Carolina Gonçalves Oliveira

Síntese e Caracterização de Complexos de Metais da Primeira Série
do Bloco *d* com Tiossemicarbazonas para Investigar seu Potencial
contra *Mycobacterium tuberculosis*

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

Área de concentração: Química Analítica e
Inorgânica.

Orientador: Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon

São Carlos – SP

2013

*Dedico este trabalho aos meus amados pais Sérgio Januário de Oliveira,
Gina Batista Gonçalves Oliveira e ao meu irmão Hugo, pelo exemplo de
humildade e garra e pelo apoio nos momentos difíceis.*

AGRADECIMENTOS

- Primeiramente à Deus, pelas infinitas bênçãos;
- Ao Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon, pela orientação, paciência e confiança;
- Ao Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista, pelas discussões e análises eletroquímicas;
- À Prof^a. Dra. Clarice Queico Fujimura Leite e ao Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan, pelos testes biológicos;
- Ao Prof. Dr. Otaciro Rangel Nascimento, pelas análises de RPE;
- Aos membros da banca, pelas contribuições acrescentadas a este trabalho;
- À minha família, pai, mãe e irmão, que mesmo estando longe se fez presente o tempo todo;
- Ao Pedro Ivo, pela paciência, companheirismo e ensinamentos;
- Aos colegas do GQIEB (Pedro Ivo, Vivi, Henry, Murilo, Gabi, Rafa, Mônica, Zumira e Amandha), pelas discussões e por tornarem os dias de trabalhos mais prazerosos;
- Aos amigos Adriel e Evania, pelo incentivo e pela amizade;
- Aos secretários da pós-graduação, Silvia, Andreia e Gustavo, pela atenção e eficiência;
- Aos professores da UFG, Maria Helena, Francismário e, em especial, Giovanni Petrucelli, por despertar em mim a vontade de seguir em frente com os estudos;
- Às minhas amigas de Jataí (Rosângela, Clara, Livinha e Gabi), que torceram para que este sonho se concretizasse;
- Aos tios, avós e primos, pela força;
- Ao Instituto de Química de São Carlos/USP, pelo apoio institucional;
- À FAPESP (processo 2009/54011-8);
- À CAPES, pela bolsa de concedida.

RESUMO

Os casos de tuberculose vêm crescendo, coincidindo com o aumento dos casos de AIDS, sendo uma das doenças que causa maior número de mortes no mundo. Entretanto, a busca por novos fármacos cresce de forma lenta, principalmente pelo baixo interesse da indústria farmacêutica, uma vez que a tuberculose ocorre predominantemente em países em desenvolvimento. Tiossemicabazonas têm atraído a atenção de muitos pesquisadores por suas propriedades biológicas e farmacológicas. Esta classe de ligantes é biologicamente ativa contra *Mycobacterium tuberculosis*, agente causador da tuberculose. Este trabalho apresenta a síntese e caracterização de uma série de complexos de metais da primeira série de transição com ligantes tridentados do tipo 2-acetilpiridina-N(4)-R-tiossemicarbazona (Hac-R). A caracterização dos compostos envolveu diversas técnicas, como análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho e do UV-Vis, condutimetria, ressonância magnética nuclear (^1H RMN), voltametria cíclica, voltametria de pulso diferencial, medidas de susceptibilidade magnética e difração de raios X em monocristais. Baseando-se nos resultados de caracterização, verificou-se a formação de complexos de geometria octaédrica do tipo $[\text{M}(\text{ac-R})_2]$, onde $\text{M} = \text{Mn(II)}$ ($\text{R} = \text{hidrogênio, metil, etil, fenil, ciclohexil e morfolinil}$), Ni(II) ($\text{R} = \text{etil}$) e Zn(II) ($\text{R} = \text{etil e fenil}$); $[\text{M}(\text{ac-R})_2]\text{X}$, onde $\text{M} = \text{Fe(III)}$ ($\text{R} = \text{etil e fenil}$, $\text{X} = \text{HSO}_4^-$) e Co(III) ($\text{R} = \text{etil e fenil}$, $\text{X} = \text{Cl}^-$), e complexos de cobre (II) com geometrias quadrática-plana $[\text{CuCl}(\text{ac-Me})]$ e pirâmide de base quadrada $[\text{Cu}_2(\mu\text{-ac-Me})_2\mu\text{-SO}_4]$. Com isto, foi possível avaliar a influência dos metais, da geometria formada e dos grupos periféricos (R) dos ligantes na atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis*, bem como na citotoxicidade dos complexos obtidos, de modo a potencializar a atividade desta classe de ligantes e obter um complexo com alto índice de seletividade, com potencial para ser futuramente utilizado na terapia da tuberculose. Dentre os 15 complexos obtidos neste trabalho, destacaram-se os compostos $[\text{Mn}(\text{ac-Ph})_2]$, $[\text{Co}(\text{ac-Et})_2]\text{Cl}$ e $[\text{Co}(\text{ac-Ph})_2]\text{Cl}$ com valores de IS igual à 50. Estes resultados são comparáveis ou melhores que alguns fármacos de primeira e segunda linha usados atualmente no tratamento de tuberculose, tornando estes complexos fortes candidatos à futuros fármacos.

ABSTRACT

Tuberculosis cases have been rising, coinciding with the increase of AIDS cases, becoming one of the diseases with highest mortality worldwide. However, the research for new drugs grows slowly, mainly due to the low interest of the pharmaceutical industry, once tuberculosis usually occurs in developing countries. Thiosemicarbazones have attracted the attention of many researchers due to their biological and pharmacological properties. This class of ligands is biologically active against *Mycobacterium tuberculosis*, the pathogenic agent of tuberculosis. This work presents the synthesis and characterization of a set of complexes of the first transition metals series with tridentate ligands of the type 2-acetylpyridine-N(4)-R-thiosemicarbazone (Hac-R). The characterization involved many techniques such as elemental analyses, infrared and UV-Vis spectroscopies, conductometry, nuclear magnetic resonance (^1H NMR), cyclic voltammetry, differential pulse voltammetry, magnetic susceptibility measurement and X-ray diffraction on single crystals. Based on the results of the characterization it was observed the formation of complexes in octahedral geometry of the type $[\text{M}(\text{atc-R})_2]$, where $\text{M} = \text{Mn(II)}$ ($\text{R} = \text{hydrogen, methyl, ethyl, phenyl, cyclohexyl and morpholinyl}$), Ni(II) ($\text{R} = \text{ethyl}$) and Zn(II) ($\text{R} = \text{ethyl and phenyl}$); $[\text{M}(\text{atc-R})_2]\text{X}$, where $\text{M} = \text{Fe(III)}$ ($\text{R} = \text{ethyl and phenyl, X} = \text{HSO}_4^-$) and Co(III) ($\text{R} = \text{ethyl and phenyl, X} = \text{Cl}^-$), and copper (II) complexes with square-planar $[\text{CuCl}(\text{atc-Me})]$ and square pyramidal $[\text{Cu}_2(\mu\text{-atc-Me})_2\mu\text{-SO}_4]$ geometries. So, it was possible to evaluate the influence of the metals, of the generated geometry and of the peripheral groups (R) of the ligands on the anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity, as well as the cytotoxicity of the obtained complexes, in order to enhance the activity of the class of ligands and to obtain a complex with high selectivity index, with potential to be futurely used in tuberculosis therapy. Among the 15 complexes obtained in these work, the most selective compounds were $[\text{Mn}(\text{atc-Ph})_2]$, $[\text{Co}(\text{atc-Et})_2]\text{Cl}$ and $[\text{Co}(\text{atc-Ph})_2]\text{Cl}$ with values of SI equal to 50. These results are comparable or better than some drugs of first and second line for the currently treatment of tuberculosis, making these complexes strong candidates for future drugs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1.1	Fármacos de primeira linha usados contra tuberculose	18
Figura 1.1.2	Estrutura molecular do Sirturo, mais novo fármaco contra tuberculose	19
Figura 1.2.1	Produtos formados a partir da conversão da INH pela KatG ou Mn ^{III} – pirofosfato	21
Figura 1.2.2	Fórmula estrutural para o composto [Fe ^{II} (CN) ₅ (INH)] ³⁻	22
Figura 1.2.3	Gráfico referente à dosagem de um elemento essencial pela resposta do organismo	24
Figura 1.3.1	Fórmula geral das Tiossemicarbazonas e estrutura molecular da <i>p</i> -acetamido-benzaldeído tiossemicarbazona (tiacetazona)	25
Figura 1.3.2	Tiossemicarbazonas derivadas da 2-acetilpiridina utilizadas neste trabalho, onde R = hidrogênio, metil, etil, ciclohexil, fenil e morfolinil	26
Figura 1.4.1	Estrutura molecular dos compostos de Mn, Co e Zn com TSCs publicados na literatura	27
Figura 1.5.1	Estrutura molecular dos complexos de vanádio [V ^{IV} O(acac)(atc-R)] (1.5.1A) e [V ^V O ₂ (atc-R)] (1.5.1B)	29
Figura 1.5.2	Estruturas moleculares dos complexos de Ni(II) quadrados planares [NiCl(atc-Ph)] (1.5.2A) e octaédricos [Ni(atc-Ph) ₂] (1.5.2B)	30
Figura 4.1.1	Espectro de absorção na região do infravermelho (cm ⁻¹) do composto 3	45
Figura 4.1.2	Espectros eletrônicos dos complexos [Mn(atc-Me) ₂] (2) (A) e [Mn(atc-Ph) ₂] (5) (B)	46
Figura 4.1.3	Estrutura molecular do complexo [Mn(atc-Et) ₂] (3)	47
Figura 4.1.4	Estrutura molecular e rede cristalina do [Mn(atc-Et) ₂] de [N(8)⋯S(2b) = 3,3762(19) Å, N(8)–H(8)⋯S(2b) = 168,6°], [N(4)⋯N(7c) = 3,191(3) Å, N(4)–H(4)⋯N(7c) = 158,0°]. Operadores de simetria usados: (b) - x+2, y-1/2, -z+2; (c) -x+2, y+1/2, -z+2	49
Figura 4.1.5	A) Espectro de RPE do complexo 1 no estado sólido (linha preta) e em solução de CH ₂ Cl ₂ (linha vermelha) B) Espectro de RPE do complexo 6 no estado sólido (linha vermelha) e solução de DMSO (linha preta)	50
Figura 4.1.6	(A) Voltametria cíclica para [Mn(atc-Me) ₂] e (B) Voltametria de Pulso Diferencial para o mesmo composto. Experimento realizado em solução de CH ₂ Cl ₂ velocidade de varredura 100 mV s ⁻¹ com suporte eletrolítico	

	PTBA	51
Figura 4.1.7	Voltametria cíclica do $[\text{Mn}(\text{atc-Me})_2]$ com padrão ferroceno. Todas as medidas foram realizadas em atmosfera de argônio e soluções de CH_2Cl_2 (0,1 M [PTBA]) com eletrodo de platina e velocidade de varredura 100 mV s^{-1}	52
Figura 4.2.1	Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do composto $8 \cdot \text{H}_2\text{O}$ realizado em pastilhas de KBr	55
Figura 4.2.2	Espectro de absorção na região do ultravioleta para o composto $8 \cdot \text{H}_2\text{O}$	56
Figura 4.2.3	Estrutura molecular de uma das moléculas da unidade assimétrica do composto $[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]^+$. Átomos de hidrogênios e íon HSO_4^- foram omitidos para maior clareza	57
Figura 4.2.4	Estrutura molecular e cristalina do composto $[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]\text{HSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. $[\text{N}(4\text{A})-\text{H}(4\text{A}) \cdots \text{O}(2\text{W})]' = 171,4^\circ$, $[\text{N}(4\text{B})-\text{H}(4\text{B}) \cdots \text{O}(7)'] = 164,6^\circ$, $[\text{N}(4\text{B})-\text{H}(4\text{B}) \cdots \text{S}(6)'] = 165,9^\circ$, $[\text{N}(8\text{B})-\text{H}(8\text{B}) \cdots \text{O}(2)] = 173,8^\circ$, $[\text{N}(8\text{A})-\text{H}(8\text{A}) \cdots \text{O}(4)'] = 155,5^\circ$, $[\text{O}(6)-\text{H}(6\text{A}) \cdots \text{O}(3)] = 168,7^\circ$, $[\text{O}(6)-\text{H}(6\text{A}) \cdots \text{S}(5)] = 160,8^\circ$. Operações de simetria usadas $'x-1,y,z-1, ''x+2,-y,-z+1, '''x 1,y,z$	58
Figura 4.2.5	Voltametria cíclica para $[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]\text{HSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ A) Processos redox do Fe em uma janela ampla e B) Somente o processo referente ao par Fe(II)/Fe(III) em janela cortada. Experimento realizado em solução de CH_2Cl_2 com velocidade de varredura 100 mV s^{-1} com suporte eletrolítico PTBA. A seta indica o potencial de repouso e a direção da varredura	59
Figura 4.2.6	Estrutura molecular do ligante utilizado nos complexos de Fe(III) do trabalho ⁸¹ .	60
Figura 4.3.1	Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do ligante Hatc-Et realizado em pastilhas de KBr.	63
Figura 4.3.2	Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do composto $10 \cdot \text{MeOH}$ realizado em pastilhas de KBr	64
Figura 4.3.3	Espectro de absorção na região do ultravioleta para os compostos 9 (A) e $10 \cdot \text{MeOH}$ (B)	64
Figura 4.3.4	Espectro de ^1H -RMN do composto $[\text{Co}(\text{atc-Ph})_2]\text{Cl} \cdot \text{MeOH}$ em solução de $\text{MeOH-}d_4$ (δ em ppm)	66

Figura 4.3.5	Estrutura molecular do complexo [Co(atc-Ph) ₂]Cl. Átomos de hidrogênio e molécula de MeOH foram omitidos para maior clareza	68
Figura 4.3.6	Estrutura molecular e cristalina do composto [Co(atc-Ph) ₂]Cl·MeOH. [N(4A)-H(4A)···O(1c) = 158,3°, N(4B)-H(4)···Cl(1) = 177,9°, O(1)-H(1)···Cl(1) = 159,2°]. Operações de simetria usadas: ['] x,-y-1/2,z-1/2	69
Figura 4.4.1	Espectro de absorção na região do infravermelho (cm ⁻¹) do composto 11 realizado em pastilhas de KBr	71
Figura 4.4.2	Espectro de absorção na região do ultravioleta visível do composto [Ni(atc-Et) ₂] (11)	72
Figura 4.4.3	Estrutura molecular do composto [Ni(atc-Et) ₂]. Átomos de hidrogênio omitidos para maior clareza	73
Figura 4.4.4	Ligações de hidrogênio observadas na estrutura cristalina do composto [Ni(atc-Et) ₂] (11) [N(4B)···N(7) ['] = 2,50 Å, N(4B)-H(4B)··· N(7) ['] = 157,3°, [N(8A)···S(1) ^{''} = 2,68 Å, N(8A)-H(8A)···S(1) ^{''} = 157,9°], [N(8B)··· S(1) ^{''} = 2,65 Å, N(8B)-H(8B)··· S(1) ^{''} = 146,4°] . Operações de simetria usadas: ['] -x,y-1/2,-z+1/2, ^{''} -x,y+1/2,-z+1/2	74
Figura 4.5.1	Espectro de absorção na região do infravermelho (cm ⁻¹) do composto 14 realizado em pastilhas de KBr	76
Figura 4.5.2	Espectro de absorção na região do ultravioleta para o composto [CuCl(atc-Me)]	76
Figura 4.5.3	Estrutura molecular do complexo [CuCl(atc-Me)]	77
Figura 4.5.4	Ligações de hidrogênio observadas na estrutura cristalina do composto [CuCl (atc-Me)]. [N(4)···Cl1b = 3,410(2) Å, N(4)-H(4)···Cl1b = 178,0°]. Operação de simetria usada: ^b [1x+1/2,-y+1/2,z+1/2]	78
Figura 4.5.5	Espectro de absorção na região do infravermelho (cm ⁻¹) do composto [Cu ₂ (μ-act-Me) ₂ μ-SO ₄] realizado em pastilhas de KBr	80
Figura 4.5.6	Estrutura molecular do complexo [Cu ₂ (atc-Me) ₂ μ-SO ₄]	81
Figura 4.6.1	Espectro de absorção na região do infravermelho (cm ⁻¹) do composto 16 realizado em pastilhas de KBr	83
Figura 4.6.2	Espectros eletrônicos dos complexos 16 (A) e 17 (B)	84
Figura 4.6.3	Espectro de ¹ H RMN do complexo [Zn(atc-Ph) ₂] em solução de DMSO- <i>d</i> ₆ (δ = ppm)	86
Figura 4.6.4	Estruturas moleculares dos compostos [Zn(atc-Et) ₂] (esquerda) e	

Figura 4.6.5 Ligações de hidrogênio presentes na cristalina do composto [Zn(atc-Et)₂] [N(4)⋯N(7)' = 3,171(3) Å, N(4)-H(4)⋯N(7)' = 155,1°], [N(8)⋯S(1)'' = 3,405(3) Å, N(8)-H(8)⋯S(1)'' = 164,6°]. Operações de simetria usadas ' -x+2,y-1/2,-z+2 e '' -x+2,y+1/2,-z+2

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 4.1.1	Síntese dos compostos de Mn(II) do tipo $[\text{Mn}(\text{atc-R})_2]$	44
Esquema 4.2.1	Síntese dos compostos de Fe(III) do tipo $[\text{Fe}(\text{atc-R})_2]\text{HSO}_4$	54
Esquema 4.3.1	Síntese dos compostos de Co(III) do tipo $[\text{Co}(\text{atc-R})_2]\text{Cl}$	62
Esquema 4.4.1	Síntese do composto de Ni(II) do tipo $[\text{Ni}(\text{atc-R})_2]$	70
Esquema 4.5.1	Síntese do composto de Cu(II) do tipo $[\text{CuCl}(\text{atc-Me})]$	75
Esquema 4.5.2	Síntese do complexo de Cu(II) partindo do precursor $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	79
Esquema 4.6.1	Síntese dos compostos de Zn(II) do tipo $[\text{Zn}(\text{atc-R})_2]$	82
Esquema 4.7.1	Resumo da preparação dos complexos derivados da 2-acetilpiridina-N(4)-R-tiossemicarbazonas e metais da primeira série do bloco <i>d</i>	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1.1	Comprimentos (Å) e Ângulos de ligações (°) selecionados para o complexo 3	48
Tabela 4.1.2	Dados de Pulso Diferencial para os pares redox Mn(II)/Mn(III) e Mn(III)/Mn(IV) do complexo [Mn(atc-Me) ₂], realizado em CH ₂ Cl ₂ 0,1 M com eletrólito PTBA (Todos os potenciais utilizando o par Fc/Fc ⁺ como padrão)	53
Tabela 4.2.1	Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para o complexo [Fe(atc-Ph) ₂]HSO ₄	57
Tabela 4.2.2	Dados dos potenciais (em V) de voltametria cíclica para os pares redox Fe(II)/Fe(III) e Fe(III)/Fe(IV) dos complexos [Fe(atc-R) ₂] ⁺ , realizados em CH ₂ Cl ₂ 0,1 M com eletrólito PTBA (este trabalho), comparados à compostos de Fe(III) similares em mistura acetonitrila/H ₂ O (^a) e em solução aquosa (^b)	60
Tabela 4.3.1	Dados de ¹ H-RMN (δ em ppm) do Hatc-Ph e do complexo [Co(atc-Ph) ₂]Cl (10 ·MeOH) em solução de DMSO- <i>d</i> ₆ e MeOH- <i>d</i> ₄ , respectivamente	65
Tabela 4.3.2	Dados de ¹ H-RMN (δ em ppm) do Hatc-Et e do complexo [Co(atc-Et) ₂]Cl (9) em solução de DMSO- <i>d</i> ₆ e MeOH- <i>d</i> ₄ , respectivamente	67
Tabela 4.3.3	Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para o complexo [Co(atc-Ph) ₂]Cl (10 ·MeOH)	69
Tabela 4.4.1	Comprimentos (Å) e ângulos (°) selecionados para a estrutura do complexo [Ni(atc-Et) ₂]	74
Tabela 4.5.1	Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para o complexo [CuCl(atc-Me)]	78
Tabela 4.5.2	Comprimentos (Å) e ângulos (°) selecionados para a estrutura do complexo [Cu ₂ (μ-atc-Me) ₂ μ-SO ₄]	81
Tabela 4.6.1	Dados de ¹ H-RMN (δ em ppm) do Hatc-Et e do complexo [Zn(atc-Et) ₂] (16) em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	85
Tabela 4.6.2	Dados de ¹ H-RMN (δ em ppm) do Hatc-Ph e do complexo [Zn(atc-Ph) ₂] (17) em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	85

Tabela 4.6.3	Comprimentos (Å) e ângulos (°) selecionados para a estrutura do complexo 16 e 17	88
Tabela 4.8.1	Atividade Anti-MTB (CIM), citotoxicidade (IC ₅₀), e índice de seletividade (IS) de todos os complexos	93
Tabela 4.8.2	Testes de atividade anti-MTB (CIM), citotoxicidade (IC ₅₀) e índice de seletividade (IS) para os complexos de Mn(II)	94

LISTA DE ABREVIATURAS

Abs	absorbância
CDCl_3	clorofórmio deuterado
CH_2Cl_2	diclorometano
COD	ciclooctadieno
d	duplete
dd	duplete de duplete
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et_3N	triethylamina
ft	forte
fr	fraca
HOMO	do inglês, <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
IV	Infravermelho
IC_{50}	Concentração inibitória de 50 % do crescimento celular
J	acoplamento escalar
LUMO	do inglês, <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
m	multiplete
md	média
MeOH	metanol
MeCN	acetonitrila
mf	muito forte
ppm	partes por milhão

q	quarteto
RMN	ressonância magnética nuclear
s	simpleto
t	triplete
TBA	tetrabutilamônio
TMS	tetrametilsilano
TSC	tiossemicarbazonas
UV-vis	Espectroscopia de absorção eletrônica na região do ultravioleta-visível
ν	vibração de estiramento
δ	deslocamento químico
λ	comprimento de onda
VC	Voltametria cíclica
VPD	Voltametria de Pulso diferencial
pa	Potencial anódico
pc	Potencial catódico

Sumário

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Tuberculose	17
1.2 Complexos de Metais de Transição e Tuberculose	20
1.3 Classe de Ligantes Utilizada (Tiossemicarbazonas).....	25
1.4 Metais divalentes da primeira série do bloco <i>d</i> com tiossemicarbazonas.....	27
1.5 Justificativa	29
2 OBJETIVOS.....	31
3 PARTE EXPERIMENTAL	32
3.1 Materiais	32
3.2 Instrumentos	32
3.3 Ressonância Paramagnética Eletrônica	33
3.4 Estudos Eletroquímicos: Voltametria Cíclica e Pulso Diferencial.....	33
3.5 Determinações de Estruturas Cristalinas.....	33
3.6 Determinação da atividade antimicobacteriana <i>in vitro</i>	34
3.7 Avaliação da Citotoxicidade	35
3.8 Preparação dos compostos	36
3.8.1 Preparação dos agentes complexantes.....	36
3.8.2 Preparação dos complexos	36
3.6.2.1 Síntese dos complexos do tipo $[Mn(atc-R)_2]$	36
3.6.2.2 Síntese dos complexos do tipo $[Fe(atc-R)_2]HSO_4$	38
3.6.2.3 Síntese dos complexos do tipo $[Co(atc-R)_2]Cl$	39
3.6.2.4 Síntese do complexo do tipo $[Ni(atc-Et)_2]$	40
3.6.2.5 Síntese dos complexos $[CuCl(atc-Me)]$ e $[Cu_2(\mu-atc-Me)_2\mu-SO_4]$	41
3.6.2.6 Síntese dos complexos do tipo $[Zn(atc-R)_2]$	42
4 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	44
4.1 Compostos de Manganês	44
4.2 Complexos de Ferro	54
4.3 Complexos de Cobalto.....	62
4.4 Complexo de Níquel	70
4.5 Complexos de Cobre	75
4.6 Complexos de Zinco	82
4.7 Considerações sobre as sínteses dos complexos	90
4.8 Atividades Biológicas	91
5 CONCLUSÕES.....	96
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	98

1 INTRODUÇÃO

1.1 Tuberculose

Mycobacterium tuberculosis (MTB) é o agente etiológico da tuberculose (TB), uma doença contagiosa, transmitida pelo ar, que possui alto índice de mortalidade^{1,2}. Pesquisas indicam que as populações carentes são geralmente mais atingidas pela tuberculose, fato justificado pela precariedade dos sistemas de saúde, sendo disseminada em maior proporção nos países em desenvolvimento. Cerca de 30% dos casos de pacientes com TB extra pulmonar estão co-infectados com o HIV, devido à baixa imunidade dos portadores do vírus, propiciando a manifestação da bactéria.

Dados mostram que um terço da população mundial está infectada com a MTB na forma latente. A bactéria na forma latente é assintomática, devido ao enclausuramento das bactérias nos granulomas. Porém, o risco de manifestação da bactéria aumenta com o enfraquecimento do sistema imunológico, que na maioria das vezes está associado à outra doença, fato que explica o maior desenvolvimento de tuberculose em pessoas portadoras do vírus da AIDS. Desta forma, pessoas infectadas com bacilos latentes, ao sofrerem uma debilitação, estarão mais aptas a desenvolver a tuberculose³.

A quimioterapia para o tratamento da TB teve início em meados dos anos 1940⁴. O quimioterápico isoniazida (INH), um composto utilizado desde 1951⁵, por ser de baixo custo e possuir uma alta atividade biológica contra a MTB, continua sendo o medicamento mais eficaz no tratamento da tuberculose.

Atualmente, existem outros compostos usados para o tratamento da tuberculose, além da INH, como a pirazinamida (PZA), o etambutol (EMB) e a rifampicina⁶, os quais são conhecidos como “fármacos de primeira linha” (**Figura 1.1.1**). A combinação dos fármacos de primeira linha deve ser administrada durante vários meses para levar a cura da TB, cada qual com sua função particular. A INH, por exemplo, é ativada pela enzima catalase (KatG), a qual gera intermediários capazes de inibir a síntese da parede celular da MTB, fato que tem como consequência, a morte do bacilo. A rifampicina atua na inibição da síntese de RNA da bactéria, enquanto o etambutol também age na inibição da biossíntese da parede celular da MTB. Diferentemente das demais, a pirazinamida não possui uma atividade direta ao alvo. No entanto, a alta concentração de ácido pirazinóico no meio intracelular abaixa drasticamente o pH a ponto de inativar enzimas fundamentais para o metabolismo celular⁷.

No entanto, a falta de assiduidade ou tratamento inadequado podem gerar sérios problemas, como o desenvolvimento de resistência aos medicamentos. Quando isso ocorre, a doença avança para um estágio mais crítico, chamada tuberculose multirresistente a drogas (MDR-TB), quando há resistência à rifampicina e isoniazida em simultâneo. Deste modo, a bactéria não responde aos medicamentos usados no tratamento convencional da doença⁸.

Figura 1.1.1 - Fármacos de primeira linha usados contra tuberculose.

Fonte: Referência⁹.

No início deste ano, a Nature Biotechnology publicou um artigo divulgando a notícia de aprovação pela FDA (*Food and Drug Administration*), de um novo fármaco para o tratamento da tuberculose¹⁰. Devido à urgência de novos medicamentos, no último dia do ano passado, o antibiótico Sirturo (bedaquilina) (**Figura 1.1.2**) foi aprovado especificamente para o tratamento de MDR-TB. Ainda em fase 2, o processo de aprovação foi acelerado, para disponibilizar o primeiro fármaco com um mecanismo de ação diferente nos últimos 40 anos, o que mostra a urgência na busca por novos fármacos contra a TB.

