



UnB

Universidade de Brasília

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

TESE DE DOUTORADO

ESTUDO CRISTALOQUÍMICO E BIOLÓGICO DE COMPLEXOS DE COBRE E ZINCO
COM HIDRAZONAS E SEMICARBAZONAS

PEDRO HENRIQUE DE OLIVEIRA SANTIAGO

ORIENTADORA: PROF^a. DR.^a CLAUDIA CRISTINA GATTO

Brasília – DF, Brasil

2020



UnB

Universidade de Brasília

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

TESE DE DOUTORADO

ESTUDO CRISTALOQUÍMICO E BIOLÓGICO DE COMPLEXOS DE COBRE E ZINCO
COM HIDRAZONAS E SEMICARBAZONAS

Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de Brasília, como requisito parcial
para obtenção do título de Doutor em Química.

PEDRO HENRIQUE DE OLIVEIRA SANTIAGO

ORIENTADORA: PROF.^a DR.^a CLAUDIA CRISTINA GATTO

Brasília – DF, Brasil

2020



“O espírito sem limites é o maior tesouro do homem”.
Trecho de Harry Potter e a Ordem da Fênix, J. K. Rowling.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por estar presente em todos os momentos de minha vida e por todas as oportunidades que tive para chegar até aqui.

Aos meus pais, André e Lígia, aos meus irmãos João Paulo, Gabriella, Letícia e Marcos e aos meus familiares, pelo apoio, carinho e incentivo que sempre me deram.

À minha orientadora Cláudia Cristina Gatto, por ter me aceitado como membro de seu laboratório desde a disciplina de técnica de pesquisa. Muito obrigado pelos ensinamentos ao longo de todos esses anos, pela amizade, por ter me ajudado a crescer pessoal e profissionalmente, e por ter se tornado uma grande mãe científica para todos os seus alunos.

Aos colegas do Laboratório de Síntese Inorgânica e Cristalografia, pela amizade, pelo auxílio e por todos os momentos que compartilhamos. Um agradecimento especial para a Carolane e para a Francielle por serem as melhores amigas que eu poderia ter feito durante a pós-graduação, e pela amizade que espero levar para sempre comigo.

Aos meus amigos, em especial à Lorena, ao Hiago, à Katharina e à Nyanne, por todo o apoio e amizade.

Aos professores membros da banca, por contribuírem com este trabalho.

Aos professores Mariana Castro (Instituto de Biologia - UnB), Carlos Martins (Instituto de Ciências Biomédicas - UFU) e Adenilda C. Honório-França (Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde – UFMT) pelas análises biológicas executadas.

Aos professores e funcionários do IQ-UnB, por fazerem parte, de maneira direta ou indireta, da minha formação acadêmica e do desenvolvimento desta tese.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 e da FAPDF.

RESUMO

O presente trabalho descreve a síntese e caracterização de compostos de coordenação de cobre(I), cobre(II) e zinco(II) a partir das bases de Schiff 2-acetilpiridinanicotinohidrazona (HL^1), 2-acetilfuranoisoniazona (HL^2) e 2-acetilpiridina-*N*(4)-fenilsemicarbazona (HL^3). Sintetizou-se 12 novos complexos metálicos que foram caracterizados empregando-se as técnicas de análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio, condutimetria, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia eletrônica, espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear de 1H . Dentre os complexos, foi possível a elucidação estrutural de $[Cu(L^1)_2]$ (**1**), $[Zn(L^1)_2]$ (**2**), $[CuCl_2(HL^1)]$ (**3**), $[CuBr_2(HL^1)]$ (**4**), $[ZnCl_2(HL^2)]$ (**7**), $[Zn(L^2)]$ (**8**), $[CuCl(HL^3)(PPh_3)]$ (**9**), $[CuBr(HL^3)(PPh_3)]$ (**10**), $[ZnCl_2(HL^3)]$ (**11**) e $[Zn(OAc)_2(HL^3)]$ (**12**) por meio da técnica de difração de raios X de monocristal e pela análise das superfícies de Hirshfeld, sendo verificado os modos de coordenação das bases de Schiff frente aos íons metálicos utilizados, assim como as interações intra- e intermoleculares, os poliedros de coordenação, os ângulos e comprimentos de ligação, os sistemas cristalinos e os grupos espaciais. Nos ensaios biológicos foi possível avaliar o potencial antibacteriano da hidrazona HL^1 e de seus complexos frente a bactérias cariogênicas, onde foi verificada uma melhora no potencial antibacteriano após a coordenação da hidrazona contra a maioria das bactérias testadas, com destaque para os complexos heteroléticos. O potencial citotóxico da semicarbazona HL^3 e dos complexos (**9**) e (**10**) foi avaliado contra as linhagens de células MCF-7 (câncer de mama) e PBMC (células periféricas do plasma sanguíneo), onde os compostos caracterizados apresentaram atividade antitumoral, com destaque para o complexo (**10**) que apresentou melhor atividade citotóxica e melhor seletividade contra a linhagem de células de câncer ($CI_{50} = 7,66 \mu M$; I.S. = 7,7). O perfil antimicrobiano do ligante 2-acetilpiridinabenzoilhidrazona (HL^4) e de seus complexos de cobre(II) $[Cu(\mu-OAc)(L^4)]_2$ (**13**), $[Cu(NO_3)_2(HL^4)]$ (**14**) e $[Cu_2(L^4)_2(\mu-SO_4)(DMF)]$ (**15**) foi avaliado contra fungos e bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, com os complexos demonstrando melhor atividade antibacteriana do que o ligante livre.

ABSTRACT

The present work describes the synthesis and characterization of coordination compounds with copper(I), copper(II) and zinc(II) derived from Schiff's bases 2-acetylpyridinenicotinichydrazone (HL¹), 2-acetylfuranisoniazone (HL²) and 2-acetylpyridine-*N*(4)-phenylsemicarbazone (HL³). The techniques of CHN elemental analysis, conductimetry, infrared spectroscopy, electronic spectroscopy, mass spectrometry and ¹H nuclear magnetic resonance were employed for the characterization of the 12 synthesized complexes. It was possible the structural elucidation of [Cu(L¹)₂] (**1**), [Zn(L¹)₂] (**2**), [CuCl₂(HL¹)] (**3**), [CuBr₂(HL¹)] (**4**), [ZnCl₂(HL²)] (**7**), [Zn(L²)] (**8**), [CuCl(HL³)(PPh₃)] (**9**), [CuBr(HL³)(PPh₃)] (**10**), [ZnCl₂(HL³)] (**11**) e [Zn(OAc)₂(HL³)] (**12**) with the single crystal X-ray diffraction technique and the Hirshfeld surface analysis, being verified the coordination modes of the Schiff's bases with the used metal ions, as well as intra- and intermolecular interactions, coordination polyhedral, bond angles and lengths, crystal systems and space groups. It was possible at the biological assays to evaluate the antibacterial potential of HL¹ and its complexes against cariogenic bacteria, being verified a better antibacterial activity for the complexes against most of the tested bacteria, with better results for the heteroleptic complexes, while the cytotoxic potential of the semicarbazone HL³ and the complexes (**9**) and (**10**) against cells lines of MCF-7 (human breast cancer) and PBMC (peripheral blood mononuclear cells), with best results for (**10**) which showed better cytotoxic activity and better selectivity against the cancer cells line (IC₅₀ = 7.66 μM; I.S. = 7.7). The antimicrobial profile of 2-acetylpyridinebenzoylhydrazone (HL⁴) and its copper(II) complexes [Cu(μ-OAc)(L⁴)₂] (**13**), [Cu(NO₃)₂(HL⁴)] (**14**) and [Cu₂(L⁴)₂(μ-SO₄)(DMF)] (**15**) was tested against fungi and Gram-positive and Gram-negative bacteria, with the complexes demonstrating better antibacterial activity than the free ligand.

SUMÁRIO

RESUMO	IV
ABSTRACT	V
LISTA DE FIGURAS	IX
LISTA DE TABELAS	XIV
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	XVI
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Hidrazonas e Semicarbazonas	4
1.2. Cobre	9
1.3. Zinco	11
1.4. Doenças causadas por microorganismos	14
1.5. Câncer	15
2. OBJETIVOS	16
3. PARTE EXPERIMENTAL	18
3.1. Materiais e Métodos	19
3.1.1. Reagentes e Solventes	19
3.1.2. Faixa de Fusão	19
3.1.3. Análise Elementar CHN	19
3.1.4. Análises de Condutimetria	20
3.1.5. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	20
3.1.6. Espectrometria de Massas	20
3.1.7. Espectroscopia de Absorção Molecular no Ultravioleta-Visível	20
3.1.8. Ressonância Magnética Nuclear de ¹H	21
3.1.9. Difração de Raios X de Monocristal	21
3.2. Síntese dos Agentes Complexantes	22
3.2.1. Síntese do ligante 2-acetilpiridinanicotino-hidrazona (HL¹)	22
3.2.2. Síntese do ligante 2-acetilfuranoisonicotino-hidrazona (HL²)	22
3.2.3. Síntese do ligante 2-acetilpiridina-N(4)-fenilsemicarbazona (HL³)	22
3.2.4. Síntese do ligante 2-acetilpiridinabenzoil-hidrazona (HL⁴)	23
3.3. Síntese dos reagentes de partida de cobre(I)	23
3.4. Síntese dos complexos	23
3.4.1. Síntese do complexo bis(2-acetilpiridinanicotino-hidrazonato)cobre(II) – [Cu(L¹)₂] (1)	23
3.4.2. Síntese do complexo bis(2-acetilpiridinanicotino-hidrazonato)zinco(II) – [Zn(L¹)₂] (2)	24

3.4.3. Síntese do complexo (2-acetilpiridinanicotinohidrazona)dicloretocobre(II) – [CuCl ₂ (HL ¹)] (3)	24
3.4.4. Síntese do complexo (2-acetilpiridinanicotinohidrazona)dibrometocobre(II) – [CuBr ₂ (HL ¹)] (4)	24
3.4.5. Síntese do complexo (2-acetilpiridinanicotinohidrazona)dicloretozinco (II) – [ZnCl ₂ (HL ¹)] (5).....	24
3.4.6. Síntese do complexo (2-acetilpiridinanicotinohidrazona)dibrometozinco(II) – [ZnBr ₂ (HL ¹)] (6)	25
3.4.7. Síntese do complexo (2-acetilfuranoisoniazona)dicloretozinco(II) metanol monosolvato – [ZnCl ₂ (HL ²)]·MeOH (7)	25
3.4.8. Síntese do complexo bis(2-acetilpiridinaisoniazonato)zinco(II) – [Zn(L ²) ₂] (8).....	25
3.4.9. Síntese do complexo (2-acetilpiridina- <i>N</i> (4)-fenilsemicarbazona)cloreto(trifenilfosfina)cobre(I) – [CuCl(HL ³)(PPh ₃)] (9).....	25
3.4.10. Síntese do complexo (2-acetilpiridina- <i>N</i> (4)-fenilsemicarbazona)brometo(trifenilfosfina)cobre(I) – [CuBr(HL ³)(PPh ₃)] (10)	25
3.4.11. Síntese do complexo (2-acetilpiridina- <i>N</i> (4)-fenilsemicarbazona)dicloretozinco(II) – [ZnCl ₂ (HL ³)] (11).....	26
3.4.12. Síntese do complexo diacetato(2-acetilpiridina- <i>N</i> (4)-fenilsemicarbazona)zinco(II) – [Zn(CH ₃ COO) ₂ (HL ³)] (12).....	26
3.4.13. Síntese do complexo μ -diacetatobis[(2-acetilpiridinabenzoil-hidrazonato)cobre(II)] – [Cu(L ⁴)(CH ₃ COO)] ₂ (13).....	26
3.4.14. Síntese do complexo (2-acetilpiridinabenzoil-hidrazona)dinitratocobre(II) – [Cu(HL ⁴)(NO ₃) ₂] (14).....	26
3.4.15. Síntese do complexo bis(2-acetilpiridinabenzoil-hidrazonato)dimetilformamida(μ -sulfato)dicobre(II) – [Cu ₂ (L ⁴) ₂ (dmf)(μ -SO ₄)] (15)	27
3.5. Avaliação da atividade antimicrobiana dos compostos derivados da 2-acetilpiridinanicotinohidrazona (HL ¹)	27
3.6. Testes de citotoxicidade <i>in vitro</i> do ligante 2-acetilpiridina- <i>N</i> (4)-fenilsemicarbazona e de seus complexos de cobre(I)	28
3.7. Avaliação da atividade antimicrobiana dos compostos derivados da 2-acetilpiridinabenzoilhidrazona (HL ⁴).....	29
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
4.1. Caracterização dos compostos derivados do ligante 2-acetilpiridinanicotinohidrazona....	32
4.1.1. Análise de espectroscopia vibracional na região do infravermelho do ligante HL ¹ e seus complexos de cobre(II) e zinco(II), (1–6).	34
4.1.2. Análise de espectrometria de massas do ligante HL ¹ e seus complexos de cobre(II) e zinco(II), (1-6).	35
4.1.3. Análise de espectroscopia eletrônica do ligante HL ¹ e de seus complexos de cobre(II) e zinco(II).	37
4.1.4. Análise de ressonância magnética nuclear de ¹ H do ligante HL ¹ e de seus complexos de zinco(II).	40
4.1.5. Análise estrutural dos complexos (1) e (2).	42

4.1.6. Análise estrutural dos complexos (3) e (4).	46
4.1.7. Análise da superfície de Hirshfeld dos complexos (1–4).	50
4.1.8. Determinação do potencial antibacteriano do ligante HL ¹ e de seus complexos de cobre(II) e zinco(II).	56
4.2. Caracterização dos compostos derivados do ligante 2-acetilfuranoisoniazona.	58
4.2.1. Análise de espectroscopia vibracional na região do infravermelho para o ligante HL ² e seus complexos de zinco(II), (7) e (8).	59
4.2.2. Análise de espectrometria de massas do ligante HL ² e seus complexos de zinco(II), (7) e (8).	60
4.2.3. Análise de espectroscopia de absorção molecular do ligante HL ² e de seus complexos de zinco(II), (7) e (8).	62
4.2.4. Análise de ressonância magnética nuclear de ¹ H para o ligante HL ² e os complexos (7) e (8).	63
4.2.5. Análise estrutural do complexo (7).	64
4.2.6. Análise estrutural do complexo (8).	68
4.2.7. Análise da superfície de Hirshfeld dos complexos (7) e (8).	70
4.3. Caracterização dos compostos derivados do ligante 2-acetilpiridina- <i>N</i> (4)-fenilsemicarbazona.	74
4.3.1. Análise de espectroscopia vibracional na região do infravermelho do ligante HL ³ e de seus complexos de cobre(I) e zinco(II), (9-12).	75
4.3.2. Análise de espectroscopia eletrônica de absorção molecular do ligante HL ³ e de seus complexos de cobre(I) e zinco(II).	77
4.3.3. Análise de ressonância magnética nuclear de ¹ H do ligante HL ³ e de seus complexos de cobre(I) e zinco(II).	78
4.3.4. Análise estrutural dos complexos (9) e (10).	82
4.3.5. Análise estrutural do complexo (11).	86
4.3.6. Análise estrutural do complexo (12).	89
4.3.7. Análise da superfície de Hirshfeld dos complexos (9–12).	93
4.3.8. Análise da atividade antitumoral do ligante HL ³ e dos complexos (9) e (10).	99
4.4. Análise da atividade antimicrobiana do ligante 2-acetilpiridinabenzol-hidrazona (HL ⁴) e de seus complexos de cobre (II) (13–15).	100
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	103
6. REFERÊNCIAS	106
APÊNDICES	114
APÊNDICE I. Espectros de Infravermelho.	115
APÊNDICE II. Padrões isotópicos dos compostos caracterizados por ESI-MS.	120
APÊNDICE III. Espectros ESI-MS/MS.	125
APÊNDICE IV. Espectros de RMN de ¹ H.	130
APÊNDICE V. Dados das análises de difração de raios X.	134
APÊNDICE VI. Artigos Publicados.	136

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação das estruturas dos fármacos auranofina (a) , bis(maltolato)oxovanádio(IV) (b) , Ceretec (c) e Pentostam (d)	2
Figura 2. Estrutura genérica das hidrazonas (a) e das acil-hidrazonas (b) , com os grupos R podendo ser hidrogênio ou substituintes orgânicos.	4
Figura 3. Estrutura genérica das semicarbazonas. Grupos R podem ser hidrogênio ou substituintes orgânicos.	5
Figura 4. Tautomerismo ceto-enólico das acil-hidrazonas (a) e das semicarbazonas (b)	5
Figura 5. Representação da estrutura do complexo [Ag(Hbpbh)NO ₃].	6
Figura 6. Representação da estrutura do complexo [VO ₂ (HBrasac)].	7
Figura 7. Representação da estrutura do complexo [Pd(Brsahbh)(PPh ₃)].	8
Figura 8. Representação da estrutura do complexo [CuCl(apzih)] ₄	10
Figura 9. Representação da estrutura do complexo [Cu(μ -Hhaffsc)] ₂ (NO ₃) ₂ ·2MeOH.	11
Figura 10. Representação da estrutura do complexo [Zn(qctmah)(NCO) ₂].	12
Figura 11. Representação da estrutura do complexo [Zn(Hsasc)(OAc)] ₂	13
Figura 12. Espectro ms/ms do complexo (1)	36
Figura 13. Espectro ms/ms do complexo (2)	37
Figura 14. Espectros eletrônicos do ligante HL ¹ e dos complexos 1-6 adquiridos em metanol e acetonitrila (2x10 ⁻⁵ M).	38
Figura 15. Espectros eletrônicos dos complexos (1) , (3) e (4) em metanol (1x10 ⁻³ M).	39
Figura 16. Numeração dos átomos de hidrogênio para análise de RMN- ¹ H dos compostos derivados do ligante HL ¹	40
Figura 17. Projeção ORTEP da estrutura cristalina dos complexos (1) (esquerda) e (2) (direita). Elipsóides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade.	42
Figura 18. Cella unitária do complexo (1) (a) e do complexo (2) no plano cristalográfico bc (b) e diagramas extraídos da International Tables for Crystallography referentes aos grupos espaciais Pbca (c) e Pcab (d)	45
Figura 19. Interação $\pi \cdots \pi$ stacking dos complexos (1) (a) e (2) (b)	46
Figura 20. Projeção ORTEP da estrutura cristalina dos complexos (3) (esquerda) e (4) (direita). Elipsóides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade. Moléculas de água foram omitidas por motivos de clareza.	47
Figura 21. Arranjo supramolecular bidimensional do complexo (3) formado a partir das ligações hidrogênio e interações $\pi \cdots \pi$ stacking.	49

Figura 22. Cella unitária do complexo (3) no plano cristalográfico ac (a) e do complexo (4) no plano cristalográfico ab (b), e diagrama extraído da International Tables for Crystallography referente ao grupo espacial P-1(c).....	49
Figura 23. Superfície de Hirshfeld do complexo (1) na função d_{norm}	51
Figura 24. Superfície de Hirshfeld do complexo (2) na função d_{norm}	51
Figura 25. Superfície de Hirshfeld do complexo (3) na função d_{norm}	52
Figura 26. Superfície de Hirshfeld do complexo (4) na função d_{norm}	53
Figura 27. Superfície de Hirshfeld dos complexos (1) (a), (2) (b), (3) (c) e (4) (d) na função shape index.....	53
Figura 28. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (1).	54
Figura 29. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (2).	55
Figura 30. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (3).	55
Figura 31. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (4).	56
Figura 32. Fragmentações do íon $[ZnCl_2(L)]^-$	61
Figura 33. Espectros eletrônicos do ligante HL ² e dos complexos (7) e (8) em metanol (2×10^{-5} M)...	62
Figura 34. Numeração dos átomos de hidrogênio para análise de RMN- ¹ H dos compostos derivados do ligante HL ²	63
Figura 35. Estrutura cristalina e molecular do complexo (7). Elipsóides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade. A molécula de metanol foi omitida por motivos de clareza.....	65
Figura 36. Arranjo supramolecular observado para o complexo (7).....	67
Figura 37. Cella unitária do complexo (7) no plano cristalográfico bc (a) e diagrama extraído da International Tables for Crystallography referente ao grupo espacial P-1 (b). Moléculas de metanol foram omitidas por motivos de clareza.....	68
Figura 38. Estrutura cristalina e molecular do complexo (8). Elipsóides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade.	68
Figura 39. Cella unitária do complexo (8) no plano cristalográfico ac (a) e diagrama extraído da International Tables for Crystallography referente ao grupo espacial P2 ₁ /n.	70
Figura 40. Superfície de Hirshfeld do complexo (7) na função d_{norm}	71
Figura 41. Superfície de Hirshfeld do complexo (8) na função d_{norm}	71
Figura 42. Superfície de Hirshfeld dos complexos (7) (esquerda) e (8) (direita) na função shape index.	72
Figura 43. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (7).	73
Figura 44. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (8).	73
Figura 45. Espectros eletrônicos do ligante HL ³ e dos complexos (9-12) em metanol (2×10^{-5} M).	77
Figura 46. Numeração dos átomos de hidrogênio para análise de RMN de ¹ H dos compostos derivados do ligante HL ³	78

Figura 47. Projeção ORTEP da estrutura cristalina dos complexos (9) (esquerda) e (10) (direita). Elipsóides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade. A molécula de acetonitrila no complexo (9) foi omitida por motivos de clareza.	82
Figura 48. Arranjo pseudo dimérico observado para o complexo (9)	84
Figura 49. Cadeia unidimensional formada a partir de interações $\pi\cdots\pi$ stacking do complexo (10) . Linhas pontilhadas indicam as interações e demonstram a continuidade da estrutura.	85
Figura 50. Cella unitária do complexo (9) (a) e do complexo (10) (b) no plano ac, e diagrama extraído da International Tables for Crystallography referente ao grupo espacial $P2_1/c$ (c) . As moléculas de acetonitrila na cela do complexo (9) foram omitidas por motivos de clareza.	86
Figura 51. Estrutura cristalina e molecular do complexo (11) . Elipsóides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade.	87
Figura 52. Cadeia unidimensional formada a partir das interações não covalentes do complexo (11) . Linhas pontilhadas indicam as interações e demonstram a continuidade da estrutura.	89
Figura 53. Cella unitária do complexo (11) no plano cristalográfico bc (a) e diagrama extraído da International Tables for Crystallography referente ao grupo espacial $P-1$ (b)	89
Figura 54. Estrutura cristalina e molecular do complexo (12) . Elipsóides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade.	90
Figura 55. Arranjo pseudo dimérico observado para o complexo (12)	92
Figura 56. Cella unitária do complexo (12) no plano cristalográfico bc (a) e diagrama extraído da International Tables for Crystallography referente ao grupo espacial $P2_1/n$ (b)	92
Figura 57. Superfície de Hirshfeld do complexo (9) na função d_{norm}	94
Figura 58. Superfície de Hirshfeld do complexo (10) na função d_{norm}	94
Figura 59. Superfície de Hirshfeld dos complexos (9) (a) e (10) (b) na função shape index.....	94
Figura 60. Superfície de Hirshfeld do complexo (11) na função d_{norm}	95
Figura 61. Superfície de Hirshfeld do complexo (12) na função d_{norm}	96
Figura 62. Superfície de Hirshfeld dos complexos (11) (esquerda) e (12) (direita) na função shape index.	96
Figura 63. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (9)	97
Figura 64. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (10)	97
Figura 65. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (11)	98
Figura 66. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (12)	98
Figura A1. Espectro de FT-IR do ligante HL^1	115
Figura A2. Espectro de FT-IR do ligante HL^2	115
Figura A3. Espectro de FT-IR do ligante HL^3	115
Figura A4. Espectro de FT-IR do complexo (1)	116
Figura A5. Espectro de FT-IR do complexo (2)	116
Figura A6. Espectro de FT-IR do complexo (3)	116

Figura A7. Espectro de FT-IR do complexo (4)	117
Figura A8. Espectro de FT-IR do complexo (5)	117
Figura A9. Espectro de FT-IR do complexo (6)	117
Figura A10. Espectro de FT-IR do complexo (7)	118
Figura A11. Espectro de FT-IR do complexo (8)	118
Figura A12. Espectro de FT-IR do complexo (9)	118
Figura A13. Espectro de FT-IR do complexo (10)	119
Figura A14. Espectro de FT-IR do complexo (11)	119
Figura A15. Espectro de FT-IR do complexo (12)	119
Figura A16. Padrão isotópico do íon $(H_2L^1)^+$	120
Figura A17. Padrão isotópico do íon $[Cu(L^1)(HL^1)]^+$	120
Figura A18. Padrão isotópico do íon $[Zn(L^1)(HL^1)]^+$	121
Figura A19. Padrão isotópico do íon $[CuCl(HL^1)]^+$	121
Figura A20. Padrão isotópico do íon $[CuBr(HL^1)]^+$	122
Figura A21. Padrão isotópico do íon $[ZnCl(HL^1)]^+$	122
Figura A22. Padrão isotópico do íon $[ZnBr(HL^1)]^+$	123
Figura A23. Padrão isotópico do íon $(H_2L^2)^+$	123
Figura A24. Padrão isotópico do íon $[ZnCl_2(L^2)]^-$	124
Figura A25. Padrão isotópico do íon $[Zn(L^2)(HL^2)]^+$	124
Figura A26. Fragmentações do íon $(H_2L^1)^+$	125
Figura A27. Fragmentações do íon $[Cu(L^1)(HL^1)]^+$	125
Figura A28. Fragmentações do íon $[Zn(L^1)(HL^1)]^+$	126
Figura A29. Fragmentações do íon $[CuCl(HL^1)]^+$	126
Figura A30. Fragmentações do íon $[CuBr(HL^1)]^+$	127
Figura A31. Fragmentações do íon $[ZnCl(HL^1)]^+$	127
Figura A32. Fragmentações do íon $[ZnBr(HL^1)]^+$	128
Figura A33. Fragmentações do íon $(H_2L^2)^+$	128
Figura A34. Fragmentações do íon $[ZnCl_2(L^2)]^-$	129
Figura A35. Espectro de RMN de 1H do ligante HL^1 em $CDCl_3$	130
Figura A36. Espectro de RMN de 1H do ligante HL^1 em $DMSO-d_6$	130
Figura A37. Espectro de RMN de 1H do complexo (2) em $CDCl_3$	130
Figura A38. Espectro de RMN de 1H do complexo (5) em $DMSO-d_6$	131
Figura A39. Espectro de RMN de 1H do complexo (6) em $DMSO-d_6$	131
Figura A40. Espectro de RMN de 1H do ligante HL^2 em $DMSO-d_6$	131
Figura A41. Espectro de RMN de 1H do complexo (7) em $DMSO-d_6$	132
Figura A42. Espectro de RMN de 1H do ligante HL^3 em $DMSO-d_6$	132
Figura A43. Espectro de RMN de 1H do complexo (9) em $DMSO-d_6$	132

Figura A44. Espectro de RMN de ^1H do complexo (10) em DMSO-d_6	133
Figura A45. Espectro de RMN de ^1H do complexo (11) em DMSO-d_6	133
Figura A46. Espectro de RMN de ^1H do complexo (12) em DMSO-d_6	133

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados de rendimento (Rend.), faixa de fusão (f.f.), análise elementar CHN e condutividade molar para os compostos derivados da 2-acetilpiridinanicotinohidrazona.	33
Tabela 2. Frequências de estiramento e deformação angular (cm^{-1}) de alguns modos normais de vibração do ligante HL ¹ e dos complexos 1-6	34
Tabela 3. Valores de razão massa/carga (m/z) das espécies catiônicas observadas nos espectros de massas do ligante HL ¹ e de seus complexos (1-6). Valores teóricos entre parênteses.	36
Tabela 4. Resultados obtidos na análise de espectroscopia eletrônica do ligante HL ¹ e dos complexos 1-6 . Valores de log ϵ entre parênteses.	38
Tabela 5. Dados obtidos a partir da análise dos espectros eletrônicos dos complexos de cobre(II) na região do visível, utilizando soluções em metanol (1×10^{-3} M).	40
Tabela 6. Valores de deslocamento químico (ppm) para os núcleos de ¹ H do ligante HL ¹ e de seus complexos de zinco(II).	41
Tabela 7. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos (1) e (2).	43
Tabela 8. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos (3) e (4).	47
Tabela 9. Ligações hidrogênio dos complexos (3) e (4).	48
Tabela 10. Interações não covalentes intermoleculares dos complexos (1) e (2).	52
Tabela 11. Interações não covalentes intermoleculares dos complexos (3) e (4).	53
Tabela 12. Atividade antibacteriana determinada para a hidrazona HL ¹ e para os complexos (1-6), expressa em termos de CIM e CBM (μM).	57
Tabela 13. Dados de rendimento (Rend.), faixa de fusão (f.f.), análise elementar CHN e condutividade molar para os compostos derivados da 2-acetilfuranoisoniazona.	59
Tabela 14. Frequências de estiramento e deformação angular (cm^{-1}) de alguns modos normais de vibração do ligante HL ² e dos complexos (7) e (8).	59
Tabela 15. Valores de razão massa/carga (m/z) das espécies catiônicas observadas nos espectros de massas do ligante HL ² e dos complexos (7) e (8). Valores teóricos entre parênteses.	60
Tabela 16. Resultados obtidos na análise de espectroscopia eletrônica do ligante HL ² e dos complexos (7) e (8). Valores de log ϵ dados entre parênteses.	62
Tabela 17. Valores de deslocamento químico (ppm) para os núcleos de ¹ H do ligante HL ² e do complexo (7).	63
Tabela 18. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo (7).	65
Tabela 19. Ligações hidrogênio do complexo (7).	67
Tabela 20. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo (8).	69
Tabela 21. Interações não covalentes intermoleculares dos complexos (7) e (8).	71

Tabela 22. Dados de rendimento (Rend.), faixa de fusão (f.f.), análise elementar CHN e condutividade molar para os compostos derivados da 2-acetilpiridina-N(4)-fenilsemicarbazona.....	75
Tabela 23. Frequências de estiramento e deformação angular (cm^{-1}) de alguns modos normais de vibração do ligante HL ³ e dos complexos (9-12).....	75
Tabela 24. Resultados obtidos na análise de espectroscopia eletrônica do ligante HL ³ e dos complexos (9-12).	77
Tabela 25. Valores de deslocamento químico (ppm) para os núcleos de ¹ H do ligante HL ³ e dos complexos (9) e (10).	79
Tabela 26. Valores de deslocamento químico (ppm) para os núcleos de ¹ H dos complexos (11) e (12).	80
Tabela 27. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos (9) e (10).	83
Tabela 28. Ligações hidrogênio dos complexos (9) e (10).	84
Tabela 29. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo (11).....	87
Tabela 30. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo (12).....	91
Tabela 31. Interações não covalentes intermoleculares dos complexos (9) e (10).....	93
Tabela 32. Interações não covalentes intermoleculares dos complexos (11) e (12).....	95
Tabela 33. Citotoxicidade dos compostos derivados do ligante HL ³ , dos reagentes de cobre(I) e do PMA, expressa em termos de CI ₅₀ (μM)*, e índice de seletividade (IS) contra as linhagens de células MCF-7 e PBMC.....	99
Tabela 34. Atividade antimicrobiana determinada para a hidrazona HL ⁴ e para os complexos (13), (14) e (15), expressa em termos de CIM (μM).	101
Tabela 35. Dados da coleta de intensidades e refinamento das estruturas cristalinas dos complexos (1), (2), (3), (4) e (7).	134
Tabela 36. Dados da coleta de intensidades e refinamento das estruturas cristalinas dos complexos (8), (9), (10), (11) e (12).	135

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ν	Estiramento de ligação
δ	Deslocamento químico
δ_{py}	Deformação angular no plano da piridina
Λ_M	Condutividade molar
ϵ	Absortividade molar
τ	Parâmetro de Addison
τ_4	Parâmetro de Okuniewski
8HQ	8-hidroxiquinolina
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
B16F10	Melanoma murinho metastático
BHI	Infusão de cérebro e coração bovino
BSA	Proteína albumina do soro bovino
CBM	Concentração bactericida mínima
CI ₅₀	Concentração que inibe o crescimento celular em 50%
CIM	Concentração inibitória mínima
ctDNA	DNS tumoral circulante
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
ECA109	Carcinoma esofágico humano
EROs	Espécies reativas de oxigênio
FTIR	Infravermelho por transformada de Fourier
Hapzih	Acetilpirazinaisoniazona
Hbpbh	2-benzoilpiridinabenzoilhidrazona
H ₂ Brsahbh	(5-bromosalicilaldeído)-4-hidroxibenzoilhidrazona
H ₂ Brsasc	3,5-dibromosalicilaldeído semicarbazona
H ₂ haffsc	2-hidroxiacetofenona- <i>N</i> (4)-fenil semicarbazona
HqctmahCl	Cloreto de 2-quinolino-(carboximetil)trimetilamôniohidrazona
H ₂ sasc	Salicilaldeído semicarbazona

HCT-116	Carcinoma colorretal humano
HeLa	Carcinoma hepitelial cervical humano
HL-60	Leucemia promielocítica aguda humana
IS	Índice de seletividade
J	Constante de acoplamento
m/z	massa/carga
MCF-7	Carcinoma mamário
Melan-A	Melanócitos murinho não-tumorigênicos
OD	Difusão ótica
OVCAR-8	Carcinoma de ovário humano
Patu 8988	Adenocarcinoma pancreático
PBMC	Células mononucleares do sangue periférico
PMA	Acetato de tetradecanoilforbol
RMN	Ressonância magnética nuclear
RPMI	Meio de cultura de células
SF-295	Glioblastoma humano
SGC7901	Câncer gástrico humano
TCLM	Transferência de carga ligante-metal
TMS	Tetrametilsilano
UFC	Unidade formadora de colônia
UV-Vis	Ultravioleta-visível

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A bioinorgânica é um ramo interdisciplinar da química, a qual envolve a química inorgânica, medicina, bioquímica, fisiologia, etc. O principal objetivo desta área é estudar as funções de compostos inorgânicos em sistemas biológicos, elucidar seus mecanismos de ação e desenvolver novos compostos para a terapia e diagnóstico de doenças.¹⁻⁵

Relata-se, desde a antiguidade, a utilização de compostos baseados em metais na medicina, como o uso de cobre para esterilização de água e de compostos de ferro como fármacos pelos egípcios, o uso de compostos de mercúrio na idade média para o tratamento de infecções e o emprego de sais de ouro no tratamento da tuberculose a partir do fim do século XIX. Porém, mesmo com a utilização de compostos inorgânicos como agentes terapêuticos, a Química Medicinal preocupava-se em estudar compostos orgânicos e produtos naturais, principalmente por conta das propriedades biológicas já conhecidas de alguns desses compostos, como a penicilina, a insulina, a quinina e o ácido acetilsalicílico.^{5,6}

Em meados do século XX, iniciou-se um maior desenvolvimento da área de bioinorgânica a partir dos estudos desenvolvidos por Paul Ehrlich, em que foi possível o uso de compostos baseados em arsênio para o tratamento de sífilis,⁷ e com a descoberta das propriedades antitumorais do complexo *cis*-diaminodicloretoplatina(II) (cisplatina).⁸ Desde então, compostos derivados de íons metálicos vêm sendo desenvolvidos e empregados na terapia e diagnóstico de doenças (Figura 1), como a auranofina que atua como agente antirreumático, o fármaco bis(maltolato)oxovanádio(IV) que mimetiza a insulina, o radiofármaco de ^{99m}Tc(V) Ceretec® que é utilizado como agente de perfusão no diagnóstico de traumatismo cerebral, e o derivado de antimônio(V), denominado Pentostam®, utilizado no tratamento de Leishmaniose.⁹⁻¹³

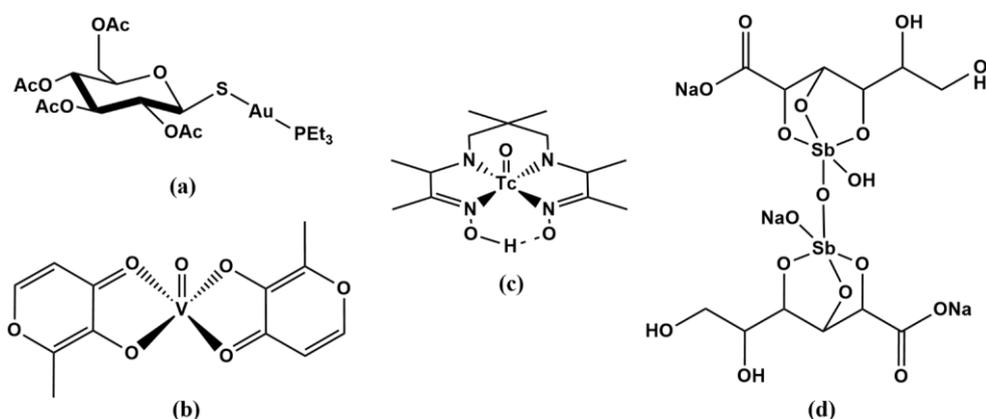
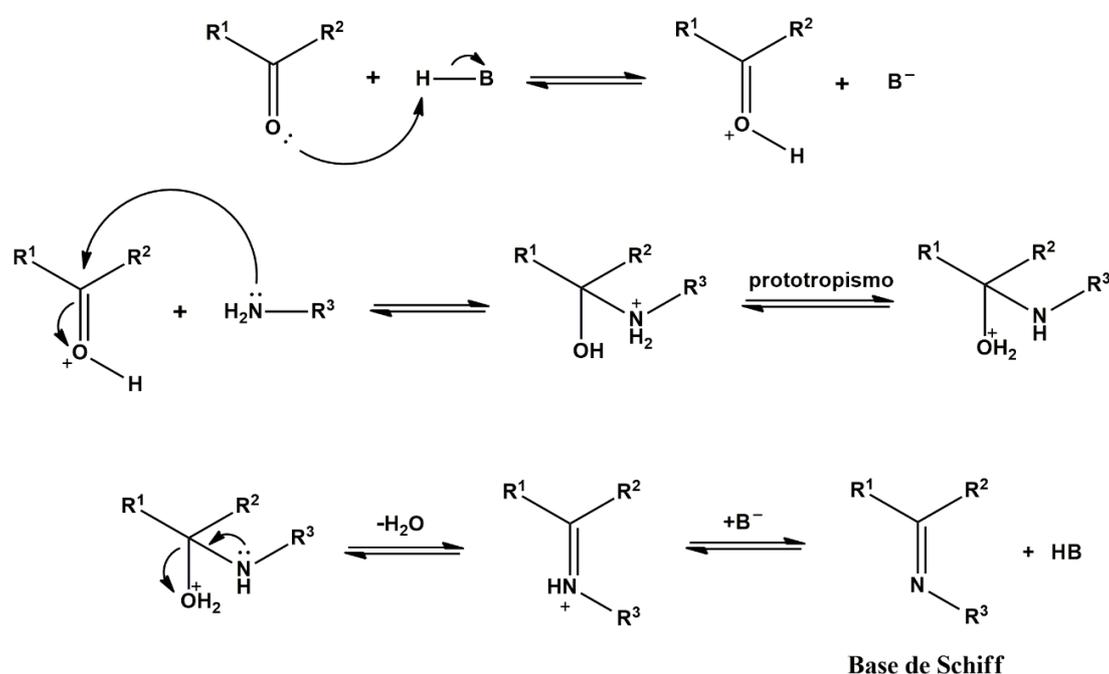


Figura 1. Representação das estruturas dos fármacos auranofina (a), bis(maltolato)oxovanádio(IV) (b), Ceretec (c) e Pentostam (d).

As bases de Schiff constituem uma vasta classe de compostos orgânicos que possuem como característica a presença de um grupo imina ($R_2C=N-R'$) em sua estrutura, sendo conhecidos por possuírem interessantes propriedades biológicas.¹⁴⁻¹⁷ Esses compostos também são muito estudados pela área de Química de Coordenação pois, por conta da presença de heteroátomos em sua composição, há possibilidade de serem utilizados como agentes complexantes.¹⁸⁻²¹

A síntese das bases de Schiff é feita por meio de uma reação entre uma cetona ou aldeído e aminas primárias.²² Essa reação ocorre por um mecanismo de formação de imina, muitas vezes sendo preferível a utilização de um ácido de Brønsted como catalisador, conforme apresentado no Esquema 1.



Esquema 1. Mecanismo da síntese de uma base de Schiff via catálise ácida. Grupos R podem ser substituintes aril, alquil, acil, hidrogênio, amina, etc.

Na formação de iminas via catálise ácida, ocorre primeiramente a protonação do oxigênio carbonílico, de modo a tornar o carbono da carbonila um sítio mais eletrofílico e facilitar o ataque nucleofílico promovido pelo nitrogênio primário da amina, formando um intermediário hemiaminal. Em seguida, há migração do próton da amina para o oxigênio proveniente da carbonila (prototropismo), o que favorece a formação do íon imínio e a liberação de água. Posteriormente, há desprotonação do íon imínio, formando a base de Schiff de interesse e regenerando o catalisador.

Diferentes íons metálicos são encontrados em organismos vivos, sendo essenciais à vida por estarem presentes em biomoléculas responsáveis por importantes processos biológicos, tais como transporte de oxigênio, reações de transferência de elétrons, reações redox, reações ácido-base, etc. Com isso, além do interesse de utilizá-los como fármacos, busca-se atualmente o desenvolvimento de compostos de coordenação que auxiliem na compreensão da atuação dos íons metálicos em sistemas biológicos.^{1,2,4,9}

1.1. Hidrazonas e Semicarbazonas

As hidrazonas são compostos orgânicos que pertencem à classe das bases de Schiff, caracterizados pela presença do grupo $R_2C=N-NR_2$, como apresentado na Figura 2a. Esses compostos são obtidos por meio da reação de condensação entre um aldeído ou cetona com uma hidrazina ou hidrazida. As hidrazonas possuem aplicação na química orgânica sintética, na química de coordenação, na química analítica e na medicina, nesta última devido ao potencial antitumoral, antitubercular, antiinflamatório e antioxidante que são capazes de demonstrar.^{14,23-28}

Dentro das hidrazonas destacam-se as acil-hidrazonas (Figura 2b), as quais são derivadas das hidrazidas. Devido a presença de um grupo carbonil nas acil-hidrazonas, esses compostos vêm apresentando grande interesse para a química de coordenação pois o átomo de oxigênio carbonílico pode atuar como sítio doador de densidade eletrônica, possibilitando o uso das acil-hidrazonas como agentes quelantes.

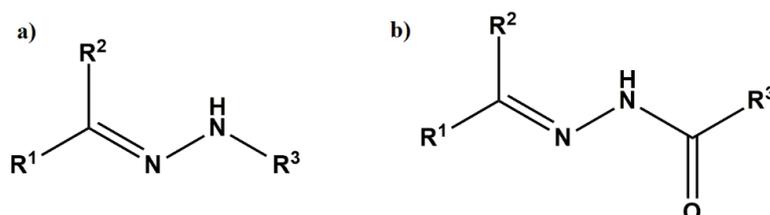


Figura 2. Estrutura genérica das hidrazonas (a) e das acil-hidrazonas (b), com os grupos R podendo ser hidrogênio ou substituintes orgânicos.

As semicarbazonas, apresentadas na Figura 3, também são classificadas como bases de Schiff e possuem em sua estrutura o grupo $R_2C=N-NR-C(O)-NR_2$, sendo sintetizadas a partir da reação de condensação entre uma semicarbazida e um aldeído ou cetona. Esses compostos apresentam importância na Química Medicinal por conta de suas propriedades farmacológicas, atuando como agentes anticonvulsivantes, antichagásicos, hipnóticos, etc.^{17,29,30}

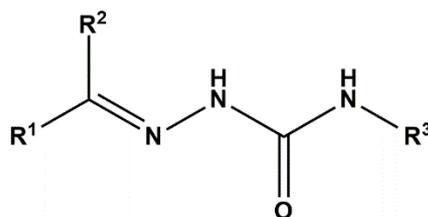


Figura 3. Estrutura genérica das semicarbazonas. Grupos R podem ser hidrogênio ou substituintes orgânicos.

Devido ao perfil farmacológico demonstrado pelas bases de Schiff, alguns estudos apresentam a investigação do potencial biológico de diferentes hidrazonas e semicarbazonas.^{30–33} Como exemplos, podem ser citadas semicarbazonas derivadas do 5-nitrofurfural que são utilizadas como agentes antibacterianos no tratamento de infecções,²⁶ hidrazonas derivadas da isoniazida que apresentaram boa atividade antitubercular contra *M. tuberculosis* em testes *in vitro* e *in vivo*,²⁸ e hidrazonas também derivadas da isoniazida que demonstraram potencial leishmanicida contra a forma amastigota da *L. braziliensis*, com resultados melhores do que o fármaco padrão.¹⁶

A presença de átomos de nitrogênio e do oxigênio na estrutura das acil-hidrazonas e das semicarbazonas permite a utilização desses compostos como agentes complexantes dentro da química de coordenação. Com isso, é possível unir as propriedades dessas bases de Schiff com algumas características dos íons metálicos para a formação de compostos de coordenação estáveis, que apresentem propriedades farmacológicas, catalíticas e luminescentes.^{34–37}

As acil-hidrazonas e as semicarbazonas apresentam tautomerismo ceto-enólico (Figura 4), podendo atuar como ligantes neutros ou aniônicos. Por isso, são capazes de apresentar diferentes conformações que, em conjunto com os grupos substituintes presentes na estrutura desses compostos, possibilitam o uso das hidrazonas como ligantes multidentados para a formação de complexos com as mais variadas estruturas.^{38–43}

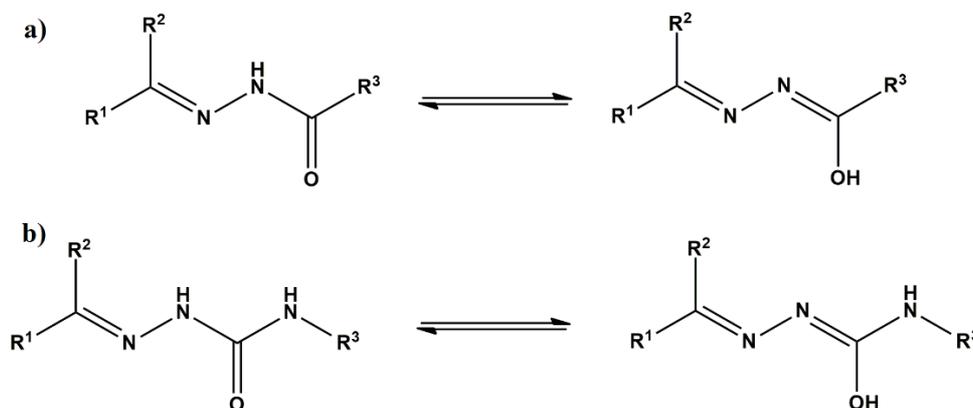


Figura 4. Tautomerismo ceto-enólico das acil-hidrazonas (a) e das semicarbazonas (b).

A quelação de íons metálicos a bases de Schiff vem se apresentando uma boa estratégia para o desenvolvimento de novos compostos que promovam uma melhora no potencial biológico dessas bases de Schiff, uma vez que a formação do complexo possibilita um aumento na lipofilicidade do ligante, o que facilita sua entrada no meio celular, além de possibilitar a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) capazes de ocasionar a morte de células tumorais e de microorganismos.⁴⁴⁻⁴⁶

No ano de 2018, Santos et al. reportaram a caracterização estrutural e o perfil citotóxico de complexos de prata(I) com ligantes hidrazona derivados da 2-benzilpiridina.⁴⁷ A síntese dos complexos ocorreu por meio da reação equimolar entre as hidrazonas de interesse e o sal AgNO_3 com a obtenção de quatro novos complexos, dos quais três tiveram suas estruturas cristalinas e moleculares elucidadas pela técnica de difração de raios X de monocristal.

O complexo $[\text{Ag}(\text{Hbpbh})\text{NO}_3]$ foi obtido a partir do ligante 2-benzilpiridinabenzilhidrazona (Hbpbh), representado na Figura 5. Esse complexo possui estrutura pertencente ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$, com sua unidade assimétrica composta por uma molécula do complexo. O átomo de prata(I) possui geometria trigonal plana bastante distorcida, coordenado aos nitrogênios piridínico e imínico do ligante hidrazona neutro, e a um átomo de oxigênio proveniente do ligante nitrato. Além disso, existem duas fracas interações $\text{Ag}\cdots\text{O}$ na estrutura do complexo $[\text{Ag}(\text{Hbpbh})\text{NO}_3]$, uma entre o átomo de prata e o oxigênio do ligante hidrazona e outra entre o centro metálico e um dos átomos de oxigênio do ligante nitrato, com distâncias de 2,605 Å ($\text{Ag1}-\text{O1}$) e 2,633 Å ($\text{Ag1}-\text{O3}$). Estas interações conferem ao cátion Ag^+ um ambiente fracamente pentacoordenado.

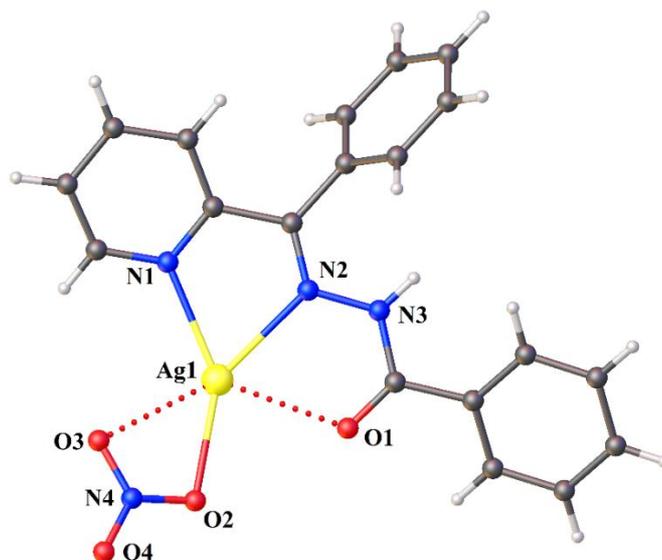


Figura 5. Representação da estrutura do complexo $[\text{Ag}(\text{Hbpbh})\text{NO}_3]$.

A citotoxicidade das hidrazonas derivadas da 2-benzoilpiridina e de seus complexos de prata(I) foi avaliada contra as linhagens de células tumorais B16F10 e de células sadias Melan-A por meio do teste colorimétrico com MTT. Todos os compostos testados mostraram uma boa seletividade, com maior toxicidade contra as células B16F10 do que contra as células sadias, com menores valores de CI_{50} do que a cisplatina contra as células tumorais. Além disso, a complexação das hidrazonas ao átomo de prata(I) mostrou-se uma boa estratégia para melhorar o potencial citotóxico das hidrazonas, visto que os complexos foram mais ativos do que os ligantes na forma livre.

No mesmo ano, Scalese et al. reportaram a caracterização e a determinação do potencial anti-*Trypanosoma cruzi* de complexos de dioxovanádio(V) com semicarbazonas, e de complexos heteroléticos de oxovanádio(V) derivados de semicarbazonas e da 8-hidroxi-quinolina (8HQ), de modo a verificar o efeito da adição da 8HQ na atividade biológica dos complexos estudados.⁴⁸

A partir dos resultados obtidos foi verificado que os complexos contendo o ligante 8HQ apresentaram boa atividade anti-*Trypanosoma cruzi*, com valores de CI_{50} comparáveis ao da 8HQ e ao do controle positivo Nifurtimox, sendo de quatro a sete vezes mais ativos do que as semicarbazonas livres. Os complexos de dioxovanádio(V) sem o ligante 8HQ não apresentaram efeito inibitório significativo contra o *T. cruzi* epimastigota, mostrando que a presença do ligante 8HQ foi essencial para uma melhora no potencial biológico dos complexos.

Na execução do trabalho, foi possível a elucidação estrutural do complexo $[VO_2(HBrsasc)]$, derivado do ligante 3,5-dibromosalicilaldeidosemicarbazona ($H_2Brsasc$), representado na Figura 6. O centro metálico de vanádio(V) possui geometria pirâmide de base quadrada distorcida, com a base da pirâmide composta pelo sistema quelato *ONO* da semicarbazona monoaniônica e por um dos ligantes oxo, enquanto o outro ligante oxo ocupa a posição axial da pirâmide. Esse complexo cristaliza-se no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$.

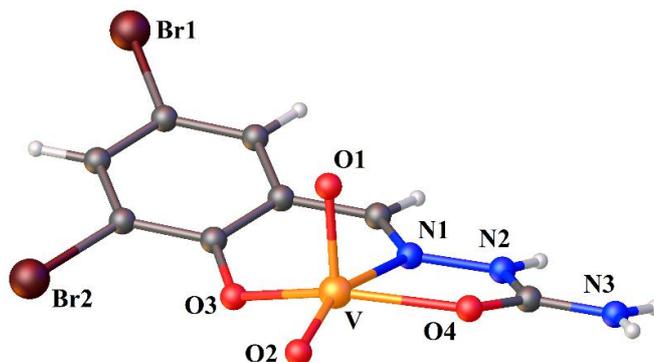


Figura 6. Representação da estrutura do complexo $[VO_2(HBrsasc)]$.

Ayyannan et al. publicaram no ano de 2016 a síntese de dois novos complexos de paládio(II) com o ligante (5-bromosalicilaldeído)-4-hidroxibenzoilhidrazona ($H_2Brsahbh$) e avaliaram as propriedades biológicas dos compostos sintetizados.⁴⁹ As análises executadas mostraram que tanto a hidrazona quanto os complexos interagem com o DNA tumoral circulante (ctDNA) pelo modo intercalativo, e que os três compostos conseguem interagir com a proteína albumina do soro bovino (BSA), com os complexos interagindo com o BSA de maneira mais forte do que a hidrazona livre. Os testes de citotoxicidade contra as linhagens de células de câncer do colo do útero (HeLa) e de câncer de mama (MCF-7) mostraram que a coordenação da hidrazona ao íon Pd^{2+} aprimorou o potencial citotóxico da hidrazona, com os complexos apresentando boa atividade antitumoral.

Foi possível a elucidação estrutural de ambos os complexos por difração de raios X de monocristal. O complexo $[Pd(Brsahbh)(PPh_3)]$, representado na Figura 7, tem sua estrutura pertencente ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$, com a unidade assimétrica formada por uma molécula do complexo mononuclear. Observa-se que o centro metálico se encontra tetracoordenado e com uma geometria quadrática distorcida, ligando-se a uma molécula do ligante hidrazona por meio do sistema quelato ONO , e ao átomo de fósforo do ligante trifenilfosfina. O átomo de paládio possui carga 2+, enquanto os ligantes trifenilfosfina e hidrazona possuem cargas neutra e 2-, respectivamente, o que confere uma carga neutra para o complexo.

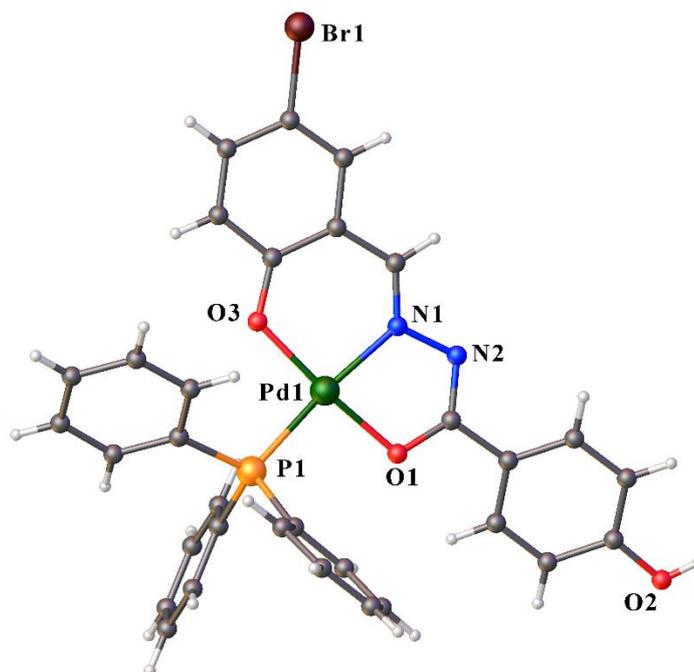


Figura 7. Representação da estrutura do complexo $[Pd(Brsahbh)(PPh_3)]$.

1.2. Cobre

O cobre é um elemento de transição, pertencente ao primeiro período da série de transição, com distribuição eletrônica $[\text{Ar}]3d^{10}4s^1$ e número atômico 29, sendo encontrado nos estados de oxidação 0, +1, +2, +3 e +4, sendo os dois últimos muito raros. É um metal essencial à vida, estando presente em organismos vivos em concentrações traço e associado a enzimas responsáveis por diversos processos biológicos, tais como transporte de oxigênio, sinalização celular e processos de oxirredução.^{1,4,50,51}

O estado de oxidação +2 é o mais estável para o cobre, sendo considerado um ácido de fronteira segunda a teoria ácido-base de Pearson.^{1,51} Deste modo, o íon Cu^{2+} apresenta afinidade com diversos tipos de ligantes e coordena-se tanto a sítios básicos duros quanto macios. Como ligantes bioativos podem possuir sítios de coordenação duros e/ou macios em sua estrutura, atualmente há grande interesse no estudo de complexos de cobre(II) com esses ligantes para o desenvolvimento de novos fármacos que possam ser utilizados na terapia de algumas doenças.^{50,52-56}

Além das já conhecidas funções biológicas demonstradas para compostos de cobre(II), outros fatores que influenciam no interesse de se estudar complexos derivados deste íon é a grande disponibilidade e o custo relativamente baixo que o metal apresenta, além da versatilidade do cobre(II) em assumir diferentes geometrias, com números de coordenação podendo variar entre quatro e seis, e da estabilidade do cobre no estado de oxidação +2 se comparado aos outros estados de oxidação.⁵¹

O íon Cu^+ é um ácido macio segundo a teoria de Pearson e coordena-se preferencialmente a bases macias, porém não é incomum ser encontrado coordenado a ligantes com sítios de coordenação duros. O estado de oxidação +1 apresenta menor estabilidade do que o +2, possuindo tendência a se desproporcionar e, por isso, complexos de cobre(I) são menos relatados do que os de cobre(II). Os complexos de cobre(I) geralmente apresentam número de coordenação variando entre dois e quatro, sendo muitas vezes formados a partir de ligantes que são capazes de estabilizar o cobre(I), como fosfinas ou ligantes *N*-doadores insaturados.^{51,57-59}

Um estudo publicado no ano de 2017 por Xu et al. apresenta a caracterização estrutural de cinco novos complexos de cobre(II) derivados da hidrazona 2-acetilpirazinaiisoniazona (Hapzih), com a avaliação do perfil citotóxico desses compostos contra linhagens de células de câncer pancreático humano (Patu8988), de câncer de esôfago humano (ECA109) e de câncer gástrico humano (SGC7901).⁶⁰ O ligante livre e os reagentes de cobre(II) demonstraram baixa atividade antitumoral contra as linhagens de células testadas, enquanto que os complexos

apresentaram boa citotoxicidade contra as três linhagens de células tumorais, mostrando que a coordenação da hidrazona ao átomo de cobre(II) aprimorou o potencial citotóxico da hidrazona.

O complexo tetranuclear $[\text{CuCl}(\text{apzih})]_4$ foi um dos compostos caracterizados por Xu et al., com sua estrutura cristalina representada na Figura 8. Verifica-se que a estrutura do complexo $[\text{CuCl}(\text{apzih})]_4$ é composta por quatro unidades assimétricas, com o átomo de cobre(II) inserido em um poliedro de coordenação pirâmide de base quadrada distorcida, com a base da pirâmide composta pelo sistema quelato *NNO* da hidrazona e pelo ligante cloreto, enquanto a posição axial ocupada pelo átomo de nitrogênio piridínico de outra unidade assimétrica, com a ligação $\text{Cu1-N5}^{\text{iii}}$ responsável pela formação do arranjo tetranuclear. Esse complexo cristaliza-se no sistema cristalino tetragonal e grupo espacial $P4_2/n$.

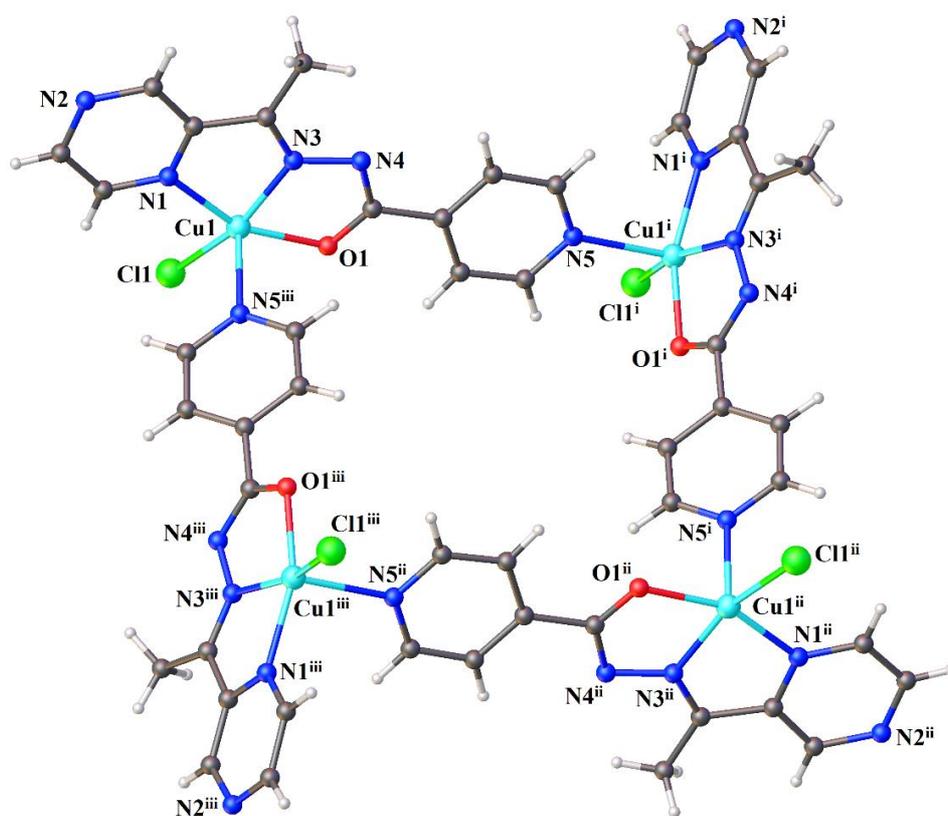


Figura 8. Representação da estrutura do complexo $[\text{CuCl}(\text{apzih})]_4$.

