

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

José Aleixo de Azevedo França

Síntese e caracterização de complexos de zinco e cobre contendo ligantes azólicos:
estudos de interação com DNA e avaliação de suas atividades antiparasitárias e antifúngicas.

Juiz de Fora

2019

José Aleixo de Azevedo França

Síntese e caracterização de complexos de zinco e cobre contendo ligantes azólicos:
estudos de interação com DNA e avaliação de suas atividades antiparasitárias e antifúngicas.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Química. Área de concentração: Química Inorgânica.

Orientadora: Profa. Dra. Maribel Coromoto Navarro Acosta

Juiz de Fora

2019

Dedico este trabalho a Deus, de onde emana todo conhecimento e sabedoria, aos meus maravilhosos pais, Walter Aleixo e Márcia Olimpia e as melhores irmãs que eu poderia ter, Loren e Lorraine, por acreditarem em mim mesmo quando eu não tinha mais forças.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter sido grande quando eu era tão pequeno.

Aos meus pais Walter Aleixo e Márcia Olimpia por terem sempre me apoiado e acreditado em meus sonhos. Por todas as lágrimas derramadas e por nunca terem me deixado cair e desistir, e nunca hesitarem em me levantar quando eu estava caído.

Às minhas irmãs Loren e Lorraine por terem sido o motivo do meu sorriso quando as lágrimas não se continham. Eu as amo imensamente e não saberia viver um dia sem vocês!

Às minhas mães Maria José, Sônia Xavier e Sheila Zack por todo apoio, amor e carinho. Amo muito vocês!

Ao meu tio e pai José Roselli de Medeiros por todo o carinho e apoio durante minha trajetória de vida.

À maracucha mais paciente que existe, Dra. Maribel Navarro, pela oportunidade de aprender a cada dia e por não ter desistido de mim quando eu não tinha mais jeito.

A uma das pessoas que eu mais admiro e prezo nesse mundo, Alessandra Camelo, por ser tão incrível, inspiradora, presente e carinhosa, por todos os conselhos e pela torcida, pela amizade e por toda ajuda durante esses anos. Eu a amo e admiro muito.

À minha amiga Giovana Ramos, por todos os conselhos, risadas, e pela nossa amizade. Eu te amo muito amiga! Você é e sempre será essencial na minha vida!

Ao meu amigo de longa data Me. Rodrigo Manoel pela amizade de anos e por ter me incentivado a fazer parte do programa de pós-graduação em química da UFJF. Obrigado por ser esse amigo pra todas as horas mesmo em meio as minhas falhas.

Ao meu amigo Dr. Gustavo Senra Gonçalves de Carvalho pelo carinho e por todos os conselhos desde o primeiro dia. Agradeço por todo o apoio e por acreditar no meu potencial. Você é maravilhoso!

À minha grande amiga Ma. Camila Condé por ter sido essa amiga maravilhosa, sempre solícita desde o primeiro dia. Eu não teria chegado até aqui sem você. Eu te amo!

Ao meu amigo Álvaro Silva por ter sido tão especial e por ter me proporcionado os melhores dias durante estes meses. Eu não teria chegado até aqui sem sua paciência, carinho e apoio. Eu amo você amigo.

Ao meu grande amigo José Elias pela amizade, carinho e pelo apoio durante o mestrado. Pelos momentos preciosos, pelas gargalhadas e as palavras de incentivo. Te amo muito amigo!

À minha amiga Talita Toschi Machado pela amizade, as palavras amigas, os incentivos e por vibrar por mim em cada conquista. Você é muito especial para mim!

Ao meu amigo Gustavo Machado de Mattos pela amizade, pelas conversas e conselhos, pelo incentivo e por sempre acreditar em mim quando eu mesmo não conseguia. Eu te amo!

À minha amiga Maria Luisa Oliveira por me amar tanto, por me incentivar tanto e por acreditar em mim mais do que eu mesmo. Eu te amo muito!

Ao meu amigo repentino Cassiano Cunha de Souza, por proporcionar grandes risadas e por ter me ajudado todas as vezes que eu precisei. Acredite em você mesmo!

À grandiosa Jaqueline de Almeida Celestino por ceder seu tempo em me ajudar. Você também foi essencial para que este trabalho tivesse chegado até aqui. Você é incrível!

À Maria Eduarda pela companhia, amor, conselhos e por me fazer tão bem.

À minha amiga Ma. Caroline de Souza Pereira por todo apoio e por todo aprendizado durante esses anos. Te admiro muito.

À minha amiga Giovana Pimentel pelos puxões de orelha e por todas as vezes que me ajudou durante esses dois anos.

À minha amiga Luisa Bastos por ter feito tanta diferença em pouco tempo. Por todas as vezes que me fez rir quando eu queria chorar. Você foi essencial para que eu chegasse até aqui.

À minha querida amiga Ma. Camila Kauany pela amizade, pelo carinho e pelos conselhos. Você foi e é muito importante para mim! Eu amo você!

À Lorena de Barros Souza pelos conselhos, pelo amor, pela compreensão e pela maravilhosa amizade durante esses dois anos. Eu te amo muito!

À minha amiga Ma. Larissa Albuquerque de Oliveira pelos conselhos, pelo carinho, pela doçura e por ter feito esses anos valerem a pena.

Ao meu amigo Nicolás Glanzmann pela grande amizade nesse em tão pouco tempo, pelo apoio e pela ajuda em vários momentos.

À minha amiga Ma. Raissa Soares Meinel pelos conselhos, pela amizade e pelas palavras doces quando eu pensava em desistir.

À minha amiga Ma. Esther Saraiva pela longa amizade, pelo apoio, pelas palavras doces, as lembranças e por ter sido minha inspiração durante todos esses anos. Te amo demais!

À minha amiga Ma. Patrícia Almeida por todo apoio, pela amizade, pelos conselhos e por ser também inspiração para mim. Eu te amo!

À minha amiga Dra. Gisela Maria da Fonseca Pinto, por ser exemplo de professora, amiga e ser humano. Todos os seus conselhos foram ouvidos e esse trabalho é fruto deles. Obrigado por ser presente durante esses sete anos. Amo você!

À minha amiga Ana Clara Araújo e minha mãe em Cristo Rosana Araújo pela torcida, pelo amor e carinho, e por me sustentarem em suas orações. Eu amo vocês!

Ao meu amigo Savyo Santana por toda paciência e presteza. Este trabalho não teria sido concluído sem a sua ajuda. Muito obrigado!

Aos meus amigos da graduação, Dominique, Dayane, Lucas, Isac, Cecília, Ivana e Iuri por todo o companheirismo, apoio e amor. Eu sempre vou amar vocês!

À minha tia irmã Ana Paula Azevedo por ter sido tão presente e por acreditar e torcer tanto por mim. Eu te admiro e amo incondicionalmente!

À minha amiga Eloah por todo apoio, carinho e amizade.

A alguns familiares, por terem me apoiado e me dado força nesta jornada.

À minha tia Silvia Helena por todo apoio e carinho e por sempre acreditar em mim!

Ao professor Dr. Arquimedes Rafael Karam Hernandez por todo apoio e ajuda. Pelos conselhos e por todo ensinamento.

Ao Dr. Wilmer José Villarreal Peña pela paciência e presteza.

Aos Professores, Dra. Mara Rubia Costa Couri e Dr. Alexandre Cuin por todos os ensinamentos e por todos os conselhos que contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional. Vocês são incríveis.

Ao Professor Dr. Roberto Rosas Pinho, por toda a paciência, presteza e pelos ensinamentos.

À magnífica dona Teresa, pelo café maravilhoso, pelas risadas, por todo apoio e força, e por todo o carinho que a senhora me proporcionou nesses anos de UFJF. Que o mundo seja cheio de Teresas e seja repleto da humildade, carinho e simplicidade que a senhora tem.

À Mariana e a Maristela pela paciência, educação e pela presteza. Eu não teria chegado até aqui sem vocês.

Aos Professores Dr. Wanderley de Souza, Dra. Juliany Rodrigues e a Dra. Sonia Rozental, pelos ensaios biológicos que foram realizados.

Ao professor Dr. Marcone Augusto Leal de Oliveira pela paciência e pela presteza.

Ao Me. Thales Pedrosa pela paciência e por toda a presteza durante esse trabalho.

Ao Me. Filipe Joaquim Teixeira e ao professor Dr. Chris Hebert por toda presteza, paciência e pelas medidas dos monocristais.

À Dra. Sandra Scapin pelas análises de massas.

Ao Me. Jefferson Martins pela paciência e por toda presteza.

À CAPES, CNPq, FAPEMIG, e UFJF, pelo apoio financeiro.

A todos que, de alguma forma, contribuíram e fizeram parte dessa conquista.

Muitíssimo Obrigado!

RESUMO

Diversos estudos discorrem do emprego de derivados de imidazóis e triazóis como alternativas sintéticas no tratamento de doenças negligenciadas como a Leishmaniose e Esporotricose, uma vez que os fármacos disponíveis para o tratamento dessas enfermidades mostram-se bastante citotóxicos ao hospedeiro, além da resistência desenvolvida pelo parasita ou fungo a tais medicamentos. Com a finalidade de aprimorar as atividades biológicas dos derivados de imidazóis e triazóis utiliza-se do efeito sinérgico que resulta da combinação desses compostos (cetoconazol (**KTZ**), clotrimazol (**CTZ**), itraconazol (**ITZ**) e fluconazol (**FLZ**)) com metais de transição como cobre e zinco, essenciais para o nosso organismo. Neste trabalho realizou-se a síntese e a caracterização de dezoito complexos metálicos e seis polímeros de coordenação de Cu(II) e Zn(II) provenientes das reações de complexação dos fármacos anteriormente mencionados com os sais metálicos de interesse. Os compostos obtidos a partir dessas reações foram caracterizados por meio das técnicas espectroscópicas nas regiões do infravermelho (IV) e ultravioleta-visível (UV-Vis) (exceto **C19-C24**), massas (ESI-MS) (Exceto **C7-C12**), ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN) e cristalografia de raios X. Os complexos metálicos foram obtidos em rendimentos moderados (39-94%) e suas estruturas foram propostas com base na análise de todos os dados espectroscópicos e analíticos e, no caso dos compostos **C7**, **C10**, **C20**, **C22**, **C23** e **C24**, por meio da elucidação da estrutura cristalográfica de seus cristais. Baseando-se nestas análises, propôs-se que estes compostos se apresentam com geometria tetraédrica (exceto complexo **C10**), coordenados ao íon metálico, apresentando os ligantes (**KTZ**, **CTZ** e **ITZ**) e os ligantes auxiliares (cloreto, nitrato, acetato) de modo monodentado e o ligante FLZ de modo bidentado. As séries desses compostos contendo **KTZ**, **CTZ** e **ITZ** foram enviadas para a análise de suas atividades frente aos parasitas causadores, tanto das doenças aqui propostas, quanto para outras enfermidades. Resultados preliminares mostraram que os complexos do tipo Zn-ITZ apresentaram atividades muito promissoras frente aos parasitas *Leishmania amazonensis*, e os fungos *Sporothrix brasiliensis* and *Sporothrix schenckii* o que possivelmente levará a continuação dos estudos dos mesmos.

Palavras-chave: Imidazóis. Triazóis. Complexos metálicos. Leishmaniose. Esporotricose.

ABSTRACT

Several studies have described the use of imidazoles and triazoles derivatives as synthetic alternatives in the treatment of diseases such as Leishmaniasis and Sporotrichosis, since the drugs used against these diseases are quite cytotoxic to the host, besides the resistance developed by the parasite or fungus to such drugs. In order to improve the biological activities of these compounds, the synergistic effect resulting from the combination of these derivatives imidazoles and triazoles (ketoconazole (**KTZ**), clotrimazole (**CTZ**), itraconazole (**ITZ**) e fluconazole (**FLZ**)) with transition metal ions such as copper(II) and zinc(II), essential for our organism, is used. In this work, synthesis and characterization of eighteen metal complexes and six coordination polymers of Cu(II) and Zn(II) from complexation reactions of imidazoles and triazoles were carried out with the salts of interest. The obtained compounds were characterized by infrared (IR) and ultraviolet-visible (UV-Vis) spectroscopies (except **C19-C24**), mass (ESI-MS) (Except **C7-C12**), nuclear magnetic resonance (RMN) of ^1H and ^{13}C , and elemental analysis of carbon, hydrogen and nitrogen (CHN) and X-ray crystallography. The metal complexes were obtained in moderate yields (39-94%) and their structures were proposed based on the analysis of all spectroscopic and analytical data and, in the case of the complexes **C7**, **C10** and polymers **C20**, **C22**, **C23** and **C24**, by the elucidation of the crystal structure from x-ray studies. Based on these analyzes, it was proposed that these compounds present tetrahedral geometry (except complex **C10**), coordinated to the metal ion, presenting the ligands (**KTZ**, **CTZ** and **ITZ**) and the auxiliary ligands (chloride, nitrate, acetate) in the monodentate mode and **FLZ** in the bidentate mode. The series of these compounds containing **KTZ**, **CTZ** and **ITZ** have been for the analysis of their activities against the causative parasites of both the diseases proposed here and also other diseases. Preliminary results showed that Zn-ITZ complexes has very promising activities against the parasites *Leishmania amazonensis*, the fungi *Sporothrix brasiliensis* and *Sporothrix schenckii*, which may lead to the continuation of their studies.

Keywords: Imidazoles. Triazoles. Metal complexes. Leishmaniasis. Sporotrichosis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESTRUTURAS QUÍMICAS DOS COMPOSTOS DE PRIMEIRA E SEGUNDA LINHA EMPREGADOS NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE	22
FIGURA 2 - ESTRUTURAS DOS FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS	23
FIGURA 3 - ESTRUTURAS DA CISPLATINA (A), E OS DERIVADOS DE SEGUNDA (B) E TERCEIRA GERAÇÃO (C).....	25
FIGURA 4 - ESTRUTURAS DOS COMPLEXOS METÁLICOS EM FASE CLÍNICA EM CÂNCER.....	26
FIGURA 5 - ESTRUTURA DOS COMPLEXOS DO TIPO M-CTZ.....	27
FIGURA 6 - ESTRUTURA DOS COMPLEXOS DO TIPO M-KTZ E M-CTZ EM QUE OS LIGANTES SE COORDENAM ATRAVÉS DO NITROGÊNIO DO IMIDAZOL	28
FIGURA 7 - ESTRUTURAS DOS COMPLEXOS DO TIPO DE CU(II) E AU(I) COORDENADOS AO KTZ E CTZ.....	29
FIGURA 8 - ESTRUTURAS QUÍMICAS DE COMPLEXOS METÁLICOS RUTÊNIO-ARENOS CONTENDO LIGANTES IMIDAZÓLICOS.....	31
FIGURA 9 - ESTRUTURA QUÍMICA GENÉRICA DOS COMPLEXOS DO TIPO ZNDPA TESTADOS EM L. MAJOR.....	32
FIGURA 10 - ESTRUTURA DOS COMPLEXOS DO TIPO M-KTZ, M-CTZ TESTADOS EM ESPOROTRICOSE.....	32
FIGURA 11 - MODELO DA ESTRUTURA DO DNA	33
FIGURA 12 - A) CISPLATINA LIGADA COVALENTEMENTE AO DNA, (B) INTERCALAÇÃO DO Δ -[RU(PHEN) ₂ (DPPZ)] ²⁺ E (C) INSERÇÃO E INTERCALAÇÃO DO Δ -A-[RH{(R,R)-ME ₂ TRIEEN}PHI] ³⁺ COM O DNA	34
FIGURA 13 - ESTRUTURA QUÍMICA DE COMPLEXOS METÁLICOS COM LIGANTES PLANOS.	35
FIGURA 14 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DO LIGANTE KTZ EM DMSO. ...	52
FIGURA 15 - ESPECTRO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DO LIGANTE KTZ.....	53
FIGURA 16 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (CDCL ₃ ; 500 MHZ) COM OS DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (EM PPM) DOS HIDROGÊNIOS REFERENTES AO LIGANTE KTZ.....	54
FIGURA 17 - ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C (CDCL ₃ ; 500 MHZ) COM OS DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (EM PPM) DOS CARBONOS REFERENTES AO LIGANTE KTZ.....	55
FIGURA 18 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO LIGANTE KTZ	55
FIGURA 19 - ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VISÍVEL DOS COMPLEXOS C1 E C4	57
FIGURA 20 - ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DO COMPLEXO C1	58
FIGURA 21 - ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DO COMPLEXO C4	58
FIGURA 22 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (CDCL ₃ ; 500 MHZ) COM OS DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (EM PPM) DOS PRÓTONS REFERENTES AO COMPOSTO C1	60
FIGURA 23 - ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C (CDCL ₃ ; 500 MHZ) COM OS DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (EM PPM) DOS CARBONOS REFERENTES AO COMPOSTO C1.....	61
FIGURA 24 - ESPECTRO DE MASSAS DO COMPOSTO C1.....	62

FIGURA 25 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C4	62
FIGURA 26 - ESTRUTURA DOS COMPLEXOS DE ZN(II) E CU(II) (C1-C6)	63
FIGURA 27 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DO LIGANTE CTZ EM N- OCTANOL	64
FIGURA 28 - ESPECTRO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO LIGANTE CTZ	65
FIGURA 29 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (CDCL ₃ ; 500 MHZ) COM OS DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (EM PPM) E INTEGRAÇÕES DOS HIDROGÊNIOS DO COMPOSTO CTZ	66
FIGURA 30 - ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C (CDCL ₃ ; 500 MHZ) COM OS DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (EM PPM) DOS CARBONOS REFERENTES AO COMPOSTO CTZ	67
FIGURA 31 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO CTZ	67
FIGURA 32 - ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VISÍVEL DO COMPOSTO C7	69
FIGURA 33 - ESPECTRO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DO COMPOSTO C7	70
FIGURA 34 - ESPECTRO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DO COMPOSTO C10	71
FIGURA 35 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (CDCL ₃ ; 500 MHZ) DO COMPOSTO C7	72
FIGURA 36 - ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C (CDCL ₃ ; 500 MHZ) DO COMPOSTO C7	73
FIGURA 37 - ESTRUTURA CRISTALINA DO COMPOSTO C7	73
FIGURA 38 - EMPACOTAMENTO CRISTALINO DO COMPOSTO C7 COM AS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO DESTACADAS EM LINHAS PONTILHADAS	74
FIGURA 39 - REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA DO COMPLEXO C10	75
FIGURA 40 - ESQUEMA DE SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE ZN(II) E CU(II) (C7-C12)	77
FIGURA 41 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DO LIGANTE ITZ EM DMSO	78
FIGURA 42 - ESPECTRO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DO COMPOSTO ITZ	79
FIGURA 43 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (CDCL ₃ ; 500 MHZ) DO ITZ	80
FIGURA 44 - ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C (CDCL ₃ ; 500 MHZ) DO ITZ	81
FIGURA 45 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO PARA O COMPOSTO ITZ	81
FIGURA 46 - ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VISÍVEL DO COMPLEXO C13 (A) E C16(B)	82
FIGURA 47 - ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DO COMPOSTO C13	84
FIGURA 48 - ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DO COMPLEXO C16	84
FIGURA 49 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (CDCL ₃ ; 500 MHZ) DO COMPLEXO C13	86
FIGURA 50 - ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C (CDCL ₃ ; 500 MHZ) DO COMPLEXO C13	87
FIGURA 51 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C13	87
FIGURA 52 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C16	88
FIGURA 53 - ESQUEMA DE SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE ZN(II) E CU(II) (C13-C18)	89
FIGURA 54 - ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DO COMPOSTO FLZ	90
FIGURA 55 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (CDCL ₃ ; 500 MHZ) DO COMPOSTO FLZ	91
FIGURA 56 - ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C (CDCL ₃ ; 500 MHZ) DO COMPOSTO FLZ	92
FIGURA 57 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO FLZ	92
FIGURA 58 - ESTRUTURA DO POLÍMERO BIDIMENSIONAL FORMADO PARA O COMPOSTO C2093	
FIGURA 59 - ESTRUTURA CRISTALINA DO COMPOSTO C20	94

FIGURA 60 - ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DO COMPOSTO C20	95
FIGURA 61 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (CDCL ₃ ; 500 MHZ) DO COMPOSTO C20.....	96
FIGURA 62 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (CDCL ₃ ; 500 MHZ) DO COMPOSTO C20.....	97
FIGURA 63 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C20.....	97
FIGURA 64 - ESTRUTURA CRISTALINA DO COMPOSTO C22.....	98
FIGURA 65 - ESFERAS DE COORDENAÇÃO DOS ÍONS DE COBRE NO COMPOSTO C22: (A) CU1 E (B) CU2.....	99
FIGURA 66 - EMPACOTAMENTO CRISTALINO DO COMPOSTO C22 COM A REPRESENTAÇÃO FORMAÇÃO DAS FITAS UNIDIMENSIONAIS	100
FIGURA 67 - ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DO COMPOSTO C22	100
FIGURA 68: - ESTRUTURA CRISTALINA DO COMPOSTO C23.....	102
FIGURA 69 - ESTRUTURA CRISTALINA DO COMPOSTO C24.....	103
FIGURA 70 - ESQUEMA DE SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE ZN(II) E CU(II) (C19-C24).....	105
FIGURA 71 - ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VISÍVEL PARA O COMPLEXO C5 EM DMSO, [C5] _{INICIAL} = 2,38 X 10 ⁻³ , NA PRESENÇA DE CT-DNA.....	106
FIGURA 72 - ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VISÍVEL PARA O COMPLEXO C11 EM DMSO, [C11] _{INICIAL} = 1,70 X 10 ⁻³ , NA PRESENÇA DE CT-DNA.....	107
FIGURA 73 - ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VISÍVEL PARA O COMPLEXO C17 EM DMSO, [C17] _{INICIAL} = 1,57 X 10 ⁻³ , NA PRESENÇA DE CT-DNA.....	107
FIGURA 74 - EFEITO DO INCREMENTO DA CONCENTRAÇÃO DE BROMETO DE ETÍDIO E DOS COMPLEXOS C2, C5, C8, C11, C14 E C17 NA VISCOSIDADE RELATIVA DO DNA A 24°C	110
FIGURA 75 - EFEITOS ANTIPROLIFERATIVOS DO (ITZ), [ZN(ITZ) ₂ CL ₂] (C13) E [ZN(ITZ) ₂ (OH) ₂] (C14) EM PROMASTIGOTAS DE LEISHMANIA AMAZONENSES	113
FIGURA 76 - EFEITOS ANTIPROLIFERATIVOS DO ITZ, COMPOSTO C13 (C) E C14 (B) EM AMASTIGOTAS INTRACELULARES DE <i>LEISHMANIA AMAZONENSIS</i> APÓS 72 H DE TRATAMENTO	114
FIGURA 77 - MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA DAS FORMAS PROMASTIGOTAS (A) PARASITA CONTROLE APÓS 72 H DE CRESCIMENTO; (B, C) 0.5 μM DE ITZ; (D) 0.5 μM DE C13.....	114
FIGURA 78 - MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO DAS FORMAS PROMASTIGOTAS DE <i>LEISHMANIA AMAZONENSIS</i> (A) CONTROLE, E TRATADO COM 0.5 μM DE ITZ (B, C), 0.5 μM COMPOSTO C13 (D, E).....	115
FIGURA 79 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (CDCL ₃ , 500 MHZ) DO COMPOSTO C2.....	122
FIGURA 80 - ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C (CDCL ₃ , 500 MHZ) DO COMPOSTO C2.....	123
FIGURA 81 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (CDCL ₃ , 500 MHZ) DO COMPOSTO C4.....	123
FIGURA 82 - ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C (CDCL ₃ , 500 MHZ) DO COMPOSTO C4.....	124
FIGURA 83 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (CDCL ₃ , 500 MHZ) DO COMPOSTO C8.....	124
FIGURA 84 - ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C (CDCL ₃ , 500 MHZ) DO COMPOSTO C8.....	125
FIGURA 85 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (CDCL ₃ , 500 MHZ) DO COMPOSTO C9.....	125

FIGURA 86 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHZ) DO COMPOSTO C9	126
FIGURA 87 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H (CDCl_3 , 500 MHZ) DO COMPOSTO C14	126
FIGURA 88 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHZ) DO COMPOSTO C14	127
FIGURA 89 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H (CDCl_3 , 500 MHZ) DO COMPOSTO C15	127
FIGURA 90 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHZ) DO COMPOSTO C15	128
FIGURA 91 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H (DMSO-D_6 , 500 MHZ) DO COMPOSTO C19	128
FIGURA 92 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H (DMSO-D_6 , 500 MHZ) DO COMPOSTO C21	129
FIGURA 93 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C (DMSO-D_6 , 500 MHZ) DO COMPOSTO C21	129
FIGURA 94 - ESPECTRO NO IV (KBR) DO COMPOSTO C2	130
FIGURA 95 - ESPECTRO NO IV (KBR) DO COMPOSTO C3	130
FIGURA 96 - ESPECTRO NO IV (KBR) DO COMPOSTO C5	131
FIGURA 97 - ESPECTRO NO IV (KBR) DO COMPOSTO C6	131
FIGURA 98 - ESPECTRO NO IV (KBR) DO COMPOSTO C8	132
FIGURA 99 - ESPECTRO NO IV (KBR) DO COMPOSTO C9	132
FIGURA 100 - ESPECTRO NO IV (KBR) DO COMPOSTO C11	133
FIGURA 101 - ESPECTRO NO IV (KBR) DO COMPOSTO C12	133
FIGURA 102 - ESPECTRO NO IV (KBR) DO COMPOSTO C14	134
FIGURA 103 - ESPECTRO NO IV (KBR) DO COMPOSTO C15	134
FIGURA 104 - ESPECTRO NO IV (KBR) DO COMPOSTO C17	135
FIGURA 105 - ESPECTRO NO IV (KBR) DO COMPOSTO C18	135
FIGURA 106 - ESPECTRO NO IV (KBR) DO COMPOSTO C19	136
FIGURA 107 - ESPECTRO NO IV (KBR) DO COMPOSTO C21	136
FIGURA 108 - ESPECTRO NO IV (KBR) DO COMPOSTO C23	137
FIGURA 109 - ESPECTRO NO IV (KBR) DO COMPOSTO C24	137
FIGURA 110 - ESPECTRO DE UV-VIS. DO COMPOSTO C2	138
FIGURA 111 - ESPECTRO DE UV-VIS. DO COMPOSTO C3	138
FIGURA 112 - ESPECTRO DE UV-VIS. DO COMPOSTO C5	139
FIGURA 113 - ESPECTRO DE UV-VIS. DO COMPOSTO C6	139
FIGURA 114 - ESPECTRO DE UV-VIS. DO COMPOSTO C8	140
FIGURA 115 - ESPECTRO DE UV-VIS. DO COMPOSTO C9	140
FIGURA 116 - ESPECTRO DE UV-VIS. DO COMPOSTO C11	141
FIGURA 117 - ESPECTRO DE UV-VIS. DO COMPOSTO C12	141
FIGURA 118 - ESPECTRO DE UV-VIS. DO COMPOSTO C14	142
FIGURA 119 - ESPECTRO DE UV-VIS. DO COMPOSTO C15	142
FIGURA 120 - ESPECTRO DE UV-VIS. DO COMPOSTO C17	143
FIGURA 121 - ESPECTRO DE UV-VIS. DO COMPOSTO C18	143
FIGURA 122 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C2	144
FIGURA 123 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C3	144
FIGURA 124 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C5	145

FIGURA 125 - EXPANSÃO DO ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C5	145
FIGURA 126 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C6	146
FIGURA 127 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C14	146
FIGURA 128 - EXPANSÃO DO ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C14	146
FIGURA 129 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C17	147
FIGURA 130 - EXPANSÃO DO ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C17	147
FIGURA 131 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C18	147
FIGURA 132 - EXPANSÃO DO ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C18	148
FIGURA 133 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C23	148
FIGURA 134 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C23	148
FIGURA 135 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C24	149
FIGURA 136 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO C24	149
FIGURA 139 - REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA BIDIMENSIONAL FORMADA PELOS COMPOSTOS C20, C23 E C24. (A) FOLHA 2D. (B) INTERAÇÕES ENTRE AS FOLHAS 2D	150

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - EFEITO DO CTZ E COMPLEXOS M-CTZ NO CRESCIMENTO DAS FORMAS EPIMASTIGOTAS DO T. CRUZI A UMA CONCENTRAÇÃO DE 10 μM	27
TABELA 2 - EFEITO DO KTZ E CTZ, E SEUS COMPLEXOS DE RU NA PROLIFERAÇÃO DAS FORMAS EPIMASTIGOTAS DO T. CRUZI A UMA CONCENTRAÇÃO DE 1 μM	28
TABELA 3 - EFEITO DO KTZ E CTZ, E SEUS COMPLEXOS DE CU E AU CONTRA PROLIFERAÇÃO DAS FORMAS EPIMASTIGOTAS DO T. CRUZI A UMA CONCENTRAÇÃO DE 1 μM ...	30
TABELA 4: ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DOS AZÓIS (KTZ, CTZ E ITZ) E COMPLEXOS DO TIPO METAL-AZÓIS CONTRA SPOROTHRIX SCHENCKII.....	33
TABELA 5 - DADOS DE ANÁLISE ELEMENTAR DOS COMPLEXOS DE ZN(II) E CU(II) COORDENADOS AO KTZ.....	56
TABELA 6 - ATRIBUIÇÃO DAS BANDAS APRESENTADAS PELOS COMPLEXOS METÁLICOS DE ZN(II) E CU(II) NOS ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VISÍVEL, EM DMSO	57
TABELA 7 - ATRIBUIÇÕES DAS BANDAS (EM CM^{-1}) NOS ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DOS COMPOSTOS C1-C6.....	59
TABELA 8 - DADOS DE ANÁLISE ELEMENTAR DOS COMPLEXOS DE ZN(II) E CU(II) COORDENADOS AO CTZ.	68
TABELA 9 - ATRIBUIÇÃO DAS BANDAS APRESENTADAS PELOS COMPLEXOS METÁLICOS M-CTZ EM N-OCTANOL.....	69
TABELA 10 - ATRIBUIÇÕES DAS BANDAS (EM CM^{-1}) NOS ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DOS COMPOSTOS C7-C12.	71
TABELA 11 - PARÂMETROS GEOMÉTRICOS SELECIONADOS PARA O COMPOSTO C7.....	74
TABELA 12 - DISTÂNCIAS E ÂNGULOS DE LIGAÇÕES PARA O COMPOSTO C10.....	76
TABELA 13 - DADOS DE ANÁLISE ELEMENTAR DOS COMPLEXOS DE ZN(II) E CU(II) COORDENADOS AO ITZ	82
TABELA 14 - ATRIBUIÇÃO DAS BANDAS APRESENTADAS PELOS COMPLEXOS METÁLICOS M-ITZ EM N-OCTANOL.....	83
TABELA 15 - ATRIBUIÇÕES DAS BANDAS (EM CM^{-1}) NOS ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DOS COMPLEXOS DE ZN(II) E CU(II) COORDENADOS AO ITZ	85
TABELA 16 - PARÂMETROS GEOMÉTRICOS SELECIONADOS PARA O COMPOSTO C20.....	94
TABELA 17 - PARÂMETROS GEOMÉTRICOS SELECIONADOS PARA OS COMPOSTOS C22	99

TABELA 18 - ATRIBUIÇÕES DAS BANDAS (EM CM ⁻¹) NOS ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DOS POLÍMEROS DE ZN(II) E CU(II) COORDENADOS AO FLZ	101
TABELA 19 - PARÂMETROS GEOMÉTRICOS SELECIONADOS PARA OS COMPOSTOS.....	102
TABELA 20 - PARÂMETROS GEOMÉTRICOS SELECIONADOS PARA OS COMPOSTOS C24	103
TABELA 21 - DADOS DE ANÁLISE ELEMENTAR DOS POLÍMEROS DE COORDENAÇÃO DE ZN(II) E CU(II) COORDENADOS AO FLZ	104
TABELA 22 - DADOS DAS TITULAÇÕES: CONSTANTES DE INTERAÇÃO K _B (L.MOL ⁻¹), COMPRIMENTO DE ONDA (NM), HIPOCROMISMO (%).	108
TABELA 23 - VALORES DOS COEFICIENTES DE PARTIÇÃO (LOGP).	111
TABELA 24 - EFEITOS ANTIPROLIFERATIVOS EM AMASTIGOTAS INTRACELULARES LEISHMANIA AMAZONENSIS. ^A	113
TABELA 25 - EFEITO ANTI-SPOROTHRIX SPP. E ATIVIDADE HEMOLÍTICA (HA ₅₀) DOS COMPLEXOS ZN(OH) ₂ (ITZ) ₂ (C13) E ZNCL ₂ (ITZ) ₂ (C14)	116

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CHN	Carbono, hidrogênio e nitrogênio
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DRX	Difração de raio X
h	Hora
HA	Atividade Hemolítica
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
IC ₅₀	Metade da concentração inibitória máxima
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
m/z	Massa/carga
MeOH	Metanol
MHz	Mega-Hertz
MFC	Concentração fungicida mínima
MIC	Concentração inibitória mínima
nM	nanomolar
OMS	Organização Mundial de Saúde
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
qui	Quinteto
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Simpleto
SI	Índice de seletividade
t	Triplete
μM	Micromolar
δ	Deslocamento químico
UV-Vis	Ultravioleta – Visível

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	LEISHMANIOSE.....	21
1.2	ESPOROTRICOSE	24
1.3	COMPLEXOS METÁLICOS EM DOENÇAS NEGLIGENCIADAS	25
1.4	DNA COMO ALVO DE COMPLEXOS METÁLICOS	33
2	OBJETIVOS	37
3	PARTE EXPERIMENTAL	38
3.1	INSTRUMENTAÇÃO	38
3.1.1	Análise elementar	38
3.1.2	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)	38
3.1.3	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)	38
3.1.4	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV)	38
3.1.5	Difração de raios-x	39
3.1.6	Espectrometria de massas por ionização eletrospray (ESI-MS)	39
3.1.7	Materiais e reagentes	39
3.2	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS METÁLICOS	39
3.2.1	Complexos metálicos contendo como ligante KTZ	40
3.2.1.1	[Zn(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ (KTZ) ₂].H ₂ O (C1).....	40
3.2.1.2	[ZnCl ₂ (KTZ) ₂] (C2).....	41
3.2.1.3	[Zn(NO ₃) ₂ (KTZ) ₂].H ₂ O (C3).....	41
3.2.1.4	[Cu(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ (KTZ) ₂].H ₂ O (C4)	42
3.2.1.5	[CuCl ₂ (KTZ) ₂].3H ₂ O (C5).....	42
3.2.1.6	[Cu(NO ₃) ₂ (KTZ) ₂].2H ₂ O (C6).....	42
3.2.2	Complexos metálicos contendo como ligante o clotrimazol (CTZ)	43
3.2.2.1	[Zn(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ (CTZ) ₂].4H ₂ O (C7).....	43
3.2.2.2	[ZnCl ₂ (CTZ) ₂] (C8).....	43
3.2.2.3	[Zn(NO ₃) ₂ (CTZ) ₂].4H ₂ O (C9)	44
3.2.2.4	[Cu(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ (CTZ) ₂].H ₂ O (C10).....	44
3.2.2.5	[CuCl ₂ (CTZ) ₂].2H ₂ O (C11).....	44
3.2.2.6	[Cu(NO ₃) ₂ (CTZ) ₂].3H ₂ O (C12).....	44

3.2.3	Complexos metálicos contendo como ligante o itraconazol (ITZ)	45
3.2.3.1	[Zn(OH) ₂ (ITZ) ₂].H ₂ O (C13).....	45
3.2.3.2	[ZnCl ₂ (ITZ) ₂].3H ₂ O (C14)	45
3.2.3.3	[Zn(NO ₃) ₂ (ITZ) ₂].C ₄ H ₁₀ O (C15)	46
3.2.3.4	[Cu(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ (ITZ) ₂]. C ₄ H ₁₀ O (C16).....	47
3.2.3.5	[CuCl ₂ (ITZ) ₂].5H ₂ O (C17)	47
3.2.3.6	[Cu(NO ₃) ₂ (ITZ) ₂].3H ₂ O.C ₄ H ₁₀ O (C18).....	47
3.2.4	Complexos metálicos contendo como ligante o fluconazol (FLZ)	47
3.2.4.1	{[Zn(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ (FLZ) ₂].3H ₂ O.0.5C ₄ H ₁₀ O}n (C19).....	48
3.2.4.2	{[ZnCl ₂ (FLZ) ₂].H ₂ O.0.5C ₄ H ₁₀ O} (C20).....	48
3.2.4.3	{[Zn(NO ₃) ₂ (C ₁₃ H ₁₂ F ₂ N ₆ O) ₂]}n (C21).....	48
3.2.4.5	{[Cu(FLZ) ₄ Cl ₂]}n (C23)	49
3.2.4.6	{[Cu(NO ₃) ₂ (C ₁₃ H ₁₂ F ₂ N ₆ O) ₂]}n (C24)	49
3.3.1	Titulações espectrofotométricas	50
3.3.2	Viscosidade	50
3.4	ESTUDOS DE LIPOFILICIDADE.....	51
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
4.1	COMPLEXOS METÁLICOS COM FÓRMULA GERAL [M(KTZ) ₂ X ₂] (C1-C6), (M = Zn(II) ou Cu(II) e X = OAc ⁻ , NO ₃ ⁻ , Cl ⁻).....	52
4.2.	COMPLEXOS METÁLICOS COM FÓRMULA GERAL [M(CTZ) ₂ X ₂] (C7-C12), (M = Zn(II) ou Cu(II) e X = OAc ⁻ , NO ₃ ⁻ , Cl ⁻).....	64
4.3	COMPLEXOS METÁLICOS COM FÓRMULA GERAL [M(ITZ) ₂ X ₂] (C13-C18)), (M = Zn(II) ou Cu(II) e X = HO ⁻ , CH ₃ COO ⁻ , NO ₃ ⁻ , Cl ⁻).....	78
4.4	POLÍMEROS DE COORDENAÇÃO DO TIPO [M(FLZ) _n X _m] (C19-C24)), (M = Zn(II) ou Cu(II) e X = OAc ⁻ , NO ₃ ⁻ , Cl ⁻)	90
4.5	ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM DNA	106
4.5.1	Titulação espectrofotométricas	106
4.5.2	Viscosidade	109
4.6	ESTUDOS DE LIPOFILICIDADE.....	110
5	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	117
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	118
	APÊNDICE A - ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹H E ¹³C	122
	APÊNDICE B - ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	130

APÊNDICE C - ESPECTROS NA REGIÃO DO UV-VIS.	138
APÊNDICE D - ESPECTROS DE MASSAS.	144
APENDICE E – DIFRAÇÃO DE RAIOS-X.....	150

1 INTRODUÇÃO

Neste trabalho serão abordadas duas doenças negligenciadas: a leishmaniose e a esporotricose.

1.1 LEISHMANIOSE

A leishmaniose é uma doença parasitária causada pelo parasita do gênero *Leishmania* e transmitida pelas fêmeas dos mosquitos dos gêneros *Phlebotomus* e *Lutzomyia*. Em muitas partes do mundo é uma doença endêmica, chegando a ser considerada como a segunda mais letal, atrás somente da malária, e causando significativa morbidade e mortalidade na Ásia, África, América Latina e regiões mediterrâneas (ONG *et al.*, 2019).

Em humanos, mais de 20 gêneros do parasita são responsáveis pelas manifestações clínicas variadas de leishmaniose dentre as quais podem-se destacar três formas principais da doença: a leishmaniose cutânea (LC), a mucocutânea (LM), e a visceral (LV), sendo a última a mais letal (ONG *et al.*, 2018). Dados recentes revelam que a LV é endêmica em mais de 80 países, colocando mais de 616 milhões de pessoas em risco e apresentando aproximadamente 300.000 novos casos e mais de 20.000 mortes anualmente (OMS, 2017). Especificamente no Brasil, foram reportados 12.690 casos de leishmaniose cutânea e mucocutânea em 2016, sendo o país responsável por cerca de 96% dos casos de LV (OMS, 2017).

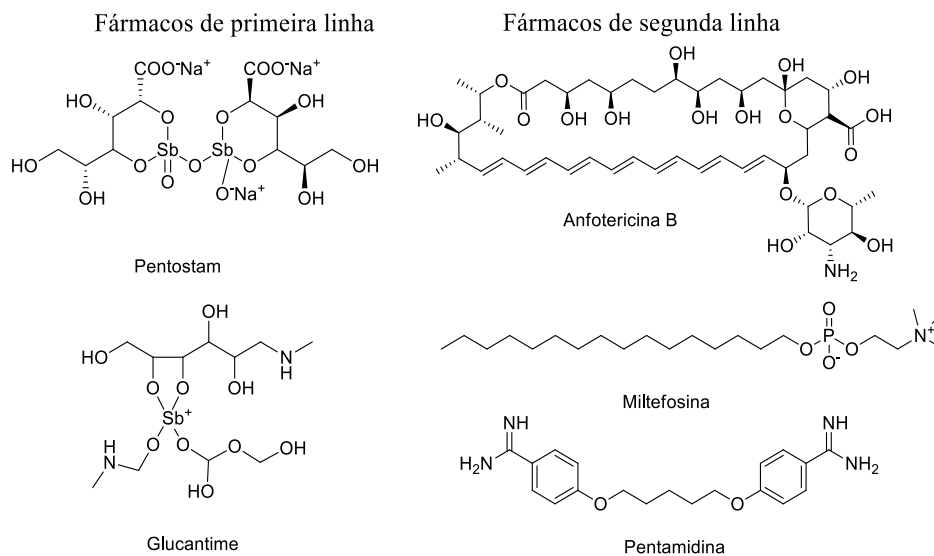
Os protozoários do gênero *Leishmania* possuem características dimórficas, alternando entre a forma flagelada promastigota e a forma amastigota intracelular, com ausência de flagelo. Para que seu ciclo de vida se complete é necessário que haja dois hospedeiros, um invertebrado (mosquito) e um hospedeiro vertebrado (mamífero) (SERENO *et al.*, 2007).

Quando o mosquito se alimenta do sangue do hospedeiro, a forma amastigota presente no mamífero infectado se transforma na forma promastigota procíclica no mosquito. Se inicia então a metaciclogênese, na qual outras formas intermediárias se multiplicam por fissão binária e desenvolvem, eventualmente, as formas metacíclicas promastigotas que são infecciosas aos hospedeiros mamíferos. Tais formas são inoculadas pelo vetor (mosquito) durante a alimentação com sangue no futuro hospedeiro mamífero (HANDMAN, 2001). No hospedeiro, as formas promastigotas do parasita invadem células macrófagas e então perdem seu flagelo, transformando-se nas formas amastigotas não flageladas intracelulares. Estas se dividem por fissão binária até que

ocorra a lise celular, liberando as formas amastigotas que irão infectar outras células (HANDMAN, 2001).

Devido à ausência de vacina contra a leishmaniose, a quimioterapia tem sido a única forma de tratamento para esta doença. Dentre os compostos utilizados no tratamento, pode-se destacar os fármacos de primeira linha, baseados em compostos de antimônio (Sb) pentavalentes, como o estibogluconato de sódio (Pentostam), *N*-metilglucamina (Glucantime) e os de segunda linha como a pentamidina, a anfotericina B e a miltefosina (**Figura 1**).

Figura 1 - Estruturas químicas dos compostos de primeira e segunda linha empregados no tratamento da leishmaniose



Fonte: Elaborado pelo autor.

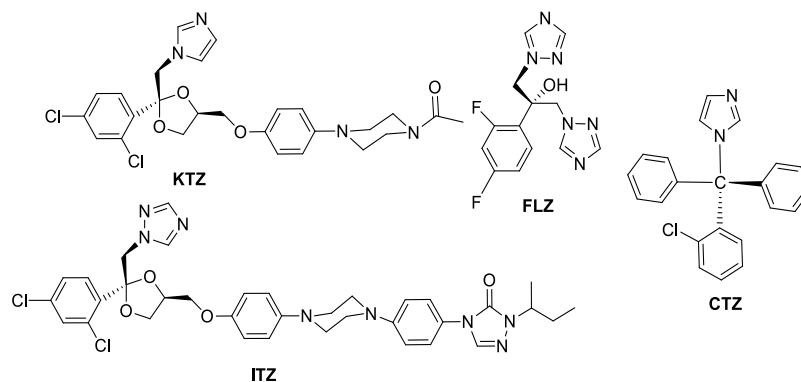
O mecanismo de ação desses fármacos ainda não é bem definido, porém, como há indícios que o Sb (III) é mais potente do que o Sb (V) em amastigotas e promastigotas de pelo menos três espécies de *Leishmania*, sugere-se que a atividade destes compostos esteja atrelada à redução intramacrofágica do Sb (V) ao Sb (III) (RATH *et al.*, 2003). Contudo, embora sejam utilizados mundialmente com sucesso, estes compostos apresentam efeitos colaterais severos como cardiotoxicidade, insuficiência renal reversível, pancreatite, anemia e leucopenia, além da resistência ao antimônio pelo parasita, especialmente nas formas visceral e mucocutânea da leishmaniose (ONG *et al.*, 2019).

Já os compostos de segunda geração, têm sido utilizados para o tratamento das várias formas da doença quando os de primeira geração não surtem efeito (SOTO *et al.*, 2002). A pentamidina é eficaz contra a forma visceral (Calazar) e em casos em que há resistência ao antimônio. Porém, efeitos colaterais como hipoglicemia, hipotensão, alterações cardiológicas,

nefrotoxicidade e até mesmo morte repentina, tornam a utilização desse fármaco limitada. Já a anfotericina B é o composto recomendado no tratamento de segunda linha para a Leishmaniose mucocutânea americana. A administração é feita de forma endovenosa e pode causar nefrotoxicidade, assim como levar à depleção dos níveis de potássio e magnésio no organismo. A miltefosina, uma droga anti-câncer alquilfosfolipídica, é ativa contra *Leishmania spp*, *in vitro* e *in vivo*, e pode vir a ser o primeiro tratamento oral para a leishmaniose visceral, já que todos os fármacos disponíveis devem ser administrados de forma intravenal (RATH *et al.*, 2003).

Devido às dificuldades enfrentadas no tratamento das leishmanioses, tais como a resistência desenvolvida pelo parasita aos fármacos de primeira e segunda linha e os efeitos colaterais severos apresentados pelos pacientes, têm-se buscado alternativas sintéticas para o combate dessa doença, uma vez que também não há uma vacina para a mesma (ROY *et al.*, 2012; DOS REIS, *et al.*, 2016). Dentre elas, podemos destacar os derivados de imidazóis cetoconazol (KTZ) e clotrimazol (CTZ) e triazóis itraconazol (ITZ) e fluconazol (FLZ) (Figura 2) (ONG *et al.*, 2019).

Figura 2 - Estruturas dos fármacos antifúngicos



Fonte: Elaborado pelo autor.

Derivados azólicos são descritos como uma classe de compostos que inibem a enzima C14- α demetilase (CYP51A1), a qual é muito importante e está presente no ciclo da biossíntese de esteróis, tais como o ergosterol, que faz parte da constituição da membrana do parasita do gênero *Leishmania* e alguns fungos, como o *Sporothrix schenckii*, e do colesterol (presente em humanos). (LEPESHEVA AND WATERMAN, 2011). Tal enzima converte o lanosterol (intermediário na biossíntese do ergosterol) a outros intermediários presentes no ciclo de biossíntese do ergosterol, essencial para a sobrevivência do parasita ou fungo. Tal fato tem sido utilizado como ponto chave no desenvolvimento de fármacos com potencial leishmanicida e fungicida (ONG *et al.*, 2019).

1.2 ESPOROTRICOSE

A esporotricose, causada por um fungo termodimórfico do gênero *Sporothrix*, é uma doença cosmopolita, incidente em áreas tropicais e subtropicais. É considerada a micose subcutânea mais frequente na América Latina, com crescente disseminação durante as últimas duas décadas em países como Brasil, Índia, México e Estados Unidos (OROFINO-COSTA *et al.*, 2017; RASAMOELINA *et al.*, 2017). Em 2007, após análise fenotípica e genotípica de diversos tipos de isolados obtidos em diferentes países, foi proposta uma divisão do agente *Sporothrix schenckii* em um conjunto de fungos composto por diferentes espécies patogênicas, sendo a espécie *Sporothrix brasiliensis* responsável pela doença no Brasil (MARIMON *et al.*, 2007).

No Brasil, em especial no estado do Rio de Janeiro, casos de esporotricose humana envolvendo a transmissão da doença através de mordidas e arranhões de gatos infectados têm sido reportados (MARIMON *et al.*, 2007). Nesse estado já foram reportados cerca de 4722 casos suspeitos de esporotricose desde 2015, dos quais 319 ocorreram no primeiro semestre de 2018, com um percentual de confirmação de 68,7 % (ALMEIDA *et al.*, 2018). Além do Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e São Paulo são os estados brasileiros com o maior índice de transmissão da doença, infectando principalmente homens adultos, envolvidos com atividades que facilitam a exposição ao agente etiológico, como trabalhadores rurais (CHAKRABARTI *et al.*, 2014).

O fungo causador da esporotricose pode se apresentar de duas formas em seu ciclo de vida: micelial (de filamentos) e levedura (parasitária). Na forma micelial, o fungo se encontra na natureza, no solo rico em material orgânico, em espinhos de arbustos, árvores e vegetação em decomposição. Já em forma de levedura (forma infecciosa), o mesmo pode parasitar o homem e animais. Geralmente a contaminação pelo fungo se dá através de um trauma causado por acidentes com espinhos, palha, lascas de madeira, contato com vegetais em estado de decomposição, arranhadura ou mordedura de animais infectados, sendo o gato o seu principal transmissor (BRASIL, 2018).

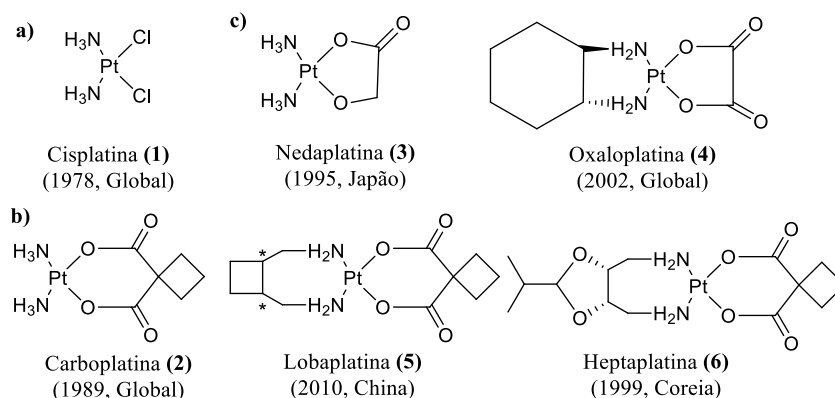
Para o tratamento da esporotricose humana, temos disponíveis o itraconazol (**Figura 2**), o iodeto de potássio e o complexo lipídico de anfotericina B (**Figura 1**). No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS), por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde, oferece gratuitamente o itraconazol e o complexo lipídico de anfotericina B para o tratamento da esporotricose humana, que pode levar de três a seis meses ou até um ano, dependendo do paciente (RASAMOELINA *et al.*, 2017). Embora exista tratamento para essa micose, os

fármacos utilizados apresentam significantes efeitos colaterais e, em alguns casos isolados, pacientes têm mostrado baixa sensibilidade ao itraconazol (KAUFFMAN *et al.*, 2007). Dessa forma, busca-se com urgência fármacos antifúngicos mais efetivos contra esse agente etiológico.

1.3 COMPLEXOS METÁLICOS EM DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

Complexos metálicos vêm sendo largamente utilizados no diagnóstico e no tratamento de diversas doenças devido às suas propriedades medicinais. A diversidade desses compostos inorgânicos, assim como suas aplicações na área medicinal abrange, por exemplo, o tratamento de doenças como o câncer e a artrite (LAZAREVIĆ *et al.*, 2017). Como exemplo, temos a cisplatina (**Figura 3a**), que é um fármaco bem sucedido utilizado no combate ao câncer, porém o mesmo apresenta diversos efeitos colaterais o que levou, posteriormente, ao desenvolvimento de complexos metálicos derivados da cisplatina, denominados fármacos de segunda e terceira gerações (**Figuras 3b e 3c**), mais eficazes e menos tóxicos, que foram aprovados para uso clínico (FARRELL *et al.*, 2015).

Figura 3 - Estruturas da cisplatina (a), e os derivados de segunda (b) e terceira geração (c)

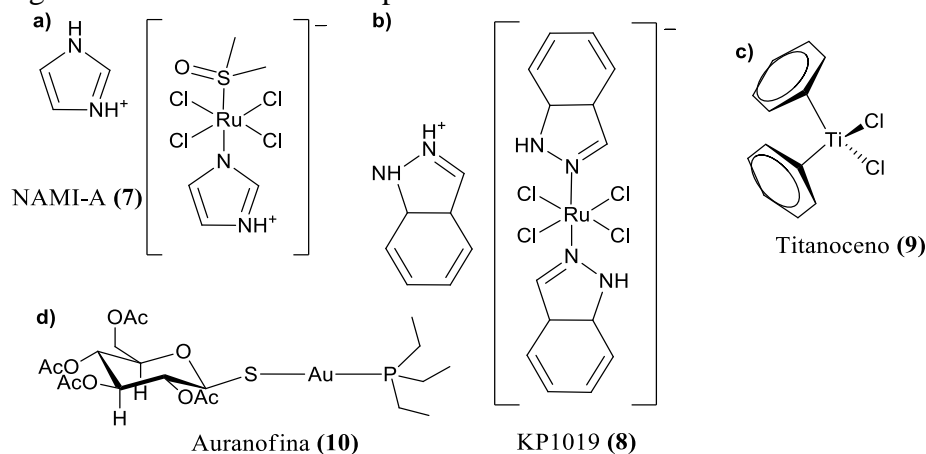


Fonte: Elaborado pelo autor.

Com o sucesso da cisplatina e suas gerações no tratamento de diversos tipos de câncer, despertou-se o interesse no desenvolvimento de outros metalofármacos utilizando diferentes metais de transição. Complexos de rutênio e titânio, tais como NAMI-A e KP1019 (**Figura 4a e 4b**, respectivamente), titanoceno (**Figura 4c**) são exemplos de compostos de coordenação que chegaram a testes clínicos como candidatos a drogas antitumorais, embora não tenham sido comercializados como fármacos anticancerígenos. A auranofina (**Figura 4d**) é um fármaco

importante utilizado no tratamento de artrite reumatoide, porém apresentou atividade anticâncer e também se encontra em testes clínicos (MELÉNDEZ *et al.*, 2002; WEE AND DYSON, 2006; Cini, *et al.*, 2017, YEO *et al.*, 2018).

Figura 4 - Estruturas dos complexos metálicos em fase clínica em câncer



Fonte: Elaborado pelo autor.

Embora as pesquisas relacionadas à busca de novas formas de tratamento para as doenças previamente mencionadas estejam avançadas, sabe-se que o uso de metalofármacos como agentes antiparasitários e antifúngicos tem sido pouco explorado e há uma urgência por novas alternativas que não sejam tóxicas e que sejam eficazes no combate a parasitas e fungos (ONG *et al.*, 2019).

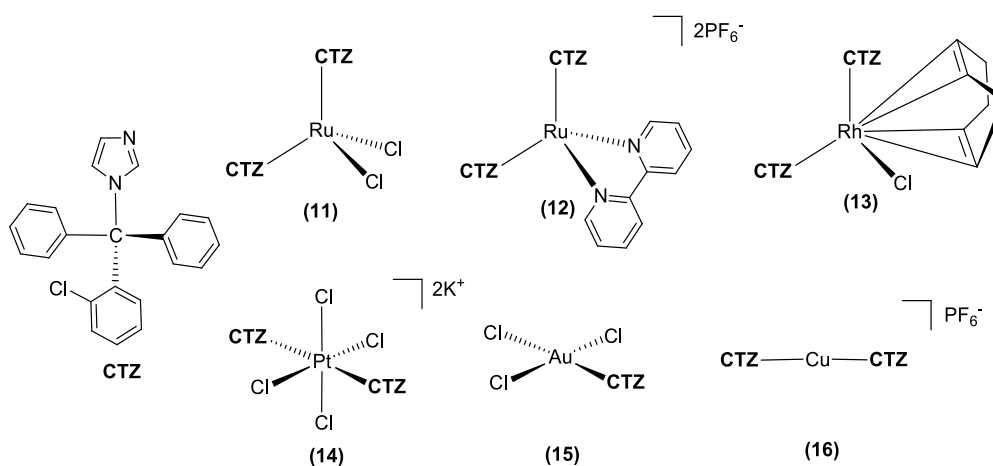
Nesse contexto, utilizando-se do conceito de sinergismo metal-fármaco, onde um fármaco orgânico com propriedades medicinais já conhecidas se coordena a um centro metálico, pode-se obter um complexo metálico com atividade biológica potencializada. Além disso, espera-se também que haja uma diminuição da toxicidade do fármaco, já que este parâmetro está relacionado com o fato de se utilizarem concentrações menores em comparação como o fármaco orgânico (NAVARRO *et al.*, 2009).

Sabe-se que a inibição da biossíntese do ergosterol é um importante alvo no desenvolvimento de fármacos leishmanicidas e antifúngicos, como cetoconazol (**KTZ**), clotrimazol (**CTZ**), itraconazol (**ITZ**) e fluconazol (**FLZ**). Com isso, e baseando-se no sinergismo metal-fármaco, Sanchez-Delgado e colaboradores (1997) foram os pioneiros no desenvolvimento de uma série de compostos contendo metais de transição, como rutênio, cobre, ouro, platina e ródio coordenados a **KTZ** e **CTZ** (ONG *et al.*, 2019).

O primeiro complexo metálico do tipo M-**CTZ** reportado foi o complexo de rutênio $[\text{Ru}(\text{CTZ})_2\text{Cl}_2]$. Comparado com o ligante **CTZ** livre, o mesmo apresentou inibição de 100 % no crescimento da forma epimastigota do *Trypanosoma cruzi* a uma concentração de 10 μM . Além

disso, os valores de IC_{50} também foram calculados, sendo $0,1 \mu\text{M}$ e $1 \mu\text{M}$ para $[\text{Ru}(\text{CTZ})_2\text{Cl}_2]$ e **CTZ**, respectivamente, o que confirma que após a coordenação, o complexo metálico contendo **CTZ** apresentou atividade superior a do ligante livre. Além disso, em estudos posteriores, foi relatada a síntese de uma série de complexos metálicos do tipo **M-CTZ** ($\text{M} = \text{Ru}, \text{Rh}, \text{Cu}, \text{Pt}, \text{Au}$ e Os) (**Figura 5**) (ONG *et al.*, 2019).

