



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA (3',4'-
METILENODIOXI)ACETOFENONA TIOSSEMICARBAZONA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Renan Lira de Farias

São Cristóvão - SE

2013

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA (3',4'- METILENODIOXI)ACETOFENONA TIOSSEMICARBAZONA

Por

Renan Lira de Farias

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Sergipe (PPGQ) como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química.

Orientador: Prof.Dr.rer.nat. Adriano Bof de Oliveira

São Cristóvão – SE

2013

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

F224s Farias, Renan Lira de
 Síntese e caracterização da (3', 4'-Metilenodioxo)acetofenona
 tiossemicarbazona / Renan Lira de Farias ; orientador Adriano Bof
 de Oliveira. – São Cristóvão, 2013.
 81f. : il.

 Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de
 Sergipe, 2013.

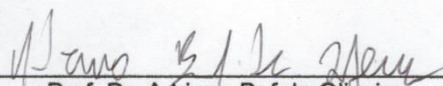
 1. Cristalografia. I. Oliveira, Adriano Bof, orient. II. Título.

CDU 548.3

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

FOLHA DE APROVAÇÃO

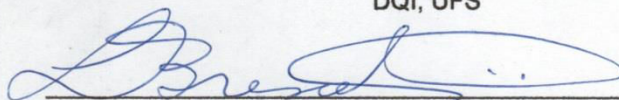
Membros da Comissão Julgadora da Dissertação
de Mestrado de Renan Lira de Farias apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Sergipe em 31/05/2013.



Prof. Dr. Adriano Bof de Oliveira
DQI, UFS



Profa. Dra. Iara de Fátima Gimenez
DQI, UFS



Prof. Dr. Leandro Bresolin
EQA, FURG

**Aos meus pais Genilson
Mendes de Farias, Silvânia Lira de
Farias e minha noiva Mônica Cardoso
Santos por acreditarem em meu
potencial.**

**Ao Professor Dr. Adriano Bof
de Oliveira pelos ensinamentos e
grande competência.**

Agradecimentos

Agradeço a Deus pelo dom da vida;

Ao professor Dr. Adriano Bof de Oliveira o profissional mais competente que já conheci e um ser humano incomparável.

A Professora Dra. Iara de Fátima Gimenez pela gentileza em permitir o acesso ao seu laboratório e ao Prof. Dr. Leandro Bresolin.

Ao professor Dr. Christian Näther, ao professor Dr. Wolfgang Bensch e à Dra. Inke Jess do Instituto de Química Inorgânica da Universidade de Kiel, Alemanha (Christian-Albrechts-Universität zu Kiel) pelas medidas de caracterização e pelas contribuições nas análises dos resultados obtidos.

Aos professores Dra. Eliana Midori Sussuchi e Dr. Carlos Alexandre Borges Garcia pelos primeiros ensinamentos.

A todos os professores que compõem o Núcleo de Pós-Graduação em Química – UFS.

Aos meus pais e irmãos por acreditarem em mim e tornarem este sonho realidade, sempre me incentivando.

A minha maravilhosa noiva Mônica Cardoso Santos por todo carinho, incentivo e companheirismo nos momentos bons e ruins.

Aos meus companheiros de trabalho Barbara, Cecília, Jaciara e Cristian pela nossa amizade e vários diálogos.

Aos doutorandos do LAN Genelane, Ricardo, Mirna, José Carlos e Charlene os quais não se opuseram a minha permanência transitória no laboratório recebendo-me sempre com bastante alegria.

Aos colegas do LSAM: Ivori, Ismael (**Piridina**), Luan, Jéssica, Renata, Pablo, dentre outros.

Aos amigos da graduação que seguiram com suas pós-graduações em especial Michel (**Feião**), Hugo, Paloma, Darlisson.

Aos companheiros de mestrado em especial Romário, Eraldo, Livia e lara pelos não raros momentos de aflição na disciplina de Orgânica Avançada.

Aos meus colegas da UFS em Lagarto: Campus Alberto Garcia Filho. Lúcio, Letícia, Marcelo, Débora, Franklin, Felipe, Wilber, Maraísa, Cristina, Elisângela, Marconi, Ubiratan (**Bira**) dentre outros que não mencionei, mas não são menos importantes.

Ao meu amigo Williams Wesley Reis Santos Diretor Administrativo do Campus de Lagarto, pois nunca colocou barreiras a minha frente quando o assunto era qualificação e capacitação profissional.

A todos os amigos e familiares que contribuíram de certa forma com este trabalho e minha progressão profissional.

RESUMO

TÍTULO: Síntese e Caracterização da (3', 4'-Metilenodioxo)acetofenona tiossemicarbazona.

A reação da (3',4'-metilenodioxo)acetofenona com a tiossemicarbazida foi realizada em uma solução de etanol e água, em proporção 3:1, respectivamente e catalisada com ácido clorídrico. A solução foi refluxada durante 6 h. Após o resfriamento e filtração, foram obtidos cristais adequados para a difração de raios-X. A síntese e a estrutura molecular da (3',4'-metilenodioxo)acetofenona tiossemicarbazona são inéditas. A molécula, $C_{10}H_{11}N_3O_2S$, não é planar. Os desvios máximos dos planos principais que passam pelos átomos não hidrogenóides do derivado da acetofenona e da hidrazinacarbotiamida são 0,0325 (12) Å e 0,0707 (10) Å, respectivamente, e subentendem um ângulo diedro de 29,06(05)°. No estado sólido, as moléculas estão conectadas por pares de interações de hidrogênio centrossimétricas do tipo N-H...S, uma ligação N-H...O e fracas interações $\pi - \pi$, formando uma rede tridimensional de ligações de hidrogênio e interações intramoleculares. Além disso, a molécula possui uma conformação trans. Através do espectro de RMN 1H foi observado que a forma tautomérica tiona é predominante em solução. A síntese é inédita na literatura e todos os reagentes utilizados são disponíveis comercialmente, tendo sido utilizados sem purificação ou tratamento prévios. O grupo espacial é monoclinico, $P2_1/c$ e as constantes de célula são $a = 6.1423(12)$ Å, $b = 26.065(5)$ Å, $c = 7.1289(14)$ Å e $\beta = 109.07(3)^\circ$. Este trabalho está publicado no periódico Acta Crystallographica, Section E.

ABSTRACT

The reaction of (3',4'-methylenedioxy)acetophenone and thiosemicarbazide in a 3:1 mixture of ethanol and water was refluxed for 6h and yielded a completely new thiossemicabazone derivative. After cooling and filtering, crystals suitable for X-ray diffraction were obtained. The molecular structure of the tetralone-thiosemicarbazone, $C_{11}H_{13}N_3S$, is not planar: the maximum deviations from the mean planes of the non-H atoms are 0.0325 (12) Å and 0.0707 (10) Å, respectively, which subtend a dihedral angle of 29.06(05)°. In the crystal, molecules are linked into chains by pairs of N-H...S hydrogen bonds, a N-H...O and weak interactions $\pi - \pi$ forming a three-dimensional structure. The molecule shows a *trans* conformation. Through 1H NMR spectrum was observed that the tautomeric thione form is predominant in solution. All starting materials were commercially available and were used without further purification. The synthesis was adapted from a procedure reported previously. The crystal data are: space group monoclinic, $P2_1/c$, and the cell constants are $a = 6.1423(12)$ Å, $b = 26.065(5)$ Å, $c = 7.1289(14)$ Å e $\beta = 109.07(3)$ °. This work is published in the journal Acta Crystallographica, Section E.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HOMO	Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia
LUMO	Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia
IUPAC	União Internacional da Química Pura e Aplicada
RDR	Ribonucleotídeo Difosfato Redutase
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleosídeo Fosfato
FAD	Flavina Adenina Dinucleosídeo
TR	Tiorredoxina Redutase
T	Tiorredoxina
ROS	Espécies Orgânicas Reativas
λ	Comprimento de Onda (nm)
Å	Ângstrom (10^{-10} m)
d	Distância Interplanar
θ	TETA (ângulo de incidência da radiação X)
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Program
MATSC	(3',4'-metilenodioxo)acetofenona tiossemicarbazona
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DRX	Difração de raios-X
Z	Número de Unidades Assimétricas por Cella
$\alpha\beta\gamma$	Ângulos dos Eixos Cristalográficos
abc	Eixos Cristalográficos
R1	Índice de Discordância
wR2	Índice de discordância Ponderado
RMN ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Próton

K α

Radiação característica α

DMSO-d₆

Dimetilsufóxido deuterados

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Resumo das etapas sugeridas sobre o mecanismo de ação de tiossemicarbazonas na inibição da enzima RDR. **HL** = Tiossemicarbazona, **RDR** = Ribonucleotídeo Difosfato Redutase, **ROS** = Espécies Orgânicas Reativas (*reactives organics species*)..... **31**

Esquema 2. Reação de obtenção da MATSC **49**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema adaptado da reação de obtenção de tiossemicarbazonas (forma direta) por condensação quimiosseletiva de um aldeído ou cetona com uma tiossemicarbazida.....	18
Figura 2. Representação da adição nucleofílica e ângulo formado entre o plano da carbonila e o caminho adotado pelo nucleófilo, denominado Trajetória de Bürgi-Dunitz.....	19
Figura 3. Formas canônicas da 2-propanona. (A) desprotonada, (B) protonada.	20
Figura 4. Ativação da carbonila após protonação para reações do tipo adição nucleofílica. Orbitais Moleculares π^* da carbonila e da carbonila protonada.....	21
Figura 5. Ilustração da fórmula geral de tiossemicarbazonas	21
Figura 6. Tiossemicarbazona (anti) não substituída com ligação de hidrogênio intramolecular e tiossemicarbazona (syn) substituída em N-4	22
Figura 7. Equilíbrio tautomérico entre as formas tiona e tiol, para tiossemicarbazonas em solução.....	23
Figura 8. a) Desprotonação de tiossemicarbazonas e estruturas canônicas de ressonância da forma aniônica. b) Complexação ao centro metálico e formação de anel de cinco membros.....	24
Figura 9. Modo tridentado de coordenação	25
Figura 10. Ligante Isatina-3-(N ⁴ -benziltiossemicarbazona)	25
Figura 11. Estrutura do complexo bis[isatina-3-(N ⁴ -benziltiossemicarbazonato)]mercúrio(II).....	26
Figura 12. (a) Monotiossemicarbazona, (b, c) Bis-tiossemicarbazonas.....	26
Figura 13. Modos de coordenação para monotiossemicarbazonas.....	27

Figura 14: Modos de coordenação mais comuns para bis-tiossemicarbazonas	27
Figura 15. Ilustração das subunidades da enzima RDR	29
Figura 16. Ilustração do ciclo de reações de oxi-redução envolvidas na conversão de ribonucleotídeos à desoxirribonucleotídeos, catalisada pela RDR, onde (1) NADPH-FAD, (2) FADH ₂ – TR-S ₂ , (3) TR(SH) ₂ – TS ₂ , (4) T(SH) ₂ – RDR, (5) RDR(SH) ₂ – Ribonucleotídeo	30
Figura 17. Dedução da lei de Bragg, onde λ é o comprimento de onda da radiação incidente, 'n' é um número inteiro, 'θ' é o ângulo da radiação incidente com o plano de átomos e d é a distância interplanar.....	34
Figura 18. Vista em perspectiva com elipsoides de movimento térmico.....	35
Figura 19. Estrutura molecular da 2-(1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-ilideno)hidrazinocarbotoamida. Elipsoides térmicas com 40% de nível de probabilidade.....	36
Figura 20. Estrutura do cristal com vista ao longo do eixo cristalográfico c mostrando as ligações de hidrogênio N-H---S que conectam as moléculas.....	37
Figura 21. 5 - nitroisatina – 3 – tiossemicarbazona	37
Figura 22. Estrutura molecular do composto 5 - nitroisatina – 3 – tiossemicarbazona com elipsoides em 50% de probabilidade de nível.....	38
Figura 23. Estrutura do cristal do composto visto na direção do eixo cristalográfico c. Ligação de hidrogênio é indicada por linhas tracejadas. A representação gráfica é simplificada para maior clareza.....	39
Figura 24. [1-(5-Bromo-2-oxidobenzilideno)tiossemicarbazidato-κ ³ O,N ¹ ,S](pyridine-κN)níquel(II).....	39
Figura 25. Estrutura molecular do complexo quadrado planar de Ni(II) com 40% em nível de probabilidade para as elipsoides térmicas.....	40
Figura 26. Moléculas conectadas por pares de inversão simétrica. As ligações de hidrogênio estão tracejadas.....	41

Figura 27. Moléculas conectadas através de interações intermoleculares Br---Br ao longo do eixo cristalográfico b. As interações Br---Br estão tracejadas.....	42
Figura 28. ('3, 4' – metilenodioxo)acetofenona tiossemicarbazona.....	43
Figura 29. Estrutura cristalina / molecular do composto MATSC. Elipsoides térmicas com 40% de nível de probabilidade.....	51
Figura 30. Estrutura cristalina do composto MATSC mostrando as ligações N-H---O e N-H---S como linhas tracejadas. Código de simetria: (i) x-1, -y+1/2, z-1/2; (ii) -x, -y+1, -z; (iii) -x+1, -y+1, -z+1.....	52
Figura 31. Estrutura do composto MATSC, mostrando a rede tridimensional de ligações de hidrogênio. A figura é desenhada de maneira simplificada por clareza e as ligações de hidrogênio estão tracejadas.....	53
Figura 32. Padrão de difração de raios X para o MATSC – experimental (acima) e o MATSC – calculado (abaixo).....	57
Figura 33. Curva de DSC para o MATSC (taxa de aquecimento: 10°C/min; T ₀ = temperatura de início 187, 2 °C; T _p = Temperatura de pico = 189,6 °C).....	59
Figura 34. Espectro de RMN 1H (60MHz) do composto MATSC em solução equimolar ClCH ₃ : DMSO deuterados.....	60
Figura 35. 3-aminopiridina-2-carboxialdeído tiossemicarbazona (Triapina).....	61
Figura 36. A) Triapina interagindo com o sítio ativo da RDR. As áreas em vermelho e azul representam carga positiva e negativa, respectivamente, no mapa da superfície potencial. B) Sítio de ligação mostrando ligações de hidrogênio entre a triapina e os resíduos de aminoácidos. As duas esferas laranja representam os dois centros metálicos Fe(III).....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais comprimentos e ângulos de ligação para o MATSC.....	54
Tabela 2. Distâncias de ligação em algumas tiossemicarbazonas com atividade farmacológica e a MATSC.....	55
Tabela 3. Análise CNHS para o MATSC.....	59
Tabela 4. Deslocamentos químicos dos prótons do MATSC em solução equimolar de ClCH ₃ / DMSO-d ₆	62
Tabela 5. Dados do cristal e refinamento da estrutura para C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ S.....	71
Tabela 6. Comprimentos de Ligação (Å) e ângulos (°) da estrutura cristalina – molecular do MATSC.....	72
Tabela 7. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos (Å ² x 10 ³) dos átomos exceto hidrogênio para o MATSC. O fator expoente de deslocamento anisotrópico toma forma: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2hk a^* b^* U^{12}]$. Desvio padrão entre parênteses.....	73
Tabela 8. Coordenadas atômicas (x10 ⁴) e parâmetros de deslocamento isotrópicos equivalente, U(eq) (Å ² x 10 ³).....	75
Tabela 9. Ligações de hidrogênio com H...A < r(A) + 2.000 Angstroms e < DHA > 110 graus.....	75

SUMÁRIO

Capítulo 1.....	18
Tiossemicarbaznoas.....	18
Tiossemicarbazonas: Química de Coordenação.....	24
 Capítulo 2.....	 29
Tiossemicarbazonas: Aplicação Biológica e Forma de Atuação.....	29
 Capítulo 3.....	 33
Tiossemicarbazonas: Estudo Estrutural.....	33
 Capítulo 4.....	 43
(3',4' – Metilenodioxi)Acetofenona Tiossemicarbazona.....	43
 5. Objetivos.....	 45
Objetivo Geral.....	45
Objetivos Específicos.....	45
 6. Parte Experimental.....	 46
Reagentes.....	46
Solventes.....	46
Síntese da MATSC.....	47
Análise Térmica (DSC).....	47
RMN ¹ H.....	47

Análise Elementar CHNS%.....	48
Difração de raios-X em monocristal.....	48
Difração de raios-X em pó.....	48
Resultados e Discussão.....	50
DRX em monocristal	51
DRX em pó	57
DSC	58
Análise Elementar	59
RMN ¹ H.....	60
Conclusão.....	63
Referências Bibliográficas.....	65
Anexo A: TABELAS COM DADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS-X EM MONOCRISTAL DO COMPOSTO MATSC.....	71
Anexo B: ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO NO PERIÓDICO ACTA CRYSTALLOGRAPHICA SECTION E: STRUCTURE REPORTS ONLINE	76

Capítulo 1

Tiossemicarbazonas

A química e efeitos biológicos de tiossemicarbazonas tem recebido considerável interesse em química medicinal ao longo dos anos. Isto é atribuído em primeiro lugar as suas amplas aplicabilidades farmacológicas, as quais incluem atividade antineoplásica, antifúngica, antivirais, antibacterianas, dentre outras [1, 2] e em segundo lugar suas versatilidades como ligantes, o que permite originar uma variedade de modos de coordenação [3].

Estes compostos pertencem à classe de moléculas orgânicas denominadas bases de *Schiff*, devido à presença do grupo azometínico C=N oriundo da reação de condensação quimiosseletiva (**Figura 1**) entre o nitrogênio de uma tiossemicarbazida e a carbonila de cetona ou aldeído [4].

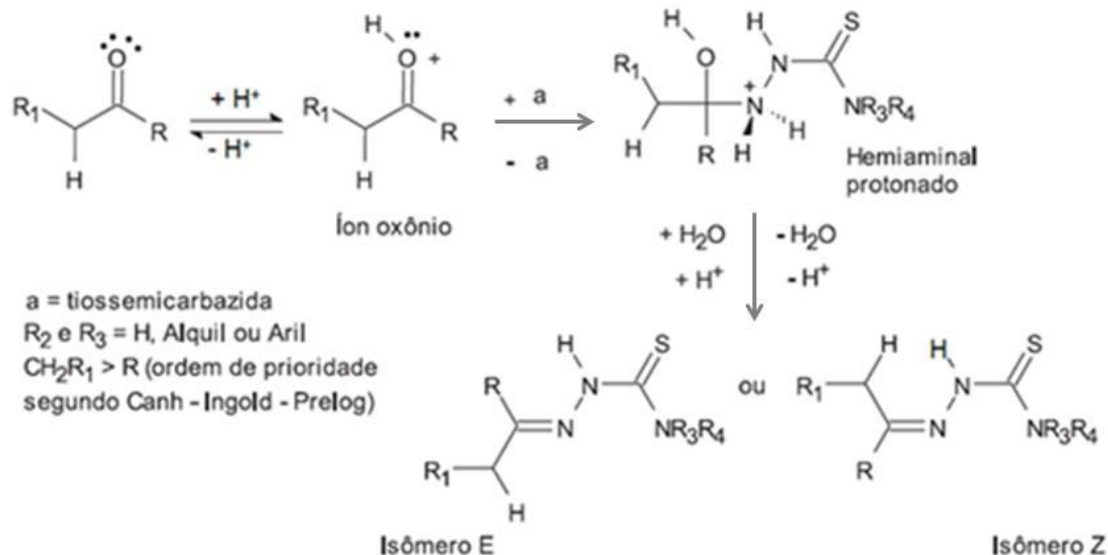


Figura 1. Esquema adaptado da reação de obtenção de tiossemicarbazonas (forma direta) por condensação quimiosseletiva de um aldeído ou cetona com uma tiossemicarbazida [4].

Esta reação é denominada adição nucleofílica, onde os elétrons no nucleófilo estão alocados no orbital ocupado de mais alta energia (HOMO) e a interação deste par eletrônico dar-se-á com o orbital desocupado de mais baixa energia (LUMO) presente no composto carbonilado.

O orbital LUMO do composto carbonilado é descrito como o orbital antiligante do tipo π^* , obtido a partir da combinação fora de fase entre os orbitais atômicos 'p' do carbono e do oxigênio. Este orbital possui maior coeficiente sobre o átomo de carbono, que representa o sítio eletrofílico (**Figura 2**). Assim, durante a aproximação do nucleófilo, o mesmo irá se direcionar ao átomo de carbono, numa trajetória de aproximadamente 107° denominada trajetória de Bürgi-Dunitz [5, 6].

Desta forma o nucleófilo, rico em elétrons, evitará a repulsão eletrônica desestabilizadora com a região de maior densidade eletrônica, representada pelo orbital π ao redor do átomo de oxigênio (**Figura 2**) [6].

