Jocely de Lucena Dutra

Complexos de manganês com tiossemicarbazonas e
semicarbazonas: obtenção e avaliação de atividade anti-
Mycobacterium tuberculosis e citotoxicidade frente a
linhagens celulares de tumor de mama humano e
adenocarcinoma de pulmão humano

Dissertação apresentada ao Instituto de
Química de São Carlos, da Universidade de São
Paulo como parte dos requisitos para obtenção
do título de mestre em Ciências.

Área de concentração: Química Analítica e
Inorgânica

Orientador: Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon

São Carlos - SP

2018

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Marta e João, e ao meu irmão Jones por todo amor, carinho e apoio.

AGRADECIMENTOS

Gratidão por todas as coisas que vivi e aprendi neste tempo. Agradeço:

- A Deus, por ser meu guia e sustento em todos os momentos;
- A minha família por estarem sempre comigo me apoiando;
- Ao Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon, pela orientação e confiança;
- Ao Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista, pelas análises elementares e de susceptibilidade magnética, ensaios tumorais e por participar da minha formação desde a iniciação científica;
- A Dra. Legna Andreina Colina Viegas, pelos testes de citotoxicidade e todos os ensinamentos;
- Ao Prof. Dr. André Luiz Bogado, pelas análises elementares;
- À Prof^a. Dra. Clarice Queico Fujimura Leite, ao Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan, pelos testes biológicos;
- Ao Prof. Dr. Eder Tadeu Gomes Cavaleiro, pelas análises termogravimétricas;
- Aos colegas do GQIEB (Bruna, Carol, Henrique, Jessica, Viviana, Renan, Vanessa, Rafaela, Pedro), por toda ajuda;
- Aos colegas do LERCI e agregados, pelo apoio, colaboração e por todos os momentos de descontração vividos;
- Aos amigos que surgiram na graduação, Monique, Jhony, Luane, Katia e Deborah;
- Aos inúmeros amigos do Ministério Universidades Renovadas (MUR), os quais me ensinam todos os dias como ser mais de Deus;
- A todos os colegas do IQSC;
- Aos secretários da pós-graduação e funcionários pela eficiência;
- Ao Instituto de Química de São Carlos/USP, pelo apoio institucional;
- Aos membros da banca pelas contribuições;
- À CAPES, pela bolsa concedida.

RESUMO

A tuberculose e o câncer são doenças com crescente número de casos e alta mortalidade. Estudos recentes têm demonstrado uma boa atividade de tiossemicarbazonas (TSCs) e de complexos de manganês com TSCs em câncer e tuberculose, respectivamente, essa pode ser uma alternativa eficaz para o desenvolvimento de novos fármacos para essas doenças. Neste trabalho oito complexos de manganês foram sintetizados com as TSCs ou semicarbazonas (SCs): salicilaldeído-4(N)-fenil-3-tiossemicarbazona ($H_2SAL-Phtsc$), salicilaldeído-4(N)-metil-3-tiossemicarbazona ($H_2SAL-Metsc$), salicilaldeído semicarbazona ($H_2SAL-Hsc$), 2-hidroxiacetofenona semicarbazona ($H_2HAC-Hsc$), salicilaldeído-4(N)-fenil-3-semicarbazona ($H_2SAL-Phsc$) e 2-hidroxiacetofenona-4(N)-fenil-3-semicarbazona ($H_2HAC-Phsc$). Estes agentes complexantes foram caracterizados por: ponto de fusão; RMN de 1H ; análise elementar de C, H, N e S; espectroscopia de absorção no Infravermelho e UV-Vis. Os complexos foram caracterizados pela combinação de análise elementar, condutividade molar, espectroscopia de absorção na região de infravermelho e UV-Vis, susceptibilidade magnética, voltametria cíclica e/ou pulso diferencial. Constantes de interação da albumina sérica humana com complexos $[Mn(HSAL-Phtsc)_2]$, $[Mn(HHAC-Hsc)_2]$ e $[Mn(HSAL-Phsc)_2]$ foram determinadas na faixa de $4,17-13,58 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ L}$, indicando uma fraca interação com a HSA e podemos sugerir que a supressão da HSA não ocorre por uma colisão dinâmica, com valores de K_q na faixa de $2,08-6,79 \times 10^{14} \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ L}$, superiores ao máximo possível para remoção dinâmica ($2,0 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ L}$), indicando a existência de um mecanismo de extinção estática. Todos os complexos e agentes complexantes foram testados contra linhagens celulares tumorais MDA-MB-231 (tumor de mama humano) e A549 (adenocarcinoma de pulmão humano). Entre os agentes complexantes, o que se destacou foi o $H_2SAL-Phtsc$, que apresentou IC_{50} de $8,77 \pm 1,51$ e $8,16 \pm 1,45 \mu\text{mol L}^{-1}$, em MDA-MB-231 e A549, respectivamente, onde na linhagem A549 o IC_{50} é menor que a cisplatina. Os melhores valores de IC_{50} na linhagem MDA-MB-231 foram dos complexos de manganês com TSCs, complexos $[Mn(SAL-Phtsc)_2]$ e $[Mn(HSAL-Phtsc)_2]$ ($5,89 \pm 2,12$ e $6,09 \pm 1,18 \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente). Na linhagem A549 o complexo $[Mn(HSAL-Phsc)_2]$, entretanto, obteve melhor valor de IC_{50} ($12,23 \pm 2,47 \mu\text{mol L}^{-1}$). Os testes antimicobacterianos dos compostos mostraram que os complexos de manganês com TSCs, bem como as TSCs sintetizadas são potenciais agentes contra infecções micobacterianas, especificamente contra a *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.

ABSTRACT

Tuberculosis and cancer are diseases with increasing numbers of cases and high mortality. Recent studies have demonstrated a good activity of thiosemicarbazones (TSCs) and manganese complexes with TSCs in cancer and tuberculosis, respectively, which may be an effective alternative for the development of new drugs for these diseases. In this dissertation eight manganese complexes were synthesized with the TSCs or semicarbazones (SCs): salicylaldehyde-4(N)-phenyl-3-thiosemicarbazone (H₂SAL-Phtsc), salicylaldehyde-4(N)-methyl-3-thiosemicarbazone (H₂SAL-Metsc), salicylaldehyde semicarbazone (H₂SAL-Hsc), 2-hydroxyacetophenone semicarbazone (H₂HAC-Hsc), salicylaldehyde-4(N)-phenyl-3-semicarbazone (H₂SAL-Phsc) and 2-hydroxyacetophenone-4(N)-phenyl-3-semicarbazone (H₂HAC-Phsc). These complexing agents were characterized by: melting point; ¹H-NMR; Elemental analysis of C, H, N and S; X-ray diffraction on single crystal; absorption spectroscopy in Infrared and UV-vis. The complexes were characterized by the combination of elemental analysis, molar conductivity, infrared and UV-vis absorption spectroscopy, magnetic susceptibility, cyclic voltammetry and/or differential pulse. Human serum albumin interaction constants for complexes [Mn(HSAL-Phtsc)₂], [Mn(HHAC-Hsc)₂] and [Mn(HSAL-Phsc)₂] were in the range of 4.17-13.58 x 10⁴ mol⁻¹ s⁻¹ L, indicating a poor interaction with the HSA and we can suggest that the suppression of the HSA does not occur by dynamic collision since the values of K_q in the range of 2.08-6.79 x 10¹⁴ mol⁻¹ s⁻¹ L are higher than the maximum possible for dynamic removal (2.0 x 10¹⁰ mol⁻¹ s⁻¹ L), indicating the existence of a static extinguishing mechanism. All complexes and ligands were tested against MDA-MB-231 (human breast tumor) and A549 (human lung adenocarcinoma) tumor cell lines. Among the complexing agents, H₂SAL-Phtsc showed IC₅₀ of 8.77 ± 1.51 and 8.16 ± 1.45 μmol L⁻¹ in MDA- MB-231 and A549, respectively, where in line A549 the IC₅₀ is lower than cisplatin. The best IC₅₀ values in the MDA-MB-231 strain were from manganese complexes with TSCs, complexes [Mn(SAL-Phtsc)₂] and [Mn(HSAL-Phtsc)₂] (5.89 ± 2.12 and 6.09 ± 1.18 μmol L⁻¹, respectively). And in the A549 line the complex [Mn(HSAL-Phsc)₂], however, obtained a better value of IC₅₀ (12.23 ± 2.47 μmol L⁻¹). The antimycobacterial tests of the compounds showed that the manganese complexes with TSCs as well as the synthesized thiosemicarbazones are potential agents against mycobacterial infections, specifically against Mycobacterium tuberculosis H37Rv.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 - Estruturas moleculares dos chamados fármacos de primeira linha: isoniazida (INH), pirazinamida (PZA), etambutol (EMB) e rifampicina.....	15
Figura 1.2 - Representação da mutação que dá origem ao câncer.....	16
Figura 1.3 - Complexos de platina utilizados no tratamento do câncer : (a) cisplatina, (b) carboplatina e (c) oxaliplatina.	18
Figura 1.4 - Estrutura dos complexos de Ru(III), KP1019 e NAMI-A com propriedades antimetastática.	18
Figura 1.5 - Estrutura geral das tiossemicarbazonas (X=S) ou semicarbazonas (X=O). R ₁ , R ₂ , R ₃ , R ₄ = H, grupos arilas ou alquilas.	19
Figura 1.6 - Estrutura molecular da Tiacetazona, fármaco de segunda linha já utilizado no tratamento da MDR-TB.....	20
Figura 1.7 - Estrutura da TSC mais ativa contra MTB, em estudo publicado recentemente. .	20
Figura 1.8 - Estrutura molecular das tiossemicarbazonas (a) 3-aminopiridina-2-carboxaldeído tiossemicarbazona (triapina) e (b) di-2-piridilcetona-4,4,-dimetil-3-tiossemicarbazona (Dp44mT).	21
Figura 1.9 - Produtos da conversão da INH pela KatG ou Mn ^{III} pirofosfato.	22
Figura 1.10 - Complexos de manganês com TSCs estudados recentemente em nosso grupo de pesquisa.	23
Figura 1.11 - Estrutura da semicarbazona com atividade anticonvulsivante 4-bromobenzaldeído semicarbazona.....	23
Figura 4.1 - Espectro de absorção na região do IV do H ₂ SAL-Phtsc em pastilha de KBr.....	39
Figura 4.2 - Espectro de absorção na região do infravermelho do H ₂ HAC-Hsc em KBr.	40
Figura 4.3 - Espectro de RMN de ¹ H do H ₂ HAC-Hsc em DMSO-d ₆ com identificação dos Hs.	41
Figura 4.4 - Espectro de RMN de ¹³ C do H ₂ SAL-Hsc em DMSO-d ₆	41
Figura 4.5 - Espectro bidimensional de RMN de HSQC do ligante H ₂ SAL-Hsc em DMSO-d ₆	42
Figura 4.6 - Espectro de absorção na região do UV-vis para (a) H ₂ SAL-Metsc realizado em DMSO a 3,00 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ (b) H ₂ SAL-Phsc realizado em DMSO a 5,71 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹	43
Figura 4.7 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo 1 em KBr.	46
Figura 4.8 - (a) Voltametria cíclica e (b) pulso diferencial do complexo 1 em DMSO com 0,1 mol L ⁻¹ de PTBA. Velocidade de varredura 100 mV.	47
Figura 4.9 - (a) Voltametria cíclica e (b) Pulso diferencial do complexo 4 em DMSO com 0,1 mol L ⁻¹ de PTBA. Velocidade de varredura 100mV.	48
Figura 4.10 - Espectros eletrônicos dos complexos (a) complexo 1 realizado em DMSO a 5,00x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ e (b) complexo 4 realizado em DMSO a 4,00x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹	49
Figura 4.11 - Estrutura molecular determinada por difração de raios X em monocristal de um coproduto cristalino A obtido de uma solução de recristalização do complexo 1 em MeOH/CH ₂ Cl ₂	50
Figura 4.12 - Estrutura molecular determinada por difração de raios X em monocristal de um coproduto B obtido de uma solução de recristalização do complexo 1 em MeOH/CH ₂ Cl ₂	52
Figura 4.13 - Estrutura molecular determinada por difração de raios X em monocristal de um coproduto C binuclear obtido de uma solução de recristalização do complexo 1 em MeOH/CH ₂ Cl ₂	54
Figura 4.14 - Estrutura molecular e rede cristalina do coproduto C de (a) [O(3A)···O(2A) = 2,894(4) Å, O(3A)-H(2)···O(2A) = 175,61(11)°, [O(3A)···O(1A) = 2,910(4) Å, O(3A)-	

H(1)···O(1A) = 147,14(11)°] e (b) [O(3B)···N(2B) = 2,871(5) Å, O(3B)-H(3)···N(2B) = 158,36(13)°]. Operadores de simetria usados: (a) -x,-y+1,-z+1; (b) -x+1,-y,-z+2.....	55
Figura 4.15 - Curva termogravimétrica do complexo 7 . Unidade do DTG (% °C ⁻¹).....	57
Figura 4.16 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo 6 em KBr.	58
Figura 4.17 - Pulso diferencial do complexo 5 , velocidade de varredura 100 mV s ⁻¹ , em DMSO, eletrodo de trabalho carbono vítreo e eletrólito suporte PTBA.....	59
Figura 4.18 - Espectro de absorção na região do UV-vis do complexo 6 realizado em DMSO a 4,00 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹	60
Figura 4.19 - Estrutura molecular determinada por difração de raios X do monocristal do complexo 6 , obtido em MeOH.	61
Figura 4.20 - Estrutura molecular e rede cristalina do complexo 6 de (a) [N(3)···O(2) = 3,005(5) Å, N(3)-H(3A)···O(2) = 154,8°, [O(3)···N(3) = 3,567(5) Å, O(3)-H(31)···N(3) = 148,63(16)°] (b) [N(3)···O(6) = 3,302(7) Å, N(3)-H(3B)···O(6) = 135,6°, [O(6)···N(2) = 2,883(5) Å, O(6)-H(6)···N(2) = 149,3°] (c) [N(6)···O(5) = 3,046(5) Å, N(6)-H(6B)···O(5)], [N(5)···O(5) = 2,829(5) Å, N(5)-H(6B)···O(5) = 145,8°]. Operadores de simetria usados: (a) -x+1, -y, -z; (b) -x+1, -y-1, -z; (c) x, y+1, z.....	63
Figura 4.21 - Espectro de absorção no UV-vis do complexo 8 a 1,50 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ .em 0, 24 e 48 horas.	64
Figura 4.22 - Espectros de emissão dos complexos 1-8 a 50 µmol L ⁻¹ em tampão trizma e 5% de DMSO. Excitação em 270 nm. pH = 7,4.	66
Figura 4.23 - Gráficos da emissão dos complexos 3, 6 e 8 em diferentes concentrações com HSA a 5 µmol L ⁻¹	66
Figura 4.24 - Gráfico de [Q] vs. F ₀ /F a 295°K dos complexos 3, 6 e 8	67
Figura 4.25 - Gráfico de log ((F ₀ - F) / F) vs. log [Q] dos complexos 3, 6 e 8 a 295 K.	68

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 3.1 – Síntese geral dos agentes complexantes.	31
Esquema 4.1 – Resumo das estruturas dos agentes complexantes sintetizados neste trabalho, tiosemicarbazonas (TSCs) e semicarbazonas (SCs).	38
Esquema 4.2 – Síntese geral dos complexos de Mn^{IV} do tipo $[\text{Mn}(\text{SAL-Rtsc})_2]$	45
Esquema 4.3 – Síntese dos complexos de Mn^{II} com SCs.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 - Valores de correção da χ_m .	27
Tabela 4.1 - Dados dos espectros eletrônicos dos ligantes em DMSO.	43
Tabela 4.2 - Resultados de análise ementar teórica e experimental para agentes complexantes sintetizados. Entre parênteses o resultado teórico.	44
Tabela 4.3 - Valores de condutividade molar medidos em DMSO, CH ₂ Cl ₂ (temperatura), resultados da análise elementar de C, N, H e S (resultados teóricos calculados), para os complexos 1 a 4 .	45
Tabela 4.4 - Atribuição das principais bandas dos espectros de IV (Intensidade das bandas: fraca (f); média (m) e forte (F)).	46
Tabela 4.5 - Potenciais redox dos complexos 1-4 .	48
Tabela 4.6 - Dados dos espectros eletrônicos dos complexos em DMSO.	49
Tabela 4.7 - Comprimentos (Å) e Ângulos de ligações (°) selecionados para o coproduto A.	51
Tabela 4.8 - Comprimentos (Å) e Ângulos de ligações (°) selecionados para o coproduto B.	53
Tabela 4.9 - Comprimentos (Å) e Ângulos de ligações (°) selecionados para o coproduto C.	55
Tabela 4.10 - Valores de condutividade molar medidos em DMSO (temperatura) e resultados experimentais da análise elementar de C, N, H e S (análise elementar calculada), para os complexos 5 a 8 .	57
Tabela 4.11 - Atribuição das principais bandas dos espectros de absorção no IV para as SCs e os complexos de manganês com SCs.	59
Tabela 4.12 - Potenciais redox dos complexos 5 a 8 .	60
Tabela 4.13 - Dados dos espectros eletrônicos dos complexos 5-8 em DMSO.	61
Tabela 4.14 - Comprimentos (Å) e Ângulos de ligações (°) selecionados para a estrutura cristalina do complexo 6 .	62
Tabela 4.15 - Condutividade molar para os complexos 1-8 medidos em 0, 24 e 48 horas, em DMSO em 1×10^{-3} mol L ⁻¹ .	64
Tabela 4.16 - Resultados das constantes da interação dos complexos com HSA.	69
Tabela 4.17 - Parâmetros termodinâmicos da interação dos complexos com HSA.	69
Tabela 4.18 - Viabilidade celular [IC ₅₀ (μmol L ⁻¹)] dos complexos 1-8 e dos agentes complexantes nas linhagens MDA-MB-231 (tumor de mama humano) e A549 (adenocarcinoma de pulmão humano), após 48 horas de incubação.	70
Tabela 4.19 - Atividade anti-MTB (Concentração Inibitória Mínima - CIM) de todos os complexos, ligantes e rifampicina.	72

LISTA DE ABREVIATURAS

Acetona-d ₆	Acetona deuterada
CAQI	Central de Análises Químicas do IQSC
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
d	duplete
dd	duplo duplete
ddd	duplo duplo duplete
dt	duplo tripleto
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DTA	Análise térmica diferencial
DTG	Termogravimetria derivada
EMB	Etambutol
EtOH	Etanol
H ₂ SAL-Phtsc	Salicilaldeído-4(N)-fenil-3-tiosemicarbazona
H ₂ SAL-Metsc	Salicilaldeído-4(N)-metil-3-tiosemicarbazona
H ₂ SAL-Hsc	Salicilaldeído semicarbazona
H ₂ SAL-Phsc	Salicilaldeído-4(N)-fenil-3-semicarbazona
H ₂ HAC-Hsc	2-hidroxiacetofenona semicarbazona
H ₂ HAC-Phsc	2-hidroxiacetofenona-4(N)-fenil-3-semicarbazona
INH	Isoniazida
IS	Índice de Seletividade
IV	Infravermelho
KatG	Catalase-peroxidase
m	multiplete
MDR-TB	Tuberculose multirresistente a drogas
MeOH	Metanol

MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NIH	National Institute of Health
PTBA	Perclorato de Tetrabutilamônio
PZA	Pirazinamida
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RPE	Ressonância Paramagnética Eletrônica
s	simpleto
SC	Semicarbazona
t	triplete
tt	triplo triplete
TB	Tuberculose
TG	Termogravimetria
TMS	Tetrametilsilano
UV-vis	Ultravioleta-visível
XDR-TB	Tuberculose extensivamente resistente
v	Vibração de estiramento
ϵ	Absorção molar
μ_{eff}	Momento magnético efetivo
Λ_m	Condutividade molar
SM	Susceptibilidade Magnética
VC	Voltametria Cíclica
PD	Pulso Diferencial

Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	Tuberculose	14
1.2	Câncer.....	15
1.1.1	Tiossemicarbazonas e semicarbazonas.....	19
1.1.2	Propriedades biológicas das tiossemicarbazonas e seus complexos	19
1.1.2.1	Complexos de manganês com tiossemicarbazonas aplicados à tuberculose	21
1.1.3	Propriedades biológicas das semicarbazonas e seus complexos.....	23
2	OBJETIVOS.....	25
3	PARTE EXPERIMENTAL	26
3.1	Materiais	26
3.2	Instrumentos	26
3.2.1	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	26
3.2.2	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho.....	26
3.2.3	Condutividade Molar	26
3.2.4	Susceptibilidade Magnética	27
3.2.5	Estudos eletroquímicos: Voltametria Cíclica e Pulso Diferencial	28
3.2.6	Determinação de Estruturas Cristalinas por difração de raios X em monocristal	28
3.2.7	Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta-visível (UV-vis)	28
3.2.8	Análise Elementar	28
3.2.9	Análise Termogravimétrica	29
3.2.10	Titulação Espectrofotométrica.....	29
3.2.11	Determinação da atividade antimicobacteriana <i>in vitro</i>	29
3.2.12	Avaliação da Citotoxicidade	30
3.3	Síntese dos agentes complexantes	31
3.3.1	Tiossemicarbazonas.....	31
3.3.2	Semicarbazonas	32
3.4	Síntese dos complexos.....	34
3.4.1	Complexos de manganês derivados de TSCs	34
3.4.2	Complexos de manganês derivados de SCs	36
4	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	38
4.1	Agentes quelantes	38
4.2	Complexos de manganês derivados de TSCs	44
4.3	Complexos de manganês derivados de SCs	56
4.4	Teste de estabilidade.....	63
4.5	Testes biológicos	65
4.5.1	Estudos de interação com HSA	65
4.5.2	Ensaio de Citotoxicidade	70
4.5.3	Determinação da atividade antimicobacteriana <i>in vitro</i>	71
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
6	REFERÊNCIAS.....	75
	APÊNDICES.....	82

1 INTRODUÇÃO

1.1 Tuberculose

A tuberculose (TB), que tem como agente etiológico o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), é uma doença contagiosa, transmitida pelo ar, que possui alto índice de mortalidade.^{1,2} Dados mostram que cerca de um terço da população mundial está infectada com MTB na forma latente, assintomática. Porém, o risco de manifestação da bactéria aumenta com o enfraquecimento do sistema imunológico que, na maioria das vezes, está associado à outra doença, fato que explica o maior desenvolvimento em pessoas portadoras do vírus da AIDS.³

No Brasil são notificados anualmente cerca de 70 mil novos casos de tuberculose e aproximadamente 4,5 mil mortes em decorrência da doença. A tuberculose tem cura e o tratamento é gratuito e disponibilizado pelo SUS (Sistema Único de Saúde).⁴

A isoniazida (INH) é utilizada desde 1951 na quimioterapia para tratamento de TB por ser de baixo custo e possuir uma alta atividade biológica contra a MTB, sendo o medicamento mais eficaz, porém por gerar resistência e ser também muito tóxico para o paciente, é utilizado juntamente com outros medicamentos em forma de um coquetel.⁵

Atualmente, os outros fármacos utilizados no coquetel são pirazinamida (PZA), o etambutol (EMB) e a rifampicina, os quais são conhecidos como “fármacos de primeira linha” (Figura 1.1).⁶ A combinação dos fármacos de primeira linha deve ser administrada durante vários meses para levar à cura da TB.

