# UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

Murilo César Carroccia

# Complexos de oxovanádio(V) com ligantes hidrazonas bioativos: síntese, caracterização estrutural e estudo da potencial atividade tripanocida

Exemplar revisado

O exemplar original encontra-se em acervo reservado na Biblioteca do IQSC-USP

São Carlos – SP 2014 Murilo César Carroccia

## Complexos de oxovanádio(V) com ligantes hidrazonas bioativos: síntese, caracterização estrutural e estudo da potencial atividade tripanocida

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

Dedico este trabalho aos meus pais Cezar Augusto Carroccia e Mirian Rosane dos Santos Carroccia, pessoas batalhadoras e humildes, por serem meus exemplos desde sempre e por me mostrarem que acreditando em mim posso chegar onde quiser. Sei que independente da dificuldade que encontrar estarão sempre ao meu lado com o braço estendido e um sorriso no rosto, prontos para me incentivar a continuar no caminho que escolhi.

### AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon, profissional e pessoa exemplar, por toda a dedicação, confiança e liberdade conferidas a mim durante o desenvolvimento deste projeto, além de todas as oportunidades que me ofereceu durante o período de iniciação científica e mestrado;
- Ao Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida da Universidade Federal de Alfenas pelas análises elementares;
- À Doutoranda do Grupo de Química Inorgânica Estrutural e Biológica, Zumira Aparecida Carneiro, e ao seu coorientador Prof. Dr. João Santana, docente da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto pela realização dos ensaios biológicos;
- Aos membros da banca, pelas contribuições dadas a esse trabalho;
- À minha família como um todo, pelo carinho e apoio incondicionais, por acreditarem no meu potencial, e por sempre se dedicarem à minha formação, seja como químico, seja como pessoa;
- Aos Doutores e agora professores André Gustavo de Araújo Fernandes e Pedro Ivo da Silva Maia, amigos que tive o prazer de conhecer no laboratório e com personalidades distintas, mas essenciais para todo meu aprendizado adquirido durante os anos em que estive no GQIEB. Além de agradecê-los os parabenizo pelo sucesso alcançado em suas carreiras, sabendo que muito mais está por vir;
- Aos demais amigos do GQIEB (Carol, Henrique, Vivi, Rafa, Mónica, Amandha, Vanessa, Gabi e Rommel) pela companhia de todos os dias e auxílio na discussão de resultados;
- Aos meus amigos, digo, minha família de São Carlos, pela companhia e apoio em todos os momentos que passamos juntos, desde o início da graduação. Pessoas incríveis e que com certeza levarei para o resto de minha vida independente dos caminhos que cada um tomar;
- À Danielle, por me contagiar com os melhores sentimentos e por me mostrar um jeito mais bonito de encarar a vida;
- Aos secretários da pós-graduação, Silvia, Andreia e Gustavo, pela atenção e eficiência desempenhados mesmo nos momentos de maior correria;
- Ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo por todo o apoio institucional;
- À FAPESP pela bolsa concedida (processo 2011 / 16160-1) e pelo auxílio dado ao GQIEB durante a execução do projeto (processo 2009/54011-8)

### RESUMO

A doença de Chagas, também chamada de tripanossomíase americana é a terceira doença parasítica mais presente no mundo, perdendo apenas para malária e esquistossomose. As terapias existentes atualmente para essa tripanossomíase são insatisfatórias e pouca atenção tem sido dada para o desenvolvimento de novos fármacos. Os medicamentos utilizados atualmente apresentam boa atividade apenas na fase inicial da doença e geram efeitos colaterais severos nos pacientes.

As hidrazonas representam uma classe de compostos imínicos de grande versatilidade estrutural e importante atividade biológica em diversos níveis, sendo observados resultados de atividade tripanocida interessantes de hidrazonas coordenadas a rutênio. Por outro lado, complexos com oxovanádio coordenado a derivados de quinoxalinas apresentam melhores atividades do que os ligantes na forma livre e que complexos formados por essas quinoxalinas com outros metais.

Esse trabalho buscou unir as propriedades biológicas das hidrazonas e vanádio de forma a obter complexos com boa atividade tripanocida. Foram sintetizados dois ligantes hidrazonas derivados da 2-tiofenofenohidrazida, e através dos mesmos foram desenvolvidos dez novos complexos de oxovanádio (V). Os de fusão. produtos foram caracterizados por ponto análise elementar. espectroscopia na região do infravermelho e do UV-Vis., ressonância magnética nuclear (RMN<sup>1</sup>H) e difração de raios X em monocristal, sendo obtidos três classes de complexos. Duas classe são formadas por complexos com ligantes mistos, na forma [VO(L)(OR)] com R=metil, etil, n-propil e L=hidrazona, e na forma [VO(L)(mal)] com L=hidrazona e mal= pirona maltol. Outra classe obtida é formada por binucleares de oxovanádio na forma [(VOL)<sub>2</sub>( $\mu$ -O)] com L=hidrazona e os centros de vanádio ligados por uma ponte µ-oxo. As estruturas obtidas para os complexos mistos com os alcóxidos e para os dímeros apresentam geometria piramidal quadrática distorcida, enquanto que os complexos mistos com maltol apresentam geométrica octaédrica distorcida.

Ensaios *in vitro* contra cepas de *T. cruzi* mostraram resultados interessantes (SI iguais ou maiores que 10) para que continue a exploração dos tipos de complexos formados e novos ensaios biológicos devem ser realizados para verificar o mecanismo de ação e a atividade *in vivo* desses compostos, com intuito de obter um novo fármaco antichagásico baseado em vanádio no futuro.

### ABSTRACT

Chagas disease, also called American trypanosomiasis is the third most present parasitic disease in the world. The existing therapies for this trypanosomiasis are unsatisfactory and a little attention has been given to the development of new drugs. The drugs currently used exhibit good activity only in the early phase of the disease and generate severe side effects in patients.

Hydrazones represent a class of iminic compounds with good structural variability and important biological activity at various levels, and interesting results of trypanocidal activity are observed for hydrazones coordinated to ruthenium. On the other hand, complexes with oxovanadium coordinated to quinoxaline derivatives have better activities than the free ligands and complexes with other metals coordinated to that quinoxalines.

This study aimed to unite the biological properties of hydrazones and vanadium to obtain complexes with good trypanocidal activity. Two hydrazones ligands derived from 2- tiofenofenohidrazida were synthesized, and through that ligands, ten new complexes of oxovanadium (V) were developed. The products were characterized by melting point, elemental analysis, infrared and UV – Vis. spectroscopies, nuclear magnetic resonance (<sup>1</sup>H NMR) and single crystals x-ray diffraction. Three classes of complexes were obtained. Two of them are formed by complexes with mixed ligands, one at [VO(L)(OR)] form, with R = methyl , ethyl , n-propyl and L = hydrazone , and the other one with the [VO(L)(mal)] empirical form, with L = hydrazone and mal = pyrone maltol. Another class consists of binuclear oxovanadium complexes obtained at [(VOL)<sub>2</sub>( $\mu$ -O)] form, with L = hydrazone and the vanadium centers connected by a  $\mu$ -oxo bridge. The structures obtained for the mixed complexes with the alkoxides and dimers have quadratic distorted pyramidal geometry, while the mixed maltol complexes have distorted octahedral geometry.

In vitro assays against *T. cruzi* strains showed interesting results (SI equal to or greater than 10) to continue the exploration of the types of complexes formed and new biological tests must be conducted to verify the mechanism of action and *in vivo* activity of these compounds, in order to obtain a new vanadium-based antichagasic drug in the future.

### LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do complexo BMOV, bis(maltolato)oxovanádio(IV)18
Figura 2. Estrutura genérica para os complexos de oxovanádio (IV) com ligantes
derivados da N1,N4-dioxo-3-aminoquinoxalina21
Figura 3. Estruturas moleculares dos fármacos utilizados no tratamento da doença
de Chagas atualmente, nifurtimox (à esquerda) e benznidazol (à direita)23
Figura 4. Estruturas genéricas dos ligantes derivados de bases de Schiff e de
relevante potencial biológico25
Figura 5. Espectro de transmissão no infravermelho para o ligante $H_2L^1$ 46
Figura 6. Espectro de transmissão no infravermelho para o ligante $H_2L^2$ 47
Figura 7. Estruturas moleculares do ligante livre $H_2L^2$ e do complexo <b>6</b> demonstrando
a representação das estruturas sem deslocalização eletrônica $\pi$ (esquerda, ligante)
e com deslocalização eletrônica π (direita, complexo)50
Figura 8. Espectro de transmissão no infravermelho para o complexo 451
Figura 9. Espectro de transmissão na região do infravermelho do complexo 553
Figura 10. Espectro de transmissão no infravermelho para o complexo 1053
Figura 11. Espectro de absorção na região do UV-Vis. para o ligante livre $H_2L^1$ em
solução de diclorometano (c = 1,0 x $10^{-5}$ mol L <sup>-1</sup> )54
Figura 12. Espectro de absorção na região do UV-Vis. para o ligante livre $H_2L^1$ (—) e
os complexos 1 (—), 2 (—), 3 (—) e 4 (—) em solução de diclorometano (c = 1,0 x
10 <sup>-5</sup> mol L <sup>-1</sup> )
Figura 13. Espectro de absorção na região do UV-Vis. para os ligantes livres $H_2L^1$
(—) e Hmal (—) em solução de diclorometano (c = 1,0 x $10^{-5}$ mol L <sup>-1</sup> )
Figura 14. Espectro de absorção na região do UV-Vis. para os ligantes livres H <sub>2</sub> L <sup>1</sup>
(—) e Hmal (—), e o complexo 5 (—) em solução de diclorometano (c = 5,0 x $10^{-5}$
mol L <sup>-1</sup> para os ligantes e 2,5 x 10 <sup>-5</sup> mol L <sup>-1</sup> para o complexo)
Figura 15. Espectro de absorção na região do UV-Vis. para o ligante livre $H_2L^2$ em
solução de diclorometano (c = 1,0 x $10^{-5}$ mol L <sup>-1</sup> )57
Figura 16. Espectros de absorção na região do UV-Vis. para o ligante livre $H_2L^2$ (—)
e os complexos 6 (), 7 (), 8 () e 9 () em solução de diclorometano (c = 1,0 x
10 <sup>-5</sup> mol L <sup>-1</sup> )

Figura 17. Espectros de absorção na região do UV-Vis. para os ligantes livres  $H_2L^2$ (--) e Hmal (--), e o complexo **10** (--) em solução de diclorometano (c = 1,0 x 10-5 Figura 18. Possível equilíbrio estrutural que ocorre para o ligante H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>. Na esquerda é apresentada a conformação com cadeia aberta, e na direita a forma ciclizada.....61 Figura 19. Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para o ligante H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>......62 Figura 20. Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para o ligante H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>.....64 Figura 21. Parte do espectro de ressonância magnética nuclear para o ortonitrofenol, com destaque para o tripleto de dupletos modificado, sinal encontrado em Figura 22. Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para o Figura 23. Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para o complexo [VOL<sup>1</sup>mal] (**5**)......68 Figura 24. Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para o complexo [(VOL<sup>2</sup>)<sub>2</sub>(µ-O)] (**9**).....69 Figura 25. Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para o complexo VOL<sup>2</sup>mal (**10**)......71 Figura 26. Fragmento do possível dímero obtido com a dissolução do complexo 7 em CDCl<sub>3</sub> e o espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para a estrutura......74 Figura 27. Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para o Figura 28. Estrutura molecular do ligante H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>. Uma das porções da desordem para o anel tiofeno foi omitida para maior clareza.....77 Figura 29. Ligações de hidrogênio inter e intramoleculares na estrutura molecular do ligante H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>. Uma das porções da desordem para o anel tiofeno foi omitida para maior clareza......78 Figura 31. Ligações de hidrogênio intra e intermoleculares presentes na estrutura do ligante H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>......80

Figura 32. Cálculo do parâmetro T para estruturas com centro metálico pentacoordenado, e os respectivos valores obtidos para estruturas ideais com geometria piramidal quadrática (a) e geometria bipiramidal trigonal (b)......82 Figura 33. Estrutura molecular do complexo [VOL<sup>1</sup>OEt] (2). Os átomos que formam a outra porção da desordem do anel tiofeno foram omitidos para maior clareza.......83 Figura 34. Estrutura molecular do complexo [VOL<sup>1</sup>OProp] (3). Os átomos que formam a outra porção da desordem do anel tiofeno foram omitidos para maior Figura 36. Estrutura molecular do complexo  $[(VOL^1)(\mu-O)]$  (4). Os átomos que formam a outra porção da desordem do anel tiofeno foram omitidos para maior clareza......86 Figura 37. Estrutura molecular do complexo [VOL<sup>1</sup>mal] (5). Os átomos que formam a outra porção da desordem do anel tiofeno foram omitidos para maior clareza......88 Figura 40. Estrutura molecular do complexo [VOL<sup>2</sup>OMe] (6). Os átomos de hidrogênio e a outra porção da desordem do anel tiofeno foram omitidos para maior Figura 41. Estrutura molecular do complexo [VOL<sup>2</sup>OProp] (8) com detalhe para as interações intermoleculares que ocorrem no empacotamento do complexo no cristal. Figura 42. Estrutura molecular do complexo  $[(VOL^2)_2(\mu-O)]$  (9). Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.....95 Figura 43. Estrutura molecular do complexo [VOL<sup>2</sup>mal] (10). A outra posição que Figura 44. Cálculo para o índice de seletividade (IS), relação entre a citotoxicidade Figura 45. Conjunto de gráfico com os valores de atividade tripanocida para diferentes concentrações dos complexos 1, 2, 3, 4, 5 e 7 e do fármaco de referência 

### LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese do agente complexante H <sub>2</sub> L <sup>1</sup>	36
Esquema 2. Síntese do agente complexante H <sub>2</sub> L <sup>2</sup>	36
Esquema 3. Síntese dos complexos mistos de oxovanádio com a hidrazona (	L <sup>1</sup> ) <sup>2-</sup> e
os íons alcóxidos de interesse	38
Esquema 4. Síntese dos complexos mistos de oxovanádio com a hidrazona (	L <sup>2</sup> ) <sup>2-</sup> e
os íons alcóxidos de interesse	39
Esquema 5. Síntese do complexo binuclear [(VOL <sup>1</sup> ) <sub>2</sub> (μ-Ο)] ( <b>4</b> )	41
Esquema 6. Síntese do complexo binuclear [(VOL <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> (μ-Ο)] ( <b>9</b> )	41
Esquema 7. Síntese do complexo misto [VOL <sup>1</sup> (mal)] ( <b>5</b> )	43
Esquema 8. Síntese do complexo misto [VOL <sup>2</sup> (mal)] ( <b>10</b> )	43

### LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Bandas no IV importantes na caracterização dos ligantes e produtos Tabela 2. Comprimentos de onda ( $\lambda$ , nm) e absortividade molar ( $\epsilon$ , L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>) para os máximos de absorção encontrados nos espectros eletrônicos dos compostos utilizados no trabalho......60 Tabela 3. Dados de RMN <sup>1</sup>H para o ligante  $H_2L^1$ , com deslocamento químico (ppm) dos picos e respectivas atribuições. Análise realizada em CDCl<sub>3</sub>......63 Tabela 4. Dados de RMN <sup>1</sup>H para o ligante  $H_2L^2$ , com deslocamento químico (ppm) dos picos e respectivas atribuições. Análise realizada em DMSO-D<sub>6</sub>......65 Tabela 5. Dados de RMN <sup>1</sup>H para o complexo **4**, com deslocamento químico (ppm) dos picos e respectivas atribuições. Análise realizada em CDCl<sub>3</sub>......67 Tabela 6. Dados de RMN <sup>1</sup>H para o complexo **5**, com deslocamento químico (ppm) dos picos e respectivas atribuições. Análise realizada em CDCl<sub>3</sub>......68 Tabela 7. Dados de RMN <sup>1</sup>H para o complexo **9**, com deslocamento químico (ppm) dos picos e respectivas atribuições. Análise realizada em DMSO-D<sub>6</sub>......70 Tabela 8. Dados de RMN <sup>1</sup>H para o complexo **10**, com deslocamento químico (ppm) dos picos e respectivas atribuições. Análise realizada em CDCl<sub>3</sub>......71 Tabela 9. Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) refinados dos dados de raios X para os agentes complexantes  $H_2L^1 e H_2L^2$ ......80 Tabela 10. Distâncias (d, Å) e ângulos (<, °) para as ligações de hidrogênio que ocorrem no empacotamento do agente complexante H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>......81 Tabela 11. Distâncias (d, Å) e ângulos (<, °) para as ligações de hidrogênio que ocorrem no empacotamento do agente complexante H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>......81 Tabela 12. Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) refinados dos dados de raios X para os complexos 1, 2, 3, 4 e 5.....89 Tabela 13. Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) refinados dos dados de raios X para os complexos 6, 7, 8, 9 e 10......98 Tabela 14. Atividade tripanocida ( $IC_{50}$ ), citotoxicidade em células epiteliais sadias (DL<sub>50</sub>) e índice de seletividade (IS) para os ligantes e complexos sintetizados. .....105

### LISTA DE ABREVIATURAS

RPMI	meio celular Roswell Park Memorial Institute
MeCN	acetonitrila
MeOH	metanol
EtOH	etanol
n-PropOH	n-propanol
IV	Infravermelho
UV-Vis.	Região do ultravioleta e do visível
RMN	ressonância magnética nuclear
S	simpleto
d	dupleto
t	tripleto
q	quarteto
m	multipleto
dd	dupleto de dupleto
td	triplo de dupletos (duplo duplo dupleto)
DMSO	dimetilsulfóxido
acac	acetilacetonato
ν	vibração de estiramento
δ	deslocamento químico em ppm
J	acoplamento escalar
Hmal	Maltol (3-hidroxi-2-metil-4-pirona)
f	modo vibracional fraco (baixa intensidade)
Μ	modo vibracional de intensidade média
F	modo vibracional forte (alta intensidade)

1. INTRODUÇÃO	16
1.1. A química de coordenação do vanádio e sua importância na Químic Inorgânica Medicinal1	ca 16
1.2. Estudo de complexos de vanádio na ação antiparasitária1	19
1.3. Doenças negligenciadas e a Doença de Chagas2	21
1.4. A importância biológica dos ligantes derivados de bases de Schiff2	24
1.5. Estabilidade de complexos mistos na forma "3+2" e a importância dos agente complexantes bidentados do tipo pirona2	∋s 27
1.6. O descobrimento de novos fármacos e a linha de pesquisa no Grupo o	le
Química Inorgânica Estrutural e Biológica2	28
2. OBJETIVOS	31
3. PARTE EXPERIMENTAL	32
3.1. Solventes	32
3.2. Materiais de partida	32
3.3. Instrumentação	32
3.3.1. Condutimetria	32
3.3.2. Análise Elementar	33
3.3.3. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho	33
3.3.4. Espectrofotometria de absorção na região do UV-Vis.	33
3.3.5. Ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup> H	33
3.3.6. Difração de raios X em monocristal	33
3.4. Ensaios para avaliação do potencial tripanocida dos produtos obtidos	34
3.5. Citotoxicidade dos fármacos in vitro	35
3.6. Síntese dos agentes complexantes	35
3.7. Síntese dos compostos de coordenação	37
3.7.1. Complexos mistos de oxovanádio com hidrazonas e íons alcóxido	37

## SUMÁRIO

3.7.2. Síntese dos complexos binucleares de oxovanádio com hidrazonas
ligados por pontes µ-oxo40
3.7.3. Complexos mistos de oxovanádio na forma "3+2" com hidrazonas e maltol
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO45
4.1. Espectrofotometria de absorção na região do infravermelho45
4.3. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear60
4.4. Difração de raios X em monocristal75
4.5. Atividade tripanocida e citotoxicidade dos produtos sintetizados99
5. CONCLUSÕES106
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. A química de coordenação do vanádio e sua importância na Química Inorgânica Medicinal

O vanádio, elemento químico de número atômico 23, teve sua existência comprovada em 1801. O elemento é amplamente distribuído na natureza, sendo encontrado em baixas concentrações em muitas plantas e animais. A química de coordenação do vanádio é dominada por um amplo número de estados de oxidação atribuídos ao metal, que variam de -I a +V. Destes, os principais são os complexos com estado de oxidação +IV e +V.

O vanádio no estado de oxidação +IV apresenta configuração eletrônica  $d^1$ , ou seja, seus complexos são paramagnéticos e sua química de coordenação é baseada principalmente no íon vanadilo, VO<sup>2+</sup>, sendo os complexos de oxovanádio(IV) os de maior importância. O vanádio no estado de oxidação +V apresenta configuração eletrônica  $d^0$ , de forma que seus complexos são diamagnéticos. A química de coordenação do vanádio(V) é baseada principalmente nos complexos contendo os íons VO<sup>3+</sup>, oxovanádio(V), e VO<sub>2</sub><sup>+</sup>, dioxovanádio(V) [1].

A química de coordenação do vanádio vem recebendo atenção especial desde a descoberta de enzimas dependentes do metal para seu perfeito funcionamento, como nitrogenases, haloperoxidases e fosfomutases, em alguns organismos [2].

Compostos de vanádio, especialmente nos estados de oxidação +IV e +V, vêm sendo muito estudados, principalmente por apresentarem atividade que torna mais eficaz o metabolismo da insulina, já que muitos ensaios demonstram o poder dos compostos de vanádio em diminuir altos níveis de açúcar no sangue e diminuir a resistência à insulina em pacientes com diabetes. Portanto, os complexos de vanádio podem ser utilizados futuramente no tratamento do diabetes *mellitus* do tipo 2 em humanos, de modo que uma intensa investigação na procura de um fármaco adequado para esse tratamento e que possa ser ministrado oralmente vem sendo realizada desde a década de 80 [3]. Após resultados de atividade interessantes serem obtidos em testes *in vivo*, principalmente em ratos, os primeiros ensaios com compostos inorgânicos de vanádio em pacientes com diabetes foram realizados no início da década de 90. Apesar da expectativa, efeitos como irritações

gastrointestinais e alterações inconclusivas dos níveis de glicose no plasma sanguíneo dos pacientes foram observadas, o que trouxe dúvidas com relação ao potencial do vanádio no aumento dos níveis de insulina. Foi constatado também que mesmo doses maiores que 2 mmol de vanádio por dia (na forma dos sulfato de vanadila e vanadato de amônio), não eram consistentes no controle glicêmico desses pacientes. Dessa forma, tornou-se necessário aumentar a biodisponibilidade do vanádio mesmo em baixas concentrações que pudessem ser ministradas, sem que ocorresse a perda da eficácia.

Com esse intuito surgiram complexos como o bis(maltolato)oxovanádio(IV) (BMOV) (Figura 1) e o bis(etilmaltolato)oxovanádio(IV) (BEOV), que utilizam como ligantes o maltol e o etil-maltol, respectivamente. Quando desenhados, esses compostos buscavam superar problemas de absorção e tolerância observados com a administração oral do sulfato de vanadila e o vanadato de amônio. Como resultado observou-se que tanto BMOV quanto BEOV apresentaram maior biodisponibilidade do que o sulfato de vanadila, propriedade que está diretamente relacionada a absorção desses compostos pelo organismo. Além disso, foram observadas vantagens do BMOV em termos do armazenamento desse composto na matriz mineralizada dos ossos [4]. Esse é um ponto importante de ser analisado, visto que o tecido ósseo tem como uma das funções o armazenamento dos fatores de crescimento, substâncias de ocorrência natural capazes de estimular o crescimento celular, sendo importantes em processos de regulação do organismo, como na liberação de substâncias que aumentam a taxa de produção de insulina.

Vários estudos foram realizados de forma a determinar o mecanismo de ação desses compostos na ação de aumento da produção de insulina, e através dos mesmos conclui-se que os compostos BEOV e BMOV atuam na verdade como sensibilizadores de insulina, inibindo a enzima fosfotirosina fosfatase 1B (PTP1B). A PTP1B atua inativando o receptor da insulina nas células, e dessa forma com a inibição desta enzima um efeito mais pronunciado de captura da glicose é observado, ocorrendo uma diminuição dos níveis de açúcar no sangue. Além disso, esses compostos atuam de forma a regular a homeostase da glicose, favorecendo os processos de sinalização da insulina [4].

Além dos efeitos observados nos testes *in vivo* na ação de controle do nível de glicose no sague e da maior biodisponibilidade apresentada por esses complexos

coordenados a ligantes pironas, compostos como BMOV e BEOV também são considerados interessantes para um futuro uso como medicamento, pois são complexos estáveis e de toxicidade negligenciável. O complexo BEOV recentemente passou para a fase II de testes clínicos em seres humanos [5].

Figura 1. Estrutura do complexo BMOV, bis(maltolato)oxovanádio(IV).



A química de coordenação do vanádio na área medicinal também recebeu atenção graças à atividade biológica antitumoral de complexos do metal [6]. Resultados promissores foram observados com relação a ação dos compostos em algumas linhagens de células tumorais humanas. Esses resultados interessantes para uma possível terapia observados em ensaios *in vitro* são atribuídos principalmente à baixa citotoxicidade do vanádio com relação a células sadias e efeitos antiproliferativos e proapoptóticos com relação a células tumorais [7]. É importante ter em mente também que alguns compostos de vanádio possuem ação carcinogênica, como o pentóxido de vanádio (V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), e dessa forma efeitos nocivos no DNA, assim como a própria apoptose de células sadias podem ocorrer *in vivo* devido ao contato com esses compostos.

Portanto, os efeitos antitumorais observados para os compostos de vanádio dependem de vários fatores, destacando-se o tipo de célula, o tipo de composto de vanádio e a dose utilizada do mesmo. Os efeitos proapoptóticos e antiapoptóticos dos compostos de vanádio dependem principalmente do tipo de célula em contato com os mesmos, já que pequenos defeitos estruturais na cadeia de uma proteína chamada p53 podem determinar que tipo de efeito será produzido pelo composto. Como um grande número de células tumorais possuem defeitos nos genes que codificam essas proteínas, essas células acabam sendo mais suscetíveis aos efeitos dos compostos que acabam por inibir o ciclo celular e então induzir a apoptose dessas células "defeituosas". Já em células que possuem a proteína p53 funcional, a

fosforilação dessa proteína inibe a apoptose, e nesses casos os complexos de vanádio podem inclusive atuar estimulando o ciclo celular [8].

Devido a essas considerações, é possível que terapias antitumorais baseadas em compostos de vanádio sejam desenvolvidas em um futuro próximo, porém esses tratamentos deverão ser realizados provavelmente em combinação com outros fármacos, de forma a aumentar os efeitos terapêuticos do vanádio e principalmente eliminar a toxicidade que esses compostos podem gerar.

### 1.2. Estudo de complexos de vanádio na ação antiparasitária

O descobrimento da atividade antitumoral dos complexos de vanádio tornou os estudos destes compostos contra doenças parasitárias um alvo de interesse da química inorgânica medicinal nos últimos anos, já que trabalhos demonstram que ocorre similaridade entre os processos metabólicos de células de protozoários flagelados (parasitas que originam uma série de doenças) e células tumorais [9], [10].

