



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO CRISTALOGRÁFICA E ANÁLISE
BIOLÓGICA DE COMPLEXOS METÁLICOS COM
LIGANTES CARBAZATOS

GABRIELA SOUSA LIARTE

ORIENTADORA: PROF^a Dr^a CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2018



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO CRISTALOGRÁFICA E ANÁLISE BIOLÓGICA DE
COMPLEXOS METÁLICOS COM LIGANTES CARBAZATOS

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

GABRIELA SOUSA LIARTE

ORIENTADORA: PROF^a DR^a CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2018

FOLHA DE APROVAÇÃO

Comunicamos a aprovação da Defesa de Dissertação do (a) aluno (a) **Gabriela Sousa Liarte**, matrícula nº **16/0095662**, intitulada “**Síntese, elucidação cristalográfica e análise biológica de complexos metálicos com ligantes carbazatos**”, apresentada no (a) Auditório Lauro Morhy do Instituto de Química (IQ) da Universidade de Brasília (UnB) em 28 de fevereiro de 2018.

Prof.^a Dra. Claudia Cristina Gatto
Presidente de Banca (IQ/UnB)

Prof. Dr. Júlio Lemos de Macedo
Membro Titular (UnB)

Dr. Elon Ferreira de Freitas
Membro Titular (SEDF)

Prof. Dr. Wender Alves da Silva
Membro Suplente (IQ/UnB)

Em 28 de fevereiro de 2018.

Agradecimentos

Aos meus pais, Gilberto e Maria, e à minha irmã Beatriz, por todo o apoio, incentivo e carinho que me deram.

À professora Claudia Cristina Gatto, pela paciência e por todos estes anos de orientação.

Aos amigos do LASIC, Francielle, Pedro, Carolane, Márcio, Cássia, Eduardo, Isabelle e aos demais que passaram pelo laboratório, pela ajuda incondicional, pela paciência e pela amizade.

Aos professores e técnicos do Instituto de Química, por toda ajuda e conhecimento compartilhado.

Ao professor Carlos Henrique Gomes Martins da Universidade de Franca, pela realização das análises biológicas.

Aos membros da banca pela colaboração.

À CAPES pela bolsa de estudos.

RESUMO

Os carbazatos são compostos orgânicos que podem ser classificados como bases de Schiff que apresentam uma grande capacidade quelante e diversas aplicações biológicas e farmacológicas. A quantidade de complexos metálicos derivados de carbazatos não é grande, mas os poucos estudados já mostraram apresentar significativa atividade biológica frente a culturas de bactérias e fungos. Este trabalho descreve a síntese e a elucidação cristalográfica de complexos metálicos de Cu(II), Zn(II) e Ni(II) com ligantes carbazatos. Houve a formação de três complexos de cobre(II), sendo que dois deles são isoestruturais e apresentaram geometria pirâmide de base quadrada e o terceiro cristalizou-se na forma octaédrica. O complexo de níquel(II) também cristalizou-se na forma de octaedro, enquanto o complexo de zinco(II) apresentou um poliedro de coordenação na forma de um tetraedro distorcido. Os dois complexos octaédricos tiveram seus ligantes desprotonados a fim de estabilizar cargas metálicas e, conseqüentemente, o complexo como um todo. O foco deste trabalho foi o estudo estrutural desses complexos metálicos com carbazatos, sendo que eles foram elucidados através da análise de difração de raios X de monocristal e técnicas de espectroscopia vibracional na região do infravermelho, de absorção molecular na região do ultravioleta-visível, de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e análise elementar. Foram sintetizados dois diferentes carbazatos e foi possível fazer a elucidação estrutural do ligante 2-acetilpiridina etilcarbazato (**Hapec**) e dos complexos $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**2**), $[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$ (**3**), $[\text{Cu}(\text{apbc})_2]$ (**4**) e $[\text{Ni}(\text{apec})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**5**). A atividade biológica dos carbazatos e dos complexos metálicos estudados neste trabalho também foi avaliada frente diversas cepas de bactérias e fungos e os resultados para ela mostraram-se satisfatórios e ajudaram a confirmar que a coordenação a um centro metálico aumenta a atividade biológica de um determinado complexo.

ABSTRACT

Carbazates are organic compounds that may be classified as Schiff bases, which exhibit major chelating abilities and several biological and pharmacological applications. The amount of metal complexes derived from carbazates is not large, but the few complexes studied have already presented a meaningful biological activity against several bacterial and fungal cultures. This work describes the synthesis and crystallographic elucidation of Cu(II), Zn(II) and Ni(II) metal complexes with carbazate ligands. Three copper(II) complexes were formed, where two of them are isostructural with a square pyramid geometry and the third one crystallized in the octahedral form. The nickel(II) complex also crystallized as an octahedral, while the zinc(II) complex presented a coordination polyhedron in the form of a distorted tetrahedral. Both octahedral complexes had their ligands deprotonated in order to stabilize metal charges and, consequently, the whole complex. This work's focus is the structural study of these metal complexes with carbazates, which were elucidated through single crystal X ray diffraction technique, vibrational spectroscopy, molecular absorption in the ultraviolet-visible region, ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance, and elemental analysis. Two different carbazates were synthesized and it was possible to elucidate the structures of the ligand 2-acetylpyridine ethylcarbazate (**Hapec**) and the complexes $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**2**), $[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$ (**3**), $[\text{Cu}(\text{apbc})_2]$ (**4**) e $[\text{Ni}(\text{apbc})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**5**). In this work, it was also studied the biological activity of the carbazates and their complexes against several strains of bacteria and fungi. The results were satisfactory and helped to confirm that the coordination to the metal center increases the biological activity in a given complex.

SUMÁRIO

RESUMO	IV
ABSTRACT	V
LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE TABELAS	XI
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	XIII
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Carbazatos.....	3
1.2. Compostos de coordenação de cobre(II), níquel(II) e zinco(II).....	10
2. OBJETIVOS	17
3. PARTE EXPERIMENTAL	19
3.1. Materiais e Métodos	20
3.1.1. Reagentes e Solventes	20
3.2. Síntese dos Agentes Complexantes	20
3.2.1. Síntese do Ligante 2-acetilpiridinaetilcarbazato (Hapec)	21
3.2.2. Síntese do Ligante 2-acetilpiridinabenzilcarbazato (Hapbc)	21
3.3. Síntese dos Complexos	21
3.3.1. Síntese do Complexo (2-acetilpiridinaetilcarbazato)dicloridocobre(II) monohidratado [Cu(Hapec)Cl ₂] \cdot H ₂ O, (1)	21
3.3.2. Síntese do Complexo (2-acetilpiridinaetilcarbazato)dibromidocobre(II) monohidratado [Cu(Hapec)Br ₂] \cdot H ₂ O, (2)	22
3.3.3 Síntese do Complexo (2-acetilpiridinaetilcarbazato)dicloridozinco(II) [Zn(Hapec)Cl ₂], (3)	22
3.3.4. Síntese do Complexo bis(2-acetilpiridinabenzilcarbazato)cobre(II) [Cu(apbc) ₂], (4)	22
3.3.5. Síntese do Complexo bis(2-acetilpiridinaetilcarbazato)níquel(II) monohidratado [Ni(apec) ₂] \cdot H ₂ O, (5)	22
3.4. Métodos	23
3.4.1. Difração de Raios X de Monocristal.....	23
3.4.2. Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV)	26
3.4.3. Microanálise Elementar (CHN)	26
3.4.4. Ponto de Fusão (p.f.)	27

3.4.5. Espectroscopia na Região do Ultravioleta Visível	27
3.4.6. Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C	27
3.4.7. Estudo de atividade antibacteriana e antifúngica dos compostos derivados de carbazatos	27
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	29
4.1. Rendimento, Ponto de Fusão e Análise Elementar dos Derivados de Carbazatos	30
4.2. Análise Estrutural do Ligante 2-acetilpiridina Etilcarbazato, (Hapec)	31
4.3. Análise Estrutural do Complexo $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, (1)	35
4.4. Análise Estrutural do Complexo $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, (2)	38
4.5. Análise Estrutural do Complexo $[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$, (3)	41
4.6. Análise Estrutural do Complexo $[\text{Cu}(\text{apbc})_2]$, (4)	45
4.7. Análise Estrutural do Complexo $[\text{Ni}(\text{apec})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, (5)	48
4.8. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	50
4.9. Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível	53
4.10. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C	56
4.10.1. Análise de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C para o ligante Hapec	57
4.10.2. Análise de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C para o ligante Hapbc	58
4.10.3. Análise de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C para o complexo $[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$, (3)	59
4.11. Estudo da Atividade Antimicrobiana dos Ligantes e Complexos	60
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	64
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
APÊNDICES.....	71
APÊNDICE I: Espectros de infravermelho dos compostos Hapec , Hapbc , $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1), $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2), $[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$ (3), $[\text{Cu}(\text{apbc})_2]$ (4) e $[\text{Ni}(\text{apec})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5)	72
APÊNDICE II: Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C do ligante 2- acetilpiridina etilcarbazato (Hapec), do ligante 2-acetilpiridina benzilcarbazato (Hapbc) e do complexo $[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$ (3)	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1	Estrutura geral de uma base de Schiff, onde R'' pode ser um grupo aril ou alquil. Os grupos R e R' podem ser grupos aquil, aril ou hidrogênio.....	2
Figura 1.2	Estrutura geral dos carbazatos, sendo os grupamentos R = alquilas ou arilas	4
Figura 1.3	Mecanismo proposto para a síntese dos ligantes carbazatos por meio da catálise ácida. R ₁ e R ₃ podem ser grupos alquila ou arila, enquanto R ₂ pode ser um hidrogênio, um grupo alquila ou arila	4
Figura 1.4	Esquema do equilíbrio ceto-enólico de carbazatos	5
Figura 1.5	Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo [Pd(dffbec)Cl]	5
Figura 1.6	Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo [Fe(dffbec)] ³⁺	6
Figura 1.7	Representação estrutural da unidade assimétrica do complexo [Ni(apbc) ₂]	7
Figura 1.8	Representação estrutural da unidade assimétrica do complexo [Co(NSC) ₂ (3-apbc) ₂ (bc)]·H ₂ O	8
Figura 1.9	Representação estrutural da unidade assimétrica do complexo [Co(NCS) ₂ (bc-dap)]	9
Figura 1.10	Representação estrutural da unidade assimétrica do complexo [Zn(NCS) ₂ (bc-dap)]	10
Figura 1.11	Representação estrutural da unidade assimétrica do complexo [Zn(HATtsc)Cl ₂]·CH ₃ CN	11
Figura 1.12	Unidade assimétrica do complexo [Ni(HATtsc) ₂](NO ₃) ₂	12
Figura 1.13	Representação da estrutura cristalina do complexo [Cu(apsc)(μ-N ₃) ₂]	13
Figura 1.14	Representação da estrutura formada por ligações hidrogênio do complexo de cobre(II)	13
Figura 1.15	Estrutura do complexo [Cu(apsc)(μ-SCN)] ₂	14
Figura 1.16	Estrutura cristalina e molecular do complexo [Cu(Adpy)(NCS)(SCN)]	14
Figura 1.17	Estrutura cristalina e molecular do complexo [Cu ₂ (μ-	

	Cl) ₂ (Addpy) ₂]	15
Figura 3.1	Esquema reacional da síntese dos ligantes carbazatos. Sendo o grupo R –CH ₂ CH ₃ ou –CH ₂ C(C ₆ H ₅)	21
Figura 4.1	Esquema de obtenção dos dois ligantes carbazatos e dos cinco complexos obtidos a partir deles	30
Figura 4.2	Projeção ORTEP do ligante Hapec . Elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30 %	32
Figura 4.3	Interação intermolecular do ligante Hapec segundo o eixo cristalográfico <i>b</i> . As linhas pontilhadas indicam as ligações hidrogênio intermoleculares existentes na estrutura do ligante	34
Figura 4.4	Cela unitária do composto Hapec no plano cristalográfico <i>ac</i> e o diagrama referente ao grupo espacial <i>Pbca</i> da <i>International Tables for Crystallography</i>	34
Figura 4.5	Representação ORTEP da estrutura cristalina e molecular do complexo (1). Elipsoides térmicos representadas a um nível de 30% de probabilidade	35
Figura 4.6	Projeção da cela unitária de (1) no plano cristalográfico <i>ab</i> e projeção do diagrama para o grupo espacial <i>P$\bar{1}$</i> da <i>International Tables for Crystallography</i>	37
Figura 4.7	Arranjo supramolecular do complexo (1) formado pela existência de ligações hidrogênio intermoleculares. Interações representadas por linhas pontilhadas	38
Figura 4.8	Diagrama ORTEP do complexo (2). Os elipsoides térmicos se apresentam em um nível de probabilidade de 30%	39
Figura 4.9	Representação da cela unitária do completo (2) vista através do plano cristalográfico <i>ac</i> e diagrama extraído da <i>International Tables for Crystallography</i> referente ao grupo espacial <i>P$\bar{1}$</i>	41
Figura 4.10	Diagrama ORTEP para o complexo (3). Elipsoides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade	42
Figura 4.11	Representação da cela unitária do complexo (3) e diagrama extraído da <i>International Tables for Crystallography</i> referente ao grupo espacial <i>P2₁/n</i>	44
Figura 4.12	Diagrama ORTEP da estrutura cristalina e molecular do complexo	

	(4). Elipsoides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade	45
Figura 4.13	Representação do poliedro de coordenação do complexo (4).....	47
Figura 4.14	Representação da cela unitária do complexo (4) vista através do plano cristalográfico <i>ab</i> e diagrama extraído da <i>International Tables for Crystallography</i> referente ao grupo espacial $P2_1/c$	48
Figura 4.15	Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo (5). Elipsoides térmicas estão em um nível de probabilidade de 30%	48
Figura 4.16	Projeção da cela unitária de (5) no plano cristalográfico <i>bc</i> e projeção do diagrama para o grupo espacial $P2_1/n$ da <i>International Tables for Crystallography</i>	50
Figura 4.17	Espectros de absorção do ligante Hapbc (a) e dos complexos $[Cu(Hapbc)Cl_2] \cdot H_2O$ (b), $[Cu(Hapbc)Br_2] \cdot H_2O$ (c), $[Zn(Hapbc)Cl_2]$ (d) e $[Ni(apbc)_2] \cdot H_2O$ (e)	54
Figura 4.18	Espectros de absorção do ligante Hapbc (a) e do complexo $[Cu(apbc)_2]$ (b)	55
Figura 4.19	Espectro de absorção eletrônica dos complexos (1), (2), (4) e (5) mostrando as transições d-d, a uma concentração de $2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, em DMF (à esquerda) e em MeOH (à direita)	56
Figura A1.1	Espectro de infravermelho do ligante 2-acetilpiridina etilcarbazato (Hapbc)	72
Figura A1.2	Espectro de infravermelho do ligante 2-acetilpiridina benzilcarbazato (Hapbc)	72
Figura A1.3	Espectro de infravermelho do complexo $[Cu(Hapbc)Cl_2] \cdot H_2O$ (1) ..	72
Figura A1.4	Espectro de infravermelho do complexo $[Cu(Hapbc)Br_2] \cdot H_2O$ (2) .	73
Figura A1.5	Espectro de infravermelho do complexo $[Zn(Hapbc)Cl_2]$ (3)	73
Figura A1.6	Espectro de infravermelho do complexo $[Cu(apbc)_2]$ (4)	73
Figura A1.7	Espectro de infravermelho do complexo $[Ni(apbc)_2] \cdot H_2O$ (5)	74
Figura A2.1	Espectro de RMN 1H do ligante 2-acetilpiridina etilcarbazato (Hapbc)	75
Figura A2.2	Espectro de RMN ^{13}C do ligante 2-acetilpiridina etilcarbazato (Hapbc)	75
Figura A2.3	Espectro de RMN 1H do ligante 2-acetilpiridina benzilcarbazato	

	(Hapbc)	75
Figura A2.4	Espectro de RMN ^{13}C do ligante 2-acetilpiridina benzilcarbazono (Hapbc)	76
Figura A2.5	Espectro de RMN ^1H do complexo $[\text{Zn}(\text{Hapbc})\text{Cl}_2]$ (3)	76
Figura A2.6	Espectro de RMN ^{13}C do complexo $[\text{Zn}(\text{Hapbc})\text{Cl}_2]$ (3)	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1	Dados da coleta de intensidades e do refinamento do ligante Hapec e dos complexos $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1) , $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2)	24
Tabela 3.2	Dados da coleta de intensidades e do refinamento dos complexos $[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$ (3) , $[\text{Cu}(\text{apbc})_2]$ (4) e $[\text{Ni}(\text{apec})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5)	25
Tabela 4.1	Dados de ponto de fusão, rendimento e análise elementar dos compostos	31
Tabela 4.2	Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto Hapec . Os desvios padrão estão representados entre parênteses	33
Tabela 4.3	Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo (1) . Os desvios encontram-se entre parênteses	36
Tabela 4.4	Relação de comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo (2) . Os desvios encontram-se entre parênteses	39
Tabela 4.5	Relação de ângulos e comprimentos de ligação selecionados para o complexo (3) . Desvio padrão entre parênteses	42
Tabela 4.6	Relação de ângulos e comprimentos de ligação selecionados para o complexo (4) . Desvio padrão entre parênteses	46
Tabela 4.7	Relação de ângulos e comprimentos de ligação selecionados para o complexo (5) . Desvios encontram-se entre parênteses	49
Tabela 4.8	Frequências de estiramento e deformação angular (em cm^{-1}) dos principais modos de vibração presentes nos espectros dos ligantes Hapec e Hapbc e dos compostos $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1) , $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2) , $[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$ (3) , $[\text{Cu}(\text{apbc})_2]$ (4) e $[\text{Ni}(\text{apec})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5)	51
Tabela 4.9	Resultados obtidos dos espectros de absorção na região ultravioleta (concentração de $2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$). Entre parênteses estão os valores de $\log \epsilon$	53
Tabela 4.10	Dados das bandas de transição d-d obtidos dos espectros dos complexos derivados de ligantes carbazatos com concentração de $2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em MeOH e DMF	56
Tabela 4.11	Valores de deslocamento químico (δ) dos núcleos de ^1H e ^{13}C obtidos nas análises de ressonância magnética nuclear do ligante	

	Hapec	57
Tabela 4.12	Valores de deslocamento químico (δ) dos núcleos de ^1H e ^{13}C obtidos nas análises de ressonância magnética nuclear do ligante	
	Hapbc	58
Tabela 4.13	Valores de deslocamento químico (δ) dos núcleos de ^1H e ^{13}C obtidos nas análises de ressonância magnética nuclear do complexo $[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$, (3)	59
Tabela 4.14	Dados de atividade antimicrobiana para todos os compostos frente a diversas cepas de bactérias (MIC em $\mu\text{g mL}^{-1}$)	61
Tabela 4.15	Atividade antifúngica para os ligantes e complexos frente a três cepas de fungos (MIC em $\mu\text{g mL}^{-1}$)	63

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

dffbec	2-difenilfosfinobenzilideno etilcarbazato
bc	Benzilcarbazato
bc-dap	2,6- diacetilpiridina benzilcarbazato
Hattsc	2-acetil-2-tiazolina tiossemicarbazona
apsc	2-acetilpiridina semicarbazona
adpy	2-acetilpiridina adamantohidrazona
addpy	di-2-piridilcetona adamantohidrazona
3-apbc	3-acetilpiridina benzilcarbazato
Hapc	2-acetilpiridina etilcarbazato
Hapbc	2-acetilpiridina benzilcarbazato
bpfs	2-benzoilpiridina fenilsemicarbazona
fppcfh	2-formilpiridina para-cloro-fenilhidrazona
bpmh	2-benzoilpiridina metilhidrazona
bpsh	2-benzoilpiridina salicilhidrazona
bpih	2-benzoilpiridina isocotinahidrazona
bpfh	2-benzoilpiridina furanohidrazona
bpbh	2-benzoilpiridina benzilhidrazona
v	Estiramento
δ py	Deformação angular do anel piridina
δ	Deslocamento químico
τ	Parâmetro de Addison
τ_4	Parâmetro de Okuniewski
dmf, DMF	N,N-dimetilformamida
MeOH	Metanol
MeCN	Acetonitrila

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Uma das áreas da química que vem sendo bastante estudada nos últimos anos é a Química Inorgânica Medicinal. A sua importância e interesse para a comunidade científica é derivada da grande interdisciplinaridade que ela apresenta, principalmente com as áreas de medicina, biologia e farmácia.^{1,2} Esta área da química se originou com os trabalhos de Paul Ehrlich em 1908. Ele fez uso de complexos metálicos, entre eles os de arsênio, na preparação de medicamentos que tivessem um tratamento eficaz contra a sífilis.³ Além deste trabalho, o descobrimento das atividades antitumorais da cisplatina, feito por Rosenberg em 1965, revolucionou o tratamento de câncer testicular, ao diminuir em 80% as mortes causadas por esta doença em 1975.⁴

Devido a isso ocorreu o crescente interesse em se utilizar complexos metálicos como agentes terapêuticos. Os estudos mais recentes incluem complexos formados por ligantes bases de Schiff, que são moléculas formadas pela presença de uma ligação dupla carbono-nitrogênio, sendo que este nitrogênio deve estar ligado a um grupo alquila ou arila (Figura 1.1).⁵

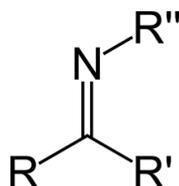


Figura 1.1. Estrutura geral de uma base de Schiff, onde R'' pode ser um grupo aril ou alquil. Os grupos R e R' podem ser grupos alquil, aril ou hidrogênios.

Os ligantes carbazatos são considerados bases de Schiff e são uma classe de ligantes que ainda não apresentam estudos aprofundados nas áreas de química estrutural e biológica. Mesmo com a pouca exploração do potencial dos carbazatos, é possível aferir que a atuação deles deve ser similar a de complexos metálicos derivados de ditiocarbazatos, hidrazonas e semicarbazonas, por eles apresentarem estruturas semelhantes.⁶⁻⁸ Essas classes de ligantes foram extensivamente estudadas, apresentando dezenas de complexos com aplicações biológicas e farmacológicas, além de também se mostrarem úteis em reações eletroquímicas.^{9,10}

Além disso, muitos metais desempenham funções importantes nos seres vivos, devido à possibilidade que apresentam de interagir com moléculas biológicas, como as proteínas e o DNA. Íons de cobre, por exemplo, fazem parte da estrutura da

hemocianina, proteína responsável pelo fornecimento de oxigênio aos tecidos de artrópodes. Íons de zinco fazem parte do organismo humano por serem sítios ativos e desempenhar funções estruturais na carboxipeptidase, proteína que auxilia no catabolismo e na maturação de outras proteínas. Já os íons de níquel estão presentes na proteína urease, que hidrolisa a ureia a amônia e carbamato.¹¹⁻¹³

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi sintetizar e caracterizar novos carbazatos e seus complexos metálicos, aliando as propriedades quelantes dos ligantes carbazatos às importantes funções que íons metálicos apresentam em organismos vivos, a fim de se obter complexos que possuam uma possível aplicação farmacológica e biológica. Com isto, o trabalho também contribuirá com o desenvolvimento da área de Química de Coordenação e possivelmente com a área da Química Inorgânica Medicinal.

1.1. Carbazatos

Os carbazatos constituem uma classe de ligantes orgânicos e, como tais, têm a capacidade de agir como agentes quelantes de íons metálicos. Esta capacidade quelante que ligantes orgânicos em geral possuem está fortemente associada à capacidade destes ligantes agirem combatendo diversas doenças.

Os ligantes carbazatos podem ser classificados como bases de Schiff e são formados por meio de uma reação de condensação entre um aldeído ou cetona, e uma amina primária. As bases de Schiff são compostos orgânicos muito utilizados, apresentando uma grande variedade de aplicações biológicas, entre elas propriedades antibacterianas, antifúngicas e anti-inflamatórias.^{14,15} Como os carbazatos são bases de Schiff, há este grande interesse no estudo deles, com a intenção de se obter também compostos com algum tipo de aplicabilidade farmacológica ou biológica para a sociedade.

Os carbazatos em geral apresentam átomos de oxigênio que possuem pares de elétrons isolados capazes de serem compartilhados com cátions metálicos. Os complexos derivados destes ligantes são os produtos que efetivamente poderão ser utilizados em medicamentos para combater doenças. A Figura 1.2 mostra a estrutura geral destes carbazatos.

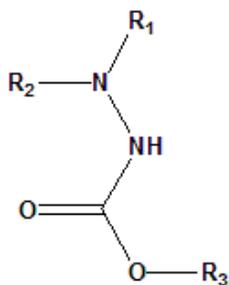


Figura 1.2. Estrutura geral dos carbazatos, sendo os grupamentos R = alquilas ou arilas.

O processo sintético para obter os ligantes carbazatos ocorre através de uma reação de condensação entre uma cetona ou aldeído e um carbazato, em meio ácido, básico ou neutro, sendo que há uma maior propensão da formação efetiva do ligante se o meio estiver em pH ácido, já que este pH facilita o ataque nucleofílico da amina ao carbono da cetona ou aldeído.¹⁶ O mecanismo geral de formação dos ligantes carbazatos encontra-se representado na Figura 1.3.

