

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
CURSO DE DOUTORADO EM QUÍMICA EM ASSOCIAÇÃO
UFGD/UFCAT/UEG**

JENIFFER MEYER MOREIRA

**SÍNTESES E CARACTERIZAÇÕES ESTRUTURAIS DE COMPLEXOS DE Fe^{III} , Co^{II} ,
 Cu^{II} , Zn^{II} E Cd^{II} COM LIGANTES BASES DE SCHIFF ACILHIDRAZONAS E
ESTUDO DE INTERAÇÃO COM O DNA**

**DOURADOS-MS
20 de fevereiro de 2024**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
CURSO DE DOUTORADO EM QUÍMICA EM ASSOCIAÇÃO
UFGD/UFCAT/UEG**

JENIFFER MEYER MOREIRA

**SÍNTESES E CARACTERIZAÇÕES ESTRUTURAIS DE COMPLEXOS DE Fe^{III}, Co^{II},
Cu^{II}, Zn^{II} E Cd^{II} COM LIGANTES BASES DE SCHIFF ACILHIDRAZONAS E
ESTUDO DE INTERAÇÃO COM O DNA**

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Teodoro de Carvalho

Coorientadora: Profa. Dra. Daiane Roman

“Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Química, Doutorado na forma de Associação Ampla UFGD/UFCAT/UEG, como parte das exigências para obtenção do título de Doutora em Química.”

**DOURADOS-MS
20 de fevereiro de 2024**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

M838s Moreira, Jeniffer Meyer

SÍNTESES E CARACTERIZAÇÕES ESTRUTURAIS DE COMPLEXOS DE FeIII, CoII, CuII, ZnII E CdII COM LIGANTES BASES DE SCHIFF ACILHIDRAZONAS E ESTUDO DE INTERAÇÃO COM O DNA [recurso eletrônico] / Jeniffer Meyer Moreira. -- 2024.

Arquivo em formato pdf.

Orientador: Cláudio Teodoro de Carvalho.

Coorientador: Daiane Roman.

Tese (Doutorado em Química)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2024.

Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:

<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. Monocristal. 2. Metalofármacos. 3. Interação complexo-DNA. I. Carvalho, Cláudio Teodoro De. II. Roman, Daiane. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA / FACET
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DOUTORADO EM QUÍMICA ASSOCIAÇÃO
UEG/UFGD/UFCAT

Termo de aprovação

Após a apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora foi emitido o parecer **APROVADO**, para a tese intitulada: "**SÍNTESES E CARACTERIZAÇÕES ESTRUTURAIS DE COMPLEXOS DE Fe^{III}, Co^{II}, Cu^{II}, Zn^{II} E Cd^{II} COM LIGANTES BASES DE SCHIFF ACILHIDRAZONAS E ESTUDO DE INTERAÇÃO COM O DNA**", de autoria de **JENIFFER MEYER MOREIRA**, apresentada ao Programa de Pós-graduação em Doutorado em Química em Associação UEG/UFGD/UFCAT.

Documento assinado digitalmente
gov.br **DAIANE ROMAN**
Data: 22/02/2024 14:37:05-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª. Dra. Daiane Roman (Orientador–UFGD)
Presidente da Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente
gov.br **ELIANDRO FAORO**
Data: 23/02/2024 11:46:15-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Eliandro Faoro
Membro Examinador (UFGD)

Documento assinado digitalmente
gov.br **MONIZE MARTINS DA SILVA**
Data: 26/02/2024 15:03:19-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª. Dra. Monize Martins da Silva
Membro Examinador (UFGD)

Documento assinado digitalmente
gov.br **VANIA DENISE SCHWADE**
Data: 23/02/2024 14:03:01-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª. Dra. Vânia Denise Schwade
Membro Examinador (UFSM)

Documento assinado digitalmente
gov.br **ADEMIR DOS ANJOS**
Data: 23/02/2024 15:43:30-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Ademir dos Anjos
Membro Examinador (UEMS)

Dourados/MS, 22 de fevereiro de 2024

Ao meu esposo por me ouvir, incentivar,
apoiar, com toda atenção, amor e compreensão,
e a todos que, de alguma maneira, contribuíram
para eu chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar meus sinceros agradecimentos em algumas palavras:

Em primeiro lugar, agradeço a Deus pela saúde e sabedoria que me permitiram realizar este trabalho e por ter me dado forças para superar os obstáculos.

Ao meu esposo, Rodrigo, estendo meu profundo agradecimento por estar ao meu lado em todos os momentos, por sua paciência, compreensão, carinho e apoio.

À minha mãe, Dornali, e às minhas irmãs, Katleen e Geisemara, agradeço por sempre torcerem e vibrarem por mim, mesmo estando longe.

Ao Prof. Dr. Cláudio Teodoro de Carvalho, agradeço pela oportunidade de integrar o Labcat, pela orientação, paciência e pela amizade construída ao longo de seis anos, assim como seu constante incentivo e confiança em mim. Sua contribuição para meu crescimento profissional e pessoal é inestimável.

À minha querida coorientadora, Profa. Dra. Daiane Roman, agradeço por me receber de braços abertos no Lasimmol, por todos os ensinamentos proporcionados e por despertar meu amor pela química inorgânica.

Às amigas que se formaram, Kethelyn, Thalita, Liriana, Tayná, Guilherme, Igor, Gabriel, Matheus, Juliana e, especialmente, a Karine, que foi a pessoa responsável pela minha entrada no Labcat, convidando-me para iniciação científica, sou profundamente grata.

À Profa. Dra. Monize Martins da Silva e ao Prof. Willyam Róger Padilha Barros, pela parceria e por todos os ensinamentos e aprendizados durante o doutorado.

Aos membros da banca de qualificação, agradeço pelas valiosas sugestões.

Expresso também meu agradecimento às parcerias realizadas para caracterização dos compostos. Em especial, à Profa. Dra. Bárbara Tirloni da UFSM, ao Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista da UFSCar e ao Prof. Dr. Javier Alcides Ellena do Instituto de Física da USP São Carlos, pelas medidas de raios X em monocristal. Aos Professores Dr. Andrei Lucca Belladonna, Dr. Guilherme Paveglio, Dra. Cristiane Storck Schwalm e Guilherme Soares pelas medidas de RMN e contribuições. Ao Prof. Dr. Eduardo José de Arruda, por disponibilizar o uso do equipamento de UV-Vis, indispensável para a realização deste trabalho.

Aos professores da banca, obrigado por aceitarem o convite e por fazerem parte deste momento significativo.

Também quero agradecer à Universidade Federal da Grande Dourados, pela oportunidade e infraestrutura e ao corpo docente que são incríveis, comprometidos com a qualidade e excelência no ensino.

Por fim, mas não menos importante, agradeço à Capes pela bolsa concedida e ao CNPq e Fundect por todo o auxílio e equipamentos fornecidos, os quais foram fundamentais para a realização deste trabalho.

*“O sucesso é a soma de pequenos
esforços repetidos dia após dia.”*

Robert Collier

RESUMO

Neste trabalho foram sintetizados três ligantes do tipo bases de Schiff acilhidrazonas: salicilaldeído-isonicotinoil hidrazona (**H₂L^a**), salicilaldeído-4-clorobenzoil hidrazona (**H₂L^b**) e *o*-vanilina-4-clorobenzoil hidrazona (**H₂L^c**). A caracterização dos ligantes envolveu técnicas como ponto de fusão (p.f.), espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), vibracional na região do infravermelho médio (IV) e de absorção eletrônica no ultravioleta-visível (UV-Vis). Elucidada a estrutura, esses ligantes foram utilizados em reações de complexação com diferentes íons metálicos, resultando em sete complexos cristalinos inéditos, numerados de 1 a 7, os quais foram divididos em três grupos específicos: **I**) (1) $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{L}^{\text{a}})_2(\text{Cl})_2] \cdot \frac{2}{3}(\text{CH}_3\text{OH}) \cdot \frac{2}{3}(\text{H}_2\text{O})$; (2) $[\text{Cd}(\text{H}_2\text{L}^{\text{a}})_2(\text{NO}_3)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$; **II**) (3) $[\text{Fe}(\text{HL}^{\text{b}})(\text{Cl})_2(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})] \cdot (\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})$; (4) $[\text{Co}_2(\text{HL}^{\text{b}})_2(\text{CH}_3\text{OH})_4](\text{NO}_3)_2 \cdot 2(\text{CH}_3\text{OH})$; (5) $[\text{Cu}_2(\text{HL}^{\text{b}})_2(\text{ClO}_4)_2] \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$; **III**) (6) $[\text{Cu}(\text{HL}^{\text{c}})(\text{CH}_3\text{OH})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)$ e (7) $[\text{Cd}_2(\text{HL}^{\text{c}})_2(\text{NO}_3)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2] \cdot 4(\text{CH}_3\text{OH})$. A análise estrutural dos complexos monocristalinos por difração de raios X (DRX) revelou informações detalhadas, incluindo a esfera de coordenação dos metais, a presença de contra íons e moléculas de solvente, interações intramoleculares e intermoleculares. Por espectroscopia no IV, informações sobre as vibrações moleculares corroboraram com os dados cristalográficos, evidenciando os pontos de coordenação do ligante com os metais, como as bandas de estiramento C=O e C=N que foram deslocadas de aproximadamente 1650 cm⁻¹ e 1620 cm⁻¹, respectivamente, nos espectros dos ligantes para menores números de onda naqueles complexos onde a coordenação ocorreu de forma tridentada. Além disso, por essa técnica foi possível observar as vibrações de estiramento, características dos íons nitrato nos complexos **2**, **4**, **6** e **7** e do íon perclorato no complexo **5**. A espectroscopia na região do UV-Vis revelou bandas características das transições intra-ligante $\pi \rightarrow \pi^*$ em torno de 300 nm, provenientes dos anéis aromáticos da estrutura do ligante e transições $n \rightarrow \pi^*$ em torno de 330 nm. Além de transferências de carga ocorrendo entre ligante e metal na região de 400 nm nos espectros dos complexos. Estudo biológico dos complexos foi realizado empregando o DNA de timo de bezerro (CT-DNA). O estudo por titulação espectroscópica e viscosidade revelaram a presença de interação intercalativa DNA-complexo, destacando-as como moderada com valores de K_b na ordem variando de 10⁴-10⁵ L mol⁻¹, além de apresentarem hipocromismo significativamente maior em comparação com os ligantes livres, indicando que a complexação resultou em interação mais forte com o DNA. Os coeficientes de partição, com valores positivos de log P, obtidos em água e *n*-octanol, sugerem potencial para a fácil permeação desses complexos através de membranas biológicas, indicando uma preferência notável pela fase orgânica, semelhante a lipídios. Essa característica é vantajosa no desenvolvimento e design de medicamentos, especialmente quando os compostos necessitam de um acesso eficiente a alvos intracelulares.

Palavras-chave: Monocristal, Metalofármaco, Interação complexo-DNA.

ABSTRACT

In this work, three acylhydrazone Schiff base ligands were synthesized: salicylaldehyde-isonicotinoyl hydrazone ($\text{H}_2\text{L}^{\text{a}}$), salicylaldehyde-4-chlorobenzoyl hydrazone ($\text{H}_2\text{L}^{\text{b}}$) and *o*-vanillin-4-chlorobenzoyl hydrazone ($\text{H}_2\text{L}^{\text{c}}$). The characterization of the ligands involved techniques such as melting point (m.p.), nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy, vibrational spectroscopy in the mid-infrared region (IR) and electronic absorption in the ultraviolet-visible (UV-Vis). Once the structure was elucidated, these ligands were used in complexation reactions with different metal ions, resulting in seven unprecedented crystalline complexes, numbered from **1** to **7**, which were divided into three specific groups: **I**) (1) $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{L}^{\text{a}})_2(\text{Cl})_2] \cdot \frac{2}{3}(\text{CH}_3\text{OH}) \cdot \frac{2}{3}(\text{H}_2\text{O})$; (2) $[\text{Cd}(\text{H}_2\text{L}^{\text{a}})_2(\text{NO}_3)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$; **II**) (3) $[\text{Fe}(\text{HL}^{\text{b}})(\text{Cl})_2(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})] \cdot (\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})$; (4) $[\text{Co}_2(\text{HL}^{\text{b}})_2(\text{CH}_3\text{OH})_4](\text{NO}_3)_2 \cdot 2(\text{CH}_3\text{OH})$; (5) $[\text{Cu}_2(\text{HL}^{\text{b}})_2(\text{ClO}_4)_2] \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$; **III**) (6) $[\text{Cu}(\text{HL}^{\text{c}})(\text{CH}_3\text{OH})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)$ and (7) $[\text{Cd}_2(\text{HL}^{\text{c}})_2(\text{NO}_3)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2] \cdot 4(\text{CH}_3\text{OH})$. Structural analysis of single-crystalline complexes by X-ray diffraction (XRD) revealed detailed information, including the metal coordination sphere, the presence of counter ions and solvent molecules, intramolecular and intermolecular interactions. Using IR spectroscopy, information about molecular vibrations corroborated the crystallographic data, highlighting the points of coordination of the ligand with the metals, such as the C=O and C=N stretching bands that were displaced by approximately 1650 cm^{-1} and 1620 cm^{-1} , respectively, in the ligand spectra for lower wavenumbers in those complexes where coordination occurred in a tridentate manner. Furthermore, using this technique it was possible to observe the stretching vibrations, characteristic of the nitrate ions in complexes **2**, **4**, **6** and **7** and of the perchlorate ion in complex **5**. Spectroscopy in the UV-Vis region revealed characteristic bands of the intra- $\pi \rightarrow \pi^*$ ligand around 300 nm, coming from the aromatic rings of the ligand structure and $n \rightarrow \pi^*$ transitions around 330 nm. In addition to charge transfers occurring between ligand and metal in the 400 nm region in the spectra of the complexes. Biological study of the complexes was carried out using calf thymus DNA (CT-DNA). The study by spectroscopic titration and viscosity revealed the presence of intercalative DNA-complex interactions, highlighting them as moderate with K_b values ranging from 10^4 - 10^5 L mol^{-1} , in addition to showing significantly greater hypochromism compared to free ligands, indicating that complexation resulted in stronger interaction with DNA. The partition coefficients, with positive log *P* values, obtained in water and *n*-octanol, suggest potential for easy permeation of these complexes through biological membranes, indicating a notable preference for the organic phase, similar to lipids. This characteristic is advantageous in drug development and design, especially when compounds require efficient access to intracellular targets.

Keywords: Single crystal, Metallopharmaceutical, Complex-DNA interaction.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Reação de obtenção de uma acilhidrazona.-----	22
Figura 2. Formas tautoméricas ceto-amina e enol-imino de ligantes N-acilhidrazonas.-----	23
Figura 3. Representação da estrutura molecular do complexo obtido por Jiang e colaboradores.-----	24
Figura 4. Representação da estrutura molecular do complexo obtido por Xu.-----	25
Figura 5. Reação de obtenção de complexos de Ag^{I} com diferentes ligantes acilhidrazonas. -	26
Figura 6. Representação da estrutura molecular do complexo obtido por Burgos-Lopez e colaboradores.-----	27
Figura 7. Ilustração da estrutura de dupla hélice do DNA.-----	31
Figura 8. Representação esquemática dos possíveis modos de interação complexo-DNA. ----	31
Figura 9. Representação da estrutura molecular dos complexos a) $[\text{Fe}(\text{HL})(\text{Cl})_2(\text{H}_2\text{O})]_n$ e b) $[\text{Ni}_2(\text{L})_2(\text{phen})_2]_n$, obtidos por Li e colaboradores, onde H_2L : o-vanillin-isonicotinoil hidrazona, phen: 1,10-fenantroline.-----	35
Figura 10. Representação da estrutura molecular dos complexos a) $\{[\text{Cd}(\text{L})(\text{NO}_2)(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})] \cdot (\text{H}_2\text{O})\}_n$ e b) $[\text{Cd}(\text{L})(\text{CH}_3\text{COO})(\text{H}_2\text{O})]_n$, obtidos por Khandar e colaboradores, onde HL = 2-piridinocarbaldeído-isonicotinoil hidrazona.-----	36
Figura 11. Representação da estrutura molecular do complexo $[\text{Cu}(\text{L})(\text{Cl})(\text{CH}_3\text{OH})]$ obtido por Alagesan e colaboradores, onde HL : 2-acetilpiridina benzoil hidrazona.-----	37
Figura 12. Representação esquemática para obtenção dos ligantes $\text{H}_2\text{L}^{\text{a}}$ a $\text{H}_2\text{L}^{\text{c}}$ e complexos 1 a 7 , agrupados em 03 grupos (I a III). Para maior clareza, a estequiometria foi omitida.-----	41
Figura 13. Reação de obtenção do ligante salicilaldeído-isonicotinoil hidrazona ($\text{H}_2\text{L}^{\text{a}}$), via reação de condensação entre a isoniazida e aldeído salicílico.-----	42
Figura 14. Reação de obtenção do complexo 1 .-----	42
Figura 15. Reação de obtenção do complexo 2 .-----	43
Figura 16. Reação de obtenção do ligante salicilaldeído-4-clorobenzoil hidrazona ($\text{H}_2\text{L}^{\text{b}}$) via reação de condensação entre a 4-clorobenzohidrazida e aldeído salicílico.-----	43
Figura 17. Reação de obtenção do complexo 3 .-----	44
Figura 18. Reação de obtenção do complexo 4 .-----	44
Figura 19. Reação de obtenção do complexo 5 .-----	45
Figura 20. Reação de obtenção do ligante o-vanilina-4-clorobenzoil hidrazona ($\text{H}_2\text{L}^{\text{c}}$) via reação de condensação entre a 4-clorobenzohidrazida e o-vanilina.-----	45
Figura 21. Reação de obtenção do complexo 6 .-----	46
Figura 22. Reação de obtenção do complexo 7 .-----	46
Figura 23. Espectro de RMN de ^1H do ligante $\text{H}_2\text{L}^{\text{a}}$ em $\text{DMSO}-d_6$ a 300,15 MHz.-----	50
Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C do ligante $\text{H}_2\text{L}^{\text{a}}$ em $\text{DMSO}-d_6$ a 75,47 MHz.-----	51
Figura 25. Espectro de RMN de DEPT-135 do ligante $\text{H}_2\text{L}^{\text{a}}$ em $\text{DMSO}-d_6$ a 75.47 MHz.----	51
Figura 26. Representação da esfera de coordenação do complexo 1 . Para maior clareza, foram omitidos os solvatos.-----	52
Figura 27. Representação da ligação de hidrogênio entre as moléculas do ligante e solvatos do complexo 1 . Operação de simetria: ($\cdot$) -x, 1-y, z.-----	53
Figura 28. Representação das interações intermoleculares do complexo 1 . Operadores de simetria: ($\cdot$) -x, 1-y, z. Para maior clareza, foram omitidos os solvatos.-----	54
Figura 29. a) Operadores de simetria contidos na cela unitária ortorrômbica vinculada ao grupo espacial Pnn2, b) projeção do conteúdo da cela unitária ortorrômbica do composto 1 na direção cristalográfica [0 0 1].-----	55

Figura 30. Representação da estrutura molecular do complexo 2 . Operação de simetria: ($\bar{1}$) 1-x, 1-y, 2-z.-----	56
Figura 31. Representação das interações intermoleculares do complexo de cádmio 2 . Operação de simetria: ($\bar{1}$)1-x, 1- y, 2-z.-----	56
Figura 32. a) Operadores de simetria contidos na cela unitária triclínica vinculada ao grupo espacial P1, e b) projeção do conteúdo da cela unitária triclínica do composto 2 na direção cristalográfica [1 0 0]. -----	57
Figura 33. a) Espectros de absorção na região do IV para os compostos do grupo I na região entre 4000 – 400 cm ⁻¹ ; b) Espectros expandidos na região entre 1750 - 400 cm ⁻¹ -----	58
Figura 34. Sobreposição dos espectros eletrônicos para os complexos do grupo I em DMSO. 60	
Figura 35. Espectro de RMN de ¹ H do Ligante H₂L^b em DMSO-d ₆ a 300,15 MHz. -----	62
Figura 36. Espectro de RMN de ¹³ C do Ligante H₂L^b em DMSO-d ₆ a 75,47 MHz.-----	63
Figura 37. Representação da estrutura molecular do complexo 3 . -----	64
Figura 38. Representação das ligações de hidrogênio entre as moléculas do complexo 3 .-----	65
Figura 39. Representação das interações de ligação de hidrogênio entre os átomos de cloro e hidrogênio amídico para o complexo 3 . Para fins de clareza, os átomos de carbono e hidrogênio do etanol coordenado e o etanol solvato foram omitidos.-----	65
Figura 40. a) Operadores de simetria contidos na cela unitária monoclinica vinculada ao grupo espacial P2, b) projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do composto 3 na direção cristalográfica [0 1 0]. Para maior clareza, foram omitidos os átomos de hidrogênio e solvatos. -----	66
Figura 41. Representação da estrutura molecular e interações do complexo 4 . Operação de simetria: ($\bar{1}$) 1-x, 1-y, 1-z-----	67
Figura 42. a) Operadores de simetria contidos na cela unitária triclínica vinculada ao grupo espacial P1; b) projeção do conteúdo da cela unitária triclínica do composto 4 na direção cristalográfica [1 0 0]. Para fins de clareza, foram omitidos átomos de hidrogênio. -----	67
Figura 43. Representação da estrutura molecular do complexo 5 . -----	68
Figura 44. a) Operadores de simetria contidos na cela unitária monoclinica vinculada ao grupo espacial P2 ₁ /c, b) projeção do conteúdo da cela unitária triclínica do composto 5 na direção cristalográfica [0 0 1]. Para maior clareza, foram omitidos os átomos de hidrogênio. -----	69
Figura 45. a) Espectros de absorção na região do IV para os compostos do grupo II na região entre 4000 – 400 cm ⁻¹ ; b) Espectros expandidos na região entre 1750 - 400 cm ⁻¹ -----	70
Figura 46. Espectros no UV-Vis para os compostos do grupo II em DMSO.-----	72
Figura 47. Espectro de RMN de ¹ H do Ligante H₂L^c em DMSO-d ₆ a 300,15 MHz. -----	74
Figura 48. Espectro de RMN de ¹³ C do Ligante H₂L^c em DMSO-d ₆ a 75,47 MHz. -----	74
Figura 49. Representação da estrutura molecular do complexo 6 . -----	75
Figura 50.a) Operadores de simetria contidos na cela unitária triclínica vinculada ao grupo espacial P1, b) projeção do conteúdo da cela unitária triclínica do composto 6 na direção cristalográfica [1 0 0]. Para maior clareza, foram omitidos os átomos de hidrogênio e contra- ções da estrutura. -----	76
Figura 51. Representação da estrutura molecular do complexo 7 . Para maior clareza, foram omitidos os solvatos Operação de simetria: ($\bar{1}$) 1-x,1-y, 1-z. -----	77
Figura 52. a) Operadores de simetria contidos na cela unitária monoclinica vinculada ao grupo espacial P2 ₁ /c, b) projeção do conteúdo da cela unitária triclínica do composto 7 na direção cristalográfica [0 0 1]. Para melhor clareza foram omitidos os átomos de hidrogênio.-----	77
Figura 53. a) Espectros de absorção na região do IV para os compostos do grupo III na região entre 4000 - 400 cm ⁻¹ ; b) Espectros expandidos na região entre 1750 - 400 cm ⁻¹ .-----	78

- Figura 54.** Espectros no UV-Vis para os compostos do grupo III em DMSO. ----- 80
- Figura 55.** Espectros de titulações espectroscópicas e seus respectivos gráficos de $[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ vs. $[\text{DNA}]$: **a)** H_2L^a ; **b)** 1 e **c)** 2 com o CT-DNA, em pH 7,4. ----- 81
- Figura 56.** Espectros de titulações espectroscópicas e seus respectivos gráficos de $[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ vs. $[\text{DNA}]$: **a)** H_2L^b ; **b)** 3; **c)** 4 e **d)** 5 com o CT-DNA, em pH 7,4. ----- 82
- Figura 57.** Espectros de titulações espectroscópicas e seus respectivos gráficos de $[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ vs. $[\text{DNA}]$: **a)** H_2L^c ; **b)** 6 e **c)** 7 com o CT-DNA, em pH 7,4. ----- 82
- Figura 58.** Efeito do incremento da concentração dos compostos sob a viscosidade relativa do CT-DNA a 25°C. **a)** grupo I; **b)** grupo II e **c)** grupo III. ----- 85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Testes de zona de inibição do crescimento e valores de concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos contra diferentes bactérias. -----	25
Tabela 2. Alguns parâmetros para a classificação de ligações de hidrogênio (D-H...A).-----	53
Tabela 3. Atribuições das principais frequências vibracionais (cm^{-1}) para os complexos do grupo I. -----	59
Tabela 4. Dados dos espectros eletrônicos dos compostos do grupo I.-----	61
Tabela 5. Comprimentos de ligações (em Å) selecionados.-----	64
Tabela 6. Ligações de hidrogênio presentes no complexo 3. -----	65
Tabela 7. Comprimentos de ligações (em Å) selecionados.-----	69
Tabela 8. Atribuições das frequências vibracionais (cm^{-1}) dos compostos do grupo II. -----	71
Tabela 9. Atribuições no UV-Vis para os compostos do grupo II.-----	73
Tabela 10. Atribuições das frequências vibracionais (cm^{-1}) do grupo III. -----	79
Tabela 11. Dados dos espectros eletrônicos dos compostos do grupo III. -----	80
Tabela 12. Resultados obtidos para as constantes de interação com o DNA para os compostos sintetizados. -----	84
Tabela 13. Coeficiente de partição (log P) para os compostos do grupo I, II e III. -----	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A: Adenina;	UV-Vis: Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível;
A: Átomo aceptor de hidrogênio;	Vs.: <i>Versus</i> ;
CIM: Concentração inibitória mínima.	δ : Vibrações de deformação angular no plano;
CT-DNA: Calf thymus DNA (DNA de timo de bezerro);	ϵ : Absortividade molar;
D: Átomo doador de hidrogênio;	ϵ_a : Coeficiente de extinção aparente;
DNA: Ácido desoxirribonucleico;	ϵ_b : Absortividade molar do complexo ligado ao DNA;
DRX: Difractometria de raios X;	ϵ_f : Absortividade molar do complexo livre;
EI: Eletrodo impresso;	η : Viscosidade específica da solução de DNA na presença dos complexos;
EROs: Espécies reativas de oxigênio;	η_0 : Viscosidade específica da solução de DNA;
G: Guanina;	λ : Comprimento de onda;
H ₂ L ^a : Salicilaldeído-isonicotinoil hidrazona;	ν : Vibrações de estiramento;
H ₂ L ^b : Salicilaldeído-4-clorobenzoil hidrazona;	
H ₂ L ^c : <i>o</i> -vanilina-4-clorobenzoil hidrazona;	
Him: Imidazol;	
HSA: Albumina sérica humana;	
IV: Espectroscopia vibracional/rotacional na região do infravermelho médio;	
K _b : Constante de ligação com o DNA;	
Log P: Coeficiente de partição;	
OMS: Organização Mundial da Saúde;	
p.f.: Ponto de Fusão;	
phen: 1,10-fenantrolina;	
ppm: Partes por milhão;	
RMN: Ressonância magnética nuclear;	
T: Timina	
TCLM: Transferência de carga do ligante para o metal;	
TCML: Transferência de carga do metal para o ligante;	
TMS: Tetrametilsilano;	

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO -----	19
2.	OBJETIVOS -----	21
2.1	Objetivos gerais -----	21
2.2	Objetivos específicos -----	21
3.	REVISÃO DA LITERATURA -----	22
3.1	Bases de Schiff -----	22
3.2	Complexos metálicos com acilhidrazonas -----	22
3.3	Metais, bioatividades e propriedades farmacológicas -----	27
3.3.1	Ferro -----	27
3.3.2	Cobalto -----	28
3.3.3	Cobre -----	28
3.3.4	Zinco -----	29
3.3.5	Cádmio -----	30
3.4	Interação complexo-DNA -----	30
3.4.1	Titulação espectroscópica com o DNA por UV-Vis -----	33
3.4.2	Medidas de viscosidade para avaliação da interação -----	34
3.4.3	Interação de complexos acilhidrazonas com o DNA -----	34
3.5	Coeficiente de partição (log P) -----	37
4.	PARTE EXPERIMENTAL -----	39
4.1	Reagentes -----	39
4.2	Instrumentação -----	39
	<i>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear</i> -----	39
	<i>Difratometria de raios X</i> -----	39
	<i>Espectroscopia vibracional na região do infravermelho médio</i> -----	40
	<i>Espectroscopia de absorção eletrônica na região do ultravioleta-visível</i> -----	40
4.3	Síntese dos ligantes e complexos -----	40
4.3.1	Síntese do ligante H_2L^a e os complexos 1 e 2 -----	42
	<i>Síntese do ligante salicilaldeído-isonicotinóil hidrazona (H_2L^a)</i> -----	42
	<i>Síntese do complexo 1 $[Zn(H_2L^a)_2(Cl)_2] \cdot \frac{2}{3}(CH_3OH) \cdot \frac{2}{3}(H_2O)$</i> -----	42
	<i>Síntese do complexo 2 $[Cd(H_2L^a)_2(NO_3)_2(CH_3OH)_2]$</i> -----	43
4.3.2	Síntese do ligante H_2L^b e os complexos 3, 4 e 5 (grupo II) -----	43
	<i>Síntese do ligante salicilaldeído-4-clorobenzoil hidrazona (H_2L^b)</i> -----	43
	<i>Síntese do complexo 3 $[Fe(HL^b)(Cl)_2(CH_3CH_2OH)] \cdot (CH_3CH_2OH)$</i> -----	44

<i>Síntese do complexo 4</i> ($[Co_2(HL^b)_2(CH_3OH)_4](NO_3)_2 \cdot 2(CH_3OH)$)	44
<i>Síntese do complexo 5</i> ($[Cu_2(HL^b)_2(ClO_4)_2] \cdot 2(H_2O)$)	45
4.3.3 <i>Síntese do ligante H_2L^c e os complexos 6 e 7 (grupo III)</i>	45
<i>Síntese do ligante o-vanilina-4-clorobenzoil hidrazona (H_2L^c)</i>	45
<i>Síntese do complexo 6</i> ($[Cu(HL^c)(CH_3OH)(H_2O)](NO_3)$)	46
<i>Síntese do complexo 7</i> ($[Cd_2(HL^c)_2(NO_3)_2(CH_3OH)_2] \cdot 4(CH_3OH)$)	46
4.4 <i>Estudo de interação com o CT-DNA</i>	47
<i>Preparação da solução de DNA</i>	47
<i>Titulação espectroscópica</i>	47
<i>Medidas de viscosidade</i>	47
4.5 <i>Coeficiente de partição (log P)</i>	48
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
5.1 <i>Caracterização estrutural</i>	49
5.1.1 <i>Caracterização estrutural dos compostos do grupo I.</i>	49
<i>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear</i>	49
<i>Difratometria de raios X</i>	52
<i>Espectroscopia vibracional na região do IV</i>	57
<i>Espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV-Vis</i>	59
<i>Estudo de estabilidade em DMSO dos complexos</i>	61
5.1.2 <i>Caracterização estrutural dos compostos do grupo II.</i>	61
<i>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear</i>	61
<i>Difratometria de raios X</i>	63
<i>Espectroscopia vibracional na região do IV</i>	69
<i>Espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV-Vis</i>	71
5.1.3 <i>Caracterização estrutural dos compostos do grupo III.</i>	73
<i>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear</i>	73
<i>Difratometria de raios X</i>	75
<i>Espectroscopia vibracional na região do IV</i>	78
<i>Espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV-Vis</i>	79
5.2 <i>Estudos de interação com o DNA</i>	81
<i>Titulação espectroscópica</i>	81
<i>Medidas de viscosidade</i>	85
5.3 <i>Coeficiente de partição (log P)</i>	86
6. CONCLUSÕES	88
7. REFERÊNCIAS	89

8.	APÊNDICES -----	97
	APÊNDICE A – Dados de coleta e refinamento das estruturas cristalinas dos complexos 1-7.	97
	APÊNDICE B – Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C para estudo de estabilidade em DMSO. -----	100
	APÊNDICE C – Principais comprimentos e ângulos de ligação. -----	104
	APÊNDICE D – Espectros de absorção na região do UV-Vis. -----	108

1. INTRODUÇÃO

As bases de Schiff destacam-se pela sua notável versatilidade na inovação de ligantes, visto que a utilização de diferentes combinações de precursores durante o processo de síntese conduz à formação de moléculas inéditas. Essa flexibilidade, por conseguinte, possibilita a obtenção de uma ampla variedade de complexos metálicos, os quais podem ser sintetizados utilizando-se diversos meios reacionais. Portanto, é fundamental destacar essa versatilidade quando se pesquisa por novos compostos estáveis, com designs estruturais variados, bem como propriedades físico-químicas distintas. Essa perspectiva foi uma das motivações que impulsionaram o desenvolvimento deste trabalho, utilizando especificamente ligantes bases de Schiff, os quais são caracterizados pelo grupo funcional azometino ($-C=N-$). Dentro dessa extensa classe de compostos, o grupo azometino, aparentemente simples, formado geralmente pela condensação de compostos carbonílicos de aldeído ou cetona com aminas primárias, permite a utilização de uma ampla variedade de materiais de partida na síntese de novos ligantes. Isso inclui, por exemplo, o uso de precursores aromáticos, heterocíclicos, arílicos e alquílicos [1–6].

Dentre essa extensa classe de compostos, as hidrazonas, com estrutura contendo o fragmento $-C=N-NH-$, preparados a partir da condensação entre um derivado de "hidrazida" e um aldeído tem atraído considerável atenção em virtude de suas notáveis propriedades antifúngicas, antibacterianas, anti-inflamatórias e antidepressivas, entre outras [7]. Apesar da vasta literatura abordar a síntese e avaliação de inúmeros compostos com propriedades medicinais, a crescente resistência das cepas bacterianas reforça a constante necessidade de modificar e desenvolver novos medicamentos, inclusive aqueles que envolvem moléculas associadas a íons metálicos [4]. Além disso, a coordenação a metais tem ganhado destaque por muitas vezes apresentar propriedades de liberação lenta, repositório ou ação prolongada [8].

Diversos experimentos biológicos sugerem que o DNA seja o alvo intracelular básico dos agentes anticancerígenos devido à sua interação com pequenas moléculas que podem levar a impactos na estrutura e integridade do DNA, ocasionando a morte das células cancerígenas devido ao bloqueio da divisão celular [9, 10]. O reconhecimento das interações de complexos metálicos com o DNA é potencialmente útil no projeto de medicamentos quimioterápicos eficazes e agentes anticancerígenos potentes que podem identificar uma conformação ou local específico do DNA [11–16].

Como supracitado, a importância da química de complexos metálicos decorre das diversas aplicações que surgem da combinação das propriedades de metal e ligante. Entretanto, a realização de estudos envolvendo a síntese de compostos demanda uma caracterização detalhada

e precisa, sendo esta uma etapa crucial antes de avaliar o potencial farmacológico dos compostos, pois ela é essencial para identificar espécies como contra íons, moléculas de solvente, interações não covalentes, como ligações de hidrogênio, e o estado de oxidação do metal. Uma compreensão abrangente da estequiometria de cada composto, incluindo o design do complexo, facilita a correlação de insights fundamentais para uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos de sua atuação nos processos bioquímicos, além de implicar em um melhor entendimento da sua atividade/reactividade, assim como da dosagem correta a ser utilizada; auxilia na otimização da especificidade do tratamento e, paralelamente, possibilita estudos mais precisos sobre a toxicidade [2, 5, 6, 11, 17–21].

Nesse sentido, este trabalho visou a síntese e caracterização estrutural de complexos metálicos de ferro(III), cobalto(II), cobre(II), zinco(II) e cádmio(II) com diferentes ligantes acilhidrazonas. Além disso, investigou-se a interação desses complexos com o DNA de timo de bezerro (CT-DNA) por meio de técnicas como espectroscopia UV-Vis e viscosidade, bem como a determinação dos coeficientes de partição, para analisar a capacidade desses compostos em atravessar membranas lipídicas nos sistemas biológicos, permitindo assim avaliar sua viabilidade como potenciais candidatos para utilização como agentes terapêuticos ou biomateriais.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Os objetivos gerais deste trabalho consistiram em sintetizar ligantes acilhidrazonas, complexá-los com os íons metálicos Fe^{III} , Co^{II} , Cu^{II} , Zn^{II} e Cd^{II} , realizar a caracterização estrutural, avaliar a interação desses compostos com o DNA e realizar análise de lipofilicidade.

2.2 Objetivos específicos

I - Sintetizar o ligante $\text{H}_2\text{L}^{\text{a}}$: salicilaldeído-isonicotinoil hidrazona, via reação de condensação entre a isoniazida e aldeído salicílico;

II - Sintetizar o ligante $\text{H}_2\text{L}^{\text{b}}$: salicilaldeído-4-clorobenzoil hidrazona, via reação de condensação entre a 4-clorobenzohidrazida e aldeído salicílico;

III - Sintetizar o ligante $\text{H}_2\text{L}^{\text{c}}$: o-vanilina-4-clorobenzoil hidrazona, via reação de condensação entre a 4-clorobenzohidrazida e *orto*-vanilina;

IV - Complexar os ligantes utilizando sais metálicos de ferro(III), cobalto(II), cobre(II), zinco(II) e cádmio(II);

V – Caracterizar os compostos obtidos através de difratometria de raios X em monocristal (DRX), análise de ponto de fusão (p.f.), espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV), espectroscopia de absorção eletrônica na região ultravioleta-visível (UV-Vis) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C (RMN);

VI - Avaliar a interação dos compostos com o DNA de timo de bezerro (DNA *Calf thymus*), via métodos de UV-Vis e viscosidade;

VII - Avaliar a lipofilicidade dos compostos ($\log P$) pelo coeficiente de partição em água/octanol, pelo método *shake flask*.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Bases de Schiff

O termo base de Schiff deriva do nome do químico alemão Hugo Schiff, que, em 1864, foi o primeiro a descrever os produtos resultantes da reação de aminas primárias com compostos carbonílicos. São classificados como compostos que possuem grupos imina, também chamado azometina ($C=N$) contendo um grupo R' diferente de hidrogênio ligado ao nitrogênio, com fórmula mínima $R_2C=NR'$. Os compostos bases de Schiff são extensivamente estudados e utilizados em função de sua facilidade de síntese, rendimentos altos e versatilidade de suas propriedades estruturais e eletrônicas. Suas propriedades podem ser ajustadas e melhoradas de acordo com substituinte presente ou com o objetivo de aplicação desses compostos, que incluem sua utilização como pigmentos, corantes, catalisadores, anticorrosivos, sensores químicos além de apresentar propriedades antimicrobianas e outras diversas atividades biológicas como antitumoral, anticonvulsante, antifúngica, antivirais, anti-inflamatórias entre muitas outras [22–24].

Na química de coordenação, as bases de Schiff são consideradas agentes quelantes, capazes de se coordenar com íons metálicos por mais de um ponto da molécula, podendo ser ligantes bi, tri, tetra ou polidentados, formando compostos mais estáveis e de diferentes geometrias. Considera-se a ligação $C=N$ desses compostos o ponto crucial no desempenho em atividades biológicas, onde, por exemplo, o átomo de nitrogênio pode atuar formando ligações de hidrogênio com centros ativos de constituintes celulares, podendo assim provocar a inativação de processos biológicos, por isso as bases de Schiff tem sido um importante alvo na busca por novos complexos metálicos com potenciais terapêuticos [25, 26].

3.2 Complexos metálicos com acilhidrazonas

Os derivados que possuem o grupo doador $C=O$ são conhecidos como N-acilhidrazonas, destacando-se como ligantes altamente atraentes na química de coordenação. Além disso, são de fácil preparação, proporcionando excelentes rendimentos pela condensação de hidrazidas com aldeídos ou cetonas, conforme ilustrado na Figura 1 [25, 27].