Também no ano de 2017, Gatto et al. publicaram a caracterização e a avaliação da citotoxicidade de um complexo binuclear de cobre(II) com o ligante 2-hidroxiacetofenona-*N*(4)-fenilsemicarbazona (H_2haffsc). A partir da técnica de difração de raios X de monocristal, foi possível elucidar a estrutura cristalina do complexo $[\text{Cu}(\mu\text{-Hhaffsc})]_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{MeOH}$, o qual encontra-se representado na Figura 9.³⁴

O complexo possui estrutura dinuclear, com cada átomo de cobre(II) em uma geometria quadrática distorcida, coordenado a um átomo de nitrogênio imínico, a um oxigênio carbonílico e a dois átomos de oxigênio dos grupos fenolatos que atuam como ligantes em ponte. Há a presença de dois íons nitratos na esfera de coordenação externa e de duas moléculas de metanol na estrutura cristalina do complexo, os quais interagem com os centros metálicos e promovem um ambiente fracamente hexacoordenado aos átomos de cobre(II). A estrutura desse complexo pertence ao sistema cristalino triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$.

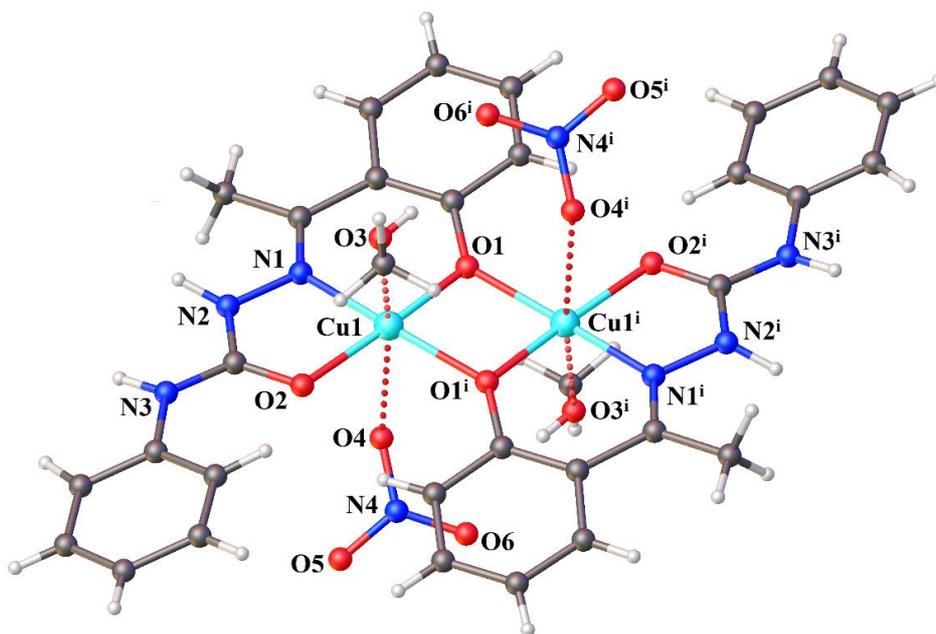


Figura 9. Representação da estrutura do complexo $[\text{Cu}(\mu\text{-Hhaffsc})]_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{MeOH}$.

A semicarbazona H_2haffsc e seu complexo dinuclear de cobre(II) tiveram sua atividade antitumoral verificada contra as linhagens de células tumorais OVCAR-8, SF-295, HCT-116 e HL-60. O complexo apresentou maior atividade do que o ligante livre contra todas as linhagens de células testadas, com destaque para as linhagens de células de glioblastoma SF-295 e de leucemia HL-60, onde o complexo apresentou citotoxicidade similar à da doxorrubicina, que foi utilizada como controle positivo.

1.3. Zinco

O zinco é um metal do bloco d da tabela periódica, com número atômico 30, configuração eletrônica $[\text{Ar}]3d^{10}4s^2$ e, assim como o cobre, pertence ao primeiro período do bloco dos metais d. Esse metal pode ser encontrado nos estados de oxidação 0 e +2, sendo um

elemento traço essencial para diferentes organismos vivos, desempenhando função catalítica e/ou estrutural em enzimas responsáveis por processos do tipo ácido-base, tais como anidrase carbônica, nucleases, carboxipeptidase, etc, além de apresentar algumas aplicações nas áreas de farmácia e cosméticos.^{1,4,61}

De acordo com a definição de ácidos de bases de Pearson, o íon Zn^{2+} é classificado como um ácido de fronteira, podendo se coordenar tanto a ligantes duros quanto a ligantes macios. Deste modo, é possível utilizar diferentes tipos de ligantes para a síntese de complexos de zinco(II), com número de coordenação geralmente variando entre quatro e seis.^{1,61}

No ano de 2017, Romanović et al. reportaram a caracterização estrutural e espectroscópica de dois complexos de zinco(II) sintetizados a partir do cloreto de 2-quinolino-(carboximetil)trimetilamôniohidrazona (HqctmahCl).⁶² O complexo $[Zn(qctmah)(NCO)_2]$ foi um dos compostos avaliados durante o estudo, estando representado na Figura 10.

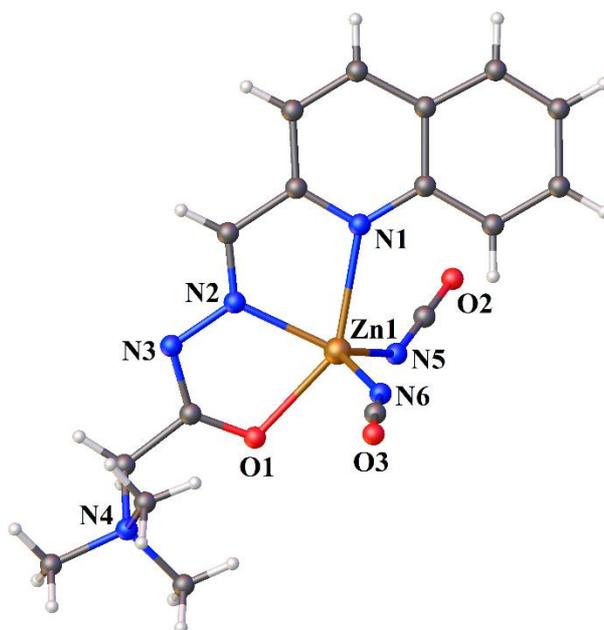


Figura 10. Representação da estrutura do complexo $[Zn(qctmah)(NCO)_2]$.

A estrutura do complexo $[Zn(qctmah)(NCO)_2]$ pertence ao sistema cristalino monoclínico e grupo espacial $P2_1/c$. O centro metálico possui geometria bipirâmide trigonal distorcida, coordenando-se ao ligante hidrazona por meio dos nitrogênios quinolínico e imínico e oxigênio carbonílico, e a dois ligantes isocianatos. Observa-se que a hidrazona encontra-se neutra e na forma *zwitteriônica* com as cargas positiva e negativa nos átomos N4 e N3, respectivamente, enquanto o átomo de zinco possui carga 2+ e os ligantes isocianatos encontram-se com carga 1-, conferindo uma carga neutra para o complexo.

Os compostos caracterizados no estudo tiveram o potencial antimicrobiano avaliado contra cepas de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, e contra uma cepa fúngica. Os complexos apresentaram atividade antimicrobiana baixa ou moderada contra os microorganismos testados, com valores de concentração inibitória mínima (CIM) maior do que os fármacos utilizados como controle positivo.

Parrilha et al. publicaram no ano de 2011 a síntese de complexos binucleares de zinco(II) com uma semicarbazona e uma hidrazona derivadas do salicilaldeído, sendo caracterizados por técnicas espectroscópicas e difração de raios X de monocristal.⁶³ O complexo $[\text{Zn}(\text{Hsasc})(\text{OAc})]_2$ foi obtido a partir do ligante salicilaldeído semicarbazona (H_2sasc) e o sal acetato de zinco(II), com sua estrutura cristalina representada na Figura 11.

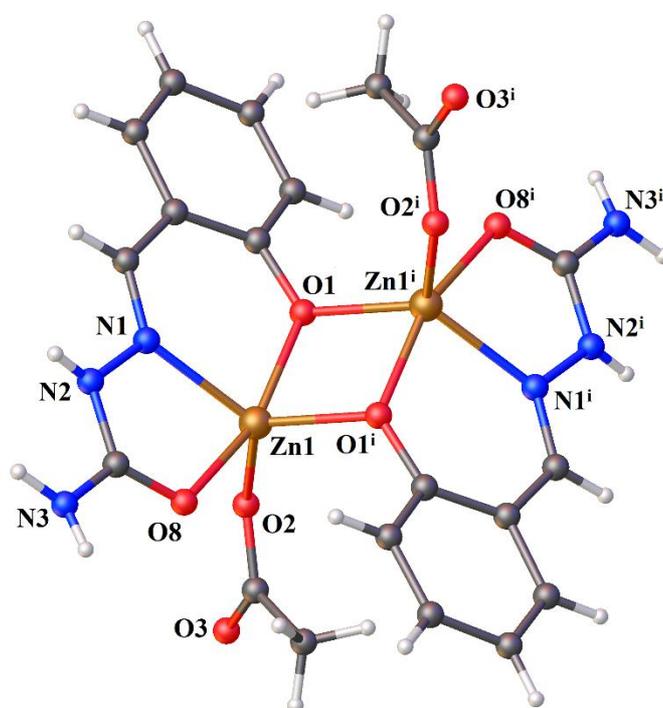


Figura 11. Representação da estrutura do complexo $[\text{Zn}(\text{Hsasc})(\text{OAc})]_2$.

Observa-se que o complexo $[\text{Zn}(\text{Hsasc})(\text{OAc})]_2$ tem uma estrutura dimérica composta por duas unidades assimétricas, com uma delas gerada a partir da outra por meio do operador de simetria centro de inversão. Cada átomo de zinco(II) possui geometria bipirâmide de base quadrada distorcida, com a base da pirâmide formada pelos átomos N1, O2 e O1ⁱ, e com as posições axiais ocupadas pelos átomos O1 e O8. Os ligantes semicarbazonas encontram-se monodesprotonados, coordenados aos átomos de zinco pelo nitrogênio imínico, pelo oxigênio carbonílico e pelo oxigênio do grupo fenoxo, com este atuando como ponte para a formação do arranjo dimérico.

1.4. Doenças causadas por microorganismos

As bactérias são organismos procariotos, ou seja, não possuem o seu material genético envolto por uma membrana nuclear, são unicelulares e suas dimensões variam entre 0,2 e 1,5 µm. Apresentam estrutura relativamente simples, com parede celular composta por um complexo formado a partir de polissacarídeos e proteínas, denominado peptidoglicano.⁶⁴

A classificação das bactérias pode ser feita tanto com o formato que apresentam, tais como espirilos, cocos, bacilos, etc, quanto pela constituição de sua parede celular, sendo esta verificada a partir do teste de Gram. O teste de Gram consiste em verificar como a cepa bacteriana reage com a ação de um determinado corante violeta, onde bactérias Gram-positivas adquirem coloração arroxeada após serem tratadas com o corante, enquanto as Gram-negativas não adquirem a cor do corante pelo fato de possuírem uma membrana externa de lipopolissacarídeos a mais do que as Gram-positivas, o que as tornam mais impermeáveis ao corante que é utilizado no teste de Gram.⁶⁴

Os fungos são seres que possuem um núcleo celular bem definido (eucariotos), com o material genético envolto por uma membrana nuclear, podendo ser uni- ou multinucleares com dimensões maiores do que as das bactérias, sendo encontrados na forma de cogumelos, leveduras, bolores, etc.⁶⁴

Determinados fungos e bactérias são de grande importância para alguns seres vivos, pois desempenham funções em processos que são benéficos ao ser humano e outros animais, tais como reciclagem de elementos considerados vitais, fixação de nitrogênio, biorremediação, síntese de compostos bioativos, etc. Porém, alguns desses microorganismos são patogênicos, sendo de grande preocupação para a saúde pública por poderem atuar como agentes causadores de certas doenças, tais como tétano, tuberculose e sífilis, as quais são causadas por bactérias, e candidíase, blastomicose e aspergilose, ocasionadas por fungos. A incidência dessas enfermidades causadas por microorganismos levou ao desenvolvimento de alguns agentes quimioterápicos que são utilizados até hoje.⁶⁴

Atualmente um dos problemas enfrentados pela medicina é a resistência que alguns fungos e bactérias patogênicos estão adquirindo ao longo dos anos, muitas vezes ocasionada pelo uso inadequado ou intensivo dos fármacos empregados no tratamento de doenças ocasionadas por esses microorganismos, levando então à necessidade de se desenvolver novos compostos bioativos que possam atuar como agentes antimicrobianos com amplo espectro de atuação, e que não sejam nocivos à saúde humana.⁶⁵⁻⁶⁷

1.5. Câncer

Câncer é um termo utilizado para denominar um conjunto de doenças que se desenvolvem a partir do crescimento desordenado de células, podendo formar tumores malignos e invadir tecidos e órgãos diferentes do local onde o tumor foi formado. Essas células que crescem desordenadamente sofrem inicialmente uma mutação genética que podem ocorrer por diferentes fatores, como defeitos genéticos hereditários, exposição à radiação ionizante, poluição, má alimentação, entre outros, e então começam a desempenhar funções diferentes das quais exerciam originalmente.^{68,69}

Os diferentes tipos de câncer são denominados de acordo com a célula ou tecido no qual o câncer originou-se, podendo ser definidos também pelo tipo de célula em que foram formados, como carcinoma, sarcoma, leucemia, linfoma, etc.^{70,71} De acordo com a Organização Mundial da Saúde, houveram mais de 18 milhões de novos casos de câncer no ano de 2018, com mais de 9 milhões de mortes ocasionadas por essa doença, com maior incidência de câncer de pulmão, intestino, mama e próstata.⁷²

A quimioterapia é um dos tratamentos contra o câncer mais utilizados, baseando-se na utilização de um fármaco capaz de destruir células tumorais ou inibir o seu crescimento. Entretanto, por mais que os fármacos utilizados atualmente no tratamento do câncer apresentem bom potencial citotóxico contra células tumorais, a maioria desses fármacos não atuam com alta especificidade, atingindo também células normais e ocasionando alguns efeitos colaterais indesejados, como náuseas, perda de cabelo e facilidade em contrair infecções.⁷¹ Deste modo, um dos desafios da química medicinal é desenvolver novos compostos com ótimo potencial citotóxico e com maior seletividade para que sejam utilizados como quimioterápicos.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo geral a síntese e caracterização de complexos de cobre e zinco com agentes complexantes das classes das hidrazonas e semicarbazonas, de modo a avaliar potencial farmacológico dos compostos sintetizados. Os objetivos propostos para o desenvolvimento do trabalho encontram-se especificados nos tópicos a seguir:

I – Sintetizar os agentes complexantes 2-acetilpiridinanicotinohidrazona (HL¹), 2-acetilfuranoisoniazona (HL²) e 2-acetilpiridina-*N*(4)-fenilsemicarbazona (HL³) que serão utilizadas na obtenção de novos compostos de coordenação com os cátions cobre(I), cobre(II) e zinco(II);

II – Caracterizar os agentes complexantes sintetizados e seus complexos metálicos por meio das técnicas de espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia eletrônica, ressonância magnética nuclear de ¹H, análise elementar CHN, espectrometria de massas e medidas de condutância;

III – Elucidar as estruturas cristalinas e moleculares dos compostos que formarem monocristais utilizando a técnica de difração de raios X de monocristal;

IV – Avaliar as características estruturais dos compostos analisados por difração de raios X, verificando poliedros de coordenação, arranjos supramoleculares e interações intra- ou intermoleculares;

V – Verificar o perfil citotóxico dos compostos caracterizados contra linhagens de células de câncer ou a atividade antimicrobiana contra microorganismos patogênicos.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Materiais e Métodos

3.1.1. Reagentes e Solventes

Os reagentes utilizados na síntese das bases de Schiff e nas reações de complexação foram adquiridos comercialmente pela Sigma Aldrich, estando listados abaixo:

- 2-acetilfurano 99%
- 2-acetilpiridina 99%
- Benzoilhidrazida 98%
- Isonicotinohidrazida 99%
- Nicotinohidrazida 97%
- 4-Fenilsemicarbazida 98,5%
- Trifenilfosfina 95%
- Acetato de cobre(II) 98%
- Acetilacetato de cobre(II) 97%
- Cloreto de cobre(II) 97%
- Brometo de cobre(II) 99%
- Sulfato de cobre(II) 97%
- Dihidrato de acetato de zinco(II)
- Cloreto de zinco(II) 98%
- Brometo de zinco(II) 98%

Os solventes utilizados nas reações de formação dos agentes complexantes e dos complexos, nas recristalizações e nas análises de espectroscopia eletrônica, espectrometria de massas e condutimetria estão listados abaixo, sendo obtidos pela Vetec ou pela Dinâmica.

- Metanol P.A.
- Etanol P.A.
- Acetonitrila P.A.
- *N,N*-dimetilformamida P.A.
- Dimetilsulfóxido P.A.

O manuseio e armazenamento dos reagentes e dos solventes foram feitos de maneira adequada, não sendo necessária uma purificação prévia dos mesmos.

3.1.2. Faixa de Fusão

As faixas de fusão dos compostos sintetizados foram determinadas em um aparelho digital MQAPF-302 da MicroQuímica, pertencente ao Laboratório de Síntese Inorgânica e Cristalografia da UnB.

3.1.3. Análise Elementar CHN

Os teores de carbono, nitrogênio e hidrogênio dos compostos sintetizados foram medidos utilizando um equipamento Perkin Elmer/Series II 2400 analyzer, utilizando acetanilida como padrão. Esse equipamento encontra-se no Laboratório de Catálise da Universidade de Brasília.

3.1.4. Análises de Condutimetria

As medidas de condutividade molar dos complexos sintetizados foram feitas em um condutivímetro ION DDS 12DW com célula condutimétrica de platina e $k=1$. As soluções foram preparadas em *N,N*-dimetilformamida ou metanol, com concentrações de 1 mM. Os valores de condutividade molar foram comparados com dados descritos na literatura.⁷³ Este equipamento pertence ao Laboratório de Ensino em Físico-Química do IQ-UnB.

3.1.5. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro FTIR Varian modelo 640 na região do infravermelho médio ($4000-400\text{ cm}^{-1}$), com resolução de 4 cm^{-1} para os compostos derivados dos ligantes HL¹ e HL³, e com resolução de 2 cm^{-1} para os compostos derivados da hidrazona HL². As análises foram feitas a partir de pastilhas de brometo de potássio (KBr) preparadas na proporção de aproximadamente 1:100 entre amostra e KBr. Os espectros de FT-IR dos ligantes e dos complexos estão disponíveis no Apêndice I. O equipamento de FT-IR encontra-se na Central Analítica do IQ-UnB.

3.1.6. Espectrometria de Massas

A obtenção dos espectros de massas dos agentes complexantes e dos complexos foram adquiridos em um cromatógrafo líquido de ultra-alto desempenho acoplado a um espectrômetro de massas do tipo AB Sciex TripleTOF 5600+, pertencente à Central Analítica do IQ-UnB, com temperatura da fonte em $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ e uma voltagem de 5500 V. As soluções das amostras foram preparadas em metanol com concentração de $50\text{ }\mu\text{M}$, utilizando ácido acético como fase modificadora. As imagens contendo o padrão isotópico e os espectros *ms/ms* dos compostos analisados encontram-se disponíveis nos Apêndices II e III, respectivamente.

3.1.7. Espectroscopia de Absorção Molecular no Ultravioleta-Visível

Os espectros eletrônicos dos compostos sintetizados foram gerados utilizando um espectrofotômetro ultravioleta-visível e infravermelho próximo (UV-Vis-NIR) Varian Cary 5000, a partir de soluções preparadas em acetonitrila, metanol ou etanol com concentrações de aproximadamente $20\text{ }\mu\text{M}$ e 1 mM. As leituras dos espectros foram feitas no intervalo de 200 a 800 nm, com o equipamento no modo de feixe duplo. O espectrofotômetro pertence a Central Analítica do IQ-UnB.

3.1.8. Ressonância Magnética Nuclear de ^1H

Os espectros de RMN de hidrogênio-1 para o ligante HL^1 e os complexos (2), (5) e (6) foram adquiridos em um espectrômetro VARIAN Mercury plus 7,04 T (300 MHz), enquanto que os espectros dos compostos derivados dos ligantes HL^2 e HL^3 foram adquiridos por meio de um espectrômetro Bruker Avance III HD (600 MHz), com ambos os equipamentos pertencentes à Central Analítica do IQ-UnB. Como solventes foram utilizados o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3), com tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

3.1.9. Difração de Raios X de Monocristal

As estruturas cristalinas e moleculares de alguns dos compostos sintetizados foram elucidadas a partir da técnica de difração de raios X de monocristal, utilizando um difratômetro SMART APEX II CCD (Charge Coupled Device Detector Bruker) com monocromador de grafite e fonte de radiação $\text{Mo-K}\alpha$ (0,71073 Å), a uma temperatura entre 22 e 24 °C. Este equipamento pertence ao Instituto de Química da UnB.

A determinação dos parâmetros de cela unitária dos compostos analisados foi feita por meio do refinamento de 36 imagens coletadas em três matrizes. A solução das estruturas foi feita utilizando o ShelXS na opção dos métodos diretos,⁷⁴ enquanto o refinamento foi feito por meio do ShelXL baseando-se no quadrado dos fatores estruturais (F^2) e na técnica de matriz completa por mínimos quadrados.⁷⁵

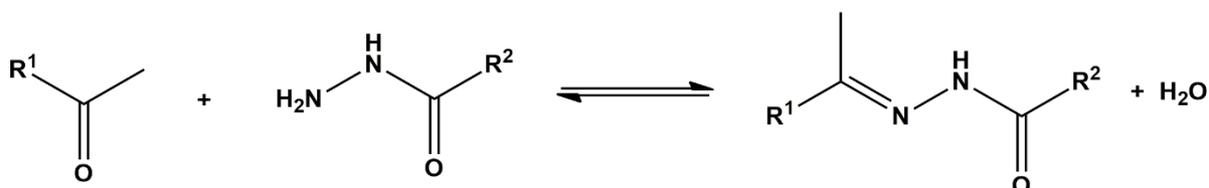
Os átomos não hidrogenóides tiveram suas posições determinadas a partir de sucessivas diferenças de Fourier e o refinamento foi feito com parâmetros anisotrópicos. Os átomos de hidrogênio foram refinados isotropicamente na forma de grupos vinculados geometricamente aos respectivos átomos com os quais estavam ligados.

O programa Olex2⁷⁶ foi utilizado para a solução e refinamento das estruturas, e no preparo das ilustrações representando as estruturas cristalinas, celas unitárias e interações. Os esquemas gráficos foram feitos por meio do programa Chemdraw.

As tabelas contendo as informações da coleta de dados e refinamento das estruturas cristalinas dos compostos encontram-se no Apêndice V. A superfície de Hirshfeld e as impressões digitais dos complexos caracterizados por difração de raios X de monocristal foram verificadas por meio do programa CrystalExplorer versão 17.5.⁷⁷

3.2. Síntese dos Agentes Complexantes

Os agentes complexantes utilizados neste trabalho já possuem rota sintética descrita na literatura.^{40,45} Os ligantes 2-acetilpiridinanicotinohidrazona, 2-acetilfuranoisonicotinohidrazona, 2-acetilpiridina-*N*(4)-fenilsemicarbazona e 2-acetilpiridinabenzil-hidrazona foram obtidos a partir da reação de condensação da 2-acetilpiridina, ou 2-acetilfurano, com a hidrazida ou semicarbazida apropriada, conforme apresentado no Esquema 2.



HL¹ : R¹= 2-piridina, R²= 3-piridina

HL³ : R¹= 2-piridina, R²= NH-fenil

HL² : R¹= 2-furano, R²= 4-piridina

HL⁴ : R¹= 2-piridina, R²= benzil

Esquema 2. Síntese dos agentes complexantes utilizados.

3.2.1. Síntese do ligante 2-acetilpiridinanicotinohidrazona (HL¹)

A nicotinohidrazida (274 mg, 2 mmol) foi solubilizada em 10 mL de etanol em um balão de fundo redondo, no qual foi adicionada posteriormente a 2-acetilpiridina (1,82 mmol, 0,2 mL). A mistura permaneceu sob refluxo e constante agitação por 3 horas. Um sólido branco foi obtido após a evaporação do solvente da solução mãe, sendo filtrado e seco sob condições ambientes. Rendimento: 364,2 mg, 83,3 %.

3.2.2. Síntese do ligante 2-acetilfuranoisonicotinohidrazona (HL²)

O 2-acetilfurano (2 mmol, 0,2 mL) foi adicionado a um balão de fundo redondo contendo 10 mL de uma solução etanólica de isonicotinohidrazida (2 mmol, 275 mg). O meio reacional permaneceu sob refluxo por 2 horas, sendo obtido um produto cristalino e incolor após a evaporação lenta do solvente da solução mãe, o qual foi separado por filtração e deixado para ser seco sob condições ambiente. Rendimento: 385,1 mg, 84,0 %

3.2.3. Síntese do ligante 2-acetilpiridina-*N*(4)-fenilsemicarbazona (HL³)

A 4-fenilsemicarbazida (303 mg, 2 mmol) foi solubilizada em 10 mL de etanol em um balão. Posteriormente, a 2-acetilpiridina (0,2 mL, 1,82 mmol) foi adicionada ao balão, sendo obtida uma solução incolor que permaneceu sob refluxo por 3 horas. Houve formação de um sólido branco com a evaporação do solvente da solução mãe. O sólido foi separado por filtração e deixado sob condições ambientes para ser secado. Rendimento: 379,5 mg, 82,0 %.

3.2.4. Síntese do ligante 2-acetilpiridinabenzoil-hidrazona (HL⁴)

2 mmols de benzoil-hidrazida (282 mg, 2,0 mmols) foram solubilizados em 20 mL de etanol em um balão, no qual foi adicionada posteriormente a 2-acetilpiridina (0,2 mL, 1,82 mmol), sendo obtida uma mistura homogênea incolor, a qual permaneceu sob refluxo por 3 horas. Um sólido cristalino incolor foi obtido após a evaporação lenta do solvente da solução mãe, sendo separado por filtração e deixado sob a bancada até ficar seco. Rendimento: 509,3 mg, 94,0 %.

3.3. Síntese dos reagentes de partida de cobre(I)

Os complexos de cobre(I) utilizados como reagentes de partida, [CuCl(PPh₃)] e [CuBr(PPh₃)], foram sintetizados de maneira semelhante ao processo descrito na literatura,⁷⁸ com algumas adaptações. Esses complexos foram sintetizados a partir da redução dos haletos de cobre(II) apropriados, utilizando trifenilfosfina (PPh₃) e CuX₂ na proporção de 1:1. Foram adicionados 12,5 mL de uma solução de trifenilfosfina (524,6 mg, 2 mmols) em etanol à um balão contendo 2 mmols de CuCl₂ (268,8 mg) ou CuBr₂ (446,7 mg) solubilizado em 7,5 mL de etanol. A mistura reacional permaneceu sob refluxo por 2 horas, havendo formação dos complexos [CuCl(PPh₃)] (bege) e [CuBr(PPh₃)] (branco) em suas respectivas reações. O rendimento foi de 44,3 % para o complexo [CuCl(PPh₃)], e de 45,1 % para o complexo [CuBr(PPh₃)].

3.4. Síntese dos complexos

Os complexos foram sintetizados a partir de rotas sintéticas similares, variando o agente complexante, o precursor do íon metálico de interesse, temperatura e tempo reacional. Em todos os casos, o produto obtido ao longo da reação ou após a evaporação do solvente da solução mãe foi separado por filtração e deixado sob condições ambiente para que fosse seco.

3.4.1. Síntese do complexo bis(2-acetilpiridinanicotinohidrazonato)cobre(II) – [Cu(L¹)₂] (1)

O ligante HL¹ (24,0 mg, 0,1 mmol) foi solubilizado em 5 mL de metanol e foi colocado sob refluxo em um balão. Em seguida, 5 mL de uma solução de Cu(acac)₂ (13,1 mg, 0,05 mmol) foi adicionada ao balão, sendo obtida uma solução verde, a qual permaneceu sob refluxo por 1 hora. Cristais verdes foram obtidos após alguns dias, a partir da evaporação lenta do solvente da solução mãe. Rendimento: 22,9 mg, 84,5 %.

3.4.2. Síntese do complexo bis(2-acetilpiridinanicotinohidrazonato)zinco(II) – $[\text{Zn}(\text{L}^1)_2]$ (2)

Uma solução de $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (11,0 mg, 0,05 mmol) foi preparada em 5 mL de metanol e adicionada a um balão contendo o ligante HL^1 (24,0 mg, 0,1 mmol) em 5 mL de metanol, sendo formada uma solução amarela que permaneceu sob refluxo por 2 horas. Após alguns dias houve a formação de cristais amarelos na solução mãe. Rendimento: 18,6 mg, 68,4 %.

3.4.3. Síntese do complexo (2-acetilpiridinanicotinohidrazona)dicloretocobre(II) – $[\text{CuCl}_2(\text{HL}^1)]$ (3)

O sal CuCl_2 (13,4 mg, 0,1 mmol) foi solubilizado em 5 mL de metanol e adicionado a 5 mL de uma solução de HL^1 (24,0 mg, 0,1 mmol) preparada em um balão de fundo redondo. Foi obtida uma solução verde, a qual permaneceu sob refluxo por 1 hora. Após alguns minutos, houve a formação de um sólido verde no meio reacional. O sólido foi filtrado e, a partir da evaporação lenta do solvente da solução mãe, foram obtidos cristais verdes. Rendimento: 23,6 mg, 63,0 %.

3.4.4. Síntese do complexo (2-acetilpiridinanicotinohidrazona)dibrometocobre(II) – $[\text{CuBr}_2(\text{HL}^1)]$ (4)

A síntese do complexo $[\text{CuBr}_2(\text{HL}^1)]$ (4) foi executada igual à do complexo (3), porém o sal CuBr_2 (22,4 mg, 0,1 mmol) substituiu o CuCl_2 . A mistura reacional também permaneceu sob refluxo por 1 hora, ocorrendo também a formação de um sólido verde. Cristais verdes foram formados com a evaporação da solução mãe. Rendimento: 28,0 mg, 60,4 %.

3.4.5. Síntese do complexo (2-acetilpiridinanicotinohidrazona)dicloretozinco (II) – $[\text{ZnCl}_2(\text{HL}^1)]$ (5)

Uma solução do sal ZnCl_2 (13,6 mg, 0,1 mmol) preparada em 5 mL de metanol foi adicionada à um balão que continha o ligante HL^1 (24,0 mg, 0,1 mmol) solubilizado em 5 mL de metanol. O meio reacional ficou sob refluxo por 1 hora, sendo observada a formação de um precipitado branco. Rendimento: 24,0 mg, 63,9 %.

3.4.6. Síntese do complexo (2-acetilpiridinanicotinohidrazona)dibrometozinco(II) – [ZnBr₂(HL¹)] (6)

O complexo [ZnBr₂(HL¹)] (6) foi sintetizado nas mesmas condições do que as do complexo (5), havendo somente a troca do sal ZnCl₂ por ZnBr₂ (22,5 mg, 0,1 mmol). A reação ocorreu também por 1 hora, sendo formado um sólido branco. Rendimento: 31,0 mg, 66,6 %.

3.4.7. Síntese do complexo (2-acetilfuranoisoniazona)dicloretozinco(II) metanol monosolvato – [ZnCl₂(HL²)]·MeOH (7)

O ligante HL² (22,9 mg, 0,1 mmol) foi solubilizado em 5 mL de metanol em um balão, no qual foi adicionado posteriormente o ZnCl₂ (13,6 mg, 0,1 mmol) solubilizado em 5 mL de metanol, sendo formada uma solução amarela que permaneceu sob refluxo por 3 horas. Após alguns dias houve formação de cristais amarelos a partir da evaporação lenta do solvente da solução mãe. Rendimento: 14,7 mg, 37,0 %.

3.4.8. Síntese do complexo bis(2-acetilpiridinaisoniazonato)zinco(II) – [Zn(L²)₂] (8)

O sal Zn(OAc)₂·2H₂O (11,0 mg, 0,05 mmol) foi solubilizado em 5 mL de metanol e adicionado a 5 mL de uma solução do ligante HL² (22,9 mg, 0,1 mmol) em metanol, formando uma solução amarela clara, na qual foram adicionadas algumas gotas de trietilamina. A mistura reacional permaneceu sob refluxo por três horas. Cristais amarelos claros foram obtidos com a evaporação lenta do solvente da solução mãe. Rendimento: 19,2 mg, 73,6 %.

3.4.9. Síntese do complexo (2-acetilpiridina-N(4)-fenilsemicarbazona)cloreto(trifenilfosfina)cobre(I) – [CuCl(HL³)(PPh₃)] (9)

Uma solução do complexo [CuCl(PPh₃)] (36,1 mg, 0,1 mmol) em 7 mL de acetonitrila foi adicionado a um balão que continha 3 mL de uma solução do ligante HL³ (25,4 mg, 0,1 mmol), havendo formação de uma solução alaranjada, a qual permaneceu sob refluxo por 2 horas. Cristais alaranjados foram obtidos após alguns dias com a evaporação lenta do solvente da solução mãe. Rendimento: 31,4 mg, 51,0 %.

3.4.10. Síntese do complexo (2-acetilpiridina-N(4)-fenilsemicarbazona)brometo(trifenilfosfina)cobre(I) – [CuBr(HL³)(PPh₃)] (10)

A rota sintética utilizada para a síntese do complexo [CuBr(HL³)(PPh₃)] (10) foi similar à do complexo (9), havendo somente substituição do reagente de partida [CuCl(PPh₃)] pelo complexo [CuBr(PPh₃)] (40,6 mg, 0,1 mmol). O meio reacional permaneceu também sob

refluxo por 2 horas. Foram obtidos cristais alaranjados após alguns dias a partir da solução mãe. Rendimento: 38,9 mg, 59,0 %.

3.4.11. Síntese do complexo (2-acetilpiridina-*N*(4)-fenilsemicarbazona)dicloretózinco(II) – [ZnCl₂(HL³)] (11)

A semicarbazona HL³ (25,4 mg, 0,1 mmol) foi solubilizada em 5 mL de metanol em um balão de fundo redondo, no qual foram adicionados 5 mL de uma solução de ZnCl₂ (13,6 mg, 0,1 mmol) em metanol, ocorrendo a formação de um precipitado branco. A mistura reacional permaneceu sob refluxo por 2 horas. Cristais amarelos adequados para a análise de difração de raios X foram formados a partir da recristalização do precipitado em 3 mL de *N,N*-dimetilformamida. Rendimento: 28,9 mg, 74,0 %.

3.4.12. Síntese do complexo diacetato(2-acetilpiridina-*N*(4)-fenilsemicarbazona)zinco(II) – [Zn(CH₃COO)₂(HL³)] (12)

Uma solução contendo Zn(OAc)₂·2H₂O (22,0 mg, 0,1 mmol) em 5 mL de metanol foi adicionada à 5 mL de uma solução metanólica de HL³ (25,4 mg, 0,1 mmol), sendo formada uma mistura amarela que permaneceu sob refluxo por 30 minutos. Cristais amarelos foram obtidos com a evaporação lenta do solvente da solução mãe. Rendimento: 20,6 mg, 47,0 %.

3.4.13. Síntese do complexo μ-diacetatobis[(2-acetilpiridinabenzóil-hidrazonato)cobre(II)] – [Cu(L⁴)(CH₃COO)]₂ (13)

O sal Cu(CH₃COO)₂ (18,2 mg, 0,1mmol) foi solubilizado em 5 mL de acetonitrila e adicionado a 5 mL de uma solução do ligante HL⁴ (23,9 mg, 0,1mmol) em acetonitrila, sendo obtida uma solução verde escura que permaneceu sob agitação durante 30 minutos. Cristais verdes foram obtidos diretamente da solução mãe à temperatura ambiente após alguns dias. Rendimento: 19,0 mg, 52,0 %.

3.4.14. Síntese do complexo (2-acetilpiridinabenzóil-hidrazona)dinitratocobre(II) – [Cu(HL⁴)(NO₃)₂] (14)

O ligante HL⁴ (23,9 mg, 0,1 mmol) foi solubilizado em 5 mL de metanol e a solução foi colocada sob refluxo, adicionando-se posteriormente um volume de 5 mL de uma solução metanólica de Cu(NO₃)₂·3H₂O (24,2 mg, 0,1 mmol), sendo obtido solução verde que

permaneceu sob refluxo por 3 horas. Cristais verdes foram obtidos após alguns dias por meio da evaporação lenta da solução mãe. Rendimento: 36,0 mg, 82,0 %.

3.4.15. Síntese do complexo bis(2-acetilpiridinabenzoil-hidrazonato)dimetilformamida(μ-sulfato)dicobre(II) – [Cu₂(L⁴)₂(dmf)(μ-SO₄)] (15)

0,1 mmol do ligante HL⁴ (23,9 mg) foi solubilizado em 4 mL de metanol em um balão, no qual foi adicionado posteriormente 6 mL de uma suspensão do sal CuSO₄ (16,0 mg, 0,1 mmol), sendo obtida uma mistura verde, a qual permaneceu sob refluxo por 2 horas. O produto obtido foi recristalizado em 3 mL de dimetilformamida e, após algumas semanas, houve formação de cristais verdes escuros. Rendimento: 20,0 mg, 52%.

3.5. Avaliação da atividade antimicrobiana dos compostos derivados da 2-acetilpiridina-nicotinohidrazona (HL¹)

O potencial antibacteriano do ligante HL¹ e dos complexos (1–6) foi avaliado com a colaboração do Prof. Dr. Carlos Henrique Gomes Martins do Instituto de Ciência Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Os testes para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) foram executados pelo método de microdiluição em placas de 96 poços em triplicatas, usando cepas de bactérias cariogênicas Gram-positivas obtidas pela *American Type Culture Collection* (ATCC): *S. mutans* (ATCC 251755), *S. mitis* (ATCC 49456), *S. sanguinis* (ATCC 10556), *S. sobrinus* (ATCC 33478), *L. casei* (ATCC 11578), *S. salivarius* (ATCC 25975) e *E. faecalis* (ATCC 4082).

As soluções do ligante HL¹, dos complexos (1–6) e dos reagentes de partida Cu(C₅H₇O₂)₂ e Zn(CH₃COO)₂·2H₂O foram preparadas em dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich) com concentração de 1,0 mg/mL, sendo posteriormente diluídas com meio de infusão de cérebro e coração (*Brain and Heart Infusion* – BHI) até apresentarem concentrações entre 0.195 e 400 μg/mL, com concentração final de DMSO menor do que 5% (v/v). Como controle positivo, foi utilizado dicloridrato de clorexidina com concentrações variando de 0,115 a 59 μg/mL.

Para cada organismo, o inóculo foi ajustado a uma concentração celular de 5x10⁵ UFC/mL como orientado pelo Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais.⁷⁹ As microplacas contendo os inóculos e os compostos testados foram seladas e permaneceram sob incubação a 37 °C por 24 horas. Após o período de incubação, foram adicionados 30 μL de uma solução

aquosa de resazurina (0,02%) em cada microplaca de modo a verificar a viabilidade microbiana e.^{56,80}

Para a determinação da concentração bactericida mínima (CBM), uma alíquota de 10 µL do inóculo foi retirada de cada poço antes da adição da resazurina. Os inóculos foram encubados em meio BHI, conforme o procedimento apresentado anteriormente, sendo avaliada a menor concentração onde não ocorreu crescimento celular após o período de incubação.

3.6. Testes de citotoxicidade *in vitro* do ligante 2-acetilpiridina-*N*(4)-fenilsemicarbazona e de seus complexos de cobre(I)

A determinação do potencial antiproliferativo do agente complexante HL³ e dos complexos (9) e (10) foi feita em parceria com a Prof^a. Dr^a. Adenilda Cristina Honório-França do Laboratório de Imunomodulação e Saúde Materno-infantil do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Mato Grosso.

Para o teste de citotoxicidade, foi utilizada a linhagem de células de adenocarcinoma mamário MCF-7, adquiridas da *American Type Culture Collection* (ATCC). Essas células foram mantidas como culturas de monocamada em frascos plásticos de cultura de 75 cm², sendo cultivadas em meio RPMI 1640 suplementado com 10% de soro fetal bovino (Sigma, St. Louis, Missouri, EUA), estreptomicina (20 µg/mL; Sigma) e penicilina (20 U/mL), em atmosfera úmida contendo 5% de CO₂ a 37 °C. As células foram subcultivadas a cada 5±2 dias. Para os ensaios de viabilidade celular, monocamadas subconfluentes (80%) da linhagem de células MCF-7 foram tratadas a temperatura ambiente com tripsina (Sigma, St. Louis, EUA) por 5 minutos e ajustadas em 1x10⁶ células/mL com subsequente lavagem.

As células mononucleares do sangue periférico (*Peripheral blood mononuclear cells* - PBMC), foram coletadas amostras de 8 mL de 24 homens saudáveis com idades entre 18 e 35 anos seguindo as instruções estabelecidas pelo Comitê de Ética do campus Araguaia da Universidade Federal do Mato Grosso (Número de Protocolo CAAE: 62417016.6.000.5587), com assinatura do termo de consentimento pelos voluntários. Após a coleta, as amostras foram heparinizadas em alíquotas de 25 U/mL e fracionadas usando gradiente de densidade Ficoll-Paque (Pharmacia, Upsala, Suécia), com densidade de 1,077 g/L e centrifugação 160xg por 30 minutos. Esse procedimento resultou em preparos de fagócitos mononucleares com pureza de 98%, conforme verificado por microscopia de luz. Os fagócitos mononucleares purificados foram ressuspensos independentemente utilizando meio 199 com ausência de soro, sendo obtida concentração de 2x10⁶ células/mL.⁸¹

Os ensaios de viabilidade celular para o ligante HL³, para os complexos (9) e (10), para os reagentes de cobre(I) e para o controle positivo acetato de tetradecanoilforbol (PMA) foram executados por meio do método de ensaio colorimétrico utilizando brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT),⁸² utilizando as linhagens de células MCF-7 e PBMC. Inicialmente, alíquotas contendo as células MCF-7 e PBMC foram adicionadas separadamente a placas de 96 poços e tratadas com os compostos de interesse e com o controle com concentrações variando entre 0,2 e 200 µM por 24 horas. Após o tratamento, foram adicionados 10 µL de MTT (5,0 mg/mL) em cada poço e então as placas foram encubadas a 37 °C por mais três horas. Os cristais de formazan foram dissolvidos em 50 µL de solução dodecilsulfato de sódio com HCl 0,01 M com pH = 4,7, e então a absorbância dos poços foi medida usando uma leitora de microplacas Elx800 (BioTek's™ Instruments, Winooski, Vermont, USA) no comprimento de onda de 545 nm.

A viabilidade celular foi calculada a partir da Equação 1, onde V, Abs_t e Abs_c correspondem, respectivamente, a porcentagem da viabilidade celular (%) obtida a partir de três experimentos independentes, cada um feito em triplicatas, a absorbância dos poços tratados e a absorbância dos poços de controle. A concentração de cada composto necessária para inibir o crescimento celular em 50% das células testadas (CI₅₀) foram obtidas a partir das curvas dose-resposta, utilizando o software GraphPad Prism 4.02 para Windows (San Diego, California, USA).

$$V = (Abs_t / Abs_c) \times 100 \quad (1)$$

3.7. Avaliação da atividade antimicrobiana dos compostos derivados da 2-acetilpiridina-benzoilhidrazona (HL⁴)

Os testes de atividade antimicrobiana do ligante HL⁴ e dos complexos (13), (14) e (15) foram feitos em parceria com a Prof^a. Dr^a. Mariana de Souza Castro do Laboratório de Toxinologia da UnB, baseando-se no procedimento descrito por Castro et al.⁸³ com algumas modificações. O caldo Müeller Hinton foi utilizado como meio para a encubação das bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 e *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) e Gram-negativas (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Proteus mirabilis* ATCC 7002 e *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048) utilizadas para a determinação da atividade antibacteriana do compostos testados, enquanto o caldo de infusão de cérebro e coração (Brain heart infusion –

BHI) foi utilizado como meio para a encubação dos fungos *Candida albicans* (ATCC 14053) e *Cryptococcus neoformans* (H99).

Suspensões contendo as bactérias e os fungos foram encubadas a 37°C por um período de 18 horas sob agitação. Quando a difusão ótica (OD) em 590 nm da suspensão era igual ou muito próxima de um, as suspensões dos microorganismos foram diluídas em caldo Mueller-Hinton ou BHI, com diluição de 1:50 para bactérias Gram-negativas e 1:100 para bactérias Gram-positivas e fungos. Alíquotas de 50 µL das suspensões dos microorganismos foram encubadas em 50 µL de uma diluição seriada do ligante HL⁴ ou dos complexos **(13)**, **(14)** e **(15)**, com concentrações finais variando entre 128 µM e 1 µM. As placas contendo as alíquotas dos microorganismos foram encubadas a 37°C por um período de aproximadamente 22 horas. As densidades óticas dos poços contendo os microorganismos foram lidas em 595 nm utilizando uma leitora de microplacas Multiskan FC (Thermo Scientific, San Jose, California). A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada, sendo definida como a menor concentração do composto testado em que não fosse verificado crescimento do microorganismo. Os ensaios foram realizados em triplicatas, sendo utilizada água Milli-Q como controle negativo e formaldeído 8% (v/v) como controle positivo. A solução do ligante HL⁴ foi preparada em DMSO 5%, enquanto as soluções dos complexos foram preparadas em água Milli-Q.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo são relatados os resultados obtidos na caracterização química e estrutural de complexos de cobre e zinco obtidos a partir dos ligantes 2-acetilpiridinanicotinohidrazona (HL^1), 2-acetilfuranoisonicotinohidrazona (HL^2), 2-acetilpiridina-*N*(4)-fenilsemicarbazona (HL^3). Os agentes complexantes e seus respectivos complexos foram caracterizados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia eletrônica, condutimetria, espectrometria de massas, ressonância magnética nuclear de 1H , análise elementar CHN e determinação de faixa de fusão. Foi possível também a elucidação estrutural de dez complexos inéditos por meio da técnica de difração de raios X de monocristal. Além disso, serão apresentados os resultados obtidos na análise da atividade antibacteriana do ligante HL^1 e seus complexos de cobre(II) e zinco(II), e no teste de citotoxicidade do agente complexante HL^3 e seus complexos de cobre(I).

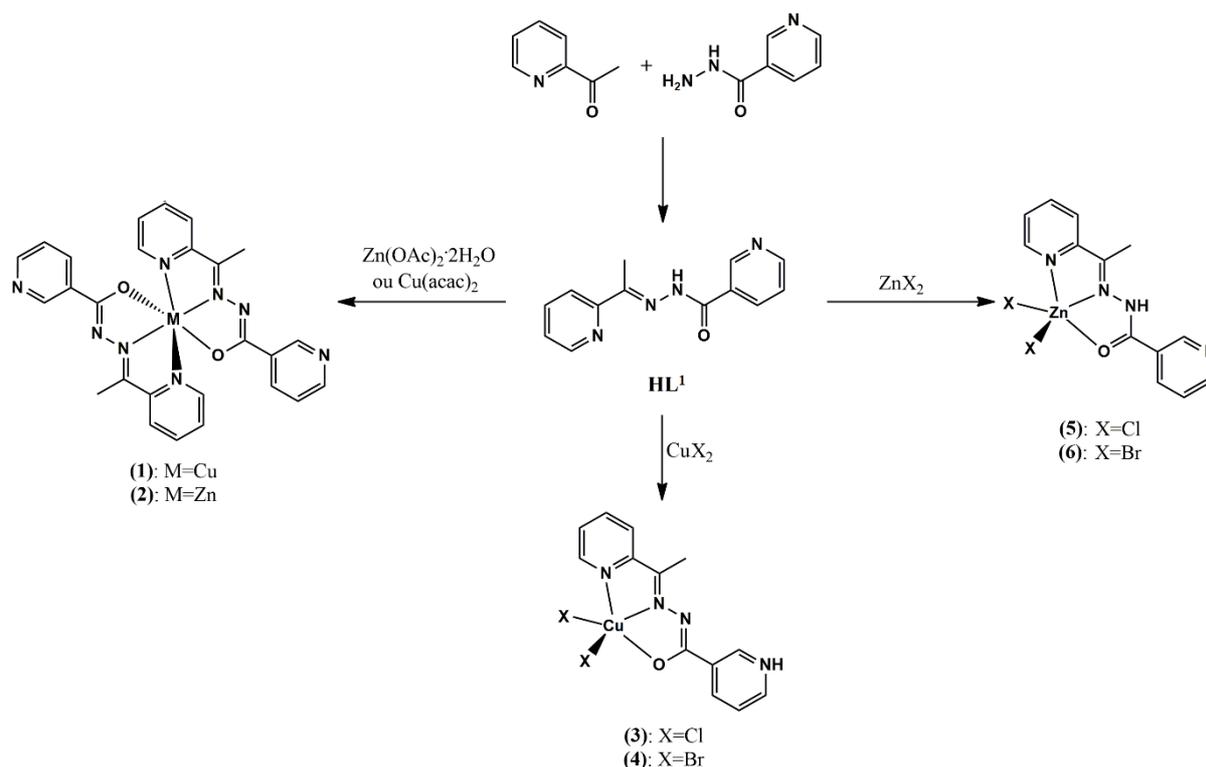
Serão apresentados também os resultados da análise de atividade antimicrobiana de complexos de cobre(II) derivados do ligante 2-acetilpiridinabenzoil-hidrazona (HL^4), sendo essa atividade verificada contra microorganismos patogênicos.

4.1. Caracterização dos compostos derivados do ligante 2-acetilpiridinanicotinohidrazona

O agente complexante 2-acetilpiridinanicotinohidrazona (HL^1) foi sintetizado por meio da reação de condensação entre a 2-acetilpiridina e a nicotinohidrazida. A partir de reações de complexação entre o ligante HL^1 e diferentes sais de cobre(II) e zinco(II) foi possível a síntese dos complexos inéditos bis(2-acetilpiridinanicotinohidrazonato)cobre(II) $[Cu(L^1)_2]$ (**1**), bis(2-acetilpiridinanicotinohidrazonato)zinco(II) $[Zn(L^1)_2]$ (**2**), (2-acetilpiridinanicotinohidrazona)dicloretocobre(II) $[CuCl_2(HL^1)]$ (**3**), (2-acetilpiridinanicotinohidrazona)dibrometocobre(II) $[CuBr_2(HL^1)]$ (**4**), (2-acetilpiridinanicotinohidrazona)dicloretozinco(II) $[ZnCl_2(HL^1)]$ (**5**) e (2-acetilpiridinanicotinohidrazona)dibrometozinco(II) $[ZnBr_2(HL^1)]$ (**6**), conforme apresentado no Esquema 2.

A Tabela 1 apresenta os dados de rendimento, faixa de fusão, condutimetria e análise elementar CHN. A partir de medidas de condutância em soluções de 1 mM em *N,N*-dimetilformamida (DMF), foi possível calcular o valor da condutividade molar (Λ_M) para cada um dos complexos sintetizados, sendo verificado que estes podem ser considerados não-eletrólitos.⁷³ Os valores mais elevados de condutividade molar para os complexos (**3**) e (**4**) se devem ao fato desses complexos apresentarem maior labilidade, sendo possível a troca dos íons cloreto e brometo por moléculas do solvente DMF, porém os valores de condutividade molar

de ambos os complexos ainda são menores do que o valor de referência para compostos não-eletrólitos. Os resultados da análise elementar CHN indicam a formação dos complexos mononucleares (1) e (2), com um centro metálico de cobre(II) ou zinco(II) coordenando-se a duas moléculas desprotonada do ligante HL¹, enquanto que para os complexos (3), (4), (5) e (6) observa-se também a formação de complexos mononucleares, com um centro metálico de cobre(II) ou zinco(II) coordenado a uma molécula neutra do ligante HL¹ e a dois ligantes haleto, podendo ser cloreto ou brometo.



Esquema 2. Síntese dos compostos derivados da 2-acetilpiridinanicotinohidrazona (HL¹).

Tabela 1. Dados de rendimento (Rend.), faixa de fusão (f.f.), análise elementar CHN e condutividade molar para os compostos derivados da 2-acetilpiridinanicotinohidrazona.

Composto	Rend. (%)	f.f. (°C)	Análise elementar (%) ^a			Λ_M^b ($\Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$)
			C	H	N	
HL ¹	83,3	170-172	65,19(64,99)	4,69(5,03)	23,31(23,32)	—
(1)	84,5	260 ^c	57,65(57,61)	3,83(4,09)	20,64(20,67)	0,35
(2)	68,4	323 ^c	57,03(57,42)	3,93(4,08)	20,06(20,60)	0,67
(3)	63,0	256-258	42,42(41,67)	2,81(3,23)	15,07(14,95)	32,00
(4)	60,4	252-253	34,90(33,68)	2,33(2,61)	12,37(12,08)	57,10
(5)	63,9	>350	41,12(41,47)	2,83(3,21)	14,71(14,88)	9,35
(6)	66,6	346-349	33,72(33,54)	2,18(2,60)	11,93(12,04)	16,45

^aValores teóricos entre parênteses; ^bforam utilizadas soluções de 1mM em DMF; ^cdecompõe.

4.1.1. Análise de espectroscopia vibracional na região do infravermelho do ligante HL¹ e seus complexos de cobre(II) e zinco(II), (1–6).

Os espectros de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) do ligante HL¹ e de seus complexos de cobre(II) e zinco(II) foram adquiridos na região entre 4000 e 400 cm⁻¹, de modo que fosse possível comparar os modos normais de vibração presentes no espectro de FTIR do agente complexante e nos espectros dos complexos, verificando os modos de coordenação do ligante HL¹ aos centros metálicos. A Tabela 2 apresenta as principais bandas características dos compostos analisados, enquanto as ilustrações dos espectros encontram-se disponíveis no Apêndice I.

Tabela 2. Frequências de estiramento e deformação angular (cm⁻¹) de alguns modos normais de vibração do ligante HL¹ e dos complexos 1-6.

Composto	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C=Npy})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{N-N})$	δpy
HL ¹	3196	1661	1619	1583	—	1151	712
(1)	—	—	1580	1557	1371	1160	735
(2)	—	—	1577	1559	1365	1163	738
(3)	2636	—	1598	1550	1386	1165	728
(4)	2778	—	1595	1550	1386	1165	729
(5)	3213	1632	1589	1570	—	1171	737
(6)	3217	1647	1592	1570	—	1180	737

Foram observadas no espectro de FT-IR do ligante HL¹ bandas em 3196, 1661, 1619, 1583 e 1151 cm⁻¹. Essas bandas são características dos estiramentos $\nu(\text{N-H})$, $\nu(\text{C=O})$, $\nu(\text{C=N})$, $\nu(\text{C=Npy})$ e $\nu(\text{N-N})$, respectivamente. Além disso, uma banda característica da deformação no plano do anel piridínico (δpy) é observada em 712 cm⁻¹.

Foi verificado nos espectros dos complexos (1–6) um deslocamento para menores números de onda das bandas de estiramento $\nu(\text{C=N})$ e $\nu(\text{C=Npy})$, na faixa de 42-21 cm⁻¹ e 33-13 cm⁻¹, respectivamente, e um aumento no número de onda da banda referente à deformação no plano da piridina (δpy), o que indica uma coordenação do ligante hidrazona aos centros metálicos por meio dos átomos de nitrogênio imínico e piridínico. Verificou-se também um aumento no número de onda da banda de estiramento $\nu(\text{N-N})$ nos espectros dos complexos em relação ao observado no espectro do ligante livre.

Nos espectros dos complexos (1) e (2) ocorreu um desaparecimento das bandas de $\nu(\text{N-H})$ e $\nu(\text{C=O})$ e o aparecimento de uma banda em aproximadamente 1368 cm⁻¹, a qual corresponde ao estiramento de ligação C–O com caráter de ligação entre dupla e simples,

sugerindo uma coordenação do ligante hidrazona aos átomos de cobre(II) e zinco(II) de maneira aniônica, por meio do átomo de oxigênio na forma de seu tautômero enólico.

Os espectros dos complexos (3) e (4) apresentam uma banda larga aproximadamente 2636 e 2778 cm^{-1} , respectivamente, característica do $\nu(\text{N-H})$ verificada em compostos que apresentam grupo piridínio,⁸⁴⁻⁸⁷ indicando que ocorre prototropismo na estrutura da hidrazona em ambos os complexos, com a hidrazona neutra e na forma *zwitteriônica*¹. Observou-se também que a hidrazona coordena-se ao átomo de cobre(II) por meio do oxigênio enólico, evidenciado pelo surgimento de uma banda em 1386 cm^{-1} no espectro dos dois complexos.

Foi observada uma banda referente ao $\nu(\text{N-H})$ nos espectros dos complexos (5) e (6) em, respectivamente, 3213 e 3217 cm^{-1} , mostrando que a hidrazona encontra-se neutra. Ocorreu também um deslocamento na banda de $\nu(\text{C=O})$ para 1632 cm^{-1} no espectro do complexo (5) e 1647 cm^{-1} no complexo (6), o que sugere que o ligante hidrazona coordena-se ao átomo de zinco(II) em ambos os complexos por meio do oxigênio carbonílico, na forma de seu tautômero cetônico.

De uma maneira geral, foi possível verificar que o ligante hidrazona coordena-se aos centros metálicos de cobre(II) e zinco(II) por meio do sistema quelato *NNO* nos seis complexos, com os resultados obtidos estando de acordo com dados reportados na literatura para complexos similares.^{54,55,87,88}

4.1.2. Análise de espectrometria de massas do ligante HL¹ e seus complexos de cobre(II) e zinco(II), (1-6).

A técnica de espectrometria de massas com ionização por electrospray em modo positivo (ESI(+)-MS) foi empregada para a obtenção dos espectros de massas do ligante HL¹ e de seus complexos metálicos, de modo a identificar a composição dos complexos em solução. A Tabela 3 apresenta os valores de m/z observados nos espectros de massas e que correspondem ao ligante HL¹ e aos seus complexos de cobre(II) e zinco(II). O padrão isotópico dos compostos analisados e os espectros contendo as fragmentações encontram-se, respectivamente, nos Apêndices II e III.

O espectro de massas do ligante HL¹ apresenta sinal intenso com m/z igual a 241,1095, correspondente ao íon $(\text{H}_2\text{L}^1)^+$. Foi adquirido o espectro ms/ms do íon $(\text{H}_2\text{L}^1)^+$ (Figura A3.1),

¹ Derivado do alemão, o termo *zwitterion* é utilizado para denominar compostos que são eletricamente neutros, porém possuem cargas opostas localizadas em diferentes átomos de sua estrutura.

no qual verifica-se sinais com m/z iguais a 106,0297 e 78,0360, indicando a clivagem da ligação C–N do grupo hidrazida do ligante, seguida da perda de monóxido de carbono.

Tabela 3. Valores de razão massa/carga (m/z) das espécies catiônicas observadas nos espectros de massas do ligante HL¹ e de seus complexos (**1-6**). Valores teóricos entre parênteses.

Composto	Cátion	m/z
HL ¹	(H ₂ L ¹) ⁺	241,1090 (241,1089)
(1)	[Cu(HL ¹)(L ¹)] ⁺	542,1251 (542,1240)
(2)	[Zn(HL ¹)(L ¹)] ⁺	543,1224 (543,1235)
(3)	[CuCl(HL ¹)] ⁺	337,9997 (337,9996)
(4)	[CuBr(HL ¹)] ⁺	381,9493 (381,9490)
(5)	[ZnCl(HL ¹)] ⁺	338,9985 (338,9991)
(6)	[ZnBr(HL ¹)] ⁺	382,9462 (382,9486)

Foram observados sinais com m/z 542,1251 e 543,1224 nos espectros de massas dos complexos (**1**) e (**2**), respectivamente, estando de acordo com os valores de massa monoisotópica dos íons [Cu(HL¹)(L¹)]⁺ e [Zn(HL¹)(L¹)]⁺, indicando a formação de complexos mononucleares com o ligante hidrazona e o centro metálico na proporção de 2:1. As Figuras 12 e 13 apresentam os espectros ms/ms dos complexos (**1**) e (**2**), sendo observado que ocorre a perda de uma molécula do ligante hidrazona, caracterizada pela presença do sinal com m/z igual a 302,0222 para o complexo (**1**) e 303,0216 para o complexo (**2**), os quais mostram a formação do íon [M(L¹)]⁺.