Assim como outros metais que foram utilizados por suas propriedades farmacológicas, os complexos de vanádio obtidos recentemente e que possuem interessante atividade tripanocida, foram desenvolvidos com base na combinação de ligantes bioativos com um metal de ação farmacológica já conhecida. Esse método de desenvolvimento baseia-se portanto na obtenção de entidades químicas únicas que possuem dois tipos de inibidores, sendo estes capazes de modular múltiplos alvos simultaneamente por meio da combinação de suas atividades. Seguindo essa estratégia os complexos desenvolvidos têm como objetivo aumentar a eficácia ou gerar uma menor toxicidade com relação aos compostos que atuam em um alvo biológico exclusivo. A obtenção de agentes que atuam contra múltiplos alvos em parasitas pode diminuir os efeitos tóxicos no hospedeiro pela utilização de doses menores do fármaco ou diminuir a possibilidade de desenvolvimento de uma resistência a esse princípio ativo [11].

Nesse sentido, complexos de vanádio foram sintetizados no intuito de aumentar a biodisponibilidade dos compostos orgânicos já ativos, utilizando-os como ligantes, pela possibilidade de novos alvos no parasita serem atingidos, já que a potencial ação tripanocida de compostos de vanádio já foi descrita previamente [12].

Os compostos baseados em vanádio podem ter como alvo de ação algumas enzimas cruciais para a sobrevivência do parasita. Umas enzima de especial atenção no *T. cruzi* é uma cisteíno protease chamada cruzaína. As cisteíno proteases são caracterizadas pela presença de um resíduo de cisteína no seu sítio ativo. Elas apresentam relevante papel no metabolismo dos organismos aos quais pertencem e geralmente estão envolvidas em processos de patogenicidade por gerar o desequilíbrio de algumas funções biológicas no hospedeiro, caso da cruzaína. Portanto, compostos que sejam inibidores dessa enzima são produtos de grande interesse na química inorgânica medicinal [13].

Ainda em termos da atuação de compostos de vanádio em enzimas específicas, como o *Trypanosoma cruzi* é sensível ao estresse oxidativo e os compostos de vanádio podem induzir a formação de espécies reativas com oxigênio no meio biológico, esta propriedade pode ser utilizada como um mecanismo de ação tripanocida. É observado que vanadatos podem atuar como produtores de íons superóxidos, capazes de inibir a tripanotiona redutase, uma enzima específica envolvida nas defesas do organismo de protozoários contra o estresse oxidativo [14].

Complexos de vanádio coordenados a ligantes derivados da  $N^1, N^4$ dioxoquinoxalina na forma [VO(L-H)<sub>2</sub>] (Figura 2) foram sintetizados em vista do interessante resultado biológico de alguns compostos orgânicos derivados da quinoxalina na ação tripanocida. Os compostos de oxovanádio obtidos exibiram significante melhora na inibição do crescimento de parasitas na forma epomastigota *in vitro* com relação aos ligantes na forma livre. A partir da análise da relação estrutura-atividade obtida para esta série de compostos, observa-se que a resposta biológica desses complexos depende principalmente da lipofilicidade e efeitos eletrônicos apresentados pelos substituintes existentes no ligante. Como o complexo de partida [VO(acac)<sub>2</sub>] é praticamente inativo, a atividade observada para os compostos é atribuída aos ligantes quinoxalinas (sendo estes compostos considerados as entidades bioativas), e a complexação com vanádio mostra-se essencial no aumento da biodisponibilidade destes compostos, ou seja, o centro de oxovanádio acaba atuando como uma espécie de carreador dos derivados da quinoxalina, fazendo com que uma maior atividade tripanocida seja observada [15].



Figura 2. Estrutura genérica para os complexos de oxovanádio (IV) com ligantes derivados da N1,N4-dioxo-3-aminoquinoxalina.

FONTE: GAMBINO, D. Potentiality of vanadium compounds as anti-parasitic agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 255, 2011, p. 2196.

De forma a comprovar o efeito do centro metálico nesta atividade biológica, o mesmo foi modificado por outros centros como Pd(II) e Cu(II), levando à formação de complexos similares de forma [M(L-H)<sub>2</sub>]. Contudo, a atividade anti-*T. cruzi* demonstrou-se dependente da natureza do metal utilizado, já que os compostos de vanádio apresentaram maior atividade que os análogos de paládio e cobre [15]. Dessa forma, os complexos de vanádio mostram-se como importantes compostos inorgânicos na busca de drogas antichagásicas, tornando-se um interesse da química inorgânica medicinal a formação de novos compostos de vanádio coordenados a outras classes de ligantes de atividade biológica comprovada.

### 1.3. Doenças negligenciadas e a Doença de Chagas

As doenças negligenciadas são doenças tropicais endêmicas que ocorrem especialmente em populações mais pobres da África, Ásia e América Latina. Juntas, as doenças negligenciadas causam entre 500.000 e 1 milhão de mortes anualmente [16].

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), doenças infecciosas e parasíticas são as maiores causas de doenças humanas em todo o mundo. A grande maioria dessas doenças vem recebendo baixo investimento pela indústria farmacêutica, o que está associado às baixas perspectivas de lucro com a venda dos medicamentos [17, 18]. Dentro dessa classe de doenças negligenciadas, duas

das que mais atingem a população são a doença de Chagas (tripanossomíase americana) e a leishmaniose.

A doença de Chagas é a terceira doença parasítica mais presente no mundo, perdendo apenas para malária e esquistossomose. A doença afeta cerca de 13 milhões de pessoas nas Américas Central e do Sul e 40 milhões de pessoas vivem expostas ao risco de se infectarem [19, 20]. Estima-se que, apenas no Brasil cinco milhões de pessoas encontram-se infectadas com o *T. cruzi* [21]. A situação acaba por se agravar com a imigração e doação de sangue e órgãos por parte dos infectados que não tem conhecimento de possuírem a doença [22, 23]. O agente etiológico é o *Trypanosoma cruzi*, e a doença é normalmente transmitida por insetos hematófagos infectados, do gênero triatoma.

Dentro do estômago dos insetos, a forma tripomastigota se diferencia em formas epimastigotas. Ao alcançarem o intestino essas formas do protozoário começam a se multiplicar por divisão binária, movendo-se depois para o intestino posterior onde iniciam o processo de diferenciação para formas tripomastigotas metacíclicos. Após toda essa transição pelo sistema digestório do inseto e de todos os processos de diferenciação o parasita pode ser eliminado então pelas fezes ou urina do inseto no próximo repasto sanguíneo do mesmo (alimentação direta a partir do sangue de outros animais). A contaminação do hospedeiro final portanto ocorre quando o barbeiro infectado pica o mamífero, depositando por meio das fezes e urina as formas tripomastigotas metacíclicas sobre a pele ou mucosa do mamífero. Quando o hospedeiro se coça, lesões são geradas na pele ou mucosa e dessa forma ocorre a invasão do parasita.

Assim que essa invasão ocorre, os tripomastigotas metacíclicos acessam a corrente circulatória sanguínea, aderindo-se e invadindo vários tipos de células como macrófagos, células musculares e epiteliais. A partir desse processo de invasão de novas células, a forma tripomastigota é fagocitada pelo macrófago e após é diferenciada na forma amastigota. Assim que essas novas formas geradas são liberadas no citoplasma elas multiplicam-se por fissões binárias consecutivas e podem ser diferenciadas novamente para formas tripomastigotas. Com o excesso de protozoários formados ocorre a lise da célula e os parasitas são liberados no meio extracelular, tendo contato com mais células que também poderão ser infectadas [24].

As terapias para doença de Chagas são insatisfatórias e a principal forma de combate ao espalhamento da doença é baseada no controle dos insetos vetores, e apesar de eficiente não é sempre aplicável, devido a condições socioeconômicas e ao abandono da vigilância epidemiológica nas regiões de risco maior da doença [25]. Existe também uma grande dificuldade no desenvolvimento de vacinas para estes parasitas, uma vez que eles possuem mecanismos de evasão do sistema imune do hospedeiro, que ainda não são completamente conhecidos, além do que a doença de Chagas possui um caráter autoimune [26].

Relativamente pouca atenção tem sido dada para o desenvolvimento de tratamentos eficazes para doença de Chagas apesar de esta estar entre os seis maiores problemas de saúde pública dos países tropicais e subtropicais [27]. De 1556 novos fármacos desenvolvidos entre 1975 e 2004 e registradas no *Food and Drug Adminstration* dos Estados Unidos (FDA), apenas 18 (~1%) estavam associados com doenças tropicais negligenciadas, dos quais apenas dois compostos nitroheterocíclicos, o nitroimidazol benzinidazol (BZN) (em 1981) e o nitrofurano nifurtimox (em 1984) relacionados à doença de Chagas [28] (Figura 3). Contudo, esses compostos estão disponíveis nos Estados Unidos apenas em Centros para Controle e Prevenção de doenças (CDC em inglês). A produção do nifurtimox foi descontinuada em 1997, primeiro no Brasil, e após em outros países da América do Sul, como Argentina, Chile e Uruguai. Dessa forma, o benzimidazol é o único tratamento comercialmente disponível na maioria dos países que convivem com a doença [29].

Figura 3. Estruturas moleculares dos fármacos utilizados no tratamento da doença de Chagas atualmente, nifurtimox (à esquerda) e benznidazol (à direita).



NifurtimoxBenznidazolFonte: SÁNCHEZ-SANCHO, F.; CAMPILLO, N. E.; PÁEZ, J. A. Chagas disease:progress and new perspectives. Current Medicinal Chemistry, v. 17, 2010, p. 426.

Com relação ao mecanismo de ação tripanocida desses medicamentos, o nifurtimox atua através de um processo oxidativo que gera radicais livres. O grupo nitro é reduzido pela ação de enzimas nitrorredutases, com a formação de intermediários na forma de radicais livres e metabólitos eletrofílicos. Os efeitos colaterais mais comuns com o uso do nifurtimox incluem perda de peso, insônia e problemas de ordem digestiva. As contraindicações do tratamento também incluem problemas renais e hepáticos e em hipótese alguma o medicamento podia ser utilizado por gestantes durante a gravidez [30]. O mecanismo de ação do benznidazol ainda não é totalmente conhecido, porém acredita-se que o mecanismo envolva ligações covalentes e interações intermoleculares entre intermediário obtido a partir da redução do grupo nitro e macromoléculas presentes no parasita. Os efeitos colaterais mais pronuniciados com o uso do benznidazol são dermatites, intolerâncias digestivas que incluem vômitos e dores abdominais, além de hepatite tóxica [31].

Tanto nifurtimox quanto o benznidazol apresentam atividade tripanocida contra todas as formas do parasita, apresentando uma atividade significante na fase aguda da doença de Chagas, com uma taxa de cura de aproximadamente 80 % dos pacientes tratados. Contudo, o uso desses quimioterápicos durante a fase crônica da doença apresenta uma maior limitação, apresentando baixa atividade tripanocida nesse estágio. Na fase crônica portanto, esses fármacos são utilizados apenas em casos individualizados depois de uma avaliação dos possíveis riscos e benefícios a serem obtidos nessa parte do tratamento [32].

Devido a esses problemas, novos compostos são necessários para o tratamento da doença e os compostos inorgânicos de coordenação oferecem uma boa alternativa para o desenvolvimento de princípios ativos contra o protozoário *T. cruzi*, através da escolha de ligantes biologicamente ativos para a complexação e das possibilidades de modificação de algumas propriedades das moléculas, como lipofilicidade, e toxicidade.

### 1.4. A importância biológica dos ligantes derivados de bases de Schiff

Compostos imínicos, como bases de Schiff, são compostos que genericamente apresentam como cadeia principal da estrutura um grupo funcional

que contém uma ligação dupla entre um átomo de carbono e um átomo de nitrogênio. Tais moléculas dão origem a uma grande quantidade de classes de compostos devido às várias possibilidades de modificação que podem ser realizadas na estrutura. Dentre as classes de compostos estruturalmente análogos, assim como também do ponto de vista preparativo, que apresentam essa estrutura genérica como base da cadeia, destacam-se as hidrazonas, semicarbazonas, tiossemicarbazonas e ditiocarbazatos (figura 4).





As hidrazonas consistem em uma classe de compostos orgânicos importante, apresentando ação farmacológica comprovada, a qual é conhecida em diversos níveis, como na ação anti-*Mycobacterium tuberculosis*, na capacidade de estabilizar radicais livres, entre outras [33]. A isoniazida, antibiótico mais efetivo e mais utilizado no tratamento da tuberculose, é um composto orgânico da classe das hidrazidas (precursoras das hidrazonas) e sua alta atividade serviu como ponto de partida para um grande número de pesquisas com compostos orgânicos semelhantes. Estudos comprovam que a ação contra tuberculose de algumas hidrazonas se acentua quando as mesmas se coordenam com metais de transição, como o íon Cu(II) [34]. Trabalhos realizados em nosso grupo de pesquisa mostram que a coordenação dos ligantes da classe das hidrazonas, formando complexos de oxovanádio(IV) e dioxovanádio(V), leva à formação de complexos mais ativos que os ligantes livres *in vitro* [35]. Complexos de rutênio com hidrazonas coordenadas exibem atividades interessantes na ação tripanocida [36], e dessa forma estudos dessa classe da

ligantes com outros centros metálicos de potencial biológico podem tornar-se interessantes de forma a observar alterações na atividade anti-*T. cruzi*, já que propriedades como a biodisponibilidade dessas hidrazonas no organismo podem ser melhoradas por meio da modificação do centro metálico ao qual estarão coordenadas.

Os ditiocarbazatos constituem uma classe de ligantes que vem recebendo considerável atenção nas últimas décadas, pois através desses compostos uma longa série de ligantes pode ser preparada, além de possuírem propriedades que garantem diferentes geometrias aos complexos metálicos formados, a partir da coordenação agentes complexantes. Os ditiocarbazatos desses também apresentam interessantes propriedades biológicas, como demonstrado na ação bactericida e antitumoral de complexos de Zn(II) e Co(III) [37]. No âmbito das doenças negligenciadas, estudos realizados em nosso laboratório demonstraram que complexos de Pd(II) e Pt(II) com ligantes da classe dos ditiocarbazatos, assim como os próprios ligantes, apresentam alta estabilidade e boa atividade anti-T. cruzi quando submetidos a testes in vitro [38], o que justifica o estudo preparativo e de atividade de complexos envolvendo ligantes deste tipo, também com outros metais. Alguns complexos de oxovanádio(IV) e dioxovanádio(V) com ligantes ditiocarbazatos são descritos em literatura, porém com foco na obtenção de compostos com ação contra a diabete mellitus [39], enquanto que a atividade bactericida e anti-parasita desses complexos é pouco abordada [40].

As tiossemicarbazonas apresentam modo de coordenação semelhante ao dos ditiocarbazatos. No entanto, apresentam do lado não quelante do ligante um nitrogênio que pode ser facilmente funcionalizado, o que permite o ajuste de propriedades dos ligantes e, consequentemente, de seus complexos, apenas por modificação de uma parte da estrutura, não envolvida na coordenação ao centro metálico. A atividade das tiossemicarbazonas é conhecida em vários níveis na literatura, sendo utilizada na obtenção de complexos com potencial atividade antitumoral, incluindo compostos de Re(V) [41] e também na formação de complexos com atividade contra alguns parasitas causadores de doenças negligenciadas como as amebíases. Trabalhos encontrados na literatura demonstram que complexos de Pd(II), Pt(II), Cu(II) e Ru(II) com tiossemicarbazonas apresentam aumento da atividade *in vitro* contra a ameba *Entamoeba hystolitica* 

quando comparados com os ligantes livres. Além disso, esses complexos apresentaram aumento dos efeitos de inibição em doses menores do que as administradas para o medicamento metronidazol, uma das drogas mais utilizadas atualmente no tratamento de amebíase [42]. As tiossemicarbazonas também apresentam importante atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis* e novos trabalhos demonstram que complexos de Ni(II), Pd(II) e Pt(II) com tiossemicarbazonas como ligantes apresentam atividade muito maior do que a apresentada pelos ligantes livres e, além disso, os complexos de Ni(II) apresentam atividade mais elevada do que vários compostos utilizados atualmente no tratamento da tuberculose [43]. Assim como no caso dos ditiocarbazatos, a química de coordenação do vanádio com tiossemicarbazonas ainda é pouco explorada com relação à obtenção de potenciais fármacos para o tratamento de doenças contagiosas e parasíticas, e estudos no intuito de obter complexos estáveis e de boa atividade são promissores.

# 1.5. Estabilidade de complexos mistos na forma "3+2" e a importância dos agentes complexantes bidentados do tipo pirona

De forma geral, a presença de agentes complexantes que podem ser facilmente retirados da esfera de coordenação de complexos metálicos permite a troca destes ligantes por outras moléculas presentes no meio em que os compostos forem submetidos. No intuito de estudar compostos de coordenação desempenhando uma função determinada dentro do organismo, a distribuição in vivo destes compostos deve ocorrer de maneira controlada, e portanto a aplicação de complexos que apresentem baixa labilidade no meio fisiológico torna-se interessante no sentido de manutenção estrutural da espécie utilizada.

Compostos mistos de oxorrênio pentacoordenados de configuração "3+1" (centro de [ReO]<sup>3+</sup> coordenado a um ligante tridentado e a um monodentado) com o ligante monodentado sendo um tiol, quando em sistemas *in vivo* apresentam trocas rápidas e reversíveis deste ligante monodentado por outros tiolatos nativos do meio fisiológico, como a glutationa (GSH) [44].

A substituição do ligante tiol por ligantes bidentados do tipo fosfinofenolatos e consequente formação de um complexo hexacoordenado de configuração "3+2", oferece maior estabilidade termodinâmica ao composto de coordenação, já que passa a ocorrer o efeito quelato, o qual é associado a uma variação entrópica

favorável para a manutenção da estrutura do complexo. Uma maior estabilidade termodinâmica garante maior estabilidade desses compostos *in vivo*, visto que em ensaios que simulam as condições do meio fisiológico (concentração de GSH, pH e temperatura) não ocorre a troca do ligante fosfinofenolato por glutationa [44], ou seja, o complexo metálico passa a apresentar um caráter inerte com relação a saída dos ligantes da esfera de coordenação.

Uma classe de compostos bidentados e de interesse biológico, devido às suas habilidades em formar complexos muito estáveis com íons metálicos, são as pironas. Elas foram consideradas aptas à aplicação na medicina, pois normalmente apresentam controle da toxicidade dos metais quando estes estão na forma de complexo (o maltol por exemplo é utilizado como aditivo alimentar em países como Estados Unidos e Japão). Além disso, a pirona maltol tem importante papel ma Química Inorgânica Medicinal como ligante, visto que o complexo [Ga(mal)<sub>3</sub>] é um composto de grande potencial no tratamento de cânceres hepáticos [45] e o complexo [VO(mal)<sub>2</sub>] é um dos complexos de maior importância na atividade insulino-mimética já sintetizados, chegando a fases avançadas de testes em humanos [5]. Alguns compostos derivados das pironas também são muito utilizados como agentes complexantes, já que essa classe de ligantes pode ser funcionalizada via oxigênio do anel aromático, apresentando alta afinidade a uma variedade de íons metálicos incluindo os de dioxovanádio(V) [46] e oxorrênio(V) [47].

Dessa forma, a aplicação dessa classe de compostos na formação de complexos mistos de configuração "3+2" ligados ao centro de oxovanádio (VO<sup>3+</sup>) visa tanto aumentar a estabilidade dos complexos, quando submetidos a ensaios *in vivo*, quanto aliar o potencial da pirona ao potencial dos ligantes tridentados propostos no trabalho. A diminuição da citotoxicidade em células sadias dos complexos formados também é um ponto de importante interesse.

# 1.6. O descobrimento de novos fármacos e a linha de pesquisa no Grupo de Química Inorgânica Estrutural e Biológica

Nas últimas décadas grandes investimentos foram realizados na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, porém observa-se que nos últimos dez anos o número de moléculas aprovadas para o uso pela FDA (Food and Drug Administration) dos EUA não aumentou [48].

De uma forma geral, as estratégias de desenvolvimento de fármacos seguem quatro linhas principais:

- Desenvolvimento com base no fenótipo: considera a morfologia do organismo para o desenvolvimento de novas moléculas;
- Desenvolvimento baseado em um alvo molecular: considera um sítio no organismo onde a molécula teria uma interação, seguindo um mecanismo de ação pré-estabelecido;
- Desenvolvimento baseado na modificação de substâncias naturais;
- Desenvolvimento de moléculas "biológicas": considera a formação de peptídeos e moléculas com cadeias longas [48];

Com o despertar da era genoma na década de 90, o foco principal na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos foi voltado para o método baseado em alvos moleculares, que analisando mecanismos de ação pré-estabelecidos desenvolve novas entidades moleculares que desempenham funções específicas em alvos específicos. O grande problema dessa estratégia vem do fato de que as novas substâncias são desenvolvidas na maioria das vezes com base em mecanismos de ação hipotéticos, podendo não ser relevantes com relação à patogênese nem fornecer índices terapêuticos adequados.

Já a estratégia baseada no fenótipo não necessita de mecanismo de ação molecular pré-estabelecido, visto que o foco desse método é o desenvolvimento de compostos a partir da modificação de classes moleculares com propriedades químicas e biológicas conhecidas. Dessa forma, a atividade de uma nova entidade molecular é fornecida pelo impacto terapêutico da mesma, o que torna a análise da atividade da substância mais palpável do que a partir do método baseado em alvos moleculares, que fornece resultados de atividade virtuais.

Acredita-se que a crescente substituição do método baseado no fenótipo pelo método baseado em alvos moleculares, fez com que a obtenção de fármacos fosse menor, mesmo com maiores investimentos na área [49].

Um trabalho de revisão de Swinney e Anthony [48] exibe uma pesquisa estatística com todas as novas entidades moleculares aprovadas pela FDA dos EUA do período de 1999 a 2008. A pesquisa envolveu a análise da estratégia utilizada na criação dos fármacos assim como mecanismo de ação molecular dos mesmos.

Apesar do maior investimento de pesquisa e desenvolvimento na estratégia baseada em alvos moleculares, observou-se que das drogas de primeira linha obtidas (75 no total), apenas 23% (17 moléculas) foram descobertas a partir dessa estratégia, enquanto que 37% (28 moléculas) foram obtidas a partir do método baseado no fenótipo [48].

A pesquisa também permitiu observar que das 17 moléculas obtidas a partir da estratégia de alvos moleculares apenas 6 apresentavam mecanismo de ação molecular de acordo com o pré-estabelecido por ensaios virtuais. Ou seja, o mecanismo de ação sem dúvida é a chave para o sucesso na obtenção de novos fármacos, porém somente a partir dos dados de atividade pode-se decidir se este mecanismo representa corretamente o sistema analisado. Nesse caso, a aplicação do conhecimento químico (método baseado no fenótipo) ainda é a melhor opção no intuito de desenvolver drogas de primeira linha, já que não depende de um mecanismo pré-estabelecido e permite uma melhor análise do mecanismo de ação, a partir da constatação da atividade da molécula [48].

Com base nessa visão, o Grupo de Química Inorgânica Estrutural e Biológica, liderado pelo Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon, atua na área da Química Inorgânica preparativa no intuito de sintetizar e caracterizar compostos de coordenação com elementos de transição e de potencial interesse medicinal, utilizando classes de agentes complexantes com atividades biológicas conhecidas e reportadas.

A aplicação medicinal dos agentes complexantes e compostos de coordenação obtidos é dividida basicamente em duas frentes. A primeira consiste na utilização de isótopos não radioativos, como Re<sup>186</sup>, Ga<sup>65</sup> e In<sup>113</sup>, que apresentam alta similaridade a isótopos radioativos, no intuito de obter possíveis agentes de contraste. A segunda frente baseia-se na utilização de uma série de elementos de transição (vanádio, molibdênio, rênio, ferro, cobalto, níquel, paládio, platina, cobre e ouro) com o intuito de obter candidatos a fármacos para diversas doenças e desordens (tuberculose, doença de Chagas, leishmaniose e cânceres).

### 2. OBJETIVOS

Este projeto teve como objetivo a síntese e caracterização de ligantes das classes das hidrazonas, de potencial biológico, e estudar a complexação destes e de um ligante pirona, com vanádio. Os complexos obtidos foram caracterizados e, a partir da determinação da estrutura molecular, foi avaliada a atividade biológica *in vitro* dos mesmos contra cepas de *Trypanosoma cruzi* (agente etiológico da doença de Chagas) assim como a citotoxicidade dos compostos produzidos com relação a células sadias.

Os objetivos do projeto subdividiram-se em:

- Síntese e caracterização estrutural dos agentes complexantes hidrazonas de interesse;

Síntese e caracterização estrutural dos complexos de oxovanádio mistos com o centro (VO)<sup>3+</sup> na forma "3+1" coordenado às hidrazonas tridentadas e íons alcóxidos (metóxido, etóxido e n-propóxido);

Síntese e caracterização estrutural dos complexos binucleares de oxovanádio(V) com os ligantes hidrazonas;

Síntese e caracterização estrutural dos complexos de oxovanádio mistos com o centro (VO)<sup>3+</sup> na forma "3+2" coordenado às hidrazonas tridentadas e um íon maltolato;

- Avaliação da atividade tripanocida dos complexos e ligantes sintetizados;

 Avaliação da citotoxicidade em células sadias dos complexos e ligantes sintetizados;

### **3. PARTE EXPERIMENTAL**

#### 3.1. Solventes

Os solventes utilizados no trabalho foram adquiridos das empresas J. T. Baker, Synth, Vetec e Qhemis. Os solventes deuterados utilizados nas análises de ressonância magnética nuclear foram adquiridos da CIL (*Cambridge Isotope Laboratories*) por intermédio da Tedia Brazil e foram utilizados sem tratamento prévio.

### 3.2. Materiais de partida

O complexo de partida [VO(acac)<sub>2</sub>] e os reagentes orgânicos 2hidroxiacetofenona, 1,3-benzoilacetona, 2-tiofenohidrazida e maltol utilizados nesse trabalho foram adquiridos comercialmente da Sigma-Aldrich e utilizados sem qualquer tratamento prévio.

### 3.3. Instrumentação

Os produtos encontrados foram caracterizados por meio de ponto de fusão, condutimetria, análise elementar (CHN), espectrofotometria nas regiões do infravermelho e UV-Vis, ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e difração de raios X em monocristal.

### 3.3.1. Condutimetria

As condutividades dos complexos obtidos foram medidas em um condutivímetro Orion Star Series, calibrado com uma solução de cloreto de sódio 692 ppm e sendo utilizado como solvente nas análises o dimetilsulfóxido. As análises foram realizadas duas vezes, uma instantaneamente depois da preparação das soluções de concentração  $10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup> e outra 24 horas depois, de forma a avaliar a estabilidade desses compostos em solução. O intervalo de valores obtidos na condutimetria referentes a eletrólito na proporção 1:1 varia de 20 a 62 µS cm<sup>-1</sup> para DMSO [50].

