

Universidade Federal de Minas Gerais  
Instituto de Ciências Exatas  
Departamento de Química

Lucius Flavius Ourives Bomfim Filho

**NOVOS LIGANTES E COMPLEXOS DE Sn(IV) COM POTENCIAL ATIVIDADE  
BIOLÓGICA: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ESTUDOS  
CRISTALOGRAFICOS**

Belo Horizonte

2018

UFMG/ICEX/ DQ. 1295<sup>a</sup>

T. 586<sup>a</sup>

Lucius Flavius Ourives Bomfim Filho

**NOVOS LIGANTES E COMPLEXOS DE Sn(IV) COM POTENCIAL ATIVIDADE  
BIOLÓGICA: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ESTUDOS  
CRISTALOGRAFICOS**

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências – Química.

Belo Horizonte

2018

Bomfim Filho, Lucius Flavius Ourives  
B695n Novos ligantes e complexos de Sn(IV) com potencial  
2018 atividade biológica [manuscrito]: Avaliação da  
T atividade antimicrobiana e estudos cristalográficos  
/Lucius Flavius Ourives Bomfim Filho. 2018.  
xiv, 147 f. : il.

Orientadora: Leticia Regina de Souza Teixeira.  
Coorientador: Bernardo Lages Rodrigues.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Minas  
Gerais. Departamento de Química.  
Inclui bibliografia.

1. Química Inorgânica - Teses 2. Complexos metálicos  
- Teses 3. Compostos organoestânicos - Teses  
4. Antimicrobianos - Teses. 5. Cristalografia de raios X  
- Teses. I. Teixeira, Leticia Regina de Souza  
Orientadora II. Rodrigues, Bernardo Lages Co-orientador  
III. Título.

CDU 043

**"Novos Ligantes e Complexos de Sn(IV) com Potencial Atividade Biológica:  
Avaliação da Atividade Antimicrobiana e Estudos Cristalográficos"**

**Lucius Flavius Ourives Bomfim Filho**

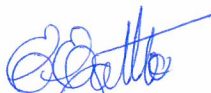
Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:



Prof. Leticia Regina de Souza Teixeira - Orientadora  
UFMG



Prof. Bernardo Lages Rodrigues - Coorientador  
UFMG



Prof. Claudia Cristina Gatto  
UnB



Prof. Wendell Guerra  
UFU



Prof. Renata Diniz  
UFMG



Prof. Dayse Carvalho da Silva Martins  
UFMG

Belo Horizonte, 30 de julho de 2018.



## Resumo

### NOVOS LIGANTES E COMPLEXOS DE Sn(IV) COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ESTUDOS CRISTALOGRAFICOS

Variações estruturais de compostos que apresentam atividade biológica relatada na literatura com a inserção de grupos R-benzenossulfonil e isoxazol são apresentadas. Além disso, descreve-se a complexação de alguns destes compostos com estanho(IV).

Foram obtidas sete novas tiossemicarbazonas com a inserção do anel isoxazol (HL1 – HL7). As análises de difração de raios X por monocristal mostrou que a variação dos grupos R nas estruturas afetou diretamente as interações relevantes à estabilização das redes cristalinas.

Os valores das constantes de supressão obtidas para as interações entre as tiossemicarbazonas e a albumina sérica humana (HSA) indicaram uma força de ligação moderada com a proteína e mecanismos de interação dinâmico e estático. A interação com o DNA de timo de vitelo (ctDNA) mostrou que a inserção de grupos alquila ou arila ao esqueleto tiossemicarbazona desfavorece a interação e o estudo com o sistema EB-ctDNA indicou que os compostos interagem com o ctDNA por intercalação.

Pela reação seguindo a metodologia *one-pot* obteve-se o  $N^2,N^5$ -bis(2-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina). Este composto apresentou duas ligações de hidrogênio intramoleculares fortes, formando dois anéis  $S_1^1(6)$ , e mais outras duas ligações de hidrogênio intramoleculares clássicas.

Na segunda parte do trabalho, quinze ácidos *N,R*-sulfonilaminobenzóicos foram obtidos pela inserção do grupo R-benzenossulfonil aos ácidos R-aminobenzóicos (série *o*ABA: HM1 – HM5, série *m*ABA: HM6 – HM10 e série *p*ABA: HM11 – HM15).

As análises cristalográficas apresentam características intrínsecas às séries, onde as ligações de hidrogênio intramoleculares afetam diretamente a conformação e a interação intermolecular dos compostos. As análises da superfície de Hirshfeld e dos gráficos de impressão digital mostraram que a variação dos grupos R no anel aromático da fração sulfonamida afetou diretamente a porcentagem das interações intermoleculares.

A força de ligação dos compostos com a HSA foi dada como moderada, com mecanismo estático sendo predominante para a interação, tendo os compostos da série *o*ABA maior interação com a albumina.

Os dados de caracterização para o complexo de tributilestanho(IV) com o ligante HM11 indicaram a obtenção de um monômero com razão 1:1 (metal:ligante) no estado sólido. Em solução observou-se uma variação no número de coordenação observada no estado sólido (NC = 5) para NC = 4, a qual justificou-se pela interação fraca entre um dos dois átomos de oxigênio do carboxilato no estado sólido, sendo desfeita em solução.

A cristalização do complexo acarretou na formação de uma estrutura polimérica pela ligação do centro metálico com um dos átomos de oxigênio do carboxilato de uma molécula vizinha, onde o Sn(IV) encontrou-se em uma geometria bipirâmide trigonal ligeiramente distorcida.

O último estágio do trabalho foi o desenvolvimento de oito novas fluorquinolonas pela inserção do grupo R-benzenossulfonil à norfloxacin e ciprofloxacina (série *nfx*: *o*NO<sub>2</sub>-*nfx*, *m*NO<sub>2</sub>-*nfx*, *p*NO<sub>2</sub>-*nfx* e *p*CH<sub>3</sub>-*nfx*, e a série *cfx*: *o*NO<sub>2</sub>-*cfx*, *m*NO<sub>2</sub>-*cfx*, *p*NO<sub>2</sub>-*cfx* e *p*CH<sub>3</sub>-*cfx*).

A inserção do grupo R-benzenossulfonil melhorou a solubilidade destas fluorquinolonas de 2ª geração em solventes orgânicos. A difração de raios X por monocristais dos compostos *p*NO<sub>2</sub>-*nfx* e *o*NO<sub>2</sub>-*cfx* confirmou as estruturas e a formação das características ligações de hidrogênio intramoleculares O1–H1···O3 e C12–H12···F1.

As novas fluorquinolonas apresentaram uma atividade biológica frente às cepas testadas na ordem de 10 a 10<sup>3</sup> vezes melhor que o fármaco norfloxacin, onde os compostos com grupo nitro na posição *para* apresentaram melhor atividade biológica. O estudo da interação dos compostos com a HSA indicou um mecanismo de interação predominantemente estático.

Dois complexos de Sn(IV) com a levofloxacin (**Sn1** e **Sn2**) também foram obtidos e caracterizados neste trabalho. A caracterização destes complexos sugeriu a coordenação incomum do Sn(IV) ao nitrogênio da piperazina.

Os valores de MIC para a atividade antimicrobiana dos complexos foram próximos aos obtidos para os sais de estanho frente às bactérias e superiores aos sais de estanho e aos controles nistatina e miconazol frente às cepas de levedura testadas. Os mecanismos de interação dos complexos com a HSA apresentaram-se distintos, apresentando um mecanismo predominantemente dinâmico para o complexo **Sn1**, e um mecanismo estático para o **Sn2**.

Palavras-chave: tiosemicarbazona, sulfonamida, fluorquinolonas, interação com biomoléculas, complexo organoestânico, superfície de Hirshfeld.

## Abstract

### NEW LIGANDS AND Sn(IV) COMPLEXES WITH POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVITY: EVALUATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND CRYSTALLOGRAPHIC STUDIES

In this work, we present structural variations of compounds that have biological activity reported in the literature through the insertion of R-benzenesulfonyl and isoxazole groups, as well as the complexation of some of these compounds with tin(IV).

Seven new thiosemicarbazones containing the isoxazol ring (HL1 - HL7) were obtained. The analysis of X-ray diffraction by single crystal showed that the variation of R groups in the structures directly affected the relevant interactions to the stabilization of the crystalline networks.

The suppression constant values obtained for the interaction between thiosemicarbazones and human serum albumin (HSA) indicated a moderate binding strength with the protein and dynamic and static interaction mechanisms. The interaction with the calf thymus DNA (ctDNA) showed that the insertion of alkyl or aryl groups to the thiosemicarbazone skeleton disfavored the interaction and the study with the EB-ctDNA system indicated that the compounds interact with the ctDNA by intercalation.

$N^2,N^5$ -bis(2-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2,5-diamine was obtained by reaction following the one-pot methodology. This compound had two strong intramolecular hydrogen bonds, forming two  $S_1^1(6)$  rings, and two other classic intramolecular hydrogen bonds.

In the second part of the work, fifteen *N,R*-sulfonylaminobenzoic acids were obtained by inserting the R-benzenesulfonyl group to the R-aminobenzoic acids (*o*ABA: HM1 – HM5, *m*ABA: HM6 – HM10 and *p*ABA: HM11 – HM15 series).

The crystallographic analyzes present intrinsic characteristics to the series, where the intramolecular hydrogen bonds directly affect the conformation and the intermolecular interaction of the compounds. Analyzes of the Hirshfeld surface and the fingerprint plots showed that the variation of the R groups in the aromatic ring of the sulfonamide fraction directly affected the percentage of the intermolecular interactions.

The binding strength of the compounds with the HSA was moderate, with static mechanism being predominant for the interaction, where the compounds of the series *o*ABA have a greater interaction with albumin.

The characterization data for the tribulyltin(IV) complex with the HM11 indicated the presence of a monomer in the solid state with 1:1 metal:ligand ration. A change in the coordination number observed in the solid state (NC = 5) for NC = 4 was observed in solution, which was justified by the weak interaction between one of the two carboxylate oxygens and the metal center in the solid state, being undone in solution.

The crystallization of the complex resulted in the formation of a polymeric structure by the bonding of the metal center with one of the carboxylate oxygens of the neighboring molecule, where Sn(IV) is in a slightly distorted trigonal bipyramidal geometry.

The last stage of the work was the development of eight new fluoroquinolones by insertion of the R-benzenesulfonyl group into norfloxacin and ciprofloxacin (*nfx*: *o*NO<sub>2</sub>-*nfx*, *m*NO<sub>2</sub>-*nfx*, *p*NO<sub>2</sub>-*nfx* e *p*CH<sub>3</sub>-*nfx*, and the *cfx*: *o*NO<sub>2</sub>-*cfx*, *m*NO<sub>2</sub>-*cfx*, *p*NO<sub>2</sub>-*cfx* and *p*CH<sub>3</sub>-*cfx* series).

Insertion of the R-benzenesulfonyl group improved the solubility of these 2<sup>nd</sup> generation fluoroquinolones in organic solvents. The X-ray diffraction by single crystals of *p*NO<sub>2</sub>-*nfx* and *o*NO<sub>2</sub>-*cfx* confirmed the structures and the O1–H1···O3 and C12–H12···F1 intramolecular hydrogen bonds formation.

The new fluoroquinolones presented biological activity against the strains tested in the order of 10 to 10<sup>3</sup> times higher than the drug norfloxacin, where the compounds with nitro group in the *para* position presented better biological activity. The study of the interaction of the compounds with the HSA indicated a mechanism of interaction predominantly static.

Two tin(IV) complexes with levofloxacin (**Sn1** and **Sn2**) were also obtained and characterized in this work. The characterization of these complexes suggested the unusual coordination of Sn(IV) to the piperazine nitrogen.

The MIC values for the complexes antimicrobial activity of the complexes were close to the values obtained for tin salts against the bacteria and lower than the tin salts and the nystatin and miconazole controls against the tested yeast strains. The interaction mechanisms of the complexes with the HSA were distinct, presenting a predominantly dynamic mechanism for the **Sn1** complex, and a static mechanism for **Sn2**.

Keywords: thiosemicarbazone, sulfonamide, fluoroquinolones, interactions with biomolecules, organotin complex, Hirshfeld surface.

<i>Capítulo 1</i>	<i>Introdução</i> .....	1
1.1	<i>Antibióticos e resistência microbiana</i> .....	1
1.1.1	<i>Tiossemicarbazonas</i> .....	2
1.1.2	<i>Isoxazol</i> .....	3
1.1.3	<i>Fluorquinolonas</i> .....	4
1.1.4	<i>Sulfonamida</i> .....	6
1.2	<i>Compostos de coordenação e organoetânicos</i> .....	7
1.3	<i>Interação com macromoléculas biológica</i> .....	9
1.3.1	<i>Albumina sérica humana (HSA)</i> .....	9
1.3.2	<i>Ácido desoxirribonucleico (DNA)</i> .....	11
1.4	<i>Superfície de Hirshfeld</i> .....	12
1.5	<i>Objetivos</i> .....	14
1.6	<i>Referências</i> .....	15
<i>Capítulo 2</i>	<i>Parte experimental</i> .....	19
2.1	<i>Reagentes e solventes</i> .....	19
2.2	<i>Equipamentos e metodologias</i> .....	19
2.2.1	<i>Condutimetria</i> .....	19
2.2.2	<i>Análise elementar (CHN)</i> .....	19
2.2.3	<i>Espectroscopia na região do infravermelho (IV)</i> .....	20
2.2.4	<i>Espectroscopia de fluorescência</i> .....	20
2.2.5	<i>Espectroscopia na região do ultravioleta-visível (Uv-vis)</i> .....	20
2.2.6	<i>Estabilidade em solução</i> .....	20
2.2.7	<i>Análise termogravimétrica</i> .....	21

2.2.8 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) .....	21
2.2.9 Difração de raios X por monocristais (DRXM) .....	21
2.2.10 Difração de raios X por pó (DRXP) .....	22
2.2.11 Mapas de superfície de Hirshfeld e gráficos de impressão digital .....	22
2.2.12 Espectroscopia Mössbauer de <sup>119</sup> Sn .....	22
2.3 Ensaio biológico e estudos de interação com macromoléculas .....	23
2.3.1 Avaliação da atividade antimicrobiana .....	23
2.3.2 Estudos da interação com albumina sérica humana (HSA) por espectroscopia de fluorescência e na região do ultravioleta-visível .....	24
2.3.3 Estudos da interação com o ácido desoxirribonucleico de timo de vitelo (ctDNA) por espectroscopia na região do ultravioleta-visível .....	26
2.3.4 Estudos da interação competitiva com o sistema brometo de etídio-ctDNA (EB-ctDNA) por fluorescência .....	28
2.4 Referências .....	29
<b>Capítulo 3</b> <i>Isoxazoltiossemicarbazonas e N<sup>2</sup>,N<sup>5</sup>-1,3,5-tiadiazol</i> .....	30
3.1 Introdução .....	30
3.2 Tiossemicarbazonas .....	31
3.2.1 Síntese .....	31
3.2.2 Análises .....	32
3.2.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear .....	33
3.2.4 Espectroscopia na região do infravermelho .....	38
3.2.5 Análise estrutural por difração de raios X por monocristais e da superfície de Hirshfeld .....	39
3.2.6 Estudos de interação com a albumina sérica humana (HSA) .....	47
3.2.7 Estudos de interação com DNA de timo de vitelo (ctDNA) e com o sistema brometo de etídio-ctDNA .....	49
3.2.8 Estudos da atividade antimicrobiana .....	52
3.3 N <sup>2</sup> ,N <sup>5</sup> -1,3,4-tiadiazol .....	52
3.3.1 Síntese do 1,3,4 -tiadiazol .....	52



3.3.2 <i>Análise cristalográfica do composto HL8 por difração de raios X por monocristal e análise por superfície de Hirshfeld</i> .....	54
3.4 <i>Referências</i> .....	59

<b>Capítulo 4</b> <i>Ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos e complexo organometálico de Sn(IV) com HM11</i> .....	64
4.1 <i>Introdução</i> .....	64
4.2 <i>Ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos</i> .....	65
4.2.1 <i>Síntese</i> .....	65
4.2.2 <i>Análise</i> .....	65
4.2.3 <i>Espectroscopia de absorção na região do infravermelho</i> .....	66
4.2.4 <i>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear</i> .....	70
4.2.5 <i>Análise estrutural por difração de raios X por monocristal e por pó, e superfície de Hirshfeld</i> .....	75
4.2.5.1 <i>Série oABA</i> .....	75
4.2.5.2 <i>Série pABA</i> .....	81
4.2.6 <i>Estudo da interação com albumina sérica humana (HSA)</i> .....	88
4.3 <i>Complexo de Sn(IV) com HM11</i> .....	91
4.3.1 <i>Síntese</i> .....	91
4.3.2 <i>Análises</i> .....	91
4.3.3 <i>Espectroscopia na região do infravermelho</i> .....	92
4.3.4 <i>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear</i> .....	92
4.3.5 <i>Análise estrutural por difração de raios X por monocristal e por pó</i> .....	97
4.3.6 <i>Superfície de Hirshfeld</i> .....	102
4.4 <i>Referências</i> .....	104

<b>Capítulo 5</b> <i>N,R-sulfonilfluoroquinolonas e complexos organometálicos de Sn(IV) com levofloxacin</i> .....	109
5.1 <i>Introdução</i> .....	109

5.2 <i>N,R</i> -sulfonilfluorquinolonas .....	110
5.2.1 <i>Síntese</i> .....	110
5.2.2 <i>Análise</i> .....	110
5.2.3 <i>Espectroscopia de absorção na região do infravermelho</i> .....	111
5.2.4 <i>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear</i> .....	113
5.2.5 <i>Análise estrutural por difração de raios X por monocristal e da superfície de Hirshfeld</i> .....	118
5.2.6 <i>Estudos da atividade antimicrobiana</i> .....	124
5.2.7 <i>Estudos da interação com albumina sérica humana (HSA)</i> .....	125
5.3 <i>Complexos organometálicos de Sn(IV) com levofloxacina</i> .....	128
5.3.1 <i>Sínteses</i> .....	128
5.3.2 <i>Análises</i> .....	128
5.3.3 <i>Espectroscopia na região do infravermelho</i> .....	129
5.3.4 <i>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear</i> .....	130
5.3.5 <i>Espectroscopia Mössbauer de <sup>119</sup>Sn</i> .....	134
5.3.6 <i>Estudos da atividade antimicrobiana</i> .....	136
5.3.7 <i>Estudo da interação com albumina sérica humana (HSA)</i> .....	136
5.3.8 <i>Estudos da interação com DNA de timo de vitelo (ctDNA)</i> .....	138
5.4 <i>Referências</i> .....	139
<i>Capítulo 6</i> <i>Conclusão</i> .....	143
<i>Anexos</i> .....	148

Figura 1.1 Estrutura geral das tiossemicarbazonas (a) e a estrutura do composto <i>p</i> -acetamida-benzaldeído tiossemicarbazona (b) .....	2
Figura 1.2 Estrutura do isoxazol não substituído.....	3
Figura 1.3 Fármacos apresentando isoxazol em suas estruturas. <b>(I)</b> Leflunomida, <b>(II)</b> Valdecoxib e <b>(III)</b> Zonizamida .....	3
Figura 1.4 Estrutura do ácido ibotênico .....	4
Figura 1.5 Estrutura do ácido nalidíxico. Estrutura geral das fluorquinolonas (Fq's) .	4
Figura 1.6 Exemplos de fluorquinolonas com variações no grupo piperazinil ciprofloxacina <b>(I)</b> , enrofloxacina <b>(II)</b> e esparfloxacina <b>(III)</b> .....	6
Figura 1.7 Estrutura geral das R-sulfonilfluorquinolonas .....	6
Figura 1.8 <b>(I)</b> Estrutura geral da sulfonamida. <b>(II)</b> Exemplos de sulfonamidas comerciais <b>(a)</b> sulfonilamida, <b>(b)</b> nimesulida .....	7
Figura 1.9 Estrutura cristalina da albumina sérica humana e localização dos principais sítios de ligação. Em destaque é mostrada a posição da Trp-214 .....	9
Figura 1.10 <b>(a)</b> Contornos da função $w_a(r)$ circundando uma molécula de benzeno em um cristal; <b>(b)</b> a superfície de Hirshfeld do benzeno mapeada com $d_e$ plotada no mesmo tamanho e orientação com 0,5 (em preto) do contorno em <b>(a)</b> . Figura adaptada da referência [80] .....	12
Figura 1.11 Mapas da superfície de Hirshfeld $d_{norm}$ <b>(a)</b> , $d_i$ <b>(b)</b> e $d_e$ <b>(c)</b> do complexo catiônica bis(metilsulfonilditiocarbimato)platino(II) .....	13
Figura 1.12 Gráfico de impressão digital do complexo catiônica bis(metilsulfonilditiocarbimato)platino(II), escala em angströms (Å) .....	13

Esquema 3.2.1 Esquema geral de síntese das tiossemicarbazonas, não considerando possíveis isômeros como produto .....	32
Figura 3.2.1 Proposta de estrutura para as tiossemicarbazonas sintetizadas, não considerando possíveis isômeros .....	32

Figura 3.2.2 Representação estrutural para isômeros geométricos <i>E</i> e <i>Z</i> (em relação à ligação C2=N2) das tiossemicarbazonas .....	33
Figura 3.2.3 Espectro parcial do RMN de <sup>1</sup> H do composto HL5 (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 200 MHz) .....	34
Figura 3.2.4 Mapa de contorno HMBC do composto HL5 (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) .....	35
Figura 3.2.5 (a) Espectro na região do infravermelho do composto HL2 e seu precursor 5-fenilisoxazol-3-carbaldeído na faixa de 4000 a 400 cm <sup>-1</sup> ; (b) espectro parcial na região do infravermelho entre 1800 e 400 cm <sup>-1</sup> (pastilhas de KBr) .....	39
Figura 3.2.6 Unidade assimétrica dos compostos. Representação ORTEP com elipsoides de vibração térmica com 50 % de probabilidade. Componentes de desordem foram removidos para melhor clareza nas imagens .....	40
Figura 3.2.7 Ligações intramoleculares N4–H4N···N2 e N4–H4N···O3 presentes no composto HL7.DMSO [plano: N4/C12/C13/N5] .....	43
Figura 3.2.8 Interação intermolecular dos compostos HL2 (a), HL3 (b) HL5 (c), HL6.DMSO (d) e HL7.DMSO (e) .....	44
Figura 3.2.9 Superfície de Hirshfeld <i>d</i> <sub>norm</sub> (I), de (II), <i>d</i> <sub>i</sub> (III) e gráfico de impressão digital (IV) das tiossemicarbazonas HL2 (a) e HL7 (b) .....	46
Figura 3.2.10 Espectros de fluorescência da HSA na ausência (a) e na presença de quantidades crescentes (b – k) do composto HL5 a 25 °C (pH 7,2, λ <sub>exc.</sub> = 295 nm). Em destaque, reta obtida pela equação de Stern-Volmer e fluorescência do composto .....	48
Figura 3.2.11 (a) Interação do composto <b>HL5</b> com ctDNA. Reta inserida: plotagem de [ctDNA]/ε <sub>F</sub> -ε <sub>A</sub> versus [ctDNA], (b) gráfico de [ctDNA]/(ε <sub>F</sub> -ε <sub>A</sub> ) versus [ctDNA] para a interação entre os compostos e ctDNA .....	50
Figura 3.2.12 (I) Espectro fluorescência do sistema EB-ctDNA na ausência (a) e presença de quantidades crescentes (b – k) de HL2. (II) Gráfico do EB-ctDNA com a intensidade relativa da fluorescência (λ <sub>exc.</sub> = 545 nm), (%) versus <i>r</i> ( <i>r</i> = [tiossemicarbazonas]/[ctDNA]) na presença de HL1 – HL6 (Efeito da concentração dos complexos sobre a intensidade da fluorescência do sistema EB-DNA .....	51
Esquema 3.3.1 Esquema geral de síntese do composto HL8 .....	53
Esquema 3.3.2 Provável mecanismo de ciclização para obtenção do 1,3,4-tiadaozol (grupo R ≡ 2-nitrofenil) .....	53
Figura 3.3.1 Representação ORTEP da unidade assimétrica do composto HL8 (elipsoides de vibração térmica com 50 % de probabilidade) .....	54
Figura 3.3.2 Ligações de hidrogênio intra e intermoleculares, e interação S1···O3 presentes no composto HL8 .....	56
Figura 3.3.3 Empacotamento da rede cristalina do composto <b>HL8</b> nas direções [001] (I) e [010] (II) .....	57
Figura 3.3.4 Superfície de Hirshfeld mapeada por <i>d</i> <sub>norm</sub> [a – b] e <i>shape index</i> [c (frente) – d (verso)] .....	58

Figura 3.3.5 Gráficos de impressão digital do composto <b>HL8</b> . (a) todas as interações, interações: (b) H··H/H··H, (c) O··H/H··O, (d) N··H/H··N, (e) C··C/C··C, (f) S··O/O··S .....	59
--	----

## Capítulo 4

Figura 4.1.1 Séries <i>o</i> ABA ( <b>I</b> ), <i>m</i> ABA ( <b>II</b> ) e <i>p</i> ABA ( <b>III</b> ) .....	64
Esquema 4.2.1 Esquema de síntese dos ácidos <i>N,R</i> -sulfonilaminobenzóicos .....	65
Figura 4.2.1 Espectros do cloreto de <i>orto</i> -nitrofenilsulfonila (em verde), do ácido <i>para</i> -aminobenzóico (em vermelho), e do HL11 (em preto), na região do infravermelho (cm <sup>-1</sup> , pastilha de KBr) .....	68
Figura 4.2.2 Espectro parcial de RMN de <sup>1</sup> H do ácido <i>para</i> -aminobenzóico (em preto) e do composto HM15 (em vermelho) .....	70
Esquema 4.2.2 Estruturas de deslocalização eletrônica proposta para os compostos da série <i>p</i> ABA .....	71
Figura 4.2.3 Diagrama ORTEP das estruturas cristalinas dos compostos (elipsoides com 50 % de probabilidade) .....	75
Figura 4.2.4 Comparação das unidades assimétricas dos compostos série <i>o</i> ABA (em azul – HL1, em vermelho – HL2, em amarelo – HM4 e em verde – HL5) ...	77
Figura 4.2.5 Propagação na rede cristalina dos compostos da série <i>o</i> ABA ( <b>I</b> e <b>II</b> – HM1, <b>III</b> e <b>IV</b> – HM2, <b>V</b> e <b>VI</b> – HM4, e <b>VII</b> e <b>VIII</b> – HM5) .....	79
Figura 4.2.6 Superfície de Hirshfeld $d_{norm}$ (a) e gráfico de impressão digital (b) dos compostos HM1 ( <b>I</b> ), HM2 ( <b>II</b> ), HM4 ( <b>III</b> ) e HM5 ( <b>IV</b> ); (1: interações O··H/H··O; 2: interações H··H; 3: interações C··H/H··C) .....	80
Figura 4.2.7 Diagrama ORTEP das estruturas cristalinas dos compostos da série <i>p</i> ABA (elipsoides com 50 % de probabilidade) .....	81
Figura 4.2.8 Comparação das unidades assimétricas dos compostos série <i>p</i> ABA (em azul – HL11, em vermelho – HL12, em amarelo – HM14 e em verde – HL15) .....	83
Figura 4.2.9 Propagação na rede cristalina dos compostos da série <i>p</i> ABA ( <b>I</b> e <b>II</b> – HM11·H <sub>2</sub> O, <b>III</b> e <b>IV</b> – HM12, <b>V</b> e <b>VI</b> – HM14, e <b>VII</b> e <b>VIII</b> – HM15) .....	84
Figure 4.2.10 Estruturas cristalográficas do HM14 apresentado na literatura ( <b>I</b> ), obtido ( <b>II</b> ) e difratogramas de pó teórico (em vermelho) e experimental (em preto) ( <b>III</b> ) .....	86
Figura 4.2.11 Superfície de Hirshfeld $d_{norm}$ (a) e gráfico de impressão digital (b) dos compostos HM12 ( <b>I</b> ), HM14 ( <b>II</b> ) e HM15 ( <b>III</b> ); (1: interações O··H/H··O; 2: interações H··H; 3: interações Cl··H/H··Cl) .....	88

Figura 4.2.12 Espectro de fluorescência da HSA na ausência (a) e na presença de quantidades crescentes (b – h) do composto HM5 ( <b>I</b> ), HM10 ( <b>II</b> ) e HLM15 ( <b>III</b> ) a 25 °C (pH 7,2, $\lambda_{exc.} = 295$ nm). Curva em preto pontilhada representa a fluorescência do composto no comprimento de onda de excitação. Em destaque, reta obtida pela equação de Stern-Volmer .....	89
Esquema 4.3.1 Esquema de síntese do complexo triorganoestânico Bu <sub>3</sub> SnM11 .	91
Figura 4.3.1 Espectros parciais de RMN de <sup>1</sup> H do HM11 (em vermelho) e Bu <sub>3</sub> SnM11 (em preto) (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) .....	93
Figura 4.3.2 Espectros parciais de RMN de <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} do HM11 (em vermelho) e Bu <sub>3</sub> SnM11(em preto) (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) .....	95
Figura 4.3.3 Espectro parcial de RMN <sup>119</sup> Sn{ <sup>1</sup> H} do composto Bu <sub>3</sub> SnM11 em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	96
Figura 4.3.4 Propostas de arranjo espacial em estado sólido ( <b>I</b> ) e em solução ( <b>II</b> )	97
Figura 4.3.5 Representação ORTEP com elipsoides em 50 % de probabilidade da unidade assimétrica do complexo Bu <sub>3</sub> SnM11 (átomos de hidrogênio foram removidos da figura para melhor clareza da estrutura) .....	97
Figure 4.3.6 A geometria bipirâmide trigonal distorcida da visão do plano <i>ab</i> ( <b>I</b> ) do complexo da propagação em zig zag ao longo da direção [0 1 0] mostrando a cadeia polimérica do Bu <sub>3</sub> SnM11 ( <b>II</b> ) (os átomos de hidrogênio em ( <b>I</b> ) e os substituintes alquila em ( <b>II</b> ) foram omitidos por motivos de clareza das figuras)	98
Figura 4.3.7 Rotação do grupo R-sulfonil em relação à ligação N–S no MH11 (em amarelo) e Bu <sub>3</sub> SnM11 (em verde) .....	100
Figura 4.3.8 Interações intermoleculares e propagação na estrutura cristalina do Bu <sub>3</sub> SnM11 .....	101
Figura 4.3.9 Difractogramas de pó teórico (em vermelho) e experimental (em preto) obtidos para o HM11( <b>I</b> ) e Bu <sub>3</sub> SnM11 ( <b>II</b> ) .....	101
Figura 4.3.10 Superfície de Hirshfeld mapeada com $d_{norm}$ ( <b>a</b> - frente, <b>b</b> - verso) de HM11, com $d_{norm}$ ( <b>c</b> – lado superior, <b>d</b> – lado inferior) e <i>shape index</i> ( <b>e</b> ) de Bu <sub>3</sub> SnM11 .....	102
Figure 4.3.11 Gráficos de impressão digital de HL1 ( <b>I</b> ) e Bu <sub>3</sub> SnM11 ( <b>II</b> ). Gráficos particionados por interações O··H, C··H e H··H apresentando as porcentagens de contribuição .....	103

## Capítulo 5

Esquema 5.2.1 Esquema geral de síntese das <i>N,R</i> -sulfonilfluorquinolonas .....	110
--	-----

Figura 5.2.1 (a) Espectro na região do infravermelho dos compostos nfx e <i>o</i> NO <sub>2</sub> -nfx; (b) espectro parcial na região do infravermelho na faixa de 1850 a 400 cm <sup>-1</sup> (pastilha de KBr) .....	112
Figura 5.2.2 Espectros parciais de RMN de <sup>1</sup> H dos compostos <i>p</i> CH <sub>3</sub> -nfx (verde) e nfx (marrom) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) .....	114
Figura 5.2.3 Formas canônicas do grupo sulfonilpiperazinil .....	115
Figura 5.2.4 Espectro parcial de RMN de <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} da nfx (marrom), do composto <i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx (verde) e DEPT 135 do <i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx (azul) (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz) .....	115
Figura 5.2.5 Diagrama tipo ORTEP das unidades assimétricas dos compostos <i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx (a) e <i>o</i> NO <sub>2</sub> -cfx (b). Elipsoides de vibração térmica com 50 % de probabilidade, componente de desordem foi removido para melhor clareza em b .....	118
Figura 5.2.6 Sobreposição das estruturas cristalinas <i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx (em verde) e <i>o</i> NO <sub>2</sub> -cfx (em amarelo) .....	120
Figura 5.2.7 Interação intermolecular dos compostos <i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx e <i>o</i> NO <sub>2</sub> -cfx (átomos de hidrogênio foram removidos de (I-a) e (II-a) para melhor clareza das estruturas) .....	121
Figura 5.2.8 Propagação na direção [1 -1 0] e [0 0 1] do composto <i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx. ....	121
Figura 5.2.9 Superfície de Hirshfeld do <i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx mapeado com $d_{norm}$ , $d_e$ e $d_i$ (I-frente, II-verso) .....	123
Figura 5.2.10 Gráfico de impressão digital e impressão digital particionada do composto <i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx .....	123
Figura 5.2.11 Espectros de fluorescência a 293 K (A), 297 K (B) e 303 K (C) da HSA ([HSA] = 2,0 μmol L <sup>-1</sup> ) na ausência (a) e presença (b – k) de quantidades crescente do composto <i>o</i> NO <sub>2</sub> -nfx. <i>Inset</i> : reta de Stern-Volmer, valor de $K_{sv}$ e $R^2$ . (D) Gráfico de $\log[(F_0-F)/F]$ versus $\log[oNO_2-nfx]$ .....	125
Esquema 5.3.1 Esquema geral de síntese dos complexos .....	128
Figura 5.3.1 Espectro na região do infravermelho da lfx (em vermelho) e do complexo <b>Sn1</b> (em preto) na faixa de 4000 a 400 cm <sup>-1</sup> (em pastilhas de KBr). ....	130
Figura 5.3.2 Espectro parcial do RMN de <sup>1</sup> H da lfx (a) e do composto <b>Sn1</b> (b) (MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> , 400 MHz) .....	131
Figura 5.3.3 Espectro parcial de RMN de <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} e DEPT 135 do composto <b>Sn2</b> (MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> , 50 MHz) .....	133
Figura 5.3.4 Espectro parcial de RMN <sup>119</sup> Sn dos compostos <b>Sn1</b> (a) e <b>Sn2</b> (b) em MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> .....	134
Figura 5.3.5 Espectro Mössbauer <sup>119</sup> Sn do complexo <b>Sn1</b> (a) e <b>Sn2</b> (b) a temperatura de 80 K .....	135
Figura 5.3.6 Estrutura proposta para os complexos <b>Sn1</b> e <b>Sn2</b> .....	135

Figura 5.3.7 (a) Espectro de fluorescência do composto <b>Sn2</b> a 20 °C ( $\lambda_{exc} = 295$ nm, $\lambda_{em} = 340$ nm); (b) Representação gráfica das relações de Stern–Volmer para a supressão de fluorescência da HSA por <b>Sn2</b> em diferentes temperaturas, em tampão fosfato (pH 7,4) .....	137
Figura 5.3.8 Espectro de absorção eletrônica do complexo <b>Sn1</b> na ausência e presença de quantidade crescente de ctDNA e gráfico de $[ctDNA](\epsilon_A - \epsilon_F) \times [ctDNA]$ (inset) (solução tampão fosfato, pH 7,4, a temperatura de 25 °C) .....	138



*Capítulo 2*

Tabela 2.1 Parâmetros de condutividade para diferentes tipos de eletrólitos em solventes orgânicos para as aoluções de concentração $1,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ .....	19
--	----

*Capítulo 3*

Tabela 3.2.1 Dados de temperatura de decomposição e análise elementar das tiossemicarbazonas .....	33
Tabela 3.2.2 Atribuições, multiplicidade, deslocamento químico (ppm) e constante de acoplamento ( $J / \text{Hz}$ ) dos sinais dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ das tiossemicarbazonas (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) .....	36
Tabela 3.2.3 Atribuições, multiplicidade, deslocamento químico (ppm) e constante de acoplamento dos sinais dos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ e DEPT 135 das tiossemicarbazonas (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) .....	37
Tabela 3.2.4 Atribuição das principais bandas de absorção na região do infravermelho das tiossemicarbazonas e seus precursores 5-R-isoxazol-3-carbaldeído ( $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ , partilha de KBr) .....	38
Tabela 3.2.5 Dados relacionados à coleta, resolução e refinamento dos compostos HL2, HL3, HL5, HL6 e HL7 .....	41
Tabela 3.2.6 Distâncias de ligação (Å) e ângulos ( $^\circ$ ) selecionadas para os compostos HL2, HL3, HL5, HL6.DMSO e HL7.DMSO .....	42
Tabela 3.2.7 Parâmetros para as ligações de hidrogênio (Å, $^\circ$ ) presentes nas tiossemicarbazonas .....	45
Tabela 3.2.8 Porcentagem de algumas interações intermoleculares obtidas a partir dos gráficos de impressão digital particionado* das tiossemicarbazonas .....	47
Tabela 3.2.9 Constante de supressão de Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ), constante de supressão bimolecular ( $k_q$ ), constante de ligação ( $K_b$ ), número de ligação ( $\eta$ ) e coeficiente de correlação (R) em tampão fosfato (1% de DMSO) (pH 7,4, $\lambda_{exc} = 295 \text{ nm}$ ) a 25 $^\circ\text{C}$ ..	49
Tabela 3.2.10 Constantes de ligação ( $K_b$ ) e coeficiente de correlação (R) para a interação do ctDNA com as tiossemicarbazonas (pH 7,4 a 25 $^\circ\text{C}$ ) .....	50

Tabela 3.2.11 Valores da constante de Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ), coeficiente de correlação (R) e constante de ligação aparente ( $K_{app}$ ) para os compostos estudados..	51
Tabela 3.3.1 Dados relacionados à coleta, resolução e refinamento do composto HL8 .....	55
Tabela 3.3.2 Distância de ligação (Å) e ângulos selecionados (°) .....	56
Tabela 3.3.3 Parâmetros para as ligações de hidrogênio (Å, °) presentes no composto HL8 .....	57

## Capítulo 4

Tabela 4.2.1 Dados de temperatura de decomposição e análise elementar .....	66
Tabela 4.2.2 Atribuição das principais bandas de absorção na região do infravermelho ( $\nu/cm^{-1}$ e $\delta/cm^{-1}$ , partilha de KBr) .....	69
Tabela 4.2.3 Atribuições, deslocamento químico (ppm), multiplicidade e constante de acoplamento ( $J / Hz$ ) dos sinais de RMN de $^1H$ , $^{13}C\{^1H\}$ e DEPT 135 da série <i>o</i> ABA .....	72
Tabela 4.2.4 Atribuições, deslocamento químico (ppm), multiplicidade e constante de acoplamento ( $J / Hz$ ) dos sinais de RMN de $^1H$ , $^{13}C\{^1H\}$ e DEPT 135 da série <i>m</i> ABA .....	73
Tabela 4.2.5 Atribuições, deslocamento químico (ppm), multiplicidade e constante de acoplamento ( $J / Hz$ ) dos sinais de RMN de $^1H$ , $^{13}C\{^1H\}$ e DEPT 135 da série <i>p</i> ABA .....	74
Tabela 4.2.6 Dados relacionados à coleta, resolução e refinamento dos compostos da série <i>o</i> ABA .....	76
Tabela 4.2.7 Seleção de ligações (Å) e ângulos (°) para a série <i>o</i> ABA .....	77
Tabela 4.2.8 Distâncias (Å) e ângulos (°) das ligações de hidrogênio para os compostos da série <i>o</i> ABA .....	78
Tabela 4.2.9 Porcentagens das interações nas superfícies de Hirshfeld dos compostos da série <i>o</i> ABA .....	80
Tabela 4.2.10 Dados relacionados à coleta, resolução e refinamento dos compostos da série <i>p</i> ABA .....	82
Tabela 4.2.11 Seleção de ligações (Å) e ângulos (°) para a série <i>p</i> ABA .....	83

Tabela 4.2.12 Distâncias (Å) e ângulos (°) das ligações de hidrogênio para os compostos da série <i>p</i> ABA .....	85
Tabela 4.2.13 Porcentagens das interações nas superfícies de Hirshfeld dos compostos da série <i>p</i> ABA .....	88
Tabela 4.2.14 Valores da constante de supressão de Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ), constante de supressão bimolecular ( $k_q$ ), constante de ligação ( $K_b$ ) e número de sítios de ligação por proteína ( $\eta$ ) associados à interação composto-HSA (tampão Tris-HCl, pH 7.2, $\lambda_{exc} = 295$ nm, T = 37 °C) .....	90
Tabela 4.3.1 Dados de temperatura de fusão e análise elementar .....	91
Tabela 4.3.2 Atribuição das principais bandas de absorção na região do infravermelho ( $\nu/cm^{-1}$ , partilha de KBr) .....	92
Tabela 4.3.3 Atribuições, deslocamento químico (ppm), multiplicidade e constante de acoplamento ( $J / Hz$ ) dos sinais de RMN de $^1H$ , $^{13}C\{^1H\}$ e DEPT 135 do HM11 e do $Bu_3SnM11$ (DMSO- $d_6$ ) .....	94
Tabela 4.3.4 Dados relacionados à coleta, resolução e refinamento do $Bu_3SnM11$ .	98
Tabela 4.3.5 Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados .....	99
Tabela 4.3.6 Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligações de hidrogênio para o composto $Bu_3SnM11$ .....	100

## Capítulo 5

Tabela 5.2.1 Dados de temperatura de fusão, razão massa-carga e análise elementar de CHN das SFq .....	111
Tabela 5.2.2 Atribuições das bandas mais importantes no espectro de absorção na região do infravermelho das SFq e norfloxacin (em $cm^{-1}$ , pastilha KBr) .....	112
Tabela 5.2.3 Atribuições, multiplicidade, deslocamento químico (ppm) e constante de acoplamento ( $J / Hz$ ) dos sinais dos espectros de RMN $^1H$ das R-sulfonilnorfloxacin (400 ou 200 MHz, DMSO- $d_6$ ) .....	116
Tabela 5.2.4 Atribuições, multiplicidade, deslocamento químico (ppm) e constante de acoplamento ( $J / Hz$ ) dos sinais dos espectros de RMN $^{13}C$ e DEPT 135 das R-sulfonilnorfloxacin (100 ou 50 MHz, DMSO- $d_6$ ) .....	117
Tabela 5.2.5 Dados relacionados à coleta, resolução e refinamento dos compostos.....	119
Tabela 5.2.6 Distâncias de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados dos compostos <i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx e <i>o</i> NO <sub>2</sub> -cfx.....	120

Tabela 5.2.7 Parâmetros para as ligações de hidrogênio ( $\text{\AA}$ , $^\circ$ ) presentes nas fluorquinolonas .....	122
Tabela 5.2.8 Valores de $\text{IC}_{50}$ da atividade antimicrobiana das SFq e nfx .....	124
Tabela 5.2.9 Constante de supressão de Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ), constante de supressão bimolecular ( $kq$ ), constant de ligação ( $K$ ), número de sítios de ligação ( $\eta$ ) e valores dos parâmetros termodinâmicos associados à interação compostos-HSA em diferentes temperaturas, em tampão fosfato (pH 7.2, $\lambda_{exc} = 295 \text{ nm}$ ) .....	127
Tabela 5.3.1 Temperatura de decomposição, condutividade molar e análise elementar dos compostos de Sn(IV) com levofloxacinina .....	129
Tabela 5.3.2 Atribuição das principais bandas de absorção na região do infravermelho da lfx e dos complexos de estanho ( $\text{v/cm}^{-1}$ , partilha de KBr) .....	129
Tabela 5.3.3 Atribuições, multiplicidade, deslocamento químico (ppm) e constante de acoplamento dos sinais nos espectros de RMN de $^1\text{H}$ da levofloxacinina (lfx) e dos complexos <b>Sn1</b> e <b>Sn2</b> (MeOD- $d_4$ , 200 MHz) .....	131
Tabela 5.3.4 Principais atribuições, deslocamento químico (ppm) e constante de acoplamento dos sinais dos nos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ da levofloxacinina (lfx) e dos complexos <b>Sn1</b> e <b>Sn2</b> (MeOD- $d_4$ , 50 MHz) .....	132
Tabela 5.3.5 Valores do deslocamento químico (ppm) nos espectros de RMN de $^{119}\text{Sn}\{^1\text{H}\}$ dos complexos <b>Sn1</b> e <b>Sn2</b> , em MeOD- $d_4$ .....	133
Tabela 5.3.6 Parâmetros Mössbauer para os compostos <b>Sn1</b> e <b>Sn2</b> e seus sais de Sn(IV) precursores .....	135
Tabela 5.3.7 Valores de MIC da levofloxacinina, dos complexos <b>Sn1</b> e <b>Sn2</b> , e seus sais de Sn(IV) precursores .....	136
Tabela 5.3.8 Valores da constante de Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ), dos parâmetros termodinâmicos associados com a interação composto-HSA para diferentes temperaturas .....	137
Tabela 5.3.9 Valores da constante de ligação ( $K_b$ ), da constante de Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ) e de ligação aparente ( $K_{app}$ ) da lfx e dos complexos <b>Sn1</b> e <b>Sn2</b> .....	139

### 1.1 Antibiótico e resistência microbiana

O eminente crescimento da resistência de microrganismos às diversas classes de agentes antimicrobianos constitui-se em uma ameaça à saúde pública mundial. A ineficiência dos antimicrobianos frente a infecções tem se tornado recorrente e medidas como utilização de fármacos mais caros e tratamentos mais invasivos são mais frequentes.

Atualmente, 700 mil pessoas morrem ao ano, em todo o mundo, por doenças provocadas por bactérias resistentes aos antimicrobianos, com estimativa para 2050 de 10 milhões de pessoas, ultrapassando as mortes atribuídas ao câncer, que atualmente é uma das maiores causas de mortes no mundo [1]. O Centro para Controle e Prevenção de Doenças – CDC/EUA estima que, anualmente, pelo menos dois milhões de doenças e 23.000 mortes são causadas por bactérias resistentes aos antibióticos somente nos Estados Unidos [2].

A resistência microbiana pode ser atribuída a vários fatores como o uso indiscriminado e abusivo de agentes antimicrobianos, antibioticoterapia empírica inadequada, uso errôneo em tratamento não-infeccioso, dentre outros [3, 4]. A rápida evolução da resistência aos antimicrobianos em uso clínico tem diminuído drasticamente o número de fármacos disponíveis. Além disso, compostos com alta toxicidade ao organismo humano retornam à rotina hospitalar, como por exemplo, a polimixina B, que é utilizada no tratamento de infecções por *Pseudomonas ssp.* e *Acinetobacter ssp.* multirresistentes.

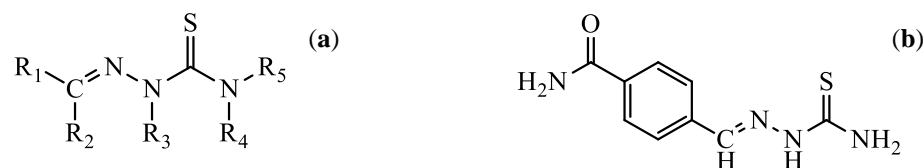
Após o grande avanço na descoberta de inúmeros agentes antimicrobianos e suas aplicações na clínica entre 1940 e 1960, nas décadas posteriores houve um declínio na produção destes compostos. Entre o lançamento das quinolonas em 1962 até a aprovação das oxazolidinonas em 2000, houve pouca inovação no que se refere à introdução de novas classes de antimicrobiano de uso clínico bem-sucedido [5].

Portanto, a obtenção de novos compostos que possuam grupos adicionais com atividade biológica conhecida apresenta-se como uma estratégia interessante na busca por novos agentes antimicrobianos.

Dentre os compostos orgânicos que apresentam atividade biológica, as tiossemicarbazonas (TSCs) certamente se encontram entre as classes mais estudadas (Figura 1.1-a).

Os primeiros relatos de tiossemicarbazonas são datados do século XIX, contudo seu potencial quelante para uma grande variedade de metais e sua química de coordenação foram estabelecidos a partir da década de 1930 [6]. Esses compostos são bases de Schiff, geralmente obtidos pela reação de condensação equimolar de um derivado carbonílico (aldeído ou cetona) com tiossemicarbazida em meio alcóolico sob refluxo, com quantidade catalítica de ácido [7].

Em 1946, a atividade antibacteriana das tiossemicarbazonas foi conhecida, quando Domagk e colaboradores reportaram sua atividade contra *Mycobacterium tuberculosis*, tendo como consequência o primeiro composto desta classe usado na clínica, a *p*-acetamidabenzaldeído tiossemicarbazona, comercialmente fornecida como Tiacetazona (Figura 1.1-b) [8].



R<sub>1</sub> - R<sub>5</sub> = H, grupos alquila ou arila

Figura 1.1 Estrutura geral das tiossemicarbazonas (a) e a estrutura do composto *p*-acetamidabenzaldeído tiossemicarbazona (b).

As TSCs vêm sendo estudadas devido à sua capacidade quelante e ao seu amplo perfil farmacológico, que incluem atividade antimicrobiana, antitumoral e antiproliferativa [9], tripanocida [10], dentre outras.

As propriedades biológicas das tiossemicarbazonas também estão relacionadas à coordenação ao íon metálico. Além disso, os complexos metálicos podem exibir melhor bioatividade quando comparados ao ligante livre devido ao aumento da lipofilicidade após a complexação, o que afeta a velocidade de entrada na célula [11].

Uma outra estratégia para otimizar a atividade das tiossemicarbazonas é a inserção de grupos que já apresentam atividade biológica relatada na literatura ou que melhorem as propriedades físico-químicas das tiossemicarbazonas. Neste trabalho, optou-se pela

utilização do grupo isoxazol (Figura 1.2) por possuir um largo espectro de atividade biológica, descrito na seção seguinte.

### 1.1.2 Isoxazol

Ao longo das últimas décadas, inúmeros estudos vêm sendo realizados com compostos que apresentam heterocíclicos e seus vários derivados, bem como suas aplicações nos campos farmacêutico e químico. Compostos heterocíclicos, tais como pirazol, tetraidroquinolinas, isoxazol, tiazol, dentre outros, têm sido objeto de inúmeras revisões [12 – 14].

O isoxazol pertence à classe de compostos heterocíclicos insaturados de cinco membros, com os heteroátomos oxigênio e nitrogênio nas respectivas posições 1,2 no anel (Figura 1.2), pertencente à família dos 1,2-azóis. Como característica, apresenta propriedades químicas de sistema aromático e, ao mesmo tempo, por ter uma ligação fraca entre o nitrogênio e o oxigênio, torna-se um grupo muito utilizado em síntese orgânica [15].

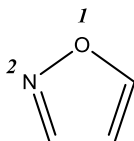


Figura 1.2 Estrutura do isoxazol não substituído.

A escolha do isoxazol frente às outras classes de compostos heterocíclicos foi baseado em seu largo espectro de atividade biológica, dentre as quais levou-se em principal consideração as atividades antibacteriana, antifúngica e antiparasitária [16, 17]. Atividades antitumoral, antituberculose [18] e anti-inflamatória [19] também são relatadas na literatura.

Compostos derivados de isoxazol possuem robusta atividade frente às linhagens de células cancerígenas A-549 e Colo-205 [20], além de constituírem a base para fármacos já comercializados, tais como a leflunomida (ARAVA<sup>®</sup> – antireumático), valdecoxib (BEXTRA<sup>®</sup> – inibidor da COX-2) e zonisamida (ZONEGRAN<sup>®</sup> – anticonvulsivo) (Figura 1.3).

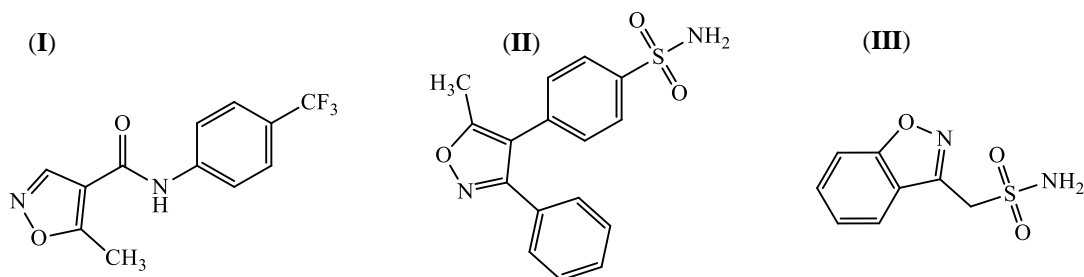


Figura 1.3 Fármacos apresentando isoxazol em suas estruturas. (I) Leflunomida, (II) Valdecoxib e (III) Zonizamida.

Também são encontrados derivados de isoxazol em compostos naturais como o ácido ibotênico [(S)-2-amino-2-(3hidroxiisoxazol-5-il)acético] (Figura 1.4), um composto proveniente do cogumelo *Amanita muscaria* que apresenta uma potente neurotoxina que age como receptor ionotrópico e metabotrópico de subtipos de receptores de glutamato [21].

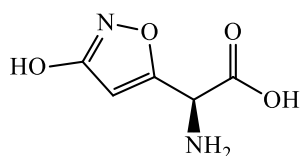


Figura 1.4 Estrutura do ácido ibotênico.

### 1.1.3 Fluorquinolonas

Quinolonas são antibióticos sintéticos que despertaram grande interesse na década de 1960 com a introdução do ácido nalidíxico na prática clínica pelo seu amplo espectro de atividade (Figura 1.5-I) [22]. Estes compostos são classificados por gerações com base nos seus espectros de ação. As quinolonas de primeira geração são moléculas não-fluoradas e apresentam atividade antimicrobiana frente a bactérias *Gram*-negativas, entretanto não possuem atividade contra *Pseudomonas spp*, organismos anaeróbios e nem contra bactérias *Gram*-positivas [23, 24].

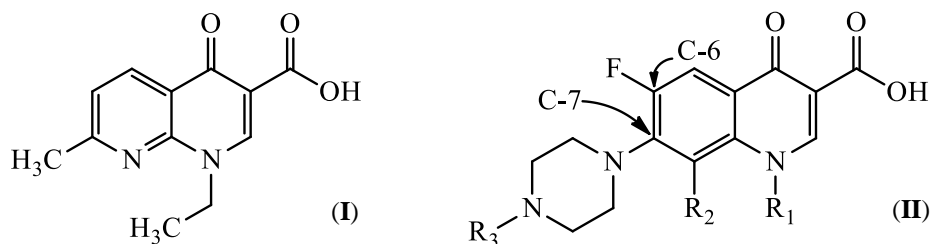


Figura 1.5 (I) Estrutura do ácido nalidíxico. (II) Estrutura geral das fluorquinolonas (Fq's).



A incorporação de um átomo de flúor no carbono C-6 e um grupo piperazinil no carbono C-7 (Figura 1.5-II) resultou em uma melhor atividade frente às bactérias *Gram*-negativas e, em uma atividade moderada frente às *Gram*-positivas, dando origem a uma nova classe de compostos – as fluorquinolonas (Fq's) [25, 26].

Agentes da terceira geração alcançaram uma maior potência contra bactérias *Gram*-positivas, particularmente contra *Streptococcus pneumoniae*, em combinação com uma boa atividade contra microrganismos anaeróbios, enquanto Fq's de quarta geração têm cobertura superior contra pneumococos e organismos anaeróbios [23, 27].

As fluorquinolonas pertencem a uma das classes de agentes antimicrobianos sintéticos mais prescritas no mundo e são amplamente utilizadas para o tratamento de muitas infecções bacterianas, tanto na medicina humana quanto na medicina veterinária [28]. Essa classe de antimicrobianos revela-se útil não só como agentes antibacterianos, mas como antimaláricos, leishmanicida, antituberculose, tripanomicida e como agentes antitumorais [29 – 31].

Fluorquinolonas apresentam grande afinidade pela enzima DNA girase (*gyrDNA*) de bactérias podendo resultar em uma rápida atividade antibacteriana sem efeitos adversos no paciente. Embora o mecanismo de inibição da *gyrDNA* pelas Fq's ainda não seja bem compreendido, existem evidências que sugerem uma interação direta destes fármacos preferencialmente com o DNA de cadeia simples, bem como o papel de íons metálicos divalentes na formação do complexo ternário DNA fármaco-metal, o que bloqueia o processo de replicação do DNA bacteriano [32 – 34]. As fluorquinolonas também têm como alvo a topoisomerase IV, uma enzima envolvida na desvinculação dos cromossomos após a replicação do DNA. A interrupção dessa enzima retém o DNA bacteriano após a replicação, levando o microrganismo à morte celular [35, 36].

Apesar do grande número de fluorquinolonas aprovado para o tratamento de várias infecções, alguns graves efeitos colaterais são observados, tais como os efeitos no sistema nervoso central, fototoxicidade, fotossensibilidade, tendinite, hipoglicemia e disritmia cardíaca grave, os quais contribuem para o desuso desses compostos. Por exemplo, grepafloxacina (casos clínicos de problemas cardíacos) e trovafloxacina (toxicidade ao fígado) foram retiradas do mercado [30, 37]. Por outro lado, variações nas estruturas das Fq's em uso clínico podem alterar o perfil farmacocinético destes fármacos, ocasionando uma maior seletividade e aumento do índice terapêutico, o que proporcionaria uma redução dos seus efeitos colaterais. Em vista disso, esforços têm sido empregados para o

desenvolvimento de novas Fq's, por meio da inserção de novos grupos às fluorquinolonas já existentes.

Como apresentado anteriormente, a introdução de um grupo piperazinil na posição C-7 conferiu um amplo e potente espectro de atividade antimicrobiana às quinolonas. Além disso, substituintes no grupo piperazinil resultaram em uma ampla gama de agentes antibacterianos clinicamente úteis como a ciprofloxacina, ofloxacina, lomefloxacina, esparfloxacina, difloxacina, enoxacina, enrofloxacina, levofloxacina, dentre outros (Figura 1.6) [32].

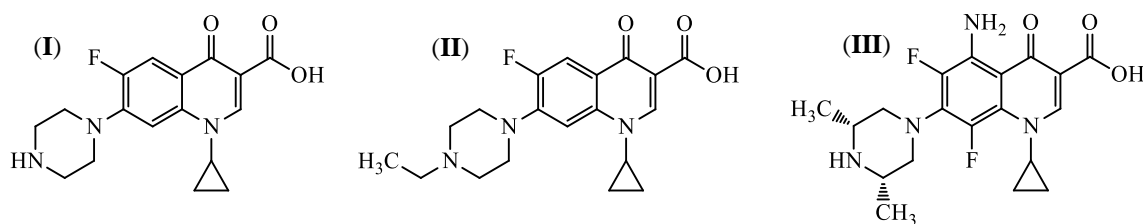


Figura 1.6 Exemplos de fluorquinolonas com variações no grupo piperazinil ciprofloxacina (I), enrofloxacina (II) e esparfloxacina (III).

Estudos de relação estrutura-atividade (SAR) mostram que, de fato, o substituinte na posição C-7 tem um grande impacto sobre a variação do espectro de atividade, da resistência, da interação intracelular e das propriedades farmacocinéticas associadas à alteração da permeabilidade celular das fluorquinolonas [38, 39]. Assim, a escolha do substituinte C-7 é uma questão fundamental para a atividade de novas fluorquinolonas.

Nos últimos anos, grupos que apresentam atividade biológica como a sulfonamida [40] (Figura 1.7), triazol [41], fenila *R*-substituída [42], bases de Mannich e isatina [43] foram adicionados ao nitrogênio da piperazina, no intuito de se obter compostos de maior potência e seletividade.

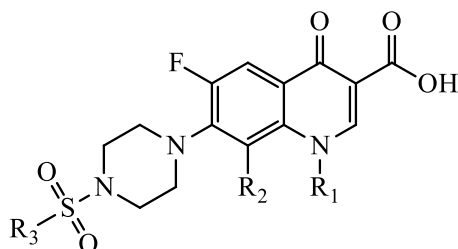


Figura 1.7 Estrutura geral das R-sulfonilfluoroquinolonas.

Os resultados promissores apresentados por estes compostos incentivam o desenvolvimento de novos derivados das fluorquinolonas para uso clínico, bem como a avaliação de suas atividades antimicrobianas.

Uma classe de compostos extensamente aplicada na tentativa de obtenção de novos candidatos a fármacos é a sulfonamida.

Desde a sua descoberta, em meados do século XX, as sulfonamidas (Figura 1.8-I) vêm sendo amplamente utilizadas como agentes terapêuticos na medicina humana e veterinária [44]. As sulfonamidas foram os primeiros compostos sintéticos com propriedades antibacteriana, introduzidos clinicamente em 1934, e apresentam atualmente cerca de 200 derivados em uso clínico com atividade contra bactérias *Gram*-positivas, algumas *Gram*-negativas e protozoários (Figura 1.8-II) [45, 46].

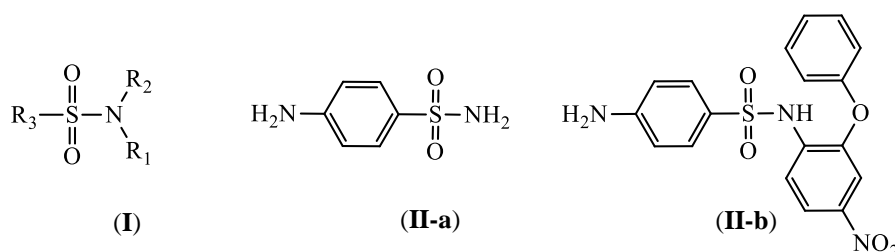


Figura 1.8 (I) Estrutura geral da sulfonamida. (II) Exemplos de sulfonamidas comerciais (a) sulfonilamida, (b) nimesulida.

Estes compostos são antagonistas metabólicos competitivos do ácido *p*-aminobenzóico (PABA), interferindo na inibição do metabolismo do ácido fólico, essencial para a síntese de precursores do RNA e DNA bacteriano [47].

Na literatura, relata-se a aplicação de derivados de sulfonamidas para o tratamento de doenças como amigdalite [48] e infecções do trato urinário [49]. Além disso, por sua estrutura versátil, o grupo sulfonil pode ser combinado a outros grupos que apresentam atividade biológica. Como exemplo, derivados de sulfonamida com piperazina são conhecidos por apresentar vasta gama de atividades farmacológicas como antibacteriano, antiproliferativo, anti-HIV e antifúngico [47, 50 – 53].

Assim, no presente trabalho o grupo sulfonamida foi selecionado para ser combinado às fluorquinolonas e ácidos *R*-aminobenzóico, no intuito de avaliar o efeito da inserção deste grupo na atividade antimicrobiana dos respectivos compostos.

Os compostos de coordenação oferecem uma série de vantagens frente aos compostos orgânicos tradicionais. A multiplicidade de características inerentes aos centros metálicos, como a ampla possibilidade de números de coordenação e geometria e a variedade de estados de oxidação, além das características dos próprios ligantes, como a polaridade e a reatividade, permite projetar e sintetizar uma variedade de compostos com variações da carga, da geometria e das propriedades cinéticas e termodinâmicas [54, 55].

Dentre os organometálicos mais utilizados em sistemas biológicos e na área de materiais estão os organoestânicos, os quais apresentam uma ligação covalente entre átomos de estanho e carbono [56].

A fórmula geral para os organoestânicos é  $R_nSnX_{4-n}$  (R é um grupo alquila ou arila e X é um haleto, óxido, hidróxido ou outro grupo funcional), sendo classificados como tri ( $n = 3$ ), di ( $n = 2$ ) ou monossustituídos ( $n = 1$ ) [57]. A toxicidade dos organoestânicos está relacionada com a variação do número de grupos alquil ou aril, o tipo de cadeia desses grupos e a geometria dos compostos formados [58, 59].

A primeira aplicação de compostos de estanho foi relatada no ano de 1925, em que tais compostos foram utilizados como agentes anti traças [60]. Atualmente, as aplicações de compostos de estanho são de natureza variada, resultantes de duas características fundamentais do metal: sua afinidade por átomos doadores de densidade eletrônica, tais como oxigênio, nitrogênio, fósforo ou enxofre, e suas propriedades biocidas frente a bactérias, fungos, insetos, moluscos e pequenos animais.

Compostos organoestânicos(IV) surgiram como potenciais candidatos a metalofármacos, em particular para a quimioterapia, devido ao seu caráter indutor de apoptose e propriedades antiproliferativas [61]. Como exemplo, complexos de estanho com ligantes como benzoatos, fenilacetatos e ciamatos apresentam atividade citotóxica *in vitro* e *in vivo* contra diversas linhagens de tumores sólidos [62]. Em muitos casos, a coordenação de moléculas orgânicas ao estanho(IV) revela-se como uma boa estratégia para o aumento dos efeitos farmacológicos apresentados pelo ligante livre e/ou sal precursor, o que justifica a busca por novos complexos organoestânicos.

Entre os complexos organoestânicos(IV), os carboxilatos de organoestanho(IV) atraíram uma atenção considerável nos últimos anos pelas suas atividades antimicrobianas, antibacterianas e antitumorais significativas devido às suas estruturas, que se beneficiam de

uma forte acidez de Lewis dos átomos de estanho e dos modos de ligação mono e/ou bidentado do grupo carboxilato [63].

Estudos dos possíveis mecanismos de ação apontam para o fato de que não há um único ou um número bem definido de caminhos para a interação dos organoestânicos com a membrana ou constituintes dentro da célula [64, 65].

Desta forma, a coordenação de moléculas orgânicas ao estanho apresenta-se como uma estratégia interessante na busca de novos protótipos de candidatos a fármacos, bem como uma melhor compreensão dos modos de ação dos organoestânicos.

### 1.3 Interação com biomoléculas

#### 1.3.1 Albumina sérica humana (HSA)

A albumina sérica humana (HSA) (Figura 1.9) é a proteína mais abundante no plasma sanguíneo humano, representando aproximadamente 60 % do teor total de proteína no soro, em concentrações que variam de 30 a 50 g L<sup>-1</sup> [66].

Uma de suas principais funções é o transporte de substâncias através do sangue, sendo a principal responsável pelo transporte de compostos endógenos e exógenos através da formação de adutos. Assim, o processo da interação fármaco-albumina desempenha um papel muito importante na farmacocinética dos compostos [67, 68].

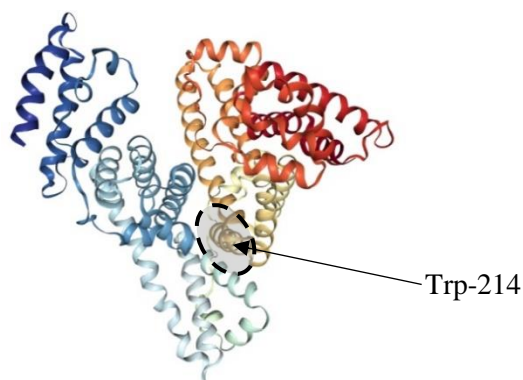


Figura 1.9 Estrutura cristalina da albumina sérica humana e localização dos principais sítios de ligação. Em destaque é mostrada a posição da Trp-214. Ilustração gerada utilizando PyMOL.

A ligação fármaco-proteína carreadora, tal como a HSA, é atualmente uma área ativa de investigação, pois uma compreensão dos mecanismos de interação é crucial para entender a atividade farmacológica de um determinado composto. É geralmente aceito que a

distribuição, metabolismo e a eficiência de muitos fármacos podem ser controladas com base na sua afinidade com a albumina. Por outro lado, algumas novas drogas promissoras mostraram-se ineficazes devido à sua elevada afinidade a estes tipos de proteínas [69].

Para essa proteína, há três fluoróforos intrínsecos – triptofano, tirosina e fenilalanina. A fluorescência associada a cada um deles pode ser distinguida pela excitação e observação em comprimentos de onda apropriados.

A HSA contém um resíduo de triptofano (Trp-214) e um resíduo de tirosina, ambos envolvidos com a interação com a droga. Quando o comprimento de onda de excitação de 295 nm é utilizado, apenas o resíduo do Trp-214 é excitado. Ao ocorrer a aproximação do composto ao fluoróforo excitado, a supressão da fluorescência do resíduo de Trp-214 pode ser observada como o resultado do processo de transferência de energia, formação de complexos ou colisões entre moléculas [70].

Existem dois tipos de supressão de fluorescência: dinâmica ou estática. No mecanismo estático ocorre a formação de um complexo não fluorescente entre a albumina e o composto no estado fundamental, cuja estabilidade é diminuída com o aumento da temperatura. Já no mecanismo dinâmico, a interação dos compostos com a albumina ocorre durante o tempo de vida do estado excitado do fluoróforo, sendo que, após a colisão, a albumina retorna ao estado fundamental sem a emissão de fluorescência [71].

A mudança do valor da constante de supressão da fluorescência ( $K_{sv}$ ) com a variação da temperatura relaciona o tipo de interação entre o fármaco e a HSA. A diminuição de  $K_{sv}$  com o aumento da temperatura sugere que a interação fármaco-HSA é devido ao processo estático, pela desestabilização do complexo formado. Já o comportamento contrário da  $K_{sv}$ , sugere mecanismo dinâmico, pois o aumento da temperatura acarreta em uma diminuição na viscosidade do meio reacional, favorecendo a difusão do supressor em direção ao fluoróforo (Trp-214) no estado excitado.

Ross e Subramanian [72] relacionaram parâmetros termodinâmicos entalpia ( $\Delta H$ ) e entropia ( $\Delta S$ ) com os diferentes tipos de força intermoleculares envolvidas na interação de moléculas com proteína. Segundo os autores, a relação entre os termos entrópico, entálpico e forças químicas é dada por:

- (i)  $\Delta S > 0$  e  $\Delta H > 0$ , o processo de inserção do composto na proteína é determinado por interações hidrofóbicas;
- (ii)  $\Delta S < 0$  e  $\Delta H < 0$ , o processo é determinado por ligações de hidrogênio ou forças de van der Waals; ou
- (iii)  $\Delta S < 0$  e  $\Delta H > 0$ , o processo é determinado por atrações eletrostáticas.

O estudo das interações de medicamentos com as albuminas tem um importante sentido na determinação das interações fundamentais envolvendo fármacos e biomacromoléculas. Desta forma, no presente trabalho os mecanismos de supressão da fluorescência do resíduo Trp-214 foram avaliados a fim de se compreender as possíveis interações existentes entre os compostos preparados e a albumina humana.

### 1.3.2 Ácido desoxirribonucleico (DNA)

Evidências experimentais asseguram que a dupla hélice da estrutura do DNA se mantem por três forças principais: (1) ligações fosfodiéster entre os resíduos de nucleotídeos, as quais estruturam o esqueleto covalente das cadeias individuais, (2) ligações de hidrogênio entre os fragmentos purínicos e pirimidínicos, responsáveis pelo pareamento e complementaridade das cadeias de polinucleotídeos e (3) interações  $\pi$ - $\pi$  responsáveis pela sobreposição entre as bases nitrogenadas, as quais contribuem para a manutenção do alinhamento da hélice ao longo de seu eixo principal [73].

A maioria dos fármacos utilizados clinicamente e que interagem com o DNA, podem ligar-se de forma covalente ou não-covalente ao DNA. As interações covalentes geralmente ocorrem por meio de ligações diretas entre o fármaco e os grupos fosfatos ou às bases nitrogenadas do DNA [74]. As interações não-covalentes ao DNA podem ocorrer de três modos distintos:

(1) *interações eletrostáticas* – ocorre pela interação entre os grupos fosfatos carregados negativamente com composto que apresentam cargas positivas [75];

(2) *interação nos sulcos* – onde a estrutura dos compostos, que interagem com os sulcos, apresenta em suas estruturas anéis aromáticos conectados por ligações que permitem a liberdade de movimento e torção [76]; e

(3) *intercalação* – processo no qual ocorre a inserção de moléculas entre os pares de bases nitrogenadas, perpendicularmente à estrutura do DNA. A estabilização do arranjo decorre da sobreposição de elétrons  $\pi$  juntamente com outras interações não-covalentes, tais como as interações hidrofóbica, iônica, de van der Waals e as ligações de hidrogênio [77].

Fármacos que atuam na expressão gênica desempenham sua função por se ligarem a receptores intracelulares que, após ativados, terão ação sobre o DNA. A atividade de compostos sobre enzimas como a DNA polimerase e a formação de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) podem afetar o processo de transcrição (expressão do gene e síntese de

proteínas) e inibir a replicação (principal etapa no crescimento e divisão celular) do DNA [78]. Assim, compostos que se ligam ao DNA são potencialmente úteis para inibir a proliferação de células tumorais ou o progresso de doenças microbianas.

#### 1.4 Superfície de Hirshfeld

Uma técnica utilizada para a análise e visualização dos contatos atômicos intermoleculares participantes dos arranjos supramoleculares, principalmente em cristais moleculares, é a determinação da superfície de Hirshfeld (Figura 1.10). Estas superfícies têm o seu fundamento teórico na teoria de partição das densidades eletrônicas de moléculas em fragmentos atômicos contínuos, desenvolvida em princípio por Hirshfeld em 1977 [79]. Essa técnica foi introduzida para auxiliar na compreensão dos comportamentos supramoleculares de estruturas determinadas pela difração de raios X por monocristais.

Existem vários tipos de mapeamento sobre as superfícies de Hirshfeld. O primeiro mapeamento,  $d_i$ , simula os contatos entre as densidades eletrônicas dos átomos internos até a superfície, enquanto nas superfícies  $d_e$ , apresentam-se os contatos derivados de moléculas externas próximas à superfície. A coloração dessas superfícies permite avaliar as intensidades dos contatos atômicos, sendo os mais intensos representados em cor vermelha e os mais fracos em cor azul (Figura 1.11) [81]. Nas superfícies  $d_e$ , as regiões em vermelho correspondem a locais onde a molécula age como receptora de contatos intermoleculares intensos, já na superfície  $d_i$  esta coloração indica regiões doadoras dos contatos.

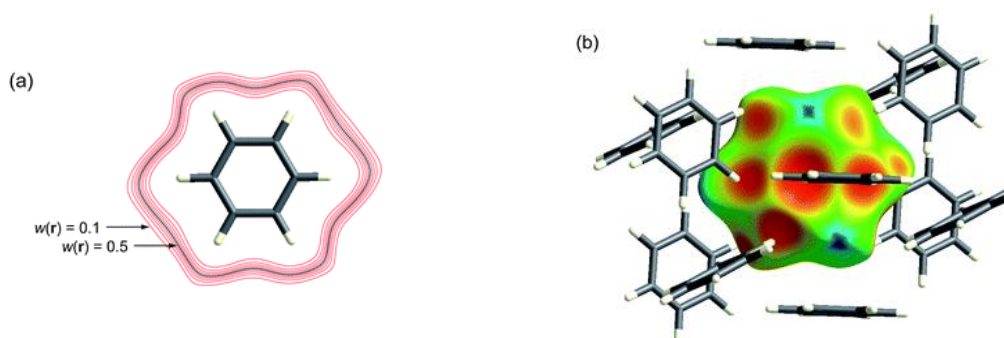


Figura 1.10 (a) Contornos da função  $w_a(r)$  circundando uma molécula de benzeno em um cristal; (b) a superfície de Hirshfeld do benzeno mapeada com  $d_e$  plotada no mesmo tamanho e orientação com 0,5 (em preto) do contorno em (a). Figura adaptada da referência [80].



A combinação das superfícies  $d_i$  e  $d_e$  normalizadas em função do raio de van der Waals permite a geração da superfície de Hirshfeld normalizada ( $d_{\text{norm}}$ ) (Figura 1.11-a) [80]. Neste mapeamento, tanto as regiões doadoras quanto as receptoras dos contatos intermoleculares, são visualizadas simultaneamente e a coloração da superfície permite identificar tanto a intensidade como a distância dos contatos. Distâncias menores que o raio de van der Waals são representadas em vermelho e as distâncias no limite ou maiores em uma escala de branco à azul.

Os mapas gerados são úteis na visualização das moléculas e de suas vizinhanças dentro do cristal, onde a coloração dessas superfícies permite determinar a intensidade dos contatos interatômicos, sendo os mais intensos representados em cor vermelha, e os mais fracos em cor azul.

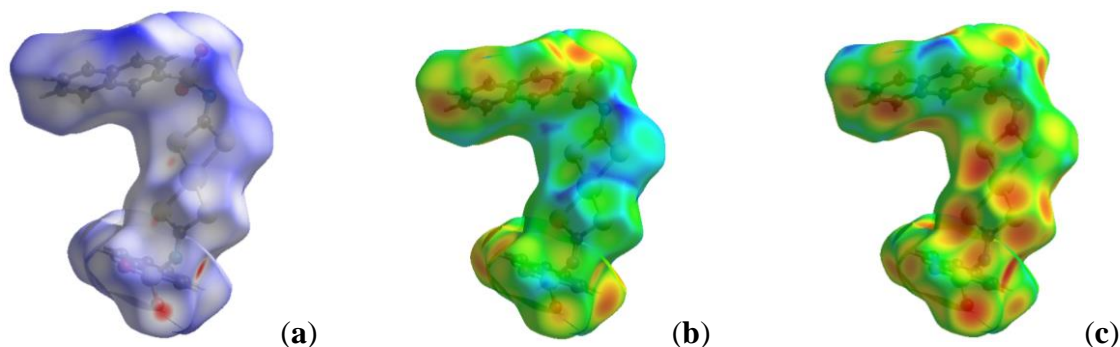


Figura 1.11 Mapas da superfície de Hirshfeld  $d_{\text{norm}}$  (a),  $d_i$  (b) e  $d_e$  (c) do complexo catiônico bis(2-naftilsulfonilditiocarbimato)platinato(II).

Uma projeção bidimensional da superfície de Hirshfeld em função das distâncias determinadas nas superfícies  $d_e$  e  $d_i$  resulta em um gráfico de impressão digital (Figura 1.12).

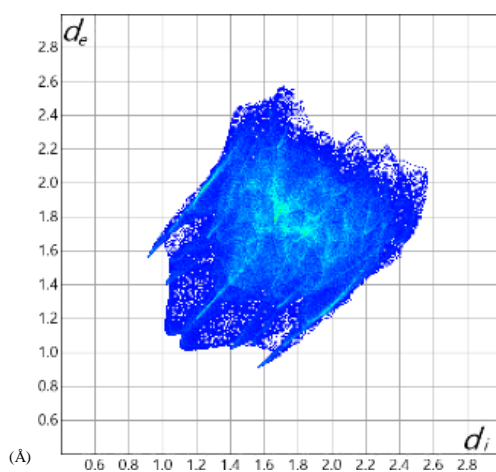


Figura 1.12 Gráfico de impressão digital do complexo catiônico bis(2-naftilsulfonilditiocarbimato)platinato(II) com escala em angströms (Å).

Este é um gráfico de dispersão (distribuição dos valores  $d_e$  versus  $d_i$ ) que relaciona as distâncias dos contatos, determinando se estes participam de um tipo específico de interação intermolecular ou não, além de fornecer uma porcentagem de recorrência que esses contatos apresentam sobre a superfície.

## 1.5 Objetivos

Em decorrência do grande número de patologias desprovidas de tratamento satisfatório, bem como da crescente busca por fármacos que apresentem menos efeitos colaterais, sem resistência cruzada, o desenvolvimento de novos compostos e a avaliação de suas atividades biológicas e possíveis mecanismos de ação se faz necessário.

Neste contexto, o trabalho desenvolvido teve como objetivo geral a busca de novos compostos candidatos a fármacos a partir da variação estrutural e complexação de compostos que possuam atividades farmacológicas relevantes.

De forma resumida, os objetivos específicos do presente trabalho compreendem:

- (1) Síntese e caracterização de novas tiossemicarbazonas contendo o grupo isoxazol;
- (2) Obtenção e análise estrutural de novos ácidos *N,R*-sulfonilaminobenzóicos;
- (3) Análise estrutural da coordenação do tributilestanho(IV) com um dos novos ácidos *N,R*-sulfonilaminobenzóicos;
- (4) Desenvolvimento de novas fluorquinolonas através da adição de grupos *R*-sulfonil ao nitrogênio da piperazina nas estruturas da norfloxacin e ciprofloxacina;
- (5) Coordenação de levofloxacina aos sais de dimetil- e dibutilestanho(IV) buscando aumentar as atividades farmacológicas verificadas para a fluorquinolona livre;
- (6) Investigação dos possíveis mecanismos de ação através de estudos de interação dos compostos com albumina sérica humana (HSA) e/ou DNA de timo de vitelo (ctDNA);
- (7) Avaliação da atividade antimicrobiana das novas tiossemicarbazonas e fluorquinolonas frente às cepas de bactérias *Gram*-positiva (*Bacillus cereus*, *Streptococcus sanguinis*) e *Gram*-negativa (*Salmonella Typhimurium*, *Citrobacter Freundii*, *Erwinia carotovora*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritides*), e às leveduras *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida lusitaniae*, *Candida tropicalis*.

- [1] J. O'Neill, Securing new drugs for future generations: The review on antimicrobial resistance, May 2015.
- [2] The White House – Washington. *National Strategy for Combating Antibiotic resistant Bacteria*. September 2014.
- [3] G. Morace, F. Perdoni, E. Borghi. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2 (2014) 254.
- [4] P. Collingnon, J.H. Powers, T.M. Chiller, A. Aidara-Kane, F.M. Aarestrup, *Clinical Infectious Diseases*, 49 (2009) 132.
- [5] M.S. Butler, A.D. Buss, *Biochemical Pharmacology*, 71 (2006) 919.
- [6] J.R. Dilworth, R. Hueting, *Inorganica Chimica Acta*, 389 (2012) 3.
- [7] D. Rogolino, A. Bacchi, L. De Luca, G. Rispoli, M. Sechi, A. Stevaert, L. Naesens, M. Carcelli, *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 20 (2015) 1109.
- [8] P.I.S. Maia, F.R. Pavan, C.Q.F. Leite, S.S. Lemos, G.F. Sousa, A.A. Batista, O.R. Nascimento, J. Ellena, E.E. Castellano, E. Niquet, V.M. Deflon, *Polyhedron*, 28 (2009) 398.
- [9] Z. Tavsan, P. K. Yaman, E. Subasi, H.A. Kayali, *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 23 (2018) 425.
- [10] J.L.R. Melos, E.C. Torres-Santos, V.S. Faiões, C.N.D. Cistia, C.M.R. Sant'Anna, C.E.R. Santos, A. Echevarri, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 103 (2015) 409.
- [11] N. Farrell, *Coordination Chemistry Review*, 232 (2002) 1.
- [12] S. Fustero, M. Sanchez-Rosello, P. Barrio, A. Simon-Fuentes, *Chemical Reviews*, 111 (2011) 6984.
- [13] V. Sridharan, P.A. Suryavanshi, J.C. Menendez, *Chemical Reviews*, 111 (2011) 7157.
- [14] A. Dondoni, A. Marra, *Chemical Reviews*, 104 (2004) 2557.
- [15] A.V.G. Netto, R.C.G. Frem, A.E. Mauro, *Quimica Nova*, 31(2008) 1208.
- [16] A.A. El-Emam, K.A. Alrashood, M.A. Al-Omar, A.M.S. Al-Tamimi, *Molecules*, 17 (2012) 3475.
- [17] A. Mishra, B.B. Mishra, V. K. Tiwari, *RSC Adv.*, 5 (2015) 41520.
- [18] A. Kamal, E. V. Bharathi, J.S. Reddy, M.J. Ramaiah, D. Dastagiri, M.K. Reddy, A. Viswanath, T. L. Reddy, T. B. Shaik, S.N.C.V.L. Pushpavalli, M.P. Bhadra, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (2011) 691.
- [19] G.T. Pawar, S. P. Gadekar, B.R. Arbad, M. K. Lande, *Bulletin of Chemical Reaction Engineering & Catalysis*, 12 (2017) 32.
- [20] R.M. Kumbhare, U.B. Kosurkar, M.J. Ramaiah, T.L. Dadmal, S.N.C.V.L. Pushpavalli, M. Pal-Bhadra, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22 (2012) 5424.

- [21] M. Gutiérreza, M. F. Matusa, T. Pobletea, J. Amigoa, G. Vallejosb, L. Astudilloa, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65 (2013) 1796.
- [22] D. Mukherjee, A. Mukhopadhyay, K.S. Bhat, A.M.Shridhara, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol 6, Issue 5, 616.
- [23] P.C. Appelbaum, P.A. Hunter, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 16 (2000) 5.
- [24] J.M.B Silva., C.B. Hollenbach, Fluoroquinolonas x resistência bacteriana na medicina veterinária. *Arquivos do Instituto Biológico*, 77(2) (2010) 363.
- [25] P.C. Appelbaum, M.R. Jacobs, *Current Opinion in Microbiology*, 8 (2005) 510.
- [26] C. Xiao, Y. Han, Y. Liu, J. Zhang, C. Hu, *Chemical Research in Toxicology*, 31 (2018) 238.
- [27] J.M. Blondeau, *Survey of Ophthalmology*, 73 (2004) 49.
- [28] G.S. Son, J. Yeo, M. Kim, S.K. Kim, A. Holme, B. Norde, *Journal of the American Chemical Society*, 120 (1998) 6451.
- [29] K.C. Claeyss, T.L. Hopkins, A.D. Vega, E.L. Heil, *Current Infectious Disease Reports*, 20 (2018) 7.
- [30] P.C. Sharma, A. Jain, M.S. Yar, R. Pahwa, J. Singh, S. Goel, *Arabian Journal of Chemistry*, 8 (2015) 671.
- [31] D.G.J. Batista, P.B. Silva, L. Stivanin, D.R. Lachter, R.S. Silva, J. Felcman, S.R.W. Louro, L.R. Teixeira, M.N.C. Soeiro, *Polyhedron*, 30 (2011) 1718.
- [32] T.Y. Shen, S.B. Hwang, M.N. Chang, T.W. Doebber, M.H.T. Lam, M.S. Wu, X. Wang, G.Q. Han, R.Z. Li, *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 82 (1985) 672.
- [33] C. Sissi, E. Perdonà, E. Domenici, A. Feriani, A.J. Howells, A. Maxwell, M. Palumbo, *Journal of Molecular Biological*, 311 (2001) 195.
- [34] C. Sissi, L. Bolgan, S. Moro, G. Zagotto, C. Bailly, E. Menta, G. Capranico, M. Palumb, *Molecular Pharmacology*, 54 (1998) 1036.
- [35] E.L. Zechiedrich, N.R. Cozzarelli, *Genes & Development*, 9 (1995) 2859.
- [36] N. Ahmed, M. Dawson, C. Smith, E. Wood, *Biology of Disease*, Taylor& Francis, 2007, cap. 3, p. 31.
- [37] K.J. Aldred, R.J. Kerns, N. Osheroff, *Biochemistry*, 53 (2014) 1565.
- [38] Z. Dang, Y. Yang, R. Jia, S. Zhang, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17 (2007) 4523.
- [39] A. Foroumadi, M. Safavia, S. Emamib, F. Siavoshic, S. Najjaria, F. Safaric, A. Shafiee, *Medicinal Chemistry*, 4 (2008) 498.
- [40] A.A.M. Abdel-Aziz, Y.A. Asiri, M.H.M. Al-Agamy, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (2011) 5487.
- [41] T. Plech, B. Kapro, A. Paneth, U. Kosikowska, A. Malm, A. Strzelczyk, P. Staczek, Ł.Swiatek, B. Rajtar, M. Polz-Dacewic, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97 (2015) 94.
- [42] N.B. Patel, S.D. Patel, *Medicinal Chemistry Review*, 2009.

- [43] (a) S.N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. Clercq, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35 (2000) 249; (b) J. Azéma, B. Guidetti, A. Korolyov, R. Kiss, C. Roques, P. Constant, M. Daffé, M. Malet-Martino, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (2011) 6025.
- [44] N. Pastor-Navarro, Á. Maquieira, R. Puchades, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 395 (2009) 907.
- [45] H.X. Dai, A.F. Stepan, M.S. Plummer, Y.H. Zhang, J.Q. Yu, *Journal of the American Chemistry Society*, 133 (2011) 7222.
- [46] S. L. Górnaiak, Quimioterápicos. In: H. S. Spinosa, S. L. Górnaiak, M. M. Bernardi, *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 36, p. 453-456.
- [47] Y. Deng, B. Li, T. Zhang, *Environmental Science & Technology*, 52 (2018) 3854.
- [48] A. Achari, D.O. Somers, J.N. Champness, P.K. Bryant, J. Rosemond, D.K. Stammers, *Nature Structural & Molecular Biology*, 4 (1997) 490.
- [49] A. Mahmmud, T. Akram, E.B. Lima, *Journal of Molecular Structure*, 1108 (2016) 496.
- [50] J. Wang, S. Wang, *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102 (2018) 3573.
- [51] C.S. Ananda Kumar, S.B. Benaka Prasad, K. Vinaya, S. Chandrappa, N.R. Thimmegowda, Y.C. Sunil Kumar, Sanjay Swarup, K.S. Rangappa, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (2009) 1223.
- [52] R.J. Lu, J.A. Tucker, T. Zinevitch, O. Kirichenko, V. Konoplev, S. Kuznetsova, S. Sviridov, J. Pickens, S. Tandel, E. Brahmachary, Y. Yang, J. Wang, S. Freel, S. Fisher, A. Sullivan, J. Zhou, S. Stanfield-Oakley, M. Greenberg, D. Bolognesi, B. Bray, B. Koszalka, P. Jeffs, A. Khasanov, Y.A. Ma, C. Jeffries, C. Liu, T. Proskurina, T. Zhu, A. Chucholowski, R. Li, C. Sexton, *Journal of Medicinal Chemistry*, 50 (2007) 6535.
- [53] G. Zhou, P.C. Ting, R. Aslanian, J. Cao, D.W. Kim, R. Kuang, J.F. Lee, J. Schwerdt, H. Wu, R.J. Herr, A.J. Zych, J. Yang, S. Lam, S. Wainhaus, T.A. Black, P.M. McNicholas, Y. Xu, S.S. Walker, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21 (2011) 2890.
- [54] L.C. Dias, G.M. Lima, J.A. Takahashi, J.D. Ardisson, *Applied Organometallic Chemistry*, 2 (2015) 305.
- [55] L. Ronconi, P.J. Sadler, *Coordination Chemistry Reviews*, 251 (2007) 1633.
- [56] J.E. Huheey, E.A. Keiter, R.L. Keiter, *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*, 4th Edition, Harper Collins, New York, 1993.
- [57] L. Perellito, L. Nagy, *Coordination Chemistry Review*, 224 (2002) 111.
- [58] M. Nath, *Applied Organometallic Chemistry*, 22 (2008) 598.
- [59] G. Matela, R. Aman, *Central European Journal of Chemistry*, 10 (2012) 1.
- [60] J.G.A. Luijten, Applications and biological effects of organotin compounds. In: A. Samyer, *Organotin Compounds*. New York: M. Dekker, v.3, p. 921, 1972.

- [61] S. Yadav, I. Yousuf, M. Usman, M. Ahmad, F. Arjmand, S. Tabassum, *RSC Adv.*, 5 (2015) 50673.
- [62] M. Gielen, *Applied Organometallic Chemistry*, 16 (2002) 481.
- [63] Y.R. Qui, R.F. Zhang, S.L. Zhang, S. Cheng, Q.L. Li, C.L. Ma, *New Journal of Chemistry*, 41 (2017) 5639.
- [64] F. Arjmand, S. Parveen, S. Tabassum, S. Pettinari, *Inorganica Chimica Acta*, 423 (2014) 26.
- [65] H. Pruchnik, T. Kral, D. Poradowski, A. Pawlak, A. Drynda, B.O. Mrukowicz, M. Hof, *Chemico-Biological Interactions*, 243 (2016) 107.
- [66] T. Peters Jr, A. J. Stewart, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1830 (2013) 5351.
- [67] D. Sleep, J. Cameron, L.R. Evans, *Biochimica et Biophysica Acta* 1830 (2013) 5526.
- [68] M. Zampakou, S. Balala, F. Perdih, S. Kalogiannis, I. Turel, G. Psomas, *Royal Society of Chemistry Advances*, 5 (2015) 11861.
- [69] J.A. Molina-Bolívar, C.C. Ruiz, F. Galisteo-González, M. Medina-O'Donnell, *Fluid Phase Equilibria*, 400 (2015) 43.
- [70] B. Valeur, *Molecular Fluorescence. Principles and Applications*, Wuley/VCH Verlag/GmbH, Weinheim, 2002.
- [71] Z. Kazemi, H. Amiri, M. Sahihi, V. Mirkhani, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, I.M. Baltork, G. Azimi, S. Gharaghani, A.A. Kajani, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 163 (2016) 246.
- [72] P. D. Ross, S. Subramanian, *Biochemistry*, 20 (1981) 3096.
- [73] W. Saenger, *Principles of nucleic acid structure*. New York: Springer-Verlag, 1984. p. 556.
- [74] K. Mišković, M. Bujak, M.B. Lončar, L. Glavaš-Obrovac, *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 64 (2013) 593.
- [75] S.U. Rehman, T. Sarwar, M.A. Husain, H.M. Ishqi, M. Tabish, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 576 (2015) 49.
- [76] M. Sirajuddin, S. Ali, A. Badshah. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 124 (2013) 1.
- [77] E. Jayanthia, S. Kalaiselvib, V.V. Padmab, N.S.P. Bhuvaneshc, *Inorganica Chimica Acta*, 429 (2015) 148.
- [78] M.L. Martínez-Frías, *Semergen*, 36 (2010) 273.
- [79] F.L. Hirshfeld, *Theoretica Chimica Acta* (Berl.) 44 (1977) 129.
- [80] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, *CrystEngComm*, 11 (2009) 19.
- [81] J.J. McKinnon, M.A. Spackman, A.S. Mitchell, *Acta Crystallographica Section B*, 60 (2004) 627.

## 2.1 Reagentes e solventes

As reações foram realizadas utilizando-se solventes sem purificação prévia, obtidos comercialmente – Sigma-Aldrich, Vetec, Merck e Synth. Os solventes deuterados DMSO- $d_6$ , MeOD- $d_4$  e D<sub>2</sub>O foram adquiridos do Cambridge Isotope Laboratories, Inc (CIL) e Sigma-Aldrich. As fluorquinolonas, os aldeídos, as tiossemicarbazidas, os cloretos de sulfonila, os ácidos R-aminobenzóicos e os sais metálicos foram obtidas da Sigma-Aldrich.

## 2.2 Equipamentos e metodologias

## 2.2.1 Condutimetria

As medidas de condutividade molar foram feitas à temperatura ambiente, utilizando-se o condutivímetro de bancada Q405M da Quimis. As soluções foram preparadas em *N,N*-dimetilformamida (DMF) ou dimetilsulfóxido (DMSO) nas concentrações de  $10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup>. Os valores foram comparados às atribuições sugeridas na literatura (Tabela 2.1) [1,2].

Tabela 2.1 Parâmetros de condutividade para diferentes tipos de eletrólitos em solventes orgânicos para as soluções de concentração  $1,0 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup>

Solvente	$\Lambda$ (S cm <sup>2</sup> mol <sup>-1</sup> )	Tipo de eletrólito
DMF	65 – 90	1:1
	130 – 170	2:1
	200 – 240	3:1
DMSO	20 – 62	1:1
	54 – 110	2:1

### *2.2.2 Análise elementar (CHN)*

As porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos compostos foram determinadas no aparelho PE 2400 CHN Elemental Analyzer (Departamento de Química), sendo utilizados gás oxigênio para a combustão e gás nitrogênio para o arraste dos gases gerados na combustão das amostras.

### *2.2.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)*

Foi utilizado o aparelho Mattson Instruments Galaxy 3000 (Departamento de Química, UFMG) na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  para a obtenção dos espectros. Cada substância foi incorporada em 100 mg de KBr, previamente dessecado e pulverizado. A mistura foi prensada em forma de disco transparente, sob pressão de 700 a 1050  $\text{kg m}^{-2}$ , originando pastilha de concentração 1% massa/massa do composto.

### *2.2.4 Espectroscopia de fluorescência*

Os espectros de fluorescência foram obtidos no espectrômetro CARY Eclipse – Varian (Agilent Technologies). As fendas de emissão e excitação foram de 10 nm e mantidas constantes em todos os experimentos. As soluções foram colocadas em cubetas de quartzo de 10 mm de caminho óptico.

### *2.2.5 Espectroscopia na região do ultravioleta-visível (Uv-vis)*

Os espectros na região do ultravioleta-visível foram obtidos utilizando o espectrofotômetro de absorção Hewlett Packard 8451 – Varian (Agilent Technologies) e FEMTO – Cirrus 80PE, utilizando cubetas de quartzo de 10 mm de caminho óptico.

### *2.2.6 Estabilidade em solução*

O estudo da estabilidade dos compostos foi realizado a partir de medidas da concentração destes no espectrofotômetro FEMTO – Cirrus 80PE, onde foram realizadas



leituras com ciclos de 30 minutos até completar 6 horas, seguidas de leituras de 24 em 24 horas até completar 48 ou 72 horas, após o preparo das soluções.

As soluções com os compostos foram feitas em 5% DMSO em tampão fosfato (pH 7,4), 5% DMSO em tampão Tris-HCl (pH 7,2) ou apenas em DMSO.

### 2.2.7 Termogravimetria

As curvas TG foram obtidas em Termobalança Shimadzu TGA-5H do Departamento de Química da UFMG. Foi utilizada atmosfera de ar com razão de fluxo de 50 mL min<sup>-1</sup>. A faixa de aquecimento foi de 5 ou 10 °C min<sup>-1</sup>, com faixa de temperatura de 25 a 750 °C.

### 2.2.8 Espectros de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN foram registrados em espectrômetros Bruker DRX-400 Avance (400 MHz) e Bruker DPX-200 (200 MHz) no Laboratório de Ressonância Magnética de Alta Resolução (Laremar) do Departamento de Química da UFMG. As soluções foram preparadas utilizando-se DMSO-*d*<sub>6</sub>, MeOD-*d*<sub>4</sub> ou D<sub>2</sub>O como solvente, TMS ou dioxano como referência interna para os espectros de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, DEPT 135, e mapas de contorno COSY, HMQC (HSQC) e HMBC. Para os espectros de RMN de <sup>119</sup>Sn{<sup>1</sup>H} foi utilizado o SnMe<sub>4</sub> como referência.

### 2.2.9 Difração de raios X por monocristal (DRXM)

As coletas de dados de difração de raios X por monocristal foram realizadas em equipamento Gemini-Agilent com fonte de raios X MoK $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073$  Å). O *software* CrysAlisPro [3] foi usado para coleta e redução de dados. As estruturas foram resolvidas por métodos diretos usando SHELXS-97 [4] e refinadas por mínimos quadrados (matriz completa, F<sup>2</sup>) utilizando o SHELXL-2014 [5]. Todos os átomos, exceto os de hidrogênio, foram refinados considerando deslocamentos anisotrópicos e modelo de oscilador harmônico. Os átomos de hidrogênio do grupo amino foram localizados nos mapas de diferenças de Fourier e fixados ao átomo de nitrogênio parental, com  $d$  [N–H] = 0,85 Å, para as estruturas do capítulo 4, e parâmetros de deslocamento [Uiso (H) = 1,2Ueq (N)]. Os átomos de H da molécula de água foram encontrados no mapa de diferenças de Fourier e

fixados em posições calculadas utilizando os comandos DFIX e DANG. Os outros átomos de hidrogênio foram fixados geometricamente considerando a hibridização do átomo parental [ $U_{iso}(H) = 1,2U_{eq}(C)$ ] e [ $U_{iso}(H) = 1,5U_{eq}(O)$ ]. Análise estrutural e das interações foram realizadas usando os programas Mercury® v.3.10.1[6] e ORTEP® v.2014.1[7].

#### 2.2.10 Difração de raios X por pó (DRXP)

Os dados de difração de raios X por pó foram coletados em um Shimadzu XRD-7000 com 40 kV, 30 mA, usando  $CuK\alpha$  ( $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ ) acoplado a uma unidade policapilar, monocromador de grafite, escaneado em uma faixa angular de 5 - 60 ( $2\theta$ ) ou de 5 - 80 ( $2\theta$ ) com um tamanho de passo igual a 0,02 ( $2\theta$ ) e uma constante de tempo de 0,5 °/min.

#### 2.2.11 Mapas da superfície de Hirshfeld e gráficos de impressão digital

As superfícies de Hirshfeld foram construídas, e os cálculos das superfícies de impressões digitais foram realizados, utilizando o *software* de CrystalExplorer versão 17.5 [8]. Nessas análises, a estrutura de cada cristal foi importada do respectivo arquivo de informação cristalográfica (CIF). As superfícies de Hirshfeld foram geradas para as moléculas utilizando uma resolução de superfície elevada e mapeada com as funções de índice  $d_{norm}$ . O *software* CrystalExplorer usado na geração das superfícies de Hirshfeld também foi aplicado para elaborar os gráficos de impressão digital.

#### 2.2.12 Espectroscopia Mössbauer de $^{119}Sn$

Os espectros de Mössbauer de  $^{119}Sn$  foram obtidos no Centro de Desenvolvimento em Tecnologia Nuclear (CDTN), no espectrômetro Mössbauer CMTE, modelo MA250, acoplado a um Criostato Ótico modelo SVT-400, com amostras no estado sólido. Os dados foram coletados a 80 K em um espectrômetro de aceleração constante convencional com uma fonte de  $CaSnO_3$  mantido à temperatura ambiente (25 °C). A calibração da velocidade do aparelho foi feita à temperatura ambiente com folha enriquecida de  $^{57}Fe$ . Os espectros de Mössbauer de  $^{119}Sn$  foram obtidos pelo Dr. José Domingos Ardisson.

## 2.3 Ensaios biológicos e estudos de interação com macromoléculas

### 2.3.1 Avaliação da atividade antimicrobiana

A determinação da menor concentração de composto capaz de inibir o crescimento microbiano (MIC) foi feita utilizando bactérias e leveduras da coleção do Laboratório de Biotecnologia e Bioensaios (LABB), Departamento de Química – UFMG, em colaboração com a professora Dr<sup>a</sup>. Jaqueline Aparecida Takahashi. Utilizaram-se cepas de bactérias Gram-positivas *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ATCC 11778) e *Listeria monocytogenes* (ATCC 15313), Gram-negativas *Salmonella typhimurium* (ATCC 13311) e *Escherichia coli* (ATCC 25723), e de leveduras *Candida albicans* (ATCC 18804), *Candida glabrata* (ATCC 15126), *Candida lusitanae* (ATCC 34449) e *Candida tropicalis* (ATCC 13803).

Inicialmente foi preparado um pré-inóculo, transferindo bactérias com a alça de platina para tubos de ensaios contendo 3,0 mL de meio de cultura *brain heart infusion* (BHI). Em seguida, os tubos foram incubados em estufa a 37 °C por 24 h. Com a utilização de uma micropipeta, alíquotas de 500 µL do pré-inóculo foram transferidas para tubos de ensaio contendo água destilada estéril. As soluções foram diluídas até a concentração em que a transmitância das soluções homogeneizadas fosse entre 74 – 75% de intensidade da transmitância no comprimento de onda de 600 nm, obtendo-se assim, os inóculos utilizados no teste [9].

As amostras dos compostos foram pesadas e solubilizadas em DMSO (12,5 mg mL<sup>-1</sup>). Alíquotas de 40 µL destas soluções foram adicionados a 960 µL do meio de cultura BHI para o preparo das soluções de trabalho.

