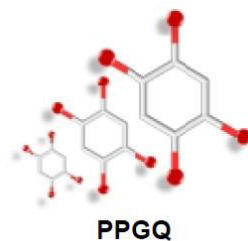




UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



CECÍLIA SANTOS SILVA

**DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA
CRISTALINA/MOLECULAR DE UM DERIVADO DA
TIOSEMICARBAZONA COM ATIVIDADE
FARMACOLÓGICA, A TETRALONA-
TIOSEMICARBAZONA.**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÃO CRISTÓVÃO

2013

CECÍLIA SANTOS SILVA

**DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA
CRISTALINA/MOLECULAR DE UM DERIVADO DA
TIOSEMICARBAZONA COM ATIVIDADE
FARMACOLÓGICA, A TETRALONA-
TIOSEMICARBAZONA.**

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

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

SÃO CRISTÓVÃO

2013

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

Silva, Cecília Santos
S586d Determinação da estrutura cristalina/molecular de um derivado da tiossemicarbazona com atividade farmacológica, a tetralona-tiossemicarbazona / Cecília Santos Silva ; orientador Adriano Bof de Oliveira. – São Cristóvão, 2013.
77 f. : il.

Dissertação (mestrado em Química)– Universidade Federal de Sergipe, 2013.

1. Química. 2. Tiossemicarbazona – Estrutura. 3. Tetralona – Estrutura. I. Oliveira, Adriano Bof de, orient. II. Título.

CDU 544.021

**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 Cecília Santos Silva apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Sergipe em 19/07/2013.



Prof. Dr. Adriano Bof de Oliveira
DQI, UFS



Profa. Dra. Iara de Fátima Gimenez
DQI, UFS



Profa. Dra. Vanessa Carratu Gervini
EQA, FURG

À Deus por ter me dado o dom da vida e sustentado todos os dias. A minha mãe, Sônia, por tanta dedicação e por acreditar sempre em mim.

**Ao professor Dr. Adriano Bof de
Oliveira pelos ensinamentos
passados, pelo apoio e
orientação.**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por manifestar a todo o momento o seu amor na minha vida.

À minha mãe Sônia, exemplo de mulher, obrigada pelas palavras de conforto, pelo incentivo, pelo teu amor incondicional.

Ao professor Dr. Adriano Bof de Oliveira, por me receber tão bem no seu grupo de pesquisa, apoiando, orientando e por ser uma pessoa de grande competência e generosidade.

À professora Dra. Iara de Fátima Gimenez e ao professor Dr. Antônio Reinaldo Cestari pelas sugestões importantíssimas para o avanço do trabalho e ao prof. Dr. Leandro Bresolin por também colaborar com sugestões e por contribuir em algumas caracterizações.

Aos professores Dr. Christian Näther, Dr. Wolfgang Bensch e Dra. Inke Jess do Instituto de Química Inorgânica da Universidade de Kiel, Alemanha (Christian-Albrechts-Universität zu Kiel) pelas medidas de caracterização e por contribuírem nas análises dos resultados obtidos.

Aos colegas de pesquisa, Bárbara, Renan, Jaciara e Cristian, pelos momentos de conversas e troca de aprendizagens.

À professora Dra. Eunice Fragoso, pelas primeiras orientações científicas.

Aos professores da Graduação e da Pós-Graduação do Departamento de Química da UFS, pela disponibilidade em ajudar os alunos.

Aos integrantes do LSAM e também aos ex-integrantes que já estão seguindo outros caminhos, mas que deixaram sua marca, em especial, a Renata, Gracy, Karine, Lanne, Thalita, Marquinhos, Ícaro, Cintia, Cris, Elaine, Ellen e Jéssica.

À secretária do Núcleo de Pós Graduação em Química da UFS, Carina, pela atenção e boa vontade em vários momentos.

Aos meus amigos, que mesmo distantes estão sempre presentes em minha vida, em especial às amigas Bruna, Nara e Érica. E aos amigos que conquistei dentro da comunidade Canção Nova, o casal Luana e Stênio (meus compadres, rsrs), Munique, Thaísa, Cristiano, Beatriz, Thamiles e Matheus, pelos momentos de oração, partilha e descontração.

Aos meus familiares (tios e primos) que estiveram sempre me incentivado, em especial a minha tia Nininha, pela presença ativa e por todo o apoio.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

RESUMO

A reação da 1-tetralona (10 mmol) com a tiossemicarbazida (10mmol) foi feita numa solução etanol e água, em proporção 3:1, respectivamente. A solução de 100 mL foi refluxada durante 7 h. Após o resfriamento e filtração, foram obtidos cristais adequados para a difração de raios-X em monocristal. A estrutura molecular da tetralona-tiossemicarbazona é inédita, $C_{11}H_{13}N_3S$, e não é planar: o desvio máximo do plano principal que passa pelos átomos não hidrogenóides é de 0,521(2) Å para um carbono alifático, o que está de acordo com a conformação de envelope do anel não aromático. O fragmento tiossemicarbazona e o grupo contendo o anel aromático apresentam desvios máximos do plano ideal através dos átomos não hidrogenóides de 0,0288(16) e 0,0124(27) Å, respectivamente e o ângulo entre os planos é de 8,84 (13)°. No estado sólido, as moléculas estão conectadas por pares de interações de hidrogênio centrossimétricas do tipo N-H...S na direção cristalográfica [1 -1 0], formando um polímero de ligações de hidrogênio unidimensional. Além disso, a molécula possui uma conformação trans em relação às ligações químicas C1—N1/N1—N2/N2—C11. O grupo espacial é monoclinico, $C 2/c$ e as constantes de cela são $a = 15,4388 (11) \text{ Å}$, $b = 5,5781 (3) \text{ Å}$, $c = 26,338 (2) \text{ Å}$ e $\beta = 102,940 (6)^\circ$. Através do espectro de RMN 1H foi observado que a forma tautomérica tiona é predominante em solução. A síntese já é conhecida na literatura e todos os edutos utilizados são disponíveis comercialmente. Foram utilizados sem purificação ou tratamento prévios. Este trabalho já está publicado (Oliveira et al., Acta Cryst. (2012). E68, o2581).

Palavras-chaves: Tiossemicarbazona; tetralona; estrutura cristalina/molecular.

ABSTRACT

The hydrochloric acid catalyzed reaction of 1-tetralone (10 mmol) and thiosemicarbazide (10 mmol) in a 3:1 mixture of ethanol and water (100 ml) was refluxed for 7 h. After cooling and filtering, crystals suitable for X-ray diffraction were obtained by recrystallization from tetrahydrofuran. The molecular structure of the tetralone-thiosemicarbazone, $C_{11}H_{13}N_3S$, is not planar: the maximum deviation from the mean plane of the non-H atoms is 0.521 (2) Å for an aliphatic C atom, which corresponds to an envelope conformation for the nonaromatic ring. The thiosemicarbazone moiety and the benzene ring have maximum deviations from the mean planes through the non-H atoms of 0.0288 (16) and 0.0124 (27) Å, respectively, and the dihedral angle between the two planes is 8.84 (13)°. In the crystal, molecules are linked into chains by pairs of N-H...S hydrogen bonds along [1 -1 0], forming a one-dimensional H bonded polymer. The molecule shows a trans conformation for the atoms about the C1—N1/N1—N2/N2—C11 bonds. The crystal data are: space group monoclinic, $C 2/c$, $a = 15.4388$ (11) Å, $b = 5.5781$ (3) Å, $c = 26.338$ (2) Å e $\beta = 102.940$ (6)°. 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. This work is already published (Oliveira et al., Acta Cryst. (2012). E68, o2581).

Key Words: Thiosemicarbazone, tetralone, crystalline/molecular structure.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

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
THF	-	Tetrahydrofurano
TTSC	-	1-Tetralona-Tiossemicarbazona
λ	-	Comprimento de onda
Å	-	Angstrom
d	-	Distância interplanar
θ	-	TETA (ângulo de incidência da radiação X)
ORTEP	-	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Program
DRX	-	Difração de raios-X
Z	-	Número de Unidades Assimétricas por Cella
abc	-	Eixos cristalográficos
$\alpha \beta \gamma$	-	Ângulos dos eixos cristalográficos
RMN- ^1H	-	Ressonância Magnética Nuclear de Próton
DMSO	-	Dimetilsulfóxido

LISTA DE FIGURAS

Figura 01.	Fórmula geral dos compostos tiossemicarbazonas.....	2
Figura 02.	Representação das tiossemicarbazonas na (a) conformação E e (b) Z.....	4
Figura 03.	Estrutura molecular do (a) pirrol-2-carboxialdeído tiossemicarbazona e (b) ilustração da ligação hidrogênio intramolecular por difratometria de raios-X.....	5
Figura 04.	Comprimentos de ligação de tiossemicarbazonas.....	5
Figura 05.	Formas tautoméricas das tiossemicarbazonas.....	6
Figura 06.	Representação das (a) formas neutra e (b) aniônica dos compostos tiossemicarbazonas.....	7
Figura 07.	Modos de coordenação dos ligantes tiossemicarbazonas na forma neutra.....	8
Figura 08.	Modos de coordenação dos ligantes tiossemicarbazonas na forma iônica.....	8
Figura 09.	Representação do complexo de Zn(II) do ligante 5-fluoroisatina-3-(N ⁴ - benziltiossemicarbazona).....	9
Figura 10.	Representação estrutural do composto 4-acetamidobenzaldeído tiossemicarbazona (tiacetazona).....	10
Figura 11.	Representação estrutural do composto “Triapina”.....	11
Figura 12.	(a) Estrutura da enzima Ribonucleotídeo Difosfato Redutase (RDR); (b) Ciclo de reações redox envolvidas na conversão de ribonucleotídeos em desoxiribonucleotídeos, catalisada pela RDR.....	12

Figura 13	(a) Estrutura da subunidade R2 da RDR com a Triapina ligada. As áreas vermelha e azul, representam cargas positiva e negativa, respectivamente, na superfície do mapa potencial. A Triapina é representada em forma de bastão. (b) Sítio de ligação apresentando ligação de hidrogênio entre Triapina e Glu233, Glu335, Asp272 e Arg331; e interações com Phe237, Phe241, Ser238 e Tyr324. O centro diférrico é representado como duas esferas laranja.....	13
Figura 14.	Definição dos parâmetros geométricos d , d' , r , θ , Φ para a ligação de hidrogênio.....	15
Figura 15.	Representação de ligação de hidrogênio bifurcada no (a) doador e no (b) aceptor.....	15
Figura 16.	Estrutura molecular indicando as ligações de hidrogênio intra e intermoleculares no composto 4-metil-acetotiossemicarbazona ($C_5H_{11}N_3S$).....	19
Figura 17.	Representação estrutural do composto isatina-3-tiossemicarbazona com suas interações intramoleculares e intermoleculares.....	20
Figura 18.	Representação estrutural do composto 1-(1H-benzoimidazol-2-il)-etanona tiossemicarbazona.....	21
Figura 19.	Estrutura molecular indicando as ligações de hidrogênio intra e intermoleculares no composto etil-glioxilatotiossemicarbazona (HEtGTSC).....	22
Figura 20.	Representação estrutural do ligante HAcPipPheF e (b) diagrama de empacotamento ao longo do eixo c.....	23
Figura 21.	Estrutura molecular da 5-bromoisatina-3-Tiossemicarbazona (5-Br-HisaTSC) com as elipsoides térmicas traçadas no nível de probabilidade de 50.....	24
Figura 22.	Estrutura cristalina da 5-bromoisatina-3-Tiossemicarbazona vista na direção cristalográfica do eixo c. As ligações de hidrogênio são indicadas com linhas tracejadas.....	24
Figura 23.	Estrutura molecular da aloxana-tiossemicarbazona com as elipsoides térmicas traçadas no nível de probabilidade de 40%.....	25

Figura 24.	Estrutura cristalina da aloxana-tiossemicarbazona, as moléculas estão conectadas através de ligações de hidrogênio N–H ... S.....	26
Figura 25.	Representação da estrutura de (a) aldeidotiossemicarbazonas e da (b) tetralona-tiossemicarbazona.....	27
Figura 26.	Representação da difração de raios-X baseada na equação de Bragg (1).....	30
Figura 27.	Esquema de um difratômetro de quatro círculos.....	31
Figura 28.	Estrutura molecular de (UCl ₅) ₂ com as elipsoides térmicas.....	32
Figura 29.	Estrutura da Tetralona-Tiossemicarbazona (TTSC).....	34
Figura 30.	Estrutura molecular da TTSC com as elipsoides térmicas representadas com a probabilidade de 40%.....	34
Figura 31.	Estrutura da tetralona-tiossemicarbazona no estado sólido.....	37
Figura 32.	Representação da cela elementar da tetralona.....	38
Figura 33.	Espectro de RMN ¹ H do ligante Tetralona.....	40

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 01.	Reação geral de obtenção direta de compostos tiossemicarbazonas.....	3
Esquema 02.	Mecanismo de obtenção de tiossemicarbazonas.....	3
Esquema 03.	Reação para obtenção do ligante TTSC.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 01.	Dados da coleta de intensidade do refinamento da estrutura cristalina e molecular da TTSC. Desvio padrão entre parênteses.....	33
Tabela 02.	Principais comprimentos ($\text{\AA}$) e ângulos ($^{\circ}$) de ligações com seus respectivos desvios padrão, da molécula TTSC.....	35
Tabela 03.	Comparação dos principais comprimentos de ligação ($\text{\AA}$) e ângulos ($^{\circ}$) entre os compostos etil-glioxilatotiossemicarbazona (HEtGTSC), da 5-bromoisatina-3-Tiossemicarbazona (5-Br-HisaTSC) e tetralona-tiossemicarbazona (TTSC), com seus respectivos desvios padrões.....	35
Tabela 04	Comprimentos de Ligação ($\text{\AA}$) e ângulos ($^{\circ}$) da estrutura cristalina–molecular da TTSC.....	50
Tabela 05	Parâmetros de deslocamento anisotrópicos ($\text{\AA}^2$) dos átomos da TTSC.....	51
Tabela 06	Coordenadas atômicas fracionárias e fatores de deslocamento isotrópico ou isotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2$).....	52
Tabela 07	Comprimentos ($\text{\AA}$) e ângulos ($^{\circ}$) das ligações de hidrogênio.....	53

SUMÁRIO

RESUMO.....	i
ABSTRACT.....	ii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	iii
LISTA DE FIGURAS.....	iv
LISTA DE ESQUEMAS.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	viii
SUMÁRIO.....	ix
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.2. Tiossemicarbazonas e atividade biológica.....	1
1.1. Tiossemicarbazonas: Conceito Geral.....	9
1.3. Ligações de Hidrogênio.....	14
2. OBJETIVOS.....	17
2.1. Objetivo Geral.....	17
2.2. Objetivo Específico.....	17
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
3.1. Ligantes derivados da Tiossemicarbazona.....	18
3.2. Ligante s tiossemicarbazonas derivados da tetralona.....	26
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	28
4.1. Reagentes.....	28
4.2. Solventes.....	28
4.3. Difração de raios-X em monocristal.....	28
4.5. Síntese do ligante 1-Tetralona-Tiossemicarbazona.....	29
4.4. Ressonância Magnética Nuclear de Próton – RMN ¹ H.....	29

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
5.1. Difração de raios-X.....	30
5.1.1. Dados da coleta e determinação da Estrutura Cristalina/Molecular da Tetralona Tiossemicarbazona.....	32
5.1.1.1. Discussão da estrutura cristalina da TTSC.....	34
5.2. Ressonância Magnética Nuclear.....	39
5.2.1. Dados de RMN ¹ H da TTSC.....	39
 6. CONCLUSÃO.....	 42
 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	 43
 ANEXO A: TABELAS COM DADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM MONOCRISTAL DO COMPOSTO TTSC.....	 49
 ANEXO B: ARTIGO PUBLICADO NO PERIÓDICO ACTA CRYSTALLOGRAPHICA SECTION E: STRUCTURE REPORTS ONLINE.....	 54

1. INTRODUÇÃO

Entre os compostos orgânicos nitrogenados, as tiossemicarbazonas têm atraído interesse crescente nos últimos anos, devido à sua ampla faixa de aplicações biológicas [1-3] e pela possibilidade de formar complexos com metais de transição com uma grande variedade de modos de coordenação [2]. Sendo assim, o reconhecimento destes ligantes resultou em uma maior atividade de investigação no campo da química de coordenação, no qual conduz a conclusões de grande relevância.

Em virtude das tiossemicarbazonas pertencerem a uma classe de compostos conhecidos por suas importantes aplicações biológicas e tendo em vista que o seu comportamento químico pode ser influenciado por pequenas mudanças estruturais, desenvolve-se neste trabalho um estudo aprofundado da estrutura molecular de uma espécie química com atividade farmacológica [4]. Essa abordagem é, portanto de extrema importância para a compreensão da atividade e para o planejamento de futuras reações químicas que envolvam compostos derivados de tiossemicarbazonas.

1.1. Tiossemicarbazonas: Conceito geral

As tiossemicarbazonas são definidas como compostos orgânicos nitrogenados, pertencentes à família das iminas, também conhecidas como bases de Schiff. A estrutura química das tiossemicarbazonas e a numeração dos átomos da cadeia principal, segundo a IUPAC, são mostradas na **Figura 01**. Essa classe de moléculas ocupa lugar especial entre os ligantes orgânicos, uma vez que apresentam vários átomos doadores de elétrons e diferentes modos de coordenação, dependendo dos reagentes de partida e das condições de reação para sua obtenção [1, 2].

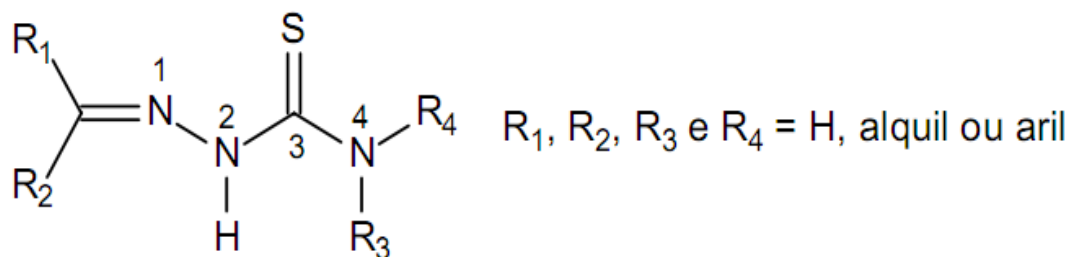


Figura 01: Fórmula geral dos compostos tiossemicarbazonas.

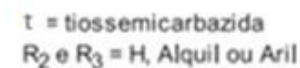
Do ponto de vista sintético, os compostos de tiossemicarbazonas apresentam como características principais, sua versatilidade de obtenção, vasta aplicação como intermediários de muitos núcleos importantes, além de rendimentos satisfatórios [3]. A síntese dessa classe de compostos envolve a condensação de tiossemicarbazidas com aldeídos ou cetonas, **Figura 02**. Estas últimas, podem se comportar como eletrófilos, conduzindo a reações de adição nucleofílica. Apesar desse tipo de reação ter um caráter competitivo, a escolha adequada do reagente permite que se promova uma reação quimiosseletiva em um caminho reacional predominante sobre o outro. Em geral, essas reações são aceleradas por catálise ácida [5].