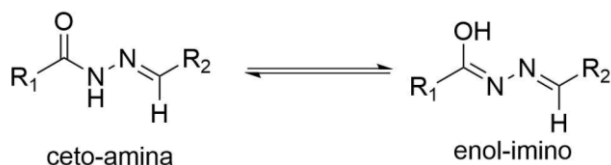
Figura 1. Reação de obtenção de uma acilhidrazona.



Fonte: Própria autora, 2024.

Uma característica importante desses compostos é a presença da funcionalidade amida $-(H)NC=O$, que permite a existência de equilíbrio tautomérico entre as formas ceto-amina e enol-imino (Figura 2). No entanto, o equilíbrio é frequentemente observado em solução, enquanto no estado sólido estas hidrazonas são geralmente obtidas na forma amida tautomérica [28].

Figura 2. Formas tautoméricas ceto-amina e enol-imino de ligantes N-acilhidrazonas.



Fonte: Própria autora, 2024.

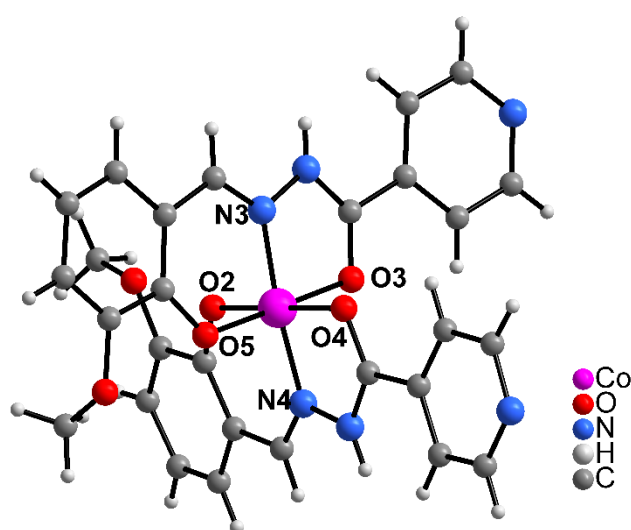
Este tipo de ligante é conhecido por sua flexibilidade e demonstra maior estabilidade quando comparado às iminas das bases de Schiff. Ao apresentar uma variedade de modos de coordenação, esses ligantes são considerados excelentes candidatos para a criação de compostos supramoleculares [22–24], frequentemente desempenhando funções como ligantes quelantes ou de ponte por meio de seus átomos de nitrogênio e oxigênio.

A incorporação de anéis aromáticos em sua estrutura torna as acilhidrazonas ligantes propícios como espaçadores para materiais orgânicos-inorgânicos. Essa característica não apenas possibilita atuar como doadores ou aceptores de ligações de hidrogênio, mas também oferece sítios para interações de empilhamento π - π , resultando em uma estrutura supramolecular atraente quando coordenada com íons metálicos. Ademais, as hidrazonas e seus complexos de coordenação têm atraído significativa atenção na pesquisa devido à sua diversidade de aplicações, como sensores moleculares [29], catalisadores [25, 30–32], propriedades magnéticas [33], e um amplo espectro de atividades biológicas (antimicrobiana [34, 35], anticonvulsivante [36], antitubercular [18, 34], anticancerígeno [37] e anti-inflamatório [38]).

Algumas complexações com ligantes derivados da isoniazida já são relatados na literatura, principalmente aplicados na área da bioinorgânica, isso porque a isoniazida é um composto bastante conhecido, identificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um fármaco primário. A isoniazida é utilizada no tratamento de todas as formas de tuberculose causadas por cepas de *Mycobacterium tuberculosis*. Sua função é inibir a produção do ácido micólico, um componente importante da parede de micobactérias deste tipo [34, 35].

Nesse sentido, Jiang e colaboradores [39] realizaram a complexação do ligante acilhidrazona derivado de isoniazida e *orto*-vanilina com cloreto de cobalto, seguida pela avaliação de sua atividade antibacteriana contra *Schizosaccharomyces pombe*. A estrutura cristalina do complexo obtido mostra que houve a coordenação de dois ligantes de forma tridentada ao Co^{II} , resultando em uma geometria octaédrica ligeiramente distorcida com dois átomos de oxigênio fenólicos (O2 e O5) e dois átomos de oxigênio da porção amida (O3 e O4) coordenados no plano equatorial e mais dois átomos de nitrogênio azometínico (N3 e N4) coordenados ocupando o sítio axial, conforme pode ser visto na Figura 3.

Figura 3. Representação da estrutura molecular do complexo obtido por Jiang e colaboradores.



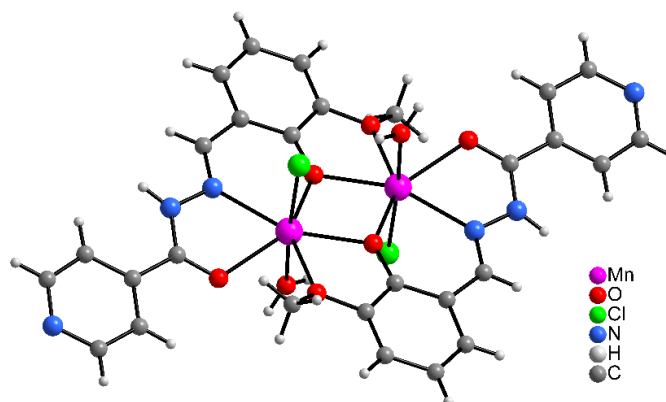
Fonte: [39].

O teste antibacteriano demonstrou que o complexo possui eficiência de inibição significativamente maior contra *S. pombe* do que a base de Schiff em sua forma livre, com valores de concentração inibitória média de $1,07 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ enquanto o ligante foi $1,18 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$. Esses resultados estão de acordo com o esperado, visto que os efeitos biológicos dos complexos derivados das hidrazonas tendem a ter respostas promissoras em comparação com efeitos de ligantes não coordenados [39].

Partindo-se deste mesmo conceito, Xu [40] também relatou a síntese de um novo complexo de manganês com o mesmo ligante, porém agora trata-se de um complexo com estrutura dinuclear centrossimétrico, obtido pela reação entre o ligante acilhidrazona e cloreto de manganês. O ligante coordena-se ao íon de Mn^{II} através do átomo de oxigênio fenólico desprotonado, átomo de nitrogênio imínico e átomo de oxigênio da porção metóxi, que atua em ponte, unindo os dois centros metálicos. A esfera de coordenação dos metais é completada com

mais um átomo de cloro e um átomo de oxigênio da molécula de água, conferindo-lhes uma geometria bipiramidal pentagonal, conforme Figura 4.

Figura 4. Representação da estrutura molecular do complexo obtido por Xu.



Fonte: [40].

A eficácia antibacteriana do ligante acilhidrazona, do complexo de manganês e da Gentamicina, um antibiótico utilizado como referência, foi avaliada em relação às bactérias *Staphylococcus aureus*, *Bacillus anthracis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus agalactiae*. Os testes foram realizados mediante a medição da zona de inibição de crescimento e a determinação dos valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM). Os resultados revelaram que o complexo demonstrou atividades comparáveis contra *Bacillus anthracis*, destacando-se com resultados superiores na medição da zona de inibição de crescimento contra *Pseudomonas aeruginosa* e, principalmente, *Streptococcus agalactiae* em comparação com a Gentamicina, conforme dados evidenciados na Tabela 1.

Tabela 1. Testes de zona de inibição do crescimento e valores de concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos contra diferentes bactérias.

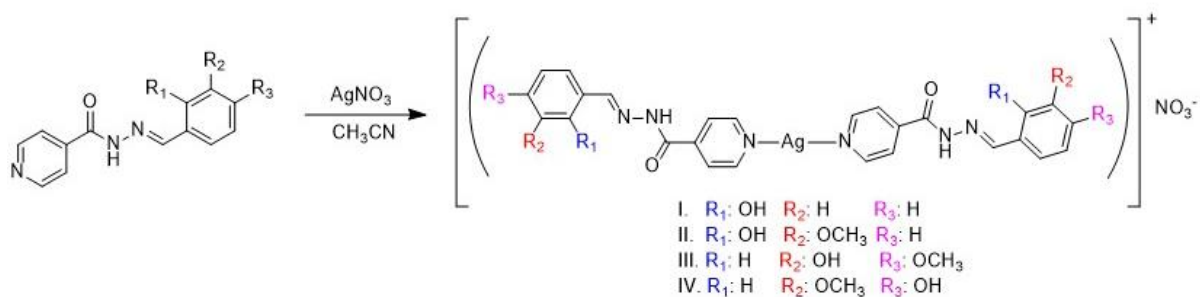
Bactérias	Zona de inibição de crescimento / mm			CIM / mg mL ⁻¹		
	H ₂ L	Complexo	Gentamicina	H ₂ L	Complexo	Gentamicina
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	25	30	25	12,5	3,5
<i>Bacillus anthracis</i>	20	40	35	12,5	3,125	3,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	30	17	12,5	6,25	4,0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	15	30	15	25	6,25	20,0

CIM: Concentração Inibitória Mínima; H₂L: o-vanilina-isonicotinoil hidrazona.

Fonte: [40].

Em 2021, Santos e colaboradores [20] descreveram a síntese, caracterização e ensaios biológicos de derivados de N-acilhidrazonas, juntamente com seus complexos correspondentes de prata(I). As sínteses foram conduzidas utilizando os ligantes N-acilhidrazonas, com a adição subsequente de nitrato de prata em uma proporção de 2:1. Através das análises por espectroscopia de infravermelho, UV-Vis e da estrutura cristalina obtida por difração de raios X, foi possível constatar que a coordenação do íon Ag^{I} ocorreu por meio do átomo de nitrogênio presente no anel piridínico, conforme ilustrado na Figura 5.

Figura 5. Reação de obtenção de complexos de Ag^{I} com diferentes ligantes acilhidrazonas.

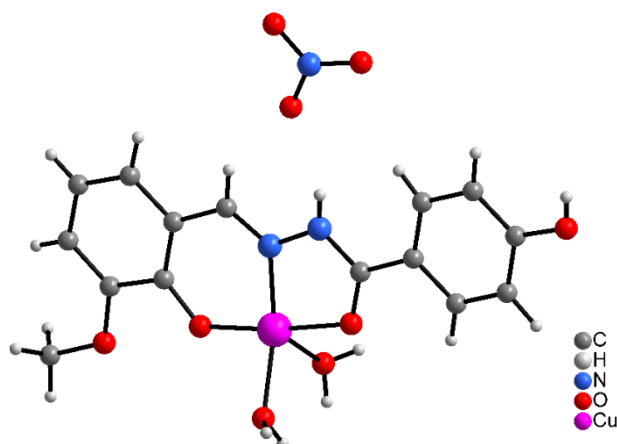


Fonte: [20].

Nos testes, alguns dos compostos sintetizados apresentaram valores CIM contra *M. tuberculosis* inferiores a $0,098 \mu\text{g mL}^{-1}$, mostrando resultados comparáveis com medicamentos utilizados na terapia antituberculose. Além disso, os compostos mostraram atividades promissoras mesmo contra cepas clínicas de *M. tuberculosis* multirresistentes.

Burgos-Lopez e colaboradores [28] descreveram a síntese de um novo complexo catiônico de cobre, utilizando nitrato de cobre e um ligante N-acilhidrazona derivado de 4-hidroxibenzohidrazida e *orto*-vanilina. A estrutura cristalina do complexo foi elucidada por difração de raios X, onde, em conjunto com outras técnicas, evidenciou-se que a hidrazona coordena-se ao íon cobre(II) por meio de seus átomos doadores O, N, O. Os outros dois sítios de coordenação são ocupados pelos átomos de oxigênio de duas moléculas de água, apresentando uma distância de ligação axial maior que a equatorial, o que estabelece uma geometria quadrática piramidal distorcida. Vale ressaltar ainda a presença do contra-íon nitrato, conforme ilustrado na Figura 6.

Figura 6. Representação da estrutura molecular do complexo obtido por Burgos-Lopez e colaboradores.



Fonte: [28].

A citotoxicidade do complexo, assim como a do ligante e do íon cobre(II), foi avaliada *in vitro* em cinco linhagens celulares de câncer humano, incluindo pulmão, osso, mama e leucemia. Os testes confirmaram que o complexo de cobre inibe a viabilidade das cinco linhagens celulares de maneira dose-dependente, apresentando uma potência superior em comparação ao ligante e ao íon cobre(II) livre.

3.3 Metais, bioatividades e propriedades farmacológicas

3.3.1 Ferro

O ferro é um elemento essencial para a vida e desempenha papéis cruciais em diversas funções biológicas e processos metabólicos. Como um dos metais mais abundantes no organismo humano, o ferro é vital para a homeostase e funcionamento adequado das células [41].

Historicamente, o ferro tem sido reconhecido por seu papel no transporte de oxigênio pelo sangue, sendo um componente essencial da hemoglobina nas células vermelhas. Essa função é essencial para a respiração celular e o fornecimento de oxigênio aos tecidos do corpo. Além disso, o ferro está envolvido em processos enzimáticos essenciais, incluindo a síntese de DNA, metabolismo energético e detoxificação celular [42].

A regulação cuidadosa dos níveis de ferro é importante, uma vez que a deficiência ou o excesso desse metal podem ter sérias implicações para a saúde. A deficiência de ferro pode levar à anemia, causando fadiga, fraqueza e comprometimento do sistema imunológico. Por outro lado, o acúmulo excessivo de ferro no organismo, conhecido como hemocromatose, pode resultar em danos aos órgãos e tecidos devido ao estresse oxidativo [41, 42].

O ferro tem sido alvo de investigações na busca por terapias farmacológicas. Compreender a interação do ferro com moléculas orgânicas e seu papel em processos bioquímicos é fundamental para o desenvolvimento de compostos seguros e eficazes. Formulações farmacêuticas contendo ferro são amplamente utilizadas no tratamento de condições como anemia ferropriva, exemplificando o papel crucial desse elemento na medicina. A coordenação de moléculas orgânicas com potencial atividade farmacológica ao ferro é uma estratégia promissora para avanços na área da química medicinal [43].

3.3.2 Cobalto

O cobalto destaca-se como um elemento de grande relevância para a saúde humana. Como parte integrante de complexos metálicos e enzimas, o cobalto exerce papéis cruciais em sistemas biológicos, contribuindo para a manutenção da saúde e do funcionamento adequado das células.

No contexto biológico, o cobalto é notadamente um componente essencial da vitamina B12 (Cobalamina), uma molécula indispensável para o metabolismo celular. A vitamina B12 é indispensável na síntese de ácidos nucleicos, no desenvolvimento de células sanguíneas e na manutenção do sistema nervoso. A falta de cobalto na dieta pode levar a deficiências desta vitamina, resultando em condições como anemia perniciosa [44, 45].

Além de sua importância nutricional, o cobalto também é explorado na medicina. Compostos de cobalto são utilizados em algumas terapias médicas, principalmente na produção de radiofármacos para diagnóstico e tratamento de câncer. A radioterapia com cobalto-60 é um exemplo notável dessa aplicação, sendo empregada para tratar tumores cancerígenos [45, 46]. Em 1998, Epstein e colaboradores [47] relataram que o complexo de cobalto CTC-96 era eficaz no tratamento da ceratite herpética epitelial, uma das principais causas de cegueira em países desenvolvidos.

Embora seja essencial em quantidades adequadas, a exposição excessiva ao cobalto pode ter efeitos tóxicos, especialmente em sua forma metálica. A inalação ou ingestão prolongada de altas concentrações de cobalto pode causar danos aos pulmões, coração, rins e sistema nervoso [48].

3.3.3 Cobre

O cobre também é um elemento metálico essencial que desempenha papéis cruciais em uma variedade de processos biológicos e fisiológicos. Sua presença é vital para a manutenção da saúde e do funcionamento adequado do organismo humano, sendo necessário em quantidades apropriadas para o correto desenvolvimento e funcionamento das células.

Dentro do corpo humano, o cobre atua como um cofator em diversas enzimas envolvidas em processos fundamentais, como a produção de energia, a formação de tecidos conectivos e a síntese de neurotransmissores. Além disso, o cobre desempenha um papel fundamental na metabolização do ferro e na formação de hemoglobina, contribuindo assim para o transporte eficiente de oxigênio no sangue [49].

A deficiência de cobre pode levar a uma série de problemas de saúde, incluindo anemia, fragilidade óssea e comprometimento do sistema imunológico. Por outro lado, níveis excessivos de cobre no organismo podem resultar em toxicidade, causando sintomas como náuseas, vômitos e danos hepáticos [50].

Além de sua importância para a saúde humana, o cobre tem aplicações na medicina. Compostos de coordenação contendo o cobre são agentes terapêuticos antitumorais promissores que atuam por vários mecanismos, como inibição da atividade proteassoma, atividade telomerase, formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), intercalação com DNA, paraptose, entre outros, além de apresentarem estudos mostrando sua eficácia no tratamento de infecções virais, doenças inflamatórias e infecções microbianas por múltiplos mecanismos de ação [49].

3.3.4 Zinco

O zinco é reconhecido como um elemento essencial para plantas, animais e microorganismos, sendo o segundo metal de transição mais abundante no organismo humano. Sua presença é vital nos ossos, músculos e diversos órgãos. O zinco é um componente estrutural e funcional essencial em diversas macromoléculas e reações enzimáticas, caracterizando como o único metal presente em todas as seis classes de enzimas (oxirredutases, transferases, hidrolases, liases, isomerases e ligases). O zinco possui baixa toxicidade em humanos, sendo sua deficiência associada a problemas como retardo de crescimento, hipogonadismo em homens e perda de apetite [51].

Ele também é reconhecido por inibir o crescimento de certas bactérias, como *Escherichia coli* e *Streptococcus faecalis*. Além de seu papel em processos biológicos, o zinco tem uma longa história de uso medicinal, sendo empregado desde a antiguidade, notadamente na forma de óxido de zinco para cicatrização de feridas e queimaduras [52, 53].

Devido à sua baixa toxicidade e importância para a saúde, o zinco tem sido alvo de estudos para o desenvolvimento de fármacos. Formulações farmacêuticas contendo zinco já são utilizadas na clínica para tratar doenças metabólicas graves, como a doença de Wilson, e condições dermatológicas, como seborreia e dermatites. A coordenação de moléculas orgânicas com potencial atividade farmacológica ao zinco é explorada como estratégia promissora na

obtenção de compostos seguros e eficazes, revelando o potencial do zinco na busca por terapias com baixa toxicidade [54].

3.3.5 Cádmio

O cádmio é um metal amplamente empregado na indústria, reconhecido como um poluente tóxico que afeta a saúde humana por meio da exposição tanto ambiental quanto ocupacional. Sua toxicidade decorre do fato de ser rapidamente localizado intracelularmente, principalmente no fígado, e depois se ligar à metalotioneína formando um complexo que é lentamente transferido para a corrente sanguínea para ser depositado nos rins [55].

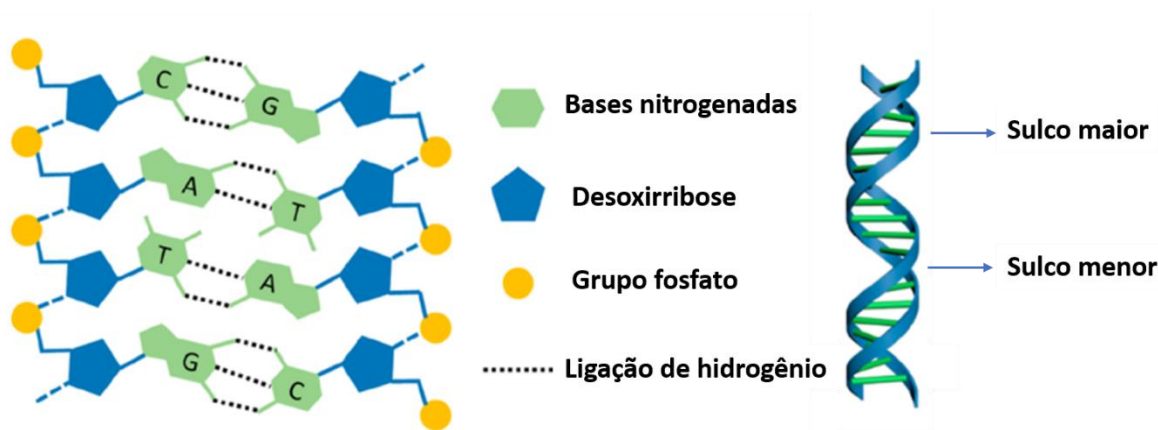
Apesar dos conhecidos efeitos carcinogênicos do cádmio em humanos e de suas propriedades contaminantes no ambiente, estudos indicam que seus complexos orgânicos têm a capacidade de induzir apoptose de maneira específica em células cancerígenas. Esses complexos têm sido objeto de atenção devido à sua ampla variedade de bioatividades, incluindo a capacidade de ligação ao DNA, atividades antitumorais e propriedades antibacterianas. O processo de apoptose, caracterizado por condensação do citoplasma e da cromatina, fragmentação oligo-nucleossômica do DNA e formação de bolhas na membrana, é identificável como uma forma de morte celular programada. Essas descobertas destacam a complexidade das interações do cádmio no contexto biológico, onde, apesar de seus efeitos adversos, certos complexos orgânicos podem apresentar propriedades úteis em aplicações específicas [55–57].

3.4 Interação complexo-DNA

O DNA, ou ácido desoxirribonucleico, é uma molécula complexa e fundamental para a vida. Descoberto em 1953 por James Watson e Francis Crick, o DNA é constituído de uma longa cadeia macromolecular formada por unidades chamadas nucleotídeos. Cada nucleotídeo é constituído por três componentes principais: um grupo fosfato, uma molécula de açúcar (desoxirribose) e uma base nitrogenada. As quatro bases nitrogenadas encontradas no DNA são adenina (A), timina (T), citosina (C) e guanina (G) [58].

A estrutura específica do DNA resulta da interação entre essas bases em pares complementares, por meio de ligações de hidrogênio, formando a famosa "dupla hélice", conforme demonstrado na Figura 7. Além disso, a estrutura em hélice apresenta sulcos, sendo o sulco maior mais largo e o sulco menor mais estreito, responsáveis pelo acesso de enzimas e fatores de transcrição a regiões específicas do DNA [58, 59].

Figura 7. Ilustração da estrutura de dupla hélice do DNA.

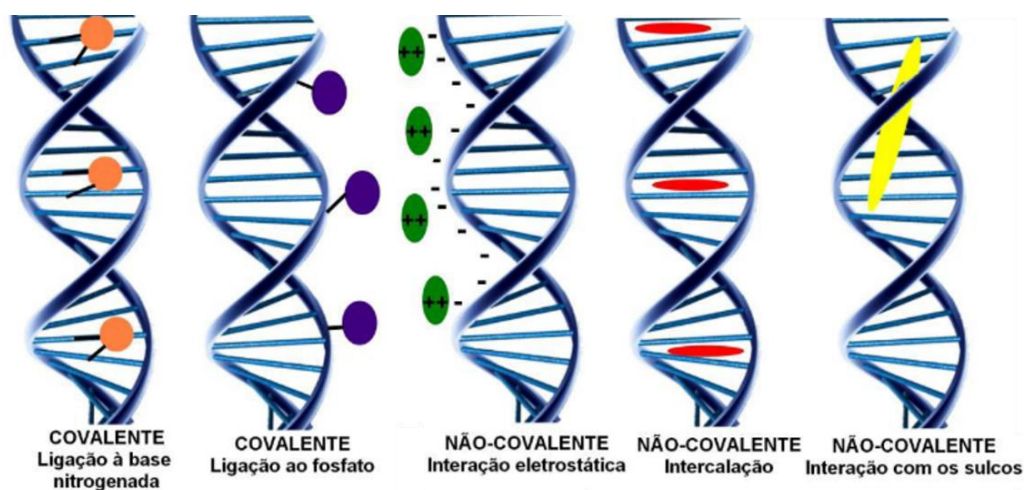


Fonte: Adaptada da referência [59].

Diversos compostos, como água, íons metálicos, complexos, pequenas moléculas orgânicas e proteínas podem interagir com o DNA, influenciando sua estrutura e função. Um exemplo é a interação com as enzimas envolvidas na replicação e reparo do DNA. Essas proteínas garantem a fidelidade da replicação e corrigem eventuais danos, mantendo a integridade do código genético.

No entanto, também podem ocorrer interferências nas ligações de hidrogênio que unem as bases nitrogenadas ou outro tipo de interação ou ligação que afeta a estrutura do DNA e influencia nos processos celulares. Sendo assim, pode-se dizer que normalmente a interação com o DNA pode ocorrer de cinco maneiras, sendo duas através de ligações covalentes e três referentes a interações não-covalentes [58–62], conforme demonstrado na Figura 8.

Figura 8. Representação esquemática dos possíveis modos de interação complexo-DNA.



Fonte: Adaptada da referência [60].

No que diz respeito às ligações covalentes, elas podem ocorrer em cadeias lineares, estabelecendo uma conexão direta com as bases nitrogenadas ou grupos fosfatos. Um exemplo desse tipo de ligação é a que ocorre com o medicamento quimioterápico Clorambucila, administrado por via oral, que interfere no processo de replicação do DNA, induzindo a apoptose celular e, assim, impedindo a proliferação de células malignas [58–62].

Destaca-se também a contribuição significativa da Cisplatina (*cis*-[diamindicloroplatina(II)]) no âmbito de fármacos que interagem covalentemente com o DNA. Descoberta em 1973, a Cisplatina é reconhecida como um medicamento para o tratamento do câncer. Seu efeito antineoplásico ocorre por meio de uma reação intracelular, na qual os ligantes cloretos na posição *cis* são substituídas por água ou ligantes hidróxido. Isso transforma a Cisplatina em um composto altamente reativo, capaz de ligar-se covalente e irreversivelmente às bases nitrogenadas do DNA. Esse processo resulta em uma distorção na estrutura helicoidal do DNA, inibindo sua replicação e transcrição, e consequentemente, induzindo a morte da célula [63].

Já o modo não covalente de ligação ao DNA pode ser classificado em três categorias principais [59]:

- Interação eletrostática: Ocorre entre os grupos fosfatos, carregados negativamente, localizados nas extremidades da dupla hélice do DNA, que atraem grupos de cátions metálicos por forças coulombianas.

- Intercalação: Muitos complexos metálicos comprovados se ligam intercaladamente aos pares de bases do DNA, especialmente quando um cromóforo aromático planar está presente. Esse cromóforo desliza entre dois pares de bases de DNA adjacentes, resultando no espaçamento do par de bases de 3,4 a 6,8 Å e induz mudanças estruturais locais no DNA, como o desenrolamento da hélice e transições de forma. Os intercaladores de DNA são amplamente utilizados em agentes antineoplásicos, antitumorais, antibióticos, antimaláricos e antifúngicos, porém, isso não significa que todos os intercaladores tenham genotoxicidade (definida pela capacidade de alterar o material genético) nas células como meio de induzir um efeito tóxico. São exemplos de intercaladores: brometo de etídio, acridina, laranja tiazol, proflavina e dactinomicina.

- Interação nos sulcos: Interações diretas de espécies químicas com os pares de bases, situados nos sulcos maiores ou menores dos ácidos nucleicos. Berenil, distamicina, mitomicina, netropsina e enantiômeros do $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ são alguns dos exemplos de compostos com esse tipo de interação [64].

A compreensão desses fenômenos é vital para avanços em medicina, biotecnologia e pesquisa científica. Por exemplo, terapias genéticas exploram a capacidade de modificar o DNA para tratar

doenças genéticas e tratamentos de diversas condições médicas são realizados por fármacos que interagem de forma seletiva com o DNA. Sendo assim, diversas metodologias físicas e bioquímicas são empregadas para detectar tais interações. A espectrofotometria ultravioleta-visível, espectroscopia de fluorescência, estudos de viscosidade e análises da temperatura de fusão térmica têm sido utilizados na detecção das interações de DNA envolvendo diferentes complexos metálicos [59].

Vale ressaltar que o uso do DNA do timo de bezerro, chamado de CT-DNA (do inglês, CT igual a *calf thymus*) em testes biológicos é justificado por várias razões práticas e técnicas. A obtenção do DNA a partir deste órgão em bezerros é mais fácil e econômica do que a extração de DNA humano em grandes quantidades. Embora haja diferenças estruturais entre o DNA humano e bovino, a similaridade funcional em muitos processos biológicos permite seu uso como substituto em algumas aplicações. Essa abordagem também trata de questões éticas relacionadas ao uso de material genético humano [65].

3.4.1 Titulação espectroscópica com o DNA por UV-Vis

A titulação espectroscópica é uma técnica amplamente empregada na investigação das interações entre moléculas e DNA. Nesse método, a espectroscopia de absorção no UV-Vis é utilizada para monitorar mudanças nas bandas específicas de um composto, seja na alteração da intensidade (hipocromismo/hipercromismo) ou no deslocamento (batocromismo/hipsocromismo). Esse acompanhamento ocorre à medida que alíquotas de DNA, de concentração conhecida, são adicionadas a uma solução do composto, também de concentração conhecida. Por meio desta técnica pode-se determinar a afinidade entre o complexo e o DNA, calculando a constante de ligação (K_b), que se baseia nos máximos de absorção em um determinado comprimento de onda para cada composto, empregando a equação de Neighbor-Exclusion, representada pela Equação 1 [66–68].

$$\frac{[DNA]}{(\varepsilon_a - \varepsilon_f)} = \frac{[DNA]}{(\varepsilon_b - \varepsilon_f)} + \frac{1}{[K_b(\varepsilon_b - \varepsilon_f)]} \quad (1)$$

Onde: ε_a = é o coeficiente de extinção aparente, que corresponde à razão entre a absorbância medida e a concentração do complexo; ε_f = absortividade molar do complexo livre (sem adição de DNA); ε_b = absortividade molar do complexo ligado ao DNA; K_b = constante de ligação, que é obtida pela razão entre a inclinação e a interceptação ao traçar a reta $[DNA]/(\varepsilon_a - \varepsilon_f)$ vs. $[DNA]$ [67].

3.4.2 Medidas de viscosidade para avaliação da interação

A viscosidade é uma propriedade física que caracteriza a resistência de um fluido ao escoamento, a certa temperatura, ou seja, quanto maior for a viscosidade, menor será a velocidade que o fluido se movimenta. Quando se possui uma solução com uma concentração fixa de DNA e se varia a concentração de complexo, observar-se-á variação da viscosidade em uma solução de DNA, oferecendo, desse modo, uma evidência confiável do modo de interação existente entre o complexo e o DNA. Construindo-se um gráfico de $(\eta/\eta_0)^{1/3}$ vs. $[\text{complexo}]/[\text{DNA}]$ (onde η e η_0 são as viscosidades específicas da solução de DNA, na presença e ausência dos complexos, respectivamente) obtém-se uma curva característica do tipo de interação existente [60–62, 65–68].

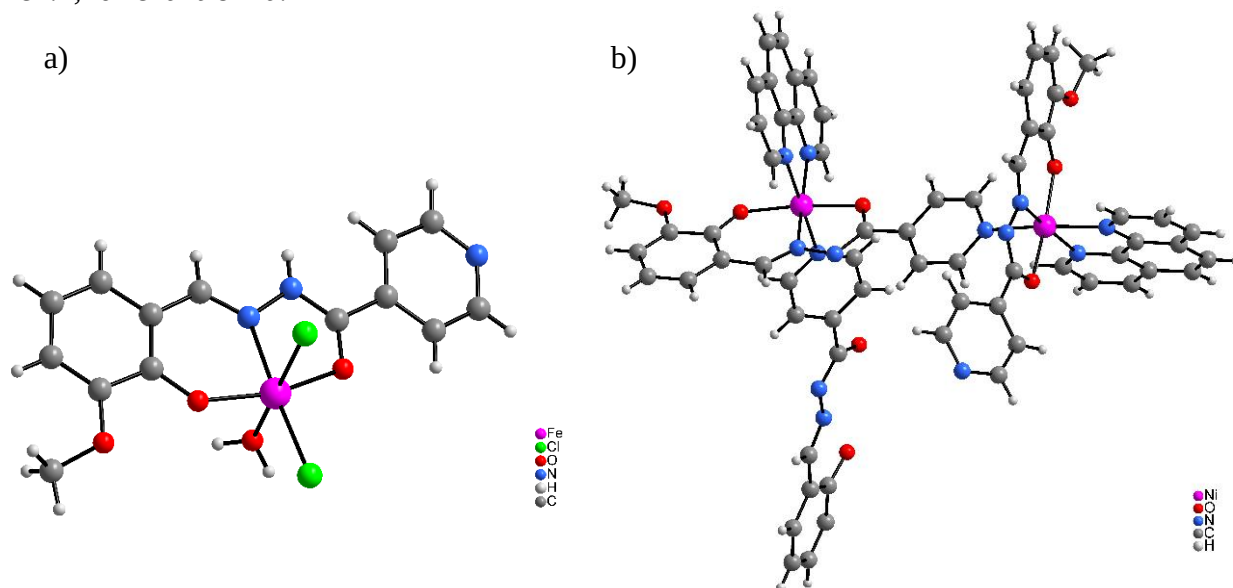
Já é bem conhecido da literatura [67] que interações intercalativas com o DNA ocasionam o aumento da viscosidade da solução, pois a intercalação aumenta as distâncias entre os pares de bases, ocasionando o aumento do volume do DNA, levando, assim, a uma maior resistência da solução ao escoamento. Interações do tipo covalente levam à fragmentação do DNA e com isso ligações do complexo ao grupo fosfato ou aos pares de bases nitrogenadas geram o rompimento das interações entre as fitas e das ligações entre os nucleotídeos, ocasionando diminuição da viscosidade.

As interações do tipo eletrostáticas, interações pelos sulcos do DNA e interações por ligação de hidrogênio, não ocasionam alterações significativas no perfil de viscosidade da solução, pois estes tipos de interações ocorrem na superfície do DNA, não levando à alteração significativa de sua estrutura e, conseqüentemente, também não alterando significativamente a viscosidade da solução [60].

3.4.3 Interação de complexos acilhidrazonas com o DNA

Diversos estudos disponíveis na literatura abordam a síntese e a avaliação da interação entre complexos de ligantes acilhidrazonas e o DNA [4, 56, 69–72]. Li e colaboradores [72], por exemplo, descrevem a síntese de dois novos complexos poliméricos cristalinos de ferro(III) e níquel(II) com ligante acilhidrazona, cujas estruturas estão representadas na Figura 9. Além disso, eles investigaram a interação desses compostos e do ligante acilhidrazona com o DNA de esperma de arenque, denominado HS-DNA (do inglês, HS igual a *herring sperm*).

Figura 9. Representação da estrutura molecular dos complexos **a)** $[\text{Fe}(\text{HL})(\text{Cl})_2(\text{H}_2\text{O})]_n$ e **b)** $[\text{Ni}_2(\text{L})_2(\text{phen})_2]_n$, obtidos por Li e colaboradores, onde H_2L : *o*-vanillin-isonicotinoil hidrazona, phen:1,10-fenantrolina.



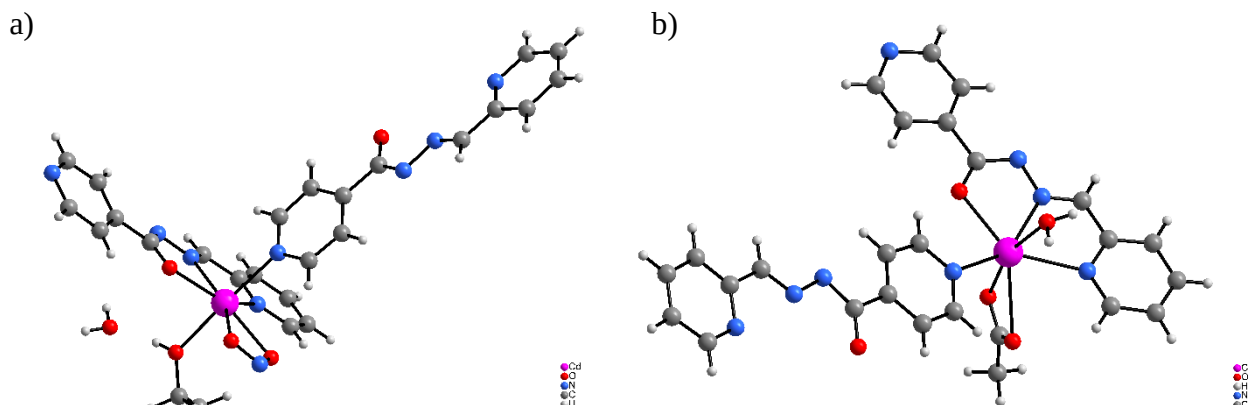
Fonte: [72].

Através da titulação espectroscópica por UV-Vis pôde-se observar a diminuição significativa na intensidade das bandas de absorção tanto do ligante quanto dos complexos de Fe^{III} e Ni^{II} , exibindo um hipocromismo na região de 303-321 nm de 13,2; 15,8 e 10,8%, respectivamente, com um desvio batocrômico de 3 nm para o complexo de Fe^{III} . Esses resultados sugeriram que tanto o ligante quanto os complexos interagem com o HS-DNA através de um mecanismo de intercalação, que envolve uma interação de empilhamento π - π entre o cromóforo hidrazona e os pares de bases do DNA. As constantes de ligação intrínseca (K_b) foram determinadas pelos autores, sendo $5,27 \times 10^3$, $5,70 \times 10^4$ e $3,64 \times 10^5 \text{ L mol}^{-1}$ para o ligante e complexos de Fe^{III} e Ni^{II} , respectivamente [72].

Também foram realizadas as medições de viscosidade, na qual observou-se o aumento gradativo da viscosidade com o aumento da concentração do ligante e complexos, com maior aumento observado para o complexo de Ni^{II} , seguido do complexo de Fe^{III} e ligante, sugerindo principalmente a intercalação parcial desses compostos com o DNA, sendo esses dados consistentes com os resultados obtidos nas investigações espectroscópicas por UV-Vis [72].

Khanda e colaboradores [56] também realizaram estudo de interação do DNA com um ligante acilhidrazona, 2-piridinocarbaldeído-isonicotinoil hidrazona, e dois complexos poliméricos cristalinos de cádmio(II) representados na Figura 10.

Figura 10. Representação da estrutura molecular dos complexos **a)** $\{[\text{Cd}(\text{L})(\text{NO}_2)(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})](\text{H}_2\text{O})\}_n$ e **b)** $[\text{Cd}(\text{L})(\text{CH}_3\text{COO})(\text{H}_2\text{O})]_n$, obtidos por Khandar e colaboradores, onde HL = 2-piridinocarbaldeído-isonicotinoil hidrazona.



Fonte: [56].

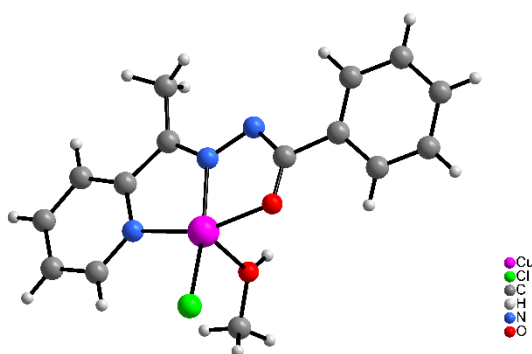
A titulação espectroscópica com CT-DNA revelou que tanto o ligante quanto o complexo $\{[\text{Cd}(\text{L})(\text{NO}_2)(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})](\text{H}_2\text{O})\}_n$ apresentaram hipocromismo na banda em 304 nm no espectro do ligante e nas bandas em 304 e 346 nm no espectro do complexo, juntamente com um deslocamento batocrômico de 1 e 3 nm respectivamente, características típicas do modo de ligação intercalante ao DNA. O outro complexo $[\text{Cd}(\text{L})(\text{CH}_3\text{COO})(\text{H}_2\text{O})]_n$ apresentou hipercromismo na banda em 309 nm com deslocamento hipsocrômico de 4 nm e hipocromismo na banda em 349 nm, sem alteração significativa nos valores de comprimentos de onda máximo, exibindo um ponto de inversão em torno de 325 nm chamado de ponto isobéstico, que também é indicativo de interação intercalativa. As constantes de ligação intrínseca (K_b) foram determinadas, sendo $8,75 \times 10^4$, $1,43 \times 10^5$ e $1,50 \times 10^5 \text{ L mol}^{-1}$ para o ligante e complexos $\{[\text{Cd}(\text{L})(\text{NO}_2)(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})](\text{H}_2\text{O})\}_n$ e $[\text{Cd}(\text{L})(\text{CH}_3\text{COO})(\text{H}_2\text{O})]_n$, respectivamente [56].