Figura 1.1.2 - Estrutura molecular do Sirturo, mais novo fármaco contra tuberculose.

Fonte: Referência⁹.

Quando ocorre além da resistência a INH e rifampicina e à pelo menos um dos fármacos de segunda linha, quinolonas e injetáveis (capreomicina, canamicina e ampicacina), a doença avança para o seu estágio mais crítico, a XDR-TB (Tuberculose Extensivamente Resistente)¹¹. A XDR-TB é o estágio mais grave da TB devido à dificuldade em se encontrar medicamentos adequados para o tratamento. Em fevereiro de 2011, um total de 69 países em todo o mundo relatou pelo menos um caso de XDR-TB¹². Assim, há uma urgência na procura por fármacos que possuam novas propriedades bioquímicas e novas vias de tratamento, para substituir ou complementar os medicamentos atuais utilizados na terapia, assim como superar os problemas encontrados durante o tratamento. Sabe-se que a descoberta de uma vacina pode levar tempo, de forma que a melhor opção para os problemas da TB continua sendo a utilização de quimioterápicos.

Neste contexto, a química inorgânica medicinal tem mostrado grande interesse em sintetizar novos fármacos para superar as deficiências desta terapia, realizando um grande número de pesquisas voltadas para esta área¹³⁻¹⁵. Além da relação estrutura/atividade demonstrar que a complexação de um metal a uma molécula biologicamente ativa pode ser mais eficaz do que a molécula livre, esta relação ainda pode indicar que o metal também desempenha um papel importante na atividade biológica. No próximo tópico desta introdução, serão destacados os principais estudos realizados com compostos de coordenação de interesse biológico no desenvolvimento de novos fármacos para a terapia da tuberculose.

1.2 Complexos de Metais de Transição e Tuberculose

Nos últimos anos, a química inorgânica tem demonstrado eficácia no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Compostos orgânicos usados na medicina podem ser ativados por um íon metálico ou metaloenzimas¹⁶. O íon metálico pode substituir um átomo de um fármaco orgânico, dando origem a um fármaco mais potente, e por alterar a lipofilicidade do mesmo, facilitar sua entrada na célula, ou pode auxiliar no carregamento da molécula biologicamente ativa, ou seja, viabilizar o transporte do fármaco, alterando sua via metabólica normal. Por fim, o metal pode desempenhar um papel significativo, como no caso da cisplatina^{17,18}.

É sabido que alguns metais de transição participam de várias reações no sistema biológico, fazendo parte também de metaloenzimas fundamentais para o nosso organismo. Dentre os metais de transição classificados como elementos traços no corpo humano, é possível citar ferro, cobre e zinco. Por outro lado, dentre os elementos micro traços estão manganês, cobalto e níquel.

O manganês possui número atômico 25, situa-se no grupo 7 da classificação periódica dos elementos, fazendo parte da primeira série dos metais de transição. Caracterizado por possuir configuração eletrônica $4s^2 3d^5$, este metal é imprescindível para uma variedade de processos redox presentes no sistema biológico^{19,20}.

A KatG do *Mycobacterium tuberculosis*, constitui uma hemoproteína responsável pela conversão de Mn(II) em Mn(III), em metaloenzimas contendo manganês como centro ativo. Esta hemoproteína tem atraído uma atenção especial dos pesquisadores devido sua participação na virulência micobacteriana^{21,22}. Além disso, a KatG é também importante na ativação da INH, gerando intermediários ativos, como ácido isonicotínico (**1.2.1A**) isonicotinamida (**1.2.1B**) e isonicotinaldeído (**1.2.1C**) (**Figura 1.2.1**). Porém, é comum acontecer a resistência da bactéria em relação à INH, que está associada a alterações estruturais na KatG, resultando em mutações enzimáticas, o que reduz a habilidade de formar os intermediários. Estudos recentemente reportados mostram que tanto a KatG quanto complexos de manganês são capazes de ativar a isoniazida e formar os intermediários²³.

Figura 1.2.1 - Produtos formados a partir da conversão da INH pela KatG ou Mn(III) - pirofosfato.

Fonte: Referência²³.

Ensaio feitos *in vitro* mostraram que tanto a KatG como compostos de manganês são capazes de oxidar a isoniazida e formar o produto ativo isonicotinoil-NAD. Portanto, compostos de manganês estão sendo estudados por serem oxidantes alternativos, que mimetizam a atividade da KatG, fornecendo um método não-enzimático de síntese dos derivados da INH²³, fato que possivelmente irá superar alguns problemas encontrados no tratamento da tuberculose.

Outro metal de grande relevância e que possui grande influência em processos biológicos é o ferro. Elemento de número atômico 26, com configuração eletrônica $4s^2 3d^6$, é o segundo metal mais abundante na crosta terrestre, perdendo somente para o alumínio. O Fe é praticamente encontrado em todos os seres vivos e cumpre numerosas e variadas funções, sendo centro ativo de uma das proteínas mais importantes, a hemoglobina, e exerce uma função valiosa na captura e transporte de oxigênio. De fato, o grande número de enzimas essenciais contendo o ferro leva os microrganismos a possuírem alta afinidade por compostos contendo este metal¹⁵. Sabe-se também que o ferro é um dos metais mais estudados de todos os sistemas de absorção de íons metálicos em bactérias²⁴.

Devido à importância deste metal e a sua presença natural no organismo, tem-se estudado também espécies contendo ferro como centro metálico, dentre os compostos de coordenação com finalidade biológica, tanto para tratamento de câncer²⁵ quanto para o tratamento da tuberculose^{15,26}. Estes estudos começaram depois de se verificar a capacidade do ferro de participar de processos redox reversíveis. Neste contexto foi sintetizado o composto de ferro $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_5(\text{INH})]^{3-}$, pentaciano(isoniazida)ferro(II)²⁷ (**Figura 1.2.2**), que teve um valor de CIM similar ao da isoniazida livre e alto índice de seletividade^{27,28}. Os compostos inorgânicos são geralmente pró-fármacos, que podem ser transformados na forma ativa no sítio biológico ou podem também carrear a espécie biologicamente ativa ao alvo¹⁶.

Figura 1.2.2 - Fórmula estrutural para o composto $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_5(\text{INH})]^{3-}$. Fonte: Referência²⁷.

Seguindo a primeira série dos metais de transição, destaca-se outro metal essencial para os sistemas biológicos, o cobalto. Cobalto possui número atômico 27 e é o componente central da vitamina B12 (cianocobalamina). O descobrimento da participação do cobalto nesta importante vitamina aumentou consideravelmente o número de pesquisas voltadas para este metal^{29,30}. Além de estar presente na vitamina B12, o cobalto, em estado de oxidação +3, também atua em enzimas. Os complexos de Co(III) normalmente apresentam configuração eletrônica d^6 spin baixo e, na maioria das vezes, se liga de forma hexacoordenada, possuindo geometria octaédrica. A presença de cobalto em moléculas biologicamente ativas e suas propriedades catalíticas entusiasma pesquisadores a sintetizar e estudar complexos de cobalto contra *Mycobacterium tuberculosis*^{29,31}.

Complexos de níquel, comumente encontrados no estado de oxidação +2, apresentam configuração eletrônica d^8 , podendo adotar geometria quadrática ou octaédrica, dependendo do ligante presente^{32,33}. A atividade anti-*M. tuberculosis* H₃₇Rv de complexos de Ni(II) derivados da 2,6-diacetilpiridina foi determinada, obtendo-se uma atividade significativa (CIM = 0,025 mg/mL), tão ativo quanto a isoniazida, enquanto o ligante livre foi inativo³⁴.

Cobre é o nono metal da primeira série de transição. Na sua forma mais estável (estado de oxidação +II), o cobre apresenta configuração eletrônica d^9 . A diversificada química do Cu(II) concede a este elemento a possibilidade de formar complexos com várias geometrias, como tetraédrica, quadrática planar, piramidal de base quadrada, bipiramidal trigonal e também octaédrica, dependendo do ligante utilizado^{13,35-37}. Além da vasta aplicação industrial, este metal também desempenha papéis cruciais nos sistemas biológicos, devido às suas propriedades redox, as quais possibilitam se ligar reversivelmente ao oxigênio molecular,

ativar oxigênio molecular e realizar transferência de elétrons, executando papéis semelhantes ao do ferro no organismo³⁸.

O zinco, apesar de não ser um metal de transição, é estudado junto a estes, por ser o último metal da primeira série do bloco *d*. É um dos elementos traços mais abundantes no corpo humano, presente em enzimas envolvidas na síntese protéica¹⁶. Este metal tem todos os orbitais *d* preenchidos, de forma que compostos de Zn(II) são diamagnéticos e em grande parte incolores. O zinco pode formar um grande número de complexos estáveis, não só com ligantes *O*-doadores, mas também com ligantes contendo *N* e *S* como átomos doadores. Até então, não houveram publicações de estudos relacionados com compostos de zinco com ligantes tiossemicarbazonas, testados contra tuberculose. Na literatura, os compostos encontrados são testados na maioria das vezes contra células tumorais^{39,40}.

Apesar de alguns metais de transição estarem presentes no corpo humano, ainda existe certo receio por parte da indústria farmacêutica e dos pacientes em relação ao uso destes no tratamento de doenças. Todos os metais citados acima (Mn, Fe, Co, Ni, Cu e Zn) são essenciais para o organismo, em determinadas quantidades. Porém, como acontece em todo medicamento, o efeito maléfico pode ocorrer, sendo dependente da dosagem. Como se pode observar no gráfico (**Figura 1.2.3**), em regiões de deficiência do elemento essencial, o organismo não funciona adequadamente, de forma que dosagens muito baixas podem levar a morte do indivíduo. Após a faixa de concentração ideal do elemento essencial, maiores dosagens causarão efeitos tóxicos ao organismo, também levando a letalidade¹⁹. Este gráfico mostra claramente que um metal de transição pode ser benéfico em dosagens adequadas, mas como ocorre com qualquer fármaco, efeitos indesejáveis podem advir da sua presença em concentração fora da faixa ideal. Baseado nisto, a química de metais de transição pode e deve ser utilizada no desenvolvimento de novos fármacos, contanto que uma janela terapêutica possa ser estabelecida, evitando assim efeitos negativos ao paciente.

Figura 1.2.3 - Gráfico referente à dosagem de um elemento essencial pela resposta do organismo. Fonte: Referência¹⁹.

A participação de metais de transição na química bioinorgânica está cada vez mais evidente. A procura por compostos biologicamente ativos utilizando metais encontrados em enzimas no organismo, como Mn, Fe, Co, Ni, Cu e Zn, têm entusiasmado muitos pesquisadores, incentivando-os a entender os mecanismos de ação destes compostos. Dentre os agentes complexantes usados para este ramo de pesquisa pode-se destacar as tiossemicarbazonas. Estes ligantes são complexados com metais de transição em diversos estudos, por apresentarem atividades biológicas interessantes, como antibacteriana, antitumoral e antiviral⁴¹⁻⁴³. No próximo tópico desta introdução, serão destacadas as principais propriedades desta classe de ligantes e suas aplicações na Química Inorgânica Medicinal e Biológica.

1.3 Classe de Ligantes Utilizada (Tiossemicarbazonas)

O aumento do interesse pela química das tiossemicarbazonas (TSCs) (**Figura 1.3.1**) e de seus complexos metálicos é devido as suas propriedades farmacológicas atraentes, que podem ser encontradas em vários estudos reportados^{41,42,44,45}. Desde 1946, as atividades antibacterianas das tiossemicarbazonas são conhecidas, quando Domagk *et al* reportaram sua atividade contra MTB⁴, tendo como fruto o primeiro composto desta classe usado para tratamento de tuberculose na África e América do Sul, a *para*-acetamido-benzaldeído tiossemicarbazona, comercialmente fornecida como tiacetazona (**Figura 1.3.1**)⁴³. TSCs formam quelatos com diferentes íons metálicos, incluindo Mn, Fe, Co, Ni, Cu e Zn^{13,14,30,45-47}, resultando em complexos biologicamente ativos. O mais interessante é que suas propriedades biológicas são normalmente aumentadas após a complexação⁴⁸.

Figura 1.3.1 – Fórmula geral das Tiossemicarbazonas e estrutura molecular da *p*-acetamido-benzaldeído tiossemicarbazona (tiacetazona).

Fonte: Referência⁷.

Em geral, as tiossemicarbazonas podem apresentar atividades antiviral, antineoplásica, e antibacteriana⁴⁹. Esta última atividade, em particular, tem sido muito estudada recentemente, especialmente contra a *Mycobacterium tuberculosis*, sendo tema de várias publicações em revistas de alta relevância⁵⁰⁻⁵³. Artigos a pouco reportados mostram que pequenas modificações estruturais na molécula, como a substituição de pequenos grupos por grupos volumosos, na posição marcada na **Figura 1.3.2** como R₄, apresentam um aumento considerável da atividade biológica^{26,54,55}.

As propriedades dos complexos são em grande parte dependentes dos ligantes coordenados. Por isto, é importante a síntese de sistemas ligantes eficientes, flexíveis e que

possam ser modificados em alguma parte da sua estrutura, de preferência, na sua periferia. O número e a disposição de átomos doadores determinam a maneira com que as moléculas orgânicas se coordenarão ao centro metálico.

As TSCs são agentes complexantes versáteis que permitem variados modos de coordenação. Os agentes quelantes utilizados neste trabalho (**Figura 1.3.2**) podem atuar de modo mono-, bi- ou tridentados, via átomos de nitrogênio e enxofre, como ligantes monoaniônicos ou neutros. Neste trabalho, foram feitas alterações nos grupos ligados ao nitrogênio N4 das TSCs, por grupos -hidrogênio, -metil, -etil, -fenil, -ciclohexil e -morfolinil, para proporcionar um estudo estrutural sistemático de uma série de compostos. Tal tipo de estudo tem sido um dos pontos fortes do nosso grupo, como mostrado em trabalhos publicados anteriormente⁵⁶⁻⁶⁰, trazendo consigo a experiência para o desenvolvimento deste trabalho.

Figura 1.3.2 - Tiossemicarbazonas derivadas da 2-acetilpiridina utilizadas neste trabalho, onde R = hidrogênio, metil, etil, ciclohexil, fenil e morfolinil.

Hatc-R

Fonte: O autor.

1.4 Metais divalentes da primeira série do bloco *d* com tiossemicarbazonas

Metais de transição essenciais como manganês, cobalto, níquel, ferro, cobre e zinco desempenham papéis cruciais no metabolismo. Estes íons são nutrientes necessários para as células e realizam funções importantíssimas, como transporte de oxigênio. É grande a quantidade de trabalhos realizados com estes íons metálicos. Como explicado anteriormente, a descoberta de um novo fármaco contendo estes metais é objeto de pesquisa de muitos grupos. É comum encontrar na literatura complexos contendo estes íons metálicos com ligantes TSCs. Como esta classe de ligantes tem chamado a atenção de muitos pesquisadores, a preparação de compostos octaédricos contendo duas tiossemicarbazonas iguais do tipo $[M(TSC)_2]$ ($M = Mn, Co, Zn$), é bem descrita na literatura^{39,61}.

Em 2010, foi publicado um trabalho sobre síntese, caracterização e atividade biológica dos ligantes 2-acetilpiridinatiossemicarbazona e 2-acetilpiridina-metil-tiossemicarbazona com os metais Mn(II), Co(II) e Zn(II) (**Figura 1.4.1**)³⁰. Neste artigo, os complexos sintetizados com estequiometria 1:2 (metal:ligante TSC) foram caracterizados por análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho e difração de raios X. Os compostos de manganês e zinco são neutros, enquanto o complexo de cobalto é catiônico, apresentando o perclorato como contra íon.

Figura 1.4.1 - Estrutura molecular dos compostos de Mn, Co e Zn com TSCs publicados na literatura.

Fonte: Referência³⁰.

Os testes biológicos foram realizados em células tumorais leucêmicas, linhagem celular K562. Ao comparar os valores de atividade biológica obtidos para os complexos de Mn, Co e Zn, foi verificado que os compostos do tipo $[Mn(atc-R)_2]$ ($R = H$) e $[Zn(atc-R)_2]$ (R

= fenil) apresentaram baixa citotoxicidade contra células saudáveis, porém não foram mais ativos do que os ligantes livres³⁰.

Uma extensão do trabalho acima foi publicada a pouco tempo, apresentando os mesmos complexos octaédricos. Além dos compostos de manganês, também foi sintetizado um complexo de níquel análogo, com grupo periférico ciclohexil. Os testes realizados foram para o mesmo tipo de linhagem celular, mostrando uma pequena atividade para o ligante livre, enquanto os dois complexos, de Mn(II) e Ni(II), apresentaram valores de IC_{50} = 0,52 e 0,65 μ M, respectivamente. Além disso, os testes mostraram que os melhores valores observados foram para os compostos contendo grupos mais volumosos ligados ao nitrogênio N4, quando comparados aos compostos contendo grupos hidrogênio e metil, citados acima⁶².

Em 2009, foi realizado outro estudo de ligantes 2-acetilpiridina-R-tiossemicarbazonas, com o ferro. Os ligantes utilizados neste trabalho tiveram seus grupos periféricos variados por hidrogênio, metil, etil e fenil. Estes complexos foram caracterizados por várias técnicas, como análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho e do UV-Visível, voltametria, difração de raios X e atividade biológica.

Desta forma, observa-se que a química de coordenação envolvendo complexos derivados de tiossemicarbazonas é bem conhecida. No entanto, muitos dos compostos não foram estudados profundamente quanto às propriedades químicas, apresentando apenas dados estruturais. Além disso, a maioria dos compostos já existentes na literatura foi investigada como agentes terapêuticos contra câncer ou contra outro tipo de doença, que não a tuberculose. Deste modo, o potencial das tiossemicarbazonas e dos seus complexos permitem que estes sejam avaliados também quanto a atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis*.

1.5 Justificativa

Complexos de tiossemicarbazonas com metais de transição já vem sendo estudados há algum tempo pelo nosso grupo de pesquisa. Os primeiros estudos realizados foram através da complexação de oxovanádio(IV) e dioxovanádio(V) com ligantes derivados de TSCs⁵⁷. Os resultados obtidos indicaram que pequenas modificações nos grupos periféricos ligados ao nitrogênio N4 do ligante tiossemicarbazona afetam significativamente a atividade biológica contra MTB dos complexos (**Figura 1.5.1**). Desta forma, foi verificado que o complexo $[V^{IV}O(acac)(atc-R)]$ onde R = fenil, apresentou atividade melhor do que os complexos com os substituintes -hidrogênio e -metil, quando comparado ao ligante livre. Já os complexos do tipo $[V^VO_2(atc-R)]$, tiveram uma atividade similar à dos ligantes livres, enquanto que o precursor de vanádio $[VO(acac)_2]$ não foi ativo. Em suma, estes estudos comprovaram que alterações estruturais nos ligantes e no estado de oxidação do metal podem alterar a atividade biológica dos complexos.

Figura 1.5.1 - Estrutura molecular dos complexos de vanádio $[V^{IV}O(acac)(atc-R)]$ (**1.5.1A**) e $[V^VO_2(atc-R)]$ (**1.5.1B**).

Fonte: Referência⁵⁷.

Nosso interesse neste trabalho aumentou ao obtermos um composto de níquel com tiossemicarbazona com alta atividade e seletividade contra MTB. Neste trabalho, foram sintetizados compostos com o mesmo tipo de ligante (TSC), variando somente o centro metálico, no caso, por metais do grupo 10 [Ni(II), Pd(II) e Pt(II)]. Resultados surpreendentes foram observados particularmente para os compostos de Ni(II). O composto testado inicialmente foi o complexo quadrático plano $[NiCl(atc-R)]$ (**Figura 1.5.2A**), preparado a partir de uma estequiometria metal:ligante (1:1). A alta atividade apresentada por este complexo, comparada aos análogos de Pd(II) e Pt(II), motivou nosso grupo a continuar

investigando sobre compostos de níquel com tiossemicarbazonas, adicionando uma segunda tiossemicarbazona ao complexo $[\text{NiCl}(\text{atc-R})]$, resultando em um complexo octaédrico do tipo $[\text{Ni}(\text{atc-R})_2]$ (**1.5.2B**). O composto octaédrico sintetizado $[\text{Ni}(\text{atc-R})_2]$ apresentou uma atividade um pouco melhor do que o quadrático plano $[\text{NiCl}(\text{atc-R})]$. Entretanto, ele foi muito menos citotóxico, apresentando um índice de seletividade quase 20 vezes melhor⁶³.

Figura 1.5.2 - Estruturas moleculares dos complexos de Ni(II) quadráticos planares $[\text{NiCl}(\text{atc-R})]$ (**1.5.2A**) e octaédricos $[\text{Ni}(\text{atc-R})_2]$ (**1.5.2B**).

Fonte: Referência⁶³.

A utilização dos ligantes tiossemicarbazonas neste trabalho se justifica pelas várias propriedades descritas acima. Para a formação dos complexos com esta classe de agentes quelantes, foram escolhidos seis metais da primeira série do bloco *d* (Mn, Fe, Co, Cu, Ni e Zn), com o intuito de sintetizar complexos octaédricos análogos, a fim de fazer um estudo sistemático da influência do metal na atividade biológica.

A importância da síntese de novos compostos baseados em moléculas estruturalmente estáveis e o estudo da atividade biológica para tais compostos justifica este trabalho. O fato de que alguns dos compostos sintetizados nesse trabalho já existirem na literatura não nos impede de dar continuidade a este projeto, pois os compostos publicados não foram testados especificamente contra tuberculose. Ademais, um dos desafios principais do mesmo é verificar se a atividade do complexo provém somente dos ligantes utilizados, ou se o metal colabora no fator atividade de alguma forma. Espera-se que além do próprio interesse acadêmico envolvido na diversificada química de coordenação e nos ligantes a serem desenvolvidos neste trabalho, os resultados alcançados possam vir a contribuir e a trazer novidades para a química inorgânica medicinal.

2 OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo principal a síntese e caracterização de compostos octaédricos formados por ligantes tridentados tiossemicarbazonas com metais bivalentes da primeira série do bloco *d*: Mn, Fe, Co, Ni, Cu e Zn. Após a caracterização de tais compostos, a atividade biológica de cada um deles será avaliada contra a bactéria MTB. Dentre os principais objetivos deste trabalho é importante destacar:

1. Sintetizar complexos octaédricos contendo tiossemicarbazonas como ligantes, variando apenas o centro metálico;
2. Sintetizar compostos variando a estrutura do ligante para verificar as diferenças de propriedades dos mesmos;
3. Caracterizar os compostos por vários métodos como análise elementar, infravermelho, RMN de ^1H , voltametria, EPR e susceptibilidade magnética (quando possível), espectroscopia na região do infravermelho e do UV-Visível e difração de raios X para compostos cristalinos;
4. Verificar a atividade biológica contra *Mycobacterium tuberculosis in vitro* dos compostos preparados;
5. Avaliar a citotocidade dos compostos que apresentarem boa atividade (valores de CIM $\leq 12,5 \mu\text{g/mL}$).

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Materiais

Neste estudo, os solventes foram usados sem tratamento prévio. A 2-acetilpiridina, tiossemicarbazida, 4-metil-3-tiossemicarbazida, 4-etil-tiossemicarbazida, 4-fenil-tiossemicarbazida foram obtidos comercialmente (Sigma-Aldrich) e usados conforme recebidos. A 4-ciclohexil-3-tiossemicarbazida e a 3-morfolinil-tiossemicarbazida foram preparadas segundo procedimentos conhecidos na literatura⁴².

3.2 Instrumentos

Os espectros na região do IV foram medidos em pastilhas de KBr entre 400 e 4000 cm^{-1} em um espectrofotômetro do tipo Shimadzu IRPrestige-21, com resolução de 4 cm^{-1} . Abreviações usadas para descrever as intensidades das bandas no IV são as seguintes: mf = muito fraca, f = fraca, m = média, F = forte e mF = muito forte. Os dados de susceptibilidade magnética foram medidos em uma balança JOHNSON MATTHEY MSB a 25 °C (298 K). Os valores obtidos foram convertidos em susceptibilidade molar através de métodos já conhecidos⁶⁴. As correções diamagnéticas foram aplicadas para todas as substâncias. As correções posteriores foram calculadas utilizando a constante padrão de Pascal^{64,65}. As condutividades de complexos representativos foram medidas em solventes variados com um condutivímetro Orion Star Series. As análises elementares foram determinadas usando-se um aparelho Perkin-Elmer CHN 2400, da central da USP-SP, ou em um analisador elementar CEInstruments - Modelo: EA1110 - CHNS-O, da central analítica do IQSC. Os espectros de RMN dos complexos foram adquiridos usando-se um equipamento Bruker DRX-400 de 9,4 T, operando à 399,65 MHz para ^1H . Os espectros de ^1H RMN foram internamente referenciados em relação ao TMS. Os espectros na região do UV-Visível foram medidos em um espectrofotômetro Shimadzu, em soluções de CH_2Cl_2 , MeOH ou DMSO.

3.3 Ressonância Paramagnética Eletrônica

Espectros de RPE foram coletados em espectrômetro X-band Bruker ER-580 equipado com em sistema de baixa temperatura Oxford. As condições de medidas incluem frequências de onda de 9,472 GHz, frequência moduladora e amplitude de 100 kHz e 0,1 mT, respectivamente, faixa de varredura de campo magnético de 248 – 429 mT, ganho de 45 db, potência de micro onda de 8 μ W, com constante de tempo de 20,48 ms e conversão de tempo de 81,92 ms⁶⁶. Amostras sólidas foram medidas a -272 °C e amostras líquidas foram diluídas em CH₂Cl₂ ou DMSO e medidas também à -272 °C (5 K).

3.4 Estudos Eletroquímicos: Voltametria Cíclica e Pulso Diferencial

Os experimentos de eletroquímica foram coletados em soluções CH₂Cl₂ ou DMSO à temperatura ambiente, contendo 0,1 mol L⁻¹ de perclorato de tetrabutilamônio (PTBA) (Fluka Purum) como eletrólito suporte, usando o aparelho μ Autolab III ou usando o aparelho Bioanalytical Systems Inc. (BAS), modelo 100BW. Os eletrodos de trabalho e auxiliar utilizados são de platina e o eletrodo de referência de Ag/AgCl, em que o ferroceno foi oxidado em 0,5 V (Fc/Fc+), realizados em uma velocidade de varredura de 100 mV s⁻¹.

3.5 Determinações de Estruturas Cristalinas

Os dados de difração de raios X foram coletados em um Difrátômetro BRUKER APEX II Duo, equipado com sistema OXFORD de baixa temperatura. Foi utilizada radiação MoK α (λ = 0,71073 Å), com monocromador de grafite. Procedimentos padronizados foram aplicados para a redução dos dados e correção de absorção. As soluções e refinamentos das estruturas foram realizados utilizando-se os programas SHELXS97⁶⁷ e SHELXL97⁶⁸, respectivamente. Os posições dos átomos de hidrogênio foram calculados em posições idealizadas e tratados com a opção “riding model” do programa SHELXL97⁶⁸.

3.6 Determinação da atividade antimicobacteriana *in vitro*

Todos os testes biológicos realizados neste trabalho foram executados em colaboração com a Prof^a. Dra. Clarice Queico F. Leite e o Prof. Dr. Fernando R. Pavan, ambos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, em Araraquara - SP.