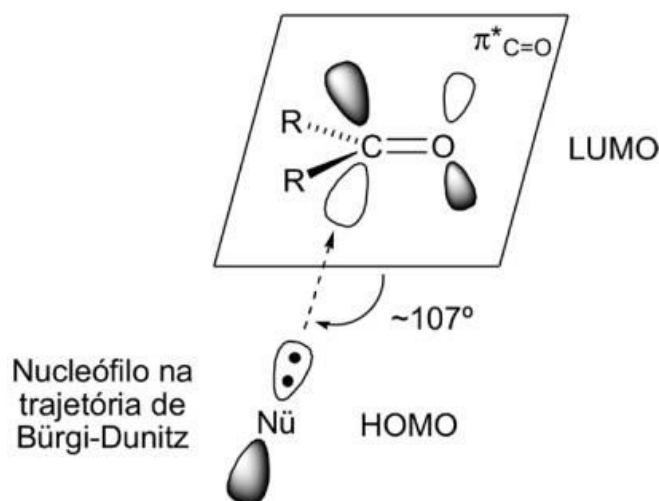


Figura 2. Representação da adição nucleofílica e ângulo formado entre o plano da carbonila e o caminho adotado pelo nucleófilo, denominado Trajetória de Bürgi-Dunitz [6].

A trajetória de Bürgi-Dunitz (**Figura 2**), como ficou conhecida, foi determinada através de ensaios cristalográficos e dados teóricos de seis moléculas que continham em suas estruturas tanto uma carbonila como uma espécie nucleofílica, e como estas estruturas se arranjavam no espaço. Montando um gráfico das distâncias $N\ddot{u}-C=O$ e sua relação com o plano $RR'C=O$ os autores, mostraram que os nucleófilos estão alinhados sobre um vetor que tem um ângulo de $107\pm 5^\circ$ com respeito ao plano da carbonila.

A reação entre derivados carbonilados e aminas em meio neutro é muito lenta e requer normalmente ativação do eletrófilo através da adição de ácido ao meio reacional. Podemos entender esta ativação pela Teoria de Ligação de Valência (**Figura 3**).

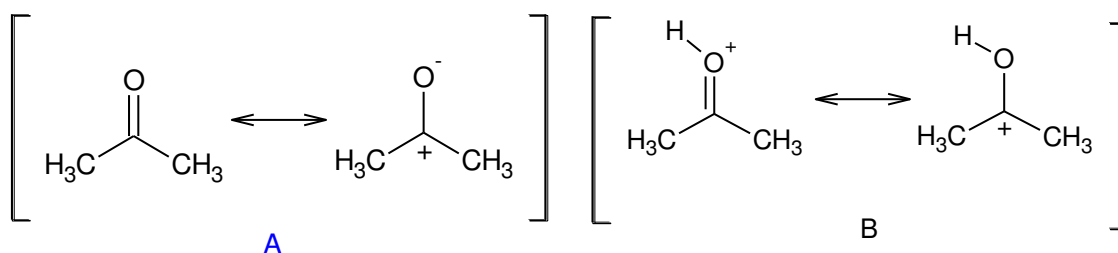


Figura 3. Formas canônicas da 2-propanona. (A) desprotonada, (B) protonada.

Enquanto que para aldeídos e cetonas a participação da forma canônica dipolar requer separação de cargas, nos respectivos compostos protonados isso não é necessário. Assim, a contribuição da forma canônica em que o carbono se encontra positivo é mais importante em meio ácido que em meio neutro, amplificando o caráter eletrofílico da carbonila protonada.

A ativação também pode ser abordada através da Teoria dos Orbitais Moleculares, pois a adição nucleofílica depende, entre outros fatores, da diferença de energia entre o HOMO do nucleófilo e o LUMO do eletrófilo (**Figura 4**).

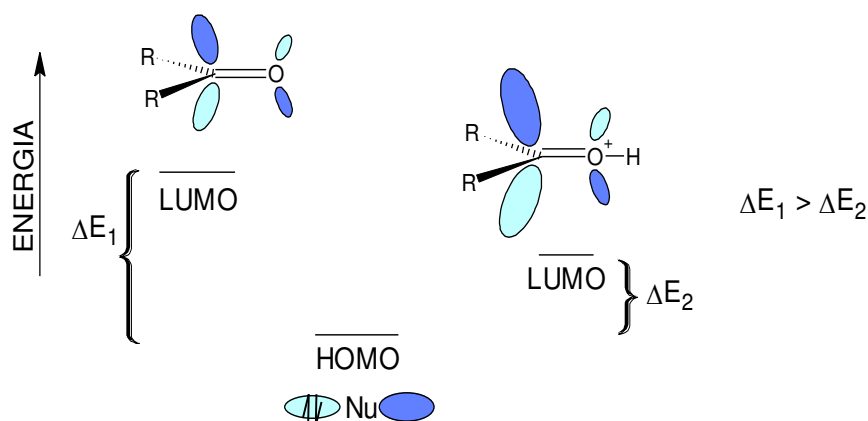
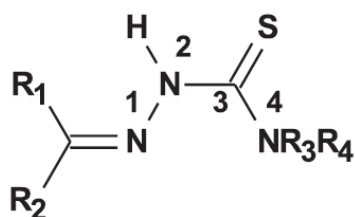


Figura 4. Ativação da carbonila após protonação para reações do tipo adição nucleofílica. Orbitais Moleculares π^* da carbonila e da carbonila protonada.

Em meio ácido a energia do LUMO do eletrófilo diminui, aumentando o coeficiente desse orbital sobre o átomo de carbono. No entanto o HOMO do nucleófilo é fracamente afetado (pequenas variações de energia podem ser desconsideradas), desta forma menor será a variação de energia entre os orbitais e consequentemente maior será a sobreposição destes (**Figura 1 e 4**).

A estrutura química geral de tiossemicarbazonas e a numeração de seus átomos segundo a IUPAC pode ser vista na **figura 5**.



R₁, R₂, R₃ e R₄ = H, Alquil e aril

Figura 5. Ilustração da fórmula geral de tiossemicarbazonas [4].

Tiossemicarbazonas não substituídas na posição N-4 apresentam estrutura básica, $C=N-NHCS-NH_2$, aproximadamente planar, com o átomo de enxofre em posição preferencialmente *anti* em relação ao átomo de nitrogênio (N-1) da função imina (**Figura 6**).

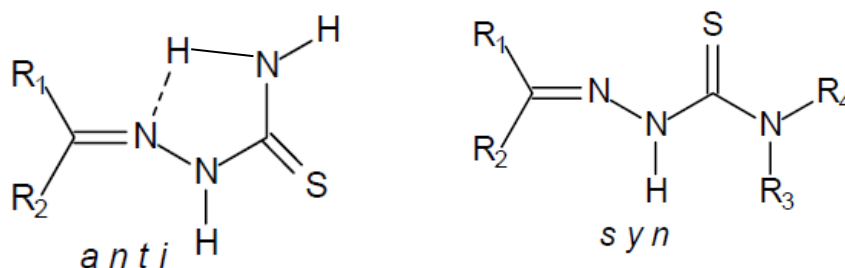
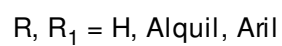


Figura 6. Tiossemicarbazona (*anti*) não substituída com ligação de hidrogênio intramolecular e tiossemicarbazona (*syn*) substituída em N-4 [4].

A conformação *anti* (enxofre ao N-1) é preferencial, pois dentre outros fatores, como efeitos estéricos ou interações do enxofre com o solvente, também possibilita a ocorrência de ligação de hidrogênio intramolecular entre o nitrogênio da imina e um dos hidrogênios da tioamida [4]. Por outro lado, esta conformação pode ser significativamente alterada se forem adicionados grupos substituintes na posição N-4, favorecendo a conformação *syn* [4, 7] (**Figura 6**).

Em solução existi uma deslocalização de densidade eletrônica ao longo da cadeia principal. Os comprimentos das ligações nas unidades N-N-C em compostos encontrados na literatura [8, 9] evidenciam esta afirmação, uma vez que seus comprimentos são intermediários às ligações simples e duplas eventuais, com valores em torno de 1,3 Å.

Como consequência desta deslocalização, duas formas tautoméricas podem coexistir em solução, tiona e tiol (**Figura 7**). No entanto, no estado sólido o equilíbrio tautomérico não ocorre e consequentemente uma das formas será favorecida. Na literatura é amplamente divulgado que a forma tiona é predominante tanto no estado sólido como em solução [9, 10], embora existam relatos de que em alguns casos a forma tiol prevaleceu [11].



25

TIOSEMICARBAZONAS: QUÍMICA DE COORDENAÇÃO

Tiossemicarbazonas provenientes de vários aldeídos e cetonas ocupam lugar especial entre os ligantes orgânicos, uma vez que apresentam vários átomos N, S-doadores possuindo excelentes habilidades quelantes e diferentes modos de coordenação dependendo dos reagentes de partida e das condições de reação para suas obtenções [3].

Em sua forma mais simples a coordenação ao centro metálico ocorre após “rápida perda” de um próton ácido na posição N², provocando uma deslocalização de carga ao longo da cadeia, originando um ligante aniônico com atração por cátions (**Figura 6a**). A presença de bases de Lewis com polarizabilidades diferentes (N = duro e S = mole) e a deslocalização da carga aniônica ao longo da cadeia principal confere a estes ligantes o caráter de base intermediária, o que favorece a interação com qualquer tipo de ácido de Lewis, isto é, permite coordenarem-se aos mais variados tipos de metais, independente de sua condição duro ou mole (**Figura 6b**).

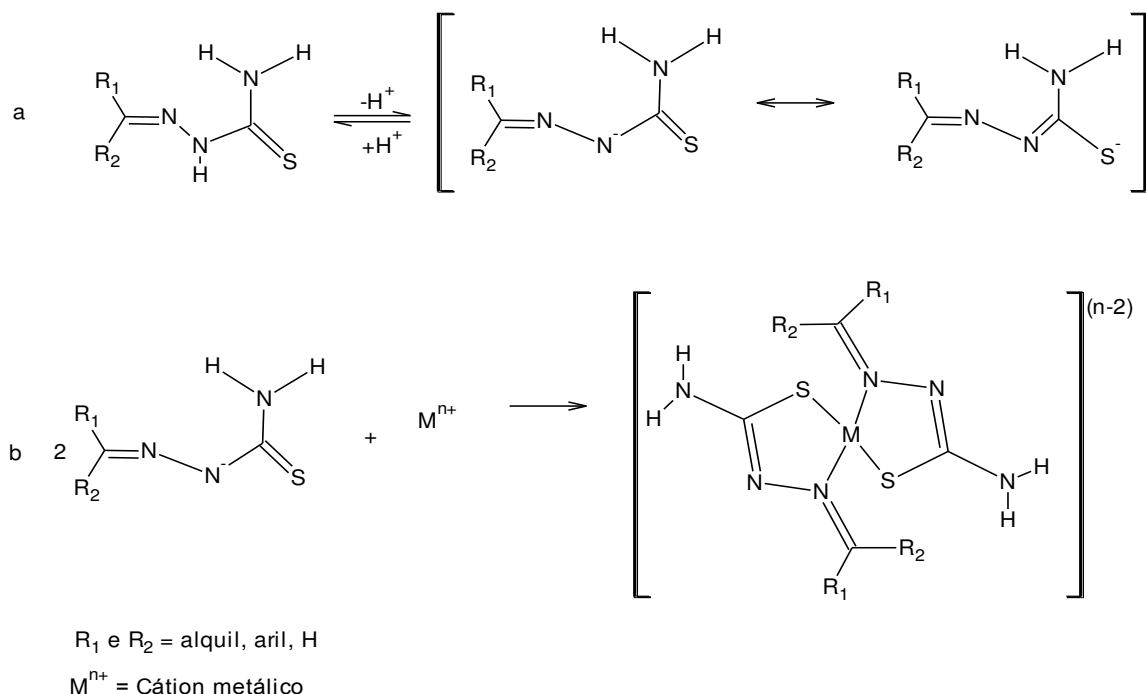


Figura 6. a) Desprotonação de tiossemicarbazonas e estruturas canônicas de ressonância da forma aniônica. b) Complexação ao centro metálico e formação de anel de cinco membros.

Quando mais um átomo com par de elétrons livres é incorporado a estes ligantes existe a possibilidade de coordenação tridentada (**Figura 7**).

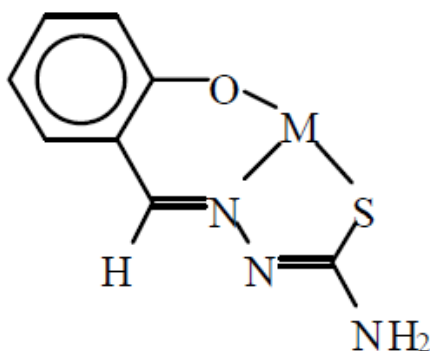


Figura 7. Modo tridentado de coordenação [7].

No entanto é importante ressaltar que mesmo na presença de mais sítios, o modo tridentado pode não ocorrer em detrimento da natureza do metal [12]. Fonseca e colaboradores realizaram o estudo estrutural do ligante Isatina-3-(N⁴-benziltiossemicarbazona) (**Figura 8**) e seu complexo de Hg(II) [12].

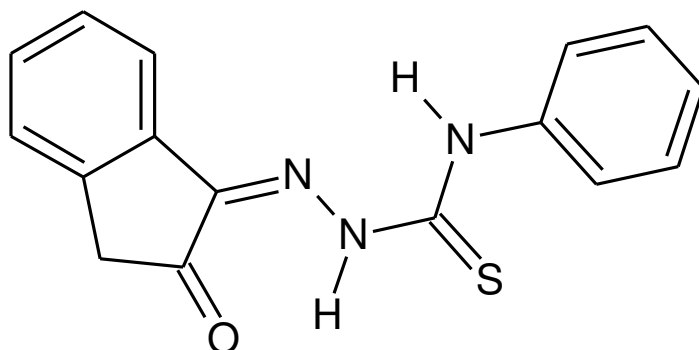


Figura 8. Ligante Isatina-3-(N⁴-benziltiossemicarbazona).

O composto poderia atuar como ligante tridentado coordenando-se ao metal através do nitrogênio imínico, oxigênio carbonílico e enxofre. Porém a estrutura do complexo (**Figura 9**), caracterizada por difração de raio-X em monocristal, mostrou que o ligante atua de forma bidentada, ou seja, não coordena pelo átomo de O. Logo, a ocorrência de coordenação pelo O doador (duro) é dependente da natureza do Hg(II) (mole).

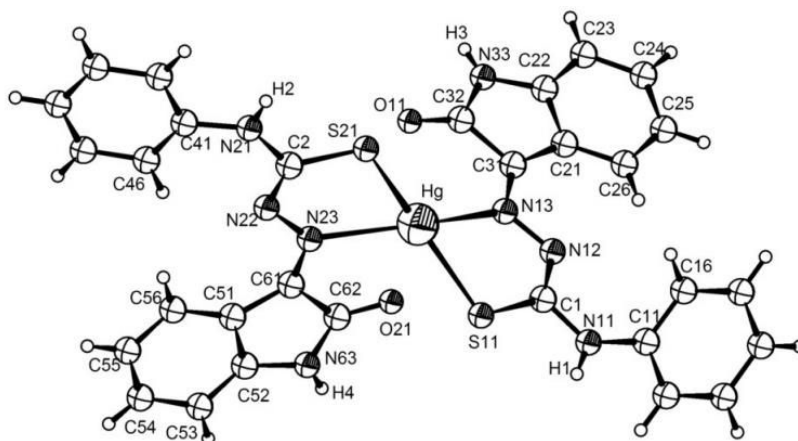
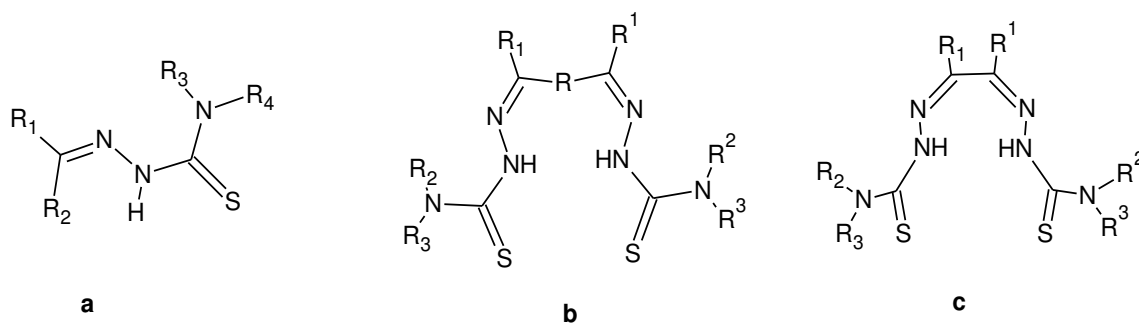


Figura 9. Estrutura do complexo bis[isatina-3-(N^4 -benziltiossemicarbazonato)] mercúrio (II) [12].

Lobana e colaboradores revisaram os variados modos de coordenação de tiossemicarbazonas aos centros metálicos e diferenciaram estes ligantes em duas classes denominadas monotiossemicarbazonas e bis-tiossemicarbazonas (**Figura 10**) [3].



R, R_1 , R_2 , R_3 , R^1 , R^2 , R^3 = alquil, aril, H, py

Figura 10. (a) Monotiossemicarbazona, (b, c) Bis-tiossemicarbazonas.

Os modos de coordenação bi e tridentados com N, S - doador e N, S, X – doador (X= O, N, I, Cl) respectivamente, são os mais comuns formando monômeros e dímeros. No entanto, são citadas na literatura [3, 11] outras formas de coordenação (**Figura 11**) entre as quais especialmente se destaca a monodentada via átomo de enxofre da tiocarbonila devido a maior dificuldade para este tipo de coordenação.

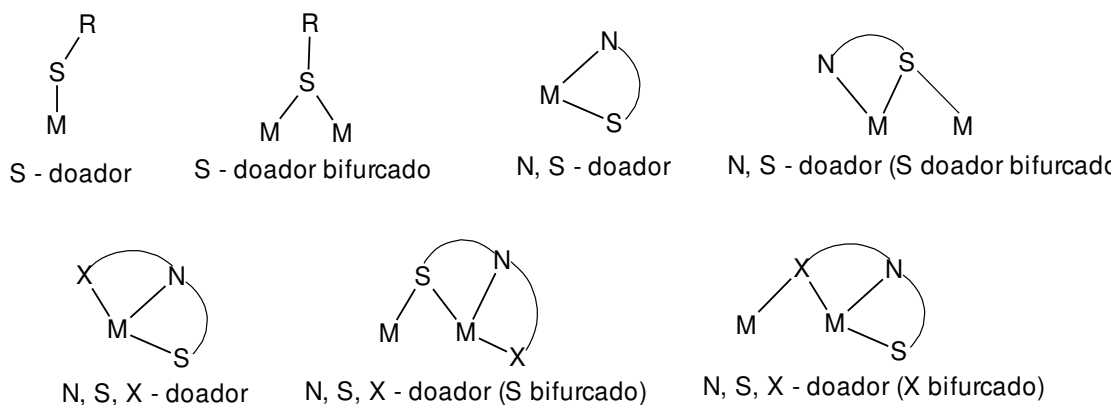


Figura 11. Modos de coordenação para monotiossemicarbazonas [3].

Bis-tiossemicarbazonas podem se ligar a centros metálicos por ambos os fragmentos. Os modos mais comuns de coordenação estão apresentados na **Figura 12** com possível participação do anel central que une os dois braços [3].

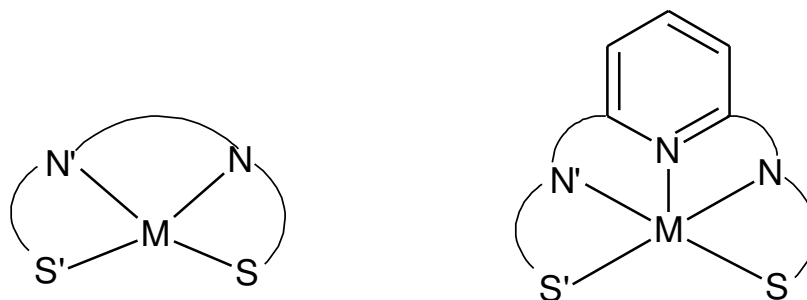


Figura 12: Modos de coordenação mais comuns para bis-tiossemicarbazonas [3].

Existem muitas aplicações em química para estes ligantes, por exemplo, especiação de metais por métodos espectrofotométricos com alta sensibilidade [13], porém sem dúvidas o aumento da atividade biológica ou obtenção desta a partir da complexação a centros metálicos é responsável pela maior parte dos intensivos estudos sobre estes complexos.

A citotoxicidade de bis(tiossemicarbazonas) simétricas e assimétricas e de seus complexos de cobre(II), zinco(II), níquel(II) e cádmio(II) foi investigada em células tumorais humanas e de camundongos por Hall, I. H. *et al.* Os ligantes livres e seus complexos apresentaram atividades citotóxicas similares em leucemias e linfomas, no entanto nos tumores sólidos humanos todas as bis(tiossemicarbazonas) foram menos ativas que seus respectivos complexos [14].