A notável diferença entre os valores de K_b dos complexos e do ligante livre pode ser atribuída a coordenação do ligante ao centro metálico, que causa a extensão do sistema π do ligante e, conseqüentemente, maior planaridade do ligante nos complexos. Assim, os complexos empilham-se mais fortemente e penetram mais profundamente nos pares de bases do DNA [56].

Pelas medidas de viscosidade, também realizadas pelos autores, foi possível comprovar o modo de interação intercalativa entre esses compostos e o CT-DNA, devido ao aumento provocado na viscosidade específica do DNA com o aumento da concentração dos compostos, o que indica que houve a separação dos pares de bases do DNA para acomodar os compostos inseridos, levando ao prolongamento da hélice do DNA. A ordem de aumento da viscosidade observada para estes compostos foram de acordo com a sua força de ligação ao DNA, $[\text{Cd}(\text{L})(\text{CH}_3\text{COO})(\text{H}_2\text{O})]_n > \{[\text{Cd}(\text{L})(\text{NO}_2)(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})](\text{H}_2\text{O})\}_n > \text{Ligante}$ [56].

Alagesan e colaboradores [69] sintetizam um novo complexo cristalino de cobre(II) com um ligante acilhidrazona (Figura 11), obtido pela reação de condensação entre 2-acetilpiridina e benzohidrazida, e avaliaram a interação do ligante livre e complexo com o CT-DNA por titulação espectroscópica por UV-Vis, no qual foi possível observar o efeito hipocrômico causado com a adição sucessiva de alíquotas de solução do CT-DNA, de 5,49% para o ligante e 20,4% para o complexo, com um deslocamento batocrômico de cerca de 2 nm, indicando que a ligação com o DNA proporciona conjugação aromática com os pares de bases empilháveis da hélice de DNA.

Figura 11. Representação da estrutura molecular do complexo $[\text{Cu}(\text{L})(\text{Cl})(\text{CH}_3\text{OH})]$ obtido por Alagesan e colaboradores, onde HL: 2-acetilpiridina benzoil hidrazona.



Fonte: [69].

As magnitudes das constantes de ligação intrínseca (K_b) para esses compostos foram calculadas como 1,86 e $4,11 \times 10^4 \text{ mol L}^{-1}$, indicando que tanto o ligante quanto o complexo se ligam ao DNA por meio de uma interação intercalativa. No entanto, a afinidade de ligação do DNA com o complexo é maior do que com o ligante, possivelmente devido à quelatação do íon Cu^{II} com o ligante. A validação do modo de interação também foi confirmada por meio de experimentos de extinção de fluorescência do sistema brometo de etídio-DNA [69].

3.5 Coeficiente de partição (log P)

O coeficiente de partição ou lipofilicidade (log P) é um parâmetro físico-químico que mostra a biodisponibilidade e tendência de distribuição de um composto no organismo humano. Fármacos lipofílicos possuem a capacidade de transpor vários tipos de barreiras biológicas, pois estas são constituídas de membranas biológicas, as quais são igualmente lipofílicas, e acabam sendo distribuídos preferencialmente aos órgãos que possuem composição predominantemente lipofílicas, como o cérebro, o fígado, os tecidos que compõem as reservas corpóreas de lipídeos do abdômen. Já os fármacos de baixa lipofilicidade normalmente possuem acentuada hidrofílicidade e tendem a se acumular em órgãos que são mais irrigados por água, como pulmões, rins, baço e bexiga [73].

A lipofilicidade é normalmente expressa pelo coeficiente de partição ($\log P$), que descreve o equilíbrio de partição de uma molécula entre água e um solvente orgânico imiscível. O n-octanol é frequentemente o solvente escolhido devido à sua estrutura química, com cadeias lipofílicas, grupos hidrofílicos, capacidade para captar moléculas de água e parâmetros de solubilidade similares aos das membranas naturais [74].

O valor de $\log P$ obtido através deste procedimento é indicativo de quão hidrofóbico ou lipofílico é o complexo. Um valor de $\log P$ mais alto sugere que o composto prefere a fase n-octanol (lipofílica), enquanto um valor de $\log P$ mais baixo indica uma preferência pela fase aquosa (hidrofílica) [75].

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Reagentes

Os solventes e reagentes utilizados foram obtidos de fontes comerciais (Vetec/Sigma Aldrich) e foram utilizados sem purificação prévia. Todos os experimentos de síntese foram conduzidos sob refluxo, agitação em atmosfera de ar (atmosfera aberta).

4.2 Instrumentação

Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT-135 foram registrados no espectrômetro Bruker Biospin GmbH (300,15 MHz para ^1H e 75,47 MHz para ^{13}C), pertencente à Universidade Federal da Grande Dourados. Os dados foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração 0,05 mol L⁻¹ em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) como solvente, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas foram: SF 300,15 MHz para ^1H e 75,47 MHz para ^{13}C ; lock interno pelo 2D do solvente; largura de pulso 15,0 μs para ^1H e 10,0 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 5,5 s para ^1H e 1,8 s para ^{13}C ; número de varreduras 32 para ^1H e 200 a 400 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

Difratometria de raios X

A coleta dos dados de difração de raios X em monocristal dos complexos 1-6 e 8 foi realizada em um difratômetro Bruker D8 Venture, utilizando a radiação de Mo K α (0,71073 Å). A coleta dos dados de difração de raios X em monocristal do complexo 7 foi realizada em um difratômetro Bruker D8 Quest, usando tubo gerador de raios X de Cu K α (1,54178 Å), ambos pertencentes à Universidade Federal de Santa Maria. As estruturas foram resolvidas através dos métodos diretos, com o programa XT/SHELXT-2015 [76]. Os refinamentos foram realizados com o pacote de programas XL/SHELXL-2015 [77], através do método de matriz completa/mínimos quadrados dos fatores estruturais F^2 , com os parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico para todos os átomos não hidrogenóides. As representações gráficas das estruturas cristalinas foram realizadas através do programa DIAMOND [78]. Os dados de coleta e refinamento de todos os complexos encontram-se nas Tabelas A1 a A4, contidas no Apêndice A.

Espectroscopia vibracional na região do infravermelho médio

Os espectros no IV dos compostos sintetizados foram obtidos em espectrofotômetro Jasco FT/IR-4100, pertencente à Universidade Federal da Grande Dourados, utilizando uma janela espectral de 400 a 4000 cm^{-1} , com resolução de 4,0 cm^{-1} . As amostras foram preparadas em pastilhas de KBr (brometo de potássio, previamente seco).

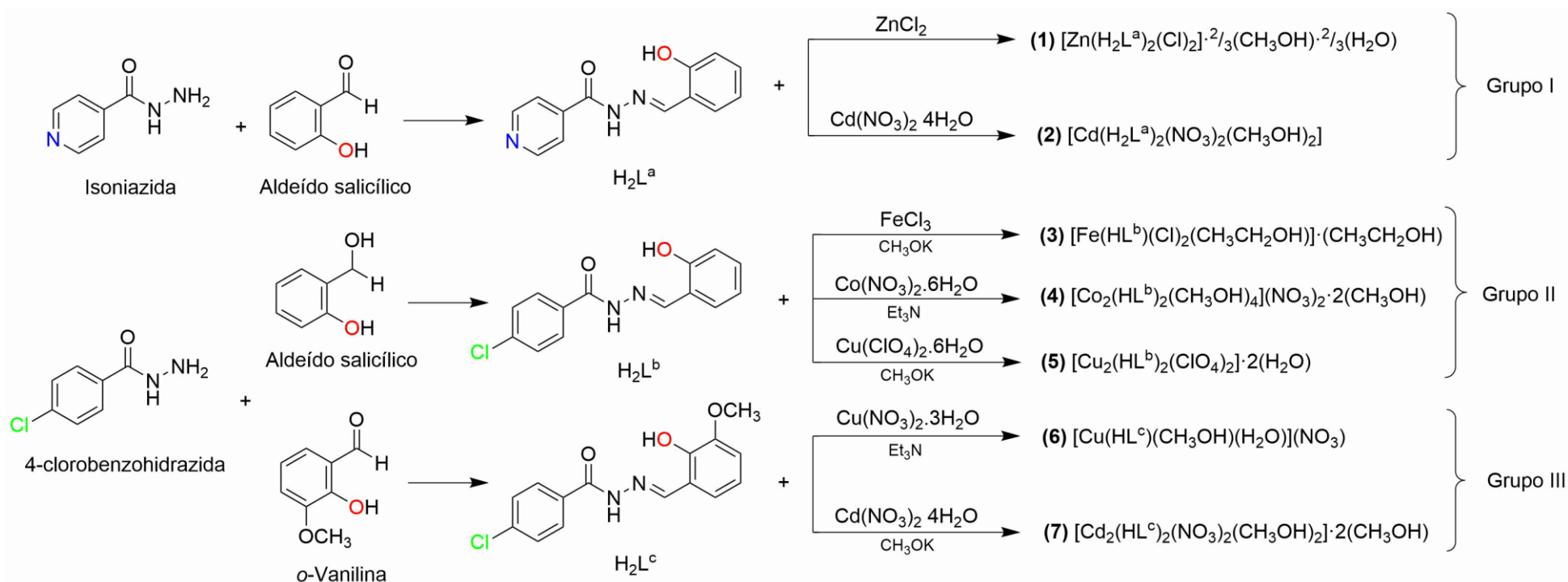
Espectroscopia de absorção eletrônica na região do ultravioleta-visível

A análise por espectroscopia na região do UV-Vis foi realizada no espectrofotômetro da marca Bel Photonics, modelo UV-M51, pertencente à Universidade Federal da Grande Dourados, utilizando lâmpadas de deutério e tungstênio. As análises foram feitas no intervalo de 200 a 800 nm, em solução de dimetilsulfóxido utilizando cubetas de quartzo, com percurso óptico de 1,0 cm.

4.3 Síntese dos ligantes e complexos

As sínteses descritas neste trabalho compreendem a preparação de três ligantes distintos do tipo bases de Schiff acilhidrazonas, seguida pela complexação com diferentes íons metálicos, conforme ilustrado na Figura 12. Para facilitar a compreensão, os compostos foram categorizados, onde cada grupo corresponde a um ligante específico e seus complexos correspondentes. É fundamental observar que, nos experimentos de síntese dos complexos, detalhados nas seções 4.3.1 a 4.3.3, foi imprescindível empregar um excesso do sal metálico, uma vez que a estequiometria 1:2 nos complexos do grupo I, assim como a estequiometria 1:1 nos demais complexos, não pôde ser alcançada sem tal excesso.

Figura 12. Representação esquemática para obtenção dos ligantes $\text{H}_2\text{L}^{\text{a}}$ a $\text{H}_2\text{L}^{\text{c}}$ e complexos **1** a **7**, agrupados em 03 grupos (I a III). Para maior clareza, a estequiometria foi omitida.



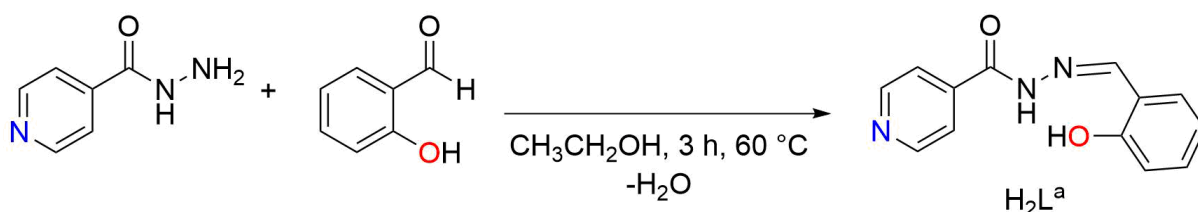
Fonte: Própria autora, 2024.

4.3.1 Síntese do ligante H_2L^a e os complexos 1 e 2

Síntese do ligante salicilaldeído-isonicotinoil hidrazona (H_2L^a)

Em um balão de fundo redondo (50 mL), sob agitação e aquecimento, adicionou-se 180,0 mg (1,31 mmol) de isoniazida em 10 mL de etanol e adicionou-se lentamente 5 mL de solução etanólica contendo 160,0 mg (1,31 mmol) de aldeído salicílico, conforme ilustrado na Figura 13. A mistura foi submetida a refluxo durante 3 h e, posteriormente, realizou-se uma filtração simples coletando o sólido branco formado. Fórmula molecular $C_{13}H_{11}N_3O_2$ (241,25 g mol⁻¹). Rendimento: 87%; p.f.: 246 °C (literatura [19, 79]: 249 °C e 246-248 °C).

Figura 13. Reação de obtenção do ligante salicilaldeído-isonicotinoil hidrazona (H_2L^a), via reação de condensação entre a isoniazida e aldeído salicílico.

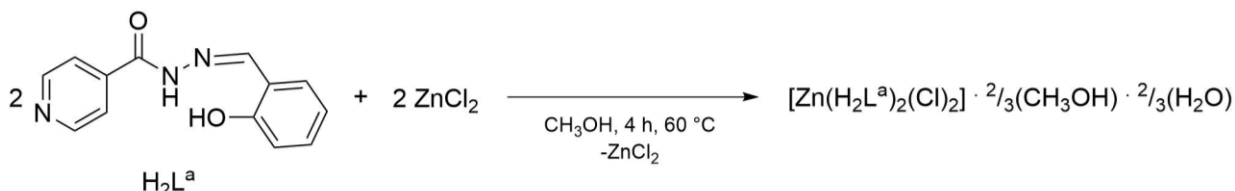


Fonte: Própria autora, 2024.

Síntese do complexo 1 $[Zn(H_2L^a)_2(Cl)_2] \cdot \frac{2}{3}(CH_3OH) \cdot \frac{2}{3}(H_2O)$

Em um balão de fundo redondo (25 mL) sob agitação magnética e aquecimento, dissolveu-se 70,0 mg (0,29 mmol) do ligante H_2L^a em cerca de 6 mL de metanol, então adicionou-se lentamente 2 mL de solução metanólica contendo 39,0 mg (0,29 mmol) de $ZnCl_2$, conforme ilustrado na Figura 14. A mistura foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 4 h. Filtrou-se a solução a fim de retirar o precipitado e deixou-se a solução sob lenta evaporação do metanol. Após alguns dias foram obtidos cristais amarelos com hábito de blocos adequados para a análise de difratometria de raios X em monocristal.

Figura 14. Reação de obtenção do complexo 1.

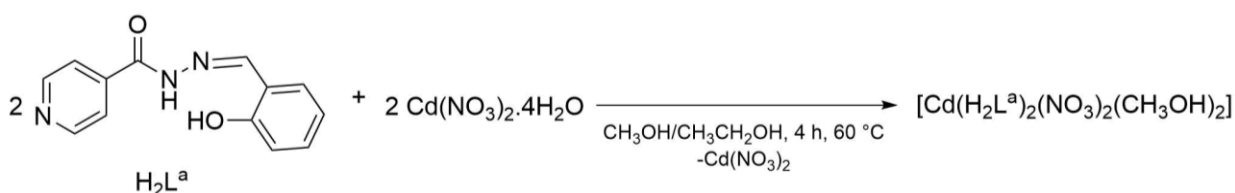


Fonte: Própria autora, 2024.

Síntese do complexo 2 ($[Cd(H_2L^a)_2(NO_3)_2(CH_3OH)_2]$)

Em um balão de fundo redondo (25 mL) sob agitação magnética e aquecimento, dissolveu-se 70,0 mg (0,29 mmol) do ligante H_2L^a em cerca de 6 mL de uma mistura (1:1) de metanol e etanol, então adicionou-se lentamente 2 mL de uma solução metanólica contendo 89,0 mg (0,29 mmol) de $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$, conforme ilustrado na Figura 15. A mistura foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 4 h. Filtrou-se a solução a fim de retirar o precipitado e deixou-se a solução sob lenta evaporação dos solventes. Após alguns dias foram obtidos cristais incolores com hábito de blocos adequados para a análise de difratometria de raios X em monocristal.

Figura 15. Reação de obtenção do complexo 2.



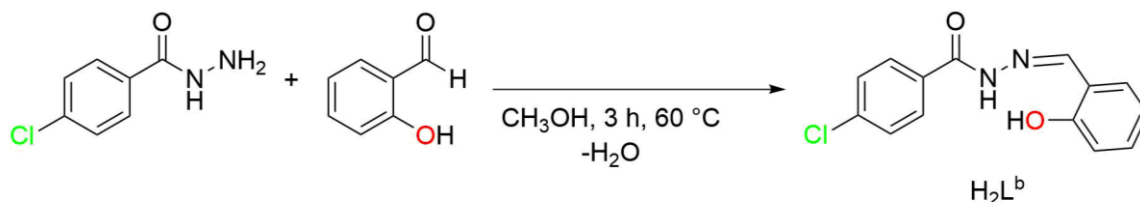
Fonte: Própria autora, 2024.

4.3.2 Síntese do ligante H_2L^b e os complexos 3, 4 e 5 (grupo II)

Síntese do ligante salicilaldeído-4-clorobenzoil hidrazona (H_2L^b)

Em um balão de fundo redondo (50 mL), sob agitação e aquecimento, adicionou-se 190,0 mg (1,11 mmol) de 4-clorobenzohidrazida em 10 mL de metanol e adicionou-se lentamente 5 mL de solução metanólica contendo 135,0 mg (1,11 mmol) de aldeído salicílico, conforme ilustrado na Figura 16. A mistura foi submetida a refluxo durante 3 h e, posteriormente, realizou-se uma filtração simples coletando o sólido branco formado. Fórmula molecular $C_{14}H_{11}ClN_2O_2$ ($274,70 \text{ g mol}^{-1}$). Rendimento: 87%; p.f.: 219°C .

Figura 16. Reação de obtenção do ligante salicilaldeído-4-clorobenzoil hidrazona (H_2L^b) via reação de condensação entre a 4-clorobenzohidrazida e aldeído salicílico.

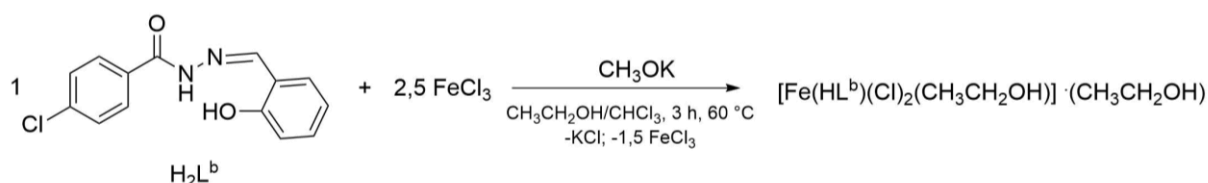


Fonte: Própria autora, 2024.

Síntese do complexo 3 ($[Fe(HL^b)(Cl)_2(CH_3CH_2OH)] \cdot (CH_3CH_2OH)$)

Em um balão de fundo redondo (25 mL) sob agitação magnética e aquecimento, dissolveu-se 66,0 mg (0,24 mmol) do ligante H_2L^b em cerca de 6 mL de uma mistura (1:1) de metanol e clorofórmio. Em seguida, adicionou-se ao balão 0,24 mmol da base CH_3OK 32% em metanol. Depois de reagir por alguns minutos foi adicionado lentamente 2 mL de uma solução metanólica contendo 97,0 mg (0,60 mmol) de $FeCl_3$, conforme ilustrado na Figura 17. A mistura foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 3 h. Filtrou-se a solução a fim de retirar o precipitado e deixou-se a solução sob lenta evaporação dos solventes. Após alguns dias foram obtidos cristais vermelhos com hábito de blocos adequados para a análise de difratometria de raios X em monocristal.

Figura 17. Reação de obtenção do complexo 3.

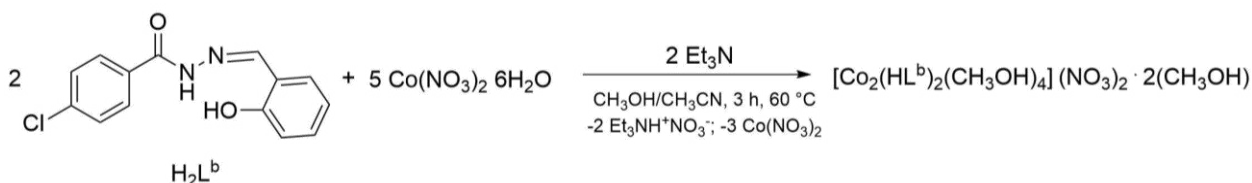


Fonte: Própria autora, 2024.

Síntese do complexo 4 ($[Co_2(HL^b)_2(CH_3OH)_4](NO_3)_2 \cdot 2(CH_3OH)$)

Em um balão de fundo redondo (25 mL) sob agitação magnética e aquecimento, dissolveu-se 80,0 mg (0,29 mmol) do ligante H_2L^b em cerca de 6 mL de uma mistura (1:1) de metanol e acetonitrila. Em seguida, adicionou-se ao balão 40,2 μ L (0,29 mmol) da base Et_3N . Depois de reagir por alguns minutos, foi adicionado lentamente 2 mL de uma solução metanólica contendo 211,0 mg (0,73 mmol) de $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, conforme ilustrado na Figura 18. A mistura foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 3 h. Filtrou-se a solução a fim de retirar o precipitado e deixou-se a solução sob lenta evaporação dos solventes. Após alguns dias foram obtidos cristais vermelhos com hábito de blocos adequados para a análise de difratometria de raios X em monocristal.

Figura 18. Reação de obtenção do complexo 4.

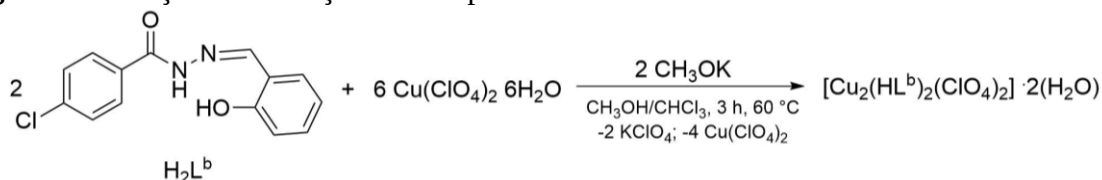


Fonte: Própria autora, 2024.

Síntese do complexo 5 ($[Cu_2(HL^b)_2(ClO_4)_2] \cdot 2(H_2O)$)

Em um balão de fundo redondo (25 mL) sob agitação magnética e aquecimento, dissolveu-se 80,0 mg (0,29 mmol) do ligante H_2L^b em cerca de 6 mL de uma mistura (1:1) de metanol e clorofórmio. Em seguida, adicionou-se ao balão 0,29 mmol da base CH_3OK 32% em metanol. Depois de reagir por alguns minutos foi adicionado lentamente 2 mL de uma solução metanólica contendo 323,0 mg (0,87 mmol) de $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6 H_2O$ conforme ilustrado na Figura 19. A mistura foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 3 h. Filtrou-se a solução a fim de retirar o precipitado e deixou-se a solução sob lenta evaporação dos solventes. Após alguns dias foram obtidos cristais verdes com hábito de blocos adequados para a análise de difratometria de raios X em monocristal.

Figura 19. Reação de obtenção do complexo 5.



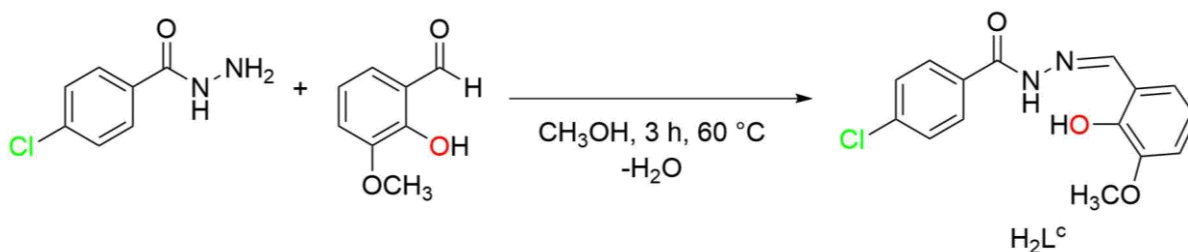
Fonte: Própria autora, 2024.

4.3.3 Síntese do ligante H_2L^c e os complexos 6 e 7 (grupo III)

Síntese do ligante *o*-vanilina-4-clorobenzoil hidrazona (H_2L^c)

A síntese do ligante H_2L^c foi semelhante à síntese do H_2L^b , exceto que 169,0 mg (1,11 mmol) de *orto*-vanilina foi usado em vez de aldeído salicílico, conforme ilustrado na Figura 20, resultando em um sólido branco. Fórmula molecular $C_{15}H_{13}ClN_2O_3$ (304,73 g mol⁻¹). Rendimento: 78%; p.f.: 192 °C.

Figura 20. Reação de obtenção do ligante *o*-vanilina-4-clorobenzoil hidrazona (H_2L^c) via reação de condensação entre a 4-clorobenzohidrazida e *o*-vanilina.

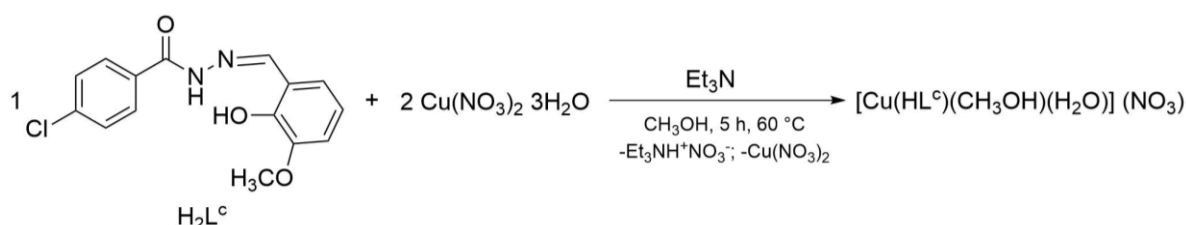


Fonte: Própria autora, 2024.

Síntese do complexo 6 ($[Cu(HL^c)(CH_3OH)(H_2O)](NO_3)$)

Em um balão de fundo redondo (25 mL) sob agitação magnética e aquecimento, dissolveu-se 80,0 mg (0,26 mmol) do ligante H_2L^c em cerca de 6 mL metanol. Em seguida, adicionou-se ao balão 36 μ L (0,26 mmol) da base Et_3N . Depois de reagir por alguns minutos, foi adicionado lentamente 2 mL de uma solução metanólica contendo 126,0 mg (0,53 mmol) de $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$, conforme ilustrado na Figura 21. A mistura foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 5 h. A solução límpida resultante foi guardada e deixada sob lenta evaporação dos solventes. Após alguns dias foram obtidos cristais verdes com hábito de blocos adequados para a análise de difratometria de raios X em monocristal.

Figura 21. Reação de obtenção do complexo 6.

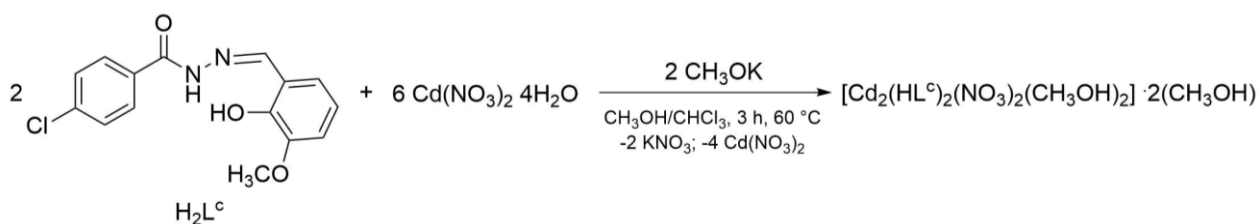


Fonte: Própria autora, 2024.

Síntese do complexo 7 ($[Cd_2(HL^c)_2(NO_3)_2(CH_3OH)_2] \cdot 4(CH_3OH)$)

Em um balão de fundo redondo (25 mL) sob agitação magnética e aquecimento, dissolveu-se 80,0 mg (0,26 mmol) do ligante H_2L^c em 6 mL de uma mistura (1:1) de metanol e clorofórmio. Em seguida, adicionou-se ao balão 0,26 mmol da base CH_3OK 32% em metanol. Depois de reagir por alguns minutos foi adicionado lentamente cerca de 2 mL de uma solução metanólica contendo 242,5 mg (0,79 mmol) de $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$, conforme ilustrado na Figura 22. A mistura foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 3 h. Filtrou-se a solução a fim de retirar o precipitado e deixou-se a solução sob lenta evaporação dos solventes. Após alguns dias foram obtidos cristais amarelos com hábito de blocos adequados para a análise de difratometria de raios X em monocristal.

Figura 22. Reação de obtenção do complexo 7.



Fonte: Própria autora, 2024.

4.4 Estudo de interação com o CT-DNA

Preparação da solução de DNA

Inicialmente preparou-se uma solução de DNA pela adição de aproximadamente 30,0 mg de CT-DNA (procedente da Aldrich) em 15 mL de tampão trizma (4,5 mmol de tris HCl, 0,50 mmol de tris base e 50 mmol NaCl, pH 7,4). A concentração exata do DNA foi determinada por espectroscopia na região do UV-Vis, onde em uma cubeta contendo o tampão (2000 μL) foram adicionados 80 μL da solução de DNA e realizada a medida. Sabe-se que a absorvidade molar do CT-DNA em 260 nm é $6600 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ L}$. Assim, conhecendo-se a absorbância, absorvidade molar e o caminho óptico ($b = 1 \text{ cm}$), determinou-se a concentração do DNA por meio da lei de Lambert Beer (Equação 2) [80]:

$$A_{260} = \varepsilon_{260} \times b \times C \quad (2)$$

Titulação espectroscópica

Para este estudo foram utilizadas soluções dos compostos preparados em tampão trizma contendo 5% de DMSO e adicionada diferentes concentrações de CT-DNA (0,0 - 125,0 μmol), enquanto a concentração dos compostos foi mantida constante (47,0 μmol (H_2L^a), 34,4 μmol (**1**), 38,0 μmol (**2**), 70,0 μmol (H_2L^b), 51,0 μmol (**3**), 126,0 μmol (**4**), 188,0 μmol (H_2L^c), 86,0 μmol (**6**) e 69,0 μmol (**7**) a fim de obedecer a lei de Lambert Beer. É relevante destacar que, neste estudo, o DNA foi adicionado tanto na cubeta referência como na cubeta da amostra para desconto da absorbância, de modo que toda a variação espectral observada fosse oriunda da interação dos compostos com o DNA. Além disso, o DMSO também foi adicionado à cubeta de referência para descontar qualquer possível interação que ele apresente com o DNA. Os espectros foram registrados após homogeneização e um período de equilíbrio de 1 minuto, garantindo que as interações de ligação atingissem um estado estacionário. O experimento foi realizado em triplicata.

Medidas de viscosidade

As medidas de viscosidade foram realizadas utilizando um viscosímetro Ostwald, imerso em um banho de água, mantido a $25 \pm 0,1 \text{ }^\circ\text{C}$. A concentração de DNA em tampão trizma foi mantida constante em todas as amostras, enquanto as concentrações dos compostos foram aumentadas gradativamente, resultando em diferentes razões molares $[\text{complexo}]/[\text{CT-DNA}]$ de 0 a 0,6, 0,3 e 0,08, para os grupos I, II e III respectivamente, devido à diferença de solubilidade dos compostos na solução tampão. O tempo de fluxo para cada amostra foi medido pelo menos 5 vezes com um cronômetro digital e o valor médio foi calculado.

4.5 Coeficiente de partição (log P)

Os coeficientes de partição octanol-água, frequentemente representado como log P, foram determinados usando o método *shake flask* [81], onde aproximadamente 1 mg de cada composto foi solubilizado em 100 µL de DMSO e posteriormente diluído em uma mistura de volumes iguais a 750 µL de água e 750 µL de n-octanol, com agitação contínua durante 24 horas a 200 rpm e a 37 °C. Em seguida, as amostras foram centrifugadas durante 5 min a 300 rpm e as fases orgânicas e aquosas foram separadas. A concentração dos compostos foi determinada na fase orgânica (n-octanol) por espectrofotometria de UV-Vis, utilizando uma curva de calibração para cada composto, preparada em n-octanol. Os valores de log P foram calculados utilizando a Equação 3:

$$\text{Log P} = \log \frac{C_{\text{n-octanol}}}{C_{\text{água}}} \quad (3)$$

Onde, a concentração na fase aquosa ($C_{\text{água}}$) é encontrada através da subtração da concentração inicial pela concentração na fase orgânica ($C_{\text{n-octanol}}$). Os experimentos foram realizados em triplicata.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados apresentados a seguir foram segmentados em duas seções distintas: a primeira concentra-se nos aspectos estruturais e é discutida em grupos I a III, com base no ligante. Já a segunda seção aborda os resultados relacionados ao estudo de interação com o DNA e à lipofilicidade.

5.1 Caracterização estrutural

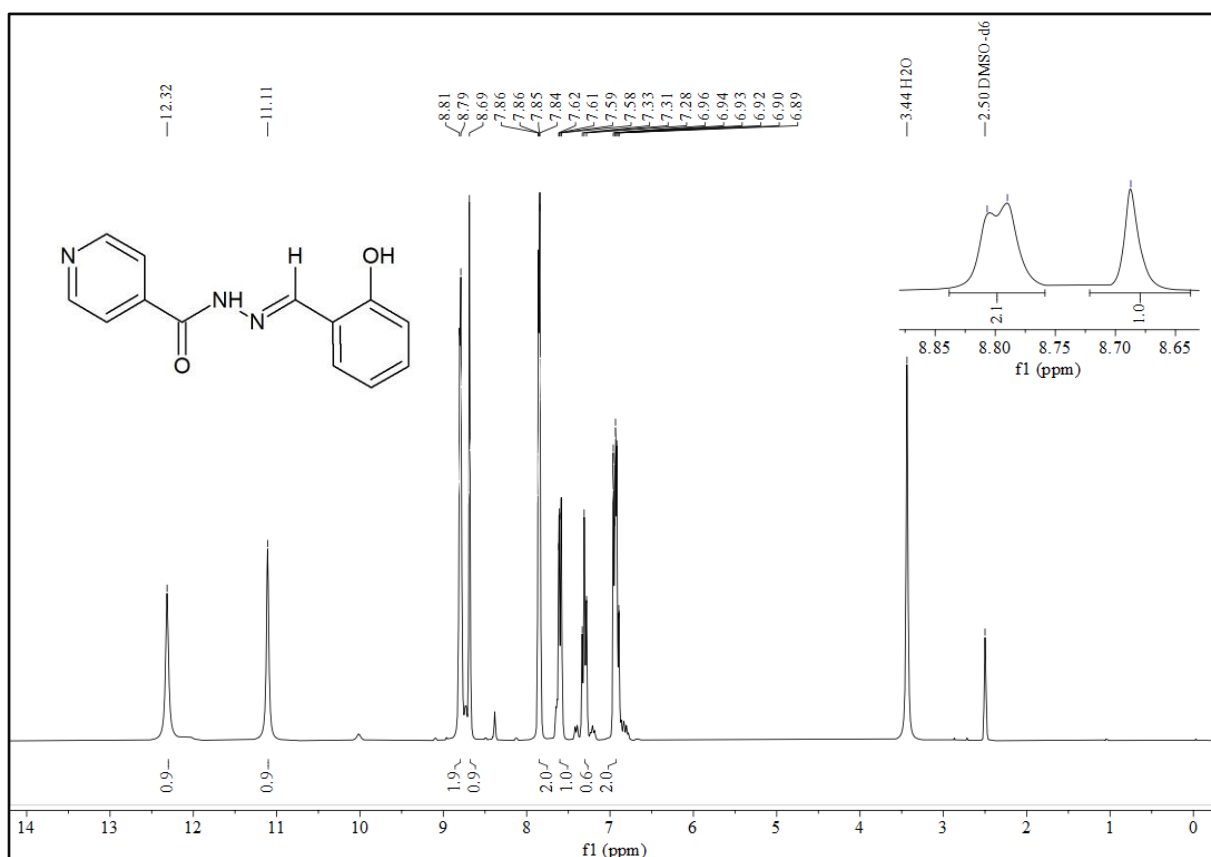
5.1.1 Caracterização estrutural dos compostos do grupo I.

Grupo I: $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{L}^a)_2(\text{Cl})_2] \cdot \frac{2}{3} (\text{CH}_3\text{OH}) \cdot \frac{2}{3} (\text{H}_2\text{O})$ (**1**), $[\text{Cd}(\text{H}_2\text{L}^a)_2(\text{NO}_3)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ (**2**) e ligante **H₂L^a**

Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

O espectro de RMN de ^1H do ligante **H₂L^a** apresenta 3 singletos com deslocamentos químicos em 12,32, 11,11 e 8,69 ppm de integral 1, os quais são atribuídos aos grupos –OH, –NH e –CH imínico, respectivamente. O duplete em 8,80 ppm ($J = 5,0$ Hz, 2H) e o duplete duplo em 7,84 ppm ($J = 4,5$ e 1,8 Hz, 2H) são atribuídos aos hidrogênios aromáticos do anel piridínico. Enquanto o duplete duplo em 7,70 ppm ($J = 7,8$ e 1,7 Hz, 1H), tripleto em 7,31 ppm ($J = 7,8$ Hz, 1H) e o multiplete em 6,92 ppm (2H) são referentes aos hidrogênios aromáticos do anel fenólico, conforme apresentado na Figura 23.

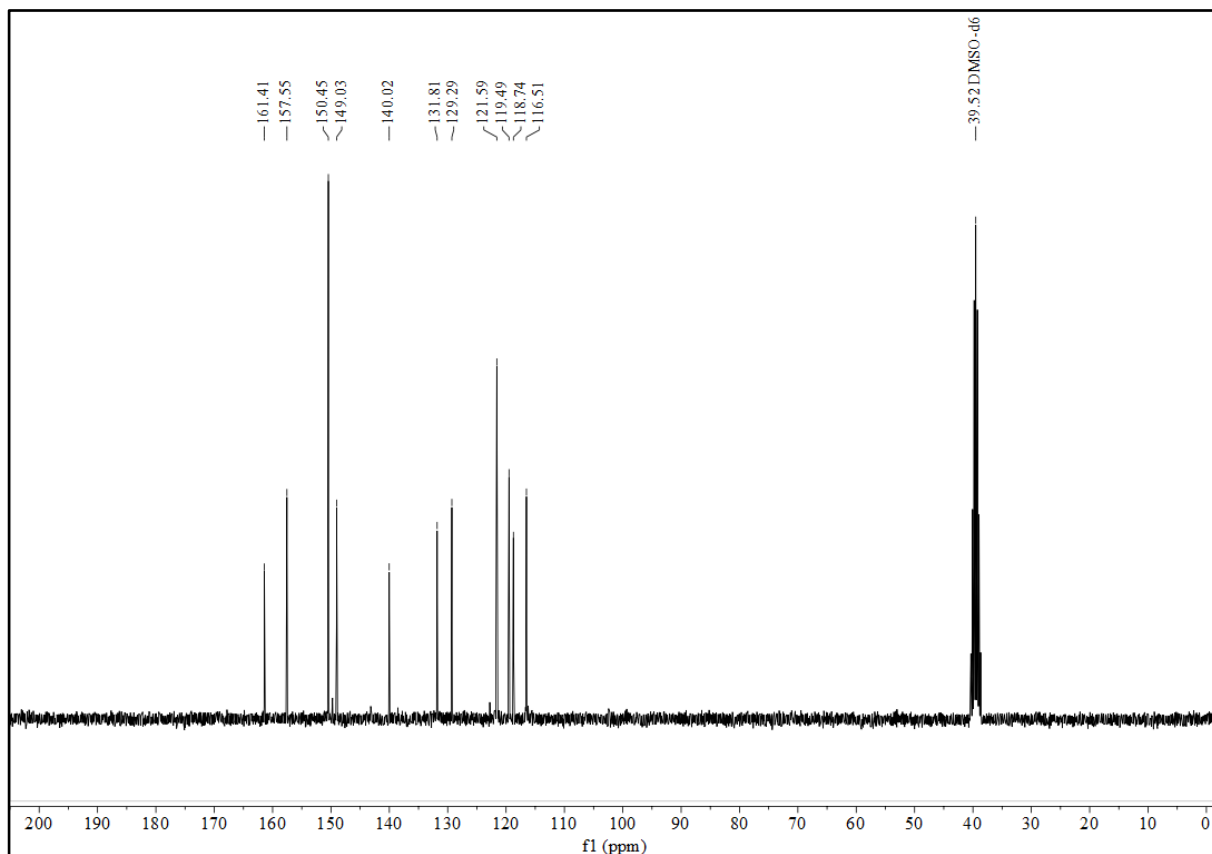
Figura 23. Espectro de RMN de ^1H do ligante **H₂L^a** em DMSO- d_6 a 300,15 MHz.



