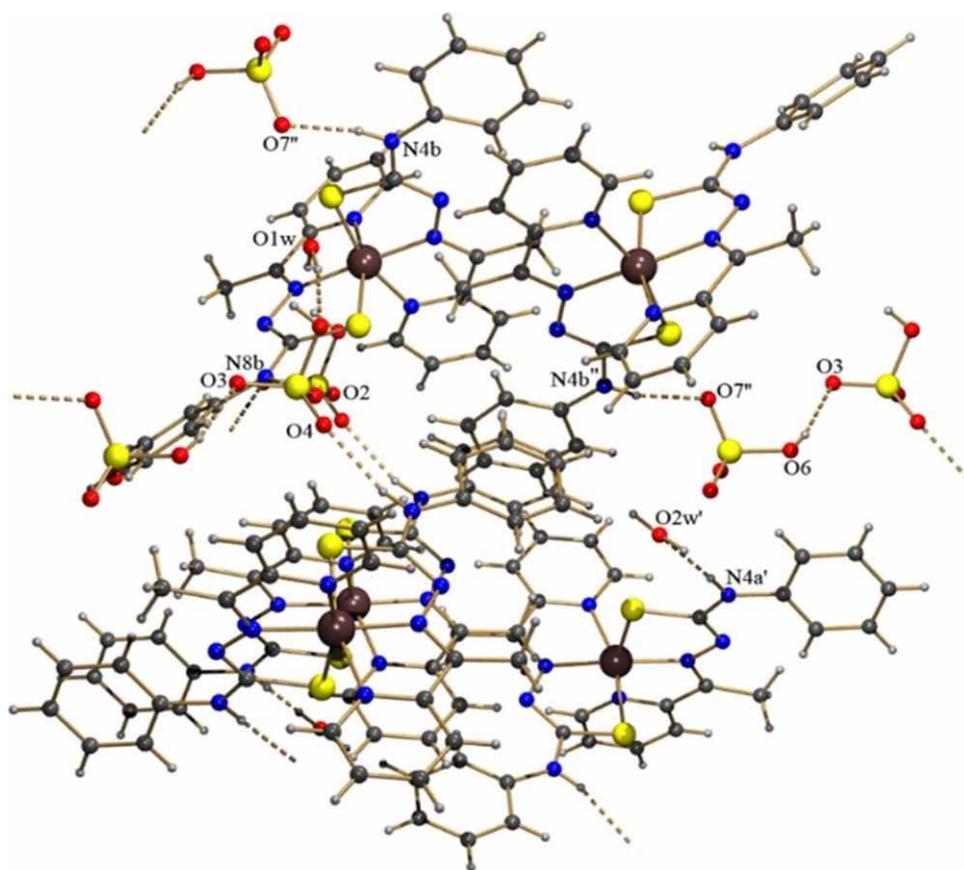
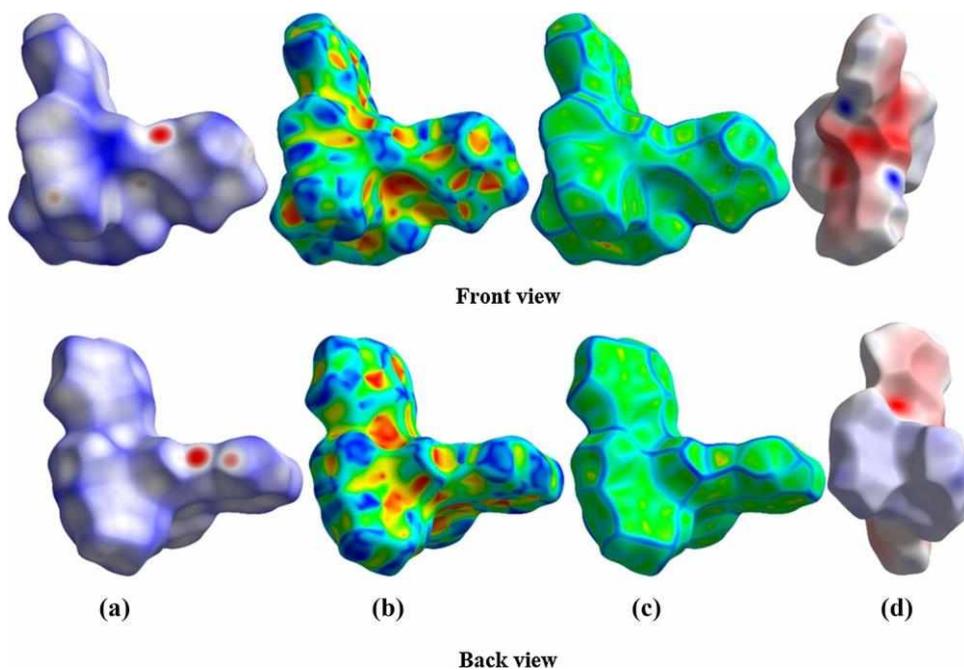