Os testes foram realizados em placas de 96 micropoços, contendo 100 µL de meio de cultura por poço, em triplicata. No primeiro poço foram adicionados 100 µL da solução trabalho e, em seguida, foi realizada a diluição desta solução para os poços seguintes, transferindo-se 100 µL da solução do poço 1 para o poço 2. A solução resultante foi homogeneizada e 100 µL desta foi transferida para o poço 3 e assim sucessivamente. No último poço, após homogeneização, 100 µL foram retirados e desprezados, de modo que todos os poços tivessem o mesmo volume. Em seguida, foram adicionados 100 µL do inóculo padronizado em cada poço.

Como controles positivos foram utilizados os antibióticos ampicilina, nistatina e miconazol.

As microplacas foram incubadas em estufa a 37 °C e, após 24 h, foi realizada a leitura do teste em leitor tipo Elisa (490 nm).

O crescimento do micro-organismo foi observado pela turvação do meio, sendo este medido em um comprimento de onda fixo (492 nm), utilizando-se o equipamento de leitor de microplacas. O cálculo da porcentagem de inibição foi feito utilizando a Equação 2.1.

$$\% \text{Inibição} = 100 - \left[ \frac{(A_M - A_B)}{A_C} \right] \times 100 \quad (\text{Equação 2.1})$$

em que  $A_M$  é a absorvância da amostra,  $A_B$  é a absorvância do branco e  $A_C$  é a absorvância do controle de crescimento do microrganismo menos a absorvância do controle de esterilidade do meio de cultura.

Os materiais utilizados para a manipulação dos micro-organismos foram esterilizados em autoclave vertical Fanen (415/3 – J03610) ou Phoenix (AV30 – 15042). Os testes foram realizados em capela de fluxo laminar VECO (JLF 912 – FL 5799) ou Pachane (PA050/02 – 099,06 ou PA610 – 103,09). Para a determinação da concentração do inóculo foi utilizado o espectrofotômetro BIOSPECTRO SP-22 ou UV-2401 PC Shimadzu. Os inóculos dos micro-organismos foram incubados em estufa Quimis Q-(316,12 – 807,131) ou Tecnal (TE-392/2) e as leituras das absorvâncias do teste de microdiluição foram realizadas no leitor de microplacas Thermoplate-TP-READER.

### 2.3.2 *Estudo da interação com albumina sérica humana (HSA) por espectroscopia de fluorescência e na região do ultravioleta-visível*

O estudo das interações entre os compostos e a albumina sérica humana (HSA) foi realizado utilizando espectroscopia de fluorescência e na região de ultravioleta-visível (Uv-vis). A solução estoque de HSA de concentração  $2 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  foi preparada em tampão fosfato pH 7,2 ( $8,3 \text{ mmol L}^{-1}$ ,  $[\text{NaCl}] = 83 \text{ mmol L}^{-1}$ ).

As soluções estoque dos compostos foram preparadas inicialmente em DMSO na concentração  $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ . Posteriormente, as soluções foram diluídas em tampão

fosfato até a concentração de  $8,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  (soluções trabalho), em que se manteve a proporção de até 5% (v/v) DMSO em tampão fosfato.

Nos experimentos, 2,0 a 2,5 mL da solução de HSA foram tituladas, sob agitação magnética, com alíquotas de 100 ou 125  $\mu\text{L}$  das soluções trabalho dos compostos em estudo. Foi adotado um período de incubação de 5 minutos após cada adição da alíquota do composto e, posteriormente, foi feita leitura na faixa de 305 a 550 nm, com excitação em 295 nm. Leituras na região do Uv-vis de 200 a 800 nm foram realizadas para a correção do efeito de filtro.

A partir dos dados da titulação foram calculadas constantes relacionadas ao processo de supressão da fluorescência do triptofano 214 (Trp-214) da HSA. Pela equação clássica de Stern-Volmer (Equação 2.2) obteve-se a constante de supressão ( $K_{sv}$ ).

$$F_0/F = 1 + k_q \cdot \tau_0 = 1 + K_{sv}[Q] \quad (\text{Equação 2.2})$$

em que  $F_0$  é a intensidade de fluorescência na ausência do agente supressor da fluorescência,  $F$  é a intensidade de fluorescência na presença do agente supressor,  $\tau_0$  é o tempo de vida, e  $[Q]$  é a concentração do agente supressor da fluorescência. O valor de  $K_{sv}$  é o coeficiente angular obtido da regressão linear do gráfico  $F_0/F$  vs  $[Q]$ .

A constante  $K_{sv}$  pode ser escrita como:

$$k_q = K_{sv} / \tau_0 \quad (\text{Equação 2.3})$$

em que  $k_q$  é a constante de velocidade de supressão bimolecular e  $\tau_0$  é o tempo de vida da fluorescência na ausência do agente supressor do Trp-214 excitado ( $\tau_0 = 1 \times 10^8 \text{ s}$ ) [10].

Aos dados obtidos durante a titulação espectrofluorimétrica pode ser aplicada ainda a equação de Stern-Volmer modificada (Equação 2.4)

$$F_0/\Delta F = 1/f_a + 1/(f_a K_a [Q]) \quad (\text{Equação 2.4})$$

em que  $\Delta F$  é a diferença entre  $F$  e  $F_0$ ,  $f_a$  é a fração da proteína acessível ao agente supressor e  $K_a$  é a constante de supressão efetiva análoga à constante de associação para o sistema agente supressor–proteína. O valor de  $K_a$  calculado é a razão entre intercepto e o coeficiente angular obtido na regressão linear do gráfico  $F_0/\Delta F$  vs  $1/[Q]$ .

Pela equação logarítmica de Scatchard (Equação 2.5) foram obtidos os valores dos parâmetros constante de ligação ( $K_b$ ) e o número de sítios de ligação ( $\eta$ ) do composto à biomolécula.

$$\log(\Delta F/F) = \log K_b + \eta \log[Q] \quad (\text{Equação 2.5})$$

em que  $K_b$  e  $\eta$  podem ser calculados como respectivamente a função antilogarítmica do intercepto e o coeficiente angular da regressão linear do gráfico de  $\log(\Delta F/F)$  vs  $[Q]$ .

A correção da intensidade da fluorescência, devido à influência do efeito de filtro interno, foi estimada utilizando a equação

$$I_{\text{cor}} = I_{\text{obs}} \cdot \text{antilog}[(A_{\text{em}} + A_{\text{ex}}) \cdot l/2] \quad (\text{Equação 2.6})$$

sendo  $I_{\text{cor}}$  e  $I_{\text{obs}}$ , as intensidades de fluorescência corrigida e fluorescência observada, respectivamente;  $A_{\text{em}}$  e  $A_{\text{ex}}$ , as absorvâncias da amostra nos comprimentos de onda de emissão e excitação, respectivamente, e  $l$  é o caminho óptico da cubeta de quartzo (em cm) [11].

Os parâmetros termodinâmicos  $\Delta H$ ,  $\Delta S$  e  $\Delta G$  foram obtidos, após os estudos de interação com albumina em diferentes temperaturas, utilizando as equações 2.7-a e 2.7-b:

$$\ln K_b = -\Delta H/RT + \Delta S/R \quad (\text{Equação 2.7-a})$$

$$\Delta G = -RT \ln K_b \quad (\text{Equação 2.7-b})$$

### 2.3.3 Estudo da interação com o ácido desoxirribonucleico de timo de vitelo (ctDNA) por espectroscopia na região do ultravioleta-visível

A determinação da concentração do ctDNA em solução tampão fosfato em pH 7,2 foi realizada por meio do espectro na região do ultravioleta-visível, no máximo de absorção em 260 nm. O cálculo da concentração do ctDNA foi feito seguindo a lei de Lambert-Beer (Equação 2.8).

$$A = \varepsilon^{ctDNA} \cdot l \cdot [ctDNA] \quad (\text{Equação 2.8})$$

em que  $A$  é a absorvância observada,  $\varepsilon^{ctDNA}$  é o coeficiente de absorvidade molar do *ctDNA* ( $\varepsilon = 6600 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  em 260 nm),  $l$  é o caminho óptico da cubeta de quartzo (em cm) e  $[ctDNA]$  é a concentração do *ctDNA* em solução tampão. Em todos os experimentos utilizou-se a absorvidade menor que 0,5 para evitar o desvio da lei de Lambert–Beer.

O valor da razão entre a absorvância nos comprimentos de onda 260 e 280 nm ( $A_{260}/A_{280}$ ) foram mantidos dentro da faixa de 1,8 a 1,9, indicando que o *ctDNA* estava suficientemente livre de proteína [12].

As soluções estoque dos compostos estudados foram feitas em DMSO. Soluções trabalho foram preparadas em tampão fosfato pH 7,2, em que as concentrações dos compostos foi de  $2,50 \mu\text{mol L}^{-1}$ , não ultrapassando 1 % (v/v) o volume de DMSO na solução final.

O experimento foi realizado em um sistema de duas cubetas: na cubeta 1 (controle) adicionaram-se inicialmente 2,5 mL do tampão fosfato. Na cubeta 2 (leitura) adicionaram-se inicialmente 2,5 mL da solução trabalho. Posteriormente, foram efetuadas sucessivas adições de *ctDNA* à cubeta 2 (leitura) – 10 adições de 50  $\mu\text{L}$ . Para eliminar o efeito de absorção da radiação por parte do *ctDNA*, foram efetuadas sucessivas adições de *ctDNA* a cubeta 1 (controle) – 10 adições de 50  $\mu\text{L}$  [*ctDNA*], no mesmo momento que o *ctDNA* foi adicionado à cubeta 2. A homogeneização das soluções foi realizada de forma manual e o tempo de repouso das cubetas após a adição do DNA, para estabelecimento do equilíbrio, foi de cerca de 30 minutos, com subsequente varredura de 200 a 800 nm, à temperatura de 27 °C.

Os espectros obtidos foram ajustados à equação de Scatchard (Equação 2.9) o que possibilitou também o cálculo das constantes de interação ( $K_b$ ) entre os compostos e o *ctDNA*.

$$\frac{[ctDNA]}{(\varepsilon_a - \varepsilon_f)} = \frac{[ctDNA]}{(\varepsilon_b - \varepsilon_f)} + \frac{1}{\{K_b(\varepsilon_b - \varepsilon_f)\}} \quad (\text{Equação 2.9})$$

onde  $[ctDNA]$  é a concentração do *ctDNA*,  $\varepsilon_a$  corresponde à relação entre Absorvância/[complexo],  $\varepsilon_f$  é o coeficiente de extinção do complexo livre em solução e  $\varepsilon_b$  é o coeficiente de extinção do complexo completamente ligado ao DNA. Do gráfico de

$[ctDNA]/[\varepsilon_a - \varepsilon_f]$  versus  $[ctDNA]$ , resultam os coeficientes angular  $(1/[\varepsilon_b - \varepsilon_f])$  e linear  $(1/K_b[\varepsilon_b - \varepsilon_f])$ .

#### 2.3.4 Estudo da interação competitiva com o sistema brometo de etídio-ctDNA (EB-ctDNA) por fluorescência

O valor da concentração de ctDNA na solução de tampão fosfato pH 7,2 e as soluções trabalho dos compostos foi igualmente obtido como na seção 2.3.3.

O experimento foi realizado em um sistema de cubeta única onde adicionaram-se inicialmente 2,0 mL do tampão fosfato contendo o sistema brometo de etídio-ctDNA (EB-ctDNA) ( $[EB] = [ctDNA] = 10 \mu\text{mol L}^{-1}$ ). Posteriormente, foram efetuadas sucessivas adições de 20  $\mu\text{L}$  da solução trabalho dos compostos. A homogeneização das soluções foi realizada por agitação magnética e o tempo de repouso da cubeta após cada adição foi de cerca de 5 minutos, com subsequente varredura de 560 a 800 nm, à temperatura de 25 °C.

A constante de ligação aparente ( $K_{app}$ ) dos compostos foi determinada mediante a análise competitiva do composto estudado pela intensidade de fluorescência de uma solução de brometo de etídio (EB) ligado ao ctDNA utilizando a Equação 2.10.

$$K_{eb}[EB] = K_{app}[Q_{50}] \quad (\text{Equação 2.10})$$

onde  $K_{eb}$  é a constante de intercalação do brometo de etídio ao DNA ( $K_{eb} = 1,0 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ ),  $[EB]$  é a concentração de brometo de etídio usada no experimento,  $K_{app}$  é a constante de ligação aparente do composto em estudo e  $[Q_{50}]$  é a concentração do composto que promove uma redução de 50 % na intensidade de fluorescência do sistema EB-ctDNA.

As variações na intensidade de fluorescência a 560 nm, após cada adição da solução do composto, foram acompanhadas pelos espectros de emissão ( $\lambda_{exc} = 545 \text{ nm}$ , fendas de emissão e excitação de 10 nm). Reescrevendo a Equação 2.2 substituindo o valor da intensidade da fluorescência de  $F_{50}$  por  $\frac{1}{2} F_0$ :

$$\frac{F_0}{1/2 F_0} = 1 + K_{sv}[Q_{50}] \quad (\text{Equação 2.11-a})$$

obtendo-se:



$$[Q_{50}] = 1/K_{sv} \quad (\text{Equação 2.11-b})$$

Assim, a Equação 2.10 pode ser reescrita como:

$$K_{app} = K_{eb}[EB]K_{sv} \quad (\text{Equação 2.12})$$

## 2.4 Referências

- [1] J.W. Geary, *Coordination Chemistry Review*, 7 (1971) 81.
- [2] R.G. Velho, Medida de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico. Dissertação (Mestrado em Química Inorgânica) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos-SP, 2006.
- [3] M.J. Turner, J.J. McKinnon, S.K. Wolff, D.J. Grimwood, P.R. Spackman, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, *CrystalExplorer17* (2017).
- [4] G.M. Sheldrick, *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 71 (2015) 3
- [5] G.M. Sheldrick, *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*. A64 (2008) 112.
- [6] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *Journal of Applied Crystallography*, 39 (2006) 453.
- [7] L.J. Farrugia, *Journal of Applied Crystallography*, 45 (2012) 849.
- [8] S.K. Wolff, D.J. Grimwood, J.J. McKinnon, M.J. Turner, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, *CrystalExplorer (Version 3.1)*, University of Western Australia, 2010.
- [9] I. Wiegand, K. Hilpet, R.E.W. Hancock, Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. Nature Publishing Group. *Nature Protocols*, vol.3 no 2, 2008, 163.
- [10] K.C. Skyrianou, F. Perdih, I. Turel, D.P. Kessissoglou, G. Psomas, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 104 (2010) 740.
- [11] J.R. Lakowicz. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3rd ed., Springer, New York, 2006.
- [12] K.C. Skyrianou, C.P. Raptopoulou, V. Psycharis, D.P. Kessissoglou, G. Psomas, *Polyhedron*, 28 (2009) 3265.

## 3.1 Introdução

Neste capítulo são apresentadas a síntese e a discussão da caracterização de sete novas tiossemicarbazonas (HL1 – HL7) e de um  $N^2,N^5$ -1,3,4-tiadiazol (HL8) obtido a partir da tentativa de síntese, seguindo a metodologia *one-pot*, de uma das tiossemicarbazonas.

Os estudos das estruturas cristalográficas dos novos compostos, a partir do refinamento dos dados de difração de raios X por monocristal e pelos mapas da superfície de Hirshfeld, foram realizados analisando as interações intramoleculares e intermoleculares, seus efeitos e porcentagem de interação entre as moléculas presentes na rede cristalina.

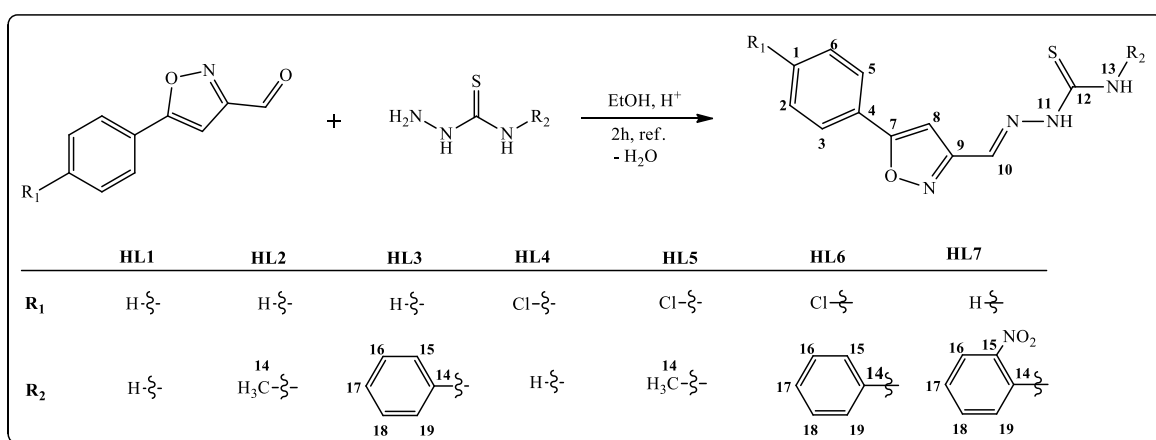
Realizou-se o estudo de interação das tiossemicarbazonas com a albumina sérica humana (HSA) e DNA de timo de vitelo (*ctDNA*), além da atividade antimicrobiana destes compostos frente a bactérias *Gram*-positiva e *Gram*-negativa e leveduras.

As estruturas propostas, tão quanto os dados de caracterização, se encontram no final deste capítulo.

---

Parte do trabalho apresentado neste capítulo foi publicado no periódico *Journal of Molecular Structure* [doi: 10.1016/j.molstruc.2017.08.062].

As sínteses das tiossemicarbazonas HL1 – HL6 foram realizadas seguindo o procedimento descrito na literatura [1], com algumas modificações. A síntese das tiossemicarbazonas pela reação de condensação dos aldeídos com as tiossemicarbazidas é apresentada no Esquema 3.2.1.



Esquema 3.2.1 Esquema geral de síntese das tiossemicarbazonas, não considerando possíveis isômeros como produto.

A um balão de reação contendo 10 mL de etanol, foram adicionados 10,0 mmol do respectivo aldeído. Adicionou-se 1 a 2 gotas do ácido sulfúrico 98 %. A solução foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente por 10 minutos. Posteriormente, foram adicionados 10,0 mmol da tiossemicarbazida apropriada. A solução foi deixada sob refluxo por 2 ou 3 horas. O sólido formado foi filtrado a pressão reduzida em funil de laca de vidro sinterizado G3, lavado com etanol gelado (2 x 15 mL) e éter etílico (10 mL).

A obtenção da tiossemicarbazona HL7 foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foi sintetizado o precursor *N*-(2-nitrofenil)hidrazinacarbotioamida. Foram reagidos 10 mmol do 1-isotiocianato-2-nitrobenzeno com 12,0 mmol de hidrazina monoidratada em etanol. A mistura foi feita em banho de gelo, sendo submetida à agitação por 48 h. Após este período, a solução foi levada ao congelador por 24 h, observando-se a presença de sólido branco. O produto formado foi filtrado e lavado com etanol gelado e éter etílico, e levado ao dessecador à pressão reduzida até apresentar massa constante. A segunda etapa consistiu da

preparação do produto final (HL7) pelo método descrito para as tiossemicarbazonas HL1 – HL6. O sólido branco amarelado obtido foi filtrado e lavado com etanol gelado (2 x 15 mL) e éter etílico (10 mL). O composto foi secado sob pressão reduzida.

As tiossemicarbazonas foram caracterizadas por ponto de fusão, espectroscopia na região do infravermelho, RMN e análise elementar de CHN.

### 3.2.2 Análises

Todas as tiossemicarbazonas obtidas são sólidos de cor branca, exceto HL7 que apresentou coloração levemente amarelada, e estáveis à temperatura ambiente. Estudos de estabilidade em solução foram realizados por espectroscopia na região do Uv-vis, tanto em DMSO quanto em solução 5 % DMSO em tampão fosfato (pH 7,2), indicando que os compostos são estáveis em ambas as condições por, pelo menos, 48 horas.

Não foi possível determinar a pureza pela faixa de fusão já que os compostos se decomuseram em temperaturas igual ou acima de 200 °C. As fórmulas mínimas foram ratificadas pelos valores da análise elementar de CHN, sendo coerentes com as estruturas propostas (Figura 3.2.1). Na Tabela 3.2.1 encontram-se listados os valores de temperatura de decomposição e análise elementar dos compostos.

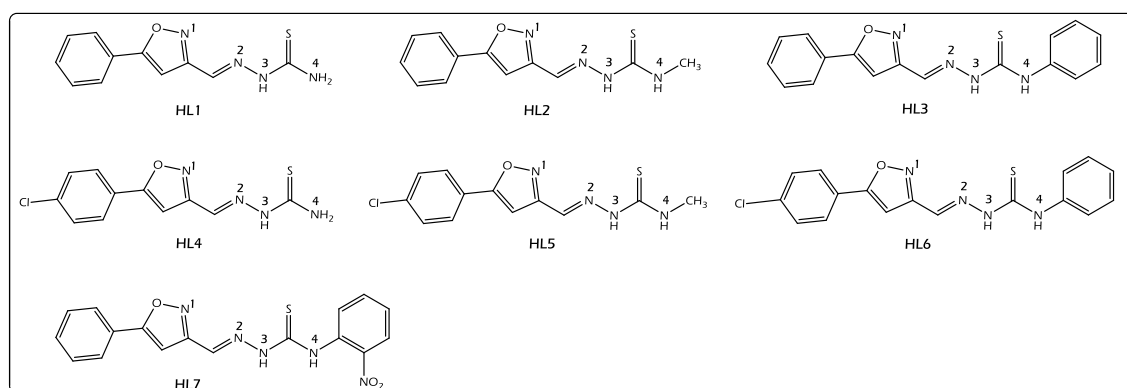


Figura 3.2.1 Proposta de estrutura para as tiossemicarbazonas sintetizadas, não considerando possíveis isômeros.

Tabela 3.2.1 Dados de temperatura de decomposição e análise elementar das tiossemicarbazonas

Composto	Temperatura de decomposição (°C)	Análise elementar*		
		%C	%H	%N
<b>HL1</b>	200	53,73 (53,34)	4,02 (4,09)	22,75 (22,28)
<b>HL2</b>	212	55,16 (55,37)	4,63 (4,65)	21,36 (21,52)
<b>HL3</b>	231	62,95 (63,33)	4,32 (4,38)	17,17 (17,38)
<b>HL4</b>	216	46,89 (47,06)	3,37 (3,23)	19,74 (19,96)
<b>HL5</b>	230	48,65 (48,90)	3,77 (3,76)	18,91 (19,01)
<b>HL6</b>	231	57,36 (57,22)	3,66 (3,67)	15,79 (15,70)
<b>HL7</b>	235	55,38 (55,58)	4,00 (3,57)	18,97 (19,06)

\* ≡ Valores calculados de CHN entre parêntesis.

### 3.2.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

As tiossemicarbazonas geralmente apresentam sinais duplicados nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  devido à presença dos isômeros geométricos *E* e *Z* em solução (Figura 3.2.2). Na literatura é relatado que tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos tendem a formar, preferencialmente, o isômero *E*, que é termodinamicamente mais estável, enquanto que para as derivadas de cetonas assimétricas a proporção entre *E* e *Z* depende da estrutura dos substituintes ligados à carbonila [2].

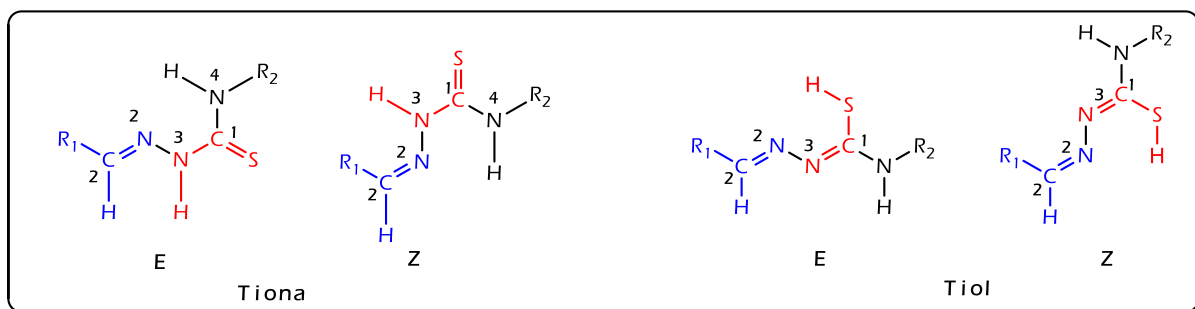


Figura 3.2.2 Representação estrutural para isômeros geométricos *E* e *Z* (em relação à ligação C2=N2) das tiossemicarbazonas.

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das tiossemicarbazonas HL1 – HL7 foi observado apenas um sinal associado ao hidrogênio imínico (H11), o que indica a presença de apenas um isômero em solução. A ausência de um sinal em 4,0 ppm, que indicaria a presença de um grupo tiol, aliada à presença dos sinais para N11–H11 e N13–H13 também sugerem que apenas a forma tiona está presente em solução [3]. Além disso, para os compostos HL1 e HL4 dois sinais foram observados para os hidrogênios H13 e H14, indicando que a rotação

do grupo NH<sub>2</sub> (Esquema 3.2.1) é impedida em torno da ligação C12–N13 devido ao seu caráter parcial de dupla ligação [4]. Mostra-se na Figura 3.2.3, como exemplo, o espectro de RMN de <sup>1</sup>H e a estrutura numerada do composto HL5.

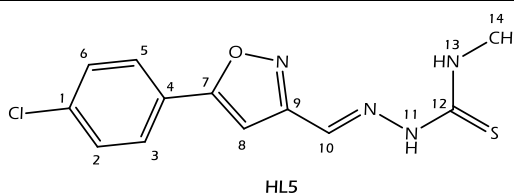
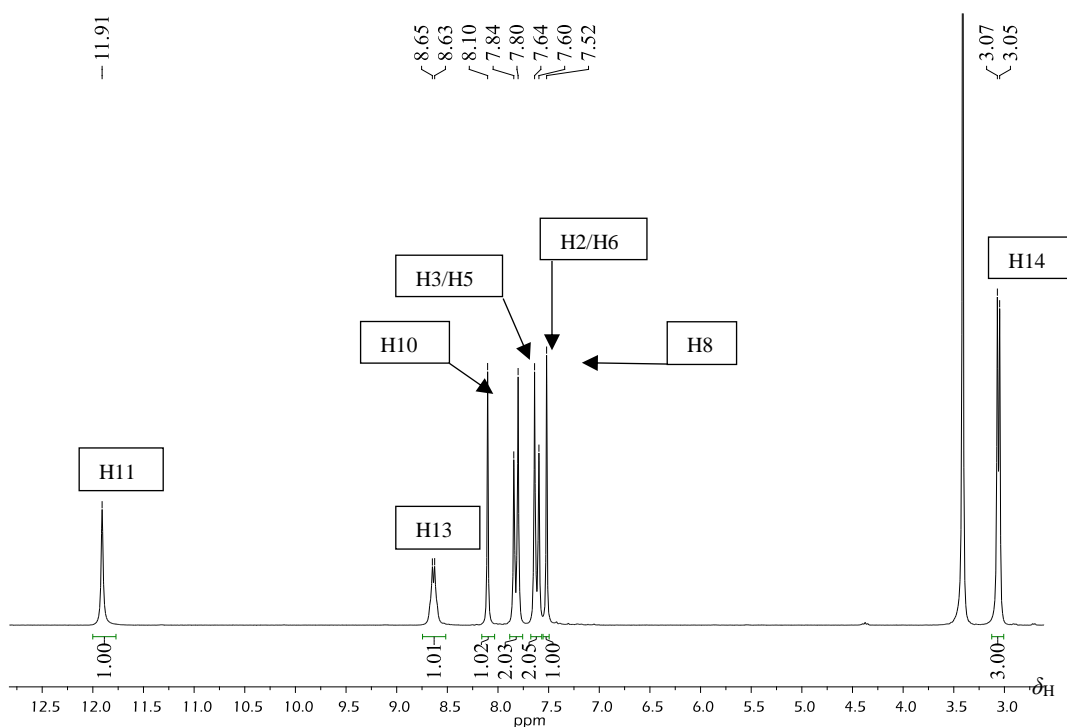


Figura 3.2.3 Espectro parcial do RMN de <sup>1</sup>H do composto HL5 (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz).

Realizou-se o experimento de NOE dos compostos sintetizados para a determinação do isômero presente em solução que consistiu na irradiação do sinal hidrogênio H11 e posterior avaliação do efeito dessa irradiação nos hidrogênios vizinhos (H10 e H13). Um incremento na intensidade do sinal relativo ao hidrogênio H10 foi observado, mostrando que as tiossemicarbazonas adotam a configuração *E* em relação à ligação C10=N2. Nenhuma variação foi observada no sinal referente ao hidrogênio H13, o que indica a conformação *sin* entre o átomo de nitrogênio N2 da imida e o átomo de enxofre no isômero *E*, confirmado pelos estudos por difração de raios X por monocristais.

Nas Tabelas 3.2.2 e 3.2.3 são apresentadas as atribuições de todos sinais presentes nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} e DEPT 135 dos compostos. Os mapas de contorno

COSY e HMBC confirmam as atribuições pelas observações das respectivas correlações homonucleares  $^3J_{H-H}$  e heteronucleares  $^{2-3}J_{H-C}$ .

As atribuições dos carbonos não hidrogenados C4, C7, C9 e C12 foram realizados pelo experimento de HMBC. Como exemplo, no mapa de contorno da tiossemicarbazona HL5 (Figura 3.2.4) observa-se a presença dos acoplamentos  $^2J_{H11-C12}$  e  $^3J_{H13-C12}$ , com deslocamento químico em 178,2 ppm atribuído ao carbono C12. A atribuição do carbono do grupo isoxazol C9 ( $\delta$  161,4) foi confirmada pelos acoplamentos  $^2J_{H8-C9}$  e  $^2J_{H10-C9}$  e a do C7 ( $\delta$  167,9) pelos acoplamentos  $^2J_{H8-C7}$  e  $^3J_{H3/H5-C7}$ .

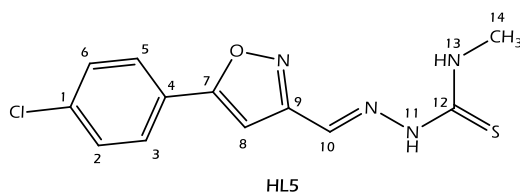
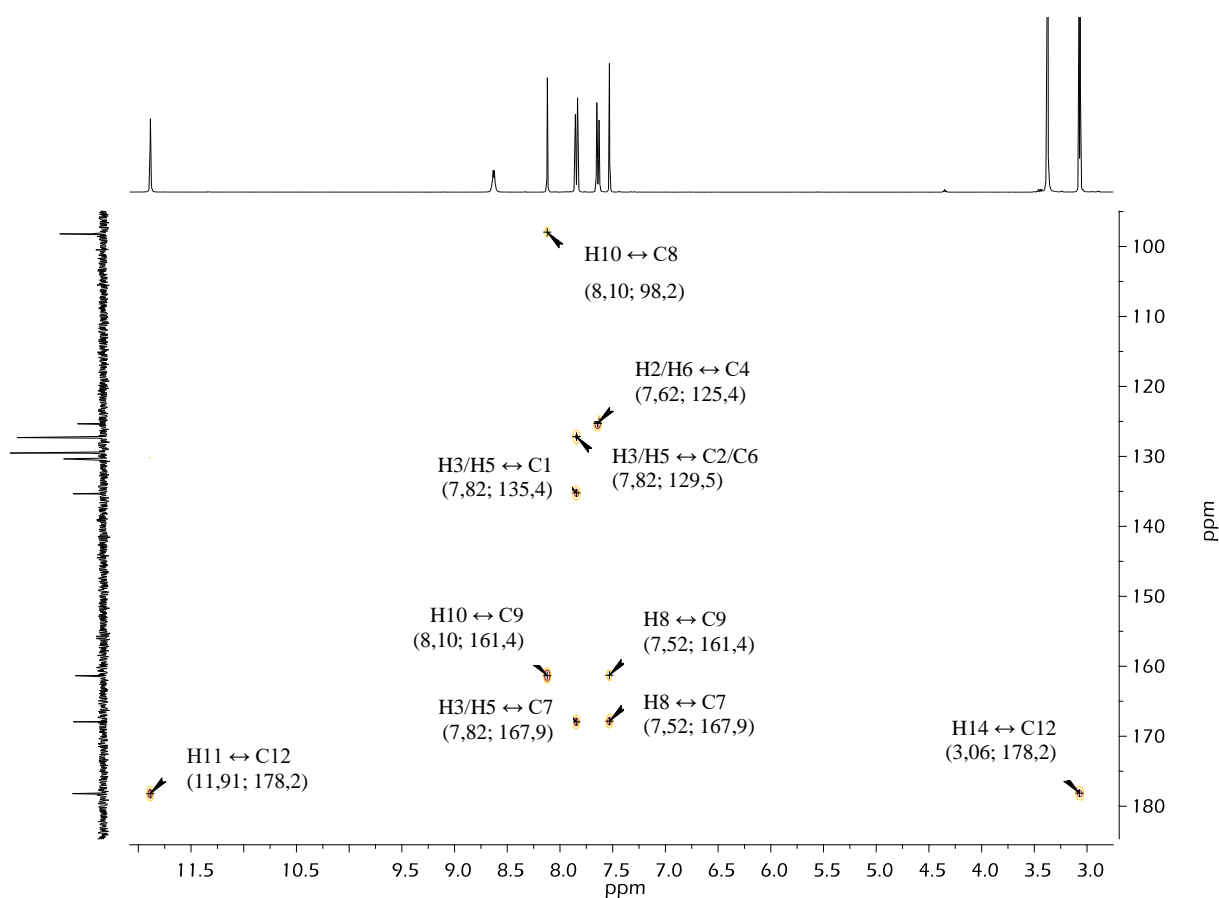
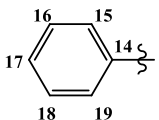
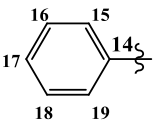
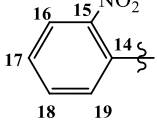


Figura 3.2.4 Mapa de contorno parcial HMBC do composto HL5 (DMSO- $d_6$ ).

Tabela 3.2.2 Atribuições, multiplicidade, deslocamento químico (ppm) e constante de acoplamento ( $J$  / Hz) dos sinais dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das tiossemicarbazonas (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

Atribuições $^1\text{H}$	HL1	HL2	HL3	HL4	HL5	HL6	HL7
H11	11,84 (s, 1H)	11,91 (s, 1H)	12,27 (s, 1H)	11,86 (s, 1H)	11,91 (s, 1H)	12,26 (s, 1H)	12,54 (s, 1H)
H13	8,55 (s, 1H)*	8,67 (d, $^3J = 4,5$ Hz, 1H)	10,22 (s, 1H)*	8,59 (s, 1H)*	8,64 (d, $^3J = 4,5$ Hz, 1H)	10,19 (s, 1H)	10,81 (s, 1H)
H14	8,17 (s, 1H)*	3,06 (d, $^3J = 4,5$ Hz, 3H)	---	8,14 (s, 1H)*	3,06 (d, $^3J = 4,5$ Hz, 1H)	---	---
H10	8,11 (s, 1H)	8,12 (s, 1H)	8,25 (s, 1H)	8,10 (s, 1H)	8,10 (s, 1H)	8,23 (s, 1H)	8,26 (s, 1H)
H3/H5	7,85 – 7,74 (m, 2H)	7,84 (dd, $J = 7,5$ Hz; 2,0 Hz, 2H)	7,61 – 7,51 (m, 5H) <sup>+H2/H6; +H1</sup>	7,80 (d, $^3J = 8,6$ Hz, 2H)	7,82 (d, $^3J = 8,6$ Hz, 1H)	7,85 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 2H)	7,62 – 7,54 (m, 5H) <sup>+H2/H6; +H1</sup>
H2/H6	7,58 – 7,50 (m, 3H) <sup>+H1</sup>	7,59 – 7,54 (m, 3H) <sup>+H1</sup>	ε	7,60 (d, $^3J = 8,6$ Hz, 2H)	7,62 (d, $^3J = 8,6$ Hz, 1H)	7,64 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 2H)	ε
H8	7,61 (s, 1H)	7,52 (s, 1H)	7,72 (s, 1H)	7,64 (s, 1H)	7,52 (s, 1H)	7,72 (s, 1H)	7,90 – 7,75 (m, 3H) <sup>+H16; +H18</sup>
H15	---	---	7,90 – 7,80 (m, 2H) <sup>+H19</sup>	---	---	7,57 (d, $^3J = 7,7$ Hz, 2H) <sup>+H19</sup>	---
H16	---	---	7,42 (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H) <sup>+H18</sup>	---	---	7,42 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 2H) <sup>+H18</sup>	ε
H17	---	---	7,31 – 7,21 (m, 1H)	---	---	7,28 – 7,23 (m, 1H)	8,04 (d, $^3J = 7,9$ Hz, 1H)
H18	---	---	---	---	---	---	ε
H19	---	---	---	---	---	---	8,13 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1H)

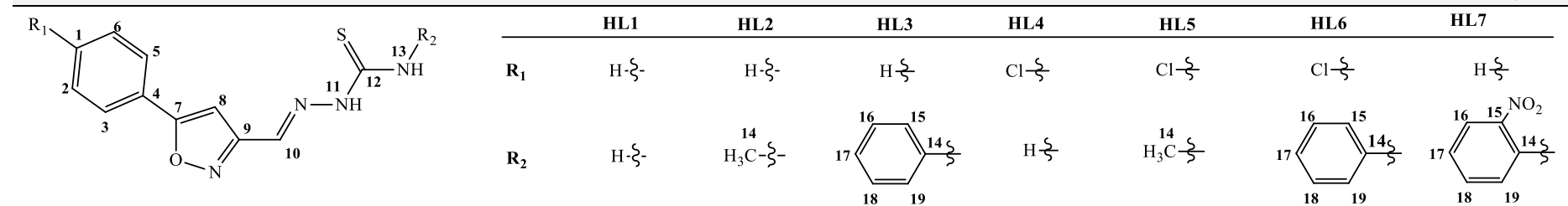
	HL1	HL2	HL3	HL4	HL5	HL6	HL7
<b>R<sub>1</sub></b>	H-ξ-	H-ξ-	H-ξ-	Cl-ξ-	Cl-ξ-	Cl-ξ-	H-ξ-
<b>R<sub>2</sub></b>	H-ξ-	<sup>14</sup> H <sub>3</sub> C-ξ-		H-ξ-	<sup>14</sup> H <sub>3</sub> C-ξ-		

\* ≡ possível inversão de atribuição dos hidrogênios (H13 e H14) do grupo NH<sub>2</sub>; ε ≡ associado com a atribuição de outro hidrogênio; multiplicidade: s ≡ simples; d ≡ duplo; dd ≡ duplo duplo; t ≡ triplo; m ≡ multiplo.



Tabela 3.2.3 Atribuições, multiplicidade, deslocamento químico (ppm) e constante de acoplamento dos sinais dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 das tiossemicarbazonas (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

Atribuições $^1\text{H}$	HL1	HL2	HL3	HL4	HL5	HL6	HL7
C12	178,9	178,2	176,7	178,8	178,2	176,7	177,0
C9	161,5	161,3	161,2	161,5	161,4	161,3	161,0
C7	169,2	169,1	169,1	167,9	167,9	168,0	169,3
C1	131,2	130,7	131,6	135,3	135,4	135,4	132,4{↑}
C10	130,8 {↑}	130,5 {↑}	130,7 {↑}	130,8 {↑}	130,4 {↑}	131,4 {↑}	130,8{↑}
C3/5	125,6 {↑}	125,6 {↑}	125,6 {↑}	125,4 {↑}	127,3 {↑}	127,4 {↑}	129,4{↑}
C4	126,7	126,5	126,6	127,3	125,4	125,4	126,4
C2/6	129,5 {↑}	129,4 {↑}	129,4 {↑}	129,6 {↑}	129,5 {↑}	129,6 {↑}	125,6{↑}
C8	97,9 {↑}	97,7 {↑}	98,2 {↑}	98,4 {↑}	98,2 {↑}	98,6 {↑}	97,6{↑}
C14		30,9 {↑}	138,8		30,9 {↑}	138,7	133,1
C15			126,3 {↑} <sup>+C19</sup>			126,2 {↑} <sup>+C19</sup>	144,0
C16			128,3 {↑} <sup>+C18</sup>			128,3 {↑} <sup>+C18</sup>	125,0{↑}
C17			125,9			125,9	134,0{↑}
C18			$\epsilon$				127,1{↑}
C19			$\epsilon$				129,2{↑}



{ }  $\equiv$  DEPT 135;  $\epsilon$   $\equiv$  associado com a atribuição de outro carbono

Na Tabela 3.2.4 estão apresentados os principais números de onda máximo na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  observados nos espectros vibracionais das tiossemicarbazonas e dos aldeídos precursores.

O modo vibracional  $\nu(\text{C}=\text{O})$  presente nos espectros dos precursores 5-R-isoxazol-3-carbaldeídos em 1712 ou 1716  $\text{cm}^{-1}$  não são observados nos espectros das tiossemicarbazonas. Entre 3302 – 3132  $\text{cm}^{-1}$  foram observadas duas bandas correspondentes aos estiramentos  $\nu(\text{N11-H11})$  e  $\nu(\text{N13-H13})$ . A formação das tiossemicarbazonas é também confirmada pelo aparecimento de novas bandas de absorção entre 1540 – 1562  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas ao modo vibracional  $\nu(\text{C}=\text{N})$  inexistente nos materiais de partida (Figura 3.2.5) [5].

Outra banda característica das tiossemicarbazonas está presente na região entre 780 – 820  $\text{cm}^{-1}$  correspondente ao modo  $\nu(\text{C}=\text{S})$ . Contudo, para os compostos não foi possível realizar a atribuição assertiva, pois os espectros apresentam muitas bandas de intensidade média próximas à região.

Tabela 3.2.4 Atribuição das principais bandas de absorção na região do infravermelho das tiossemicarbazonas e seus precursores 5-R-isoxazol-3-carbaldeído ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ , partilha de KBr)

Composto	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{N})^\xi$
5-fenilisoxazol-3-carbaldeído	- - -	1712 (F)	- - -	1456 (F)
5-(4-cloro)fenilisoxazol-3-carbaldeído	- - -	1716 (F)	- - -	1456 (F)
HL1	3268/3168 <sub>(m)</sub>		1550 (F)	1442 <sub>(m)</sub>
HL2	3302/3188 <sub>(m)</sub>		1546 (F)	1444 <sub>(m)</sub>
HL3	3292/3164 <sub>(m)</sub>		1560 (F)	1434 <sub>(m)</sub>
HL4	3280/3170 <sub>(m)</sub>		1540 (F)	1444 <sub>(m)</sub>
HL5	3294/3146 <sub>(m)</sub>		1558 (F)	1450 <sub>(m)</sub>
HL6	3168/3132 <sub>(m)</sub>		1542 (F)	1446 <sub>(m)</sub>
HL7	3301/3153 <sub>(m)</sub>		1562 (F)	1441 <sub>(m)</sub>

$\xi$   $\equiv$  banda associada ao estiramento C=N do isoxazol; intensidades das bandas: (F)  $\equiv$  forte; (m)  $\equiv$  média.

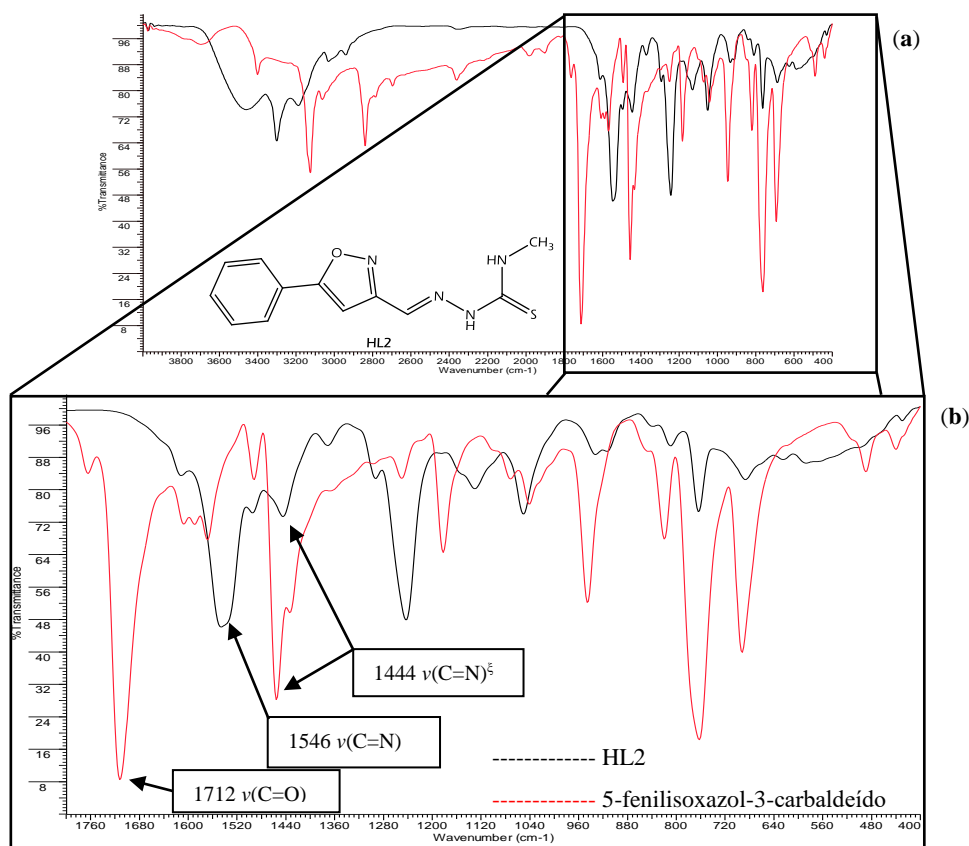


Figura 3.2.5 (a) Espectro na região do infravermelho do composto HL2 e seu precursor 5-fenilisoxazol-3-carbaldeído na faixa de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ ; (b) espectro parcial na região do infravermelho entre 1800 e 400  $\text{cm}^{-1}$  (pastilhas de KBr).  $\xi$  ≡ banda associada ao estiramento C=N do isoxazol.

### 3.2.5 Análise estrutural por difração de raios X por monocristal e da superfície de

Hirshfeld

Monocristais adequados para análise por difração de raios X dos compostos HL2, HL3, HL5, HL6 e HL7 foram obtidos por evaporação lenta à temperatura ambiente de solução de etanol/DMSO- $d_6$  (9:1 v/v). As estruturas resolvidas e a numeração utilizada na identificação dos átomos são apresentadas na Figura 3.2.6. Os resumos das coletas de dados e dos refinamentos estão dispostos na Tabela 3.2.5.

Os compostos HL2 (C2/c), HL3 (P2<sub>1</sub>/c), HL5 (C2/c) e HL7·DMSO (P2<sub>1</sub>/a) cristalizaram no sistema monoclinico, enquanto HL6·DMSO (P1̄) cristalizou-se no sistema triclinico centrossimétrico. HL2 e HL5 apresentaram oito unidades assimétricas por cela unitária (Z = 8), HL3, HL6·DMSO e HL7·DMSO exibiram quatro unidades assimétricas por cela unitária (Z = 4). Cada unidade assimétrica é constituída por uma unidade da molécula

de tiossemicarbazona, exceto HL6·DMSO e HL7·DMSO que também apresentaram uma molécula de dimetilsulfóxido (DMSO).

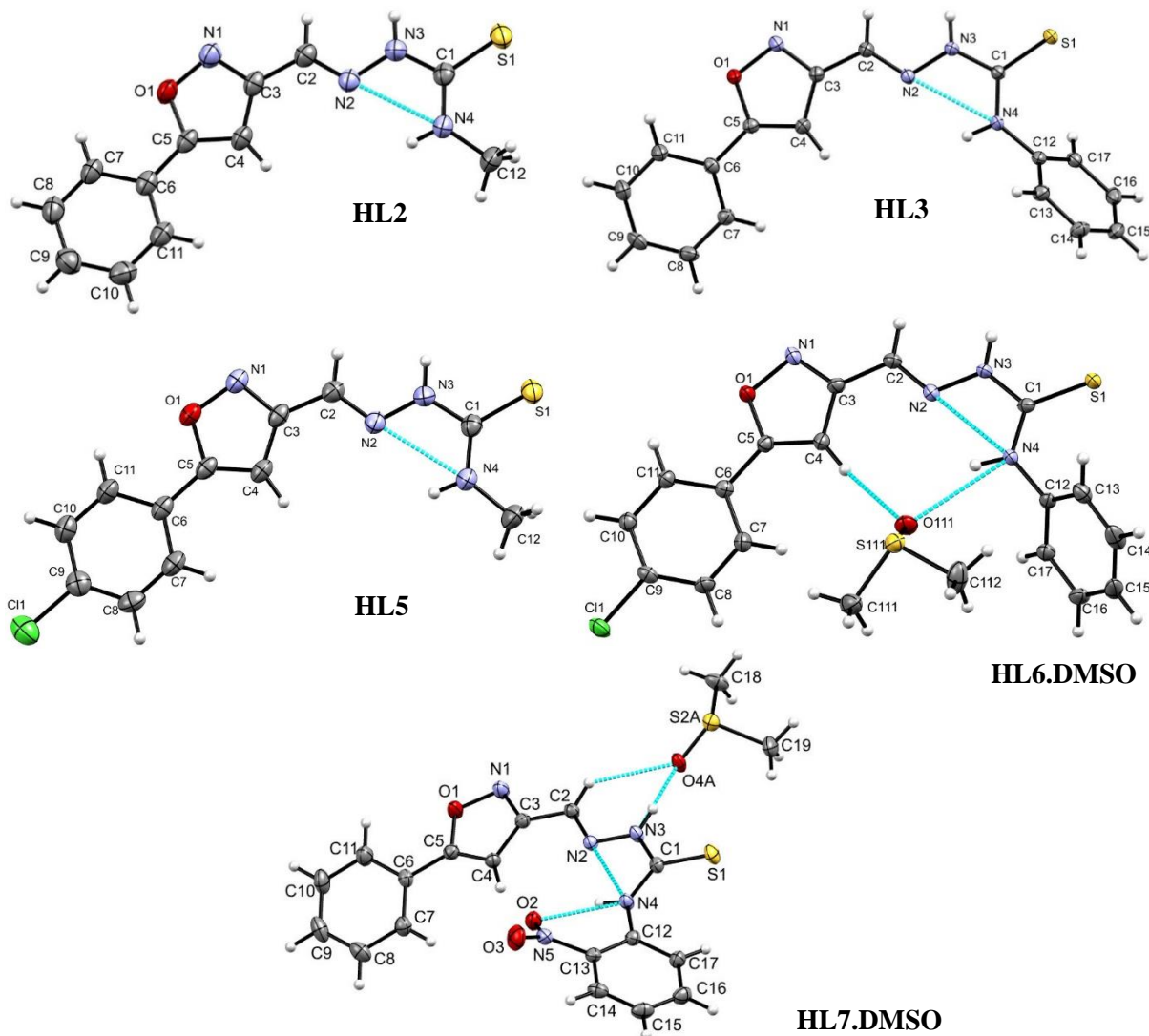


Figura 3.2.6 Unidade assimétrica dos compostos. Representação ORTEP com elipsoides de vibração térmica com 50 % de probabilidade. Componentes de desordem foram removidos para melhor clareza.

A variação do grupo R2 (metil: HL2, HL5, fenil: HL3, HL6·DMSO e *o*-nitrofenil: HL7·DMSO) não afetaram significativamente as distâncias das ligações dos átomos N4–C1e C1–S1. Observou-se que as  $d[N4-C1]$  apresentaram valores menores que os relatados na literatura para ligação simples C–N [6], enquanto que para  $d[C1-S1]$  ocorreu justamente o inverso. Este caráter parcialmente duplo da ligação C1–N4 foi evidenciado pelo RMN de  $^1H$  dos compostos HL1 e HL4, uma vez que os hidrogênios em  $NH_2$  aparecem como dois sinais não equivalentes.

Tabela 3.2.5 Dados relacionados à coleta, resolução e refinamento dos compostos HL2, HL3, HL5, HL6.DMSO e HL7.DMSO

Compostos	HL2	HL3	HL5	HL6.DMSO	HL7.DMSO
Fórmula empírica	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>1</sub> S <sub>1</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>1</sub> S <sub>1</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>1</sub> N <sub>4</sub> O <sub>1</sub> S <sub>1</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>1</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
Massa molar (g mol <sup>-1</sup> )	260,32	322,38	294,76	217,48	445,51
Temperatura (K)	200(14)	293	293	120	150
λ (Å)	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, C2/c	Monoclínico, P2 <sub>1</sub> /c	Monoclínico, C2/c	Triclínico, P $\bar{1}$	Monoclínico, P2 <sub>1</sub> /a
a (Å)/ b (Å)/ c (Å)	14,2822(7)/ 8,7346(4)/ 20,4742(10)	11,7925(2)/ 8,6149(1)/ 15,7839(1)	14,0639(6)/ 8,3892(3)/ 24,8711(11)	9,1453(5)/ 10,1895(7)/ 11,4164(7)	13,0618(6)/ 7,3070(3)/ 21,7528(10)
α (°)/ β (°)/ γ (°)	90/ 99,162(5)/ 90	90/ 106,778(3)/ 90	90/ 111,501(5)/ 90	105,338(6)/ 91,634(5)/ 101,356(5)	90/ 101,712(5)/ 90
V (Å <sup>3</sup> )	2521,6(2)	1535,24(5)	2730,21(2)	1002,21(11)	2032,92(22)
Z	8	4	8	4	4
ρ <sub>calc.</sub> (mg m <sup>-3</sup> )	1,37	1,39	1,43	1,44	1,46
μ <sub>t</sub> (mm <sup>-1</sup> )	0,250	0,220	0,430	0,420	0,300
F(000)	1088	672,0	1216	452	928,0
(senθ/λ) <sub>max</sub> (Å <sup>-1</sup> )	0,693	0,691	0,693	0,694	0,694
Faixa de índices de Miller	-19 ≤ h ≤ 19 -11 ≤ k ≤ 12 -27 ≤ l ≤ 26	-16 ≤ h ≤ 16 -11 ≤ k ≤ 11 -21 ≤ l ≤ 21	-18 ≤ h ≤ 19 -10 ≤ k ≤ 10 -34 ≤ l ≤ 34	-12 ≤ h ≤ 12 -13 ≤ k ≤ 14 -15 ≤ l ≤ 15	-17 ≤ h ≤ 16 -9 ≤ k ≤ 8 -26 ≤ l ≤ 30
Tamanho do cristal (mm)	0,40 x 0,27 x 0,05	0,33 x 0,26 x 0,08	0,10 x 0,05 x 0,03	0,26 x 0,11 x 0,06	0,35 x 0,35 x 0,05
Reflexões coletadas	20599	39188	20988	8540	17074
Reflexões independentes	3241	4044	3513	4738	5095
R <sub>int</sub>	0,0305	0,0341	0,0301	0,038	0,0277
Completeza (θ = 26.32°)	99,93 %	99,93 %	99,93 %	99,93 %	99,93 %
N <sub>obs</sub> (2σ)/ N <sub>par</sub>	3241/ 164	4044/ 208	3513/ 173	4738/ 255	5095/ 283
S	1,032	1,058	1,049	1,030	1,049
R(F); R <sub>w</sub> (F <sup>2</sup> ) [I > 2α(I)]	0,0357; 0,0863	0,038; 0,084	0,035; 0,084	0,035; 0,085	0,038; 0,097
R(F); R <sub>w</sub> (F <sup>2</sup> )	0,0489; 0,0938	0,032; 0,081	0,045; 0,092	0,046; 0,090	0,049; 0,103
Δρ <sub>max</sub> ; Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	0,240; -0,214	0,347; -0,189	0,217; -0,318	0,350; -0,275	0,586; -0,528
CCDC	1490825	1532481	1495045	1532480	- - -

Levando em consideração o caráter parcial de ligação dupla C1–N4, pôde-se inferir que os compostos apresentaram um “esqueleto tiossemicarbazona” [C2/N2/N3/C1/S1/N4] na conformação *EZ* em relação às ligações C2=N2 e C1–N4. Além disso, no estado cristalino os valores das distâncias destas ligações sugerem uma deslocalização eletrônica no esqueleto tiossemicarbazona [7].

O caráter heterocíclico aromático do isoxazol [O1/N1/C3/C4/C5] foi confirmado pelos valores das distâncias de ligação intermediários entre simples e dupla, e das somas dos ângulos internos ( $\sum \angle = 540^\circ$ ). A variações de grupos nas posições 3 (esqueleto tiossemicarbazona) e 5 (fenil) do isoxazol não apresentaram efeito sobre as ligações do anel (Tabela 3.2.6).

Tabela 3.2.6 Distâncias de ligação (Å) e ângulos (°) selecionadas para os compostos HL2, HL3, HL5, HL6·DMSO e HL7·DMSO

	HL2	HL3	HL5	HL6·DMSO	HL7·DMSO
S1—C1	1,6901(14)	1,6830(11)	1,6938(14)	1,682(2)	1,6642(13)
N3—C1	1,3558(17)	1,3603(14)	1,3577(16)	1,361(3)	1,3588(17)
N4—C1	1,3218(18)	1,3379(14)	1,3185(18)	1,331(3)	1,3589(17)
N2—C2	1,2757(17)	1,2821(14)	1,2777(16)	1,274(3)	1,2798(17)
N3—N2	1,3735(16)	1,3674(12)	1,3709(16)	1,365(2)	1,3665(15)
O1—C5	1,3648(16)	1,3573(13)	1,3659(16)	1,355(3)	1,3607(17)
O1—N1	1,3985(16)	1,3974(12)	1,3990(15)	1,415(2)	1,4070(15)
N1—C3	1,3154(17)	1,3164(14)	1,3170(16)	1,319(3)	1,3157(18)
C3—C4	1,413(2)	1,4136(15)	1,4134(19)	1,417(3)	1,4170(19)
C5—C4	1,3535(19)	1,3568(15)	1,3522(18)	1,351(3)	1,3487(19)
C5—O1—N1	109,11(10)	109,02(8)	108,84(9)	108,75(15)	109,03(10)
C3—N1—O1	105,09(11)	105,35(9)	105,14(11)	104,39(17)	104,74(11)
C2—N2—N3	115,73(12)	114,90(9)	115,46(12)	118,43(19)	117,14(11)
C1—N3—N2	119,71(11)	120,84(9)	119,97(11)	118,69(18)	118,93(11)
C1—N4—C12	123,97(12)	128,21(9)	123,77(12)	125,47(18)	129,48(12)
N3—C1—S1	119,10(10)	118,38(8)	118,52(10)	118,88(16)	119,56(10)
N4—C1—S1	124,37(10)	126,54(8)	124,82(10)	125,37(17)	127,64(10)
N2—C2—C3	119,62(13)	120,70(10)	119,75(12)	121,2(2)	116,44(12)
N1—C3—C4	112,22(12)	111,93(10)	112,29(12)	112,81(19)	112,34(12)
C5—C4—C3	104,49(12)	104,33(10)	104,30(11)	103,8(2)	104,37(12)
C4—C5—O1	109,09(12)	109,35(10)	109,44(12)	110,29(19)	109,52(12)

As ligações de hidrogênio intramoleculares N4–H4N···N2 são observadas em todas as estruturas com d[N4···N2] entre 2,6273(16) e 2,6343(16) Å. Isso suporta a estabilidade do isômero conformacional *E*, sugerido pelos experimentos de RMN.

O grupo nitro (O2–N5–O3) do composto HL7·DMSO apresentou uma assimetria entre as ligações N–O {d[N5···O3] = 1,2345(18) Å, d[N5···O2] = 1,2220(18) Å} e uma rotação sobre a ligação C13–N5 de 27,96(8) ° em relação ao plano *s* [*s*: N4/C12/C13/N5].

Estas observações indicam que a rotação é determinada pelo direcionamento do orbital  $sp^2$  do oxigênio O2 ao hidrogênio H4N, o que resulta numa maior intensidade da força de interação intramolecular  $N4-H4N \cdots O2$  afetando a simetria das ligações do grupo nitro (Figura 3.2.7).

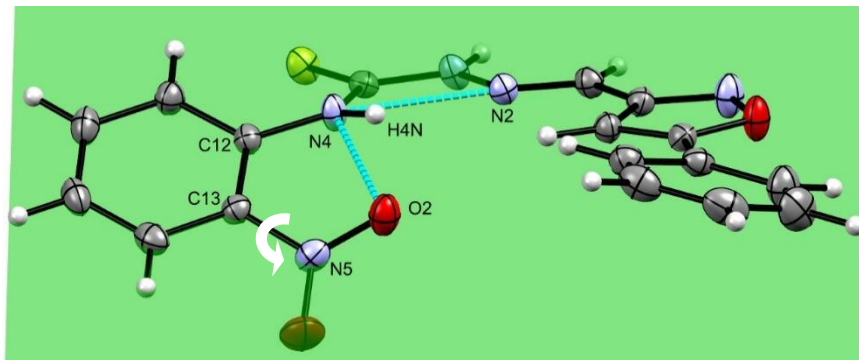


Figura 3.2.7 Ligações intramoleculares  $N4-H4N \cdots N2$  e  $N4-H4N \cdots O3$  presentes no composto  $HL7 \cdot DMSO$  [plano:  $N4/C12/C13/N5$ ].

O empacotamento cristalino dos compostos está diretamente relacionado à formação de ligações de hidrogênio intermoleculares. As ligações de hidrogênio  $N3-H3N \cdots S1$  entre moléculas adjacentes resultaram em um anel  $R_2^2(8)$  observado em todas as estruturas, exceto para  $HL7 \cdot DMSO$ , pois a presença de uma molécula de DMSO, realizando uma ligação de hidrogênio intermolecular  $N3-H3N \cdots O4A^{xi}$ , acarretou em um impedimento estérico impossibilitando a formação do *synthon* (Figura 3.2.8-e, Tabela 3.2.7).

Os dois compostos centrados em  $c$  ( $HL2$  e  $HL5$ ) possuem, adicionalmente, uma ligação de hidrogênio moderada ( $N4-H4N \cdots S1$ ) e uma ligação de hidrogênio fraca ( $C8-H8 \cdots N1$ ). Essas ligações de hidrogênio e as interações  $\pi \cdots \pi$  *stacking* do carbono aromático-enxofre ( $d[C_{(ar)}-S1] \sim 3,5 \text{ \AA}$ ) [8] estabilizam as estruturas cristalinas de  $HL2$  e  $HL5$ , formando uma camada-2D no plano (1 1 0).

A estabilidade do cristal  $HL3$  está associada à interação de empilhamento  $\pi$ - $\pi$  dos anéis aromáticos dos grupos fenil ligados ao isoxazol e ao esqueleto tiossemicarbazona na direção cristalográfica [0 0 1].

O cristal  $HL6 \cdot DMSO$  é estabilizado por três ligações de hidrogênio envolvendo o oxigênio do DMSO: uma ligação de hidrogênio  $N4-H4N \cdots O111^{viii}$  moderada e duas interações fracas  $C16-H16 \cdots O111^x$ , formando uma camada-1D na direção cristalográfica [1 1 1].

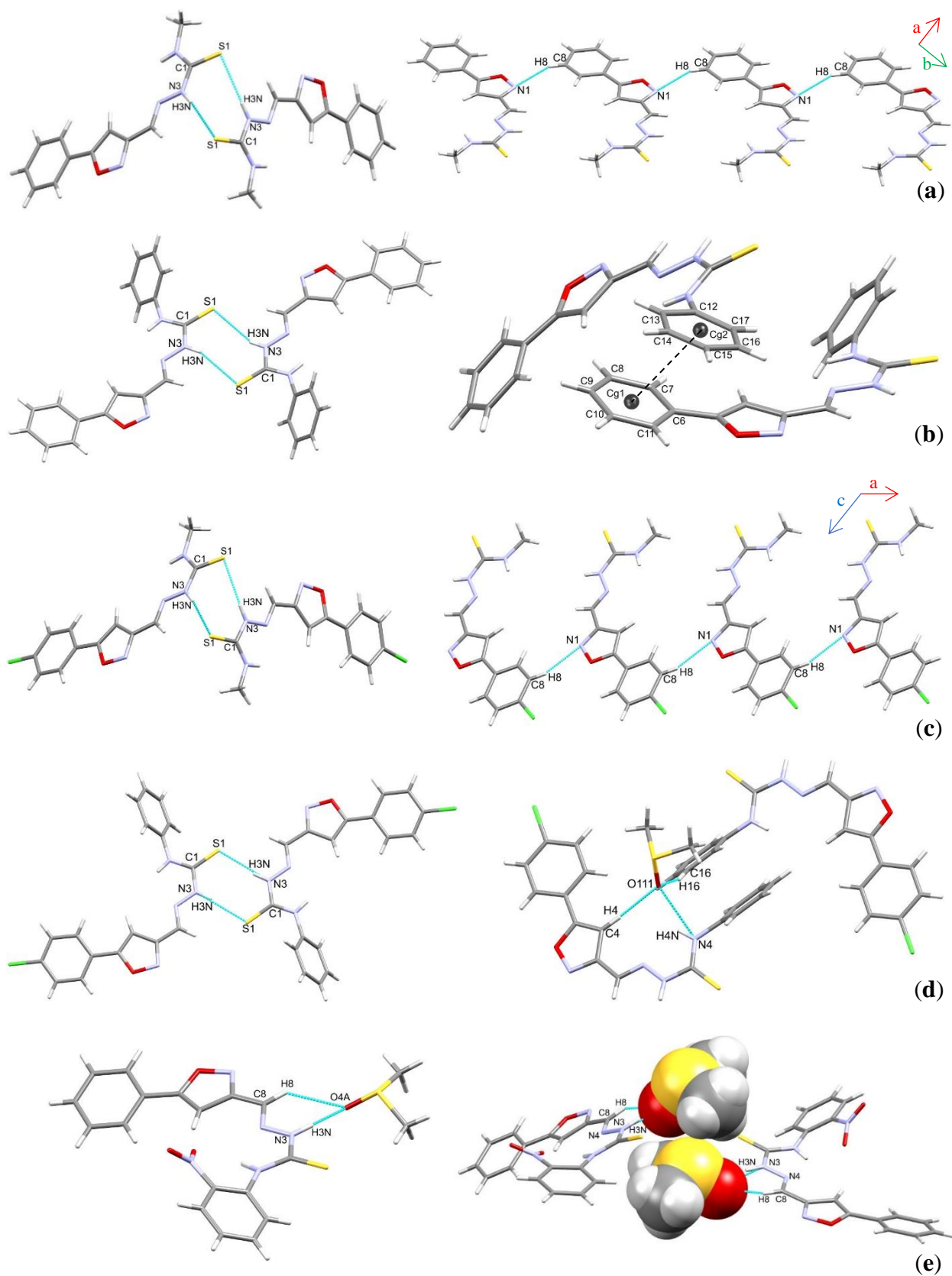


Figura 3.2.8 Interação intermolecular dos compostos HL2 (a), HL3 (b) HL5 (c), HL6·DMSO (d) e HL7·DMSO (e).



Tabela 3.2.7 Parâmetros para as ligações de hidrogênio (Å, °) presentes nas tiossemicarbazonas

Composto	Distância (Å)				Ângulo (°)
	<i>D—H···A</i>	<i>D—H</i>	<i>H···A</i>	<i>D—A</i>	<i>D—H···A</i>
HL2	N4—H4N···N2	0,86	2,24	2,6273(16)	107
	N4—H4N···S1 <sup>i</sup>	0,86	2,87	3,5588(13)	139
	N3—H3N···S1 <sup>ii</sup>	0,86	2,63	3,4748(12)	169
	C8—H8···N1 <sup>iii</sup>	0,93	2,57	3,424(2)	153
HL3	N4—H4N···N2	0,86	2,20	2,6289(14)	110
	N3—H3N···S1 <sup>(iv)</sup>	0,86	2,68	3,4726(11)	155
HL5	N4—H4N···N2	0,86	2,25	2,6345(17)	107
	N4—H4N···S1 <sup>(v)</sup>	0,86	2,74	3,4609(13)	142
	N3—H3N···S1 <sup>(vi)</sup>	0,86	2,60	3,4480(14)	167
	C8—H8···N1 <sup>(vii)</sup>	0,93	2,48	3,314(2)	150
HL6·DMSO	N4—H4N···N2	0,86	2,19	2,593(3)	108
	N4—H4N···O111 <sup>(viii)</sup>	0,86	2,28	3,020(2)	145
	N3—H3N···S1 <sup>(ix)</sup>	0,86	2,45	3,289(2)	165
	C4—H4···O111 <sup>(viii)</sup>	0,93	2,42	3,324(3)	163
	C16—H16···O111 <sup>(x)</sup>	0,93	2,52	3,414(4)	161
HL7·DMSO	N4—H4N···N2	0,88	2,09	2,5469(17)	112
	N4—H4N···O2	0,88	2,06	2,6630(15)	124
	N3—H3N···O4A <sup>(xi)</sup>	0,88	1,87	2,715(3)	161
	C2—H2···O4A <sup>(xii)</sup>	0,95	2,56	3,264(11)	131

Operadores de simetria: **HL2**: (i)  $-x+1/2, y-1/2, -z-1/2$ ; (ii)  $-x+1, y, -z-1/2$ ; (iii)  $x-1/2, y-1/2, z$ ; **HL3**: (iv)  $-x, -y, -z$ ; **HL5**: (v)  $-x+1/2, y+1/2, -z+1/2$ ; (vi)  $-x+1, y, -z+1/2$ ; (vii)  $x-1/2, y+1/2, z$ ; **HL6·DMSO**: (viii)  $-x+1, -y+1, -z+1$ ; (ix)  $-x, -y+1, -z$ ; (x)  $x, y+1, z$ ; **HL7·DMSO**: (xi)  $-x+1/2, y+1/2, -z+1$ ; (xii)  $x, y-1, z$ .

As superfícies de Hirshfeld das estruturas cristalinas, assim como suas respectivas projeções bidimensionais em função dos parâmetros  $d_e$  e  $d_i$  foram geradas para investigar mais detalhadamente e ilustrar as interações intramoleculares presentes nos compostos.

Nas superfícies de Hirshfeld do composto HL2, utilizada como exemplo (Figura 3.2.9-a), mapeada com a função  $d_{\text{norm}}$  podem ser observadas duas áreas vermelhas correspondentes às ligações de hidrogênio, de força intermediária, formadas entre o átomo de nitrogênio e o átomo de enxofre da tiossemicarbazona vizinha (N3—H3N···S1), fechando o anel de 8 membros, além da ligação de hidrogênio entre o átomo de carbono e com o átomo de nitrogênio (C8—H8···N1) associada à propagação paralela ao plano (1 1 0).

Para o composto HL7 (Figura 3.2.9-b) observa-se duas regiões vermelhas no mapa  $d_{\text{norm}}$  próximas ao nitrogênio imínico N3 e ao carbono C2, relativas às ligações de hidrogênio formadas com o átomo de oxigênio O4 do DMSO.

As correspondentes superfícies de Hirshfeld  $d_{\text{norm}}$  dos compostos HL2, HL3 e HL5 são bastante similares, sendo que as regiões que caracterizam os contatos mais fortes (região vermelha) são referentes às interações clássicas de hidrogênio envolvendo os grupos amida e tiol do esqueleto das tiossemicarbazonas e do anel do isoxazol. Já os compostos HL6 e HL7, por apresentarem uma interação mais intensa com o solvente de cristalização, apresentaram uma  $d_{\text{norm}}$  diferenciada em relação aos outros compostos.

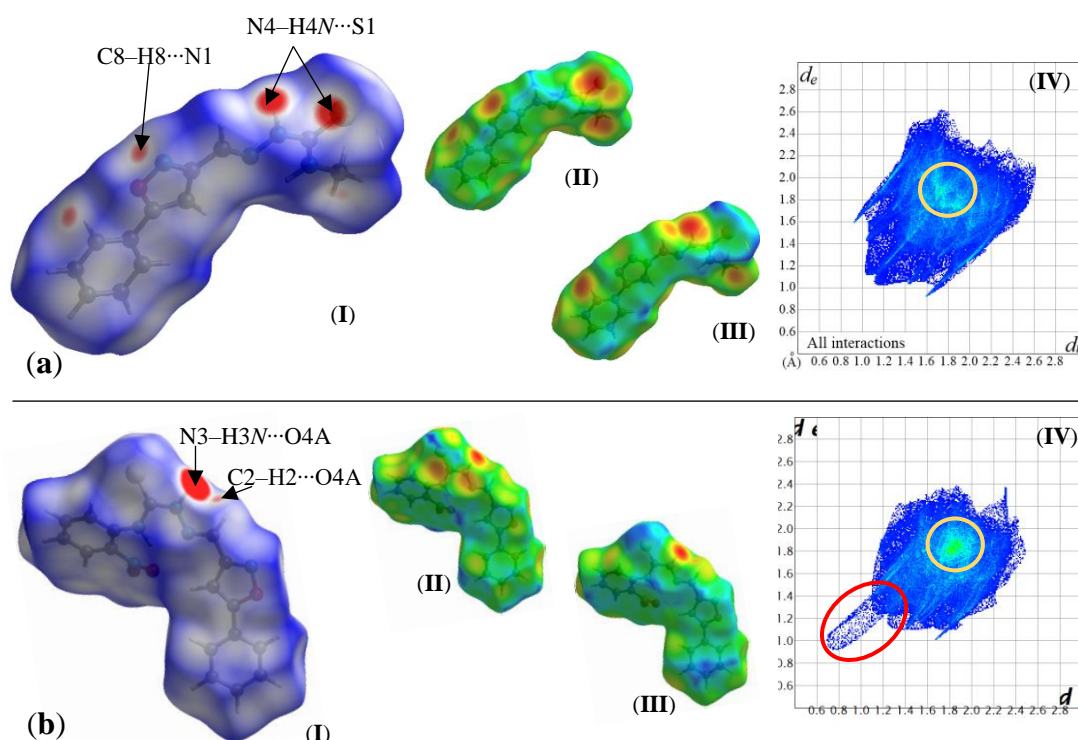


Figura 3.2.9 Superfície de Hirshfeld  $d_{\text{norm}}$  (I),  $d_e$  (II),  $d_i$  (III) e gráfico de impressão digital (IV) das tiossemicarbazonas HL2 (a) e HL7·DMSO (b).

A presença de uma molécula de DMSO acarretou em uma assimetria nos gráficos de impressão digital das moléculas de HL6 e HL7. Na Figura 3.2.9-b(IV) é possível observar um prolongamento no gráfico (elipsoide vermelha) devido à interação forte entre os átomos de oxigênio O4A do DMSO e nitrogênio N3 da tiossemicarbazona, que reflete a proximidade desses átomos nos mapas  $d_e$  (II) e  $d_i$  (III) da superfície de Hirshfeld (região vermelha intensa em b-II e b-III).

As interações intermoleculares mais presentes no empacotamento cristalino são as de hidrogênio ( $H \cdots H/H \cdots H$ ), apresentando uma porcentagem média de 35,0 % dentre todas as interações presentes (Tabela 3.2.8), seguida da interação  $C \cdots H/H \cdots C$  (16,5 %), exceto para HL7 tendo  $O \cdots H/H \cdots O$  com 19,2 % como segunda interação mais presente. Esta

inversão para o composto é justificada não pela diminuição da porcentagem da interação  $C\cdots H/H\cdots C$ , já que apresenta valores similares aos outros compostos, mas sim pela formação de uma interação forte da molécula da tiossemicarbazona com o oxigênio O4A, gerando um aumento da porcentagem  $O\cdots H/H\cdots O$ .

Tabela 3.2.8 Porcentagem de algumas interações intermoleculares obtidas a partir dos gráficos de impressão digital particionado das tiossemicarbazonas

Compostos	S $\cdots$ H	O $\cdots$ H	O $\cdots$ C	N $\cdots$ H	H $\cdots$ H	C $\cdots$ H	C $\cdots$ C
HL2	14,2	4,9	2,1	12,3	39,4	17,3	1,9
HL3	11,8	3,2	2,1	9,6	41,0	20,1	6,2
HL5	13,4	2,8	3,4	8,6	30,4	15,7	1,8
HL6·DMSO	11,3	7,4	2,1	4,3	34,5	14,3	5,2
HL7·DMSO	6,9	19,2	3,9	8,8	30,8	15,9	7,1

Nos compostos HL3, HL6 e HL7 a porcentagem das interações intermoleculares  $C\cdots C$  é maior que em HL2 e HL5, consequência da presença de interações  $\pi\cdots\pi$  *stacking* entre os dois anéis aromático e do isoxazol, o que contribui significativamente para o aumento da porcentagem das interações  $C\cdots C$  intermoleculares no cristal (Figura 3.2.9- IV, círculo amarelo).

### 3.2.6 Estudo de interação com a albumina sérica humana (HSA)

Os compostos testados absorvem no comprimento de onda 295 nm utilizado na excitação do resíduo triptofano (Trp-214) da albumina sérica humana. Essas absorções levam a uma atenuação da fluorescência conhecida como efeito de filtro interno e não possuem relação com a interação da albumina com os compostos. A correção na intensidade da fluorescência para a obtenção das constantes de interação entre os compostos e a albumina foi realizada utilizando as Equações 2.2 e 2.6 (Capítulo 2 – Seção 2.3.2).

Na Figura 3.2.10 é apresentado, como exemplo, o espectro de fluorescência do experimento de titulação espectrofluorimétrica da HSA na ausência e na presença de quantidades crescentes do composto HL5, após a correção do efeito de filtro.

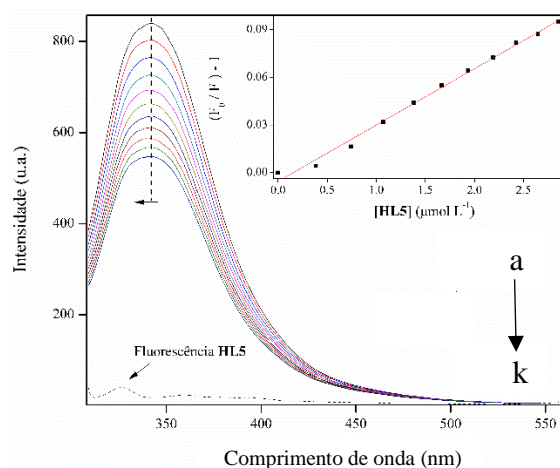


Figura 3.2.10 Espectros de fluorescência da HSA na ausência (a) e na presença de quantidades crescentes (b – k) do composto HL5 a 25 °C (pH 7,2,  $\lambda_{exc}$  = 295 nm). Em destaque, reta obtida pela equação de Stern-Volmer e fluorescência do composto.

A HSA apresenta forte emissão em 340 nm aplicando-se radiação de comprimento de onda de excitação em 295 nm. Em todos os experimentos observou-se a supressão da emissão de fluorescência do Trp-214 e um deslocamento hipsocrômico após a adição de alíquotas dos compostos, indicando a interação das tiossemicarbazonas com a albumina e a alteração do microambiente em torno do Trp-214, tornando-o mais hidrofóbico [9].

Com base nos dados experimentais foram determinadas as constantes de supressão de Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ) e de supressão bimolecular ( $k_q$ ) descritas pela equação clássica de Stern-Volmer (Equações 2.2, Capítulo 2), assim como a constante de ligação ( $K_b$ ) e o número de ligação ( $n$ ), descritos pela equação de Scatchard (Equação 2.5, Capítulo 2) (Tabela 3.2.9).

Os valores das constantes de interação  $K_{sv}$  entre as tiossemicarbazonas e a HSA foram da ordem de grandeza de  $10^4 \text{ L mol}^{-1}$ , indicando que estes compostos apresentam uma força de ligação moderada com a proteína [10].

Tabela 3.2.9 Constante de supressão de Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ), constante de supressão bimolecular ( $k_q$ ), constante de ligação ( $K_b$ ), número de ligação ( $n$ ) e coeficiente de correlação (R) em tampão fosfato (1% de DMSO) (pH 7,4,  $\lambda_{exc}$  = 295 nm) a 25 °C

Compostos	$K_{sv}$ ( $10^4 \text{ L mol}^{-1}$ )	$k_q$ ( $10^{12} \text{ L mol}^{-1}$ )	R	$K_b$ ( $10^4 \text{ L mol}^{-1}$ )	$n$	R
HL1	4,73 ( $\pm 0,05$ )	4,73	0,9898	19,13	1,116	0,9920
HL2	4,94 ( $\pm 0,01$ )	4,94	0,9998	14,94	1,086	0,9991
HL3	5,37 ( $\pm 0,02$ )	5,37	0,9993	12,51	1,071	0,9990
HL4	6,67 ( $\pm 0,01$ )	6,67	0,9984	6,39	0,999	0,9982
HL5	3,54 ( $\pm 0,01$ )	3,54	0,9969	19,64	1,188	0,9878
HL6	3,35 ( $\pm 0,05$ )	3,35	0,9907	26,85	1,165	0,9951

Os valores calculados para a constante  $k_q$ , referentes à eficiência de supressão ou acessibilidade ao agente supressor, foram maiores do que a constante de velocidade de supressão limite por difusão controlada ( $2,0 \times 10^{10} \text{ L mol}^{-1}$ ). Isto sugere que as interações entre estes compostos e a albumina não ocorrem exclusivamente por meio dinâmico e sim que o mecanismo estático esteja envolvido na supressão da fluorescência do Trp-214.

Os valores de  $\eta$  foram aproximadamente iguais a 1, sugerindo a existência de um único sítio de ligação entre a HSA e os compostos. Além disso, os valores de  $K_b$  são da ordem de  $10^4 \text{ L mol}^{-1}$ , a  $25^\circ\text{C}$ , faixa similar àquela apresentada na literatura para interações de força intermediária com a albumina [11].

### 3.2.7 Estudo de interação com DNA de timo de vitelo (ctDNA) e com o sistema brometo de etídio-ctDNA

A análise dos gráficos de Uv-vis da titulação espectrofotométrica, após a adição de quantidades crescentes de ctDNA às soluções dos compostos, mostrou que as bandas dos compostos exibiram um efeito hipocrômico sugerindo que a interação composto-ctDNA pode ocorrer por intercalação ou interação eletrostática [12].

A análise dos dados apresentados na Tabela 3.2.10 indica que a inserção dos grupos aromático (fenil e *o*-nitrofenil) e  $-\text{CH}_3$  no nitrogênio N(11) (Esquema 3.2.2) desfavorece a interação com ctDNA. Já as moléculas que apresentam o grupo fenil na posição 5 do isoxazol (HL1 – HL3) mostraram uma maior interação com ctDNA em comparação com moléculas contendo substituintes 4-clorofenil (HL4 – HL6), quando são comparados os compostos com grupos  $R_1$  equivalentes.

A utilização da equação de Scatchard (Equação 2.9, Capítulo 2) permitiu a obtenção da constante de ligação composto-ctDNA. Os valores de  $K_b$  calculados para a interação das tiossemicarbazonas com o ctDNA estão na faixa de  $0,89$  a  $5,39 \times 10^7 \text{ L mol}^{-1}$ , indicando que a interação das tiossemicarbazonas com o ctDNA ocorre com intensidade maior que a de intercaladores clássicos, que possuem valores de  $K_b$  na ordem de  $10^5$  [13, 14].

Tabela 3.2.10 Constantes de ligação ( $K_b$ ) e coeficiente de correlação (R) para a interação do ctDNA com as tiossemicarbazonas (pH 7,4 a 25 °C)

Composto	$K_b \times 10^7$ (L mol <sup>-1</sup> )	R
HL1	5,39	0,9999
HL2	1,33	0,9990
HL3	3,17	0,9998
HL4	1,71	0,9997
HL5	0,89	0,9978
HL6	1,26	0,9993

Os espectros de UV-vis da tiossemicarbazona HL5 na ausência e na presença de quantidades crescentes do ctDNA e a relação da interação comparativa para todos os compostos são apresentados na Figura 3.2.11.

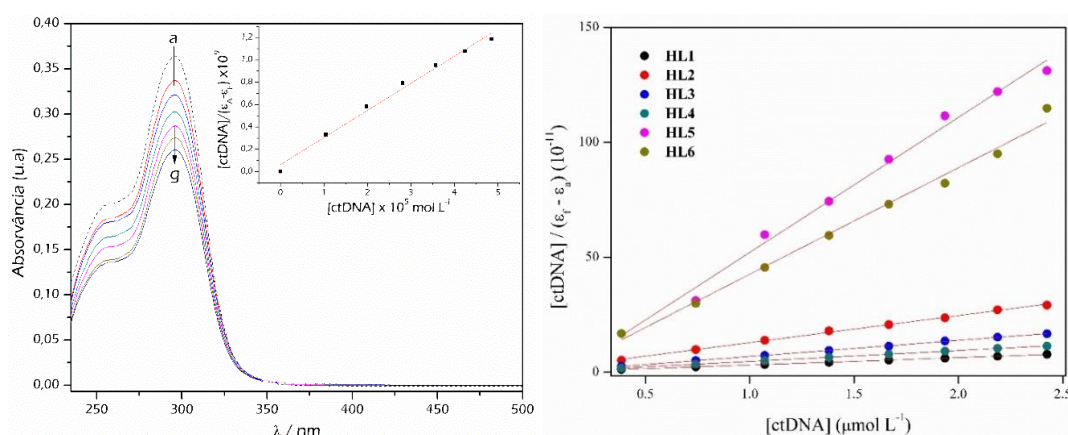


Figura 3.2.11 (a) Interação do composto **HL5** com ctDNA. Retra inserida: plotagem de  $[ctDNA]/(\epsilon_F - \epsilon_A)$  versus  $[ctDNA]$ , (b) gráfico de  $[ctDNA]/(\epsilon_F - \epsilon_A)$  versus  $[ctDNA]$  para a interação entre os compostos e ctDNA.

Devido aos resultados obtidos na investigação da interação dos compostos com o ctDNA, os estudos de deslocamento competitivo dos compostos com o aduto brometo de etídio-ctDNA (EB-ctDNA) foram realizados para avaliar a eficiência dos compostos em deslocar o brometo de etídio (EB) intercalado ao ctDNA.

O deslocamento competitivo através da adição sucessiva do composto à solução contendo o EB-ctDNA pôde ser acompanhado por fluorescência, uma vez que o sistema EB-ctDNA apresenta fluorescência. Desta forma, a diminuição da fluorescência sugeriu o deslocamento do EB pelos compostos.

Os valores de  $K_{sv}$  e  $K_{app}$  apresentados na Tabela 3.2.11 foram obtidos através das respectivas Equações 2.10 e 2.12 (Capítulo 2). Os compostos apresentaram valores de  $K_{sv}$

de mesma ordem de grandeza, sugerindo que eles apresentam força similar de deslocamento do EB.

Tabela 3.2.11 Valores da constante de Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ), coeficiente de correlação (R) e constante de ligação aparente ( $K_{app}$ ) para os compostos estudados

Composto	$K_{sv} \times 10^4$ (L mol <sup>-1</sup> )	R	$K_{app} \times 10^6$ (L mol <sup>-1</sup> )
HL1	4,27	0,9999	4,27
HL2	4,77	0,9929	4,77
HL3	4,90	0,9917	4,90
HL4	4,76	0,9927	4,76
HL5	4,59	0,9924	4,59
HL6	4,77	0,9918	4,77

A constante de ligação aparente ( $K_{app}$ ) para as tiossemicarbazonas estudadas apresentaram valores 10 vezes superior à de fármacos já comercializados como actinomicina D e Pentamidina [15]. Isso pode ser atribuído à estrutura plana observada para as tiossemicarbazonas o que facilitaria as interações de intercalação ao ctDNA. A Figura 3.2.12 ilustra a diminuição da fluorescência após a adição do composto HL2.

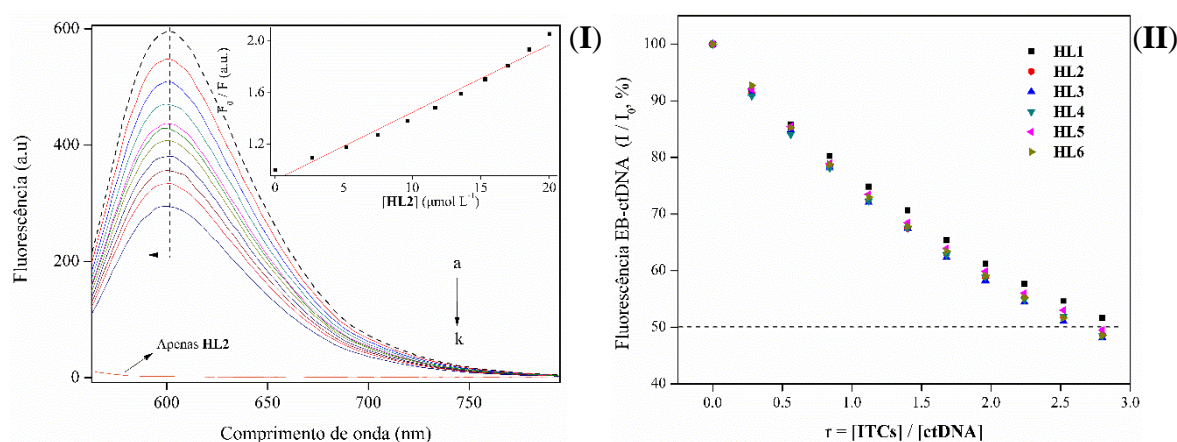


Figura 3.2.12 (I) Espectro de fluorescência do sistema EB-ctDNA na ausência (a) e presença de quantidades crescentes (b – k) de HL2. (II) Gráfico do EB-ctDNA com a intensidade relativa da fluorescência ( $\lambda_{exc} = 545$  nm), (%) versus  $r$  ( $r = [\text{tiossemicarbazonas}]/[\text{ctDNA}]$ ) na presença de HL1 – HL6 (Efeito da concentração dos complexos sobre a intensidade da fluorescência do sistema EB-DNA).

A determinação dos valores da concentração inibitória mínima (MIC) para a atividade antimicrobiana dos compostos HL1 – HL6 foi avaliada frente às cepas de *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Candida glabrata* (ATCC 15126), *Candida tropicalis* (ATCC 13803) e *Candida lusitanae* (ATCC 34449), conforme o procedimento relatado no Capítulo 2 – Seção 2.3.1).

A baixa solubilidade dos compostos nos meios de cultura fez com que a concentração inicial de 12,5 mg mL<sup>-1</sup> fosse reduzida a 3,1 mg mL<sup>-1</sup>. As leituras mostraram que os valores de MIC apresentaram-se maiores que a concentração máxima do experimento (156,0 µg mL<sup>-1</sup>).

Assim, não foi possível determinar os valores de MIC para as tiossemicarbazonas testadas.

## 3.3 N<sup>2</sup>,N<sup>5</sup>-1,3,4-tiadiazol

### 3.3.1 Síntese do 1,3,4-tiadiazol

Uma das possíveis estratégias de síntese orgânica para obtenção de tiossemicarbazonas é a metodologia *one-pot* [16], em que todos os reagentes são adicionados ao balão de reação contendo um solvente polar prótico e, em seguida, deixou-se a reação em refluxo.

O composto N<sup>2</sup>,N<sup>5</sup>-bis(2-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (HL8) foi obtido de forma inesperada na tentativa de síntese do composto HL7 seguindo a metodologia *one-pot*: A um balão de reação contendo 10 mL de etanol, foi adicionada quantidade equimolar (1,0 mmol) do 1-isotiocianato-2-nitro benzeno, da hidrazina monoidratada e do 5-fenilisoxazol-3-carbaldeído. A solução foi deixada em agitação e sob refluxo por 3 horas. O sólido amarelo-alaranjado formado foi filtrado a pressão reduzida em funil de placa de vidro sinterizado G3, lavado com etanol gelado (2 x 15 mL) e éter etílico (10 mL) (Esquema 3.3.1).

A não formação do HL7 pela metodologia empregada pode estar vinculada a fatores associados a reações *one-pot* com três componentes. É relatado que este tipo de reação se apresenta sensível ao tipo de solvente utilizado e ao grupo R ligado ao aldeído ou cetona [16,





### 3.3.2 Análise cristalográfica do composto HL8 por difração de raios X por monocristal e análise por superfície de Hirshfeld

Monocristais adequados para análise por difração de raios X do composto HL8 foram obtidos por evaporação lenta da solução de etanol/DMSO-*d*<sub>6</sub> (9:1 v/v). O cristal apresentou morfologia romboédrica e cor alaranjada. O composto cristaliza-se no grupo espacial monoclinico *C*2/*c*, com oito unidades assimétricas por cela unitária (*Z* = 8), e uma molécula do tiadiazol por unidade assimétrica (Figura 3.3.1). A Tabela 3.3.1 apresenta parâmetros importantes da coleta de dados e do refinamento da estrutura.

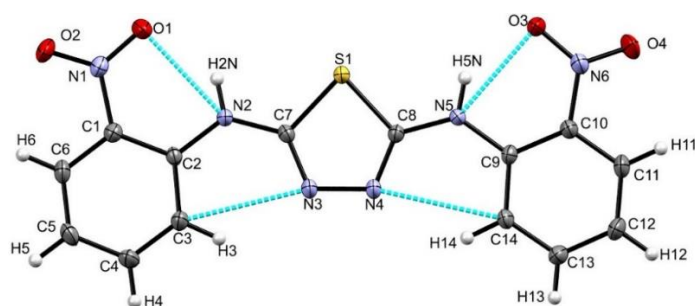


Figura 3.3.1 Representação ORTEP da unidade assimétrica do composto HL8 (elipsoides de vibração térmica com 50 % de probabilidade).

Apesar da literatura apresentar vários trabalhos com 1,3,4-tiadiazol nas estruturas de compostos, estudos cristalográficos de *N*<sup>2</sup>,*N*<sup>5</sup>-1,3,4-tiadiazol ainda são pouco relatados [20–26]. As ligações C7=N3 e C8=N4 possuem caráter intermediário de ligação simples-dupla, como indicam as distâncias de ligação de 1,291(2) Å e 1,293(2) Å, respectivamente. Os valores *d*[N2–C7] e *d*[N5–C8] estão dentro dos valores da literatura para *N*<sup>2</sup>,*N*<sup>5</sup>-1,3,4-tiadiazol, relatados entre 1,360 e 1,388 Å (Tabela 3.3.2).

Pelo pouco número de estruturas cristalinas de *N*<sup>2</sup>,*N*<sup>5</sup>-1,3,4-tiadiazóis apresentadas na literatura ainda não é possível fazer qualquer afirmação segura sobre a correlação entre a variação dos valores das distâncias de ligação *d*[N2–C7] e *d*[N5–C8] e o tipo de grupo substituinte nos nitrogênios N2 e N5.

O composto HL8 não apresentou rotação nas ligações simples N2–C7 e N5–C8, comumente observado em outros *N*<sup>2</sup>,*N*<sup>5</sup>-1,3,4-tiadiazóis. Isto pode ser justificado pela presença de duas ligações de hidrogênio intramoleculares fortes *d*[N2⋯O1] = 2.6306(17) Å e *d*[N5⋯O3] = 2.6006(18) Å [27] que formam dois anéis *S*<sub>1</sub><sup>1</sup>(6), além de duas ligações de

hidrogênio intramoleculares,  $d[\text{C3}\cdots\text{N3}] = 2.885(2) \text{ \AA}$  e  $d[\text{C14}\cdots\text{N4}] = 2.929(2) \text{ \AA}$  que claramente inviabilizando as rotações N–C.

Tabela 3.3.1 Dados relacionados à coleta, resolução e refinamento do composto HL8

Composto	HL8
Fórmula empírica	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$
Massa molar ( $\text{g mol}^{-1}$ )	358,34
Temperatura (K)	150
$\lambda$ ( $\text{\AA}$ )	0,71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, $C2/c$
a/ b/ c ( $\text{\AA}$ )	27,9348(11)/ 6,8983(4)/ 14,9860(7)
$\beta$ ( $^\circ$ )	92,001(4)
V ( $\text{\AA}^3$ )	2886,1(2)
Z	8
$\rho_{\text{calc.}}$ ( $\text{mg m}^{-3}$ )	1,649
$\mu_l$ ( $\text{mm}^{-1}$ )	0,26
F(000)	1472
$(\text{sen}\theta/\lambda)_{\text{max}}$ ( $\text{\AA}^{-1}$ )	0,692
Faixa de índices de Miller	$-38 \leq h \leq 36, -9 \leq k \leq 9, -20 \leq l \leq 19$
Tamanho do cristal (mm)	$0,23 \times 0,15 \times 0,02$
Reflexões coletadas	12882
Reflexões independentes	3559
$R_{\text{int}}$	0,034
Completeza ( $\theta = 26.32^\circ$ )	99,94 %
Parâmetros refinados	226
$N_{\text{obs}}$ ( $2\sigma$ )	3559
S	1,058
$R(F)$ ; $R_w(F^2)$ [ $I > 2\alpha(I)$ ]	0,036; 0,082
$R(F)$ ; $R_w(F^2)$	0,045; 0,087
$\Delta\rho_{\text{max}}$ ; $\Delta\rho_{\text{min}}$ ( $e \text{ \AA}^{-3}$ )	0,322; -0,249
CCDC	1583528

As distâncias e ângulos de ligação do anel 1,3,4-tiadiazol (T: átomos S1/C7/N3/N4/C8) confirmam o caráter de heterociclo aromático (Tabela 3.3.2). Os valores dos desvios entre os planos formados entre o anel 1,3,4-tiadiazol (T) e os anéis 2-nitrofenílicos A (átomos C1 a C6) e B (átomos C9 a C14) iguais a  $4,02(0,04)^\circ$  e  $4,33(0,04)^\circ$ , respectivamente, mostram que o composto é plano. Os grupos nitro O1–N1–O2 e O3–N6–O4 apresentam uma ligeira rotação de  $10,4(1)^\circ$  e  $13,16(9)^\circ$  em relação aos planos médios dos seus respectivos anéis aromáticos A e B.

Tabela 3.3.2 Distância de ligação (Å) e ângulos selecionados (°)

Ligações (Å)			
S1—C8	1,7393(15)	N2—C2	1,385(2)
S1—C7	1,7473(16)	N5—C9	1,3842(19)
N2—C7	1,3744(19)	O1—N1	1,2330(18)
N5—C8	1,375(2)	O2—N1	1,2214(17)
N3—C7	1,291(2)	O3—N6	1,2450(18)
N3—N4	1,3919(18)	O4—N6	1,2156(19)
N4—C8	1,293(2)		
Ângulos (°)			
C8—S1—C7	85,98(7)		
N3—C7—S1	114,19(12)		
C7—N3—N4	112,97(13)		
C8—N4—N3	111,87(13)		
N4—C8—S1	114,99(12)		

O composto HL8 apresenta uma interação  $n \cdots \pi$  ( $S1 \cdots O3^{ii}$ ) (operador de simetria:  $-x+1, y, -z+0,5$ ), com  $d[S1 \cdots O3] = 2,9413(12)$  Å (Figura 3.3.2). A distância  $d[S \cdots O]$  é comumente observada em estruturas cristalinas na faixa de 2,77 a 3,16 Å, valores inferiores à soma dos raios de van der Waals do enxofre (1,80 Å) e do oxigênio (1,52 Å) [28, 29]. Esta interação pode envolver a doação de elétrons não-ligados do oxigênio ao orbital antiligante do átomo de enxofre [30].

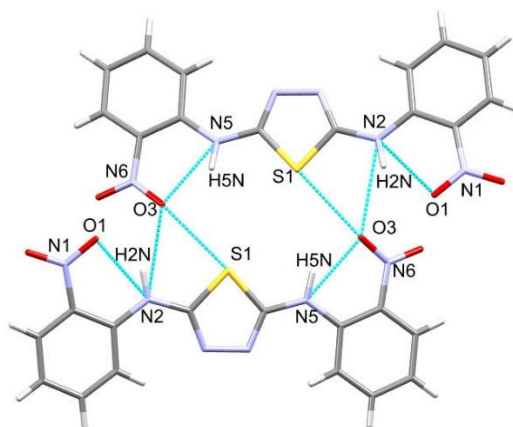


Figura 3.3.2 Ligações de hidrogênio intra e intermoleculares e interação  $S1 \cdots O3$  presentes no composto HL8.

O hidrogênio H2N do grupo amino participa de uma ligação clássica bifurcada com os átomos de oxigênio O1 ( $N2-H2N \cdots O1$ ) e O3 ( $N2-H2N \cdots O3^{ii}$ ) (Tabela 3.3.3). Dessa forma, o oxigênio O3 está envolvido nas interações  $N2-H2N \cdots O3^{ii}$  e  $S1 \cdots O3^{ii}$ . Essas interações, além da ligação de hidrogênio  $C4-H4 \cdots N3^i$ , resultam em uma estrutura unidimensional infinita na direção cristalográfica  $[0\ 0\ 1]$  (Figura 3.3.3-I).

Tabela 3.3.3 Parâmetros para as ligações de hidrogênio (Å, °) presentes no composto HL8

Composto	Distância (Å)			Ângulo (°)	
	$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D-H\cdots A$	
HL8	C3—H3 $\cdots$ N3	0,93	2,23	2,885(2)	127
	C14—H14 $\cdots$ N4	0,93	2,28	2,929(2)	126
	N2—H2N $\cdots$ O1	0,86	1,97	2,6306(17)	133
	N5—H5N $\cdots$ O3	0,86	1,91	2,6006(18)	136
	C4—H4 $\cdots$ N3 <sup>(i)</sup>	0,93	2,56	3,483(2)	172
	N2—H2N $\cdots$ O3 <sup>(ii)</sup>	0,86	2,42	3,1397(18)	142
	C13—H13 $\cdots$ O2 <sup>(iii)</sup>	0,93	2,57	3,368(2)	144
	C13—H13 $\cdots$ O4 <sup>(iv)</sup>	0,93	2,48	3,065(2)	121

Operadores de simetria: (i)  $-x+1, y, -z-1/2$ ; (ii)  $x+1/2, y+1/2, z$ ; (iii)  $-x+1, y, -z+1/2$ ; (iv)  $x, -y+1, z-1/2$

As ligações de hidrogênio assistidas por ressonância (C3—H3 $\cdots$ N3, C14—H14 $\cdots$ N4, N2—H2N $\cdots$ O1 e N5—H5N $\cdots$ O3) e, por conseguinte, a alta planaridade observada na estrutura cristalina fez com que o composto HL8 se apresente como um sistema molecular conjugado, e interações  $\pi\cdots\pi$  *stacking* entre moléculas adjacentes estabilizassem a estrutura cristalina com uma propagação por empilhamento na direção [0 1 0] (Figura 3.3.3-II).

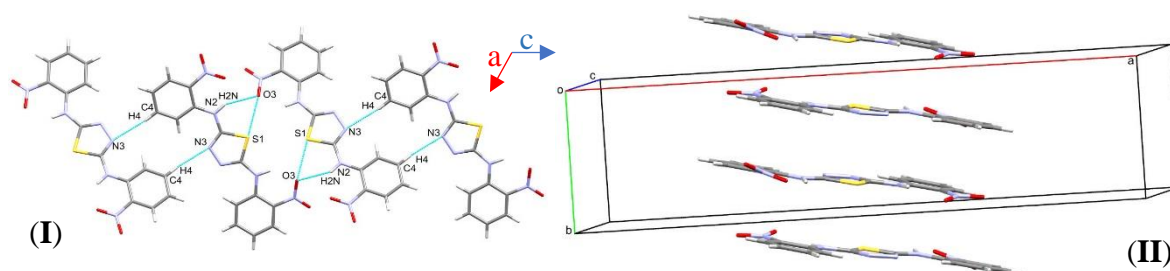


Figura 3.3.3 Empacotamento da rede cristalina do composto HL8 nas direções [001] (I) e [010] (II).