### 3.3.2. Análise Elementar

As porcentagens dos elementos C, H e N para os ligantes e complexos sintetizados foram determinadas através de um analisador Leco Instruments, modelo Truspec Micro CHNS-O, do Departamento de Ciências Exatas da Universidade Federal de Alfenas, por intermédio do Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida.

### 3.3.3. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Os espectros foram obtidos na região de 400 a 4000 cm<sup>-1</sup> em um espectrofotômetro por transformada de Fourier Shimadzu modelo IR PRESTIGE 21, com resolução de 4 cm<sup>-1</sup>. As amostras foram preparadas em pastilhas de brometo de potásso de grau espectroscópico na proporção de 1:150 mg (composto : KBr).

### 3.3.4. Espectrofotometria de absorção na região do UV-Vis.

Os espectros de absorbância das amostras foram obtidos em um espectrofotômetro Shimadzu modelo UV-1800 em uma janela de comprimentos de onda com variação de 200 a 800 nm. O solvente utilizado foi o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

### 3.3.5. Ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H

As análises de RMN foram realizadas em um espectrômetro Bruker Nano 400 do Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos ou em um equipamento Agilent 400/54 Premium Shielded da Central Analítica do IQSC-USP, ambos operando na frequência de 400 MHz para os núcleos de <sup>1</sup>H.

### 3.3.6. Difração de raios X em monocristal

A coleta dos dados cristalográficos obtidos foi efetuada utilizando a radiação Mo-K $\alpha$  ( $\lambda$  = 71,073 pm), com monocromador de grafite, no difratômetro Bruker APEX II Duo do IQSC-USP. As estruturas foram resolvidas por métodos diretos usando SHELXS-97 [51] e refinadas com SHELXL-97 [52]. As posições dos átomos de hidrogênio foram calculadas usando a opção *riding model* do SHELXL-97. Para as estruturas que apresentarem desordens durante o refinamento, será atribuída como A a posição desordenada com maior fator de ocupação, enquanto que a posição de menor fator de ocupação será designada por B.

### 3.4. Ensaios para avaliação do potencial tripanocida dos produtos obtidos

Os experimentos para avaliação do potencial tripanocida *in vitro* dos ligantes e complexos sintetizados assim como os ensaios de citotoxicidade *in vitro* dos fármacos foram realizados no Departamento de Bioquímica e Imunologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, no laboratório de Imunoparasitologia, pela doutoranda Zumira Aparecida Carneiro, do GQIEB, sob coordenação do Professor Dr. João Santana da Silva. A cepa de *Trypanosoma cruzi* utilizada nesses estudos foi a *Tulahuen-lac Z* nas formas tripomastigota e amastigota.

Inicialmente, foram realizados ensaios *in vitro* utilizando diversas concentrações dos ligantes H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> e H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> e seus respectivos complexos metálicos para determinar as atividades tripanocida. Como controle da atividade antiparasitária dos candidatos a fármacos testados foi utilizada como fármaco de referência o benzinidazol (BZN) e como solvente para solubilização das substâncias foi utilizado o dimetilsulfóxido. Células LLCMK2 (células epiteliais de rins de macacos) foram ressuspensas em meio de cultura RPMI sem vermelho de fenol (Gibco) contendo 10,0 % de soro bovino fetal e antibiótico a uma concentração de 2,0 x 10<sup>3</sup> células/poço e foram cultivadas em placas de 96 poços por 24 h. As células foram infectadas com 1,0 x  $10^4$  tripomastigotas da cepa Tulahuen-lac Z e após 24 h, triplicatas dos compostos testados foram adicionados em cultura, em diluições seriadas (1000 µM a 0,24 µM). O Benzonidazol<sup>®</sup> (Roche) foi utilizado como referência e apenas meio de cultura como controle negativo. Após 5 dias de cultura, foi adicionado 50 µl de PBS contendo 0,5 % de Triton X-100, para lise das células e 100 μM de CPRG (Chlorophenol Red-β-D-galactoside), como substrato para a βgalactosidase. As placas foram incubadas a 37,0 °C por 4 h e a absorbância foi lida a 570 nm [53]. Quanto mais parasitos nos poços de cultura, maior a conversão da CPRG pela β-galactosidase e, consequentemente, maior a absorbância no espectrofotômetro.

#### 3.5. Citotoxicidade dos fármacos in vitro

Células do baço de camundongos C57BL6 foram isoladas macerando-se o tecido em meio RPMI 1640 (Gibco) sobre um filtro com poro de 100 µm. As células isoladas foram centrifugadas a 1500 rpm por 10 minutos e as hemáceas foram lisadas com tampão de lise por 5 minutos à temperatura ambiente. As células foram lavadas, contadas e ressuspensas em RPMI contendo 10,0 % de soro fetal bovino. Em uma placa de 96 poços, as células do baço foram plaqueadas em triplicata e incubadas por 24 h, com os diferentes compostos em diferentes concentrações diluídas em PBS. O Benzonidazol<sup>®</sup> foi utilizado como droga de referência e Tween-20 foi utilizado como controle positivo para mortalidade das células. Após o período de incubação, as células foram lavadas e incubadas com iodeto de propídio na concentração de 10 µg mL<sup>-1</sup>. A aquisição das células foi realizada dentro de 15 min utilizando-se um citômetro de fluxo (FACSCantoII - BD) e a análise dos dados foi feita através do programa FloowJo (Tree Star).

### 3.6. Síntese dos agentes complexantes

As hidrazonas  $H_2L^1$  e  $H_2L^2$  foram sintetizadas a partir de pequenas modificações de procedimento já descrito [54]. Na síntese do ligante  $H_2L^1$ , uma solução de 1,3-benzoilacetona (4,0 mmol) em 10 mL de MeOH foi adicionada a uma solução de 2-tiofenohidrazida (4,0 mmol) em 10 mL de MeOH. A mistura foi refluxada durante 1h promovendo a reação de desidratação que culminou com a obtenção de uma solução amarela límpida (Esquema 1). Esta solução foi lentamente evaporada até o aparecimento de um produto cristalino incolor. Os cristais foram então filtrados, lavados com n-hexano e secos a vácuo.



Esquema 1. Síntese do agente complexante  $H_2L^1$ .

 $\begin{array}{l} H_2L^1: \mbox{ Cor: incolor. Rendimento: 75 \% (860 mg). Ponto de fusão: 161-163 °C. Análise elementar calculada para C_{15}H_{14}N_2O_2S (286,34 g mol^{-1}): C, 62,92; H, 4,93; N, 9,78; S, 11,20 %. Encontrada: C, 62,41; H, 4,94 ; N, 9,06 %. IV (v<sub>máx</sub> / cm<sup>-1</sup>): 3099 v(O-H), 1635, 1610, 1514, 1445 v(C=O)+ v(C=N)+ v(C=C). UV-Vis, solução em CH_2Cl_2 com concentração de 1,0 x 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> [<math>\lambda_{máx}$  / nm ( $\epsilon$  / L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)]: 254 (25.600), 284 (22.600). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; ppm): 2,15 (t, <sup>4</sup>J = 0,98 Hz, 3H); 3,00 (dq, <sup>2</sup>J = 18,83 Hz, <sup>4</sup>J = 0.98 Hz, 1H); 3,35 (dq, <sup>2</sup>J = 18,83 Hz, <sup>4</sup>J = 0,98 Hz, 1H); 5,29 (s, 1H), 7,12 (dd, <sup>3</sup>J = 5,14 Hz, <sup>3</sup>J = 3,91 Hz, 1H); 7,29 - 7,45 (m, 5H); 7.61 (dd, <sup>3</sup>J = 4,89 Hz, <sup>4</sup>J = 1,22 Hz, 1H); 8.12 (dd, <sup>3</sup>J = 3,91 Hz, <sup>4</sup>J = 1,22 Hz, 1H). \end{array}

Para a síntese do ligante H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>, uma solução de 2-tiofenohidrazida (4,2 mmol) em 15 ml de EtOH foi adicionada a uma solução de 2-hidroxiacetofenona (8,32 mmol) em 15 ml de EtOH, sob agitação constante (Esquema 2). A mistura foi refluxada durante 2h e após a ocorrência da reação de desidratação uma solução amarela clara foi obtida. Após resfriar até a temperatura ambiente, a solução foi acondicionada a -15 °C durante uma noite, ocorrendo a formação de cristais incolores, que foram filtrados, lavados com n-hexano e secos em vácuo.


$H_2L^2$ : Cor: incolor. Rendimento: 95 % (1,04 g). Ponto de fusão: 180 °C. Análise elementar calculada para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (260,31 g mol<sup>-1</sup>): C, 59,98; H, 4,65; N, 10,76; S, 12,32 %. Encontrada: C, 60,72 ; H, 4,31 ; N, 9,75 %. IV (v<sub>máx</sub> / cm<sup>-1</sup>): 3200 v(O-H), 3105 v(N-H), 1636, 1605, 1533, 1448 v(C=O)+ v(C=N)+ v(C=C). UV-Vis, solução em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com concentração de 1,0 x 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> [ $\lambda_{máx}$  / nm (ε / L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)]: 288 (28.200), 368 (18.300). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>; ppm): 2,48 (s, 3H) pico sobreposto com sinal de DMSO residual; 6,88 – 6,92 (m, 2H); 7,25 (dd alargado, <sup>3</sup>J = 4,16 Hz, <sup>3</sup>J = 4,40 Hz, 1H); 7,30 (td, <sup>3</sup>J = 7,83 Hz, <sup>4</sup>J = 1,22 Hz, 1H); 7,63 (d, <sup>3</sup>J = 7,58 Hz, 1H) sinal alargado; 7,91 (dd, <sup>3</sup>J = 4,89 Hz, <sup>4</sup>J = 0,73 Hz, 1H); 8,03 (d, <sup>3</sup>J = 3,42 Hz, 1H) sinal alargado; 11,27 (s, 1H); 13,19 (s, 1H).

### 3.7. Síntese dos compostos de coordenação

### 3.7.1. Complexos mistos de oxovanádio com hidrazonas e íons alcóxido

Os complexos mistos, com um ligante tridentado da classe das hidrazonas e um íon alcóxido coordenados ao centro de vanadila (VO<sup>3+</sup>) foram sintetizados através de procedimentos simples, a partir de pequenas modificações de método descrito em literatura [55]. Uma quantia de 0,2 mmol (53,0 mg) do precursor [VO(acac)<sub>2</sub>] foi solubilizada em 8,0 mL do álcool de interesse, para a coordenação do respectivo alcóxido, e deixada em agitação. Em seguida adicionou-se uma solução com 0,2 mmol do ligante  $H_2L^1$  (57,5 mg) (Esquema 3) ou  $H_2L^2$  (52,1 mg) (Esquema 4) também em 8 mL do álcool de interesse, lentamente e sob constante agitação. Com poucos segundos do contato entre os reagentes a solução verde do composto de partida passou instantaneamente para uma coloração castanha escura e foi mantida em agitação durante 1h. As soluções-mães foram então deixadas evaporando lentamente a temperatura ambiente e cristais castanhos foram obtidos. Os cristais desses compostos foram filtrados, lavados com n-hexano e secos em vácuo. Esquema 3. Síntese dos complexos mistos de oxovanádio com a hidrazona (L<sup>1</sup>)<sup>2-</sup> e os íons alcóxidos de interesse.



[VOL<sup>1</sup>OMe] (**1**): Cor: castanho. Rendimento: 93 % (71 mg). Ponto de fusão: 178 °C. Análise elementar calculada para  $C_{16}H_{15}N_2O_4SV$  (382,30 g mol<sup>-1</sup>): C, 50,27; H, 3,95; N, 7,33; S, 8,39 %. Encontrada: C, 49,34 ; H, 3,46 ; N, 6,86 %. IV ( $v_{máx} / cm^{-1}$ ): 1591, 1556, 1474, 1435 v(C=O)+ v(C=N)+ v(C=C), 976 v(V=O). UV-Vis, solução em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com concentração de 1,0 x 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> [ $\lambda_{máx}$  / nm (ε / L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)]: 289 (31.700), 363 (20.600). Condutividade molar, solução em DMSO com concentração de 1,0 x 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup> (µS cm<sup>-1</sup>): imediato, 7,97; após 24h: 11,04.

[VOL<sup>1</sup>OEt] (**2**): Cor: castanho. Rendimento: 62 % (49 mg). Ponto de fusão: 137-139 °C. Análise elementar calculada para  $C_{17}H_{17}N_2O_4SV$  (396,33 g mol<sup>-1</sup>): C, 51,52; H, 4,32; N, 7,07; S, 8,09 %. Encontrada: C, 51,15 ; H, 4,08 ; N, 6,55 %. IV ( $v_{máx} / cm^{-1}$ ): 1595, 1560, 1477, 1433 v(C=O)+ v(C=N)+ v(C=C), 982 v(V=O). UV-Vis, solução em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com concentração de 1,0 x 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> [ $\lambda_{máx}$  / nm (ε / L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)]: 286 (23.500), 366 (15.100). Condutividade molar, solução em DMSO com concentração de 1,0 x 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup> (µS cm<sup>-1</sup>): imediato, 9,47; após 24h: 11,33.

[VOL<sup>1</sup>OProp] (**3**): Cor: castanho. Rendimento: 77 % (63 mg). Ponto de fusão: 127-129 °C. Análise elementar calculada para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SV (410,35 g mol<sup>-1</sup>): C, 52,68; H, 4,67; N, 6,83; S, 7,81 %. Encontrada: C, 51,06 ; H, 4,77 ; N, 6,23 %. IV (v<sub>máx</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1595, 1560, 1477, 1433 v(C=O)+ v(C=N)+ v(C=C), 984 v(V=O). UV-Vis, solução em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com concentração de 1,0 x 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> [ $\lambda_{máx}$  / nm (ε / L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)]: 288 (28.200), 368 (18.300). Condutividade molar, solução em DMSO com concentração de 1,0 x 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup> (µS cm<sup>-1</sup>): imediato, 7,68; após 24h: 10,96. Esquema 4. Síntese dos complexos mistos de oxovanádio com a hidrazona (L<sup>2</sup>)<sup>2-</sup> e os íons alcóxidos de interesse.



[VOL<sup>2</sup>OMe] (**6**): Cor: castanho. Rendimento: 92 % (65 mg). Ponto de fusão: 147 °C. Análise elementar calculada para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SV (356,26 g mol<sup>-1</sup>): C, 47,20; H, 3,68; N, 7,86; S, 9,00 %. Encontrada: C, 45,95 ; H, 3,49 ; N, 7,55 ; S, %. IV (v<sub>máx</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1584, 1552, 1498, 1438 v(C=O)+ v(C=N)+ v(C=C), 976 v(V=O). UV-Vis, solução em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com concentração de 1,0 x 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> [ $\lambda_{máx}$  / nm (ε / L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)]: 278 (59.800), 330 (55.600), 403 (23.200). Condutividade molar, solução em DMSO com concentração de 1,0 x 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup> (µS cm<sup>-1</sup>): imediato, 8,76; após 24h: 9,89.

[VOL<sup>2</sup>OEt] (7): Cor: castanho. Rendimento: 90 % (66 mg). Ponto de fusão: 154-156 °C. Análise elementar calculada para  $C_{15}H_{15}N_2O_4SV$  (370,29 g mol<sup>-1</sup>): C, 48,65; H, 4,08; N, 7,57; S, 8,66 %. Encontrada: C, 47,25 ; H, 3,98 ; N, 7,41 ; S, %. IV ( $v_{máx} / cm^{-1}$ ): 1597, 1560, 1508, 1439 v(C=O)+ v(C=N)+ v(C=C), 982 v(V=O). UV-Vis, solução em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com concentração de 1,0 x 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> [ $\lambda_{máx} / nm$  ( $\epsilon / L mol^{-1} cm^{-1}$ )]: 278 (33.800), 330 (30.300), 403 (13.400). RMN <sup>1</sup>H, duas espécie em solução [dímero (CDCl<sub>3</sub>; ppm)]: 1,25 (t, <sup>3</sup>J = 7,09 Hz, 6H), 2,45 (s, 6H), 3,75 (q, <sup>3</sup>J = 7,09 Hz, 4H), 6,76 (dd, <sup>3</sup>J = 3,67 Hz, <sup>3</sup>J = 4,89 Hz, 2H), 7,13-7,21 (m, 4H), 7,34-7,35 (m, 2H), 7,36 (dd, <sup>3</sup>J = 5,14 Hz, <sup>4</sup>J = 1,22 Hz, 2H), 7,70 (td, <sup>3</sup>J = 7,09 Hz, <sup>4</sup>J = 1,47 Hz, 2H), 7,80 (dd, <sup>3</sup>J = 7,58 Hz, <sup>4</sup>J = 1,47 Hz, 2H). [molécula igual a encontrada no estado sólido (CDCl<sub>3</sub>; ppm)]: 1,68 (t, <sup>3</sup>J = 7,09 Hz, 3H), 3,00 (s, 3H), 5,47 (q, <sup>3</sup>J = 7,09 Hz, 2H), 7,13-7,21 (m, 3H), 7,52 (dd, <sup>3</sup>J = 3,42 Hz, <sup>4</sup>J = 1,22 Hz, 1H), 7,58 (dd, <sup>3</sup>J = 7,34 Hz, <sup>4</sup>J = 1,71 Hz, 1H), 7,82 (dd, <sup>3</sup>J = 3,42 Hz, <sup>4</sup>J = 1,22 Hz, 1H), 7,90 (dd, <sup>3</sup>J = 8,31 Hz, <sup>4</sup>J = 1,71 Hz, 1H). Condutividade molar, solução em DMSO com concentração de 1,0 x 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup> ( $\mu$ S cm<sup>-1</sup>): imediato, 8,38; após 24h: 13,63.

[VOL<sup>2</sup>OProp] (**8**): Cor: castanho. Rendimento: 86 % (66 mg). Ponto de fusão: 157 °C. Análise elementar calculada para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SV (384,32 g mol<sup>-1</sup>): C, 50,00; H, 4,46; N, 7,29; S, 8,34 %. Encontrada: C, 48,93 ; H, 4,48 ; N, 7,17 %. IV (v<sub>máx</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1597, 1560, 1502, 1439 v(C=O)+ v(C=N)+ v(C=C), 978 v(V=O). UV-Vis, solução em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com concentração de 1,0 x 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> [ $\lambda_{máx}$  / nm (ε / L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)]: 278 (30.200), 330 (26.900), 403 (12.300). Condutividade molar, solução em DMSO com concentração de 1,0 x 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup> (µS cm<sup>-1</sup>): imediato, 4,99; após 24h: 6,71.

## 3.7.2. Síntese dos complexos binucleares de oxovanádio com hidrazonas ligados por pontes µ-oxo

A síntese dos dímeros foi realizada a partir de pequenas modificações de método descrito em literatura [55]. Uma massa de 53,0 mg (0,2 mmol) do composto de partida [VO(acac)<sub>2</sub>] foi solubilizada em 8,0 mL de MeCN e a solução obtida foi deixada em agitação. Em seguida adicionou-se sob agitação constante uma solução de 0,2 mmol das hidrazonas H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> (57,5 mg) (Esquema 5) ou H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> (52,1 mg) ( Esquema 6 6) em MeCN, ocorrendo uma mudança de coloração para castanho escuro em poucos minutos. O sistema foi então levado ao refluxo e mantido nessas condições reacionais por 3h. Ao final desse período soluções castanhas bastante escuras foram obtidas. A solução-mãe do produto [(VOL<sup>1</sup>)<sub>2</sub>( $\mu$ -O)] (4) foi mantida em refrigerador durante uma noite sendo obtidos cristais negros opacos. Esse produto foi então recristalizado de uma mistura de acetonitrila e tolueno em uma proporção aproximada de 5:1 MeCN:tolueno, por evaporação lenta monocristais castanhos susceptíveis a análise por difração de raios X foram obtidos. No caso do produto [(VOL<sup>2</sup>)<sub>2</sub>( $\mu$ -O)] (9), monocristais foram obtidos diretamente a partir da evaporação da solução-mãe.

## PARTE EXPERIMENTAL



Esquema 5. Síntese do complexo binuclear  $[(VOL^1)_2(\mu-O)]$  (4).

[(VOL<sup>1</sup>)<sub>2</sub>(μ-O)] (**4**): Cor: castanho. Rendimento: 46 % (34 mg). Ponto de fusão: 224-226 °C. Análise elementar calculada para C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>V<sub>2</sub> (718,53 g mol<sup>-1</sup>): C, 50,15; H, 3,37; N, 7,80; S, 8,92 %. Encontrada: C, 48,92; H, 2,86 ; N, 7,26 %. IV (v<sub>máx</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1595, 1556, 1476, 1435 v(C=O)+ v(C=N)+ v(C=C), 989 v(V=O), 852 v(V-O-V). UV-Vis, solução em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com concentração de 1,0 x 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> [ $\lambda_{máx}$  / nm (ε / L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)]: 290 (32.800), 371 (21.300). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; ppm): 2,27 (s, 6H); 6,34 (s, 2H); 6,92 (dd, <sup>3</sup>J = 4,40 Hz, <sup>3</sup>J = 4,16 Hz, 2H); 7,20 (d, <sup>3</sup>J = 2.93 Hz, 2H); 7,36 (d, <sup>3</sup>J = 4.65 Hz, 2H); 7,48 – 7,55 (m, 6H); 8,06 (d, <sup>3</sup>J = 6,36 Hz, 4H). Condutividade molar, solução em DMSO com concentração de 1,0 x 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup> (µS cm<sup>-1</sup>): imediato, 21,28; após 24h: 27,98.

Esquema 6. Síntese do complexo binuclear  $[(VOL^2)_2(\mu-O)]$  (9).



[(VOL<sup>2</sup>)<sub>2</sub>(μ-O)] (**9**): Cor: castanho. Rendimento: 84 % (60 mg). Ponto de fusão: 213 °C. Análise elementar calculada para C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>V<sub>2</sub> (666,46 g mol<sup>-1</sup>): C, 46,86; H, 3,02; N, 8,41; S, 9,62 %. Encontrada: C, 45,63 ; H, 2,74 ; N, 7,97 %. IV (v<sub>máx</sub> / cm<sup>-1</sup>): 1597, 1581, 1556, 1506, 1439 v(C=O)+ v(C=N)+ v(C=C), 1001 v(V=O), 852 v(V-O-V). UV-Vis, solução em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com concentração de 1,0 x 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> [ $\lambda_{máx}$  / nm (ε / L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)]: 279 (63.100), 328 (59.000), 403 (24.000). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; ppm): 2,45 (s, 6H), 6,76 (dd, <sup>3</sup>J = 4,84 Hz, <sup>4</sup>J = 3,67 Hz, 2H), 7,17 (dd, <sup>3</sup>J = 3,67 Hz, <sup>4</sup>J = 1,22 Hz, 2H), 7,20 (td, <sup>3</sup>J = 7,09 Hz, <sup>4</sup>J = 1,22 Hz, 2H), 7,34 – 7,35 (m, 2H), 7,36 (dd, <sup>3</sup>J = 5,14 Hz, <sup>4</sup>J = 1,22 Hz, 2H), 7,70 (td, <sup>3</sup>J = 7,34 Hz, <sup>4</sup>J = 1,47 Hz, 2H), 7,80 (dd, <sup>3</sup>J = 8,07 Hz, <sup>4</sup>J = 1,47 Hz, 2H). Condutividade molar, solução em DMSO com concentração de 1,0 x 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup> (µS cm<sup>-1</sup>): imediato, 7,79; após 24h: 8,91.

# 3.7.3. Complexos mistos de oxovanádio na forma "3+2" com hidrazonas e maltol

De forma a obter complexos mais estáveis, com esferas de coordenação completamente preenchidas (complexos octaédricos), optou-se pela síntese de complexos mistos de oxovanádio na forma "3+2", que representa o centro vanadila coordenado a um ligante tridentado e um ligante bidentado. Esse tipo de complexo tende a apresentar uma estrutura mais estável do que um na forma "3+1" devido efeito quelato [44]. Neste estudo, os ligantes tridentados utilizados foram as hidrazonas  $H_2L^1$  e  $H_2L^2$  sintetizadas em laboratório, sendo o bidentado um ligante comercial, a pirona maltol.

O procedimento adotado na síntese desses complexos mistos envolveu variações de método já descrito [56], sendo este dividido em duas etapas. Na primeira, uma massa de 0,080 g (0,3 mmol) do precursor [VO(acac)<sub>2</sub>] foi solubilizada em 8,0 mL de  $CH_2Cl_2$  e adicionada a soluções com 0,3 mmol das hidrazonas  $H_2L^1$  (85,9 g) (Esquema 7) ou  $H_2L^2$  (78,1 mg) (Esquema 8) em 8,0 mL de  $CH_2Cl_2$  sob agitação. As misturas foram deixadas em agitação durante poucos minutos em temperatura ambiente, sendo obtidas soluções límpidas castanhas. Após essa primeira etapa, foram adicionadas lentamente aos sistemas soluções com 0,038 g (0,3 mmol) de Hmal em 5 mL  $CH_2Cl_2$ . A solução foi mantida em agitação por mais 2h, com a obtenção de uma solução vermelha escura ao fim desse período de reação. Um pequeno volume de MeOH foi adicionado lentamente aos sistemas e

após a evaporação da solução obtida, monocristais vermelhos foram obtidos para o produto [VOL<sup>2</sup>(mal)] (**10**), enquanto que um precipitado cristalino negro foi obtido para o complexo [VOL<sup>1</sup>(mal)] (**5**). O sólido escuro obtido foi recristalizado com uma mistura 4:1 de CHCl<sub>3</sub>:EtOH e cristais prismáticos vermelhos aptos para a análise por difração de raios X foram obtidos.

Esquema 7. Síntese do complexo misto [VOL<sup>1</sup>(mal)] (5).



[VOL<sup>1</sup>(mal)] (**5**): Cor: vermelho. Rendimento: 96 % (136 mg). Ponto de fusão: 182-184 °C. Análise elementar calculada para  $C_{15}H_{17}N_2O_6SV$  (476,38 g mol<sup>-1</sup>): C, 52,95; H, 3,60; N, 5,88; S, 6,73 %. Encontrada: C, 51,66 ; H, 3,78 ; N, 5,58 %. IV ( $v_{máx} / cm^{-1}$ ): 1622, 1585, 1548, 1450, 1431 v(C=O)+ v(C=N)+ v(C=C), 980 v(V=O). UV-Vis, solução em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com concentração de 1,0 x 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> [ $\lambda_{máx} / nm$  ( $\epsilon / L$  mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)]: 281 (31.000), 378 (12.520), 470 (9.520). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; ppm): 2,59 (s, 3H); 2,68 (s, 3H); 6,13 (s, 1H); 6,47 (d, <sup>3</sup>J = 5,38 Hz, 1H); 7,01 (dd, <sup>3</sup>J = 4,89 Hz, <sup>3</sup>J = 3,67 Hz, 1H); 7,37 (dd, <sup>3</sup>J = 5,14 Hz, <sup>4</sup>J = 1,22 Hz, 1H); 7,38-7,42 (m, 3H); 7,53 (dd, <sup>3</sup>J = 3,67 Hz, HZ, <sup>4</sup>J = 1,22 Hz, 1H); 7,80 (dd, <sup>3</sup>J = 7,58 Hz, <sup>4</sup>J = 1,71 Hz, 2H); 7,84 (d, <sup>3</sup>J = 5,38 Hz, 1H). Condutividade molar, solução em DMSO com concentração de 1,0 x 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup> (µS cm<sup>-1</sup>): imediato, 7,47; após 24h: 10,36.