Fig. 6 Crystalline and molecular structure of $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 

structure. The crystal structure of $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ was evaluated using d_{norm} , shape index and curvedness, shown in Fig. 7a-c; it investigates the atom atom interactions. The electrostatic

potential in Fig. 7d shows a large electropositive region (blue) near methyl and pyridine rings (back view) and a large electronegative region (red) near the rings involving

Fig. 7 HS mapped with **a** d_{norm} , **b** shape index, **c** curvedness and **d** electrostatic potential of $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 

the S atoms (front view). The positive electrostatic potential occurs because of the contribution of carbon atoms, while the negative electrostatic potential occurs because of the contribution of oxygen, nitrogen and sulphur atoms, which are involved in intra- and intermolecular interactions.

The HS mapped with d_{norm} of $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in Fig. 8a, b shows one $R_1^2(4)$ and two $R_2^2(8)$ ring motifs. The most intense red regions (stronger interactions) occur near to C–H \cdots O and N–H \cdots O interactions between the compound and hydrogen sulphate ion and between the compound, hydrogen sulphate ion and water.

The analysis about C–H \cdots π interactions of the compound was done using the shape index. In the $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ compound, C–H \cdots π interactions occur between the H atoms with the π -systems, as can be seen in Fig. 9. These interactions are significant to the molecular packing and are consistent with the values found in the percentage of interactions contributions in 2D fingerprint plots.

The 2D fingerprint plots (Fig. 10a–f) are useful for analysing the relative contribution of different intermolecular interactions. The higher contribution of the total HS occurs due to non-classical H \cdots H contacts with 40.3%, as expected for the amount of hydrogen atoms in the molecules. However, the H \cdots O/O \cdots H interactions are the most important contacts for the crystal lattice stability, with a 20.9% contribution to the HS area. Other relevant interactions for the three-dimensional structure are the C \cdots H contacts (equivalent to C–H \cdots π interactions), which contributed to 17.9% to the HS area. It is also necessary to highlight the contributions of N \cdots H/H \cdots N and S \cdots H/H \cdots S in crystal packing, which contribute to 12.8% to the HS area. The inspection of contacts between other atom types pointed out that there are no significant $\pi \cdots \pi$ interactions within the crystals (equivalent to C \cdots C contacts, with 5.1% of the HS area). Figure 11 summarizes the selected percentages of contacts in the crystal structure of $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Fig. 8 HS mapped with d_{norm} of $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ to view the **a** $R_1^2(4)$ and **b** $R_2^2(8)$ ring motifs. The surfaces are partially transparent for clarity