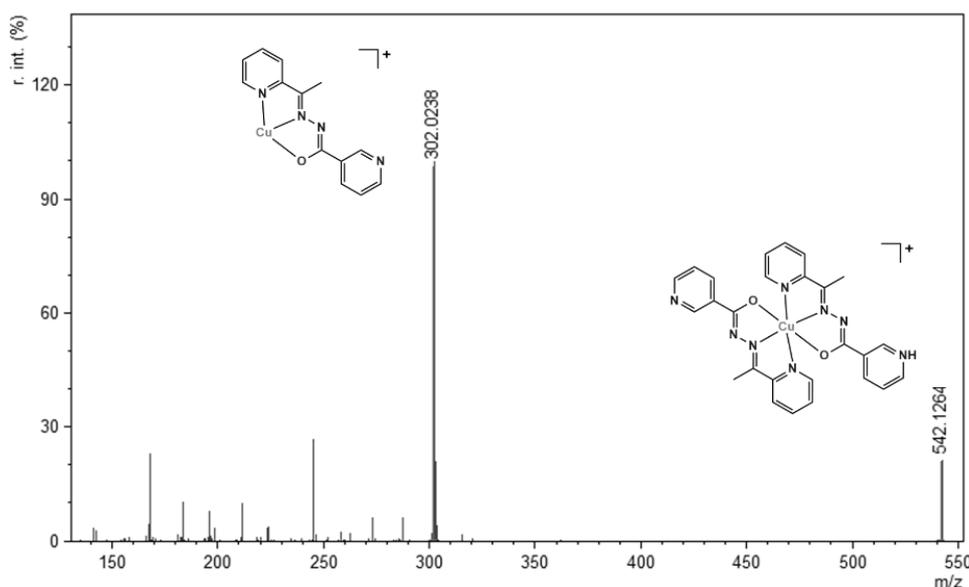


Figura 12. Espectro ms/ms do complexo (**1**).

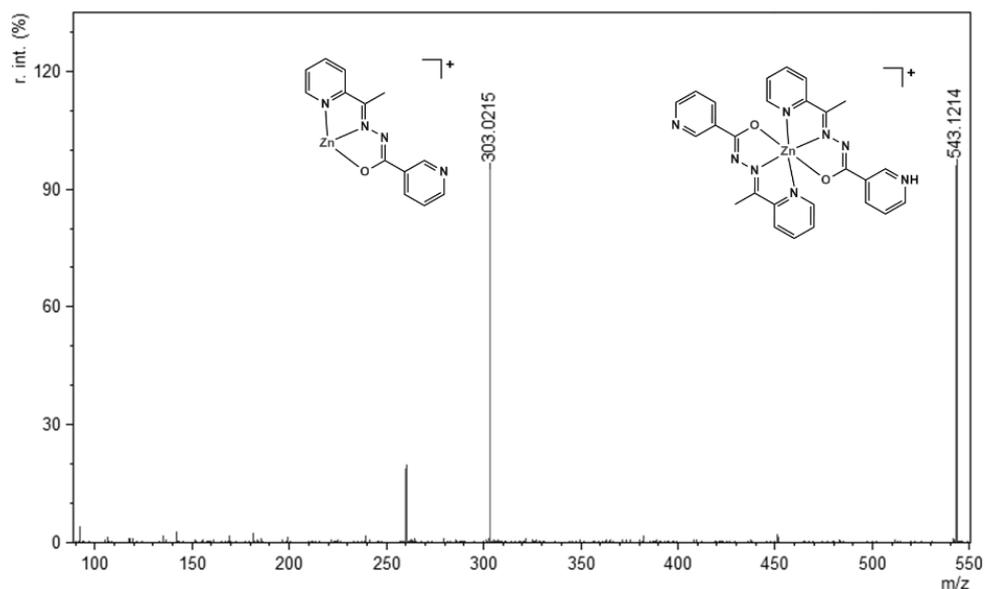


Figura 13. Espectro ms/ms do complexo (2).

Os espectros dos complexos de (3) a (6) não apresentaram sinais que correspondessem à formação do íon $[MX_2(HL^1)+H]^+$, verificando-se a presença de sinais com m/z iguais a 337,9997, 381,9493, 338,9985 e 382,9462 nos espectros dos complexos (3), (4), (5) e (6), respectivamente, o que indica a liberação de HX após a adição da fase modificadora (ácido acético), formando o íon $[MX(HL^1)]^+$, ou que os complexos apresentam certa instabilidade nas condições experimentais utilizadas nas análises de espectrometria de massas, ocasionando na perda de um ligante haleto.^{89,90} A partir dos espectros ms/ms dos complexos de (3) a (6), apresentados nas Figuras A26 a A29, verifica-se a perda do ligante haleto na forma de HCl ou HBr a partir do íon $[MX(HL^1)]^+$ com a formação do íon $[M(L^1)]^+$, o qual é observado pelo sinal com m/z próximo de 302,02 nos complexos (3) e (4), e em torno de 303,02 nos complexos (5) e (6).

4.1.3. Análise de espectroscopia eletrônica do ligante HL^1 e de seus complexos de cobre(II) e zinco(II).

Os espectros de absorção molecular na região do ultravioleta-visível, ou espectros eletrônicos, da hidrazona HL^1 e dos complexos de (1) a (6) foram adquiridos na região entre 200 e 800 nm, utilizando soluções com concentrações de aproximadamente 2×10^{-5} M em metanol e acetonitrila. Os espectros dos complexos foram comparados aos do ligante HL^1 , de modo a confirmar a coordenação do ligante hidrazona aos centros metálicos de cobre(II) e zinco(II) ao verificar as transições eletrônicas presentes nos espectros. A Figura 14 e a Tabela

4 apresentam, respectivamente, os espectros eletrônicos e os resultados obtidos na análise de espectroscopia eletrônica.

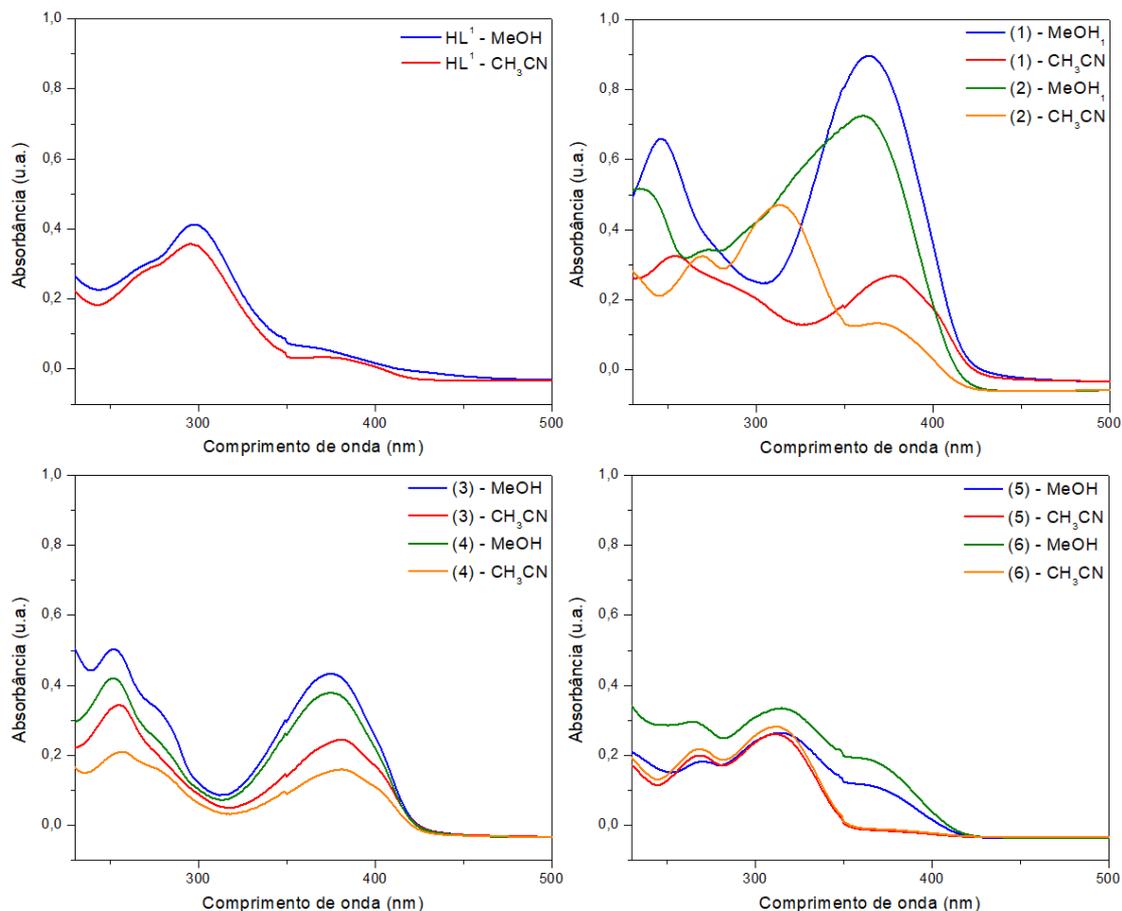


Figura 14. Espectros eletrônicos do ligante HL¹ e dos complexos 1-6 adquiridos em metanol e acetonitrila (2×10^{-5} M).

Tabela 4. Resultados obtidos na análise de espectroscopia eletrônica do ligante HL¹ e dos complexos 1-6. Valores de log_e entre parênteses.

Composto	Transição $\pi \rightarrow \pi^*$ (nm)		Transição TCLM (nm)	
	Metanol	Acetonitrila	Metanol	Acetonitrila
HL ¹	297 (4,31)	295 (4,25)	—	—
(1)	246 (4,52)	254 (4,21)	363 (4,65)	378 (4,13)
(2)	234 (4,41)	270 (4,21)	361 (4,56)	313 (4,37)
(3)	252 (4,40)	255 (4,23)	375 (4,34)	380 (4,09)
(4)	252 (4,32)	256 (4,02)	375 (4,28)	381 (3,90)
(5)	271 (3,96)	269 (4,00)	316 (4,12)	310 (4,12)
(6)	264 (4,17)	269 (4,04)	315 (4,22)	313 (4,15)

Observa-se uma banda de absorção junto com um ombro nos espectros do ligante HL¹ em aproximadamente 296 nm, com valores de $\log \epsilon$ (logaritmo da absorvidade molar) iguais a 4,31 (metanol) e 4,25 (acetonitrila), sendo característica de uma transição eletrônica $\pi \rightarrow \pi^*$ para esse tipo de composto. A banda de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ é deslocada para uma faixa de 246 a 271 nm nos espectros dos complexos, indicando a ocorrência da coordenação dos centros metálicos de cobre(II) e zinco(II) ao ligante hidrazona. Além disso, observou-se o aparecimento de uma banda de absorção do tipo transferência de carga ligante-metal (TCLM) na faixa de 310 a 381 nm, sendo também um indicativo da formação dos complexos a partir do ligante HL¹.^{38,91,92}

De um modo geral, foi verificado um efeito batocrômico na banda referente à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ dos complexos ao trocar o solvente metanol por acetonitrila, enquanto a banda de TCLM sofre efeito batocrômico nos espectros dos complexos de cobre(II) e efeito hipsocrômico nos espectros dos complexos de zinco(II) com a troca do metanol por acetonitrila.

Por conta da configuração eletrônica [Ar] 3d⁹, complexos de cobre(II) são capazes de apresentar transições eletrônicas do tipo d-d, as quais ocorrem geralmente na região do espectro visível. Essa transição é proibida por Laporte, sendo verificada quando há possibilidade de perda de simetria do sistema por meio de distorções ocasionadas, por exemplo, pelo efeito Jahn-Teller, por vibrações assimétricas, etc. Deste modo, espectros eletrônicos de compostos de coordenação podem apresentar bandas de transição d-d com baixa absorvidade molar e perfil alargado.¹

Para verificar as bandas de transição d-d dos complexos (1), (3) e (4), foram adquiridos os espectros desses complexos em soluções de concentração 1×10^{-3} M, preparadas em metanol. A Figura 15 e a Tabela 5 apresentam os resultados obtidos referentes às transições d-d dos complexos de cobre(II).

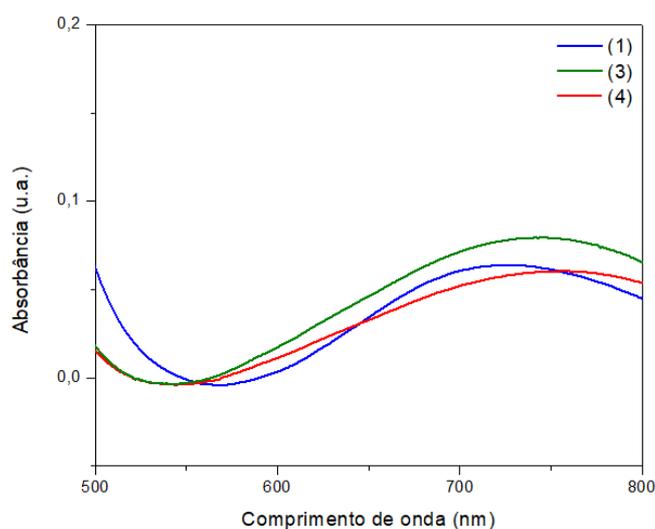


Figura 15. Espectros eletrônicos dos complexos (1), (3) e (4) em metanol (1×10^{-3} M).

Tabela 5. Dados obtidos a partir da análise dos espectros eletrônicos dos complexos de cobre(II) na região do visível, utilizando soluções em metanol (1×10^{-3} M).

Complexo	Transição d-d	log ϵ
(1)	726 nm	1,80
(3)	746 nm	1,90
(4)	758 nm	1,78

As bandas de absorção características da transição d-d nos complexos (1), (3) e (4) aparecem na faixa de 726 a 758 nm, com valores de log ϵ entre 1,78 e 1,90, o que está de acordo com valores encontrados para complexos similares.^{55,87,91} Foi verificado que o complexo (4) apresentou a banda de transição d-d com comprimento de onda maior do que seu complexo isoestrutural (3), o que é esperado visto que o íon brometo é um ligante de campo mais fraco do que o íon cloreto.

4.1.4. Análise de ressonância magnética nuclear de ^1H do ligante HL¹ e de seus complexos de zinco(II).

O ligante HL¹ e seus complexos de zinco(II) foram caracterizados também pela técnica de ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1 (RMN ^1H) utilizando clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) como solvente, e com tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Por conta da solubilidade dos complexos, foi possível adquirir o espectro do complexo (2) somente em CDCl_3 e o espectro dos complexos (5) e (6) em dmsO-d_6 , enquanto o espectro de RMN ^1H do ligante HL¹ foi adquirido em ambos os solventes. A Tabela 6 apresenta os dados obtidos nas análises efetuadas em CDCl_3 e em dmsO-d_6 , com a numeração dos átomos de hidrogênio seguindo a Figura 16. Os espectros de RMN- ^1H do ligante HL¹ e dos seus complexos de zinco(II) encontram-se no Apêndice IV.

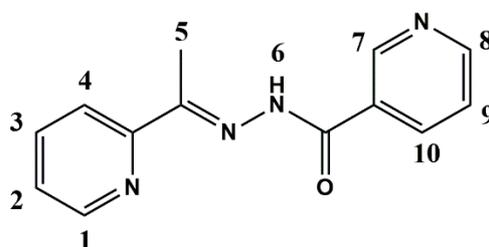


Figura 16. Numeração dos átomos de hidrogênio para análise de RMN- ^1H dos compostos derivados do ligante HL¹.

Tabela 6. Valores de deslocamento químico (ppm) para os núcleos de ^1H do ligante HL¹ e de seus complexos de zinco(II).

Átomo de ^1H	Deslocamento Químico δ (ppm)				
	HL ¹		(2)	(5)	(6)
	CDCl_3	DMSO-d_6	CDCl_3	DMSO-d_6	DMSO-d_6
1	8,75 (d) [5,0]	8,72 (s)	8,61 (dd) [5,0; 1,8]	8,82 (s)	8,87 (s)
2	7,43 (dd) [7,9; 5,0]	7,53 (m)	7,25 (ddd) [7,9; 5,0; 0,9]	7,67 (s)	7,78 (s)
3	7,82 (s)	8,10 (s)	7,80 (td) [7,9; 1,8]	8,13 (s)	8,15 (s)
4	7,68 (m)	7,83 (s)	7,66 (m)	8,05 (s)	8,15 (s)
5	2,50 (s)	2,47 (s)	2,80(s)	2,61 (s)	2,68 (s)
6	9,19(s)	11,03 (s)	—	11,40 (s)	11,40(s)
7	9,50 (s)	9,01 (s)	9,45 (dd) [2,0; 0,9]	9,18 (s)	9,25 (s)
8	8,23 (m)	8,59 (s)	8,00 (ddd) [5,0; 2,0; 0,9]	8,61 (s)	8,61 (s)
9	7,28 (m)	7,39 (s)	7,19 (m)	7,61 (s)	7,68 (s)
10	8,58 (d) [4,7]	8,20 (s)	8,46 (dt) [8,0; 0,9]	8,45 (s)	8,61 (s)

Constantes de acoplamento J (Hz) dados entre colchetes. Multiplicidades: simpleto (s), dupletto (d), duplo dupletto (dd), duplo triplete (dt), triplo dupletto (td) e duplo-duplo dupletto (ddd).

O espectro de RMN de ^1H do ligante HL¹ em CDCl_3 apresenta 10 sinais, com o singletto em 2,50 ppm integrando para três átomos de hidrogênio do grupo metila, e com singletto em 9,19 ppm e integração correspondendo ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo hidrazida, sendo um sinal desblindado pelo fato deste hidrogênio encontrar-se vizinho aos grupos imina e carbonila. Os sinais referentes aos anéis piridínicos encontram-se entre 7,25 ppm e 9,50 ppm, cada um com integração igual a um, sendo a atribuição desses átomos de hidrogênio feita a partir das multiplicidades dos sinais, quando possível, e levando em conta o efeito dos átomos de nitrogênio e dos substituintes em ambos os anéis.

O sinal referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo hidrazida é observado em 11,03 ppm no espectro do ligante HL¹ em DMSO-d_6 , uma região de maior deslocamento químico comparado ao do sinal desse mesmo hidrogênio no espectro obtido em CDCl_3 . Essa mudança no sinal do hidrogênio 6 é observada pela possibilidade do solvente DMSO-d_6

interagir com esse hidrogênio por meio de ligações hidrogênio, retirando densidade eletrônica desse átomo e deixando-o mais desblindado.

Verifica-se nos espectros dos complexos que ocorreu deslocamento de alguns sinais em relação aos espectros do ligante livre, o que indica a complexação da hidrazona ao átomo de zinco(II) nos três complexos. O sinal referente ao hidrogênio 6 não aparece no espectro do complexo (2), mostrando que a hidrazona encontra-se desprotonada na estrutura desse complexo, enquanto que nos complexos (5) e (6) há presença desse sinal em 11,4 ppm, sugerindo que a hidrazona não desprotonou, sendo um sinal pouco intenso e alargado devido à labilidade de ambos os complexos, conforme verificado anteriormente nas medidas de condutância e nas análises de espectrometria de massas.

Não foi possível verificar a multiplicidade de alguns sinais nos espectros adquiridos em DMSO- d_6 por conta da concentração das amostras nas soluções analisadas, e pela utilização desse solvente que apresenta maior viscosidade, o que pode acarretar no alargamento de sinais em um espectro de RMN de 1H .

4.1.5. Análise estrutural dos complexos (1) e (2).

A análise de difração de raios X indica que os complexos (1) e (2) cristalizam no sistema cristalino ortorrômbico e grupos espaciais *Pbca* e *Pcab*, respectivamente, referências de número 61 da *International Tables for Crystallography*⁹³ e simetria de Laue *mmm*. A Figura 17 representa as estruturas dos complexos (1) e (2), com a numeração dos átomos não hidrogenóides presentes nas estruturas.

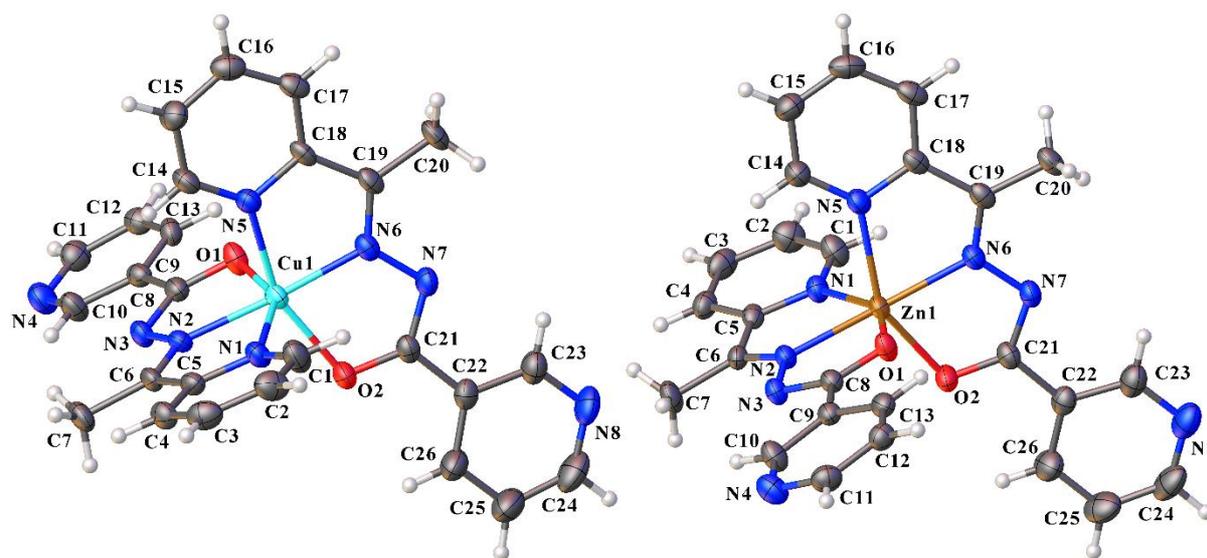


Figura 17. Projeção ORTEP da estrutura cristalina dos complexos (1) (esquerda) e (2) (direita). Elipsóides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade.

Os complexos **(1)** e **(2)** são isoestruturais por apresentarem parâmetros de cela unitária similares e mesmo sistema cristalino, além de possuírem estruturas semelhantes, com a unidade assimétrica composta por um complexo mononuclear, com o centro metálico hexacoordenado e inserido em um poliedro de coordenação octaédrico distorcido. O átomo metálico em cada complexo possui estado de oxidação 2+ e coordena-se a duas moléculas desprotonada do ligante hidrazona HL¹, com cada uma contribuindo com carga 1-, o que confere uma estrutura neutra para ambos os complexos. Cada ligante hidrazona coordena-se ao centro metálico por meio do sistema quelato *NNO*, estando nas posições meridionais do poliedro de coordenação.

A Tabela 7 apresenta alguns ângulos e comprimentos de ligação dos complexos **(1)** e **(2)**. Observa-se no complexo **(1)** que as ligações Cu1–N1 e Cu1–O1 são maiores do que as outras ligações do poliedro de coordenação, o que indica a ocorrência do efeito Jahn-Teller no átomo de cobre(II) devido à configuração eletrônica 3d⁹ do íon metálico. Além disso, a presença deste efeito pode ser observado ao comparar os comprimentos de ligação presentes nos poliedros de coordenação dos complexos **(1)** e **(2)**, onde observa-se um aumento no comprimento das ligações M–N1 e M–O1 e encurtamento das ligações M–N2, M–N5, M–N6 e M–O2 do complexo **(1)** se comparadas às do complexo **(2)**.

Tabela 7. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos **(1)** e **(2)**.

Comprimentos de Ligação (Å)			Ângulos de Ligação (°)		
	(1)	(2)		(1)	(2)
M–N1	2,276(5)	2,191(4)	N1–M–O1	150,44(16)	149,11(13)
M–N2	1,988(4)	2,073(3)	N2–M–N6	172,40(20)	172,66(15)
M–O1	2,266(4)	2,161(3)	N5–M–O2	156,39(17)	148,86(13)
M–N5	2,067(5)	2,188(4)	N1–M–N5	90,51(18)	90,02(14)
M–N6	1,936(5)	2,056(4)	O1–M–O2	97,84(16)	99,06(13)
M–O2	2,065(4)	2,109(3)	O1–M–N5	91,33(17)	93,29(13)
C8–O1	1,254(6)	1,276(5)	N1–M–O2	92,05(17)	93,66(14)
C21–O2	1,291(6)	1,268(5)	N2–M–O1	74,54(17)	73,71(13)
C8–N3	1,322(7)	1,331(5)	N6–M–O2	78,41(19)	75,24(14)
C21–N7	1,340(7)	1,340(6)	O1–M–N6	97,90(16)	99,46(13)
C6–N2	1,308(7)	1,290(5)	N2–M–O2	102,59(17)	108,14(13)
C19–N6	1,295(7)	1,295(5)	N1–M–N2	76,14(19)	75,60(15)

O efeito Jahn-Teller é observado em complexos onde o centro metálico possui determinada configuração eletrônica, com orbitais degenerados e preenchimento assimétrico

dos níveis eletrônicos, ocasionando uma distorção no poliedro de coordenação e perda da degenerescência dos orbitais para a obtenção de um estado de menor energia.^{1,94} No geral, verifica-se que complexos octaédricos de cobre(II) sofrem distorção tetragonal com alongamento nas ligações direcionadas no eixo z.

A distorção no poliedro de coordenação dos complexos **(1)** e **(2)** é possivelmente ocasionada pela estrutura rígida do ligante hidrazona. Essas distorções podem ser observadas a partir das ligações em posições *trans* nos poliedros de coordenação desses complexos, os quais possuem valores de ângulos de ligação variando entre 150,44° e 172,40° no complexo **(1)**, e entre 148,86° e 172,66° no complexo **(2)**, sendo diferentes do valor ideal de 180° para ângulos de ligação *trans* em uma geometria octaédrica.

A hidrazona HL¹ coordena-se aos centros metálicos nos complexos **(1)** e **(2)** por meio do isômero geométrico *E*, em relação às ligações C6–N2 e C19–N6, e do tautômero enólico. A enolização é verificada pela ausência de átomos de nitrogênio ligados aos nitrogênio N3 e N7, assim como pelo aumento do caráter de ligação simples nas ligações C8–O1 e C21–O2 de 1,220 Å no ligante livre⁹⁵ para 1,254(6) Å (C8–O1) e 1,291(6) Å (C21–O2) no complexo **(1)**, e para 1,276(5) Å (C8–O1) e 1,268(5) Å (C21–O2) no complexo **(2)**. Além disso, observou-se que ocorreu uma diminuição nos comprimentos das ligações C8–N3 e C21–N7 de 1,354 para 1,322(7) Å (C8–N3) e 1,340(7) Å (C21–N7) no complexo **(1)**, e para 1,331(5) Å (C8–N3) e 1,340(6) Å (C21–N7) no complexo **(2)**, sendo mais um indicativo da enolização da hidrazona.^{45,88} Alguns complexos de cobre(II) e zinco(II) com ligantes hidrazonas são descritas na literatura apresentando estrutura do tipo ML₂, sendo observada uma concordância entre os ângulos e comprimentos de ligação envolvendo o poliedro de coordenação destes compostos descritos anteriormente com os complexos **(1)** e **(2)**.^{92,96,97}

As celas unitárias de ambos os complexos são compostas por oito unidades assimétricas, como apresentado nas Figuras 18a e 18b. As Figuras 18c e 18d correspondem, respectivamente, aos diagramas extraídos da *International Tables for Crystallography*⁹³ dos grupos espaciais *Pbca* e *Pcab*. As duas celas unitárias apresentam planos de deslizamento perpendiculares aos três eixos cristalográficos, centro de inversão e eixos helicoidais 2₁ paralelos aos eixos *a*, *b* e *c* como operadores de simetria.

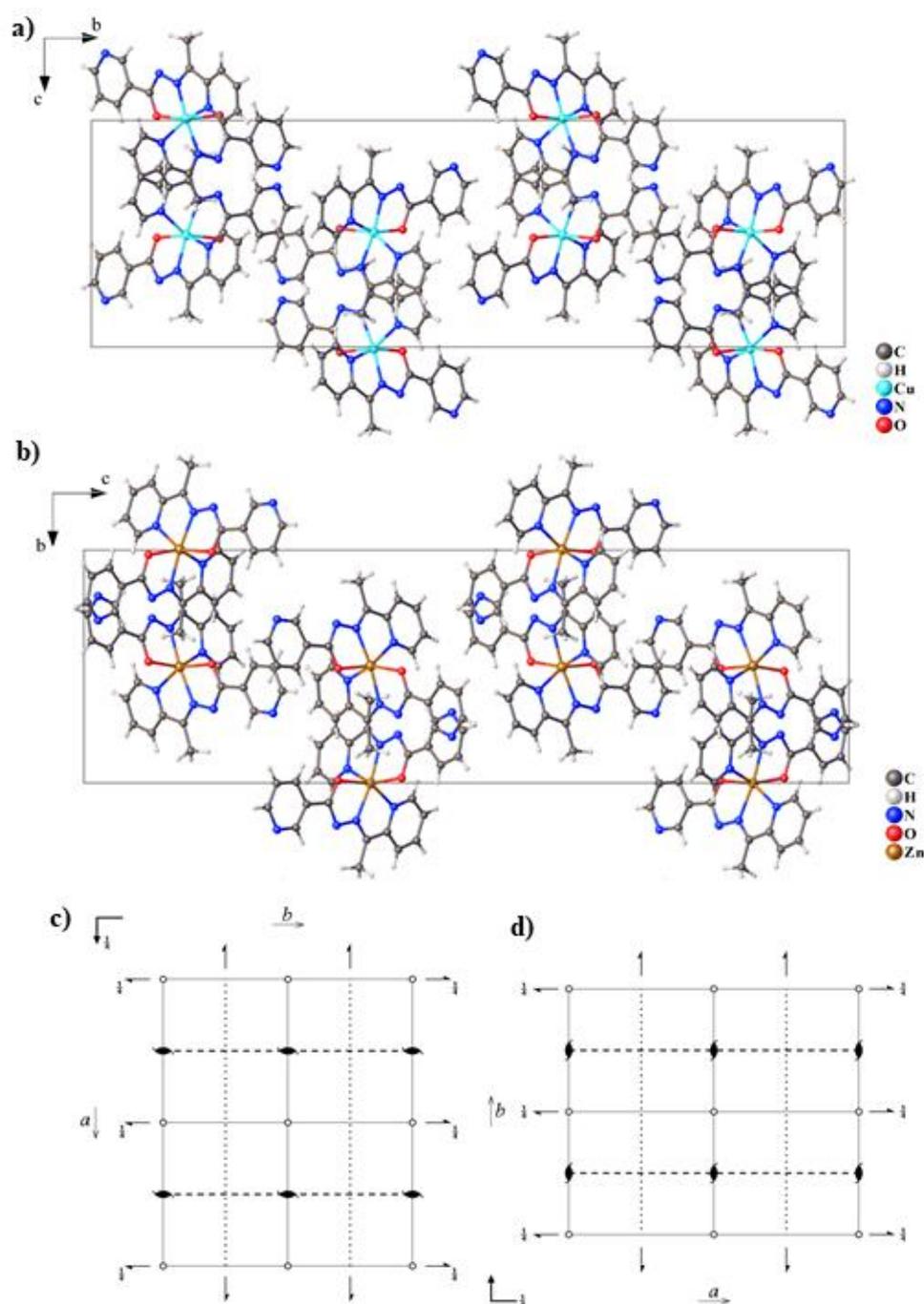


Figura 18. Cella unitária do complexo (1) (a) e do complexo (2) no plano cristalográfico *bc* (b) e diagramas extraídos da *International Tables for Crystallography* referentes aos grupos espaciais *Pbca* (c) e *Pcab* (d).

Observa-se uma interação não-covalente do tipo $\pi \cdots \pi$ *stacking* entre dois anéis piridínicos dos complexos (1) e (2), conforme apresentado na Figura 19, com distância centroide-centroide de 3,730(1) Å e deslocamento de 1,834(1) Å para o complexo (1), e distância centroide-centroide de 3,757(1) Å e deslocamento de 1,868(1) Å para o complexo (2), com os operadores de simetria $(i)-0,5+x, 1,5-y, -z$ e $(i)-0,5+x, -y, 1,5-z$ utilizados para gerar

átomos equivalentes nas estruturas dos complexos (1) e (2), respectivamente. Essas interações possibilitam uma organização unidimensional das unidades assimétricas ao longo do retículo cristalino, o que facilita a formação da estrutura cristalina dos complexos.

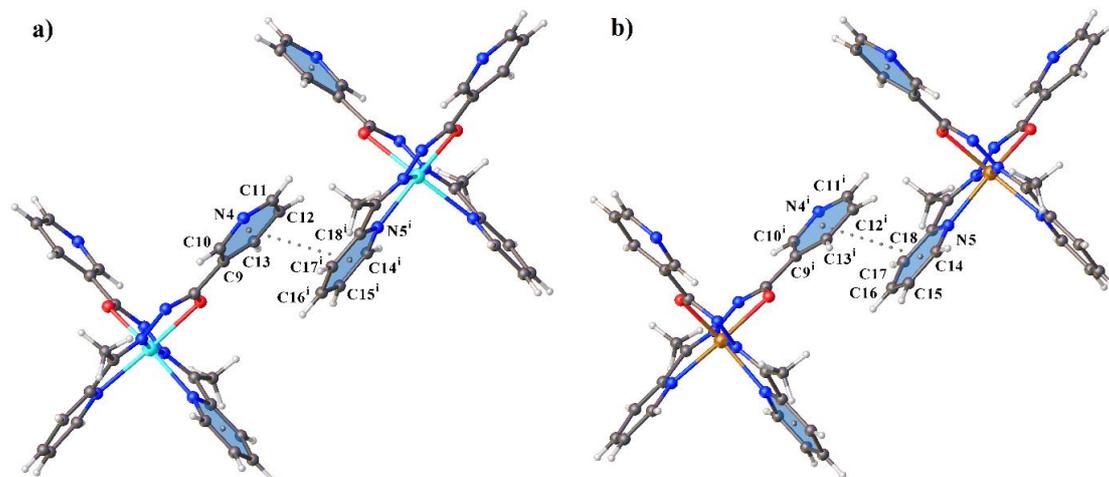


Figura 19. Interação $\pi \cdots \pi$ stacking dos complexos (1) (a) e (2) (b).

4.1.6. Análise estrutural dos complexos (3) e (4).

Os complexos (3) e (4) são isoestruturais, cristalizando no sistema cristalino triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$, referência número 2 da *International Tables for Crystallography*⁹³ e simetria de Laue $\bar{1}$. As projeções ORTEP dos complexos (3) e (4) com a numeração dos átomos não hidrogenóides encontram-se representadas na Figura 20.

Ambos os complexos (3) e (4) possuem unidade assimétrica composta por um complexo mononuclear de cobre(II) com o centro metálico coordenado a uma molécula do ligante HL¹ e a dois ligantes haleto, sendo Cl⁻ para o complexo (3) e Br⁻ para o complexo (4), e por duas moléculas de água que atuam como solvente de cristalização. O complexo apresenta carga neutra, com átomo de cobre no estado de oxidação 2+ e o ligante hidrazona neutro e na forma *zwiteriônica*, enquanto os ligantes cloretos possuem carga 1-.

A forma *zwiteriônica* do ligante hidrazona é verificada pela ausência do átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio N3, o que confere uma carga parcial negativa para este átomo, e pelo nitrogênio N4 que se encontra protonado e com carga positiva, onde as posições dos átomos hidrogenóides na estrutura de ambos os complexos pode ser confirmada a partir de seus mapas de Fourier.

O íon metálico apresenta geometria piramidal quadrática distorcida, com a base da pirâmide ocupada pelos átomos N1, N2, O1 e X2 (Cl2 no complexo (3) e Br2 no complexo (4)), com comprimentos de ligação iguais a 2,032(2) Å (Cu1-N1), 1,936(2) Å (Cu1-N2),

2,014(2) Å (Cu1–O1) e 2,233(1) Å (Cu1–Cl2) no complexo **(3)**, e iguais a 2,037(3) Å (Cu1–N1), 1,930(3) Å (Cu1–N2), 2,015(3) Å (Cu1–O1) e 2,365(1) Å (Cu1–Br2) no complexo **(4)**, enquanto a posição axial é ocupada pelo átomo Cl1 no complexo **(3)**, com distância de 2,561(1) Å (Cu1–Cl1), e pelo átomo Br1 no complexo **(4)** com distância de 2,698(1) Å (Cu1–Br1). A Tabela 8 apresenta alguns ângulos e comprimentos de ligação dos complexos **(3)** e **(4)**.

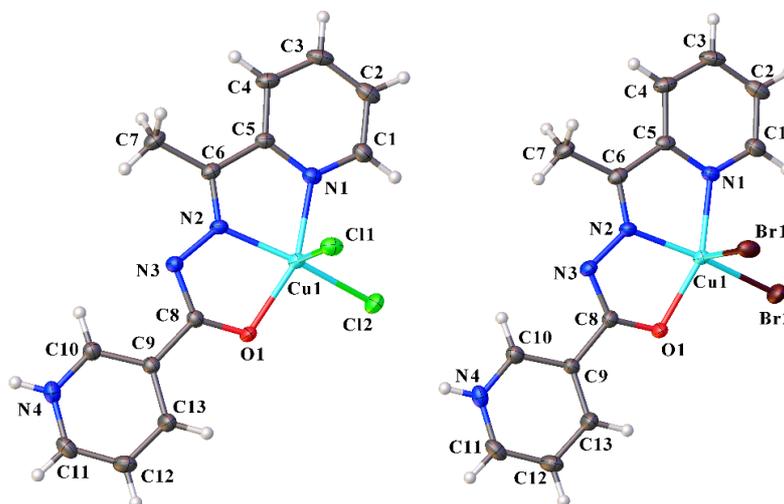


Figura 20. Projeção ORTEP da estrutura cristalina dos complexos **(3)** (esquerda) e **(4)** (direita). Elipsóides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade. Moléculas de água foram omitidas por motivos de clareza

Tabela 8. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos **(3)** e **(4)**.

	Comprimentos de Ligação (Å)			Ângulos de Ligação (°)	
	(3)	(4)		(3)	(4)
Cu1–N1	2,032(2)	2,037(3)	N2–Cu1–X2	161,26(8)	161,68(10)
Cu1–N2	1,936(2)	1,930(3)	O1–Cu1–N1	156,44(9)	156,70(12)
Cu1–O1	2,014(2)	2,015(3)	X1–Cu1–X2	103,90(3)	103,09(2)
Cu1–X1	2,561(1)	2,698(1)	X1–Cu1–O1	97,12(7)	97,22(8)
Cu1–X2	2,233(1)	2,365(1)	N2–Cu1–O1	79,25(9)	79,33(12)
C6–N2	1,283(4)	1,284(5)	N2–Cu1–N1	79,29(10)	79,31(13)
C8–O1	1,284(3)	1,282(4)	N1–Cu1–X1	94,24(7)	93,88(9)
C8–N3	1,325(4)	1,320(5)	N2–Cu1–X1	94,84(7)	95,23(10)

O parâmetro de Addison (τ) é uma maneira utilizada para verificar a geometria de complexos pentacoordenados, definido pela expressão $\tau = |\beta - \alpha| / 60^\circ$, com β e α sendo os maiores ângulos de ligação do poliedro de coordenação. Um valor de τ próximo de zero indica uma geometria pirâmide de base quadrada, enquanto um valor próximo de um corresponde a uma geometria bipirâmide trigonal.⁹⁸ O parâmetro de Addison para os complexos **(3)** e **(4)** foram

calculados utilizando os ângulos N1–Cu1–O1 (156,44°) e N2–Cu1–Cl2 (161,26°) do complexo **(3)**, e os ângulos N1–Cu1–O1 (156,70°) e N2–Cu1–Cl2 (161,68°) do complexo **(4)**, sendo obtido um valor para τ de aproximadamente 0,08 para os dois complexos, o que indica uma geometria pirâmide de base quadrada distorcida para o átomo de cobre(II).

A rigidez conformacional do ligante ocasionou a distorção na geometria do centro metálico dos complexos **(3)** e **(4)**, o que pode ser verificado pelos ângulos nas posições *cis* dos poliedros de coordenação, os quais possuem valores variando entre 79,25° e 103,90° e que diferem do valor ideal de 90°.

Verifica-se que o ligante coordena-se ao átomo de cobre(II) em ambos os complexos na forma do isômero geométrico *E* em relação à ligação imínica C6–N2. Observa-se também que o ligante se encontra na forma enólica, o que é evidenciado pelo maior caráter de ligação simples e de ligação dupla para as ligações C8–O1 e C8–N3, respectivamente, se comparadas às ligações no ligante livre, além da desprotonação do átomo de nitrogênio N3.⁹⁵

As estruturas cristalinas dos complexos **(3)** e **(4)** são estabilizadas por interações do tipo ligação hidrogênio entre as moléculas de água e os ligantes haletos ou o hidrogênio ligado ao nitrogênio N4, conforme apresentado na Tabela 9. Uma interação $\pi \cdots \pi$ *stacking* é observada também entre os anéis nicotínicos de duas moléculas dos complexos, com distância centroide-centroide igual a 3,731(1) Å e deslocamento de 1,530(1) Å no complexo **(3)**, e distância de 3,775(1) Å e deslocamento de 1,594(1) Å no complexo **(4)**, com os operadores de simetria -x, -y, -z e 1-x, -y, -z utilizados para gerar átomos equivalentes nos complexos **(3)** e **(4)**, respectivamente. Essas interações não-covalentes proporcionam a formação de um arranjo supramolecular bidimensional, como observado na Figura 21.

Tabela 9. Ligações hidrogênio dos complexos **(3)** e **(4)**.

Complexo	DH...A	D–H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	\angle D–H...A (°)	Operador de simetria
(3)	N4-H4...O3	0,86	1,82	2,672(3)	172,2	—
	O2-H2a...C11	0,85	2,36	3,201(3)	172,7	—
	O2-H2b...Cl2 ¹	0,85	2,45	2,283(3)	166,7	¹ +x,-1+y,+z
	O3-H3a...Cl1 ²	0,85	2,27	3,106(2)	169,7	² -x,-y,-z
	O3-H3b...O1 ³	0,85	2,11	2,956(3)	171,6	³ -1+x,-1+y,+z
(4)	N4-H4...O3	0,86	1,83	2,692(5)	174,7	—
	O2-H2a...Br1	1,16	2,264(11)	3,356(5)	156,0(18)	—
	O2-H2b...Br2 ¹	0,91	2,65	3,382(4)	138,9	¹ +x,-1+y,+z
	O3-H3a...Br1 ²	0,95	2,28	3,230(3)	178,0	² 1-x,-y,-z
	O3-H3b...O1 ³	0,91	2,11	3,021(5)	172,7	³ -1+x,-1+y,+z

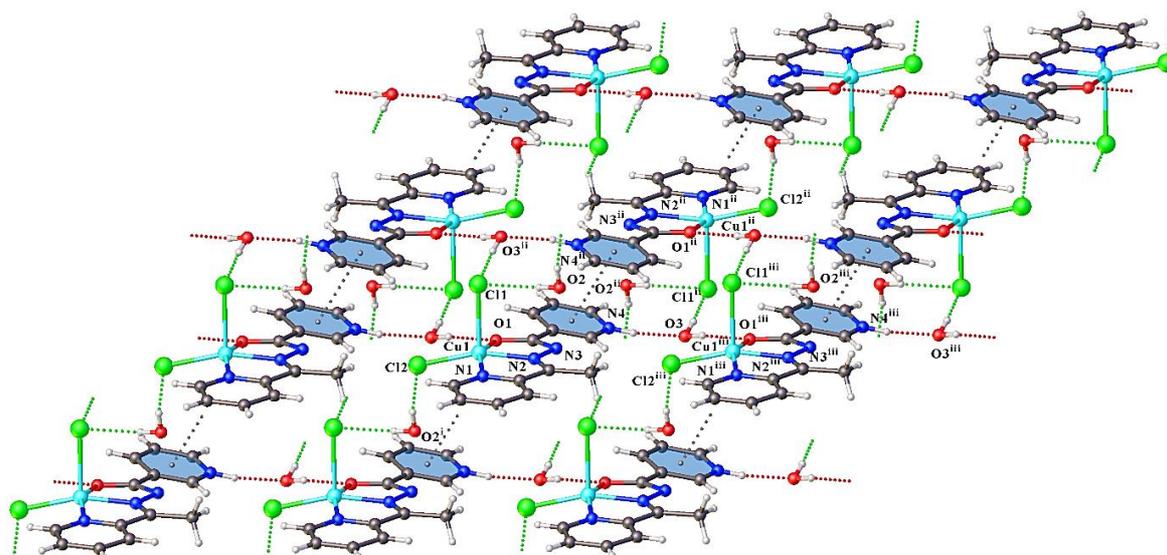


Figura 21. Arranjo supramolecular bidimensional do complexo (3) formado a partir das ligações hidrogênio e interações $\pi \cdots \pi$ stacking.

A Figura 22 apresenta as células unitárias dos complexos (3) e (4) e o diagrama extraído da *International Tables for Crystallography*⁹³ referente ao grupo espacial $P\bar{1}$. Nota-se que o único operador de simetria presente na cela unitária de ambos os complexos é o centro de inversão.

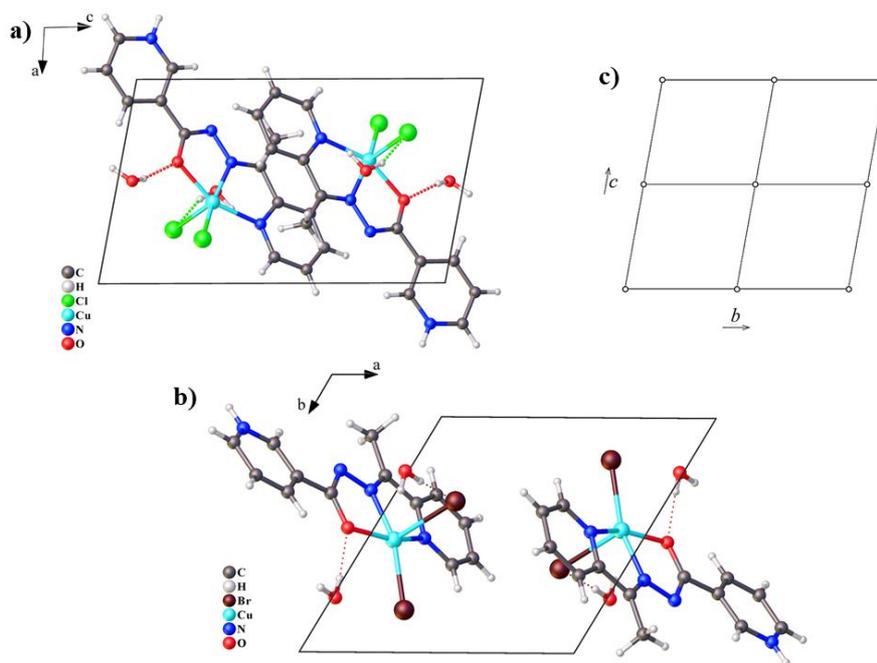


Figura 22. Cella unitária do complexo (3) no plano cristalográfico ac (a) e do complexo (4) no plano cristalográfico ab (b), e diagrama extraído da *International Tables for Crystallography* referente ao grupo espacial $P\bar{1}$ (c).

4.1.7. Análise da superfície de Hirshfeld dos complexos (1–4).

A superfície de Hirshfeld é uma ferramenta utilizada para a análise de interações intermoleculares em um retículo cristalino, baseando na teoria de partição de cristais moleculares que define uma função peso $w(r)$ para uma determinada molécula, como apresentado na Equação 2, onde $\rho_a(r)$ é a média esférica da função densidade eletrônica centrada em um determinado átomo. Essa função peso pode ser considerada uma aproximação da razão entre as densidades eletrônicas de uma molécula e do cristal.^{77,99}

$$w(r) = \frac{\sum_{a \in \text{molécula}} \rho_a(r)}{\sum_{a \in \text{cristal}} \rho_a(r)} = \rho_{\text{pró-molécula}}(r) / \rho_{\text{pró-cristal}}(r) \approx \rho_{\text{molécula}}(r) / \rho_{\text{cristal}}(r) \quad (2)$$

Essa superfície é definida quando $w(r)=0,5$, valor em que a molécula será totalmente envolta por uma superfície, a qual é denominada superfície de Hirshfeld, definida por um volume que garante uma proximidade do volume de outras moléculas, sem que ocorra uma sobreposição entre esses volumes. A partir da formação da superfície de Hirshfeld em uma molécula dentro de um retículo cristalino, pode-se verificar como essa molécula interage com moléculas adjacentes.^{77,99}

As funções geométricas d_e e d_i podem ser obtidas a partir da determinação da superfície de Hirshfeld, sendo que a função d_e corresponde à distância entre a superfície e o átomo de uma molécula vizinha mais próximo à superfície, e a função d_i corresponde à distância entre a superfície e o átomo mais próximo da própria molécula dentro da superfície. A partir da normalização das funções d_e e d_i pelos raios de van de Waals é possível obter a distância de contato normalizada (d_{norm}), conforme apresentado na Equação 3. A partir do d_{norm} é possível verificar de maneira simultânea as regiões doadoras eceptoras de interações intermoleculares com regiões de coloração vermelha, branca e azul que indicam, respectivamente, contatos com distâncias menores, próximas e maiores do que a soma dos raios de van der Waals dos átomos envolvidos.^{77,99}

$$d_{\text{norm}} = \frac{d_i - r_i^{\text{vdW}}}{r_i^{\text{vdW}}} + \frac{d_e - r_e^{\text{vdW}}}{r_e^{\text{vdW}}} \quad (3)$$

Outra função que pode ser utilizada a partir da superfície de Hirshfeld é a Shape Index, utilizada para avaliar a topologia da superfície a partir das interações intermoleculares. É bastante utilizada para verificar a ocorrência de interações do tipo $\pi \cdots \pi$ *stacking*, onde um conjunto de um vale vermelho e uma crista azul, ambos com formatos triangulares, indicam que ocorre uma interação π entre anéis de duas moléculas.⁷⁷

As Figuras 23 e 24 apresentam as superfícies de Hirshfeld dos complexos (1) e (2) na função d_{norm} . As superfícies de ambos os complexos são similares, sendo observadas regiões em vermelho que correspondem a contatos com distâncias menores do que a soma dos raios de van der Waals, sendo interações não covalentes do tipo $\pi \cdots \pi$ *stacking* e ligações hidrogênio não usuais C-H \cdots H, C-H \cdots O, C-H \cdots N e C-H \cdots C. Os contatos intermoleculares mais fortes nos complexos (1) e (2) encontram-se listadas na Tabela 10.

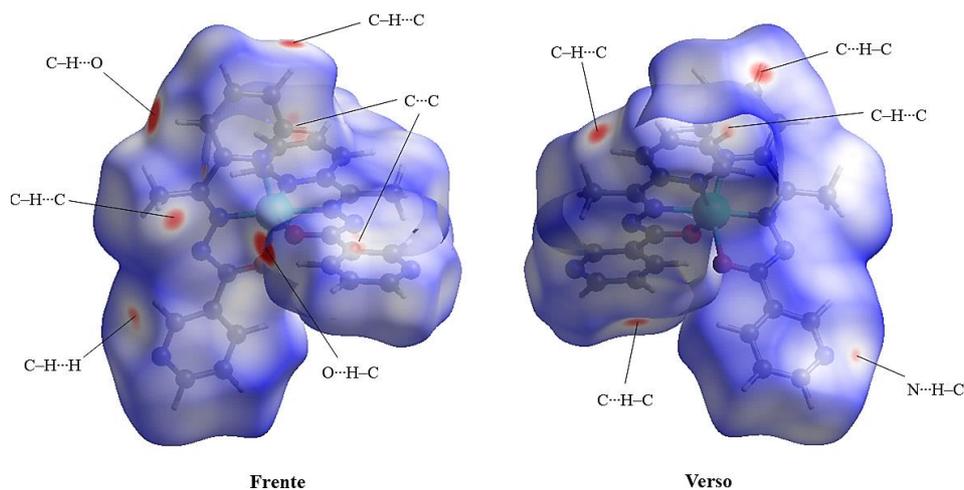


Figura 23. Superfície de Hirshfeld do complexo (1) na função d_{norm} .

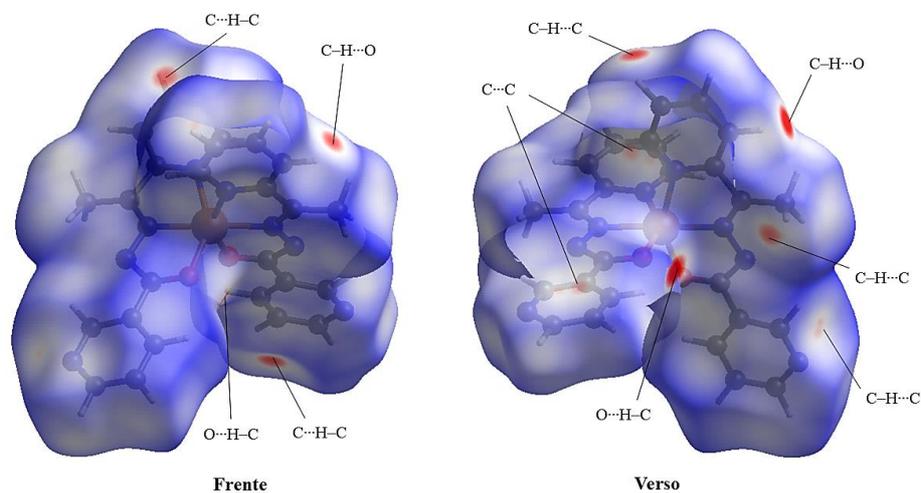
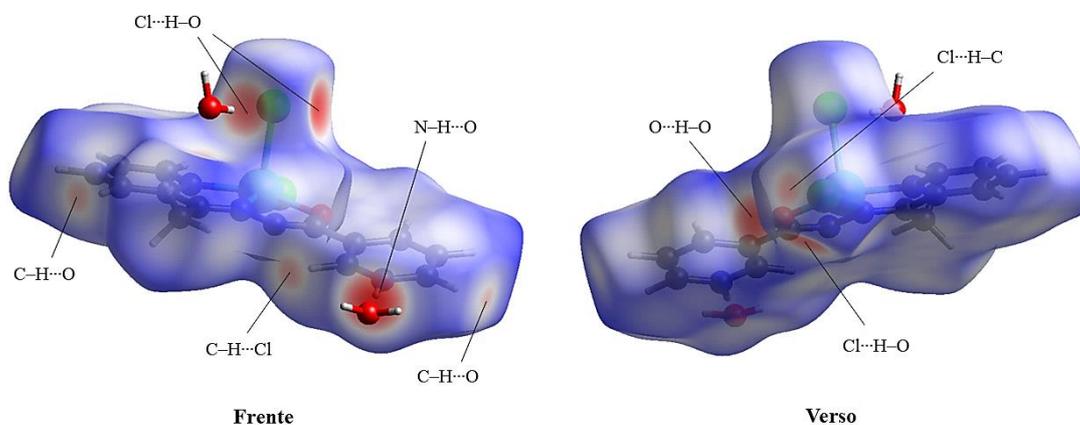


Figura 24. Superfície de Hirshfeld do complexo (2) na função d_{norm} .

Tabela 10. Interações não covalentes intermoleculares dos complexos (1) e (2).

Interação	Átomos Envolvidos	Distância (Å)	
		(1)	(2)
C–H...H	C23–H23...H1 ⁱ	2,278	2,345
C–H...C /	C15–H15...C12 ⁱ	2,690	2,670
C–H... π	C20–H20c...C16 ⁱ	2,697	2,705
C–H...O	C4–H4...O2 ⁱ	2,478	2,501
	C17–H17...O1 ⁱ	2,309	2,399
C–H...N	C2–H2...N8 ⁱ	2,663	2,705

As superfícies de Hirshfeld dos complexos (3) e (4) na função d_{norm} , representadas respectivamente nas Figuras 25 e 26, apresentam regiões em vermelho que indicam a presença de interações não covalentes mais fortes, como as ligações hidrogênio clássicas O–H...O, O–H...N e O–H...X, e ligações hidrogênio não usuais C–H...O e C–H...X (X= Cl⁻ no complexo (3) e Br⁻ no complexo (4)), sendo as ligações hidrogênio clássicas responsáveis pelo ordenamento bidimensional de ambos os complexos. A Tabela 11 apresenta os contatos mais próximos dos complexos (3) e (4) e suas distâncias.

**Figura 25.** Superfície de Hirshfeld do complexo (3) na função d_{norm} .

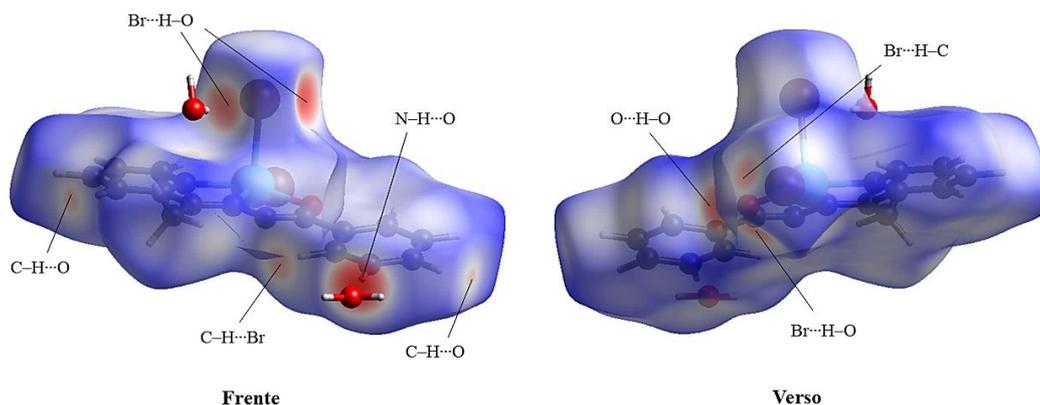


Figura 26. Superfície de Hirshfeld do complexo (4) na função d_{norm} .

Tabela 11. Interações não covalentes intermoleculares dos complexos (3) e (4).

Interação	Átomos Envolvidos	Distância (Å)	
		(3)	(4)
O–H...O	O3–H3b...O1 ⁱ	2,112	2,112
O–H...X	O2–H2a...X1 ⁱ	2,356	2,264
	O3–H3b...X1 ⁱ	2,266	2,277
C–H...O	C4–H4a...O2 ⁱ	2,533	2,570
	C11–H11...O2 ⁱ	2,608	2,617
C–H...X	C10–H10...X2 ⁱ	2,721	2,797
N–H...O	O4–H4...O3 ⁱ	1,818	1,835

Nota-se nas superfícies de Hirshfeld na função Shape index dos complexos (1–4), apresentadas na Figura 27, a presença de pares de triângulos vermelhos e azuis que indicam a ocorrência de interações $\pi \cdots \pi$ stacking na estrutura desses complexos, conforme verificado anteriormente nas análises de difração de raios X de monocristal.

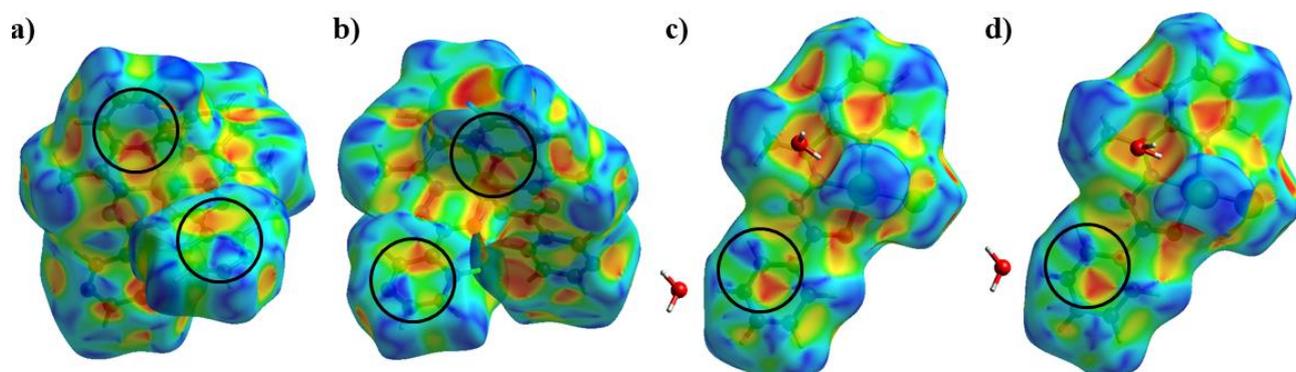


Figura 27. Superfície de Hirshfeld dos complexos (1) (a), (2) (b), (3) (c) e (4) (d) na função *shape index*.

Um gráfico bidimensional, denominado impressão digital, pode ser adquirido a partir da combinação das superfícies d_i e d_e , levando em considerações todos os contatos presentes na estrutura cristalina, incluindo as de maior distância. Cada ponto do gráfico corresponde um par d_i/d_e e possui coloração característica de acordo com o número de pontos presentes em cada fração, podendo ser azul para um conjunto com poucos pontos, amarelo alaranjado ou verde para um número intermediário de pontos, e vermelho para um conjunto de muitos pontos. A partir da decomposição do gráfico bidimensional torna-se possível quantificar os contatos presentes no retículo cristalino e verificar a porcentagem de contribuição individual de cada tipo de interação.^{77,99}

As impressões digitais e suas decomposições dos complexos (1–4) encontram-se ilustradas, respectivamente, nas Figuras 28 a 31. Há uma grande semelhança entre as impressões digitais dos complexos (1) e (2), com uma maior contribuição dos contatos H...H e C...H na estrutura de ambos os complexos, com o contato H...H contribuindo com 44,0% e 43,9% para os complexos (1) e (2) respectivamente, e o contato C...H com contribuição de 28,6% no complexo (1) e 28,3 no complexo (2).