Na superfície de Hirshfeld mapeada com a função  $d_{\text{norm}}$  pode-se observar áreas vermelhas correspondentes às ligações de hidrogênio formadas entre os átomos de nitrogênio e oxigênio (N2—H2N $\cdots$ O3), entre o átomo de carbono com o átomo de oxigênio (C13—H13 $\cdots$ O4) e a interação S1 $\cdots$ O3 (Figura 3.3.4 a – b). Seguindo a observação da alta planaridade da molécula, a superfície de Hirshfeld mapeada por *shape index* apresenta várias regiões relativas às interações  $\pi\cdots\pi$  *stacking* (Figura 3.3.4 c – d: elipsoides brancas).

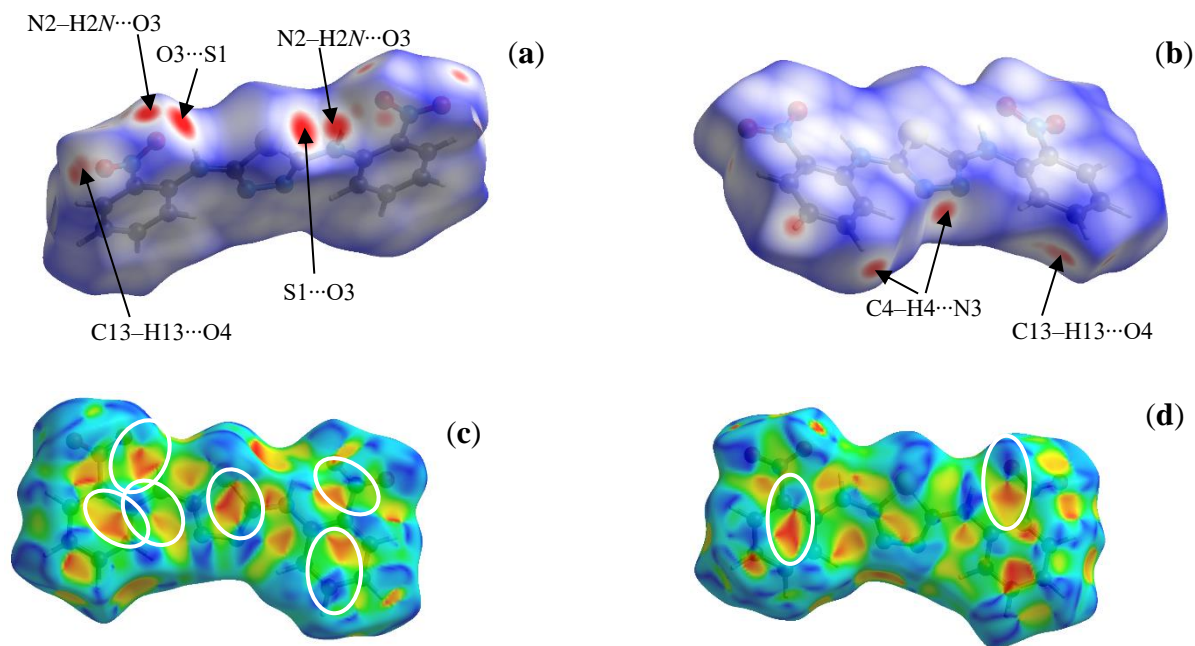


Figura 3.3.4 Superfície de Hirshfeld mapeada por  $d_{\text{norm}}$  [a – b] e *shape index* [c (frente) – d (verso)].

Nos gráficos de impressão digital (Figura 3.3.5) é possível observar que, de forma similar aos gráficos das tiossemicarbazonas, as interações de hidrogênio são as mais presentes no empacotamento cristalino do HL8.

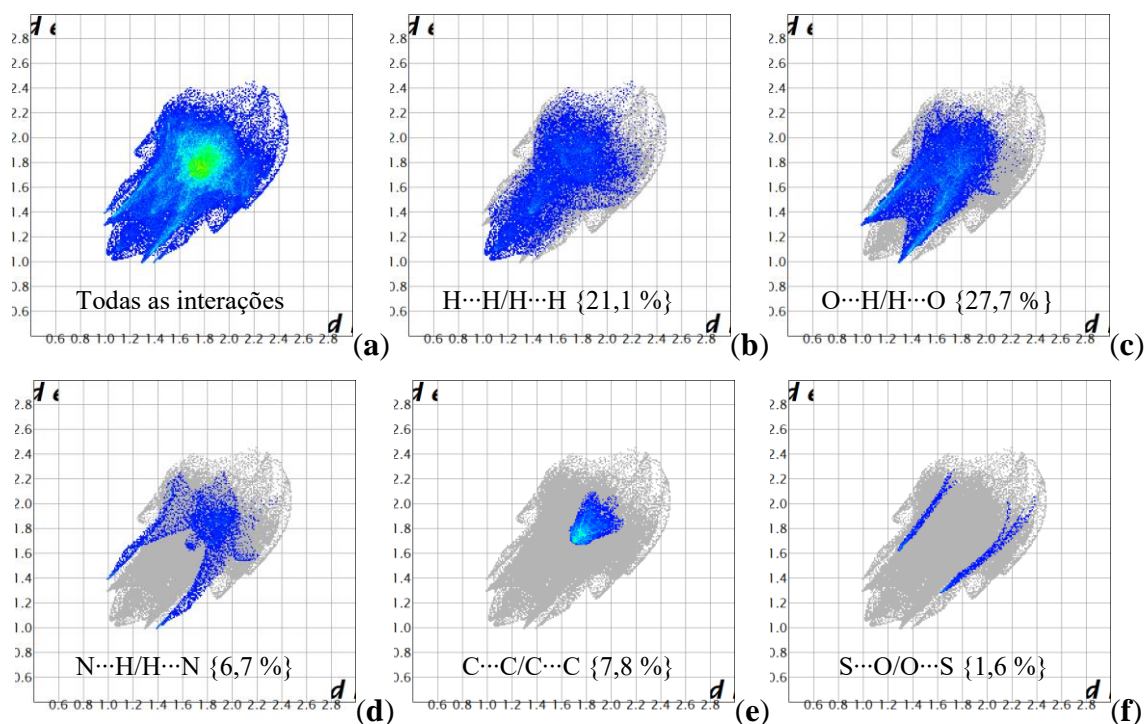


Figura 3.3.5 Gráficos de impressão digital do composto HL8. (a) todas as interações, interações: (b)  $\text{H}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{H}$ , (c)  $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$ , (d)  $\text{N}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{N}$ , (e)  $\text{C}\cdots\text{C}/\text{C}\cdots\text{C}$ , (f)  $\text{S}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{S}$ .

Picos longos em regiões de menores valores ( $d_e$ ,  $d_i$ ) indicam a presença de interações relacionadas aos contatos O $\cdots$ H/H $\cdots$ O (**c**) e N $\cdots$ H/H $\cdots$ N (**d**) nas superfícies. As contribuições O $\cdots$ H/H $\cdots$ O (27,7 %) estão relacionadas às interações N–H $\cdots$ O e C–H $\cdots$ O, já as contribuições N $\cdots$ H/H $\cdots$ N (6,7 %) provêm das interações de força intermediária C–H $\cdots$ N.

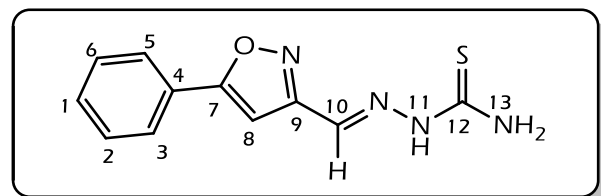
A porcentagem das interações intermoleculares C $\cdots$ C em HL8 (7,8 %) é maior que em todas as tiosemicarbazonas (1,8 – 7,1 %), consequência da planaridade da molécula, acarretando em uma maior presença de interações  $\pi\cdots\pi$  *stacking* (Figura 3.3.5).

### 3.4 Referências

- [1] K.S.O. Ferraz, N.F. Silva, J.G. Da Silva, N.L. Speziali, I.C. Mendes, H. Beraldo, *Journal of Molecular Structure*, 1008 (2012) 102.
- [2] A.T. Ota, M.L.A. Temperini, E.P.G. Areas, M. Loods, *Journal of Molecular Structure*, 451 (1998) 269.
- [3] O.M.I. Adlly, *Spectrochimica Acta Part A*, 79 (2011) 1295.
- [4] O.E. Offiong, *Spectrochimica Acta A*, 50 (1994) 2167.
- [5] A.I. Matesanz, P. Souza, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 101 (2007) 245.
- [6] International Table for crystallography, 4th ed., vol A, 1995.
- [7] G.J. Palenik, D.F. Rendle, W. S. Carter, *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 30 (1974) 2390.
- [8] A.L. Ringer, A. Senenko, C.D. Sherrill, *Protein Science*, 16 (2007) 2216.
- [9] M. B. Moreira, D. S. Franciscato, K. C. F. Toledo, J.R. B. de Souza, H. S. Nakatani, V. R. Souza, *Química Nova*, 38 (2015) 227.
- [10] S. Mazzini, L. Scaglioni, F. Animati, R. Mondelli, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18 (2010) 1497.
- [11] A.B. Khan, J.M. Khan, M.S. Ali, R.H. Khan, K.U. Din, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 97 (2012) 119.
- [12] P. Zivec, F. Perdih, I. Turel, G. Giester, G. Psomas, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 117 (2012) 35.
- [13] D.A. Martins, L.F. Bomfim Filho, C.M. Silva, A. Fatima, S.R.W. Louro, D.G.J. Batista, M.N.C. Soeiro, J.E. Carvalho, L.R. Teixeira, *Journal of the Brazilian Chemistry Society*, 28 (2017) 87.
- [14] A.B. Begum, N.D. Rekha, B.C.V. Kumar, V.L. Ranganatha, S.A. Khanum, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24 (2014) 3559.

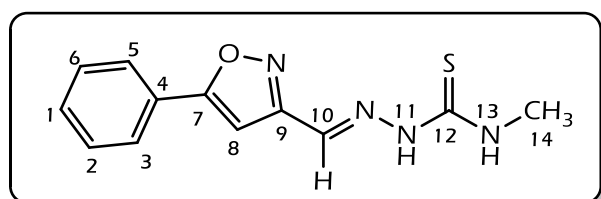
- [15] A. Kellett, M. O'Connor, M. McCann, M. McNamara, P. Lynch, G. Rosair, V. McKee, B. Creaven, M. Walsh, S. McClean, A. Foltyn, D. O'Shea, O. Howe, M. Devereux, *Dalton Transaction*, 40 (2011) 1024.
- [16] S. Cunha, T.L. Silva, *Tetrahedron Letters*, 50 (2009) 2090.
- [17] A. Castineiras, I. Garcia-Santos, S. Nogueiras, I. Rodriguez-Gonzalez, R. Rodriguez-Riobo, *Journal of Molecular Structure*, 1074 (2014) 1.
- [18] Y. Hu, C.Y. Li, X.M. Wang, Y.H. Yang, H.L. Zhu, *Chemical Reviews*, 114 (2014) 5572–5610.
- [19] S. Rostamizadeh, R. Aryan, H.R. Ghaeni, A.M. Amani, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 47, 616 (2010) 661.
- [20] Y. Huaxue, *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 25 (2006) 290.
- [21] A.R. Cowley, J.R. Dilworth, P.S. Donnelly, A.D. Gee, J.M. Heslop, *Dalton Transaction*, (2004) 2404.
- [22] F.R. Fronczek, *CSD Communication*, 2014.
- [23] K.K. Du, S.X. Liu, *Journal of Molecular Structure*, 874 (2008) 138.
- [24] A. Basu, G. Das, *Inorganic Chemistry*, 51 (2012) 882.
- [25] R. Yella, N. Khatun, S.K. Rout, B.K. Patel, *Organic and Biomolecular Chemistry*, 9 (2011) 3235.
- [26] A.A. Aly, A.A. Hassan, S. Brase, M.A.A. Ibrahim, E.-S.S.M.A. Al-Latif, E. Spuling, M. Nieger, *Journal of Sulfur Chemistry*, 38 (2017), 69.
- [27] C. Giacovazzo, H.L. Monaco, D. Viterbo, F. Scordari, G. Gilli, G. Zanotti, M. Catti, *Fundamental of Crystallography*, 1994.
- [28] A. Bondi, *Journal of Physical Chemistry*, 68 (1964) 441.
- [29] A. F. Cozzolino, I. Vargas-Baca, S. Mansour, A. H. Mahmoudkhani, *Journal of American Chemistry Society*, 127 (2005) 3184.
- [30] F. Zhou, R. Liu, P. Li, H. Zhang, *New Journal of Chemistry*, 39 (2015) 1611.





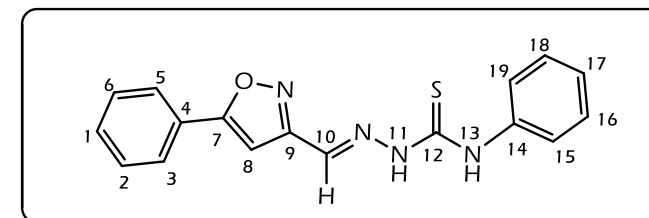
2-((5-phenylisoxazol-3-il)metileno)hidrazinacarbotoamida (**HL1**)

**Rendimento (%)**: 25. **Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)**: 246,29. **Temperatura de fusão (°C)**: 200 (dec.). **Análise elementar para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS [exp.(calc.), %]**: 53,85(53,64) C, 4,01(4,09) H, 21,95(22,75) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: 3400<sub>(F)</sub>, 3268<sub>(F)</sub>, 3168<sub>(F)</sub>, 3056<sub>(F)</sub>, 2990<sub>(F)</sub>, 1630<sub>(F)</sub>, 1600<sub>(F)</sub>, 1550<sub>(m)</sub>, 1492<sub>(m)</sub>, 1442<sub>(m)</sub>, 1340<sub>(m)</sub>, 1246<sub>(F)</sub>, 1108<sub>(m)</sub>, 1064<sub>(m)</sub>, 1004<sub>(m)</sub>, 942<sub>(f)</sub>, 832<sub>(f)</sub>, 768<sub>(m)</sub>, 690<sub>(f)</sub>, 568<sub>(f)</sub>. **RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>H</sub> 11,84 (s, 1H)(H11), 8,55 (s, 1H)(H13), 8,17 (s, 1H)(H14), 8,11 (s, 1H)(H10), 7,86 – 7,74 (m, 2H)(H3/H5), 7,58 – 7,50 (m, 3H)(H2/H6 + H1), 7,61 (s, 1H)(H8). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 178,9 (C12), 169,2 (C7), 161,5 (C9), 131,2 (C1), 130,8 (C10), 129,5 (C2/C6), 126,7 (C4), 125,6 (C3/C5), 97,9 (C8).



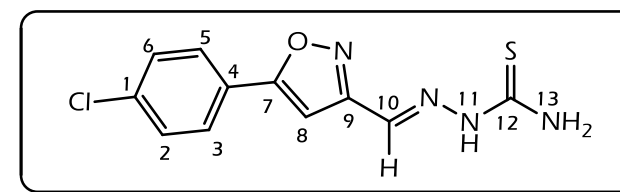
*N*-metil-2-((5-fenilisoxazol-3-il)metileno)hidrazinacarbotoamida (**HL2**)

**Rendimento (%)**: 85. **Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)**: 260,31. **Temperatura de fusão (°C)**: 212 (dec.). **Análise elementar para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS [exp.(calc.), %]**: 55,16(55,37) C, 4,63(4,65) H, 21,36(21,52) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: 3462<sub>(ml)</sub>, 3302<sub>(m)</sub>, 3168<sub>(m)</sub>, 3030<sub>(f)</sub>, 2940<sub>(f)</sub>, 1612<sub>(f)</sub>, 1546<sub>(F)</sub>, 1494<sub>(m)</sub>, 1444<sub>(m)</sub>, 1372<sub>(f)</sub>, 1294<sub>(f)</sub>, 1244<sub>(F)</sub>, 1130<sub>(f)</sub>, 1050<sub>(m)</sub>, 932<sub>(f)</sub>, 914<sub>(f)</sub>, 810<sub>(f)</sub>, 764<sub>(m)</sub>, 686<sub>(f)</sub>, 568<sub>(f)</sub>. **RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>H</sub> 11,91 (s, 1H)(H11), 8,67 (d, <sup>3</sup>J = 4.5, 1H)(H13), 8,12 (s, 1H)(H10), 7,84 (d, J = 7,5; 2,0 Hz, 2H)(H3/H5), 7,59 – 7,54 (m, 3H)(H2/H6 + H1), 7,52 (s, 1H)(H8), 3,06 (d, <sup>3</sup>J = 4.5, 3H)(CH<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 178,2 (C12), 169,1 (C7), 161,3 (C9), 130,7 (C1), 130,5 (C10), 129,4 (C2/C6), 126,5 (C4), 125,6 (C3/C5), 97,7 (C8), 30,9 (C14).



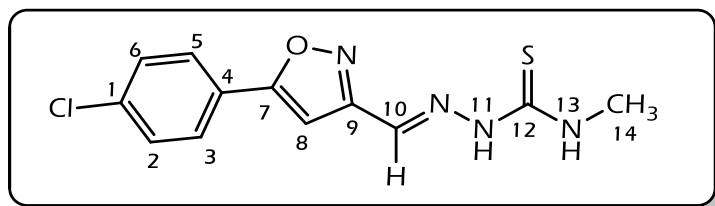
*N*-fenil-2-((5-fenilisoxazol-3-il)metileno)hidrazinacarbotoamida (**HL3**)

**Rendimento (%)**: 76. **Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)**: 322,38. **Temperatura de fusão (°C)**: 231 (dec.). **Análise elementar para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OS [exp.(calc.), %]**: 62,95(63,33) C, 4,32(4,38) H, 17,17(17,38) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: 3294<sub>(m)</sub>, 3146<sub>(m)</sub>, 3024<sub>(f)</sub>, 3008<sub>(f)</sub>, 2928<sub>(m)</sub>, 2856<sub>(f)</sub>, 1608<sub>(f)</sub>, 1558<sub>(F)</sub>, 1526<sub>(F)</sub>, 1490<sub>(m)</sub>, 1450<sub>(m)</sub>, 1294<sub>(f)</sub>, 1244<sub>(F)</sub>, 1100<sub>(m)</sub>, 1052<sub>(f)</sub>, 1010<sub>(f)</sub>, 944<sub>(f)</sub>, 8156<sub>(f)</sub>, 760<sub>(f)</sub>, 666<sub>(f)</sub>. **RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>H</sub> 12,27 (s, 1H)(H11), 10,22 (s, 1H) (H13), 8,25 (s, 1H)(H10), 7,72 (s, 1H)(H8), 7,90 – 7,80 (m, 2H)(H15/H19), 7,61 – 7,51 (m, 5H)(H3–H6/H1), 7,42 (t, <sup>3</sup>J = 7,7, 2H)(H16/H18), 7,31 – 7,21 (m, 1H)(H17). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 176,7 (C12), 169,1 (C7), 161,2 (C9), 138,7 (C14), 131,5 (C1), 130,7 (C10), 129,3 (C3/C5), 128,2 (C17), 126,5 (C4), 126,1 (C2/C6), 125,8 (C15/C19), 125,5 (C16/C18), 97,9 (C8).



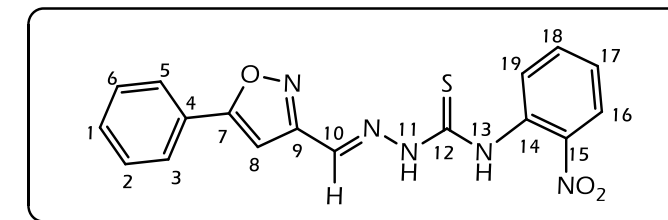
2-((5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)metileno)hidrazinacarbotoamida (**HL4**)

**Rendimento (%)**: 77. **Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)**: 280,73. **Temperatura de fusão (°C)**: 216 (dec.). **Análise elementar para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>OS [exp.(calc.), %]**: 46,89(47,06) C, 3,37(3,23) H, 19,74(19,96) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: 3436<sub>(ml)</sub>, 3280<sub>(m)</sub>, 3170<sub>(m)</sub>, 3042<sub>(f)</sub>, 1614<sub>(F)</sub>, 1540<sub>(m)</sub>, 1490<sub>(m)</sub>, 1444<sub>(m)</sub>, 1406<sub>(f)</sub>, 1334<sub>(m)</sub>, 1278<sub>(m)</sub>, 1096<sub>(m)</sub>, 944<sub>(f)</sub>, 918<sub>(f)</sub>, 826<sub>(f)</sub>, 794<sub>(f)</sub>, 570<sub>(f)</sub>. **RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>H</sub> 11,86 (s, 1H)(H11), 8,59 (s, 1H)(H13), 8,14 (s, 1H)(H14), 8,10 (s, 1H)(H10), 7,80 (d, <sup>3</sup>J = 8,6, 2H)(H3/H5), 7,60 (d, <sup>3</sup>J = 8,6, 2H)(H2/H6), 7,64 (s, 1H)(H8). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 178,8 (C12), 167,9 (C7), 161,4 (C9), 135,3 (C1), 130,9 (C10), 129,5 (C2/C6), 125,4 (C4), 127,2 (C3/C5), 98,4 (C8).



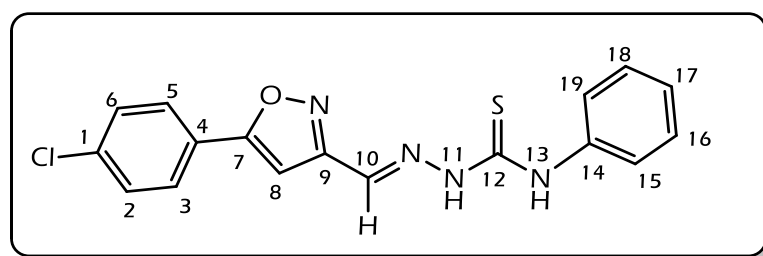
*N*-metil-2-((5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)metileno)hidrazinacarbotoioamida (**HL5**)

**Rendimento (%)**: 92. **Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)**: 294,76. **Temperatura de fusão (°C)**: 230 (dec.). **Análise elementar para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [exp.(calc.), %]**: 48,65(47,45) C, 3,97(3,98) H, 18,91(18,44) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: 3294<sub>(m)</sub>, 3146<sub>(m)</sub>, 3024<sub>(f)</sub>, 3008<sub>(f)</sub>, 2928<sub>(m)</sub>, 2856<sub>(f)</sub>, 1608<sub>(f)</sub>, 1558<sub>(f)</sub>, 1526<sub>(f)</sub>, 1490<sub>(m)</sub>, 1450<sub>(m)</sub>, 1294<sub>(f)</sub>, 1244<sub>(f)</sub>, 1100<sub>(m)</sub>, 1052<sub>(f)</sub>, 1010<sub>(f)</sub>, 944<sub>(f)</sub>, 8156<sub>(f)</sub>, 760<sub>(f)</sub>, 666<sub>(f)</sub>. **RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>H</sub> 11,89 (s, 1H)(H11), 8,63 (d, <sup>3</sup>J = 4,5, 1H)(H13), 8,12 (s, 1H)(H10), 7,84 (d, <sup>3</sup>J = 8,6, 2H)(H3/H5), 7,64 (d, <sup>3</sup>J = 8,6, 2H)(H2/H6), 7,53 (s, 1H)(H8), 3,07 (d, <sup>3</sup>J = 4,5, 3H)(CH<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 178,2 (C12), 167,9 (C7), 161,3 (C9), 135,4 (C1), 130,4 (C10), 129,5 (C3/C5), 127,3 (C2/C6), 125,4 (C4), 98,2 (C8), 30,9 (C14).



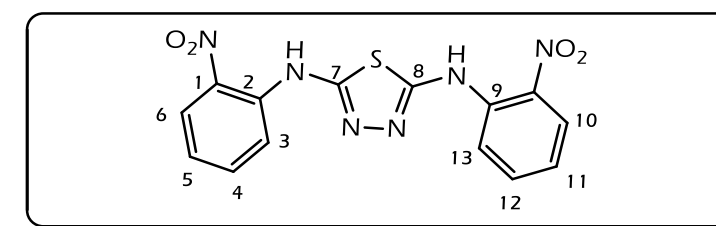
*N*-(2-nitrofenil)-2-((5-fenilisoxazol-3-il)metileno)hidrazinacarbotoioamida (**HL7**)

**Rendimento (%)**: 72. **Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)**: 367,38. **Temperatura de fusão (°C)**: 235 (dec.). **Análise elementar para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [exp.(calc.), %]**: 55,38(55,58) C, 4,00(3,57) H, 18,97(19,06) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: 3294<sub>(m)</sub>, 3146<sub>(m)</sub>, 3024<sub>(f)</sub>, 3008<sub>(f)</sub>, 2928<sub>(m)</sub>, 2856<sub>(f)</sub>, 1608<sub>(f)</sub>, 1558<sub>(f)</sub>, 1526<sub>(f)</sub>, 1490<sub>(m)</sub>, 1450<sub>(m)</sub>, 1294<sub>(f)</sub>, 1244<sub>(f)</sub>, 1100<sub>(m)</sub>, 1052<sub>(f)</sub>, 1010<sub>(f)</sub>, 944<sub>(f)</sub>, 8156<sub>(f)</sub>, 760<sub>(f)</sub>, 666<sub>(f)</sub>. **RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>H</sub> 12,54 (s, 1H)(H11), 10,81 (s, 1H)(H13), 8,26 (s, 1H)(H10), 8,13 (d, <sup>3</sup>J = 8,0, 1H)(H15), 8,04 (d, <sup>3</sup>J = 7,9, 1H)(H17), 7,90 – 7,75 (m, 3H)(H8/H16/H18), 7,62 – 7,54 (m, 5H)(H1 – H6). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 177,0(C12), 169,3 (C7), 161,0 (C9), 144,0 (C19), 133,1 (C14), 132,4 (C1), 130,8 (C10), 129,4 (C3/C5), 129,2 (C15), 127,1 (C16), 126,4 (C4), 125,6 (C2/C6), 134,0 (C17), 125,0 (C18), 97,6 (C8).



*N*-fenil-2-((5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)metileno)hidrazinacarbotoioamida (**HL6**)

**Rendimento (%)**: 89. **Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)**: 356,83. **Temperatura de fusão (°C)**: 231 (dec.). **Análise elementar para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [exp.(calc.), %]**: 57,36(57,22) C, 3,66(3,67) H, 15,79(15,70) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: ν(N=H) 3168/3132, ν(C=N) 1542, ν(C=N)<sup>isox</sup> 1446. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: 12,26 (s, 1H)(H11), 10,19 (s, 1H)(H13), 8,23 (s, 1H)(H10), 7,85 (d, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, 2H)(H3/H5), 7,74 (s, 1H)(H10), 7,64 (d, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, 2H)(H2/H6), 7,57 (d, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, 2H)(H15/H19), 7,42 (d, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, 2H)(H16/H18), 7,26 (d, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz, 1H)(H17). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: 176,7 (C12), 168,0 (C7), 161,3 (C9), 138,7 (C14), 135,4 (C1), 131,4 (C10), 129,6 (C2/ C6), 128,3 (C16/ C18), 127,4 (C3/ C5), 126,2 (C15/ C19), 125,9 (C17), 125,4 (C4), 98,6 (C8).



*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>5</sup>-bis(2-nitrofenil)-1,3,4-thiadiazol-2,5-diamina (**HL8**)

**Rendimento (%)**: 21. **Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)**: 358,33. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: 3134<sub>(m)</sub>, 1606<sub>(f)</sub>, 1547<sub>(m)</sub>, 1510<sub>(f)</sub>, 1446<sub>(m)</sub>, 1337<sub>(m)</sub>, 1265<sub>(f)</sub>, 1196<sub>(m)</sub>, 1096<sub>(f)</sub>, 925<sub>(f)</sub>, 858<sub>(f)</sub>, 826<sub>(f)</sub>, 798<sub>(f)</sub>, 733<sub>(f)</sub>, 498<sub>(f)</sub>.

## Capítulo 4 Ácidos *N,R*-sulfonilaminobenzóicos e complexo organometálico de Sn(IV) com HM11

### 4.1 Introdução

Neste capítulo serão apresentadas a síntese e a discussão da caracterização de quinze compostos orgânicos derivados dos ácidos *orto*-, *meta*- e *para*-aminobenzóico com a inserção de grupos *R*-benzenossulfonil (Figura 4.4.1). Para melhor discussão e apresentação dos compostos, estes serão divididos em três séries distintas sendo agrupados pelo tipo de ácido *R*-aminobenzóico utilizado como precursor. São estas: série *o*ABA – compostos HM1 a HM5, série *m*ABA – compostos HM6 a HM10 e série *p*ABA – compostos HM11 a HM15, sendo as estruturas, assim como os dados de caracterização, apresentados no final deste capítulo.

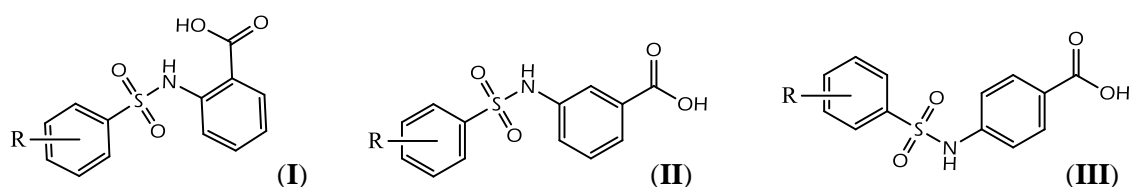


Figura 4.1.1 Séries *o*ABA (I), *m*ABA (II) e *p*ABA (III).

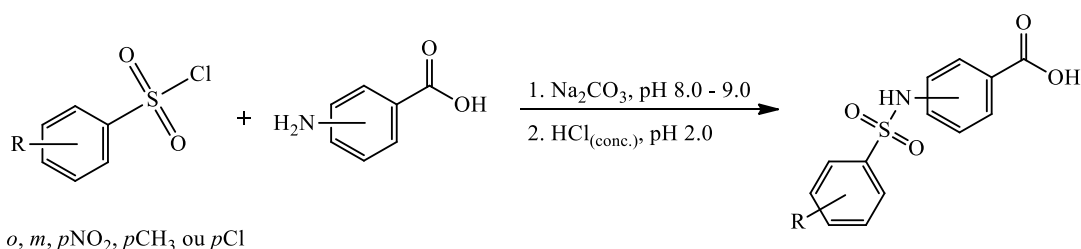
Apesar de parte dos compostos apresentados neste capítulo já se encontrarem na literatura, estudo das estruturas cristalográficas e empacotamento cristalino, e o efeito das variações dos grupos substituintes na interação com a HSA ainda são inéditos em sua grande maioria.

Também será apresentado neste capítulo a síntese e análise estrutural e cristalográfica de um complexo triorganoestânico com o composto HM11 da série *p*ABA.

Parte do trabalho apresentado neste capítulo foi submetido no periódico *Journal of Molecular Structure*.

As sínteses dos novos ácidos *N,R*-sulfonilaminobenzóicos foram realizadas seguindo o procedimento descrito na literatura [1]. A um balão de reação adaptado com pHmetro, quantidade equimolar dos precursores ácido *R*-aminobenzóico e cloreto de *R*-benzenosulfonila foram adicionados a 30 mL de água destilada. O pH da mistura reacional foi mantido na faixa de 8,0 a 9,0 pela adição de uma solução saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Após total consumo dos reagentes, a solução foi acidificada até pH 2,0 com uma solução concentrada de ácido clorídrico (Esquema 4.2.1). O sólido branco formado foi filtrado, lavado com água e deixado em pressão reduzida até adquirir massa constante.

Os cálculos de rendimento percentual foram realizados em função da massa dos ácidos *R*-aminobenzóicos adicionados.



Esquema 4.2.1 Esquema de síntese dos ácidos *N,R*-sulfonilaminobenzóicos.

Os compostos das séries *o*ABA, *m*ABA e *p*ABA obtidos são sólidos de cor branca, exceto o HL11 que, durante a secagem, mudou a coloração para roxo. Todos os compostos apresentaram-se solúveis em metanol, etanol, acetonitrila, DMF e DMSO e foram insolúveis em clorofórmio, diclorometano e água.

As curvas de TG/DTG e DTA evidenciaram um decréscimo de massa na faixa de temperatura de 128 e 139 °C (processo endotérmico) para os respectivos compostos HM8 e HM11 correspondente à água de hidratação (razão molar 1:1). A análise elementar confirma

a porcentagem esperada dos elementos para os compostos corroborando as fórmulas mínimas e estruturas propostas (Tabela 4.2.1).

Tabela 4.2.1 Dados de temperatura de decomposição e análise elementar

Composto	Temperatura de fusão (°C)	Análise elementar*		
		%C	%H	%N
<i>Série oABA:</i>				
HM1	204,1 – 205,8	48,60 (48,45)	3,00 (3,13)	8,59 (8,69)
HM2	211,4 – 213,0	48,35 (48,45)	3,07 (3,13)	8,74 (8,69)
HM3	226,5 – 227,3	48,09 (48,45)	3,08 (3,13)	8,53 (8,69)
HM4	123,5 – 125,4	57,90 (57,72)	4,45 (4,50)	4,81 (4,81)
HM5	196,8 – 198,0	50,58 (50,09)	3,31 (3,23)	4,57 (4,49)
<i>Série mABA:</i>				
HM6	172,7 – 174,4	48,39 (48,45)	3,18 (3,13)	8,53 (8,69)
HM7	230,1 – 230,7	48,19 (48,45)	3,13 (3,13)	8,81 (8,69)
HM8.H <sub>2</sub> O	204,1 – 205,8	45,71 (45,88)	3,60 (3,55)	8,31 (8,23)
IIIHM9	154,6 – 156,2	58,22 (57,72)	4,42 (4,50)	4,86 (4,81)
HM10	236,8 – 236,5	50,56 (50,09)	3,20 (3,23)	4,49 (4,49)
<i>Série pABA</i>				
HM11.H <sub>2</sub> O	203,1 – 204,1	45,81 (45,88)	3,51 (3,55)	8,09 (8,23)
HM12	235,0 – 236,8	48,93 (48,45)	3,10 (3,13)	8,78 (8,69)
HM13	225,1 – 226,1	49,41 (48,45)	3,07 (3,13)	8,59 (8,69)
HM14	184,5 – 186,0	58,26 (57,72)	4,54 (4,50)	4,84 (4,81)
HM15	240,5 – 241,3	50,05 (50,09)	3,20 (3,23)	4,47 (4,49)

\* ≡ Valores calculados de CHN entre parêntesis.

#### 4.2.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Os ácidos carboxílicos, em sua maioria, encontram-se fortemente associados por meio de ligações de hidrogênio formando dímeros. Por esta associação, a banda referente ao estiramento da ligação O–H é sempre muito larga, cobrindo a região de 3300 a 2500 cm<sup>-1</sup> (Figura 4.2.1-II) [2]. Os compostos apresentaram valores de  $\nu(\text{C}=\text{O})$  ligeiramente menores que os apresentados na literatura (1730 a 1700 cm<sup>-1</sup>). Em particular, os compostos da série *oABA* apresentaram valores menores relativos ao estiramento C=O quando comparados às outras séries. Isso é característico de compostos que apresentam substituições no anel

aromático na posição *orto* acarretando a diminuição de aproximadamente 30  $\text{cm}^{-1}$  na posição da banda  $\nu(\text{C}=\text{O})$  (Tabela 4.2.2). A vibração de estiramento C–O em ácidos (dímeros) aparece próxima de 1260  $\text{cm}^{-1}$  com intensidade forte a média [3].

A sulfonamida ligada ao anel aromático apresenta uma banda estreita relativa à vibração de estiramento da ligação N–H na faixa de 3300 – 3152  $\text{cm}^{-1}$ , além de uma banda entre 1610 – 1582  $\text{cm}^{-1}$  relativa à vibração de deformação angular desta ligação. Já o grupo  $\text{SO}_2$  apresentou bandas associadas às vibrações de estiramento assimétrico em 1366 – 1332  $\text{cm}^{-1}$  e simétrico em 1182 – 1154  $\text{cm}^{-1}$ . A banda de intensidade média na região de 920 a 956  $\text{cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da ligação S–N corroborou a formação dos produtos esperados.

Nitrocompostos aromáticos têm forte absorção devido à vibração de estiramento assimétrico e simétrico do grupo nitro em 1570 – 1485  $\text{cm}^{-1}$  e 1370 – 1320  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Segundo a literatura, as posições do grupo nitro no anel também afetam as posições das bandas estando na faixa de 1565 – 1540  $\text{cm}^{-1}$  (estiramento assimétrico) e 1355 – 1345  $\text{cm}^{-1}$  (estiramento simétrico) para *orto*-nitro, 1540 – 1525  $\text{cm}^{-1}$  (estiramento assimétrico) e 1355 – 1345  $\text{cm}^{-1}$  (estiramento simétrico) para *meta*-nitro e, para compostos *para*-nitro, em 1535 – 1510  $\text{cm}^{-1}$  (estiramento assimétrico) e 1355 – 1335  $\text{cm}^{-1}$  (estiramento simétrico). Em todos os compostos, as bandas foram atribuídas com valores próximos às faixas das respectivas atribuições apresentadas na literatura [4].

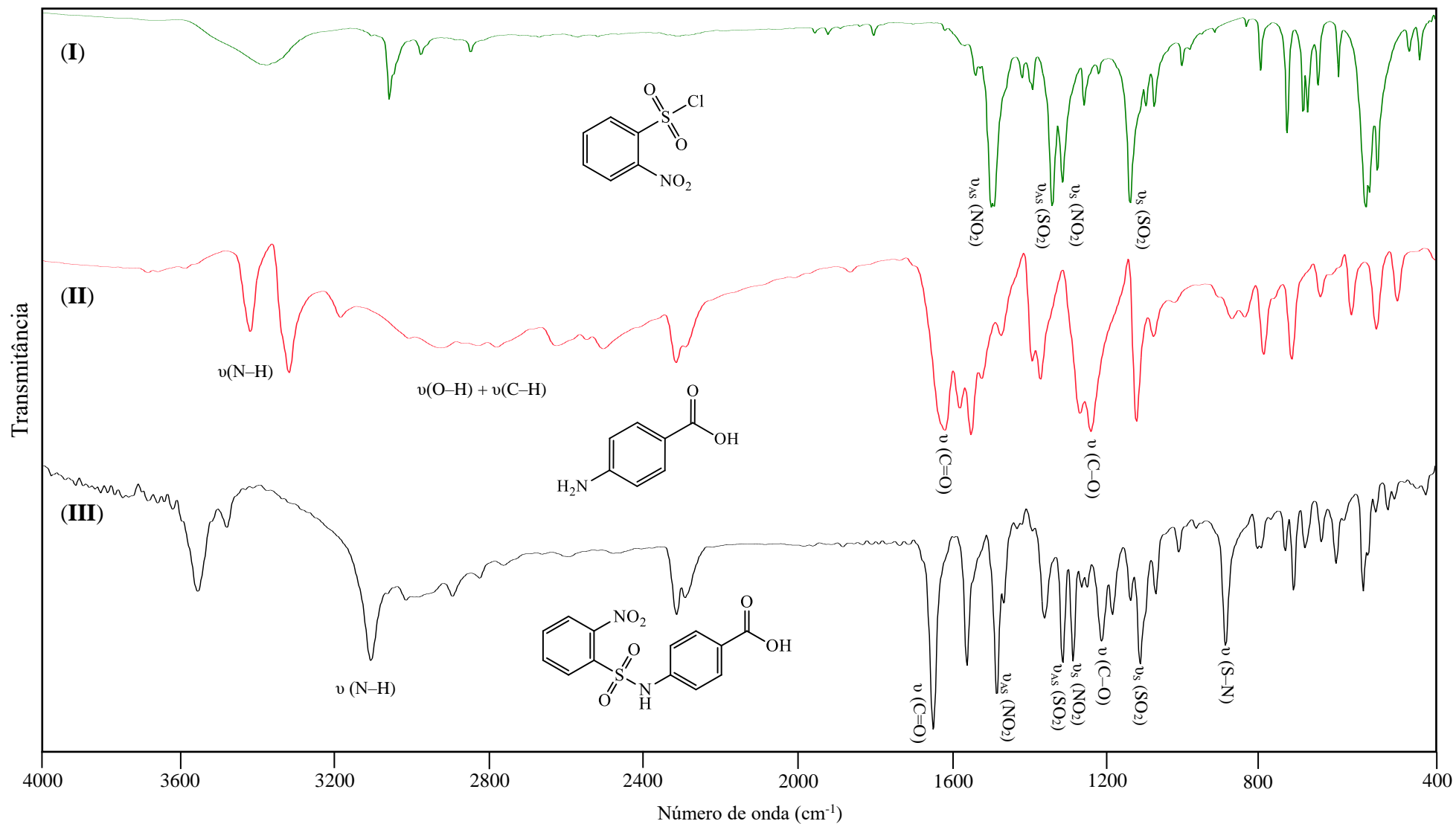


Figura 4.2.1 Espectros do cloreto de *ortho*-nitrofenilsulfonila (em verde), do ácido *para*-aminobenzóico (em vermelho), e do HM11 (em preto), na região do infravermelho (cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr).

Tabela 4.2.2 Atribuição das principais bandas de absorção na região do infravermelho ( $\text{cm}^{-1}$ , pastilha de KBr)

Compostos / Atribuição	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\delta(\text{N-H})$	$\nu_{\text{AS}}(\text{NO}_2)$	$\nu_{\text{AS}}(\text{SO}_2)$	$\nu_{\text{S}}(\text{NO}_2)$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu_{\text{S}}(\text{SO}_2)$	$\nu(\text{S-N})$
Série <i>o</i> ABA:									
HM1	3154 (m)	1672 (F)	1584 (f)	1542 (F)	1356 (F) <sup>κ</sup>		1258 (F)	1176 (m)	938 (m)
HM2	3160 (m)	1668 (F)	1584 (f)	1534 (F)	1356 (F) <sup>κ</sup>		1262 (F)	1182 (m)	936 (m)
HM3	3200 (m)	1666 (F)	1582 (m)	1530 (F)	1348 (F) <sup>κ</sup>		1264 (F)	1178 (m)	926 (m)
HM4	3200 (m)	1674 (F)	1586 (m)	- - -	1342 (m)	- - -	1258 (F)	1160 (F)	922 (m)
HM5	3182 (m)	1672 (F)	1586 (m)	- - -	1346 (m)	- - -	1258 (F)	1160 (F)	928 (m)
Série <i>m</i> ABA:									
HM6	3300 (m)	1680 (F)	1590 (m)	1542 (F)	1366 (F)	1344 (F)	1274 (m)	1174 (F)	938 (m)
HM7	3264 (F)	1688 (F)	1586 (m)	1548 (m)	1358 (F)	1340 (F)	1270 (m)	1172 (F)	950 (m)
HM8	3262 (F)	1686 (F)	1586 (f)	1532 (F)	1352 (F)	1340 (F)	1268 (m)	1164 (F)	948 (m)
HM9	3160 (m)	1690 (F)	1610 (m)	- - -	1332 (F)	- - -	1266 (m)	1162 (F)	956 (m)
HM10	3256 (F)	1688 (F)	1584 (m)	- - -	1336 (F)	- - -	n.a.	1162 (F)	950 (m)
Série <i>p</i> ABA:									
HM11	3152 (m)	1698 (F)	n.a.	1534 (F)	1362 (m)	1336 (m)	1262 (m)	1162 (m)	942 (m)
HM12	3270 (m)	1678 (F)	n.a.	1530 (m)	1352 (F) <sup>κ</sup>		n.a.	1170 (m)	940 (m)
HM13	3258 (m)	1680 (F)	n.a.	1530 (F)	1346 (F) <sup>κ</sup>		n.a.	1164 (F)	938 (m)
HM14	3216 (m)	1706 (F)	1606 (m)	- - -	1336 (m)	- - -	1278 (m)	1154 (F)	920 (m)
HM15	3258 (m)	1680 (F)	1588 (m)	- - -	1336 (m)	- - -	1286 (m)	1162 (F)	952 (m)

κ ≡ sobreposição das bandas  $\nu_{\text{AS}}(\text{SO}_2)$  e  $\nu_{\text{S}}(\text{NO}_2)$ ; n.a. ≡ banda não atribuída devido à sobreposição; intensidades das bandas: (F) ≡ forte; (m) ≡ média; (f) ≡ fraca.



#### 4.2.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

A inserção dos grupos R-sulfonil aos ácidos R-aminobenzóicos acarretou em um deslocamento para campo baixo dos sinais relativos aos ácidos precursores nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ . O deslocamento mais significativo foi do hidrogênio ligado ao nitrogênio ligado ao anel aromático. Isto é justificado, em parte, pela variação do grupo funcional relativo ao nitrogênio, inicialmente amínico e posteriormente amídico, deixando este hidrogênio mais desblindado. Como exemplo, na Figura 4.2.2 é possível observar a variação do deslocamento químico daquele hidrogênio ( $\delta_{\text{H}}$  5,86 para  $\delta_{\text{H}}$  10,90), além dos deslocamentos para campo baixo dos sinais atribuídos aos hidrogênios do ácido benzóico, quando comparados os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do ácido *para*-aminobenzóico ( $\delta_{\text{H}}$  7,62 e 6,55, em preto) e do composto HM15 ( $\delta_{\text{H}}$  7,82 e 7,64, em vermelho).

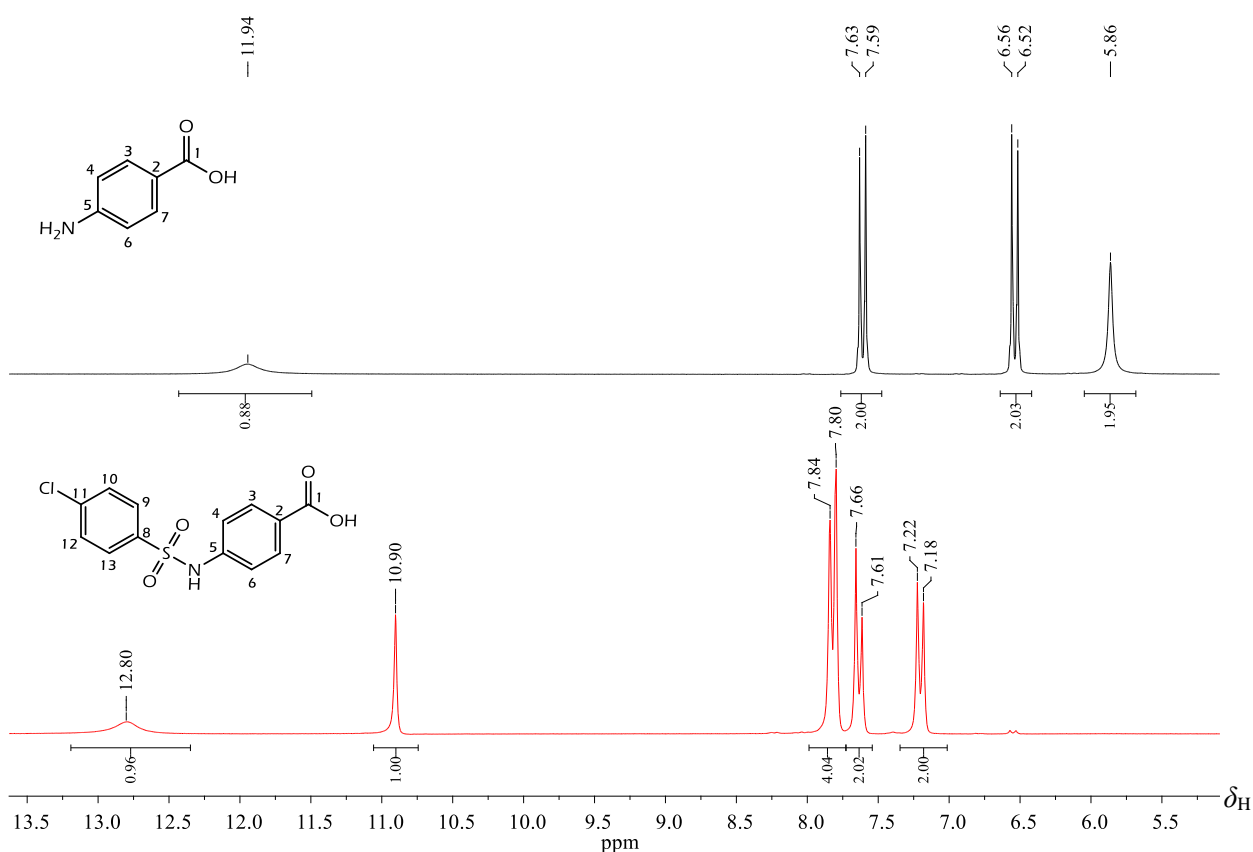
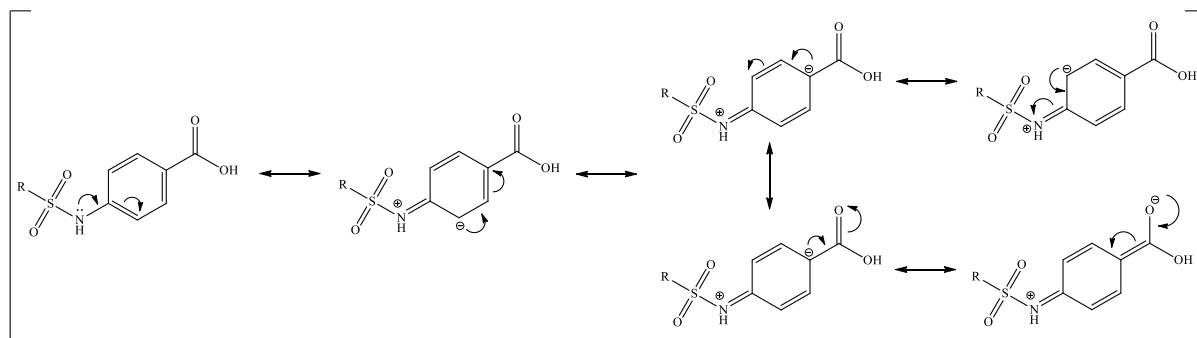


Figura 4.2.2 Espectro parcial de RMN de  $^1\text{H}$  do ácido *para*-aminobenzóico (em preto) e do composto HM15 (em vermelho) ( $\text{DMSO-}d_6$ ).

Um outro fator que levou à desblindagem desses hidrogênios amídicos foi a estabilização de uma carga formal positiva sobre o nitrogênio amídico por ressonância (Esquema 4.2.2), principalmente com o anel aromático do ácido benzóico.



Esquema 4.2.2 Estruturas de deslocalização eletrônica proposta para os compostos da série *p*ABA.

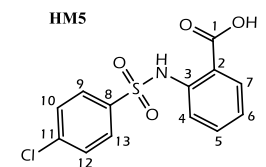
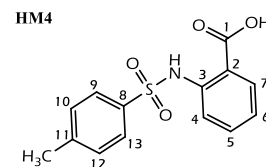
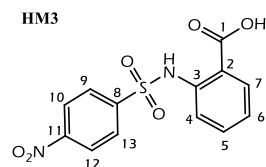
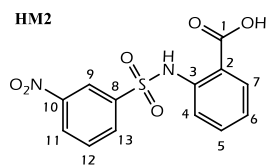
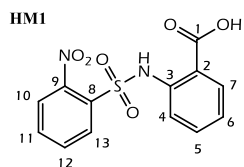
Nos compostos da série *o*ABA, os sinais do hidrogênio COOH ( $\delta_H$  13,62 – 13,65), quando observados, e do carbono C1 ( $\delta_C$  169,2 – 169,8) apresentaram valores de deslocamento químico maiores que os das séries *m*ABA ( $\delta_H$  12,96 – 13,13 e  $\delta_C$  166,5 – 166,8) e *p*ABA ( $\delta_H$  12,71 – 12,85 e  $\delta_C$  166,1 – 166,7). Isso está associado à ligação de hidrogênio intramolecular entre o grupo amídico (NH) com um dos átomos de oxigênio da carboxila. Essa ligação de hidrogênio intramolecular também acarretou em um maior deslocamento químico do hidrogênio amídico da série *o*ABA quando comparado aos das outras séries.

Em particular, o composto HM1 apresenta o maior  $\delta_H$  para o hidrogênio amídico da série *o*ABA, isso ocorre porque este composto, além de apresentar a ligação de hidrogênio intramolecular com o grupo carboxila, realiza outra ligação de hidrogênio intramolecular com o grupo nitro (como observado na discussão da Seção 4.2.5).

Em todos os espectros, as integrações dos sinais dos hidrogênios foram convergentes com a proporção de hidrogênio esperada. As atribuições dos sinais de hidrogênio e carbono foram realizadas pelas análises dos espectros de RMN de  $^1H$ ,  $^{13}C\{^1H\}$  e DEPT 135, e pela observação de correlações homonucleares  $^3J_{H-H}$  e heteronucleares  $^{1,2,3}J_{H-C}$  nos mapas de contornos COSY, HMQC (HSQC) e HMBC dos compostos das séries *o*ABA (Tabela 4.2.3), *m*ABA (Tabela 4.2.4) e *p*ABA (Tabela 4.2.5).

Tabela 4.2.3 Atribuições, deslocamento químico (ppm), multiplicidade e constante de acoplamento ( $J$  / Hz) dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  e DEPT 135 da série *o*ABA

Atribuições $^1\text{H}$	HM1			HM2			HM3			HM4			HM5		
COOH	n.o.			n.o.			n.o.			13,65 (s, 1H)			13,62 (s, 1H)		
NH	11,63 (s, 1H)			11,19 (s, 1H)			11,30 (s, 1H)			11,14 (s, 1H)			11,17 (s, 1H)		
H4/H5	7,66 – 7,52 (m, 2H)			7,64 – 7,42 (m, 2H)			7,65 – 7,44 (m, 2H)			7,58 – 7,47 (m, 2H)			7,57 – 7,44 (m, 2H)		
H6	7,26 – 7,09 (m, 1H)			7,23 – 7,12 (m, 1H)			7,18 (t, $J = 7,1$ , 1H)			7,19 – 7,04 (m, 1H)			7,20 – 7,06 (m, 1H)		
H7	8,01 – 7,81 (m, 3H) <sup>+H11, H12</sup>			7,94 – 7,77 (m, 2H) <sup>+H12</sup>			7,90 (d, $^3J = 7,2$ , 1H)			7,90 (d, $^3J = 7,8$ , 1H)			7,90 (d, $^3J = 7,7$ , 1H)		
H9	---			8,47 (d, $J = 7,6$ , 2H) <sup>+H11</sup>			8,36 (d, $^3J = 8,8$ , 1H) <sup>+H13</sup>			7,70 (d, $^3J = 8,1$ , 2H) <sup>+H13</sup>			7,82 (d, $^3J = 8,5$ , 2H) <sup>+H13</sup>		
H10	8,23 (d, $J = 7,4$ , 1H)			---			8,06 (d, $^3J = 8,7$ , 2H) <sup>+H12</sup>			7,33 (d, $^3J = 8,0$ , 2H) <sup>+H12</sup>			7,61 (d, $^3J = 8,5$ , 2H) <sup>+H12</sup>		
H13	8,07 (d, $J = 7,3$ , 1H)			8,21 (d, $J = 7,9$ , 1H)			$\epsilon$			$\epsilon$			$\epsilon$		
CH <sub>3</sub>	---			---			---			2,30 (s, 3H)			---		
Atribuições $^{13}\text{C}$	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	CH <sub>3</sub>	
HM1	169,5	116,7	138,8	117,5{↑}	133,0{↑}	125,5{↑}	131,7{↑}	130,6	147,6	123,5{↑}	135,4{↑}	134,6{↑}	130,9{↑}	---	
HM2	169,2	118,6	138,5	120,0{↑}	134,4{↑}	124,3{↑}	132,7{↑}	140,3	121,6{↑}	147,9	128,0{↑}	131,5 <sup>+C13</sup> {↑}	---	---	
HM3	169,4	117,9	138,7	119,3{↑}	134,5{↑}	124,1{↑}	131,6{↑}	144,1	124,7 <sup>+C13</sup> {↑}	128,5 <sup>+C12</sup> {↑}	150,1	---	---	---	
HM4	169,8	116,5	144,1	118,3{↑}	134,5{↑}	123,2{↑}	131,5{↑}	135,7	126,9 <sup>+C13</sup> {↑}	129,9 <sup>+C12</sup> {↑}	139,9	---	---	20,9{↑}	
HM5	169,6	117,2	139,3	118,8{↑}	134,5{↑}	123,7{↑}	131,6{↑}	137,5	128,8 <sup>+C13</sup> {↑}	129,6 <sup>+C12</sup> {↑}	138,5	---	---	---	



Multiplicidade: s ≡ simpleto; d ≡ duplete; t ≡ tripleto; m ≡ multiplete; n.o. ≡ não observado; { } ≡ DEPT 135;  $\epsilon$  ≡ associado com a atribuição de outro hidrogênio.

Tabela 4.2.4 Atribuições, deslocamento químico (ppm), multiplicidade e constante de acoplamento ( $J / \text{Hz}$ ) dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  e DEPT 135 da série *m*ABA

Atribuições $^1\text{H}$	HM6		HM7		HM8		HM9		HM10	
COOH	13,13 (s, 1H)		13,12 (s, 1H)		13,07 (s, 1H)		12,96 (s, 1H)		13,02 (s, 1H)	
NH	10,98 (s, 1H)		10,85 (s, 1H)		10,87 (s, 1H)		10,44 (s, 1H)		10,57 (s, 1H)	
H3	7,71 (s, 1H)		7,71 (s, 1H)		7,71 (s, 1H)		7,70 (s, 1H)		7,68 (t, $^4J = 1,6, 1\text{H}$ )	
H5	7,48 – 7,32 (m, 2H) <sup>+H6</sup>		7,42 – 7,34 (m, 2H) <sup>+H6</sup>		7,44 – 7,34 (m, 2H) <sup>+H6</sup>		7,38 – 7,31 (m, 4H) <sup>+H6, H10, H12</sup>		7,35 – 7,31 (m, 1H)	
H6	$\epsilon$		$\epsilon$		$\epsilon$		$\epsilon$		7,38 (t, $^3J = 7,7, 2\text{H}$ )	
H7	7,66 (d, $^3J = 6,8, 1\text{H}$ )		7,67 – 7,62 (m, 1H)		7,64 (d, $^3J = 6,6, 1\text{H}$ )		7,60 – 7,54 (m, 1H)		7,66 – 7,60 (m, 3H) <sup>+H10, H12</sup>	
H9	---		8,50 (t, $^4J = 1,8, 1\text{H}$ )		8,00 (d, $^3J = 8,7, 2\text{H}$ ) <sup>+H13</sup>		7,65 (d, $^3J = 8,3, 2\text{H}$ ) <sup>+H13</sup>		7,77 – 7,72 (m, 2H) <sup>+H13</sup>	
H10	8,04 – 7,92 (m, 2H) <sup>+H13</sup>		---		8,37 (d, $^3J = 8,8, 2\text{H}$ ) <sup>+H12</sup>		$\epsilon$		$\epsilon$	
H11	7,91 – 7,77 (m, 2H) <sup>+H12</sup>		8,43 (dt, $J = 8,2$ e $1,4, 1\text{H}$ )		---		---		---	
H12	$\epsilon$		7,85 (t, $^3J = 8,0, 1\text{H}$ )		$\epsilon$		$\epsilon$		$\epsilon$	
H13	$\epsilon$		8,13 (d, $^3J = 8,0, 1\text{H}$ )		$\epsilon$		$\epsilon$		$\epsilon$	
CH <sub>3</sub>	---		---		---		2,30 (s, 3H)		---	

Atribuições $^{13}\text{C}$	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	CH <sub>3</sub>
HM6	166,5	131,9	121,1{↑}	137,0	129,6{↑}	124,5{↑}	125,4{↑}	131,2	147,8	124,7{↑}	134,8{↑}	134,8{↑}	129,8{↑}	---
HM7	166,6	131,9	121,3{↑}	137,2	129,7{↑}	124,9{↑}	125,6{↑}	140,8	121,4{↑}	147,9	127,7{↑}	131,5{↑}	132,6{↑}	---
HM8	166,6	131,9	121,1{↑}	137,3	129,7{↑}	124,6{↑}	125,5{↑}	144,6	124,7 <sup>+C13</sup> {↑}	128,2 <sup>+C12</sup> {↑}	149,9			---
HM9	166,8	131,9	120,4{↑}	136,5	129,5{↑}	123,5{↑}	124,7{↑}	138,2	126,7 <sup>+C13</sup> {↑}	129,8 <sup>+C12</sup> {↑}	143,5			20,9{↑}
HM10	166,6	131,8	120,8{↑}	137,7	129,6{↑}	124,3{↑}	125,1{↑}	138,1	128,5 <sup>+C13</sup> {↑}	129,5 <sup>+C12</sup> {↑}	137,9			---

HM6

HM7

HM8

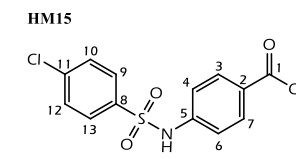
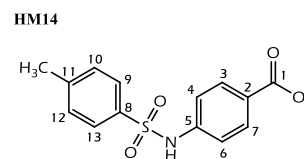
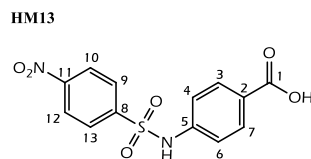
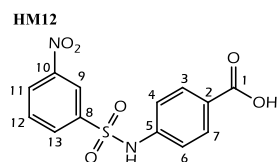
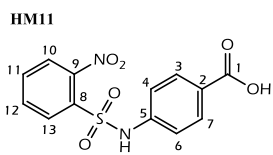
HM9

HM10

Multiplicidade: s ≡ simples; d ≡ duplo; dt ≡ duplo triplo; t ≡ triplo; m ≡ multiplo; { } ≡ DEPT 135;  $\epsilon$  ≡ associado com a atribuição de outro hidrogênio

Tabela 4.2.5 Atribuições, deslocamento químico (ppm), multiplicidade e constante de acoplamento ( $J$  / Hz) dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  e DEPT 135 da série *p*ABA

Atribuições $^1\text{H}$	HM11			HM12			HM13			HM14			HM15		
COOH	12,85 (s, 1H)			12,81 (s, 1H)			12,81 (s, 1H)			12,71 (s, 1H)			12,80 (s, 1H)		
NH	11,24 (s, 1H)			11,07 (s, 1H)			11,12 (s, 1H)			10,72 (s, 1H)			10,90 (s, 1H)		
H3/H7	7,95 – 7,79 (m, 4H) <sup>+H11,H12</sup>			7,83 (d, $^3J = 8,6$ , 2H)			7,83 (d, $^3J = 8,6$ , 2H)			7,79 (d, $^3J = 8,7$ , 2H)			7,82 (d, $^3J = 8,7$ Hz, 4H) <sup>+H9,H13</sup>		
H4/H6	7,24 (d, $^3J = 8,6$ , 2H)			7,23 (d, $^3J = 8,6$ , 2H)			7,22 (d, $^3J = 8,6$ , 2H)			7,18 (d, $^3J = 8,8$ , 2H)			7,20 (d, $^3J = 8,6$ Hz, 2H)		
H9	---			8,54 (t, $^4J = 1,5$ , 1H)			8,06 (d, $^3J = 8,8$ , 2H) <sup>+H13</sup>			7,70 (d, $^3J = 8,3$ , 2H) <sup>+H13</sup>			$\epsilon$		
H10	8,14 – 7,97 (m, 2H) <sup>+H13</sup>			---			8,38 (d, $^3J = 8,8$ , 2H) <sup>+H12</sup>			7,36 (d, $^3J = 8,1$ , 2H) <sup>+H12</sup>			7,64 (d, $^3J = 8,6$ Hz, 2H)		
H11	$\epsilon$			8,46 (d, $^3J = 8,2$ , 1H)			---			---			---		
H12	$\epsilon$			7,87 (t, $^3J = 8,1$ , 1H)			$\epsilon$			$\epsilon$			$\epsilon$		
H13	$\epsilon$			8,21 (d, $^3J = 7,9$ , 1H)			$\epsilon$			$\epsilon$			$\epsilon$		
CH <sub>3</sub>	---			---			---			2,33 (s, 3H)			---		
Atribuições $^{13}\text{C}$	C1	C2	C3/C7	C4/C6	C5	C8	C9	C10	C11	C12	C13	CH <sub>3</sub>			
HM11	166,1	126,3	130,8{↑}	118,7{↑}	140,9	131,1	147,9	124,9{↑}	135,0{↑}	132,8{↑}	130,0{↑}	---			
HM12	166,7	126,4	130,9{↑}	119,0{↑}	141,1	140,8	121,5{↑}	148,0	127,9{↑}	131,6{↑}	132,6{↑}	---			
HM13	166,6	126,3	130,9{↑}	118,8{↑}	141,2	144,6	124,8 <sup>+C13</sup> {↑}	128,3 <sup>+C12</sup> {↑}	150,0			---			
HM14	166,7	125,5	130,7{↑}	118,0{↑}	136,4	142,0	126,7 <sup>+C13</sup> {↑}	129,8 <sup>+C12</sup> {↑}	143,6			20,9{↑}			
HM15	166,7	126,0	130,8{↑}	118,5{↑}	138,1 <sup>+C8</sup>		128,6 <sup>+C12</sup> {↑}	129,6 <sup>+C13</sup> {↑}	141,6			---			



Multiplicidade: s ≡ simpleto; d ≡ dupleto; t ≡ tripleto; m ≡ multipeto; { } ≡ DEPT 135;  $\epsilon$  ≡ associado com a atribuição de outro hidrogênio.

Monocristais adequados para análise por difração de raios X dos compostos HM1, HM2, HM4, HM5, HM11, HM12, HM14 e HM15 foram obtidos por evaporação lenta à temperatura ambiente da solução de etanol contendo os compostos. A discussão das análises estruturais dos ácidos será inicialmente apresentada pela série *o*ABA, seguido pela série *p*ABA.

4.2.5.1 Série *o*ABA

Os compostos HM1 e HM2 cristalizaram no grupo espacial triclinico  $P\bar{1}$ , enquanto os compostos HM4 e HM5 cristalizaram no grupo espacial monoclinico  $C2/c$ . Cada unidade assimétrica é constituída por uma única molécula do respectivo ácido (Figura 4.2.3). Os resumos das coletas de dados e dos refinamentos estão dispostos na Tabela 4.2.6.

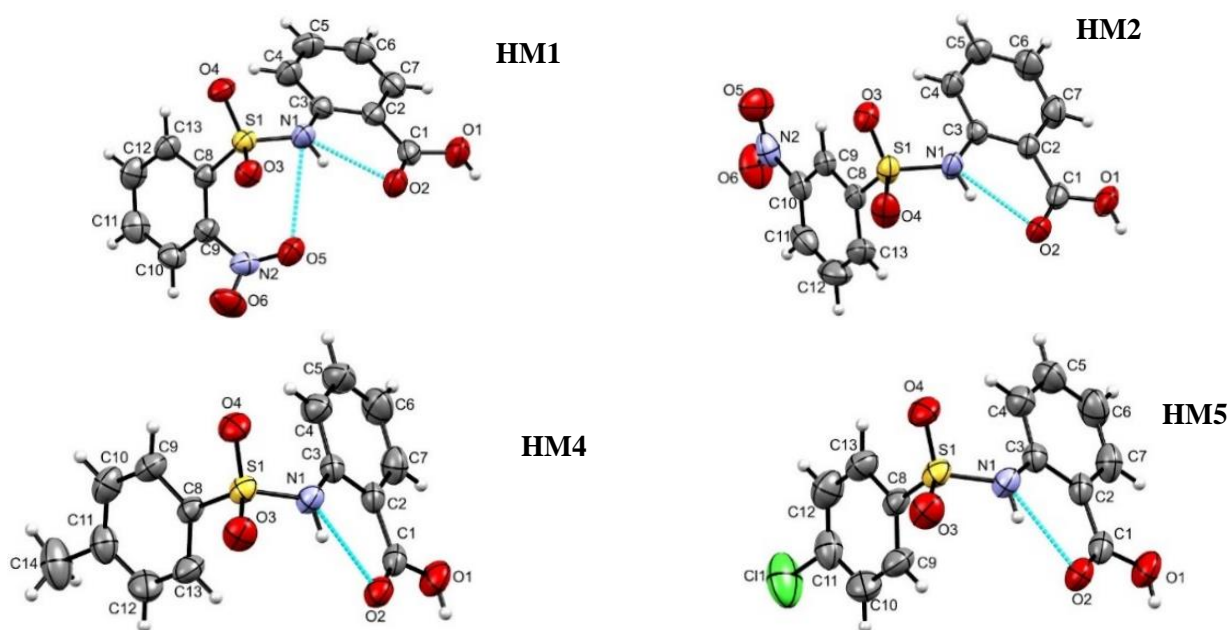


Figura 4.2.3 Diagrama ORTEP das estruturas cristalinas dos compostos (elipsóides com 50 % de probabilidade).

Tabela 4.2.6 Dados relacionados à coleta, resolução e refinamento dos compostos da série oABA

Composto	HM1	HM2	HM4	HM5
Formula empírica	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> CINO <sub>4</sub> S
Massa molar (g mol <sup>-1</sup> )	322,29	322,29	291,31	311,73
Temperatura (K)	298	298	298	300
λ (Å)	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P $\bar{1}$	Triclínico, P $\bar{1}$	Monoclínico, C2/c	Monoclínico, C2/c
a (Å)	7,5646(7)	6,9540(5)	27,3129(11)	27,2039(9)
b (Å)	8,9652(7)	8,0295(6)	8,5473(3)	8,5872(3)
c (Å)	11,1387(8)	13,0353(11)	11,7510(5)	11,7115(3)
α (°)	85,896(6)	78,583(7)	90	90
β (°)	74,164(7)	84,741(7)	98,696(4)	98,379(3)
γ (°)	72,343(7)	71,262(7)	90	90
V (Å <sup>3</sup> )	692,45(10)	675,33(10)	2711,75(19)	2706,67(15)
Z	2	2	8	8
ρ <sub>calc</sub> (Mg m <sup>-3</sup> )	1,546	1,585	1,427	1,53
μ <sub>t</sub> (mm <sup>-1</sup> )	0,266	0,273	0,251	0,45
F(000)	332	332	1216	1280
(senθ/λ) <sub>max</sub> (Å <sup>-1</sup> )	0,692	0,693	0,694	0,693
Faixa de índices de Miller	-8 ≤ h ≤ 10	-7 ≤ h ≤ 9	-36 ≤ h ≤ 37	-36 ≤ h ≤ 37
	-11 ≤ k ≤ 11	-9 ≤ k ≤ 10	-11 ≤ k ≤ 11	-9 ≤ k ≤ 11
	-14 ≤ l ≤ 15	-16 ≤ l ≤ 16	-13 ≤ l ≤ 15	-14 ≤ l ≤ 15
Tamanho do cristal (mm)	0,51 x 0,18 x 0,12	0,33 x 0,30 x 0,09	0,30 x 0,27 x 0,20	0,70 x 0,56 x 0,15
Reflexões coletadas	5459	5048	10690	19715
Reflexões independentes	3238	3149	3363	3499
R <sub>int</sub>	0,0215	0,0322	0,0671	0,032
Completeza (θ = 26,32)	99,96 %	99,96 %	99,90 %	99,87 %
N <sub>obs</sub> (2σ), N <sub>par</sub>	3238, 200	3149, 199	3363, 182	3499, 183
S	1,057	1,056	1,055	1,043
R(F); R <sub>w</sub> (F <sup>2</sup> ) [I > 2α(I)]	0,044; 0,092	0,047; 0,105	0,048; 0,131	0,041; 0,102
R(F); R <sub>w</sub> (F <sup>2</sup> )	0,064; 0,106	0,066; 0,119	0,057; 0,141	0,052; 0,111
Δρ <sub>max</sub> ; Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	0,213; -0,351	0,300; -0,352	0,242; -0,450	0,276; -0,418

As moléculas da série *o*ABA apresentam valores das distâncias de ligação da carboxila (C1–O1 e C1=O2) e sulfonila (SO<sub>2</sub>, SN) em bom acordo com os valores da literatura para este tipo de ligação [5], não apresentando variação significativa entre os valores nas estruturas cristalinas na série (Tabela 4.2.7). Os ângulos formados entre o plano C (átomos da carbonila: C1/O1/O2) e o anel aromático A (formado pelos átomos C2 a C7) apresentam ângulos entre eles de 6,2(0,2) ° em HM1, 3,0(0,3) ° em HM2, 4,6 (0,3) ° em HM4 e 4,1(0,3) °, o que indica que a carboxila se encontra quase coplanar ao anel aromático.

Tabela 4.2.7 Seleção de ligações (Å) e ângulos (°) para a série *o*ABA

Composto	O1 – C1	O2 – C1	S1 – O3	S1 – O4	S1 – N1	C8 – S1 – N1 – C3
HM1	1,314(2)	1,226(2)	1,4234(14)	1,4250(14)	1,6130(17)	66,9(2)
HM2	1,311(3)	1,226(3)	1,4158(15)	1,4256(15)	1,6240(17)	66,3(2)
HM4	1,315(2)	1,228(2)	1,4250(14)	1,4228(13)	1,6348(14)	60,42(15)
HM5	1,317(2)	1,228(2)	1,4228(14)	1,4248(12)	1,6367(13)	60,75(15)

Na literatura é relatado que as sulfonamidas raramente cristalizam em sua estrutura de baixa energia calculada, podendo apresentar polimorfismo em diferentes sistemas de cristalização [6]. Observou-se que as estruturas da série *o*ABA se encontram em conformação similar (Figura 4.2.4). Isso provavelmente se deve às ligações de hidrogênio intramoleculares N1–H1N···O2 e C4–H4···O4 (Figura 4.2.4, Tabela 4.2.8) presentes nas moléculas, que reduziram a liberdade de rotação nas ligações simples, C3–N1 e S1–N1. Estas ligações de hidrogênio geraram dois anéis S<sub>1</sub><sup>1</sup>(6) nestas estruturas (Tabela 4.2.8).

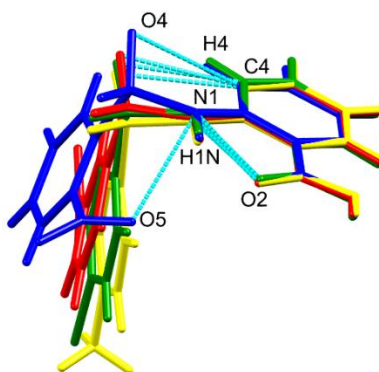


Figura 4.2.4 Comparação das unidades assimétricas dos compostos da série *o*ABA (em azul – HM1, em vermelho – HM2, em amarelo – HM4 e em verde – HM5).

No composto HM1 foi observada outra ligação de hidrogênio intramolecular do tipo N–H···O do grupo *orto*-nitro com o hidrogênio sulfonamídico ( $d[\text{N1}\cdots\text{O5}] = 2,944(2) \text{ \AA}$ ), formando um anel S<sub>1</sub><sup>1</sup>(7). Esta ligação de hidrogênio afetou a rotação do grupo NO<sub>2</sub> através do plano médio do anel aromático B (formado pelos átomos C8 a C13), de forma que o valor



observado para o composto HM1 [44,8(0,1) °] foi significativamente maior que o observado para o composto HM2 [14,7(0,2) °].

Tabela 4.2.8 Distâncias (Å) e ângulos (°) das ligações de hidrogênio para os compostos da série *o*ABA

Composto	D—H···A	D—H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D—H···A (°)
HM1	N1—H1N···O2	0,85	1,93	2,622(2)	138
	N1—H1N···O5	0,85	2,45	2,944(2)	118
	C4—H4···O4	0,93	2,44	3,053(3)	123
	O1—H1···O2 <sup>(i)</sup>	0,82	1,89	2,680(2)	163
	C5—H5···O4 <sup>(ii)</sup>	0,93	2,55	3,441(3)	160
	C6—H6···O5 <sup>(iii)</sup>	0,93	2,68	3,350(3)	129
	C6—H6···O6 <sup>(iv)</sup>	0,93	2,66	3,247(3)	121
HM2	N1—H1N···O2	0,83	1,95	2,650(3)	142
	C4—H4···O4	0,93	2,35	3,021(3)	128
	O1—H1···O2 <sup>(v)</sup>	0,82	1,87	2,686(2)	172
	C5—H5···O4 <sup>(vi)</sup>	0,93	2,53	3,400(3)	157
	C12—H12···O5 <sup>(vii)</sup>	0,93	2,56	3,258(4)	132
HM4	N1—H1N···O2	0,83	2,00	2,680(2)	139
	C4—H4···O4	0,93	2,32	2,995(2)	129
	O1—H1···O2 <sup>(v)</sup>	0,82	1,89	2,708(2)	173
	C5—H5···O3 <sup>(viii)</sup>	0,93	2,48	3,393(2)	166
	C13—H13···O4 <sup>(ix)</sup>	0,93	2,58	3,246(2)	129
HM5	N1—H1N···O2	0,85	1,98	2,673(2)	137
	C4—H4···O4	0,93	2,32	2,992(2)	129
	O1—H1···O2 <sup>(ii)</sup>	0,82	1,90	2,719(2)	173
	C5—H5···O3 <sup>(x)</sup>	0,93	2,49	3,400(2)	166
	C9—H9···O4 <sup>(xi)</sup>	0,93	2,56	3,86(2)	125

Operadores de simetria: **HM1**: (i) -x+2, -y+1, -z; (ii) -x, -y+2, -z; (iii) -x+1, -y+1, -z; (iv) x, y, z-1; **HM2**: (v) -x, -y, -z+1; (vi) x+1, y-1, z; (vii) x-1, y, z; **HM4**: (viii) x, y+1, z; (ix) x, -y, z+1/2; **HM5**: (x) x, y-1, z; (xi) x, -y+2, z+1/2.

Nas estruturas dos compostos da série, duas moléculas adjacentes formaram um dímero centrossimétrico  $R_2^2(8)$  através de um par de ligações de hidrogênio O1—H1···O2 (Figura 4.2.5).

No composto HM1, o hidrogênio H6 participa de uma ligação de hidrogênio bifurcada (C6—H6···O5 e C6—H6···O6) formando um anel  $R_1^2(8)$  com os grupos nitro de duas moléculas adjacentes. Uma propagação infinita na direção cristalográfica [0 0 1] é observada devido à ligação de hidrogênio C6—H6···O6 (Figura 4.2.5-II). O composto HM2 apresenta duas interações intermoleculares fracas do tipo  $\pi\cdots\pi$  *stacking* entre os carbonos C1 e C3 com  $d[C1\cdots C3] = 3,316(3)$  Å, e  $n\rightarrow\pi^*$  entre o átomo de oxigênio O6 e o de carbono C2 da molécula vizinha { $d[O6\cdots C2] = 3,292(3)$  Å}.

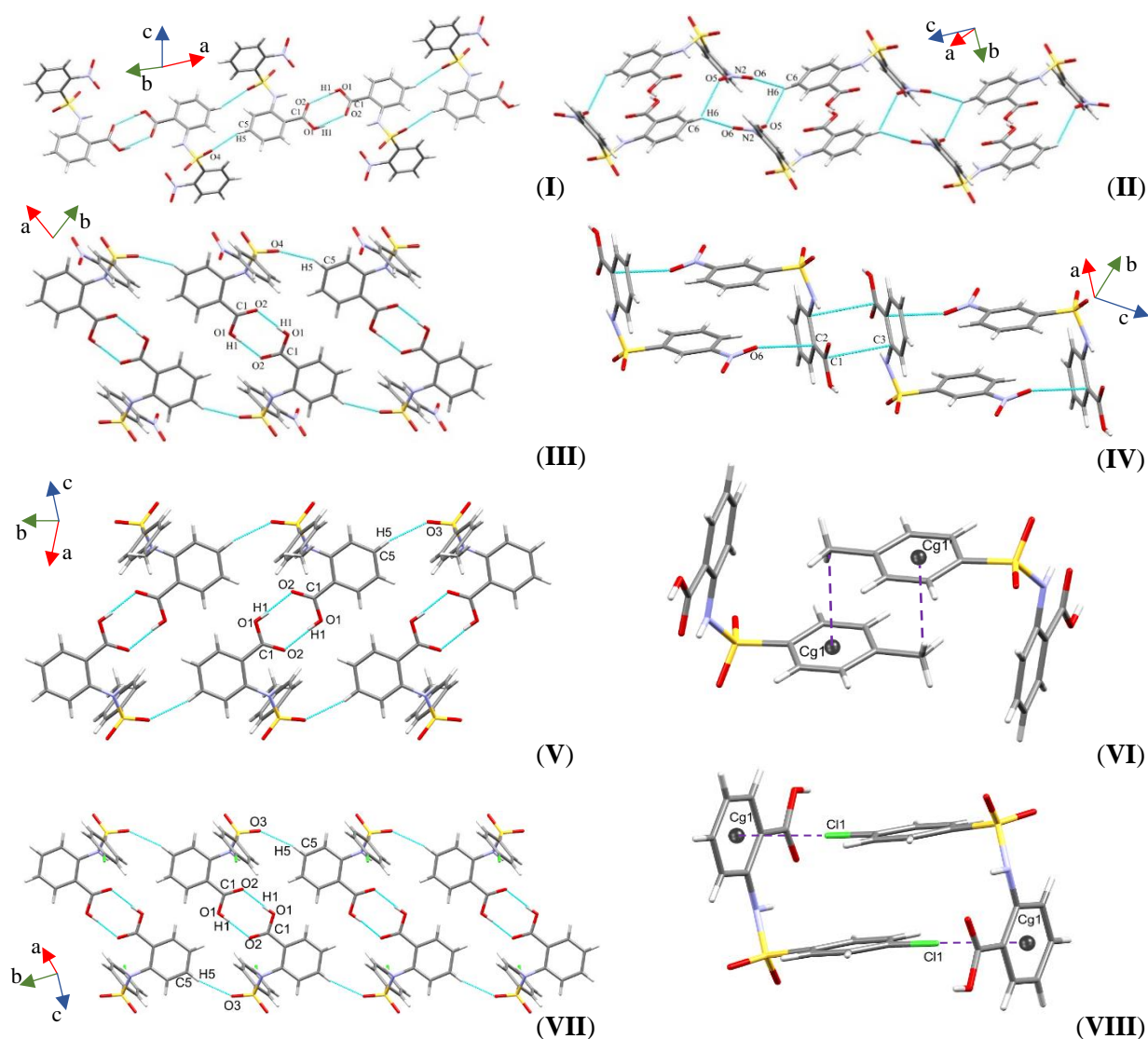


Figura 4.2.5 Propagação na rede cristalina dos compostos da série *o*ABA (**I** e **II** – HM1, **III** e **IV** – HM2, **V** e **VI** – HM4, e **VII** e **VIII** – HM5).

A propagação das redes cristalinas dos compostos HM4 e HM5 na direção  $[0\ 1\ 0]$  se dá além da formação do dímero, também pela ligação de hidrogênio entre o oxigênio O3 do grupo sulfonil com o hidrogênio H5 da fração do ácido benzoico ( $C5-H5 \cdots O3$ ) (Figura 4.2.5-V). A propagação na direção  $[0\ 0\ 1]$  para estes compostos está relacionada com a ligação intramolecular com o oxigênio O4 do grupo sulfonil apresentando as ligações de hidrogênio  $C13-H13 \cdots O4^{ix}$  em HM4 e  $C9-H9 \cdots O4^{xi}$  em HM5. A propagação na direção  $[1\ 0\ 0]$  se deve a interações fracas do tipo  $C-H \cdots \pi$   $d[C \cdots \pi_{Cg1}] = 3,674\ \text{Å}$  para o composto HM4 e  $Cl \cdots \pi$  com  $d[Cl \cdots \pi_{Cg1}] = 3,350\ \text{Å}$  para o composto HM5 (Figura 4.2.5-VI e VIII).

A superfície de Hirshfeld dos compostos apresenta as regiões em vermelho próximas ao ácido carboxílico indicando as interações intensas formadas pelos dímeros na rede cristalina (Figura 4.2.6).

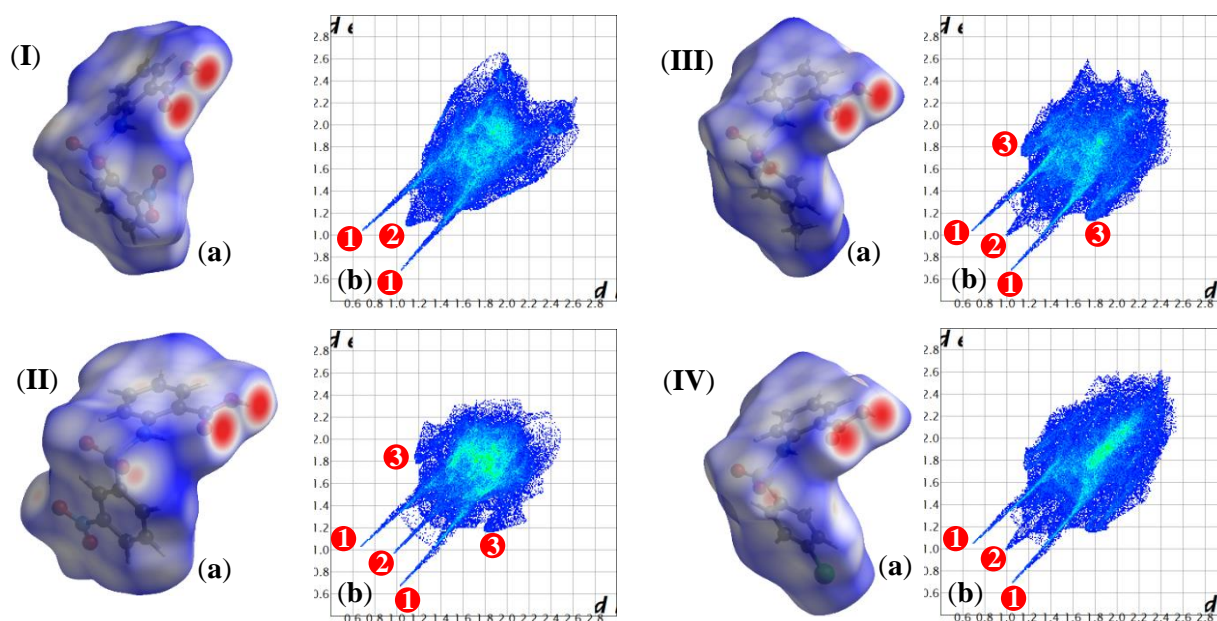


Figura 4.2.6 Superfície de Hirshfeld  $d_{\text{norm}}$  (a) e gráfico de impressão digital (b) dos compostos HM1 (I), HM2 (II), HM4 (III) e HM5 (IV); (1: interações O...H/H...O; 2: interações H...H; 3: interações C...H/H...C).

As interações O...H/H...O associadas às interações intermoleculares vizinhas foram as mais dominantes nos compostos. Nos compostos HM1 e HM2 estas interações apresentaram uma porcentagem de quase 50 %, principalmente pelas interações C–H...O devido ao grupo nitro nestes compostos (Figura 4.2.6, Tabela 4.2.9).

Tabela 4.2.9 Porcentagens das interações nas superfícies de Hirshfeld dos compostos da série *o*ABA

Composto	C...H/H...C	O...H/H...O	O...C/C...O	C...C	H...H	Cl...H
HM1	11,0	44,2	12,0	5,1	22,3	---
HM2	12,3	42,7	10,7	5,3	20,5	---
HM4	23,1	29,0	2,0	3,9	23,1	---
HM5	11,4	27,6	3,1	4,6	29,0	6,1

A segunda contribuição mais predominante para a superfície de Hirshfeld total são as interações H...H (pontos vermelhos enumerados com o algarismo 2), onde os pontos de espalhamento se estendem até de  $\approx d_i < 1,2 \text{ \AA}$  (raio de van der Waals do átomo de H), tendo o composto HM2 pontos de espalhamento menores que  $1,0 \text{ \AA}$ .

Observa-se que a variação dos grupos R afetaram diretamente a porcentagem das interações. Como exemplo, o composto HM4 por apresentar um grupo CH<sub>3</sub>, ausente nas demais estruturas, apresenta um acentuado aumento na porcentagem da interação

C··H/H··C apresentando uma porcentagem de 23,1 % enquanto os outros compostos apresentam um valor médio de  $11,6 \pm 0,5$  % desta interação.

#### 4.2.5.2 Série pABA

O composto HM11 cristalizou-se no grupo espacial triclinico  $P\bar{1}$  com uma molécula do composto e uma molécula de água (HM11·H<sub>2</sub>O) na unidade assimétrica, enquanto os demais compostos cristalizaram no grupo espacial monoclinico nos sistemas  $P2_1/n$  (HM12) e  $P2_1/c$  (HM14 e HM15), apresentando cada unidade assimétrica constituída por uma unidade da molécula do composto (Figura 4.2.7.). Os resumos das coletas de dados e dos refinamentos estão dispostos na Tabela 4.2.10.

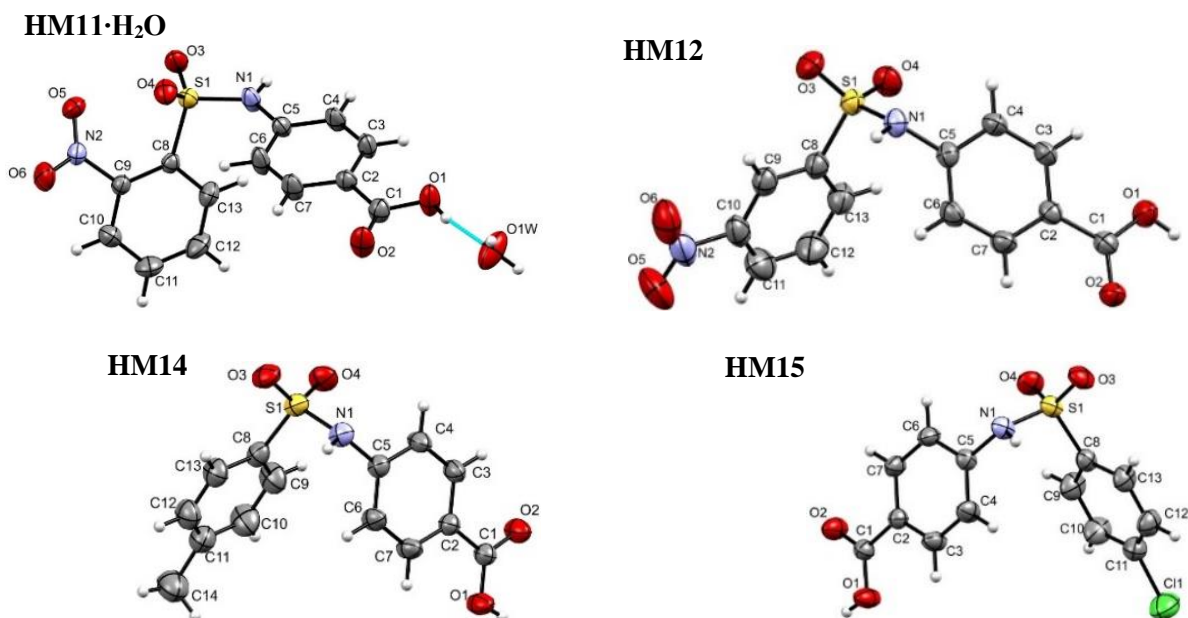


Figura 4.2.7 Representação ORTEP das unidades assimétricas dos compostos da série pABA (elipsoides com 50 % de probabilidade).

Tabela 4.2.10 Dados relacionados à coleta, resolução e refinamento dos compostos da série pABA

Composto	HM11·H <sub>2</sub> O	HM12	HM14	HM15
Formula empírica	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> CINO <sub>4</sub> S
Massa molar (g mol <sup>-1</sup> )	340,31	322,29	291,31	311,73
Temperatura (K)	298	294	298	298
λ (Å)	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P $\bar{1}$	Monoclínico, P2 <sub>1</sub> /n	Monoclínico, P2 <sub>1</sub> /c	Monoclínico, P2 <sub>1</sub> /c
a (Å)	7,8057(6)	5,1313(15)	5,1622 (18)	5.1338(2)
b (Å)	8,0674(6)	41,9958(11)	13,1742 (5)	13.1123(6)
c (Å)	12,8898(9)	6,6242(18)	20,0411 (8)	19.7872(10)
α (°)	73,580(6)		90	90
β (°)	74,919(6)	104,802(3)	91,958(3)	91.862(5)
γ (°)	71,388(9)		90	90
V (Å <sup>3</sup> )	724,86(10)	1380,1(6)	1362,2 (5)	1331.29 (10)
Z	2	4	4	4
ρ <sub>calc</sub> (Mg m <sup>-3</sup> )	1,559	1,551	1,421	1,555
μ <sub>t</sub> (mm <sup>-1</sup> )	0,264	0,27	0,25	0,46
F(000)	352	664	608	640
(senθ/λ) <sub>max</sub> (Å <sup>-1</sup> )	0,695	0,698	0,695	0,694
Faixa de índices de Miller	-10 ≤ h ≤ 10	-7 ≤ h ≤ 7	-6 ≤ h ≤ 7	-6 ≤ h ≤ 7
	-10 ≤ k ≤ 10	-57 ≤ k ≤ 57	-17 ≤ k ≤ 18	-17 ≤ k ≤ 14
	-16 ≤ l ≤ 17	-9 ≤ l ≤ 9	-27 ≤ l ≤ 27	-27 ≤ l ≤ 26
Tamanho do cristal (mm)	0,21 x 0,18 x 0,17	0,28 x 0,27 x 0,08	0,40 x 0,17 x 0,16	0,46 x 0,28 x 0,20
Reflexões coletadas	5431	36565	22286	10485
Reflexões independentes	3386	3681	3501	3301
R <sub>int</sub>	0,0260	0,046	0,071	0,046
Completeza (θ = 26,32°)	99,97 %	99,76 %	99,86 %	99,86 %
N <sub>obs</sub> (2σ), N <sub>par</sub>	3386, 208	3681, 199	3501, 182	3301, 181
S	1,044	1,107	1,035	1,039
R(F); R <sub>w</sub> (F <sup>2</sup> ) [I > 2α(I)]	0,044; 0,107	0,050; 0,103	0,045; 0,118	0,043; 0,101
R(F); R <sub>w</sub> (F <sup>2</sup> )	0,057; 0,117	0,072; 0,112	0,057; 0,127	0,057; 0,112
Δρ <sub>max</sub> ; Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	0,349; -0,425	0,225; -0,333	0,289; -0,306	0,280; -0,343

O grupo carboxila apresentou-se quase coplanar ao seu anel aromático A (formado pelos átomos C2 a C7) nesta série, com ângulos entre os planos médios do anel e do grupo carboxila iguais a 7,4(0,3) ° (HM12), 6,5(0,3) ° (HM14) e 6,6(0,3) ° (HM15). Os resultados obtidos para a série *o*ABA foram ligeiramente menores, possivelmente afetados pela formação da ligação de hidrogênio N1–H1N···O2 nos compostos da série *o*ABA. A exceção na série *p*ABA foi o composto HM11 [ $\alpha = 2,1(0,3)^\circ$ ], provavelmente devido à ligação de hidrogênio intramolecular entre a carboxila e a molécula de água presente apenas neste composto

Os valores das distâncias de ligação da carboxila  $d[\text{C1}–\text{O1}]$  e  $d[\text{C1}=\text{O2}]$  para as moléculas HM12, HM14 e HM15 encontraram-se dentro da faixa esperada para essa classe de compostos (Tabela 4.2.11). Em contrapartida, o composto HM11·H<sub>2</sub>O apresentou uma variação significativa com  $d[\text{C1}–\text{O1}] = 1,319(2) \text{ \AA}$  e  $d[\text{C1}=\text{O2}] = 1,209(2) \text{ \AA}$  devido à interação intermolecular com a molécula de água que este grupo realiza.

Tabela 4.2.11 Seleção de ligações (Å) e ângulos (°) para a série *p*ABA

Composto	O1 – C1	O2 – C1	S1 – O3	S1 – O4	S1 – N1	C8 – S1 – N1 – C5
HM11·H <sub>2</sub> O	1,319(2)	1,209(2)	1,4279(14)	1,4249(14)	1,6081(16)	-69,61(18)
HM12	1,279 (2)	1,253(2)	1,4228(15)	1,4319(15)	1,6314(17)	72,90(16)
HM14	1,275(2)	1,252(2)	1,4281(12)	1,4330(13)	1,6476(15)	65,28(13)
HM15	1,274(2)	1,246(2)	1,4242(13)	1,4306(13)	1,6407(16)	-63,31(14)

Os compostos da série *p*ABA não apresentaram interações intramoleculares suficientemente fortes, como observado na série *o*ABA, para mantê-los em uma conformação similar entre eles. Assim, observou-se nos compostos da série *p*ABA uma rotação livre dos grupos R-benzenossulfonil em torno da ligação N1 – C5 (Figura 4.2.8).

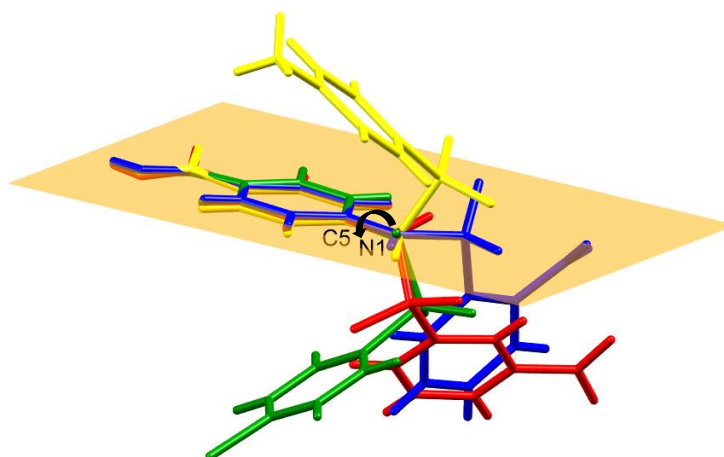


Figura 4.2.8 Comparação das unidades assimétricas dos compostos da série *p*ABA (em azul – HM11, em vermelho – HM12, em amarelo – HM14 e em verde – HM15).



A presença da molécula de água na rede cristalina do composto HM11 acarretou em interações diferenciadas entre as moléculas adjacentes deste composto quando comparadas às observadas nos outros compostos desta série. O oxigênio O2 do grupo carboxílico é o átomo receptor de uma ligação de hidrogênio intermolecular bifurcada ( $N1-H1N \cdots O2^{ii}$  e  $C4-H4 \cdots O2^{ii}$ ) formando um anel  $R_2^1(6)$ . Essa interação combinada a uma ligação de hidrogênio entre o anel aromático e o átomo de oxigênio sulfonílico O3 de uma molécula adjacente ( $C7-H7 \cdots O3^{iii}$ ) forma uma camada 1-D na direção  $[0\ 1\ 0]$  (Figura 4.2.9-I).

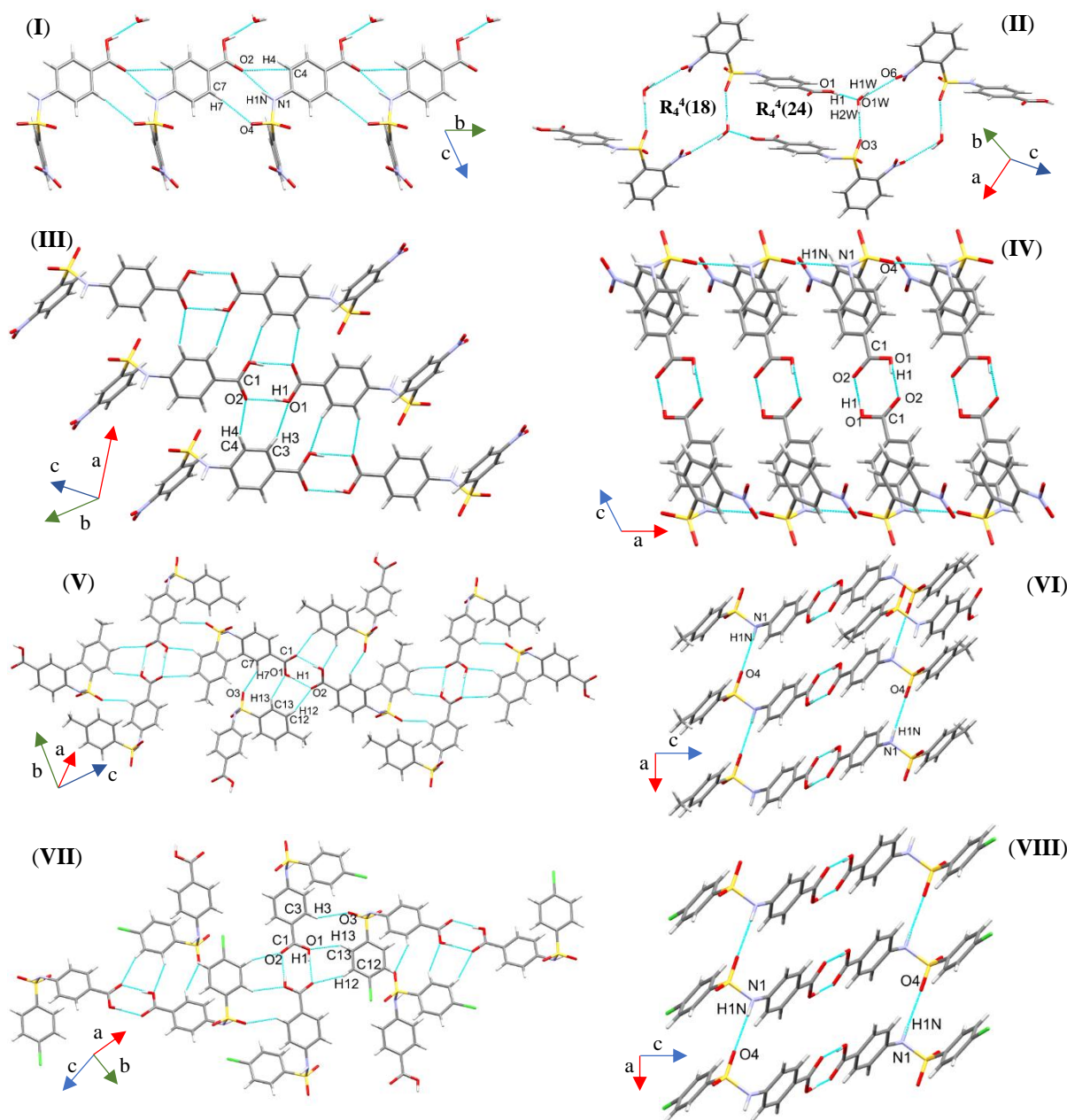


Figura 4.2.9 Propagação na rede cristalina dos compostos da série *p*ABA (I e II – HM11·H<sub>2</sub>O, III e IV – HM12, V e VI – HM14, e VII e VIII – HM15).