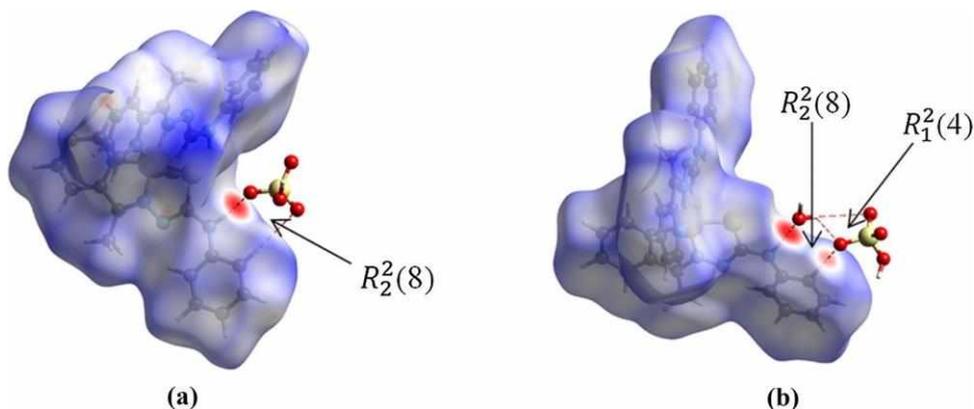


Fig. 9 C–H \cdots π interactions on the HS mapped by the shape index of $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

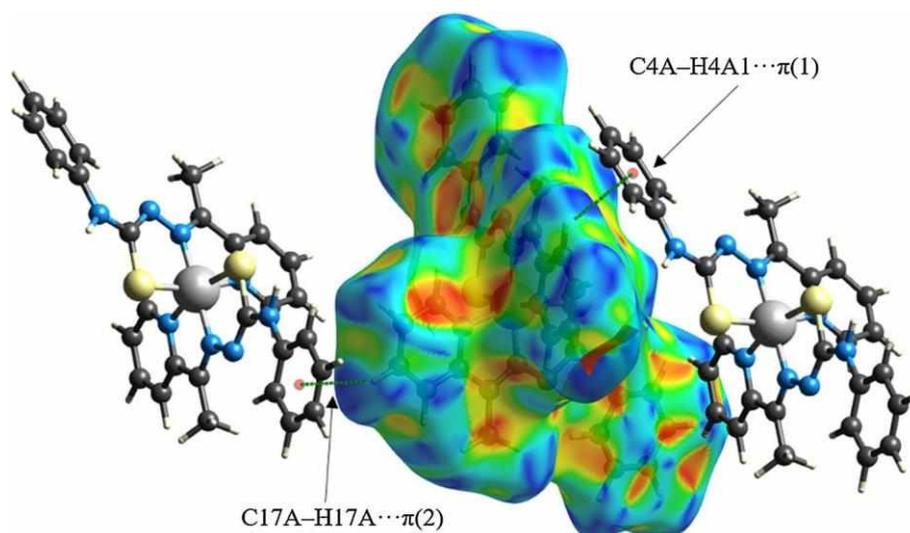
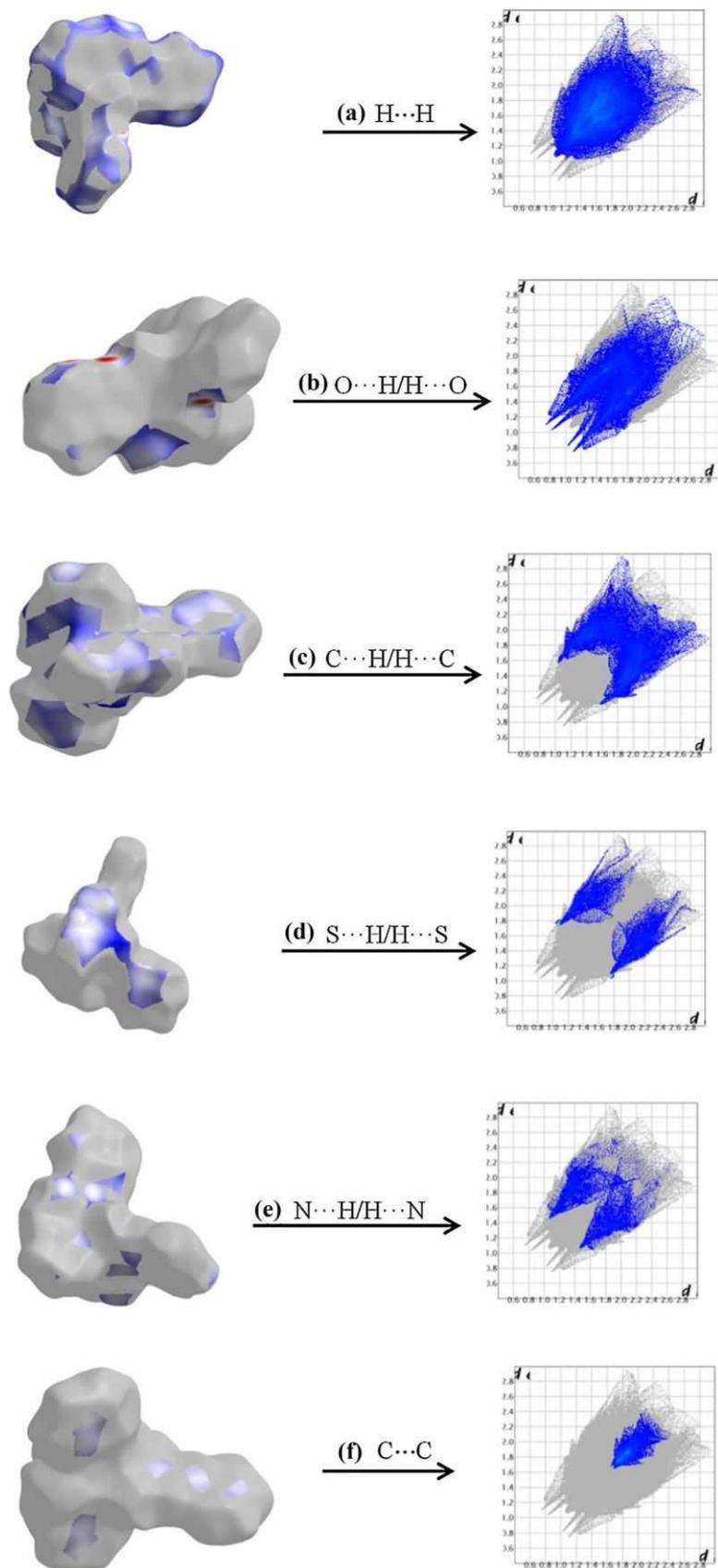