A falta de assiduidade do paciente durante o tratamento da TB pode gerar sérios problemas, como o desenvolvimento de resistência aos medicamentos. Quando isso ocorre, a doença avança para um estágio mais crítico, chamada tuberculose multirresistente a drogas (MDR-TB), quando há resistência à rifampicina e INH em simultâneo. Deste modo, a bactéria não responde aos medicamentos usados no tratamento convencional da doença, sendo necessário a administração de outros fármacos conhecidos como medicamentos de segunda linha.⁷

Figura 1.1 - Estruturas moleculares dos chamados fármacos de primeira linha: isoniazida (INH), pirazinamida (PZA), etambutol (EMB) e rifampicina.

INH

PZA

EMB

RIFAMPICINA

Fonte: Referência.⁷

Em 2013, a Nature Biotechnology publicou um artigo divulgando a notícia de aprovação pela FDA (*Food and Drug Administration*) de um novo fármaco para o tratamento da TB. Devido à urgência de novos medicamentos, o antibiótico Sirturo (bedaquilina) foi aprovado especificamente para o tratamento de tuberculose extensivamente resistente (XDR-TB), na qual a bactéria se torna resistente também aos fármacos de segunda linha. Ainda em fase de teste, o processo de aprovação foi acelerado, para uso em casos emergenciais, o que mostra a urgência na busca por novos fármacos contra a TB.⁸

1.2 Câncer

O Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos, como exemplificado na Figura 1.2.⁹

As causas do câncer são as mais variadas, sendo tanto relacionadas a problemas genéticos quanto a fatores externos como maus hábitos sociais. Alguns destes fatores de risco são: tabagismo, hábitos alimentares, alcoolismo, fatores ocupacionais, radiação solar, entre outros.⁹

Figura 1.2 – Representação da mutação que dá origem ao câncer.

Fonte: Referencia.¹⁰

O câncer é considerado, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a segunda maior causa de morte no mundo, depois das doenças cardíacas, sendo responsável por 8,8 milhões de mortes em 2015. Somente no Brasil, em 2014, cerca de um milhão de pessoas vieram a óbito em consequência do câncer. Estima-se que ao longo do século XXI esta doença se torne a principal causa de morte nos países desenvolvidos.¹¹

Por isso nos últimos anos a pesquisa centrou-se na concepção de novas drogas para o tratamento desta doença.¹² Os compostos orgânicos têm sido os líderes na aplicação de medicamentos para fins quimioterapêuticos, entretanto, os compostos inorgânicos e organometálicos têm demonstrado que também tem potencial e que podem ser uma alternativa eficaz para o tratamento do câncer, ainda a ser explorado.

O uso de compostos inorgânicos como agentes quimioterápicos tem sua origem no início do século XX. O cientista Paul Ehrlich, em 1901, sintetizou o primeiro complexo a ser utilizado em medicina, com o semimetal arsênio, comercialmente conhecido com o nome de Salvarsán, usado no tratamento da sífilis. Exemplos mais recentes de metais de transição em

medicina são compostos de ouro (artrite reumatoide), complexos de ferro (doença de coração), sais de prata (bactericidas), sais de mercúrio (diuréticos) e complexos de platina (agentes antitumorais).¹³

Como pode ser visto, metais de transição têm sido utilizados na área terapêutica. O desenvolvimento na medicina moderna foi estimulado com a descoberta da atividade antitumoral do *cis*-diaminodicloroplatina(II) ou cisplatina (Figura 1.3(a)), mas este apresenta alta toxicidade e resistência.¹³ O mecanismo de ação da cisplatina ocorre primeiramente pela substituição do ligante cloreto por água, após isso, o principal alvo de sua atividade é a ligação com o DNA, causando a inibição da transcrição e replicação, induzindo à apoptose (morte celular programada). Há também efeitos na síntese de proteínas e RNA em menor grau.^{14,15}

Resistência aos fármacos e efeitos adversos são provavelmente os maiores problemas encontrados na quimioterapia, que é o tratamento que usa fármacos com o intuito de parar o crescimento das células cancerosas, seja impedindo sua divisão ou matando-as. Os efeitos secundários podem incluir nefrotoxicidade, neurotoxicidade, ototoxicidade, náuseas, vômitos, entre outros.¹⁶ Devido a esses fatores, a pesquisa por novos fármacos é sempre crescente, pois busca-se a melhoria do tratamento para os pacientes.

Na busca pela melhoria no tratamento do câncer, centenas de análogos à cisplatina foram sintetizados e avaliados quanto à atividade anticancerígena. A carboplatina e a oxaliplatina são fármacos de segunda geração análogos da cisplatina que foram aprovados nos testes clínicos.¹⁷ A carboplatina (Figura 1.3 (b)) se diferencia da cisplatina pela substituição dos ligantes cloretos lábeis por um ligante bidentado dicarboxilato o que tornou a cinética de ativação do complexo mais lenta, diminuindo assim sua toxicidade. A oxaliplatina (Figura 1.3 (c)) foi aprovada em 2002, para o tratamento do câncer colorretal, em combinação com 5-fluorouracilo e leucovorina. Para este câncer, a carboplatina e a cisplatina não apresentaram atividade clínica. Além disso, não foram diagnosticados nefrotoxicidade e ototoxicidade associados ao seu uso.^{18,19}

Figura 1.3 - Complexos de platina utilizados no tratamento do câncer : (a) cisplatina, (b) carboplatina e (c) oxaliplatina.

Fonte: Autoria própria.

Atualmente, continua a busca por compostos mais eficazes e com menos efeitos colaterais no tratamento do câncer. Para este fim há estudos com vários metais de transição, depois dos complexos de platina que ainda são os mais utilizados. Complexos de rutênio têm sido estudados devido as atividades tumorais promissoras, por exemplo, os complexos NAMI-A e KP1019 que estão em ensaios clínicos em humanos (Figura 1.4).^{20,21}

Figura 1.4 - Estrutura dos complexos de Ru(III), KP1019 e NAMI-A com propriedades antimetastática.

Fonte: Referência.^{20,21}

Tiossemicarbazonas (TSCs) e semicarbazonas (SCs) são compostos imínicos do tipo base de Schiff e podem formar diversos derivados pela simples modificação dos grupos substituintes, designados R₁ a R₄ e se diferenciam uma da outra pelo átomo de enxofre na TSC, onde na SC é substituído por um oxigênio (Figura 1.5). Estas moléculas são preparadas através de reações de condensação.

$$\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ \text{R}_2 - \text{C} = \text{N} - \text{N} - \text{C} - \text{N} - \text{R}_4 \\ | \quad | \quad | \\ \text{R}_1 \quad \text{H} \quad \text{R}_3 \end{array}$$

As TSCs e SCs têm sido objeto de extensas investigações por representarem uma importante classe de ligantes, pois possuem átomos doadores de elétrons como nitrogênio, enxofre e oxigênio, tendo uma variedade de modos de coordenação, podendo se coordenar a centros metálicos de diversas formas, dependendo do aldeído ou cetona utilizada para síntese do ligante.^{22,23,24}

Diversos estudos demonstram as propriedades biológicas das TSCs, que em geral, apresentam atividade antitumoral, antiviral, antimaláricas, anti-bacteriana e antiparasitária.^{25,26,27,28,29,30,31} Ademais, uma TSC, a tiacetazona (Figura 1.6) já foi utilizada como fármaco de segunda linha no tratamento da TB, o qual é normalmente utilizado em caso de ineficiência aos fármacos de primeira linha.⁷

Figura 1.6 – Estrutura molecular da Tiacetazona, fármaco de segunda linha já utilizado no tratamento da MDR-TB.

Fonte: Referência.⁷

Um trabalho publicado recentemente mostrou uma série de TSCs testadas contra a MTB, tendo destaque a 2-acetilpiridina-N4-(ciclohexil)tiossemicarbazona, (Figura 1.7), que se mostrou altamente seletiva para a bactéria estudada, com valores de índice de seletividade (IS) bem maiores do que de alguns fármacos utilizados no tratamento da TB. Outro fator interessante consiste no baixo valor de citotoxicidade frente a células saudáveis, mostrando ser um composto muito interessante.²⁹

Figura 1.7 - Estrutura da TSC mais ativa contra MTB, em estudo publicado recentemente.

Fonte: Referência.²⁹

Um estudo mostrou que a 3-aminopiridina-2-carboxaldeído tiossemicarbazona (triapina) (Figura 1.8 (a)) apresentou atividade inibitória da enzima ribonucleotídeo redutase em células de leucemia L-1210. Esta atividade está possivelmente relacionada ao fato da formação do complexo ferro-triapina no sítio catalítico da enzima.³² A triapina está sendo avaliada em testes clínicos de fase II como possível fármaco antitumoral.³³

Outro estudo tem demonstrado que a Dp44mT (di-2-piridilcetona-4,4,-dimetil-3-tiossemicarbazona) (Figura 1.8 (b)) é um forte agente quelante, semelhante à triapina, e por isso causou o sequestro do íon ferro responsável pelo crescimento tumoral. Além disso, foi sugerido que a mesma inibe a enzima ribonucleotídeo redutase, induzindo a apoptose (morte programada das células), portanto indicando uma interessante atividade anticancerígena.^{34,35}

Figura 1.8 – Estrutura molecular das tiossemicarbazonas (a) 3-aminopiridina-2-carboxaldeído tiossemicarbazona (triapina) e (b) di-2-piridilcetona-4,4,-dimetil-3-tiossemicarbazona (Dp44mT).

Fonte: Referência.^{32,34}

1.1.2.1 Complexos de manganês com tiossemicarbazonas aplicados à tuberculose

Nos últimos anos, a química inorgânica tem demonstrado eficácia no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Compostos orgânicos usados na medicina podem ser ativados por um íon metálico ou metaloenzimas.³⁶ O íon metálico pode substituir um átomo de um fármaco orgânico, dando origem a um fármaco mais potente e, por alterar a lipofilicidade do mesmo, facilitar sua entrada na célula, ou mesmo auxiliar no carregamento da molécula biologicamente ativa, ou seja, viabilizar o transporte do fármaco.^{37,38}

Sabemos que alguns metais de transição participam de várias reações no sistema biológico, fazendo parte também de metaloenzimas fundamentais para o nosso organismo. Dentre eles, é possível citar ferro, cobre e zinco, como elementos traços (100 a 10000 µg) no corpo humano. E dentre os elementos micro traços (10^{-7} – 10^{-4} µg) estão manganês, cobalto e níquel.²⁸

O manganês, tem configuração eletrônica $4s^2 3d^5$, grupo 7 da classificação periódica dos elementos, fazendo parte da primeira série dos metais de transição. O manganês é imprescindível para uma variedade de processos redox presentes no sistema biológico humano.^{39,40}

A enzima catalase-peroxidase (KatG) do MTB, constitui uma hemoproteína responsável pela conversão de Mn^{II} em Mn^{III} em metaloenzimas contendo manganês como centro ativo. Esta hemoproteína tem atraído uma atenção especial dos pesquisadores devido a sua participação na virulência micobacteriana.^{41,42} Além disso, a KatG é também importante na

ativação da INH, gerando intermediários ativos, como ácido isonicotínico (**a**), isonicotinamida (**b**) e isonicotinaldeído (**c**) (Figura 1.9). Porém, é comum acontecer a resistência da bactéria em relação à INH, que está associada a alterações estruturais na KatG, resultando em mutações enzimáticas, o que reduz a habilidade de formar os intermediários. Estudos recentes mostram que tanto a KatG quanto complexos de manganês são capazes de ativar a INH e formar os intermediários.⁴³

Figura 1.9 – Produtos da conversão da INH pela KatG ou Mn^{III} pirofosfato.

Fonte: Referencia.²⁴

Portanto, compostos de manganês estão sendo estudados por serem oxidantes alternativos, que mimetizam a atividade da KatG, fornecendo um método não-enzimático de síntese dos derivados da INH, fato que possivelmente irá superar alguns problemas encontrados no tratamento da TB.⁴³

Em 2013, um trabalho do nosso grupo de pesquisa investigou complexos de metais da primeira série de transição com TSCs se sua atividade anti-MTB. Entre os resultados mais promissores deste trabalho, se encontram os que envolvem complexos de manganês com TSCs. Estes apresentaram bons resultados biológicos anti-MTB, quando comparados aos ligantes livres. O complexo **5** da Figura 1.10, com o substituinte R sendo uma fenila, apresentou um alto índice de seletividade contra MTB (IS > 641), podendo ser comparado com fármacos de primeira linha no tratamento da MTB, como INH e rifampicina.⁴⁴

Figura 1.10 – Complexos de manganês com TSCs estudados recentemente em nosso grupo de pesquisa.

Fonte: Referência.²⁸

1.1.3 Propriedades biológicas das semicarbazonas e seus complexos

Muitas atividades observadas nas TSCs se perdem ou são diminuídas nas SCs devido à substituição do átomo enxofre por oxigênio, mas ainda assim, as SCs possuem amplo perfil farmacológico como agentes antichagásticos, anticonvulsivantes, hipnóticos, pesticidas e herbicidas.⁴⁵

Recentemente uma grande variedade de SCs têm sido investigadas quanto à ação anticonvulsionante por apresentarem requisitos estruturais favoráveis à atividade e não conter a função dicarboximida que pode contribuir para os efeitos tóxicos. A 4-bromobenzaldeído semicarbazona (Figura 1.11) foi protegida por patente e escolhida como protótipo pelo NIH (National Institute of Health), pois o estudo revela que o composto não apresentou propriedades pró-convulsivantes e não se observou o aparecimento de tolerância em ratos após sua administração por um longo período de tempo.^{45,46}

Figura 1.11 - Estrutura da semicarbazona com atividade anticonvulsivante 4-bromobenzaldeído semicarbazona.

Fonte: Referência.⁴⁵

Também foram encontrados estudos de SCs para serem utilizadas como agentes antichagásticos onde há um planejamento para que as SCs sejam análogas às drogas comumente usadas no tratamento da doença de chagas, como o Nirfurimox.⁴⁷

Além dessas, outras propriedades farmacológicas das SCs vêm sendo estudadas, como o efeito inibitório da produção de NO pela 1,2-naftoquinona-2-semicarbazona (naftazona), a atividade de alguns complexos de Cu^{II} com SCs de mimetizar superóxido dismutase e também para complexos de Cu^{II} com SCs uma atividade foi demonstrada em células de câncer de mama (MCF7 e MDAMB231) e células proliferativas (MCF7).^{48,49,50}

Como podemos ver, as SCs possuem um vasto potencial farmacológico, e neste trabalho iremos abordar o potencial de algumas SCs e seus complexos de manganês frente à TB e a sua citotoxicidade.

2 OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo principal a síntese, caracterização de complexos octaédricos de Mn^{II} e a Mn^{IV} com agentes complexantes TSCs e SCs e sua avaliação anti-*Mycobacterium tuberculosis* e em células tumorais.

Os objetivos específicos deste trabalho foram:

- Sintetizar as TSCs, salicilaldeído-4(N)-fenil-3-tiosemicarbazona e salicilaldeído-4(N)-metil-3-tiosemicarbazona;
- Sintetizar as SCs, salicilaldeído semicarbazona, 2-hidroxiacetofenona semicarbazona, salicilaldeído-4(N)-fenil-3-semicarbazona e 2-hidroxiacetofenona-4(N)-fenil-3-semicarbazona;
- Caracterizar as TSCs e SCs sintetizadas por Ressonância Magnética Nuclear de 1H (RMN de 1H), análise elementar de C, N, H e S, espectroscopia de absorção na região do Infravermelho e do Ultravioleta-visível (UV-vis);
- Sintetizar complexos de Mn^{II} e Mn^{IV} octaédricos com as TSCs previamente sintetizadas;
- Sintetizar complexos de Mn^{II} octaédricos com as SCs previamente sintetizadas;
- Caracterizar os complexos por diversas técnicas como: análise elementar de C, N, H e S; condutimetria; voltametria cíclica; pulso diferencial; susceptibilidade magnética; espectroscopia de absorção na região do IV e do Ultravioleta-visível (UV-vis) e difração de raios X para compostos cristalinos;
- Avaliar a interação dos complexos com HSA;
- Avaliar a atividade citotóxica dos compostos nas linhagens celulares tumorais MDA-MB-231 (tumor de mama humano) e A549 (adenocarcinoma de pulmão humano) e
- Avaliar a atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis*.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Materiais

3.2 Instrumentos

Neste estudo, os solventes foram usados diretamente como fornecidos pelo fabricante, sem tratamento prévio. Os reagentes foram obtidos comercialmente (Sigma-Aldrich, Fluka, entre outros) e usados conforme a orientação do fornecedor.

3.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os experimentos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN de ^1H) foram realizados em um equipamento Agilent 500/54 e 400/54 Premium Shielded da Central de Análises Químicas do IQSC-USP (CAQI), operando na frequência de 500 MHz. Os espectros RMN de ^1H são internamente referenciados em relação ao TMS (tetrametilsilano).

3.2.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Os espectros de absorção na região do Infravermelho (IV), de 400 a 4000 cm^{-1} , foram obtidos em um espectrofotômetro do tipo ShimadzuIRPrestige-21, com resolução de 4 cm^{-1} , em pastilha de KBr (seca previamente em estufa a 100 °C), em uma concentração de 1mg de composto para 100 mg de KBr.

3.2.3 Condutividade Molar

As medidas de condutimetria dos complexos foram feitas em um condutivímetro Orion Star Series. Utilizaram-se os solventes DMSO e CH_2Cl_2 (diclorometano) com uma concentração de $1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ do complexo, à temperatura ambiente.

3.2.4 Susceptibilidade Magnética

As análises de susceptibilidade magnética foram medidas no Laboratório de Estrutura e Reatividade de Compostos Inorgânicos (LERCI – Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista) no Departamento de Química da UFSCar - São Carlos, em uma balança JOHNSON MATTHEY MSB a 20°C (293 K). O valor fornecido pela balança de Gouy é a susceptibilidade em termos da massa em gramas (χ_g). Então, para calcular o momento magnético efetivo (μ_{eff}), que fornece o número de elétrons desemparelhados, aplicam-se os seguintes cálculos:^{51,52,53}

$$\chi_m = \chi_g MM \quad \text{Equação 1}$$

$$\mu_{eff} = k (\chi_m T)^{0,5} \quad \text{Equação 2}$$

Onde: χ_m = Susceptibilidade molar
 χ_g = Susceptibilidade em termos da massa
MM = Massa Molar
 μ_{eff} = Momento magnético efetivo
k = constante de Boltzman
T = Temperatura em Kelvin

Aos valores de χ_m , calculados na Equação 1, foram descontados valores de correção calculados pela quantidade de íons, átomos e dos grupos funcionais contidos na molécula. Na Tabela 3.1 mostra-se os valores de correção para cada espécie.⁵⁴

Tabela 3.1 – Valores de correção da χ_m .

Susceptibilidade Diamagnética	Quantidade	Íon/ Átomo/ Funcional	Grupo	Susceptibilidade
Catiônica	1	Mn ²⁺		-1,40E-05
	1	Mn ³⁺		-1,00E-05
	1	Mn ⁴⁺		-8,00E-06
Atômica	1	H		-2,90E-06
	1	C		-6,00E-06
	1	N (em cadeia aberta)		-5,60E-06
	1	O (em ligação simples)		-4,60E-06
	1	O (em ligação dupla)		-1,70E-06
	1	S		-1,50E-05
Consecutivas de Grupos funcionais	1	Carbono em anel aromático (Exemplo: benzeno)		-2,40E-07
	1	R2C=N-N=CR2		1,02E-05

Fonte: Referência.⁵⁴

3.2.5 Estudos eletroquímicos: Voltametria Cíclica e Pulso Diferencial

Os experimentos de eletroquímica foram feitos em DMSO à temperatura ambiente, contendo 0,1 mol.L⁻¹ de perclorato de tetrabutylamônio (PTBA) como eletrólito suporte, usando o aparelho μ Autolab III. Os eletrodos de trabalho e auxiliar utilizados são de platina ou carbono vítreo e o eletrodo de referência de Ag/AgCl.