Figura 5 - Estrutura dos complexos do tipo **M-CTZ**



Fonte: Elaborado pelo autor.

Os compostos **11-16** foram testados e observou-se que todos foram ativos a uma concentração de $10 \mu\text{M}$, porém nenhum deles apresentou atividade superior à do composto **11** (**Tabela 1**) (SÁNCHEZ-DELGADO *et al.*, 1997).

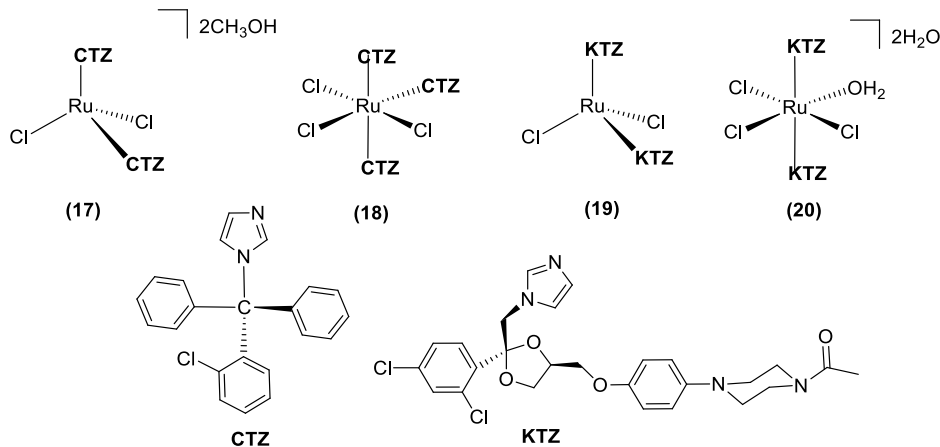
Tabela 1 - Efeito do **CTZ** e complexos **M-CTZ** no crescimento das formas epimastigotas do *T. cruzi* a uma concentração de $10 \mu\text{M}$

Composto	% inibição
CTZ	58
RuCl₂(CTZ)₂ (11)	100
[Ru(bipy)(CTZ)₂]⁺² (12)	50
RhCl(COD)(CTZ)₂ (13)	62
[PtCl₄(CTZ)₂]⁻² (14)	50
AuCl₃(CTZ) (15)	60
[Cu(CTZ)₂]⁺ (16)	54

Fonte: (SÁNCHEZ-DELGADO *et al.*, 1997)

Visto que alguns dos complexos metálicos do tipo M-CTZ acima mencionados apresentaram atividade superior à do ligante livre, Navarro e colaboradores (2000) sintetizaram uma série de complexos de rutênio (II) e rutênio (III) coordenados ao **KTZ** e **CTZ** (**Figura 6**).

Figura 6 - Estrutura dos complexos do tipo M-**KTZ** e M-**CTZ** em que os ligantes se coordenam através do nitrogênio do imidazol



Fonte: Elaborado pelo autor.

Esses complexos metálicos foram testados na concentração de $1 \mu M$ em células epimastigotas do *T. cruzi* e apresentaram valores de porcentagem de inibição do crescimento dessa forma do parasita superiores à do **KTZ** (20,3%) e **CTZ** (62,8%) livres (NAVARRO *et al.*, 2000).

Na **Tabela 2**, encontram-se os valores das porcentagens de inibição do parasita pelos complexos metálicos de rutênio (17-20). Quando comparados com os valores obtidos para os ligantes **KTZ** e **CTZ** livres, observa-se que todos os complexos metálicos foram mais ativos, o que evidencia mais uma vez, que após a coordenação, ocorre um aumento da atividade antiparasitária do ligante, devido ao efeito sinérgico.

Tabela 2 - Efeito do **KTZ** e **CTZ**, e seus complexos de Ru na proliferação das formas epimastigotas do *T. cruzi* a uma concentração de $1 \mu M$

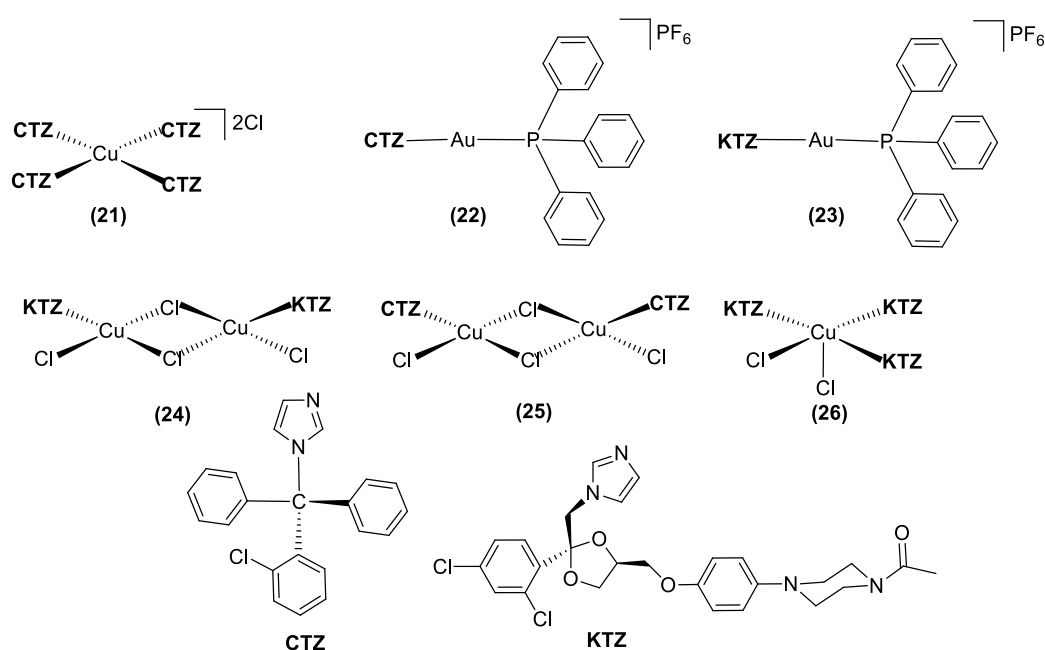
Composto	% inibição
KTZ	20,3
CTZ	60,8
RuCl₂(CTZ)₂ (17)	82,4
RuCl₃(CTZ)₃ (18)	65,9
RuCl₂(KTZ)₂ (19)	73
RuCl₃(KTZ)₂ (20)	70,3

Fonte: (NAVARRO *et al.*, 2000)

Nota-se também que o rutênio nesses complexos metálicos apresenta estados de oxidação (+2 e +3), porém não é possível correlacionar a atividade desses complexos utilizando-se o estado de oxidação como parâmetro. Entretanto, nota-se uma diferença significativa ao se comparar com a inibição causada pelos ligantes livres, em que é notável o aumento da inibição pelos complexos de rutênio contendo **KTZ** em comparação com os complexos de rutênio contendo **CTZ**. Embora todos os complexos de rutênio apresentaram porcentagem de inibição superior a dos ligantes livres, nenhum deles demonstrou valor de inibição superior ao do complexo **17**.

Outros metais como Cu e Au também foram utilizados na síntese de uma nova série de complexos metálicos do tipo M-**KTZ** e M-**CTZ** (**Figura 7**) por Navarro e colaboradores (2001).

Figura 7 - Estruturas dos complexos do tipo de Cu(II) e Au(I) coordenados ao **KTZ** e **CTZ**



Fonte: Elaborado pelo autor.

Na **tabela 3**, encontram-se as taxas de inibição do crescimento das formas epimastigotas do *T. cruzi* pelo **KTZ** e **CTZ** e também pelos seus complexos de Cu(II) e Au(I) (**21-26**) a uma concentração de 1µM. Ao observar esses valores, percebe-se que todos os complexos metálicos testados foram capazes de inibir de forma significativa a proliferação do parasita e, ao comparar esses valores com aqueles apresentados pelos ligantes livres, nota-se que todos os complexos metálicos foram bem mais ativos. Percebe-se também que o **KTZ** livre apresentou 0% de inibição

do crescimento do parasita, enquanto seus complexos metálicos foram os que apresentaram valores superiores de inibição do crescimento desse agente etiológico (NAVARRO *et al.*, 2001).

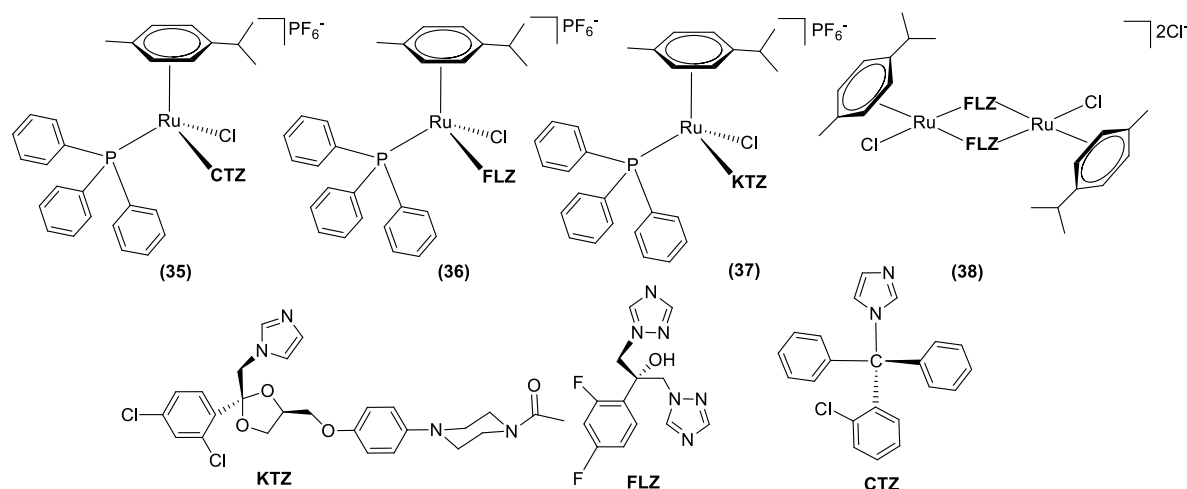
Tabela 3 - Efeito do **KTZ** e **CTZ**, e seus complexos de Cu e Au contra proliferação das formas epimastigotas do *T. cruzi* a uma concentração de 1 μ M

Composto	% inibição
KTZ	0
CTZ	39
[Cu(CTZ)₄]⁺² (21)	66
[Au(PPh₃)(CTZ)]⁺ (22)	66
[Au(PPh₃)(KTZ)]⁺ (23)	71
[CuCl₂(KTZ)]₂ (24)	69
[CuCl₂(KTZ)]₂ (25)	67
[CuCl₂(KTZ)₃] (26)	73

Fonte: (NAVARRO *et al.*, 2001).

Complexos metálicos do tipo rutênio-arenos contendo **KTZ**, **CTZ** e **FLZ** (**Figura 8**) com atividade antitumoral e leishmanicida foram sintetizados por Navarro e colaboradores (2016). Em ensaios envolvendo competição com brometo de etídio, forte intercalador, foi verificada que a fluorescência diminuía com a adição do complexo metálico ao DNA contendo o intercalador. Tal experimento foi essencial para demonstrar que esses complexos interagem com o DNA pelos sulcos. Pelos ensaios de corrida eletroforética, não eram observadas manchas que indicassem interação covalente entre complexo metálico-DNA. Para confirmar tal informação, foram feitos experimentos envolvendo a reação dos complexos metálicos com uma base nitrogenada (guanosina) que foram analisados por experimentos de ressonância magnética nuclear (RMN), nos quais sugeriu-se que os complexos metálicos não se ligam de forma covalente com o DNA (COLINA-VEGAS *et al.*, 2018).

Figura 8 - Estruturas químicas de complexos metálicos rutênio-areno contendo ligantes imidazólicos



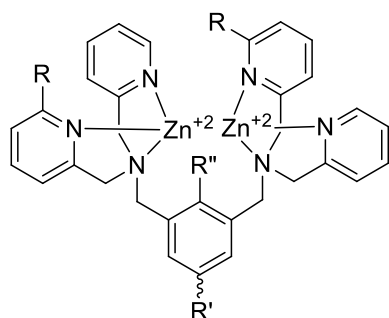
Fonte: Elaborado pelo autor.

Como visto anteriormente, o cobre tem sido muito explorado na tentativa de se obter alternativas no tratamento de doenças parasitárias. Esse metal, assim como o zinco, é considerado endógeno, ou seja, já está em diversas biomoléculas, como proteínas no corpo humano e é essencial para a manutenção da vida, além de ser um metal mais barato e menos tóxico do que o rutênio ou o ouro (BARAN *et al.*, 2005; ADHIKARI *et al.*, 2017; GISSOT *et al.*, 2017; MOKHTARUDDIN *et al.*, 2017; NAVARRO *et al.*, 2001, 2003, 2005, 2008).

Até onde se sabe, o zinco não tem sido muito explorado no desenvolvimento de metalofármacos com atividade antiparasitária ou antifúngica, entretanto, alguns autores tem trabalhado na síntese de complexos metálicos de zinco(II) coordenados a outros ligantes diferentes dos fármacos azólicos já mencionados e apresentaram resultados interessantes em parasitas (ONG *et al.*, 2019).

Rice e colaboradores (2016) sintetizaram uma série de oito complexos catiônicos de Zn(II) contendo dipolilamina (DPA), denominados ZnDPA, que foram testados *in vitro* em células promastigotas e amastigotas do *Leishmania major* e em células de mamíferos (**Figura 9**). Não se sabe exatamente o mecanismo de ação desses complexos metálicos, porém, sugere-se que eles agem na ruptura da membrana do parasita ou na alteração da concentração de cátions metálicos dentro do citosol. Todos eles foram ativos contra o parasita apresentando valores de concentração na qual 50% do fármaco atinge sua resposta máxima (EC₅₀) entre 12,7 e 0,3 μ M além de não apresentarem efeito tóxico às células de mamíferos (RICE *et al.*, 2016).

Figura 9 - Estrutura química genérica dos complexos do tipo ZnDPA testados em *L. Major*

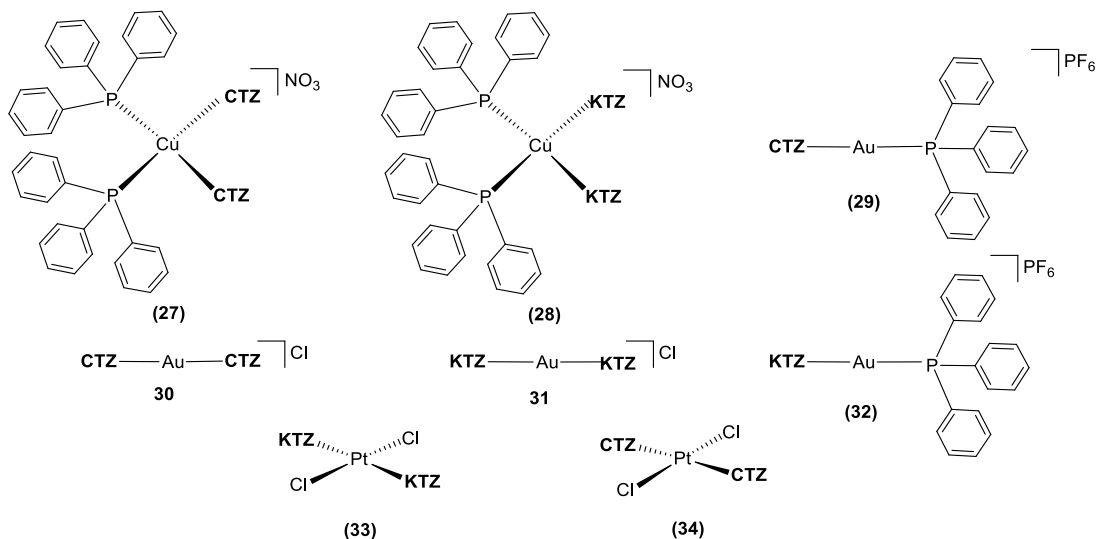


- 39:** R = R' = R'' = H
40: R = NH(CO)NHCH₂CH₂CH₂CH₃, R' = R'' = H
41: R = NH(CO)NHCH₂CH₂(4F,C₆H₄), R' = R'' = H
42: R = R'' = H, R' = O(CH₂)₄NH₂
43: R = NH(CO)NHCH₂CH₂CH₂CH₃, R' = O(CH₂)₄NH₂, R'' = H
44: R = NH(CO)NHCH₂CH₂(4F,C₆H₄), R' = O(CH₂)₄NH₂, R'' = H
45: R = H, R' = CH₃, R'' = O⁻
46: R = H, R' = C(CH₂)(BocNH)C(O)(OCH₃), R'' = O⁻

Fonte: Elaborado pelo autor.

Baseando-se nas informações mencionadas previamente, os compostos do tipo metal-azol apresentam grande potencial na elaboração de novas alternativas quimioterápicas. Sabe-se que o sinergismo metal-fármaco não tem sido muito explorado no que se diz respeito à esporotricose. Com isso, Navarro e colaboradores (2018) sintetizaram uma série de complexos metálicos de Cu, Au e Pt coordenados ao **KTZ** e **CTZ** (**Figura 10**) que foram testados contra o fungo causador da esporotricose, apresentando resultados promissores (GAGINI *et al.*, 2018).

Figura 10 - Estrutura dos complexos do tipo M-KTZ, M-CTZ testados em esporotricose



Fonte: Elaborado pelo autor.

Todos os complexos metálicos acima mencionados foram mais ativos que os ligantes **KTZ** e **CTZ** livres (**Tabela 4**). Além do mais, o complexo **31** foi aquele que apresentou melhor atividade com valores de concentração inibitória mínima (MIC) e concentração fungicida mínima (MFC) de 0,2 nM e 1 nM respectivamente, comparados com do ligante KTZ livre (MIC = 0,9 nM e MFC > 40 nM), sendo capaz também de inibir o fungo em concentrações

inferiores a do composto de referência Itraconazol (MIC = 1 nM e MFC = 5 nM). Com isso, pode-se observar que após a coordenação desses ligantes com um centro metálico, houve uma melhora na atividade antifúngica, que pode ser atribuída ao efeito sinérgico metal-fármaco.

Tabela 4: Atividade antifúngica dos azóis (KTZ, CTZ e ITZ) e complexos do tipo metal-azóis contra *Sporothrix schenckii*

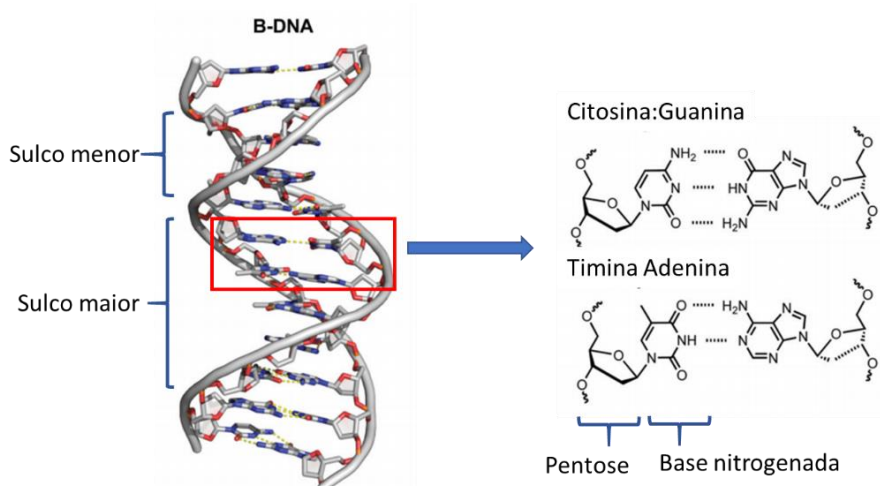
Composto	MIC (nM)	MFC (nM)
KTZ	0,9	>40
CTZ	5	20
ITZ	1	5
[Cu(PPh ₃) ₂ (CTZ) ₂] ⁺ (27)	2	4
[Cu(PPh ₃) ₂ (KTZ) ₂] ⁺ (28)	2	10
[Au(PPh ₃)(CTZ)] ⁺ (29)	1	1
[Au(CTZ) ₂] ⁺ (30)	3	10
[Au(KTZ) ₂] ⁺ (31)	5	>20
[Au(PPh ₃)(KTZ)] ⁺ (32)	0,2	1
<i>trans</i> -[PtCl ₂ (KTZ) ₂] (33)	3	>10
<i>trans</i> -[PtCl ₂ (CTZ) ₂] (34)	>10	>10

Fonte: (GAGINI *et al.*, 2018)

1.4 DNA COMO ALVO DE COMPLEXOS METÁLICOS

O ácido desoxirribonucleico (DNA) é um biopolímero linear composto por nucleotídeos unidos por ligações fosfodiéster (**Figura 11**).

Figura 11 - Modelo da estrutura do DNA

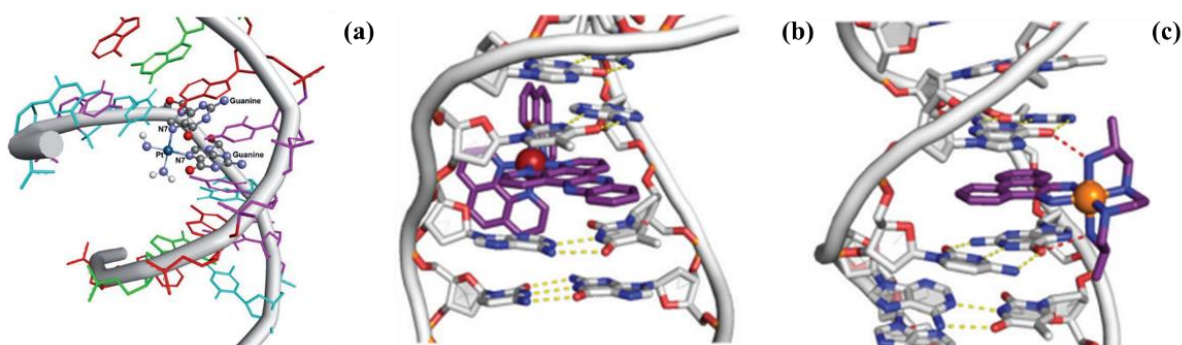


Fonte: Elaborado pelo autor.

A cadeia de açúcar-fosfato aniônica é hidrofílica e permanece em contato com a solução aquosa do meio intracelular, enquanto as bases nitrogenadas, que são planas e mais hidrofóbicas, orientam-se para o interior. A orientação das ligações no DNA faz com que se formem duas cavidades (sulcos), ditas maior e menor. O DNA é responsável por estocar na célula toda a informação genética e transmiti-la sobre o funcionamento e a síntese de proteínas necessárias para o funcionamento e sobrevivência de um organismo (BARRA AND NETTO, 2015; KELLETT *et al.*, 2019).

Como pode ser observado na Figura anterior, o DNA apresenta uma estrutura química muito rica que permite diversos tipos de interação entre complexos metálicos. Basicamente, essas interações podem ser do tipo reversível, irreversível ou as duas. Na maioria dos casos, as interações irreversíveis são aquelas onde há ligação covalente entre o complexo metálico como exemplo, podemos citar a cisplatina, que no meio intracelular sofre hidrólise, perdendo um ou dois cloretos, o que possibilita que o centro metálico se ligue diretamente ao DNA (**Figura 12a**) (KELLAND, 2007). Já as interações reversíveis podem ser resumidas em interações por intercalação (**Figura 12b**), onde uma molécula aromática é inserida entre os pares de bases consecutivas do DNA, estabilizados por ligações de hidrogênio, forças eletrostáticas e hidrofóbicas e, principalmente, interações de empilhamento π entre esses grupos e o agente intercalador; por interações eletrostáticas entre o complexo carregado positivamente e os grupos fosfato carregados negativamente; ou por meio de interação por inserção, onde o complexo metálico desloca e substitui uma região do DNA (**Figura 12c**) (BARRA AND NETTO, 2015; KELLETT *et al.*, 2019).

Figura 12 - a) cisplatina ligada covalentemente ao DNA, (b) intercalação do Δ -[Ru(phen)₂(dppz)]²⁺ e (c) inserção e intercalação do Δ - α -[Rh{(R,R)-Me₂trien}phi]³⁺ com o DNA

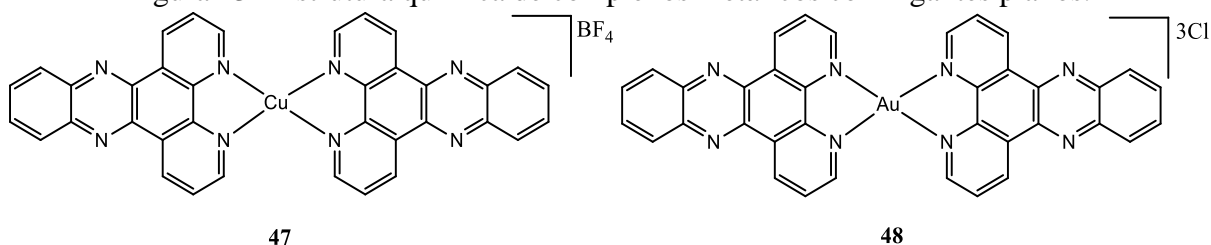


Fonte: (GARCÍA-RAMOS *et al.*, 2013; KELLETT *et al.*, 2019)

Com isso, os estudos de interação de complexos metálicos com o DNA se fazem de grande importância para se elucidar os tipos de ligação que esses metalofármacos podem apresentar com essa macromolécula. Estes estudos podem ser feitos utilizando-se diversas técnicas espectroscópicas e analíticas, entre as quais se destacam as titulações espectrofotométricas, nas quais é possível verificar a presença de interações reversíveis com o DNA utilizando-se titulações espectrofotométricas por UV-Vis ou titulações por fluorescência; medidas de viscosidade, nas quais se observa um aumento da viscosidade do DNA na presença de intercaladores; determinação de interações covalentes por absorção atômica, onde é possível detectar a presença do metal ligado covalentemente ao DNA, e ensaios de corrida eletroforética com DNA plasmidial, onde é possível detectar interações covalentes e intercalativas, entre outras (BARRA AND NETTO, 2015).

Navarro e colaboradores (2016) sintetizaram complexos metálicos com ligantes planos como a dipiridoferezina (dppz), coordenados ao cobre (I) e Au(III), que apresentaram forte interação com o DNA por intercalação, comprovada por ensaios de viscosidade, onde foi observado o aumento da viscosidade. (NAVARRO, VISBAL 2016). O composto $[\text{Cu}(\text{dppz})_2](\text{PF}_6)$ (**47**) (**Figura 13**) apresentou efeitos antiproliferativos na ordem de nanomolar, ($\text{IC}_7 = 4,1 \text{ nM}$), enquanto que uma concentração de 41 nM induziu em 30% a mortalidade (LD_{30}) contra *Leishmania mexicana*. Já o dppz sozinho foi capaz de reduzir o crescimento do parasita em apenas 25% (IC_{50}) a uma concentração 243 vezes maior que a do composto **47**. De maneira similar, o complexo $[\text{Au}(\text{dppz})_2]\text{Cl}_3$ (**48**) apresentou uma concentração inibitória mínima (MIC) de 3,4 nM e doses letais (LD_{26}) de 17 nM por 48h (ONG *et al.*, 2019).

Figura 13 - Estrutura química de complexos metálicos com ligantes planos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Com base nos resultados obtidos por vários grupos de pesquisa utilizando-se complexos metálicos coordenados a ligantes azólicos como potenciais agentes antiparasitários e antifúngicos, visa-se, neste trabalho, obter moléculas que sejam mais efetivas, baratas e que sejam menos tóxicas. Portanto, busca-se explorar íons metálicos tais como cobre(II) e zinco(II) a partir de sais desses

metais contendo cloretos, nitratos e acetatos como contra-íons, uma vez que são metais considerados endógenos, ou seja, já estão presentes em diversas biomoléculas no corpo humano e por serem essenciais para a manutenção da vida. (BARAN *et al.*, 2005; ADHIKARI *et al.*, 2017; GISSOT *et al.*, 2017; MOKHTARUDDIN *et al.*, 2017; NAVARRO *et al.*, 2001, 2003, 2005, 2008; VILLARREAL *et al.*, 2017). Além disso, pretende-se avaliar o DNA como alvo desses complexos metálicos, determinar suas lipofilicidades e avaliar suas atividades biológicas.

2 OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo a síntese e a caracterização de uma série de complexos de Cu(II) e Zn(II) coordenados a ligantes azólicos de uso clínico e a realização dos estudos dos possíveis modos de interação com a molécula de DNA, juntamente com a avaliação da sua atividade em parasitas causadores da leishmaniose e do fungo causador da esporotricose.

Os objetivos específicos para o desenvolvimento deste projeto são:

- Sintetizar complexos de Cu(II) e Zn(II) utilizando ligantes derivados de imidazóis (Cetoconazol e Clotrimazol) e triazóis (Fluconazol e Itraconazol) com atividade antifúngica já conhecida;
- Caracterizar os complexos metálicos sintetizados utilizando técnicas usuais, como espectroscopia na região do infravermelho (IV), do ultravioleta-visível (UV-Vis.), espectrometria de massas, análise elementar, difração de raios X (em caso de se obter cristais apropriados) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN ^1H e ^{13}C);
- Realizar estudos de interação destes compostos metálicos com o DNA através de técnicas espectroscópicas de UV-Vis e viscosidade;
- Estudar a lipofilicidade dos compostos;
- Avaliar biologicamente os complexos metálicos obtidos contra os parasitas causadores da leishmaniose e os fungos causadores da esporotricose em parceria com pesquisadores especializados da área.

3 PARTE EXPERIMENTAL

Nesta sessão serão descritas a parte experimental adotada na execução deste trabalho.

3.1 INSTRUMENTAÇÃO

Nesta sessão serão descritas toda a instrumentação adotada na execução deste trabalho.

3.1.1 Análise elementar

As análises para determinação dos teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos complexos metálicos foram realizadas em parceria com a Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP) e da Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR).

3.1.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C (RMN ^1H e ^{13}C) foram obtidos utilizando-se um espectrômetro Bruker Avance III HD 500 em clorofórmio deuterado (CDCl_3) da marca SCIELAB.

3.1.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

Espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram adquiridos em um espectrofotômetro Brucker alpha FT-IR Spectrometer, na região de $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$, resolução espectral de 4 cm^{-1} , com 128 varreduras, utilizando pastilhas de KBr.

3.1.4 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV)

Os espectros de absorção na região do ultravioleta-visível foram obtidos em um espectrofotômetro Shimadzu UV-1800 em soluções de DMSO utilizando cubetas de quartzo com caminho óptico de 1 cm na região de $190\text{-}1100\text{ nm}$.

3.1.5 Difração de raios-x

Após a obtenção de monocristais de boa qualidade e tamanhos adequados, a elucidação e a discussão das estruturas dos cristais foram realizadas pelo estudante Filipe Joaquim Teixeira do laboratório GPQMAP (Grupo de Pesquisa em Química de Materiais Porosos Difração de Raios X por Monocristal), sob a responsabilidade da Profa. Dra. Charlane Cimini Correa e pelo professor Dr. Chris Hebert. As medidas de difração de raios X por monocristal foram realizadas em um difratômetro Supernova Agilent, com detector de área CCD ATLAS S2, contendo duas microfones de radiação X (Cu e Mo) e sistema de medidas à baixa temperatura utilizando N₂ líquido.

3.1.6 Espectrometria de massas por ionização eletrospray (ESI-MS)

A espectrometria de massas foi realizada pela Dra. Sandra Scapin no Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industria (INMETRO). A infusão direta (ID) foi realizada num espectrômetro de massas Synapt G1 (Waters, U.K.). Os espectros foram adquiridos na faixa de 50-2000 *m/z*.

3.1.7 Materiais e reagentes

As sínteses foram realizadas em atmosfera ambiente. Os solventes utilizados neste trabalho são fornecidos pela Synth P.A ou TEDIA sem serem submetidos a purificação prévia. Nos procedimentos sintéticos, utilizaram-se metanol e éter dietílico. Para os experimentos de RMN utilizou-se CDCl₃ deuterado. Os ligantes **KTZ**, **CTZ** e **FLZ** fornecidos pela farmácia Calêndula e MP Biomedicals e purificados. O **ITZ** foi submetido a extração prévia em água. Os sais de acetato de zinco(II) dihidratado, cloreto de zinco(II), nitrato de zinco(II) hexahidratado, acetato de cobre(II) monohidratado, cloreto de cobre(II) anidro e nitrato de cobre(II) hexahidratado foram utilizados sem purificação prévia obtidos pela VETEC.

3.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS METÁLICOS

Os complexos metálicos de Zn(II) e cobre(II) foram sintetizados utilizando-se metodologia similar à literatura (NAVARRO et al., 2003) com pequenas modificações, onde se utilizam os sais cloreto de zinco(II), acetato de zinco(II) trihidratado e nitrato de zinco(II)

hexahidratado, cloreto de cobre(II) anidro, acetado de cobre(II) monohidratado e nitrato de cobre(II) trihidratado.

3.2.1 Complexos metálicos contendo como ligante KTZ

Os derivados metálicos contendo **KTZ (C1-C6)** foram sintetizados em MeOH (50mL) obedecendo uma proporção estequiométrica de 1:2 (sal:ligante) sob agitação por 24h à temperatura ambiente.

O complexo **C1** precipitou na forma de um sólido branco em 1h de reação, que foi então filtrado e lavado com metanol e éter. Para os complexos **C2** e **C3**, a solução foi concentrada e o produto precipitado foi obtido através da adição gradual de éter. O complexo **C4** precipitou imediatamente na forma de um sólido amarelo esverdeado, que foi então filtrado e lavado com metanol e éter. Para o complexo **C5**, a solução foi levada a seco e lavada com éter dietílico, obtendo-se um sólido azul. Na obtenção do complexo **C6**, após 36h de reação, a solução foi concentrada e então foi adicionado éter de forma gradual até ocorrer a precipitação de um sólido marrom, que foi lavado com metanol e éter. Após devida purificação descrita anteriormente, os complexos metálicos obtidos foram secos à vácuo.

3.2.1.1 $[\text{Zn}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2(\text{KTZ})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**C1**)

A partir de $\text{Zn}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (126mg, 0,57 mmol), KTZ (608 mg, 1,14 mmol). Sólido branco com rendimento de 65 %. Análise elementar (%) calculado para $\text{ZnC}_{56}\text{H}_{62}\text{Cl}_4\text{N}_8\text{O}_{13} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 53,10; H 5,12; N 8,85, encontrado: C 52,66; H 5,06; N 8,69. IV $[\text{cm}^{-1}$ (atribuição)]: 3143 ν (C-H aromático), 2930-2819 ν (C-H alquil), 1638 ν (C=O), 1586 ν (C=N), 1511 ν (C=C). λ_{max} nm em DMSO (ϵ , $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 304 (4275,4). CE-MS (m/z): $[\text{KTZ}]^+ = 531,0$, $[\text{Zn}(\text{KTZ})_2(\text{OAc})_2]^+ = 1264$. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2,05 (s, 3H, CH_3 -Acetato), 2,13 (s, 3H, H_{33}), 3,03 (m, 4H, H_{28} , $\text{H}_{28'}$, H_{30} , $\text{H}_{30'}$), 3,27 (dd, $J = 8,65 \text{ Hz}$, $7,2 \text{ Hz}$, 1H, H_{15}), 3,59 (s, 2H, H_{27} , $\text{H}_{27'}$), 3,71 (m, 4H, H_{31} , $\text{H}_{31'}$, $\text{H}_{15'}$, $\text{H}_{18'}$), 3,84 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H, H_{18}), 4,26 (m, 1H, H_{16}), 4,29 (d, $J = 14,7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{6,}$), 4,40 (d, $J = 14,7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{6'}$), 6,72 (d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 2H, H_{21} , H_{23}), 6,89 (d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 2H, H_{22} , H_{24}), 6,93 (s, 1H, H_4), 7,24 (m, 2H, H_5 , H_9), 7,45 (s, 1H, H_{11}), 7,54 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H, H_8), 8,07 (s, 1H, H_2). RMN de ^{13}C (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 21,38 (C_{33}), 23,18 ($\text{C}_{\text{metil-acetato}}$), 41,49 (C_{31}), 46,35 (C_{27}), 50,66-50,97 (C_{28} , C_{30}), 51,75 (C_6), 67,65 (C_{15} , C_{18}), 74,68 (C_{16}), 107,45 (C_{13}), 115,31 (C_{21} , C_{23}), 118,83 (C_{22} , C_{24}), 121,60 (C_4),

127,38 (C₉), 127,64 (C₅), 129,64 (C₈), 131,47 (C₁₁), 133,00 (C₇), 133,98 (C₁₂), 136,16 (C₁₀), 140,82 (C₂), 145,76 (C₂₅), 152,71 (C₂₀), 169,05 (C₃₂), 178,82 (C-carbonila).

3.2.1.2 [ZnCl₂(KTZ)₂] (C2)

A partir de ZnCl₂ (78 mg, 0,56 mmol), KTZ (609 mg, 1,1 mmol). Sólido branco com rendimento de 78 %. Análise elementar (%) calculado para C₅₂H₅₆Cl₆N₈O₈Zn: C 52,04; H 4,67; N 9,34, encontrado: C 52,10 H 4,17; N 8,78. IV [cm⁻¹(atribuição)]: 3130 (C-H aromático), 2894-2817 (C-H alquil), 1635 (C=O), 1587 (C=N), 1512 (C=C). λ_{max} nm em DMSO (ε, M⁻¹ cm⁻¹): 303 (4118,3). CE-MS (m/z): [KTZ]⁺ = 531,0, [Zn(KTZ)₂Cl₂]⁺ = 1199,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2,12 (s, 3H, H₃₃), 3,02 (dt, *J* = 22,35 Hz, 5Hz, m, 4H, H₂₈, H_{28'}, H₃₀, H_{30'}), 3,27 (dd, *J* = 9,7 Hz, 6,65 Hz, 1H, H₁₅), 3,58 (t, *J* = 4,95 Hz, 2H, H₂₇, H_{27'}), 3,72 (m, 4H, H₃₁, H_{31'}, H_{15'}, H_{18'}), 3,86 (dd, *J* = 8,55 Hz, 6,75 Hz, 1H, H₁₈), 4,35 (m, 1H, H₁₆), 4,36 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H, H₆), 4,48 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H, H_{6'}), 6,81 (m, 2H, H₂₁, H₂₃), 6,80 (m, 2H, H₂₂, H₂₄), 6,99 (t, *J* = 1,35 Hz, 1H, H₄), 7,07 (s, 1H, H₅), 7,28 (dd, *J* = 8,45 Hz, 2,1 Hz, 1H, H₉), 7,48 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H, H₁₁), 7,59 (d, *J* = 8,45 Hz, 1H, H₈), 7,98 (s, 1H, H₂). RMN de ¹³C (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 21,37 (C₃₃), 41,49 (C₃₁), 46,36 (C₂₇), 50,77 (C₂₈, C₃₀), 51,83 (C₆), 67,62 (C₁₅, C₁₈), 74,90 (C₁₆), 107,30 (C₁₃), 115,37 (C₂₁, C₂₂), 118,89 (C₂₃, C₂₄), 122,36 (C₄), 126,48 (C₉), 127,47 (C₅), 129,58 (C₈), 131,55 (C₁₁), 133 (C₇), 133,82 (C₁₂), 136,33 (C₁₀), 139,80 (C₂), 145,74 (C₂₅), 152,63 (C₂₀), 169,06 (C₃₂).

3.2.1.3 [Zn(NO₃)₂(KTZ)₂].H₂O (C3)

A partir de Zn(NO₃)₂.6H₂O (171 mg, 0,57 mmol), KTZ (609 mg, 1,14 mmol). Sólido branco com rendimento de 86 %. Análise elementar (%) calculado para C₅₂H₅₆Cl₄N₁₀O₁₄Zn.H₂O: C 49,12; H 4,56; N 11,02, encontrado: C 48,62; H 4,10; N 11,22. IV [cm⁻¹(atribuição)]: 3103 v(C-H aromático), 2905-2860 v(C-H alquil), 1644 v(C=O), 1588 v(C=N), 1512 v(C=C), 1298, 825 v(NO₃). λ_{max} nm em DMSO (ε, M⁻¹ cm⁻¹): 304 (3899,1). CE-MS (m/z): [KTZ]⁺ = 531, [Zn(KTZ)₂(NO₃)₂]⁺ = 1251,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2,13 (s, 3H, H₃₃), 3,05 (dt, *J* = 25,35 Hz, 5,1 Hz, 4H, H₂₈, H_{28'}, H₃₀, H_{30'}), 3,35 (dd, *J* = 9,8 Hz, 6,05 Hz, 1H, H₁₅), 3,57 (t, *J* = 4,85 Hz, 2H, H₂₇, H_{27'}), 3,60 (dd, 1H, H_{15'}), 3,72 (m, 3H, H₃₁, H_{31'}, H_{18'}), 3,84 (t, *J* = 8,45 Hz, 1H, H_{18'}), 4,30 (q, 1H, H₁₆), 4,4 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H, H₆), 4,51 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H, H_{6'}), 6,72 (d, *J* = 9,05 Hz, 2H, H₂₁, H₂₃), 6,88 (d, *J* = 6,95 Hz, 2H, H₂₂, H₂₄), 7,03 (s, 2H, H₄, H₅), 7,28 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,05 Hz, 1H, H₉), 7,45 (d, *J* = 2,05 Hz,

¹H, H₁₁), 7,56 (d, *J* = 8,45, 1H, H₈), 7,96 (s, 1H, H₂). RMN de ¹³C (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 21,35 (C₃₃), 41,46 (C₃₁), 46,34 (C₂₇), 50,77 (C₂₈, C₃₀), 51,90 (C₆), 67,5 (C₁₅, C₁₈), 74,82 (C₁₆), 107,30 (C₁₃), 115,21 (C₂₁, C₂₂), 118,77 (C₂₃, C₂₄), 122,67 (C₄), 126,71 (C₉), 127,51 (C₅), 129,60 (C₈), 131,54 (C₁₁), 132,9 (C₇), 133,58 (C₁₂), 136,39 (C₁₀), 140,24 (C₂), 145,75 (C₂₅), 152,62 (C₂₀), 169,08 (C₃₂).

3.2.1.4 [Cu(C₂H₃O₂)₂(KTZ)₂].H₂O (C4)

A partir de Cu(C₂H₃O₂)₂.H₂O (36,99 mg, 0,185 mmol), KTZ (201 mg, 0,37 mmol). Sólido azul com rendimento de 94 %. Análise elementar (%) calculado para C₅₆H₆₂Cl₄N₈O₁₂Cu.H₂O: C 52,48; H 5,15; N 8,74; encontrado: C 52,12; H 5,03; N 9,34. IV [cm⁻¹(atribuição)]: 3143 ν(C-H aromático); 2883-2818 ν(C-H); 1625 (C=O); 1595 (C=N); 1512 (C=C). λ_{max} nm em DMSO (ε, M⁻¹ cm⁻¹): 300 (6537,9), 720 (104,6). ESI-MS (m/z): [KTZ]⁺ = 531,18, [Cu(KTZ)₂]⁺ = 1125,31.

3.2.1.5 [CuCl₂(KTZ)₂].3H₂O (C5)

A partir de CuCl₂ (24,9 mg, 0,18 mmol), KTZ (200 mg, 0,37 mmol). Sólido verde com rendimento de 38 %. Análise elementar (%) calculado para C₅₂H₅₆Cl₆N₈O₈Cu.4H₂O: C 49,86; H 4,96; N 8,95; encontrado: C 49,32; H 4,73; N 9,37. IV [cm⁻¹(atribuição)]: 3422 ν(OH), 3138 ν(C-H aromático); 2886-2815 ν(C-H); 1639 (νC=O); 1585 ν(C=N)); 1511 ν(C=C). λ_{max} nm em DMSO (ε, M⁻¹ cm⁻¹): 399 (8024), 868,5 (122,49). ESI-MS (m/z): [KTZ]⁺ = 531,14, [Cu(KTZ)₂]⁺ = 1125,26, [Cu(KTZ)₂Cl]⁺ = 1160,24, [Cu(KTZ)₂Cl₂]⁺ = 1198,21.

3.2.1.6 [Cu(NO₃)₂(KTZ)₂].2H₂O (C6)

A partir de Cu(NO₃)₂.3H₂O (69,1 mg, 0,29 mmol), KTZ (304 mg, 0,57 mmol). Sólido marrom com rendimento de 89%. Análise elementar (%) calculado para C₅₂H₅₆Cl₄N₁₀O₁₄Cu.2H₂O: C 48,50; H 4,66; N 10,88, encontrado: C 48,31; H 4,62; N 11,04. IV [cm⁻¹(atribuição)]: 3452 ν(O-H); 3170 ν(C-H aromático); 2886-2815 ν(C-H alquil); 1625 ν(C=O); 1588 ν(C=N); 1511 ν(C=C); 1298, 828 ν(NO₃); λ_{max} nm em DMSO (ε, M⁻¹ cm⁻¹): 300 (8927,9). CE-MS (m/z): [KTZ]⁺ = 1249,0 [Cu(KTZ)₂(NO₃)₂]⁺ = 1249,0.

3.2.2 Complexos metálicos contendo como ligante o clotrimazol (CTZ)

De maneira similar, os complexos (**C7-C12**) foram sintetizados utilizando-se **CTZ** como ligante em metanol. Os complexos **C7** e **C10** precipitaram em poucos minutos após a reação ter se iniciado. Filtrou-se o sólido e lavou-se com MeOH e éter dietílico. Já para os demais o volume de solvente foi reduzido e então, adicionou-se éter dietílico até precipitar o produto. Filtrou-se e lavou-se com éter dietílico. Os complexos obtidos foram purificados através de recristalização em metanol a quente e secos a vácuo.

3.2.2.1 $[\text{Zn}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2(\text{CTZ})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**C7**)

A partir de $\text{Zn}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (67 mg, 0,29 mmol), CTZ (204 mg, 0,59 mmol). Sólido branco com rendimento de 70 %. Análise elementar (%) calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Zn} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: C 60,94; H 4,65; N 5,92, encontrado: C 61,19; H 4,57; N 5,53. IV $[\text{cm}^{-1}(\text{atribuição})]$: 3425 $\nu(\text{O-H})$, 3179, 3058 $\nu(\text{C-H aromático})$, 2926 $\nu(\text{C-H alquil})$, 1616 $\nu(\text{C=O})$, 1584 $\nu(\text{C=N})$, 1492 $\nu(\text{C=C})$. λ_{max} nm em n-octanol (ϵ , $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 260,5 (1342,8). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,92 (3H, CH_3 -Acetato), 6,68 (1H, H_6), 6,91 (1H, H_4), 7,13 (4H, H_5 , H_{10} , H_{14} , H_{15}), 7,23-7,41 (10H, H_7 , H_8 , H_9 , H_{11} , H_{11} , H_{13} , H_{16} , H_{17} , H_{18} , H_{19}), 8,0 (H_2). RMN de ^{13}C (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 178,77 ($\text{C=O}_{\text{Acetato}}$), 140,98-132,35 (C_2 , C_{21} , C_{22} , C_{23}), 130,50-128,15 (C_5 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19}), 127,15 (C_4), 121,70 (C_6), 22,94 (CH_3 -acetato).

3.2.2.2 $[\text{ZnCl}_2(\text{CTZ})_2]$ (**C8**)

A partir de ZnCl_2 (40,8 mg, 0,29 mmol), CTZ (204 mg, 0,58 mmol). Sólido branco com rendimento de 68 %. Análise elementar (%) calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{34}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{Zn}$: C 63,95; H 4,12; N 6,78; encontrado: C 64,52; H 3,52; N 6,5. IV $[\text{cm}^{-1}(\text{atribuição})]$: 3153 – 3053 $\nu(\text{C-H aromático})$, 1614 $\nu(\text{C=N})$, 1494 $\nu(\text{C=C})$. λ_{max} nm em n-octanol (ϵ , $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 260,5 (1341,2). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,83 (1H, H_6), 6,92 (1H, H_2), 7,15 (4H, H_5 , H_{10} , H_{14} , H_{15}), 7,23-7,41 (10H, H_7 , H_8 , H_9 , H_{11} , H_{12} , H_{13} , H_{16} , H_{17} , H_{18} , H_{19}), 7,92 (H_2). RMN de ^{13}C (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 178,77 ($\text{C=O}_{\text{Acetato}}$), 139,70-132,49 (C_2 , C_{21} , C_{22} , C_{23}), 130,77-127,31 (C_5 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19}), 126,63 (C_4), 122,42 (C_6).

3.2.2.3 [Zn(NO₃)₂(CTZ)₂].4H₂O (C9)

A partir de Zn(NO₃)₂.6H₂O (86,5 mg, 0,29 mmol), CTZ (200 mg, 0,58 mmol). Sólido branco com rendimento de 74 %; Análise elementar (%) calculado para C₄₈H₃₄Cl₄N₆O₆Zn.4H₂O: C 55,88; H 4,02; N 8,89, encontrado: C 55,31; H 4,02; N 9,66. IV [cm⁻¹(atribuição)]: 3149, 3059, 2966 v (C-H aromático), 1598 v (C=N), 1492 v (C=C), 1301, 828 v(NO₃). λ_{max} nm em n-octanol (ε, M⁻¹ cm⁻¹): 260,5 (1313,4). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,81 (1H, H₄), 6,91 (1H, H₆), 7,13 (4H, H₅, H₁₀, H₁₄, H₁₅), 7,23-7,41 (10H, H₇, H₈, H₉, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H₁₆, H₁₇, H₁₈, H₁₉), 7,89 (H₂). RMN de ¹³C (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 178,77 (C=O_{Acetato}), 140,35-132,49 (C₂, C₂₁, C₂₂, C₂₃), 130,77-127,36 (C₅, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉), 127,14 (C₄), 122,37 (C₆).

3.2.2.4 [Cu(C₂H₃O₂)₂(CTZ)₂].H₂O (C10)

A partir de Cu(C₂H₃O₂)₂.H₂O (58 mg, 0,29 mmol), CTZ (200 mg, 0,58 mmol). Sólido azul com rendimento teórico de 90 %. Análise elementar (%) calculado para C₄₆H₄₀Cl₂N₄O₂Cu.H₂O: C 64,56, H 4,74, N 6,28; encontrado: C 64,06, H 4,33, N 6,81. IV [cm⁻¹(atribuição)]: 3159, 3060 v(C-H aromático); 1611 v (C=O), 1495 v(C=N); 1492 v(C=C).

3.2.2.5 [CuCl₂(CTZ)₂].2H₂O (C11)

A partir de CuCl₂ (200 mg, 1,49 mmol), CTZ (1540 mg, 4,47 mmol). Sólido azul com rendimento teórico de 94 %; Análise elementar (%) calculado para C₄₄H₃₄CFLZN₄Cu.2H₂O: C 61,42; H 4,18; N 6,51, encontrado: C 61,06; H 3,75; N 6,04. IV [cm⁻¹(atribuição)]: 3146, 3062 v(C-H aromático); 1612 v(C=N); 1492 v(C=C). λ_{max} nm em n-octanol (ε, M⁻¹ cm⁻¹): 260,5 (4023,1), 770,4 (103,33).

3.2.2.6 [Cu(NO₃)₂(CTZ)₂].3H₂O (C12)

A partir de Cu(NO₃)₂.3H₂O (200 mg, 0,83 mmol), CTZ (286 mg, 0,84 mmol). Sólido azul com rendimento teórico de 84 %. Análise elementar (%) calculado para C₄₄H₃₄Cl₂N₆O₆Cu.3H₂O: C 56,70; H 3,65; N 9,02, encontrado: C 56,42; H 3,72; N 9,42. IV [cm⁻¹(atribuição)]: 3552 v(O-H), 3062 v(C-H aromático); 1618 v(C=N); 1486 v (C=C), v(NO₃) 1285, 864. λ_{max} nm em n-octanol (ε, M⁻¹ cm⁻¹): 260,5 (2962,5), 760 (39,11).

3.2.3 Complexos metálicos contendo como ligante o itraconazol (ITZ)

Todos os complexos metálicos contendo itraconazol (C13-C18) foram sintetizados em metanol sob refluxo por 24h. Em todos os casos, a solução foi concentrada e o produto precipitou após algumas horas sob refrigeração. O sólido foi então filtrado e lavado com metanol e éter.

3.2.3.1 [Zn(OH)₂(ITZ)₂].H₂O (C13)

A partir de Zn(C₂H₃O₂)₂.2H₂O (30,7 mg, 0,14 mmol), ITZ (200 mg, 0,28 mmol). Sólido branco com rendimento teórico 40 % Análise elementar (%) calculado para C₇₀H₇₈Cl₄N₁₆O₁₀Zn.H₂O, C, 54,86; H, 5,22; N, 14,63; encontrado: C, 54,48; H, 4,49; N, 13,99 (%). ESI-MS (m/z): [ITZ]⁺ = 705,76, [Zn(ITZ)₂]⁺ = 1473,72. IV (KBr, cm⁻¹): 3128, 3068 ν(C-H aromático); 2966-2825 ν(C-H alquil); 1700 ν(C=O), 1586 ν(C=N), 1511 ν(C=C). λ_{max} nm em n-octanol (ε, M⁻¹ cm⁻¹): 264,5 (45286). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.90 (t, J = 10 Hz, 3H, H₄₅), 1.39 (d, J = 10Hz, 3H, H₄₆), 1.72 (m, 1H, H_{44b}), 1.88 (m, 1H, 44b), 3.22 (t, J = 5 Hz, 4H, H₂₇, H₃₁), 3.36 (t, J = 5 Hz, 4H, H₂₈, H₃₀), 3.50 (dd, J = 10 Hz, 5 Hz, 1H, H_{18b}), 3.81 (m, 2H, H_{15b}, H_{18a}), 3.91 (t, , J = 10 Hz, 1H, H_{15a}), 4.30 (m,1H, H₄₃), 4.37 (m, 1H, H₁₆), 4.80 (dd, , J = 38,5 Hz, 15 Hz, 2H, H₆), 6.80, (d, , J = 5 Hz, 2H, H₂₁, H₂₅), 6.93 (d, , J = 10 Hz, 2H, H₂₂, H₂₄), 7.03 (d, , J = 10 Hz, 2H, H₃₃, H₃₇), 7.25 (m, 1H, H₉), 7.41 (d, , J = 10 Hz, 2H, H₃₄, H₃₆), 7.47 (d, , J = 2 Hz, 1H, H₁₁), 7.56 (d, , J = 8,5 Hz, 1H, H₈), 7.62 (s, 1H, H₄₂), 7.93 (s, 1H, H₅), 8.31 (s, 1H, H₂). RMN de ¹³C (500 MHz, CDCl₃): 152.58 (C₂₀), 152.16 (C₃₉), 151.16 (C₃₂), 150.47 (C₁₂), 146.22 (C₂₃), 145.18 (C₁₀), 136.15 (C₁), 133.83 (C₄₂), 133.24 (C₄), 131.16 (C₄), 129.65 (C₂), 127.29 (C₃), 125.93 (C₆), 123.62 (C₅), 118.54 (C₃₅), 116.59 (C₃₄/C₃₆), 115.33 (C₂₂/C₂₄), 107.37 (C₃₃/C₃₇), 74.64 (C₁₅), 67.78 (C₁₈), 67.34 (C₁₆), 53.73 (C₈), 52.16 (C₄₃), 50.31 (C₂₇/C₃₁), 49.15 (C₂₈/C₃₀), 28.16 (C₄₄), 19.34 (C₄₆), 10.83 (C₄₅).

3.2.3.2 [ZnCl₂(ITZ)₂].3H₂O (C14)

A partir de ZnCl₂ (19,1 mg, 0,14 mmol), ITZ (202 mg, 0,28 mmol). Sólido branco com rendimento teórico 59 %. Análise elementar (%) calculado para C₇₀H₇₆Cl₆N₁₆O₈Zn.3H₂O, C, 52,34; H, 5,13; N, 13,96. encontrado: C, 51,86 ; H, 4,60; N, 13,52 %. ESI-MS (m/z): [ITZ] = 705,27, [Zn(ITZ)Cl] = 805,18, [Zn(ITZ)₂Cl] = 1511,48. IV (KBr, cm⁻¹): 3122, 3066 ν(C-H aromático); 2966-2869 ν(C-H alquil); 1698 ν(C=O), 1585 ν(C=N), 1511 ν(C=C). λ_{max} nm em

n-octanol (ϵ , $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 264,5 (47243). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0.90 (t, , $J = 10$ Hz, 3H, H_{45}), 1.39 (d, , $J = 10$ Hz, 3H, H_{46}), 1.74 (m, 1H, H_{44b}), 1.85 (m, 1H, H_{44b}), 3.21 (t, , $J = 5$ Hz, 4H, H_{27} , H_{31}), 3.23 (t, , $J = 5$ Hz, 4H, H_{28} , H_{30}), 3.58 (dd, , $J = 10$ Hz, 5 Hz, 1H, H_{18b}), 3.82 (m, 2H, H_{15b} , H_{18a}), 3.89 (t, $J = 10$ Hz, 1H, H_{15a}), 4.29 (m, 1H, H_{43}), 4.35 (m, 1H, H_{16}), 4.80 (dd, $J = 40$ z, 15 Hz, 2H, H_6), 6.81, (d, $J = 10$ Hz, 2H, H_{21} , H_{25}), 6.94 (d, , $J = 10$ Hz, 2H, H_{22} , H_{24}), 6.98 (d, , $J = 10$ Hz, 2H, H_{33} , H_{37}), 7.27 (dd, $J = 8,5$ Hz, 2 Hz, 1H, H_9), 7.41 (d, $J = 10$ Hz, 2H, H_{34} , H_{36}), 7.47 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H_{11}), 7.54 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H_8), 7.62 (s, 1H, H_{42}), 8.01 (s, 1H, H_5), 8.69 (s, 1H, H_2). RMN de ^{13}C (500 MHz, CDCl_3): 152.56 (C_{20}), 152.06 (C_{39}), 151.06 (C_{32}), 150.57 (C_{12}), 146.2 (C_{23}), 145.08 (C_{10}), 136.05 (C_1), 133.8 (C_{42}), 133.14 (C_4), 131.6 (C_4), 129.6 (C_2), 127.19 (C_3), 125.9 (C_6), 123.6 (C_5), 118.5 (C_{35}), 116.69 ($\text{C}_{34}/\text{C}_{36}$), 115.3 ($\text{C}_{22}/\text{C}_{24}$), 107.47 ($\text{C}_{33}/\text{C}_{37}$), 74.74 (C_{15}), 67.88 (C_{18}), 67.44 (C_{16}), 53.74 (C_8), 52.6 (C_{43}), 50.41 ($\text{C}_{27}/\text{C}_{31}$), 49.25 ($\text{C}_{28}/\text{C}_{30}$), 28.26 (C_{44}), 19.24 (C_{46}), 10.81 (C_{45}).