As ligações de hidrogênio envolvendo a molécula de água desempenham um papel fundamental na estabilização da estrutura cristalina (Figura 4.2.9-II, Tabela 4.2.12). As interações entre moléculas de água e HM11 através de grupos carboxílicos (O1–H1···O1W<sup>(i)</sup>), sulfonil (O1W–H1W···O4<sup>(v)</sup>) e grupos nitro (O1W–H1W···O6<sup>(vi)</sup>) formaram os anéis R<sub>4</sub><sup>4</sup>(18) e R<sub>4</sub><sup>4</sup>(24) apresentando uma propagação na direção cristalográfica [1 1 -1].

Nos compostos HM12, HM14 e HM15 cada molécula é ligada à sua adjacente através de pares de ligações de hidrogênio intermoleculares O1–H1···O2, dando origem a dímeros centrossimétricos típicos em ácidos carboxílicos (Figura 4.2.9).

Tabela 4.2.12 Distâncias (Å) e ângulos (°) das ligações de hidrogênio para os compostos da série *p*ABA

Composto	<i>D</i> –H··· <i>A</i>	<i>D</i> –H (Å)	H··· <i>A</i> (Å)	<i>D</i> ··· <i>A</i> (Å)	<i>D</i> –H··· <i>A</i> (°)
HM11·H <sub>2</sub> O	C6–H6···O4	0,93	2,51	3,067(3)	118
	O1–H1···O1W <sup>(i)</sup>	0,82	1,84	2,647(2)	170
	C13–H13···O1 <sup>(i)</sup>	0,93	2,55	3,275(3)	135
	N1–H1N···O2 <sup>(ii)</sup>	0,86	1,98	2,812(2)	165
	C4–H4···O2 <sup>(ii)</sup>	0,93	2,57	3,303(3)	136
	C7–H7···O3 <sup>(iii)</sup>	0,93	2,55	3,466(3)	167
	C11–H11···O5 <sup>(iv)</sup>	0,93	2,57	3,271(3)	132
	O1W–H1W···O4 <sup>(v)</sup>	0,85	2,00	2,845(2)	169
O1W–H2W···O6 <sup>(vi)</sup>	0,85	2,16	3,004(2)	171	
HM12	O1–H1···O2 <sup>(vii)</sup>	0,82	1,82	2,622(2)	168
	N1–H1N···O4 <sup>(viii)</sup>	0,86	2,16	3,000(2)	168
	C3–H3···O1 <sup>(ix)</sup>	0,93	2,57	3,420(3)	153
	C4–H4···O2 <sup>(x)</sup>	0,93	2,45	3,302(3)	152
	C11–H11···O5 <sup>(xi)</sup>	0,93	2,73	3,339(4)	124
	C11–H11···O6 <sup>(xi)</sup>	0,93	2,83	3,465(3)	126
HM14	O1–H1···O2 <sup>(xii)</sup>	0,82	1,79	2,606(2)	171
	N1–H1N···O4 <sup>(viii)</sup>	0,82	2,19	2,991(2)	168
	C7–H7···O3 <sup>(xiii)</sup>	0,93	2,52	3,329(2)	146
	C12–H12···O2 <sup>(xiv)</sup>	0,93	2,53	3,427(2)	161
	C13–H13···O1 <sup>(xv)</sup>	0,93	2,54	3,348(3)	146
HM15	O1–H1···O2 <sup>(vii)</sup>	0,82	1,79	2,604(2)	171
	N1–H1N···O4 <sup>(xvi)</sup>	0,85	2,16	3,003(2)	168
	C3–H3···O3 <sup>(xv)</sup>	0,93	2,53	3,346(2)	147
	C12–H12···O2 <sup>(xiv)</sup>	0,93	2,45	3,342(3)	160
	C13–H13···O1 <sup>(xiii)</sup>	0,93	2,51	3,323(3)	146

Operadores de simetria: **HM11·H<sub>2</sub>O**: (i) 1-x, 2-y, -z; (ii) x, -1+y, z; (iii) x, 1+y, z; (iv) 1+x, y, z; (v) 1+x, -1+y, z; (vi) -x, 1-y, 1-z; **HM12**: (vii) 1-x, -y, -z; (viii) -1+x, y, z; (ix) 2-x, -y, 1-z; (x) 1+x, y, 1+z; (xi) 1/2+x, 1/2-y, -1/2+z; **HM14**: (xii) 1-x, 1-y, -z; (xiii) -x, 1/2+y, 1/2-z; (xiv) -1+x, 1/2-y, 1/2+z; (xv) -x, -1/2+y, 1/2-z; **HM15**: (xvi) -1+x, y, z.



A possibilidade de polimorfismo para sulfonamidas é descrita na literatura [6]. Dentre as estruturas cristalográficas apresentadas na presente tese, o composto HM14 foi o único que teve sua estrutura cristalina previamente relatada [7].

No trabalho apresentado por Mustafa e colaboradores a metodologia de síntese e o sistema de cristalização empregados foram equivalentes aos realizados para a obtenção do HM14 neste capítulo. Contudo, este composto apresentou-se com arranjo cristalino diferente quando comparado ao relatado na literatura (Figura 4.2.10). A variação conformacional na porção *p*-toluilsulfonamida de HM14 em comparação com o mesmo composto na literatura se deve principalmente à rotação em torno das ligações C5–N1 e N1–S1 e às interações intermoleculares diferentes (Figura 4.2.10-I e II).

A enumeração dos átomos no trabalho apresentado por Mustafa foi diferente da apresentada neste trabalho. Assim, para não haver dúvida ou ambiguidade durante a discussão dos dados, a numeração para os átomos do composto apresentado na literatura seguiu a da tese e a codificação deste composto foi dada como MM14.

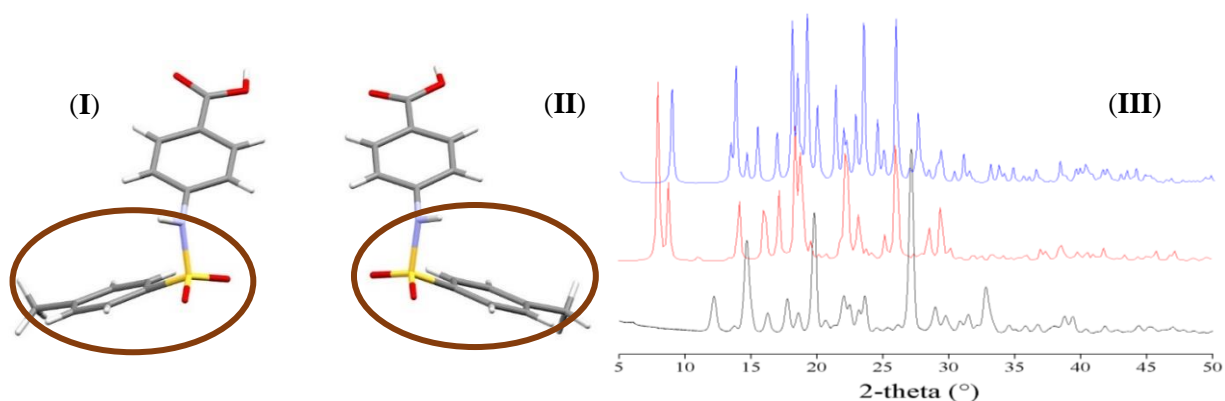


Figure 4.2.10 Estruturas cristalográficas do MM14 apresentado na literatura (I), HM14 obtido no presente trabalho (II) e difratogramas de pó simulado (em vermelho) e experimental (em preto) do HM14, e difratograma simulado do MM14 (em azul) (III).

Inicialmente os compostos apresentam-se em sistemas cristalinos distintos, sendo triclinico P-1 (MM14) e monoclinico  $P2_1/c$  (HM14). Em ambos os compostos, os dímeros vizinhos são ligados uns aos outros através de duas interações C–H $\cdots$ O em um lado e através da ligação N1–H1N $\cdots$ O1 no outro lado ao longo do eixo b. Contudo, as interações C–H $\cdots$ O no HM14 ocorrem com os átomos do anel aromático do grupo *p*-toluilsulfonil (C13–H13 $\cdots$ O1<sup>xiv</sup> e C12–H12 $\cdots$ O2<sup>xv</sup>), enquanto que no MM14 as interações ocorrem com os átomos do anel aromático do ácido *p*-aminobenzóico (C3–H3 $\cdots$ O1 e C4–H4 $\cdots$ O2) com  $d[C3\cdots O1] = 3,397(2)$  Å e  $d[C4\cdots O6] = 3,294(3)$  Å, distâncias maiores que observadas no HM14 (Tabela 4.2.12).

Outra diferença de interação foi observada para o oxigênio O3 do grupo sulfonil. Em HM14 este átomo realiza duas ligações intermoleculares, uma ligação de hidrogênio C7–H7···O3<sup>xiii</sup> e uma interação fraca do tipo  $\pi\cdots\pi$  com o carbono C1 da molécula adjacente  $d[\text{O3}\cdots\text{C1}] = 3.189(2) \text{ \AA}$  (operador de simetria: 1-x, -1/2+y, 1/2-z). Por sua vez, no MM14 esse oxigênio realiza apenas uma interação intermolecular C10–H10···O3.

A análise da relação da estrutura cristalizada com o pó obtido da síntese do HM14 foi realizada pelo experimento de difração de raios X por pó para comparação dos difratogramas experimental e o gerado pelo programa Mercury<sup>®</sup> v3.10.1 a partir da estrutura resolvida. Observou-se para o difratograma do composto HM14 (Figura 4.2.10-III) diferença entre os ângulos dos picos quando comparados os difratogramas simulado (em vermelho) e experimental (em preto), indicando que o material em estado sólido se encontra em um sistema diferente ao observado no monocristal. Pela comparação entre os difratogramas de HM14 (em vermelho) e MM14 (em azul) pôde-se afirmar que o produto obtido da síntese do HM14 apresenta mais de uma conformação no sólido, onde encontra-se também o MM14.

A descrição da superfície de Hirshfeld para HM11 será apresentada junto ao complexo de estanho na Seção 4.3.6. A superfície de Hirshfeld dos demais compostos apresenta regiões em vermelho próximas ao ácido carboxílico, indicando as interações intensas formadas pelos dímeros na rede cristalina. Além disso, os compostos apresentam uma região avermelhada menos intensa próxima ao oxigênio O4 do grupo sulfonil, relativa à ligação N–H···O (Figura 4.2.11).

As interações O···H/H···O foram as mais preponderantes nas superfícies dos compostos HM12 e HM15, seguidas pela interação H···H. No composto HM14 observou-se a inversão da ordem dessas interações, sendo a interação H···H com maior porcentagem observada. Isto se deve principalmente ao efeito do grupo CH<sub>3</sub> nas interações na rede cristalina do HM14 (Tabela 4.2.13). A interação C1···H no HM15 apresenta uma porcentagem maior (12,8 %) do que a observada para o composto estruturalmente similar MH5 da série *o*ABA (6,1 %).

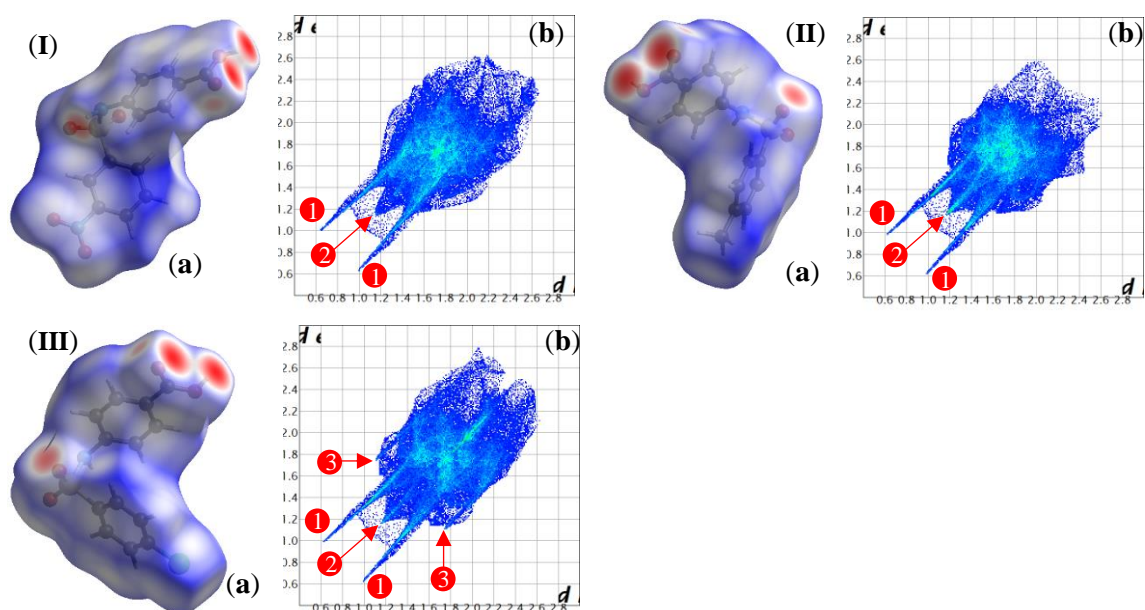


Figura 4.2.11 Superfície de Hirshfeld  $d_{\text{norm}}$  (a) e gráfico de impressão digital (b) dos compostos HM12 (I), HM14 (II) e HM15 (III); (1: interações O...H/H...O; 2: interações H...H; 3: interações Cl...H/H...Cl).

Tabela 4.2.13 Porcentagens das interações nas superfícies de Hirshfeld dos compostos da série *p*ABA

Composto	C...H/H...C	O...H/H...O	O...C/C...O	C...C	H...H	Cl...H
HM12	12,3	47,3	9,7	1,4	20,1	---
HM14	17,3	32,3	5,3	1,2	40,0	---
HM15	15,3	32,6	5,3	1,5	21,9	12,8

#### 4.2.6 Estudo da interação com albumina sérica humana (HSA)

De forma a relacionar a variação estrutural dos novos ácidos *N,R*-sulfonamidobenzóicos e a sua interação com alvos biológicos e mecanismos de propagação em meio biológico, fez-se a escolha de avaliar a relação estrutural dos compostos e suas variações de grupo ( $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{CH}_3^-$  e  $\text{Cl}^-$ ) com o estudo da interação dos compostos com a albumina sérica humana (HSA).

De forma semelhante ao ocorrido às tiossemicarbazonas, os ácidos obtidos absorvem no comprimento de onda 295 nm utilizado na excitação do resíduo triptofano (Trp-214) da albumina sérica humana. Assim, a correção na intensidade da fluorescência para a obtenção das constantes de interação entre os compostos e a albumina foi feita aplicando as Equações 2.2 e 2.6 (Capítulo 2).

Inicialmente, observou-se que os compostos apresentam uma banda intensa que se desloca para menores  $\lambda$  e apresenta menor intensidade na ordem das séries *o*ABA, *m*ABA e

*p*ABA (setas pretas na Figura 4.2.12.), sendo pouco visível a banda da série *p*ABA por estar praticamente sobreposta a uma outra banda de fluorescência em torno de 316 nm.

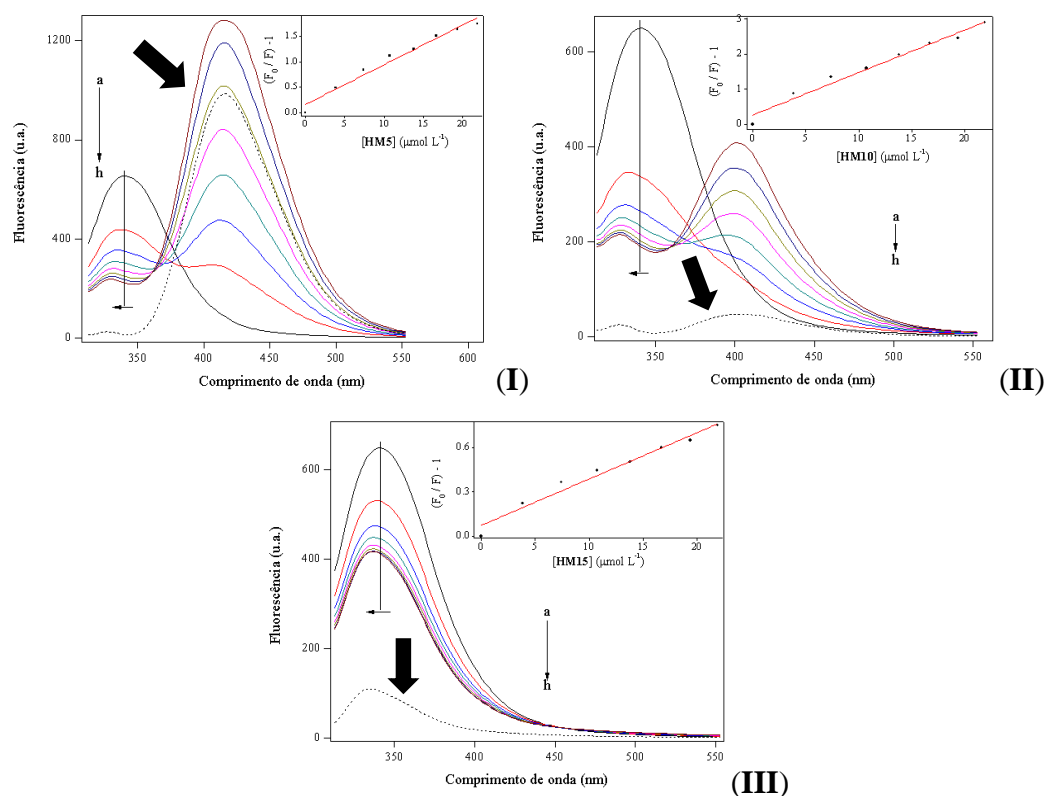


Figura 4.2.12 Espectro de fluorescência da HSA na ausência (a) e na presença de quantidades crescentes (b – h) do composto HM5 (I), HM10 (II) e HLM15 (III) a 25 °C (pH 7,2,  $\lambda_{exc.} = 295$  nm). Curva em preto pontilhada representa a fluorescência do composto no comprimento de onda de excitação. Em destaque, reta obtida pela equação de Stern-Volmer.

Em todos os casos, a supressão da emissão de fluorescência do Trp-214 e um deslocamento hipsocrômico foram observados após a adição das alíquotas dos compostos, o que indica a interação dos compostos com a albumina e a alteração do microambiente em torno do Trp-214, tornando-o mais hidrofóbico.

Os valores das constantes de interação  $K_{sv}$  entre os ácidos e a HSA foram da ordem de grandeza de  $10^4$  L mol<sup>-1</sup>, indicando que estes compostos apresentam uma força de ligação moderada com a proteína (Tabela 4.2.14). Os valores calculados para a constante  $k_q$ , referentes à eficiência de supressão ou acessibilidade ao agente supressor foram maiores do que a constante de velocidade de supressão limite por difusão controlada ( $2,0 \times 10^{10}$  L mol<sup>-1</sup>). Isto sugere que as interações entre estes compostos e a albumina ocorrem principalmente por meio do mecanismo estático.

Tabela 4.2.14 Valores da constante de supressão de Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ), constante de supressão bimolecular ( $k_q$ ), constante de ligação ( $K_b$ ) e número de sítios de ligação por proteína ( $\eta$ ) associados à interação composto-HSA (tampão Tris-HCl, pH 7,2,  $\lambda_{exc} = 295$  nm, T = 37 °C)

Compostos	$K_{sv}$ (x $10^4$ M <sup>-1</sup> )	$k_q$ (x $10^{12}$ M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	R <sup>a</sup>	$K_b$ (x $10^3$ M <sup>-1</sup> )	$\eta$	R <sup>b</sup>
Série <i>o</i> ABA:						
HM1	6,41	6,41	0,9984	24,95	0,910	0,9998
HM2	4,67	4,67	0,9993	25,92	0,944	0,9999
HM3	4,59	4,59	0,9995	75,69	1,048	0,9994
HM4	6,30	6,30	0,9775	2,88	0,705	0,9947
HM5	7,73	7,73	0,9861	4,31	0,726	0,9976
Série <i>m</i> ABA:						
HM6	6,49	6,49	0,9717	1,22	0,622	0,9970
HM7	6,67	6,67	0,9917	5,57	0,790	0,9990
HM8	9,30	9,30	0,9868	7,31	0,732	0,9984
HM9	6,42	6,42	0,9778	0,47	0,531	0,9925
HM10	8,43	8,43	0,9875	0,36	0,478	0,9980
Série <i>p</i> ABA:						
HM11	3,70	3,70	0,9997	30,16	0,980	0,9996
HM12	3,08	3,08	0,9878	3,45	0,790	0,9967
HM13	5,02	5,02	0,9926	6,62	0,807	0,9989
HM14	1,10	1,10	0,9966	1,95	0,837	0,9998
HM15	3,14	3,14	0,9854	0,18	0,550	0,9966

R<sup>a</sup>  $\equiv$  coeficiente de correlação para os valores de  $K_{sv}$ ; R<sup>b</sup>  $\equiv$  coeficiente de correlação para os valores de  $K_b$ .

A partir da análise dos valores de  $K_b$  na Tabela 4.2.14 pôde-se inferir que a série *o*ABA apresentou, em sua maioria, valores de  $K_b$  10 vezes maior que os observados para as séries *m*ABA e *p*ABA. As exceções observadas foram os compostos HM11 e HM14 da série *p*ABA que apresentaram valores de  $K_b$  na mesma ordem de grandeza dos compostos que apresentam variações estruturais similares na fração R-fenilsulfonil da série *o*ABA (HM1 e HM4).

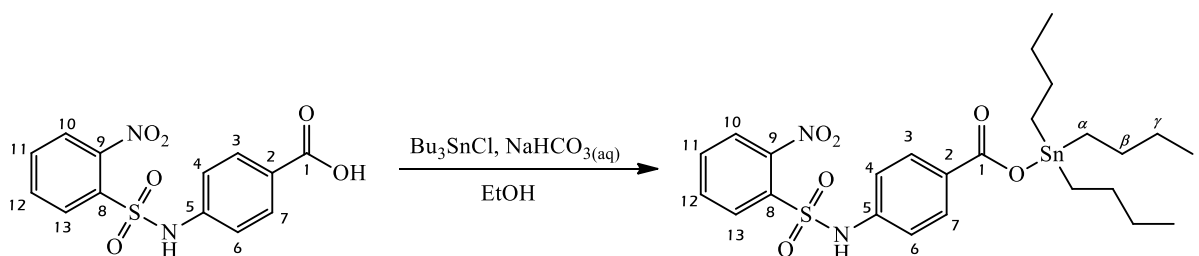
Observou-se que, exceto na série *p*ABA, os compostos que apresentam o grupo NO<sub>2</sub>-na posição *para* (HM3 e HM8) apresentaram maior valor de  $K_b$ , sugerindo que a interação dos compostos com a região do Trp-241 é otimizada pelo direcionamento destes grupos. A análise do resultado anômalo do composto HM11 dentro da sua série encontra-se fora do escopo deste trabalho.

Os valores de  $\eta$  próximos de 1 indicam que a maioria dos compostos se ligam à HSA por uma razão molar de 1:1 (composto-HSA), exceto HM9, HM10 e HM15 que apresentaram razão molar de 0,5:1 (compostos-HSA).

### 4.3 Complexo organometálico de Sn(IV) com HM11

#### 4.3.1 Sínteses

O complexo de estanho(IV) foi obtido pela adição de 1,0 mmol do composto HM11 e 1,0 mmol de NaHCO<sub>3</sub> em 15 mL de etanol com uma quantidade equimolar do Bu<sub>3</sub>SnCl, adicionado gota-a-gota. A mistura reacional foi agitada e aquecida a 50 °C por 4 horas. O material insolúvel foi filtrado e o material filtrado foi evaporado sob pressão reduzida, gerando um óleo amarelado. O óleo foi solubilizado em 2,0 mL de etanol e, em seguida, foram adicionados 50 mL de água destilada. O sólido formado em solução foi filtrado, lavado com água destilada (3 x 10 mL) secado à vácuo (Esquema 4.3.1).



Esquema 4.3.1 Esquema de síntese do complexo triorganoestânico Bu<sub>3</sub>SnM11.

#### 4.3.2 Análises

A análise elementar de CHN corrobora a proporção dos elementos na forma monomérica no estado sólido para o complexo (Tabela 4.3.1).

Tabela 4.3.1 Dados de temperatura de fusão e análise elementar

Composto	Temperatura de fusão (°C)	Análise elementar*		
		%C	%H	%N
Bu <sub>3</sub> SnM11	81,7 – 83,8	48,66 (49,12)	5,74 (5,94)	4,67 (4,58)

\* ≡ Valores calculados de CHN entre parêntesis.

O complexo apresentou solubilidade em DMSO, acetonitrila, etanol e metanol, sendo insolúvel em água, hexano, clorofórmio e éter. A estabilidade do complexo em DMSO ou DMSO em Tris-HCl [1% DMSO (v/v), pH 7,2] foi monitorada por espectroscopia UV-vis, que confirmou a estabilidade do composto por até 72 horas após a inserção deste às soluções.

### 4.3.3 Espectroscopia na região do infravermelho

As bandas atribuídas ao grupo sulfonil no espectro do HM11 em 1362  $\text{cm}^{-1}$  e 1162  $\text{cm}^{-1}$  referente aos respectivos modos  $\nu_{\text{AS}}(\text{SO}_2)$  e  $\nu_{\text{S}}(\text{SO}_2)$  apresentaram um pequeno deslocamento para 1374  $\text{cm}^{-1}$  e 1177  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, após a complexação (Tabela 4.3.2). A banda referente ao modo  $\nu(\text{N-H})$  em 3152  $\text{cm}^{-1}$  no ligante foi observada deslocada para 3300  $\text{cm}^{-1}$  no complexo.

Tabela 4.3.2 Atribuição das principais bandas de absorção na região do infravermelho ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ , partilha de KBr)

Atribuições	$\nu(\text{C=O})$	$\nu_{\text{AS}}(\text{CO}_2)$	$\nu_{\text{S}}(\text{CO}_2)$	$\nu_{\text{AS}}(\text{NO}_2)$	$\nu_{\text{AS}}(\text{SO}_2)$	$\nu_{\text{S}}(\text{NO}_2)$	$\nu_{\text{S}}(\text{SO}_2)$	$\nu(\text{SnO})$
HM11	1698	---	---	1534	1362	1336	1162	---
Bu <sub>3</sub> SnM11	---	1636	1346	1536	1374		1174	467
		$\Delta\nu = 290$						

O modo de coordenação ao redor do átomo de estanho pelo carboxilato pode ser proposta pelos valores das bandas de estiramento assimétrico  $\nu_{\text{AS}}(\text{CO}_2)$  e simétrico  $\nu_{\text{S}}(\text{CO}_2)$ . O valor da diferença entre os estiramentos  $\Delta\nu$  [ $\Delta\nu = \nu_{\text{AS}}(\text{COO}) - \nu_{\text{S}}(\text{COO})$ ] é utilizado para classificar o modo de coordenação do carboxilato em três grupos: i)  $\Delta\nu < 200 \text{ cm}^{-1}$ , grupo carboxilato ligado em modo bidentado; ii)  $200 \text{ cm}^{-1} < \Delta\nu < 350 \text{ cm}^{-1}$ , presença de uma coordenação anisobidentada, e iii)  $\Delta\nu > 350 \text{ cm}^{-1}$ , grupo carboxilato ligado na forma monodentada, podendo apresentar interações intra- ou intermoleculares fracas [8, 9]. No espectro do complexo, o valor de  $\Delta\nu = 290 \text{ cm}^{-1}$  está em concordância com a coordenação bidentada, indicando um número de coordenação do centro metálico igual a cinco.

O modo de vibração de estiramento assimétrico do grupo nitro, presente em 1534  $\text{cm}^{-1}$  em HM11, não apresentou significativa variação de sua posição após a complexação (1536  $\text{cm}^{-1}$  em Bu<sub>3</sub>SnM11). O modo  $\nu_{\text{S}}(\text{NO}_2)$  observada no ligante livre em 1336  $\text{cm}^{-1}$  ficou sobreposto no espectro do complexo.

### 4.3.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do HM11 apresenta um sinal largo em 12,85 ppm atribuído ao hidrogênio do grupo ácido carboxílico, o qual não foi observado no espectro do complexo, indicando a desprotonação do ligante (Figura 4.3.1, Tabela 4.3.3). O sinal do  $\text{NH}$  em 11,24 ppm no espectro do ligante livre não apresentou variação significativa após coordenação ( $\delta_c$  11,07).

Os sinais dos hidrogênios aromáticos em Bu<sub>3</sub>SnM11 encontraram-se na faixa similar à do ligante livre, porém apresentando pequenas variações em seus deslocamentos químicos. Contudo, a sobreposição dos sinais H3/H7, H11 e H12 inviabilizou a determinação específica dos deslocamentos químicos destes hidrogênios.

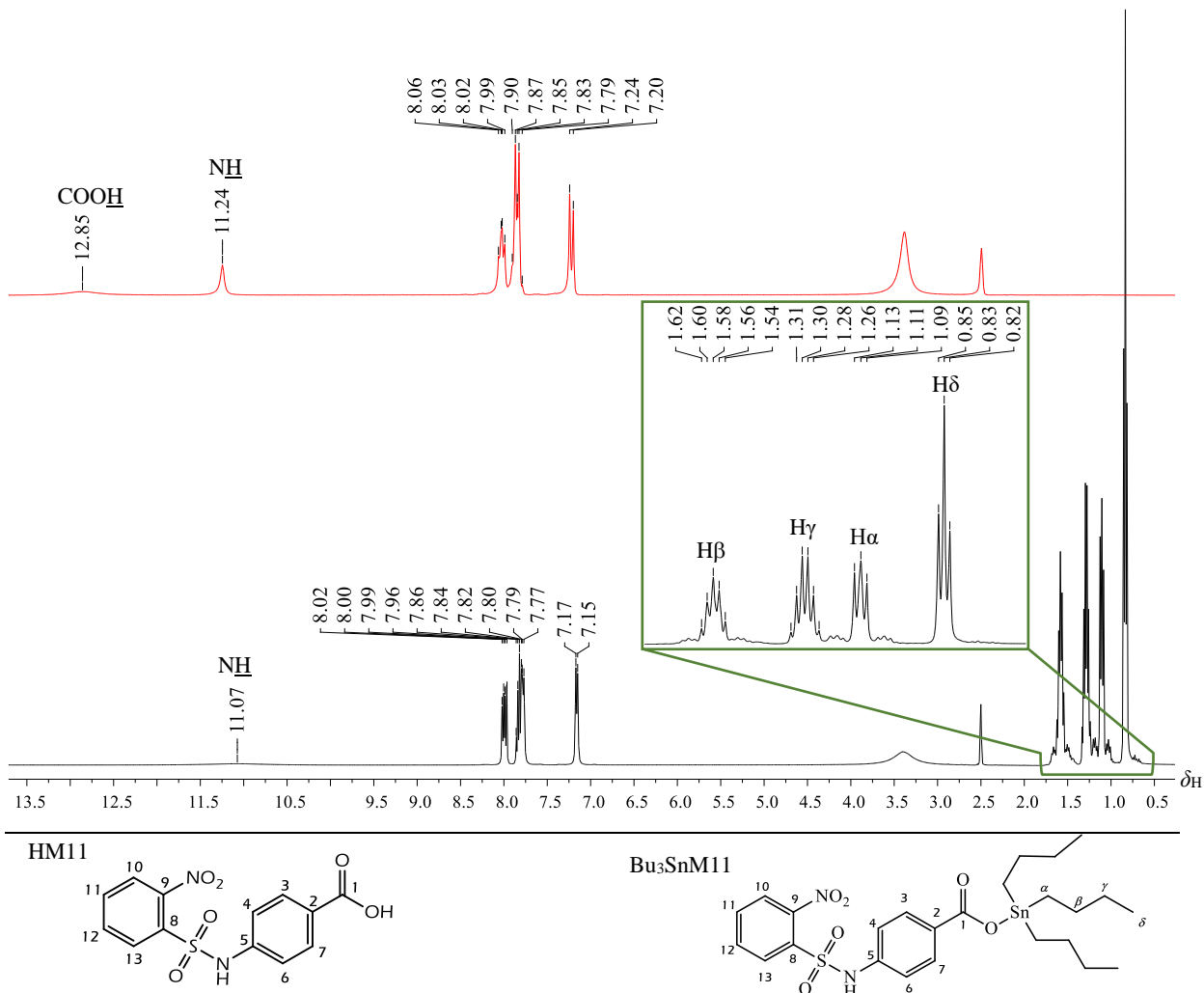


Figura 4.3.1 Espectros parciais de RMN de <sup>1</sup>H do HM11 (em vermelho) e Bu<sub>3</sub>SnM11 (em preto) (DMSO-*d*<sub>6</sub>).

As curvas de integração no espectro de RMN <sup>1</sup>H do complexo foram consistentes com três grupos butil como coligantes. Além disso, os sinais dos hidrogênios nos grupos butil apresentaram-se com multiplicidade de sinais característicos como H $\alpha$  em 1,11 ppm como um tripleto, H $\beta$  como um quinteto em 1,58 ppm, H $\gamma$  em 1,29 ppm como um sexteto e H $\delta$  como um tripleto em 0,83 ppm.



Tabela 4.3.3 Atribuições, deslocamento químico (ppm), multiplicidade e constante de acoplamento ( $J$ /Hz) dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  e DEPT 135 do HM11 e do  $\text{Bu}_3\text{SnM11}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )

Atribuições $^1\text{H}$	HM11	$\text{Bu}_3\text{SnM11}$
COOH	12,85 (s, 1H)	- - -
NH	11,24 (s, 1H)	11,07 (s, 1H)
H3/H7	7,95 – 7,79 (m, 4H) <sup>+H11,H12</sup>	7,87 – 7,74 (m, 4H) <sup>+H11,H12</sup>
H4/H6	7,24 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8,6$ , 2H)	7,16 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8,2$ , 2H)
H10	8,14 – 7,97 (m, 2H) <sup>+H13</sup>	8,04 – 7,97 (m, 2H) <sup>+H13</sup>
H $\alpha$	- - -	1,11 [t, $^3J_{\text{H-H}} = 8,1$ , 6H, $^2J(^{119}\text{Sn}, ^1\text{H}) = 30,5$ ]
H $\beta$	- - -	1,58 (quint, $^3J_{\text{H-H}} = 7,7$ , 6H)
H $\delta$	- - -	0,83 [t, $^3J_{\text{H-H}} = 7,3$ , 9H, $^3J(^{119}\text{Sn}, ^1\text{H}) = 31,8$ ]
H $\gamma$	- - -	1,29 (sext, $^3J_{\text{H-H}} = 7,3$ , 6H)
Atribuições $^{13}\text{C}$	HM11	$\text{Bu}_3\text{SnM11}$
C1	166,7	168,8
C2	126,3	130,5 { $\uparrow$ } <sup>+C3,C7</sup>
C3/C7	130,8 { $\uparrow$ }	
C4/C6	118,7 { $\uparrow$ }	118,8 { $\uparrow$ }
C5	140,9	139,7
C8	131,1	131,4
C9	147,9	147,9
C10	124,9 { $\uparrow$ }	124,7 { $\uparrow$ }
C11	135,0 { $\uparrow$ }	134,7 { $\uparrow$ }
C12	132,8 { $\uparrow$ }	132,6 { $\uparrow$ }
C13	130,0 { $\uparrow$ }	129,9 { $\uparrow$ }
C $\alpha$	- - -	18,6 [ $^1J(^{119/117}\text{Sn}, ^{13}\text{C}) = 237,8/227,5$ ] { $\uparrow$ }
C $\beta$	- - -	27,7 [ $^2J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C}) = 13,9$ ]
C $\delta$	- - -	13,6
C $\gamma$	- - -	26,4 [ $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C}) = 36,8$ ] { $\uparrow$ }

Multiplicidade: s  $\equiv$  simpleto; d  $\equiv$  dupleteo; t  $\equiv$  tripleto; m  $\equiv$  multipleteo; quint  $\equiv$  quinteto; sext  $\equiv$  sexteto; { }  $\equiv$  DEPT 135.

O sinal correspondente ao carbono C1, referente ao ácido carboxílico, foi observado em  $\delta_{\text{C}}$  166,7 no HM11 (Figura 4.3.4) e em  $\delta_{\text{C}}$  168,8 para o carboxilato no complexo. Este deslocamento do sinal do carbono C1 para campo baixo no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do complexo foi devido à transferência de densidade eletrônica do ligante para o átomo de estanho [10], o que corrobora com a coordenação do grupo ao Sn(IV).

A atribuição do sinal do carbono C2 junto aos carbonos C3/C7 foi realizada pelo experimento de HMBC, em que o acoplamento  $^2J_{\text{C-H}}$  dos hidrogênios H3/H7 com a região onde os sinais dos carbonos C3/C7 se encontram corroboraram a sobreposição dos sinais.

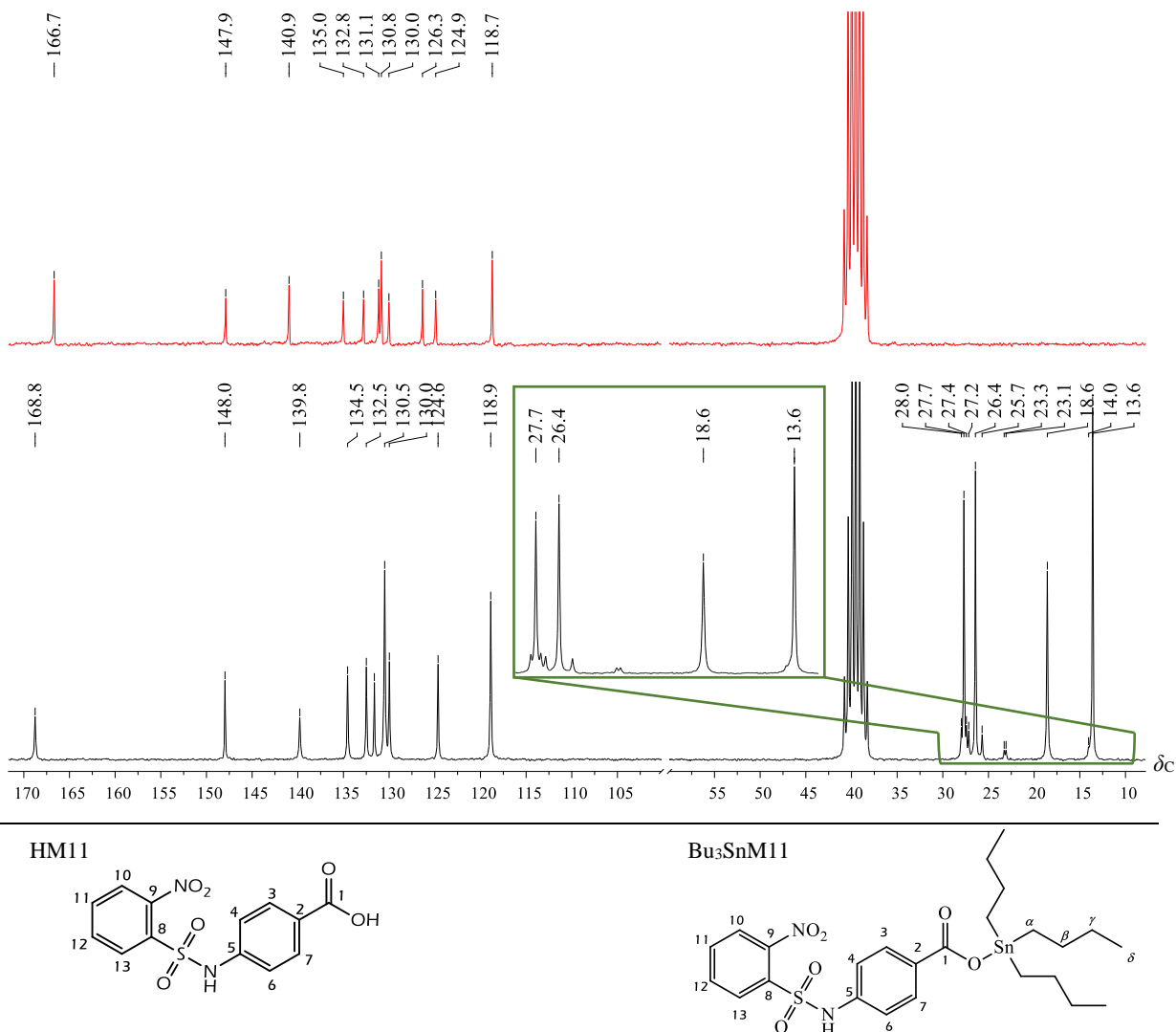


Figura 4.3.2 Espectros parciais de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do HM11 (em vermelho) e  $\text{Bu}_3\text{SnM11}$  (em preto) ( $\text{DMSO}-d_6$ ).

A estimativa do ângulo de ligação C–Sn–C ( $\theta$ ) pode ser determinada pela Equação 4.3.1 e Equação 4.3.2, de acordo com os valores das constantes de acoplamento  $^2J(^{119}\text{Sn}, ^1\text{H})$  e  $^1J(^{119/117}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$ , as quais são obtidas a partir dos satélites existentes nos espectros, conforme observado nas Figuras 4.3.1 e 4.3.2 do complexo [11].

$$\theta = (0,0161)^2 |^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})|^2 - 1,32 |^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})| + 133,4 \quad \text{Equação 4.3.1}$$

$$|^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})| = (10,7 \pm 0,5) (\theta) - (778 \pm 64) \quad \text{Equação 4.3.2}$$

Compostos tetracoordenados apresentam valores de  $^1J$  inferiores a 400 Hz e  $^2J$  inferiores a 60 Hz ( $\theta \leq 120^\circ$ ). Para os compostos pentacoordenados,  $^1J$  deve estar na faixa de 450 a 670

Hz e  ${}^2J$  entre 65 a 80 Hz ( $115^\circ \leq \theta \leq 130^\circ$ ), enquanto compostos hexacoordenados apresentam, geralmente, valores superiores a 670 Hz e 83 Hz para  ${}^1J$  e  ${}^2J$ , respectivamente ( $\theta \geq 135^\circ$ ) [12].

Os valores de  ${}^1J$  e  ${}^2J$  obtidos para o composto  $\text{Bu}_3\text{SnM11}$  (Tabela 4.3.3) e os valores de  $\theta$  calculados de  $108,1^\circ$  (Equação 4.3.1) e  $96,7^\circ$  (Equação 4.3.2) indicam uma geometria tetraédrica distorcida ( $\text{NC} = 4$ ) em solução para o complexo.

O valor do deslocamento químico do núcleo metálico no espectro de RMN de  ${}^{119}\text{Sn}\{^1\text{H}\}$  ( $\delta_{\text{Sn}}$ ) é extremamente dependente do número de coordenação do estanho e da natureza dos grupos coordenados ao metal. Uma pequena variação de densidade eletrônica sobre o centro metálico gera uma grande variação no deslocamento químico, podendo indicar possíveis produtos secundários de reação ou coordenação do solvente ao complexo [13, 8]. Os  $\delta_{\text{Sn}}$  para campo magnético efetivo menor geralmente ocorre devido ao aumento do número de coordenação do estanho, uma vez que o átomo de estanho se torna mais protegido.

Para  $\delta_{\text{Sn}}$  maiores que -150 ppm encontram-se os complexos tetracoordenados, valores de -150 a -250 ppm estão relacionados aos complexos pentacoordenados e de -300 a -550 ppm envolvem os complexos hexacoordenados [14]. Desta forma, o  $\delta_{\text{Sn}}$  do composto  $\text{Bu}_3\text{SnM11}$  encontra-se na faixa associada a compostos tetracoordenados ( $\text{NC} = 4$ ) (Figura 4.3.5).

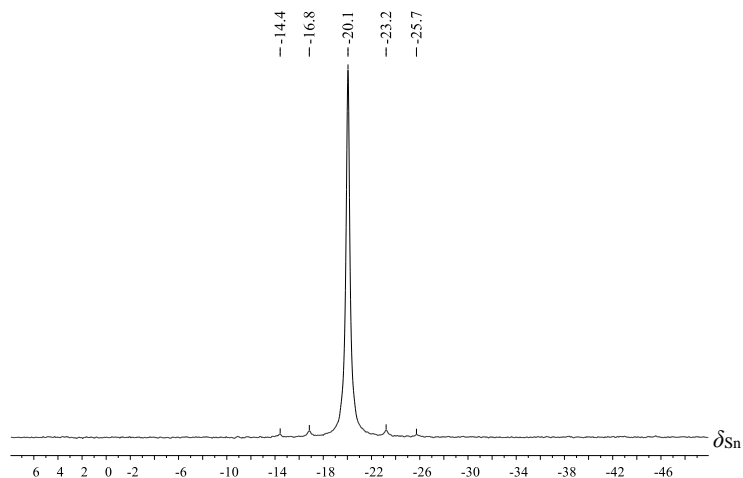


Figura 4.3.3 Espectro parcial de RMN de  ${}^{119}\text{Sn}\{^1\text{H}\}$  do composto  $\text{Bu}_3\text{SnM11}$  em  $\text{DMSO}-d_6$ .

A divergência no número de coordenação observado no estado sólido ( $N = 5$ ) e em solução ( $\text{NC} = 4$ ) pode estar relacionada à interação fraca entre um dos átomos de oxigênio do grupo carboxilato no estado sólido, sendo desfeita em solução. Assim, pôde-se propor que as estruturas em ambos os estados se encontram como apresentados na Figura 4.3.4.

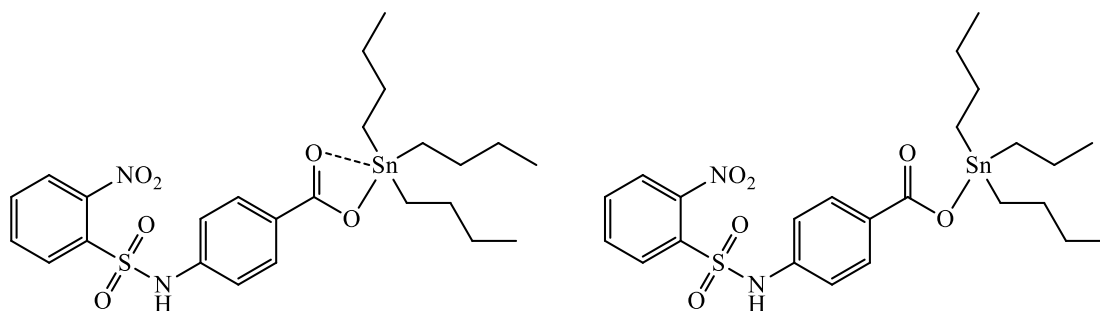


Figura 4.3.4 Propostas de arranjo espacial em estado sólido (I) e em solução (II).

#### 4.3.5 Análise estrutural por difração de raios X por monocristal e por pó

Monocristais adequados para difração de raios X foram obtidos pela evaporação lenta à temperatura ambiente de solução etanólica do complexo  $\text{Bu}_3\text{SnM11}$ . O complexo cristalizou-se no grupo espacial  $\text{C2/c}$ , com uma molécula por unidade assimétrica (Figura 4.3.5, Tabela 4.3.4).

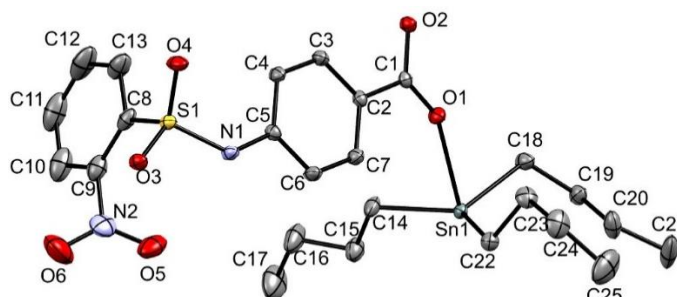


Figura 4.3.5 Representação ORTEP com elipsoides em 50 % de probabilidade da unidade assimétrica do complexo  $\text{Bu}_3\text{SnM11}$  (átomos de hidrogênio foram removidos da figura para melhor clareza).

Diferentemente das demais caracterizações em estado sólido, apresentadas nas subseções anteriores, em que foi sugerido que no estado sólido o complexo se encontra como um monômero ligado aos átomos de oxigênio do grupo carboxilato de apenas um único ligante, na estrutura cristalina este composto apresentou-se como um polímero de coordenação com o estanho(IV) como centro metálico coordenado aos três grupos butil e a dois oxigênios de duas moléculas do ligante HM11 desprotonados com distâncias de ligação  $\text{Sn-O}$  e  $\text{Sn-C}$  não-equivalentes (Figura 4.3.6, Tabela 4.3.5).

Tabela 4.3.4 Dados relacionados à coleta, resolução e refinamento do Bu<sub>3</sub>SnM11

Composto	Bu <sub>3</sub> SnM11
Formula empírica	C <sub>50</sub> H <sub>72</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> S <sub>2</sub> Sn <sub>2</sub>
Massa molar (g mol <sup>-1</sup> )	1222,61
Temperatura (K)	120
λ (Å)	0,71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, C2/c
a/ b/ c (Å)	28,7151(5)/ 10,2118(18)/ 19,0198(3)
β (°)	100,131(18)
V (Å <sup>3</sup> )	5490,3(10)
Z	4
ρ <sub>calc.</sub> (Mg m <sup>-3</sup> )	1,479
μ <sub>t</sub> (mm <sup>-1</sup> )	1,05
F(000)	2512
(sinθ/λ) <sub>max</sub> (Å <sup>-1</sup> )	0,700
Faixa de índices de Miller	-39 ≤ h ≤ 39/ -13 ≤ k ≤ 13 /-26 ≤ l ≤ 26
Tamanho do cristal (mm)	0,54 x 0,18 x 0,04
Reflexões coletadas	46463
Reflexões independentes	7078
R <sub>int</sub>	0,0324
Completeza (θ = 26.32°)	99,88 %
Parâmetros refinados	316
N <sub>obs</sub> (2σ)	7078
S	1,055
R(F); R <sub>w</sub> (F <sup>2</sup> ) [I > 2α(I)]	0,022; 0,051
R(F); R <sub>w</sub> (F <sup>2</sup> )	0,027; 0,054
Δρ <sub>max</sub> ; Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	0,610; -0,523

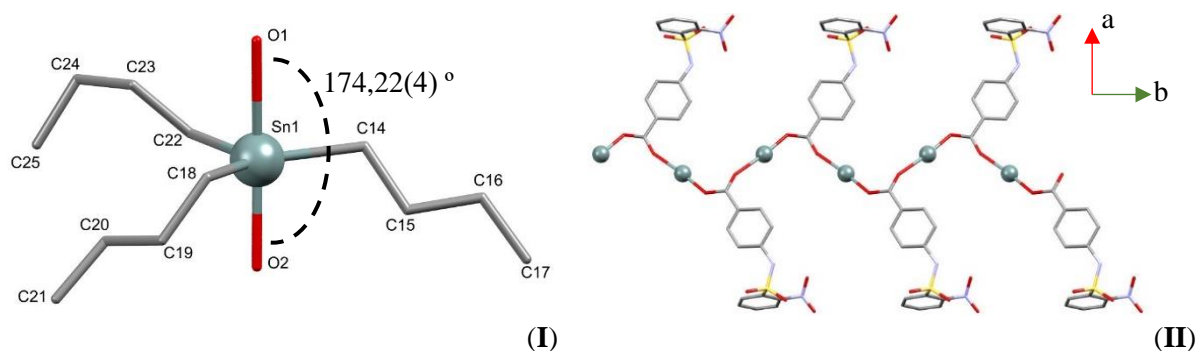


Figure 4.3.6 A geometria bipirâmide trigonal distorcida da visão do plano *ab* (I) do complexo e a propagação em zig zag ao longo da direção [0 1 0], mostrando a cadeia polimérica do Bu<sub>3</sub>SnM11 (II) (os átomos de hidrogênio em (I) e os substituintes alquila em (II) foram omitidos por motivos de clareza das figuras).

Tabela 4.3.5 Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados

Ligação (Å)	HM11.H <sub>2</sub> O	Bu <sub>3</sub> SnM11	Ângulo (°)	HM11.H <sub>2</sub> O	Bu <sub>3</sub> SnM11
O1 – C1	1.319(2)	1.242(2)	N1 – S1 – C8	105.01(8)	108.20(8)
O2 – C1	1.209(2)	1.281(2)	C8 – S1 – N1 – C5	-69.61(18)	60.88(15)
S1 – O3	1.425(1)	1.433(1)	C8 – C9 – N2 – O5	35.4(2)	-59.3(3)
S1 – O4	1.428 (1)	1.423(1)	C8 – C9 – N2 – O6	-146.88(18)	120.6(2)
O5—N2	1.2138(18)	1.220(2)	O1 – Sn1 – O2		174.22(4)
O6—N2	1.2229(19)	1.227(3)	C14 – Sn1 – C18		117.82(7)
Sn1 – O1		2.4635(11)	C14 – Sn1 – C22		126.34(7)
Sn1 – O2		2.1559(11)	C18 – Sn1 – C22		113.95(7)
Sn1 – C14		2.1387(17)	C14 – Sn1 – O1		83.27(5)
Sn1 – C18		2.1490(16)	C14 – Sn1 – O2		97.29(6)
Sn1 – C22		2.1444(16)	C18 – Sn1 – O1		83.38(5)
			C18 – Sn1 – O2		91.30(6)
			C22 – Sn1 – O1		89.58(5)
			C22 – Sn1 – O2		94.67(5)

O centro metálico Sn(IV) encontrou-se em uma geometria bipirâmide trigonal ligeiramente distorcida, com a posição axial composta pelos dois átomos de oxigênio, com ângulos O1–Sn–O2 a 174.22(4)°, e posições equatoriais ocupadas pelos substituintes butil com a soma dos ângulos C–Sn–C de 358.14° (Figura 4.3.6-a).

A estrutura da cadeia polimérica unidimensional foi formada através da ligação da unidade carboxilato a dois centros de estanho (Figura 4.3.6-b) com distâncias Sn–O significativamente diferentes (d [Sn1–O1 = 2,4635 (11) Å] e d [Sn–O2 = 2,1559 (11) Å]), onde o centro metálico apresentou-se deslocado do plano equatorial de 0,170 Å em direção ao oxigênio O2.

O hidrogênio H1N do grupo NH no complexo apresentou uma ligação de hidrogênio bifurcada com dois átomos de oxigênio, uma intramolecular N1–H1N···O5 e outra intermolecular N1–H1N···O3<sup>i</sup> (Tabela 4.3.6). Estas interações resultaram em uma rotação próxima a 130° na ligação simples N1–S1 do grupo sulfonil quando comparados o HM11 e o Bu<sub>3</sub>SnM11 (Figura 4.3.7).

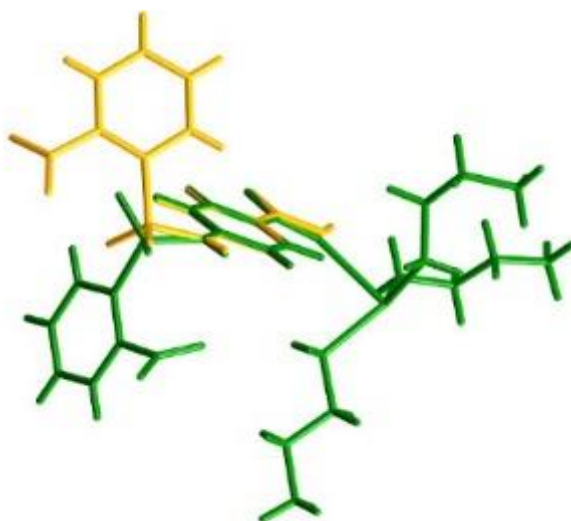


Figura 4.3.7 Rotação do grupo R-sulfonil em relação à ligação N-S no MH11 (em amarelo) e Bu<sub>3</sub>SnM11 (em verde).

Tabela 4.3.6 Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligações de hidrogênio para o composto Bu<sub>3</sub>SnM11

Composto	D—H···A	D—H	H···A	D···A	D—H···A
Bu <sub>3</sub> SnM11	N1—H1N···O5	0,85	2,53	2,973(3)	113
	N1—H1N···O3 <sup>i</sup>	0,85	2,07	2,904(2)	166
	C4—H4···O4 <sup>ii</sup>	0,95	2,50	3,154(4)	126

Operadores de simetria: (i) -x, -y, -z; (ii) -x, 1-y, -z.

Os átomos de oxigênio do SO<sub>2</sub> realizam ligações de hidrogênio intermoleculares com a amina (N1—H1N···O3<sup>i</sup>) e com o anel aromático (C4—H4···O4<sup>ii</sup>), formando os respectivos anéis R<sub>2</sub><sup>2</sup>(8) e R<sub>2</sub><sup>2</sup>(12). A unidade “amina-sulfonil-fenil” resulta numa cadeia infinita paralela à direção [0 1 0] (Figura 4.3.8-a). Uma camada 2-D paralela ao plano (1 0 1) foi formada por três interações fracas, uma envolvendo a porção do anel 2-nitrobenzenosulfonamido (C11—H11···π, C16—H16A···π), outra formando um empilhamento π···π *stacking* entre estes anéis adjacentes e mais uma pela porção do anel aminobenzóico (C25—H25···π), além das interações da unidade amina-sulfonil-fenila (Figura 4.3.8-b).

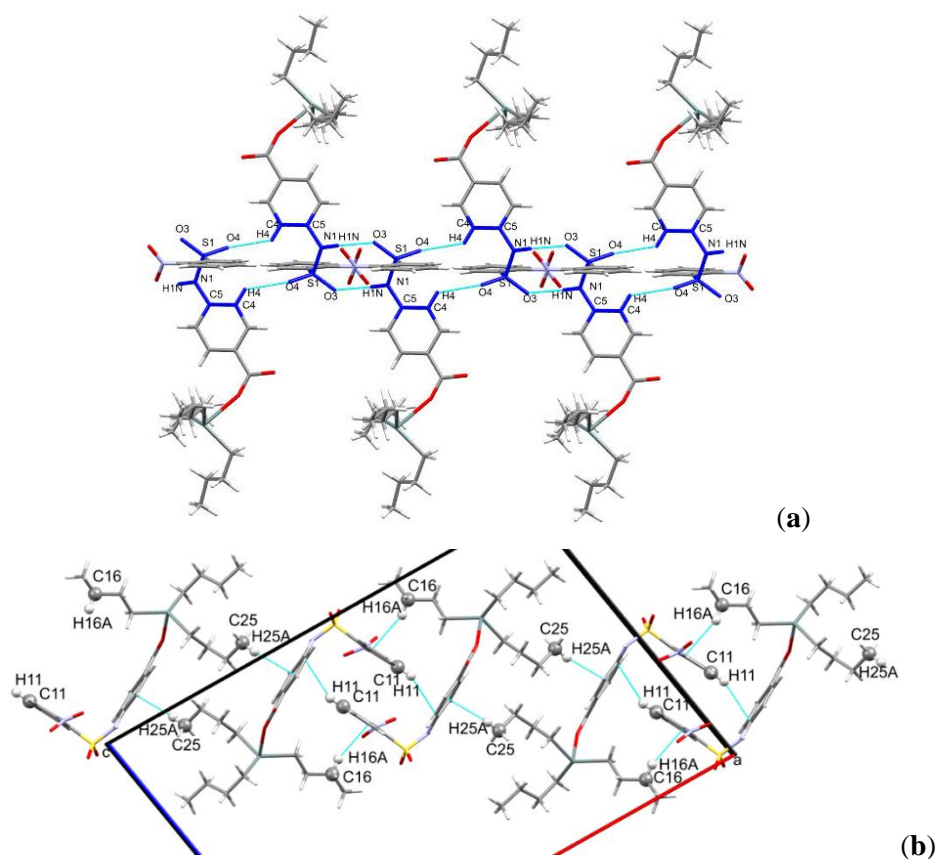


Figura 4.3.8 Interações intermoleculares e propagação na estrutura cristalina do  $\text{Bu}_3\text{SnM11}$ .

Para verificar se apenas na estrutura cristalina do cristal era observada a polimerização do complexo ou se no sólido se encontram as duas estruturas possíveis, foi realizada a análise por difração de raios X de pó (DRXP) do sólido obtido da síntese do complexo. Observa-se na Figura 4.3.9 que o difratograma obtido pelo experimento de DRXP é diferente do gerado a partir do programa Mercury<sup>®</sup> v.3.10.1, em que os picos são obtidos a partir da estrutura refinada.

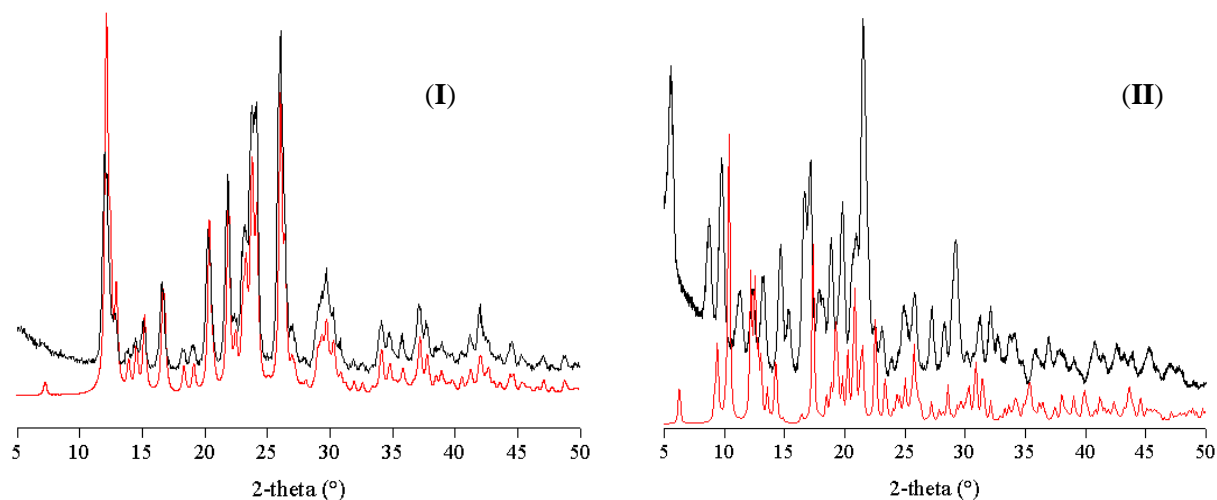


Figura 4.3.9 Difratogramas de pó teórico (em vermelho) e experimental (em preto) obtidos para o HM11(I) e  $\text{Bu}_3\text{SnM11}$  (II).



Observou-se uma variação nos picos do difratograma experimental do complexo quando comparado ao simulado a partir da estrutura polimérica (Figura 4.3.9-II). Este resultado mostra que a estrutura do monocristal estudado é diferente da estrutura da amostra policristalina, em concordância com o observado por meio das outras técnicas de análise, nas quais a amostra sólida é monomérica.

#### 4.3.6 Superfície de Hirshfeld

A interação mais dominante no HM11 são as interações O...H/H...O relacionada à água e as interações intermoleculares vizinhas que aparecem como pontos específicos no gráfico de impressões digitais 2D (Figura 4.3.10-a).

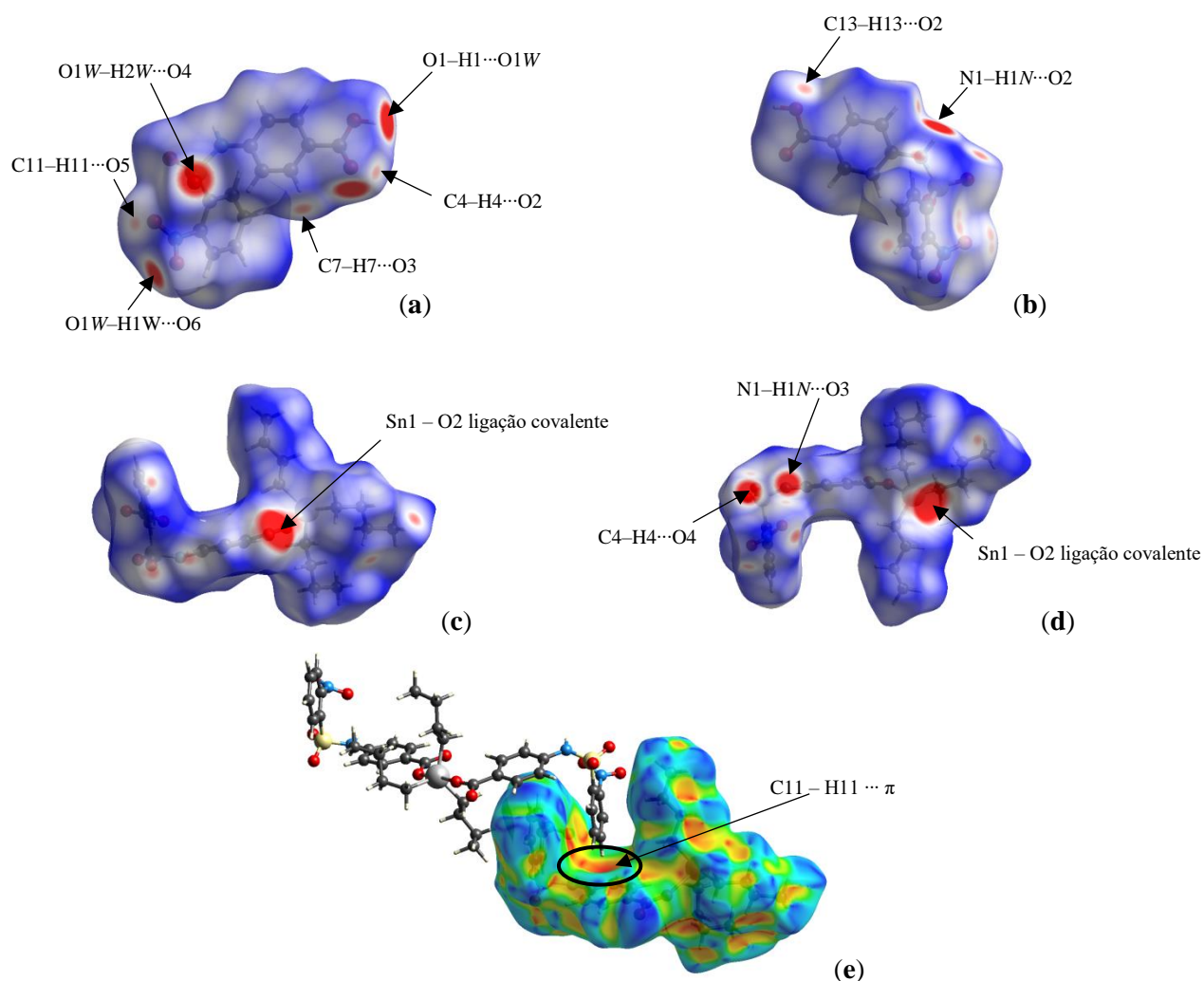


Figura 4.3.10 Superfície de Hirshfeld mapeada com  $d_{norm}$  (a - frente, b - verso) de HM11, com  $d_{norm}$  (c - lado superior, d - lado inferior) e *shape index* (e) de Bu<sub>3</sub>SnM11.

A segunda contribuição mais predominante para a superfície total de Hirshfeld de HM11 é a partir das interações H  $\cdots$  H, onde os pontos de espalhamento se encontram até  $d_e \approx d_i < 1,2$  Å (raio de van der Waals do átomo de H). Por outro lado, a contribuição predominante no complexo é a interação H $\cdots$ H com as interações O $\cdots$ H/H $\cdots$ O sendo as segundas interações mais importantes. Esta inversão deve resultar do efeito estérico do grupo tributilestanho, que evita a interação oxigênio do carboxilato com as moléculas vizinhas.

As superfícies de Hirshfeld mapeadas com  $d_{\text{norm}}$  mostram as interações intermoleculares C – H  $\cdots$  O, O – H  $\cdots$  O e N – H  $\cdots$  O. A interação C – H  $\cdots$   $\pi$  presente na estrutura cristalina de Bu<sub>3</sub>SnM11 pode ser vista com a superfície de Hirshfeld mapeada por *shape index* (Figura 4.3.10-e), onde o anel aromático na região de cor vermelha atua como um sítio receptor. Essa interação pode ser vista por um par de "asas" na parte inferior direita e superior esquerda dos gráficos de impressões digitais (setas laranjas, Figura 4.3.11-II) [15]. Além disso, a superfície de Hirshfeld mapeada por *shape index* do complexo apresenta a figura comum da interação  $\pi$  (ar)  $\cdots$   $\pi$  (ar) entre a porção do anel 2-nitrobenzenossulfonamido com a mesma porção na molécula adjacente.

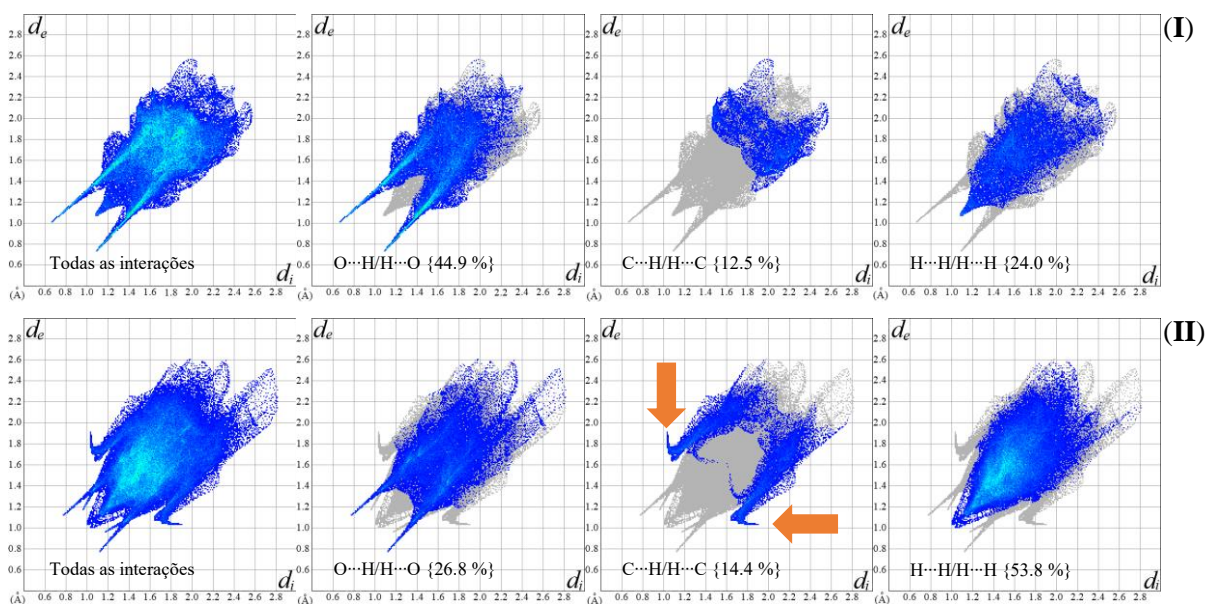
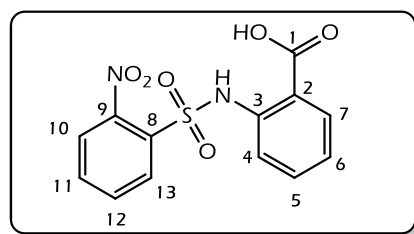
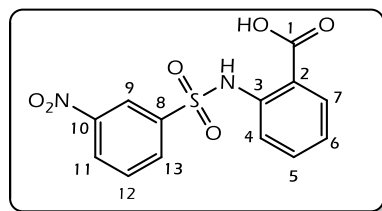


Figure 4.3.11 Gráficos de impressão digital de HM11 (I) e Bu<sub>3</sub>SnM11 (II). Gráficos particionados por interações O $\cdots$ H, C $\cdots$ H e H $\cdots$ H apresentando as porcentagens de contribuição.

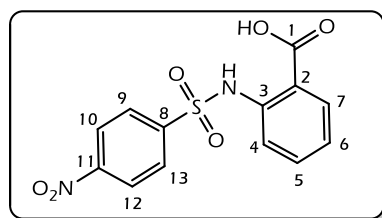
- [1] X. Deng, N.S. Mani, *Green Chemistry*, 8 (2006) 835–838.
- [2] L.C.A. Barbosa, *Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos*, 1<sup>a</sup> ed. Editora UFV, 2007.
- [3] D.L. Pavia, G.M. Lampman, G.S. Kriz, J.R. Vyvyan, *Introduction to spectroscopy*, 4th ed. 2010.
- [4] R.M. Silverstein, F.X. Webster, D.J. Kiemle, *Spectrometric identification of organic compounds*. 7th ed., John Wiley & Sons, Inc., 2005.
- [5] (a) K. Shakuntala, S. Naveen, N.K. Lokanath, P.A. Suchetan, M. Abdoh, *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Chemistry*, 73 (2017) 833; (b) Hao Jia, Honglei Liu, Zhenyan Guo, Jiaying Huang, Hongchao Guo, *Organic Letters*, 19 (2017) 19; (c) A.K. Timiri, S. Subasri, M. Keshewani, V. Viswanathan, B.N. Sinha, D. Velmurugan, V. Jayaprakash, *Bioorganic Chemistry*, 62 (2015) 74.
- [6] H. Bock, N. Nagel, C.Z. Naether, B. Naturforsch, *Journal of Chemical Sciences*, 53 (1998) 1389.
- [7] G. Mustafa, M. Akkurt, Y. Dagdemir, I.U. Khan, *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 68, (2012) o1541.
- [8] L.C. Dias, G.M. de Lima, J.A. Takahashi, J.D. Ardisson, *Appl. Organometal. Chem.*, 29 (2015) 305–313.
- [9] M. Sirajuddin, V. McKee, M. Tariq, S. Ali, *Eur. J. Med. Chem.*, 143 (2018) 1903–1918.
- [10] X. Xiao, Y. Li, Y. Dong, W. Li, K. Xu, N. Shi, X. Liu, J. Xie, P. Liu, *Journal of Molecular Structure*, 1130 (2017) 901.
- [11] T.P. Lockhart, W.F. Manders, *Journal of the American Chemical Society*, 109 (1987) 7015-7020.
- [12] T.P. Lockhart, W.F. Manders, *Inorganic Chemistry*, 25 (1986) 892-895.
- [13] A. Garza-Ortiz, C. Camacho-Camacho, T. Sainz-Espuñes, I. Rojas-Oviedo, L.R. Gutiérrez-Lucas, A.G. Carrillo, M.A.V. Ramirez, *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2013 (2013), 502713.
- [14] J. Holecek, M. Nadvornik, K. Handlir, A. Lycka, *J. Organomet. Chem.*, 315 (1986) 299.
- [15] J. J. McKinnon, M. A. Spackman, and A. S. Mitchell, *Acta Crystallogr. B*, 60 (2004) 627-668.



Ácido 2-(2-nitrofenilsulfonamido)benzóico (**HM1**): **Rendimento (%)**: 84. **Temperatura de fusão (°C)**: 204 – 206. **Análise elementar para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [exp.(calc.), %]**: 48,60(48,45) C, 3,09(3,13) H, 8,59(8,69) N. **Infravermelho (ν/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: ν(NH) 3152, ν(CO) 1698, ν(SO) 1176. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>H</sub> 11,63 (s, 1H)(NH), 8,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H)(H10), 8,07 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H)(H13), 8,01 – 7,81 (m, 3H)(H7/H11/H12), 7,66 – 7,52 (m, 2H)(H4/H5), 7,26 – 7,09 (m, 1H)(H6). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 169,5 (C1), 147,6 (C9), 138,8 (C3), 135,4 (C11), 134,6 (C12), 133,0 (C5), 131,7 (C7), 130,9 (C13), 130,6 (C8), 125,5 (C6), 123,5 (C10), 117,5 (C4), 116,7 (C2).



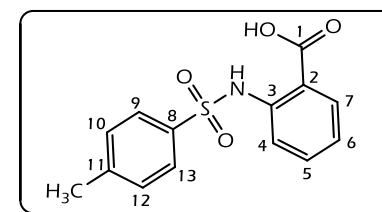
Ácido 2-(3-nitrofenilsulfonamido)benzóico (**HM2**): **Rendimento (%)**: 80. **Temperatura de fusão (°C)**: 211 – 213. **Análise elementar para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [exp.(calc.), %]**: 48,35(48,45) C, 3,07(3,13) H, 8,74(8,69) N. **Infravermelho (ν/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: ν(NH) 3160, ν(CO) 1668, ν(SO) 1168. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>H</sub> 11,19 (s, 1H)(NH), 8,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H)(H9/H11), 8,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H)(H13), 7,94 – 7,77 (m, 2H)(H7/H12), 7,64 – 7,42 (m, 2H)(H4/H5), 7,23 – 7,12 (m, 1H)(H6). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 169,2 (C1), 147,9 (C10), 140,3 (C3), 138,5 (C8), 134,4 (C5), 132,7 (C7), 131,5 (C7/C12), 128,0 (C11), 124,3 (C6), 121,6 (C9), 120,0 (C4), 118,6 (C2).



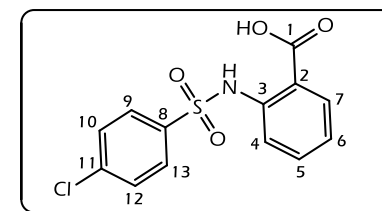
Ácido 2-(4-nitrofenilsulfonamido)benzóico (**HM3**): **Rendimento (%)**: 81. **Temperatura de fusão (°C)**: 227 – 229. **Análise elementar para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [exp.(calc.), %]**: 47,89(48,45) C, 3,07(3,13) H, 8,53(8,69) N. **Infravermelho (ν/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: ν(NH) 3200, ν(CO) 1666, ν(SO) 1162. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>H</sub> 11,30

Série oABA

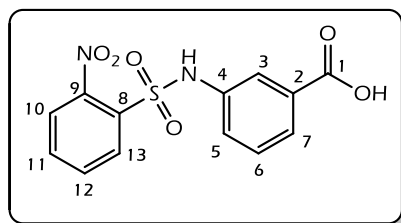
(s, 1H)(NH), 8,36 (d, <sup>3</sup>*J* = 8,8 Hz, 1H)(H9/H13), 8,06 (d, <sup>3</sup>*J* = 8,7 Hz, 2H)(H10/H12), 7,90 (d, <sup>3</sup>*J* = 7,2 Hz, 1H)(H7), 7,65 – 7,44 (m, 2H)(H4/H5), 7,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H)(H6). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 169,4 (C1), 150,1 (C11), 144,1 (C8), 138,7 (C3), 134,5 (C5), 131,6 (C7), 128,5 (C10/C12), 124,7 (C9/C13), 124,1 (C6), 119,3 (C4), 117,9 (C2).



Ácido 2-(4-metilfenilsulfonamido)benzóico (**HM4**): **Rendimento (%)**: 74. **Temperatura de fusão (°C)**: 214 – 216. **Análise elementar para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S [exp.(calc.), %]**: 57,90(57,72) C, 4,45(4,50) H, 4,81(4,81) N. **Infravermelho (ν/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: ν(NH) 3200, ν(CO) 1674, ν(SO) 1160. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>H</sub> 13,65 (s, 1H)(COOH), 11,14 (s, 1H)(NH), 7,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H)(H7), 7,70 (d, <sup>3</sup>*J* = 8,1 Hz, 2H)(H9/H13), 7,58 – 7,47 (m, 2H)(H4/H5), 7,33 (d, <sup>3</sup>*J* = 8,0 Hz, 2H)(H10/H12), 7,19 – 7,04 (m, 1H)(H6), 2,30 (s, 3H)(CH<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 169,8 (C1), 144,1 (C3), 139,9 (C11), 135,7 (C8), 134,5 (C5), 131,5 (C7), 129,9 (C10/C12), 126,9 (C9/C13), 123,2 (C6), 118,3 (C4), 116,5 (C2), 20,9 (CH<sub>3</sub>).

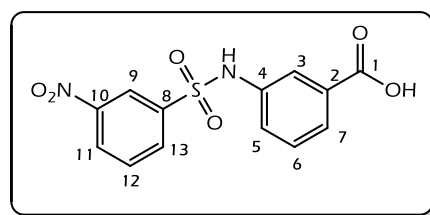


Ácido 2-(4-clorofenilsulfonamido)benzóico (**HM5**): **Rendimento (%)**: 85. **Temperatura de fusão (°C)**: 197 – 199. **Análise elementar para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>4</sub>S [exp.(calc.), %]**: 50,58(50,09) C, 3,31(3,23) H, 4,57(4,49) N. **Infravermelho (ν/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: ν(NH) 3182, ν(CO) 1672, ν(SO) 1160. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>H</sub> 13,62 (s, 1H)(COOH), 11,17 (s, 1H)(NH), 7,90 (d, <sup>3</sup>*J* = 7,7 Hz, 1H)(H7), 7,82 (d, <sup>3</sup>*J* = 8,5 Hz, 2H)(H9/H13), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H)(H10/H12), 7,57 – 7,44 (m, 2H)(H4/H5), 7,20 – 7,06 (m, 1H)(H6). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 169,6 (C1), 139,3 (C3), 138,5 (C11), 137,5 (C8), 134,5 (C5), 131,6 (C7), 129,6 (C10/C12), 128,8 (C9/C13), 123,7 (C6), 118,8 (C4), 117,2 (C2).



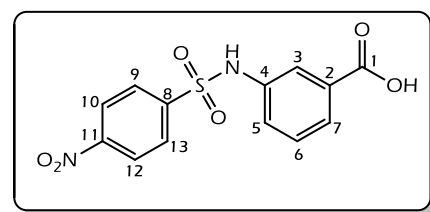
Ácido 3-(2-nitrofenilsulfonamido)benzóico (**HM6**): **Rendimento (%)**: 77. **Temperatura de fusão (°C)**: 173 – 174.

**Análise elementar para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [exp.(calc.), %]**: 48,39(48,45) C, 3,10(3,13) H, 8,53(8,69) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: ν(NH) 3300, ν(CO) 1680, ν(SO) 1174. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>H</sub> 13,13 (s, 1H)(COOH), 10,98 (s, 1H)(NH), 8,04 – 7,92 (m, 2H)(H10/H13), 7,91 – 7,77 (m, 2H)(H11/H12), 7,71 (s, 1H)(H3), 7,66 (d, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz, 1H)(H7), 7,48 – 7,32 (m, 2H)(H5/H6). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 166,5 (C1), 147,8 (C9), 137,0 (C4), 134,8 (C11), 132,6 (C12), 131,9 (C8), 131,2 (C4), 129,8 (C7), 129,6 (C13), 125,4 (C2), 124,7 (C10), 124,5 (C5), 121,1 (C3).



Ácido 3-(3-nitrofenilsulfonamido)benzóico (**HM7**): **Rendimento (%)**: 80. **Temperatura de fusão (°C)**: 230 – 231.

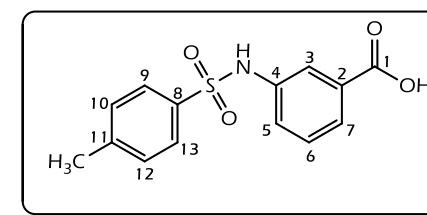
**Análise elementar para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [exp.(calc.), %]**: 48,19(48,45) C, 3,18(3,13) H, 8,86(8,69) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: ν(NH) 3264, ν(CO) 1688, ν(SO) 1172. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>H</sub> 13,12 (s, 1H)(COOH), 10,85 (s, 1H)(NH), 8,50 (s, 1H)(H9), 8,49 – 8,42 (m, 1H)(H11), 8,20 – 8,09 (m, 1H)(H13), 7,87 (t, J = 8,0 Hz, 1H)(H12), 7,71 (s, 1H)(H3), 7,69 – 7,61 (m, 1H)(H7), 7,43 – 7,35 (m, 2H)(H5/H6). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 166,6 (C1), 147,9 (C10), 140,7 (C8), 137,2 (C4), 132,5 (C13), 131,9 (C2), 131,5 (C11), 129,7 (C12), 127,7 (C7), 125,6 (C6), 124,8 (C9), 121,4 (C5), 121,3 (C3).



Ácido 3-(4-nitrofenilsulfonamido)benzóico (**HM8**): **Rendimento (%)**: 95. **Temperatura de fusão (°C)**: 226 – 227.

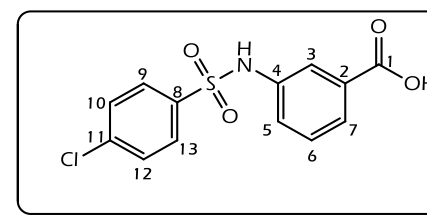
**Análise elementar para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [exp.(calc.), %]**: 48,91(48,45) C, 3,13(3,13) H, 8,81(8,69) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: ν(NH) 3262, ν(CO) 1686, ν(SO) 1164. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>H</sub> 13,07 (s, 1H)(COOH), 10,87 (s, 1H)(NH), 8,37 (d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, 2H)(H10/H12), 8,00 (d, <sup>3</sup>J = 8,78 Hz, 2H)(H9/H13), 7,71 (s, 1H)(H3), 7,64 (d, <sup>3</sup>J = 6,6 Hz, 1H)(H7), 7,44 – 7,34 (m, 2H)(H5/H6). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**:

Série mABA | δ<sub>C</sub> 166,6 (C1), 149,9 (C11), 144,6 (C8), 137,3 (C4), 131,9 (C2), 129,7 (C6), 128,2 (C9/C13), 125,5 (C7), 124,7 (C10/C12), 124,6 (C5), 121,1 (C3).



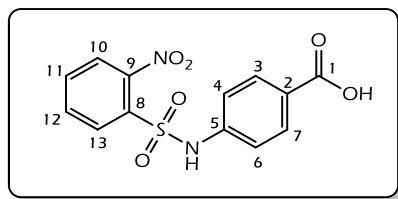
Ácido 3-(4-metilfenilsulfonamido)benzóico (**HM9**): **Rendimento (%)**: 71. **Temperatura de fusão (°C)**: 155 – 156.

**Análise elementar para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S [exp.(calc.), %]**: 58,22(57,72) C, 4,42(4,50) H, 4,76(4,81) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: ν(NH) 3160, ν(CO) 1690, ν(SO) 1162. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>H</sub> 12,96 (s, 1H)(COOH), 10,44 (s, 1H)(NH), 7,70 (s, 1H)(H3), 7,65 (d, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz, 2H)(H10/H12), 7,60 – 7,54 (m, 1H)(H7), 7,38 – 7,31 (m, 4H)(H5/H6/H9/H13), 2,30 (s, 3H)(CH<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 166,8 (C1), 143,5 (C11), 138,2 (C8), 136,5 (C4), 131,9 (C2), 129,8 (C10/C12), 129,5 (C7), 126,7 (C9/C13), 124,7 (C6), 123,9 (C5), 120,4 (C3), 20,9 (CH<sub>3</sub>).

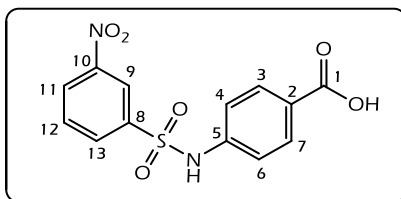


Ácido 3-(4-clorofenilsulfonamido)benzóico (**HM10**): **Rendimento (%)**: 76. **Temperatura de fusão (°C)**: 237 – 239.

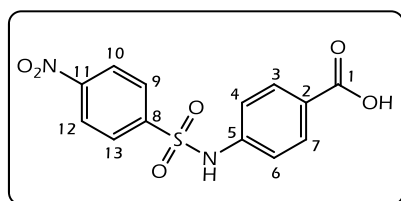
**Análise elementar para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>4</sub>S [exp.(calc.), %]**: 50,56(50,09) C, 3,22(3,23) H, 4,38(4,49) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: ν(NH) 3256, ν(CO) 1688, ν(SO) 1162. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>H</sub> 11,84 (s, 1H)(H11), 8,55 (s, 1H)(H13), 8,17 (s, 1H)(H14), 8,11 (s, 1H)(H10), 7,85 – 7,74 (m, 2H)(H3/H5), 7,61 (s, 1H)(H8), 7,58 – 7,50 (m, 3H)(H2/H6 + H1). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 178,9 (C12), 169,2 (C9), 161,5(C7), 131,2 (C1), 130,8 (C10), 129,5 (C2/C6), 126,7 (C4), 125,6 (C3/C5), 97,9 (C8).



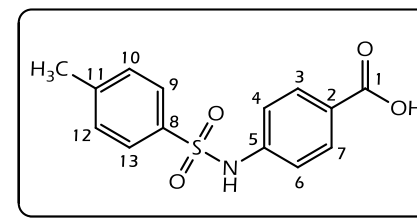
Ácido 4-(2-nitrofenilsulfonamido)benzóico (**HM11**): **Rendimento (%)**: 89. **Temperatura de fusão (°C)**: 203 – 204. **Análise elementar para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [exp.(calc.), %]**: 48,92(48,45) C, 3,12(3,13) H, 8,60(8,69) N. **Infravermelho (ν/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: ν(NH) 3152, ν(CO) 1698, ν(SO) 1162. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>H</sub> 12,87 (s, 1H)(COOH), 11,26 (s, 1H)(NH), 8,14 – 7,97 (m, 2H) (H10/H13), 7,95 – 7,79 (m, 4H) (H3/H7, H11/H12), 7,24 (d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, 2H)(H4/H6). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 166,1 (C1), 147,9 (C9), 140,9 (C5), 135,0 (C11), 132,8 (C12), 131,1 (C8), 130,8 (C3/C7), 130,0 (C13), 126,3 (C2), 124,9 (C10), 118,7 (C2/C7).



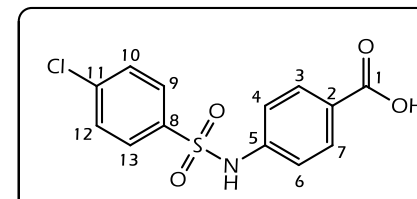
Ácido 4-(3-nitrofenilsulfonamido)benzóico (**HM12**): **Rendimento (%)**: 91. **Temperatura de fusão (°C)**: 235 – 237. **Análise elementar para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [exp.(calc.), %]**: 48,93(48,45) C, 3,10(3,13) H, 8,78(8,69) N. **Infravermelho (ν/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: ν(NH) 3270, ν(CO) 1678, ν(SO) 1170. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>H</sub> 12,81 (s, 1H)(COOH), 11,07 (s, 1H)(NH), 8,54 (s, 1H)(H9), 8,46 (d, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, 1H)(H11), 8,21 (d, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, 1H)(H13), 7,87 (t, J = 8,1 Hz, 1H)(H12), 7,83 (d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, 2H)(H3/H7), 7,23 (d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, 2H)(H4/H6). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 166,7 (C1), 148,0 (C10), 141,1 (C8), 140,8 (C5), 132,6 (C13), 131,6 (C11), 130,9 (C3/C7), 127,9 (C12), 126,4 (C2), 121,5 (C9), 119,0 (C4/C6).



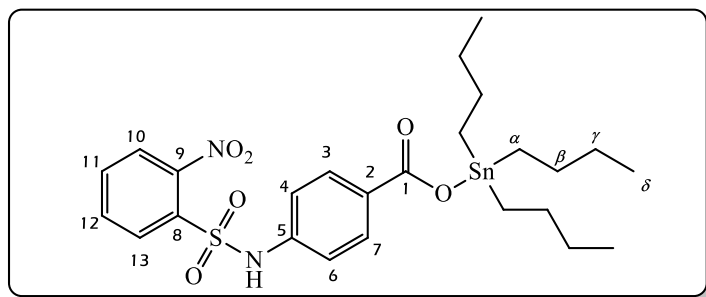
Ácido 4-(4-nitrofenilsulfonamido)benzóico (**HM13**): **Rendimento (%)**: 78. **Temperatura de fusão (°C)**: 225 – 226. **Análise elementar para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [exp.(calc.), %]**: 49,41(48,45) C, 3,07(3,13) H, 8,59(8,69) N. **Infravermelho (ν/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: ν(NH) 3258, ν(CO) 1680, ν(SO) 1164. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>H</sub> 12,81 (s, 1H)(COOH), 11,12 (s, 1H)(NH), 8,38 (d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, 2H)(H10/H12), 8,06 (d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, 2H)(H9/H13), 7,83 (d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, 2H)(H3/H7), 7,22 (d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, 2H)(H4/H6). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 166,6 (C1), 150,0 (C11), 144,6 (C8), 141,2 (C5), 130,9 (C3/C7), 128,3 (C9/C13), 126,3 (C2), 124,8 (C10/C12), 118,8 (C4/C6).



Ácido 4-(4-metilfenilsulfonamido)benzóico (**HM14**): **Rendimento (%)**: 76. **Temperatura de fusão (°C)**: 185 – 187. **Análise elementar para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S [exp.(calc.), %]**: 58,26(57,72) C, 4,62(4,50) H, 4,84(4,81) N. **Infravermelho (ν/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: ν(NH) 3216, ν(CO) 1706, ν(SO) 1154. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>H</sub> 12,71 (s, 1H)(COOH), 10,72 (s, 1H)(NH), 7,79 (d, <sup>3</sup>J = 8,7 Hz, 2H)(H3/H7), 7,70 (d, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz, 2H)(H9/H13), 7,36 (d, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, 2H)(H10/H12), 7,18 (d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, 2H)(H4/H6), 2,33 (s, 3H)(CH<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 166,7 (C1), 143,6 (C11), 142,0 (C8), 136,4 (C5), 130,7 (C3/C7), 129,8 (C10/C12), 126,7 (C9/C13), 125,5 (C2), 118,0 (C4/C6), 20,9 (CH<sub>3</sub>).



Ácido 4-(4-clorofenilsulfonamido)benzóico (**HM15**): **Rendimento (%)**: 80. **Temperatura de fusão (°C)**: 241 – 242. **Análise elementar para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>4</sub>S [exp.(calc.), %]**: 50,05(50,09) C, 3,20(3,23) H, 4,49(4,49) N. **Infravermelho (ν/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: ν(NH) 3258, ν(CO) 1680, ν(SO) 1162. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>H</sub> 12,78 (s, 1H)(COOH), 10,90 (s, 1H)(NH), 7,82 (d, <sup>3</sup>J = 8,7 Hz, 4H)(H3/H7, H9/H13), 7,64 (d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, 2H)(H10/H12), 7,20 (d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, 2H)(H4/H6). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: δ<sub>C</sub> 166,7 (C1), 141,6 (C11), 138,1 (C8/C5), 130,8 (C3/C7), 129,6 (C9/C13), 128,6 (C10/C12), 126,0 (C2), 118,5 (C4/C6).



**(Bu<sub>3</sub>SnM11):** **Rendimento (%)**: 37. **Temperatura de fusão (°C)**: 81,7 – 83,8. **Análise elementar para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SSn [exp.(calc.), %]**: 48,66(49,12) C, 5,74(5,94) H, 4,67(4,58) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**:  $\nu(\text{NH})$  3298,  $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$  2958 – 2852,  $\nu_{\text{AS}}(\text{COO}^-)$  1628,  $\nu_{\text{S}}(\text{COO}^-)$  1346,  $\nu_{\text{AS}}(\text{NO}_2)$  1538,  $\nu_{\text{S}}(\text{NO}_2)$  1374,  $\nu(\text{SO}_2)$  1174,  $\nu(\text{SN})$  922,  $\nu(\text{SnC})$  568,  $\nu(\text{SnO})$  478. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**:  $\delta_{\text{H}}$  11,07 (br, 1H) (NH), 8,04 – 7,97 (m, 2H) (H<sub>10</sub>/H<sub>13</sub>), 7,87 – 7,74 (m, 4H) (H<sub>3</sub>/H<sub>7</sub>, H<sub>11</sub>/H<sub>12</sub>), 7,16 (d, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, 2H) (H<sub>4</sub>/H<sub>6</sub>), 1,58 (quint, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, 6H) (H $\beta$ ), 1,29 (sext, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, 6H) (H $\gamma$ ), 1,11 (t, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, 6H) (H $\alpha$ ), 0,83 (t, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, 9H) (H $\delta$ ). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**:  $\delta_{\text{C}}$  168,9 (C<sub>1</sub>), 147,9 (C<sub>9</sub>), 139,7 (C<sub>5</sub>), 134,7 (C<sub>11</sub>), 132,6 (C<sub>12</sub>), 131,4 (C<sub>8</sub>), 130,5 (C<sub>3</sub>/C<sub>7</sub>/C<sub>2</sub>), 129,9 (C<sub>13</sub>), 124,7 (C<sub>10</sub>), 118,8 (C<sub>4</sub>/C<sub>6</sub>), 27,7 (<sup>2</sup>J = 13,9 Hz) (C $\beta$ ), 26,3 (<sup>3</sup>J = 36,8 Hz) (C $\gamma$ ), 19,3 (C $\alpha$ ), 13,6 (C $\delta$ ). **RMN de <sup>119</sup>Sn (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: -20,05.

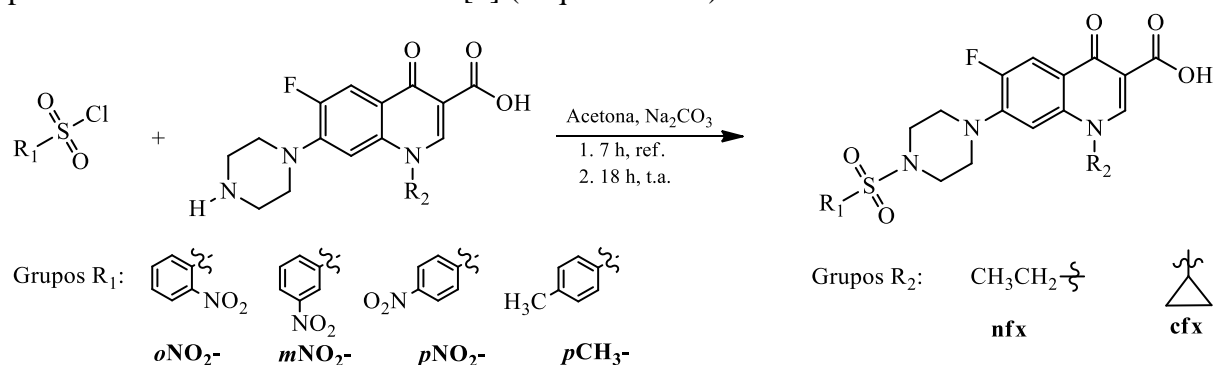
## 5.1 Introdução

Neste capítulo encontram-se relatados a síntese e a discussão da caracterização de oito compostos orgânicos derivados das fluorquinolonas norfloxacina (nfx) e ciprofloxacina (cfx) pela inserção de grupos R-benzonossulfonil. Para melhor discussão e apresentação dos compostos, estes serão divididos em duas séries, sendo agrupados pela fluorquinolona utilizada como precursor. São estas: série *nfx* – compostos *o*NO<sub>2</sub>-nfx, *m*NO<sub>2</sub>-nfx, *p*NO<sub>2</sub>-nfx e *p*CH<sub>3</sub>-nfx, e série *cfx* – compostos *o*NO<sub>2</sub>-cfx, *m*NO<sub>2</sub>-cfx, *p*NO<sub>2</sub>-cfx e *p*CH<sub>3</sub>-cfx. Além destes compostos, também serão apresentados dois complexos de estanho(IV) com a fluorquinolona de quarta geração levofloxacina (lfx). As estruturas propostas, bem como os dados de caracterização, encontram-se no final desse capítulo.

Apesar de parte dos compostos apresentados neste capítulo já serem encontrados descritos na literatura, estudo das estruturas cristalográficas e empacotamento cristalino por difração de raios X por monocristais e superfície de Hirshfeld, e o efeito das variações dos grupos substituintes na interação com a HSA e DNA de timo de vitelo (*ct*DNA) são inéditos na literatura, assim como os estudos de atividade antimicrobiana frente a bactérias *Gram*-positiva e *Gram*-negativa apresentados neste capítulo.



As sínteses das *N,R*-sulfonilfluorquinolonas (SFq) foram realizadas seguindo procedimento descrito na literatura [1] (Esquema 5.2.1).



Esquema 5.2.1 Esquema geral de síntese das *N,R*-sulfonilfluorquinolonas.

A um balão de reação contendo 20 mL de acetona, foram adicionados 2,0 mmol da norfloxacin (nfx) ou ciprofloxacina (cfx) e 1,1 mmol de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A mistura foi deixada sob agitação por 20 minutos. Em seguida, 2,0 mmol do cloreto de sulfonila apropriado em acetona (10 mL) foi adicionado gota-a-gota. A mistura reacional foi mantida sob agitação e refluxo por 7 horas. Posteriormente, a mistura foi deixada em agitação à temperatura ambiente. A síntese foi acompanhada por placas de cromatografia de camada delgada (etanol:acetona, 1:2). Após o total consumo do cloreto de sulfonila, o sólido foi filtrado em funil de placa de vidro sinterizado G3, lavado com água destilada (2 x 20 mL), etanol (2 x 15 mL) e acetona (3 x 15 mL), e colocado em dessecador a pressão reduzida.

Na Tabela 5.2.1 estão apresentados os valores de temperatura de fusão e análise elementar dos compostos sintetizados.

Todas as *N,R*-sulfonilfluorquinolonas são sólidos de cor branca, exceto *p*NO<sub>2</sub>-nfx e *p*NO<sub>2</sub>-cfx que apresentaram coloração levemente alaranjada. Os valores obtidos na análise elementar de CHN são coerentes com as estruturas propostas para as SFq.

Tabela 5.2.1 Dados de temperatura de fusão e análise elementar de CHN das SFq

Composto	Rendimento (%)	Temperatura de fusão (°C)	Análise elementar (%)*		
			C	H	N
<i>o</i> NO <sub>2</sub> -nfx	98	286 – 287	51,73 (52,38)	4,35 (4,20)	11,03 (11,11)
<i>m</i> NO <sub>2</sub> -nfx	97	> 300	51,35 (52,38)	4,47 (4,20)	10,09 (11,11)
<i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx	97	275 – 276	52,93 (52,38)	3,98 (4,20)	10,71 (11,11)
<i>p</i> CH <sub>3</sub> -nfx	98	> 300	56,70 (58,34)	4,98 (5,11)	8,64 (8,87)
<i>o</i> NO <sub>2</sub> -cfx	95	265 – 266	53,69 (53,48)	4,12 (4,10)	11,01 (10,85)
<i>m</i> NO <sub>2</sub> -cfx	97	285 – 286	53,80 (53,48)	4,27 (4,10)	10,59 (10,85)
<i>p</i> NO <sub>2</sub> -cfx	93	273 – 273	53,53 (53,48)	4,21 (4,10)	10,87 (10,85)
<i>p</i> CH <sub>3</sub> -cfx	93	289 – 290	59,40 (59,37)	4,90 (4,98)	8,49 (8,65)

\* ≡ Valores calculados de CHN entre parêntesis.

### 5.2.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Os espectros das fluorquinolonas na região do infravermelho apresentam duas bandas características. Uma atribuída ao estiramento da ligação dupla C=O do grupo ácido carboxílico, na região entre 1706 e 1730 cm<sup>-1</sup>, e outra relativa ao estiramento da carbonila cetônica entre 1610 e 1641 cm<sup>-1</sup> [2].

Nos espectros da norfloxacin e ciprofloxacina, as bandas atribuídas ao estiramento da ligação dupla C=O do grupo carboxílico encontra-se, respectivamente, em 1730 e 1722 cm<sup>-1</sup>. Pela observação da banda entre 1734 e 1704 cm<sup>-1</sup> nos espectros das novas fluorquinolonas sugere-se a não desprotonação destes compostos e a ausência da forma zwitteriônica comumente observada no estado sólido das fluorquinolonas (Figura 5.2.1).