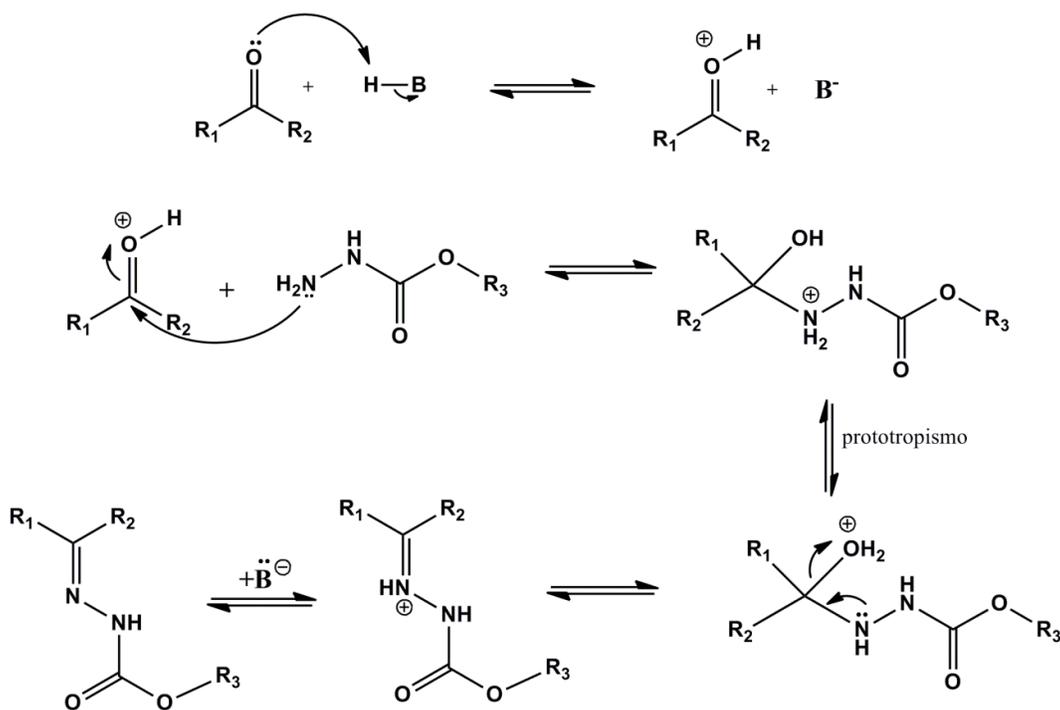


Figura 1.3. Mecanismo proposto para a síntese dos ligantes carbazatos por meio da catálise ácida. R₁ e R₃ podem ser grupos alquila ou arila, enquanto R₂ pode ser um hidrogênio, um grupo alquila ou arila.

As estruturas dos ligantes carbazatos podem ainda se encontrar em duas formas tautoméricas: cetônica ou enólica, conforme representadas na Figura 1.4. Essa diferença entre as duas estruturas pode modificar a forma de coordenação dos ligantes aos centros metálicos e, portanto, a forma como estes complexos podem atuar quando aplicados em algum fármaco.

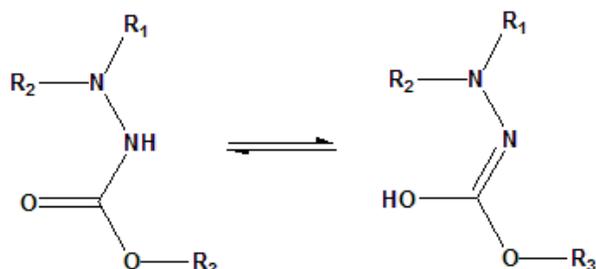


Figura 1.4. Esquema do equilíbrio ceto-enólico de carbazatos.

Em 2014, Milenković e colaboradores¹⁷ fizeram estudos cristalinos e de atividade antimicrobiana de complexos de ferro(III) e paládio(II) com ligantes carbazatos. O complexo de paládio(II) foi obtido através de uma reação de condensação entre o ligante 2-difenilfosfinobenzilideno etilcarbazato (dffbec) e o sal de paládio $K_2[PdCl_4]$, em uma mistura de etanol e água. Na Figura 1.5 está representada a estrutura cristalina e molecular deste complexo, que se cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $C2/c$.

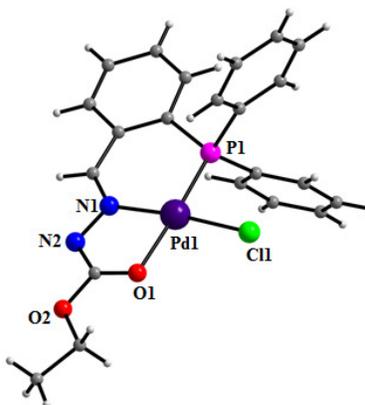


Figura 1.5. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo $[Pd(dffbec)Cl]$.

É possível observar que o paládio coordenou-se ao átomo de nitrogênio azometínico, ao átomo de oxigênio carbonílico e ao átomo de fósforo da fosfina, todos pertencentes à estrutura do ligante. Além disso, o átomo central está coordenado a um

íon cloreto proveniente do sal utilizado na reação, fazendo com que o paládio(II) apresente uma geometria quadrado planar.

Um complexo de ferro(III), também descrito no trabalho de Milenković,¹⁷ apresenta uma estrutura bem diferente da estrutura do complexo de paládio. A Figura 1.6 abaixo mostra a unidade assimétrica deste complexo de ferro(III) com o ligante 2-difenilfosfinobenzilideno etilcarbazato (dffbec).

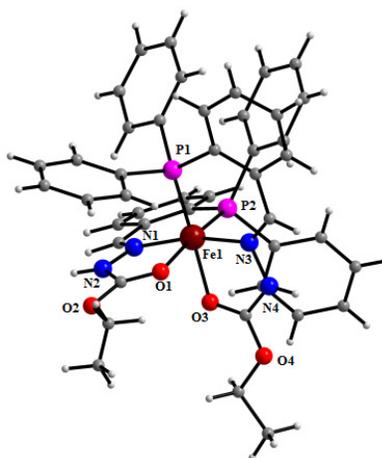


Figura 1.6. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo $[\text{Fe}(\text{dffbec})]^{3+}$.

A diferença fundamental encontrada entre o complexo de ferro e o de paládio, é que o de ferro é formado por duas moléculas do ligante coordenadas ao metal, fazendo com que o centro metálico apresente uma geometria octaédrica. Esse complexo cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$, com quatro unidades assimétricas na cela unitária. Além disso, o complexo $[\text{Fe}(\text{dffbec})]^{3+}$ se apresenta na forma de um cátion, e a sua carga é neutralizada pela presença de dois íons FeCl_4^- e um íon cloreto, íons estes que não estão presentes na Figura 1.5 para fins de clareza da estrutura.

Interessantemente, os autores também relatam a aplicação biológica que o ligante e os complexos de ferro(III) e paládio(II) apresentaram. Eles foram testados frente a oito diferentes cepas de bactérias Gram positivas e negativas e uma cepa de fungo. As bactérias podem em geral ser classificadas em dois grandes grupos, dependendo da complexidade de suas paredes celulares. As bactérias que apresentam paredes celulares mais simples e retêm uma cor roxa no teste de Gram são chamadas de Gram positivas e as que apresentam paredes celulares mais complexas e não retêm a cor roxa no teste de Gram, ficando com uma cor avermelhada, são chamadas de Gram negativas. Por elas apresentarem diferentes tipos de parede celular e por poderem se

comportar de formas diferentes frente aos compostos antibacterianos, é necessário que se avalie estes dois tipos de bactérias na análise biológica que se deseja fazer.¹⁸

Os resultados da análise antimicrobiana dos complexos mostraram que frente a todas as cepas de bactérias e fungos, a atividade antimicrobiana dos complexos foi mais pronunciada que a atividade dos ligantes em sua forma livre. Além disso, a atividade antibacteriana do complexo de ferro(III) foi mais efetiva que a do complexo de paládio(II). Os complexos também apresentaram maior atividade antifúngica do que os seus materiais de partida e, diferentemente da atividade antibacteriana, a atividade antifúngica foi mais pronunciada no complexo de paládio(II) do que no complexo de ferro(III).

Com os dados apresentados e comparando com artigos anteriores deste mesmo autor,^{19,20} é possível perceber que os complexos que apresentam geometria octaédrica apresentam uma atividade antibacteriana muito mais pronunciada com relação aos complexos com geometria quadrado planar com o mesmo ligante. Indicando que a geometria e a natureza eletrolítica dos complexos podem causar seletividade da atividade antimicrobiana.

No ano de 2017, Nithya e colaboradores²¹ publicaram um estudo no qual ocorreu a avaliação química e biológica dos complexos de níquel(II), manganês(II) e cobalto(II) derivados dos ligantes 2-, 3- ou 4-acetilpiridina benzilcarbazato. A estrutura do complexo de níquel $[\text{Ni}(\text{apbc})_2]$ pode ser observada na Figura 1.7.

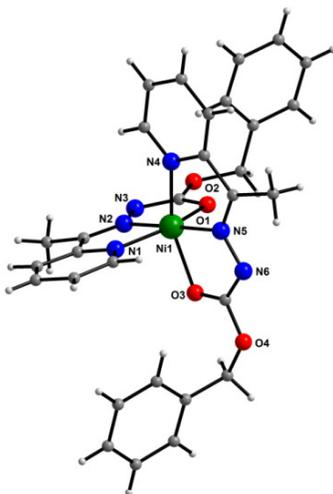


Figura 1.7. Representação estrutural da unidade assimétrica do complexo $[\text{Ni}(\text{apbc})_2]$.

O complexo de níquel(II) cristaliza no sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial $Aba2$. A unidade assimétrica deste complexo é constituída por duas moléculas

desprotonadas do ligante 2-acetilpiridina benzilcabazato coordenadas através dos três sítios de coordenação disponíveis *NNO* ao centro metálico de níquel. Este complexo apresenta uma geometria octaédrica em que os dois ligantes encontram-se cristalizados na forma do tautômero enol. A representação da estrutura cristalina e molecular do complexo de cobalto(II) também estudado neste artigo pode ser observada na Figura 1.8.

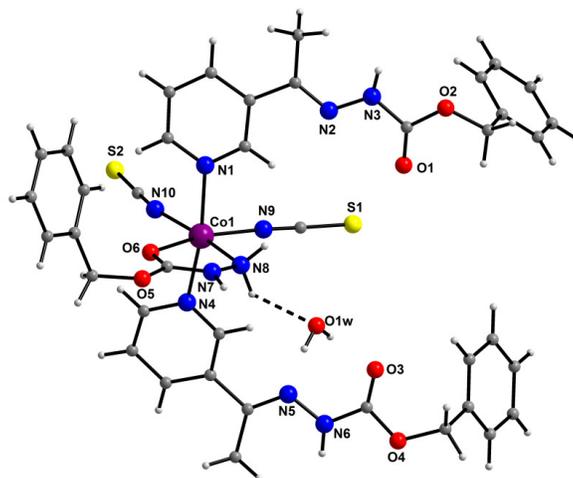


Figura 1.8. Representação estrutural da unidade assimétrica do complexo $[\text{Co}(\text{NCS})_2(3\text{-apbc})_2(\text{bc})]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

O complexo de cobalto(II) cristaliza no sistema cristalino monoclinico com grupo espacial $P2_1/n$ e, mesmo apresentando a mesma geometria do complexo de níquel(II), a unidade assimétrica deste complexo é bem distinta da unidade do complexo de níquel $[\text{Ni}(\text{apbc})_2]$. O centro metálico de cobalto se coordena a dois íons tiocianato através dos seus átomos de nitrogênio e também se coordena a duas moléculas do ligante 3-acetilpiridina benzilcabazato (3-apbc) através dos nitrogênios piridínicos. Além disso, uma molécula de benzilcabazato se coordena ao cobalto através de um átomo de nitrogênio e do oxigênio carbonílico, fazendo com o complexo adotasse uma geometria octaédrica. As moléculas do ligante nesta estrutura se apresentam em sua forma neutra e por isso encontram-se coordenadas na forma do tautômero cetônico.

Além da análise estrutural, o potencial antimicrobiano destes complexos também foi analisado. O complexo $[\text{Ni}(\text{apbc})_2]$ foi o único composto do artigo que foi completamente inativo frente a cepas de bactérias e fungos. Já o complexo $[\text{Co}(\text{NCS})_2(3\text{-apbc})(\text{bc})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ foi o que apresentou uma das maiores atividades antibacterianas frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas em concentrações de $80 \mu\text{g mL}^{-1}$. O complexo de cobalto também foi o que mais apresentou capacidade de

inibição do crescimento de fungos. Este artigo de forma geral não apresentou razões pelas quais um complexo foi mais ativo que outro frente a cepas de bactérias e fungos. No entanto, a maior variedade de ligantes e sítios de coordenação do complexo de cobalto pode ter favorecido e elevado a atividade antibacteriana, visto que há uma maior diferença de polaridade entre o núcleo polar e o envelope lipídico que envolve este complexo.²²

Em 2018, os mesmos autores do artigo anterior²³ sintetizaram, caracterizaram e analisaram o comportamento espectroscópico e térmico de complexos metálicos da primeira série de transição, derivados do ligante 2,6-diacetilpiridina benzilcarbazato (bc-dap). A Figura 1.9 traz a representação da estrutura cristalina e molecular do complexo de cobalto(II) reportado neste artigo.

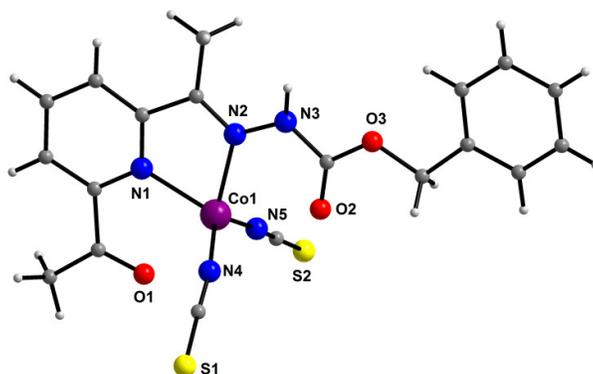


Figura 1.9. Representação estrutural da unidade assimétrica do complexo $[\text{Co}(\text{NCS})_2(\text{bc-dap})]$.

Este complexo cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$. A unidade assimétrica deste complexo é constituída por um átomo de cobalto coordenado de forma bidentada a uma molécula do ligante 2,6-diacetilpiridina (bc-dap) por meio do átomo de nitrogênio piridínico e do átomo de nitrogênio azometínico. O ligante está coordenado na forma do seu tautômero cetônico, sendo possível evidenciar isto através do comprimento da ligação C(10)–O(2) na coordenação com o centro metálico. As análises de infravermelho (IV), ultravioleta-visível (UV-Vis) e Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) auxiliaram na confirmação da formação da estrutura representada na Figura 1.9. As análises de infravermelho mostraram um deslocamento na frequência de estiramento da ligação C=N para números de onda menores e da ligação N–N para números de onda maiores, quando comparados aos valores encontrados para o ligante em sua forma livre. Analisando a espectroscopia de absorção no ultravioleta-visível observa-se a aparição de bandas d-d

no espectro do complexo de cobalto em comparação com o espectro do ligante como uma forma de auxiliar na confirmação da formação do complexo.

Neste mesmo artigo,²³ houve ainda a discussão da formação de um complexo de zinco(II) com o ligante 2,6-diacetilpiridina benzilcarbazato. A representação da estrutura deste complexo pode ser observada na Figura 1.10.

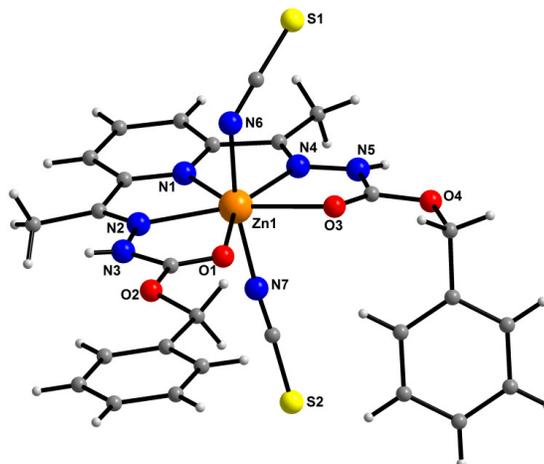


Figura 1.10. Representação estrutural da unidade assimétrica do complexo $[Zn(NCS)_2(bc-dap)]$.

O complexo $[Zn(NCS)_2(bc-dap)]$ apresenta uma estrutura molecular com geometria completamente diferente do complexo de cobalto(II) discutido anteriormente, mesmo sendo formados pelas mesmas quantidades de íons e moléculas. A unidade assimétrica deste complexo é formada por uma molécula do ligante 2,6-diacetilpiridina benzilcarbazato coordenada por meio dos dois sítios de nitrogênio azometínico, dos dois sítios de oxigênio carbonílico e por meio do nitrogênio piridínico, apresentando uma geometria bipiramidal pentagonal. A análise de infravermelho do complexo auxiliou na confirmação da formação do complexo ao avaliar os deslocamentos das bandas referentes aos estiramentos $C=O$ e $C=N$, que foram deslocados para menores números de onda, enquanto foi observado um deslocamento para maiores números de onda referente ao estiramento da ligação $N-N$. O RMN de 1H auxiliou na confirmação da estrutura ao apresentar a quantidade exata de sinais de ressonância que se encontram nos deslocamentos químicos ideais.

1.2. Compostos de Coordenação de Cobre(II), Níquel(II) e Zinco(II)

As aplicações de complexos metálicos na medicina já são conhecidas há alguns anos. A literatura científica está repleta de casos em que estes complexos metálicos

foram utilizados em favor da medicina. Como exemplos, pode-se citar a utilização de complexos de cobre no combate a leishmaniose e malária²⁴⁻²⁶ e a utilização de complexos de zinco no combate a câncer de pulmão e estômago.²⁷

Em 2011, Viñuelas-Zahinos e colaboradores²⁸ dissertaram acerca da síntese, caracterização espectroscópica e análise da atividade antibacteriana de complexos metálicos com o ligante 2-acetil-2-tiazolina tiossemicarbazona (Hattsc). A estrutura de um complexo de zinco(II) derivada deste ligante pode ser observada na Figura 1.11.

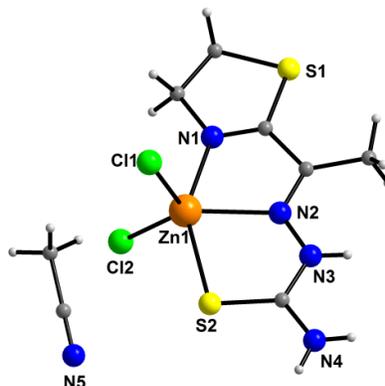


Figura 1.11. Representação estrutural da unidade assimétrica do complexo $[Zn(Hattsc)Cl_2] \cdot CH_3CN$.

O complexo $[Zn(Hattsc)Cl_2] \cdot CH_3CN$ é formado por um cátion de zinco(II) coordenado ao ligante 2-acetil-2-tiazolina tiossemicarbazona através dos sítios de coordenação *NNS*, além de estar coordenado a dois íons cloretos. Na estrutura cristalina deste complexo há ainda uma molécula de acetonitrila que age como solvente de cristalização. Desta forma, o átomo de zinco adota uma geometria pirâmide de base quadrada. A formação desta estrutura cristalina pôde ainda ser confirmada por algumas análises espectroscópicas, como a espectroscopia de infravermelho e a espectroscopia de ressonância magnética nuclear. Nos espectros de infravermelho foram analisados principalmente os deslocamentos das bandas de estiramento $\nu(C=N)$ e $\nu(C=S)$ para menores números de onda, mostrando o enfraquecimento destas ligações devido à coordenação ao átomo de zinco, confirmando assim a formação do complexo. A discussão dos espectros de RMN ajudou na confirmação do tipo de tautômero com o qual ocorreu a formação do complexo, que neste caso foi o tautômero tiona. Outra estrutura cristalina presente neste artigo é a do complexo de níquel(II), que pode ser observada na Figura 1.12.

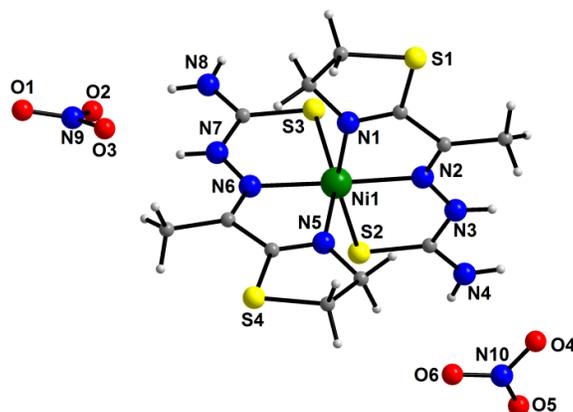


Figura 1.12. Unidade assimétrica do complexo $[\text{Ni}(\text{Hattsc})_2](\text{NO}_3)_2$.

Os parâmetros cristaloquímicos obtidos pela técnica de difração de raios X de monocristal mostram que o complexo $[\text{Ni}(\text{Hattsc})_2](\text{NO}_3)_2$ cristaliza no sistema monoclinico com grupo espacial $P2_1/c$. A unidade assimétrica deste complexo é constituída por duas moléculas neutras do ligante 2-acetil-2-tiazolina tiossemicarbazona coordenadas de forma tridentada. O complexo formado apresenta uma carga 2+ que é contrabalaneada com a presença de dois íons nitratos na estrutura cristalina. A análise do espectro de infravermelho mostrou um enfraquecimento das ligações C=N e C=S que confirmam a formação complexo de níquel(II). O espectro de absorção no ultravioleta-visível do complexo de níquel(II) também auxilia na confirmação de sua formação ao apresentar um deslocamento na banda referente à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ e ao apresentar o aparecimento de uma banda ausente do espectro do ligante, que é referente à transição d-d.

Além das análises espectroscópicas, também foi feita uma avaliação do potencial antibacteriano dos complexos em comparação com os ligantes frente à diferentes cepas de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Esta análise mostrou que os complexos de níquel(II) e zinco(II) estudados neste trabalho não possuem atividade bacteriana significativa. No entanto, os complexos de cádmio(II) apresentados mostraram uma grande capacidade de inibir o crescimento das bactérias, quando comparado à capacidade que os materiais de partida possuem.

Em 2013, Shaabani e colaboradores²⁹ publicaram um trabalho sobre a atividade antimicrobiana de complexos de cobre(II) com o ligante 2-acetilpiridina semicarbazona (apsc), além de apresentar um estudo da estrutura cristalina destes complexos.

O primeiro complexo apresentado neste trabalho é constituído por duas

moléculas do ligante 2-acetilpiridina semicarbazona, coordenadas cada uma a um átomo de cobre, os quais estão unidos em ponte por dois íons azoteto (N^3). Devido ao ligante estar coordenado de forma tridentada ao metal, o poliedro de coordenação dos dois átomos de cobre é o de uma pirâmide de base quadrada. A base da pirâmide é formada pelos três sítios de coordenação do ligante e um átomo de nitrogênio do íon azoteto e o ápice é ocupado por um átomo de nitrogênio de um segundo íon azoteto, os quais constituem as pontes formadas na estrutura deste dímero, conforme pode ser observado na Figura 1.13.

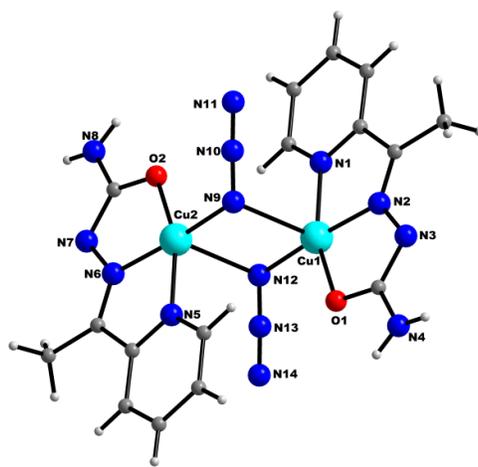


Figura 1.13. Representação da estrutura cristalina do complexo $[Cu(apsc)(\mu-N_3)]_2$.

A presença dos íons azotetos faz com que haja uma maior proximidade entre os átomos de cobre e haja a formação de um anel de quatro membros ao redor do eixo cristalográfico de inversão. A distância de 3,2978 Å entre estes átomos é menor que a soma dos raios de Van der Waals dos íons cobre, mostrando assim, a possível formação de uma interação metal-metal. Esse composto cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$, com duas unidades assimétricas na cela unitária. As ligações hidrogênio presentes na estrutura do complexo proporcionaram a formação de uma estrutura unidimensional, como demonstrada na Figura 1.14.

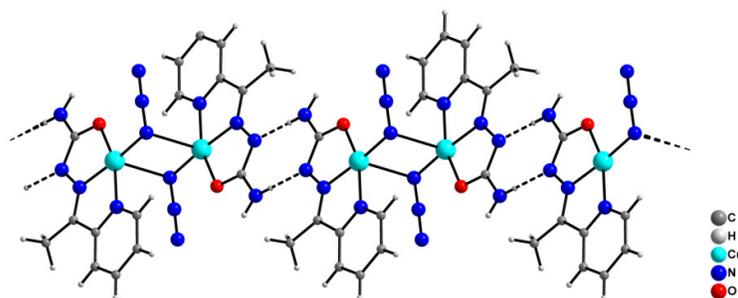


Figura 1.14. Representação da estrutura formada por ligações hidrogênio do complexo de cobre(II).

O segundo complexo relatado neste trabalho apresenta uma estrutura muito semelhante à estrutura do primeiro complexo, porém com a diferença de que ao invés de íons azoteto em ponte, há íons tiocianato. Os ligantes também se apresentam em sua forma desprotonada e a geometria dos centros metálicos é piramidal de base quadrada. O sistema cristalino ao qual ele pertence é o triclínico e grupo espacial *P-1*. Na Figura 1.15 se encontra a representação da estrutura cristalina e molecular deste complexo.

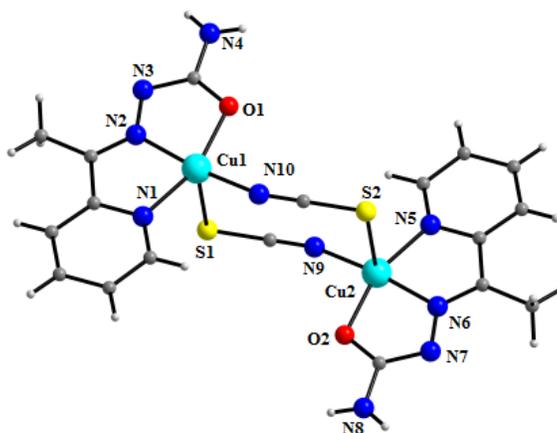


Figura 1.15. Estrutura do complexo $[\text{Cu}(\text{apsc})(\mu\text{-SCN})_2]$.