Fonte: Própria autora, 2024.

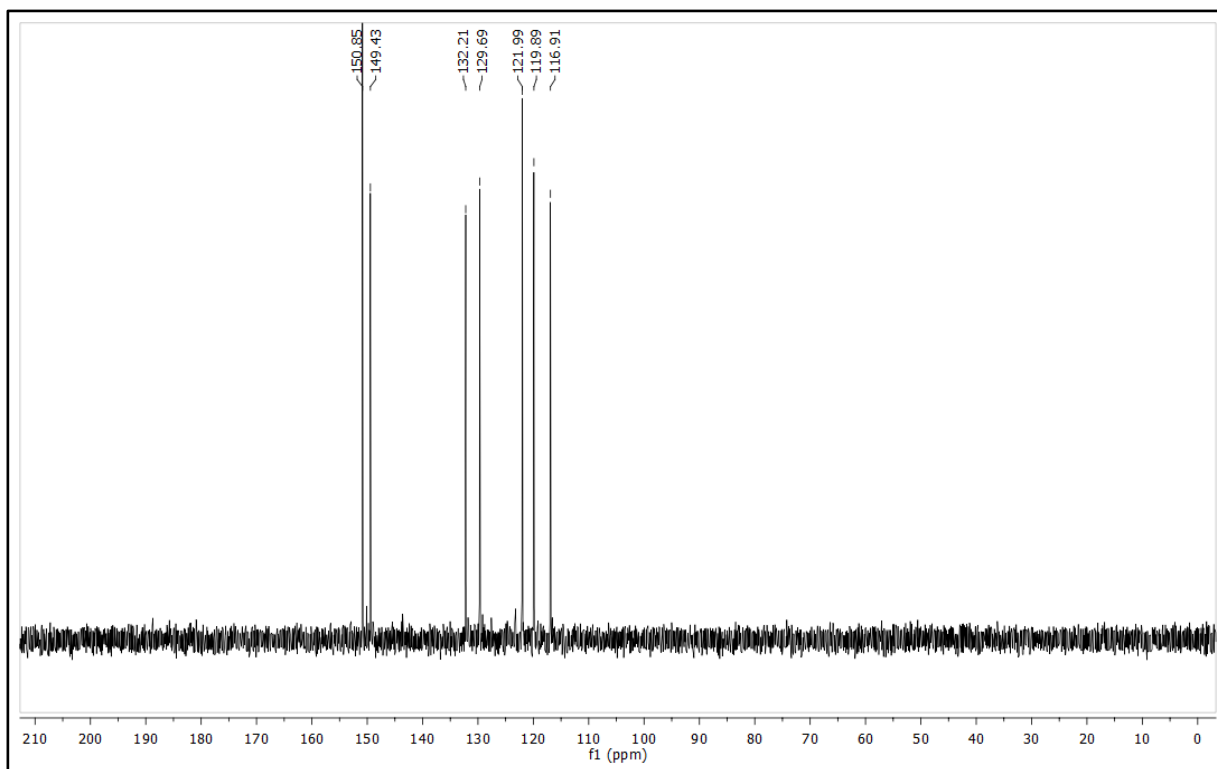
Na Figura 24, o espectro de RMN de ^{13}C desacoplado apresenta 11 sinais na região entre 116 e 161 ppm, com sinais em 161,42 e 149,03 ppm atribuídos aos carbonos da carbonila e imínico ($\text{N}=\text{CH}$), respectivamente, e os demais característicos dos sinais de carbonos aromáticos do anel fenólico e piridínico. Para complementar o estudo de RMN, o espectro de DEPT-135 (Figura 25) foi obtido. Nesse espectro é possível identificar 7 sinais de grupos $-\text{CH}$ na região de carbonos aromáticos. Esses dados são condizentes com a estrutura proposta para o ligante **H₂L^a** e em comparação com a literatura [20, 82].

Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C do ligante **H₂L^a** em DMSO-*d*₆ a 75,47 MHz.



Fonte: Própria autora, 2024.

Figura 25. Espectro de RMN de DEPT-135 do ligante **H₂L^a** em DMSO-*d*₆ a 75.47 MHz.

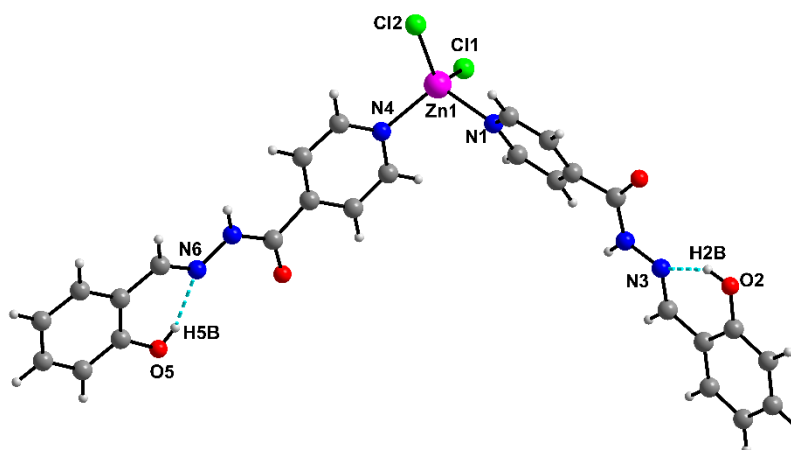


Fonte: Própria autora, 2024.

Difratometria de raios X

A análise por difratometria de raios X em monocristal evidenciou que o complexo **1** ($[\text{Zn}(\text{H}_2\text{L}^a)_2(\text{Cl})_2] \cdot \frac{2}{3}(\text{CH}_3\text{OH}) \cdot \frac{2}{3}(\text{H}_2\text{O})$) cristaliza no sistema ortorrômbico e pertence ao grupo espacial *Pnn2* (Nº 34 - *International Tables for Crystallography*) [83]. A esfera de coordenação foi identificada, conforme ilustrado na Figura 26, onde o Zn^{II} adota uma geometria tetraédrica distorcida, caracterizada por ângulos de ligação que variam de 101 a 118°. Nessa disposição, o metal coordena-se a dois átomos de cloro e duas moléculas do ligante neutro por meio dos átomos de nitrogênio do anel piridínico, estabelecendo uma distância de ligação Zn-N de 2,05 Å. Este valor é consistente com as distâncias relatadas na literatura para complexos com o mesmo tipo de coordenação [84, 85]. Os principais ângulos e distâncias de ligação são apresentados de forma detalhada na Tabela C1 do apêndice.

Figura 26. Representação da esfera de coordenação do complexo **1**. Para maior clareza, foram omitidos os solvatos.

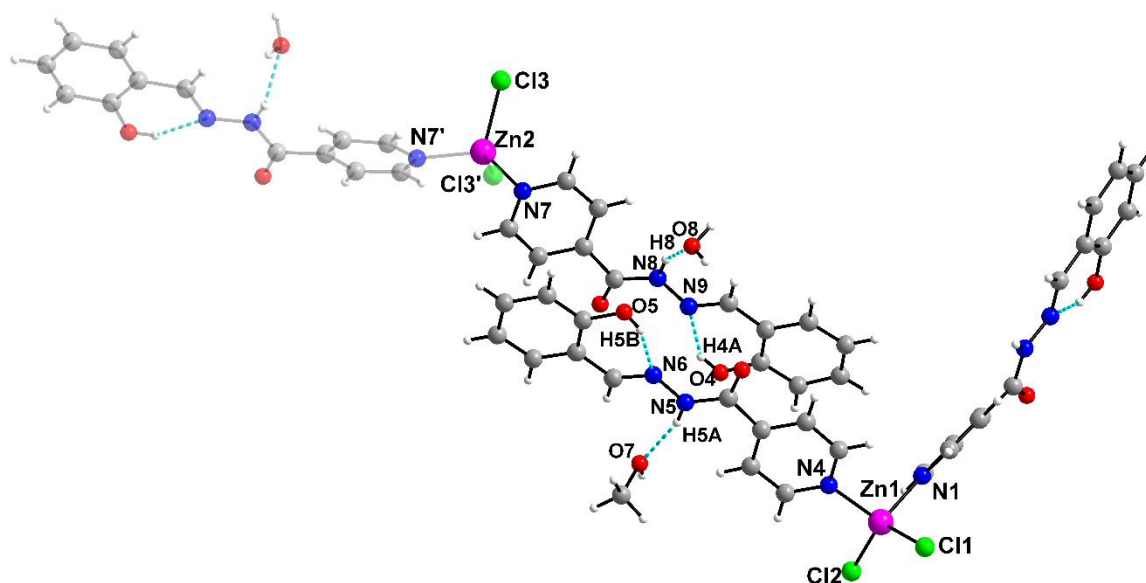


Fonte: Própria autora, 2024.

Ainda pela análise de raios X foi possível identificar a presença de interações intramoleculares entre o átomo de hidrogênio fenólico e o átomo de nitrogênio imínico, com distância $\text{O}(4) \cdots \text{N}(9)$ de 2,69 Å e ângulo de ligação de 145,08°. Além disso, foi possível identificar moléculas de metanol e água como solventes de cristalização, além de evidenciar a formação de ligações de hidrogênio entre os solventes e o ligante. Essas ligações são representadas por linhas pontilhadas azuis na Figura 27. No caso específico, as interações ocorrem entre a porção amina do ligante coordenado ao $\text{Zn}(1)$ e o átomo de oxigênio da molécula de metanol solvato $\text{N}(5) \cdots \text{O}(7)$, apresentando um comprimento de 2,776 Å e ângulo $\text{N}(5)\text{-H}(5\text{A}) \cdots \text{O}(7)$ de 159,49°.

Similarmente, a porção amina do outro ligante coordenado ao Zn(2) estabelece uma ligação de hidrogênio com o átomo de oxigênio da molécula de água solvato N(8)···O(8), exibindo um comprimento de 2,836 Å e ângulo N(8)-H(8)···O(8) de 152,39°. Todas essas interações são classificadas como moderadas, levando em consideração a distância de ligação e o ângulo, seguindo a metodologia proposta por Steiner e Jeffrey, resumida na Tabela 2 [86, 87].

Figura 27. Representação da ligação de hidrogênio entre as moléculas do ligante e solvatos do complexo 1. Operação de simetria: (') -x, 1-y, z.



Fonte: Própria autora, 2024.

Tabela 2. Alguns parâmetros para a classificação de ligações de hidrogênio (D-H···A).

	Forte	Moderada	Fraca
Tipo de interação	Predominantemente covalente	Predominantemente eletrostática	Eletrostática/ Dispersão
Distância de ligação H···A [Å]	1,2-1,5	1,5-2,2	>2,2
D···A [Å]	2,2-2,5	2,5-3,2	>3,2
Ângulo de ligação [°]	170-180	>130	>90
Energia de ligação [Kcal mol ⁻¹]	15-40	4-15	<4

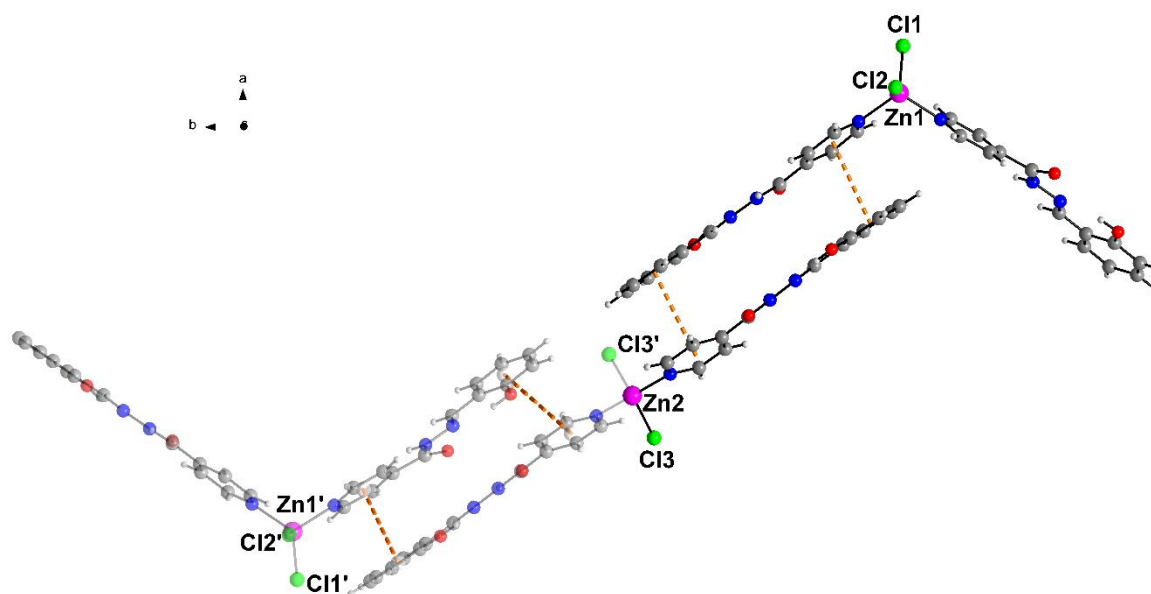
D: átomo doador de H; A: átomo receptor de H.

Fonte: [86].

Adicionalmente, são observadas interações envolvendo os átomos de cloro e hidrogênio, onde o átomo Cl(1) interage com os átomos de hidrogênio imínico, do anel fenólico e do anel piridínico, o Cl(2) interage com dois átomos de hidrogênio do anel piridínico e por fim, o átomo de Cl(3) interage com dois átomos de hidrogênio do anel fenólico.

Há também na estrutura cristalina da molécula, interações intermoleculares de empilhamento π do tipo face a face entre os anéis aromáticos de forma não covalente, ocorrendo de forma alternada, entre um anel aromático do grupo aril e um anel piridínico ao longo da direção [001], com distância centroide-centroide de 3,6468(14) Å, mostradas na Figura 28, com linhas pontilhadas alaranjadas [32, 88, 89].

Figura 28. Representação das interações intermoleculares do complexo **1**. Operadores de simetria: ($'$) $-x, 1-y, z$. Para maior clareza, foram omitidos os solvatos.

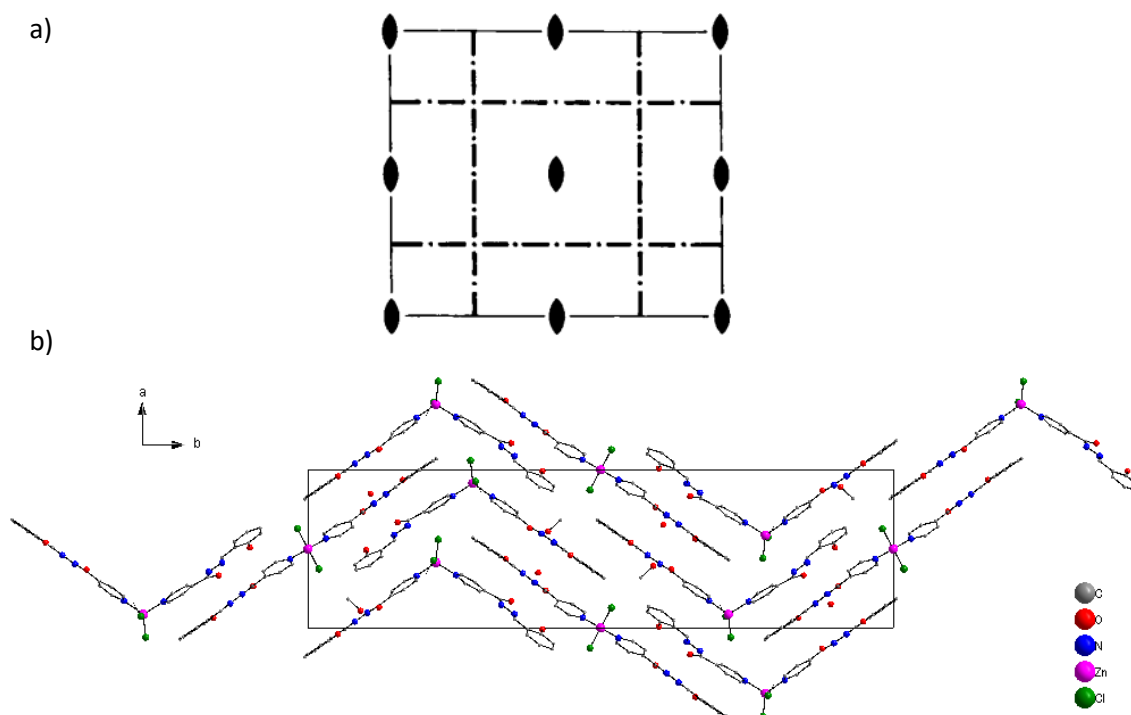


Fonte: Própria autora, 2024.

Destaca-se também nesta representação que o conteúdo de cela totaliza três complexos de zinco(II) e mais duas moléculas de metanol e água como solventes de cristalização ($\{3[\text{Zn}(\text{H}_2\text{L}^a)_2(\text{Cl})_2]\} \cdot 2\text{CH}_3\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), porém a unidade assimétrica deste complexo é composta por um íon e meio de zinco(II), três moléculas do ligante, três átomos de cloro e $2/3$ das moléculas de solvente de cristalização ($[\text{Zn}(\text{H}_2\text{L}^a)_2(\text{Cl})_2] \cdot 2/3 (\text{CH}_3\text{OH}) \cdot 2/3 (\text{H}_2\text{O})$).

Ao comparar o diagrama do grupo espacial $Pnn2$, extraído da *International Tables for Crystallography*, com a projeção do conteúdo da cela do complexo, verifica-se a presença do elemento de simetria de rotação 2 localizado na origem, no centro geométrico, nos vértices e no centro das arestas da cela unitária, conforme representado na Figura 29 [83].

Figura 29. a) Operadores de simetria contidos na cela unitária ortorrômbica vinculada ao grupo espacial $Pnn2$, b) projeção do conteúdo da cela unitária ortorrômbica do composto **1** na direção cristalográfica $[0\ 0\ 1]$.



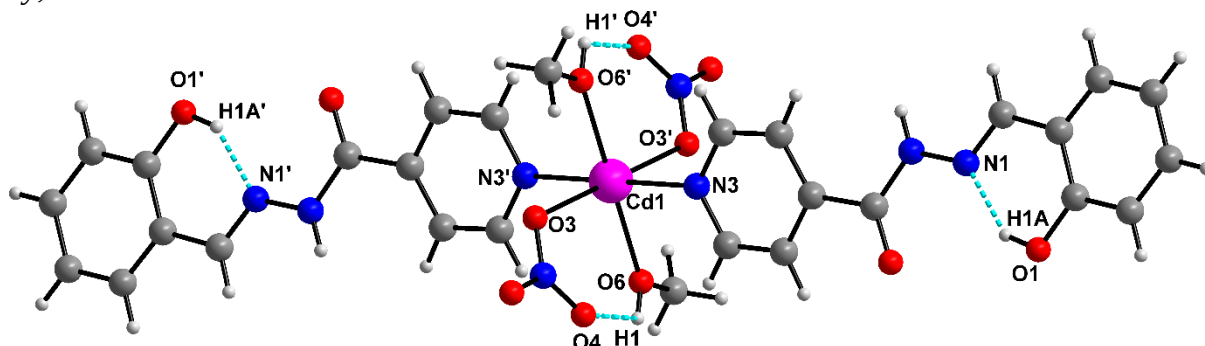
Fonte: Própria autora, 2024.

Diferentemente do complexo de zinco(II), o complexo de cádmio(II) (**2**) teve sua estrutura calculada satisfatoriamente no sistema triclinico e está associado ao grupo espacial $P\bar{1}$ (Nº 2 - *International Tables for Crystallography*) [83]. Sua estrutura molecular, $[\text{Cd}(\text{H}_2\text{L}^a)_2(\text{NO}_3)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$, inclui um íon metálico de cádmio, dois ligantes neutros e dois íons nitrato e molécula de metanol coordenadas ao metal.

As coordenações dos ligantes ao íon metálico ocorrem através dos átomos de nitrogênio dos anéis piridínicos, semelhante ao complexo de zinco(II). Adicionalmente, ocorre a coordenação por quatro átomos de oxigênio presentes nos íons nitrato e moléculas de metanol, conforme representado na Figura 30. O estado de oxidação do metal é 2+, com número de coordenação seis, resultando em uma geometria octaédrica levemente distorcida. Essa distorção é evidenciada pelos ângulos e comprimentos de ligação detalhados na Tabela A6, os quais estão em

concordância com as distâncias previamente relatadas na literatura para complexos semelhantes [85].

Figura 30. Representação da estrutura molecular do complexo 2. Operação de simetria: ($'$) 1-x, 1-y, 2-z.

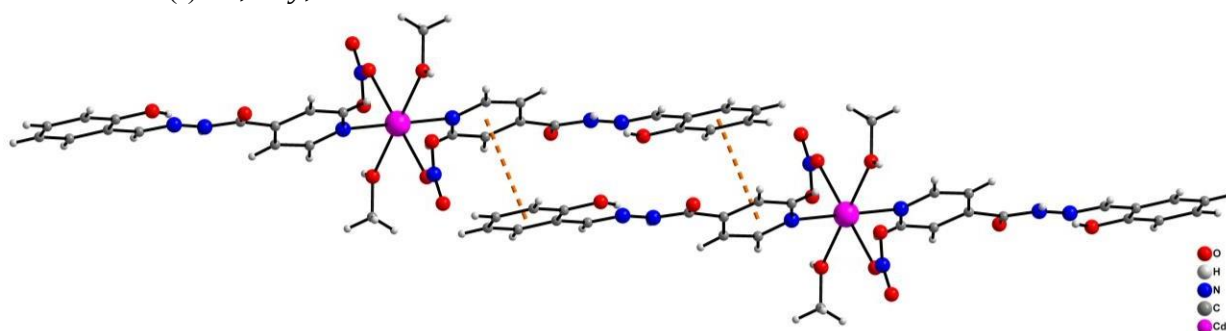


Fonte: Própria autora, 2024.

A unidade assimétrica deste complexo, conforme pode ser visto na Figura 30, é formada por um ligante, um íon nitrato, uma molécula de metanol e meio átomo de cádmio, sendo o restante da molécula operada por simetria, pois o íon metálico encontra-se sobre um centro de inversão.

Analisando a estrutura cristalina, observa-se a ocorrência de ligações de hidrogênio do tipo moderada do átomo de hidrogênio fenólico do ligante com o átomo de nitrogênio imínico O(1)⋯N(1) com comprimento de 2,541 Å e ângulo O(1)-H(1A)⋯N(1) de 145,5°, e também a ocorrência de uma interação entre o átomo de oxigênio do íon nitrato, que está monocoordenado ao centro metálico, com o átomo de hidrogênio da molécula de metanol, com distância O(6)⋯O(4) de 2,919 Å e ângulo O(6)-H(1)⋯O(4) de 115,36°, representados na Figura 31 pelas linhas pontilhadas azuis [86, 87]. Além disso, de maneira análoga à estrutura do complexo 1, destacam-se interações não covalentes de empilhamento π do tipo face a face, revelando uma distância centroide-centroide de 3,6733(9) Å, como ilustrado na Figura 31 por meio de linhas pontilhadas alaranjadas [32, 88, 90].

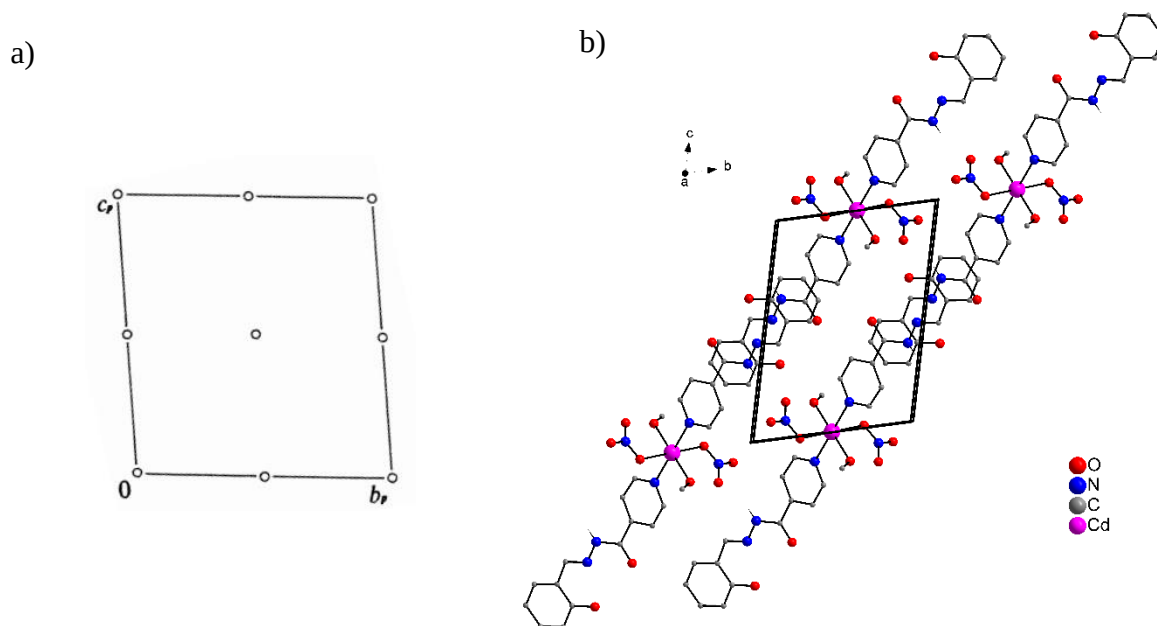
Figura 31. Representação das interações intermoleculares do complexo de cádmio 2. Operação de simetria: ($'$)1-x, 1-y, 2-z.



Fonte: Própria autora, 2024.

Ao comparar o diagrama do grupo espacial $P\bar{1}$, extraído da *International Tables for Crystallography*, com a projeção do conteúdo da cela do complexo, verifica-se a presença do elemento de simetria centro de inversão ($\bar{1}$), localizado na origem, no centro geométrico, nos vértices e no centro das arestas da cela unitária, conforme representado na Figura 32 [83].

Figura 32. a) Operadores de simetria contidos na cela unitária triclinica vinculada ao grupo espacial $P\bar{1}$, e b) projeção do conteúdo da cela unitária triclinica do composto **2** na direção cristalográfica [1 0 0].



Fonte: Própria autora, 2024.

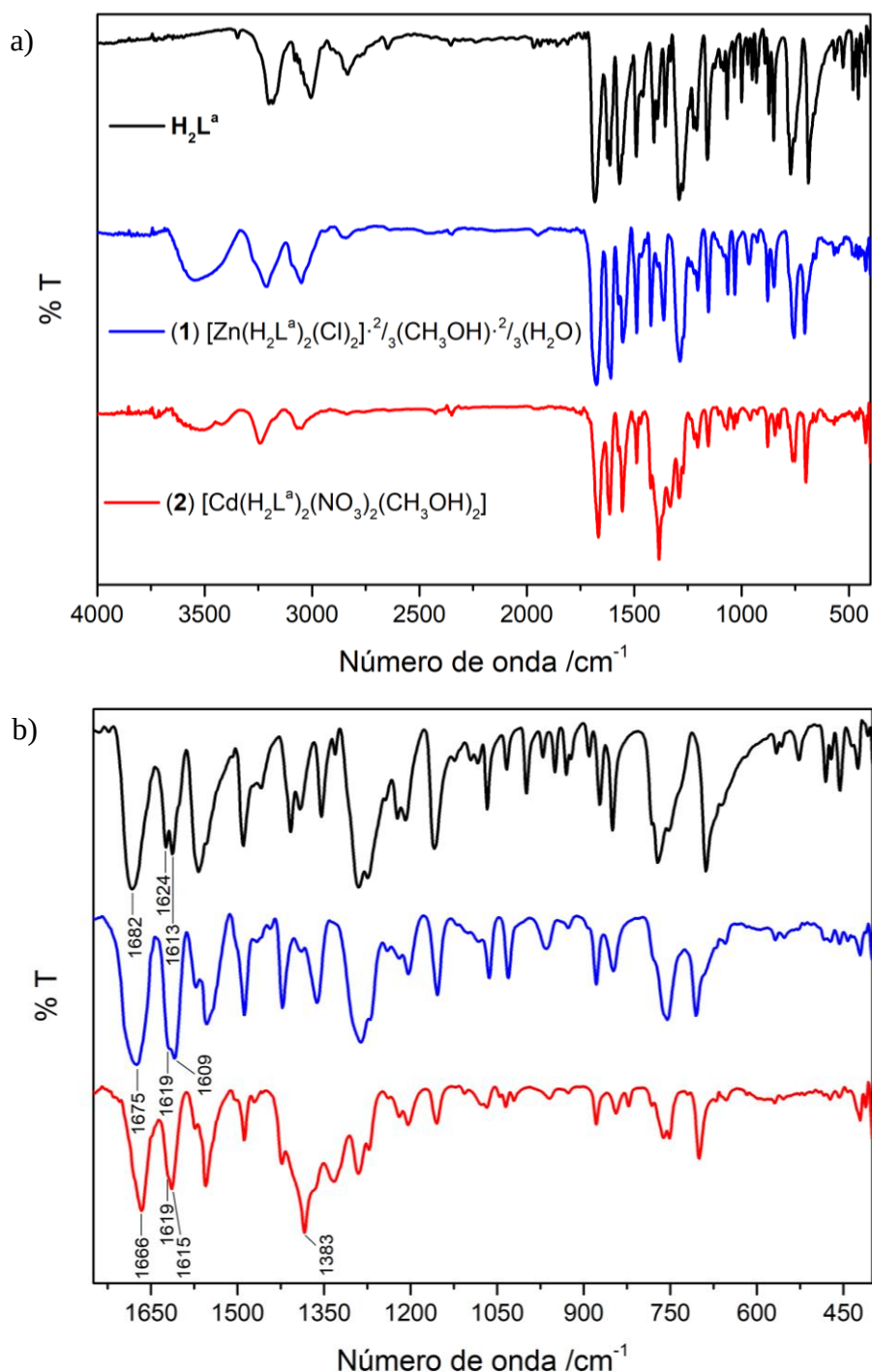
Espectroscopia vibracional na região do IV

A espectroscopia no IV desempenha um papel complementar essencial em relação as outras técnicas, oferecendo uma contribuição eficaz para a elucidação de formação dos complexos. Destacam-se, nesse caso, as informações relacionadas às variações nos deslocamentos e intensidades das bandas correspondentes aos grupos funcionais tanto do ligante livre quanto do complexo. Essas observações contribuem para evidenciar a coordenação metal-ligante. Além disso, as bandas associadas a solventes ou contra-íons poliatômicos também podem ser atribuídas.

Os espectros no IV dos complexos **1** e **2** demonstram de maneira geral uma notável semelhança com o espectro do ligante **H₂L^a** livre (Figura 33). As atribuições foram feitas com base na coordenação elucidada previamente por DRX em monocristal, a qual mostra que a coordenação ocorre via nitrogênio do anel piridínico. Dessa forma, a banda de 1682 cm⁻¹

referente ao estiramento C=O no espectro do ligante não sofreu deslocamentos expressivos, tendo bandas levemente deslocadas em 1675 e 1666 cm^{-1} nos respectivos complexos **1** e **2**, sendo um indicativo de que não ocorreu a coordenação pelo oxigênio da carbonila, conforme já referenciado na literatura para outros compostos [90].

Figura 33. a) Espectros de absorção na região do IV para os compostos do grupo I na região entre 4000 – 400 cm^{-1} ; **b)** Espectros expandidos na região entre 1750 - 400 cm^{-1}



Fonte: Própria autora, 2024.

Outras evidências incluem as bandas de estiramento N-H e O-H, que permanecem nos espectros dos complexos, embora o estiramento O-H do complexo **2** possa estar possivelmente sobreposto, dificultando elucidação. Nos espectros dos complexos, destacam-se a presença de uma banda característica de estiramento O-H originada das moléculas de água e metanol como solvatos para o **1**, e metanol coordenado no **2**, bem como o estiramento característico do íon nitrato em 1383 cm^{-1} , que está coordenado ao cádmio, alinhando-se com observações em outros complexos similares [18, 91]. A Tabela 3 ressalta as principais atribuições das frequências vibracionais atribuídas aos compostos do grupo I.

Tabela 3. Atribuições das principais frequências vibracionais (cm^{-1}) para os complexos do grupo I.

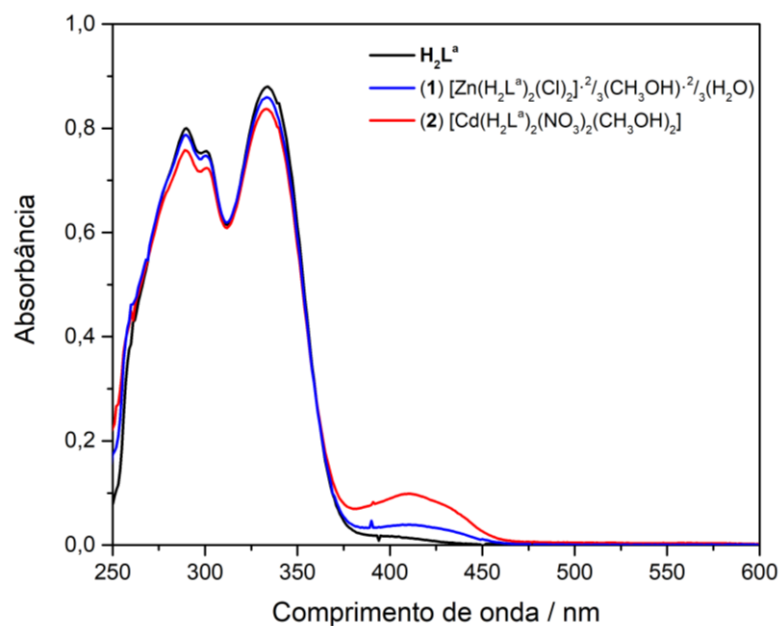
	Ligante H_2L^a	Complexo 1	Complexo 2
$\nu(\text{O-H})_{\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}}$	-	3670-3340	3650-3320
$\nu(\text{O-H})$	3346	sobreposta	3420
$\nu(\text{N-H})$	3200	3212	3247
$\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$	3005	3048	3047
$\nu(\text{C=O})$	1682	1675	1670
$\nu(\text{C=N})$	1624	1619	1619
$\nu(\text{C=N})_{\text{anel}}$	1613	1609	1615
$\nu(\text{NO}_3^-)$	-	-	1383

Fonte: Própria autora, 2024.

Espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV-Vis

Os espectros de absorção na região do UV-Vis foram obtidos como uma análise complementar, de modo a obter as informações a respeito da energia associada às transições eletrônicas. Os espectros sobrepostos do ligante e dos complexos **1** e **2** nas concentrações de $62,1\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$, $5,16\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ e $29\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ em DMSO, respectivamente, são apresentados na Figura 34.

Figura 34. Sobreposição dos espectros eletrônicos para os complexos do grupo I em DMSO.



Fonte: Própria autora, 2024.

O ligante e os complexos apresentam absorções máximas em 290 e 301 nm que podem ser atribuídas às transições de transferência de carga intra-ligante $\pi \rightarrow \pi^*$ provenientes dos anéis aromáticos presentes no ligante e em 333 nm referente a transições $n \rightarrow \pi^*$, relacionadas a transições entre um par de elétron não ligante e um orbital π antiligante [32]. As bandas provenientes da complexação com os metais em torno de 410 nm possuem baixos valores de coeficientes de extinção molar e são menos intensas, podendo ser atribuídas às transferências de carga metal-ligante (TCML). Na Tabela 4 estão apresentados os comprimentos de onda dos máximos de absorção e os valores de $\log \epsilon$ (log da absorvidade molar) para os compostos do grupo I, que foram calculados através da lei de Lambert Beer, tendo-se a absorvância, caminho óptico e concentração dos compostos conhecida. Os gráficos estão apresentados na Figura D1 do Apêndice D.

Tabela 4. Dados dos espectros eletrônicos dos compostos do grupo I.

Compostos	Comprimento de onda / nm	log ϵ
H₂L^a	290	4,16
	~301	-
	333	4,21
1	290	5,20
	~300	-
	333	5,24
	410	3,94
2	290	4,46
	~301	-
	333	4,50
	410	3,66

Fonte: Própria autora, 2024.***Estudo de estabilidade em DMSO dos complexos***

A estabilidade dos complexos depende de fatores ambientais como luz, umidade, temperatura, concentração, etc. No caso em questão, testar a estabilidade dos complexos frente ao DMSO é importante porque os estudos biológicos são realizados na presença deste solvente, sendo necessária a certificação de que a atividade, citotóxica ou de interação com biomoléculas, seja de fato dos complexos, ou de um produto e/ou produtos secundários formados, uma vez que o DMSO é um solvente coordenante. Sendo assim, a estabilidade dos complexos do grupo I foram testadas em DMSO, por RMN ¹H e ¹³C, onde foram realizadas medidas nos tempos de 0, 24 e 48 horas, para ver se os espectros de RMN sofreram alguma alteração durante este período. Os espectros de RMN para os dois complexos **1** e **2** são apresentados no Apêndice B (Figuras B1- B4), onde é possível notar que os mesmos se mantêm inalterados ao longo do período de 48 horas, garantindo assim que os resultados dos testes biológicos podem ser atribuídos aos próprios complexos, e não a produtos secundários.