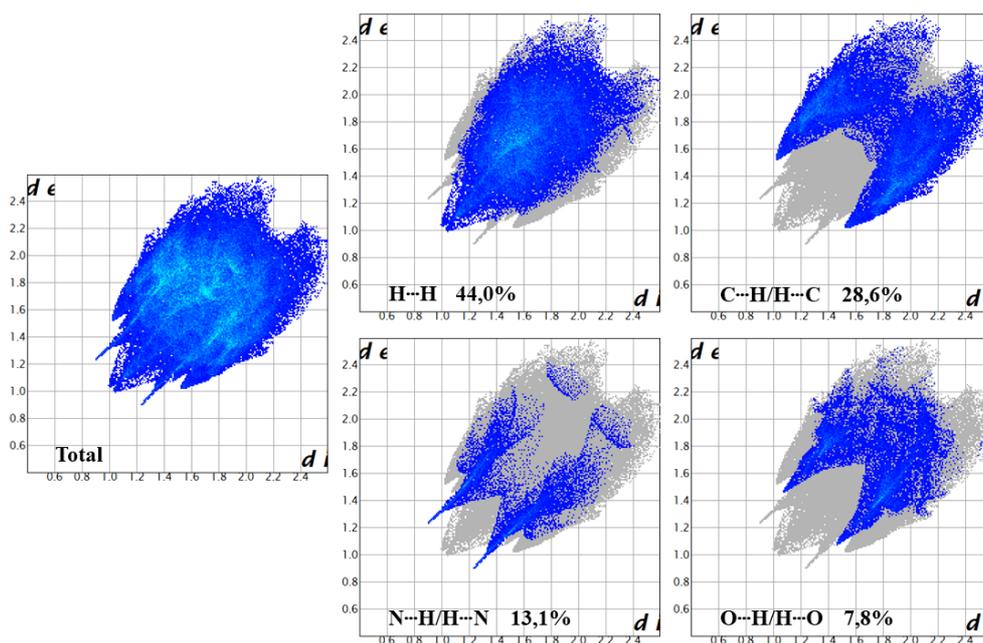


Figura 28. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (1).

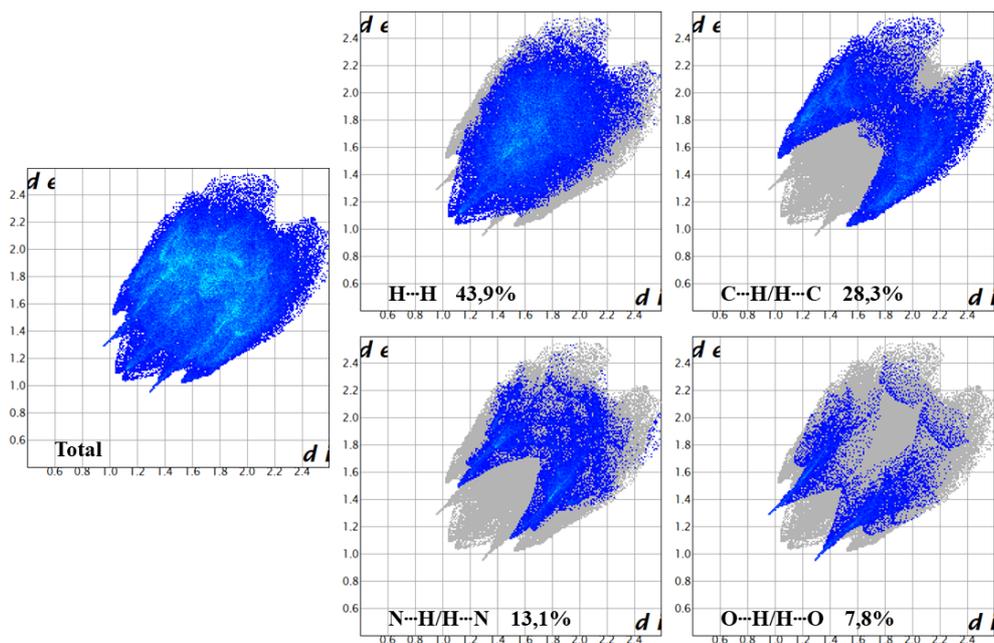


Figura 29. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (2).

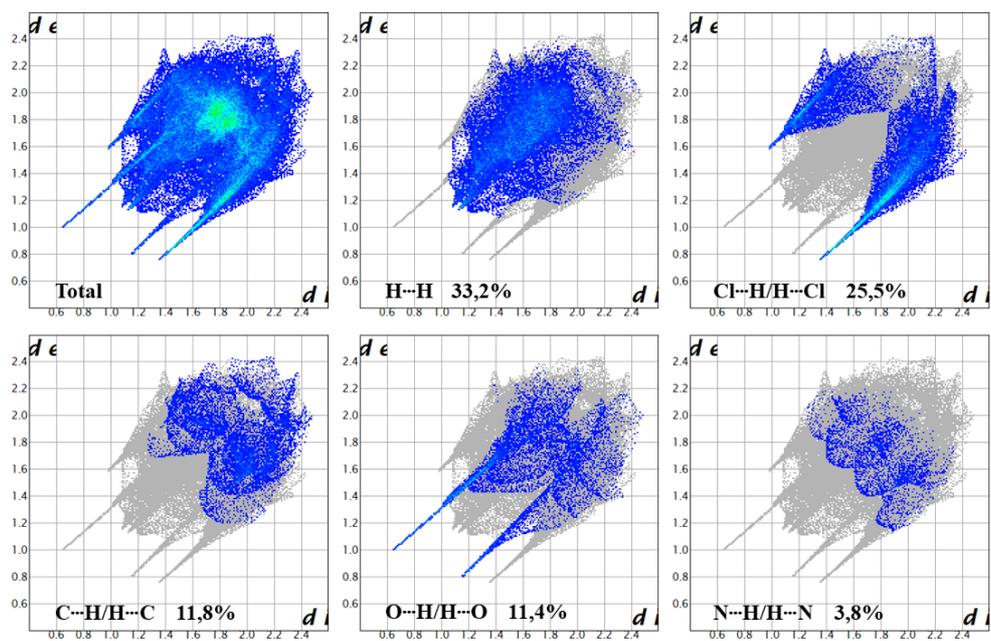


Figura 30. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (3).

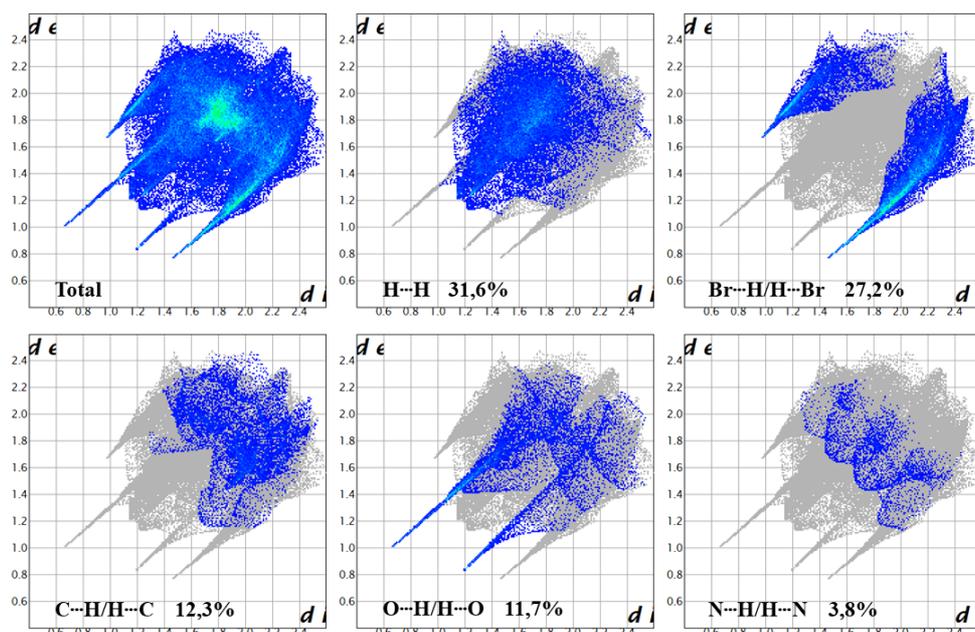


Figura 31. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (4).

Verifica-se também uma similaridade entre as impressões digitais dos complexos (3) e (4), onde em ambas as estruturas há maior contribuição dos contatos H...H e X...H. No complexo (3), os contatos H...H e Cl...H contribuem com, respectivamente, 33,2% e 22,5%, enquanto no complexo (4) há contribuição de 31,6% para os contatos H...H, e de 27,2% para os contatos Br...H. Observa-se que a impressão digital do complexo (3) apresenta uma ponta em menores regiões de d_i/d_e para o contato X...H, se comparada à impressão digital do complexo (4), o que indica que as interações Cl...H possuem menores distâncias e são mais fortes do que as interações Br...H.

4.1.8. Determinação do potencial antibacteriano do ligante HL¹ e de seus complexos de cobre(II) e zinco(II).

O potencial antibacteriano da hidrazona HL¹ e dos complexos (1–6) foi avaliado contra bactérias causadoras de cáries (*S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. sobrinus*, *L. casei*, *S. salivarius* e *E. faecalis*) a partir da determinação da concentração inibitória mínima (CIM), que corresponde à concentração mínima do composto testado que é necessária para inibir o crescimento do microorganismo, e da concentração bactericida mínima (CBM) que é definida como a menor concentração do composto capaz de ocasionar a morte do microorganismo. A partir da comparação entre a CIM e a CBM pode-se prever se o composto testado possui efeito bactericida ou bacteriostático frente a uma cepa bacteriana, onde um valor de CIM igual ao

valor de CBM indica um efeito bactericida, enquanto um valor de CBM maior do que a CIM sugere um efeito bacteriostático.¹⁰⁰ A Tabela 12 contém os valores de CIM e CBM para os compostos derivados da hidrazona HL¹.

Tabela 12. Atividade antibacteriana determinada para a hidrazona HL¹ e para os complexos (1–6), expressa em termos de CIM e CBM (μM).

Micro-organismo	HL ¹	(1)	(2)	(3)	(4)
<i>S. mutans</i>	6,49/6,49	11,5/11,5	46/46	16,7/16,7	6,7/6,7
<i>S. mitis</i>	>1665/>1665	738/738	368/368	267/267	216/216
<i>S. sanguinis</i>	>1665/>1665	>738/>738	>735/>735	267/267	431/431
<i>S. sobrinus</i>	1665/1665	738/738	368/368	133/133	108/108
<i>L. casei</i>	1665/1665	738/738	>735/>735	267/267	216/216
<i>S. salivarius</i>	13/13	46,1/92,2	92/184	16,7/16,7	13,5/13,5
<i>E. faecalis</i>	>1665/>1665	>738/>738	>735/>735	267/1067	216/216
Micro-organismo	(5)	(6)	Zn(OAc) ₂	Cu(acac) ₂	Clorexidina*
<i>S. mutans</i>	8,3/8,3	13,4/13,4	911/1822	764/764	0,91
<i>S. mitis</i>	66,4/532	107/107	1822/1822	382/764	1,82
<i>S. sanguinis</i>	1062/>1062	859/859	>1822/>1822	>1528/>1528	7,28
<i>S. sobrinus</i>	66,4/66,4	53,7/53,7	911/911	>1528/>1528	1,82
<i>L. casei</i>	1062/1062	859/859	1822/1822	1528/1528	3,64
<i>S. salivarius</i>	16,6/16,6	13,4/13,4	456/1822	1528/1528	1,82
<i>E. faecalis</i>	>1062/>1062	>859/>859	>1822/>1822	>1528/>1528	7,3

*Somente a CIM foi obtida para a clorexidina.

O agente complexante HL¹ demonstrou certa atividade antibacteriana contra os micro-organismos testados, com melhor resultado contra *S. mutans* (CIM = 6,49 μM) e *S. salivarius* (CIM = 13,0 μM), com efeito bactericida contra todos os micro-organismos testados. Os reagentes de partida acetato de zinco(II) (Zn(OAc)₂) e acetilacetonato de cobre(II) (Cu(acac)₂) demonstraram baixo potencial antibacteriano.

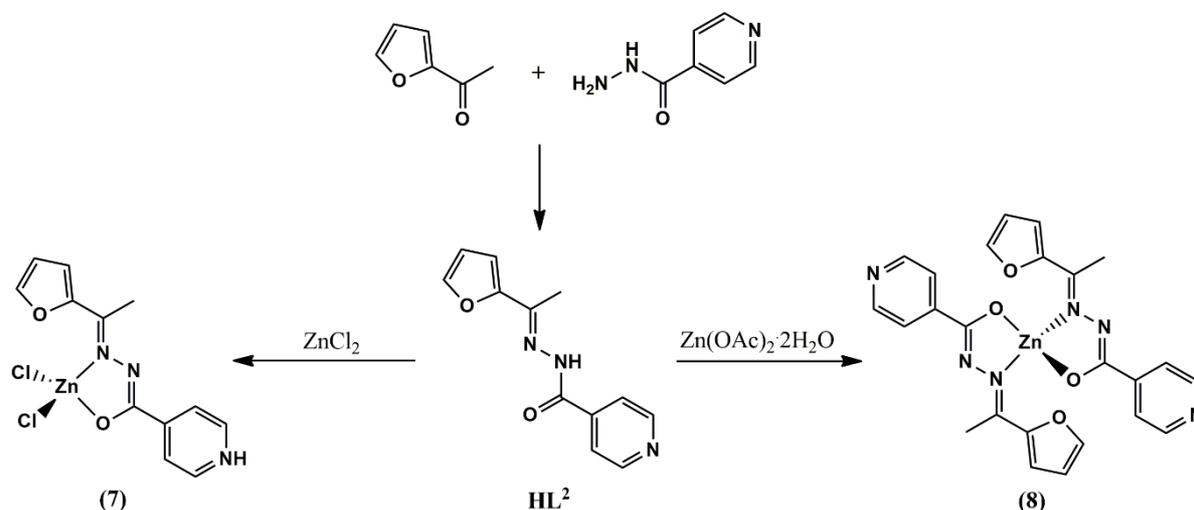
Os complexos apresentaram baixa atividade antibacteriana contra a cepa bacteriana *E. faecalis*, exceto os complexos (3) (CIM = 267 μM) e (4) (CIM = 216 μM), e atividade boa ou moderada contra as outras cepas bacterianas, com melhores resultados contra *S. mutans* para os complexos (4) (CIM = 6,7 μM) e (5) (CIM = 8,3 μM). Os valores de CIM e CBM obtidos indicam que os complexos testados apresentam um efeito bactericida contra a maioria das bactérias testadas, e um efeito bacteriostático para os complexos (1) e (2) contra *S. salivarius*,

para o complexo (3) contra *E. faecalis* e para o complexo (5) contra *S. sanguinis*. Infelizmente a hidrazona HL¹ e seus complexos de cobre(II) e zinco(II) demonstraram menor atividade antibacteriana do que o dicloridrato de clorexidina, utilizado como controle positivo.

De um modo geral, a complexação da hidrazona HL¹ aos centros metálicos de cobre(II) e zinco(II) aprimorou o potencial da hidrazona, exceto contra as bactérias *S. mutans* e *S. salivarius* onde a hidrazona apresentou atividade melhor ou até similar aos complexos testados. A melhora no potencial antibacteriano após a complexação pode ter ocorrido por conta do aumento da lipofilicidade ou pela possibilidade de geração de espécies reativas de oxigênio no meio intracelular.⁴⁴⁻⁴⁶

4.2. Caracterização dos compostos derivados do ligante 2-acetilfuranoisoniazona.

A partir da reação de condensação equimolar entre a cetona 2-acetilfurano e a isoniazida foi possível a obtenção do agente complexante 2-acetilfuranoisoniazona (HL²). Ao utilizar a hidrazona HL² em reações de complexação com diferentes sais derivados de zinco(II), foram obtidos os complexos (2-acetilfuranoisoniazona)dicloretozinco(II) metanol monosolvato [ZnCl₂(HL²)]·MeOH (7) e bis(2-acetilfuranoisoniazonato)zinco(II) [Zn(L²)₂] (8), de acordo com o Esquema 3.



Esquema 3. Síntese dos compostos derivados da 2-acetilfuranoisoniazona (HL²).

Os dados de análise elementar, rendimento, faixa de fusão e condutimetria para a hidrazona HL² e os complexos (7) e (8) encontram-se listados na Tabela 13. As medidas de condutividade molar dos complexos foram feitas em metanol, com concentração de 1×10^{-3} M, onde os valores obtidos indicam a formação de complexos não-eletrólitos.⁷³ Os resultados da análise elementar CHN mostram que os complexos são mononucleares, com o complexo (7)

formado pelo átomo de zinco(II) coordenado a uma molécula neutra do ligante hidrazona e a dois ligantes cloretos, enquanto o complexo **(8)** apresenta um átomo de zinco(II) coordenado a duas moléculas monoaniônicas do ligante HL².

Tabela 13. Dados de rendimento (Rend.), faixa de fusão (f.f.), análise elementar CHN e condutividade molar para os compostos derivados da 2-acetilfuranoisoniazona.

Composto	Rend. (%)	f.f. (°C)	Análise elementar (%) ^a			Λ_M^b ($\Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$)
			C	H	N	
HL ²	84,0	196-197	63,29(62,87)	4,78(4,84)	18,25(18,33)	—
(7)	37,0	231-232	38,19(39,27)	3,36(3,80)	11,04(10,57)	28,0
(8)	73,6	279-282	55,18(55,24)	3,99(3,86)	16,17(16,10)	1,9

^aValores teóricos entre parênteses; ^bforam utilizadas soluções de 1mM em metanol.

4.2.1. Análise de espectroscopia vibracional na região do infravermelho para o ligante HL² e seus complexos de zinco(II), **(7)** e **(8)**.

O ligante HL² e os complexos **(7)** e **(8)** também foram caracterizados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho médio (4000 e 400 cm⁻¹), com o intuito de comparar os espectros do ligante e dos complexos para avaliar os modos de coordenação da hidrazona HL². A Tabela 14 apresenta algumas bandas características do ligante HL² e dos complexos **(7)** e **(8)**, as quais foram verificadas em seus respectivos espectros vibracionais. Os espectros de FT-IR do ligante HL² e de seus complexos de zinco(II) encontram-se no Apêndice I.

Tabela 14. Frequências de estiramento e deformação angular (cm⁻¹) de alguns modos normais de vibração do ligante HL² e dos complexos **(7)** e **(8)**.

Composto	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{N-N})$	δ_{py}
HL ²	3245	1665	1601	1383	1150	755
(7)	2630	—	1593	1387,1356	1158	750
(8)	—	—	1593	1383,1365	1162	755

O espectro do ligante HL² apresenta uma banda em 3245 cm⁻¹, característica do modo vibracional $\nu(\text{N-H})$ da hidrazona. Essa banda sofreu deslocamento para 2660 cm⁻¹ no espectro do complexo **(7)**, o que indica que ocorreu prototropismo com o deslocamento do próton ligado ao nitrogênio vizinho à carbonila para o nitrogênio piridínico proveniente da hidrazida.⁸⁴⁻⁸⁷ Já no espectro do complexo **(8)** não há presença da banda de $\nu(\text{N-H})$, mostrando que o ligante se coordena ao centro metálico de maneira desprotonada.

A banda do $\nu(\text{C}=\text{O})$ observada em 1665 cm^{-1} no espectro do ligante livre não está presente nos espectros dos complexos, sendo verificada o aparecimento de uma banda em 1356 cm^{-1} e em 1365 cm^{-1} nos espectros dos complexos (7) e (8), respectivamente, característica do modo vibracional $\nu(\text{C}-\text{O})$ e que sugere uma coordenação do ligante hidrazona ao átomo de zinco(II) por meio do tautômero enol em ambos os complexos.

Verificou-se um leve deslocamento da banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ em 1601 cm^{-1} no espectro do complexo para menores valores de número de onda nos espectros dos complexos, indicando a coordenação do ligante hidrazona ao centro metálico por meio do nitrogênio imínico. Foi observado também um aumento no número de onda da banda referente ao $\nu(\text{N}-\text{N})$ após a formação dos complexos, sendo mais um indicativo da coordenação da hidrazona ao centro metálico de zinco(II).

Não ocorreu um deslocamento significativo no número de onda referente à deformação no plano do anel piridínico após a coordenação, mostrando que não houve coordenação da hidrazona HL^2 ao átomo de zinco(II) por meio do nitrogênio piridínico.

A partir dos dados da análise de espectroscopia vibracional, verifica-se que a hidrazona HL^2 coordena-se de maneira bidentada por meio do sistema quelato *NO*. Além disso, os dados obtidos estão de acordo com o que é reportado na literatura para complexos similares.^{87,101,102}

4.2.2. Análise de espectrometria de massas do ligante HL^2 e seus complexos de zinco(II), (7) e (8).

Os espectros de massas com ionização por electrospray (ESI-MS) do ligante HL^2 e dos complexos (7) e (8) foram adquiridos no modo positivo ou no negativo, de forma a verificar a presença de íons correspondentes aos três compostos em solução. A Tabela 15 apresenta os valores de m/z dos íons encontrados nos espectros de massas da hidrazona HL^2 e dos complexos (7) e (8). Os Apêndices II e III contém, respectivamente, os padrões isotópicos e os espectros com as fragmentações dos íons analisados.

Tabela 15. Valores de razão massa/carga (m/z) das espécies catiônicas observadas nos espectros de massas do ligante HL^2 e dos complexos (7) e (8). Valores teóricos entre parênteses.

Composto	Modo	Íon	m/z
HL^2	Positivo	$(\text{H}_2\text{L}^2)^+$	230,0925 (230,0930)
(7)	Negativo	$[\text{ZnCl}_2(\text{L}^2)]^-$	361,9453 (361,9442)
(8)	Positivo	$[\text{Zn}(\text{HL}^2)(\text{L}^2)]^+$	521,0903 (521,0916)

Observa-se um sinal com m/z igual a 230,0925 no espectro de massas do ligante HL^2 , correspondendo ao íon $(H_2L^2)^+$. A partir do espectro ms/ms do íon $(H_2L^2)^+$ foi verificada a formação de íons com valores de m/z iguais a 121,04 e 108,04, os quais correspondem a íons provenientes da clivagem da ligação N–N, e com m/z de 80,05 que está de acordo com a formação do íon piridínio.

O sinal referente ao ânion $[ZnCl_2(L^2)]^-$ foi observado com m/z igual 361,9442 no espectro do complexo (7) no modo negativo, estando de acordo com a estrutura proposta para o complexo. Foi possível verificar o espectro ms/ms do ânion $[ZnCl_2(L^2)]^-$, o qual apresenta sinais com m/z 325,9660 e 228,0757 que são referentes aos ânions $[ZnCl(L^2-H)]^-$ e L^- , conforme apresentado na Figura 32.

O espectro de massas do complexo (8) em modo positivo apresentou um sinal com m/z 230,09, indicando que a utilização do ácido acético como fase modificadora acarretou na protonação da hidrazona, fazendo com que o ligante se descoordenasse do centro metálico. Há presença também de um sinal com m/z 521,09 que indica a formação do cátion $[Zn(HL^2)(HL^2)]^+$, porém esse sinal possui intensidade muito baixa e não possibilitou a aquisição do seu espectro com o padrão de fragmentação.

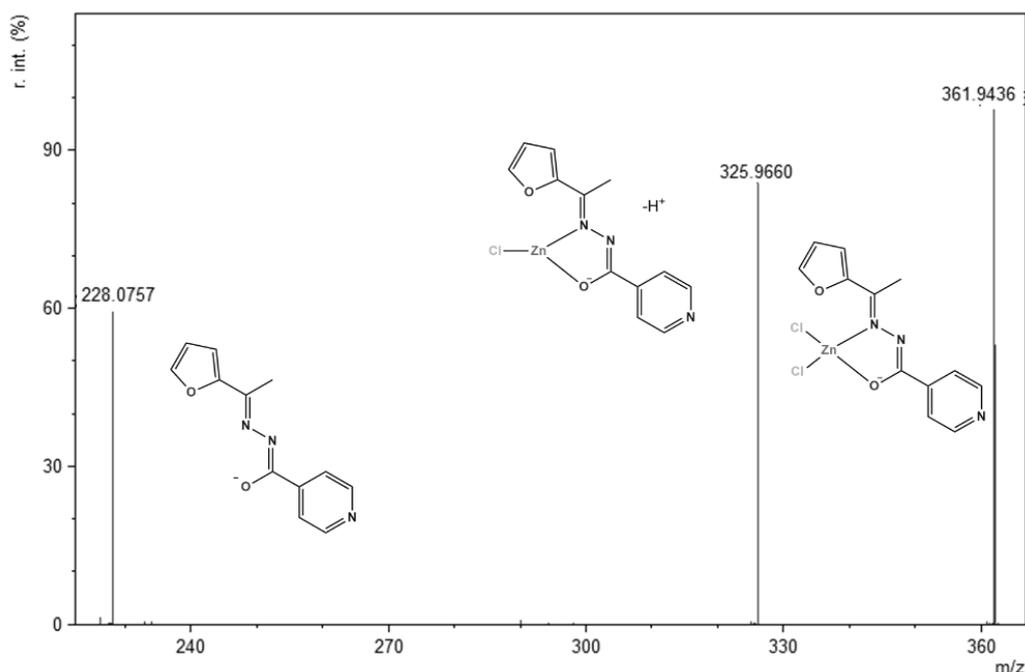


Figura 32. Fragmentações do íon $[ZnCl_2(L)]^-$.

4.2.3. Análise de espectroscopia de absorção molecular do ligante HL² e de seus complexos de zinco(II), (7) e (8).

Os espectros eletrônicos do ligante HL² e dos complexos (7) e (8) foram adquiridos na região do ultravioleta-visível, utilizando soluções com concentrações de aproximadamente 2×10^{-5} M preparadas em metanol, para verificar a formação dos complexos a partir da comparação entre os espectros do agente complexante e dos complexos. Os espectros obtidos e os dados extraídos dos espectros do ligante HL² e dos complexos (7) e (8) encontram-se, respectivamente, na Figura 33 e na Tabela 16.

Tabela 16. Resultados obtidos na análise de espectroscopia eletrônica do ligante HL² e dos complexos (7) e (8). Valores de log ϵ dados entre parênteses.

Composto	Transição $\pi \rightarrow \pi^*$ (nm)	Transição $n \rightarrow \pi^*$ (nm)	Transição TCLM (nm)
HL ²	236 (4,47)	295 (4,78)	—
(7)	215 (3,98)	271 (3,92)	318 (4,30)
(8)	218 (4,43)	270 (4,03)	351 (4,75)

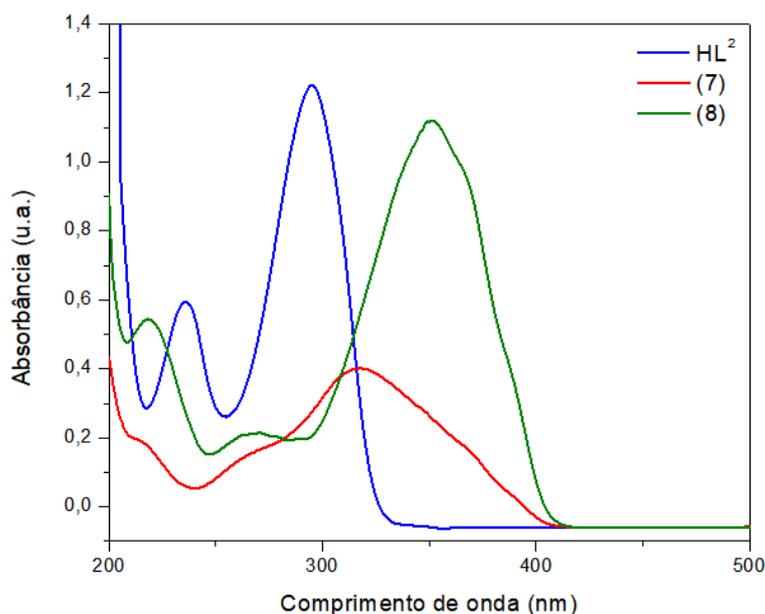


Figura 33. Espectros eletrônicos do ligante HL² e dos complexos (7) e (8) em metanol (2×10^{-5} M).

O espectro da hidrazona HL² apresentou bandas de absorção em 236 nm e 295 nm e que correspondem, respectivamente, às transições eletrônicas $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. Houve um deslocamento dessas bandas para menores valores de comprimento de onda nos espectros dos complexos (7) e (8), o que sugere a coordenação do ligante HL² ao átomo de zinco(II) em

ambos os complexos. Além disso, a formação dos complexos é verificada também pelo surgimento de uma banda em 318 nm e em 351 nm nos espectros dos complexos (7) e (8), respectivamente, característica de transição do tipo transferência de carga ligante-metal.

4.2.4. Análise de ressonância magnética nuclear de ^1H para o ligante HL^2 e os complexos (7) e (8).

A análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1 (RMN – ^1H) foi executada para o ligante HL^2 e o complexo (7), utilizando $\text{dms}\text{-d}_6$ como solvente e TMS como padrão interno. Por conta da baixa solubilidade do complexo (8) nos solventes deuterados disponíveis, não foi possível adquirir o espectro de RMN- ^1H deste complexo. Os dados obtidos na análise de ressonância para HL^2 e (7) estão listados na Tabela 17, com a numeração dos átomos hidrogenóides feita de acordo com a Figura 34.

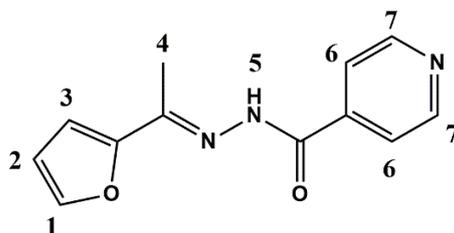


Figura 34. Numeração dos átomos de hidrogênio para análise de RMN- ^1H dos compostos derivados do ligante HL^2 .

Tabela 17. Valores de deslocamento químico (ppm) para os núcleos de ^1H do ligante HL^2 e do complexo (7).

Átomo de ^1H	Deslocamento químico δ (ppm)	
	HL^2	(7)
1	7,84 (s)	7,84 (s)
2	6,63 (s)	6,63 (s)
3	7,03 (m)	7,03 (m)
4	2,31 (s)	2,31 (s)
5	10,93(s)	10,94 (s)
6	7,78 (d) [4,6]	7,81 (d) [4,2]
7	8,76 (d) [4,6]	8,77 (d) [4,2]

Constantes de acoplamento J (Hz) dados entre colchetes. Multiplicidades: simpleto (s) e duplete (d).

O espectro de ressonância da hidrazona HL^2 apresenta um total de 7 sinais referentes aos 11 átomos de hidrogênio presentes na estrutura. Verifica-se que o simpleto mais blindado

em 2,31 ppm possui integração igual a três, correspondendo ao grupo metila proveniente do 2-acetilfurano. O sinal referente ao hidrogênio 5 é o mais desblindado de todos (10,93 ppm) pelo fato desse hidrogênio estar ligado ao nitrogênio vizinho à carbonila, sendo este um grupo retirador de densidade eletrônica.

Os sinais dos átomos de hidrogênio piridínicos são verificados como dois dupletos de integração igual a dois em 7,78 e 8,76 ppm, sendo o sinal mais desblindado correspondente aos átomos de hidrogênio 7, pois estes estão mais próximos ao nitrogênio da piridina, enquanto o sinal mais blindado corresponde aos átomos de hidrogênio 6. Os sinais em 6,63, 7,03 e 7,84 ppm, com integração igual a 1 para cada sinal, são característicos dos átomos de hidrogênio 2, 3 e 1 do anel furano, respectivamente.

Ao comparar o espectro do ligante HL² com o do complexo (7) é possível observar uma similaridade nos valores de deslocamento químico para os núcleos de ¹H em ambos os compostos, com pouca diferença entre os valores ou até diferença nenhuma. Esse comportamento pode ser verificado em alguns complexos de configuração eletrônica d¹⁰ coordenado a um ligante hidrazona neutro, conforme já descrito na literatura para complexos de Ag(I) e Zn(II).^{103–106}

4.2.5. Análise estrutural do complexo (7).

Os dados obtidos na análise de difração de raios X de monocristal mostram que o complexo (7) cristaliza no sistema cristalino triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$, referência número dois da *International Tables for Crystallography*⁹³ e simetria de Laue $\bar{1}$. A Figura 35 ilustra a estrutura cristalina e molecular elucidada para o complexo (7) com a numeração dos átomos não hidrogenóides.

A unidade assimétrica do complexo (7) é composta por uma molécula do complexo e uma molécula de metanol, a qual atua como solvente de cristalização. A estrutura deste complexo é mononuclear, com o átomo de zinco(II) tetracoordenado e com geometria tetraédrica distorcida, coordenando-se ao ligante hidrazona por meio do átomo de nitrogênio imínico e do átomo de oxigênio carbonílico, e a dois ligantes cloretos, com distâncias iguais a 2,047(3) Å (Zn1–N1), 2,027(3) Å (Zn1–O2), 2,228(2) Å (Zn1–Cl1) e 2,212(2) Å (Zn1–Cl2). A Tabela 18 apresenta alguns ângulos e comprimentos de ligação do complexo (7).

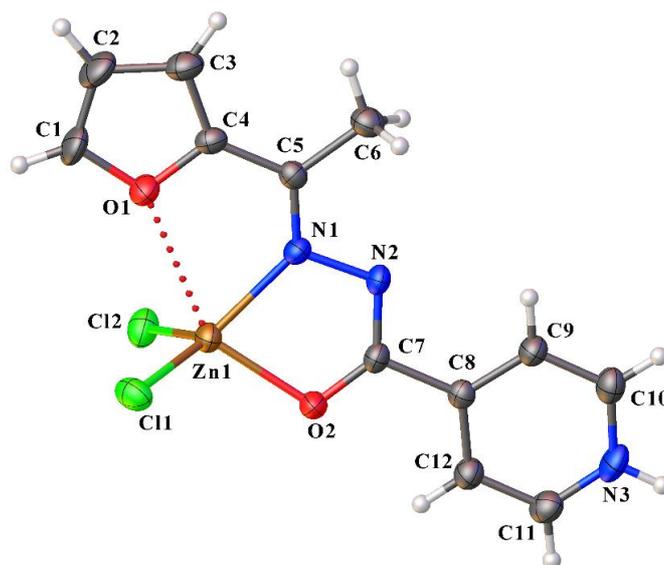


Figura 35. Estrutura cristalina e molecular do complexo (7). Elipsóides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade. A molécula de metanol foi omitida por motivos de clareza.

Tabela 18. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo (7).

Comprimento de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Zn1–N1	2,047(3)	Cl1–Zn1–Cl2	115,30(6)
Zn1–O2	2,027(3)	O2–Zn1–Cl1	109,34(11)
Zn1–Cl1	2,228(2)	O2–Zn1–Cl2	107,49(11)
Zn1–Cl2	2,212(2)	O2–Zn1–N1	79,62(13)
C5–N1	1,299(5)	N1–Zn1–Cl1	119,65(11)
C7–N2	1,313(5)	N1–Zn1–Cl2	117,94(11)
C7–O2	1,278(5)	O1...Zn1–O2	145,55(2)
N1–N2	1,397(4)		

De maneira similar ao parâmetro de Addison, existe uma expressão utilizada para verificar poliedros de coordenação de complexos tetracoordenados, denominado parâmetro de Okuniewski (τ_4) e que é calculado de acordo com a Equação 3, onde α e β correspondem aos maiores ângulos de ligação do poliedro de coordenação, e θ é o ângulo tetraédrico ($\sim 109,5^\circ$).¹⁰⁷

$$\tau_4 = \frac{\beta - \alpha}{360^\circ - \theta} + \frac{180^\circ - \beta}{180^\circ - \theta} \quad (3)$$

O parâmetro τ_4 é igual a um para uma geometria tetraédrica ideal, enquanto um valor de τ_4 possui valor próximo de zero para uma geometria quadrada. O valor de τ_4 para o complexo (7) foi calculado utilizando os ângulos de ligação N1–Zn1–Cl1 e N1–Zn1–Cl2, sendo encontrado o valor de 0,863, o que mostra uma geometria tetraédrica distorcida.

Além das ligações coordenadas do complexo, observa-se a presença de uma possível interação entre os átomos Zn1 e O1, com distância de 2,736(5) Å (Zn1...O1) e que corresponde a uma distância menor do que a soma dos raios de van der Waals do zinco e do oxigênio (2,91 Å).¹⁰⁸ Deste modo o átomo de zinco(II) do complexo (7) apresenta uma pseudo geometria bipirâmide trigonal, a qual apresenta quatro ligações que possuem um maior caráter covalente, e uma interação que apresenta um maior caráter eletrostático.

O parâmetro de Addison foi calculado para essa pseudo geometria utilizando os ângulos O1...Zn1-O2 e N1-Zn1-Cl1, sendo encontrado um valor igual a 0,432, o que sugere uma pseudo geometria pirâmide quadrada bastante distorcida para o átomo de zinco(II). Neste caso, o parâmetro τ não está condizente com o que é observado para a pseudo geometria do complexo (7), pois os ângulos Cl1-Zn1-Cl2, N1-Zn1-Cl1 e N1-Zn1-Cl2 possuem valores próximo do valor ideal de 120° para a base de uma bipirâmide trigonal. Essa distorção do pseudo poliedro de coordenação deve ter ocorrido pois o ângulo O1...Zn1-O2 possui valor bem diferente do ideal de 180° por conta da estrutura rígida da hidrazona.

A rigidez apresentada pela estrutura da hidrazona possivelmente ocasionou a distorção no poliedro de coordenação do centro metálico do complexo (7), o que pode ser verificado pelos ângulos de ligação envolvendo a esfera de coordenação do átomo de zinco(II) que apresentam valores diferentes do valor ideal de 109,5° esperado para um tetraedro perfeito. Essa rigidez estrutural da hidrazona, juntamente com o pequeno raio iônico do zinco(II), possivelmente dificultou uma maior sobreposição dos orbitais do oxigênio do anel furano e o íon Zn²⁺, o que possibilitou somente uma interação entre os dois átomos.

A hidrazona HL² apresenta isomeria geométrica *E* em relação à ligação imínica C5-N1, e encontra-se na forma neutra e *zwitteriônica* no complexo (7), o que é explicado pela migração do hidrogênio anteriormente ligado ao nitrogênio N2 no ligante livre para o átomo N3,¹⁰⁹ o que faz com que os átomos N2 e N3 possuam, respectivamente, carga parcial negativa e positiva. A presença do hidrogênio ligado ao nitrogênio piridínico e a desprotonação do átomo N2 podem ser verificadas a partir do mapa de Fourier da estrutura.

Observa-se que ocorreu a enolização da hidrazona ao coordenar-se ao átomo de zinco(II), o que é evidenciado pelo aumento da ligação C7-O2 de 1,222(3) Å no ligante livre¹⁰⁹ para 1,280(5) Å no complexo, e pela diminuição no comprimento da ligação C7-N2 de 1,346(3) Å¹⁰⁹ no ligante HL² para 1,312(5) Å após a coordenação, o que conferem um maior caráter de ligação simples e dupla para as ligações C7-O2 e C7-N2, respectivamente, estando de acordo com o que é descrito na literatura para complexos similares.^{87,110}

Algumas interações intermoleculares do tipo ligação hidrogênio entre o oxigênio O3 do solvente metanol e o átomo de hidrogênio N3–H3a da mesma unidade assimétrica, e entre o ligante cloreto Cl1 e o hidrogênio O3–H3b proveniente do metanol de outra unidade assimétrica são observadas na estrutura cristalina do complexo (7), estabilizando a estrutura e facilitando a formação do retículo cristalino deste complexo. A Tabela 19 apresenta os dados referentes às ligações hidrogênio do complexo (7). A existência de interações $\pi\cdots\pi$ *stacking* é observada também na estrutura do complexo (7), ocorrendo entre o anel furano de uma unidade assimétrica com o anel piridínico de outra unidade assimétrica, com distância centro-centroide igual a 3,732(1) Å e deslocamento de 1,526(2) Å. A partir dessas interações não-covalentes ocorre a formação de um arranjo supramolecular unidimensional, conforme apresentado na Figura 36.

Tabela 19. Ligações hidrogênio do complexo (7).

DH...A	D–H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	\angle D–H...A (°)	Operador de simetria
N3–H3...O3	0,86	1,83	2,668(6)	163,1	—
O3–H3b...Cl2 ⁱ	0,82	2,54	3,230(6)	142,1	ⁱ 1-x, 2-y,-z

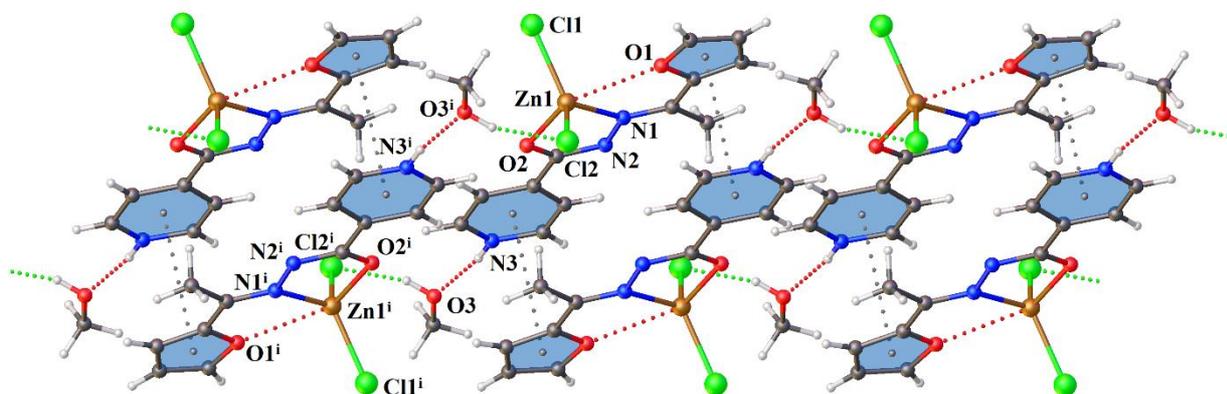


Figura 36. Arranjo supramolecular observado para o complexo (7).

A Figura 37 apresenta a cela unitária do complexo (7) e o diagrama extraído da *International Tables for Crystallography*⁹³ para o grupo espacial $P\bar{1}$, sendo possível observar a presença do operador de simetria centro de inversão como único operador de simetria deste grupo espacial.

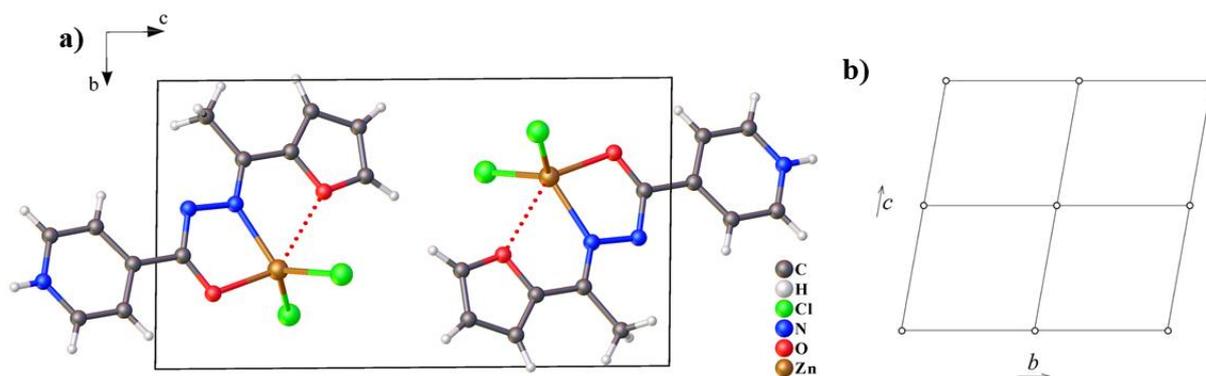


Figura 37. Cella unitária do complexo (7) no plano cristalográfico bc (a) e diagrama extraído da *International Tables for Crystallography* referente ao grupo espacial $P-1$ (b). Moléculas de metanol foram omitidas por motivos de clareza.

4.2.6. Análise estrutural do complexo (8).

O complexo (8) cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/n$, referência número 14 da *International Tables for Crystallography*⁹³ e simetria de Laue $2/m$. A estrutura do complexo (8) encontra-se representada na Figura 38, com a numeração dos átomos não hidrogenóides.

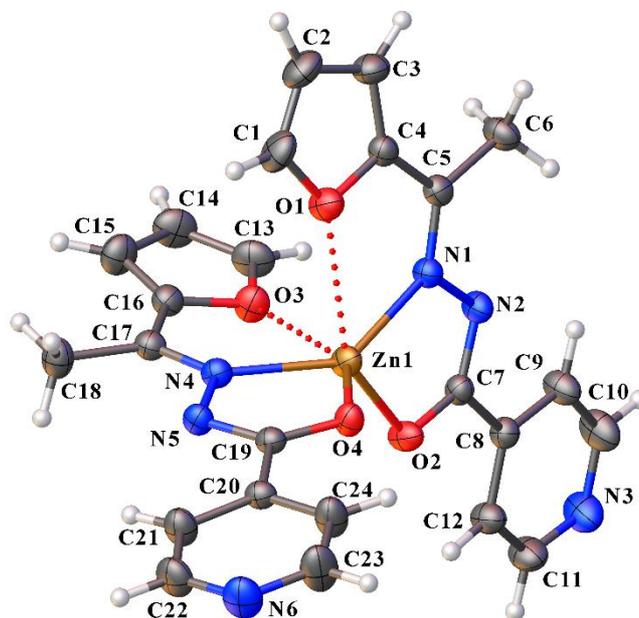


Figura 38. Estrutura cristalina e molecular do complexo (8). Elipsóides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade.

Uma única molécula do complexo **(8)** compõe a unidade assimétrica da estrutura cristalina, onde o átomo de zinco(II) encontra-se tetracoordenado e ligado a duas moléculas desprotonadas do ligante HL² por meio dos átomos de nitrogênio imínicos N1 e N4 e dos átomos de oxigênio carbonílicos O2 e O4, com comprimentos de ligação iguais a 2,015(2) Å (Zn1–N1 e Zn1–N4), 1,974(2) Å (Zn1–O2) e 1,976(2) Å (Zn1–O4). O centro metálico possui geometria tetraédrica distorcida, o que é indicado pelo valor de τ_4 igual a 0,637 calculado a partir dos ângulos N1–Zn1–N4 e N1–Zn1–O4.¹⁰⁷ A Tabela 20 apresenta alguns comprimentos e ângulos de ligação para o complexo **(8)**.

Além dessas ligações, verifica-se também interações entre o átomo de zinco(II) e os átomos de oxigênio provenientes dos anéis furanos, compondo a esfera de coordenação secundária do átomo central e conferindo uma pseudo geometria octaédrica para o complexo **(8)**. Essas interações possuem distâncias de 2,679(1) Å (Zn1...O1) e 2,669(1) Å (Zn1...O3), sendo menores do que a soma dos raios de van der Waals dos átomos envolvidos (2,91 Å).¹⁰⁸

Tabela 20. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo **(8)**.

Comprimentos de ligação (Å)				Ângulos de ligação (°)	
Zn1–O2	1,974(2)	C7–N2	1,316(3)	N1–Zn1–N4	137,00(7)
Zn1–O4	1,976(2)	C19–N5	1,311(3)	N1–Zn1–O2	81,15(6)
Zn1–N1	2,015(2)	C5–N1	1,297(3)	N1–Zn1–O4	130,17(7)
Zn1–N4	2,015(2)	C17–N4	1,296(3)	O2–Zn1–N4	120,58(7)
C7–O2	1,285(2)	N1–N2	1,398(2)	O2–Zn1–O4	109,03(6)
C19–O4	1,290(2)	N4–N5	1,396(2)	N4–Zn1–O4	80,69(6)

Assim como no complexo **(7)**, a distorção no poliedro de coordenação e as interações Zn...O são possivelmente ocasionadas pelo menor raio iônico do íon Zn²⁺ e pela rigidez estrutural do ligante hidrazona. A distorção pode ser observada a partir dos ângulos de ligação do poliedro de coordenação, os quais possuem valores entre 80,69° e 137,00° e que são diferentes do ângulo ideal de 109,5° para um tetraedro perfeito.

Os dados da análise de difração de raios X mostram que o ligante HL² coordena-se ao centro metálico por meio do isômero geométrico *E* em relação às ligações imínicas C5–N1 e C19–N5, e pelo tautômero enólico, sendo este verificado a partir dos comprimentos das ligações C7–O2 (1,285(2) Å) e C19–O4 (1,290(2) Å) que possuem maior caráter de ligação simples se comparados ao ligante livre (1,222 Å), e das ligações C7–N2 (1,316(3) Å) e C19–N5 (1,311(3) Å) que, se comparados ao valor de 1,346 Å no ligante livre, apresentam maior característica de

ligação dupla.¹⁰⁹ Além disso, a ausência de átomos de hidrogênio ligados aos nitrogênios N2 e N5 é mais um indicativo da enolização do ligante hidrazona na formação do complexo.

A Figura 39 apresenta a cela unitária do complexo (8) e o diagrama extraído da *International Tables for Crystallography*⁹³ correspondente ao grupo espacial $P2_1/n$, sendo possível observar a presença dos operadores de simetria centro de inversão, eixo helicoidal 2_1 paralelo ao eixo cristalográfico b e um plano de deslizamento com deslocamento diagonal paralelo ao plano cristalográfico ac .

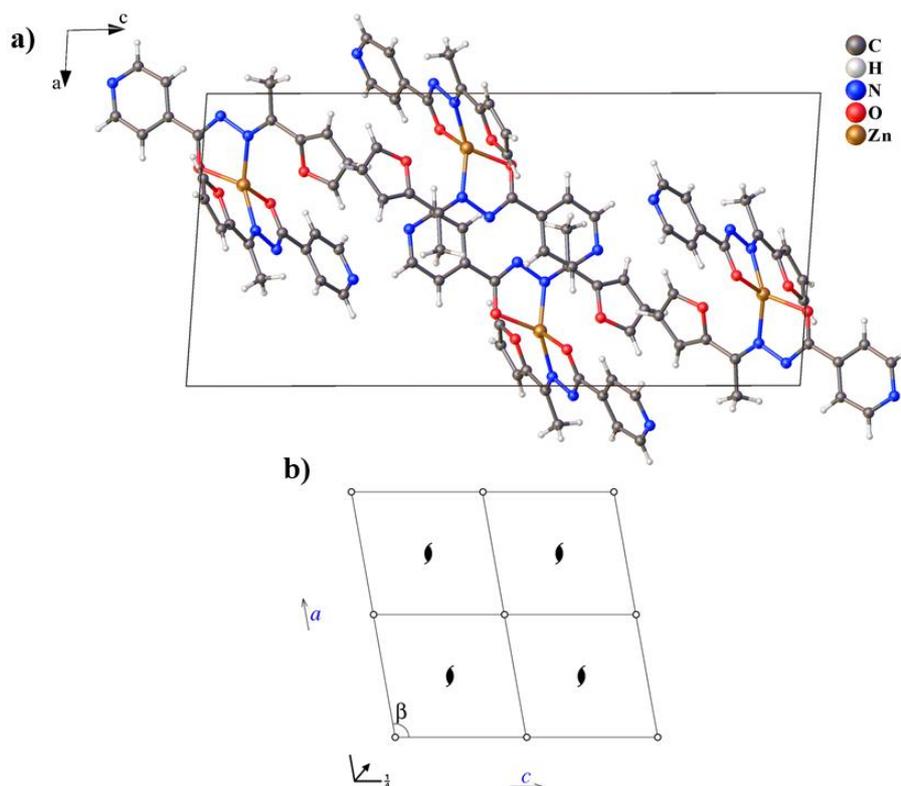


Figura 39. Cela unitária do complexo (8) no plano cristalográfico ac (a) e diagrama extraído da *International Tables for Crystallography* referente ao grupo espacial $P2_1/n$.

4.2.7. Análise da superfície de Hirshfeld dos complexos (7) e (8).

Para verificar a presença de interações não-covalentes nas estruturas cristalinas dos complexos (7) e (8), foram adquiridas as superfícies de Hirshfeld desses complexos nas funções d_{norm} e *shape index*, as quais encontram-se representadas nas Figuras 40 a 42. A Tabela 21 apresenta os contatos mais próximos das estruturas dos complexos (7) e (8) e suas respectivas distâncias.

É possível observar na Figura 40 que os contatos mais intensos e com menor distância no complexo (7), representados pelas regiões em vermelho na superfície do complexo, correspondem às ligações hidrogênio clássicas $\text{O-H}\cdots\text{Cl}$ e $\text{N-H}\cdots\text{Cl}$, e à ligação hidrogênio

não-usual C–H···Cl. Já na superfície d_{norm} do complexo (8), apresentada na Figura 41, verifica-se a presença das ligações hidrogênio não-usuais C–H···N, C–H···O, C–H···C e de contatos C–H···H, sendo que todas essas interações não-covalentes apresentam distâncias menores do que a soma dos raios de van der Waals dos átomos envolvidos.

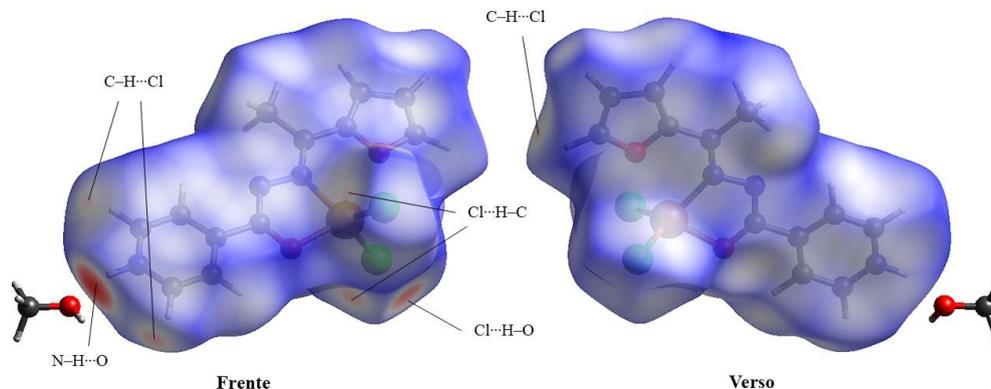


Figura 40. Superfície de Hirshfeld do complexo (7) na função d_{norm} .

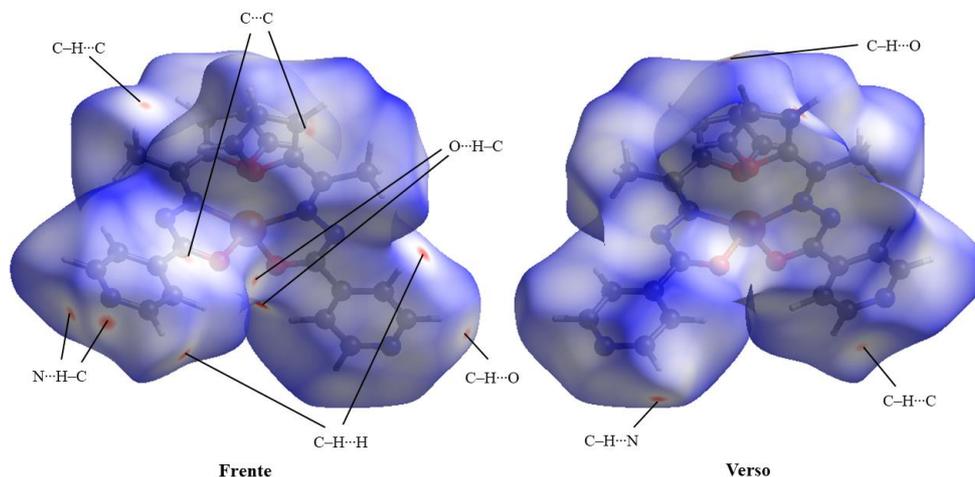


Figura 41. Superfície de Hirshfeld do complexo (8) na função d_{norm} .

Tabela 21. Interações não covalentes intermoleculares dos complexos (7) e (8).

Complexo (7)			Complexo (8)		
Interação	Átomos Envolvidos	Distância (Å)	Interação	Átomos Envolvidos	Distância (Å)
O–H···Cl	O3–H3b···Cl1 ⁱ	2,543	C–H···H	C11–H11···H13 ⁱ	2,415
				C21–H21···H1 ⁱ	2,395
C–H···Cl	C1–H1···Cl2 ⁱ	2,823	C–H···C	C6–H6c···C11 ⁱ	2,847
	C10–H10···Cl2 ⁱ	2,824	C–H···N	C23–H23···N3 ⁱ	2,676
	C11–H11···Cl1 ⁱ	2,801		C9–H9···N3 ⁱ	2,673
			C–H···O	C22–H22···O2 ⁱ	2,679
				C2–H2···O4 ⁱ	2,544

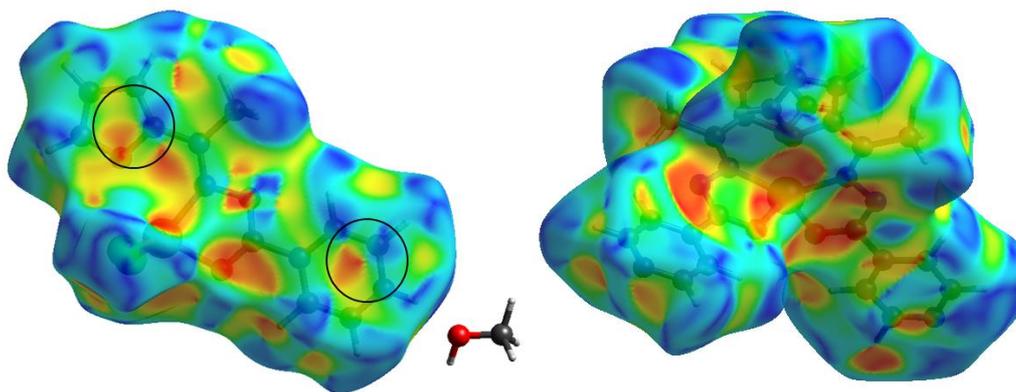


Figura 42. Superfície de Hirshfeld dos complexos (7) (esquerda) e (8) (direita) na função *shape index*.

A partir das superfícies de Hirshfeld dos complexos (7) e (8) na função *shape index*, apresentadas na Figura 42, verifica-se que somente o complexo (7) possui pares de triângulos azuis e vermelhos que indicam a presença de interações $\pi \cdots \pi$ *stacking* entre o anel furano e o anel piridínico, estando de acordo com o que foi observado na análise de difração de raios X de monocristal.

As Figuras 43 e 44 ilustram, respectivamente, as impressões digitais e suas decomposições dos complexos (7) e (8). Observa-se no gráfico do complexo (7) a presença de um pico longo e estreito em uma região de menores valores de d_i e d_e , o que corresponde às interações mais fortes entre os átomos de oxigênio e hidrogênio. É possível observar também que os contatos com maior contribuição para a superfície do complexo (7) são os contatos $\text{Cl} \cdots \text{H}$ e $\text{H} \cdots \text{H}$, com contribuições de 31,6% e 30,1%, respectivamente. Para o complexo (8) há maior contribuição dos contatos $\text{H} \cdots \text{H}$, contribuindo com 44,0%, e dos contatos $\text{C} \cdots \text{H}$ que contribuem 25,1%. Comparando as impressões digitais de ambos os complexos, há maior contribuição de interações $\text{C} \cdots \text{C}$ para o complexo (7) (5,3%) do que para o complexo (8) (2,2%) devido à presença de interações $\pi \cdots \pi$ *stacking* no complexo (7).