3.2.6 Determinação de Estruturas Cristalinas por difração de raios X em monocrystal

Os dados de difração de raios X foram coletados em um Difratorômetro BRUKER APEX II Duo, equipado com sistema OXFORD de baixa temperatura. Foi utilizada radiação MoK α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), com monocromador de grafite. A redução dos dados e correções de absorção, do tipo multi-scan, foram conduzidas com a utilização do pacote de software APEX2 da Bruker.⁵⁵ As soluções e refinamentos das estruturas foram realizados utilizando-se os programas SHELXS e SHELXL, respectivamente. As posições dos átomos de hidrogênio foram calculados em posições idealizadas e tratados com a opção “riding model” do programa SHELXL97.⁵⁶

3.2.7 Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta-visível (UV-vis)

Os espectros de absorção na região do UV-Visível foram obtidos em um espectrofotômetro Shimatzu, em soluções de DMSO em diferentes concentrações.

3.2.8 Análise Elementar

A determinação das porcentagens de C, H, N e S para os compostos sintetizados foram feitas no Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos – UFSCar, em um equipamento modelo EA 1108 da FISONs e em equipamento Flash 2000 Organic Elemental Analyser CHNS-O, do Laboratório de Compostos Inorgânicos (LCI) da Universidade Federal de Uberlândia – Faculdade de Ciências Integradas do Pontal.

3.2.9 Análise Termogravimétrica

O comportamento térmico do complexo $[\text{Mn}(\text{HSAL-Phsc})_2]$ foi analisado por TG/DTG. As curvas termogravimétricas foram obtidas em um módulo termogravimétrico SDT-Q600 (TA Instruments), usando uma massa de $7,0 \pm 0,1$ mg da amostra em cadinho de alumina. A razão de aquecimento utilizada foi de $10^\circ\text{C min}^{-1}$ sob atmosfera dinâmica de ar com vazão de 50 mL min^{-1} , no intervalo máximo de temperatura de 25°C a 1000°C . Curvas DTG foram utilizadas para melhor discriminar os passos de degradação consecutivos.

3.2.10 Titulação Espectrofotométrica

O estudo de interação dos complexos sintetizados com a HSA foi realizado por meio da medida de supressão da fluorescência dos resíduos triptofano. Para isso foi empregada uma solução de $5\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ de HSA (0,011g HSA Aldrich em 35 mL de tampão trizma) em pH 7.4. A extinção da intensidade de emissão dos resíduos de triptofano em 305 nm (comprimento de onda de excitação 270 nm) foi monitorada utilizando os complexos como supressores em diferentes concentrações (5,0; 7,5; 10,0; 12,5; 15,0; 17,5 e $20\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$), solubilizados em DMSO.

Os experimentos foram realizados em triplicata empregando uma placa de 96 poços opaca de fundo transparente. Em cada poço foram adicionados $190\text{ }\mu\text{L}$ de HSA e $10\text{ }\mu\text{L}$ de solução do complexo em DMSO. As medidas foram efetuadas em um fluorímetro Synergy/H1-Bio-Tek nas temperaturas 298 e 310 K.

3.2.11 Determinação da atividade antimicobacteriana *in vitro*

A CIM (Concentração Inibitória Mínima) foi determinada empregando a metodologia do REMA. Em todos os poços da periferia de uma microplaca estéril de 96 orifícios são depositados $200\text{ }\mu\text{L}$ de água destilada estéril, para evitar a evaporação durante a incubação na estufa. A isoniazida e os compostos sintetizados são diluídos em DMSO, para se obter soluções de $1000\text{ }\mu\text{g/mL}$ e de $10000\text{ }\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Em seguida, foram realizadas diluições destas soluções no caldo 7H9 (Middlebrook 7H9), de maneira a se obter concentrações variáveis de isoniazida (de 1 a $0,01\text{ }\mu\text{g/mL}$) e dos compostos (de $250\text{ }\mu\text{g/mL}$ a $0,7\text{ }\mu\text{g/mL}$). A

cepa da *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv – ATCC 27294 foi cultivada no caldo 7H9 a 37°C até atingir a turvação igual à escala McFarland n°1. A cultura foi diluída 25 vezes e então 100 µL da diluição foi inoculada em cada um dos orifícios contendo as soluções de isoniazida e dos compostos. A microplaca foi selada com parafilme e incubada a 37°C. Após cinco dias de incubação foi adicionado no orifício de controle de cepa micobacteriana e no orifício de controle de meio, o volume de 25,0 µL da mistura de Tween 80 a 10,0% e Alamar Blue (1:1). A microplaca foi reincubada a 37°C por 24 horas e, em seguida, foi realizada a leitura visual. Ao se obter desenvolvimento de cor rósea no orifício controle de cepa micobacteriana, foram adicionados 25,0 µL da mistura de Tween 80 a 10,0% e Alamar Blue (1/1) nos demais orifícios, sendo as microplacas reincubadas a 37°C por 24 horas. Após este período, foi realizada a leitura final, baseada na interpretação da luminescência no SpectraFlour Plus (TECAN®). A CIM foi definida como a menor concentração de droga capaz de inibir o crescimento de 90% da cepa de *M. tuberculosis*, ou seja, a menor concentração dos compostos, capaz de impedir a mudança de cor de azul para rosa. Cada composto foi testado em triplicata em semanas consecutivas.

3.2.12 Avaliação da Citotoxicidade

Utilizou-se duas linhagens celulares tumorais: MDAMB231 (ATCC HTB-26, tumor de mama humano) e A549 (ATCC CCL-185, adenocarcinoma de pulmão humano). Seguiu-se um protocolo para execução dos testes. As células foram cultivadas como cultura de monocamadas aderentes em meio DMEM ou RPMI, suplementado com soro fetal bovino (FBS) 10%. As culturas foram mantidas a 37°C, em atmosfera umidificada contendo 5% de CO₂. Para a realização dos ensaios de citotoxicidade, as células foram tripsinizadas para a contagem e ajuste da concentração de células. Em seguida, aplicaram-se as células em placas de cultura de 96 poços (estéril) (densidade de células $1,5 \times 10^4$). As placas foram armazenadas em estufa (37°C / 5% CO₂) por 24 h para a adesão celular. Após este tempo os complexos em diferentes concentrações, solubilizados em DMSO, foram adicionados à placa e a mesma foi novamente mantida na estufa por 48 horas. Após este período, retirou-se todo o meio de cultura das placas e lavou-se duas vezes com PBS (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄·2H₂O 9,1 mM, KH₂PO₄ 1,8 mM, pH 7,4) e, em seguida, adicionou-se 50 µL de MTT [3-(4,5-dimetiltiazol, 2-il)-2,5-difenil brometo de tetrazolium] (0,5 mg mL⁻¹ em água), as mesmas foram deixadas em estufa por um período de 3-4 horas. Este ensaio consiste em uma determinação colorimétrica de microcultura, onde mede-se a quantidade de MTT reduzido pela desidrogenase mitocondrial

e assume-se que a viabilidade celular (correspondente à atividade redutiva) é proporcional a quantidade de cristas violeta (formazan) formados. Após solubilizar os cristais em DMSO, mediu-se espectrofotometricamente. A densidade óptica (absorbância dos poços) foi medida em um leitor de microplacas a 540 nm. Para verificar o efeito do solvente DMSO, controles adicionais receberam 1% deste solvente. Os dados coletados foram tratados em planilha no Excel e no programa GraphPad Prism 7, no qual foi plotado um gráfico de concentração vs. porcentagem de inibição do crescimento celular e assim foi possível inferir o valor de IC₅₀ (concentração inibitória de 50% do crescimento celular).

3.3 Síntese dos agentes complexantes

Os ligantes foram sintetizados, de maneira geral (Esquema 3.1), misturando-se quantidades equimolares da TSC (ou SC) desejada e o salicilaldeído (ou 2-Hidroxibenzaldeído), em solução de MeOH ou EtOH (10 mL). As reações ficaram em refluxo por 4 horas, em agitação constante. Os sólidos resultantes foram filtrados, secos a vácuo e os rendimentos foram na faixa de 50-93%.

Esquema 3.1 – Síntese geral dos agentes complexantes.

3.3.1 Tiosemicarbazonas

Os agentes complexantes TSCs, salicilaldeído-4(N)-fenil-3-tiosemicarbazona e salicilaldeído-4(N)-metil-3-tiosemicarbazona foram sintetizados utilizando quantidades equimolares do salicilaldeído e da tiossemicarbazida desejada (4-fenil-3-tiossemicarbazida ou 4-metil-3-tiossemicarbazida). As reações foram realizadas sob refluxo em etanol durante 4 horas, em agitação constante. Os precipitados de cor amarelo pálido obtidos foram lavados com

etanol gelado e secos a vácuo. Essas reações foram fundamentadas em processos já descritos em literatura.^{57,58}

H₂SAL-Phtsc: Cor: Amarelo pálido. Rendimento: 78%. P.F. 183 °C. Análise elementar calculada para C₁₄H₁₅N₃O₂S (289,09 g/mol) C, 58,11; N, 14,52; H, 5,23; S, 11,08. Encontrado: C, 57,34; N, 15,03; H, 4,48; S, 10,80. IV ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 3149, 3057 ν (N-H); 1620 ν (C=N); 891 ν (C-S); 3338 ν (O-H). Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração 3,00 x 10⁻⁵ mol L⁻¹ [$\lambda_{\max}$ (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 344 nm (35000). RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 9,75 (s, 1H, NHPh); 8,56 (s, 1H, CH=N); 7,75 (d, 1H, J = 7.4 Hz, aromáticos); 7,71 (d, 2H, J = 7.6 Hz, aromáticos); 7,36 (dd, 2H, J = 7.6 e 1.2 Hz, aromáticos); 7,30 (ddd, 1H, J = 8.2, 7.4 e 1.0 Hz, aromático); 7,19 (tt, 1H, J = 7.6 e 1.2 Hz, aromático); 6,95 (dd, 1H, J = 8.2 e 1.0 Hz, aromático); 9,92 (ddd, 1H, J = 8.0, 7.4 e 1.0 Hz, aromático).

H₂SAL-Metsc: Cor: Amarelo pálido. Rendimento: 86%. P.F. 206 °C. Análise elementar calculada para C₉H₁₃N₃O₂S (227,28 g/mol) C, 47,56; N, 18,49; H, 5,77; S, 14,11. Encontrado: C, 48,04; N, 19,15; H, 4,88; S, 12,54. IV ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 3361, 3273 ν (N-H); 3047 ν (C-H); 1618 ν (C=N); 871 ν (C-S); encoberta ν (O-H). Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração 3,00 x 10⁻⁵ [$\lambda_{\max}$ (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 339 nm (31100). RMN de ¹H (Acetona-d₆): δ 10,36 (s, 1H, OH); 9,27 (s, 1H, NHCS); 8,10 (s, 1H, NHMe); 8,43 (s, 1H, CH=N); 7,58 (dd, 1H, J = 7.4 e 1.7 Hz, aromático); 7,28 (ddd, 1H, J = 8.7, 7.4 e 1.7 Hz, aromáticos); 6,90 (dt, 1H, J = 7.4 e 1.7 Hz, aromáticos); 6,93 (d, 1H, J = 8.7, aromático); 3,15 (d, 3H, J = 4.6 Hz, CH₃).

3.3.2 Semicarbazonas

As SCs, salicilaldeído semicarbazona e 2-hidroxiacetofenona semicarbazona, foram sintetizadas utilizando quantidades equimolares do 2-Hidroxibenzaldeído (ou salicilaldeído), cloridrato de semicarbazida e acetato de sódio, em metanol. As reações ficaram em refluxo por 3 horas, após isso, os precipitados foram filtrados, lavados com etanol e secos a vácuo.⁵⁹

As SCs, salicilaldeído-4(N)-fenil-3-semicarbazona e 2-hidroxiacetofenona-4(N)-fenil-3-semicarbazona foram sintetizados utilizando quantidades equimolares do 2-Hidroxibenzaldeído (ou salicilaldeído) e 4-fenilsemicarbazida. As reações foram realizadas sob refluxo em metanol durante 4 horas. Os precipitados obtidos de coloração branca foram lavados com metanol gelado e secos a vácuo. Essas reações foram fundamentadas em processos já descritos em literatura.⁶⁰

H₂SAL-Hsc: Cor: branco. Rendimento: 93%. P.F. 234 °C. Análise elementar calculada para C₈H₉N₃O₂ (179,17 g/mol) C, 53,63; N, 23,45; H, 5,06. Encontrado: C, 42,90; N, 19,15; 4,88. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3493 $\nu(\text{O-H})$; 3277-2927 $\nu(\text{N-H})$; 1697 $\nu(\text{C=O})$; 1589 $\nu(\text{C=N})$. Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração: $8,33 \times 10^{-5}$ [$\lambda_{\max}$ (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 298 nm (11692), 323 nm (11980). RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 10,27 (s, 1H, OH); 10,14 (s, 1H, NHCO); 8,15 (s, 1H, CH=N); 7,75 (dd, 1H, $J = 7.5$ e 1.4 Hz, aromático); 7,17 (ddd, 1H, $J = 8.2$, 7.5 e 1.4 Hz, aromático); 6,90 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, aromático); 6,81 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, aromático); 6,41 (s, 2H, NH₂).

H₂SAL-Phsc: Cor: branco. Rendimento: 90%. P.F. 204 °C. Análise elementar calculada para C₁₄H₁₃N₃O₂ (255,27 g/mol) C, 65,87; N, 16,46; H, 5,13. Encontrado: C, 65,71; N, 17,12; H, 5,11. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3431 $\nu(\text{O-H})$; 3311-3041 $\nu(\text{N-H})$; 1683 $\nu(\text{C=O})$; 1651 $\nu(\text{C=N})$. Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração: $5,71 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ [$\lambda_{\max}$ (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 288 nm (17057), 326 (19474). RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 10,59 (s, 1H, NHPh); 10,06 (s, 1H, OH); 8,84 (s, 1H, NHCO); 8,25 (s, 1H, CH=N); 7,92 (dd, 1H, $J = 7.2$ e 1.7 Hz, aromático); 7,61 (dd, 2H, $J = 8.5$ e 1.2 Hz, aromático); 7,27 (dd, $J = 8.5$ e 7.4 Hz, 2H, aromático); 7,20 (ddd, 1H, $J = 8.2$, 7.2 e 1.7 Hz, aromático); 6,99 (tt, $J = 7.4$ e 1.2 Hz, 1H, aromático); 6,86 (dd, 1H, $J = 8.2$ e 1.0 Hz, aromático); 6,84 (dt, $J = 7.2$ e 1.0 Hz, 1H, aromático).

H₂HAC-Hsc: Cor: branco. Rendimento: 70%. P.F. 220 °C. Análise elementar calculada para C₉H₁₁N₃O₂ (193,20 g/mol) C, 55,95; N, 21,75; H, 5,74. Encontrado: C, 55,96; N, 22,37; H, 5,66. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3508 $\nu(\text{O-H})$; 3423, 3253 $\nu(\text{N-H})$; 3201-2667 $\nu(\text{C-H})$; 1705 $\nu(\text{C=O})$; 1593 $\nu(\text{C=N})$. Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração: $4,76 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ [$\lambda_{\max}$ (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 274 nm (19768), 313 nm (11008). RMN de ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 12,71 (s, 1H, OH); 9,63 (s, 1H, NHCO); 7,49 (dd, 1H, $J = 8.4$ e 1.6 Hz, aromático); 7,20 (ddd, 1H, $J = 8.4$, 7.5 e 1.6 Hz, aromático); 6,84 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, aromático); 6,19 (s, 2H, NH₂); 2,22 (s, 3H, CH₃).

H₂HAC-Phsc: Cor: branco. Rendimento: 50%. P.F. 194 °C. Análise elementar calculada para C₁₅H₁₅N₃O₂ (269,30 g/mol) C, 66,90; N, 15,60; H, 5,61. Encontrado: C, 67,58; N, 16,32; H, 5,60. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3327, 3269 $\nu(\text{N-H})$; 3099-2829 $\nu(\text{C-H})$; 1697 $\nu(\text{C=O})$; 1647 $\nu(\text{C=N})$. Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração: $3,33 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ [$\lambda_{\max}$ (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 282 nm (31591), 317 nm (18318). RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 12,72 (s, 1H, OH); 9,83 (s, 1H, NHCO); 8,86 (s, 1H, NHPh); 7,53 (dd, 1H, $J = 8.2$ e 1.6 Hz, aromático); 7,48 (dd, 2H, $J = 8.4$ e 1.1 Hz, aromático); 7,29 (dd, 2H, $J = 8.4$ e 7.5 Hz, aromático); 7,22 (ddd, $J = 8.2$, 7.2 e

1.6 Hz, 1H, aromático); 6,99 (tt, 1H, $J = 7.5$ e 1.1 Hz, aromático); 6,86 (dd, 1H, $J = 8.2$ e 1.2 Hz, aromático); 6,86 (dt, 1H, $J = 7.2$ e 1.2 Hz, aromáticos); 2,28 (s, 3H, CH₃).

3.4 Síntese dos complexos

3.4.1 Complexos de manganês derivados de TSCs

De uma maneira geral, as sínteses de complexos similares a estes são bem descritas na literatura.^{61,62,63}

3.4.1.1 Síntese do complexo [Mn(SAL-Phtsc)₂] (1)

O precursor MnCl₂·2H₂O (0,250 mmol; 0,100 g) foi adicionado a uma solução contendo o ligante salicilaldeído-4(N)-fenil-3-tiosemicarbazona (0,500 mmol; 0,357 g) dissolvido (suspensão) em metanol (5 mL) e, então, adicionou-se trietilamina (0,500 mmol; 0,172 mL) em 5 mL de metanol, lentamente. Após 6 horas em agitação reduziu-se o volume e o precipitado marrom foi filtrado, lavado com H₂O e hexano e seco a vácuo.

[Mn(HSAL-Phtsc)₂]: Cor: marrom. Rendimento: 43%. P.F. 154 °C. Análise elementar calculada para C₂₈H₂₂MnN₆O₂S₂ (593,58 g/mol) C, 56,66; N, 14,16; H, 3,74; S, 10,80. Encontrado: C, 56,37; N, 13,72; H, 3,91; S, 10,09. IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3053 $\nu(\text{N-H})$; 1597 $\nu(\text{C=N})$; 850 $\nu(\text{C=S})$. Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração: $5,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. [$\lambda_{\max}$ (ϵ , $\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 335 (19200). Condutividade molar ($1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em CH₂Cl₂ e DMSO): 7,90 e $0,44 \mu\text{S cm}^{-1}$. Susceptibilidade magnética μ_{eff} : 3,97 BM.

3.4.1.2 Síntese do complexo [Mn(SAL-Metsc)₂] (2)

O precursor MnCl₂·2H₂O (0,250 mmol; 0,100 g) foi adicionado a uma solução contendo o ligante salicilaldeído-4(N)-metil-3-tiosemicarbazona (0,500 mmol; 0,280 g) dissolvido em 50 mL metanol, a quente, então adicionou-se trietilamina (0,500 mmol; 0,172 mL) em 15 mL de metanol, gota a gota. Após 6 horas em agitação, reduziu-se o volume da reação para aproximadamente 10 mL e filtrou-se. A solução do composto em metanol foi adicionada H₂O,

aproximadamente 10 mL. O sólido marrom suspenso foi filtrado, lavado com um pouco de hexano e seco sob vácuo.

[Mn(SAL-Metsc)₂]: Cor: marrom. Rendimento: 41%. P. F.: 201°C. Análise elementar calculada para C₁₈H₁₈MnN₆O₂S₂ (469,44 g/mol) C, 46,05; N, 17,90; H, 3,86; S, 13,66. Encontrado: C, 47,00; N, 18,21; H, 4,50; S, 13,33. IV ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 3348 ν (N-H); 2933 ν (C-H); 1597 ν (C=N); 856 ν (C=S). Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração: 2,58 x 10⁻⁵ mol L⁻¹. [$\lambda_{\max}$ (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 330 (36696). Condutividade molar (1 x 10⁻³ mol L⁻¹ em CH₂Cl₂ e DMSO): 0,18 e 2,63 μ S cm⁻¹. Susceptibilidade magnética μ_{eff} : 4,53 BM.

3.4.1.3 Síntese do complexo [Mn(HSAL-Phtsc)₂] (3)

O precursor MnCl₂·2H₂O (0,250 mmol; 0,100 g) foi adicionado a uma solução contendo o ligante salicilaldeído-4(N)-fenil-3-tiosemicarbazona (0,500 mmol; 0,357 g) dissolvido (suspensão) em metanol (5 mL), sob atmosfera de argônio, então adicionou-se trietilamina (0,500 mmol; 0,172 mL) em 5 mL de metanol, gota a gota. Após 4 horas de agitação, um sólido amarelo suspenso foi filtrado e seco a vácuo.

[Mn(HSAL-Phtsc)₂]·½H₂O: Cor: amarelo. Rendimento: 73%. P.F. 282°C. Análise elementar calculada para C₂₈H₂₄MnN₆O₂S₂·½H₂O (604,60 g/mol) C, 55,62; N, 13,90; H, 4,17; S, 10,61. Encontrado: C, 55,75; N, 13,60; H, 4,01; S, 10,39. IV ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 3273, 3051 ν (N-H); ν (C-H); 1598 ν (C=N); 867 ν (C=S). Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração: 2,90 x 10⁻⁵ mol L⁻¹. [$\lambda_{\max}$ (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 337 (17507), 394 (9760). Condutividade molar (1 x 10⁻³ mol L⁻¹ em CH₂Cl₂ e DMSO): 4,34 e 7,00 μ S cm⁻¹. Susceptibilidade magnética μ_{eff} : 5,86 BM.

3.4.1.4 Síntese do complexo [Mn(HSAL-Metsc)₂] (4)

O precursor MnCl₂·2H₂O (0,250 mmol; 0,100 g) foi adicionado a uma solução contendo o ligante salicilaldeído-4(N)-metil-3-tiosemicarbazona (0,50 mmol; 0,280 g) dissolvido (suspensão) em metanol (5 mL) e, então, adicionou-se trietilamina (0,500 mmol; 0,172 mL) em 5 mL de metanol, gota a gota. Após 6 horas em refluxo, formou-se um sólido amarelo suspenso que foi filtrado, lavado com água e hexano e seco a vácuo.