Esquema 8. Síntese do complexo misto [VOL<sup>2</sup>(mal)] (10).



[VOL<sup>2</sup>(mal)] (**10**): Cor: vermelho. Rendimento: 81 % (109 mg). Ponto de fusão: 223-225 °C. Análise elementar calculada para  $C_{19}H_{15}N_2O_6SV$  (450,33 g mol<sup>-1</sup>): C, 50,67; H, 3,36; N, 6,22; S, 7,12 %. Encontrada: C, 48,64 ; H, 3,03 ; N, 5,64 %. IV ( $v_{máx} / cm^{-1}$ ): 1620, 1593, 1553, 1508, 1440 v(C=O)+ v(C=N)+ v(C=C), 970 v(V=O). UV-Vis, solução em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com concentração de 1,0 x 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> [ $\lambda_{máx} / nm$  ( $\epsilon / L$  mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)]: 280 (41.900), 342 (23.400), 442 (12.700). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; ppm): 2,67 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 6,49 (d, <sup>3</sup>J = 5,38 Hz, 1H), 7,00 (dd, <sup>3</sup>J = 8,31 Hz, <sup>4</sup>J = 0,98 Hz, 1H), 7,04 (td, <sup>3</sup>J = 7,58 Hz, <sup>4</sup>J = 1,22 Hz, 1H), 7,04 (d, <sup>3</sup>J = 8,56 Hz, 1H), 7,42 (dd, <sup>3</sup>J = 5,14 Hz, <sup>4</sup>J = 1,22 Hz), 7,50 (td, <sup>3</sup>J = 7,34 Hz, <sup>4</sup>J = 1,71 Hz, 1H), 7,62 (dd, <sup>3</sup>J = 3,67 Hz, <sup>4</sup>J = 1,22 Hz), 7,80 (dd, <sup>3</sup>J = 8,07 Hz, <sup>4</sup>J = 1,47 Hz, 1H), 7,85 (d, <sup>3</sup>J = 5,38 Hz, 1H). Condutividade molar, solução em DMSO com concentração de 1,0 x 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup> (µS cm<sup>-1</sup>): imediato, 1,90; após 24h: 5,91.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 4.1. Espectrofotometria de absorção na região do infravermelho

A espectroscopia na região do infravermelho oferece informações sobre a ocorrência das reações e também sobre a provável estrutura dos ligantes e complexos formados. A saída parcial ou total dos ligantes presentes nos precursores utilizados em cada reação, assim como a coordenação dos ligantes de trabalho foram monitoradas através desta técnica, comparando-se os espectros dos complexos obtidos com os espectros dos precursores. A partir do espectro no infravermelho, também é possível comparar os efeitos da coordenação através das ligações metal-ligante do complexo, no deslocamento de bandas e variação da energia dos modos vibracionais. As principais bandas utilizadas na caracterização dos produtos estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1	. Bandas no IV importantes na	caracterização	dos ligantes e	produtos utilizados no
estudo.	valores em números de onda: o	cm⁻¹).		

Composto	v(О-Н)	v(N-H)	v(C=O)	v(C=N)	v(C=C)	v(V=0)	v(V-O-V)
$H_2L^1$	3099(M)		1635(M),1610(F)	1514(F)	1445(F)		
$H_2L^2$	3200(M)	3105(M)	1636,1605(F)	1533(F)	1448(F)		
Hmal	3260(M)		1654(F)		1462(M)		
1			1591,1556(F)	1513(F)	1474,1435(F)	976(F)	
2			1595(f),1560(F)	1510(M)	1477,1433(M)	982(F)	
3			1595(M),1560(F)	1508(M)	1477,1433(M)	984(F)	
4			1595(M),1556(F)	1516(M)	1476,1435(M)	989(F)	847(F)
5			1622,1585,1548(F)	1508(M)	1477,1435(M)	980(F)	
6			1584,1552(F)	1498(F)	1470(M),1439(F)	976(F)	
7			1597,1560(F)	1508(M)	1474(M),1439(F)	982(F)	
8			1597,1560(F)	1502(M)	1474(M),1439(F)	978(F)	
9			1597,1556(F)	1506(M)	1472(M),1439(F)	1001(F)	852(M)
10			1620,1593,1553(F)	1508(M)	1471(M),1440(F)	970(F)	

A formação dos ligantes  $H_2L^1 e H_2L^2$  é evidenciada através de bandas características para os modos vibracionais v(O-H) que podem ser observadas em 3099 e 3200 cm<sup>-1</sup> para os ligantes  $H_2L^1 e H_2L^2$  respectivamente. Para o ligante  $H_2L^2$  também é observada uma banda relativa ao modo vibracional v(N-H) em 3105 cm<sup>-1</sup>. Essas bandas são observadas no espectro em intensidade média, perfil esperado para esses modos vibracionais em compostos da classe das hidrazonas [57]. Podem ser observadas também bandas para v(C=O), v(C=N) e v(C=C), respectivamente em 1635 / 1610, 1514 e 1445 cm<sup>-1</sup> para o agente complexante  $H_2L^2$  (Figura 5) e em 1636 / 1604, 1533 e 1448 cm<sup>-1</sup> para o ligante livre  $H_2L^2$  (Figura 6), bandas essas importantes na análise da formação dos compostos de coordenação. A comparação do número de onda em que essas bandas ocorrem nos complexos e nos ligantes é de grande importância para entender os efeitos eletrônicos oriundos da coordenação dos agentes complexantes ao centro metálico de vanádio, assim como o monitoramento das quebras de ligações dos precursores e formação de novas ligações nos complexos.



Figura 5. Espectro de absorção no infravermelho para o ligante  $H_2L^1$ .



Como abordado na seção de ressonância magnética nuclear, compostos imínicos derivados da benzoilacetona como o agente complexante  $H_2L^1$  podem apresentar um equilíbrio químico em solução, que faz com que os mesmos possam ser observados em duas formas conformacionais, uma ciclizada e uma aberta, sendo que a segunda permitiria a coordenação do ligante ao centro metálico. Como será apresentado pelas análises apresentadas, ao contrário do esperado, este equilíbrio não ocorre para o ligante  $H_2L^1$ , sendo o mesmo encontrado apenas na conformação fechada. Dessa forma, a abertura do anel que forma a estrutura deve ocorrer durante a coordenação ao centro metálico. Também através dos dados de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e difração de raios x em monocristal, pode-se determinar que a conformação apresentada pelo ligante  $H_2L^2$  em sua forma livre é a aberta.

Como o agente complexante H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> apresenta-se em conformações diferentes quando na forma livre e na coordenada, as informações fornecidas pelos espectros no infravermelho para os complexos derivados do mesmo não são suficientes para inferir qual a carga do ligante após a coordenação, sendo necessário o auxílio de

outras técnicas de caracterização. Essa limitação ocorre pois o segundo próton ácido que dissociaria para a coordenação do ligante em modo bidentado é um dos hidrogênios que formam o grupo metileno e as bandas associadas a esse grupo não são observadas no espectro do ligante, já que o estiramento v(C-H) e a deformação em forma de tesoura para o grupo CH<sub>2</sub>, possuem baixa intensidade e aparecem em regiões em que bandas de maior intensidade se destacam (aproximadamente 2900 e 1450 cm<sup>-1</sup>, respectivamente) [58]. Por outro lado, esse tipo de indício pode ser obtido a partir da análise dos espectros para os complexos sintetizados a partir do ligante  $H_2L^2$ , já que o ligante apresenta a mesma conformação tanto na forma livre quanto quando coordenado, e o desaparecimento da banda relativa a v(N-H) pode ser observado nos espectros dos produtos. Os espectros obtidos para os complexos de 1 a 4 possuem perfis similares. Nos quatro primeiros não são observadas bandas relativas ao modo vibracional v(O-H) e para os complexos de 6 a 9, além de não serem observadas as bandas nas regiões características de v(O-H), também ocorre o desaparecimento dos modos vibracionais v(N-H), indício da coordenação do agente complexante H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> ao centro metálico de forma dianiônica. com a desprotonação dos hidrogênios oriundos desses dois grupos. A existência desses modos vibracionais associados a v(O-H) e v(N-H) nos ligantes livres corroboram com o aparecimento de ligações de hidrogênio através do empacotamento gerado na cristalização dessas estruturas, como observado na seção de difração de raios X em monocristais (seção 4.4).

Para todos os complexos acima citados, que apresentam perfis espectrais similares, além do desaparecimento dessas bandas podem ser observados deslocamentos das bandas referentes aos modos vibracionais v(C=O), v(C=N) e v(C=C) pelos efeitos da coordenação do ligante. Os modos vibracionais associados à carbonila, que nos ligantes livres são observados em duas faixas em torno de 1635 e 1610 cm<sup>-1</sup>, passam para menores números de onda, em faixas em torno de 1590 e 1560 cm<sup>-1</sup> nos complexos, devido a um enfraquecimento da ligação C=O que com a coordenação ao centro metálico, passa a apresentar um caráter menor de ligação dupla.

Esse mesmo enfraquecimento ocorre para as bandas relativas ao modo vibracional v(C=N), sendo esse efeito mais pronunciado nos complexos obtidos a partir da coordenação do ligante  $(L^2)^{2-}$  ao centro de vanádio, com a banda migrando

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

de 1533 cm<sup>-1</sup> para regiões em torno de 1505 cm<sup>-1</sup>. Já para os compostos que possuem o ligante (L<sup>1</sup>)<sup>2-</sup> coordenado, a faixa onde essas bandas são encontradas sofrem pequenas alteração com relação à obtida no espectro do ligante livre (o qual encontra-se ciclizado), aparecendo em torno de 1510 cm<sup>-1</sup>.

Ao mesmo tempo em que ocorre o deslocamento desses modos vibracionais para menores números de onda, é observado o surgimento de uma nova banda referente a v(C=C) em uma faixa que varia de 1471 a 1477 cm<sup>-1</sup>. O aparecimento dessa nova banda assim como a diminuição de energia para os modos vibracionais v(C=O) e v(C=N) estão relacionados a um efeito de deslocalização eletrônica  $\pi$ , que ocorre com a coordenação dos agentes complexantes, devido a obtenção de um sistema conjugado de ligações covalentes [59]. O efeito de deslocalização ocorre nos produtos obtidos pois após a coordenação do agente complexante os orbitais originados acabam apresentando níveis de energia muito próximos, o que faz com que uma nuvem eletrônica  $\pi$  seja originada nessas moléculas, e dessa forma os elétrons  $\pi$  passem a ocupar essa nuvem sem estarem mais associados a um único átomo da estrutura. Esse efeito fornece uma maior estabilidade eletrônica à molécula e faz com que as ligações químicas existentes na estrutura do ligante passem a apresentar um caráter intermediário (entre ligação simples e ligação dupla) (Figura 7), ocorrendo uma espécie de homogeneização dos comprimentos de ligação assim como da energia envolvida na vibração destas. Esse efeito também pode ser comprovado pela análise dos comprimentos de ligação obtidos através da difração de raios X em monocristal, o que será discutido mais adiante (Seção 4.4).

Figura 7. Estruturas moleculares do ligante livre  $H_2L^2$  e do complexo **6** demonstrando a representação das estruturas sem deslocalização eletrônica  $\pi$  (esquerda, ligante) e com deslocalização eletrônica  $\pi$  (direita, complexo).



Uma banda característica que é observada nos espectros dos complexos formados e que evidencia que os compostos de coordenação foram obtidos na forma pura é o estiramento (V=O), que aparece como uma única banda de alta intensidade em números de onda entre 976 e 1001 cm<sup>-1</sup> nos complexos destacados, sendo a mesma observada em 997 cm<sup>-1</sup> no precursor bis-acetilacetonatooxovanádio(IV). Essa banda fornece uma boa sonda para análise dos compostos de vanádio, já que a região em que é encontrada possui poucas bandas associadas a outros modos vibracionais, o que permite análise e atribuição seguras. Ainda discutindo a respeito da região em que essas bandas foram encontradas, elas estão de acordo para a obtenção de complexos de oxovanádio(V) com centros na forma do íon vanadila VO<sup>3+</sup> [60], já que em complexos de dioxovanádio(V) com centros na forma  $VO_2^+$  as mesmas bandas relativas ao estiramento v(V=O) são observadas em regiões de menor energia, em torno de 920 cm<sup>-1</sup> [60]. Uma banda que pode ser observada exclusivamente para os complexos 4 e 9, é a relativa ao modo vibracional v(V-O-V), ocorrendo respectivamente em 847 e 852 cm<sup>-1</sup> nos espectros desses complexos e também estão de acordo com o observado para compostos similares da literatura [61]. A Figura 8 apresenta o espectro do complexo  $[(VOL^1)_2(\mu-O)]$  (4) que possui perfil similar ao dos espectros obtidos para os produtos de 1 a 3 e de 6 a 9 discutidos nessa seção e apresentados nas informações suplementares.



Analisando os espectros para os complexos mistos **5** e **10**, e considerando o possível equilíbrio apresentado pelo agente complexante  $H_2L^1$ , também deixam de ocorrer as bandas nas regiões características de v(O-H) e v(N-H), evidência da coordenação do ligante hidrazona de forma dianiônica e das pironas maltol de forma monoaniônica em cada um dos complexos. Assim como nos outros produtos obtidos ocorrem deslocamentos das bandas originárias do ligante, com especial atenção para os modos vibracionais v(C=O) e v(C=N). São observadas três bandas de v(C=O) nos complexos obtidos, uma mais energética em torno de 1620 cm<sup>-1</sup>, obtida através do enfraquecimento da banda de carbonila oriunda do maltol que ocorre em 1654 cm<sup>-1</sup>, e outras duas em faixas em torno de 1590 e 1550 cm<sup>-1</sup>, originadas do enfraquecimento das bandas de carbonila das hidrazonas na forma livre.

Assim como nos outros compostos de coordenação citados, ao mesmo tempo em que ocorre um enfraquecimento das bandas de v(C=O) e v(C=N) para as hidrazonas, é observado o surgimento de uma nova banda relativa ao modo vibracional v(C=C) para cada um dos complexos, que passa a ocorrer em 1450 e 1471 cm<sup>-1</sup> para os complexos **5** e **10** (Figura 9 e Figura 10), respectivamente. Dessa

forma é observado mais uma vez o efeito de deslocalização eletrônica π nas hidrazonas ao coordenarem-se ao centro metálico.

A diminuição de energia observada para a carbonila do maltol está associada a coordenação do ligante mal de forma bidentada 0,0-doadora, com o oxigênio oriundo da hidroxila ligando-se ao centro de vanádio em uma das posições equatoriais e o oxigênio da carbonila ligando-se na sexta posição de coordenação, transposicionado à ligação V=O, que passa a ocorrer ainda em alta intensidade para os complexos 5 e 10, mas em menores números de onda, em 980 e 970 cm<sup>-1</sup> respectivamente. Ao mesmo tempo em que ocorre uma diminuição da energia da banda de carbonila oriunda do maltol, ocorre um alongamento da ligação V-O(5), o que é justificado pela influência trans gerada pela ligação V=O. A influência trans gerada por um ligante em um complexo metálico é definida como um efeito termodinâmico relacionado à capacidade deste ligante de enfraquecer a ligação entre um grupo transposicionado a este e o centro metálico. Esse efeito é mais pronunciado em complexos com geometria quadrática plana ou octaédrica (caso dos complexos 5 e 10) [62]. A alta densidade eletrônica envolvida na ligação V=O, e a polarização eletrônica decorrente da mesma no centro de vanádio, faz com que a ligação V-O(5) apresente grandes comprimentos de ligação nos complexos mistos obtidos, como será apresentado mais adiante na seção de difração de raios X em monocristais (Seção 4.4).



Figura 9. Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo 5.

### 4.2. Espectrofotometria na região do UV-Vis.

O espectro eletrônico do ligante livre  $H_2L^1$  obtido em solução de  $CH_2CI_2$ (assim como todos os outros compostos desse trabalho), exibe um conjunto de bandas (Figura 11) em 254 e 284 nm com coeficientes de absortividade molar acima de 20.000 L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>, e são atribuídas a transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  e  $n \rightarrow \pi^*$  respectivamente [63]. Os espectros eletrônicos obtidos para os complexos **1** a **4** são bastante similares entre si, sendo observados dois conjuntos de bandas que apresentam pequena variação nos máximos de absorção com a mudança do complexo (Figura 12). O primeiro conjunto de bandas obtido para estes complexos é observado em torno de 290 nm, com bandas alargadas, que podem ser atribuídas a junção das bandas do tipo  $n \rightarrow \pi^*$  e  $\pi \rightarrow \pi^*$  do ligante hidrazona, com coeficientes de absorção molar que variam de 23.500 a 32.800 L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>. Um novo conjunto de bandas é formado próximo de 365 nm, com absortividades molares menores, em torno de 18.000 L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>, sendo as mesmas atribuídas a bandas de transferência de carga do ligante para o metal (LMCT) [64].







O ligante Hmal exibe um único máximo de absorção em 274 nm, sendo esta banda atribuída a uma transição do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  (Figura 13). Na análise do espectro eletrônico obtido para o complexo **5** essa banda não é observada, sendo obtido um perfil com três bandas. As duas primeiras são encontradas em comprimento de onda e absortividades molares similares às observadas nos complexos de **1** a **4**, com a primeira em 288 nm sendo atribuída a junção das bandas  $n \rightarrow \pi^*$  e  $\pi \rightarrow \pi^*$  para o ligante hidrazona (L<sup>1</sup>)<sup>2-</sup> e a banda em 378 nm com  $\epsilon$  de 12520 L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> atribuída a uma transferência de carga do ligante (L<sup>1</sup>)<sup>2-</sup> para o metal. No espectro do complexo **5** também é observada uma nova banda de transferência de carga, menos energética, em 470 nm, sendo a mesma atribuída a transferência de carga do ligante mal<sup>-</sup> para o centro metálico [64] (Figura 14).



Figura 13. Espectro de absorção na região do UV-Vis. para os ligantes livres  $H_2L^1$  (—) e Hmal (—) em solução de diclorometano (c = 1,0 x 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup>).

Figura 14. Espectro de absorção na região do UV-Vis. para os ligantes livres  $H_2L^1$  (—) e Hmal (—), e o complexo **5** (—) em solução de diclorometano (c = 5,0 x 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> para os ligantes e 2,5 x 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> para o complexo).



O espectro para o ligante  $H_2L^2$  é composto por duas bandas alargadas (Figura 15), uma em 288 nm atribuída a uma transição do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$ , com absortividade

molar de 28.200 L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> e outra em 368 nm e  $\varepsilon$  de 18.300 L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> atribuída a uma transição do tipo n $\rightarrow \pi^*$ . Através da análise do espectro também pode ser observado um ombro em aproximadamente 450 nm, e este pode ser associado a presença de ligações de hidrogênio no ligante [65], visto que o mesmo ombro não é observado nos espectros eletrônicos dos complexos.

Os espectros dos complexos de 6 a 9 assim como no caso dos complexos de 1 a 4 também apresentam máximos de absorção em comprimentos de onda muito próximos (Figura 16), porém a absorbância e consequentemente o  $\varepsilon$  observado para os mesmos apresentam uma variação significativa na análise comparativa entre os complexos. São observados dois conjuntos de bandas em comprimentos de onda de aproximadamente 278 e 330 nm, atribuídos a transições eletrônicas do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  e  $n \rightarrow \pi^*$  respectivamente e mais uma banda, não tão bem definida, que aparece na região de 400 nm e é associada a uma transferência de carga do ligante (L<sup>2</sup>)<sup>2-</sup> para o metal [64].







No espectro do complexo **10** as bandas  $\pi \rightarrow \pi^*$  para o ligante  $(L^2)^{2^-}$  e mal<sup>-</sup> aparecem encobertas em 280 nm com um coeficiente de absortividade molar de 41900 L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>. A banda  $n \rightarrow \pi^*$  associada ao ligante  $(L^2)^{2^-}$  é observada em 342 nm e a banda de transferência de carga do mesmo ligante para o centro metálico, que antes era observada como um ombro em 403 nm para os outros complexos derivados de H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>, passa a não ser observada com o surgimento de uma banda com maior definição em 442 nm (Figura 17), relativa esta à transferência de carga do ligante mal<sup>-</sup> para o centro de vanádio. O coeficiente de absortividade molar obtido para essa banda foi de 12700 L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> [65]. Figura 17. Espectros de absorção na região do UV-Vis. para os ligantes livres  $H_2L^2$  (—) e Hmal (—), e o complexo **10** (—) em solução de diclorometano (c = 1,0 x 10-5 mol L<sup>-1</sup> para  $H_2L^2$  e o complexo **10** e 5,0 x 10-5 mol L<sup>-1</sup> para Hmal).



Como os complexos de vanádio foram todos obtidos com o metal no estado de oxidação +V, os orbitais d para o centro metálico encontram-se vazios (configuração eletrônica d<sup>0</sup>) e dessa forma não ocorrem transições eletrônicas do tipo d-d. Portanto, a coloração intensa observada para todos os complexos quando em solução (vermelha para os compostos mistos 5 e 10 e castanha para os demais) é determinada pelas bandas de transferência de carga do ligante para o metal observada nos espectros. Essas bandas envolvem obviamente a transferência eletrônica entre orbitais de átomos diferentes e não se enquadram nas regras de seleção, o que faz com que sejam observadas com coeficientes de absortividade molar normalmente superiores a 10.000 L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> [66], como observado nos espectros eletrônicos destes complexos. Os comprimentos de onda para os máximos de absorção encontrados nos espectros, assim como a correspondente absortividade molar dos mesmos são apresentados na Tabela 2.

Composto	Máximos de absorção: λ (ε)			
$H_2L^1$	254 (25.600), 284 (22.600)			
$H_2L^2$	288 (28.200), 368 (18.300)			
Hmal	274 (11.840)			
1	289 (31.700), 363 (20.600)			
2	286 (23.500), 366 (15.100)			
3	288 (28.200), 368 (18.300)			
4	290 (32.800), 371 (21.300)			
5	281 (31.000), 378 (12.520), 470 (9.520)			
6	278 (59.800), 330 (55.600), 403 (23.200)			
7	278 (33.800), 330 (30.300), 403 (13.400)			
8	278 (30.200), 330 (26.900), 403 (12.300)			
9	279 (63.100), 328 (59.000), 403 (24.000)			
10	280 (41.900), 342 (23.400), 442 (12.700)			

Tabela 2. Comprimentos de onda ( $\lambda$ , nm) e absortividade molar ( $\epsilon$ , L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>) para os máximos de absorção encontrados nos espectros eletrônicos dos compostos utilizados no trabalho.

#### 4.3. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear é de grande importância na análise estrutural dos compostos em solução. Através desta técnica de alta sensibilidade foi possível analisar as possíveis conformações obtidas para os produtos, mesmo com a baixa solubilidade de alguns. Como os complexos de vanádio obtidos nesse trabalho possuem todos configuração eletrônica d<sup>0</sup>, ou seja, são diamagnéticos, foram passíveis de serem analisados através da ressonância magnética nuclear.

Um caso de interessante aplicação dessa análise seria a obtenção e atribuição dos picos para o agente complexante H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>, visto que bases de Schiff derivadas da benzoilacetona podem apresentar um equilíbrio estrutural com duas conformações, sendo uma com estrutura aberta e outra ciclizada (Figura 18). Nas estruturas que apresentam-se na forma fechada, em contato com o precursor que

contém o metal de transição em solução, ocorre a abertura do anel durante a reação de complexação.

Figura 18. Possível equilíbrio estrutural que ocorre para o ligante H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>. Na esquerda é apresentada a conformação com cadeia aberta, e na direita a forma ciclizada.



As principais diferenças que poderiam indicar a obtenção de uma das duas conformações seriam, como indicado na figura, a observação de apenas um hidrogênio do grupo metino (CH) sem acoplamento e um pico característico de NH para a forma aberta, ou a observação de dois hidrogênios (Ha e Hb), quimicamente diferentes, referentes a um grupo metileno (CH<sub>2</sub>).

Através da análise do espectro para o agente complexante em questão, ficou clara que a conformação em que o mesmo apresenta-se é a ciclizada, já que podem ser observados dois duplos quartetos relativos aos hidrogênios Ha e Hb nos deslocamentos químicos de 3,00 e 3,35 ppm respectivamente, representando os acoplamentos dos hidrogênios geminais e o acoplamento dos mesmos com os hidrogênios do grupo metila. Os diferentes deslocamentos químicos observados para esses hidrogênios são justificados pelos diferentes ambientes químicos aos quais estão submetidos. O hidrogênio Hb tem seu deslocamento químico alterado para regiões de campo mais baixo pela maior interação com o grupo hidroxila, enquanto que o efeito contrário é observado para o próton Ha devido a interação com o anel fenila. As constantes de acoplamento observadas para esses hidrogênios geminais estão de acordo com o esperado, com <sup>2</sup>J igual a 18,9 Hz [67]. O acoplamento com os hidrogênios do gupo metila (<sup>4</sup>J) aparecem com valores de 1,0 Hz. A partir da análise do espectro também é observada a ausência de um pico característico para o hidrogênio do grupo NH, que deveria aparecer em regiões de campo baixo (Figura 19).



Além dos picos já apresentados, foram observados os sinais relativos ao grupo metila, como um tripleto em 2,15 ppm, já que ocorre um acoplamento com os hidrogênios do metileno, e um singleto alargado atribuído para o hidrogênio da hidroxila em 5,29 ppm. Os hidrogênios do grupo fenil são atribuídos a um multipleto que ocorre na região de 7,29 a 7,45 ppm e os hidrogênios do anel tiofeno são atribuídos a três duplos dupletos em 7,12, 7,61 e 8,12 ppm. A ocorrência destes três duplos dupletos para os hidrogênios que compõem o anel tiofeno deve-se ao fato dos hidrogênios designados como 7 e 8 na Figura 19 estarem submetidos a diferentes ambientes químicos, devido ao efeito eletrônico exercido pelo átomo de enxofre, que acaba blindando o hidrogênio ligado ao carbono vizinho a ele por aumentar a densidade eletrônica na ligação C-S através de seus pares de elétrons livres. Do contrário, se 7 e 8 apresentassem ambientes químicos similares, o sinal obtido para o hidrogênio 5 seria um tripleto, já que o acoplamento seria o mesmo com relação aos dois hidrogênios vicinais. As constantes de acoplamento a longa distância (<sup>4</sup>J) encontradas para os hidrogênios 7 e 8 foram de 1,2 Hz, enquanto que os <sup>3</sup>J obtidos para 7 e 8 foram de 4.9 e 3.9 Hz, respectivamente, o que está de acordo com as mesmas constantes <sup>3</sup>J obtidas para o hidrogênio 5, com valores de 5,1 e 3,9 Hz. Os sinais e suas respectivas atribuições para o ligante H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> são apresentados também na Tabela 3.