A CIM (Concentração Inibitória Mínima) foi determinada empregando a metodologia do REMA⁶⁹. Em todos os orifícios da periferia de uma microplaca estéril de 96 orifícios são depositados 200 µL de água destilada estéril, para evitar a evaporação durante a incubação na estufa. A isoniazida e os compostos sintetizados são diluídos em DMSO ou H₂O, para se obter soluções de 1000 µg/mL e de 10000 µg/mL, respectivamente. Em seguida, foram realizadas diluições destas soluções no caldo 7H9 (Middlebrook 7H9), de maneira a se obter concentrações variáveis de isoniazida (de 1 a 0,01 µg/mL) e dos compostos (de 250 µg/mL a 0,7 µg/mL). A cepa da *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_V – ATCC 27294 é cultivada no caldo 7H9 a 37 °C até atingir a turvação igual à escala McFarland nº1. A cultura é diluída 25 vezes e então 100 µL da diluição é inoculada em cada um dos orifícios contendo as soluções de isoniazida e dos compostos. A microplaca é selada com parafilme e incubada a 37 °C. Após cinco dias de incubação é adicionado no orifício de controle de cepa micobacteriana e no orifício de controle de meio, o volume de 25,0 µL da mistura de Tween 80 a 10,0% e Alamar Blue (1:1). A microplaca é reincubada a 37 °C por 24 horas e, em seguida, é realizada a leitura visual. Ao se obter desenvolvimento de cor rósea no orifício controle de cepa micobacteriana, são adicionados 25,0 µL da mistura de Tween 80 a 10,0% e Alamar Blue (1/1) nos demais orifícios, sendo as microplacas reincubadas a 37 °C por 24 horas. Após este período, é realizada a leitura final, baseada na interpretação da luminescência no SpectraFluor Plus (TECAN®). A CIM é definida como a menor concentração de droga capaz de inibir o crescimento de 90% da cepa de *M. tuberculosis*, ou seja, a menor concentração dos compostos, capaz de impedir a mudança de cor de azul para rosa. Cada composto foi testado em triplicata em semanas consecutivas.

3.7 Avaliação da Citotoxicidade

Os compostos com $CIM \leq 12,5 \mu\text{g/mL}$ foram testados frente a linhagem J774 para determinação de Índice de Citotoxicidade (IC) ou Viabilidade. A linhagem J774 é mantida a 37 °C, com 5 % de CO₂, em garrafas com superfície em torno de 12,5 cm², contendo 10 mL de meio de cultura RPMI 1640 (GIBCO), suplementado com 10 % de soro fetal bovino. A técnica consistiu em coletar linhagens celulares por raspagem (utilizando *scraper*), centrifugação e contagem do número de células, ajustando para 1×10^5 células/mL, em meio RPMI. Desta suspensão, as células serão incubadas à 37 °C, em atmosfera de 5 % de CO₂, por 24 a 48 horas. A seguir, foram preparadas diluições dos compostos a serem testados, os quais serão adicionados às células após a retirada do meio, sendo novamente incubadas. A citotoxicidade do composto será determinada pela adição do revelador Alamar Blue. O revelador age como indicador de crescimento celular e/ou viabilidade que para o Alamar Blue, a cor azul que representa a ausência de crescimento/inviabilidade celular e a rosa, crescimento ou viabilidade. A leitura final será baseada na interpretação da luminescência no SpectraFluor Plus (TECAN®).

3.8 Preparação dos compostos

3.8.1 Preparação dos agentes complexantes

Os ligantes Hatc, Hatc-Me, Hatc-Et, Hatc-Ch, Hatc-Ph e Hatc-Mf foram sintetizados misturando quantidades equimolares da tiossemicarbazida (10 mmol) desejada e 2-acetilpiridina (10 mmol), em solução de etanol. Esta solução foi mantida à 70 °C, com agitação constante por 1 h, como reportado anteriormente⁷⁰.

R = N(R₁R₂): tiossemicarbazida

R₁ = NH₂ (Hatc)

R₂ = NH (metil) (Hatc-Me)

R₃ = NH (etil) (Hatc-Et)

R₄ = NH (ciclohexil) (Hatc-Ch)

R₅ = NH (fenil) (Hatc-Ph)

R₆ = morfolinil (Hatc-Mf)

3.8.2 Preparação dos complexos

De uma maneira geral, as sínteses destes complexos octaédricos estão bem descritas na literatura^{43,71}. Essas reações foram conduzidas com os metais manganês, ferro, cobalto, níquel, cobre e zinco. Para a realização destas sínteses, foram usados como precursores compostos de partida comuns dos metais desejados e os ligantes previamente preparados. As reações foram realizadas em solventes orgânicos como metanol ou etanol, sob refluxo.

3.6.2.1 Síntese dos complexos do tipo [Mn(atc-R)₂]

0,25 mmol do precursor MnCl₂·2H₂O foi adicionado a uma solução contendo 0,50 mmol do ligante Hatc-R dissolvido em metanol (15 mL), com adição de 3 gotas de trietilamina (Et₃N). A solução foi agitada por 4 horas, sob refluxo, à 80 °C, resultando em um

precipitado de cor laranja. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco à vácuo. Cristais amarelos foram obtidos pela evaporação lenta da água mãe.

[Mn(ato)]₂ (1·H₂O): Cor: laranja. Rendimento: 48% (57 mg). Análise Calculada para C₁₆H₂₀N₈OS₂Mn (459,45 g/mol) C, 41,83; H, 4,39; N, 24,39 %. Encontrado: C, 41,51; H, 4,31; N, 24,55 %. IV ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 3373, 3124 ν (N-H), 1624, 1593, 1548 ν (C=N) + ν (C=C), 773 ν (C-S). Dados de UV-Vis, solução de CH₂Cl₂ concentração: 3,39 x 10⁻⁵ M [$\lambda_{\max}$ (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 392,00 nm (18466), 296,00 nm (20324). Condutividade molar (1 x 10⁻³ mol L⁻¹ em CH₂Cl₂): 0,24 μ S cm⁻¹. Susceptibilidade Magnética μ_{eff} : 5,05 BM.

[Mn(ato-Me)₂] (2): Cor: laranja. Rendimento: 53% (62 mg). Análise Calculada para C₁₈H₂₂N₈S₂Mn (469,49 g/mol) C, 46,05; H, 4,72; N, 23,87 %. Encontrado: C, 45,42; H, 4,72; N, 23,84 %. IV ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 3329 ν (NH), 1591, 1548, 1506 ν (C=N) + ν (C=C), 972 ν (N-N), 781 ν (C-S). Dados de UV-Vis, solução de CH₂Cl₂ concentração: 1,06 x 10⁻⁵ M [$\lambda_{\max}$ (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 397,5 nm (78 301), 309,0 nm (63 962). Condutividade molar (1 x 10⁻³ mol L⁻¹ em CH₂Cl₂): 0,24 μ S cm⁻¹. Susceptibilidade Magnética μ_{eff} : 5,90 BM.

[Mn(ato-Et)₂] (3): Cor: laranja. Rendimento: 64% (80 mg). Análise Calculada para C₂₀H₂₆N₈S₂Mn (497,54 g/mol) C, 48,28; H, 5,27; N, 22,52; S, 12,89%. Encontrado: C, 48,15; H, 5,31; N, 22,51; S, 13,12 %. IV ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 3203 ν (N-H), 1593, 1550, 1517 ν (C=N) + ν (C=C), 972 ν (N-N), 780 ν (C-S). Dados de UV-Vis, solução de CH₂Cl₂ concentração: 2,21 x 10⁻⁵ M [$\lambda_{\max}$ (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 399,00 nm (20814), 309,50 nm (27511). Condutividade molar (1 x 10⁻³ mol L⁻¹ em CH₂Cl₂): 0,24 μ S cm⁻¹. Susceptibilidade Magnética μ_{eff} : 6,09 BM.

[Mn(ato-Ch)₂] (4): Cor: laranja. Rendimento: 61% (92 mg). Análise Calculada para C₂₈H₃₈N₈S₂Mn (605,72 g/mol) C, 55,52; H, 6,32; N, 18,50 %. Encontrado: C, 55,67; H, 6,40; N, 18,76 %. IV ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 3290 ν (N-H), 1591, 1543, 1516 ν (C=N) + ν (C=C), 989 ν (N-N),

773 $\nu(\text{C-S})$. Dados de UV-Vis, solução de CH_2Cl_2 concentração: $3,30 \times 10^{-5} \text{ M}$ [λ_{max} (ϵ , $\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 400,50 nm (25894); 311,50nm (21121). Condutividade molar ($1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em CH_2Cl_2): 0,22 $\mu\text{S cm}^{-1}$. Susceptibilidade Magnética μ_{eff} : 6,10 BM.

[Mn(atc-Ph)₂] (5): Cor: laranja. Rendimento: 80% (118 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{S}_2\text{Mn}$ (593,63 g/mol) C, 56,34; H, 4,41; N, 18,64 %. Encontrado: C, 56,37; H, 4,80; N, 18,88 %. IV ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$): 3313 $\nu(\text{N-H})$, 1593, 1537, 1494 $\nu(\text{C=N}) + \nu(\text{C=C})$, 987 $\nu(\text{N-N})$, 777 $\nu(\text{C-S})$. Dados de UV-Vis, solução de CH_2Cl_2 concentração: $1,76 \times 10^{-5} \text{ M}$ [λ_{max} (ϵ , $\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 415,50 nm (13851), 369,00 nm (26136), 315,50 nm (34545). Condutividade molar ($1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em CH_2Cl_2): 0,03 $\mu\text{S cm}^{-1}$. Susceptibilidade Magnética μ_{eff} : 6,30 BM.

[Mn(atc-Mf)₂] (6): Cor: laranja. Rendimento: 55% (80 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{S}_2\text{Mn}$ (581,62 g/mol) C, 49,56; H, 5,20; N, 19,27 %. Encontrado: C, 49,21; H, 4,95; N, 18,75 %. IV ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$): 1593, 1543, 1450 $\nu(\text{C=N}) + \nu(\text{C=C})$, 985 $\nu(\text{N-N})$, 788 $\nu(\text{C-S})$. Dados de UV-Vis, solução de CH_2Cl_2 concentração: $2,06 \times 10^{-5} \text{ M}$ [λ_{max} (ϵ , $\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 407,50 nm (1817), 313,00 nm (12718). Condutividade molar ($1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em CH_2Cl_2): 0,14 $\mu\text{S cm}^{-1}$. Susceptibilidade Magnética μ_{eff} : 6,55 BM.

3.6.2.2 Síntese dos complexos do tipo $[\text{Fe}(\text{atc-R})_2]\text{HSO}_4$

0,25 mmol do precursor $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ foi adicionado a uma solução contendo 0,50 mmol do ligante Hatc-R (R = etil e fenil), dissolvido em metanol (15 mL). A solução foi agitada por 30 minutos sob refluxo à 80 °C, resultando em um precipitado de cor verde escura. O precipitado foi filtrado, lavado com n-hexano e seco à vácuo. Cristais verdes foram obtidos pela evaporação da solução mãe. A caracterização dos compostos de ferro está condizente com os trabalhos anteriormente reportados na literatura, com os mesmos complexos⁵⁴.

[Fe(atc-Et)₂][HSO₄ (7·2H₂O)]: Cor: verde. Rendimento: 80% (100 mg). Análise Calculada para C₂₀H₃₁N₈O₆S₃Fe (631,55 g/mol) C, 39,15; H, 4,76; N, 18,26; S, 15,68%. Encontrado: C, 37,25; H, 4,11; N, 17,25; S, 14,55. IV ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 3209 ν (N-H) 1636, 1598 ν (C=N) + ν (C=C), 1062 ν (N-N), 776 ν (C-S). Dados de UV-Vis, solução de MeOH concentração: $2,52 \times 10^{-5}$ M [$\lambda_{\max}$ (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 364,50 nm (15436); Condutividade molar (1×10^{-3} mol L⁻¹ em MeOH): 78,0 μ S cm⁻¹.

[Fe(atc-Ph)₂][HSO₄ (8·H₂O)]: Cor: verde. Rendimento: 82% (126,4 mg). Análise Calculada para C₂₈H₂₉N₈O₅S₃Fe (709,62 g/mol): C, 47,39; H, 4,12; N, 15,79 %. Encontrado: C, 47,81; H, 4,13; N, 15,67 %. IV ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 3372 ν (N-H) 1600, 1530 ν (C=N) + ν (C=C), 1071 ν (N-N), 765 ν (C-S). Dados de UV-Vis, solução de MeOH concentração: $1,88 \times 10^{-5}$ M [$\lambda_{\max}$ (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 387,00 nm (13599); 254,50 nm (25585). Condutividade molar (1×10^{-3} mol L⁻¹ em MeOH): 63,0 μ S cm⁻¹.

3.6.2.3 Síntese dos complexos do tipo [Co(atc-R)₂]Cl

0,25 mmol do precursor CoCl₂·6H₂O foi adicionado a uma solução contendo 0,50 mmol do ligante Hatc-R (R = etil e fenil) dissolvido em metanol (15 mL). A solução foi agitada por 2 horas sob refluxo à 80 °C, resultando em um precipitado de cor marrom escura. O precipitado foi filtrado, lavado com n-hexano e seco sob vácuo. A partir da recristalização utilizando a mistura MeOH/CH₂Cl₂ foram obtidos cristais.

[Co(atc-Et)₂]Cl (9): Cor: marrom escuro. Rendimento: 55% (80 mg). Análise Calculada para C₂₀H₂₆N₈S₂Co (536,99 g/mol) C, 44,73; H, 4,88; N, 20,87 %. Encontrado: C, 43,67; H, 5,01; N, 20,23 %. IV ($\nu_{\max}$ /cm⁻¹): 3177 ν (N-H), 1630, 1598 ν (C=N) + ν (C=C), 1051 ν (N-N), 775

$\nu(\text{C-S})$. Dados de UV-Vis, solução de MeOH concentração: $2,23 \times 10^{-5} \text{ M}$ [λ_{max} (ϵ , $\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 414,50 nm (10 941), 369 nm (20493), 315,50 nm (27354). Condutividade molar ($1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em H_2O): $131,4 \mu\text{S cm}^{-1}$.

[Co(atc-Ph)₂Cl·MeOH (10·MeOH): Cor: marrom escuro. Rendimento: 72% (115 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClN}_8\text{OS}_2\text{Co}$ (665,12 g/mol) C, 52,37; H, 4,55; N, 16,85 %. Encontrado: C, 51,82; H, 4,68; N, 17,42 %. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3249 $\nu(\text{N-H})$, 1600, 1557 $\nu(\text{C=N})$ + $\nu(\text{C=C})$, 1024 $\nu(\text{N-N})$, 771 $\nu(\text{C-S})$. Dados de UV-Vis, solução de MeOH concentração: $1,76 \times 10^{-5} \text{ M}$ [λ_{max} (ϵ , $\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 385,50 nm (39306); 256,00 nm (73410). Condutividade molar ($1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em MeOH): $63,5 \mu\text{S cm}^{-1}$.

3.6.2.4 Síntese do complexo do tipo [Ni(atc-Et)₂]

0,25 mmol do precursor $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ foi adicionado a uma solução contendo 0,50 mmol do ligante Hatc-Et dissolvido em 15 mL de metanol. A solução foi agitada por 2 horas sob refluxo à 80 °C, resultando em um precipitado de cor marrom escura. Após filtrar o precipitado e lavá-lo com n-hexano, este sólido foi então recristalizado em mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ e um precipitado microcristalino foi obtido.

[Ni(atc-Et)₂] (11): Cor: marrom. Rendimento: 87% (110 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{S}_2\text{Ni}$ (501,30 g/mol) C, 47,92; H, 5,23; N, 22,35; S, 12,79%. Encontrado: C, 47,82; H, 5,21; N, 22,24; S, 12,59%. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3240 $\nu(\text{N-H})$, 1593, 1508 $\nu(\text{C=N})$ + $\nu(\text{C=C})$, 1072 $\nu(\text{N-N})$, 779 $\nu(\text{C-S})$. Dados de UV-Vis, solução de CH_2Cl_2 concentração: $2,48 \times 10^{-5} \text{ M}$ [λ_{max} (ϵ , $\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 421,00 nm (4176) 317,50 nm (9036). Condutividade molar ($1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em CH_2Cl_2): $0,01 \mu\text{S cm}^{-1}$.

[Ni(atc-Me)₂] (12) e **[Ni(atc-Ph)₂] (13)**: síntese e caracterização descritas anteriormente⁶³.

3.6.2.5 Síntese dos complexos $[CuCl(atc-Me)]$ e $[Cu_2(\mu-atc-Me)_2\mu-SO_4]$

0,25 mmol do precursor $CuCl_2 \cdot 6H_2O$ foi adicionado a uma solução contendo 0,50 mmol do ligante Hatc-Me dissolvido em metanol (15 mL). A solução foi agitada por 2 horas sobre refluxo à 80 °C, resultando em um precipitado de cor verde escura. O precipitado foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco sob vácuo. Após realizar a caracterização deste complexo, foi verificado que não houve a formação de um composto octaédrico de cobre. Apesar de a reação ter sido realizada em uma estequiometria 1:2, esta ocorreu 1:1 formando um composto de cobre com geometria quadrática planar.

[CuCl(atc-Me)] (14): Cor: verde. Rendimento: 61% (78,2 mg). Análise Calculada para $C_{10}H_{13}N_4SCu$ (320,30 g/mol) C, 35,29; H, 3,62; N, 18,29 %. Encontrado: C, 35,18; H, 3,72; N, 17,81. IV (ν_{max}/cm^{-1}): 3307 $\nu(N-H)$, 1618, 1600 $\nu(C=N) + \nu(C=C)$, 1058 $\nu(N-N)$, 771 $\nu(C-S)$. Dados de UV-Vis, solução de MeOH concentração: $1,56 \times 10^{-5}$ M [λ_{max} (ϵ , $L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 404,50 nm (18461); 299,50 nm (27179). Condutividade molar (1×10^{-3} mol L^{-1} em MeOH): 0,10 $\mu S \text{ cm}^{-1}$.

Outra tentativa foi usada para sintetizar o complexo octaédrico de cobre. 0,25 mmol do precursor $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ foi adicionado a uma solução contendo 0,50 mmol do ligante Hatc-Me dissolvido em metanol (15 mL). A solução foi agitada por 2 horas sobre refluxo à 80 °C, resultando em uma solução límpida de cor verde escura. Esta solução foi deixada à baixa temperatura para a precipitação do produto, no entanto isto não ocorreu. A solução foi retirada da geladeira e deixada sob evaporação lenta à temperatura ambiente. A solução evaporou-se totalmente, mas novamente não houve precipitação. Então, foi adicionada 3 mL de acetona e deixou-se sob agitação, havendo então a precipitação de um sólido verde. O precipitado foi filtrado, lavado com *n*-hexano e em seguida recristalizado em mistura de metanol/acetona. Após realizar a caracterização deste complexo, foi verificado que houve a formação de um composto binuclear de cobre.

$[\text{Cu}_2(\mu\text{-atc-Me})_2(\mu\text{SO}_4)]$ (15): Cor: verde escuro. Rendimento: 57% (92 mg). IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3203 $\nu(\text{N-H})$, 1598, 1564 $\nu(\text{C=N}) + \nu(\text{C=C})$, 1082 $\nu(\text{N-N})$, 771 $\nu(\text{C-S})$.

3.6.2.6 Síntese dos complexos do tipo $[\text{Zn}(\text{atc-R})_2]$

0,25 mmol do precursor $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ foi adicionado a uma solução contendo 0,50 mmol do ligante Hatc-R dissolvido em metanol (15 mL) e 3 gotas de trietilamina (Et_3N). A solução foi agitada por 2 horas sob refluxo à 80 °C, resultando em um precipitado amarelo. O precipitado foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco sob vácuo. Cristais amarelos obtidos pela evaporação lenta da água mãe.

$[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$ (16): Cor: amarelo. Rendimento: 61% (78,2 mg). Análise Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{S}_2\text{Zn}$ (507,98 g/mol) C, 47,29; H, 5,16; N, 22,06; S, 12,62%. Encontrado: C, 46,74; H, 5,15; N, 23,05; S, 12,66 %. IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3216 $\nu(\text{N-H})$, 1594, 1555 $\nu(\text{C=N}) + \nu(\text{C=C})$, 1053 $\nu(\text{N-N})$, 781 $\nu(\text{C-S})$. Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração: $2,16 \times 10^{-5}$ M [λ_{max} (ϵ , $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 398,00 nm (3611); 310 nm (3141). Condutividade molar (1×10^{-3} mol L^{-1} em CH_2Cl_2): 0,10 $\mu\text{S cm}^{-1}$.

[Zn(atc-Ph)₂] (17): Cor: amarelo. Rendimento 32% (49,0 mg). Análise Calculada para C₂₈H₂₆N₈S₂Zn (604,07 g/mol) C, 55,67; H, 4,34; N, 18,55 %. Encontrado: C, 54,73; H, 4,33; N, 18,23 %. IV (ν_{max} /cm⁻¹): 3255 ν (N-H), 1596, 1548 ν (C=N) + ν (C=C), 1084 ν (N-N), 781 ν (C-S). Dados de UV-Vis, solução de DMSO concentração: 2,15 x 10⁻⁵ M [λ_{max} (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹): 396,50 nm (3265). Condutividade molar (1 x 10⁻³ mol L⁻¹ em CH₂Cl₂): 0,13 μ S cm⁻¹.

4 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nos tópicos desta seção serão discutidos os resultados obtidos para cada metal, separadamente, para facilitar a leitura. Os dados experimentais discutidos nesta seção podem ser encontrados na Parte Experimental, enquanto que os espectros podem ser encontrados nos anexos. Espectros de absorção na região do Infravermelho (**Anexo A**), Espectros de absorção na região do UV-Visível (**Anexo B**), Ressonância Magnética Nuclear (**Anexo C**), Ressonância Paramagnética Eletrônica (**Anexo D**), Voltametria Cíclica e Pulso Diferencial (**Anexo E**) e Dados de difração de Raios X (**Anexo F**).

4.1 Compostos de Manganês

Os compostos de manganês foram obtidos a partir de reações de Hatc-R com $\text{MnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e adição de 3 gotas de Et_3N , em MeOH, sob refluxo, resultando em precipitados microcristalinos, em bons rendimentos (**Esquema 4.1.1**). Os precipitados obtidos são solúveis em CH_2Cl_2 e DMSO e pouco solúveis em metanol e etanol. Os dados de análise elementar sugerem a formação de compostos neutros, de composição $[\text{Mn}(\text{atc-R})_2]$, de acordo com os valores de condutividade molar próximos de $0 \mu\text{S}/\text{cm}$ em CH_2Cl_2 .

Esquema 4.1.1 - Síntese dos compostos de Mn(II) do tipo $[\text{Mn}(\text{atc-R})_2]$.

Os espectros na região do infravermelho dos ligantes livres são caracterizados por duas bandas de absorção fortes, na faixa de 3365–3153 cm^{-1} , referentes aos estiramentos $\nu(\text{N-H})$ e uma banda intensa e fina, em torno de 1580 cm^{-1} , que pode ser atribuída à absorção $\nu(\text{C=N})$ ³⁰. O estiramento $\nu(\text{C=S})$ no IV da tiossemicarbazona livre pode aparecer em duas regiões no espectro, 1118-1074 cm^{-1} e 800-846 cm^{-1} , devido a diferentes modos vibracionais. A absorção na faixa 800-846 cm^{-1} representa melhor o estiramento $\nu(\text{C=S})$, pois na faixa 1118-1074 cm^{-1} este estiramento pode se encontrar acoplado com outros tipos de vibrações como, por exemplo, com o fragmento N-C-N ⁷².

No espectro dos complexos foi observado o desaparecimento de uma das bandas $\nu(\text{NH})$, como esperado pela desprotonação do ligante, após a complexação com o metal (**Figura 4.1.1**). Os estiramentos $\nu(\text{C=N})$ são deslocados para uma região entre 1540 e 1624 cm^{-1} , com deslocamento da banda $\nu(\text{C=N})$ em aproximadamente 70 cm^{-1} , ao comparar-se com os espectros dos ligantes livres, indicando que a formação dos anéis quelatos provoca uma deslocalização de elétrons π . A banda referente ao estiramento $\nu(\text{C=S})$, em torno de 1110 cm^{-1} , desaparece, enquanto que a banda em torno de 800 cm^{-1} desloca-se para uma menor frequência, após a coordenação da tiossemicarbazona via átomo de enxofre.

Figura 4.1.1 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do composto **3**.

O aparecimento da banda de $\nu(\text{N-N})$ em frequências mais elevadas no IV dos complexos, em torno de 972 cm^{-1} , em comparação com os observados para os ligantes livres, confirma a coordenação via átomo de nitrogênio azometino⁶². As bandas referentes ao estiramento $\nu(\text{C=S})$ aparece em uma faixa 800-846 cm^{-1} nos espectros dos ligantes livres. Após a complexação, esta banda desloca para uma faixa de menor frequência, 773-788 cm^{-1} , indicando a coordenação pelo átomo de enxofre, com a formação da ligação C-S ⁷⁰. Deste

modo, os espectros no IV são consistentes com a coordenação monoaniônica em modo *N,N,S*-tridentado.

Espectros de absorção na região do ultravioleta e visível foram realizados com o intuito de verificar os tipos de transições presentes nos complexos de manganês. Os experimentos foram realizados em soluções de CH_2Cl_2 para todos os compostos e seus respectivos ligantes. Os espectros dos compostos **2** e **5** mostraram bandas intensas em regiões de 397,00 e 310,00 nm e em 415,50, 369,00 e 315,50 nm, respectivamente (**Figura 11A**), consistente com transições internas $n \rightarrow \pi^*$ do anel piridil combinadas com transições de transferência de carga Ligante $\rightarrow$ metal⁷³. O complexo **5** apresentou uma banda a mais, quando comparado aos outros compostos, a qual é observada em 415,50 nm, devido à transições $\pi \rightarrow \pi^*$ provenientes do grupo fenil do ligante Hatc-Ph (**Figura 11B**). As outras duas bandas verificadas no espectro para o complexo **5**, em 369 nm e 315,50 nm, são referentes a transições $n \rightarrow \pi^*$ de transferência de carga do ligante para o metal⁷³. As bandas *d-d* destes complexos de Mn(II) d^5 spin alto, são proibidas por spin, apresentando geralmente baixas absorções ($\epsilon < 1$), não tendo sido detectadas para estes complexos.

Figura 4.1.2 - Espectros eletrônicos dos complexos $[\text{Mn}(\text{atc-Me})_2]$ (**2**) (**A**) e $[\text{Mn}(\text{atc-Ph})_2]$ (**5**) (**B**).

As estruturas dos complexos de manganês foram confirmadas pela análise de difração de raios X. A estrutura molecular do composto $[\text{Mn}(\text{atc-Et})_2]$, com esquema numérico, é apresentada na **Figure 4.1.3** como representativa para os complexos do tipo $[\text{Mn}(\text{atc-R})_2]$. As observações realizadas nas técnicas de infravermelho, análise elementar e condutimetria foram confirmadas pela estrutura de raios X. O complexo **3** apresenta uma geometria hexacoordenada para o centro de Mn(II) . O ligante está coordenado de forma *N,N,S*-tridentada ao centro metálico, monoanicamente, como atc-Et^{1-} . Os ligantes se coordenam ao metal através dos átomos de nitrogênio N(1A) e N(1B) da piridina, átomos de nitrogênio azometino N(2A) e N(2B) e pelos átomos de enxofre S(1A) e S(1B), formando seis anéis quelatos com o centro de Mn(II)^{74} .

Figura 4.1.3 - Estrutura molecular do complexo $[\text{Mn}(\text{atc-Et})_2]$ (**3**).