Para melhor explicar o mecanismo reacional da obtenção das tiossemicarbazonas, pode-se ter como referência a teoria ácido-base de Lewis, uma vez que os compostos carbonilados (aldeídos e cetonas) agem como ácido de Lewis, já a tiossemicarbazida, dotada de um átomo de nitrogênio com um par de elétrons não compartilhados, atua como base de Lewis. Ocorre então, o ataque nucleofílico na carbonila dos aldeídos e cetonas [5,6].



tiossemicarbazida

protonado, **Figura 03.**



Isômero E

As tiossemicarbazidas podem ser facilmente substituídas nas posições N-1 e N-4, levando assim à formação de diferentes análogos estruturais com diferentes características entre si [3,7]. Sendo assim, as tiossemicarbazonas obtidas podem gerar conformações físicas, químicas e farmacológicas de acordo com a posição de substituição.

Os ligantes tiossemicarbazona no estado sólido, quando não substituídos, apresentam estrutura quase plana, com o átomo de enxofre trans ao nitrogênio azometínico (C=N), em uma configuração chamada (E), representada na **Figura 04-a**. Alguns fatores estéricos e eletrônicos contribuem para esse tipo de arranjo, mas o principal fator é, provavelmente, que essa conformação seja a mais apropriada para a formação de ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio do grupo amino e o nitrogênio do grupo azometínico [8,9], facilmente visualizada no composto pirrol-2-carboxialdeído tiossemicarbazona [10], como mostrado na **Figura 05**. De fato, as tiossemicarbazonas com o átomo de nitrogênio terminal totalmente substituído cristalizam-se com o átomo de enxofre em posição cis ao nitrogênio azometínico, numa configuração (Z), **Figura 04-b**.

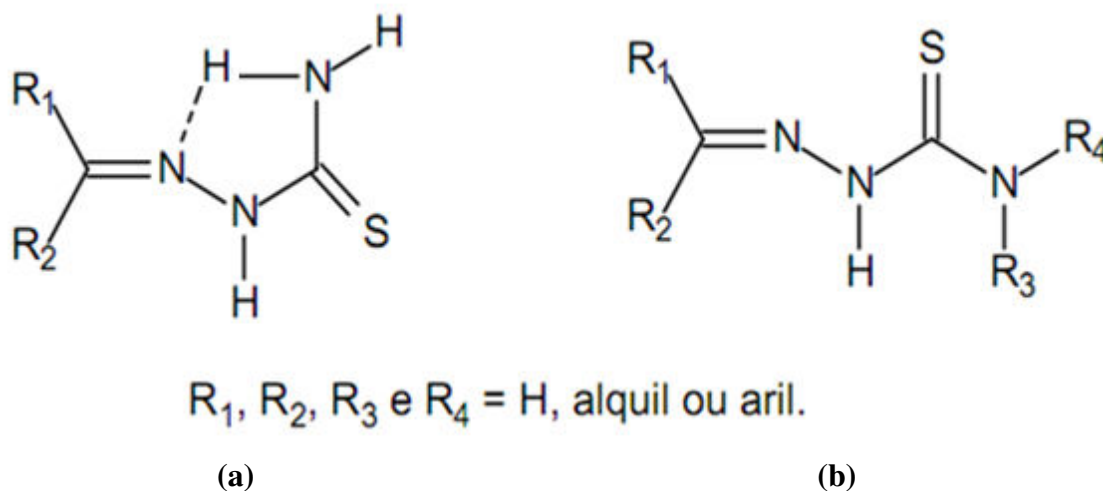


Figura 02: Representação das tiossemicarbazonas na (a) conformação E e (b) Z.

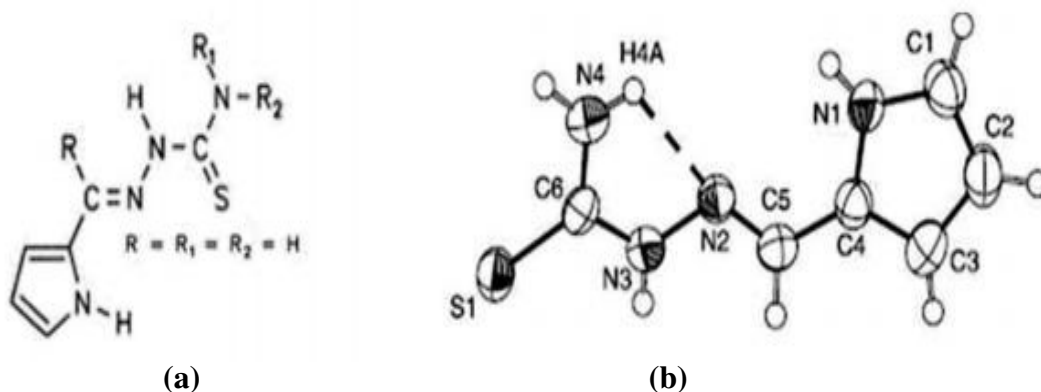


Figura 03: Estrutura molecular do (a) pirrol-2-carboxialdeído tiossemicarbazona e (b) ilustração da ligação hidrogênio intramolecular por difração de raios-X [10].

Em soluções aquosas, as tiossemicarbazonas podem se apresentar como sistemas com alta deslocalização eletrônica, principalmente quando grupos aromáticos encontram-se ligados ao carbono azometínico [3,9]. Tal deslocalização influencia, portanto, os comprimentos de ligação na cadeia principal das tiossemicarbazonas, como pode ser notado na **Figura 06**.

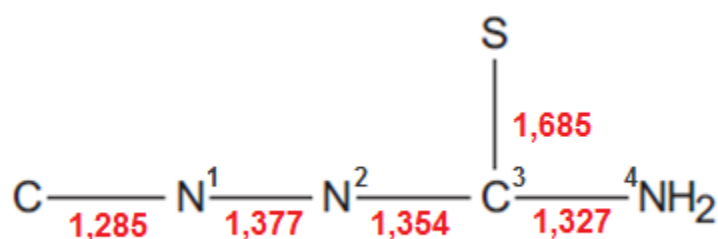


Figura 04: Comprimentos de ligação de tiossemicarbazonas.

É possível observar que o fragmento N2 – C3 – N4 apresenta um comprimento de ligação muito próximo ao observado para ligações duplas (C=C, 1,201-1,246Å), enquanto que na ligação C3-S (1,685 Å) ocorre exatamente o inverso, indicando que o átomo de enxofre permite um maior envolvimento das duas ligações C-N na deslocalização dos elétrons [3]. Pode-se considerar ainda, que mesmo para os

compostos não planares, os átomos N1, N2, C3, S e N4 pertencem a um plano, implicando assim em uma hibridização sp^2 para N2 e uma ligação dupla parcial entre N2 e C3, provavelmente um resultado da ressonância com a ligação C=S. Uma ligação dupla parcial entre N2 e C3 resultará em uma ligação mais curta do que a ligação simples. Esta ligação parcial dupla é suficiente para restringir a rotação em torno da ligação N2-C3 [11].

Por consequência da deslocalização de elétrons π , as tiossemicarbazonas podem coexistir na forma tiona ou tiol em equilíbrio tautomérico, conforme é apresentado na **Figura 07** [3].

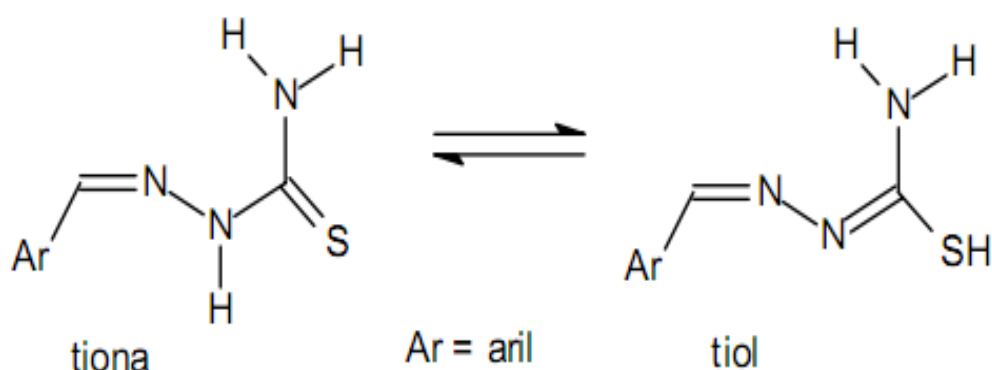


Figura 05: Formas tautoméricas das tiossemicarbazonas.

Entrando no contexto da química de coordenação, pode-se afirmar que os derivados de tiossemicarbazonas são ótimos ligantes para os metais de transição, tanto na sua forma neutra quanto na sua forma aniônica. Esta última, por sua vez, se dá devido ao comportamento ácido do nitrogênio N-2 imínico, no qual pode desprotonar rapidamente e provocar a deslocalização de carga ao longo da cadeia, originando então um ligante aniônico [1,12]. Na **Figura 08** são representadas as duas formas atribuídas aos compostos tiossemicarbazonas.

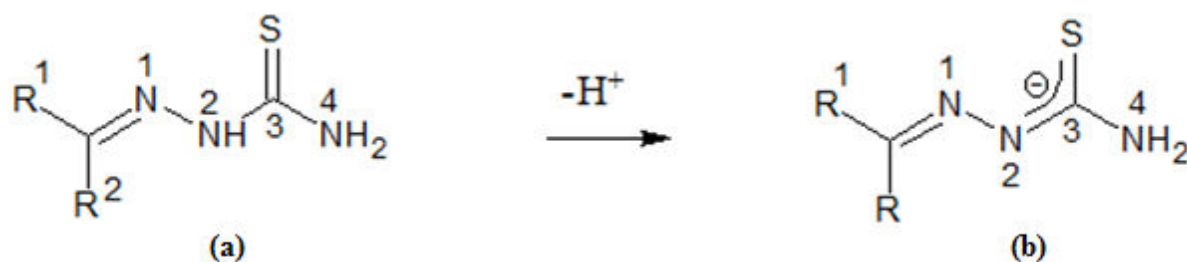


Figura 06: Representação das formas neutra (a) e aniônica (b) dos compostos tiossemicarbazonas.

As tiossemicarbazonas podem se ligar a um centro metálico, através dos modos de coordenação na forma bidentada “N, S-doador” ou na forma tridentada “N-S-O-doador”, formando monômeros, dímeros ou polímeros. São citadas, na literatura, outras formas de coordenação, os ligantes neutros, por exemplo, podem exibir a forma monodentada via o átomo de enxofre da tiocarbonila (“S-doador”) e a coordenação na qual o átomo de enxofre atua de forma bifurcada coordenando dois centros metálicos formando um dímero (“S-doador Bifurcado”), os ligantes podem também apresentar a coordenação tridentada formando um dímero no qual o ligante atua como bidentado “N³,S-doador em um dos centros metálicos e monodentado através do “S-doador” sobre o segundo centro metálico conforme mostrado na **Figura 09** [2].

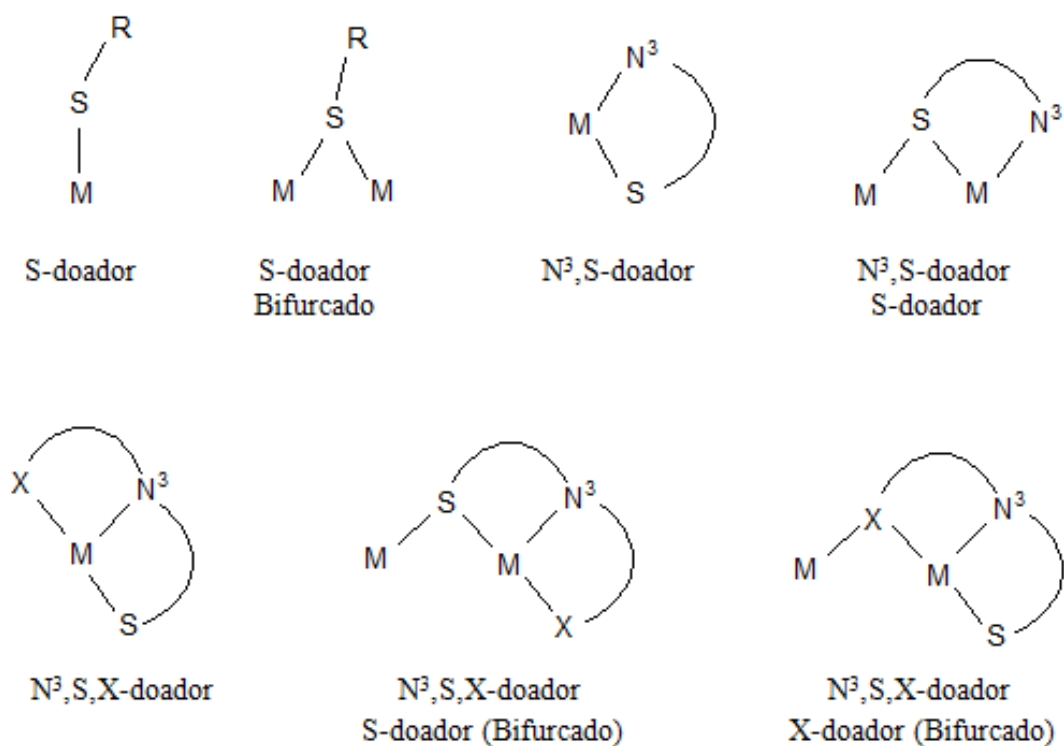


Figura 07: Modos de coordenação dos ligantes tiossemicarbazonas na forma neutra [2].

Além dos modos de coordenação já citados acima, podem existir outros para os ligantes na forma iônica conforme exibidos na **Figura 10**.

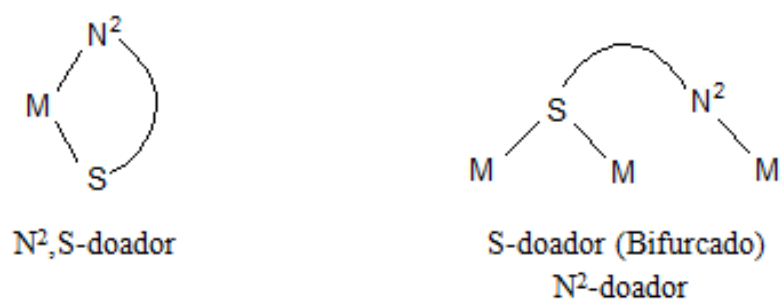


Figura 08: Modos de coordenação dos ligantes tiossemicarbazonas na forma iônica [2].

A **Figura 11**, a seguir, demonstra a coordenação do composto 5-fluoroisatina-3- (N^4 - benziltiossemicarbazona) ao íon metálico Zn (II), na qual ocorre através do átomo de nitrogênio da imina e do átomo de enxofre tiolato do ligante, atuando então como um quelante bidentado “N,S-doador” em uma geometria tetraédrica distorcida [13].

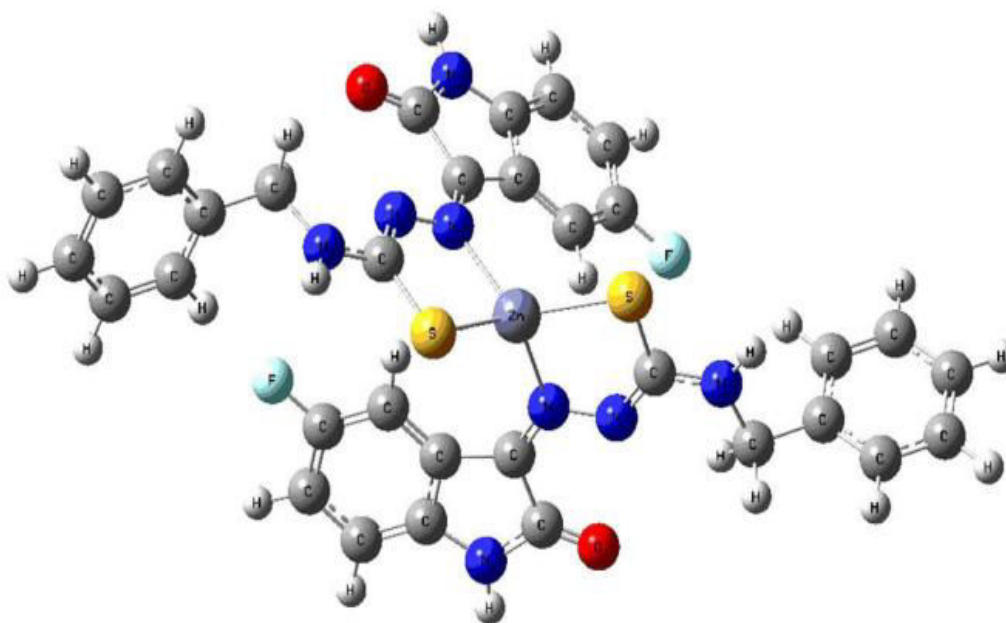


Figura 09: Representação do complexo de Zn(II) do ligante 5-fluoroisatina-3- (N^4 - benziltiossemicarbazona) [13].

1.2. Tiossemicarbazonas e atividade biológica

Tiossemicarbazonas tem recebido notória atenção, devido, sobretudo, ao seu amplo perfil farmacológico e fazem parte de uma classe de compostos cujas propriedades têm sido muito estudadas na Química Medicinal Inorgânica, em razão de sua capacidade quelante, bem como do papel da coordenação no seu mecanismo bioquímico de ação [14]. Muitos exemplos desta classe de moléculas foram avaliados ao longo dos últimos 50 anos [15], como tendo atividades antitumoral [16], antibacteriana [17,18], antifúngica [19] ou antiviral [20].

As propriedades biológicas das tiossemicarbazonas vêm sendo estudadas desde 1946, quando foi descoberta a atividade biológica contra tuberculose. A 4-acetamidobenzaldeído- tiossemicarbazona, representado na **Figura 12**, é o composto

desta classe que tem sido amplamente utilizado para o tratamento da tuberculose na África e América do Sul, comercialmente disponível como Tiacetazona® [14,18].

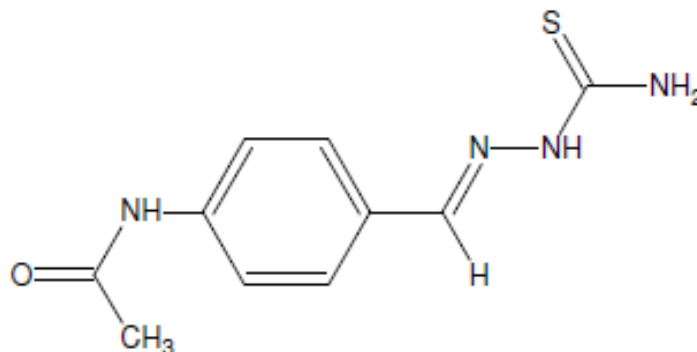


Figura 10: Representação estrutural do composto 4-acetamidobenzaldeído tiossemicarbazona (tiacetazona).

Uma das áreas mais promissoras em que as tiossemicarbazonas estão sendo desenvolvidas está relacionada ao tratamento contra o câncer. Esta doença caracteriza-se pelo desvio nos mecanismos de proliferação e diferenciação celular. As células que sofrem transformação neoplásica se comportam de forma anormal, multiplicando-se de maneira descontrolada e formam os tumores malignos, podem adquirir a capacidade de se desprenderem do tumor e de migrarem, invadindo inicialmente os tecidos vizinhos, podendo chegar ao interior de um vaso sanguíneo ou linfático e, através destes, disseminarem-se, chegando a órgãos distantes do local onde o tumor se iniciou, formando as metástases [21].

Diante disso, a atividade antineoplásica das tiossemicarbazonas é amplamente atribuída aos mecanismos de inibição da ribonucleotídeo difosfato redutase (RDR) [22,23], enzima responsável pela manutenção da síntese e reparo do DNA. Um composto desta classe que apresenta potencial para ser um fármaco antitumoral é a 3-aminopiridina-2-carboxaldeído-tiossemicarbazona [24], conforme mostrado na **Figura 13**, encontrando-se atualmente em ensaios clínicos fase II, realizados pelos laboratórios Vion com o nome de “Triapina”. O composto demonstrou resultados promissores no combate a tipos específicos de células tumorais, tais como carcinoma de pulmão M109 de ratos e carcinoma de ovário humano A2789 [14].