3.2.3.3 $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{ITZ})_2] \cdot \text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ (**C15**)

A partir de $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (41 mg, 0,14 mmol), ITZ (200 mg, 0,28 mmol). Sólido branco com rendimento teórico 63 %. Análise elementar (%) calculado para $\text{C}_{70}\text{H}_{76}\text{Cl}_4\text{N}_{18}\text{O}_{14}\text{Zn} \cdot \text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ C, 53,02; H, 5,14; N, 15,04; encontrado: C, 53,62; H, 5,1; N, 14,82. IV (KBr, cm^{-1}): 3140, 3060 $\nu(\text{C-H}$ aromático); 2966-2822 $\nu(\text{C-H}$ alquil); 1704 $\nu(\text{C=O})$, 1585 $\nu(\text{C=N})$, 1511 $\nu(\text{C=C})$, 1228, 825 $\nu(\text{NO}_3)$. λ_{max} nm em n-octanol (ϵ , $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 264,5 (44284). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0.89 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, H_{45}), 1.38 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, H_{46}), 1.71 (m, 1H, H_{44b}), 1.86 (m, 1H, H_{44b}), 3.22 (m, 4H, H_{27} , H_{31}), 3.33 (m, 4H, H_{28} , H_{30}), 3.58 (dd, $J = 10$ Hz, 5,5 Hz, 1H, H_{18b}), 3.73 (dd, $J = 5$ Hz, 4,5 Hz, 1H, H_{15b}), 3.82 (dd, $J = 8,5$ Hz, 5,5 Hz, 1H, H_{15}), 3.90 (dd, $J = 8,5$ Hz, 7 Hz, 1H, H_{18a}), 4.28 (m, 1H, H_{43}), 4.34 (1H, H_{16}), 4.80 (q, $J = 34,5$ Hz, 15 Hz, 2H, H_6), 6.81, (d, $J = 9$ Hz, 2H, H_{21} , H_{25}), 6.92 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H_{22} , H_{24}), 7.01 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H_{33} , H_{37}), 7.25 (dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz, 1H, H_9), 7.41 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H_{34} , H_{36}), 7.46 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H_{11}), 7.54 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H_8), 7.62 (s, 1H, H_{42}), 7.95 (s, 1H, H_5), 8.56 (s, 1H, H_2). RMN de ^{13}C (500 MHz, CDCl_3): 152.72 (C_{20}), 152.17 (C_{39}), 150,61 (C_{32}), 149,7 (C_{12}), 145,91 (C_{23}), 136,51 (C_{10}), 134,08 (C_1), 133,51 (C_{42}), 133,26 (C_4), 131,66 (C_4), 129,75 (C_2), 127,55 (C_3), 126,04 (C_6), 123,69 (C_5), 118,59 (C_{35}), 116,77 ($\text{C}_{34}/\text{C}_{36}$), 115,57 ($\text{C}_{22}/\text{C}_{24}$), 107,23 ($\text{C}_{33}/\text{C}_{37}$), 74,96 (C_{15}), 67,97 (C_{18}), 67,35 (C_{16}), 54,34 (C_8), 52,81 (C_{43}), 50,67 ($\text{C}_{27}/\text{C}_{31}$), 49,24 ($\text{C}_{28}/\text{C}_{30}$), 28,57 (C_{44}), 19,39 (C_{46}), 10,93 (C_{45}).

3.2.3.4 [Cu(C₂H₃O₂)₂(ITZ)₂]. C₄H₁₀O (C16)

A partir de Cu(C₂H₃O₂)₂.H₂O (62 mg, 0,31 mmol), ITZ (405 mg, 0,57 mmol). Sólido azul claro com rendimento teórico 39 %. Análise elementar (%) calculado para C₇₄H₈₂Cl₄N₁₆O₁₂Cu.C₄H₁₀O: C, 56,18; H, 5,52; N, 13,44; encontrado: C, 56,87; H, 5,04; N, 13,47 (%). ESI-MS (m/z): [ITZ]⁺ = 705,20, [Cu(ITZ)]⁺ = 769,17, [Cu(ITZ)₂]⁺ = 1473,44. IV (KBr, cm⁻¹): 3425 ν(O-H), 3126, 3066 ν(C-H aromático); 2965-2819 ν(C-H alquil); 1698 ν(C=O), 1584 ν(C=N), 1511 ν(C=C). λ_{max} nm em n-octanol (ε, M⁻¹ cm⁻¹): 264,6 (42069).

3.2.3.5 [CuCl₂(ITZ)₂].5H₂O (C17)

A partir de CuCl₂ (19 mg, 0,14 mmol), ITZ (200 mg, 0,28 mmol). Sólido verde amarelado com rendimento teórico 69 %. Análise elementar (%) calculado para C₇₀H₇₆Cl₆N₁₆O₈Cu.5H₂O: C, 51,39; H, 5,26; N, 13,70, encontrado: C, 51,07 ; H, 4,74; N, 13,54 %. ESI-MS (m/z): [ITZ]⁺ = 705,37, [Cu(ITZ)]⁺ = 769,29, [Cu(ITZ)₂]⁺ = 1473,69. IV (KBr, cm⁻¹): 3140, 3060 ν(C-H aromático); 2966-2822 ν(C-H alquil); 1704 ν(C=O), 1585 ν(C=N), 1514 ν(C=C). λ_{max} nm em n-octanol (ε, M⁻¹ cm⁻¹): 264,6 (48453).

3.2.3.6 [Cu(NO₃)₂(ITZ)₂].3H₂O.C₄H₁₀O (C18)

A partir de Cu(NO₃)₂.3H₂O (33,8 mg, 0,14 mmol), ITZ (200 mg, 0,28 mmol). Sólido cinza com rendimento teórico 79 %. Análise elementar (%) calculado para C₇₀H₇₆Cl₄N₁₈O₁₄.Cu.3H₂O.C₄H₁₀O: C, 51,46; H, 5,21; N, 14,60, encontrado: C, 51,83; H, 5,02; N, 14,16. ESI-MS (m/z): [ITZ]⁺ = 705,22, [Cu(ITZ)]⁺ = 769,13, [Cu(ITZ)₂]⁺ = 1473,39. IV (KBr, cm⁻¹): 3140, 3070 ν(C-H aromático), 2966-2823 ν(C-H alquil), 1699 ν(C=O), 1585 ν(C=N), 1512 ν(C=C), 1226, 825 ν(NO₃). λ_{max} nm em n-octanol (ε, M⁻¹ cm⁻¹): 264,6 (45867).

3.2.4 Complexos metálicos contendo como ligante o fluconazol (FLZ)

Os polímeros de coordenação (C19-C21) foram sintetizados em metanol a temperatura ambiente por 24h. O polímero C19 foi obtido por evaporação lenta do solvente, observando a formação de cristais. Os polímeros C20 e C21 foram obtidos após concentração da solução seguida por adição gradativa de éter. Os sólidos obtidos foram lavados com éter. Os polímeros

(C22-C23) precipitaram imediatamente, sendo então centrifugados e lavados com metanol e éter dietílico. O polímero C24 cristalizou através da evaporação lenta da solução.

Todos os complexos metálicos e polímeros de coordenação foram secos à vácuo utilizando a técnica de schlenk.

3.2.4.1 {[Zn(C₂H₃O₂)₂(FLZ)₂]3H₂O.0.5C₄H₁₀O}_n (C19)

A partir de Zn(C₂H₃O₂)₂.2H₂O (72,7 mg, 0,33 mmol), FLZ (200 mg, 0,65 mmol). Sólido branco. Análise elementar (%) calculado para C₃₀H₃₀N₁₂O₆F₄Zn.3H₂O.0,5C₄H₁₀O: C, 43,29; H, 4,17; N, 18,93; encontrado: C, 43,06; H, 3,67; N, 18,69 %. ESI-MS (m/z): [FLZ + H]⁺ = 307,09, [Zn(FLZ)₂] = 677,10, [Zn(FLZ)₂(OAc)₂ + H] = 799,06. IV (KBr, cm⁻¹): 3107 (estiramento C-H aromático), 2927-2854 (C-H alquil), 1620 ν(C=O), 1593 ν(C=N), 1504 ν(C=C). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*⁶), δ (ppm): 2,15 (s, 3H, CH₃-Acetato), 4,92 (d, *J* = 15 Hz, 2H, H_{6b}/H_{6b'}), 5,08 (d, *J* = 15 Hz, 2H, H_{6b}/H_{6b'}), 6,77 (s, 1H, OH), 7,20 (m, 1H, H₁₁), 7,52 (m, 1H, H₈/H₉), 8,17 (s, 2H, H₅/H_{5'}), 8,68 (d, 2H, H₂/H_{2'}).

3.2.4.2 {[ZnCl₂(FLZ)₂].H₂O.0.5C₄H₁₀O} (C20)

A partir de ZnCl₂ (44 mg, 0,33 mmol), FLZ (200 mg, 0,65 mmol). Sólido branco. Análise elementar (%) calculado para C₂₆H₂₄F₄Cl₄N₁₂O₂Zn.0,5. C₄H₁₀O.H₂O: C, 41,80; H, 4,48; N, 20,89, encontrado: C, 42,25 ; H, 4,08; N, 20,14 %. ESI-MS (m/z): [FLZ + H]⁺ = 307,1257, [Zn(FLZ)₂] = 677,2104, [Zn(FLZ)₂Cl] = 715,7014. IV (KBr, cm⁻¹): 3216 ν(O-H), 3138 ν(C-H aromático); 1600 ν(C=N), 1519 ν(C=C). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 4,47 (d, *J* = 15 Hz, 2H, H_{6b}/H_{6b'}), 4,75 (d, *J* = 15 Hz, 2H, H_{6b}/H_{6b'}), 5,49 (s, 1H, OH), 6,8 (m, 2H, H₈/H₉), 7,43 (m, 1H, H₁₁), 7,86 (s, 2H, H₅/H_{5'}), 8,08 (s, 2H, H₂/H_{2'}). RMN de ¹³C (500 MHz, CDCl₃): 163,35 (dd, ¹*J*_{CF} = 228,75 Hz, ³*J*_{CF} = 12,7 Hz, C₁₀), 158,7 (dd, ¹*J*_{CF} = 240 Hz, ³*J*_{CF} = 23,75 Hz, C₁₂), 151,72 (C₅), 144,77 (C₂), 130 (dd, ³*J*_{CF} = 8,75 Hz, 5Hz, C₈), 121,85 (dd, ³*J*_{CF} = 12,5 Hz Hz, 2,5Hz, C₇), 112,3 (dd, ³*J*_{CF} = 20,0, Hz, 2,5Hz, C₉), 104,39 (t, ³*J*_{CF} = 26, 25 Hz, C₁₁), 75,37 (d, ³*J*_{CF} = 5 Hz, C₁₃), 54,9 (d, ³*J*_{CF} = 5 Hz, C₆).

3.2.4.3 {[Zn(NO₃)₂(C₁₃H₁₂F₂N₆O)₂]}_n (C21)

A partir de Zn(NO₃)₂.6H₂O (97 mg, 0,33 mmol), FLZ (200 mg, 0,65 mmol). Sólido branco. Análise elementar (%) calculado para C₂₆H₂₄F₄N₁₄O₈Zn: C, 38,90; H, 3,24; N, 24,44;

encontrado: C, 38,46 ; H, 2,95; N, 24,24. IV (KBr, cm^{-1}): 3366 $\nu(\text{O-H})$, 3135 $\nu(\text{C-H aromático})$; 1598 $\nu(\text{C=N})$, 1504 $\nu(\text{C=C})$, 1281, 824 $\nu(\text{NO}_3)$. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4,57 (d, $J = 15$ Hz, 2H, $\text{H}_{6b}/\text{H}_{6b'}$), 4,75 (d, $J = 15$ Hz, 2H, $\text{H}_{6b}/\text{H}_{6b'}$), 6,39 (s, 1H, OH), 6,87 (m, 1H, H_{11}), 7,18 (m, 2H, H_8/H_9), 7,82 (s, 2H, H_5/H_5'), 8,33 (s, 2H, H_2/H_2'). RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO-d_6): 162,57 (dd, $^1J_{CF} = 245$ Hz, $^3J_{CF} = 12,5$ Hz, C_{10}), 159,51 (dd, $^1J_{CF} = 245$ Hz, $^3J_{CF} = 12,5$ Hz, C_{12}), 151,16 (C_5), 145,64 (C_2), 130,25 (dd, $^3J_{CF} = 10$ Hz, 6,25 Hz, C_8), 123,81 (dd, $^3J_{CF} = 12,5$ Hz, 2,5 Hz, C_7), 111,4 (dd, $^3J_{CF} = 21,25$ Hz, 3,75 Hz, C_9), 104,44 (t, $^3J_{CF} = 27,5$ Hz, C_{11}), 74,10 (d, $^3J_{CF} = 5$ Hz, C_{13}), 55,41 (d, $^3J_{CF} = 5$ Hz, C_6).

3.2.4.4 $\{[\text{Cu}_2(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_4(\text{FLZ})_2]\}_n$ (C22)

A partir de $\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (65,3 mg, 0,33 mmol), FLZ (200 mg, 0,65 mmol). Sólido azul claro. ESI-MS (m/z): $[\text{Cu}(\text{FLZ})]^+ = 369,07$, $[\text{Cu}(\text{FLZ})_2]^+ = 798,19$. IV (KBr, cm^{-1}): 3255 $\nu(\text{O-H})$, 3143 $\nu(\text{C-H aromático})$; 1611 $\nu(\text{C=O})$, 1575 $\nu(\text{C=N})$, 1504 $\nu(\text{C=C})$.

3.2.4.5 $\{[\text{Cu}(\text{FLZ})_4]\text{Cl}_2\}_n$ (C23)

A partir de CuCl_2 (44 mg, 0,33 mmol), FLZ (200 mg, 0,65 mmol). Sólido Azul. Análise elementar (%) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_2\text{Cu} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: C, 38,88; H, 4,19; N, 19,91, encontrado: C, 38,41; H, 3,94; N, 20,23 %. ESI-MS (m/z): $[\text{FLZ} + \text{H}]^+ = 307,13$, $[\text{Cu}(\text{FLZ})]^+ = 369,0641$, $[\text{Cu}(\text{FLZ})_2]^+ = 676,23$. IV (KBr, cm^{-1}): 3358 $\nu(\text{O-H})$, 3142-2876 $\nu(\text{C-H aromático})$; 1616 $\nu(\text{C=N})$, 1524 $\nu(\text{C=C})$.

3.2.4.6 $\{[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2(\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_6\text{O})_2]\}_n$ (C24)

A partir de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (79 mg, 0,33 mmol), KTZ (200 mg, 0,65 mmol). Sólido azul. Análise elementar (%) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_{14}\text{O}_8\text{Cu} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 38,13; H, 3,18; N, 23,95, encontrado: C, 38,86 ; H, 2,58; N, 23,38. ESI-MS (m/z): $[\text{FLZ} + \text{H}]^+ = 307,08$, $[\text{Cu}(\text{FLZ})]^+ = 369,00$, $[\text{Cu}(\text{FLZ})_2]^+ = 676,20$, $[\text{Cu}(\text{FLZ})_2\text{Cl}_2]^+ = 801,04$. IV (KBr, cm^{-1}): 3370 $\nu(\text{O-H})$, 3149-3032 $\nu(\text{C-H aromático})$; 1619 $\nu(\text{C=N})$, 1525 $\nu(\text{C=C})$, 1329, 847 $\nu(\text{NO}_3)$.

3.3 ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM DNA

Em todas as medidas utilizou-se *Calf Thymus* (CT-DNA) em tampão Tris-HCl (0,5 mM Tris base, 4,5 mM de tris HCl e 50 mM NaCl, pH 7.4). A porcentagem de proteínas foi calculada através da relação das absorvâncias em 260 e 280, obtendo-se valores no intervalo de 1,8-1,9. A concentração deste por nucleotídeo foi determinada por análise espectrofotométrica utilizando o coeficiente de absorvidade molar $6600 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$ atrelado a absorvância no comprimento de onda de 260 nm referente à banda do DNA.

3.3.1 Titulações espectrofotométricas

As titulações espectrofotométricas foram realizadas pela adição de sucessivas alíquotas de solução de CT-DNA à cubeta de quartzo contendo o complexo metálico diluído em DMSO e então foram obtidos os espectros de UV-Vis após cada adição. A absorção do DNA foi subtraída pela adição das mesmas quantidades deste ao branco. Construiu-se o gráfico $[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ em função de $[\text{DNA}]$ onde $[\text{DNA}]$ é a concentração em pares de base e os coeficientes de absorção ϵ_a , ϵ_f e ϵ_b correspondem a $\text{Abs}/[\text{M}]$, o coeficiente de extinção para o complexo livre e o coeficiente de extinção do complexo na sua forma totalmente associada ao DNA, respectivamente. Os dados foram substituídos à equação **1** com o coeficiente angular sendo igual a $1/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ e o coeficiente linear igual a $1/[\text{K}_b(\epsilon_a - \epsilon_f)]$. Obteve-se então K_b pela razão entre o coeficiente angular e o coeficiente linear (NAVARRO *et al.*, 2013).

$$[\text{DNA}]/(\epsilon_a - \epsilon_f) = [\text{DNA}]/(\epsilon_b - \epsilon_f) + 1/[\text{K}_b(\epsilon_b - \epsilon_f)] \quad (1)$$

3.3.2 Viscosidade

As medidas de viscosidade foram realizadas utilizando-se viscosímetro de Ostwald, imerso em banho maria à temperatura de 25°C. A concentração de DNA foi mantida constante em todas as amostras, entretanto a concentração dos complexos metálicos foi incrementada a cada medida. O tempo de escoamento entre os meniscos foi medido utilizando-se um cronômetro. Foram medidos os tempos de escoamento de cada amostra pelo menos cinco vezes e o valor médio foi utilizado. Os dados obtidos foram então utilizados para a construção do gráfico $(\eta/\eta_0)^{1/3}$ pela razão $[\text{complexo}]/[\text{DNA}]$, onde η e η_0 são as viscosidades específicas do DNA na presença e ausência do complexo metálico, respectivamente. Os valores η e η_0 foram calculados pela fórmula $(t - t_b)/t_b$, onde t é o tempo de escoamento observado e t_b é o tempo de

escoamento do tampão sozinho. As viscosidades relativas foram calculadas por (η/η_0) (NAVARRO *et al.*, 2013).

3.4 ESTUDOS DE LIPOFILICIDADE

Foram preparadas soluções estoques em DMSO de concentração conhecida dos complexos metálicos em estudo e, a partir dessa solução, foram preparadas soluções de concentrações diferentes em n-octanol para se calcular a absorvidade molar desses compostos. Logo após, adicionou-se em um becker 5 mL de tampão Tris-HCl 5 mM (pH 7.2), 50 mM NaCl saturado com n-octanol, uma alíquota V da solução estoque do composto em DMSO e $(5 \text{ mL} - V)$ de n-octanol saturado com tampão Tris-HCl e deixou-se sob agitação por 1h. Após a agitação, coletou-se a fração de n-octanol e então centrifugou-se e mediu-se a absorbância por UV-Vis. Com o valor de absorbância obtido e a absorvidade molar do complexo metálico em n-octanol, calculou-se sua concentração nesse solvente e por subtração, foi possível calcular a sua concentração em tampão. De posse das concentrações, calculou-se o coeficiente de partição $\log([\text{complexo}]_{\text{octanol}}/[\text{complexo}]_{\text{tampão}})$ (COLINA-VEGAS *et al.*, 2016).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram sintetizados um total de dezoito complexos metálicos de zinco(II) e cobre(II) contendo os ligantes **KTZ**, **CTZ**, **ITZ** e seis polímeros de coordenação contendo os mesmos metais coordenados ao ligante **FLZ** com ligantes auxiliares NO_3^- , Cl^- e CH_3COO^- .

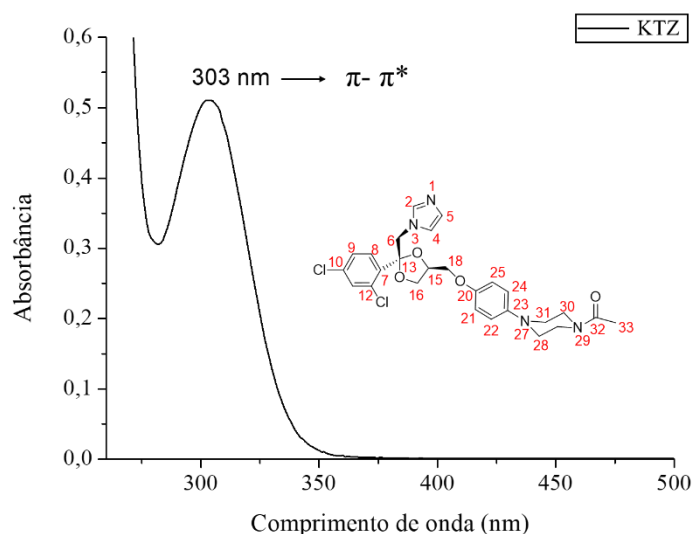
Os resultados obtidos para esses compostos serão discutidos por séries, em que para cada série será apresentada primeiro a caracterização do ligante livre seguido dos complexos de zinco(II) e cobre(II) contendo o grupo acetato cuja discussão poderá ser aplicada para os demais complexos da série.

4.1 COMPLEXOS METÁLICOS COM FÓRMULA GERAL $[\text{M}(\text{KTZ})_2\text{X}_2]$ (C1-C6), (M = Zn(II) ou Cu(II) e X = OAc^- , NO_3^- , Cl^-)

Com a finalidade de facilitar a discussão dos resultados obtidos das caracterizações dos complexos metálicos dessa série, serão discutidas as caracterizações do ligante livre **KTZ**, utilizado na síntese destes compostos.

O espectro eletrônico do ligante **KTZ** (**Figura 14**) apresenta uma única banda intensa centrada no comprimento de onda de 303 nm, atribuída a transições π - π^* referentes aos anéis aromáticos pertencentes ao ligante.

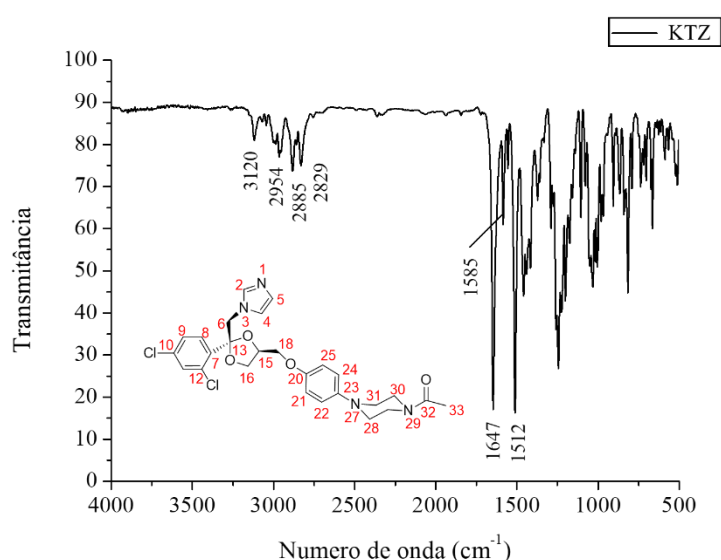
Figura 14 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do ligante KTZ em DMSO.



Fonte: Elaborado pelo autor.

No espectro de absorção na região do infravermelho do ligante **KTZ** (**Figura 15**) pode-se observar a presença de bandas características referentes aos estiramentos $\nu\text{C-H}$ de aromáticos na região de $3120 - 2954 \text{ cm}^{-1}$ e em $2885-2829 \text{ cm}^{-1}$ observam-se bandas pouco intensas que foram atribuídas aos estiramentos $\nu\text{C-H}$ alquil. Além disso, em 1647 cm^{-1} nota-se a presença de uma banda intensa inerente ao estiramento $\nu\text{C=O}$, e em 1585 uma banda menos intensa atribuída ao estiramento $\nu\text{C=N}$. Também observa-se em 1512 cm^{-1} uma banda intensa inerente ao estiramento $\nu\text{C=C}$.

Figura 15 - Espectro na região do infravermelho do ligante **KTZ**

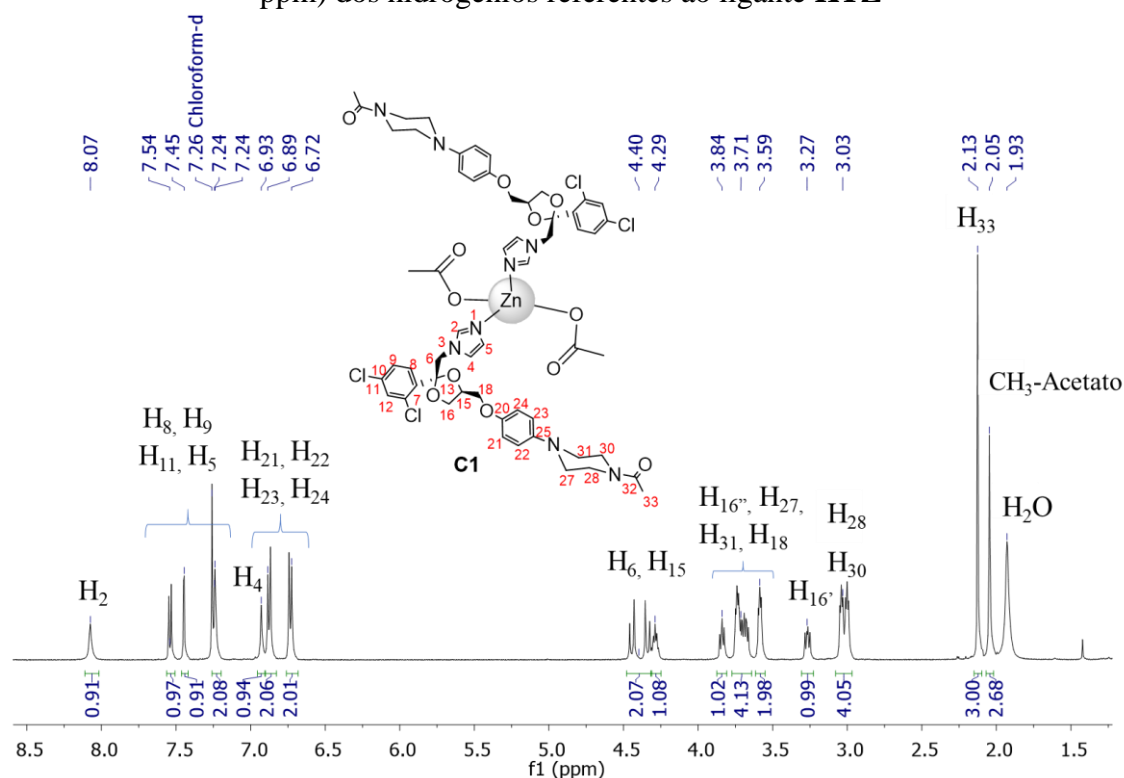


Fonte: Elaborado pelo autor.

No espectro de RMN ^1H (**Figura 16**) obtido em CDCl_3 observou-se a presença de um singlete correspondente a três hidrogênios centrado em δ 2,10 ppm, que foi atribuído aos hidrogênios metílicos ligados ao grupo carbonil (H_{33}); em δ 3,01 ppm, um duplete de tripletos equivalente a quatro hidrogênios metilênicos (H_{28} , $\text{H}_{28'}$, H_{30} , $\text{H}_{30'}$); um duplo duplete referente a um hidrogênio centrado em δ 3,25 ppm, correspondente ao hidrogênio metilênico alifático diastereotópico (H_{15}); um tripleto referente a dois hidrogênios, inerentes aos hidrogênios metilênicos alifáticos e diastereotópicos (H_{27} e $\text{H}_{27'}$) em δ 3,58 ppm; um multiplete equivalente a quatro hidrogênios, correspondentes aos hidrogênios metilênicos alifáticos (H_{31} , $\text{H}_{31'}$, $\text{H}_{15'}$, H_{18}) centrados em δ 3,73 ppm; um duplo duplete centrado em δ 3,84 ppm equivalente a um hidrogênio, correspondente ao hidrogênio metilênico alifático diastereotópico ($\text{H}_{18'}$); um multiplete em δ 4,32 ppm equivalente a um hidrogênio metilênico alifático (H_{15}) e em δ 4,32 ppm um duplo duplete equivalente a dois hidrogênios metilênicos alifáticos (H_6 e H_6').

Na região onde se encontram os hidrogênios dos anéis aromáticos, em δ 6,74 ppm, observa-se um duplete equivalente a dois hidrogênios, correspondentes aos hidrogênios (H_{21}, H_{25}); um duplete em δ 6,85 ppm inerente a dois hidrogênios (H_{22}, H_{24}); um singlete largo equivalente a dois hidrogênios, que podem ser atribuídos aos hidrogênios imidazólicos (H_4 e H_5); um duplo duplete em δ 7,23 ppm equivalente a um hidrogênio, que foi atribuído aos hidrogênios (H_9); um duplete centrado em δ 7,43 ppm equivalente a um hidrogênio que foi atribuído ao hidrogênio (H_{11}); um singlete centrado em δ 7,48 ppm equivalente a um hidrogênio correspondente ao hidrogênio (H_2) e um duplete em δ 7,55 ppm equivalente a um hidrogênio, correspondente ao hidrogênio (H_8).

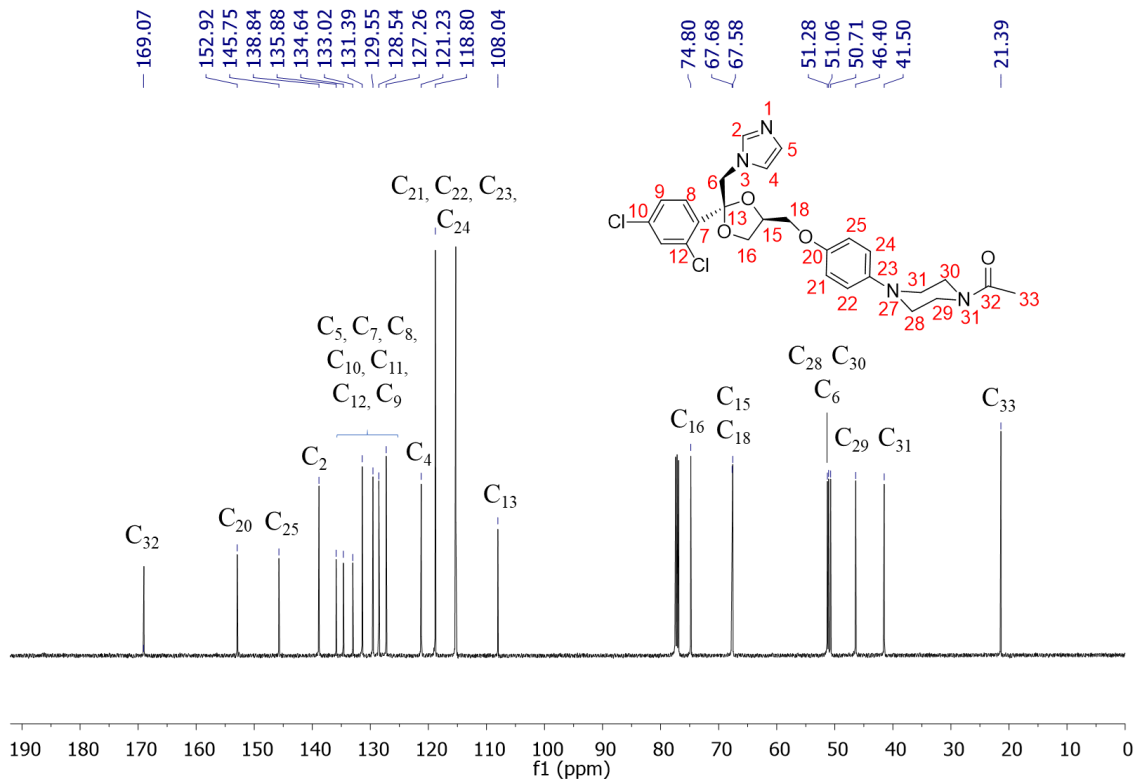
Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) com os deslocamentos químicos (em ppm) dos hidrogênios referentes ao ligante **KTZ**



Fonte: Elaborado pelo autor.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 17**), observam-se os sinais referentes aos carbonos pertencentes ao ligante **KTZ** que foram devidamente assinalados mediante a correlação direta nos espectros de HSQC ^{13}C - ^1H de todos os carbonos hidrogenados identificados anteriormente.

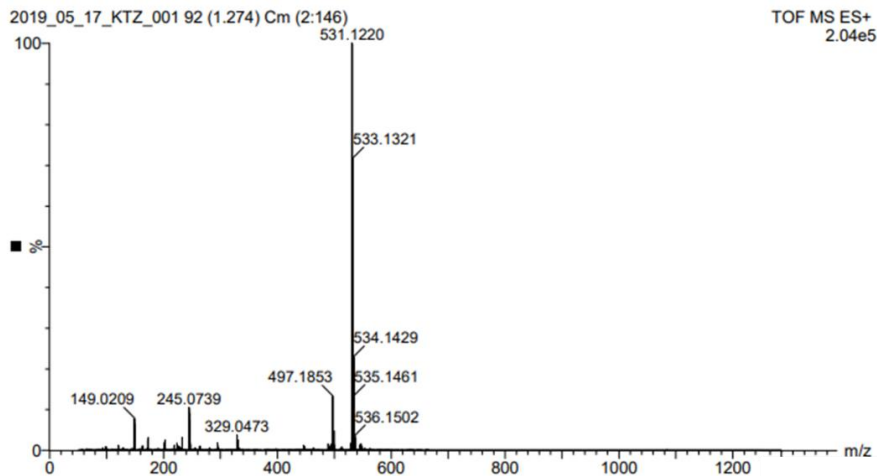
Figura 17 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 500 MHz) com os deslocamentos químicos (em ppm) dos carbonos referentes ao ligante **KTZ**



Fonte: Elaborado pelo autor.

O ligante **KTZ** foi caracterizado também por espectrometria de massas de alta resolução (ESI-MS), cujo espectro obtido encontra-se na **Figura 18**. Nele, encontra-se um sinal intenso centrado em 531,12 referente ao pico de seu íon molecular.

Figura 18 - Espectro de massas de alta resolução do ligante **KTZ**



Fonte: Elaborado pelo autor.

Baseando-se nas caracterizações acima discutidas que estão de acordo com as caracterizações do ligante **KTZ**, serão abordados os espectros dos respectivos complexos de zinco(II) (**C1**) e cobre(II) (**C4**) coordenados a tal ligante onde serão destacadas as diferenças em relação ao ligante livre.

Os seis complexos metálicos de Zn(II) (**C1-C3**) e Cu(II) (**C4-C6**) foram sintetizados por meio da complexação do ligante **KTZ** aos sais de cobre(II) e zinco(II), tais como cloreto de cobre(II), nitrato de cobre(II) trihidratado, acetato de cobre(II) monohidratado, cloreto de zinco(II), nitrato de zinco(II) hexahidratado e acetato de zinco dihidratado, em metanol à temperatura ambiente, durante 24h.

Sabe-se que alguns complexos metálicos similares aos que serão aqui discutidos já foram sintetizados por alguns grupos de pesquisa e foram caracterizados utilizando-se técnicas analíticas e espectroscópicas cujos dados reportados auxiliaram na elucidação das estruturas dos complexos metálicos inéditos aqui apresentados.

Por meio dos dados obtidos experimentalmente, observou-se que os complexos metálicos **C1-C6** apresentaram teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio com diferença menor que 1% quando comparados com os valores calculados para as estruturas propostas, evidenciando a formação dos mesmos (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Dados de análise elementar dos complexos de Zn(II) e Cu(II) coordenados ao **KTZ**

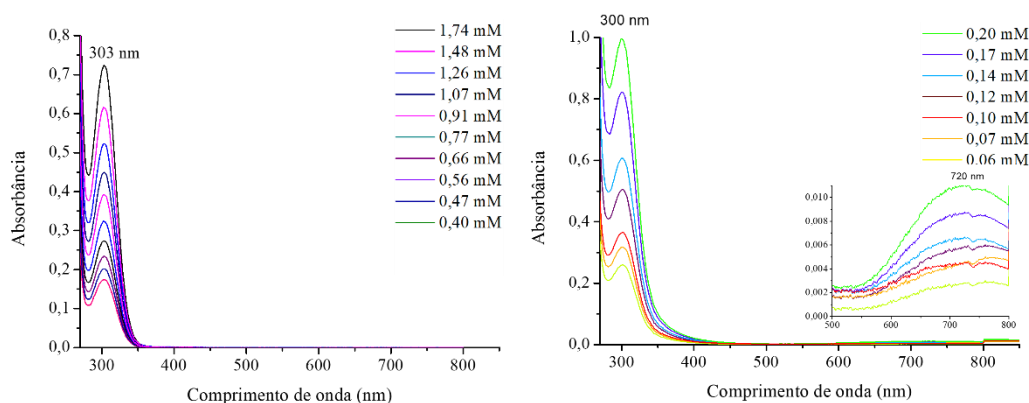
Complexo	%C	%H	%N
[Zn(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ (KTZ) ₂].H ₂ O (C1)	53,10 (52,66)	5,12 (5,06)	8,85 (8,89)
[ZnCl ₂ (KTZ) ₂] (C2)	52,04 (52,10)	4,67 (4,17)	9,34 (8,78)
[Zn(NO ₃) ₂ (KTZ) ₂].H ₂ O (C3)	49,12 (48,62)	4,56 (4,10)	11,02 (11,22)
[Cu(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ (KTZ) ₂].H ₂ O (C4)	52,48 (52,12)	5,15 (5,03)	8,74 (9,34)
[CuCl ₂ (KTZ) ₂].3H ₂ O (C5)	49,16 (49,32)	5,04 (4,73)	8,82 (9,37)
[Cu(NO ₃) ₂ (KTZ) ₂].2H ₂ O (C6)	48,50 (48,31)	4,66 (4,62)	10,88 (11,04)

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os espectros eletrônicos dos complexos metálicos **C1 e C4** (**Figura 19**) apresentam uma banda intensa na região de 298 nm, referente às transições eletrônicas do tipo $\pi - \pi^*$, também presente no espectro do ligante **KTZ**, que estão relacionados aos anéis aromáticos do mesmo, de acordo com os valores reportados (COLINA-VEGAS *et al.*, 2019). Nos complexos de Cu(II), as bandas na região do visível (400-800 nm) podem ser atribuídas às transições do campo cristalino *d-d*, que são proibidas por Laporte, razão pela qual apresentam valores de absorvidades molares baixos, quando comparadas a outros tipos de transições (**Tabela 6**) (HOUSECROFT, 2013). Nos complexos de Zn(II) não se observa nenhuma banda de baixa

intensidade na região do visível referente às transições *d-d*, uma vez que o Zn(II) possui todos os orbitais *d* preenchidos, o que é evidenciado pela ausência de cor nesses complexos.

Figura 19 - Espectros de absorção na região do UV-visível dos complexos **C1** e **C4**



Fonte: Elaborado pelo autor.

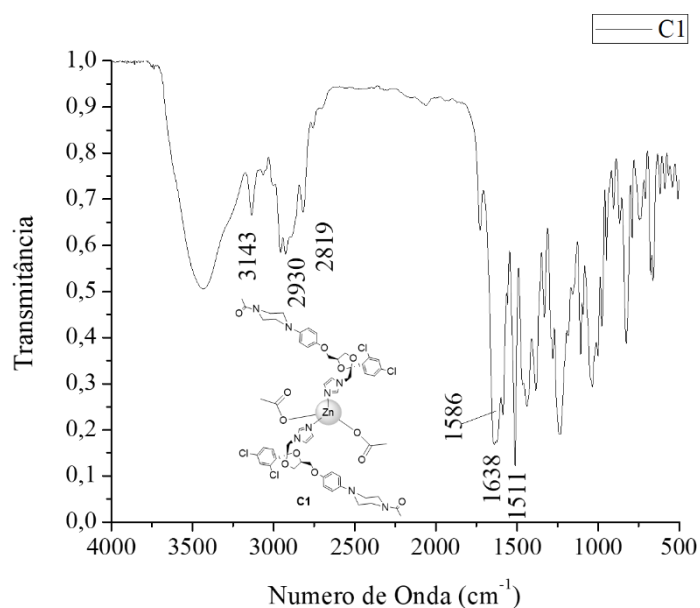
Tabela 6 - Atribuição das bandas apresentadas pelos complexos metálicos de Zn(II) e Cu(II) nos espectros de absorção na região do UV-Visível, em DMSO

Complexo	$\pi-\pi^*$ (nm; Lmol ⁻¹)	<i>d-d</i> (nm; Lmol ⁻¹)
[Zn(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ (KTZ) ₂].H ₂ O (C1)	(304; 4275)	-
[ZnCl ₂ (KTZ) ₂] (C2)	(303; 4118)	-
[Zn(NO ₃) ₂ (KTZ) ₂].H ₂ O (C3)	(304; 3899)	-
[Cu(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ (KTZ) ₂].H ₂ O (C4)	(300; 6537)	(720; 105)
[CuCl ₂ (KTZ) ₂].3H ₂ O (C5)	(299; 8024)	(870; 123)
[Cu(NO ₃) ₂ (KTZ) ₂].2H ₂ O (C6)	(300; 8927)	(442; 676)

Fonte: Elaborado pelo autor.

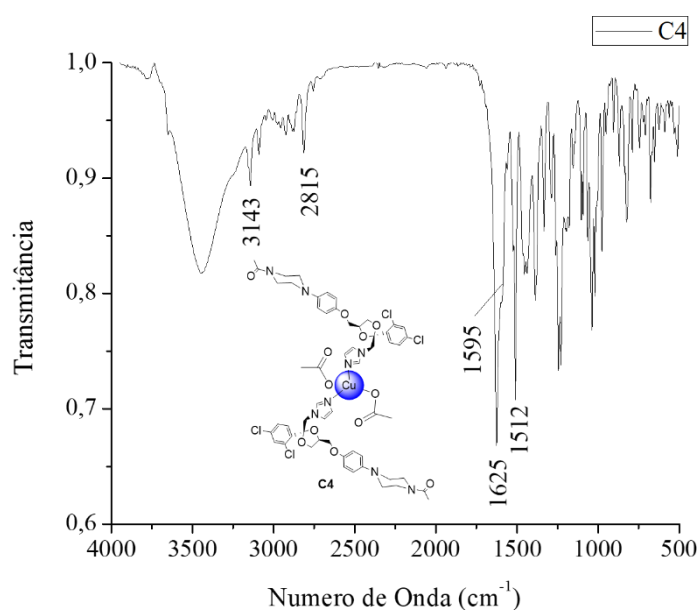
A **Figura 20** mostra o espectro de absorção na região do infravermelho do **C1** no qual é possível observar bandas características presentes também no espectro do ligante **KTZ**, como na região de 3143 cm⁻¹ (νC-H aromático) e em 2804-2889 cm⁻¹ (νC-H alquil). Além disso, em 1638 cm⁻¹ nota-se a presença de uma banda intensa associada ao estiramento (C=O), referente aos grupamentos carbonílicos do ligante e do acetato coordenado ao Zn(II). A mesma se sobrepõe com a banda centrada em 1586 cm⁻¹, atribuída aos estiramentos (C=N) dos anéis imidazólicos, enquanto em 1511 cm⁻¹ observa-se uma banda intensa referente ao estiramento (C=C) dos anéis aromáticos. A presença de bandas similares também é notada no espectro de absorção na região do infravermelho do complexo **C4** (**Figura 21**), evidenciando a presença do ligante **KTZ** na estrutura dos complexos. Os espectros de IV dos demais complexos **C2**, **C3**, **C5** e **C5** encontram-se no apêndice.

Figura 20 - Espectros na região do infravermelho do complexo **C1**



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 21 - Espectros na região do infravermelho do complexo **C4**



Fonte: Elaborado pelo autor.

Vale ressaltar que os complexos **C3** e **C6** apresentaram bandas centradas nas regiões de 1300 cm^{-1} e 825 cm^{-1} , características do grupo nitrato, o que confirma sua presença como ligante auxiliar coordenado ao centro metálico.

Na **Tabela 7**, encontram-se os valores dos números de onda, em cm^{-1} , das bandas características atribuídas para cada complexo metálico de Zn(II) e Cu(II) coordenado ao **KTZ**.

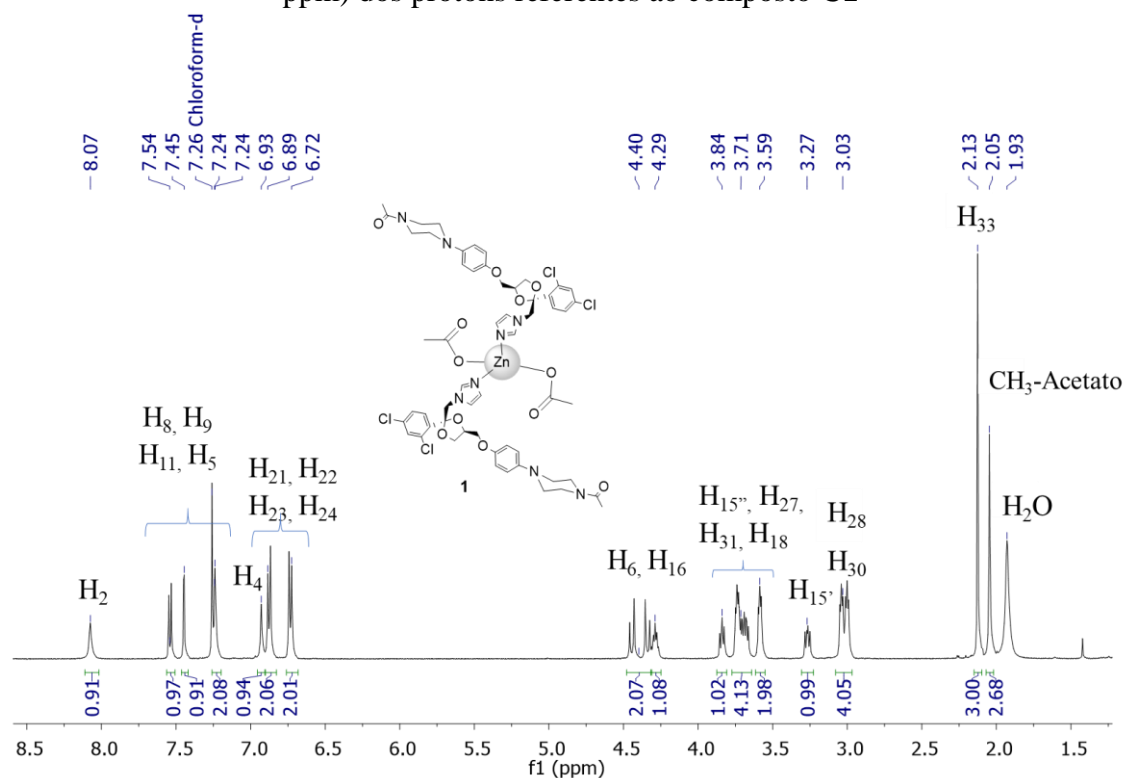
Tabela 7 - Atribuições das bandas (em cm^{-1}) nos espectros de absorção na região do infravermelho dos compostos **C1-C6**

Complexo	$\nu\text{C-H}$	$\nu\text{C=N}$	$\nu\text{C=O}$	$\nu\text{C=C}$	νNO_3
[Zn(C₂H₃O₂)₂(KTZ)₂].H₂O (C1)	3143, 2930-2819	1586	1638	1511	
[ZnCl₂(KTZ)₂] (C2)	3130, 2894-2817	1587	1645	1512	
[Zn(NO₃)₂(KTZ)₂].H₂O (C3)	3103, 2905-2860	1588	1644	1512	1298, 825
[Cu(C₂H₃O₂)₂(KTZ)₂].H₂O (C4)	3143, 2890-2815	1595	1625	1512	
[CuCl₂(KTZ)₂].3H₂O (C5)	3138, 2886-2815	1585	1639	1511	
[Cu(NO₃)₂(KTZ)₂].2H₂O (C6)	3170, 2886-2815	1588	1625	1511	1298, 828

Fonte: Elaborado pelo autor.

Embora não se observam deslocamentos significativos referentes às bandas de estiramento $\nu\text{C=N}$ por onde sugere-se a coordenação, observaram-se no espectro de RMN de ^1H (**Figura 22**) variações no deslocamento químico de 0,46 ppm e 0,24 ppm para os hidrogênio H₂ e H₅ vicinais ao nitrogênio **N1**, onde se sugere que ocorre a coordenação ao Zn(II), uma vez que os demais prótons do ligante **KTZ** apresentaram deslocamentos inferiores a 0,1 ppm, o que evidencia a complexação deste ligante ao átomo de zinco. Além disso, observa-se um singlete equivalente a três hidrogênios que foram atribuídos aos hidrogênios metílicos do grupo acetato, evidenciando a presença do mesmo na estrutura do complexo.

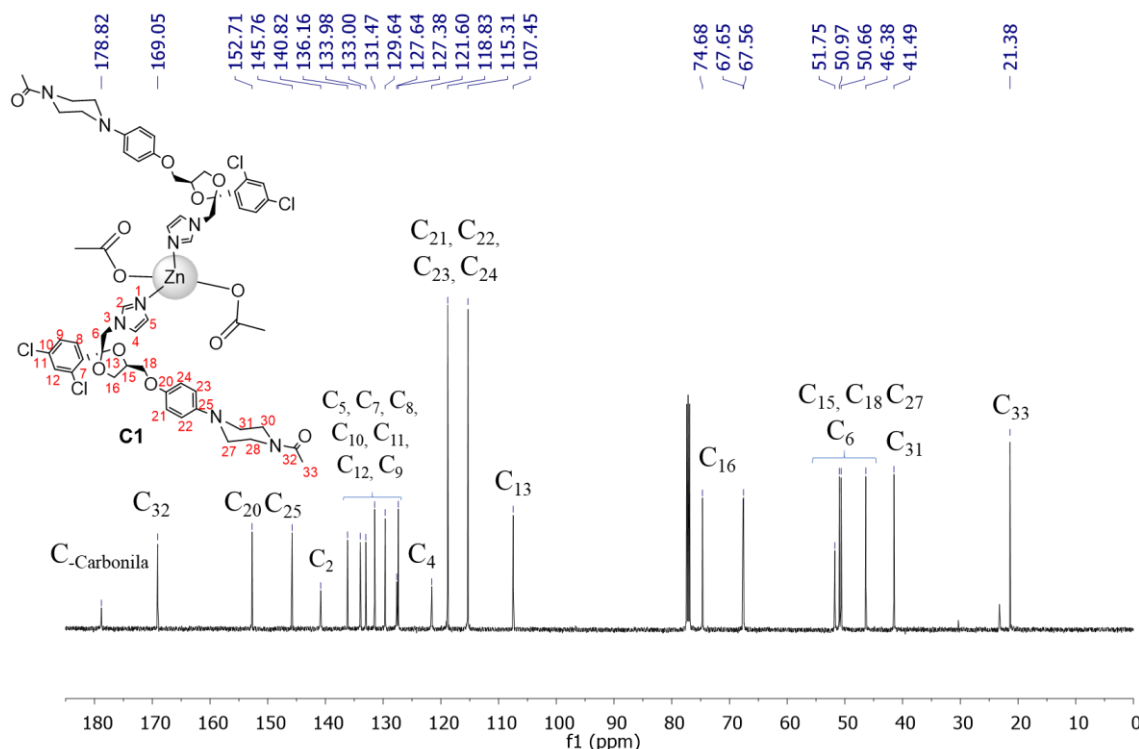
Figura 22 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) com os deslocamentos químicos (em ppm) dos prótons referentes ao composto **C1**



Fonte: Elaborado pelo autor.

Ao observar o espectro de RMN de ^{13}C do complexo **C1** (**Figura 23**), nota-se a presença de um sinal de baixa intensidade, centrado em 178,82 ppm, atribuído ao carbono carbonílico e outro sinal em 22,21 ppm referente ao carbono metílico do acetato coordenado ao zinco(II). Nota-se que ocorrem deslocamentos significativos entre 0,66 ppm e 1,98 ppm, referentes aos carbonos (C₂ e C₅) vicinais ao átomo de nitrogênio do anel imidazólico pelo qual está coordenado ao centro metálico. Nota-se também que os sinais referentes aos átomos de carbono anteriormente mencionados, apresentam-se com uma baixa intensidade quando comparados com os mesmos sinais no espectro do ligante livre, o que pode ser justificado possivelmente pelo tempo de relaxação superior destes em relação aos demais carbonos causado pela proximidade dos mesmos com os átomos de nitrogênio coordenados ao íon metálico.

Figura 23 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 500 MHz) com os deslocamentos químicos (em ppm) dos carbonos referentes ao composto **C1**

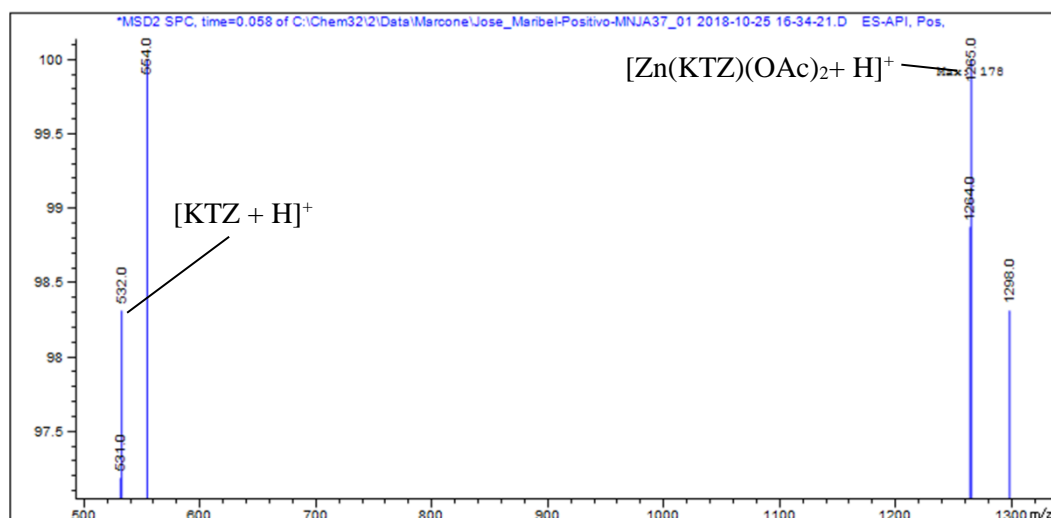


Fonte: Elaborado pelo autor.

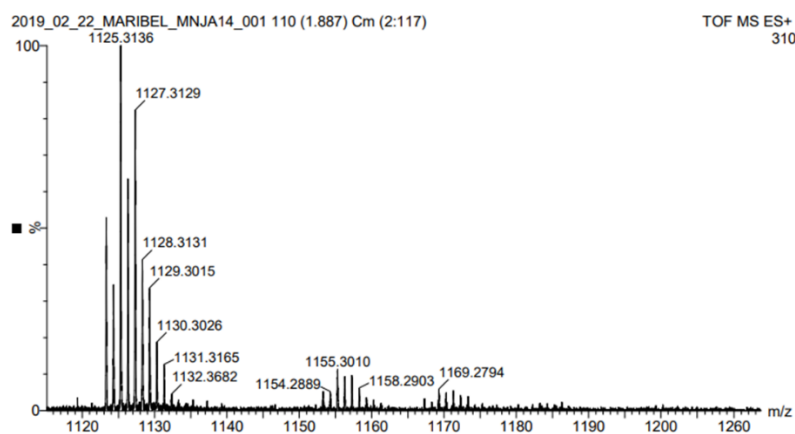
De maneira similar, foram feitas as atribuições adequadas dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos demais complexos de zinco(II) **C2** e **C3** que podem ser consultados no apêndice.

Na **Figura 24** encontra-se o espectro de massas CE-MS obtido para o complexo **C1** no qual se observa a presença de um pico de média intensidade centrado em 531,0, referente ao íon molecular $[\text{KTZ} + \text{H}]^+$, que evidencia a presença do mesmo na estrutura do complexo. Também se encontra em 1265,0 um pico de intensidade alta associado ao íon molecular $[\text{Zn}(\text{KTZ})_2(\text{OAc})_2 + \text{H}]^+$, sugerindo a formação do composto **C1**.

O espectro de massas de alta resolução do composto **C4** (**Figura 25**) também mostra um pico referente ao íon molecular do ligante **KTZ** em 531,18, além de um pico inerente ao fragmento $[\text{Cu}(\text{KTZ})_2]^+$ centrado em 1125,31.

Figura 24 - Espectro de massas do composto **C1**

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 25 - Espectro de massas de alta resolução do composto **C4**

Fonte: Elaborado pelo autor.

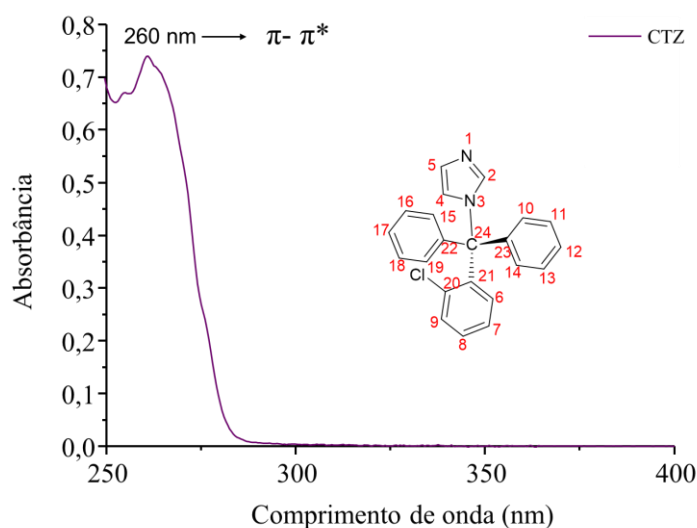
As caracterizações apresentadas e discutidas anteriormente sugerem a formação dos complexos de Zn(II) (**C1-C3**) e Cu(II) (**C4-C6**) como estruturas tetracoordenadas, com base nos valores de análise elementar, e uma vez que a geometria tetraédrica é comum para os complexos de Zn(II) e Cu(II), sugere-se tal geometria para os complexos metálicos obtidos nesse trabalho (**Figura 26**).