A análise antimicrobiana feita para os compostos deste artigo foi realizada com base em valores de mínima concentração inibitória. De forma geral, o ligante que compõe a estrutura dos complexos apresentou uma baixa atividade antimicrobiana quando comparada à grande atividade antimicrobiana dos complexos. A explicação dada pelos autores para a melhora da atividade antimicrobiana do ligante quando comparado aos complexos é baseada na teoria da quelação. Segundo eles, a polaridade do átomo metálico é reduzida pela sobreposição dos orbitais do ligante com os orbitais do metal, fazendo com que haja um compartilhamento da carga positiva do metal com os grupos doadores do ligante. Todos estes fatores aumentam a deslocalização dos elétrons π , que aumenta a lipofilicidade do composto como um todo e contribui para o aumento da atividade antimicrobiana. Dentre todos os compostos estudados, o que apresentou maior atividade antimicrobiana foi o complexo $[\text{Cu}(\text{apsc})(\mu\text{-N}_3)]_2$.

Em 2015, Leovac e colaboradores³⁰ sintetizaram, caracterizaram espectroscopicamente e avaliaram a atividade citotóxica de complexos de cobre(II) com hidrazonas. A estrutura cristalina de um destes complexos de cobre pode ser observada na Figura 1.16.

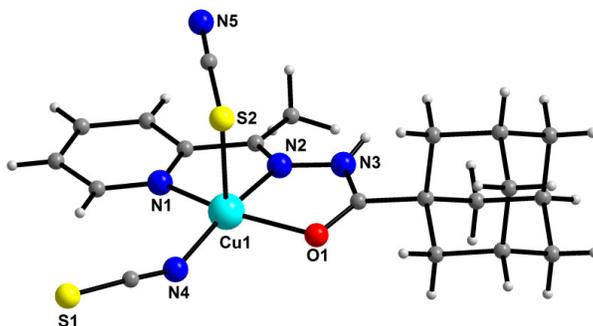


Figura 1.16. Estrutura cristalina e molecular do complexo $[\text{Cu}(\text{adpy})(\text{NCS})(\text{SCN})]$.

A unidade assimétrica do complexo $[\text{Cu}(\text{adpy})(\text{NCS})(\text{SCN})]$ é formada por uma molécula neutra do ligante 2-acetilpiridina adamantohidrazona (adpy) coordenada de forma tridentada, por meio dos três sítios de coordenação *NNO* ao átomo de cobre(II), além de estar coordenado a um íon tiocianato através do átomo de nitrogênio e a um segundo íon tiocianato através do átomo de enxofre. O cátion de cobre(II) pode se coordenar aos diferentes sítios de coordenação do íon tiocianato devido ao seu caráter de fronteira, quando se considera a sua classificação em relação acidez-basicidade de Pearson.

Além disso, os parâmetros cristaloquímicos obtidos mostram que este complexo cristaliza no sistema cristalino monoclinico com grupo espacial $C2/c$. Outro complexo de cobre(II) interessante relatado neste estudo pode ser observado na Figura 1.17.

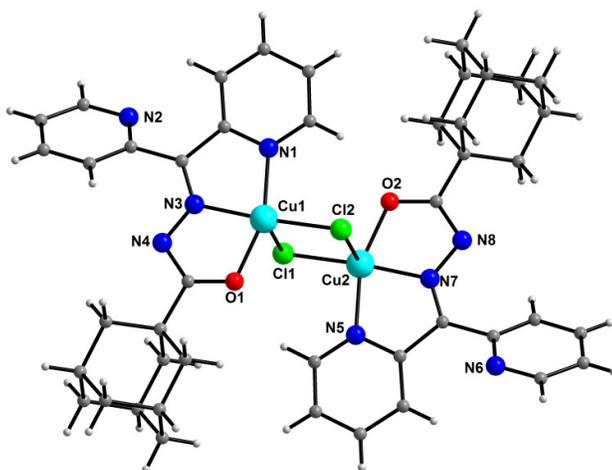


Figura 1.17. Estrutura cristalina e molecular do complexo $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Cl})_2(\text{addpy})_2]$.

O complexo $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Cl})_2(\text{addpy})_2]$ é um dímero formado por dois cátions de cobre(II) coordenados de forma tridentada a duas moléculas aniônicas do ligante di-2-piridilcetona adamantohidrazona (addpy) e a dois íons cloretos que se apresentam em

ponte entre os dois cátions de cobre(II). Além disso, os parâmetros cristaloquímicos para este complexo mostram que ele cristaliza no sistema cristalino monoclinico com grupo espacial $P2_1/c$.

As técnicas espectroscópicas de infravermelho, absorção no UV-Vis e RMN de ^1H foram utilizadas como técnicas complementares na confirmação da formação destes complexos de cobre. No espectro de infravermelho, as evidências mais contundentes de que houve a formação destes complexos é o desaparecimento da banda $\nu(\text{C}=\text{O})$ no dímero, mostrando a coordenação na forma do tautômero enólico, e o deslocamento para um número de onda menor no espectro do primeiro complexo (mostrando um enfraquecimento desta ligação ao se coordenar por meio do oxigênio carbonílico). Além disso, houve um deslocamento para maiores números de onda da banda referente à deformação no plano da piridina que indica a coordenação por meio do anel piridínico.

Os espectros de absorção no UV-Vis mostram aparecimento de bandas referentes a transições d-d e deslocamentos das bandas referentes às transições $\pi \rightarrow \pi^*$, que são indicações de que ocorreu a coordenação. Já os espectros de RMN de ^1H ajudaram na confirmação da formação dos complexos ao apresentar a quantidade exata de hidrogênios nos deslocamentos químicos corretos.

O artigo do Leovac³⁰ trouxe ainda dados relativos aos estudos de citotoxicidade. Todos os complexos avaliados apresentaram uma atividade citotóxica superior a dos ligantes em sua forma livre, exceto nos testes com células referentes à leucemia mielogênica crônica, em que o ligante di-2-piridilcetona adamantohidrazona apresentou melhores resultados.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Este trabalho está centrado na síntese, caracterização e análise biológica de novos carbazatos e seus complexos metálicos derivados de compostos de cobre, zinco e níquel. Sendo o objetivo principal a elucidação das estruturas cristalinas e moleculares dos compostos sintetizados pela técnica de difração de raios X de monocristal. Além disso, todos os compostos foram avaliados por técnicas espectroscópicas com o intuito de complementar e enriquecer o estudo dos compostos derivados de carbazatos.

Este trabalho foi concretizado de forma sistemática baseado nos seguintes objetivos específicos:

- I. Sintetizar e caracterizar ligantes do tipo carbazato;
- II. Sintetizar complexos de cobre(II), zinco(II) e níquel(II) com os carbazatos sintetizados;
- III. Elucidar as estruturas cristalinas e moleculares utilizando a técnica de difração de raios X de monocristal dos compostos obtidos;
- IV. Complementar a caracterização estrutural dos produtos obtidos por meio da análise elementar, ponto de fusão e técnicas espectroscópicas;
- V. Investigar a formação de ligações intra e intermoleculares nas estruturas dos compostos a fim de avaliar a formação de possíveis arranjos tridimensionais;
- VI. Analisar a atividade biológica dos compostos sintetizados frente a diferentes linhagens de bactérias e fungos.

3. PARTE
EXPERIMENTAL

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Materiais e Métodos

3.1.1. Reagentes e Solventes

A maioria dos reagentes utilizados nas sínteses dos ligantes carbazatos e dos complexos foi obtida comercialmente através da empresa Sigma-Aldrich, com exceção do carbonato de cobre(II) básico, sal obtido comercialmente por meio da empresa Vetec. A seguir está uma lista de todos eles, juntamente com suas fórmulas moleculares e purezas.

- 2- Acetilpiridina, C_7H_7NO – 99%
- Etilcarbazato, $C_3H_8N_2O_2$ – 97%
- Benzilcarbazato, $C_8H_{10}N_2O_2$ – 97%
- Cloreto de cobre(II), $CuCl_2$ – 97%
- Brometo de cobre(II), $CuBr_2$ – 99%
- Carbonato de cobre(II) básico, $CuCO_3 \cdot Cu(OH)_2 \cdot 0,5H_2O$
- Cloreto de zinco(II), $ZnCl_2$ – 98%
- Acetato de níquel(II), $Ni(CH_3COO)_2$ – 98%

Os solventes utilizados nestas sínteses foram obtidos comercialmente através da empresa Vetec, foram usados em sua pureza analítica e estão listados abaixo:

- Álcool metílico, CH_3OH – 99,9%
- Álcool etílico, CH_3CH_2OH – 95%
- Dimetilformamida, $(CH_3)_2NC(O)H$ – 99,8%

3.2. Síntese dos Agentes Complexantes

As bases de Schiff utilizadas como ligantes na síntese dos complexos não possuem síntese reportada na literatura. Entretanto, há ligantes semelhantes aos utilizados neste trabalho e eles serviram de base para propor a síntese dos ligantes 2-acetilpiridina etilcarbazato (**Hapec**) e 2-acetilpiridina benzilcarbazato (**Hapbc**).¹⁸ Estes ligantes foram obtidos por meio da reação de uma cetona com um carbazato. A Figura 3.1 representa o esquema reacional da síntese dos agentes complexantes utilizados neste trabalho.

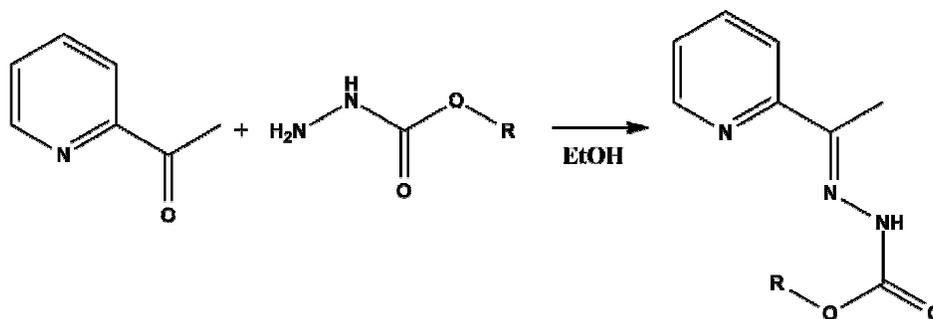
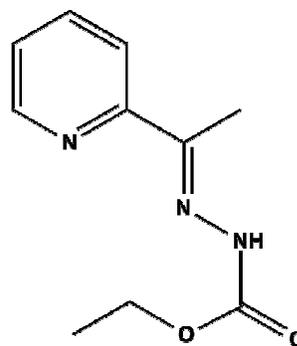


Figura 3.1. Esquema reacional da síntese dos ligantes carbazatos. Sendo o grupo R $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)$.

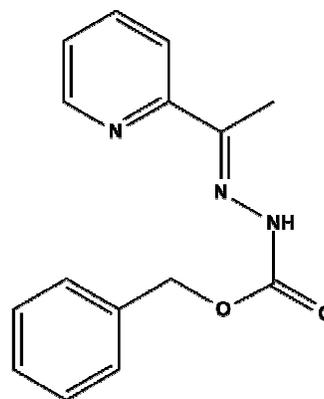
3.2.1. Síntese do ligante 2-acetilpiridinaetilcarbazato (Hapec)

Em um balão foram dissolvidos 1 mmol de etilcarbazato ($104,11 \text{ g mol}^{-1}$) em 15 mL de etanol e, posteriormente, 1 mmol da 2-acetilpiridina (121,14 mg, 0,11 mL) foi acrescentado à solução. O meio reacional ficou incolor e permaneceu sob refluxo por 3 h. Cristais incolores deste ligante foram obtidos por meio da técnica de evaporação lenta de solvente após alguns dias e filtrados da solução mãe.



3.2.2. Síntese do ligante 2-acetilpiridinabenzilcarbazato (Hapbc)

Em um balão foram dissolvidos 1 mmol de benzilcarbazato ($166,18 \text{ g mol}^{-1}$) em 15 mL de etanol e a esta solução também foi adicionado 1 mmol da 2-acetilpiridina ($121,14 \text{ g mol}^{-1}$, 0,11 mL). O meio reacional também ficou incolor e permaneceu em refluxo por 3 h. Um produto de cor branca foi obtido desta reação através da evaporação lenta do solvente.



3.3. Síntese dos Complexos

3.3.1 Síntese do Complexo (2-acetilpiridinaetilcarbazato)dicloridocobre(II) monohidratado $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, (1)

O complexo $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ foi obtido através da reação de 0,1 mmol de cloreto de cobre(II) (13,45 mg) com 0,1 mmol de **Hapec** (20,72 mg). Cada um destes reagentes foi solubilizado em 5 mL de metanol e o sistema foi submetido à agitação por

3 h. Cristais verdes foram formados por evaporação lenta de solvente após aproximadamente um mês.

3.3.2. Síntese do Complexo (2-acetilpiridinaetilcarbazato)dibromidocobre(II) monohidratado [Cu(Hapec)Br₂·H₂O], (2)

O complexo [Cu(Hapec)Br₂]H₂O foi obtido através de uma reação de complexação entre 0,1 mmol de brometo de cobre(II) (22,34 mg) e 0,1 mmol do ligante **Hapec** (20,72 mg). Os dois reagentes foram solubilizados em 5 mL de metanol cada um e a solução final foi submetida a um sistema refluxo por 3 h. Os cristais foram obtidos após aproximadamente um mês e possuíam cor verde escura.

3.3.3. Síntese do Complexo (2-acetilpiridinaetilcarbazato)dicloridozinco(II) [Zn(Hapec)Cl₂], (3)

Foi possível obter este complexo pela reação de 0,1 mmol de cloreto de zinco(II) (13,63 mg) com 0,1 mmol de **Hapec** (20,72 mg). Cada um destes reagentes foi solubilizado em 5 mL de metanol e a mistura destas soluções foi submetida ao refluxo por 3 h. Utilizando a técnica de evaporação lenta de solvente, após alguns dias foi possível observar a formação de cristais incolores.

3.3.4. Síntese do Complexo bis(2-acetilpiridinabenzilcarbazato)cobre(II) [Cu(apbc)₂], (4)

Da mesma forma que para a síntese dos complexos anteriores, 0,1 mmol do sal hidróxido carbonato de cobre (23,01 mg) foi solubilizado em 5 mL de metanol, assim como 0,1 mmol do ligante carbazato **Hapbc** (26,93 mg). A mistura das soluções em refluxo por 3 h resultou em uma solução verde escura que, após dias de evaporação lenta de solvente, levou à formação de cristais adequados para análise de raios X de monocristal.

3.3.5. Síntese do Complexo bis(2-acetilpiridinaetilcarbazato)níquel(II) monohidratado [Ni(apec)₂]·H₂O, (5)

Para que se pudesse obter os cristais para análise de difração de raios X de monocristal, 0,1 mmol (24,9 mg) de acetato de níquel(II) tetra-hidratado foi solubilizado em 5 mL de metanol juntamente com a solubilização de 0,1 mmol (26,9 mg) do ligante **Hapec**, também em 5 mL de metanol. O meio reacional foi submetido a

refluxo por 2 h, obtendo uma solução avermelhada. A obtenção dos cristais necessários foi feita pela recristalização com DMF, do produto obtido da solução-mãe, após alguns dias de evaporação do solvente.

3.4. Métodos

3.4.1. Difração de Raios X de Monocristal

A coleta de dados dos compostos que tiveram suas estruturas cristalinas e moleculares determinadas por difração de raios X de monocristal foi feita utilizando um difratômetro SMART APEX II CCD (Charged Coupled Device Detector Bruker). Junto dele, utilizou-se um monocromador de grafite que possui fonte de radiação de molibdênio Mo-K α (0,71073 Å) a temperatura próxima de 20°C (293 K). Este equipamento se encontra na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UnB).

Os parâmetros de celas unitárias foram obtidos a partir da coleta de três matrizes, cada uma com doze imagens, que foram analisadas e refinadas para que os dados das celas unitárias fossem obtidos.

Para que as estruturas dos compostos pudessem ser obtidas, foram utilizadas as opções de refinamento SHELXS-97 e SHELXL-2016 no programa WinGX. Os programas SHELXS-97 e SHELXL-2016 são programas desenvolvidos por George Sheldrick que têm a finalidade de refinar e finalizar a resolução das estruturas destes compostos. Já o programa WinGX é o meio pelo qual se pode fazer a resolução destas estruturas. Ele foi desenvolvido por Louis J. Farrugia e a versão que foi utilizada neste trabalho foi a versão 2013.3. As estruturas dos compostos podem ainda ser solucionadas pelo programa Bruker APEX II, que é o programa associado ao difratômetro utilizado nas análises. As duas formas de resolução das estruturas são equivalentes, sendo que a escolha entre uma delas fica a critério de quem estiver resolvendo as estruturas.

A opção de refinamento utilizada foi baseada nos quadrados de fatores estruturais (F^2) e na técnica da matriz completa por mínimos quadrados. A determinação das posições dos átomos não hidrogenóides foi feita por meio de sucessivas diferenças de Fourier e o refinamento foi realizado com parâmetros anisotrópicos. Já o refinamento dos átomos de hidrogênio foi feito de forma isotrópica, na forma de grupos vinculados geometricamente aos respectivos átomos com os quais faziam ligação.

As representações gráficas dos compostos sintetizados foram feitas com o auxílio dos programas ORTEP-3, DIAMOND e POV-RAY. O programa ORTEP-3 foi

desenvolvido por Carrol K. Johnson em 1965 e, com ele, é possível criar figuras utilizando os dados de difração de raios X obtidos. O programa POV-RAY é o programa utilizado na elaboração destas figuras. Este programa foi desenvolvido pelo *The POV Team* e a versão utilizada dele foi a 3.7 para Windows. Além disso, as figuras que estão em formato de esquemas foram feitas no programa ChemDraw, que é um programa desenvolvido pelo *Cambridge Computer Corporation*, sendo que a versão dele utilizada neste trabalho foi a versão ChemDraw Ultra 8.0.3. As Tabelas 3.1 e 3.2 apresentam as informações mais importantes no que concerne a coleta de dados e refinamento das estruturas cristalinas dos compostos relatados neste trabalho.

Tabela 3.1. Dados da coleta de intensidades e do refinamento do ligante **Hapec** e dos complexos $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**2**).

Composto	Hapec	(1)	(2)
Fórmula molecular	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{CuN}_3\text{O}_3$	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{CuN}_3\text{O}_3$
Massa molecular (g mol^{-1})	207,23	359,69	448,61
Sistema cristalino	Ortorrômbico	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	<i>Pbca</i>	<i>P-1</i>	<i>P-1</i>
Parâmetros da cela			
a (Å)	10,2813(4)	7,9283(3)	7,940(4)
b (Å)	8,2469(3)	8,3929(3)	8,590(4)
c (Å)	26,1351(9)	11,9010(4)	12,409(6)
α (°)	90	83,707(2)	82,67(3)
β (°)	90	87,794(2)	87,04(3)
γ (°)	90	64,059(2)	63,62(3)
V(Å ³)	2215,97(14)	707,79(5)	752,0(6)
Z	8	2	2
Densidade (g cm^{-3})	1,242	1,688	1,981
Coefficiente linear de absorção μ (mm^{-1})	0,089	1,926	6,771
Região de varredura angular θ (°)	1,558–26,488	1,722–26,395	1,655–25,998
Índices de varredura	$-7 \leq h \leq 12$	$-9 \leq h \leq 9$	$-9 \leq h \leq 9$
h, k, l	$-10 \leq k \leq 10$ $-22 \leq l \leq 32$	$-10 \leq k \leq 10$ $-14 \leq l \leq 14$	$-9 \leq k \leq 10$ $-15 \leq l \leq 15$
Número de reflexões coletadas	11029	12407	8842

Independentes	2296	2886	2961
Completude (%)	99,9	99,9	99,9
Método de solução da estrutura	Métodos diretos	Métodos diretos	Métodos diretos
Método de refinamento	Método dos mínimos quadrados	Método dos mínimos quadrados	Método dos mínimos quadrados
Critério de observação	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]
F(000)	880	366	438
Correção de absorção	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
	T _{min} = 0,9451	T _{min} = 0,3508	T _{min} = 0,1165
	T _{max} = 0,9705	T _{max} = 0,8770	T _{max} = 0,4507
Qualidade do ajuste (F ²)	1,078	1,116	1,068
Índices de discordância finais	R ₁ = 0,048 wR ₂ = 0,1389	R ₁ = 0,0284 wR ₂ = 0,0711	R ₁ = 0,0378 wR ₂ = 0,0907
Densidade eletrônica residual (e Å ⁻³)	0,240 (1,197 Å de H9A)	0,323 (0,795 Å de Cl1)	0,707 (1,027 Å de Br2)

Tabela 3.2. Dados da coleta de intensidades e do refinamento dos complexos [Zn(Hapec)Cl₂] (3), [Cu(apbc)₂] (4) e [Ni(apec)₂]·H₂O (5).

Composto	(3)	(4)	(5)
Fórmula molecular	C ₁₀ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ Zn	C ₃₀ H ₂₈ CuN ₆ O ₄	C ₂₀ H ₂₆ N ₆ NiO ₅
Massa molecular (g mol ⁻¹)	343,50	600,12	489,18
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n
Parâmetros da cela			
a (Å)	9,9929(2)	24,1499(14)	9,7488(5)
b (Å)	12,8623(2)	12,1361(7)	18,6764(9)
c (Å)	10,8234(2)	9,7731(5)	11,7186(6)
α (°)	90	90	90
β (°)	93,5300(10)	98,797(3)	90,993(4)
γ (°)	90	90	90
V(Å ³)	1388,51(4)	2830,7(3)	2133,31(19)
Z	4	4	4
Densidade (g cm ⁻³)	1,643	1,408	1,523
Coefficiente linear de absorção μ (mm ⁻¹)	2,150	0,818	0,956
Região de varredura	2,462–30,555	1,71–26,47	2,052–26,369

angular θ ($^\circ$)			
Índices de varredura	$-11 \leq h \leq 14$	$-28 \leq h \leq 30$	$-12 \leq h \leq 10$
h, k, l	$-18 \leq k \leq 18$	$-12 \leq k \leq 15$	$-21 \leq k \leq 23$
	$-14 \leq l \leq 15$	$-12 \leq l \leq 12$	$-14 \leq l \leq 13$
Número de reflexões coletadas	21891	25984	19827
Independentes	4233	5845	4355
Completeness (%)	99,9	99,8	100
Método de solução da estrutura	Métodos diretos	Métodos diretos	Métodos diretos
Método de refinamento	Método dos mínimos quadrados	Método dos mínimos quadrados	Método dos mínimos quadrados
Critério de observação	$[I > 2\sigma(I)]$	$[I > 2\sigma(I)]$	$[I > 2\sigma(I)]$
Correção de absorção	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
	$T_{\min} = 0,3329$	$T_{\min} = 0,8983$	$T_{\min} = 0,6835$
	$T_{\max} = 0,5051$	$T_{\max} = 0,6572$	$T_{\max} = 0,9449$
F(000)	696	1244	1024
Qualidade do ajuste (F^2)	1,056	1,086	1,040
Índices de discordância finais	$R_1 = 0,0317$ $wR_2 = 0,0738$	$R_1 = 0,0694$ $wR_2 = 0,2051$	$R_1 = 0,0550$ $wR_2 = 0,1283$
Densidade eletrônica residual ($e \text{ \AA}^{-3}$)	0,529 (0,791 de C11)	0,085 (1,332 \AA de O4)	0,472 (0,959 \AA de H11)

3.4.2. Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros de infravermelho dos compostos sintetizados neste trabalho foram obtidos utilizando um espectrofotômetro Varian 640 na região de 4000-400 cm^{-1} , ajustado para 16 varreduras e com resolução de 4 cm^{-1} , presente na Central Analítica do IQ-UnB. Para uma maior clareza na interpretação dos espectros, suas linhas de base foram corrigidas e os números de onda de sinais importantes foram acrescentados utilizando o programa Win-BomenEasy.

3.4.3. Microanálise Elementar (CHN)

A porcentagem em massa de carbono, nitrogênio e hidrogênio dos compostos sintetizados foi obtida por meio da análise elementar realizada em um equipamento Perkin Elmer Series II 2400 analyser, que faz parte da Central Analítica do IQ-UnB, cujo padrão utilizado é a acetanilida.

3.4.4. Ponto de Fusão (p.f.)

Os pontos de fusão de todos os compostos foram aferidos utilizando um aparelho digital MQAPF-302 da marca Micro Química.

3.4.5. Espectroscopia na Região do UV-Vis

Os espectros de absorção molecular na região do ultravioleta-visível dos ligantes e dos complexos foram obtidos utilizando um espectrofotômetro Agilent HP 8453. As soluções foram preparadas em metanol e DMF com concentrações de 2×10^{-5} e 2×10^{-3} mol L⁻¹. Este espectrofotômetro também está presente na Central Analítica do IQ-UnB.

3.4.6. RMN de ¹H e ¹³C

Os espectros de RMN de hidrogênio e carbono foram obtidos por meio do espectrômetro Bruker Avance IIIHD (600 MHz) e do espectrômetro VARIAN Mercury plus 300 (300 MHz), utilizando dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) como solvente e tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Ambos os equipamentos se encontram na Central Analítica do IQ-UnB.

3.4.7. Estudo de atividade antibacteriana e antifúngica dos compostos derivados de carbazatos

Os estudos de atividade antibacteriana foram feitos com o intuito de obter valores de concentração mínima inibitória (CIM ou MIC, em inglês). Estes dados foram obtidos por meio do método de microdiluição em caldo em 96 poços de microplaca, em triplicata. As amostras foram dissolvidas em dimetilsulfóxido (DMSO) em uma concentração de 1,0 mg mL⁻¹, seguido de uma diluição em caldo de Mueller-Hilton ajustado por cátions, obtendo concentrações que variam de 0,195 a 400,0 mg L⁻¹. O desenvolvimento da análise seguiu as diretrizes firmadas pelo Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). O Dimetilsulfóxido 5% (v/v) foi utilizado como controle negativo e tetraciclina foi utilizada como controle positivo.