Neste contexto é imprescindível um maior enfoque na elucidação estrutural destes compostos, para melhor entendimento das relações estrutura-atividade dos ligantes livres e coordenados.

Capítulo 2

Tiossemicarbazonas: Aplicações Biológicas e Forma de Atuação

Tiossemicarbazonas apresentam atividades antitumorais [15], antivirais [16], antifúngicas [17], antibacterianas [18], no entanto sem dúvida a atividade antitumoral tem sido o foco principal dos estudos.

O câncer é caracterizado por um desvio nos mecanismos de proliferação e diferenciação celular. As células que sofrem transformação neoplásica proliferam excessivamente e formam tumores que podem comprimir ou invadir estruturas adjacentes (metástase) [19, 20].

A atividade anti-neoplásica de tiossemicarbazonas tem sido continuamente investigada desde 1950, onde alguns compostos desta classe apresentaram atividade anti-leucêmica [21]. A pronunciada eficiência anti-tumoral destes compostos é amplamente atribuída à capacidade de inibir a enzima Ribonucleotídeo Difosfato Redutase (RDR) [22, 23]. Esta enzima alostérica consiste de duas subunidades R_1 , R_2 (**Figura 13**). Na subunidade R_1 encontram-se o sítio catalítico, o sítio de especificidade e o sítio ativo, enquanto que na subunidade R_2 há dois íons Fe^{3+} unidos entre si por uma ponte μ -oxo e um radical livre tirosila [22-24].

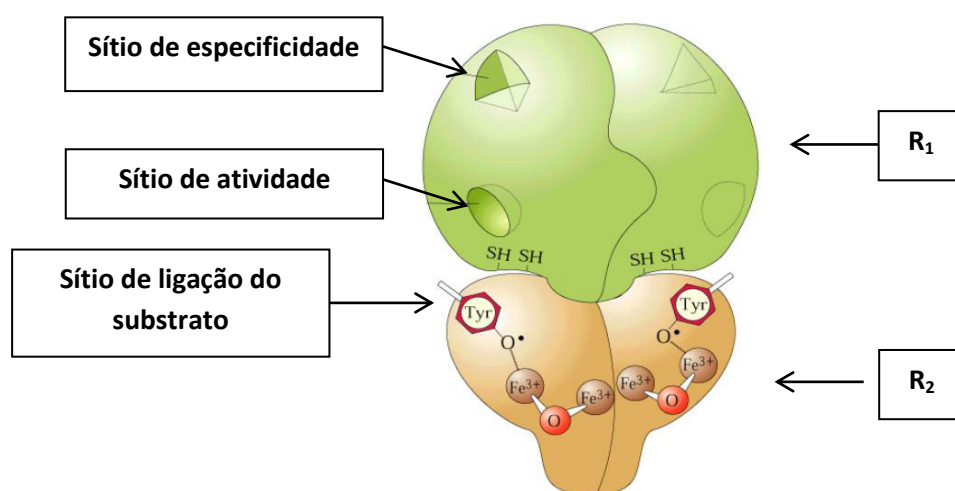


Figura 13. Ilustração das subunidades da enzima RDR [24].

A RDR catalisa o ciclo de reações redox envolvidos na conversão de ribonucleotídeos a desoxirribonucleotídeos (**Figura 14**). No ciclo os elétrons são transportados da nicotinamida adenina dinucleosídeo fosfato (NADPH) para o ribonucleotídeos através de uma cadeia que envolve a flavoproteína flavina adenina dinucleosídeo (FAD), a tiorredoxina redutase (TR), a tiorredoxina (T) e a RDR [24, 25].

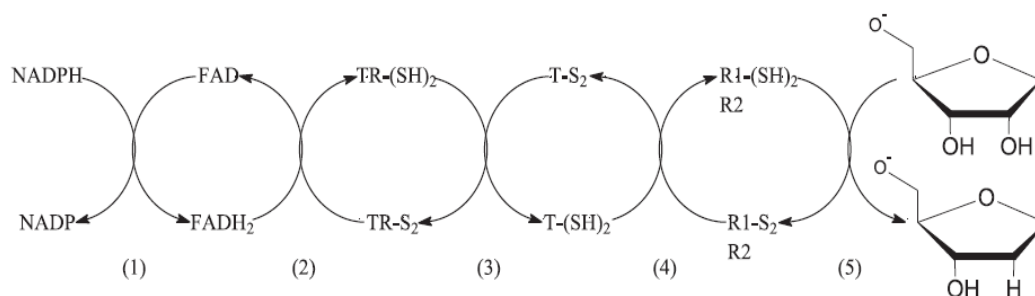


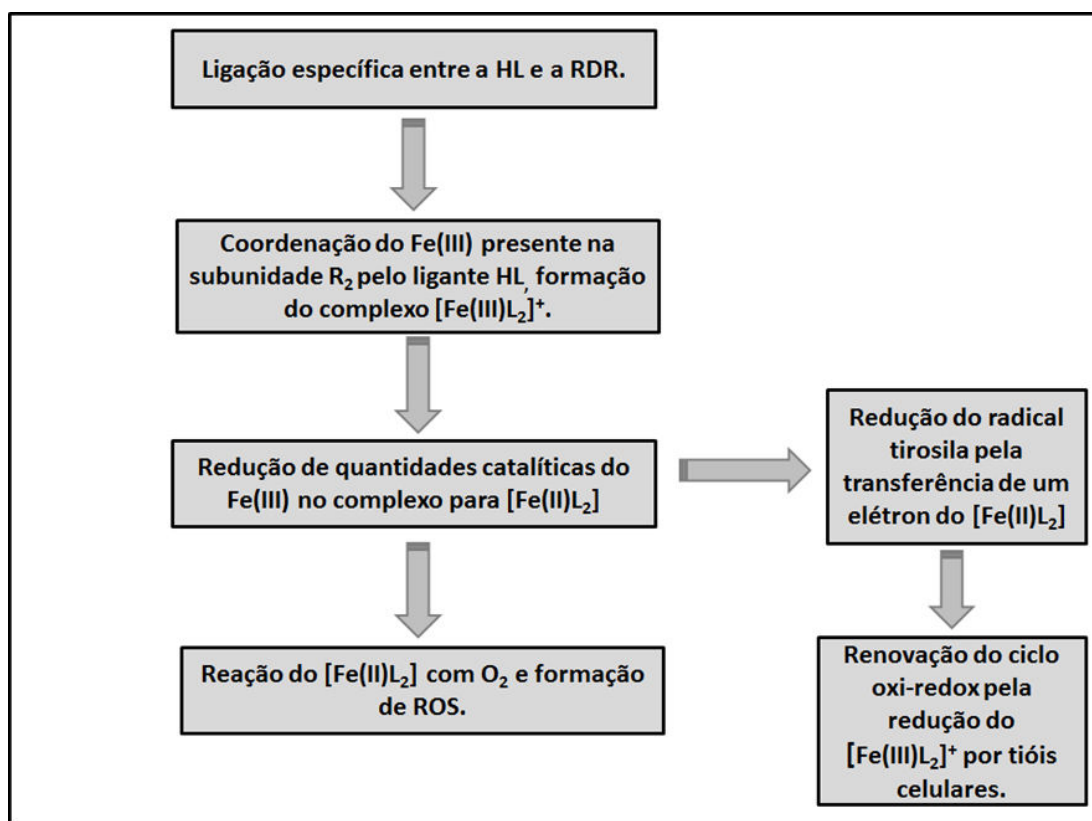
Figura 14. Ilustração do ciclo de reações de oxi-redução envolvidas na conversão de ribonucleotídeos à desoxirribonucleotídeos, catalisada pela RDR, onde **(1)** NADPH-FAD, **(2)** FADH₂ – TR-S₂, **(3)** TR(SH)₂ – TS₂, **(4)** T(SH)₂ – RDR, **(5)** RDR(SH)₂ – Ribonucleotídeo [25].

A 2-acetilpiridina tiossemicarbazona e seus derivados foram testados contra células de glioma maligno da linhagem RT2 e T98 por Beraldo e colaboradores que evidenciaram suas altas citotoxicidades com IC₅₀ variando entre 24 – 1.4 nmol. L⁻¹ para a RT2 e 50 – 1.0 nmol. L⁻¹ para T98 em comparação à cisplatina que apresentou para as mesmas valores IC₅₀ de 5 µmol.L⁻¹ e 17 µmol.L⁻¹ respectivamente [26].

Além de eficientes inibidores da RDR também é relatado na literatura que tiossemicarbazonas são eficientes quelantes de metais de transição [3, 27]. Esta habilidade para quelação de metais é uma estratégia atrativa para o desenvolvimento de drogas anticâncer, pois metais essenciais são extremamente necessários para o crescimento e proliferação de células neoplásicas [28].

O mecanismo de ação, bem como a relação estrutura-atividade de tiossemicarbazonas foi investigado por Popović-Bijelić e colaboradores (**Esquema 1**) que sugeriram a quelação do ferro(III), presente na estrutura da enzima, formando um complexo octaédrico ferro(III) [29]. Este último é reduzido em quantidades catalíticas à Fe(II) pelo ligante, que é capaz de produzir espécies orgânicas reativas (do inglês *Reactive Organic Species* - ROS) a partir da reação com o oxigênio molecular [29].

Estas afirmações estão de acordo com dados da literatura [22, 30] em que após a formação do complexo redox ativo este se aloca em um sítio que seria do metal livre e transfere um elétron para o radical tirosila presente na subunidade R₂ da enzima inativando-o. Além disso, as ROS são muito lábeis e podem promover apoptose celular [31].



Esquema 1. Resumo das etapas sugeridas sobre o mecanismo de ação de tiossemicarbazonas na inibição da enzima RDR. **HL** = Tiossemicarbazona, **RDR** = Ribonucleotídeo Difosfato Redutase, **ROS** = Espécies Orgânicas Reativas (*reactives organics species*) 'adaptado'[29].

O mecanismo proposto é pertinente, pois transferência de elétrons (TE's) para estes complexos de ferro podem ser conduzidas via mecanismo de esfera externa. Reações deste tipo foram experimentalmente comprovadas pelos brilhantes trabalhos de Henry Taube, os quais lhes concederam o Nobel de 1983. TE's do centro redutor para o oxidante pelo mecanismo de esfera externa acontece via tunelamento quântico, exigindo pouca interação entre o par redox e garantindo que as esferas de coordenação dos cátions complexos mantenham-se intactas [32].

Desse modo, mudanças mínimas serão observadas em suas esferas de coordenação [33]. Isto significa que a transferência ocorrerá em uma velocidade significativamente maior que qualquer variação na ligação metal-ligante, o que obedece à condição de Franck – Condon [33, 34].

Richardson, D.R. *et al* investigaram o comportamento redox do centro metálico $\text{Fe}^{\text{III}} / \text{II}$ para uma série de complexos de tiossemicarbazonas por voltametria cíclica [35]. Os complexos apresentaram um comportamento totalmente reversível com valores de E° entre +153 a +225 mV vs NHE. Foi observado o aumento linear da corrente de pico com o quadrado da velocidade de varredura e mensurada a razão das correntes anódicas e catódicas. A não variância significativa entre os máximos anódicos e catódicos numa faixa de 20 a 500 mV.s^{-1} foi evidenciada, logo constando que existe uma rápida transferência de um elétron e ambos componentes redox são estáveis [35].

Capítulo 3

Tiossemicarbazonas: Estudo Estrutural

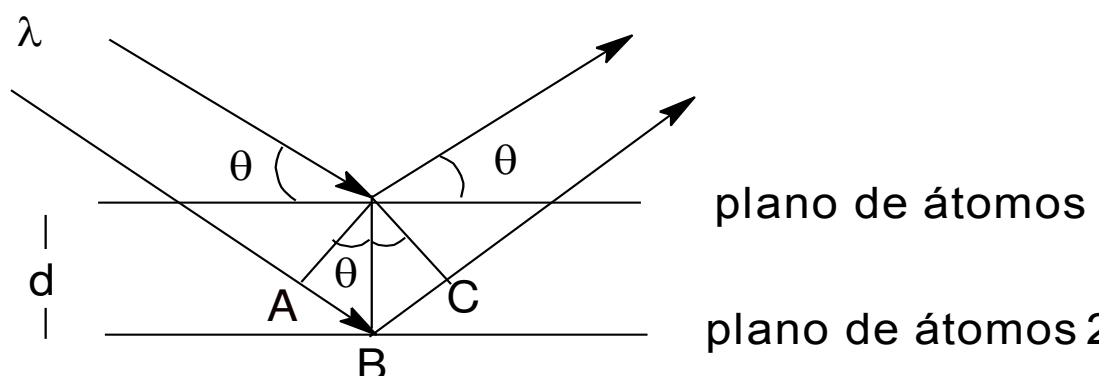
Diversas técnicas físicas são utilizadas para elucidação estrutural dos mais variados materiais, dentre as quais se destacam as espectroscópicas, por exemplo, infravermelho, absorção molecular, ressonância magnética nuclear, difração de raios – X em pó e monocristal.

No estudo de tiossemicarbazonas, a técnica mais empregada para investigação da disposição espacial dos átomos é a difração de raios-X em monocristal. Mais de 500 estruturas cristalográficas encontram-se disponíveis na Cambridge Structural Database para estes compostos, compreendendo entre suas formas de ligantes livres ou complexos [36].

O objetivo da técnica é determinar as posições dos átomos que formam um composto sólido e, portanto, fornecer uma descrição das estruturas em termos de funcionalidades, tais como comprimentos de ligação, ângulos de ligação e as posições relativas de íons e moléculas em uma célula unitária [33].

Os raios-X ao atingirem um material podem ser espalhados elasticamente, sem perda de energia pelos elétrons de um átomo (dispersão coerente). O fóton da radiação ao colidir com o elétron, muda sua trajetória mantendo, porém mesma fase e energia do fóton incidente [33]. Se os átomos que geram este espalhamento estiverem arranjados de maneira sistemática como em um cristal e apresentarem entre eles distâncias de mesma grandeza que o comprimento de onda da radiação incidente, pode-se verificar que as relações de fase entre os espalhamentos tornam-se periódicas e que efeitos de difração de raios-X podem ser verificados em vários ângulos [33].

O fenômeno de difração obedece à lei de Bragg [37] a qual pode ser deduzida da seguinte forma (**Figura 15**):



$$AB = BC = d.\text{sen}\theta$$

$$n. \lambda = d.\text{sen}\theta + d.\text{sen}\theta = 2.d\text{sen}\theta$$

$$n\lambda = 2.d\text{sen}\theta$$

Figura 15. Dedução da lei de Bragg, onde λ é o comprimento de onda da radiação incidente, 'n' é um número inteiro, ' θ ' é o ângulo da radiação incidente com o plano de átomos e d é a distância interplanar.

O dobro da distância interplanar 'd' multiplicado do *seno* do ângulo de incidência ' θ ' deve ser igual ao comprimento de onda da radiação incidente multiplicado de um número inteiro n [37]. Satisfazendo estas condições haverá uma interferência construtiva que corresponderá a um sinal que contém um padrão de difração de planos paralelos contendo conjuntos de átomos ordenados periodicamente.

Estruturas moleculares obtidas por análise de raios-X em monocristais geralmente são representadas em diagramas ORTEP (*Oak Ridge Thermal Ellipsoid Program*). As elipsoides em diagramas ORTEP (**Figura 16**) são usadas para representar o volume dentro do qual o núcleo atômico mais provavelmente se encontra, em termos de probabilidade, tendo em vista seus movimentos vibracionais térmicos e as ligações covalentes são representadas por bastões [38].

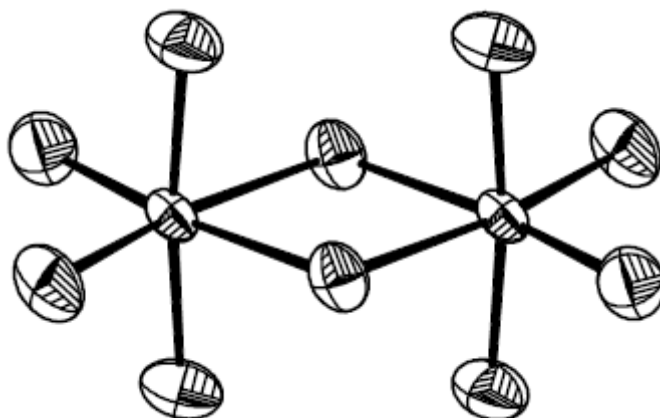


Figura 16. Vista em perspectiva do $(\text{UCl}_5)_2$ com elipsoides de movimento térmico [38].

É importante ressaltar que a difração de raios-X determina não as posições do núcleo atômico, mas as posições dos centros das cargas negativas das densidades eletrônicas atômicas, pois os raios-X são difratados pelos elétrons dos átomos. No entanto, os centros de carga negativa coincidem praticamente com as posições do núcleo atômico [38].

Corriqueiramente tiossemicarbazonas são caracterizadas no estado sólido por difração de Raios-X em monocristal. De Oliveira, A. B. *et al* elucidaram a estrutura da 2-(1,2,3,4-Tetra-hidronafitalen-1-ilideno)hidrazinocarbotioamida, comumente chamada de Tetralona (**Figura 17**), uma tiossemicarbazona com comprovada atividade contra melanogênese em células B16 de melanoma [10].

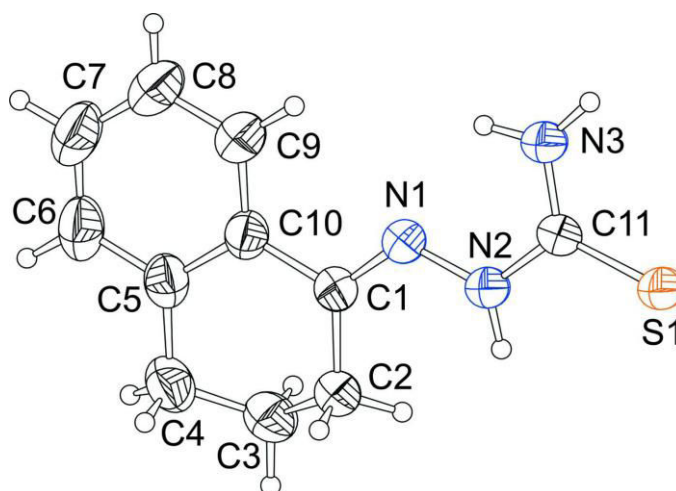


Figura 17. Estrutura molecular da 2-(1,2,3,4-Tetrahydronaftalen-1-ilideno)hidrazinocarbotioamida. Elipsoides térmicas com 40% de probabilidade [10].

A molécula apresenta uma conformação *trans* para os átomos em torno das ligações C1 – N1, N1 – N2, N2 – C11. Os átomos C4, C3, C2, não aromáticos, apresentam a conformação envelope com desvio máximo do plano ideal de 0,5205 (23) Å para o C3. Os desvios máximos dos planos idealizados para os átomos não hidrogenóides dos fragmentos N1/N2/C11/N3/S1 e C5/C6/C7/C8/C9/C10 são 0,0288 (16) Å para N2 e 0,0124 (27) Å for C7, respectivamente. O ângulo de diedro entre os dois planos é 8,84 (13)° [10].

As moléculas cristalizam num sistema monoclinico (*C2/c*) e são conectadas via pares centrossimétricos de ligações de hidrogênio N-H---S, formando um polímero unidimensional de ligações de hidrogênio que se expande pelo espaço com direção [1 -1 0] (**Figura 18**).

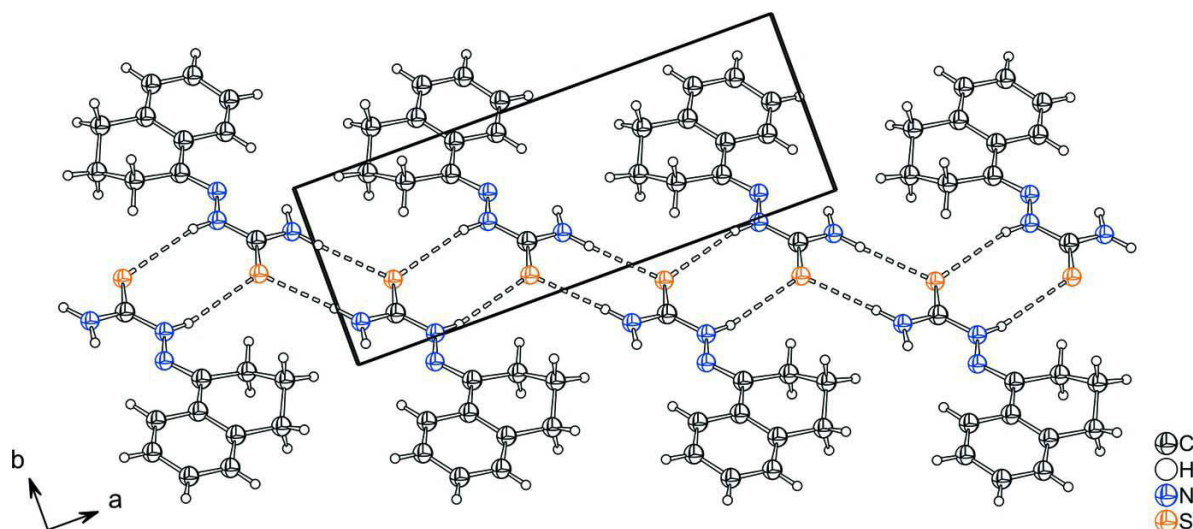


Figura 18. Estrutura do cristal com vista ao longo do eixo cristalográfico *c* mostrando as ligações de hidrogênio N-H...S que conectam as moléculas [10].

