



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

CLARISSE ALMEIDA PAIVA

**ANÁLISE QUÍMICA E CRISTALOGRÁFICA DE COMPLEXOS DERIVADOS DA
VITAMINA B6**

BRASÍLIA – DF, BRASIL

1º/2020

CLARISSE ALMIEDA PAIVA

**ANÁLISE QUÍMICA E CRISTALOGRÁFICA DE COMPLEXOS DERIVADOS DA
VITAMINA B6**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Instituto de Química da Universidade de Brasília
como requisito parcial para conclusão do curso de
Bacharelado em Química.

Orientadora: Prof^a Dr^a Claudia Cristina Gatto

BRASÍLIA – DF, BRASIL

1º/2020

AGREDECIMENTOS

Primeiramente agradeço à Deus pela oportunidade de estudar na Universidade de Brasília, ter a chance de ter contato com todo esse conhecimento ofertado e futuramente utilizar o que foi aprendido a favor do mundo em que vivemos.

Agradeço à minha família por todo o apoio e privilégio de poder me dedicar 100% aos estudos enquanto muitos não têm a mesma chance.

Agradeço à professora Claudia Cristina Gatto por toda dedicação, ajuda e conhecimento compartilhado para que este trabalho fosse concluído como todos os outros projetos desenvolvidos durante esses anos.

Agradeço aos colegas do LASIC que com o tempo se tornaram amigos e foram fundamentais para que esse trabalho fosse confeccionado.

Agradeço a todos os meus amigos, em especial aos que adquiri durante a graduação, amigos que estão comigo desde primeiro semestre e outros que fui fazendo ao longo do curso, que estavam nas aulas me ajudando a compreender o conteúdo, e com momentos de distração fora da sala de aula e o incentivo a realizar meus sonhos me ajudaram a seguir na graduação.

Agradeço a banca pela colaboração e apoio, e todos os outros professores que contribuíram para essa caminhada acadêmica.

RESUMO

As hidrazonas são compostos orgânicos caracterizados como bases de Schiff que possuem vários de sítios de coordenação e apresentam grande interesse bioinorgânico. Tendo em vista a coordenação das hidrazonas com metais, que possibilitam a otimização de sua aplicação, esse trabalho é fundamentado na química de coordenação, síntese e caracterização de um complexo metálico inédito de cobre(II) com uma hidrazona derivada da vitamina B₆. O complexo **[CuBr₂(B₆Bh)]** foi elucidado utilizando a análise de difração de raios X de monocristal, além da análise do perfil vibracional mediante espectroscopia na região do infravermelho e eletrônica através da espectroscopia do ultravioleta-visível. A aplicação da superfície de Hirshfeld foi utilizada como ferramenta para estudar as interações intermoleculares na estrutura cristalina, por meio de mapas de potencial eletrostático, permitindo uma maior compreensão sobre a estrutura em questão e suas interações com as moléculas vizinhas. As análises realizadas foram essenciais para compreender melhor os compostos sintetizados, que incluiu também a verificação do ponto de fusão das estruturas e a análise elementar de C, H e N do complexo.

Palavras-chave: Hidrazona, Piridoxal, Superfície de Hirshfeld, Complexo Metálico.

ABSTRACT

Hydrazones are organic compounds characterized as Schiff bases and are known because of variety of coordination sites and shows great interest due to the relevance in pharmacological application. In a view of hydrazones with metals that optimize the application, this work is based on chemistry of coordination, synthesis and the characterization of a new metal complex of copper(II) with a hydrazine derived from vitamin B₆. The complex **[CuBr₂(B₆Bh)]** was elucidated using single-crystal X-ray diffraction, further analysis of vibrational profile determined by infrared and electronic spectroscopy through ultravioleta-visible. The application of Hirshfeld Surface was employed as a tool to study intermolecular interactions in the crystalline structure, over maps of electrostatic potential, allows a higher knowledge of the structure and how interacts with neighboring molecules. The analyzes were essential to better understanding of synthesized compounds, which also includes the verification of the melting point of the structures and the elementary analysis of C, H and N of the complex.