[Mn(HSAL-Phtsc)₂]: Cor: amarelo. Rendimento: 91%. P.F. 282°C. Análise elementar calculada para C₁₈H₂₀MnN₆O₂S₂ (471,46 g/mol) C, 45,86; N, 17,83; H, 4,28; S, 13,60.

Encontrado: C, 46,09; N, 18,35; H, 4,34; S, 13,08. IV ($\nu_{\max}$ / cm^{-1}): 3338 $\nu(\text{N-H})$; 3064-3003 $\nu(\text{C-H})$; 1606 $\nu(\text{C=N})$; 848 $\nu(\text{C=S})$. Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração: $4,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. [$\lambda_{\max}$ (ϵ , $\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 332 (26575), 383 (7132). Condutividade molar ($1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em DMSO): $8,15 \mu\text{S cm}^{-1}$. Susceptibilidade magnética μ_{eff} : 6,27 BM.

3.4.2 Complexos de manganês derivados de SCs

3.4.2.1 Síntese do complexo $[\text{Mn}(\text{HSAL-Hsc})_2]$ (5)

Em 40 mL de metanol foi adicionado o salicilaldeído semicarbazona (1,000 mmol; 0,300 g) e o $\text{MnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,500 mmol; 0,135 g), após isto a trietilamina (1,000 mmol; 0,233 mL) foi diluída em 5 mL de metanol e adicionada gota a gota. A reação permaneceu em refluxo por 4 horas e um sólido amarelo foi filtrado, lavado com hexano e seco a vácuo.

$[\text{Mn}(\text{HSAL-Hsc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$: Cor: amarelo. Rendimento: 81%. P.F. 330°C . Análise elementar calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{MnN}_6\text{O}_5$ (429,29 g/mol) C, 44,76; N, 19,58; H, 4,23. Encontrado: C, 44,54; N, 20,17; H, 3,82. IV ($\nu_{\max}$ / cm^{-1}): 3325-3010 $\nu(\text{N-H})$; 1651 $\nu(\text{C=O})$; 1593 $\nu(\text{C=N})$. Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração: $2,67 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. [$\lambda_{\max}$ (ϵ , $\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 284 (38801); 319 (30486); 380 (18689). Condutividade molar ($1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em DMSO): $4,50 \mu\text{S cm}^{-1}$. Susceptibilidade magnética μ_{eff} : 6,63 BM.

3.4.2.2 Síntese do complexo $[\text{Mn}(\text{HHAC-Hsc})_2]$ (6)

Em 10 mL de metanol foi adicionado o hidroxiaacetofenona semicarbazona (1,000 mmol; 0,239 g) e o $\text{MnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,500 mmol; 0,100 g). Logo após, foi adicionada a trietilamina (1,000 mmol; 0,175 mL) diluído em 5 mL de metanol, gota a gota. Depois de 4 horas de refluxo, foi reduzido o volume da reação, filtrou-se o precipitado amarelo, lavou-se com etanol gelado e éter etílico secou-se a vácuo.

$[\text{Mn}(\text{HHAC-Hsc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$: Cor: amarelo. Rendimento: 61%. P.F. 280°C . Análise elementar calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{MnN}_6\text{O}_5$ (457,34 g/mol) C, 47,27; N, 18,38; H, 4,85. Encontrado: C, 47,25; N, 19,03; H, 4,50. IV ($\nu_{\max}$ / cm^{-1}): 3468-3315 $\nu(\text{N-H})$; 3246-3167 $\nu(\text{C-H})$; 1593 $\nu(\text{C=O})$; 1654 $\nu(\text{C=N})$. Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração: $4,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. [$\lambda_{\max}$

(ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 274 (26550); 310 (23975); 386 (7925). Condutividade molar (1 x 10⁻³ mol L⁻¹ em DMSO): 8,55 μ S cm⁻¹. Susceptibilidade magnética μ_{eff} : 7,67 BM.

3.4.2.3 Síntese do complexo [Mn(HSAL-Phsc)₂] (7)

Em 10 mL de etanol foi adicionado o salicilaldeído-4-fenil-semicarbazona (1,000 mmol; 0,200g) e o MnCl₂·2H₂O (0,500 mmol; 0,063 g). Logo após, foi adicionada a trietilamina (1,000 mmol; 0,110 mL) diluído em 5 mL de etanol, gota a gota. Depois de 4 horas de refluxo, foi reduzido o volume da reação, filtrou-se o precipitado amarelo, lavou-se com metanol e éter etílico e secou-se a vácuo.

[Mn(HSAL-Phtsc)₂]·H₂O: Cor: amarelo. Rendimento: 82%. P.F. 271°C. Análise elementar calculada para C₂₈H₂₆MnN₆O₅ (581,48 g/mol) C, 57,83; N, 14,45; H, 4,51. Encontrado: C, 55,43; N, 14,14; H, 4,32. IV (ν_{max} /cm⁻¹): 3255-2806 ν (N-H); 1643 ν (C=O); 1622 ν (C=N). Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração: 1,80 x 10⁻⁵ mol L⁻¹. [λ_{max} (ϵ , L mol⁻¹cm⁻¹): 316 (60710); 388 (17823). Condutividade molar (1 x 10⁻³ mol L⁻¹ em DMSO): 10,59 μ S cm⁻¹. Susceptibilidade magnética μ_{eff} : 6,55 BM.

3.4.2.4 Síntese do complexo [Mn(HHAC-Phsc)₂] (8)

Em 10 mL de metanol foi adicionado o 2-hidroxiacetofenona-4(N)-fenil-3-semicarbazona (1,000 mmol; 0,065g) e o MnCl₂·2H₂O (0,500 mmol; 0,020 g). Logo após, foi adicionada a trietilamina (1,000 mmol; 0,040 mL) diluída em 5 mL de metanol, gota a gota. Depois de 4 horas de refluxo, foi reduzido o volume da reação, filtrou-se o precipitado rosa pálido, lavou-se com metanol gelado e secou-se a vácuo.

[Mn(HHAC-Phsc)₂]: Cor: rosa. Rendimento: 53%. P.F. 300°C. Análise elementar calculada para C₃₀H₂₈MnN₆O₄ (591,52 g/mol) C, 60,91; N, 14,21; H, 4,77. Encontrado: C, 60,53; N, 14,61; H, 4,90. IV (ν_{max} /cm⁻¹): 3244 ν (N-H); 3145-3035 ν (C-H); 1654 ν (C=O); 1620 ν (C=N). Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração: 3,00 x 10⁻⁵ mol L⁻¹. [λ_{max} (ϵ , L mol⁻¹cm⁻¹): 285 (33663); 315 (29670); 395 (10264). Condutividade molar (1 x 10⁻³ mol L⁻¹ em DMSO): 8,23 μ S cm⁻¹. Susceptibilidade magnética μ_{eff} : 6,21 BM.

4 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nos tópicos desta seção serão discutidos os resultados obtidos, os dados experimentais podem ser encontrados na Parte Experimental, enquanto os espectros que não forem mostrados encontram-se nos Apêndices: Espectros de absorção na região do Infravermelho (**Apêndice A**); Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (**Apêndice B**); Tabela de atribuição dos Hs, integração, deslocamento químico, multiplicidades e acoplamentos dos espectros RMN de ^1H (**Apêndice C**); Espectros de absorção na região do UV-vis (**Apêndice D**); Voltametria cíclica e pulso diferencial (**Apêndice E**); Dados de difração de Raios X (**Apêndice F**); Testes de estabilidade por espectroscopia de absorção no UV-vis (**Apêndice G**) e Estruturas Moleculares dos ligantes e complexos sintetizados (**Apêndice H**).

4.1 Agentes quelantes

Nesse trabalho foram sintetizadas duas classes de compostos, as TSCs e SCs. No Esquema 4.1 é apresentado um resumo das seis estruturas moleculares de todos os agentes complexantes sintetizados, os quais foram caracterizados por espectroscopia de absorção no IV e UV-vis, RMN de ^1H e análise elementar de C, N, H e S.

Esquema 4.1 – Resumo das estruturas dos agentes complexantes sintetizados neste trabalho, tiosemicarbazonas (TSCs) e semicarbazonas (SCs).

Os espectros de IV das TSCs livres são caracterizados por duas bandas de absorção fortes, na faixa de $3047\text{--}3361\text{ cm}^{-1}$, referentes aos estiramentos $\nu(\text{N-H})$ e uma banda intensa

e fina, em torno de 1600 cm^{-1} , que pode ser atribuída à absorção $\nu(\text{C}=\text{N})$.⁶⁴ O estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$ pode aparecer em duas regiões no espectro, por volta de $1118\text{-}1074\text{ cm}^{-1}$ e por volta de $800\text{-}890\text{ cm}^{-1}$, devido a diferentes modos vibracionais, sendo que esta última representa melhor o estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$, pois o estiramento na faixa $1118\text{-}1074\text{ cm}^{-1}$ pode se encontrar acoplado com vibrações em outros grupos de átomos como, por exemplo, com o fragmento N-C-N.⁶⁵ Na Figura 4.1 encontra-se o espectro de absorção no IV do ligante $\text{H}_2\text{SAL-Phtsc}$.

Figura 4.1 - Espectro de absorção na região do IV do $\text{H}_2\text{SAL-Phtsc}$ em pastilha de KBr.

Fonte: Autoria própria.

Os espectros das SCs livres apresentam as bandas $\nu(\text{C}=\text{N})$ e $\nu(\text{N}-\text{H})$ em regiões muito semelhantes às TSCs. As bandas referentes ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{O})$ são fortes e observadas na região de $1589\text{ a }1651\text{ cm}^{-1}$. As bandas de $\nu(\text{O}-\text{H})$ são observadas em torno de 3330 cm^{-1} em alguns espectros, no entanto, em outros não é possível observar essa banda devido à sobreposição da mesma com bandas de estiramento $\nu(\text{N}-\text{H})$ ou $\nu(\text{C}-\text{H})$ e/ou devido às ligações de hidrogênio feitas entre as moléculas que desloca a banda para regiões mais baixas no espectro, além de deixá-la mais alargada. Na Figura 4.2 encontra-se o espectro de absorção no IV do ligante $\text{H}_2\text{SAL-Phtsc}$.

Figura 4.2 - Espectro de absorção na região do infravermelho do H₂HAC-Hsc em KBr.

Fonte: Autoria própria.

A espectroscopia de RMN de ¹H foi utilizada para caracterização dos agentes complexantes em solução. A Figura 4.3 apresenta-se o espectro de RMN de ¹H do H₂HAC-Hsc, o qual foi realizado em DMSO-d₆. O espectro apresenta quatro singletos em: 12,71 ppm (*H*₁); 9,63 ppm (*H*₉); 6,19 ppm (*H*_{10,11}) e 2,22 ppm (*H*_{6,7,8}). Os hidrogênios 10 e 11 são equivalentes, pois possuem o mesmo ambiente químico, bem como, os hidrogênios 6, 7 e 8, assim sendo os sinais são singletos e integram para dois e três hidrogênios, respectivamente, como esperado. Os hidrogênios 2, 3, 4 e 5 são aromáticos, onde o duplo duplete (dd) em 7,49 ppm é referente ao *H*₂ (*J* = 8,4 e 1,6 Hz), o tripleto (t) em 6,84 ppm refere-se ao *H*₃ (*J* = 7,5 Hz), o duplo duplo duplete (ddd) em 7,20 ppm é referente ao *H*₄ (*J* = 8,4, 7,5 e 1,6 Hz) e o duplete (d) em 6,84 ppm refere-se ao *H*₅ (*J* = 8,4 Hz). Ao todo o espectro integra para 11 hidrogênios, o deslocamento químico, multiplicidade dos sinais e acoplamentos concordam com a estrutura proposta.⁵⁸

Figura 4.3 – Espectro de RMN de ^1H do $\text{H}_2\text{HAC-Hsc}$ em DMSO-d_6 com identificação dos Hs.

Fonte: Autoria própria.

No espectro de RMN de ^{13}C para o $\text{H}_2\text{SAL-Hsc}$, apresentado na Figura 4.4, pode-se identificar todos os carbonos. Foi possível observar dois sinais aproximadamente 156 ppm, referentes aos carbonos **a** e **h** que estão mais desblindados, pois estão ligados ao oxigênio. Na região de 137-116 ppm tem-se seis sinais referentes aos carbonos **b-g**, portanto, totalizando oito carbonos, concordando com a estrutura proposta.

Figura 4.4 - Espectro de RMN de ^{13}C do $\text{H}_2\text{SAL-Hsc}$ em DMSO-d_6 .

Fonte: Autoria própria.

Foi realizado o experimento bidimensional de RMN de HSC para o ligante H₂SAL-Hsc, onde foi possível estabelecer as relações entre os hidrogênios ligados aos carbonos, como identificado na Figura 4.5.

Figura 4.5 – Espectro bidimensional de RMN de HSC do ligante H₂SAL-Hsc em DMSO-d₆.

Fonte: Autoria própria.

Espectros eletrônicos dos agentes complexantes foram feitos com o objetivo de identificar os tipos de transições eletrônicas presentes. Na Figura 4.6 apresenta-se o espectro eletrônico dos ligantes H₂SAL-Metsc e H₂SAL-Phsc em DMSO.

Figura 4.6 - Espectro de absorção na região do UV-vis para (a) H₂SAL-Metsc realizado em DMSO a $3,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ (b) H₂SAL-Phsc realizado em DMSO a $5,71 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

Fonte: Autoria própria.

Para os ligantes TSCs foi observado uma banda em 339 nm, com o coeficiente de absorção molar (ϵ) de $31100 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. E para os ligantes SCs, de modo geral, foram observadas duas bandas em 288 nm e 326 nm, com ϵ de 17057 e $19474 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, respectivamente. De acordo com a literatura, estas bandas são atribuídas a compostos simples que possuam tanto sistemas π , como pares de elétrons isolados. Na Tabela 4.1 pode-se conferir os dados dos espectros eletrônicos para todos os ligantes com o cálculo da absorção molar.^{60,66}

Tabela 4.1 - Dados dos espectros eletrônicos dos ligantes em DMSO.

Compostos	Concentração (mol L^{-1})	λ_{max} (nm)	ϵ ($\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)
H ₂ SAL-Phtsc	$3,00 \times 10^{-5}$	344	35000
H ₂ SAL-Metsc	$3,00 \times 10^{-5}$	339	31100
H ₂ SAL-Hsc	$8,33 \times 10^{-5}$	282	11980
		322	11692
H ₂ SAL-Phsc	$5,71 \times 10^{-5}$	288	17057
		326	19474
H ₂ HAC-Hsc	$4,76 \times 10^{-5}$	274	19789
		313	11008
H ₂ HAC-Phsc	$3,33 \times 10^{-5}$	282	31621
		317	18258

Fonte: Autoria própria.

Na Tabela 4.2 apresenta-se os resultados de análise elementar teóricos e experimentais para cada um dos agentes quelantes sintetizados neste trabalho. Os resultados obtidos confirmam as estruturas propostas, exceto para o ligante H₂SAL-Hsc que foi também caracterizado por espectroscopia de RMN de HQSC, ¹H e ¹³C, mostrando-se bem puro e condizente com a estrutura proposta, porém a análise elementar não houve concordância.

Tabela 4.2 – Resultados de análise ementar teórica e experimental para agentes complexantes sintetizados. Entre parênteses o resultado teórico.

Abreviação	Análise Elementar (Calculado) (%)			
	C	N	H	S
<i>H₂SAL-Phtsc · H₂O</i>	57,34 (58,11)	15,03 (14,52)	4,48 (5,23)	10,80 (11,08)
<i>H₂SAL-Metsc · H₂O</i>	48,04 (47,56)	19,15 (18,49)	4,88 (5,77)	12,54 (14,11)
<i>H₂SAL-Hsc</i>	42,90 (53,63)	19,15 (23,45)	4,07 (5,06)	-
<i>H₂SAL-Phsc</i>	65,71 (65,87)	17,12 (16,46)	5,11 (5,13)	-
<i>H₂HAC-Hsc</i>	55,96 (55,95)	22,37 (21,75)	5,66 (5,74)	-
<i>H₂HAC-Phsc</i>	67,58 (66,90)	16,32 (15,60)	5,60 (5,61)	-

Fonte: Autoria própria.

4.2 Complexos de manganês derivados de TSCs

Os complexos de manganês com TSCs foram obtidos de maneira geral a partir de reações de dois equivalentes de H₂SAL-Rtsc com um equivalente de MnCl₂·2H₂O e adição de dois equivalentes de trietilamina, em MeOH, resultando em precipitados com rendimentos consideráveis. No Esquema 4.2 apresenta-se de maneira geral as condições para a síntese dos complexos de Mn^{IV}.

Esquema 4.2 – Síntese geral dos complexos de Mn^{IV} do tipo [Mn(SAL-Rtsc)₂].

Os complexos de manganês com TSCs obtidos são solúveis em CH₂Cl₂ e DMSO, com exceção do complexo **4** que é solúvel somente em DMSO. As medidas de condutividade molar (Λ_m) dos complexos foram feitas com o objetivo de avaliar a carga dos complexos. Para as medidas, utilizou-se a concentração de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ nos solventes DMSO e CH₂Cl₂. Em DMSO, a faixa de eletrólito 1:1 é de $20\text{-}62 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ e em CH₂Cl₂ é de $12\text{-}77 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \text{ mol}^{-1}$, a 25°C. Portanto, os valores de condutividade molar juntamente com os resultados de análise elementar sugerem a formação de complexos neutros, como mostrado na Tabela 4.3.⁶⁷

Tabela 4.3 - Valores de condutividade molar medidos em DMSO, CH₂Cl₂ (temperatura), resultados da análise elementar de C, N, H e S (resultados teóricos calculados), para os complexos **1** a **4**.

Comp.	$\Lambda_m \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$		Análise Elementar (Calculado) (%)			
	(Temp. °C)					
	DMSO	CH ₂ Cl ₂	C	N	H	S
1	0,44 (22,9)	7,90 (28,3)	56,37 (56,66)	13,72 (14,16)	3,91 (3,74)	10,09 (10,80)
2	4,92 (24,0)	0,28 (25,8)	47,01 (46,05)	18,21 (17,90)	4,50 (3,86)	13,33 (13,66)
3	7,00 (26,0)	4,34 (23,4)	55,75 (55,62)	13,60 (13,90)	4,01 (4,17)	10,39 (10,61)
4	8,15 (25,8)	Insolúvel	46,09 (45,86)	18,35 (17,83)	4,34 (4,28)	13,08 (13,60)

Fonte: Autoria própria.

Nos complexos, os estiramentos $\nu(\text{C}=\text{N})$ são deslocados para uma região entre $1597\text{-}1612 \text{ cm}^{-1}$, com deslocamento da banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ em aproximadamente 20 cm^{-1} , ao comparar-se com os espectros dos ligantes livres, indicando a ausência de ligante livre. A banda referente

ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$, em 891 cm^{-1} desloca-se para 850 cm^{-1} , após a coordenação da TSC via átomo de enxofre, como observado na Figura 4.7 para o complexo **1**. As bandas referentes ao estiramento $\nu(\text{O}-\text{H})$ desaparecem nos complexos devido à perda deste próton após a coordenação. Deste modo, os espectros no IV são consistentes com a coordenação de modo *O,N,S*-tridentado.

Figura 4.7 – Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo **1** em KBr.

Fonte: Autoria própria.

Os demais complexos de manganês com TSCs apresentam o mesmo perfil nos espectros de absorção na região do IV descrito para complexo **1**. Para o complexo **4** em 2669 cm^{-1} observa-se uma banda alargada de média intensidade, que caracteriza estiramentos envolvendo ligações de ligação de hidrogênio, a qual cai juntamente com o estiramento $\nu(\text{C}-\text{H})$ da metila.⁶⁸ A Tabela 4.4 contém a atribuição das principais bandas dos espectros de IV.

Tabela 4.4 – Atribuição das principais bandas dos espectros de IV (Intensidade das bandas: fraca (f); média (m) e forte (F)).

Compostos	Bandas IV (cm^{-1})				
	$\nu(\text{O}-\text{H})$	$\nu(\text{N}-\text{H})$	$\nu(\text{C}-\text{H})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{S})$
<i>H₂SAL-Phtsc</i>	3332 (f)	3149-2991 (m)	-	1620 (F)	891 (f)
<i>H₂SAL-Metsc</i>	3361 (f)	3273 (m)	3047-2941 (m)	1618 (F)	871 (f)
1	-	3053 (f)	-	1597(F)	850 (f)
2	-	3348 (m)	2933 (f)	1597 (F)	856 (f)
3	-	3273, 3051 (f)	-	1598 (F)	867 (f)
4	-	3338 (m)	3064-3003 (m)	1606 (F)	848 (f)

Fonte: Autoria própria.

Medidas de Susceptibilidade Magnética (SM) foram feitas com o intuito de identificar o estado de oxidação do centro metálico de manganês. Os valores dos momentos magnéticos obtidos, medidos a 20°C, são 3,97 e 4,53 BM, para os complexos **1** e **2**, respectivamente, próximo do valor calculado de 3,87 BM, característico de Mn(IV) d^3 . Para os complexos **3** e **4**, foram medidos os valores de 5,86 e 6,27 BM, respectivamente, que é próximo ao valor de 5,90 BM, condizente para complexos de Mn(II) d^5 com cinco elétrons desemparelhados, ou seja, complexos de spin alto (campo fraco).^{69,51,52}

O complexo **3** foi sintetizado em atmosfera inerte e assim que foi filtrado e seco ao vácuo possuía uma coloração amarelo mostarda, porém após exposição ao ar começou a mudar de cor amarela para verde. Após exposto por uma semana ao ar, foi feita uma nova medida de SM e o resultado mudou de 5,86 BM para 4,97 BM, evidenciando a instabilidade do produto mesmo no estado sólido, ocorrendo uma oxidação do manganês frente a exposição ao ar.