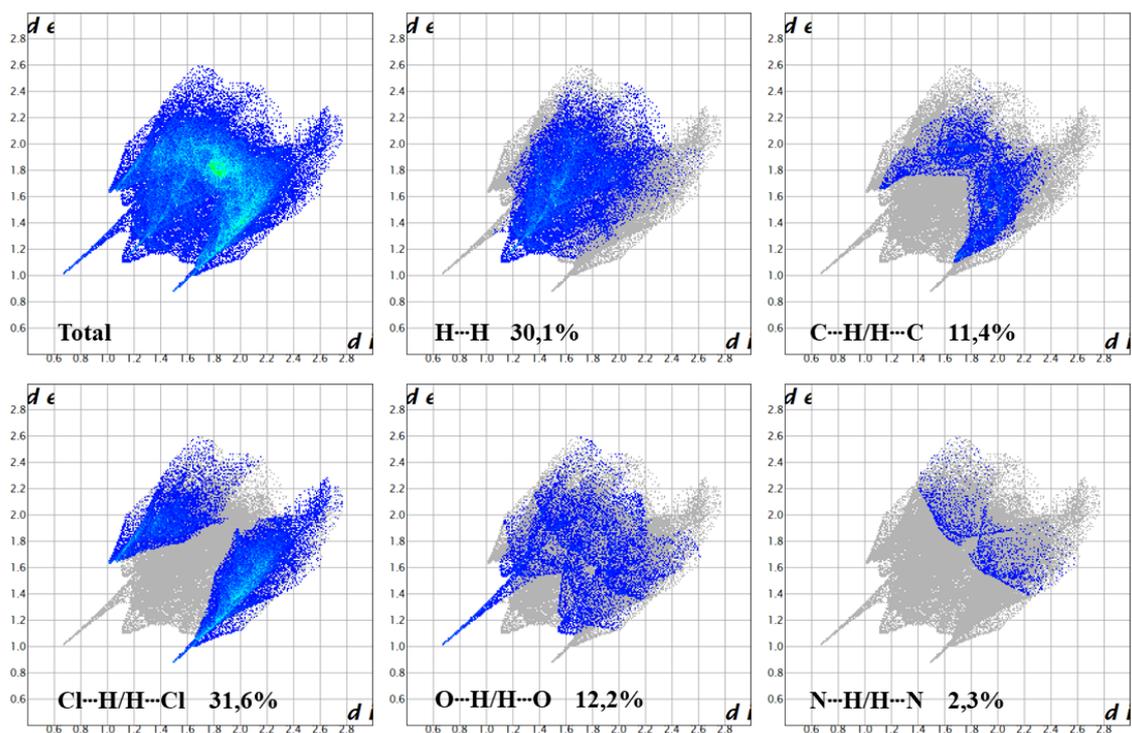


Figura 43. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (7).

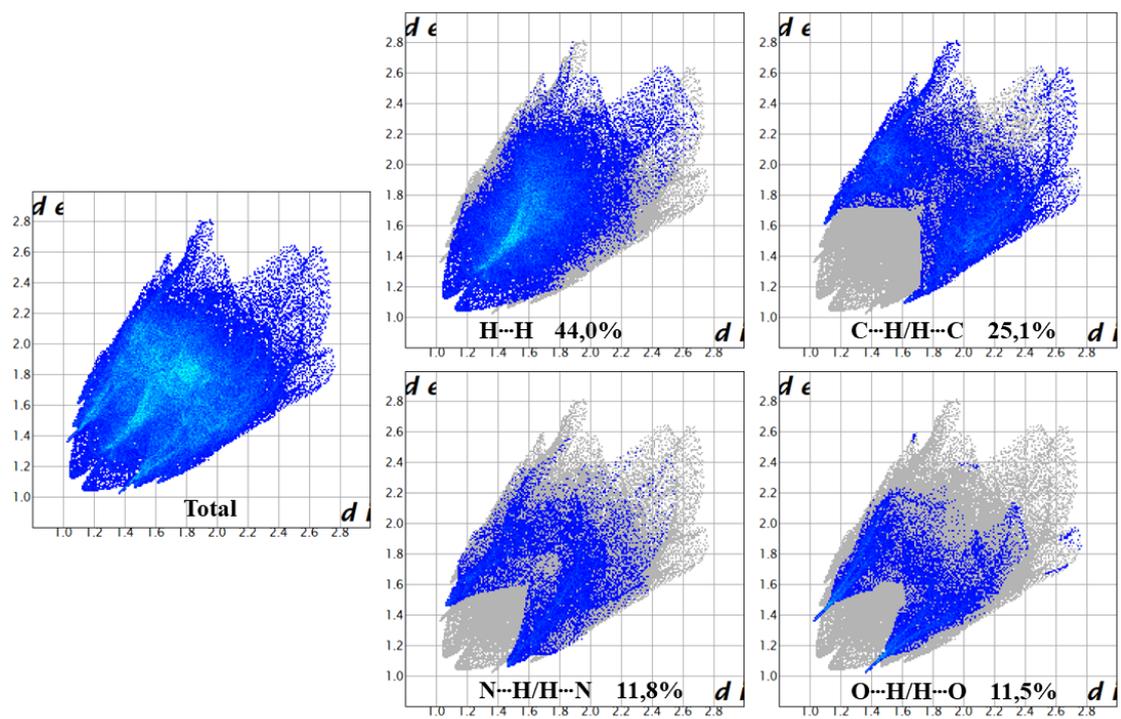
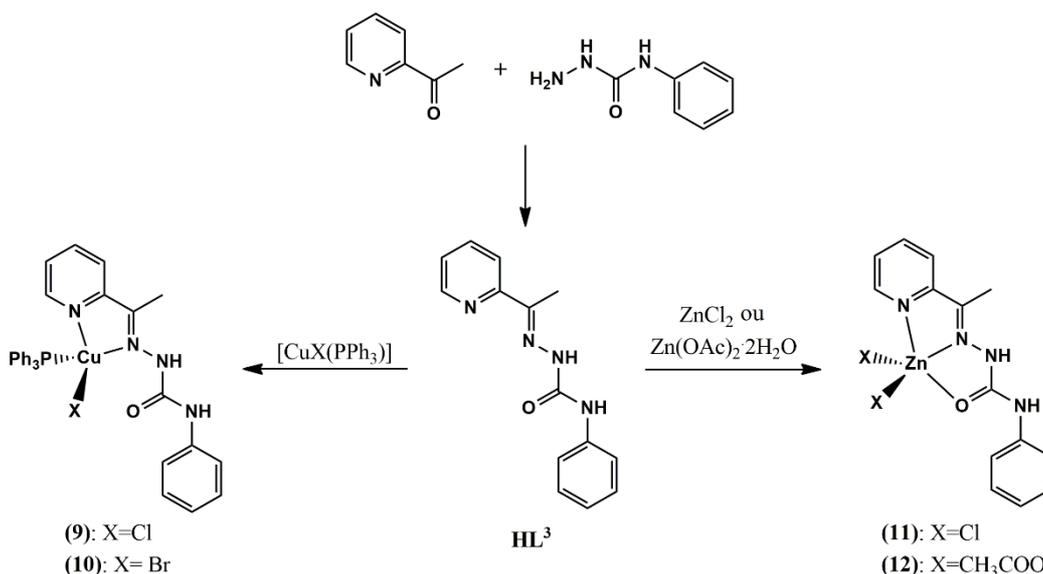


Figura 44. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (8).

4.3. Caracterização dos compostos derivados do ligante 2-acetilpiridina-*N*(4)-fenilsemicarbazona.

O ligante 2-acetilpiridina-*N*(4)-fenilsemicarbazona (HL^3) foi sintetizado por meio da reação de condensação equimolar entre a 2-acetilpiridina e a *N*(4)-fenilsemicarbazida. A partir dos complexos $[CuCl(PPh_3)]$ e $[CuBr(PPh_3)]$ e de diferentes sais de zinco(II) foram feitas reações de complexação com o agente complexante HL^3 , sendo possível a obtenção dos compostos de coordenação (2-acetilpiridina-*N*(4)-fenilsemicarbazona)cloreto(trifenilfosfina)cobre(I) $[CuCl(HL^3)(PPh_3)]$ (**9**), (2-acetilpiridina-*N*(4)-fenilsemicarbazona)brometo(trifenilfosfina)cobre(I) $[CuBr(HL^3)(PPh_3)]$ (**10**), (2-acetilpiridina-*N*(4)-fenilsemicarbazona)dicloretozinco(II) $[ZnCl_2(HL^3)]$ (**11**) e diacetato(2-acetilpiridina-*N*(4)-fenilsemicarbazona)zinco(II) $[Zn(OAc)_2(HL^3)]$ (**12**), como apresentado no Esquema 4.



Esquema 4. Síntese dos compostos derivados da 2-acetilpiridina-*N*(4)-fenilsemicarbazona (HL^3).

Os resultados da análise elementar CHN e de condutimetria encontram-se na Tabela 22, junto com os dados de rendimento e faixa de fusão. Os valores de condutividade dos complexos de cobre(I) derivados da semicarbazona HL^3 são um pouco elevados, possivelmente por conta da labilidade desses complexos, onde pode ocorrer a troca dos ligantes haletos por moléculas do solvente, porém esses valores ainda indicam a formação de espécies não-eletrolíticas.⁷³ Os resultados da análise elementar de CHN indicam a formação de complexos mononucleares, com um centro metálico de cobre(I) coordenado a uma molécula neutra da semicarbazona, a um ligante trifenilfosfina e a um ligante haleto (cloreto ou brometo) para os complexos (**9**) e (**10**). Os complexos (**11**) e (**12**) foram os últimos a serem obtidos e, devido à pandemia causada

pelo vírus Sars-CoV-2, não foi possível até o presente momento executar os experimentos de análise elementar CHN e de medida da condutividade para ambos os complexos.

Tabela 22. Dados de rendimento (Rend.), faixa de fusão (f.f.), análise elementar CHN e condutividade molar para os compostos derivados da 2-acetilpiridina-*N*(4)-fenilsemicarbazona.

Composto	Rend. (%)	p.f. (°C)	Análise Elementar (%) ^a			Λ_M^b ($\Omega^{-1}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$)
			C	H	N	
HL ³	82	207-209	65,95(66,12)	5,57(5,55)	21,85(22,03)	—
(9)	51	165-167	62,46(62,43)	4,41(4,75)	9,12(9,10)	47,7
(10)	59	191-193	58,05(58,23)	4,19(4,43)	8,90(8,49)	37,7
(11)	74	302-304	(43,05)	(3,61)	(14,34)	
(12)	47	161-164	(49,39)	(4,61)	(12,80)	

^aValores teóricos entre parênteses, ^bmedidas feitas em soluções de 1 mM em metanol.

4.3.1. Análise de espectroscopia vibracional na região do infravermelho do ligante HL³ e de seus complexos de cobre(I) e zinco(II), (9-12).

Para verificar a formação dos complexos de cobre(I) e zinco(II) (9-12) e os modos de coordenação da semicarbazona HL³, foram adquiridos os espectros vibracionais desses compostos na região do infravermelho médio (4000 a 400 cm^{-1}). A Tabela 23 apresenta os valores de número de onda referentes a alguns modos normais de vibração observados nos compostos analisados. Os espectros do ligante HL³ e de seus complexos de cobre(I) e zinco(II) estão disponíveis no Apêndice I.

Tabela 23. Frequências de estiramento e deformação angular (cm^{-1}) de alguns modos normais de vibração do ligante HL³ e dos complexos (9-12).

Composto	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{N-N})$	$\nu(\text{P-C})$	δ_{py}
HL ³	3381, 3360	1692	1589	1149	—	626
(9)	3242, 3196	1716	1595	1195	1095	695
(10)	3248, 3194	1716	1596	1195	1095	695
(11)	3303, 3154	1677	1604	1195	—	692
(12)	3320, 3093	1687, 1619	1604	1186	—	692

O espectro do ligante HL³ apresentou bandas em 1692, 1589, 1149 e 626 cm^{-1} , características dos modos vibracionais $\nu(\text{C=O})$, $\nu(\text{C=N})$, $\nu(\text{N-N})$ e deformação no plano do

anel piridínico (δ_{py}), respectivamente, além de duas bandas em 3381 e 3360 cm^{-1} , as quais correspondem ao $\nu(\text{N-H})$ da porção semicarbazona do ligante.

Houve um leve deslocamento da banda $\nu(\text{C=N})$ para maiores números de onda nos espectros dos complexos, sendo inesperado pois é comum ocorrer o deslocamento para menores números de onda por conta do enfraquecimento da ligação C=N após a coordenação ao centro metálico. Porém o mesmo pode ser observado em outros complexos metálicos similares já relatados na literatura,^{42,88,111} podendo então ser um indicativo da coordenação do nitrogênio imínico ao centro metálico nos quatro complexos.

Nos espectros dos complexos **(9)** e **(10)** foi verificada uma banda em 1716 cm^{-1} correspondente ao $\nu(\text{C=O})$, sendo esperado para complexos em que não há coordenação por meio do oxigênio carbonílico. Já para os complexos **(11)** e **(12)** a banda de $\nu(\text{C=O})$ deslocou-se para 1677 e 1687 cm^{-1} , respectivamente, o que sugere a coordenação do oxigênio carbonílico ao átomo de zinco em ambos os complexos.

O aumento no número de onda da deformação no plano da piridina nos espectros dos complexos para 695 cm^{-1} nos complexos **(9)** e **(10)**, e para 692 cm^{-1} nos complexos **(11)** e **(12)**, indica a coordenação do nitrogênio piridínico da semicarbazona HL^3 aos átomos de cobre(I) e zinco(II). Duas bandas referentes ao $\nu(\text{N-H})$ foram verificadas nos espectros dos complexos, mostrando que a semicarbazona coordena-se aos centros metálicos dos complexos **(9-12)** com carga neutra.

O modo vibracional $\nu(\text{P-C})$ é observado em 1095 cm^{-1} nos espectros dos complexos **(9)** e **(10)**, o que mostra a presença do ligante trifenilfosfina coordenado ao átomo de cobre(I). É possível observar bandas em 1689 e 1328 cm^{-1} no espectro do complexo **(12)**, característico do $\nu(\text{C=O})$ do ligante acetato monodentado.

Logo, verifica-se que a semicarbazona HL^3 encontra-se neutra nos quatro complexos, atuando como ligante bidentado e coordenado aos átomos de cobre(I) por meio do sistema quelato NN nos complexos **(9)** e **(10)**, e como ligante tridentado nos complexos **(11)** e **(12)**, coordenando-se ao átomo de zinco(II) pelo sistema quelato NNO . Os resultados da análise de espectroscopia dos compostos derivados do ligante HL^3 encontram-se de acordo com dados reportados na literatura.^{58,88,111,112}

4.3.2. Análise de espectroscopia eletrônica de absorção molecular do ligante HL³ e de seus complexos de cobre(I) e zinco(II).

O espectro eletrônico do agente complexante HL³ e dos complexos (9-12) foram adquiridos na região do ultravioleta-visível, utilizando soluções etanólicas com concentração de 2×10^{-5} M, de modo a verificar a formação dos complexos comparando o espectro do ligante livre com os espectros dos complexos. A Figura 45 e a Tabela 24 apresentam, respectivamente, os espectros dos compostos analisados e os dados obtidos na análise de espectroscopia eletrônica.

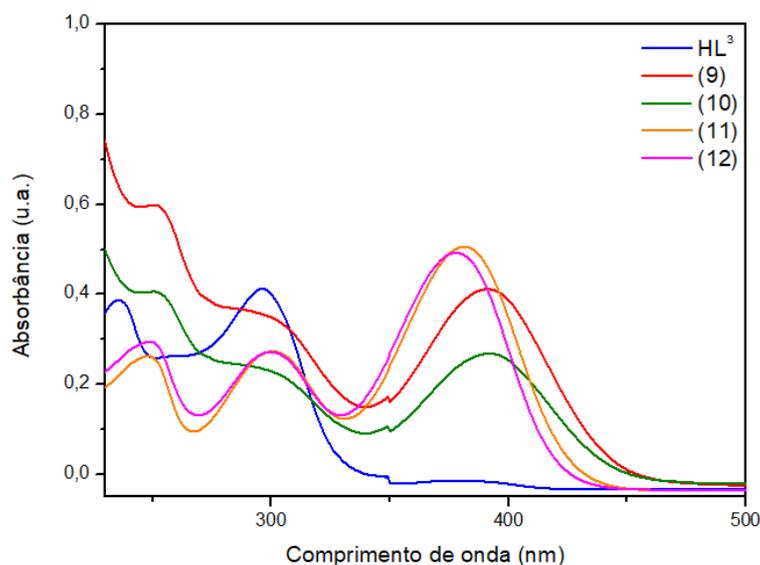


Figura 45. Espectros eletrônicos do ligante HL³ e dos complexos (9-12) em metanol (2×10^{-5} M).

Tabela 24. Resultados obtidos na análise de espectroscopia eletrônica do ligante HL³ e dos complexos (9-12).

Composto	Transição $\pi \rightarrow \pi^*$	Transição $n \rightarrow \pi^*$	Transição TCLM
HL ³	236(4,29)	296(4,31)	—
(9)	251(4,48)	296(4,25)	391(4,31)
(10)	251(4,30)	296(4,07)	391(4,13)
(11)	248(4,12)	300(4,13)	381(4,40)
(12)	249(4,17)	300(4,14)	378(4,39)

O espectro do ligante apresenta duas bandas de absorção, uma em 236 nm e outra em 296 nm, as quais correspondem às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$, respectivamente. Após a complexação, verificou-se um efeito batocrômico na banda de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ para 251 nm nos complexos de cobre(I) e 248 nm nos complexos de zinco(II), o que indica a coordenação

da semicarbazona aos centros metálicos nos complexos (9-12). Além disso, a coordenação da semicarbazona é confirmada pelo aparecimento de uma banda de transferência de carga ligante-metal (TCLM) entre 378 e 391 nm nos espectros dos complexos.

Não foi verificada nenhuma mudança no comprimento de onda da banda de transição $n \rightarrow \pi^*$ nos espectros dos complexos (9) e (10), possivelmente por não ocorrer coordenação da semicarbazona ao cobre(I) pelo átomo de oxigênio carbonílico. Já nos complexos (11) e (12), onde ocorreu a coordenação por meio desse átomo, ocorreu um deslocamento da banda de transição $n \rightarrow \pi^*$ em 296 para 300 nm.

4.3.3. Análise de ressonância magnética nuclear de ^1H do ligante HL³ e de seus complexos de cobre(I) e zinco(II).

A semicarbazona HL³ e seus complexos de cobre(I) e zinco(II) foram caracterizados também por ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1 (600 MHz), utilizando DMSO-d₆ como solvente e TMS como padrão interno. As Tabelas 25 e 26 apresentam os dados obtidos na análise de RMN-¹H para os compostos derivados da semicarbazona HL³, com a numeração feita de acordo com a Figura 46, enquanto os espectros de RMN-¹H desses compostos encontram-se disponíveis no Apêndice IV.

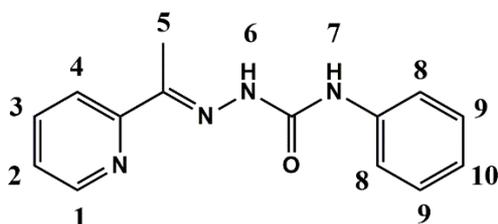


Figura 46. Numeração dos átomos de hidrogênio para análise de RMN de ^1H dos compostos derivados do ligante HL³.

O espectro de RMN de ^1H da semicarbazona HL³ apresentou um total de 10 sinais, como era esperado para esse composto. Os simpletos em 9,95 e 8,97 ppm correspondem aos átomos de hidrogênio 6 e 7, respectivamente, com cada um apresentando integração igual a 1. Estes átomos são os mais desblindados pelo fato de estarem ligados aos átomos de nitrogênio, que são átomos eletronegativos, e por estarem vizinhos à carbonila que é um grupo retirador de densidade eletrônica. O hidrogênio 6 apresenta maior deslocamento químico entre os dois átomos de hidrogênio por estar ligado ao nitrogênio vizinho ao grupo azometínico. O sinal referente aos átomos de hidrogênio da metila ligada ao carbono azometínico aparece como um simpleto em 2,36 ppm, com integração igual a 3.

Tabela 25. Valores de deslocamento químico (ppm) para os núcleos de ^1H do ligante HL^3 e dos complexos **(9)** e **(10)**.

Átomo de ^1H	Deslocamento Químico δ (ppm)		
	HL^3	(9)	(10)
1	8,58 (ddd) [4,8; 1,8; 1,0]	7,28-7,47 (m)	7,25-7,50 (m)
2	7,38 (ddd) [7,5; 4,8; 1,0]	7,28-7,47 (m)	7,25-7,50 (m)
3	7,84 (td) [7,5; 1,8]	7,93 (t)	7,95 (s)
4	8,4 (m)	7,28-7,47 (m)	7,25-7,50 (m)
5	2,36 (s)	2,35 (s)	2,35 (s)
6	9,95 (s)	9,09 (s)	9,04 (s)
7	8,97 (s)	7,60 (s)	7,62 (s)
8	7,65 (dd) [8,5; 1,0]	7,28-7,47 (m)	7,25-7,50 (m)
9	7,32 (m)	7,28-7,47 (m)	7,25-7,50 (m)
10	7,04(tt) [7,3; 1,0]	7,05 (t)	7,05 (t)
PPh₃	—	7,28-7,47 (m)	7,25-7,50 (m)

Constantes de acoplamento J (Hz) dados entre colchetes. Multiplicidades: simpleto (s), duplete (d), triplete(t), duplo duplete (dd), triplo duplete (td), triplo triplete (tt), duplo-duplo duplete (ddd) e multiplete (m).

Observa-se que os sinais em 7,04, 7,32 e 7,65 ppm correspondem aos átomos de hidrogênio do anel fenílico, onde o sinal mais blindado possui integração igual a 1 e corresponde ao hidrogênio 10, enquanto os sinais em 7,32 e 7,65 ppm correspondem, respectivamente, aos átomos de hidrogênio 9 e 8, com cada um deles integrando para 2. Já os sinais em 8,59, 8,40, 7,84 e 7,38 ppm integram para quatro, correspondendo aos átomos de hidrogênio 1, 4, 3 e 2, respectivamente, apresentando constantes de acoplamento $J^{1-2} = 4,8$, $J^{1-3} = 1,8$ e $J^{2-3} = 7,5$ Hz. As multiplicidades de alguns sinais não corresponderam com o que era esperado, não sendo determinados os valores de algumas constantes de acoplamento. Isso possivelmente ocorreu por conta da concentração da amostra ou pela utilização de um solvente deuterado mais viscoso, o que podem ocasionar o alargamento de alguns sinais.

Para os complexos **(9)** e **(10)**, verifica-se a presença de simpletos mais desblindados próximos de 9,06 e 7,61 ppm, o que corresponde aos átomos de hidrogênio 6 e 7 e que mostram que a semicarbazona HL^3 encontra-se neutra nos complexos de cobre(I). O deslocamento desses sinais para regiões de campo mais fracos ocorreu possivelmente por conta da coordenação da semicarbazona ao centro metálico, e também por dificultar possíveis interações intramoleculares no ligante livre, o que desblindaria mais esses núcleos de ^1H . O sinal referente ao grupo metila aparece como um simpleto alargado em 2,35 ppm nos espectros desses

complexos, com a integração próxima de dois. Esse alargamento nos sinais dos espectros dos complexos **(9)** e **(10)** podem ter ocorrido não somente pela utilização do DMSO-d₆, mas pela possibilidade do íon Cu⁺ se oxidar a Cu²⁺ devido à instabilidade apresentada pelo primeiro, o que foi observado pelo escurecimento das soluções utilizadas para a análise e que pode indicar a ocorrência dessa oxidação.

Os multipletos entre 7,0 e 8,0 ppm correspondem aos átomos de hidrogênio dos anéis piridínico, fenílico e da trifenilfosfina, com integração igual a 22. Devido a sobreposição de sinais, não foi possível determinar o deslocamento químico para cada hidrogênio aromático dos complexos de cobre(I). Alguns sinais sofreram mudança no valor de deslocamento químico se comparados ao espectro do ligante livre, o que indica a coordenação da semicarbazona HL³ ao átomo de cobre(I) nos complexos **(9)** e **(10)**.

Tabela 26. Valores de deslocamento químico (ppm) para os núcleos de ¹H dos complexos **(11)** e **(12)**.

Átomo de ¹ H	Deslocamento Químico δ (ppm)		
	(11)	(12)	
		<i>ceto</i>	<i>enol</i>
1	8,60 (d) [4,4]	8,41 (m)	7,79 (m)
2	7,44 (s)	7,44 (m)	7,26 (m)
3	7,89 (s)	8,02 (td) [7,8;1,7]	7,90 (td) [7,8;1,7]
4	8,35 (s)	7,72 (d) [7,8]	7,72 (d) [7,8]
5	2,4 (s)	2,39 (s)	2,54 (s)
6	9,97 (s)	—	—
7	9,02 (s)	9,08 (s)	9,03 (s)
8	7,62 (d) [7,15]	7,64 (d) [7,8]	7,51 (d) [7,8]
9	7,34 (t) [7,15]	7,22 (m)	7,13 (m)
10	7,06 (t) [7,15]	6,87 (t) [7,4]	6,79 (t) [7,4]
OAc	—	1,85 (s)	—

Constantes de acoplamento J (Hz) dados entre colchetes. Multiplicidades: simpleto (s), duplete (d), tripleto(t), e multiplete (m).

No espectro do complexo **(11)**, verifica-se a presença dos 10 sinais referentes ao ligante semicarbazona com deslocamentos químicos diferentes aos observados no espectro do ligante livre, indicando que o ligante se encontra neutro e coordenado ao cátion Zn²⁺. Por conta da concentração da amostra e do solvente deuterado utilizado, a maioria dos sinais apresentaram um perfil alongado, não sendo possível verificar as multiplicidades de alguns deles. Os átomos

de hidrogênio do grupo metila (5) aparecem no espectro como um simpleto em 2,4 ppm, com integração igual a 3, enquanto os átomos de hidrogênio 6 e 7 correspondem aos simpletos largos em 9,97 e 9,02 ppm, região característica de N-H que fazem ligação hidrogênio.

Os sinais referentes aos átomos de hidrogênio 2, 3 e 4 do complexo (11) são bastante largos, porém ao calcular a integração de cada um deles utilizando o sinal da metila (2,4 ppm) como referência, foi obtida integração igual a 1 para cada sinal. O sinal do hidrogênio 1 aparece como um duplete em 8,60 ppm de integração igual a 1. Os átomos de hidrogênio do anel fenílico 8, 9 e 10 ressonam em 7,62 (integração 2), 7,34 (integração 2) e 7,04 (integração 1), respectivamente, com o sinal de 8 aparecendo como um duplete e os sinais de 9 e 10 como tripletos, tendo constantes de acoplamento J^{8-9} e J^{9-10} iguais a 7,5 Hz.

O espectro do complexo (12) apresentou duplicidade de sinais, indicando que ocorreu troca dos ligantes acetatos por moléculas do solvente DMSO- d_6 , conforme já reportado.¹¹³ No caso, verifica-se a formação de espécies com a semicarbazona na forma tautomérica cetônica e enólica (Esquema 4), na proporção de 1:1,6 e com predominância da espécie enólica.



Esquema 5. Formação da espécie enólica a partir da troca dos ligantes acetato por ligantes DMSO- d_6 .

Os sinais com deslocamentos químicos de 8,41, 7,44, 8,02 e 7,72 correspondem, respectivamente, aos átomos de hidrogênio 1, 2, 3 e 4 da forma cetônica com os sinais de 1-3 integrando para 1, enquanto que o hidrogênio 4 possui integração igual a 2,6, indicando que o sinal do hidrogênio 4 possui o mesmo deslocamento químico em ambas as formas. O simpleto com integração igual a 3 em 2,39 ppm refere-se aos átomos de hidrogênio da metila no complexo cetônico, enquanto que o simpleto em 9,08 ppm corresponde ao hidrogênio 7. A presença dos ligantes acetato é verificada a partir do simpleto em 1,85 ppm, o qual possui integração igual a 6. Os dupletos em 7,64 (integração 2) e 6,87 ppm (integração 1) e o tripleto em 7,22 ppm (integração 2) são referentes aos hidrogênios 8, 10 e 9, respectivamente, com constantes de acoplamento iguais a 7,8 e 7,4 Hz, sendo esperado que as constantes J envolvendo

os hidrogênios do anel fenílico tivessem os mesmos valores, porém erros podem estar associados à medida das constantes devido ao formato dos sinais.

Os sinais referentes aos átomos de hidrogênio do complexo na forma enólica encontram-se em valores de deslocamento químico menores do que os observados para o complexo na forma cetônica, não sendo verificada a presença dos ligantes acetatos por conta da ausência de um outro simpleto que fosse característico de um grupo acetato. Não foi observado também sinais referentes ao hidrogênio 6, o que pode ser explicado pela maior acidez deste hidrogênio.

4.3.4. Análise estrutural dos complexos (9) e (10).

Os dados obtidos nas análises de difração de raios X revelam que os complexos (9) e (10) cristalizam-se no sistema cristalino monoclinico com grupo espacial $P2_1/c$, referência número 14 da *International Tables for Crystallography*⁹³ e simetria de Laue 2/m. A Figura 47 apresenta as estruturas dos complexos (9) e (10) com a numeração dos átomos não hidrogenóides.

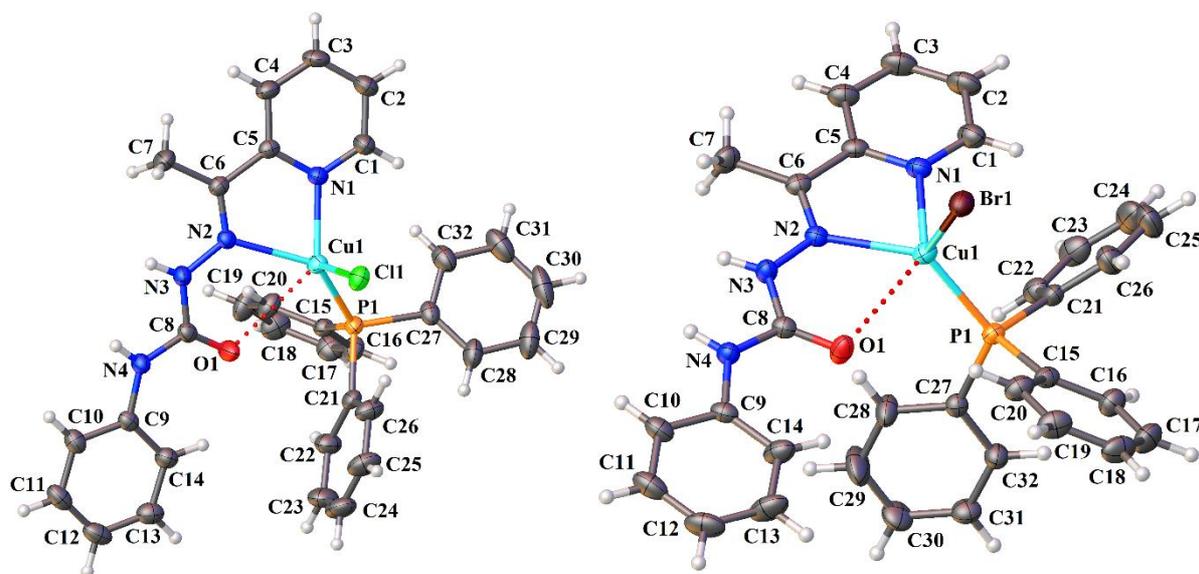


Figura 47. Projeção ORTEP da estrutura cristalina dos complexos (9) (esquerda) e (10) (direita). Elipsóides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade. A molécula de acetonitrila no complexo (9) foi omitida por motivos de clareza.

Os complexos (9) e (10) são isoestruturais, com o átomo de cobre(I) tetracoordenado e inserido em um poliedro de coordenação tetraédrico distorcido, coordenando-se ao ligante HL³ por meio dos átomos de nitrogênio piridínico e imínico, a uma molécula de trifenilfosfina pelo átomo de fósforo e a um ligante haleto, sendo cloreto para o complexo (9) e brometo para o

complexo **(10)**. Observa-se a presença de uma molécula de acetonitrila na unidade assimétrica do complexo **(9)**, atuando como solvente de cristalização.

O parâmetro τ_4 é igual a 0,692 para o complexo **(9)**, sendo calculado a partir dos ângulos P1–Cu1–N2 (131,36(5)°) e P1–Cu1–N1 (130,79(6)°), e igual a 0,751 para o complexo **(10)**, calculado utilizando os ângulos P1–Cu1–N2 (132,29(5)°) e P1–Cu1–Br1 (113,67(2)°). Em ambos os complexos, há uma certa proximidade dos valores de τ_4 ao valor ideal de 1 para um tetraedro ideal, o que sugere uma geometria tetraédrica distorcida para o átomo de cobre(I) nos complexos **(9)** e **(10)**. A distorção nos poliedros de coordenação deve ter sido ocasionada pela rigidez do sistema quelato *NN* do ligante semicarbazona, além do tamanho do ligante HL³ e da trifenilfosfina que podem causar um impedimento estéreo em torno do átomo de cobre(I). Alguns ângulos e comprimentos de ligação selecionados encontram-se listados na Tabela 27.

Tabela 27. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos **(9)** e **(10)**.

	Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de Ligação (°)		
	(9)	(10)	(9)	(10)	(10)
Cu1–N1	2,064(2)	2,123(2)	P1–Cu1–X	109,61(2)	113,67(2)
Cu1–N2	2,219(1)	2,146(2)	N2–Cu1–X	104,58(5)	108,63(4)
Cu1–P1	2,200(1)	2,200(1)	P1–Cu1–N2	131,36(5)	132,29(5)
Cu1–X	2,411(1)	2,469(3)	N1–Cu1–X	97,73(5)	103,71(5)
C8–O1	1,213(3)	1,208(2)	P1–Cu1–N1	130,79(6)	113,10(5)
C8–N3	1,379(3)	1,380(3)	N1–Cu1–N2	75,28(7)	75,80(6)
N2–N3	1,361(2)	1,363(2)	N1–Cu1···O1	134,78(1)	140,96(1)
C6–N2	1,284(3)	1,294(3)			

Foi verificado que existe uma possível interação entre os átomos Cu1 e O1 nos dois complexos de cobre(I), com distância de 2,906(1) Å no complexo **(9)** e de 2,783(1) Å no complexo **(10)**, sendo distâncias menores do que a soma dos raios de van der Waals desses átomos (2,92 Å).¹⁰⁸ Essa interação Cu···O proporciona uma pseudo geometria pirâmide de base quadrada para ambos os complexos, com a base da pirâmide ocupada pelos átomos N1, N2, O1 e P1, e com a posição axial ocupada pelo ligante haleto. Os valores de τ calculados foram iguais a 0,057 e 0,144 para os complexos **(9)** e **(10)**, respectivamente, o que confirmam uma pseudo geometria pirâmide de base quadrada para os dois complexos.

Observa-se que o ligante HL³ encontra-se coordenado ao centro metálico nos complexos por meio do isômero geométrico *E* em relação à ligação imínica C6–N2. As ligações C8–O1

(1,213(3) Å em **(9)** e 1,208(2) Å em **(10)**) e C8–N3 (1,379(3) Å em **(9)** e 1,380(3) Å em **(10)**) possuem, respectivamente, caráter de ligação dupla e simples, sugerindo que o ligante HL³ encontra-se na forma do tautômero cetônico, o que é sugerido também pela presença do átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio N3 nos dois complexos. Os comprimentos de ligação do poliedro de coordenação dos dois complexos são comparáveis a complexos similares de cobre(I) descritos na literatura.^{57,114}

Ligações hidrogênio estão presentes na estrutura cristalina do complexo **(9)**, ocorrendo entre o cloreto Cl1 e os átomos de hidrogênio N3–H3a e N4–H4a de outra unidade assimétrica, apresentadas na Tabela 28, sendo possível a formação de um arranjo pseudo dimérico a partir dessas interações, conforme apresentado na Figura 48.

Tabela 28. Ligações hidrogênio dos complexos **(9)** e **(10)**.

Complexo	DH...A	D–H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	∠D–H...A (°)	Operador de simetria
(9)	N3–H3a...Cl1 ⁱ	0,86	2,49	3,277(2)	153,3	ⁱ -x,1-y,1-z
	N4–H4a...Cl1 ⁱ	0,86	2,34	3,178(2)	165,5	ⁱ -x,1-y,1-z
(10)	N3–H3a...Br1 ⁱ	0,86	2,68	3,466(2)	152,1	ⁱ -x,-y,-z
	N4–H4a...Br1 ⁱ	0,86	2,53	3,371(2)	166,4	ⁱ -x,-y,-z

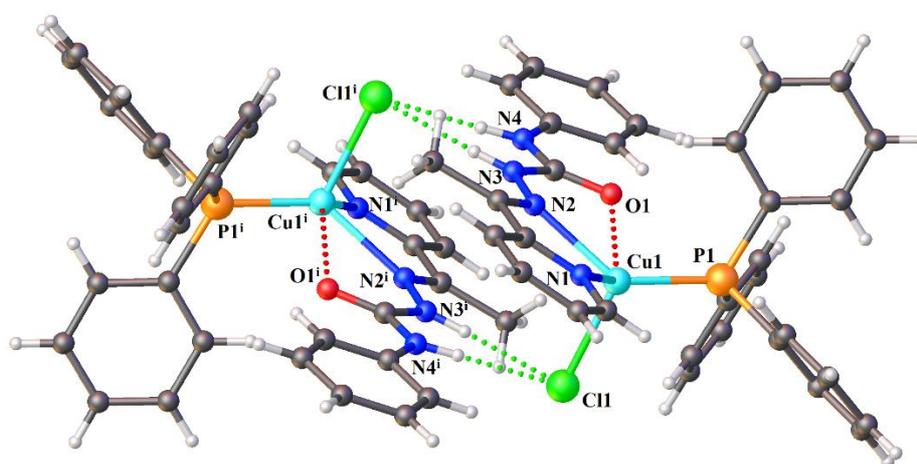


Figura 48. Arranjo pseudo dimérico observado para o complexo **(9)**.

Já no complexo **(10)** verifica-se a presença das ligações hidrogênio N3–H3a...Br1 e N4–H4a...Br1, como apresentado na Tabela 28, e de interações do tipo $\pi\cdots\pi$ *stacking* entre o anel piridínico de uma molécula do ligante HL³ e o anel fenílico proveniente de outra unidade assimétrica, com distância centroide-centroide igual a 3,776(1) Å e deslocamento de 1,932(1) Å, e entre os anéis de dois ligante trifenilfosfina provenientes de duas unidades assimétricas

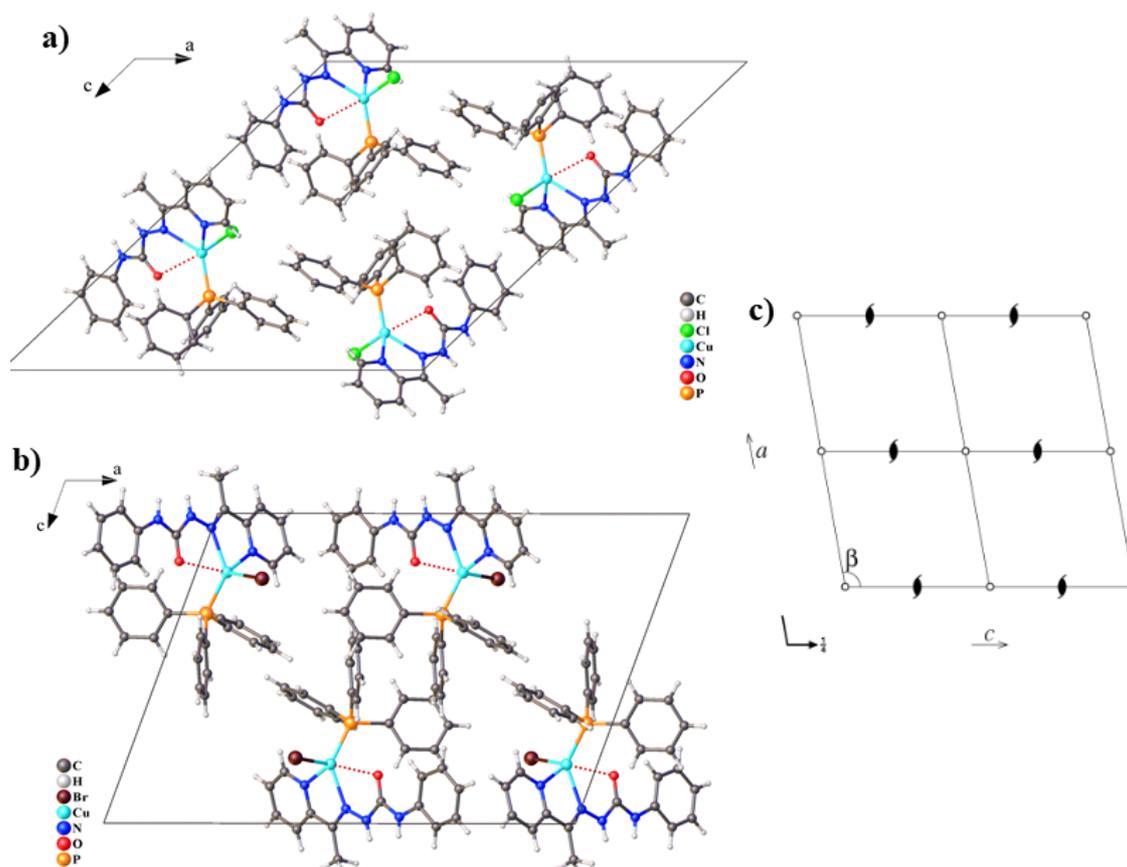


Figura 50. Cella unitária do complexo (9) (a) e do complexo (10) (b) no plano *ac*, e diagrama extraído da *International Tables for Crystallography* referente ao grupo espacial $P2_1/c$ (c). As moléculas de acetonitrila na cela do complexo (9) foram omitidas por motivos de clareza.

4.3.5. Análise estrutural do complexo (11).

As análises de difração de raios X de monocristal mostram que a estrutura cristalina do complexo (11) pertence ao sistema cristalino triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$, referência número dois da *International Tables for Crystallography*⁹³ e simetria de Laue $\bar{1}$. A Figura 51 apresenta a projeção ORTEP do complexo (11) com a numeração dos átomos não hidrogenóides.

A unidade assimétrica deste complexo é composta por uma molécula do complexo mononuclear, com o centro metálico coordenado a uma molécula neutra do ligante HL³ por meio do sistema quelato *NNO*, e a dois ligantes cloretos. O complexo possui carga neutra, com o átomo de zinco apresentando carga 2+, enquanto a semicarbazona encontra-se neutra e os ligantes cloretos com carga 1-.

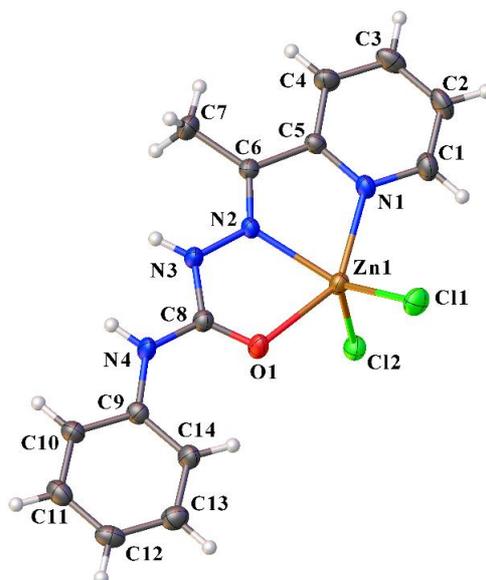


Figura 51. Estrutura cristalina e molecular do complexo (**11**). Elipsóides térmicos representadas a um nível de 30% de probabilidade.

O centro metálico encontra-se em um ambiente pentacoordenado, com geometria bipirâmide trigonal distorcido, com a base da pirâmide ocupada pelos átomos N2, Cl1 e Cl2 e distâncias iguais a 2,110(3) Å (Zn1–N2), 2,214(2) Å (Zn1–Cl1) e 2,266(2) Å (Zn1–Cl2), e com as posições axiais ocupadas pelos átomos N1 e O1, com distâncias de 2,154(3) Å (Zn1–N1) e 2,253(3) Å (Zn1–O1). A Tabela 29 apresenta alguns comprimentos e ângulos de ligação para o complexo (**11**).

Tabela 29. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo (**11**).

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Zn1–Cl1	2,214(2)	N1–Zn1–O1	145,76(12)
Zn1–Cl2	2,266(2)	N2–Zn1–Cl1	133,30(9)
Zn1–N1	2,154(3)	O1–Zn1–Cl1	97,53(9)
Zn1–N2	2,110(3)	N1–Zn1–Cl1	101,80(10)
Zn1–O1	2,253(3)	O1–Zn1–N2	72,54(12)
C8–O1	1,225(4)	N1–Zn1–N2	73,62(13)
C8–N3	1,378(5)	Cl1–Zn1–Cl2	111,48(7)
C8–N4	1,349(5)	N2–Zn1–Cl2	114,80(9)
C1–N1	1,331(5)	N1–Zn1–Cl2	103,19(10)
C6–N2	1,281(5)	O1–Zn1–Cl2	95,51(9)

O parâmetro de Addison para o complexo (**11**), calculado com os ângulos N1–Zn1–O1 (145,76(12)°) e N2–Zn1–Cl1 (133,30(9)°), é igual a 0,208 e sugere uma geometria pirâmide de

base quadrada distorcida, porém ao avaliar os ângulos de ligação do poliedro de coordenação verifica-se que a maioria deles se aproximam mais dos valores esperados para uma bipirâmide trigonal. Isso pode ser explicado pelo ângulo de mordida do agente complexante HL³, onde o ângulo N1–Zn1–O1 possui bem menor do que 180°, o que faz com que ao calcular o parâmetro de Addison seja obtido um valor mais próximo de zero.

Por conta da rigidez estrutural do ligante HL³ verifica-se a distorção no poliedro de coordenação do complexo (**11**), o que é evidenciado pelos ângulos N2–Zn1–C11, N2–Zn1–Cl2 e C11–Zn1–Cl2 da base da bipirâmide, os quais possuem valores entre 111,48° e 133,30° e que se diferenciam do valor ideal de 120° esperado para os ângulos da base da bipirâmide.

A semicarbazona HL³, assim como nos complexos de cobre(I), encontra-se coordenada ao centro metálico na forma do isômero geométrico *E* em relação à ligação C6–N2, e na forma do tautômero cetônico, com um caráter de ligação dupla e simples para as ligações C8–O1 (1,225(4) Å) e C8–N3 (1,378(5) Å), respectivamente. Os dados estruturais do complexo (**11**) são comparáveis aos resultados de complexos similares reportados anteriormente, como um complexo derivado do cloreto de zinco(II) com o ligante 2-acetilpiridinasemicarbazona, publicado por Kasuga et al. no ano de 2003.¹¹⁵

A estrutura cristalina do complexo (**11**) é estabilizada por uma ligação hidrogênio entre o ligante cloreto Cl2 de uma unidade assimétrica com o átomo de hidrogênio N3–H3 de outra unidade assimétrica, e por uma interação $\pi \cdots \pi$ *stacking* entre o anel piridínico de uma molécula da semicarbazona e o anel fenílico da semicarbazona de outra molécula, sendo que ambas as interações possibilitaram a formação de um arranjo unidimensional das moléculas do complexo (**11**) ao longo do eixo cristalográfico *a*, conforme apresentado na Figura 52. A ligação hidrogênio N3–H3a \cdots Cl2ⁱ possui distância de 2,472(1) Å e ângulo de 141,67(2)°, enquanto a interação $\pi \cdots \pi$ *stacking* possui distância centroide-centroide de 3,867(3) Å e deslocamento de 1,645(1) Å.

O complexo (**11**) cristaliza no sistema cristalino triclínico e grupo espacial $P\bar{1}$, com sua cela unitária composta por duas unidades assimétricas. As Figuras 53a e 53b apresentam, respectivamente, a cela unitária do complexo (**11**) e o diagrama extraído da *International Tables for Crystallography*⁹³ referente ao grupo espacial $P\bar{1}$, sendo possível observar a presença do operador de simetria centro de inversão como único operador na cela unitária deste grupo espacial.

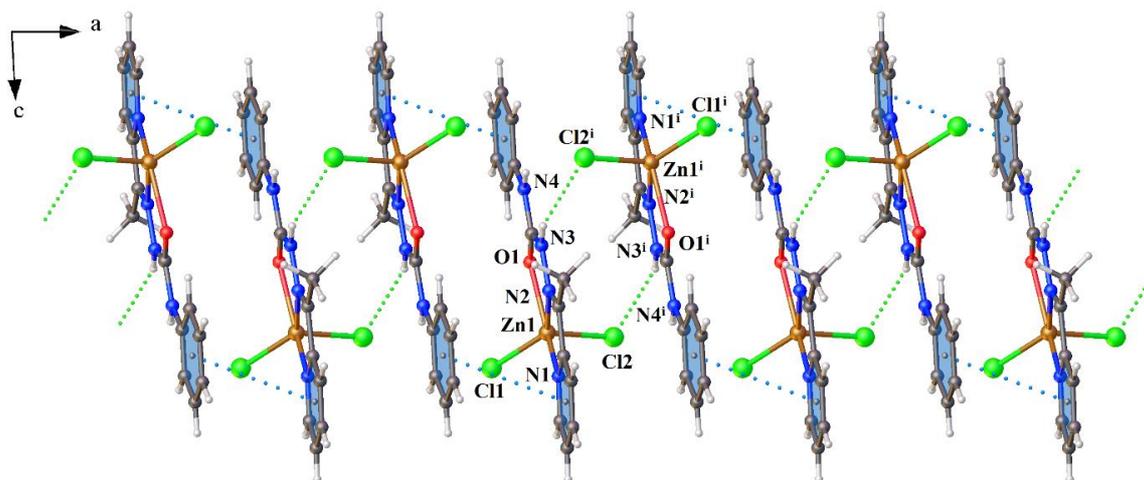


Figura 52. Cadeia unidimensional formada a partir das interações não covalentes do complexo (11). Linhas pontilhadas indicam as interações e demonstram a continuidade da estrutura.

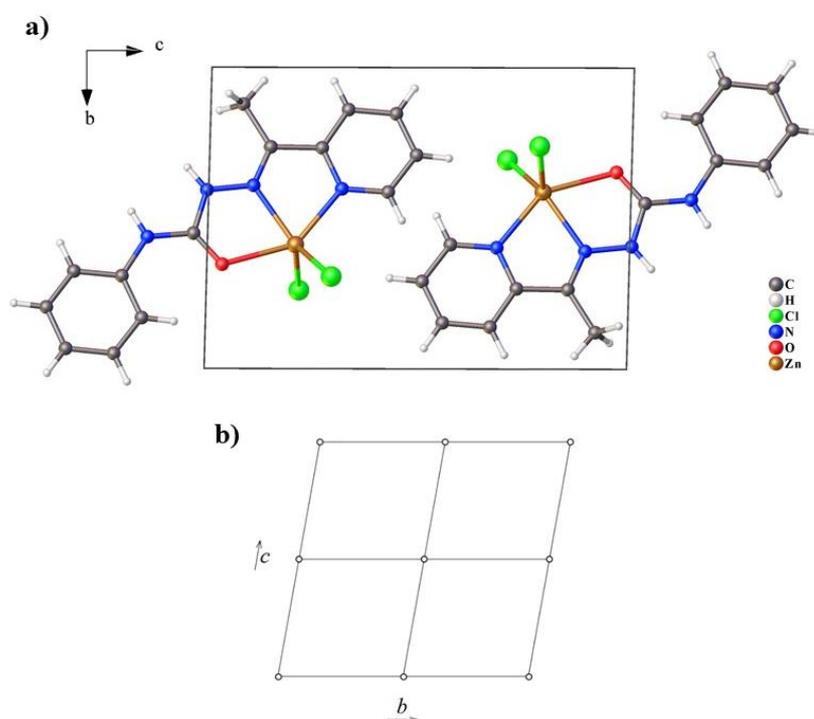


Figura 53. Cella unitária do complexo (11) no plano cristalográfico *bc* (a) e diagrama extraído da *International Tables for Crystallography* referente ao grupo espacial *P-1* (b).

4.3.6. Análise estrutural do complexo (12).

De acordo com os dados obtidos na análise de difração de raios X de monocristal, o complexo (12) possui estrutura pertencente ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/n$, número 14 da *International Tables for Crystallography*⁹³ e simetria de Laue 2/m. A ilustração ORTEP do complexo (12) com a numeração dos átomos não hidrogenóides encontra-se representada na Figura 54.

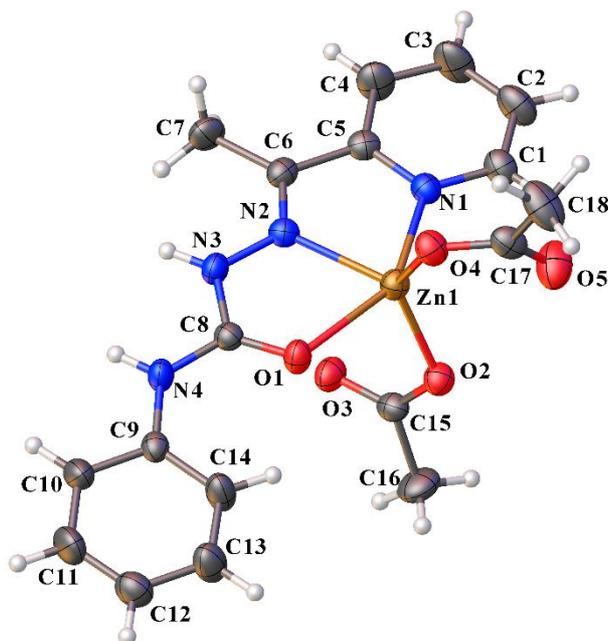


Figura 54. Estrutura cristalina e molecular do complexo (**12**). Elipsóides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade.

Uma molécula do complexo mononuclear compõe a unidade assimétrica da estrutura cristalina de (**12**), com o centro metálico de zinco(II) pentacoordenado, coordenando-se a uma molécula neutra da semicarbazona HL³ por meio dos átomos de nitrogênio piridínico e imínico, e pelo oxigênio carbonílico. A esfera de coordenação é completada por dois átomos de oxigênio provenientes de dois ligantes acetatos, com o complexo apresentando carga neutra.

O átomo central encontra-se inserido em um poliedro de coordenação bipirâmide trigonal distorcido, com os átomos N2, O2 e O4 posicionados na base da bipirâmide e os átomos N1 e O1 nas posições axiais, com comprimentos de ligação iguais a 2,098(4) Å (Zn1–N2), 1,948(3) Å (Zn1–O2), 1,952(3) Å (Zn1–O4), 2,123(4) Å (Zn1–N1) e 2,229(3) Å (Zn1–O1). A Tabela 30 apresenta alguns ângulos e comprimentos de ligação do complexo (**12**).

O parâmetro τ foi calculado utilizando os ângulos N1–Zn1–O1 (147,85(13)°) e O2–Zn1–O4 (123,01(14)°), sendo obtido o valor igual a 0,414 que sugere uma geometria pirâmide de base quadrada distorcida. Assim como no complexo (**11**), verifica-se que o ângulo de mordida da semicarbazona HL³ impossibilita que o ângulo N1–Zn1–O1 tenha um valor próximo de 180° que seria esperado para o ângulo entre as ligações axiais, e que os ângulos N2–Zn1–O2, N2–Zn1–O4 e O2–Zn1–O4 se aproximam bastante do valor ideal de 120° esperado para a base de uma bipirâmide trigonal, então pode-se dizer que o cálculo do parâmetro de Addison não foi eficaz para prever a geometria do complexo (**12**).

Tabela 30. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo **(12)**.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Zn1–N1	2,123(4)	N1–Zn1–O1	147,85(13)
Zn1–O1	2,229(3)	N1–Zn1–O2	104,09(13)
Zn1–O2	1,948(3)	O1–Zn1–O2	91,66(12)
Zn1–N2	2,098(4)	O2–Zn1–N2	122,83(13)
Zn1–O4	1,952(3)	O2–Zn1–O4	123,01(14)
C8–O1	1,227(5)	N1–Zn1–N2	74,94(15)
C8–N3	1,378(5)	O1–Zn1–N2	72,97(13)
C8–N4	1,340(5)	N1–Zn1–O4	103,67(14)
C1–N1	1,330(5)	O1–Zn1–O4	90,20(13)
C6–N2	1,280(5)	N2–Zn1–O4	112,02(14)

A análise de difração de raios X mostra que a semicarbazona HL³ se coordena ao átomo de zinco(II) pelo isômero geométrico *E*, em relação à ligação imínica C6–N2, e encontra-se na forma do tautômero cetônico, sendo este verificado pela presença do átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio N3 e pelas ligações C8–O1 e C8–N3, as quais apresentam caráter de ligação dupla e simples, respectivamente.

No ano de 2017, Mandal et al. reportaram as estruturas cristalinas de diferentes complexos metálicos com hidrazonas derivadas da 2-piridilformamida, onde um dos complexos sintetizados a partir do acetato de zinco(II) possui unidade assimétrica similar à do complexo **(12)**, além de apresentar ângulos e comprimentos de ligação do poliedro de coordenação com valores próximos aos do complexo **(12)**.¹¹⁶

Uma ligação hidrogênio entre o hidrogênio N3–H3a de uma unidade assimétrica do complexo e o átomo O3 de outra unidade assimétrica é verificada na estrutura cristalina do complexo **(12)**, sendo que a interação N3–H3a \cdots O3ⁱ possui distância de 2,018(1) Å e ângulo de 136,26(1)°, com o operador de simetria ⁱ-x, 1-y, 1-z sendo utilizado para gerar moléculas equivalentes. A partir dessa ligação hidrogênio ocorre a formação de um arranjo pseudo dimérico para o complexo **(12)**, como observado na Figura 55.

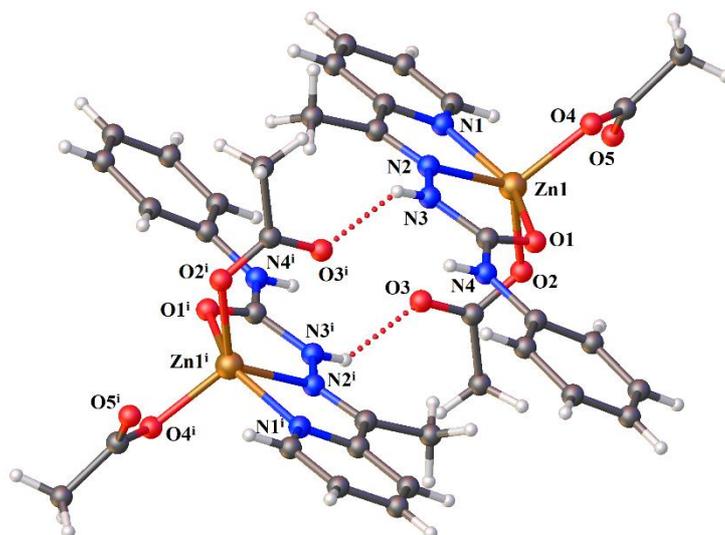


Figura 55. Arranjo pseudo dimérico observado para o complexo (12).

A estrutura do complexo (12) pertence ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/n$, com sua cela unitária composta por quatro unidades assimétricas. A Figura 56a e 56b apresentam, respectivamente, a cela unitária do complexo (12) e o diagrama extraído da *International Tables for Crystallography*,⁹³ sendo possível a observar a presença de um centro de inversão, eixos helicoidais 2_1 paralelo ao eixo cristalográfico b e plano de deslizamento diagonal paralelo ao plano cristalográfico ac como operadores de simetria desse grupo espacial.

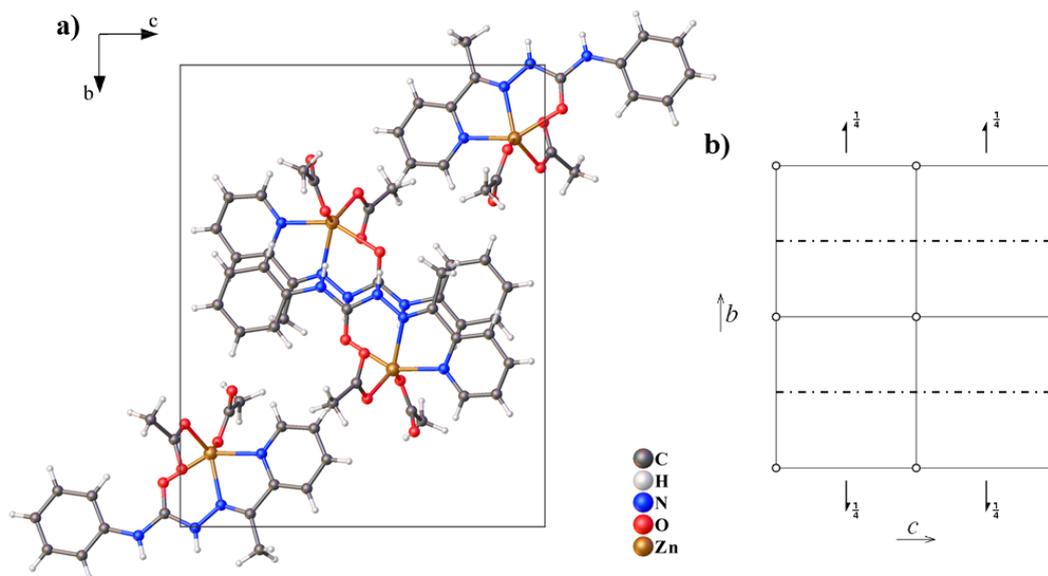


Figura 56. Cela unitária do complexo (12) no plano cristalográfico bc (a) e diagrama extraído da *International Tables for Crystallography* referente ao grupo espacial $P2_1/n$ (b).

4.3.7. Análise da superfície de Hirshfeld dos complexos (9–12).

De modo a avaliar as interações presentes nas estruturas dos complexos derivados da semicarbazona HL³, as superfícies de Hirshfeld dos complexos (9–12) foram obtidos nas funções d_{norm} e *shape index*, estando essas superfícies ilustradas nas Figuras 57 a 62. As interações correspondentes aos contatos mais próximos das superfícies e suas distâncias para os complexos (9–12) encontram-se listadas nas Tabelas 31 e 32.