Keywords: Hydrazone, Pyridoxal, Hirshfeld Surface, Metal Complex.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Estrutura molecular da arsfenamina.....	12
Figura 1.2. Estruturas moleculares anticancerígenas de platina: em (a) cisplatina, (b) carboplatina e (c) oxaliplatina.....	13
Figura 1.3. Estrutura geral de uma base de Schiff (sendo R_1 = grupo alquila ou arila; R_2 e R_3 = alquila, arila ou hidrogênio)	14
Figura 1.4. Estrutura geral de uma hidrazona (sendo os grupos R = hidrogênio, grupo alquila ou arila)	15
Figura 1.5. Estrutura geral de uma semicarbazona (sendo os grupos R = hidrogênio, grupo alquila ou arila)	15
Figura 1.6. Representação de duas das variadas formas da vitamina B ₆ , sendo a piridoxal em (a) e piridoxal 5-fosfato em (b)	16
Figura 2.1. Representação da estrutura do ligante piridoxal isonicotina hidrazona (HL)	18
Figura 2.2. Estrutura do ligante HL elucidada com o uso da técnica de difração de raios X de monocristal	19
Figura 2.3. Arranjos supramoleculares do ligante em que se pode observar as interações π - π stacking entre os anéis aromáticos separados por 4,039 Å entre os centros	19
Figura 2.4. Estruturas propostas para os complexos de cobre(II) de 1-5 com o ligante HL	20
Figura 2.5. Estrutura molecular do ligante PLSC	21
Figura 2.6 Representação das geometrias que as moléculas podem assumir nessa coordenação: (a) pirâmide de base quadrada $\tau = 0$ e (b) bipirâmide trigonal $\tau = 1$	22
Figura 2.7. Estrutura molecular do complexo [Cu(PLSC)Cl ₂]	23
Figura 2.8. Estrutura molecular do complexo [Cu(PLSC)(H ₂ O)(SO ₄)] ₂ .3H ₂ O	23
Figura 2.9. Estrutura molecular do complexo [Cu ₂ (PLSC) ₂ (NCS) ₂] (NCS) ₂	24
Figura 5.1. Representação esquemática do mecanismo de síntese do ligante hidrazona B₆Bh	31
Figura 5.2. Representação esquemática de síntese do complexo [CuBr ₂ (B₆Bh)]	32
Figura 5.3. Projeção ORTEP do complexo [CuBr ₂ (B₆Bh)]. Elipsóides térmicas representadas a nível de probabilidade de 30%	33
Figura 5.4. (a)Representação da cela unitária do complexo [CuBr ₂ (B₆Bh)] no plano <i>bc</i> . (b) Diagrama referente ao grupo espacial P2 ₁ /c da <i>International Tables for Crystallography</i>	34
Figura 5.5. Projeção ORTEP do ligante B₆Bh	35

Figura 5.6. Representação das interações do complexo [CuBr₂(B₆Bh)] , como $\pi \cdots \pi$ <i>stacking</i> . Linhas pontilhadas indicam a continuidade da estrutura	36
Figura 5.7. Arranjo supramolecular do complexo [CuBr₂(B₆Bh)] . Linhas pontilhadas indicam a continuidade da estrutura	37
Figura 5.8. Superfície de Hirshfeld mapeada com d_{norm} para o complexo [CuBr₂(B₆Bh)]	39
Figura 5.9. Superfície de Hirshfeld na forma <i>shape index</i> para complexo [CuBr₂(B₆Bh)] , calculada de -1,0 a 1,0	40
Figura 5.10. <i>Fingerprint</i> da superfície de Hirshfeld do complexo [CuBr₂(B₆Bh)]	41
Figura 5.11. Espectrograma de FT-IR do ligante B₆Bh acima e complexo [CuBr₂(B₆Bh)] abaixo.....	42
Figura 5.12. Espectros de absorção molecular na região do UV-Vis para ligante B₆Bh e complexo [CuBr₂(B₆Bh)] no solvente MeOH, concentração de $2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	43
Figura 5.13. Espectro de absorção molecular na região do UV-Vis do complexo [CuBr₂(B₆Bh)] no solvente MeOH, concentração de $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1. Dados da coleta e refinamento do complexo [CuBr₂(B₆Bh)]	33
Tabela 5.2. Ângulos de ligação selecionados do ligante B₆Bh e do complexo [CuBr₂(B₆Bh)]	35
Tabela 5.3. Comprimentos de ligação selecionados para ligante B₆Bh e o complexo [CuBr₂(B₆Bh)]	37
Tabela 5.4. Contribuições referentes as interações intermoleculares do complexo [CuBr₂(B₆Bh)]	40
Tabela 5.5. Frequências de estiramento e dobramento dos modos selecionados para ligante B₆Bh e complexo [CuBr₂(B₆Bh)]	41