Bandeira, K. C. e colaboradores elucidaram a estrutura da 5-nitroisatina – 3 – tiossemicarbazona (**Figura 19**). Muitos derivados da isatina são catalogados como ativos biologicamente [39].

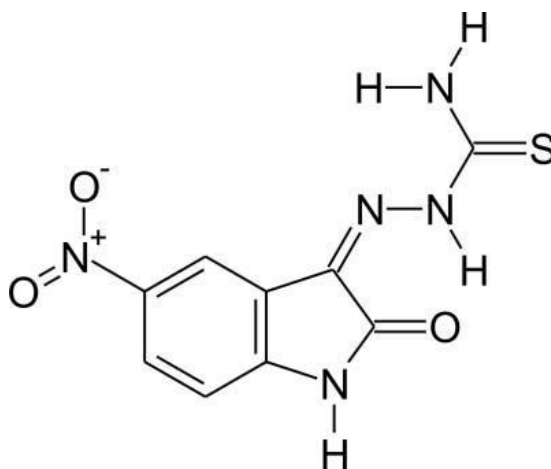


Figura 19. 5 - nitroisatina – 3 – tiossemicarbazona [39].

A molécula é considerada essencialmente planar (**Figura 20**) com desvio máximo do plano ideal que passa através dos átomos (exceto hidrogênios) é 0,135 (2) Å para o N5. Os planos dos fragmentos da tiossemicarbazida e isatina fazem entre si um ângulo de diedro de 5,98(8)⁰, estes planos possuem desvios máximos de 0,029 (2) Å para N4 e 0,008 (2) Å para C2, C4, C7 respectivamente. O grupo nitro é coplanar com o anel da isatina O2—N2—C5—C6 -0.7° [39].

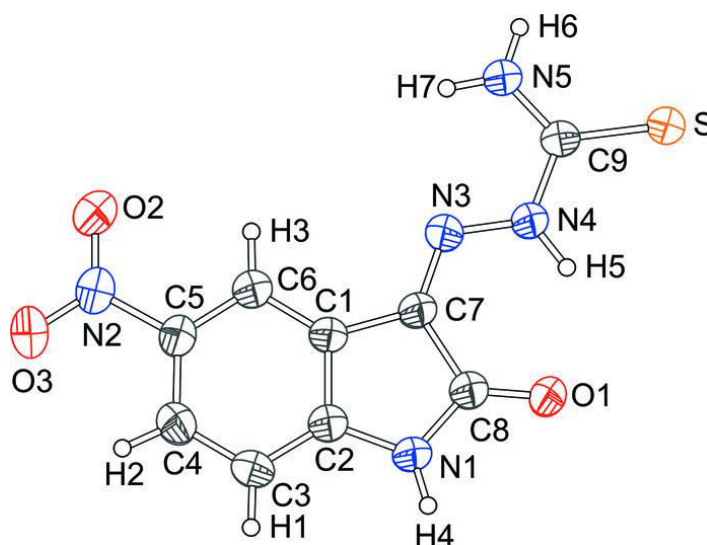


Figura 20. Estrutura molecular do composto 5 - nitroisatina – 3 – tiossemicarbazona com elipsóides em 50% de probabilidade de nível [39].

Os ângulos encontrados para os átomos de N e C sugerem hibridização sp^2 , pois se aproxima do valor ideal 120°, o que explica a planaridade da molécula. O empacotamento cristalino forma um sistema monoclinico $P2_1/c$ (**Figura 21**) que é estabilizado por ligações de hidrogênio intermoleculares (N5-H6---O1, N5-H7---O2 e N1-H4---S) e intramoleculares (N4-H5---O1).

Outro fator determinante da estabilização do empacotamento cristalino são as interações $\pi - \pi$ aromáticas entre as moléculas derivadas da isatina [39]. O plano idealizado através de todos os 18 átomos (exceto hidrogênios) das moléculas adjacentes tem uma distância interplanar de 3,3214 (9) Å e são paralelos [39].

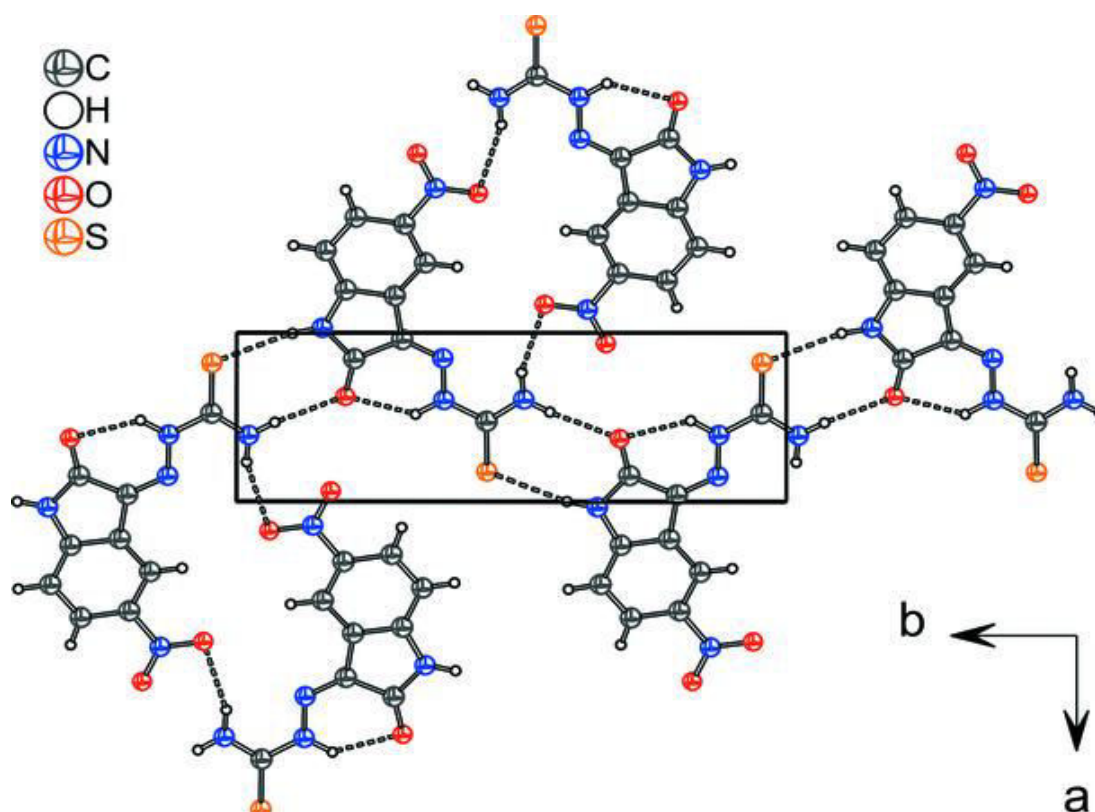


Figura 21. Estrutura do cristal do composto visto na direção do eixo cristalográfico *c*. Ligação de hidrogénio é indicada por linhas tracejadas. A representação gráfica é simplificada para maior clareza.

A estrutura cristalina do complexo de Ni(II) com a 5-bromosalicilaldeído tiossemicarbazona (**Figura 22**) foi determinada em difração de raios-X em monocristal por Perdezolli *et al.* [40]. Esta tiossemicarbazona derivada mostrou boa atividade contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* [41].

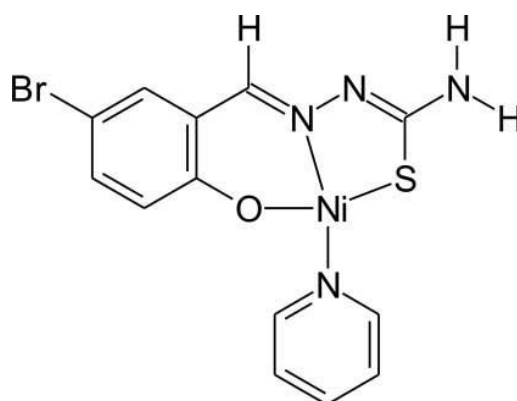


Figura 22. Complexo [1-(5-Bromo-2-oxidobenzilideno)tiossemicarbazidato- $\kappa^3\text{O},\text{N}^1,\text{S}$](pyridine- κN)níquel(II) [40].

A estrutura molecular do complexo foi determinada como quadrado planar, o que é comum para metais de transição com configuração d^8 e número de coordenação quatro, devido à distorção de Jahn – Teller [33]. O ligante tiossemicarbazona atua de modo tridentado em sistema N,S,O – doador onde o ‘O’ e o átomo de ‘S’ estão *trans* um ao outro, tanto quanto o N1 e N4 da piridina. Dois metalo-anéis de 5 e 6 membros são formados e uma molécula de piridina completa a esfera de coordenação (**Figura 23**).

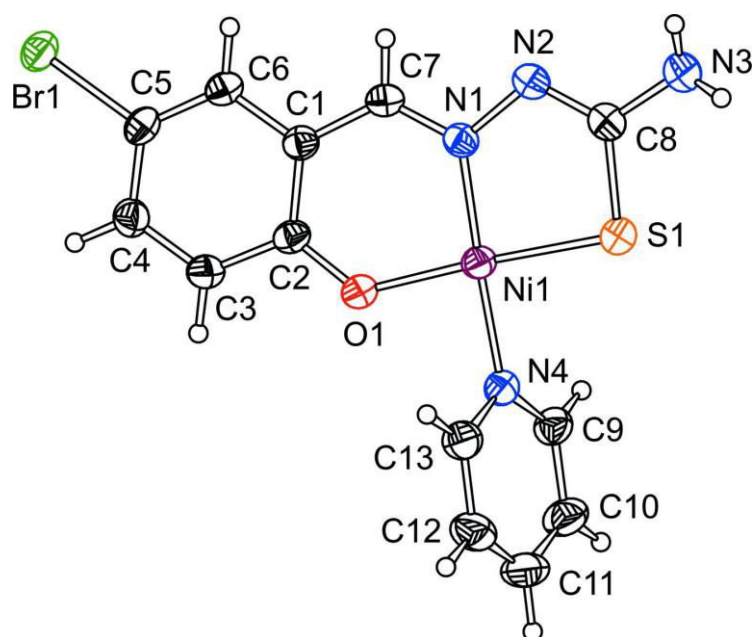


Figura 23. Estrutura molecular do complexo quadrado planar de Ni(II) com 40% em nível de probabilidade para as elipsoides térmicas [40].

Os ângulos formados entre os átomos doadores através do átomo de Ni(II) são $177.00 (10)^\circ$ e $176.46 (6)^\circ$, para N1—Ni1—N4 e O1—Ni1—S1 respectivamente. A leve distorção na coordenação é explicada pelos efeitos de tensão dos anéis, bem como algum impedimento histérico dos ligantes [40]. As moléculas são ligadas por pares centrossimétricos N-H---N que formam dímeros de ligação de hidrogênio os quais estabilizam o empacotamento do cristal (**Figura 24**).

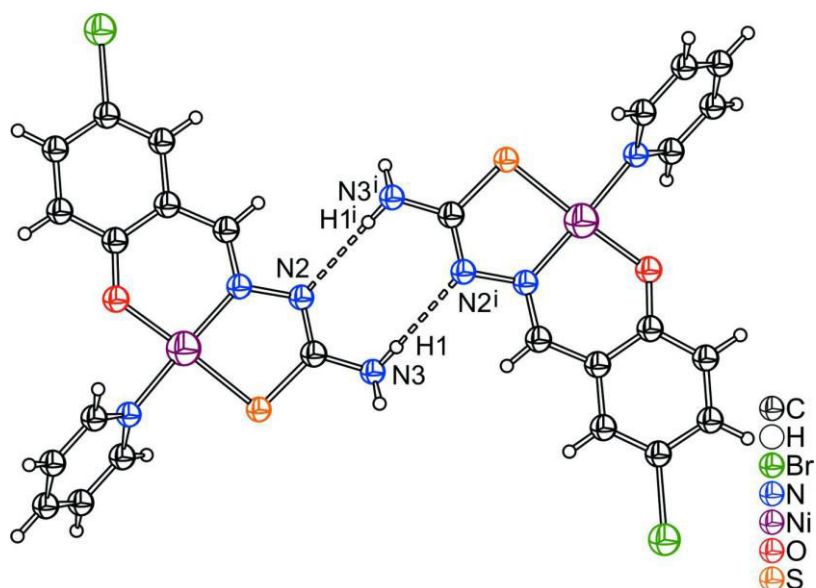


Figura 24. Moléculas conectadas por pares de inversão simétrica. As ligações de hidrogênio estão tracejadas [40].

Além das ligações de hidrogênio, o cristal é adicionalmente conectado e estabilizado por interações do tipo Br---Br intermoleculares que formam uma cadeia ao longo do eixo cristalográfico *b* com distância de 3.545 (1) Å (**Figura 25**), as quais são menores que a soma do raio de van der Waals para átomos de Br (3.70 Å).

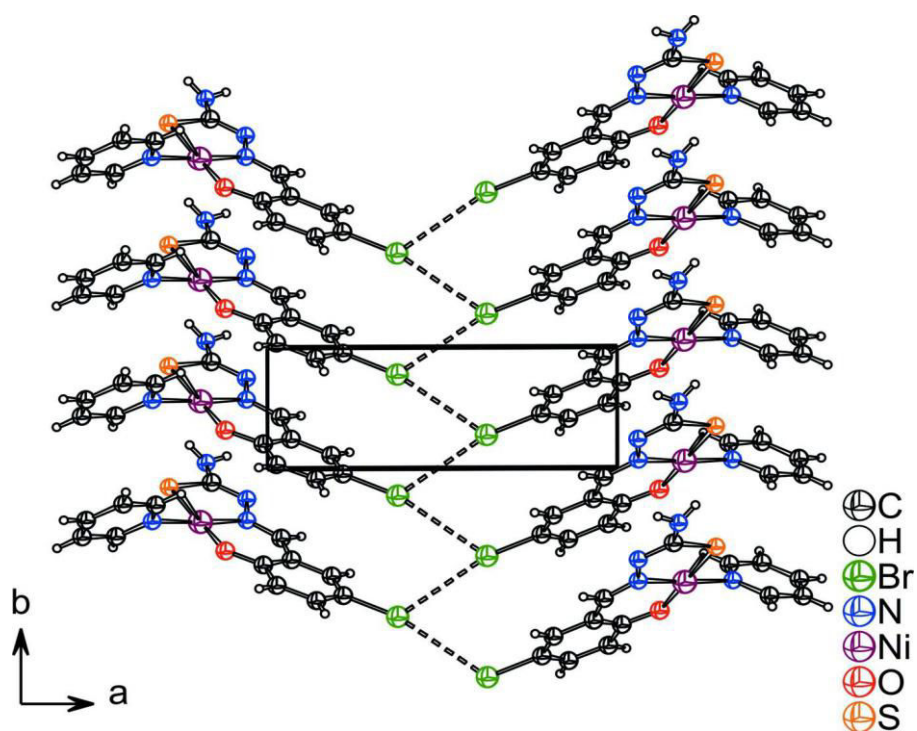


Figura 25. Moléculas conectadas através de interações intermoleculares Br---Br ao longo do eixo cristalográfico *b*. As interações Br---Br estão tracejadas [40].

Capítulo 4

(3',4'-metilenodioxi)acetofenona tiossemicarbazona

Visto que tiossemicarbazonas apresentam-se como uma classe de compostos com diversas aplicações, principalmente em química medicinal, a síntese de novas moléculas da classe torna-se imprescindível. Vinculada a esta afirmação se encontra a discussão estrutural destes compostos para melhores esclarecimentos sobre as relações estrutura – atividade.

Como parte dos estudos relacionados às tiossemicarbazonas, reporta-se neste trabalho uma contribuição à literatura com a síntese e caracterização de um derivado inédito das acetofenona tiossemicarbazonas (**Figura 26**).

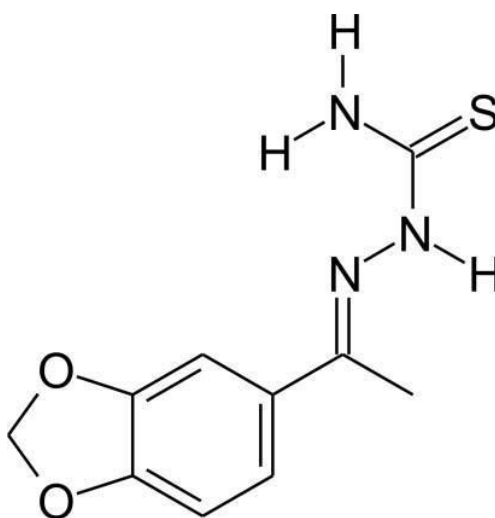


Figura 26. Estrutura da (3', 4' – metilenodioxi)acetofenona tiossemicarbazona.

Na literatura podem ser encontrados exemplos de acetofenona tiossemicarbazonas derivados com atividade citotóxica contra células KB [42]. Nestes compostos o grupo metilenodioxi é o sítio ativo ou responsável pelo aumento do efeito citotóxico. Características semelhantes também podem ser vistas em algumas espécies de alcalóides com a presença do grupo metilenodioxi [43].

Desta forma, conhecendo as características citadas para o grupo metilenodioxí e sabedores das amplas aplicações e atividades biológicas das tiossemicarbazonas, foi realizada a síntese da MATSC. A elucidação estrutural no estado sólido foi conduzida através da técnica de raios-X em monocristal e em solução por RMN ^1H . Além disso, as técnicas de raios-X em pó, DSC (do inglês *Differential Scanning Calorimetry*) e análise elementar foram utilizadas para auxiliar a caracterização e garantir a reprodutibilidade dos dados.

5. Objetivos

Objetivo geral

Sintetizar e determinar a estrutura de uma nova tiossemicarbazona a (3', 4' – metilenodioxi)acetofenona tiossemicarbazona (MATSC).

Objetivos específicos

Determinar estrutura por técnicas de Raios-X em monocristal e em pó.

Caracterizar o composto MATSC em solução via RMN ^1H .

Determinar o ponto de fusão do MATSC via análise térmica por calorimetria exploratória diferencial (DSC do inglês *differential scanning calorimetry*).

Auxiliar a caracterização do composto MATSC via análise elementar.

Contribuir para o estudo da química de tiossemicarbazonas com a publicação da nova estrutura em periódico indexado.

6. Parte Experimental

Todos os materiais de partida estavam comercialmente disponíveis e foram usados sem purificação adicional.

REAGENTES

Neste trabalho foram utilizados os reagentes:

(3', 4' – metilenodioxi)acetofenona P.A. Aldrich

Tiossemicarbazida P.A. Aldrich

Ácido Clorídrico P.A. Aldrich

SOLVENTES

Neste trabalho foram utilizados os seguintes solventes:

Água destilada

Álcool Etílico Absoluto P.A. Aldrich

SÍNTESE DA (3',4'-METILENODIOX)ACETOFENONA TIOSSEMICARBAZONA - MATSC

A síntese foi adaptada a partir de um procedimento descrito na literatura [10]. Em um balão de fundo redondo contendo uma mistura 3:1 etanol / água (100mL) foram adicionados 10mmol de (3', 4' – metilenodioxi)acetofenona e três gotas de HCl_{con} , posteriormente adicionou-se 10mmol de tiossemicarbazida. A mistura reacional foi refluxada por 6 horas. Após resfriamento à temperatura ambiente um precipitado cristalino adequado à difração de raios-X foi filtrado, com rendimento de 86,8%.

ANÁLISE TÉRMICA

CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL - DSC

O calorímetro DSC Perkin Elmer DSC-7 foi utilizado para a determinação da temperatura de fusão do composto (MATSC) na faixa de temperatura de 30 a 230°C, com taxa de aquecimento de 10°C/min.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PRÓTON - RMN ^1H

O espectro de RMN ^1H foi coletado em um equipamento EFT-60 da Anasazi, de 60 MHz. Foi utilizada uma mistura de 1:1 CDCl_3 : DMSO-d_6 para dissolução completa da amostra. Um tempo de relaxação de 5 segundos, com 5 scans foram utilizados para a análise.