4.2. COMPLEXOS METÁLICOS COM FÓRMULA GERAL $[M(CTZ)_2X_2]$ (**C7-C12**), (M = Zn(II) ou Cu(II) e X = OAc⁻, NO₃⁻, Cl⁻)

Com a objetivo de facilitar a caracterização dos complexos metálicos dessa série, serão discutidas as caracterizações do ligante livre **CTZ** utilizado na obtenção destes compostos.

O espectro eletrônico do ligante **CTZ** (**Figura 27**) apresenta uma única banda intensa centrada no comprimento de onda de 260 nm atribuída às transições π - π^* referente aos anéis aromáticos pertencentes ao ligante.

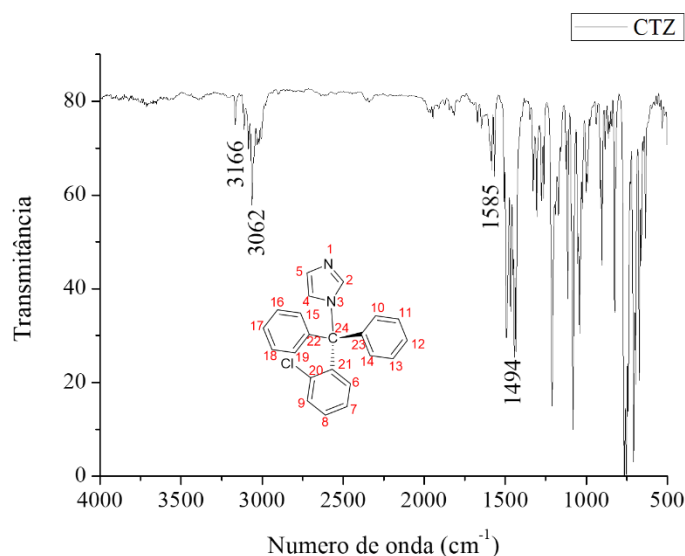
Figura 27 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do ligante **CTZ** em n-octanol



Fonte: Elaborado pelo autor.

No espectro de absorção na região do infravermelho (**Figura 28**) nota-se a presença de bandas características do ligante, referentes aos estiramentos ν C-H aromático na região de 3166-3066 cm^{-1} . Além disso, em 1585 observa-se uma banda menos intensa atribuída ao estiramento ν C=N. Também observa-se em 1494 cm^{-1} uma banda intensa inerente ao estiramento ν C=C.

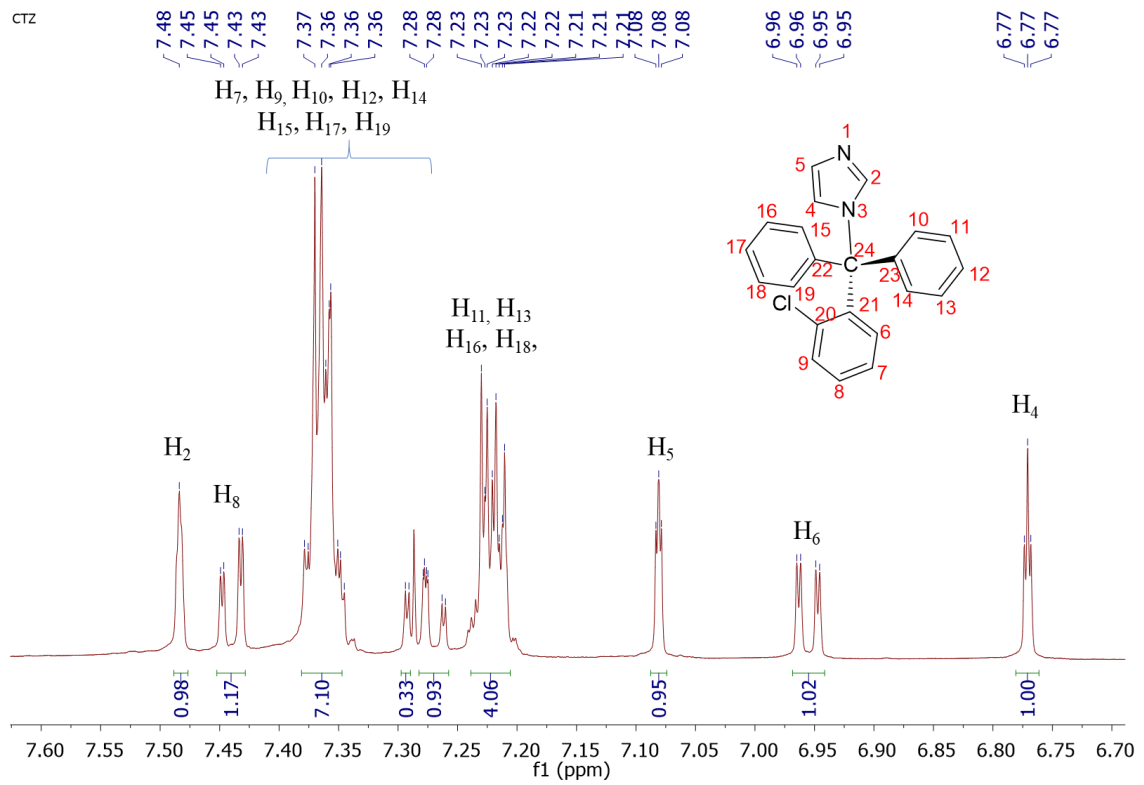
Figura 28 - Espectro na região do infravermelho ligante **CTZ**



Fonte: Elaborado pelo autor.

No espectro de RMN ^1H (**Figura 29**) obtido em CDCl_3 , observa-se a presença de um tripleto correspondente a um hidrogênio centrado em δ 6,74 ppm, que pode ser atribuído ao hidrogênio imidazólico (H_4); em δ 6,92 ppm, observa-se um duplete duplo equivalente a um hidrogênio inerente ao hidrogênio aromático (H_6); observa-se também um tripleto centrado em δ 7,05 ppm equivalente a um hidrogênio, que pode ser relacionado ao hidrogênio imidazólico (H_5); em δ 7,19 encontra-se um multiplete equivalente a quatro hidrogênios aromáticos, correspondentes aos hidrogênios (H_{10} , H_{11} , H_{12} , H_{13}); na região de δ 7,26-7,41 ppm, encontram-se vários multipletos correspondentes a nove hidrogênios inerentes aos hidrogênios aromáticos (H_7 , H_8 , H_9 , H_{14} , H_{15} , H_{16} , H_{17} , H_{18} , H_{19}); em δ 7,46 ppm, nota-se um singleto equivalente a um hidrogênio atribuído ao hidrogênio (H_2) vicinal ao nitrogênio **N1** do anel imidazólico. Tais sinais estão em acórdância com o que é reportado na literatura (MIDDLEJ *et al.*, 2019).

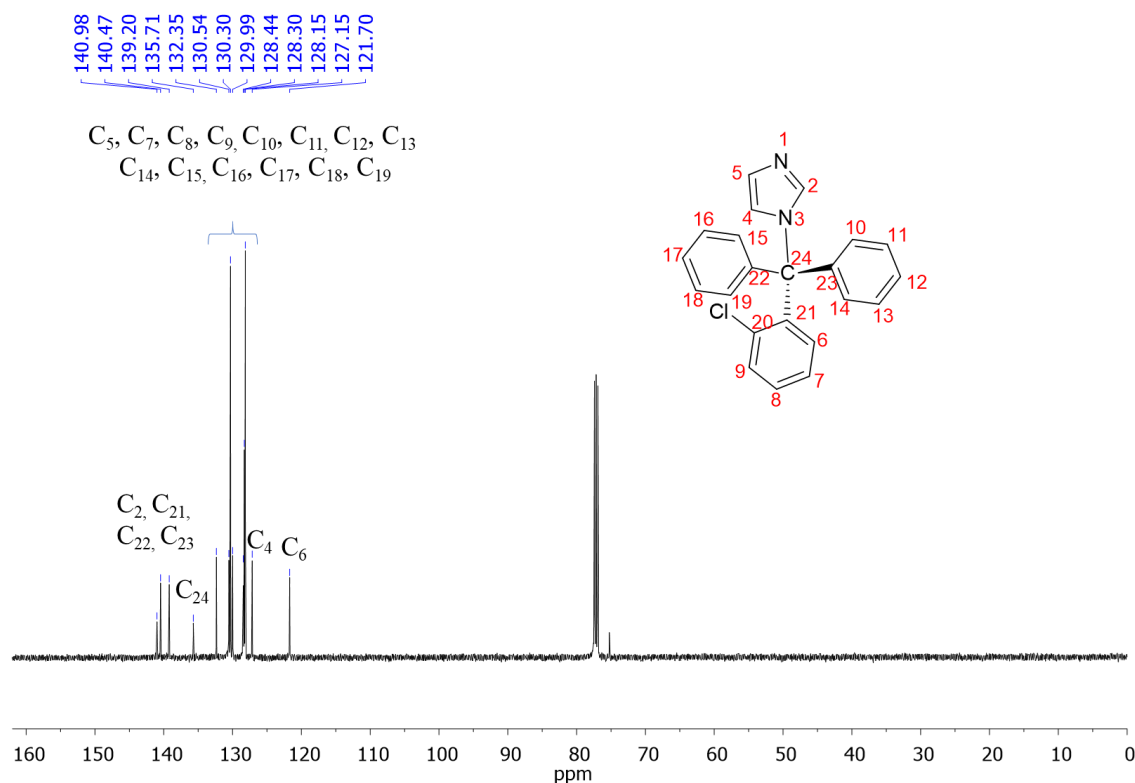
Figura 29 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) com os deslocamentos químicos (em ppm) e integrações dos hidrogênios do composto **CTZ**



Fonte: Elaborado pelo autor.

No espectro de RMN de ^{13}C , observam-se os sinais referentes aos carbonos pertencentes ao ligante **CTZ** que foram devidamente assinalados (**Figura 30**).

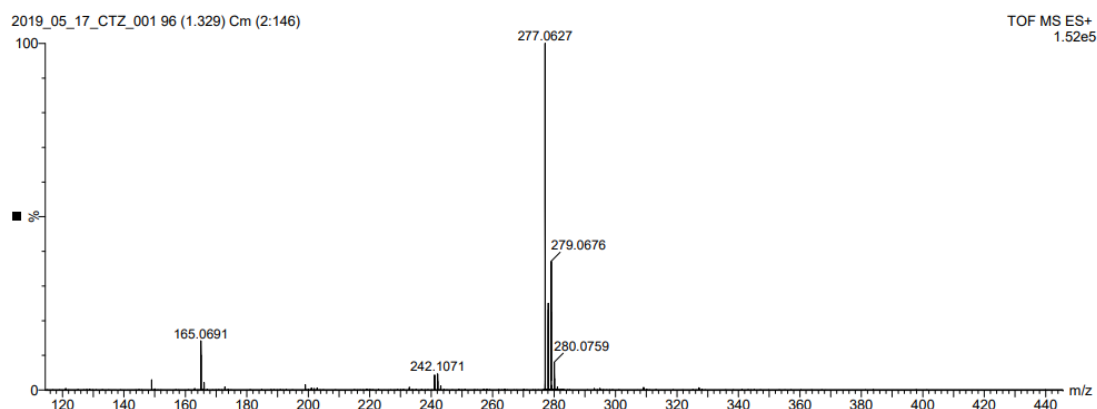
Figura 30 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 500 MHz) com os deslocamentos químicos (em ppm) dos carbonos referentes ao composto **CTZ**



Fonte: Elaborado pelo autor.

No espectro de massas de alta resolução do ligante **CTZ**, não foi possível observar o íon molecular referente ao ligante, porém notou-se um pico em 277,06 referente ao fragmento com a ausência do anel imidazólico (**Figura 31**).

Figura 31 - Espectro de massas de alta resolução do composto **CTZ**



Fonte: Elaborado pelo autor.

Baseando-se nas caracterizações discutidas anteriormente referente ao ligante **CTZ**, serão abordados os espectros dos respectivos complexos de zinco(II) (**C7** e **C9**) e cobre(II) (**C10** e **C12**) coordenados a tal ligante onde serão destacadas as diferenças em relação ao ligante livre.

Os seis complexos metálicos (**C7-C12**) foram sintetizados por meio da complexação do ligante **CTZ** com os seguintes sais de cobre(II) e zinco(II): cloreto de cobre(II), nitrato de cobre(II) trihidratado, acetato de cobre(II) monohidratado, cloreto de zinco(II), nitrato de zinco(II) hexahidratado e acetato de zinco dihidratado, em metanol à temperatura ambiente, durante 24h.

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio obtidos experimentalmente apresentam valores com diferença menor que 1% quando comparados com os valores calculados para as estruturas propostas, confirmando a formação dos complexos metálicos (**Tabela 8**).

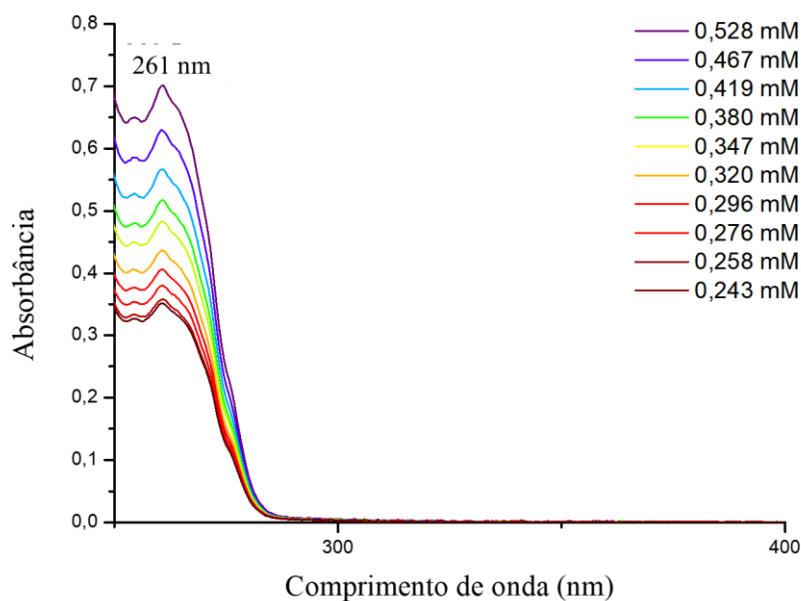
Tabela 8 - Dados de análise elementar dos complexos de Zn(II) e Cu(II) coordenados ao **CTZ**.

Complexo	%C Calculado (Obtido)	%H Calculado (Obtido)	%N Calculado (Obtido)
[Zn(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ (CTZ) ₂].4H ₂ O (C7)	60,94 (61,19)	4,65 (4,57)	5,92 (5,53)
[ZnCl ₂ (CTZ) ₂] (C8)	63,95 (64,52)	4,12 (3,52)	6,72 (6,50)
[Zn(NO ₃) ₂ (CTZ) ₂].4H ₂ O (C9)	55,88 (55,31)	4,02 (4,02)	8,90 (9,66)
[Cu(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ (CTZ) ₂].H ₂ O (C10)	64,56 (64,06)	4,74 (4,33)	6,28 (6,81)
[CuCl ₂ (CTZ) ₂].2H ₂ O (C11)	61,42 (61,06)	4,18 (3,75)	9,02 (9,42)
[Cu(NO ₃) ₂ (CTZ) ₂].3H ₂ O (C12)	56,70 (56,42)	3,65 (3,72)	9,02 (9,42)

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os espectros eletrônicos dos complexos metálicos de Zn(II) e Cu(II) (**C7-C12**) foram obtidos em n-octanol.

Na **Figura 32**, encontram-se os espectros de absorção na região do UV-Vis do composto **C7**, onde observa-se uma banda intensa centrada em 261 nm, atribuída às transições eletrônicas $\pi - \pi^*$ referentes às ligações duplas dos anéis aromáticos do **CTZ** de acordo com o valor reportado (COLINA-VEGAS *et al.*, 2019) e não se observou mudanças com respeito ao ligante livre.

Figura 32 - Espectros de absorção na região do UV-visível do composto **C7**

Fonte: Elaborado pelo autor.

Já os complexos de Cu(II) apresentam bandas de baixa intensidade na região do UV-visível, resultado das transições de campo cristalino do tipo *d-d* (anexo). Na **Tabela 9**, encontram-se as atribuições inerentes as bandas de transições eletrônicas encontradas nos espectros dos complexos M-CTZ.

Tabela 9 - Atribuição das bandas apresentadas pelos complexos metálicos M-CTZ em n-octanol.

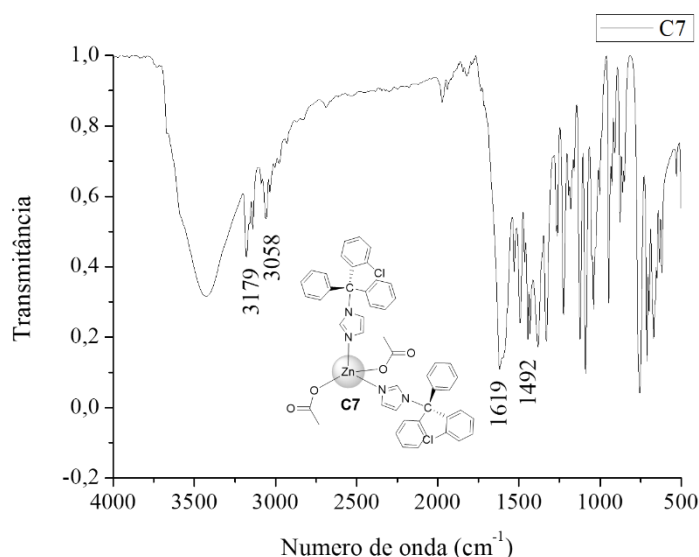
Complexo	$\pi-\pi^*$	<i>d-d</i>
[Zn(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ (CTZ) ₂].4H ₂ O (C7)	(261; 1343)	-
[ZnCl ₂ (CTZ) ₂] (C8)	(261; 1341)	-
[Zn(NO ₃) ₂ (CTZ) ₂].4H ₂ O (C9)	(261; 1313)	-
[Cu(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ (CTZ) ₂].H ₂ O (C10)	-	-
[CuCl ₂ (CTZ) ₂].2H ₂ O (C11)	(261; 4023)	(770; 103)
[Cu(NO ₃) ₂ (CTZ) ₂].3H ₂ O (C12)	(261; 2962)	(760; 39)

Fonte: Elaborado pelo autor.

De maneira similar aos complexos de Cu(II)-KTZ, esses complexos apresentam baixos valores de absorvidade molar também para os complexos de Cu(II), uma vez que as transições eletrônicas *d-d* são proibidas por Laporte. É importante mencionar que devido a problemas de solubilidade, não foi possível obter espectros de absorção no UV-Visível do complexo **C10**.

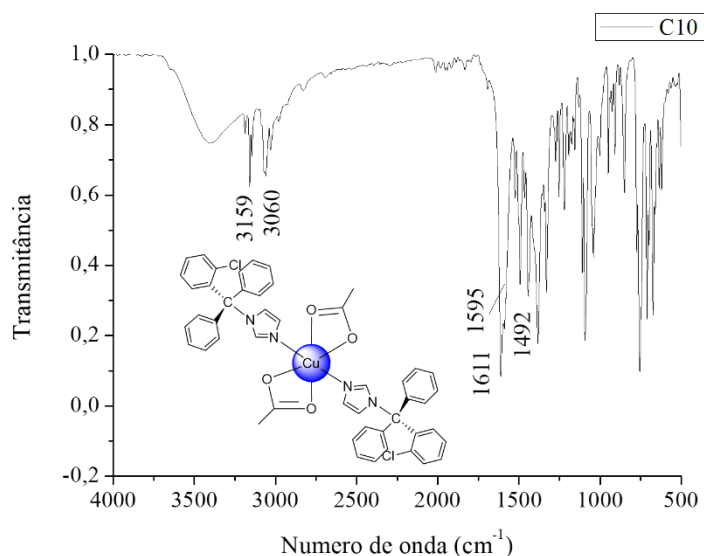
Na sessão anterior foram apresentados e discutidos os espectros de absorção na região do infravermelho dos complexos metálicos **C1** e **C4**. Partindo-se da mesma premissa utilizada para esses complexos, os espectros obtidos dos complexos de Zn(II) e Cu(II) coordenados ao **CTZ** aqui apresentados foram discutidos de forma breve devido à similaridade entre estes e aqueles compostos. Na **Figura 33** está o espectro composto **C7**, onde se observa bandas referentes aos estiramentos $\nu\text{C-H}$, $\nu\text{C=N}$, $\nu\text{C=C}$, que são características do **CTZ** livre. Além disso, nota-se que a banda associada ao estiramento $\nu\text{C=N}$ do anel imidazólico se sobrepõe a banda de estiramento $\nu\text{C=O}$ em 1619 cm^{-1} , ausente no espectro do ligante, a qual é característica ao grupo acetato, sugerindo a coordenação do mesmo ao centro metálico.

Figura 33 - Espectro na região do infravermelho do composto **C7**



Fonte: Elaborado pelo autor.

Na **Figura 34** encontra-se o espectro do complexo **C10**, onde é possível observar a presença das mesmas bandas características do ligante, mencionadas anteriormente, assim como a banda referente ao estiramento (C=O) em 1611 cm^{-1} , inerente ao grupo acetato, evidenciando a formação do complexo desejado, no qual o acetato encontra-se coordenado ao Cu(II).

Figura 34 - Espectro na região do infravermelho do composto **C10**

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os espectros de absorção na região do infravermelho dos outros complexos metálicos podem ser consultados no apêndice. Vale ressaltar que a presença de bandas referentes aos estiramentos $\nu\text{M-NO}_3$ é observada nos espectros dos complexos **C9** e **C12**, como mostra **tabela 10**.

Tabela 10 - Atribuições das bandas (em cm^{-1}) nos espectros de absorção na região do infravermelho dos compostos **C7-C12**.

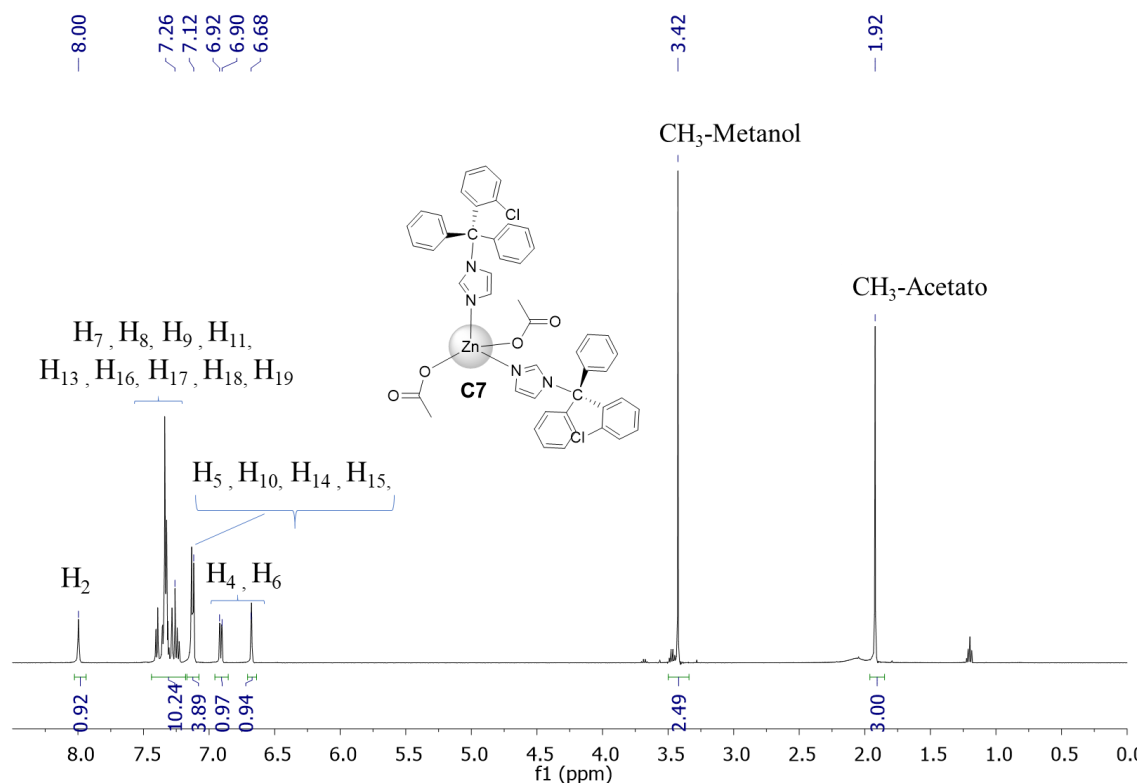
Complexo	$\nu\text{C-H}$	$\nu\text{C=N}$	$\nu\text{C=O}$	$\nu\text{C=C}$	νNO_3
[Zn(C₂H₃O₂)₂(CTZ)₂].4H₂O (C7)	3179-3058	1595	1619	1492	
[ZnCl₂(CTZ)₂] (C8)	3153-3053	1614	-	1494	
[Zn(NO₃)₂(CTZ)₂].4H₂O (C9)	3149-2966	1598	-	1492	1301, 828
[Cu(C₂H₃O₂)₂(CTZ)₂].H₂O (C10)	3159-3060	1595	1611	1492	
[CuCl₂(CTZ)₂].2H₂O (C11)	3146-3062	1612	-	1492	
[Cu(NO₃)₂(CTZ)₂].3H₂O (C12)	3130-3062	1618	-	1486	1285, 864

Fonte: Elaborado pelo autor.

No espectro de RMN ¹H do composto **C7** (**Figura 35**) obtido em CDCl₃, percebem-se mudanças no deslocamento químico ($\Delta\delta$) de 0,50 ppm para o hidrogênio H₂, referente ao hidrogênio vicinal ao nitrogênio N1 do anel imidazólico do ligante **CTZ**, onde se gere-se que ocorre a coordenação. Além disso, nota-se a presença de um singlete equivalente a três hidrogênios centrado em δ 1,92 ppm, correspondente aos hidrogênios metílicos atribuídos ao

grupo acetato, evidenciando a presença desse ligante auxiliar na estrutura do composto, confirmando a obtenção do complexo na estrutura desejada.

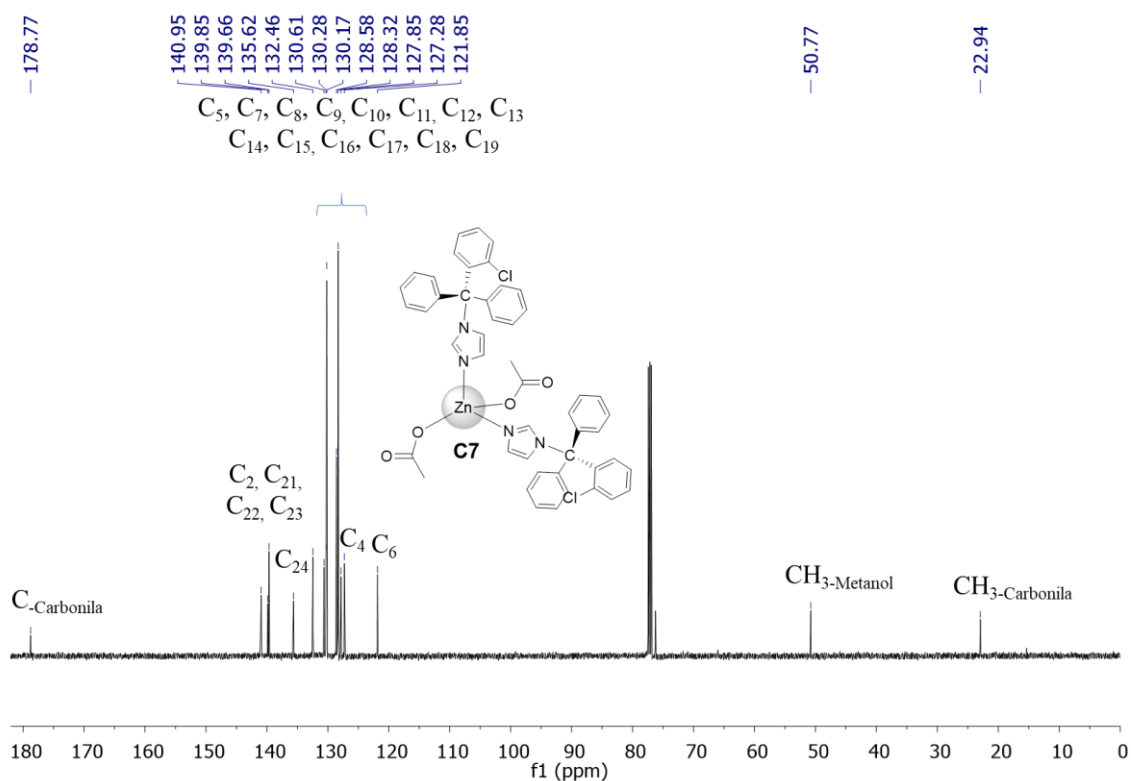
Figura 35 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **C7**



Fonte: Elaborado pelo autor.

Na **Figura 36**, encontra-se o espectro de RMN de ^{13}C do composto **C7** no qual observa-se os sinais dos carbonos característicos do ligante **CTZ**. Ao observá-lo, nota-se a presença de um sinal de baixa intensidade centrado em 178,71 ppm, atribuído ao carbono carbonílico e outro sinal em 22,73 ppm, referente ao carbono metílico do grupo acetato coordenado ao zinco(II). Além disso, é possível observar deslocamentos significativos entre 0,66 ppm e 1,98 ppm, referentes aos carbonos (C_2 e C_5) vicinais ao átomo de nitrogênio pelo qual está coordenado o centro metálico.

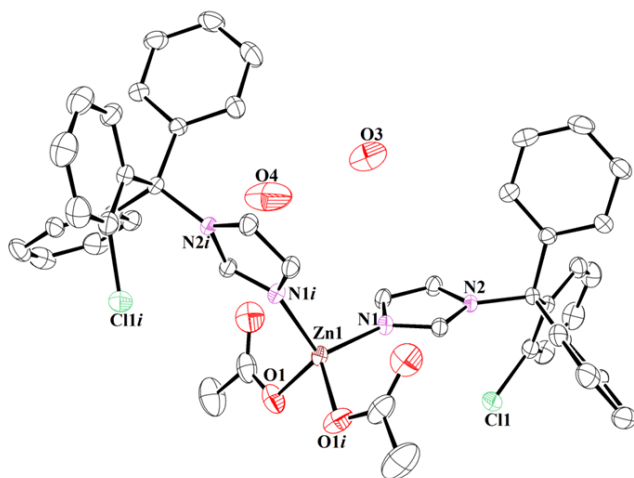
Figura 36 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **C7**



Fonte: Elaborado pelo autor.

O complexo **C7** foi dissolvido em metanol e a solução foi deixada para evaporar lentamente, numa tentativa de se obter monocristais. Os cristais obtidos foram medidos por difração de raios X de monocristal e a estrutura do mesmo é apresentada na **Figura 37**.

Figura 37 - Estrutura cristalina do composto **C7**

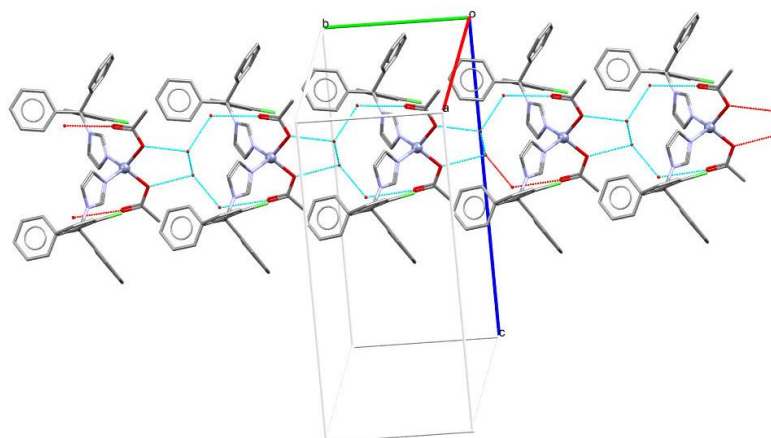


Fonte: Elaborado pelo autor.

O composto **C7** cristalizou no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $C2/c$. O íon de Zn(II) encontra-se em uma geometria tetraédrica destorcida, coordenado a dois átomos de nitrogênio dos grupos imidazólicos ($Zn1-N1$ e $Zn1-N1i$ de 2,0151 (18) Å) e outros dois provenientes de átomos de oxigênio derivados dos acetatos ($Zn1-O1$ e $Zn1-O1i$ de 1,976 (2) Å), similar às estruturas reportadas onde ao invés dos grupos acetato, encontram-se coordenados os íons brometos e cloretos (BETANZOS-LARA et al., 2012).

O complexo metálico **C7** se estende nas três dimensões por meio de ligações de hidrogênio entre as moléculas do ligante e as moléculas de água presentes na rede cristalina (**Figura 38**). Os dados geométricos selecionados para os compostos são apresentados na **Tabela 11**.

Figura 38 - Empacotamento cristalino do composto **C7** com as ligações de hidrogênio destacadas em linhas pontilhadas



Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 11 - Parâmetros geométricos selecionados para o composto **C7**

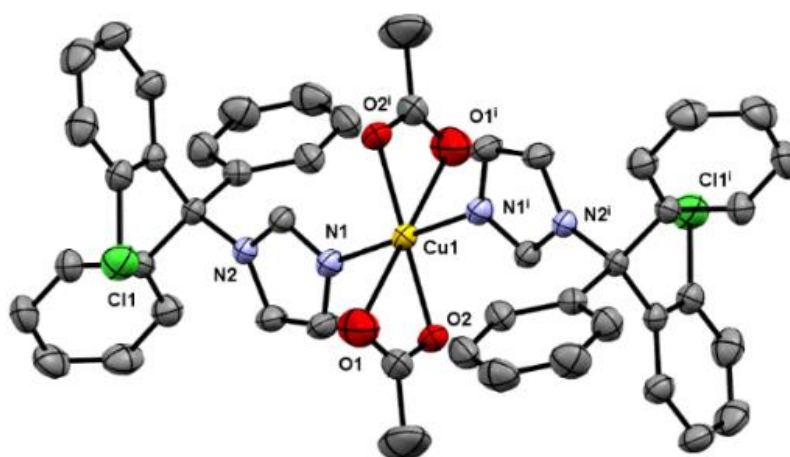
Composto C7			
<i>Distâncias (Å)</i>			
Zn1—N1	2,0151 (18)	Zn1—O1	1,976 (2)
Zn1—N1i	2,0151 (18)	Zn1—O1i	1,976 (2)
<i>Ângulos (°)</i>			
N1—Zn1—N1i	113,08 (11)	O1i—Zn1—N1	115,68 (9)
O1i—Zn1—N1i	106,45 (9)	O1—Zn1—N1i	115,68 (9)
O1—Zn1—N1	106,45 (9)	O1—Zn1—O1i	98,96 (16)
Código de simetria: (i) $-x+1, y, -z+1/2$.			

Fonte: Elaborado pelo autor.

Também foram obtidos cristais do complexo **C10**. Os mesmos foram obtidos após o tempo de reação, quando a mistura reacional foi evaporada lentamente durante 3 dias. Foram obtidos monocristais azuis de tamanho suficiente para serem medidos por difração de raio X.

A **Figura 39** mostra a estrutura cristalina do composto **C10** e traz informações sobre o ambiente de coordenação envolvendo o cátion Cu(II). Observa-se também que duas moléculas do ligante **CTZ** estão coordenadas ao centro metálico de Cu(II), através dos átomos de nitrogênio (**N1** e **N1ⁱ**), de forma que um ligante está trans ao outro.

Figura 39 - Representação da estrutura do complexo **C10**



* Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Através da **Figura 40** observa-se a coordenação de duas moléculas do ligante **CTZ** (um ligante neutro) ao centro metálico Cu(II), através dos átomos de nitrogênio (**N1** e **N1ⁱ**). O balanceamento de carga ocorre através da coordenação de ânions acetato através dos átomos de oxigênio pelo modo bidentado quelato (**O1,O2, O1ⁱ e O2ⁱ**).

Na **Tabela 12** são listados os valores de distância de ligação e ângulos ao redor do centro metálico, verificando que este possui geometria octaédrica distorcida, observando um alongamento das ligações axiais Cu1-O1 e Cu1-O1ⁱ (2,620 Å) que foi superior aos demais valores de distâncias de ligações com o centro metálico (na faixa de 1,97-1,98 Å). Tal fato pode ser explicado pelo efeito Jahn-Teller, muito comum em complexos hexacoordenados de Cu(II).

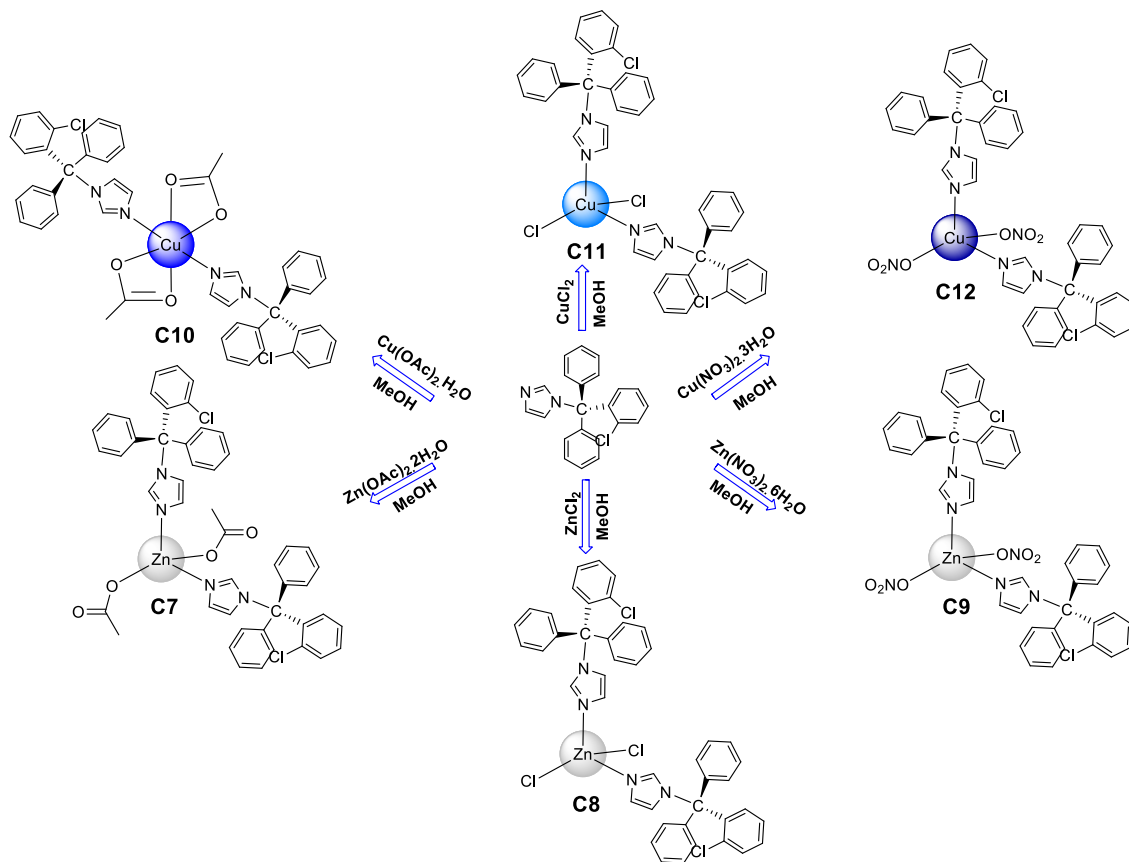
Tabela 12 - Distâncias e ângulos de ligações para o composto **C10**

<i>Comprimentos de ligação / Å</i>			
Cu1-O1	2,620	Cu1-O1 ⁱ	2,620
Cu1-O2	1,974	Cu1-O2 ⁱ	1,974
Cu1-N1	1,983	Cu1-N1 ⁱ	1,983
<i>Ângulos de ligação / °</i>			
O1-Cu1-O2	54,85	N1-Cu1- O1 ⁱ	86,81
O1-Cu1-N1	93,19	N1-Cu1- O2 ⁱ	90,52
O1-Cu1-O1ⁱ	180,00	N1-Cu1- N1 ⁱ	180,00
O1-Cu1-O2ⁱ	125,15	O1 ⁱ -Cu1- O2 ⁱ	54,85
O1-Cu1-N1ⁱ	86,81	O1 ⁱ -Cu1- N1 ⁱ	93,19
O2-Cu1-N1	89,48	O2 ⁱ -Cu1- N1 ⁱ	89,48
O2-Cu1-O1ⁱ	125,15		
O2-Cu1-O2ⁱ	180,00		
O2-Cu1-N1ⁱ	90,52		

Fonte: Elaborado pelo autor.

Com base na análise dos resultados obtidos e nas técnicas das caracterizações realizadas, assim como nas estruturas de raios X obtidas para os complexos **C7** e **C10** e dados da literatura, confirma-se a formação dos complexos metálicos e a coordenação pelo nitrogênio **N1** do ligante **CTZ**, propondo-se as estruturas dos complexos metálicos como se observa na **Figura 40**, em que sugere-se a geometria tetraédrica para a maioria dos complexos, com exceção do complexo **C10**, que apresenta geometria octaédrica distorcida.

Figura 40 - Esquema de síntese dos complexos de Zn(II) e Cu(II) (C7-C12)



Fonte: Elaborado pelo autor.

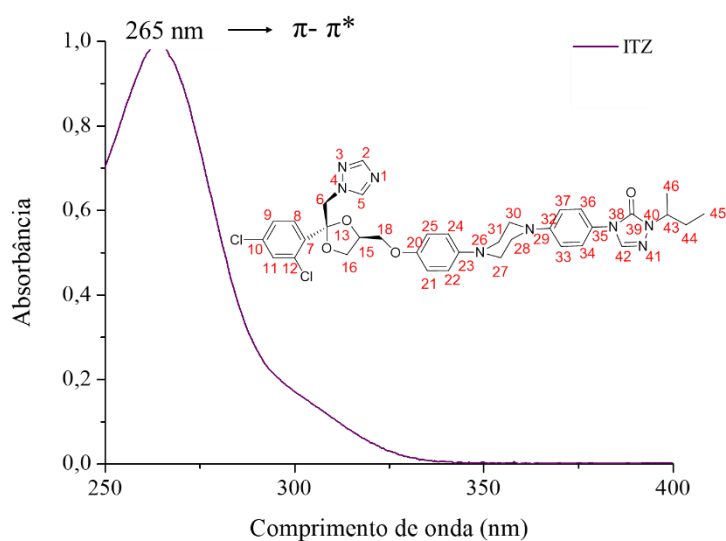
4.3 COMPLEXOS METÁLICOS COM FÓRMULA GERAL $[M(ITZ)_2X_2]$ (C13-C18)), (M = Zn(II) ou Cu(II) e X = HO^- , CH_3COO^- , NO_3^- , Cl^-)

Com a finalidade de facilitar a discussão das caracterizações dos complexos metálicos dessa série, serão discutidas as caracterizações do ligante triazólico livre **ITZ** utilizado na obtenção destes compostos.

O ligante **ITZ** foi submetido às mesmas técnicas de caracterização citadas nas sessões anteriores após ser extraído do polímero que é lavado com água após ser devidamente macerado.

O espectro eletrônico do ligante **ITZ** (**Figura 41**) apresenta uma única banda intensa centrada no comprimento de onda de 265 nm, atribuída às transições $\pi-\pi^*$ referente aos anéis aromáticos pertencentes ao ligante.

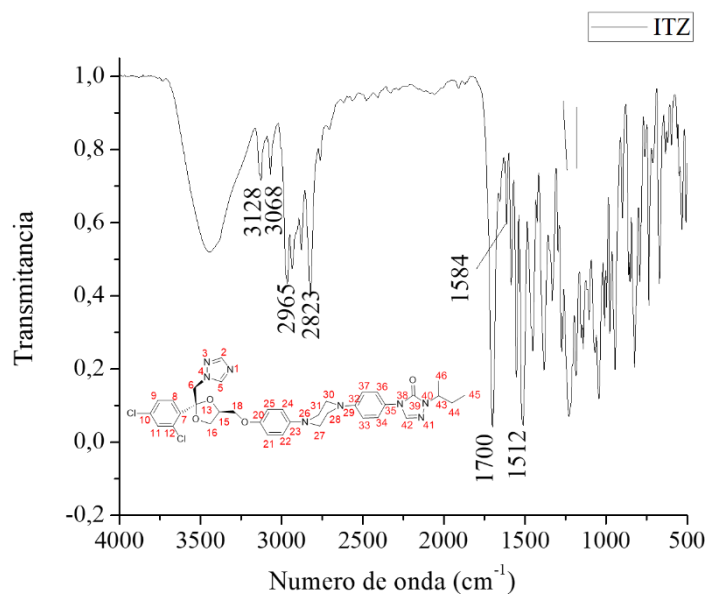
Figura 41 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do ligante **ITZ** em DMSO



Fonte: Elaborado pelo autor.

No espectro de absorção na região do infravermelho (**Figura 42**) nota-se a presença de bandas características do ligante. Pode-se observar bandas inerentes aos estiramentos $\nu C-H$ aromático na região de $3128-3068\text{ cm}^{-1}$ e alifáticos centradas em $2965-2823\text{ cm}^{-1}$. Além disso, em 1700 cm^{-1} observa-se uma banda intensa correspondente ao estiramento das ligações $\nu C=O$ e em 1584 cm^{-1} uma banda menos intensa atribuída ao estiramento $\nu C=N$. Também observa-se em 1512 cm^{-1} uma banda intensa inerente ao estiramento $\nu C=C$.

Figura 42 - Espectro na região do infravermelho do composto **ITZ**



Fonte: Elaborado pelo autor.

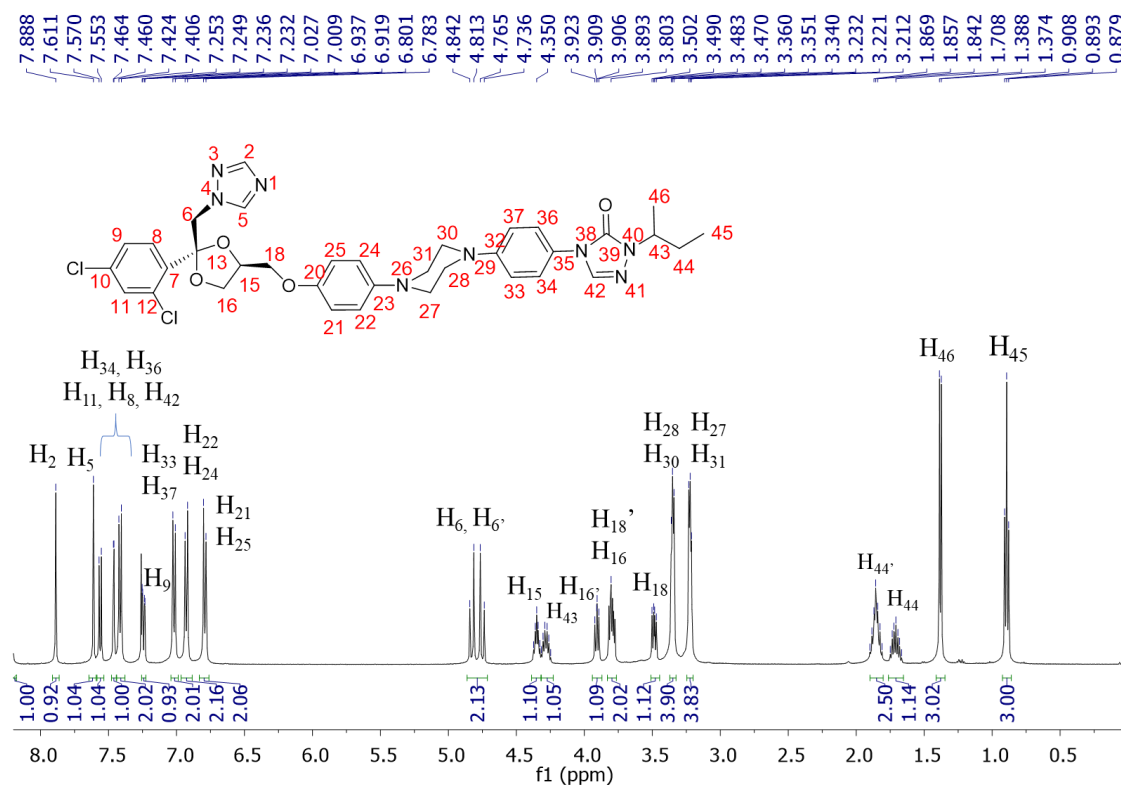
Na **Figura 43**, encontra-se o espectro de RMN de ^1H do composto **ITZ**, no qual pode-se observar na região onde se encontram os deslocamentos químicos referentes aos prótons alifáticos, um tripleto correspondente a três hidrogênios centrados em δ 0,89 ppm, que foi atribuído aos hidrogênios metílicos (H_{45}); em δ 1,38 ppm, observa-se um duplete referente a três hidrogênios metílicos (H_{46}); um multiplete referente a um hidrogênio centrado em δ 1,71 ppm, correspondente ao hidrogênio metilênico alifático diastereotópico (H_{44}) e um outro multiplete centrado em δ 1,86 ppm equivalente a um hidrogênio inerente ao segundo hidrogênio metilênico alifático ($\text{H}_{44'}$); em δ 3,22 e 3,35 ppm encontram-se dois tripletos equivalentes a quatro hidrogênios cada, referentes aos hidrogênios metilênicos ($\text{H}_{27}/\text{H}_{31}$) e ($\text{H}_{28}/\text{H}_{30}$) respectivamente; em δ 3,48 ppm se observa um duplo duplete que corresponde a um hidrogênio metilênico diastereotópico referente ao hidrogênio (H_{18}); em δ 3,80 ppm encontra-se um multiplete equivalente a dois hidrogênios, referente aos hidrogênios (H_{16} e $\text{H}_{18'}$); observa-se um tripleto em δ 3,91 ppm que corresponde a um hidrogênio atribuído ao hidrogênio ($\text{H}_{16'}$); dois multipletos são observados em δ 4,28 ppm e 4,35 ppm, correspondentes a dois hidrogênios referentes aos hidrogênios (H_{43} e H_{15}) respectivamente e em δ 4,80 ppm está centrado um duplo duplete equivalente a dois hidrogênios, inerente aos hidrogênios (H_6 e H_6').

Na região onde se encontram os hidrogênios ligados a anéis aromáticos, em δ 6,80 ppm, observa-se um duplete equivalente a dois hidrogênios que foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos ($\text{H}_{21}, \text{H}_{25}$); um duplete em δ 6,92 ppm equivalente a dois hidrogênios inerentes aos

hidrogênios aromáticos (H_{22} , H_{24}) e um duplete centrado em δ 7,00 ppm correspondente a dois hidrogênios os quais foram atrelados aos hidrogênios (H_{33}/H_{37}); um duplo duplete centrado em δ 7,24 ppm inerente ao hidrogênio H_9 ; também se observa um duplete centrado em δ 7,41 ppm, equivalente a dois hidrogênios, que foi relacionado aos hidrogênios (H_{34} , H_{36}); um duplete em δ 7,46 ppm relacionado ao hidrogênio (H_{11}) e em δ 7,56 ppm encontra-se um duplete relacionado a um hidrogênio (H_8);

Em 7,61 ppm, observa-se a presença de um singlete referente ao hidrogênio triazólico (H_{42}), assim como em δ 7,94 ppm também se observa a presença de um singlete equivalente a um hidrogênio triazólico (H_5); por último, observa-se que o sinal relacionado ao hidrogênio triazólico mais desblindado (H_2) centrado em δ 8,21 ppm. Os sinais aqui atribuídos estão de acordo com aqueles reportados na literatura (INKMANN AND HOLZGRABE, 1999).

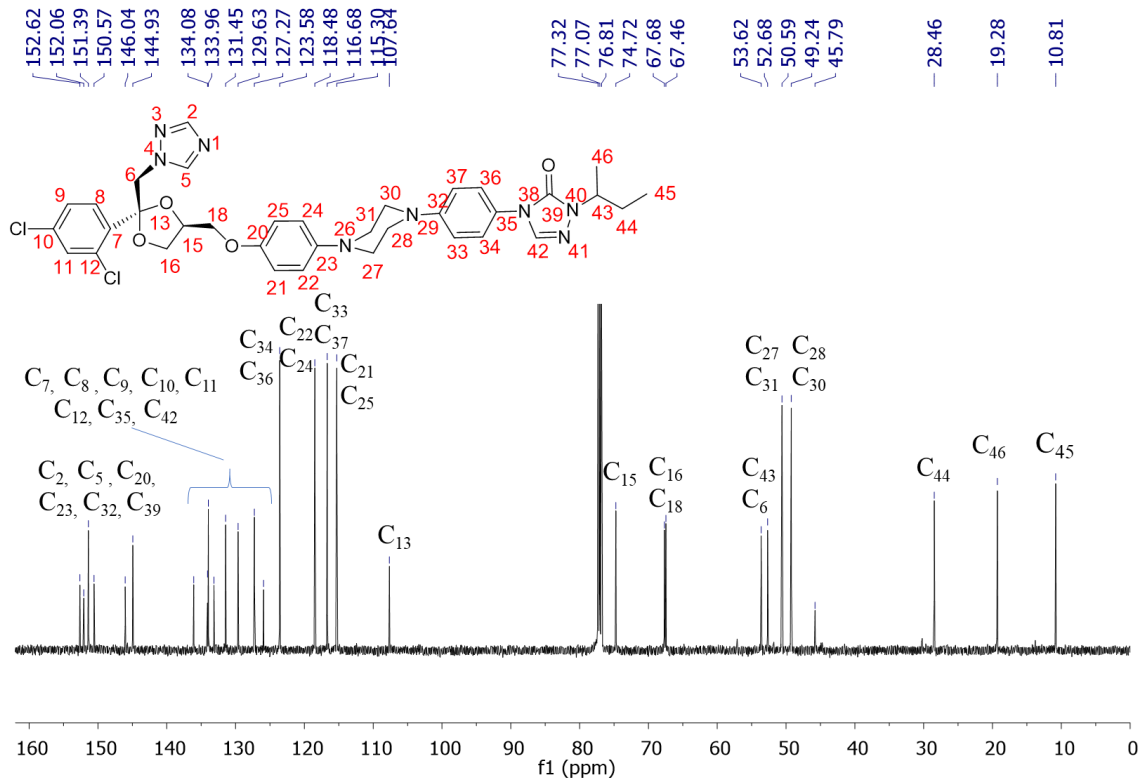
Figura 43 - Espectro de RMN de 1H ($CDCl_3$; 500 MHz) do **ITZ**



Fonte: Elaborado pelo autor.

No espectro de RMN de ^{13}C , observam-se os sinais referentes aos carbonos pertencentes ao ligante **ITZ** que foram devidamente assinalados (**Figura 44**) estando em acordância com os valores dos deslocamentos químicos já reportados (INKMANN AND HOLZGRABE, 1999).

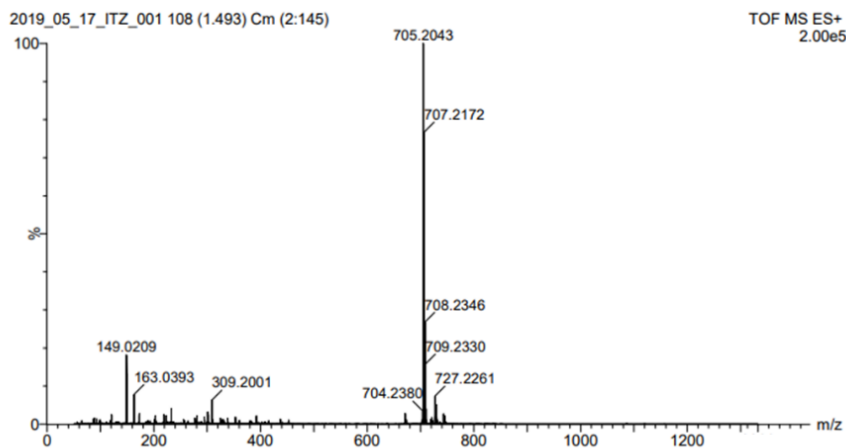
Figura 44 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 500 MHz) do **ITZ**



Fonte: Elaborado pelo autor.

O espectro de massas de alta resolução foi obtido para o composto **ITZ** e se encontra na **Figura 45** na qual se observa a presença do pico inerente ao íon molecular do ligante centrado em 705,20 m/z, corroborando com as demais caracterizações realizadas previamente.

Figura 45 - Espectro de massas de alta resolução para o composto **ITZ**



Fonte: Elaborado pelo autor.

Após ser macerado e lavado com água e éter dietílico e seco a vácuo, o ligante **ITZ** foi utilizado na proporção de dois equivalentes em relação aos sais de Zn(II) e Cu(II) mencionados nas sessões anteriores para a obtenção de seis complexos metálicos cujas caracterizações serão discutidas nessa sessão.

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio obtidos experimentalmente apresentaram valores com diferença menor que 1 % quando comparados com os valores calculados para as estruturas propostas, confirmando a formação dos complexos metálicos (**Tabela 13**).