A presença da banda de intensidade média na região de 948-958 cm<sup>-1</sup> atribuída ao estiramento da ligação S–N corroboram a obtenção dos produtos esperados [3]. Bandas associadas aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo SO<sub>2</sub> foram observadas, como esperado para as SFq, nas faixas de 1350 a 1358 cm<sup>-1</sup> e 1165 a 1176 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. As SFq que apresentam grupo nitro exibem duas bandas atribuídas aos estiramentos assimétrico e simétrico desses grupos em torno, respectivamente, de 1535 cm<sup>-1</sup> e 1264 cm<sup>-1</sup> (Tabela 5.2.2).

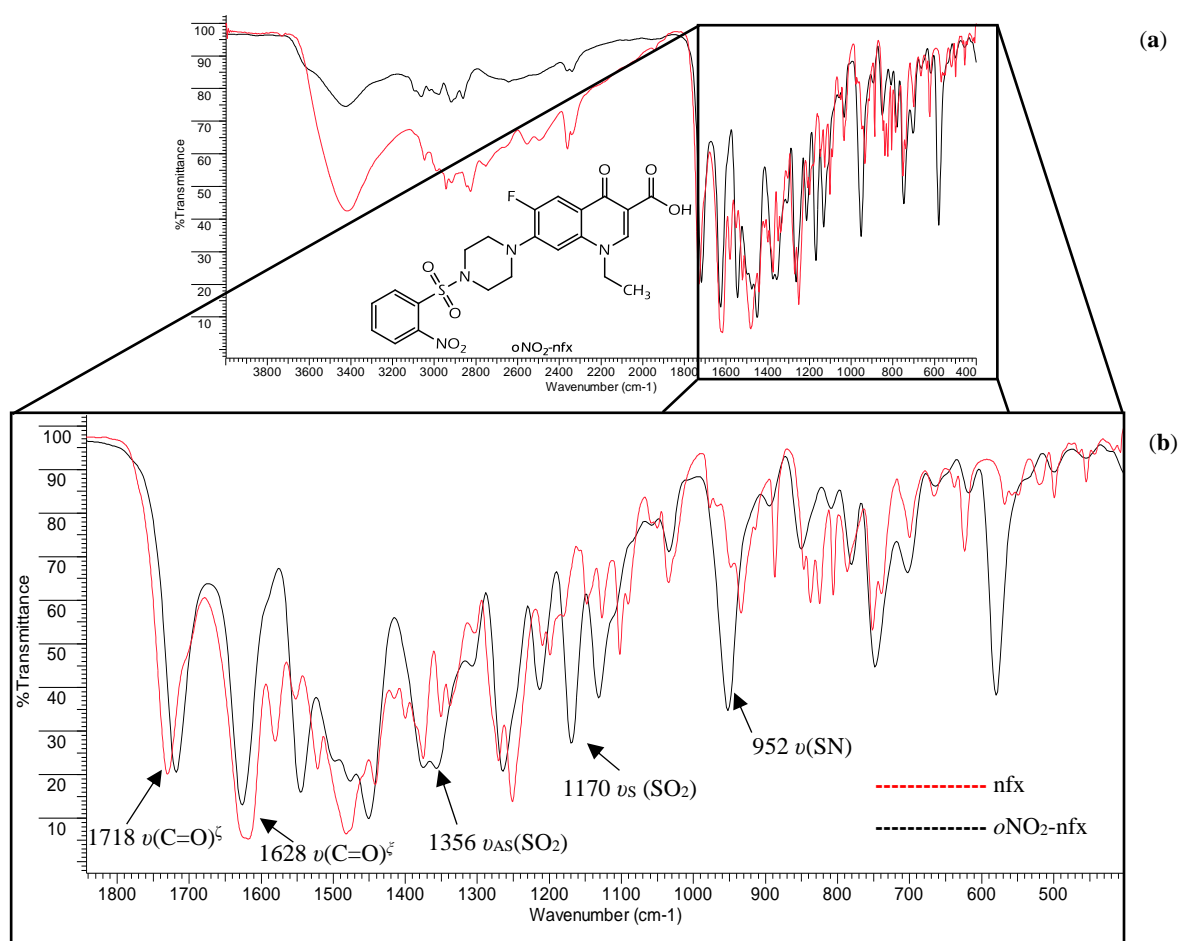


Figura 5.2.1 (a) Espectro na região do infravermelho dos compostos nfx e *o*NO<sub>2</sub>-nfx; (b) espectro parcial na região do infravermelho na faixa de 1850 a 400 cm<sup>-1</sup> (pastilha de KBr).

Tabela 5.2.2 Atribuições das bandas mais importantes no espectro de absorção na região do infravermelho das SFq e norfloxacin (em cm<sup>-1</sup>, pastilha KBr)

Composto	$\nu(\text{C}=\text{O})^{\xi}$	$\nu(\text{C}=\text{O})^{\xi}$	$\nu_{\text{AS}}(\text{NO}_2)$	$\nu_{\text{S}}(\text{NO}_2)$	$\nu_{\text{AS}}(\text{SO})$	$\nu_{\text{S}}(\text{SO})$	$\nu(\text{S-N})$
nfx	1730 <sub>(F)</sub>	1618 <sub>(F)</sub>					
<i>o</i> NO <sub>2</sub> -nfx	1718 <sub>(F)</sub>	1628 <sub>(F)</sub>	1546 <sub>(F)</sub>	1264 <sub>(F)</sub>	1356 <sub>(F)</sub>	1170 <sub>(F)</sub>	952 <sub>(m)</sub>
<i>m</i> NO <sub>2</sub> -nfx	1724 <sub>(F)</sub>	1628 <sub>(F)</sub>	1534 <sub>(F)</sub>	1266 <sub>(F)</sub>	1354 <sub>(F)</sub>	1174 <sub>(F)</sub>	954 <sub>(m)</sub>
<i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx	1704 <sub>(F)</sub>	1622 <sub>(F)</sub>	1526 <sub>(F)</sub>	1264 <sub>(F)</sub>	1352 <sub>(F)</sub>	1168 <sub>(F)</sub>	958 <sub>(m)</sub>
<i>p</i> CH <sub>3</sub> -nfx	1711 <sub>(F)</sub>	1628 <sub>(F)</sub>			1350 <sub>(m)</sub>	1165 <sub>(m)</sub>	949 <sub>(m)</sub>
cfx	1722 <sub>(F)</sub>	1617 <sub>(F)</sub>					
<i>o</i> NO <sub>2</sub> -cfx	1716 <sub>(F)</sub>	1628 <sub>(F)</sub>	1548 <sub>(F)</sub>	1264 <sub>(F)</sub>	1352 <sub>(m)</sub>	1172 <sub>(m)</sub>	954 <sub>(m)</sub>
<i>m</i> NO <sub>2</sub> -cfx	1734 <sub>(F)</sub>	1630 <sub>(F)</sub>	1530 <sub>(F)</sub>	1262 <sub>(F)</sub>	1358 <sub>(F)</sub>	1176 <sub>(m)</sub>	952 <sub>(m)</sub>
<i>p</i> NO <sub>2</sub> -cfx	1730 <sub>(F)</sub>	1628 <sub>(F)</sub>	1530 <sub>(F)</sub>	1262 <sub>(F)</sub>	1354 <sub>(F)</sub>	1170 <sub>(m)</sub>	954 <sub>(m)</sub>
<i>p</i> CH <sub>3</sub> -cfx	1731 <sub>(F)</sub>	1629 <sub>(F)</sub>			1351 <sub>(m)</sub>	1168 <sub>(m)</sub>	948 <sub>(m)</sub>

Intensidades das bandas: (F) ≡ forte, (m) ≡ médio;  $\xi$  ≡ banda associada ao estiramento da carboxila;  $\xi$  ≡ banda associada ao estiramento da carbonila

A inserção do grupo R-sulfonil às fluorquinolonas nfx e cfx melhoraram a solubilidade destes compostos em solventes orgânicos. Contudo, os compostos da série cfx (*o*NO<sub>2</sub>-, *m*NO<sub>2</sub>-, *p*NO<sub>2</sub>-cfx e *p*CH<sub>3</sub>-cfx) ainda apresentaram baixa solubilidade em solventes deuterados, inviabilizando a obtenção da maioria dos sinais nos espectros de RMN e impossibilitando a determinação e atribuição da maioria dos sinais de hidrogênio e de carbono.

Assim, nesta seção, será apresentada a discussão dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} e DEPT 135 da série nfx (*o*NO<sub>2</sub>-, *m*NO<sub>2</sub>-, *p*NO<sub>2</sub>-nfx e *p*CH<sub>3</sub>-nfx), cujos compostos apresentaram boa solubilidade em DMSO-*d*<sub>6</sub> e pôde-se atribuir os sinais de hidrogênio e carbono a partir dos experimentos de RMN, em sua maioria.

A substituição do hidrogênio pelo grupo R-sulfonil no nitrogênio N14 provocou um deslocamento para campo baixo dos sinais dos hidrogênios do anel da piperazina (H12/H16 e H13/H15) das SFq quando comparados aos respectivos sinais da norfloxacin (Figura 5.2.2, Tabela 5.2.3). Presume-se que estes deslocamentos se devam ao efeito retirador de densidade eletrônica do grupo SO<sub>2</sub> e à deslocalização de elétrons existente após a adição do grupo sulfonil ao nitrogênio N14 (Figura 5.2.3), o que causaria uma maior desblindagem dos hidrogênios do grupo piperazinil, deslocando-os para maiores valores de  $\delta_H$ .

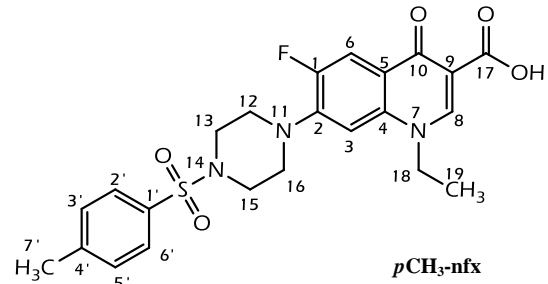
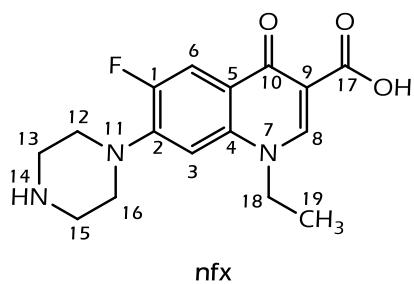
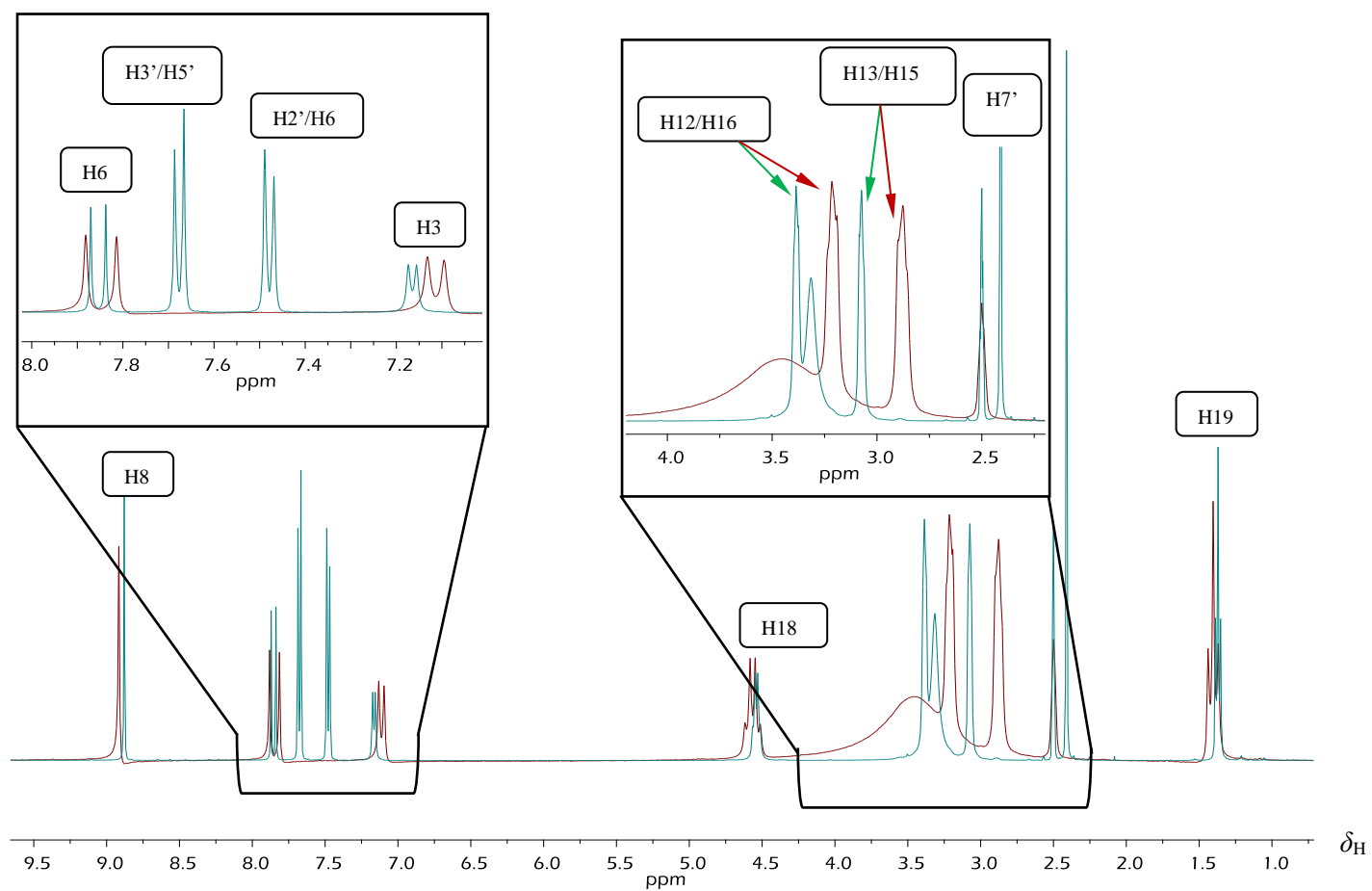


Figura 5.2.2 Espectros parciais de RMN de <sup>1</sup>H dos compostos pCH<sub>3</sub>-nfx (verde) e nfx (marrom) (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

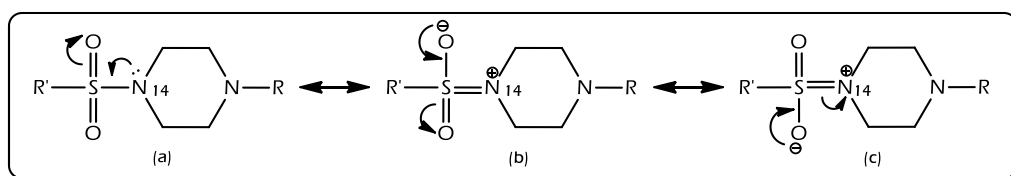


Figura 5.2.3 Formas canônicas do grupo sulfonilpiperazinil.

A acentuada melhora na solubilidade para a maioria dos compostos da série *nfx* fez com que fossem observados o acoplamento carbono-flúor para os carbonos do anel aromático da quinolona e do carbono C12 da piperazina. Os carbonos C12/C16 apresentaram um deslocamento químico para campo alto após a inserção do grupo R-sulfonil, enquanto os carbonos C13/C15 não apresentaram variação (Figura 5.2.4, Tabela 5.2.4).

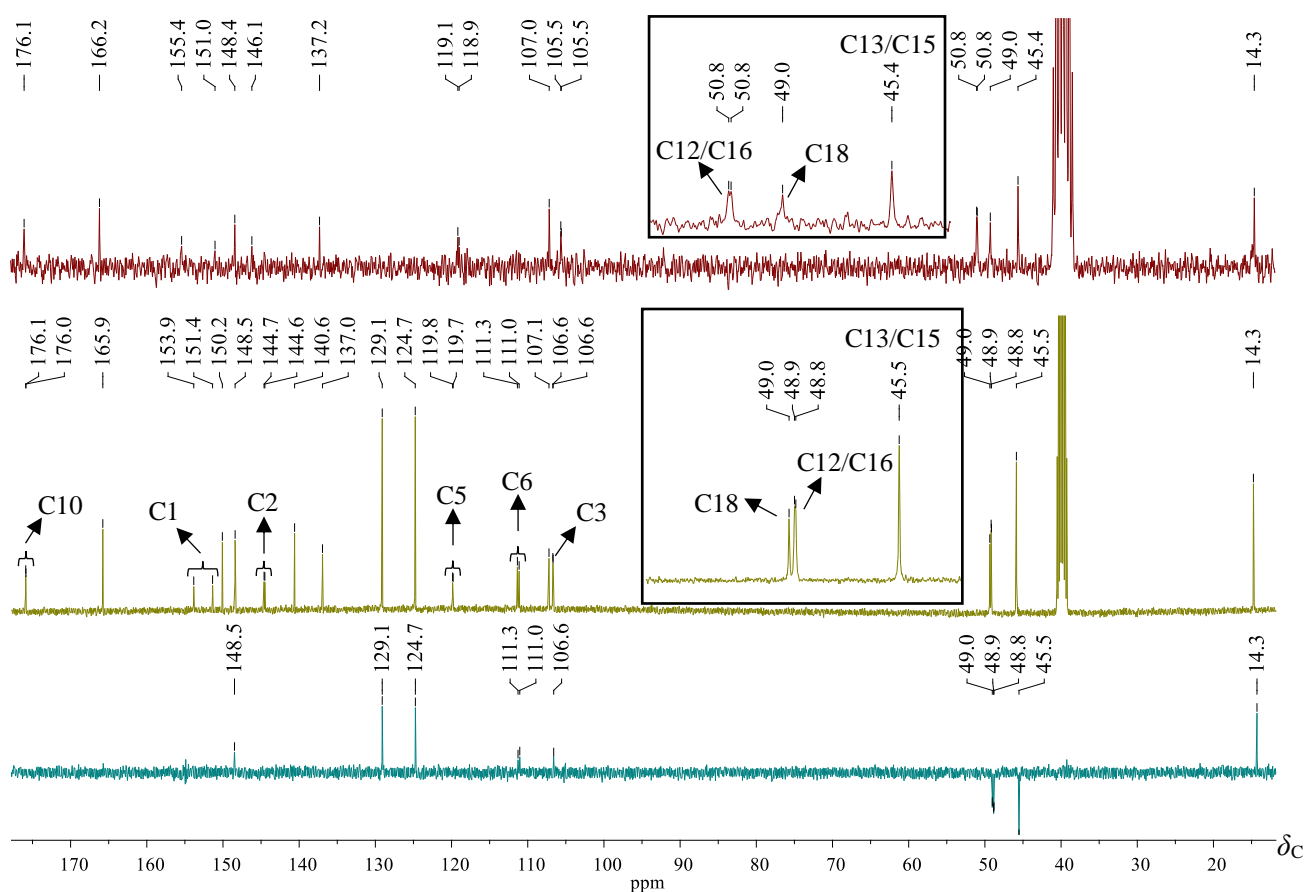
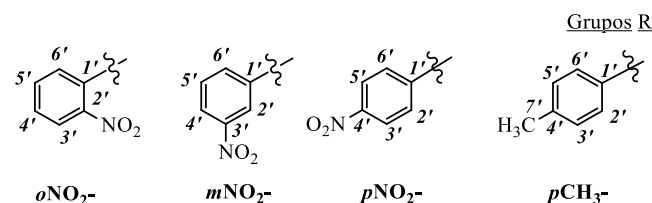
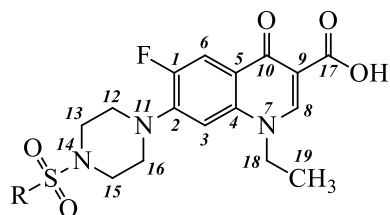


Figura 5.2.4 Espectro parcial de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  da *nfx* (marrom), do composto *pNO*<sub>2</sub>-*nfx* (verde) e DEPT 135 do *pNO*<sub>2</sub>-*nfx* (azul) ( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz).

As atribuições totais dos sinais de hidrogênio e carbono foram realizadas pelas análises dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  e DEPT 135, e pela observação de correlações homonucleares  $^3J_{\text{H-H}}$  e heteronucleares  $^{1,2,3}J_{\text{H-C}}$  nos mapas de contornos COSY, HMQC (HSQC) e HMBC.

Tabela 5.2.3 Atribuições, multiplicidade, deslocamento químico (ppm) e constante de acoplamento ( $J$  / Hz) dos sinais dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  das R-sulfonilnorfloxacina (400 ou 200 MHz, DMSO- $d_6$ )

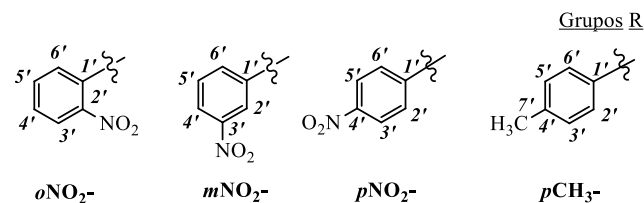
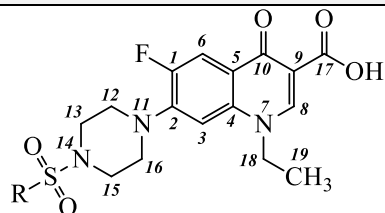
Atribuições $^1\text{H}$	nfx	<i>o</i> NO $_2$ -nfx	<i>m</i> NO $_2$ -nfx	<i>p</i> NO $_2$ -nfx	<i>p</i> CH $_3$ -nfx
H <sup>(COOH)</sup>	n.o.	15,24 (sl,1H)	15,05 (sl, 1H)	15,16 (s,1H)	15,17 (sl, 1H)
H8	8,92 (s, 1H)	8,95 (s,1H)	8,70 (s, 1H)	8,90 (s, 1H)	8,88 (s, 1H)
H6	7,88 (d, $^3J_{\text{H-F}} = 13,5$ , 1H)	7,98 – 7,87 (m, 3H) <sup>+H4',H6'</sup>	7,85 (d, $^3J_{\text{H-F}} = 12,9$ , 1H)	7,84 (d, $^3J_{\text{H-F}} = 13,0$ , 1H)	7,85 (d, $^3J_{\text{H-F}} = 13,1$ , 1H)
H3	7,13 (d, $^4J_{\text{H-F}} = 7,3$ , 1H)	7,24 (d, $^4J_{\text{H-F}} = 7,2$ , 1H)	7,12 (d, $^4J_{\text{H-F}} = 7,2$ , 1H)	7,17 (d, $^4J_{\text{H-F}} = 6,9$ , 1H)	7,16 (d, $^4J_{\text{H-F}} = 7,1$ , 1H)
H18	4,57 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7,1$ , 2H)	4,59 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7,1$ , 2H)	4,45 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7,0$ , 2H)	4,55 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6,8$ , 2H)	4,54 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 6,7$ , 2H)
H12/H16	3,27 – 3,16 (m, 5H) <sup>+H14</sup>	3,43 (sl, 8H) <sup>+H13,H15</sup>	3,36(sl) <sup>¥</sup>	3,41 (sl) <sup>¥</sup>	3,42 – 3,35 (m, 4H)
H13/H15	2,97 – 2,79 (m, 4H)		3,22(sl) <sup>¥</sup>	3,21 (sl) <sup>¥</sup>	3,10 – 3,04 (m, 4H)
H19	1,41 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7,1$ , 3H)	1,41 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6,9$ , 3H)	1,36 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6,8$ , 3H)	1,38 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6,7$ , 3H)	1,37 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7,0$ , 3H)
H2'	---	---	8,43 (s,1H)	8,06 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ , 2H) <sup>+H6'</sup>	7,68 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8,3$ , 2H) <sup>+H6'</sup>
H3'	---	8,12 – 7,99 (m, 2H) <sup>+H5'</sup>	7,66 (sl, 1H)	8,45 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ , 2H) <sup>+H5'</sup>	7,48 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8,0$ , 2H) <sup>+H5'</sup>
H4'	---		8,58 (sl, 1H)		
H5'	---		8,25 (sl, 2H) <sup>+H6'</sup>	---	---
H7'	---	---	---	---	2,41 (s, 3H)



n.o.  $\equiv$  sinal não observado no espectro; sl  $\equiv$  simpleto largo; ¥  $\equiv$  sinal sobreposto ou próximo ao da água no DMSO- $d_6$

Tabela 5.2.4 Atribuições, multiplicidade, deslocamento químico (ppm) e constante de acoplamento ( $J$  / Hz) dos sinais dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 das R-sulfonilnorfloxacina (100 ou 50 MHz, DMSO- $d_6$ )

Atribuições $^{13}\text{C}$	nfx	<i>o</i> NO <sub>2</sub> -nfx	<i>m</i> NO <sub>2</sub> -nfx	<i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx	<i>p</i> CH <sub>3</sub> -nfx
C1	153,2 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 221,1\text{Hz}$ )	152,8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 249,3\text{Hz}$ )	no	152,7 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 249,3$ )	152,7 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 249,4$ )
C2	146,1	144,7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 10,3\text{ Hz}$ )	no	144,6 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 10,4$ )	144,6 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 10,2$ )
C3	105,5 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 3,2\text{ Hz}$ ) {↑}	106,7 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 2,6\text{ Hz}$ ) {↑}	no	106,6 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 2,7$ ) {↑}	106,5 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 2,7$ ) {↑}
C4	137,2	137,0	no	137,0	136,9
C5	119,4(d, $^3J_{\text{C-F}} = 8,3$ )	119,8 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7,6$ )	no	119,8 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7,6$ )	no
C6	no	111,2 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22,7$ ) {↑}	no	111,2 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22,9$ ) {↑}	111,2 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22,7$ ) {↑}
C8	148,4 {↑}	148,6 {↑}	no	148,5 {↑}	148,3 {↑}
C9	107,0	107,1	no	107,2	no
C10	176,1	176,1 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 1,5$ )	no	176,1 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2,3$ )	175,9 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2,4$ )
C12/16	50,8 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 4,0$ ) {↓}	49,2 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 4,0$ ) {↓}	48,8 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 4,4$ ) {↓}	48,8 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 4,2$ ) {↓}	48,8 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 4,5$ ) {↓}
C13/15	45,4 {↓}	45,4 {↓}	45,6 {↓}	45,5 {↓}	45,6 {↓}
C17	166,2	166,0	no	165,9	166,0
C18	49,0 {↓}	49,0 {↓}	48,2 {↓}	49,0 {↓}	48,9 {↓}
C19	14,3 {↑}	14,3 {↑}	14,3 {↑}	14,3 {↑}	14,3 {↑}
C1'	---	129,0	no	140,6	131,7
C2'	---	147,9	122,2 {↑}	124,7 {↑} <sup>+C6'</sup>	127,6 {↑} <sup>+C6'</sup>
C3'	---	124,3 {↑}	148,2	129,1 {↑} <sup>+C5'</sup>	129,9 {↑} <sup>+C5'</sup>
C4'	---	135,0 {↑}	128,0 {↑}	150,2	143,9
C5'	---	132,4 {↑}	131,6 {↑}		
C6'	---	130,4 {↑}	131,9 {↑}		
C7'	---	---	---	---	21,0 {↑}



{ } ≡ DEPT 135; no ≡ sinais não observados



Monocristais adequados para análise por difração de raios X dos compostos *p*NO<sub>2</sub>-nfx e *o*NO<sub>2</sub>-cfx foram obtidos por evaporação lenta a temperatura ambiente de solução etanol:DMSO-*d*<sub>6</sub> (9:1 v/v) e acetona:DMSO-*d*<sub>6</sub> (13:1 v/v), respectivamente. As estruturas resolvidas e a numeração utilizada na identificação dos átomos são apresentadas na Figura 5.2.5.

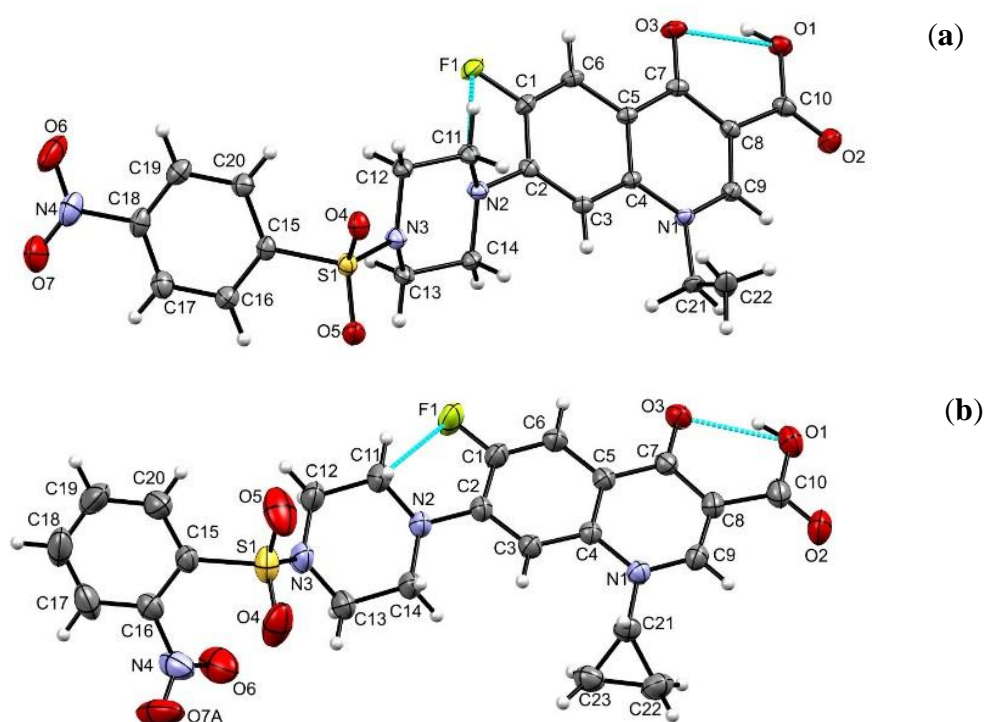


Figura 5.2.5 Representação ORTEP das unidades assimétricas dos compostos *p*NO<sub>2</sub>-nfx (a) e *o*NO<sub>2</sub>-cfx (b). Elipsoides de vibração térmica com 50 % de probabilidade. Componente de desordem foi removido para melhor clareza em b.

O composto *p*NO<sub>2</sub>-nfx cristalizou-se no grupo espacial *C2/c*, apresentando oito unidades assimétricas por cela unitária ( $Z = 8$ ), enquanto que *o*NO<sub>2</sub>-cfx cristalizou no grupo espacial  $P\bar{1}$ , com duas unidades assimétricas por cela unitária ( $Z = 2$ ). Os resumos das coletas de dados e dos refinamentos estão dispostos na Tabela 5.2.5.

Tabela 5.2.5 Dados relacionados à coleta, resolução e refinamento dos compostos

Compostos	<i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx	<i>o</i> NO <sub>2</sub> -cfx
Fórmula empírica	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S
Massa molar (g mol <sup>-1</sup> )	504,49	516,50
Temperatura (K)	120(6)	294(2)
λ (Å)	0,71073	0,71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, C2/c	Triclínico, P1̄
a (Å)/ b (Å)/ c (Å)	27,3006(10)/ 9,4897(3)/ 17,4705(6)	7,5501(3)/ 10,9107(4)/ 13,7540(6)
α (°)/ β (°)/ γ (°)	90/ 101,470(4)/ 90	92,441(3)/ 91,922(3)/ 91,466(3)
V (Å <sup>3</sup> )	4435,8(3)	1130,93(8)
Z	8	2
ρ <sub>calc.</sub> (mg m <sup>-3</sup> )	1,511	1,517
μ <sub>t</sub> (mm <sup>-1</sup> )	0,21	0,21
F(000)	2096	536
(senθ/λ) <sub>max</sub> (Å <sup>-1</sup> )	0,694	0,697
Faixa de índices de Miller	-37 ≤ h ≤ 37 -13 ≤ k ≤ 13 -24 ≤ l ≤ 23	-10 ≤ h ≤ 10 -15 ≤ k ≤ 15 -19 ≤ l ≤ 19
Tamanho do cristal (mm)	0,29 x 0,27 x 0,10	0,38 x 0,21 x 0,07
Reflexões coletadas	21648	32111
Reflexões independentes	5527	5854
R <sub>int</sub>	0,032	0,027
Completeza (θ = 26.32°)	99,99 %	99,96 %
N <sub>obs</sub> (2σ)/ N <sub>par</sub>	5527/ 317	5854/ 339
S	1,032	1,046
R(F); R <sub>w</sub> (F <sup>2</sup> ) [I > 2σ(I)]	0,038; 0,095	0,047; 0,126
R(F); R <sub>w</sub> (F <sup>2</sup> )	0,051; 0,104	0,057; 0,133
Δρ <sub>max</sub> ; Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	0,380; -0,440	0,400; -0,430

Ambos os compostos apresentaram, nas estruturas cristalinas, uma ligação de hidrogênio intramolecular fraca entre o hidrogênio H11A da piperazina e o átomo de flúor F1 (C11–H11A...F1) com distâncias d[C11...F1] = 2,8951(16) e 2,863(2) Å, e ângulo (∠C11–H11A...F1) de 120,8 ° e 127,0 ° nas respectivas estruturas cristalinas *p*NO<sub>2</sub>-nfx e *o*NO<sub>2</sub>-cfx. Estudos teóricos indicam que esta ligação de hidrogênio intramolecular C–H...F fornece uma estabilidade adicional à molécula [4, 5]. Os valores das distâncias de ligação d[C1–F1] apresentaram pequenas variações em consequência da interação do F1 com H11A não ser equivalente nas duas estruturas. A menor interação em *p*NO<sub>2</sub>-nfx é justificada pela

maior rotação da piperazina em torno da ligação simples C2–N2 apresentando um ângulo de torção cerca de 13 graus maior que o observado em *o*NO<sub>2</sub>-cfx (Tabela 5.2.6).

Os valores das distâncias de ligação d[C10–O1], d[C10–O2] e d[C7–O3] apresentaram-se similares aos de fluorquinolonas neutras [6].

Tabela 5.2.6 Distâncias de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados dos compostos *p*NO<sub>2</sub>-nfx e *o*NO<sub>2</sub>-cfx

		Ligação (Å)			
	<i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx	<i>o</i> NO <sub>2</sub> -cfx		<i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx	<i>o</i> NO <sub>2</sub> -cfx
F1–C1	1,6901(14)	1,6830(11)	S1–N3	1,6251(12)	1,5974(16)
O1–C10	1,3193(17)	1,317(2)	S1–C15	1,7715(15)	1,7749(16)
O2–C10	1,2201(18)	1,207(2)	Ângulo (°)		
O3–C7	1,2610(16)	1,2565(17)		<i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx	<i>o</i> NO <sub>2</sub> -cfx
N3–S1	1,6251(12)	1,5974(16)	N3–S1–C15	109,38(7)	106,60(8)
S1–O4	1,4338(12)	1,4133(17)	S1–O4–O5	109,38(7)	106,60(8)
S1–O5	1,4245(12)	1,4257(18)	C11–N2–C2–C1	-63,54(17)	-51,0(2)

A fração fluorquinolona das moléculas são quase planares em vista que os anéis conjugados e a ligação de hidrogênio intramolecular entre os grupos carboxílico e carbonílico (O1–H1···O3) formam um sistema altamente conjugado, apresentando desvio atômico máximo de 0,0727(9) Å em *p*NO<sub>2</sub>-nfx e 0,0740(11) Å em *o*NO<sub>2</sub>-cfx em relação ao plano da fração quinolona. A quebra de planaridade nas moléculas ocorre pela conformação cadeira do anel piperazina [N2/C11/C12/N3/C13/C14], pelo característico arranjo espacial tetraédrico do grupo sulfonil [S1/O4/O5] e pelo grupo etila [C21/C22] ou ciclopropila [C21/C22/C23] ligado ao nitrogênio N1, como observado na Figura 5.2.6.

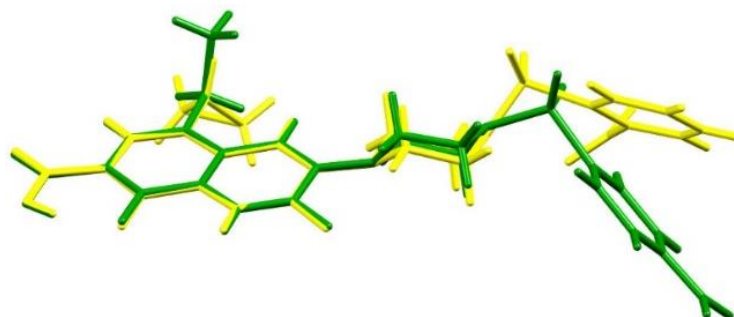


Figura 5.2.6 Sobreposição das estruturas cristalinas *p*NO<sub>2</sub>-nfx (em verde) e *o*NO<sub>2</sub>-cfx (em amarelo).

Na Figura 5.2.7-Ia e IIa é possível observar a variação da posição associada ao par de elétrons não-ligante do nitrogênio N3 (setas pretas). Esta variação tem relação direta com estabilização da rede cristalina devido às interações intermoleculares entre o grupo sulfonil

e as moléculas vizinhas. A molécula *p*NO<sub>2</sub>-nfx apresenta ligações clássicas do tipo C–H···O, formando um anel R<sub>2</sub><sup>2</sup>(8) e outro R<sub>2</sub><sup>2</sup>(12) com um centro de inversão como elemento de simetria no centro dos anéis. Por sua vez, na molécula *o*NO<sub>2</sub>-cfx, os oxigênios O4 e O5 (Tabela 5.2.7) auxiliam a estabilização da estrutura cristalina por realizarem ligação de hidrogênio com duas moléculas vizinhas, formando uma cadeia C<sub>2</sub><sup>2</sup>(8) na direção [1 0 0] e uma interação n→π\* com o anel aromático da fração fluorquinolona de uma delas [7].

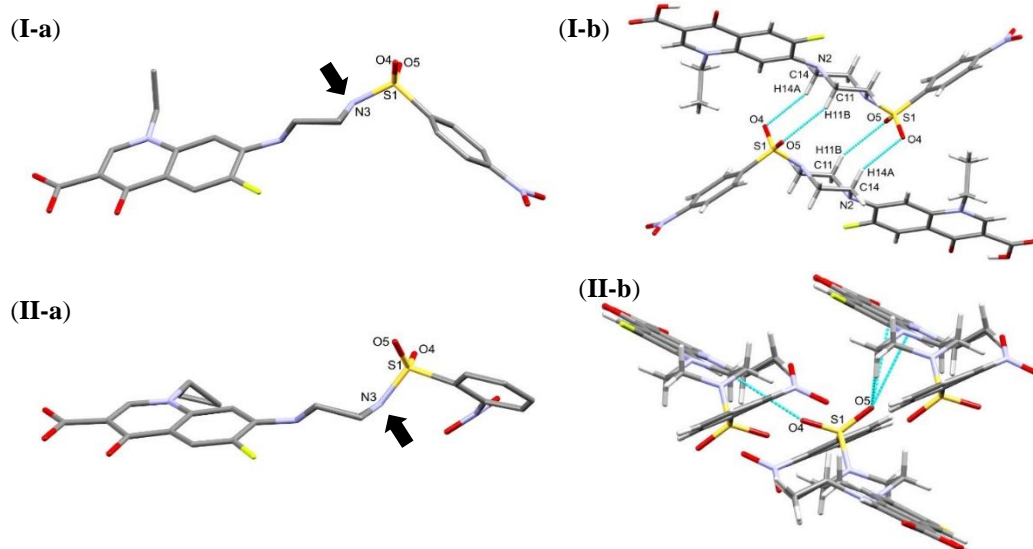


Figura 5.2.7 Interação intermolecular dos compostos *p*NO<sub>2</sub>-nfx e *o*NO<sub>2</sub>-cfx (átomos de hidrogênio foram removidos de **(I-a)** e **(II-a)** para melhor clareza das estruturas).

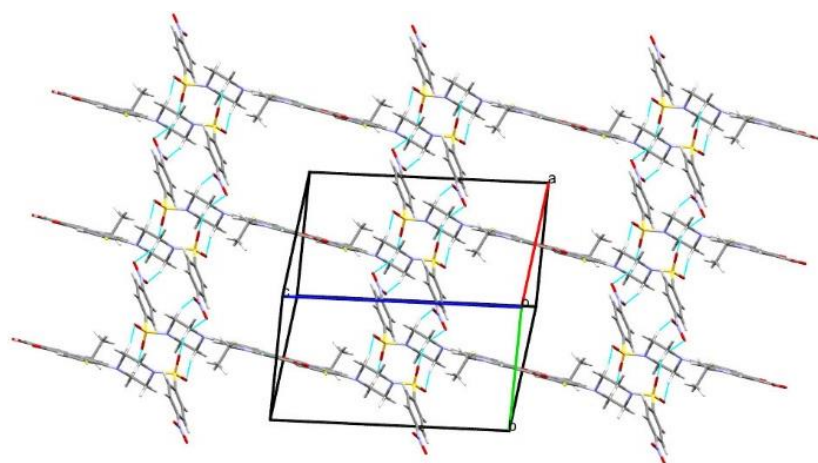


Figura 5.2.8 Propagação na direção [1 -1 0] e [0 0 1] do composto *p*NO<sub>2</sub>-nfx.

Tabela 5.2.7 Parâmetros para as ligações de hidrogênio (Å, °) presentes nas fluorquinolonas

Composto	Distância (Å)				Ângulo (°)
	<i>D</i> -H... <i>A</i>	<i>D</i> -H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> -H... <i>A</i>
<i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx	O1-H1...O3	0,82	1,76	2,5259(15)	155
	C11-H11A...F1	0,97	2,28	2,8951(16)	121
	C6-H6...O3 <sup>i</sup>	0,93	2,49	3,3048(18)	146
	C9-H9...O2 <sup>ii</sup>	0,93	2,44	3,3338(18)	162
	C11-H11B...O5 <sup>iii</sup>	0,97	2,55	3,4525(18)	155
	C12-H12B...O7 <sup>iv</sup>	0,97	2,56	3,488(2)	160
	C14-H14A...O4 <sup>iii</sup>	0,97	2,41	3,3240(18)	156
	C21-H21B...O1 <sup>v</sup>	0,97	2,50	3,1976(18)	128
<i>o</i> NO <sub>2</sub> -cfx	O1-H1...O3	0,82	1,74	2,5029(18)	154
	C11-H11A...F1	0,97	2,17	2,863(2)	127
	C6-H6...O3 <sup>vi</sup>	0,93	2,38	3,2504(19)	155
	C11-H11B...O5 <sup>vii</sup>	0,97	2,58	3,282(3)	129
	C13-H13A...O1 <sup>viii</sup>	0,97	2,57	3,408(2)	144
	C18-H18...O1 <sup>ix</sup>	0,93	2,58	3,273(3)	131
	C19-H19...O2 <sup>x</sup>	0,93	2,33	3,257(3)	175

Operadores de simetria: ***p*NO<sub>2</sub>-nfx**: (i) -x+1/2, -y+1/2, -z+1; (ii) -x+1, -y, -z+1; (iii) -x+1/2, -y+1/2, -z; (iv) -x, -y, -z; (v) x, -y, z-1/2; ***o*NO<sub>2</sub>-cfx**: (vi) -x-1, -y+1, -z; (vii) -x, -y+1, -z+1; (viii) x, -y+1, -z; (ix) x+1, y-1, z+1; (x) x, y-1, z+1.

Como o composto *o*NO<sub>2</sub>-cfx apresentou desordem no oxigênio O7 do grupo nitro, a superfície de Hirshfeld deste composto não foi analisada. Logo, apenas a superfície de Hirshfeld do composto *p*NO<sub>2</sub>-nfx será apresentada e seus resultados discutidos neste trabalho (Figura 5.2.9).

Nas superfícies de Hirshfeld do composto, mapeada com a função  $d_{\text{norm}}$  podem ser observadas áreas vermelhas correspondentes às ligações de hidrogênio fortes formadas entre moléculas vizinhas (C14-H14A...O4 e C11-H11B...O5), responsáveis pela formação dos anéis R<sub>2</sub><sup>2</sup>(8) e outro R<sub>2</sub><sup>2</sup>(12), além das ligações de hidrogênio intermoleculares relativas à propagação no plano (0 1 0) (C6-H6...O3, C12-H12A...O7 e C21-H21B...O1).

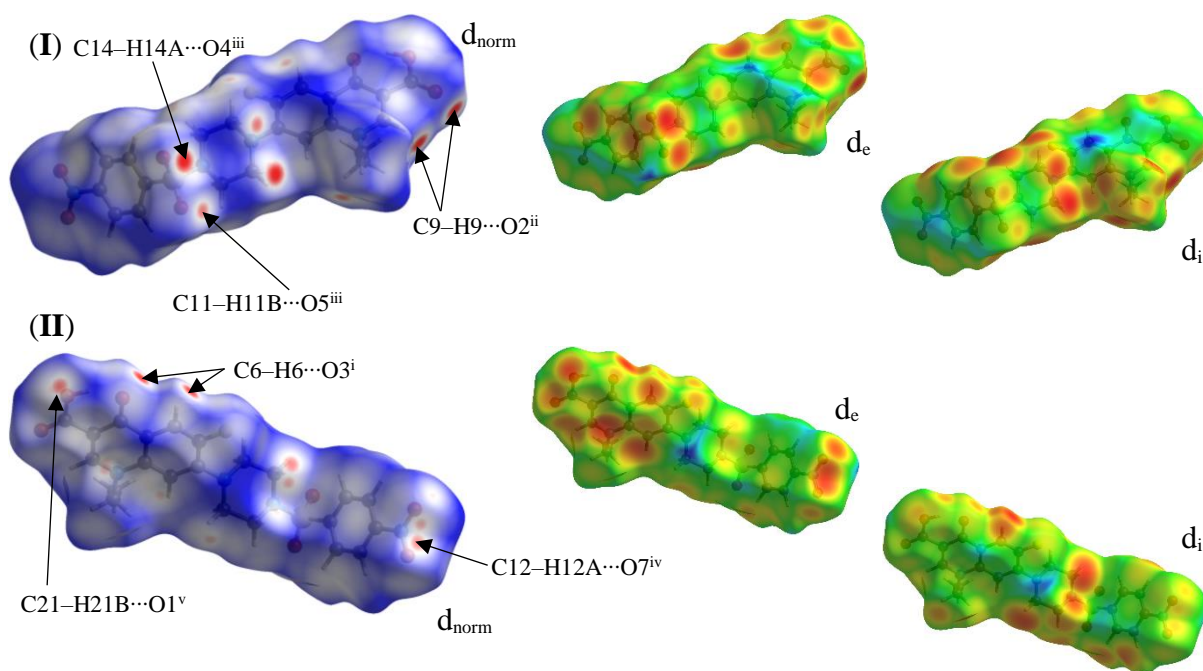


Figura 5.2.9 Superfície de Hirshfeld do  $pNO_2$ -nfx mapeado com  $d_{norm}$ ,  $d_e$  e  $d_i$  (I-frente, II-verso).

As principais e mais intensas interações intermoleculares são as ligações de hidrogênio clássicas. Os grupos  $SO_2$  e  $COOH$  apresentam as interações mais fortes com as moléculas vizinhas, seguidos pelo grupo nitro. Assim, as interações de hidrogênio intermoleculares apresentam uma porcentagem total de 90,2 % referente às interações  $H\cdots O/O\cdots H$  (44,1 %),  $H\cdots C/C\cdots H$  (19,2 %),  $H\cdots H$  (19,6 %),  $H\cdots F/F\cdots H$  (4,7 %) e  $H\cdots N/N\cdots H$  (2,6 %) (Figura 5.2.10).

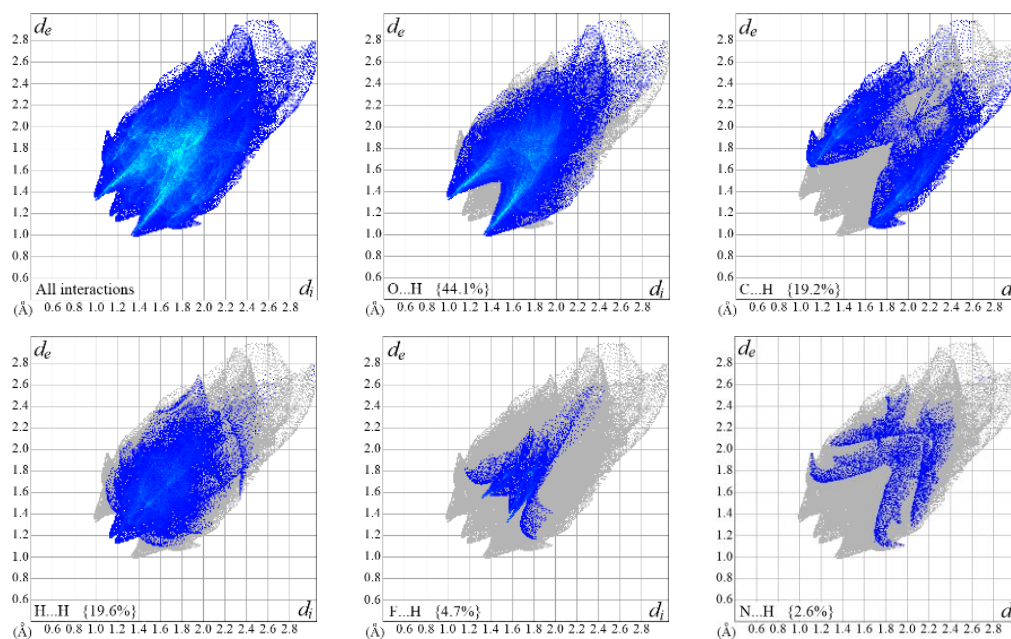


Figura 5.2.10 Gráfico de impressão digital e impressão digital particionada do composto  $pNO_2$ -nfx.

Com o intuito de avaliar a ação das SFq como agentes antimicrobianos, foram realizados os estudos da atividade das duas séries das novas SFq, exceto *p*CH<sub>3</sub>-nfx e *p*CH<sub>3</sub>-cfx, e dos cloretos de sulfonila precursores frente às cepas dos micro-organismos *S. Typhimurium* (ATCC 14028), *C. Freundii* (ATCC 8090), *E. carotovora* (ATCC 0101) e *S. Sanguinis* (ATCC 49456), conforme procedimento descrito no Capítulo 2 (Seção 2.3.1).

As SFq apresentaram uma atividade na ordem de 10 a 10<sup>3</sup> vezes melhor que o fármaco controle (norfloxacina) frente aos microrganismos testados (Tabela 5.2.8). Dentre as séries *nfx* e *cfx*, os compostos com grupo nitro na posição *para* apresentaram melhor atividade biológica seguidos em ordem decrescente pelos compostos *orto* e *meta* substituintes.

Tabela 5.2.8 Valores de IC<sub>50</sub> da atividade antimicrobiana das SFq e nfx

Compostos	Microorganismos [IC <sub>50</sub> ± s (µmol L <sup>-1</sup> )]			
	<i>S. Typhimurium</i>	<i>C. Freundii</i>	<i>E. carotovora</i>	<i>S. Sanguinis</i>
<i>o</i> NO <sub>2</sub> -nfx	4,5 ± 0,5	2,5 ± 0,1	4,3 ± 0,7	4,4 ± 0,3
<i>m</i> NO <sub>2</sub> -nfx	4,9 ± 0,6	2,9 ± 0,2	4,2 ± 0,6	4,4 ± 0,6
<i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx	1,5 ± 0,3	0,78 ± 0,09	1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,4
<i>o</i> NO <sub>2</sub> -cfx	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,3 ± 0,2
<i>m</i> NO <sub>2</sub> -cfx	1,2 ± 0,3	0,7 ± 0,1	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,2
<i>p</i> NO <sub>2</sub> -cfx	0,03 ± 0,17	0,06 ± 0,09	0,1 ± 0,2	0,3 ± 0,3
norfloxacina	36 ± 5	21 ± 2	30 ± 2	38 ± 3

Uma possível justificativa para a melhor atividade das SFq em relação à norfloxacina é o aumento da solubilidade destes compostos no meio, o que pôde ter acarretado em uma melhor penetração destes compostos na membrana celular dos microrganismos e, assim, resultando na melhor atividade antibacteriana. Outra possibilidade é a do grupo substituinte na posição *para* se encontrar mais acessível para interação com resíduos de aminoácido nos alvos específicos das fluorquinolonas.



### 5.2.7 Estudo da interação das SFq com albumina sérica humana (HSA)

Os resultados obtidos na titulação da HSA com as SFq foram analisados de acordo com a equação de Stern-Volmer (Capítulo 2 – Equação 2.2), da qual foram obtidos os valores das constantes de supressão de Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ), da supressão bimolecular ( $k_q$ ), da constante de ligação ( $K$ ), o número de sítios de ligação ( $\eta$ ) e valores dos parâmetros termodinâmicos dos experimentos (Tabela 5.2.9).

As SFq interagem com a HSA com valores de constantes de supressão da ordem de  $10^4$ , indicando que são moderados supressores da fluorescência dos resíduos de triptofano da HSA. O valor calculado para as constantes de supressão bimolecular,  $k_q$ , para a interação entre HSA-SFq foi da ordem de  $10^{12}$ , indicando que o processo de interação não é único. A diminuição da intensidade de fluorescência da HSA pela presença das SFq é um parâmetro visual que indica a ocorrência da interação. Essa variação de intensidade é atribuída às mudanças conformacionais dos microambientes proteicos próximos ao resíduo de Trp-214 da HSA (Figura 5.2.11).

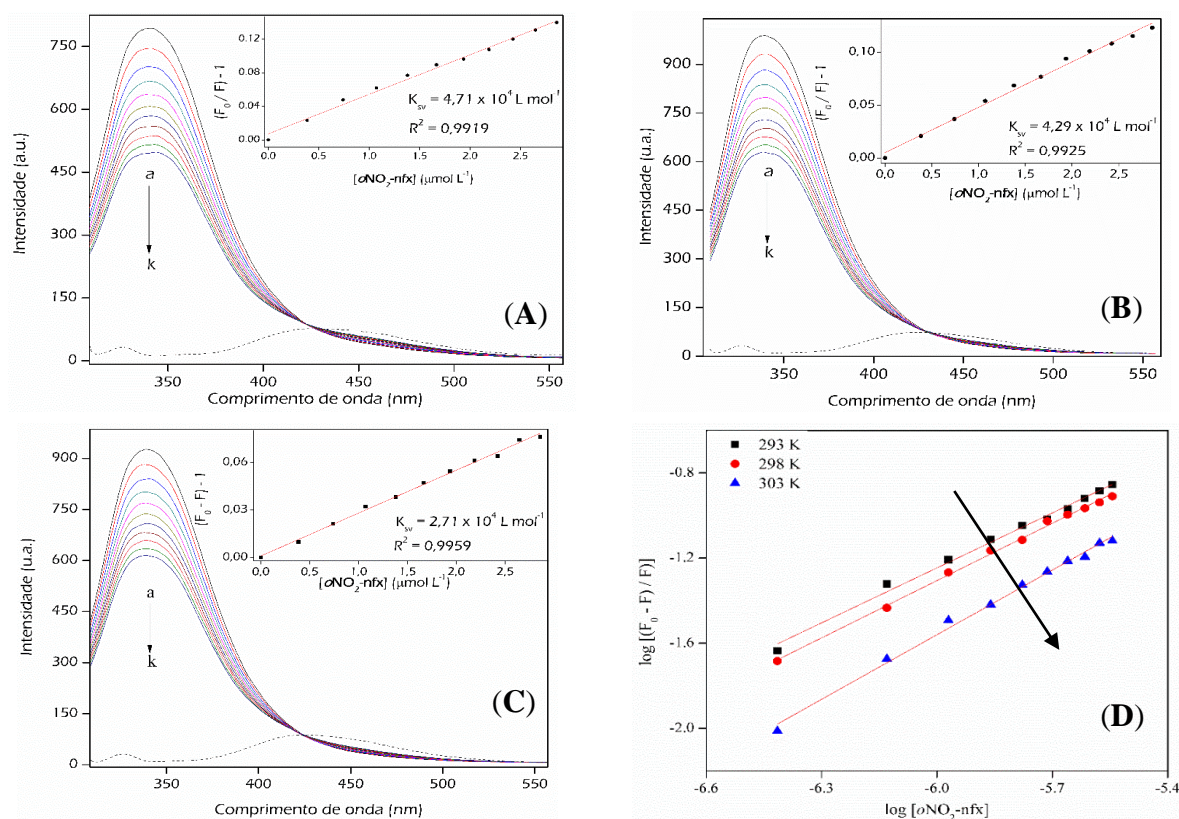


Figura 5.2.11 Espectros de fluorescência a 293 K (A), 297 K (B) e 303 K (C) da HSA ( $[HSA] = 2,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) na ausência (a) e presença (b – k) de quantidades crescentes do composto  $o\text{NO}_2\text{-nfx}$ . Inset: reta de Stern-Volmer, valores de  $K_{sv}$  e  $R^2$ . (D) Gráfico de  $\log[(F_0-F)/F]$  versus  $\log[o\text{NO}_2\text{-nfx}]$ .



A diminuição do valor de  $K_{sv}$  com o aumento da temperatura (Tabela 5.2.9) para as SFq indica que a interação entre estes compostos e a HSA ocorre predominantemente pelo mecanismo estático de interação. Neste processo, há a formação de um complexo não fluorescente que, após absorver a luz irradiada, retorna ao estado padrão sem a emissão de fóton e o complexo formado (composto-HSA) se torna menos estável com a elevação da temperatura [8].

Os compostos que apresentam substituintes  $pNO_2$ - e  $pCH_3$ - apresentaram interação por ligação de hidrogênio ou forças de van der Waals com a HSA ( $\Delta H < 0$  e  $\Delta S < 0$ ), comportamento diferente dos outros compostos que apresentaram interação hidrofóbica com a HSA ( $\Delta H > 0$  e  $\Delta S > 0$ ). Esta diferença na interação pode estar associada aos grupos  $NO_2$  e  $CH_3$  na posição *para* do anel aromático, o que permitiria a estes grupos uma interação com região(ões) na proteína não acessíveis aos substituintes nas posições *orto* e *meta*. Além disso, os dados das energias livres indicam que a interação de todos os compostos com a HSA é espontânea.

Tabela 5.2.9 Constante de supressão de Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ), constante de supressão bimolecular ( $k_q$ ), constante de ligação ( $K$ ), número de sítios de ligação ( $\eta$ ) e valores dos parâmetros termodinâmicos associados à interação compostos-HSA em diferentes temperaturas, em tampão fosfato (pH 7.2,  $\lambda_{exc} = 295$  nm)

Compostos	Temperatura (K)	$K_{sv}$ ( $10^4 M^{-1}$ )	$k_q$ ( $10^{12} M^{-1} s^{-1}$ )	$R^a$	$K$ ( $10^4 M^{-1}$ )	$\eta$	$R^b$	$\Delta H$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S$ (J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	$\Delta G$ (kJ mol <sup>-1</sup> )
<i>o</i> NO <sub>2</sub> -nfx	293	4,71	4,71	0,9919	0,826	0,861	0,9937	43,87	181,81	-9,55
	298	4,29	4,29	0,9925	1,20	0,897	0,9975			
	303	2,71	2,71	0,9959	3,25	1,01	0,9946			
<i>m</i> NO <sub>2</sub> -nfx	293	4,97	4,97	0,9981	1,43	0,903	0,9970	78,44	300,99	-11,45
	298	4,71	4,71	0,9979	1,91	0,933	0,9974			
	303	4,45	4,45	0,9977	16,71	1,10	0,9978			
<i>p</i> NO <sub>2</sub> -nfx	293	6,52	6,52	0,9905	1,40	0,911	0,9936	-31,58	-150,41	-12,54
	298	5,39	5,39	0,9967	2,11	0,927	0,9970			
	303	4,14	4,14	0,9965	3,75	0,956	0,9961			
<i>p</i> CH <sub>3</sub> -nfx	293	11,87	11,87	0,9981	5,36	0,937	0,9990	-27,45	-54,83	-11,41
	298	11,40	11,40	0,9978	3,32	0,902	0,9990			
	303	8,40	8,40	0,9973	0,981	0,831	0,9970			
Compostos	Temperatura (K)	$K_{sv}$ ( $10^4 M^{-1}$ )	$k_q$ ( $10^{12} M^{-1} s^{-1}$ )	$R^a$	$K$ ( $10^4 M^{-1}$ )	$\eta$	$R^b$	$\Delta H$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S$ (J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	$\Delta G$ (kJ mol <sup>-1</sup> )
<i>o</i> NO <sub>2</sub> -cfx	293	9,52	9,52	0,9954	1,01	0,822	0,9957	32,50	137,20	-12,55
	298	6,98	6,98	0,9907	1,25	0,703	0,9978			
	303	4,39	4,39	0,9963	1,62	0,898	0,9970			
<i>m</i> NO <sub>2</sub> -cfx	293	6,21	6,21	0,9901	0,576	0,810	0,9992	34,69	149,00	-9,17
	298	5,74	5,74	0,9913	0,607	0,821	0,9996			
	303	5,65	5,65	0,9968	1,71	0,905	0,9994			
<i>p</i> NO <sub>2</sub> -cfx	293	5,00	5,00	0,9881	1,25	0,764	0,9956	-44,81	-181,96	-8,27
	298	4,96	4,96	0,9950	1,06	0,878	0,9991			
	303	4,86	4,86	0,9919	0,990	0,871	0,9962			
<i>p</i> CH <sub>3</sub> -cfx	293	10,77	11,87	0,9991	4,32	0,989	0,9993	-31,25	-68,45	-12,01
	298	10,24	11,40	0,9987	3,59	0,941	0,9989			
	303	7,55	7,55	0,9993	0,995	0,756	0,9977			

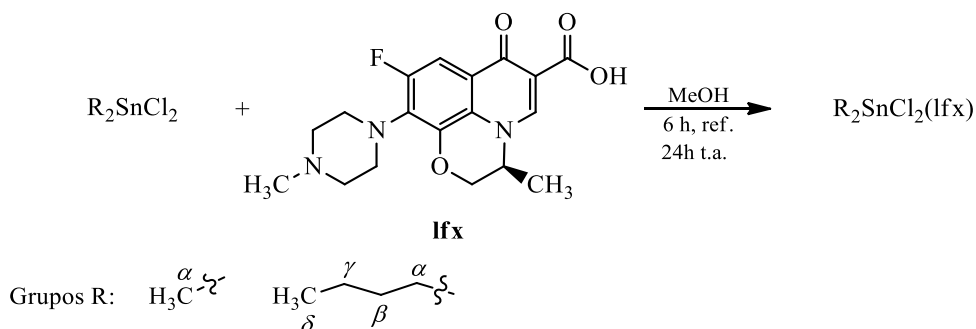
$R^a$  Coeficiente de correlação para os valores de  $K_{sv}$ ;  $R^b$  Coeficiente de correlação para os valores de  $K$ .

### 5.3 Complexos organometálicos de Sn(IV) com levofloxacina

#### 5.3.1 Sínteses

A um balão de reação contendo 10 mL de metanol, foram adicionados 2,0 mmol da levofloxacina (lfx) e 2,2 mmol do apropriado sal de estanho(IV) dissubstituído. A mistura foi deixada em agitação magnética por 6 horas e sob refluxo. Em seguida, a mistura foi deixada em agitação magnética a temperatura ambiente por 24 horas. O sólido branco foi filtrado em funil de placa de vidro sinterizado G3, lavado com etanol gelado (2 x 15 mL) e éter etílico (2 x 15 mL) (Esquema 5.3.1).

Os cálculos de rendimento percentual foram feitos em função da massa adicionada da levofloxacina.



Esquema 5.3.1 Esquema geral de síntese dos complexos.

#### 5.3.2 Análises

Os complexos obtidos são sólidos de cor branca. Os estudos de estabilidade foram realizados por espectroscopia na região do Uv-vis, tanto em solução 5 % DMSO em tampão fosfato (pH 7,4), quanto em solução de DMSO. Não se observou variação nos espectros durante as leituras. Assim, os compostos são estáveis por pelo menos 48 horas, em ambas as condições.

A determinação da pureza dos complexos pela análise da faixa de fusão não foi possível, pois os complexos se decompuseram antes da fusão. As fórmulas mínimas para os complexos  $[\text{SnCl}_2(\text{CH}_3)_2(\text{lfx})]$  (**Sn1**) e  $[\text{SnCl}_2(\text{C}_4\text{H}_9)_2(\text{lfx})].3\text{H}_2\text{O}$  (**Sn2**), em que lfx

representa a molécula de levofloxacina neutra no grupo carboxila, foram propostas pelos valores obtidos de CHN e análise termogravimétrica.

Para avaliar se os cloretos presentes estariam ligados ao centro metálico ou seriam contraíons foi realizado o experimento de condutividade molar em solução de DMF, em que os complexos se encontravam na concentração de  $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ . Os valores obtidos indicam a formação de espécies neutras em solução [9], indicando que os grupos cloreto encontram-se ligados ao Sn(IV). Na Tabela 5.3.1 estão apresentados a temperatura de decomposição, os valores de condutividade molar e os dados de análise elementar para os complexos **Sn1** e **Sn2**.

Tabela 5.3.1 Temperatura de decomposição, condutividade molar e análise elementar dos compostos de Sn(IV) com levofloxacina

Composto	Temperatura de decomposição (°C)	$\Lambda_m$ (S cm <sup>2</sup> mol <sup>-1</sup> )	Análise elementar (%)*		
			C	H	N
<b>Sn1</b>	193	3	43,27 (43,71)	4,97 (5,07)	7,37 (7,28)
<b>Sn2·3H<sub>2</sub>O</b>	250	7	43,53 (43,42)	6,14 (6,17)	6,08 (5,84)

\* ≡ Valores esperados entre parêntesis

### 5.3.3 Espectroscopia na região do infravermelho

No espectro da levofloxacina livre (lfx), as bandas atribuídas ao estiramento da ligação C=O da carboxila e carbonila são observadas em  $1725 \text{ cm}^{-1}$  e  $1621 \text{ cm}^{-1}$ , respectivamente [2]. Nos espectros dos complexos, ocorre um pequeno deslocamento destes respectivos modos de vibração para  $1708 - 1710 \text{ cm}^{-1}$  e  $1622 - 1624 \text{ cm}^{-1}$  (Tabela 5.3.2). De acordo com a literatura, estes deslocamentos sugerem que os átomos de oxigênio da carboxila e carbonila não participam da ligação com o íon metálico [2, 10, 11].

Tabela 5.3.2 Atribuição das principais bandas de absorção na região do infravermelho da lfx e dos complexos de estanho ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ , partilha de KBr)

Composto	$\nu(\text{C}=\text{O})^\xi$	$(\text{C}=\text{O})^\varkappa$	$\nu(\text{C}-\text{F})$
lfx	1725 <sub>(F)</sub>	1621 <sub>(F)</sub>	1292 <sub>(m)</sub>
Sn1	1710 <sub>(F)</sub>	1622 <sub>(F)</sub>	1292 <sub>(m)</sub>
Sn2	1708 <sub>(F)</sub>	1624 <sub>(F)</sub>	1298 <sub>(m)</sub>

$\xi$  ≡ banda associada ao estiramento C=O da carboxila;  $\varkappa$  ≡ banda associada ao estiramento C=O da carbonila cetônica; intensidades das bandas: (F) ≡ forte, (m) ≡ média.

Caso a complexação ocorresse com a desprotonação do ácido carboxílico não haveria no espectro estas bandas, e sim duas novas bandas, uma próxima a  $1630\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao modo de estiramento assimétrico do grupo carboxilato  $\nu_{\text{ass}}(\text{COO}^-)$  e outra na região de  $1400\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao modo de estiramento simétrico deste grupo  $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$  [2]. Como exemplo, são apresentados os espectros da lfx e do complexo **Sn1** na região do infravermelho (Figura 5.3.1).

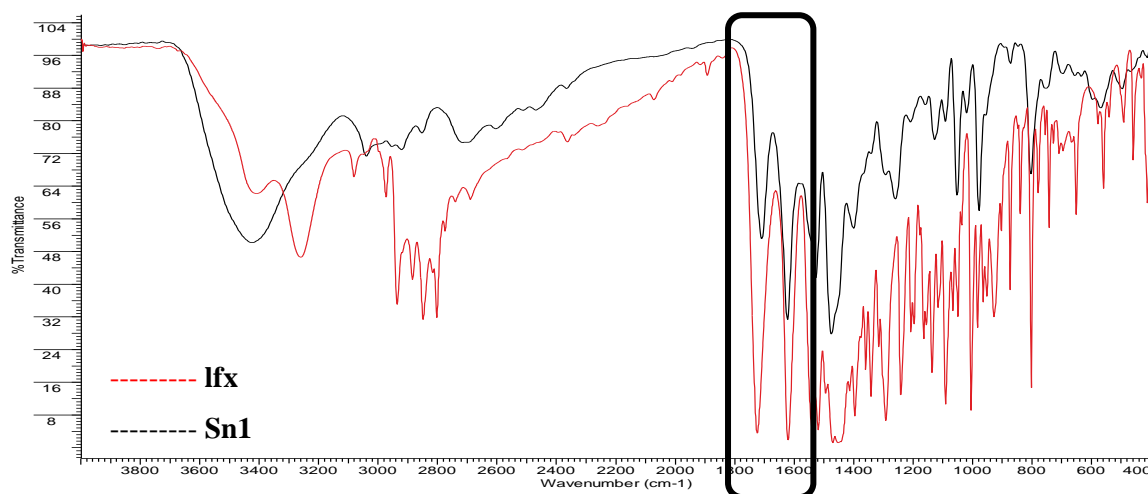


Figura 5.3.1 Espectro na região do infravermelho da lfx (em vermelho) e do complexo **Sn1** (em preto) na faixa de  $4000\text{ a }400\text{ cm}^{-1}$  (em pastilhas de KBr).

#### 5.3.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os sinais nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos hidrogênios dos complexos **Sn1** e **Sn2** são similares aos da levofloxacina, exceto para os hidrogênios da piperazina (H14 a H17). No complexo **Sn1** os valores observados para a variação do deslocamento químico dos sinais dos hidrogênios H14/H17 e H15/16 ( $\Delta\delta_{\text{H14/17}}$  e  $\Delta\delta_{\text{H15/16}}$ ), em relação a lfx livre, foram de 0,38 ppm e 0,92 ppm, respectivamente, enquanto que no complexo **Sn2** esses valores foram de 0,29 ppm e 0,83 ppm, respectivamente (Figura 5.3.2).

Os sinais dos hidrogênios do grupo metila ligado ao nitrogênio da piperazina também apresentam significativo deslocamento químico para campo baixo, sendo observado  $\Delta\delta_{\text{H18}}$  de 0,72 ppm para o complexo **Sn1** e de 0,62 ppm para **Sn2**. Estas variações dos deslocamentos químicos para os hidrogênios da piperazina sugerem a coordenação dos centros metálicos ao nitrogênio do anel (Tabela 5.3.3).

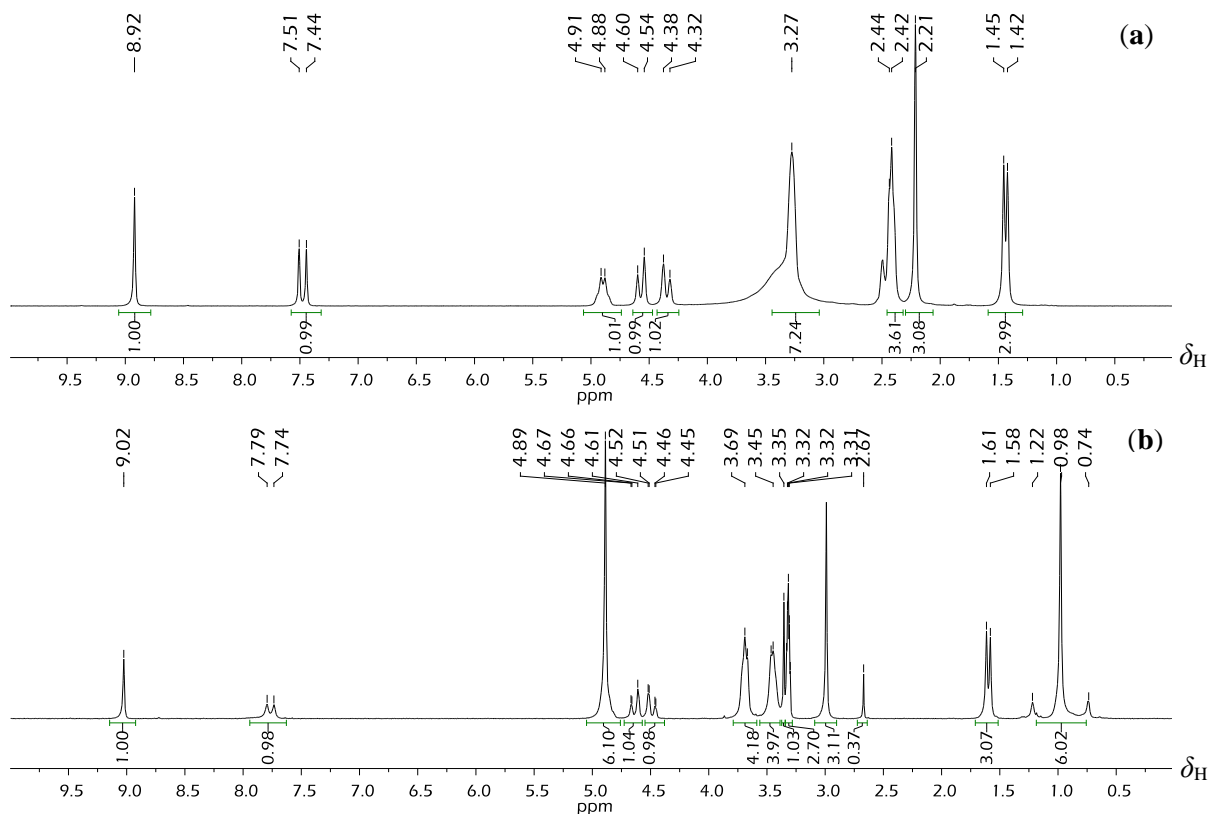
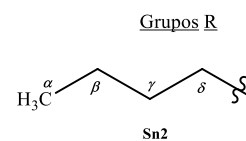
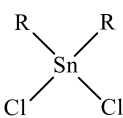
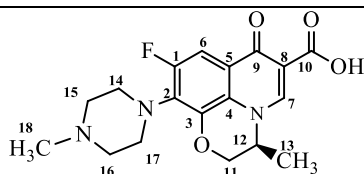


Figura 5.3.2 Espectro parcial do RMN de <sup>1</sup>H da lfx (a) e do composto **Sn1** (b) (MeOD-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz).

Tabela 5.3.3 Atribuições, multiplicidade, deslocamento químico (ppm) e constante de acoplamento dos sinais nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H da levofloxacin (lfx) e dos complexos **Sn1** e **Sn2** (MeOD-*d*<sub>4</sub>, 200 MHz)

Atribuições <sup>1</sup> H	lfx	Sn1	Sn2
H7	8,92 (s, 1H)	9,02 (s, 1H)	8,92 (s, 1H)
H6	7,47 (d, <sup>3</sup> J <sub>H-F</sub> = 12,3, 1H)	7,76 (d, <sup>3</sup> J <sub>H-F</sub> = 12,0 Hz, 1H)	7,63 (d, <sup>3</sup> J <sub>H-F</sub> = 11,9 Hz, 1H)
H11a*	4,45 (dd, <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 11,4, 2,0, 1H)	4,64 (d, <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 11,4 Hz, 1H)	4,55 (d, <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 11,8 Hz, 1H)
H11b*	4,29 (d, <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 11,6; 1H)	4,50 (d, <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 11,4 Hz, 1H)	4,41 (d, <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 11,2 Hz, 1H)
H14/H17	3,36 – 3,28 (m, 4H)	3,75 – 3,64 (m, 4H)	3,61 (sl, 4H)
H12	ξ	ξ	ξ
H15/H16	2,60 – 2,50 (m, 4H)	3,51 – 3,43 (m, 4H)	3,38 (sl, 4H)
H18	2,29 (s, 3H)	3,01 (s, 3H)	2,91 (s, 3H)
H13	1,46 (d, <sup>3</sup> J = 6,8, 3H)	1,49 (d, <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 6,7 Hz, 3H)	ζ
H (α-δ)	---	1,01 (t, <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 74,9 Hz, 3H)	2,03 – 0,55 (m, 21H) <sup>+H13</sup>



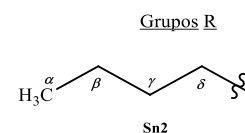
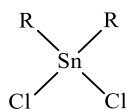
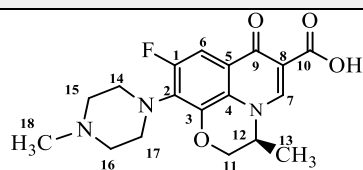
ξ ≡ Sobreposto pelo sinal do MeOD-*d*<sub>4</sub>; ζ ≡ Sobreposto pelos sinais do coligante; \* ≡ Possível inversão de sinais.

O menor deslocamento químico tanto dos hidrogênios da piperazina quanto do grupo metila verificado para o complexo **Sn2** pode estar associado com a maior contribuição da doação de densidade eletrônica dos grupos butila para o centro metálico, em relação aos grupos metila do composto **Sn1**. Isso originaria um menor efeito retirador de densidade eletrônica do centro metálico sobre o nitrogênio da piperazina, conseqüentemente, acarretando em uma menor desblindagem dos hidrogênios H14 – H17 naquele complexo.

Como observado para os hidrogênios da piperazina, no RMN de  $^1\text{H}$ , os sinais nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  em  $\delta_{\text{C}}$  47,6 – 49,1,  $\delta_{\text{C}}$  54,1 – 55,6 e em  $\delta_{\text{C}}$  44,2 – 39,0 atribuídos aos respectivos carbonos da piperazina C14/C17, C15/C16 e ao carbono C18 do grupo metila, nos complexos **Sn1** e **Sn2**, também apresentaram deslocamento químico significativo quando comparados aos valores dos respectivos carbonos na lfx (Tabela 5.3.4), corroborando a hipótese da coordenação ao centro metálico ocorrer por meio do átomo de nitrogênio da piperazina.

Tabela 5.3.4 Principais atribuições, deslocamento químico (ppm) e constante de acoplamento dos sinais dos nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  da levofloxacin (lfx) e dos complexos **Sn1** e **Sn2** (MeOD- $d_4$ , 50 MHz)

Atribuições $^1\text{H}$	lfx	<b>Sn1</b>	<b>Sn2</b>
C9	176,6	176,3	176,1
C10	169,8	167,7	169,5
C7	147,2 {↑}	147,3 {↑}	148,9 {↑}
C2	133,9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 14,6$ Hz)	136,9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 11,1$ Hz)	132,2 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 14,7$ Hz)
C15/C16	56,7 {↓}	54,1 {↓}	55,6 {↓}
C14/C17	50,1/50,0 {↓}	47,4/47,6 {↓}	49,1/49,0 {↓}
C18	46,5 {↑}	39,0 {↑}	44,2 {↑}



{ } ≡ DEPT 135

O modo de coordenação dos metais ao grupo piperazinil das fluorquinolonas é pouco relatado na literatura [12]. Além disso, pelo fato do Sn(IV) ser um ácido de Lewis mais duro esperava-se que a coordenação ocorresse pelos átomos de oxigênio da carboxilato e carbonila, pois o oxigênio é uma base de Lewis mais dura que o nitrogênio.

A obtenção dos sinais dos carbonos C14/C17 só foi possível após a realização do DEPT 135, devido aos sinais associados a esses carbonos estarem encobertos pelos sinais do MeOD no espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (Figura 5.3.3).

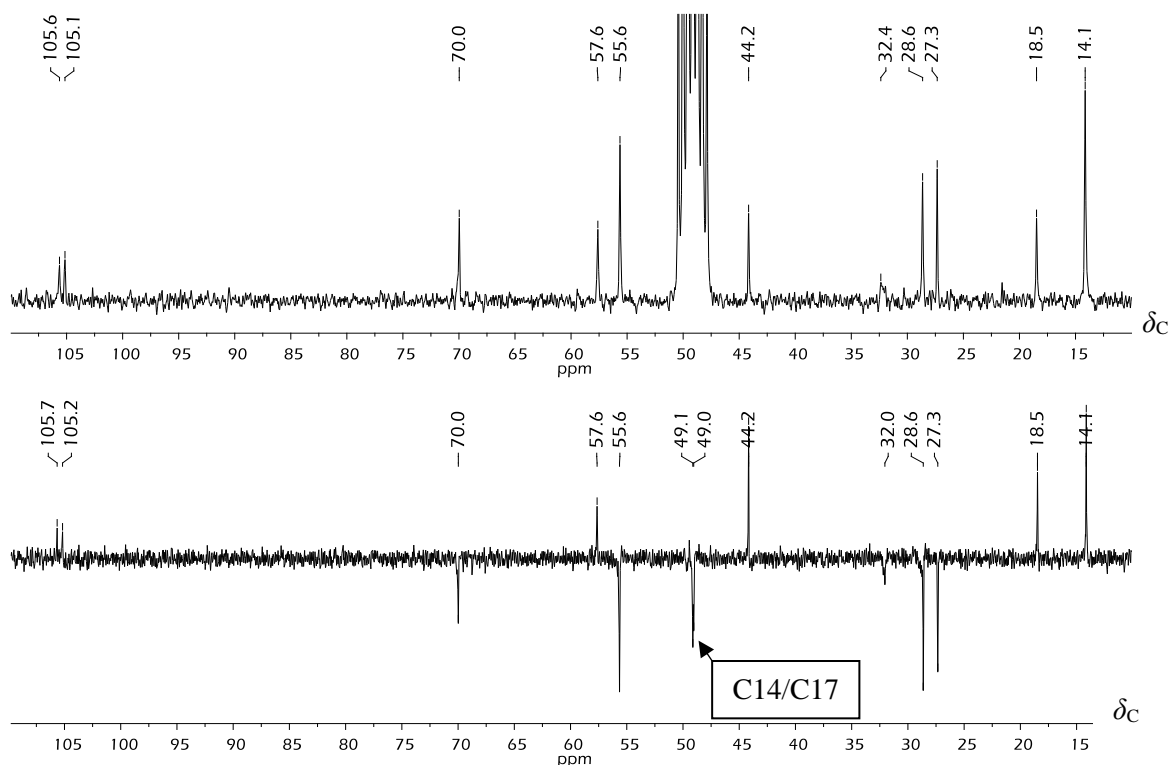


Figura 5.3.3 Espectro parcial de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  e DEPT 135 do composto **Sn2** (MeOD- $d_4$ , 50 MHz).

O valor do deslocamento químico do núcleo metálico no espectro de RMN de  $^{119}\text{Sn}\{^1\text{H}\}$  ( $\delta_{\text{Sn}}$ ) é extremamente dependente do número de coordenação do estanho e da natureza dos grupos coordenados ao metal; uma pequena variação de densidade eletrônica sobre o centro metálico gera uma grande variação no deslocamento químico, podendo indicar possíveis produtos secundários de reação ou coordenação do solvente ao complexo [13, 14]. Os  $\delta_{\text{Sn}}$  para campo magnético efetivo menor geralmente ocorre devido ao aumento do número de coordenação do estanho; logo, o átomo de estanho torna-se mais protegido. Na Tabela 5.3.5 encontram-se os valores dos  $\delta_{\text{Sn}}$  dos complexos sintetizados neste trabalho, além do valor descrito na literatura para os sais de estanho precursores.

Tabela 5.3.5 Valores do deslocamento químico (ppm) nos espectros de RMN de  $^{119}\text{Sn}\{^1\text{H}\}$  dos complexos **Sn1** e **Sn2**, em MeOD- $d_4$

Composto	$\delta \{^{119}\text{Sn}\}$	Composto	$\delta \{^{119}\text{Sn}\}$
$\text{Me}_2\text{Sn}(\text{Cl})_2$	140,0 <sub>{4}</sub> [15]	<b>Sn1</b>	-171,45 <sub>{5}</sub>
$\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{Cl})_2$	126,3 <sub>{4}</sub> [15]	<b>Sn2</b>	-171,46 <sub>{5}</sub>

{ } ≡ número de coordenação para os complexos de estanho(IV). [ ] ≡ referência



Para  $\delta_{\text{Sn}}$  maiores que -150 ppm compreendem os complexos tetracoordenados, valores de -150 a -250 ppm estão relacionados aos complexos pentacoordenados e de -300 a -550 ppm envolvem os complexos hexacoordenados [16]. Desta forma, os  $\delta_{\text{Sn}}$  dos compostos **Sn1** e **Sn2** encontram-se na faixa associada aos compostos pentacoordenados.

### 5.3.5 Espectroscopia Mössbauer de $^{119}\text{Sn}$

O desvio isomérico ( $\delta$ ) é um parâmetro proporcional à densidade eletrônica ao redor do centro metálico, que fornece informações sobre o caráter *s* da hibridização, o número de coordenação (NC) e o número de oxidação do centro metálico do composto.

Para compostos que apresentam o metal Sn(IV) espera-se que o valor do  $\delta$  esteja na faixa de -0,50 a 2,7 mm s<sup>-1</sup> em relação à referência (SnO<sub>2</sub>) [15]. Os valores do  $\delta$  dos compostos **Sn1** e **Sn2** encontram-se nessa faixa, confirmando o estado de oxidação do centro metálico (Tabela 5.3.6).

Observou-se que os valores do  $\delta$  dos complexos foram menores que dos sais precursores, em decorrência da expansão do número de coordenação do estanho na complexação. Esta diminuição do deslocamento isomérico é uma forte evidência da redução do caráter *s* no orbital híbrido do centro metálico devido ao aumento do seu número de coordenação [17]. Seguindo a teoria da ligação de valência (TLV), isso se explica pela redução relativa do caráter *s* da hibridização do íon Sn(IV) de 25% (sp<sup>3</sup>, tetracoordenação), 20 % (dsp<sup>3</sup>, pentacoordenação) até 17% (d<sup>2</sup>sp<sup>3</sup>, hexacoordenação), fazendo com que o valor do deslocamento isomérico seja menor.

Tabela 5.3.6 Parâmetros Mössbauer para os compostos **Sn1** e **Sn2** e seus sais de Sn(IV) precursores

Compostos	dubletos	Número de coordenação	$\delta$ (mm s <sup>-1</sup> ) ( $\pm 0,05$ )	$\Delta$ (mm s <sup>-1</sup> ) ( $\pm 0,05$ )	Area (%) ( $\pm 1$ )	Referência
<b>Sn1</b>	(1)	5	1,36	4,03	100	
Me <sub>2</sub> SnCl <sub>2</sub>		4	1,66	3,56		[18]
<b>Sn2</b>	(1)	5	1,40	3,20	100	
Bu <sub>2</sub> SnCl <sub>2</sub>		4	1,75	3,50		[19]

Na Figura 5.3.4 é apresentado o espectro Mössbauer de  $^{119}\text{Sn}$  dos complexos, em que podem ser observados dupletos bem resolvidos com 100 % de área, sugerindo a presença de apenas um centro metálico.

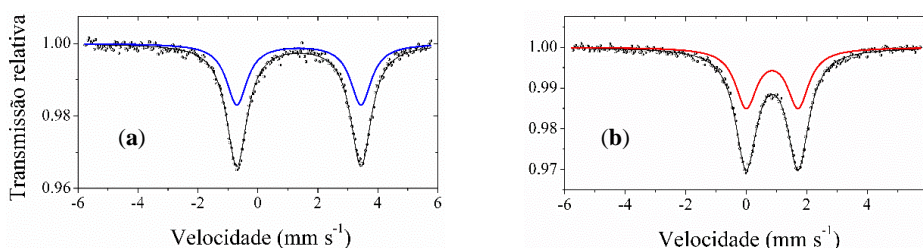


Figura 5.3.4 Espectro Mössbauer  $^{119}\text{Sn}$  do complexo **Sn1** (a) e **Sn2** (b) a temperatura de 80 K.

O desdobramento quadrupolar ( $\Delta$ ) está associado à simetria da densidade eletrônica do centro metálico. O seu valor geralmente permite a discriminação entre as possíveis geometrias do Sn(IV), sendo  $1,7 - 2,2 \text{ mm s}^{-1}$  (*cis*-octaédrica),  $2,1 - 2,5 \text{ mm s}^{-1}$  (tetraédrico),  $3,0 - 4,0 \text{ mm s}^{-1}$  (bipirâmide trigonal) e  $3,0 - 4,5 \text{ mm s}^{-1}$  (*trans*-octaédrica) [20]. Seguindo a faixa dos desdobramentos quadrupolar e os valores de RMN de  $^{119}\text{Sn}\{^1\text{H}\}$  dos compostos pode-se sugerir que os complexos apresentam geometria bipiramidal trigonal.

Portanto, a combinação de todos os dados de caracterização apresentados fez com que fossem sugeridas, para os complexos, as estruturas apresentadas na Figura 5.3.5.

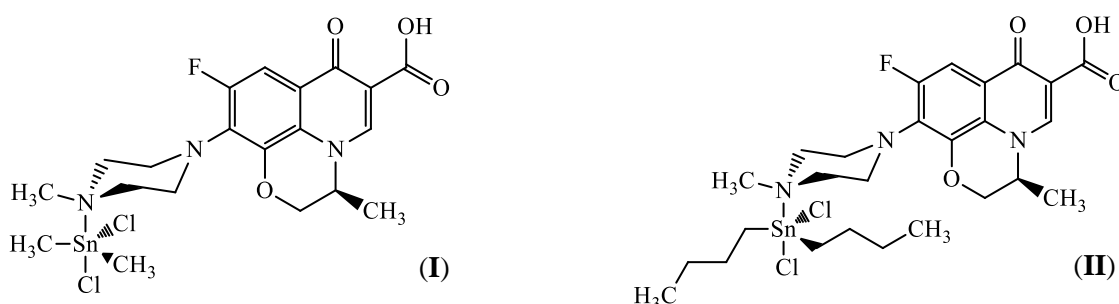


Figura 5.3.5 Estrutura proposta para os complexos **Sn1** (I) e **Sn2** (II).

### 5.3.6 Estudo da atividade antimicrobiana

A literatura reporta que tanto as fluorquinolonas quanto compostos de Sn(IV) apresentam grande atividade antimicrobiana [21]. Assim, para averiguar se a complexação da levofloxacin com os sais de dimetil e dibutilestanho(IV) provoca um efeito sinérgico na atividade antimicrobiana, a concentração inibitória mínima (MIC) da lfx e dos complexos **Sn1** e **Sn2** foi determinada frente as cepas dos microrganismos *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Salmonella enteritides* (ATCC 14028) e *Candida albicans* (ATCC 18804). Na Tabela 5.3.7 são apresentados os valores de MIC para a levofloxacin livre, os sais de estanho(IV) precursores e os complexos **Sn1** e **Sn2**.

Observou-se que todos os compostos apresentaram significativa taxa de inibição do crescimento das bactérias *Gram*-negativa *E. coli* e *S. enteritidis*. Nestes casos, os compostos **Sn1** e **Sn2** foram mais ativos que a lfx, apresentando atividade antimicrobiana similar ou superior aos fármacos controle. Porém, os valores de MIC dos complexos foram próximos aos obtidos para os sais de estanho.

As atividades frente ao fungo *C. albicans* tanto da lfx quanto dos complexos foram inferiores aos sais de estanho e aos controles nistatina e miconazol.

Tabela 5.3.7 Valores de MIC da levofloxacin, dos complexos **Sn1** e **Sn2**, e seus sais de Sn(IV) precursores

Microorganismos	MIC ( $\mu\text{mol L}^{-1}$ )							
	lfx	$(\text{CH}_3)_2\text{SnCl}_2$	<b>Sn1</b>	$(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{SnCl}_2$	<b>Sn2</b>	Amp.	Nist.	Micon.
<i>E. coli</i>	20,6	13,5	11,5	11,6	15,7	43,7	---	---
<i>S. enteritidis</i>	64,9	28,9	26,8	35,0	28,6	33,5	---	---
<i>C. albicans</i>	> 855	120,0	> 625	193,0	512,0	---	22,9	32,7

Amp.  $\equiv$  ampicillina; Nist.  $\equiv$  nistatina; Micon.  $\equiv$  miconazol.

### 5.3.7 Estudo de interação dos compostos com albumina sérica humana (HSA)

Para os estudos de interação dos complexos de Sn(IV) e da lfx com a HSA foi realizado o experimento de titulação espectrofluorométrica em que analisou-se as interações dos compostos na região próxima ao resíduo de triptofano 214 (Trp-214) na HSA.

Como exemplificado na Figura 5.3.6-a, a adição de alíquotas de solução do **Sn2** gerou uma diminuição da intensidade máxima de fluorescência em 340 nm. Os valores da constante de interação ( $K_{sv}$ ) encontram-se na faixa de 2,73 a 7,17 x 10<sup>4</sup> L mol<sup>-1</sup> (Tabela 5.3.8), indicando uma interação moderada entre os complexos **Sn1** e **Sn2** e a HSA.

O mecanismo de supressão da fluorescência, os parâmetros termodinâmicos  $\Delta G$ ,  $\Delta H$  e  $\Delta S$  foram obtidos na repetição dos experimentos nas temperaturas de 20, 25 e 35 °C (Tabela 5.3.8). Foram obtidos gráficos do tipo  $F_0/F$  em função da concentração do agente supressor, empregando-se como referência a intensidade de fluorescência em 340 nm. A constante de supressão de fluorescência é determinada como o coeficiente angular da reta.

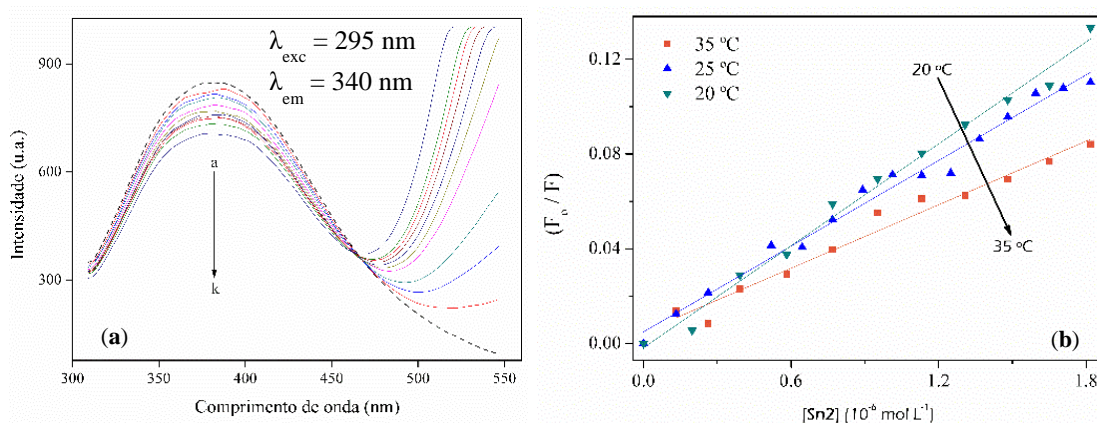


Figura 5.3.6 (a) Espectro de fluorescência do composto **Sn2** a 20 °C ( $\lambda_{exc} = 295$  nm,  $\lambda_{em} = 340$  nm); (b) Representação gráfica das relações de Stern–Volmer para a supressão de fluorescência da HSA por **Sn2** em diferentes temperaturas, em tampão fosfato (pH 7,4).

Tabela 5.3.8 Valores da constante de Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ), dos parâmetros termodinâmicos associados com a interação composto-HSA para diferentes temperaturas

Composto	Temperatura (°C)	$K_{sv} \times 10^4$ (L mol <sup>-1</sup> )	$\Delta H$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S$ (J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	$\Delta G$ (kJ mol <sup>-1</sup> )
Sn1	20	3,72			-11,1
	25	2,73	11,0	75,6	-11,6
	35	4,66			-11,9
Sn2	20	7,17			-11,8
	25	6,03	10,0	-6,4	-11,9
	35	4,57			-11,9

O aumento do valor de  $K_{sv}$  com o aumento da temperatura para o complexo **Sn1**, indica que o mecanismo predominante de interação entre este complexo e a HSA é dinâmico. Já para o composto **Sn2** observou-se um comportamento inverso, indicando um mecanismo estático de interação [8].

Os dados dos parâmetros termodinâmicos indicam que a interação dos complexos com a HSA é espontânea. Contudo, as forças intermoleculares envolvidas são distintas, onde a inserção do composto **Sn1** na proteína é determinada por interações hidrofóbicas, enquanto que para o composto **Sn2** é determinada por atrações eletrostáticas.

### 5.3.8 Estudo de interação dos compostos com DNA de timo de vitelo (ctDNA)

O estudo de interação tem como objetivo verificar qual o tipo de interação dos compostos com ctDNA, sendo mensurada por meio da titulação espectrofotométrica, monitorando-se a banda espectral na faixa do ultravioleta-visível [22].

A titulação do ctDNA à solução da lfx e às soluções dos complexos **Sn1** (Figura 5.3.7) e **Sn2** acarretou, em todos os experimentos, num efeito hipocrômico da intensidade inicial da absorvância nos espectros. Este efeito hipocrômico pode ter ocorrido pela interação entre o cromóforo aromático (anéis da fração quinolona da levofloxacin) dos complexos e os pares de bases do DNA, coerentes com o modo de ligação de intercalação [23].

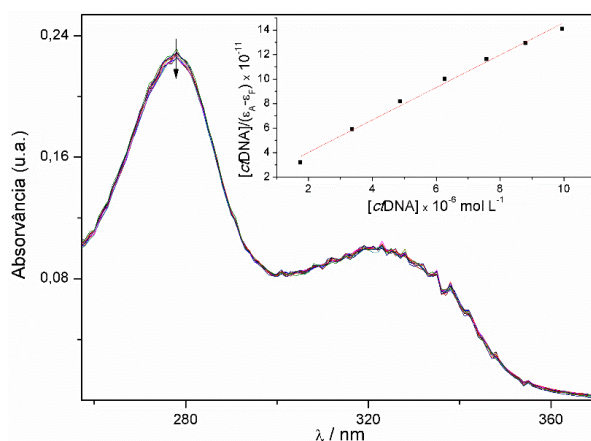


Figura 5.3.7 Espectro de absorção eletrônica do complexo **Sn1** na ausência e presença de quantidade crescente de ctDNA e gráfico de  $[ctDNA](\epsilon_A - \epsilon_F) \times [ctDNA]$  (inset) (solução tampão fosfato, pH 7,4, a temperatura de 25 °C).

Os valores da constante de ligação ( $K_b$ ) calculados para a interação dos compostos **Sn1** e **Sn2** com ctDNA (Tabela 5.3.9) foram da mesma ordem de intercaladores clássicos comumente utilizados [24], o que corrobora a ideia de que a interação complexos-ctDNA ocorre por intercalação.

Em geral, o brometo de etídio (EB) é utilizado como sonda fluorescente de detecção de interação com DNA, pois emite intensa fluorescência quando intercalado entre os pares de bases do DNA. Visto que os valores de  $K_b$  dos compostos encontram-se na mesma ordem de grandeza que intercaladores clássicos, estudo de intercalação competitiva dos compostos com o sistema EB-ctDNA foi realizado.

Tabela 5.3.9 Valores da constante de ligação ( $K_b$ ), da constante de Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ) e de ligação aparente ( $K_{app}$ ) da lfx e dos complexos **Sn1** e **Sn2**

Composto	$K_b \times 10^5$ (L mol <sup>-1</sup> )	R	$K_{sv} \times 10^3$ (L mol <sup>-1</sup> )	$K_{app} \times 10^5$ (L mol <sup>-1</sup> )
lfx	0,56	0,9899	6,23	6,0
Sn1	9,67	0,9960	6,21	6,2
Sn2	9,57	0,9798	6,14	6,1

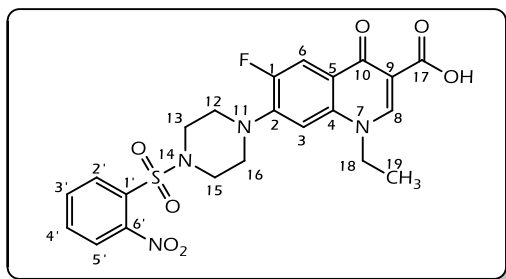
A ligação competitiva da lfx e dos complexos **Sn1** e **Sn2** ao ctDNA foi capaz de promover a saída do brometo de etídio, ocasionando a diminuição da intensidade da emissão da fluorescência, o que tornou possível determinar a constante de ligação aparente ( $K_{app}$ ) da interação composto-ctDNA (Capítulo 2 – Equação 2.12) (Tabela 5.3.9).

Os valores de  $K_{app}$  dos complexos encontram-se na mesma ordem de grandeza da levofloxacin livre. Isso corrobora a hipótese de que a intercalação dos compostos ao ctDNA está relacionada à fração plana da estrutura da lfx, já que a complexação não afetou esta região da estrutura da levofloxacin.

#### 5.4 Referências

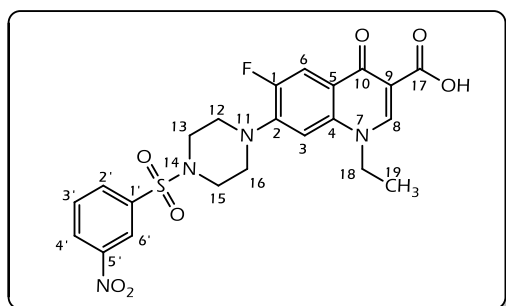
- [1] A.A.M. Abdel-Aziz, Y.A. Asiri, M.H.M. Al-Agamy, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (2011) 5487 – 5497.
- [2] V.L. Dorofeev, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 38 (2004) 693-697.
- [3] L.C.A. Barbosa, Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos, 1<sup>a</sup> ed. Editora UFV, 2007.
- [4] M. Karanam, A. R. Choudhury, *Crystal Growth & Design*, 13 (2013) 1626–1637.
- [5] S. Blokhina, A. Sharapova, M. Ol'khovich, G. Perlovich, *J. Chem. Thermodynamics* 105 (2017) 37–43.
- [6] J.J. Qian, J.M. Gu, J. Shen, X.R. Huc, S.X. Wua, *Acta Crystallographica Section E*, E67 (2011) o2773–o2774.
- [7] S.K. Singh, A. Das, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 17 (2015) 9596-9612.
- [8] J.R. Lakowicz. Principles of Fluorescence Spectroscopy, 3rd ed., Springer, New York, 2006.
- [9] J.W. Geary, *Coordination Chemistry Reviews*, 7 (1971) 81.
- [10] D.A. Martins, S.R.W. Louro, M.N.C. Soeiro, P.B. Silva, D.G.J. Batista, L. R. Teixeira, L.R. Gouvea, *BioMetals*, 25 (2012) 1.
- [11] L.M.M. Vieira, M.V. Almeida, H.A. Abreu, H.A. Duarte, R.M. Grazul, A.P.S. Fontes, *Inorganic Chimica Acta*, 369 (2009) 2060.