ANÁLISE ELEMENTAR – CHNS%

A quantificação dos teores de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre foram realizados em n=2. Foi utilizado um Analisador Elementar (CHNS), modelo EA 1110, da CE Instruments. As amostras foram pesadas em balança analítica com precisão de $1,0 \times 10^{-4}$ g em cápsulas de estanho e introduzidas em um reator vertical de quartzo. O tempo de queima foi 600 segundos, sob temperatura de 1000 °C e fluxo de gás hélio. Quatro componentes N₂, H₂O, CO₂ e SO₂ foram separados em coluna cromatográfica acoplado a um detector de condutividade térmica. Os sinais resultantes foram avaliados por um software que fornece um relatório de análise da amostra.

DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

RAIOS-X EM MONOCRISTAL

Para a coleção dos dados e o refinamento de cela: X-Area (Stoe & Cie, 2008). Redução dos dados X-RED32 (Stoe & Cie, 2008). O programa usado para resolver a estrutura e seu refinamento: SHELXS97 (Sheldrick, 2008); gráficos moleculares: XP em SHELXTL (Sheldrick, 2008) [44, 45]. O difratômetro usado para a análise foi STOE IPDS-1.

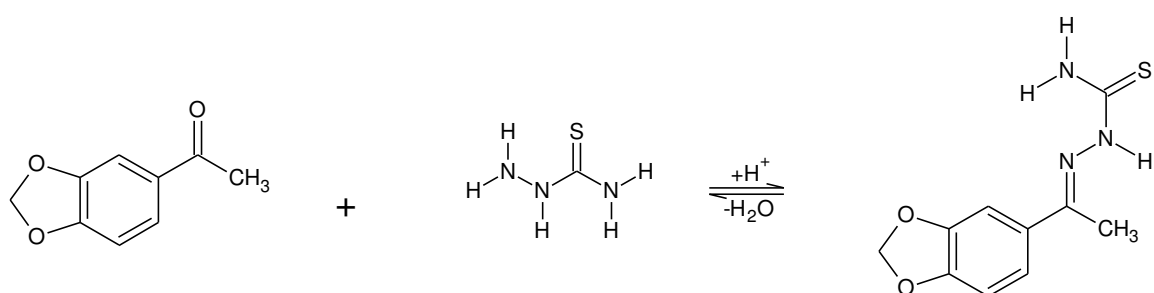
Os átomos (exceto hidrogênio) foram refinados anisotropicamente. Os átomos de H nas ligações C-H foram localizados em mapa de diferença, mas foram posicionados com geometria idealizada e refinados isotropicamente com $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{C})$ usando como modelo C-H = 0,95 para aromático, C-H = 0,99 para metileno e C-H = 0,98 para os átomos hidrogênios do metil. Os átomos de H das ligações N-H, foram localizados em diferença de mapa, seus comprimentos de ligações foram ajustados como 0,88 Å sendo posteriormente refinados adotando como modelo $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{N})$.

RAIOS X EM PÓ

Para a difratometria de raios-X em pó foi utilizado um difratômetro da STOE, equipado com monocromador para a radiação do Cu K α com variação angular de 5-40° (2 θ), radiação de Cu K α (λ = 1,542 Å) e velocidade de exposição de 2,5° 2 θ min⁻¹.

7. Resultados e Discussão

Pode-se inferir que a síntese do composto MATSC ocorre via condensação, isto é, mecanismo de adição nucleofílica, na qual o composto carbonilado atua como eletrófilo, enquanto que a tiossemicarbazida atua como nucleófilo (**Esquema 2**).



Esquema 2. Reação de obtenção da MATSC.

A adição inicial de quantidades catalíticas do ácido clorídrico concentrado auxilia a reação com a protonação do oxigênio da carbonila provocando maior indução da densidade eletrônica do carbono na direção do oxigênio. Logo o sítio eletrofílico da carbonila torna-se mais propício a receber elétrons, pois maior será o coeficiente do orbital π^* (**Figuras 1, 2 e esquema 2**). Desta forma um intermediário reacional é formado (Hemiaminal protonado) e com a liberação de uma molécula de água deste último e remoção de outro próton do sistema pela água, forma-se a base de Schiff com rendimento de 86,8%.

A avaliação da disposição espacial dos átomos do produto no estado sólido foi investigada através das técnicas de caracterização espectroscópicas de difração de raios-X em monocristal e em pó. Em solução a elucidação estrutural foi realizada através do RMN ¹H. Por fim, foi medido o ponto de fusão por (DSC) e a pureza do material foi verificada pela análise elementar.

DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM MONOCRISTAL

Através dos dados coletados na difração é observado que a estrutura cristalina / molecular da MATSC (**Figura 27**) não é planar, apresentando um desvio máximo do plano ideal que passa através de todos os átomos não hidrogenóides de 0.5670 (12) Å para o N1.

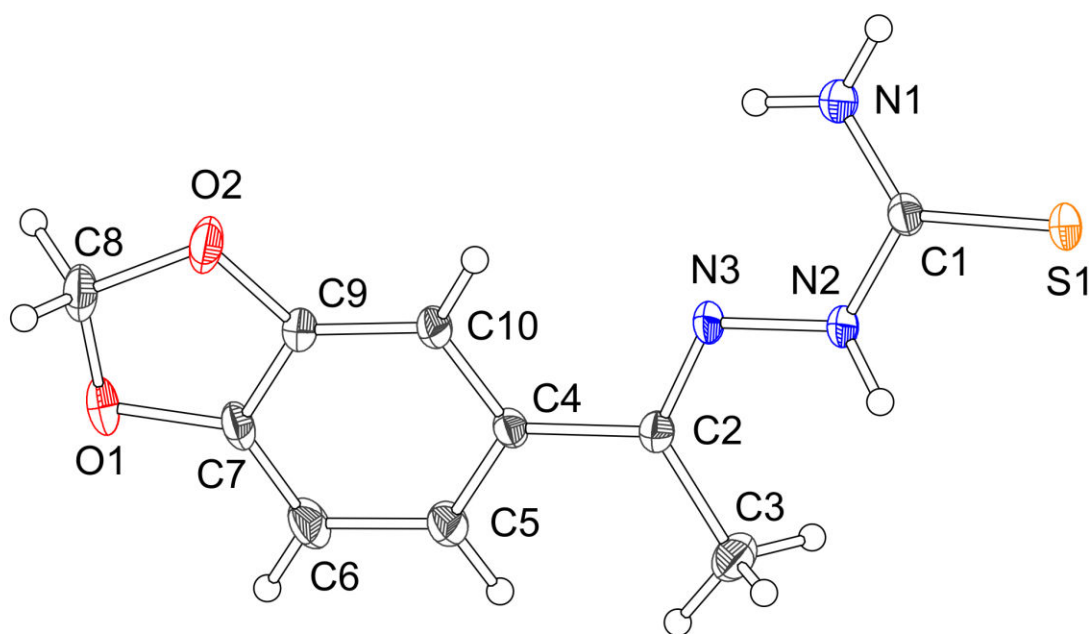


Figura 27. Estrutura cristalina / molecular do composto MATSC. Elipsóides térmicas com 40% de probabilidade.

A molécula apresenta uma conformação *anti* para os átomos das ligações N3-N2 e N2-C1. Esta conformação também foi evidenciada por Oliveira e colaboradores [10]. Os desvios máximos para os planos idealizados para os fragmentos C4–C10/O1/O2 e C1/C2/N1/N2/N3/S1 foram 0.0325 (12) Å para C8 e 0.0707 (10) Å para N3 respectivamente. Logo, percebe-se que separadamente os fragmentos são essencialmente planares, no entanto avaliando a estrutura da molécula completamente percebe-se que está torcida e entre estes planos subtende-se um ângulo diedro de 29.06 (05)°.

As moléculas são conectadas via uma interação de hidrogênio N-H---O e dois pares centrossimétricos N-H---S com o átomo de enxofre atuando na forma de ponte (**Figura 28**).

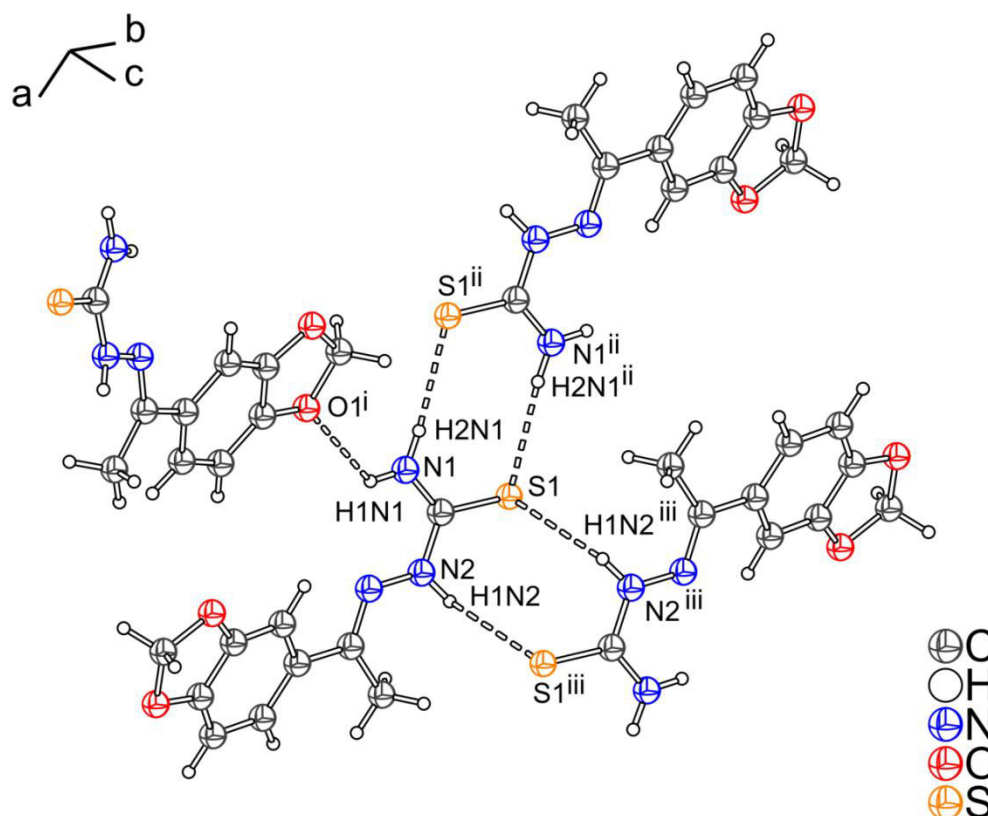


Figura 28. Estrutura cristalina do composto MATSC mostrando as ligações N-H---O e N-H---S como linhas tracejadas. Código de simetria: (i) $x-1, -y+1/2, z-1/2$; (ii) $-x, -y+1, -z$; (iii) $-x+1, -y+1, -z+1$.

O cristal é estabilizado em um sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$, com parâmetros de cela $a = 6.1423 (12) \text{ \AA}$, $b = 26.065 (5) \text{ \AA}$, $c = 7.1289 (14) \text{ \AA}$ e ângulo $\beta = 109.07 (3)^\circ$ contendo $Z = 4$, apresentando índice de discordância para $I > 2\sigma(I)$ $R_1 = 0.0373$, $wR_2 = 0.1021$ e para todos os dados $R_1 = 0.0435$, $wR_2 = 0.1067$.

Os fragmentos tiossemicarbamida são conectados via pares centrossimétricos N-H...S que se estendem ao longo do plano [101]. Devido à ligação de hidrogênio N-H...O a estrutura pode ser considerada como uma rede tridimensional de ligações de hidrogênio (**Figura 29**), pois os fragmentos dos anéis conjugados estão orientados levemente perpendiculares ao plano [001]. A estabilização deste empilhamento ao longo do eixo *c* com repetição periódica de $c/2 = 3.5645(7)\text{\AA}$ pode ser racionalizado por fracas interações $\pi - \pi$, pois $3.5645(7)\text{\AA}$ está próximo ao valor do raio de van der Waals para o átomo de carbono $3,6\text{\AA}$.

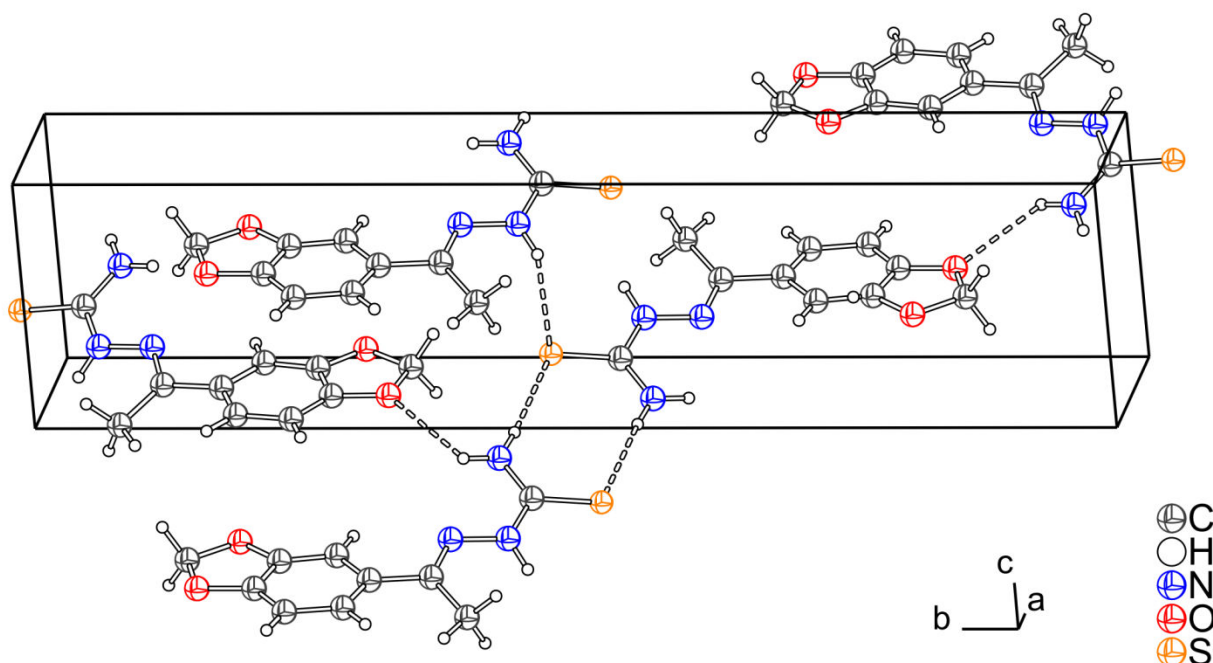


Figura 29. Estrutura do composto MATSC, mostrando a rede tridimensional de ligações de hidrogênio. A figura é desenhada de maneira simplificada por clareza e as ligações de hidrogênio estão tracejadas.

Observando a **tabela 1** que mostra os principais comprimentos e ângulos de ligação para o composto MATSC, pode-se verificar o comprimento da ligação N3-C2 1.2921 (19) Å que caracteriza o grupo funcional base de Schiff da molécula (C=N). Valores semelhantes foram verificados na literatura [9, 10]. Os demais comprimentos e ângulos de ligação da estrutura cristalina/molecular encontram-se no (**Anexo A, Tabela 4**).

Tabela 1. Principais comprimentos e ângulos de ligação para o MATSC.

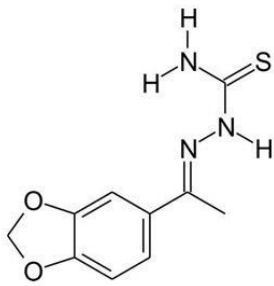
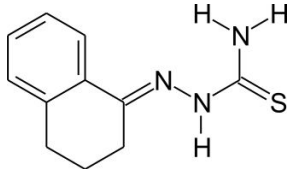
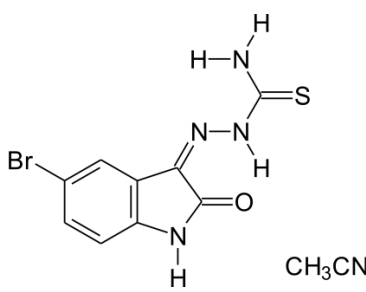
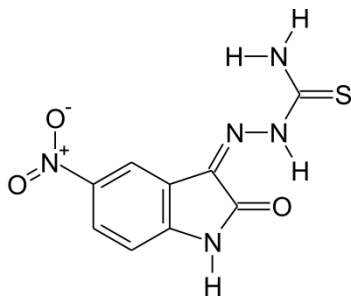
Distâncias de ligação (Å)	Ângulos (°)
N3—C2 = 1.2921 (19)	C2—N3—N2 = 116.40 (12)
N2—N3 = 1.3831 (16)	C1—N2—N3 = 119.75 (12)
C1—N2 = 1.3494 (19)	N2—C1—S1 = 118.11 (11)
N1—C1 = 1.324 (2)	N1—C1—S1 = 123.79 (12)
C1—S1 = 1.6901 (14)	N1—C1—N2 = 118.10 (12)
C8—O2 = 1.4261 (19)	C7—O1—C8 = 105.81 (11)
O1—C8 = 1.432 (2)	C9—O2—C8 = 106.15 (13)
	O2—C8—O1 = 108.23 (12)

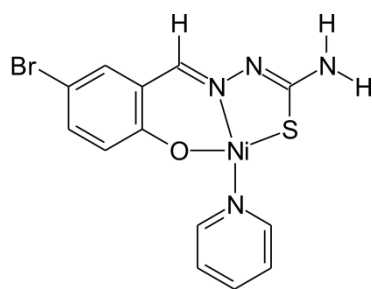
Ainda observando a **tabela 1** pode ser verificado que as ligações do fragmento tiossemicarbamida C2-N3-N2-C1 apresentam ângulos próximos de 120°, evidenciando a planaridade do fragmento. Além, disso os ângulos referentes ao C8 se aproximam do valor ideal de 109°28' para a geometria tetraédrica, o que justifica maior desvio do plano ideal dos anéis conjugados para este átomo.

Na literatura [9, 10, 39] tiossemicarbazonas com comprovadas atividades biológicas possuíam as características geométricas citadas acima, bem como a presença do grupo metilenodioxí é responsável pelo aumento do efeito citotóxico para algumas espécies de alcalóides [43].

Sendo assim, tendo em vista suas características geométricas semelhantes os compostos com atividade biológica comprovada **tabela 2**, tanto a avaliação das propriedades farmacológicas do MATSC pode ser mitigada quanto sua habilidade como ligante em química de coordenação e o efeito da complexação na provável atividade biológica.

Tabela 2. Distâncias de ligação em algumas tiossemicarbazonas com atividade farmacológica e a MATSC.

Tiossemicarbazona	C=N (Å)	N-N (Å)	C=S (Å)
 A	1.2921 (19)	1.3831 (16)	1.6901 (14)
 B	1.282 (2)	1.3722 (19)	1.6818 (17)
 C	1.285 (4)	1.352 (4)	1.681 (3)
 D	1.294 (2)	1.350 (2)	1.674 (2)

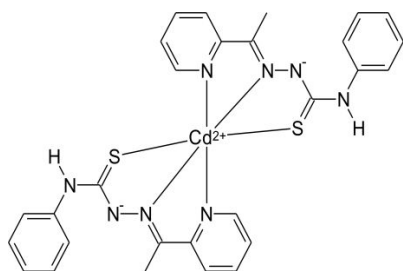


1.295 (3)

1.403 (3)

1.735 (3)

E



1.291 (3)

1.385 (2)

1.748 (2)

1.285 (3)

1.373 (3)

1.738 (2)

F

A = (3',4' – metilenodioxo)acetofenonatossemicarbazona

B = Tetralonatossemicarbazona

C = 5 - Bromoisatinatossemicarbazona

D = 5 – Nitroisatinatossemicarbazona

E = [1-(5-bromo-2-oxibenzilideno)tiossemicarbazidato- k^3O,N^1,S](piridin- kN)nickel(II)

F = Bis{4-fenil-1-[1-(piridin-2-il- kN)etilideno]tiossemicarbazidato- k^2N^1,S }-cadmio(II)

DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM PÓ

Visto que existem 230 grupos espaciais possíveis, oriundos das operações de simetria de cada um dos 32 grupos pontuais cristalográficos aplicados aos 14 retículos de Bravais [46] e que algumas substâncias podem cristalizar em mais de um sistema cristalino com a mínima variação de temperatura, solvente entre outros, fica inviável perceber esta possibilidade utilizando a técnica DRX em monocristal, pois esta se baseia nos dados coletados de único cristal.

Para tanto, a verificação da provável existência de mais um sistema cristalino ou possível isômero foi conduzida pela difração de raios-X em pó (**Figura 30**).