5.1.2 Caracterização estrutural dos compostos do grupo II.

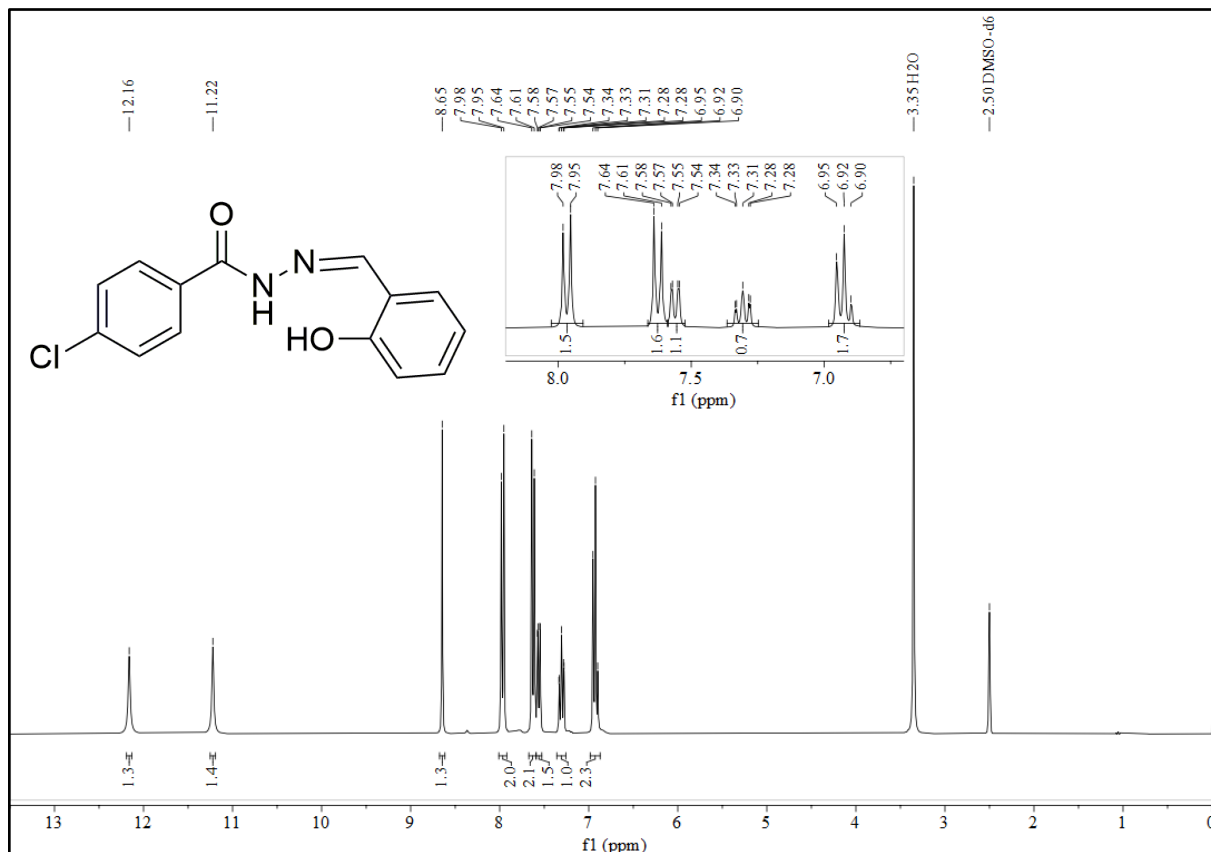
Grupo II: [Fe(HL^b)(Cl)₂(CH₃CH₂OH)]·(CH₃CH₂OH) (**3**), Co₂(HL^b)₂(CH₃OH)₄](NO₃)₂·2(CH₃OH) (**4**) e [Cu₂(HL^b)₂(ClO₄)₂]·2(H₂O) (**5**) e ligante **H₂L^b**

Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

O espectro de RMN de ¹H do ligante **H₂L^b** apresentou 3 simpletos com deslocamentos químicos em 12,16, 11,22 e 8,65 ppm com integral 1, os quais são atribuídos aos grupos –OH, –NH e –CH imínico, respectivamente. Os dupletos em 7,96 ppm (J = 8,6 Hz, 2H) e 7,63 ppm

($J = 8,6$ Hz, 2H) referem-se aos 4 hidrogênios aromáticos do anel piridínico, e o duplo duplete em 7,56 ($J = 7,7$ e 1,7 Hz, 1H) e os multipletos em 7,34-7,28 ppm (1H) e 6,95-6,90 ppm (2H) referem-se aos 4 hidrogênios aromáticos do anel fenólico, totalizando 8 hidrogênios aromáticos, conforme apresentado na Figura 35 [92].

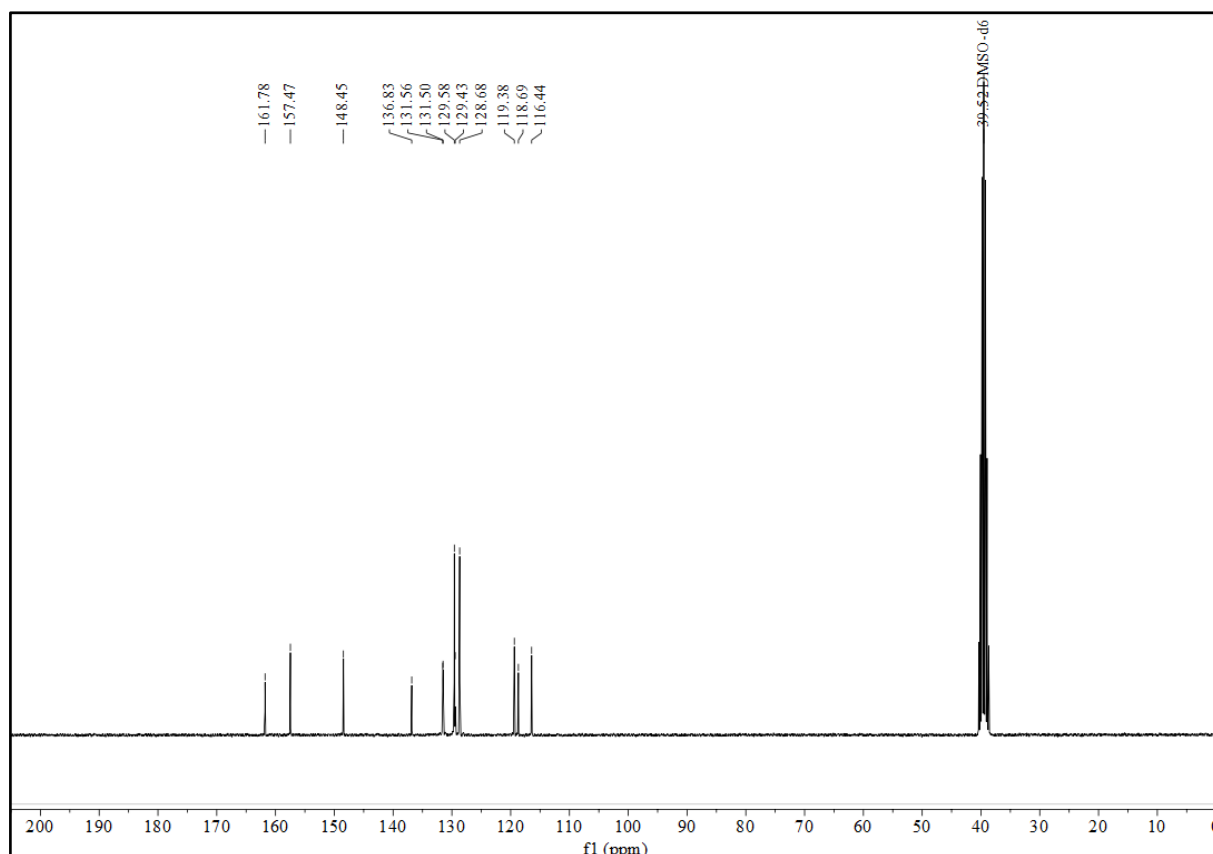
Figura 35. Espectro de RMN de ^1H do Ligante **H₂L^b** em DMSO- d_6 a 300,15 MHz.



Fonte: Própria autora, 2024.

O RMN de ^{13}C apresentou 12 sinais com deslocamentos químicos entre 116 e 161 ppm, com sinais em 161,78 e 148,45 ppm atribuídos aos carbonos da carbonila e imínico ($\text{N}=\text{CH}$), respectivamente, e os demais característicos dos sinais de carbonos aromáticos do anel fenólico e piridínico, conforme apresentado na Figura 36. Esses dados são condizentes com a estrutura proposta para o ligante **H₂L^b** [92].

Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C do Ligante H_2L^b em $\text{DMSO}-d_6$ a 75,47 MHz.



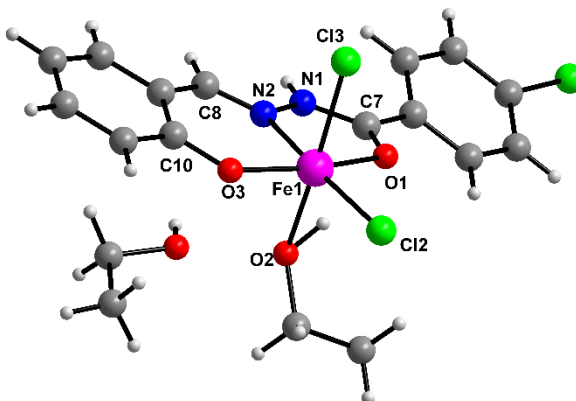
Fonte: Própria autora, 2024.

Difratometria de raios X

A análise de difratometria de raios X em monocristal evidenciou que o complexo de ferro(III), $[\text{Fe}(\text{HL}^b)(\text{Cl})_2(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})] \cdot (\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})$, cristaliza no sistema monoclinico e está associado ao grupo espacial $P2$ (Nº 3 - *International Tables for Crystallography*) [83]. Neste complexo, o ligante se coordena de forma tridentada ao centro metálico através dos átomos de oxigênio fenólico desprotonado, nitrogênio da azometina e oxigênio da carbonila, formando anéis quelatos de seis e cinco membros, respectivamente. A esfera de coordenação do ferro é complementada pelo átomo de oxigênio proveniente da molécula de etanol e dois átomos de cloro, conforme pode ser visto na Figura 37. Essa configuração resulta em um número de coordenação igual a seis e estado de oxidação do metal $3+$, estabelecendo uma geometria octaédrica distorcida. Os principais ângulos e distâncias de ligações são detalhados na Tabela C3 do Apêndice. Na Tabela 5, tem-se os comprimentos das principais ligações envolvendo os átomos doadores do ligante de modo comparativo com o ligante livre e um complexo com coordenação similar encontrado na literatura, onde nota-se diferenças nos comprimentos de ligação envolvendo esses átomos, sendo um indicativo do modo de coordenação tridentado do

ligante e corroborando com os deslocamentos de estiramento da ligação C=O e C=N observados nos espectros vibracionais na região do infravermelho para este complexo [93, 94].

Figura 37. Representação da estrutura molecular do complexo **3**.



Fonte: Própria autora, 2024.

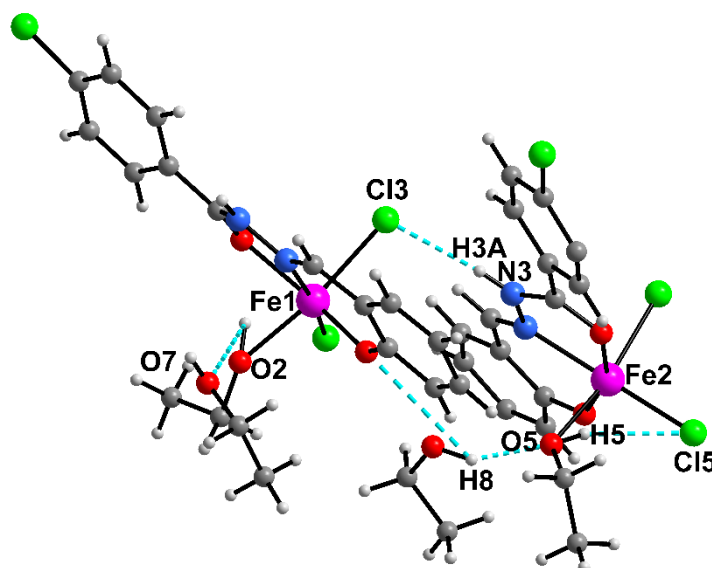
Tabela 5. Comprimentos de ligações (em Å) selecionados.

Ligações	[Fe(HL ^b)(Cl) ₂ (CH ₃ CH ₂ OH)]· (CH ₃ CH ₂ OH) (3)	[Cu(HL ^b)Him]H ₂ O [94]	Ligante [93]
O(3)-C(10)	1,334(2)	1,321(3)	1,340(5)
N(2)-C(8)	1,285(2)	1,284(4)	1,280(5)
N(1)-N(2)	1,386(2)	1,395(3)	1,391(5)
O(1)-C(7)	1,255(2)	1,293(3)	1,245(5)

Him: imidazol.

Fonte: Própria autora, 2024.

A estrutura cristalina consiste em duas moléculas de simetria independentes, sendo quase idênticas em suas distâncias e ângulos, como também em configuração. Além disso, é evidente a presença de moléculas de etanol solvato, as quais estabelecem ligações de hidrogênio de intensidade moderada com os átomos de hidrogênios da porção hidroxil do etanol coordenado, em ambos os centros metálicos, conforme representado na Figura 38. Adicionalmente, observam-se diversas interações de ligação de hidrogênio, como aquelas estabelecidas entre os átomos de hidrogênio do etanol coordenado e os átomos de oxigênio do etanol solvatado, entre o hidrogênio do etanol solvatado e o oxigênio fenólico do ligante, e também entre os átomos de cloro coordenados ao metal e os hidrogênios amídicos. Os comprimentos de ligação e os ângulos correspondentes são detalhadamente descritos na Tabela 6 [86, 87].

Figura 38. Representação das ligações de hidrogênio entre as moléculas do complexo 3.

Fonte: Própria autora, 2024.

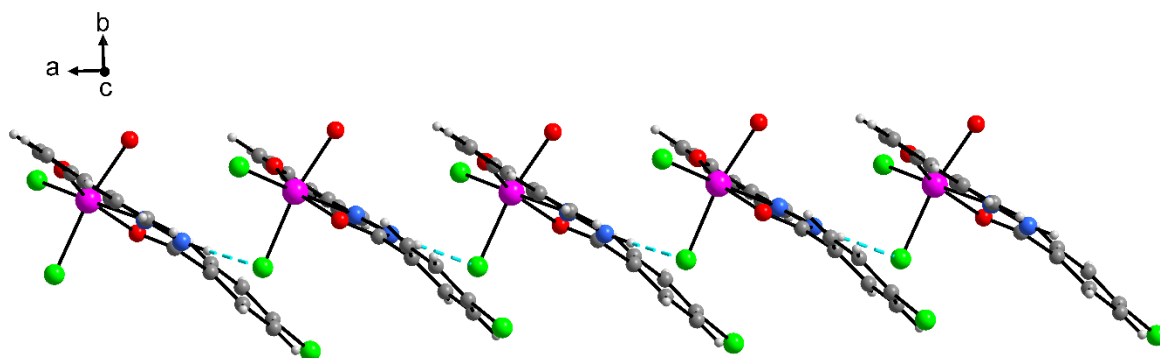
Tabela 6. Ligações de hidrogênio presentes no complexo 3.

D-H...A	d(D-H) / Å	d(H...A) / Å	d(D...A) / Å	<(DHA) / °
O(2)-H(2)...O(7)	0,95	1,83	2,632(4)	140,8
O(5)-H(5)...O(8)	0,95	1,75	2,638(4)	154,2
O(8)-H(8)...O(3)	0,95	1,92	2,867(4)	174,5
N(3)-H(3A)...Cl(3)	0,88	2,39	3,231(5)	160,3

D: átomo doador de H; A: átomo aceptor de H.

Fonte: Própria autora, 2024.

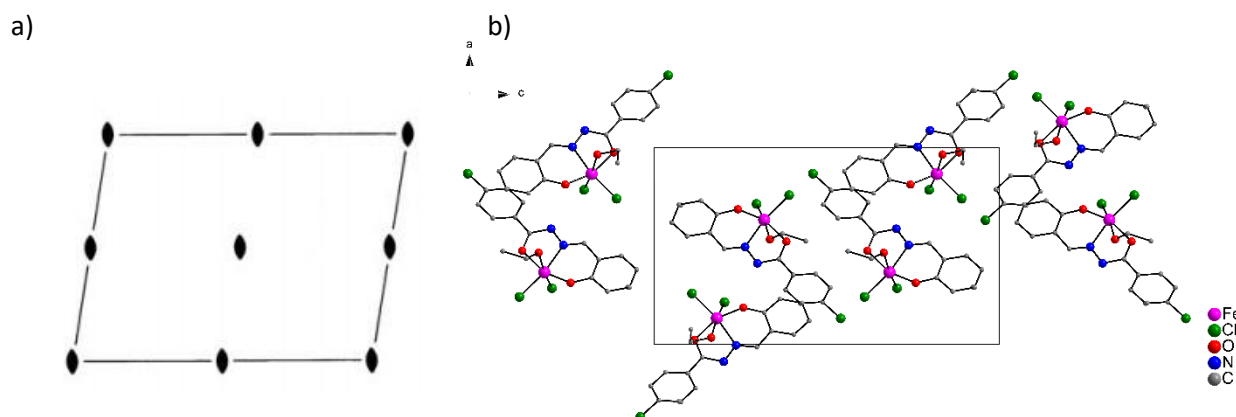
Na Figura 39 é possível observar o efeito provocado pela ligação de hidrogênio, envolvendo os átomos de cloro coordenados ao metal e o hidrogênio amídico, contribuindo para a estabilidade do empacotamento cristalino.

Figura 39. Representação das interações de ligação de hidrogênio entre os átomos de cloro e hidrogênio amídico para o complexo 3. Para fins de clareza, os átomos de carbono e hidrogênio do etanol coordenado e o etanol solvato foram omitidos.

Fonte: Própria autora, 2024.

Ao comparar o diagrama do grupo espacial $P2$, extraído da *International Tables for Crystallography*, com a projeção do conteúdo da cela do complexo, verifica-se a presença do elemento de simetria de rotação 2, localizado na origem, no centro geométrico, nos vértices e no centro das arestas da cela unitária, conforme representado na Figura 40 [83].

Figura 40. a) Operadores de simetria contidos na cela unitária monoclinica vinculada ao grupo espacial $P2$, b) projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do composto **3** na direção cristalográfica $[0\ 1\ 0]$. Para maior clareza, foram omitidos os átomos de hidrogênio e solvatos.

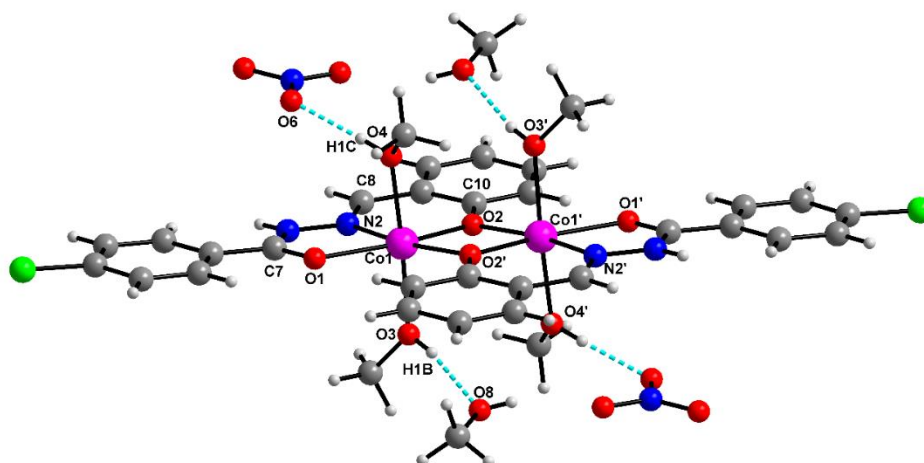


Fonte: Própria autora, 2024.

Os complexos de cobalto, $[\text{Co}_2(\text{HL}^b)_2(\text{CH}_3\text{OH})_4](\text{NO}_3)_2 \cdot 2(\text{CH}_3\text{OH})$, (**4**) e cobre, $[\text{Cu}_2(\text{HL}^b)_2(\text{ClO}_4)_2] \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$, (**5**) diferentemente do complexo de ferro (**3**), apresentam estrutura dinuclear. No caso desses complexos, o ligante desprotonado coordena-se aos metais por meio do nitrogênio imínico, oxigênio da carbonila e o oxigênio fenólico, que atua em ponte entre os centros metálicos.

A esfera de coordenação do complexo **4**, ilustrada na Figura 41, é complementada por duas moléculas de metanol coordenadas a cada um dos metais em posição trans. Essas moléculas estabelecem ligações de hidrogênio moderadas: uma com o átomo de oxigênio dos contra-íons nitrato (com distância de 2,658 Å e ângulo $\text{O}(4)\text{-H}(1\text{C})\cdots\text{O}(6)$ de $176,18^\circ$) e outra com o oxigênio do metanol solvato (com distância de 2,671 Å e ângulo $\text{O}(3)\text{-H}(1\text{B})\cdots\text{O}(8)$ de $168,04^\circ$). O número de coordenação do Co^{II} é seis, resultando em uma geometria octaédrica distorcida em cada um dos centros metálicos. Os comprimentos e ângulos de ligação correspondentes estão detalhadamente apresentados na Tabela C4.

Figura 41. Representação da estrutura molecular e interações do complexo **4**. Operação de simetria: (') 1-x, 1-y, 1-z

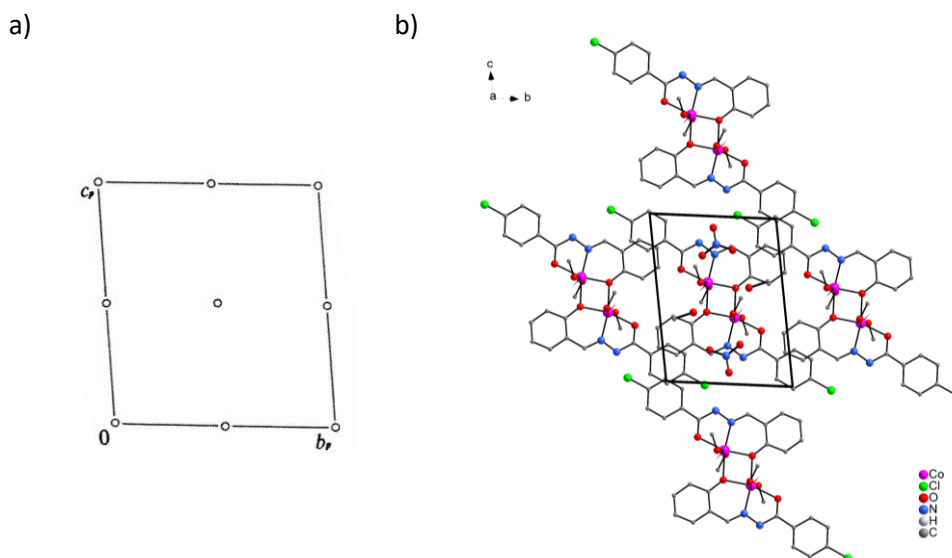


Fonte: Própria autora, 2024.

O complexo de cobalto (**4**) é um complexo dinuclear centrossimétrico, que cristaliza no sistema triclinico e pertence ao grupo espacial $P\bar{1}$, (Nº 2 - *International Tables for Crystallography*) [83]. A unidade assimétrica deste complexo é formada por um íon metálico de cobalto(II), um ligante, um íon nitrato e três moléculas de metanol. O restante da molécula é operada por simetria, pois o centro de inversão está localizado no ponto médio dos dois íons Co^{II} .

Ao comparar o diagrama do grupo espacial com a projeção do conteúdo da cela do complexo, verifica-se a presença do elemento de simetria centro de inversão ($\bar{1}$), localizado na origem, no centro geométrico, nos vértices e no centro das arestas da cela unitária, conforme representado na Figura 42.

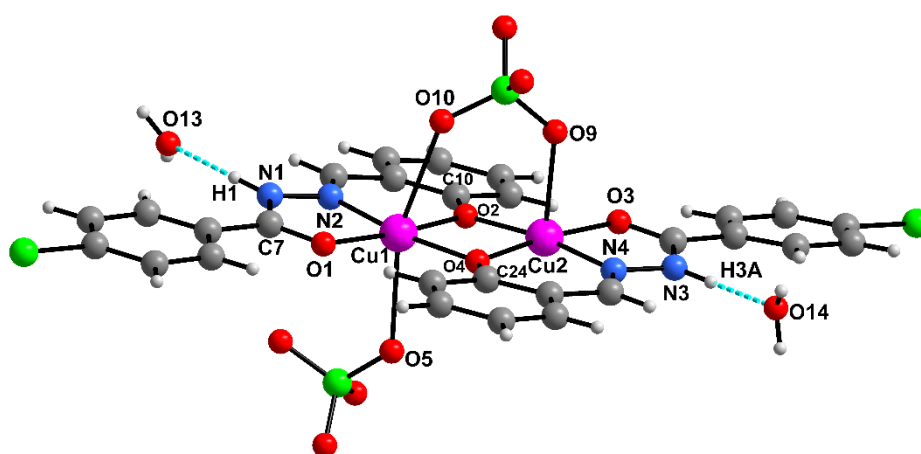
Figura 42. a) Operadores de simetria contidos na cela unitária triclinica vinculada ao grupo espacial $P\bar{1}$; **b)** projeção do conteúdo da cela unitária triclinica do composto **4** na direção cristalográfica [1 0 0]. Para fins de clareza, foram omitidos átomos de hidrogênio.



Fonte: Própria autora, 2024.

O complexo $[\text{Cu}_2(\text{HL}^b)_2(\text{ClO}_4)_2] \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$ (**5**) pertence ao grupo espacial monoclinico $P2_1/c$ (Nº 14 da *International Tables for Crystallography*) [83]. Conforme evidenciado na Figura 43, além da coordenação do ligante em ponte, unindo dois átomos de Cu^{II} , a estrutura também inclui a presença de dois íons percloratos. Um desses íons coordena-se de maneira monodentada ao Cu(1), enquanto o outro coordena-se de forma bidentada em ponte aos dois centros metálicos. Isso resulta em diferente número de coordenação para cada íon, dando origem a geometrias distintas para os íons de cobre. O Cu(1) exibe uma geometria octaédrica distorcida, enquanto o Cu(2) apresenta uma geometria quadrática piramidal distorcida. Os principais comprimentos e ângulos de ligação correspondentes são apresentados na Tabela C5.

Figura 43. Representação da estrutura molecular do complexo **5**.

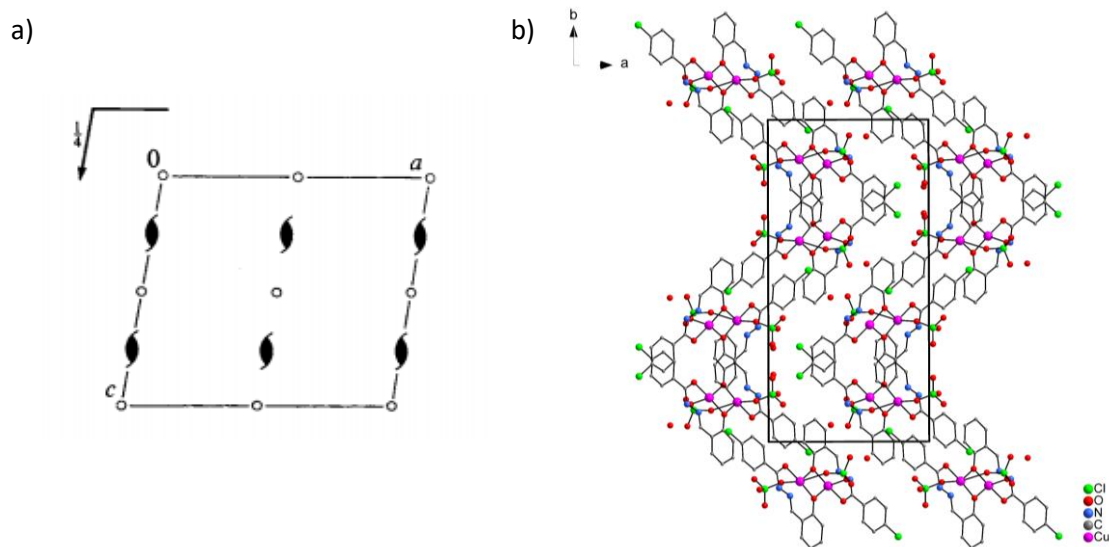


Fonte: Própria autora, 2024.

Além disso, duas moléculas de água estão presentes como solventes de cristalização e apresentam interações de hidrogênio classificadas como moderadas, do átomo de oxigênio da água O(14) e O(13) com o hidrogênio amídico H(3A) e H(1), com distâncias $\text{N}(3) \cdots \text{O}(14)$ de 2,842 Å e ângulo de 163,96°, conforme representado pela linha pontilhada azul na Figura 43 [92].

Quando comparado o diagrama do grupo espacial com a projeção do conteúdo da cela do complexo, verifica-se a presença dos elementos de simetria: eixos helicoidais (2_1) e centro de inversão ($\bar{1}$), conforme representado na Figura 44.

Figura 44. a) Operadores de simetria contidos na cela unitária monoclínica vinculada ao grupo espacial $P2_1/c$, b) projeção do conteúdo da cela unitária triclinica do composto **5** na direção cristalográfica $[0\ 0\ 1]$. Para maior clareza, foram omitidos os átomos de hidrogênio.



Fonte: Própria autora, 2024.

Na Tabela 7, são apresentados os principais comprimentos de ligação entre os átomos doadores do ligante, comparados com os comprimentos de ligação do ligante em sua forma livre e em complexos de coordenação semelhantes, destacando-se o aumento do comprimento de ligação após a coordenação com o centro metálico. Esse aumento confirma o modo de coordenação do ligante e justifica os deslocamentos das bandas de estiramento C=O e C=N observados nos espectros vibracionais na região do infravermelho desses complexos, em comparação com o ligante livre [92, 93].

Tabela 7. Comprimentos de ligações (em Å) selecionados.

Ligações	$[\text{Cu}_2(\text{HL}^b)_2(\text{ClO}_4)_2] \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$ (5)	$[\text{Co}_2(\text{HL}^b)_2(\text{CH}_3\text{OH})_4] \cdot 2(\text{NO}_3)_2$ (4)	$[\text{Zn}_2(\text{HL}^b)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ [92]	Ligante [93]
O(1)-C(7)	1,265(3)	1,248(4)	1,266(8)	1,245(5)
N(2)-C(8)	1,290(3)	1,289(5)	1,285(9)	1,280(5)
N(1)-N(2)	1,387(3)	1,386(4)	1,378(8)	1,391(5)
O(2)-C(10)	1,350(3)	1,325(5)	1,343(8)	1,340(5)

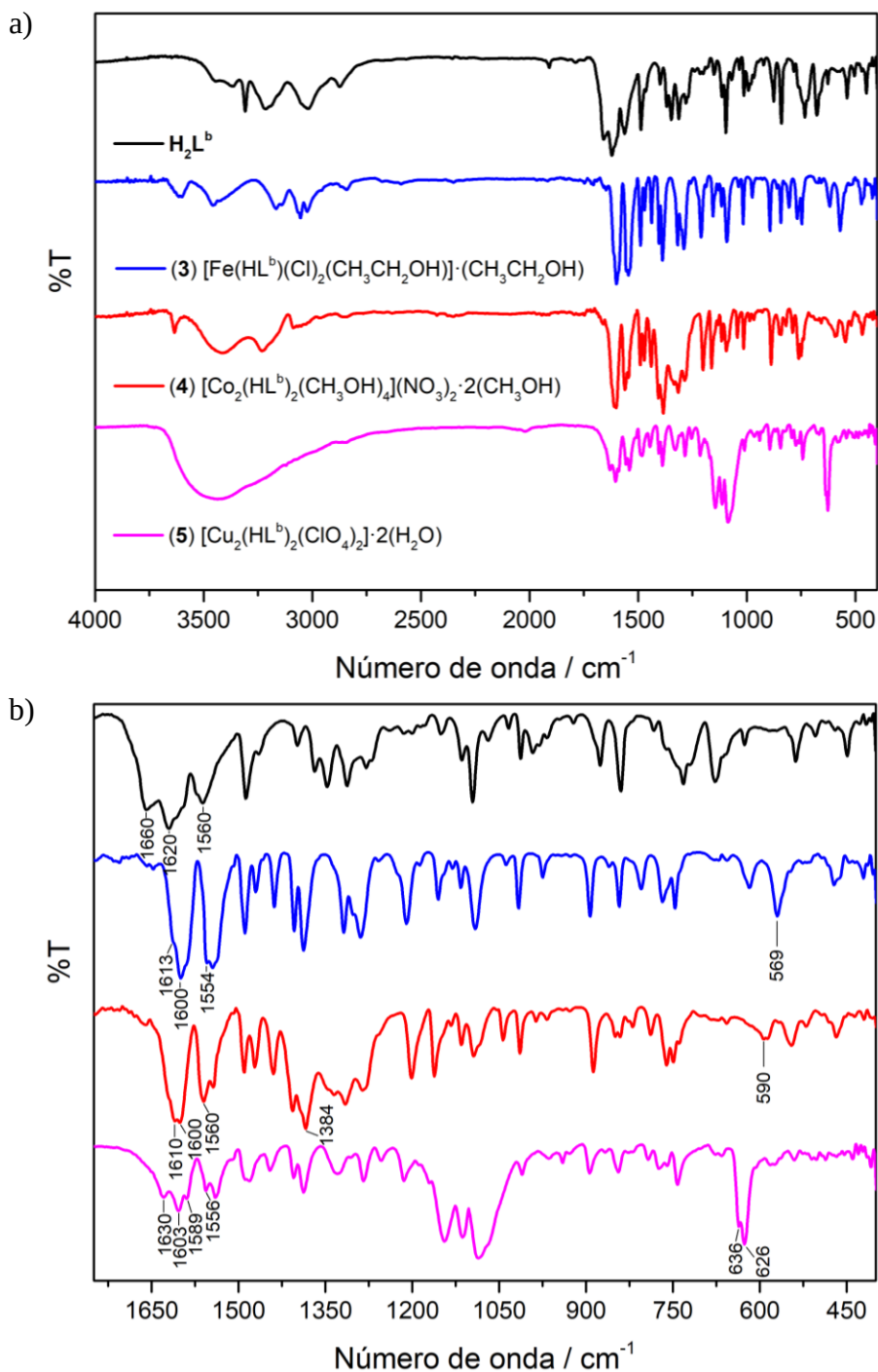
Fonte: Própria autora, 2024.

Espectroscopia vibracional na região do IV

No espectro IV do ligante livre, H_2L^b , a banda intensa em 1660 cm^{-1} , atribuída ao estiramento C=O, é deslocada para 1613 , 1610 e 1630 cm^{-1} no espectro dos complexos de ferro(III), cobalto(II) e cobre(II), respectivamente, conforme pode ser visto na Figura 45. Esse

deslocamento é resultado do estiramento da ligação C=O e da coordenação do átomo de oxigênio da carbonila com os íons metálicos.

Figura 45. a) Espectros de absorção na região do IV para os compostos do grupo II na região entre 4000 – 400 cm^{-1} ; **b)** Espectros expandidos na região entre 1750 - 400 cm^{-1}



Fonte: Própria autora, 2024.

A absorção atribuída ao estiramento C=N do ligante livre desloca-se de 1620 cm⁻¹ para 1600 cm⁻¹ nos espectros dos complexos **3** e **4** e 1603 cm⁻¹ no complexo **5**, indicando a coordenação pelo nitrogênio azometínico.

A desprotonação do fenol não pode ser avaliada pelos espectros no IV devido a sobreposição de estiramentos O-H que ocorrem nos complexos, decorrentes dos estiramentos OH do etanol, metanol e água nas estruturas cristalinas. Absorções adicionais foram identificadas nos espectros dos complexos, conforme detalhado na Tabela 8, identificando-se os estiramentos Fe-N, Co-N e Cu-N na faixa de 569-636 cm⁻¹, assim como o estiramento característico do íon nitrato em 1384 cm⁻¹ no complexo **4**, presente na forma de contra íon, e o estiramento característico do íon perclorato em 626 cm⁻¹, presente na forma monocoordenada ao metal no complexo **5** [91, 95, 96].

Tabela 8. Atribuições das frequências vibracionais (cm⁻¹) dos compostos do grupo II.

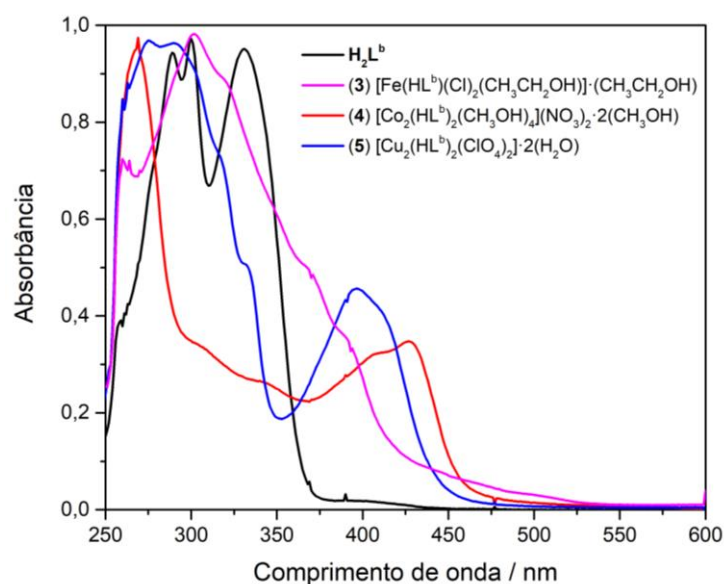
	Ligante H ₂ L ^b	Complexo 3	Complexo 4	Complexo 5
v(O-H) _{álcool}	-	3680-3560	3636	-
v(O-H) _{H₂O}	-	-	-	3690-2900
v(O-H)	3310	-	-	-
v(N-H)	3213	3168	3230	sobreposta
v(C-H) _{ar}	3014	3024	3087	-
v(C=O)	1660	1613	1610	1630
δ(N-H)	1560	1554	1560	1556
v(C=N)	1620	1600	1600	1603
v(NO ₃ ⁻)	-	-	1384	-
v(C-Cl)	731	746	749	742
v(ClO ₄ ⁻)	-	-	-	626
v(Cu-N)	-	-	-	636
v(Co-N)	-	-	590	-
v(Fe-N)	-	569	-	-

Fonte: Própria autora, 2024.

Espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV-Vis

Os espectros no UV-Vis para os compostos do grupo II foram obtidos em solução de DMSO em diferentes concentrações, 71,9 µmol L⁻¹, 49,1 µmol L⁻¹, 27,6 µmol L⁻¹ e 91,1 µmol L⁻¹ para o ligante e complexos **3**, **4** e **5**, respectivamente, conforme apresentado na Figura 46.

Figura 46. Espectros no UV-Vis para os compostos do grupo II em DMSO.



Fonte: Própria autora, 2024.

No espectro UV-Vis do ligante livre foram observadas bandas de alta intensidade com máximos de absorção em 289 e 300 nm, que podem ser atribuídas às transições intra-ligante $\pi \rightarrow \pi^*$ provenientes dos anéis aromáticos presentes no ligante e em 331 nm referente a transições $n \rightarrow \pi^*$, relacionadas a transições entre um par de elétron não ligante e um orbital π antiligante. Comparando com os espectros de absorção dos complexos **3**, **4** e **5**, observa-se deslocamento das bandas $\pi \rightarrow \pi^*$ para 301, 268 e 275 nm, respectivamente, o que indica a presença dos grupos aromáticos.

O surgimento das bandas em 427 e 397 nm para os complexos **4** e **5** pode ser atribuída a transferência de carga do ligante para o metal (TCLM), sendo uma característica importante a respeito da complexação. Já para o complexo de ferro(III) observa-se o alargamento da banda na região de 400 nm sem muita definição. Na Tabela 9 e nas Figuras D2 estão apresentados os comprimentos de onda dos máximos de absorção e os valores de $\log \epsilon$ (log da absorvidade molar) para os compostos do grupo II.

Tabela 9. Atribuições no UV-Vis para os compostos do grupo II.

Compostos	Comprimento de onda / nm	log ϵ
H₂L^b	289	4,13
	300	4,14
	331	4,13
3	301	4,20
4	268	3,72
	427	4,10
5	275	3,89
	~290	-
	397	3,70

Fonte: Própria autora, 2024.