As Voltametrias Cíclicas (VC) e de Pulso Diferencial (PD) foram utilizadas para medir os processos de oxidação e redução dos complexos. A VC dos ligantes foi feita para verificar se os processos de oxidação e redução contidos nos complexos são referentes ao ligante ou são processos referentes ao metal.

Na VC do complexo **1** (Figura 4.8 (a)), observa-se os processos de redução $\text{Mn}^{\text{IV}}/\text{Mn}^{\text{III}}$ e $\text{Mn}^{\text{III}}/\text{Mn}^{\text{II}}$, em -0,048 V e -1,096 V, respectivamente, e também os processos de oxidação $\text{Mn}^{\text{II}}/\text{Mn}^{\text{III}}$ e $\text{Mn}^{\text{III}}/\text{Mn}^{\text{IV}}$, em -1,012 V e 0,050 V, respectivamente, que tem potenciais similares a um complexo de Mn(IV) com TSCs relatado na literatura.⁶² Além dos processos redox do manganês, foi possível observar dois processos de redução em -0,370 V e em -0,501 V (Figura 4.8 (b), linha azul) e um processo de oxidação em -0,443 V (Figura 4.8 (b), linha preta), os quais são atribuídos a espécies secundárias formadas em solução.

Figura 4.8- (a) Voltametria cíclica e (b) pulso diferencial do complexo **1** em DMSO com 0,1 mol L⁻¹ de PTBA. Velocidade de varredura 100 mV.

Fonte: Autoria própria.

Para o Complexo **4** (Figura 4.9) foi possível observar apenas um processo redox na faixa estudada (-1,7 V a 0,7 V), que se atribui ao processo de oxidação Mn^{II}/Mn^{III} em 0,213 V e a redução Mn^{III}/Mn^{II} em 0,028 V. Acredita-se que o processo de oxidação de Mn^{III}/Mn^{IV} esteja em região mais alta no voltamograma, porém devido a pouca solubilidade do complexo não foi possível realizar este estudo em um outro solvente com faixa de varredura mais ampla.

Figura 4.9 - (a) Voltametria cíclica e **(b)** Pulso diferencial do complexo **4** em DMSO com 0,1 mol L⁻¹ de PTBA. Velocidade de varredura 100mV.

Fonte: Autoria própria.

Na Tabela 4.5 mostra-se os potenciais (E) de oxidação do Mn^{II}/Mn^{III} e Mn^{III}/Mn^{IV} e também os processos de redução Mn^{IV}/Mn^{III} e Mn^{III}/Mn^{II} , para todos os complexos.

Tabela 4.5 – Potenciais redox dos complexos 1-4.

Complexos	$E_{Mn^{II}/Mn^{III}}$	$E_{Mn^{III}/Mn^{II}}$	$E_{Mn^{III}/Mn^{IV}}$	$E_{Mn^{IV}/Mn^{III}}$
1	-1,012 V	-1,096 V	0,050 V	-0,048 V
2	-0,804 V	-0,941 V	0,018 V	0,085 V
3	-0,264 V	-0,313 V	0,315 V	0,143 V
4	0,213 V	0,028 V	---	---

Fonte: Autoria própria.

Ao comparar-se os potenciais de oxidação Mn^{II}/Mn^{III} dos complexos **3** e **4**, -0,264 V e 0,213 V, respectivamente, se pode observar que o complexo **3** tem um potencial de oxidação menor que o complexo **4**, mostrando que este último tem maior estabilidade frente à oxidação. Este fato concorda com o fato mostrado na susceptibilidade magnética onde o complexo **3** se mostra instável frente ao O₂, diferentemente do complexo **4** que não sofre mudanças.

Espectros de absorção na região do ultravioleta e visível foram realizados com o objetivo de verificar os tipos de transições eletrônicas presentes nos complexos de manganês. Os experimentos foram realizados em soluções de DMSO para todos os complexos.

Todos os complexos de manganês com TSCs apresentaram uma banda de transição intensa na região de 330 nm que pode ser atribuída à transição de transferência de carga do fenolato→Mn, as quais são muito parecidas para complexos de manganês com ligantes contendo grupos doadores fenolato.⁷⁰ Nos complexos de Mn^{II} com TSCs, além desta banda, ainda é observada outra banda em torno de 390 nm referente a transição $n \rightarrow \pi^*$ de transferência de carga ligante para o metal.^{28,66,71} Para melhor visualização na Figura 4.10 apresenta-se os espectros eletrônicos dos complexos **1** e **4**.

Figura 4.10 - Espectros eletrônicos dos complexos (a) complexo **1** realizado em DMSO a $5,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e (b) complexo **4** realizado em DMSO a $4,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

Fonte: Autoria própria.

As bandas de transição internas do metal, do tipo d-d, não foram observadas para os complexos de Mn^{II} d^5 spin alto, pois são proibidas por spin, apresentando geralmente baixas absorções.²⁸ Na Tabela 4.6 apresentam-se os dados para os espectros eletrônicos.

Tabela 4.6 - Dados dos espectros eletrônicos dos complexos em DMSO.

Complexos	$\lambda \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ (L.mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$	Transições
1	335	19200	Fenolato→ Mn (TCLM)
2	330	36696	Fenolato→ Mn (TCLM)
3	337	17507	Fenolato→ Mn (TCLM)
	394	9760	$n \rightarrow \pi^*$
4	332	26575	Fenolato→Mn (TCLM)
	383	7132	$n \rightarrow \pi^*$

Fonte: Autoria própria.

Foram obtidos três cristais diferentes a partir de soluções distintas do complexo **1** em uma mistura de MeOH e CH₂Cl₂ e essas estruturas foram determinadas por difração de raios X. A estrutura molecular do coproduto cristalino **A** obtido, com esquema numérico, é apresentada na Figura 4.11. É possível observar que houve uma saída do enxofre do ligante TSC coordenado e uma solvólise com MeOH. Esta reação sofrida pelo complexo fez com que houvesse um rearranjo da esfera de coordenação ao centro metálico, onde os ligantes se coordenam através dos átomos de nitrogênio N(3) e N(6), átomos de nitrogênio azometino N(1) e N(4) e pelos átomos de oxigênio fenólicos O(1) e O(3), com o centro de Mn^{IV}.

Figura 4.11 – Estrutura molecular determinada por difração de raios X em monocristal de um coproduto cristalino **A** obtido de uma solução de recristalização do complexo **1** em MeOH/CH₂Cl₂.

Fonte: Autoria própria.

A carga negativa do ligante dianiônico está deslocalizada ao longo da estrutura do ligante, através do sistema conjugado de duplas ligações. Os ligantes tridentados são aproximadamente planares, menos o anel fenil que sofre uma leve torção, o ângulo formado entre os átomos O(3)-Mn(1)-N(1) é de aproximadamente 90°, assim os ligantes são quase perpendiculares um ao outro. O ângulo O(3)-Mn(1)-N(6), próximo de 168°, mostra uma distorção da geometria octaédrica, visto que em um octaedro perfeito este ângulo é de 180°. A

Tabela 4.7 contém os dados dos comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o coproduto cristalino **A**.

Estruturas moleculares determinadas por difração de raios X de complexos análogos de Mn(IV) com TSCs reportados em literatura apresentaram comprimentos de ligações similares com os encontrados para o coproduto **A**: Mn(IV)-N(azometino) de 1.982(2) Å e Mn(IV)-O de 1.885(2) Å.⁵⁴

Tabela 4.7 - Comprimentos (Å) e Ângulos de ligações (°) selecionados para o coproduto **A**.

Comprimentos de ligação			
Mn(1)-O(1)/O(3)	1,888(2)/ 1,885(2)	O(1)-C(1) / O(3)-C(16)	1,314(4)/ 1,325(4)
Mn(1)-N(1)/ N(4)	1,977(2)/ 1,982(3)	N(1)-C(7) / N(4)-C(22)	1,308(4)/ 1,288(4)
Mn(1)-N(3)/ N(6)	1,949(3)/ 1,953(3)	C(23)-N(6) / N(5)	1,330(4)/ 1,315(4)
N(2)-N(1)/N(5)-N(4)	1,383(3)/ 1,392(4)	C(8)-N(2) / N(3)	1,312(4)/ 1,333(4)
Ângulos de ligação			
O(1)-Mn(1)-N(3)	168,84(10)	O(1)-Mn(1)-N(6)	88,37(12)
O(3)-Mn(1)-N(6)	168,73(10)	N(3)-Mn(1)-N(6)	91,58(12)
N(1)-Mn(1)-N(4)	173,42(11)	O(3)-Mn(1)-N(1)	93,12(10)
O(3)-Mn(1)-O(1)	90,85(11)	O(1)-Mn(1)-N(1)	90,48(10)
O(3)-Mn(1)-N(3)	91,35(11)	N(3)-Mn(1)-N(1)	78,48(10)
O(1)-Mn(1)-N(4)	94,81(10)	N(6)-Mn(1)-N(1)	98,12(11)
N(3)-Mn(1)-N(4)	96,10(10)	O(3)-Mn(1)-N(4)	90,71(10)
N(6)-Mn(1)-N(4)	78,16(11)	C(8)-N(3)-Mn(1)	112,5(2)
C(8)-N(3)-C(10)	122,2(3)	C(10)-N(3)-Mn(1)	125,0(2)

Fonte: Autoria própria.

Para o coproduto cristalino **B** a estrutura determinada por difração de raios X é de um complexo binuclear (Figura 4.12), no qual os oxigênios fenólicos estão em ponte entre os dois átomos de manganês. Os ligantes se modificaram de duas formas, dois deles como no cristal anterior, sofreram uma desulfurização dos ligantes TSCs e uma solvólise com MeOH, e coordena-se ao metal de forma tridentada-*O,N,N*, enquanto os outros dois ligantes sofreram uma ciclização, formando um anel de cinco membros com enxofre, nitrogênio e carbono, coordenando-se ao metal de forma bidentada por *O* e *N*. O complexo **1** sofreu uma redução para formar o coproduto **B**, formando um complexo binuclear de Mn^{II} neutro.

Os ligantes que sofreram uma solvólise, igual ao complexo cristalino anterior, possuem na cadeia as ligações com caráter de ligação intermediária entre dupla e simples, assim como na estrutura cristalina do coproduto **A**. No anel que ocorreu a ciclização com enxofre, as ligações N-C tem um caráter intermediário entre dupla e simples, apresentando comprimentos de ligação de 1,298(4) Å para N(4A)-C(23A) e 1,295(4) Å para N(5A)-C(24A). Já o C-S tem

maior caráter de ligação simples com comprimento de 1,735(3) Å para o S(1A)-C(23A) e 1,752(3) Å para o S(1A)-C(24A).

Figura 4.12 – Estrutura molecular determinada por difração de raios X em monocristal de um coproduto **B** obtido de uma solução de recristalização do complexo **1** em MeOH/CH₂Cl₂.

Fonte: Autoria própria.

Os ligantes sofrem uma leve torção, pois o ângulo entre N(1A)-Mn(1A)-N(4A) é de 97,11°, ou seja, aproximadamente perpendicular. O ângulo O(3A)-Mn(1A)-N(1A) é 176,22°, caracterizando um octaedro distorcido, os demais ângulos e comprimentos de ligação selecionados para o coproduto cristalino **B** estão apresentados na Tabela 4.8.

Tabela 4.8 - Comprimentos (Å) e Ângulos de ligações (°) selecionados para o coproduto **B**.

Comprimentos de Ligação			
Mn(1A)-O(3A)/O(1A)	1,878(2)/ 1,935(2)	N(3A)-C(8A)/ C(10A)	1,334(4)/1,433(4)
Mn(1A)-N(3A)/N(1A)	1,982(3)/ 1,987(2)	N(2A)-C(8A)/ N(1A)	1,321(4)/1,380(3)
N(4A)-Mn(1A)/N(5A)	2,188(2)/ 1,386(3)	N(6A)-C(24A)/ C(25A)	1,352(4)/1,402(4)
S(1A)-C(23A)/C(24A)	1,735(3)/ 1,752(3)	O(3A)-C(17A)/O(1A)-C(1A)	1,322(3)/1,344(3)
O(1A)-Mn(1A)#1	2,402(2)	N(4A)-C(23A)/N(5A)-C(24A)	1,298(4)/1,295(4)
Ângulos de Ligação			
O(3A)-Mn(1A)-O(1A)	94,84(9)	N(3A)-Mn(1A)-N(4A)	93,77(10)
O(3A)-Mn(1A)-N(3A)	98,90(10)	N(1A)-Mn(1A)-N(4A)	97,11(10)
O(1A)-Mn(1A)-N(3A)	163,23(9)	O(3A)-Mn(1A)-O(1A)#1	90,74(8)
O(3A)-Mn(1A)-N(1A)	176,22(10)	O(1A)-Mn(1A)-O(1A)#1	80,36(8)
O(1A)-Mn(1A)-N(1A)	87,44(10)	N(3A)-Mn(1A)-O(1A)#1	89,84(9)
N(3A)-Mn(1A)-N(1A)	78,37(10)	N(1A)-Mn(1A)-O(1A)#1	86,68(8)
O(3A)-Mn(1A)-N(4A)	85,62(9)	N(4A)-Mn(1A)-O(1A)#1	175,23(9)
O(1A)-Mn(1A)-N(4A)	96,85(9)	C(23A)-S(1A)-C(24A)	87,41(15)

Fonte: Autoria própria.

Um terceiro monocristal foi obtido (coproduto **C**), a estrutura molecular foi determinada por difração de raios X em monocristal, e revelou um complexo binuclear onde dois ligantes TSCs se modificaram formando uma ponte com 4 enxofres os unindo, se ligando de modo tridentado-*O,N,N* e um outro ligante que foi formado pela junção de duas partes de TSCs, onde uma parte do ligante se liga bidentado-*O,N* a um metal de manganês e a outra parte se liga da mesma forma a outro metal de manganês (Figura 4.13). Além disso, cada um dos metais se ligam a solventes, um à água e outro ao metanol. O complexo **1** se reduziu para formar um binuclear de Mn^{III}, recebendo três cargas negativas de *O,O,N* cada um dos metais.

Figura 4.13 - Estrutura molecular determinada por difração de raios X em monocristal de um coproduto **C** binuclear obtido de uma solução de recristalização do complexo **1** em MeOH/CH₂Cl₂.

Fonte: Autoria própria.

Os comprimentos de ligação S-S são de aproximadamente de 2,04 Å, caracterizando uma ligação simples e as ligações duplas no complexo são nos anéis e C(21)-N(4), C(7)-N(1) e C(8)-N(2) com comprimento de aproximadamente 1,28 Å. Em ligantes estão coordenados ao manganês aproximadamente perpendicular, com ângulo O(2A)-Mn(1A)-O(1A) em torno de 95,06° e O(1A)-Mn(1A)-N(3A) com ângulo de 168,60°, caracterizando um octaedro distorcido. Na Tabela 4.9 estão dispostos alguns outros comprimentos e ângulos de ligação selecionados para este coproduto cristalino.

Tabela 4.9 - Comprimentos (Å) e Ângulos de ligações (°) selecionados para o coproduto **C**.

Comprimentos de ligação			
Mn(1A)-O(2A)/ Mn(1B)-O(2B)	1,8682(17)/ 1,8862(17)	S(1)-C(8A)/ S(4)-C(8B)	1,784(3)/ 1,791(3)
Mn(1A)-O(1A)/ Mn(1B)-O(1B)	1,9062(17)/ 1,9038(18)	S(2)-S(1)/ S(3)	2,0383/2,0479(12)
Mn(1A)-N(3A)/ Mn(1B)-N(3B)	1,977(2)/ 1,966(2)	N(1B)-N(2B)/N(1A)-N(2A)	1,407(3)/ 1,411(3)
Mn(1A)-N(1A)/ Mn(1B)-N(1B)	1,989(4)/ 1,981(4)	N(1A)-C(7A)/ N(1B)-C(7B)	1,294(3)/ 1,294(3)
Mn(1A)-N(4A)/ Mn(1B)-N(4B)	2,341(2)/2,305(4)	N(4A)-C(21A)/N(4B)-C(21B)	1,279(3)/ 1,284(3)
Mn(1A)-O(3A)/ Mn(1B)-O(3B)	2,3455(10)/2,3019(9)	N(2B)-C(8B)/ N(2A)-C(8A)	1,308(3)/ 1,312(3)
Ângulos de ligação			
O(2A)-Mn(1A)-O(1A)	95,06(7)	O(2B)-Mn(1B)-O(1B)	93,60(8)
O(2A)-Mn(1A)-N(3A)	95,91(8)	O(2B)-Mn(1B)-N(3B)	96,37(8)
O(1A)-Mn(1A)-N(3A)	168,60(8)	O(1B)-Mn(1B)-N(3B)	169,38(8)
O(2A)-Mn(1A)-N(1A)	173,38(8)	O(2B)-Mn(1B)-N(1B)	172,20(8)
O(1A)-Mn(1A)-N(1A)	90,55(8)	O(1B)-Mn(1B)-N(1B)	90,82(8)
N(3A)-Mn(1A)-N(1A)	78,31(8)	N(3B)-Mn(1B)-N(1B)	78,87(9)
O(2A)-Mn(1A)-O(3A)	89,63(6)	O(2B)-Mn(1B)-O(3B)	87,51(6)
O(1A)-Mn(1A)-N(4A)	87,26(8)	O(1B)-Mn(1B)-N(4B)	88,24(8)
N(4A)-Mn(1A)-O(3A)	170,51(5)	O(3B)-Mn(1B)-N(4B)	171,84(5)
N(1A)-Mn(1A)-N(4A)	100,04(8)	N(1B)-Mn(1B)-N(4B)	101,00(8)

Fonte: Autoria própria.

A estrutura é estabilizada por uma rede de ligações de hidrogênio, como mostrado na Figura 4.14. O átomo de oxigênio O(3A) da água faz ligação de hidrogênio com o átomo de oxigênio O(2A) e O(1A). O átomo de oxigênio O(3B) do metanol faz ligação de hidrogênio com o nitrogênio N(2B) do ligante vizinho.

Figura 4.14 - Estrutura molecular e rede cristalina do coproduto **C** de (a) [O(3A)⋯O(2A) = 2,894(4) Å, O(3A)-H(2)⋯O(2A) = 175,61(11)°, [O(3A)⋯O(1A) = 2,910(4) Å, O(3A)-H(1)⋯O(1A) = 147,14(11)°] e (b) [O(3B)⋯N(2B) = 2,871(5) Å, O(3B)-H(3)⋯N(2B) = 158,36(13)°]. Operadores de simetria usados: (a) -x,-y+1,-z+1; (b) -x+1,-y,-z+2.

Fonte: Autoria própria.

Nas três estruturas cristalinas obtidas, não foi possível verificar uma concordância com a estrutura proposta pelas outras caracterizações para o complexo **1**, evidenciando uma baixa estabilidade do complexo em solução de MeOH e diclorometanos. As modificações que foram encontradas nos produtos cristalinos obtidos levam-nos a entender que o metal Mn^{IV} que é um ácido relativamente duro, prefere se ligar a bases duras como o N e o O, e não com uma base mole como o S, por isso adquire uma nova esfera de coordenação, a qual é mais estável.

4.3 Complexos de manganês derivados de SCs

Quatro complexos de manganês com SCs foram sintetizados de maneira geral com adição de um equivalente do sal do metal $\text{MnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ em metanol contendo dois equivalentes do agente complexante SC e da base trietilamina. As soluções foram mantidas em refluxo e agitação por 4 horas, resultando em precipitados de coloração amarela. Os agentes complexantes foram desprotonados de forma monoaniônica para a formação de complexos neutros de Mn^{II} , como exemplificado no Esquema 4.3.

Esquema 4.3 – Síntese dos complexos de Mn^{II} com SCs.

Por meio das medidas de condutimetria molar pode-se constatar a presença de complexos neutros em DMSO, como esperado. O resultado de análise elementar de C, N e H concordam com os valores calculados para estes complexos, sendo que em alguns deles foi observada a presença de água de solvatação, como apresentado a seguir na Tabela 4.10.

Tabela 4.10 - Valores de condutividade molar medidos em DMSO (temperatura) e resultados experimentais da análise elementar de C, N, H e S (análise elementar calculada), para os complexos **5** a **8**.

<i>Complexos</i>	<i>$\Lambda_m \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (Temperatura °C)</i>	<i>Análise Elementar (Calculado %)</i>		
		<i>C</i>	<i>N</i>	<i>H</i>
5·H₂O	6,37 (25,0)	44,54 (44,76)	20,17 (19,58)	3,82 (4,23)
6·H₂O	8,55 (26,1)	47,25 (47,27)	19,03 (18,38)	4,50 (4,85)
7·H₂O	10,59 (25,4)	55,43 (57,83)	14,14 (14,45)	4,32 (4,51)
8	8,23 (25,3)	60,53 (60,91)	14,61 (14,21)	4,90 (4,77)

Fonte: Autoria própria.

Nos resultados de análise elementar para os complexos de manganês com SCs, foi possível observar, para alguns deles, uma H₂O de solvatação, por isso, com o intuito de confirmar a presença de H₂O no complexo, foi feita a análise termogravimétrica.

Na Figura 4.16 está apresentada a curva termogravimétrica do complexo **7**, escolhido como representante dessa classe. Foi possível observar que a primeira perda de massa ocorre até 106,08°C, equivalente a 3,015 % da massa do composto, associada à perda de uma água de hidratação, que foi confirmada por meio de cálculos estequiométricos (calculado 2,985 %). Após a desidratação, a decomposição do complexo ocorre em várias etapas, de forma consecutiva, até 350°C, restando ao final da análise um resíduo que foi atribuído ao dióxido de manganês (TG 13,7 % e calculado 14,9 %).

Figura 4.15 – Curva termogravimétrica do complexo **7**. Unidade do DTG (% °C⁻¹).