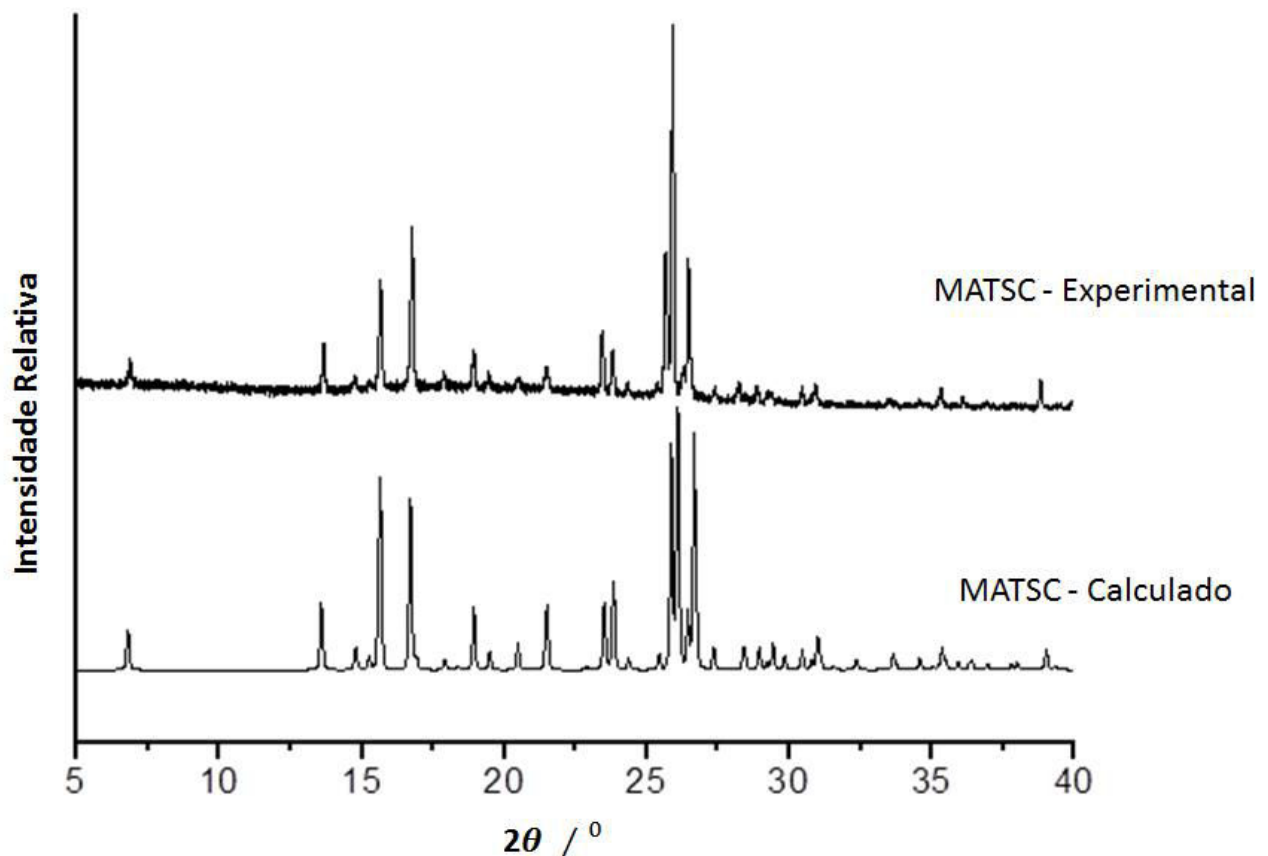


Figura 30. Padrão de difração de raios X para o MATSC – experimental e o MATSC – calculado.

Como não há variação na posição dos picos entre o difratograma em pó (experimental) do composto MATSC em relação ao padrão de difração obtido a partir dos dados de DRX em monocristal (calculado), ficou evidente que a substância cristaliza em apenas um sistema, o monoclinico com grupo espacial $P2_1/c$ anteriormente citado, bem como é descartada a presença de possíveis isômeros.

CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial, DSC (do inglês *differential scanning calorimetry*) é um método no qual a diferença no fornecimento de energia calorífica entre uma substância e um material de referência é medida em função da temperatura, à medida que ambas são submetidas a um mesmo programa de aquecimento ou resfriamento, rigorosamente controlado [20].

A técnica permite a visualização da ocorrência de processos endo ou exotérmicos, mediante quaisquer diferenças de energia entre a amostra e o composto de referência. Considerando a energia destes processos à pressão constante, é possível determinar a entalpia do evento ocorrido integrando a área do pico referente ao processo [20, 33].

Neste sentido o ponto de fusão do composto MATSC foi medido via DSC (**Figura 31**). Um evento endotérmico classificado como ponto de fusão foi observado entre a temperatura de início de 187,2 °C (460,2 K) e temperatura de pico máximo 189,2 °C (462,2 K) com entalpia de fusão de 25.9 KJ/mol.

Após o pico que caracterizou a fusão, mais um evento é observado. No entanto, mantendo-se a taxa de aquecimento é verificado um decréscimo na curva do DSC, este comportamento indica uma decomposição do composto MATSC após a fusão (**Figura 31**).

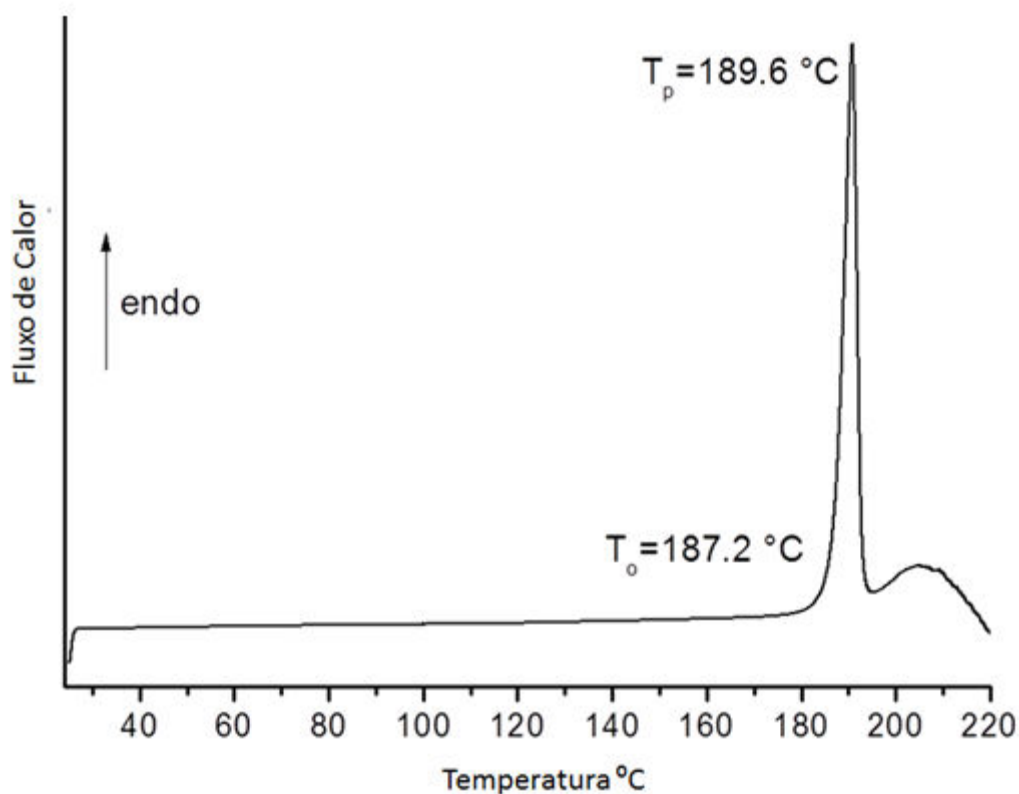


Figura 31. Curva de DSC para o MATSC (taxa de aquecimento: 10 °C / min; T_o = temperatura de início 187, 2 °C; T_p = Temperatura de pico = 189,6 °C).

ANÁLISE ELEMENTAR - CHNS (%)

Através desta técnica pode-se determinar a porcentagem de carbono, hidrogênio, nitrogênio e oxigênio, assim como enxofre, cloro e bromo, em compostos orgânicos e inorgânicos, sejam eles sólidos ou líquidos [33].

As proporções percentuais encontradas para cada elemento no MATSC estão dispostas na **tabela 3**, na qual se observa excelentes correlações entre o valor medido (experimental) e os dados teóricos (calculado). A fórmula empírica atribuída ao composto foi $C_{10}H_{11}N_3O_2S$.

Tabela 3. Análise CNHS para o MATSC

	N	C	H	S
Experimental	17.70	50.72	4.66	13.47
Calculado	17.71	50.62	4.67	13.51

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PRÓTON - RMN ^1H

A técnica de RMN é um dos mais importantes métodos de elucidação estrutural em solução, pois dispõe informações a respeito dos ambientes químicos dos núcleos atômicos, distintos magneticamente, o que possibilita, dentre outros, a verificação do tipo de conformação apresentada pelos compostos [47]

O espectro de RMN ^1H do composto MATSC pode ser observado na **Figura 31**.

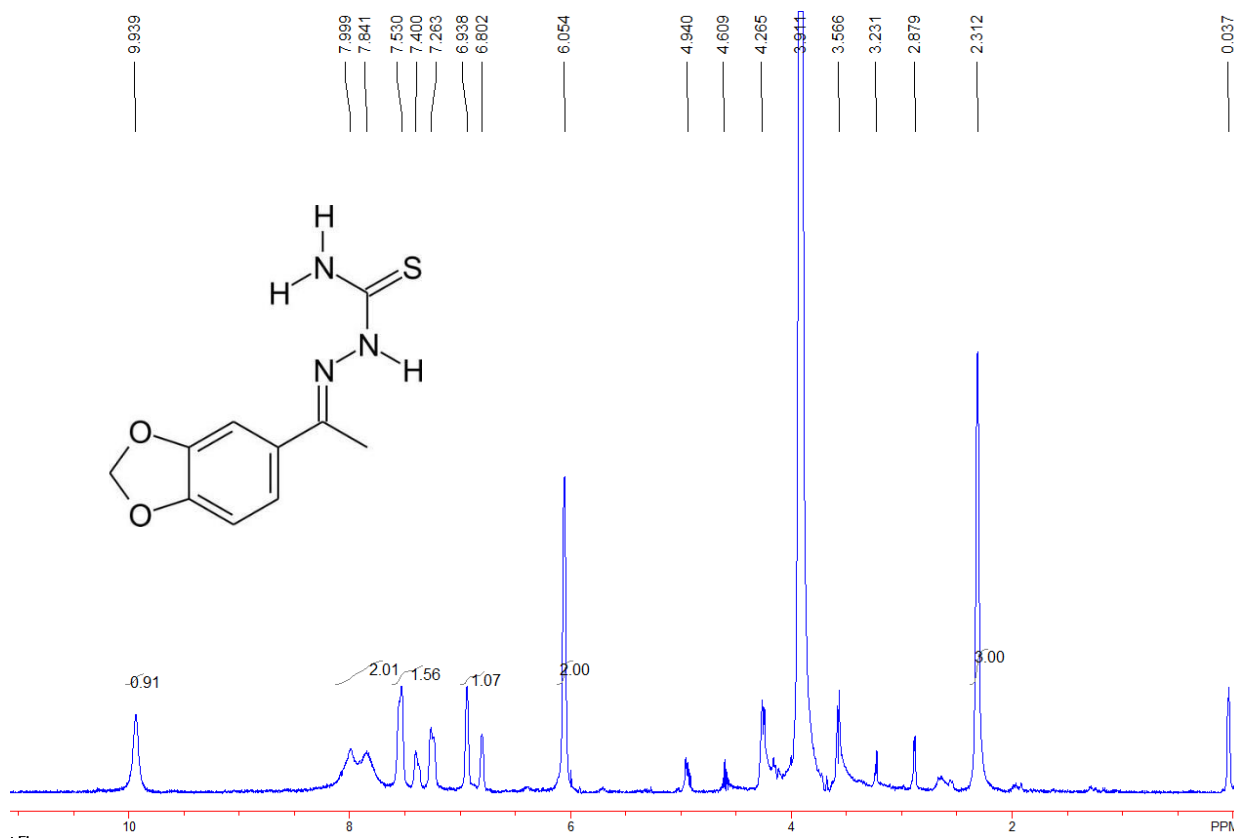


Figura 31. Espectro de RMN ^1H (60MHz) do composto MATSC em solução equimolar ClCH_3 : DMSO deuterados.

De posse da fórmula empírica do composto ($C_{10}H_{11}N_3O_2S$) obtida pela análise elementar, uma avaliação do espectro de RMN 1H permitiu a elucidação da MATSC em solução. Esta informação é de extrema importância, pois uma mesma substância pode apresentar diferentes conformações a depender de suas interações com o meio ao qual está inserida. Além disso, existem muitos casos em que um isômero é ativo biologicamente e o outro não como é o caso da cisplatina [48].

Os deslocamentos químicos para o MATSC estão listados na **Tabela 3**, exceto o sinal em $\delta = 3,91\text{ppm}$ que é atribuído ao solvente. Observando a tabela de deslocamentos, pode ser destacado o singlete em $\delta = 9,93\text{ppm}$, pois é característico para tiossemicarbazonas na forma tautomérica tiona, uma vez que este sinal é atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio hidrazínico de acordo com a literatura [49, 50]. É possível inferir ainda que pelo menos 91% da MATSC permanece nesta forma em solução.

Esta informação é imprescindível quanto às relações estrutura-atividade para esta tiossemicarbazona, pois segundo Popović-Bijelić e colaboradores a 3-aminopiridina-2-carboxialdeído tiossemicarbazona (Triapina 3-AP) **Figura 32**, uma das tiossemicarbazonas mais ativas contra o câncer, adentra no sítio ativo da enzima RDR realizando ligações de hidrogênio com aminoácidos onde o hidrogênio hidrazínico do fragmento tiossemicarbazona atua como doador bifurcado [29] **Figura 33**.

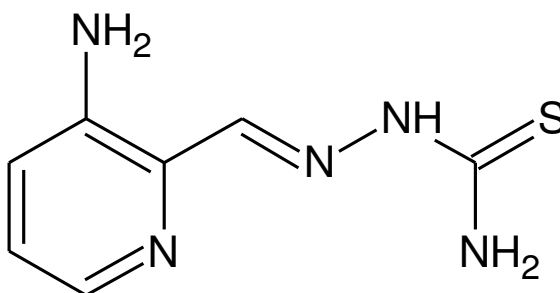


Figura 32. 3-aminopiridina-2-carboxialdeído tiossemicarbazona (Triapina).

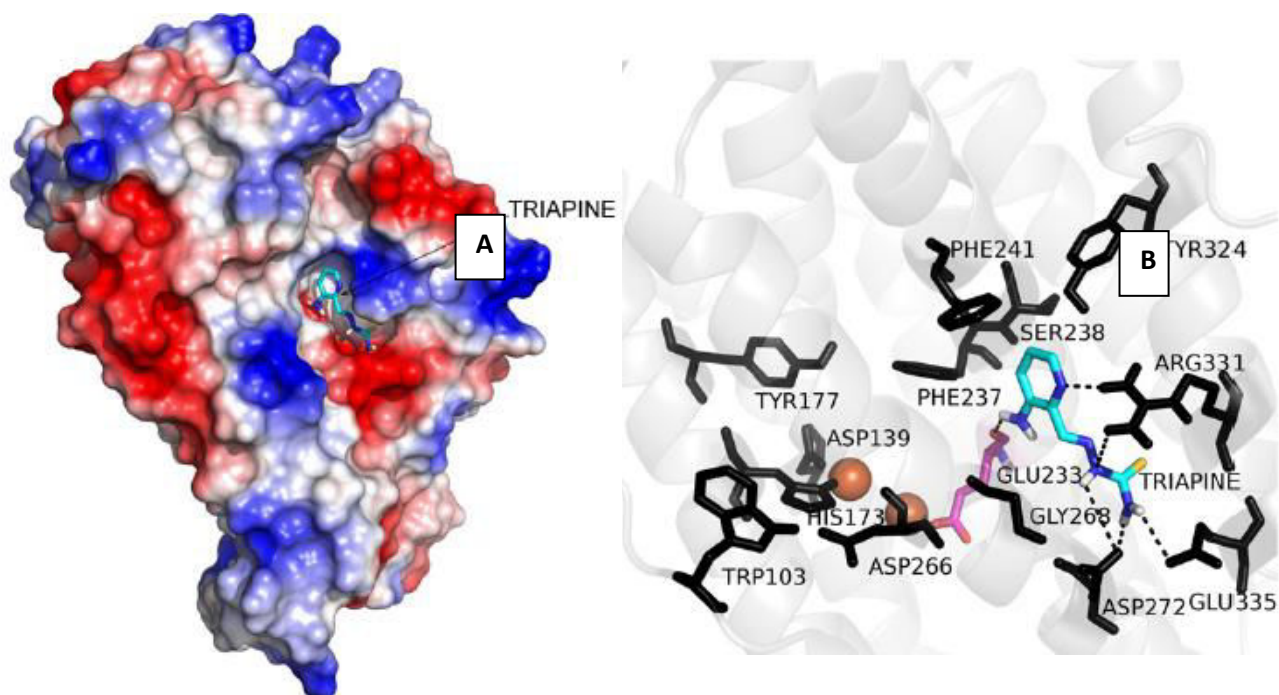


Figura 33. A) Triapina interagindo com o sítio ativo da RDR. As áreas em vermelho e azul representam carga positiva e negativa, respectivamente, no mapa da superfície potencial. **B)** Sítio de ligação mostrando ligações de hidrogênio entre a triapina e os resíduos de aminoácidos. As duas esferas laranja representam os dois centros metálicos Fe(III).

Tabela 4. Deslocamentos químicos dos prótons do MATSC em solução equimolar de ClCH_3 / DMSO-d_6 .

Próton	$\delta(\text{ppm})$	Múltiplicidade*
-CH ₃	2,31	S
-CH ₂	6,05	S
-NH ₂	7,92	D
Ar-H	6,87	M
Ar-H	7.40	M
N-H	9,93	S

*s= singleto, d= dubleto, m= multipeto

Desta forma, os dados coletados no RMN ^1H e na difração de raios-X em monocristal, sugerem a partir da estrutura que esta nova tiossemicarbazona pode ser uma promissora candidata aos testes de atividade biológica, pois permanece em sua forma tiona [29] tanto no estado sólido quanto em solução. Além disso, possui o grupo metilenodioxi em sua estrutura o que em alguns compostos, principalmente alcalóides, aumenta a citotoxicidade [40].

8. Conclusão

A difração de raios-X em monocristal permitiu a elucidação da estrutura cristalina/molecular do MATSC, apresentando uma conformação *trans* para os átomos nas ligações N3-N2 e N2-C1. Além disso, forneceu importantes informações sobre as principais interações que propiciaram a estabilização do tipo de empacotamento adotado pelo composto na cristalização (monoclínico com grupo espacial $P2_1/c$), ou seja, ligações de hidrogênio intermoleculares, dois pares centrossimétricas do tipo N-H---S e uma do tipo N-H---O, formando uma rede tridimensional de ligações de hidrogênio com $Z = 4$.

A possibilidade de empacotamento em outro sistema pelo composto (visto que quaisquer alterações no sistema podem proporcionar este fenômeno) foi anulada após comparação do difratograma em pó do MATSC em relação aos planos coletados no DRX de monocristal, pois estes apresentaram mesmos perfis de difração, o que também indica excelente pureza do material.

O ponto de fusão da nova tiossemicarbazona medido via DSC, demonstra um evento endotérmico com início em 187,2 °C (460,2 K) e logo após, uma decomposição, logo é sugerido que o processo pode ser classificado como irreversível.

Excelentes concordâncias entre os dados experimentais e teóricos são verificados na análise elementar do composto MATSC, o que corrobora com a afirmação da pureza do material, sucesso reacional e eficaz elucidação estrutural da molécula, a fórmula empírica atribuída é $C_{10}H_{11}N_3O_2S$.

Em solução o espectro de RMN 1H do MATSC apresentou, entre outros, um deslocamento em $\delta = 9,93\text{ppm}$ que é característico do próton ligado a nitrogênio hidrazínico do fragmento tiossemicarbamida, logo a forma tiona é preferencial também em solução, em termos numéricos cerca de 91% do composto está na forma tautomérica tiona.

O estudo em questão pode ser classificado como uma contribuição às investigações relacionadas às tiossemicarbazonas oferecendo mais um novo composto da classe. Futuras avaliações quanto às habilidades quelantes, atividade biológica entre outras, podem ser agora mitigadas com base nas relações estrutura – atividade.