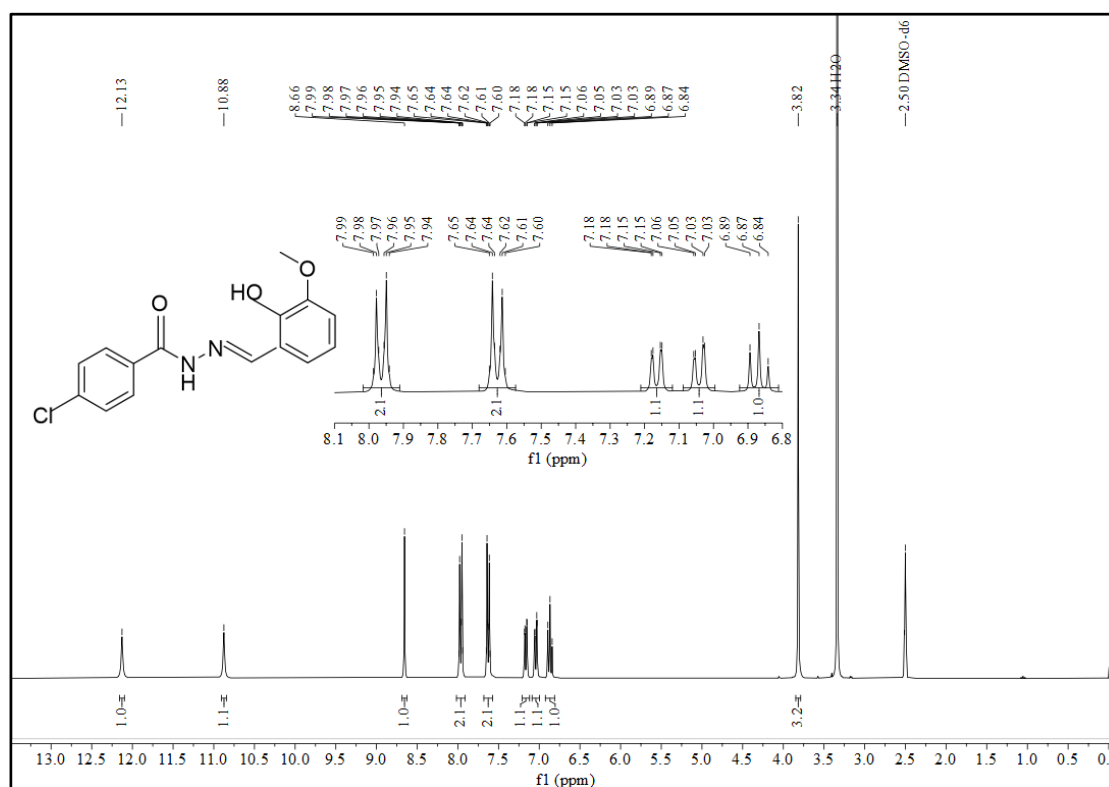
5.1.3 Caracterização estrutural dos compostos do grupo III.

Grupo III: ([Cu(HL^c)(CH₃OH)(H₂O)](NO₃) (**6**) e [Cd₂(HL^c)₂(NO₃)₂(CH₃OH)₂]·4(CH₃OH) (**7**) e ligante **H₂L^c**

Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

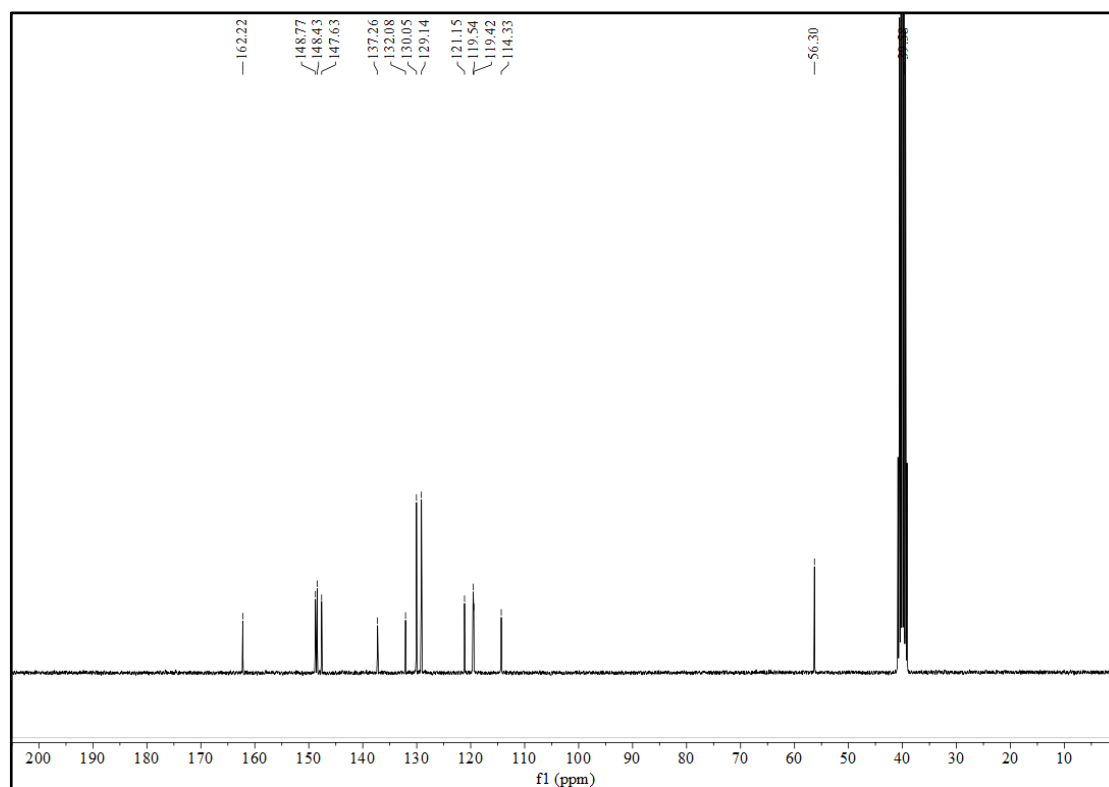
O espectro de RMN de ¹H do ligante **H₂L^c** apresenta 3 simpletos com deslocamentos químicos em 12,13, 10,88 e 8,66 ppm com integral 1, os quais são atribuídos aos grupos –OH, –NH e –CH imínico, respectivamente. Os multipletos em 7,99-7,94 ppm (2H), e 7,65-7,60 ppm (2H) se referem aos 4 hidrogênios aromáticos do anel piridínico, enquanto que os dupletos duplos em 7,16 ppm (J = 7,9 e 1,5 Hz, 1H) e 7,04 ppm (J = 8,1 e 1,4 Hz, 1H) e o tripleto em 6,87 ppm (J = 7,9 Hz, 1H) se referem aos 3 hidrogênios aromáticos do anel fenólico, totalizando 7 hidrogênios aromáticos, conforme apresentado na Figura 47. O sinal do grupo metoxila apresentou deslocamento químico em 3,82 ppm. O RMN de ¹³C apresentou 12 sinais com deslocamentos químicos entre 114 e 161 ppm, conforme apresentado na Figura 48. O carbono do grupo metoxila apresentou deslocamento químico em 56,30 ppm. Esses dados são condizentes com a estrutura proposta para o ligante **H₂L^c**.

Figura 47. Espectro de RMN de ^1H do Ligante **H₂L^c** em DMSO-*d*₆ a 300,15 MHz.



Fonte: Própria autora, 2024.

Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C do Ligante **H₂L^c** em DMSO-*d*₆ a 75,47 MHz.

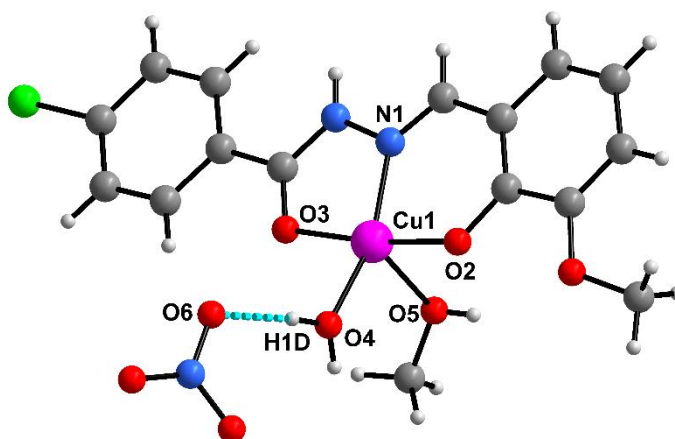


Fonte: Própria autora, 2024.

Difratometria de raios X

A análise por difratometria de raios X em monocristal demonstrou que o complexo de cobre, $[\text{Cu}(\text{HL}^{\text{c}})(\text{CH}_3\text{OH})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)$, (**6**), representado na Figura 49, cristaliza no sistema triclinico e pertence ao grupo espacial $P\bar{1}$, (Nº 2 - *International Tables for Crystallography*) [83]. A coordenação ao metal ocorre por meio de um ligante monodesprotonado, envolvendo o átomo de oxigênio fenólico, nitrogênio imínico e o oxigênio da carbonila. O ligante coordena-se de maneira tridentada ao íon Cu^{II} , que completa sua coordenação com um átomo de oxigênio da molécula de água e outro átomo de oxigênio proveniente de uma molécula de metanol. Esse arranjo resulta em um número de coordenação cinco, conferindo ao complexo uma geometria quadrática piramidal distorcida. Os comprimentos de ligação e ângulos correspondentes são detalhadamente apresentados na Tabela C6.

Figura 49. Representação da estrutura molecular do complexo **6**.

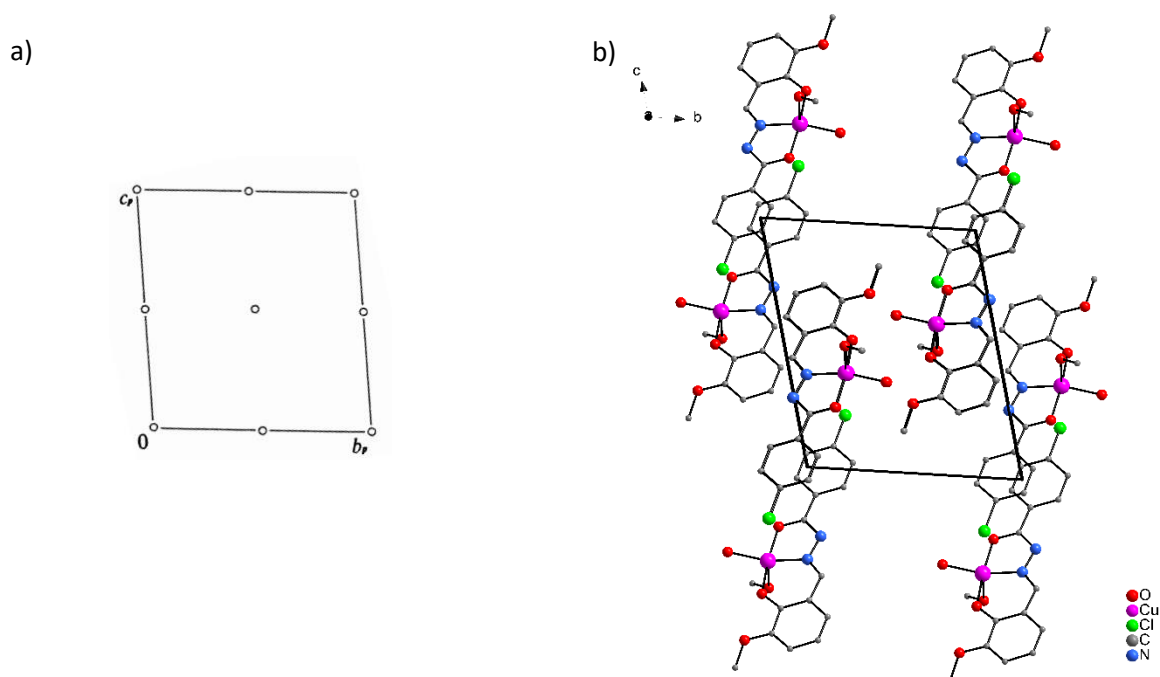


Fonte: Própria autora, 2024.

Ao analisar o empacotamento cristalino, observa-se a presença de um contra íon nitrato que estabelece ligação de hidrogênio moderada com o átomo de hidrogênio da molécula da água coordenada ao metal, representado por linha pontilhada azul na Figura 49, onde $\text{O}(4) \cdots \text{O}(6)$ possui uma distância de 2,798 Å e ângulo $\text{O}(4) - \text{H}(1\text{D}) \cdots \text{O}(6)$ de 170,74° [86, 87].

Ao comparar o diagrama do grupo espacial, extraído da *International Tables for Crystallography* [83], com a projeção do conteúdo da cela do complexo, verifica-se a presença do elemento de simetria centro de inversão ($\bar{1}$), localizado na origem, no centro geométrico, nos vértices e no centro das arestas da cela unitária, conforme representado na Figura 50 [97].

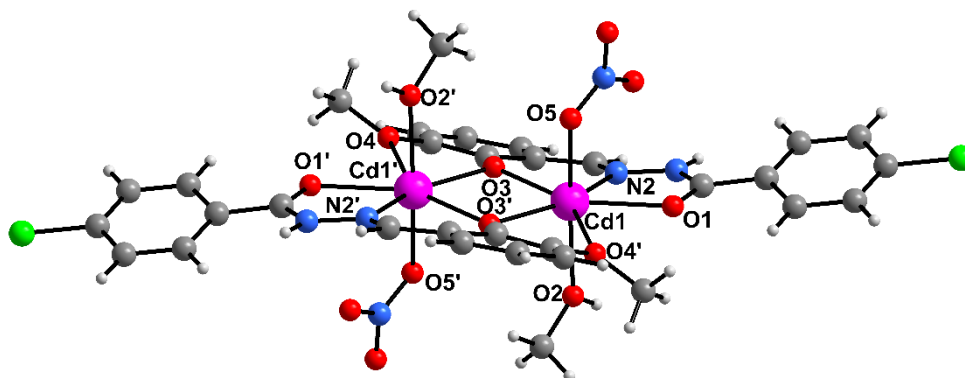
Figura 50. **a)** Operadores de simetria contidos na cela unitária triclinica vinculada ao grupo espacial $P\bar{1}$, **b)** projeção do conteúdo da cela unitária triclinica do composto **6** na direção cristalográfica $[1\ 0\ 0]$. Para maior clareza, foram omitidos os átomos de hidrogênio e contra-íons da estrutura.



Fonte: Própria autora, 2024.

Diferentemente do complexo **6**, o complexo de cádmio (**7**), $[\text{Cd}_2(\text{HL}^\ominus)_2(\text{NO}_3)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2] \cdot 4(\text{CH}_3\text{OH})$, é um complexo dinuclear, onde o oxigênio fenólico atua em ponte, unindo os dois átomos de cádmio, conforme mostrado na Figura 51. Além disso, há a coordenação do átomo de oxigênio da porção metóxi do ligante e também pelo átomo de oxigênio do íon nitrato e do metanol a cada um dos metais, totalizando um número de coordenação sete e estado de oxidação do metal igual a 2+, conferindo-lhes uma geometria bipiramidal pentagonal distorcida, conforme evidenciado pelos ângulos contidos na Tabela C7. Também é possível observar a presença de quatro moléculas de metanol como solventes de cristalização.

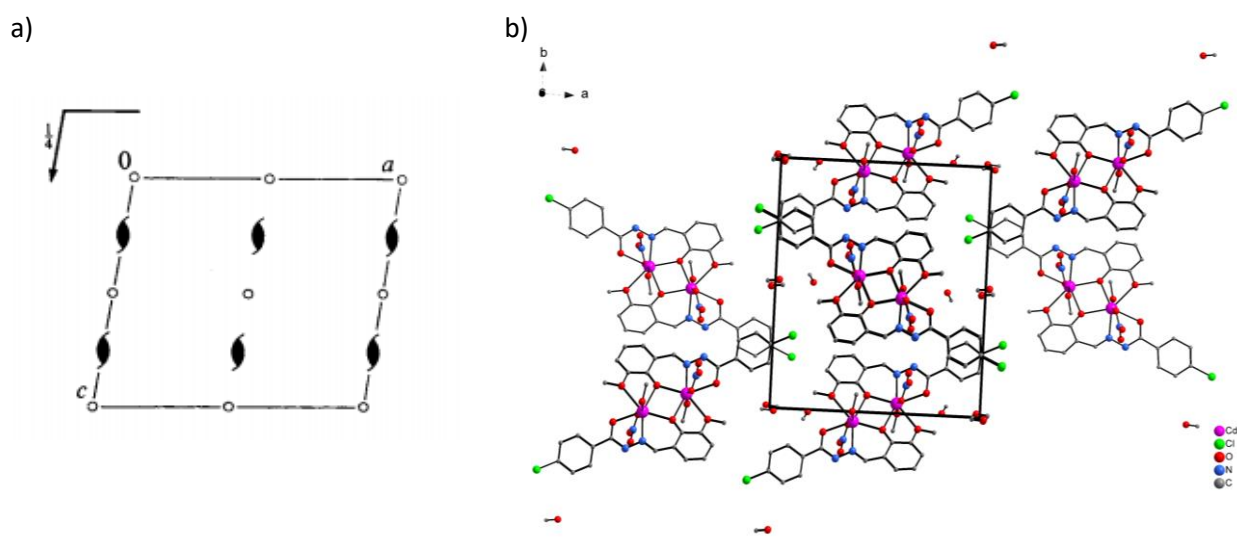
Figura 51. Representação da estrutura molecular do complexo 7. Para maior clareza, foram omitidos os solvatos. Operação de simetria: (') $1-x, 1-y, 1-z$.



Fonte: Própria autora, 2024.

Este complexo pertence ao grupo espacial monoclinico $P2_1/c$ (Nº 14 da *International Tables for Crystallography*) [83]. A unidade assimétrica deste complexo é formada por um íon metálico de cádmio(II), um ligante, um íon nitrato e três moléculas de metanol. O restante da molécula é operada por simetria, pois o centro de inversão ($\bar{1}$), está localizado no ponto médio dos dois íons Cd^{II} . Além disso, na Figura 52, pode-se identificar a presença de mais centros de inversão e eixos helicoidais (2_1) na projeção do conteúdo de cela deste complexo em comparação com o diagrama do grupo espacial.

Figura 52. **a)** Operadores de simetria contidos na cela unitária monoclinica vinculada ao grupo espacial $P2_1/c$, **b)** projeção do conteúdo da cela unitária triclinica do composto 7 na direção cristalográfica $[0\ 0\ 1]$. Para melhor clareza foram omitidos os átomos de hidrogênio.

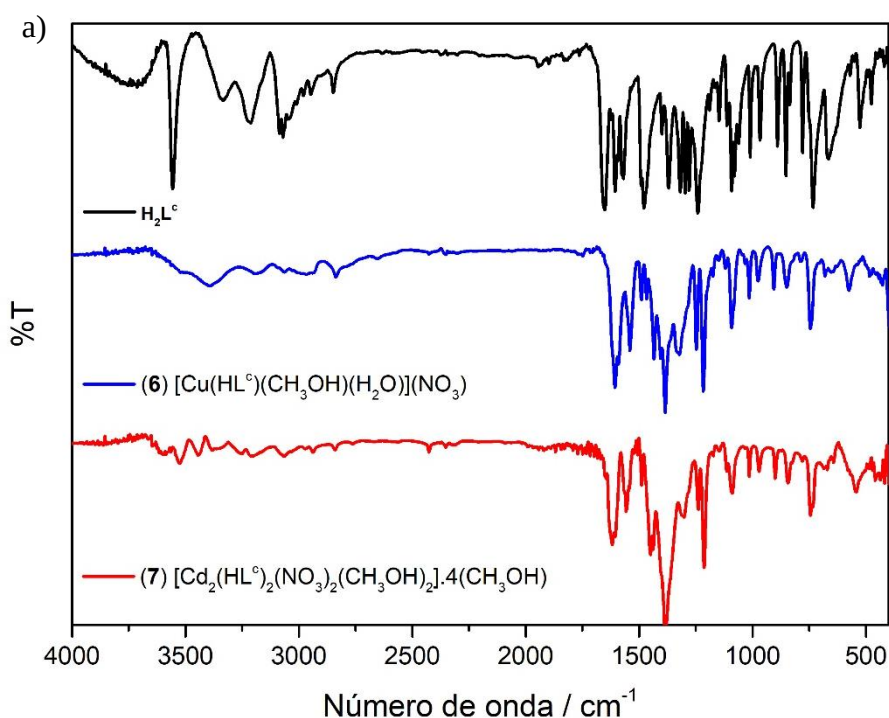


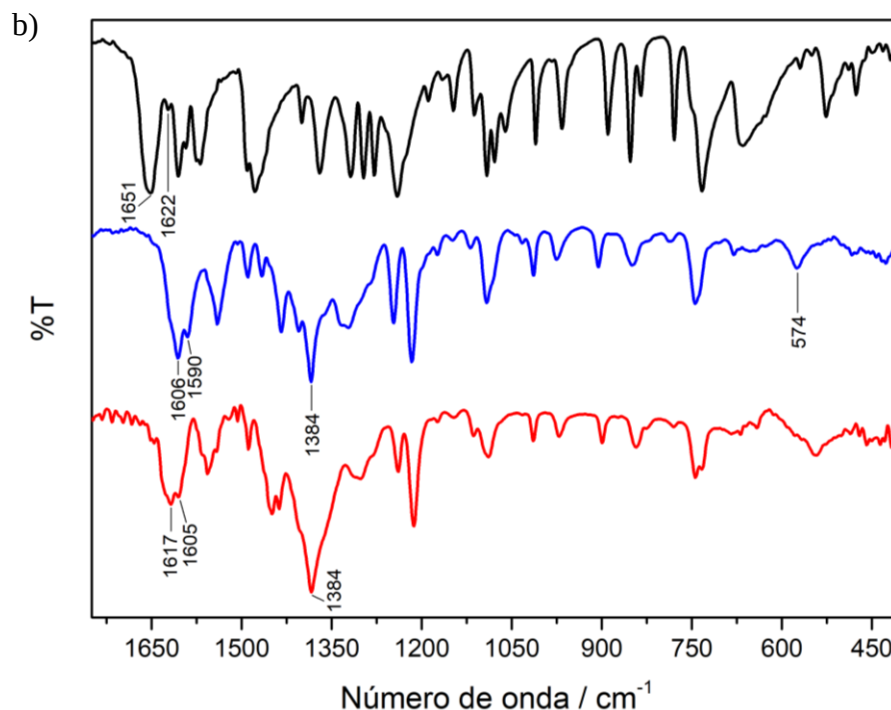
Fonte: Própria autora, 2024.

Espectroscopia vibracional na região do IV

Os espectros no IV, mostrados na Figura 53, para os complexos **6** e **7** apresentam uma notável similaridade entre si, especialmente pela presença marcante da banda característica do estiramento do íon nitrato em 1384 cm^{-1} . Além disso, destaca-se o significativo deslocamento do estiramento C=O, que aparece em 1651 cm^{-1} no espectro do ligante e 1606 e 1617 cm^{-1} nos complexos, indicando o aumento do comprimento da ligação devido à coordenação do átomo de oxigênio da carbonila aos íons metálicos de cobre(II) e cádmio(II), respectivamente. Da mesma forma, observa-se o deslocamento do estiramento C=N do ligante de 1622 cm^{-1} para 1590 e 1605 cm^{-1} , sugerindo a coordenação do nitrogênio azometínico aos metais [92, 95].

Figura 53. a) Espectros de absorção na região do IV para os compostos do grupo III na região entre $4000 - 400\text{ cm}^{-1}$; **b)** Espectros expandidos na região entre $1750 - 400\text{ cm}^{-1}$.





Fonte: Própria autora, 2024.

O desaparecimento do estiramento O-H livre do ligante nos espectros dos complexos é um indicativo de que a coordenação ocorreu efetivamente pelo oxigênio fenólico ao metal, corroborando os dados obtidos por cristalografia. A Tabela 10 destaca as principais atribuições das frequências vibracionais associadas aos compostos do grupo III.

Tabela 10. Atribuições das frequências vibracionais (cm^{-1}) do grupo III.

	Ligante H_2L^c	Complexo 6	Complexo 7
$\nu(\text{O-H})_{\text{metanol}}$	-	-	3670-3557
$\nu(\text{O-H})_{\text{H}_2\text{O}}$	-	3490-3277	-
$\nu(\text{O-H})$	3559	-	-
$\nu(\text{N-H})$	3220	3195	3207
$\nu(\text{C=O})$	1651	1606	1617
$\nu(\text{C=N})$	1622	1590	1605
$\nu(\text{NO}_3^-)$	-	1384	1384
$\nu(\text{C-O-C})_{\text{assim}}$	1241	1248	1240
$\nu(\text{C-Cl})$	732	744	733
$\nu(\text{Cu-N})$	-	574	-

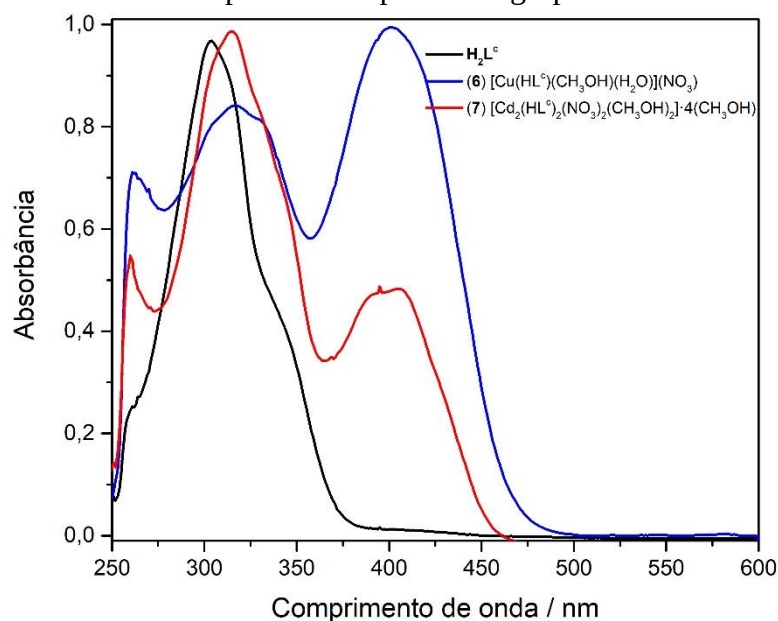
Fonte: Própria autora, 2024.

Espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV-Vis

Os espectros no UV-Vis para os compostos do grupo III foram obtidos em solução de DMSO em diferentes concentrações: $39,8 \mu\text{mol L}^{-1}$, $72,8 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $36,1 \mu\text{mol L}^{-1}$ para o ligante e complexos **6** e **7**, respectivamente, conforme ilustrado na Figura 54. No espectro do ligante livre,

foram identificadas bandas de maior intensidade com máximos de absorção em 304 nm, o que sugere uma transição do tipo $\pi-\pi^*$. Já nos espectros dos complexos, verifica-se o deslocamento batocrômico dessas bandas, com máximos em 317 e 315 nm, evidenciando a presença dos grupos aromáticos. Além do aparecimento das bandas características da complexação, com máximos de absorção em aproximadamente 400 nm, associadas às transferências de carga do ligante para o metal (TCLM) e transferência de carga do metal para o ligante (TCML), nos espectros dos complexos **6** e **7**, respectivamente.

Figura 54. Espectros no UV-Vis para os compostos do grupo III em DMSO.



Fonte: Própria autora, 2024.

A Tabela 11 e Figuras D3 fornece os comprimentos de onda dos máximos de absorção e os valores de $\log \epsilon$ (logaritmo da absorvidade molar) para os compostos do grupo III.

Tabela 11. Dados dos espectros eletrônicos dos compostos do grupo III.

Compostos	Comprimento de onda / nm	$\log \epsilon$
H_2L^c	304	4,37
	317	4,05
6	401	4,13
7	315	4,43
	405	4,14

Fonte: Própria autora, 2024.

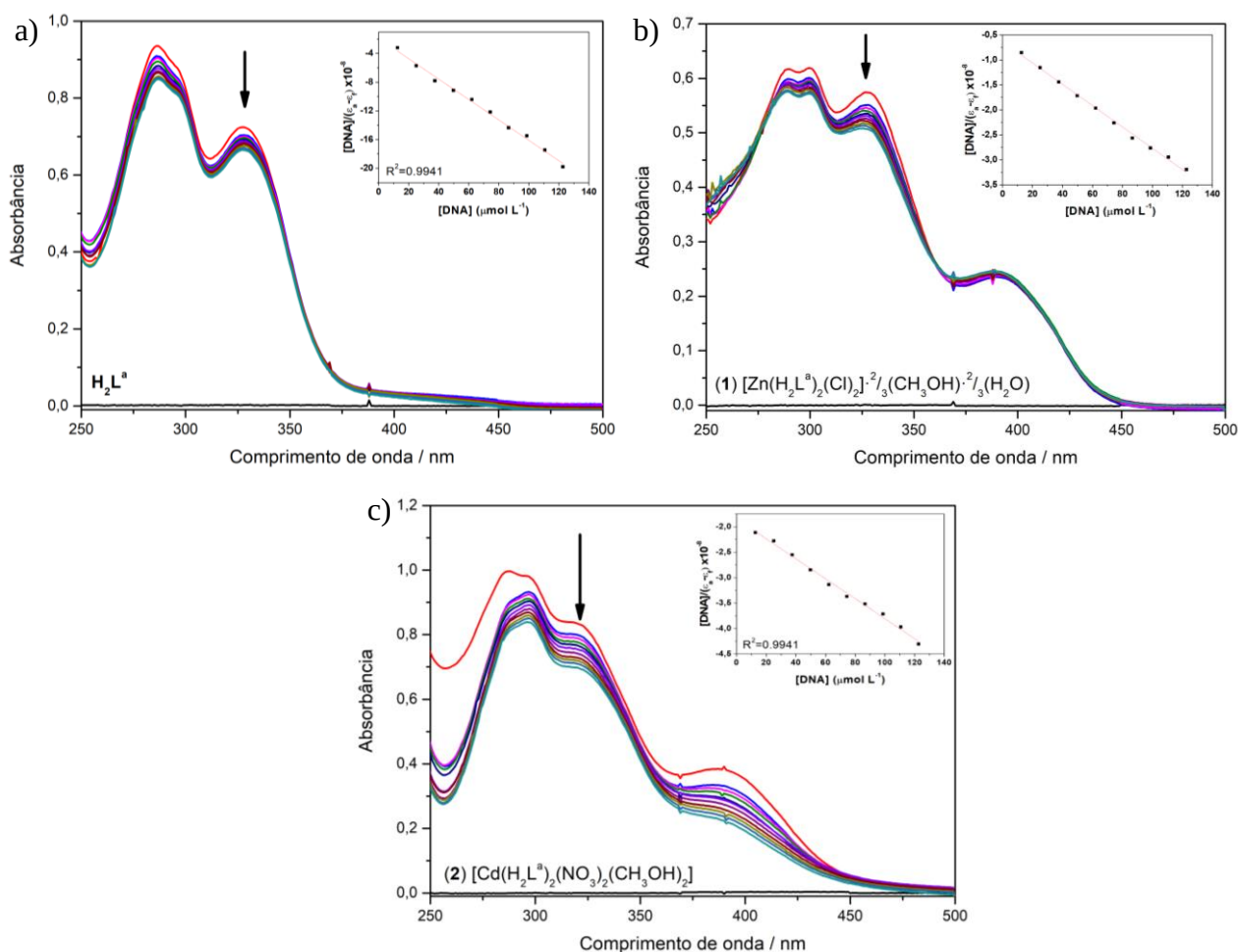
5.2 Estudos de interação com o DNA

Os possíveis modos de interação dos compostos com o CT-DNA foram investigados por espectroscopia de absorção eletrônica no UV-Vis e medidas de viscosidade.

Titulação espectroscópica

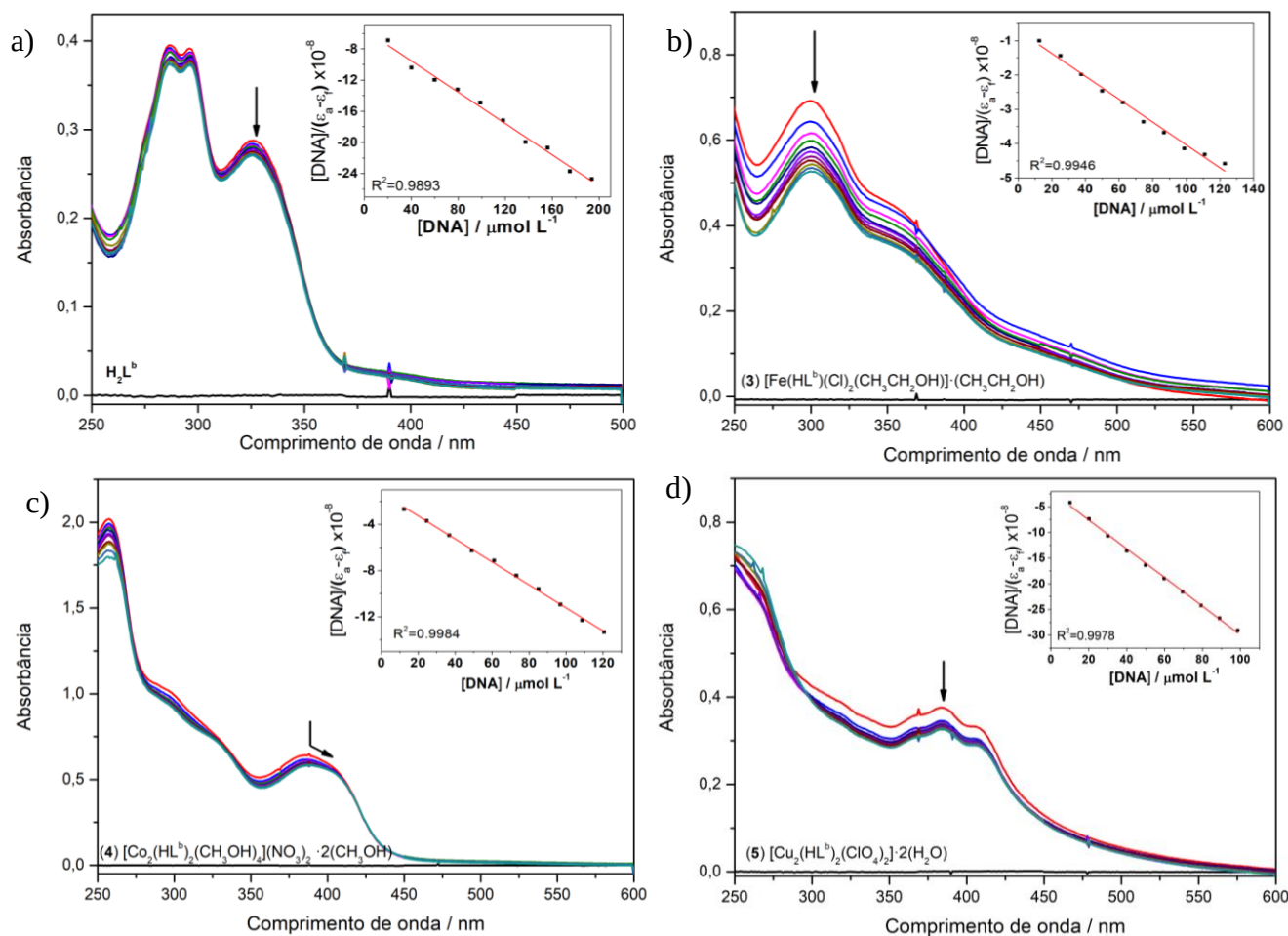
Nas Figuras 55-57 são ilustradas as variações nos espectros de absorção eletrônica na região do UV-Vis para os ligantes e complexos $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{L}^a)_2(\text{Cl})_2] \cdot \frac{2}{3}(\text{CH}_3\text{OH}) \cdot \frac{2}{3}(\text{H}_2\text{O})$ (**1**), $[\text{Cd}(\text{H}_2\text{L}^a)_2(\text{NO}_3)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ (**2**), $[\text{Fe}(\text{HL}^b)(\text{Cl})_2(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})] \cdot (\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})$ (**3**), $[\text{Co}_2(\text{HL}^b)_2(\text{CH}_3\text{OH})_4](\text{NO}_3)_2 \cdot 2(\text{CH}_3\text{OH})$ (**4**), $[\text{Cu}_2(\text{HL}^b)_2(\text{ClO}_4)_2] \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$ (**5**), $[\text{Cu}(\text{HL}^c)(\text{CH}_3\text{OH})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)$ (**6**) e $[\text{Cd}_2(\text{HL}^c)_2(\text{NO}_3)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2] \cdot 4(\text{CH}_3\text{OH})$ (**7**) na presença de DNA. O espectro mais intenso, apresentado em vermelho, corresponde ao composto livre (na ausência de DNA), enquanto que os demais foram coletados após adições sucessivas de CT-DNA às soluções dos compostos de concentrações fixas.

Figura 55. Espectros de titulações espectroscópicas e seus respectivos gráficos de $[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ vs. $[\text{DNA}]$: **a)** H_2L^a ; **b)** **1** e **c)** **2** com o CT-DNA, em pH 7,4.



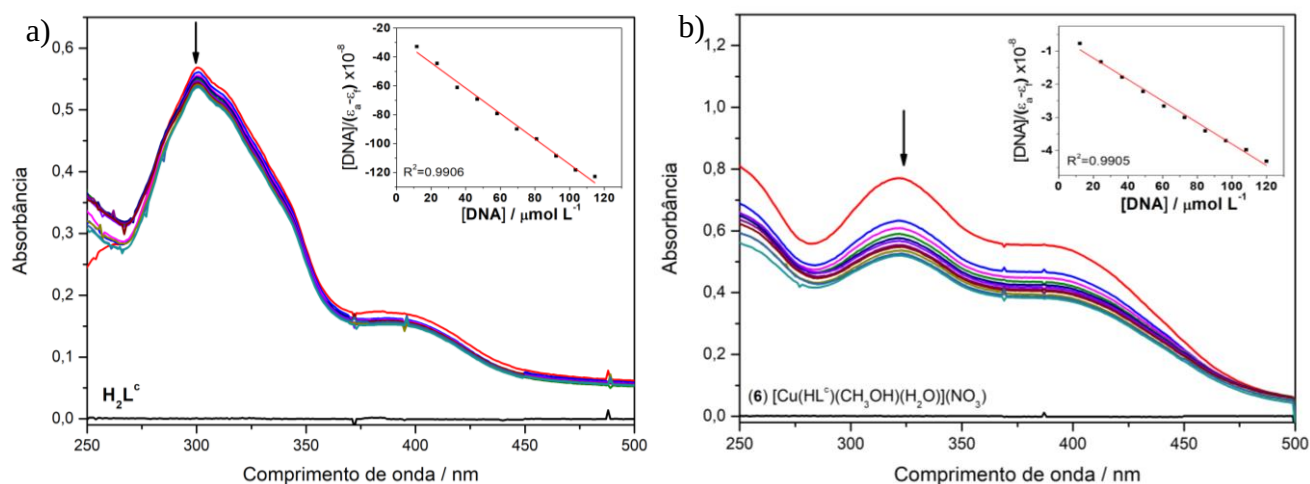
Fonte: Própria autora, 2024.

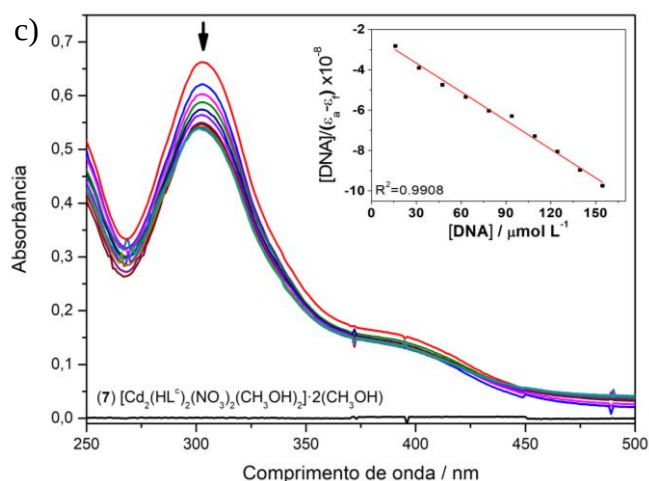
Figura 56. Espectros de titulações espectroscópicas e seus respectivos gráficos de $[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ vs. $[DNA]$: **a)** H_2L^b ; **b)** 3; **c)** 4 e **d)** 5 com o CT-DNA, em pH 7,4.



Fonte: Própria autora, 2024.

Figura 57. Espectros de titulações espectroscópicas e seus respectivos gráficos de $[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ vs. $[DNA]$: **a)** H_2L^c ; **b)** 6 e **c)** 7 com o CT-DNA, em pH 7,4.





Fonte: Própria autora, 2024.