- [12] V. Uivarosi, *Molecules*, 18 (2013) 11153.
- [13] A.Garza-Ortiz, C.Camacho-Camacho, T. Sainz-Espuñes, I. Rojas-Oviedo, L.R. Gutiérrez-Lucas, A.G. Carrillo, M.A.V. Ramirez, *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2013 (2013), 502713.
- [14] L.C. Diasa, G.M. de Lima, J.A. Takahashi, J.D. Ardisson, *Applied Organometallic Chemistry*, 29 (2015) 305.
- [15] I. Omae, *Organotin Chemistry*, Amsterdam, New Yrk: Elsevier, 1989, p. 355.
- [16] D.C. Menezes, F.T. Vieira, G.M. de Lima, A.O. Porto, M.E. Cortés, J.D. Ardisson, T.E. Albrecht-Schmitt, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40 (2005) 1277.
- [17] Dani 2012
- [18] T.P. Lockhart, W.F. Manders, E.M. Holt, *Journal of American Chemistry Society*, 108 (1986) 6611.
- [19] M. Nath, S. Pokharia, G. Eng, X. Q.Song, A. Kumar, *Spectrochimica Acta Part A – Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 63 (2006) 66.
- [20] M.I. Khan, M.K. Baloch, M. Ashfaq, S. Gul, *Journal of Brazilian Chemistry Society*, 20 (2009), 341.
- [21] M. Gielen, *Journal of Brazilian Chemistry Society*, 14 (2003) 870.
- [22] P. Živec, F. Perdih, I. Turel, G.Giester, G. Psomas, *Journal of inorganic biochemistry*, 117 (2012) 35.
- [23] COX *et al.*, 2009; SKYRIANOU *et al.*, 2009
- [24] M.N. Pantel, P.A. Parmar, D.S. Gandhi, *Bioinorganic & Medicinal Chemistry*, 18 (2010) 1227.



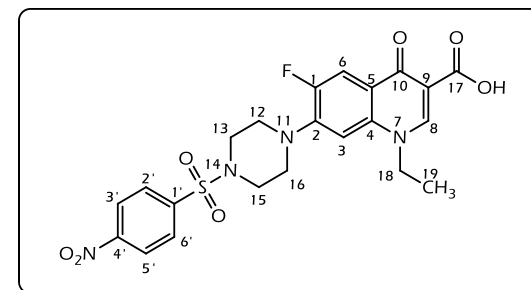
Ácido 1-etil-6-fluor-7-(4-((2-nitrofenil)sulfonil)piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (*o*NO<sub>2</sub>-nfx)

**Rendimento (%)**: 98. **Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)**: 504,49. **Temperatura de fusão (°C)**: 286 - 287. **Análise elementar para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S [exp.(calc.), %]**: 51,73(52,38) C, 4,35(4,20) H, 11,03(11,11) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: 3424<sub>(f)</sub>, 3092<sub>(f)</sub>, 2978<sub>(f)</sub>, 2918<sub>(f)</sub>, 2862<sub>(f)</sub>, 1718<sub>(f)</sub>, 1628<sub>(f)</sub>, 1546<sub>(f)</sub>, 1450<sub>(f)</sub>, 1374<sub>(f)</sub>, 1356<sub>(f)</sub>, 1264<sub>(f)</sub>, 1214<sub>(m)</sub>, 1170<sub>(f)</sub>, 1132<sub>(m)</sub>, 952<sub>(m)</sub>, 850<sub>(f)</sub>, 780<sub>(f)</sub>, 748<sub>(m)</sub>, 580<sub>(m)</sub>, 382<sub>(f)</sub>. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>H</sub> 15,24 (sl, 1H)(H<sup>COOH</sup>), 8,95 (s, 1H)(H8), 8,12 - 7,99 (m, 2H)(H3'/H5'), 7,98 - 7,87 (m, 3H)(H6/H4'/H6'), 7,24 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 7,2, 1H)(H3), 4,59 (q, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7,1, 2H)(H18), 3,43 (sl, 8H)(H12 - H16), 1,41 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6,9 Hz, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>C</sub> 176,1 (d, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 1,5)(C10), 166,0 (C17), 152,8 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 249,3)(C1), 148,6 (C8), 147,9 (C2'), 144,7 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 10,3) (C2), 137,0(C4), 135,0 (C4'), 132,4(C5'), 130,4(C6'), 129,0 (C1'), 124,3(C3'), 119,8 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 7,6)(C5), 111,2 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 22,7)(C6), 107,1(C9), 106,7 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2,6) (C3), 49,2 (d, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 4,0)(C12/C16), 49,0(C18), 45,4(C13/C15), 14,3 (C19).



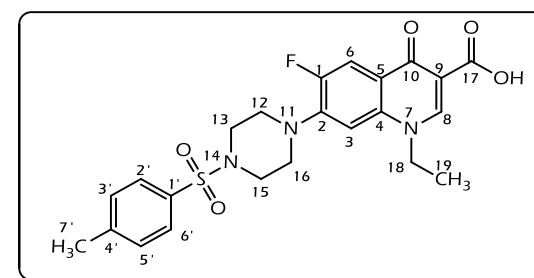
Ácido 1-etil-6-fluor-7-(4-((3-nitrofenil)sulfonil)piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (*m*NO<sub>2</sub>-nfx)

**Rendimento (%)**: 97. **Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)**: 504,49. **Temperatura de fusão (°C)**: > 300. **Análise elementar para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S [exp.(calc.), %]**: 51,35(52,38) C, 4,47(4,20) H, 10,09(11,11) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: 3430<sub>(f)</sub>, 3092<sub>(f)</sub>, 3064<sub>(f)</sub>, 2928<sub>(f)</sub>, 2876<sub>(f)</sub>, 2856<sub>(f)</sub>, 1724<sub>(f)</sub>, 1628<sub>(f)</sub>, 1534<sub>(f)</sub>, 1470<sub>(f)</sub>, 1354<sub>(f)</sub>, 1266<sub>(f)</sub>, 1174<sub>(f)</sub>, 1132<sub>(m)</sub>, 954<sub>(f)</sub>, 904<sub>(f)</sub>, 764<sub>(f)</sub>, 714<sub>(f)</sub>, 672<sub>(f)</sub>, 582<sub>(m)</sub>. **RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>H</sub> 15,05 (br, 1H)(H<sup>COOH</sup>), 8,70(s, 1H)(H8), 8,58(sl, 1H)(H4'), 8,43(s, 1H)(H2'), 8,25(sl, 1H)(H5'/H6'), 7,66(sl, 1H)(H3'), 7,85 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 12,9)(H6), 7,12 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 7,2, 1H)(H3), 4,45 (q, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7,0, 2H)(H18), 3,36 (sl, 4H)(H12/H16), 3,22 (sl, 4H)(H13/H15), 1,36 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6,9, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>C</sub> 148,2(C3'), 131,9(C6'), 131,6(C5'), 128,0(C4'), 122,2(C2'), 48,8 (d, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 4,4)(C12/C16), 45,6(C13/C15), 48,2(C18), 14,3(C19).



Ácido 1-etil-6-fluor-7-(4-((4-nitrofenil)sulfonil)piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (*p*NO<sub>2</sub>-nfx)

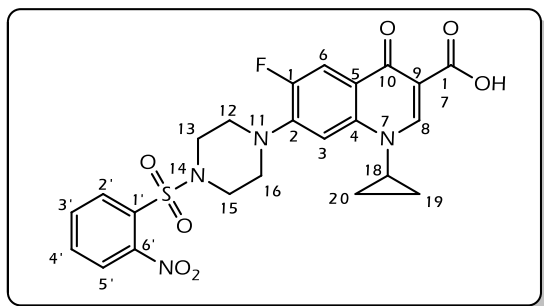
**Rendimento (%)**: 97. **Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)**: 504,49. **Temperatura de fusão (°C)**: 275 - 276. **Análise elementar para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S [exp.(calc.), %]**: 52,93(52,38) C, 3,98(4,20) H, 10,71(11,11) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: 3414<sub>(m)</sub>, 3102<sub>(m)</sub>, 3066<sub>(m)</sub>, 3034<sub>(m)</sub>, 2980<sub>(m)</sub>, 2918<sub>(m)</sub>, 2864<sub>(m)</sub>, 1704<sub>(f)</sub>, 1622<sub>(f)</sub>, 1526<sub>(f)</sub>, 1480<sub>(f)</sub>, 1382<sub>(f)</sub>, 1352<sub>(f)</sub>, 1264<sub>(f)</sub>, 1168<sub>(f)</sub>, 1126<sub>(m)</sub>, 958<sub>(f)</sub>, 856<sub>(m)</sub>, 748<sub>(f)</sub>, 704<sub>(m)</sub>, 600<sub>(m)</sub>, 576<sub>(m)</sub>, 466<sub>(m)</sub>, 392<sub>(m)</sub>. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>H</sub> 15,16 (br, 1H)(H<sup>COOH</sup>), 8,90(s, 1H)(H8), 8,45 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8,5, 2H)(H3'/H5'), 8,06 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8,5, 1H)(H2'/H6'), 7,84 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 13,0, 1H)(H6), 7,17(d, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 6,9, 1H)(H3), 4,55 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6,8, 2H)(H18), 3,41(sl, 1H)(H12/H16), 3,21(sl, 1H)(H13/H15), 1,38 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6,7, 3H)(H19). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>C</sub> 176,1 (d, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 2,3)(C10), 165,9(C17), 152,7 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 249,3)(C1), 150,2(C4'), 148,5(C8), 144,6 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 10,4)(C2), 140,6(C1'), 137,0(C4), 129,1(C3'/C5'), 124,7(C2'/C6'), 119,8 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 7,6)(C5), 111,2 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 22,9)(C6), 107,2(C9), 106,6 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2,7)(C3), 49,0(C18), 48,8 (d, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 4,2)(C12/C16), 45,5(C13/C15), 14,3(C19).



Ácido 1-etil-6-fluor-7-(4-((4-toluil)sulfonil)piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (*p*CH<sub>3</sub>-nfx)

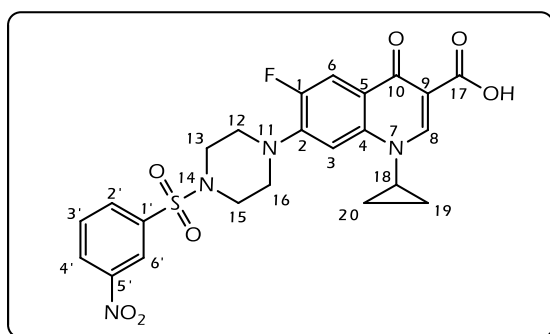
**Rendimento (%)**: 98. **Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)**: 473,52. **Temperatura de fusão (°C)**: > 300. **Análise elementar para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S [exp.(calc.), %]**: 56,70(58,34) C, 4,98(5,11) H, 8,64(8,87) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: 3057<sub>(f)</sub>, 2914<sub>(f)</sub>, 2890<sub>(f)</sub>, 2855<sub>(f)</sub>, 1711<sub>(f)</sub>, 1628<sub>(f)</sub>, 1475<sub>(f)</sub>, 1452<sub>(f)</sub>, 1350<sub>(m)</sub>, 1166<sub>(m)</sub>, 949<sub>(m)</sub>, 811<sub>(f)</sub>, 725<sub>(f)</sub>, 581<sub>(m)</sub>, 548<sub>(m)</sub>. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>H</sub> 15,17(br, 1H)(H<sup>COOH</sup>), 8,88(s, 1H)(H8), 7,85 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 13,1, 1H)(H6), 7,68 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8,3, 4H)(H3'/H5'), 7,48 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8,0, 1H)(H2'/H6'), 7,16 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 7,1, 1H)(H3), 4,54 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6,7, 2H)(H18), 3,42 - 3,35(m, 4H)(H12/H16), 3,10 - 3,04 (m, 4H)(H13/H15), 2,41 (s, 3H)(H7'), 1,37(t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7,0, 3H)(H19). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>C</sub> 175,9 (d, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 2,4)(C10), 166,0(C17), 152,7 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 249,4)(C1), 148,3(C8), 144,6 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 10,2)(C2), 143,9(C4'), 136,9(C4), 131,7(C1'), 129,9(C3'/C5'), 127,6(C2'/C6'), 111,2 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 22,7)(C6), 106,5 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2,7)(C3), 48,9(C18), 48,8 (d, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 4,5)(C12/C16), 45,6(C13/C15), 21,0(C7'), 14,3(C19).





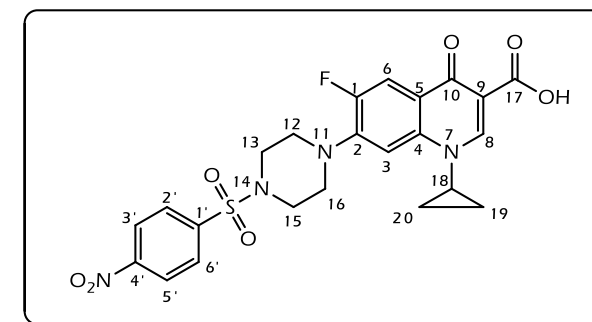
Ácido 1-ciclopropil-6-fluor-7-(4-((2-nitrofenil)sulfonil)piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (*o*NO<sub>2</sub>-cfx)

**Rendimento (%)**: 95. **Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)**: 516,50. **Temperatura de fusão (°C)**: 265 - 266. **Análise elementar para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S [exp.(calc.), %]**: 53,69(53,48) C, 4,12(4,10) H, 11,01(10,85) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: 3070<sub>(f)</sub>, 2920<sub>(f)</sub>, 2898<sub>(f)</sub>, 2858<sub>(f)</sub>, 1716<sub>(f)</sub>, 1628<sub>(f)</sub>, 1548<sub>(m)</sub>, 1494<sub>(f)</sub>, 1450<sub>(f)</sub>, 1376<sub>(m)</sub>, 1351<sub>(m)</sub>, 1168<sub>(m)</sub>, 1135<sub>(m)</sub>, 948<sub>(m)</sub>, 750<sub>(m)</sub>, 575<sub>(f)</sub>. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>H</sub> 15,13 (sl, 1H)(H<sup>COOH</sup>), 8,67 (s, 1H)(H8), 8,07 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7,1, 1H)(H5'), 8,04 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7,1, 1H)(H2'), 7,98 - 7,93 (m, 1H)(H3'), 7,92 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 13,0, 1H)(H6), 7,90 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7,1, 1H)(H4'), 7,60 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 7,4 Hz, 1H)(H3).



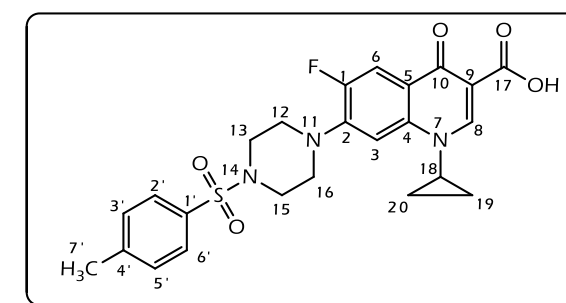
Ácido 1-ciclopropil-6-fluor-7-(4-((3-nitrofenil)sulfonil)piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (*m*NO<sub>2</sub>-cfx)

**Rendimento (%)**: 97. **Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)**: 516,50. **Temperatura de fusão (°C)**: 285 - 286. **Análise elementar para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S [exp.(calc.), %]**: 53,80(53,48) C, 4,27(4,10) H, 10,59(10,85) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: 3448<sub>(f)</sub>, 3106<sub>(f)</sub>, 2952<sub>(f)</sub>, 2840<sub>(f)</sub>, 1734<sub>(f)</sub>, 1630<sub>(f)</sub>, 1530<sub>(f)</sub>, 1470<sub>(f)</sub>, 1358<sub>(f)</sub>, 1262<sub>(f)</sub>, 1176<sub>(f)</sub>, 1134<sub>(m)</sub>, 952<sub>(f)</sub>, 716<sub>(f)</sub>, 678<sub>(f)</sub>, 582<sub>(m)</sub>. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>H</sub> 15,09 (br, 1H)(H<sup>COOH</sup>), 8,64(s, 1H)(H8), 8,56(d <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8,4, 1H)(H4'), 8,43 (s, 1H)(H2'), 8,24 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7,8, 1H)(H6'), 7,98 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7,9, 1H)(H5'), 7,86 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 13,0, 1H)(H6), 7,56 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 7,0, 1H)(H3).



Ácido 1-ciclopropil-6-fluor-7-(4-((4-nitrofenil)sulfonil)piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (*p*NO<sub>2</sub>-cfx)

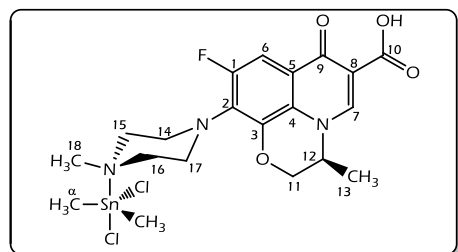
**Rendimento (%)**: 93. **Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)**: 516,50. **Temperatura de fusão (°C)**: 273. **Análise elementar para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S [exp.(calc.), %]**: 53,53(53,48) C, 4,21(4,10) H, 10,87(10,85) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: 3442<sub>(f)</sub>, 3104<sub>(f)</sub>, 2938<sub>(f)</sub>, 2860<sub>(f)</sub>, 1940<sub>(f)</sub>, 1730<sub>(f)</sub>, 1628<sub>(f)</sub>, 1530<sub>(f)</sub>, 1470<sub>(f)</sub>, 1378<sub>(f)</sub>, 1354<sub>(f)</sub>, 1260<sub>(f)</sub>, 1216<sub>(f)</sub>, 1170<sub>(f)</sub>, 1124<sub>(m)</sub>, 954<sub>(m)</sub>, 750<sub>(f)</sub>, 602<sub>(f)</sub>, 578<sub>(f)</sub>. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>H</sub> 8,65 (s, 1H)(H8), 8,47 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8,7, 2H)(H3'/H5'), 8,07 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8,7, 2H)(H2'/H6'), 7,89 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 13,2, 1H)(H6), 7,57 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 7,3, 1H)(H3).



Ácido 1-ciclopropil-6-fluor-7-(4-((4-toluil)sulfonil)piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (*p*CH<sub>3</sub>-cfx)

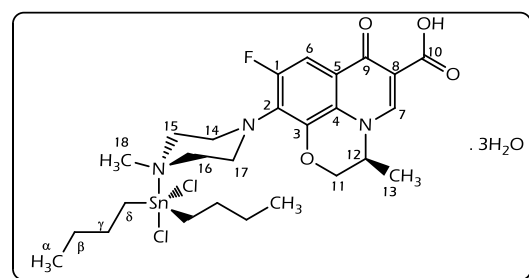
**Rendimento (%)**: 93. **Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)**: 485,53. **Temperatura de fusão (°C)**: 289 - 290. **Análise elementar para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S [exp.(calc.), %]**: 59,40(59,37) C, 4,90(4,98) H, 8,49(8,65) N. **Infravermelho (v/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: 3050<sub>(f)</sub>, 2918<sub>(f)</sub>, 2893<sub>(f)</sub>, 2861<sub>(f)</sub>, 1731<sub>(f)</sub>, 1629<sub>(f)</sub>, 1475<sub>(f)</sub>, 1452<sub>(f)</sub>, 1350<sub>(m)</sub>, 1263<sub>(f)</sub>, 1166<sub>(m)</sub>, 949<sub>(m)</sub>, 811<sub>(f)</sub>, 725<sub>(f)</sub>, 581<sub>(m)</sub>, 548<sub>(m)</sub>. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>H</sub> 8,62(s, 1H)(H8), 7,87 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 11,5)(H6), 7,69 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7,2, 2H)(H3'/H5'), 7,49 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7,1, 2H)(H2'/H2').

Complexos organoestânico com levofloxacina



Complexo Sn1:

**Rendimento (%)**: 57. **Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)**: 581,05. **Temperatura de fusão (°C)**: 193 (dec.). **Análise elementar para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Sn [exp.(calc.), %]**: 41,27(41,34) C, 4,97(4,51) H, 7,37(7,23) N. **Infravermelho (ν/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: 3424<sub>(m)</sub>, 3040<sub>(m)</sub>, 2920<sub>(m)</sub>, 2852<sub>(m)</sub>, 2714<sub>(m)</sub>, 1710<sub>(F)</sub>, 1622<sub>(F)</sub>, 1528<sub>(F)</sub>, 1474<sub>(F)</sub>, 1400<sub>(F)</sub>, 1260<sub>(m)</sub>, 1128<sub>(f)</sub>, 1052<sub>(m)</sub>, 978<sub>(m)</sub>, 872<sub>(f)</sub>, 804<sub>(m)</sub>, 568<sub>(f)</sub>, 496<sub>(f)</sub>. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>H</sub> 9,02 (s, 1H)(H7), 7,76 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 12,0 Hz, 1H)(H6), 4,64 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 11,4, 1H)(H11a\*), 4,50 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 11,4, 1H)(H11b\*), 3,75 – 3,64 (m, 4H)(H14/H17), 3,51 – 3,43 (m, 4H)(H15/H16), 3,01 (s, 3H)(H18), 1,49 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6,7, 3H)(H13), 1,01 (t, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 74,9, 3H)(H1'). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, MeOD, J/Hz, ppm)**: δ<sub>C</sub> 176,3 (C9), 167,7 (C10), 156,3 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 248,0)(C1) 147,3 (C7), 140,9 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 6,4)(C3), 136,9 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 11,1)(C2), 130,5 (C4), 124,9 (C8), 103,9 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 24,9)(C6), 68,4 (C11), 56,1 (C12), 54,1 (C15/C16), 47,4/47,6(C14/C17), 39,0 (C18), 16,9 (C13), 10,4 (Cα).



Complexo Sn2:

**Rendimento (%)**: 61. **Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)**: 719,26. **Temperatura de fusão (°C)**: 250 (dec.). **Análise elementar para C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Sn [exp.(calc.), %]**: 43,53(43,42) C, 6,14(6,17) H, 6,00(5,84) N. **Infravermelho (ν/cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr)**: 3418<sub>(m)</sub>, 3042<sub>(m)</sub>, 2958<sub>(m)</sub>, 2926<sub>(m)</sub>, 2860<sub>(m)</sub>, 2726<sub>(m)</sub>, 1708<sub>(F)</sub>, 1624<sub>(F)</sub>, 1550<sub>(F)</sub>, 1530<sub>(F)</sub>, 1482<sub>(F)</sub>, 1406<sub>(m)</sub>, 1298<sub>(m)</sub>, 1254<sub>(m)</sub>, 1206<sub>(f)</sub>, 1052<sub>(m)</sub>, 978<sub>(m)</sub>, 878<sub>(m)</sub>, 804<sub>(m)</sub>, 706<sub>(f)</sub>, 680<sub>(f)</sub>, 590<sub>(f)</sub>, 532<sub>(f)</sub>, 492<sub>(f)</sub>. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, J/Hz, ppm)**: δ<sub>H</sub> 8,92 (s, 1H)(H7), 7,63 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 11,9 Hz, 1H)(H6), 4,55 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 11,8, 1H)(H11a\*), 4,41 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 11,2, 1H)(H11b\*), 3,61 (sl, 4H)(H14/H17), 3,38 (sl, 4H)(H15/H16), 2,91 (sl, 3H)(H18), 2,03 – 0,55 (m, 21H)(H1' – H4'/H13). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, MeOD, ppm)**: δ<sub>C</sub> 176,1 (C9), 169,5 (C10), 157,8 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 247,4)(C1), 148,9 (C7), 142,4 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 6,4), 132,2 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 14,7) (C2), 126,4 (C4), 123,4 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 11,6) (C5), 110,4 (C8), 105,4 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 24,6) (C6), 70,0 (C11), 57,6 (C12), 55,6 (C15/C16), 49,1/49,0 (C14/C17), 44,2 (C18), 32,0 (Cα), 28,6 (Cβ), 27,3 (Cγ), 18,5 (C13), 14,1 (Cδ).

Neste trabalho foram apresentadas variações estruturais das classes de compostos tiossemicarbazonas, fluorquinolonas e ácido R-aminobenzóico, as quais possuem recorrente relevância descrita na literatura. Estas variações estruturais foram realizadas com a inserção de grupos que já apresentam aplicação relatada: R-sulfonila e isoxazol. As análises das estruturas cristalográficas, superfície de Hirshfeld, da atividade antimicrobiana e da interação com HSA e DNA foram realizadas neste trabalho. A discussão da caracterização e atividade dos novos compostos apresentados nesta tese encontra-se em capítulos distribuídos pela classe dos compostos precursores.

No primeiro capítulo de discussão de resultados (*Capítulo 3*) foram apresentadas sete novas tiossemicarbazonas (HL1 – HL7) com a inserção do grupo isoxazol. O estudo de estabilidade confirmou que os compostos se apresentaram estáveis em solução de DMSO e DMSO/tampão fosfato. A caracterização em sólido e em solução confirmaram a conformação *EZ* para todas as sete tiossemicarbazonas.

As análises de difração de raios X por monocristal confirmou as estruturas preditas. A variação dos grupos R nas estruturas afetaram as interações intermoleculares, em que para os compostos HL3, HL6 e HL7 pôde-se observar um significativo aumento das porcentagens das interações  $\pi \cdots \pi$  *stacking* entre os anéis aromático e do isoxazol.

Os valores das constantes de supressão ( $K_{sv}$ ) entre as tiossemicarbazonas e a HSA foram da ordem de grandeza de  $10^4 \text{ L mol}^{-1}$ , indicando uma força de ligação moderada com a proteína e um mecanismo de interação misto por meios dinâmico e estático.

O estudo da interação das tiossemicarbazonas com ctDNA mostrou que a inserção de grupos alquila ou arila ao esqueleto tiossemicarbazona desfavoreceu a interação com ctDNA. O estudo com o sistema EB-ctDNA mostrou que os compostos apresentam uma constante de ligação aparente ( $K_{app}$ ) com valores 10 vezes superior ao de fármacos já comercializados, indicando que o mecanismo de interação com o DNA foi por intercalação.

A baixa solubilidade das tiossemicarbazonas nos meios de cultura utilizados no teste biológico impossibilitou a determinação dos valores de MIC frente às bactérias e fungos testados.

Neste capítulo ainda foi apresentada a obtenção inesperada do composto  $N^2,N^5$ -bis(2-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (HL8), a partir da reação seguindo a metodologia *one-pot* para a obtenção do composto HL7.

Este composto apresentou-se quase plano devido a duas ligações de hidrogênio intramoleculares fortes, formando dois anéis  $S_1^1(6)$ ,  $N2-H2\cdots O1$  e  $N5-H5\cdots O3$ , e de outras duas ligações de hidrogênio intramoleculares,  $C3-H3\cdots N3$  e  $C14-H14\cdots N4$ , que, em conjunto, provavelmente inviabilizaram as rotações livres das ligações simples  $N2-C7$  e  $N5-C8$ . Além disso, o HL8 apresentou-se como um sistema molecular conjugado, e as interações  $\pi\cdots\pi$  *stacking* entre moléculas adjacentes estabilizaram a estrutura cristalina.

No *Capítulo 4*, foram apresentados quinze compostos obtidos pela inserção do grupo R-benzenossulfonil com os ácidos R-aminobenzóicos. A caracterização por termogravimetria e análise elementar de CHN indicaram que os compostos HM8 e HM11 apresentaram molécula de água de hidratação na proporção 1:1 (composto:água).

As análises cristalográficas apresentam características intrínsecas às séries, onde as ligações de hidrogênio intramoleculares afetam diretamente a conformação e a interação intermolecular dos compostos. As estruturas da série *o*ABA apresentaram ligações de hidrogênio intramoleculares  $N1-H1N\cdots O2$  e  $C4-H4\cdots O4$  que reduziram a liberdade de rotação nas ligações simples,  $C3-N1$  e  $S1-N1$  fazendo com que as estruturas da série se encontrassem em conformação similar. Os compostos da série *p*ABA não apresentaram interações intramoleculares suficientemente fortes para mantê-los em uma conformação similar entre si, acarretando em uma rotação livre dos grupos R-benzenossulfonil em torno da ligação  $N1-C5$ .

As análises da superfície de Hirshfeld e dos gráficos de impressão digital mostraram que a variação dos grupos R no anel aromático da fração sulfonamida afetaram diretamente a porcentagem das interações intermoleculares e ao empacotamento cristalino dos compostos.

A interação dos ácidos com a HSA acarretou em uma supressão da emissão de fluorescência do Trp-214 e um deslocamento hipsocrômico indicando uma mudança no microambiente em torno do Trp-214, tornando-o mais hidrofóbico. A força de ligação entre os compostos com a HSA foi dada como moderada pelos valores da constante de interação  $K_{sv}$ , além de inferir que o mecanismo estático foi predominante na interação.

De forma geral, os compostos da série *o*ABA apresentaram maior interação com a albumina seguido pelas séries *m*ABA e *p*ABA. As exceções observadas foram os compostos

HM11 e HM14 da série *p*ABA que apresentaram valores de  $K_b$  na mesma ordem de grandeza dos compostos com grupo R similar ao da série *o*ABA (HM1 e HM4).

Neste capítulo também foi apresentada a síntese e caracterização estrutural de um complexo organoestânico com o ligante HM11. Os dados de caracterização para o complexo indicaram a obtenção de um monômero com razão 1:1 (metal:ligante) com o grupo carboxilato como sítio de coordenação ao centro metálico. Observou-se uma variação no número de coordenação observado no estado sólido (NC = 5) e em solução (NC = 4), a qual justificou-se pela interação fraca entre um dos átomos de oxigênio do carboxilato no estado sólido, sendo desfeita em solução.

Além da variação de geometria do centro metálico no estado sólido e em solução, a cristalização do complexo acarretou na formação de uma estrutura polimérica pela ligação do centro metálico com um dos átomos de oxigênio do carboxilato de uma molécula vizinha. A estrutura cristalina deste composto apresentou-se com o centro metálico coordenado a três grupos butil e a dois ligantes desprotonados do HM11 com distâncias de ligação Sn–O e Sn–C não-equivalentes. O centro metálico Sn(IV) encontrou-se em uma geometria bipirâmide trigonal ligeiramente distorcida.

Pela observação da superfície de Hirshfeld e gráficos de impressão digital pôde-se inferir que no HM11 as interações O··H/H··O são as mais presentes, seguidas pela interação H··H. Contudo, no complexo, as interações H··H apresentam maior contribuição. Esta inversão justifica-se pelo efeito estérico do grupo tributilestanho acarretando na redução da interação O··H/H··O.

No último capítulo de discussão (*Capítulo 5*) se encontram oito novas fluorquinolonas obtidas pela inserção do grupo R-benzenossulfonil à norfloxacin e ciprofloxacina.

A inserção do grupo sulfonil melhorou a solubilidade destas fluorquinolonas de 2ª geração em solventes orgânicos. A caracterização dos compostos mostrou que estes se encontram na forma neutra. Isso justifica-se pelo impedimento estérico da inserção do grupo sulfonil ao nitrogênio da piperazina, inviabilizando a forma zwitteriônica, comumente observado nas fluorquinolonas.

Difração de raios X por monocristais dos compostos *p*NO<sub>2</sub>-nfx e *o*NO<sub>2</sub>-cfx confirmaram as estruturas com a carboxila em estado sólido e a formação de ligações intramoleculares O1–H1···O3, formando um anel S<sub>1</sub><sup>1</sup>(6), e C12–H12···F1 comumente observadas nas estruturas cristalográficas de fluorquinolonas. As análises da superfície de

Hirshfeld para *p*NO<sub>2</sub>-nfx corroboram a importância das interações H···O/O···H entre moléculas adjacentes deste composto para o empacotamento cristalino.

A avaliação da atividade antibacteriana das novas fluorquinolonas foram realizadas frente às bactérias *S. Typhimurium*, *Citrobacter freundii*, *E. carotovora*, *S. Sanguinis*. Os resultados mostram que as sulfonilfluorquinolonas SFq apresentaram uma atividade na ordem de 10 a 10<sup>3</sup> vezes melhor que o fármaco controle (norfloxacin) frente aos microrganismos testados, em que os compostos com grupo nitro na posição *para* apresentaram melhor atividade biológica.

O estudo da interação dos compostos com a HSA indicou que as SFq são supressores moderados da fluorescência do Trp-214 e o mecanismo de interação SFq-HSA é predominantemente estático. Além disso, a posição do grupo R afetou o tipo de interação com a HSA, tendo os compostos que apresentam substituintes *p*NO<sub>2</sub>- e *p*CH<sub>3</sub>- uma interação por ligação de hidrogênio ou forças de van der Waals, enquanto os demais compostos possuem interação hidrofóbica.

Neste capítulo também foram relatadas as sínteses e caracterização de dois complexos organoestânico com a levofloxacin, **Sn1** e **Sn2**. A caracterização destes complexos sugeriram a coordenação incomum do Sn(IV) ao nitrogênio da piperazina. Os dados de caracterização indicaram a relação 1:1 (metal:ligante) nos complexos e de dois átomos de cloro coordenados ao metal.

Os valores de MIC para a atividade antimicrobiana dos complexos foram próximos aos obtidos para os sais de estanho frente às bactérias *E. coli* e *S. enteritidis*. A atividade tanto da lfx quanto dos complexos frente ao fungo *C. albicans* foram inferiores aos sais de estanho e aos controles nistatina e miconazol.

Os mecanismos de interação dos complexos com a HSA apresentaram-se distintos, sendo que para o complexo **Sn1** o mecanismo predominante de interação foi o dinâmico, e para o **Sn2**, um mecanismo estático de interação. As forças intermoleculares envolvidas nos complexos também foram distintas, onde a inserção do composto **Sn1** na proteína foi determinada por interações hidrofóbicas, enquanto que para o composto **Sn2**, por atrações eletrostáticas.

A análise dos valores das constantes de interação dos complexos com ctDNA indicaram que estes interagem por intercalação com o ctDNA. Por fim, a ligação competitiva da levofloxacin e dos complexos ao ctDNA foi capaz de promover a saída do brometo de etídio, constatando que os compostos estudados interagem com o ctDNA via intercalação.

Por fim, neste trabalho de tese propôs-se apresentar novas estruturas, a partir de grupos ou fármacos que já apresentam atividade biológica relatada na literatura e analisar como as moléculas interagem entre si no empacotamento cristalino, pelas análises das interações intramoleculares e intermoleculares que se encontram presentes. Além disso, buscou-se a avaliação da atividade antimicrobiana dos novos compostos, bem como a investigação destes compostos com biomoléculas, tais como HSA e DNA. E em uma perspectiva futura da possibilidade de utilizar estes compostos para a complexação com outros metais bioativos e avaliar o efeito sinérgico frente a alvos biológicos específicos.







# New isoxazole(3,5)substituted thiosemicarbazone: Synthesis, crystal structure and spectroscopic studies of the binding mode to protein and calf thymus DNA



Lucius F.O. Bomfim Filho <sup>a</sup>, Rafaela S. Barbosa <sup>a</sup>, Ana E. Burgos C. <sup>b</sup>, Bernardo L. Rodrigues <sup>a</sup>, Letícia R. Teixeira <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil

<sup>b</sup> Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, 111321, Bogotá, Colombia

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 13 July 2017

Accepted 16 August 2017

Available online 17 August 2017

### Keywords:

Isoxazole  
Thiosemicarbazone  
Schiff base  
DNA  
Albumin  
Hirshfeld surface

## ABSTRACT

Six new 3,5-isoxazole thiosemicarbazone derivatives (ITCs) (**HL1** – **HL6**) were synthesized and characterized using microanalysis, spectroscopic methods and for **HL2**, **HL3**, **HL5** and **HL6a** by a single crystal X-ray diffraction. The combined analyses, utilizing NMR and X-ray techniques, showed that the compounds presented an *E* conformation both in solution and solid state. The intermolecular N3–H3N···S1 hydrogen bonds, between the thiosemicarbazone groups, resulted in rings for all crystals. For **HL2** and **HL5**, one medium strength (N4–H4N···S1) and one weak (C8–H8···N1) intermolecular hydrogen bond was also observed. **HL3** presented a  $\pi(\text{ar})$ - $\pi(\text{ar})$  stacking interaction and **HL6a** was stabilized by three hydrogen bonds involving DMSO oxygen. The interconnections in the crystal structures were analyzed using Hirshfeld surfaces. The interaction studies, using fluorescence and absorbance spectroscopy, showed that the ITCs interacted with DNA and human serum albumin (HSA).

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Isoxazole is an important class of a five-member unsaturated heterocyclic compound which contains an oxygen and nitrogen heteroatom at the respective 1,2-ring positions within the 1,2-azole family (Fig. 1a). Isoxazole's aromatic system, together with the fraction connection between the nitrogen and the oxygen, are important characteristics of this class of compounds making this group very common in organic syntheses [1]. Isoxazole manifests a broad spectrum of biological activity which is mainly antibacterial, antifungal, anti-inflammatory and analgesic [2,3]. The literature reports a wide range of pharmacological applications, including antitumor, antituberculosis, antidiabetic, antileishmanicidal and antiviral [4–6]. It was reported that isoxazole derived compounds manifest a robust activity against A-549 and Colo-205 cancer cell lines, and that they are the basis for drugs already commercialized, such as leflunomide (antirheumatic), valdecoxib (COX-2 inhibitor) and zonisamide (an anticonvulsant) [7]. As an example, ibotenic

acid (Fig. 1b), a naturally occurring isoxazole derived from the mushroom *Amanita muscaria*, exhibits a potent neurotoxin effect and acts as an ionotropic and metabotropic glutamate receptor subtype.

Thiosemicarbazones (TSCs) and their metal complexes have been intensively studied because of their wide applications and pharmacological profile which range from antibacterial to antitumor, antiviral and antifungal activities, among others [8–10]. In particular, thiosemicarbazone's antitumor activity has been the most studied for this class of compounds. This property is attributed to the ability to inhibit the enzyme ribonucleoside diphosphate reductase (RDR), which is involved in the biosynthesis of deoxyribonucleic acid (DNA) [11]. Research on thiosemicarbazone structure has shown that in solid state the C–N–NH–CS–N backbone is usually almost planar, with the S atom *trans* to the azomethine N (*E* configuration) [12]. The TSCs present an extensively delocalized system and the C–S distance is close to the usual distances observed for the thioureas [12,13]. The investigation of the structure-activity relationship, in thiosemicarbazone derivatives, has revealed that the RDR inhibition activity is associated to the iron coordination via a heterocyclic tridentate ligating system (N–N–S) [14]. The improvement in

\* Corresponding author.

E-mail address: [lregina@qui.ufmg.br](mailto:lregina@qui.ufmg.br) (L.R. Teixeira).

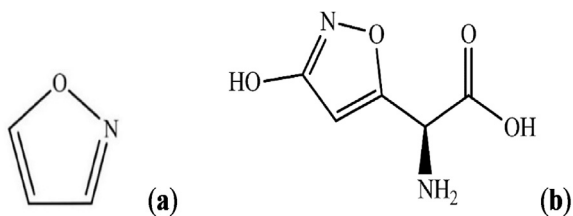


Fig. 1. Isoxazole (a) and ibotenic acid (b).

biological activity has been associated with the insertion of a bulky group on the terminal nitrogen (N(13) in Scheme 1) [15,16]. Thus, the structural study is of extreme importance in the thiosemicarbazones' biological activity.

As part of our ongoing interest in the syntheses of bioactive compounds [17–20] and to evaluate a possible synergistic isoxazol and thiosemicarbazone effect on the biological activities, we synthesized novel N-R-substituted isoxazolethiosemicarbazones (ITCs) by the N-R-thiosemicarbazide and 5-(4-R-phenyl)isoxazole-3-carboxaldehyde. Following the activity of thiosemicarbazone with DNA and being the nucleic acid that is the primary intracellular target of antitumor drugs, we studied the ITCs' interaction with calf thymus DNA (ctDNA). Moreover, the exploration of small molecules, binding to DNA, has importance in the rational design of new anticancer pharmaceuticals [21,22]. Small molecules can interact with DNA via electrostatic interaction, groove binding or intercalation between the base pairs [23]. The most effective mode, among the three, is intercalative binding. Therefore, we also analyzed the ITCs' ability to displace ethidium bromide (EB) from the calf thymus DNA-ethidium bromide system (ctDNA-EB). An important role in binding, transport, and the delivery of several exogenous and endogenous compounds in human plasma is associated with human serum albumin (HSA) [24–26]. It is the most abundant protein in plasma and is used as an important model protein in relation to the interaction between compounds and serum albumins. Therefore, the reactivity of the ITCs with protein HSA is useful in the design and synthesis of new drug candidates.

In this paper, we report the synthesis, spectroscopy, X-ray structure and Hirshfeld surface analyses of six new ITCs. Moreover, the interaction the ITCs had with HSA and ctDNA was investigated using UV–vis absorption and fluorescence spectroscopy techniques.

## 2. Experimental

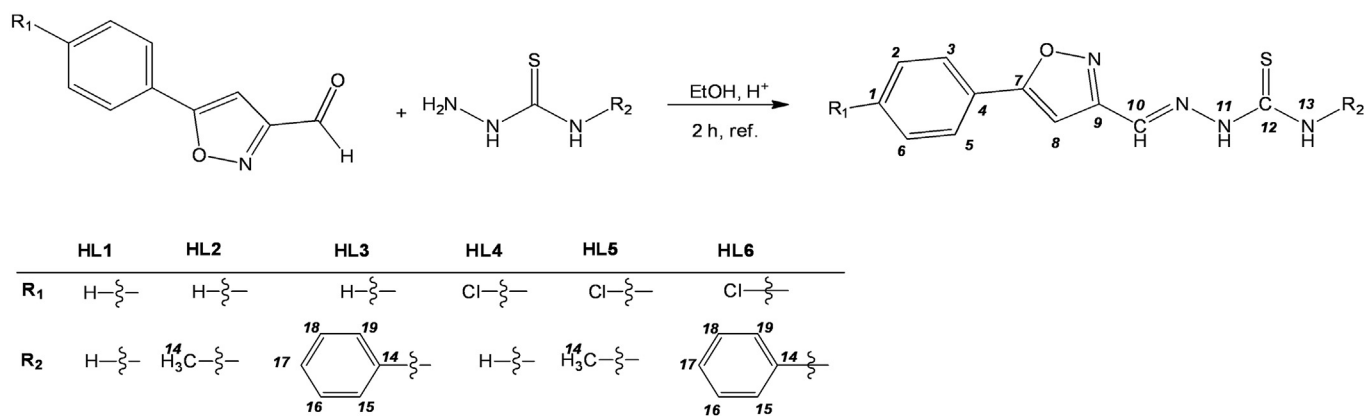
### 2.1. Materials and spectroscopic measurements

Thiosemicarbazide, 4-methyl-3-thiosemicarbazide, 4-phenylthiosemicarbazide, 5-phenylisoxazole-3-carboxaldehyde, 5-(4-chlorophenyl)isoxazole-3-carboxaldehyde, human serum albumin (HSA), phosphate buffer, Tris-HCl buffer, ethidium bromide (EB) and deoxyribonucleic acid sodium salt from calf thymus (ctDNA) were purchased from Sigma-Aldrich. The organic solvents were purchased from Vetec. All reagents were used without further purification. The melting point (Mp) was achieved using an MQAPF-302 apparatus and was reported without correction. The infrared (IR) spectra were recorded on a Perkin Elmer FTIR GX spectrometer using KBr pellets. Microanalyses of C, H and N were obtained on a Perkin Elmer 2400 series ii. The  $^1\text{H}$  (400 MHz) and  $^{13}\text{C}$  ( $^1\text{H}$ ) (100 MHz) NMR spectra were recorded on a Bruker Avance DRX-400 spectrometer in hexadeuterodimethyl sulfoxide (DMSO- $d_6$ ) with TMS as an internal standard. Ultraviolet–visible (UV–vis) spectra were performed on a Hewlett Packard 8451-A a spectrophotometer. The analyzers were inserted into a 1.00 cm quartz cell with Varian-Agilent, Cary Eclipse spectrophotometer steady-state fluorescence measurement modes.

### 2.2. Syntheses

The adequate 5-R-isoxazole-3-carboxaldehyde (1.00 mmol) was dissolved in absolute ethanol and a concentrated  $\text{H}_2\text{SO}_4$  catalytic amount was added. Subsequently, 1.00 mmol of the desired thiosemicarbazide was added. The solution was maintained under stirring and reflux for 2 h. The solid was filtered and washed with ethanol and, subsequently, diethyl ether and dried *in vacuo*. The syntheses of the compounds **HL1** – **HL6** were performed according to Scheme 1. Good quality **HL2**, **HL3**, **HL5** and **HL6** single crystals were obtained from the slow evaporation of the ethanol/DMSO (9:1 v/v) solution at room temperature.

2-((5-phenylisoxazol-3-yl)methylene)hydrazinecarbothioamide (**HL1**): Yield (%): 75. Mp ( $^\circ\text{C}$ ): 200 (dec.). Anal. calcd. for  $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}]$  (%): C, 53.64; H, 4.09; N, 22.75. Found: C, 53.73; H, 4.02; N, 22.28. IR (selected bands) (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{N-H})$  3268/3168,  $\nu(\text{C=N})$  1550,  $\nu(\text{C=N})^{\text{isox}}$  1442.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): 11.84 (s, 1H)(H11), 8.55 (s, 1H)(H13), 8.17 (s, 1H)(H14), 8.11 (s, 1H)(H10), 7.85–7.74 (m, 2H)(H3/H5), 7.61 (s, 1H)(H8), 7.58–7.50 (m, 3H)(H2/H6 + H1).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): 178.9



Scheme 1. Syntheses of the thiosemicarbazones **HL1** – **HL6** and NMR numbering.

(C12), 169.2 (C9), 161.5 (C7), 131.2 (C1), 130.8 (C10), 129.5 (C2/C6), 126.7 (C4), 125.6 (C3/C5), 97.9 (C8).

*N*-methyl-2-((5-phenylisoxazol-3-yl)methylene)hydrazine-carbothioamide (**HL2**): Yield (%): 85. Mp (°C): 212 (dec.). Anal. calcd. for [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS] (%): C, 55.37; H, 4.65; N, 21.52. Found: C, 55.16; H, 4.63; N, 21.36. IR (selected bands) (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν(N–H) 3302/3188, ν(C=N) 1546, ν(C=N)<sup>isox</sup> 1444. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 11.91 (s, 1H)(H11), 8.67 (d, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1H)(H13), 8.12 (s, 1H)(H10), 7.84 (dd, J = 7.5 Hz; 2.0 Hz, 2H)(H3/H5), 7.59–7.54 (m, 3H)(H2/H6 + H1), 7.52 (s, 1H)(H8), 3.06 (d, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 3H)(H14). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 178.2 (C12), 169.1 (C9), 161.3 (C7), 130.7 (C1), 130.5 (C10), 129.4 (C2/C6), 126.5 (C4), 125.6 (C3/C5), 97.7 (C8), 30.9 (C14).

*N*-phenyl-2-((5-phenylisoxazol-3-yl)methylene)hydrazine-carbothioamide (**HL3**): Yield (%): 76. Mp (°C): 231 (dec.). Anal. calcd. for [C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OS] (%): C, 63.33; H, 4.38; N, 17.38. Found: C, 62.95; H, 4.32; N, 17.17. IR (selected bands) (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν(N–H) 3295/3164, ν(C=N) 1560, ν(C=N)<sup>isox</sup> 1434. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 12.27 (s, 1H)(H11), 10.22 (s, 1H)(H13), 8.25 (s, 1H)(H10), 7.90–7.80 (m, 2H)(H15/H19), 7.72 (s, 1H)(H8), 7.61–7.51 (m, 5H)(H3–H6 + H1), 7.42 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2H)(H16/H18), 7.31–7.21 (m, 1H)(H17). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 176.7 (C12), 169.1 (C9), 161.2 (C7), 138.8 (C14), 131.6 (C1), 130.7 (C10), 129.4 (C2/C6), 128.3 (C16/C18), 126.6 (C4), 126.3 (C15/C19), 125.9 (C17), 125.6 (C3/C5), 98.2 (C8).

2-((5-(4-chlorophenyl)isoxazol-3-yl)methylene)hydrazine-carbothioamide (**HL4**): Yield (%): 77. Mp (°C): 216 (dec.). Anal. calcd. for [C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>OS] (%): C, 47.06; H, 3.23; N, 19.96. Found: C, 46.89; H, 3.37; N, 19.74. IR (selected bands) (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν(N–H) 3280/3170, ν(C=N) 1540, ν(C=N)<sup>isox</sup> 1444. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 11.86 (s, 1H)(H11), 8.59 (s, 1H)(H13), 8.14 (s, 1H)(H14), 8.10 (s, 1H)(H10), 7.80 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H)(H3/H5), 7.64 (s, 1H)(H8), 7.60 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H)(H2/H6). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 178.8 (C12), 167.9 (C9), 161.5 (C7), 135.3 (C1), 130.8 (C10), 129.6 (C2/C6), 127.3 (C4), 125.4 (C3/C5), 98.4 (C8).

*N*-methyl-2-((5-(4-chlorophenyl)isoxazol-3-yl)methylene)hydrazinecarbothioamide (**HL5**): Yield (%): 92. Mp (°C): 230 (dec.). Anal. calcd. for [C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>OS] (%): C, 48.90; H, 3.76; N, 19.01. Found: C, 48.65; H, 3.77; N, 18.91. IR (selected bands) (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν(N–H) 3294/3146, ν(C=N) 1558, ν(C=N)<sup>isox</sup> 1450. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 11.91 (s, 1H)(H11), 8.64 (d, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1H)(H13), 8.10 (s, 1H)(H10), 7.82 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H)(H3/H5), 7.62 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H)(H2/H6), 7.52 (s, 1H)(H8), 3.06 (d, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 3H)(H14). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 178.2 (C12), 167.9 (C9), 161.4 (C7), 135.4 (C1), 130.4 (C10), 129.5 (C2/C6), 127.3 (C3/C5), 125.4 (C4), 98.2 (C8), 30.9 (C14).

*N*-phenyl-2-((5-(4-chlorophenyl)isoxazol-3-yl)methylene)hydrazinecarbothioamide (**HL6**): Yield: 89. Mp (°C): 231 (dec.). Anal. calcd. for [C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>OS] (%): C, 57.22; H, 3.67; N, 15.70. Found: C, 57.36; H, 3.66; N, 15.79. IR (selected bands) (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν(N–H) 3168/3132, ν(C=N) 1542, ν(C=N)<sup>isox</sup> 1446. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 12.26 (s, 1H)(H11), 10.19 (s, 1H)(H13), 8.23 (s, 1H)(H10), 7.85 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2H)(H3/H5), 7.74 (s, 1H)(H10), 7.64 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2H)(H2/H6), 7.57 (d, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2H)(H15/H19), 7.42 (d, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H)(H16/H18), 7.26 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H)(H17). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 176.7 (C12), 168.0 (C9), 161.3 (C7), 138.7 (C14), 135.4 (C1), 131.4 (C10), 129.6 (C2/C6), 128.3 (C16/C18), 127.4 (C3/C5), 126.2 (C15/C19), 125.9 (C17), 125.4 (C4), 98.6 (C8).

### 2.3. X-ray diffraction analysis

Single crystal X-ray diffraction measurements for **HL2**, **HL3**, **HL5** and **HL6a** were performed on an Agilent–Gemini diffractometer

equipped with a CCD area detector using MoK $\alpha$  (0.71073 Å) radiation. The CrysAlisPro software package [27] was used for data collection and data reduction. The structure was solved by direct methods using SHELXS-97 [28] and refined by full-matrix least squares on F<sup>2</sup> using SHELXL-2014 [29]. All non-hydrogen atoms were successfully refined using anisotropic displacement parameters. Molecular graphics were generated by Mercury 3.8 [30]. The thiosemicarbazone hydrogen atoms were geometrically fixed taking into consideration the parental atom hybridization. Data collection and refinement results are given in Table 1. CCDC-1490825 (**HL2**), CCDC-1532481 (**HL3**), CCDC-1495045 (**HL5**) and CCDC-1532480 (**HL6a**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html> (or from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033).

### 2.4. Hirshfeld analysis

Hirshfeld surfaces [31] and the associated 2D-fingerprint plots [32] were generated for the whole series of crystal structures - **HL2**, **HL3**, **HL5** and **HL6a** by means of CrystalExplorer 3.1.17 [33]. 3D *d*<sub>norm</sub> surfaces were mapped over a fixed colour scale of –0.246 au (red) - 1.301 Å au (blue) and the shape index was mapped in the colour range of –1.0 au (concave) - 1.0 au (convex) Å. The 2D fingerprint plots were exhibited by using the translated 0.4–3.0 Å range which included the reciprocal contacts.

### 2.5. Albumin binding studies

A stock solution of HSA was prepared by dissolving the desired amount of HSA in an 8.3 mmol L<sup>-1</sup> phosphate buffer at pH 7.2 (Na<sup>+</sup> = 83 mmol L<sup>-1</sup>). The HSA concentration was determined by UV–vis spectroscopy using the molar absorption coefficient 35,700 mol<sup>-1</sup> L cm<sup>-1</sup> at 278 nm. UV–vis measurements were carried out in such a way that the HSA concentration was kept constant at 2.0 μmol L<sup>-1</sup> [34]. The ITC solutions were first prepared using DMSO as a co-solvent, and then diluted with a phosphate buffer (pH 7.2), so that the final DMSO concentration never exceeded 1.0% v/v ([ITCs] = 10.0 μmol L<sup>-1</sup>). The fluorescence emission spectra were measured using an excitation wavelength of 295 nm, emission wavelength range of 305–560 nm and with the excitation and emission slits set at 10 nm. All fluorescence spectra were measured after 5 min of incubation. The HSA solution UV–vis absorption spectra, in the absence and presence of various ITC amounts, were recorded at 298 K and the changes in the HSA absorption were recorded after each addition. The UV–vis absorbance at excitation wavelength was always less than 0.2, in order to avoid inner filter effects [35,36].

### 2.6. ctDNA binding studies

The stock solution of ctDNA was prepared in a 5.2 mmol L<sup>-1</sup> Tris–HCl buffer at pH 7.2 (Na<sup>+</sup> = 52 mmol L<sup>-1</sup>) using deionized water and stored at 277 K. The reported molar extinction coefficient ( $\epsilon$ ) of 6600 L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> at  $\lambda_{max}$  = 260 nm was used to determine the ctDNA concentration [37] and the solution purity was confirmed by a UV absorbance comparative at 260 and 280 nm ( $A_{260}/A_{280}$  = 1.83), indicating that the DNA was sufficiently free of protein contamination [38]. The ctDNA concentration of the working solution was kept constant at 100 μmol L<sup>-1</sup>. The ITC solutions were first prepared in DMSO as a co-solvent and then diluted with a Tris–HCl buffer (pH 7.2) thus creating a working solution ([ITCs] = 100 μmol L<sup>-1</sup>). The

**Table 1**  
Crystal data and details of the diffraction experiments for compounds **HL2**, **HL3**, **HL5** and **HL6a**.

Compound	<b>HL2</b>	<b>HL3</b>	<b>HL5</b>	<b>HL6a</b>
Empirical formula	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>1</sub> S <sub>1</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>1</sub> S <sub>1</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>1</sub> N <sub>4</sub> O <sub>1</sub> S <sub>1</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>1</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
Formula weight (g mol <sup>-1</sup> )	260.32	322.38	294.76	217.48
Temperature (K)	200(14)	293	293	120
λ (Å)	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
Space group	C2/c	P2 <sub>1</sub> /c	C2/c	P-1
a (Å)	14.2822(7)	11.7925(2)	14.0639(6)	9.1453(5)
b (Å)	8.7346(4)	8.6149(1)	8.3892(3)	10.1895(7)
c (Å)	20.4742(10)	15.7839(1)	24.8711(11)	11.4164(7)
α (°)	90	90	90	105.338(6)
β (°)	99.162(5)	106.778(3)	111.501(5)	91.634(5)
γ (°)	90	90	90	101.356(5)
V (Å <sup>3</sup> )	2521.6(2)	1535.24(5)	2730.21(2)	1002.21(11)
Z	8	4	8	2
ρ <sub>calc.</sub> (Mg m <sup>-3</sup> )	1.37	1.39	1.43	2.36
μ <sub>t</sub> (mm <sup>-1</sup> )	0.250	0.220	0.430	0.420
F(000)	1088	672.0	1216	736.0
(sinθ/λ) <sub>max</sub> (Å <sup>-1</sup> )	0.693	0.691	0.693	0.694
Data collection interval	-19 ≤ h ≤ 19 -11 ≤ k ≤ 12 -27 ≤ l ≤ 26	-16 ≤ h ≤ 16 -11 ≤ k ≤ 11 -21 ≤ l ≤ 21	-18 ≤ h ≤ 19 -10 ≤ k ≤ 10 -34 ≤ l ≤ 34	-17 ≤ h ≤ 16 -9 ≤ k ≤ 8 -26 ≤ l ≤ 30
Crystal size (mm)	0.40 × 0.27 × 0.05	0.33 × 0.26 × 0.08	0.10 × 0.05 × 0.03	0.26 × 0.11 × 0.06
Measured reflections	20599	39188	20988	17074
Independent reflections	3241	4044	3513	5095
R <sub>int</sub>	0.0305	0.0341	0.0301	0.038
Completeness (θ = 26.32°)	99.93%	99.93%	99.93%	99.93%
N <sub>obs</sub> (2σ), N <sub>par</sub>	3241/164	4044/0/208	3513/173	5095/0/255
S	1.032	1.058	1.049	1.040
R(F); R <sub>w</sub> (F <sup>2</sup> ) [I > 2σ(I)]	0.0357; 0.0863	0.038; 0.084	0.035; 0.084	0.038; 0.097
R(F); R <sub>w</sub> (F <sup>2</sup> )	0.0489; 0.0938	0.032; 0.081	0.045; 0.092	0.045; 0.108
Δρ <sub>max</sub> ; Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	0.240; -0.214	0.347; -0.189	0.217; -0.318	0.32; -0.38
CCDC number	1490825	1532481	1495045	1532480

spectra were recorded in the 200–600 nm range and all the absorbance spectra were measured after 10 min of incubation. For the ctDNA-EB studies, a solution containing 10 μmol L<sup>-1</sup> of ctDNA and 15 μmol L<sup>-1</sup> of ethidium bromide (EB) in a Tris-HCl buffer (pH 7.2) were prepared and protected from light. The ITC solutions were prepared as described above and achieved the following working solution ([ITCs] = 70 μmol L<sup>-1</sup>). The fluorescence emission spectra were measured after 6 min of incubation, using an excitation wavelength of 545 nm at 298 K, emission wavelength range of 560–800 nm and with the excitation and emission slits set at 10 nm.

### 3. Results and discussion

The prepared isoxazolethiosemicarbazones **HL1** – **HL6** were characterized by elemental analysis, IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopies. The compounds were insoluble in water, ethyl acetate, hexane, diethyl ether and ethanol. They were, however, slightly soluble in *N,N*-dimethylformamide and acetonitrile, and soluble in dimethyl sulfoxide (DMSO). The solids were stable under room conditions and the solution stability in the DMSO, DMSO/phosphate buffer (pH 7.2) and DMSO/Tris-HCl buffer (pH 7.2) (1% DMSO) were monitored by Uv–vis spectroscopy, which confirmed their stability for at least 48 h.

#### 3.1. Spectral characterization

In the ITCs' spectra, the bands in the 3302–3146 cm<sup>-1</sup> range were assigned to the ν(N–H) stretch. In the 5-R-isoxazole-3-carbaldehyde precursors, infrared spectra, the ν(C=O) vibrational mode was observed within the 1720–1700 cm<sup>-1</sup> range. These bands were absent in the ITCs' spectra suggesting the formation of thiosemicarbazones and this was also supported by the appearance

of new absorption bands within the 1560–1540 cm<sup>-1</sup> range, assigned to the ν(C=N) vibrational mode [39]. It was not possible to assertively assign the ν(C=S) band due to the presence of several bands within the 820–780 cm<sup>-1</sup> infrared region. The thiosemicarbazones <sup>1</sup>H NMR spectra presented just one N(3)–H hydrogen signal in the δ<sub>H</sub> 11.84–11.27 ppm range, suggesting the presence of one isomeric form in the DMSO solution. The H11 hydrogen irradiation signal in the NOE experiment resulted in an increase in the H10 signal, confirming that the thiosemicarbazones adopted, in solution, the *E* configuration relative to the C(10)=N bond. The **HL1** and **HL4** <sup>1</sup>H NMR spectra presented independent signals for the H(13) and H(14) protons, indicating that the C(12)–N(13) bond had a partial double bonding character [40]. The C(1) signal showed a shift to a lower field of around 4 ppm due to the chlorine in *para* position on the phenyl ring (**HL4** – **HL6**) when compared to the compounds containing hydrogen in the same position (**HL1** – **HL3**). This is associated with chlorine electronegativity which removes electron density from the carbon, leaving it more disembodied. The thiosemicarbazones' hydrogen and carbon total assignments were performed from the combined data yielded by the <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and DEPT 135 NMR spectra.

#### 3.2. Crystal structures

The **HL2** (C2/c), **HL3** (P2<sub>1</sub>/c) and **HL5** (C2/c) compounds crystallized in monoclinic space groups. In contrast to the other three molecules, **HL6a** crystallized in the triclinic space group P-1. The asymmetric unities of the **HL2**, **HL3** and **HL5** unit cells were formed by one thiosemicarbazone molecule. The asymmetric unit of the less symmetric **HL6a** crystal showed one DMSO molecule in addition to the thiosemicarbazone (Fig. 2). The thiosemicarbazone skeletons [C2/N2/N3/C1/S1/N4] of the four molecules adopted *EZ* conformations in the solid state and the bond distances (Table 2)



suggested the electron delocalization in the thiosemicarbazone skeleton. High planarity and the bond distances of the isoxazole ring were associated with the aromatic character of this group. The R2 groups' variation (methyl: **HL2**, **HL5** or phenyl: **HL3**, **HL6a**) did not affect significantly the N4–C1 or C1–S1 bond distances. Moreover, the N4–C1 bond showed a double character, as observed from the bond distances of all compounds (Table 2).

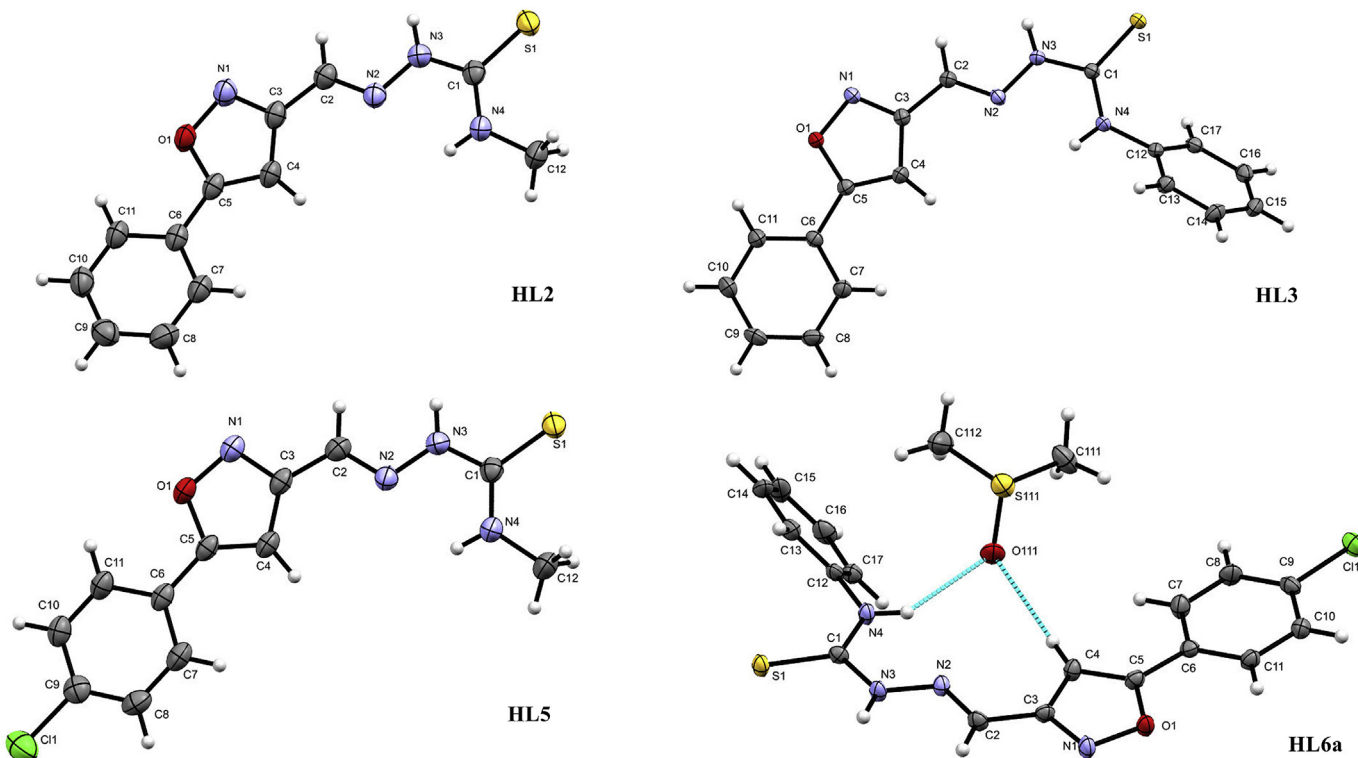
The angles between the mean least square planes **A** [through atoms C6/C7/C8/C9/C10/C11, phenyl], **B** [through atoms O1/N1/C3/C4/C5, isoxazole] and **C** [thiosemicarbazone skeleton], show that the **HL2** and **HL5** molecules are planar (Fig. 3a, Table 3). The **HL3** and **HL6** planarity is broken by the phenyl groups bonded to N(4). It is also interesting to note that ring **A** of compound **HL3** is not coplanar to rings **B** and **C** of this compound as well: the angle between rings **A** and **B** of **HL3** is equal to 13.97(8)° (Fig. 3b). Intramolecular N4–H4N⋯N2 hydrogen bonds are observed in the four structures with d[N4⋯N2] varying from 2.6273(16) to 2.6343(16) Å. This supports the *E* conformational isomer stability, which was suggested in the NMR experiments (Spectral characterization section).

The N3–H3N⋯S1 hydrogen bonds between adjacent molecules resulting  $R_2^2(8)$  are observed in the four structures (Fig. 4). The two C-centered compounds (**HL2** and **HL5**) show additionally one medium strength (N4–H4N⋯S1) and one weak (C8–H8⋯N1) hydrogen bond (Fig. 4, Table 4). These hydrogen bonds and the aromatic carbon – sulphur  $\pi$ - $\pi$  interactions (d[C(ar)–S1] ~ 3.5 Å [41] stabilize the **HL2** and **HL5** crystal structures, forming a 2D-layer parallel to the (1 1 0) planes. The **HL3** crystal stability is associated with the ring and the  $\pi$ - $\pi$  stacking interaction of the phenyl rings forming a 1D-layer in the [0 0 1] crystallographic direction (Fig. S2). The **HL6a** crystal is stabilized by the above described ring. In addition, this crystal is stabilized by three

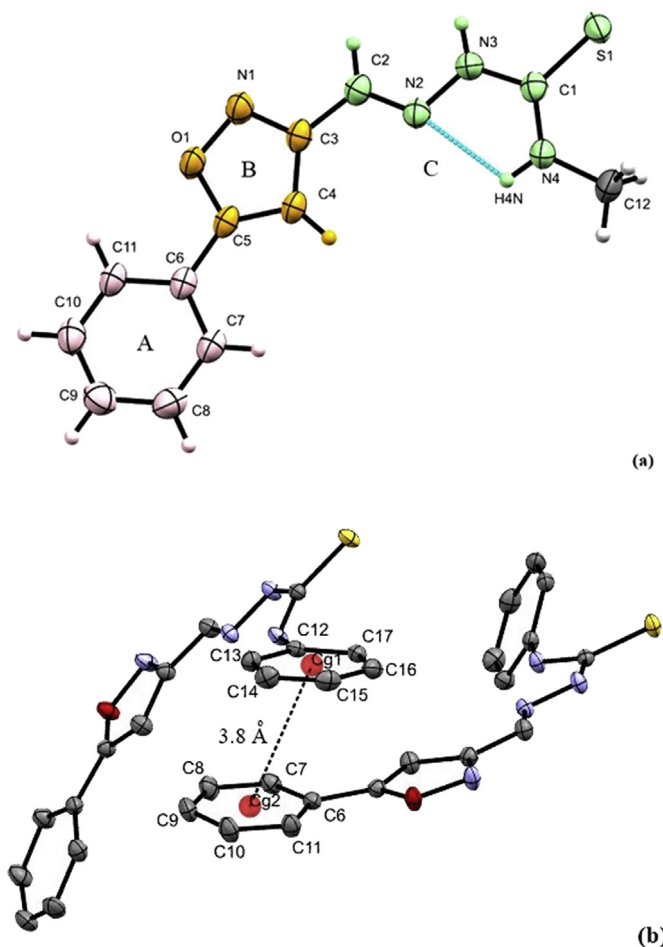
**Table 2**  
Selected bond distances (Å) and angles (°) for **HL2**, **HL3**, **HL5** and **HL6a**.

	<b>HL2</b>	<b>HL3</b>	<b>HL5</b>	<b>HL6a</b>
S1–C1	1.6901 (14)	1.6830 (11)	1.6938 (14)	1.682 (2)
N3–C1	1.3558 (17)	1.3603 (14)	1.3577 (16)	1.361 (3)
N4–C1	1.3218 (18)	1.3379 (14)	1.3185 (18)	1.331 (3)
N2–C2	1.2757 (17)	1.2821 (14)	1.2777 (16)	1.274 (3)
N3–N2	1.3735 (16)	1.3674 (12)	1.3709 (16)	1.365 (2)
O1–C5	1.3648 (16)	1.3573 (13)	1.3659 (16)	1.355 (3)
O1–N1	1.3985 (16)	1.3974 (12)	1.3990 (15)	1.415 (2)
N1–C3	1.3154 (17)	1.3164 (14)	1.3170 (16)	1.319 (3)
C3–C4	1.413 (2)	1.4136 (15)	1.4134 (19)	1.417 (3)
C5–C4	1.3535 (19)	1.3568 (15)	1.3522 (18)	1.351 (3)
C3–N1–O1	105.09 (11)	105.35 (9)	105.14 (11)	104.39 (17)
C5–C4–C3	104.49 (12)	104.33 (10)	104.30 (11)	103.8 (2)
C4–C5–O1	109.09 (12)	109.35 (10)	109.44 (12)	110.29 (19)
C5–O1–N1	109.11 (10)	109.02 (8)	108.84 (9)	108.75 (15)
N1–C3–C4	112.22 (12)	111.93 (10)	112.29 (12)	112.81 (19)
N2–C2–C3	119.62 (13)	120.70 (10)	119.75 (12)	121.2 (2)
C2–N2–N3	115.73 (12)	114.90 (9)	115.46 (12)	118.43 (19)
C1–N3–N2	119.71 (11)	120.84 (9)	119.97 (11)	118.69 (18)
C1–N4–C12	123.97 (12)	128.21 (9)	123.77 (12)	125.47 (18)
N4–C1–S1	124.37 (10)	126.54 (8)	124.82 (10)	125.37 (17)
N3–C1–S1	119.10 (10)	118.38 (8)	118.52 (10)	118.88 (16)

hydrogen bonds involving the DMSO oxygen: one moderate N4 – H4N⋯O111 hydrogen bond and two weak C16–H16⋯O111 interactions (Fig. 4d), forming a 1D-layer in the [1 1 1] direction. The compound propagation figures can be verified in the supplementary material (Fig. S2). It is important to highlight the different behavior between **HL3**'s crystal structure and the other compounds: the absence of hydrogen bonds, in addition to N4–H4N⋯N2, seems to be related to the rotation of ring **A** in this molecule, which promotes a  $\pi$ - $\pi$  interaction with the substituent



**Fig. 2.** Asymmetric unities of compounds **HL2**, **HL3**, **HL5** and **HL6a** (displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level).



**Fig. 3.** (a) ORTEP view of **HL2** with an aromatic atom-number scheme showing the mean least square planes **A** (phenyl – in pink), **B** (isoxazol – in orange) and **C** (thiosemicarbazone skeleton – in light green). (b) ORTEP illustration of **HL3** with an aromatic atom-number scheme (the H atoms have been omitted for clarity). Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

phenyl (group R2) of a neighbor molecule. In fact, **HL3** is the only crystal with  $\pi(\text{ar})-\pi(\text{ar})$  interactions among the structures herein studied.

### 3.3. Hirshfeld surfaces

In order to examine the **HL2**, **HL3**, **HL5** and **HL6a** interactions, within the crystal structures, the Hirshfeld surface analysis [31] and the 2D fingerprint plots [38] were obtained using CrystalExplorer 3.1.17 [37]. Hirshfeld surfaces were mapped with the  $d_{\text{norm}}$  function. Some red areas could be observed. One of these red regions (that characterize the strong contacts) referred to the classical interactions involving thiosemicarbazone's hydrogen amide and thiol groups ( $\text{N}-\text{H}\cdots\text{S}$ ) (Fig. 5a, Fig. S3). These interactions were

**Table 3**  
Angles between the mean least square planes A, B and C.

	Compounds			
	<b>HL2</b>	<b>HL3</b>	<b>HL5</b>	<b>HL6a</b>
$\angle$ [A,B] ( $^\circ$ )	3.53 (12)	13.97 (8)	5.57 (10)	8.87 (8)
$\angle$ [B,C] ( $^\circ$ )	3.39 (10)	5.60 (7)	1.42 (11)	2.00 (8)
$\angle$ [A,C] ( $^\circ$ )	6.92 (10)	19.57 (6)	4.78 (14)	8.45 (6)

demonstrated by two spikes for the  $\text{H}\cdots\text{S}/\text{S}\cdots\text{H}$  contacts to the adjacent molecules in the **HL5** and **HL2** fingerprint plot (Fig. 5b, Fig. S3). Another small red spot was present in the **HL5** and **HL2** plots due to the interactions between the isoxazol nitrogen ring and the phenyl hydrogen ring ( $\text{C}-\text{H}\cdots\text{N}$ ) of adjacent molecules. These contacts, in the corresponding fingerprint plots, were demonstrated by two additional spikes for the  $\text{H}\cdots\text{N}/\text{N}\cdots\text{H}$  contacts, with  $d_e + d_i$  in the range between 2.3 Å and 2.6 Å.

The contribution of the C $\cdots$ C interaction to the **HL3** fingerprint map (6.2%) and **HL6a** (5.2%) were greater than this contribution for the other compounds: **HL5** (1.8%) and **HL2** (1.9%) (Fig. S3). The presence of additional R2-substituent phenyl groups in **HL3** and **HL6a** (in comparison to **HL2** and **HL5**) clearly increased the contribution of C $\cdots$ C interactions for these compounds. Mainly for the **HL3** crystal structure (6.2%), for which the  $\pi(\text{ar})-\pi(\text{ar})$  stacking interactions, described above, (section crystal structures) was related to the higher angle between planes **A** and **B** (Table 3) (Fig. 6).

### 3.4. Human serum albumin binding studies

The HSA quenching process occurs due to a variety of molecular interactions viz. molecular relocations, excited state reactions, ground state complex development, energy transfer and collision [36,42]. With the aim of determining the binding ability and the fluorescence quenching mechanism between the HSA and the ITCs synthesized, the quenching plot was obtained and the well-established Stern-Volmer equation [19], (Eq. (1)), was adjusted by monitoring the fluorescence quenching of HSA [for the tryptophan residue (Trp-214)] at 298 K:

$$F_0/F = 1 + K_{\text{sv}} [Q] = 1 + k_q \tau_0 [Q] \quad (1)$$

where F and  $F_0$  are respectively the fluorescence intensity of HSA in the presence and absence of the compounds,  $K_{\text{sv}}$  is the Stern-Volmer quenching constant,  $k_q$  is the bimolecular quenching rate constant,  $\tau_0$  is the lifetime in the quencher absence and [Q] is the concentration of the ITCs.

The steady-state quenching of the Trp-214 intrinsic fluorescence intensity, on the gradual increase in the thiosemicarbazones' concentration, ascertains changes in tryptophan's local environment. This is a result of the ITC binding near the tryptophan residue. Moreover, blue shifts indicate that the microenvironment around tryptophan becomes a hydrophobic on the addition of ITCs to the HSA. The Stern-Volmer quenching constant was obtained by the slope of the diagram  $(F_0/F) - 1$  versus compound concentration (Fig. 7).

The interaction constant ( $K_{\text{sv}}$ ) values between HSA and the ITCs were in the order of  $10^4 \text{ L mol}^{-1}$  indicating a moderate interaction with HSA for all the studied compounds. Table 5 lists the bimolecular quenching rate constant ( $k_q$ ) values obtained and its values were in the order of  $10^{12} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . The calculated values for the constant, relating to the suppression efficiency or accessibility to the suppressive agent, were higher than the quenching rate constant for the diffusion controlled limit ( $2.0 \times 10^{10} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) suggesting that fluorescence quenching of the serum albumin, by the ITCs, did not occur exclusively through a dynamic process, the static mechanism being also involved in the suppression of the Trp-214 fluorescence [21,43].

Furthermore, binding constant (K) and the number of bound complexes to compounds-HSA ( $\eta$ ) were calculated in this experiment using the following equation:

$$\ln[(F_0/F) - 1] = \ln K + \eta \ln [Q] \quad (2)$$

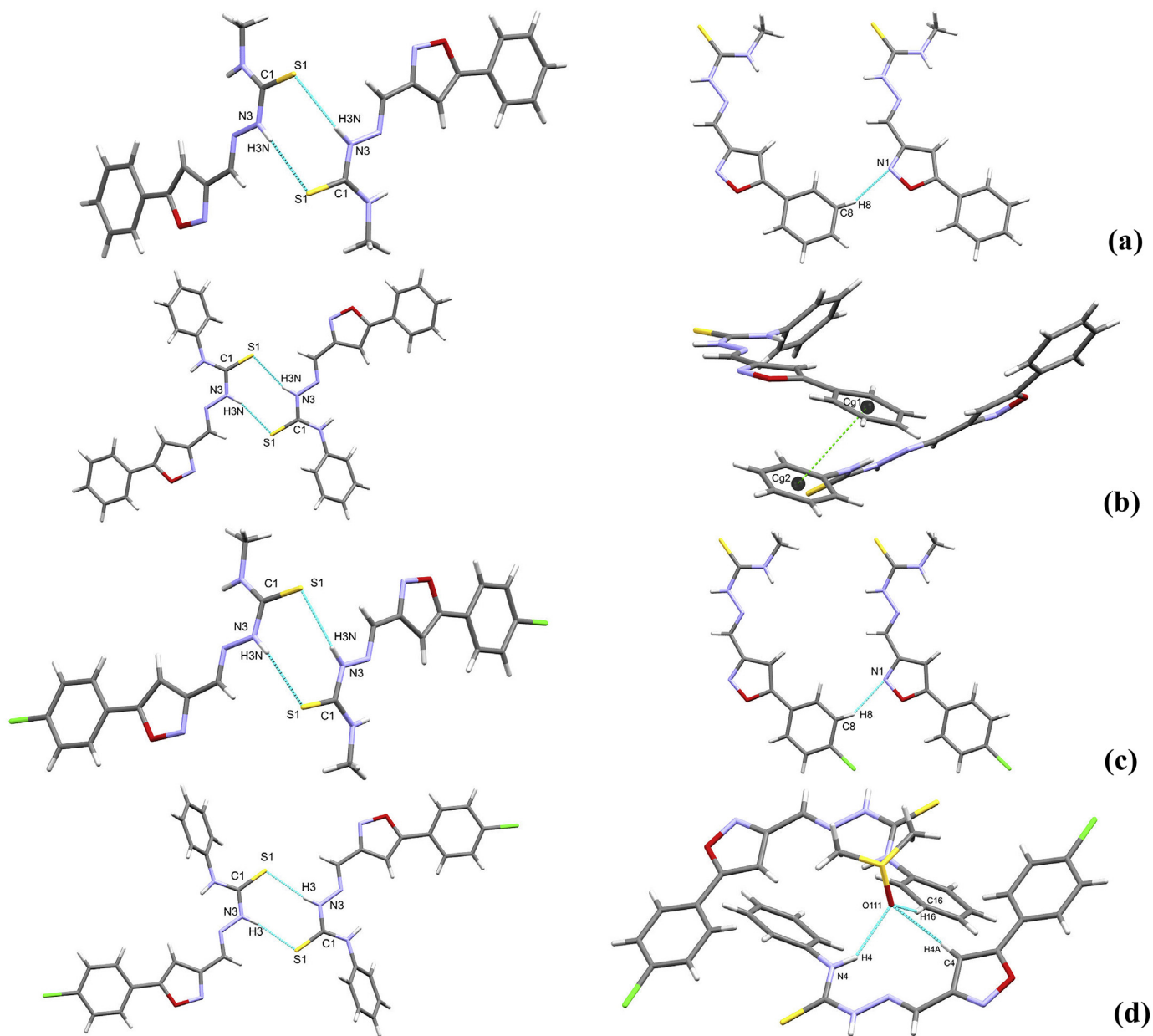


Fig. 4. The intermolecular interaction of **HL2** (a), **HL3** (b) **HL5** (c) and **HL6a** (d) compounds.

where,  $F_0$  and  $F$  are the fluorescence intensity of HSA in the absence and presence of ITCs, respectively, and  $[Q]$  is the quencher concentration. The values of  $K$  and  $\eta$  were calculated by the intercepts and slopes, respectively, of the corresponding linear fitting plot of  $\ln[(F_0/F) - 1]$  versus  $\ln[Q]$ .

The results showed that there was a moderate binding force between thiosemicarbazones and HSA, and a binding site could be formed. The correlation coefficients were higher than 0.98, indicating that the interactions were in strong agreement with the site binding model underlying Eq. (2). The  $\eta$  values were approximately equal to 1 (Table 5), suggesting the existence of a single binding site in HSA for these compounds.

### 3.5. DNA binding studies

The interaction of the ITCs with ctDNA was studied using

UV–vis spectroscopy with the purpose of investigating the ITCs' binding modes to ctDNA. The binding constant ( $K_b$ ) values were obtained by monitoring absorbance changes in the compounds' spectra at 300 nm, with increasing concentrations of ctDNA, in accordance with Eq. (3) [44]:

$$[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f) = [DNA]/(\epsilon_b - \epsilon_f) + 1/[K_b(\epsilon_b - \epsilon_f)] \quad (3)$$

where  $[DNA]$  is the DNA concentration in base pairs,  $\epsilon_a$ ,  $\epsilon_f$  and  $\epsilon_b$  correspond to the apparent, free, and fully bound complex absorption coefficients, respectively.  $K_b$  value was calculated by the slope ratio to the y-intercept in plot  $[DNA]/(\epsilon_f - \epsilon_a)$  versus  $[DNA]$ .

During photometric titration, the compounds' fluorescence exhibited a hypochromic effect suggesting that the ITC-ctDNA interaction can occur by intercalation or electrostatic interaction [45] (Fig. 8). The  $K_b$  values calculated for the interaction of



**Table 4**  
The hydrogen bonding parameters (Å, °) for **HL2**, **HL3**, **HL5** and **HL6a**.

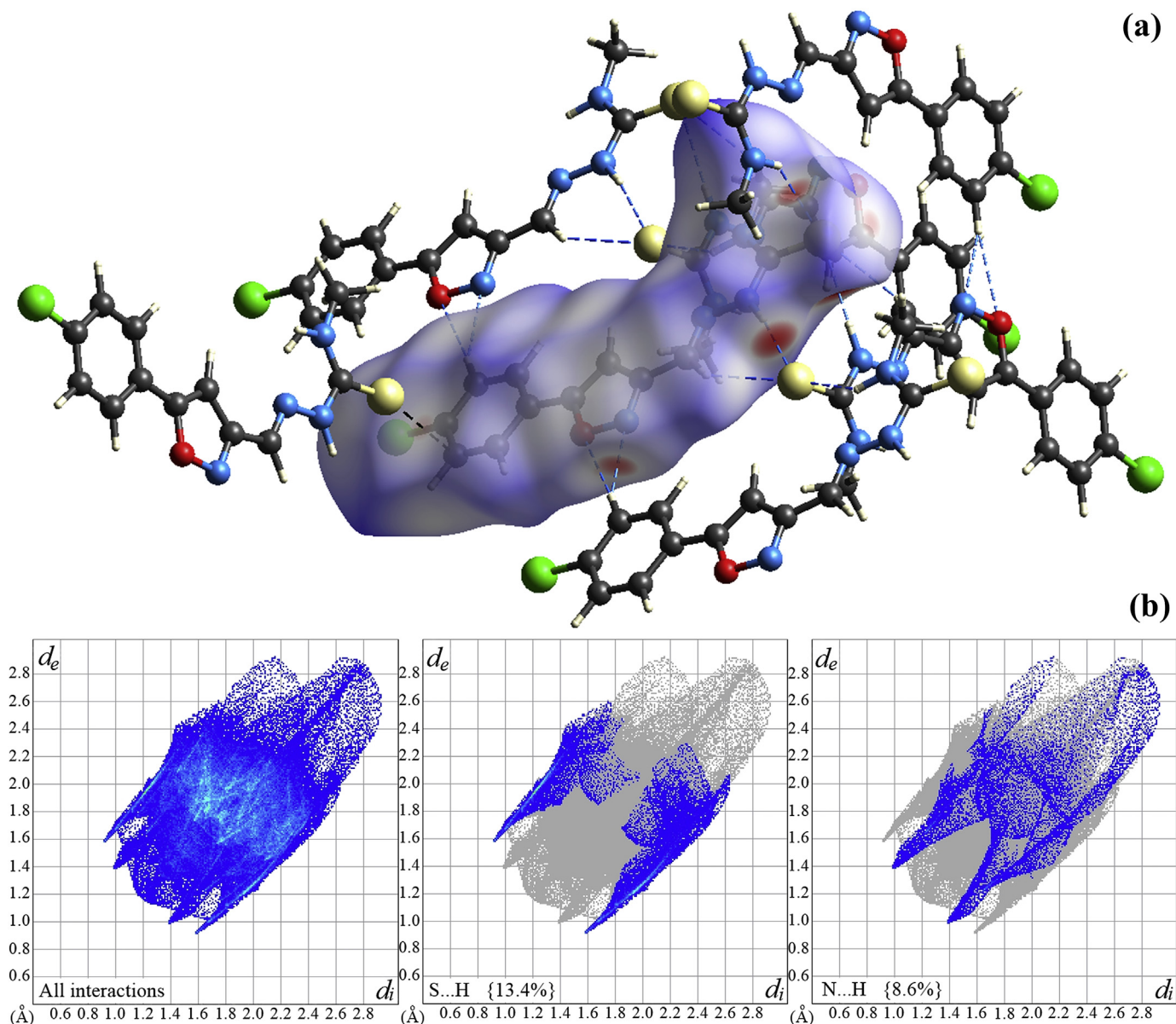
Compound	Distance (Å)			
	D–H...A	D–H	H...A	D...A
<b>HL2</b>	N4–H4N ... N2	0.86	2.24	2.6273 (16)
	N3–H3N ... S1 <sup>i</sup>	0.86	2.63	3.4748 (13)
	N4–H4N ... S1 <sup>ii</sup>	0.86	2.87	2.6273 (16)
	C8–H8 ... N1 <sup>iii</sup>	0.93	2.57	3.424 (2)
<b>HL3</b>	N4–H4N ... N2	0.86	2.25	2.6289 (13)
	N3–H3N ... S1 <sup>iv</sup>	0.86	2.68	3.4726 (11)
	N4–H4N ... N2	0.86	2.25	2.6343 (16)
<b>HL5</b>	N3–H3N ... S1 <sup>v</sup>	0.86	2.60	3.4480 (14)
	N4–H4N ... S1 <sup>vi</sup>	0.86	2.25	2.6345 (17)
	C8–H8 ... N1 <sup>vii</sup>	0.93	4.48	3.314 (2)
	N4–H4N ... N2	0.86	2.19	2.593 (3)
<b>HL6a</b>	N3–H3N ... S1 <sup>viii</sup>	0.86	2.45	3.289 (2)
	N4–H4N ... O111 <sup>ix</sup>	0.86	2.28	3.020 (3)
	C4–H4A ... O111 <sup>ix</sup>	0.93	2.42	3.324 (3)
	C16–H16 ... O111 <sup>x</sup>	0.93	2.52	3.413 (4)

Symmetry operators: (i)  $-x, y, \frac{1}{2}-z$ ; (ii)  $\frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-z$ ; (iii)  $\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}+y, z$ ; (iv)  $-x, -y, -z$ ; (v)  $1-x, y, \frac{1}{2}-z$ ; (vi)  $\frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-z$ ; (vii)  $-\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}+y, z$ ; (viii)  $-x, 1-y, -z$ ; (ix)  $1-x, 1-y, 1-z$ ; (x)  $x, 1+y, z$ .

thiosemicarbazone with ctDNA were in the  $0.89\text{--}5.39 \times 10^7 \text{ L mol}^{-1}$  range, indicating that the interaction occurred with a higher intensity than the classical intercalation, wherein **HL1** showed the highest  $K_b$  value (Table 6) [20,46].

Molecules containing hydrogen in the *para* position (**HL1** – **HL3**) showed a higher interaction with ctDNA in comparison to molecules containing *p*-Cl substituents (**HL4** – **HL6**). The *N*-group's variation in N(13) (Scheme 1) showed an interesting variation, in which, the aromatic and methyl group insertion decreased the ITCs' interaction with ctDNA in both series. It suggests that the interaction with ctDNA is preferably without a substitute in the *N*-thiosemicarbazone skeleton.

Following the results obtained in the interaction with ctDNA the competitive binding studies with the system ctDNA-ethidium bromide (ctDNA-EB) was carried out, in order to evaluate the ITCs' abilities to displace ethidium bromide (EB) intercalated to ctDNA. The  $K_{sv}$  values were calculated by the ratio of the slope to the intercept in a plot of  $F_0/F$  versus ITC concentration (Eq. (1)). The decrease in the fluorescence of the ctDNA-EB system after successive ITC aliquot additions was observed, suggesting EB



**Fig. 5.** (a) The Hirshfeld surface mapped with  $d_{norm}$ , (b) the comparison of full fingerprint plots and selected decomposed fingerprint plots into selected **HL5** intermolecular interactions.



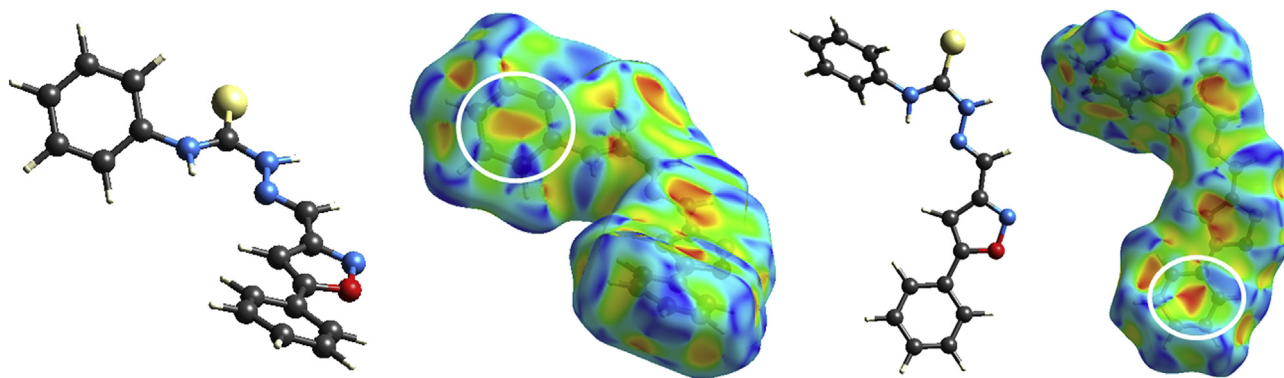


Fig. 6. The shape index of HL3. Highlighted regions on the surfaces are marked with white circles and indicate close C...C contacts.

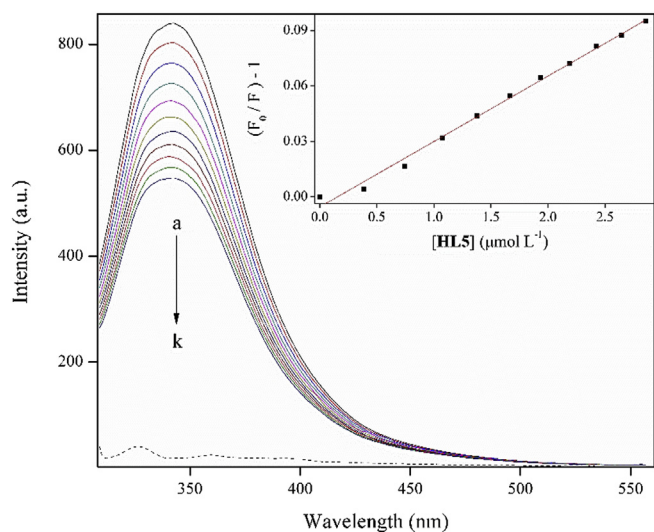


Fig. 7. The fluorescence spectra of HSA absorption titration in the absence (a) and increase of compound HL5 (b–k) at 298 K. The dot line in black is the compound fluorescence (pH 7.2,  $\lambda_{\text{exc}} = 295$  nm), a–k:  $r_{[\text{compounds}/\text{HSA}]} = 0.0\text{--}2.0$ , respectively. Inset: Stern-Volmer plot of  $(F_0/F) - 1$  versus  $[\text{HL5}]$ .

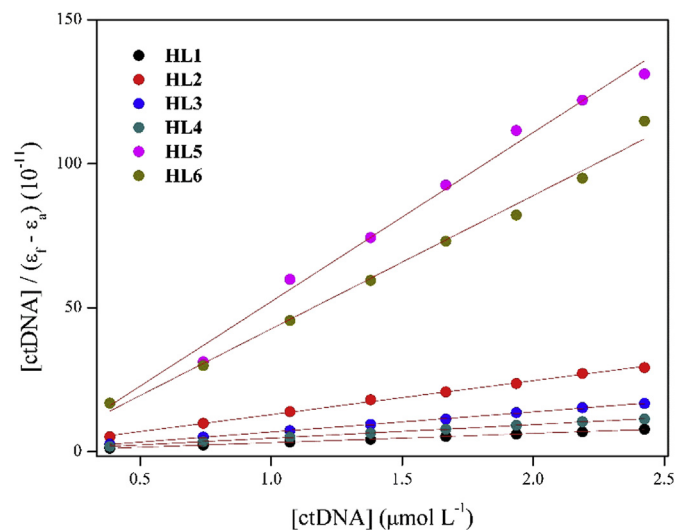


Fig. 8. Plots of  $[\text{ctDNA}]/(\epsilon_f - \epsilon_a)$  versus  $[\text{ctDNA}]$  for the compounds with ctDNA.

displacement by the compounds. The apparent binding constant ( $K_{\text{app}}$ ) for the ITCs was calculated [47] yielding values 10 times higher than the antibiotics already marketed as actinomycin D and Pentamidine [48]. The planarity structure observed for the ITCs may be associated with the ITC-DNA intercalation interactions. For example, Fig. 9a illustrates the decrease in fluorescence upon addition of the ligand HL2.

#### 4. Conclusion

In this work, six new isoxazolethiosemicarbazones were prepared in quantity. A ring in all four structures, relative to the hydrogen bonds between adjacent molecules, was observed. The isoxazole and thiosemicarbazone moieties exhibited an almost coplanar arrangement for HL2, HL5 and HL6a. The planar arrangement was broken for HL3 which manifested  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions between the R2 phenyl groups. Moreover, the intermolecular interactions in HL2 and HL5 formed a 2D layer parallel to (1 1 0) the planes. For HL3 and HL6a, on the other

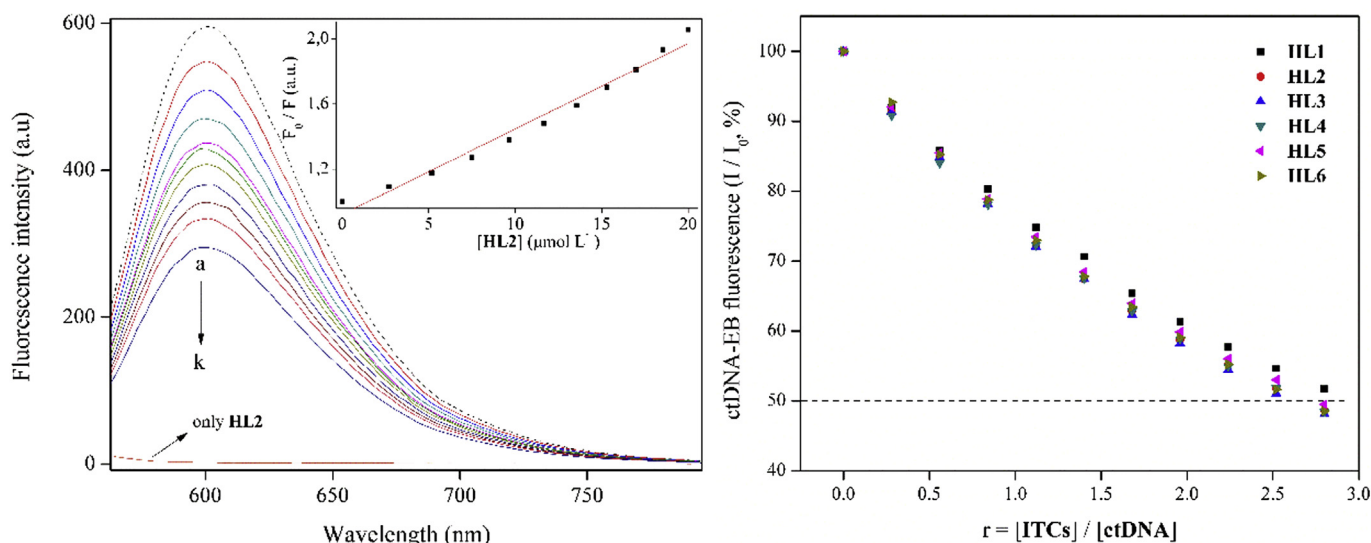
**Table 5**  
Stern-Volmer quenching constant ( $K_{\text{sv}}$ ), bimolecular quenching rate constant ( $k_q$ ), wavelength shift ( $\Delta\lambda$ ), binding constant ( $K$ ), number of binding sites per protein ( $\eta$ ) associated with the compound-HSA interaction at different temperatures, in a phosphate buffer (pH 7.2,  $\lambda_{\text{exc}} = 295$  nm).

Compounds	$K_{\text{sv}}$ ( $10^4$ L mol $^{-1}$ )	$k_q$ ( $10^{12}$ L mol $^{-1}$ s $^{-1}$ )	$R^a$	$\Delta\lambda$ (nm)	$K$ ( $10^4$ L mol $^{-1}$ )	$\eta$	$R^b$
HL1	4.73 ( $\pm 0.05$ )	4.73	0.9898	-1.0	19.13	1.116	0.9920
HL2	4.94 ( $\pm 0.01$ )	4.94	0.9998	-6.0	14.94	1.086	0.9991
HL3	5.37 ( $\pm 0.02$ )	5.37	0.9993	-3.1	12.51	1.071	0.9990
HL4	6.67 ( $\pm 0.01$ )	6.67	0.9984	-2.0	6.39	0.999	0.9982
HL5	3.54 ( $\pm 0.01$ )	3.54	0.9969	-1.1	19.64	1.188	0.9878
HL6	3.35 ( $\pm 0.03$ )	3.35	0.9907	-2.0	26.85	1.165	0.9951

$R^a$  Correlation coefficient for the  $K_{\text{sv}}$  values.  $R^b$  Correlation coefficient for the  $K$  values.

**Table 6**The bond constant ( $K_b$ ), Stern-Volmer constant ( $K_{sv}$ ) apparent constant ( $K_{app}$ ) values for the interaction between the compounds HL1 – HL6 to ctDNA, pH 7.2 at 298.

Compound	$K_b \times 10^7$ (L mol <sup>-1</sup> )	R <sup>a</sup>	$K_{sv} \times 10^4$ (L mol <sup>-1</sup> )	R <sup>b</sup>	$K_{app} \times 10^6$ (L mol <sup>-1</sup> )
HL1	5.39	0.9999	4.27	0.9909	4.27
HL2	1.33	0.9990	4.77	0.9929	4.77
HL3	3.17	0.9998	4.90	0.9917	4.90
HL4	1.71	0.9997	4.76	0.9927	4.76
HL5	0.89	0.9978	4.59	0.9924	4.59
HL6	1.26	0.9993	4.77	0.9918	4.77

R<sup>a</sup> Correlation coefficient for the  $K_b$  values. R<sup>b</sup> Correlation coefficient for the  $K_{sv}$  values.

**Fig. 9.** (a) The ctDNA-EB fluorescence spectra in the absence and presence of **HL2** in increasing amounts; (b) The ctDNA-EB plot with a relative fluorescence intensity at  $\lambda_{exc} = 545$  nm, (%) versus  $r$  ( $r = [ITCs]/[ctDNA]$ ) in the presence of **HL1** – **HL6** (up to 51.7% of the initial ctDNA-EB fluorescence intensity for **HL1**, 48.6% for **HL2**, 48.1% for **HL3**, 48.5% for **HL4**, 49.5% for **HL5** and 48.5% for **HL6**), Tris-HCl buffer at pH 7.2.

hand, intermolecular hydrogen bonds resulted in 1D layers in the directions [0 0 1] and [1 1 1], respectively. The HSA binding of the synthesized compounds was evaluated using fluorescence quenching. Results from this procedure suggested that all the herein synthesized compounds bound to HSA with binding constants in the range of  $10^4$  L mol<sup>-1</sup>, which is an appropriate value for these drugs. Furthermore, the synthesized ligands bound to HSA with a molar ratio of 1:1. The studies with ctDNA suggested that the ITCs could interact with ctDNA and displace EB from the ctDNA-EB system, suggesting an intercalative mode of interaction.

### Acknowledgments

The authors are grateful to the Brazilian funding agencies CNPq (472530/2012-7) and FAPEMIG (APQ-01253-15) for financial support.

### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.08.062>.