9. Referências Bibliográficas

1. Beraldo, H., Gambino, D. *The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarbazones and their metal complexes*. Mini Rev Med Chem, 2004. **4**(1): p. 31-9.
2. Kalinowski, D.S., et al. *Design, synthesis, and characterization of novel iron chelators: Structure-activity relationships of the 2-benzoylpyridine thiosemicarbazone series and their 3-nitrobenzoyl analogues as potent antitumor agents*. Journal of Medicinal Chemistry, 2007. **50**(15): p. 3716-3729.
3. Lobana, T.S., et al. *Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals-An overview*. Coordination Chemistry Reviews, 2009. **253**(7-8): p. 977-1055.
4. Tenório, R.P., et al. *Tiosemicarbazonas: Métodos de Obtenção, Aplicações Sintéticas e Importância Biológica*. Química Nova, 2005. **28**(6): p. 1030 - 1037.
5. Bürgi, H.B.D., et al. *Geometrical Reaction Coordinates. II. Nucleophilic Addition to a Carbonyl Group*, in *Journal of the American Chemical Society* 1973. p. 5065-5067.
6. Alves, P.B.V., M. M. , *Reação da Cânfora com Boroidreto de Sódio: Uma Estratégia para o Estudo da Estereoquímica da Reação de Redução*. Química Nova, 2010. **33**(10): p. 2274-2278.
7. Pal, I., Basuli, F., Bhattacharya, S. *Thiosemicarbazone complexes of the platinum metals. A story of variable coordination modes*. Proceedings of the Indian Academy of Sciences-Chemical Sciences, 2002. **114**(4): p. 255-268.
8. Bittencourt, V. C., et al. *1-(2,4,6-Trioxo-1,3-diazinan-5-ylidene)thio-semicarbazide*. Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online, 2012. **68**(Pt 4): p. o1187.

9. Pederzoli, F. R., *et al.* 1-(5-Bromo-2-oxoindolin-3-yl-idene)thiosemicarbazide acetonitrile monosolvate. *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online*, 2011. **67**(Pt 7): p. o1804.
10. de Oliveira, A.B., *et al.* 2-(1,2,3,4-Tetra-hydro-naphthalen-1-yl-idene)hydrazinecarbothio-amide. *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online*, 2012. **68**(Pt 8): p. o2581.
11. Matesanz, A. I., Souza, P. *Unprecedented Pt(II) complex of an asymmetric 2,6-diacetylpyridine bis (N-4-substituted thiosemicarbazone) ligand.* *Inorganic Chemistry Communications*, 2013. **27**: p. 5-8.
12. Fonseca, A. S., *et al.* Síntese e Caracterização Estrutural do Ligante Isatina-3-(N4-Benziltiossemicarbazona) e do seu Complexo de Mercúrio(II). *Química Nova*, 2010. **33**(7): p. 1453-1456.
13. Ramachandraiah, C., *et al.* Development of a highly sensitive extractive spectrophotometric method for the determination of nickel(II) from environmental matrices using N-ethyl-3-carbazolecarboxaldehyde-3-thiosemicarbazone. *J Environ Manage*, 2008. **88**(4): p. 729-36.
14. Hall, I.H., *et al.* The cytotoxicity of symmetrical and unsymmetrical bis(thiosemicarbazones) and their metal complexes in murine and human tumor cells. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2000. **333**(7): p. 217-225.
15. Yu, Y., *et al.* Chelators at the cancer coalface: Desferrioxamine to triapine and beyond. *Clinical Cancer Research*, 2006. **12**(23): p. 6876-6883.
16. Caputto, M. E., *et al.* Thiosemicarbazones derived from 1-indanones as new anti-Trypanosoma cruzi agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011. **19**(22): p. 6818-6826.
17. West, D.X., *et al.* The Chemical Nature and Antifungal Activity of Thiosemicarbazones and Their Metal-Complexes. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, 1991. **201**: p. 246-INOR.

18. Lessa, J.A., et al. *Gallium(III) complexes with 2-acetylpyridine-derived thiosemicarbazones: antimicrobial and cytotoxic effects and investigation on the interactions with tubulin*. *Biometals*, 2013. **26**(1): p. 151-165.
19. Kovacevic, Z., Richardson, D.R. *The metastasis suppressor, Ndr-1: a new ally in the fight against cancer*. *Carcinogenesis*, 2006. **27**(12): p. 2355-2366.
20. De Farias, R.F.O. *Química de Coordenação: Fundamentos e Atualidades*. 2ª ed, 2009, p 167.
21. Brockman, R.W., et al. *Observations on the Antileukemic Activity of Pyridine-2-Carboxaldehyde Thiosemicarbazone and Thiocarbohydrazone*. *Cancer Research*, 1956. **16**(2): p. 167-170.
22. Richardson, D.R. *Iron chelators as therapeutic agents for the treatment of cancer*. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 2002. **42**(3): p. 267-281.
23. Yu, Y., et al. *Thiosemicarbazones from the Old to New: Iron Chelators That Are More Than Just Ribonucleotide Reductase Inhibitors*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009. **52**(17): p. 5271-5294.
24. Vilhena, F.S.D.S., *Complexos metálicos de 2-piridinoformamida tiossemicarbazonas: estudos em solução, no estado sólido e atividade citotóxica*, in *Departamento de Química* 2008, Pontifícia Faculdade Católica do Rio de Janeiro: Rio de Janeiro. p. 82.
25. Beraldo, H. *Semicarbazonas e Tiossemicarbazonas: O Amplo Perfil Farmacológico e Usos Clínicos*. *Química Nova*, 2004. **27**(3): p. 461-471.
26. Lessa, J.A., et al. *2-Acetylpyridine thiosemicarbazones: Cytotoxic activity in nanomolar doses against malignant gliomas*. *Eur J Med Chem*, 2010. **45**(12): p. 5671-5677.

27. Naskar, S., et al., *Study of copper(II) complexes of two diacetyl monooxime thiosemicarbazones: X-ray crystal structure and magneto-structural correlation of [Cu(dmoTSCH)Cl](2)center dot.H2O (dmoTSCH = monoanion of diacetyl monooxime thiosemicarbazone)*. Polyhedron, 2012. **35**(1): p. 77-86.
28. Kalinowski, D.S., Richardson, D.R. *The evolution of iron chelators for the treatment of iron overload disease and cancer*. Pharmacological Reviews, 2005. **57**(4): p. 547-583.
29. Popovic-Bijelic, A., et al. *Ribonucleotide reductase inhibition by metal complexes of Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone): A combined experimental and theoretical study*. J Inorg Biochem, 2011. **105**(11): p. 1422-1431.
30. Borges, R.H., Paniago, U. E., Beraldo, H. *Equilibrium and kinetic studies of iron(II) and iron(III) complexes of some alpha(N)-heterocyclic thiosemicarbazones. Reduction of the iron(III) complexes of 2-formylpyridine thiosemicarbazone and 2-acetylpyridine thiosemicarbazone by cellular thiol-like reducing agents*. J Inorg Biochem, 1997. **65**(4): p. 267-275.
31. Shao, J. et al. *A Ferrous-triapine complex mediates formation of reactive oxygen species that inactivate human ribonucleotide reductase*. Molecular Cancer Therapeutics, 2006. **5**(3): p. 586 - 592.
32. Taube, H. *Electron transfer between metal complexes: retrospective*. Science, 1984. **226**(4678): p. 1028-36.
33. Atkins, P. et al. *Shriver and Atkins' Inorganic Chemistry*. Fifth Edition ed, 2010.
34. De Farias, R.F.O. *Química de Coordenação: Fundamentos e Atualidades*. 2ª ed, 2009, p 120.
35. Richardson, D.R., et al. *Dipyridyl thiosemicarbazone chelators with potent and selective antitumor activity form iron complexes with redox activity*. Journal of Medicinal Chemistry, 2006. **49**(22): p. 6510-6521.
36. Disponível em: <http://www.ccdc.cam.ac.uk/pages/Home.aspx>

37. Bragg, W.H., *X-Rays and Crystalline Structure*. Science, 1914. **40**(1040): p. 795-802.
38. Müller, U., *Inorganic Structural Chemistry*. 2^a ed 1992.
39. Bandeira, K. C., *et al.* 1-(5-Nitro-2-oxoindolin-3-yl-idene)thiosemicarbazide. Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online, 2011. **67**(Pt 11): p. o2858.
40. Pederzoli, F.R.S. Bresolin, L., Beck, J. Daniels, J. Oliveira, A. B. , [1-(5-Bromo-2-oxidobenzylidene)thiosemicarbazidato-*k*3O,N1,S](pyridine-*k*N)nickel(II). Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online, 2012. **68**.
41. Joseph, J. M. *et al.* Synthesis, Characterization, and Antibacterial Activity of the Schiff Bases Derived from Thiosemicarbazide, Salicylaldehyde, 5-bromosalicylaldehyde and their Copper(II) and Nickel(II) Complexes. Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry, 2010. **40**(10): p. 930 - 933.
42. Silva, M. J *et al.* Synthesis and cytotoxic activity of N-substituted thiosemicarbazones of 3- (3,4-methylenedioxy) phenylpropanal. IL FARMACO, 1998. **53**: p. 241 - 243.
43. Kluza, J., *et al.* Cytotoxicity and DNA binding properties of the plant alkaloid burasaine. Eur J Pharm Sci, 2003. **20**(4-5): p. 383-91.
44. Sheldrick, G.M., acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online, 2008. **64**.
45. Cie, S., *X-AREA, X-RED32 and X-SHAPE* 2008: Darmstadt, Germany.
46. Wondratschek, H. Ulrich M. *Symmetry relations between space groups*. International Tables for Crystallography, 2011. **A1**.
47. Pavia, D.L. *et al.* *Introduction To Spectroscopy*. 3^a ed, 2001.
48. Fontes, A. P. S. C., Beraldo, H. *A química Inorgânica na Terapia do Câncer*. Cadernos Temáticos De Química Nova Na Escola, 2005(6): p. 13 - 18.

49. Lima, R. L. T., *et al.* *Nickel(II), Copper(I) and Copper(II) Complexes of Bidentate Heterocyclic Thiosemicarbazones*. Journal of the Brazilian Chemical Society, 1999. **10**(3): p. 184-188.
50. Pingaew, R., *et al.* *Synthesis, cytotoxic and antimalarial activities of benzoyl thiosemicarbazone analogs of isoquinoline and related compounds*. Molecules, 2010. **15**(2): p. 988-96.

ANEXO A. TABELAS COM DADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM MONOCRISTAL DO COMPOSTO MATSC.

Tabela 5. Dados do cristal e refinamento da estrutura para $C_{10}H_{11}N_3O_2S$.

Código de identificação	MATSC
Fórmula empírica	$C_{10}H_{11}N_3O_2S$
Massa Molar	237.28
Temperatura	200(2) K
Comprimento de onda dos Raios X	Mo (0.71073 Å)
Sistema Cristalino	monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
Parâmetros de cela	$a = 6.1423(12)$ Å $\alpha = 90^\circ$. $b = 26.065(5)$ Å $\beta = 109.07(3)^\circ$. $c = 7.1289(14)$ Å $\gamma = 90^\circ$.
Volume	$1078.7(4)$ Å ³
Z	4
Densidade (calculada)	1.461 Mg/m ³
Coeficiente de absorção	0.288 mm^{-1}
F(000)	496
Dimensões do Cristal	$0.3 \times 0.3 \times 0.2 \text{ mm}^3$
Intervalo de θ para coleta de dados	3.12 to 27.00° .
Limites de índices de Miller	$-7 \leq h \leq 7$, $-33 \leq k \leq 33$, $-9 \leq l \leq 9$
Reflexões coletadas	12310
Reflexões independentes	2315 [$R(\text{int}) = 0.0456$]
Complementos para Teta = 27.00°	98.6 %
Métodos de Refinamento	Full-matrix least-squares on F^2
Dados / Restrições / Parâmetros	2315 / 0 / 147
Melhor ajuste em F^2	1.036
Índices R para os dados [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0373$, $wR2 = 0.1021$
Índices R para todos os dados	$R1 = 0.0435$, $wR2 = 0.1067$
Coeficiente de extinção	$0.047(8)$
Largest diff. peak and hole	0.292 e -0.315 e.Å^{-3}

Tabela 6. Comprimentos de Ligação (Å) e ângulos ($^{\circ}$) da estrutura cristalina – molecular do MATSC.

N(1)-C(1)	1.324(2)	C(5)-C(6)	1.404(2)
C(1)-N(2)	1.3494(19)	C(6)-C(7)	1.361(2)
C(1)-S(1)	1.6901(14)	C(7)-O(1)	1.3749(17)
N(2)-N(3)	1.3831(16)	C(7)-C(9)	1.382(2)
N(3)-C(2)	1.2921(19)	O(1)-C(8)	1.432(2)
C(2)-C(4)	1.4864(17)	C(8)-O(2)	1.4261(19)
C(2)-C(3)	1.500(2)	O(2)-C(9)	1.3704(18)
C(4)-C(5)	1.392(2)	C(9)-C(10)	1.3690(19)
C(4)-C(10)	1.408(2)		
N(1)-C(1)-N(2)	118.10(12)		
N(1)-C(1)-S(1)	123.79(12)	C(7)-C(6)-C(5)	117.03(13)
N(2)-C(1)-S(1)	118.11(11)	C(6)-C(7)-O(1)	128.48(14)
C(1)-N(2)-N(3)	119.75(12)	C(6)-C(7)-C(9)	121.67(13)
C(2)-N(3)-N(2)	116.40(12)	O(1)-C(7)-C(9)	109.84(13)
N(3)-C(2)-C(4)	115.46(12)	C(7)-O(1)-C(8)	105.81(11)
N(3)-C(2)-C(3)	123.80(13)	O(2)-C(8)-O(1)	108.23(12)
C(4)-C(2)-C(3)	120.72(13)	C(9)-O(2)-C(8)	106.15(13)
C(5)-C(4)-C(10)	119.61(13)	C(10)-C(9)-O(2)	127.67(14)
C(5)-C(4)-C(2)	121.26(13)	C(10)-C(9)-C(7)	122.40(14)
C(10)-C(4)-C(2)	119.12(12)	O(2)-C(9)-C(7)	109.93(12)
C(4)-C(5)-C(6)	121.91(14)	C(9)-C(10)-C(4)	117.38(13)

Tabela 7. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) dos átomos exceto hidrogênio para o MATSC. O fator expoente de deslocamento anisotrópico toma forma: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2hk a^* b^* U^{12}]$. Desvio padrão entre parênteses.

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
N(1)	32(1)	20(1)	37(1)	-7(1)	-1(1)	7(1)
C(1)	27(1)	18(1)	23(1)	1(1)	6(1)	4(1)
S(1)	34(1)	15(1)	38(1)	-2(1)	3(1)	7(1)
N(2)	29(1)	13(1)	29(1)	-3(1)	2(1)	5(1)
N(3)	28(1)	13(1)	26(1)	-2(1)	5(1)	4(1)
C(2)	23(1)	16(1)	23(1)	-1(1)	8(1)	1(1)
C(3)	26(1)	25(1)	48(1)	-8(1)	10(1)	-4(1)
C(4)	22(1)	17(1)	20(1)	1(1)	6(1)	4(1)
C(5)	22(1)	23(1)	36(1)	1(1)	7(1)	3(1)
C(6)	25(1)	27(1)	43(1)	4(1)	10(1)	12(1)
C(7)	33(1)	17(1)	25(1)	3(1)	9(1)	10(1)
O(1)	43(1)	17(1)	47(1)	5(1)	13(1)	11(1)
C(8)	49(1)	16(1)	35(1)	1(1)	15(1)	5(1)
O(2)	33(1)	14(1)	70(1)	-2(1)	10(1)	0(1)
C(9)	26(1)	16(1)	28(1)	-1(1)	6(1)	1(1)
C(10)	21(1)	17(1)	32(1)	-1(1)	6(1)	4(1)

Tabela 8. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópicos equivalente, $U(eq)$ ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	$U(eq)$
H(1N1)	2765	4032	431	49
H(2N1)	917	4461	-94	49
H(1N2)	6685	4673	3840	30
H(3A)	10430	4489	3850	50
H(3B)	11849	4024	5151	50
H(3C)	10039	4336	5892	50
H(5)	12450	3329	4394	33
H(6)	13209	2440	4421	38
H(8A)	7026	1345	1997	39
H(8B)	7267	1362	4308	39
H(10)	5562	3049	2795	29

Tabela 9. Ligações de hidrogênio com $H...A < r(A) + 2.000$ Angstroms e $\angle DHA > 110$ graus.

D-H	d(D-H)	d(H...A)	$\angle DHA$	d(D...A)	A
N1-H1N1	0.880	2.659	122.67	3.221	O1 [x-1, -y+1/2, z-1/2]
N1-H2N1	0.880	2.533	174.84	3.410	S1 [-x, -y+1, -z]
N2-H1N2	0.880	2.837	133.84	3.505	S1 [-x+1, -y+1, -z+1]

ANEXO B. ARTIGO PUBLICADO NO PERIÓDICO ACTA
CRYSTALLOGRAPHICA SECTION E: STRUCTURE REPORTS ONLINE.



electronic reprint

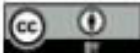
Acta Crystallographica Section E
Structure Reports
Online
ISSN 1600-3668
Editors: W. T. A. Harrison, H. Stoeckli-Evans,
E. R. T. Tiekink and M. Weir

1-(2*H*-1,3-Benzodioxol-5-yl)ethanone thiosemicarbazone

Adriano Bof de Oliveira, Renan Lira de Farias, Christian Näther, Inke Jess
and Leandro Bresolin

Acta Cryst. (2013). **E69**, o644

This open-access article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/uk/legalcode>, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and source are cited.





Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online is the IUCr's highly popular open-access structural journal. It provides a simple and easily accessible publication mechanism for the growing number of inorganic, metal-organic and organic crystal structure determinations. The electronic submission, validation, refereeing and publication facilities of the journal ensure very rapid and high-quality publication, whilst key indicators and validation reports provide measures of structural reliability. The journal publishes over 4000 structures per year. The average publication time is less than one month.

Crystallography Journals **Online** is available from journals.iucr.org

Acta Cryst. (2013). **E69**, o644 Oliveira et al. · C₁₂H₁₁N₃O₂S

1-(2H-1,3-Benzodioxol-5-yl)ethanone thiosemicarbazone

Adriano Bof de Oliveira,^{a*} Renan Lira de Farias,^a Christian Näther,^b Inke Jess^b and Leandro Bresolin^c

^aDepartamento de Química, Universidade Federal de Sergipe, Av. Marechal Rondon s/n, Campus, 49100-000 São Cristóvão SE, Brazil; ^bInstitut für Anorganische Chemie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Max-Eyth-Strasse 2, D-24118 Kiel, Germany; and ^cEscola de Química e Alimentos, Universidade Federal do Rio Grande, Av. Itália km 08, Campus Caravelas, 96201-900, Rio Grande-RS, Brazil

Correspondence e-mail: adriano@ludalumni.de

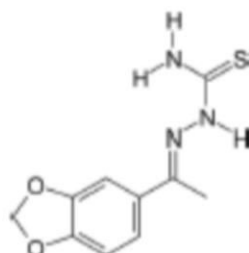
Received 5 March 2013; accepted 26 March 2013

Key indicators: single-crystal X-ray study; $T = 200$ K; mean $\sigma(C-C) = 0.002$ Å; R factor = 0.037; wR factor = 0.107; data-to-parameter ratio = 15.7.

In the title compound, $C_{10}H_7N_3O_2S$, the 1,3-benzodioxole and hydrazinecarbothioamide fragments are nearly planar [(mean deviations from planarity for non-H atoms of 0.0325 (12) Å and 0.0707 (10) Å, respectively)] and subtend a dihedral angle of 29.06 (5)°. In the crystal, molecules are linked by pairs of almost linear N—H...S hydrogen bonds, forming inversion dimers. These dimers are additionally connected by weaker and strongly bent N—H...S interactions into chains along [10]. There is one additional weak N—H...O contact which, if considered as an interaction, leads to the formation of a three-dimensional network.

Related literature

For the adapted synthesis of the title compound, see: de Oliveira *et al.* (2012). For the pharmacological activity of 3',4'-(methylenedioxy)acetophenone thiosemicarbazone derivatives, see: Silva *et al.* (1998).



Experimental

Crystal data

 $C_{10}H_7N_3O_2S$ $M_r = 237.28$ Monoclinic, $P2_1/c$ $a = 6.1423$ (12) Å $b = 26.065$ (5) Å $c = 7.2209$ (14) Å $\beta = 109.07$ (3)° $V = 1078.7$ (4) Å³ $Z = 4$ Mo K α radiation $\mu = 0.29$ mm⁻¹ $T = 200$ K $0.3 \times 0.2 \times 0.2$ mm

Data collection

Shimadzu XRD-4 diffractometer

12310 measured reflections

2315 independent reflections

2018 reflections with $I > 2\sigma(I)$ $R_{int} = 0.046$

Refinement

 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.037$ $wR(F^2) = 0.107$ $S = 1.04$

2315 reflections

147 parameters

15-atom parameter constraint

 $\Delta\rho_{max} = 0.29$ e Å⁻³ $\Delta\rho_{min} = -0.32$ e Å⁻³

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

<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>
N1—H1N1...O1 ⁱ	0.88	2.66	3.2207 (17)	123
N1—H1N1...S1 ^{iv}	0.88	2.53	3.4100 (18)	175
N2—H2N2...S1 ^{iv}	0.88	2.84	3.5048 (15)	134

Symmetry codes: (i) $x-1, -y+\frac{1}{2}, z-\frac{1}{2}$; (ii) $-x, -y+1, -z$; (iii) $-x+1, -y+\frac{1}{2}, z+\frac{1}{2}$.