Fonte: Autoria própria.

A espectroscopia de absorção na região do IV para os complexos sintetizados foi realizada e foi obtido um perfil de espectros semelhantes ao dos complexos anteriores. Na Figura 4.16 apresenta-se o espectro de absorção na região do IV para o complexo **6**. As bandas do estiramento $\nu(\text{O-H})$ em cerca de 3400 cm^{-1} desapareceram nos complexos devido à desprotonação do oxigênio e coordenação ao centro metálico. A banda referente ao estiramento $\nu(\text{C=O})$ encontra-se em uma região de 40 a 113 cm^{-1} abaixo em comparação ao ligante livre, devido a sua coordenação ao átomo de manganês, há um enfraquecimento da ligação, resultando no aparecimento da mesma em região mais baixa no espectro. Também para $\nu(\text{C=N})$, em torno 1600 cm^{-1} , é observado um deslocamento da banda para região mais baixa do espectro, em comparação ao ligante livre, devido a complexação via o átomo de nitrogênio azometino.

Figura 4.16 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo **6** em KBr.

Fonte: Autoria própria.

Ao se comparar os estiramentos dos ligantes livres aos complexos é possível perceber melhor as diferenças apresentadas anteriormente. Na Tabela 4.11 exibe-se uma tentativa de atribuição das principais bandas nas SCs e nos complexos de manganês com SCs, os quais estão posicionados em sequência para melhor comparação.

As medidas de SM mostraram valores de momento magnético de 6,63 a 7,67 BM, que se mostram próximos ao valor de 5,90 BM, que concorda com complexos de $\text{Mn}^{\text{II}} d^5$ de spin alto (cinco elétrons desemparelhados).

Tabela 4.11 – Atribuição das principais bandas dos espectros de absorção no IV para as SCs e os complexos de manganês com SCs.

Compostos	Bandas IR (cm^{-1})				
	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$
H₂SAL-Hsc	3493	3277-2927	-	1697	1589
5	-	3325-3010	-	1651	1593
H₂HAC-Hsc	3508	3423	3253-2667	1705	1593
6	-	3468-3315	3246-3167	1593	1654
H₂SAL-Phsc	3431	3311-3041	-	1683	1651
7	-	3255-2806	-	1643	1622
H₂HAC-Phsc	3327	3269	3099-2829	1697	1647
8	-	3244	3145-3035	1654	1620

Fonte: Autoria própria.

Na VC e PD para os complexos dessa série, em geral, foi possível observar os processos redox do manganês, onde foi primeiramente feita a oxidação e logo após a redução. Para o complexo **5**, Figura 4.17, no PD foram observados os processos de oxidação $\text{Mn}^{\text{II}}/\text{Mn}^{\text{III}}$ e $\text{Mn}^{\text{III}}/\text{Mn}^{\text{IV}}$, em -0,064 V e 0,468 V, respectivamente, e os processos de redução $\text{Mn}^{\text{IV}}/\text{Mn}^{\text{III}}$ e $\text{Mn}^{\text{III}}/\text{Mn}^{\text{II}}$ foram observados em 0,026 V e 0,505 V, respectivamente. Para alguns complexos foi apresentado apenas o PD, por ser mais sensível e fácil de observar os processos redox.

Figura 4.17 - Pulso diferencial do complexo **5**, velocidade de varredura 100 mV s^{-1} , em DMSO, eletrodo de trabalho carbono vítreo e eletrólito suporte PTBA.

Fonte: Autoria própria.

De modo geral, para todos os voltamogramas foi possível observar apenas os processos redox do manganês. Na Tabela 4.12, apresenta-se os valores dos potenciais atribuídos aos processos redox do manganês nos voltamogramas. Os complexos **5** e **7** possuem potenciais

próximos, mostrando que a alteração no grupo R, de fenil por H, não causa grandes alterações nos potenciais de oxidação e redução.

Tabela 4.12 - Potenciais redox dos complexos **5** a **8**.

<i>Complexos</i>	$E_{Mn^{II}/Mn^{III}}$	$E_{Mn^{III}/Mn^{IV}}$	$E_{Mn^{IV}/Mn^{III}}$	$E_{Mn^{III}/Mn^{II}}$
5	-0,064 V	0,468 V	0,505 V	0,026 V
6	0,196 V	0,650 V	0,290 V	-0,091 V
7	0,060 V	0,319 V	0,368 V	0,178 V
8	-0,467 V	0,231 V	0,295 V	-0,262 V

Fonte: Autoria própria.

Os espectros de absorção no UV-Vis foram realizados em DMSO, para todos os complexos de manganês com SCs. Na Figura 4.18 apresenta-se o espectro de absorção no UV-vis para o complexo **6**, o qual foi escolhido como representante para esta série de complexos, que apresenta transições similares aos complexos de manganês com TSCs.

Figura 4.18 - Espectro de absorção na região do UV-vis do complexo **6** realizado em DMSO a $4,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

Fonte: Autoria própria.

Todos os complexos de manganês com SCs apresentaram uma banda de transição intensa na região de 274-316 nm que podem ser atribuídas à transição transferência de carga do ligante para o metal (TCLM), fenolato $\rightarrow$ Mn, e outras bandas em torno de 310-395 nm referentes à transição $n \rightarrow \pi^*$. Bandas semelhantes foram observadas em complexos de cobalto

com SCs. Para melhor visualização na Tabela 4.13 apresenta-se os dados dos espectros eletrônicos dos complexos **5** a **8** e a atribuição sugerida para as bandas.

Tabela 4.13 - Dados dos espectros eletrônicos dos complexos **5-8** em DMSO.

<i>Complexos</i>	<i>λ (nm)</i>	<i>ϵ (L.mol⁻¹ cm⁻¹)</i>	<i>Transições</i>
5	284	38801	Fenolato → Mn (TCLM)
	319	30486	n → π^*
	380	18689	n → π^*
6	274	26550	Fenolato → Mn (TCLM)
	310	23975	n → π^*
	386	7925	n → π^*
7	316	60710	Fenolato → Mn (TCLM)
	388	17823	n → π^*
8	285	33663	Fenolato → Mn (TCLM)
	315	29670	n → π^*
	395	10264	n → π^*

Fonte: Autoria própria.

Na Figura 4.19 apresenta-se a estrutura molecular do complexo **6**, determinada por difração de raios X.

Figura 4.19 – Estrutura molecular determinada por difração de raios X do monocristal do complexo **6**, obtido em MeOH.

Fonte: Autoria própria.

O complexo apresentado possui duas SCs coordenadas tridentadas ao manganês, um dos ligantes perdeu dois prótons, um no oxigênio fenólico e outro no nitrogênio, sendo assim o complexo é de Mn^{II} neutro. O ligante que não perdeu prótons apresentou uma torção e as ligações com manganês são mais longas em comparação ao ligante que está desprotonado. Os ligantes estão aproximadamente coordenados perpendicularmente, como evidenciado pelo ângulo O(1)-Mn-N(4) de $96,48^\circ$. Os demais ângulos e comprimentos de ligação estão listados na Tabela 4.14.

Tabela 4.14 - Comprimentos (Å) e Ângulos de ligações ($^\circ$) selecionados para a estrutura cristalina do complexo **6**.

Comprimentos de Ligação			
Mn-O(1)/ O(3)	1,847(3)/ 2,011(3)	O(1)-C(1)/O(3)-C(10)	1,333(4)/ 1,324(4)
Mn-O(2)/ O(4)	1,934(3)/ 2,226(3)	N(6)-C(18)/N(3)-C(9)	1,335(5)/ 1,340(5)
Mn-N(1)/ N(4)	2,035(3)/ 2,212(3)	N(1)-N(2)/ N(5)-N(4)	1,405(4)/ 1,382(4)
N(1)-C(7)/N(4)-C(16)	1,301(5)/ 1,293(4)	O(5)-C(19)/C(20)-O(6)	1,409(5)/ 1,356(6)
O(2)-C(9)/O(4)-C(18)	1,288(5)/ 1,241(5)	N(5)-C(18)/N(2)-C(9)	1,356(5)/ 1,324(5)
Ângulos de Ligação			
O(1)-Mn-O(2)	167,52(12)	O(1)-Mn-N(4)	96,45(11)
O(1)-Mn-O(3)	93,56(11)	O(2)-Mn-N(4)	95,90(11)
O(2)-Mn-O(3)	86,70(11)	O(3)-Mn-N(4)	80,40(11)
O(1)-Mn-N(1)	90,13(13)	N(1)-Mn-N(4)	159,88(12)
O(2)-Mn-N(1)	78,83(12)	O(1)-Mn-O(4)	98,61(12)
O(3)-Mn-N(1)	118,26(11)	O(2)-Mn-O(4)	86,88(12)
O(3)-Mn-O(4)	151,15(10)	N(1)-Mn-O(4)	87,91(11)

Fonte: Autoria própria.

O complexo **6** apresenta dois metanóis de solvatação em sua estrutura cristalina os quais ajudam a estabilizar a rede por ligações de hidrogênio como mostrado na Figura 4.20.

Figura 4.20 – Estrutura molecular e rede cristalina do complexo **6** de (a) [N(3)···O(2) = 3,005(5) Å, N(3)-H(3A)···O(2) = 154,8°], [O(3)···N(3) = 3,567(5) Å, O(3)-H(31)···N(3) = 148,63(16)°] (b) [N(3)···O(6) = 3,302(7) Å, N(3)-H(3B)···O(6) = 135,6°], [O(6)···N(2) = 2,883(5) Å, O(6)-H(6)···N(2) = 149,3°] (c) [N(6)···O(5) = 3,046(5) Å, N(6)-H(6B)···O(5)], [N(5)···O(5) = 2,829(5) Å, N(5)-H(6B)···O(5) = 145,8°]. Operadores de simetria usados: (a) -x+1, -y, -z; (b) -x+1, -y-1, -z; (c) x, y+1, z.

Fonte: Autoria própria.

4.4 Teste de estabilidade

A estabilidade dos complexos foi testada em solução de DMSO, o solvente utilizado na realização dos testes biológicos e em até 48 horas, pois foi o tempo máximo dos experimentos biológicos. Os complexos foram solubilizados em DMSO na concentração de $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e foi medida a condutividade molar da solução fresca, em 24 horas e em 48 horas. Na Tabela 4.15 apresenta-se os resultados de condutividade obtidos para os complexos, onde se encontra um valor abaixo de eletrólito 1:1. Conforme o aumento de tempo na solução, observou-se também maior condutividade, porém o valor continua no intervalo para soluções neutras.

Tabela 4.15 – Condutividade molar para os complexos **1-8** medidos em 0, 24 e 48 horas, em DMSO em $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

Complexos	<i>Condutimetria (Temperatura °C)</i>		
	0 horas	24 horas	48 horas
1	3,77 (27,9)	7,70 (24,7)	8,82 (26,7)
2	6,63 (25,9)	8,01 (27,7)	8,56 (27,7)
3	6,17(23,0)	6,74 (23,3)	7,46 (23,4)
4	6,28 (27,1)	7,31 (27,3)	7,70 (26,1)
5	6,37 (25,0)	8,36 (25,3)	13,38 (25,0)
6	8,55 (26,1)	8,70 (25,2)	9,78 (27,3)
7	10,59 (25,4)	11,36 (26,6)	11,99 (24,8)
8	8,23 (25,3)	9,63 (24,6)	9,85 (25,5)

Fonte: Autoria própria.

Também foram medidos espectros de absorção no UV-vis em 0, 24 e 48 horas. De maneira geral, os espectros após 24 e 48 horas são diferentes quando comparados a solução fresca, pois há pequeno aumento ou diminuição da absorbância das bandas e não há aparecimento de novas bandas, portanto a diferença não é significativa. Na Figura 4.21 apresenta-se os espectros de UV-vis medidos para o complexo **8**, como representante.

Figura 4.21 - Espectro de absorção no UV-vis do complexo **8** a $1,50 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.em 0, 24 e 48 horas.

Fonte: Autoria própria.

4.5 Testes biológicos

4.5.1 Estudos de interação com HSA

A albumina sérica humana (Human Serum Albumin – HSA) é a proteína mais abundante do soro sanguíneo, talvez a sua propriedade mais interessante seja a sua capacidade de ligar-se reversivelmente a uma grande variedade de ligantes e fármacos, transportando inúmeras substâncias para diversos órgãos através do sistema circulatório, além de estar envolvida na transformação de metabólitos hidrofóbicos como ácidos graxos e íons metálicos.⁷²

A extinção da fluorescência do resíduo de triptofano da HSA por outras moléculas mostra se há ocorrência da interação entre molécula-HSA. A maior parte da fluorescência da HSA, quando excitada a 270 nm, é proveniente dos resíduos de triptofano e de outros resíduos de aminoácidos.^{72,73}

Os experimentos foram realizados seguindo extinção da fluorescência da HSA em diferentes concentrações dos complexos, em duas temperaturas diferentes (298 e 310 K). Para todos os complexos, foram medidos espectros de branco contendo 190 µL de tampão trizma com 10 µL de complexo na concentração de 50 µmol L⁻¹, nas mesmas condições do experimento contendo HSA. Foi observado nos espectros de emissão que os complexos **1**, **2**, **4**, **5** e **6** possuem fluorescência acentuada na região de 305 nm, a qual é a mesma região de fluorescência da HSA (Figura 4.22), por esse motivo não foi possível proceder com os experimentos com esses complexos, pois não é possível distinguir qual fluorescência está sendo suprimida: do complexo ou da HSA.

Figura 4.22 – Espectros de emissão dos complexos **1-8** a $50 \mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão trizma e 5% de DMSO. Excitação em 270 nm. pH = 7,4.

Fonte: Autoria própria.

Para os demais complexos **3**, **6** e **8**, que não apresentaram fluorescência, prosseguiu-se com o experimento e pode-se conferir os gráficos na Figura 4.23.

Figura 4.23 - Gráficos da emissão dos complexos **3**, **6** e **8** em diferentes concentrações com HSA a $5 \mu\text{mol L}^{-1}$.

Fonte: Autoria própria.

A supressão da fluorescência refere-se a vários processos em uma amostra como rearranjos moleculares, transferência de energia, formação de complexos de menor estado de energia, colisão, entre outros.⁷⁴ Essa supressão pode ser classificada como dinâmica ou estática. Uma supressão dinâmica resulta da colisão entre o fluoróforo e o supressor. Já a supressão estática é devido à formação do complexo com estado de menor energia entre o fluoróforo e o

supressor. Em geral, podem ser distinguidos os supressores dinâmicos e estáticos pela diferente dependência da temperatura e da viscosidade.

Uma supressão dinâmica depende da difusão, assim altas temperaturas resultam em um coeficiente de difusão alto, e conseqüentemente as constantes de supressão devem aumentar com o aumento da temperatura. Em contrapartida, na supressão estática, um aumento da temperatura resulta em valores baixos das constantes de supressão. Dessa forma, o espectro de fluorescência da HSA foi registrado em duas temperaturas para determinar se o mecanismo de interação é estático ou dinâmico.⁷⁵

Pela equação de Stern-Volmer pode-se ter a extinção da fluorescência:⁷⁶

$$F_0/F = 1 + K_{sv}[Q] = 1 + K_q\tau_0[Q] \quad \text{Equação 3}$$

Onde F_0 é a taxa de fluorescência sem o agente de extinção, F é a taxa de fluorescência com o agente de extinção e $[Q]$ é a concentração do agente de extinção, que no caso são os complexos. Para obter a constante de Stern-Volmer (K_{sv}) foi plotado um gráfico de $[Q]$ vs. F_0/F (Figura 4.24), sendo K_{sv} o coeficiente angular.

Figura 4.24 - Gráfico de $[Q]$ vs. F_0/F a 295°K dos complexos 3, 6 e 8.

Fonte: Autoria própria.

Na Tabela 4.16 são apresentados os valores obtidos das constantes de K_{sv} , assim como a constante velocidade de supressão biomolecular (K_q), calculadas levando em consideração o tempo de vida no estado excitado da HSA ($\tau_0 = 10^{-8}$ s).

De acordo com os valores obtidos para K_{sv} não há uma variação considerável de aumento ou de diminuição e verifica-se que os resultados obtidos para K_q são maiores do que o valor máximo possível para o mecanismo dinâmico ($2,0 \times 10^{10} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$), podendo sugerir desta forma que a supressão da HSA não ocorre por uma colisão dinâmica, indicando a existência de um mecanismo estático.⁷⁷

Se for assumido que o complexo liga-se de forma independente a um conjunto de sítios equivalentes na HSA, os parâmetros de ligação podem ser determinados de acordo com a equação de Scatchard:^{75,78}

$$\log (F_0 - F) / F = \log K_b + n \log [Q] \quad \text{Equação 4}$$

Onde K_b é a constante de ligação do complexo com HSA e n é o número de sítios de ligação por molécula de HSA. Para calcular-se K_b e n plotou-se um gráfico de $\log ((F_0 - F) / F)$ vs $\log [Q]$ (Figura 4.25), onde $\log K_b$ é o coeficiente linear e n o coeficiente angular. Os valores encontrados são uma média da triplicata dos experimentos.

Figura 4.25 - Gráfico de $\log ((F_0 - F) / F)$ vs. $\log [Q]$ dos complexos **3**, **6** e **8** a 295 K.

Fonte: Autoria própria.

De acordo com os dados da Tabela 4.16, observa-se uma fraca interação dos complexos com a HSA, tendo em vista que K_b é da ordem de 10^4 . Os valores de número de sítios de ligação (n) são aproximadamente 1, o que indica que o local de ligação do complexo com a HSA é único (Tabela 4.16).⁶⁶

Tabela 4.16 – Resultados das constantes da interação dos complexos com HSA.

Complexos	T (°K)	K _{sv} (x10 ⁴ M ⁻¹)	K _q (x10 ¹⁴ M ⁻¹ s ⁻¹)	K _b (x10 ⁴ M ⁻¹)	n
3	298	13,58 ± 0,36	6,79 ± 0,18	10,97 ± 0,13	0,87
	310	12,35 ± 0,20	6,17 ± 0,10	10,49 ± 0,11	0,87
6	298	4,47 ± 0,04	2,23 ± 0,02	4,65 ± 0,01	1,02
	310	4,17 ± 0,10	2,08 ± 0,05	4,13 ± 0,17	0,89
8	298	8,50 ± 0,01	4,25 ± 0,01	7,48 ± 0,01	0,86
	310	8,57 ± 0,17	4,28 ± 0,08	8,82 ± 0,01	0,81

Fonte: Autoria própria.

A fim de identificar qual tipo de força de interação (de van der Waals, ligações de hidrogênio, etc) que atua entre os complexos e HSA foram calculados os parâmetros termodinâmicos energia livre (ΔG^0), variação de entalpia (ΔH^0) e entropia (ΔS^0) a partir das seguintes equações:⁷⁵

$$\ln(K_2/K_1) = [(1/T_1) - (1/T_2)] \Delta H^0 / R \quad \text{Equação 5}$$

$$\Delta G^0 = - RT \ln K = \Delta H^0 - T\Delta S^0 \quad \text{Equação 6}$$

Os tipos de forças de interação que agem entre o complexo e a proteína são indicados pelo sinal e magnitude dos parâmetros termodinâmicos: (I) ΔH^0 e $\Delta S^0 > 0$ forças hidrofóbicas na ligação às proteínas; (II) ΔH^0 e $\Delta S^0 < 0$ van der Waals e interações por ligação de hidrogênio e (III) $\Delta H^0 < 0$ e $\Delta S^0 > 0$ indicam interação eletrostática.⁷⁶

A análise dos resultados apresentados na Tabela 4.17, permite concluir que o valor negativo de ΔH^0 e o valor positivo obtidos de ΔS^0 indicam a interação eletrostática entre os complexos e a HSA e os processos são espontâneos, uma vez que os valores de $\Delta G^0 < 0$.

Tabela 4.17 - Parâmetros termodinâmicos da interação dos complexos com HSA.

Complexos	T (°K)	ΔG (kJ mol ⁻¹)	ΔH (kJ mol ⁻¹)	ΔS (J mol ⁻¹ K)
3	298	-28,75	-10,81	60,22
	310	-29,79		
6	298	-26,62	-7,57	63,93
	310	-27,39		
8	298	-27,80	-10,54	128,70
	310	-29,35		

Fonte: Autoria própria.

4.5.2 Ensaios de Citotoxicidade

A citotoxicidade dos complexos de manganês pode ser comparada com o ligante livre mediante os valores médio de IC₅₀, isto é, concentração de composto que inibe o crescimento celular em 50% de células tratadas em relação às não tratadas (controles). Neste caso, com células cancerígenas, é desejável que o valor de IC₅₀ seja o menor possível, pois isso significa que uma pequena concentração do composto inibe em 50% o crescimento das células.

O ensaio tumoral foi realizado em um tempo de 48 horas de incubação. Na Tabela 4.18 mostram-se os dados de viabilidade celular dos ligantes e dos complexos, obtidos a partir de três experimentos independentes em triplicata. As concentrações usadas para os complexos foram na ordem de 100,00; 50,00; 25,00; 6,25; 1,56; 0,39; 0,09 e 0,02 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e para os ligantes de 200,00; 150,00; 100,00; 75,00; 25,00; 6,25; 1,56 e 0,39 $\mu\text{mol L}^{-1}$, por questões de solubilidade maior dos ligantes e menor dos complexos.

Tabela 4.18 – Viabilidade celular [IC₅₀ ($\mu\text{mol L}^{-1}$)] dos complexos **1-8** e dos agentes complexantes nas linhagens MDA-MB-231 (tumor de mama humano) e A549 (adenocarcinoma de pulmão humano), após 48 horas de incubação.