A carga negativa da tiossemicarbazona, monoaniônica, está deslocalizada ao longo da estrutura do ligante, através de sistema conjugado de duplas ligações, consistente com o caráter de ligação simples para ligação C–S e com o caráter maior de dupla ligação para a ligação C=N. Os ligantes tridentados são aproximadamente planares, quase perpendiculares um ao outro, com os átomos N(5)–Mn–N(1) formando um ângulo próximo de 90° . Os ângulos S(1)–Mn–S(2), próximo de 102° , mostram uma clara distorção da geometria octaédrica. A **Tabela 4.1.1** contém os dados dos comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o

complexo $[\text{Mn}(\text{atc-Et})_2]$. Dados de refinamento destas estruturas estão contidos na **Tabela F1 (Anexo F)**.

Estruturas moleculares determinadas por difração de raios X dos compostos de manganês com outros substituintes já foram reportadas na literatura^{30,62,74,75}. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas nos comprimentos das ligações do centro de Mn(II) com os átomos doadores *N,N,S* após mudanças nos grupos periféricos ligado ao átomo N(4). Diferenças significativas e interessantes foram encontradas ao comparar os comprimentos das ligações do complexo **3** com o composto $[\text{Mn}(\text{Hate})_2](\text{ClO}_4)_2$, que são consideravelmente diferentes⁷⁴. O complexo $[\text{Mn}(\text{Hate})_2](\text{ClO}_4)_2$ é catiônico, apresentando como contra íons dois ânions perclorato. Isso significa que o ligante tiossemicarbazona permanece protonado após complexação. Este fato está em perfeito acordo com as ligações S(1)-C(8), que apresentam um caráter de dupla ligação com valores de 1,671(8) e 1,679(8) Å, claramente menores comparando-se com a mesma ligação no complexo **3** e nos outros compostos $[\text{Mn}(\text{atc-R})_2]$ que apresentam valores na faixa de 1,72-1,74 Å, em consequência dos ligantes tiossemicarbazonas encontrarem-se desprotonados⁷⁴.

Tabela 4.1.1 - Comprimentos (Å) e Ângulos de ligações (°) selecionados para o complexo **3**.

Comprimentos de ligação			
Mn-N(2A)/N(2B)	2,264(16)/ 2,254(15)	S(1A)-C(8A)/S(2A)-C(8B)	1,732 (19)/ 1,743(2)
Mn-N(1A)/N(1B)	2,264(17)/2,280(15)	N(4A)-C(8A)/N(4B)-C(8B)	1,336(3)/ 1,347(3)
Mn-S(1A)/S(1B)	2,527(6)/2,521(5)	N(3A)-C(8A)/N(3B)/C(8B)	1,335(2)/ 1,321(3)
Ângulos de Ligação			
N(2B)-Mn(1)-N(2A)	159,18(5)	N(1B)-Mn(1)-S(1B)	145,24(5)
N(2B)-Mn(1)-N(1A)	111,06(6)	N(2B)-Mn(1)-S(1A)	103,28(4)
N(2A)-Mn(1)-N(1A)	71,64(6)	N(2A)-Mn(1)-S(1A)	75,12(4)
N(2B)-Mn(1)-N(1B)	71,73(6)	N(1A)-Mn(1)-S(1A)	145,50(5)
N(2A)-Mn(1)-N(1B)	87,76(6)	N(1B)-Mn(1)-S(1A)	97,25(5)
N(1A)-Mn(1)-N(1B)	90,48(6)	S(1B)-Mn(1)-S(1A)	102,451(19)
N(2B)-Mn(1)-S(1B)	76,01(4)	C(8B)-S(1B)-Mn(1)	97,56(6)
N(2A)-Mn(1)-S(1B)	124,79(4)	C(8A)-S(1A)-Mn(1)	97,46(7)

O complexo **3** é estabilizado por uma rede de ligações de hidrogênio, como mostrado na **Figura 4.1.4**. O átomo de nitrogênio N(8) faz ligação de hidrogênio com o átomo de enxofre S(2b) de uma molécula vizinha, enquanto o átomo de nitrogênio N(7c) interage com o

átomo de H ligado ao átomo de nitrogênio N(4). Desta forma, as moléculas do complexo formam um alinhamento em forma de *zigue-zague* na direção [010], em paralelo ao eixo b.

Figura 4.1.4 - Estrutura molecular e rede cristalina do $[\text{Mn}(\text{atc-Et})_2]$ de $[\text{N}(8)\cdots\text{S}(2b) = 3,3762(19) \text{ \AA}, \text{N}(8)-\text{H}(8)\cdots\text{S}(2b) = 168,6^\circ]$, $[\text{N}(4)\cdots\text{N}(7c) = 3,191(3) \text{ \AA}, \text{N}(4)-\text{H}(4)\cdots\text{N}(7c) = 158,0^\circ]$. Operadores de simetria usados: (b) $-x+2, y-1/2, -z+2$; (c) $-x+2, y+1/2, -z+2$.

O estado de oxidação do centro metálico de manganês foi confirmado pela medida de susceptibilidade magnética. Os valores dos momentos magnéticos obtidos a 20 °C estão dentro da faixa 5,00-6,50 BM, próximo dos valores calculados de 5,9 BM, característica da presença de complexos com $\text{Mn(II)} d^5$ com cinco elétrons desemparelhados, coerente com um complexo de Mn(II) spin alto. A maioria dos compostos de Mn(II) apresenta um estado de spin d^5 campo fraco (alto spin), devido a maior estabilidade proporcionada pelo preenchimento simétrico dos orbitais d .

A técnica de espectroscopia de RPE (Ressonância Paramagnética Eletrônica) foi realizada com o intuito de identificar elétrons desemparelhados nos complexos de manganês, assim como confirmar se existem interações entre os spins dos elétrons com outros núcleos.

Os espectros de RPE dos compostos de Mn(II) **1**, **3**, **4**, **5** e **6** foram realizados na forma de pó e em soluções congeladas de CH_2Cl_2 e/ou soluções de DMSO. Os espectros são quase idênticos, sendo que o espectro do complexo **1** (**Figura 4.1.5A**, linha vermelha) serve como

modelo para os complexos de Mn(II). No estado sólido, os complexos $[\text{Mn}(\text{atc-R})_2]$ fornecem espectros com sinais largos. Tal comportamento é indicativo de interações intermoleculares, como observado na estrutura cristalina do complexo **3**, a qual mostra uma extensa rede de ligações de hidrogênio (ver **Figura 4.1.4**)⁷⁵.

Nos espectros feitos em CH_2Cl_2 à -269°C (4 K) não são observadas alterações significativas, exceto para os complexos **1** e **5**, os quais mostram as linhas hiperfinas, mas não bem resolvidas. Em solução de CH_2Cl_2 , à -269°C , as moléculas podem não ser encontradas na forma de monômeros, pois elas formam uma imensa rede de interações de hidrogênio, fazendo com o núcleo de Mn(II) sinta o spin magnético do centro de outra molécula, vizinha. Desta forma, em alguns casos não é possível visualizar as linhas hiperfinas. Por outro lado, em solução de DMSO à -269°C (**Figura 4.1.5B**), o desdobramento das linhas decorrentes das interações magnéticas hiperfinas entre os elétrons desemparelhados e o núcleo de Mn(II) pôde ser observado para os complexos **1** e **6**. Os espectros de RPE dos compostos **1** e **6** estão de acordo com espécies mononucleares de Mn(II), com seis linhas hiperfinas bem resolvidas, apresentando características que podem ser interpretadas como provenientes de um estado de spin eletrônico $S = 5/2$ para o centro de Mn(II).

Figura 4.1.5 - A) Espectro de RPE do complexo **1** no estado sólido (linha preta) e em solução de CH_2Cl_2 (linha vermelha) B) Espectro de RPE do complexo **6** no estado sólido (linha vermelha) e solução de DMSO (linha preta).

Os processos de transferências de elétrons são muito comuns nos sistemas biológicos, podendo ser evidenciados na conversão do oxigênio molecular, no processo de respiração, em

vários processos catalíticos e nas reações de redução e oxidação de compostos orgânicos e inorgânicos. Por isso, decidiu-se estudar o comportamento eletroquímico dos compostos de manganês frente a um potencial elétrico, utilizando técnicas como voltametria cíclica e voltametria de pulso diferencial. A voltametria cíclica (VC) e a voltametria de pulso diferencial (VPD) para estes complexos foram realizadas em diclorometano utilizando perclorato de tetrabutilamônio (PTBA) como suporte eletrolítico, em uma faixa de potencial de 1,8 até -1,7 V. Todos os complexos de manganês apresentaram o mesmo perfil de voltamograma. Os voltamogramas de todos os compostos de manganês podem ser encontrados no **Anexo E**. A **Figura 4.1.6** apresenta os voltamogramas do complexo **2**, **Figura 4.1.6A** (CV) e **4.1.6B** (VPD). Para este complexo, foram detectados dois processos bem definidos, que podem ser classificados como quase reversíveis ($i_{pa}/i_{pc} \approx 1$). Os dois processos anódicos correspondem aos pares redox Mn(II)/Mn(III) e Mn(III)/Mn(IV) e dois processos catódicos correspondem aos pares redox Mn(IV)/Mn(III) e Mn(III)/Mn(II).

Figura 4.1.6 - (A) Voltametria cíclica para [Mn(atc-Me)₂] e (B) Voltametria de Pulso Diferencial para o mesmo composto. Experimento realizado em solução de H₂Cl₂ velocidade de varredura 100 mV s⁻¹ com suporte eletrolítico PTBA.

Com o objetivo de demonstrar a presença de somente um elétron nos processos mostrados acima, estes foram referenciados ao composto padrão ferroceno (**Figura 4.1.7**). Como esperado, os processos são condizentes com a presença de apenas um elétron. Além disso, os complexos apresentados aqui possuem um comportamento eletroquímico comparável ao de outros complexos de manganês(II) reportados na literatura^{20,76,77}.

Figura 4.1.7 - Voltametria cíclica do $[\text{Mn}(\text{atc-Me})_2]$ com padrão ferroceno. Todas as medidas foram realizadas em atmosfera de argônio e em soluções de CH_2Cl_2 (0,1 M [PTBA]) com eletrodo de platina e velocidade de varredura 100 mV s^{-1} .

Através dos valores mostrados na **Tabela 4.1.2** é possível estabelecer uma relação entre o potencial redox e o grupo substituinte R ligado ao átomo de nitrogênio N4 do ligante tiossemicarbazona. Devido a maior sensibilidade da técnica de pulso diferencial, os valores da **Tabela 4.1.2** são referentes à técnica de pulso. É possível observar que o potencial relacionado ao par redox Mn(II)/Mn(III) se torna mais positivo com grupos R retiradores de elétrons, de acordo com a ordem crescente de potenciais: -metil < -morfolinil < -ciclohexil < -etil < -hidrogênio < -fenil, mostrando a influência destes grupos no centro de Mn(II) .

O efeito contrário à força retiradora de elétrons é o efeito doador de elétrons. O efeito indutivo do grupo periférico abrange uma faixa de doadores de elétrons (metil) até outro extremo que é retirador de elétrons (fenil), e sua influência está consistente com o potencial redox do par Mn(II)/Mn(III) . Portanto, é possível concluir que o grupo fenil estabiliza melhor o estado de oxidação +II, enquanto a capacidade doadora do grupo metil estabiliza melhor o estado de oxidação +III. Por outro lado, o potencial do par redox Mn(III)/Mn(IV) se comporta um pouco diferente em relação ao primeiro par redox adquirindo a seguinte ordem crescente de potencial: -metil < -ciclohexil < -etil < -H < -fenil < -morfolinil. Isso mostra que o complexo **2** (com grupo metil) alcança o estado de oxidação +IV com mais facilidade, quando comparado aos outros grupos.

Tabela 4.1.2. Dados de Pulso Diferencial para os pares redox Mn(II)/Mn(III) e Mn(III)/Mn(IV) de todos os complexos, realizado em CH₂Cl₂ 0,1 M com eletrólito PTBA (Todos os potenciais utilizando o par Fc/Fc⁺ como padrão).

Complexos	$E_{Mn^{II}/Mn^{III}}$	$E_{Mn^{III}/Mn^{II}}$	$E_{1/2}(V)$	$E_{Mn^{III}/Mn^{IV}}$	$E_{Mn^{IV}/Mn^{III}}$	$E_{1/2}(V)$
1	0,36	0,38	0,37	0,96	0,99	0,98
2	0,19	0,20	0,19	0,83	0,86	0,84
3	0,30	0,26	0,28	0,96	0,96	0,96
4	0,27	0,25	0,26	0,93	0,88	0,91
5	0,37	0,40	0,39	0,97	1,01	0,99
6	0,24	0,24	0,24	1,00	1,00	1,00

A voltametria cíclica do composto **2** também foi realizada em solução de DMSO à temperatura ambiente e não foram observadas mudanças nos potenciais redox, mostrando com isso, que a dissolução em DMSO não leva à formação de novas espécies, tendo este solvente sido utilizado em outras análises, como por exemplo a RPE. Dessa informação, nós concluímos que as espécies de Mn(III) e Mn(IV), independentemente do solvente utilizado, são geradas em solução sem alteração na esfera de coordenação do centro de Mn(II).

4.2 Complexos de Ferro

Os compostos de ferro foram sintetizados por métodos já conhecidos na literatura^{54,78,79}. Foi adicionado um equivalente do sal do metal $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ à uma solução de metanol contendo dois equivalentes do ligante Hatc-R (R = etil e fenil). A solução foi deixada em agitação constante e sob refluxo por 30 minutos, havendo a precipitação de sólidos verde-escuros, após resfriamento para temperatura ambiente, que se apresentaram em bons rendimentos. Estes complexos são pouco solúveis em diclorometano e etanol e solúveis em DMSO e metanol.

Esquema 4.2.1 - Síntese dos compostos de Fe(III) do tipo $[\text{Fe}(\text{atc-R})_2]\text{HSO}_4$.

Os compostos de ferro(III) contendo grupos periféricos substituídos no átomo N(4) como -H, -metil e -etil já estão publicados^{54,74,78}. As soluções de preparação dos complexos de ferro foram borbulhadas com argônio, com o intuito de se retirar o oxigênio molecular do ar e evitar a oxidação do Fe(II) para Fe(III). No entanto, ao analisar o produto obtido, observou-se que os dados não eram condizentes com um composto de Fe(II), mas sim com um complexo de Fe(III), notando-se, que a quantidade de argônio borbulhada inicialmente na solução, não foi suficiente para retirar o oxigênio e impedir a oxidação do ferro. Como se sabe, o Fe(II) oxida facilmente para o estado +III em solução. Além disso, a presença do íon sulfato, provinda do precursor metálico, pode estabilizar o complexo em estado de oxidação mais alto devido à formação de um complexo catiônico com íon SO_4^{2-} ou HSO_4^- como contra íon. Por este motivo, foram obtidos compostos de Fe(III) invés de complexos de Fe(II), como esperado no início do projeto.

A obtenção destes compostos foi confirmada pela análise elementar, que apresentou valores condizentes com o esperado para complexos iônicos do tipo $[\text{Fe}(\text{atc-R})_2]\text{HSO}_4$. A confirmação de que os compostos de ferro são iônicos foi feita pela técnica de condutividade molar que teve valor correspondente a um eletrólito 1:1, próximo de $78 \mu\text{S cm}^{-1}$, em metanol, para o composto $7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e $63 \mu\text{S cm}^{-1}$ para o complexo $8 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em mesmo solvente.

Esta informação também foi verificada através do espectro na região do infravermelho (**Figura 4.2.1**). Uma clara evidência da presença do íon HSO_4^- foi o aparecimento de uma banda referente ao estiramento $\nu(\text{SO})$, que aparece como uma banda forte e fina em 1155 cm^{-1} ⁸⁰ (**Figura 4.2.1**). Observou-se também a coordenação em modo *N,N,S* do ligante tiossemicarbazona, na forma monoaniônica, devido à mudanças nos estiramentos $\nu(\text{C}=\text{S})$, $\nu(\text{C}=\text{C} + \text{C}=\text{N})$ e $\nu(\text{N}-\text{H})$ com relação aos ligantes livres ⁷⁹.

A susceptibilidade magnética realizada para o composto $8 \cdot \text{H}_2\text{O}$, paramagnético, com um elétron desemparelhado (d^5), apresentou um valor de μ_{exp} igual 1,50 BM, próximo ao valor padrão para somente um elétron desemparelhado de 1,73 BM. Este valor é consistente com um composto de Fe(III) spin baixo, como esperado e observado anteriormente por Beraldo *et al* em complexos de Fe(III) com tiossemicarbazonas similares ^{81,82}.

Figura 4.2.1 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do composto $8 \cdot \text{H}_2\text{O}$ realizado em pastilhas de KBr.

O espectro eletrônico do composto $[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]\text{HSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, de cor verde intensa, foi estudado (**Figura 4.2.2**). O espectro eletrônico do composto $[\text{Fe}(\text{atc-Et})_2]\text{HSO}_4$ pode ser encontrado no **Anexo B**. No espectro de absorção na região do ultravioleta para o composto $[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]\text{HSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ observou-se duas bandas com máximos em 254,50 e 387,00 nm. A

banda em 254,50 nm consiste em transições internas $\pi \rightarrow \pi^*$ do anel aromático (grupo fenil substituído), a qual é observada no espectro de absorção do ligante livre Hatac-Ph. A absorção em 387,00 nm é correspondente a uma banda de transferência de carga do ligante para o metal $p_\pi(S) \rightarrow \sigma^*Fe(III)$, assim como verificado para compostos de Fe(III) similares⁸³. Acredita-se que não foi possível observar bandas referentes a transições eletrônicas $d-d$ nos espectros, devido à forte intensidade das bandas de transferência de carga, as quais apresentaram valores de ϵ iguais a 13599 e 25585 L. mol⁻¹ cm⁻¹, respectivamente.

Figura 4.2.2 - Espectro de absorção na região do ultravioleta para o composto **8**·H₂O.

Cristais em formato de prisma foram obtidos através da evaporação lenta da solução mãe, formando o complexo [Fe(atc-Ph)₂]HSO₄·H₂O (**Figura 4.2.3**). A **Tabela 4.2.1** fornece comprimentos e ângulos de ligação para o composto **8**·H₂O. Duas moléculas do complexo de ferro, duas moléculas de hidrogenosulfato e duas moléculas de água se encontram na unidade assimétrica. Todos os detalhes da determinação da estrutura do composto **8**·H₂O podem ser encontrados no **Anexo F**. Na estrutura cristalina do complexo **8**·H₂O, de Fe(III), o cristal é estabilizado por uma molécula de H₂O que aparece como solvato e um ânion de hidrogenosulfato, formado após a desprotonação da tiossemicarbazona e consecutiva protonação do sulfato proveniente do precursor FeSO₄·7H₂O.

O átomo de ferro é coordenado por três átomos doadores, um nitrogênio piridínico, um nitrogênio imínico e um átomo de enxofre, para formar um octaedro distorcido, onde os

átomos N3A e N7A do ligante se encontram desprotonados. Estas distâncias estão de acordo com valores encontrados em outras estruturas de Fe(III) descritas na literatura⁵⁴. As distâncias Fe(1)-S(1A) e Fe(1)-S(2A), (2.2139(18) e 2.1976(16) Å, respectivamente) são visivelmente mais curtas que as mesmas ligações no composto de Mn(II) [Mn(atc-Et)₂] (Mn-S(1A)/S(1B) [2.527(6)/2.521(5) Å]) (ver **Tabela 4.1.1**), devido à diferença no estado de oxidação de cada metal, Fe(III) e Mn(II).

Figura 4.2.3 - Estrutura molecular de uma das moléculas da unidade assimétrica do composto [Fe(atc-Ph)₂]⁺. Átomos de hidrogênios e íon HSO₄⁻ foram omitidos para maior clareza.

Tabela 4.2.1 - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para o complexo [Fe(atc-Ph)₂]HSO₄H₂O.

Comprimentos de Ligação		Ângulos de Ligação	
Fe(1)-N(1A)	1,978(5)	N(2A)-Fe(1)-N(1A)	81,0(2)
Fe(1)-N(2A)	1,909(5)	N(2A)-Fe(1)-N(6A)	173,40(19)
Fe(1)-N(5A)	1,993(4)	N(6A)-Fe(1)-N(1A)	102,6(2)
Fe(1)-N(6A)	1,917(4)	N(2A)-Fe(1)-N(5A)	105,6(2)
Fe(1)-S(1A)	2,2139(18)	N(6A)-Fe(1)-N(5A)	80,38(19)
Fe(1)-S(2A)	2,1976(16)	N(1A)-Fe(1)-N(5A)	84,42(19)
S(1A)-C(8A)	1,751(6)	N(2A)-Fe(1)-S(2A)	89,08(14)
S(2A)-C(22A)	1,730(6)	N(6A)-Fe(1)-S(2A)	85,37(13)
C(8A)-N(3A)	1,312(8)	N(1A)-Fe(1)-S(1A)	163,96(16)

A estrutura cristalina é estabilizada por várias ligações de hidrogênio entre grupos NH e moléculas de água [N(4A)-H(4A)···O(2W)], íons de hidrogenosulfato entre si [O(6)-

H(6A)···O(3), O(6)-H(6A)···S(5)] e moléculas de água com íon hidrogenosulfato [O(1W)-H(11W)···S(2B)] (**Figura 4.2.4**). Devido aos vários tipos de ligação de hidrogênio e também devido à geometria tetraédrica apresentada pelo íon hidrogenosulfato, as ligações não seguem uma única direção.

Figura 4.2.4. Estrutura molecular e cristalina do composto $[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]\text{HSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. [N(4A)-H(4A)···O(2W)' = 171,4°, N(4B)-H(4B)···O(7)'' = 164,6°, N(4B)-H(4B)···S(6)''' = 165,9°, N(8B)-H(8B)···O(2) = 173,8°, N(8A)-H(8A)···O(4)''' = 155,5°, O(6)-H(6A)···O(3) = 168,7°, O(6)-H(6A)···S(5) = 160,8°]. Operações de simetria usadas ' x-1,y,z-1, '' -x+2,-y,-z+1, ''' x-1,y,z.

Estudos recentes mostram que o potencial redox de um íon metálico pode estar associado à atividade biológica⁷⁸, de forma que decidiu-se estudar a eletroquímica dos complexos de ferro. Foram realizados experimentos de eletroquímica como voltametria cíclica (VC) e a voltametria de pulso diferencial (VPD) para os compostos de ferro, em soluções de diclorometano, utilizando perclorato de tetrabutilamônio (PTBA) como suporte eletrolítico, em uma janela de potencial de 1,8 até -1,7 V. Os dois complexos de ferro $[\text{Fe}(\text{atc-Et})_2]^+$ e $[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]^+$ apresentaram o mesmo perfil de voltamograma. No voltamograma do complexo $[\text{Fe}(\text{atc-Et})_2]\text{HSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**8**·H₂O), foram observados quatro processos redox. O primeiro processo bem definido é referente à oxidação do Fe(II)/Fe(III), e o segundo processo não tão bem definido pode ser atribuído ao processo redox do par Fe(III)/Fe(IV) (**Figura 4.2.5**). como

descrito anteriormente⁸¹. O voltamograma cíclico para o composto $[\text{Fe}(\text{atc-Et})_2]^+$ e os voltamogramas de pulso diferencial dos dois complexos de Fe(III) deste trabalho, podem ser encontrados no **Anexo E**.

No voltamograma do complexo $[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]^+$, o processo anódico do ferro Fe(II)/Fe(III) ocorre em -0,12V, enquanto o processo catódico Fe(III)/Fe(II), ocorre em -0,22V. Tal processo redox pode ser classificado como quase reversível em decorrência da relação $i_{\text{pa}}/i_{\text{pc}}$ ser aproximadamente 1. O segundo par redox observado é correspondente ao par Fe(III)/Fe(IV), sendo o processo anódico em 0,33V, enquanto o processo de redução ocorre em 0,086V, podendo também ser classificado como quase reversível (**Figura 4.2.5A**).

Figura 4.2.5 - Voltametria cíclica para $[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]\text{HSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ **A**) Processos redox do Fe em uma janela ampla e **B**) Somente o processo referente ao par Fe(II)/Fe(III) em janela cortada. Experimento realizado em solução de CH_2Cl_2 com velocidade de varredura 100 mV s^{-1} com suporte eletrolítico PTBA. A seta indica o potencial de repouso e a direção da varredura.

Os grupos fenil e metil substituídos na posição N4 não geram efeito indutivo significativo para gerar mudança nos valores dos potenciais para complexos de Fe(III). Os potenciais redox obtidos para os complexos de ferro foram comparados com os compostos de Fe(III) similares já publicados^{78,81}. Os potenciais redox da voltametria cíclica de tais compostos estão mostrados na **Tabela 4.2.1**. Os dois últimos compostos apresentados na **Tabela 4.2.1**, $[\text{Fe}(\text{2Am4-Me})_2]\text{Cl}$ e $[\text{Fe}(\text{2Am4-Et})_2]\text{Cl}$, são derivados da 2-piridinaformamida N(4)-R-tiossemicarbazona⁸¹, como mostrado na **Figura 4.2.6**. Quando os potenciais são comparados, observa-se que os complexos de Fe(III), em geral, exibem valores similares de potenciais. As condições nas quais os voltamogramas foram realizados, assim como o contra íon dos compostos, podem resultar em pequenas diferenças nos potenciais dos complexos de ferro. No trabalho citado de Richardson e colaboradores⁷⁸ foi utilizado como solvente, uma

mistura de acetonitrila e água, enquanto que as análises de Beraldo *et al*⁸¹ foram realizadas em solução aquosa. A reversibilidade dos compostos de ferro demonstra que não houve mudanças na esfera de coordenação do complexo.

Figura 4.2.6 – Estrutura molecular do ligante utilizado nos complexos de Fe(III) do trabalho⁸¹.

H2Am4-R
R = metil e etil

Tabela 4.2.2 – Dados dos potenciais (em V) de voltametria cíclica para os pares redox Fe(II)/Fe(III) e Fe(III)/Fe(IV) dos complexos $[\text{Fe}(\text{atc-R})_2]^+$, realizados em CH_2Cl_2 0,1 M com eletrólito PTBA com velocidade de varredura igual a 100 mV s^{-1} (este trabalho), comparados à compostos de Fe(III) similares em mistura acetonitrila/ H_2O (^a) e em solução aquosa (^b).

Complexos	$E^\circ_{\text{II/III}}$	$E^\circ_{\text{III/II}}$	$E_{1/2}$	$E^\circ_{\text{III/IV}}$	$E^\circ_{\text{IV/III}}$	$E_{1/2}$
$[\text{Fe}(\text{atc-Et})_2]\text{HSO}_4$	-0,11	-0,21	-0,16	0,53	0,40	0,47
$[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]\text{HSO}_4$	-0,12	-0,22	-0,17	0,33	0,08	0,20
$[\text{Fe}(\text{atc-Et})_2]\text{ClO}_4^{\text{a}}$	-	0,023	-	-	-	-
$[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]\text{ClO}_4^{\text{a}}$	-	0,063	-	-	-	-
$[\text{Fe}(\text{2Am4-Me})_2]\text{Cl}^{\text{b}}$	-0,19	-0,27	-0,23	0,55	0,48	0,51
$[\text{Fe}(\text{2Am4-Et})_2]\text{Cl}^{\text{b}}$	-0,17	-0,27	-0,22	0,58	0,47	0,52

^{a,b} Dados retirados das referências^{54,81}. $E_{1/2} = (E_{\text{pa}} + E_{\text{pc}})/2$.

Ao comparar os valores dos potenciais para o par redox Mn(II)/Mn(III) com o par redox Fe(II)/Fe(III) com de complexos análogos, observa-se que os valores obtidos para os complexos de manganês são positivos, enquanto que os potenciais catódicos e anódicos do ferro são negativos. Deste modo, estes dados mostram que os compostos de manganês são mais estáveis em estado de oxidação +II, pois maior energia é exigida para se retirar estes elétrons. Por outro lado, os potenciais redox negativos para oxidação do Fe(II) para Fe(III), demonstram que o ferro pode alcançar o estado +III mais facilmente. Além disso, quando se

compara os potenciais do segundo processo referente ao par redox $M(III)/M(IV)$, observa-se que ainda assim, os compostos de ferro necessitam de um menor potencial para realizar este processo.