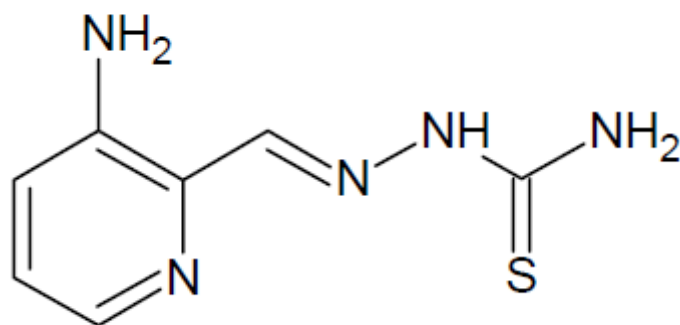
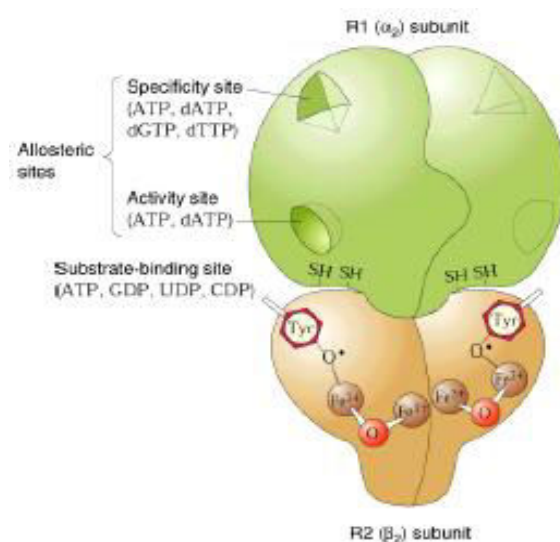
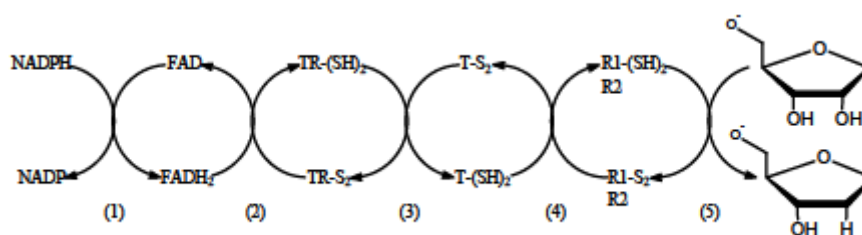


Figura 11: Representação estrutural do composto “Triapina”.

A enzima RDR consiste de duas sub-unidades, R1 e R2 como mostrada na **Figura 14.a**. O sítio catalítico, o sítio de especificidade e o sítio ativo estão localizados na subunidade R1. Já na subunidade R2 contém dois íons de ferro, Fe^{3+} , ligados entre si por meio de uma ponte μ -oxo e um radical livre tirosila estável, essencial para a atividade enzimática. A RDR catalisa o ciclo de reações redox envolvido na conversão de ribonucleotídeos a desoxirribonucleotídeos, **Figura 14.b**. No ciclo, os elétrons são transportados da nicotinamida adenina dinucleosídeo fosfato (NADPH) para o ribonucleotídeo através de uma cadeia envolvendo a flavoproteína flavina adenina dinucleosídeo (FAD), a tiorredoxina redutase (TR), a tiorredoxina (T) e a RDR. Tiorredoxina redutase, tiorredoxina e RDR contêm dissulfetos que participam das reações de transporte de elétrons. Tendo em vista que as tiossemicarbazonas apresentam alta afinidade pelo ferro, a suposição mais razoável é que a forma ativa, um complexo de ferro, se liga a um sítio normalmente ocupado pelo metal e tióis, interrompendo assim a transferência de elétrons [14, 25].



(a)



(b)

Figura 12: (a) Estrutura da enzima Ribonucleotídeo Difosfato Redutase (RDR); (b) Ciclo de reações redox envolvidas na conversão de ribonucleotídeos em desoxiribonucleotídeos, catalisada pela RDR [25].

Alguns trabalhos já mostram os supostos mecanismos de ação biológica das tiossemicarbazonas, inclusive da Triapina, conforme mostrado na **Figura 15**. Um sítio ligante específico para a 3-aminopiridina-2-carboxaldeído-tiossemicarbazona na superfície da subunidade R2 é indicado pelo encaixe molecular. Como pode ser visto na **Figura 15.b**, o ligante, na conformação tiona, é então envolvido em ligações de hidrogênio com as cadeias de aminoácidos e pode atuar na inibição da RDR tanto em condições não reduzidas quanto em condições reduzidas. Esta última, a mais eficiente, envolve a redução do centro diférrico da subunidade R2 por um agente redutor externo, seguida pela quelação do Fe(II) ao ligante. Assim, o complexo $[Fe(II)L_2]$ formado ativa o oxigênio molecular e resulta em uma inativação induzida da proteína R2 [26].

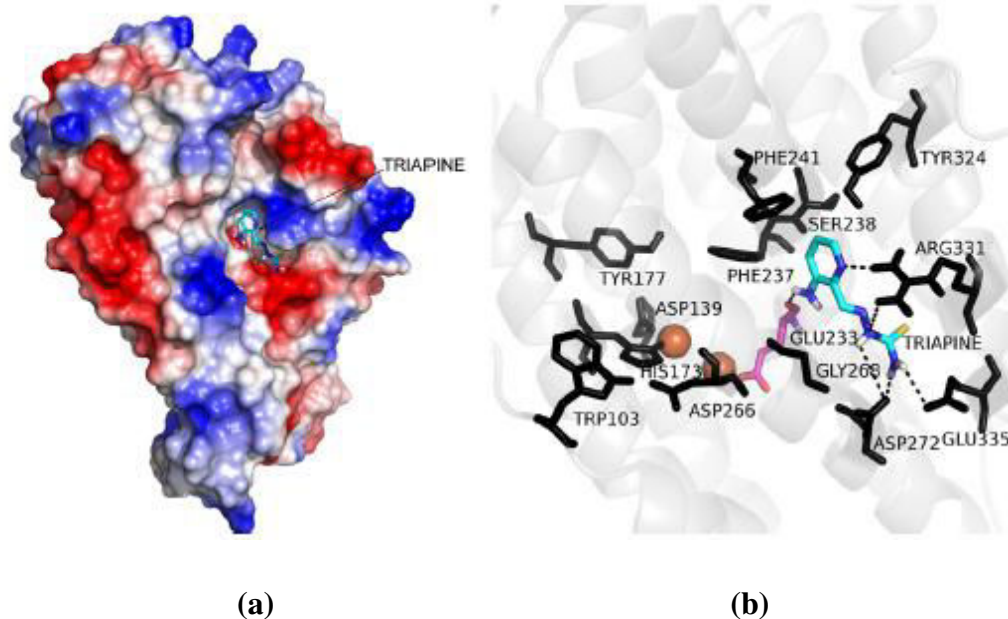


Figura 13: (a) Estrutura da subunidade R2 da RDR com a Triapina ligada. As áreas vermelha e azul, representam cargas positiva e negativa, respectivamente, na superfície do mapa potencial. A Triapina é representada em forma de bastão. (b) Sítio de ligação apresentando ligação de hidrogênio entre Triapina e Glu233, Glu335, Asp272 e Arg331; e interações com Phe237, Phe241, Ser238 e Tyr324. O centro diférrico é representado como duas esferas laranja [26].

Diante das investigações acerca da atuação biológica das tiossemicarbazonas, pode-se supor então que elas agem, seja como inibidores de enzimas, por meio da complexação de metais endógenos ou através de reações de redox, seja através de interações com o DNA e da inibição da síntese do DNA [14]. Outro ponto comumente aceito é o de que tiossemicarbazonas atuam como agente sequestrante de íons metálicos e privam as células de íons metálicos essenciais. Sendo válido, principalmente, para os ligantes tridentados pela sua alta constante de formação, mas pesquisas já mostram que ligantes bidentados podem também ser considerados altamente ativos. [27]

Os complexos metálicos das tiossemicarbazonas, por sua vez, são considerados mais ativos do que os ligantes na sua forma livre, tal afirmação pode ser explicada pela sua alta estabilidade proporcionada pelo efeito quelante dos seus átomos doadores [3,28] e pela redução dos possíveis efeitos colaterais provocados pelos compostos orgânicos precursores [27].

Pesquisas têm mostrado que atuação biológica dependerá da natureza dos grupos substituintes ligados ao fragmento tiossemicarbazona, bem como do tipo do centro metálico coordenado [29]. Sendo assim, a modificação estrutural possibilita que a lipofilicidade esteja fortemente correlacionado com atividade biológica, além disto, as propriedades de solubilidade são também afetadas [30]. Um aumento da lipofilicidade da molécula devido à substituição de um grupo metil por fenil, por exemplo, pode justificar o aumento na atividade antimicrobiana, uma vez que maior lipofilicidade facilita a difusão através da parede bacteriana rica em lipídios, aumentando assim a eficácia antimicrobacteriana [18].

1.3. Ligações de Hidrogênio

Uma propriedade peculiar e de grande importância da química estrutural das tiossemicarbazonas e dos seus complexos está relacionada com a formação de ligações de hidrogênio, as quais podem ser intramolecular ou intermolecular [31]. Esta última envolve átomos de moléculas diferentes e permite a formação de cadeias ou redes uni, bi ou tridimensionais. A ligação de hidrogênio ocorre em muitas situações na Química, materiais como proteína, celulose e amido têm propriedades que são o resultado de ligações de hidrogênio [32].

As ligações de hidrogênio consistem em atrações de natureza eletrostática considerada fraca, na ordem de 0,2 à 40KJ/mol [33]. O tipo de interação pode ser representado conforme a **Figura 16**, as ligações de hidrogênio são geralmente constituídas por um grupo doador X-H e um receptor A. Sendo assim, a ligação de hidrogênio conduz a um sistema de pelo menos três átomos. É comum o uso de parâmetros independentes para descrever as ligações de hidrogênio: a distância H---A (d), o ângulo (θ) entre X-H---A e a distância entre X-H (r). Pode-se ainda considerar alguns parâmetros auxiliares: como a distância entre X-----A (d'); e se a ligação de hidrogênio for estendida no lado do receptor (X-H----A-Y) um ângulo entre HAY (Φ) pode ser definido [34].

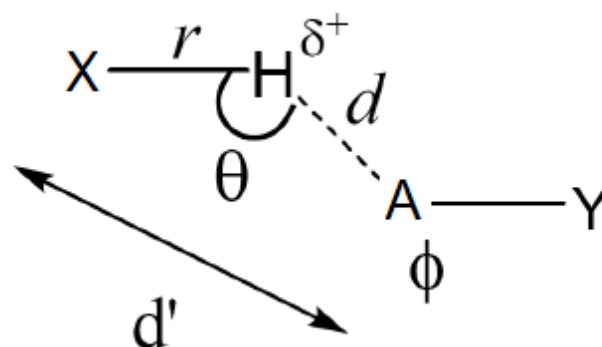


Figura 14: Definição dos parâmetros geométricos d , d' , r , θ , Φ para a ligação de hidrogênio [34].

Uma vez que as ligações de hidrogênio permitem diversos modos de interações, um grupo X-H pode ser ligado a mais de um aceptor A simultaneamente, A1 e A2, e então chamado doador bifurcado, **Figura 17.a**, ou dois grupos doadores podem conectar-se a um único aceptor, recebendo o nome de aceptor bifurcado, **Figura 17.b** [34].

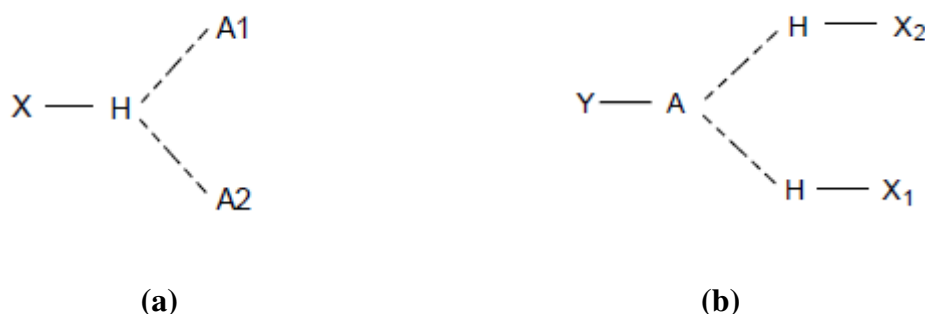


Figura 15: Representação de ligação de hidrogênio bifurcada no (a) doador e no (b) aceptor [34].

De maneira geral, a formação de ligações de hidrogênio conduz para a estabilização das estruturas formadas e possibilita, de maneira significativa, a formação de redes supramoleculares. Tais estruturas, conhecidas também como polímeros de coordenação, contribuem para a elucidação de questões concernentes às propriedades químicas de materiais como luminescência, condutividade e aplicações em catálise [35], bem como no que se refere aos mecanismos de ação biológica, podendo atuar como

carreadores para transportar drogas em sistemas biológicos ou como sondas detectar metais traços no meio ambiente [36]. As ligações de hidrogênio controlam predominantemente conformações moleculares de compostos tanto em soluções quanto no estado sólido [37].

Em particular, os ligantes tiossemicarbazonas destacam-se por conter em sua estrutura, átomos capazes de atuar em ligações de hidrogênio. O reconhecimento molecular dos grupos doadores frente a aceptadores de ligações de hidrogênio desempenha um papel relevante na formação de compostos supramoleculares.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Diante da importância dos compostos da classe das tiossemicarbazonas, este trabalho concentra-se na síntese de um ligante dessa classe, derivado da 1-Tetralona, tendo como propósito a obtenção de monocristais que possibilite a determinação estrutural por difração de raios-X.

2.2. Objetivo Específico

- Comparar a determinação estrutural da Tetralona-Tiossemicarbazona no estado sólido, por difração de raios-X em monocristal e em solução, via Ressonância Magnética Nuclear – RMN ^1H .
- Contribuir para o estudo da química de tiossemicarbazonas com a completa elucidação estrutural desta molécula da classe e publicar resultados em periódico indexado.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Na literatura encontram-se diversos trabalhos que estudam os compostos derivados de tiossemicarbazonas, os quais abordam os mais variados aspectos como a síntese, característica estrutural, obtenção de complexos metálicos e aplicação biológica. Neste tópico procura-se apresentar as estruturas de alguns ligantes disponíveis na literatura e que esteja relacionado com os objetivos e aspectos experimentais deste trabalho.

3.1. Ligantes derivados da tiossemicarbazona

A molécula 4-metil-acetotiossemicarbazona publicada em 1999 por PARSONS, S. et al, é aproximadamente planar com o maior desvio da planaridade ideal no valor de 0,012 Å visto para o átomo S1. É importante observar que o comprimento da ligação C–S indica uma ligação dupla, atribuindo a configuração tautomérica tiona para este composto, além disso, os átomos de enxofre e do nitrogênio hidrazínico estão mutualmente trans, o que permite a formação de ligações de hidrogênio intramolecular entre os átomos N4 e N2. Já o átomo H4 está envolvido em uma interação intermolecular mais forte com o S1 de uma molécula adjacente, resultando assim em uma estrutura polimérica de ligação de hidrogênio unidimensional conforme mostrado na **Figura 18** [38].

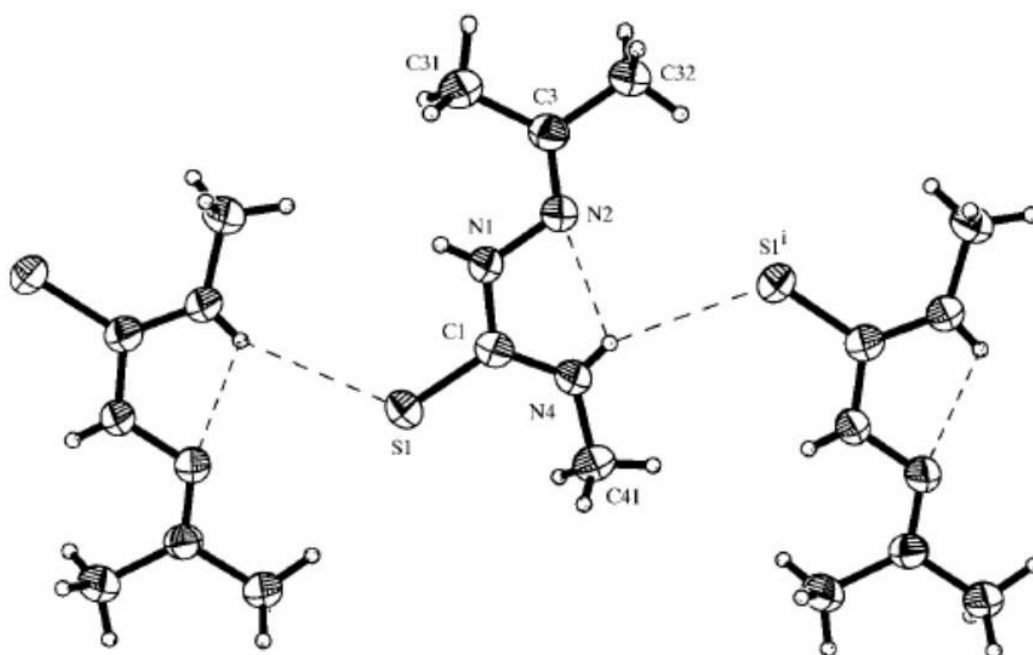


Figura 16: Estrutura molecular indicando as ligações de hidrogênio intra e intermoleculares no composto 4-metil-acetotiossemicarbazona ($C_5H_{11}N_3S$) [38].

A estrutura do composto isatina-3-tiossemicarbazona foi determinada em 2000 por CASAS, J. S. et al, no qual indicou a presença de interações intermoleculares $N(1)-H \cdots O(1)$ e $N(4)-H \cdots S(1)$, dando forma então a uma rede polimérica planar, na qual é estabilizada pela formação de um anel de oito membros formando um polímero 1D. É interessante notar que o átomo de oxigênio da carbonila atua em duas ligações de hidrogênio, primeiro com o hidrogênio da função tioamida terminal e segundo com o hidrogênio central da função tiossemicarbazona [39]. A estrutura citada pode ser vista na **Figura 19**.