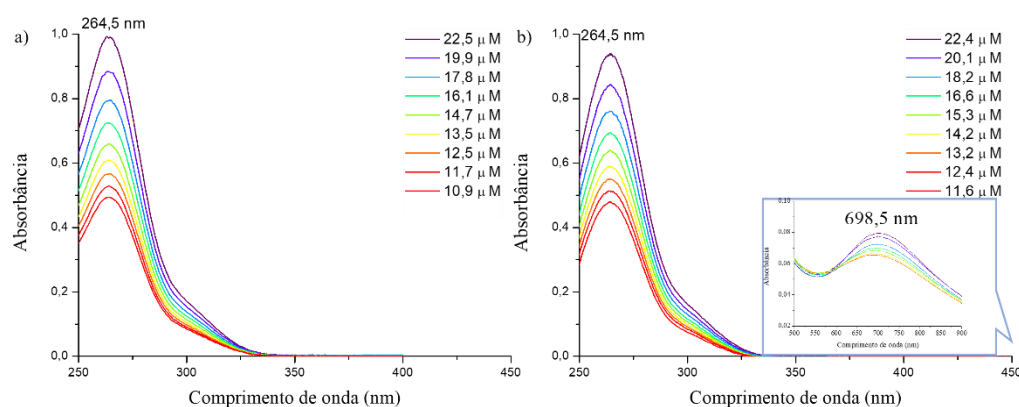
Tabela 13 - Dados de análise elementar dos complexos de Zn(II) e Cu(II) coordenados ao **ITZ**

Complexo	%C	%H	%N
[Zn(OH) ₂ (ITZ) ₂].H ₂ O (C13)	54,86 (55,48)	5,22 (4,99)	14,63 (13,99)
[ZnCl ₂ (ITZ) ₂].3H ₂ O (C14)	52,34 (51,86)	5,13 (4,60)	13,96 (13,52)
[Zn(NO ₃) ₂ (ITZ) ₂].C ₂ H ₁₀ O (C15)	53,02 (53,62)	5,14 (5,1)	15,04 (14,82)
[Cu(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ (ITZ) ₂].C ₂ H ₁₀ O (C16)	56,18 (56,87)	5,52 (5,04)	13,44 (13,47)
[CuCl ₂ (ITZ) ₂].5H ₂ O (C17)	51,39 (51,07)	5,26 (4,74)	13,70 (13,54)
[Cu(NO ₃) ₂ (ITZ) ₂].3H ₂ O.C ₂ H ₁₀ O (C18)	51,46 (51,83)	5,21 (5,02)	14,60 (14,16)

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os espectros eletrônicos dos complexos metálicos de Zn(II) (**C13-C15**) e Cu(II) (**C15-C19**) foram obtidos em n-octanol. A título de exemplificação, os espectros de absorção na região do visível dos compostos **C13** e **C16** encontram-se na **Figura 46**, onde observa-se uma banda intensa centrada em 264 nm, atribuída às transições eletrônicas $\pi - \pi^*$ referente às ligações duplas dos anéis aromáticos do ligante.

Figura 46 - Espectros de absorção na região do UV-visível do complexo **C13** (a) e **C16**(b).



Fonte: Elaborado pelo autor.

Já os complexos de Cu(II)-ITZ (C16-C19) apresentam bandas de intensidade baixa na região do UV-visível, resultantes das transições de campo cristalino do tipo *d-d*. Na **Tabela 14** encontram-se as atribuições inerentes as bandas de transições eletrônicas encontradas nos espectros dos complexos M-ITZ.

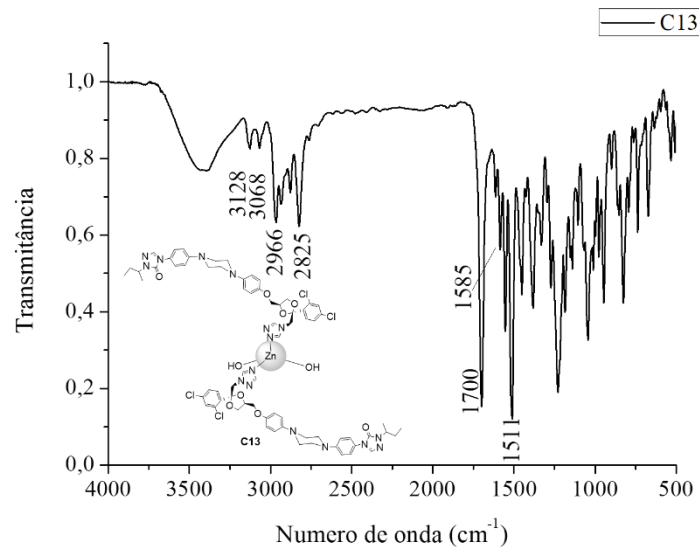
Tabela 14 - Atribuição das bandas apresentadas pelos complexos metálicos M-ITZ em n-octanol

Complexo	$\pi-\pi^*$ (nm, Lmol ⁻¹)	<i>d-d</i> (nm, Lmol ⁻¹)
[Zn(OH) ₂ (ITZ) ₂].H ₂ O (C13)	(265, 45286)	-
[ZnCl ₂ (ITZ) ₂].3H ₂ O (C14)	(265; 47243)	-
[Zn(NO ₃) ₂ (ITZ) ₂].C ₂ H ₁₀ O (C15)	(265; 44284)	-
[Cu(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ (ITZ) ₂].C ₂ H ₁₀ O (C16)	(265; 42069)	699
[CuCl ₂ (ITZ) ₂].5H ₂ O (C17)	(265; 48453)	886
[Cu(NO ₃) ₂ (ITZ) ₂].3H ₂ O.C ₂ H ₁₀ O (C18)	(264; 45867)	860

Fonte: Elaborado pelo autor.

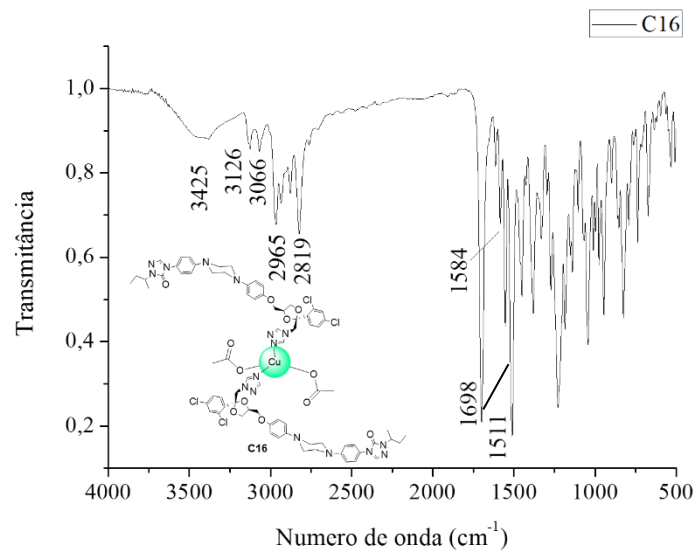
Nas **Figuras 47 e 48** encontram-se os espectros de absorção na região do infravermelho dos compostos **C13 e C16**, onde é possível observar as bandas características do ligante **ITZ** que evidenciam a formação desses complexos metálicos. Para o composto **C13**, notam-se bandas referentes aos estiramentos ν C-H aromáticos centradas nas regiões de 3128-2068 cm⁻¹, e em 2966-2825 cm⁻¹, bandas inerentes aos estiramentos ν C-H alifáticos. Em 1700 cm⁻¹ se observa uma banda intensa característica de estiramento de ligação ν C=O além de uma banda de menor intensidade centrada em 1585 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação ν C=N triazólico e em 1511 cm⁻¹, uma banda intensa que foi atribuída ao estiramento da ligação dupla ν C=C de aromáticos. Pode-se notar uma banda larga em 3443 cm⁻¹ que é característica de estiramento ν O-H que pode ser atribuído à água de hidratação. Bandas similares podem ser observadas no espectro do complexo **C16 (Figura 48)**, além da banda referente ao estiramento ν C=O que também pode ser atribuído ao grupo carbonílico do acetato, o que evidencia a coordenação desse ligante auxiliar ao Cu(II). Os espectros dos complexos **C15 e C18** apresentam bandas inerentes aos estiramentos ν M-NO₃ em 1228 cm⁻¹ e 825 cm⁻¹, confirmando a presença dos mesmos como ligantes auxiliares coordenados aos centros metálicos desses complexos metálicos. Os espectros dos demais compostos podem ser consultados no apêndice.

Figura 47 - Espectros na região do infravermelho do composto **C13**



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 48 - Espectros na região do infravermelho do complexo **C16**



Fonte: Elaborado pelo autor.

Na **Tabela 15** são encontrados os valores dos números de onda referentes às bandas características presentes nos compostos **C13-C18**.

Tabela 15 - Atribuições das bandas (em cm^{-1}) nos espectros de absorção na região do infravermelho dos complexos de Zn(II) e Cu(II) coordenados ao **ITZ**

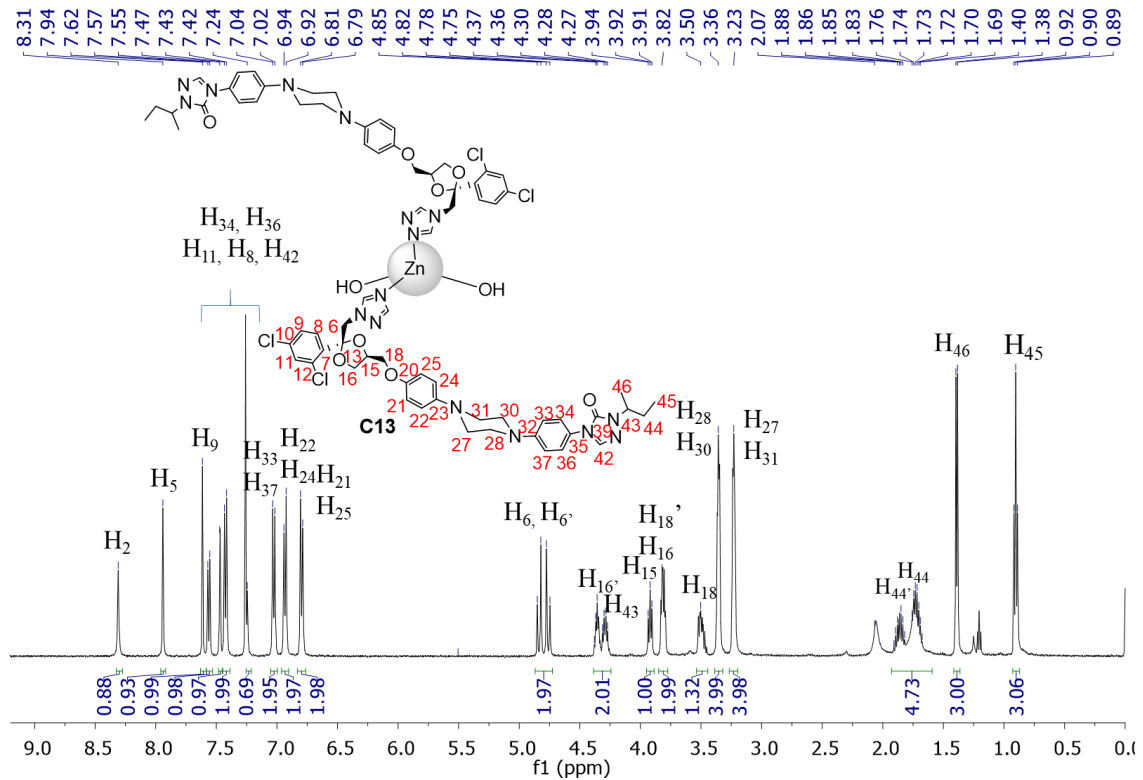
Complexo	$\nu\text{C-H}$	$\nu\text{C=N}$	$\nu\text{C=O}$	$\nu\text{C=C}$	νNO_3
[Zn(OH) ₂ (ITZ) ₂].H ₂ O (C13)	3128, 3068, 2966-2825	1585	1700	1511	
[ZnCl ₂ (ITZ) ₂].3H ₂ O (C14)	3122, 3066, 2966-2829	1585	1698	1511	
[Zn(NO ₃) ₂ (ITZ) ₂].C ₂ H ₁₀ O (C15)	3140, 3060, 2966-2822	1585	1704	1511	1228, 825
[Cu(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ (ITZ) ₂].C ₂ H ₁₀ O (C16)	3126-3066, 2865-2819	1584	1698	1511	
[CuCl ₂ (ITZ) ₂].5H ₂ O (C17)	3140, 3060, 2966-2822	1585	1704	1514	
[Cu(NO ₃) ₂ (ITZ) ₂].3H ₂ O.C ₂ H ₁₀ O (C18)	3140, 3070, 2966-2823	1585	1699	1512	1226, 825

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os complexos **C13-C15** foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ¹H, em CDCl₃. Na **Figura 49** encontra-se o espectro de RMN de ¹H do complexo **C13**, cuja discussão poderá se aplicar aos espectros dos complexos **C14** e **C15** devido à similaridade entre estes.

Ao observar o espectro do composto **C13**, percebe-se os mesmos sinais referentes aos hidrogênios do ligante **ITZ**, evidenciando a presença do mesmo na estrutura do composto. Para corroborar com tal evidência, observa-se que o hidrogênio triazólico (H₂) vicinal ao nitrogênio triazólico N1 encontra-se mais desblindado, encontrando-se deslocado a 0,08 ppm de diferença que, ao se comparar com os deslocamentos dos demais prótons do ligante, evidencia a coordenação do **ITZ** pelo nitrogênio **N1**. Nota-se também a ausência de um simpleto centrado próximo a 2 ppm característico de hidrogênios metílicos de grupos acetato, consequência da auto-hidrólise sofrida pelo acetato de zinco(II) em meio alcólico e aquecimento, dando origem a íons hidroxila coordenados ao átomo de Zn(II) e ácido acético que é evaporado. Tal evidência está de acordo encontrados na literatura (GATTORNO AND OSKAM, 2006; TETERYCZ *et al.*, 2013).

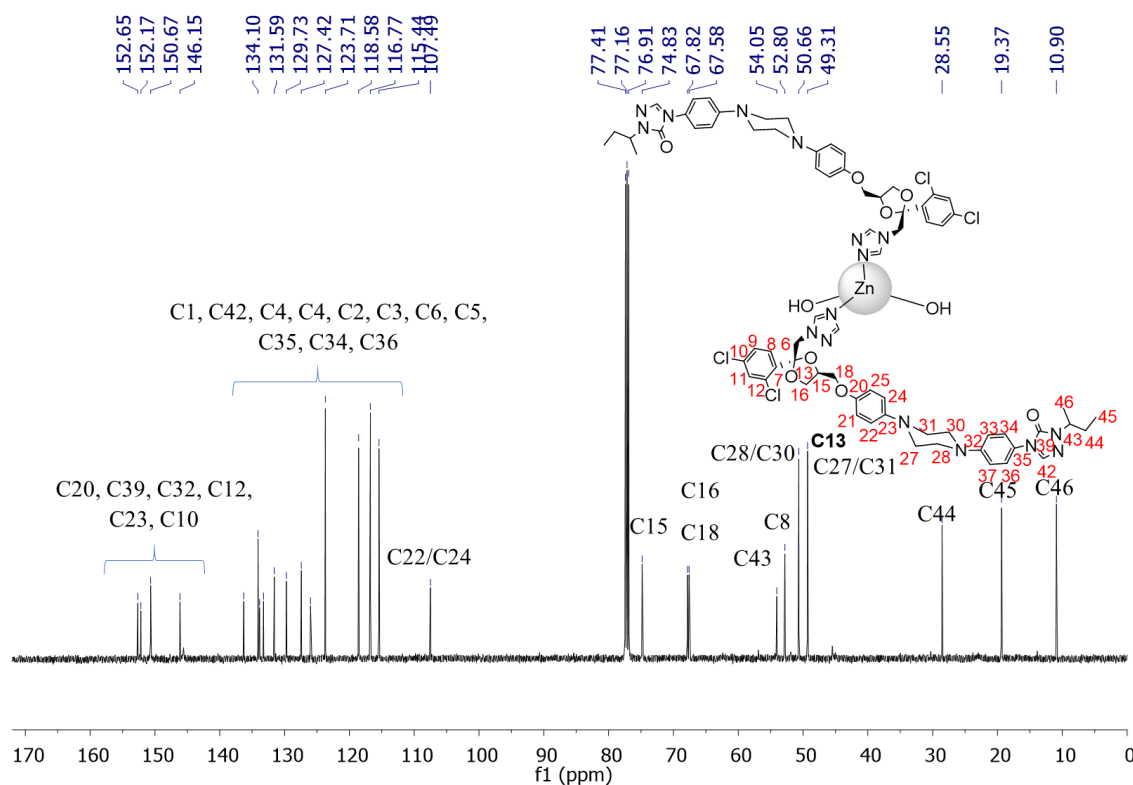
Figura 49 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do complexo **C13**



Fonte: Elaborado pelo autor.

Também pode-se confirmar tal fato ao se observar o espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 50**) no qual, além de se observar deslocamentos referentes aos carbonos característicos do ligante **ITZ**, não se observa o sinal do carbono característico de grupos carbonílicos de acetato confirmando a ausência do mesmo coordenado ao átomo de zinco.

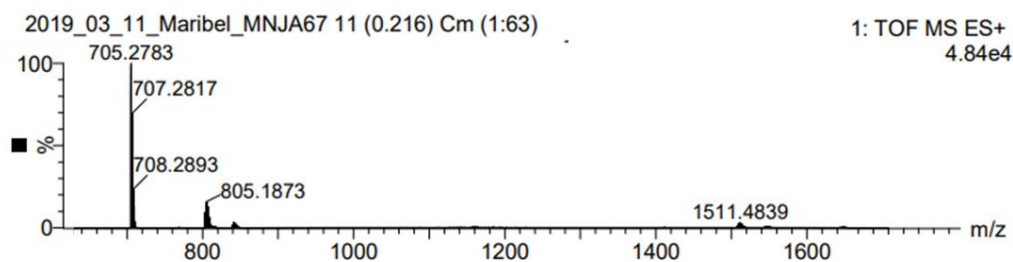
Figura 50 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 500 MHz) do complexo **C13**



Fonte: Elaborado pelo autor.

o espectro de massas de alta resolução do complexo **C13** (**Figura 51**) mostra picos relacionados ao fragmento $[\text{ITZ}]^+ = 705,27$, além do íon molecular inerente ao composto $[\text{Zn}(\text{ITZ})(\text{OH})_2 + 2\text{H}]^+ = 1511,48$ sugerindo a formação de tal espécie.

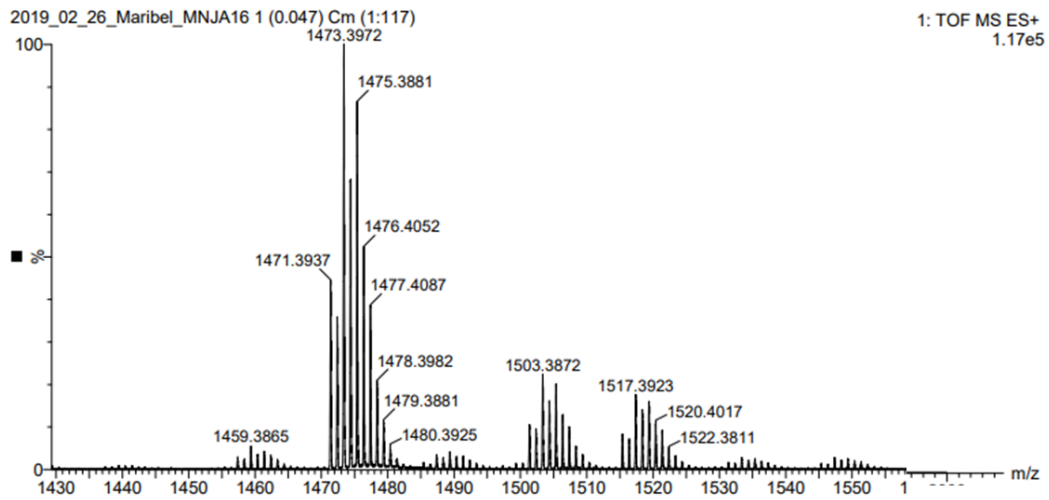
Figura 51 - Espectro de massas de alta resolução do composto **C13**



Fonte: Elaborado pelo autor.

O espectro de massas do complexo metálico **C16** (**Figura 52**), em contra partida, não apresenta nenhum pico referente ao íon molecular. Contudo, observam-se aqueles referentes aos fragmentos $[\text{ITZ}]^+ = 705,20$ e $[\text{Cu}(\text{ITZ})_2]^+ = 1473,44$ que indicam a presença do ligante **ITZ** coordenado ao $\text{Cu}(\text{II})$ na proporção de 2:1 Ligante:Metal.

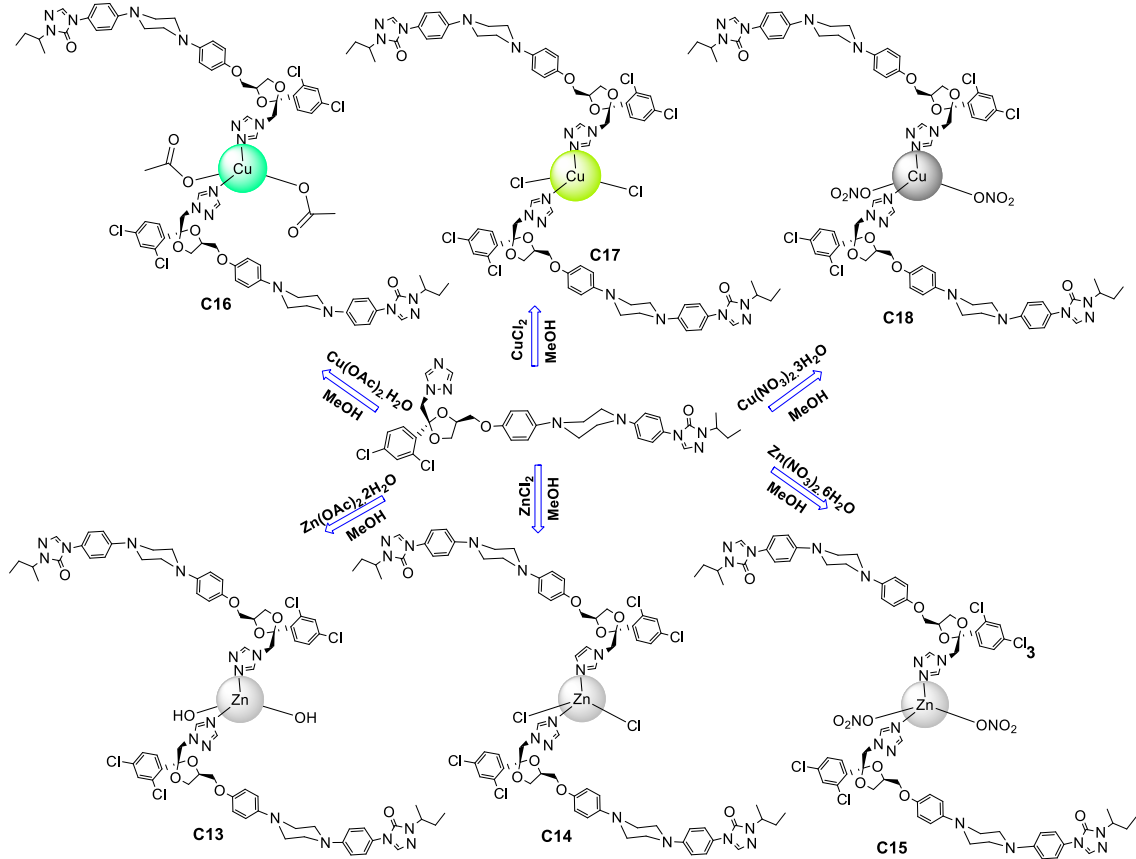
Figura 52 - Espectro de massas de alta resolução do composto **C16**



Fonte: Elaborado pelo autor.

Baseando-se nas caracterizações anteriormente discutidas, evidencia-se a formação dos complexos metálicos de zinco(II) (**C13-C15**) e cobre(II) (**C16-C18**) os quais sugere-se que sejam tetracoordenados. Além disso, os dados de análise elementar encontram-se de acordo com as fórmulas moleculares propostas para essas estruturas. Além disso, sugere-se que estes compostos apresentam geometria tetraédrica uma vez que tal geometria é comum para os complexos de Zn(II) e Cu(II) e suas possíveis estruturas podem ser encontradas na **Figura 53**.

Figura 53 - Esquema de síntese dos complexos de Zn(II) e Cu(II) (C13-C18)



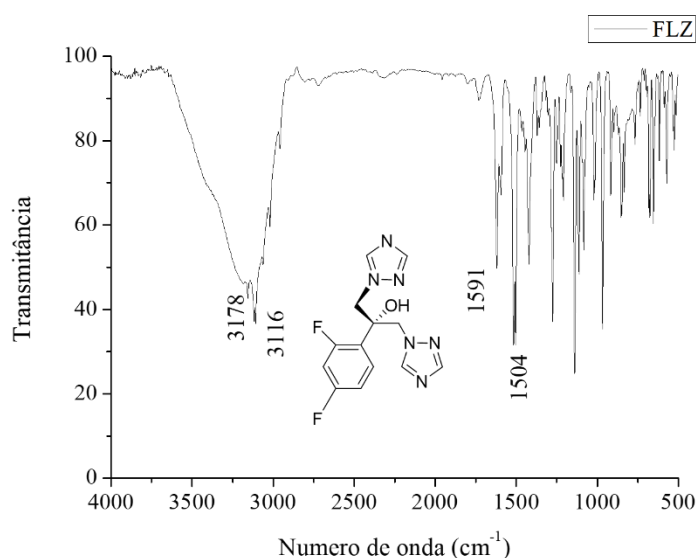
Fonte: Elaborado pelo autor.

4.4 POLÍMEROS DE COORDENAÇÃO DO TIPO $[M(\text{FLZ})_n\text{X}_m]$ (C19-C24), (M = Zn(II) ou Cu(II) e X = OAc⁻, NO₃⁻, Cl⁻)

Assim como foi feito para a discussão dos resultados das séries dos ligantes **KTZ**, **CTZ** e **ITZ**, serão discutidas as caracterizações do ligante **FLZ**, com a finalidade de facilitar a discussão das caracterizações dos polímeros.

No espectro de absorção na região do infravermelho do composto **FLZ** (**Figura 54**) observam-se bandas características do ligante. Nota-se em 3178 cm⁻¹ uma banda larga associada ao estiramento da ligação νOH, e em 3116 cm⁻¹, inerente aos estiramentos das ligações νC-H de aromáticos. Também foram atribuídas as bandas centradas em 1591 e 1504 cm⁻¹ referentes aos estiramentos νC=N e νC=C presentes no ligante.

Figura 54 - Espectros na região do infravermelho do composto **FLZ**



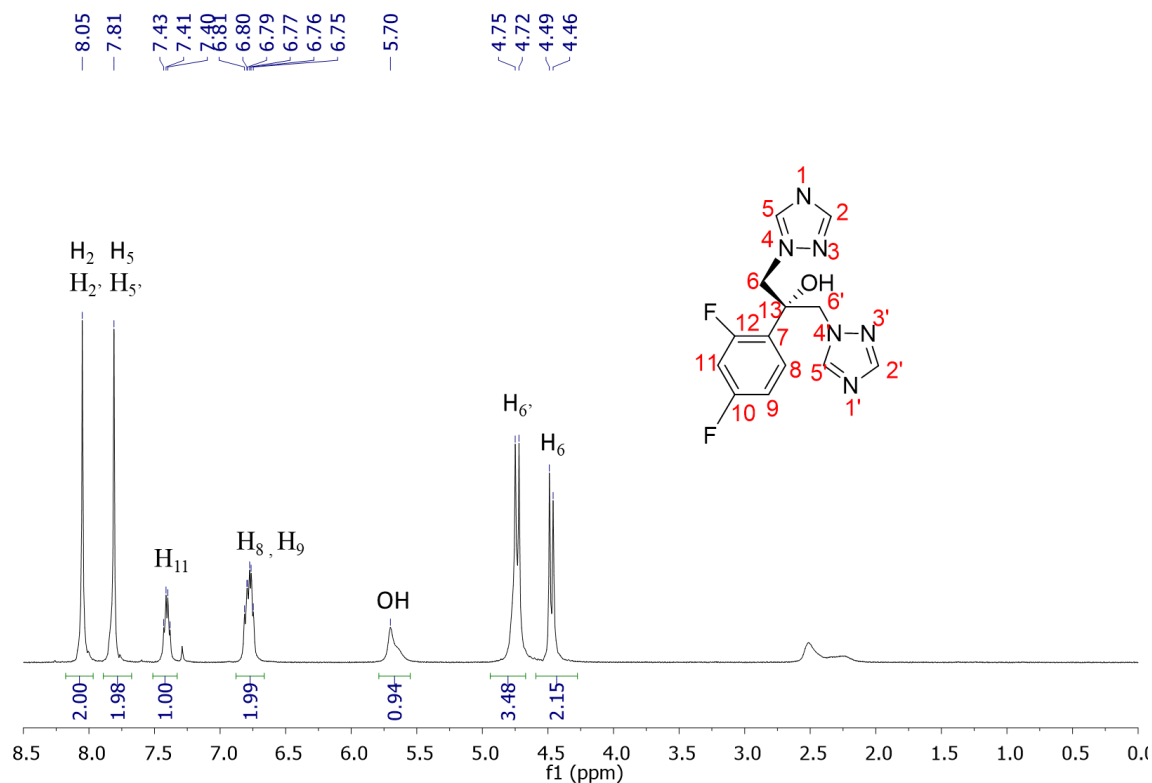
Fonte: Elaborado pelo autor.

No espectro de RMN espectro de RMN de ¹H (**Figura 55**) observa-se região de prótons alifáticos, um duplete correspondente a dois hidrogênios centrados em δ 4,48 ppm, que foi atribuído aos hidrogênios metilênicos (H_{6b} e H_{6b'}); em δ 4,75 ppm, observa-se um outro duplete duplete referente a dois hidrogênios metilênicos (H_{6a} e H_{6a'}); um simpleto alargado referente a um hidrogênio centrado em δ 5,70 ppm correspondente ao hidrogênio ligado do grupo OH.

Na região onde se encontram os hidrogênios aromáticos, observa-se, em 6,8 ppm, im multiplete equivalente a dois hidrogênios que foram atribuídos aos hidrogênios (H₈/H₉); em 7,42 ppm nota-se a presença de um multiplete correspondente a um hidrogênio atribuído ao

hidrogênio (H₁₁) e por fim dois singletos centrados em 7,81 ppm e 8,05 ppm referentes aos dois hidrogênios (H₅/H_{5'}) e (H₂/H_{2'}) respectivamente, estando de acordo com o que já foi reportado na literatura (INKMANN AND HOLZGRABE, 1999).

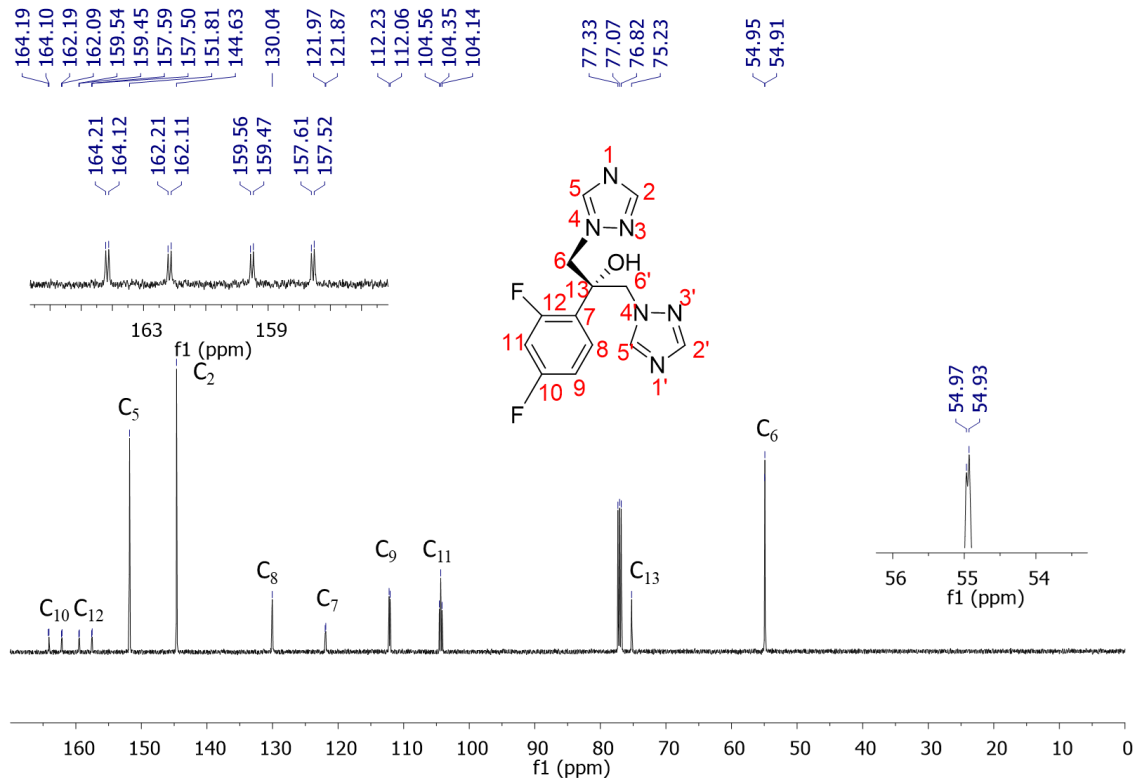
Figura 55 - Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) do composto **FLZ**



Fonte: Elaborado pelo autor.

Na **Figura 56**, encontra-se o espectro de RMN de ¹³C no qual observam-se os deslocamentos químicos referentes aos carbonos característicos do **FLZ** e percebe-se a presença de multiplicidades nos sinais devido à presença de átomos de flúor (¹⁹F) nessa molécula que podem acoplar com os átomos de carbono. Tais informações também encontram-se em acórdância com valores reportados (CYR *et al.*, 1996).

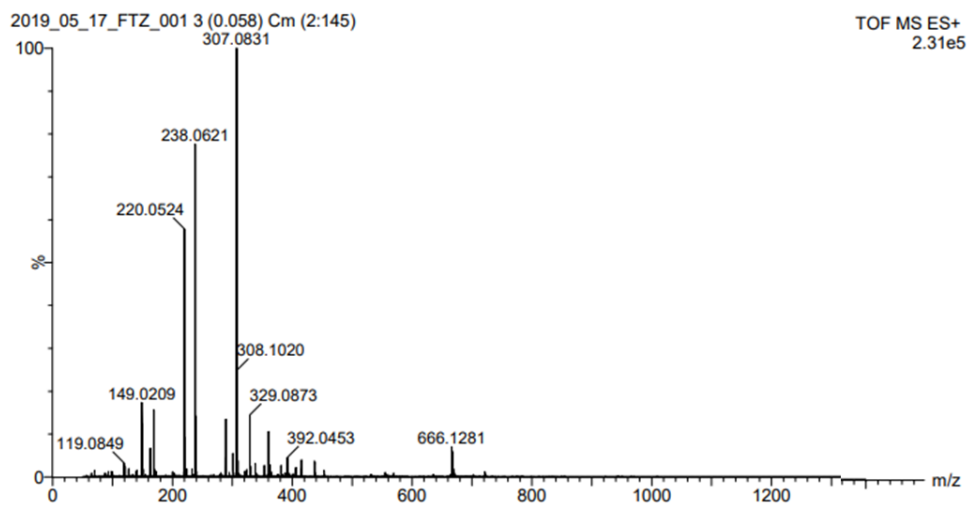
Figura 56 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **FLZ**



Fonte: Elaborado pelo autor.

O espectro de massas (**Figura 57**) desse ligante auxilia na confirmação da estrutura quando se observa um pico centrado em 307,08 m/z, referente ao seu íon molecular.

Figura 57 - Espectro de massas de alta resolução do composto **FLZ**

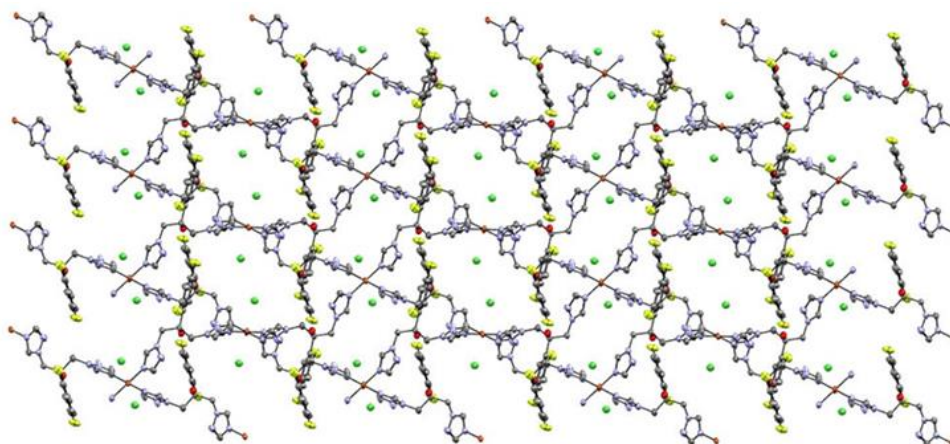


Fonte: Elaborado pelo autor.

Após devida caracterização, as reações do ligante **FLZ** com os sais de Zn(II) e Cu(II) já mencionados anteriormente foram investigados seis derivados metálicos (**C19-C24**) em cujas sínteses se usou uma proporção estequiométrica de dois equivalentes de ligante em relação aos sais em metanol, à temperatura ambiente.

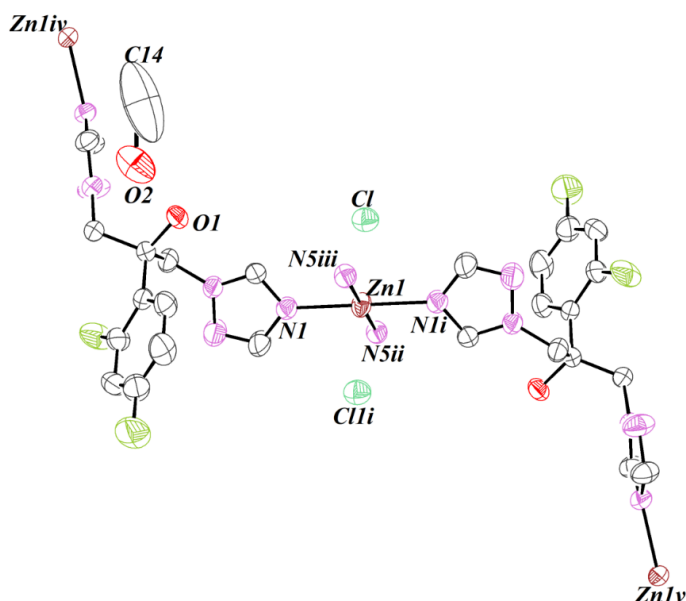
O composto **C20** obtido da combinação do ligante FLZ com ZnCl₂ cristalizou em MeOH através da evaporação lenta do solvente, e seus monocristais foram analisados por difração de raios X de monocristais. Através da estrutura cristalina, observou-se a formação de um polímero bidimensional (**Figura 60**) que cristalizou no sistema monoclinico, apresentando grupo espacial C2/c e é formado pelo metal coordenado em ponte com o ligante **FLZ** pelos anéis trialóxicos, sendo a neutralidade dos compostos formados em decorrência da presença dos contra-íons cloreto na rede não coordenados aos átomos de zinco.

Figura 58 - Estrutura do polímero bidimensional formado para o composto **C20**



Fonte: Elaborado pelo autor.

No composto **20**, com fórmula mínima [Zn_{0,5}(**FLZ**)]Cl.H₂O.CH₃OH, os íons de Zn(II) apresentam uma geometria quadrática plana ligeiramente distorcida, formada pela coordenação com os átomos de nitrogênio derivados do ligante **FLZ** (**Figura 59**).

Figura 59 - Estrutura cristalina do composto **C20**

Fonte: Elaborado pelo autor.

Apesar de incomum para os íons de Zn(II), a geometria quadrática plana pode ser favorecida, uma vez que os íons de Zn(II) estão ligados diretamente a quatro átomos doadores de elétrons além do efeito estérico causado pelo volume do ligante **FLZ**. Os dados de difração de raios X para o composto **C20** encontram-se no apêndice e os valores de distância de ligação e ângulos são apresentados na **Tabela 16**.

Tabela 16 - Parâmetros geométricos selecionados para o composto **C20**

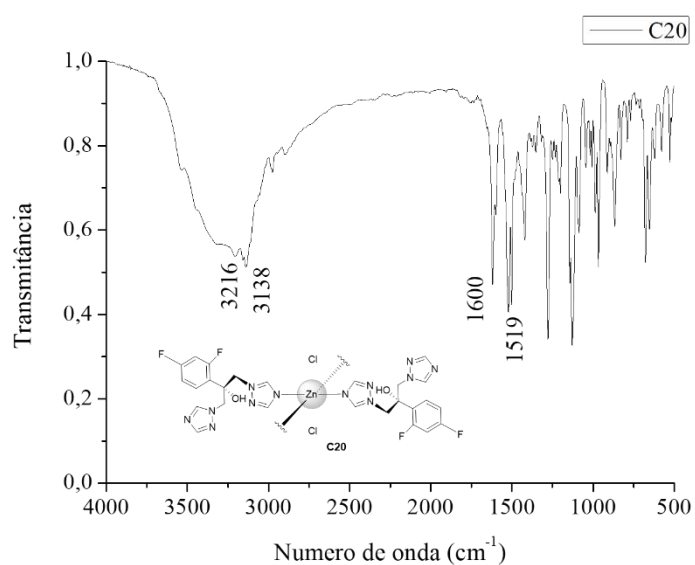
<i>Composto C20</i>			
<i>Distâncias (Å)</i>			
Zn1—Cl1i	2,5759 (8)	Zn1—N5iii	2,168 (2)
Zn1—Cl1	2,5758 (8)	Zn1—N1	2,139 (2)
Zn1—N5ii	2,168 (2)	Zn1—N1i	2,139 (2)
<i>Ângulos (°)</i>			
Cl1—Zn1—Cl1i	180,0	N1i—Zn1—Cl1	89,28 (7)
N5iii—Zn1—Cl1i	90,24 (6)	N1i—Zn1—Cl1i	90,71 (7)
N5ii—Zn1—Cl1	90,24 (6)	N1i—Zn1—N5ii	89,74 (9)
N5iii—Zn1—Cl1	89,76 (6)	N1—Zn1—N5iii	89,75 (9)
N5ii—Zn1—Cl1i	89,76 (6)	N1i—Zn1—N5iii	90,26 (9)
N5ii—Zn1—N5iii	180,00 (8)	N1—Zn1—N5ii	90,25 (9)
N1—Zn1—Cl1	90,72 (7)	N1i—Zn1—N1	180,0
N1—Zn1—Cl1i	89,28 (7)		

Código de simetria: (i) $-x+3/2, -y+1/2, -z+1$; (ii) $x, -y, z+1/2$; (iii) $-x+3/2, y+1/2, -z+1/2$,

Fonte: Elaborado pelo autor.

Ao se observar o espectro de absorção na região do infravermelho do composto **C20** (**Figura 60**), nota-se a presença das bandas características do ligante, evidenciando a presença deste na estrutura do composto.

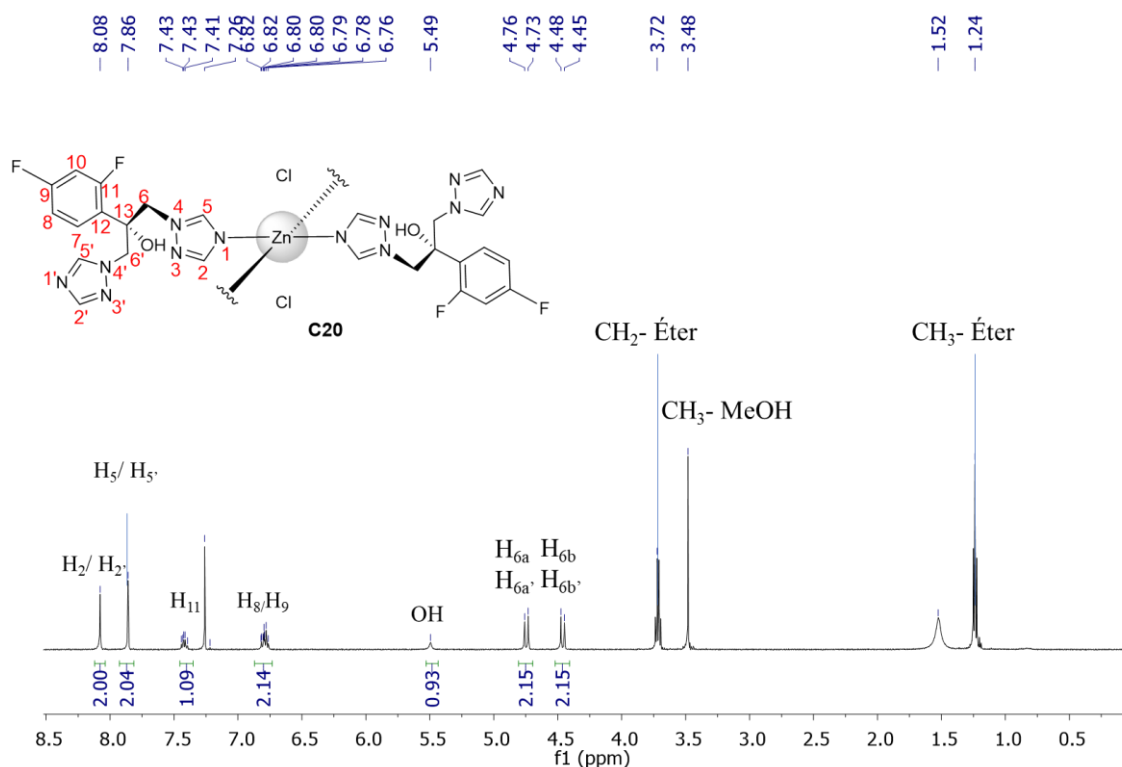
Figura 60 - Espectros na região do infravermelho do composto **C20**



Fonte: Elaborado pelo autor.

A formação do polímero **C20** também pode ser evidenciada ao se observar o espectro de RMN de ¹H (**Figura 61**), onde se observou o deslocamento dos hidrogênios H₂ e H₅ em 0,04 ppm e 0,08 ppm respectivamente, evidenciando a coordenação pelo nitrogênio **N1** dos anéis triazólicos.

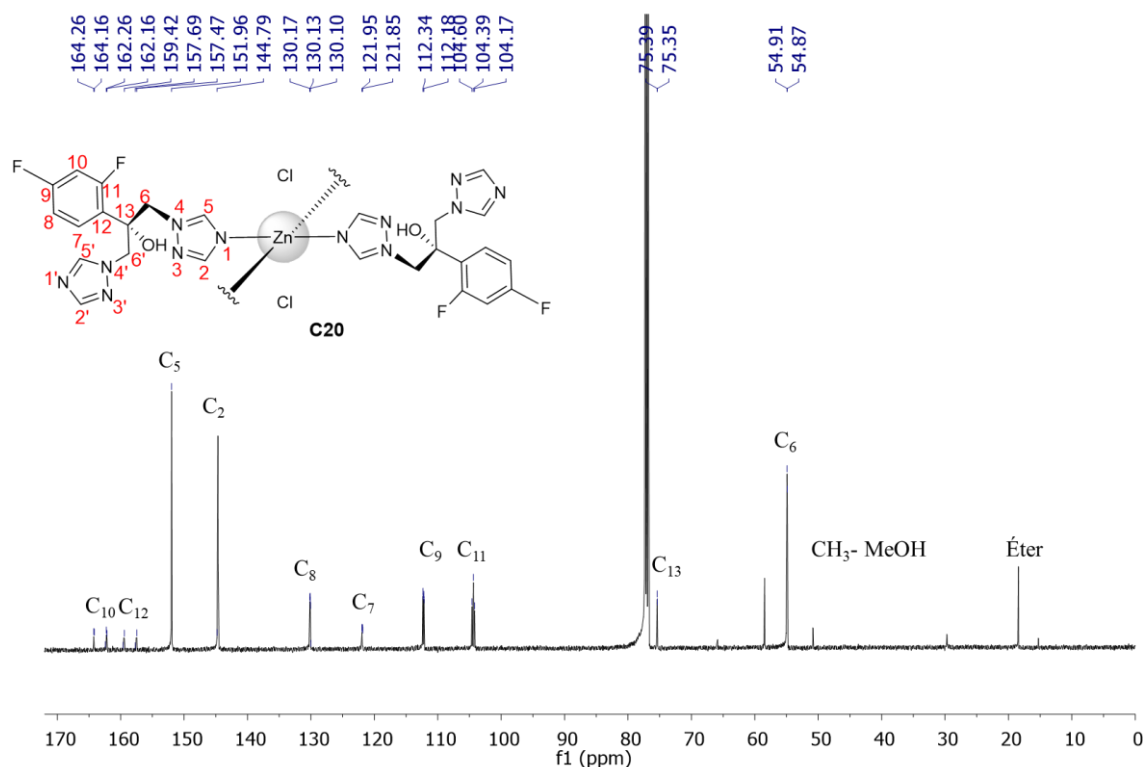
Figura 61 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **C20**



Fonte: Elaborado pelo autor.

Na **Figura 62**, encontra-se o espectro de RMN de ^{13}C no qual observam-se os deslocamentos químicos referentes aos carbonos característicos do **FLZ**. Analisando-se o espectro, destaca-se o deslocamento dos carbonos (C₂ e C₅) em 0,06 ppm e 0,07 ppm respectivamente, o que também evidencia a coordenação pelo nitrogênio diretamente ligado a esses carbonos.

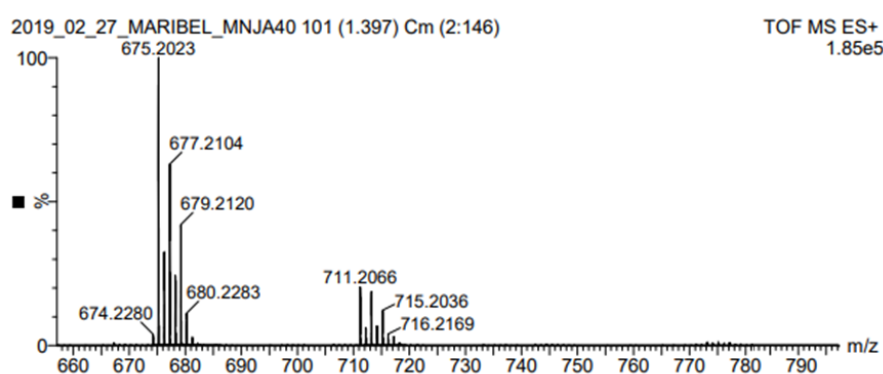
Figura 62 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **C20**



Fonte: Elaborado pelo autor.

No espectro de massas de alta resolução do composto **C20** (Figura 63) observa-se o pico referente ao íon molecular do fragmento $[\text{Zn}(\text{FLZ})_2]^+$ centrado em 677,21 m/z.

Figura 63 - Espectro de massas de alta resolução do composto **C20**



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

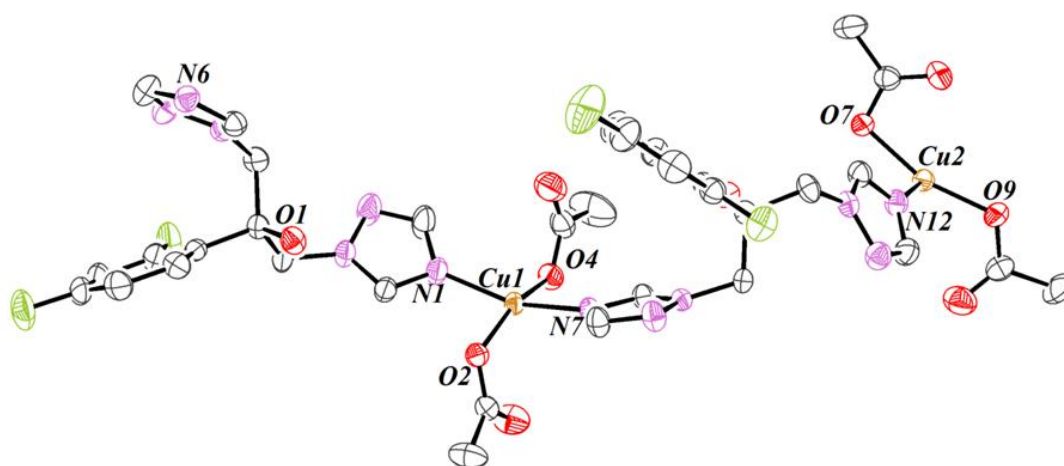
Os demais compostos **C19** e **C21** também foram caracterizados pelas mesmas técnicas espectroscópicas, entretanto ainda não foi possível obter cristais para uma análise de difração

de raios X. Além disso, o composto **C21** apresenta bandas na região do infravermelho onde é possível identificar os grupos NO_3 na em sua estrutura.

Os compostos obtidos pela reação do mesmo ligante com sais de Cu(II) contendo os ligantes auxiliares cloreto, nitrato e acetato também se comportaram como polímeros em estado sólido.

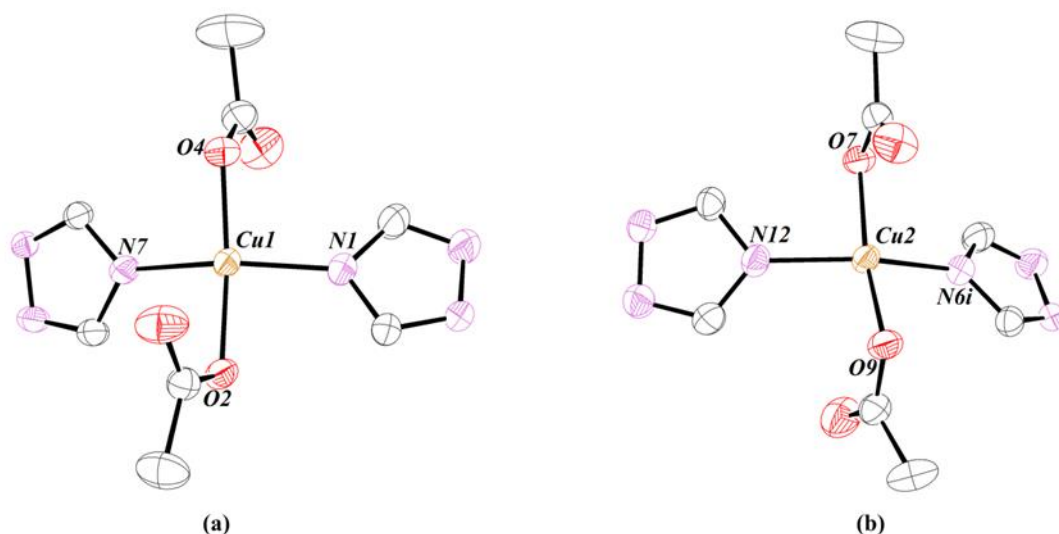
O composto **C22** cristalizou-se no sistema cristalino triclínico e grupo espacial P-1, com sua unidade assimétrica formada por duas moléculas de **FLZ**, dois íons de cobre(II) cristalograficamente independentes e quatro grupos acetato, atingindo assim, a neutralidade da estrutura, como pode ser observado na **Figura 64**.

Figura 64 - Estrutura cristalina do composto **C22**



Fonte: Elaborado pelo autor.

O composto apresenta dois átomos de Cu coordenados a dois átomos de oxigênio, derivados dos acetatos e dois átomos de nitrogênio provenientes dos anéis triazólicos do ligante levando à formação de uma geometria quadrática plana (**Figura 65**).

Figura 65 - Esferas de coordenação dos íons de cobre no composto **C22**: (a) Cu1 e (b) Cu2

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os valores de distância e ângulo de ligação são apresentados na **Tabela 17**.

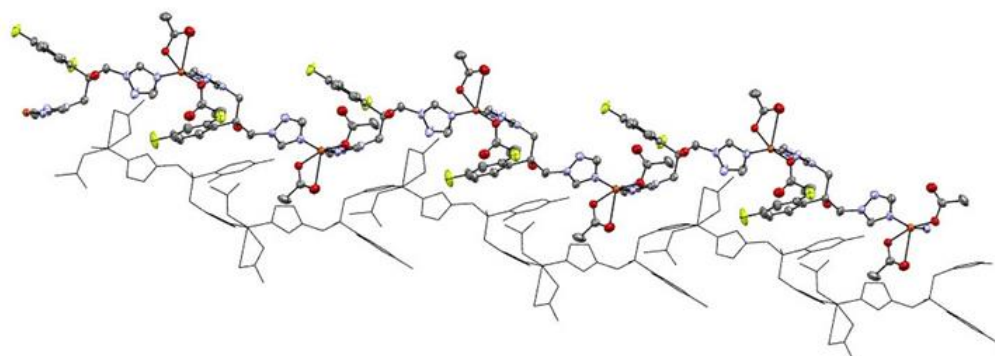
Tabela 17 - Parâmetros geométricos selecionados para os compostos **C22**

Composto C22			
<i>Distâncias (Å)</i>			
Cu1—O2	1,9608 (15)	Cu2—O9	1,9108 (16)
Cu1—O4	1,9099 (15)	Cu2—O7	1,9622 (15)
Cu1—N7	1,9885 (18)	Cu2—N6i	2,0130 (19)
Cu1—N1	1,9928 (19)	Cu2—N12	2,0121 (18)
<i>Ângulos (°)</i>			
O2—Cu1—N7	89,64 (7)	O9—Cu2—O7	162,82 (7)
O2—Cu1—N1	89,20 (7)	O9—Cu2—N6i	91,25 (7)
O4—Cu1—O2	162,64 (7)	O9—Cu2—N12	97,64 (7)
O4—Cu1—N7	92,41 (7)	O7—Cu2—N6i	89,82 (7)
O4—Cu1—N1	95,72 (7)	O7—Cu2—N12	88,49 (7)
N7—Cu1—N1	156,20 (8)	N12—Cu2—N6i	154,87 (8)
<i>Código de simetria: (i) x, y+1, z-1</i>			

Fonte: Elaborado pelo autor.

A coordenação do átomo Cu2 com os nitrogênios do anel triazólico leva a uma extensão do composto na diagonal do plano cristalográfico *ac*, formando assim, um polímero em uma dimensão (1D), como pode ser visto na **Figura 66**. A estabilidade do empacotamento cristalino ocorre devido as ligações de hidrogênio moderadas e fracas formadas entre os átomos de oxigênio do acetato de uma folha 1D com a hidroxila derivada do **FLZ** na outra folha 1D, com valores de distância doador-receptor de 2,706 Å.

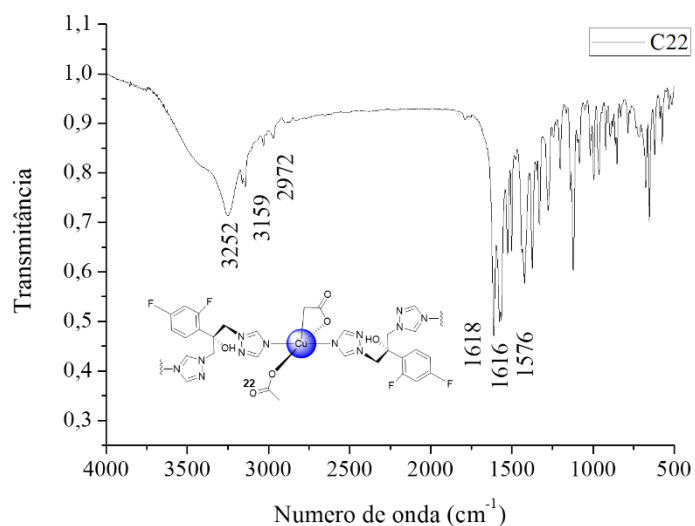
Figura 66 - Empacotamento cristalino do composto **C22** com a representação formação das fitas unidimensionais



Fonte: Elaborado pelo autor.