Composto	CH (fenil)	CH (tiofeno)	CH₂	CH₃	ОН
H <sub>2</sub> L <sup>1</sup>	7,29 a 7,45 (m, 5H)	7,12 (dd) 7,61 (dd) 8,12 (dd)	Ha – 3,00 (dq) Hb – 3,35 (dq)	2,15 (s)	5,29 (s)

Tabela 3. Dados de RMN <sup>1</sup>H para o ligante H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>, com deslocamento químico (ppm) dos picos e respectivas atribuições. Análise realizada em CDCl<sub>3</sub>.

As bases de Schiff derivadas da 2-hidroxiacetofenona não possuem o mesmo tipo de equilíbrio destacado para o agente complexante  $H_2L^1$ . Dessa forma esperava-se para o ligante  $H_2L^2$  um perfil de espectro semelhante ao atribuído para a conformação aberta do ligante  $H_2L^1$ .

Através da análise do espectro obtido, na região de campo baixo foram observados dois singletos alargados, um referente ao hidrogênio do grupo NH em 11,27 ppm e outro referente ao grupo hidroxila em 13,19 ppm. Na região de campo alto foi observado o pico referente aos hidrogênios da metila como um singleto sobreposto pelo DMSO residual (DMSO-D<sub>6</sub> foi utilizado como solvente na análise) em 2,48 ppm. Embora o espectro tenha sido adquirido em equipamento com frequência de operação que permite boa atribuição de acoplamentos para os núcleos de hidrogênio (400 MHz), alguns picos aparecem alargados e sobrepostos, o que dificultou a atribuição de alguns acoplamentos existentes na molécula, e tornou necessária a simulação do espectro através de software para melhor elucidação do mesmo. Apesar da falta de resolução do espectro e dificuldade na identificação dos acoplamentos existentes entre os hidrogênios da molécula, as integrais para os mesmos estão de acordo com a estrutura esperada.

Os sinais atribuídos ao grupo fenil são os descritos na Figura 20 pelos números 2, 4 e 5. O sinal 2 é atribuído no espectro como um multipleto devido a falta de resolução, ao contrário do que foi atribuído para esses dois hidrogênios através do espectro simulado, que indica um duplo dupleto e um triplo de dupletos. Os sinais 4 e 5 foram atribuídos como um triplo de dupletos e como um dupleto alargado, respectivamente. Os valores obtidos para o triplo de dupletos 4 foram de 7,8 Hz para <sup>3</sup>J e 1,2 Hz para <sup>4</sup>J (de acordo com o esperado para esse tipo de estrutura [68]), e esses valores são relativos ao acoplamento desse hidrogênio com o hidrogênios 2 *orto*posicionado à hidroxila e ao hidrogênio 5.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**



É importante destacar que o triplo de dupletos indicado por 4, também denominado como duplo duplo dupleto, apresenta uma forma diferente da esperada por simulação, porém comum para hidrogênios que formam um anel fenólico *orto*substituído [68]. Nesse tipo de sinal, ocorre uma má separação dos picos centrais do triplo de dupletos devido à baixa resolução do espectro, o que dá a falsa impressão de obtenção de um tripleto no centro de um duplo dupleto, como exibido para o espectro do *orto*-nitrofenol na Figura 21. Obviamente tal tipo de sinal não poderia ser atribuído para um hidrogênio apenas, já que representaria 3 tipos de acoplamentos simultâneos para o mesmo, algo impossível para a estrutura obtida para o ligante.

Esse perfil de sinal se repete para os hidrogênios fenólicos dos complexos obtidos a partir do ligante  $H_2L^2$ .

Figura 21. Parte do espectro de ressonância magnética nuclear para o orto-nitrofenol, com destaque para o triplo de dupletos modificado, sinal encontrado em anéis fenólicos ortosubstituídos.



FONTE: BREITMAIER, E. **Structure elucidation by NMR in organic chemistry**: a practical guide. 3. ed. England: John Wiley & Sons, 2002, p. 23.

Os picos referentes aos hidrogênios do anel tiofeno para  $H_2L^2$  foram atribuídos como um duplo dupleto alargado (forma similar a um tripleto) em 7,25 ppm designado na Figura 20 pelo hidrogênio 3 com constantes de acoplamento <sup>3</sup>J de 4,16 e 4,40 Hz, um duplo dupleto em 7,91 ppm com constantes de acoplamento <sup>3</sup>J de 4,9 Hz e <sup>4</sup>J de 0,7 Hz e mais um dupleto alargado atribuído ao hidrogênio 7 da Figura 20 com deslocamento químico de 8,03 ppm, que também deve ser um duplo dupleto alargado, sendo obtido nesta forma devido a má separação dos picos. O sinal do hidrogênio 7 deveria ser um duplo dupleto já que esse sinal deveria apresentar formas de acoplamento similares ao do hidrogênio designado por 6. As atribuições dadas aos sinais do ligante  $H_2L^2$  podem ser observadas na Tabela 4.

Tabela 4. Dados de RMN <sup>1</sup>H para o ligante H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>, com deslocamento químico (ppm) dos picos e respectivas atribuições. Análise realizada em DMSO-D<sub>6</sub>.

Composto	CH (fenil)	CH (tiofeno)	CH₃	ОН	NH
	6,88 a 6,92 (m, 2H)	7,25 (dd)			
$H_2L^2$	7,30 (td)	7,91 (dd)	2,48 (s)	13,19 (s)	11,27 (s)
	7,63 (d)	8,03 (d)			

Como esperado para os complexos obtidos a partir da coordenação do ligante  $H_2L^1$  de forma dianiônica, as análises dos espectros desses produtos permitem observar que os picos referentes aos hidrogênios Ha e Hb deixam de ocorrer, assim como o da hidroxila. Surge um novo singleto referente ao hidrogênio do grupo metino originado a partir da abertura do anel com a coordenação, em regiões de campo mais baixo do que as atribuídas para Ha e Hb, sendo que o mesmo é observado em 6,34 e 6,14 ppm para os complexos **4** e **5**, respectivamente.

Além do sinal obtido para o grupo CH, apesar de apresentar os picos em uma forma bastante alargada, o espectro do complexo **4** exibe todos os picos esperados, como a metila em 2,27 ppm e os hidrogênios do anel fenila em um multipleto de 7,48 a 7,55 ppm e mais um duplo dupleto alargado em 8,06 ppm.

Os hidrogênios referentes ao anel tiofeno também tiveram seus sinais atribuídos no espectro, com alguma dificuldade também devido aos problemas de resolução. O sinal para o hidrogênio representado na figura com o número 3, apresenta a forma de um tripleto alargado (assim como observado para o mesmo hidrogênio do ligante  $H_2L^2$ ), porém o mesmo pode ser atribuído como um duplo dupleto com má separação, já que não apresenta valores de itensidade que o classificam como um tripleto e apresenta diferentes acoplamentos, com <sup>3</sup>J iguais a 4,16 e 4,40 Hz (mesmos valores obtidos para  $H_2L^2$ ). Esse hidrogênio acopla com os hidrogênios designados como 4 e 5 na figura, sendo que os sinais obtidos para estes também aparecem com baixa resolução, sendo esperados duplos dupletos ao invés de dupletos alargados, como observado no espectro (Figura 22).

Como trata-se de um dímero simétrico, os hidrogênios das duas partes da molécula estão submetidos a ambientes químicos equivalentes, e dessa forma aparecem na mesma região do espectro e com a mesma multiplicidade para os picos. Dessa forma um hidrogênio atribuído no espectro também representa o mesmo hidrogênio na outra porção da molécula (Tabela 5).

66



Figura 22. Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para o complexo  $[(VOL^{1})_{2}(\mu-O)]$  (4).

Tabela 5. Dados de RMN<sup>1</sup>H para o complexo 4, com deslocamento químico (ppm) dos picos e respectivas atribuições. Análise realizada em CDCl<sub>3</sub>.

Composto	CH (fenil)	CH (tiofeno)	СН	CH₃
	7/18 o 7 55 (m 6H)	6,92 (dd, 2H)	-	<u>.</u>
4	8,06 (dd, 4H)	7,20 (d, 2H)	6,34 (s, 2H)	2,27 (s, 6H)
		7,36 (d, 2H)		

O espectro do complexo 5 exibe um perfil similar ao do complexo 4 somado aos sinais referentes aos hidrogênios do ligante maltolato. Analisando os picos atribuídos a hidrazona (L<sup>1</sup>)<sup>2-</sup>, além do pico associado ao hidrogênio do grupo CH, já citado, são observados um singleto em 2,59 ppm referente ao grupo metil, um multipleto de 7,36 a 7,40 ppm atribuído a três hidrogênios fenílicos, representados pelos hidrogênios designados como 7 na Figura 23, um duplo dupleto em 7,80 ppm para os dois hidrogênios remanescentes do anel fenil, magneticamente equivalentes. Os picos relacionados aos hidrogênios do anel tiofeno são observados como um duplo dupleto em 7,01 ppm atribuído ao hidrogênio 5, que acopla com os hidrogênios 6 e 8, com valores de <sup>3</sup>J de 4,89 e 3,67 Hz respectivamente. Os hidrogênios 6 e 8 são atribuídos aos duplos dupletos que aparecem em 7,37 e 7,53 ppm respectivamente, apresentando constantes de acoplamento <sup>3</sup>J compatíveis com as apresentadas pelo sinal do hidrogênio 5 e acoplamentos a longa distância <sup>4</sup>J iquais entre si.

Os hidrogênios associados ao ligante maltolato (mal) são observados em 2,67 ppm como um singleto relativo ao grupo metil e dois dupletos muito bem definidos, um em 6,47 e outro mais desblindado em 7,84 ppm, sendo o segundo referente ao hidrogênio do grupo CH adjacente ao átomo de oxigênio do anel aromático da pirona (Tabela 6).



Figura 23. Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para o complexo

Tabela 6. Dados de RMN <sup>1</sup>H para o complexo **5**, com deslocamento químico (ppm) dos picos <u>e respectivas atribuições</u>. Análise realizada em CDCl<sub>3</sub>.

Composto	CH (fenil)	CH (tiofeno)	СН	CH₃
5	7,38 a 7,42 (m, 3H) 7,80 (dd, 2H)	7,01 (dd) 7,37 (dd) 7,53 (dd)	6,13 (s) 6,47 (d, mal <sup>-</sup> ) 7,84 (d, mal <sup>-</sup> )	2,59 (s) 2,68 (s, mal <sup>-</sup> )

A partir da análise do espectro dos complexos **9** e **10** não são observados os picos relativos aos hidrogênios dos grupos NH e OH, que apareciam como singletos alargados em 11,27 e 13,19 ppm respectivamente no ligante livre  $H_2L^2$ , indício da coordenação do ligante ao centro metálico de maneira dianiônica, com a desprotonação dos hidrogênos citados.

Seguindo com a atribuição dos picos para o complexo **9**, o sinal relativo aos hidrogênios da metila pode ser observado claramente como um singleto em 2,45 ppm. Os demais picos apresentam multiplicidade variada, com alguns sinais de forma diferenciada como os tripletos de dupletos característicos de hidrogênios constituintes de fenóis *orto*substituídos sendo observados, o que torna a atribuição para os sinais dos complexos derivados do  $H_2L^2$  mais elaborada. Dessa forma, os picos do anel fenílico são atribuídos a um duplo dupleto em 7,80 ppm (hidrogênio 8

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

representado na molécula da Figura 24), um multipleto em 7,34 ppm (hidrogênio 5), e dois tripletos de dupletos com separação ruim, em 7,20 e 7,71 ppm, representados pelos hidrogênios 4 e 7 respectivamente. As constantes de acoplamento obtidas, devido a separação ruim dos sinais possuem valores próximos, mas não idênticos. Os valores das constantes <sup>3</sup>J e <sup>4</sup>J para 4 foram 7,09 e 1,22 Hz, enquanto que para 7 os valores obtidos foram de 7,34 e 1,71 Hz, respectivamente. Os valores obtidos são próximos aos obtidos para o duplo dupleto 8, e para dois dos picos que podem ser analisados para o multipleto 5, o que justifica a atribuição realizada.



Os hidrogênios associados ao anel tiofeno são atribuídos a três duplos dupletos, que podem ser observados em 6,76, 7,17 e 7,36 ppm. O primeiro é designado como o hidrogênio 2 do anel tiofeno, tendo acoplamentos <sup>3</sup>J de 4,8 e 3,7 Hz com os hidrogênios dos carbonos vizinhos. O duplo dupleto que aparece em 7,17 é designado como o hidrogênio 3 na Figura 24 e possui constantes de acoplamento <sup>3</sup>J de 3,7 Hz e 4J de 1,22 Hz. Já o duplo dupleto 6, observado em 7,36 ppm, acopla com o hidrogênio 2 com constante de 5,1 Hz e com o hidrogênio 3 a 1,22 Hz.

Assim como no caso do complexo **4**, os dados de difração de raios X em monocristal (seção 4.4) revelaram que o complexo **9** trata-se de um dímero onde duas partes equivalentes da molécula, cada uma delas com o ligante  $(L^2)^{2^-}$  coordenado a um íon vanadilo (VO<sup>3+</sup>), apresentam-se ligadas entre si por uma ponte  $\mu$ -oxo. Dessa forma, os hidrogênios que formam as duas porções da molécula são

magneticamente equivalentes, sendo observados no mesmo deslocamento químico e apresentando a mesma forma de acoplamento. Os dados obtidos para o espectro do complexo **9** são apresentados na Tabela 7).

Composto	CH (fenil)	CH (tiofeno)	CH₃
9	7,20 (td, 2H) 7,34 a 7,35 (m, 2H) 7,70 (td, 2H) 7,80 (dd, 2H)	6,76 (dd, 2H) 7,17 (dd, 2H) 7,36 (dd, 2H)	2,45 (s, 6H)

Tabela 7. Dados de RMN <sup>1</sup>H para o complexo **9**, com deslocamento químico (ppm) dos picos e respectivas atribuições. Análise realizada em DMSO-D<sub>6</sub>.

Através da análise do espectro obtido para o complexo **10** podem ser observados os sinais para o ligante maltolato em 2,93 ppm, referente aos três hidrogênios que formam o grupo metila, assim como dois dupletos com constante de acoplamento <sup>3</sup>J de 5,38 Hz, um em 6,49 ppm e outro em 7,85 ppm, em campo mais baixo, sendo esse segundo sinal atribuído ao hidrogênio do grupo CH adjacente ao oxigênio do anel pirona.

Os sinais atribuídos para o ligante (L<sup>2</sup>)<sup>2-</sup> são observados com a metila em região de campo alto na forma de um singleto em 2,67 ppm além dos picos atribuídos para os anéis fenil e tiofeno. Os sinais atribuídos para os hidrogênios fenílicos são observados como dois duplos dupletos em 7,00 e 7,80 ppm, atribuídos aos hidrogênios 4 e 10 da Figura 25 e a dois tripletos de dupletos. O primeiro apresenta má separação dos picos e pode ser observado em 7,50 ppm (hidrogênio 8), com com constantes de acoplamento <sup>3</sup>J e <sup>4</sup>J de 7,3 e 1,7 Hz, e o segundo triplo de dupletos aparece com boa separação, porém sobreposto a um dupleto em 7,04 ppm. As constantes de acoplamento obtidos para esse sinal são de 7,58 Hz para <sup>3</sup>J e 1,22 Hz para <sup>4</sup>J. Como no complexo **9**, os valores observados para as constantes não são idênticos devido aos problemas de resolução nos espectros obtidos, porém apresentam-se com pequena variação e em deslocamentos químicos que justificam suas atribuições.



Figura 25. Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para o complexo VOL<sup>2</sup>mal (**10**).

Devido a similaridade dos padrões observados para os sinais dos hidrogênios de todos os complexos, a atribuição dos picos realizada nos outros espectros serviu como ferramenta na atribuição dos hidrogênios para o anel tiofeno do complexo **10**, em virtude dos problemas encontrados com a resolução, já que um dos picos que deveria apresentar-se como um duplo dupleto de acordo com as simulações e espectros dos outros complexos, aparece como um dupleto alargado, e sobreposto ao triplo de dupletos 5. Esse "dupleto" é representado pelo hidrogênio 6. A atribuição dos outros hidrogênios do anel também foi feita baseando-se nos espectros obtidos para os outros produtos apresentados, sendo observados dois duplos dupletos. O mais blindado, representado por 7, aparece em 7,42 ppm com constantes de acoplamento de 1,22 e 5,14 Hz. O mais desblindado, 9, é observado em 7,62 ppm e possui constantes de acoplamento de 1,22 e 3,67 Hz, como observado na análise dos outros complexos. Os sinais e suas respectivas atribuições para o complexo 10 são apresentados também na Tabela 8.

Chemical Shift (pom)

Tabela 8. Dados de RMN <sup>1</sup>H para o complexo **10**, com deslocamento químico (ppm) dos picos e resp<u>ectivas atribuições. Análise realizada em CDCl<sub>3</sub>.</u>

Composto	CH (fenil)	CH (tiofeno)	CH (mal <sup>-</sup> )	CH <sub>3</sub>
10	7,00 (dd) 7,04 (td) 7,50 (td) 7,80 (dd)	7,04 (d) 7,42 (dd) 7,62 (dd)	6,49 (d) 7,85 (d)	2,67 (s) 2,93 (s, mal <sup>-</sup> )

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os complexos de **1** a **3** e de **6** a **8**, como demonstrado nos esquemas de síntese e como será abordado na difração de raios X em monocristal (seção 4.4), são complexos mistos com o íon vanadila estando coordenado com um ligante tridentado da classe das hidrazonas e mais um ligante monodentado, o alcóxido formado a partir do solvente utilizado nessas reações (por exemplo o íon metoxo, nas reações com MeOH). Dessa forma, geram-se compostos pentacoordenados, ou seja, susceptíveis a coordenação de mais um ligante monodentado na sexta posição de coordenação. Os dímeros **4** e **9** apresentam os átomos de vanádio centrados no mesmo tipo de geometria, piramidal quadrática, porém devido a ponte  $\mu$ -oxo existente entre os centros de vanádio, ocorre uma maior estabilização da estrutura e nas análises em solução esta estrutura é mantida intacta, e os sinais obtidos para os hidrogênios podem ser visualizados de acordo com o esperado.

Como os complexos com os alcóxidos coordenados não são solúveis nos álcoois em que foram sintetizados (cristais são obtidos diretamente a partir da evaporação da solução-mãe), os mesmos foram analisados em solventes orgânicos deuterados de uso comum no laboratório, como clorofórmio e dimetilsulfóxido. Nestas análises foram observados padrões espectrais diferentes do esperado, com um número maior de picos, o que estaria de acordo com a formação de novas espécies em solução.

Para ilustrar melhor esse fenômeno observado com a solubilização em solventes orgânicos dos compostos mistos com alcóxidos, foi analisado o espectro do complexo [VO(L<sup>2</sup>)OEt] (7), obtido através de uma solução em CDCl<sub>3</sub> preparada a partir dos cristais do complexo. Os espectros dos outros complexos com íons alcóxidos coordenados foram obtidos com baixa resolução e picos bastante alargados, mas acredita-se que ocorra o mesmo comportamento em solução do que observado para o complexo 7, devido a similaridade estrutural desses compostos. As integrais dos picos para o complexo 7 são condizentes com a obtenção de dois tipos de estrutura, uma representando a determinada a partir da difração de raios X e uma outra, atribuída pelas análises a formação de um dímero.

Através da análise do espectro são observados dois conjuntos de picos, alguns mais intensos atribuídos à estrutura do dímero obtido, já que os valores dos deslocamentos químicos assim como o padrão dos sinais são muito próximos aos obtidos para o complexo [(VOL<sup>2</sup>)<sub>2</sub>( $\mu$ -O)] (**9**), e também são observados sinais menos
intensos, associados estes à estrutura observada para o complexo em estado sólido (obtida a partir da difração de raios X). Além disso, é importante comentar que as integrais obtidas no espectro são condizentes com as estequiometrias determinadas (sendo observados sinais relativos a duas molécuals do ligante para o dímero), e a partir da interpretação do espectro de ressonância magnética nuclear pode-se afirmar que a proporção observada entre a estrutura dimérica e a estrutura piramidal quadrática é praticamente 1:1.

Os sinais encontrados para a estrutura dimérica foram um tripleto em 1,25 ppm associado às metila do grupo etóxo, com constante de acoplamento de 7,09 Hz e um quarteto em 3,75 ppm atribuído ao metileno, com o mesmo J de 7,09 Hz. A metila do ligante  $(L^2)^{2-}$  é observada em 2,45 ppm como um singleto.

Os sinais para o anel tiofeno são observados como dois duplos dupletos bem definidos em 6,76 e 7,36 ppm e mais um multipleto em 7,34 ppm, sendo eles associados aos hidrogênios 8, 10 e 11 para a estrutura representada na Figura 26. Os valores de <sup>3</sup>J encontrados para o hidrogênio 8 são de 3,67 e 4,89 Hz enquanto que os valores para o hidrogênio 10 são de 5,14 Hz para <sup>3</sup>J e 1,22 Hz para <sup>4</sup>J. O único acoplamento que pode ser observado no multipleto 11 tem o valor de 1,22 Hz, correspondente a um acoplamento a longa distância com o hidrogênio 10.

A atribuição para os hidrogênios fenólicos tornou-se complicada devido ao grande número de picos encobertos, porém dois dos hidrogênios que formam a estrutura tiveram seus sinais identificados com maior clareza. Um triplo de dupletos em 7,70 ppm foi atribuído ao hidrogênio 14, sendo as constantes de acoplamento observadas de 7,09 Hz para <sup>3</sup>J e 1,47 Hz para <sup>4</sup>J. Um duplo dupleto que aparece encoberto com outro duplo dupleto relativo a outra estrutura formada em 7,81 ppm, é associado ao hidrogênio 15, sendo que a constante de acoplamento <sup>4</sup>J pode ser observada, com valor de 1,47Hz. Os outros dois hidrogênios são atribuídos ao multipleto representado por 9 na figura, sendo que os sinais dos mesmos aparecem



Figura 26. Fragmento do possível dímero obtido com a dissolução do complexo **7** em CDCl3 e o espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para a estrutura.

Os sinais menos intensos representativos da estrutura piramidal de base quadrada distorcida (como a determinada a partir da difração de raios X) foram um tripleto em 1,68 ppm relacionado a metila 2 da Figura 27, assim como o metileno na forma de um quarteto em 5,47 ppm, com ambos os sinais apresentando constante de acoplamento 3J de 7,09 Hz, constantes características para o grupo metileno. A metila 5 ocorre em 3,00 ppm na forma de um singleto.

Os sinais para o anel tiofeno são observados como um duplo dupleto em 7,52 ppm (hidrogênio 12) com constantes de acoplamento <sup>3</sup>J de 4,89 Hz e <sup>4</sup>J de 1,22 Hz (valores similares aos obtidos para o mesmo hidrogênio nos outros complexos), mais um duplo dupleto, que aparece encuberto a um dos que constituem a outra molécula obtida, em 7,81 ppm, sendo observada a constante <sup>3</sup>J de 1,22 H. O sinal do hidrogênio remanescente para o anel tiofeno é associado a um dos hidrogênios atribuídos ao multipleto 9, que apresenta-se de 7,13 a 7,21 ppm no espectro.

Os outros dois hidrogênios que compõe o multipleto e são relativos à estrutura piramidal de base quadrada, representam dois hidrogênios do anel fenólico substituído, sendo atribuídos a um hidrogênio que ocupa a posição *orto* e outro na posição *para* com relação ao oxigênio do fenol. Os sinais para os outros dois hidrogênios do anel fenólico são observados em 7,58 e 7,90 ppm (hidrogênios 13 e 16), sendo as formas obtidas para os mesmos como um triplo de dupletos para o hidrogênio 13 (<sup>3</sup>J de 7,34 Hz e <sup>4</sup>J de 1,71 Hz) e um duplo dupleto para o hidrogênio 16, com <sup>3</sup>J de 8,31 Hz e 4J de 1,71 Hz.



Embora ocorra a formação de uma espécie dimérica para esse complexo quando dissolvido em clorofórmio, é importante lembrar que o mesmo mostra certa estabilidade estrutural, visto que na condutimetria não é obervada a formação de eletrólitos, e se o comportamento dos outros complexos mistos com alcóxidos é similar ao analisado para **7** quando em solução, deve ocorrer a formação de dímeros para esses complexos também, o que permite que os mesmos ainda possam ser analisados com relação ao seu potencial biológico frente ao protozoário de interesse, visto que pela análise via ressonância magnética nuclear nenhum fragmento da molécula é liberado em solução, ou seja, não ocorre labilização dos ligantes.

#### 4.4. Difração de raios X em monocristal

Monocristais adequados para a difração de raios X foram obtidos para os dois ligantes apresentados no trabalho assim como os respectivos complexos obtidos a partir dos mesmos. Dessa forma, a partir do refinamento dos dados obtidos a partir da difração, a estrutura dos mesmos no estado sólido pode ser determinada, auxiliando em uma possível avaliação de estrutura-atividade dos produtos com relação ao protozoário de interesse.

Cristais incolores prismáticos dos ligantes  $H_2L^1$  e  $H_2L^2$  foram obtidos a partir do resfriamento das soluções-mães a uma temperatura de -15 °C durante uma noite.

Os agentes complexantes cristalizaram-se nos sitemas monoclínico e ortorrômbico, respectivamente.

Através da análise da estrutura cristalina para o ligante H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>, observou-se que a mesma estava de acordo com o estimado através das técnicas de espectrofotometria na região no infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio, sendo obtida uma estrutura ciclizada (Figura 28), com dois hidrogênios ligados ao carbono C(8) (um dos hidrogênios não é visualizado devido ao ângulo da estrutura na figura) e nenhum hidrogênio ligado ao nitrogênio N(1), como esperado para esse tipo de estrutura.

Alguns padrões de ligação característicos para a classe das hidrazonas são observados na estrutura do ligante, como a carbonila C(5)=O(1) que apresenta comprimento de ligação de 1,23 Å. Também é observada uma ligação dupla entre o carbono C(6) e o nitrogênio N(2), que difere do valor observado para a ligação simples C(9)-N(1), sendo a primeira mais curta com 1,28 Å, condizente com uma ligação dupla, e a segunda mais longa, com comprimento de 1,49 Å, condizente com uma ligação simples. O carbono C(9) apresenta ângulos de ligação muito próximos de um tetraedro perfeito (109 °), o que condiz com seu tipo de estrutura, já que é um carbono de hibridização esperada sp<sup>3</sup>. Devido a isso o ligante apresenta-se torcido, com o anel fenílico ocupando um plano diferente do observado para os aneis tiofeno e o obtido na ciclização do ligante, sendo o ângulo de torção formado entre a fenila e os outros grupos de 53°. Outros comprimentos e ângulos de ligação para o ligante H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> podem ser observados na Tabela 9.



Figura 28. Estrutura molecular do ligante H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>. Uma das porções da desordem para o anel tiofeno foi omitida para maior clareza.