Fig. 10 Decomposed 2D fingerprint plot (in grey) and 2D fingerprint plot of the **a** $\text{H}\cdots\text{H}$, **b** $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$, **c** $\text{C}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{C}$, **d** $\text{S}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{S}$, **e** $\text{N}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{N}$ and **f** $\text{C}\cdots\text{C}$ interactions of $2\cdot\text{H}_2\text{O}$. The d_i and d_e distance values are shown in Å



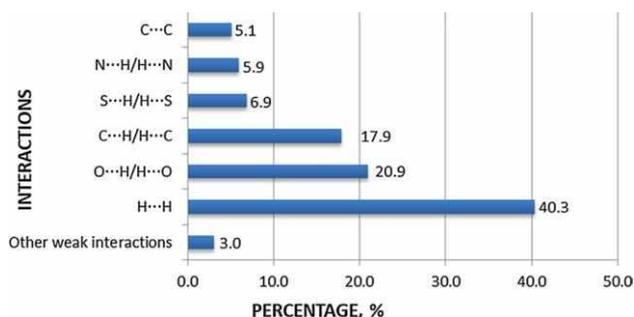


Fig. 11 The percentage contributions selected interaction to the HS area of $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Conclusions

Thiosemicarbazone metal complexes have attracted considerable attention over the past many years due to their significant pharmacological activities and chemical properties, and thus, the study of their structure is important. Based on that, two iron compounds containing thiosemicarbazone as ligands, varying the N(4) substituent group by ethyl and phenyl, were synthesized in satisfactory yields and were characterized both in solution and in the solid state. The complexes adopt a distorted octahedral geometry with the monodeprotonated thiosemicarbazone ligands acting in an *N,N,S* bidentate mode and low-spin ferric centre as confirmed by X-ray analyses. The compound crystallizes in the triclinic crystal system with the space group $P\bar{1}$. Crystallographic analysis of the compound reveals the existence of hydrogen bonds with NH groups and water molecules [$\text{N}(4\text{A})\text{--H}(4\text{A})\cdots\text{O}(2\text{W})$], hydrogen sulphate ions [$\text{O}(6)\text{--H}(6\text{A})\cdots\text{O}(3)$, $\text{O}(6)\text{--H}(6\text{A})\cdots\text{S}(5)$] and molecules of water with hydrogen sulphate ions [$\text{O}(1\text{W})\text{--H}(11\text{W})\cdots\text{S}(2\text{B})$] that contributes to the stability of the crystal structure. Hirshfeld surface analysis revealed that supramolecular structure is stabilized mainly by $\text{H}\cdots\text{H}$, $\text{C}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{C}$ and $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$ interactions, while for $\pi\cdots\pi$ contacts there are no significant contacts in the crystal packing.

Supplementary materials

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at: Fig. S1: IR spectrum (KBr) of complex $1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, Fig. S2: IR spectrum (KBr) of complex $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Fig. S3: UV–Vis spectrum of complex **2** in methanolic solution, Fig. S4: intermolecular interactions in the crystalline lattice along the *b* axis of compound $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Table S1: bond lengths (Å) for complex $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Table S2: additional angles (°) for complex $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Table S3: selected torsion angles (°) for $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Table S4: hydrogen bonds (Å, °) in crystal structure of $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Table S4 hydrogen bonds (Å, °) in crystal structure of $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Details on data collection, refinement

and crystallographic data in CIF format for structure $[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]\text{HSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre CCDC 1990298. Copies of this information may be obtained free of charge from The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB21EZ, UK (fax: +44 1223 336 033 ; email: deposit@ccdc.cam.ac.uk or [www: http://www.ccdc.cam.ac.uk](http://www.ccdc.cam.ac.uk)).

Acknowledgements This work was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo/FAPESP; Conselho Nacional de Pesquisa/CNPq; and Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais/FAPEMIG. This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior—Brasil (CAPES)—Finance Code 001. The researchers would like to thank the Multi-user Laboratory of Institute of Chemistry of Federal University of Uberlândia for the NMR analysis. The authors would also like to thank Samuel Carlos Silva and professor Edson Nossol from Group of Nanostructured and Inorganic Chemistry Materials at Federal University of Uberlândia for electrochemistry analysis.

Funding FAPESP (Grant 2009/54011-8), CAPES and CNPq.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest The authors declare no conflict of interest.