4.3 Complexos de Cobalto

As reações dos compostos de cobalto foram realizadas a partir da adição de um equivalente do sal do metal, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, em solução de metanol contendo dois equivalentes do ligante Hatc-R sob refluxo e agitação constante. Estas reações resultaram em precipitados de coloração marrom-escura, que apresentaram bons rendimentos (**Esquema 4.3.1**). As análises elementares sugerem a formação de compostos catiônicos de composição $[\text{Co}(\text{atc-R})_2]\text{Cl}$, de acordo com os valores de condutimetria molar para estes compostos. A condutividade para o composto $[\text{Co}(\text{atc-Et})_2]\text{Cl}$ foi realizada em H_2O (10^{-3} M) e teve um valor de $131,4 \mu\text{S cm}^{-1}$, valor que está dentro da faixa de eletrólito 1:1. Já para o composto $[\text{Co}(\text{atc-Ph})_2]\text{Cl}$, a técnica de condutimetria foi realizada em MeOH, apresentando um valor de condutividade molar igual a $63,5 \mu\text{S cm}^{-1}$, valor também correspondente à eletrólito 1:1, confirmando a obtenção de um composto iônico. O composto $[\text{Co}(\text{atc-Et})_2]\text{Cl}$ é solúvel em H_2O , metanol e DMSO. O composto $[\text{Co}(\text{atc-Ph})_2]\text{Cl}$ é solúvel em metanol e DMSO. Os dois complexos de cobalto são pouco solúveis em diclorometano e clorofórmio, demonstrando um caráter mais hidrofílico.

Esquema 4.3.1 - Síntese dos compostos de Co(III) do tipo $[\text{Co}(\text{atc-R})_2]\text{Cl}$.

Na técnica de espectroscopia na região do infravermelho, realizada para os ligantes Hatc-R (R = etil e fenil) foram observadas duas bandas de média intensidade, na faixa de 3100 e 3500 cm^{-1} , características do estiramento $\nu(\text{N-H})$, bem como bandas intensas na faixa de 1580 à 1533 cm^{-1} , atribuídas ao estiramento $\nu(\text{C=N})$, como discutido anteriormente na

seção 4.1. Bandas referentes ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$ podem ser encontradas em regiões distintas no espectro do ligante, 1118 a 1074 cm^{-1} e 800 a 825 cm^{-1} , devido a diferentes modos vibracionais³⁰ (**Figura 4.3.1**).

Figura 4.3.1 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do ligante Hatc-Et realizado em pastilhas de KBr.

Após a complexação com o cobalto, observou-se algumas mudanças nas frequências do infravermelho (**Figura 4.3.2**). Nota-se o desaparecimento de uma das bandas de $\nu(\text{N-H})$, o que indica a desprotonação do ligante Hatc-Et. A coordenação via nitrogênio faz com que os estiramentos $\nu(\text{C}=\text{N}) + \nu(\text{C}=\text{C})$ sofram deslocamentos que podem ser facilmente identificados. A coordenação via átomo de enxofre foi confirmada devido ao deslocamento da banda de $\text{C}=\text{S}$, que passou a ter características de ligação simples, em frequências mais baixas (771-775 cm^{-1}) se comparadas ao ligante livre. Deste modo, a técnica de infravermelho mostra a complexação dos ligantes tiossemicarbazonas na forma *N,N,S*- tridentada, como identificado para os compostos de manganês.

Figura 4.3.2 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do composto **10**-MeOH realizado em pastilhas de KBr.

O espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo $[\text{Co}(\text{atc-Et})_2]\text{Cl}$ (**Figura 4.3.3A**) apresenta três bandas com máximos em 414,50, 369 e 315,50 nm, enquanto o espectro do complexo $[\text{Co}(\text{atc-Ph})_2]\text{Cl}$ (**Figura 4.3.3B**) apresenta bandas em 385,50 nm, 256,00 nm e um pequeno ombro próximo a 315 nm. Estas bandas podem ser atribuídas à combinação de bandas intraligantes $\pi \rightarrow \pi^*$, oriundas do anel piridínico, e bandas de transferência de carga $S \rightarrow M^{\text{III}}$ ⁸⁴. O íon Co(III) possui dois tipos de transições permitidas por spin, ${}^1T_{1g} \leftarrow {}^1A_{1g}$ e ${}^1T_{2g} \leftarrow {}^1A_{1g}$, que são normalmente observadas na região do visível no espectro eletrônico⁸⁵. No entanto, nenhuma das bandas observadas é referente às transições $d-d$, pois possuem valores de ϵ acima de $10941 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Supõe-se que as bandas de transições $d-d$ estejam encobertas pelas bandas de transferência de carga.

Figura 4.3.3 - Espectro de absorção na região do ultravioleta para os compostos **9** (A) e **10**-MeOH (B).

A **Tabela 4.3.1** lista os dados de RMN de ^1H do ligante Hatc-Ph livre e do seu derivado de $[\text{Co}(\text{atc-Ph})_2]\text{Cl}\cdot\text{MeOH}$ em solução de $\text{MeOH}-d_4$. Os dados de ^1H RMN para o complexo **10** $\cdot\text{MeOH}$ apresentam os sinais esperados, como mostrado na **Figura 4.3.4**. Ao comparar os espectros dos ligantes livres e dos complexos, a coordenação na forma *N,N,S*-tridentada é claramente visualizada. O espectro do ligante livre Hatc-Ph apresenta dois sinais referentes aos hidrogênios NH, em 10,67 e 10,21 ppm⁸⁶. A ausência do sinal em 10,67 ppm no espectro do complexo evidencia a desprotonação do ligante após a coordenação com o centro de Co(III). Nos espectros de ^1H RMN do ligante livre Hatc-Ph, o sinal referente aos hidrogênios metílicos é observado em 2,47 ppm. Após a complexação, este sinal sofre um deslocamento para campo mais baixo, de aproximadamente 0,7 ppm. Este fato evidencia a coordenação através do átomo de nitrogênio azometino. O sinal de N(4)-H em 10,21 ppm no ligante livre, é deslocado para campo alto após a complexação com o metal, aparecendo em 4,58 ppm como um singleto largo.

Tabela 4.3.1 - Dados de ^1H -RMN (δ em ppm) do Hatc-Ph e do complexo $[\text{Co}(\text{atc-Ph})_2]\text{Cl}$ (**10** $\cdot\text{MeOH}$) em soluções de $\text{DMSO}-d_6$ e $\text{MeOH}-d_4$, respectivamente.

Hatc-Ph

Hatc-Ph ⁸⁶	2,47 (s, CH ₃), 7,24 (ddd, ³ J = 7 Hz, ⁴ J = 1 Hz, 1H), 7,34-7,44 (m, 3H), 7,55 (dd, ⁴ J = 9 Hz, ⁴ J = 1 Hz, 2H), 7,82 (ddd, ³ J = ³ J = 8 Hz, ⁴ J = 2 Hz, 1H), 8,54 (ddd, ⁴ J = 8 Hz, ⁴ J = ⁵ J = 1 Hz, 1H), 8,61 (ddd, ³ J = 5 Hz, ⁴ J = 2 Hz, ⁵ J = 1 Hz, 1H), 10,21 (s, NH), 10,67 (s, NH).
10 $\cdot\text{MeOH}$	3,00 (s, CH ₃ , 6H), 3,34 (s, MeOH livre), 4,58 (s, NH, 2H) 7,09 (t, J = 8 Hz, Ph, 2H), 7,35 (t, J = 8 Hz, Ph, 4H), 7,44 (dd, J = 7 Hz, J = 2 Hz, Py, 2H), 7,66 (dd, J = 8 Hz, Ph, 4H), 7,98-8,07 (m, Py, 6H).

Figura 4.3.4 - Espectro de ^1H -RMN do composto $[\text{Co}(\text{atc-Ph})_2]\text{Cl}\cdot\text{MeOH}$ (**10**·MeOH) em solução de $\text{MeOH-}d_4$ (δ em ppm).

O espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{Co}(\text{atc-Et})_2]\text{Cl}$, realizado em solução de CDCl_3 , é caracterizado especialmente pela presença de picos relativos aos hidrogênios dos grupos metílicos e etílicos (ver **tabela 4.3.2**). Hidrogênios aromáticos são observados na região entre 7,07 e 8,05 ppm, devido aos anéis piridínicos (ver **Anexo C**). Um deslocamento do sinal referente aos hidrogênios metílicos ($\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3$) para campo mais baixo, em torno de 0,6 ppm, com relação ao ligante livre, evidencia a coordenação através do átomo de nitrogênio azometínico. O sinal do próton NH ($\text{NH}-\text{N}=\text{C}$), observado como singlete em 10,27 ppm no espectro do ligante livre⁸⁶, não é observado no espectro de ^1H RMN do complexo **9**. Esta observação confirma a desprotonação dos ligantes após a coordenação com o centro metálico, como indicado nos espectros no infravermelho. O hidrogênio referente ao NH ($\text{NH}-\text{CH}_2$), parece estar sobreposto pelo sinal referente aos hidrogênios dos grupos metilenos, uma vez que a integração do pico em 2,43 ppm apresenta um valor maior que o esperado para quatro hidrogênios, além disso a simulação do espectro de ^1H -RMN deste complexo indica o deslocamento do NH para esta região.

Tabela 4.3.2 – Dados de ^1H -RMN (δ em ppm) do Hatc-Et e do complexo $[\text{Co}(\text{atc-Et})_2]\text{Cl}\cdot\text{MeOH}$ (**9**·MeOH) em soluções de $\text{DMSO}-d_6$ e $\text{MeOH}-d_4$, respectivamente.

Hatc-Et ⁸⁶	1,17 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH_3CH_2), 2,39 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$), 3,64–3,66 (2H, m, CH_2CH_3), 7,40–7,43 (1H, m, H^2), 7,83 (1H, ddd, J = 8,0, 8,0, 1,9 Hz, H^3), 8,41 (1H, d, J = 8,0 Hz, H^4), 8,59 (1H, d, J = 4,8 Hz, H^1), 8,70 (1H, t, J = 5,5 Hz, NHCH_2), 10,27 (1H, s, $\text{NHN}=\text{C}$)
9	1,23 (t, J = 6 Hz, CH_3CH_2 , 6H), 2,43 (s, CH_2CH_3 + NH, 6H), 2,90 (s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$, 6H), 3,49 (s, CH_3OH), 7,46 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8 Hz, Py, 2H), 7,90 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,03 (t, J = 8 Hz, Py, 2H).

Cristais adequados para estudo por difração de raios X foram obtidos para o complexo derivado do ligante Hatc-Ph. A **Figura 4.3.5** apresenta a estrutura molecular do complexo $[\text{Co}(\text{atc-Ph})_2]\text{Cl}$ (**10**·MeOH). Dados de refinamento da estrutura podem ser encontrados em anexo. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para este complexo podem ser observados na **Tabela 4.3.3**. O composto de cobalto é catiônico, apresentando um íon cloreto como contra íon, como já havia sido previsto pela técnica de condutividade. O cristal também apresenta uma molécula de MeOH, como solvato. O ligante tiossemicarbazona se coordena monoanionicamente em modo *N,N,S*- tridentado pelos átomos de nitrogênio e enxofre ao centro de Co(III) . A geometria de coordenação em torno do átomo de cobalto é mais bem descrita como octaédrica pouco distorcida, com os ligantes tiossemicarbazونات perpendiculares entre si. A carga negativa no ligante monoaniônico está deslocalizada em todo ligante. A distância da ligação C8-S1, em torno de 1,745(2) Å, é consistente com caráter de ligação simples. Por outro lado, a distância da ligação da imina, N3A-C8A, possui maior caráter de dupla ligação¹⁴, devido a curta distância 1,314(3) Å, causada pela desprotonação dos ligantes tiossemicarbazonas.

Figura 4.3.5 - Estrutura molecular do complexo $[\text{Co}(\text{atc-Ph})_2]\text{Cl}$ (**10**·MeOH). Átomos de hidrogênio e molécula de MeOH foram omitidos para maior clareza.

Assim como no caso do complexo de Fe(III), o complexo de Co(III) é visivelmente caracterizado pelos comprimentos de ligação muito menores comparado ao composto de Mn(II) $[\text{Mn}(\text{atc-Et})_2]$. Este menor comprimento pode ser atribuído a mudança de estado de oxidação de +II para +III, diminuindo o raio do íon metálico e resultando assim em uma maior atração pelos elétrons dos átomos ligantes, tornando as ligações mais curtas. Isto pode ser observado ao se comparar as distâncias Co(1)-N(1) e Mn-N(1), 1,9579(18) e 2,2806(15) Å, respectivamente. A distância Co(1)-S(1A) = 2,2035(6) Å também possui um comprimento de ligação mais curto quando comparado à distância Mn-S(1A) = 2,5216(5) Å, consideravelmente mais longa. Além disso, a distorção na geometria octaédrica para o complexo $[\text{Co}(\text{atc-Ph})]\text{Cl}$ é muito menor do que a observada no complexo $[\text{Mn}(\text{atc-Et})_2]$, como pode ser observado pelos ângulos N(1)-M(1)-S(1), que estão em torno de 145° para o complexo de Mn(II) e em torno de 169° para o complexo de Co(III). Isto também pode ser explicado pelo menor raio iônico do Co(III), fazendo com que este se encaixe melhor no centro do octaedro, diminuindo a distorção. Os compostos octaédricos de ferro e cobalto são análogos, ambos com estado de oxidação +III, enquanto o composto de manganês é neutro e possui o estado de oxidação +II. Contudo, os comprimentos de ligação dos compostos iônicos análogos $[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]\text{HSO}_4$ e $[\text{Co}(\text{atc-Ph})_2]\text{Cl}$ são mais curtos do que no composto neutro $[\text{Mn}(\text{atc-Et})_2]$.

Tabela 4.3.3 - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para o complexo $[\text{Co}(\text{atc-Ph})_2]\text{Cl}\cdot\text{MeOH}$.

Comprimentos de Ligação		Ângulos de Ligação	
Co(1)-N(2B)	1,8826(18)	N(2B)-Co(1)-N(2A)	177,90(7)
Co(1)-N(2A)	1,8861(18)	N(2B)-Co(1)-N(1A)	99,09(8)
Co(1)-N(1A)	1,9579(18)	N(2A)-Co(1)-N(1A)	82,73(7)
Co(1)-N(1B)	1,9659(18)	N(2B)-Co(1)-N(1B)	82,55(7)
Co(1)-S(1A)	2,2035(6)	N(2A)-Co(1)-N(1B)	98,54(7)
Co(1)-S(1B)	2,2125(6)	N(1A)-Co(1)-N(1B)	90,41(7)
S(1A)-C(8A)	1,745(2)	N(2B)-Co(1)-S(1A)	91,96(6)
S(1B)-C(8B)	1,741(2)	C(8A)-S(1A)-Co(1)	94,47(7)
N(1A)-C(1A)	1,320(3)	N(1A)-Co(1)-S(1A)	168,94(6)

O cristal é estabilizado por uma rede de ligações de hidrogênio, como mostrado na **Figura 4.3.6**. O átomo de nitrogênio N(4A) faz ligação de hidrogênio com o átomo de oxigênio O(1c) de uma molécula de MeOH vizinha, enquanto o átomo de nitrogênio N(4b) faz ligação de hidrogênio com o átomo de cloro Cl(1), o qual também interage com uma molécula de MeOH, através de ligação de hidrogênio. As interações formam um alinhamento *zigue-zague* ao longo da direção [001], paralela ao eixo *c*.

Figura 4.3.6 - Estrutura molecular e cristalina do composto $[\text{Co}(\text{atc-Ph})_2]\text{Cl}\cdot\text{MeOH}$. [$\text{N}(4\text{A})\text{-H}(4\text{A})\cdots\text{O}(1\text{c}) = 158,3^\circ$, $\text{N}(4\text{B})\text{-H}(4)\cdots\text{Cl}(1) = 177,9^\circ$, $\text{O}(1)\text{-H}(1)\cdots\text{Cl}(1) = 159,2^\circ$]. Operações de simetria usadas: $x, -y-1/2, z-1/2$.

4.4 Complexo de Níquel

O composto de níquel foi sintetizado segundo método já reportado⁶³ **Esquema 4.4.1**. Foi adicionado a uma solução de metanol contendo dois equivalentes do ligante Hatc-Et, um equivalente do precursor $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$. Imediatamente, observa-se a formação de precipitados de coloração marrom-escuro, que obtiveram bons rendimentos. A solução foi agitada constantemente, sob refluxo, durante 4 horas. Este complexo é solúvel em diclorometano e DMSO e pouco solúvel em etanol e metanol. Os compostos de níquel existentes na literatura possuem grupos periféricos metil, fenil e ciclohexil.

Esquema 4.4.1 - Síntese do composto de Ni(II) do tipo $[\text{Ni}(\text{atc-Et})_2]$.

Os resultados obtidos da análise elementar indicam a formação do composto $[\text{Ni}(\text{atc-Et})_2]$ (**11**). O valor obtido para a técnica de condutividade, que foi realizada em diclorometano, mostra a formação de um composto neutro ($0,01 \mu\text{S cm}^{-1}$). As primeiras evidências de coordenação foram obtidas pelas observações e modificações das bandas de absorção nos espectros na região do infravermelho do ligante, comparando-se ao espectro do complexo. O espectro no infravermelho do ligante apresenta duas bandas características, que correspondem ao estiramento $\nu(\text{N-H})$ na região de $3349\text{-}3211 \text{ cm}^{-1}$. A mudança no IV após a complexação é evidente devido ao desaparecimento de uma das bandas de NH, devido a desprotonação dos ligantes. No IV do complexo também é observado um deslocamento da banda referente ao estiramento $\nu(\text{CS})$, que se desloca para frequências mais baixas após a coordenação como pode ser observado na **Figura 4.4.1** e em compostos similares⁸⁷.

Figura 4.4.1 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do composto $[\text{Ni}(\text{atc-Et})_2]$ (**11**) realizado em pastilhas de KBr.

O espectro na região do UV-Vis do composto **11** apresentou dois máximos de absorção em 317,50 nm e 421,00 nm, com valores de ϵ igual a 9036 e 4176 $\text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$, respectivamente (**Figura 4.4.2**). Uma banda em torno de 310 nm é observada no espectro do ligante livre Hatc-Et, a qual pode ser atribuída a transições do tipo $n \rightarrow \pi^*$ devido o anel da piridina possuir uma deslocalização de elétrons π . Após a complexação com o centro de Ni(II), esta absorção não foi significativamente modificada, aparecendo em 317,50 nm no espectro de absorção do complexo **11**. A absorção em 421,00 nm, é referente à transferência de carga do tipo $S \rightarrow \text{Ni}^{\text{II}}$, como observado em compostos de níquel semelhantes⁸⁸. Compostos octaédricos de Ni(II) possuem três transições $d-d$ são esperadas ${}^3A_{2g}(\text{F}) \rightarrow {}^3T_{2g}(\text{F})$ ($\nu_1, 10Dq$), ${}^3A_{2g}(\text{F}) \rightarrow {}^3T_{1g}(\text{F})$ (ν_2) e ${}^3A_{2g}(\text{F}) \rightarrow {}^3T_{1g}(\text{P})$ (ν_3). No entanto, não foram observadas bandas de transições $d-d$ no espectro eletrônico. Supõe-se que as bandas de transições $d-d$ estão sobrepostas pelas bandas de transferência de carga que são mais intensas.

Figura 4.4.2 - Espectro de absorção na região do ultravioleta visível do composto $[\text{Ni}(\text{atc-Et})_2]$ (**11**).

Através da análise de difração de raios X, foi possível confirmar a estrutura de níquel proposta através dos dados espectroscópicos discutidos anteriormente. A **Figura 4.4.3** ilustra a estrutura molecular para o composto **11**. Comprimentos e ângulos de ligação para este composto estão mostrados na **Tabela 4.4.1**. As tiossemicarbazonas se coordenam, monoanionicamente ao átomo de Ni(II) através dos átomos doadores *N,N,S*, após a desprotonação dos ligantes (atc-Et^-). Esta desprotonação foi facilmente verificada pelo comprimento da ligação S(1)-C(8) [1,724(2) Å] que passou a ter caráter de simples após a complexação, assim como observado em complexos de níquel similares⁶³. Os comprimentos de ligação entre o átomo de níquel e os átomos coordenantes N(1), N(2), S(1) e N(5), N(6), S(2) são 2,1019(18), 2,0401(16), 2,4194(6), 2,1220(16), 2,0424(16) e 2,4015(5) Å, respectivamente. A esfera de coordenação em torno do átomo de níquel é melhor descrita como octaédrica ligeiramente distorcida, como pode ser constatado pelos valores dos ângulos N(2)-Ni(1)-N(1) = 77,91(7)° e N(2)-Ni(1)-N(6) = 170,90(6)°. Maiores informações sobre o refinamento da estrutura do complexo **11** podem ser encontradas no **Anexo F**.

Os fragmentos ligados aos átomos de carbono C8 e C18 se encontram desordenados em duas posições como mostrado na **Figura 4.4.3**. As linhas sólidas, indicam as ligações entre os átomos que apresentam maior fator de ocupação (60,2%), enquanto as linhas

pontilhadas representam os átomos com menor fator de ocupação (39,8 %). A razão para a desordem pode ser atribuída ao fato átomos de nitrogênio N4B e N8B formarem ligações de hidrogênio intermoleculares com os átomos de nitrogênio N7' e enxofre (S1'), respectivamente (ver **Figura 4.4.4**).

Figura 4.4.3 - Estrutura molecular do composto $[\text{Ni}(\text{atc-Et})_2]$ (**11**). Átomos de hidrogênio omitidos para maior clareza.

A estrutura cristalina é estabilizada por uma rede de ligações de hidrogênio intermoleculares, do tipo $\text{N}(4\text{B})\text{-H}(4\text{B})\cdots\text{N}(7)'$, envolvendo um átomo de nitrogênio de uma molécula vizinha, enquanto o outro hidrogênio $\text{N}(8\text{B})\text{-H}(8\text{B})$ interage com o átomo de enxofre $\text{S}(1)'$ da mesma molécula. Além disso, o hidrogênio $\text{H}(8\text{A})$ do grupo $\text{NH} [\text{N}(8\text{A})]$ possui uma ligação de hidrogênio com o átomo de enxofre $\text{S}(1)''$ de outra molécula vizinha.

Tabela 4.4.1 - Comprimentos (Å) e ângulos (°) selecionados para a estrutura do complexo [Ni(atc-Et)₂].

Comprimentos de Ligação		Ângulos de Ligação	
Ni(1)-N(1)	2,1019(18)	N(2)-Ni(1)-N(1)	77,91(7)
Ni(1)-N(2)	2,0401(16)	N(2)-Ni(1)-N(6)	170,90(6)
Ni(1)-N(5)	2,1220(16)	N(6)-Ni(1)-N(1)	100,72(7)
Ni(1)-N(6)	2,0424(16)	N(2)-Ni(1)-N(5)	92,88(6)
Ni(1)-S(1)	2,4194(6)	N(6)-Ni(1)-N(5)	78,04(6)
Ni(1)-S(2)	2,4015(5)	N(1)-Ni(1)-N(5)	87,40(7)
S(1)-C(8)	1,724(2)	N(2)-Ni(1)-S(2)	107,60(5)
C(8)-N(4A)	1,349(8)	N(2)-Ni(1)-S(1)	80,52(5)
N(3)-C(8)	1,329(3)	N(1)-Ni(1)-S(2)	90,25(5)

Figura 4.4.4 – Ligações de hidrogênio observadas na estrutura cristalina do composto [Ni(atc-Et)₂] [N(4B)⋯N(7)' = 2,50 Å, N(4B)-H(4B)⋯N(7)' = 157,3°], [N(8A)⋯S(1)'' = 2,68 Å, N(8A)-H(8A)⋯S(1)'' = 157,9°], [N(8B)⋯S(1)'' = 2,65 Å, N(8B)-H(8B)⋯S(1)'' = 146,4°]. Operações de simetria usadas: ' -x,y-1/2,-z+1/2, '' -x,y+1/2,-z+1/2.

4.5 Complexos de Cobre

Esforços foram feitos para sintetizar os compostos octaédricos de cobre. Vários procedimentos experimentais foram testados e modificados, com o intuito de obter tais complexos. No entanto, não foi possível, pois mesmo partindo de uma estequiometria 1:2, com um equivalente do sal do metal ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) e 2 equivalentes do ligante Hatc-Me, na presença de Et_3N , os compostos reagiram 1:1. Foi possível obter somente o composto quadrático plano de cobre, com um ligante tiossemicarbazona e um ligante cloro (**Esquema 4.5.1**). Os compostos de cobre são solúveis em metanol e pouco solúveis em diclorometano e acetonitrila.

Esquema 4.5.1 - Síntese do composto de Cu(II) do tipo $[\text{CuCl(atc-Me)}]$.

Após a coordenação, deslocamentos nos números de ondas dos estiramentos $\nu(\text{C}=\text{S})$, $\nu(\text{C}=\text{C} + \text{C}-\text{N})$ e $\nu(\text{N}-\text{H})$ foram observados (**Figura 4.5.1**). Estes deslocamentos são consistentes com a coordenação da tiossemicarbazona em modo *N,N,S*- tridentado pelos átomos de enxofre, nitrogênio azometino e átomo de nitrogênio da piridina. A mudança da banda $\nu(\text{N}-\text{N})$ para frequência mais alta no espectro de absorção na região do IV do complexo, comparado ao ligante Hatc-Me livre, confirma a coordenação via átomo de nitrogênio azometino. A banda $\nu(\text{C}=\text{S})$ se desloca de 833 cm^{-1} , no espectro do ligante livre, para uma frequência de 771 cm^{-1} no IV do complexo, indicando a coordenação via átomo de enxofre. Este deslocamento para menor frequência é compatível com a desprotonação do ligante e consequente formação de uma ligação simples C-S. A técnica de condutividade molar indica a formação de um composto neutro, com um valor de aproximadamente $0 \text{ }\mu\text{S/cm}$ em metanol.

Figura 4.5.1 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do composto **14** realizado em pastilhas de KBr.

Grande parte dos compostos de Cu(II) são azuis ou verdes devido as absorções *d-d* em regiões entre 600 – 900 nm⁸⁵. Neste caso, o composto [CuCl(atc-Me)] (**14**) é verde e exibe absorções de alta intensidade em máximos 299,50 e 404,50 nm. No espectro do ligante livre Hatc-Me, uma banda referente à transições intraligante $n \rightarrow \pi^*$, é observada em 312,00 nm. No espectro do complexo **14**, esta banda é deslocada para comprimento de onda 299,50 nm. A outra banda em 404,50 nm é designada à transferência de carga do ligante para o metal [$S \rightarrow \text{Cu(II)}$], como verificado para compostos de cobre similares⁸⁹. As transições *d-d* deste complexo frequentemente apresentam $\epsilon < 1$, não tendo sido observadas para este composto.

Figura 4.5.2 – Espectro de absorção na região do UV-Visível para o composto [CuCl(atc-Me)].