Na **Figura 67**, encontra-se o espectro na região do infravermelho do composto **C22** no qual se observam bandas características do **FLZ**, além da presença de uma banda intensa inerente ao estiramento (C=O) do grupo acetato em 1618 cm^{-1} , confirmando tanto a presença do grupo acetato quando a presença do ligante FLZ na estrutura do composto.

Figura 67 - Espectros na região do infravermelho do composto **C22**



Fonte: Elaborado pelo autor.

Dados referentes às bandas de absorção na região do infravermelho para os demais compostos encontram-se na **tabela 18**. Os demais espectros podem ser encontrados no apêndice.

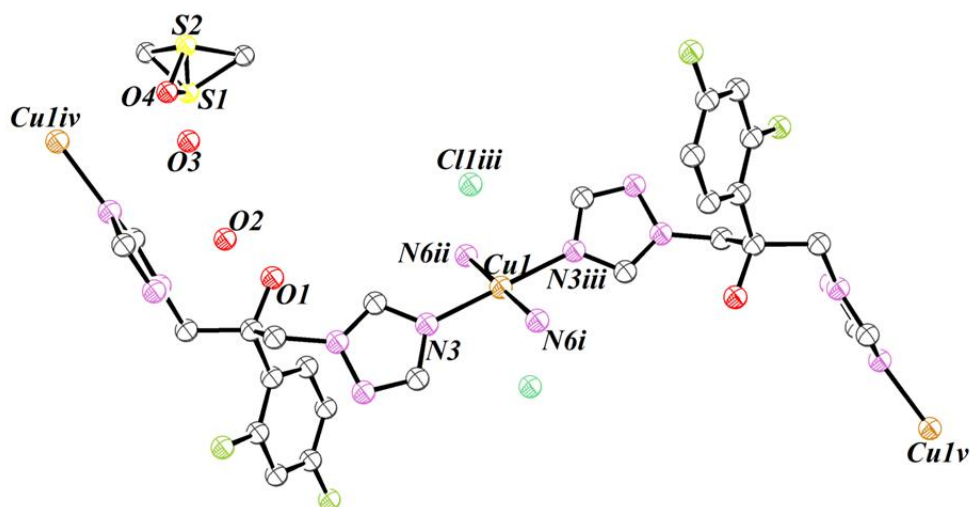
Tabela 18 - Atribuições das bandas (em cm^{-1}) nos espectros de absorção na região do infravermelho dos polímeros de Zn(II) e Cu(II) coordenados ao **FLZ**

Complexo	$\nu\text{C-H}$	$\nu\text{C=N}$	$\nu\text{C=O}$	$\nu\text{C=C}$	νNO_3
[Zn(C₂H₃O₂)₂(FLZ)₂·3H₂O·0,5C₄H₁₀O (C19)	3107, 2927-2854	1593	1620	1504	
[ZnCl₂(FLZ)₂·H₂O·0,5C₄H₁₀O (C20)	3216, 3138	1600	-	1519	
[Zn(NO₃)₂(FLZ)₂] (C21)	3135	1598	-	1504	1281, 824
[Cu(C₂H₃O₂)₂(FLZ)₂] (C22)	3143	1575	1611	1504	
[CuCl₂(FLZ)₂·4H₂O (C23)	3142, 2876	1615	-	1524	
[Cu(NO₃)₂(FLZ)₂]·H₂O (C24)	3149, 3032	1619	-	1525	1329, 847

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os demais polímeros de coordenação sintetizados a partir dos sais de Cu(II) (**C23** e **C24**) também foram submetidos a cristalização em DMSO, apresentando estruturas semelhantes ao composto **C20**. Nas estruturas cristalinas dos compostos **C23** e **C24**, também observou-se a formação de polímeros bidimensionais (**Figuras 68 e 69**) que cristalizaram no sistema monoclinico, apresentando grupo espacial P21/c. São formados pelo Cu(II) coordenados em ponte com o ligante **FLZ** pelos anéis trialóxicos, sendo a neutralidade dos compostos formados em decorrência da presença dos contra-íons, nitrato e cloreto na rede. Nesses compostos formados com fórmula mínima $[\text{Cu}_{0,5}(\text{FLZ})]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot\text{DMSO}$ e $[\text{Cu}_{0,5}(\text{FLZ})]\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{DMSO}$ respectivamente, os íons Cu(II) apresentam uma geometria quadrática plana ligeiramente distorcida, formada pela coordenação com os átomos de nitrogênio derivados do ligante **FLZ**. Os parâmetros geométricos para os compostos **C23** e **C24** encontram-se nas **tabelas 19 e 20**.

Figura 68: - Estrutura cristalina do composto C23

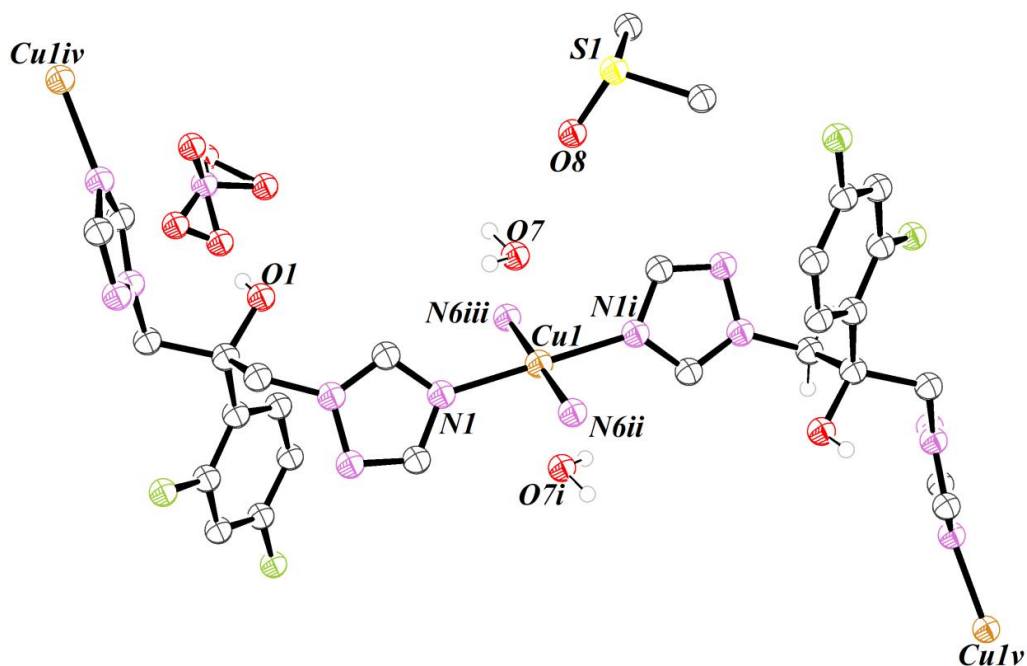


Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 19 - Parâmetros geométricos selecionados para os compostos

Composto C23			
Distâncias (Å)			
Cu1—N6i	2,0360 (16)	Cu1—N3iii	2,0068 (16)
Cu1—N6ii	2,0360 (16)	Cu1—N3	2,0068 (16)
Cu1 - Cl1iii	2,8238(6)	Cu1 - Cl	2,8238(6)
Ângulos (°)			
N6ii—Cu1—N6i	180,00 (9)	N3iii—Cu1—N6ii	89,83 (7)
N3iii—Cu1—N6i	90,17 (7)	N3—Cu1—N6i	89,83 (7)
N3—Cu1—N6ii	90,17 (7)	N3—Cu1—N3iii	180,0
Código de simetria: (i) $x-1/2, -y+3/2, z-1/2$; (ii) $-x+1/2, y-1/2, -z+1/2$; (iii) $-x, -y+1, -z,$			

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 69 - Estrutura cristalina do composto **C24**

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 20 - Parâmetros geométricos selecionados para os compostos **C24**

<i>Composto 24</i>			
<i>Distâncias (Å)</i>			
Cu1—O7i	2,4125 (18)	Cu1—N6iii	2,0291 (19)
Cu1—O7	2,4125 (18)	Cu1—N1i	2,0151 (19)
Cu1—N6ii	2,0291 (19)	Cu1—N1	2,0151 (19)
<i>Ângulos (°)</i>			
O7—Cu1—O7i	180,0	N1—Cu1—O7	88,56 (7)
N6ii—Cu1—O7i	87,88 (7)	N1—Cu1—O7i	91,44 (7)
N6ii—Cu1—O7	92,12 (7)	N1i—Cu1—N6ii	90,59 (8)
N6iii—Cu1—O7	87,88 (7)	N1i—Cu1—N6iii	89,41 (8)
N6iii—Cu1—O7i	92,12 (7)	N1—Cu1—N6ii	89,41 (8)
N6ii—Cu1—N6iii	180,00 (11)	N1—Cu1—N6iii	90,59 (8)
N1i—Cu1—O7	91,44 (7)	N1—Cu1—N1i	180,0
N1i—Cu1—O7i	88,56 (7)		

Código de simetria: (i) $-x+1, -y+1, -z$; (ii) $x-1/2, -y+3/2, z-1/2$; (iii) $-x+3/2, y-1/2, -z+1/2$,

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio obtidos experimentalmente apresentaram valores com diferença menor que 1% quando comparados com os valores calculados para as estruturas obtidas, confirmando a formação dos complexos metálicos (**Tabela 21**).

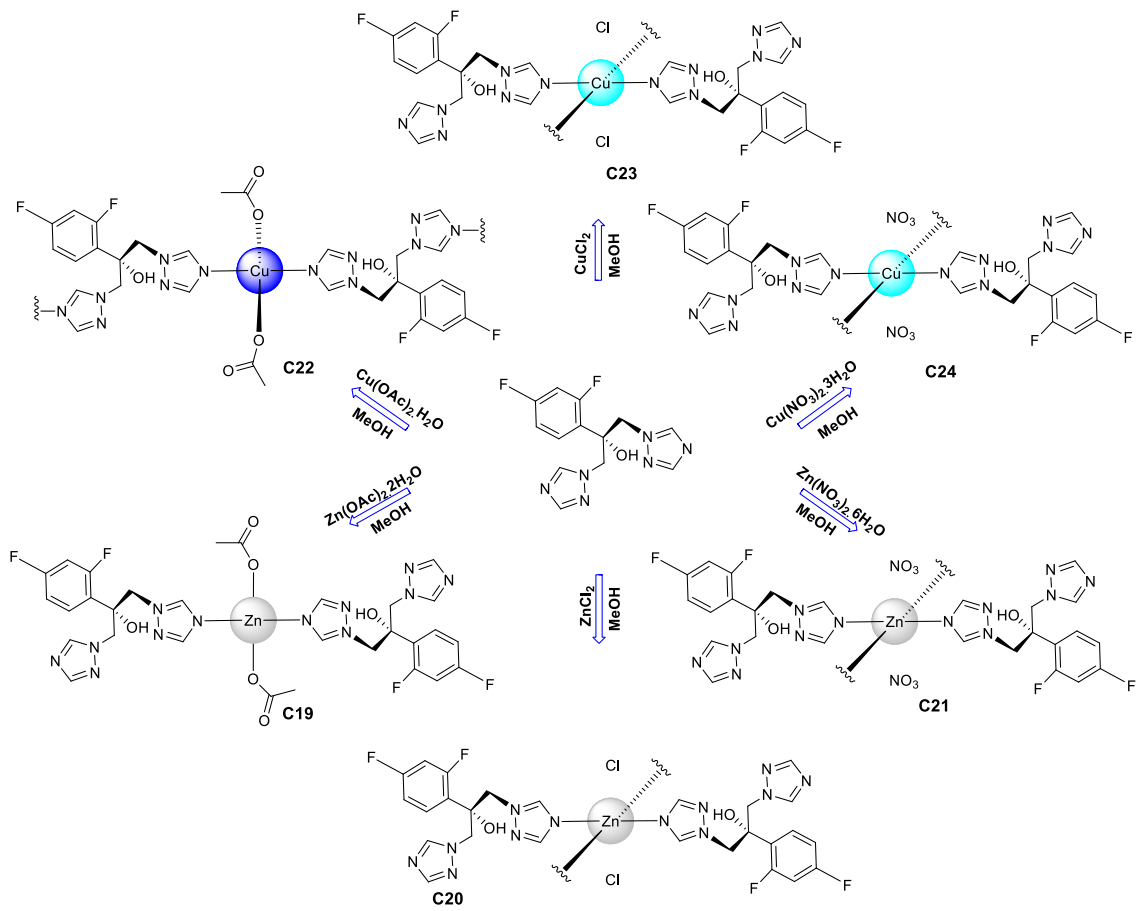
Tabela 21 - Dados de análise elementar dos polímeros de coordenação de Zn(II) e Cu(II) coordenados ao **FLZ**

Complexo	%C	%H	%N
[Zn(C₂H₃O₂)₂(FLZ)₂·3H₂O·0,5C₄H₁₀O (C19)	43,29 (43,06)	4,17 (3,68)	17,93 (18,69)
[ZnCl₂(FLZ)₂·H₂O·0,5C₄H₁₀O (C20)	41,80 (42,25)	4,48 (4,07)	20,90 (20,14)
[Zn(NO₃)₂(FLZ)₂] (C21)	38,90 (38,46)	3,24 (2,95)	24,44 (24,24)
[Cu(C₂H₃O₂)₂(FLZ)₂] (C22)	-	-	-
[CuCl₂(FLZ)₂·4H₂O (C23)	38,88 (38,41)	4,19 (3,94)	19,91 (20,23)
[Cu(NO₃)₂(FLZ)₂·H₂O (C24)	38,13 (38,86)	3,17 (2,58)	23,96 (23,39)

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os dados de difração de raios X de monocristal em conjunto com as demais técnicas espectroscópicas como RMN de ¹H e ¹³C, absorção na região do infravermelho, e espectrometria de massas convergem para elucidação das estruturas dos polímeros de coordenação obtidos nesse trabalho. Propõe-se a formação de polímeros de coordenação unidimensional para o composto **C22** e bidimensionais para o **C20**, **C23** e **C24** as quais o metal apresenta geometria quadrática plana. Além disso, observou-se que para os compostos **C20**, **C23** e **C24** os íons cloreto e nitrato não se encontram coordenados ao centro metálico uma vez que as distâncias de ligação entre essas espécies e o metal são muito grandes. Com isso, propõe-se que os polímeros apresentem unidade monomérica cujas estruturas são representadas na **Figura 70**.

Figura 70 - Esquema de síntese dos complexos de Zn(II) e Cu(II) (C19-C24)



Fonte: Elaborado pelo autor.

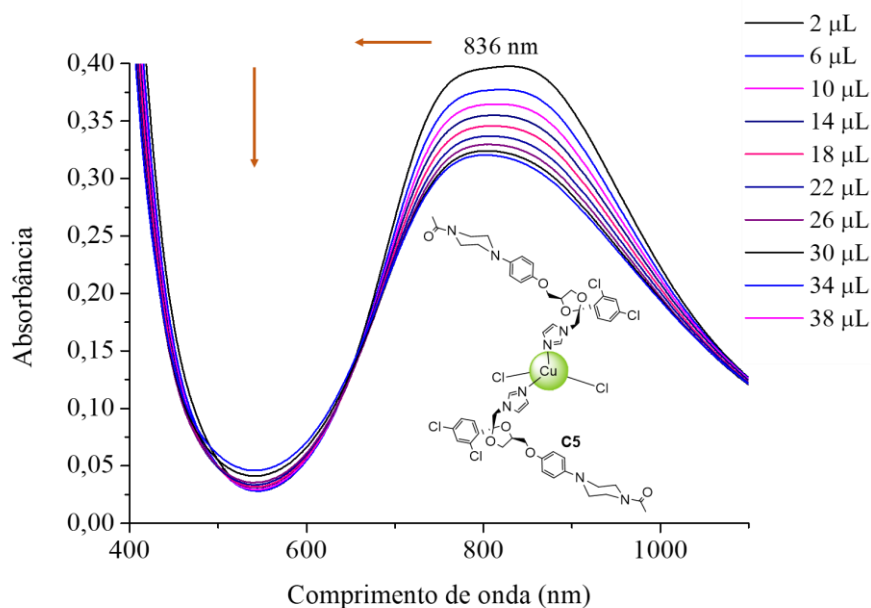
4.5 ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM DNA

Devido à similaridade entre as estruturas dos complexos metálicos de zinco(II) e cobre(II) sintetizados nesse trabalho, a disponibilidade dos equipamentos e o tempo necessário para a execução desses experimentos, optou-se pela realização das análises para os complexos metálicos contendo o cloreto como ligante auxiliar para fins de comparação.

4.5.1 Titulação espectrofotométricas

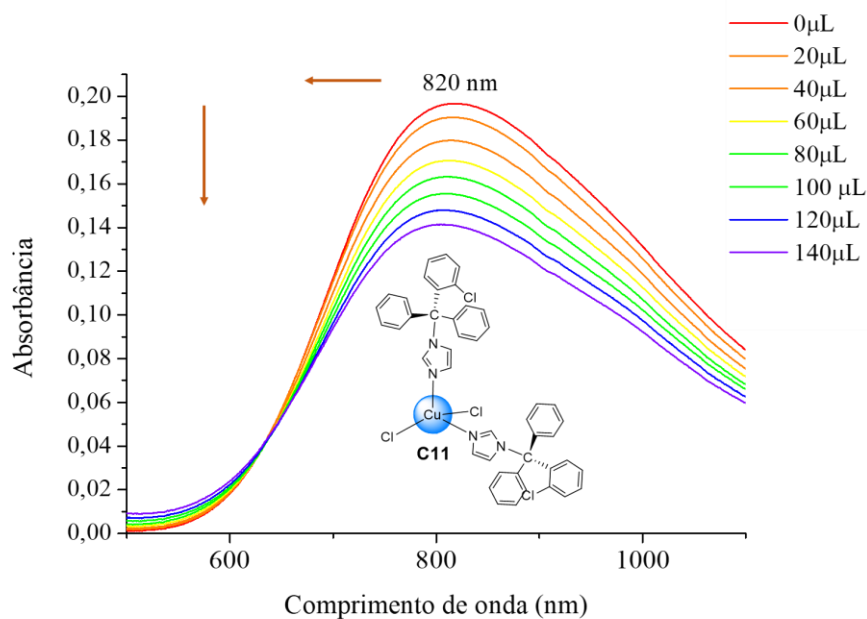
Sabe-se que perturbações eletrônicas podem ser causadas nos complexos metálicos quando estes interagem com a molécula de DNA e tais perturbações podem ser observadas mediante estudos espectroscópicos. Para avaliar tais mudanças espectrais, foram empregadas as titulações espectrofotométricas nas quais os complexos $[\text{Cu}(\text{KTZ})_2\text{Cl}_2]$ (**C5**), $[\text{Cu}(\text{CTZ})_2\text{Cl}_2]$ (**C11**) e $[\text{Cu}(\text{ITZ})_2\text{Cl}_2]$ (**C17**) foram submetidos à adição de diferentes alíquotas de DNA. Nesse experimento, os complexos de Zn(II) apresentam apenas as bandas próximas à banda de absorção do DNA (260 nm) o que acarreta em erros nas titulações, razão pela qual não foram utilizados para as análises. Os espectros de absorção obtidos para estes complexos metálicos se encontram nas **Figuras 71-73**.

Figura 71 - Espectros de absorção na região do UV-Visível para o complexo **C5** em DMSO, $[\text{C5}]_{\text{inicial}} = 2,38 \times 10^{-3}$, na presença de CT-DNA



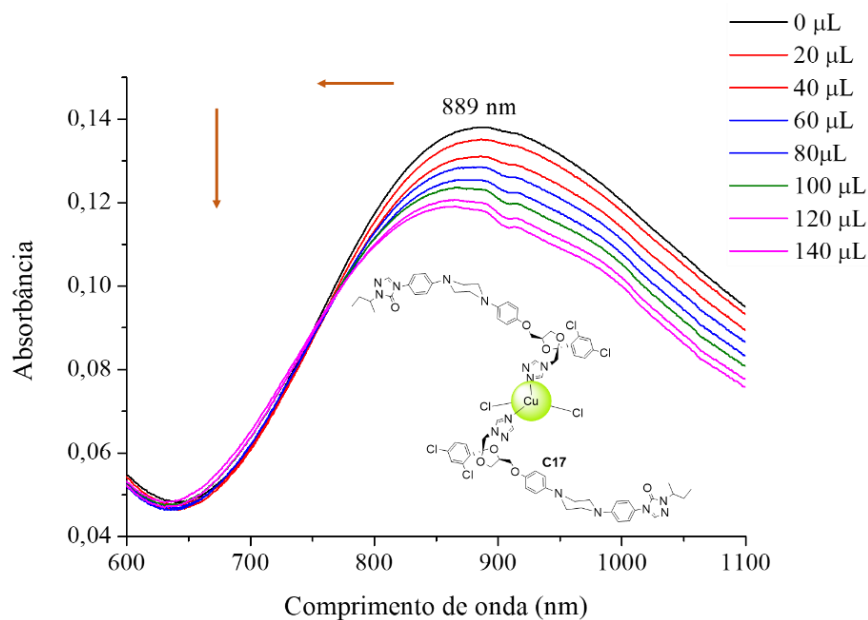
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 72 - Espectros de absorção na região do UV-Visível para o complexo C11 em DMSO, $[C11]_{inicial} = 1,70 \times 10^{-3}$, na presença de CT-DNA



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 73 - Espectros de absorção na região do UV-Visível para o complexo C17 em DMSO, $[C17]_{inicial} = 1,57 \times 10^{-3}$, na presença de CT-DNA



Fonte: Elaborado pelo autor.

Os espectros de absorção acima mostram que para todos os três complexos metálicos, é observado um efeito hipocrômico pronunciado, que pode ser definido como a diminuição da

absorvância com crescentes quantidades de CT-DNA. Além disso, percebe-se a presença de um ponto isobéptico em todos os espectros.

As constantes de interação K_b foram calculadas utilizando-se a equação 1 (sessão experimental) a fim de se obter um parâmetro mensurável para se definir a presença ou a ausência de interação reversível desses compostos com o CT-DNA (Tabela 22). Foram obtidas apenas as constantes de interação (K_b) para os complexos sintetizados a partir do sal de $CuCl_2$, ou seja, os compostos **C5**, **C11**, e **C17**.

Tabela 22 - Dados das titulações: Constantes de interação K_b ($L \cdot mol^{-1}$), comprimento de onda (nm), Hipocromismo (%)

Complexo	K_b ($10^3 mol L^{-1}$)	$\lambda, \Delta\lambda$ (nm)	Hipocromismo (%)
[Cu(KTZ) ₂ Cl ₂] (C5)	54,963	836 (33)	48,45
[Cu(CTZ) ₂ Cl ₂] (C11)	1,769	820 (19)	26,53
[Cu(ITZ) ₂ Cl ₂] (C17)	1,818	889 (23,5)	17,40

Fonte: Elaborado pelo autor.

As constantes aqui tabeladas possuem valores maiores que $10^3 L mol^{-1}$, valor este que consiste no mínimo para o qual se considera uma interação reversível-moderada entre o complexo metálico e o DNA (BARTON, 1987; NAVARRO, 2006). Além disso, observa-se que o complexo de **C5** possui uma constante de interação 30 vezes maior que as constantes dos compostos **C11** e **C17**. Baseado nesses dados, é possível sugerir a presença de interação reversível dos complexos metálicos acima mencionados com o CT-DNA, porém não se pode indicar de maneira definitiva qual é o modo de interação destes com o biopolímero.

Como já mencionado, informações retiradas de titulações espectroscópicas fornecem dados importantes e essenciais no que se diz respeito à ocorrência da interação de complexos metálicos com o DNA. Entretanto, outras metodologias são necessárias para fornecer maiores evidências sobre os possíveis modos de interação, como por exemplo, ensaios hidrodinâmicos, como medidas de viscosidade, corridas eletroforéticas e estudos de covalência por absorção atômica (GARCÍA-RAMOS *et al.*, 2013).

4.5.2 Viscosidade

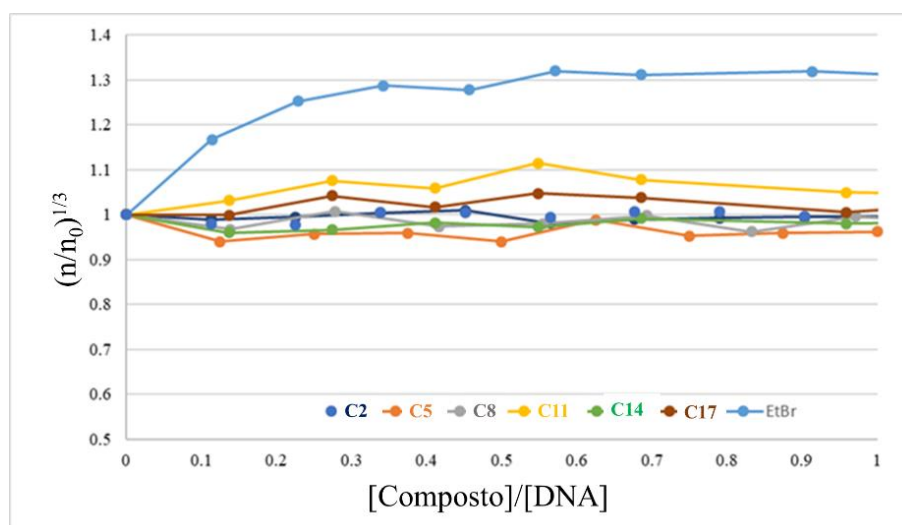
Os experimentos que permitem medir as variações de viscosidade relativa do DNA em solução têm sido utilizados com sucesso e se tratam de técnicas muito sensíveis às mudanças na dupla hélice desta biomolécula. Além de ser uma técnica de baixo custo, por meio deste experimento, é possível identificar interações intercalativas devido ao alongamento deste biopolímero, assim como seu enrijecimento e abertura da dupla hélice (BIEBRICHER *et al.*, 2015).

As medidas de viscosidade foram realizadas em tampão Tris-HCl 5 mM (pH 7.2), 50 mM NaCl. Utilizou-se DNA de timo de vitela (CT-DNA), devido à sua semelhança com o DNA humano, quando se considera a proporção dos pares de bases nitrogenadas e devido à sua estrutura enovelada, o que permite observar com maior sensibilidade mudanças físico-químicas na solução de DNA.

Para os experimentos utilizou-se o brometo de etídio como composto de referência, conhecido por ser um excelente intercalador (REHA *et al.*, 2003). Foram preparadas soluções estoque dos complexos metálicos $[\text{Zn}(\text{KTZ})_2\text{Cl}_2]$ (C2), $[\text{Cu}(\text{KTZ})_2\text{Cl}_2]$ (C5), $[\text{Zn}(\text{CTZ})_2\text{Cl}_2]$ (C8), $[\text{Cu}(\text{CTZ})_2\text{Cl}_2]$ (C11), $[\text{Zn}(\text{ITZ})_2\text{Cl}_2]$ (C14) e $[\text{Cu}(\text{ITZ})_2\text{Cl}_2]$ (C17) em DMSO. À cada medida, manteve-se a concentração de DNA constante enquanto a concentração dos compostos foi incrementada. O volume de DMSO foi mantido constante em cada medida, incluindo a primeira, que consistia em apenas tampão e DMSO, para que houvesse uma padronização nas medidas de viscosidade e para que as mudanças, caso observadas, fossem apenas devido ao incremento da concentração do composto em estudo.

Após isso, avaliou-se o tempo de escoamento, que a solução leva para passar entre os dois meniscos do viscosímetro pelo menos 5 vezes. Obtidos então os tempos de escoamento ao incrementar-se a concentração do composto em questão, construiu-se o gráfico de viscosidade relativa pela razão das concentrações do composto em estudo e o DNA (**Figura 74**).

Figura 74 - Efeito do incremento da concentração de brometo de etídio e dos complexos **C2**, **C5**, **C8**, **C11**, **C14** e **C17** na viscosidade relativa do DNA a 24°C



Fonte: Elaborado pelo autor.

Com base nestes dados, observou-se que o acréscimo da concentração dos compostos não causou alteração na viscosidade do CT-DNA quando comparado com o efeito causado pelo brometo de etídio. Este resultado sugere que os complexos metálicos estudados não intercalam nesse biopolímero. A ausência de intercalação não exclui a presença de outros tipos de interação, uma vez que já foi evidenciada pelas titulações espectrofotométricas a presença de interações reversíveis com o CT-DNA. Entretanto, se faz necessária a utilização de outras técnicas, como os estudos de covalência por absorção atômica e mudança eletroforética com a finalidade de se elucidar quais seriam esses tipos interação desses complexos metálicos com o DNA.

4.6 ESTUDOS DE LIPOFILICIDADE

A lipofilicidade de uma substância é um dos parâmetros que podem influenciar na sua atividade biológica. Para isso, utilizam-se coeficientes de partição em um sistema bifásico n-octanol-água, que podem ser expressos como $\log P$. Esses valores podem ser determinados por métodos computacionais ou experimentalmente. Neste trabalho, a lipofilicidade dos compostos foi determinada de forma experimental, na qual utilizou-se de um método clássico para se obter os valores de $\log P$, onde P é a razão das concentrações nas fases orgânicas e aquosas respectivamente (PYKA, 2006).

Tal propriedade tem grande importância em relações quantitativas estrutura-atividade (QSAR) para que seja possível prever a atividade biológica e farmacológica do fármaco e é também importante no que se diz respeito ao desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que é possível prever as propriedades biológicas dos mesmos, permitindo então a sua otimização (PYKA, 2006).

Os fármacos que apresentam maior coeficiente de partição, ou seja, têm maior afinidade pela fase orgânica, tendem a ultrapassar com maior facilidade as biomembranas hidrofóbicas desde que não sejam tão muito lipofílicos, apresentando melhor perfil de biodisponibilidade (fração da dose que atinge a circulação), o que pode refletir em um melhor perfil farmacológico.

Utilizando a metodologia descrita por Navarro e colaboradores (2018), mencionada na sessão experimental, foram obtidos os valores de $\log P$ para os compostos $[\text{Zn}(\text{KTZ})_2\text{Cl}_2]$ (**C2**), $[\text{Cu}(\text{KTZ})_2\text{Cl}_2]$ (**C5**), $[\text{Zn}(\text{CTZ})_2\text{Cl}_2]$ (**C8**), $[\text{Cu}(\text{CTZ})_2\text{Cl}_2]$ (**C11**), $[\text{Zn}(\text{ITZ})_2\text{Cl}_2]$ (**C14**) e $[\text{Cu}(\text{ITZ})_2\text{Cl}_2]$ (**C17**) apresentados na **Tabela 23**.

Tabela 23 - Valores dos coeficientes de partição ($\log P$).

Composto	Log <i>P</i>
C2	0,7381
C5	-0,1514
C8	1,6929
C11	-0,2726
C14	0,9632
C17	0,4775

Fonte: Elaborado pelo autor.

Como pode-se observar, os complexos **C2** e **C5**, produtos da complexação do **KTZ** a sais de cloreto de zinco(II) e cobre(II) respectivamente, possuem valores de $\log P$ menores que o valor reportado para o ligante livre (4,35) (PYKA, 2006). Como foi mencionado anteriormente, a lipofilicidade está diretamente relacionada com a afinidade do composto pela fase orgânica apolar. Sabe-se que o **KTZ** é uma molécula orgânica bastante volumosa e apolar, o que condiz com seu valor de $\log P$. Como resultado da complexação deste composto aos sais de cloreto de Zn(II) e Cu(II), têm-se os complexos metálicos onde, em suas estruturas, encontram-se dois ligantes volumosos, além de dois átomos de cloro na esfera de coordenação, sugerindo-se que a polarização da molécula causada por tais átomos altera significativamente a lipofilicidade.

Seguindo a mesma premissa, observa-se que os demais complexos metálicos apresentaram o mesmo comportamento quando se comparam os valores de $\log P$ dos mesmos

com aqueles reportados para os seus ligantes **CTZ** (5,44) (BETANZOS-LARA *et al.*, 2015) e **ITZ** (5,66) (WILLIAMS, 2006).

Foi observado também que os complexos metálicos **C5** e **C11** apresentaram valores negativos de $\log P$, sugerindo que tais compostos possuem maior afinidade pela fase aquosa, e consequentemente podem apresentar baixa permeabilidade as membranas celulares.

4.7 ENSAIOS BIOLÓGICOS PRELIMINARES

Todos os complexos metálicos apresentados nesse trabalho foram enviados testes biológicos para que suas atividades fossem avaliadas, porém no momento só foram testados os compostos do tipo Zn-ITZ contra cepas dos parasitas *Leishmania amazonenses* e dos fungos *Sporothrix brasiliensis* e *Sporothrix schenckii* com a finalidade de se avaliar a atividade dos mesmos contra os causadores da leishmaniose, toxoplasmose e esporotricose.

4.7.1 Atividade leishmanicida

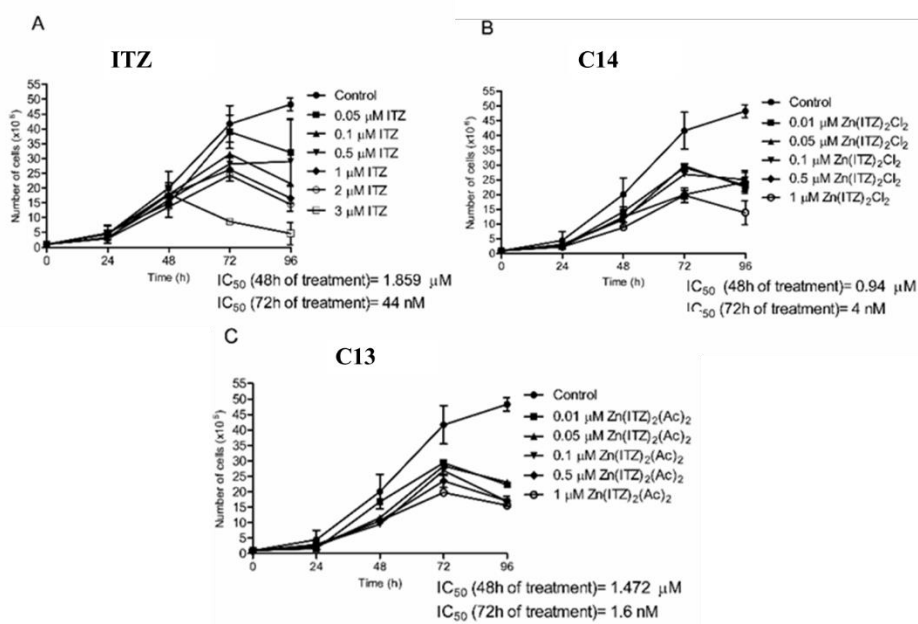
Os testes biológicos envolvendo a avaliação leishmanicida foram realizados em parceria com o Prof. Dr. Wanderley de Souza e a Profa. Dra. Juliany Rodrigues da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

As formas amastigotas intracelulares foram tratadas com **ITZ**, e os compostos $[\text{Zn}(\text{ITZ})_2(\text{OH})_2]$ (**C14**), $[\text{Zn}(\text{ITZ})_2\text{Cl}_2]$ (**C14**), $[\text{Zn}(\text{ITZ})_2(\text{NO}_3)_2]$ (**C15**) e a susceptibilidade foi avaliada usando curvas de proliferação do parasita. Culturas das formas promastigota foram iniciadas com o inóculo de 1×10^6 células/ml. Os compostos foram adicionados após 24h de crescimento e a densidade celular foi avaliada diariamente em uma câmara de Neubauer durante 72h de crescimento. Para avaliar os efeitos dos compostos nas formas amastigotas intracelulares, macrófagos de camundongos CF1 foram infectados com as formas infecciosas promastigotas metacíclicas de *L. amazonensis* a uma razão macrófago-parasita de 1:10 a 35°C e 5 % CO₂ por 2 h (DE MACEDO-SILVA *et al.*, 2013). Diferentes concentrações dos inibidores foram adicionadas após 24h de interação. Após 72 h de tratamento, o efeito foi avaliado seguindo procedimento experimental que se encontra na literatura (DE MACEDO-SILVA *et al.*, 2013; DE MACEDO-SILVA *et al.*, 2015). Os valores de IC₅₀ foram calculados para as formas promastigotas e amastigotas intracelulares.

O efeito do itraconazol, previamente descrito (DE MACEDO-SILVA, SARA TEIXEIRA *et al.*, 2013) foi confirmado resultando em um valor de IC₅₀ de 44 nM após 72h de

tratamento (**Figura 75A**) Interessantemente, o complexo **C13** foi o mais ativos contra as formas promastigotas, resultando numa inibição potente de crescimento dependente do tempo e valores de IC_{50} de 1.6 nM (**Figura 75C**).

Figura 75 - Efeitos antiproliferativos do (ITZ), $[Zn(ITZ)_2Cl_2]$ (**C13**) e $[Zn(ITZ)_2(OH)_2]$ (**C14**) em promastigotas de *Leishmania amazonenses*



Fonte: Elaborado pelo autor.

Os complexos foram muito mais ativos contra as formas amastigotas intracelulares, que são o estágio do parasita clinicamente relevantes. Os efeitos antiproliferativos dos tratamentos foram muito potentes (**Figura 76**).

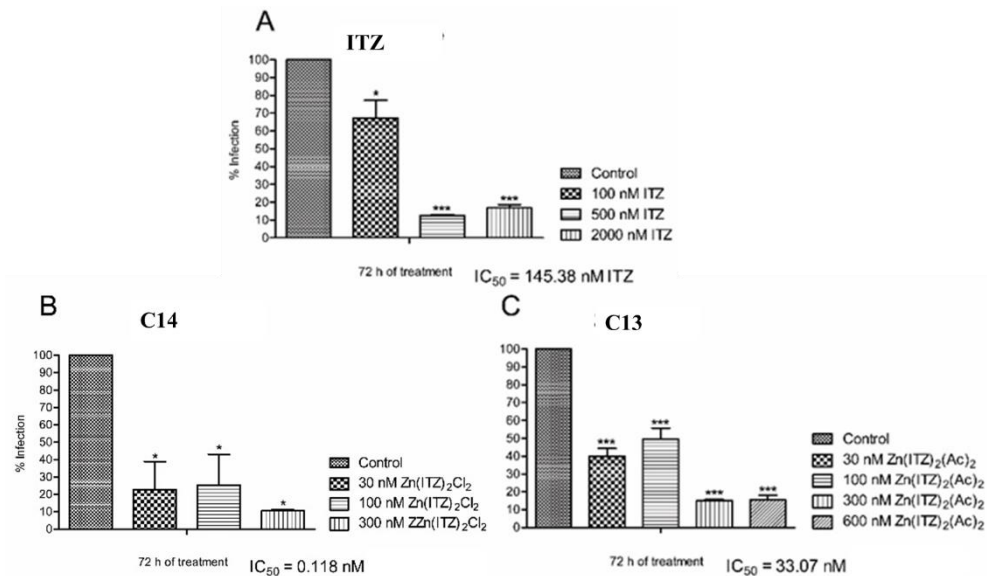
O composto **C13** foi o mais potente contra as formas amastigotas apresentando maior índice de seletividade apresentando valor de SI de 5084 (**Tabela 24**).

Tabela 24 - Efeitos antiproliferativos em amastigotas intracelulares *Leishmania amazonensis*.^a

Compostos	IC_{50} 72h (nM)	CC_{50} 72h (nM)	(SI) CC_{50}/IC_{50}
	Amastigotas intracelulares	Macrófagos Peritoneais	
ITZ	145.38	15.000	103.17
$ZnCl_2(ITZ)_2$	33.07	800	24.19
$Zn(OH)_2(ITZ)_2$	0.118	600	5084
$Zn(NO_3)_2(ITZ)_2$	5,126		

^aParasitas foram tratados com diferentes concentrações por 72h para se avaliar a inibição do crescimento. Os inibidores foram adicionados após 24h de crescimento.

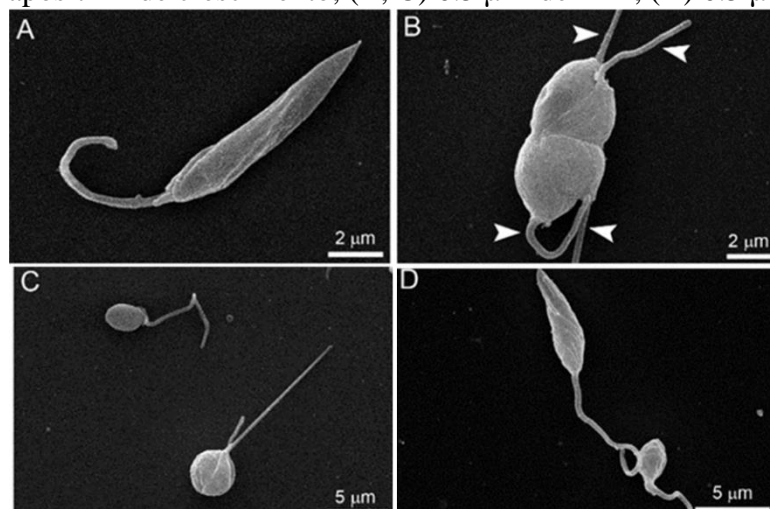
Figura 76 - Efeitos antiproliferativos do ITZ, composto C13 (C) e C14 (B) em amastigotas intracelulares de *Leishmania amazonensis* após 72 h de tratamento



Fonte: Elaborado pelo autor.

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) revela que o composto $Zn(OH)_2(ITZ)_2$ (C13) (Figura 77) induziu alterações significativas no formato das células promastigotas do parasita, apresentando formatos arredondados e aumento de volume (B-D), assim como presença de flagelo alongado, as vezes com mais de um flagelo. (B, seta superior) após 48h de tratamento.

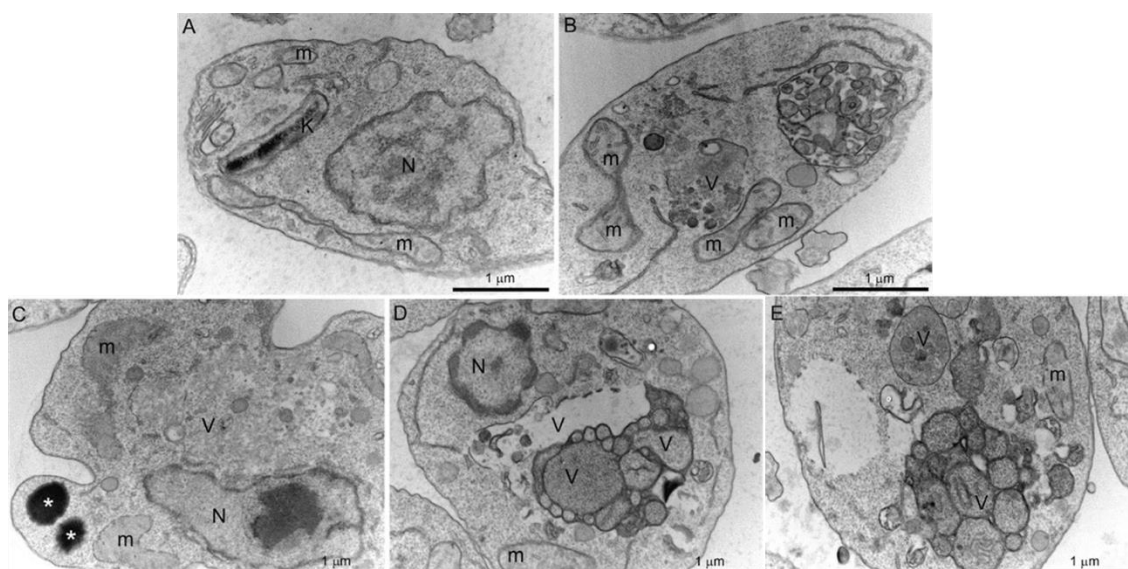
Figura 77 - Microscopia eletrônica de varredura das formas promastigotas (A) Parasita controle após 72 h de crescimento; (B, C) 0.5 μ M de ITZ; (D) 0.5 μ M de C13



Fonte: Fonte: Elaborado pelo autor.

Por microscopia eletrônica de transmissão (MET), várias alterações também foram observadas após o tratamento, como: (i) crescimento intenso das mitocôndrias seguida por desorganização (**Figura 78 B-D**), (ii) presença de corpos lipídicos (**Figura 78 C**); e (iii) presença de vacúolos similares aos autofagossomos, alguns deles contendo pequenas vesículas e restos de membrana (**Figura 78 B-D**).

Figura 78 - Microscopia eletrônica de transmissão das formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* (A) controle, e tratado com 0.5 μ M de ITZ (B, C), 0.5 μ M composto C13 (D, E)



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.7.2 Atividade anti-esporotricose

Os ensaios envolvendo os compostos **C13** e **C14** frente aos fungos causadores da esporotricose foram realizados em parceria com a professora Dra. Sonia Rozental no Laboratório de Biologia Celular de Fungos, no Instituto de Biofísica Carlos Filho, UFRJ.

A susceptibilidade de cepas dos fungos *Sporothrix brasiliensis* para os compostos (**C1-C18**) foram avaliadas pela determinação dos valores de MIC e MFC e tais valores foram comparados com aqueles obtidos para o ITZ (**Tabela 25**). As concentrações mínimas dos compostos em estudo necessárias para inibir o crescimento dos fungos MIC foram menores que aqueles obtidos para o ITZ livre para todos os compostos, entretanto, os compostos **C3** e **C5** demonstraram ser mais ativos que os demais compostos.

Tabela 25 - Efeito anti-Sporothrix brasiliensis dos complexos C1-C18

Antifungal activity (nM)					
Composto	MIC ^a	MFC ^b	Composto	MIC ^a	MFC ^b
ITZ	600	>2000	Zn(NO ₃) ₂ (CTZ) ₂ (C9)	250	>400
Zn(OAc) ₂ (KTZ) ₂ (C1)	60	400	Cu(OAc) ₂ (CTZ) ₂ (C10)	250	>400
ZnCl ₂ (KTZ) ₂ (C2)	125	>400	CuCl ₂ (CTZ) ₂ (C11)	250	>400
Zn(NO ₃) ₂ (KTZ) ₂ (C3)	30	400	Cu(NO ₃) ₂ (CTZ) ₂ (C12)	500	>400
Cu(OAc) ₂ (KTZ) ₂ (C4)	60	400	Zn(OH) ₂ (ITZ) ₂ (C13)	80	2000
CuCl ₂ (KTZ) ₂ (C5)	30	400	ZnCl ₂ (ITZ) ₂ (C14)	300	>2000
Cu(NO ₃) ₂ (KTZ) ₂ (C6)	125	400	Zn(NO ₃) ₂ (ITZ) ₂ (C15)	60	>400
Zn(OAc) ₂ (CTZ) ₂ (C7)	500	>400	CuCl ₂ (ITZ) ₂ (C17)	125	>400
ZnCl ₂ (CTZ) ₂ (C8)	250	>400	Cu(NO ₃) ₂ (ITZ) ₂ (C18)	125	>400

Fonte: Elaborado pelo autor.

^aConcentração inibitória mínima, ^bConcentração fungicida mínima, ^c50% concentrações hemolíticas, ^díndice de seletividade (SI)=HA₅₀/MIC, ND: Não determinado.

Os resultados obtidos nos experimentos envolvendo as atividades biológicas dos complexos de Zn(II) coordenados ao ITZ mostram o potencial de tais compostos candidatos para o tratamento da leishmaniose e esporotricose.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Neste trabalho foram apresentadas e discutidas as sínteses e caracterizações de dezoito complexos de Cu(II) e Zn(II) derivados do **KTZ**, **CTZ** e **ITZ** e de seis polímeros de coordenação dos mesmos metais coordenados ao **FLZ**. É de ressaltar que foi possível elucidar a estrutura do complexo **C7**, **C10** e dos polímeros **C20**, **C22**, **C23** e **C23** através da técnica de difração de raio x de monocristal.

Os estudos preliminares de interação com o DNA apresentados mostraram que os complexos avaliados interagem com o DNA de forma moderada pelos valores das constantes K_b calculadas a partir das titulações espectrofotométricas. Além disso, dados das medidas de viscosidade sugerem que as interações complexo metálico-DNA não são do tipo intercalativas. Os estudos de lipofilicidade realizados para os complexos metálicos analisados mostraram que houve mudança na lipofilicidade ao se comparar com os coeficientes de partição reportados para os ligantes de livres. Além disso, os compostos **C2**, **C8**, **C14** e **C17** apresentaram valores de $\log P$ na faixa de 0 a 1,69, sugerindo uma melhor permeabilidade à membrana que os compostos **C5** e **C11**.

Todos os complexos metálicos obtidos nesse trabalho foram enviados para a realização de testes biológicos em parceria com o professor Prof. Dr. Wanderley de Souza na UFRJ e a professora Dra. Sonia Rozental.

Resultados preliminares dos compostos obtidos pela complexação do **ITZ** aos sais Zn(II) frente ao parasita causador da leishmaniose mostraram que o complexo **C14** tem grande potencial como protótipo de fármaco para o tratamento dessa doença. Além disso, todos os compostos (**C1-C18**) testados frente ao fungo *Sporothrix brasiliensis* foram melhores do que o **ITZ** livre sendo os compostos **C3** e **C5** os mais ativos, confirmando o aumento da atividade do ligante causado pelo sinergismo metal-fármaco utilizado nesse trabalho.

Como perspectivas, pretende-se realizar experimentos para se avaliar as interações com DNA dos complexos metálicos obtidos nesse trabalho de mestrado por meio de ensaios de mobilidade eletroforética, por absorção atômica. Além disso, os complexos metálicos sintetizados nesse trabalho serão utilizados como precursores de híbridos metálicos que serão obtidos durante o doutorado.

Pretende-se, também, utilizar os resultados obtidos neste trabalho na produção de artigos científicos, com posterior publicação em revistas científicas especializadas e em congressos da área.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADHIKARI, A. *et al.* Zinc complex of tryptophan appended 1,4,7,10-tetraazacyclododecane as potential anticancer agent: Synthesis and evaluation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 13, p. 3483–3490, 2017.
- ALMEIDA, P.; GIORDANO, C. Gerência De Doenças Transmitidas Por Vetores E Zoonoses - Gdtvz Boletim Epidemiológico Esporotricose 001 / 2018 Vigilância E Cenário Epidemiológico : Esporotricose No Estado Do Rj . Período De 2015 a 2018. p. 1–6 , 2018.
- BARAN, E. Suplementação de Elementos-Traços. **Química Nova na Escola**, v. 6, p. 7–12 , 2005.
- BARRA, C. V.; NETTO, A.V. G. Antitumour Complexes and DNA Interactions and their Tools of Analysis: an Approach to Metalointercalators. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 1998–2016 , 2015.
- BETANZOS-LARA, S. *et al.* Cytotoxic copper(II), cobalt(II), zinc(II), and nickel(II) coordination compounds of clotrimazole. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 114, p. 82–93 , 2012.
- BETANZOS-LARA, S. *et al.* Redox-active and DNA-binding coordination complexes of clotrimazole. **Dalton Transactions**, v. 44, n. 8, p. 3673–3685 , 2015.
- BIEBRICHER, A. S. *et al.* The impact of DNA intercalators on DNA and DNA-processing enzymes elucidated through force-dependent binding kinetics. **Nature Communications**, v. 6, n. 7304, p. 1–12 , 2015.
- CHAKRABARTI, A. *et al.* Global epidemiology of sporotrichosis. **Medical Mycology**, v. 53, n. 1, p. 3-14, 2014.
- CINI, M.; BRADSHAW, T. D.; WOODWARD, S. Using titanium complexes to defeat cancer: The view from the shoulders of titans. **Chemical Society Reviews**, v. 46, n. 4, p. 1040-1051 , 2017.
- COLINA-VEGAS, L. *et al.* Anti-Proliferative and Anti-Migration Activity of Arene–Ruthenium(II) Complexes with Azole Therapeutic Agents. **Inorganics** v. 6, n. 4, p. 132, 2018.
- COLINA-VEGAS, L. *et al.* Antiparasitic activity and ultrastructural alterations provoked by organoruthenium complexes against: *Leishmania amazonensis*. **New Journal of Chemistry**, v. 43, n. 3, p. 1431-1439, 2019.
- COLINA-VEGAS, L. *et al.* Ru(II)/clotrimazole/diphenylphosphine/bipyridine complexes: Interaction with DNA, BSA and biological potential against tumor cell lines and *Mycobacterium tuberculosis*. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 162, p. 135–145, 2016.
- CYR, T. D. *et al.* Spectral characterization of fluconazole. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** v. 14, n. 3, p. 247–255, 1996.

DE MACEDO-SILVA, S. T. *et al.* Potent In Vitro Antiproliferative Synergism of Combinations of Ergosterol Biosynthesis Inhibitors against *Leishmania amazonensis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 10, p. 6402-6018, 2015.

DE MACEDO-SILVA, S. T. *et al.* In vitro activity of the antifungal azoles itraconazole and posaconazole against *Leishmania amazonensis*. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. e83247, 2013.

DOS REIS, D. B. *et al.* Synthesis and biological evaluation against *Mycobacterium tuberculosis* and *Leishmania amazonensis* of a series of diaminated terpenoids. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 84, p. 1739–1747, 2016.

FARRELL, N. P. Multi-platinum anti-cancer agents. Substitution-inert compounds for tumor selectivity and new targets. **Chemical Society Reviews** v. 44, n. 24, p. 8773–8785, 2015.

GAGINI, T. *et al.* Metal-azole fungistatic drug complexes as anti-*Sporothrix* spp. agents. **New Journal of Chemistry**, v. 42, p. 13641-13650, 2018.

GARCÍA-RAMOS, J. C. *et al.* Metal-Based Drug-DNA Interactions. **Journal of Mexican Chemical Society**, v. 57, n. 3, p. 245–259, 2013.

GATTORNO, G.; OSKAM, G. Forced Hydrolysis vs Self-Hydrolysis of Zinc Acetate in Ethanol and Iso-butanol. **ECS Transactions**, v. 3, n. 9, p. 23–28, 2006.

GISSOT, M. *et al.* An evolutionary conserved zinc finger protein is involved in *Toxoplasma gondii* mRNA nuclear export. **Cellular Microbiology**, v. 19, n. 2, p. e12644, 2017.

HANDMAN, E. Leishmaniasis: current status of vaccine development. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 14, n. 2, p. 229–243, 2001.

INKMANN, E.; HOLZGRABE, U. ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance studies of the sites of protonation in itraconazole and fluconazole. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 20, n. 1–2, p. 297–307, 1999.

KAUFFMAN, C. *a et al.* Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 45, p. 1255-1265, 2007.

KELLAND, L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, p. 573-584, 2007

KELLETT, A. *et al.* Molecular methods for assessment of non-covalent metallodrug-DNA interactions. **Chemical Society Reviews**, v. 48, n. 4, p. 971–988, 2019.

LAZAREVIĆ, T.; RILAK, A.; BUGARČIĆ, Ž. D. Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 142, p. 8-31, 2017.

LEPESHEVA, G. I.; WATERMAN, M. R. Structural basis for conservation in the CYP51 family. **Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics**, v. 1814, n. 1, p. 88–93,

2011.

MARIMON, R. *et al.* *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. **Journal of clinical microbiology**, v. 45, n. 10, p. 3198–3206, 2007.

MELÉNDEZ, E. Titanium complexes in cancer treatment. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 42, n. 3, p. 309–315, 2002.

MIDDLEJ, V. *et al.* Zinc-clotrimazole complexes are effective against *Trichomonas vaginalis*. **Parasitology**, v. 146, n. 9, p. 1206–1216, 2019.

MOKHTARUDDIN, N. S. M. *et al.* Unusual saccharin-N,O (carbonyl) coordination in mixed-ligand copper(II) complexes: Synthesis, X-ray crystallography and biological activity. **Journal of Molecular Structure**, v. 1139, p. 1–9, 2017.

NAVARRO, M. *et al.* Design of copper DNA intercalators with leishmanicidal activity. **Journal of biological inorganic chemistry : JBIC : a publication of the Society of Biological Inorganic Chemistry**, v. 8, n. 4, p. 401–408, 2003.

NAVARRO, M. *et al.* Syntheses, characterization, and biological evaluation of new zinc-and gold-chloroquine diphosphate complexes. **Transition Metal Chemistry**, v. 33, n. 7, p. 893–898, 2008.

NAVARRO, M. *et al.* Synthesis and characterization of new copper– and zinc–chloroquine complexes and their activities on respiratory burst of polymorphonuclear leukocytes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 99, n. 8, p. 1630–1636, 2005.

NAVARRO, M. *et al.* Toward a Novel Metal-Based Chemotherapy against Tropical Diseases. 6. Synthesis and Characterization of New Copper(II) and Gold(I) Clotrimazole and Ketoconazole Complexes and Evaluation of Their Activity against *Trypanosoma cruzi*. **Inorganic Chemistry**, v. 40, n. 27, p. 6879–6884, 2001.

NAVARRO, M. *et al.* Synthesis, characterization, DNA interaction studies and anticancer activity of platinum-clotrimazole complexes. **Transition Metal Chemistry** v. 34, n. 8, p. 869–875, 2009.

NAVARRO, M. *et al.* Synthesis and Anticancer Activity of Gold (I) -Chloroquine Complexes. **Journal of Mexican Chemical Society**, v. 57, n. 3, p. 220–229, 2013.

NAVARRO, M. *et al.* Toward a novel metal-based chemotherapy against tropical diseases. Part 5. Synthesis and characterization of new Ru(II) and Ru(III) clotrimazole and ketoconazole complexes and evaluation of their activity against *Trypanosoma cruzi*. **Polyhedron**, v. 19, n. 22–23, p. 2319–2325, 2000.

NAVARRO, M.; VISBAL, G. Metal-Based Antiparasitic Therapeutics. *In*: Jerome O. Nriagu and Eric P. Skaar. **Heavy Metals and Infectious Diseases**, Cambridge: The MIT Press, 2015. p. 161–172.

ONG, Y. C. *et al.* Metal Compounds against Neglected Tropical Diseases. **Chemical**

Reviews, v. 119, n. 2, p. 730–796, 2019.

OROFINO-COSTA, R. *et al.* Sporotrichosis: An update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 92, n. 5, p. 606–620, 2017.

PYKA, A.; BABUŚKA, M.; ZACHARIASZ, M. A comparison of theoretical methods of calculation of partition coefficients for selected drugs. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 63, n. 3, p. 159–167, 2006.

RASAMOELINA, T. *et al.* Chromoblastomycosis and sporotrichosis, two endemic but neglected fungal infections in Madagascar. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 27, n. 3, p. 312–324, 2017.