Data collection: X-AREA (Stoe & Cie, 2008); cell refinement: X-AREA; data reduction: X-RED32 (Stoe & Cie, 2008); program(s) used to solve structure: SHELXS97 (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: SHELXL97 (Sheldrick, 2008); molecular graphics: DIAMOND (Brandenburg, 2011); software used to prepare material for publication: publCIF (Westrip, 2010).

We gratefully acknowledge financial support by the State of Schleswig-Holstein, Germany. We thank Professor Dr Wolfgang Bensch for access to his experimental facilities. ABO acknowledges financial support through the BAPTEC/SE/FUNTEC/NPq PPP 04/2011 program.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: QK2855).

References

- Brandenburg, K. (2011). DIAMOND. Crystal Impact GbR, Bonn, Germany.
- Oliveira, A. B. de, Silva, C. S., Piccini, B. R. S., Näther, C. & Jess, I. (2012). *Acta Cryst.* **D68**, e2581.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
- Silva, M. J., Alves, A. J. & Nardimeno, S. C. (1998). *J. Pharm.* **53**, 241–243.
- Stoe & Cie (2008). X-AREA and X-RED32. Stoe & Cie, Darmstadt, Germany.
- Westrip, S. P. (2010). *J. Appl. Cryst.* **43**, 920–925.

supplementary materials

Acta Cryst. (2013). E69, o644 [doi:10.1107/S1600536813008398]

1-(2*H*-1,3-Benzodioxol-5-yl)ethanone thiosemicarbazone

Adriano Bof de Oliveira, Renan Lira de Farias, Christian Näther, Inke Jess and Leandro Bresolin

Comment

Thiosemicarbazone derivatives have a wide range of pharmacological properties. For example, 3',4'-(methylenedioxy)-acetophenone thiosemicarbazone derivatives show cytotoxic activity against KB cells (Silva *et al.*, 1998). As part of our study on the synthesis of thiosemicarbazone derivatives, we report herein the crystal structure of a new 3',4'-(methylenedioxy)acetophenone thiosemicarbazone derivative.

In the crystal structure of the title compound, $C_{11}H_{11}N_3O_2S$, the molecules are twisted and consists of two nearly planar parts, a benzo[1,3]dioxole fragment and a hydrazinecarbothioamide fragment (mean deviations from planarity for non-H atoms 0.0325 (12) Å and 0.0707 (10) Å, respectively), which subtend a dihedral angle of 29.06 (5)° (Fig. 1). The molecule shows an *E* conformation for the atoms about the N3—N2 and N2—C1 bonds, which is also observed in the crystal structures of other thiosemicarbazone derivatives (de Oliveira *et al.*, 2012).

In the crystal structure the molecules are linked by pairs of N—H—S hydrogen bonds into inversion related dimers (Fig. 2 and Table 1). These dimers are further connected by centrosymmetric pairs of weak N—H—S interactions into chains extending along [101] (Fig. 2). Finally, there is one N—H—O contact between that NH_2 hydrogen atom which is not involved in N—H—S bonding and the dioxole oxygen O1 (Table 1). If this contact is considered as an interaction the chains are additionally linked into a three-dimensional network (Fig. 2).

In the crystal structure the benzo[1,3]dioxole fragments are oriented nearly perpendicular to [001] and are stacked above each other along this direction by the *c*-glide plane with a repetition period of $c/2 = 3.5645$ (7) Å implying π - π stacking.

Experimental

All starting materials are commercially available and were used without further purification. The synthesis was adapted from a procedure reported previously (de Oliveira *et al.*, 2012). The hydrochloric acid catalyzed reaction of 3',4'-(methylenedioxy)acetophenone (10 mmol) and thiosemicarbazide (10 mmol) in a 3:1 mixture of ethanol and water (100 ml) was refluxed for 6 h. After cooling and filtering crystals suitable for X-ray diffraction were obtained.

Elemental analysis: Calc. 50.62% for C, 4.67% for H, 17.71% for N and 13.51% for S; found 50.72% for C, 4.66% for H, 17.70% for N and 13.47% for S. The melting point was determined by differential scanning calorimetry to 187° C and the enthalpy of fusion amount to 25.9 kJ/mol. After melting the compound decomposes.

Refinement

All H atoms were located in a Fourier map. C-bonded H atoms were then geometrically placed (C—H = 0.95–0.99 Å) and refined as riding with $U_{eq}(H) = 1.2U_{eq}(C(CH_3))$ or $1.5U_{eq}(C)$ and AFIX 136 for the methyl group. The N-bonded H atoms were only adjusted to N—H = 0.88 Å and were then refined as riding with $U_{eq}(H) = 1.2U_{eq}(N)$.

Computing details

Data collection: *X-Area* (Stoe & Cie, 2008); cell refinement: *X-Area* (Stoe & Cie, 2008); data reduction: *X-RED32* (Stoe & Cie, 2008); program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *DIAMOND* (Brandenburg, 2011); software used to prepare material for publication: *publCIF* (Westrip, 2010).

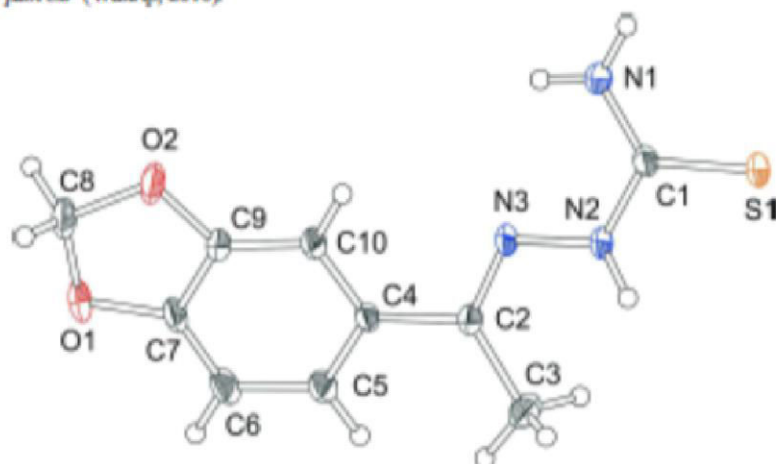


Figure 1

The molecular structure of the title compound with displacement ellipsoids drawn at the 40% probability level.

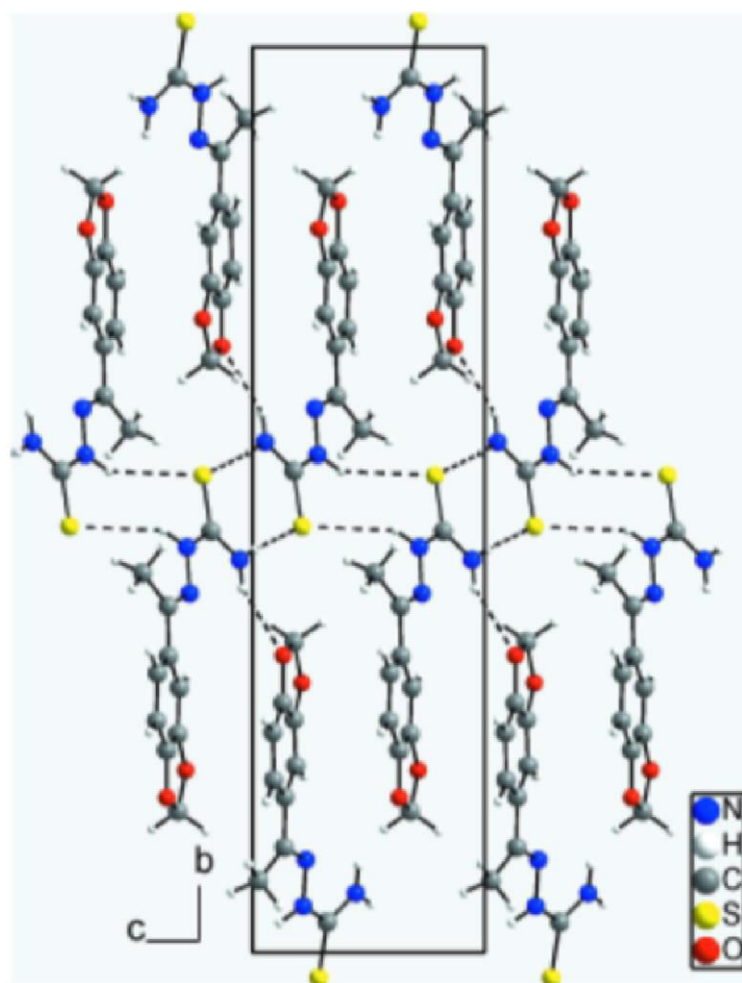


Figure 2

Crystal structure of the title compound in a view along the *a* axis with hydrogen bonds shown as dashed lines.

1-(2H-1,3-Benzodioxol-5-yl)ethanone thiosemicarbazone

Crystal data

$C_{10}H_9N_3O_3S$

$M_r = 237.28$

Monoclinic, $P2_1/c$

Hall symbol: $-P\ 2_1/c$

$a = 6.1423$ (12) Å

$b = 26.065$ (5) Å

$c = 7.1289$ (14) Å

$\beta = 109.07$ (3)°

$V = 1078.7$ (4) Å³

$Z = 4$

$F(000) = 496$

$D_x = 1.461$ Mg m⁻³

Melting point: 460.2 K

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073$ Å

Cell parameters from 8000 reflections

$\theta = 3\text{--}27.9^\circ$

$\mu = 0.29$ mm⁻¹

$T = 200$ K

Block, yellow

$0.3 \times 0.2 \times 0.2$ mm

Data collection

Stoe IPDS-1
diffractometer
Radiation source: fine-focus sealed tube
Graphite monochromator
 θ scans
12310 measured reflections
2315 independent reflections

2018 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 $R_{int} = 0.046$
 $\theta_{min} = 2.0^\circ$, $\theta_{max} = 3.1^\circ$
 $k = -7 \rightarrow 7$
 $l = -33 \rightarrow 33$
 $l = -9 \rightarrow 9$

Refinement

Refinement on F^2
Least-squares matrix: full
 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.037$
 $wR(F^2) = 0.107$
 $S = 1.04$
2315 reflections
147 parameters
0 restraints
Primary atom site location: structure-invariant
direct methods
Secondary atom site location: difference Fourier
map

Hydrogen site location: inferred from
neighbouring sites
H-atom parameters constrained
 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0692P)^2 + 0.2915P]$
where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
 $(\Delta\sigma)_{max} = 0.001$
 $\Delta\rho_{max} = 0.29 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
 $\Delta\rho_{min} = -0.32 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
Extinction correction: *SHELXL97* (Sheldrick,
2008), $F_c = kF_o [1 + 0.001 \times F_c^2 \lambda^3 / \sin(2\theta)]^{-1/4}$
Extinction coefficient: 0.047 (8)

Special details

Geometry. All e.s.d.'s (except the e.s.d. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell e.s.d.'s are taken into account individually in the estimation of e.s.d.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between e.s.d.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell e.s.d.'s is used for estimating e.s.d.'s involving l.s. planes.

Refinement. Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R -factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R -factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > \sigma(F^2)$ is used only for calculating R -factors (gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R -factor based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R -factors based on ALL data will be even larger.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2$)

	x	y	z	U_{eq}
N1	0.2311 (2)	0.43475 (5)	0.0548 (2)	0.0326 (3)
H1N1	0.2765	0.4032	0.0431	0.049*
H2N1	0.0917	0.4461	-0.0094	0.049*
C1	0.3775 (3)	0.46661 (5)	0.1778 (2)	0.029 (3)
S1	0.31425 (7)	0.528178 (13)	0.21371 (6)	0.03093 (17)
N2	0.5891 (2)	0.44885 (4)	0.28111 (18)	0.052 (3)
H1N2	0.6685	0.4673	0.3840	0.030*
N3	0.6401 (2)	0.39750 (4)	0.26964 (18)	0.030 (3)
C2	0.8498 (2)	0.38377 (5)	0.3628 (2)	0.0205 (3)
C3	1.0366 (3)	0.42034 (6)	0.4726 (3)	0.0332 (4)
H3A	1.0430	0.4489	0.3850	0.050*
H3B	1.1849	0.4024	0.5151	0.050*
H3C	1.0039	0.4336	0.5892	0.050*
C4	0.8967 (2)	0.32787 (5)	0.3605 (2)	0.0201 (3)
C5	1.1206 (3)	0.30922 (6)	0.4082 (2)	0.0276 (3)
H5	1.2450	0.3329	0.4394	0.033*

C6	1.1679 (3)	0.29646 (6)	0.4115 (3)	0.0820 (4)
H6	1.3209	0.3440	0.4421	0.038*
C7	0.9848 (3)	0.22397 (5)	0.3689 (2)	0.0250 (3)
O1	0.9848 (2)	0.17122 (4)	0.36822 (19)	0.0862 (3)
C8	0.7485 (3)	0.15623 (6)	0.3202 (3)	0.0329 (4)
H8A	0.7026	0.1345	0.1997	0.039*
H8B	0.7267	0.1362	0.4308	0.039*
O2	0.6109 (2)	0.20154 (4)	0.2866 (2)	0.0409 (3)
C9	0.7615 (3)	0.34196 (5)	0.3209 (2)	0.0241 (3)
C10	0.7108 (3)	0.29821 (5)	0.3141 (2)	0.0242 (3)
H10	0.5562	0.3049	0.2795	0.029*

Atomic displacement parameters ($\text{\AA}^2$)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
N1	0.0320 (7)	0.0199 (6)	0.0367 (8)	0.0067 (5)	-0.0014 (6)	-0.0073 (5)
C1	0.0269 (7)	0.0175 (6)	0.0227 (7)	0.0036 (5)	0.0060 (6)	0.0011 (5)
S1	0.0335 (3)	0.0145 (2)	0.0383 (3)	0.00688 (13)	0.00280 (18)	-0.00235 (13)
N2	0.0285 (7)	0.0133 (6)	0.0287 (7)	0.0050 (4)	0.0022 (5)	-0.0034 (4)
N3	0.0278 (6)	0.0128 (5)	0.0255 (6)	0.0044 (4)	0.0049 (5)	-0.0015 (4)
C2	0.0231 (7)	0.0162 (6)	0.0226 (7)	0.0011 (5)	0.0079 (6)	-0.0007 (5)
C3	0.0258 (8)	0.0250 (7)	0.0475 (10)	-0.0039 (6)	0.0101 (7)	-0.0084 (6)
C4	0.0220 (7)	0.0168 (6)	0.0204 (6)	0.0039 (5)	0.0056 (5)	0.0008 (5)
C5	0.0219 (7)	0.0230 (7)	0.0363 (8)	0.0034 (5)	0.0073 (6)	0.0012 (6)
C6	0.0251 (7)	0.0269 (8)	0.0429 (9)	0.0116 (6)	0.0095 (7)	0.0044 (6)
C7	0.0331 (8)	0.0172 (7)	0.0246 (7)	0.0099 (5)	0.0092 (6)	0.0030 (5)
O1	0.0434 (7)	0.0165 (5)	0.0473 (7)	0.0112 (4)	0.0129 (6)	0.0045 (4)
C8	0.0487 (10)	0.0156 (7)	0.0349 (9)	0.0047 (6)	0.0145 (8)	0.0013 (6)
O2	0.0333 (6)	0.0141 (5)	0.0703 (9)	-0.0002 (4)	0.0100 (6)	-0.0022 (5)
C9	0.0262 (7)	0.0161 (6)	0.0281 (7)	0.0012 (5)	0.0064 (6)	-0.0006 (5)
C10	0.0209 (7)	0.0170 (7)	0.0324 (8)	0.0043 (5)	0.0058 (6)	-0.0006 (5)

Geometric parameters ($\text{\AA}$, $^\circ$)

N1—C1	1.324 (2)	C4—C10	1.408 (2)
N1—H1N1	0.8802	C5—C6	1.404 (2)
N1—H2N1	0.8800	C5—H5	0.9500
C1—N2	1.3494 (19)	C6—C7	1.361 (2)
C1—S1	1.6901 (14)	C6—H6	0.9500
N2—N3	1.3831 (16)	C7—O1	1.3749 (17)
N2—H1N2	0.8800	C7—C9	1.382 (2)
N3—C2	1.2921 (19)	O1—C8	1.432 (2)
C2—C4	1.4864 (17)	C8—O2	1.4261 (19)
C2—C3	1.500 (2)	C8—H8A	0.9900
C3—H3A	0.9800	C8—H8B	0.9900
C3—H3B	0.9800	O2—C9	1.3704 (18)
C3—H3C	0.9800	C9—C10	1.3690 (19)
C4—C5	1.392 (2)	C10—H10	0.9500
C1—N1—H1N1	118.7	C4—C5—H5	119.0

C1—N1—H2N1	117.9	C6—C5—H5	119.0
H1N1—N1—H2N1	123.4	C7—C6—C5	117.03 (13)
N1—C1—N2	118.10 (12)	C7—C6—H6	121.5
N1—C1—S1	123.79 (12)	C5—C6—H6	121.5
N2—C1—S1	118.11 (11)	C6—C7—O1	128.48 (14)
C1—N2—N3	119.75 (12)	C6—C7—C9	121.67 (13)
C1—N2—H1N2	116.1	O1—C7—C9	109.84 (13)
N3—N2—H1N2	120.3	C7—O1—C8	105.81 (11)
C2—N3—N2	116.40 (12)	O2—C8—O1	108.23 (12)
N3—C2—C4	115.46 (12)	O2—C8—H8A	110.1
N3—C2—C3	123.80 (13)	O1—C8—H8A	110.1
C4—C2—C3	120.72 (13)	O2—C8—H8B	110.1
C2—C3—H3A	109.5	O1—C8—H8B	110.1
C2—C3—H3B	109.5	H8A—C8—H8B	108.4
H3A—C3—H3B	109.5	C9—O2—C8	106.15 (13)
C2—C3—H3C	109.5	C10—C9—O2	127.67 (14)
H3A—C3—H3C	109.5	C10—C9—C7	122.40 (14)
H3B—C3—H3C	109.5	O2—C9—C7	109.93 (12)
C5—C4—C10	119.61 (13)	C9—C10—C4	117.38 (13)
C5—C4—C2	121.26 (13)	C9—C10—H10	121.3
C10—C4—C2	119.12 (12)	C4—C10—H10	121.3
C4—C5—C6	121.91 (14)		
N1—C1—N2—N3	-5.7 (2)	C6—C7—O1—C8	178.09 (16)
S1—C1—N2—N3	174.06 (10)	C9—C7—O1—C8	-0.96 (17)
C1—N2—N3—C2	175.99 (13)	C7—O1—C8—O2	1.91 (17)
N2—N3—C2—C4	175.80 (11)	O1—C8—O2—C9	-2.14 (17)
N2—N3—C2—C3	-2.5 (2)	C8—O2—C9—C10	-177.54 (15)
N3—C2—C4—C5	163.15 (13)	C8—O2—C9—C7	1.57 (18)
C3—C2—C4—C5	-18.5 (2)	C6—C7—C9—C10	-0.3 (2)
N3—C2—C4—C10	-18.52 (19)	O1—C7—C9—C10	178.77 (13)
C3—C2—C4—C10	159.82 (14)	C6—C7—C9—O2	-179.51 (15)
C10—C4—C5—C6	0.0 (2)	O1—C7—C9—O2	-0.39 (18)
C2—C4—C5—C6	178.38 (14)	O2—C9—C10—C4	178.34 (15)
C4—C5—C6—C7	-1.0 (2)	C7—C9—C10—C4	-0.7 (2)
C5—C6—C7—O1	-177.77 (15)	C5—C4—C10—C9	0.8 (2)
C5—C6—C7—C9	1.2 (2)	C2—C4—C10—C9	-177.57 (13)

Hydrogen-bond geometry (Å, °)

D—H—A	D—H	H—A	D—A	D—H—A
N1—H1N1—O1 ⁱ	0.88	2.66	3.2207 (17)	123
N1—H2N1—S1 ⁱ	0.88	2.53	3.4100 (18)	175
N2—H1N2—S1 ⁱⁱ	0.88	2.84	3.5048 (15)	134

Symmetry codes: (i) $x-1, -y+1/2, z-1/2$; (ii) $-x, -y+1, -z$; (iii) $-x+1, -y+1, -z+1$.