Através da evaporação lenta da mistura de solventes MeOH/ CH_2Cl_2 , foi possível obter cristais verdes em formato de agulhas e posteriormente a confirmação da estrutura do

composto de cobre (**Figura 4.5.2**). A **Tabela 4.5.1** contém comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo $[\text{CuCl}(\text{atc-Me})]$ (**14**). Os dados de refinamento da estrutura podem ser encontrados no **Anexo F**. O ligante tiossemicarbazona está coordenado ao centro de Cu(II) de forma monoaniônica, através dos átomos de nitrogênio da piridina Cu-N(1), nitrogênio azometino Cu-N(2) e átomo de enxofre Cu-S(1), formando dois anéis quelatos. Um ligante cloro adicional ocupa a quarta posição na esfera de coordenação. Os ângulos de ligação encontrados para o composto $[\text{CuCl}(\text{atc})]$ apresentam uma pequena discrepância dos valores ideais para uma geometria quadrático plano. Deste modo, o arranjo em torno do átomo de Cu(II) é melhor descrito como quadrático plano ligeiramente distorcido. Chegou-se a esta conclusão, ao verificar no ângulo da ligação N(1)-Cu-S(1) um desvio médio de $14,78^\circ$ abaixo do esperado para um valor de 180° . Por outro lado, o ângulo da ligação N(2)-Cu-Cl possui um valor mais próximo do esperado ao considerar um quadrado regular $177,03(5)^\circ$.

Figura 4.5.3 - Estrutura molecular do complexo $[\text{CuCl}(\text{atc-Me})]$ (**14**).

Tabela 4.5.1 - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para o complexo [CuCl(atc-Me)].

Comprimentos de Ligação		Ângulos de Ligação	
Cu-N(2)	1,9585(15)	C(8)-S(1)-Cu	94,84(7)
Cu-N(1)	2,0177(16)	N(2)-Cu-N(1)	80,46(6)
Cu-Cl	2,2275(5)	N(2)-Cu-Cl	177,03(5)
S(1)-Cu	2,2415(6)	N(1)-Cu-Cl	97,59(5)
S(1)-C(8)	1,7458(19)	N(2)-Cu-S(1)	84,91(5)
C(6)-N(2)	1,289(3)	N(1)-Cu-S(1)	165,22(5)
N(3)-N(2)	1,371(2)	Cl-Cu-S(1)	96,94(2)

Também foi observado que a estrutura cristalina é estabilizada por uma rede de ligações de hidrogênio intermoleculares do tipo N(4)-H(4)⋯Cl envolvendo um grupo NH e um ligante cloro de uma molécula vizinha como mostrado na **Figura 4.4.3**. As interações mostradas constroem um alinhamento na forma de *zigue-zague* em direção ao eixo [001], paralela ao eixo *c*, semelhante ao alinhamento do composto [Co(atc-Ph)₂]Cl (**10**·MeOH) mostrado anteriormente.

Figura 4.5.4 - Ligações de hidrogênio observadas na estrutura cristalina do composto [CuCl(atc-Me)] (**14**). [N(4)⋯Cl1b = 3.410(2) Å, N(4)-H(4) ⋯Cl1b = 178.0°]. Operação de simetria usada: ^b[1x+1/2,-y+1/2,z+1/2].

Uma justificativa para a obtenção de um composto quadrático plano de cobre, ao invés de um composto octaédrico, é associado a um forte ganho energético, em favor da geometria quadrática devido a um desdobramento pronunciado dos orbitais e_g , considerando a simetria octaédrica, desfavorecida pela configuração eletrônica d^9 do centro de Cu(II), o que caracteriza o efeito Jahn-Teller.

Uma nova tentativa foi feita com o intuito de se obter o composto octaédrico de cobre (II). Alterando-se o precursor $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ para o $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, fez-se a reação 1:2 (metal:ligante Hatc-Me) **Esquema 4.5.2**. Porém, novamente não se obteve sucesso. Apesar de a reação ter sido realizada em uma estequiometria 1:2, esta ocorreu 1:1 formando um composto de cobre binuclear. Cristais foram obtidos após a recristalização do produto em uma mistura de metanol/acetona, os quais foram analisados por infravermelho e difração de raios X, obtendo-se a estrutura molecular do composto $[\text{Cu}_2(\mu\text{-act-Me})_2\mu\text{-SO}_4]$ (**15**).

Esquema 4.5.2. Síntese do complexo de Cu(II) partindo do precursor $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

No espectro do complexo $[\text{Cu}_2(\mu\text{-act-Me})_2\mu\text{-SO}_4]$ foi observada somente uma banda referente ao estiramento $\nu(\text{NH})$ em 3203 cm^{-1} , conforme esperado com a desprotonação da TSC (apt-Me^{1-}) e subsequente complexação com o metal (**Figura 4.5.5**). Mudanças nos comprimentos de onda também foram observadas para os estiramentos $\nu(\text{C}=\text{N} + \text{C}=\text{C})$, que são deslocados para uma região entre 1598 e 1564 cm^{-1} após a complexação via átomo de nitrogênio azometino. A banda referente ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$, em torno de 833 cm^{-1} , no ligante Hatc-Me, se desloca para uma menor frequência, após a coordenação da tiossemicarbazona via átomo de enxofre. As bandas referentes ao estiramento $\nu(\text{SO})$ em 1103 , 989 e 615 cm^{-1} ,⁸⁰ confirmam a coordenação do íon sulfato ao centro de cobre.

Figura 4.5.5 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do composto $[\text{Cu}_2(\mu\text{-act-Me})_2\mu\text{-SO}_4]$, realizado em pastilhas de KBr.

Na estrutura cristalina do composto $[\text{Cu}_2(\mu\text{-atc-Me})_2\mu\text{-SO}_4]$ (**Figura 4.4.5**), observa-se somente meia molécula, sendo a outra metade gerada por simetria. Nesta estrutura, temos o centro de Cu(II) penta-coordenado, ligado a um ligante atc-Me^{1-} , formando dois anéis quelatos estáveis de cinco membros com o centro metálico, o qual se liga ainda a um átomo de enxofre em ponte, oriundo de outra unidade do mesmo ligante. O quinto e último sítio de coordenação é ocupado por um átomo de oxigênio proveniente do íon sulfato. Os átomos de enxofre fazem ponte entre os centros metálicos formando um anel de quatro membros (Cu_2S_2) com uma distância Cu-S igual 2,7376(15) Å e um ângulo Cu-S-Cu próximo de $97,32(5)^\circ$, como mostrado na **Tabela 4.5.2**. Na estrutura, pode-se observar que o íon sulfato faz uma ponte entre dois átomos de Cu(II), e que os átomos de oxigênio se encontram desordenados, com cada átomo com fator de ocupação em torno de 0,5. Além disso, o átomo de enxofre S2, embora não esteja desordenado, também apresenta fator de ocupação igual a 0,5 (**Figura 4.5.6**). A geometria de coordenação do cobre no complexo binuclear pode ser descrita como pirâmide quadrática distorcida, como pode ser constatado pelo valor de $\tau = 0,14$ ($\tau = 1$ para uma bipirâmide trigonal perfeita, $\tau = 0$ para uma pirâmide de base quadrada ideal com ângulo)⁹⁰. O plano basal é ocupado pelos átomos N(1), N(2), O(1) e S1', enquanto o ápice da pirâmide é ocupado pelo átomo S(1), como pode ser observado analisando-se os ângulos na **Tabela 4.5.2**.

Figura 4.5.6 - Estrutura molecular do complexo $[\text{Cu}_2(\text{act-Me})_2\mu\text{-SO}_4]$. Os átomos de oxigênios desordenados foram omitidos para maior clareza. O fator de ocupação mostrado para as porções dos átomos A é de 50%.

Tabela 4.5.2 - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para o complexo $[\text{Cu}_2(\mu\text{-act-Me})_2\mu\text{-SO}_4]$.

Comprimentos de Ligação		Ângulos de Ligação	
Cu(1)-O(1B)	1,927(14)	N(2)-Cu(1)-O(1A)	168,1(4)
Cu(1)-N(2)	1,951(4)	N(1)-Cu(1)-S(1)'	159,83(12)
Cu(1)-N(1)	2,028(4)	N(1)-Cu(1)-S(1)	97,59(11)
Cu(1)-S(1)'	2,2756(16)	S(1)'-Cu(1)-S(1)	97,32(5)
Cu(1)-S(1)	2,7376(15)	Cu(1)'-S(1)-Cu(1)	78,06(5)
S(1)-C(8)	1,764(5)	N(2)-Cu(1)-S(1)'	84,61(14)
N(2)-N(3)	1,358(5)	N(1)-Cu(1)-S(1)	97,59(11)

4.6 Complexos de Zinco

Os compostos de zinco foram sintetizados segundo a mesma rota sintética mostrada para os compostos anteriores. Foi adicionado um equivalente do sal do metal $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ a uma solução de metanol (15 mL) contendo dois equivalentes do ligante Hatc-R e 3 gotas de trietilamina. A solução foi mantida sob agitação constante à 80 °C por 4 horas, resultando em um precipitado de coloração amarela. Após resfriamento para temperatura ambiente, o precipitado formado foi filtrado, lavado com metanol gelado, *n*-hexano e seco sob vácuo. Após alguns dias, cristais amarelos se formaram pela evaporação lenta da solução mãe. O composto **13** é solúvel em diclorometano e pouco solúvel em metanol e etanol. Por outro lado, o complexo **14** apresenta baixa solubilidade em diclorometano, CHCl_3 , metanol e etanol, o que justifica a realização de algumas análises em DMSO.

Esquema 4.6.1 - Síntese dos compostos de Zn(II) do tipo $[\text{Zn}(\text{atc-R})_2]$.

O perfil do espectro na região do infravermelho para os compostos de zinco é semelhante aos mostrados anteriormente. No IV do ligante livre Hatc-Ph, os estiramentos referentes à $\nu(\text{N-H})$ aparecem como bandas fortes e finas em 3300 e 3240 cm^{-1} . Após a complexação, a banda em 3300 desaparece, indicando a desprotonação do ligante e em seguida coordenação via átomo de enxofre. A coordenação via átomo de nitrogênio azometino da tiossemicarbazona foi verificada nos deslocamentos das bandas $\nu(\text{C=N} + \text{C=C})$ que aparecem em aproximadamente 1579 e 1521 cm^{-1} nos espectros dos ligantes livres, e se desloca para frequências maiores no IV dos complexos, aparecendo em torno de 1596 e 1548 cm^{-1} no espectro do complexo **17** (**Figura 4.6.1**). A banda relativa ao estiramento $\nu(\text{N-N})$ em torno de 991 cm^{-1} no IV do ligante livre Hatc-Et, se desloca para 1053 cm^{-1} no complexo correspondente **16**. No composto **17**, esta mesma banda, é deslocada para 1084 cm^{-1} .

Figura 4.6.1 - Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do composto $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$ (**17**) realizado em pastilhas de KBr.

Os espectros eletrônicos para os complexos **16** (Figura 4.6.2A) e **17** (Figura 4.6.2B) foram obtidos em solução de DMSO. Como Zn(II) é d^{10} , não é esperada nenhuma transição do tipo $d-d$. Entretanto, estes compostos são coloridos, por apresentarem bandas de transferência de carga intraligante na região do visível⁸⁶. As absorções do complexo **16** mostram duas bandas intensas na região de 310–398 nm, a primeira é atribuída às transições do anel piridínico e a segunda banda em 398 nm, é referente às transições $n \rightarrow \pi^*$ devido às transições de $\text{C}=\text{N}$ e $\text{C}=\text{S}$. O espectro na região do ultravioleta para o complexo **17** mostra uma única banda em 396 nm com um ϵ igual a $3265 \text{ L}^{-1}\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, que é atribuída às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ oriundas do anel benzeno⁹¹.

Figura 4.6.2. Espectros eletrônicos dos complexos **16** (A) e **17** (B).

O modo de coordenação *N,N,S* dos ligantes também foi confirmado pela espectroscopia de ^1H -RMN, através de comparações dos espectros dos ligantes livres e dos seus complexos correspondentes, gerando informações estruturais dos complexos em solução. Os espectros dos complexos $[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$ apresentam todos os sinais esperados. O espectro de RMN de hidrogênio para o composto **16** pode ser encontrada no **Anexo C**. Nos espectros de ambos os complexos, um sinal de alta intensidade, por volta de 3,4 ppm, refere-se ao pico da água e, em 2,50 ppm, do solvente $\text{DMSO}-d^6$. A **Tabela 4.6.1** contém os dados de ^1H -RMN para o ligante livre *Hatc-Et* e para o composto $[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$.

O sinal que aparece para o ligante livre em 10,27 ppm, referente a um dos prótons NH ($\text{NHC}=\text{N}$), não aparece no espectro do complexo **16**, o que sugere a desprotonação do ligante *Hatc-Et* e subsequente coordenação do enxofre, como observado em outros complexos de zinco com ligantes similares⁹². Verifica-se também, após a coordenação, um deslocamento do sinal da metila ligada ao átomo de carbono adjacente ao nitrogênio azometino ($\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}$) para campo mais baixo (2,45 ppm), com relação ao ligante livre *Hatc-Et* (2,39 ppm), confirmando a coordenação através do nitrogênio azometino. No espectro de RMN de ^1H do complexo **16** é observado um singlete alargado em 7,44 ppm referente ao próton NH (NHCH_2CH_3), o qual aparece em região de 8,70 ppm no ligante livre.

Tabela 4.6.1 - Dados de ^1H -RMN (δ em ppm) do Hatc-Et^a (86) e do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$ (**16**) em solução de DMSO-*d*₆.

Hatc-Et ^a	1,17 (t, J = 7,2 Hz, CH ₃ CH ₂ , 3H), 2,39 (s, CH ₃ C=N, 3H), 3,64–3,66 (2H, m, CH ₂ CH ₃), 7,40–7,43 (m, 1H, 1H), 7,83 (ddd, J = 8,0, 8,0, 1,9 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,70 (t, J = 5,5 Hz, NHCH ₂ , 1H), 10,27 (1H, s, NHN=C).
16	1,14 (t, J = 8 Hz, CH ₃ CH ₂ , 6H), 2,45 (s, CH ₃ C=N, 6H), 3,43 (q, J = 8 Hz, CH ₂ CH ₃ , 4H), 7,44 (s, NHCH ₂ , 2H), 7,58 (t, J = 6 Hz, Py, 2H), 7,83 (d, J = 8 Hz, Py, 2H), 8,09 (t, J = 8 Hz, Py, 2H), 8,65 (d, J = 8 Hz, Py, 2H),

Os dados de RMN de ^1H do composto Hatc-Ph e do seu complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$ se encontram na **Tabela 4.6.2**. A **Figura 4.6.3** mostra o espectro de ^1H RMN complexo **17**. Um deslocamento, de cerca de 0,25 ppm para campo mais baixo, dos prótons metílicos CH₃C=N, em comparação com o ligante livre, comprova a coordenação via átomo de nitrogênio azometino. O ligante livre Hatc-Ph apresenta dois sinais referentes aos prótons NH, em 10,21 e 10,67 ppm. No espectro do complexo **17** apenas um sinal de NH é observado, indicando a desprotonação do ligante devido à coordenação. O próton de NH (NH-fenil), em 10,21 ppm no espectro do ligante livre, se desloca para campo mais alto, em 9,29 ppm com a coordenação.

Tabela 4.6.2 - Dados de ^1H -RMN (δ em ppm) do Hatc-Ph⁸⁶ e do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$ (**17**) em solução de DMSO-*d*₆.

Hatc-Ph ⁸⁶	2,47 (s, CH ₃), 7,24 (ddd, J _{7,6} = 7 Hz, J _{7,5} = 1 Hz, 1H), 7,34–7,44 (m, 3H), 7,55 (dd, J _{5,6} = 9 Hz, J _{5,7} = 1 Hz, 2H), 7,82 (ddd, J _{3,4} = J _{3,2} = 8 Hz, J _{3,1} = 2 Hz, 1H), 8,54 (ddd, J _{4,3} = 8 Hz, J _{4,2} = J _{4,1} = 1 Hz, 1H), 8,61 (ddd, J _{1,2} = 5 Hz, J _{1,3} = 2 Hz, J _{1,4} = 1 Hz, 1H), 10,21 (s, NH), 10,67 (s, NH).
17	2,72 (s, CH ₃ C=N, 6H), 6,94 (t, J = 8Hz, Ph, 2H), 7,28 (t, J = 8Hz, Ph, 4H), 7,38 (t, J = 8 Hz, Py, 2H), 7,87 – 7,96 (m, Py + Ph, 10H), 9,29 (s, NHPh, 2H).

Figura 4.6.3 - Espectro de ^1H RMN do complexo $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$ (**17**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$ ($\delta = \text{ppm}$).

As estruturas cristalinas obtidas para os compostos de zinco confirmam as propostas. A **Figura 4.6.5** ilustra as estruturas moleculares dos complexos **16** (lado esquerdo) e **17** (lado direito). Como se pode observar, nas duas estruturas, o átomo de zinco é coordenado por dois átomos de nitrogênio do anel piridínico, dois átomos de nitrogênio azometino e dois átomos de enxofre. Na unidade assimétrica do composto **17**, observa-se apenas meia molécula, sendo a outra metade gerada por simetria. Com a desprotonação do ligante, os átomos coordenantes formam quatro anéis de quelatos de cinco membros, com os centros de Zn(II) . Em ambos os complexos observa-se que os ligantes tridentados estão perpendiculares entre si, com o ângulo N(1A)-Zn(1)-N(1B) ficando próximo de 90° . Informações adicionais sobre comprimentos e ângulos de ligação para os complexos **16** e **17**, podem ser encontradas na **Tabela 4.6.1**. Os dados dos cristais dos complexos $[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$ e informações detalhadas sobre as determinações das estruturas são mostradas na **Tabela F2 (Anexo E)**.

Figura 4.6.4 - Estruturas moleculares dos compostos $[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$ (**16**) (esquerda) e $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$ (**17**) (direita).

Os comprimentos de ligação para $\text{Zn}(1)\text{-N}(1\text{A})$ e $\text{Zn}(1)\text{-N}(2\text{A})$ são 2.200(2) e 2.164(2) Å, respectivamente para o composto **16**, enquanto as mesmas ligações para o complexo **17** não são muito discrepantes, apresentando valores 2,2139(18) e 2,1549(17) Å, respectivamente. As distâncias $\text{Zn}(1)\text{-S}(1\text{A})$ [2,4547(7), 2,4452(6) Å] estão semelhantes a valores desta mesma ligação em moléculas de zinco com ligantes derivados de tiossemicarbazonas encontrados na literatura³⁰, de forma condizente com a desprotonação do ligante. Os valores dos comprimentos de ligação envolvendo os centros metálicos dos complexos $[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{atc-Ph})_2]$ são ligeiramente mais curtos, se comparados ao análogo $[\text{Mn}(\text{atc-Et})_2]$, o que é condizente com o menor raio iônico do $\text{Zn}(\text{II})$ quando comparado com o $\text{Mn}(\text{II})$.

Tabela 4.6.3 - Comprimentos (Å) e ângulos (°) selecionados para a estrutura do complexo **16** e **17**.

	16	17
Zn(1)-N(2B)	2,152(2)	2,1549(17)
Zn(1)-N(2A)	2,164(2)	2,1549(17)
Zn(1)-N(1A)	2,200(2)	2,2139(18)
Zn(1)-N(1B)	2,249(2)	2,2139(18)
Zn(1)-S(1B)	2,4443(7)	2,4452(6)
Zn(1)-S(1A)	2,4547(7)	2,4452(6)
S(1A)-C(8A)	1,738(3)	1,729(2)
S(1B)-C(8B)	1,719(3)	1,729(2)
N(3A)-C(8A)	1,323(3)	1,323(3)
N(2B)-Zn(1)-N(2A)	161,09(7)	169,60(9)
N(2B)-Zn(1)-N(1A)	104,90(8)	98,88(6)
N(2B)-Zn(1)-N(1B)	73,87(8)	73,62(7)
N(2B)-Zn(1)-N(1B)	73,65(8)	73,62(7)
N(2A)-Zn(1)-N(1B)	87,44(8)	98,88(6)
N(1A)-Zn(1)-N(1B)	88,10(8)	90,55(9)
N(2B)-Zn(1)-S(1B)	79,28(5)	79,08(5)
C(8A)-S(1A)-Zn(1)	96,29(9)	95,93(7)
C(1A)-N(1A)-C(5A)	118,6(2)	118,59(19)

O cristal do composto **16** é estabilizado por uma rede de ligações de hidrogênio como está mostrado na **Figura 4.6.7**, Estas ligações envolvem o átomo de enxofre de uma unidade simétrica com o grupo N8a de uma molécula vizinha, enquanto o N7' (N3B) interage com o H4b do átomo de nitrogênio N4b. Estas interações constroem um alinhamento em *zig-zague*, ao longo da direção [010], paralela ao eixo *b*. O complexo **17** não apresenta ligações de hidrogênio.

Figura 4.6.5 – Ligações de hidrogênio presentes na cristalina do composto $[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$ (**16**) $[\text{N}(4) \cdots \text{N}(7)'] = 3,171(3) \text{ \AA}$, $\text{N}(4)\text{-H}(4) \cdots \text{N}(7)' = 155,1^\circ$, $[\text{N}(8) \cdots \text{S}(1)'] = 3,405(3) \text{ \AA}$, $\text{N}(8)\text{-H}(8) \cdots \text{S}(1)' = 164,6^\circ$. Operações de simetria usadas $' -x+2, y-1/2, -z+2$ e $'' -x+2, y+1/2, -z+2$.

4.7 Considerações sobre as sínteses dos complexos

Vários complexos foram sintetizados e caracterizados (**Esquema 4.7.1**). Os ligantes tiossemicarbazonas puderam formar complexos octaédricos com metais em estado de oxidação +II (Mn, Ni e Zn) ou +III (Co e Fe). Considerando os compostos de Cu(II), nas mesmas condições experimentais, não foi possível obter complexos octaédricos, como esperado no início do projeto, mas apenas compostos com geometrias quadrático-planar e pirâmide de base quadrada. Os compostos obtidos fornecem a oportunidade de verificar a influência da geometria dos complexos na atividade biológica dos mesmos. Sendo assim, é possível verificar que os objetivos deste trabalho, na parte de síntese, puderam ser atingidos.

Esquema 4.7.1. Resumo da preparação dos complexos derivados da 2-acetilpiridina-N(4)-R-tiossemicarbazonas e metais da primeira série do bloco *d*.

4.8 Atividades Biológicas

Foram realizados testes de atividades antimicrobianas *in vitro* para os 14 complexos sintetizados neste trabalho contra, cepas da *M. tuberculosis* H₃₇Rv ATCC 27294..

A atividade biológica dos compostos pela técnica do REMA foi determinada em função dos valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM). São considerados interessantes valores de CIM para sintéticos que obtiveram valores $\leq 12,5$ $\mu\text{g/mL}$. Para estes compostos é de grande interesse a pesquisa da citotoxicidade, representada pelo valor de IC₅₀, onde é determinada a maior concentração do composto capaz de permitir a viabilidade de 50% de células eucarióticas. Neste caso, é desejável obter valores de IC₅₀ mais alto possível. Ao se realizar a citotoxicidade, pensando na seletividade do composto, o perfil celular mais indicado é o das células VERO, as quais são epiteliais e ditas normais. Testes contra células de macrófagos J774 completam então esta avaliação, visto serem estas células do sistema imunológico que albergam intracelularmente as micobactérias. Através da razão entre IC₅₀/CIM é possível se obter o IS (índice de seletividade), que é usado para identificar candidatos para estudos futuros, de acordo com Orme *et al*⁹³. Candidatos a novos fármacos devem apresentar IS igual ou maiores que 10. Os resultados da concentração inibitória mínima (CIM) e IC₅₀ para os compostos estudados neste trabalho estão disponíveis na **Tabela 4.5.1**.

Mudanças estruturais no ligante alteram substancialmente a atividade⁴³. Testes preliminares para os complexos **3** e **5** mostraram-se promissores, de modo que uma série maior de substituintes periféricos foi utilizada para investigar melhor os complexos de manganês. Considerando os seis ligantes livres e seus respectivos complexos de Mn(II), pode-se notar que os complexos **3** e **4** possuem valores similares de CIM (3,12 e 3,30 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente), aos seus ligantes. Por outro lado, o complexo **5** possui CIM consideravelmente menor do que seu ligante livre. A complexação ao ligante Hatc-Ph ao centro de Mn(II) leva a um aumento na atividade. O complexo formado [Mn(atc-Ph)₂] apresentou um pequeno valor de CIM (0,78 $\mu\text{g/mL}$), o qual é muito mais ativo do que o ligante livre e é comparável ou melhor do que alguns fármacos usados no tratamento da tuberculose, como ciprofloxacina (2 $\mu\text{g/mL}$), cicloserina (CIM = 12,5–50 $\mu\text{g/mL}$), etambutol (CIM = 0,94–1,88 $\mu\text{g/mL}$), canamicina (CIM = 1,25–5,0 $\mu\text{g/mL}$), tobramicina (CIM = 4,0–8,0 $\mu\text{g/mL}$) e claritromicina (MIC = 8,0–16 $\mu\text{g/mL}$)^{94,95}.

Com exceção do complexo **4**, os complexos testados apresentam baixa citotoxicidade contra células de macrófagos ($IC_{50} = 250$ e $93,8 \mu\text{g/mL}$ para **3** e **5**, respectivamente). Da série dos compostos de manganês, o composto mais promissor é o **5**, por apresentar o menor valor de CIM ($0,78 \mu\text{g/mL}$) e maior valor de IC_{50} ($39,1 \mu\text{g/mL}$). Assim, o valor de IS (50) calculado para este composto mostrou que ele possui alta seletividade.

Os compostos iônicos de Fe(III) e Co(III) apresentaram valores de CIM acima de $12 \mu\text{g/mL}$, não se mostrando consideravelmente ativos. Entretanto, devido aos valores relativamente melhores encontrados para os compostos de cobalto, foram realizados os testes de IC_{50} também para estes compostos. Os compostos apresentaram baixa toxicidade, resultando em ótimos valores de IS, o que torna os compostos de cobalto e manganês ambos viáveis como potenciais fármacos. A redução da polaridade de um complexo como um todo, quando comparada aos íons livres ou complexos iônicos, pode favorecer a permeabilidade através da camada lipídica da membrana bacteriana, resultando, possivelmente, em uma melhor absorção celular da espécie ativa⁹⁶. Deste modo, os complexos de manganês neutros devem, em princípio, passar mais facilmente pela membrana bacteriana.

Os compostos de níquel análogos aos de manganês, mostram que o metal influencia na atividade biológica, pois se observa que ao se trocar o metal no complexo $[\text{Mn}(\text{atc-Me})_2]$ (CIM = $23,8 \mu\text{g/mL}$) para $[\text{Ni}(\text{atc-Me})_2]$ (CIM = $0,78 \mu\text{g/mL}$), ocorre um aumento considerável na atividade, o qual apresentou índice de seletividade igual a 100. Por outro lado, o composto de níquel com grupo substituinte fenil $[\text{Ni}(\text{atc-Ph})_2]$ ($IC_{50} = 32,64 \mu\text{M}$), se mostrou mais tóxico do que o composto com grupo metil $[\text{Ni}(\text{atc-Me})_2]$ ($IC_{50} = 165,09 \mu\text{M}$).

A importância do metal é mais uma vez confirmada ao se observar os valores CIM para os compostos de zinco **16** e **17**, análogos aos de manganês, os quais se mostraram pouco ativos, apresentando valores de CIM de 22 e $25 \mu\text{g/mL}$, respectivamente. Deste modo, conclui-se que o íon metálico é importante na atividade do complexo.

Através do valor de CIM para o complexo quadrático planar de cobre, nota-se que este composto não se mostrou muito ativo comparado aos outros (CIM $5,8 \mu\text{g/mL}$). Ao se comparar este valor com os dos compostos de $[\text{Mn}(\text{atc-Et})_2]$ e $[\text{Ni}(\text{atc-Me})_2]$ pode-se concluir que variações estruturais, assim como a estequiometria e geometria molecular pode influenciar na atividade biológica, como verificado anteriormente para complexos de níquel quadrático planares do tipo $[\text{NiCl}(\text{atc-R})]^{63}$.