A estrutura do ligante  $H_2L^1$  também apresenta uma desordem para os átomos que formam o anel tiofeno. Através do refinamento da desordem para esse fragmento da molécula foi obtido um grau de ocupação de 86,5 % para os átomos que constituem a posição A e 13,5 % para os átomos que formam a posição B. De forma a tornar a apresentação da estrutura mais clara, os átomos que formam a porção B do fragmento foram omitidos na Figura 28.

O empacotamento cristalino do ligante propiciou que o hidrogênio da hidroxila H(15) participasse de ligações de hidrogênio intra e intermoleculares como pode ser observado na Figura 29. Em ambas as interações os átomos aceptores envolvidos são do oxigênio O(1) da carbonila, sendo as interações intermoleculares mais fortes do que as intramoleculares, como observado pelas distâncias H(15)-O(1)' e H(15)-O(1) de 2,04 e 2,49 Å, respectivamente. Outros valores de comprimentos e ângulos envolvidos nas ligações de hidrogênio podem ser observados na Tabela 10.

Figura 29. Ligações de hidrogênio inter e intramoleculares na estrutura molecular do ligante H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>. Uma das porções da desordem para o anel tiofeno foi omitida para maior clareza. Operador de simetria: '1-x, -y, 2-z.



A estrutura do ligante  $H_2L^2$  também comprovou os dados obtidos através da espectrofotometria de absorção na região do infravermelho e na ressonância magnética nuclear de hidrogênio, com os hidrogênios ácidos sendo observados no grupo hidroxila (com o hidrogênio montado no oxigênio O(2)) e no grupo N-H, com o hidrogênio montado no nitrogênio N(1) (Figura 30). Padrões de ligação característicos para a classe das hidrazonas podem ser observados através da análise dos dados de difração obtidos, como a carbonila C(5)=O(1) que apresenta comprimento de ligação de 1,23 Å (mesmo valor observado para a hidrazona  $H_2L^1$ ) e a ligação dupla C(6)=N(2) gerada a partir da formação da base de Schiff, que apresenta comprimento de 1,29 Å, de acordo com o observado em literatura [54].

A estrutura obtida para o ligante é praticamente planar, sendo apenas observado um desvio do anel tiofeno com relação ao restante da molécula de 25,2 °. Os ângulos que envolvem os átomos de carbono C(5) e C(6) apresentam valores muito próximos de 120 °, o que justifica a hibridização sp<sup>2</sup> esperada para os mesmos. Outros valores de comprimento e ângulos de ligação para o ligante H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> podem ser observados na Tabela 9. A comparação desses valores no ligante livre e nos complexos obtidos auxiliam no entendimento das mudanças eletrônicas e

estruturais que ocorrem com o processo de coordenação do agente complexante ao centro metálico.



Ao contrário do observado para o ligante  $H_2L^1$ , nenhum tipo de desordem foi identificado para o ligante H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> e expandindo-se a estrutura na cela unitária observase que o empacotamento do retículo cristalino propiciou a ocorrência de ligações de hidrogênio inter e intramoleculares para o agente complexante. As ligações intramoleculares observadas envolvem o hidrogênio H(2), que é observado na estrutura montado no oxigênio O(2), e o átomo de nitrogênio N(2). Já as ligações de hidrogênio intermoleculares ocorrem entre o hidrogênio H(1A), que tem como átomo doador o nitrogênio N(1), e o oxigênio O(1) de uma molécula vizinha, que atua como aceptor deste hidrogênio. As ligações intramoleculares nesse caso são mais energéticas, ocorrendo em menores comprimentos de ligação (1,82 Å) enquanto que as ligações intermoleculares apresentam maiores comprimentos, com valor de 2,28 Å. As ligações intermoleculares obtidas fazem com que uma rede seja obtida ao longo do cristal alinhada na direção do eixo B, como pode ser observado no fragmento descrito na Figura 31. Todos os valores de ângulos e comprimentos de ligação envolvidos nas ligações intermoleculares para o ligante H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> estão descritos na Tabela 11.



Figura 31. Ligações de hidrogênio intra e intermoleculares presentes na estrutura do ligante  $H_2L^2$ . Operador de simetria: '1,5-x, 0,5+y, z.

Tabela 9. Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) refinados dos dados de raios X para os agentes complexantes  $H_2L^1 e H_2L^2$ .

	$H_2L^1$	$H_2L^2$
Comprimentos de ligação		
C(5)–O(1)	1,2307(15)	1,231(2)
C(5)–N(1)	1,3507(17)	1,346(2)
N(1)–N(2)	1,3945(15)	1,389(2)
C(8)–C(9)	1,5423(18)	1,397(3)
C(9)–O(2)	1,3950(16)	
C(13)–O(2)		1,350(2)
Ângulos de ligação		
O(1)-C(5)-N(1)	118,96(12)	122,36(18)
N(1)–N(2)–C(6)	107,78(12)	119,45(16)
C(6)–C(8)–C(9)	103,82(12)	120,60(18)
O(2)-C(9)-N(1)	110,77(11)	
O(2)–C(9)–C(8)	107,30(11)	
O(2)-C(9)-C(10)	113,94(11)	
O(2)–C(13)–C(12)		116,73(18)
O(2)–C(13)–C(8)		123,05(18)

Tabela 10. Distâncias (d, A) e ângulos (<, °) para as ligações de hidrogênio que ocorrer	n no
empacotamento do agente complexante $H_2L^1$ .	

D-HA	d(D-H)	d(H <sup>…</sup> A)	d(D <sup>…</sup> A)	< (DHA)
O(2)-H(15)O(1)'	0,81(2)	2,04(2)	2,7851(13)	153(2)
O(2)-H(15)O(1)	0,81(2)	2,49(2)	2,9366(14)	115,8(17)

Transformação de simetria utilizada para gerar átomo equivalente: 1 - x, -y, z+2; D: átomo doador, H: átomo de hidrogênio, A: átomo aceptor;

Tabela 11. Distâncias (d, Å) e ângulos (<, °) para as ligações de hidrogênio que ocorrem no empacotamento do agente complexante  $H_2L^2$ .

D-HA	d(D-H)	d(H <sup></sup> A)	d(D <sup></sup> A)	< (DHA)
N(1)-H(1A)O(1)'	0,86	2,28	3,032(2)	146,8
O(2)-H(2)N(2)	0,82	1,82	2,540(2)	145,0

Transformação de simetria utilizada para gerar átomo equivalente: -x + 3/2, y + 1/2, z; D: átomo doador, H: átomo de hidrogênio, A: átomo aceptor;

Os cristais para os complexos **1**, **2** e **3** foram obtidos diretamente a partir da evaporação lenta da solução-mãe. Os mesmos foram obtidos na forma de prismas de coloração castanha escura, a mesma exibida pela solução obtida ao fim da reação. Os três complexos cristalizaram-se no sistema monoclínico e grupo espacial  $P2_1/n$ .

As estruturas obtidas para esses complexos são similares, e tiveram suas geometrias determinadas a partir do cálculo do parâmetro T. Este parâmetro é importante na determinação da geometria de complexos pentacoordenados, já que ocorre uma proximidade estrutural entre as geometrias piramidal quadrática e bipiramidal trigonal.

O cálculo inicia-se com a definição da posição axial para a estrutura. Após, são subtraídos os dois maiores ângulos formados com o centro metálico na posição central. O valor dessa subtração é então dividido por 60, e a partir do mesmo pode ser determinado qual o tipo de estrutura obtida. Em estruturas totalmente simétricas os valores ideais encontrados são de 0 para a geometria piramidal quadrática e de 1 para a geometria bipiramidal trigonal (Figura 32) [69].

Figura 32. Cálculo do parâmetro T para estruturas com centro metálico pentacoordenado, e os respectivos valores obtidos para estruturas ideais com geometria piramidal quadrática (a) e geometria bipiramidal trigonal (b).



Os valores calculados para os complexos de 1 a 3 variam de 0,05 a 0,18, sendo portanto a geometria atribuída para os mesmos a piramidal quadrática distorcida (Figura 33) e (Figura 34). O ápice (eixo axial) da pirâmide obtida na estrutura desses complexos é formado pelo ligante oxo (que constitui o íon vanadila) e a base é formada por um ligante alcóxido, derivado do álcool utilizado nas reações de complexação, e três átomos doadores originários do ligante H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>, que coordena-se de forma tridentada *O*,*N*,*O*-doadora.



Figura 33. Estrutura molecular do complexo [VOL<sup>1</sup>OEt] (**2**). Os átomos que formam a outra porção da desordem do anel tiofeno foram omitidos para maior clareza.

Figura 34. Estrutura molecular do complexo [VOL<sup>1</sup>OProp] (**3**). Os átomos que formam a outra porção da desordem do anel tiofeno foram omitidos para maior clareza.



Além disso, pode ser observado que a coordenação do ligante ocorre de maneira dianiônica, visto que ocorre a desprotonação do hidrogênio da hidroxila (que no ligante livre era responsável por ligações de hidrogênio intra e intermoleculares) e a formação do grupo metino (com o hidrogênio ligado ao

carbono C(8)) ao ocorrer a abertura do anel que formava a estrutura do ligante, durante a coordenação ao centro metálico.

Alguns ângulos e comprimentos de ligação são interessantes de serem analisados de forma a observar as modificações que ocorrem tanto na estrutura quanto na energia envolvida nas ligações do ligante após a coordenação. As ligações C(5)=O(1) e C(5)-N(1), que no ligante livre apareciam como ligações dupla e simples, com comprimentos de 1,23 e 1,35 Å, respectivamente, aparecem nos complexos com comprimentos de ligação muito próximos em faixas que variam de 1,31 a 1,32 Å para a carbonila e de 1,29 a 1,30 Å para o grupo CN. Esse alongamento e consequente enfraquecimento provocado na carbonila, assim como o encurtamento da ligação CN estão de acordo com os dados obtidos a partir da espectroscopia vibracional, o que justifica o efeito de deslocalização eletrônica  $\pi$  que ocorre nos anéis formados com a coordenação do ligante ao centro metálico. As ligações que formam esses anéis aparecem em comprimentos de ligação mais próximos nos complexos (como observado na Tabela 12), o que faz com que as mesmas tenham, a partir da coordenação, um comportamento de ligação intermediário entre uma ligação simples e dupla.

Os complexos 2 e 3 apresentam desordem para os átomos que compõe o anel tiofeno. Após o refinamento completo dessas estruturas, foram obtidos fatores de ocupação de 62 % para a posição A e 38 % para a posição B com relação ao complexo 2, e de 56 % para a posição A e 44 % para a posição B com relação ao complexo 3.

Dentro dessa coleção de complexos destacados, o complexo [VO(L<sup>1</sup>)OMe] (1) pode ser estudado de uma forma diferente dos demais (2 e 3), já que a partir do refinamento do mesmo, observou-se o surgimento de interações intermoleculares na rede cristalina (Figura 35). Como mencionado, tratam-se de interações apenas, já que essas "pseudo-ligações" possuem comprimento de ligação em torno de 2,40 Å, valor maior do que a somatória dos raio covalentes obtido entre os átomos de vanádio e oxigênio (1,97 Å). Obviamente, essa "pseudo-ligação" longa é justificada pela forte influência trans exercida pelo ligante oxo. Dessa forma, considerando-se essa ligação, esse complexo pode ser tratado como um pseudo-dímero, onde duas pontes assimétricas formadas pelo íon metoxo ligariam os átomos de vanádio gerando um complexo com o centro metálico em um número de coordenação "5+1".



Figura 35. Estrutura molecular do complexo [VOL<sup>1</sup>OMe] (1).

Como mencionado no procedimento experimental, a partir do resfriamento da solução-mãe durante uma noite, foram obtidos cristais negros opacos para o complexo  $[(VOL^1)_2(\mu-O)]$  (4) que ao serem analisados no difratômetro, não apresentaram difração suficiente para a coleta dos dados e consequente refinamento. Após várias tentativas de recristalização, uma mistura de acetonitrila e tolueno, numa proporção aproximada de 5:1 foi utilizada e com a evaporação lenta da solução cristais de coloração castanha escura, na forma de prismas alongados foram obtidos. O complexo cristalizou-se no sistema cristalino triclínico e no grupo espacial  $P\bar{1}$ .

A partir da determinação e refinamento da estrutura, uma estrutura binuclear foi obtida. Esse dímero é formado por duas pirâmides quadráticas distorcidas (parâmetro T = 0,02) que assim como nos complexos de **1** a **3**, possuem em seu centro o átomo de vanádio, sendo o ápice formado pelo ligante oxo e três das posições da base ocupadas pelos átomos doadores do ligante ( $L^1$ )<sup>2-</sup>, com a coordenação do mesmo ocorrendo também como nos complexos citados anteriormente, de forma tridentada *O*,*N*,*O*-doadora. A diferença fica por parte da quarta posição da base da pirâmide distorcida, que é formada por um átomo de

# **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

oxigênio, que atua como uma ponte µ-oxo simétrica, que liga os dois centros de vanádio (Figura 36). Esse átomo de oxigênio ocupa uma posição especial na estrutura, já que está sobre um centro de inversão (ou centro de simetria) que faz com que as duas partes da molécula sejam simétricas uma com a outra a partir da aplicação de uma operação de inversão.

Figura 36. Estrutura molecular do complexo  $[(VOL^1)_2(\mu-O)]$  (4). Os átomos que formam a outra porção da desordem do anel tiofeno foram omitidos para maior clareza.



Assim como nos complexos de **1** a **3**, ocorre uma variação significativa dos comprimentos das ligações que constituem os anéis formados a partir da coordenação do ligante, o que é justificado pela deslocalização π que ocorre nesses anéis formados. Como exemplo e de forma a comparar o efeito gerado nos complexos **1** a **3**, as ligações C(5)=O(1) e C(5)-N(1) que no ligante livre eram observadas com comprimentos de ligação de 1,23 e 1,35 Å respectivamente, aparecem no complexo 4 com comprimentos de ligação próximos, com 1,32 Å para a carbonila e 1,29 Å para a ligação CN.

Com a coordenação do ligante (L<sup>1</sup>)<sup>2-</sup> ao centro metálico os ângulos de ligação dos carbonos C(5), C(6) e C(9) continuam próximos de 120 <sup>o</sup>, de acordo com a hibridação sp<sup>2</sup> que os mesmos apresentam. Mesmo com a geometria piramidal quadrática o ligante mantem-se praticamente plano, como era esperado para a

conformação aberta do mesmo, ocorrendo um pequeno ângulo de torção de 10,0 ° do anel fenila com relação ao restante da molécula. Através do refinamento da estrutura também foi observado o mesmo tipo de desordem que exibido para os complexos **2** e **3**, sendo os fatores de ocupação finais encontrados de 84 % para a posição A do anel e 16 % para a posição B. Os átomos que formam o anel na posição B não são coplanares, sendo observado um ângulo de torção no anel de 22 °. Informações a respeito dos ângulos e comprimentos de ligação para o complexo **4** podem ser observados na Tabela 12.

Cristais para o complexo misto [VOL<sup>1</sup>mal] (**5**) foram adquiridos a partir da recristalização de um sólido cristalino negro obtido a partir da evaporação da solução-mãe. Para a recristalização foi utilizada uma mistura de clorofórmio e etanol, em uma proporção aproximada de 4:1 CHCl<sub>3</sub>:EtOH, sendo obtidos cristais prismáticos vermelhos. O complexo misto cristalizou-se no sistema monoclínico e grupo espacial C2/c.

A geometria obtida para o complexo hexacoordenado foi a octaédrica distorcida, estando as posições axiais do octaedro ocupadas pelo ligante oxo transposicionado ao oxigênio originário da carbonila do maltol. As posições equatoriais são ocupadas pelos átomos doadores do ligante (L<sup>1</sup>)<sup>2-</sup>, que como discutido para os outros compostos derivados deste coordena-se de maneira tridentada *O,N,O*-doadora, e pelo oxigênio originário da hidroxila do ligante maltol (Hmal) (Figura 37). Os desvios de ângulos observados na estrutura octaédrica são mais acentuados no plano equatorial, visto que os ângulos O(1)-V-O(2) e O(3)-V-N(2) apresentam ângulos de 152 e 162 °, respectivamente, quando em um octaedro perfeito deveriam ser de 180 °. Esses desvios ocorrem pois o átomo de vanádio está posicionado pouco acima do plano equatorial formado com a coordenação dos ligantes, e esse efeito ocorre principalmente devido à forte polarização gerada pelo grupo oxo no centro metálico.



Figura 37. Estrutura molecular do complexo [VOL<sup>1</sup>mal] (**5**). Os átomos que formam a outra porção da desordem do anel tiofeno foram omitidos para maior clareza.

Assim como nos outros complexos já citados nesta seção, os comprimentos de ligação entre os átomos que formam os anéis obtidos na coordenação aparecem mais próximos, devido ao efeito de deslocalização eletrônica  $\pi$ . O efeito de enfraquecimento da carbonila do maltol que é observado no infravermelho, pode ser associado a coordenação do grupo ao vanádio, o que traz uma maior rigidez para a molécula, diminuindo o grau de liberdade para a vibração da mesma. Isso pode ser inferido já que o comprimento para a ligação C(21)-O(5) não sofre nenhuma alteração significativa com a coordenação de mal<sup>-</sup>, permanecendo em aproximadamente 1,25 Å [70].

Assim como já foi abordado na discussão dos espectros de transmissão na região do infravermelho, a ligação V=O que constitui o íon vanadila, exerce grande influência trans ao ligante transposicionado à mesma, de forma que a ligação do átomo de vanádio com o oxigênio que ocupa a sexta posição de coordenação (V-O(5)) apresenta-se muito alongada, com comprimento de 2,28 Å, o que é até superior ao valor padrão dos raios covalentes obtidos para os átomos de vanádio e oxigênio (1,97 Å). Esse efeito também é observado para outros complexos na literatura [71], e mesmo com essa ligação enfraquecida a geometria octaédrica do complexo é mantida.

# **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O complexo **5** também apresenta uma desordem para os átomos constituintes do anel tiofeno, e ao final do refinamento os graus de ocupação obtidos foram de 77 % para a posição A e 23 % para a posição B. Enquanto o anel formado pelos átomos que compõe a posição A apresentam-se coplanares, o anel tiofeno constituído pelos átomos da posição B apresenta uma torção de 15 °.

	1	2	3	4	5
Comprimentos de ligação					
V–O(1)	1,9300(13)	1,9081(17)	1,9118(16)	1,9055(13)	1,9369(18)
V–O(2)	1,8421(13)	1,8385(16)	1,8437(16)	1,8344(13)	1,8663(18)
V–O(3)	1,8155(12)	1,7507(18)	1,7581(17)	1,7727(2)	1,8687(16)
V–O(3)'	2,3950(13)				
V–O(4)	1,5839(15)	1,5868(18)	1,5880(17)	1,5775(13)	1,5834(18)
V–O(5)					2,2766(17)
V–N(2)	2,0992(16)	2,068(2)	2,0681(18)	2,0817(15)	2,065(2)
C(5)–O(1)	1,308(2)	1,315(3)	1,319(3)	1,315(2)	1,311(3)
C(5)–N(1)	1,295(3)	1,297(3)	1,292(3)	1,288(3)	1,293(3)
N(1)–N(2)	1,399(2)	1,396(3)	1,397(2)	1,390(2)	1,408(3)
C(9)–O(2)	1,321(2)	1,326(3)	1,323(3)	1,3317(19)	1,321(3)
C(6)–C(8)	1,424(3)	1,418(3)	1,422(3)	1,413(3)	1,432(4)
C(8)–C(9)	1,359(3)	1,357(3)	1,355(3)	1,354(3)	1,353(4)
Ângulos de ligação					
O(4)–V–O(3)	103.06(7)	107,87(11)	107,78(9)	109,32(5)	97,36(9)
O(4)–V–O(3)'	174.44(6)				
O(4)–V–O(2)	100,18(7)	105,71(9)	105,30(8)	104,32(7)	98,17(10)
O(4)–V–O(1)	98,62(7)	107,25(9)	107,66(9)	105,38(7)	102,67(9)
O(4)–V–O(5)					173,84(8)
O(4)-V-N(2)	97,68(7)	96,57(9)	98,09(8)	96,87(7)	95,84(9)
O(3)–V–O(2)	103,99(6)	99,41(8)	98,65(8)	97,43(4)	105,32(8)
O(3)–V–O(1)	90,23(6)	87,23(9)	87,42(8)	90,55(4)	90,35(8)
O(3)–V–O(5)					77,02(7)
V–O(3)–V'	108,08(6)			180,000(13)	

Tabela 12. Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) refinados dos dados de raios X para os complexos 1, 2, 3, 4 e 5.

### **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O(2)–V–O(1)	153,09(7)	142,42(8)	142,77(8)	144,59(7)	152,05(8)
O(3)-V-N(2)	156,10(6)	153,12(9)	152,10(8)	152,68(5)	162,29(8)
O(2)-V-N(2)	83,64(6)	84,13(7)	84,05(7)	83,05(6)	84,38(8)
O(1)-V-N(2)	74,89(6)	74,69(8)	74,69(7)	74,69(6)	75,23(8)
C(5)–O(1)–V	117,66(12)	117,83(15)	117,85(14)	118,15(12)	117,42(16)
C(9)–O(2)–V	133,45(13)	131,10(15)	130,10(14)	131,72(12)	126,80(17)
C(16)–O(3)–V	124,60(12)	140,6(2)	137,55(18)		119,48(14)
N(1)–N(2)–V	115,79(12)	116,41(14)	116,59(14)	115,98(11)	116,72(16)
C(6)–N(2)–V	128,24(13)	127,47(17)	127,16(15)	127,70(14)	125,75(18)

'Transformações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes:

**(1)** -x,-y+2,-z+1, **(4)** -x+1,-y+1,-z+1

Os complexos obtidos a partir da coordenação do ligante  $H_2L^2$  ao centro de vanádio apresentam coordenação similar a obtida para os complexos derivados do  $H_2L^1$ . Os cristais para os complexos **6**, **7** e **8** também foram obtidos diretamente a partir da evaporação da solução-mãe, sendo obtidos prismas alongados de coloração castanha escura para os três complexos. Os três compostos de coordenação citados cristalizaram-se no sistema monoclínico, sendo que o grupo espacial P2<sub>1</sub>/n foi atribuído ao complexo **6**, e o grupo P2<sub>1</sub>/c foi atribuído aos complexos **7** e **8**.

Assim como nos complexos obtidos a partir do ligante  $H_2L^1$  com os íons alcóxidos coordenados, as geometrias definidas para os complexos **7** e **8** é a piramidal quadrática distorcida, com o parâmetro T calculado para essas estruturas variando de 0,12 a 0,25. As distorções dos ângulos que compõe a base da pirâmide ocorrem devido ao fato de que três dos átomos que formam a mesma serem oriundos do mesmo ligante, que por sinal não possui uma flexibilidade acentuada. O modo de coordenação para o ligante (L<sup>2</sup>)<sup>2-</sup> é o mesmo que o exibido na coordenação da hidrazona  $H_2L^1$ , tridentado *O*,*N*,*O*-doador (Figura 38 e Figura 39).



Figura 38. Estrutura molecular do complexo [VOL<sup>2</sup>OEt] (7).





As estruturas desses complexos também apresentam variações significativas nos comprimentos das ligações do ligante que compõe os anéis formados com a coordenação, em comparação com o ligante na forma livre. Algumas ligações características que podem ser estudadas de forma a deixar claro o efeito de deslocalização  $\pi$  que ocorre nos anéis formados com a coordenação são a carbonila C(5)=O(1) e a ligação C(5)-N(1). No ligante livre elas possuem comprimento de ligação de 1,23 e 1,35 Å respectivamente, exibindo comportamentos de ligação dupla e intermediário, respectivamente. Já nos complexos os mesmos comprimentos de ligação aparecem em intervalos de 1,30 a 1,33 Å para a carbonila e 1,30 a 1,31 Å para a ligação CN. O ligante (L<sup>2</sup>)<sup>2-</sup> quando coordenado apresenta ângulos de torção significativos do anel fenílico substituído com relação ao restante da molécula, com valores de torção que variam de 18,1 a 24,4 ° para os complexos mencionados. Esse efeito ocorre devido ao fato de que o oxigênio da hidroxila, oriunda primeiramente da 2-hidroxiacetofenona, atua como átomo doador ligante, sendo que a torção do anel torna-se necessária para que um ângulo favorável seja obtido entre os átomos que formam o anel quelato ao ocorrer a coordenação. Esse efeito também é observado para os outros compostos de coordenação da série, **9** e **10**.

Os complexos **6** e **8**, ao contrário do que é observado para o ligante livre  $H_2L^2$ , apresentam desordem do anel tiofeno, sendo os graus de ocupação encontrados para ambos os complexos de 83 % para a posição A e 17 % para a posição B. Os anéis tiofeno obtidos para os átomos nas duas porções em ambos os complexos aparecem sem desvios significativos da planaridade.

Assim como observado para o complexo **1**, os complexos **6** e **8** apresentam interações intermoleculares e podem ser estudados como "pseudo-dímeros" com o centro de vanádio apresentando número de coordenação "5+1".

O complexo **6** apresenta o mesmo tipo de interação que o observado para **1**, com o íon metoxo atuando como ponte entre os dois centros de vanádio, o que faz com que uma ponte assimétrica bis  $\mu$ -alcoxo seja obtida (Figura 40), sendo os comprimentos de ligação observados nessa ponte de 1,82 Å para V-O(3) e 2,33 Å V-O(3)'. Esse segundo comprimento de ligação é coerente com uma interação intermolecular, já que esse valor é superior aos raios covalentes do oxigênio e do vanádio, como também é observado para o complexo 1.



Figura 40. Estrutura molecular do complexo [VOL<sup>2</sup>OMe] (6). Os átomos de hidrogênio e a outra porção da desordem do anel tiofeno foram omitidos para maior clareza.

Já o complexo **8** apresenta um tipo de interação intermolecular diferente, já que é observado um conjunto de duas pontes assimétricas µ-oxo, onde o oxigênio O(2) oriundo da 2-hidroxiacetofenona atua tanto como átomo doador na molécula principal quanto na molécula vizinha (Figura 41), apresentando uma interação menor com o centro de vanádio da mesma. Essa menor interação do átomo O(2) com a molécula vizinha é comprovada pelo comprimento de ligação V-O(2)' que é observado em 2,47 Å, valor maior do que a soma dos raios covalentes para os átomos envolvidos, enquanto que o comprimento de ligação observado para V-O(2)' é de 1,88 Å.

Figura 41. Estrutura molecular do complexo [VOL<sup>2</sup>OProp] (**8**) com detalhe para as interações intermoleculares que ocorrem no empacotamento do complexo no cristal. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.



Os monocristais utilizados para o refinamento da estrutura de raios X para o complexo **9** foram obtidos diretamente através da evaporação lenta da solução-mãe a temperatura ambiente. Os cristais obtidos apresentavam-se na forma de bastões e possuíam coloração castanha escura. Com o empacotamento da estrutura cristalina, o sistema cristalino obtido para o complexo foi o triclínico, com o grupo espacial Pī sendo atribuído ao composto. A unidade assimétrica é formada por duas moléculas, sendo que as tabelas com distâncias e ângulos de ligação foram construídas com valores médios calculados para esses parâmetros (Tabela 13).