LISTA DE SIGLAS

B₆Bh – 3-hidroxil-5-hidroximetil-2-metilpiridina-4-il-metileno benzoilhidrazona

CIF – *Crystallographic Information File*

CIM – Concentração Inibitória Mínima

FT-IR – Infravermelho por transformada de Fourier

HL – 3-hidroxi-5-hidroximetil -2-metilpiridina-4-carbaldeído

HS – Superfície de Hirshfeld

IC₅₀ – Concentração de uma substância em que 50% das células são impedidas de crescer

ORTEP – Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program

PLSC – 3-hidroxi-5-hidroximetil-2-metil-4-piridinocarboxaldeído semicarbazida

Py – Piridina

TCLM – Transferência de carga ligante metal

UV-vis – Espectroscopia na região do ultravioleta-visível

vdW – van der Waals

ν – Estiramento

δ – Dobramento

τ – Parâmetro de Addison

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
3. OBJETIVOS	26
4. MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1 Difração de Raios X de monocristal	29
4.2 Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível	29
4.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	29
4.4 Análise Elementar CHN	29
4.5 Ponto de Fusão.....	29
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5.1 Síntese do Ligante B₆Bh	31
5.2 Síntese do Complexo [CuBr₂(B₆Bh)]	32
5.3 Análise Estrutural do Complexo [CuBr₂(B₆Bh)].....	32
5.4 Superfície de Hirshfeld	38
5.5 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	41
5.6 Espectroscopia Eletrônica de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível	43
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	45
7. REFERÊNCIAS	47

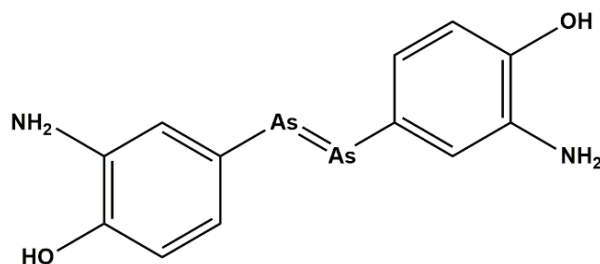
1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

A química bioinorgânica é um campo que abrange diversos temas e dentre eles, a bioquímica e a química inorgânica se integraram desde a metade do século passado e há diversos estudos nessa área, explorando caminhos e tópicos em que os elementos específicos maximizem a atuação de apropriadas moléculas. O ser humano necessita de vários metais para a composição de importantes estruturas que garantem o bom funcionamento do organismo, como transporte de moléculas e constituintes de enzimas. Metais de transição são encontrados no corpo humano em pequenas quantidades e exercem importantes funções, como por exemplo o cobalto, cobre, níquel e o ferro, sendo este último o metal mais abundante, transportando o oxigênio pelo corpo e sendo estocado em células específicas para uso futuro (COHEN, 2007).

O advento da química medicinal utilizando metais como parte integrante das moléculas é comumente atribuído ao sorologista alemão Paul Ehrlich pelo descobrimento do composto organometálico arsfenamina (Figura 1.1), nome comercial Salvarsan, antibiótico utilizado para o tratamento da sífilis e teve seus resultados publicados em 1912 mostrando as características e as individualidades do medicamento. Com atividade antimicrobial, o medicamento foi passando por alterações e melhorias sendo encontrado também coordenado a metais tais como, bismuto e mercúrio (HOSMANE, 2017).