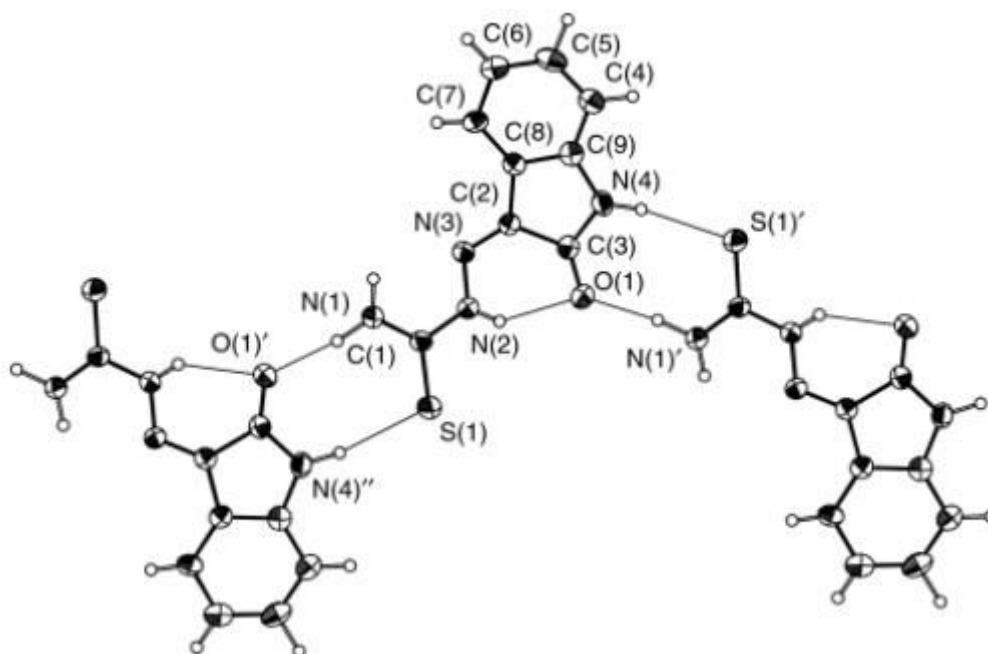


Figura 17: Representação estrutural do composto isatina-3-tiossemicarbazona com suas interações intramoleculares e intermoleculares [39].

POYRAZ M. et al publicaram em 2008 a estrutura do ligante 1-(1H-benzoimidazol-2-il)-etanona tiossemicarbazona, **Figura 20**. O composto apresenta configuração E para as ligações C(1)-N(2) e C(4)-N(4) em relação ao átomo de nitrogênio azometínico. A unidade assimétrica do ligante consiste de uma molécula de etanol e uma de água. Os comprimentos de ligação entre os átomos da molécula indicam a existência de deslocalização eletrônica no fragmento tiossemicarbazona, a distância da ligação C2–N3 no valor de 1,286(5) Å é, por exemplo, consideravelmente próxima à ligação dupla C=N (1,28 Å) [40].

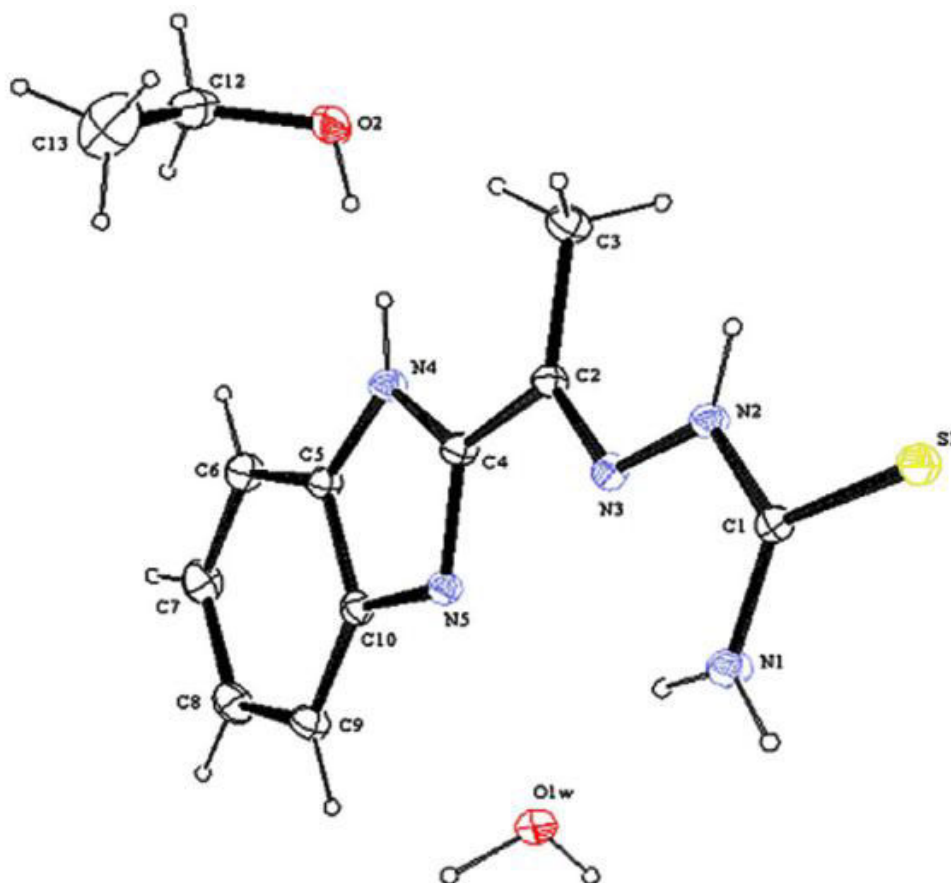


Figura 18: Representação estrutural do composto 1-(1H-benzoimidazol-2-il)-etanona tiossemicarbazona [40].

Ainda no ano de 2008, derivados de tiossemicarbazonas do tipo quelante tridentado “N,O,S–doador” foram publicados por CASAS, J. S. et al, a exemplo do composto etil-glioxilatotiossemicarbazona, conforme pode ser visto na **Figura 21**. Observações importantes sobre a estrutura cristalina do ligante denotam de sua conformação E, uma vez que entre as ligações C=N, N–N e N–C do fragmento tiossemicarbazona, observa-se a conformação trans. O ligante é estabilizado pela formação de ligações de hidrogênio intramoleculares envolvendo o átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio terminal e o átomo de nitrogênio central da imina. Ligações intermoleculares do tipo N–H ... S e N–H ...O podem também ser observadas na estrutura do ligante, no qual forma uma cadeia polimérica ao longo do eixo z. Um aspecto interessante é que o átomo de enxofre atua como um aceptor bifurcado, pois realiza duas ligações de hidrogênio intermoleculares [41].

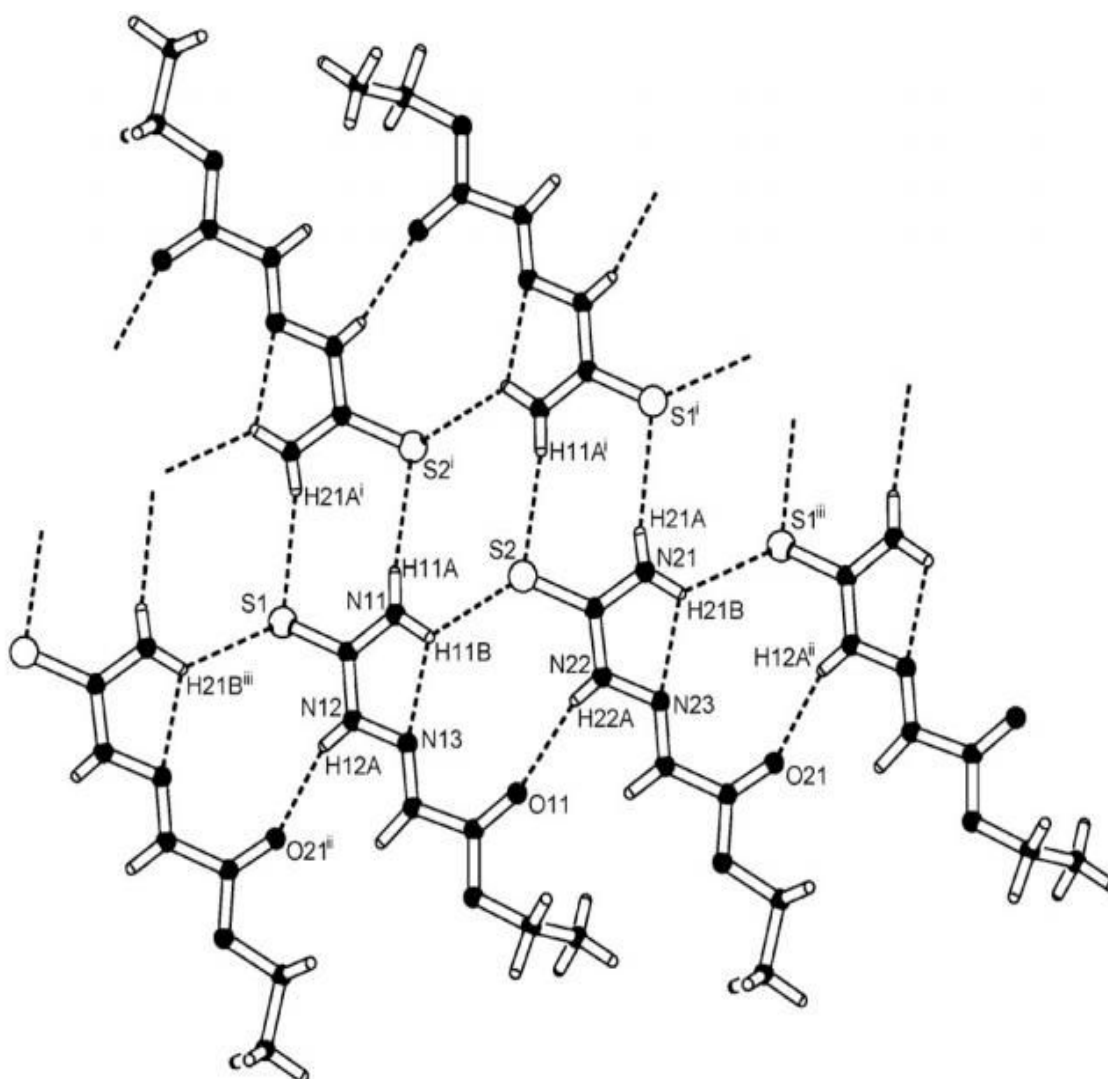


Figura 19: Estrutura molecular indicando as ligações de hidrogênio intra e intermoleculares no composto etil-glioxilatotiossemicarbazona (HEtGTSC) [41].

A estrutura de outro ligante, a 2-acetilpiridina-N4-1-(4-fluorofenil)piperazinil tiossemicarbazona, HAcPipPheF, foi descrita por STANOJKOVIC, T. P. et al em 2012, observando então uma geometria praticamente planar, conforme representado na **Figura 22**. Os monômeros formam, a partir de ligações de hidrogênios, dímeros ligados por duas ligações fracas C(12)–H(12)---S(1), envolvendo os átomos de carbono e hidrogênio C(12)–H(12) com o átomo de enxofre S(1) de outra molécula adjacente. Além disso, nota-se na **Figura 22. b** que a estrutura cristalina/molecular do ligante vista

sobre o eixo c apresenta empilhamento das moléculas determinado por interações π - π dos átomos do anel piridil [42].

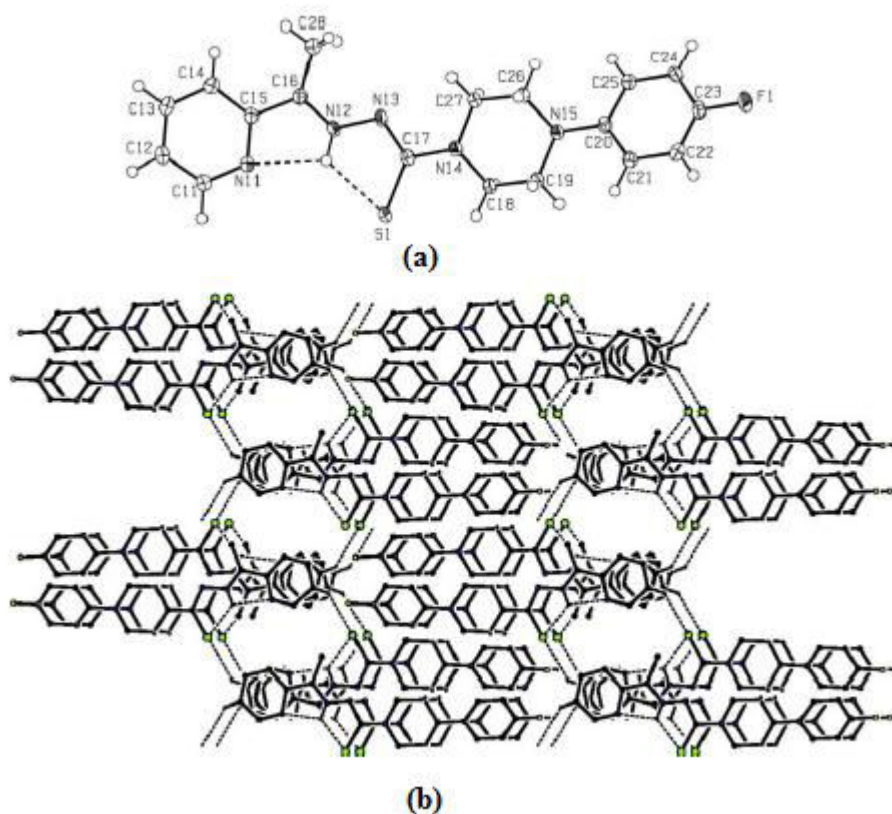


Figura 20: (a) Representação estrutural do ligante HAcPipPheF e (b) diagrama de empacotamento ao longo do eixo c. [42].

No ano de 2011, PEDERZOLLI, F. R. S. et al, publicaram o composto 5-bromoisatina-3-Tiossemicarbazona que encontra-se representado na **Figura 23**. A estrutura cristalina/molecular do ligante apresenta a formação da rede polimérica planar infinita estabilizada através das interações intermoleculares $N-H \cdots O$ e $N-H \cdots S$, conforme mostrado na **Figura 24** [43].

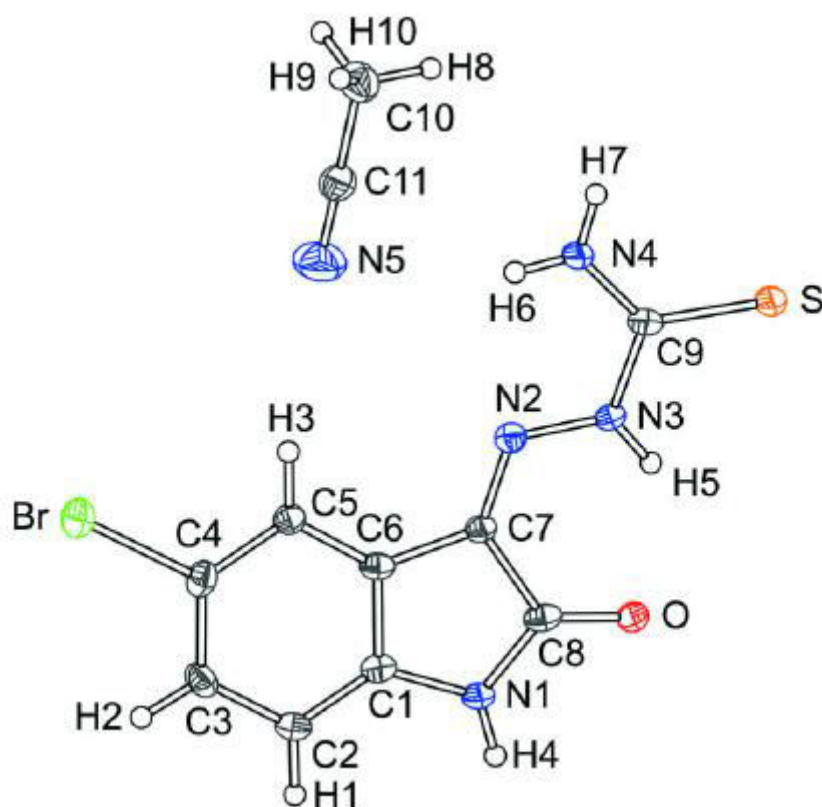


Figura 21: Estrutura molecular da 5-bromoisatina-3-Tiossemicarbazona (5-Br-HisaTSC) com as elipsoides térmicas traçadas no nível de probabilidade de 50% [43].

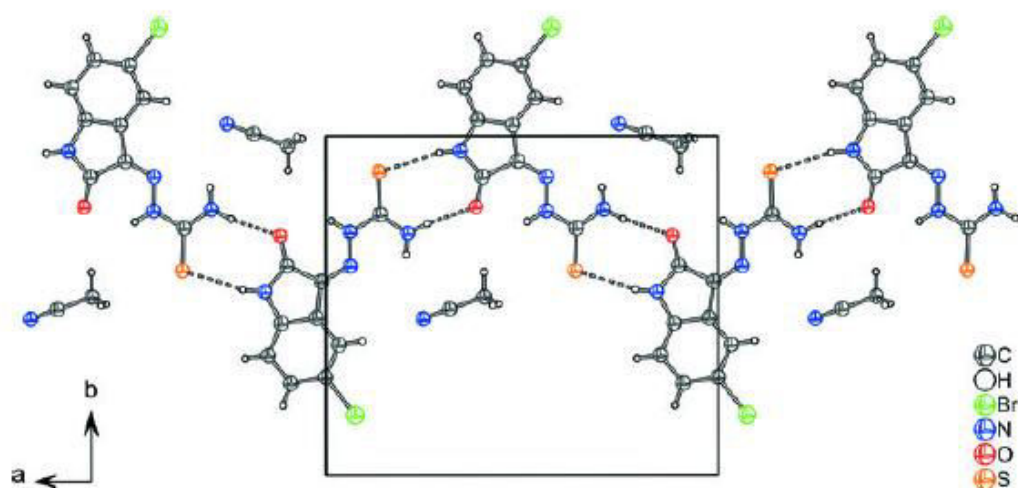


Figura 22: Estrutura cristalina da 5-bromoisatina-3-Tiossemicarbazona vista na direção cristalográfica do eixo c. As ligação de hidrogênio são indicadas com linhas tracejadas [43].

A estrutura cristalina do composto aloxan-tiossemicarbazona mostrada na **Figura 25**, foi publicada em 2012, por BITTENCOURT, V. V. D. et al. A molécula é considerada planar, uma vez que os ângulos de ligação sugerem hibridização sp^2 para os átomos de carbono e nitrogênio. O maior desvio da planaridade ideal para os átomos não hidrogenóides é observado para o átomo N5, com o valor de $-0,1822(30)$ Å. Os principais desvios da planaridade entre o fragmento correspondente a aloxan formado pelos átomos C1/C2/C3/C4/N1/N2/O1/O2/O3 e o fragmento tiossemicarbazona formado pelos átomos C5/N3/N4/N5/S1 é de $0.0319(23)$ Å, visto para o átomo O3 e $-0.0278(26)$ Å para o átomo N4, e o ângulo entre os dois planos é de $8,16(17)^\circ$. Outra observação importante a respeito desse composto é referente à presença tanto de interações intermoleculares $N-H \cdots O$ e $N-H \cdots S$ quanto intramoleculares $N-H \cdots O$, formando então uma rede tridimensional, conforme mostrado na **Figura 26** [44].