A superfície do complexo (9) na função d_{norm} , Figura 57, apresenta poucas regiões em vermelho correspondentes aos contatos de menor distância, mostrando a presença de ligações hidrogênio N–H...Cl, e de ligações não usuais do tipo C–H...Cl e C–H...C. Já a superfície do complexo (10), apresentada na Figura 58, possui um pouco mais de regiões vermelhas, correspondendo a ligações hidrogênio clássicas do tipo N–H...Br que aparecem com uma coloração mais intensa, e a ligações hidrogênio não usuais C–H...H e C–H...C. A partir das superfícies dos complexos (9) e (10) na função *shape index*, ilustradas na Figura 59, verifica-se que não há presença de interações do tipo $\pi\cdots\pi$ *stacking* na estrutura do complexo (9), enquanto os três pares de triângulos formados com a coloração vermelha e azul na superfície *shape index* do complexo (10) indicam a presença de interações $\pi\cdots\pi$ *stacking* envolvendo o anel piridínico, o anel fenílico e um dos anéis da trifenilfosfina, estando de acordo com os resultados obtidos nas análises de difração de raios X.

Tabela 31. Interações não covalentes intermoleculares dos complexos (9) e (10).

Interação	Átomos Envolvidos	Distância (Å)	
		(9)	(10)
N–H...Cl	N3–H3a...Cl1 ⁱ	2,486	—
	N4–H4a...Cl1 ⁱ	2,338	—
	N3–H3a...Br1 ⁱ	—	2,683
	N4–H4a...Br1 ⁱ	—	2,529
C–H...C	C2–H2...C13 ⁱ	2,832	—
	C7–H7b...C2 ⁱ	—	2,814
	C7–H7b...C3 ⁱ	—	2,838
C–H...Cl	C33–H33a...Cl1 ⁱ	2,876	—
C–H...H	C10–H10...H29 ⁱ	—	2,256

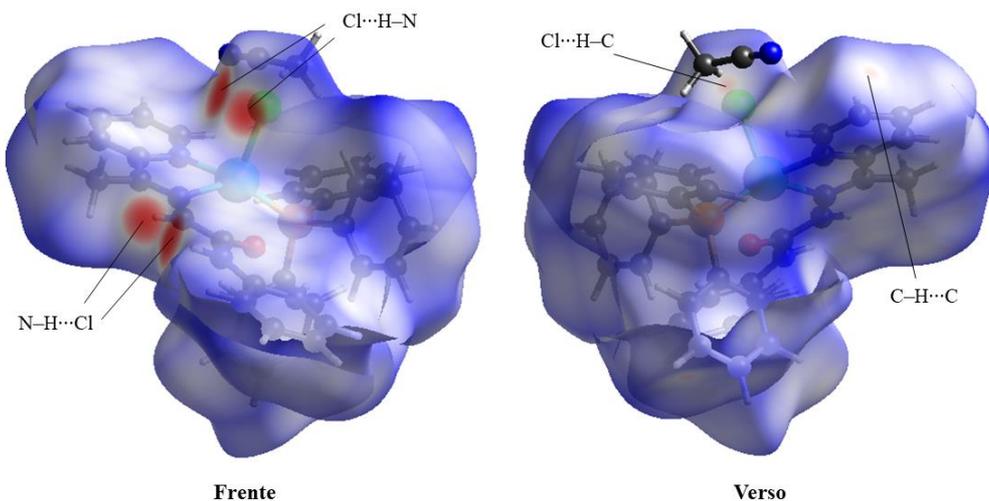


Figura 57. Superfície de Hirshfeld do complexo (9) na função d_{norm} .

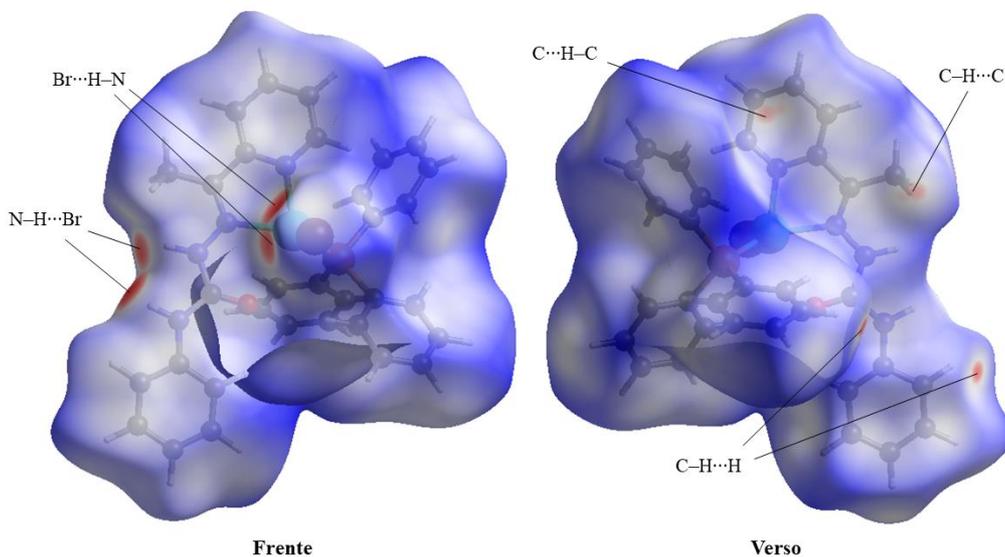


Figura 58. Superfície de Hirshfeld do complexo (10) na função d_{norm} .

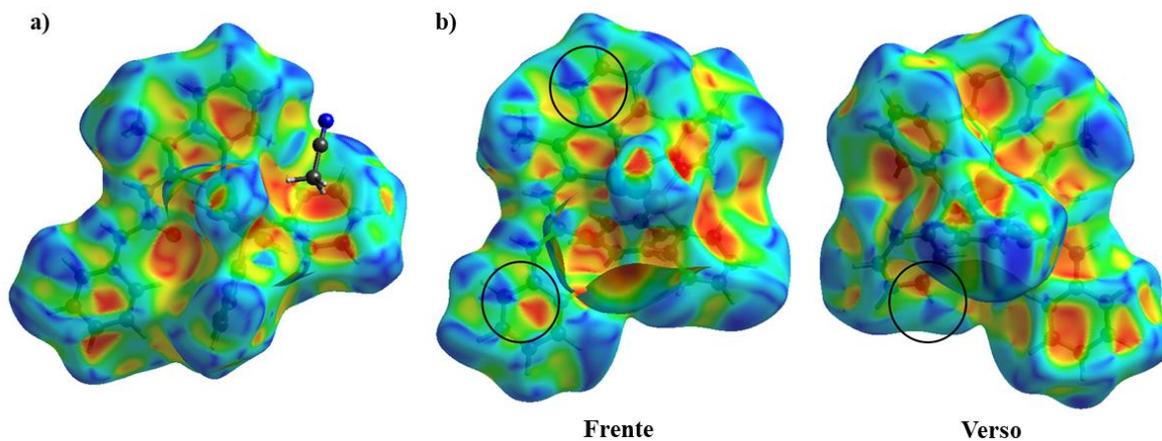


Figura 59. Superfície de Hirshfeld dos complexos (9) (a) e (10) (b) na função shape index.

A superfície do complexo **(11)** na função d_{norm} , apresentada na Figura 60, possui algumas regiões em vermelho indicando a presença de ligações hidrogênio clássicas (N–H \cdots Cl) e não usuais (C–H \cdots Cl), sendo a região com coloração mais avermelhada correspondente à interação mais intensa N3–H3 \cdots Cl2ⁱ. Na superfície do complexo **(12)**, Figura 61, observa-se que as regiões que indicam contatos com menores distâncias correspondem às interações do tipo ligação de hidrogênio N–H \cdots O e ligação hidrogênio não clássica C–H \cdots O, além de uma fraca interação C \cdots C. Ao analisar as superfícies dos complexos **(11)** e **(12)** na função *shape index* (Figura 62), verifica-se que existe interação $\pi\cdots\pi$ *stacking* somente na estrutura do complexo **(11)**, conforme já avaliado nas análises de difração de raios X.

Tabela 32. Interações não covalentes intermoleculares dos complexos **(11)** e **(12)**.

Complexo	Interação	Átomos Envolvidos	Distância (Å)
(11)	N–H \cdots Cl	N3–H3 \cdots Cl2 ⁱ	2,472
		N4–H4 \cdots Cl2 ⁱ	2,754
		N4–H4 \cdots Cl1 ⁱ	2,792
(12)	C–H \cdots Cl	C2–H2 \cdots Cl2 ⁱ	2,885
		N3–H3 \cdots O3 ⁱ	2,018
		N4–H4 \cdots O3 ⁱ	2,528
	N–H \cdots O	N4–H4 \cdots O4 ⁱ	2,519
		C7–H7a \cdots O3 ⁱ	2,477
	C \cdots C	C10–H10 \cdots O4 ⁱ	2,582
C8 \cdots C8 ⁱ		3,291	

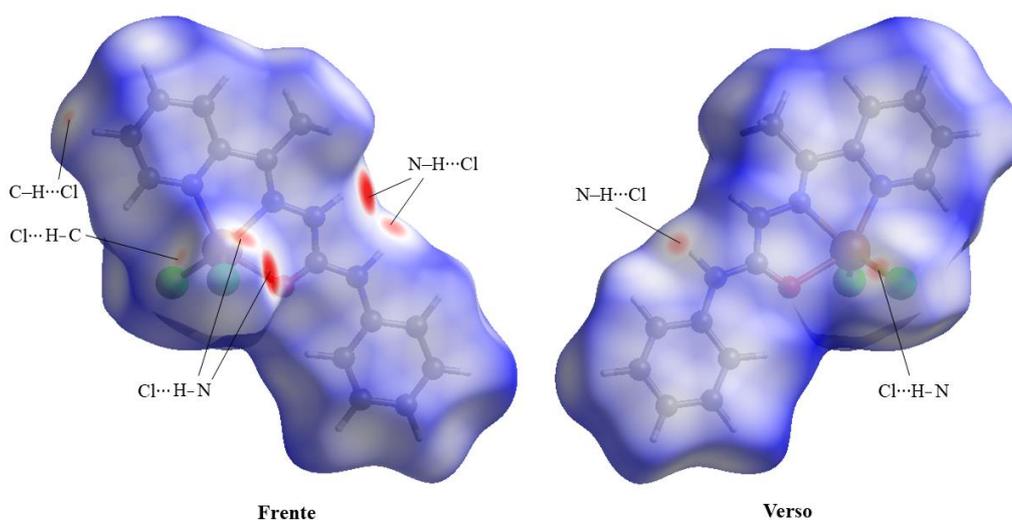


Figura 60. Superfície de Hirshfeld do complexo **(11)** na função d_{norm} .

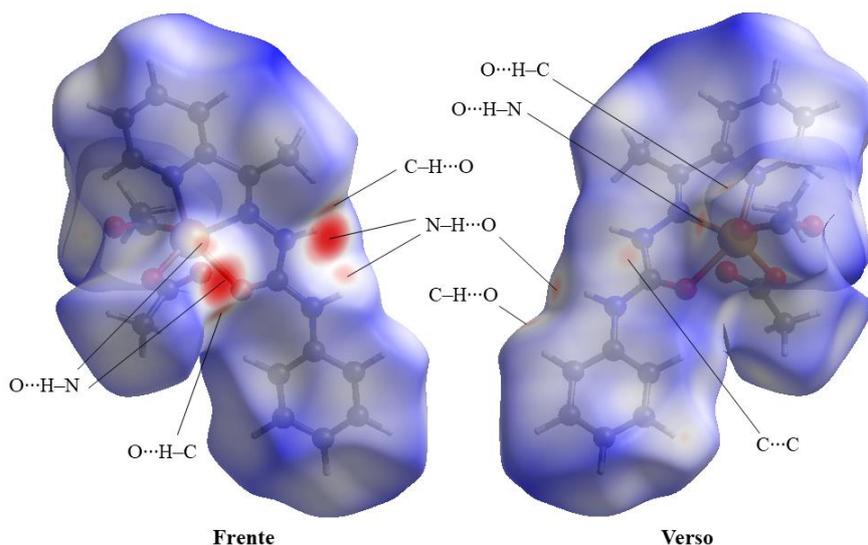


Figura 61. Superfície de Hirshfeld do complexo (12) na função d_{norm} .

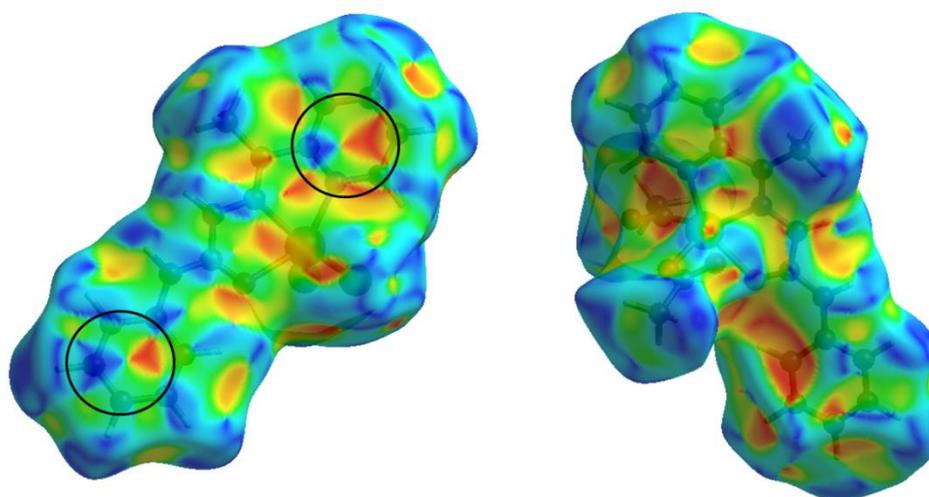


Figura 62. Superfície de Hirshfeld dos complexos (11) (esquerda) e (12) (direita) na função *shape index*.

Os gráficos das impressões digitais dos complexos (9) e (10) e suas decomposições encontram-se representadas nas Figuras 63 e 64, respectivamente, sendo possível verificar certa diferença entre as impressões digitais dos dois complexos por conta diferença do ligante haleto coordenado e pela presença do solvente de acetonitrila na estrutura do complexo (9). Nota-se que em ambas as estruturas há uma maior contribuição dos contatos $\text{H}\cdots\text{H}$ e $\text{C}\cdots\text{H}$, com o contato $\text{H}\cdots\text{H}$ contribuindo com 51,9% e 54,3% para os complexos (9) e (10), respectivamente, e com contribuição de 25,9% no complexo (9) e de 26,1% no complexo (10) para o contato $\text{C}\cdots\text{H}$. Comparando as impressões digitais de ambos os complexos, observa-se que a região correspondente ao contato $\text{X}\cdots\text{H}$ do complexo (9) apresenta um sinal mais fino e mais alongado em menores valores de d_i/d_e do que no complexo (10), o que sugere que a interação $\text{Cl}\cdots\text{H}$ é mais forte do que a interação $\text{Br}\cdots\text{H}$.

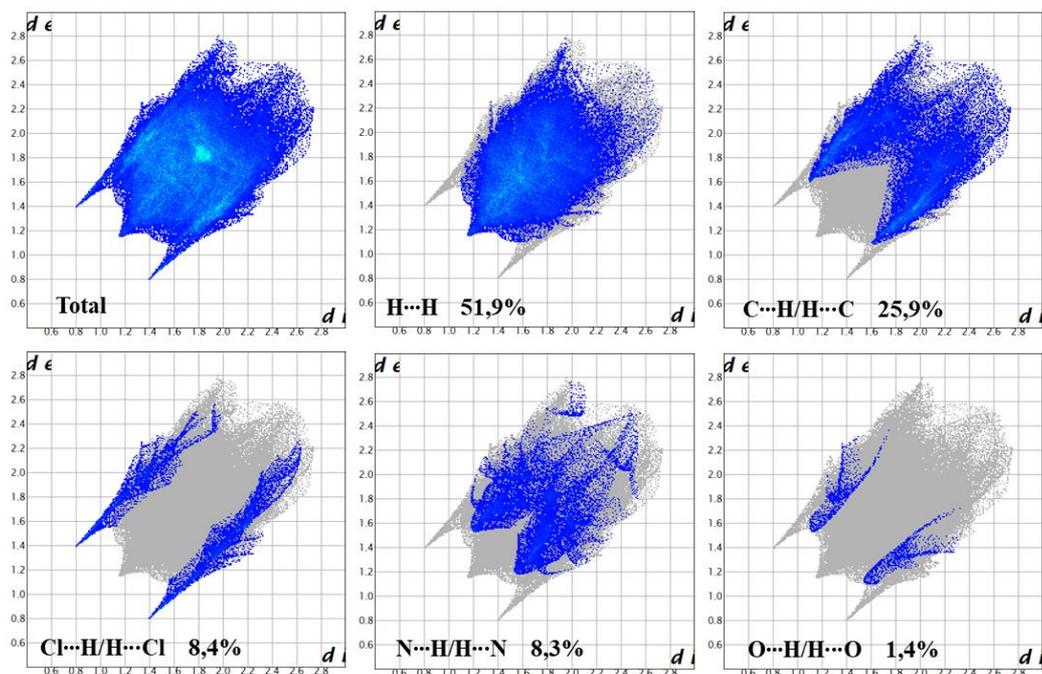


Figura 63. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (9).

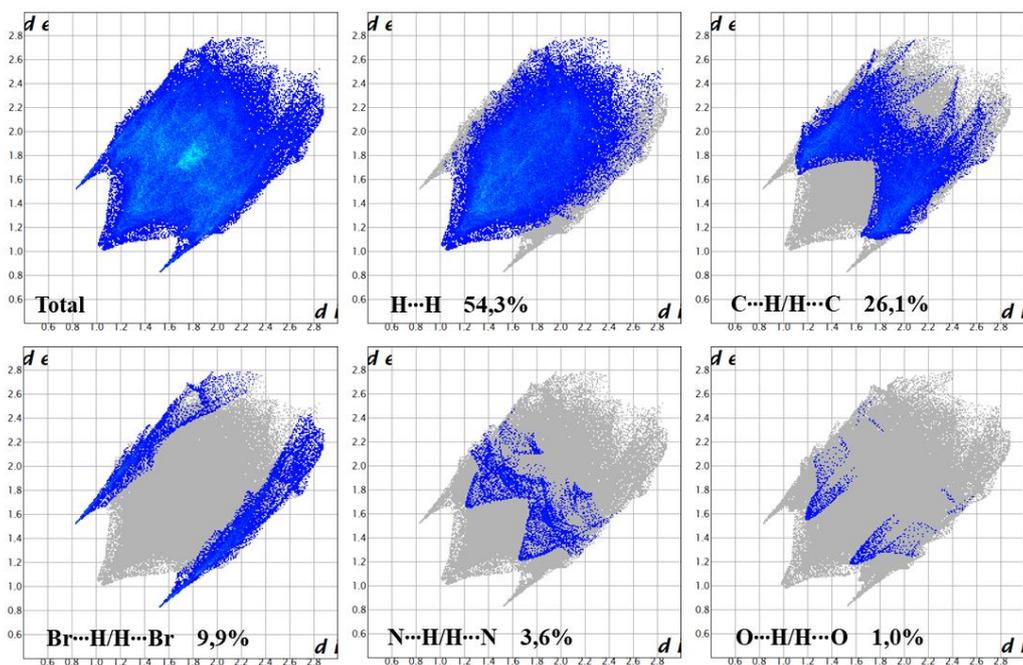


Figura 64. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (10).

As Figuras 65 e 66 apresentam as impressões digitais e as decomposições dos complexos (11) e (12). Observa-se que os contatos H...H (37,5 %) e Cl...H (30,8 %) são os que mais contribuem na estrutura do complexo (11), enquanto que para o complexo (12) os contatos com maior contribuição são H...H (48,8 %) e O...H (24,6 %). As interações O...H apresentam uma maior contribuição no complexo (12) do que no complexo (11) por conta da presença dos

ligantes acetatos, havendo maior quantidade de átomos de oxigênio disponíveis para interagir com os átomos de hidrogênio de moléculas vizinhas. Devido a presença da interação $\pi \cdots \pi$ *stacking* na estrutura do complexo (11), este complexo apresenta maior contribuição de interações C \cdots C do que o complexo (12).

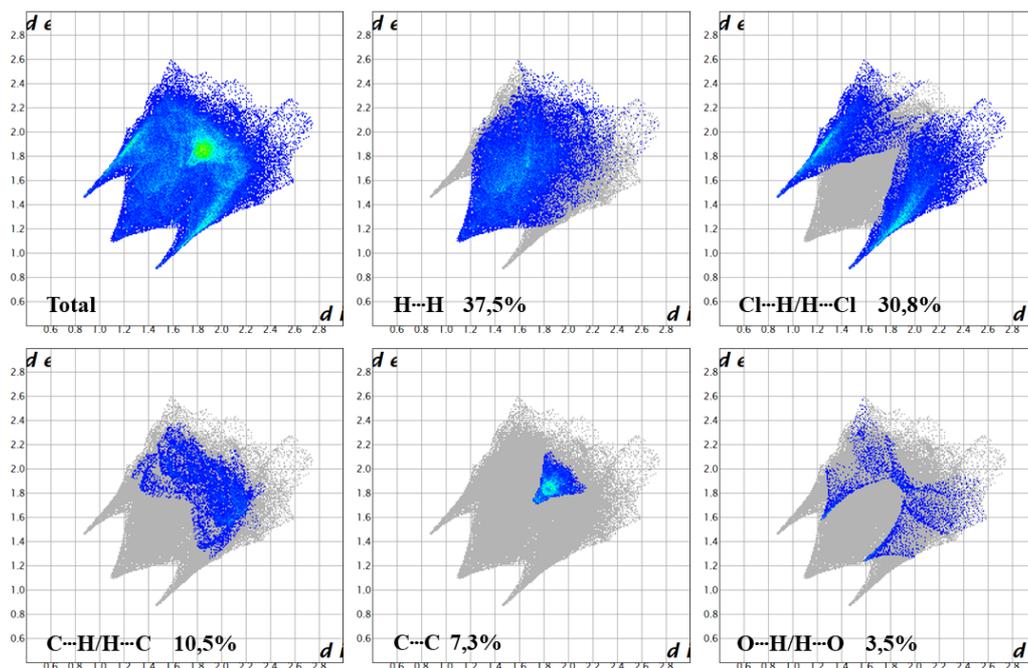


Figura 65. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (11).

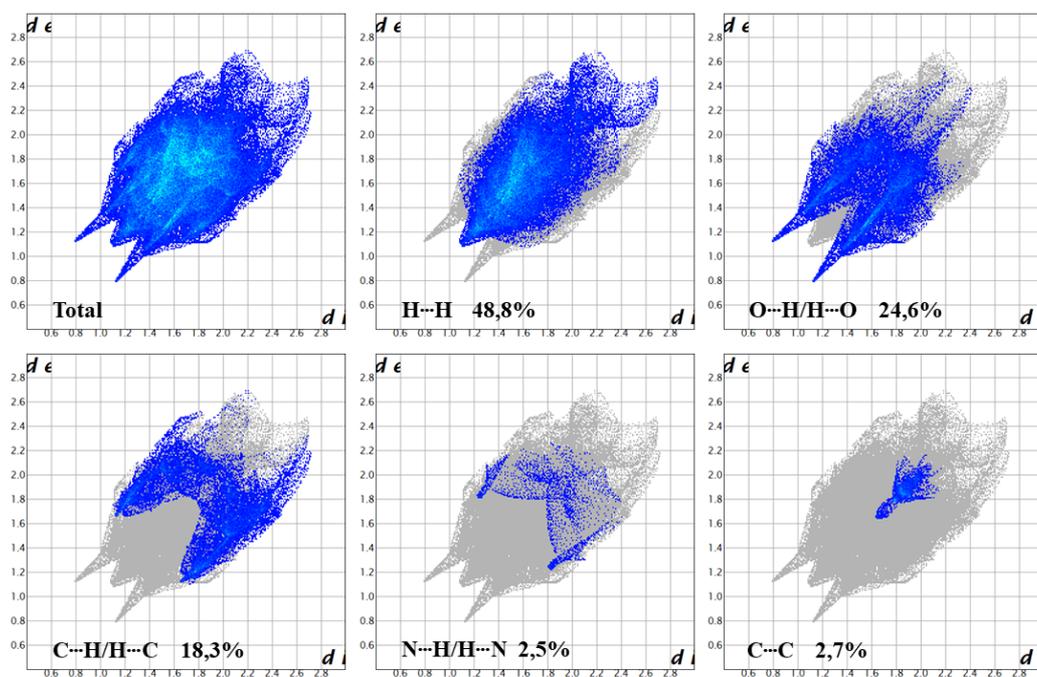


Figura 66. Gráficos de impressão digital e suas decomposições do complexo (12).

4.3.8. Análise da atividade antitumoral do ligante HL³ e dos complexos (9) e (10).

Devido a atividade antitumoral demonstrada por algumas semicarbazonas e seus complexos metálicos,^{34,117,118} a citotoxicidade da semicarbazona HL³ e de seus complexos de cobre(I) foi avaliada frente às linhagens de células de adenocarcinoma mamário (MCF-7) e de células mononucleares do sangue periférico (PBMC), sendo esta última uma linhagem de células saudáveis. Os valores de CI₅₀, definida como a concentração necessária para inibir em 50% o crescimento celular de uma linhagem de células, foram determinados a partir do método colorimétrico de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT), utilizando acetato de tetradecanoilforbol (PMA) como controle positivo. A Tabela 33 apresenta os resultados obtidos para os compostos derivados do ligante HL³ e para os reagentes de cobre(I).

Os compostos testados apresentaram atividade contra a linhagem de células de câncer de mama MCF-7, com o ligante HL³ (48,19 μM) e os complexos (9) (34,43 μM) e (10) (7,66 μM) apresentando maior citotoxicidade, havendo uma melhoria no potencial citotóxico da semicarbazona após sua complexação ao íon Cu⁺. Isso indica que a coordenação do centro metálico à semicarbazona potencializa a atividade biológica do ligante livre, sendo uma estratégia utilizada para o desenvolvimento de compostos com elevado potencial biológico.^{47,53,55} De maneira interessante, verificou-se que a troca do ligante cloreto pelo ligante brometo aprimorou ainda mais a citotoxicidade do complexo (10) contra a linhagem de células MCF-7.

Tabela 33. Citotoxicidade dos compostos derivados do ligante HL³, dos reagentes de cobre(I) e do PMA, expressa em termos de CI₅₀ (μM)*, e índice de seletividade (IS) contra as linhagens de células MCF-7 e PBMC.

Composto	MCF-7	PBMC	IS**
[CuCl(PPh ₃)]	76,57 ± 3,44	73,24 ± 6,70	1,0
[CuBr(PPh ₃)]	72,87 ± 2,47	75,37 ± 3,44	1,0
HL ³	48,19 ± 4,40	45,20 ± 4,25	0,9
(9)	34,43 ± 2,21	36,61 ± 3,87	1,1
(10)	7,66 ± 2,27	58,50 ± 3,66	7,7
PMA	185,95 ± 1,73	193,91 ± 2,51	1,0

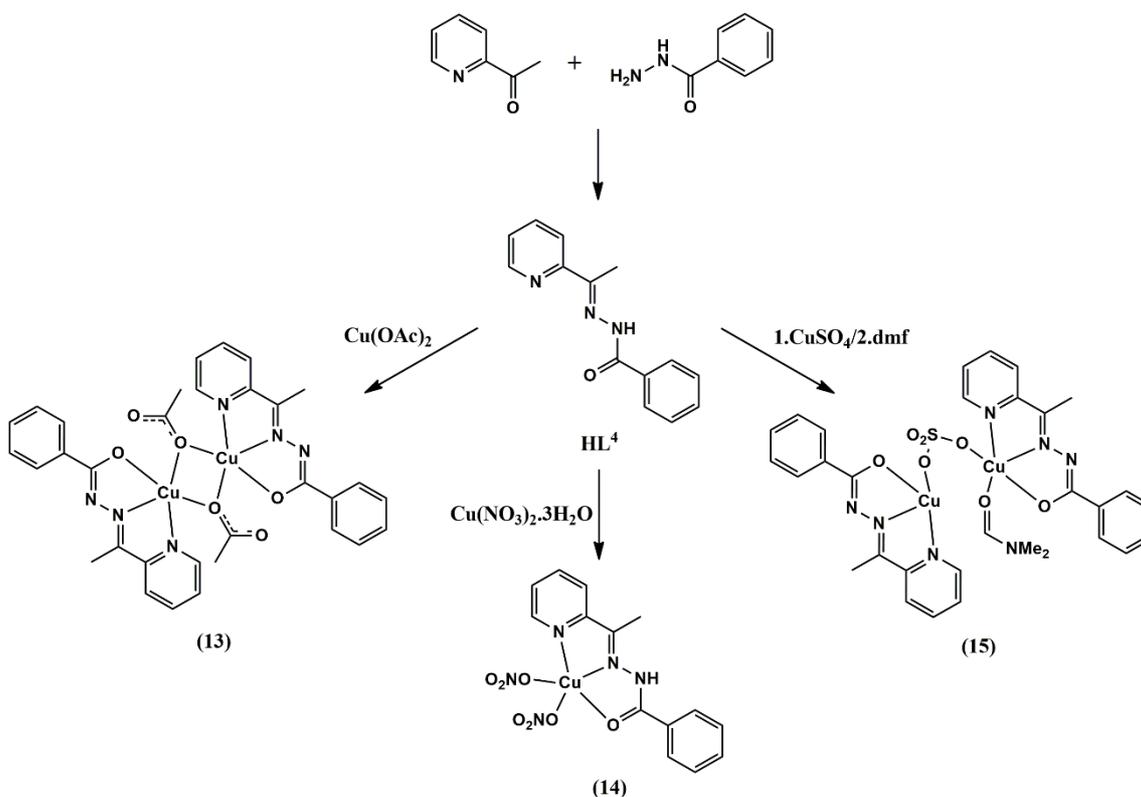
*Dado como média ± desvio padrão a um nível de 95% de confiança. Ensaio feito em triplicata. **Calculado pela razão CI₅₀(PBMC)/CI₅₀(MCF-7).

De uma maneira geral, os compostos testados mostraram citotoxicidade contra a linhagem de células PBMC semelhante à mostrada contra as células MCF-7, com índices de

seletividade entre 0,9 e 1,1, mostrando que a maioria desses compostos além de apresentarem citotoxicidade contra a linhagem de célula tumoral, eles são nocivos às células saudáveis. Porém, o complexo **(10)** apresentou menor citotoxicidade contra as células PBMC com CI_{50} de 58,50 μ M e IS igual a 7,7, demonstrando maior seletividade contra a linhagem de células MCF-7.

4.4. Análise da atividade antimicrobiana do ligante 2-acetilpiridinabenzoil-hidrazona (HL^4) e de seus complexos de cobre (II) (**13**–**15**).

A partir do ligante 2-acetilpiridinabenzoil-hidrazona (HL^4) e diferentes sais de cobre(II), foi possível a síntese e caracterização dos complexos μ -diacetatobis(2-acetilpiridinabenzoil-hidrazonato)dicobre(II) [$Cu(\mu-OAc)(L^4)_2$] (**13**), (2-acetilpiridinabenzoil-hidrazona)dinitratocobre(II) [$Cu(NO_3)_2(HL^4)$] (**14**) e bis(2-acetilpiridinabenzoil-hidrazonato)dimetilformamida(μ -sulfato)dicobre(II) [$Cu_2(L^4)_2(dmf)(\mu-SO_4)$] (**15**), conforme apresentado no Esquema 4. Nessa parte do trabalho será discutido somente o estudo envolvendo a determinação da atividade antimicrobiana dos compostos derivados do ligante HL^4 . As descrições das sínteses e caracterizações desses compostos foi feita anteriormente,¹⁰⁹ sendo apresentado aqui uma continuação do trabalho desenvolvido durante meu mestrado.



Esquema 6. Síntese dos compostos derivados da 2-acetilpiridinabenzoil-hidrazona (HL^4).

A atividade antimicrobiana da hidrazona HL⁴ e dos complexos (13), (14) e (15) foi avaliada contra bactérias Gram-positivas (*S. aureus*, *S. epidermidis* e *E. faecalis*), bactérias Gram-negativas (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* e *E. aerogenes*), e fungos (*C. albicans* e *C. neoformans*) por meio da determinação da concentração inibitória mínima (CIM). A Tabela 34 apresenta os valores de CIM determinados para os compostos derivados da hidrazona HL⁴.

Tabela 34. Atividade antimicrobiana determinada para a hidrazona HL⁴ e para os complexos (13), (14) e (15), expressa em termos de CIM (μM).

Microorganismo	HL ⁴	(13)	(14)	(15)
<i>E. aerogenes</i>	s.a.	s.a.	>128	s.a.
<i>K. pneumoniae</i>	>128	64	64	32
<i>P. mirabilis</i>	s.a.	128	128	128
<i>E. coli</i>	>128	64	64	32
<i>S. epidermidis</i>	64	8	8	8
<i>E. faecalis</i>	128	16	16	8
<i>S. aureus</i>	128	16	16	8
<i>C. albicans</i>	16	32	32	16
<i>C. neoformans</i>	16	16	16	8

A hidrazona HL⁴ apresentou atividade antibacteriana contra a maioria das bactérias testadas, com exceção das bactérias *E. aerogenes* e *P. mirabilis*, apresentando maior atividade contra a cepa bacteriana *S. epidermidis*, com CIM de 64 μM. De um modo geral, houve uma melhora no potencial antibacteriano da hidrazona HL⁴ após a coordenação ao átomo de cobre(II), com os complexos sendo ativos contra quase todas as cepas bacterianas, com exceção da *E. aerogenes*, onde os complexos (13) e (15) não apresentaram atividade antibacteriana, enquanto o complexo (14) uma certa inibição contra essa cepa bacteriana. Os complexos apresentaram maior atividade contra a cepa *S. epidermidis*, com CIM igual a 8 μM para os três complexos. Destaca-se o complexo (15), o qual foi mais ativo entre os três complexos contra a maioria das bactérias testadas.

A melhora na atividade antibacteriana da hidrazona após a coordenação ao átomo de cobre(II) pode ter sido ocasionada pelo aumento da lipofilicidade do composto após a coordenação e que conseqüentemente aumenta a permeabilidade celular do composto, o que faz com que este consiga entrar mais facilmente na célula do microorganismo, ou devido à possibilidade do cobre(II) gerar espécies reativas de oxigênio por meio de processos redox intracelulares, o que causaria a morte do microorganismo.⁴⁴⁻⁴⁶

Nota-se uma certa seletividade dos compostos testados, onde os complexos apresentaram menores valores de CIM contra bactérias Gram-positivas em comparação às Gram-negativas, possivelmente por conta da menor complexidade apresentada pela formação da parede celular das bactérias Gram-positivas.¹¹⁹

Foi observado que a hidrazona HL⁴ e seus complexos de cobre(II) apresentaram atividade antifúngica contra os fungos *C. albicans* e *C. neoformans*, com maior atividade apresentada para o complexo (**15**), o qual apresentou CIMs de 16 µM e 8 µM contra os fungos *C. albicans* e *C. neoformans*, respectivamente. De um modo geral, não foi verificada uma melhora significativa na atividade antifúngica da hidrazona após a sua coordenação ao átomo de cobre(II), então não é possível afirmar que a coordenação da hidrazona HL⁴ a um centro metálico aprimora sua atividade antifúngica.

Os resultados obtidos a partir da determinação da atividade antimicrobiana do ligante HL⁴ e de seus complexos de cobre(II) possibilitam um estudo futuro do mecanismo de ação desses compostos, visando uma aplicação farmacológica desses compostos.

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Levando em consideração os objetivos que foram propostos para a execução deste trabalho e os resultados obtidos envolvendo a síntese, caracterização estrutural e avaliação biológica de novos complexos de cobre e zinco com ligantes hidrazonas e semicarbazonas, foi possível concluir que:

I – A partir dos ligantes 2-acetilpiridinanicotino-hidrazona (HL¹), 2-acetilfurano-isoniazona (HL²) e 2-acetilpiridina-*N*(4)-fenilsemicarbazona (HL³) e de diferentes precursores de Cu(I), Cu(II) e Zn(II) foi possível a síntese de 12 novos complexos com rendimentos satisfatórios, os quais foram caracterizados por meio de técnicas espectroscópicas e análise elementar.

II – As técnicas espectroscópicas empregadas mostram que as bases de Schiff utilizadas atuam como ligantes multidentados neutros ou aniônicos, além de demonstrar a versatilidade dos íons metálicos Cu⁺, Cu²⁺ e Zn²⁺ em formar complexos com diferentes geometrias, com números de coordenação variando entre quatro e seis, e com variadas organizações espaciais.

III – Foi possível a elucidação das estruturas cristalinas e moleculares dos complexos sintetizados, exceto dos complexos (5) e (6), observando-se mudanças nas características estruturais dos complexos ao variar o agente complexante coordenado ao centro metálico. No geral, os índices de discordância apresentaram valores baixos, mostrando que o método empregado para a elucidação estrutural foi eficaz.

IV – A partir das análises cristalográficas e das superfícies de Hirshfeld foi verificada a presença de interações não-covalentes como ligações hidrogênio e $\pi \cdots \pi$ *stacking* nas estruturas elucidadas por difração de raios X de monocristal, sendo essas interações responsáveis pela formação de arranjos unidimensionais, bidimensionais ou pseudo-diméricos, e pela estabilização dos retículos cristalinos.

V – As estruturas rígidas apresentadas pelos agentes complexantes utilizados proporcionaram a formação de poliedros de coordenação distorcidos, verificável a partir dos ângulos e comprimentos de ligação observados nas análises de difração de raios X.

VI – A partir de ensaios microbiológicos foi possível verificar o potencial antibacteriano do ligante HL¹ e de seus complexos metálicos contra bactérias cariogênicas, e o potencial antimicrobiano da hidrazona HL⁴ e de seus complexos de cobre(II) contra fungos e bactérias patogênicos. De um modo geral, foi verificada uma melhora na atividade antibacteriana das hidrazonas após a coordenação aos centros metálicos, enquanto não foi verificada melhora significativa na atividade antifúngica do ligante HL⁴ após a formação dos complexos.

VII – A citotoxicidade da semicarbazona HL³ e dos complexos de cobre(I), **(9)** e **(10)**, foi avaliada contra a linhagem de célula tumoral MCF-7 e de célula sadia PBMC. Os compostos testados apresentaram boa atividade antitumoral, com uma melhora na atividade com a complexação. Destaca-se o complexo **(10)** que demonstrou boa seletividade frente à linhagem de célula tumoral, com índice de seletividade igual a 7,7.

Como perspectivas futuras:

I – Avaliar o potencial antimicrobiano dos ligantes HL² e HL³ e de seus complexos de zinco(II) **(7)**, **(8)**, **(11)** e **(12)**;

II – Publicação do artigo “*Binuclear copper(II) complex based on hydrazone ligand: characterization, theoretical and antimicrobial investigation*”;

III – Redação e publicação de artigos apresentando os resultados obtidos para os complexos de zinco(II) com os ligantes HL² e HL³.

6. REFERÊNCIAS

6. REFERÊNCIAS

1. Shriver, D. F.; Atkins, P. W. *Química Inorgânica*; 3ª edição.; Bookman, 2008.
2. Bertini, I.; Gray, H. B.; Lippard, S. J.; Valentine, J. S. *Bioinorganic Chemistry*; University Science Books, 1994.
3. Benite, A. M. C.; Machado, S. P.; Barreiro, E. J. ;*Quim. Nova* **2007**, *30*, 2062.
4. Toma, H. E. *Química Bioinorgânica e Ambiental*; 1ª edição.; Bluchner, 2015.
5. Beraldo, H. ;*Química Nov. na Esc.* **2005**, *6*, 4.
6. Benite, A. M. C.; Machado, S. P.; Barreiro, E. J. ;*Rev. Eletrônica Farmácia* **2007**, *4*, 131.
7. Ehrlich, P.; Bertheim, A. ;*Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1912**, *45*, 756.
8. Rosenberg, B.; Vancamp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H. ;*Nature* **1969**, *222*, 385.
9. Guo, Z.; Sadler, P. J. ;*Angew. Chemie Int. Ed.* **1999**, *38*, 1512.
10. Berners-Price, S. J.; Sadler, P. J. ;*Coord. Chem. Rev.* **1996**, *151*, 1.
11. Thompson, K. H.; Orvig, C. ;*Science (80-.)*. **2003**, *300*, 936.
12. Kean, W. F.; Hart, L.; Buchanan, W. W.; Et, K.; Auranofin, A. L. ;*Br. J. Rheumatol.* **1997**, *36*, 560.
13. Rath, S.; Trivelin, L. A.; Imbrunito, T. R.; Tomazela, D. M.; Jesús, M. N. De; Marzal, C. P.; Junior, H. F. de A.; Tempone, A. G. ;*Quim. Nova* **2003**, *26*, 550.
14. Narasimhan, P. K. and B. Hydrazides/Hydrazones as Antimicrobial and Anticancer Agents in the New Millennium. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2013**, *13*, 971–987.
15. Beraldo, H.; Gambino, D. ;*Mini-Reviews Med. Chem.* **2004**, *4*, 31.
16. Amim, R. S.; Firmino, G. S. S.; Rego, A. C. P. D.; Nery, A. L.; Da-Silva, S. A. G.; Souza, M. V. N.; Pessoa, C.; Resende, J. A. L. C.; Figueiroa-Villar, J. D.; Lessa, J. A. ;*J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 769.
17. Pavan, F. R.; Maia, P. I. d. S.; Leite, S. R. A.; Deflon, V. M.; Batista, A. A.; Sato, D. N.; Franzblau, S. G.; Leite, C. Q. F. ;*Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1898.
18. Nithya, P.; Simpson, J.; Govindarajan, S. ;*Inorganica Chim. Acta* **2017**, *467*, 180.
19. Singh, P.; Singh, D. P.; Tiwari, K.; Mishra, M.; Singh, A. K.; Singh, V. P. ;*RSC Adv.* **2015**, *5*, 45217.
20. Oliveira, A. A.; Perdigão, G. M. C.; Rodrigues, L. E.; Silva, J. G.; Souza-fagundes, E. M.; Takahashi, J. A.; Rocha, W. R.; Beraldo, H. ;*Dalt. Trans.* **2017**, *46*, 918.
21. Cavalcante, C. D. Q. O.; Arcanjo, D. D. S.; Silva, G. G. D.; Oliveira, D. M. D.; Gatto, C. C. ;*New J. Chem.* **2019**, *43*, 11209.

22. Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. *Substâncias Carboniladas e Derivados*; 1^a edição.; Bookman, 2003.
23. Suvarapu, L. N.; Seo, Y. K.; Baek, S. O.; Ammireddy, V. R. ;*E-Journal Chem.* **2012**, *9*, 1288.
24. Despaigne, A. A. R.; Parrilha, G. L.; Izidoro, J. B.; Pryscila, R.; Raquel, G.; Piro, O. E.; Castellano, E. E.; Rocha, W. R.; Beraldo, H. ;*Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 163.
25. Da Silva, T. F.; Júnior, W. B.; Alexandre-Moreira, M. S.; Costa, F. N.; Da Silva Monteiro, C. E.; Ferreira, F. F.; Barroso, R. C. R.; Noël, F.; Sudo, R. T.; Zapata-Sudo, G.; Lima, L. M.; Barreiro, E. J. ;*Molecules* **2015**, *20*, 3067.
26. Thota, S.; Rodrigues, D. A.; Pinheiro, P. D. S. M.; Lima, L. M.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. ;*Biorgan. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2797.
27. Hermes-Lima, M.; Gonçalves, M. S.; Andrade, R. G. ;*Mol. Cell. Biochem.* **2001**, *228*, 73.
28. Hearn, M. J.; Cynamon, M. H.; Chen, M. F.; Coppins, R.; Davis, J.; Joo-On Kang, H.; Noble, A.; Tu-Sekine, B.; Terrot, M. S.; Trombino, D.; Thai, M.; Webster, E. R.; Wilson, R. ;*Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4169.
29. Beraldo, H. ;*Quim. Nova* **2004**, *27*, 461.
30. Cavalcanti de Queiroz, A.; Alves, M. A.; Barreiro, E. J.; Lima, L. M.; Alexandre-Moreira, M. S. ;*Exp. Parasitol.* **2019**, *201*, 57.
31. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; Miranda, A. L. P.; Rodrigues, C. R. ;*Quim. Nova* **2002**, *25*, 129.
32. Hernández, P.; Cabrera, M.; Lavaggi, M. L.; Celano, L.; Tiscornia, I.; Rodrigues Da Costa, T.; Thomson, L.; Bollati-Fogolín, M.; Miranda, A. L. P.; Lima, L. M.; Barreiro, E. J.; González, M.; Cerecetto, H. ;*Bioorganic Med. Chem.* **2012**, *20*, 2158.
33. Alves, M. A.; de Queiroz, A. C.; Alexandre-Moreira, M. S.; Varela, J.; Cerecetto, H.; González, M.; Doriguetto, A. C.; Landre, I. M.; Barreiro, E. J.; Lima, L. M. ;*Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *100*, 24.
34. Gatto, C. C.; Miguel, P. M.; Almeida, C. M.; Santiago, P. H. O.; Paier, C. R. K.; Pessoa, C. ;*Transit. Met. Chem.* **2017**, *42*, 503.
35. Piló, E. D. L.; Recio-despaigne, A. A.; Da, J. G.; Ferreira, I. P.; Takahashi, J. A.; Beraldo, H. ;*Polyhedron* **2015**, *97*, 30.
36. Zuo, W.; Tourbillon, C.; Rosa, V.; Cheaib, K.; Andrade, M. M.; Dagonne, S.; Welter, R. ;*Inorganica Chim. Acta* **2012**, *383*, 213.
37. Gao, X.; Ni, C.; Ren, X. ;*Polyhedron* **2017**, *138*, 225.

38. Vafazadeh, R.; Moghadas, Z.; Willis, A. C. ;*J. Coord. Chem.* **2015**, 68, 4255.
39. Kozłowski, M.; Kierzek, R.; Kubicki, M.; Radecka-paryzek, W. ;*J. Inorg. Biochem.* **2013**, 126, 38.
40. Gatto, C. C.; Lima, I. J.; Chagas, M. A. S. ;*Supramol. Chem.* **2017**, 29, 296.
41. Kunnath, R. J.; Sithambaresan, M.; Aravindakshan, A. A.; Natarajan, A.; Kurup, M. R. P. ;*Polyhedron* **2016**, 113, 73.
42. Layana, S. R.; Saritha, S. R.; Anitha, L.; Sithambaresan, M.; Sudarsanakumar, M. R.; Suma, S. ;*J. Mol. Struct.* **2018**, 1157, 579.
43. Sutradhar, M.; Martins, L. M. D. R. S.; Roy Barman, T.; Kuznetsov, M. L.; Guedes Da Silva, M. F. C.; Pombeiro, A. J. L. ;*New J. Chem.* **2019**, 43, 17557.
44. Al-Amiery, A. A.; Kadhum, A. A. H.; Mohamad, A. B. ;*Bioinorg. Chem. Appl.* **2012**, 2012, 795812.
45. Patole, J.; Sandbhor, U.; Padhye, S.; Deobagkar, D. N.; Anson, C. E.; Powell, A. ;*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 51.
46. Deng, J.; Gou, Y.; Chen, W.; Fu, X.; Deng, H. ;*Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 2190.
47. Santos, A. F.; Ferreira, I. P.; Pinheiro, C. B.; Santos, V. G.; Lopes, M. T. P.; Teixeira, R.; Rocha, W. R.; Rodrigues, G. L. S.; Beraldo, H. ;*ACS Omega* **2018**, 7027.
48. Scalese, G.; Machado, I.; Fontana, C.; Risi, G.; Salinas, G.; Pérez-Díaz, L.; Gambino, D. ;*J. Biol. Inorg. Chem.* **2018**, 1265.
49. Ayyannan, G.; Mohanraj, M.; Raja, G.; Bhuvanesh, N.; Nandhakumar, R.; Jayabalakrishnan, C. ;*J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2016**, 163, 1.
50. Duncan, C.; White, A. R. ;*Metallomics* **2012**, 4, 127.
51. Conry, R. R. Copper: Inorganic & Coordination Chemistry Based in part on the article Copper: Inorganic & Coordination Chemistry by Rebecca R. Conry & Kenneth D. Karlin which appeared in the Encyclopedia of Inorganic Chemistry, First Edition. *Encycl. Inorg. Bioinorg. Chem.* **2011**.
52. Denoyer, D.; Masaldan, S.; La Fontaine, S.; Cater, M. A. ;*Metallomics* **2015**, 7, 1459.
53. Alagesan, M.; Bhuvanesh, N. S. P.; Dharmaraj, N. ;*Dalt. Trans.* **2013**, 42, 7210.
54. Recio, A. A.; Da, F. B.; Piro, O. E.; Castellano, E. E.; Sonia, R. W.; Beraldo, H. ;*Polyhedron* **2012**, 38, 285.
55. Leovac, V. M.; Rodić, M. V.; Jovanović, L. S.; Joksović, M. D.; Stanojković, T.; Vujčić, M.; Sladić, D.; Marković, V.; Vojinović-Ješić, L. S. ;*Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 2015, 882.
56. Lima, F. C.; Silva, T. S.; Martins, C. H. G.; Gatto, C. C. ;*Inorganica Chim. Acta* **2018**,

- 483, 464.
57. Gholivand, K.; Farshadfer, K.; Roe, S. M.; Gholami, A.; Esrafil, M. D. ;*CrystEngComm* **2016**, *18*, 2873.
58. Hakimi, M.; Vahedi, H.; Rezvaninezhad, M.; Schuh, E.; Mohr, F. ;*J. Sulfur Chem.* **2011**, *32*, 55.
59. Krishnamoorthy, P.; Sathyadevi, P.; Butorac, R. R.; Cowley, A. H.; Bhuvanesh, N. S. P.; Dharmaraj, N. ;*Dalt. Trans.* **2012**, *41*, 4423.
60. Xu, J.; Zhou, T.; Xu, Z.-Q.; Gu, X.-N.; Wu, W.-N.; Chen, H.; Wang, Y.; Jia, L.; Zhu, T.-F.; Chen, R.-H. ;*J. Mol. Struct.* **2017**, *1128*, 448.
61. Burgess, J.; Prince, R. H. Zinc: Inorganic & Coordination Chemistry Based in part on the article Zinc: Inorganic & Coordination Chemistry by Reg H. Prince which appeared in the Encyclopedia of Inorganic Chemistry, First Edition. *Encycl. Inorg. Bioinorg. Chem.* **2011**.
62. Romanović, M. Č.; Čobeljić, B.; Pevec, A.; Turel, I.; Anđelković, K.; Milenković, M.; Radanović, D.; Belošević, S.; Milenković, M. R. ;*J. Coord. Chem.* **2017**, *70*, 2425.
63. Parrilha, G. L.; Vieira, R. P.; Rebolledo, A. P.; Mendes, I. C.; Lima, L. M.; Barreiro, E. J.; Piro, O. E.; Castellano, E. E.; Beraldo, H. ;*Polyhedron* **2011**, *30*, 1891.
64. Tortora, G. J.; Funke, B. R.; Case, C. L. *Microbiologia*; 10^a edição.; Artmed, 2012.
65. Fair, R. J.; Tor, Y. ;*Perspect. Medicin. Chem.* **2014**, *6*, 25.
66. Demain, A. L.; Sanchez, S. ;*J. Antibiot. (Tokyo)*. **2009**, *62*, 5.
67. Guimarães, D. O.; Momesso, L. S.; Pupo, M. T. ;*Quim. Nova* **2010**, *33*, 667.
68. Instituto Nacional de Câncer (INCA) - O que é câncer? <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer> (accessed Feb 14, 2020).
69. Instituto Nacional de Câncer (INCA) - O que causa o câncer? <https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-cao-cancer> (accessed Feb 14, 2020).
70. Rosas, M. S. L.; Silva, B. N. M.; Pinto, R. G. M. P.; Silva, B. V.; Da Silva, A. R.; Guerra, L. R.; Soares, G. C. M. T.; Castro, H. C.; Lione, V. O. F. ;*Rev. Virtual Quim.* **2013**, *5*, 243.
71. De Almeida, V. L.; Leitão, A.; Barrett Reina, L. D. C.; Montanari, C. A.; Donnici, C. L.; Lopes, M. T. P. ;*Quim. Nova* **2005**, *28*, 118.
72. Organização Mundial da Saúde (OMS) <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (accessed Apr 25, 2020).
73. Geary, W. J. ;*Coord. Chem. Rev.* **1971**, *7*, 81.

74. Sheldrick, G. M. ;*Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, *64*, 112.
75. Sheldrick, G. M. ;*Acta Crystallogr. Sect. C* **2015**, *71*, 3.
76. Dolomanov, O. V; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. ;*J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.
77. McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Mitchell, A. S. ;*Acta Crystallogr. Sect. B* **2004**, *60*, 627.
78. Makanova, D.; Ondrejovic, G.; Gazo, J. ;*Chem. Zvesti* **1973**, *27*, 4.
79. *Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines*; 2012.
80. Leandro, L. F.; Cardoso, M. J. O.; Silva, S. D. C.; Souza, M. G. M.; Veneziani, R. C. S.; Ambrosio, S. R.; Martins, C. H. G. ;*J. Med. Microbiol.* **2014**, *63*, 1649.
81. Honorio-Franca, C. A.; Pernet Hara, C. C.; Ormonde, S. J. V.; Triches Nunes, G.; Luzia Franca, E. ;*J. Appl. Biomed.* **2013**, *11*, 153.
82. Mosmann, T. ;*J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55.
83. Castro, M. S.; Ferreira, T. C. G.; Cilli, E. M.; Crusca Jr, E.; Mendes-Giannini, M. J. S.; Sebben, A.; Ricart, C. A. O.; Sousa, M. V.; Fontes, W. ;*Peptides* **2009**, *30*, 291.
84. Cook, D. ;*Can. J. Chem.* **1961**, *39*, 2009.
85. Back, D. F.; Ballin, M. A.; de Oliveira, G. M. ;*J. Mol. Struct.* **2009**, *935*, 151.
86. Gatto, C. C.; Chagas, M. A. S.; Lima, I. J.; Mello Andrade, F.; Silva, H. D.; Abrantes, G. R.; Lacerda, E. P. S. ;*Transit. Met. Chem.* **2019**, *44*, 329.
87. Firmino, G. S. S.; de Souza, M. V. N.; Pessoa, C.; Lourenco, M. C. S.; Resende, J. A. L. C.; Lessa, J. A. ;*BioMetals* **2016**, *29*, 953.
88. Recio Despaigne, A. A.; Da Silva, J. G.; Do Carmo, A. C. M.; Piro, O. E.; Castellano, E. E.; Beraldo, H. ;*J. Mol. Struct.* **2009**, *920*, 97.
89. Dasgupta, S.; Karim, S.; Banerjee, S.; Saha, M.; Das Saha, K.; Das, D. ;*Dalt. Trans.* **2020**, *49*, 1232.
90. Oliveira, C. G.; Romero-Canelón, I.; Silva, M. M.; Coverdale, J. P. C.; Maia, P. I. S.; Batista, A. A.; Castelli, S.; Desideri, A.; Sadler, P. J.; Deflon, V. M. ;*Dalt. Trans.* **2019**, *48*, 16509.
91. Deng, J.; Chen, W.; Deng, H. ;*J. Fluoresc.* **2016**, *26*, 1987.
92. Chew, S. T.; Lo, K. M.; Lee, S. K.; Heng, M. P.; Teoh, W. Y.; Sim, K. S.; Tan, K. W. ;*Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 397.
93. Hahn, T. *International Tables for Crystallography, vol. A - Space Group Symmetry*; D. Reudel Publishing Company, 1987.
94. Jahn, H. A.; Teller, E.; Donnan, F. G. ;*Proc. R. Soc. London. Ser. A - Math. Phys. Sci.*

- 1937**, 161, 220.
95. Yi-Min, F.; Xi-Shi, T. ;*Acta Crystallogr. Sect. E* **2008**, 64, o65.
96. Chang, H.; Jia, L.; Xu, J.; Xu, Z.; Chen, R.; Wu, W.; Bie, H.; Zhu, T.; Ma, T.; Wang, Y. ;*Inorg. Chem. Commun.* **2015**, 57, 8.
97. Mangalam, N. A.; Sivakumar, S.; Kurup, M. R. P.; Suresh, E. ;*Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol.* **2010**, 75, 686.
98. Addison, A. W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; van Rijn, J.; Verschoor, G. C. ;*J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1984**, 1349.
99. Spackman, M. A.; Jayatilaka, D. ;*CrystEngComm* **2009**, 11, 19.
100. Silva, K. R. da; Damasceno, J. L.; Inácio, M. de O.; Abrão, F.; Ferreira, N. H.; Tavares, D. C.; Ambrosio, S. R.; Veneziani, R. C. S.; Martins, C. H. G. ;*Front. Microbiol.* **2019**, 10, 987.
101. Sharma, K. K.; Singh, R.; Fahmi, N.; Singh, R. V. ;*J. Coord. Chem.* **2010**, 63, 3071.
102. Maurya, R. C.; Patel, P.; Sutradhar, D. ;*Synth. React. Inorg. Met. Chem.* **2003**, 33, 1857.
103. Rocha, C. S.; Filho, L. F. O. B.; de Souza, A. E.; Diniz, R.; Denadai, Â. M. L.; Beraldo, H.; Teixeira, L. R. Structural studies and investigation on the antifungal activity of silver(I) complexes with 5-nitrofurán-derived hydrazones. *Polyhedron* **2019**, 170, 723–730.
104. Tamayo, L. V.; Santos, A. F.; Ferreira, I. P.; Santos, V. G.; Lopes, M. T. P.; Beraldo, H. ;*BioMetals* **2017**, 30, 379.
105. Bariz OmarAli, A. A.; Jasim M. Al-Karawi, A.; Dege, N.; Kansız, S.; Abdulkareem D. Ithawi, H. ;*J. Mol. Struct.* **2020**, 1217.
106. Kazem, R. B.; Al-Karawi, A. J. M. ;*Al-Nahrain J. Sci.* **2019**, 22, 15.
107. Okuniewski, A.; Rosiak, D.; Chojnacki, J.; Becker, B. ;*Polyhedron* **2015**, 90, 47.
108. Bondi, A. ;*J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 441.
109. Santiago, P. H. O. Síntese, Avaliação Estrutural e Espectroscópica de Complexos de Cobre (II) com Ligantes Hidrazona (Dissertação de Mestrado), Universidade de Brasília, 2017.
110. Diana, R.; Panunzi, B.; Tuzi, A.; Caruso, U. ;*J. Mol. Struct.* **2019**, 1197, 672.
111. Despaigne, A. A. R.; Silva, J. G. da; Carmo, A. C. M. do; Sives, F.; Piro, O. E.; Castellano, E. E.; Beraldo, H. ;*Polyhedron* **2009**, 28, 3797.
112. Pérez-Rebolledo, A.; Piro, O. E.; Castellano, E. E.; Teixeira, L. R.; Batista, A. A.; Beraldo, H. ;*J. Mol. Struct.* **2006**, 794, 18.
113. Gomes, L. M. F. Bases de Schiff com potenciais aplicações no tratamento da doença de

- Alzheimer e de Osteoporose (Dissertação de Mestrado), Universidade Federal de Minas Gerais, 2013.
114. Gholivand, K.; Farshadfar, K.; Roe, S. M.; Hosseini, M.; Gholami, A. ;*CrystEngComm* **2016**, *18*, 7104.
115. Kasuga, N. C.; Sekino, K.; Ishikawa, M.; Honda, A.; Yokoyama, M.; Nakano, S.; Shimada, N.; Koumo, C.; Nomiya, K. ;*J. Inorg. Biochem.* **2003**, *96*, 298.
116. Mandal, A.; Patel, B. K. ;*ChemistrySelect* **2017**, *2*, 494.
117. Todorovic, T. R.; Vukasinovic, J.; Portalone, G.; Suleiman, S.; Gligorijevic, N.; Bjelogrljic, S.; Jovanovic, K.; Radulovic, S.; Andelkovic, K.; Cassar, A.; Filipovic, N. R.; Schembri-Wismayer, P. ;*Medchemcomm* **2017**, *8*, 103.
118. Munira Haidad Ali, S.; Yan, Y.-K.; Lee, P. P. F.; Khong, K. Z. X.; Alam Sk, M.; Lim, K. H.; Klejevskaja, B.; Vilar, R. ;*Dalt. Trans.* **2014**, *43*, 1449.
119. Beveridge, T. J. Bourne, G. H.; Danielli, J. F.; Jeon, K. W. B. T.-I. R. of C., Eds.; Academic Press, 1981; Vol. 72, pp. 229–317.

APÊNDICES

APÊNDICE I. Espectros de Infravermelho.

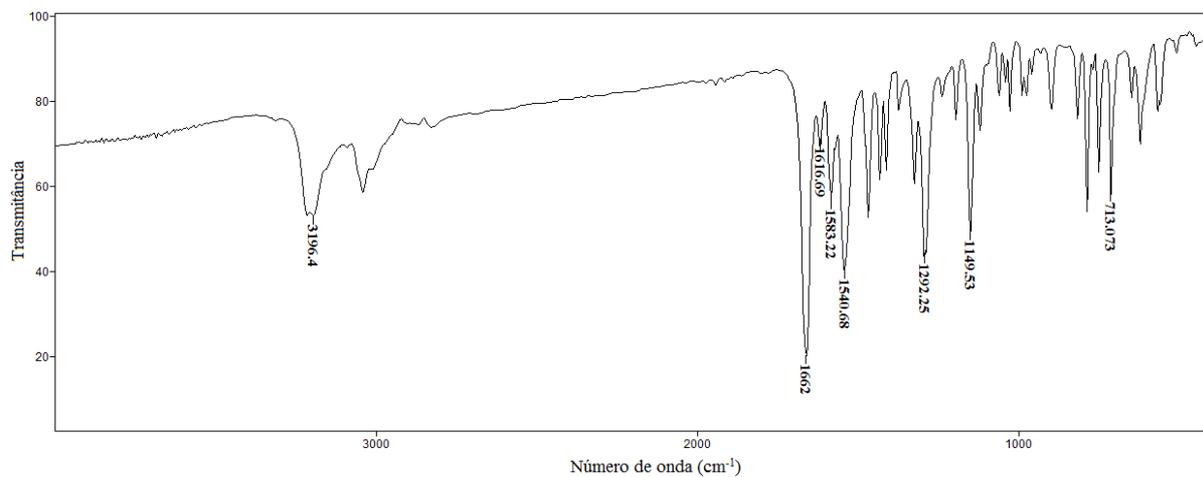


Figura A1. Espectro de FT-IR do ligante HL¹.