O controle positivo foi testado frente a cepas de referência de *S. aureus* (ATCC 29213) e *Escherichia coli* (ATCC 25922) no intervalo de MIC de 0,0115 e 5,9 µg mL⁻¹ a fim de validar os testes feitos. Para que se pudesse controlar o quão adequado estava o caldo para a proliferação das bactérias, foi incluído um poço inoculado. Além disso, com o intuito de controlar a esterilidade, um caldo livre de agente antimicrobiano foi

incluído no experimento. As microplacas foram incubadas por 24h a 37° C. Após o período de incubação, 30 µL de solução aquosa de resazurina (0,02%) foram adicionados às microplacas, fazendo com que se observasse crescimento bacteriano imediato, sendo que a presença da cor azul indicava ausência de crescimento bacteriano e a presença da cor vermelha indicava a presença deste crescimento bacteriano.

Da mesma forma, com a finalidade analisar dados de concentração mínima inibitória foram estudados os compostos frente a cepas de fungos. Os testes realizados também foram feitos usando o método de microdiluição em caldo, em que as soluções estoque foram preparadas dissolvendo as amostras dos compostos em DMSO, em uma concentração de 192000 µg mL⁻¹. As diluições com as soluções estoque foram feitas usando o padrão RPM 1640 com uma solução-tampão de pH 7,2 com 0,165 mol L⁻¹ de ácido 3-(N-morfolino) propanosulfônico (MOPS).

As análises de MIC foram feitas usando 96 poços de microplacas, onde uma série de diluições preparou soluções com concentrações variando de 1,46 a 3000,0 µg mL⁻¹. Cada um dos poços recebeu 100,0 µL da suspensão do inóculo e o volume final em cada um dos poços foi de 200,0 µL. A Anfotericina B foi usada como controle positivo, sendo diluída em caldo a concentrações no intervalo entre 0,031 a 16,0 µg mL⁻¹. O controle negativo foi testado com concentrações no intervalo de 1% a 10% v/v e ele não influenciou no crescimento dos fungos.

Para que os testes com fungos fossem validados, a Anfotericina B foi testada frente a cepas de *C. krusei* (ATCC 6258) e *C. parapsilosis* (ATCC 22019) em um intervalo de 0,031 a 16,0 µg mL⁻¹. Se o valor de MIC ficar dentro deste intervalo para estes fungos, a metodologia e os resultados para os outros fungos testados serão validados de acordo com o protocolo de referência M27-A3 CLSI (2008). No final do procedimento, após a incubação, 30 µL de uma solução aquosa de resazurina (0,02%) foi adicionada a cada um dos poços e as microplacas ficaram incubadas por mais 30 minutos, para observação e análise descritiva. Como na análise bacteriana, a cor azul representa ausência de crescimento microbiano e a vermelha representa a presença deste crescimento.

Essas análises biológicas foram realizadas na Universidade de Franca em colaboração com o professor Carlos Henrique Gomes Martins.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste trabalho serão apresentadas seis estruturas cristalinas e moleculares elucidadas por difração de raios X de monocristal, sendo um ligante carbazato e cinco complexos metálicos. Além do estudo cristalográfico, também serão apresentados os resultados obtidos através das análises de espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta-visível, espectroscopia de ressonância magnética nuclear e análise antibacteriana e antifúngica dos compostos sintetizados. Dois carbazatos foram sintetizados, 2-acetilpiridina etilcarbazato (**Hapec**) e 2-acetilpiridina benzilcarbazato (**Hapbc**). A partir desses compostos foi possível obter cinco complexos inéditos $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**2**), $[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$ (**3**), $[\text{Cu}(\text{apbc})_2]$ (**4**) e $[\text{Ni}(\text{apcc})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**5**), conforme representado na Figura 4.1.

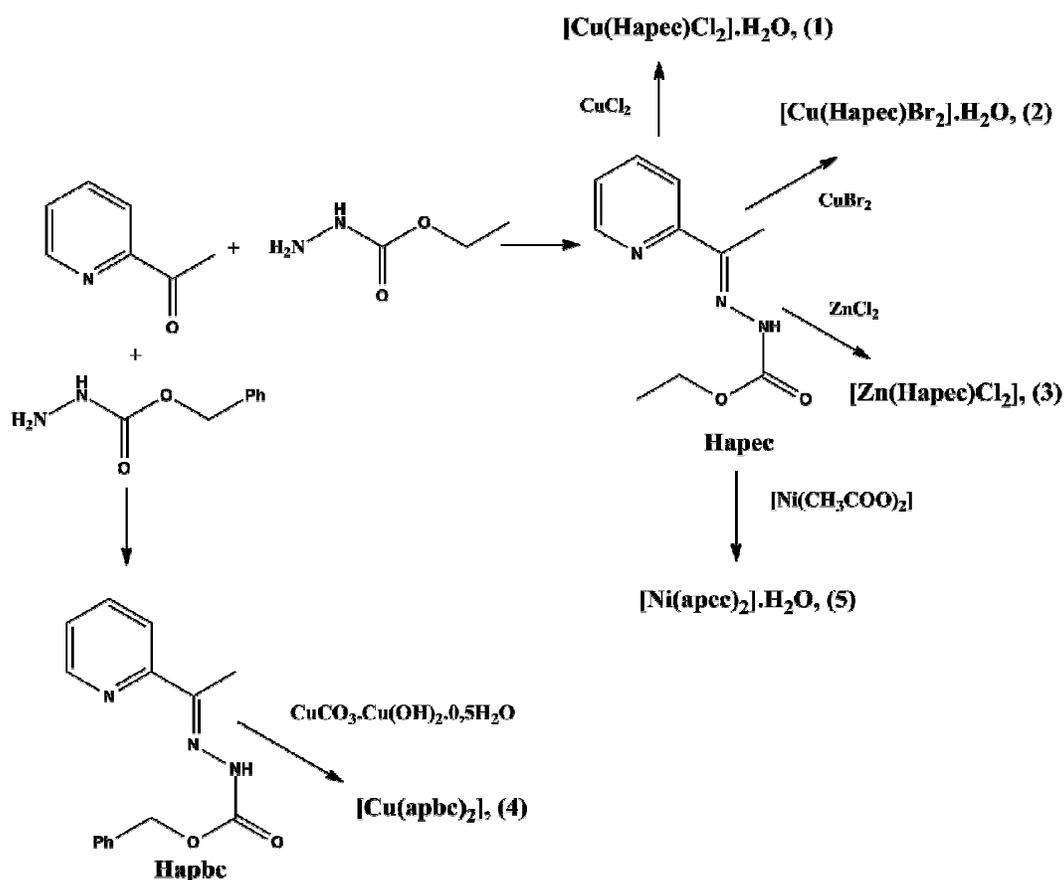


Figura 4.1. Esquema de obtenção dos dois ligantes carbazatos e dos cinco complexos obtidos a partir deles.

4.1. Rendimento, Ponto de Fusão e Análise Elementar dos Derivados de Carbazatos

Na Tabela 4.1 estão listados dados importantes e elementares referentes à formação dos compostos sintetizados. É possível observar que os compostos sintetizados apresentaram bons rendimentos e considerável pureza.

Tabela 4.1- Dados de ponto de fusão, rendimento e análise elementar dos compostos.

Composto	Ponto de Fusão (°C)	Rendimento	Análise elementar % teórica (% experimental)
Hapec	87-90	83% (172,6 mg)	C: 57,91 (57,74) H: 6,32 (6,27) N: 20,28 (20,17)
Hapbc	112-114	82% (222,23 mg)	C: 66,9 (67,03) H: 5,61 (5,55) N: 15,6 (16,1)
[Cu(Hapec)Cl₂].H₂O (1)	179-180	91% (32,73 mg)	C: 33,39 (32,83) H: 4,20 (3,90) N: 11,68 (11,83)
[Cu(Hapec)Br₂].H₂O (2)	171-174	89% (39,9 mg)	C: 26,77 (25,45) H: 3,37 (2,90) N: 9,37 (9,17)
[Zn(Hapec)Cl₂] (3)	258-262	56% (19,2 mg)	C: 34,96 (34,95) H: 3,81 (3,58) N: 12,23 (12,36)
[Cu(apbc)₂] (4)	195-197	63 % (37,9 mg)	C: 60,04 (59,17) H: 4,70 (4,59) N: 14,00 (14,22)
[Ni(apec)₂].H₂O (5)	287-289	58% (28,4 mg)	C: 49,11 (45,28) H: 5,36 (4,87) N: 17,18 (15,17)

4.2. Análise Estrutural do Ligante 2-Acetilpiridina Etilcarbazato, (Hapec)

De acordo com os resultados obtidos na análise de difração de raios X de monocristal, o ligante 2-acetilpiridina etilcarbazato (**Hapec**) cristaliza no sistema cristalino ortorrômbico com grupo espacial *Pbca* (referência de número 61 da *International Tables for Crystallography*³¹) e simetria de Laue *mmm*. A Figura 4.2 demonstra a projeção ORTEP da estrutura cristalina e molecular obtida após o refinamento dos dados cristalográficos, onde todos os átomos estão numerados, excetos os átomos de hidrogênio.

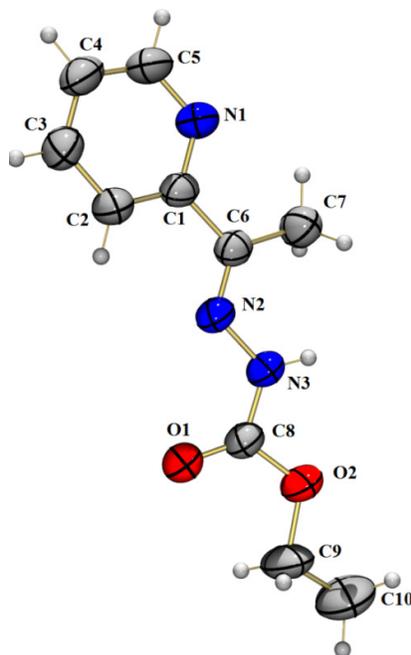


Figura 4.2. Projeção ORTEP do ligante **Hapec**. Elipsoides térmicos representados em um nível de probabilidade de 30%.

Analisando a estrutura do ligante **Hapec**, leva-se em consideração a ligação C6–N2 para avaliar a sua isomeria geométrica. Isto pode ser feito considerando que o grupo de maior massa ligado a um determinado átomo apresentará prioridade 1 e os demais grupos apresentarão prioridades 2 ou 3, dependendo das suas massas. Quando os dois grupos de prioridade 1 se encontram de lados opostos da estrutura, diz-se que o composto apresenta isomeria geométrica *E*. Quando estes dois grupos de prioridade 1 se encontram do mesmo lado na estrutura, diz-se que eles apresentam isomeria geométrica *Z*.

Neste caso, o grupo de maior massa ligado ao carbono C6 é aquele ligado ao carbono C1. Já o grupo de maior massa ligado ao nitrogênio N2 é o nitrogênio N3. Como eles se apresentam em lados opostos da estrutura, ou seja, um do lado esquerdo (C1) e um do lado direito (N3) pode-se considerar que o ligante **Hapec** apresenta isomeria geométrica *E*.

Já o tautomerismo ceto-enol da estrutura do ligante **Hapec** pode ser avaliado levando em consideração os comprimentos de ligação obtidos pela análise de difração de raios X. Como pode ser visto na Tabela 4.1, a ligação C8–O1 apresenta um comprimento de 1,204(2) Å e a ligação C8–N3 apresenta um comprimento de 1,349(2) Å. Estes dois valores evidenciam o caráter de ligação dupla da ligação C8–O1

e um caráter de ligação simples da ligação C8–N3, mostrando que o ligante **Hapec** adota uma conformação de tautomerismo cetônico. Estes dados estão de acordo com outros tautômeros cetônicos reportados na literatura.³² Outros importantes comprimentos e ângulos de ligação selecionados para essa base de Schiff se encontram na Tabela 4.2.

Tabela 4.2. Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto **Hapec**. Os desvios padrão estão representados entre parênteses.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
C(6)–N(2)	1,283(2)	C(6)–N(2)–N(3)	116,95(16)
N(2)–N(3)	1,375(2)	N(2)–N(3)–C(8)	118,06(18)
N(3)–C(8)	1,349(2)	N(3)–C(8)–O(1)	126,25(17)
C(8)–O(1)	1,204(2)	O(1)–C(8)–O(2)	124,43(18)
C(8)–O(2)	1,332(2)	C(8)–O(2)–C(9)	115,93(16)

Os ângulos de ligação mostrados acima também ajudam a corroborar o fato do ligante cristalizar como um tautômero cetônico. Os valores apresentados estão próximos do ângulo de 120°, que é o ângulo esperado para espécies que apresentam hibridização sp^2 , como o carbono na ligação C=O. Além disso, a formação destes ângulos em torno de 120° faz com que a estrutura do ligante se apresente de forma quase planar.

Outro detalhe importante de se destacar é a presença de interações intermoleculares na estrutura deste ligante. Esta interação ocorre entre o átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio N3 (N3–H3) com o átomo de oxigênio carbonílico (O1) de uma molécula vizinha que é gerada pelo operador de simetria $-x+3/2, y-1/2, z$, com uma distância de ligação de 2,19 Å e ângulo de 159,3°. A formação destas ligações hidrogênio entre moléculas de uma mesma espécie ajuda na estabilização da estrutura como um todo e, por conseguinte, pode facilitar a formação de um monocristal bom o suficiente para a análise de difração de raios X. A Figura 4.3 evidencia a formação das ligações hidrogênio intermoleculares e mostra a tendência delas se formarem ao longo do eixo cristalográfico *b*.

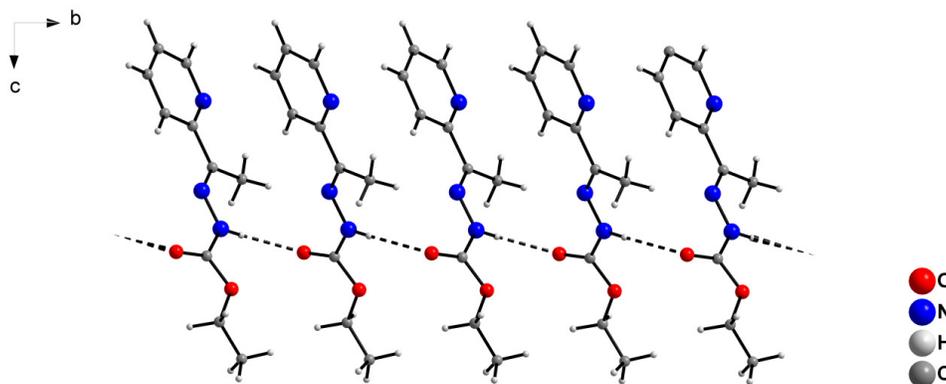


Figura 4.3. Interação intermolecular do ligante **Hapec** segundo o eixo cristalográfico *b*. As linhas pontilhadas indicam as ligações hidrogênio intermoleculares existentes na estrutura do ligante.

Nas Figuras 4.4a e 4.4b estão representadas a cela unitária do ligante **Hapec** e o seu referencial na *International Tables for Crystallography*³¹, respectivamente, pertencentes ao sistema cristalino ortorrômbico com grupo espacial *Pbca*. A comparação entre as duas figuras demonstra todos os elementos de simetria que podem ser encontrados na cela real. Neste caso, ao comparar as duas figuras é possível perceber que a cela real apresenta planos de simetria na direção cristalográfica *c*, eixos helicoidais binários na direção de *a* e centros de inversão.

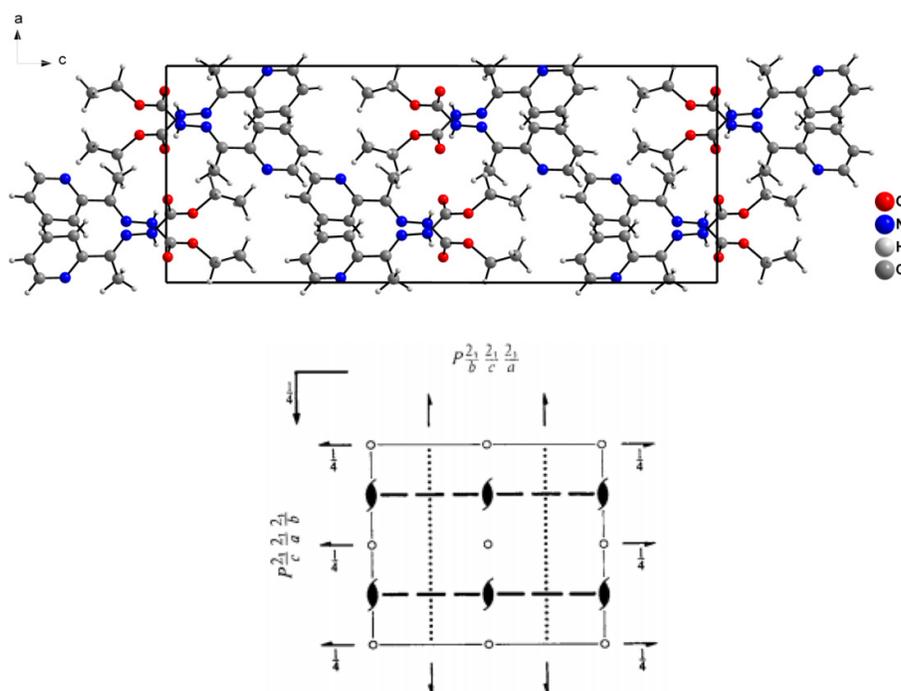


Figura 4.4. Cela unitária do composto **Hapec** no plano cristalográfico *ac* e o diagrama referente ao grupo espacial *Pbca* da *International Tables for Crystallography*.³¹

4.3. Análise Estrutural do Complexo $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, (1)

O complexo (1) cristaliza no sistema cristalino triclínico, com grupo espacial $P\bar{1}$ (referência número 2 da *International Tables for Crystallography*³¹) e simetria de Laue $\bar{1}$. A cela unitária é constituída por apenas duas unidades assimétricas do composto, fazendo com que Z seja igual a 2. A Figura 4.5 mostra o diagrama ORTEP para este composto contendo a nomenclatura de seus respectivos átomos, com exceção dos átomos de hidrogênio.

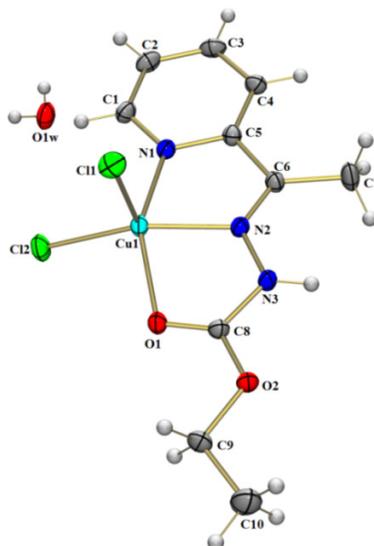


Figura 4.5. Representação ORTEP da estrutura cristalina e molecular do complexo (1). Elipsóides térmicos representadas a um nível de 30% de probabilidade.

A unidade assimétrica de (1) é constituída de um átomo de cobre(II) coordenado a uma molécula neutra do ligante **Hapec** através dos três sítios de coordenação disponíveis (nitrogênio piridínico, nitrogênio azometínico e oxigênio carbonílico), além de estar coordenado a dois íons cloretos. O poliedro de coordenação deste complexo adota, desta forma, a geometria de uma pirâmide de base quadrada, em que os átomos N1, N2, O1 e Cl2 formam a base da pirâmide e o átomo Cl1 ocupa a posição axial. Além disso, uma molécula de água atua como solvente de cristalização.

A estrutura rígida do ligante **Hapec** faz com que a geometria adotada pelo poliedro de coordenação do complexo (1) fique bastante distorcida. Os ângulos de ligação deste poliedro de coordenação, que se encontram na Tabela 4.3, evidenciam esta distorção ao mostrar que os ângulos da base desta pirâmide que deveriam estar próximos de 90° , encontram-se em um intervalo que vai de $78,55(8)^\circ$ para a ligação N1–Cu1–N2 a $98,93(6)^\circ$ para a ligação N1–Cu1–Cl2.

Tabela 4.3. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo (**1**). Os desvios encontram-se entre parênteses.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Cu(1)–N(1)	2,017(2)	N(1)–Cu(1)–N(2)	78,55(8)
Cu(1)–N(2)	1,974(2)	N(2)–Cu(1)–O(1)	77,55(7)
Cu(1)–O(1)	2,107(18)	O(1)–Cu(1)–Cl(2)	98,04(5)
Cu(1)–Cl(1)	2,444(8)	Cl(2)–Cu(1)–N(1)	98,93(6)
Cu(1)–Cl(2)	2,209(7)	Cl(1)–Cu(1)–Cl(2)	104,87(3)
N(2)–C(6)	1,284(3)	N(1)–Cu(1)–O(1)	152,52(8)
N(2)–N(3)	1,361(3)	N(2)–Cu(1)–Cl(2)	157,73(7)
N(3)–C(8)	1,364(3)	C(6)–N(2)–N(3)	124,4(2)
C(8)–O(2)	1,302(3)	N(2)–N(3)–C(8)	112,77(19)
C(8)–O(1)	1,224(3)	O(1)–C(8)–N(3)	122,5(2)
		O(1)–C(8)–O(2)	126,5(2)

Por causa de distorções como estas, muitas vezes é difícil afirmar com certeza qual a geometria adotada pelo poliedro de coordenação. Este tipo de problema pode ser evitado utilizando o parâmetro de Addison.³³ O parâmetro de Addison³³ (τ) é um número entre zero e um que indica a geometria de compostos pentacoordenados. Ele é calculado usando os dois maiores ângulos de valência do poliedro de coordenação, α e β , utilizando a seguinte equação:

$$\tau = \frac{\beta - \alpha}{60}$$

Se o valor deste parâmetro estiver mais próximo de zero, pode-se dizer que a geometria do complexo é piramidal de base quadrada. Se este valor estiver mais próximo de um, a geometria do complexo é bipiramidal trigonal. No composto (**1**), o valor deste parâmetro foi de 0,0868, confirmando que a geometria adotada pelo poliedro de coordenação foi realmente uma pirâmide de base quadrada.

Além dos ângulos, os comprimentos de ligação também são importantes ao se estudar as estruturas de complexos metálicos. No caso de (**1**), as ligações entre os átomos doadores de densidade eletrônica N1, N2, O1, Cl1, Cl2 e o íon metálico de cobre apresentaram os comprimentos de ligação de 2,017(2) Å, 1,974(2) Å, 2,107(18) Å, 2,444(8) Å e 2,209(7), respectivamente.

Estes valores estão em conformidade com dados previamente reportados na literatura. Exemplos disso são dados nos trabalhos de Patel³⁴ e Despaigne³⁵. Em 2009, Patel e

colaboradores³⁴ publicaram um estudo a cerca da estrutura cristalina de complexos de cobre com o ligante 2-benzoilpiridina fenilsemicarbazida (bpfs). O complexo [Cu(bpfs)Cl₂] apresentou os comprimentos de ligação 2,024(9) Å, 1,965(6) Å, 2,081(5) Å, 2,5138(16) Å e 2,205(3) Å para as ligações Cu1–N1, Cu1–N2, Cu–O1, Cu1–Cl1 e Cu1–Cl2, respectivamente. No mesmo ano, o estudo conduzido por Despaigne³⁵ envolveu a síntese de complexos de cobre derivados do ligante 2-benzoilpiridina metilhidrazona (bpmh). O complexo [Cu(bpmh)Cl₂] apresentou os comprimentos de ligação 2,028(2) Å, 1,962(2) Å, 2,062(2) Å, 2,4628(7) Å e 2,2098(6) Å para as ligações Cu1–N1, Cu1–N2, Cu–O1, Cu1–Cl1 e Cu1–Cl2, respectivamente. Desta forma, como os valores dos comprimentos de ligação estão muito próximos do que está relatado na literatura, os dados de refinamento do complexo (**1**) podem ser considerados de boa qualidade.

Ainda analisando os dados da Tabela 4.3 é possível perceber que o ligante **Hapec** mantém sua forma tautomérica cetônica ao se coordenar ao íon metálico, visto que o comprimento da ligação C8–O1 apresenta um leve aumento de 1,204(2)Å no ligante livre para 1,224(3) Å no complexo.

Outro fator importante quando se analisa as estruturas cristalinas dos complexos são as celas unitárias. A Figura 4.6 mostra a representação da cela unitária do complexo (**1**), que cristaliza no sistema cristalino triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$, juntamente com o diagrama da *International Tables for Crystallography*³¹ correspondente ao mesmo grupo espacial. O grupo espacial $P\bar{1}$ é o grupo de menor simetria existente e, por isso, o único elemento de simetria possível de ser encontrado é o centro de inversão, como pode ser observado nas figuras abaixo.