### References

- [1] A.V.G. Netto, R.C.G. Frem, A.E. Mauro, *Quim. Nova* 31 (2008) 1208.
- [2] A.A. El-Emam, K.A. Alrashood, M.A. Al-Omar, A.M.S. Al-Tamimi, *Molecules* 17 (2012) 3475.
- [3] A. Mishra, B.B. Mishra, V.K. Tiwari, *RSC Adv.* 5 (2015) 41520.
- [4] A. Kamal, E.V. Bharathi, J.S. Reddy, M.J. Ramaiah, D. Dastagiri, M.K. Reddy,

- A. Viswanath, T.L. Reddy, T.B. Shaik, S.N.C.V.L. Pushpavalli, M.P. Bhadra, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 691.
- [5] K.M. Naidu, A. Suresh, J. Subbalakshmi, D. Sriram, P. Yogeewari, P. Raghavaiah, K.V.G.C. Sekhar, *Eur. J. Med. Chem.* 87 (2014) 71.
- [6] S. Guo, J. Wang, X. Zhang, S. Cojean, P.M. Loiseau, X. Fan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 25 (2015) 2617.
- [7] R.M. Kumbhare, U.B. Kosurkar, M.J. Ramaiah, T.L. Dadmal, S.N.C.V.L. Pushpavalli, M. Pal-Bhadra, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22 (2012) 5424.
- [8] J.A. Lessa, I.C. Mendes, P.R.O. Da Silva, M.A. Soares, R.G. Dos Santos, N.L. Speziali, N.C. Romeiro, E.J. Barreiro, H. Beraldo, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 5671.
- [9] M.P. Heng, S.K. Sinniah, W.Y. Teoh, K.S. Sim, S.W. Ng, Y.K. Cheah, K.W. Tan, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 150 (2015) 360.
- [10] J.L.R. Melos, E.C. Torres-Santos, V.S. Faiões, C.N.D. Cistia, C.M.R. Sant'Anna, C.E.R. Santos, A. Echevarri, *Eur. J. Med. Chem.* 103 (2015) 409.
- [11] L. Zhu, B. Zhou, X. Chen, H. Jiang, J. Shao, Y. Yen, *Biochem. Pharmacol.* 78 (2009) 1178.
- [12] J.S. Casas, M.S. García-Tasende, J. Sordo, *Coord. Chem. Rev.* 209 (2000) 197.
- [13] G.J. Palenik, D.F. Rendle, W.S. Carter, *Acta Crystallogr. Sect. B* 30 (1974) 2390.
- [14] A.E. Liberta, D.X. West, *Biometals* 5 (1992) 121.
- [15] I.C. Mendes, J.P. Moreira, A.S. Mangrich, S.P. Balena, B.L. Rodrigues, H. Beraldo, *Polyhedron* 26 (2007) 3263.
- [16] S.K. Jain, B.S. Garg, Y.K. Bhoon, *Spectrochim. Acta* 9 (1986) 959.
- [17] D.A. Martins, L.R. Gouvea, G.S.V. Muniz, S.R.W. Louro, D.G.J. Batista, M.N.C. Soeiro, L.R. Teixeira, *Bioinorg. Chem. Appl.* 2016 (2016) 1.
- [18] L.R. Gouvea, L.S. Garcia, D.R. Lachter, P.R. Nunes, F.C. Pereira, E.P. Silveira-Lacerda, S.R.W. Louro, P.J.S. Barbeira, L.R. Teixeira, *Eur. J. Med. Chem.* 55 (2012) 67.
- [19] G.S.V. Muniz, L.R. Teixeira, S.R.W. Louro, *Eur. Biophys. J.* 43 (2014) 477.
- [20] D.A. Martins, L.F. Bomfim Filho, C.M. Silva, A. Fátima, S.R.W. Louro, D.G.J. Batista, M.N.C. Soeiro, J.E. Carvalho, L.R. Teixeira, *J. Braz. Chem. Soc.* 28 (2017) 87.
- [21] S. Mazzini, L. Scaglioni, F. Animati, R. Mondelli, *Bioorg. Med. Chem.* 18 (2010) 1497.
- [22] J.H. Shi, T.T. Liu, M. Jiang, J. Chen, Q. Wang, *J. Photochem. Photobiol. B* 147 (2015) 47.
- [23] G.W. Zhang, P. Fu, L. Wang, M.M. Hu, *J. Agric. Food Chem.* 59 (2011) 8944.

- [24] W.R. Ware, *J. Phys. Chem.* 66 (1962) 455.
- [25] J.R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer, 2009.
- [26] A. Kathiravan, G. Paramaguru, R. Renganathan, *J. Mol. Struct.* 934 (2009) 129.
- [27] M.J. Turner, J.J. McKinnon, S.K. Wolff, D.J. Grimwood, P.R. Spackman, D. Jayatilaka, *M.A. Spackman, CrystalExplorer* 17 (2017).
- [28] G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. C. Struct. Chem.* 71 (2015) 3.
- [29] G.M. Sheldrick, *Acta Cryst. A* 64 (2008) 112.
- [30] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *J. Appl. Crystallogr.* 39 (2006) 453.
- [31] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, *CrystEngComm* 11 (2009) 19.
- [32] M.A. Spackman, J.J. McKinnon, *CrystEngComm* 4 (2002) 378.
- [33] S.K. Wolff, D.J. Grimwood, J.J. McKinnon, M.J. Turner, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, *CrystalExplorer*, University of Western Australia, 2010, Version 3.1. .
- [34] T.H. Sanatkar, H. Hadadzadeh, Z. Jannesari, T. Khayamian, M. Ebrahimi, H.A. Rudbari, M. Torkzadeh-Mahani, M. Anjomshoa, *Inorg. Chim. Acta* 423 (2014) 256.
- [35] B. Valeur, *Molecular Fluorescence. Principles and Applications*, Wiley, Weinheim, 2001.
- [36] C. Piccirillo, S. Demiray, A.C. Silva Ferreira, M.E. Pintado, P.M.L. Castro, *Ind. Crop. Prod.* 43 (2013) 562.
- [37] M.E. Reichmann, C.A. Rice, C.A. Thomas, P. Doty, *J. Am. Chem. Soc.* 76 (1954) 3047.
- [38] J. Marmur, *J. Mol. Biol.* 3 (1961) 208.
- [39] A.I. Matesanz, P. Souza, *J. Inorg. Biochem.* 101 (2007) 245.
- [40] O.E. Offiong, *Spectrochim. Acta A* 50 (1994) 2167.
- [41] A.L. Ringer, A. Senenko, C.D. Sherrill, *Protein Sci.* 16 (2007) 2216.
- [42] W.R. Ware, *J. Phys. Chem.* 66 (1962) 455.
- [43] A.B. Khan, J.M. Khan, M.S. Ali, R.H. Khan, K.U. Din, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 97 (2012) 119.
- [44] A.M. Pyle, J.P. Rehmman, R. Meshoyrer, C.V. Kumar, N.J. Turro, J.K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 3051.
- [45] P. Živec, F. Perdih, I. Turel, G. Giester, G. Psomas, *J. Inorg. Biochem.* 117 (2012) 35.
- [46] A.B. Begum, N.D. Rekha, B.C.V. Kumar, V.L. Ranganatha, S.A. Khanum, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24 (2014) 3559.
- [47] S. Roy, T.K. Das, *Polyhedron* 115 (2016) 111.
- [48] A. Kellett, M. O'Connor, M. McCann, M. McNamara, P. Lynch, G. Rosair, V. McKee, B. Creaven, M. Walsh, S. McClean, A. Foltyn, D. O'Shea, O. Howe, M. Devereux, *Dalton Trans.* 40 (2011) 1024.

Molecular Structure

Elsevier Editorial System(tm) for Journal of

Manuscript Draft

Manuscript Number: MOLSTRUC-D-18-01987

Title: 4-(2-nitrophenylsulfonamido)benzoic acid and its tri-n-butyltin(IV) complex: X-ray structural characterization and Hirshfeld surface analysis

Article Type: Research Paper

Keywords: organotin complex; sulfonamide; single-crystal X ray diffraction; Hirshfeld surface

Corresponding Author: Professor Bernardo Lages Rodrigues, Ph.D

Corresponding Author's Institution: Federal University of Minas Gerais

First Author: Lucius F Bomfim Filho

Order of Authors: Lucius F Bomfim Filho; Gabrieli L Parrilha; José D Ardisson; Heloisa Beraldo; Letícia R Teixeira; Bernardo Lages Rodrigues, Ph.D

## Highlights

**Bu<sub>3</sub>SnL** is a monomer in the solid and solution states.

**Bu<sub>3</sub>SnL** is a 1D-polymer sustained by carboxylate bridges in the crystalline structure.

Contributions of O··H/H··O interactions are higher for **HL** than for **Bu<sub>3</sub>SnL**.

1 **4-(2-nitrophenylsulfonamido)benzoic acid and its tri-n-butyltin(IV) complex: X-ray**  
2 **structural characterization and Hirshfeld surface analysis**

3  
4 Lucius F. O. Bomfim Filho<sup>a</sup>, Gabrieli L. Parrilha<sup>a</sup>, José D. Ardisson<sup>b</sup>, Heloisa Beraldo<sup>a</sup>, Letícia R.  
5 Teixeira<sup>a\*</sup>, Bernardo L. Rodrigues<sup>a\*</sup>

6  
7 <sup>a</sup> Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil

8 <sup>b</sup> Laboratório de Física Aplicada, Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear, CDTN-CNEN, Belo  
9 Horizonte, MG, 31270-901, Brazil

10

11 **Abstract**

12 Herein we describe the syntheses of 4-(2-nitrophenylsulfonamido)benzoic acid (**HL**), and its  
13 tri-n-butyltin(IV) complex, **Bu<sub>3</sub>SnL**. The compounds were characterized by elemental analyses, FT-  
14 IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR and X-ray diffraction. For the complex <sup>119</sup>Sn{<sup>1</sup>H} NMR and <sup>119</sup>Sn  
15 Mössbauer spectroscopies were also employed. The **Bu<sub>3</sub>SnL** is a monomer in the solid and solution  
16 states but exists as a polymer in the crystalline structure. The complex adopted distinct geometries,  
17 being tetrahedral in solution and intermediate between tetrahedral and trigonal bipyramidal in the solid  
18 state. Crystal structure determination of **Bu<sub>3</sub>SnL** revealed a bipyramid-trigonal geometry around the  
19 metal center, and the presence of a polymeric structure sustained by carboxylate bridges.  
20 Interconnections in the crystal structures were analyzed using Hirshfeld surfaces. The 2D-fingerprint  
21 plots indicated that the O⋯H/H⋯O interactions are more frequent in the **HL** crystal packing (44.9 %)  
22 than in the **Bu<sub>3</sub>SnL** (26.8 %).

23

24

25 **Keywords:** organotin complex; sulfonamide; single-crystal X ray diffraction; Hirshfeld surface.

26

27 **Introduction**

28 The first report on organotin compounds dates from 1849, with the preparation of diethyltin  
29 diiodide, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SnI<sub>2</sub>, by Edward Frankland [1, 2]. However, applications of such class of  
30 organometallics only started a century later, with the use of these compounds in the polyvinyl chloride  
31 (PVC) industry [3]. Thereafter many chemists have focused their studies on the synthesis and  
32 investigation of structural and biological properties of organotin(IV) compounds.

Corresponding author:

bernardo@qui.ufmg.br (Bernardo L. Rodrigues); Tel.: +55 31 3409 5769; Fax: +55 31 3409 5700

lregina@qui.ufmg.br (Letícia R. Teixeira); Tel.: +55 31 3409 5764; Fax: +55 31 3409 5700

33           Currently, organometallic tin(IV) complexes present numerous applications as reagents or  
34 catalysts in organic syntheses [4, 5], chemistry of materials [6, 7], stabilizers in PVC [8], pesticides in  
35 agriculture [9, 10], antimicrobial agents [11, 12], and antitumor candidates [13, 14]. This wide field of  
36 applications of organotin(IV) compounds has been attributed to the Lewis acidity of the Sn(IV) center,  
37 which can coordinate O-, N-, P- or S-donor ligands, as well as to the structural variety of these  
38 compounds [15].

39           Among organotin(IV) complexes, organotin(IV) carboxylates have also been the subject of  
40 study in the last decades as a result of their fascinating structural diversities, which are attributed to the  
41 mono- or bidentate coordination modes of carboxylate ligands, the number and nature of the alkyl or  
42 aryl substituent bound to tin atom, and the metal-to-ligand molar ratio [16]. This is supported by the  
43 existence of different organotin(IV) carboxylate derivatives, such as cluster [17, 18], ladder [19, 20,  
44 21], drum [20, 21], and cage [22, 23].

45           Benzoic acids are used in industry, technology and cosmetics [24]. *Para*-aminobenzoic acid  
46 (PABA) is required in the bacterial dihydrofolic acid biosynthesis pathway, which is essential for  
47 bacterial DNA and RNA synthesis [25]. Moreover, PABA and its derivatives are also widely used as  
48 UV filters in sunscreen products at concentrations up to 5 % [26].

49           The literature reports different compounds in which PABA is able to coordinate either by the  
50 carboxylate or the amine groups and to generate intermolecular interactions through hydrogen bonds  
51 and  $\pi\cdots\pi$  stacking [24, 27, 28]. On the other hand, PABA structural variations can significantly affect  
52 its mode of coordination and intermolecular interactions.

53           In order to contribute to the understanding of the organotin(IV) carboxylates coordination  
54 chemistry, in the present we report a new 4-(2-nitrophenylsulphonyl)aminobenzoic acid and its tri-*n*-  
55 butyltin(IV) complex. Additionally, we present the full characterization of the compounds by  
56 spectrometric and spectroscopic techniques, powder and single-crystal X-ray diffraction, and Hirshfeld  
57 surface.

58

## 59 **Experimental**

### 60 *Materials and spectroscopic measurements*

61 4-Aminobenzoic acid, 4-nitrobenzenesulfonyl chloride, and tributyltin chloride, were  
62 purchased from Sigma-Aldrich. The organic solvents were purchased from Vetec. All reagents were  
63 used without further purification. Melting point (Mp) was carried out using a MQAPF-302 apparatus  
64 and are reported without correction. Microanalyses of C, H and N were obtained on a Perkin Elmer  
65 2400 series II. The  $^{119}\text{Sn}$  Mössbauer spectrum was collected at 80 K in the transmission geometry, on a  
66 conventional constant-acceleration spectrometer with a  $\text{CaSnO}_3$  source kept at room temperature. The  
67 isomer shift value reported in this work is given with respect to this source. The Mössbauer spectrum  
68 was computer-fitted assuming Lorentzian line shapes and the resulting isomer shift and quadrupole  
69 splitting are accurate to ca.  $\pm 0.05 \text{ mm s}^{-1}$ . NMR spectra were recorded on a Bruker Avance DRX-400  
70 spectrometer or on a Bruker Avance DPX-200 spectrometer in hexadeuterodimethyl sulfoxide  
71 ( $\text{DMSO-}d_6$ ) with TMS as an internal standard. Powder X-ray diffraction was recorded on a Siemens  
72 D5000 diffractometer using  $\text{CuK}\alpha$  radiation with a  $2\theta$  range of  $0\text{--}50^\circ$ . The infrared (IR) spectra were  
73 recorded on a Perkin Elmer FTIR GX spectrophotometer using KBr pellets. Electronic spectra were  
74 recorded on a Shimadzu UV-2401PC UV-Vis spectrophotometer using a 1.0 cm beam path quartz  
75 cuvette. Electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS) analysis was performed on a Shimadzu  
76 LCMS-IT-TOF spectrometer, using negative mode, for **HL**.

77

### 78 *Synthesis of 4-(2-nitrophenylsulfonamido)benzoic acid (HL)*

79 The compound was prepared following previously described methodology [29].  
80 Stoichiometric amounts of 2-nitrobenzenesulfonyl chloride and 4-aminobenzoic acid were suspended  
81 in water. Under vigorous stirring an aqueous solution of sodium carbonate was added to adjust the pH  
82 between 8.0 and 9.0. After reagents consumption and pH stabilization, concentrated HCl solution was  
83 added to obtain pH 2.0, which allowed the precipitation of the suitable compound. The solid was  
84 filtered off and washed with water and dried *in vacuo* (Scheme 1).



85

86 4-(2-nitrophenylsulfonamido)benzoic acid (**HL**): Yield (%): 89. Mp (°C): 203.1–204.1. Anal. calcd.  
87 for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S·H<sub>2</sub>O (%): C, 45.88; H, 3.55; N, 8.23. Found: C, 45.81; H, 3.51; N, 8.09. IR (selected  
88 bands) (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν(NH) 3152, ν(C=O) 1698, ν<sub>AS</sub>(NO<sub>2</sub>) 1534, ν<sub>AS</sub>(SO<sub>2</sub>) 1362, ν<sub>S</sub>(NO<sub>2</sub>) 1336, ν<sub>S</sub>(SO<sub>2</sub>)  
89 1162, ν(SN) 942. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 12.87 (s, 1H) (COOH), 11.26 (s, 1H) (NH),  
90 8.14–7.97 (m, 2H) (H10/H13), 7.95–7.79 (m, 4H) (H3/H7, H11/H12), 7.24 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 2H)  
91 (H4/H6). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 166.7 (C1), 147.9 (C9), 140.9 (C5), 135.0 (C11),  
92 132.8 (C12), 131.1 (C8), 130.8 (C3/C7), 130.0 (C13), 126.3 (C2), 124.9 (C10), 118.7 (C4/C8).  
93 ESI-MS for C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [M-H<sup>+</sup> 100%]: m/z 321.0161 found, 321.0187 calculated.

94

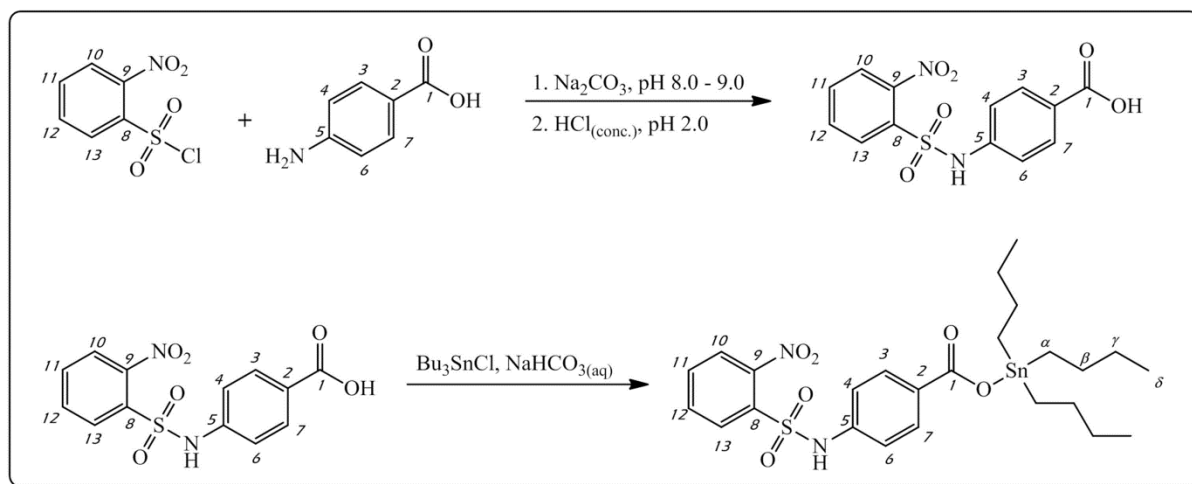
#### 95 *Synthesis of Bu<sub>3</sub>SnL*

96 The tin(IV) complex was obtained by dropwise addition of Bu<sub>3</sub>SnCl (10.0 mmol) in 15 mL of  
97 ethanol solution containing equimolar amount of **HL** and NaHCO<sub>3</sub>. The reaction mixture was stirred  
98 and heated at 50 °C for 4 hours. The insoluble material was filtered off and the filtrate was evaporated  
99 under reduced pressure to give a light-yellow oil. Then, 50 mL of distilled water were added to the  
100 obtained oil leading to the formation of a solid which was filtered off, washed with water and dried  
101 under reduced pressure (Scheme 1).

102

103 Tributyl(4-(2-nitrophenylsulfonamido)benzoato)tin(IV) (**Bu<sub>3</sub>SnL**): Yield (%): 37. Mp (°C): 81.7 –  
104 83.8. Anal. calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SSn (%): C, 49.12; H, 5.94; N, 4.58. Found: C, 48.66; H, 5.74; N,  
105 4.67. Molar conductivity (DMF, 1 mmol l<sup>-1</sup>): 4.1; IR (selected bands) (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν(NH) 3300, ν(CH<sub>2</sub>,  
106 CH<sub>3</sub>) 2958–2852, ν<sub>AS</sub>(COO<sup>-</sup>) 1636, ν<sub>S</sub>(COO<sup>-</sup>) 1346, ν<sub>AS</sub>(NO<sub>2</sub>) 1536, ν<sub>AS</sub>(SO<sub>2</sub>) 1374, ν<sub>S</sub>(SO<sub>2</sub>) 1174,  
107 ν(SN) 922, ν(SnC) 568, ν(SnO) 467. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 11.07 (br, 1H) (NH),  
108 8.02–7.97 (m, 2H) (H10/H13), 7.87–7.74 (m, 4H) (H3/H7, H11/H12), 7.15 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 2H)  
109 (H4/H6), 1.58 (quint, <sup>3</sup>*J*<sub>H-H</sub> = 7.7 Hz, 6H) (Hβ), 1.29 (sext, <sup>3</sup>*J*<sub>H-H</sub> = 7.3 Hz, 6H) (Hγ), 1.11 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H-H</sub> =  
110 8.1 Hz, 6H; <sup>3</sup>*J*<sub>H-H</sub> = 30.5 Hz) (Hα), 0.83 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 9H; <sup>3</sup>*J*<sub>H-H</sub> = 31.8 Hz) (Hδ). <sup>13</sup>C NMR (100

111 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 168.9 (C1), 147.9 (C9), 139.7 (C5), 134.7 (C11), 132.6 (C12), 131.4 (C8),  
 112 130.5 (C3/C7/C2), 129.9 (C13), 124.7 (C10), 118.8 (C4/C6), 27.7 (<sup>2</sup>*J*(<sup>119</sup>Sn, <sup>13</sup>C) = 13.9 Hz) (Cβ), 26.4  
 113 (<sup>3</sup>*J*(<sup>119</sup>Sn, <sup>13</sup>C) = 36.8 Hz) (Cγ), 18.6 (<sup>1</sup>*J*(<sup>119/117</sup>Sn, <sup>13</sup>C) = 237.8/227.5 Hz) (Cα), 13.6 (Cδ). <sup>119</sup>Sn NMR  
 114 (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): -20.1. Mössbauer <sup>119</sup>Sn (mm s<sup>-1</sup>): δ = 1.36, Δ = 2.63, Γ = 0.88.  
 115



116  
 117 **Scheme 1.** Reaction scheme for the syntheses of **HL** and **Bu<sub>3</sub>SnL** and NMR atom numbering.  
 118

119 *Single crystal X-ray diffraction studies*

120 Single crystal X-ray diffraction measurements for **HL** and **Bu<sub>3</sub>SnL** were performed on an  
 121 Agilent–Gemini diffractometer equipped with a CCD area detector using MoKα (0.71073 Å)  
 122 radiation. The CrysAlisPro software package [30] was used for data collection and reduction (Oxford  
 123 Diffraction Ltda, version 171.38.41). The structures were solved by direct methods using SHELXS-97  
 124 and refined by full-matrix least squares on F<sup>2</sup> using SHELXL-2014 [31]. All non-hydrogen atoms  
 125 were successfully refined using anisotropic displacement parameters. The hydrogen atoms of the  
 126 amino group were localized in the Fourier-difference maps and fixed to the parental nitrogen atom,  
 127 with d[N–H] = 0.85 Å and displacement parameters [U<sub>iso</sub>(H) = 1.2U<sub>eq</sub>(N)]. The H atoms of the water  
 128 molecule were found in the Fourier-difference map. The other hydrogen atoms were geometrically  
 129 fixed considering the parental atom hybridization [U<sub>iso</sub>(H) = 1.2U<sub>eq</sub>(C)] and [U<sub>iso</sub>(H) = 1.5U<sub>eq</sub>(O)].

130 Structural representations were drawn using Mercury (version 3.10) [32]. Data collection and  
 131 refinement results are given in Table 1.

132

133 **Table 1.** Crystal data and details of diffraction experiments for **HL·H<sub>2</sub>O** and **Bu<sub>3</sub>SnL**

Compound	<b>HL·H<sub>2</sub>O</b>	<b>Bu<sub>3</sub>SnL</b>
Empirical formula	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> SSn
Formula weight (g mol <sup>-1</sup> )	340.31	611.31
Temperature (K)	298	120
λ (Å)	0.71073	0.71073
Space group	P-1	C2/c
a (Å)	7.8057(6)	28.7151(5)
b (Å)	8.0674(6)	10.2118(18)
c (Å)	12.8898(9)	19.0198(3)
α (°)	73.580(6)	90
β (°)	74.919(6)	100.131(18)
γ (°)	71.388(9)	90
V (Å <sup>3</sup> )	724.86(10)	5490.3(10)
Z	2	8
ρ <sub>calc.</sub> (Mg m <sup>-3</sup> )	1.559	1.479
μ <sub>1</sub> (mm <sup>-1</sup> )	0.264	1.05
F(000)	352	2512
(sinθ/λ) <sub>max</sub> (Å <sup>-1</sup> )	0.695	0.700
	-10 ≤ h ≤ 10	-39 ≤ h ≤ 39
Data collection interval	-10 ≤ k ≤ 10	-13 ≤ k ≤ 13
	-16 ≤ l ≤ 17	-26 ≤ l ≤ 26
Crystal size (mm)	0.21 x 0.18 x 0.17	0.54 x 0.18 x 0.04
Measured reflections	5431	46463
Independent reflections	3386	7078
R <sub>int</sub>	0.0260	0.0324
Completeness (θ = 26.32°)	99.97 %	99.88 %
N <sub>obs</sub> (2σ) / N <sub>par</sub>	3386 / 208	7078 / 316
S	1.044	1.055
R(F); R <sub>w</sub> (F <sup>2</sup> ) [I > 2α(I)]	0.044; 0.107	0.022; 0.051

R(F); R <sub>w</sub> (F <sup>2</sup> )	0.057; 0.117	0.027; 0.054
Δρ <sub>max</sub> ; Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	0.349; -0.425	0.610; -0.523
CCDC number	1852103	1852102

---

134

135 *Hirshfeld surface analysis*

136 Hirshfeld surfaces [33] and the associated 2D-fingerprint plots [34] were generated for the  
 137 crystal structures of **HL·H<sub>2</sub>O** and **Bu<sub>3</sub>SnL** using CrystalExplorer 17.5 [35]. 3D d<sub>norm</sub> surfaces were  
 138 mapped over a fixed color scale of -0.200 (red) to +1.000 (blue). The shape index surface shows the  
 139 color range of -1.0 (concave, red) to +1.0 (convex, blue). The 2D fingerprint plots were exhibited by  
 140 using the translated 0.4 – 3.0 Å range, including reciprocal contacts.

141

142 **Results and discussion**

143 The compounds are insoluble in water, hexane, chloroform and diethyl ether, being soluble in  
 144 dimethyl sulfoxide, acetonitrile, ethanol and methanol. The tin(IV) complex stability in DMSO  
 145 solution was monitored by UV-Vis spectroscopy, which confirmed its stability for at least 72 h.

146

147 *Infrared spectral studies*

148 The absorption at 1162 cm<sup>-1</sup> in the spectrum of **HL** was attributed to the SO<sub>2</sub> symmetric  
 149 stretching vibration, while the absorption at 3152 cm<sup>-1</sup> was attributed to the ν(N–H) mode [36]. For  
 150 **Bu<sub>3</sub>SnL**, these bands lay at 1174 and 3300 cm<sup>-1</sup>, respectively. Aromatic nitro group stretching  
 151 vibration modes are expected in the 1570–1485 cm<sup>-1</sup> (asymmetric stretching) and 1370–1320 cm<sup>-1</sup>  
 152 (symmetric stretching) ranges [36]. These modes were respectively assigned at 1534 and 1336 cm<sup>-1</sup> for  
 153 **HL**. After complexation, the absorption attributed to ν<sub>AS</sub>(NO<sub>2</sub>) was observed at 1536 cm<sup>-1</sup> without  
 154 significant shift. The overlap of the ν<sub>S</sub>(NO<sub>2</sub>) mode with other bands in the complex spectrum made it  
 155 difficult to assign.

156 The **HL** infrared spectrum exhibited characteristic vibration at 1698 cm<sup>-1</sup> assigned to  
 157 ν<sub>AS</sub>(C=O). The Δν value [Δν = ν<sub>AS</sub>(COO<sup>-</sup>)-ν<sub>S</sub>(COO<sup>-</sup>)] can be used as a tool to classify the coordination

158 mode of carboxylates into three groups: i)  $\Delta\nu(\text{COO}^-) < 200 \text{ cm}^{-1}$ , carboxylate group binds as a  
159 bidentate ligand; ii)  $200 \text{ cm}^{-1} < \Delta\nu(\text{COO}^-) < 350 \text{ cm}^{-1}$ , an anisobidentate coordination is present, and  
160 iii)  $\Delta\nu(\text{COO}^-) > 350 \text{ cm}^{-1}$ , the carboxylate group binds in a monodentate fashion [37, 38]. In the  
161 spectrum of the complex, the vibrations attributed to  $\nu_{\text{As}}(\text{COO}^-)$  and  $\nu_{\text{S}}(\text{COO}^-)$  modes lay at 1636 and  
162  $1346 \text{ cm}^{-1}$ , respectively. Hence, the  $\Delta\nu$  value for **Bu<sub>3</sub>SnL** is  $290 \text{ cm}^{-1}$ , which is in agreement with an  
163 anisobidentate coordination mode [37]. A new absorption at  $467 \text{ cm}^{-1}$  in the spectrum of the complex  
164 was attributed to the  $\nu(\text{Sn-O})$  mode, indicating coordination of the oxygen. The infrared spectra are in  
165 supplementary information (Fig. S1).

166

#### 167 <sup>119</sup>Sn Mössbauer spectroscopy

168 The <sup>119</sup>Sn Mössbauer spectrum of the complex shows a well resolved single doublet with  $\Gamma =$   
169  $0.88 \text{ mm s}^{-1}$  (supplementary material, Fig. S2). The observed isomer shift  $\delta = 1.36 \text{ mm s}^{-1}$  is  
170 characteristic of a tetravalent tin in organometallic derivatives [39]. The data showed lower isomer shift  
171 values for the complex when compared to the parent organotin(IV) chloride ( $\delta = 1.58 \text{ mm s}^{-1}$ , [40])  
172 probably related to the replacement of a weak Sn-Cl for a strong Sn-O bond.

173 The quadrupole splitting parameter ( $\Delta$ ) value can generally allow the discrimination between  
174 the possible Sn(IV) geometries, which are  $1.7 - 2.2 \text{ mm s}^{-1}$  (*cis*-octahedral),  $2.1 - 2.5 \text{ mm s}^{-1}$   
175 (tetrahedral),  $3.0 - 4.0 \text{ mm s}^{-1}$  (trigonal bipyramid) and  $3.0 - 4.5 \text{ mm s}^{-1}$  (*trans*-octahedral) [41]. In the  
176 literature the quadrupole splitting values for distorted tetrahedral geometry for similar coordination  
177 sphere are found in the  $2.22 - 2.52 \text{ mm s}^{-1}$  region and for trigonal bipyramid in the  $3.44 - 3.57 \text{ mm s}^{-1}$   
178 region [42, 43].

179 The complex shows  $\Delta = 2.63 \text{ mm s}^{-1}$ , which is a slightly above the range for tetrahedral  
180 compounds. That may be associated with the electric field gradient around the tin nucleus, which is  
181 produced by inequalities in the tin-oxygen bonds of carboxylate. The quadrupole splitting value  
182 suggests an arrangement between the distorted tetrahedral geometry (coordination number equal to 4)

183 and the trigonal bipyramid geometry with one weak oxygen-tin interaction (coordination number equal  
184 to 5).

185

#### 186 *NMR spectra*

187 The hydrogen and carbon total assignments were performed based on the combined data of  $^1\text{H}$ ,  
188  $^{13}\text{C}$ , COSY, HMBC and DEPT 135 NMR spectra. The NMR spectra are in supplementary material  
189 (Fig. S3).

190 The  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **HL** shows a large signal at 12.87 ppm attributed to the  $-\text{COOH}$   
191 proton, which is absent in the spectrum of the complex, confirming coordination of an anionic ligand  
192 to the metallic center. The signal of  $\text{NH}$  was observed at 11.26 ppm in the spectrum of the free ligand,  
193 while in the complex this signal was observed at 11.07 ppm. The **HL** aromatic hydrogen signals (7.22  
194 – 8.08 ppm) did not undergo significant shifts upon coordination (7.15 – 8.02 ppm for complex). The  
195 integration curves in the  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **Bu<sub>3</sub>SnL** were consistent with the presence of three  
196 butyl groups.

197 Compared with the  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR spectrum of the free ligand, in the spectrum of the complex  
198 the carboxylate carbon position shifted downfield, which indicates coordination of the carboxylic  
199 group to the tin(IV) center. This chemical shift is related to electron density transfer from the ligand to  
200 the acceptor Sn atom [44].

201 The  $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})$  and  $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$  coupling constants are very sensitive to tin coordination  
202 number and allow prediction of C–Sn–C angles ( $\theta$ ) in solution by means of the following empirical  
203 equations [45]:

$$204 \quad \theta = (0,0161)^2 |^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})|^2 - 1,32 |^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})| + 133,4 \quad (\text{Equation 1})$$

$$205 \quad |^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})| = (10,7 \pm 0,5) (\theta) - (778 \pm 64) \quad (\text{Equation 2})$$

206

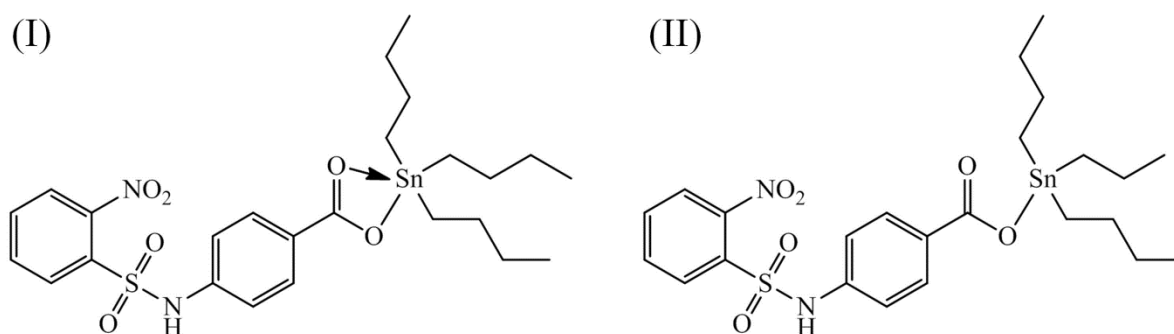
207 According to the literature, four-coordinate species present  $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})$  and  $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$   
208 coupling constant values lower than 400 and 60 Hz, respectively. Five-coordinate tin complexes

209 present coupling constant values in the 450 to 670 Hz range for  $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})$  and 65 to 80 Hz for  
210  $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$ , whereas six-coordinate complexes show  $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})$  and  $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$  values greater  
211 than 670 and 83 Hz, respectively [46]. For **Bu<sub>3</sub>SnL**, the C–Sn–C angles calculated from the  $^1J$  and  $^2J$   
212 coupling constants were 108.1° and 96.7°, in agreement with a distorted tetrahedral environment for  
213 the tin atom.

214  $^{119}\text{Sn}\{^1\text{H}\}$  NMR chemical shifts are also sensitive to the coordination number of the tin center  
215 and the nature of the substituents on the tin atom. The chemical shift range reported for four-  
216 coordinated organotin(IV) complexes is 200 to -60 ppm, while signals corresponding to five- and six-  
217 coordinated complexes are observed between -90 to -190 ppm and -210 to -400 ppm, respectively  
218 [47]. Therefore, the  $^{119}\text{Sn}$  chemical shift of -20.1 ppm for **Bu<sub>3</sub>SnL** indicated the presence of a complex  
219 with a tetrahedral geometry in solution, which was in conformity with the angles obtained from the  
220  $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})$  and  $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$  coupling constants.

221 The spectroscopic data demonstrated that the **Bu<sub>3</sub>SnL** complex coordination number in  
222 solution (CN = 4) differs from that presented by the complex in the solid state (CN = 5). This may be  
223 related to a weak interaction between the tin atom and one of the carboxylate oxygens in the solid  
224 state, which is less significant in solution if not completely lost on dissolution. Thus, it could be  
225 proposed that the structures in in solution and in the solid state are as shown in Figure 1.

226



227

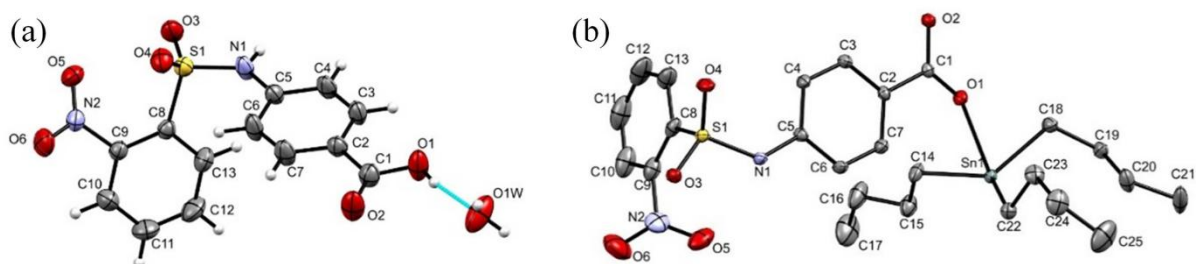
228 **Figure 1.** Proposed spatial arrangement for **Bu<sub>3</sub>SnL** in solid state (I) and solution (II).

229

230 *X-ray diffraction analysis*

231 Slow evaporation of ethanol solution resulted in adequate **HL** and **Bu<sub>3</sub>SnL** single crystals. The  
232 monohydrated ligand (**HL·H<sub>2</sub>O**) crystallized in space group P-1, with one **HL** unit and one additional  
233 water molecule in the asymmetric unit. **Bu<sub>3</sub>SnL** crystallized in the more symmetrical C2/c space  
234 group, with one complex molecule in the asymmetric unit (Figure 2).

235



236

237 **Figure 2.** Asymmetric unities of compounds (a) **HL·H<sub>2</sub>O** and (b) **Bu<sub>3</sub>SnL**. Displacement ellipsoids  
238 are drawn at the 50% probability level. Hydrogen atoms of **Bu<sub>3</sub>SnL** are omitted for clarity.

239

240 The **HL** molecule showed equivalent S=O sulphonyl bond distances (1.428(1) Å and 1.425(1)  
241 Å) in good agreement with the literature values for this type of bonding [48]. In addition, the C1–O1  
242 (1.319(2) Å) and C1=O2 (1.209(2) Å) bond distances are also in conformity with literature values for  
243 a carboxylic acid group, as well as the bond distances observed for the neutral NO<sub>2</sub> group bonded to  
244 the aromatic ring (1.2138(18) and 1.2229(19) Å) (Table 2).

245 The carboxylic acid group is almost coplanar to its bonded aromatic ring, with angle between  
246 aromatic ring **A** (formed by atoms C2 to C7) and the carboxylic acid group equal to 15.3(2) °. The  
247 nitro group, on the other hand, rotates 36.3(1) ° from the mean plane of the aromatic ring **B** (formed by  
248 atoms C8 to C13).

249

250

251

252



253 **Table 2.** Selected bond lengths (Å) and angles (°) of compounds.

Compound	<b>HL.H<sub>2</sub>O</b>	<b>Bu<sub>3</sub>SnL</b>
O1 – C1	1.319(2)	1.242(2)
O2 – C1	1.209(2)	1.281(2)
S1 – O3	1.425(1)	1.433(1)
S1 – O4	1.428 (1)	1.423(1)
O5 – N2	1.2138(18)	1.220(2)
O6 – N2	1.2229(19)	1.227(3)
Sn1 – O1		2.4635(11)
Sn1 – O2		2.1559(11)
Sn1 – C14		2.1387(17)
Sn1 – C18		2.1490(16)
Sn1 – C22		2.1444(16)
N1 – S1 – C8	105.01(8)	108.20(8)
C8 – S1 – N1 – C5	-69.61(18)	60.88(15)
C8 – C9 – N2 – O5	35.4(2)	-59.3(3)
C8 – C9 – N2 – O6	-146.88(18)	120.6(2)
O1 – Sn1 – O2		174.22(4)
C14 – Sn1 – C18		117.82(7)
C14 – Sn1 – C22		126.34(7)
C18 – Sn1 – C22		113.95(7)
C14 – Sn1 – O1		83.27(5)
C14 – Sn1 – O2		97.29(6)
C18 – Sn1 – O1		83.38(5)
C18 – Sn1 – O2		91.30(6)
C22 – Sn1 – O1		89.58(5)
C22 – Sn1 – O2		94.67(5)

254

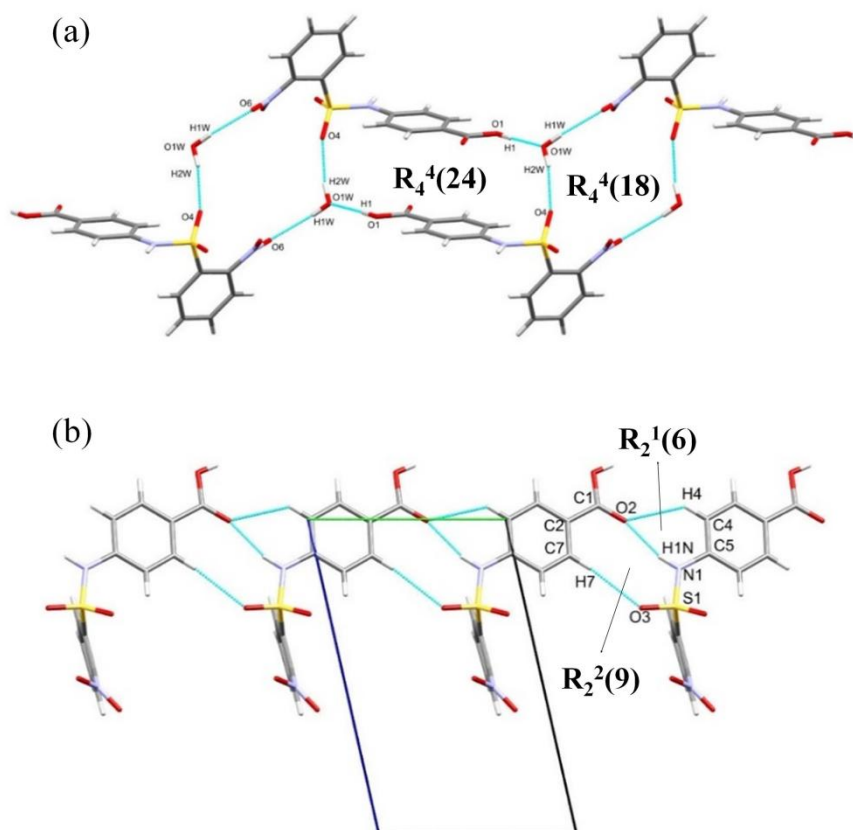
255 The hydrogen bonds involving the water molecule (Table 3) play a fundamental role in the  
256 stabilization of the crystal structure of **HL**. The interactions between water and **HL** molecules through  
257 carboxylic (O1 – H1...O1W<sup>(i)</sup>), sulphonyl (O1W – H1W...O4<sup>(iii)</sup>) and nitro groups (O1W –

258 H1W...O6<sup>(iii)</sup>) formed a closed loop with graph-set R<sub>4</sub><sup>4</sup>(18) and R<sub>4</sub><sup>4</sup>(24) rings resulting in an infinite  
259 chain in the [1 1 -1] crystallographic direction (Figure 3-a).

260 The oxygen O2 of the carboxylic group is the acceptor atom of a bifurcated intermolecular  
261 [N1 – H1N...O2<sup>(iv)</sup> and C4 – H4...O2<sup>(iv)</sup>] hydrogen bond, making a R<sub>2</sub><sup>1</sup>(6) ring. This interaction  
262 combined to a hydrogen bond between the aromatic ring and the sulfonyl O3 oxygen-atom of an  
263 adjacent molecule [C7 – H7...O3<sup>(v)</sup>] form a 1-D layer in the [0 1 0] direction (Figure 3-b).

264 Furthermore, the oxygen O6 of the NO<sub>2</sub> group is involved in a weak hydrogen bond with the  
265 water molecule [O1W – H1W...O6<sup>(iii)</sup>], while the oxygen O5 of this group is linked through a very  
266 weak n→π\* interaction [49] with the sulphonyl aromatic ring moiety.

267



268

269 **Figure 3.** Intermolecular hydrogen bonds in the **HL·H<sub>2</sub>O** crystal structure.

270

271

272 **Table 3.** The hydrogen bonding parameters (Å, °) for the compounds.

Compound	$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
<b>HL·H<sub>2</sub>O</b>	O1 – H1 $\cdots$ O1W <sup>(i)</sup>	0.82	1.84	2.649(2)	170
	O1W – H1W $\cdots$ O6 <sup>(ii)</sup>	0.86	2.16	3.003(2)	166
	O1W – H2W $\cdots$ O4 <sup>(iii)</sup>	0.85	2.00	2.843(2)	174
	N1 – H1N $\cdots$ O2 <sup>(iv)</sup>	0.86	1.98	2.812(2)	165
	C4 – H4 $\cdots$ O2 <sup>(iv)</sup>	0.93	2.57	3.304(3)	136
	C7 – H7 $\cdots$ O3 <sup>(v)</sup>	0.93	2.55	3.465(3)	167
	C11 – H11 $\cdots$ O5 <sup>(vi)</sup>	0.93	2.57	3.271(3)	132
	C13 – H13 $\cdots$ O1 <sup>(i)</sup>	0.93	2.55	3.274(3)	135
	<b>Bu<sub>3</sub>SnL</b>	N1 – H1N $\cdots$ O5	0.85	2.53	2.973(3)
N1 – H1N $\cdots$ O3 <sup>(vii)</sup>		0.85	2.07	2.904(2)	166
C4 – H4 $\cdots$ O4 <sup>(viii)</sup>		0.95	2.50	3.154(4)	126

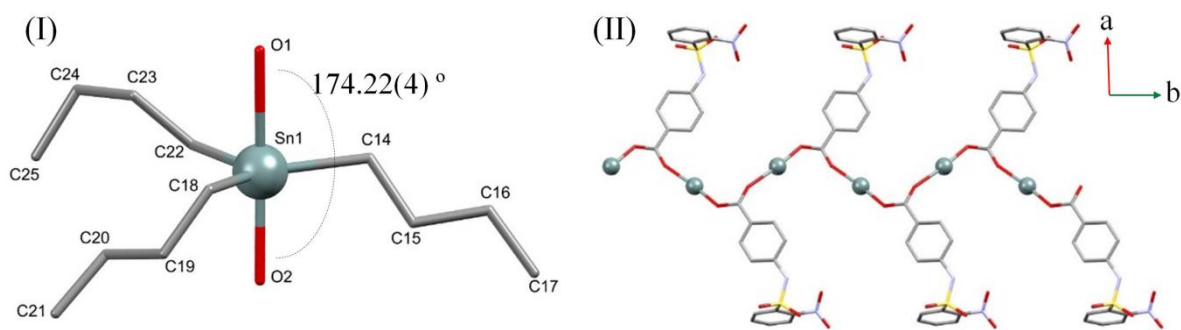
273 Symmetry codes: (i) 1-x, 2-y, -z; (ii) -x, 1-y, 1-z; (iii) 1+x, -1+y, z; (iv) x, -1+y, z; (v) x, 1+y, z; (vi)  
 274 1+x, y, z; (vii) -x, -y, -z; (viii) -x, 1-y, -z.

275

276 The coordination polyhedron around tin(IV) in **Bu<sub>3</sub>SnL** was a slightly distorted trigonal-  
 277 bipyramid with the axial position being taken up by the two oxygens O1 – Sn – O2 174.22(4) ° and the  
 278 equatorial positions being occupied by the carbon substituents (sum of C – Sn – C angles from 358.14  
 279 °) (Table 2).

280 Each carboxylate oxygen atom is bonded to one tin center (Figure 4), with (d[Sn1 – O1 =  
 281 2.4635(11) Å] and d[Sn – O2 = 2.1559(11) Å]), forming the polymeric chain structure. Due to the  
 282 variation of the bond distances in the triorganotin carboxylates the metal center was displaced from the  
 283 equatorial plane towards the covalently bonded oxygen by 0.170 Å.

284

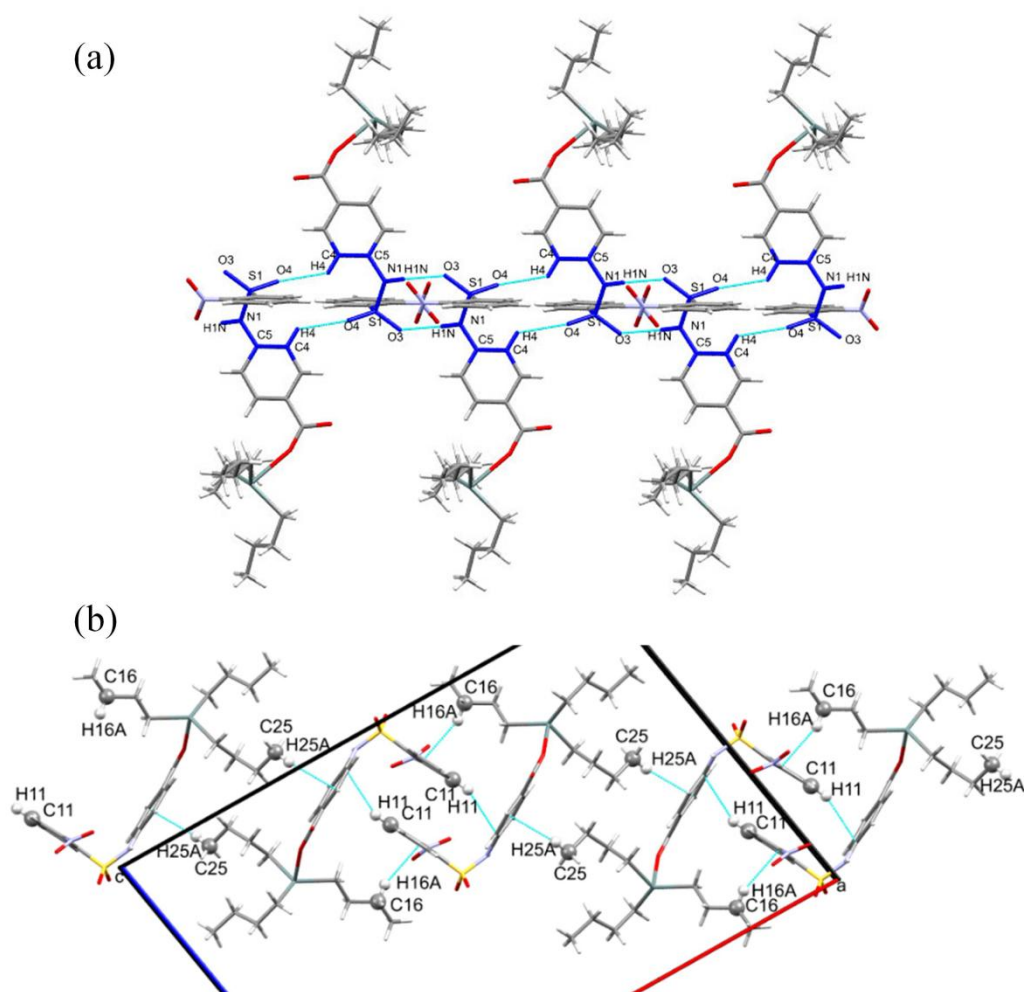


285  
 286 **Figure 4.** The complex distorted trigonal-bipyramid geometry (a), *ab*-plane view of the zig zag  
 287 propagation along [0 1 0] direction showing the polymeric chain of **Bu<sub>3</sub>SnL** (b). The hydrogen atoms  
 288 in (a) and the alkyl substituents in (b) on tin have been omitted for clarity.

289  
 290 The amino group in the complex presented the intramolecular N1 – H1N···O5 and the  
 291 intermolecular N1 – H1N···O3<sup>(vii)</sup> hydrogen bonds. The crystal structure of the ligand alone does not  
 292 show these interactions. The presence of these interactions in the complex is associated to a rotation  
 293 close to 130 ° in the single N1 – S1 bond in comparison to the crystal structure of the free ligand  
 294 (supplementary material, Fig. S4).

295 The sulphonyl oxygen-atoms accept intermolecular hydrogen bonds from the amine [N1 –  
 296 H1N···O3<sup>(vii)</sup>] and from the aromatic ring [C4 – H4···O4<sup>(viii)</sup>] forming respectively R<sub>2</sub><sup>2</sup>(8) and R<sub>2</sub><sup>2</sup>(12)  
 297 rings. The amine-sulphonyl-phenyl unit results in an infinite chain parallel to the [0 1 0] direction  
 298 (Figure 5-a). A 1-D layer parallel to the (1 0 1) plane was formed by the three weak interactions  
 299 involving the 2-nitrobenzenesulfonamido ring moiety (C11 – H11 ··· π edge-to-face, C16 – H16 ··· π  
 300 and π···π stacking) and another interaction by the aminobenzoic ring moiety (C25 – H25 ··· π), in  
 301 addition to the amine-sulphonyl-phenyl unit interactions. (Figure 5-b).

302



303

304 **Figure 5.** Intermolecular interaction and propagation in **Bu<sub>3</sub>SnL** complex crystal structure.

305

306

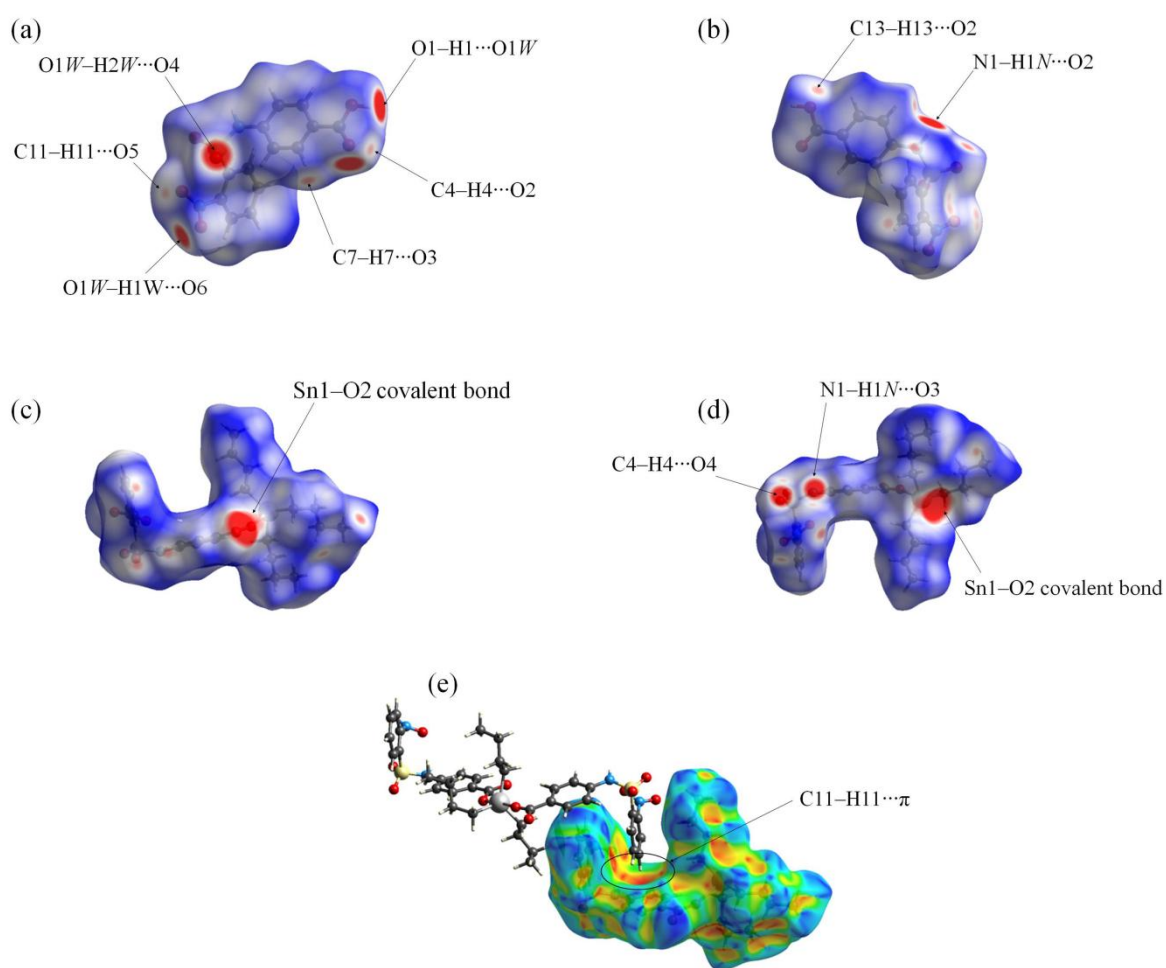
307 *Hirshfeld surfaces*

308 The Hirshfeld surface was used to identify the intermolecular interactions within the crystal  
 309 structures. The contacts with distances longer than van der Waals radii are represented in blue, the  
 310 distances shorter than the sum of the van der Waals radii are indicated in red, and the contacts with  
 311 distances equal to the sum of van der Waals radii are indicated in white.

312 Hirshfeld surfaces obtained for **HL** and **Bu<sub>3</sub>SnL** are illustrated in Figure 6. The most  
 313 dominant interaction in **HL** is the O···H/H···O interaction associated with the water and neighbor  
 314 intermolecular interactions appearing as a specific spikes in the 2D fingerprint plot (Figure 7). The

315 second most predominant contribution to the total Hirshfeld surface is from the H $\cdots$ H interaction  
 316 where the scattering points spread up to  $d_e \approx d_i < 1.2 \text{ \AA}$  (van der Waals radius of the H atom). On the  
 317 other hand, the predominant contribution in the complex is the H $\cdots$ H interaction with the O $\cdots$ H/H $\cdots$ O  
 318 interactions being the second most important interactions. This inversion reflects the steric effect of  
 319 the tributyltin group in the complex, which avoids the carboxylate oxygens to interact with  
 320 neighboring molecules.

321

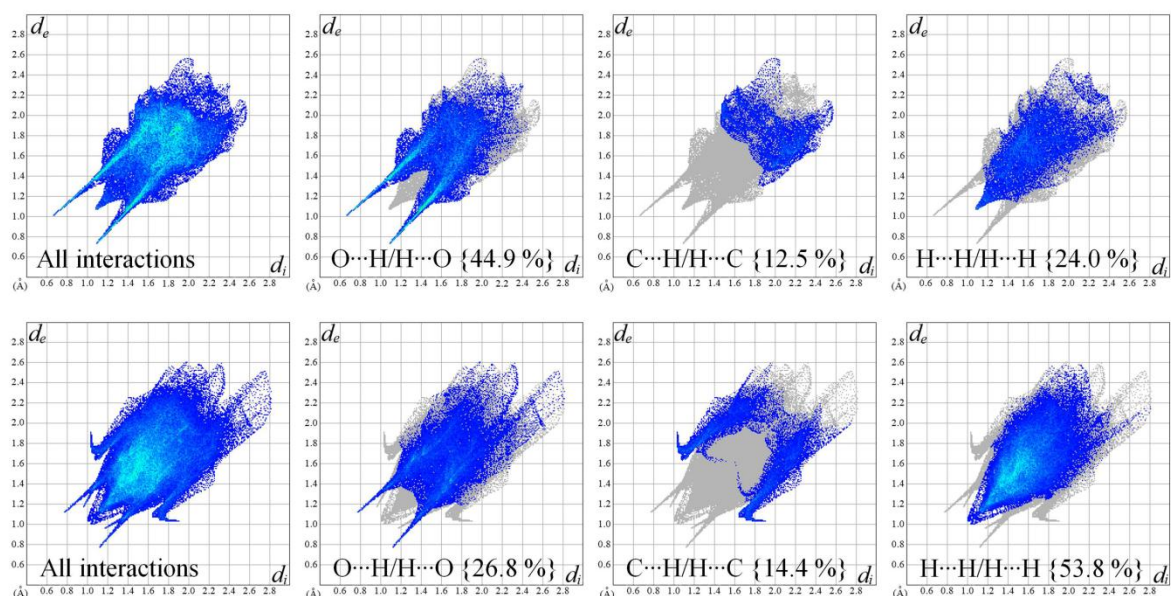


322

323 **Figure 6.** Perspective view of Hirshfeld surface mapped with  $d_{\text{norm}}$  (**a** - front, **b** - back) of **HL**, with  
 324  $d_{\text{norm}}$  (**c** - upper side, **d** - underside) and shape index (**e**) of **Bu<sub>3</sub>SnL**.

325

326 The Hirshfeld surfaces mapped with  $d_{\text{norm}}$  shows the intermolecular C – H  $\cdots$  O, O – H  $\cdots$  O  
 327 and N – H  $\cdots$  O interactions. The C – H  $\cdots$   $\pi$  (edge-to-face) interaction present in the **Bu<sub>3</sub>SnL** crystal  
 328 structure can be seen with shape index-mapped Hirshfeld surface (Figure 6-e) where the phenyl ring in  
 329 the red coloured region acts as a acceptor site. This interaction can be viewed as a pair of “wings” at  
 330 the bottom right and top left of the 2D fingerprint plots (Figure 7) [50]. Furthermore, the shape index-  
 331 mapped Hirshfeld surface of the complex presents the common figure of  $\pi_{(\text{ar})} \cdots \pi_{(\text{ar})}$  interaction  
 332 between the 2-nitrobenzenesulfonamido ring moiety with the same moiety in the adjacent molecule.  
 333



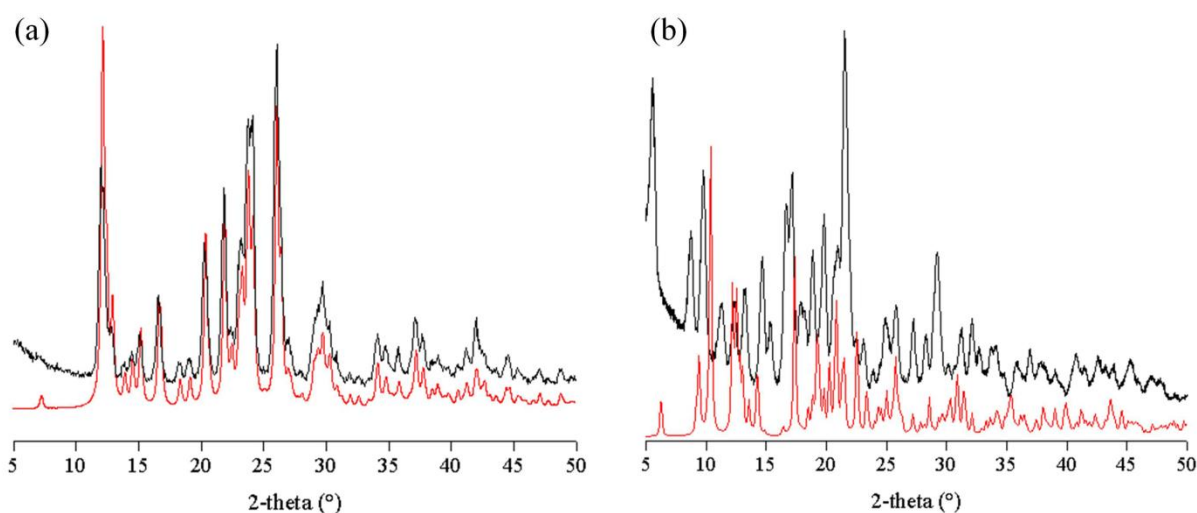
334  
 335 **Figure 7.** Fingerprint plots of **HL** – top row and **Bu<sub>3</sub>SnL** – bottom row: full(left) and resolved into  
 336 O...H, C...H and H...H interactions showing the percentages contributed to the total Hirshfeld surface.  
 337

### 338 Powder X-ray diffraction

339 The literature reports that sulfonamides rarely crystallize in their calculated low-energy  
 340 structure [51]. Thus, to infer about the conformation of the solid and to confirm the material purity, the  
 341 powder X-ray diffraction (PXRD) of the compounds were recorded. For **HL** the experimental and  
 342 simulated patterns based on a single-crystal structures matches, indicating a pure phase of the bulk  
 343 sample for the ligand (Figure 8-a). A variation in the experimental and simulated diffractogram peaks

344 of the complex was observed (Figure 8-b). This result shows that the structure of the single-crystal is  
345 different from that of the polycrystalline sample, in agreement with what was observed by means of  
346 the other analysis techniques, which show that the solid sample is monomeric.

347



348 Figure 8. (a) **HL** and (b) **Bu<sub>3</sub>SnL** powder X ray diffractogram (black: predicted diffractogram; red:  
349 experimental diffractogram).

350

## 351 Conclusion

352 In the present work, we report the synthesis and spectroscopic characterization of 4-(2-  
353 nitrophenylsulfonyl)benzoic acid (**HL**) and its tributyltin(IV) complex **Bu<sub>3</sub>SnL**. The **HL** and **Bu<sub>3</sub>SnL**  
354 crystal structures have been determined and analyzed from the structural and Hirshfeld surface points  
355 of view. The results showed that **HL** is predominantly stabilized by hydrogen bonds between the  
356 ligand and water molecules forming a closed loop with graph-set  $R_4^4(18)$  and  $R_4^4(24)$  rings with a  
357 propagation in the [1 1 -1] crystallographic direction.

358 The **Bu<sub>3</sub>SnL**. The  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  and  $^{119}\text{Sn}\{^1\text{H}\}$  NMR shifts show that the complex presented a  
359 tetrahedral geometry in solution while the  $^{119}\text{Sn}$  Mössbauer and IR analyses indicated a geometry  
360 between tetragonal and bipyramidal trigonal in the solid state. This effect is probably due to the weak  
361 interaction between one of the carboxylate oxygens and the tin(IV) center. The single-crystal X-ray  
362 structural analysis of **Bu<sub>3</sub>SnL** shows that the complex displays five-coordinate metal center in a  
363



364 slightly distorted bipyramidal trigonal environment with the axial positions being taken up by the two  
365 oxygens. The polymeric structure is constituted of an infinite 1D zig zag chain parallel to the [010]  
366 direction, the carboxylate unit connecting two different tin centers. The complex fingerprint plots  
367 show a very different percentage contribution of O $\cdots$ H/H $\cdots$ O interactions when compared to the  
368 ligand. The quantitative analysis indicated that the O $\cdots$ H/H $\cdots$ O interactions are more frequent in the  
369 **HL** crystal packing (44.9 %) than in **Bu<sub>3</sub>SnL** (26.8 %).

370

### 371 **Acknowledgments**

372 The authors are grateful to CNPq, CAPES and FINEP Brazilian funding agencies for financial  
373 support.

374

### 375 **References**

- 376 [1] E. Frankland, Ueber die Isolirung der organischen radicle. *Liebigs Ann. Chem.* 71 (1849) 171.
- 377 [2] E. Frankland, On the isolation of the organic radicals. *J. Chem. Soc.* 2 (1850) 267.
- 378 [3] A.C.A. Sousa, M.R. Pastorinho, S. Takahashi, S. Tanabe, History on organotin compounds, from  
379 snails to humans. *Environ. Chem. Lett.* 12 (2014) 117–137.
- 380 [4] M.R. Meneghetti, S.M.P. Meneghetti, Sn(IV)-based organometallics as catalysts for the production  
381 of fatty acid alkyl esters. *Catal. Sci. Technol.* 5 (2015) 765–771.
- 382 [5] H. Xu, Y. Zhang, H. Dong, Y. Lu, Y. Pei, Z. Pei, Organotin-catalyzed regioselective benzylation  
383 of carbohydrate trans-diols. *Tetrahedron Lett.* 58 (2017) 4039–4042.
- 384 [6] G.M. Treich, S. Nasreen, A.M. Kanakkithodi, R. Ma, M. Tefferi, J. Flynn, Y. Cao, R. Ramprasad,  
385 G.A. Sotzing, Optimization of Organotin Polymers for Dielectric Applications. *ACS Appl. Mater.*  
386 *Interfaces* 8 (2016) 21270–21277.
- 387 [7] M.C. García-López, B.M. Muñoz-Flores, R. Chan-Navarro, V.M. Jiménez-Pérez, I. Moggio, E.  
388 Arias, A. Rodríguez-Ortega, M.E. Ochoa, Microwave-assisted synthesis, third-order nonlinear optical

389 properties, voltammetry cyclic and theoretical calculations of organotin compounds bearing pushpull  
390 Schiff bases. *J. Organomet. Chem.* 806 (2016) 68–76.

391 [8] M.M. Ali, G.A. El-Hiti, E. Yousif, Photostabilizing Efficiency of Poly(vinyl chloride) in the  
392 Presence of Organotin(IV) Complexes as Photostabilizers. *Molecules* 21 (2016) 1151.

393 [9] L.F.O. Bomfim Filho, M.R.L. Oliveira, L.D.L. Miranda, A.E.C. Vidigal, S. Guilardi, R.A.C.  
394 Souza, J. Ellena, J.D. Ardisson, L. Zambolim, M.M.M. Rubinger, Syntheses, characterization and  
395 antifungal activity of novel dimethylbis(*N*-R-sulfonyldithiocarbimato)stannate(IV) complexes. *Journal*  
396 *of Molecular Structure* 1129 (2017) 60–67.

397 [10] S. Mahanty, D. Raghav, K. Rathinasamy, *In vitro* evaluation of the cytotoxic and bactericidal  
398 mechanism of the commonly used pesticide triphenyltin hydroxide. *Chemosphere* 183 (2017)  
399 339–352.

400 [11] G.L. Parrilha, J.G. da Silva, L.F. Gouveia, A.K. Gasparoto, R.P. Dias, W.R. Rocha, D.A. Santos,  
401 N.L. Speziali, H. Beraldo, Pyridine-derived thiosemicarbazones and their tin(IV) complexes with  
402 antifungal activity against *Candida* spp. *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 1473–1482.

403 [12] F. Javed, M. Sirajuddin, S. Ali, N. Khalid, M.N. Tahir, N.A. Shah, Z. Rasheed, M.R. Khan,  
404 Organotin(IV) derivatives of *o*-isobutyl carbonodithioate: synthesis, spectroscopic characterization, X-  
405 ray structure, HOMO/LUMO and *in vitro* biological activities. *Polyhedron* 104 (2016) 80–90.

406 [13] F. Shaheena, M. Sirajuddinb, S. Alic, Zia-ur-Rehmanc, P.J. Dysond, N.A. Shahe, M.N. Tahirf,  
407 Organotin(IV) 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)piperazine-1-carbodithioates: synthesis,  
408 characterization and biological activities. *J. Organomet. Chem.* 856 (2018) 13–22.

409 [14] Y-R. Qiu, R.-F. Zhang, S.-L. Zhang, S. Cheng, Q.-L. Li, C.-L. Ma, Novel organotin(IV)  
410 complexes derived from 4-fluorophenyl-selenoacetic acid: synthesis, characterization and *in vitro*  
411 cytostatic activity evaluation. *New J. Chem.* 41 (2017) 5639–5650.

412 [15] M. Ali, E. Yousif, Chemistry and applications of organotin(IV) complexes: a review. *Res. J.*  
413 *Pharm. Biol. Chem. Sci.* 7 (2016) 2611–2619.

414 [16] M. Sirajuddin, V. McKee, M. Tariq, S. Ali, Newly designed organotin(IV) carboxylates with  
415 peptide linkage: synthesis, structural elucidation, physicochemical characterizations and  
416 pharmacological investigations. *Eur. J. Med. Chem.* 143 (2018) 1903–1918.

417 [17] A.S. Sougoule, C.A. Balde, N. Keita, X. Xiao, X. Han, J. Liang, D. Zhu, A novel tetranuclear  
418 organotin(IV) carboxylate with chain structure: synthesis, crystal structure, and characterizations.  
419 *Heteroat. Chem.* 26 (2015) 382–390.

420 [18] J. Jiang, J. Liang, S. Zhao, Y. Wang, J. Qi, Y. Huang, T. Xiong, D. Zhu, Synthesis, crystal  
421 structure and luminescent properties of drum and ladder-like organotin clusters with carbazole  
422 ligand. *J. Clust. Sci.* 28 (2017) 971–982.

423 [19] T.S.B. Baul, D. Dutta, A. Duthie, N. Guchhait, B.G.M. Rocha, M.F.C.G. da Silva, M.F. da Silva,  
424 R.B. Mokhamatam, N. Raviprakash, S.K. Manna, New dibutyltin(IV) ladders: syntheses, structures  
425 and, optimization and evaluation of cytotoxic potential employing A375 (melanoma) and HCT116  
426 (colon carcinoma) cell lines in vitro. *J. Inorg. Biochem.* 166 (2017) 34–48.

427 [20] Y.-Y. Zhang, R.F. Zhang, S.-L. Zhang, S. Cheng, Q.-L. Li, C.-L. Ma, Syntheses, structures and  
428 anti-tumor activity of four new organotin(IV) carboxylates based on 2-thienylselenoacetic acid. *Dalton*  
429 *Trans.* 45 (2016) 8412–8421.

430 [21] J.-H. Zhang, R.-F. Zhang, C.-L. Ma, D.-Q. Wang, H.-Z. Wang, New organotin carboxylates  
431 derived from 6-chloro-3-pyridineacetic acid exhibiting discrete molecular, drum-like, linear polymeric  
432 and ladder structures constructed from dimeric tetraorganodistannoxane units. *Polyhedron* 30 (2011)  
433 624–631.

434 [22] F. Wang, R. Zhang, S. Cheng, Q. Li, C. Ma, Self-assembly of organotin(IV) 4-  
435 fluorobenzeneseleninato complexes: 1D polymeric chain, helical double-chain polymer and  
436 tetranuclear cage. 789–790 (2015) 46–52.

437 [23] N. Srivastav, R. Mutneja, N. Singh, R. Singh, V. Kaur, J. Wagler, E. Kroke, Diverse molecular  
438 architectures of Si and Sn [4.4.3.0<sup>1,6</sup>]tridecane cages derived from a Mannich base possessing semi-  
439 rigid unsymmetrical podands. *Eur. J. Inorg. Chem.* 11 (2016) 1730–1737.

440 [24] A.B. Ibragimov, J.M. Ashurov, B.S. Zakirov, X-ray structures of three polymeric and two  
441 mononuclear metal complexes on the base of *p*-aminobenzoic acid. *J. Chem. Crystallogr.* 46 (2016)  
442 352–363.

443 [25] H. Sallem, A. Maryam, S.A. Bokhari, A. Ashiq, S.A. Rauf, R.R. Khalid, F.A. Qureshi, A.R.  
444 Siddiqi, Design, synthesis, characterization and computational docking studies of novel sulfonamide  
445 derivatives. *EXCLI J.* 17 (2018) 169–180.

446 [26] P. Zhai, X. Chen, W. Dong, H. Li, J. Chovelon, Degradation of triclosan in the presence of *p*-  
447 aminobenzoic acid under simulated sunlight irradiation. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 24 (2017) 558–567.

448 [27] S.M. Roy, M.R. Sudarsanakumar, S. Suma, M.R.P. Kurup, V.S. Dhanya, Spectral, thermal and  
449 structural studies of poly[ $\mu$ -acetato(4-aminobenzoato)lead(II) monohydrate]: a polymeric hydrated  
450 lead(II) complex with acetate bridges. *J. Inorg. Organomet. Polym.* 23 (2013) 608–615.

451 [28] G.P. Guedes, F.F. Farias, M.A. Novak, F.L.A. Machado, M.G.F. Vaz, Synthesis, crystal structure,  
452 magnetism and specific heat of a new copper(II) compound with *p*-aminobenzoic acid. *Inorg. Chim.*  
453 *Acta* 378 (2011) 134–139.

454 [29] X. Deng, N.S. Mani, A facile, environmentally benign sulfonamide synthesis in water. *Green*  
455 *Chem.*, 8 (2006) 835–838.

456 [30] CrysAlisPro. Agilent Technologies Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England

457 [31] G. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallogr. Sect. C*, 71 (1) (2015)  
458 3–8.

459 [32] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van  
460 de Streek, Mercury: Visualization and Analysis of Crystal Structures. *J. Appl. Cryst.* 39 (2006)  
461 453–457.

462 [33] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, Hirshfeld surface analysis. *Cryst. Eng. Comm.* 11 (2009) 19–32.

463 [34] M.A. Spackman, J.J. McKinnon, Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals.  
464 *Cryst. Eng. Comm.* 4 (2002) 378–392.

465 [35] S.K. Wolff, D.J. Grimwood, J.J. McKinnon, M.J. Turner, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, Crystal  
466 Explorer (Version 3.1), University of Western Australia, 2012.

467 [36] V. Krishnakumar, V. Balachandran, FTIR and FT-Raman spectra, vibrational assignments and  
468 density functional theory calculations of 2,6-dibromo-4-nitroaniline and 2-(methylthio)aniline.  
469 Spectrochimica Acta Part A, 61 (2005) 1811–1819.

470 [37] L.C. Dias, G.M. de Lima, J.A. Takahashi, J.D. Ardisson, New di- and triorganotin(IV)  
471 carboxylates derived from a Schiff base: synthesis, characterization and *in vitro* antimicrobial  
472 activities. Appl. Organometal. Chem. 29 (2015) 305–313.

473 [38] M. Sirajuddin, V. McKee, M. Tariq, S. Ali, Newly designed organotin(IV) carboxylates with  
474 peptide linkage: synthesis, structural elucidation, physicochemical characterizations and  
475 pharmacological investigations. Eur. J. Med. Chem. 143 (2018) 1903–1918.

476 [39] I. Omae, Organotin chemistry. Amsterdam; New York: Elsevier, 1989.

477 [40] T.P. Lockhart, W.F. Manders, Solution and solid-state molecular structures of  $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{OAc})_2$  and  
478 its hydrolyzate,  $([\text{Me}_2\text{Sn}(\text{OAc})_2\text{O}]_2)_2$ , by solution and solid-state carbon-13 NMR. X-ray diffraction  
479 study of the hydrolyzate. J. Am. Chem. Soc. 108 (1986) 6611–6616.

480 [41] M.I. Khan, M.K. Baloch, M. Ashfaq, S. Gul, Organotin(IV) esters of 4-maleimido-benzoic acid:  
481 synthesis, characterization and *in vitro* anti-leishmanial effects. J. Braz. Chem. Soc. 20 (2009)  
482 341–347.

483 [42] B.P. Morais, G.M. Lima, C.B. Pinheiro, R.A.S. San-Gil, J.A. Takahashi, D.C. Menezes, J.D.  
484 Ardisson. Multinuclear NMR and crystallographic studies of triorganotin valproates and their *in vitro*  
485 antifungal activities. J. Mol. Struct. 1094 (2015) 246–253.

486 [43] S.V. Rénamy, S. Bassène, C.A.K. Diop, M. Sidibé, L. Diop, M.F. Mahon, K.C. Molly, Synthesis,  
487 spectroscopic studies and X-ray crystal structures of triorganotin(IV) derivatives containing 3,5-  
488 dinitrobenzoate, *N*-methylantranilate and dicyclohexylacetate ligands. Appl. Organomet. Chem. 18  
489 (2004) 455–459.

490 [44] X. Xiao, Y. Li, Y. Dong, W. Li, K. Xu, N. Shi, X. Liu, J. Xie, P. Liu, "S" shaped organotin(IV)  
491 carboxylates based on amide carboxylic acids: Syntheses, crystal structures and antitumor activities. *J.*  
492 *Mol. Struct.* 1130 (2017) 901–908.

493 [45] T.P. Lockhart, W.F. Manders, Solid-state carbon-13 NMR investigation of methyltin(IV)  
494 compounds. Correlation of NMR parameters with molecular structure. *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987)  
495 7015–7020.

496 [46] T.P. Lockhart, W.F. Manders, Structure determination by NMR spectroscopy. Dependence of  
497  $|^2J(^{119}\text{Sn}, ^1\text{H})|$  on the Me-Sn-Me angle in methyltin(IV) compounds. *Inorg. Chem.* 25 (1986) 892–895.

498 [47] J. Holecek, M. Nadvornik, K. Handlir, A. Lycka,  $^{13}\text{C}$  and  $^{119}\text{Sn}$  NMR spectra of di-n-butyl(IV)  
499 compounds. *J. Organomet. Chem.* 315 (1986) 299–308.

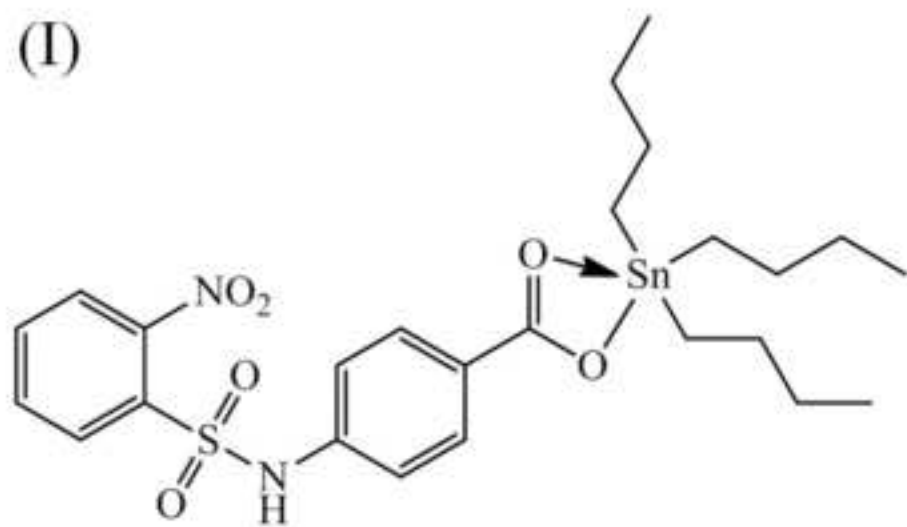
500 [48] (a) K.Shakuntala, S.Naveen, N.K.Lokanath, P.A.Suchetan, M.Abdoh, Different supramolecular  
501 architectures mediated by different weak interactions in the crystals of three *N*-aryl-2,5-  
502 dimethoxybenzenesulfonamides. *Acta Cryst. C* 73 (2017) 833–844; (b) H. Jia, H. Liu, Z. Guo, J.  
503 Huang, H. Guo, Tandem [3 + 2] cycloaddition/1,4-addition reaction of azomethine ylides and aza-*o*-  
504 quinone methides for asymmetric synthesis of imidazolidines. *Org. Lett.* 19 (2017) 5236–5239; (c)  
505 A.K. Timiri, S. Subasri, M. Keshewani, V. Viswanathan, B.N. Sinha, D. Velmurugan, V.  
506 Jayaprakash, Synthesis and molecular modelling studies of novel sulphonamide derivatives as dengue  
507 virus 2 protease inhibitors. *Bioorg. Chem.* 62 (2015) 74–82.

508 [49] S. K. Singh, A. Das, The  $n \rightarrow \pi^*$  interaction: a rapidly emerging non-covalent interaction. *Phys.*  
509 *Chem. Chem. Phys.* 17 (2015) 9596–9612.

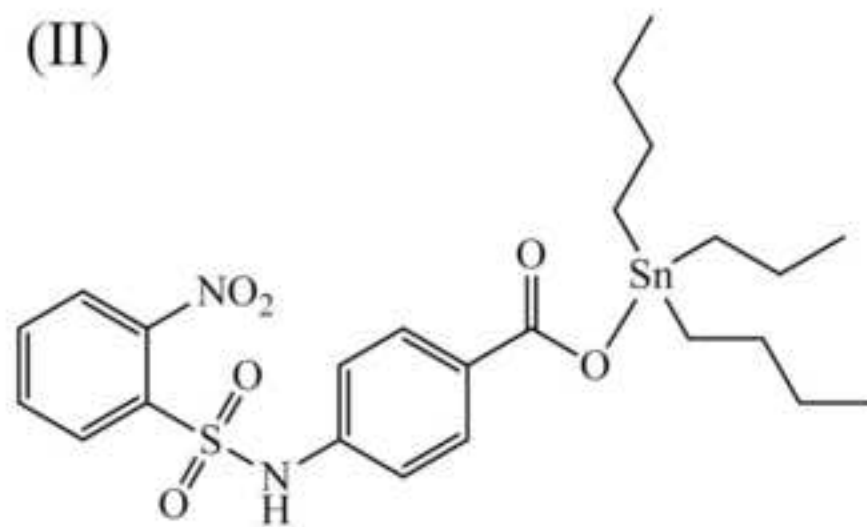
510 [50] J. J. McKinnon, M. A. Spackman, A.S. Mitchell, Novel tools for visualizing and exploring  
511 intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Cryst. B* 60 (2004) 627–668.

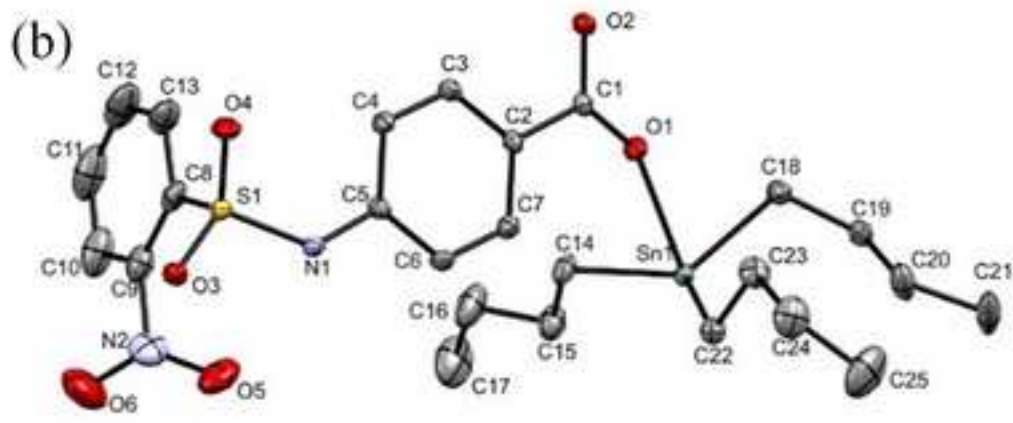
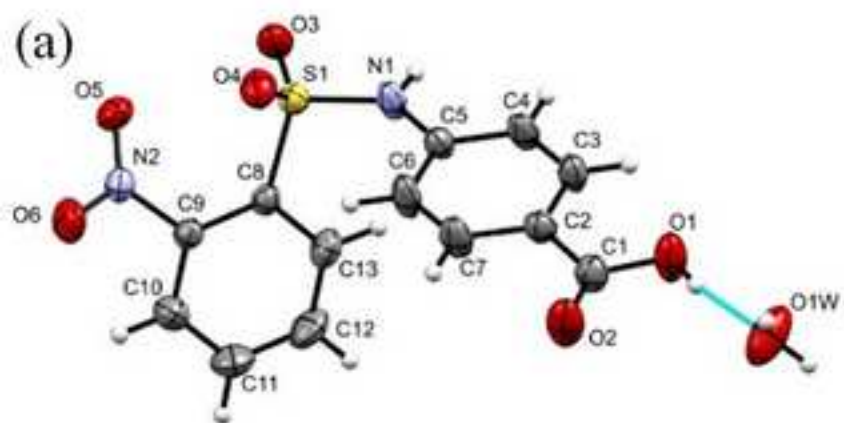
512 [51] H. Bock, N. Nagel, C.Z. Naether, B. Naturforsch, Interactions in molecular crystals, 146 - The  
513 crystal structure of *N,N'*-ditosyl-*p*-phenylenediamine, density functional theory calculations of  
514 conformations and hydrogen bond motifs in sulfonamides. *Z. Naturforsch. B* 53 (1998) 1389–1400.

(I)



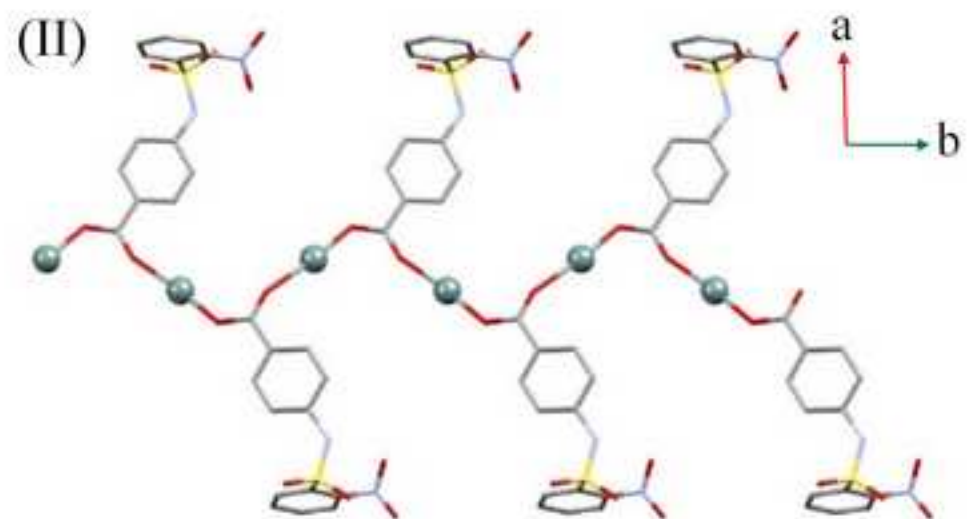
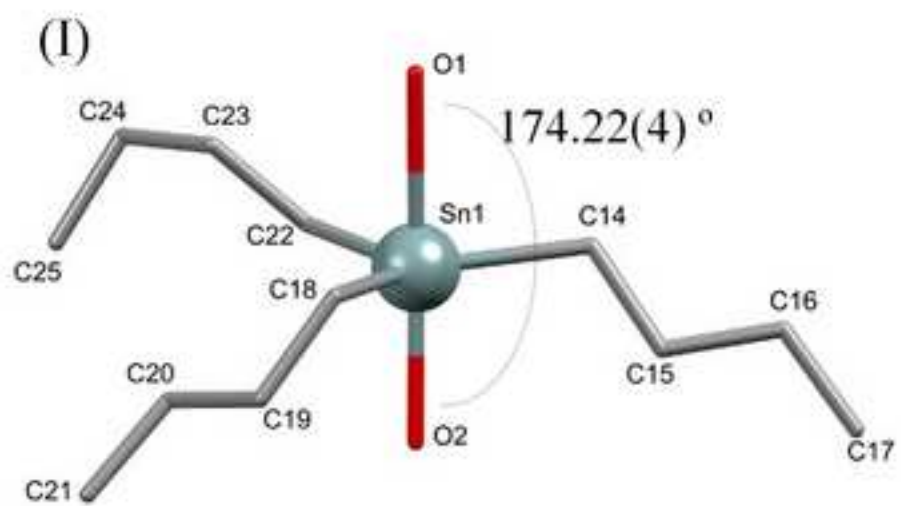
(II)

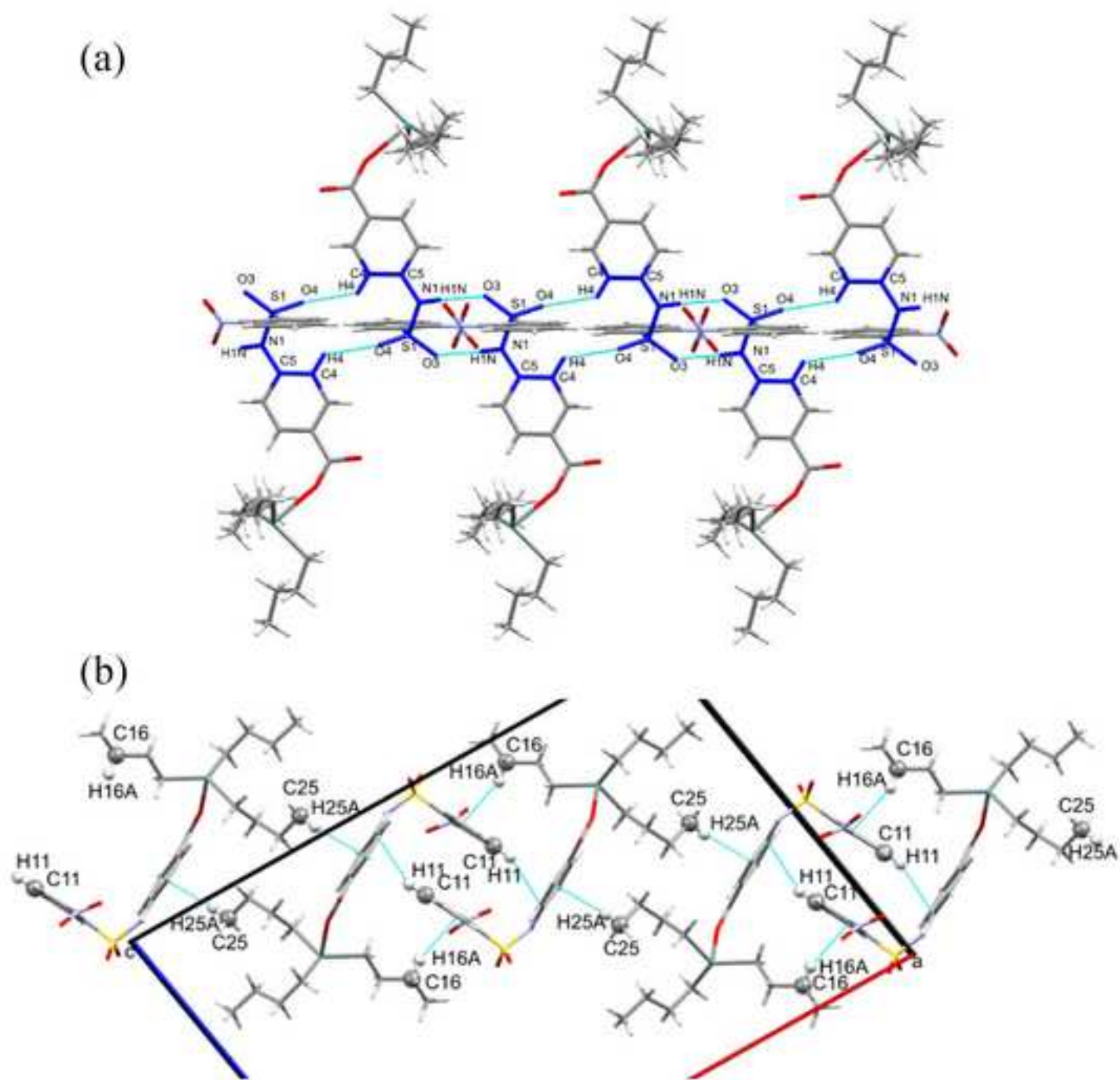






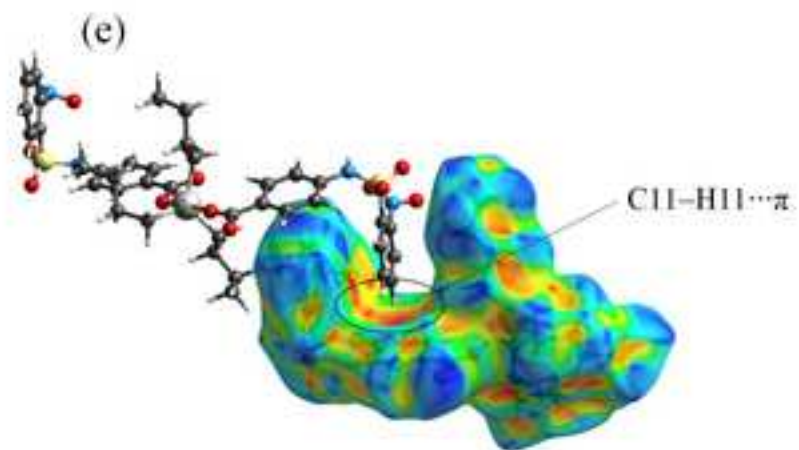
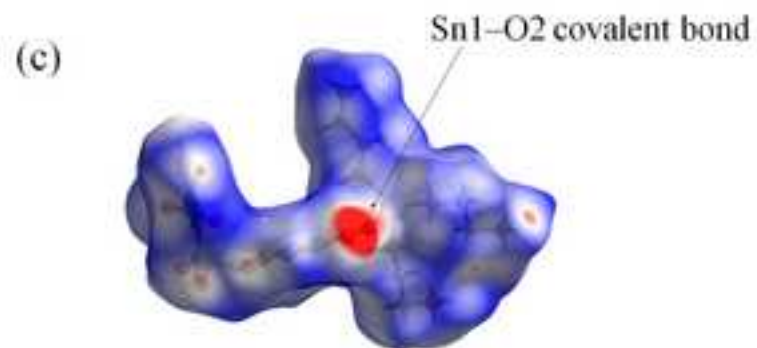
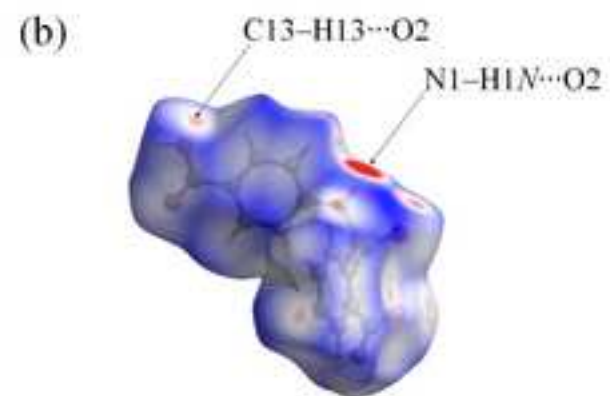
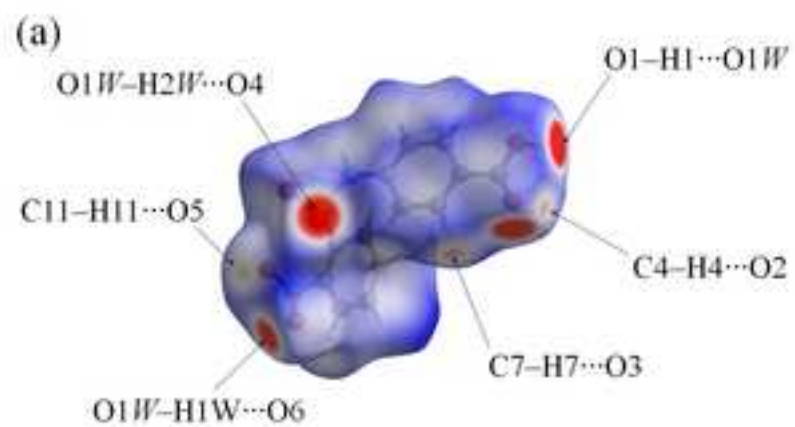






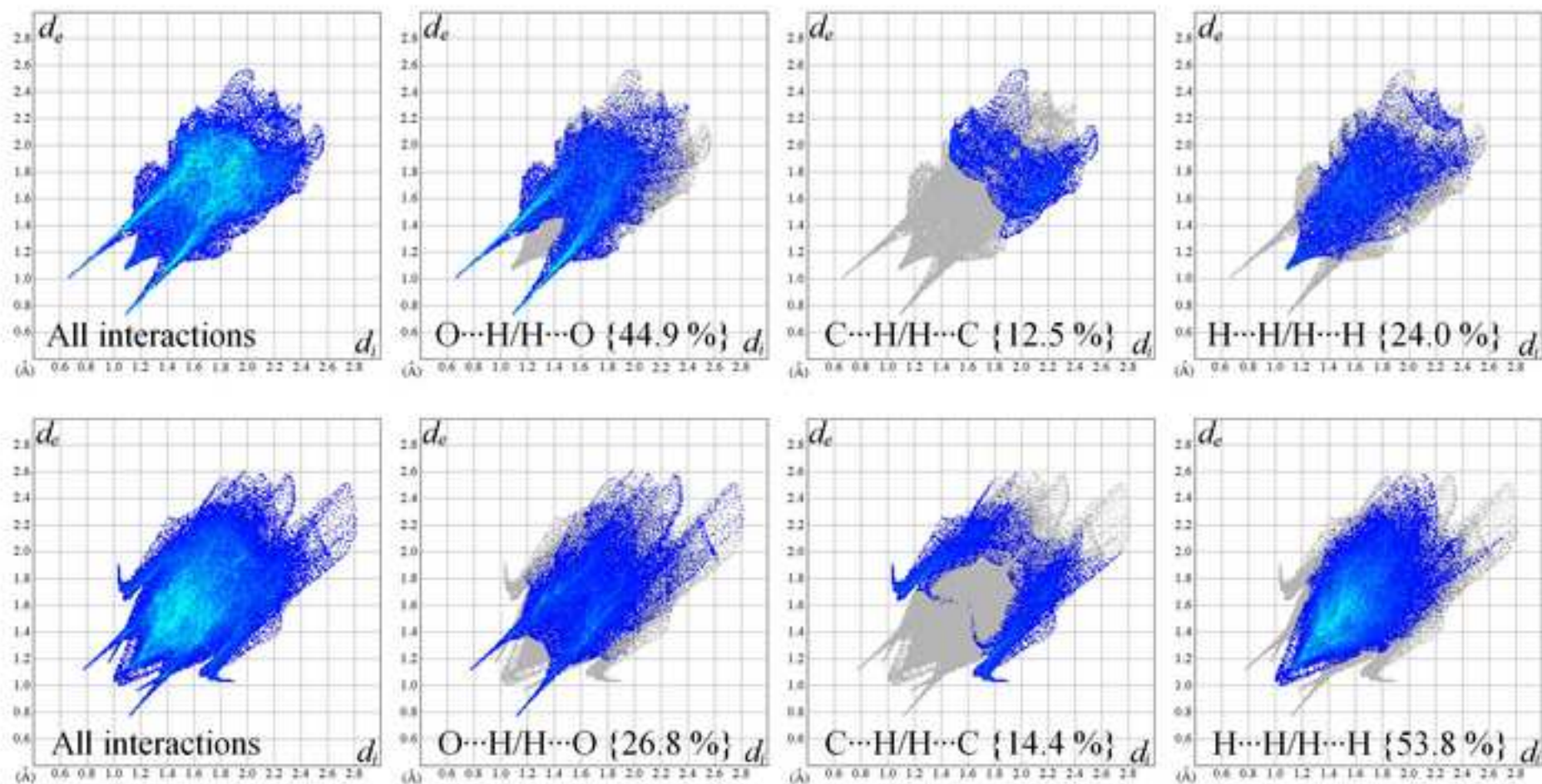
Figure(s)

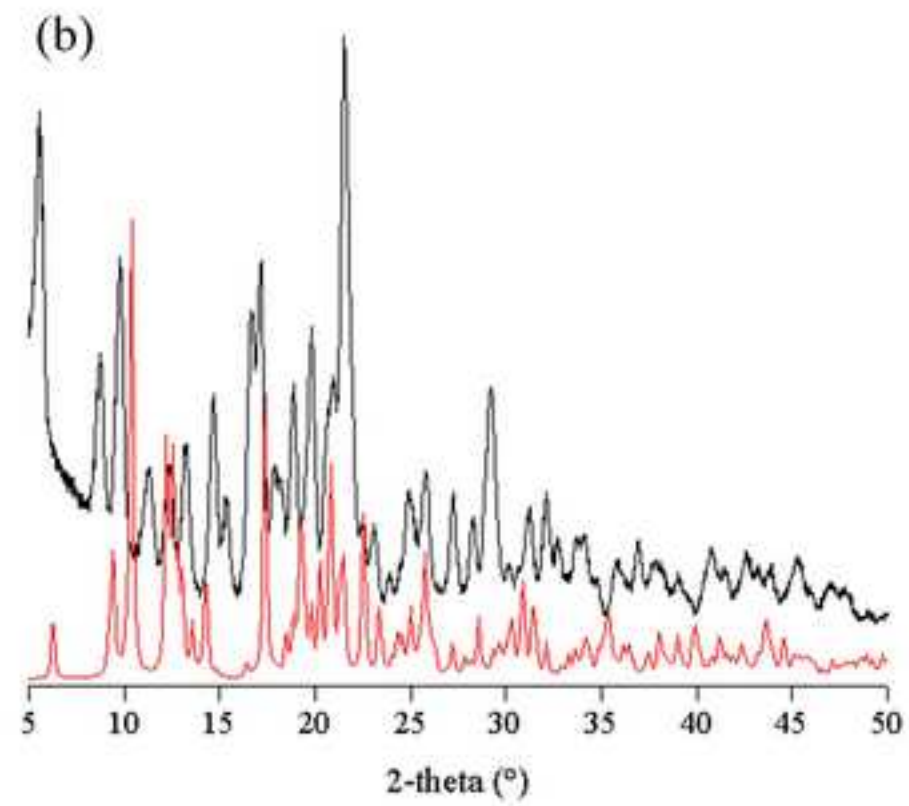
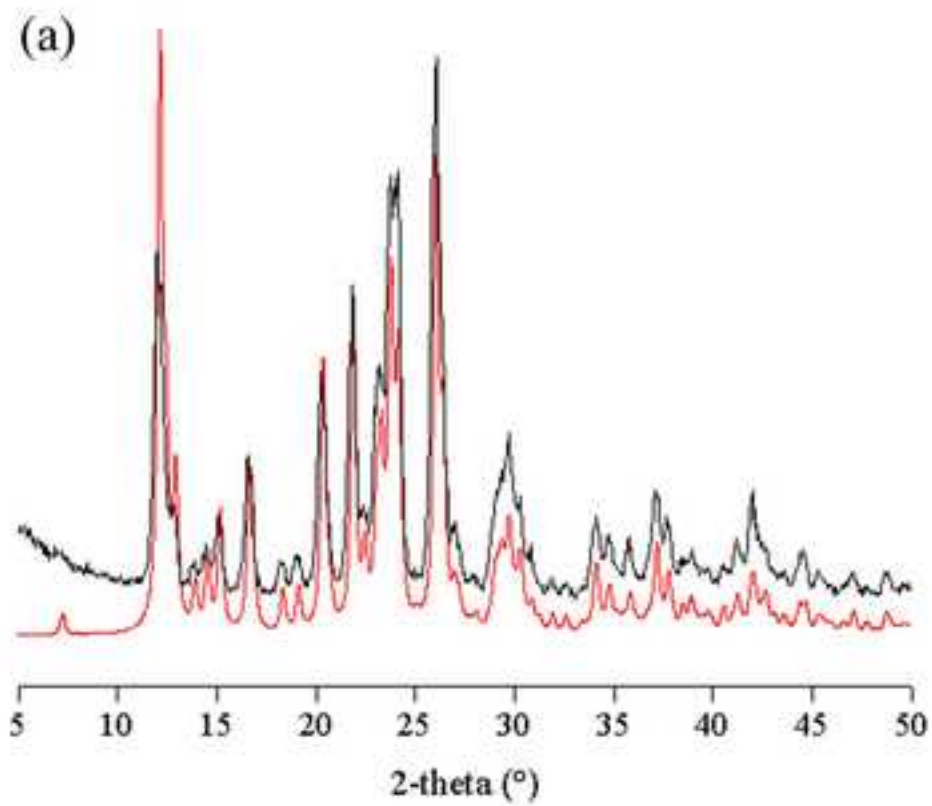
[Click here to download high resolution image](#)



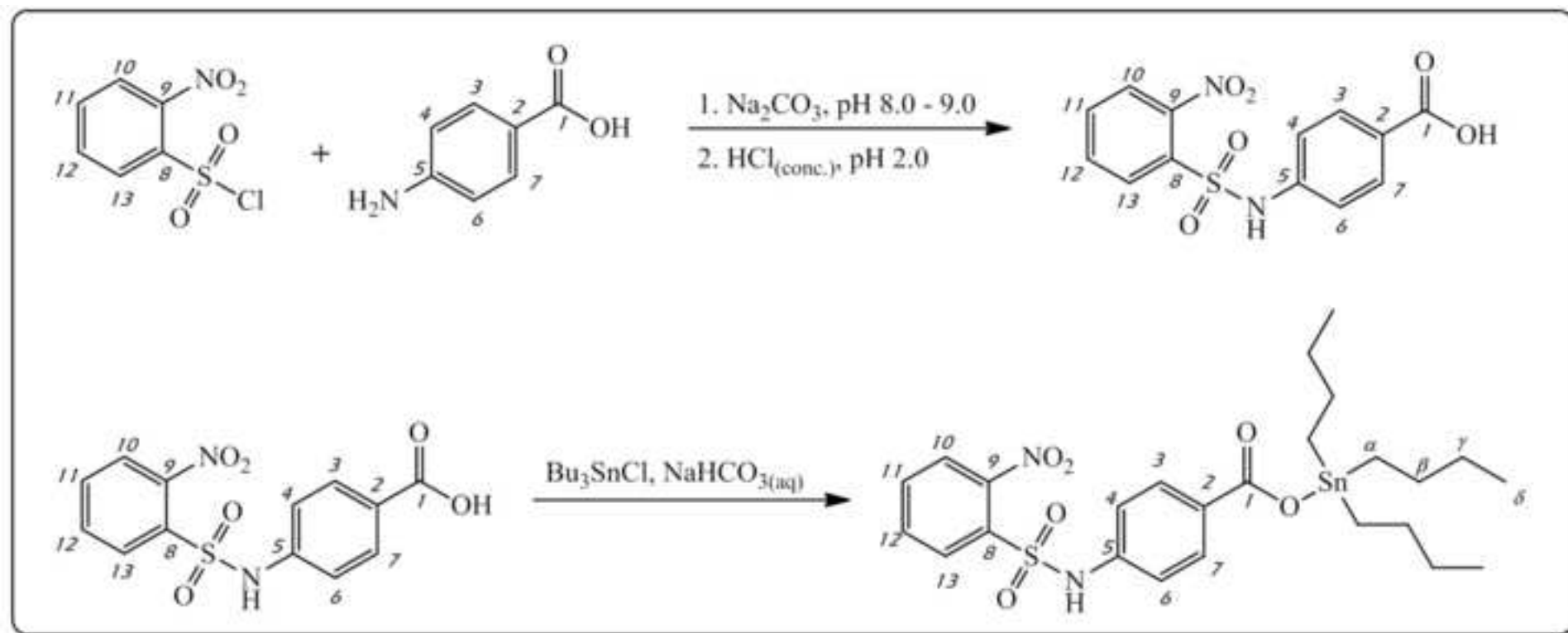


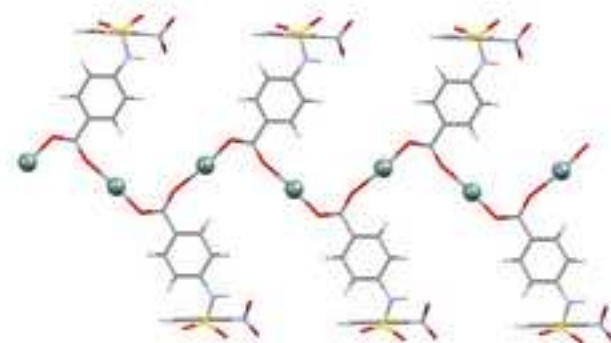
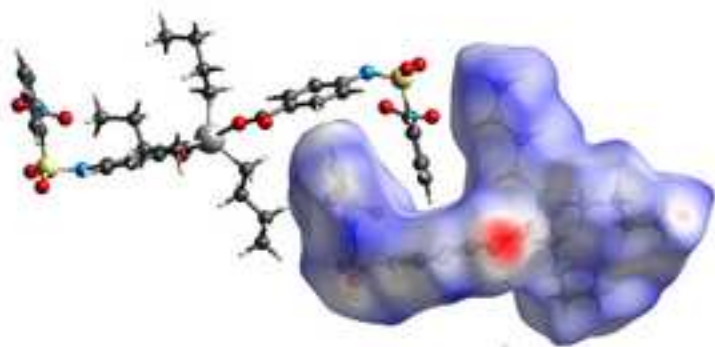
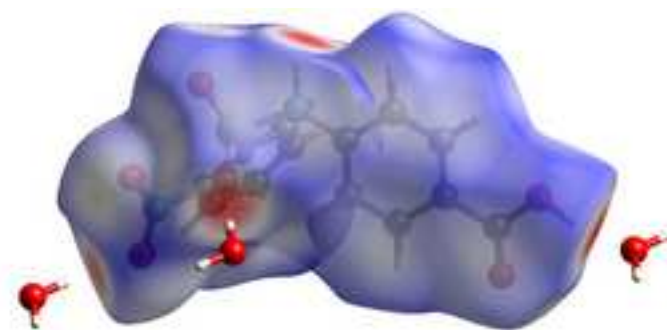
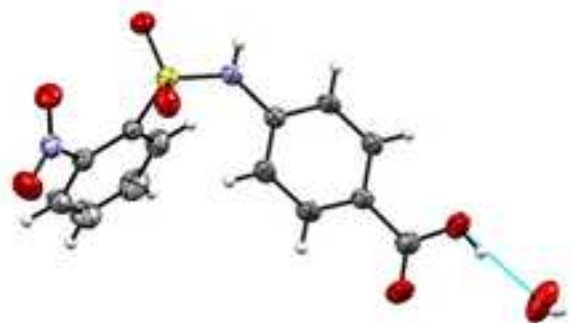
## Figure(s)

[Click here to download high resolution image](#)



## Scheme

[Click here to download high resolution image](#)





## Supplementary Data

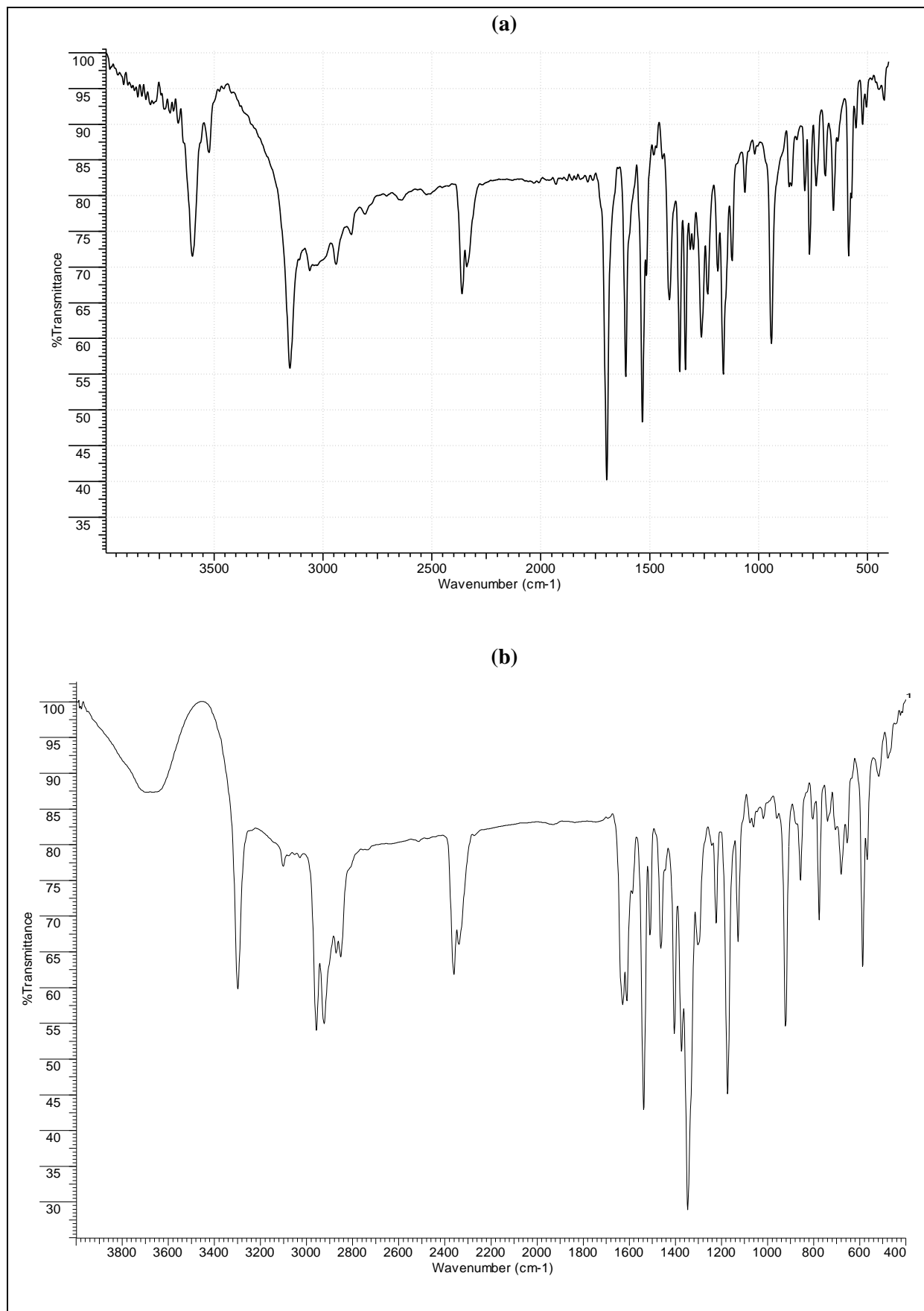
### **4-(2-nitrophenylsulfonamido)benzoic acid and its tri-n-butyltin(IV) complex: X-ray structural characterization and Hirshfeld surface analysis**

Lucius F. O. Bomfim Filho<sup>a</sup>, Gabrieli L. Parrilha<sup>a</sup>, José D. Ardisson<sup>b</sup>, Heloisa Beraldo<sup>a</sup>, Leticia R. Teixeira<sup>a</sup>, Bernardo L. Rodrigues<sup>a\*</sup>

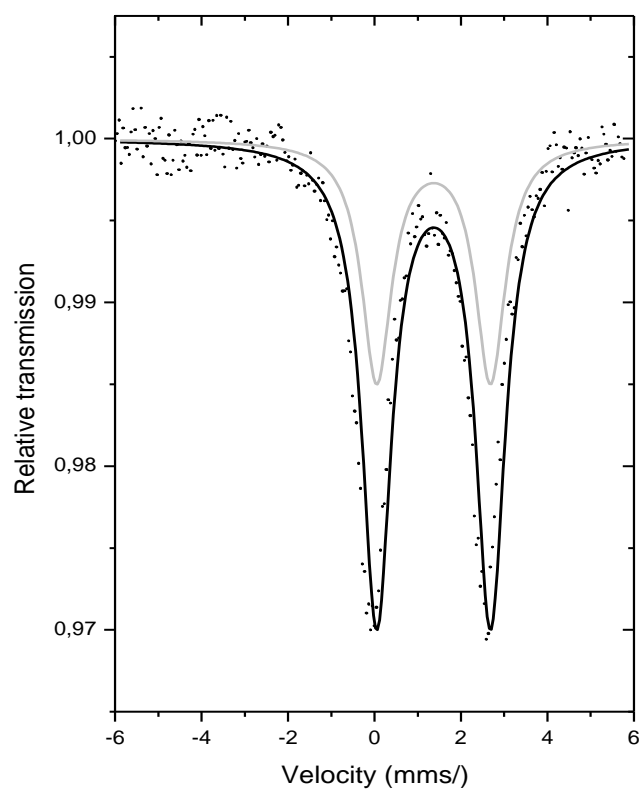
<sup>a</sup> Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil

<sup>b</sup> Laboratório de Física Aplicada, Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear, CDTN-CNEN, Belo Horizonte, MG, 31270-901, Brazil

**Figure S1.** Infrared spectrum of **HL (a)** and **Bu<sub>3</sub>SnL (b)**.



**Figure S2.**  $^{119}\text{Sn}$  Mössbauer spectrum obtained at 80K.



**Tab. S1** -  $^{119}\text{Sn}$  Mössbauer hyperfine parameters.

Sample	doublets	$\delta$ (mm/s) ( $\pm 0,05$ )	$\Delta$ (mm/s) ( $\pm 0,05$ )	$\Gamma$ (mm/s) ( $\pm 0,05$ )	Area ( $\pm 0,05$ )
Bu <sub>3</sub> SnL	(1)	1.36	2.63	0.88	100

Figure S3-a. HL  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR spectra.