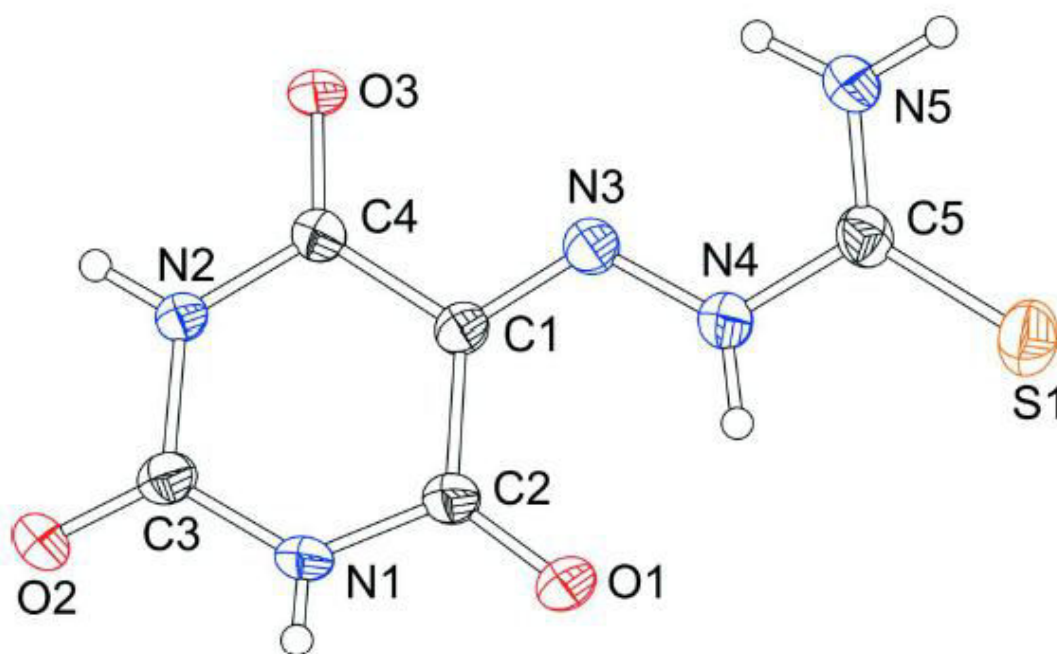


Figura 23: Estrutura molecular da aloxana-tiossemicarbazona com as elipsoides térmicas traçadas no nível de probabilidade de 40% [44].

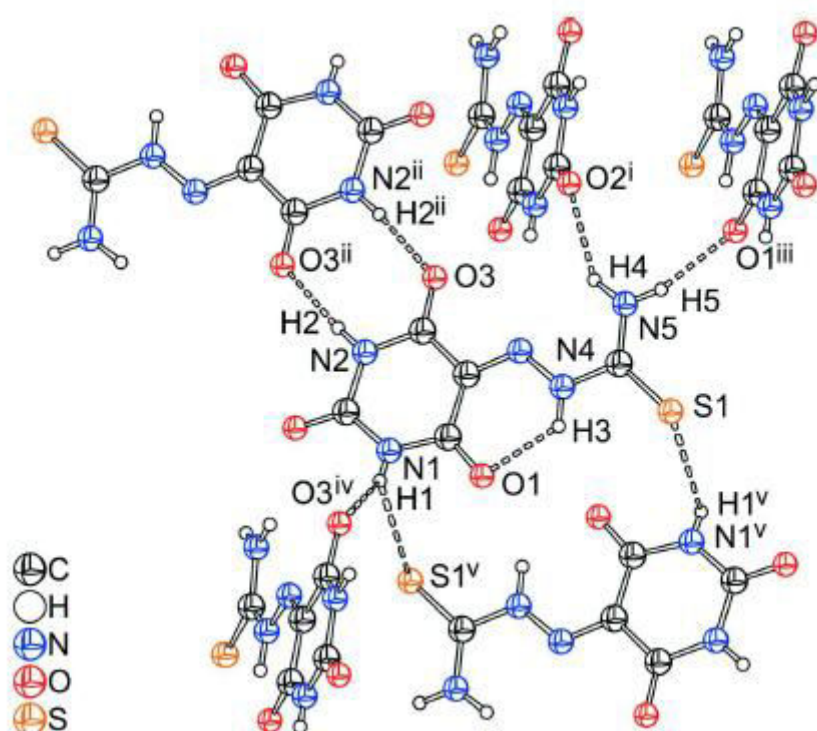
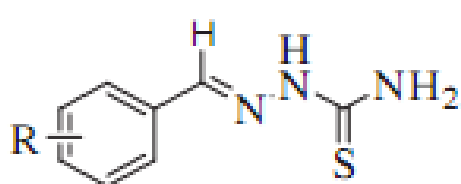


Figura 24: Estrutura cristalina da aloxana-tiossemicarbazona, as moléculas estão conectadas através de ligações de hidrogênio N–H $\cdots$ S [44].

3.2. Ligantes tiossemicarbazonas derivados da tetralona

Estudos envolvendo tiossemicarbazonas derivadas de tetralona são encontrados na literatura. No ano de 1995 o composto 1-tetralona-tiossemicarbazona teve sua síntese publicada, a metodologia de síntese utilizada neste trabalho consistiu numa reação de condensação entre os compostos 1-tetralona e tiossemicarbazida. Esse composto obtido foi submetido a uma série de testes a fim de se verificar suas propriedades biológicas, inclusive anticonvulsante, os resultados obtidos foram razoavelmente favoráveis [45].

Um trabalho mais recente publicado por THANIGAIMALAI, P., et al em 2011, avaliou a relação estrutura-atividade de uma série de ligantes cetontiossemicarbazonas, inclusive da tetralona, na inibição da melanogênese em células B16 do melanoma [4]. Nesse estudo, verificou-se que com a adição de grupos hidrofóbicos na estrutura da tetralona, no qual controlaria mais efetivamente a sua passagem através da membrana celular, pode ser evidenciado um maior potencial biológico, quando comparado a outros compostos derivados da mesma série. As estruturas são mostradas na **Figura 27**.

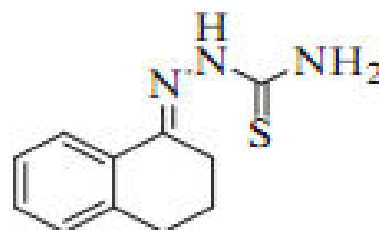


1a: R = 4 -H

1b: R = 4-CH₃

1c: R = 4-OCH₃

(a)



(b)

Figura 25: Representação da estrutura de (a) aldeidotiossemicarbazonas e da (b) tetralona-tiossemicarbazona [4].

Tem se notado que estudos até então publicados, acerca do ligante tiossemicarbazona derivado da tetralona se concentram, sobretudo, na síntese e na sua aplicação biológica. Não há ainda estudos mais aprofundados acerca das propriedades estruturais e moleculares desses compostos com a finalidade de predizer sua viabilidade como fármacos.

4. PARTE EXPERIMENTAL

Os reagentes e solventes foram utilizados como comprados, ou seja, não foi feito nenhum método prévio de purificação.

4.1. Reagentes

- Ácido Clorídrico P.A (HCl) (VETEC);
- 1-Tetralona P.A. 98% (Sigma-Aldrich);
- Tiossemicarbazida P.A. 98% (Sigma-Aldrich).

4.2. Solventes

- Álcool Etílico Absoluto P.A. A.C.S. (Synth);
- Tetrahidrofurano P.A. A.C.S. (VETEC).

4.3. Difração de raios-X em monocristal

A análise de difração e raios-X em monocristal do ligante TTSC teve seus dados coletados à temperatura ambiente usando um difratômetro Stoe-IPDS, com tubo de Mo na radiação $K\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$).

Todos os átomos não hidrogenóides foram refinados anisotropicamente. Os átomos de H nas ligações C-H foram posicionados com geometria idealizada e refinados isotropicamente com $U_{iso}(H) = 1.2 U_{eq}(C)$ usando como modelo C-H = $0,97 \text{ \AA}$ para os átomos aromático e C-H = $0,93 \text{ \AA}$ para os de metileno. Os átomos de H das ligações N-H, foram localizados na diferença de mapa, seus comprimentos de ligações foram ajustados como $0,89 \text{ \AA}$ e finalmente foram refinados isotropicamente adotando como modelo $U_{iso}(H) = 1.2 U_{eq}(N)$.

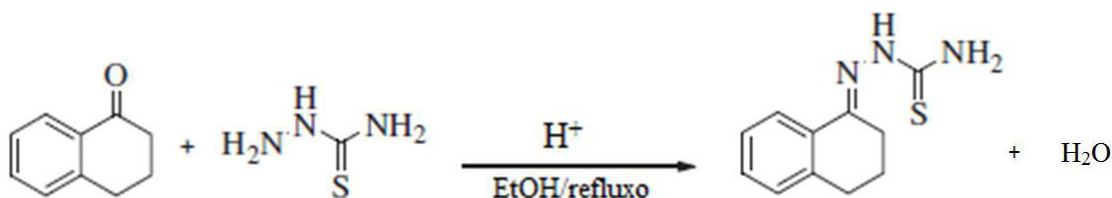
4.4. Ressonância Magnética Nuclear de Próton - RMN ^1H

O espectro de RMN ^1H foi coletado em um equipamento EFT-60 da Anasazi, de 60 MHz. Foi utilizado DMSO- d_6 como solvente deuterado. Um tempo de relaxação de 5 segundos com 10 scans, foram utilizados para a análise.

4.5. Síntese do ligante Tetralona-Tiossemicarbazona

A síntese foi adaptada a partir de um procedimento descrito na literatura [4]. O composto Tetralona-Tiossemicarbazona (TTSC) foi sintetizado utilizando-se a proporção 1:1 dos reagentes como descrito a seguir.

Reagiu-se 10mmol (1,46g) de tetralona ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}$) e 10mmol (0,91g) de tiossemicarbazida ($\text{CH}_5\text{N}_3\text{S}$) em uma mistura 3:1 de etanol e água (100 ml) catalisada por 2 gotas de ácido clorídrico concentrado, conforme mostrado na **Figura 28**. A solução foi submetida à agitação e refluxo por 7 horas. Depois de filtrado e seco, foi isolado um produto sólido cristalino amarelo/alaranjado de fórmula molecular $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$, os cristais estáveis para difração de raios-X foram obtidos a partir da evaporação lenta no solvente THF – tetrahydrofurano.



Esquema 03: Reação para obtenção do ligante TTSC.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Difração de raios-X

A difração de raios-X é um método analítico que se baseia na interação da radiação X com a matéria, a qual tem a capacidade de difratar os raios-X em direções cristalográficas preferenciais e que são típicas para cada espécie química.

A interação dos raios X incidentes sobre a amostra gera interferência construtiva de raios-X em átomos localizados em planos cristalinos, ou seja, produz um raio difratado, conforme mostrado na **Figura 29**, e é descrito pela lei fundamental de difração de raios-X conhecido pela lei de Bragg.

$$n\lambda = 2d_{hkl}\sin\theta \quad (\text{equação 01})$$

na qual relaciona o comprimento de onda da radiação eletromagnética com o ângulo de incidência dos raios-X e o espaçamento interplanar da amostra cristalina, onde n é a ordem de reflexão; d_{hkl} , a distância entre os planos (hkl) (Å); θ o ângulo de incidência (°) e λ o comprimento de onda da radiação incidente (Å).

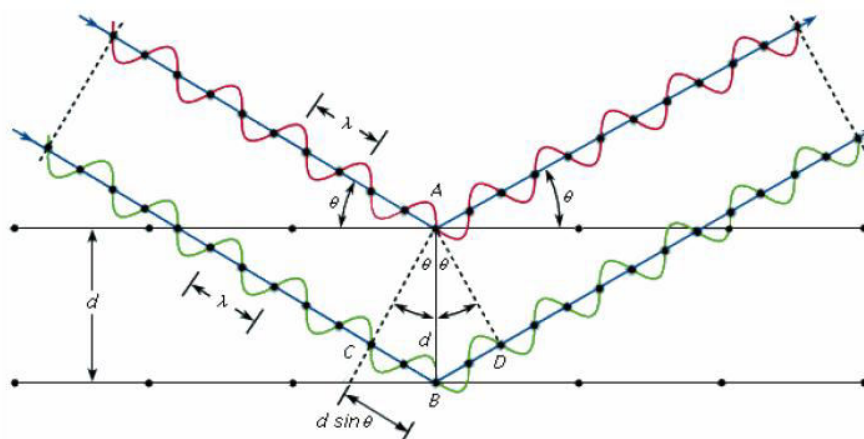


Figura 26: Representação da difração de raios-X baseada na equação de Bragg (1).

No método de difração de raios-x é possível trabalhar com pó ou com monocristais, obtendo diferentes dados em ambos os meios. Para a análise e avaliação da pureza de fase na determinação de uma estrutura é apenas suficiente a difração de raios-X em pó, mas para uma elucidação precisa das posições atômicas, é muito mais apropriada a difração de raios-X em monocristal [46].

A técnica de difração de raios X em monocristal é muito mais complexa e fornece mais informações, o cristal é, portanto colocado no centro de um difratômetro de quatro círculos, conforme mostrado na **Figura 30**. Este dispositivo permite obter informações muito detalhada sobre as figuras de difração de raios-X de monocristal. As figuras de difração são acompanhadas pela mudança de orientação em relação a cada um dos quatro eixos. [47]

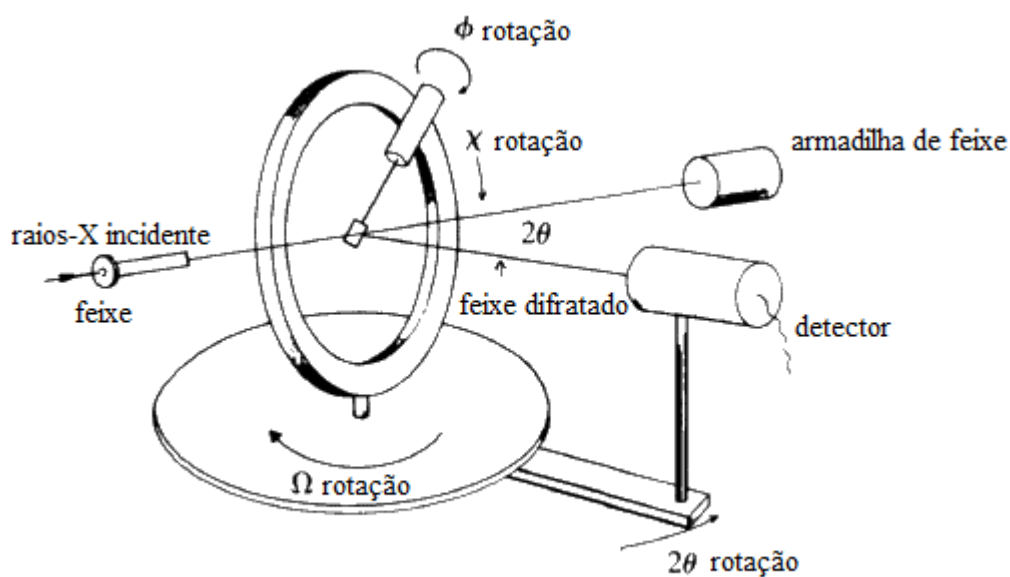


Figura 27: Esquema de um difratômetro de quatro círculos [47].

Com a finalidade de especificar a estrutura de um composto químico, é necessário descrever a distribuição espacial dos átomos de uma maneira mais apropriada. Sendo assim, através da técnica de difração de raios-X em monocristais, são obtidas representações em forma de elipsoides, ou seja, em perspectivas mais exatas e ilustrativas tendo como referência a posição dos átomos de acordo com seus fatores de

vibração térmica. O tamanho de uma elipsoide térmica é dado para representar a probabilidade de encontrar a densidade eletrônica. Como exemplo, na **Figura 31** a molécula de $(\text{UCl}_5)_2$ está representada numa perspectiva com elipsoides de movimento térmico. [48]

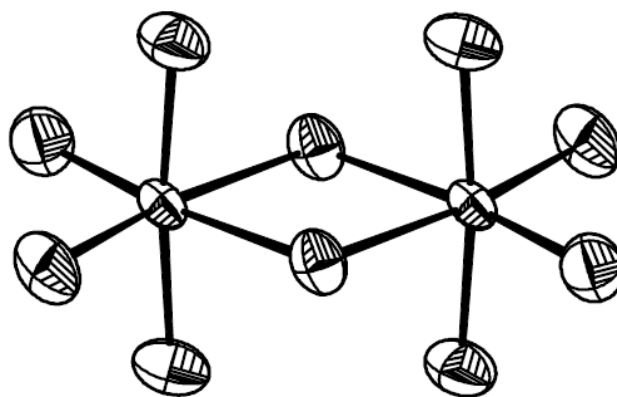


Figura 28: Estrutura molecular de $(\text{UCl}_5)_2$ com as elipsoides térmicas [48].

Os resultados obtidos a partir dessa técnica é a descrição detalhada das posições atômicas em uma cela unitária, dos comprimentos de ligação e dos ângulos de ligação.

5.1.1. Dados da coleta e determinação da Estrutura Cristalina/Molecular da Tetralona-Tiossemicarbazona

O ligante de fórmula $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$ foi obtido na forma de cristais amarelos a partir da evaporação lenta do Tetrahydrofurano (THF) como solvente. Um monocristal de dimensões 0,3 x 0,2 x 0,2 mm foi isolado e fixado em um fio de vidro, e submetido à coleta de dados, conforme mostrado na **Tabela 01**, de difração de raios-X em monocristais, a temperatura ambiente (20°C) com um difratômetro Stoe IPDS-1, utilizando $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda=0,71073 \text{ \AA}$).

Tabela 01: Dados da coleta de intensidade do refinamento da estrutura cristalina e molecular da TTSC. Desvio padrão entre parênteses.

Fórmula Molecular	C₁₁H₁₃N₃S
Massa Molecular	219,30
Temperatura	293K
Comprimento de onda/Radiação	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	C2/c
Parâmetros de cela unitária	a=15,4388(11)Å α=90° b=5,5781(3)Å β=102,940(6)° c=26,338(2)Å γ=90°
Volume	2210,6(3) Å³
Número de fórmulas elementares (Z)	8
Densidade (calculada)	1,318 mg/m³
Coefficiente de absorção	0,26 mm⁻¹
F(000)	928
Dimensão do cristal	0,3 x 0,2 x 0,2 mm³
Intervalo de θ para a coleta de dados	3,4 ≤ 2θ ≤ 27,0°
Limites de índices de Miller	-19 ≤ h ≤ 19 -6 ≤ k ≤ 7 -29 ≤ l ≤ 33
Reflexões coletadas	7673
Reflexões Independentes	2402 [R_{int} = 0,043]
Reflexões observadas I>2σ (I)	2019
Método de refinamento	Matriz de mínimos quadrados em F²
Dados / Restrições / Parâmetros	2402/0/136
S, Índice de confiança incluindo F²	1,08
Índices finais de discordância [I > 2σ (I)]	R₁=0.045 wR₂=0,126
Densidade eletrônica residual (max e min)	0,19;-0,21 Å³

5.1.1.1. Discussão da estrutura cristalina da TTSC

A fórmula molecular da TTSC está representada na **Figura 32**:

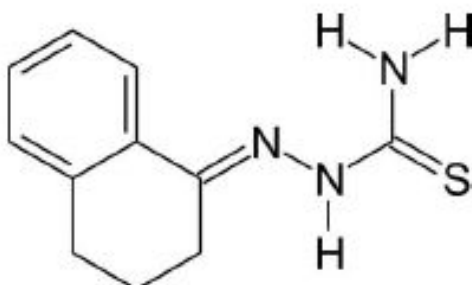


Figura 29: Estrutura da Tetralona-Tiosemicarbazona (TTSC).

Na **Figura 33** está representada a projeção da estrutura molecular do ligante TTSC com as elipsoides térmicas representadas com uma probabilidade de 40%. O ligante neutro é de sistema cristalino, pertinente ao grupo espacial $C_{2/c}$.