References

- Hazra M, Dolai T, Pandey A, Dey SK, Patra A (2014) *Bioinorg Chem Appl* 2014(104046):13p. <https://doi.org/10.1155/2014/104046>
- Yam VWW, Wong KMC (2011) *Chem Commun* 47:11579–11592. <https://doi.org/10.1039/C1CC13767K>
- Sathish V, Ramdass A, Velayudham M, Lu KL, Thanasekaran P, Rajagopal S (2017) *Dalton Trans* 46(48):16738–16769. <https://doi.org/10.1039/C7DT02790G>
- Shen X, Chen X, Chen J, Sun Y, Cheng Z, Lu Z (2020) *Nature Communications* 783:1–8. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14459-x>
- Rorabacher DB (2004) *Chem Rev* 104(2):651–698. <https://doi.org/10.1021/cr020630e>
- Humphreys KJ, Karlin KD, Rokita SE (2002) *J Am Chem Soc* 124(27):8055–8066. <https://doi.org/10.1021/ja012539i>
- Adam FI, Bounds PL, Kissner R, Koppenol WH (2015) Redox properties and activity of iron-citrate complexes: evidence for redox cycling. *Chem Res Toxicol* 28(4):604–614
- Arion VB (2019) *Coord Chem Rev* 387:348–397. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.02.013>
- Netalkar PP, Netalkar SP, Revankar VK (2015) *Polyhedron* 100:215–222. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.07.075>
- Quiroga AG, Ranninger CN (2004) *Coord Chem Rev* 248(1):119–133. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2003.11.004>
- Oliveira CG, Maia PIS, Souza PC, Pavan FR, Leite CQF, Viana RB, Batista AA, Nascimento OR, Deflon VM (2014) *J Inorg Biochem* 132:21–29. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.10.011>
- Santoro A, Vileno B, Palacios Ó, Peris-Díaz MD, Riegel G, Gaidon C, Krężel A, Faller P (2019) *Metallomics* 11(5):994–1004. <https://doi.org/10.1039/C9MT00061E>
- Lopes EO, Oliveira CG, Silva PB, Eismann CE, Suárez CA, Menegário AA, Leite CQF, Deflon VM, Pavan FR (2016) *Int J Mol Sci* 781:1–15. <https://doi.org/10.3390/ijms17050781>