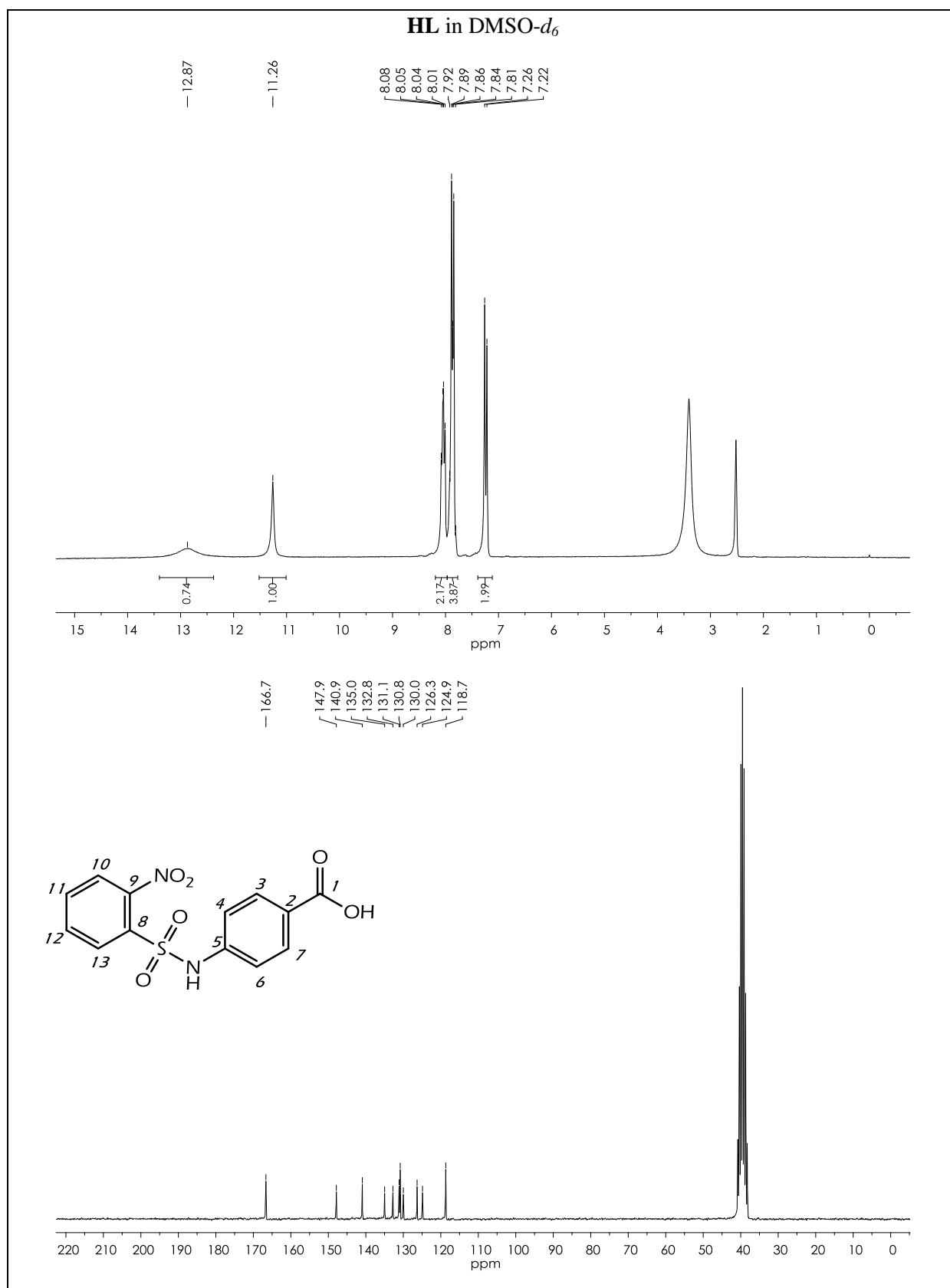
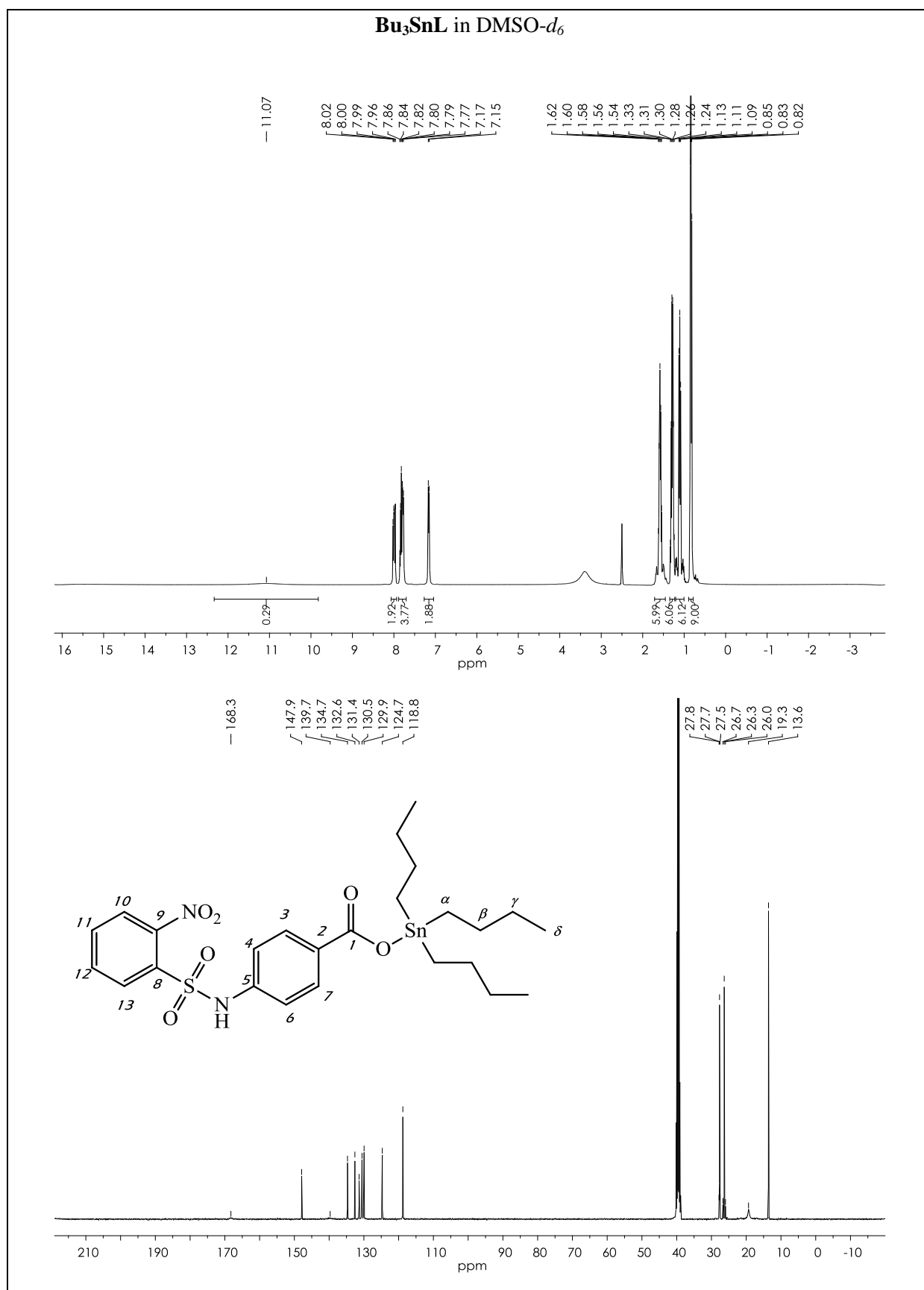
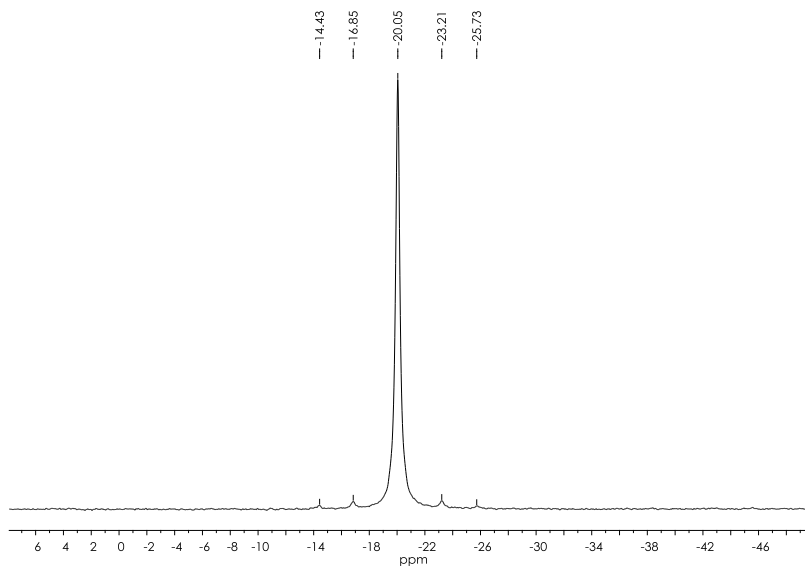
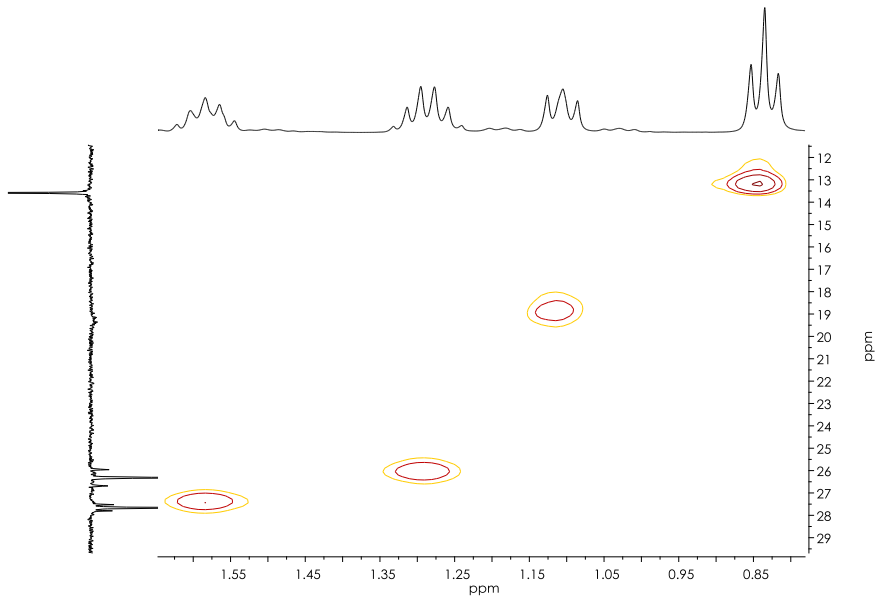
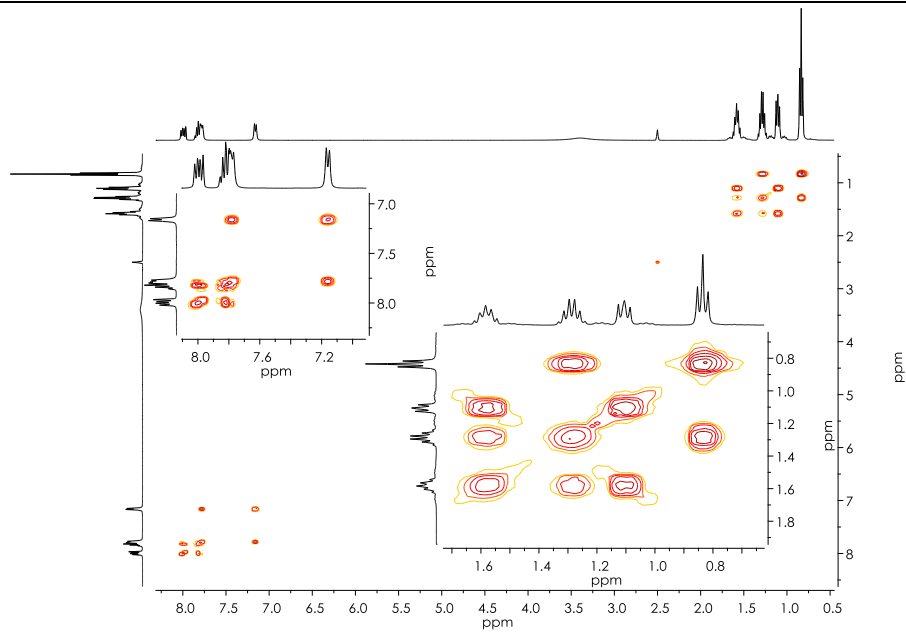
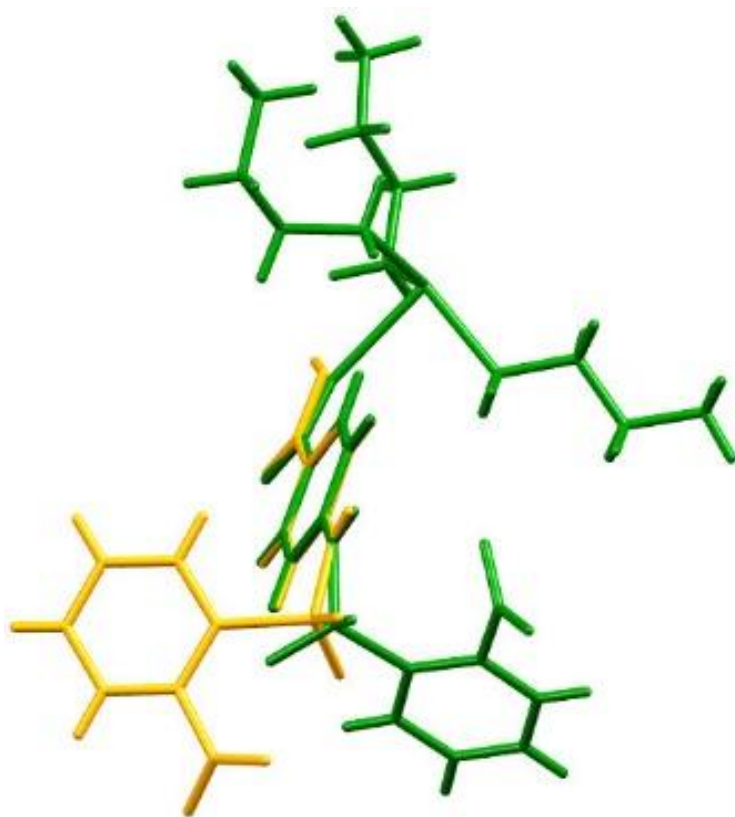


Figure S3-b.  $\text{Bu}_3\text{SnL}$   $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  COSY, HSQC and  $^{119}\text{Sn}\{^1\text{H}\}$  NMR spectra.





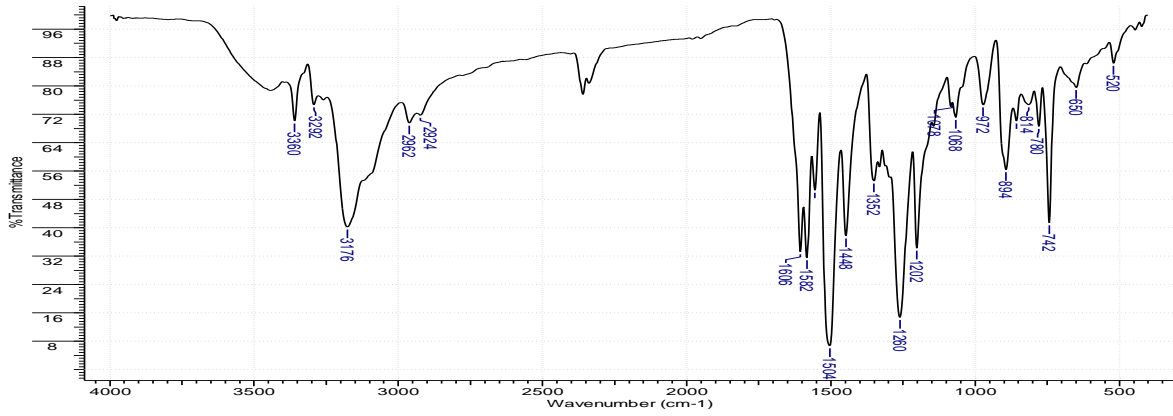
**Figure S4.** Single-crystal X ray diffraction figures of **HL** and **Bu<sub>3</sub>SnL**.



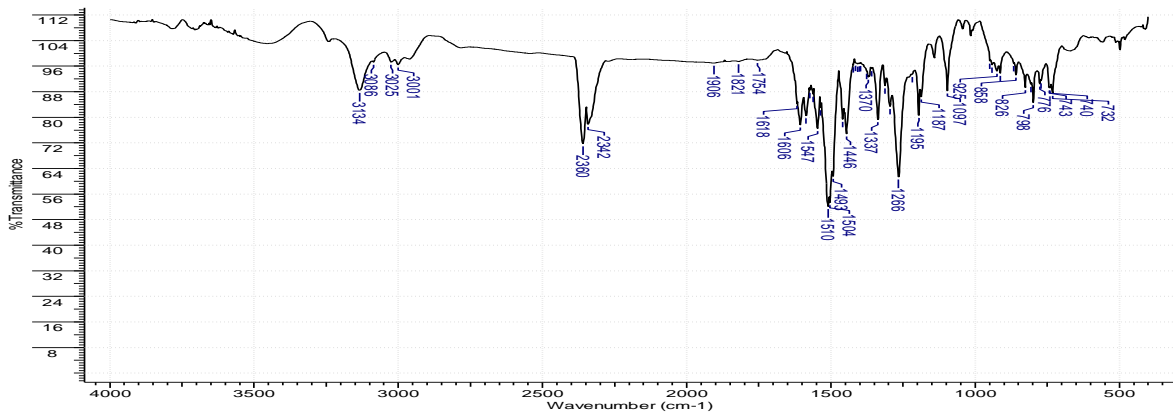
1.  
BOMFIM FILHO, LUCIUS F.O.; PARRILHA, G. L.; RODRIGUES, B. L.; TAKAHASHI, J. A.; SILVA, H.; TEIXEIRA, L. R. *Antimicrobial activity and DNA interaction studies of new sulfonamide derivatives organotin(IV) complexes*. Em: 18th International Conference on Biological Inorganic Chemistry – ICBIC 2017.
2.  
ROCHA, C.S.; SOUZA, A.E; BOMFIM FILHO, LUCIUS F.O.; SILVA, H; DINIZ, R.; TAKAHASHI, J. A.; SILVA, H.; BERALDO, H.; TEIXEIRA, L. R. *Biological activity and protein interaction of new silver(I) hidrazones complexes*. Em: 18th International Conference on Biological Inorganic Chemistry – ICBIC 2017.
3.  
TEIXEIRA, M.; BOMFIM FILHO, LUCIUS F.O.; TEIXEIRA, L. R. *Análise estrutural, atividade antimicrobiana e interação com albumina de novos ácidos carboxílicos com sulfonamida*. Em: XXVI Semana de Iniciação científica - UFMG, 2017, Belo Horizonte. Anais da XXIV Semana de Iniciação científica - UFMG, 2017.
4.  
BARBOSA, R. S.; BOMFIM FILHO, LUCIUS F.O.; C., RODRIGUES, B. L; TEIXEIRA, L. R. *Síntese e caracterização de N,R-sulfonilnorfloxacina*. Em: XXIV Semana de Iniciação científica - UFMG, 2016, Belo Horizonte. Anais da XXV Semana de Iniciação científica - UFMG, 2016.
5.  
BOMFIM FILHO, LUCIUS F.O.; BARBOSA, R. S.; TAKAHASHI, J. A.; TEIXEIRA, L. R. *Organotin(IV) levofloxacin complexes: synthesis, biological activity and interaction with albumin*. Em: Anais do 5th Latin American Symposium on Coordination and Organometallic Chemistry, 2015.
6.  
BARBOSA, R. S.; BOMFIM FILHO, LUCIUS F.O.; C., A. E. B.; TAKAHASHI, J. A.; RODRIGUES, B. L.; TEIXEIRA, L. R. *Novos ligantes derivados de isoxazol e seus complexos de Cu(II): sínteses, atividade biológica e interação com albumina*. Em: XXIX Encontro Regional da SBQ-MG, 2015, Belo Horizonte. XXIX Encontro Regional da SBQ-MG.
7.  
BARBOSA, R. S.; BOMFIM FILHO, LUCIUS F.O.; C., A.E.B.; TAKAHASHI, J. A.; RODRIGUES, B. L; TEIXEIRA, L. R. *Síntese, atividade biológica e interação com macromoléculas de complexos de Cu(II) com isoxazol(3,5)substituídos*. Em: XXIV Semana de Iniciação científica - UFMG, 2015, Belo Horizonte. Anais da XXIV Semana de Iniciação científica - UFMG, 2015.



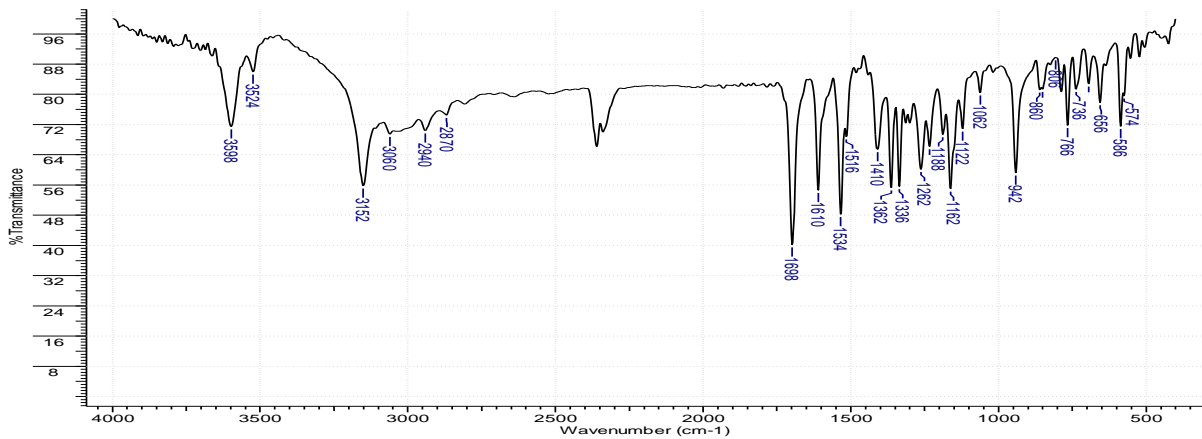
HL7



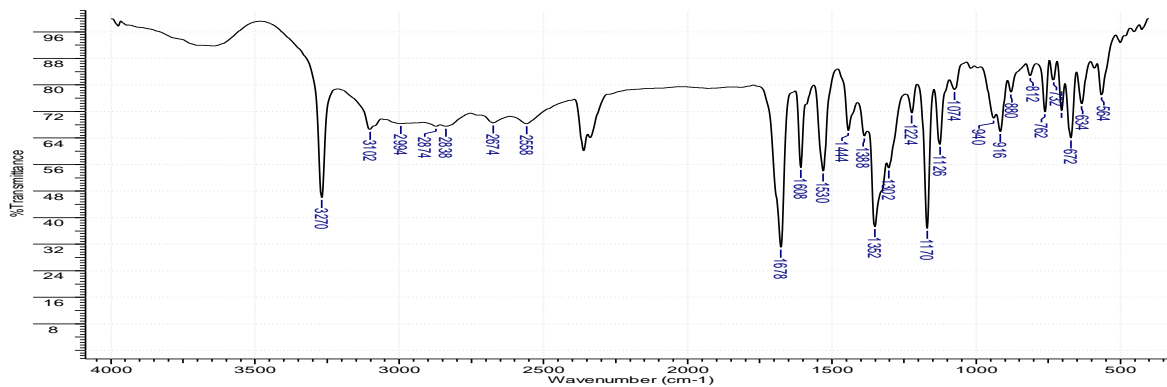
HL8



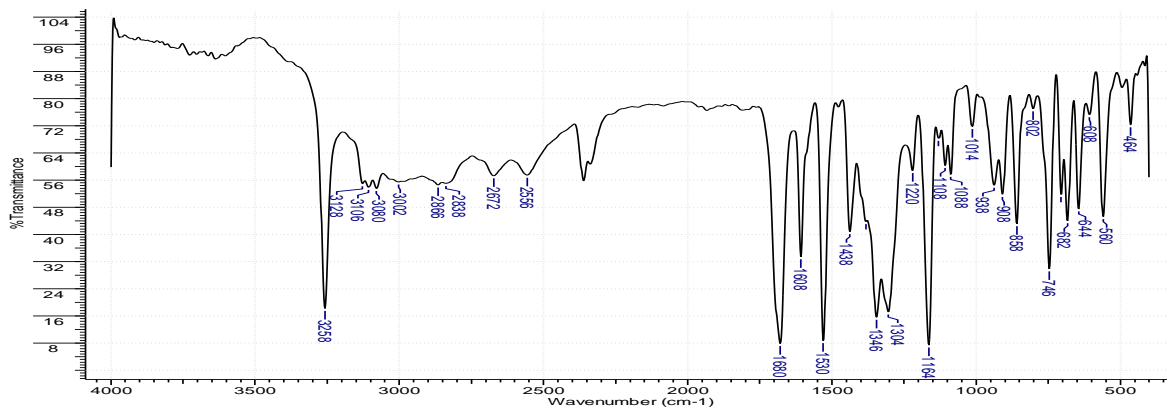
HM1



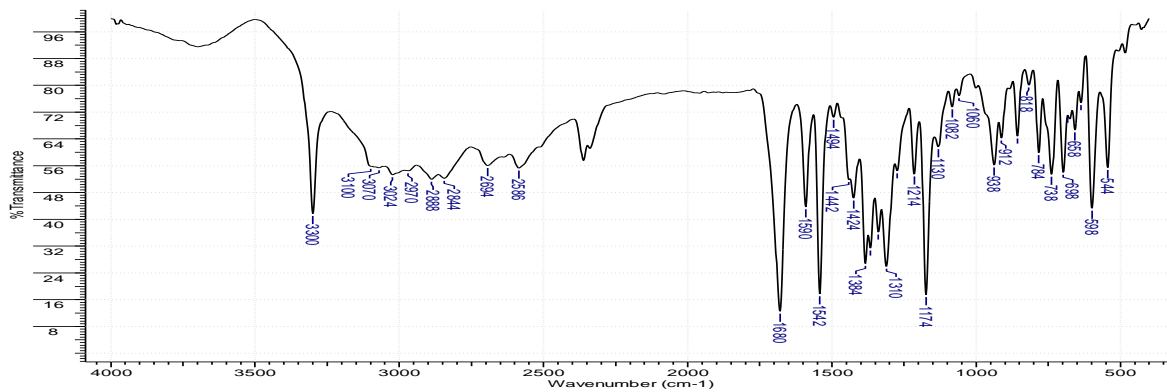
HM2



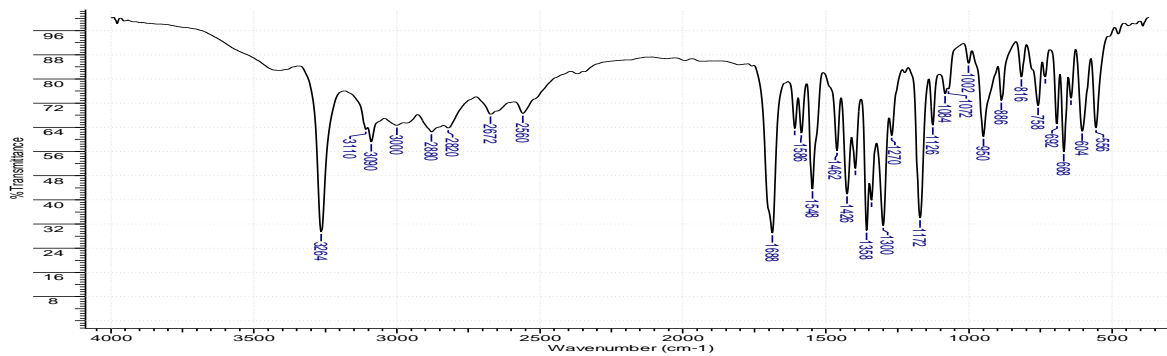
HM3



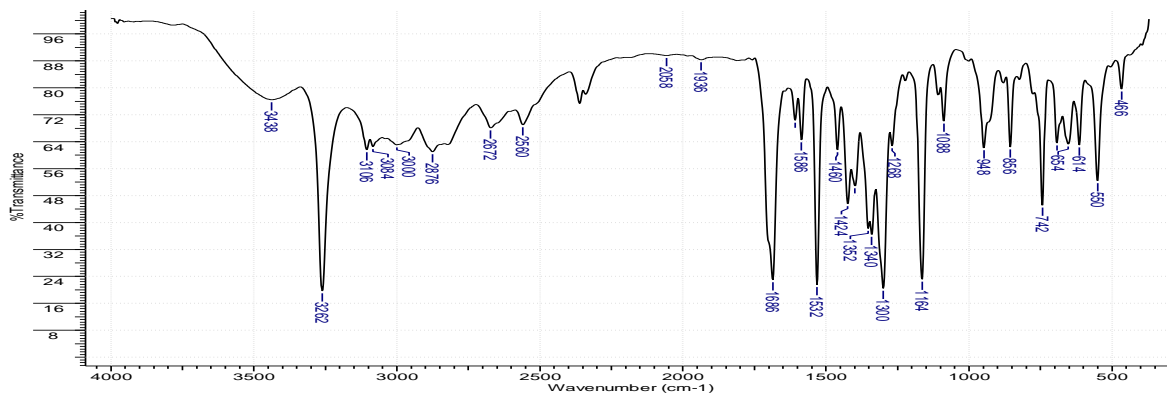
HM4



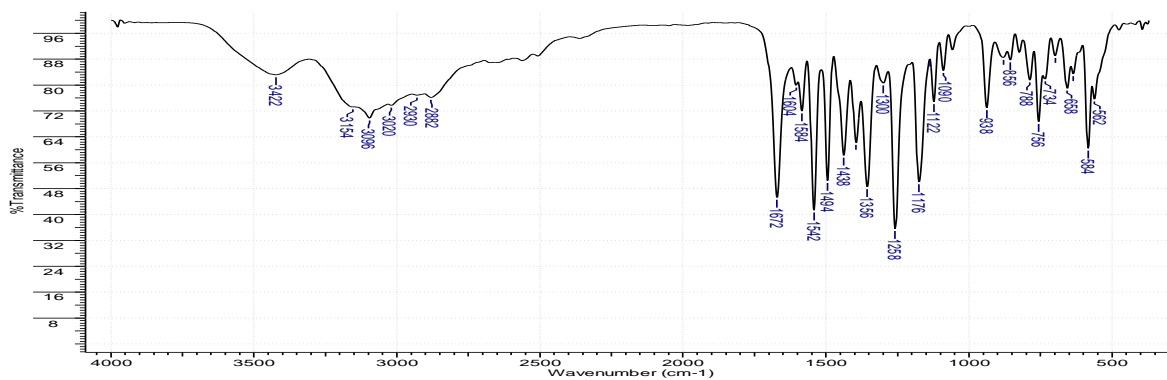
HM5



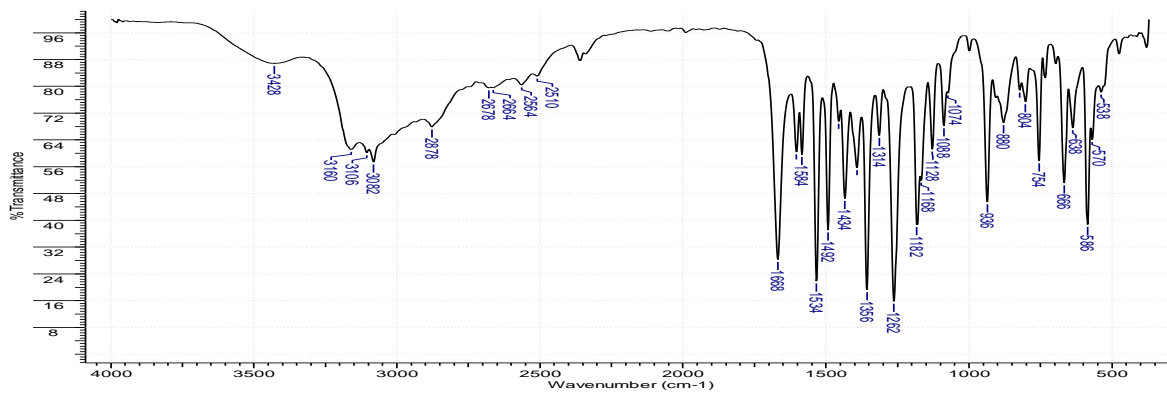
HM6



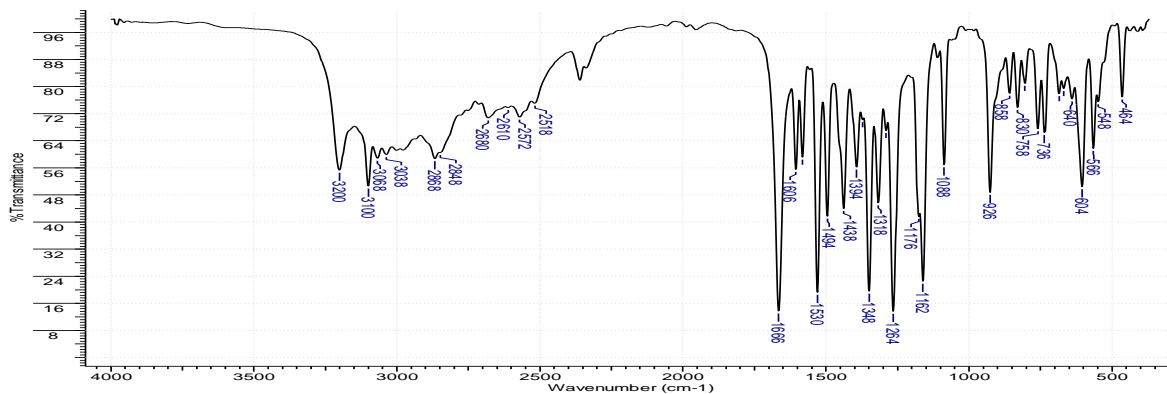
HM7



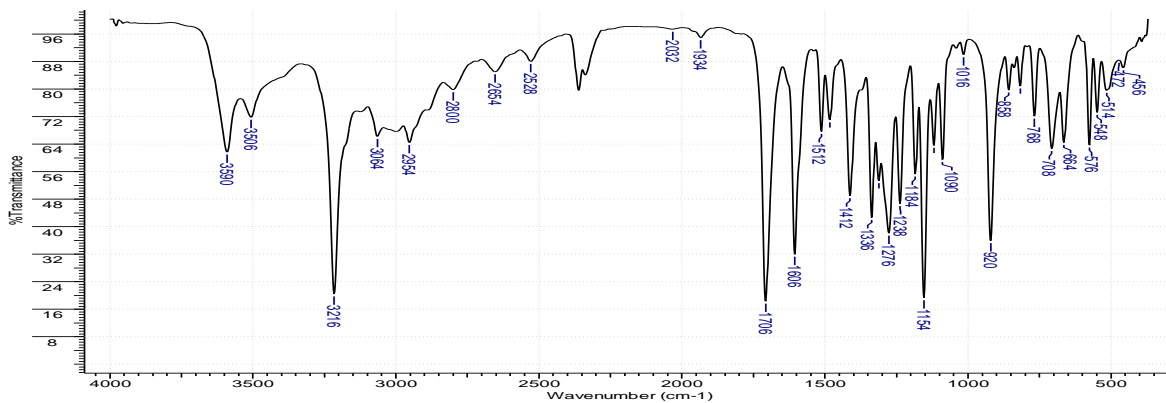
HM8



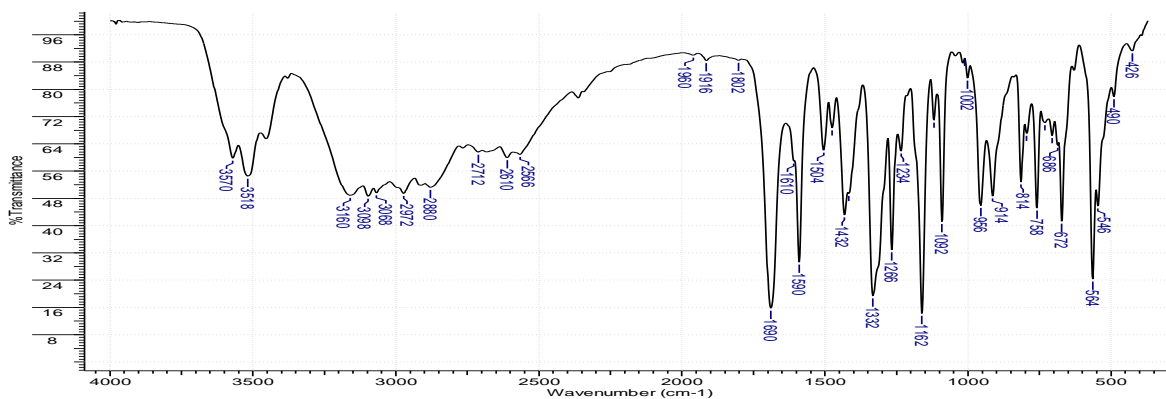
HM9



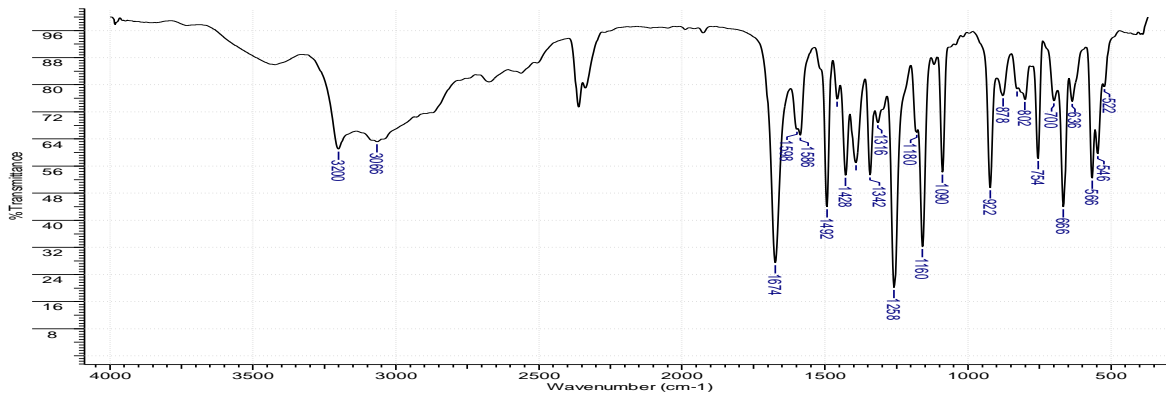
HM10



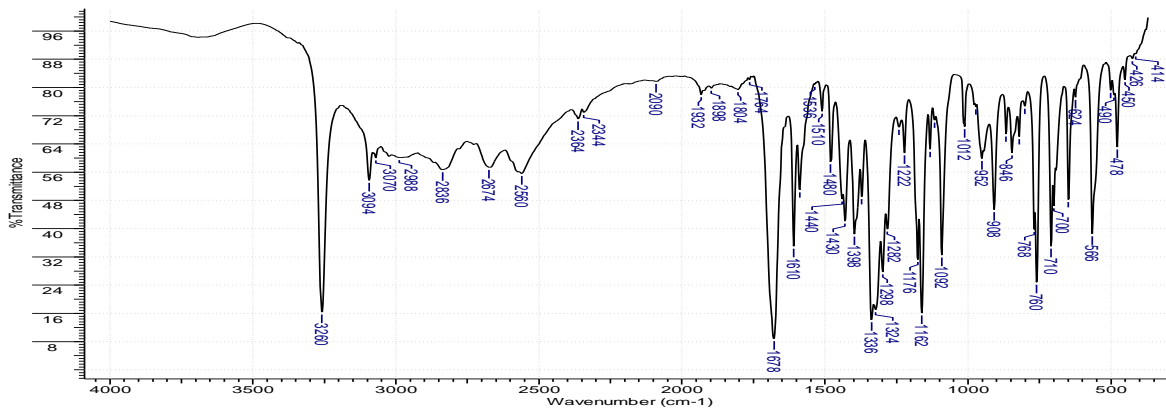
HM11



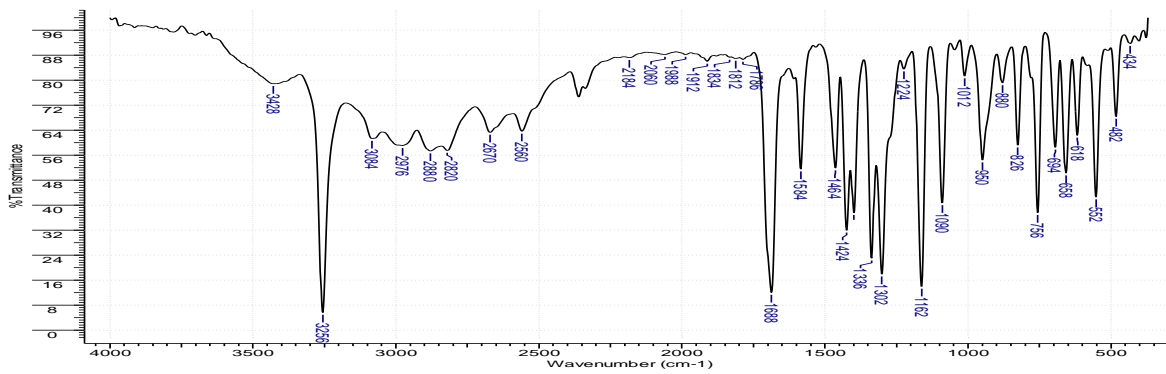
HM12



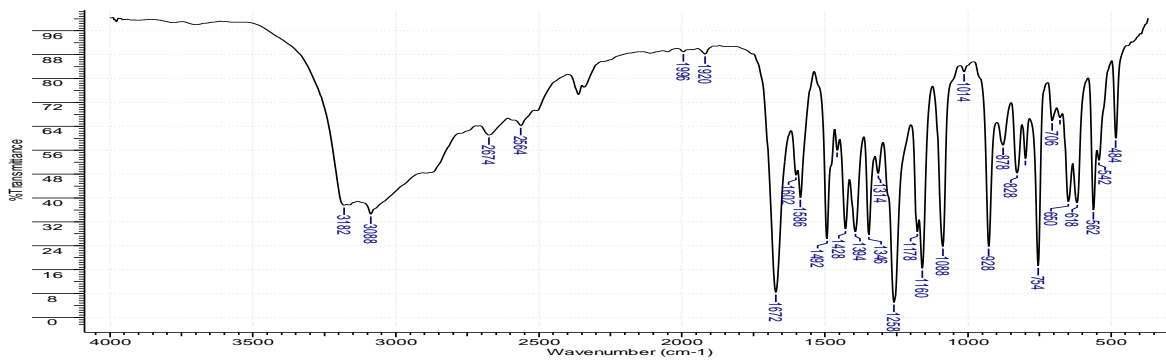
HM13



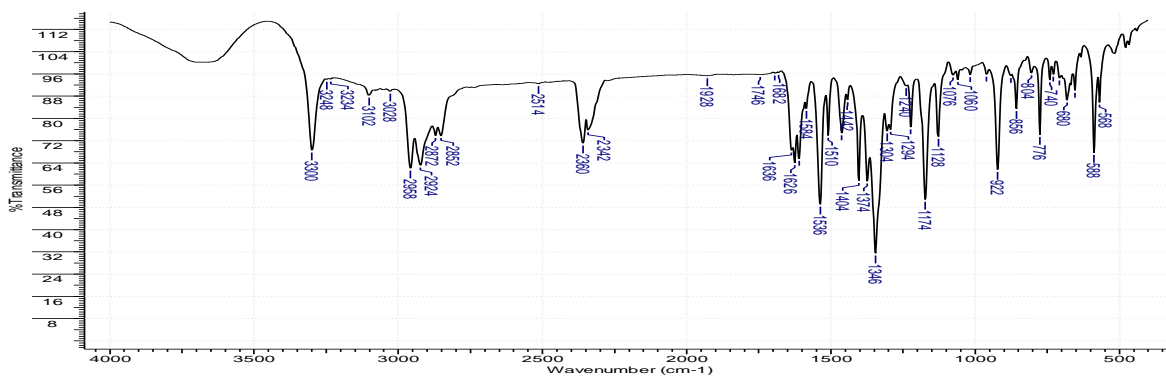
HM14



HM15

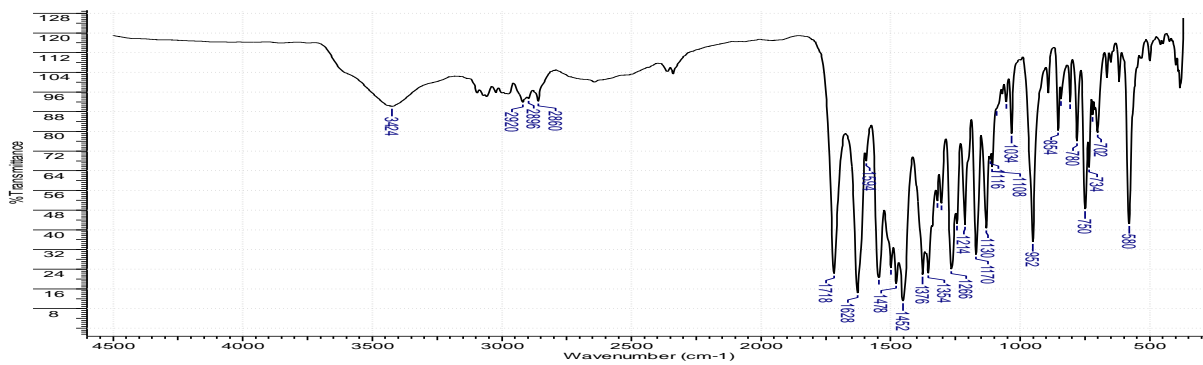


Bu<sub>3</sub>SnM11

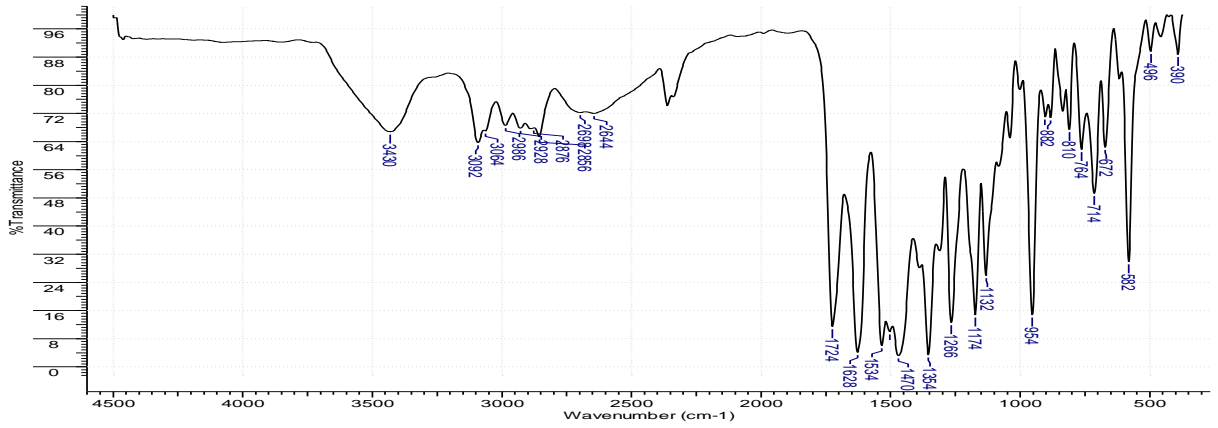


Capítulo 5

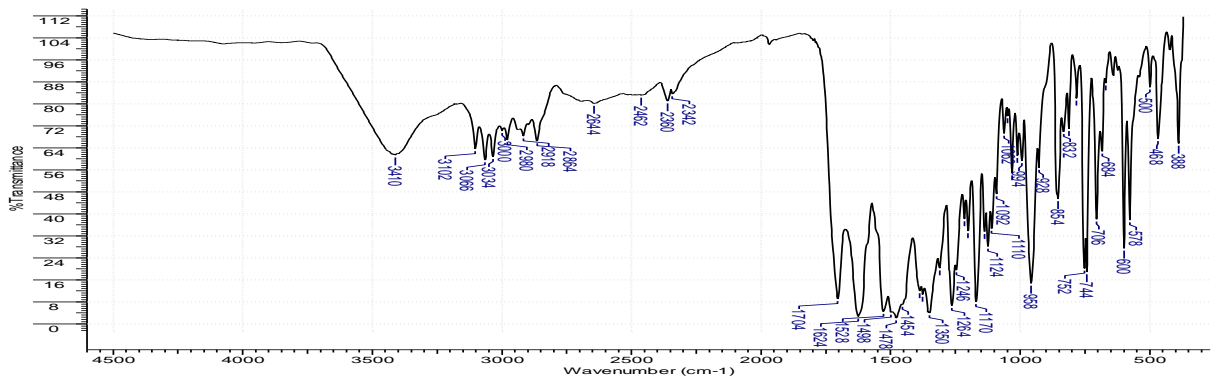
*o*NO<sub>2</sub>-*nfx*



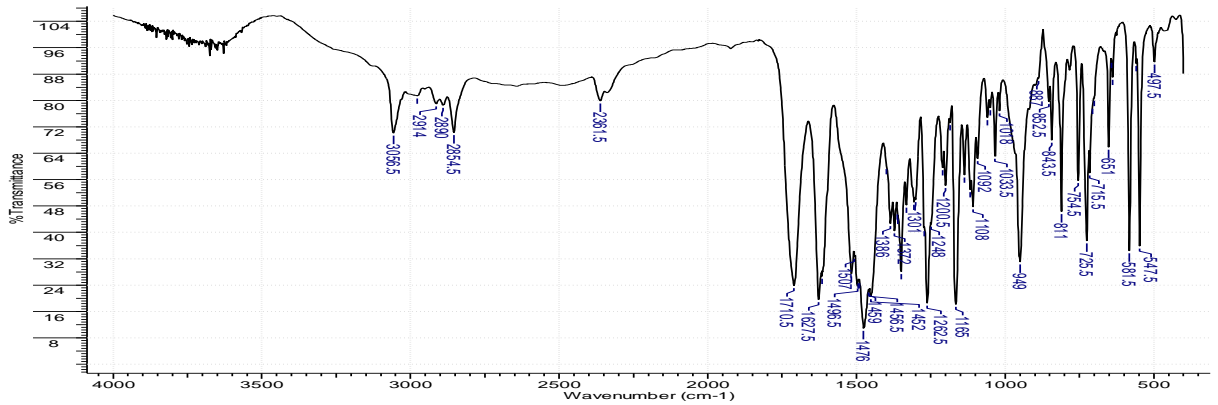
*mNO<sub>2</sub>-nfx*



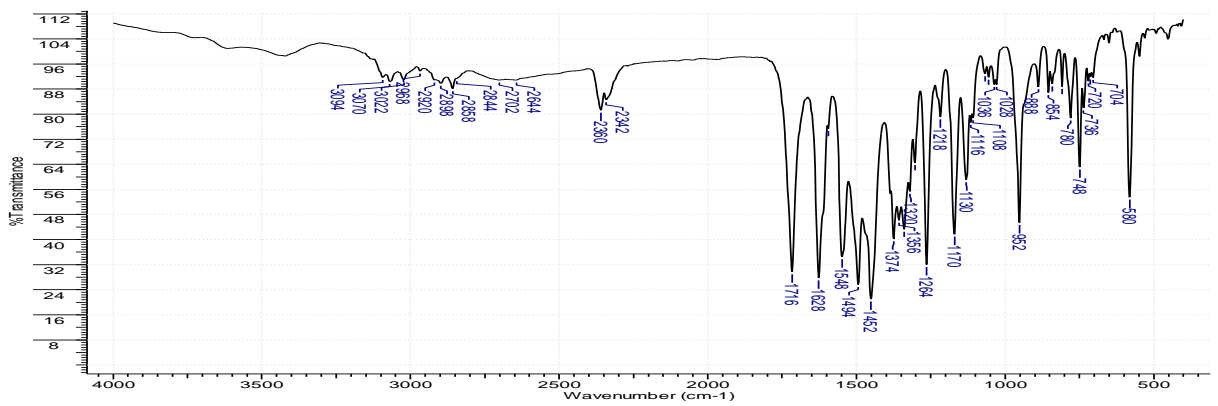
*pNO<sub>2</sub>-nfx*



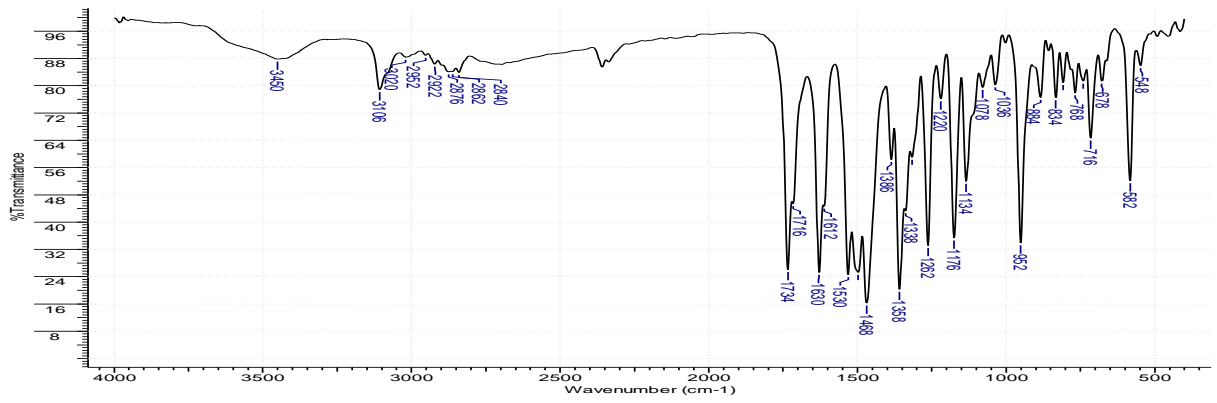
*pCH<sub>3</sub>-nfx*



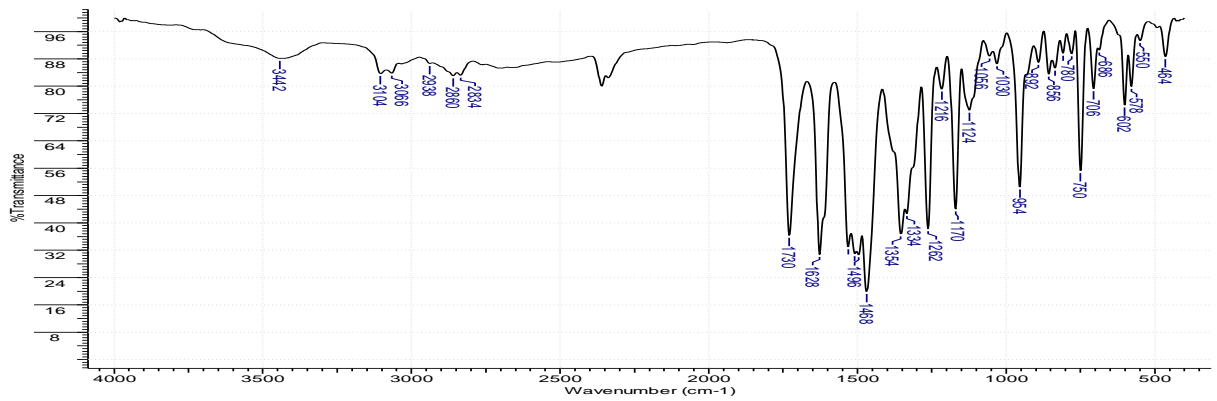
*oNO<sub>2</sub>-cfx*



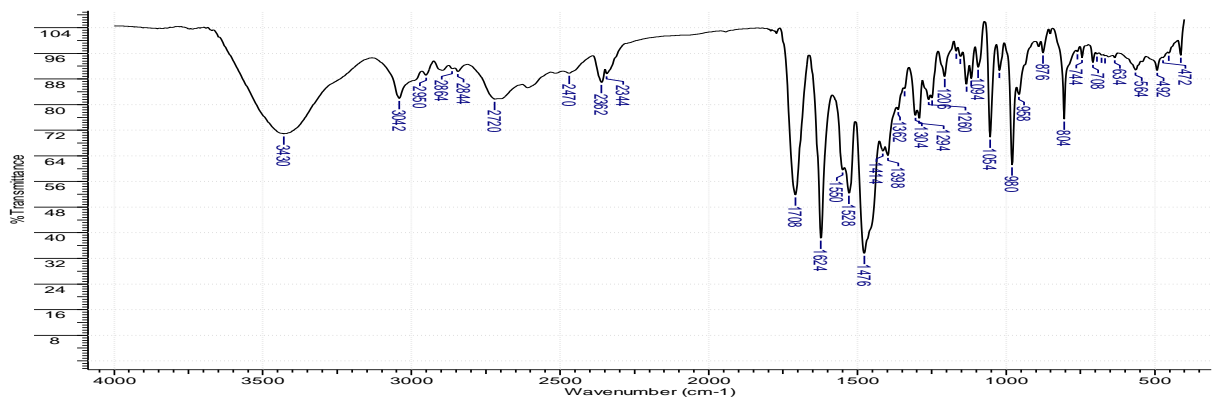
*mNO<sub>2</sub>-cfx*



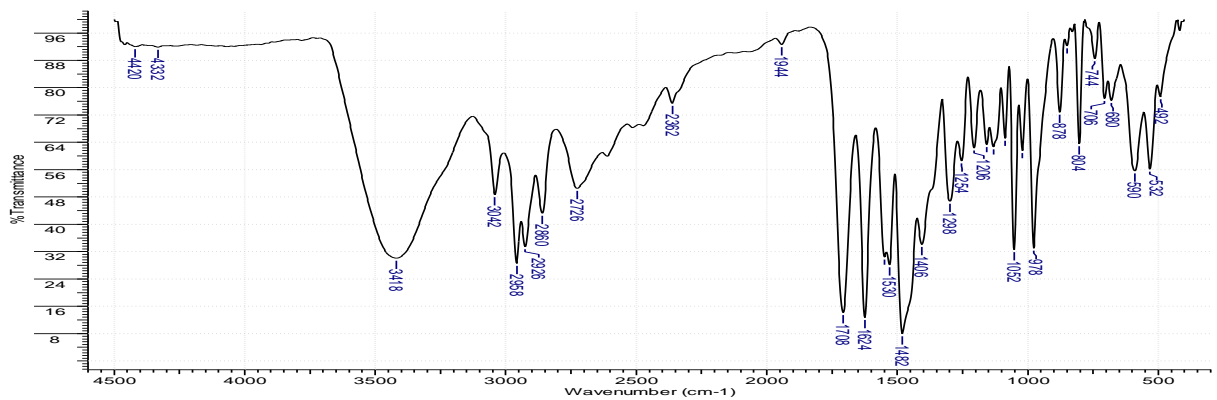
*pNO<sub>2</sub>-cfx*



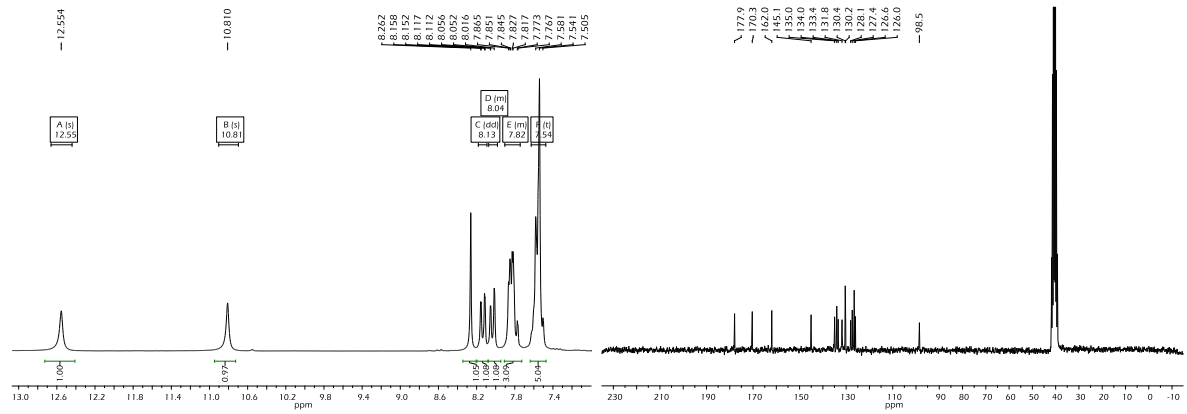
Sn1



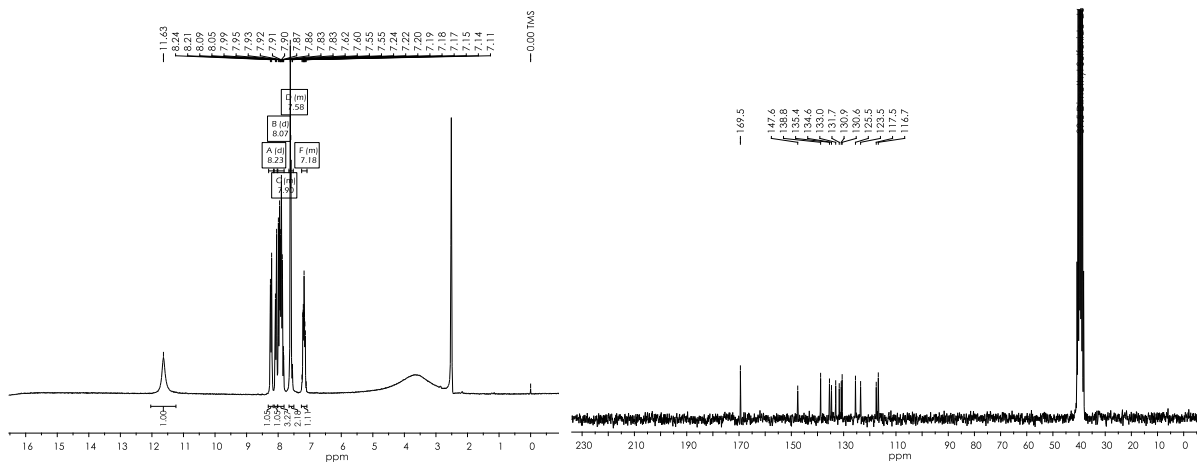
Sn2



HL7

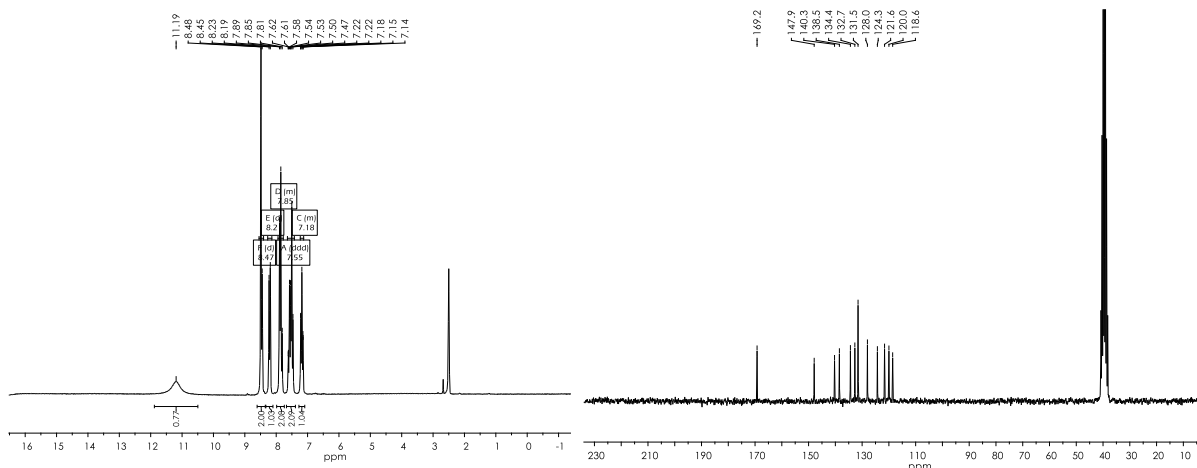


HM1

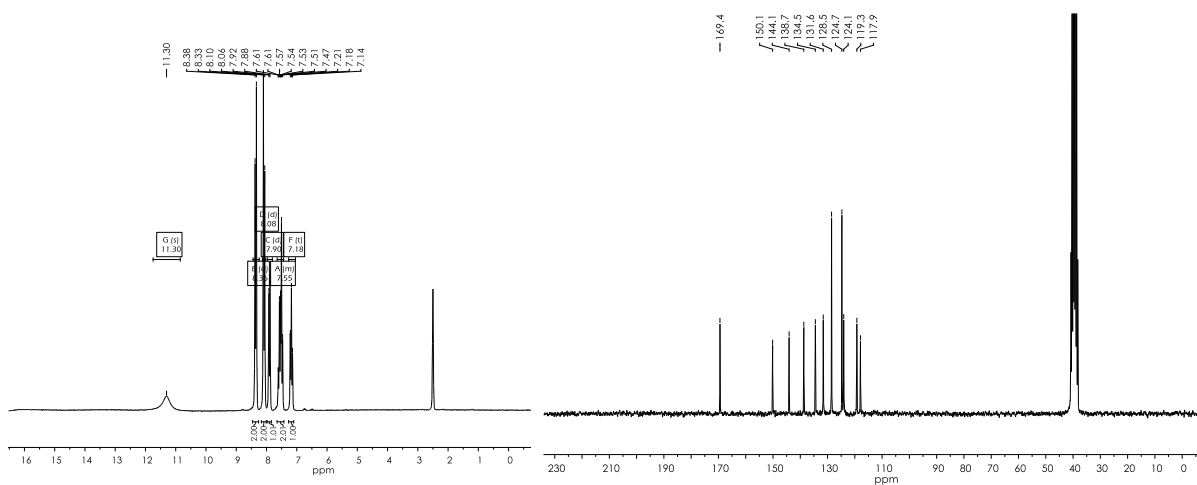




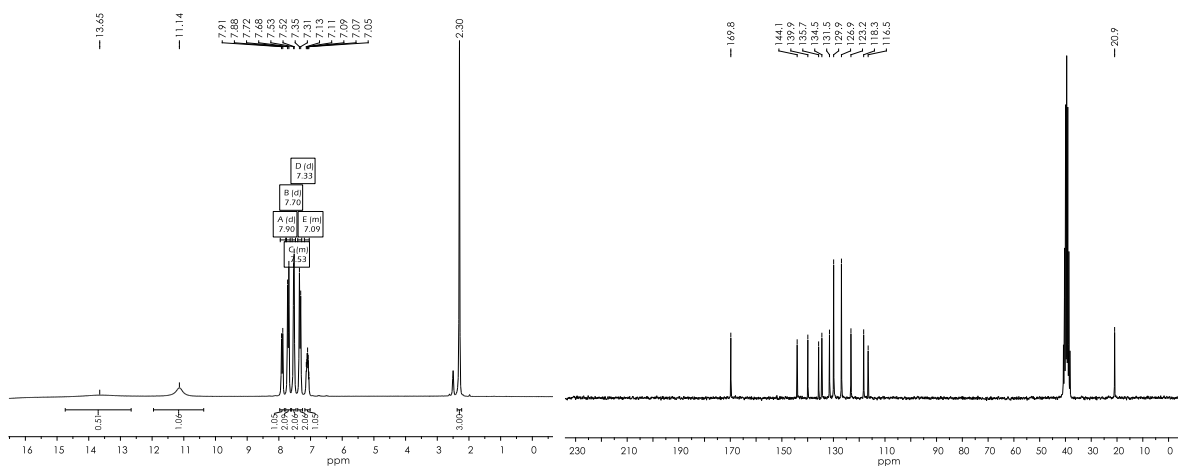
HM2



HM3

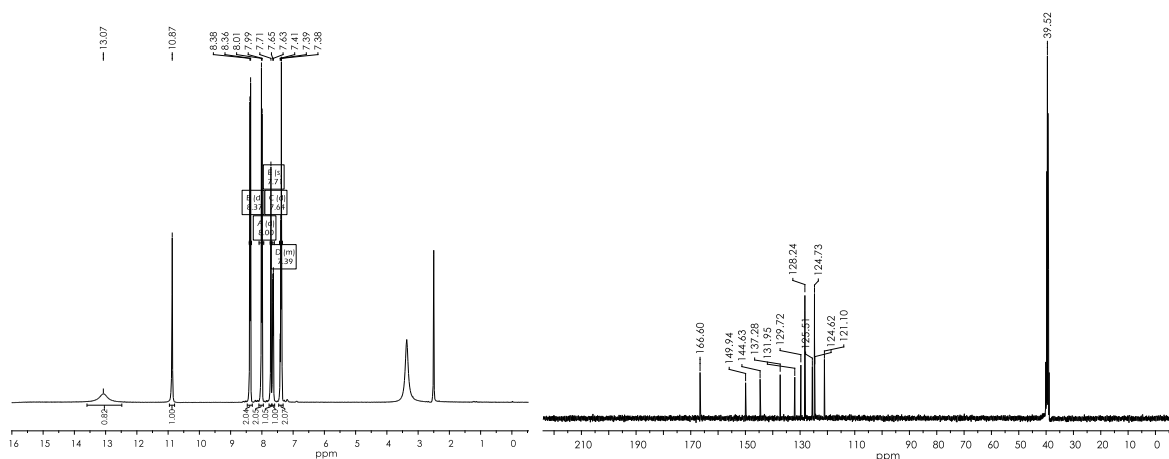


HM4

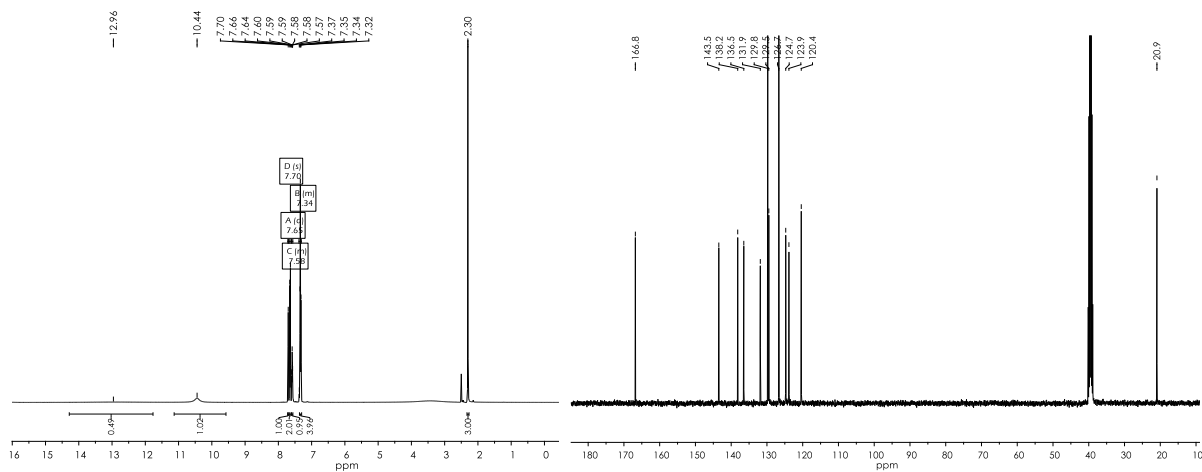




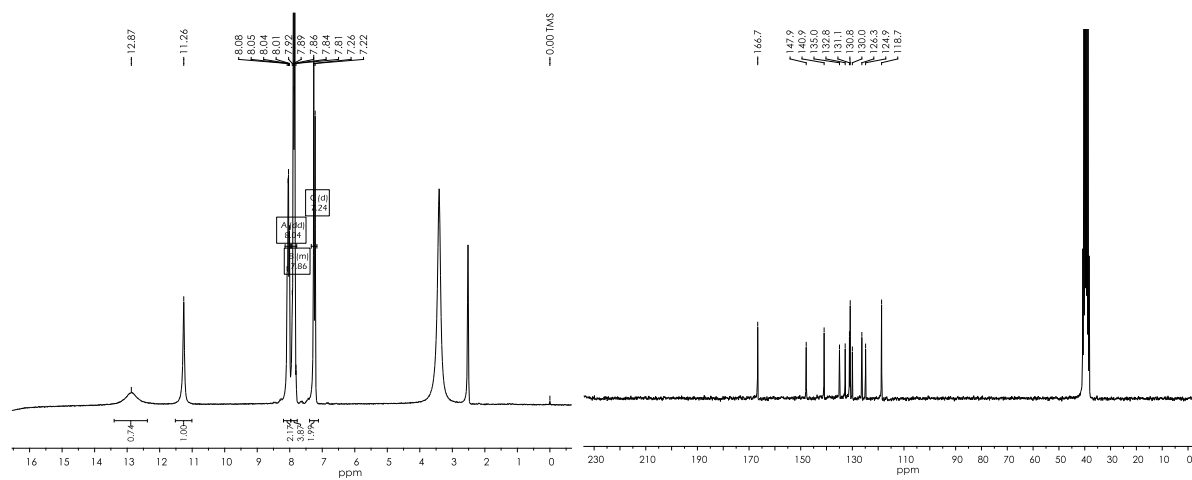
HM8



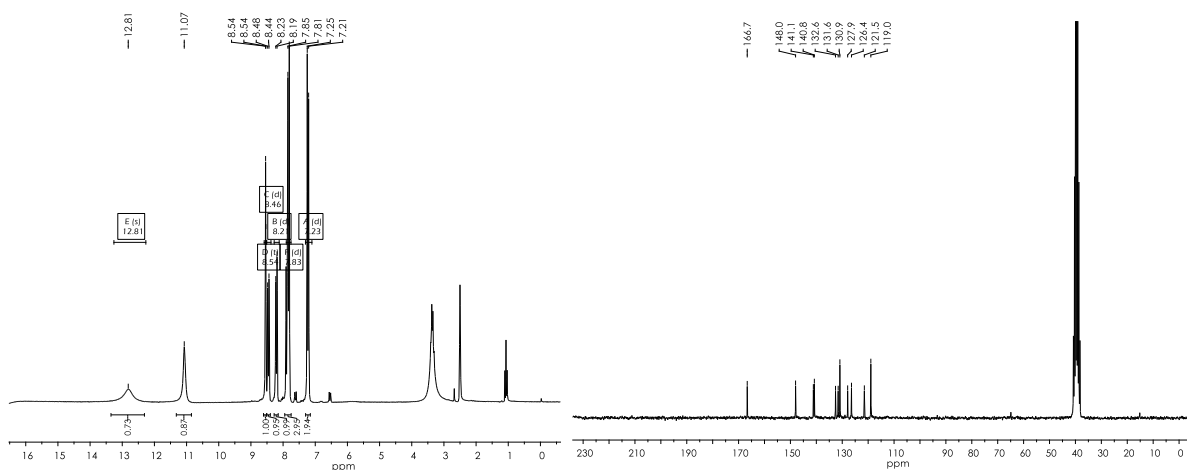
HM9



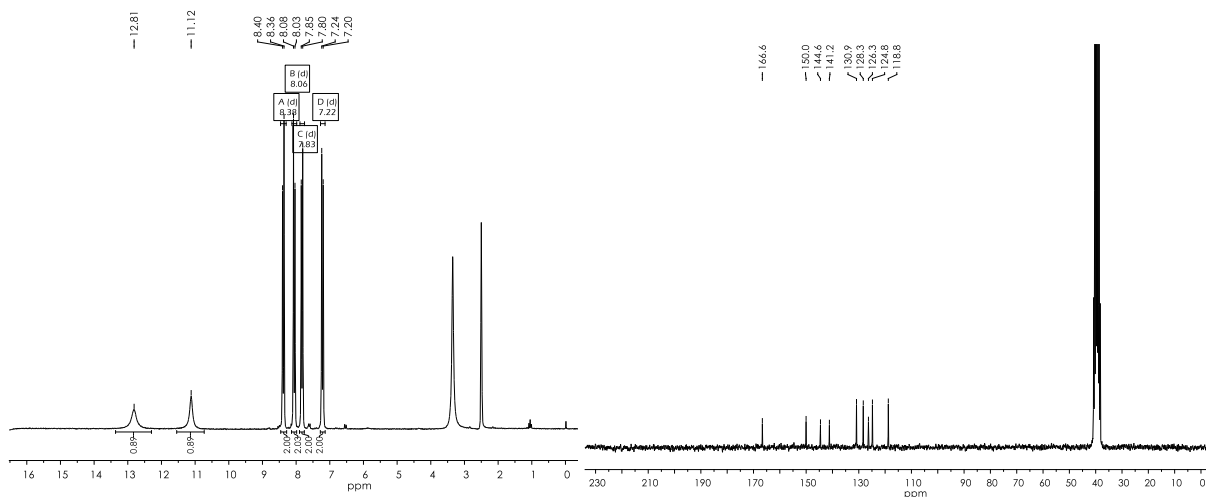
HM10



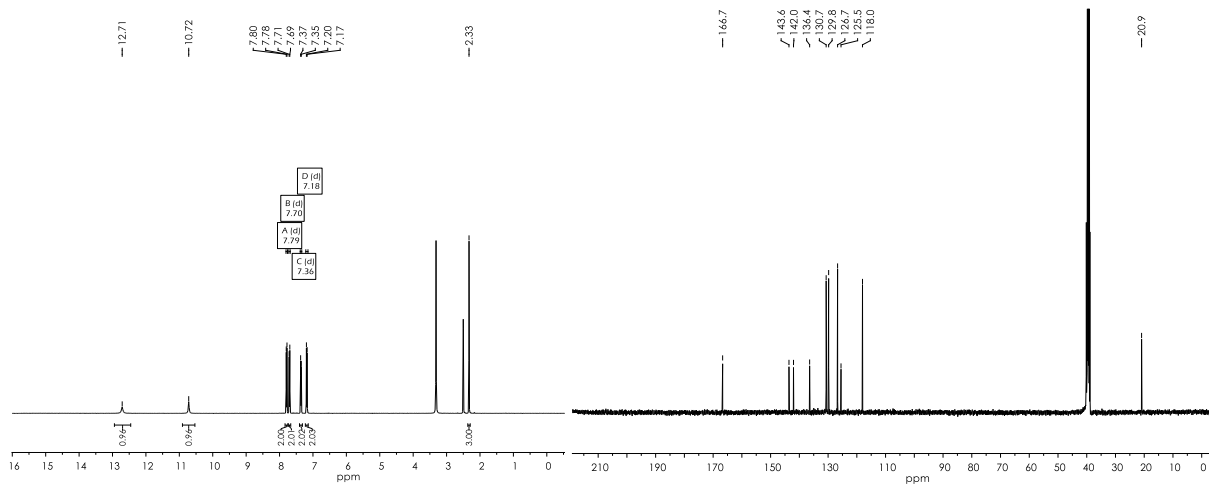
HM12

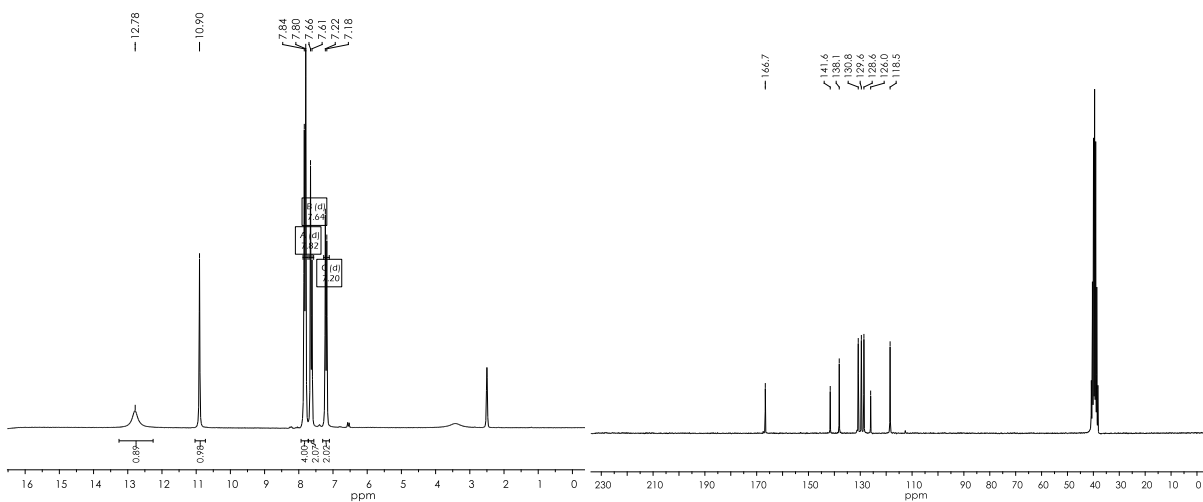


HM13



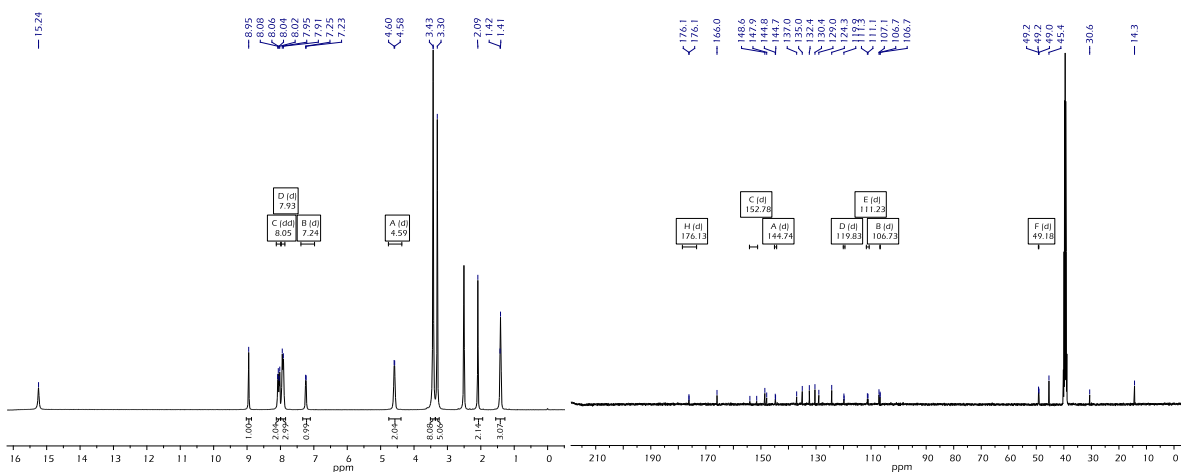
HM14



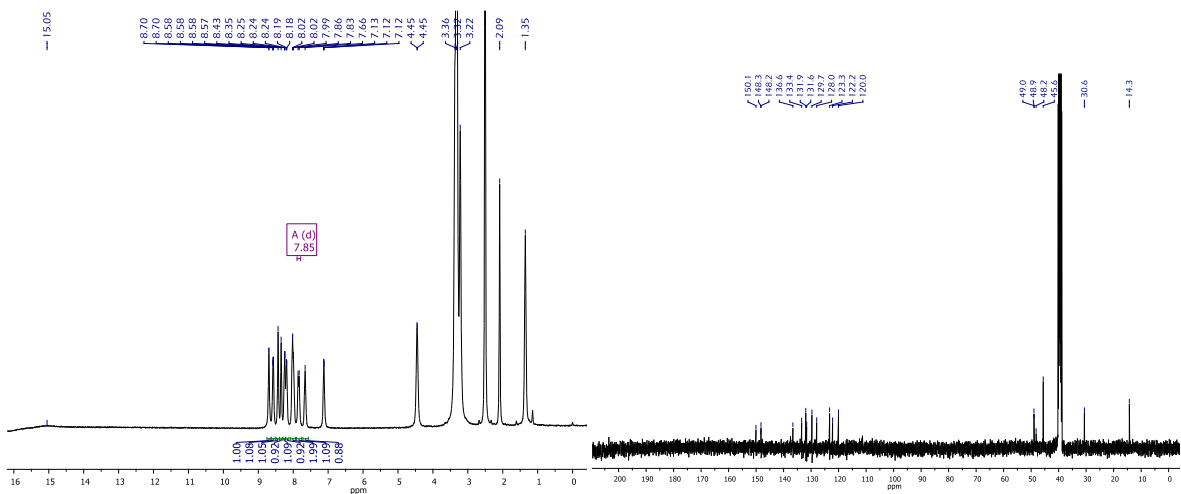


Capítulo 5

*o*NO<sub>2</sub>-*n*fx



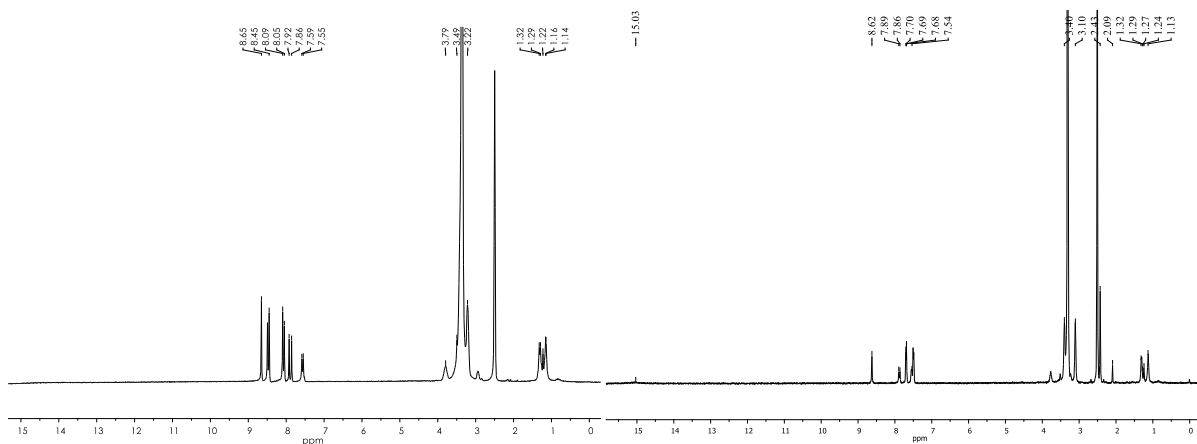
*m*NO<sub>2</sub>-*n*fx



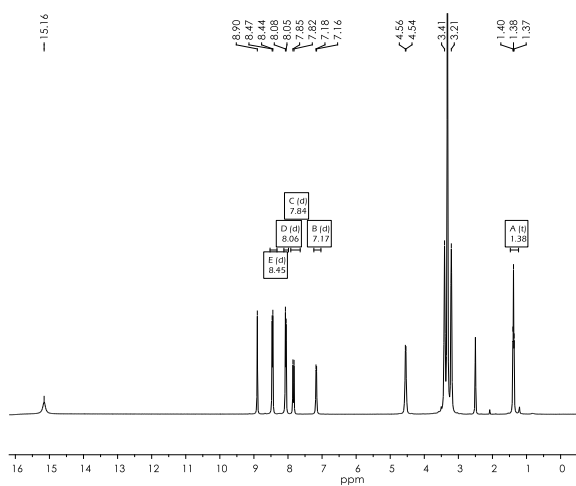
*p*NO<sub>2</sub>-*n*fx



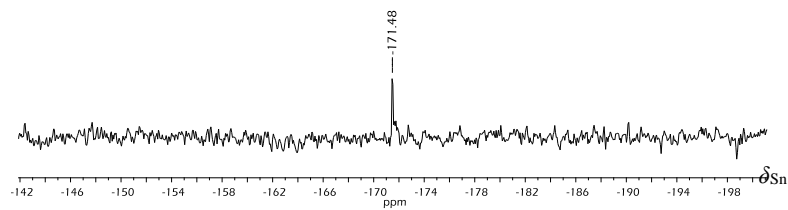
*pNO<sub>2</sub>-cfx* & *pCH<sub>3</sub>-cfx*



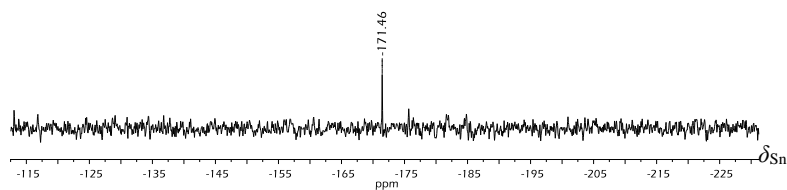
*pCl-cfx*



RMN <sup>119</sup>Sn (a) Sn1 e (b) Sn2.



(a)



(b)