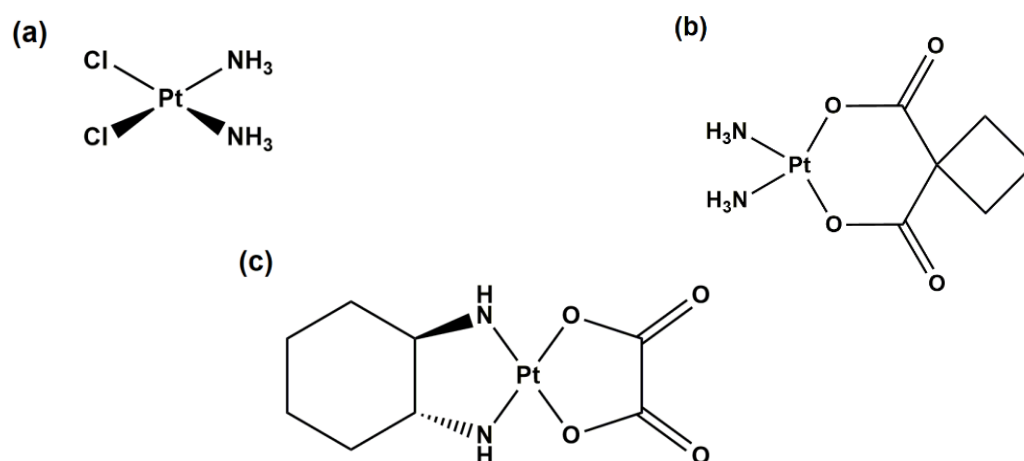
Figura 1.1. Estrutura molecular da arsfenamina.



Com o passar dos anos o aumento do interesse nesse âmbito da fusão da ciência e medicina tem avançado, principalmente depois da descoberta em 1965 do composto cisplatina pelo químico americano Barnett Rosenberg. Esse composto é utilizado para combater as células cancerígenas e cessar a divisão destas, foi descoberto a partir de experimentos com eletrodos de platina, e com base nos estudos foi possível ver que a estrutura responsável por induzir a apoptose da célula era composta pelo respectivo metal. Ao invés dos eletrodos serem os responsáveis pelo rompimento da célula, o composto cis-[PtCl₂(NH₃)₂] era a substância citotóxica. Apesar de conter um metal pesado em sua constituição, o seu uso foi liberado para

combater certos tipos de câncer e devido a expansão do estudo na área há uma nova geração de medicamentos baseados na cisplatina como a carboplatina e oxaliplatina (Figura 1.2) (RONCONI, 2007).

Figura 1.2. Estruturas moleculares anticancerígenas de platina: em (a) cisplatina, (b) carboplatina e (c) oxaliplatina.



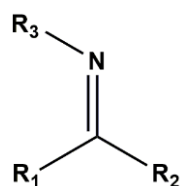
Assim como o átomo de carbono, os átomos de oxigênio, nitrogênio ou enxofre se coordenam facilmente aos íons metálicos, podendo formar complexos com variadas geometrias. O comportamento polidentado de agentes complexantes em virtude dos átomos doadores, como nitrogênio e oxigênio, aumentaram o interesse no estudo destes ligantes devido a flexibilidade na coordenação com o metal. Essa importância na estrutura auxiliou no estudo de moléculas inorgânicas e maior conhecimento sobre os complexos no tratamento de câncer (GATTO, 2017) e atividade antimicrobiana (SHEBL, 2017).