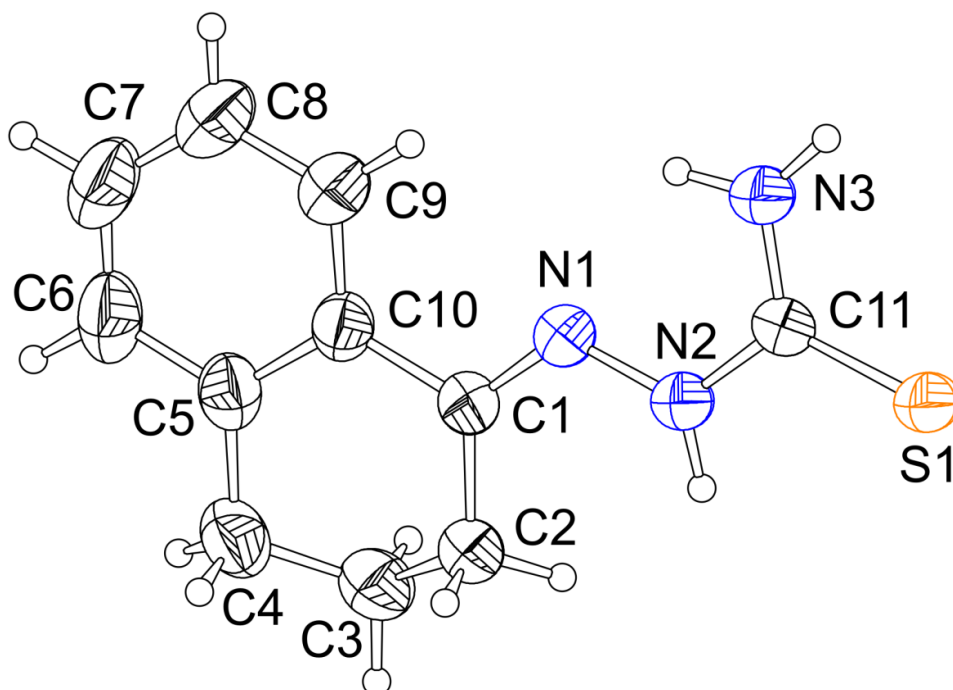


Figura 30: Estrutura molecular da TTSC com as elipsoides térmicas representadas com a probabilidade de 40%.

A **Tabela 02** apresenta os principais comprimentos de ligação observados para a molécula de TTSC, sendo que o comprimento de ligação 1,282(2)Å para C1–N1 caracteriza ligação dupla de base de Schiff que é muito semelhante a distância encontrada na literatura [41, 43].

Tabela 02: Principais comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligações com seus respectivos desvios padrão, da molécula TTSC.

Comprimentos de ligação (Å)	Ângulo (°)
C1–N1= 1,282(2)	C1–N1–N2 = 119,39(14)
N1–N2 = 1,3722(19)	C11–N2–N1 = 118,00(13)
N2–C11 = 1,352(2)	N3–C11–N2 = 116,66(15)
C11–S1 = 1,6818(17)	

Nota-se também que os ângulos de ligação apresentam valores próximos a 120° que caracterizam carbono de geometria trigonal plana (sp^2), confirmando que o fragmento tiossemicarbazona tende a planaridade. Analisando estes ângulos, bem como os comprimentos de ligações na molécula de TTSC, observa-se que a mesma apresenta valores coerentes com os já descritos na literatura e apresentados na revisão bibliográfica deste trabalho, na **Tabela 03**, alguns dados descritos na revisão são citados.

Tabela 03: Comparação dos principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) entre os compostos etil-glioxilatiossemicarbazona (HEtGTSC), da 5-bromoisatina-3-Tiossemicarbazona (5-Br-HisaTSC) e tetralona-tiossemicarbazona (TTSC), com seus respectivos desvios padrões.

Ligação	HEtGTSC[41]	5-Br-HisaTSC[43]	TTSC
C1–N1	1,281(3)	1,285(4)	1,282(2)
N1–N2	1,359(3)	1,353(4)	1,3722(19)
N2–C11	1,363(3)	1,370(4)	1,352(2)
C11–S1	1,688(2)	1,681(3)	1,6818(17)
C1–N1–N2	118,1(2)	117,8(3)	119,39(14)
C11–N2–N1	117,87(19)	119,0(3)	118,00(13)
N3–C11–N2	117,3(2)	116,5(3)	116,66(15)

Em relação aos desvios da planaridade da estrutura do ligante TTSC, nota-se que a molécula não é planar devido à presença de carbonos com hibridação sp^3 em um dos anéis, desviando assim a espécie química da planaridade ideal.

Pode-se observar que o anel formado pelos átomos C5/C6/C7/C8/C9/C10 é aromático e formado somente por átomos de carbono com hibridação sp^2 . Esse anel é praticamente planar, e o maior desvio da planaridade ideal é observado no átomo C7, com um valor de 0,0124(27) Å. Já o anel formado pelos átomos C1/C2/C3/C4/C5/C10 não é aromático e possui uma conformação tipo “envelope”, devido à presença de três átomos de carbono sp^3 , C2, C3 e C4, respectivamente.

O fragmento tiossemicarbazona, formado pelos átomos N1/N2/C11/N3/S1, apresentou o maior desvio da planaridade ideal no valor de 0,0288(16) Å, observado para o átomo de N2.

O anel aromático e o fragmento tiossemicarbazona fazem um ângulo de 8,84(13)° entre si. No total, a molécula não é planar e o maior desvio da planaridade é observado para o átomo de C3, com o valor de 0,5205(23) Å.

Entre as ligações C1-N1/N1-N2/N2-C11 observa-se a conformação trans, o que é comum e já foi observado em estruturas de outros compostos derivados de tiossemicarbazonas [43,44].

No estado sólido, as moléculas da TTSC estão unidas por interações de hidrogênio do tipo N-H...S, formando um polímero unidimensional com direção [1 -1 0], conforme a **Figura 34**. A auto-associação de moléculas (TTSC) para formar polímeros ocorre através das ligações de hidrogênio N2H...S=2,71Å, ângulo 161° e N3H...S=2,45 Å, ângulo 171°, cujos códigos de simetria são $-x+1/2$, $-y+1/2$, $-z+1$ e $-x+1$, $-y$, $z+1$, respectivamente. Nota-se então que as ligações de hidrogênio podem ser classificadas como receptor bifurcado com dois doadores, uma vez que o átomo de enxofre se liga simultaneamente a dois hidrogênios de moléculas diferentes.

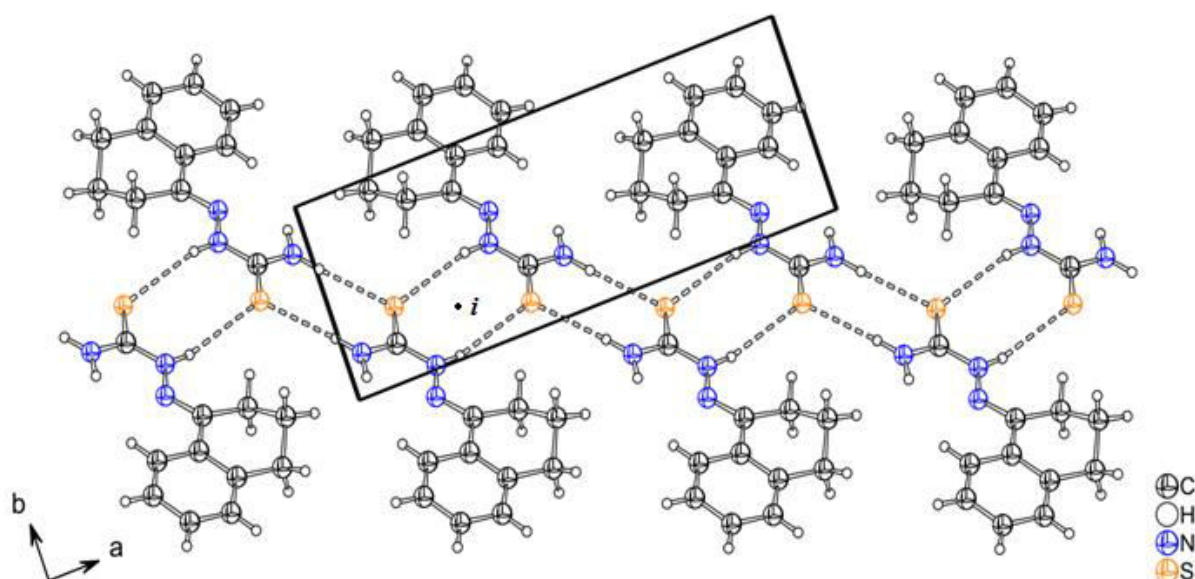
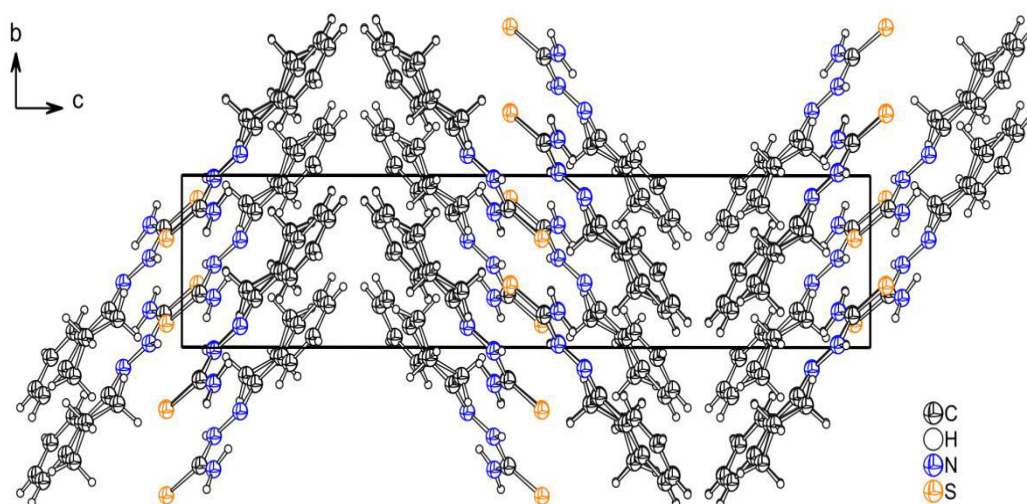


Figura 31: Estrutura da tetralona-tiossemicarbazona no estado sólido.

O polímero unidimensional está representado através do eixo cristalográfico c e possui orientação $[1\ -1\ 0]$. As interações estão apresentadas por linhas pontilhadas. Nesse polímero, cada unidade discreta de tiossemicarbazona está relacionada à molécula seguinte por um centro de inversão i , indicado na **Figura 34**.

A cela elementar da TTSC está representada na **Figura 35** abaixo, vista dos três eixos cristalográficos.



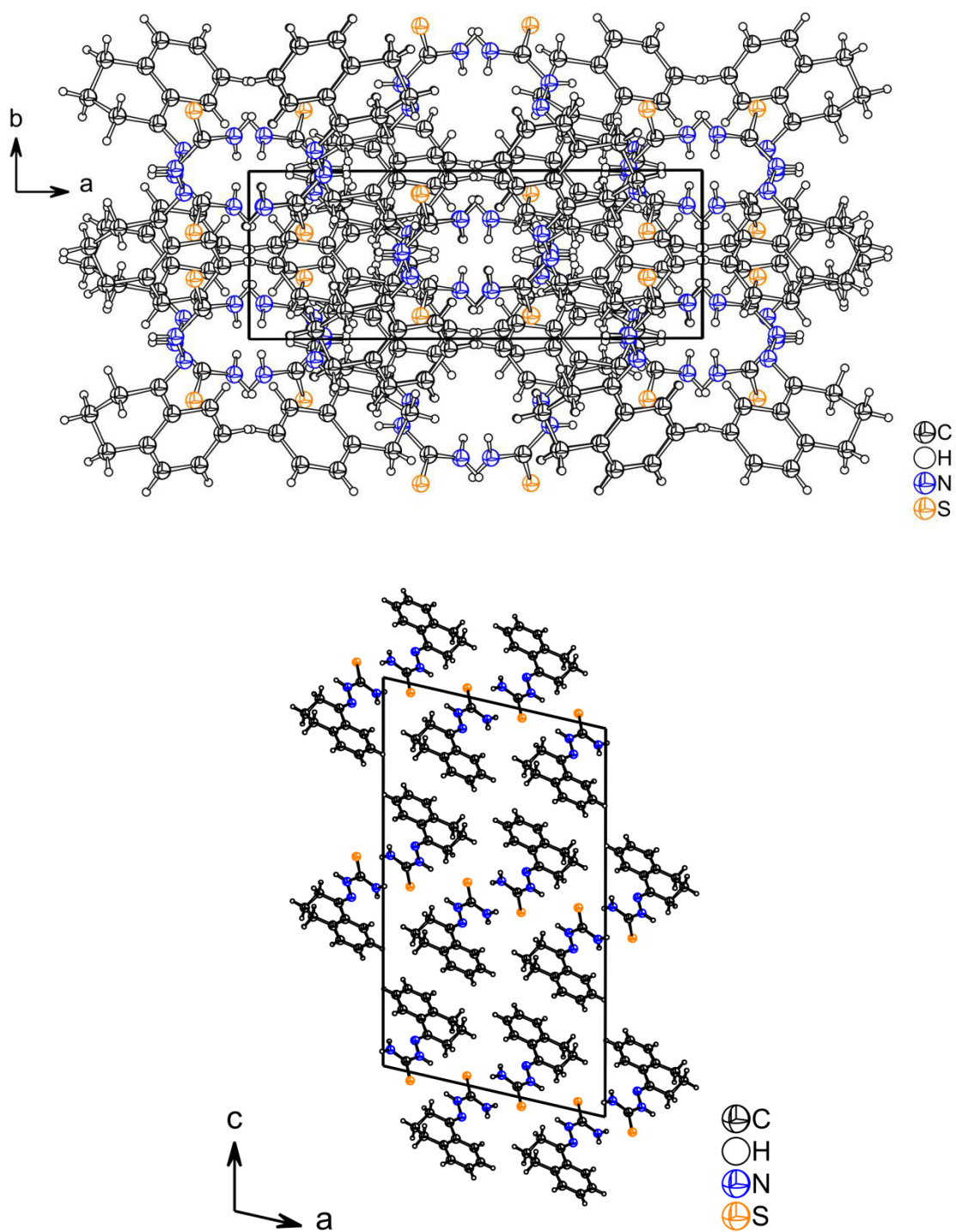


Figura 32: Representação da cela elementar da tetralona-tiossemicarbazona vista dos três eixos cristalográficos.

Na literatura [40,42], tiossemicarbazonas com comprovadas atividades biológicas apresentam os aspectos estruturais muito próximos ao ligante TTSC. Diante disso, é possível prever que o composto estudado tem grande potencialidade biológica, além disso, apresenta habilidade como ligante em química de coordenação, podendo também estar envolvidos em processos de complexação numa provável atividade biológica.

Os dados adicionais da estrutura estão no artigo em **Anexo**, já publicado, com os resultados da análise estrutural da TTSC.

5.2 - Ressonância Magnética Nuclear

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é uma técnica espectroscópica que permite obter informação estrutural e dinâmica sobre a matéria, e que se baseia na detecção das propriedades magnéticas dos núcleos [49].

Sob condições apropriadas em um campo magnético, uma amostra pode absorver radiação eletromagnética na região de radiofrequência (rf), em uma frequência regida pelas características estruturais da amostra, sendo a absorção uma função de determinados núcleos na molécula. Sendo assim, o espectro de RMN é um registro gráfico das frequências dos picos de absorção versus suas intensidades [49].

5.2.1- Dados de RMN ^1H da TTSC

O método de RMN ^1H se destaca pela sua potencialidade, uma vez que cada hidrogênio do composto entra em ressonância em uma frequência relacionada a seu ambiente na molécula [47]. Dentre as suas aplicabilidades, a técnica permite a verificação do tipo de conformação apresentada pelo composto em solução [50]. Para o composto em estudo, a TTSC, será possível verificar se ele está na forma tiona e/ou tiol em solução. Tal informação é de extrema importância, já que em muitas situações um

isômero pode ser ativo biologicamente e o outro inativo como no caso da cisplatina [51].

A pureza da TTSC é verificada através dos espectros de RMN ^1H , mostrados na **Figura 36**, são observados os sinais característicos da cadeia tiossemicarbazona, bem como os sinais característicos de hidrogênios aromáticos e alifáticos.

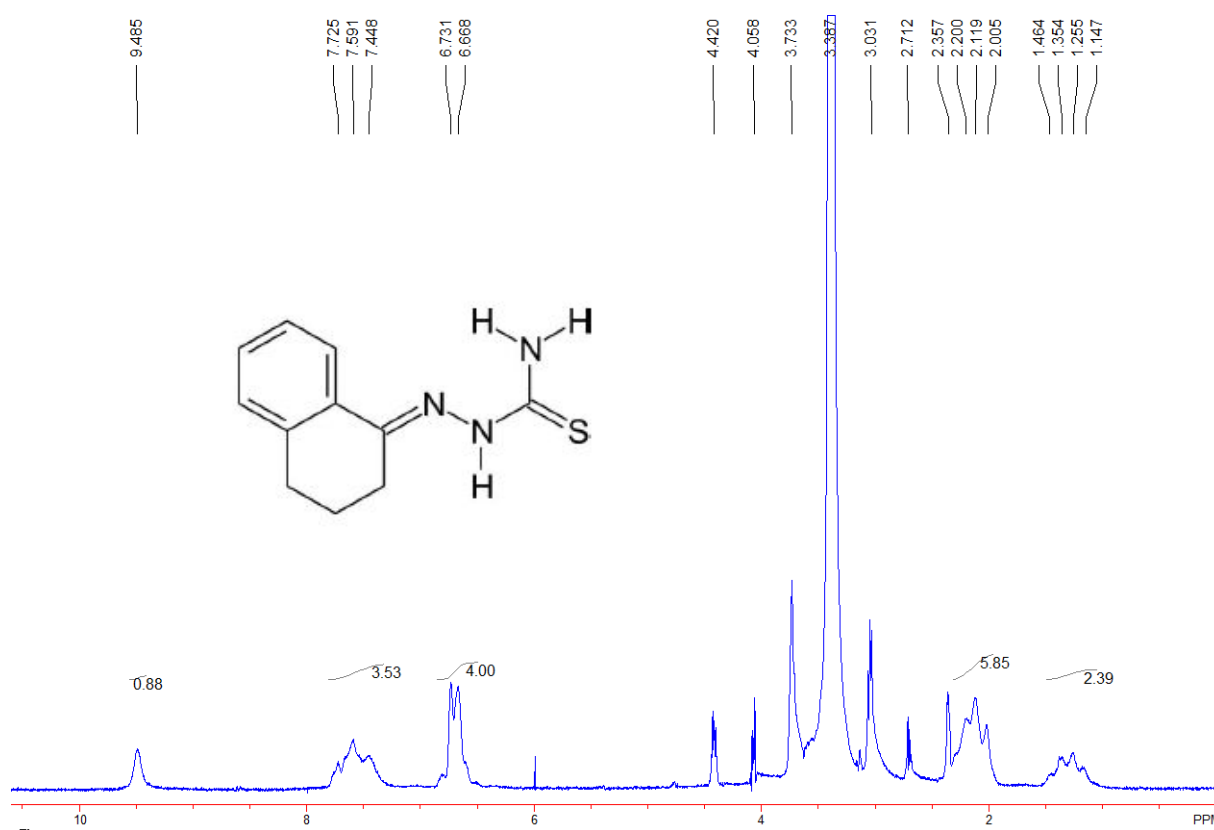


Figura 33: Espectro de RMN ^1H do ligante Tetralona-Tiossemicarbazona.

Verifica-se um singlete em 9,48 ppm devido ao hidrogênio imínico ($^2\text{N-H}$) a presença desse sinal confere ao ligante TTSC a forma tautomérica tiona. É possível deduzir que pelo menos 88% do composto permanecem nesta forma em solução. Este dado é favorável, principalmente no que se refere à relação estrutura-atividade, já que muitos compostos da classe das tiossemicarbazonas apresentam propriedades biológicas quando estão justamente na sua conformação tiona [26].