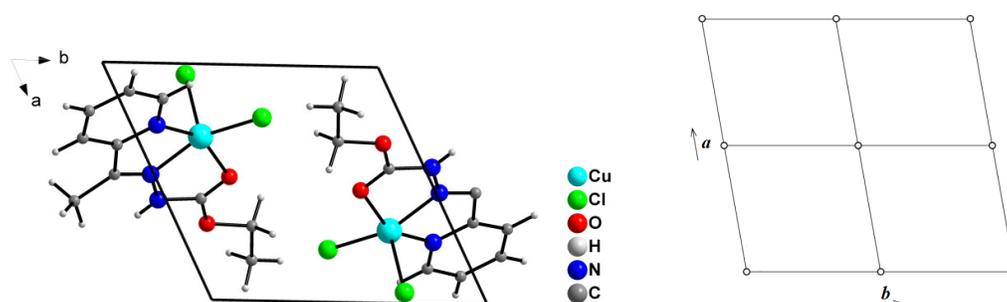


Figura 4.6. Projeção da cela unitária de (**1**) no plano cristalográfico ab e projeção do diagrama para o grupo espacial $P\bar{1}$ da *International Tables for Crystallography*.³¹

É importante observar a formação de interações intermoleculares que estão presentes em (**1**), entre a molécula de água e o complexo: O(1W)-H(1WB)⋯Cl(1)ⁱ,

O(1W)-H(1WA)⋯CL(1)ⁱⁱ e N(3)-H(3A)⋯O(1W)ⁱⁱⁱ. Estas ligações hidrogênio apresentam as distâncias [$d(\text{O}\cdots\text{Cl})= 3,215(2) \text{ \AA}$], [$d(\text{O}\cdots\text{Cl})= 3,196(2) \text{ \AA}$] e [$d(\text{N}\cdots\text{O})= 2,727(3) \text{ \AA}$], respectivamente e as transformações de simetria que geraram os átomos equivalentes são (i): $x, y, z+1$; (ii): $-x, -y+1, -z+1$; (iii): $-x+1, -y, -z+1$. A presença dessas ligações hidrogênio propicia a formação de uma estrutura supramolecular tridimensional, baseando-se na definição de Jean-Marie Lehn, que descreve que uma estrutura supramolecular é formada por interações intermoleculares constituída de duas ou mais espécies químicas.³⁶ A Figura 4.7 mostra a representação da formação desta estrutura supramolecular.

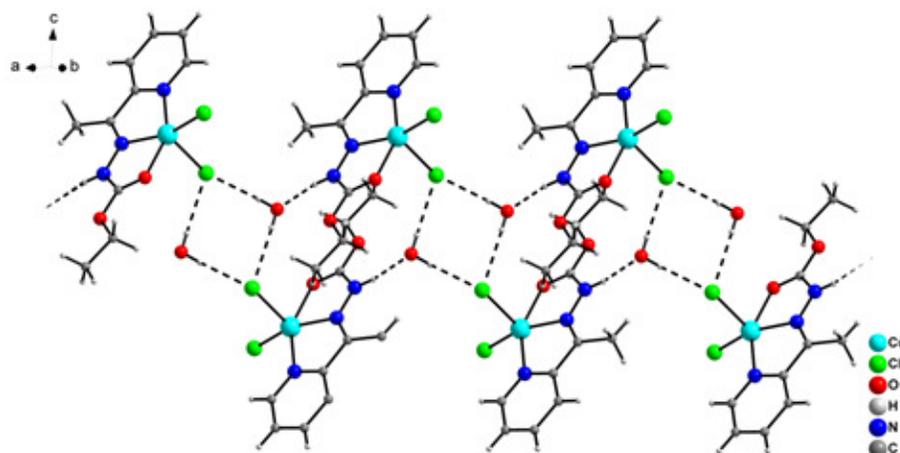


Figura 4.7. Arranjo supramolecular do complexo (1) formado pela existência de ligações hidrogênio intermoleculares. Interações representadas por linhas pontilhadas.

4.4. Análise Estrutural do Complexo $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, (2)

A análise de difração de raios X demonstra que o complexo (2) cristaliza no sistema cristalino triclinico com grupo espacial $P\bar{1}$ (referência número 2 da *International Tables for Crystallography*³¹) e simetria de Laue $\bar{1}$. Este composto é isoestrutural ao composto (1), sendo que a diferença se encontra no haleto coordenado ao centro metálico: cloretos em (1) e brometos em (2). A Figura 4.7 mostra o diagrama ORTEP da estrutura cristalina e molecular do complexo (2).

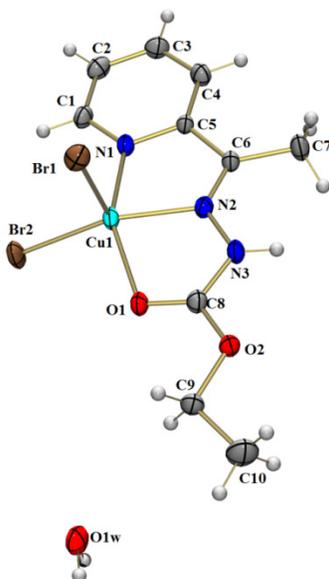


Figura 4.8. Diagrama ORTEP do complexo (2). Os elipsoides térmicos se apresentam em um nível de probabilidade de 30%.

O complexo (2) também é formado por uma molécula neutra do ligante **Hapec** coordenado de forma tridentada ao íon cobre(II) através dos três sítios de coordenação disponíveis: o nitrogênio piridínico (N1), o nitrogênio azometínico (N2) e o oxigênio carbonílico (O1). A coordenação do centro metálico a dois íons brometos fecha o balanço de carga da estrutura assegurando sua estabilidade. Além disso, uma molécula de água de solvatação também está presente na estrutura cristalina do complexo.

A pentacoordenação do íon cobre(II) nesta estrutura levou à formação de um poliedro de coordenação de geometria pirâmide de base quadrada. Os átomos N1, N2, O1 e Br2 fazem parte da base desta pirâmide, enquanto que o átomo Br1 ocupa a posição axial. A análise dos ângulos de ligação do poliedro de coordenação dos complexos é uma forma de avaliar o quão distorcido estes compostos são. No caso do complexo (2), os ângulos presentes na base da pirâmide variam de $77,42(15)^\circ$ para o ângulo formado em N(2)–Cu(1)–O(1) a $99,38(11)^\circ$ para o ângulo formado em Br(2)–Cu(1)–N(1), mostrando uma pequena distorção. Outros dados importantes relacionados aos comprimentos e ângulos de ligação do composto (2) encontram-se na Tabela 4.4.

Tabela 4.4. Relação de comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo (2). Os desvios encontram-se entre parênteses.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação ($^\circ$)	
Cu(1)–N(1)	2,020(4)	N(1)–Cu(1)–N(2)	78,92(16)

Cu(1)–N(2)	1,973(4)	N(2)–Cu(1)–O(1)	77,42(15)
Cu(1)–O(1)	2,099(3)	O(1)–Cu(1)–Br(2)	97,91(10)
Cu(1)–Br(1)	2,583(14)	N(2)–Cu(1)–Br(2)	158,10(12)
Cu(1)–Br(2)	2,354(13)	Br(2)–Cu(1)–N(1)	99,38(11)
N(2)–C(6)	1,283(6)	N(1)–Cu(1)–O(1)	153,23(14)
N(2)–N(3)	1,356(5)	N(2)–Cu(1)–Br(1)	97,04(12)
N(3)–C(8)	1,361(6)	C(6)–N(2)–N(3)	124,2(4)
C(8)–O(2)	1,314(6)	N(2)–N(3)–C(8)	112,6(4)
C(8)–O(1)	1,230(6)	O(1)–C(8)–N(3)	122,3(4)
		O(1)–C(8)–O(2)	126,5(5)

Para saber se estas distorções são significativas com relação à geometria de complexos pentacoordenados, o parâmetro de Addison³³ é utilizado. Neste caso, o valor do parâmetro obtido foi de 0,0812 e isto indica que apesar de as distorções existirem elas não são suficientes para afetar significativamente a geometria pirâmide de base quadrada deste complexo. Comparando-se alguns comprimentos de ligação do complexo (**2**) com o ligante em sua forma livre, é possível perceber que o comprimento de ligação da ligação C8–O1 aumentou de 1,204(2) Å para 1,230(6) Å. Este pequeno aumento da distância de ligação não provoca uma mudança da forma tautomérica cetônica do carbazato quando coordenado ao átomo de cobre(II).

Os dados de comprimento de ligação deste complexo estão de acordo com dados reportados na literatura por Patel³⁴, Kong³⁷ e Barbazán³⁸, que apresentam complexos formados por ligantes semelhantes aos utilizados neste trabalho, mas que são de classes diferentes. No trabalho de Kong,³⁷ por exemplo, ocorreu o estudo estrutural de complexos de cobre(II) com o ligante 2-benzoilpiridina saliciloilhidrazona (bphsh). O complexo [Cu(bphsh)Br₂] apresentou os comprimentos de ligação 2,018(3) Å, 1,966(3) Å, 2,083(2) Å, 2,5931(8) Å e 2,3469(6) Å relativos às ligações Cu1–N1, Cu1–N2, Cu1–O1, Cu1–Br1e Cu1–Br2, respectivamente. Como estes dados são muitos semelhantes aos dados reportados neste trabalho, é possível afirmar que há uma boa qualidade dos dados aqui apresentados.

O estudo das celas unitárias também é de bastante importância na área da cristalografia e, por isso, a Figura 4.8 mostra a representação da cela unitária do complexo (**2**) juntamente com o seu diagrama de referência da *International Tables for*

*Crystallography*³¹. Observa-se que o único elemento de simetria presente nas celas é o centro de inversão, que neste caso encontra-se no centro da cela.

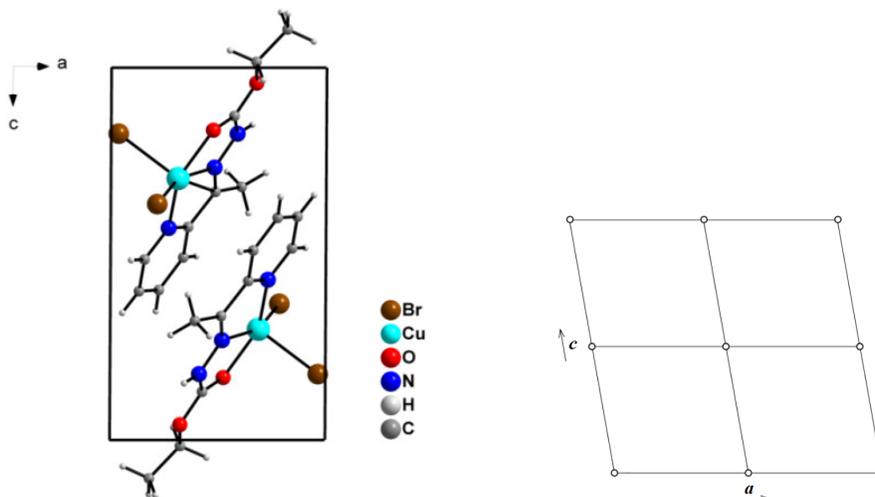


Figura 4.9. Representação da cela unitária do complexo (2) vista através do plano cristalográfico *ac* e diagrama extraído da *International Tables for Crystallography*³¹ referente ao grupo espacial $P\bar{1}$.

O complexo (2) também apresenta algumas ligações hidrogênio intermoleculares estabelecidas entre os átomos $N(3)-H(3A)\cdots O(1W)^i$ e $O(1W)-H(1WA)\cdots Br(1)^{ii}$, com distâncias [$d(N\cdots O)= 2,753(6)$] e [$d(O\cdots Br)= 3,377(4)$], respectivamente e os átomos equivalentes foram formados pelas transformações de simetria (ⁱ): $x, y-1, z$ e (ⁱⁱ): $-x+1, -y+1, -z$.

4.5. Análise Estrutural do Complexo $[Zn(Hapec)Cl_2]$, (3)

O único complexo de zinco deste trabalho é bem semelhante aos dois complexos anteriores. Os dados de difração de raios X indicam que o complexo (3) cristaliza no sistema cristalino monoclinico com grupo espacial $P2_1/n$ (referência número 14 da *International Tables for Crystallography*³¹) e simetria de Laue $2/m$.

A unidade assimétrica do complexo (3) é formada por uma molécula neutra do ligante **Hapec** coordenada de forma bidentada ao íon zinco(II) através do átomo de nitrogênio piridínico (N1) e do átomo de nitrogênio azometínico (N2), além da coordenação a dois íons cloretos que neutralizam a carga do complexo. A Figura 4.10 ilustra a representação ORTEP do composto (3) com todos os átomos numerados, exceto os átomos de hidrogênio.

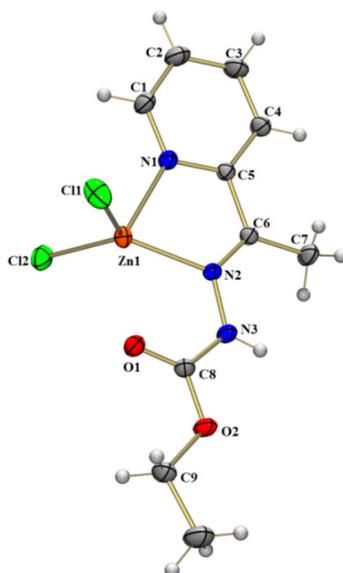


Figura 4.10. Diagrama ORTEP para o complexo (3). Elipsoides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade.

A diferença mais marcante deste complexo em relação aos demais deste trabalho e da literatura em geral, é a ausência da coordenação do átomo de oxigênio carbonílico ao centro metálico. Conforme relatado na literatura, o mais comum nestes casos é a formação de um complexo pentacoordenado ao invés de um tetracoordenado, como pode ser observado no complexo de zinco(II) com o ligante 2-formilpiridina para-clorofenilhidrazona (fppcfh), $[Zn(fppcfh)Cl_2]$ sintetizado por Despaigne³⁹. A coordenação por meio do oxigênio carbonílico não acontece devido à grande distância entre os átomos de zinco e oxigênio carbonílico, de 2,3971(13) Å, que é maior que a distância encontrada entre o átomo de zinco e os íons cloretos. No entanto, provavelmente ocorre alguma interação entre os átomos de zinco e oxigênio, já que o comprimento da ligação C8–O1 aumentou de 1,204(2) Å no ligante livre para 1,211(2) Å, mostrando um enfraquecimento desta ligação, assim como acontece nas estruturas dos complexos (1) e (2). Dados de comprimentos e ângulos de ligação referentes ao complexo (3) encontram-se na Tabela 4.5.

Tabela 4.5. Relação de ângulos e comprimentos de ligação selecionados para o complexo (3). Desvio padrão entre parênteses.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Zn(1)–N(1)	2,127(15)	N(1)–Zn(1)–Cl(1)	101,16(4)
Zn(1)–N(2)	2,113(13)	N(1)–Zn(1)–Cl(2)	104,64(5)

Zn(1)–Cl(1)	2,216(5)	N(1)–Zn(1)–N(2)	75,37(5)
Zn(1)–Cl(2)	2,219(5)	N(2)–Zn(1)–Cl(1)	125,83(4)
N(2)–C(6)	1,288(2)	N(2)–Zn(1)–Cl(2)	118,39(4)
N(2)–N(3)	1,3644(19)	Cl(1)–Zn(1)–Cl(2)	114,74(2)
N(3)–C(8)	1,360(2)	C(6)–N(2)–N(3)	121,53(14)
C(8)–O(2)	1,314(2)	N(2)–N(3)–C(8)	115,71(14)
C(8)–O(1)	1,211(2)	O(1)–C(8)–N(3)	123,12(16)
		O(1)–C(8)–O(2)	126,31(16)

Como o íon zinco(II) apresenta um poliedro de coordenação tetracoordenado, é possível que este poliedro adote uma geometria tetraédrica, gangorra ou quadrado planar. Os dados de ângulos de ligação do poliedro de coordenação contidos na Tabela 4.6 evidenciam uma grande distorção deste complexo.

Os ângulos formados pelo poliedro de coordenação do complexo **(3)** variam de 75,37(5)° a 125,83(4)°, configurando uma variação angular extremamente grande. A confirmação da geometria adotada por este complexo pode ser obtida utilizando um parâmetro análogo ao parâmetro de Addison,³³ que foi desenvolvido por Okuniewski et al, em 2015 para compostos tetracoordenados.⁴⁰

O parâmetro desenvolvido por Okuniewski⁴⁰ segue o mesmo princípio do parâmetro de Addison³¹ e é calculado de acordo com a seguinte fórmula:

$$\tau_4' = \frac{\beta - \alpha}{360^\circ - \theta} + \frac{180^\circ - \beta}{180^\circ - \theta}$$

Sendo α e β os maiores ângulos de coordenação (sendo que $\beta > \alpha$), e θ o ângulo tetraédrico (109,5°). Quando o valor de τ_4' está mais próximo de zero, diz-se que a geometria adotada pelo complexo é quadrado planar e quando este valor está mais próximo de um, diz-se que a geometria do complexo é tetraédrica.

O valor do parâmetro de Okuniewski⁴⁰ obtido para o complexo **(3)** foi de 0,798 e isto indica que a geometria adotada pelo poliedro de coordenação é de um tetraedro distorcido. É importante notar que o valor obtido para este parâmetro não está muito próximo de um e isto pode ser explicado pela grande rigidez que o ligante **Hapec** apresenta, dificultando a formação de um complexo com geometria próxima da ideal, com ângulos de 109,5°.

O comprimento da ligação C8–O1 de 1,204(2) Å observado no carbazato livre em comparação com o comprimento de 1,211(2) Å encontrado para essa mesma ligação no complexo **(3)** indicam que o ligante permanece em sua forma tautomérica cetônica

ao se coordenar ao átomo de zinco(II). Isto já era esperado, uma vez que o átomo de oxigênio carbonílico não se coordena ao íon metálico. Da mesma forma que nos complexos anteriores, o ligante **Hapec** ao se coordenar ao átomo de zinco não modificou a isomeria geométrica do ligante, com os grupos de prioridade superior permanecendo em lados opostos da ligação C6–N2.

Os comprimentos de ligação do complexo (**3**) estão de acordo com dados da literatura publicados por Sy et al⁴¹ em 2013. O complexo de zinco(II) derivado do ligante 2-benzoilpiridina isonicotinahidrazona (bpih), [Zn(bpih)Cl₂], apresenta comprimentos de ligação 2,182(3) Å, 2,125(3) Å, 2,2337(9) Å e 2,2491(1) Å referentes às ligações Zn1–N1, Zn1–N2, Zn1–Cl1 e Zn1–Cl2, respectivamente. Os dados apresentados pelo complexo (**3**) se adequam bem aos dados reportados por Sy,³⁹ mesmo que haja diferença na classe de ligantes e na geometria adotada por eles.

A representação da cela unitária do complexo (**3**), que cristaliza no sistema cristalino monoclinico com grupo espacial $P2_1/n$, juntamente com o diagrama da *International Tables for Crystallography*³¹ referente a este grupo espacial se encontram representados na Figura 4.11. Comparando os dois diagramas, observa-se que esta cela unitária apresenta apenas os elementos de simetria centro de inversão e eixos helicoidais 2_1 na direção de b .

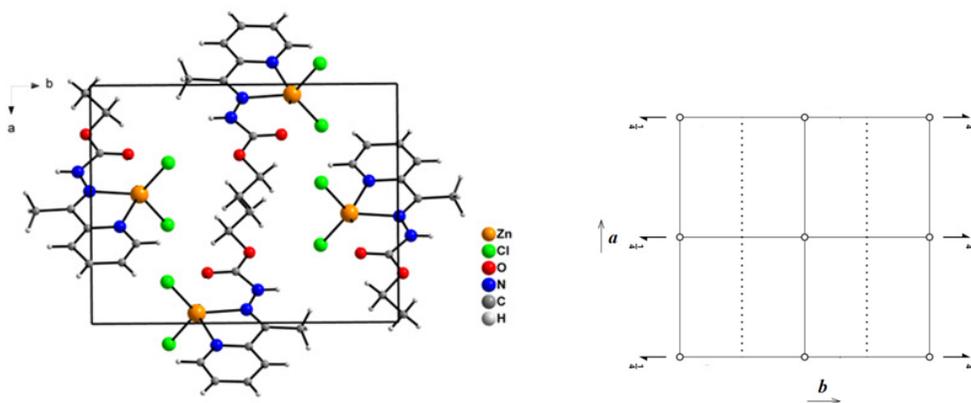


Figura 4.11. Representação da cela unitária do complexo (**3**) e diagrama extraído da *International Tables for Crystallography*³¹ referente ao grupo espacial $P2_1/n$.

Na estrutura cristalina deste complexo ocorreu a formação de duas ligações hidrogênio, sendo elas $N(3)–H(3A) \cdots Cl(2)^i$ e $N(3)–H(3A) \cdots Cl(1)^{ii}$, cujas distâncias foram $[d(N \cdots Cl) = 3,3156(16) \text{ \AA}]$ e $[d(N \cdots Cl) = 3,4305(16) \text{ \AA}]$, respectivamente. As transformações de simetria que possibilitaram a formação de átomos equivalentes foram (ⁱ): $-x+1, -y, -z+1$ e (ⁱⁱ): $-x+1/2, y-1/2, -z+3/2$. Diferentemente do composto (**1**), a

presença destas ligações intermoleculares não foram suficientes para promover a formação de uma estrutura supramolecular neste complexo. No entanto, a existência dessas interações intermoleculares na estrutura cristalina do complexo promove a formação de uma estrutura mais estável e favorece a formação dos cristais.

4.6. Análise Estrutural do Complexo [Cu(apbc)₂], (4)

Através dos dados obtidos na análise de difração de raios X de monocristal é possível afirmar que o complexo (4) cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$ (referência número 14 da *International Tables for Crystallography*³¹) com simetria de Laue $2/m$. A Figura 4.12 ilustra a representação ORTEP do composto (4) com todos os átomos numerados, exceto os de hidrogênio.

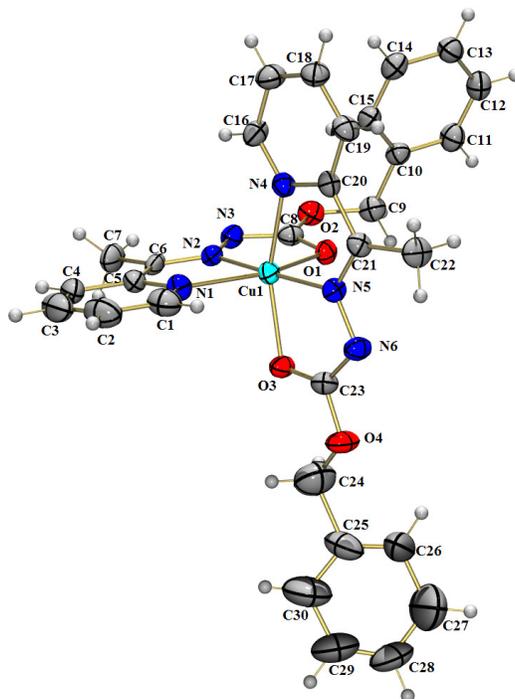


Figura 4.12. Diagrama ORTEP da estrutura cristalina e molecular do complexo (4). Elipsoides térmicas representadas a um nível de 30% de probabilidade.

O complexo (4) possui estrutura molecular bem diferenciada se comparado aos complexos anteriores. Ele é formado por um cátion de Cu(II) coordenado a duas moléculas desprotonadas do ligante **Hapbc** que atua de forma tridentada, através dos átomos de nitrogênio das piridinas (N1 e N4), átomos de nitrogênio azometínicos (N2 e N5) e átomos de oxigênios carbonílicos (O1 e O3). Dessa forma, o complexo apresenta o centro metálico hexacoordenado e com uma geometria octaédrica. A Tabela 4.6 a

seguir mostram alguns dados importantes com relação aos comprimentos e ângulos de ligação do complexo (4).

Tabela 4.6. Relação de ângulos e comprimentos de ligação selecionados para o complexo (4). Desvio padrão entre parênteses.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Cu(1)–N(1)	2,197(5)	N(1)–Cu(1)–N(2)	77,57(18)
Cu(1)–N(2)	1,961(4)	N(1)–Cu(1)–O(1)	152,81(15)
Cu(1)–O(1)	2,244(4)	N(2)–Cu(1)–O(1)	75,30(15)
Cu(1)–N(4)	2,090(4)	N(4)–Cu(1)–N(5)	79,66(17)
Cu(1)–N(5)	1,936(4)	N(5)–Cu(1)–O(3)	77,35(15)
Cu(1)–O(3)	2,105(4)	N(4)–Cu(1)–O(3)	157,01(14)
N(2)–C(6)	1,290(6)	C(6)–N(2)–N(3)	118,4(4)
C(8)–O(1)	1,240(5)	N(2)–N(3)–C(8)	108,3(4)
N(5)–C(21)	1,294(6)	O(1)–C(8)–N(3)	129,4(5)
C(23)–O(3)	1,248(6)	O(1)–C(8)–O(2)	120,0(5)

Os comprimentos das ligações C8–O1 e C23–O3 no complexo (4) apresentam comprimentos de ligação de 1,240(5) e 1,248(6) Å, respectivamente. Entretanto, não há dados relatados na literatura destes comprimentos de ligação para o ligante **Hapbc** em sua forma livre para fazer uma comparação entre estes comprimentos de ligação. No entanto, dados reportados por Sathyadevi et al,⁴² Deng et al⁴³ e Nandy et al⁴⁴ ajudam a indicar que o complexo (4) cristaliza sob a forma de um tautômero enólico.

O artigo publicado por Sathyadevi et al⁴², por exemplo, apresenta um estudo das estruturas cristalinas de complexos metálicos com o ligante 2-benzoilpiridina furanohidrazona (bpfh). O complexo [Cu(bpfh)₂] apresentou os comprimentos de ligação de 2,267(2) Å, 2,010(2) Å, 2,295(2) Å, 1,952(2) Å, 2,058(2) Å e 2,028(2) Å, para as ligações análogas às ligações Cu1–N1, Cu1–N2, Cu1–O1, Cu1–N6, Cu1–N5 e Cu1–O3. Os ângulos de ligação do complexo [Cu(bpfh)₂] são bastante distorcidos, com ângulos variando num intervalo de 74,59(8)–150,35(8)°, quando os ângulos do poliedro de coordenação do octaedro deveriam estar próximos de 90° e 180°. Os dados publicados neste artigo estão bem próximos dos dados obtidos para o complexo (4), e contribuem para a afirmação de que os dados de refinamento para este complexo são muito bons.

Ao se analisar os dados dos comprimentos de ligação referentes ao poliedro de

coordenação do complexo (4), é possível observar que os maiores comprimentos de ligação são das ligações Cu1–N1 e Cu1–O1, com valores de 2,197(5) e 2,244(4) Å, respectivamente. Estas distâncias se encontram opostas uma a outra, sugerindo a possibilidade da presença do efeito Jahn-Teller.