Compostos	IC ₅₀ ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	
	MDA-MB-231	A549
MnCl₂ · 2H₂O	>100	>100
[Mn(SAL-Phtsc)₂] (1)	5,89 ± 2,12	>100
[Mn(SAL-Metsc)₂] (2)	19,86 ± 4,72	42,80 ± 2,55
[Mn(HSAL-Phtsc)₂] (3)	6,09 ± 1,18	>100
[Mn(HSAL-Metsc)₂] (4)	14,27 ± 1,10	32,55 ± 0,96
[Mn(HSAL-Hsc)₂] (5)	>100	>100
[Mn(HHAC-Hsc)₂] (6)	>75	>100
[Mn(HSAL-Phsc)₂] (7)	16,86 ± 3,50	12,23 ± 2,47
[Mn(HHAC-Phsc)₂] (8)	30,96 ± 2,42	>100
H₂SAL-Phtsc	8,77 ± 1,51	8,16 ± 1,45
H₂SAL-Metsc	>100	>100
H₂SAL-Hsc	>100	>100
H₂SAL-Phsc	72,30 ± 2,67	65,53 ± 9,20
H₂HAC-Hsc	>100	>100
H₂HAC-Phsc	93,65 ± 1,92	77,15 ± 1,48
Cisplatina*	2,44 ± 0,20	14,42 ± 1,45

Fonte: *Referencia.⁷⁹

Dentre os ligantes o H₂SAL-Phtsc apresentou melhor resultados de viabilidade celular nas duas linhagens tumorais testadas, já os demais ligantes não apresentaram uma atividade significativa.

Os complexos de manganês com TSCs, **1** a **4**, apresentaram melhor resultados de viabilidade celular na linhagem celular MDA-MB-231 em comparação com a linhagem A549. Os complexos **1** e **3**, apresentaram um IC₅₀ em torno de 6 µmol L⁻¹ na linhagem MDA-MD-231, da mesma forma que o ligante livre H₂SAL-Phtsc e mostraram preferência neste tecido, visto que na linhagem celular A549 não se observou uma atividade significativa.

Os complexos **2** e **4** são mais ativos quando comparados com o ligante livre (H₂SAL-Metsc), nas duas linhagens testadas, porém entre as duas linhagens é melhor na linhagem celular MDA-MD-23,1 possuindo um menor valor de IC₅₀.

Dentre os complexos de manganês com SCs, complexos de **5** a **8**, o que se destacou foi o complexo **7**, que teve menor valor de IC₅₀ nas duas linhagens tumorais testadas, porém teve um melhor valor na linhagem A549 (IC₅₀ = 12,23 ± 2,47 µmol L⁻¹) valor similar ao fármaco de referência cisplatina.

4.5.3 Determinação da atividade antimicobacteriana *in vitro*

Testes de atividades antimicobacterianas *in vitro* foram realizados para os complexos e ligantes sintetizados neste trabalho contra cepas da *M. tuberculosis* H₃₇R_v ATCC 27294.

A atividade biológica é fornecida pela técnica do REMA e foi determinada em função dos valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM). Valores de CIM ≤ 12,5 µg/mL são considerados interessantes para estudos futuros. Neste caso são interessantes experimentos que mostrem a citotoxicidade destes compostos em células saudáveis.

Na Tabela 4.19 apresentam-se os resultados de CIM dos compostos e da rifampicina, fármaco de referência. O precursor MnCl₂·2H₂O obteve um alto valor de IC₅₀, mostrando que apenas o metal não é capaz de inibir o crescimento das células, já complexos de manganês com TSCs, de **1** a **4**, obtiveram resultados interessantes (<12,5 µg/mL) da mesma forma que o H₂SAL-Phtsc. Os complexos **5** a **8**, de Mn^{II} com SCs e as SCs apresentaram resultados maior 25 µg/mL, portanto não são interessantes para aplicação anti-MTB.

Tabela 4.19 – Atividade anti-MTB (Concentração Inibitória Mínima - CIM) de todos os complexos, ligantes e rifampicina.

Compostos	CIM (<i>H₃₇R_v</i>)	
	µg/mL	µmol/L
MnCl₂·2H₂O	>25	-
[Mn(SAL-Phtsc)₂] (1)	12,68 ± 1,28	21,21 ± 2,14
[Mn(SAL-Metsc)₂] (2)	11,49 ± 0,38	24,48 ± 0,82
[Mn(HSAL-Phtsc)₂] (3)	5,06 ± 0,02	8,49 ± 0,04
[Mn(HSAL-Metsc)₂] (4)	11,02 ± 0,26	23,39 ± 0,56
[Mn(HSAL-Hsc)₂] (5)	>25	-
[Mn(HHAC-Hsc)₂] (6)	>25	-
[Mn(HSAL-Phsc)₂] (7)	>25	-
[Mn(HHAC-Phsc)₂] (8)	>25	-
H₂SAL-Phtsc	7,51 ± 0,51	27,69 ± 1,88
H₂SAL-Metsc	15,81 ± 0,52	75,56 ± 2,49
H₂SAL-Hsc	>25	-
H₂SAL-Phsc	>25	-
H₂HAC-Hsc	>25	-
H₂HAC-Phsc	>25	-
Rifampicina	0,055 ± 0,005	0,066 ± 0,006

Fonte: Autoria própria.

Os complexos **2** e **4**, com grupo substituinte metila, mostraram-se com valor de CIM iguais, indicando que o estado de oxidação do manganês não causou diferença significativa na atividade anti-MTB. Por outro lado, para os complexos **1** e **3**, com o substituinte fenil, o estado de oxidação do metal influenciou na atividade, sendo o complexo **3**, com Mn^{II}, mais ativo que o complexo **1** de Mn^{IV}. Complexos similares mostrados em literatura também tiveram melhores resultados com substituinte fenila em comparação a outros substituintes, como mostrado na Figura 1.10.⁶¹

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram sintetizados os ligantes salicilaldeído-4(N)-fenil-3-tiosemicarbazona e salicilaldeído-4(N)-metil-3-tiosemicarbazona, TSCs, e salicilaldeído semicarbazona, 2-hidroxiacetofenona semicarbazona, salicilaldeído-4(N)-fenil-3-semicarbazona e 2-hidroxiacetofenona-4(N)-fenil-3-semicarbazona (SCs) com bons rendimentos. Os ligantes foram caracterizados por diversas técnicas. Na espectroscopia de absorção na região do IV pode-se observar as principais bandas dos ligantes, entre elas o estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$ azometino em torno de 1620 cm^{-1} , que confirma a formação dos ligantes. No RMN de ^1H foi possível observar os sinais de todos os hidrogênios esperados com multiplicidade, deslocamento químico e integração correspondente a esperada. A análise elementar de C, N, H e S, foi concordante com a calculada teoricamente, em alguns casos apresentando uma H_2O de hidratação. Além disso, foi possível observar as bandas de transferência de carga, pela espectroscopia de absorção no UV-vis, que são devidas tanto a sistemas π , como aos pares de elétrons isolados.

Oito complexos de Mn foram sintetizados e caracterizados. Todos os complexos são neutros, em DMSO e diclorometano, como mostrado por meio da condutimetria. Nas análises eletroquímicas destes complexos foi possível observar os processos redox do Mn, porém para os complexos de Mn^{IV} foi possível observar além dos processos redox do manganês, mais processos redox provenientes de espécies secundárias formadas em solução. Os espectros de absorção na região do IV mostraram o desaparecimento da banda $\nu(\text{O-H})$, o qual o próton foi abstraído após a coordenação com Mn, e as demais bandas esperadas também foram observadas com um deslocamento previsto, devido à coordenação ao metal. Com a susceptibilidade magnética se confirmaram os estados de oxidação dos complexos. Nos espectros eletrônicos dos complexos observaram-se transições de carga do ligante para o metal, Fenolato $\rightarrow$ Mn, bem como transições $n \rightarrow \pi^*$ do ligante. As porcentagens de C, N, H e S, provenientes da análise elementar foi concordante com a calculada teoricamente. Três cristais derivados do complexo **1** em solução de MeOH e diclorometano em lenta evaporação (em frascos distintos) foram obtidos e suas estruturas foram resolvidas por meio da difração de raios X em monocristal, porém nenhum destes cristais representam o complexo **1** de fato, pois são coprodutos da reação com o solvente de recristalização.

Foi avaliada a interação da HSA com os complexos **3**, **6** e **8**, os demais complexos apresentaram fluorescência na mesma região da HSA, portanto não foi possível avalia-los. Os complexos apresentam K_b na ordem de 10^4 , indicando uma fraca interação com a HSA e

podemos sugerir que a supressão da HSA não ocorre por uma colisão dinâmica pois os valores de K_q da ordem de 10^{14} são muito maiores que o máximo possível para remoção dinâmica, indicando a existência de um mecanismo de extinção estática. Os parâmetros termodinâmicos indicam interação eletrostática entre os complexos e a HSA e os processos espontâneos.

O H₂SAL-Phtsc foi o único ligante que apresentou atividade citotóxica considerável, nas linhagens que foram avaliados, MDA-MB-231 (tumor de mama humano) e A549 (adenocarcinoma de pulmão humano). Na linhagem MDA-MB-231 a citotoxicidade dos complexos de Mn com TSCs foi melhor que os complexos de Mn com SCs, cujos complexos **1** e **3** apresentaram melhores resultados, ou seja, menores valores de IC₅₀. Na linhagem A549 o melhor resultado entre os complexos, foi apresentado pelo complexo **7**, porem o ligante H₂SAL-Phtsc ainda tem que melhor IC₅₀.

Os complexos de Mn com TSCs, bem com as TSCs, apresentaram os melhores resultados biológicos contra *M. tuberculosis* H₃₇R_V, enquanto as SCs e os complexos de Mn com SCs não apresentaram atividade significativa. Portanto de maneira geral os objetivos deste trabalho foram alcançados.

6 REFERÊNCIAS

- 1 PINHEIRO, R. O.; OLIVEIRA, E. B. DE; SANTOS, G. DOS; SILVA, G. M. S.; SILVA, B. J. A.; TELES, R. M. B.; MILAGRES, A.; SARNO, E. N.; DALCOLMO, M. P.; SAMPAIO, E. P. Different immunosuppressive mechanisms in multi-drug-resistant tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria patients: regulatory cells in mycobacteria infection. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 171, n. 2, p. 210–219, 2013.
- 2 DAUM, L. T.; RODRIGUEZ, J. D.; WORTHY, S. A.; ISMAIL, N. A.; OMAR, S. V.; DREYER, A. W.; FOURIE, P. B.; HOSEN, A. A.; CHAMBERS, J. P.; FISCHER, G. W. Next-generation ion torrent sequencing of drug resistance mutations in mycobacterium tuberculosis strains. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 50, n. 12, p. 3831–3837, 2012.
- 3 LIN, P. L.; DARTOIS, V.; JOHNSTON, P. J.; JANSSEN, C.; VIA, L.; GOODWIN, M. B.; KLEIN, E.; BARRY, C. E.; FLYNN, J. L. Metronidazole prevents reactivation of latent mycobacterium tuberculosis infection in macaques. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 35, p. 14188–14193, 2012.
- 4 MINISTÉRIO DA SAÚDE. Saúde de A a Z. **Tuberculose**. 2017. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/tuberculose>>. Acesso em: 5 out. 2017.
- 5 WENGENACK, N. L.; TODOROVIC, S.; YU, L.; RUSNAK, F. Evidence for differential binding of isoniazid by mycobacterium tuberculosis KatG and the isoniazid-resistant mutant KatG (S315T). **Biochemistry**, v. 37, n. 45, p. 15825–15834, 1998.
- 6 ANANTHAN, S.; FAALEOLEA, E. R.; GOLDMAN, R. C.; HOBRATH, J. V.; KWONG, C. D.; LAUGHON, B. E.; MADDY, J. A.; MEHTA, A.; RASMUSSEN, L.; REYNOLDS, R. C.; SECRIST, J. A.; SHINDO, N.; SHOWE, D. N.; SOSA, M. I.; SULING, W. J.; WHITE, E. L. High-throughput screening for inhibitors of mycobacterium tuberculosis H37Rv. **Tuberculosis**, v. 89, n. 5, p. 334–353, 2009.
- 7 SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. R. A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. **Química Nova**, v. 28, n. 4, p. 678, 2005.
- 8 OSBORNE, R. First novel anti-tuberculosis drug in 40 years. **Nature Biotechnology**, v. 31, n. 2, p. 89–91, 2013.
- 9 INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **O que é o câncer?** 2018. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>. Acesso em: 4 set. 2017.
- 10 TUA SAÚDE. Doenças degenerativas. **Entenda como surge o Câncer**. 2015. Disponível em: <<http://www.tuasaude.com/como-surge-o-cancer/>>. Acesso em: 18 out. 2017.
- 11 WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Câncer**. 2018. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/en/>>. Acesso em: 4 set. 2017.

-
- 12 NEGRIN, L. G. C. Aspectos epidemiológicos del cáncer en Venezuela. **Revista Venezolana de Oncología**, v. 18, n. 4, p. 269–281, 2006.
- 13 DABROWIAK, J.C. **Metals in medicine**. New York: John Wiley, 2009. 321 p.
- 14 ASTOLFI, L.; GHISELLI, S.; GUARAN, V.; CHICCA, M.; SIMONI, E.; OLIVETTO, E.; LELLI, G.; MARTINI, A. Correlation of adverse effects of cisplatin administration in patients affected by solid tumours: a retrospective evaluation. **Oncology Reports**, v. 29, n. 4, p. 1285–1292, 2013.
- 15 DASARI, S.; TCHOUNWOU, P. B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. **European Journal Pharmacology**, v. 740, p. 364–378, 2014.
- 16 FONTES, A. P. S.; ALMEIDA, S. G.; NADER, L. A. Compostos de platina em quimioterapia do câncer. **Química Nova**, v. 20, n. 4, p. 398-406, 1997.
- 17 KELLAND, L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, n. 8, p. 220-223, 1994.
- 18 JOHNSTONE, T. C.; SUNTHARALINGAM, K.; LIPPARD, S. J. The next generation of platinum drugs: targeted Pt(II) agents, nanoparticle delivery, and Pt(IV) prodrugs. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 5, p. 3436–3486, 2016.
- 19 OLIVEIRA, Carolina Gonçalves. **Síntese, caracterização e estudo de mecanismo de ação de complexos de paládio e platina com ligantes tiossemicarbazonas derivados do pireno visando a obtenção de novos quimioterápicos anticâncer**. 2017. 193 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2017.
- 20 ANTONARAKIS, E. S.; EMADI, A. Ruthenium-based chemotherapeutics: are they ready for prime time?. **Cancer Chemother Pharmacology**, v. 66, n. 1, p. 1-9, 2010.
- 21 BRATSOS, I.; JEDNER, S.; GIANFERRARA, T.; ALESSIO, E. Ruthenium anticancer compounds: challenges and expectations. **Chimia**, v. 61, n. 11, p. 692-697, 2007.
- 22 MAZUMDER, U. K.; GUPTA, M.; KARKI, S. S.; BHATTACHARYA, S.; RATHINASAMY, S.; THANGAVEL, S. Synthesis, anticancer and antibacterial activity of some novel mononuclear Ru(II) complexes. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 52, n. 2, p. 178–185, 2004.
- 23 IVANOVIĆ, I.; GLIGORIJEVIĆ, N.; ARANDELOVIĆ, S.; RADULOVIĆ, S.; ROLLER, A.; KEPPLER, B. K.; TEŠIĆ, Ž. L.; GRGURIĆ-ŠIPKA, S. New ruthenium(II)-arene complexes bearing hydrazides and the corresponding (thio)semicarbazones of 3- and 4-acetylpyridine: synthesis, characterization, crystal structure determination and antiproliferative activity. **Polyhedron**, v. 61, p. 112–118, 2013.
-

24 GRGURIC-SIPKA, S.; KOWOL, C. R.; VALIAHDI, S.-M.; EICHINGER, R.; Jakupec, M. A.; ROLLER, A.; SHOVA, S.; ARION, V. B.; KEPPLER, B. K. Ruthenium(II) complexes of thiosemicarbazones: the first water-soluble complex with pH-dependent antiproliferative activity. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2007, n. 18, p. 2870–2878, 2007.

25 SCOVILL, J. P.; KLAYMAN, D. L.; LAMBROS, C.; CHILDS, G. E.; NOTSCH, J. D. 2-acetylpyridine thiosemicarbazones. 9. derivatives of 2-acetylpyridine 1-oxide as potential antimalarial agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 1, p. 87–91, 1984.

26 TRAYNOR, A. M.; LEE, J.-W.; BAYER, G. K.; TATE, J. M.; THOMAS, S. P.; MAZURCZAK, M.; GRAHAM, D. L.; KOLESAR, J. M.; SCHILLER, J. H. A Phase II trial of triapine (NSC# 663249) and gemcitabine as second line treatment of advanced non-small cell lung cancer: eastern cooperative oncology group study 1503. **Investigational New Drugs**, v. 28, n. 1, p. 91–97, 2010.

27 QUIROGA, A. G.; RANNINGER, C. N. Contribution to the SAR field of metallated and coordination complexes: studies of the palladium and platinum derivatives with selected thiosemicarbazones as antitumoral drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 248, n. 1–2, p. 119–133, 2004.

28 OLIVEIRA, Carolina Gonçalves. **Síntese e caracterização de complexos de metais da primeira série do bloco d com tiossemicarbazonas para investigar seu potencial contra Mycobacterium tuberculosis**. 2013. 133 f. Dissertação (Mestrado em Química Analítica e Inorgânica) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2013.

29 PAVAN, F. R.; MAIA, P. I. S.; LEITE, S. R. A.; DEFLON, V. M.; BATISTA, A. A.; SATO, D. N.; FRANZBLAU, S. G.; LEITE, C. Q. F. Thiosemicarbazones, Semicarbazones, Dithiocarbazates and Hydrazide/Hydrazones: Anti-Mycobacterium Tuberculosis Activity and Cytotoxicity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 1898–1905, 2010.

30 NGUYEN, H. H.; JEGATHESH, J. J.; MAIA, P. I. S.; DEFLON, V. M.; GUST, R.; BERGEMANN, S.; ABRAM, U. Synthesis, structural characterization, and biological evaluation of oxorhenium(v) complexes with a novel type of thiosemicarbazones derived from N-[N',N'-Dialkylamino(thiocarbonyl)]benzimidoyl chlorides. **Inorganic Chemistry**, v. 48, n. 19, p. 9356–9364, 2009.

31 CRICHTON, R. R. **Biological inorganic chemistry: an introduction**. Boston: Elsevier, 2008. v. 1.

32 TENÓRIO, R. P.; GÓES, A. J. S.; LIMA, J. G.; FARIA, A. R.; ALVES, A. J.; AQUINO, T. M. Thiosemicarbazones: preparation methods, synthetic applications and biological importance. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 1030–1037, 2005.

33 LIU, M. C.; LIN, T. S.; SARTORELLI, A. C. Synthesis and antitumor activity of amino derivatives of pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 35, n. 20, p. 3672–3677, 1992.

34 WHITNALL, M.; HOWARD, J.; PONKA, P.; RICHARDSON, D. R. A class of iron chelators with a wide spectrum of potent antitumor activity that overcomes resistance to chemotherapeutics. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 40, p. 14901–1490, 2006.

35 GUTIERREZ, E.; RICHARDSON, D. R.; JANSSEN, P. J. The anticancer agent di-2-pyridylketone 4,4-dimethyl-3-thiosemicarbazone (dp44mt) overcomes prosurvival autophagy by two mechanisms: persistent induction of autophagosome synthesis and impairment of lysosomal integrity. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 289, n. 48, p. 33568–33589, 2014.

36 ALESSIO, E. **Bioinorganic Medicinal Chemistry**. New York; John Wiley, 2011. 440 p.

37 RAVERA, M.; GABANO, E.; SARDI, M.; MONTI, E.; GARIBOLDI, M. B.; OSELLA, D. Antiproliferative activity of PtII complexes with carboxylated phosphanes in chelated or ring-opened forms. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2012, n. 21, p. 3441–3448, 2012.

38 PLATTS, J. A.; RAVERA, M.; GABANO, E.; SARDI, M.; BIANCO, S.; OSELLA, D. Solvolysis of a series of cisplatin-like complexes – comparison between DNA-biosensor and conductivity data. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2012, n. 34, 2012, p. 5625–5631, 2012.

39 ROAT-MALONE, R. M. **Bioinorganic chemistry: a short course**. 2nd ed. Hoboken; Wiley-Interscience, 2007. 17 p.

40 LEWIS, R. A.; WU, G.; HAYTON, T. W. Stabilizing high-valent metal ions with a ketimide ligand set: synthesis of $\text{Mn}(\text{N}=\text{CTu}_2)_4$. **Inorganic Chemistry**, v. 50, n. 10, p. 4660–4668, 2011.

41 LEE, H. I.; YOON, J.-H.; NAM, J. S.; KIM, Y.-M.; RO, Y. T. Cloning, expression and characterization of the catalase-peroxidase (KatG) gene from a fast-growing mycobacterium sp. strain JC1 DSM 3803. **Journal of Biochemistry**, v. 147, n. 4, p. 511–522, 2010.

42 MAGLIOZZO, R. S.; MARCINKEVICIENE, J. A. The role of Mn (II)-peroxidase activity of mycobacterial catalase-peroxidase in activation of the antibiotic isoniazid. **Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 14, p. 8867–8870, 1997.

43 NGUYEN, M.; QUEMARD, A.; BROUSSY, S.; BERNADO, J.; MEUNIER, B. Mn(III) Pyrophosphate as an efficient tool for studying the mode of action of isoniazid on the InhA protein of mycobacterium tuberculosis. **Inorganic Chemistry**, v. 46, n. 7, p. 2137–2144, 2002.

44 BRENNAN, P. J.; YOUNG, D. B.; ROBERTSON, B. D. **Handbook of anti-tuberculosis agents**. New York: Global Alliance for TB Drug Development, 2007. 169 p.