Já os prótons ligados ao átomo de nitrogênio terminal são observados como tripleto em 7,72; 7,59 e 7,45 ppm. Nota-se também a presença de sinais em 6,73 e 6,67 ppm, que podem ser atribuídos aos hidrogênios do anel aromático. Em frequências mais baixa, pode-se notar multipletos na região entre 2,35 e 2,00 ppm, que podem corresponder aos hidrogênios do anel alifático, nas posições orto e para em relação a cadeia tiossemicarbazona. Já os sinais entre 1,46 e 1,14 ppm, confere a presença dos hidrogênios na posição meta. Um sinal bastante intenso que pode ser observado em 3,38 ppm, juntamente com bandas laterais, são consequências do solvente utilizado, o DMSO deuterado.

Diante do que foi discutido, é possível correlacionar os dados coletados no RMN ^1H e na difração de raios-X em monocristal e notar que em ambas as técnicas o composto estudado permanece na forma tiona. Esta conformação, portanto, predomina tanto no estado sólido quanto em solução, evidenciando que a 1-Tetralona-Tiossemicarbazona é realmente um candidato promissor para testes de atividade biológica.

6. CONCLUSÃO

Nesse trabalho foi realizada a síntese e a caracterização estrutural da 1-Tetralona-Tiossemicarbazona (TTSC), o composto obtido foi submetido à análise estrutural através das técnicas de difração de raios-X e de ressonância magnética nuclear - RMN ^1H .

Os índices de discordância nas medidas de raios-X apresentam bons valores, o que indica boa correlação do modelo com a estrutura real. A partir dos resultados obtidos, observa-se que a estrutura do ligante TTSC, no estado sólido, apresenta uma conformação trans em relação aos átomos nas ligações C1-N1/N1-N2/N2-C11, além disso, nota-se a ocorrência de interações intermoleculares de tipo ligações de hidrogênio N-H...S com a formação de estruturas poliméricas relacionadas a partir de um centro de inversão da cela cristalina.

A partir do espectro de RMN ^1H , verificou-se, entre outros, o deslocamento em 9,48ppm, atribuindo-se a configuração tiona para o ligante TTSC em solução, favorável assim para uma melhor atividade biológica tendo em vista outros exemplos da literatura que confirmam esta forma a mais promissora.

Essas análises são de fundamental relevância, uma vez que permite um estudo aprofundado das características estruturais desta molécula os quais contribuirá para as futuras investigações concernentes à sua atividade biológica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] FONSECA A. S. et al, Síntese e caracterização estrutural do ligante isatina-3-(N⁴-benziltiossemicarbazona) e do seu complexo de mercúrio(II). **Química Nova**, V. 33, N° 7, p. 1453-1456, 2010.
- [2] LOBANA T. S. et al. Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals—An overview. **Coordination Chemistry Reviews**, V. 253, p. 977-1055, 2009.
- [3] TENÓRIO, R.P; GÓES, J.S. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicação sintética e importância biológica. **Química Nova**, V. 28, N° 6, p. 1030-1037, 2005.
- [4] THANIGAIMALAI, P., et al. Ketonethiosemicarbazones: Structure–activity relationships for their melanogenesis inhibition. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, V. 21, p. 3527-3530, 2011.
- [5] COSTA, P. et al. **Substâncias Carboniladas e Derivados**. Bookman, Porto Alegre, 2003.
- [6] PEDERZOLLI, F. R. S. Estudo estrutural de ligantes Tiossemicarbazonas e de um complexo de níquel (II). **Dissertação de Mestrado**. QTA-FURG, 2011.
- [7] LOBANA T. S. et al. Thiosemicarbazone Derivatives of Copper(I): Influence of Substituents (R) at N¹ Atom of [(C₅H₄N)HC₂=N₃N₂H-C₁(=S)N₁HR] in the Formation of 1D or 2D Networks of Copper (I) Complexes. **Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie**, V. 636, p. 2698–2703, 2010.
- [8] SILVA, R. S. Complexos de Mn (II) e Co(II) de tiossemicarbazonas e fluorquinolonas: sínteses, estudos das propriedades espectroscópicas e eletroquímicas e testes de atividade biológica. **Dissertação de mestrado**. PUC-Rio, 2009.

[9] BABAHAN, I. Synthesis of some new oxime compounds and investigation of their properties. **Ph.D. Thesis**. EGE University, 2011.

[10] ALONSO, R. et al. The supramolecular chemistry of thiosemicarbazones derived from pyrrole: a structural view. **Journal of Molecular Structure**, V. 606, p. 155-173, 2002.

[11] SILVA, N. W. S. V. N.; ALBU, T. V. A theoretical investigation on the isomerism and the NMR properties of thiosemicarbazones. **Central European Journal of Chemistry**. V. 5, p. 396-419, 2007.

[12] DU, K., LIU, S. Influence of pH values on the self-assembly in three trinuclear nickel complexes with bridging ligand N-salicylyl 4-phenyl-thiosemicarbazide. **Journal of Molecular Structure**, V. 874, p. 138-144, 2008.

[13] SAGDINC S. et al. Theoretical and spectroscopic studies of 5-fluoro-isatin-3- (N-benzylthiosemicarbazone) and its zinc(II) complex. **Journal of Molecular Structure**. V. 917, p. 63–70, 2009.

[14] BERALDO, H. Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. **Química Nova**, V. 27, N° 3, p. 461-471, 2004.

[15] BATISTA, D. G. J. et al. Manganese(II) complexes with N4-methyl-4-nitrobenzaldehyde, N4-methyl-4-nitroacetofenone, and N4-methyl-4-nitrobenzophenone thiosemicarbazone: Investigation of in vitro activity against *Trypanosoma cruzi*. **Polyhedron**, V. 29, p.2232-2238, 2010.

[16] LI, J. et al. Synthesis and biological evaluation of a water soluble phosphate prodrug of 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP). **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, V. 8, p. 3159-3164, 1998.

[17] JOSEPH, M. et al. Structural, antimicrobial and spectral studies of copper(II) complexes of 2-benzoylpyridine N(4)-phenyl thiosemicarbazone. **Polyhedron**, V. 25, p. 61–70, 2006.

[18] PAVAN, F. R. et al. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti – Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, V. 45, p. 1898-1905, 2010.

[19] NOMIYA, K. et al. Syntheses, crystal structures and antimicrobial activities of monomeric 8-coordinate, and dimeric and monomeric 7-coordinate bismuth(III) complexes with tridentate and pentadentate thiosemicarbazones and pentadentate semicarbazone ligands. **J. Inorg. Biochem**, V.98, n.4, p. 601-615, 2004.

[20] GENOVA, P. et al. Toxic effects of bis(thiosemicarbazone) compounds and its palladium(II) complexes on herpes simplex virus growth. **Toxicol Appl Pharmacol**, V.197, n.2, p. 107-112, 2004.

[21] ALMEIDA V. L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**. V. 28. Nº 1, p. 118-129, 2005.

[22] YU, Y. et al. Thiosemicarbazones from the Old to New: Iron Chelators That Are More Than Just Ribonucleotide Reductase Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, V. 52 Nº 17, p. 5271-5294, 2009.

[23] ZHU L. et al. Inhibitory mechanisms of heterocyclic carboxaldehyde thiosemicabazones for two forms of human ribonucleotide reductase. **Biochemical Pharmacology**. V. 78, n. 9, p. 1178-1185, 2009.

[24] FINCH, R. A.; LIU, M. C. et al. Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazone): A potent inhibitor of ribonucleotide reductase activity with broad spectrum antitumor activity. **Adv. Biochem Pharmacol.**, V.59, p. 983-91, 2000.

[25] VILHENA, F. S. D. S. Complexos metálicos de 2-piridinoformamida Tiossemicarbazonas: estudos em solução, no estado sólido e atividade citotóxica. **Dissertação de Mestrado de Química**. PUC-Rio, 2008.

[26] POPOVIC-BIJELIC A.; KOWOL C. R. et al. Ribonucleotide reductase inhibition by metal complexes of Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone): A combined experimental and theoretical study. **Journal of Inorganic Biochemistry**, V. 105, p. 1422-1431, 2011.

[27] PELOSI, G. Thiosemicarbazone Metal Complexes: From Structure to Activity. **The Open Crystallography**, V. 3, p. 16-28, 2010.

[28] MALIK, S. et al. Sulfur-Containing schiff base complexes of Iron(III) and Lead(II): Synthesis, Characterization, Antimicrobial activity, and their electrochemical behaviors. **Phosphorus, Sulfur and Silicon**, V. 185, p. 1759-1771, 2010.

[29] MANSO, L. C. C. Síntese e Caracterização de Complexos Organoestânicos Penta-, Hexa- e Hepta-coordenados Contendo Tiossemicarbazonas Multidentadas. **Dissertação de Mestrado de Química**. UnB-2006.

[30] RICHARDSON Y. Y. D. Thiosemicarbazone Iron Chelator – Evaluation of the anti-cancer activity and mechanisms of action. **Ph. D. Thesis**. University of Sydney, 2011.

[31] VALDÉS-MARTÍNEZ J. et al. C-H...O hydrogen-bonding interactions as Packing tools. Crystal structure of [W(CO)₅(acetone-4-methylthiosemicarbazone)]. **Polyhedron**, V. 15, p. 897-901, 1995.

[32] HOUSE J. E. **Inorganic Chemistry**. Elsevier, 2008, 850p.

[33] LEE, J. D. **Química Inorgânica não tão concisa**. 4^a Ed. São Paulo:Edgard Blucher Ltda, 1991.

[34] DESIRAJU, G. R.; STEINER, T.; **The weak hydrogen bond – In Structural Chemistry and Biology**, Oxford University Press, 2001.

[35] TORRES, L. E, et al. Versatile Chelating Behavior of Benzil bis(thiosemicarbazone) in Zinc, Cadmium, and Nickel Complexes. **Inorganic Chemistry**, V. 43, p. 5222-5230, 2004.

[36] LOBANA, T. S. et al. Versatility of Thiosemicarbazones in the Construction of Monomers, Dimers and Hydrogen-Bonded Networks of Silver(I) Complexes. **Crystal Growth & Design**, V. 8, p. 1203-1212, 2008.

[37] CIUNIK Z.; DRABENT K.; SZTERENBERG L.; Molecular conformation versus C-H...Ph weak hydrogen bonds in 4-(4-H-1,2,4-triazol-4-yl)-2-X-phenylmethanimine (X=CH₃, Cl, Br) Crystals. **Journal of Molecular Structure**. V. 641, p. 175-182, 2002.

[38] WHITE, D. J., PARSONS, S., SMITH, A.G. and TASKER, P. Acetone-4-methylthiosemicarbazone at 220 K. **Acta Crystallographica**, V. 56, p. 237-238, 2000.

[39] CASAS, J. S. et al. Reactions of diorganotin(IV) oxides with isatin 3- and 2-thiosemicarbazones and with isatin 2,3-bis(thiosemicarbazone): influence of diphenyldithiophosphinic acid (isatin-1H-indole-2,3-dione). **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, p. 4056-4063, 2000.

[40] POYRAZ, M. et al. Synthesis, crystal structure and biological activity of 1-(1H-benzoimidazol-2-yl)-ethanone thiosemicarbazone and its cobalt complex. **Polyhedron**, V. 27, p. 2091-2096, 2008.

[41] CASAS, J. S. et al. New insights on the Lewis acidity of diorganolead(IV) compounds: Diphenyllead(IV) complexes with N,O,S-chelating ligands. **Polyhedron**, V. 27, p. 1-11, 2008.

[42] STANOJKOVIC, T. P., KOVALA-DEMERTZI, D. Zinc(II) complexes of 2-acetylpyridine 1-(4-fluorophenyl)-piperazinylthiosemicarbazone: Synthesis, spectroscopic study and crystal structures – Potential anticancer drugs. **Journal of Inorganic Biochemistry**, V. 104, p. 467–476, 2010.

[43] PEDERZOLLI, F. R. S. et al. 1-(5-Bromo-2-oxoindolin-3-ylidene)thiosemicarbazide acetonitrile monosolvate. **Acta Crystallographica**, V. 67, o1804, 2011.

[44] BITTENCOURT, V. V. D. et al. 1-(2,4,6-Trioxo-1,3-diazinan-5-ylidene)-Thiosemicarbazide. **Acta Crystallographica**, V. 68, o1187, 2012.

[45] DIMMOCK, J. R. et al. Evaluation of the semicarbazones, thiosemicarbazones and bis-carbohydrazones of some aryl alicyclic ketones for anticonvulsant and other biological properties. **Eur J Med Chem**, V. 30, p. 303-314, 1995.

[46] SMART L. E; MOORE E. A. **Solid State Chemistry**. 3ª Ed. Taylor and Francis Group, LLC, 2005.

[47] ATKINS, P.; JONES L. **Princípios de Química – Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente**. 3ª Ed. Bookman, 2006.

[48] MULLER U. **Inorganic Structural Chemistry**. 2ª Ed. Wiley, 1992.

[49] SILVERSTEIN R. M; WEBSTER F. X.; KIEMLE D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7º Ed. LTC, 2006.

[50] PAVIA, D.L. et al. **Introduction to Spectroscopy**. 3ª ed, 2001.

[51] QUEIROZ S. L.; BATISTA A. Z. Isomerismo cis-trans: de Werner aos nossos dias. **Química Nova**. V. 21. Nº 2, p. 193-201, 1998.

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

Tabela 04: Comprimentos de Ligação (Å) e ângulos ($^{\circ}$) da estrutura cristalina-molecular da TTSC. Desvios padrões em parênteses.

C1–N1	1,282(2)	C6–H6	0,9300
C1–C10	1,478(2)	C7–C8	1,359(4)
C1–C2	1,497(2)	C7–H7	0,9300
C2–C3	1,514(3)	C8–C9	1,374(3)
C2–H2A	0,9700	C8–H8	0,9300
C2–H2B	0,9700	C9–C10	1,401(3)
C3–C4	1,503(3)	C9–H9	0,9300
C3–H3A	0,9700	N1–N2	1,3722(19)
C3–H3B	0,9700	N2–C11	1,352(2)
C4–C5	1,497(3)	N2–H1N2	0,8899
C4–H4A	0,9700	C11–N3	1,319(2)
C4–H4B	0,9700	C11–S1	1,6818(17)
C5–C10	1,393(3)	N3–H1N3	0,8900
C5–C6	1,401(3)	N3–H2N3	0,8900
C6–C7	1,368(4)		
N1–C1–C10	115,77(15)	C7–C6–H6	119,4
N1–C1–C2	125,91(16)	C5–C6–H6	119,4
C10–C1–C2	118,28(15)	C8–C7–C6	120,3(2)
C1–C2–C3	111,69(16)	C8–C7–H7	119,8
C1–C2–H2A	109,3	C6–C7–H7	119,8
C3–C2–H2A	109,3	C7–C8–C9	120,1(2)
C1–C2–H2B	109,3	C7–C8–H8	119,9
C3–C2–H2B	109,3	C9–C8–H8	119,9
H2A–C2–H2B	107,9	C8–C9–C10	120,8(2)
C4–C3–C2	110,56(19)	C8–C9–H9	119,6
C4–C3–H3A	109,5	C10–C9–H9	119,6
C2–C3–H3A	109,5	C5–C10–C9	119,00(18)
C4–C3–H3B	109,5	C5–C10–C1	120,42(16)
C2–C3–H3B	109,5	C9–C10–C1	120,53(17)
H3A–C3–H3B	108,1	C1–N1–N2	119,39 (14)
C5–C4–C3	112,39(17)	C11–N2–N1	118,00(13)
C5–C4–H4A	109,1	C11–N2–H1N2	115,5
C3–C4–H4A	109,1	N1–H2–H1N2	126,4
C5–C4–H4B	109,1	N3–C11–N2	116,66(15)
C3–C4–H4B	109,1	N3–C11–S1	123,15(13)
H4A–C4–H4B	107,9	N2–C11–S1	120,19(12)
C10–C5–C6	118,5(2)	C11–N3–H1N3	122,2
C10–C5–C4	120,74(17)	C11–N3–H2N3	113,4
C6–C5–C4	120,78(19)	H1N3–N3–H2N3	124,3
C7–C6–C5	121,2(2)		

Tabela 05: Parâmetros de deslocamento anisotrópicos ($\text{\AA}^2$) dos átomos da TTSC. Desvios padrões em parênteses.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C1	0,0598(9)	0,0488(9)	0,0579(9)	0,0039(7)	0,0181(7)	0,0021(7)
C2	0,0643(10)	0,0616(11)	0,0741(12)	0,0011(8)	0,0254(9)	0,0117(9)
C3	0,0649(11)	0,0767(13)	0,0823(14)	0,0139(10)	0,0152(10)	0,0063(11)
C4	0,0913(14)	0,0677(13)	0,0816(14)	0,0220(10)	0,0186(10)	0,0137(11)
C5	0,0867(13)	0,0505(10)	0,0566(10)	0,0006(9)	0,0153(9)	0,0002(8)
C6	0,1232(19)	0,0616(12)	0,0656(12)	-0,0012(12)	0,0197(12)	0,0117(10)
C7	0,128(2)	0,0829(16)	0,0730(14)	-0,0202(15)	0,0384(14)	0,0123(12)
C8	0,0951(16)	0,0975(17)	0,0812(15)	-0,0122(14)	0,0396(13)	0,0123(13)
C9	0,0788(13)	0,0780(14)	0,0779(13)	0,0020(10)	0,0310(11)	0,0133(11)
C10	0,0706(10)	0,0515(9)	0,0546(9)	-0,0013(8)	0,0178(8)	0,0023(8)
N1	0,0617(8)	0,0545(8)	0,0578(8)	0,0057(6)	0,0226(6)	0,0075(7)
N2	0,0561(8)	0,0595(9)	0,0641(8)	0,0119(6)	0,0257(7)	0,0127(7)
C11	0,0531(8)	0,0519(9)	0,0604(10)	0,0071(7)	0,0199(7)	0,0017(7)
N3	0,0628(9)	0,0686(10)	0,0820(11)	0,0186(7)	0,0362(8)	0,0212(8)
S1	0,0622(3)	0,0737(4)	0,0741(3)	0,0200(2)	0,0316(2)	0,0242(2)

Tabela 06: Coordenadas atômicas fracionárias e fatores de deslocamento isotrópico ou isotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2$). Desvios padrões em parênteses.

Átomo	x	Y	z	Ueq ($\text{\AA}^2$)
C1	0,29958(11)	0,7852(3)	0,39372(7)	0,0547(4)
C2	0,21106(12)	0,8320(4)	0,40609(8)	0,0651(5)
H2A	0,2187	0,9398	0,4357	0,078*
H2B	0,1869	0,6825	0,4157	0,078*
C3	0,14622(13)	0,9414(4)	0,36024(9)	0,0748(6)
H3A	0,1336	0,8271	0,3318	0,090*
H3B	0,0909	0,9779	0,3702	0,090*
C4	0,18397(16)	1,1667(4)	0,34255(10)	0,0803(6)
H4A	0,1438	1,2255	0,3113	0,096*
H4B	0,1882	1,2883	0,3693	0,096*
C5	0,27389(14)	1,1280(3)	0,33150(7)	0,0647(5)
C6	0,30605(19)	1,2810(4)	0,29776(9)	0,0837(6)
H6	0,2709	1,4078	0,2821	0,100*
C7	0,3882(2)	1,2473(5)	0,28746(10)	0,0920(7)
H7	0,4087	1,3528	0,2654	0,110*
C8	0,43993(17)	1,0605(5)	0,30923(10)	0,0881(7)
H8	0,4950	1,0357	0,3013	0,106*
C9	0,41110(15)	0,9082(4)	0,34300(9)	0,0761(6)
H9	0,4472	0,7820	0,3581	0,091*
C10	0,32796(12)	0,9407(3)	0,35500(7)	0,0583(4)
N1	0,35565(10)	0,6249(3)	0,41497(6)	0,0566(4)
N2	0,33609(9)	0,4805	0,45306(6)	0,0580(4)
H1N2	0,2861	0,4818	0,4646	0,070*
C11	0,39552(11)	0,3092(3)	0,47378(7)	0,0540(4)
N3	0,46628(10)	0,2886(3)	0,45383(7)	0,0680(5)
H1N3	0,5063	0,1731	0,4636	0,082*
H2N3	0,4719	0,4075	0,4323	0,082*
S1	0,37784(3)	0,13624(10)	0,52278(2)	0,0675(2)

Tabela 07: Comprimento (Å) e ângulo ($^{\circ}$) das ligações de hidrogênio.