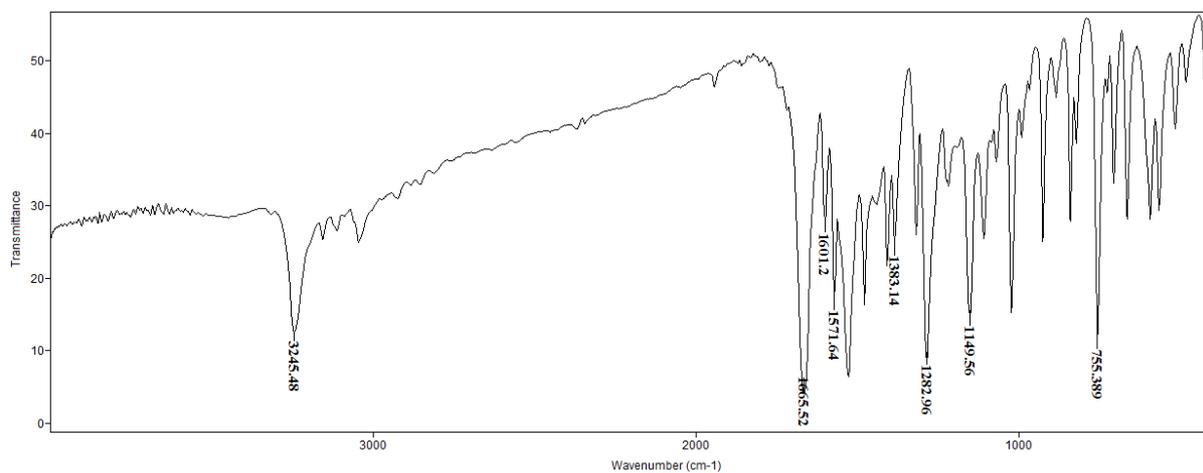


Figura A2. Espectro de FT-IR do ligante HL².

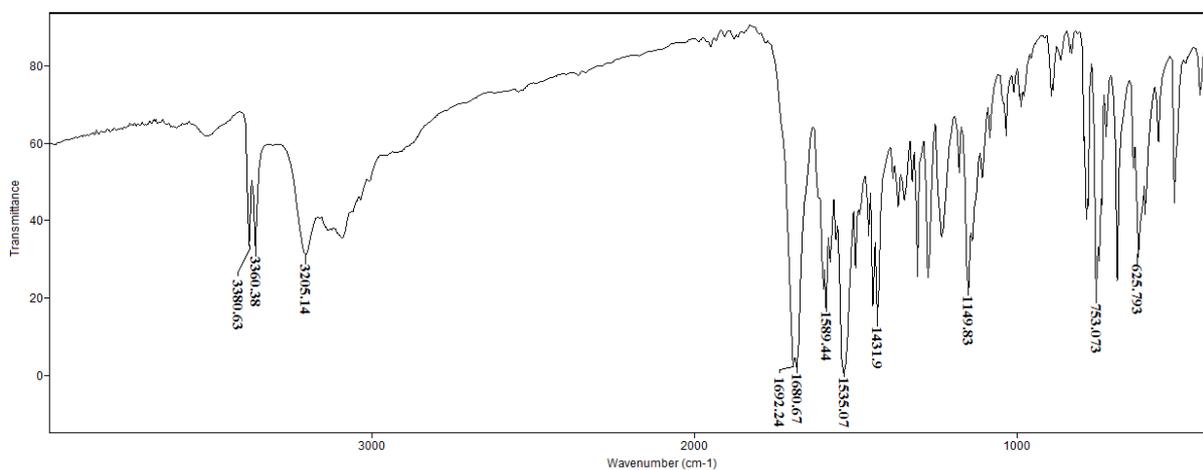


Figura A3. Espectro de FT-IR do ligante HL³.

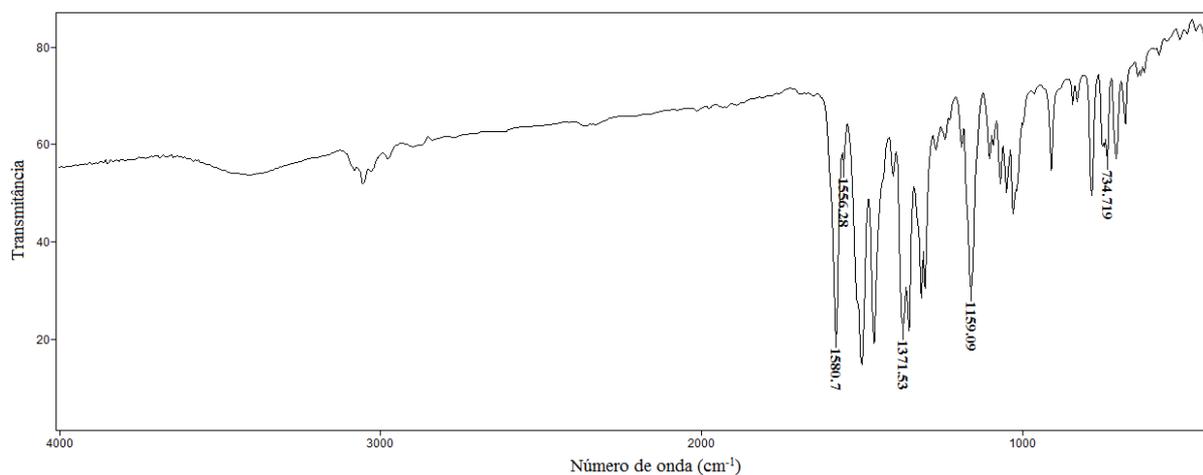


Figura A4. Espectro de FT-IR do complexo (1).

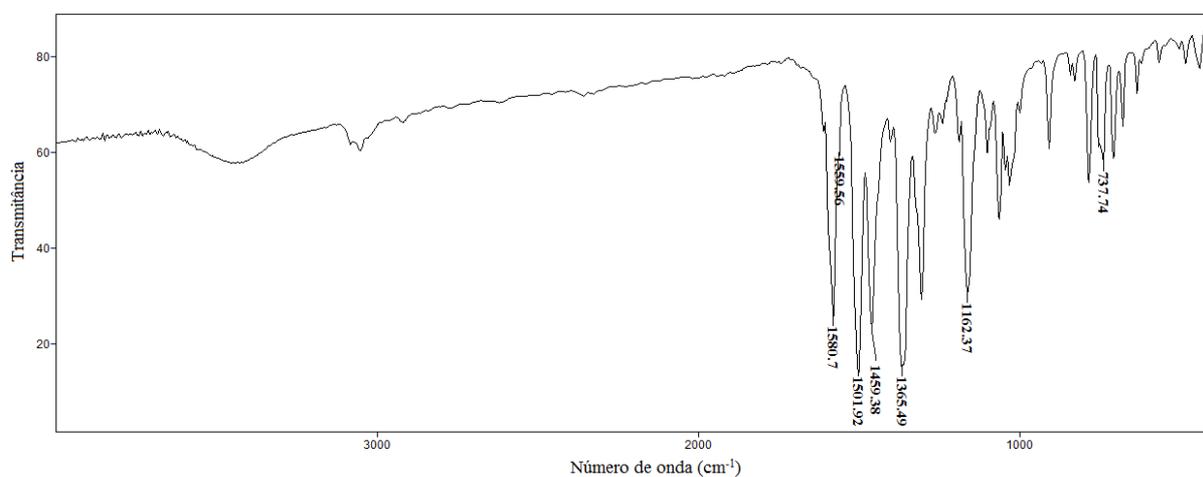


Figura A5. Espectro de FT-IR do complexo (2).

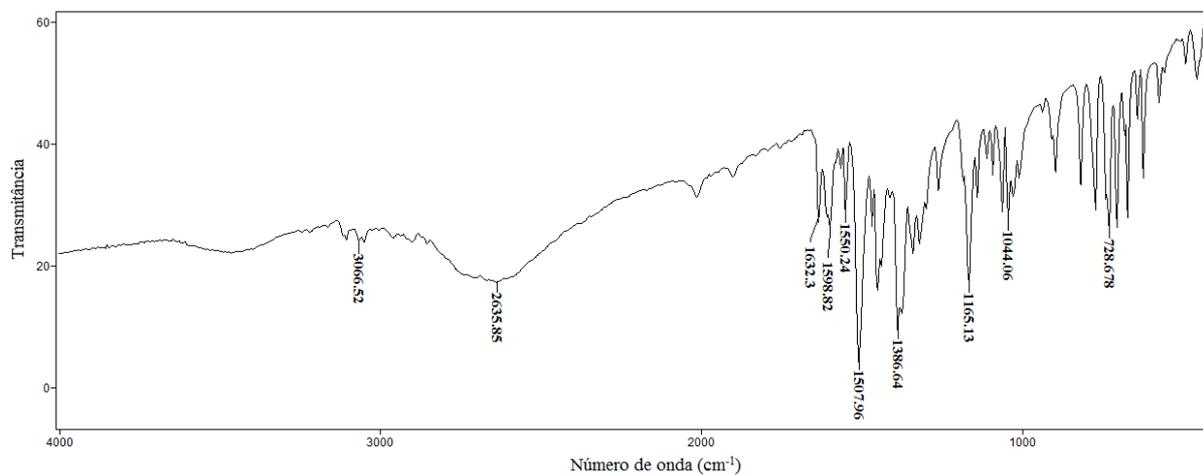


Figura A6. Espectro de FT-IR do complexo (3).

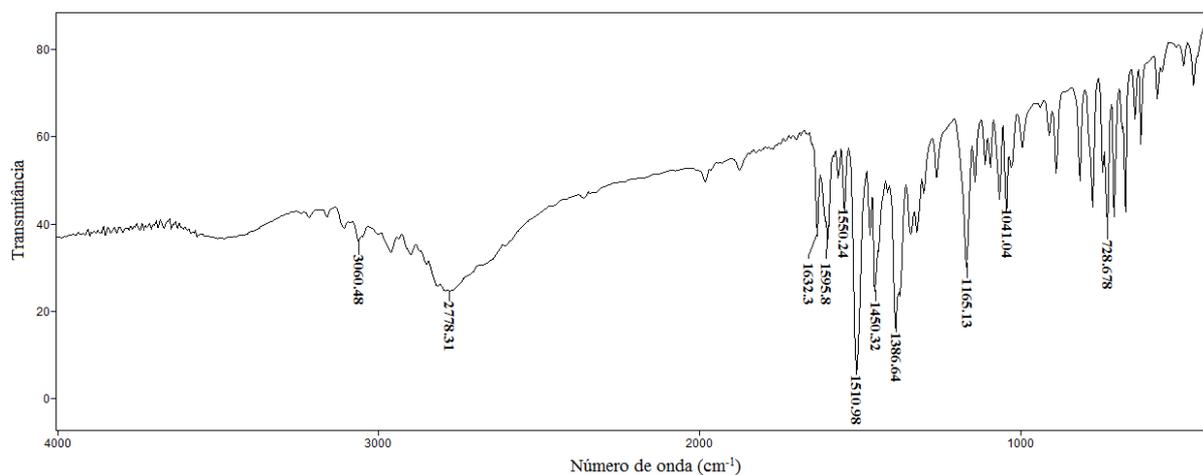


Figura A7. Espectro de FT-IR do complexo (4).

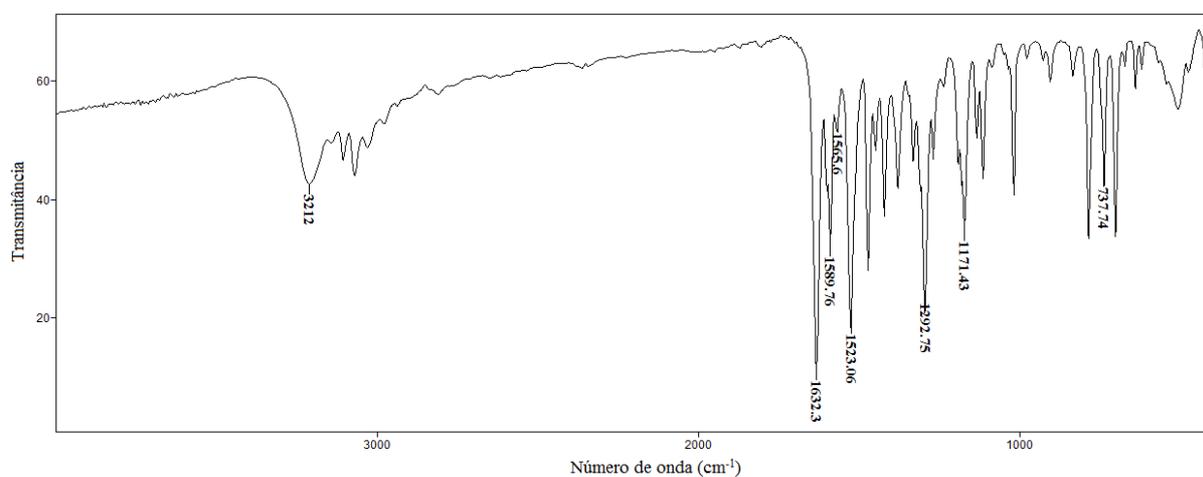


Figura A8. Espectro de FT-IR do complexo (5).

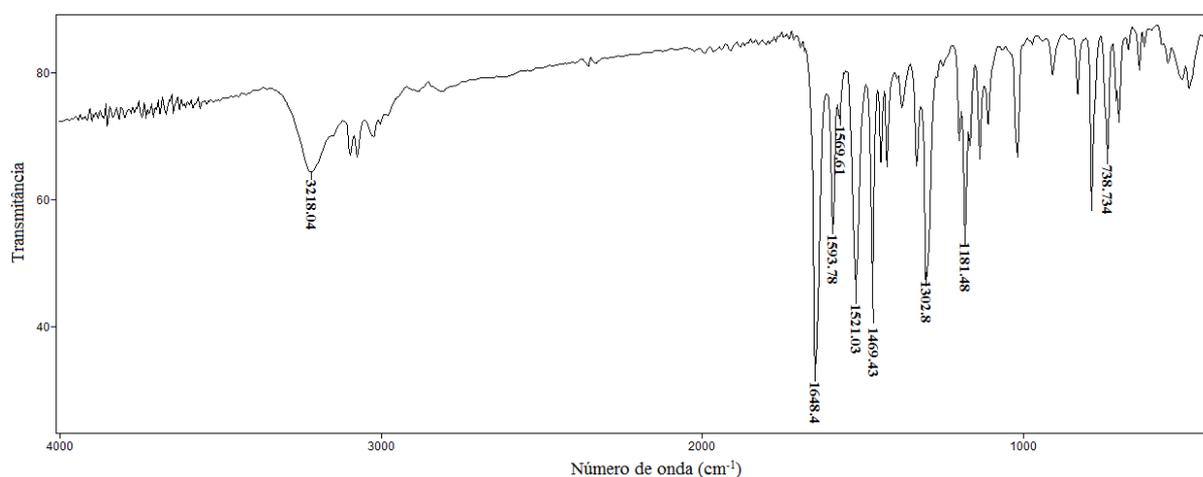


Figura A9. Espectro de FT-IR do complexo (6).

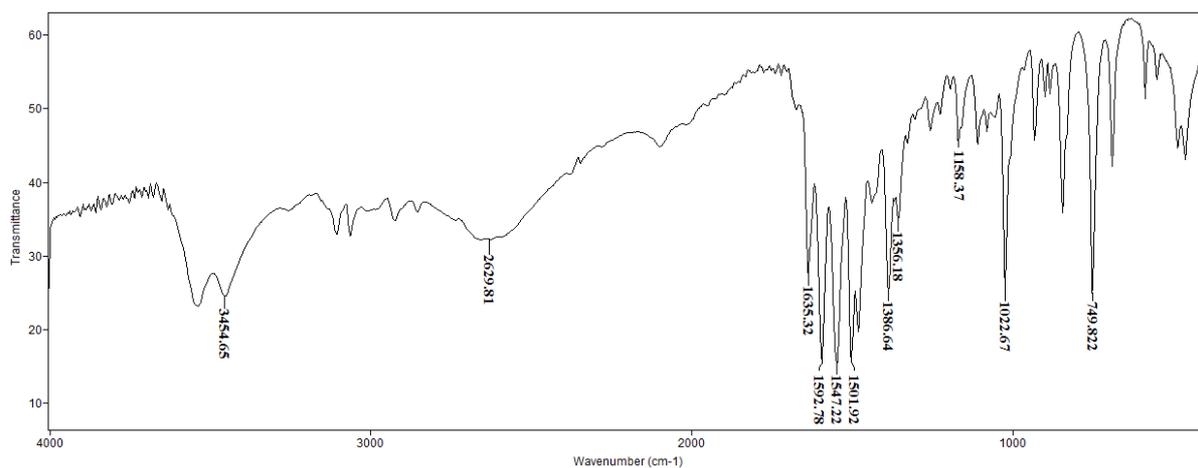


Figura A10. Espectro de FT-IR do complexo (7).

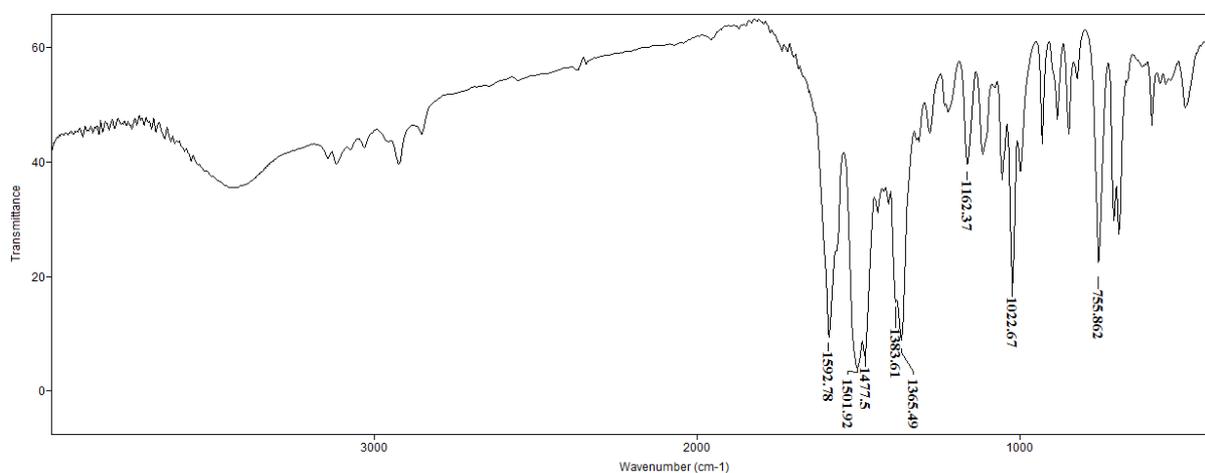


Figura A11. Espectro de FT-IR do complexo (8).

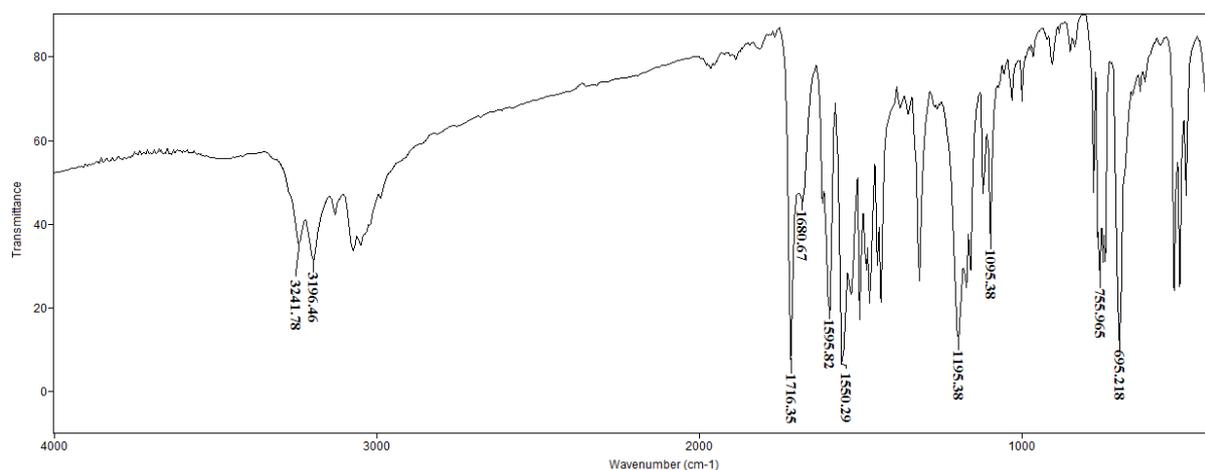


Figura A12. Espectro de FT-IR do complexo (9).

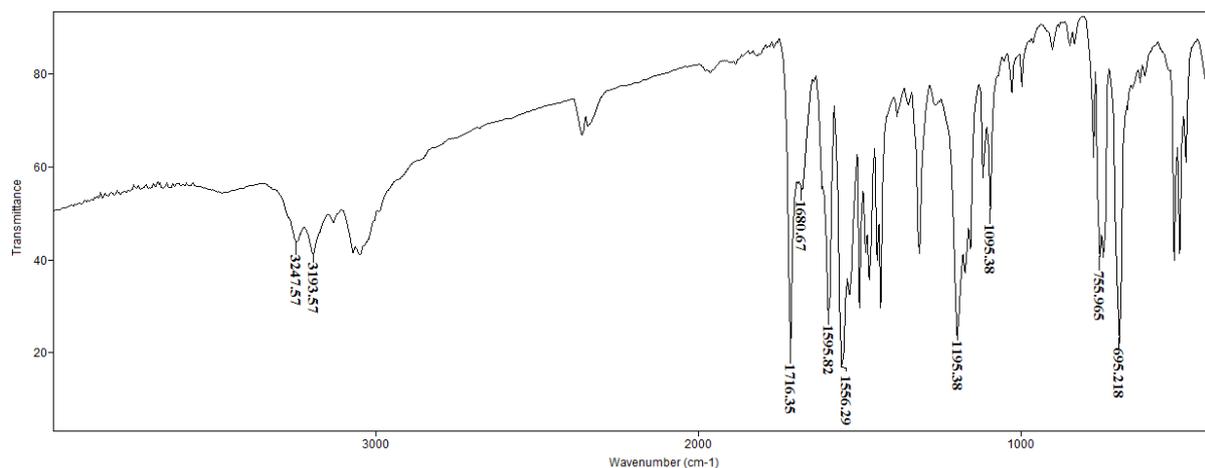


Figura A13. Espectro de FT-IR do complexo (10).

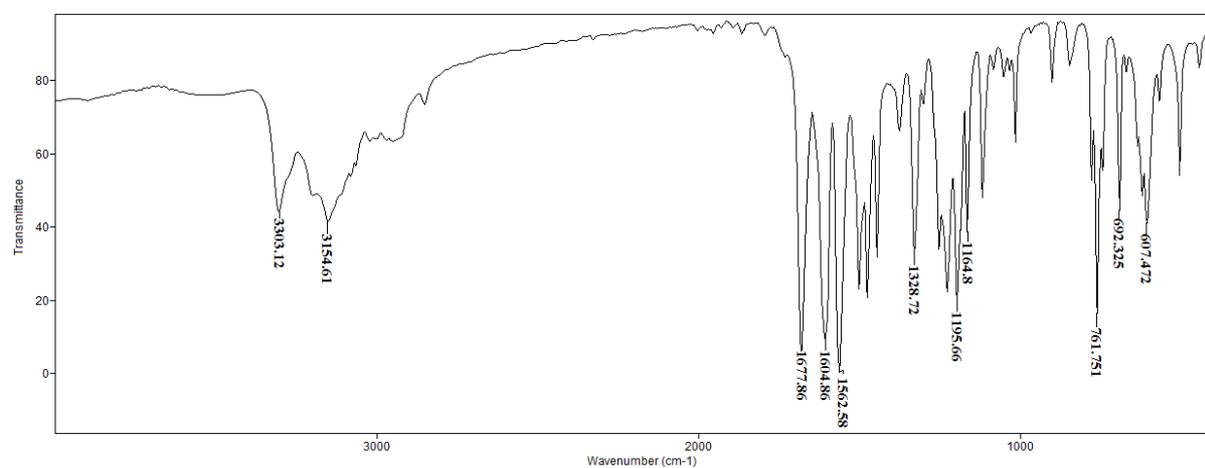


Figura A14. Espectro de FT-IR do complexo (11).

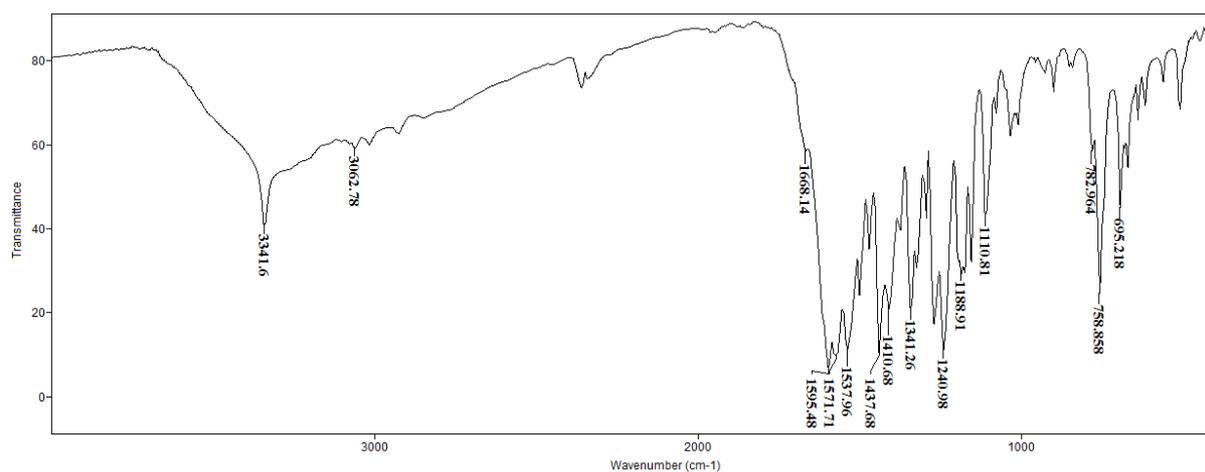
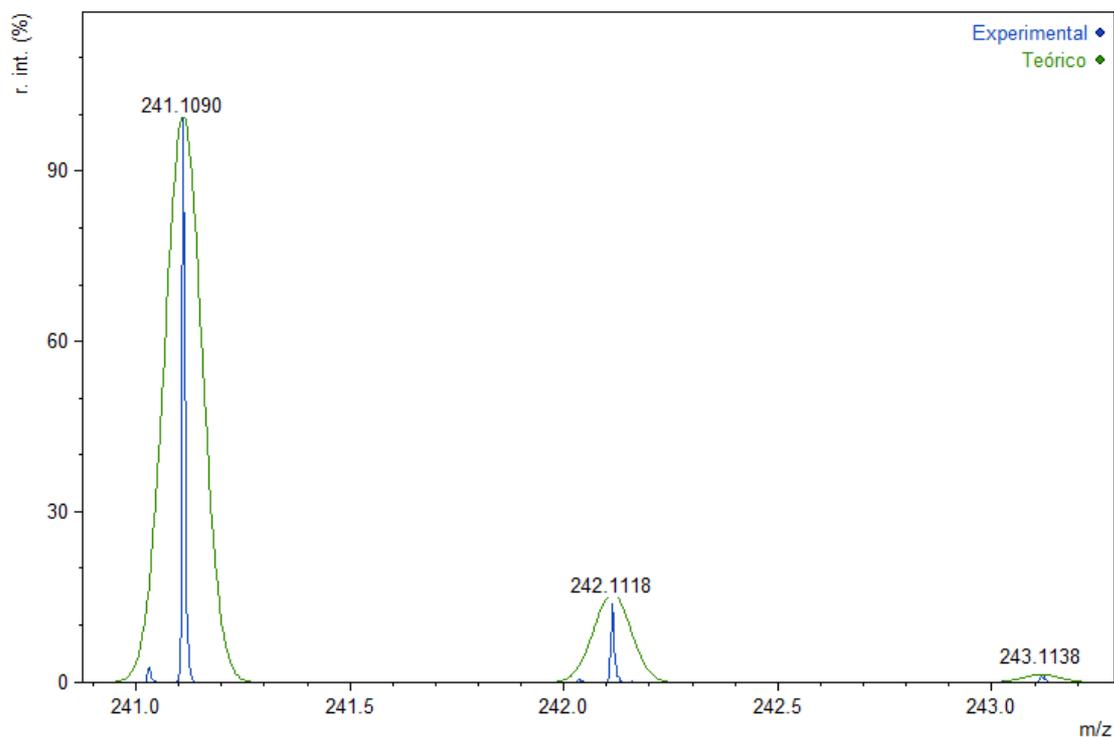
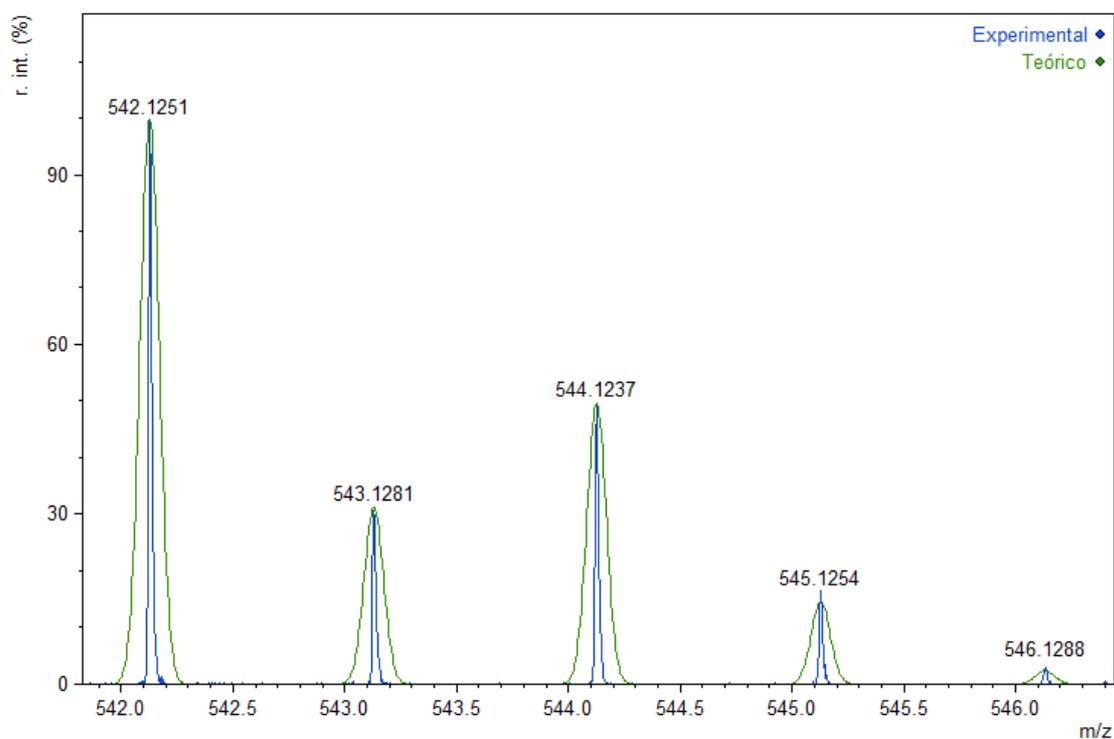


Figura A15. Espectro de FT-IR do complexo (12).

APÊNDICE II. Padrões isotópicos dos compostos caracterizados por ESI-MS.**Figura A16.** Padrão isotópico do íon $(H_2L^1)^+$.**Figura A17.** Padrão isotópico do íon $[Cu(L^1)(HL^1)]^+$.

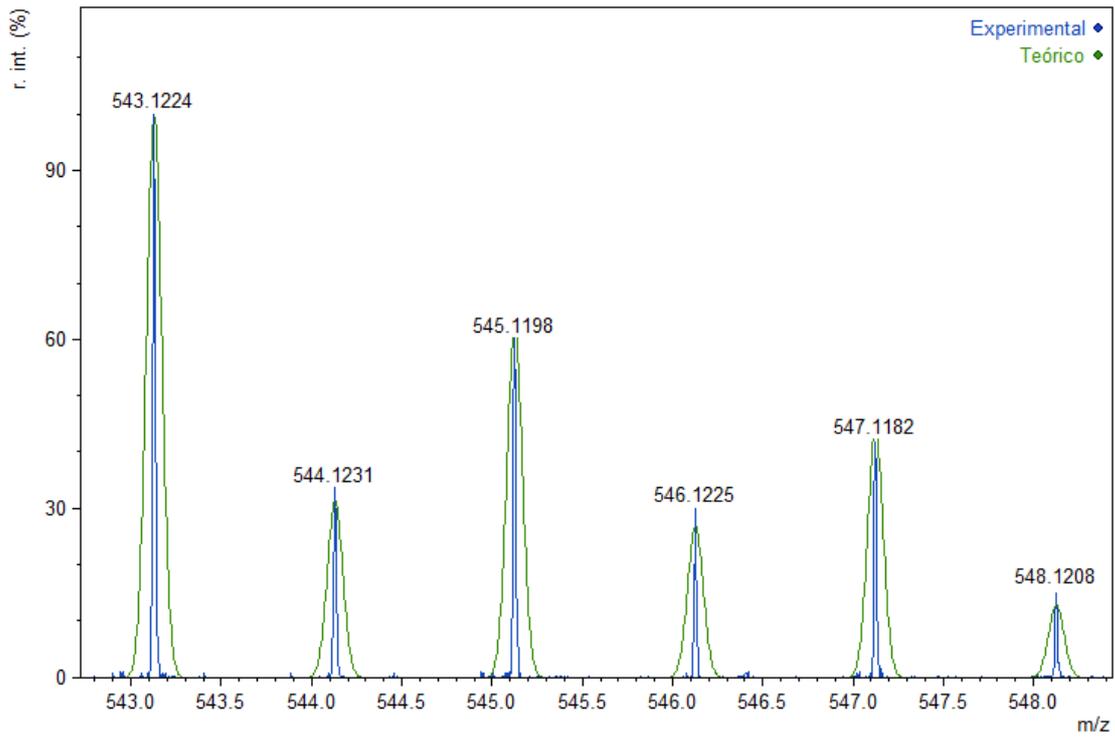


Figura A18. Padrão isotópico do íon $[Zn(L^1)(HL^1)]^+$.

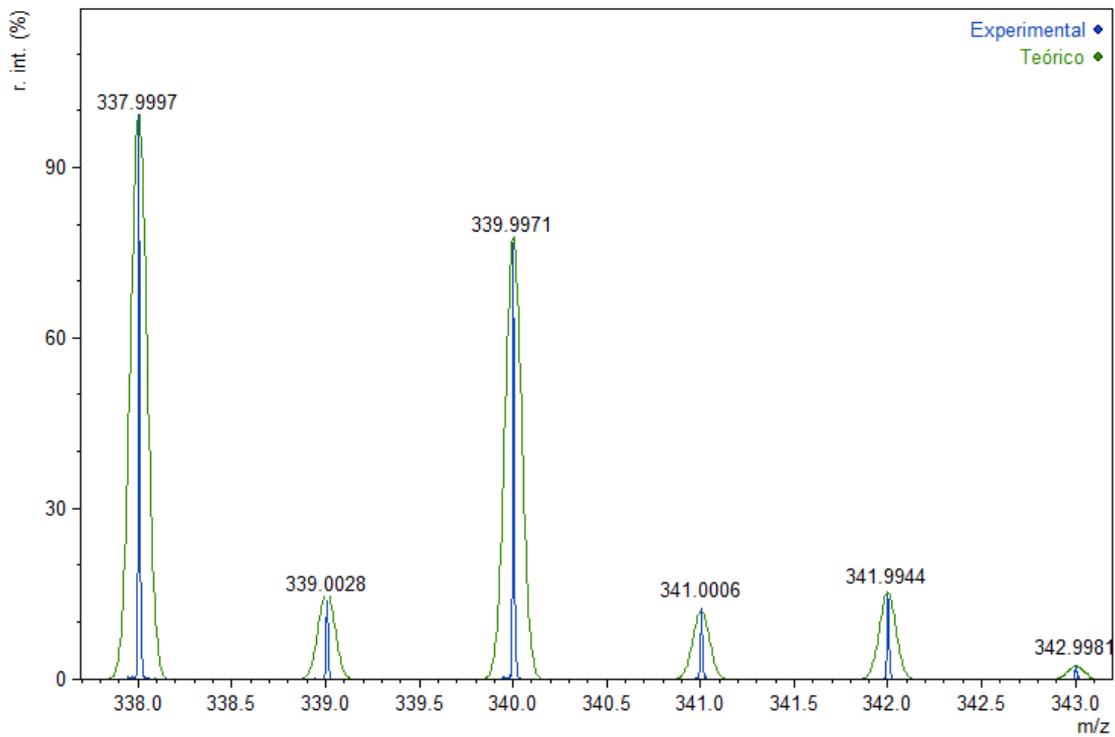


Figura A19. Padrão isotópico do íon $[CuCl(HL^1)]^+$.

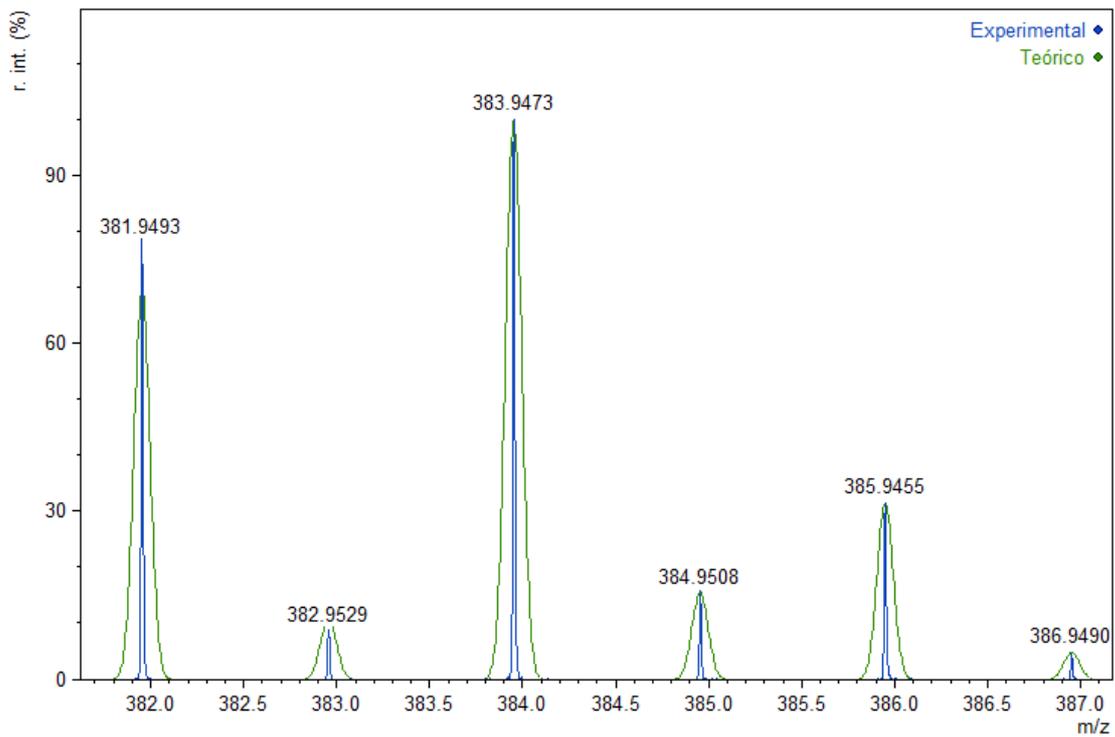


Figura A20. Padrão isotópico do íon $[\text{CuBr}(\text{HL}^1)]^+$.

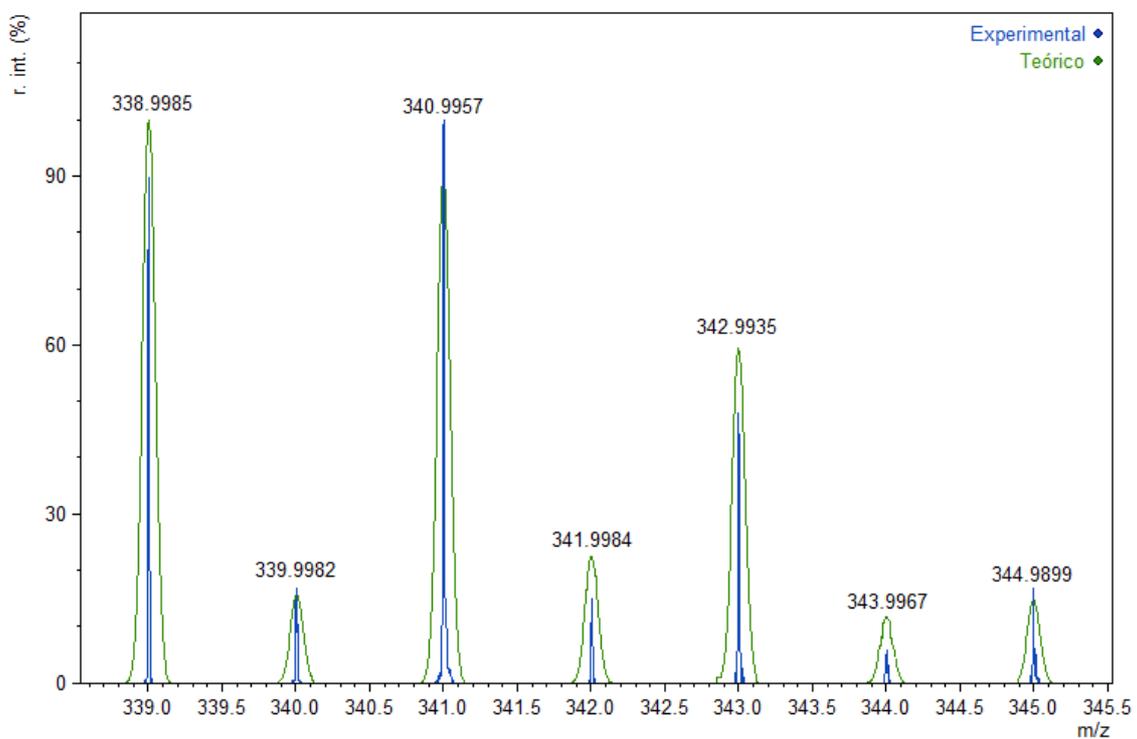


Figura A21. Padrão isotópico do íon $[\text{ZnCl}(\text{HL}^1)]^+$.

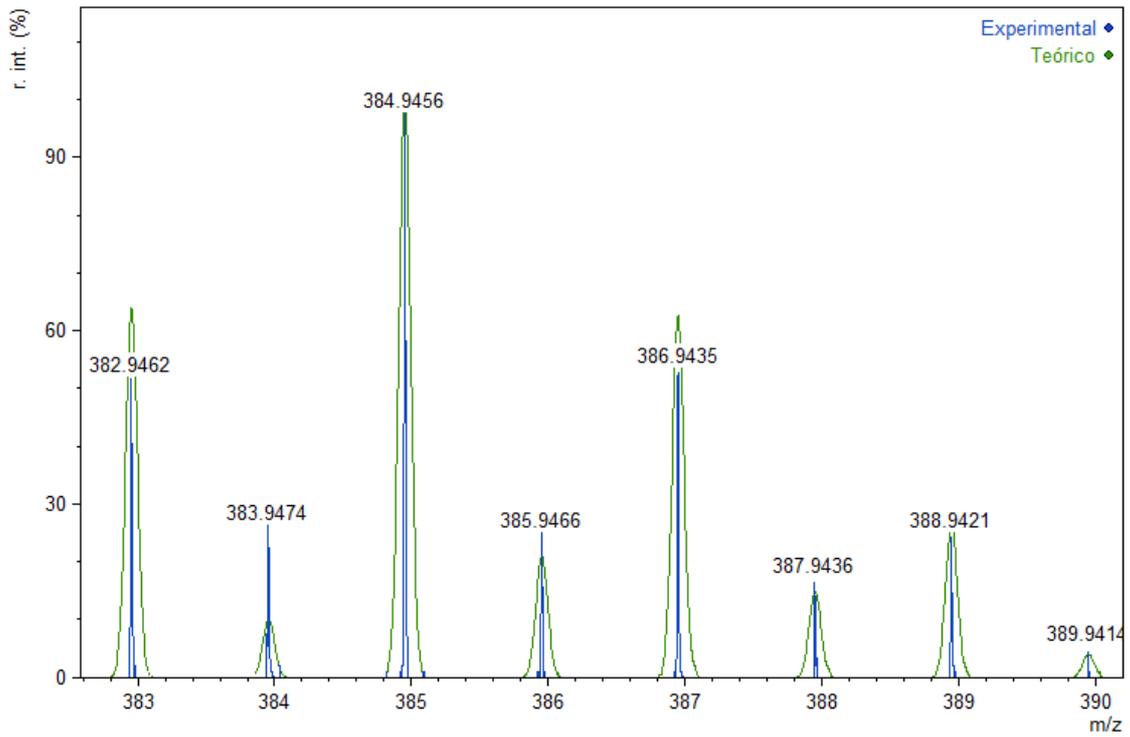


Figura A22. Padrão isotópico do íon $[\text{ZnBr}(\text{HL}^1)]^+$.

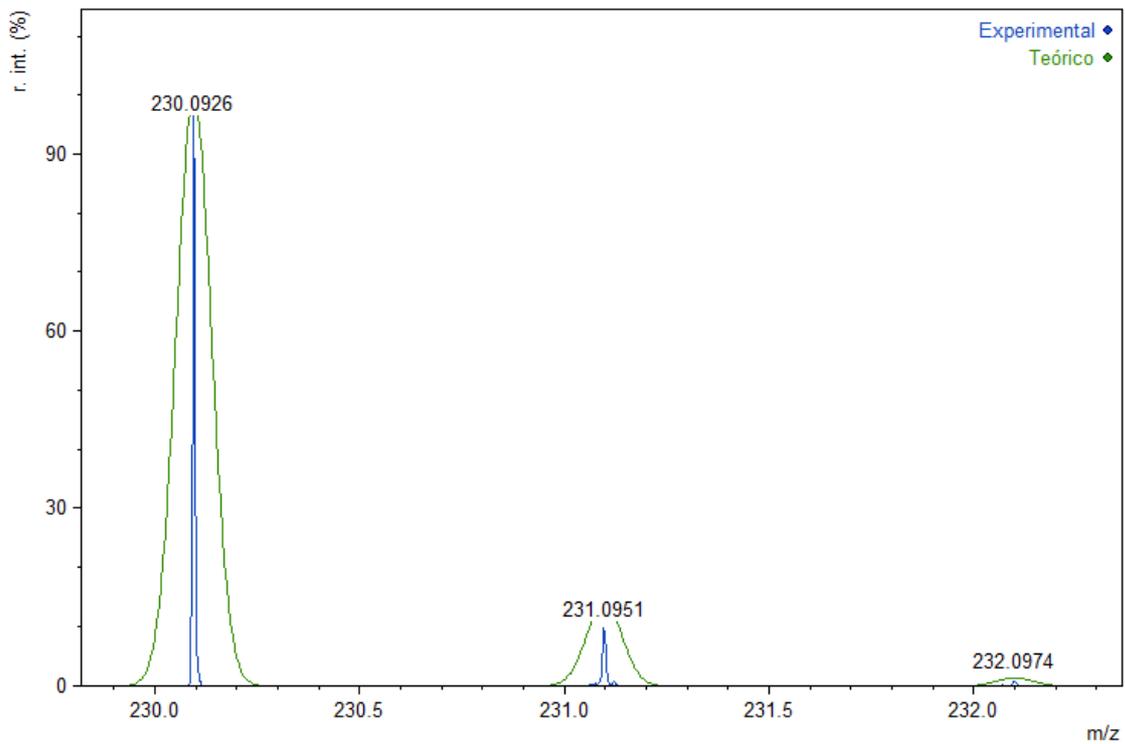


Figura A23. Padrão isotópico do íon $(\text{H}_2\text{L}^2)^+$.

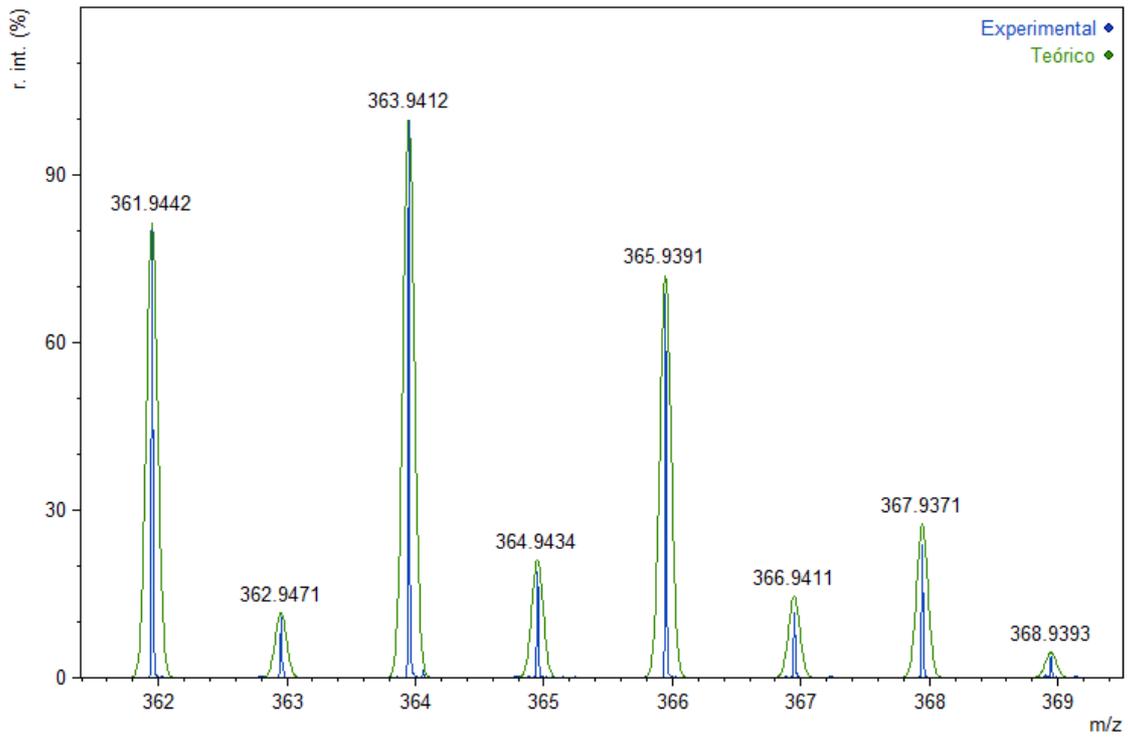


Figura A24. Padrão isotópico do íon $[\text{ZnCl}_2(\text{L}^2)]^-$.

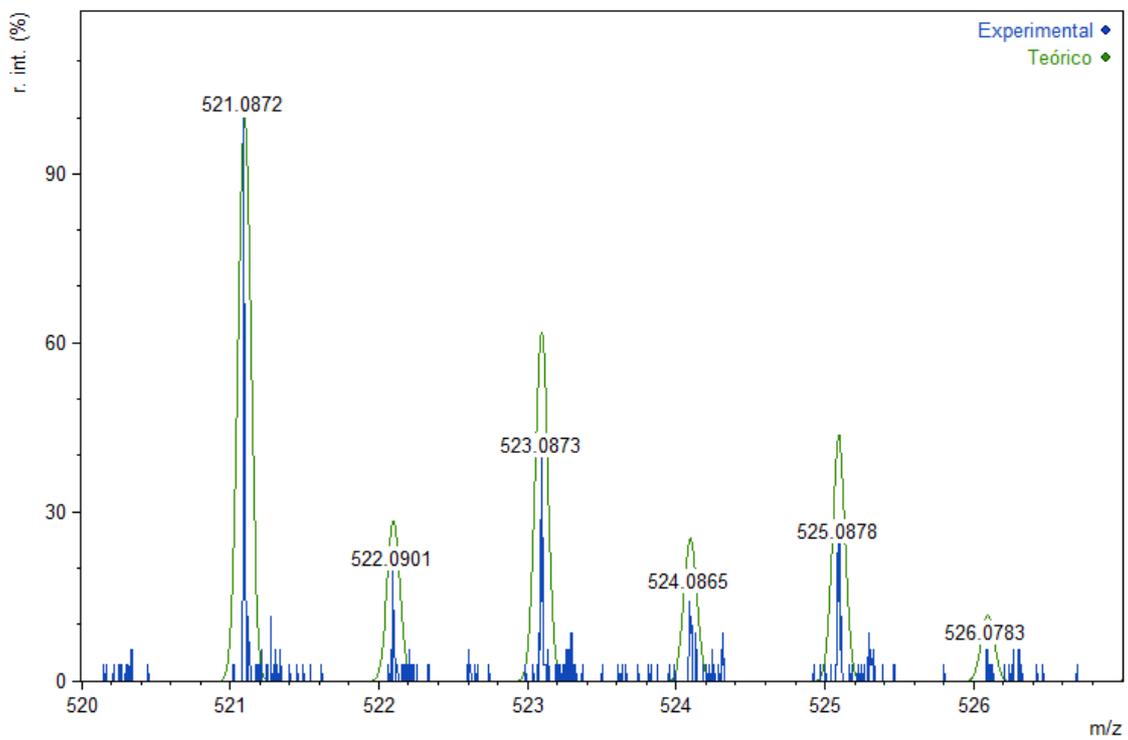


Figura A25. Padrão isotópico do íon $[\text{Zn}(\text{L}^2)(\text{HL}^2)]^+$.

APÊNDICE III. Espectros ESI-MS/MS.

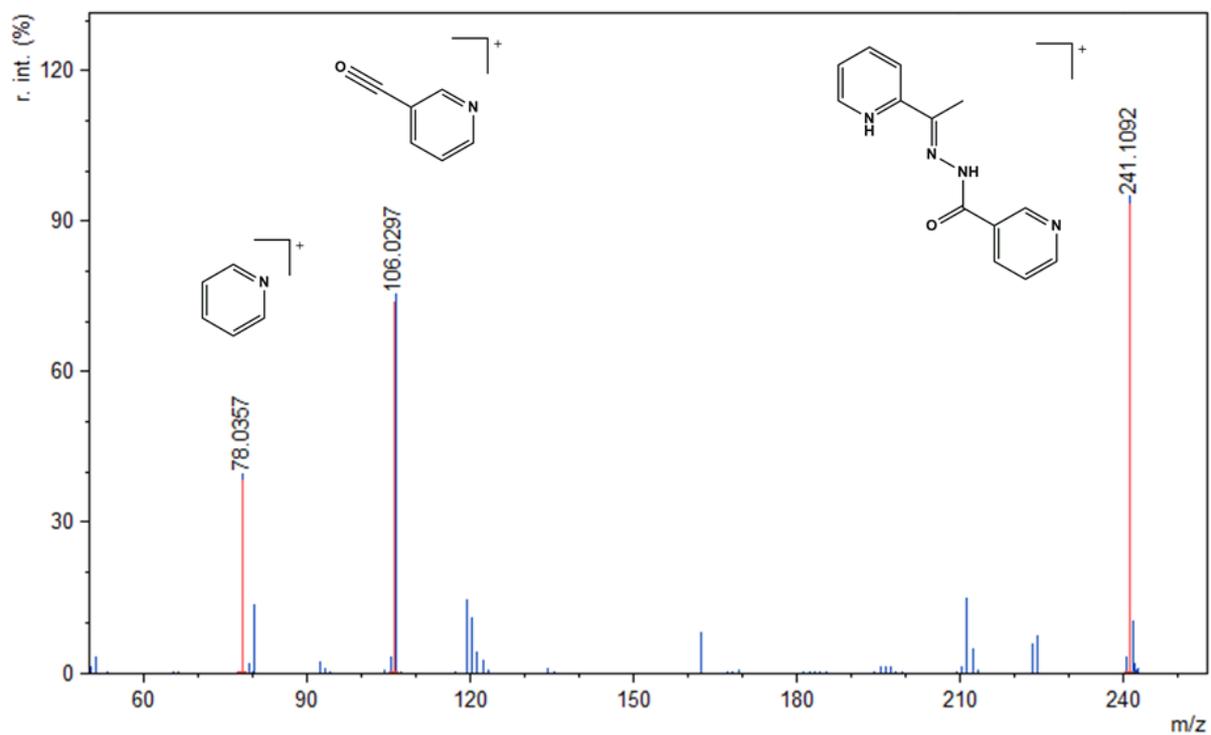


Figura A26. Fragmentações do íon $(H_2L)^{1+}$.

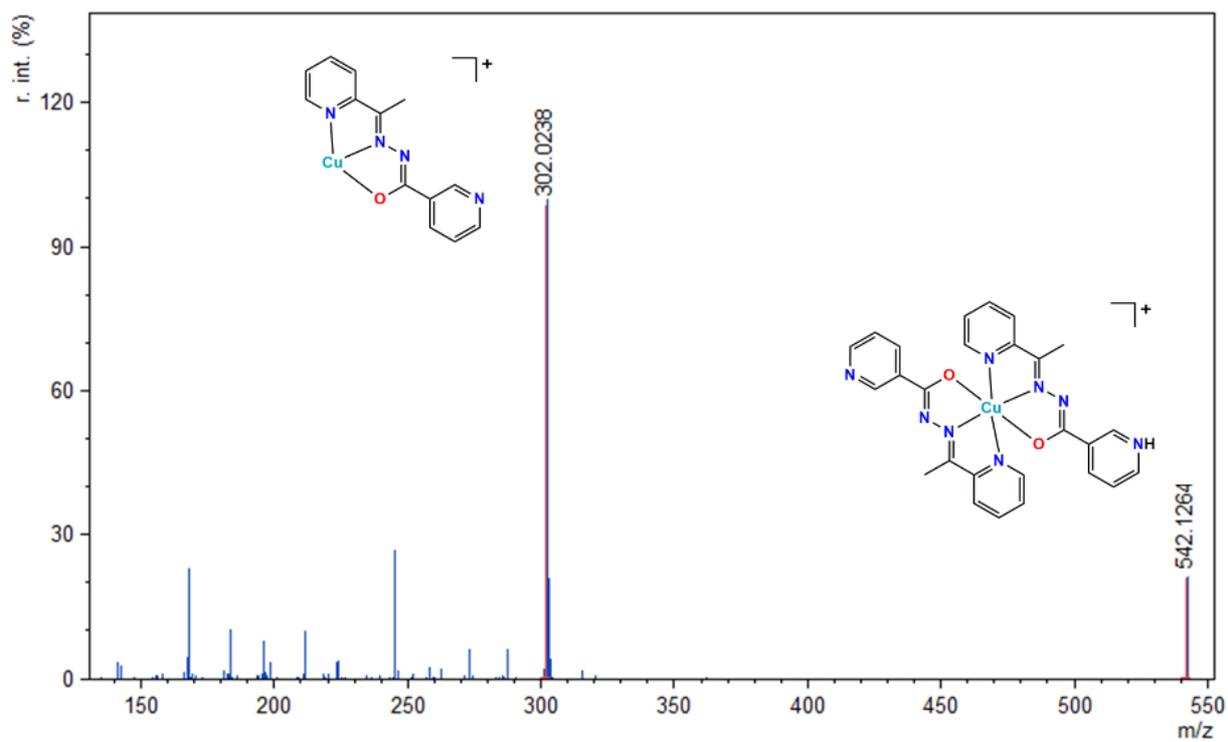


Figura A27. Fragmentações do íon $[Cu(L^1)(HL^1)]^{1+}$.