45 BERALDO, H. Semicarbazones and thiosemicarbazones: their wide pharmacological profile and clinical applications. **Química Nova**, v. 27, n. 3, p. 461–471, 2004.

-
- 46 DIMMOCK, J. R.; BAKER, G. B. Anticonvulsant activities of 4-bromobenzaldehyde semicarbazone. **Epilepsia**, v. 35, n. 3, p. 648–655, 1994.
- 47 CERECETTO, H.; DI MAIO, R.; IBARRURI, G.; SEOANE, G.; DENICOLA, A.; PELUFFO, G.; QUIJANO, C.; PAULINO, M. Synthesis and anti-trypanosomal activity of novel 5-nitro-2-furaldehyde and 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde semicarbazone derivatives. **Il Farmaco**, v. 53, n. 2, p. 89–94, 1998.
- 48 SOGNI, P.; YANG, S.; PILETTE, C.; MOREAU, R.; GADANO, A.; AVENARD, G.; BLOY, C.; LEBREC, D. Acute and chronic haemodynamic effects of naftazone in portal hypertensive rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 344, n. 1, p. 37–43, 1998.
- 49 PATOLE, J.; DUTTA, S.; PADHYE, S.; SINN, E. Tuning up superoxide dismutase activity of copper complex of salicylaldehyde semicarbazone by heterocyclic bases pyridine and N-methyl imidazole. **Inorganica Chimica Acta**, v. 318, n. 1–2, p. 207–211, 2001.
- 50 JEVTOVIC, V. Anticancer activity of copper (II) complexes with a pyridoxal-semicarbazone ligand. **Research In Cancer and Tumor**, v. 3, n. 1, p. 1–5, 2014.
- 51 EARNSHAW, A. **Introduction to magnetochemistry**. New York: Elsevier, 1968. 126 p.
- 52 KAHN, O. **Molecular magnetism**. Weinheim: Wiley - VCH, 1993. 808 p.
- 53 TIPLER, P. A.; MOSCA, G. **Eletricidade e magnetismo, óptica**. Rio de Janeiro: LTC, 2009. 556 p.
- 54 FARIAS, R. F. D. **Química de coordenação: fundamentos e atualidades**. Campinas: Átomo, 2009. 434 p.
- 55 APEX2: v2014. 11-0 Copyright (c) 2005-2014 Bruker AXS.
- 56 SHELDRICK, G. M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography**, v. 64, n. 1, p. 112–122, 2008.
- 57 KALAIIVANI, P.; PRABHAKARAN, R.; KAVERI, M. V.; HUANG, R.; STAPLES, R. J.; NATARAJAN, K. Synthesis, spectral, X-ray crystallography, electrochemistry, DNA/protein binding and radical scavenging activity of new palladium (II) complexes containing triphenylarsine. **Inorganica Chimica Acta**, v. 405, 415–426, 2013.
- 58 MAZLAN, N. A.; RAVOOF, T. B. S. A.; TIEKINK, E. R. T.; TAHIR, M. I. M.; VEERAKUMARASIVAM, A.; CROUSE, K. A. Mixed-ligand metal complexes containing an ONS schiff base and imidazole/benzimidazole ligands: synthesis, characterization, crystallography and biological activity. **Transition Metal Chemistry**, v. 39, n. 6, p. 633–639, 2014.
- 59 THABET, M. S.; AHMED, A. H. Ship-in-a-bottle synthesis and physicochemical studies on zeolite encapsulated Mn(II), Mn(III)-semicarbazone complexes: application in the heterogeneous hydroxylation of benzene.(Report). **Journal of Porous Materials**, v. 20, p. 319–330, 2013.
-

-
- 60 SREEKANTH, A.; KALA, U. L.; NAYAR, C. R.; KURUP, M. R. P. Cobalt(III) complexes of 2-hydroxyacetophenone N(4)-phenyl semicarbazone containing heterocyclic coligands: syntheses, structure and spectral studies. **Polyhedron**, v. 23, n. 1, p. 41–47, 2004.
- 61 OLIVEIRA, C. G.; MAIA, P. I. S.; SOUZA, P. C.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; VIANA, R. B.; BATISTA, A. A.; NASCIMENTO, O. R.; DEFLON, V. M. Manganese(II) complexes with thiosemicarbazones as potential anti-mycobacterium tuberculosis agents. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 132, p. 21–29, 2014.
- 62 JOHN, R. P.; SREEKANTH, A.; KURUP, M. R. P.; FUN, H.-K. Chelating behavior of 2-hydroxyacetophenone N(4)-disubstituted thiosemicarbazones: facile formation of Mn(IV) complexes – X-ray structure, EPR and cyclic voltammetric studies. **Polyhedron**, v. 24, n. 5, p. 601–610, 2005.
- 63 KOO, B.-K.; LEE, U. Synthesis, crystal structure, and characterization of manganese (iv) complexes with tridentate ligands comprising mixed hard-soft donors. **Bulletin-Korean Chemical Society**, v. 23, n. 4, p. 613–616, 2002.
- 64 LI, M. X.; CHEN, C. L.; ZHANG, D.; NIU, J. Y.; JI, B. S. Mn(II), Co(II) and Zn(II) complexes with heterocyclic substituted thiosemicarbazones: synthesis, characterization, X-ray crystal structures and antitumor comparison. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 7, p. 3169–3177, 2010.
- 65 WILES, D. M.; GINGRAS, B. A.; SUPRUNCHUK, T. The C=S stretching vibration in the infrared spectra of some thiosemicarbazones. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 469–473, 1967.
- 66 PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. São Paulo: Cengage learning, 2016. 723 p.
- 67 GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 7, n. 1, p. 81–122, 1971.
- 68 SOCRATES, G. **Infrared and raman characteristic group frequencies: tables and charts**. New York: John Wiley, 2004. 366 p.
- 69 PETERSEN, J. K. **Fiber optics illustrated dictionary**. Boca Raton: CRC, 2002. 1184 p.
- 70 CHANDRA, S. K.; BASU, P.; RAY, D.; PAL, S.; CHAKRAVORTY, A. A family of mononuclear manganese(IV) complexes: an MnIVO₄N₂ sphere assembled via phenolate-imine-carboxylate coordination. **Inorganic Chemistry**, v. 29, n. 13, p. 2423–2428, 1990.
- 71 KOVALA-DEMERTZI, D.; GANGADHARMATH, U.; DEMERTZIS, M. A.; SANAKIS, Y. Crystal structure and spectral studies of a novel manganese(ii) complex of 4-phenyl-2-acetylpyridine thiosemicarbazone: extended network of [Mn(Ac₄Ph)₂] via hydrogen bond linkages and π - π interactions. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 8, n. 7, p. 619–622, 2005.
-

72 VILLARREAL, W.; COLINA-VEGAS, L.; VISBAL, G.; CORONA, O.; CORRÊA, R. S.; ELLENA, J.; COMINETTI, M. R.; BATISTA, A. A.; NAVARRO, M. Copper(I)-phosphine polypyridyl complexes: synthesis, characterization, DNA/HSA binding study, and antiproliferative activity. **Inorganic Chemistry**, v. 56, n. 7, p. 3781–3793, 2017.

73 BELATIK, A.; HOTCHANDANI, S.; CARPENTIER, R.; TAJMIR-RIAH, H.-A. Locating the binding sites of Pb (II) ion with human and bovine serum albumins. **Plos One**, v. 7, n. 5, p. 1-9, 2012.

74 LAKOWICZ, J. R.; WEBER, G. Quenching of fluorescence by oxygen. probe for structural fluctuations in macromolecules. **Biochemistry**, v. 12, n. 21, p. 4161–4170, 1973.

75 GANESHPANDIAN, M.; LOGANATHAN, R.; SURESH, E.; RIYASDEEN, A.; AKBARSHA, M. A.; PALANIANDAVAR, M. New ruthenium(II) arene complexes of anthracenyl-appended diazacycloalkanes: effect of ligand intercalation and hydrophobicity on dna and protein binding and cleavage and cytotoxicity. **Dalton Transitions**, v. 43, n.3, p. 1203–1219, 2013.

76 GREEN, N. J. B.; PIMBLOTT, S. M.; TACHIYA, M. Generalizations of the stern-volmer relation. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 97, n. 1, p. 196–202, 1993.

77 COLINA-VEGAS, L.; DUTRA, J. L.; VILLARREAL, W.; NETO, J. H. A.; COMINETTI, M. R.; PAVAN, F.; NAVARRO, M.; BATISTA, A. A. Ru(II)/clotrimazole/diphenylphosphine/bipyridine complexes: interaction with DNA, BSA and biological potential against tumor cell lines and mycobacterium tuberculosis. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 162, p. 135–145, 2016.

78 DIVSALAR, A.; BAGHERI, M. J.; SABOURY, A. A.; MANSOORI-TORSHIZI, H.; AMANI, M. Investigation on the interaction of newly designed anticancer Pd(II) complexes with different aliphatic tails and human serum albumin. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 113, n. 42, p. 14035–14042, 2009.

79 OLIVEIRA, K. M.; CORRÊA, R. S.; BARBOSA, M. I. F.; ELLENA, J.; COMINETTI, M. R.; BATISTA, A. A. Ruthenium(II)/triphenylphosphine complexes: an effective way to improve the cytotoxicity of lapachol. **Polyhedron**, v. 130, p. 108–114, 2017

APÊNDICES

APÊNDICE A - Espectros de absorção na região do Infravermelho

A1 - Agentes complexantes

Figura A1.1 - Espectro de absorção na região do infravermelho do H₂SAL-Metsc em KBr.

Figura A1.2 - Espectro de absorção na região do infravermelho do H₂SAL-Hsc em KBr.

Figura A1.3 - Espectro de absorção na região do infravermelho do H₂SAL-Phsc em KBr.

Figura A1.4 - Espectro de absorção na região do infravermelho do H₂HAC-Phsc em KBr.

A2 – Complexos de manganês

Figura A2.1 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo **2** em KBr.

Figura A2.2 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo **3** em KBr.

Figura A2.3 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo **4** em KBr.

Figura A2.4 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo **5** em KBr.

Figura A2.5 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo **7** em KBr.

Figura A2.6 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo **8** em KBr.

Figura B1.3 - Espectro de RMN de ^1H do $\text{H}_2\text{SAL-Hsc}$ em DMSO-d_6 .

Figura B1.4 - Espectro de RMN de ^1H do $\text{H}_2\text{SAL-Phsc}$ em DMSO-d_6 .

Figura B1.5 - Espectro de RMN de ^1H do $\text{H}_2\text{HAC-Phsc}$ em DMSO-d_6 .

APÊNDICE C – Atribuição dos Hs, integração, deslocamento químico, multiplicidades e acoplamentos dos espectros RMN de ^1H

Tabela C1.1 - Atribuição dos Hs, integração, deslocamento químico, multiplicidades e acoplamentos dos espectros RMN de ^1H .

	Hx	Integração	δ (ppm)	Multiplicidade	Acoplamento
$H_2\text{SAL-Metsc}$	1	1H	10.36	s	-
	2	1H	7.58	dd	$J = 7.4$ e 1.7 Hz
	3	1H	6.90	dt	$J = 7.4$ e 1.7 Hz
	4	1H	7.28	ddd	$J = 8.7, 7.4$ e 1.7 Hz
	5	1H	6.93	d	$J = 8.7$ Hz
	6	1H	8.43	s	-
	7	1H	9.27	s	-
	8	1H	8.10	s	-
	9, 10, 11	3H	3.15	d	$J = 4.6$ Hz
$H_2\text{SAL-Phtsc}$	1	-	-	-	-
	2	1H	7.75	d	$J = 7.4$ Hz
	3	1H	6.92	ddd	$J = 8.2, 7.4$ e 1.0 Hz
	4	1H	7.30	ddd	$J = 8.2, 7.4$ e 1.0 Hz
	5	1H	6.95	dd	$J = 8.2$ e 1.0 Hz
	6	1H	8.56	s	-
	7	-	-	-	-
	8	1H	9.75	s	-
	9, 13	2H	7.71	d	$J = 7.6$ Hz
	10, 12	2H	7.36	dd	$J = 7.6$ e 1.2 Hz
	11	1H	7.19	tt	$J = 7.6$ e 1.2 Hz
$H_2\text{SAL-Hsc}$	1	1H	10.27	s	-
	2	1H	7.75	dd	$J = 7.5$ e 1.4 Hz
	3	1H	6.81	t	$J = 7.5$ Hz
	4	1H	7.17	ddd	$J = 8.2, 7.5$ e 1.4 Hz
	5	1H	6.90	d	$J = 8.2$ Hz
	6	1H	8.15	s	-
	7	1H	10.14	s	-
	8, 9	2H	6.41	s	-
$H_2\text{SAL-Phsc}$	1	1H	10.59	s	-
	2	1H	7.92	dd	$J = 7.2$ e 1.7 Hz
	3	1H	6.84	dt	$J = 7.2$ e 1.0 Hz
	4	1H	7.20	ddd	$J = 8.2, 7.2$ e 1.7 Hz
	5	1H	6.86	dd	$J = 8.2$ e 1.0 Hz
	6	1H	8.25	s	-
	7	1H	10.06	s	-
	8	1H	8.84	s	-
	9, 13	2H	7.61	dd	$J = 8.5$ e 1.2 Hz
	10, 12	2H	7.27	dd	$J = 8.5$ e 7.4 Hz
	11	1H	6.99	tt	$J = 7.4$ e 1.2 Hz

$H_2HAC-Hsc$	1	1H	12.71	s	-
	2	1H	7.49	dd	$J = 8.4 \text{ e } 1.6 \text{ Hz}$
	3	1H	6.84	t	$J = 7.5 \text{ Hz}$
	4	1H	7.20	ddd	$J = 8.4, 7.5 \text{ e } 1.6 \text{ Hz}$
	5	1H	6.84	d	$J = 8.4 \text{ Hz}$
	6-8	3H	2.22	s	-
	9	1H	9.63	s	-
	10, 11	2H	6.19	s	-
$H_2HAC-Phsc$	1	1H	12.72	s	-
	2	1H	7.53	dd	$J = 8.2 \text{ e } 1.6 \text{ Hz}$
	3	1H	6.86	dt	$J = 7.2 \text{ e } 1.2 \text{ Hz}$
	4	1H	7.22	ddd	$J = 8.2, 7.2 \text{ e } 1.6 \text{ Hz}$
	5	1H	6.86	dd	$J = 8.2 \text{ e } 1.2 \text{ Hz}$
	6-8	3H	2.28	s	-
	9	1H	9.83	s	-
	10	1H	8.86	s	-
	11,15	2H	7.48	dd	$J = 8.4 \text{ e } 1.1 \text{ Hz}$
	12,14	2H	7.29	dd	$J = 8.4 \text{ e } 7.5 \text{ Hz}$
	13	1H	6.99	tt	$J = 7.5 \text{ e } 1.1 \text{ Hz}$

Apêndice D - Espectros eletrônicos na região do Ultravioleta-Visível

D1 - Espectros eletrônicos dos agentes complexantes

Figura D1.1 - Espectro de absorção na região do UV-vis para o agente complexante H₂SAL-Phtsc realizado em DMSO a $3,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

Figura D1.2 - Espectro de absorção na região do UV-vis para o agente complexante H₂SAL-Hsc realizado em DMSO a $8,33 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

Figura D1.3 - Espectro de absorção na região do UV-vis para o agente complexante H₂HAC-Hsc realizado em DMSO a $4,76 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

Figura D1.4 - Espectro de absorção na região do UV-vis para o agente complexante H₂HAC-Phsc realizado em DMSO a $3,33 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

D2 - Espectros eletrônicos dos Complexos de Manganês

Figura D2.1 - Espectro de absorção na região do UV-vis do complexo **2** realizado em DMSO a $2,58 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

Figura D2.2 - Espectro de absorção na região do UV-vis do complexo **3** realizado em DMSO a $2,94 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

Figura D2.3 - Espectro de absorção na região do UV-vis do complexo **5** realizado em DMSO a $2,67 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

Figura D2.4 - Espectro de absorção na região do UV-vis do complexo **7** realizado em DMSO a $1,83 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

Figura D2.5 - Espectro de absorção na região do UV-vis do complexo **8** realizado em DMSO a $3,03 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

APÊNDICE E – Voltametria Cíclica e Pulso Diferencial

Figura E1.1 – Voltametria cíclica do complexo **2** em DMSO, velocidade de varredura 100 mV s⁻¹, eletrodo de trabalho carbono vítreo e eletrólito suporte PTBA.

Figura E1.2 – Voltametria cíclica do complexo **3** em DMSO, velocidade de varredura 100 mV s⁻¹, eletrodo de trabalho carbono vítreo e eletrólito suporte PTBA.

Figura E1.3 – Pulso diferencial do complexo **6** em DMSO, velocidade de varredura 100 mV s^{-1} , eletrodo de trabalho carbono vítreo e eletrólito suporte PTBA.

Figura E1.4 – Voltametria Cíclica e Pulso diferencial do complexo **7** em DMSO, velocidade de varredura 100 mV s^{-1} , eletrodo de trabalho carbono vítreo e eletrólito suporte PTBA.

Figura E1.5 – Pulso diferencial do complexo **8** em DMSO, velocidade de varredura 100 mV s^{-1} , eletrodo de trabalho carbono vítreo e eletrólito suporte PTBA.

Apêndice F – Dados de refinamento de Estruturas de Raios X

Tabela F1.1 – Dados das estruturas de raios X dos coprodutos **A**, **B** e **C**, derivados do complexo **1** e do complexo **6**.

<i>Compostos</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>Complexo 6</i>
Fórmula	C ₃₀ H ₂₆ MnN ₆ O ₄	C ₂₉ H ₂₃ MnN ₆ O ₃ S	C ₄₃ H ₃₅ Mn ₂ N ₈ O ₆ S ₄	C ₂₀ H ₂₈ MnN ₆ O ₆
Massa Molar	589,51	590,53	997,91	503,42
Sistema Cristalino	Ortorrômico	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P b c a	P2 ₁ /n	P1	P2 ₁ /c
a (Å)	10,178(5)	11,957(5)	11,505(5)	11,102(5)
b (Å)	18,491(5)	15,534(5)	14,293(5)	8,850(5)
c (Å)	29,642(5)	15,014(5)	14,936(5)	24,166(5)
α (°)	90,000(5)	90,000(5)	70,106(5)	90,000(5)
β (°)	90,000(5)	104,490(5)	82,899(5)	102,590(5)
γ (°)	90,000(5)	90,000(5)	70,893(5)	90,000(5)
V (Å³)	5579(3)	2700,0(17)	2182,1(14)	2317,3(17)
Z	8	4	2	4
ρ_{calcd} (Mg.m⁻³)	1,404	1,453	1,519	1,443
μ (mm⁻¹)	0,520	0,610	0,828	0,618
Alcance de θ para coleta de dados (°)	1,37 a 26,38	1,92 a 26,41	1,45 a 26,39	1,73 a 26,38
Alcance dos índices	-12←h←9, -22←k←23, -36←l←36	-14←h←14, -19←k←19, -18←l←18	-14←h←14, -17←k←17, -18←l←18	-13←h←13, -11←k←11, -30←l←30
Reflexões coletadas	26531	45211	69253	41900
Reflexões unique/R_{int}	5692/ 0,0515	5531/ 0,0628	8951/ 0,0576	4730/ 0,0830
Dados/restrições/param.	5692 / 0 / 372	5531 / 0 / 361	8951 / 0 / 578	4730 / 0 / 312
Correção de Absorção	Integração	Integração	Integração	Integração
R₁ [I>σ2(I)]	0,0476	0,0455	0,0363	0,0523
wR₂ [I>2σ(I)]	0,1275	0,1068	0,0759	0,1176
GOF em F², S	1,075	1,017	1,033	1,036

Apêndice G – Teste de estabilidades por espectroscopia de absorção no UV-vis

Figura G1.1 – Espectro de absorção no UV-vis do complexo **1** a $3,20 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em 0, 24 e 48 horas.

Figura G1.2 - Espectro de absorção no UV-vis do complexo **2** a $2,85 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em 0, 24 e 48 horas.

Figura G1.3 - Espectro de absorção no UV-vis do complexo **3** a $2,94 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em 0, 24 e 48 horas.

Figura G1.4 - Espectro de absorção no UV-vis do complexo **4** a $2,85 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em 0, 24 e 48 horas.

Figura G1.5 - Espectro de absorção no UV-vis do complexo **5** a $2,67 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.em 0, 24 e 48 horas.

Figura G1.6 - Figura Espectro de absorção no UV-vis do complexo **6** a $4,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.em 0, 24 e 48 horas.

Figura G1.7 - Figura Espectro de absorção no UV-vis do complexo **7** a $1,83 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹.em 0, 24 e 48 horas.

APÊNDICE H - Estruturas Moleculares dos ligantes e complexos sintetizados.

H₂SAL-Phtsc: Salicilaldeído-4(N)-fenil-3-tiosemicarbazona	H₂SAL-Metsc: Salicilaldeído-4(N)-metil-3-tiosemicarbazona

H₂SAL-Hsc: Salicilaldeído semicarbazona	H₂SAL-Phsc: Salicilaldeído-4(N)-fenil-3-semicarbazona

H₂HAC-Hsc: 2-hidroxiacetofenona semicarbazona	H₂HAC-PhSC: 2-hidroxiacetofenona-4(N)-fenil-3-semicarbazona

Complexo 1: [Mn(SAL-Phtsc) ₂]	Complexo 2: [Mn(SAL-Metsc) ₂]

Complexo 3: [Mn(HSAL-Phtsc) ₂]	Complexo 4: [Mn(HSAL-Metsc) ₂]

Complejo 5: $[\text{Mn}(\text{HSAL-Hsc})_2]$	Complejo 6: $[\text{Mn}(\text{HHAC-Hsc})_2]$

Complejo 7: $[\text{Mn}(\text{HSAL-Phsc})_2]$	Complejo 8: $[\text{Mn}(\text{HHAC-Phsc})_2]$