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N2-H1N2...S1 ⁱ	0,89	2,71	3,5606(14)	161
N3-H1N3...S1 ⁱⁱ	0,89	2,45	3,3351	171

Códigos de Simetria: (i)-x+1/2,-y+1/2,-z+1; (ii)-x+1,-y,-z+1.

ANEXO B:

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



Acta Crystallographica Section E
Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

Editors: W. T. A. Harrison, H. Stoeckli-Evans,
E. R. T. Tiekink and M. Weir

2-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-yl- idene)hydrazinecarbothioamide

Adriano Bof de Oliveira, Cecília Santos Silva, Bárbara Regina Santos
Feitosa, Christian Näther and Inke Jess

Acta Cryst. (2012). E68, o2581

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. (2012). E68, o2581

Oliveira et al. - C₁₅H₁₃N₃S

2-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-yl-
idene)hydrazinecarbothioamideAdriano Bof de Oliveira,^{a*} Cecília Santos Silva,^a
Bárbara Regina Santos Feitosa,^a Christian Näther^b and
Inke Jess^b^aDepartamento de Química, Universidade Federal de Sergipe, Av. Marechal Rondon
sh, Campus, 49100-000 São Cristóvão-SE, Brazil, and ^bInstitut für Anorganische
Chemie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Max-Eyth-Strasse 2, D-24118 Kiel,
Germany

Correspondence e-mail: adriano.bof@ufse.br

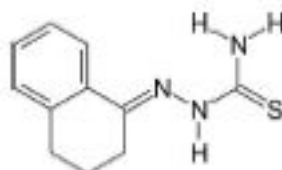
Received 11 June 2012; accepted 23 July 2012

Key indicators: single-crystal X-ray study; T = 293 K; mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.003 \text{ \AA}$;
R factor = 0.045; wR factor = 0.126; data-to-parameter ratio = 17.7.

The molecular structure of the title compound, $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}$, is not planar: the maximum deviation from the mean plane of the non-H atoms is 0.521 (2) Å for an aliphatic C atom, which corresponds to an envelope conformation for the non-aromatic ring. The hydrazinecarbothioamide substituent and the benzene ring have maximum deviations from the mean planes through the non-H atoms of 0.0288 (16) and 0.0124 (27) Å, respectively, and the dihedral angle between the two planes is 8.84 (13)°. In the crystal, molecules are linked into chains along [110] by pairs of N—H...S hydrogen bonds between molecules related by centres of symmetry.

Related literature

For the synthesis of the title compound and the pharmacological activity of ketone thiosemicarbazones, see: Thanigaimalai *et al.* (2011). For crystal structures of other thiosemicarbazone derivatives with pharmacological activity, see: Pedernoli *et al.* (2011); Bittencourt *et al.* (2012).



Experimental

Crystal data

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}$
 $M_r = 219.30$
 Monoclinic, $C2/c$
 $a = 15.4388(11) \text{ \AA}$
 $b = 5.5781(3) \text{ \AA}$
 $c = 26.338(2) \text{ \AA}$
 $\beta = 102.940(6)^\circ$
 $V = 2210.6(3) \text{ \AA}^3$
 $Z = 8$
 Mo K α radiation
 $\mu = 0.26 \text{ mm}^{-1}$
 $T = 293 \text{ K}$
 $0.3 \times 0.2 \times 0.2 \text{ mm}$

Data collection

Stoe IPDS-1 diffractometer
 7673 measured reflections
 2402 independent reflections
 2019 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 $R_{\text{int}} = 0.043$

Refinement

$R[\sigma^2] = 0.045$
 $wR[\sigma^2] = 0.126$
 $S = 1.08$
 2402 reflections
 136 parameters
 H-atom parameters constrained
 $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.19 \text{ e \AA}^{-3}$
 $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.21 \text{ e \AA}^{-3}$

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
N2—H1A...N1 ⁱ	0.89	2.71	3.560(14)	161
N2—H1A...S1 ⁱ	0.89	2.45	3.335(16)	171

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

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: XP in SHELXTL (Sheldrick, 2008); software used to prepare material for publication: pubCIF (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. CSS acknowledges CAPES for the award of a scholarship.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: FV2063).

References

- Bittencourt, V. C. D., Giavini, V. C., Bresolin, L., Locatelli, A. & de Oliveira, A. B. (2012). *Acta Cryst.* **E68**, o1187.
 Pedernoli, F. R. S., Bresolin, L., Corrao, V. S., Locatelli, A. & de Oliveira, A. B. (2011). *Acta Cryst.* **E67**, o1804.
 Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
 Stoe & Cie. (2008). X-Area, X-RED32 and X-SHAPE. Stoe & Cie, Darmstadt, Germany.
 Thanigaimalai, P., Lee, K.-C., Sharma, V. K., Roh, E., Kim, Y. & Jung, S.-H. (2011). *Bioorg. Med. Chem.* **21**, 3527–3530.
 Westrip, S. P. (2010). *J. Appl. Cryst.* **43**, 920–925.

supplementary materials

Acta Cryst. (2012). E68, o2581 [doi:10.1107/S1600536812033302]

2-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-ylidene)hydrazinecarbothioamide

Adriano Bof de Oliveira, Cecília Santos Silva, Bárbara Regina Santos Feitosa, Christian Näther and Inke Jess

Comment

Thiosemicarbazone derivatives have a wide range of pharmacological properties. For example, ketonethiosemicarbazones show pharmacological activity against melanogenesis in melanoma B16 cells (Thanigaimalai *et al.*, 2011). As part of our study on the synthesis of thiosemicarbazone derivatives, we report herein the crystal structure of 2-(3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-ylidene)hydrazinecarbothioamide.

In the crystal structure of the title compound the maximum deviation from the least squares plane through all non-hydrogen atoms is 0.5205 (23) Å for C3, which is in agreement with the envelope conformation observed for the non-aromatic ring (Fig. 1).

The molecule shows an *trans* conformation for the atoms about the C1—N1/N1—N2/N2—C11 bonds. The mean deviations from the least squares planes for the N1/N2/C11/N3/S1 and C5/C6/C7/C8/C9/C10 fragments amount to 0.0288 (16) Å for N2 and 0.0124 (27) Å for C7, respectively, and the dihedral angle between the two planes is 8.84 (13)°. The *trans* conformation for the thiosemicarbazone fragment is also observed in other structures (Pedemolli *et al.*, 2011 and Bittencourt *et al.*, 2012).

The molecules are connected via centrosymmetric pairs of N—H...S hydrogen bonds, forming a one-dimensional H-bonded polymer along [1 -1 0] (Fig. 2 and Table 1).

Experimental

All starting materials were commercially available and were used without further purification. The synthesis was adapted from a procedure reported previously (Thanigaimalai *et al.*, 2011). The hydrochloric acid catalyzed reaction of 1-tetralone (10 mmol) and thiosemicarbazide (10 mmol) in a 3:1 mixture of ethanol and water (100 ml) was refluxed for 7 h. After cooling and filtering, crystals suitable for X-ray diffraction were obtained by recrystallization from tetrahydrofuran.

Refinement

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. C—H atoms were positioned with idealized geometry and were refined isotropically, with $U_{eq}(H) = 1.2 U_{eq}(C)$ using a riding model with C—H = 0.97 Å for aromatic and 0.93 Å for methylene H atoms. N—H atoms were located in difference map, their bond lengths set to 0.89 Å and finally they were refined isotropically with $U_{eq}(H) = 1.2 U_{eq}(N)$ using a riding model.

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: *XP in SHELXTL* (Sheldrick, 2008); software used to prepare material

for publication: *publCIF* (Westrip, 2010).

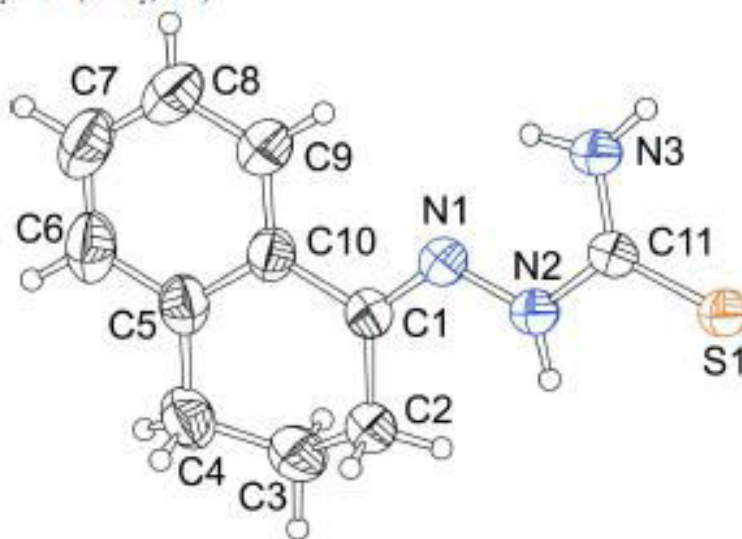


Figure 1

Molecular structure of the title compound with labeling and displacement ellipsoids drawn at the 40% probability level.

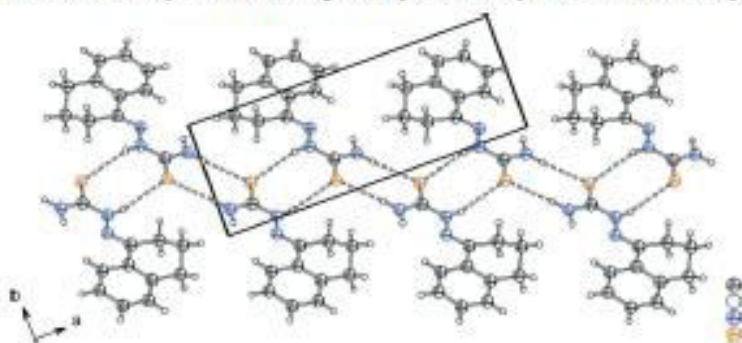


Figure 2

Crystal structure of the title compound with view along the crystallographic *c* axis, showing the N—H—S hydrogen bonding as dashed lines.

2-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-ylidene)hydrazinecarbothioamide

Crystal data

$C_{11}H_{10}N_2S$

$M_r = 219.30$

Monoclinic, $C2/c$

Hall symbol: $-C2/c$

$a = 15.4388(11) \text{ \AA}$

$b = 5.5781(3) \text{ \AA}$

$c = 26.338(2) \text{ \AA}$

$\beta = 102.940(6)^\circ$

$V = 2210.6(3) \text{ \AA}^3$

$Z = 8$

$R(000) = 928$

$D_x = 1.318 \text{ Mg m}^{-3}$

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$

$\mu = 0.26 \text{ mm}^{-1}$

$T = 293 \text{ K}$

Block, yellow

$0.3 \times 0.2 \times 0.2 \text{ mm}$

Data collection

Stoe IPDS-1

diffractometer

Radiation source: fine-focus sealed tube, Stoe

IPDS-1

Graphite monochromator

ϕ scans

7673 measured reflections

2402 independent reflections

2019 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.043$

$\theta_{\text{min}} = 27.0^\circ$, $\theta_{\text{max}} = 3.4^\circ$

$h = -19 \rightarrow 19$

$k = -6 \rightarrow 7$

$l = -29 \rightarrow 33$

Refinement

Refinement on F^2

Least-squares matrix: full

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.045$

$wR(F^2) = 0.126$

$S = 1.08$

2402 reflections

136 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

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0611P)^2 + 0.6719P]$

where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$

$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.19 \text{ e \AA}^{-3}$

$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.21 \text{ e \AA}^{-3}$

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 -factors 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	$U_{\text{eq}}^*/U_{\text{eq}}$
C1	0.29958 (11)	0.7852 (3)	0.39372 (7)	0.0547 (4)
C2	0.21106 (12)	0.8320 (4)	0.40609 (8)	0.0651 (5)
H2A	0.2187	0.9398	0.4357	0.078*
H2B	0.1869	0.6825	0.4157	0.078*
C3	0.14622 (13)	0.9414 (4)	0.36024 (9)	0.0748 (6)
H3A	0.1336	0.8271	0.3318	0.090*
H3B	0.0909	0.9779	0.3702	0.090*
C4	0.18397 (16)	1.1667 (4)	0.34255 (10)	0.0803 (6)
H4A	0.1438	1.2255	0.3113	0.096*
H4B	0.1882	1.2883	0.3693	0.096*
C5	0.27389 (14)	1.1280 (3)	0.33150 (7)	0.0647 (5)
C6	0.30605 (19)	1.2810 (4)	0.29776 (9)	0.0837 (6)
H6	0.2709	1.4078	0.2821	0.100*
C7	0.3882 (2)	1.2473 (5)	0.28746 (10)	0.0920 (7)
H7	0.4087	1.3528	0.2654	0.110*

C8	0.43993 (17)	1.0605 (5)	0.30923 (10)	0.0881 (7)
H8	0.4950	1.0357	0.3013	0.106*
C9	0.41110 (15)	0.9082 (4)	0.34300 (9)	0.0761 (6)
H9	0.4472	0.7820	0.3581	0.091*
C10	0.32796 (12)	0.9407 (3)	0.35500 (7)	0.0583 (4)
N1	0.35565 (10)	0.6249 (3)	0.41497 (6)	0.0566 (4)
N2	0.33609 (9)	0.4805 (3)	0.45306 (6)	0.0580 (4)
H1N2	0.2861	0.4818	0.4646	0.070*
C11	0.39552 (11)	0.3092 (3)	0.47378 (7)	0.0540 (4)
N3	0.46628 (10)	0.2886 (3)	0.45383 (7)	0.0680 (5)
H1N3	0.5063	0.1731	0.4636	0.082*
H2N3	0.4719	0.4075	0.4323	0.082*
S1	0.37784 (3)	0.13624 (10)	0.52278 (2)	0.0675 (2)

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

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C1	0.0598 (9)	0.0488 (9)	0.0579 (9)	0.0039 (7)	0.0182 (7)	0.0021 (7)
C2	0.0643 (10)	0.0616 (11)	0.0741 (12)	0.0111 (8)	0.0254 (9)	0.0117 (9)
C3	0.0649 (11)	0.0767 (13)	0.0823 (14)	0.0139 (10)	0.0152 (10)	0.0063 (11)
C4	0.0913 (14)	0.0677 (13)	0.0816 (14)	0.0220 (11)	0.0186 (11)	0.0137 (11)
C5	0.0867 (13)	0.0505 (10)	0.0566 (10)	0.0006 (9)	0.0153 (9)	0.0002 (8)
C6	0.1232 (19)	0.0616 (12)	0.0656 (12)	-0.0012 (12)	0.0197 (12)	0.0117 (10)
C7	0.128 (2)	0.0829 (16)	0.0730 (14)	-0.0202 (15)	0.0384 (14)	0.0123 (12)
C8	0.0951 (16)	0.0975 (17)	0.0812 (15)	-0.0122 (14)	0.0396 (13)	0.0123 (13)
C9	0.0788 (13)	0.0780 (14)	0.0779 (13)	0.0020 (10)	0.0310 (11)	0.0133 (11)
C10	0.0706 (10)	0.0515 (9)	0.0546 (9)	-0.0013 (8)	0.0178 (8)	0.0023 (8)
N1	0.0617 (8)	0.0545 (8)	0.0578 (8)	0.0057 (6)	0.0226 (6)	0.0075 (7)
N2	0.0561 (8)	0.0595 (9)	0.0641 (8)	0.0119 (6)	0.0257 (7)	0.0127 (7)
C11	0.0531 (8)	0.0519 (9)	0.0604 (10)	0.0071 (7)	0.0199 (7)	0.0017 (7)
N3	0.0628 (9)	0.0686 (10)	0.0820 (11)	0.0186 (7)	0.0362 (8)	0.0212 (8)
S1	0.0622 (3)	0.0737 (4)	0.0741 (3)	0.0200 (2)	0.0316 (2)	0.0242 (2)

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

C1—N1	1.282 (2)	C6—H6	0.9300
C1—C10	1.478 (2)	C7—C8	1.359 (4)
C1—C2	1.497 (2)	C7—H7	0.9300
C2—C3	1.514 (3)	C8—C9	1.374 (3)
C2—H2A	0.9700	C8—H8	0.9300
C2—H2B	0.9700	C9—C10	1.401 (3)
C3—C4	1.503 (3)	C9—H9	0.9300
C3—H3A	0.9700	N1—N2	1.3722 (19)
C3—H3B	0.9700	N2—C11	1.352 (2)
C4—C5	1.497 (3)	N2—H1N2	0.8899
C4—H4A	0.9700	C11—N3	1.319 (2)
C4—H4B	0.9700	C11—S1	1.6818 (17)
C5—C10	1.393 (3)	N3—H1N3	0.8900
C5—C6	1.401 (3)	N3—H2N3	0.8900
C6—C7	1.368 (4)		

N1—C1—C10	115.77 (15)	C7—C6—H6	119.4
N1—C1—C2	125.91 (16)	C5—C6—H6	119.4
C10—C1—C2	118.28 (15)	C8—C7—C6	120.3 (2)
C1—C2—C3	111.69 (16)	C8—C7—H7	119.8
C1—C2—H2A	109.3	C6—C7—H7	119.8
C3—C2—H2A	109.3	C7—C8—C9	120.1 (2)
C1—C2—H2B	109.3	C7—C8—H8	119.9
C3—C2—H2B	109.3	C9—C8—H8	119.9
H2A—C2—H2B	107.9	C8—C9—C10	120.8 (2)
C4—C3—C2	110.56 (19)	C8—C9—H9	119.6
C4—C3—H3A	109.5	C10—C9—H9	119.6
C2—C3—H3A	109.5	C5—C10—C9	119.00 (18)
C4—C3—H3B	109.5	C5—C10—C1	120.42 (16)
C2—C3—H3B	109.5	C9—C10—C1	120.53 (17)
H3A—C3—H3B	108.1	C1—N1—N2	119.39 (14)
C5—C4—C3	112.39 (17)	C11—N2—N1	118.00 (13)
C5—C4—H4A	109.1	C11—N2—H1N2	115.5
C3—C4—H4A	109.1	N1—N2—H1N2	126.4
C5—C4—H4B	109.1	N3—C11—N2	116.66 (15)
C3—C4—H4B	109.1	N3—C11—S1	123.15 (13)
H4A—C4—H4B	107.9	N2—C11—S1	120.19 (12)
C10—C5—C6	118.5 (2)	C11—N3—H1N3	122.2
C10—C5—C4	120.74 (17)	C11—N3—H2N3	113.4
C6—C5—C4	120.78 (19)	H1N3—N3—H2N3	124.3
C7—C6—C5	121.2 (2)		

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>
N2—H1N2—S1 ⁱ	0.89	2.71	3.5606 (14)	161
N3—H1N3—S1 ⁱ	0.89	2.45	3.3351 (16)	171

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