Nota-se que à medida que alíquotas de DNA são adicionadas, há uma redução na intensidade de absorção, variando de 5 a 32%, caracterizando um fenômeno conhecido como hipocromismo, sem alteração significativa nos valores de comprimentos de onda máximos, exceto pelo complexo **4** que mostrou um pequeno deslocamento batocrômico de cerca de 2 nm.

Complexos metálicos que se ligam ao DNA através de intercalação geralmente resultam em hipocromismo devido ao modo intercalativo envolvendo uma forte interação de empilhamento entre o cromóforo aromático e os pares de base do DNA. A intensidade do hipocromismo é comumente consistente com a afinidade da interação de intercalação [98, 99]. Vale destacar também que o complexo **5** apresentou um ponto isobéstico em torno de 289 nm, que também é um indicativo de interação intercalativa [56].

De maneira geral, todos os complexos mostraram maior hipocromicidade que os ligantes em sua forma livre, sugerindo que a força de ligação ao DNA nos complexos é mais forte do que a dos ligantes [96].

Além disso, a partir das titulações espectrofotométricas calculou-se os valores da constante de ligação intrínseca (K_b) dos complexos com o DNA pelas bandas de absorção nas regiões entre 300 - 385 nm e os resultados apresentados na Tabela 12, onde os valores de K_b foram obtidos na ordem de 10^5 L mol^{-1} para o complexo de cobre (**5**) e 10^4 L mol^{-1} para os demais complexos e ligantes, indicando tratar-se de interações moderadas entre os compostos e o CT-DNA.

Tabela 12. Resultados obtidos para as constantes de interação com o DNA para os compostos sintetizados.

Composto	λ / nm	K_b / 10^4 L mol^{-1}	Hipocromismo / %
H₂L^a	328	$3,80 \pm 0,39$	6,39
1	327	$4,11 \pm 0,23$	10,60
2	320	$2,37 \pm 0,45$	16,75
H₂L^b	325	$1,84 \pm 0,11$	5,68
3	300	$5,22 \pm 0,49$	23,96
4	385	$5,04 \pm 0,57$	8,63
5	383	$13,98 \pm 0,38$	13,44
H₂L^c	300	$3,45 \pm 0,12$	5,88
6	320	$7,13 \pm 0,98$	32,55
7	303	$2,01 \pm 0,091$	19,05

Fonte: Própria autora, 2024.

A semelhança observada nos valores de K_b , especialmente entre o ligante e os complexos do grupo I, pode ser atribuída ao modo de coordenação do ligante aos centros metálicos. Isso se deve ao fato de que o ligante se coordena de maneira monodentada aos metais [100]. Por outro lado, de maneira geral, os complexos do grupo II e III exibiram uma constante de interação com o DNA mais acentuada em comparação com a do ligante, mostrando que neste caso a coordenação do ligante pelos átomos doadores O, N, O resultaram em um aumento da força de interação com o DNA, isto porque esta coordenação causa a extensão do sistema π do ligante e, portanto, causa maior planaridade do ligante nos complexos. Assim, os complexos empilham-se mais fortemente e penetram mais profundamente nos pares de bases do DNA [56, 101].

Já os complexos com o íon metálico Cd^{II} mostraram hipocromicidade semelhantes e menores constantes em comparação com os demais complexos. Isso sugere que a estrutura do ligante, bem como sua forma de coordenação não causaram alterações significativas no modo de interação com o DNA.

De modo geral a magnitude de K_b somado ao efeito hipocrômico nos espectros de UV-Vis com a adição do DNA são indicativos de que estes compostos podem se ligar ao DNA através de um modo intercalativo. Estes valores são inferiores aos intercaladores fortes, como o brometo de etídio, com valor de K_b de $1,4 \times 10^6 \text{ L mol}^{-1}$ [72], porém são comparáveis aos de alguns agentes intercalantes de DNA não clássicos da literatura, como os complexos de cádmio, cobre, ferro e níquel com ligantes acilhidrazonas mostrados na seção 3.4.3 [69, 72, 98, 102].

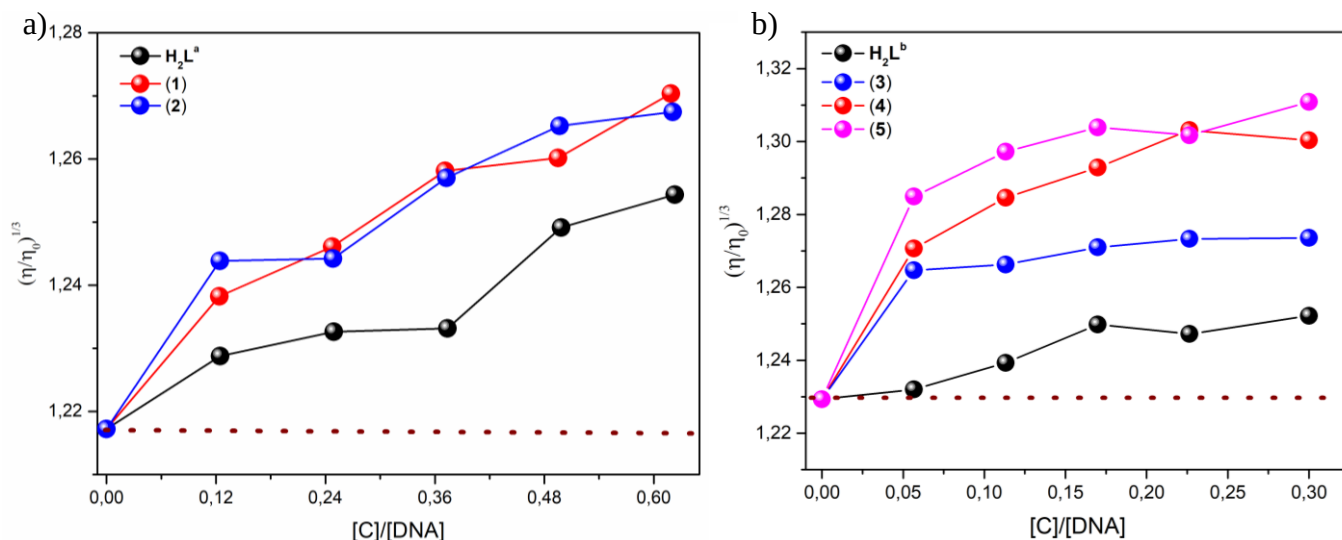
Além disso, a confirmação do modo de interação precisa ser comprovada por meio de mais alguns experimentos, como é o caso da medição da viscosidade que confirma a intercalação dos compostos com o DNA, conforme melhor explicado na seção abaixo.

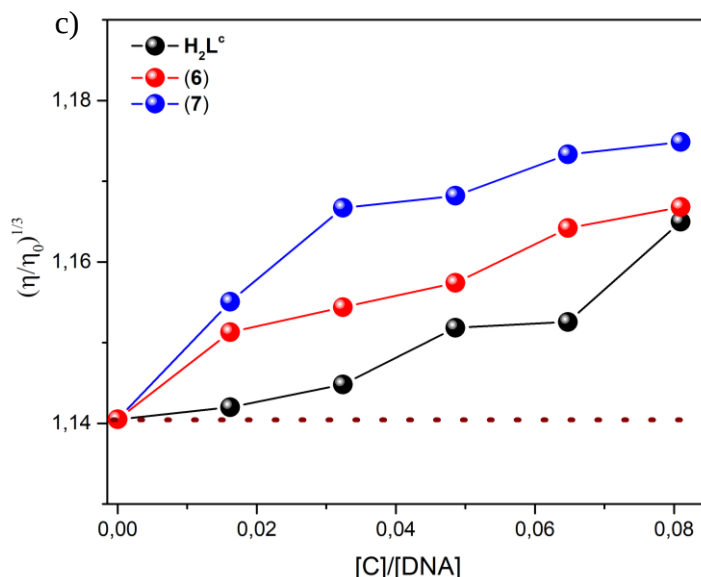
Medidas de viscosidade

As medidas de viscosidade são sensíveis às mudanças conformacionais no comprimento efetivo do CT-DNA provocadas pelos compostos, sendo uma técnica que oferece uma evidência confiável do modo de interação existente entre os compostos e o DNA, conforme discutido na sessão 3.4.2. A avaliação da viscosidade da ligação ao CT-DNA foi realizada por grupos, em diferentes razões $[\text{complexo}]/[\text{CT-DNA}]$ por conta da diferença de solubilidade destes compostos frente à solução tampão.

Os resultados do incremento da concentração dos ligantes e complexos **1-7** sob a viscosidade relativa do CT-DNA demonstraram um aumento proporcional à razão $[\text{complexo}]/[\text{CT-DNA}]$, conforme representado na Figura 58. Essa tendência sugere predominantemente uma interação intercalativa dos compostos com o DNA, onde eles se inserem entre as bases nitrogenadas, provocando a separação das duas fitas da dupla hélice. Isso resulta em um aumento no espaçamento entre as bases nitrogenadas adjacentes e, conseqüentemente, um aumento na viscosidade da solução. Esse comportamento está em consonância com outros intercaladores não clássicos, os quais gradualmente elevam a viscosidade específica do DNA [72, 102, 103].

Figura 58. Efeito do incremento da concentração dos compostos sob a viscosidade relativa do CT-DNA a 25°C. **a)** grupo I; **b)** grupo II e **c)** grupo III.





Fonte: Própria autora, 2024.

A intercalação é principalmente caracterizada por interações π - π , onde os sistemas conjugados do complexo interagem com as bases do DNA, proporcionando estabilidade à posição intercalada do complexo. Nos complexos do grupo I, as mudanças na viscosidade relativa do DNA são bastante semelhantes entre si, o que pode ser atribuído à forma monocordenada com que o ligante se coordena aos centros metálicos. Para os grupos II e III, os complexos dinucleares **4**, **5** e **7** apresentam um aumento mais acentuado da viscosidade específica do DNA em comparação aos ligantes e complexos **3** e **6**, que são mononucleares. Além da presença de dois centros metálicos nesses complexos, há também um ligante adicional em suas estruturas, aumentando assim a possibilidade de interação π - π de empilhamento entre o cromóforo aromático e os pares de base do DNA, bem como o aumento do volume desses compostos. Essa dinâmica desempenha um papel crucial na estabilização do complexo na posição intercalada.

A ligação ao sulco ou a interação eletrostática gera a torção ou dobra da hélice do DNA, reduzindo seu comprimento efetivo. Isso, por sua vez, não exerce efeito significativo sobre a viscosidade do DNA. Portanto, pode-se inferir que os complexos catiônicos **4** e **6** interagem majoritariamente por meio da intercalação com o DNA, em vez de interagirem eletrostaticamente com os grupos fosfatos, visto o aumento da viscosidade específica da solução da biomolécula [70].

5.3 Coeficiente de partição (log P)

Os coeficientes de partição dos ligantes e complexos em água e n-octanol, conforme apresentados na Tabela 13, revelaram valores positivos de log P. Esse resultado indica a afinidade relativa desses complexos pela fase orgânica, semelhante a lipídios. Essa característica sugere

uma propensão desses compostos a se distribuir nas membranas lipídicas de sistemas biológicos, indicando uma capacidade intrínseca de atravessar as membranas celulares e atingir locais específicos, como o cérebro e o fígado, por exemplo [104, 105].

Tabela 13. Coeficiente de partição (log P) para os compostos do grupo I, II e III.

Grupo I	log P	Grupo II	log P	Grupo III	Log P
H₂L^a	0,82 ± 0,06	H₂L^b	0,82 ± 0,03	H₂L^c	1,04± 0,04
1	1,49 ± 0,23	3	0,58 ± 0,07	6	1,01± 0,02
2	0,39 ± 0,03	4	0,49 ± 0,13	7	0,90± 0,03
		5	0,49 ± 0,01		

Fonte: Própria autora, 2024.

A Cisplatina, por exemplo, apresenta valores negativos de log P ($-2,28 \pm 0,07$) [106], revelando baixa lipofilicidade. Isso significa que este composto, diferentemente dos compostos sintetizados, apresenta preferência pela fase aquosa, com tendência de atingir órgãos como pulmões, rins e bexiga, que são mais irrigados por água. Essas observações ressaltam a importância do log P na compreensão da distribuição preferencial de substâncias em diferentes órgãos e sistemas biológicos.

6. CONCLUSÕES

Neste estudo os três ligantes sintetizados do tipo bases de Schiff acilhidrazonas, nomeados **H₂L^a**, **H₂L^b** e **H₂L^c** foram complexados com os íons metálicos Fe^{III}, Co^{II}, Cu^{II}, Zn^{II} e Cd^{II}, resultando em 7 estruturas inéditas. Esses complexos foram obtidos na forma monocristalina e suas estruturas cristalinas elucidadas por DRX. Esses dados deram suporte para o estudo dos compostos por técnicas de espectroscopia de IV e UV-Vis, as quais foram importantes para avaliar possíveis aplicações frente a essas propriedades espectroscópicas.

No caso dos complexos **1** e **2**, obtidos pela coordenação com o ligante **H₂L^a**, destaca-se a singularidade da coordenação monodentada aos centros metálicos via nitrogênio do anel piridínico. Para os complexos **3** e **6** a coordenação tridentada aos metais ocorreu através do átomo de oxigênio fenólico, nitrogênio imínico e oxigênio da carbonila. Por outro lado, os complexos **4**, **5** e **7** foram obtidos como complexos dinucleares, de modo que o oxigênio fenólico do ligante age em ponte entre dois íons metálicos, e em particularidade o íon metálico do complexo **7** completa sua esfera de coordenação com o átomo de oxigênio metoxílico do ligante. De maneira geral, a análise por IV dos complexos foi capaz de corroborar com os dados cristalográficos, fornecendo informações sobre as vibrações moleculares e evidenciando os pontos de coordenação do ligante com os metais, inclusive permitindo a observação dos estiramentos característicos dos íons nitrato e perclorato. O estudo por UV-Vis apresentou bandas em determinadas regiões características das transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$, além da presença de bandas associadas às transferências de carga envolvendo o metal e ligante nos espectros dos complexos.

Com base nesses dados de caracterização estrutural dos compostos, estudos de interação complexo-DNA foram realizados. Nesse caso foi possível sugerir, a partir de titulação espectrofotométrica, que muito provavelmente os complexos interagem de forma intercalativa entre as fitas da dupla hélice do DNA, isso devido ao fenômeno de hipocromismo bastante significativo, observado com o incremento de alíquotas de solução de CT-DNA, indicando este tipo de interação. Os testes de viscosidade comprovaram que os compostos interagem com o DNA, no modo intercalativo, devido ao aumento da viscosidade relativa do DNA. Em relação a avaliação do coeficiente de partição, essa indica que tanto os ligantes quanto os complexos têm propensão a atravessar membranas lipídicas, sugerindo capacidade para alcançar alvos intracelulares. Como conclusão, os compostos avaliados apresentam potencial como candidatos ao desenvolvimento de futuros metalofármacos, especialmente quando esses precisam atingir alvos intracelulares ou atravessar barreiras celulares de forma eficaz. Entretanto, mais estudos são necessários para verificar sua bioatividade, toxicidade e poder elucidar o real mecanismo de atividade biológica.

7. REFERÊNCIAS

- [1] COZZI, P.G., Metal-Salen Schiff base complexes in catalysis: Practical aspects, *Chem Soc Rev* **33** 7 (2004) 410.
- [2] ARAGÓN-MURIEL, A. et al., Pincer Complexes Derived from Tridentate Schiff Bases for Their Use as Antimicrobial Metallopharmaceuticals, *Inorganics* 2022, Vol. 10, Page 134 **10** 9 (2022) 134.
- [3] KHAN, S. et al., Recent Developments in Fluorescent and Colorimetric Chemosensors Based on Schiff Bases for Metallic Cations Detection: A Review, *Journal of Environmental Chemical Engineering*, Vol. 9, Elsevier Ltd (2021) p. 106381.
- [4] KARGAR, H., ARDAKANI, A.A., TAHIR, M.N., ASHFAQ, M., MUNAWAR, K.S., Synthesis, spectral characterization, crystal structure and antibacterial activity of nickel(II), copper(II) and zinc(II) complexes containing ONNO donor Schiff base ligands, *J Mol Struct* **1233** (2021) 130112.
- [5] THAKOR, P.M. et al., Synthesis, Spectral Characterization, Thermal Investigation, Computational Studies, Molecular Docking, and In Vitro Biological Activities of a New Schiff Base Derived from 2-Chloro Benzaldehyde and 3,3'-Dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4,4'-diamine, *ACS Omega* **8** 36 (2023) 33069.
- [6] BASHIR, M., DAR, A.A., YOUSUF, I., Syntheses, Structural Characterization, and Cytotoxicity Assessment of Novel Mn(II) and Zn(II) Complexes of Aroyl-Hydrazone Schiff Base Ligand, *ACS Omega* **8** 3 (2022) 3026.
- [7] UNISSA, A.N., SUBBIAN, S., HANNA, L.E., SELVAKUMAR, N., Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in Mycobacterium tuberculosis, *Infection, Genetics and Evolution* **45** (2016) 474.
- [8] SENTHIL RAJA, D., BHUVANESH, N.S.P., NATARAJAN, K., Synthesis, crystal structure and pharmacological evaluation of two new Cu(II) complexes of 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde (benzoyl) hydrazone: A comparative investigation, *Eur J Med Chem* **47** 1 (2012) 73.
- [9] LI, T.R., YANG, Z.Y., WANG, B.D., QIN, D.D., Synthesis, characterization, antioxidant activity and DNA-binding studies of two rare earth(III) complexes with naringenin-2-hydroxy benzoyl hydrazone ligand, *Eur J Med Chem* **43** 8 (2008) 1688.
- [10] KASHANIAN, S., KHODAEI, M.M., ROSHANFEKR, H., SHAHABADI, N., MANSOURI, G., DNA binding, DNA cleavage and cytotoxicity studies of a new water soluble copper(II) complex: The effect of ligand shape on the mode of binding, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* **86** (2012) 351.
- [11] SUSEELAMMA, A., RAJA, K., REDDY, K.H., Iron(III) complexes of isonicotinoyl hydrazones: synthesis, spectral properties, DNA studies, Suseelamma et al. *World Journal of Pharmaceutical Research* **5** (2016) 988.
- [12] XIAO, Y. et al., Synthesis, structure, and calf-thymus DNA binding of ternary fleroxacin-Cu(II) complexes †, *RSC Adv* **6** 83 (2016) 80286.
- [13] JI, C., YIN, X., DUAN, H., LIANG, L., Molecular complexes of calf thymus DNA with various bioactive compounds: Formation and characterization, *Int J Biol Macromol* **168** (2021) 775.

- [14] VENKATESWARLU, K., GANJI, N., DARAVATH, S., KANNEBOINA, K., RANGAN, K., Crystal structure, DNA interactions, antioxidant and antitumor activity of thermally stable Cu(II), Ni(II) and Co(III) complexes of an N,O donor Schiff base ligand, *Polyhedron* **171** (2019) 86.
- [15] SHAHABADI, N., KASHANIAN, S., DARABI, F., DNA binding and DNA cleavage studies of a water soluble cobalt(II) complex containing dinitrogen Schiff base ligand: The effect of metal on the mode of binding, *Eur J Med Chem* **45** 9 (2010) 4239.
- [16] PYLE, A.M. et al., Mixed-Ligand complexes of ruthenium(II): Factors governing binding to DNA, *J Am Chem Soc* **111** 8 (1989) 3051.
- [17] RENUKA, M., REDDY, K.H., Non-Extractive Spectrophotometric determination of lead in alloy samples using Salicylaldehyde isonicotinoylhydrazone, *IJSET-International Journal of Innovative Science, Engineering & Technology* **3** 1 (2016) 139.
- [18] SANTOS, D.C. et al., Acylhydrazones as isoniazid derivatives with multi-target profiles for the treatment of Alzheimer's disease: Radical scavenging, myeloperoxidase/acetylcholinesterase inhibition and biometal chelation, *Bioorg Med Chem* **28** 10 (2020) 115470.
- [19] YIN, H.D., HONG, M., LI, G., WANG, D.Q., Synthesis, characterization and structural studies of diorganotin(IV) complexes with Schiff base ligand salicylaldehyde isonicotinylhydrazone, *J Organomet Chem* **690** 16 (2005) 3714.
- [20] VICTOR, P. et al., Promising Ag(I) complexes with N-acylhydrazones from aromatic aldehydes and isoniazid against multidrug resistance in tuberculosis, *J Mol Struct* **1234** (2021) 130193.
- [21] DHAR, D.N., TAPLOO, C.L., Schiff bases and their applications, *J Sci Ind Res (India)* **41** 8 (1982) 501.
- [22] RACZUK, E., DMOCHOWSKA, B., SAMASZKO-FIERTEK, J., MADAJ, J., Different Schiff Bases—Structure, Importance and Classification, *Molecules* **27** 3 (2022) 787.
- [23] CHANTARASIRI, N. et al., Structure and physico-chemical properties of hexadentate Schiff base zinc complexes derived from salicylaldehydes and triethylenetetramine q, *J Mol Struct* **701** 1–3 (2004) 93.
- [24] QUAN, Z., CHEN, S., LI, Y., CUI, X., Adsorption behaviour of Schiff base and corrosion protection of resulting films to copper substrate, *Corros Sci* **44** 4 (2002) 703.
- [25] KAJAL, A., BALA, S., KAMBOJ, S., SHARMA, N., SAINI, V., Schiff Bases: A Versatile Pharmacophore, *Journal of Catalysts* **2013** (2013) 14.
- [26] HAMEED, A., AL-RASHIDA, M., UROOS, M., ABID ALI, S., KHAN, K.M., Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review (2010-2015), *Expert Opin Ther Pat* **27** 1 (2017) 63.
- [27] VAN DIJKEN, D.J., KOVAŘÍČEK, P., IHRIG, S.P., HECHT, S., Acylhydrazones as Widely Tunable Photoswitches, *J Am Chem Soc* **137** 47 (2015) 14982.
- [28] BURGOS-LOPEZ, Y. et al., Synthesis, crystal structure and cytotoxicity assays of a copper(II) nitrate complex with a tridentate ONO acylhydrazone ligand. Spectroscopic and theoretical studies of the complex and its ligand, *Inorganica Chim Acta* **487** (2019) 31.

- [29] WU, S. et al., A novel “on-off-on” acylhydrazone-based fluorescent chemosensor for ultrasensitive detection of Pd²⁺, *J Mol Liq* **327** (2021) 114836.
- [30] MONTROYA, C.A. et al., Cyclic carbonate synthesis from CO₂ and epoxides using zinc(II) complexes of arylhydrazones of β -diketones, *J Catal* **335** (2016) 135.
- [31] OGATA, K., WATANABE, A., YUNOKUCHI, T., TOYOTA, A., Synthesis of palladium(II) pyridyl acylhydrazone complexes and application to homo- and copolymerization of cyclic olefins, *Inorg Chem Commun* **11** 2 (2008) 215.
- [32] VRDOLJAK, V. et al., Dioxotungsten(VI) complexes with isoniazid-related hydrazones as (pre)catalysts for olefin epoxidation: solvent and ligand substituent effects, *RSC Adv* **6** 43 (2016) 36384.
- [33] RAO, S.N., MISHRA, D.D., MAURYA, R.C., NAGESWARA RAO, N., Oxovanadium binuclear (IV) Schiff base complexes derived from aroyl hydrazones having subnormal magnetic moments, *Polyhedron* **16** 11 (1997) 1825.
- [34] KOKARE, D.G. et al., Synthesis and spectroscopic characterization of transition metal complexes derived from novel benzofuran hydrazone chelating ligand: DNA cleavage studies and antimicrobial activity with special emphasis on antituberculosis, *Appl Organomet Chem* **30** 4 (2016) 181.
- [35] EBRAHIMIPOUR, S.Y. et al., Antimicrobial activity of aroylhydrazone-based oxido vanadium(v) complexes: in vitro and in silico studies †, *New Journal of Chemistry* **40** 3 (2016) 2401.
- [36] JAIN, J., KUMAR, Y., SINHA, R., KUMAR, R., STABLES, J., Menthone Aryl Acid Hydrazones: A New Class of Anticonvulsants, *Med Chem (Los Angeles)* **7** 1 (2010) 56.
- [37] MAHAJAN, D. et al., A highly selective fluorescent “turn-on” chemosensor for Hg²⁺ based on a phthalazin-hydrazone derivative and its application in human cervical cancer cell imaging †, *New Journal of Chemistry* **39** 4 (2015) 3071.
- [38] SOUJANYA, M., RAJITHA, G., Microwave Assisted Synthesis, Characterization, Molecular Docking, Antiinflammatory and Analgesic Activity of Acylhydrazones Bearing Thiophene Moiety, *Asian Journal of Chemistry* **29** 11 (2017) 2479.
- [39] JIANG, J.-H. et al., New cobalt(II) Schiff base complex: Synthesis, characterization, DFT calculation and antimicrobial activity, *Inorg Chem Commun* **127** (2021) 108350.
- [40] XU, J., Synthesis, Crystal Structure, and Antibacterial Activity of N'-(2-hydroxy-3-methoxybenzylidene)isonicotinohydrazide and Its Dinuclear Manganese(II) Complex with N'-(2-hydroxy-3-methoxybenzylidene)isonicotinohydrazide, *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry* **43** 10 (2013) 1329.
- [41] GROTTTO, H.Z.W., Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase, *Rev Bras Hematol Hemoter* **30** 5 (2008) 390.
- [42] GROTTTO, H.Z.W., Fisiologia e metabolismo do ferro, *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* **32** 2 (2010) 8.
- [43] KOVACEVIC, Z. et al., The Medicinal Chemistry of Novel Iron Chelators for the Treatment of Cancer, *Curr Top Med Chem* **11** 5 (2011) 483.
- [44] NEVE, J., The nutritional importance and pharmacologic effects of cobalt and vitamin B12 in man, *J Pharm Belg* **46** 4 (1991) 271.

- [45] CHANG, E.L., SIMMERS, C., KNIGHT, D.A., Cobalt Complexes as Antiviral and Antibacterial Agents, *Pharmaceuticals* **3** (2010) 1711.
- [46] HEFFERN, M.C., YAMAMOTO, N., HOLBROOK, R.J., ECKERMANN, A.L., MEADE, T.J., Cobalt derivatives as promising therapeutic agents, *Curr Opin Chem Biol* **17** 2 (2013) 189.
- [47] EPSTEIN, S.P.M.D., WALLACE, J.A.A.B., EPSTEIN, D., STEWART, C.C., BURGER, R.M., Efficacy of Cobalt Chelates in the Rabbit Eye Model for Epithelial Herpetic Keratitis. , *Cornea* **17** 5 (1998) 550.
- [48] BARCELOUX, D.G., BARCELOUX, Dr.D., Cobalt, *J Toxicol Clin Toxicol* **37** 2 (1999) 201.
- [49] KRASNOVSKAYA, O. et al., Copper Coordination Compounds as Biologically Active Agents, *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol. 21, Page 3965 **21** 11 (2020) 3965.
- [50] BARCELOS, T.D. de J., Cobre: Vital Ou Prejudicial a Saúde Humana?, *Universidade da Beira Interior, Covilhã* (2008) 1–85 pp.
- [51] BROADLEY, M.R., WHITE, P.J., HAMMOND, J.P., ZELKO, I., LUX, A., Zinc in plants, *New Phytologist Tansley review* **173** (2006) 677.
- [52] DE AZEVEDO, F.A., CHASSIN, A.A.M., *Metais: Gerenciamento Da Toxicidade*, EDITORA ATHENEU, Ed, São Paulo (2003).
- [53] SZUNYOGOÁ, E. et al., The physicochemical and biological properties of zinc(II) complexes, *J Therm Anal Calorim* **88** 2 (2007) 355.
- [54] SCHILSKY, M.L., Wilson disease: Current status and the future, *Biochimie* **91** (2009) 1278.
- [55] TAI, Y.-X. et al., Cadmium(II) and indium(III) complexes derived from 2-benzoylpyridine N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone: Synthesis, crystal structures, spectroscopic characterization and cytotoxicity, *Synth Met* **219** (2016) 109.
- [56] KHANDAR, A.A. et al., Cadmium(II) complexes of a hydrazone ligand: Synthesis, characterization, DNA binding, cyto- and genotoxicity studies, *Polyhedron* **171** (2019) 237.
- [57] ALOMAR, K. et al., Synthesis, crystal structure, characterization of zinc(II), cadmium(II) complexes with 3-thiophene aldehyde thiosemicarbazone (3TTSCH). Biological activities of 3TTSCH and its complexes, *J Inorg Biochem* **104** (2010) 397.
- [58] WATSON, J.D., CRICK, F.H.C., Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid, *Nature* 1953 171:4356 **171** 4356 (1953) 737.
- [59] DEVI, C.S., THULASIRAM, B., SATYANARAYANA, S., NAGABABU, P., Analytical Techniques Used to Detect DNA Binding Modes of Ruthenium(II) Complexes with Extended Phenanthroline Ring, *J Fluoresc* **27** (2017) 2119.
- [60] DONG, Y. et al., Dna functional materials assembled from branched dna: Design, synthesis, and applications, *Chem Rev* **120** 17 (2020) 9420.

- [61] BARRA, C.V., NETTO, A.V.G., Interações entre Complexos Antitumorais e o DNA e suas Ferramentas de Análise: um Enfoque nos Metalointercaladores, *Revista Virtual de Química* **7** 6 (2015) 1998.
- [62] REEDIJK, J., New clues for platinum antitumor chemistry: Kinetically controlled metal binding to DNA, *Proc Natl Acad Sci U S A* **100** 7 (2003) 3611.
- [63] HALABE, A., WONG, N.L.M., SUTTON, R.A.L., Effect of chronic cisplatin administration on phosphate and glucose transport by the renal brush border membrane, *Nephron* **57** 2 (1991) 197.
- [64] NELSON, S.M., FERGUSON, L.R., DENNY, W.A., Non-covalent ligand/DNA interactions: Minor groove binding agents, *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* **623** 1–2 (2007) 24.
- [65] YIN, B.-T. et al., Synthesis and biological evaluation of α -triazolyl chalcones as a new type of potential antimicrobial agents and their interaction with calf thymus DNA and human serum albumin, *Eur J Med Chem* **71** (2014) 148.
- [66] WOLFE, A., SHIMER, G.H., MEEHAN, T., Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Physically Intercalate into Duplex Regions of Denatured DNA, *Biochemistry* **26** 20 (1987) 6392.
- [67] SIRAJUDDIN, M., ALI, S., BADSHAH, A., Drug–DNA interactions and their study by UV–Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry, *J Photochem Photobiol B* **124** (2013) 1.
- [68] MAHADEVAN, S., PALANIANDAVAR, M., Spectroscopic and Voltammetric Studies on Copper Complexes of 2,9-Dimethyl-1,10-phenanthrolines Bound to Calf Thymus DNA, *Inorg Chem* **37** 4 (1998) 693.
- [69] ALAGESAN, M., BHUVANESH, N.S.P., DHARMARAJ, N., Potentially cytotoxic new copper(II) hydrazone complexes: synthesis, crystal structure and biological properties, *Dalton Transactions* **42** 19 (2013) 7210.
- [70] MARTINS, N.M.R. et al., DNA and BSA binding and cytotoxic properties of copper(II) and iron(III) complexes with arylhydrazone of ethyl 2-cyanoacetate or formazan ligands, *New Journal of Chemistry* **41** 10 (2017) 4076.
- [71] NANDY, M., HUGHES, D.L., ROSAIR, G.M., SINGH, R.K.B., MITRA, S., Synthesis, characterization, crystal structure, and DNA binding of two copper(II)–hydrazone complexes, *J Coord Chem* **67** 20 (2014) 3335.
- [72] LI, Y. et al., Distinct supramolecular assemblies of Fe(III) and Ni(II) complexes constructed from the o-vanillin salicylhydrazone ligand: syntheses, crystal structures, DNA/protein interaction, and antioxidant and cytotoxic activity, *New Journal of Chemistry* **43** 21 (2019) 8024.
- [73] LEO, A., HANSCH, C., ELKINS, D., Partition coefficients and their uses, *Chem Rev* **71** 6 (1971) 525.
- [74] RAMA, A.C.R., VEIGA, F., FIGUEIREDO, I.V., SOUSA, A., CARAMONA, M., Complexos de inclusão de indometacina com hidroxipropil-beta-ciclodextrina: estudos de dissolução e coeficiente de partição, *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* **42** 1 (2006) 59.

- [75] PLIŠKA, V., TESTA, B., VAN DE WATERBEEMD, H., Lipophilicity: The Empirical Tool and the Fundamental Objective. An Introduction, *Lipophilicity in Drug Action and Toxicology* **4** (2008) 1.
- [76] SHELDRICK, G.M., SHELXT-Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Cryst* **71** (2015) 3.
- [77] SHELDRICK, G.M., Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallogr C Struct Chem* **71** (2015) 3.
- [78] PENNINGTON, W.T., DIAMOND – Visual Crystal Structure Information System, *J Appl Crystallogr* **32** 5 (1999) 1028.
- [79] SUSEELAMMA, A., RAJA, K., REDDY, K.H., Synthesis, Characterization, DNA Binding and Nuclease Activity of Cobalt(II) Complexes of Isonicotinoyl Hydrazones, *Iranian Journal Chemistry and Chemical Engineering* **37** 4 (2018) 63.
- [80] REICHMANN, M.E., RICE, S.A., THOMAS, C.A., DOTY, P., A Further Examination of the Molecular Weight and Size of Desoxypentose Nucleic Acid, *J Am Chem Soc* **76** 11 (1954) 3047.
- [81] BAKA, E., COMER, J.E.A., TAKÁCS-NOVÁK, K., Study of equilibrium solubility measurement by saturation shake-flask method using hydrochlorothiazide as model compound, *J Pharm Biomed Anal* **46** 2 (2008) 335.
- [82] GALIĆ, N., PERIĆ, B., KOJIĆ-PRODIĆ, B., CIMERMAN, Z., Structural and spectroscopic characteristics of aroylhydrazones derived from nicotinic acid hydrazide, *J Mol Struct* **559** 1–3 (2001) 187.
- [83] ARNOLD, H. et al., *International Tables for Crystallography Volume A: Space-Group Symmetry.*, 5th ed., Vol. A, The International Union of Crystallography by Springer (2005).
- [84] TYULA, Y.A., ZABARDASTI, A., GOUDARZIAFSHAR, H., KUCERAKOVA, M., DUSEK, M., A new supramolecular zinc(II) complex containing 4-biphenylcarbaldehyde isonicotinoylhydrazone ligand: Nanostructure synthesis, catalytic activities and Hirshfeld surface analysis, *Appl Organomet Chem* **32** 3 (2018) 4141.
- [85] ZHOU, Y.X. et al., Complexes of unsymmetric bis-hydrazide ligands: crystal structures and properties, *J Coord Chem* **65** 17 (2012) 3133.
- [86] STEINER, T., *The Hydrogen Bond in the Solid State*, *Angewandte Chemie International Edition* **41** 1 (2002) 48.
- [87] JEFFREY, G.A., *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, New York (1997) 303 pp.
- [88] SHEN, M.J. et al., Substrate-induced adjustment of “slipped” π – π stacking: en route to obtain 1D sandwich chain and higher order self-assembly supramolecular structures in solid state, *Supramol Chem* **29** 1 (2017) 24.
- [89] JANIÁK, C., A critical account on π – π stacking in metal complexes with aromatic nitrogen-containing ligands, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* 21 (2000) 3885.

- [90] LIN, P.H. et al., Synthesis, characterisation and computational studies on a novel one-dimensional arrangement of Schiff-base Mn³ single-molecule magnet, *Dalton Transactions* **39** 33 (2010) 7650.
- [91] LEI, Y., FU, C., Synthesis and X-Ray Structural Characterization of Dioxomolybdenum(VI) Complexes with 2'-(5-Chloro-2-hydroxybenzylidene)isonicotinohydrazide and 2'-(2-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)isonicotinohydrazide, *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry* **41** 6 (2011) 704.
- [92] PARRILHA, G.L. et al., Binuclear zinc(II) complexes with the anti-inflammatory compounds salicylaldehyde semicarbazone and salicylaldehyde-4-chlorobenzoyl hydrazone (H2LASSBio-1064), *Polyhedron* **30** 11 (2011) 1891.
- [93] LU, J.F., MIN, S.T., JI, X.H., DANG, Z.H., 4-Chloro-N'-(2-hydroxy-benzylidene)benzohydrazide monohydrate, *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online* **64** 9 (2008) o1694.
- [94] ISKANDER, M.F. et al., Synthesis, characterization and magnetochemical studies of some imidazole and imidazolate copper(II) ternary complexes derived from N-salicylidenearylhydrazines. X-ray crystal and molecular structures of [(N-salicylidene-p-chlorobenzoylhydrazine)ONO(-2)imidazole]copper(II) monohydrate and dimeric [(N-salicylidene-p-methylbenzoylhydrazine)ONO(-2)imidazole]copper(II) hemihydrate, *Polyhedron* **19** 10 (2000) 1181.
- [95] HAGUIHARA BUCALON, D., Complexos Mono-e Bimetálicos de Cobre(II) e de Cobalto(III) Com Bases de Schiff Tridentadas e Tetrudentadas: Sínteses, Caracterizações e Estudos Em Reações Catalíticas, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos-SP (2014).
- [96] WANG, J.X., LI, X.Z., ZHU, L.N., WANG, J.Y., QU, H., Synthesis and Crystal Structure of a Fe(III) Complex with an Isonicotinyl Hydrazone Ligand, [Fe(N-Isonicotinamidosalicylalimine)Cl₂], *J Chem Crystallogr* **40** 9 (2010) 726.
- [97] CUI, J., YIN, H., QIAO, Y., (E)-4-Chloro-N'-(2-hydroxy-3-methoxy-benzylidene)benzohydrazide mono-hydrate, *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online* **63** 8 (2007) o3548.
- [98] LIU, J. et al., DNA-binding and cleavage studies of macrocyclic copper(II) complexes, *J Inorg Biochem* **91** 1 (2002) 269.
- [99] NIKOLIS, N., METHENITIS, C., PNEUMATIKAKIS, G., Studies on the interaction of altromycin B and its platinum(II) and palladium(II) metal complexes with calf thymus DNA and nucleotides, *J Inorg Biochem* **95** 2–3 (2003) 177.
- [100] SUH, D., CHAIRES, J.B., Criteria for the mode of binding of DNA binding agents, *Bioorg Med Chem* **3** 6 (1995) 723.
- [101] KHANDAR, A.A. et al., Cadmium(II) complexes of a hydrazone ligand: Synthesis, characterization, DNA binding, cyto- and genotoxicity studies, *Polyhedron* **171** (2019) 237.
- [102] ALLISON, J.L., O'BRIEN, R.L., HAHN, F.E., DNA: Reaction with Chloroquine, *Science* (1979) **149** 3688 (1965) 1111.

- [103] MOHANRAJ, M., AYYANNAN, G., RAJA, G., JAYABALAKRISHNAN, C., Synthesis, spectral characterization, DNA interaction, radical scavenging and cytotoxicity studies of ruthenium(II) hydrazone complexes, *J Photochem Photobiol B* **158** (2016) 164.
- [104] PLIŠKA, V., TESTA, B., VAN DE WATERBEEMD, H., Lipophilicity in Drug Action and Toxicology, *Lipophilicity in Drug Action and Toxicology* **4** (2008) 1.
- [105] DA SILVA, M.M. et al., Ruthenium(II) Diphosphine Complexes with Mercapto Ligands That Inhibit Topoisomerase IB and Suppress Tumor Growth in Vivo, *Inorg Chem* **60** 18 (2021) 14174.
- [106] YILMAZ, V.T. et al., Synthesis, structures and anticancer potentials of platinum(II) saccharinate complexes of tertiary phosphines with phenyl and cyclohexyl groups targeting mitochondria and DNA, *Eur J Med Chem* **155** (2018) 609.

8. APÊNDICES

APÊNDICE A – Dados de coleta e refinamento das estruturas cristalinas dos complexos 1-7.

Tabela A1. Dados da coleta de intensidades e refinamento das estruturas dos complexos do grupo I.