O cobre é o elemento de transição com a terceira maior abundância no corpo humano e foi observado a capacidade de produzir espécies oxigenadas que podem causar modificações oxidativas no DNA e interferir em processos redox nas células quando coordenado a um ligante específico (ANNARAJ, 2015). O número de complexos com cobre(II) contendo atividade biológica vem crescendo e cada vez mais são estudados em relação aos seus ligantes correspondentes, que por si só vêm demonstrando um bom desempenho, porém quando coordenado aos metais, assim como o cobre, tem uma ação melhor (MARZANO, 2009).

Os grupos funcionais formados a partir da condensação de amina primária com um aldeído ou cetona em condições específicas gera um grupo imina ou também chamado de azometina, formando as bases de Schiff (Figura 1.3) que demonstram uma larga riqueza na funcionalidade e aplicação. Desde a descoberta dessa classe de ligantes em 1864 pelo químico

alemão Hugo Schiff, estes compostos apresentam um grande campo de atuação na química orgânica e química bioinorgânica e suas aplicações têm como exemplo quimiosensores, intermediário em sínteses orgânicas, estabilizadores de polímeros, indústria de alimentos, catálise, entre outros (LIU, 2019). As bases de Schiff apresentam grande importância devido a sua estrutura multidentada e uma variedade de possibilidades de coordenação com metais de transição formando uma vasta diversidade nas geometrias dos complexos. Ao longo desses anos foram vistos diversos estudos abordando a atividade biológica das bases de Schiff e seus complexos metálicos, incluindo antifúngica, antimalárica, antiviral e anti-inflamatória. Sendo assim, um tópico fundamental para pesquisa científica com a finalidade de otimizar a sua aplicação e o estudo de suas interações com os metais que geram os complexos (DA SILVA, 2011)

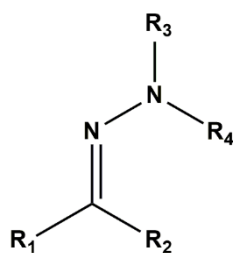
Figura 1.3. Estrutura geral de uma base de Schiff (sendo R_1 = grupo alquila ou arila; R_2 e R_3 = alquila, arila ou hidrogênio).



Por meio do desenvolvimento de complexos com atividade biológica, os íons metálicos apresentam uma expressiva importância, porém quando algum desses fármacos contém um metal que apresenta alta toxicidade é possível que haja efeitos colaterais no paciente, como a cisplatina que pode causar hepato e nefrotoxicidade (GHOSH, 2019), e assim impulsionando o avanço das pesquisas e identificação de novos compostos ativos com menor toxicidade.

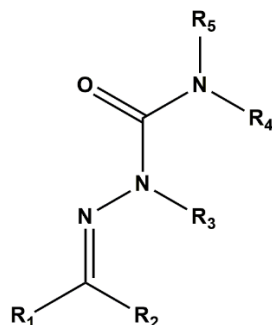
Uma classe de compostos que apresenta ampla aplicação e propriedades biológicas são as hidrazonas (Figura 1.4), que são compostos orgânicos sintetizados a partir da condensação de hidrazidas ou hidrazinas com aldeídos e cetonas através de uma catálise ácida. As hidrazonas são bases de Schiff e devido a sua variedade de sítios de coordenação têm ganhado relevância na química bioinorgânica tais como, aplicação farmacológica com atividade antibacteriana, antifúngica, antitubercular, antioxidante e agentes antitumorais (SHEBL, 2017).

Figura 1.4. Estrutura geral de uma hidrazona (sendo os grupos R = hidrogênio, grupo alquila ou arila).