Tabela 4.8.1 - Atividade Anti-MTB (CIM), citotoxicidade (IC₅₀), e índice de seletividade (IS) de todos os complexos.

	CIM (H ₃₇ R _v)		IC ₅₀ (J774)		IS
	µg/mL	µM	µg/mL	µM	(IC ₅₀ /MIC)
Hatc *	31,3	161,12	n.a.	n.a.	-
Hatc-Me *	7,8	37,45	n.a.	n.a.	-
Hatc-Et *	3,13	14,08	625	2811,3	200
Hatc-Ch *	0,78	2,82	625	2261,2	801
Hatc-Ph *	15,6	57,7	n.a.	n.a.	-
Hatc-Mf *	0,78	2,95	≤3,9	≤14,75	≤5
[Mn(atc) ₂] (1)	18,2	41,22	31,3	70,90	1,72
[Mn(atc-Me) ₂] (2)	23,8	50,69	n.a.	n.a.	-
[Mn(atc-Et) ₂] (3)	3,12	6,27	78,1	156,97	25
[Mn(atc-Ch) ₂] (4)	3,3	5,44	<2	<3,30	<1
[Mn(atc-Ph) ₂] (5)	0,78	1,31	39,1	65,83	50
[Mn(atc-Mf) ₂] (6)	19,7	33,87	n.d.	n.d.	-
[Fe(atc-Et) ₂]HSO ₄ · (7·2H ₂ O)	24,99	39,56	n.d.	n.d.	-
[Fe(atc-Ph) ₂]HSO ₄ (8·H ₂ O)	25,01	35,24	n.d.	n.d.	-
[Co(atc-Et) ₂]Cl (9)	12,50	23,28	662,29	1163,90	50
[Co(atc-Ph) ₂]Cl (10 ·MeOH)	11,89	22,14	624,99	939,68	50
[Ni(atc-Me) ₂] * (12)	0,78	1,65	78,13	165,09	100
[Ni(atc-Ph) ₂] * (13)	0,95	1,59	19,5	32,64	20
[CuCl(atc-Me)] (14)	5,8	18,93	-	-	-
[Zn(atc-Et) ₂] (16)	22,6	44,48	31,3	61,61	1
[Zn(atc-Ph) ₂] (17)	>25	>41,38	62,5	103,46	<2,5
Isoniazida*	0,015-0,03	0,10 a 0,22	-	-	-

* Valores obtidos das referências ^{63,70,97}. O índice de seletividade (IS) foi calculado pela razão IC₅₀/CIM.
n.a. = não avaliado: CIM ≥ 12,5.

Em vista dos bons resultados obtidos para os complexos de Mn(II), decidiu-se verificar também a citotoxicidade destes frente a uma linhagem de células VERO, com o

intuito de analisar a seletividade dos compostos (**Tabela 4.5.2**). Deste modo, valores mais altos de IC_{50} são almejados.

Tabela 4.8.2 - Testes de atividade anti-MTB (CIM), citotoxicidade (IC_{50}) e índice de seletividade (IS) para os complexos de Mn(II).

Compostos	CIM		IC ₅₀				IS*
			VERO		J774A.1		
	µg/mL	µM	µg/mL	µM	µg/mL	µM	IC ₅₀ /CIM
1	18.2	41,22	500	1132,65	31,3	70,90	27,5
2	23.8	50,69	125	266,24	n.a.	n.a.	5,3
3	3.12	6,27	250	502,47	78.1	156,97	80,1
4	3.3	5,44	93.8	154,85	<2	<3,30	28,4
5	0.78	1,31	>500	>842,27	39,1	65,83	>641
6	19,7	33,87	31,3	53,81	n.a.	n.a.	1,6

* O índice de seletividade (IS) foi calculado pela razão $IC_{50}(\text{VERO})/\text{CIM}$. n.a.: não avaliado: $\text{CIM} \geq 12,5$

Como esperado, os valores obtidos da citotoxicidade dos compostos de manganês com as células VERO resultaram em índices de seletividade mais promissores. Ao comparar os resultados obtidos entre os 6 compostos de manganês, os mais promissores em ordem são: **(6)** $\rightarrow$ **(2)** $\rightarrow$ **(1)** $\rightarrow$ **(4)** $\rightarrow$ **(3)** $\rightarrow$ **(5)**. Observa-se claramente que os grupos substituintes ligados ao átomo N(4) nas tiossemicarbazonas influenciam na citotoxicidade dos compostos.

Os resultados de atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis* mostram muitos compostos altamente ativos, com atividade dependente do metal utilizado, da carga no complexo e da estrutura periférica dos ligantes. Além de serem altamente ativos, os complexos **3**, **5**, **9**, **10**, **12** e **13** também apresentam baixa toxicidade (valores de IC_{50} na faixa de 19,5 à 500 $\mu\text{g/mL}$) contra células de macrófagos, sendo que os complexos **3** e **5** também apresentaram baixa toxicidade contra células VERO. Deste modo, os testes mostram que a atividade biológica não depende somente do ligante e não somente do metal, mas sim do complexo como um todo. Pois ambos, ligante e metal, entre outros fatores, irão contribuir para polaridade da molécula (complexo), por exemplo facilitando ou dificultando a entrada na membrana bacteriana ou celular. Até o momento, neste estudo foram identificados 4

compostos promissores, os quais deverão ser usados em testes *in vivo* futuramente, em especial, os complexos **5** e **12** apresentaram um alto potencial para serem usados como fármacos para o tratamento da tuberculose.

5 CONCLUSÕES

Foi realizado um trabalho sistemático, dando origem a vários complexos octaédricos utilizando vários metais do bloco *d*, tendo com ligantes as tiossemicarbazonas. Com a realização deste trabalho, chegou-se às seguintes conclusões através do estudo de relação estrutura/atividade:

- ❖ Complexos octaédricos análogos de Mn(II) e Zn(II), complexos octaédricos iônicos de Fe(III) e Co(III) e complexos quadráticos planos de Cu(II) com ligantes tiossemicarbazonas *N,N,S*-doadores puderam ser obtidos em bons rendimentos;
- ❖ A caracterização destes complexos mostrou que propriedades altamente distintas podem ser obtidas pela variação do centro metálico;
- ❖ O centro metálico apresenta papel importante na atividade biológica. Isto foi verificado na diminuição da atividade pela troca de Mn(II) ou Ni(II) por Zn(II);
- ❖ A carga no complexo influencia na atividade anti-*M. tuberculosis*, uma vez que os compostos iônicos foram pouco ativos;
- ❖ Apesar de serem menos ativos que os demais, os compostos de Co(III) são promissores pois apresentam baixa toxicidade;
- ❖ Os compostos de Ni(II), assim como os complexos de Mn(II) foram os que se mostraram mais promissores apresentando alta atividade e na maioria dos casos baixa toxicidade;
- ❖ Os compostos **5** (CIM = 0,78 µg/mL, IS = 50) e **12** (CIM = 0,78 µg/mL, IS = 100) exibiram excelente atividade biológica contra *M. tuberculosis* H₃₇Rv, melhor do que diversos medicamentos comumente usados no tratamento da tuberculose;

Considerando os resultados obtidos neste trabalho e principalmente os resultados obtidos os complexos **5** e **12**, a coordenação de tiossemicarbazonas aos centros de Mn(II) e Ni(II) pode representar uma nova estratégia para preparar novos agente anti-MTB. No entanto, ainda há muito que se fazer para saber como exatamente ocorre a participação dos

metais manganês e níquel e o seu efeito de inibição bacteriana. Diante dos resultados interessantes atingidos neste estudo, almejamos dar continuidade, e seguir em frente com a determinação em desenvolver novos fármacos. Abaixo se encontram algumas perspectivas de trabalho que se deseja realizar num futuro próximo.

- ❖ Realizar os testes biológicos para o complexo $[\text{Ni}(\text{atc-Et})_2]$ com a finalidade de comparar os valores obtidos com os valores obtidos anteriormente;
- ❖ Preparação de compostos de Mn(III) para avaliar a influência da carga no complexo;
- ❖ Estudos *in vivo* dos complexos mais promissores;
- ❖ Estudos de estabilidade dos complexos como o de interação com albumina;
- ❖ Realizar experimentos biológicos mais específicos para explorar os mecanismos de ação dos compostos mais promissores, como, por exemplo, interação com a KatG;
- ❖ Realizar estudos de cinética para entender melhor a labilidade e estabilidade dos compostos;

Deste modo, de maneira geral, os objetivos propostos para este trabalho foram atingidos. Acreditamos que os resultados obtidos contribuirão para um melhor entendimento da química dos complexos octaédricos de metais da primeira série do bloco *d* com tiossemicarbazonas, bem como para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da tuberculose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 PINHEIRO, R. O.; OLIVEIRA, E. B. DE; SANTOS, G. DOS SILVA, G. M. S. DA; SILVA, B. J. A.; TELES, R. M. B.; MILAGRES, A.; SARNO, E. N.; DALCOLMO, M. P.; SAMPAIO, E. P. Different immunosuppressive mechanisms in multi-drug-resistant tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria patients. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 171, n. 2, p. 210-219, 2013.
- 2 DAUM, L. T.; RODRIGUEZ, J. D.; WORTHY, S. A.; ISMAIL, N. A.; OMAR, S. V.; DREYER, A. W.; FOURIE, P. B.; HOOSSEN, A. A.; CHAMBERS, J. P.; FISCHERA, G. W. Next-generation ion torrent sequencing of drug resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* strains. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 50, n. 12, p. 3831-3837, 2012.
- 3 LIN, P. L.; DARTOISB, V.; JOHNSTON, P. J.; JANSSEND, C.; VIAE, L.; GOODWINE, M. B.; KLEIND, E.; IIIIE, C. E. B.; FLYNNC, J. L. Metronidazole prevents reactivation of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in macaques. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 35, p. 14188-14193, 2012.
- 4 DOMAGK, G.; BEHNISCH, R.; MIETZSCH, F.; SCHMIDT, H. S. Uber eine neue, gegen Tuberkelbazillen *in vitro* wirksame Verbindungsklasse. **Naturwissenschaften**, v. 33, n.10, p. 315-315, 1946.
- 5 WENGENACK, N. L.; TODOROVIC, S.; YU, L.; RUSNAK, F. Evidence for differential binding of isoniazid by *Mycobacterium tuberculosis* KatG and the isoniazid-resistant mutant KatG(S315T). **Biochemistry**, v. 37, n. 45, p. 15825-15834, 1998.
- 6 ANANTHAN, S.; FAALEOLEA, E. R.; GOLDMAN, R. C. HOBRATH, J. V.; KWONG, C. D.; LAUGHONC, B. E.; MADDRY, J. A.; MEHTA, A.; RASMUSSEN, L.; REYNOLDS, R. C.; SECRIST III, J. A.; SHINDO, N.; SHOWE, D. N.; SOSA, M. I.; SULING, W. J.; WHITE, E. L. High-throughput screening for inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. **Tuberculosis**, v. 89, n. 5, p. 334-353, 2009.
- 7 COXON, G. D.; CRAIG, D.; CORRALES, R. M.; VIALLA, E.; GANNOUN-ZAKI L.; KREMER, L. Synthesis, antitubercular activity and mechanism of resistance of highly effective thiacetazone analogues. **PLoS ONE**, v. 8, n. 1, p. 1-13, 2013.
- 8 YUAN, X. ZHANG, T.; KAWAKAMI, K.; Zhu, J.; Li, H.; Lei, J.; Tu, S. Molecular characterization of multidrug- and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains in Jiangxi, China. **Journal of Clinical. Microbiololy**, v. 50, n. 7, p. 2404-2413, 2012.
9. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Medicamentos aprovados**. 2012. Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov>>. Acesso em: 20 fev. 2013.
- 10 OSBORNE, R. First novel anti-tuberculosis drug in 40 years. **Nature Biotechnology**, v. 31, n. 2, p. 89-91, 2013.

- 11 GRAU, T.; SELCHOW, P.; TIGGES, M.; BURRI, R.; GITZINGER, M.; BÖTTGER, E. C.; FUSSENEGGER, M.; SANDERA, P. Phenylethyl butyrate enhances the potency of second-line drugs against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 2, p. 1142-1145, 2012.

- 12 DOOLEY, K. E.; MITNICK, C. D.; DEGROOTE, M. A.; OBUKU, E.; BELITSKY, V.; HAMILTON, C. D.; MAKHENE, M.; SHAH, S.; BRUST, JAMES, C. M.; DURAKOVIC, N.; NUERMBERGER, E. Old drugs, new purpose: retooling existing drugs for optimized treatment of resistant tuberculosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 55, n. 4, p. 572–581, 2012.

- 13 LOBANA, T. S.; KUMARI, P.; HUNDAL, G.; BUTCHER, R. J.; CASTINEIRAS, A.; AKITSU, T. Metal derivatives of N1-substituted thiosemicarbazones: Synthesis, structures and spectroscopy of nickel(II) and cobalt(III) complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 394, p. 605–615, 2013.

- 14 ZHU, X. F.; FAN, Y. H.; WANG, Q.; CHEN, C. L.; LI, M. X.; ZHAO, J. W.; ZHOU, J. Biological activity of Co(III) and Ni(II) complexes of pyridine-2-carbaldehyde N(4)-methylthiosemicarbazone: Synthesis, characterization, crystal structure of Co(III) complex of pyridine-2-carbaldehyde N(4)-methylthiosemicarbazone I. **Russian Journal of Coordination Chemistry**, v. 38, n. 7, p. 478-483, 2012.

- 15 TARALLO, M. B.; URQUIOLA, C.; MONGE, A.; COSTA, B. P.; RIBEIRO, R. R.; COSTA-FILHO, A. J.; MERCADER, R. C.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; TORRE, M. H.; GAMBINO, D. Design of novel iron compounds as potential therapeutic agents against tuberculosis. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 104, n. 11, p. 1164-1170, 2010.

- 16 ALESSIO, E. **Bioinorganic medicinal chemistry**. New York: Wiley-VCH, 2011. 422 p.

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

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

- 19 ROAT-MALONE, R. M. **Bioinorganic chemistry: a short course**. New York: Wiley, 2007. 544 p.

- 20 LEWIS, R. A.; WU, G.; HAYTON, T. W. Stabilizing high-valent metal ions with a ketimide ligand set: synthesis of Mn(N=C^tBu₂)₄. **Inorganic Chemistry**, v. 50, n. 10, p. 4660-4668, 2011.

- 21 LEE, H.-I.; YOON, J.-H.; NAM, J.-S.; KIM, Y.-M.; RO, Y.-T. Cloning, expression and characterization of the catalase–peroxidase (KatG) gene from a fast-growing *Mycobacterium* sp. strain JC1 DSM 3803. **Journal of Biochemistry**, v. 147, n. 4, p. 511-522, 2010.
- 22 MAGLIOZZO, R. S.; MARCINKEVICIENE, J. A. The role of Mn(II)-peroxidase activity of mycobacterial catalase–peroxidase in activation of the antibiotic isoniazid. **Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 14, p. 8867-8870, 1997.
- 23 NGUYEN, M.; QUÉMARD, A.; BROUSSY, S.; BERNADOU, J.; MEUNIER, B. Mn(III) pyrophosphate as an efficient tool for studying the mode of action of isoniazid on the InhA protein of *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 7, p. 2137–2144, 2002.
- 24 CRICHTON, R. R. **Biological inorganic chemistry: an introduction**. Amsterdam: Elsevier, 2007. 381 p.
- 25 SERDA, M.; KALINOWSKI, D. S.; MROZEK-WILCZKIEWICZ, A.; MUSIOL, R.; SZURKOC, A.; RATUSZNA, A.; PANTARAT, N.; KOVACEVIC, Z.; MERLOT, A. M.; RICHARDSON, D. R.; POLANSKI, J. Synthesis and characterization of quinoline-based thiosemicarbazones and correlation of cellular iron-binding efficacy to anti-tumor efficacy. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 17, p. 5527-5531, 2012.
- 26 ATASEVER, B.; ÜLKÜSEVEN, B.; BAL-DEMIRCI, T.; ERDEM-KURUCA, S.; SOLAKOĞLU, Z. Cytotoxic activities of new iron(III) and nickel(II) chelates of some S-methyl-thiosemicarbazones on K562 and ECV304 cells. **Investigational New Drugs**, v. 28, n. 4, p. 421-432, 2010.
- 27 SOUSA, E. H. S.; PONTES, D. L.; DIÓGENES, I. C. N.; LOPES, L. G. F.; OLIVEIRA, J. S.; BASSO, L. A.; SANTOS, D. S.; MOREIRA, I. S. Electron transfer kinetics and mechanistic study of the thionicotinamide coordinated to the pentacyanoferrate(III)/(II) complexes: a model system for the in vitro activation of thioamides anti-tuberculosis drugs. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 99, n. 2, p. 368–375, 2005.
- 28 OLIVEIRA, J. S.; DE SOUSA, E. H. S.; DE SOUZA, O. N.; MOREIRA, I.; SANTOS, D. S.; BASSO, L. A. Slow-onset inhibition of 2-trans-enoyl-ACP (CoA) reductase from *Mycobacterium tuberculosis* by an inorganic complex. **Current pharmaceutical design**, v. 12, n. 19, p. 2409-2424, 2006.
- 29 MELNIC, S.; PRODIUS, D.; STOECKLI-EVANS, H.; SHOVA, S.; TURTA, C. Synthesis and anti-tuberculosis activity of new hetero(Mn, Co, Ni)trinuclear iron(III) furoates. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 4, p. 1465–1469, 2010.
- 30 LI, M. X.; CHEN, C. L.; ZHANG, D.; NIU, J. Y.; JI, B. S. Mn(II), Co(II) and Zn(II) complexes with heterocyclic substituted thiosemicarbazones: synthesis, characterization, X-ray crystal structures and antitumor comparison. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 7, p. 3169-3177, 2010.

- 31 KANWAR, S.; LUMBA, K.; GUPTA, S.; KATOCH, V.; SINGH, P.; MISHRA, A.; KALIA, S. Synthesis and mycobactericidal properties of metal complexes of isonicotinoyldithiocarbazic acid. **Biotechnology Letters**, v. 30, n. 4, p. 677-680, 2008.
- 32 CHATTERJEE, S. K.; ROY, S.; BARMAN, S. K.; MAJI, R. C.; OLMSTEAD, M. M.; PATRA, A. K. Shuttling of nickel oxidation states in N_4S_2 coordination geometry versus donor strength of tridentate N_2S donor ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 51, n. 14, p. 7625-7635, 2012.
- 33 WILLETT, R. D.; GÓMEZ-GARCÍA, C. J.; TWAMLEY, B.; GÓMEZ-COCA, S.; RUIZ, E. Exchange coupling mediated by $N-H\cdots Cl$ hydrogen bonds: experimental and theoretical study of the frustrated magnetic system in bis(o-phenylenediamine)nickel(II) chloride. **Inorganic Chemistry**, v. 51, n. 9, p. 5487-5493, 2012.
- 34 BOTTARI, B.; MACCARI, R.; MONFORTE, F.; OTTANÀ, R.; VIGORITA, M. G.; BRUNO, G.; NICOLÒ, F.; ROTONDO, A.; ROTONDO, E. Nickel(II) 2,6-diacetylpyridine bis(isonicotinoylhydrazonate) and bis(benzoylhydrazonate) complexes: structure and antimycobacterial evaluation. Part XI. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 8, p. 2203-2211, 2001.
- 35 JANSSON, P. J.; SHARPE, P. C.; BERNHARDT, P. V.; RICHARDSON, D. R. Novel thiosemicarbazones of the ApT and DpT series and their copper complexes: identification of pronounced redox activity and characterization of their antitumor activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 15, p. 5759-5769, 2010.
- 36 ZEGLIS, B. M.; DIVILOV, V.; LEWIS, J. S. Role of metalation in the topoisomerase II α inhibition and antiproliferation activity of a series of α -heterocyclic-N(4)-substituted thiosemicarbazones and their Cu(II) complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 7, p. 2391-2398, 2011.
- 37 SHAABANI, B.; KHANDAR, A. A.; DUSEK, M.; POJAROVA, M.; MAHMOUDI, F. Synthesis, crystal structure, antimicrobial activity and electrochemistry study of chromium(III) and copper(II) complexes based on semicarbazone Schiff base and azide ligands. **Inorganica Chimica Acta**, v. 394, n. 0, p. 563-568, 2013.
- 38 BERTINI, I.; GRAY, H. B.; VALENTINE, J. S.; LIPPARD, J. **Bioinorganic chemistry**. Sausalito: University Science Books, 1994. 611 p.
- 39 LI, M.-X.; ZHANG, L.-Z.; YANG, M.; NIU, J.-Y.; ZHOU, J. Synthesis, crystal structures, in vitro biological evaluation of zinc(II) and bismuth(III) complexes of 2-acetylpyrazine N(4)-phenylthiosemicarbazone. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 7, p. 2418-2423, 2012.
- 40 ENYEDY, É. A.; ZSIGÓ, É.; NAGY, N. V.; KOWOL, C. R.; ROLLER, A.; KEPPLER, B. K.; KISS, T. Complex-formation ability of salicylaldehyde thiosemicarbazone towards Zn^{II} , Cu^{II} , Fe^{II} , Fe^{III} and Ga^{III} ions. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2012, n. 25, p. 4036-4047, 2012.

- 41 STEFANI, C.; PUNNIA-MOORTHY, G.; LOVEJOY, D. B.; JANSSON, P. J.; KALINOWSKI, D. S.; SHARPE, P. C.; BERNHARDT, P. V.; RICHARDSON, D. R. Halogenated 2'-benzoylpyridine thiosemicarbazone (XBpT) chelators with potent and selective anti-neoplastic activity: relationship to intracellular redox activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 19, p. 6936-6948, 2011.
- 42 SOARES, M. A.; LESSA, J. A.; MENDES, I. C.; DA SILVA, J. G.; DOS SANTOS, R. G.; SALUM, L. B.; DAGHESTANI, H.; ANDRICOPULO, A. D.; DAY, B. W.; VOGT, A.; PESQUERO, J. L.; ROCHA, W. R.; BERALDO, H. *N*⁴-Phenyl-substituted 2-acetylpyridine thiosemicarbazones: Cytotoxicity against human tumor cells, structure–activity relationship studies and investigation on the mechanism of action. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 11, p. 3396-3409, 2012.
- 43 DA S. MAIA, P. I.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; LEMOS, S. S.; DE SOUSA, G. F.; BATISTA, A. A.; NASCIMENTO, O. R.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E. E.; NIQUET, E.; DEFLON, V. M. Vanadium complexes with thiosemicarbazones: Synthesis, characterization, crystal structures and anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity. **Polyhedron**, v. 28, n. 2, p. 398-406, 2009.
- 44 PELOSI, G.; BISCEGLIE, F.; BIGNAMI, F.; RONZI, P.; SCHIAVONE, P.; RE, M. C.; CASOLI, C.; PILOTTI, E. Antiretroviral activity of thiosemicarbazone metal complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 24, p. 8765-8769, 2010.
- 45 STEFANI, C.; JANSSON, P. J.; GUTIERREZ, E.; BERNHARDT, P. V.; RICHARDSON, D. R.; KALINOWSKI, D. S. Alkyl substituted 2'-benzoylpyridine thiosemicarbazone chelators with potent and selective anti-neoplastic activity: Novel ligands that limit methemoglobin formation. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 1, p. 357-370, 2013.
- 46 CASTIÑEIRAS, A.; PEDRIDO, R. Factors involved in the nuclearity of silver thiosemicarbazone clusters: cocrystallization of two different sized tetranuclear silver(I) clusters derived from a phosphinothiosemicarbazone ligand. **Inorganic Chemistry**, v. 47, n. 13, p. 5534-5536, 2008.
- 47 ALI, M. A.; MIRZA, A. H.; TING, W. Y.; HAMID, M. H. S. A.; BERNHARDT, P. V.; BUTCHER, R. J. Mixed-ligand nickel(II) and copper(II) complexes of tridentate ONS and NNS ligands derived from S-alkyldithiocarbazates with the saccharinate ion as a co-ligand. **Polyhedron**, v. 48, n. 1, p. 167-173, 2012.
- 48 ZHAO, Z.; SHI, Z.; LIU, M.; LIU, X. Microwave-assisted synthesis and in vitro antibacterial activity of novel steroidal thiosemicarbazone derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 24, p. 7730–7734, 2012.
- 49 NGUYEN, H. H.; JEGATHESH, J. J.; MAIA, P. I. DA S.; DEFLON, V. M.; GUST, R.; BERGEMANN, S.; ABRAM, U. Synthesis, structural characterization, and biological evaluation of oxorhenium(V) complexes with a novel type of thiosemicarbazones derived from *N*-[*N'*,*N'*-dialkylamino(thiocarbonyl)]benzimidoyl chlorides. **Inorganic Chemistry**, v. 48, n. 19, p. 9356–9364, 2009.

- 50 PEREIRA, G. A.; MASSABNI, A. C.; CASTELLANO, E. E.; COSTA, L. A. S.; LEITE, C. Q. F.; PAVAN, F. R.; CUIN, A. A broad study of two new promising antimycobacterial drugs: Ag(I) and Au(I) complexes with 2-(2-thienyl)benzothiazole. **Polyhedron**, v. 38, n. 1, p. 291-296, 2012.
- 51 MAIA, P. I. DA S.; Nguyen, H. H.; Ponader, D.; Hagenbach, A.; Bergemann, S.; Gust, R.; Deflon, V. M.; Abram, U. Neutral gold complexes with tridentate SNS thiosemicarbazide ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 51, n. 3, p. 1604-1613, 2012.
- 52 MAIA, P. I. DA S.; GRAMINHA, A.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; BATISTA, A. A.; BACK, D. F.; LANG, E. S.; ELLENA, J.; LEMOS, S. DE S.; SALISTRE-DE-ARAUJO, H. S.; DEFLON, V. M. Palladium(II) complexes with thiosemicarbazones: syntheses, characterization and cytotoxicity against breast cancer cells and Anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 7, p. 1177-1186, 2010.
- 53 MAIA, P. I. DA S.; NGUYEN, H. H.; HAGENBACH, A.; BERGEMANN, S.; GUST, R.; DEFLON, V. M.; ABRAM, U. Rhenium mixed-ligand complexes with S,N,S-tridentate thiosemicarbazone/thiosemicarbazide ligands. **Dalton Transactions**, 2013.
doi:10.1039/C3DT32950J
- 54 RICHARDSON, D. R.; KALINOWSKI, D. S.; RICHARDSON, V.; SHARPE, P. C.; LOVEJOY, D. B.; ISLAM, M.; BERNHARDT, P. V. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones are potent iron chelators and antiproliferative agents: redox activity, iron complexation and characterization of their antitumor activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, n. 5, p. 1459-1470, 2009.
- 55 BERNHARDT, P. V.; SHARPE, P. C.; ISLAM, M.; LOVEJOY, D. B.; KALINOWSKI, D. S.; RICHARDSON, D. R. Iron chelators of the dipyridylketone thiosemicarbazone class: precomplexation and transmetalation effects on anticancer activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, n. 2, p. 407-415, 2009.
- 56 DE SOUZA, E. J.; FERNANDES, A. G. DE A.; MAIA, P. I. DA S.; LEMOS, S. S.; ELLENA, J.; ABRAM, U.; DEFLON, V. M. Oxorhenium(V) complexes with 2,3-dihydroxynaphthalene. **Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie**, v. 636, n. 13-14, p. 2467-2470, 2010.
- 57 BASTOS, A. M. B.; DA SILVA, J. G.; DA S. MAIA, P. I.; DEFLON, V. M.; BATISTA, A. A.; FERREIRA, A. V. M.; BOTION, L. M.; NIQUET, E.; BERALDO, H. Oxovanadium(IV) and (V) complexes of acetylpyridine-derived semicarbazones exhibit insulin-like activity. **Polyhedron**, v. 27, n. 6, p. 1787-1794, 2008.
- 58 DA S. MAIA, P. I.; DEFLON, V. M.; DE SOUSA, G. F.; LEMOS, S. S.; BATISTA, A. A.; NASCIMENTO, O. R.; NIQUET, E. Synthesis and characterization of vanadium(IV) and (V) complexes with 2-hydroxy-acetophenone-semicarbazone (H2hasc) as ligand. X-ray crystal structures of [VO₂(H2hasc)] and [VO₂(Hhasc)]. **Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie**, v. 633, n. 5-6, p. 783-789, 2007.