RATH, S. *et al.* Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 550–555, 2003.

RICE, D. R. *et al.* Zinc(II)-Dipicolylamine Coordination Complexes as Targeting and Chemotherapeutic Agents for Leishmania major. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 5, p. 2932–2940, 2016.

SÁNCHEZ-DELGADO, R. A. *et al.* Toward a novel metal based chemotherapy against tropical diseases 4. Synthesis and characterization of new metal-clotrimazole complexes and evaluation of their activity against. **Inorganica Chimica Acta**, v. 276, p. 528–540, 1997.

SERENO, D. *et al.* Advances and perspectives in Leishmania cell based drug-screening procedures. **Parasitology International**, v. 56, n. 1, p. 3–7, 2007.

SOTO, J. *et al.* Treatment of American Cutaneous Leishmaniasis with Miltefosine, an Oral Agent. **Clinical Infectious Diseases**, v. 33, n. 7, p. e57–e61, 2002.

TETERYCZ, H. *et al.* The formation mechanism of colloidal spheres of ZnO in ethylene glycol. **Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures**, v. 8, n. 3, p. 1157–1167, 2013.

VILLARREAL, W. *et al.* Copper(I)–Phosphine Polypyridyl Complexes: Synthesis, Characterization, DNA/HSA Binding Study, and Antiproliferative Activity. **Inorganic Chemistry**, v. 56, n. 7, p. 3781–3793, 2017.

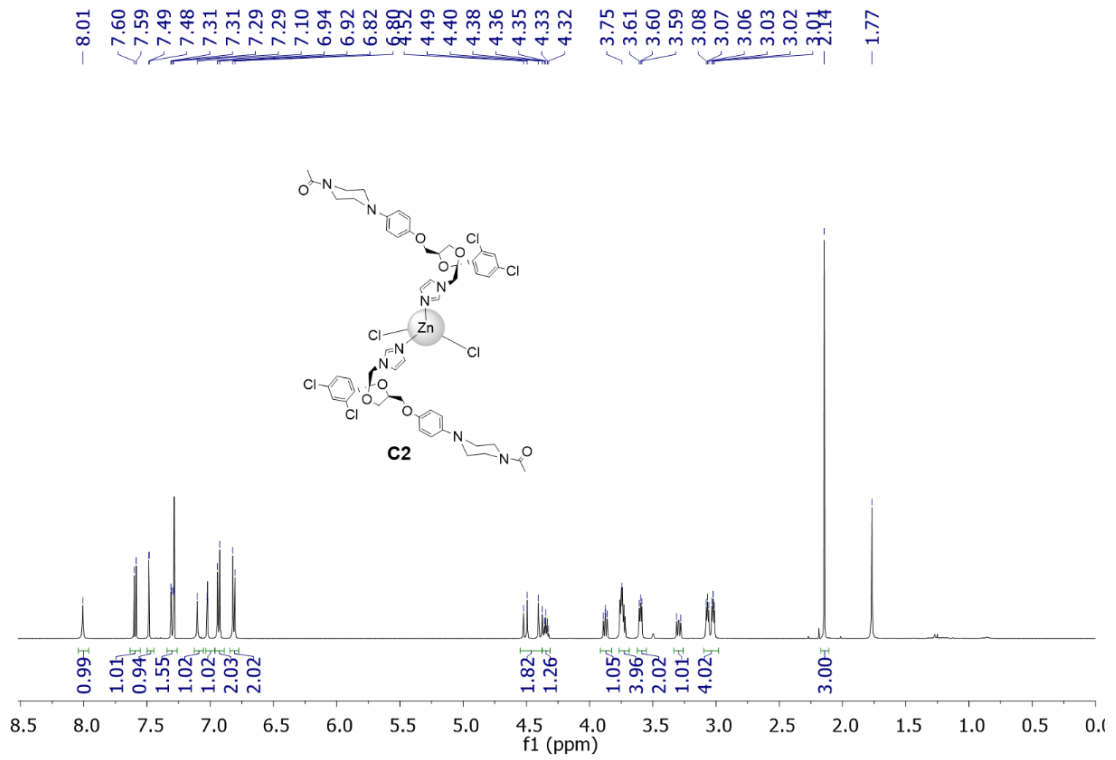
WEE, H. A.; DYSON, Paul J. Classical and non-classical ruthenium-based anticancer drugs: Towards targeted chemotherapy. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2006, n. 20, p. 4003–4018, 2006.

WILLIAMS, M. The Merck Index: an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. **Drug Development Research**, v. 67, n. 11, p. 2564, 2006.

YEO, C. Ing; O., Kah K.; TIEKINK, Edward R.T. Gold-based medicine: A paradigm shift in anti-cancer therapy? **Molecules**, v. 23, n. 6, p. 14–23, 2018.

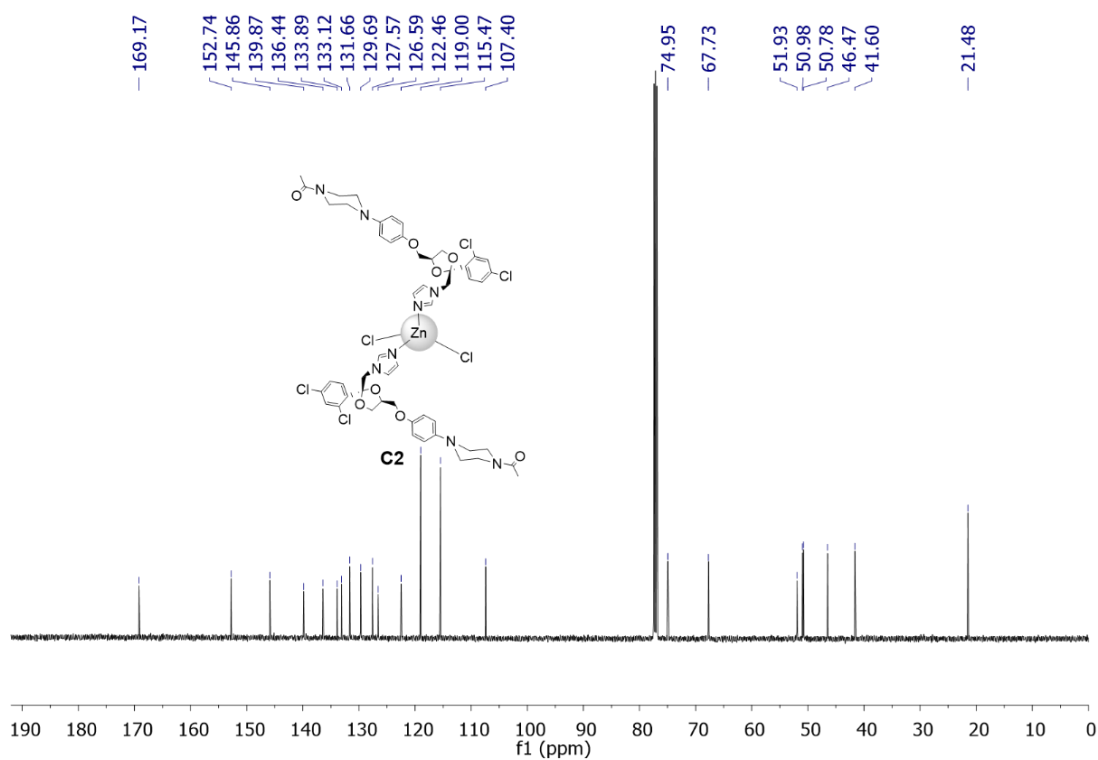
APÊNDICE A - ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H E ^{13}C

Figura 79 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **C2**



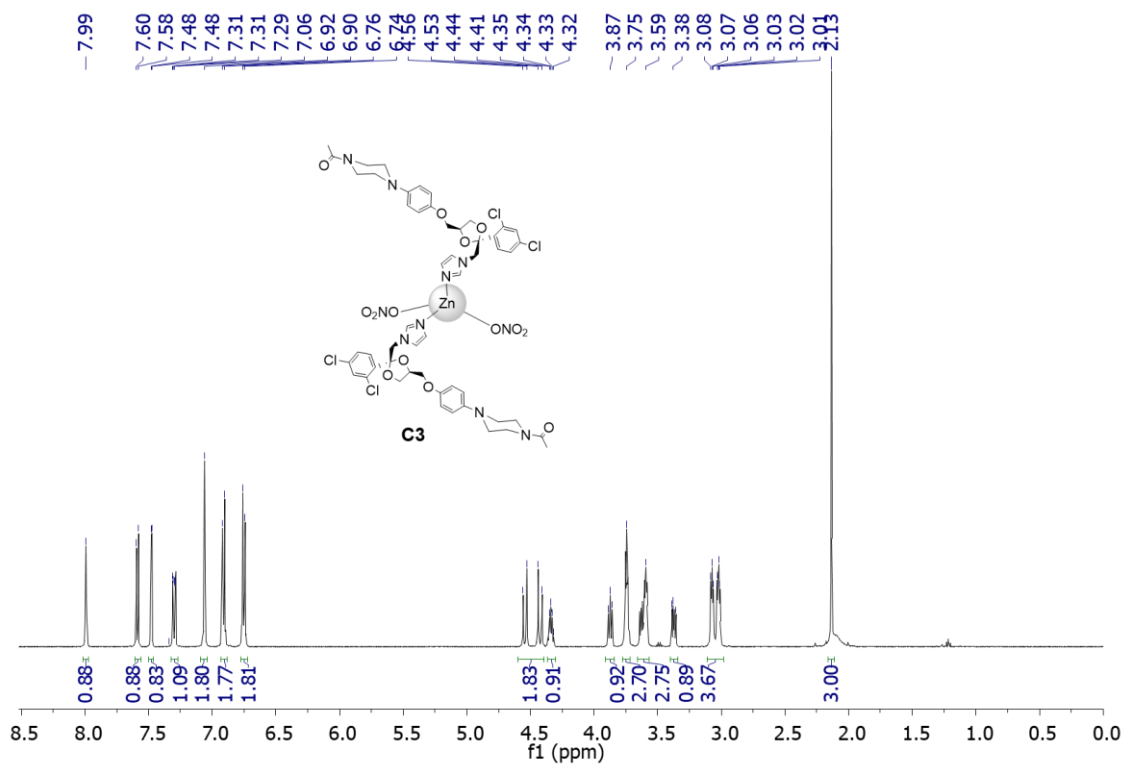
Elaborado pelo próprio autor

Figura 80 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **C2**



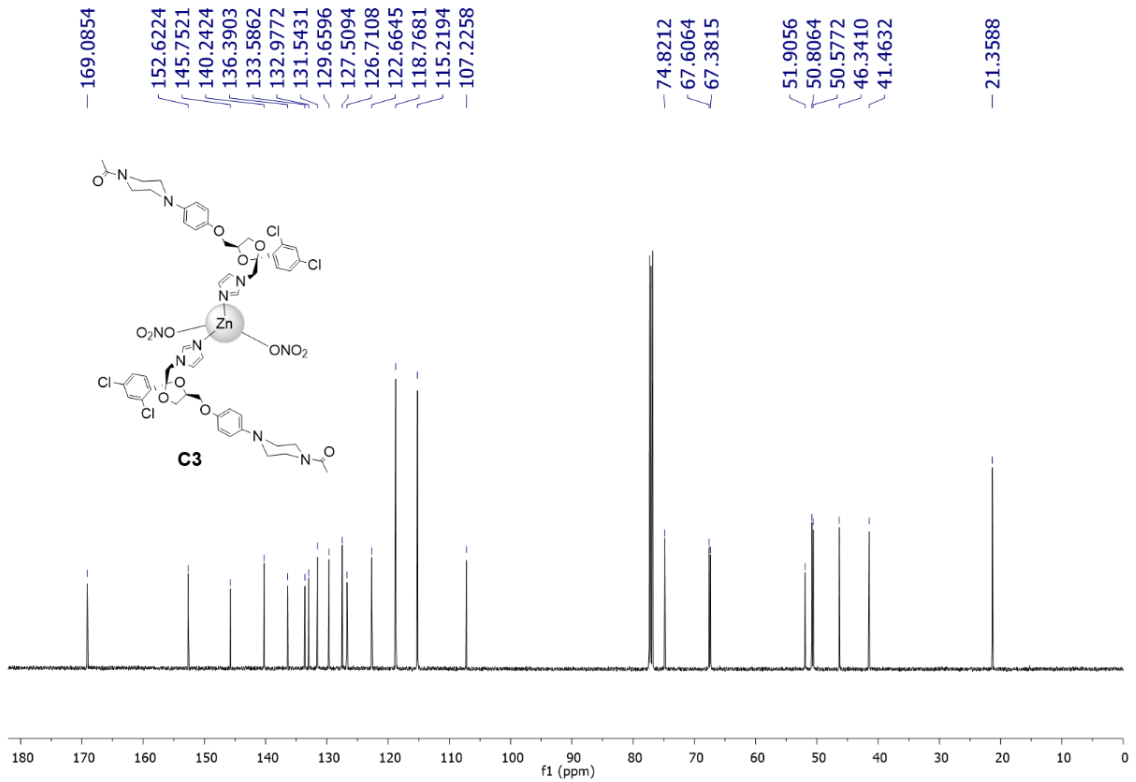
Elaborado pelo próprio autor

Figura 81 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **C4**



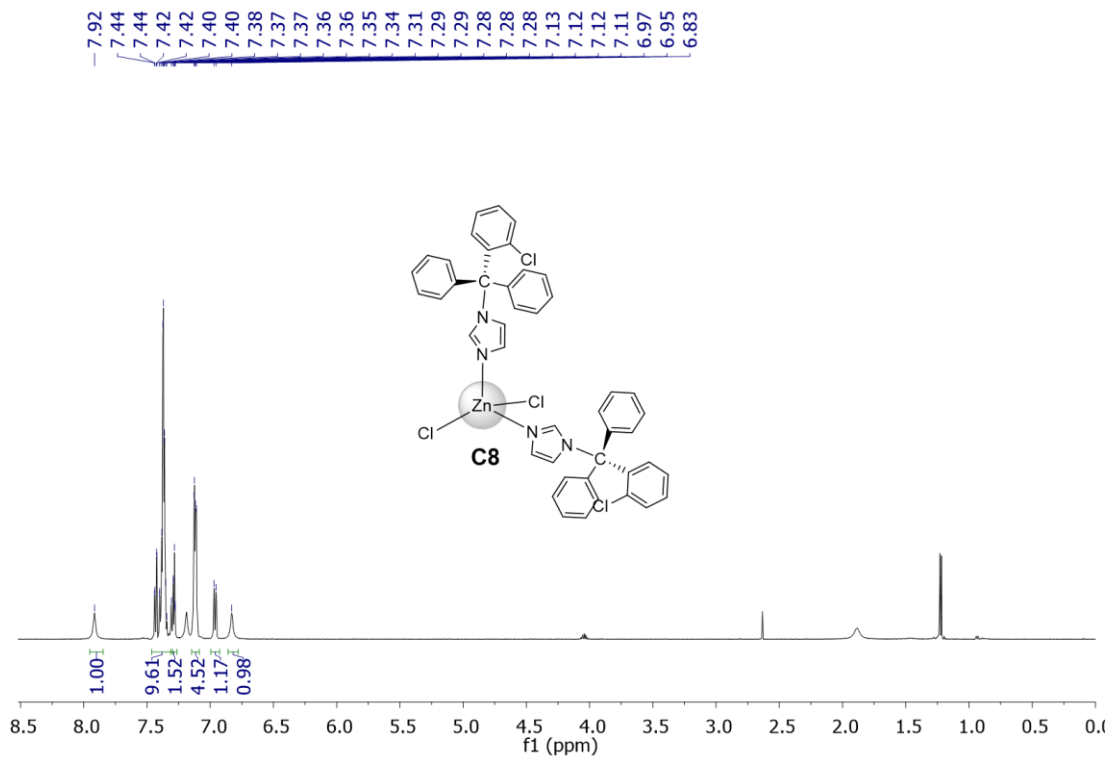
Elaborado pelo próprio autor

Figura 82 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **C4**



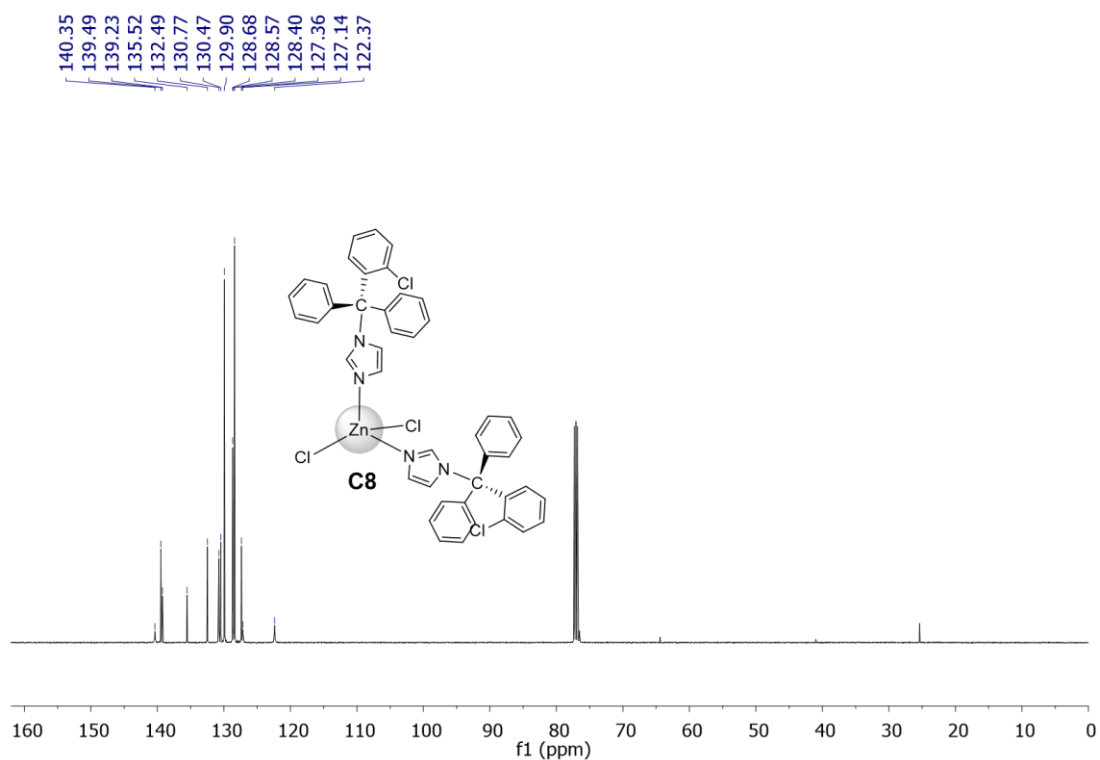
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 83 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **C8**



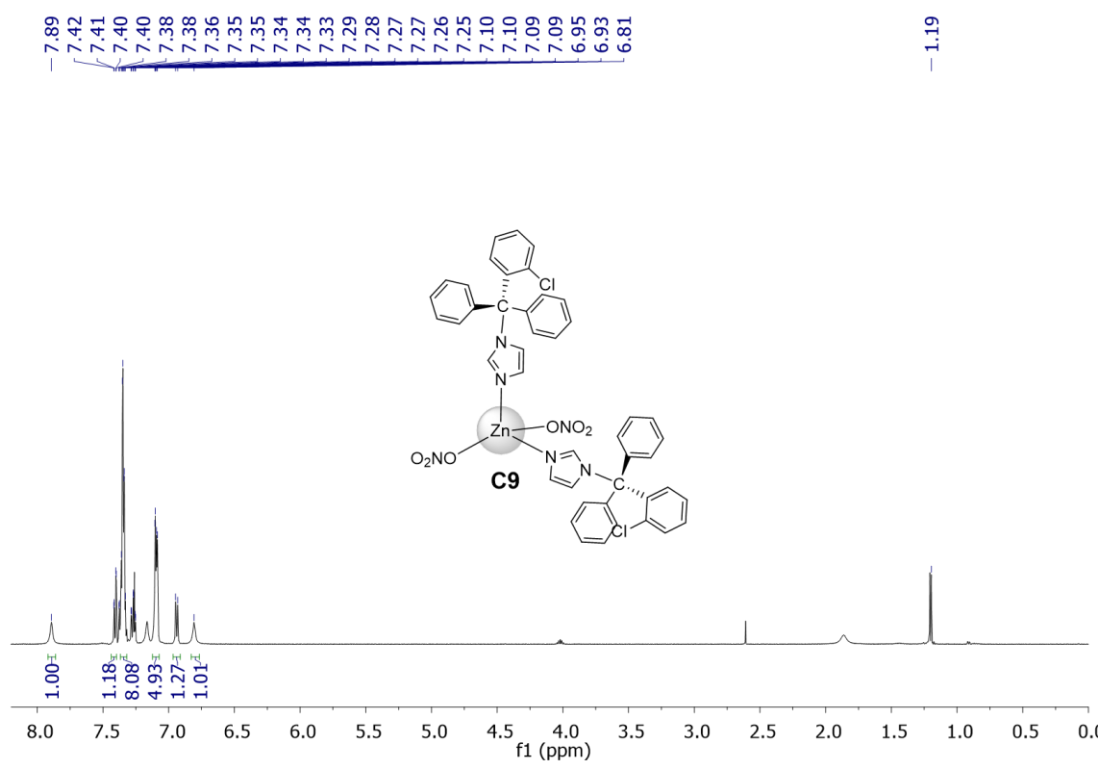
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 84 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **C8**



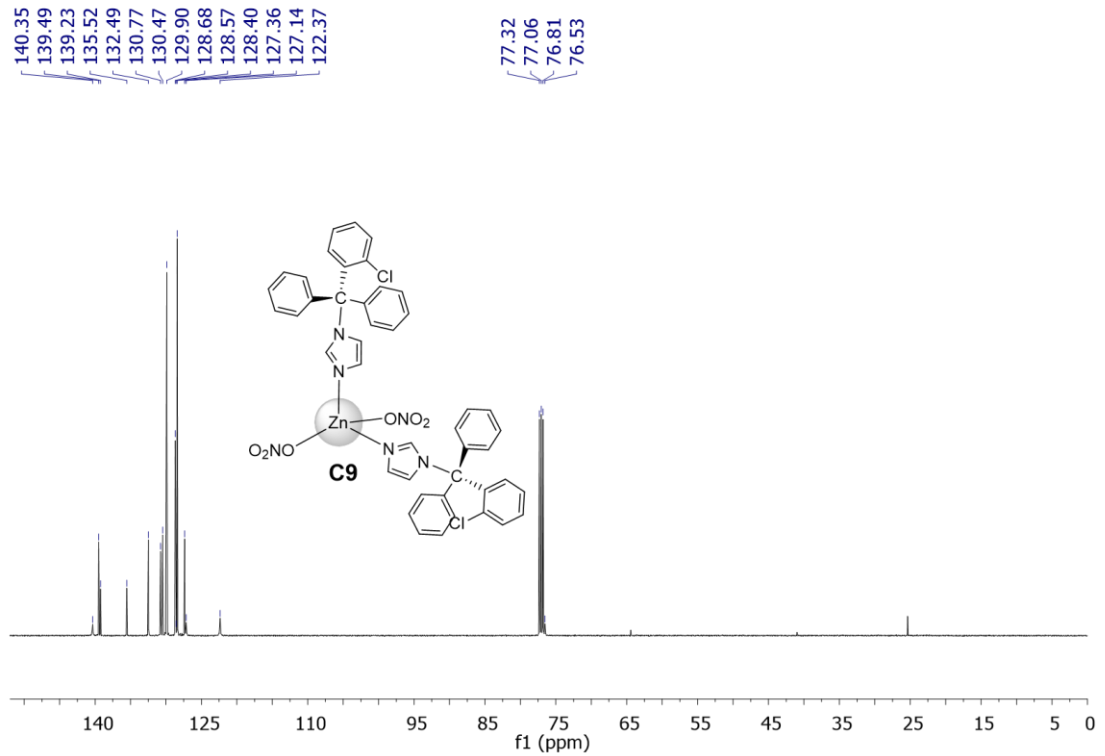
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 85 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **C9**



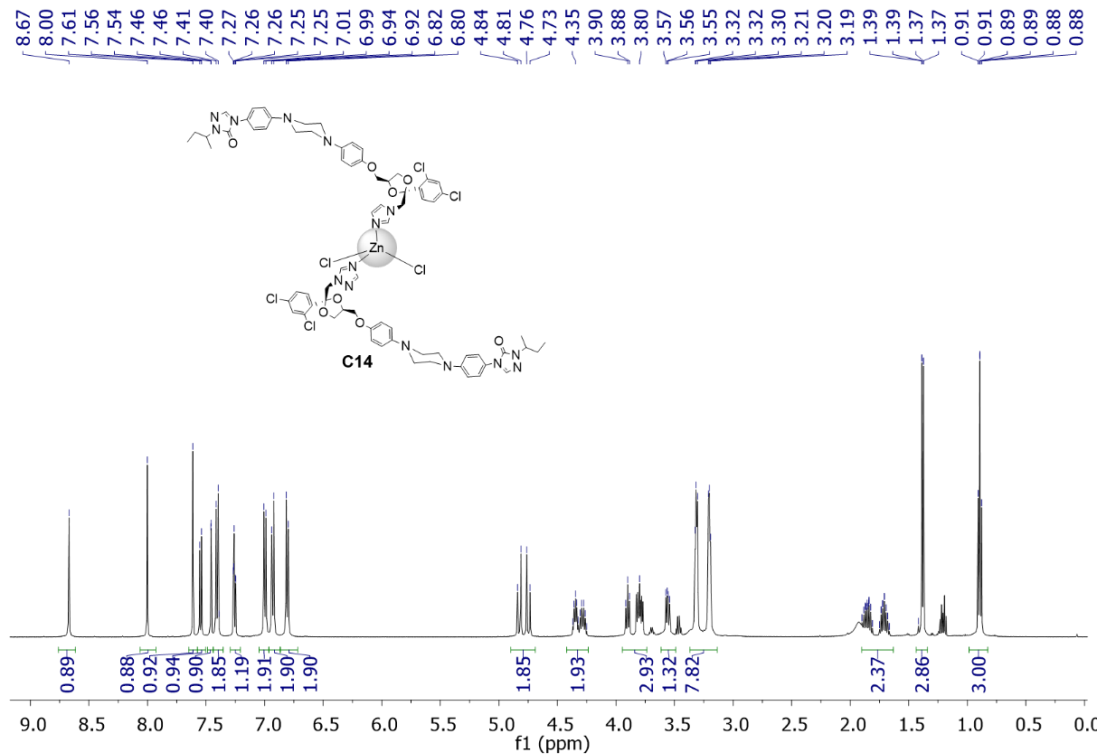
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 86 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **C9**



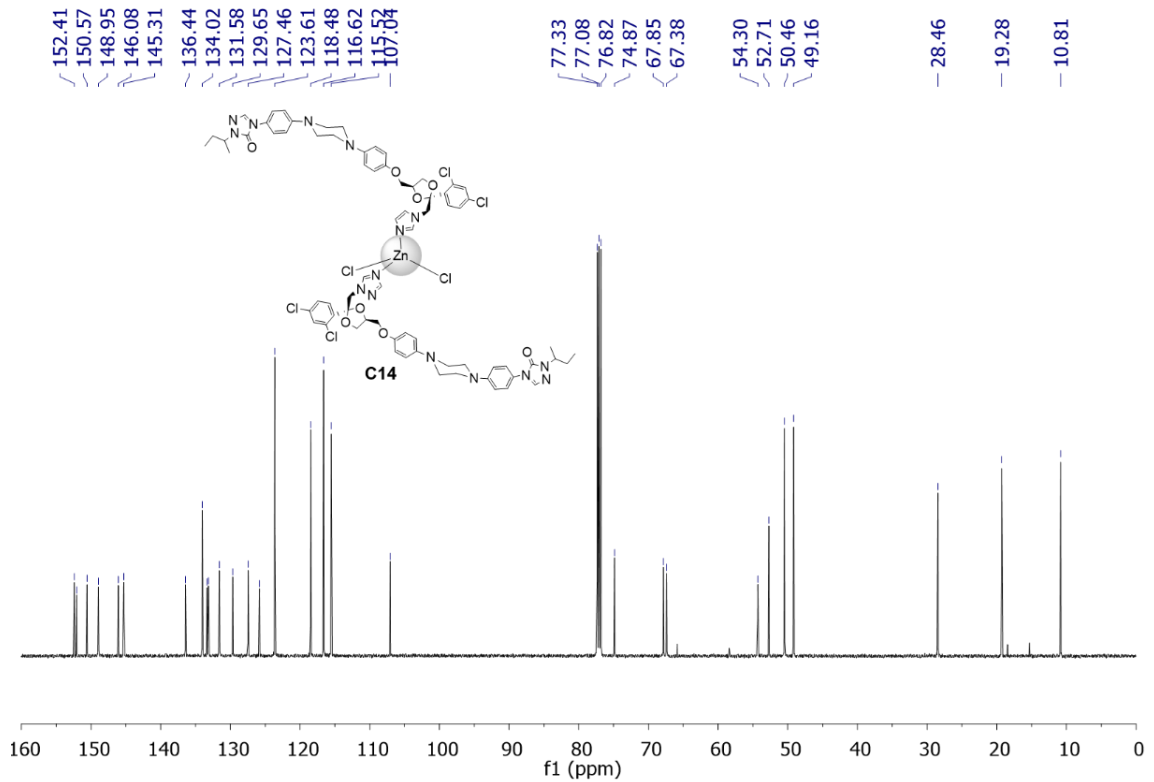
Elaborado pelo próprio autor

Figura 87 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **C14**



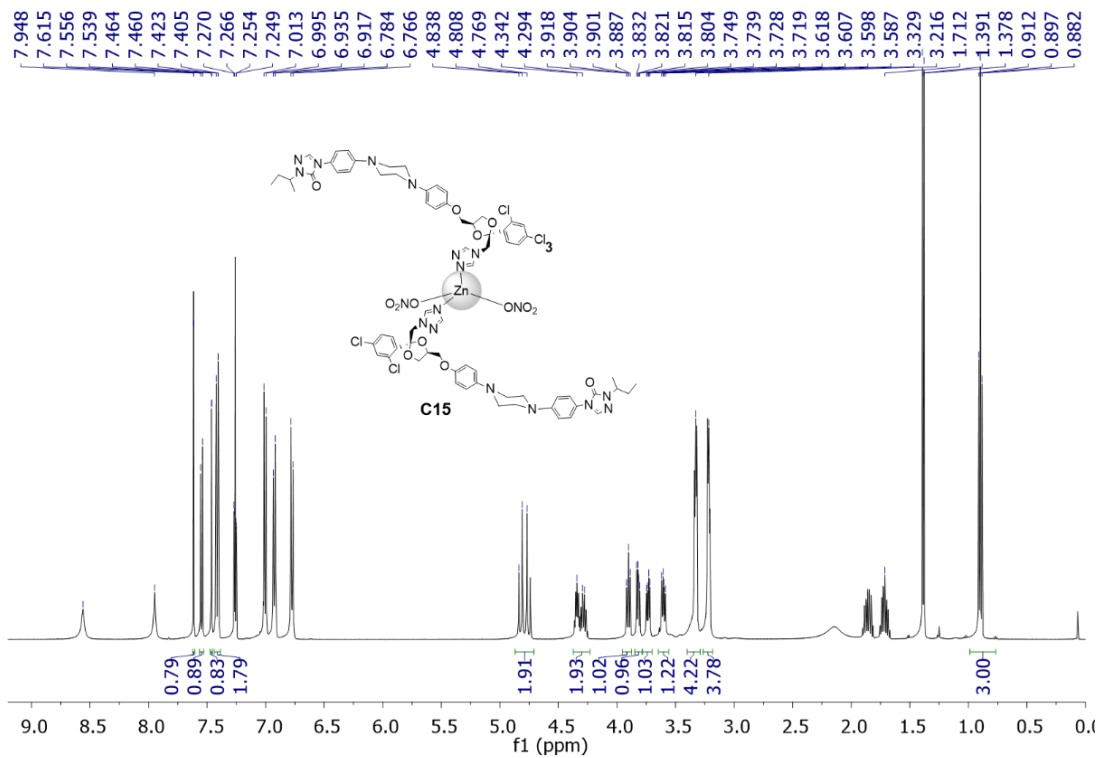
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 88 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **C14**



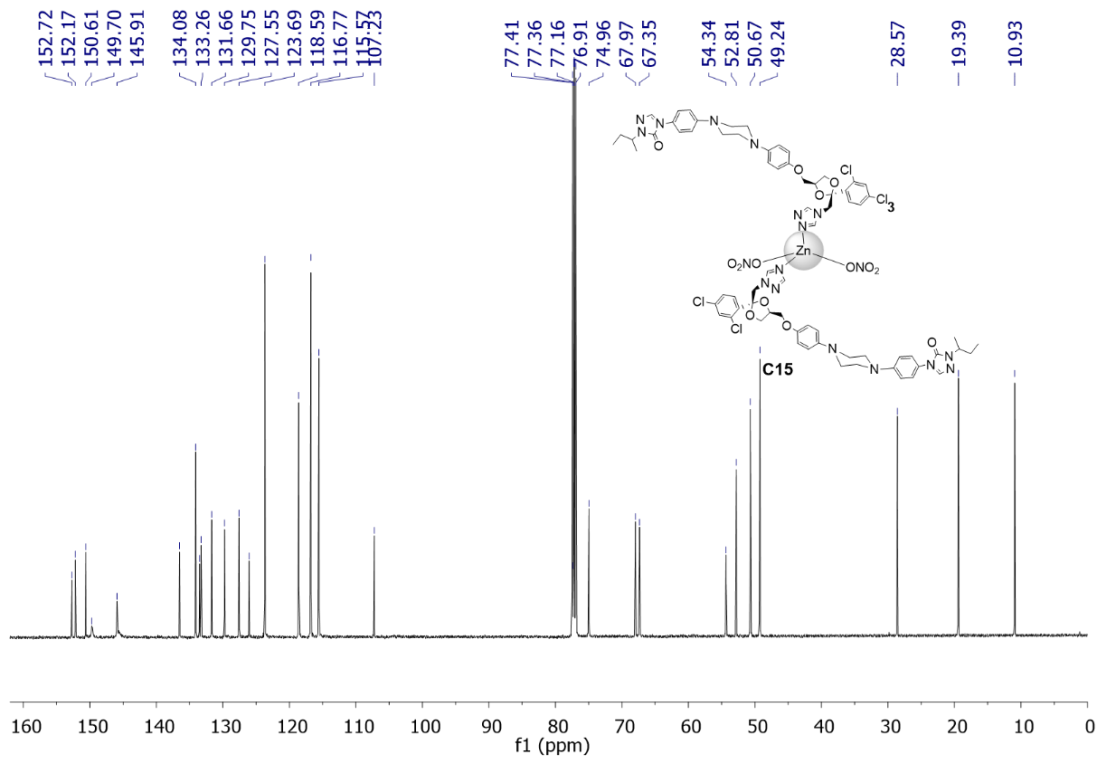
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 89 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **C15**



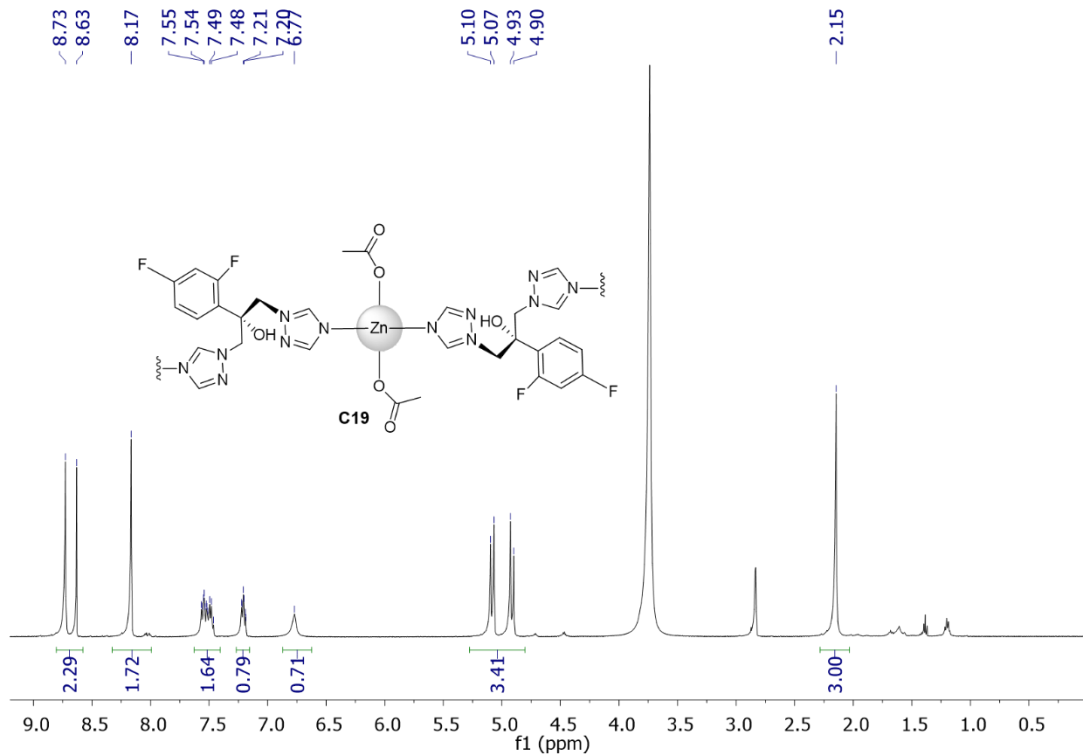
Elaborado pelo próprio autor

Figura 90 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **C15**



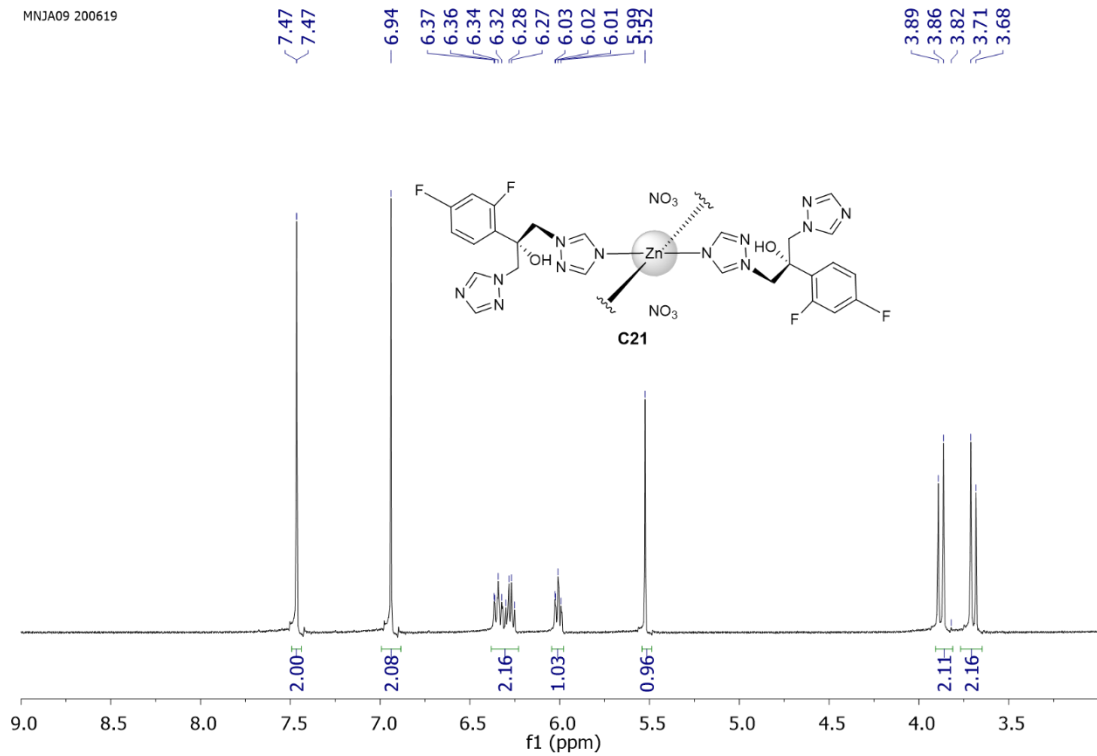
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 91 - Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d^6$, 500 MHz) do composto **C19**



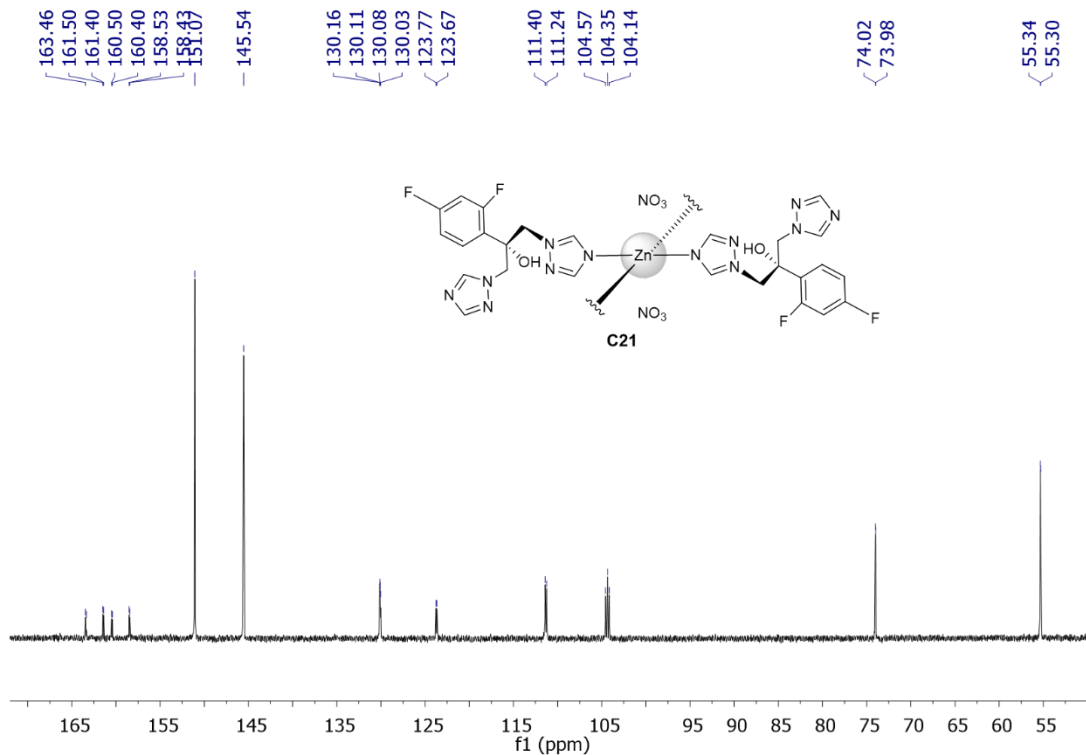
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 92 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d^6 , 500 MHz) do composto **C21**



Fonte: Elaborado pelo autor.

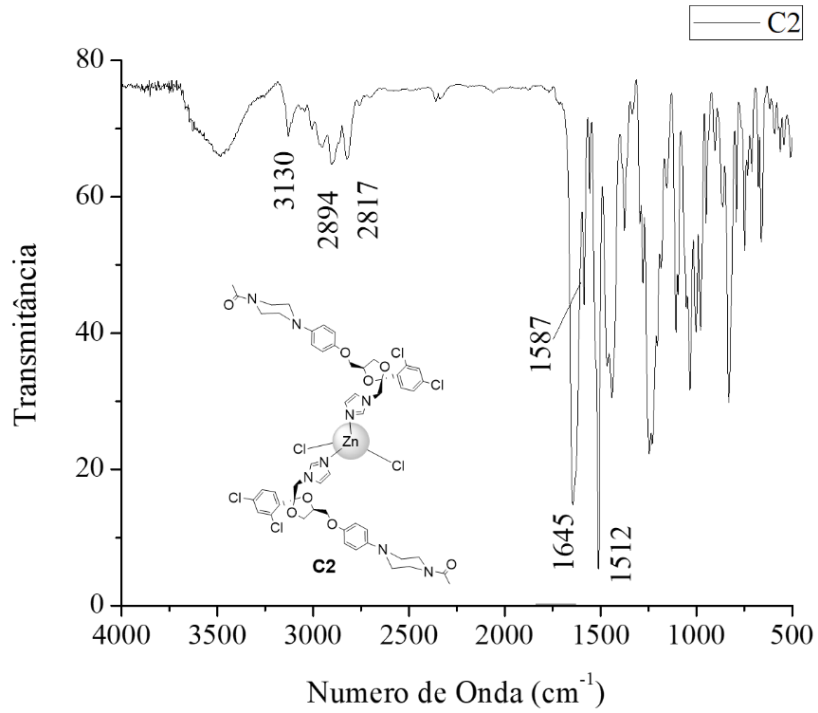
Figura 93 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d^6 , 500 MHz) do composto **C21**



Fonte: Elaborado pelo autor.

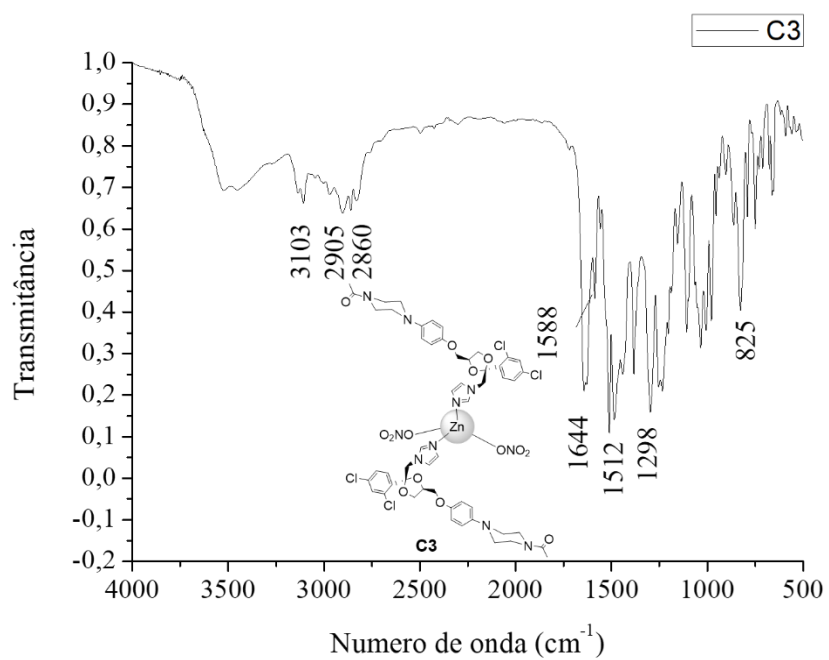
APÊNDICE B - ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Figura 94 - Espectro no IV (KBr) do composto **C2**

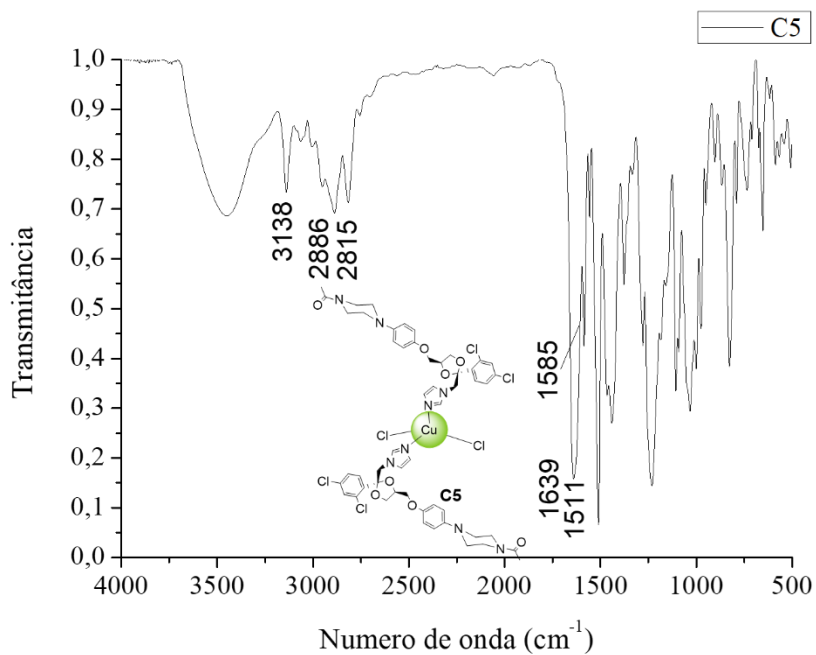


Elaborado pelo próprio autor

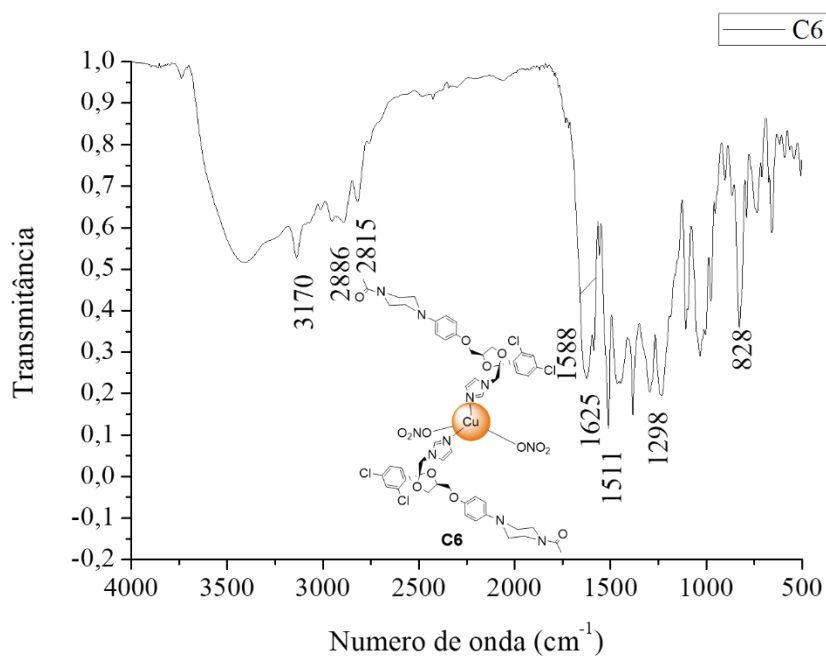
Figura 95 - Espectro no IV (KBr) do composto **C3**



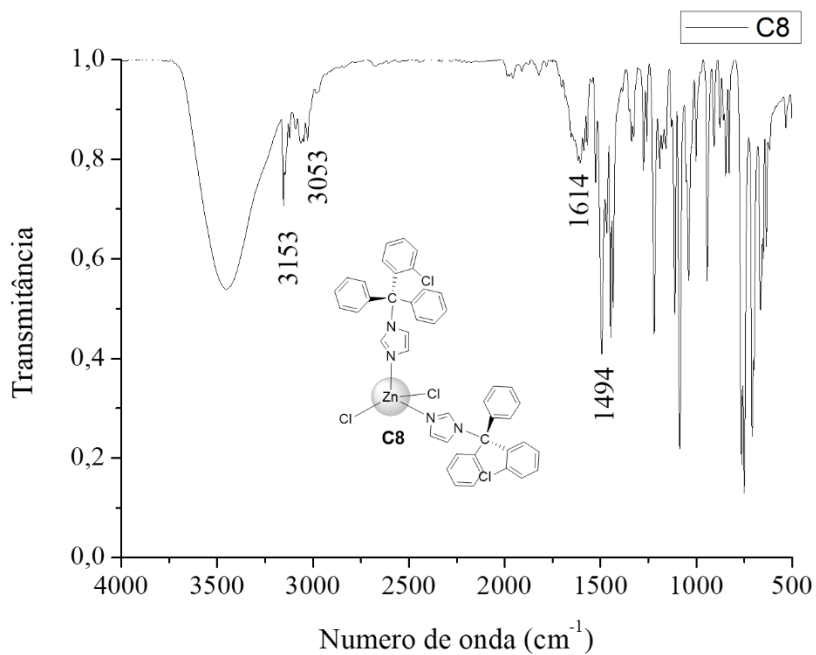
Elaborado pelo próprio autor

Figura 96 - Espectro no IV (KBr) do composto **C5**

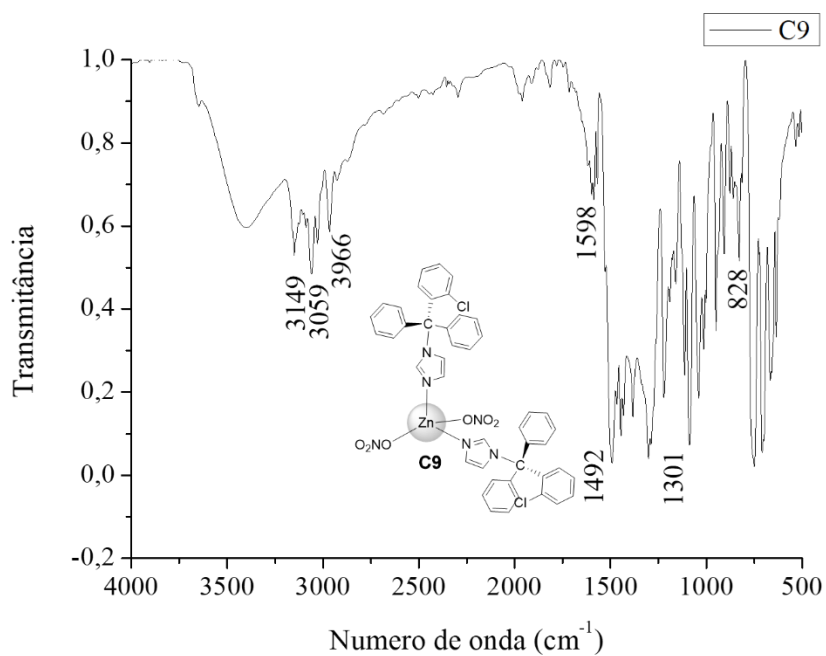
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 97 - Espectro no IV (KBr) do composto **C6**

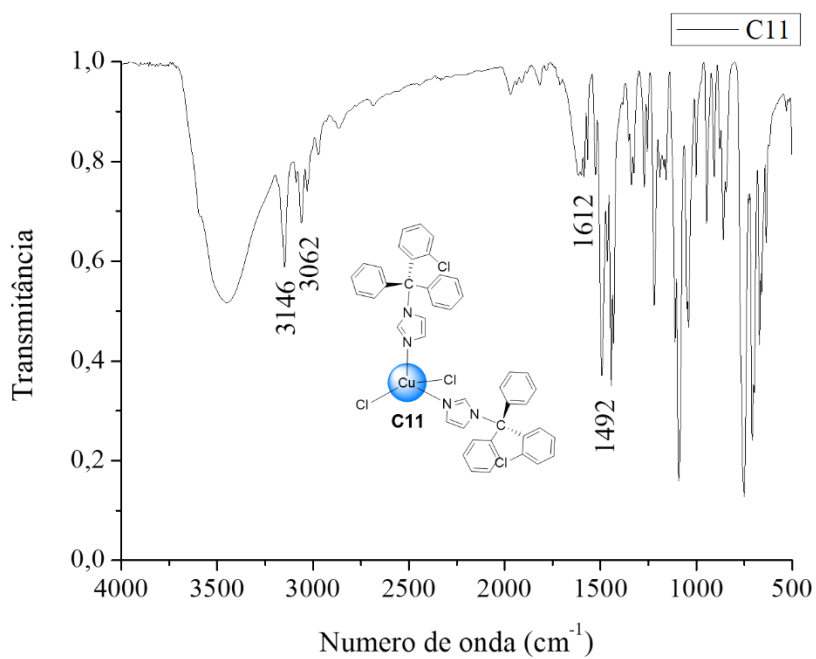
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 98 - Espectro no IV (KBr) do composto **C8**

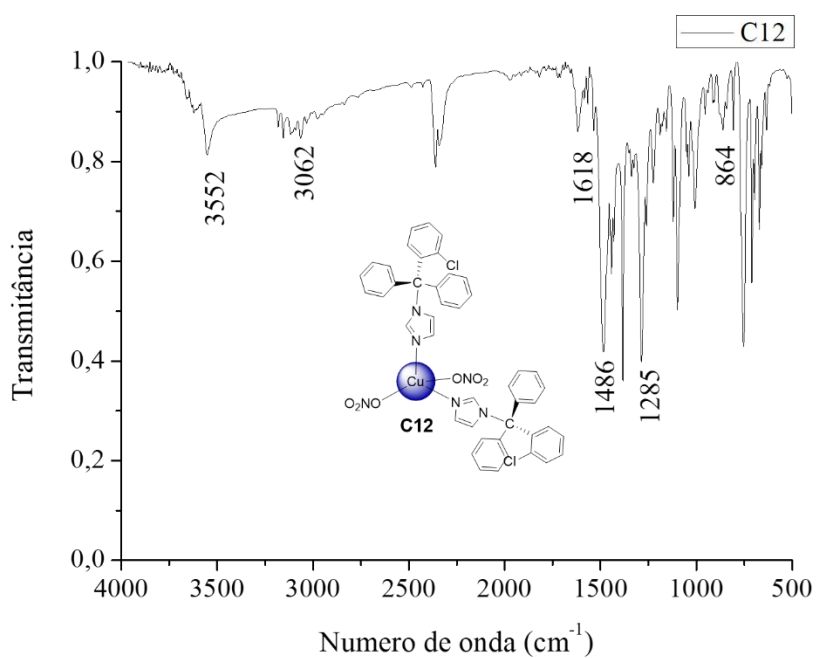
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 99 - Espectro no IV (KBr) do composto **C9**

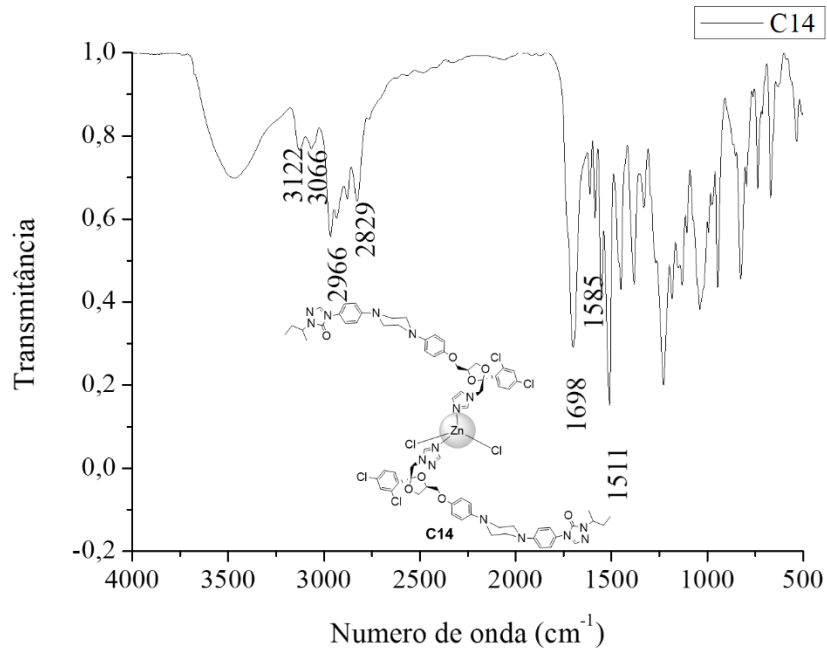
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 100 - Espectro no IV (KBr) do composto **C11**