Fórmula molecular	$\{3[\text{Zn}(\text{H}_2\text{L}^a)_2(\text{Cl})_2]\} \cdot 2\text{CH}_3\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1)	$[\text{Cd}(\text{H}_2\text{L}^a)_2(\text{NO}_3)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ (2)
Fórmula empírica	$\text{C}_{80}\text{H}_{78}\text{Cl}_6\text{N}_{18}\text{O}_{16}\text{Zn}_3$	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cd}_{0,50}\text{N}_4\text{O}_6$
Massa molecular	1956,41	391,50
Temperatura	-173,15 °C (100 K)	-173,15 °C (100 K)
Comprimento de onda	0,71073 Å	0,71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrômico	Triclínico
Grupo espacial	$Pnn2$	$P\bar{1}$
Dimensões da cela unitária	$a = 12,913(6)$ Å	$a = 7,5286(18)$ Å
	$b = 47,938(18)$ Å	$b = 8,9574(19)$ Å
	$c = 6,882(2)$ Å	$c = 12,605(5)$ Å
	$\alpha = 90^\circ$	$\alpha = 72,803(17)^\circ$
	$\beta = 90^\circ$	$\beta = 72,867(12)^\circ$
	$\gamma = 90^\circ$	$\gamma = 77,131(15)^\circ$
Volume	4260(3) Å ³	767,4(4) Å ³
Z	2	2
Densidade	1,525 mg/m ³	1,694 mg/m ³
Coeficiente de absorção	1,103 mm ⁻¹	0,791 mm ⁻¹
F(000)	2008	398
Reflexões coletadas	110263	46538
Reflexões independentes	10539 [R(int) = 0,0260]	3806 [R(int) = 0,0173]
Completude dos dados coletados	99,8 %	99,7 %
Dados/Restrições/Parâmetros	10539 / 4 / 570	3806 / 0 / 227
Goodness-of-fit on F^2	1,101	1,091
Índices finais R [I > 2sigma(I)]	R1 = 0,0314; wR2 = 0,0716	R1 = 0,0166; wR2 = 0,0449
Índices R (Todos os dados)	R1 = 0,0322; wR2 = 0,0719	R1 = 0,0168; wR2 = 0,0450
Densidade residual	1,185 e -0,679 e.Å ⁻³	0,441 e -0,427 e.Å ⁻³

Tabela A2. Dados da coleta de intensidades e refinamento das estruturas dos complexos do grupo II.

Fórmula molecular	[Fe(HL ^b)(Cl) ₂ (CH ₃ CH ₂ OH)]· (CH ₃ CH ₂ OH) (3)	[Co ₂ (HL ^b) ₂ (CH ₃ OH) ₄](NO ₃) ₂ ·2(CH ₃ OH) (4)	[Cu ₂ (HL ^b) ₂ (ClO ₄) ₂]·2(H ₂ O) (5)
Fórmula empírica	C ₁₈ H ₂₂ Cl ₃ FeN ₂ O ₄	C ₁₇ H ₂₂ ClCoN ₃ O ₈	C ₂₈ H ₂₄ Cl ₄ Cu ₂ N ₄ O ₁₄
Massa molecular	492,57	490,75	909,39
Temperatura	-173,15 °C (100 K)	-173,15 °C (100 K)	-173,15 °C (100 K)
Comprimento de onda	0,71073 Å	0,71073 Å	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2	<i>P</i> 1̄	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Dimensões da cela unitária	<i>a</i> = 12,027(2) Å <i>b</i> = 8,2723(10) Å <i>c</i> = 21,105(3) Å <i>α</i> = 90° <i>β</i> = 90,008(13)° <i>γ</i> = 90°	<i>a</i> = 9,797(4) Å <i>b</i> = 9,952(3) Å <i>c</i> = 12,662(4) Å <i>α</i> = 87,523(19)° <i>β</i> = 68,782(13)° <i>γ</i> = 63,384(12)°	<i>a</i> = 13,640(3) Å <i>b</i> = 26,604(3) Å <i>c</i> = 9,3299(16) Å <i>α</i> = 90° <i>β</i> = 103,365(6)° <i>γ</i> = 90°
Volume	2099,8(5) Å ³	1018,4(6) Å ³	3293,9(10) Å ³
Z	4	2	4
Densidade	1,558 mg/m ³	1,600 mg/m ³	1,834 mg/m ³
Coeficiente de absorção	1,127 mm ⁻¹	1,024 mm ⁻¹	1,693 mm ⁻¹
F(000)	1012	506	1832
Reflexões coletadas	71895	32004	127254
Reflexões independentes	10417 [R(int) = 0,0575]	5063 [R(int) = 0,0232]	8198 [R(int) = 0,0726]
Completude dos dados coletados	99,8 %	99,3 %	99,9 %
Dados/Restrições/ Parâmetros	10417 / 1 / 557	5063 / 0 / 283	8198 / 6 / 481
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1,080	1,072	1,076
Índices finais	R1 = 0,0331;	R1 = 0,0227;	R1 = 0,0334;
R [I>2sigma(I)]	wR2 = 0,0692	wR2 = 0,0602	wR2 = 0,0745
Índices R (Todos os dados)	R1 = 0,0484; wR2 = 0,0752	R1 = 0,0230; wR2 = 0,0605	R1 = 0,0491; wR2 = 0,0812
Densidade residual	0,399 e -0,535 e.Å ⁻³	0,747 e -0,639 e.Å ⁻³	0,610 e -0,548 e.Å ⁻³

Tabela A3. Dados da coleta de intensidades e refinamento das estruturas dos compostos do grupo III.

Fórmula molecular	[Cu(HL ^o)(CH ₃ OH)(H ₂ O)] (NO ₃) (6)	[Cd ₂ (HL ^o) ₂ (NO ₃) ₂ (CH ₃ OH) ₂]· 4(CH ₃ OH) (7)
Fórmula empírica	C ₁₆ H ₁₈ ClCuN ₃ O ₈	C ₃₆ H ₄₈ Cd ₂ Cl ₂ N ₆ O ₁₈
Massa molecular	479,32	1148,50
Temperatura	22,85 °C (296 K)	-173,15 °C (100 K)
Comprimento de onda	1,54178 Å	0,71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Dimensões da cela unitária	<i>a</i> = 8,1073(9) Å <i>b</i> = 10,2368(13) Å <i>c</i> = 12,0731(17) Å <i>α</i> = 104,002(8) ^o <i>β</i> = 91,018(7) ^o <i>γ</i> = 90,619(6) ^o	<i>a</i> = 15,554(6) Å <i>b</i> = 18,502(7) Å <i>c</i> = 7,610(2) Å <i>α</i> = 90 ^o <i>β</i> = 92,298(19) ^o <i>γ</i> = 90 ^o
Volume	971,9(2) Å ³	2188,4(13) Å ³
Z	2	2
Densidade	1,638 mg/m ³	1,743 mg/m ³
Coeficiente de absorção	3,315 mm ⁻¹	1,176 mm ⁻¹
F(000)	490	1160
Reflexões coletadas	17719	123556
Reflexões independentes	3802 [R(int) = 0,0288]	5433 [R(int) = 0,0599]
Completeness dos dados coletados	99,8 %	99,2 %
Dados/Restrições/Parâmetros	3802 / 3 / 273	5433 / 6 / 297
<i>Goodness-of-fit on F</i> ²	1,044	1,167
Índices finais R [I>2σ(I)]	R1 = 0,0279; wR2 = 0,0829	R1 = 0,0450; wR2 = 0,1181
Índices R (Todos os dados)	R1 = 0,0309; wR2 = 0,0841	R1 = 0,0491; wR2 = 0,1207
Densidade residual	0,411 e -0,306 e.Å ⁻³	2,447 e -1,209 e.Å ⁻³

APÊNDICE B – Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C para estudo de estabilidade em DMSO.

Figura B1. Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H do complexo **1** em 0 h (em azul) 24 h (em verde) e 48 h (em vermelho).

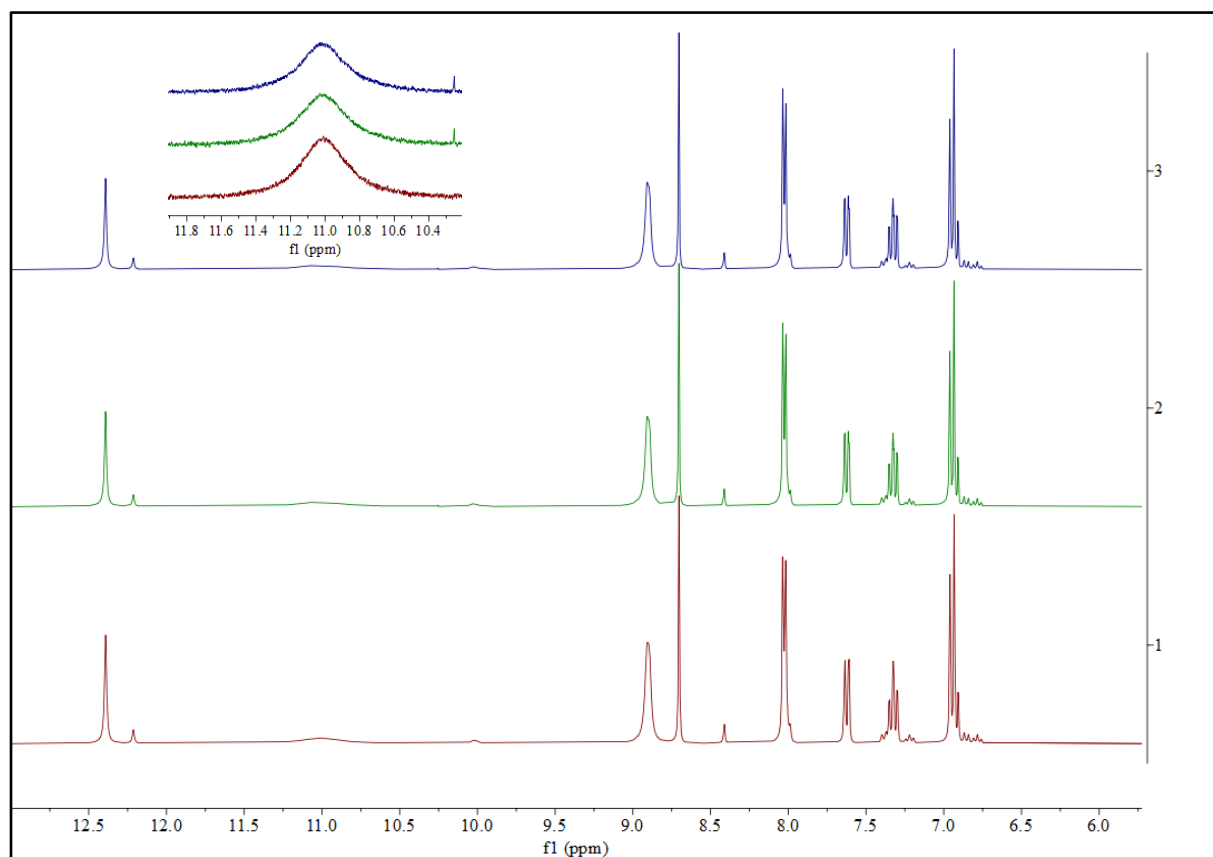


Figura B2. Sobreposição dos espectros de RMN de ^{13}C do complexo **1** em 0 h (em azul), 24 h (em verde) e 48 h (em vermelho).

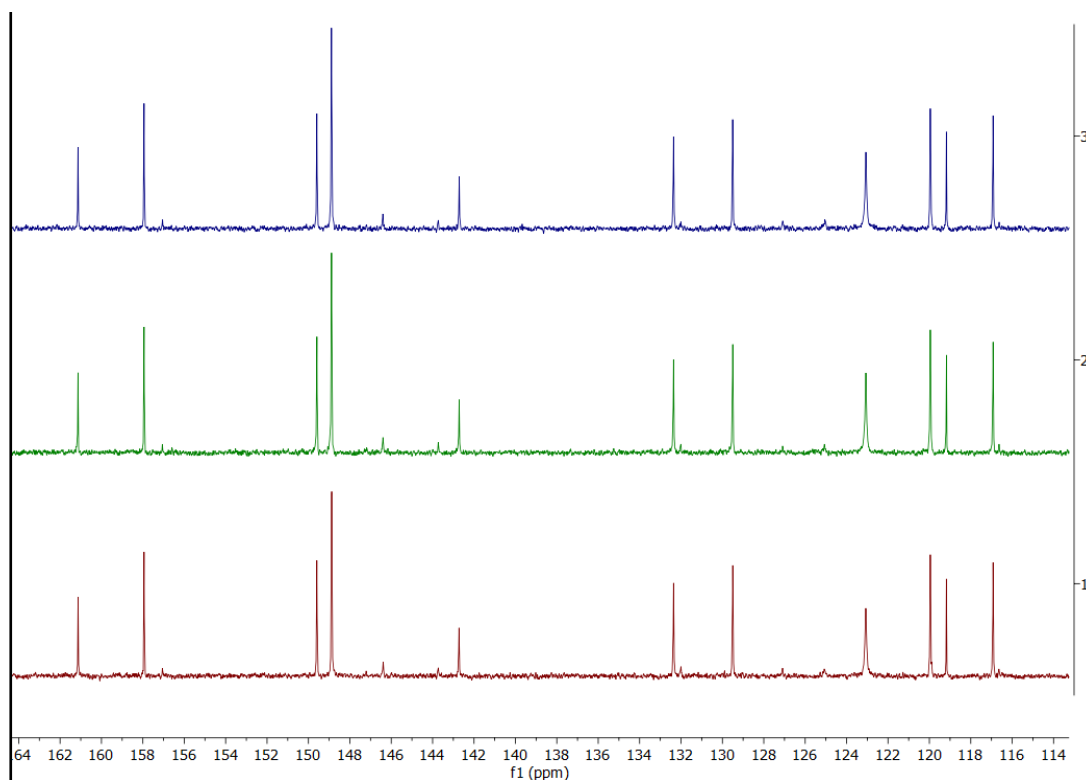


Figura B3. Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H do complexo **2** em 0 h (em azul), 24 h (em verde) e 48 h (em vermelho).

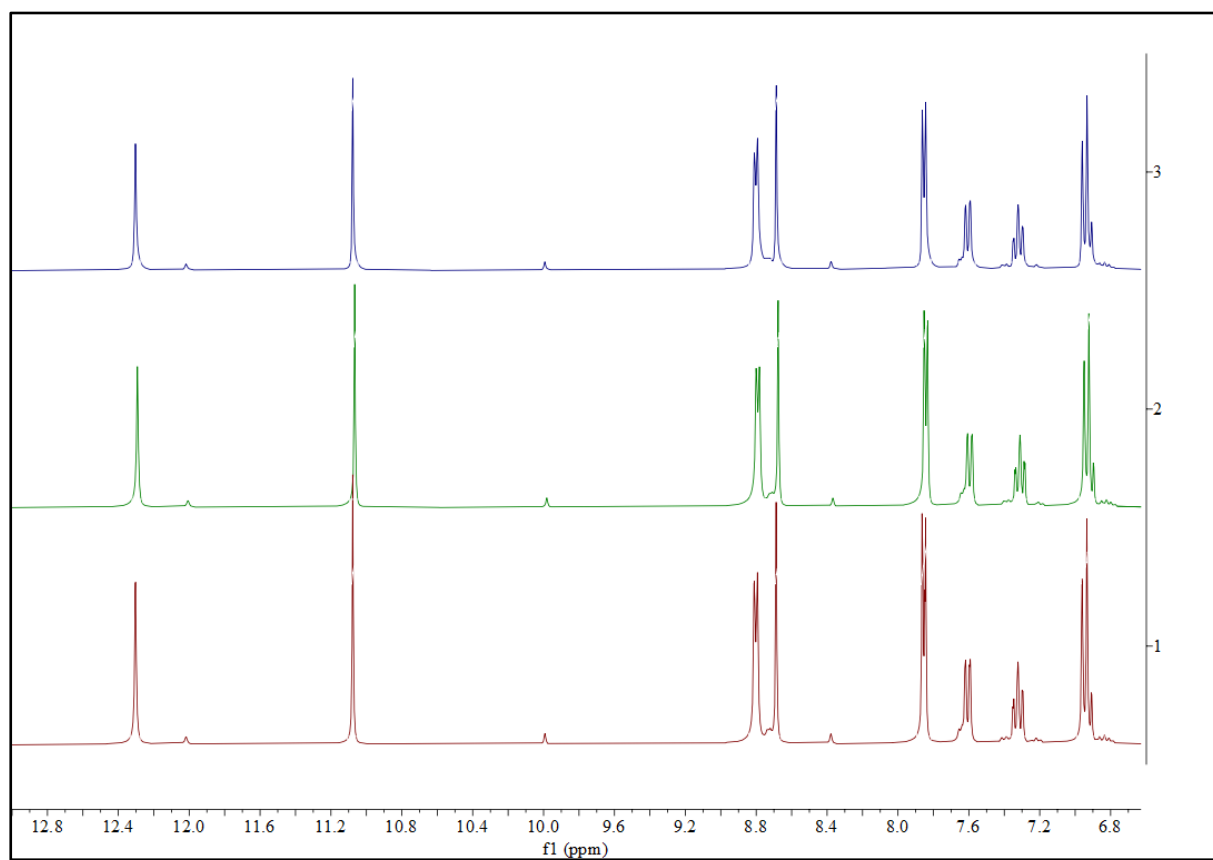
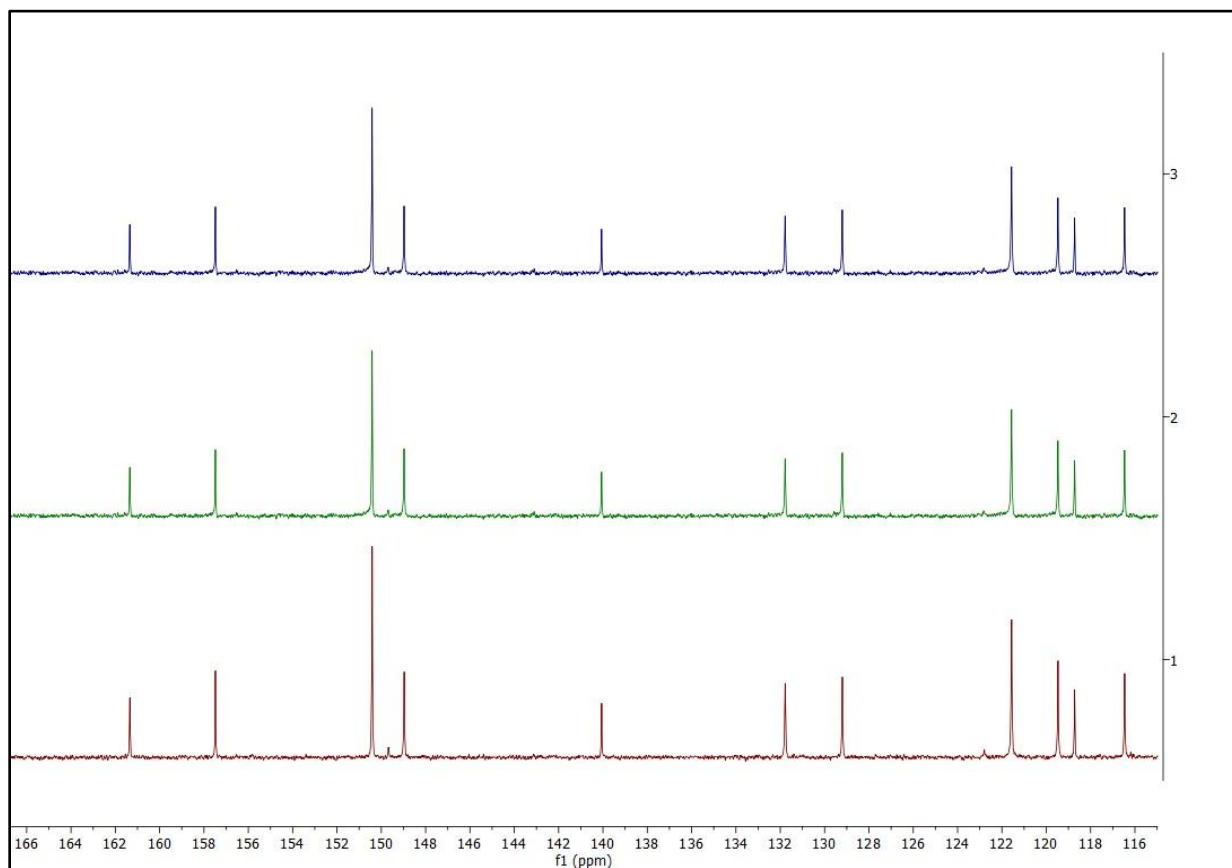


Figura B4. Sobreposição dos espectros de RMN de ^{13}C do complexo **2** em 0 h (em azul), 24 h (em verde) e 48 h (em vermelho).



APÊNDICE C – Principais comprimentos e ângulos de ligação.

Tabela C1. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo **1**.

Comprimentos de ligação / Å		Ângulos de ligação / °	
N(1)-Zn(1)	2,051(3)	N(4)-Zn(1)-N(1)	104,93(11)
Zn(2)-N(7)	2,033(3)	N(4)-Zn(1)-Cl(2)	107,11(8)
Zn(2)-N(7)'	2,033(3)	N(1)-Zn(1)-Cl(2)	113,83(8)
Zn(2)-Cl(3)	2,2154(14)	N(4)-Zn(1)-Cl(1)	110,08(8)
Zn(2)-Cl(3)'	2,2155(14)	N(1)-Zn(1)-Cl(1)	101,33(8)
Cl(2)-Zn(1)	2,2005(11)	Cl(2)-Zn(1)-Cl(1)	118,73(4)
N(4)-Zn(1)	2,050(3)	N(7)-Zn(2)-N(7)'	111,80(16)
Zn(1)-Cl(1)	2,2387(11)	N(7)-Zn(2)-Cl(3)	108,33(9)
		N(7) '-Zn(2)-Cl(3)	106,64(9)
		N(7)-Zn(2)-Cl(3) '	106,64(9)
		N(7) '-Zn(2)-Cl(3) '	108,33(8)
		Cl(3)-Zn(2)-Cl(3) '	115,20(11)

Operador de simetria: (') -x, 1-y, z.

Tabela C2. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo **2**.

Comprimentos de ligação / Å		Ângulos de ligação / °	
Cd(1)-N(3)'	2,2878(11)	N(3) '-Cd(1)-N(3)	180,0
Cd(1)-N(3)	2,2879(11)	N(3) '-Cd(1)-O(3)'	91,39(4)
Cd(1)-O(3)'	2,3341(12)	N(3)-Cd(1)-O(3)'	88,61(4)
Cd(1)-O(3)	2,3341(12)	N(3) '-Cd(1)-O(3)	88,61(4)
Cd(1)-O(6)	2,3557(10)	N(3)-Cd(1)-O(3)	91,39(4)
Cd(1)-O(6)'	2,3557(10)	O(3) '-Cd(1)-O(3)	180,0
		N(3) '-Cd(1)-O(6)	86,48(4)
		N(3)-Cd(1)-O(6)	93,52(4)
		O(3) '-Cd(1)-O(6)	78,31(4)
		O(3)-Cd(1)-O(6)	101,69(4)
		N(3) '-Cd(1)-O(6)'	93,52(4)
		N(3)-Cd(1)-O(6)'	86,48(4)
		O(3) '-Cd(1)-O(6)'	101,69(4)
		O(3)-Cd(1)-O(6)'	78,31(4)
		O(6)-Cd(1)-O(6)'	180,0

Operador de simetria: (') 1-x, 1-y, 2-z.

Tabela C3. Comprimentos e ângulos de ligação seleccionados para o complexo **3**.

Comprimentos de ligação / Å		Ângulos de ligação / °	
Fe(1)-O(3)	1,916(2)	O(3)-Fe(1)-O(1)	159,99(10)
Fe(1)-O(1)	2,092(3)	O(3)-Fe(1)-O(2)	89,30(11)
Fe(1)-O(2)	2,110(3)	O(1)-Fe(1)-O(2)	83,40(11)
Fe(1)-N(2)	2,129(3)	O(3)-Fe(1)-N(2)	85,98(11)
Fe(1)-Cl(2)	2,2474(10)	O(1)-Fe(1)-N(2)	74,77(11)
Fe(1)-Cl(3)	2,3691(11)	O(2)-Fe(1)-N(2)	84,05(11)
Fe(2)-O(6)	1,917(2)	O(3)-Fe(1)-Cl(2)	102,50(8)
Fe(2)-O(4)	2,089(3)	O(1)-Fe(1)-Cl(2)	96,34(7)
Fe(2)-O(5)	2,109(3)	O(2)-Fe(1)-Cl(2)	91,74(8)
Fe(2)-N(4)	2,126(3)	N(2)-Fe(1)-Cl(2)	170,52(8)
Fe(2)-Cl(5)	2,2471(10)	O(3)-Fe(1)-Cl(3)	94,03(8)
Fe(2)-Cl(6)	2,3698(11)	O(1)-Fe(1)-Cl(3)	90,36(8)
		O(2)-Fe(1)-Cl(3)	169,99(8)
		N(2)-Fe(1)-Cl(3)	86,76(9)
		Cl(2)-Fe(1)-Cl(3)	96,74(4)
		O(6)-Fe(2)-O(4)	159,95(10)
		O(6)-Fe(2)-O(5)	89,30(11)
		O(4)-Fe(2)-O(5)	83,37(11)
		O(6)-Fe(2)-N(4)	85,91(11)
		O(4)-Fe(2)-N(4)	74,80(10)
		O(5)-Fe(2)-N(4)	84,03(11)
		O(6)-Fe(2)-Cl(5)	102,55(8)
		O(4)-Fe(2)-Cl(5)	96,33(7)
		O(5)-Fe(2)-Cl(5)	91,75(8)
		N(4)-Fe(2)-Cl(5)	170,53(8)
		O(6)-Fe(2)-Cl(6)	94,11(8)
		O(4)-Fe(2)-Cl(6)	90,32(8)
		O(5)-Fe(2)-Cl(6)	169,96(8)
		N(4)-Fe(2)-Cl(6)	86,79(9)
		Cl(5)-Fe(2)-Cl(6)	96,71(4)

Tabela C4. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo **4**.

Comprimentos de ligação / Å		Ângulos de ligação / °	
Co(1)-O(2)	2,0144(11)	O(2)-Co(1)-N(2)	88,59(4)
Co(1)-N(2)	2,0523(12)	O(2)-Co(1)-O(3)	94,73(4)
Co(1)-O(3)	2,0696(12)	N(2)-Co(1)-O(3)	99,36(4)
Co(1)-O(2)'	2,0857(10)	O(2)-Co(1)-O(2)'	80,43(4)
Co(1)-O(4)	2,1066(12)	N(2)-Co(1)-O(2)'	168,78(3)
Co(1)-O(1)	2,1364(11)	O(3)-Co(1)-O(2)'	83,97(4)
		O(2)-Co(1)-O(4)	95,92(4)
		N(2)-Co(1)-O(4)	90,27(4)
		O(3)-Co(1)-O(4)	165,81(4)
		O(2)'-Co(1)-O(4)	88,57(4)
		O(2)-Co(1)-O(1)	164,99(3)
		N(2)-Co(1)-O(1)	76,43(4)
		O(3)-Co(1)-O(1)	86,95(4)
		O(2)'-Co(1)-O(1)	114,57(4)
		O(4)-Co(1)-O(1)	85,20(4)

Operador de simetria: (') 1-x, 1-y, 1-z.

Tabela C5. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo **5**.

Comprimentos de ligação / Å		Ângulos de ligação / °	
O(1)-Cu(1)	1,9617(16)	N(4)-Cu(2)-O(4)	92,34(7)
O(2)-Cu(1)	1,9442(16)	N(4)-Cu(2)-O(3)	81,35(7)
O(2)-Cu(2)	1,9566(16)	O(4)-Cu(2)-O(3)	172,91(7)
Cu(2)-N(4)	1,9275(19)	N(4)-Cu(2)-O(2)	170,37(8)
Cu(2)-O(4)	1,9373(16)	O(4)-Cu(2)-O(2)	79,67(7)
Cu(2)-O(3)	1,9546(16)	O(3)-Cu(2)-O(2)	106,29(7)
Cu(2)-O(9)	2,3503(18)	N(4)-Cu(2)-O(9)	91,32(7)
Cu(1)-N(2)	1,927(2)	O(4)-Cu(2)-O(9)	92,21(7)
Cu(1)-O(4)	1,9604(16)	O(3)-Cu(2)-O(9)	91,17(7)
		O(2)-Cu(2)-O(9)	94,33(7)
		N(4)-Cu(2)-Cu(1)	132,45(6)
		O(4)-Cu(2)-Cu(1)	40,12(5)
		O(3)-Cu(2)-Cu(1)	146,02(5)
		O(2)-Cu(2)-Cu(1)	39,74(5)
		O(9)-Cu(2)-Cu(1)	91,31(5)
		N(2)-Cu(1)-O(2)	92,24(7)
		N(2)-Cu(1)-O(4)	170,93(7)
		O(2)-Cu(1)-O(4)	79,41(7)
		N(2)-Cu(1)-O(1)	80,74(7)
		O(2)-Cu(1)-O(1)	172,90(7)
		O(4)-Cu(1)-O(1)	107,52(7)
		N(2)-Cu(1)-Cu(2)	131,78(6)
		O(2)-Cu(1)-Cu(2)	40,04(5)
		O(4)-Cu(1)-Cu(2)	39,55(5)
		O(1)-Cu(1)-Cu(2)	146,70(5)

Tabela C6. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo **6**.

Comprimentos de ligação / Å		Ângulos de ligação / °	
Cu(1)-O(2)	1,8968(12)	O(2)-Cu(1)-N(1)	92,59(5)
Cu(1)-N(1)	1,9370(13)	O(2)-Cu(1)-O(4)	92,52(6)
Cu(1)-O(4)	1,9631(13)	N(1)-Cu(1)-O(4)	160,62(6)
Cu(1)-O(3)	1,9706(12)	O(2)-Cu(1)-O(3)	173,34(5)
Cu(1)-O(5)	2,2933(14)	N(1)-Cu(1)-O(3)	80,82(5)
		O(4)-Cu(1)-O(3)	93,42(5)
		O(2)-Cu(1)-O(5)	89,42(5)
		N(1)-Cu(1)-O(5)	101,85(5)
		O(4)-Cu(1)-O(5)	96,88(6)
		O(3)-Cu(1)-O(5)	92,85(5)

Tabela C7. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo **7**.

Comprimentos de ligação / Å		Ângulos de ligação / °	
Cd(1)-O(3)	2,286(3)	O(3)-Cd(1)-O(3)'	77,05(10)
Cd(1)-O(3)'	2,289(3)	O(3)-Cd(1)-O(2)	98,22(13)
Cd(1)-O(2)	2,311(3)	O(3)'-Cd(1)-O(2)	90,72(11)
Cd(1)-N(2)	2,350(3)	O(3)-Cd(1)-N(2)	77,06(10)
Cd(1)-O(1)	2,359(3)	O(3)'-Cd(1)-N(2)	153,23(10)
Cd(1)-O(5)	2,465(3)	O(2)-Cd(1)-N(2)	86,31(11)
Cd(1)-O(4)'		O(3)-Cd(1)-O(1)	144,86(10)
		O(3)'-Cd(1)-O(1)	137,80(9)
		O(2)-Cd(1)-O(1)	87,52(13)
		N(2)-Cd(1)-O(1)	68,70(10)
		O(3)-Cd(1)-O(5)	94,01(11)
		O(3)'-Cd(1)-O(5)	81,46(10)
		O(2)-Cd(1)-O(5)	163,65(13)
		N(2)-Cd(1)-O(5)	107,08(11)
		O(1)-Cd(1)-O(5)	88,70(12)
		O(3)-Cd(1)-O(4)'	144,01(9)
		O(3)'-Cd(1)-O(4)'	66,99(9)
		O(2)-Cd(1)-O(4)'	81,21(13)
		N(2)-Cd(1)-O(4)'	138,26(10)
		O(1)-Cd(1)-O(4)'	71,09(10)
		O(5)-Cd(1)-O(4)'	82,51(12)

Operador de simetria: (') 1-x, 1-y, 1-z.

APÊNDICE D – Espectros de absorção na região do UV-Vis

Figura D1. Espectros de absorção na região do UV-Vis para os compostos do grupo I, em DMSO.

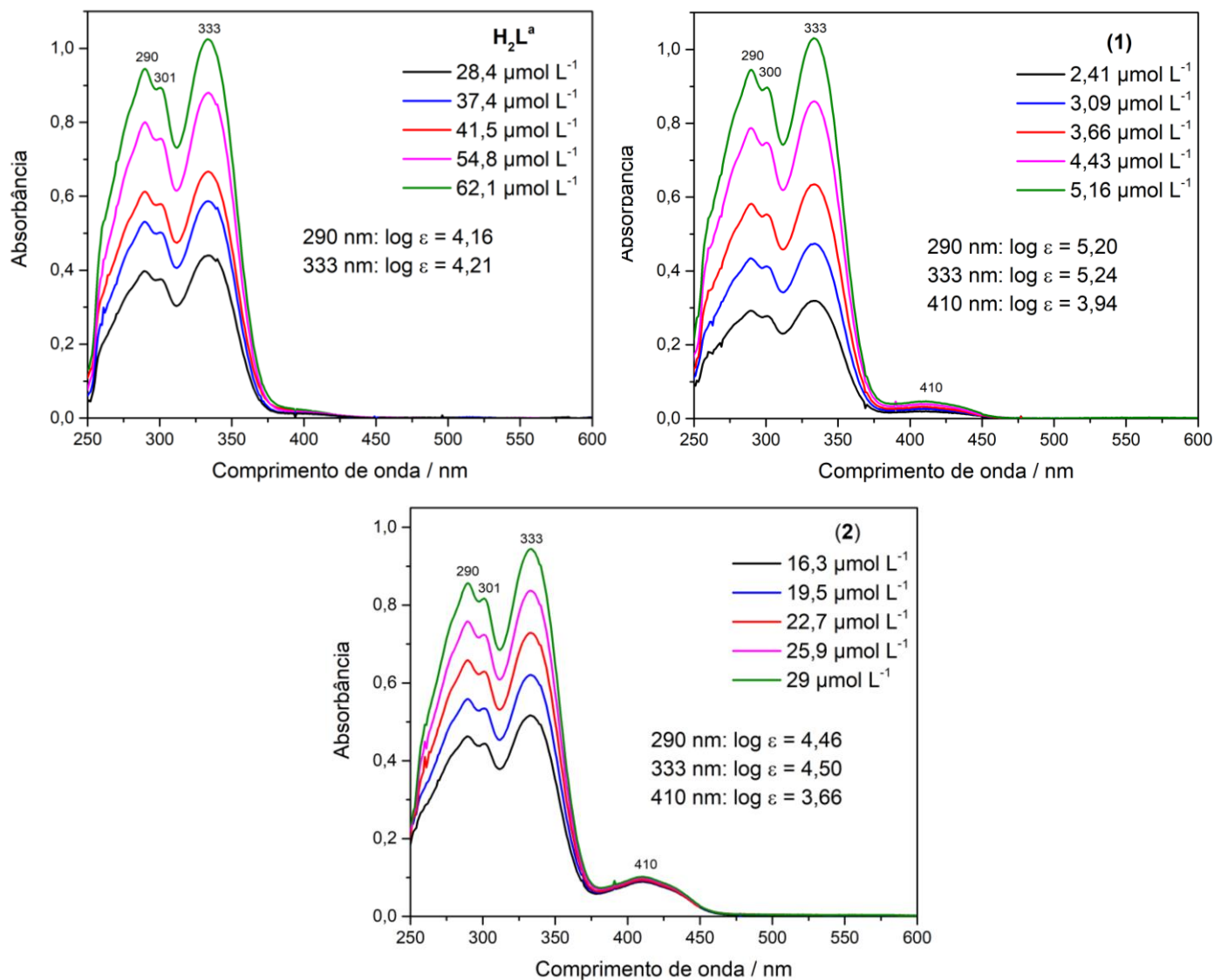


Figura D2. Espectros de absorção na região do UV-Vis para os compostos do grupo II, em DMSO.

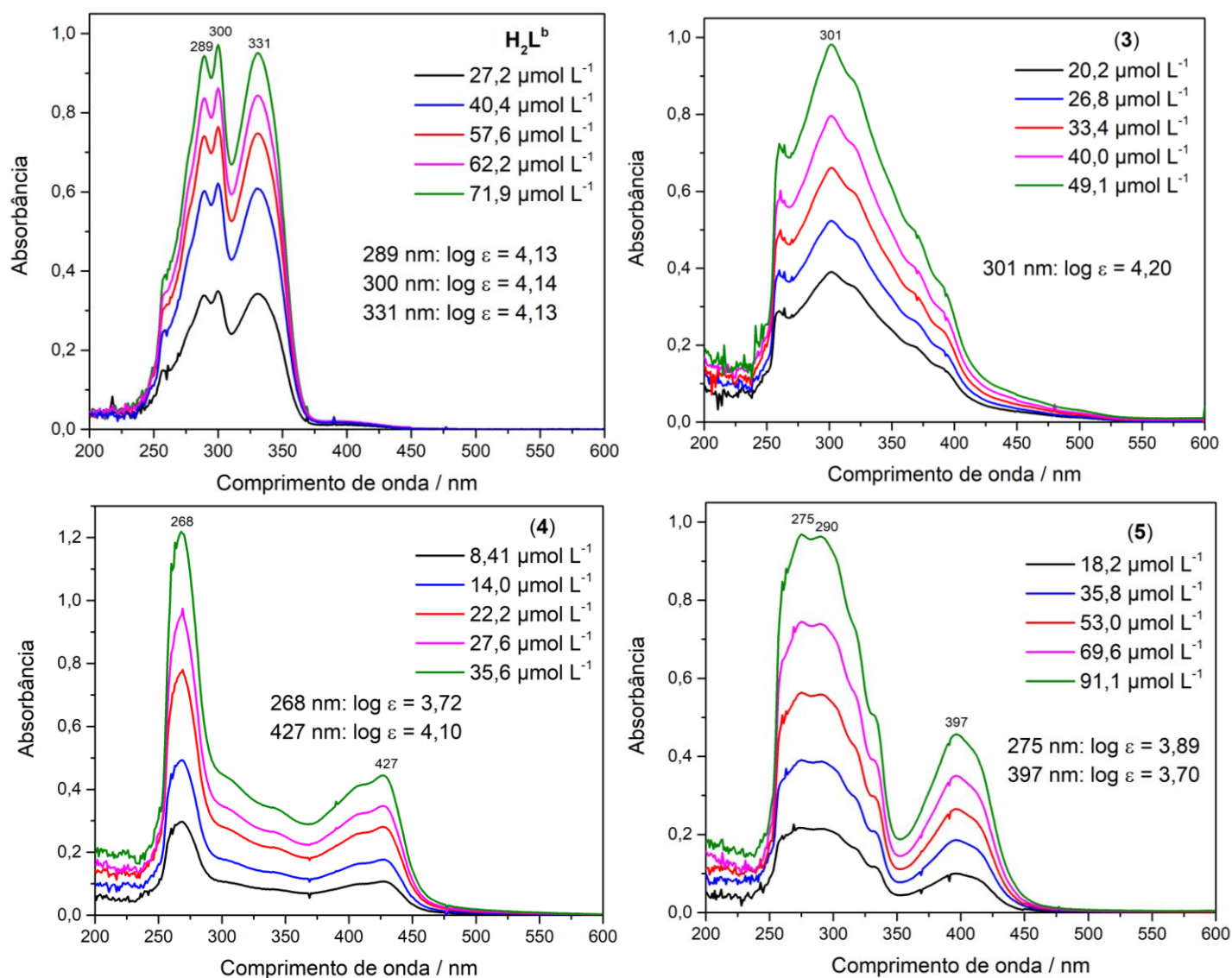


Figura D3. Espectros de absorção na região do UV-Vis para os compostos do grupo III, em DMSO.