Assim como foi discutido para o complexo **4**, uma estrutura dimérica foi obtida para o complexo **9**. Através da análise da estrutura refnada por difração de raios X observou-se a obtenção de uma estrutura com dois centros de vanádio ligados entre si através de uma ponte µ-oxo simetria, porém sem que esse oxigênio estivesse ocupando qualquer posição especial, o que faz com que não exista nenhuma relação de simetria entre as duas partes da molécula que formam o dímero, como pode ser observado através da Figura 42. O ângulo de ligação VA-O(3)-VB observado para esse dímero é de 111,5 °, enquanto que no complexo **4**, onde existia simetria entre as diferentes porções que formavam a molécula, o mesmo ângulo é de 180,0 °.



Figura 42. Estrutura molecular do complexo [(VOL<sup>2</sup>)<sub>2</sub>(μ-O)] (**9**). Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

Assim como nos outros complexos derivados do ligante  $H_2L^2$  já citados nesta seção, a geometria observada para cada centro de vanádio (que compõe cada uma das partes da molécula) é a piramidal quadrática distorcida, onde o valor calculado para o parâmetro  $\tau$  é de 0,13. Nesta estrutura, uma das posições ocupadas na base da pirâmide diz respeito ao átomo de oxigênio que forma a ponte  $\mu$ -oxo característica do dímero, sendo as outras três posições ocupadas pelos átomos doadores do ligante ( $L^2$ )<sup>2-</sup>.

O efeito de deslocalização π nos anéis formados a partir da coordenação do ligante pode ser descrito a partir dos dados de comprimentos e ângulos de ligação obtidos para a estrutura, como pode ser observado na Tabela 13. Nenhum tipo de desordem foi observada através do refinamento da estrutura e um ângulo de torção de 23 ° é observado para o anel fenílico substituído com relação ao restante do ligante.

O procedimento de síntese adotado para o complexo **10**, como descrito na seção de procedimentos experimentais foi uma variação do método utilizado para o complexo **5**. Ao fim da reação de agitação que utilizou diclorometano

como solvente, um pequeno volume de metanol foi adicionado à solução-mãe. Com a evaporação lenta dessa solução formada, cristais vermelhos na forma de bastões foram obtidos. O complexo **10** cristalizou-se no sistema triclínico e grupo espacial Pī. A unidade assimétrica é constituída por duas moléculas do complexo, sendo que uma das duas foi utilizada para a confecção das tabelas com os dados estruturais para o composto.

Assim como observado para o complexo 5, o complexo misto 10 apresenta geometria octaédrica distorcida com os eixos axiais do octaedro sendo ocupados pelo ligante oxo e pelo oxigênio da carbonila do maltol. Os eixos equatoriais são formados pelos três átomos doadores do ligante (L<sup>2</sup>)<sup>2-</sup> que coordena-se ao metal de maneira tridentada O,N,O-doadora e o oxigênio que constituía a hidroxila do ligante Hmal na forma livre (Figura 43). O centro de vanádio aparece acima do plano equatorial da molécula, devido ao efeito de polarização gerado pelo ligante oxo, gerando distorções significativas no mesmo, visto que os ângulos de ligação O(1)-V-O(2) e O(3)-V-N(2) apresentam valores de 154 e 158 º respectivamente. Devido a influência trans relacionada ao mesmo efeito de polarização gerado pelo ligante oxo no centro de vanádio, a ligação V-O(5) também aparece alongada, sendo observada em um comprimento de ligação de 2,28 Å. Também é constatado na molécula o efeito de deslocalização m nos anéis formados com a coordenação do ligante tridentado, como pode ser analisado através dos comprimentos de ligação contidos na Tabela 13.





Pode ser observada a desordem para o anel tiofeno em ambas as moléculas do complexo que compõe a unidade assimétrica, porém cada uma delas apresenta fatores de ocupação diferentes para os átomos que formam cada uma das posições. Em uma das moléculas, a que é a utilizada para descrever os parâmetros estruturais para o complexo, os graus de ocupação obtidos ao fim do refinamento foram de 63 % para a posição A e 37 % para a posição B, e para a outra molécula que compõe a unidade os graus obtidos são de 85 % para a posição A e 15 % para a posição B. Não foram observados grandes desvios da planaridade nos anéis tiofeno formados por ambas as posições.

os complexos 6, 7, 6, 9 e	<u>IU.</u>	7	0	0*	10*
	0		0	5	10
Comprimento de ligação					
V–O(1)	1,9365(12)	1,919(3)	1,9215(17)	1,947(4)	1,932(16)
V–O(2)	1,8259(12)	1,873(3)	1,8797(16)	1,808(4)	1,831(17)
V–O(2)'			2,472(1)		
V–O(3)	1,8240(11)	1,765(3)	1,7634(16)	1,792(4)	1,861(15)
V–O(3)'	2,3289(12)				
V–O(4)	1,5876(13)	1,582(3)	1,5794(18)	1,579(4)	1,583(18)
V–O(5)					2,271(18)
V–N(2)	2,1043(14)	2,132(3)	2,1287(19)	2,096(5)	2,103(19)
C(5)–O(1)	1,308(2)	1,306(5)	1,309(3)	1,326(7)	1,307(3)
C(5)–N(1)	1,299(2)	1,306(5)	1,303(3)	1,288(6)	1,303(3)
N(1)–N(2)	1,394(2)	1,391(4)	1,399(3)	1,405(6)	1,402(3)
C(13)-O(2)	1,348(2)	1,362(4)	1,364(3)	1,350(7)	1,340(3)
C(6)–C(8)	1,457(3)	1,463(5)	1,464(3)	1,468(7)	1,458(3)
C(14)–O(3)	1,420(2)	1,413(7)	1,420(3)		1,340(3)
Ângulos de ligação					
O(4)–V–O(3)	102,29(6)	102,63(14)	102,32(9)	108,05(2)	99,00(8)
O(4)–V–O(3)'	176,81(5)				
O(4)–V–O(2)	100,31(6)	101,79(13)	101,26(8)	104,12(2)	100,05(9)
O(4)–V–O(2)'			172,95(0)		
O(4)–V–O(1)	99,59(6)	104,46(14)	104,74(9)	103,35(19)	98,84(9)
O(4)–V–O(5)					176,04(8)
O(4)–V–N(2)	96,67(6)	94,10(13)	94,15(8)	99,92(2)	99,38(8)
O(3)-V-O(2)	104.57(5)	103,71(12)	103.65(7)	101,25(18)	101,73(7)
O(3)–V–O(1)	91.21(5)	91,72(12)	92.09(8)	85,73(18)	93,34(7)
O(3)–V–O(5)					77,63(7)
V–O(3)–V'	105,37(5)			111,46(19)	
V–O(2)–V'			108,22(0)		
O(2)-V-O(1)	151,22(6)	145,70(12)	145,84(7)	147,68(17)	153,60(8)
O(1)–V–O(1)'					
O(2)–V–O(2)'			71,78(0)		

Tabela 13. Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) refinados dos dados de raios X para os complexos 6, 7, 8, 9 e 10.

# **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O(3)-V-N(2)	158.19(6)	160,62(12)	161,05(8)	149,14(18)	159,84(8)
O(2)-V-N(2)	82,25(5)	82,02(11)	81,92(7)	83,19(18)	83,08(7)
O(1)-V-N(2)	74,95(5)	74,49(11)	74,51(7)	75,60(18)	75,78(7)
C(5)–O(1)–V	116,83(11)	118,8(2)	118,71(15)	116,84(4)	117,28(14)
C(13)–O(2)–V	126,77(12)	123,2(2)	121,97(14)	130,22(3)	131,96(16)
C(14)–O(3)–V	126.69(11)	132,9(4)	131,38(19)		119,90(15)
N(1)–N(2)–V	115,21(10)	115,6(2)	115,66(14)	115,32(4)	114,64(14)
C(6)–N(2)–V	127,33(12)	127,2(3)	127,27(16)	128,76(5)	129,05(16)

' Transformações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes: (6) -x+2,-y+2,-z+1, (8) -x+1,-y+2,-z+2, (11) -x+1,y,-z+3/2.

\* Valores médios para as moléculas que formam a unidade assimétrica.

#### 4.5. Atividade tripanocida e citotoxicidade dos produtos sintetizados

A atividade tripanocida foi determinada para os dois ligantes e os dez complexos sintetizados durante o trabalho, assim como os precursores Hmal e  $[VO(acac)_2]$  em ensaios frente às cepas do tipo *Tulahuen-lac Z*. A atividade é apresentada através dos valores de IC<sub>50</sub>, que representa a concentração inibitória mínima necessária para que ocorra a morte de 50% dos parasitas. Dessa forma, quanto menor o valor de IC<sub>50</sub> obtido, maior a atividade do produto analisado. Como forma de comparação, a droga de referência, o benznidazol, possui um valor de IC<sub>50</sub> de 2,5 µmol L<sup>-1</sup> [38].

Outro estudo importante foi a avaliação da citotoxicidade dos produtos obtidos quando em contato com células epiteliais sadias. Neste trabalho a citotoxicidade é apresentada através de valores de DL<sub>50</sub>, que representa a concentração máxima de composto que pode entrar em contato com as células eucarióticas, de forma a permitir a viabilidade de 50% das mesmas. Portanto, bons resultados de citotoxicidade estão associados a altos valores de DL<sub>50</sub>. É importante salientar que os valores de IC<sub>50</sub> e DL<sub>50</sub> apresentados na Tabela 14 são obtidos por tratamentos estatísticos dos valores de atividade e citotoxicidade obtidos nas diferentes concentrações dos compostos (dados que são apresentados nos conjuntos de gráficos). Portanto, apesar de serem apresentados com as mesmas unidades (µmol L<sup>-1</sup>), os valores obtidos para amostras com concentrações específicas não devem

ser comparados com os dados gerados a partir dos tratamentos estatísticos, já que representam resultados de diferentes significados físicos.

De forma a relacionar os valores de citotoxicidade e atividade tripanocida para os compostos, um terceiro parâmetro pode ser utilizado. Trata-se do índice de seletividade (IS), que é calculado através da divisão do valor de  $DL_{50}$  pelo valor de  $IC_{50}$  (Figura 44). Valores acima de 10 são considerados promissores para esse parâmetro, já que a partir desse valor passa a existir uma faixa terapêutica, onde o fármaco poderia ser utilizado no combate ao *T. cruzi* em concentrações que não gerassem efeitos tóxicos às células sadias. Os valores obtidos de  $IC_{50}$  e  $DL_{50}$ , assim como os valores calculados de IS para os produtos obtidos são apresentados na Tabela 14.

Figura 44. Cálculo para o índice de seletividade (IS), relação entre a citotoxicidade em células sadias ( $DL_{50}$ ) e a atividade tripanocida ( $IC_{50}$ ).



A partir da análise dos dados obtidos pode-se observar que todos os produtos sintetizados apresentam um índice de seletividade maior do que 1, ou seja, são mais ativos contra o *T. cruzi* do que tóxicos às células sadias, e nesse contexto merecem destaque seis compostos, onde o índice de seletividade obtido foi próximo ou maior do que 10, os ligantes  $H_2L^1$  e  $H_2L^2$ , os dímeros **4** e **9** e os complexos mistos hexacoordenados **5** e **10**. A partir da análise dos gráficos, a maioria dos compostos exibe alta atividade em concentrações mais altas, porém a análise do comportamento desses compostos é interessante até 62 µmol L<sup>-1</sup>, visto que nenhum dos produtos apresenta citotoxicidade abaixo ou igual a 20 % em concentrações acima desta. Dessa forma, em concentrações acima de 62 µmol L<sup>-1</sup> a alta atividade tripanocida está associada diretamente à maior toxicidade dos compostos, que acaba afetando também as células eucarióticas, gerando a morte das mesmas.

Os agentes complexantes  $H_2L^1$  e  $H_2L^2$  apresentam valores de atividade razoáveis (IC<sub>50</sub> próximos do benznidazol se considerados os erros relativos na determinação dos parâmetros de atividade), e nos gráficos onde são apresentadas as atividades tripanocidas dos mesmos (Figura 47) pode-se observar que os ligantes apresentam atividades relativamente próximas às do benznidazol, porém menores em todas as concentrações de interesse.

O que faz com que índices de seletividade interessantes sejam obtidos para esses ligantes é o fato de que os mesmos apresentam bons valores de citotoxicidade (DL<sub>50</sub>), com de 62 µmol L<sup>-1</sup> para H<sub>2</sub>L<sup>1</sup> e 66,2 µmol L<sup>-1</sup> para H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>. Essa baixa citotoxicidade permite que doses maiores desses compostos possam ser utilizadas de forma a eliminar o parasita em concentrações seguras para as células sadias. Já os compostos de partida Hmal e [VO(acac)<sub>2</sub>] apresentaram valores de atividade bastante baixos, o que faz com que nenhum dos dois apresente valores de seletividade interessantes para uma posterior utilização como fármaco e mostra que a coordenação do vanádio com as hidrazonas é de fundamental importância para a obtenção de uma espécie ativa com boa atividade.

Os complexos mistos com íons alcóxidos coordenados, de uma forma geral apresentaram resultados de atividade mais baixos do que os ligantes hidrazonas e na mesma faixa de grandeza que o precursor utilizado nas reações de complexação. Todos os complexos mistos com alcóxidos coordenados apresentaram-se menos tóxicos que o [VO(acac)<sub>2</sub>], porém apenas alguns tiveram resultados de citotoxicidade melhores que as hidrazonas, como os complexos **6** e **8**, que apresentaram valores de DL<sub>50</sub> de 125 e 94,3 µmol L<sup>-1</sup>, respectivamente. Dessa forma, nenhum desses complexos forneceu valores interessantes de índice de seletividade, o que faz com que os mesmos não sejam tão promissores se analisada a atividade *in vitro*. Obviamente, esses compostos não devem ser descartados em futuros ensaios *in vivo*, já que os mecanismos de ação destes complexos ainda não são conhecidos, e o fato destes compostos possuírem uma posição de coordenação livre no centro metálico pode ser interessante na coordenação de algum grupo monodentado nativo do meio que poderia favorecer a ação dos complexos.

Os dímeros **4** e **9**, ao contrário dos complexos mistos pentacoordenados, exibiram interessantes valores de atividade tripanocida, com IC<sub>50</sub> de 2,0 e 2,2 µmol  $L^{-1}$ , respectivamente. Esses compostos mostraram-se promissores, principalmente o complexo **9** (IS de 22,85) pois em concentrações em que o mesmo é menos tóxico a células eucarióticas do que o benznidazol como 3,9 e 7,8 µmol  $L^{-1}$  (Figura 48), observa-se uma maior atividade quando em comparação com a droga de referência (Figura 47). De forma a tentar relacionar a atividade desses complexos com as dos

ligantes, a ideia que fica mais evidente seria de que os dímeros são mais ativos do que os ligantes na forma livre por possuírem uma maior concentração do ligante (duas vezes mais de acordo com a estequiometria), que deve atuar como a entidade química bioativa. Devido a isso, a citotoxicidade observada para esses complexos também é maior, de acordo com os valores observados de DL<sub>50</sub> (22,5 µmol L<sup>-1</sup> para **4** e 45,7 µmol L<sup>-1</sup> para **9**). Portanto, a partir de uma análise superficial, os centros metálicos de vanádio provavelmente atuariam como carreadores dos ligantes nesses sistemas, ocorrendo uma dependência dos compostos orgânicos com o centro metálico para que a atividade seja observada.

Com relação aos complexos mistos hexacoordenados **5** e **10**, eram esperados melhores valores de citotoxicidade, devido a presença do ligante maltolato na esfera de coordenação dos complexos. No entanto, os valores de citotoxicidade não seguiram uma relação direta, sendo que analisando os valores de DL<sub>50</sub> para o complexo **5** e seu precursor, foi observada uma leve redução no valor de citotoxicidade no complexo, enquanto que o composto **10** apresentou um maior valor de DL<sub>50</sub> do que o precursor  $H_2L^2$ , como pode ser observado na Tabela 14. Ambos os complexos foram menos ativos que as hidrazonas utilizadas em suas sínteses, sendo observadas pequenas variações para maiores valores de IC<sub>50</sub> nos compostos **5** e **10**. Porém, como esses complexos apresentam índices de seletividade em torno de 10, também são compostos passíveis de serem utilizados em ensaios *in vivo* no futuro.







Figura 47. Conjunto de gráficos com os valores de atividade tripanocida para diferentes concentrações dos complexos **6**, **8**, **9** e **10** e dos ligantes  $H_2L^1$  e  $H_2L^2$ , além do fármaco de referência benznidazol.







De forma geral, os ensaios *in vitro* contra as cepas *Tulahuen-lac Z* do *T. cruzi* mostraram resultados interessantes para que continue a exploração desse tipo de composto, visto que os complexos de oxovanádio com hidrazonas mostraram-se pouco tóxicos, o que faz com que a modificação de algumas propriedades destes possam ser interessantes, de forma a buscar candidatos à fármacos com maior atividade e menor toxicidade em células sadias. A análise dos compostos obtidos *in vivo* é importante no intuito de avaliar as semelhanças de comportamento com o meio *in vitro*, já que a influência de moléculas nativas do organismo podem modificar algumas das atividades observadas, além de ser importante na identificação do mecanismo de ação tripanocida para os compostos sintetizados.

Composto	IC <sub>50</sub> (μΜ)	DL <sub>50</sub> (μΜ)	IS
$H_2L^1$	4,3 ± 3,8	62,0 ± 3,1	14,41
$H_2L^2$	$6,4 \pm 4,3$	$66,2 \pm 0,3$	10,34
Hmal	$54,2 \pm 0,7$	35*	0,64
[VO(acac) <sub>2</sub> ]	14,66 ± 0,2	42,9*	2,92
1	11,4 ± 0,06	$67,5 \pm 3,4$	5,92
2	15,3 ±0,9	55 ± 3	3,66
3	14,6 ± 0,3	68 ± 8	4,65
4	$2,0 \pm 0,3$	$22,5 \pm 0,06$	11,25
5	5,8 ± 9,1	58 ± 11,1	10
6	$58 \pm 0,6$	125 ± 0,6	2,15
7	30,2 ± 6,2	46,3 ± 1,74	1,53
8	34 ±0,9	94,3 ± 12	2,77
9	2,2 ± 0,3	45,7 ± 2,12	22,85
10	10,9 ± 12	91,6 ± 0,3	9,16

Tabela 14. Atividade tripanocida (IC <sub>50</sub> ), citotoxicidade em células epiteliais sadias (D	)L <sub>50</sub> ) e
índice de seletividade (IS) para os ligantes e complexos sintetizados.	

\* Resultados sem tratamento estatístico completo.

CONCLUSÕES

### 5. CONCLUSÕES

Ao fim desta etapa do trabalho, dois ligantes da classe das hidrazonas e derivados da 2-tiofenohidrazida foram sintetizados. Estes ligantes foram utilizados em reações de complexação com o precursor bis-acetilacetonato-oxovanádio(IV) dando origem a dez novos complexos de oxovanádio(V), caracterizados por meio de ponto de fusão, análise elementar, espectrofotometria de transmissão na região do infravermelho, espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta e do visível e ressonância magnética nuclear de hidrogênio. A partir da evaporação lenta das soluções-mães ou recristalização dos produtos sólidos, foram obtidos monocristais para todos os compostos sintetizados, e os mesmos tiveram suas estruturas moleculares determinadas por difração de raios X.

Os complexos de oxovanádio obtidos podem ser organizados em três classes diferentes, sendo que em todas estas as hidrazonas coordenaram-se ao centro metálico de maneira tridentada dianiônica *O*,*N*,*O*-doadora. Com relação a primeira classe de compostos, foram obtidos seis complexos mistos pentacoordenados com o centro de oxovanádio (íon vanadila, VO<sup>3+</sup>) coordenado a uma das hidrazonas e mais um íon alcóxido originado da desprotonação dos alcoóis utilizados nas reações de complexação.

Nas reações utilizando a acetonitrila como solvente foram obtidas duas estruturas diméricas que compõe a segunda classe de complexos, com os centros de oxovanádio coordenados a uma das duas hidrazonas e unidos entre si por uma ponte µ-oxo. Tanto a primeira quanto a segunda classe de compostos formaram estruturas com o centro de oxovanádio pentacoordenado, e geometria piramidal quadrática distorcida.

Formam a terceira e última classe de compostos de coordenação obtidos, dois complexos de oxovanádio mistos hexacoordenados, obtidos com a coordenação ao centro metálico de uma das hidrazonas e mais um ligante pirona de origem comercial, o maltol. Ambos os complexos apresentam geometria octaédrica distorcida.

Após a completa caracterização estrutural e análise da pureza dos produtos sintetizados, os mesmos foram submetidos a ensaios biológicos *in vitro* para a avaliação da atividade tripanocida, e da citotoxicidade destes quando em contato com células sadias. Todos os compostos mostraram-se mais ativos do que tóxicos, e

CONCLUSÕES

seis complexos exibem índice de seletividade igual ou maior que dez, sendo estes valores interessantes para o avanço nos estudos biológicos. A análise dos valores de atividade (IC<sub>50</sub>) e citotoxicidade (DL<sub>50</sub>) traz indícios de que a atividade dos produtos está associada aos ligantes, com estes comportando-se como as entidades bioativas e o centro de vanádio atuando como possível carreador.

De uma maneira geral, portanto, os objetivos propostos para esse trabalho foram alcançados, com novos complexos de oxovanádio de interessante potencial biológico na ação anti-*T. cruzi* sendo obtidos e caracterizados estruturalmente. Os complexos deverão ser submetidos a novos ensaios biológicos, com o intuito de entender o mecanismo de ação dos mesmos e dessa forma equalizar os trabalhos de síntese para a obtenção de um possível fármaco antichagásico baseado em vanádio no futuro.

### 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] KING, R. B. Encyclopedia of inorganic chemistry. New York: John Wyley, 1994. v. 8, p. 4296.

[2] SUTRADHAR, M.; MUKHERJEE, G.; MICHAEL, G. B.; DREW, M. G. B.; GHOSH,
S. Synthesis, reactivity, and X-ray crystal structure of some mixed-ligand
oxovanadium(V) complexes: first report of binuclear oxovanadium(V) complexes
Containing 4,4'-Bipyridine Type Bridge. Inorganic Chemistry, v. 45, p. 5150-5161,
2006.

[3] DEFLON, V. M.; OLIVEIRA, D. M.; SOUZA G. F.; BATISTA, A. A.; DINELLI, L. R.; CASTELLANO, E. E. Oxovanadium(IV,V) complexes with 2-acetylpyridine-2furanoylhydrazone (Hapf) as ligand. X-ray crystal structures of [VO2(apf)] and [V2O2(μ-O)2(apf)2]. **Zeitschrift fuer Anorganische und Allgemeine Chemie**, v. 628, p. 1140-1144, 2002

[4] THOMPSON, K. H.; LICHTER, J.; LeBEL, C.; SCAIFE, M. C.; McNEILL, J. H.; ORVIG, C. Vanadium treatment of type 2 diabetes: A view to the future. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 103, p. 554-558, 2009.

[5] BORDBAR, A. K.; CREAGH, A. L.; MOHAMMADI, F.; HAYNES, C. A.; ORVIG, C. Calorimetric studies of the interaction between the insulin-enhancing drug candidate bis(maltolato)oxovanadium(IV) (BMOV) and human serum apo-transferrin. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 103, p. 643-647, 2009.

[6] BISHAYEE, A.; WAGHRAY, A.; PATEL, M. A.; CHATTERJEE, M. Vanadium in the detection, prevention and treatment of cancer: The in vivo evidence. **Cancer Letters**, v. 294, p. 1-12, 2010.

[7] KORBECKI, J.; BARANOWSKA-BOSIACKA, I.; GUTOWSKA, I.; CHLUBEK, D. Biochemical and medical importance of vanadium compounds. **Acta Biochimica Polonica**, v. 59, p. 195-200, 2012.

[8] ZHANG, Z.; CHEN, F.; HUANG, C.; SHI, X. Vanadate induces G2/M phase arrest in p53-deficient mouse embryo fibroblasts. **Journal of Environmental Pathology**, **Toxicology and Oncology**, v. 21, p. 223-231, 2002.

[9] SÁNCHEZ-DELGADO, R. A.; ANZELLOTTI, A. Metal complexes as chemotherapeutic agents against tropical diseases: Trypanosomiasis, malaria and leishmaniasis. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 4, p. 23-30, 2004.

[10] FARRELL, N. Metal complexes as drugs and chemotherapeutic agents. In: McCLEVERTY, J. A.; MEYER, T. J. (Ed.). **Comprehensive coordination chemistry II**. Amsterdan: Elsevier, 2003. v. 9, p. 809.

[11] MOREIRA, D. R. M.; LEITE, A. C. L.; SANTOS, R. R.; SOARES, M. B. P. Approaches for the development of new anti-*Trypanosoma cruzi* agents. **Current Drug Targets**, v. 10, p. 212-231, 2009.
[12] GAMBINO, D. Potentiality of vanadium compounds as anti-parasitic agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 255, p. 2193-2203, 2011.

[13] KRAUTH-SIEGEL, R. L.; BAUER, H.; SCHIRMER, R. H. Dithiol proteins as guardians of the intracellular redox milieu in parasites: Old and new drug targets in trypanosomes and malaria-causing plasmodia. **Angewandte Chemie, International Edition**, v. 44, p. 690-715, 2005.

[14] KHAN, M. O. F.; PARVEEN, S.; SEDDON, G. M.; DOUGLAS, K. T. Vanadate as a futile, superoxide ion-producing substrate of trypanothione reductase from *Trypanosoma cruzi*. **Chemistry Letters**, v. 34, p. 1558-1559, 2005.

[15] BENITEZ, D.; LAVAGGI, M. L.; GAMBINO, D.; TORRE, M. H.; CERECETTO, H.; GONZALES, M. Effect of complexation of 3-aminoquinoxaline-2-carbonitrile-1,4dioxides with palladium and copper on their anti-*T. cruzi* activity. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, p. 1439-1444, 2012.

[16] PONTES, F. Doenças negligenciadas ainda matam 1 milhão por ano no mundo. **Inovação em Pauta**, v. 6, p. 69-73, 2009.

[17] MOREL, C. M. Neglected diseases: under-funded research and inadequate health interventions: can we change this reality? **EMBO Reports**, v. 4, p. 35-38, 2003.

[18] HOTEZ, P. J.; MOLYNEUX, D. H.; FENWICK, A.; KUMARESAN, J.; SACHS, S. E.; SACHS, J. D.; SAVIOLI, L. Control of neglected tropical diseases. **New England Journal of Medicine**, v. 357, p. 1018-1027, 2007.

[19] CHAGAS, C. Nova tripanossomíase humana. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 1, p. 159-218, 1909.

[20] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Special programme for research and training in tropical diseases (TDR): Making health research for poor people, progress 2003–2004. Geneva, World Health Organization, 2005. 1v.