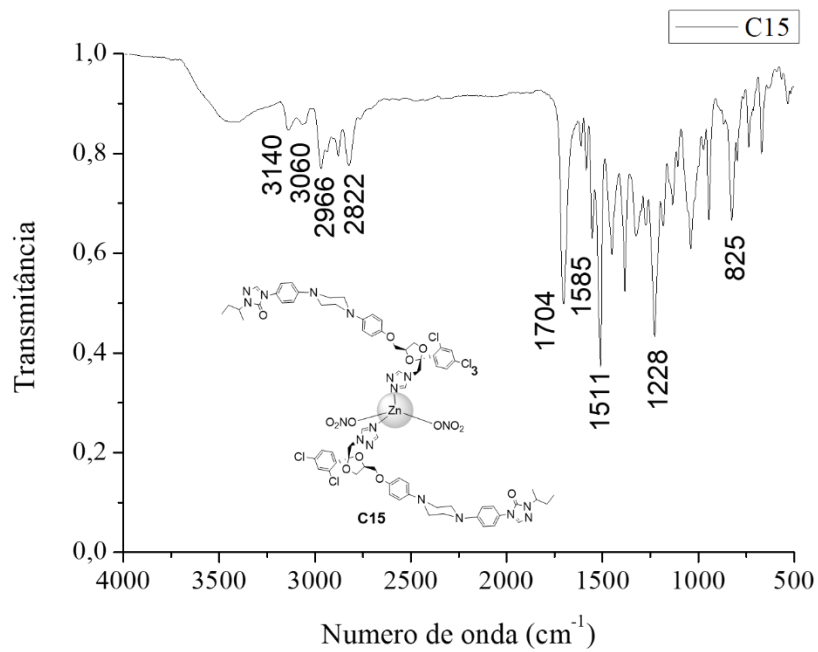
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 101 - Espectro no IV (KBr) do composto **C12**

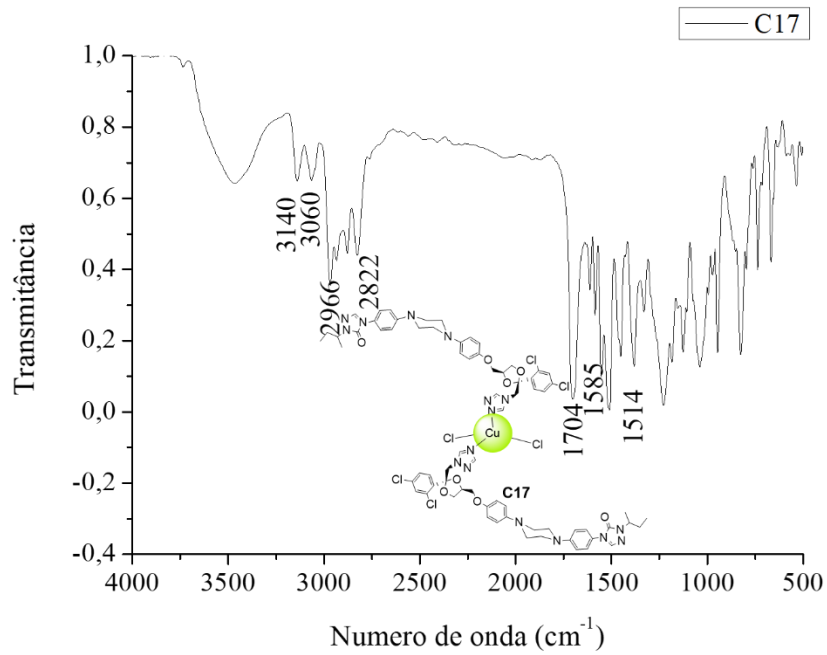
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 102 - Espectro no IV (KBr) do composto **C14**

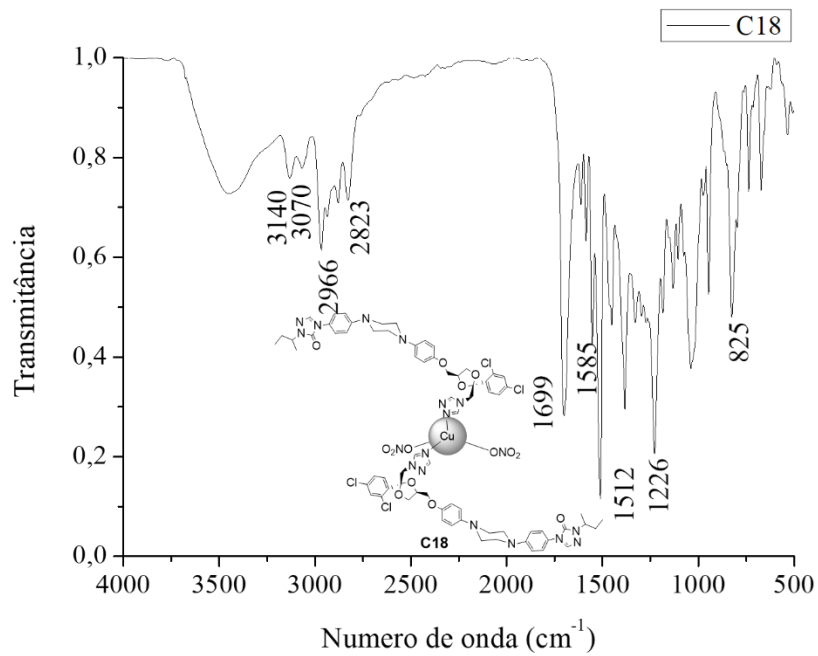
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 103 - Espectro no IV (KBr) do composto **C15**

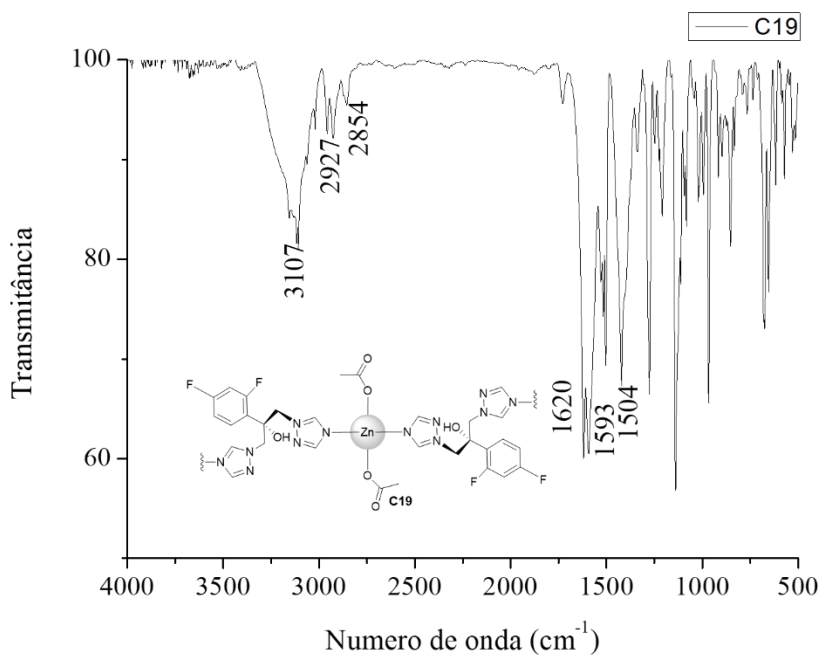
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 104 - Espectro no IV (KBr) do composto **C17**

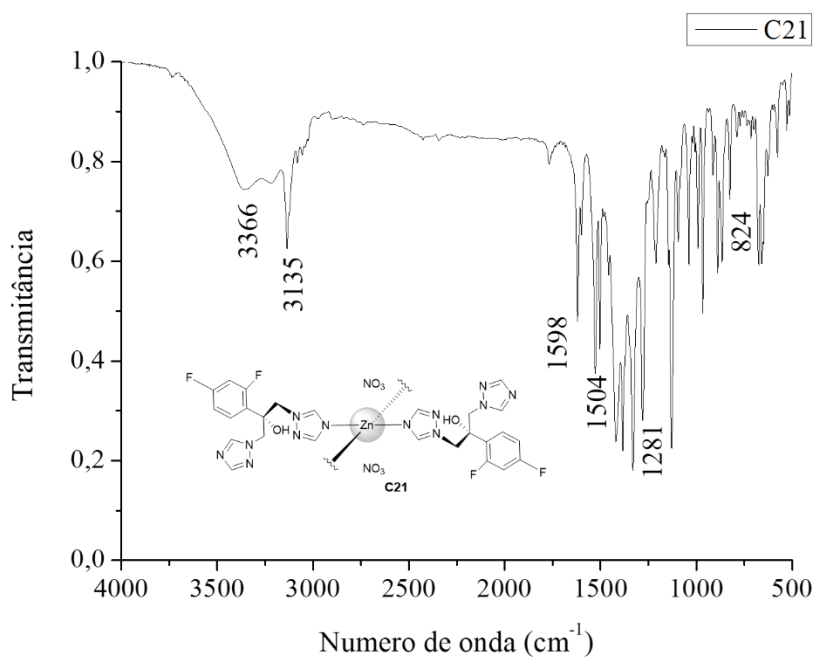
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 105 - Espectro no IV (KBr) do composto **C18**

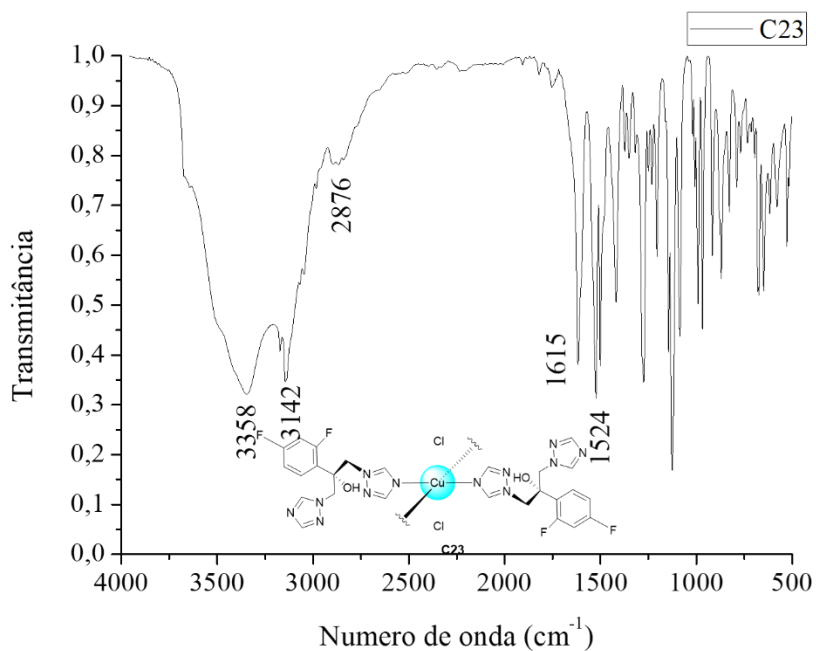
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 106 - Espectro no IV (KBr) do composto **C19**

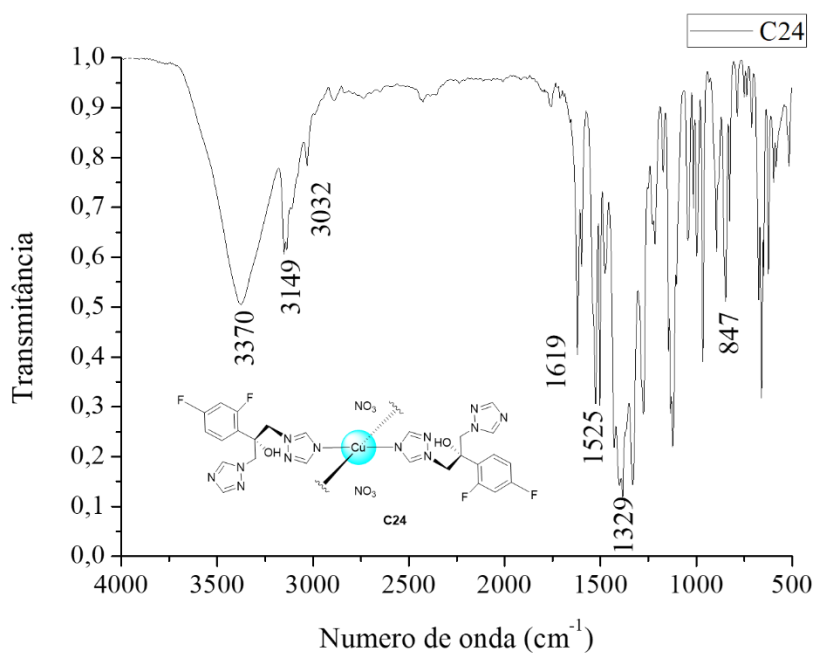
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 107 - Espectro no IV (KBr) do composto **C21**

Fonte: Elaborado pelo autor.

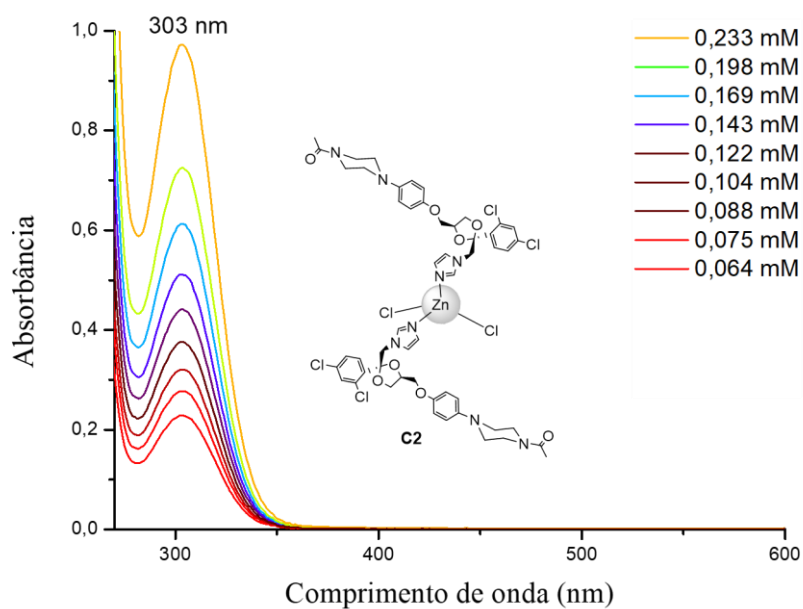
Figura 108 - Espectro no IV (KBr) do composto **C23**

Fonte: Elaborado pelo autor.

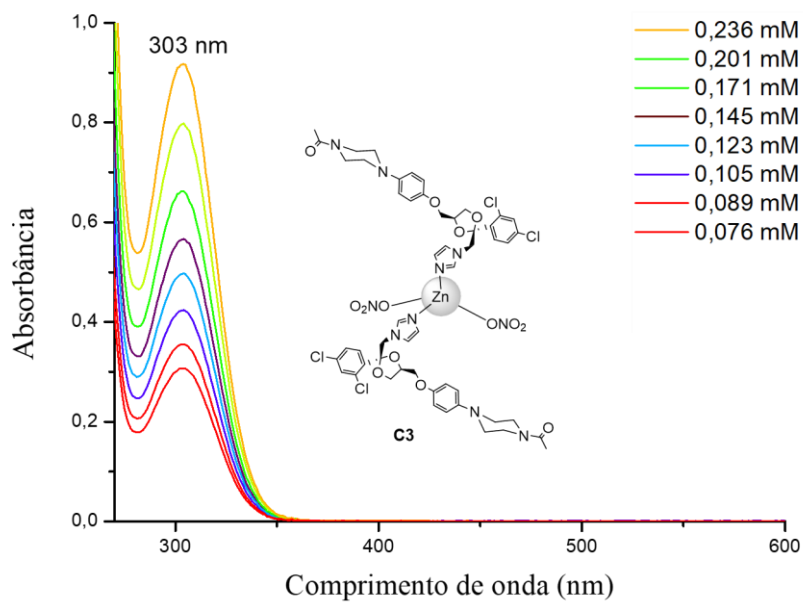
Figura 109 - Espectro no IV (KBr) do composto **C24**

Fonte: Elaborado pelo autor.

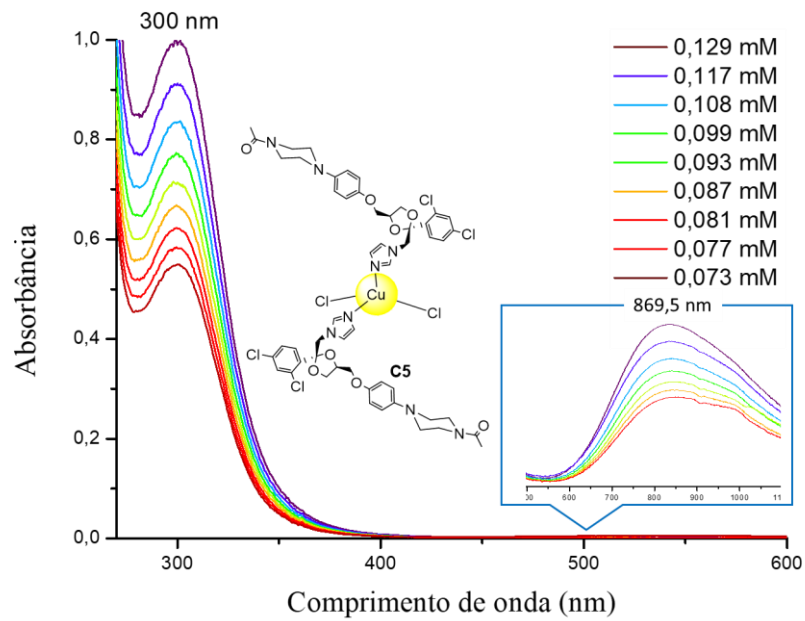
APÊNDICE C - ESPECTROS NA REGIÃO DO UV-VIS.

Figura 110 - Espectro de UV-Vis. do composto **C2**

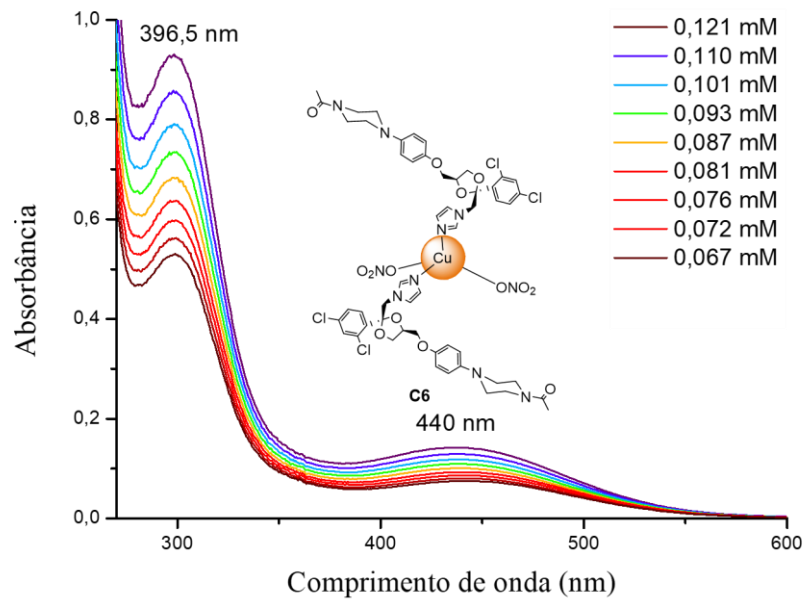
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 111 - Espectro de UV-Vis. do composto **C3**

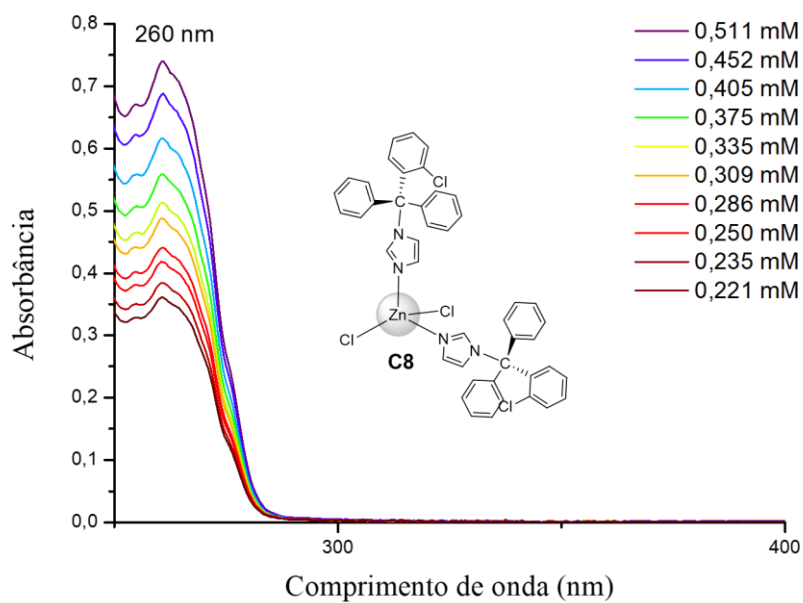
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 112 - Espectro de UV-Vis. do composto **C5**

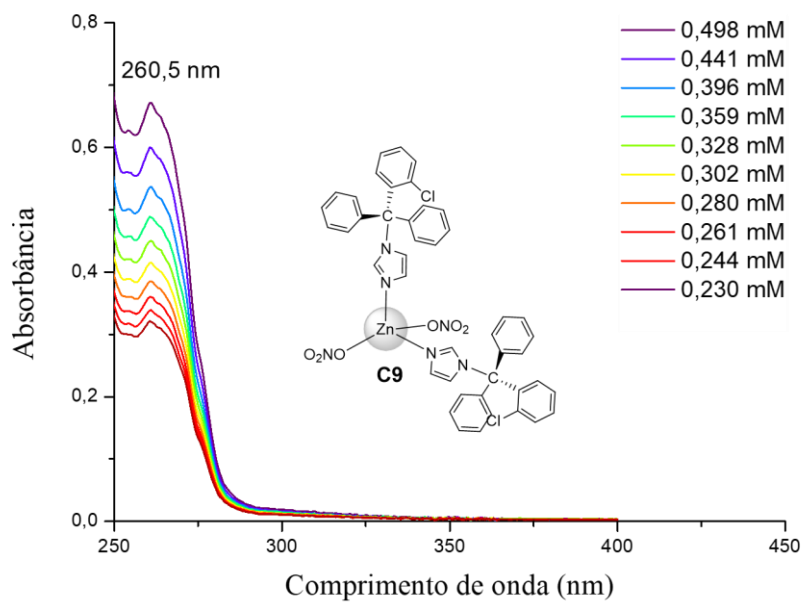
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 113 - Espectro de UV-Vis. do composto **C6**

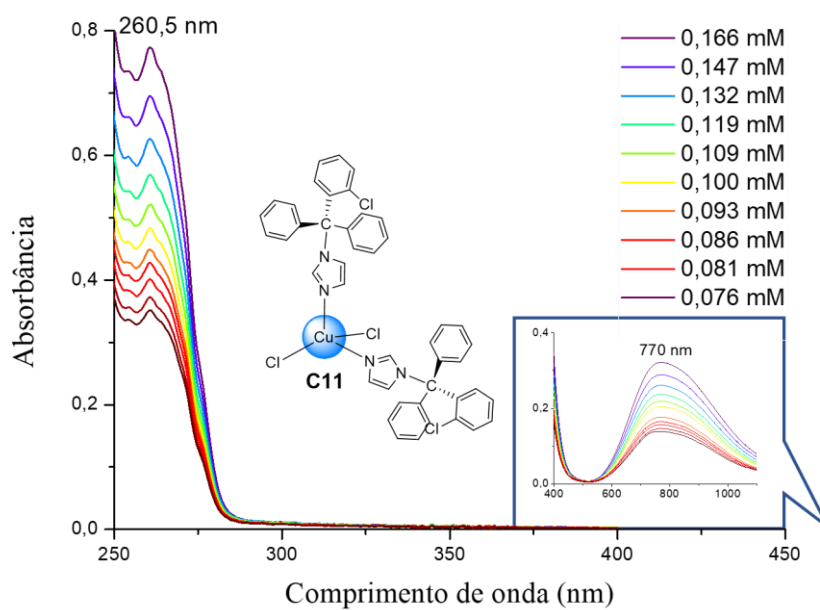
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 114 - Espectro de UV-Vis. do composto **C8**

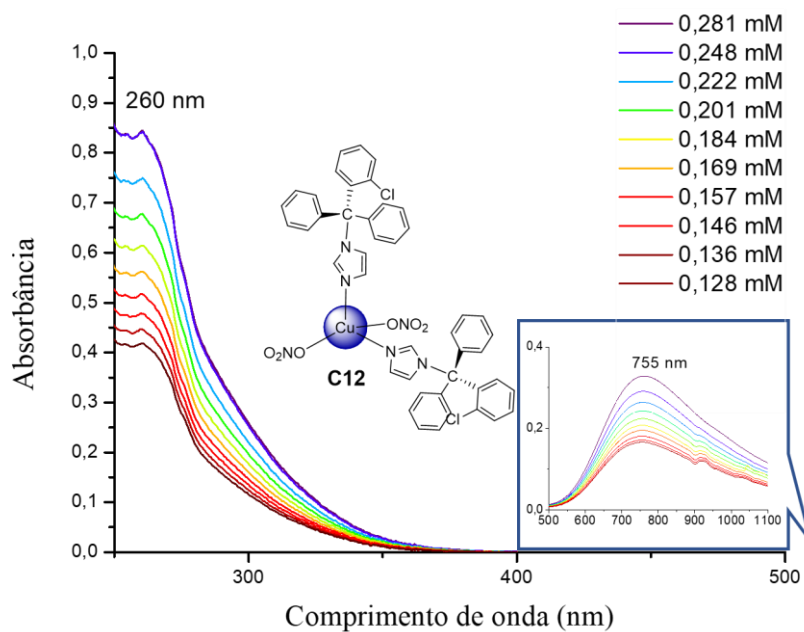
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 115 - Espectro de UV-Vis. do composto **C9**

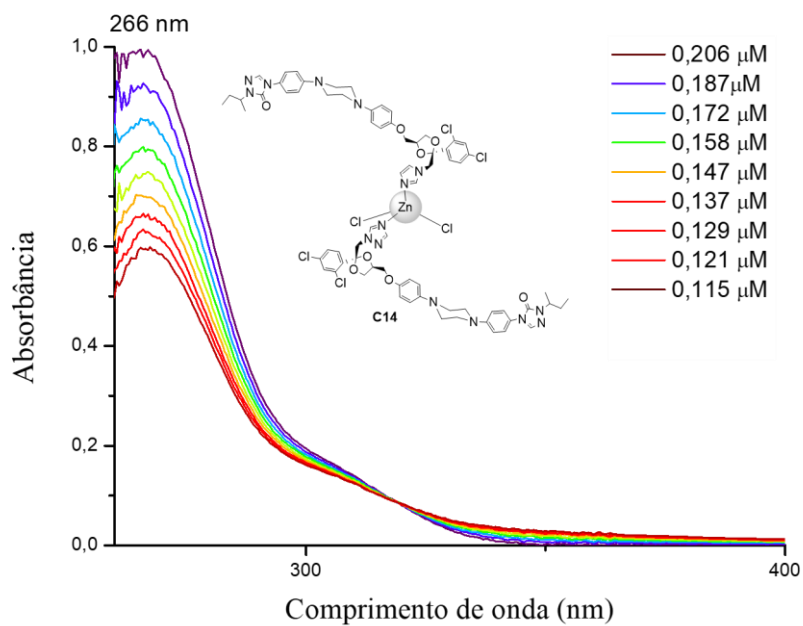
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 116 - Espectro de UV-Vis. do composto **C11**

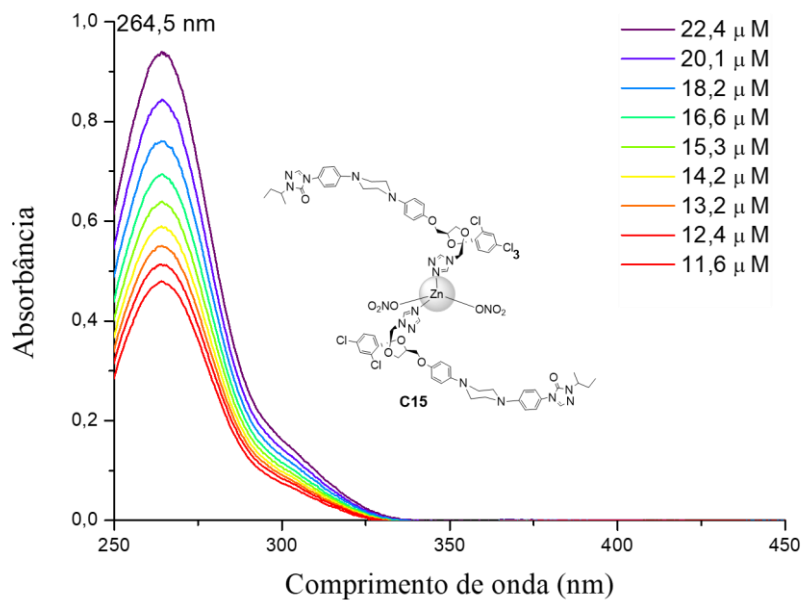
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 117 - Espectro de UV-Vis. do composto **C12**

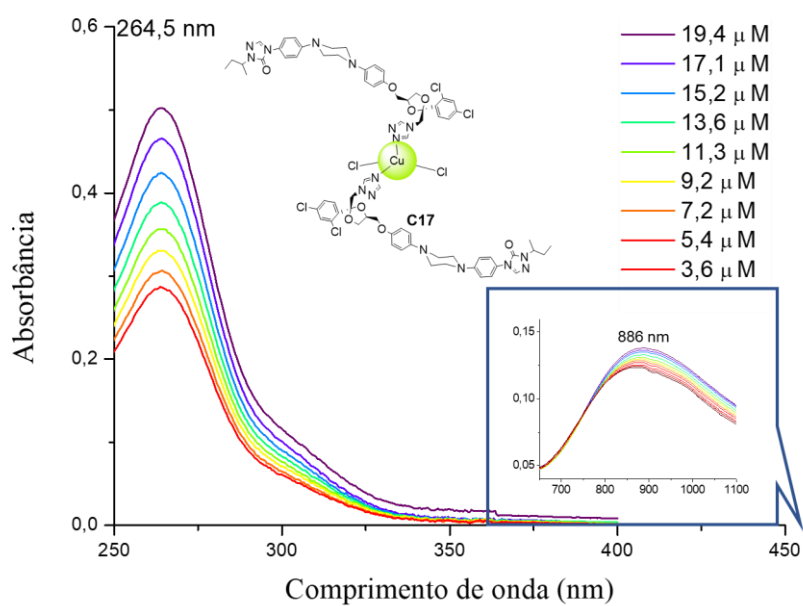
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 118 - Espectro de UV-Vis. do composto **C14**

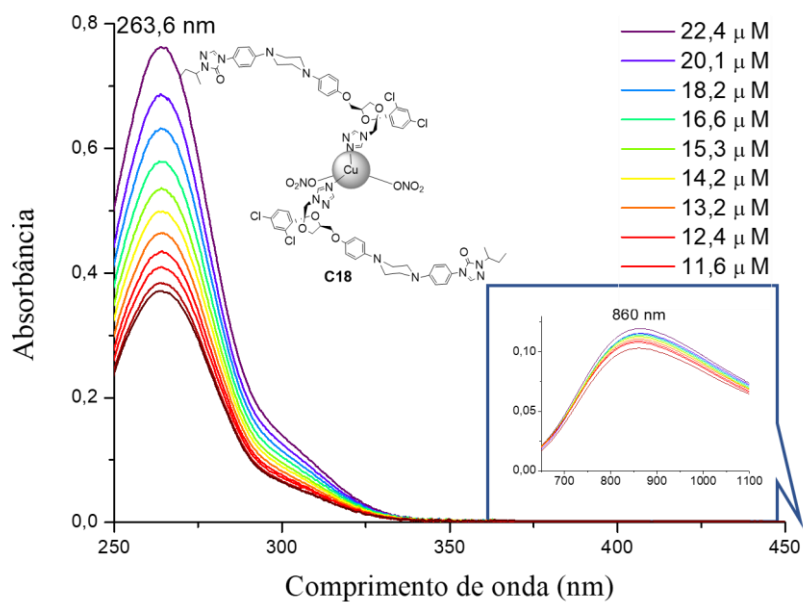
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 119 - Espectro de UV-Vis. do composto **C15**

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 120 - Espectro de UV-Vis. do composto **C17**

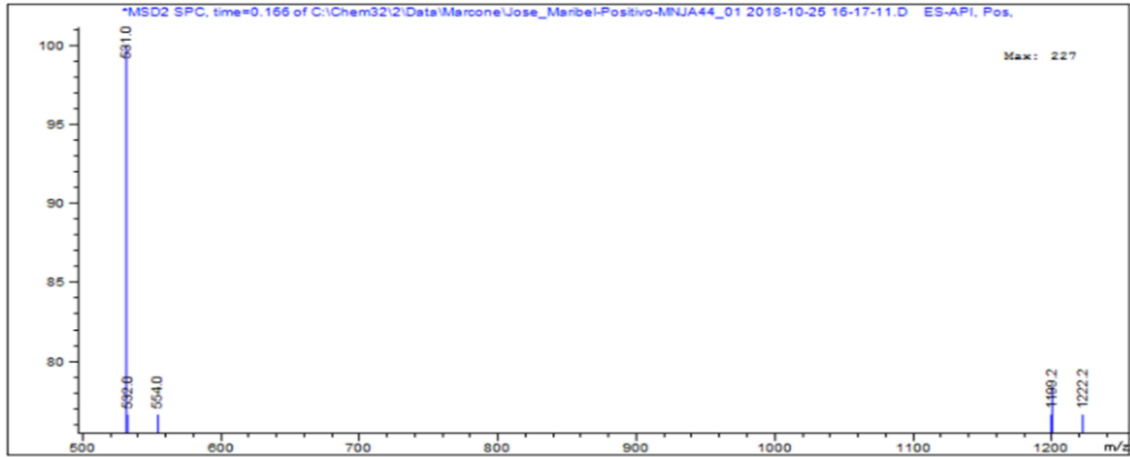
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 121 - Espectro de UV-Vis. do composto **C18**

Fonte: Elaborado pelo autor.

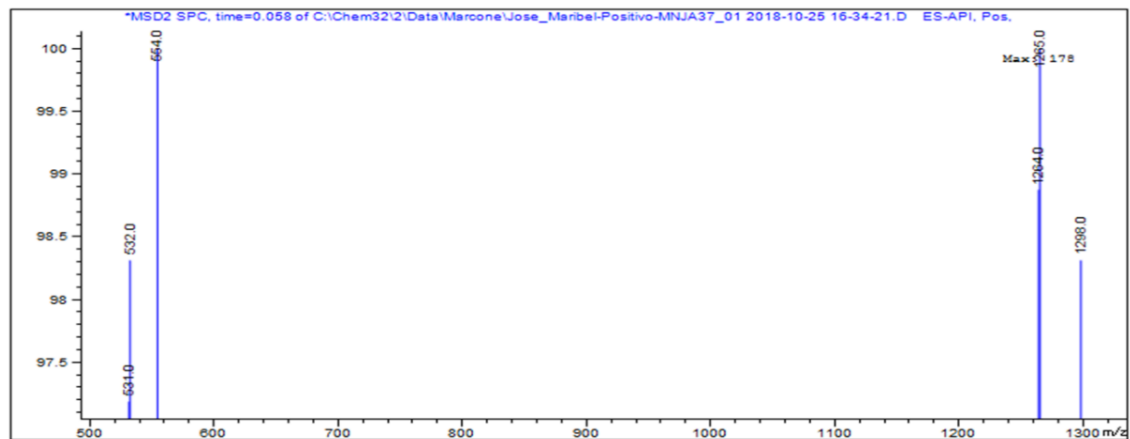
APÊNDICE D - ESPECTROS DE MASSAS.

Figura 122 - Espectro de massas de alta resolução do composto **C2**



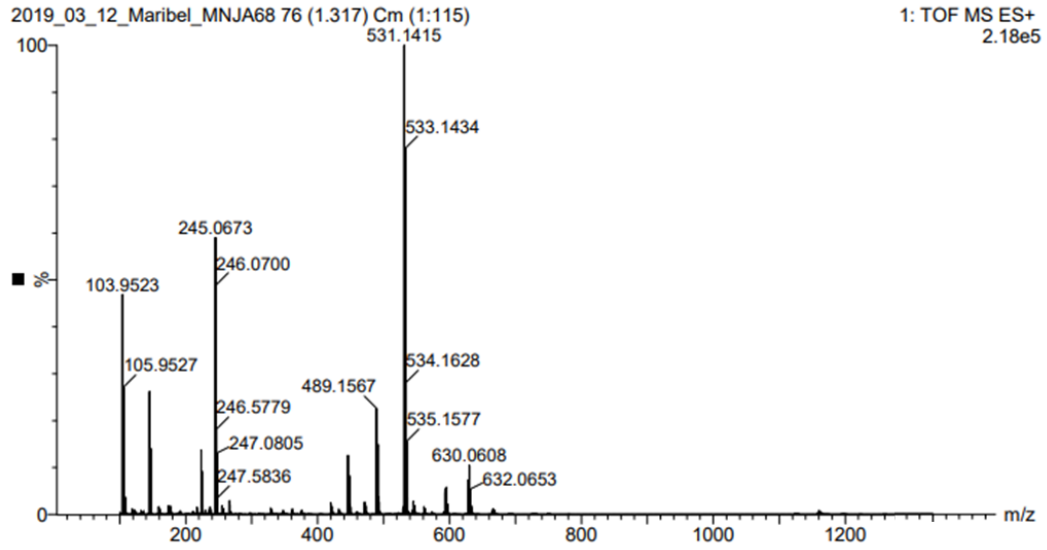
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 123 - Espectro de massas de alta resolução do composto **C3**



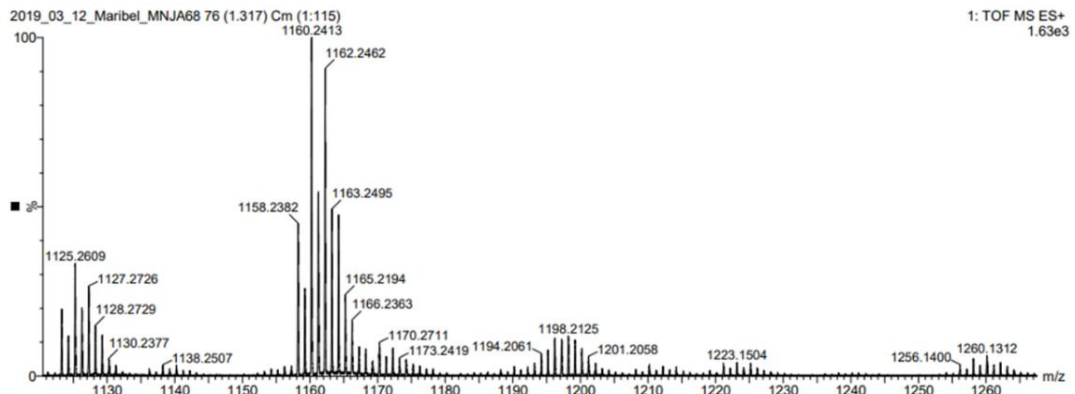
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 124 - Espectro de massas de alta resolução do composto C5



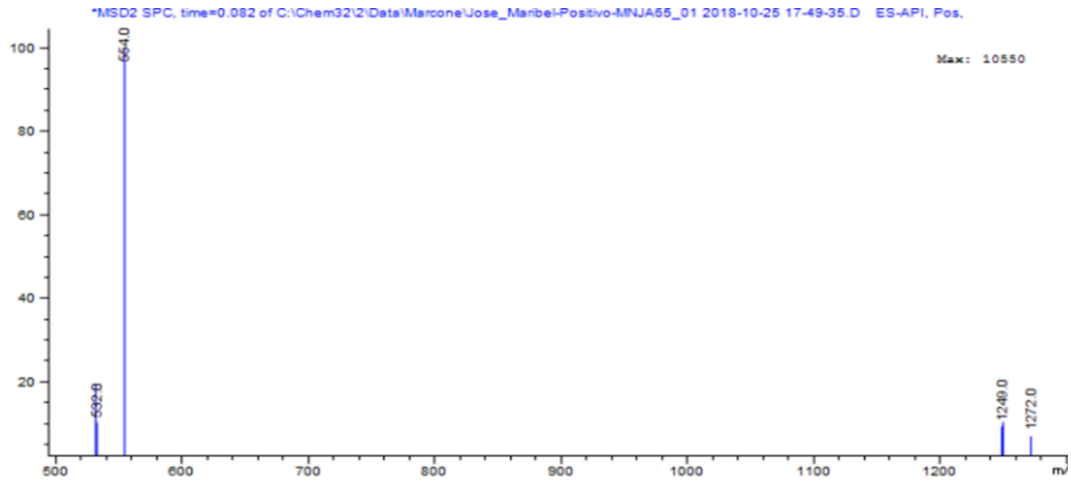
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 125 - Expansão do espectro de massas de alta resolução do composto C5



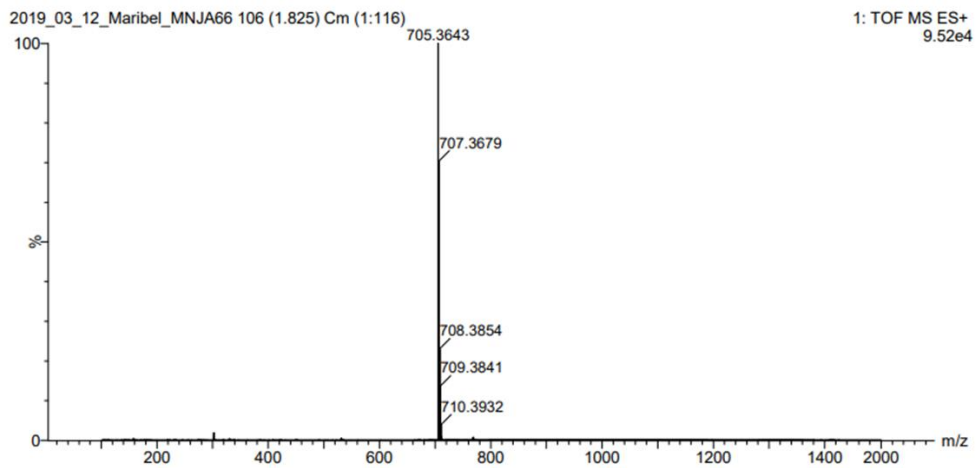
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 126 - Espectro de massas de alta resolução do composto **C6**



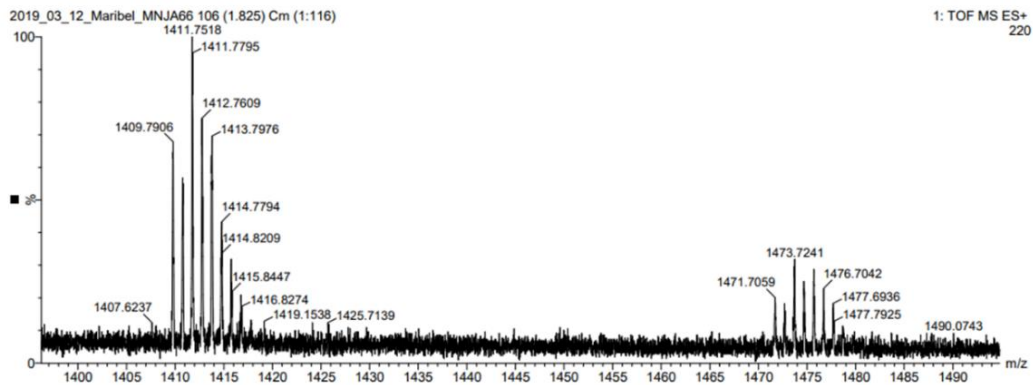
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 127 - Espectro de massas de alta resolução do composto **C14**

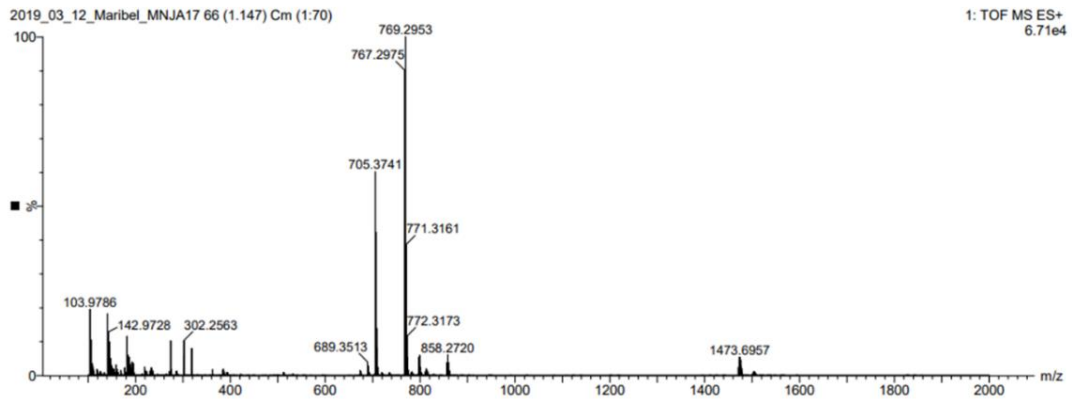


Fonte: Elaborado pelo autor.

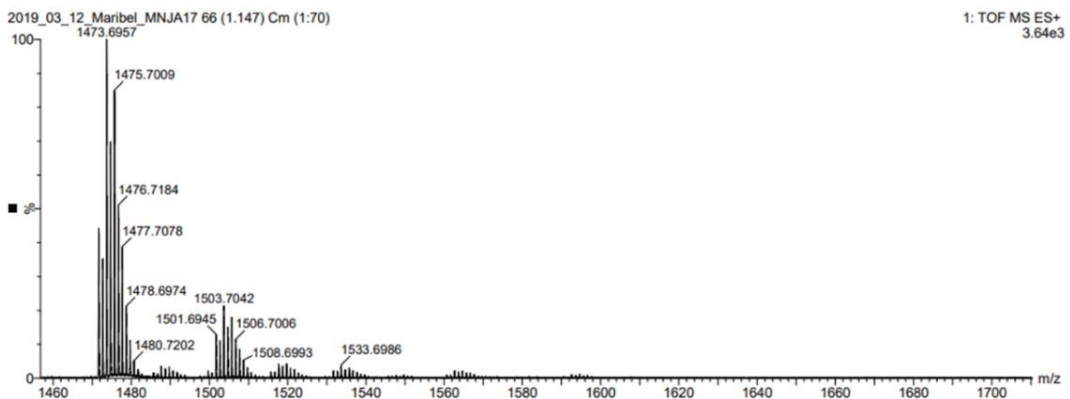
Figura 128 - Expansão do espectro de massas de alta resolução do composto **C14**



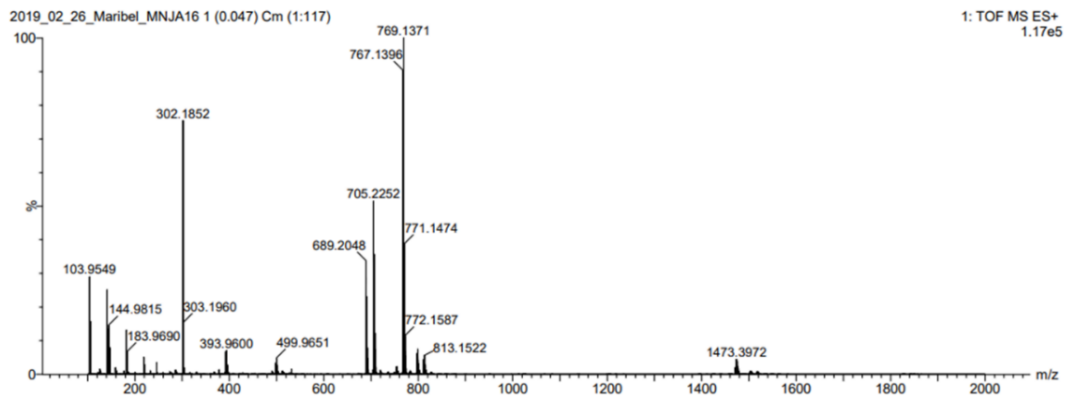
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 129 - Espectro de massas de alta resolução do composto **C17**

Fonte: Elaborado pelo autor.

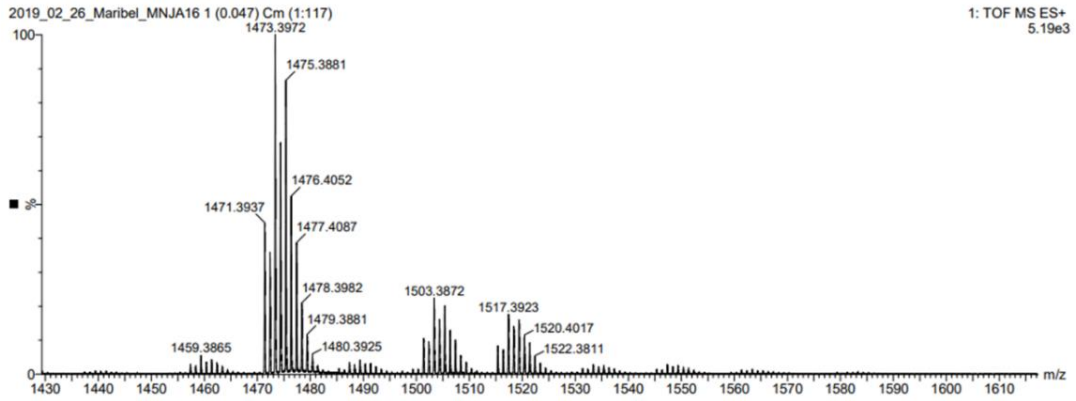
Figura 130 - Expansão do espectro de massas de alta resolução do composto **C17**

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 131 - Espectro de massas de alta resolução do composto **C18**

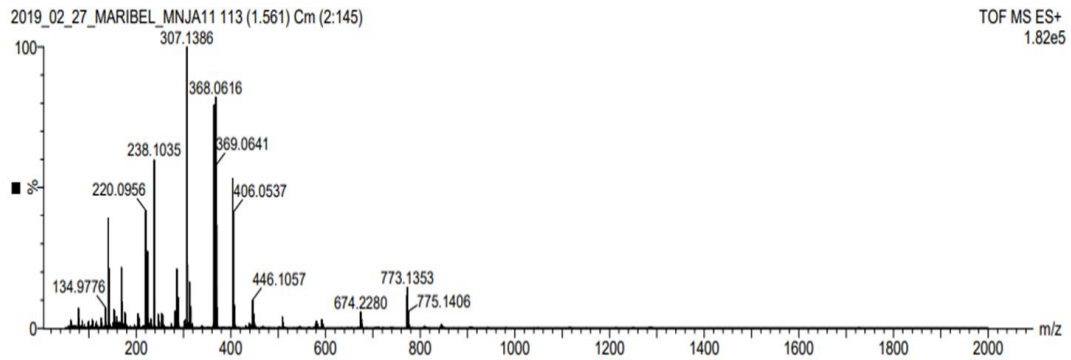
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 132 - Expansão do espectro de massas de alta resolução do composto **C18**



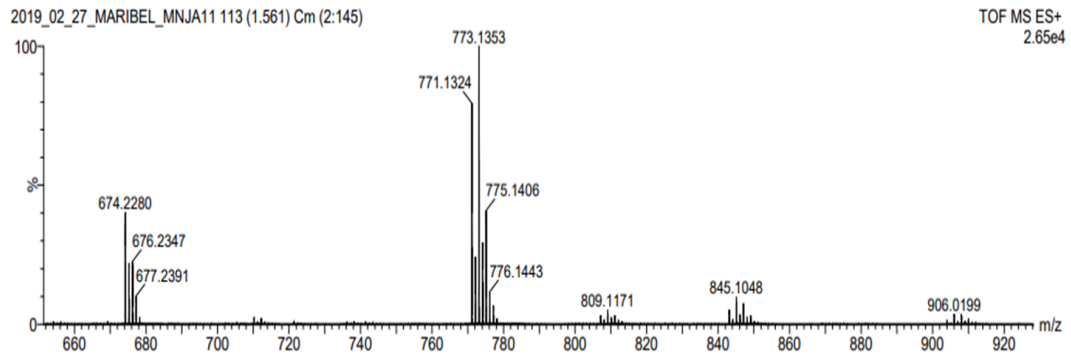
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 133 - Espectro de massas de alta resolução do composto **C23**

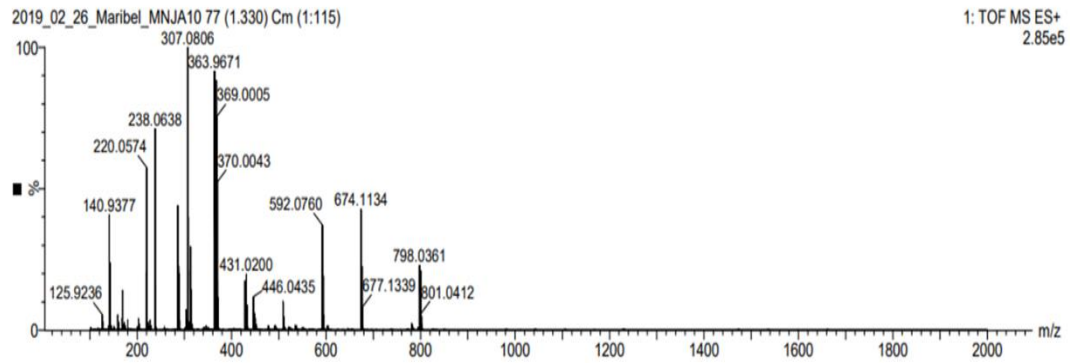


Fonte: Elaborado pelo autor.

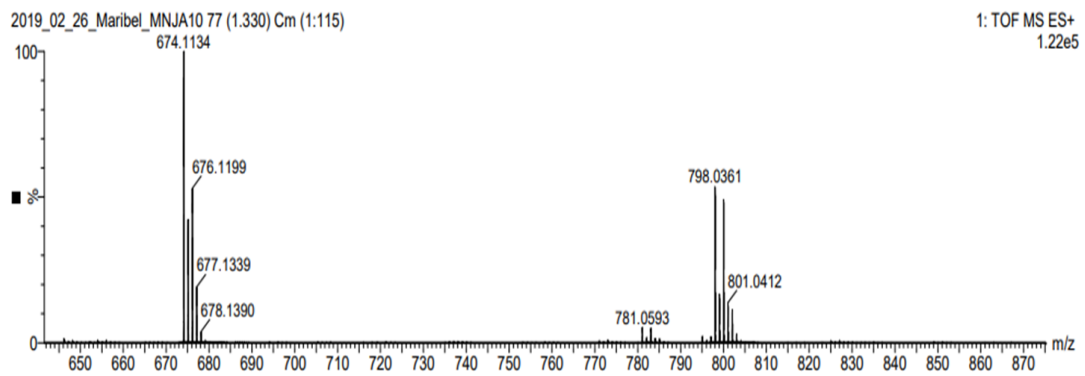
Figura 134 - Espectro de massas de alta resolução do composto **C23**



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 135 - Espectro de massas de alta resolução do composto **C24**

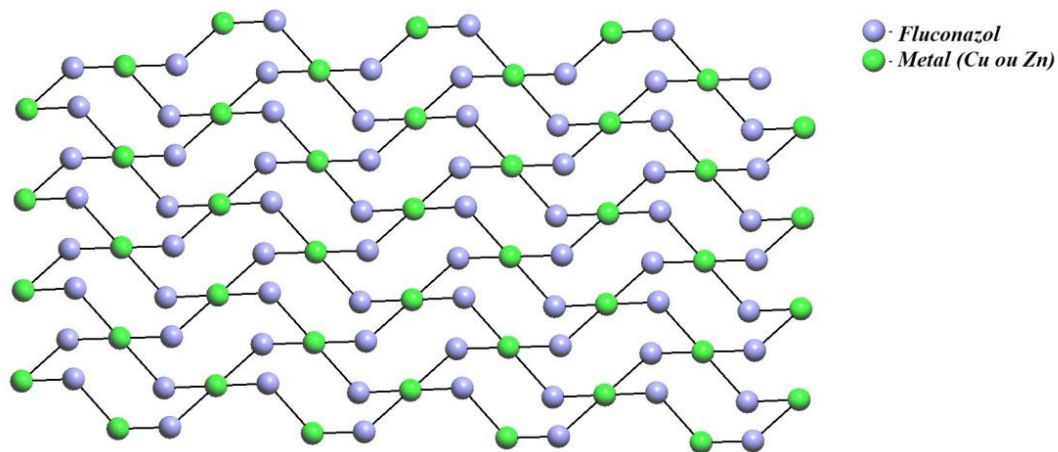
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 136 - Espectro de massas de alta resolução do composto **C24**

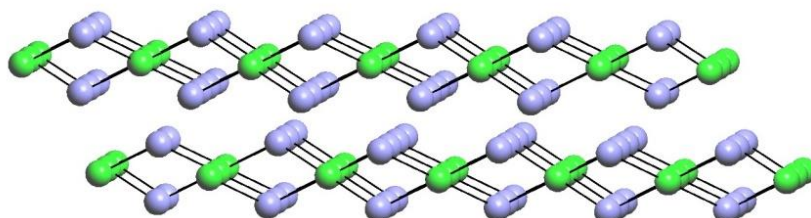
Fonte: Elaborado pelo autor.

APENDICE E – DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

Figura 137 - Representação da estrutura bidimensional formada pelos compostos C20, C23 e C24. (a) Folha 2D. (b) Interações entre as folhas 2D



(a)



(b)

Fonte: Elaborado pelo autor.