O efeito Jahn-Teller se baseia no fato de sistemas moleculares degenerados serem instáveis. A definição deste efeito afirma que os sistemas moleculares não lineares, que apresentarem estados eletrônicos degenerados, sofrerão distorções formando sistemas de simetria inferior com o intuito de diminuir a instabilidade existente. Este efeito pode ocorrer na forma de alongamento ou compressão de ligações que se encontrem no eixo z.⁴⁵ Os únicos complexos que podem passar por este tipo de efeito são aqueles formados por íons metálicos que apresentem as configurações d^1 , d^2 (distorção fraca), d^4 de spin alto, d^6 de spin alto, d^7 (distorção fraca) ou d^9 . No caso do complexo (4) ocorre o efeito de Jahn-Teller por alongamento, já que as ligações Cu1–N1 e Cu1–O1 possuem comprimentos maiores que as demais ligações. A Figura 4.13 mostra o poliedro de coordenação formado pelo átomo de cobre(II) no complexo (4), sendo possível notar um alongamento das ligações nas posição axiais.

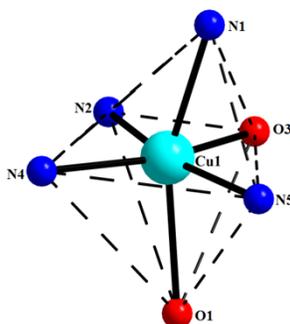


Figura 4.13. Representação do poliedro de coordenação do complexo (4).

Analisando os ângulos do poliedro de coordenação do complexo (4), é possível perceber que estes ângulos se diferenciam significativamente dos ângulos de coordenação ideais para a geometria octaédrica, que seriam ângulos próximos de 180° e 90° . Isto muito provavelmente também contribuiu para a distorção de Jahn-Teller.

A Figura 4.14 representa a cela unitária do complexo (4) que cristaliza no sistema cristalino monoclinico com grupo espacial $P2_1/c$, contendo quatro unidades assimétricas, e a representação gráfica da cela de referência de número 14 da *International Tables for Crystallography*³¹ com todos os possíveis elementos de simetria para este grupo espacial, ao longo do eixo cristalográfico ab . Ao comparar a

cela real com a referência, é possível visualizar os elementos de simetria centro de inversão, planos de simetria e planos de deslizamento na direção de c .

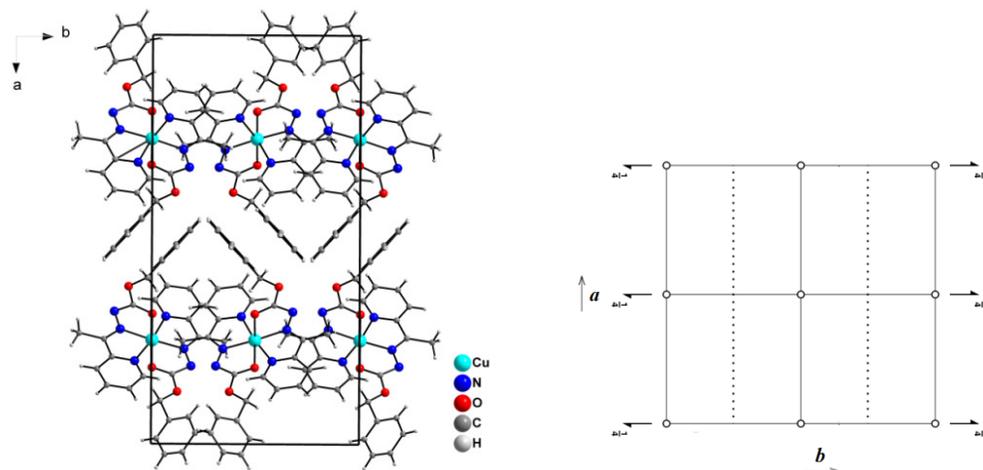


Figura 4.14. Representação da cela unitária do complexo (4) vista através do plano cristalográfico ab e diagrama extraído da *International Tables for Crystallography*³¹ referente ao grupo espacial $P2_1/c$.

4.7. Análise Estrutural do Complexo $[\text{Ni}(\text{apec})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, (5)

De acordo com os resultados obtidos na análise de difração de raios X de monocristal, o complexo (5) cristaliza no sistema cristalino monoclinico com grupo espacial $P2_1/n$ (referência de número 14 da *International Table for Crystallography*³¹) e simetria de Laue $2/m$. A Figura 4.15 apresenta a projeção ORTEP do composto (5) com todos os átomos numerados, exceto os de hidrogênio.

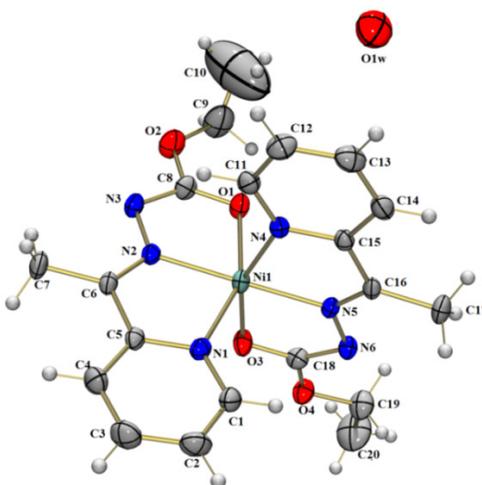


Figura 4.15. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo (5). Elipsóides térmicos estão em um nível de probabilidade de 30%.

A unidade assimétrica de **(5)** é constituída por duas moléculas desprotonadas do ligante **Hapec** coordenadas de forma tridentada ao íon níquel(II), fazendo com que o poliedro de coordenação do complexo **(5)** apresente uma geometria octaédrica distorcida. Além disso, na estrutura cristalina deste complexo há uma molécula de água de cristalização.

O complexo é formado por um centro metálico de níquel(II) com configuração d^8 e dessa forma não sofre distorções causadas pelo efeito Jahn-Teller. Estas distorções na geometria do átomo central podem ser causadas pela rigidez do ligante. Os comprimentos e os ângulos de ligação selecionados para o complexo **(5)** se encontram na Tabela 4.7 e estão em conformidade com os valores já reportados na literatura por Krishnamoorthy et al⁴⁴ e Patel et al⁴⁵ nos complexos $[\text{Ni}(\text{bpbh})_2]$ e $[\text{Ni}(\text{bpfh})_2]4\text{H}_2\text{O}$ respectivamente, que foram sintetizados a partir dos ligantes 2-benzoilpiridina benzilhidrazona (bpbh) e 2-benzoilpiridina furanohidrazona (bpfh).

Tabela 4.7. Relação de ângulos e comprimentos de ligação selecionados para o complexo **(5)**. Desvios encontram-se entre parênteses.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Ni(1)–N(1)	2,074(3)	N(1)–Ni(1)–N(2)	78,65(14)
Ni(1)–N(2)	1,969(3)	N(1)–Ni(1)–O(1)	156,12(13)
Ni(1)–O(1)	2,080(3)	N(2)–Ni(1)–O(1)	77,48(13)
Ni(1)–N(4)	2,088(3)	N(4)–Ni(1)–N(5)	78,89(14)
Ni(1)–N(5)	1,979(3)	N(4)–Ni(1)–N(1)	90,94(13)
Ni(1)–O(3)	2,129(3)	N(5)–Ni(1)–O(3)	102,65(13)
		N(5)–Ni(1)–O(1)	76,60(13)
		N(4)–Ni(1)–O(3)	155,49(14)

Comparando os comprimentos de ligação do ligante **Hapec** em sua forma livre com os comprimentos do composto **(5)**, é possível observar que o ligante modifica sua forma tautomérica cetônica para a enólica ao se coordenar ao íon níquel(II), evidenciado pelo aumento do comprimento da ligação C8–O1 de 1,204(2) Å no ligante para 1,260(5) Å no composto **(5)**.

A Figura 4.16 apresenta a cela unitária do composto **(5)**, que cristaliza no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/n$ com quatro unidades assimétricas, e o diagrama da *International Tables for Crystallography*³¹ referente ao mesmo grupo espacial, segundo o plano cristalográfico bc . De acordo com a projeção cristalográfica é

possível identificar três operações de simetria para este composto: centro de inversão, um eixo binário perpendicular ao plano bc , e um plano de deslizamento no plano da cela com deslocamento de $1/2$ na diagonal mais um deslocamento de $1/4$ na direção de b .

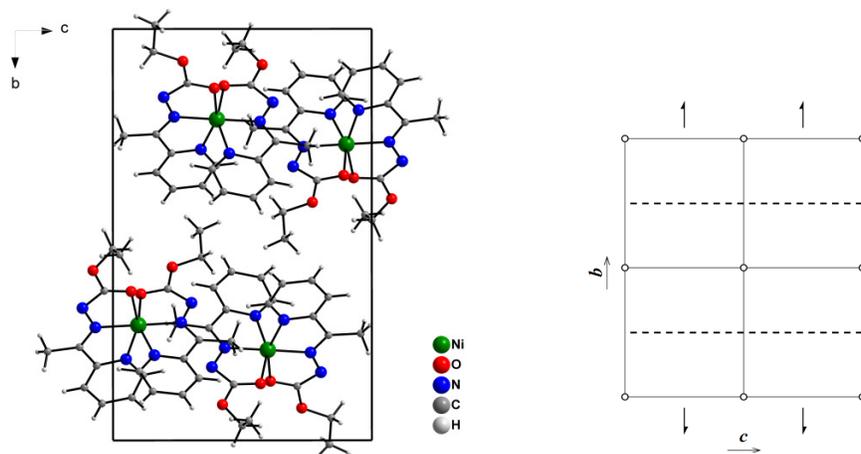


Figura 4.16. Projeção da cela unitária de (5) no plano cristalográfico bc e projeção do diagrama para o grupo espacial $P2_1/n$ da *International Tables for Crystallography*³¹.

4.8. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Os espectros vibracionais na região do infravermelho médio ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) dos ligantes **Hapec** e **Hapbc**, e dos compostos $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1), $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2), $[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$ (3), $[\text{Cu}(\text{apbc})_2]$ (4) e $[\text{Ni}(\text{apec})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5) foram obtidos a fim de complementar os dados obtidos da caracterização estrutural por meio da técnica de difração de raios X de monocristal. Os espectros de FT-IR encontram-se no Apêndice I.

Analisando os espectros obtidos na região do infravermelho é possível avaliar as principais bandas encontradas nos ligantes e complexos e observar a coordenação dos carbazatos aos centros metálicos. Os principais valores em número de onda das bandas presentes nos ligantes e nos complexos encontram-se listados na Tabela 4.8. Não foram listados os modos vibracionais dos átomos metálicos, porque geralmente eles são observados abaixo de 400 cm^{-1} , o que está fora da faixa espectral do equipamento utilizado para a obtenção dos espectros.

Tabela 4.8. Frequências de estiramento e deformação angular (em cm^{-1}) dos principais modos de vibração presentes nos espectros dos ligantes **Hapec** e **Hapbc** e dos compostos $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**2**), $[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$ (**3**), $[\text{Cu}(\text{apbc})_2]$ (**4**) e $[\text{Ni}(\text{apec})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**5**).

	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C=N}_{\text{py}})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{N-N})$	$\delta(\text{py})$
Hapec	3260	1717	1620	1583	–	1159	734
Hapbc	3224	1717	1617	1577	–	1153	698
$[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	3367	1653	1617	1553	–	1162	741
$[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	3385	1644	1601	1550	–	1192	737
$[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$	3239	1695	1635	1595	–	1153	743
$[\text{Cu}(\text{apbc})_2]$	–	–	1601	1568	1274	1171	740
$[\text{Ni}(\text{apec})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	–	–	1598	1562	1280	1168	716

O ligante **Hapec** faz parte das estruturas dos complexos (**1**), (**2**), (**3**) e (**5**). Desta forma, as frequências de estiramento das principais bandas do ligante serão comparadas com as frequências de estiramento das principais bandas dos complexos. O espectro deste ligante livre apresenta suas bandas características em 3260, 1717, 1620 e 1583 cm^{-1} , referentes aos estiramentos das ligações N–H, C=O, C=N e C=N_{py}, respectivamente, além da banda característica em 734 cm^{-1} referente à deformação no plano da piridina.

Já o ligante **Hapbc** faz parte apenas da estrutura do complexo (**4**) e, com o intuito de auxiliar na confirmação da formação deste complexo, as bandas destes espectros serão comparadas. As bandas características deste ligante são aquelas que se apresentam em 3224, 1717, 1617, 1577 cm^{-1} , que são referentes aos estiramentos das ligações N–H, C=O, C=N e C=N_{py}, respectivamente, além da banda em 698 cm^{-1} que é referente à deformação no plano da piridina.

Ao analisar os espectros de infravermelho dos complexos (**1**) e (**2**), é possível perceber que as bandas referentes ao estiramento $\nu(\text{N-H})$ deslocaram-se de 3260 cm^{-1} no ligante **Hapec** para 3367 e 3385 cm^{-1} nos complexos (**1**) e (**2**), respectivamente. Além disso, os estiramentos $\nu(\text{C=N})$, $\nu(\text{C=N}_{\text{py}})$ e $\nu(\text{C=O})$ apresentam um deslocamento para menores números de onda, ficando nas faixas de 1601-1617 cm^{-1} , 1550-1553 cm^{-1} e 1644-1653 cm^{-1} , respectivamente. Estes deslocamentos para menores números de onda sugerem enfraquecimento das ligações C=N e C=O, que são consistentes com a coordenação destes três sítios ao íon cobre(II), já que é necessário que haja um

deslocamento de densidade eletrônica em prol da formação de ligações com o centro metálico.

Ao analisar o espectro do complexo **(3)**, os dados se mostram um pouco diferentes dos complexos anteriores. Nele, a banda referente ao estiramento $\nu(\text{N-H})$ é deslocada para um menor número de onda com relação ao ligante **Hap_{ec}** (de 3260 cm^{-1} para 3239 cm^{-1}) e as bandas referentes aos estiramentos $\nu(\text{C=N})$ e $\nu(\text{C=N}_{\text{py}})$ se deslocam para maiores valores de número de onda em relação ao ligante **Hap_{ec}**, passando de 1620 a 1635 cm^{-1} para a ligação com o átomo de nitrogênio azometínico e de 1583 a 1595 cm^{-1} para o átomo de nitrogênio piridínico. Essa diferença de comportamento do espectro do complexo **(3)** com relação aos complexos anteriores provavelmente se deve ao fato de não haver coordenação através do oxigênio carbonílico e da geometria ser tetraédrica. Já a banda referente à ligação C=O , mesmo não participando da coordenação com o centro metálico, apresenta um deslocamento para números de onda menores. Isto provavelmente se deve a uma interação existente entre o átomo de oxigênio e o de zinco que causa um deslocamento de densidade eletrônica para o átomo de zinco, fazendo com que a ligação C=O enfraqueça.

No espectro do complexo **(4)** as principais diferenças com relação ao espectro do ligante **Hap_{bc}** é a ausência das bandas referentes aos estiramentos $\nu(\text{N-H})$ e $\nu(\text{C=O})$. Isto aconteceu porque o ligante se desprotona e se coordena na forma de um tautômero enólico. Isto provavelmente aconteceu com este complexo e não aconteceu com os anteriores porque o sal utilizado na síntese do complexo **(4)** é o acetato de cobre(II) que, quando em solução, forma uma base relativamente forte que consegue desprotonar o ligante. Esse comportamento não acontece nos espectros dos complexos anteriores porque as bases formadas nas outras sínteses são extremamente fracas. Além disso, os estiramentos $\nu(\text{C=N})$ e $\nu(\text{C=N}_{\text{py}})$ apresentaram diminuição em seus números de onda (para 1598 e 1562 cm^{-1} , respectivamente), ajudando a corroborar a formação de um complexo de cobre(II) octaédrico.

O espectro do complexo **(5)** também não apresenta as bandas referentes aos estiramentos $\nu(\text{N-H})$ e $\nu(\text{C=O})$. Da mesma forma que para o complexo **(4)**, isto aconteceu porque o ligante **Hap_{ec}** foi desprotonado pela base acetato proveniente do sal acetato de níquel(II). Os estiramentos $\nu(\text{C=N})$ e $\nu(\text{C=N}_{\text{py}})$ no complexo **(5)** também apresentaram números de onda menores que no espectro do ligante e isto novamente indica fortemente que ocorreu a formação do complexo.

Os resultados obtidos através das análises de espectroscopia vibracional na

região do infravermelho estão de acordo com trabalhos já relatados na literatura para complexos de cobre, zinco e níquel com bases de Schiff similares⁴⁸⁻⁵⁰ e corroboram os resultados obtidos da análise estrutural realizada por difração de raios X de monocristal.

4.9. Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível

Através da espectroscopia de absorção na região do UV-Vis é possível afirmar se a formação dos complexos realmente ocorreu ou não analisando deslocamentos nas bandas que já eram encontradas nos ligantes e na formação de novas bandas nos espectros.

Os espectros de absorção molecular no ultravioleta-visível dos ligantes e complexos estudados foram obtidos preparando soluções dos compostos em metanol e dimetilformamida, utilizando duas concentrações diferentes: 2×10^{-5} mol L⁻¹ e 2×10^{-3} mol L⁻¹. As soluções foram preparadas em concentrações diferentes para que fosse possível analisar diferentes tipos de transições eletrônicas e poder atestar a formação dos complexos. As soluções preparadas a uma concentração de 2×10^{-5} mol L⁻¹ foram usadas para analisar as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e as transições de carga, enquanto que as soluções preparadas a uma concentração de 2×10^{-3} mol L⁻¹ foram usadas para avaliar as transições d-d. Na Tabela 4.9 estão apresentados os dados de absorbância e log ϵ referentes às bandas observadas nos espectros feitos na concentração 2×10^{-5} mol L⁻¹ nos solventes MeOH e DMF.

Tabela 4.9. Resultados obtidos dos espectros de absorção na região ultravioleta (concentração de 2×10^{-5} mol L⁻¹). Entre parênteses estão os valores de log ϵ .

	Transição $\pi \rightarrow \pi^*$		Transição TCLM	
	DMF	MeOH	DMF	MeOH
Hapcc	286 (4,25)	285 (3,99)	–	–
Hapbc	287 (4,32)	285 (4,08)	–	–
[Cu(Hapcc)Cl₂]·H₂O (1)	290 (4,05)	289 (3,56)	372 (4,14)	358 (4,04)
[Cu(Hapcc)Br₂]·H₂O (2)	292 (3,73)	289 (3,52)	370 (3,95)	358 (4,03)
[Zn(Hapcc)Cl₂] (3)	291 (3,98)	284 (3,80)	368 (3,86)	349 (4,17)
[Cu(apbc)₂] (4)	291 (4,24)	287 (4,17)	366 (4,37)	350 (4,38)
[Ni(apcc)₂]·H₂O (5)	294 (4,05)	282 (3,94)	370 (4,33)	352 (4,24)

As Figuras 4.17a até 4.17e mostram os espectros de absorção do ligante 2-acetilpiridina etilcarbazato (**Hapec**) e dos complexos derivados dele, feitos em soluções de concentração $2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, nos solventes MeOH e DMF.

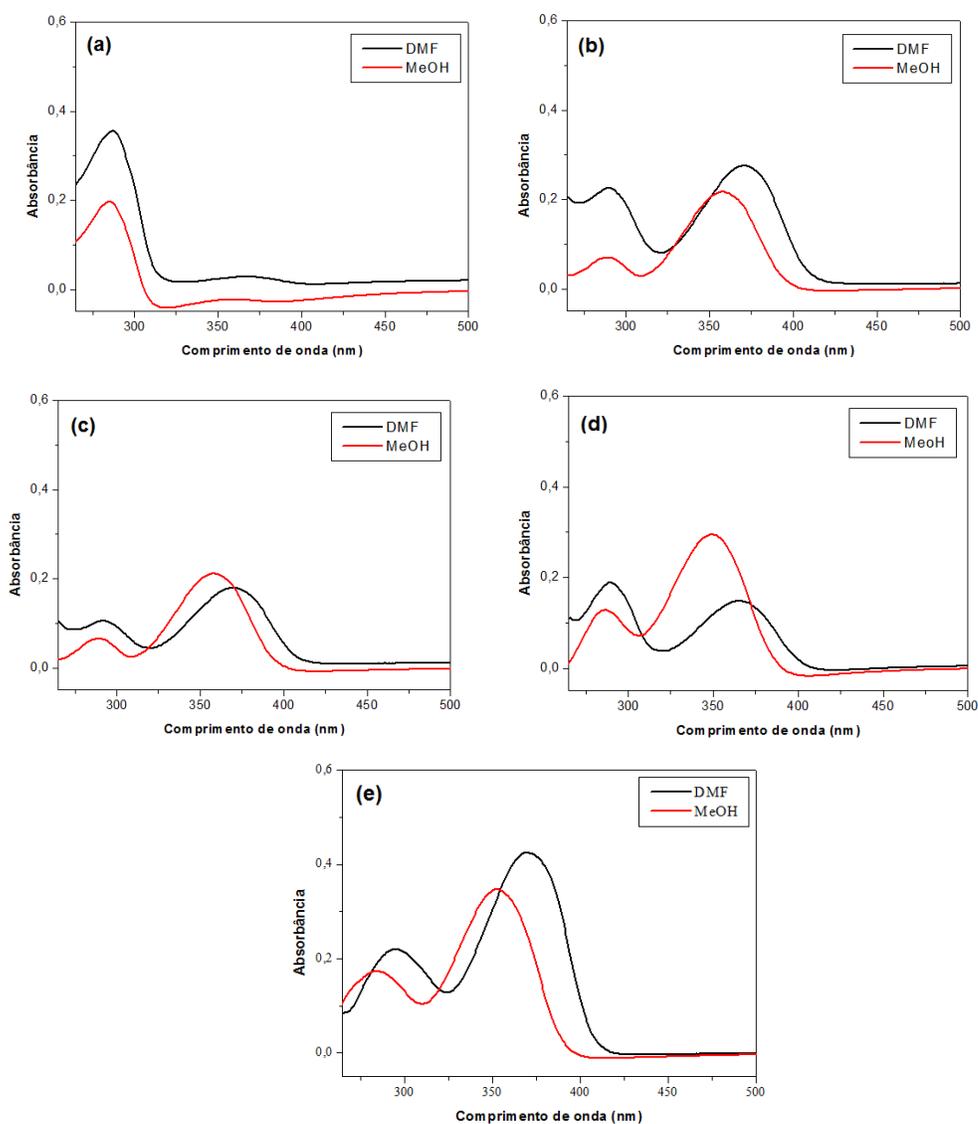


Figura 4.17. Espectros de absorção do ligante **Hapec** (a) e dos compostos $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (b), $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Br}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (c), $[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$ (d) e $[\text{Ni}(\text{apec})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (e).

Com a análise dos espectros, é possível observar que o ligante **Hapec** apresenta uma banda na faixa de 285–286 nm, que é uma banda característica das transições $\pi \rightarrow \pi^*$. Nos espectros de todos os complexos derivados deste ligante, estas bandas são geralmente deslocadas para comprimentos de onda maiores, na faixa de 289–294 nm, o que ajuda a confirmar que houve a formação dos complexos aqui apresentados. Este deslocamento acontece devido ao aumento da conjugação que a complexação promove,

fazendo com que aconteça uma diminuição do gap entre o HOMO e o LUMO. Esta diminuição faz com que seja necessária uma menor quantidade de energia para a promoção de um elétron para o HOMO e, como esta energia é menor, o comprimento de onda em que ocorre a absorção de energia é maior. Este tipo de deslocamento é chamado de batocrômico.⁴⁹ Além deste deslocamento, há também o aparecimento de outro tipo de banda nos espectros dos complexos na faixa de 352–372 nm, que é característico da banda de transferência de carga metal-ligante. Esta é outra importante evidência da complexação do carbazato aos centros metálicos.

As Figuras 4.18a e 4.18b abaixo mostram os espectros de absorção do ligante 2-acetilpiridina benzilcarbazato (**Hapbc**) e do complexo [Cu(apbc)₂] (**4**), também obtidos através da análise de soluções de concentração 2×10^{-5} mol L⁻¹, nos solventes MeOH e DMF.

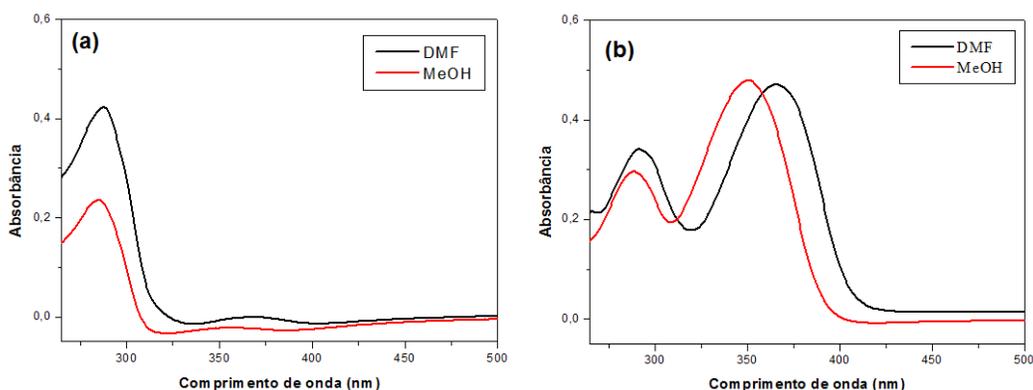


Figura 4.18. Espectros de absorção do ligante **Hapbc** (a) e do complexo [Cu(apbc)₂] (b).