[21] MONCAYO A. Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone countries. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, p. 577-591, 2003.

[22] RIBEIRO, I.; SEVCSIK, A. M.; ALVES, F.; DIAP, G.; DON, R.; HARHAY, M. O.; CHANG, S.; PECOUL, B. New, improved treatments for Chagas disease: from the R&D pipeline to the patients. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, e. 484, p. 1-7, 2009.

[23] KIRCHHOFF, L. V.; PEARSON, R. D. The emergence of chagas disease in the United States and Canada. **Current infectious disease reports**, v. 9, p. 347-350, 2007.

[24] OPEN LEARN – LAB SPACE: **Atlas Didático;-** O ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi.* 2011. Disponível em:

<a href="http://labspace.open.ac.uk/mod/resource/view.php?id=459540>">http://labspace.open.ac.uk/mod/resource/view.php?id=459540></a>. Acesso em: 10 dez. 2013.

[25] CERECETTO, H.; GONZALEZ, M. Chemotherapy of Chagas' disease: status and new developments. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 2, p. 1187-1213, 2002.

[26] VERLINDE, C. L.; HANNAERT, V.; BLONSKI, C.; WILLSON, M.; PERIE, J.J.; FOTHERGILL-GILMORE, L. A. Glycolysis as a target for the design of new anti-trypanosome drugs. **Drug Resistance Updates**. v. 4, p. 50-65, 2001.

[27] RENSLO, A. R.; McKERROW, J. H. Drug discovery and development for neglected parasitic diseases. **Nature Chemical Biology**, v. 2, p. 701-710, 2006.

[28] CHIRAC, P.; TORREELE, E. Global framework on essential health R&D. **The Lancet**, v. 367, p. 1560-1561, 2006.

[29] SÁNCHEZ-SANCHO, F.; CAMPILLO, N. E.; PÁEZ, J. A. Chagas disease: progress and new perspectives. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 423-452, 2010.

[30] URBINA, J. A.; DOCAMPO, R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. **Trends in Parasitology**, v. 19, p. 495-501, 2003.

[31] MAYA, J. D.; CASSELS, B. K.; ITURRIAGA-VASQUEZ, P.; FERREIRA, J.; FAUNDEZ, M.; GALANTI, N.; FERREIRA, A.; MORELLO, A. mode of action of natural and synthetic drugs against *Trypanosoma cruzi* and their interaction with the mammalian host. **Comparative Biochemistry and Physiology**, **Part A: Molecular & Integrative Physiology**, v. 146, p. 601-620, 2007.

[32] ANDRADE, H. M.; MURTA, S. M. F.; CHAPEAUROUGE, A.; PERALES, J.; NIRDE, P.; ROMANHA, A. J. Proteomic analysis of *Trypanosoma cruzi* resistance to benznidazole. **Journal of Proteome Research**, v. 7, p. 2357-2367, 2008.

[33] MAURYA, M. R.; AGARWAL, S.; ABID, M.; AZAM, A.; BADER, C.; EBEL, M.; REHDER, D. Synthesis, characterization, reactivity and in vitro antiamoebic activity of hydrazone based oxovanadium(IV), oxovanadium(V) and μ-bis(oxo) bis{oxovanadium(V)} complexes. **Dalton Transactions**, v. 7, p. 937-947, 2006.

[34] PATOLE, J.; SANDBHOR, U.; PADHYE, S.; DEOBAGKAR, D. N.; ANSON, C. E.; POWELL, A. Structural chemistry and in vitro antitubercular activity of acetylpyridine benzoyl hydrazone and its copper complex against Mycobacterium smegmatis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 13, p. 51-55, 2003.

[35] MAIA, P. I. S.; DEFLON, V. M.; SOUZA, E. J.; GARCIA, E.; SOUZA, G. F.; BATISTA, A. A.; FIGUEIREDO, A. T.; NIQUET, E. Biomimetic oxovanadium(IV) and (V) complexes with a tridentate (N,N,O)-donor hydrazonic ligand. Two X-ray crystal structure modifications of (2-acetylpyridine-benzoylhydrazonato)dioxovanadium(V). **Transition Metal Chemistry**, v. 30, p. 404-410, 2005.

[36] DONNICI, C. L.; ARAÚJO, M. H.; OLIVEIRA, H. S.; MOREIRA, D. R. M.; PEREIRA, V. R. A.; SOUZA, M. A.; CASTRO, M. C. A. B.; LEITE, A. C. L. Ruthenium complexes endowed with potent anti-*Trypanosoma cruzi* activity: Synthesis, biological characterization and structure-activity relationships. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 5038-5043, 2009.

[37] MAURYA, M. R.; KHURANA, S.; ZHANG, W.; REHDER, D. Vanadium(IV/V) complexes containing [VO]2+, [VO]3+, [VO2]+ and [VO(O2)]+ cores with ligands derived from 2-acetylpyridine and S-benzyl- or S-methyldithiocarbazate. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2002, p. 1749-1760, 2002.

[38] MAIA, P. I. S.; FERNANDES, A. G. A.; SILVA, J. J. N.; ANDRICOPULO, A. D.; LEMOS, S. S.;LANG, E. S.; ABRAM, U.; DEFLON, V. M. Dithiocarbazate complexes with the [M(PPh3)]2+ (M = Pd or Pt) moiety synthesis, characterization and anti-Tripanosoma cruzi activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 104, p. 1276-1282, 2010.

[39] PASSADOURO, M.; METELO, A. M.; MELÃO, A. S.; PEDRO, J. R.; FANECA, H.; CARVALHO, E.; CASTRO, M. M. C. A. Study of the antidiabetic capacity of the VO(dmpp)2 complex. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 104, p. 987-992, 2010.

[40] FRICKER, S. P.; MOSI, R. M.; CAMERON, B. R.; BAIRD, I.; ZHU, Y.; ANASTASSOV, V.; COX, J.; DOYLE, P. S.; HANSELL, E.; LAU, G.; LANGILLE, J.; OLSEN, M.; QIN, L.; SKERLJ, R.; WONG, R. S. Y.; SANTUCCI, Z.; McKERROW, J. H. Metal compounds for the treatment of parasitic diseases. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, p. 1839-1845, 2008.

[41] NGUYEN, H. H.; JEGATHESH, J. J.; MAIA, P. I. S.; DEFLON, V. M.; GUST, R.; 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, p. 9356-9364, 2009.

[42] SINGH, S.: BHARTI, N.; MOHAPATRA, P. P. Chemistry and biology of synthetic and naturally occurring antiamoebic agents. **Chemical Reviews**, v. 109, p. 1900-1947, 2009.

[43] MAIA, P. I. S.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; ABRAM, U.; LANG, E. S.; BATISTA, A. A.; DEFLON, V. M. In: PELE, L.; POWELL, J. J.; KINRADE, S.; JUGDAOHSINGH, R.; COLLERY, P.; MAYMARD, I.; BADAWI, A. (Eds.). **Metal ions in biology and medicine**. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2011. v. 11, p. 164. [44] NOCK, B.; MAINA, T.; TISATO, F.; PAPADOPOULOS, M.; RAPTOPOULOU, C. P.; TERZIS, A.; CHIOTELLIS, E. Novel six-coordinate oxorhenium "3 + 2" mixed-ligand complexes carrying the SNS/PO donor atom set: synthesis and characterization. **Inorganic Chemistry**, v. 38, p. 4197-4202, 1999.

[45] CHUA, M-S.; BERNSTEIN, L. R.; LI, R.; SO, S. K. S. Gallium maltolate is a promising chemotherapeutic agent for the treatment of hepatocellular carcinoma. **Anticancer Research**, v. 26, p. 1739-1744, 2006.

[46] SANTOS, M. A.; GAMA, S.; COSTA PESSOA, J.; OLIVEIRA, M. C.; TÓTH, I.; FARKAS, E. Complexation of molybdenum(VI) with bis(3-hydroxy-4-pyridinone) amino acid derivatives. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2007, p. 1728-1737, 2007.

[47] LUO, H.; RETTIG, S. J.; ORVIG, C. Rhenium(V) and technetium(V) complexes of bidentate (O,O) monobasic 3-oxy-4-pyronato and -4-pyridinonato ligands. X-ray structures of cis-bromobis(3-methyl-2-oxy-4-pyronato)oxorhenium(V), tetra-n-butylammonium tribromo(3-methyl-2-oxy-4-pyronato)oxorhenate(V), and tetra-n-butylammonium trichloro(3-methyl-2-oxy-4-pyronato)oxotechnetate(V). **Inorganic Chemistry**, v. 32, p. 4491-4497, 1993.

[48] SWINNEY, D. C.; ANTHONY, J. How were new medicines discovered? **Nature Reviews**, v. 10, p. 507-519, 2011.

[49] PAUL, S. M; MYTELKA, D. S.; DUNWIDDIE, C. T.; PERSINGER, C. C.; MUNOS, B. H.; LINDBORG, S. R.; SCHACHT, A. L. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. **Nature Reviews**, v. 9, p. 203-214, 2010.

[50] VELHO, R. G. **Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos:** um levantamento bibliográfico. 2006. 203 f. Dissertação (Mestrado em Química Inorgânica) – Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2006.

[51] SHELDRICK, G. M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica**, v. 64, n. 1, p. 112-122, 2007.

[52] SHELDRICK, G. M. **SHELXL97**: A program for crystal structure refinement. Goettingen: University of Goettingen, 1997, Release 97-2. Programa de computador.

[53] BUCKNER, F. S.; VERLINDE, C. L. M. J.; La FLAMME, A. C.; Van VOORHIS, W. C. Efficient technique for screening drugs for activity against *Trypanosoma cruzi* using parasites expressing β-galactosidase. **Antimicrobial Agents in Chemotherapy**, v. 40, p. 2592-2597, 1996.

[54] SOUSA, G. F.; GATTO, C. C.; RESCK, I. S.; DEFLON, V. M. Synthesis, spectroscopic studies and X-ray crystal structures of new pyrazoline and pyrazole derivatives. **Journal of Chemical Crystallography**, v. 41, p. 401-408, 2011.

[55] MONDAL, B.; DREW, M. G. B.; BANERJEE, R.; GHOSH, T. Chemistry of mixedligand methoxy bonded oxidovanadium(V) complexes with a family of hydrazone ligands containing VO3+ core and their substituent controlled methoxy-bridged dimeric forms. **Polyhedron**, v. 27, p. 3197-3206, 2008.

[56] POORANSINGH, N.; POMERANTSEVA, E.; EBEL, M.; JANTZEN, S.; REHDER, D.; POLENOVA, T. 51V solid-state magic angle spinning NMR spectroscopy and DFT studies of oxovanadium(V) complexes mimicking the active site of vanadium haloperoxidases. **Inorganic Chemistry**, v. 42, p. 1256-1266, 2003.

[57] RAHMAN, V. P. M.; MUKHTAR, S.; ANSARI, W. H.; LEMIERE, G. Synthesis, stereochemistry and biological activity of some novel long alkyl chain substituted thiazolidin-4-ones and thiazan-4-one from 10-undecenoic acid hydrazide. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, p. 173-184, 2005.

[58] SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Spectrometric** Identification of Organic Compounds. 7 ed. New York: John Wiley, 2005. 550 p.

[59] MERRIFIELD, R. E.; SIMMONS, H. E. Topology of bonding in π-electron systems. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v. 82, p. 1-3, 1985.

[60] PLASS, W.; POHLMANN, A.; YOZGATLI, H. P. N-salicylidenehydrazides as versatile tridentate ligands for dioxovanadium(V) complexes **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 80, p. 181-183, 2000.

[61] SARKAR, A.; PAL, S. Divanadium(V) complexes with 4-R-benzoic acid (1methyl-3-oxo-butylidene)-hydrazides: Syntheses, structures and properties. **Inorganica Chimica Acta**, v. 362, p. 3807-3812, 2009.

[62] NASCIMENTO, J. C.; LIMA, J. B.; LIMA NETO, B. S.; FRANCO, D. W. Transeffect and trans-influence series for phosphanes in octahedral environment: a guide for design of new catalysts. **Journal of Molecular Catalysis**, v. 90, p. 257-266, 1994.

[63] MAURYA, M. R.; AGARWAL, S.; BADER, C.; EBEL, M.; REHDER, D. Synthesis, characterisation and catalytic potential of hydrazonato-vanadium(V) model complexes with [VO]3+ and [VO2]+ cores. **Dalton Transactions**, v. 3, p. 537-544, 2005.

[64] MAURYA, M. R.; AGARWAL, S.; ABID, M.; AZAM, A.; BADER, C.; EBEL, M.; REHDER, D. Synthesis, characterization, reactivity and in vitro antiamoebic activity of hydrazone based oxovanadium(IV), oxovanadium(V) and μ-bis(oxo) bis{oxovanadium(V)} complexes. **Dalton Transactions**, v. 7, p. 937-947, 2006.

[65] ISLAM, M. N.; KUMBHAR, A. A.; KUMBHAR, A. S.; ZELLER, M.; BUTCHER, R. J.; DUSANE, M. B.; JOSHI, B. N. Bis(maltolato)vanadium(III)-polypyridyl complexes: synthesis, characterization, DNA cleavage, and insulin mimetic activity. **Inorganic Chemistry**, v. 49, p. 8237-8246, 2010.

[66] LEE, J. D. **Concise inorganic chemistry**. 5. ed. Oxford UK: Blackwell Science, 1996. p. 662.

[67] JACOBSEN, N. E. **NMR spectroscopy explained**: simplified theory, applications and examples for organic chemistry and structural biology. New York: John Wiley, 2007. 668 p.

[68] BREITMAIER, E. **Structure elucidation by NMR in organic chemistry**: a practical guide. 3. ed. New York: John Wiley, 2002. 258 p.

[69] MAURYA, M. R.; KUMAR, A.; EBEL, M.; REHDER, D. Synthesis, characterization, reactivity, and catalytic potential of model vanadium(IV, V) complexes with benzimidazole-derived ONN donor ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 45, p. 5924-5937, 2006.

[70] BURGESS, J.; FAWCETT, J.; RUSSEL, D. R.; HIDER, R. C.; HOSSAIN, M. B.; STONER, C. R.; van der HELM, D. Two polymorphic forms of 3-hydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-one (maltol). **Acta Crystallographica**, v. C52(11), p. 2917-2920, 1996.

[71] MELCHIOR, M.; THOMPSON, K. H.; JONG, J. M.; RETTIG, S. J.; SHUTER, E.; YUEN, V. G.; YING, Z.; McNEILL, J. H.; ORVIG, C. Vanadium complexes as insulin mimetic agents: Coordination Chemistry and in vivo studies of oxovanadium(IV) and dioxovanadate(V) complexes formed from naturally occurring chelating oxazolinate, thiazolinate, or picolinate units. **Inorganic Chemistry**, v. 38, p. 2288-2293, 1999.

## Informações suplementares

## A) Espectros de transmissão na região do infravermelho



Figura A. 1. Espectro de transmissão no infravermelho para o complexo 1.



Figura A. 3. Espectro de transmissão no infravermelho para o complexo 3.





Figura A. 5. Espectro de transmissão no infravermelho para o complexo 6.



Figura A. 7. Espectro de transmissão no infravermelho para o complexo 8.

## B) Informações cristalográficas

	$H_2L^1$	$H_2L^2$
Fórmula empírica	$C_{15}H_{14}N_2O_2S$	$C_{13}H_{12}N_2O_2S$
Massa molecular	286,34	260,31
T(K)	296(2)	296(2)
Sistema Cristalino	Monoclínico	Ortorrômbico
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub> /n	Pbca
<i>a</i> (Å)	11,3486(2)	13,4449(5)
b (Å)	8,4915(2)	7,6423(3)
<i>c</i> (Å)	14,8872(3)	24,3048(10)
α (°)	90	90
β (°)	92,8820(10)	90
γ (°)	90	90
V (Å <sup>3</sup> )	1432,81(5)	2497,32(17)
Z	4	8
$ ho_{calcd}$ (Mg·m <sup>-3</sup> )	1,327	1,385
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0,228	0,254
F(000)	600	1088
Tamanho do cristal (mm)	0,67 x 0,21 x 0,17	0,45 x 0,14 x 0,10
Método / Vaiação de $\theta$ para	Scans $\phi \in \omega$ com compensação	Scans $\phi \in \omega$ com compensação
coleta dos dados (°)	em κ/ 2,20 a 25,45	em κ/ 2,26 a 25,43
	–12←h←13, –6←k←10,	–15←h←16, –7←k←9,
coleta dos dados (°) Alcance dos índices	–17←14	–29←l←29
Reflexões coletadas	9175	9135
Reflexões únicas/ R <sub>int</sub>	2643 / 0,0169	2298 / 0,0243
Completeza para O	25,45 (99,7 %)	25,43 (99,4 %)
Dados/Restrições/Parâmetros	2643 / 6 / 210	2298 / 0 / 165
Correção de absorção	Integração	Integração
Transmissão máx./ mín.	0,9622 e 0,8621	0,9750 e 0,8942
Método de refinamento	Matriz completa dos mínimos quadrados em F <sup>2</sup>	Matriz complete dos mínimos quadrados em F <sup>2</sup>
Tratamento dos Hidrogênios	Constrição (Montados)	Constrição (Montados)
Índices R finais [I>2σ(I)]	R1 = 0,0342, wR2 = 0,0905	R1 = 0,0412, wR2 = 0,1007
Índices R (dados completos)	R1 = 0,0399, wR2 = 0,0955	R1 = 0,0566, wR2 = 0,1105
GOF em <i>F</i> <sup>2</sup> , S	1,034	1,058

	Tabela B. 1. Dados	cristalográficos para	os agentes complex	cantes $H_{2}L^{1} e H_{2}L^{2}$ .
--	--------------------	-----------------------	--------------------	------------------------------------

	1	2	3	4	5
Fórmula empírica	$C_{16}H_{15}N_2O_4SV$	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> SV	$C_{18}H_{19}N_2O_4SV$	$C_{30} \ H_{24} \ N_4 \ O_7 \ S_2 \ V_2$	$C_{21}H_{17}N_2O_6SV$
Massa molecular	382,30	396,33	410,35	718,53	476,38
T(K)	293(2)	293(2)	293(2)	296(2)	293(2)
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub> /n	P2 <sub>1</sub> /n	P2 <sub>1</sub> /n	$P\bar{1}$	C2/c
<i>a</i> (Å)	10,9900(2)	11,1221(3)	11,1880(3)	6,9734(2) Å	29,1455(1)
b (Å)	15,9297(3)	7,5757(2)	7,5434(2)	7,9578(2)	8,2731(3)
<i>c</i> (Å)	11,0178(3)	21,2436(6)	22,2498(6)	14,2553(3)	18,9423(7)
α (°)	90	90	90	99,9160(10)	90
β (°)	119,8840(10)	98,189(2)	98,173(2)	95,1990(10)	111,552(2)
γ (°)	90	90	90	93,9220(10)	90
V (Å <sup>3</sup> )	1672,39(6)	1771,69(8)	1858,71(9)	773,19(3)	4248,1(3)
Z	4	4	4	1	8
$ ho_{ m calcd}$ (Mg·m <sup>-3</sup> )	1,518	1,486	1,466	1,543	1.490
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0,740	0,702	0,671	0,793	0,606
F(000)	784	816	848	366	1952
Tamanho do cristal (mm)	0,21 x 0,21 x 0,10	0,94 x 0,11 x 0,04	0,31 x 0,11 x 0,10	0,31 x 0,18 x 0,16	0,62 x 0,38 x 0,24
Método / Vaiação de θ para coleta dos dados (°)	Scans $\phi \in \omega$ com compensação em $\kappa$ / 2,14 a 25,39	Scans $\varphi \in \omega$ com compensação em $\kappa/3,22$ a 27,88	Scans $\phi$ e $\omega$ com compensação em $\kappa$ / 3,10 a 25,36	Scans $\varphi \in \omega$ com compensação em $\kappa$ / 1,46 a 25,43	Scans φ e ω com compensação em κ/ 2,25 a 5,20
Alcanco dos índisos	–13←h←13, –19←k←19,	–9←h←13, –9←k←8,	–13←h←13, –9←k←9,	-7←h←8, -9←k←9,	–34←h←24, –9←k←9,
Alcalice dos maices	<b>−</b> 10←l←13	–25←l←25	<b>–</b> 26←l←23	<b>-</b> 17←l←17	–20←l←22
Reflexões coletadas	20108	11111	12115	9002	12844
Reflexões únicas/ R <sub>int</sub>	3067 / 0,0202	3256 / 0,0263	3436 / 0.0208	2843 / 0,0173	3777 / 0,0380
Completeza para O	25,39 (100,0 %)	25,41 (99,5 %)	25,44 (99,6 %)	25,43 (99,4 %)	25.20 (98,6 %)
Dados/Restrições/Parâmetros	3067 / 0 / 219	3256 / 6 / 247	3436 / 10 / 269	2843 / 6 / 252	3777 / 10 / 316
Correção de absorção	Integração	Integração	Integração	Integração	Integração
Transmissão máx./ mín.	0,9297 and 0,8601	0,9725 and 0,5591	0,936 and 0,819	0,884 and 0,792	0,868 and 0,705
Método de refinamento	Matriz completa dos mínimos quadrados em F <sup>2</sup>	Matriz completa dos mínimos quadrados em F <sup>2</sup>	Matriz completa dos mínimos quadrados em F <sup>2</sup>	Matriz completa dos mínimos quadrados em F <sup>2</sup>	Matriz completa dos mínimos quadrados em F <sup>2</sup>
Tratamento dos Hidrogênios	Constrição (Montados)	Constrição (Montados)	Misto	Constrição (Montados)	Misto
Índices R finais [I>2σ(I)]	$R_1 = 0,0288, wR_2 = 0,0796$	$R_1 = 0,0367, wR_2 = 0,0886$	$R_1 = 0,0361, wR_2 = 0,0991$	R1 = 0,0289, wR2 = 0,0804	$R_1 = 0,0404, wR_2 = 0,1006$
Índices R (dados completos)	R <sub>1</sub> = 0,0335, wR <sub>2</sub> = 0,0832	$R_1 = 0,0514, wR_2 = 0,0963$	$R_1 = 0,0442, wR_2 = 0,1050$	R1 = 0,0323, wR2 = 0,0832	$R_1 = 0,0551, wR_2 = 0,1084$
GOF em <i>F</i> <sup>2</sup> , S	1,041	1,040	1,063	1,066	1,048

## Tabela B. 2. Dados cristalográficos dos complexos 1, 2, 3, 4 e 5.

	6	7	8	9	10
Fórmula empírica	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> SV	$C_{15}H_{15}N_2O_4SV$	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> SV	$C_{26}H_{20}N_4O_7S_2V_2$	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> SV
Massa molecular	356,26	370,29	384,32	666,46	450,33
Т(К)	296(2)	296(2)	296(2)	293(2)	296(2)
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub> /n	P2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub> /c	P 1	ΡĪ
<i>a</i> (Å)	13,8456(7)	10,9563(2)	11,0605(5)	10,9048(10)	12,2912(9)
b (Å)	7,2893(4)	14,7875(3)	14,8652(6)	15,954(2)	12,5582(9)
<i>c</i> (Å)	15,6724(8)	10,8476(2)	11,1539(5)	17,676(2)	14,4917(11)
α (°)	90	90	90	106,306(10)	70,860(4)
β (°)	90,829(2)	110,9100(10)	110,153(2)	92,914(10)	66,056(4)
γ (°)	90	90	90	94,075(10)	86,956(4)
V (Å <sup>3</sup> )	1581,57(14)	1770,63(5)	1721,61(13)	2936,1(6)	1923,1(2)
Z	4	4	4	4	4
$ ho_{ m calcd}~( m Mg\cdot m^{-3})$	1,496	1,498	1,483	1.508	1,555
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0,777	0,751	0,719	0.829	0,664
F(000)	728	760	792	1352	920
Tamanho do cristal (mm)	0,39 x 0,28 x 0,14	0,711 x 0,369 x 0,247	0,149 x 0,107 x 0,088		0,52 x 0,15 x 0,13
Método / Vaiação de $ heta$ para	Scans $\phi$ e $\omega$ com compensação	Scans $\phi$ e $\omega$ com compensação	Scans $\phi$ e $\omega$ com compensação	Scans $\phi \in \omega$ com compensação	Scans $\phi$ e $\omega$ com compensação
coleta dos dados (°)	em κ / 1,95 a 25,41	em $\kappa$ / 1,99 a 25,38	em $\kappa$ / 1,96 a 25,12	em $\kappa$ / 1,88 a 29,28	em $\kappa$ / 1.63 a 25.38
Alegnas das índissa	–16←h←16, –8←k←8,	–13←h←13, –16←k←17,	–13←h←13, –17←k←17,	-14←h←14, -21←k←19,	–14←h←14, -15←k←15, –
Alcance dos maices	–18←l←18	-13←l←12	–13←l←12	-22←l←24	17←l←17
Reflexões coletadas	9472	10785	19889	31188	24310
Reflexões únicas/ R <sub>int</sub>	2884 / 0,0144	3008 / 0,0139	3072 / 0.0246	15647 / 0,1492	7012 / 0.0261
Completeza para O	25,41 (99,1 %)	25,38 (99,9 %)	25.12 (99,8%)	29,28 (97,7 %)	25,38 (99,3 %)
Dados/Restrições/Parâmetros	2884 / 6 / 220	3008 / 3 / 204	3072 / 10 / 235	15647 / 0 / 744	7012 / 116 / 577
Correção de absorção	Integração	Integração	Integração	Nenhuma	Integração
Transmissão máx./ mín.	0,8991 and 0,7516	0,8344 and 0,6176	0,7452 and 0,7071		0,9186 and 0,7239
Método de refinamento	Matriz completa dos mínimos quadrados em F <sup>2</sup>	Matriz completa dos mínimos quadrados em F <sup>2</sup>	Matriz completa dos mínimos quadrados em F <sup>2</sup>	Matriz completa dos mínimos quadrados em F <sup>2</sup>	Matriz completa dos mínimos quadrados em F <sup>2</sup>
Tratamento dos Hidrogênios	Constrição (Montados)	Constrição (Montados)	Constrição (Montados)	Constrição (Montados)	Constrição (Montados)
Índices R finais [I>2σ(I)]	R1 = 0,0272, wR2 = 0,0769	R1 = 0,0400, wR2 = 0,1128	R1 = 0,0360, wR2 = 0,1058	R1 = 0,0611, wR2 = 0,0998	R1 = 0,0338, wR2 = 0,0836
Indices R (dados completos)	R1 = 0,0301, wR2 = 0,0797	R1 = 0,0429, wR2 = 0,1158	R1 = 0,0419, wR2 = 0,1118	R1 = 0,2058, wR2 = 0,1514	R1 = 0,0455, wR2 = 0,0904
GOF em $F^2$ , S	0,963	1,253	1,003	0,941	1,045

Tabela B. 3. Dados	cristalográficos	dos complexos	6,	7,	8,	<b>9</b> e	e 10
--------------------	------------------	---------------	----	----	----	------------	------