- 59 MAIA, P. I. DA S.; DEFLON, V. M.; SOUZA, E. J. DE.; GARCIA, E.; SOUSA, G. F. DE.; BATISTA, A. A.; FIGUEIREDO, A. T. DE.; NIQUET, E. Biomimetic oxovanadium(IV) and (V) complexes with a tridentate (N,N,O)-donor hydrazone ligand. Two X-ray crystal structure modifications of (2-acetylpyridine-benzoylhydrazonato)dioxovanadium(V). **Transition Metal Chemistry**, v. 30, n. 4, p. 404-410, 2005.
- 60 GAMBINO, D.; FERNÁNDEZ, M.; SANTOS, D.; ETCHEVERRÍA, G. A.; PIRO, O. E.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; TOMAZ, I.; MARQUES, F. Searching for gallium bioactive compounds: Gallium(III) complexes of tridentate salicylaldehyde semicarbazone derivatives. **Polyhedron**, v. 30, n. 7, p. 1360-1366, 2011.
- 61 CHEN, C.; ZHU, X.; LI, M.; GUO, H.; NIU, J. Antitumor activity of manganese(II) and cobalt(III) complexes of 2-acetylpyridine Schiff bases derived from S-methyldithiocarbamate: Synthesis, characterization, and crystal structure of the manganese(II) complex of 2-acetylpyridine S-methyldithiocarbamate. **Russian Journal of Coordination Chemistry**, v. 37, n. 6, p. 435-438, 2011.
- 62 LI, M.-X.; ZHANG, D.; ZHANG, L.-Z.; NIU, J.-Y.; JI, B.-S. Synthesis, crystal structures and biological activities of 2-acetylpyridine N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone and its manganese(II) and nickel(II) complexes. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 13, n. 12, p. 1572-1575, 2010.
- 63 MAIA, P. I. DA S.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; ABRAM, U.; LANG, E. S.; BATISTA, A. A.; DEFLON, V. M. **Thiosemicarbazone complexes of group 10 metals: Preparation, structural analysis and anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity. Metal ions in biology and medicine and aqueous chemistry and biochemistry of silicon.** Paris: John Libbey Eurotext, 2011. v. 11, p. 164-171.
- 64 EARNSHAW, A. **Introduction to magnetochemistry.** London: Academic Press, 1968. 136 p.
- 65 KAHN, O. **Molecular Magnetism.** New York: Wiley-VCH, 1993, 380 p.
- 66 STOLL, S.; SCHWEIGER, A. EasySpin, a comprehensive software package for spectral simulation and analysis in EPR. **Journal of Magnetic Resonance**, v. 178, n. 1, p. 42-55, 2006.
- 67 SHELDRICK, G. M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography**, v. 64, n. 1, p. 112-122, 2007.
- 68 SHELDRICK, G. M. **SHELXL97: A program for crystal structure refinement.** Goettingen: University of Goettingen, , 1997, Release 97-2. Programa de computador.
- 69 PALOMINO, J. C.; MARTIN, A.; CAMACHO, M.; GUERRA H.; SWINGS, J.; PORTAELS, S. F. Resazurin Microtiter Assay Plate: Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 8, p. 2720-2722, 2002.

- 70 PAVAN, F. R.; MAIA, P. I. D. S.; LEITE, S. R. A.; DEFLON, V. M.; BATISTA, A. A.; SATO, D. N.; FRANZBLAU, S. G.; LEITE, C. Q. F. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity and cytotoxicity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 1898-1905, 2010.
- 71 JOSEPH, M.; SUNI, V.; NAYAR, C. R.; KURUP, M. R. P.; FUN, H.-K. Synthesis, spectral characterization and crystal structure of 2-benzoylpyridine N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone. **Journal of Molecular Structure**, v. 705, n. 1-3, p. 63-70, 2004.
- 72 WILES, D. M.; GINGRAS, B. A.; SUPRUNCHUK, T. The C=S stretching vibration in the infrared spectra of some thiosemicarbazones. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 469-473, 1967.
- 73 KOVALA-DEMERTZI, D.; GANGADHARMATH, U.; DEMERTZIS, M. A.; SANAKIS, Y. Crystal structure and spectral studies of a novel manganese(II) complex of 4-phenyl-2-acetylpyridine thiosemicarbazone: Extended network of [Mn(Ac4Ph)2] via hydrogen bond linkages and π - π interactions. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 8, n. 7, p. 619-622, 2005.
- 74 LIU, L.; SHI, W.; CHEN, X.; CHEN, Y.; CHENG, P. Synthesis and crystal structure of a series of transition metal complexes with sulfur-containing ligands. **Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry**, v. 36, n. 7, p. 549-554, 2006.
- 75 TZIMA, T. D.; SIOROS, G.; DUBOC, C.; KOVALA-DEMERTZI, D.; MELISSAS, V. S.; SANAKIS, Y. Multifrequency electron paramagnetic resonance and theoretical studies of a Mn(II) ($S = 5/2$) complex: The role of geometrical elements on the Zero Field Splitting parameters. **Polyhedron**, v. 28, n. 15, p. 3257-3264, 2009.
- 76 NEVES, A.; ERTHAL, S. M. D.; VENCATO, I.; CECCATO, A. S.; MASCARENHAS, Y. P.; NASCIMENTO, O. R.; HORNER, M.; BATISTA, A. A. Synthesis, crystal structure, electrochemical, and spectroelectrochemical properties of the new manganese(III) complex [Mn^{III}(BBPEN)][PF₆] [H₂BBPEN = *N,N'*-bis(2-hydroxybenzyl)-*N,N'*-bis(2-methylpyridyl)ethylenediamine]. **Inorganic Chemistry**, v. 31, n. 23, p. 4749-4755, 1992.
- 77 CHAKOV, N. E.; SOLER, M.; WERNSDORFER, W.; ABBOD, K. A.; CHRISTOU, G. Single-molecule magnets: Structural characterization, magnetic properties, and F-19 NMR spectroscopy of a Mn-12 family spanning three oxidation levels. **Inorganic Chemistry**, v. 44, n. 15, p. 5304-5321, 2005.
- 78 YU, Y.; KALINOWSKI, D. S.; KOVACEVIC, Z.; SIAFAKAS, A. R.; JANSSON, P. J.; STEFANI, C.; LOVEJOY, D. B.; SHARPE, P. C.; BERNHARDT, P. V.; RICHARDSON, D. R. Thiosemicarbazones from the old to new: Iron chelators that are more than just ribonucleotide reductase inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, n. 17, p. 5271-5294, 2009.

- 79 SILVA, T. D. S.; TEIXEIRA, L. R.; ZIOLLI, R. L.; LOURO, S. R. W.; BERALDO, H. Iron(III) complexes with N 4- para -tolyl-thiosemicarbazones: spectral and electrochemical studies and toxicity to *Artemia salina*. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 62, n. 6, p. 958-966, 2009.
- 80 NAKAMOTO, K. **Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds, applications in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry**. New York: John Wiley, 2009. 423 p.
- 81 GRAMINHA, A. E.; VILHENA, F. S.; BATISTA, A. A.; LOURO, S. R. W.; ZIOLLI, R. L.; TEIXEIRA, L. R.; BERALDO, H. 2-Pyridinoformamide-derived thiosemicarbazones and their iron(III) complexes: Potential antineoplastic activity. **Polyhedron**, v. 27, n. 2, p. 547-551, 2008.
- 82 BATISTA, D. DA G. J.; DA SILVA, P. B.; LACHTER, D. R.; SILVA, R. S.; AUCELIO, R. Q.; LOURO, S. R. W.; BERALDO, H.; SOEIRO, M. DE N. C.; TEIXEIRA, L. R. Manganese(II) complexes with N4-methyl-4-nitrobenzaldehyde, N4-methyl-4-nitroacetofenone, and N4-methyl-4-nitrobenzophenone thiosemicarbazone: Investigation of in vitro activity against *Trypanosoma cruzi*. **Polyhedron**, v. 29, n. 10, p. 2232-2238, 2010.
- 83 BORGES, R. H. U.; PANIAGO, E.; BERALDO, H. Equilibrium and kinetic studies of iron(II) and iron(III) complexes of some $\alpha(N)$ -heterocyclic thiosemicarbazones. Reduction of the iron(III) complexes of 2-formylpyridine thiosemicarbazone and 2-acetylpyridine thiosemicarbazone by cellular thiol-like reducing agents. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 65, n. 4, p. 267-275, 1997.
- 84 WEST, D. X.; BERALDO, H.; NASSAR, A. A.; EL-SAIED, F. A.; AYAD, M. I. Cobalt(II) complexes of 4-acetamidobenzaldehyde N(4)-substituted thiosemicarbazones. **Transition Metal Chemistry**, v. 24, n. 5, p. 595-599, 1999.
- 85 HOUSECROFT, C. E.; SHARPE, A. G. **Inorganic chemistry**. Harlow: Prentice Hall, 2005. 649 p.
- 86 CHAN, J.; THOMPSON, A. L.; JONES, M. W.; PEACH, J. M. Synthesis and structural studies of gallium(III) and indium(III) complexes of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones. **Inorganica Chimica Acta**, v. 363, n. 6, p. 1140-1149, 2010.
- 87 PÉREZ-REBOLLEDO, A.; TEIXEIRA, L. R.; BATISTA, A. A.; MANGRICH, A. S.; AGUIRRE, G.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; HERNÁNDEZ, P.; FERREIRA, A. M.; SPEZIALI, N. L.; BERALDO, H. 4-Nitroacetophenone-derived thiosemicarbazones and their copper(II) complexes with significant in vitro anti-trypanosomal activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 5, p. 939-948, 2008.
- 88 LI, M. X.; ZHANG, L. Z.; ZHANG, D.; JI, B. S.; ZHAO, J. W. Synthesis, crystal structures, and biological evaluation of manganese(II) and nickel(II) complexes of 4-cyclohexyl-1-(1-(pyrazin-2-yl)ethylidene)thiosemicarbazide. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 9, p. 4383-4390, 2011.

- 89 PÉREZ-REBOLLEDO, A.; MENDES, I. C.; SPEZIALI, N. L.; BERTANI, P.; RESENDE, J. M.; DE CARVALHO ALCÂNTARA, A. F.; BERALDO, H. N(4)-Methyl-4-nitroacetophenone thiosemicarbazone and its nickel(II) complex: Experimental and theoretical structural studies. **Polyhedron**, v. 26, n. 7, p. 1449-1458, 2007.
- 90 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, n. 15, p. 5924–5937, 1 jul 2006.
- 91 FERRAZ, K. S. O.; SILVA, N. F.; DA SILVA, J. G.; SPEZIALI, N. L.; MENDES, I. C.; BERALDO, H. Structural studies on acetophenone- and benzophenone-derived thiosemicarbazones and their zinc(II) complexes. **Journal of Molecular Structure**, v. 1008, n. 0, p. 102-107, 2012.
- 92 KASUGA, N. C.; SEKINO, K.; KOUMO, C.; SHIMADA, N.; ISHIKAWA, M.; NOMIYA, K. Synthesis, structural characterization and antimicrobial activities of 4- and 6-coordinate nickel(II) complexes with three thiosemicarbazones and semicarbazone ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 84, n. 1-2, p. 55-65, 2001.
- 93 TUBERCULOSIS DRUG SCREENING PROGRAM. Search for new drugs for treatment of tuberculosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 7, p. 1943-1946, 2001.
- 94 SRIRAM, D.; YOGESHWARI, P.; THIRUMURUGAN, R. Antituberculous activity of some aryl semicarbazone derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 15, p. 3923-3924, 2004.
- 95 COLLINS, L. A.; FRANZBLAU, S. G. Microplate Alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 41, n. 5, p. 1004-1009, 1997.
- 96 MAURYA, M. R.; KUMAR, A.; ABID, M.; AZAM, A. Dioxovanadium(V) and μ -oxo bis[oxovanadium(V)] complexes containing thiosemicarbazone based ONS donor set and their antiamoebic activity. **Inorganica Chimica Acta**, v. 359, n. 8, p. 2439-2447, 2006.
- 97 PAVAN, F. **Atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis* intra e extracelular e citotoxicidade dos complexos de rutênio e vanádio e seus ligantes**. 2009. 109 f. Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia aplicadas à Farmácia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2009.

ANEXOS

Espectros de absorção na região do Infravermelho (Anexo-A)

A1 – Agentes Complexantes

Figura A1.1. Espectro de absorção na região do infravermelho para o ligante livre Hatc (cm^{-1}) em pastilha de KBr.

Figura A1.2. Espectro de absorção na região do infravermelho para o ligante livre Hatc-Me (cm^{-1}) em pastilha de KBr.

Figura A1.3. Espectro de absorção na região do infravermelho para o ligante livre Hatc-Et (cm^{-1}) em pastilha de KBr.

Figura A1.4. Espectro de absorção na região do infravermelho para o ligante livre Hatc-Ch (cm⁻¹) em pastilha de KBr.

Figura A1.5. Espectro de absorção na região do infravermelho para o ligante livre Hatc-Ph (cm⁻¹) em pastilha de KBr.

Figura A1.6. Espectro de absorção na região do infravermelho para o ligante livre Hatc-Mf (cm⁻¹) em pastilha de KBr.

A2 – Complexos de Manganês

Figura A2.1. Espectro de absorção na região do infravermelho para o composto $[\text{Mn}(\text{atc})_2]$ (cm^{-1}) em pastilha de KBr.

Figura A2.2. Espectro de absorção na região do infravermelho para o composto $[\text{Mn}(\text{ac-Me})_2]$ (cm^{-1}) em pastilha de KBr.

Figura A2.3. Espectro de absorção na região do infravermelho para o composto $[\text{Mn}(\text{atc-Et})_2]$ (cm^{-1}) em pastilha de KBr.

Figura A2.4. Espectro de absorção na região do infravermelho para o composto $[\text{Mn}(\text{atc-Ch})_2]$ (cm^{-1}) em pastilha de KBr.

Figura A2.5. Espectro de absorção na região do infravermelho para o composto $[\text{Mn}(\text{atc-Ph})_2]$ (cm^{-1}) em pastilha de KBr.

Figura A2.6. Espectro de absorção na região do infravermelho para o composto $[\text{Mn}(\text{atc-Mf})_2]$ (cm^{-1}) em pastilha de KBr.

A3 – Complexos de Ferro

Figura A3.1. Espectro de absorção na região do infravermelho para o composto $[\text{Fe}(\text{atc-Et})_2]$ (cm^{-1}) em pastilha de KBr.

Figura A3.2. Espectro de absorção na região do infravermelho para o composto $[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]$ (cm^{-1}) em pastilha de KBr.

A4 – Complexos de Cobalto

Figura A4.1. Espectro de absorção na região do infravermelho para o composto $[\text{Co}(\text{atc-Et})_2]\text{Cl}$ (cm⁻¹) em pastilha de KBr.

Figura A4.2. Espectro de absorção na região do infravermelho para o composto $[\text{Co}(\text{atc-Ph})_2]\text{Cl}$ (cm⁻¹) em pastilha de KBr.

A5 – Complexos de Zinco

Figura A5.1. Espectro de absorção na região do infravermelho para o composto $[Zn(atc-Et)_2]$ (cm^{-1}) em pastilha de KBr.

Figura A5.2. Espectro de absorção na região do infravermelho para o composto $[Zn(atc-Ph)_2]$ (cm^{-1}) em pastilha de KBr.

Espectros eletrônicos na região do Ultravioleta-Visível (Anexo - B)

B1 – Espectros eletrônicos dos ligantes

Figura B1.1. Espectro de absorção na região do ultravioleta para o agente complexante Hatc realizado em diclorometano.

Figura B1.2. Espectro de absorção na região do ultravioleta para o agente complexante Hatc-Me realizado em diclorometano.

Figura B1.3. Espectro de absorção na região do ultravioleta para o agente complexante Hatc-Et realizado em diclorometano.

Figura B1.4. Espectro de absorção na região do ultravioleta para o agente complexante Hatc-Ch realizado em diclorometano.

Figura B1.5. Espectro de absorção na região do ultravioleta para o agente complexante Hatc-Ph realizado em diclorometano.

Figura B1.6. Espectro de absorção na região do ultravioleta para o agente complexante Hatc-Mf realizado em diclorometano.

B2 – Espectros eletrônicos dos complexos de manganês

Figura B2.1. Espectro de absorção na região do ultravioleta para complexo [Mn(atc)₂] realizado em diclorometano.

Figura B2.2. Espectro de absorção na região do ultravioleta para complexo [Mn(atc-Me)₂] realizado em diclorometano.

Figura B2.3. Espectro de absorção na região do ultravioleta para complexo [Mn(atc-Et)₂] realizado em diclorometano.

Figura B2.4. Espectro de absorção na região do ultravioleta para complexo $[Mn(atc-Ch)_2]$ realizado em diclorometano.

Figura B2.5. Espectro de absorção na região do ultravioleta para complexo $[Mn(atc-Ph)_2]$ realizado em diclorometano.

Figura B2.6. Espectro de absorção na região do ultravioleta para complexo $[Mn(atc-Mf)_2]$ realizado em diclorometano.

B3 – Espectro eletrônico do complexo $[\text{Fe}(\text{atc-Et})_2]\text{HSO}_4$

Figura B3.1. Espectro de absorção na região do ultravioleta para complexo $[\text{Fe}(\text{atc-Et})_2]$ realizado em metanol.

Ressonância Magnética Nuclear (Anexo - C)

Figura C1.1. Espectro de ^1H RMN para o composto $[\text{Co}(\text{atc-Et})_2]\text{Cl} \cdot \text{MeOH}$ em CDCl_3 ($\delta = \text{ppm}$).

Figura C1.2. Espectro de ^1H RMN para o composto $[\text{Zn}(\text{atc-Et})_2]$ em $\text{DMSO}-d_6$ ($\delta = \text{ppm}$).

Ressonância Paramagnética Eletrônica (Anexo - D)

Figura D1.1. Espectro de RPE do complexo **1** no estado sólido (linha vermelha) e em solução de DMSO (linha preta) realizados à -296 °C (4 K).

Figura D1.2. Espectro de RPE do complexo **3** no estado sólido (linha preta) e em solução de CH₂Cl₂ (linha vermelha) realizados à -296 °C (4 K).

Figura D1.3. Espectro de RPE do complexo **4** no estado sólido (linha preta) e em solução de CH_2Cl_2 (linha vermelha) realizados à -296°C (4 K).

Figura D1.4. Espectro de RPE do complexo **5** no estado sólido (linha vermelha) e em solução de CH_2Cl_2 (linha preta) realizados à -296°C (4 K).

Figura D1.5. Espectro de RPE do complexo **6** em solução de CH_2Cl_2 (linha vermelha) e no estado sólido (linha preta) realizados à -296°C (4 K).

Voltametria Cíclica e Pulso Diferencial (Anexo – E)

Figura E1. Voltametria cíclica do composto [Mn(atc)₂] em CH₂Cl₂ com 0,1 M de PTBA. Velocidade de varredura 100 mV.

Figura E2. Pulso diferencial do composto [Mn(atc)₂] com os processos de oxidação (esquerda) e redução (direita). Realizado em solução de CH₂Cl₂ com 0,1 M de PTBA.

Figura E3. Voltametria cíclica do composto [Mn(atc-Et)₂] em CH₂Cl₂ com 0,1 M de PTBA. Velocidade de varredura 100 mV.

Figura E4. Pulso diferencial do composto [Mn(atc-Et)₂] com os processos de oxidação (esquerda) e redução (direita). Realizado em solução de CH₂Cl₂ com 0,1 M de PTBA.

Figura E5. Voltametria cíclica do composto $[\text{Mn}(\text{atc-Ch})_2]$ em CH_2Cl_2 com 0,1 M de PTBA. Velocidade de varredura 100 mV.

Figura E6. Pulso diferencial do composto $[\text{Mn}(\text{atc-Ch})_2]$ com os processos de oxidação (esquerda) e redução (direita). Realizado em solução de CH_2Cl_2 com 0,1 M de PTBA.

Figura E7. Voltametria cíclica do composto $[\text{Mn}(\text{atc-Ph})_2]$ em CH_2Cl_2 com 0,1 M de PTBA. Velocidade de varredura 100 mV.

Figura E8. Pulso diferencial do composto $[\text{Mn}(\text{atc-Ph})_2]$ com os processos de oxidação (esquerda) e redução (direita). Realizado em solução de CH_2Cl_2 com 0,1 M de PTBA.

Figura E9. Voltametria cíclica do composto $[\text{Mn}(\text{atc-Mf})_2]$ em CH_2Cl_2 com 0,1 M de PTBA. Velocidade de varredura 100 mV.

Figura E10. Pulso diferencial do composto $[\text{Mn}(\text{atc-Mf})_2]$ com os processos de oxidação (esquerda) e redução (direita). Realizado em solução de CH_2Cl_2 com 0,1 M de PTBA.

Figura E11. Voltametria cíclica do composto $[\text{Fe}(\text{atc-Et})_2]\text{HSO}_4$ em CH_2Cl_2 com 0,1 M de PTBA. Velocidade de varredura 100 mV.

Figura E12. Pulso diferencial do composto $[\text{Fe}(\text{atc-Et})_2]$ com os processos de oxidação (esquerda) e redução (direita). Realizado em solução de CH_2Cl_2 com 0,1 M de PTBA.

Figura E13. Pulso diferencial do composto $[\text{Fe}(\text{atc-Ph})_2]$ com os processos de oxidação (esquerda para a direita) e redução (direita para a esquerda). Realizado em solução de CH_2Cl_2 com 0,1 M de PTBA.

Dados de refinamento das Estruturas de Raios X (Anexo - F)

Tabela F1. Dados das estruturas de raios X dos compostos [Mn(atc-Et)₂] (**3**), [Fe(atc-Ph)₂](HSO₄) (**8**·H₂O) [Co(atc-Ph)₂]Cl·MeOH (**10**·MeOH) e [Ni(atc-Et)₂] (**11**).

	3	8·H₂O	10·MeOH	11
Fórmula	C ₂₀ H ₂₆ MnN ₈ S ₂	C ₅₆ H ₅₇ Fe ₂ N ₁₆ O ₉ S ₆	C ₂₉ H ₃₀ ClCoN ₈ OS ₂	C ₂₀ H ₂₆ N ₈ NiS ₂
Massa Molecular	497,55	1410,24	665,11	501,32
Sistema Cristalino	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P2(1)	P $\bar{1}$	P2(1)/c	P2(1)/c
a (Å)	8,83170(10)	11,3370(14)	9,9167(2)	9,2732(2)
b (Å)	14,7684(3)	15,0745(18)	23,4163(5)	14,6432(4)
c (Å)	9,3837(2)	18,711(2)	15,2784(3)	17,2701(4)
α (°)	90	87,580(7)	90	90
β (°)	102,3330(10)	87,602(7)	121,1730(10)	101,6700(10)
γ (°)	90	75,613(7)	90	90
V (Å ³)	1195,67(4)	3093,0(6)	3035,55(11)	2296,62(10)
Z	2	2	4	4
ρ_{calcd} (Mg.m ⁻³)	1,382	1,514	1,455	1,450
μ (mm ⁻¹)	0,751	0,742	0,829	1,051
Alcance de Θ para coleta de dados (°)	2,36 à 25,14	1,74 à 25,39	1,74 à 25,05	1,84 à 25,05
Alcance dos índices	-10 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 10, -17 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 17, -11 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 10	-13 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 13, -17 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 17, -20 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 22	-11 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 11, -27 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 24, -16 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 18	-11 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 7, -16 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 17, -20 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 17
Reflexões coletadas	7973	31439	18887	13475
Reflexões unique/R _{int}	4142/0,0158	10452/0,0659	5327/0,0181	4061/0,0177
Dados/restrições/param.	4142 / 1 / 284	10452 / 5 / 829	5327 / 0 / 382	4061 / 2 / 335
Correção de Absorção	Integração	Integração	Integração	Integração
R ₁ [$I > 2\sigma(I)$]	0,0219	0,0663	0,0316	0,0283
wR ₂ [$I > 2\sigma(I)$]	0,0562	0,1650	0,0864	0,0793
GOF em F ² , S	1,026	1,029	1,068	0,854

Tabela F2. Dados das estruturas de raios X dos compostos [CuCl(atc-Me)] (**14**), [[Cu(μ -act-Me)₂](μ -SO₄)] (**15**), [Zn(atc-Et)₂] (**16**) e [Zn(atc-Et)₂] (**17**).

	14	15	16	17
Fórmula	C ₉ H ₁₁ ClCuN ₄ S	C ₁₈ H ₂₂ Cu ₂ N ₈ O ₄ S ₃	C ₂₀ H ₂₆ N ₈ S ₂ Zn	C ₂₈ H ₂₆ N ₈ S ₂ Zn
Massa Molecular	306,27	637,70	507,98	604,06
Sistema Cristalino	Monoclínico	Trigonal	Monoclínico	Monoclinic
Grupo Espacial	P2(1)/n	R $\bar{3}$ c	P2(1)	C2/c
a (Å)	8,0667(4)	21,733(3)	8,8919(2)	13,4421(10)
b (Å)	15,9459(7)	21,733(3)	14,7383(4)	18,9640(14)
c (Å)	9,1810(4)	28,003(4)	9,2485(3)	10,9390(8)
α (°)	90	90	90	90
β (°)	92,1730(10)	90	103,9170(10)	95,5940(10)
γ (°)	90	120	90	90
V (Å ³)	1180,11(9)	11454(3)	1176,45(6)	2775,2(4)
Z	4	18	2	4
ρ_{calcd} (Mg.m ⁻³)	1,724	1,664	1,434	1,446
μ (mm ⁻¹)	2,230	1,959	1,246	1,069
Alcance de Θ para coleta de dados (°)	2,55 à 25,09	1,81 à 25,33	2,36 à 25,12	1,86 à 25,07
Alcance dos índices	-8 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 9, -19 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 19, -10 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 10	-26 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 14, -17 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 25, -31 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 33	-10 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 10, -17 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 17, -11 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 9	-16 $\leftarrow$ h $\leftarrow$ 16, -20 $\leftarrow$ k $\leftarrow$ 22, -12 $\leftarrow$ l $\leftarrow$ 13
Reflexões coletadas	7352	14390	8001	8543
Reflexões unique/R _{int}	2086/ 0,0187	2335/0,0793	3904/0,0161	2445/0,0227
Dados/restrições/param.	2086 / 0 / 147	2335 / 0 / 181	3904 / 1 / 269	2445 / 0 / 178
Correção de Absorção	Integração	Integração	Integração	Integração
R ₁ [$I > 2\sigma(I)$]	0,0207	0,0434	0,0231	0,0296
wR ₂ [$I > 2\sigma(I)$]	0,0577	0,0879	0,0609	0,0677
GOF em F ² , S	1,028	1,022	1,039	1,038