Analisando e comparando estes dois espectros, observa-se no espectro do ligante **Hapbc** uma banda na faixa de 285–287 nm, que representa a transição eletrônica do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. Já ao analisar o espectro do único complexo derivado deste ligante, [Cu(apbc)₂], observa-se que esta banda foi deslocada para 291 nm em metanol e 287 em DMF. Este deslocamento para comprimentos de onda maiores também é explicado pelo aumento de conjugação que a complexação do ligante ao centro metálico promove, ajudando a comprovar assim a formação do complexo de cobre(II). Pela análise destes espectros também ficou claro o surgimento de um novo tipo de banda na região de 350–366 nm, referente à transição de carga metal-ligante, que igualmente ajuda a atestar a formação do complexo. Todos os resultados obtidos até aqui estão de acordo com o que já foi reportado na literatura.⁵¹⁻⁵³

As bandas de transição d-d, que não puderam ser observadas nos espectros

obtidos a partir de soluções de concentração 2×10^{-5} mol L⁻¹, puderam ser analisados utilizando as soluções de concentração 2×10^{-3} mol L⁻¹. Foi possível observar nos espectros dos complexos que as bandas referentes às transições d-d encontram-se na faixa de 710–845 nm. Estes dados estão listadas na Tabela 4.10, juntamente com os valores correspondentes de log ϵ . Os valores obtidos também estão em conformidade com os dados já reportados na literatura.^{54,55}

Tabela 4.10. Dados das bandas de transição d-d obtidos dos espectros dos complexos derivados de ligantes carbazatos com concentração de 2×10^{-3} mol L⁻¹ em MeOH e DMF.

	λ transição d-d (nm)		log ϵ	
	DMF	MeOH	DMF	MeOH
[Cu(Hapcc)Cl ₂] \cdot H ₂ O (1)	785	786	1,83	1,75
[Cu(Hapcc)Br ₂] \cdot H ₂ O (2)	803	768	1,97	1,84
[Cu(apbc) ₂] (4)	710	701	1,76	1,72
[Ni(apcc) ₂] \cdot H ₂ O (5)	840	846	1,34	1,28

A Figura 4.19 abaixo mostra os espectros dos complexos evidenciando as transições d-d para todos os compostos (1), (2), (4) e (5). Os espectros foram separados por tipo de solvente para facilitar a análise.

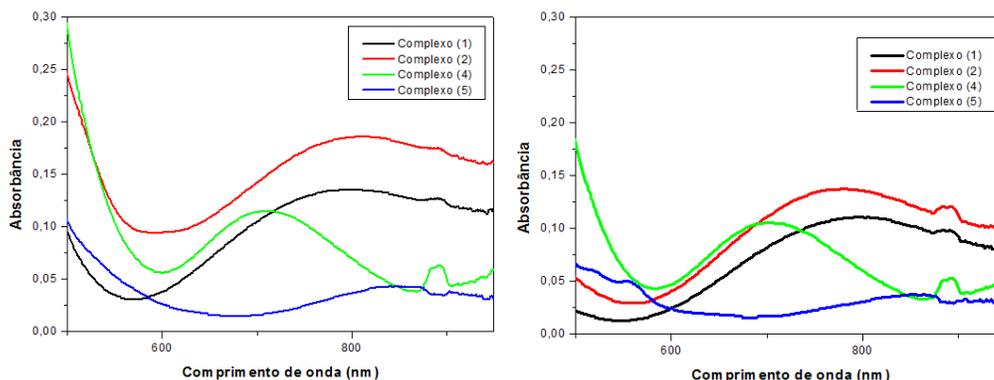


Figura 4.19. Espectro de absorção eletrônica dos compostos (1), (2), (4) e (5), mostrando as transições d-d, a uma concentração de 2×10^{-3} mol L⁻¹ em DMF (à esquerda) e em MeOH (à direita).

4.10. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C

A análise de RMN é uma ótima forma de ajudar a confirmar a formação dos compostos. No entanto, como esta técnica consegue analisar apenas compostos

diamagnéticos, apenas os ligantes **Hapec** e **Hapbc** e o complexo $[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$ (**3**) puderam ter seus espectros de RMN avaliados.

4.10.1. Análise de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C para o ligante **Hapec**

Os espectros de RMN ^1H (300 Hz, DMSO- d_6) e ^{13}C (75 Hz, DMSO- d_6) para o ligante **Hapec** encontram-se no Apêndice II e os dados referentes a estes espectros encontram-se na Tabela 4.11.

Tabela 4.11. Valores de deslocamento químico (δ) dos núcleos de ^1H e ^{13}C obtidos nas análises de ressonância magnética nuclear do ligante **Hapec**.

Átomos ^1H	δ (ppm)	Átomos ^{13}C	δ (ppm)
1	1,28	1	148,46
2	2,31	2	123,66
3	4,20	3	136,47
4	8,57	4	119,97
5	7,38	5	155,26
6	7,83	6	149,33
7	8,01	7	14,59
8	10,31	8	154,03
		9	60,75
		10	12,02

O espectro de RMN de ^1H para este composto revela a presença de oito sinais de ressonância. Entre eles, o sinal em forma de tripleto em 1,28 ppm e o simpleto em 2,31 ppm são referentes a grupos metilas, sendo que o simpleto se mostra mais desblindado aqui devido ao efeito retirador de elétrons da ligação C=N. O sinal em 4,20 ppm é referente ao grupo $-\text{CH}_2$ e se apresenta nesta região de deslocamento químico por estar diretamente ligado a um átomo de oxigênio que, por ser retirador de elétrons, desblinda mais o grupo $-\text{CH}_2$. Os sinais na faixa de 7,38–8,57 ppm são referentes aos hidrogênios aromáticos e se apresentam na forma de multipletos diversos. Já o sinal mais desblindado (10,31 ppm) é referente ao hidrogênio lábil ligado ao átomo de nitrogênio vizinho à carbonila.

O espectro de RMN de ^{13}C deste composto apresenta 10 sinais de ressonância. Os dois sinais mais blindados apresentam-se em 12,02 e 14,09 ppm, que são sinais referentes aos grupos metila. O terceiro sinal mais blindado se encontra em 60,75 ppm é referente a um grupo $-\text{CH}_2$ ligado a um átomo de oxigênio, que desblinda o átomo de

carbono de tal forma que ele apresenta um deslocamento químico muito mais alto que o dos grupos metila. Os sinais na faixa de 119,97–148,46 ppm são referentes aos carbonos 1, 2, 3 e 4, que estão presentes no anel piridínico, enquanto que o carbono 5 (155,26 ppm) é o mais desblindado por se apresentar entre dois grupos C=N retiradores de elétrons. Os dois sinais restantes, que são referentes ao carbono ligado ao nitrogênio azometínico (6) e o carbono carbonílico (8), apresentam-se em valores de deslocamentos químicos de 149,33 e 154,03 ppm, respectivamente. Todos estes dados de deslocamento químico estão de acordo com os dados já reportados na literatura para os mesmo grupos funcionais.^{56,57}

4.10.2. Análise de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C para o ligante **Hapbc**

Os espectros de RMN ^1H (600 Hz, DMSO- d_6) e ^{13}C (150 Hz, DMSO- d_6) para o ligante **Hapbc** se encontram no Apêndice II e os dados referentes a estes espectros encontram-se na Tabela 4.12.

Tabela 4.12. Valores de deslocamento químico (δ) dos núcleos de ^1H e ^{13}C obtidos nas análises de ressonância magnética nuclear do ligante **Hapbc**.

Átomos ^1H	δ (ppm)	Átomos ^{13}C	δ (ppm)
5	2,31	1	148,39
6	10,45	2	123,64
7	5,23	3	136,41
1–4 e 8–12	7,41–8,57	4	119,90
		5	155,10
		6	147,56
		7	12,01
		8	153,85
		9	66,06
		10	138,40
		11	128,36
		12	127,98
		13	124,29

O espectro de RMN ^1H do ligante **Hapbc** apresentou sete sinais que, quando integrados, mostraram-se referentes a 15 hidrogênios. O sinal de hidrogênio mais blindado é aquele encontrado em 2,31 ppm e ele pode ser atribuído ao grupo metila

ligado ao grupo C=N do nitrogênio azometínico. O segundo sinal mais blindado encontra-se em um deslocamento químico de 5,23 ppm, que pode ser atribuído ao grupo –CH₂ ligado a um átomo de oxigênio, que neste caso é o sinal 2. O sinal em 7,41 ppm se apresenta na forma de diversos multipletos sobrepostos e estes sinais não podem ser atribuídos. No entanto, como os únicos hidrogênios que faltam atribuir são os hidrogênios aromáticos, eles são seis hidrogênios aromáticos, de acordo com a integração. Os três sinais na faixa de 7,81–8,57 ppm também podem ser atribuídos como hidrogênios aromáticos pela mesma razão. O sinal em 10,45 ppm é o sinal mais deslocado e é referente ao hidrogênio ao nitrogênio próximo a carbonila.

O espectro de RMN de ¹³C do ligante **Hapbc** apresenta 13 sinais de ressonância. Dentre eles, o sinal em 12,01 ppm é o sinal mais blindado e é referente ao carbono do grupo metila. Além disso, o sinal em 66,06 ppm pode ser atribuído ao carbono do grupo metileno que está ligado a um átomo de oxigênio. A maioria dos sinais na faixa de deslocamento químico de 119,90–155,10 ppm são referentes a carbonos aromáticos tanto da piridina quanto do anel benzênico, sendo que os sinais em 147,56 ppm e 153,85 ppm são referentes ao carbono ligado ao nitrogênio azometínico e o carbono carbonílico, respectivamente. Todos os dados aqui reportados estão de acordo com os dados de deslocamento químico já reportados.^{57, 58}

4.10.3. Análise de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C para o complexo [Zn(Hapbc)Cl₂], (**3**)

Os espectros de RMN ¹H (300 Hz, DMSO-d₆) e ¹³C (75 Hz, DMSO-d₆) para o complexo [Zn(Hapbc)Cl₂] (**3**) encontram-se no Apêndice II e os dados referentes a estes espectros encontram-se na Tabela 4.13.

Tabela 4.13. Valores de deslocamento químico (δ) dos núcleos de ¹H e ¹³C obtidos nas análises de ressonância magnética nuclear do complexo [Zn(Hapbc)Cl₂], (**3**).

Átomos ¹ H	δ (ppm)	Átomos ¹³ C	δ (ppm)
1	8,58	1	14,53
2	7,49	2	79,19
3	7,94	3	148,45
4	8,02		
5	2,37		
6	8,32		

7	4,24
8	1,29

O espectro de RMN ^1H do complexo (**3**) apresenta oito sinais de ressonância, dos quais os dois sinais mais blindados são referentes a grupos metilas apresentando deslocamentos químicos em 1,29 ppm (tripletto) e 2,37 ppm (simpleto). O terceiro sinal que este espectro apresenta é o de um grupo $-\text{CH}_2$ em 4,24 ppm, que é correspondente a um sinal de carbono ligado a um átomo de oxigênio que retira densidade eletrônica do carbono e o desblinda. O sinal referente ao hidrogênio lábil ligado ao nitrogênio (hidrogênio 6) encontra-se em 8,32 ppm e apresenta um formato de um simpleto de intensidade relativamente alta, formato que não é muito comum para este tipo de hidrogênio. No entanto, é possível afirmar que este sinal é mesmo referente ao hidrogênio 6 porque os demais sinais desta região apresentaram integral igual ou próxima a 1, enquanto que este sinal apresentou uma integral de 0,2 que está de acordo com a labilidade deste tipo de hidrogênio. Os sinais de hidrogênio restantes são referentes a hidrogênios aromáticos e estes se encontram na faixa de deslocamento químico 7,49–8,58 ppm.

Já o espectro de RMN de ^{13}C do complexo (**3**) apresentou apenas três sinais. O primeiro destes sinais se encontra em 14,53 ppm e é referente a um carbono de um grupo metila, provavelmente o grupo metila que se encontra no final da cadeia carbônica do complexo. O segundo sinal em 79,19 ppm provavelmente se refere a um carbono aromático, enquanto que o sinal 148,46 pode tanto se referir a um carbono aromático quanto a carbono quaternário presente em um grupo $\text{C}=\text{O}$ ou $\text{C}=\text{N}$. Este espectro de RMN não apresenta todos os sinais referentes ao complexo (**3**) devido ao tempo curto de relaxação que este complexo apresenta. Devido a este tempo curto de relaxação, tentativas de se obter um espectro melhor concentrando mais a amostra analisada, fazendo a análise *overnight* ou trocando o solvente em que esta amostra foi dissolvida não surtem efeito. Desta forma, a análise do espectro de RMN de ^{13}C deste complexo não consegue ser realizada devido a um aspecto intrínseco de sua estrutura que impede que o tempo de relaxação da amostra seja suficiente para obter os sinais necessários desta análise.^{51,58}

4.11. Estudo da Atividade Antimicrobiana dos Ligantes e Complexos

A literatura relacionada à atividade antimicrobiana de derivados de acetilpiridina é pouco vasta e, dentre os poucos artigos publicados, geralmente são estudados derivados de semicarbazonas e tiossemicarbazonas. O único artigo em que foi discutida a atividade antimicrobiana de derivados de acetilpiridina com carbazatos foi publicado recentemente e apresenta a estrutura de compostos muito similares aos discutidos nesta dissertação.²¹

Dentre os derivados de acetilpiridina, tem-se na literatura a discussão da atividade antimicrobiana de um complexo de zinco(II) com o ligante 3-acetilpiridina semicarbazona, o qual apresentou atividade antibacteriana moderada, enquanto que a mesma análise para o ligante livre mostrou que este ligante é inativo frente diversas cepas de bactérias.⁵⁹ Formando um contraponto a este artigo, tem-se o estudo da atividade antimicrobiana de complexos metálicos diversos com a 4-acetilpiridina tiossemicarbazona, que apresentou uma atividade biológica superior nos ligantes e não nos complexos.⁶⁰

Já complexos de Pd(II) e Pt(II) derivados da 2-acetilpiridina tiossemicarbazona, ao terem suas atividades antibacterianas e antifúngicas testadas se mostraram efetivas no combate a bactérias Gram-positivas, mas completamente ineficazes frente a bactérias Gram-negativas.²² Outro artigo avaliando a atividade antimicrobiana de derivados de tiossemicarbazona também mostrou que, frente a bactérias Gram-positivas e negativas e fungos, a atividade antimicrobiana se mostrou maior nos complexos que nos ligantes livres.⁶¹ De forma geral, os complexos metálicos tendem a apresentar uma atividade antimicrobiana mais forte nos complexos do que nos ligantes, como atesta a maioria dos artigos referenciados acima. A Tabela 4.14 mostra os dados referentes às análises antibacterianas feitas para os ligantes e complexos estudados deste trabalho.

Tabela 4.14. Dados de atividade antimicrobiana para todos os ligantes e complexos frente a diversas cepas de bactérias (MIC em $\mu\text{g mL}^{-1}$).

Bactérias	Hapcc	Hapbc	1	2	3	4	5
<i>Enterococcus faecium</i> NCTC 7171	>400	>400	400	400	400	200	>400
<i>Enterococcus faecalis</i> NCTC 775	>400	>400	200	400	>400	200	>400
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>400	400	200	400	400	100	>400

ATCC 14990							
<i>Staphylococcus capitis</i>	>400	100	200	400	400	400	>400
ATCC 27840							
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>400	400	400	400	200	>400	>400
136 Isolado Clínico							
<i>Enterobacter cloacae</i>	>400	>400	400	>400	>400	>400	>400
139 Isolado Clínico							
<i>Staphylococcus aureus</i>	>400	200	200	200	400	200	>400
ATCC 29213							
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>400	>400	>400	400	>400	>400	>400
126 Isolado Clínico							
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>400	200	200	400	>400	200	>400
177 Isolado Clínico							
<i>Enterococcus faecalis</i>	>400	>400	400	200	100	>400	>400
179 Isolado Clínico							
<i>Staphylococcus aureus</i>	>400	200	200	200	200	>400	>400
209 Isolado Clínico							

Ao analisar os dados da Tabela 4.16, uma das primeiras coisas que se pode concluir é que o ligante **Hapec** e o composto $[\text{Ni}(\text{apec})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**5**) apresentam uma atividade antibacteriana muito fraca frente a todas as cepas de bactérias testadas. O ligante **Hapbc**, por sua vez, também apresenta uma atividade antibacteriana fraca frente à maioria das cepas de bactérias testadas, mas consegue inibir bem o crescimento das cepas de *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*.

Os compostos $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Br}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**2**) e $[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$ (**3**), de forma geral, apresentaram atividade antimicrobiana melhor que o ligante livre **Hapec**. O complexo $[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$, por exemplo, foi o único que conseguiu inibir o crescimento da cepa da bactéria *Pseudomonas aeruginosa*. No entanto, com relação a algumas cepas de bactérias, a complexação não foi suficiente para desfazer a fraca atividade biológica que o ligante **Hapec** apresenta frente a todas estas bactérias. Já o complexo $[\text{Cu}(\text{apbc})_2]$ (**4**) mostrou uma atividade antibacteriana quase equivalente à do ligante **Hapbc**. Sua atividade antibacteriana melhorou muito frente a cepas de *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*, mas no geral não apresentou grande diferença.

Assim, destaca-se que os complexos apresentaram uma maior atividade

antimicrobiana, da mesma forma que aconteceu nos artigos referenciados. Isso provavelmente pode ser explicado pela formação de um núcleo polar formado pelo cátion metálico e os sítios de coordenação do ligante, envolvido por uma camada lipofílica formada pelos anéis aromáticos e demais grupos apolares presentes nos ligantes. A existência deste caráter lipofílico envoltório aumenta a capacidade dos complexos de atravessar a membrana lipídica e se ligar a receptores, facilitando assim a inibição do crescimento das bactérias.²²

As análises dos compostos estudados frente a cepas de fungos também foram realizadas e os dados obtidos estão listados na Tabela 4.15.

Tabela 4.15. Atividade antifúngica para os ligantes e complexos frente a três cepas de fungos (MIC em $\mu\text{g mL}^{-1}$).

Cepas de fungos	Hapcc	Hapbc	1	2	3	4	5
<i>Candida albicans</i> ATCC 28366	>3000	>3000	3000	3000	3000	3000	>3000
<i>Candida glabrata</i> ATCC 15126	>3000	>3000	3000	>3000	>3000	3000	>3000
<i>Candida tropicalis</i> ATCC 13803	>3000	>3000	3000	3000	>3000	3000	>3000

A análise dos dados de atividade antifúngica da tabela acima mostra que tanto os ligantes quanto os complexos são inativos frente às cepas de fungos analisadas. Assim, a formação dos complexos, neste caso, não foi suficiente para a formação de compostos ativos o suficiente para inibir o crescimento de fungos.

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Utilizando como base os objetivos que foram firmados no início do trabalho foi possível chegar a algumas conclusões. Dois ligantes carbazatos foram sintetizados e a estrutura cristalina do 2-acetilpirdina etilcarbazato foi obtida utilizando a técnica de difração de raios X.

Foram obtidas as estruturas cristalinas inéditas de cinco complexos derivados dos dois ligantes carbazatos. A formação destes diferentes complexos, formados por diferentes modos de coordenação, mostra a versatilidade que tanto os metais quanto estes ligantes possuem.

Após a caracterização dos complexos por difração de raios X, foi possível fazer algumas caracterizações complementares, como espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia na região do ultravioleta-visível, espectroscopia por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, análise elementar e ponto de fusão, que conseguiram comprovar a formação dos complexos da forma que a difração de raios X havia antecipado.

Uma análise mais profunda das estruturas dos complexos e dos ligantes mostrou também a formação de uma estrutura supramolecular do complexo $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**1**). A formação destas estruturas foi possibilitada pela presença de ligações hidrogênio intermoleculares na estrutura cristalina deste complexo.

A estrutura rígida dos ligantes fez com que houvesse distorção em todos os poliedros de coordenação dos complexos, distorção esta que foi confirmada ao analisar os comprimentos e os ângulos de ligação dos complexos. Os índices de discordância não foram afetados por estas distorções, já que ficaram na faixa de 2,8-6,9% e estes são considerados índices muito bons para publicação.

A análise biológica feita para os ligantes e complexos mostrou que, de forma geral, a atividade antibacteriana aumenta com a coordenação dos ligantes aos centros metálicos. Além disso, nenhum dos compostos apresentou atividade antifúngica significativa.

Este trabalho proporcionou um maior entendimento da química de coordenação dos complexos derivados de ligantes da classe dos carbazatos. Com ele também foi possível aprofundar os estudos relacionados à atividade biológica que os carbazatos apresentam. Com os dados apresentados neste trabalho, tem-se como perspectiva a publicação de um artigo científico, o qual está em fase final de redação.

***6. REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Montanari, C.; *Quim. Nova*, **2000**, 23, 134.
- 2- Orvig, C.; Abrams, M.; *ChemReview*, **1999**, 99, 2201.
- 3- Rosenberg, B.; Camp, L.V.; Krigas, T.; *Nature*, **1965**, 205, 698.
- 4- Ehrlich, P.; Bertheim, A.; *Ber Dtsch Chem Ges*, **1912**, 45, 756.
- 5- Souza, A.; Echevarria, A.; Sant'anna, C.; Nascimento, M.; *Quim Nova*, **2004**, 27, 72.
- 6- Zangrando, E.; Begum, M.; Sheikh, M.; Miyatake, R.; Hossain, M.; Alam, M.; Hasnat, M.; Halim, M.; Ahmed, S.; Rahman, M.; Ghost, A.; *Arab J Chem*, **2017**, 10, 172.
- 7- Xu, J.; Zhou, T.; Xu, Z.; Gu, X.; Wu, W.; Chen, H.; Wang, Y.; Jia, L.; Zhu, T.; Chen, R.; *J Mol Struct*, **2017**, 1128, 448.
- 8- Venkatachalam, T.; Bernhardt, P.; Noble, C.; Fletcher, N.; Pierens, G.; Thurecht, K.; Reutens, D.; *J Inorg Biochem*, **2016**, 162, 295.
- 9- Nanjudan, N.; Narayanasamy, R.; Geib, S.; Velmurugan, K.; Nadhakumar, R.; Balakumaran, M.; Kalaichelvan, P.; *Polyhedron*, **2016**, 110, 203.
- 10- Leovac, V.; Rodić, M.; Jovanović, L.; Joksović, M.; Stanojković, T.; Vujčić, M.; Sladić, D.; Marković, V.; Vojinović-Ješić, L.; *Eur J Inorg Chem*, **2015**, 882.
- 11- Holde, K.; Miller, K.; Decker, H.; *J Biol Chem*, **2001**, 276, 15563.
- 12- Maqbool, A.; Herve, M.; Meguin-LecreulX, D.; Wilkinson, A.; Thomas, G.; *Biochem J*, **2012**, 448, 329.
- 13- Lv, J.; Jiang, Y.; Yu, Q.; Lu, S.; *J BiollnorgChem*, **2011**, 16, 125
- 14- Silva, C.; Silva, D.; Modolo, L.; Alves, R.; Resende, M.; Martins, C.; Fátima, A.; *J Adv Res*, **2011**, 2, 1.
- 15- Przybylski, P.; Huczynski, A.; Pyta, K.; Brzezinski, B.; Bartl, F.; *CurrOrgChem*, **2009**, 13, 124.
- 16- Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M.; *Substâncias Carboniladas e derivados*, 1ª ed, **2003**, Bookman.
- 17- Milenkovic, M.; Cantoni, G.; Bacchi, A.; Spasojevic, V.; Milenkovic, M.; Slandic, D.; Krstic, N.; Andelkovic, K.; *Polyhedron*, **2014**, 47.
- 18- Silvahy, T.; Kahne, D.; Walker, S.; *Cold Spring Harb Perspect Biol*, **2010**, 2:a000414
- 19- Milenkovic, M.; Bacchi, A.; Cantoni, G.; Radulovic, S.; Gligorijevic, N.; Arandelovic, S.; Sladic, S.; Vujcic, M.; Mitic, D.; Andelkovic, K.; *Inorg. Chim Acta*, **2013**, 395, 33.