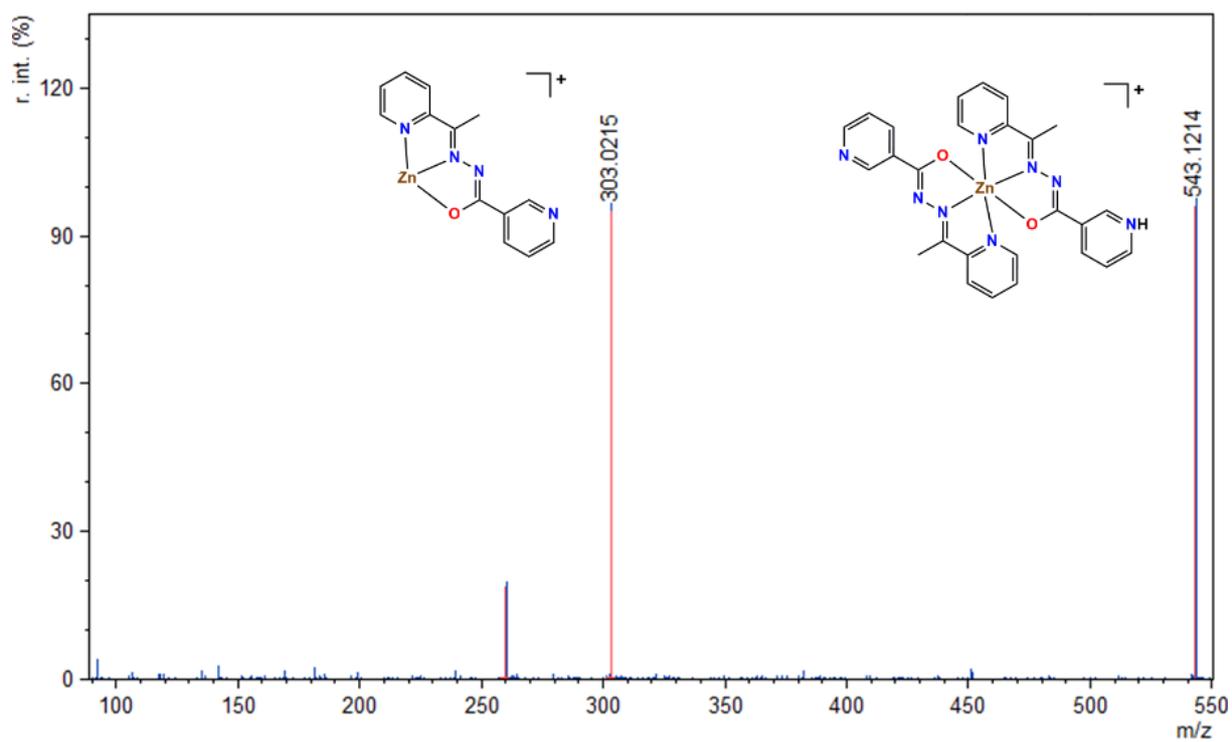


Figura A28. Fragmentações do íon $[Zn(L^1)(HL^1)]^+$.

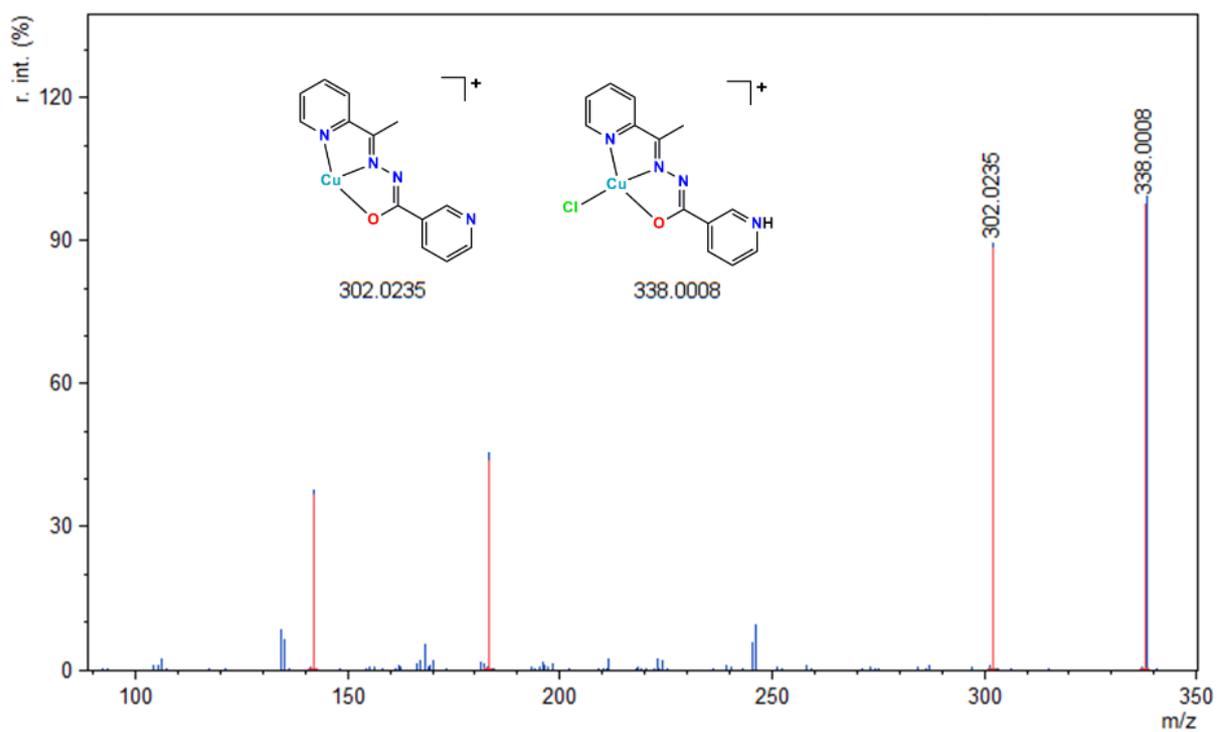


Figura A29. Fragmentações do íon $[CuCl(HL^1)]^+$.

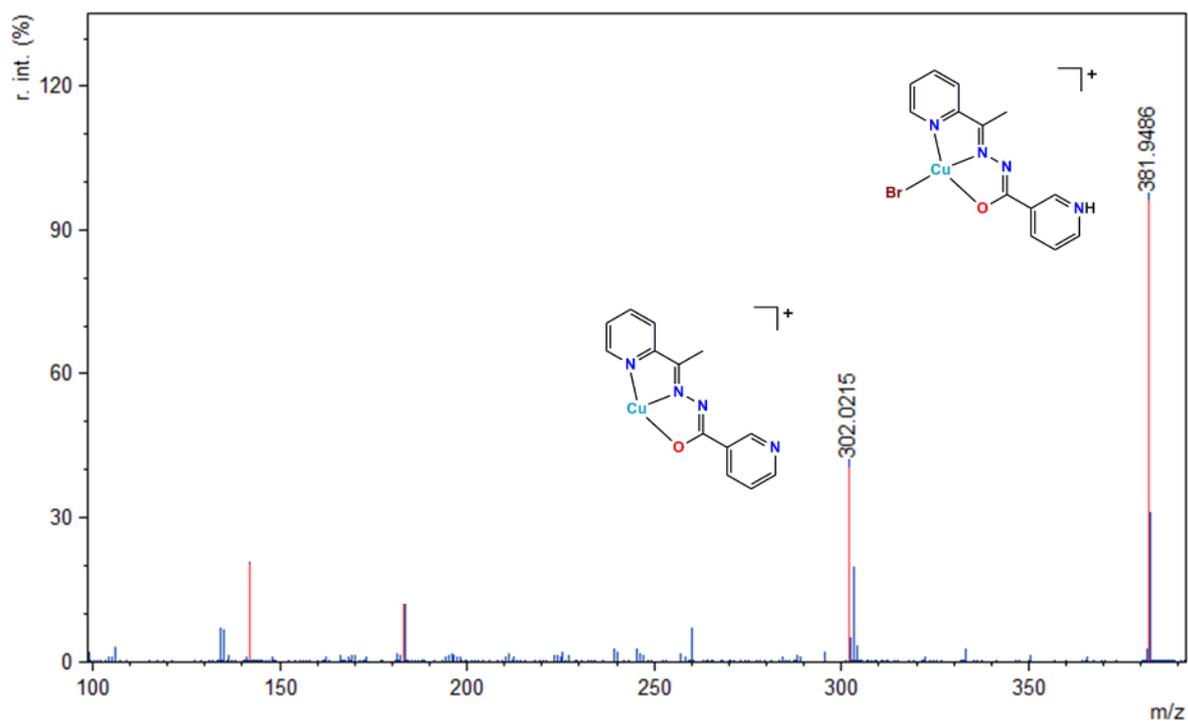


Figura A30. Fragmentações do íon $[\text{CuBr}(\text{HL}^1)]^+$.

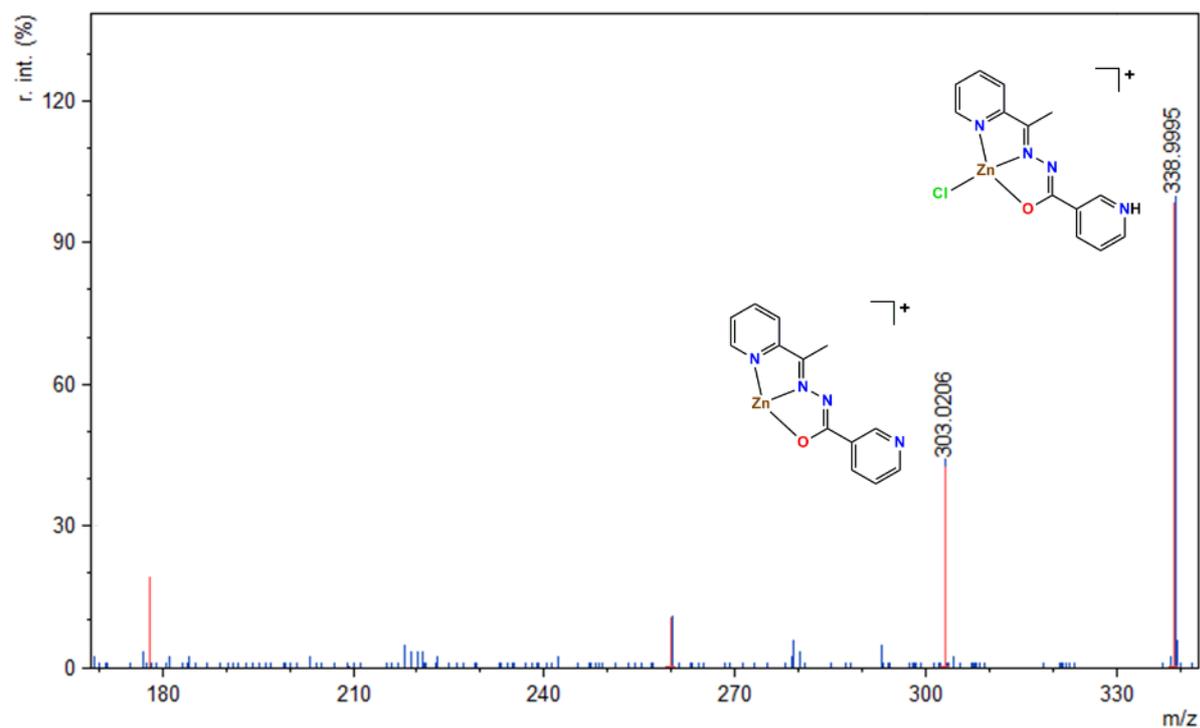


Figura A31. Fragmentações do íon $[\text{ZnCl}(\text{HL}^1)]^+$.

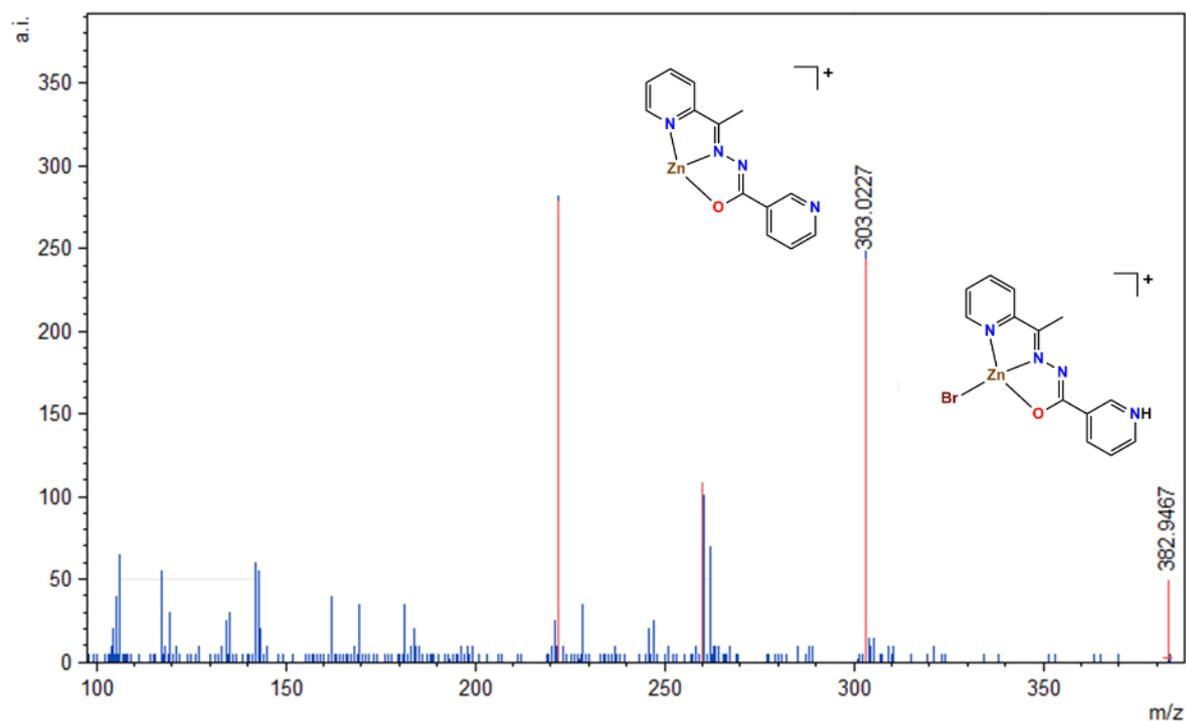


Figura A32. Fragmentações do íon $[ZnBr(HL^1)]^+$.

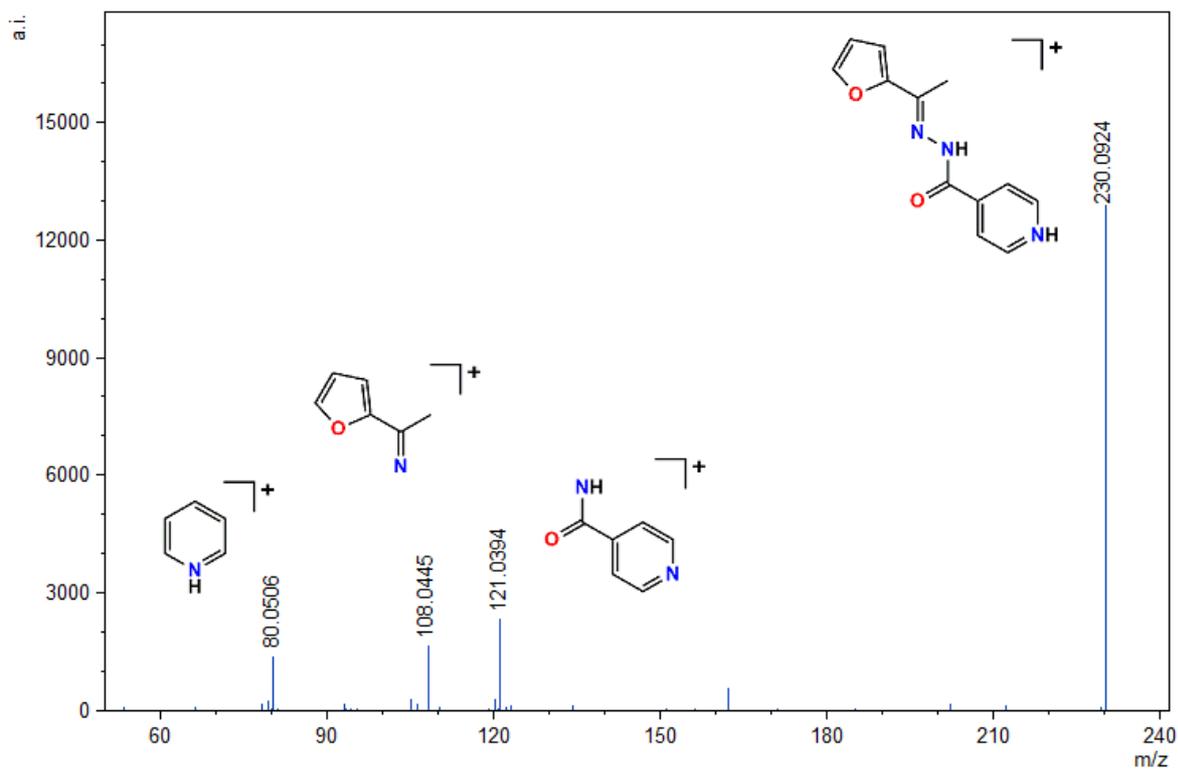


Figura A33. Fragmentações do íon $(H_2L^2)^+$.

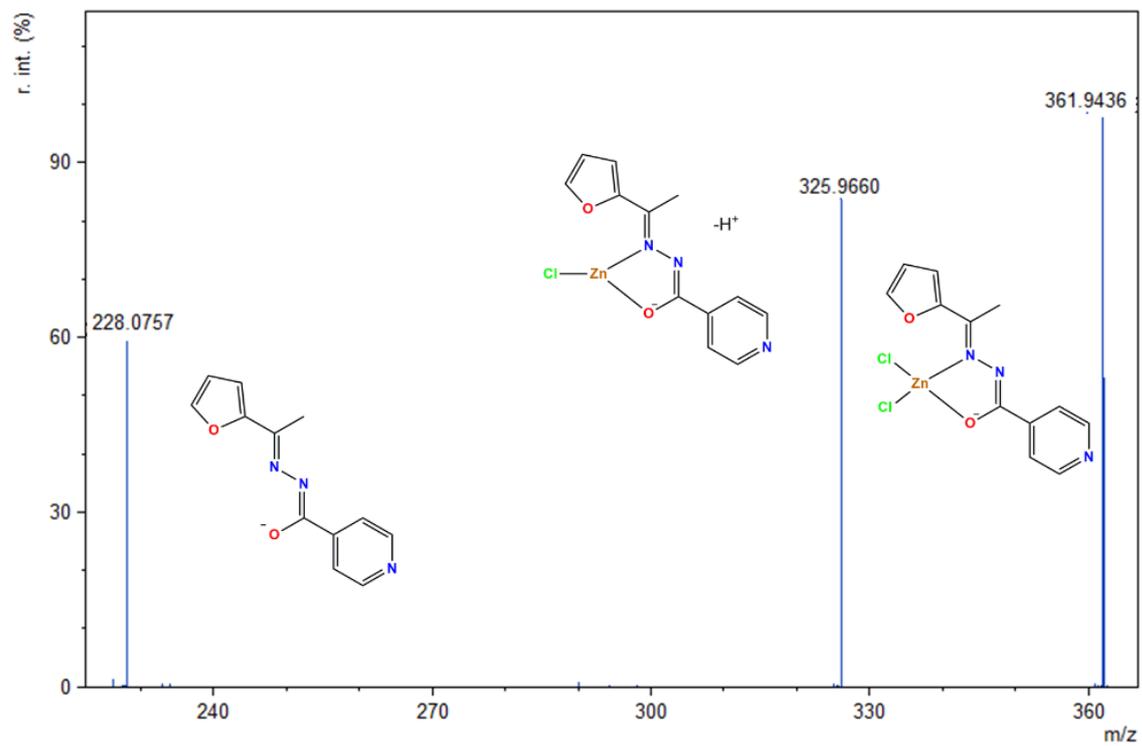


Figura A34. Fragmentações do íon $[\text{ZnCl}_2(\text{L}^2)]^-$.

APÊNDICE IV. Espectros de RMN de ^1H .

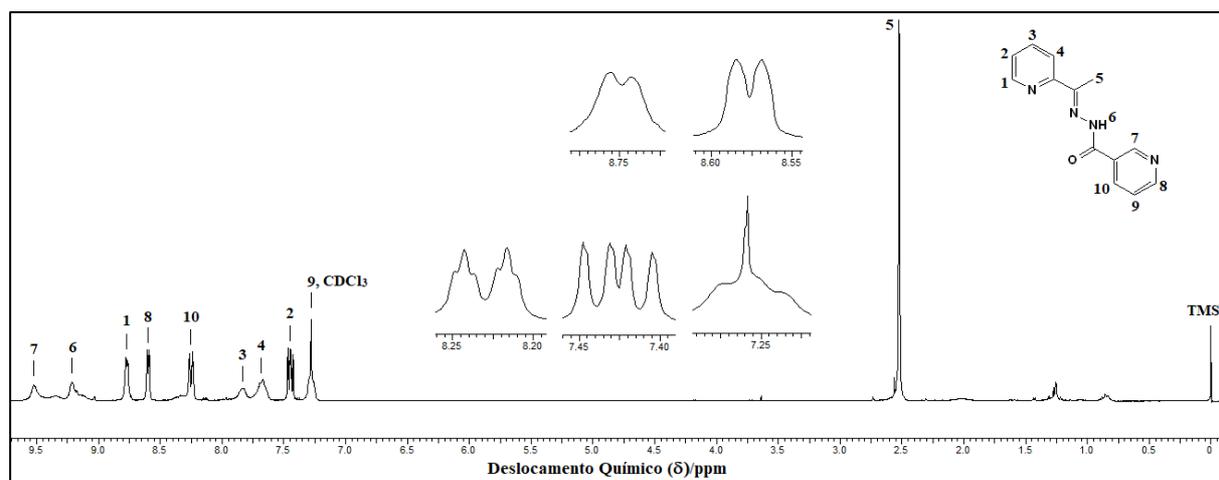


Figura A35. Espectro de RMN de ^1H do ligante HL^1 em CDCl_3 .

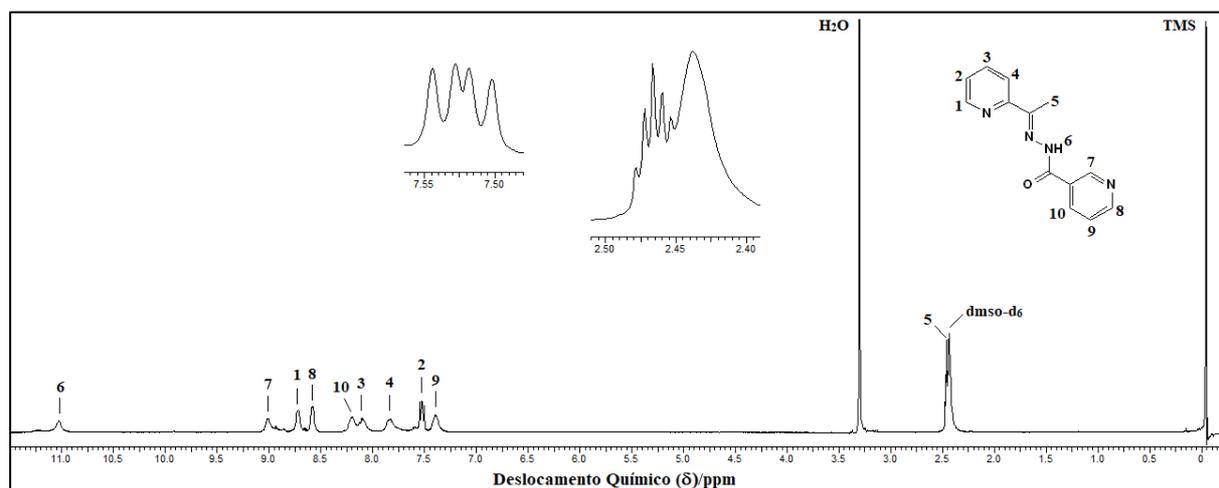


Figura A36. Espectro de RMN de ^1H do ligante HL^1 em DMSO-d_6 .

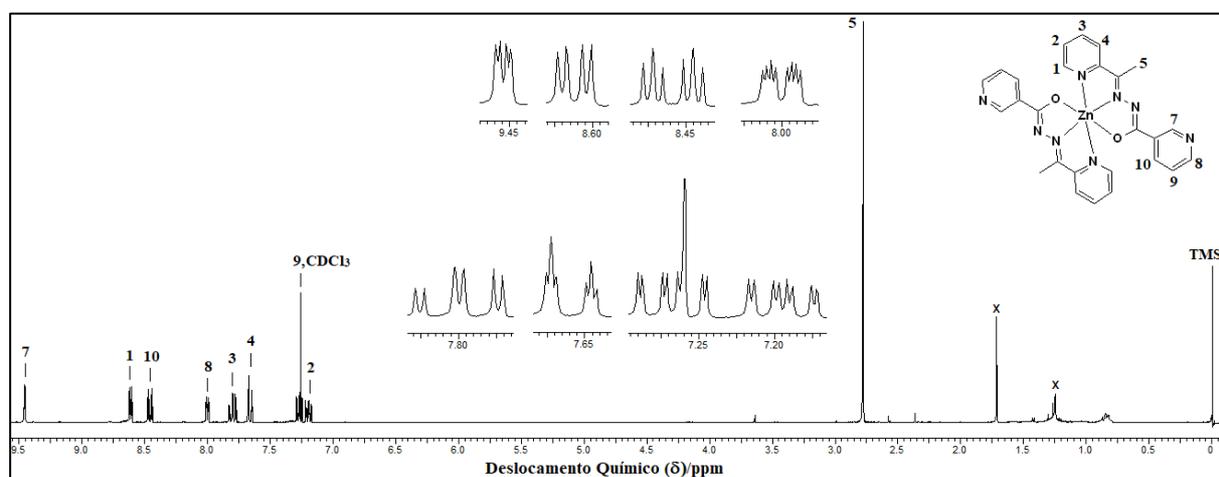


Figura A37. Espectro de RMN de ^1H do complexo (2) em CDCl_3 .

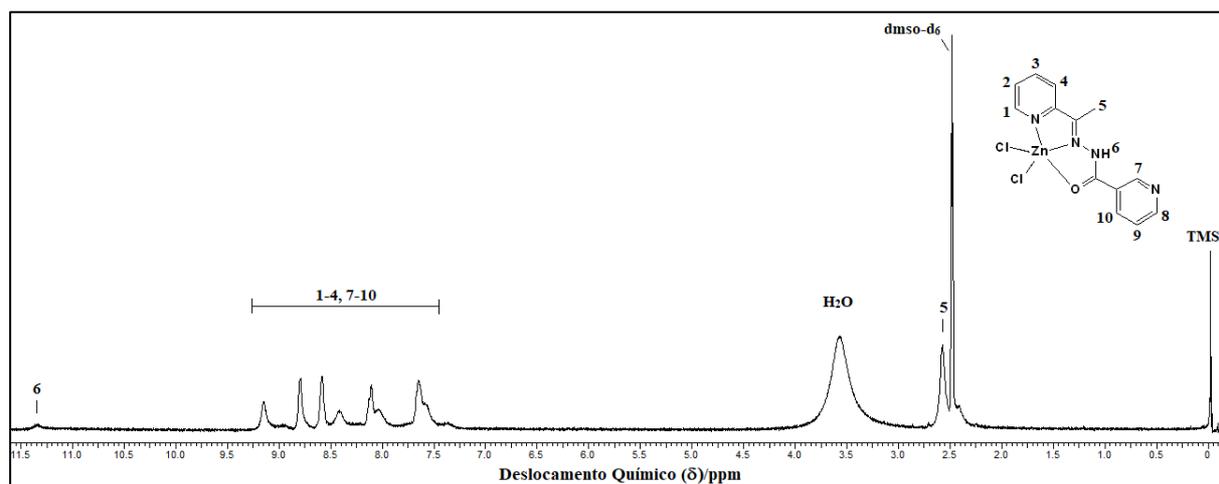


Figura A38. Espectro de RMN de ^1H do complexo (5) em DMSO-d_6 .

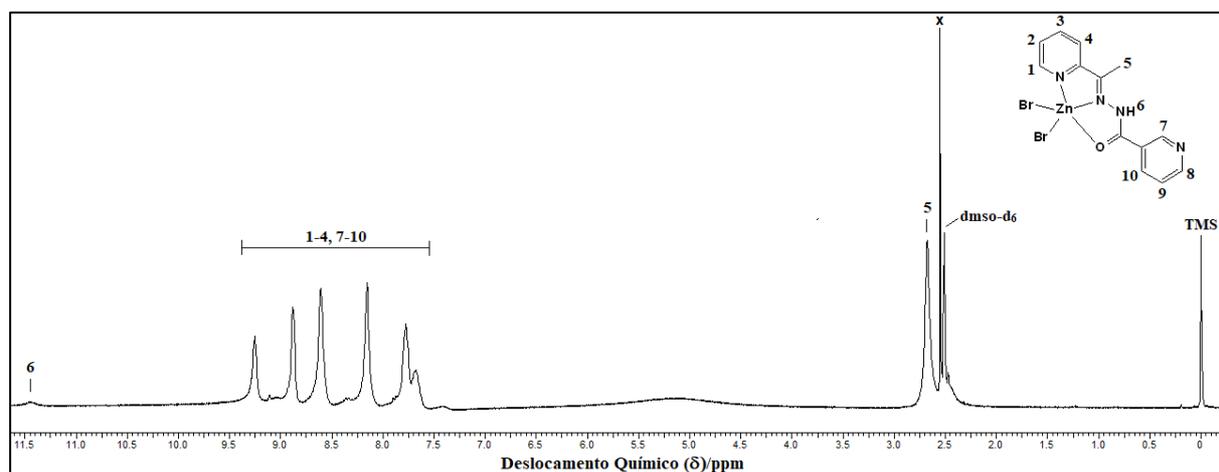


Figura A39. Espectro de RMN de ^1H do complexo (6) em DMSO-d_6 .

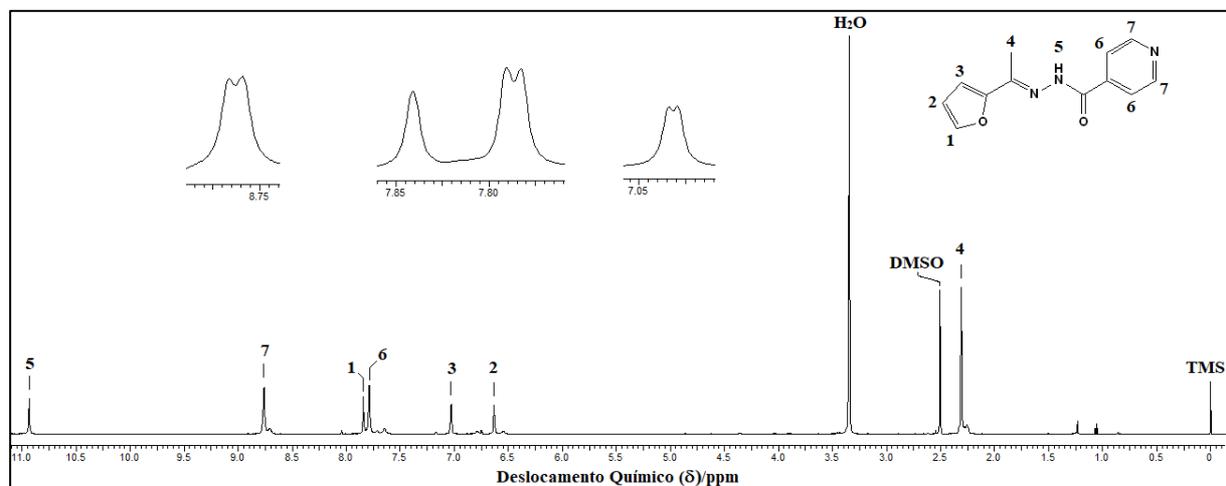


Figura A40. Espectro de RMN de ^1H do ligante HL^2 em DMSO-d_6 .

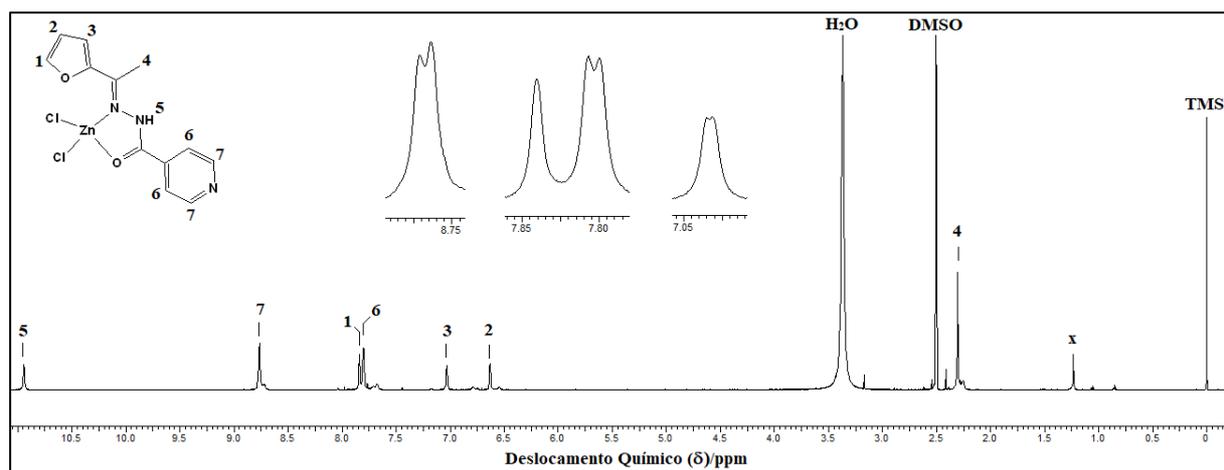


Figura A41. Espectro de RMN de ^1H do complexo (7) em DMSO-d_6 .

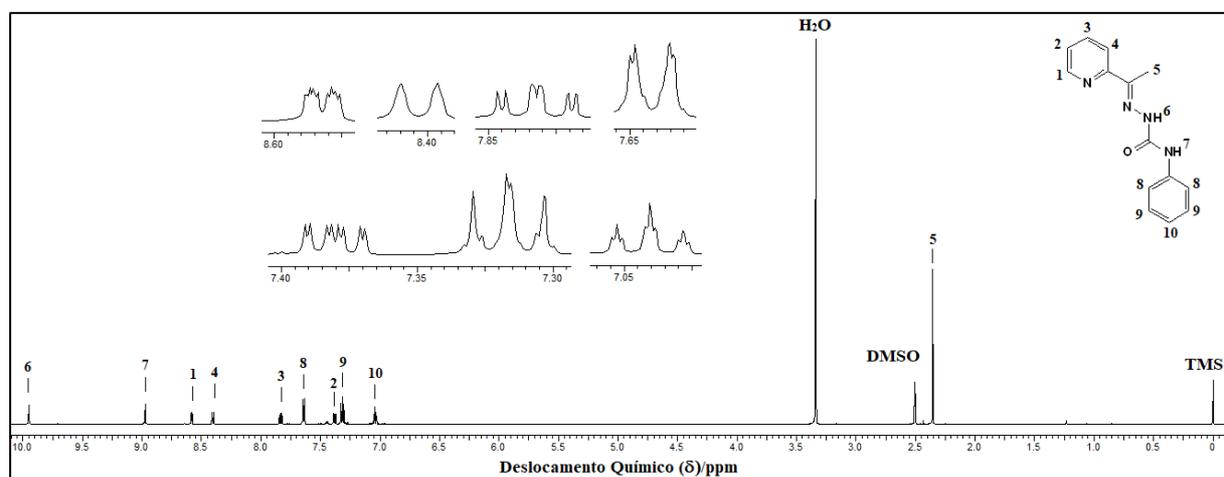


Figura A42. Espectro de RMN de ^1H do ligante HL^3 em DMSO-d_6 .

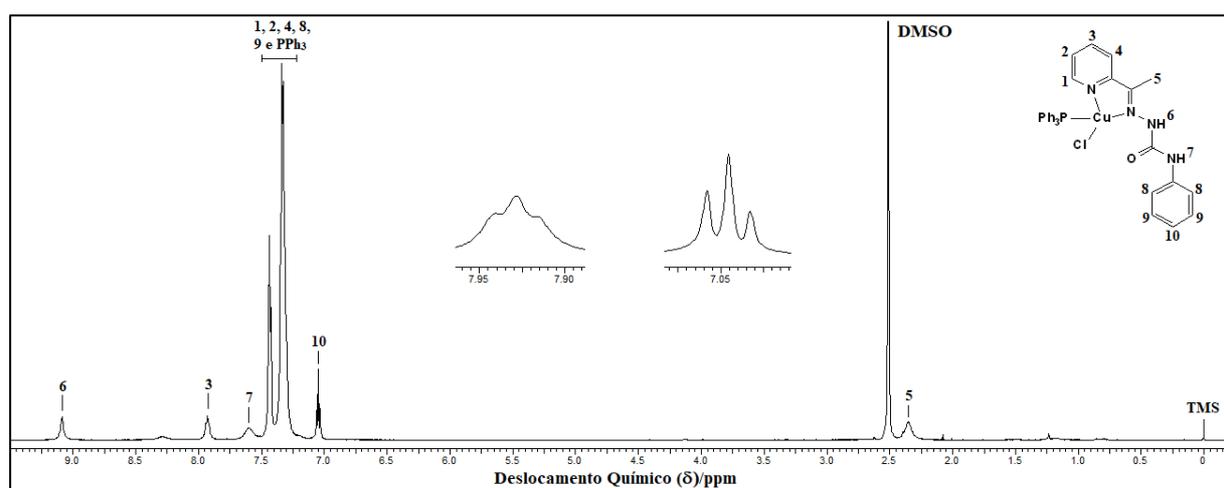


Figura A43. Espectro de RMN de ^1H do complexo (9) em DMSO-d_6 .

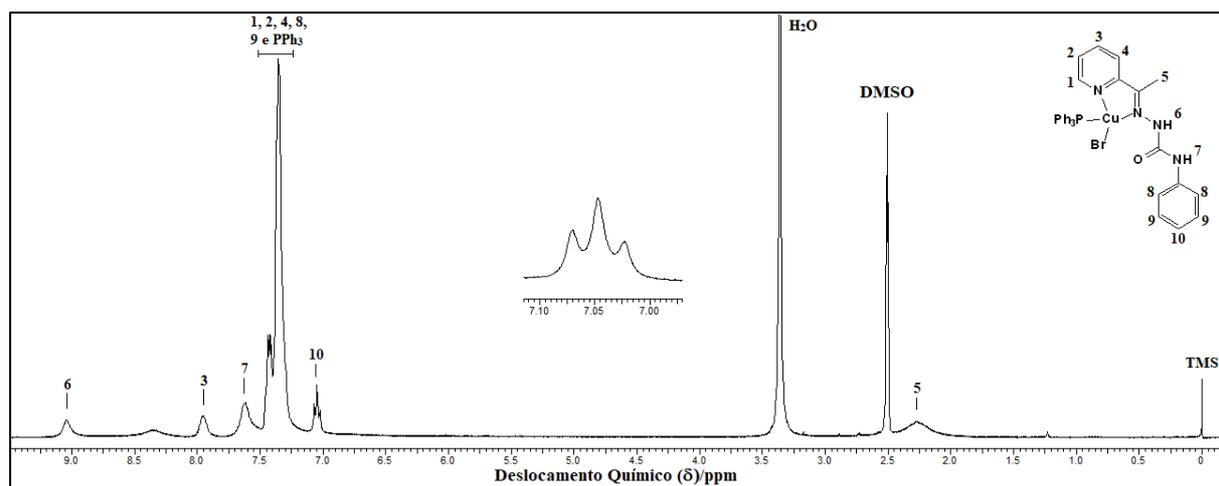


Figura A44. Espectro de RMN de ^1H do complexo (10) em DMSO-d_6 .

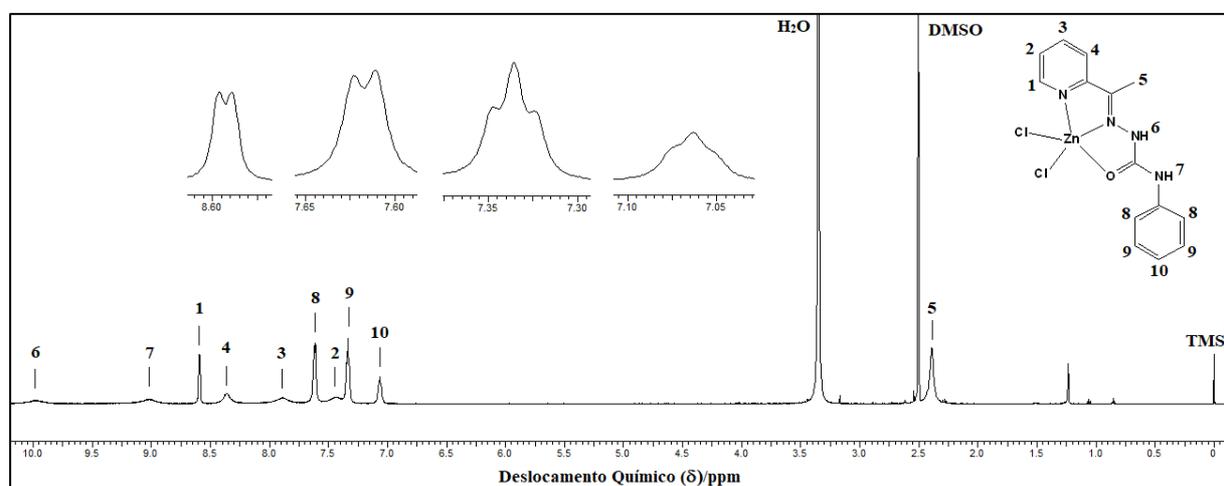


Figura A45. Espectro de RMN de ^1H do complexo (11) em DMSO-d_6 .

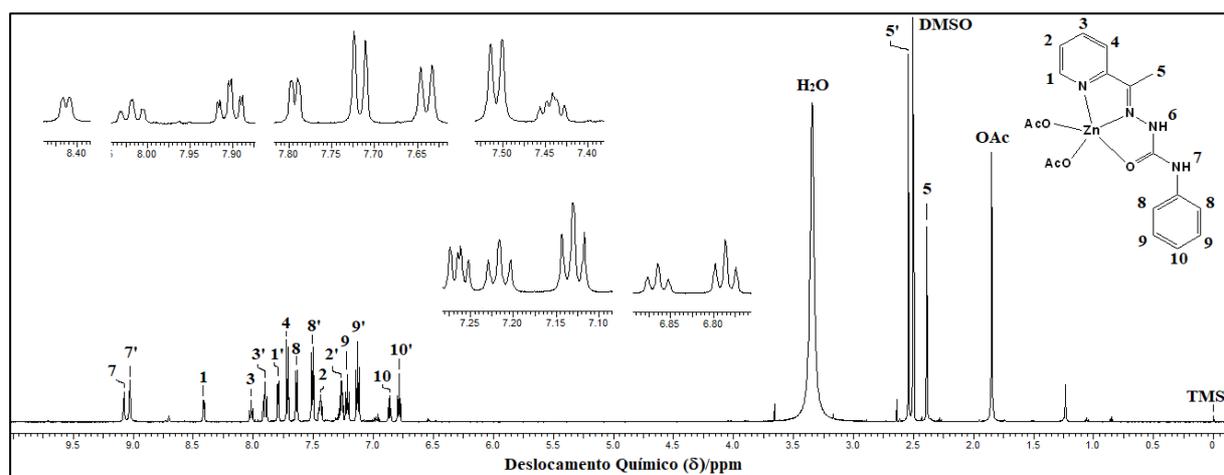


Figura A46. Espectro de RMN de ^1H do complexo (12) em DMSO-d_6 .

APÊNDICE V. Dados das análises de difração de raios X.

Tabela 35. Dados da coleta de intensidades e refinamento das estruturas cristalinas dos complexos (1), (2), (3), (4) e (7).

	(1)	(2)	(3)	(4)	(7)
Fórmula Molecular	C ₂₆ H ₂₂ CuN ₈ O ₂	C ₂₆ H ₂₂ ZnN ₈ O ₂	C ₁₃ H ₁₆ Cl ₂ CuN ₄ O ₃	C ₁₃ H ₁₆ Br ₂ CuN ₄ O ₃	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃ Cl ₂ Zn
Massa Molecular (g.mol⁻¹)	542,05	543,88	410,74	499,66	397,55
Sistema Cristalino	Ortorrômbico	Ortorrômbico	Triclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial	<i>Pbca</i>	<i>Pcab</i>	<i>P-1</i>	<i>P-1</i>	<i>P-1</i>
a (Å)	10,285 (2)	10,336(1)	8,698(11)	8,898(11)	8,134(3)
b (Å)	39,205(6)	12,006(1)	8,779(11)	8,934(11)	8,169(3)
c (Å)	11,940(2)	39,117(4)	12,649(16)	12,894(16)	13,381(4)
α (Å)	90	90	94,723(3)	95,985(2)	90,20(2)
β (Å)	90	90	96,994(3)	97,046(2)	91,58(3)
γ (Å)	90	90	118,855(2)	119,341(2)	112,42(3)
Volume (Å³)	4814,8	4854,2(9)	828,64(18)	870,61(19)	821,6(5)
Z	8	8	2	2	2
Densidade (mg.cm⁻³)	1,496	1,488	1,646	1,906	1,607
Coefficiente linear de absorção μ (mm⁻¹)	0,949	1,054	1,658	5,861	1,833
Reflexões Coletadas	91487	68947	19214	20209	12195
Reflexões independentes/R_{int}	4411/0,253	4340/0,164	3079/0,061	3219/0,084	3404/0,1152
Número de parâmetros	337	337	216	214	203
Correção de absorção	multi-scan	multi-scan	multi-scan	multi-scan	multi-scan
Máx./Mín. Transmissão	0,949/0,757	0,745/0,674	0,805/0,664	0,285/0,198	0,794/0,495
Índices de Discordância [I ≥ 2σ(I)]	0,065/0,130	0,052/0,105	0,035/0,077	0,034/0,072	0,049/0,103
Goodness-on-fit (F²)	1,012	1,014	1,118	1,082	0,931
Densidade eletrônica residual (e Å⁻³)	0,41 (1,318 Å de Cu1)	0,31 (1,250 Å de N1)	0,34 (0,909 Å de O1)	0,50 (0,994 Å de O3)	0,64 (1,193 Å de O3)

Tabela 36. Dados da coleta de intensidades e refinamento das estruturas cristalinas dos complexos **(8)**, **(9)**, **(10)**, **(11)** e **(12)**.

	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)
Fórmula Molecular	C ₂₄ H ₂₀ N ₆ O ₄ Zn	C ₃₄ H ₃₂ N ₅ OCIPCu	C ₃₂ H ₂₉ N ₄ OPCuBr	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ OZn	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₅ Zn
Massa Molecular (g.mol⁻¹)	521,83	656,60	660,01	390,56	437,75
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P-1</i>	<i>P2₁/n</i>
a (Å)	11,535(1)	16,162(1)	14,988(1)	7,404(6)	7,575(3)
b (Å)	8,455(1)	9,997(1)	10,099(1)	8,792(7)	18,003(6)
c (Å)	23,933(2)	20,869 (2)	21,218(1)	12,147(9)	14,289(5)
α (Å)	90	90	90	88,354(13)	90
β (Å)	94,041(4)	107,412(4)	109,903(1)	86,813(14)	99,449(6)
γ (Å)	90	90	90	84,514(14)	90
Volume (Å³)	2328,2(3)	3217,2(4)	3019,8(1)	785,6(10)	1922,2(11)
Z	4	4	4	2	4
Densidade (mg.cm⁻³)	1,489	1,356	1,452	1,651	1,513
Coefficiente linear de absorção μ (mm⁻¹)	1,099	0,847	2,131	1,909	1,315
Reflexões Coletadas	25143	30920	35713	11784	44169
Reflexões independentes/R_{int}	5730/0,049	8331/0,044	9267/0,041	2878/0,067	3554/0,144
Número de parâmetros	319	391	363	201	257
Correção de absorção	multi-scan	multi-scan	multi-scan	multi-scan	multi-scan
Máx./Mín. Transmissão	0,861/0,441	1,000/0,866	0,745/0,573	0,871/0,456	0,856/0,698
Índices de Discordância [I ≥ 2σ(I)]	0,049/0,045	0,041/0,091	0,040/0,078	0,042/0,090	0,048/0,113
Goodness-on-fit (F²)	1,018	1,002	1,012	1,058	1,023
Densidade eletrônica residual (e Å⁻³)	0,24 (0,891 Å de N4)	0,32 (0,870 Å de C15)	0,47 (0,678 Å de Br1)	0,3 (1,480 Å de Cl2)	0,54 (2,46 Å de H18b)

APÊNDICE VI. Artigos Publicados.

1 – Santiago, P. H. O.; Fujimori, M; Chagas, M. A. S.; França, E. L.; Honório-França, A. C.; Gatto, C. C.; Two Cu(I) complexes based on semicarbazone ligand: synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface and anticancer activity. *Structural Chemistry* **2020**, 31, 2020.

2 – Santiago, P. H. O.; Tiago, F. S.; Castro, M. S.; Souza, P. E. N.; Martins, J. B. L.; Gatto, C. C.; DFT analysis, spectroscopic study and biological activity of a newly synthesized benzoylhydrazone binuclear Cu(II) complex. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2020**, 204, 110949.

3 – Santiago, P. H. O.; Santiago, M. B.; Martins, C. H. G.; Gatto, C. C.; Copper(II) and zinc(II) complexes with hydrazone: synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface and antibacterial activity. *Inorganica Chimica Acta* **2020**, 508, 119632.



Two Cu(I) complexes based on semicarbazone ligand: synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface and anticancer activity evaluation against human cell lines

Pedro H. O. Santiago¹ · Mahmi Fujimori² · Marcio A. S. Chagas¹ · Eduardo L. França² · Adenilda C. Honorio-França² · Claudia C. Gatto¹

Received: 9 April 2019 / Accepted: 13 June 2019
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

Abstract

Two novel Cu(I) complexes with the 2-acetylpyridine-*N*(4)-phenyl semicarbazone (HL) ligand, [CuCl(HL)(PPh₃)]·CH₃CN (1) and [CuBr(HL)(PPh₃)] (2), were investigated by single-crystal X-ray analysis, Hirshfeld surface, and physicochemical and spectroscopic methods. In both cases, the Schiff base was coordinated by the bidentate ligand via the pyridine nitrogen and the iminic nitrogen atoms. A molecule of triphenylphosphine and a halide ion (Cl⁻ or Br⁻) completed the coordination sphere of the metal centers. The geometry around the copper atoms was distorted tetrahedral geometry. The secondary coordination sphere of Cu(I) is pentacoordinated and has weak interactions Cu···O of 2.906(1) Å and 2.783(1) Å. The 3D Hirshfeld surface and the 2D fingerprint plots of the complexes were analyzed quantitatively to verify the presence of intermolecular interactions. By their crystal structure of (2), it is possible to observe $\pi\cdots\pi$ stacking interactions between the pyridyl and phenyl rings from HL and also between phenyl rings and the triphenylphosphine ligands forming a 1D network. The biological activity of the Cu(I) salts, the free semicarbazone, and its Cu(I) complexes was evaluated against human cancer cell lines MCF-7 and nontumor cell lines PBMC.

Keywords Copper(I) complexes · Semicarbazone · Crystal structure · Hirshfeld surface · Cytotoxicity

Introduction

Semicarbazones are organic compounds with the structure composed by the R₂C=N-NH-C(O)-NR₂ group, which instigate great interest due their anticonvulsant, antimicrobial, and antineoplastic activity [1, 2]. The presence of nitrogen and oxygen atoms in semicarbazone structures motivated the use of these compounds as ligands in coordination chemistry. The keto-enol tautomerism and the possibility of these ligands to coordinate in neutral or anionic form enable the use of

semicarbazones in the synthesis of metal complexes with more variety of structures and applications [3–8]. Some metal complexes based on semicarbazone ligands can exhibit anti-tumor, antimicrobial, and other biological activities, an indicative of the chelation of metal ions with bioactive ligands is an effective way to develop new compounds with interesting pharmacological properties [9–12].

Copper is an essential element for many living organisms, responsible for different biological processes: energy metabolism, oxygen transport, and antioxidant activity [13, 14]. The Cu⁺ and Cu⁺² ions have good affinity with O-, N-, and S-containing ligands and are capable to form stable coordination compounds with pronounced biological activity [14–19]. Previous studies have shown that copper (II) complexes with salicylaldehyde semicarbazones have good anticancer potential and high selectivity [20, 21], and the modulation in the semicarbazone structures with the coordination of these compounds to the copper (II) ion can improve the biological activity of the semicarbazones [22].

Due to our interest in compounds based on semicarbazones [23, 24], this present work describes the synthesis, structural, and spectroscopic characterization of two new copper(I)

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s11224-019-01379-w>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Claudia C. Gatto
cggatto@gmail.com

¹ Laboratory of Inorganic Synthesis and Crystallography, University of Brasilia (IQ-UnB), Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasilia, DF CEP 70904-970, Brazil

² Institute of Biological and Health Science, Federal University of Mato Grosso, Barra do Garças CEP 78600-000, Brazil



DFT analysis, spectroscopic study and biological activity of a newly synthesized benzoylhydrazone binuclear Cu(II) complex

Pedro H.O. Santiago^a, Fernanda S. Tiago^b, Mariana S. Castro^c, Paulo E.N. Souza^d,
João B.L. Martins^{b,*}, Claudia C. Gatto^{a,**}

^a Laboratory of Inorganic Synthesis and Crystallography, Institute of Chemistry, University of Brasília, Brazil

^b Laboratory of Computational Chemistry, Institute of Chemistry, University of Brasília, Brazil

^c Laboratory of Toxinology, Department of Physiological Sciences, Institute of Biology, University of Brasília, Brazil

^d Laboratory of Electronic Paramagnetic Resonance, Institute of Physics, University of Brasília, Brazil



ARTICLE INFO

Keywords:

Cu(II) complex
Crystal structure, density functional theory
Antimicrobial activity

ABSTRACT

The current work reports a joint experimental and theoretical study of a novel Cu(II) complex $[\text{CuL}(\mu\text{-CH}_3\text{COO})]_2$, based on 2-acetylpyridine-benzoylhydrazone ligand (HL). The two Cu(II) atoms are five-coordinated, consisting of three *NNO*-donor atoms from the hydrazone ligand connected by acetate bridges. In addition to the structural analysis, the complete characterization includes magnetic susceptibility, elemental analysis, FT-IR and UV-Vis. Two different approaches of Density Functional Theory (DFT) with localized basis set and plane waves were performed. The theoretical calculations were used to optimize the complex geometry of the new structure allowing a better understanding of its spectroscopic properties with insights of most important interactions. Thereunto, we made a comparison between the following functionals: B3LYP, PBE1PBE, B3PW91, ω -B97XD, M06 (hybrids), CAM-B3LYP (long range hybrid), and B97-d (pure), using localized basis set, and for plane waves we used the PW91 functional. Considering the expected antifungal and antibacterial activity of hydrazone derivative ligand, the antimicrobial activity of HL and the complex $[\text{CuL}(\mu\text{-CH}_3\text{COO})]_2$ was tested against pathogenic Gram-positive and Gram-negative bacteria and fungi. The synthesized new structure of hydrazone complexed with copper (II) shows antimicrobial activity, and magnetic susceptibility results indicate weak antiferromagnetic coupling between the copper atoms.

1. Introduction

The huge interest in hydrazone derivatives are due to the versatility of these Schiff bases as coordination ligands for the synthesis and development of new complexes. Schiff bases with *N,N,O* coordination atoms typically afford stable complexes with most transition metal cations [1]. Hydrazones are known to exhibit complex biological activities, including antitumor, antiviral, antifungal, and antituberculosis properties [2–4]. These compounds are often used as ligands in coordination chemistry, and some of their metal complexes exhibit pronounced biological properties due to the $\text{NHN}=\text{CH}-$ group [5,6]. In addition, antimicrobial activity of hydrazone derivative complexes has been reported in the literature [7–12]. Therefore, the search for new complexes with biological properties that enhance the antimicrobial activity is an expanding field. Copper(II) complexes act as biologically active iron chelators, exhibit cytotoxicity to glioma cells and

antimicrobial and antitubercular activity [12–17]. The 2-acetylpyridine-benzoylhydrazone exhibits keto-enol tautomerism, and hydrazone ligands are capable to coordinate in neutral tridentate, monoanionic and bidentate neutral modes, thus affording several types of mononuclear, binuclear or polynuclear metal complexes [18–23].

Due to our interest on transition metal complexes chemistry with hydrazones [24,25], we detailed explored the synthesis and characterization of a new binuclear hydrazone copper complex through different characterization techniques, from X-ray, magnetic susceptibility, IR, to UV-Vis, including theoretical insights from such properties and evaluation of antibacterial and antifungal activities. Furthermore, these results provide helpful information to understand such complexes, in an attempt to develop new biologically active compounds. This study also establishes a methodology that takes into account the balance between computational effort and the quality of the results, and can be applied to analogue systems. We compared the

* Corresponding author.

** Correspondence to: C.C. Gatto, Instituto de Química, Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília, DF 70910-900, Brazil.

E-mail addresses: lopes@unb.br (J.B.L. Martins), cggatto@gmail.com (C.C. Gatto).



Research paper

Copper(II) and zinc(II) complexes with Hydrazone: Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface and antibacterial activity

Pedro H.O. Santiago^a, Mariana B. Santiago^b, Carlos H.G. Martins^b, Claudia C. Gatto^{a,*}^aLaboratory of Inorganic Synthesis and Crystallography, Institute of Chemistry, University of Brasília, Campus Darcy Ribeiro, 70904-970 Brasília, DF, Brazil^bLaboratory of Antimicrobial Testing Research, Institute of Biomedical Sciences, University of Uberlândia, Campus Umuarama, 38405-320 Uberlândia, MG, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Cu(II) and Zn(II) complexes
Hydrazone
Crystal structure
Antibacterial activity

ABSTRACT

The present study reports the synthesis and characterization of six Cu(II) and Zn(II) complexes with 2-cetylpyridinicotinichydrazone (HL). The characterization of the complexes were applied by conductivity measurements and spectroscopic techniques (FT-IR, UV-Vis, ESI(+)-MS and NMR ¹H). Four complexes have been studied by single crystal X-ray diffraction, [Cu(L)₂] (1), [Zn(L)₂] (2), [CuCl₂(HL)] (3) and [CuBr₂(HL)] (4). Important interactions upon the molecular packing were also performed by the analysis of their Hirshfeld surfaces and compared to the 2D-fingerprint plots. The characterizations indicates the formation of mononuclear Cu(II) and Zn(II) complexes with the hydrazone ligand coordinated to the metal ions in tridentate mode through the NNO chelating system. The antibacterial activity of HL and its metal complexes was tested against cariogenic bacteria strains.

1. Introduction

When it comes to clinical relevance for microbiology, the oral cavity is one of the most important habitats. The oral microbiota is colonized by various microorganisms including bacteria, fungi and viruses. Among these microorganisms that make up the microbiota, bacteria stand out due to their ability to cause oral diseases such as caries and endodontic infections [1]. Dental caries is one of the most prevalent infectious diseases and still a major health problem worldwide [2]. Therefore, one of the challenges of science is to develop new drugs that are effective and safe for clinical therapy [3].

Hydrazones are organic compounds characterized by the presence of the R₂C = NNHR group, which possess applications in organic synthesis, analytical chemistry and medicine [4–6]. These compounds can have different heteroatoms in its structure, which enables the use of hydrazones in coordination chemistry as multidentated ligands to the synthesis of metal complexes with pharmacological and catalytic properties [7–13].

Copper and zinc are known to be present in live organisms as trace metals, responsible for important biological processes, such as oxidoreduction and electron transfer reactions, oxygen transport, acid-base processes, etc. [14–16]. Actually, metal complexes based on hydrazones ligands attracted scientific interest due their broad pharmacological profile, with antitumor, antimicrobial and antitubercular potential [17–21]. In previous work Cindric et al. demonstrated that the

complexation of copper(II) ion to benzhydrazone's ligands improved the cytotoxic activity of the free ligands against THP-1 and HepG2 cells lines [22]. Rmanovic et al. reported previously two zinc(II) complexes with hydrazone ligand based on Girard's T reagent, which showed antimicrobial potential against different microorganisms strains [23].

In this work, we describe the synthesis and characterization of six copper(II) and zinc(II) complexes based on 2-acetylpyridinicotinichydrazone ligand (HL), which were characterized by FT-IR, electronic spectroscopy, mass spectrometry, ¹H NMR and CHN elemental analysis. The crystal structure of four complexes was elucidated by single crystal X-ray diffraction and analyzed by Hirshfeld Surface. Furthermore, the antibacterial potential of the synthesized compounds was evaluated against bacteria present in the oral cavity.

2. Experimental section

2.1. Materials, methods and instruments

The solvents and reagents were purchased from commercial sources and used without purification. The molar conductivities were measured in an ION DDS 12DW microprocessor conductimetric cell with platinum electrode, using 1x10⁻³ M solutions of the complexes in DMSO at room temperature. The FT-IR spectra of the compounds were obtained from KBr pellets, using a FT-IR Varian 640 spectrometer in the range of 4000–400 cm⁻¹. Electrospray ionization mass spectrometry analysis

* Corresponding author.

E-mail addresses: ccgatto@gmail.com, ccgatto@unb.br (C.C. Gatto).

DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE DE DISSERTAÇÃO DE Mestrado OU TESE DE DOUTORADO

Declaro que a presente dissertação/tese é original, elaborada especialmente para este fim, não tendo sido apresentada para obtenção de qualquer título e que identifique e cito devidamente todas as autoras e todos os autores que contribuíram para o trabalho, bem como as contribuições oriundas de outras publicações de minha autoria.

Declaro estar ciente de que a cópia ou o plágio podem gerar responsabilidade civil, criminal e disciplinar, consistindo em grave violação à ética acadêmica.

Brasília, 09 de abril de 2021.

Assinatura do/a discente: Pedro Santiago

Programa: Programa de Pós-graduação em Química

Nome completo: Pedro Henrique de Oliveira Santiago

Título do Trabalho: Estudo Cristalográfico e Biológico de Complexos de Cobre e Zinco com Hidrazonas e Semicarbazonas

Nível: () Mestrado (x) Doutorado

Orientador/a: Claudia Cristina Gatto