14. Oliveira CG, Maia PIS, Miyata M, Pavan FR, Leite CQF, Almeida ET, Deflon VM (2014) *J Braz Chem Soc* 25(10):1848–1856. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20140149>
15. Oliveira CG, Romero-Canelón I, Silva MM, Coverdale JPC, Maia PIS, Batista AA, Castelli S, Desideri A, Sadler PJ, Deflon VM (2019) *Dalton Trans* 48(44):16509–16517. <https://doi.org/10.1039/c9dt02570g>
16. Arancibia R, Quintana C, Biot C, Medina ME, Carrère-Kremer S, Kremer L, Klahn AH (2015) *Inorg Chem Commun* 55:139–142. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2015.03.036>
17. Tavares TT, Paschoal D, Motta EVS, Carpanez AG, Lopes MTP, Fontes ES, Santos HF, Silva H, Grazul RM, Fontes APS (2014) *J Coord Chem* 67(6):956–968. <https://doi.org/10.1080/00958972.2014.900664>
18. Lu S, Chiang JC, Chiou TW, Liaw WF (2019) *J Chin Chem Soc* 66(9):1186–1194. <https://doi.org/10.1002/jccs.201900147>
19. Wei D, Netkaew C, Darcel C (2019) *Eur J Inorg Chem* 2019(20):2471–2487. <https://doi.org/10.1002/ejic.201900122>
20. Fu Z, Chen R (2019) *J Anal Met Chem* 2019(3894571):1–6. <https://doi.org/10.1155/2019/3894571>
21. Richardson DR, Sharpe PC, Lovejoy DB, Senaratne D, Kalinowski DS, Islam M, Bernhardt PV (2006) *J Med Chem* 49(22):6510–6521. <https://doi.org/10.1021/jm0606342>
22. Atasever B, Ulkuseven B, Bal-Demirci T, Erdem-Kuruca S, Solakoglu Z (2010) *Invest New Drugs* 28:421–432. <https://doi.org/10.1007/s10637-009-9272-2>
23. Tarallo MB, Urquiola C, Monge A, Costa BP, Ribeiro RR, Costa-Filho AJ, Mercader RC, Pavan FR, Leite CQF, Torre MH, Gambino D (2010) *J Inorg Biochem* 104(11):1164–1170. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2010.07.005>
24. Serda M, Kalinowski DS, Mrozek-Wilczkiewicz A, Musiol R, Szurko A, Ratuszna A, Pantarat N, Kovacevic Z, Merlot AM, Richardson DR, Polanski J (2012) *Bioorg Med Chem Lett* 22(17):5527–5531. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.07.030>
25. Soares MA, Lessa JA, Mendes IC, Silva JG, Santos RG, Salum LB, Daghestani H, Andricopulo AD, Day BW, Vogt A, Pesquero JL, Rocha WR, Beraldo H (2012) *Bioorg Med Chem* 20(11):3396–3409. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.04.027>
26. Earnshaw A (1968) *Introduction to magnetochemistry*, 1st edn. Academic Press, New York
27. Kahn O (1993) *Molecular magnetism*, 1st edn. VCH Publishers Inc, New York
28. Richardson DR, Kalinowski DS, Richardson V, Sharpe PC, Lovejoy DB, Islam M, Bernhardt PV (2009) *J Med Chem* 52(5):1459–1470. <https://doi.org/10.1021/jm801585u>
29. Sheldrick GM (2008) *Acta Crystallogr A* 64(Pt 1):112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>
30. Sheldrick GM (2015) *Acta Cryst.* C71(1):3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>
31. Macrae CF, Edgington PR, McCabe P, Pidcock E, Shields GP, Taylor R, Towler M, Van de Streek J (2006) *J Appl Cryst* 39(3):453–457. <https://doi.org/10.1107/S002188980600731X>
32. Wolff SK, Grimwood DJ, McKinnon JJ, Jayatilaka D, Spackman MA, Tuner MJ, Spackman PR (2017) *Crystal explorer 17.5*. University of Western Australia, Perth
33. Yu Y, Kalinowski DS, Kovacevic Z, Siafakas AR, Jansson PJ, Stefani C, Lovejoy DB, Sharpe PC, Bernhardt PV, Richardson DR (2009) *J Med Chem* 52(17):5271–5294. <https://doi.org/10.1021/jm900552r>
34. Nakamoto K (2009) *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds, part b: applications in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry*, 6th edn. Wiley, New York
35. da Maia PIS, Carneiro ZA, Lopes CD, Oliveira CG, Silva JS, Albuquerque S, Hagenbach A, Gust R, Deflon VM, Abram U (2017) *Dalton Trans* 46(8):2559–2571. <https://doi.org/10.1039/C6DT04307K>
36. Goncalves ACR, Carneiro ZA, Oliveira CG, Danuello A, Guerra W, Oliveira RJ, Ferreira FB, Veloso-Silva LLW, Batista FAH, Borges JC, de Albuquerque S, Deflon VM, Maia PIS (2017) *Eur J Med Chem* 141:615–631. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.013>
37. Graminha AE, Vilhena FS, Batista AA, Louro SRW, Ziolli RL, Teixeira LR, Beraldo H (2008) *Polyhedron* 27(2):547–551. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2007.10.008>
38. Jain SK, Garg BS, Bhoon YK (1986) *Transition Met Chem* 11(3):89–95. <https://doi.org/10.1007/BF00623761>
39. Borges RH, Paniago E, Beraldo H (1997) *J Inorg Biochem* 65(4):267–275. [https://doi.org/10.1016/s0162-0134\(96\)00142-0](https://doi.org/10.1016/s0162-0134(96)00142-0)
40. West DX, Ahrweiler PM, Ertem G, Scovill JP, Klayman DL, Flippen-Anderson JL, Gilardi R, George C, Pannell LK (1985) *Transition Met Chem* 10(7):264–270. <https://doi.org/10.1007/BF00621084>
41. Saha R, Biswas S, Steele IM, Dey K, Mostafa G (2011) *Dalton Trans* 40(13):3166–3175. <https://doi.org/10.1039/C0DT01256D>
42. Zhao Y, Shen XF, Zhang LF (2018) *Acta Crystallogr E Crystallogr Commun* 74(Pt 2):252–255. <https://doi.org/10.1107/S2056989018001263>
43. Etter MC (1990) *Acc Chem Res* 23(4):120–126. <https://doi.org/10.1021/ar00172a005>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.