- 20- Milenkovic, M.; Bacchi, A.; Cantoni, G.; Vilipic, J.; Sladic, D.; Vujcic, M.; Gligotijevic, N.; Jovanovic, K.; Radulovic, S.; Anelkovic, K.; *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 68, 111.
- 21- Nithya, P.; Simpson, J.; Govindarajan, S.; *Inorg. Chim. Acta*, **2017**, 467, 180.
- 22- Kovala-Demertzi, D.; Demertzis, M.; Miller, J.; Cryshanthi, P.; Dodorou, C.; Filousis, G.; *J. Inorg. Biochem.*, **2001**, 86, 555.
- 23- Nithya, P., Simpson, J.; Govindarajan, S.; *Polyhedron*, **2018**, 141, 5.
- 24- Maffei, R.; Yokoyama-Yasunaka, J.; Miguel, D.; Uliana, S.; Espósito, B.; *Biometals*, **2009**, 22, 1095.
- 25- Gokhale, N.; Padhye, S.; Billington, D.; Rathbone, D.; Croft, S.; Kendrick, H.; Anson, C.; Powell, A.; *Inorg. Chim. Acta*, **2003**, 349, 23.
- 26- Duncan, C.; White, A.; *Metallomics*, **2012**, 4, 127.
- 27- Chang, H.; Jia, L.; Xu, J.; Wu, W.; Zhu, T.; Chen, R.; Ma, T.; Wang, Y.; Xu, Z.; *Transition Met. Chem.*, **2015**, 40, 485.
- 28- Viñuelas-Zahínos, E.; Luna-Giles, F.; Torres-Garcia, P.; Fernández-Calderón, M.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, 46, 150.
- 29- Shaabani, B.; Khandar, A.; Mahmoudi, F.; Maestro, M.; Balula, S.; Cunha- Silva, L.; *Polyhedron*, **2013**, 57, 118.
- 30- Leovac, V.; Rodić, M.; Jovanović, L.; Joksović, M.; Stanojković, T.; Vujčić, M.; Sladić, D.; Marković, V.; Vojinović-Ješić, L.; *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2015**, 882
- 31- Hahn, T. *International Tables for Crystallography*, Vol A Space-Group Symmetry, 2ª Edição, The International Union of Crystallography, D. Reudel Publishing Company Dordrecht, **1987**.
- 32- Dileep, C., S., Abdoh, M. M. M., Chakravarthy, M. P., Mohana, K. N., Sridhar, M. A., *Acta Cryst.*, **2012**, E68, 2972.
- 33- Addison, A.; Rao, T.; Reedjick, J.; Rijn, J.; Verschoor, G.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*; **1984**, 7, 1349.
- 34- Patel, R.; Shukla, K.; Singh, A.; Choudhary, M.; Chauhan, U.; Dwivedi, S.; *Inorg. Chim. Acta*, **2009**, 362, 4891.
- 35- Despaigne, A.; Da Silva, J.; Do Carmo, A.; Piro, O.; Castellano, E.; Beraldo, H.; *J. Mol. Struct.*, **2009**, 920, 97.
- 36- Lehn, J.; *Nobel Lecture*, **1987**
- 37- Kong, L.; Ju, X.; Li, D.; *Acta Cryst.*; **2009**, E65, m1251
- 38- Barbazán, P.; Carballo, R.; Vásquez-López, E.; *CrystEngComm*, **2007**, 9, 668

- 39- Despaigne, A.; da Silva, J.; do Carmo, A.; Sives, F.; Piro, O.; Castellano, E.; Beraldo, H.; *Polyhedron*, **2009**, 28, 3797.
- 40- Okuniewski, A.; Rosiak, D.; Chojnacki, J.; Becker, B.; *Polyhedron*, **2015**, 90, 47.
- 41- Sy, A.; Dieng, M.; Thiam, I.; Gaye, M.; Retailleau, P.; *Acta Cryst.*, **2013**, E69, m108.
- 42- Sathyadevi, P.; Krishnamoorthy, P.; Jayanthi, E.; Butorac, R.; Cowley, A.; Dharmaraj, N.; *Inorg. Chim. Acta*, **2012**, 384, 83.
- 43- Deng, J.; Gou, Y.; Chen, W.; Fu, X.; Deng, H.; *Biorg. Med. Chem.*, **2016**, 24, 2190.
- 44- Nandy, M.; Hughes, D.; Rosair, G.; Singh, R.; Mitra, S.; *J. Coord. Chem.*, **2014**, 67, 3335.
- 45- Shriver, D. F.; Atkins, P. W.; Overton, T.L.; Rourke, J. P.; Weller, M.T.; Armstrong, F.A.; *Química Inorgânica*, 4ª ed., **2008**, Bookman.
- 46- Krishnamoorthy, P.; Sathyadevi, P.; Cowley, A.; Butorac, R.; Dharmaraj, N.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 3376.
- 47- Patel, R.; Shuklay, K.; Singh, A.; Choudhary, M.; Patel, D.; Niclós-Gutiérrez, J.; Choquesillo-Lazarte, D.; *J. Coord. Chem.*, **2010**, 63, 3648
- 48- Suganthy, P.; Prabhu, R.; Sridevi, V.; *Inorg. Chim. Acta*, **2016**, 449, 127
- 49- Chang, H.; Jia, L.; Xu, J.; Wu, W.; Zhu, T.; Chen, R.; Ma, T.; Wang, Y.; Xu, Z.; *Transition Met. Chem.*, **2015**, 40, 485.
- 50- Vafazadeh, R.; Moghadas, Z.; Willis, A. C.; *J. Coord. Chem.*, **2015**, 68, 4255.
- 51- Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Krutz, G. S.; Vyvyan, J. R.; *Introdução à espectroscopia*, 4ª ed., **2009**, Brooks/Cole, Cengage Learning.
- 52- Gudasi, K.; Patil, S.; Bakale, R.; Nethaji, M.; *J. Mol. Struct.*, **2014**, 1065, 179.
- 53- Mondal, S.; Das, C.; Ghosh, B.; Pakhira, B.; Blake, A.; Drew, M.; Chattopadhyay, S.; *Polyhedron*, **2014**, 80, 272.
- 54- Leovac, V.M., Rodic, M.V., Jovanovic, L.S., Joksovic, M.D., Stanojkovic, T., Vujcic, M., Sladic, D., Markovic, V., Vojinovic-Jesic, L.S., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2015**, 882.
- 55- Naskar, S.; Mishra, D.; Butcher, R.; Chattopadhyay, S.; *Polyhedron*, **2007**, 26, 3703.
- 56- Ceyhan, G.; Çelik, C.; Uruş, S.; Demirtaş, I.; Elmastaş, M.; Tümer, M. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2011**, 81, 184.
- 57- Hosny, N.; Shallaby, A.; *Transit. Met. Chem.* **2007**, 32, 1085.
- 58- Hosny, N.; Nawar, N.; Mostafa, S.; Mostafa, M.; *J. Mol. Struct.*, **2011**, 1001, 62.

- 59- Čobeljić, B.; Pevec, Z.; Turel, I.; Swart, M.; Mitić, D.; Milenković, M.; Marković, I.; Jovanović, M.; Sladić, D.; Jeremić, M.; Anđelković, K.; *Inorg. Chim. Acta*, **2013**, 404, 5.
- 60- Refat, M.; Ibrahim, H.; Sowellim, S.; Soliman, M.; Saeed, E.; *J. Inorg. Organomet. Polym.*, **2009**, 19, 521.
- 61- El-Ayaan, U.; *J. Coord. Chem.*, **2012**, 65, 629.

APÊNDICES

APÊNDICE I: Espectros de infravermelho dos compostos **Hapec**, **Hapbc**, $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**2**), $[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$ (**3**), $[\text{Cu}(\text{apbc})_2]$ (**4**) e $[\text{Ni}(\text{apec})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**5**).

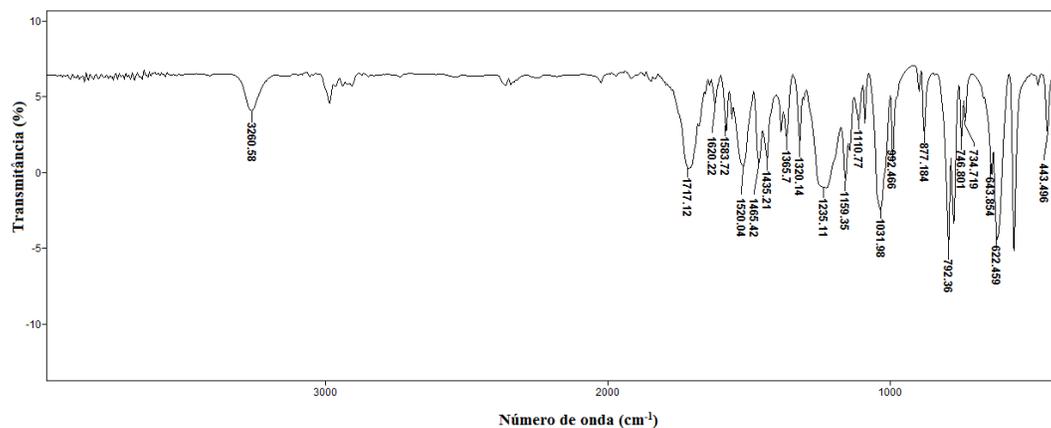


Figura A1.1- Espectro de infravermelho do ligante 2-acetilpiridina etilcarbazato (**Hapec**).

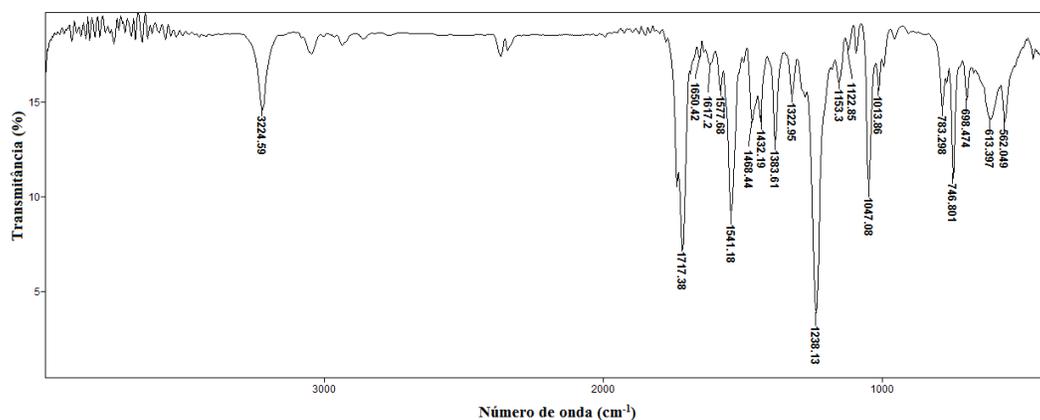


Figura A1.2- Espectro de infravermelho do ligante 2-acetilpiridina benzilcarbazato (**Hapbc**).

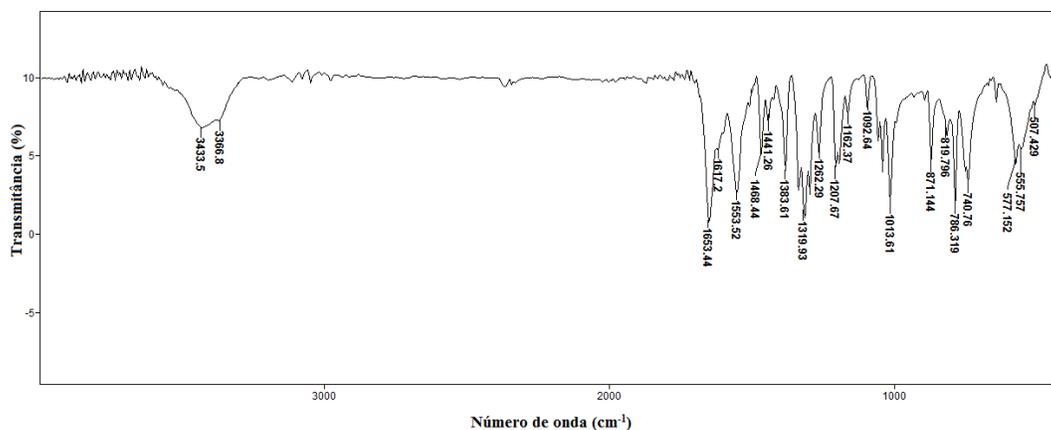


Figura A1.3- Espectro de infravermelho do complexo $[\text{Cu}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**1**).

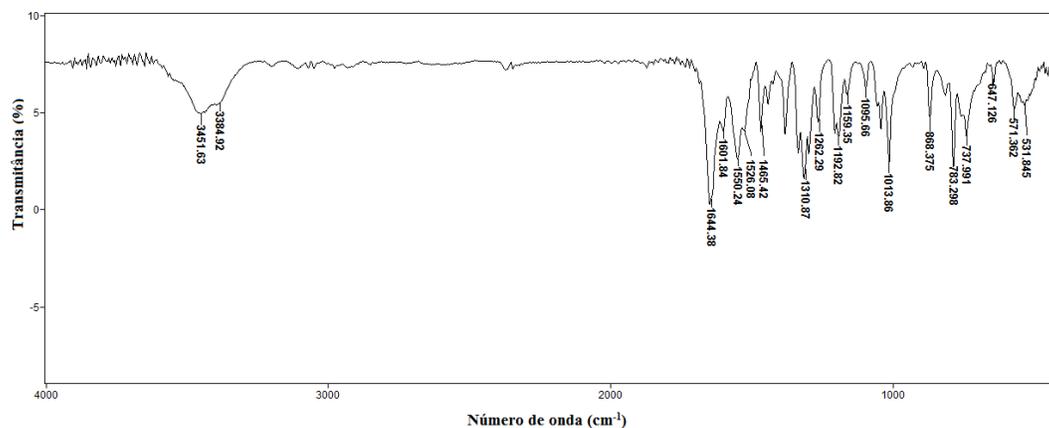


Figura A1.4- Espectro de infravermelho do complexo [Cu(Hapec)Br₂]·H₂O (2).

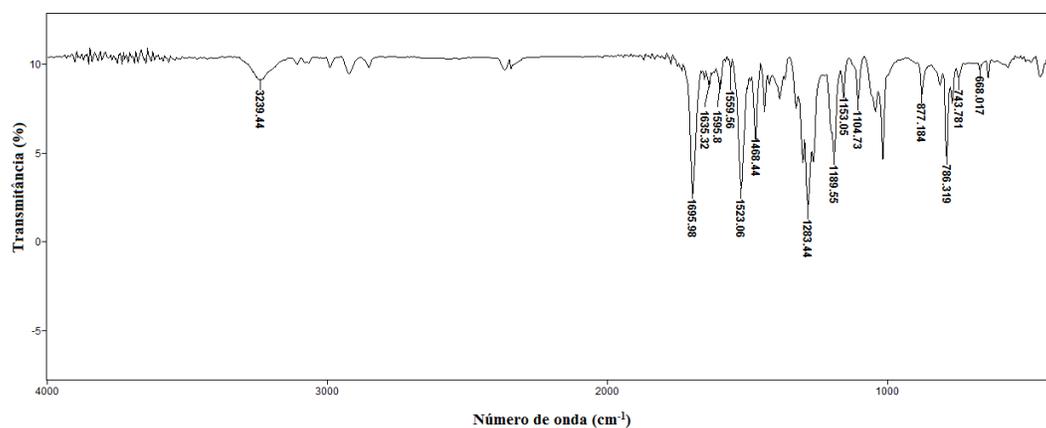


Figura A1.5- Espectro de infravermelho do complexo [Zn(Hapec)Cl₂] (3).

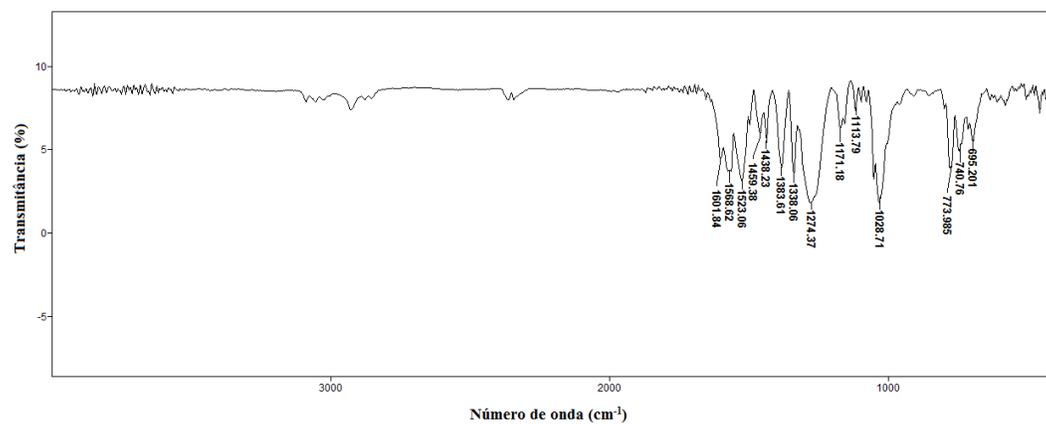


Figura A1.6- Espectro de infravermelho do complexo [Cu(apbc)₂] (4).

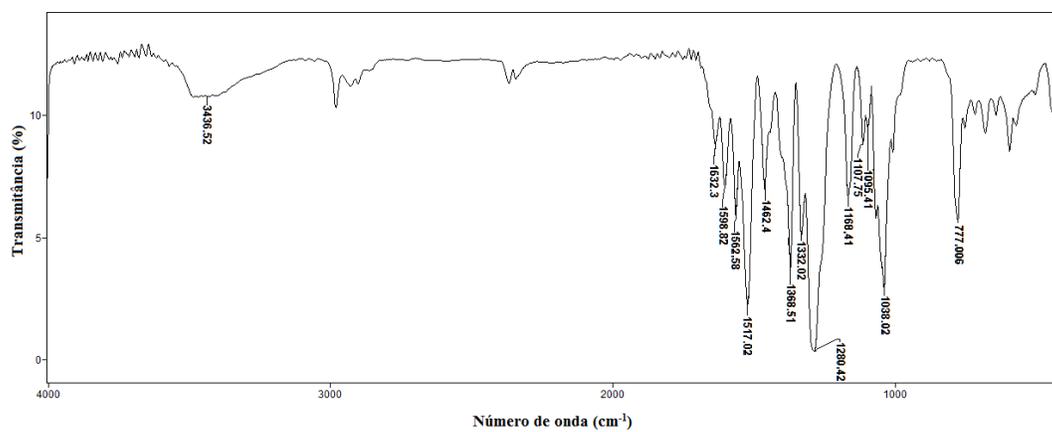


Figura A1.7- Espectro de infravermelho do complexo $[\text{Ni}(\text{apec})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5).

APÊNDICE II: Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C do ligante 2-acetilpiridina etilcarbazato (**Hapec**), do ligante 2-acetilpiridina benzilcarbazato (**Hapbc**) e do complexo $[\text{Zn}(\text{Hapec})\text{Cl}_2]$ (**3**).

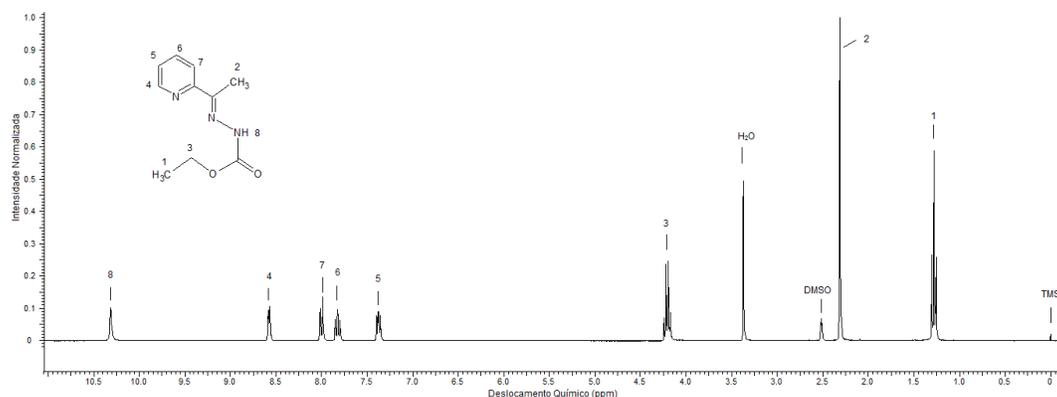


Figura A2.1- Espectro de RMN ^1H do ligante 2-acetilpiridina etilcarbazato (**Hapec**).

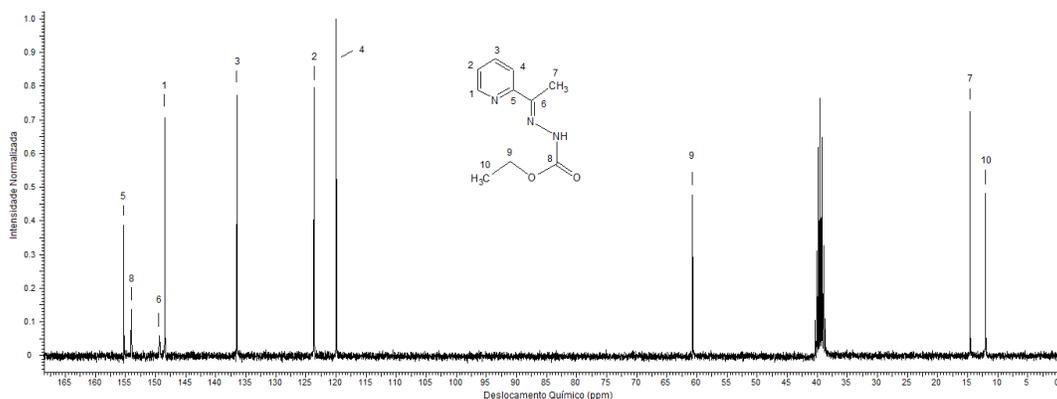


Figura A2.2- Espectro de RMN ^{13}C do ligante 2-acetilpiridina etilcarbazato (**Hapec**).

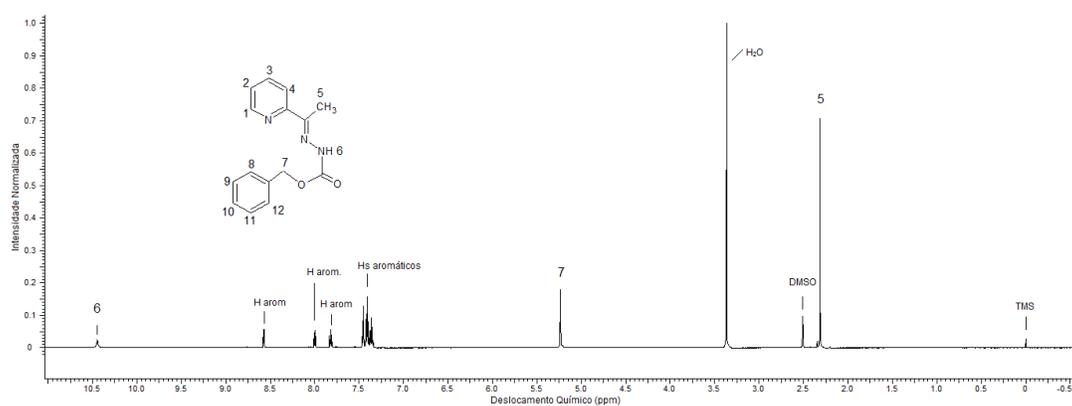


Figura A2.3- Espectro de RMN ^1H do ligante 2-acetilpiridina benzilcarbazato (**Hapbc**).

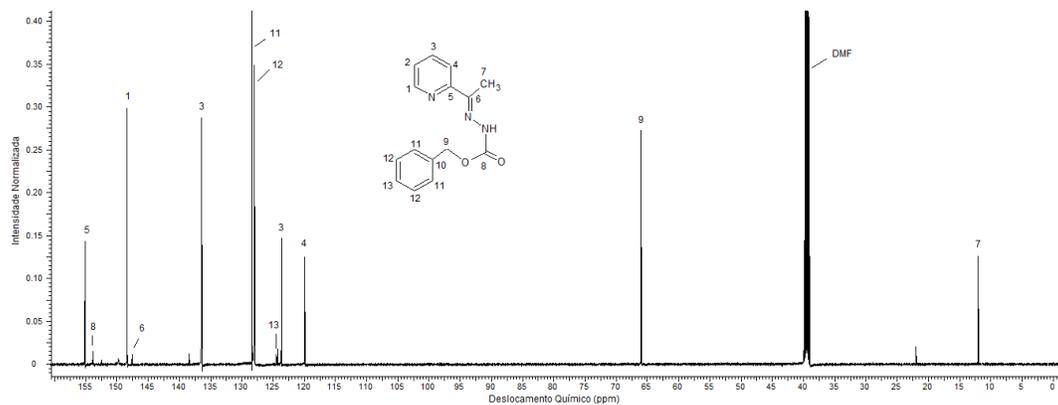


Figura A2.4- Espectro de RMN ^{13}C do ligante 2-acetilpiridina benzilcarbato (**Hapbc**).

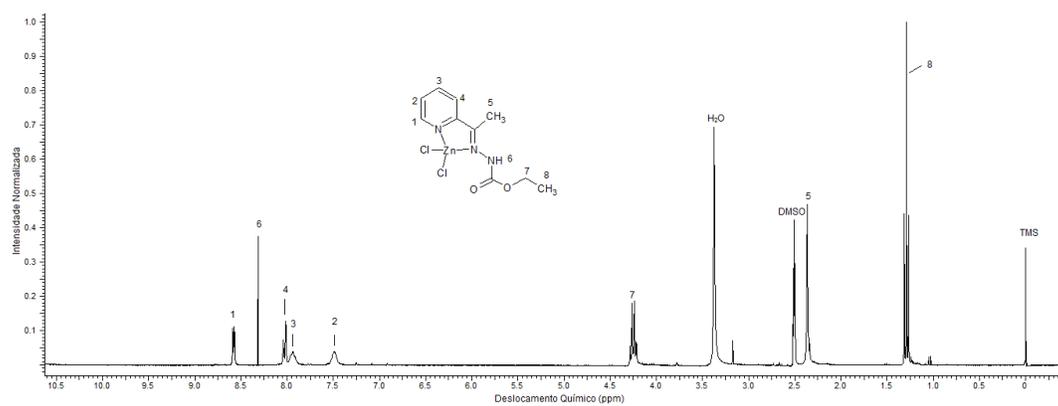


Figura A2.5- Espectro de RMN ^1H do complexo $[\text{Zn}(\text{Hapbc})\text{Cl}_2]$ (**3**).

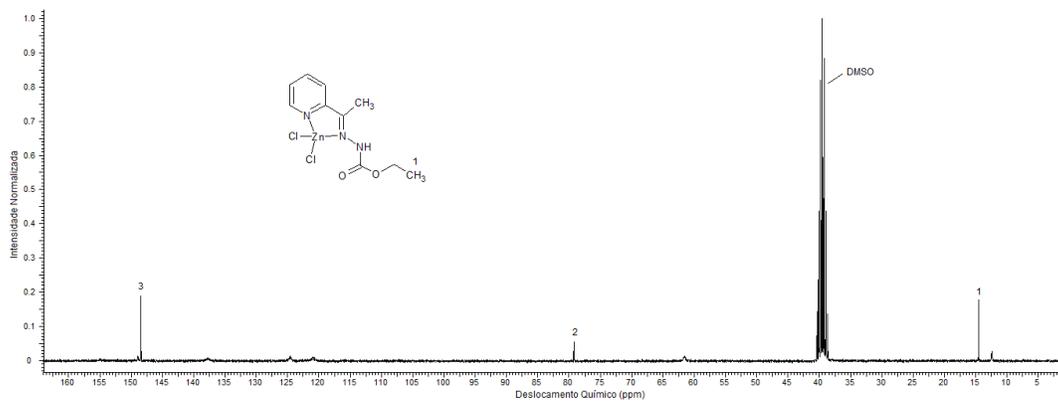


Figura A2.6- Espectro de RMN ^{13}C do complexo $[\text{Zn}(\text{Hapbc})\text{Cl}_2]$ (**3**).