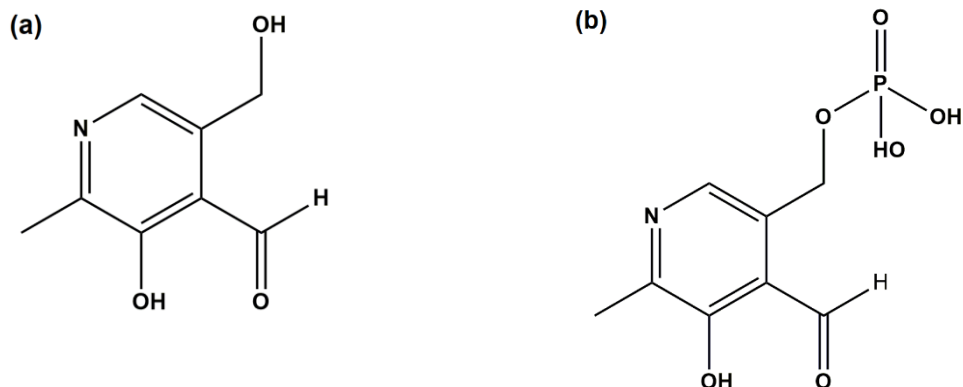
Outra classe de compostos que também apresenta amplo perfil farmacológico são as semicarbazonas (Figura 1.5), também consideradas bases de Schiff e são compostos de grande interesse devido suas interações com metais, características espectrais, estruturas cristalinas e variedade de sítios de coordenação presentes. Exibem atividade como agentes antichagásicos, anticonvulsivantes, hipnóticos, pesticidas e herbicidas (BERALDO, 2004)

Figura 1.5. Estrutura geral de uma semicarbazona (sendo os grupos R = hidrogênio, grupo alquila ou arila).



Desde a segunda metade do século passado os estudos sobre a vitamina B₆ trazem a importância da sua atividade biológica e quando são parte integrante de ligantes. Sendo estes ligantes também caracterizados como bases de Schiff e quando coordenados com metais específicos aumenta-se a sua eficácia, visto que as cargas das moléculas são estabilizadas devido a ligação do íon metálico com o ligante (METZLER, 1952). A vitamina B₆ é uma das únicas vitaminas que está presente nos três macronutrientes primários: proteínas, lipídeos e carboidratos. Dentro do grupo da vitamina B₆ há 6 formas, e essas formas específicas têm demonstrado uma habilidade relevante de coordenação com variados íons metálicos (CASAS, 2012). O composto utilizado nesse trabalho é a piridoxal, que é uma das formas ativas da vitamina B₆, e o piridoxal 5-fosfato (Figura 1.6) que além de participarem na catálise enzimática também demonstram amplas funções bioquímicas, incluindo atividade antioxidante direta em fungos (MOONEY, 2010).

Figura 1.6. Representação de duas das variadas formas da vitamina B₆, sendo a piridoxal em (a) e piridoxal 5-fosfato em (b).



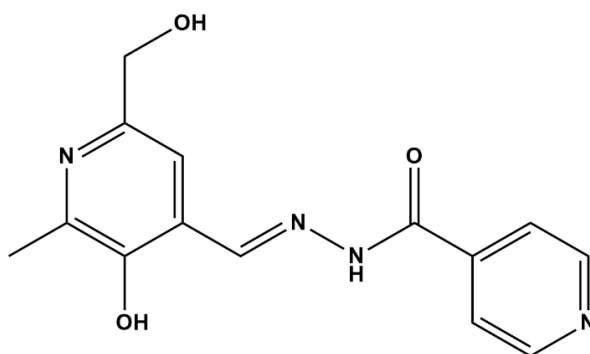
A partir de dados e aspecto histórico dos projetos e artigos estudados, esse trabalho teve como objetivo sintetizar hidrazonas derivadas da piridoxal e com ligante sintetizado fazer reações de complexação com diferentes sais de cobre(II).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2. Revisão Bibliográfica

Em 2015, Mezey e colaboradores apresentaram na sua pesquisa complexos de cobre que tinham atividade antibacteriana, testando *in vitro* em bactérias Gram-positiva e Gram-negativas como *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus cereus* ATCC 14579, *Escherichia coli* W3110 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027. Para compor o ligante foram escolhidos a piridoxal e a isoniazida, resultando no ligante piridoxal isonicotina hidrazona, 3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridina-4-carbaldeído (HL), promissor para complexar com íons metálicos por ser um ligante tridentado (Figura 2.1) (MEZEY, 2015).

Figura 2.1. Representação da estrutura do ligante piridoxal isonicotina hidrazona (HL).



FONTE: MEZEY, 2015

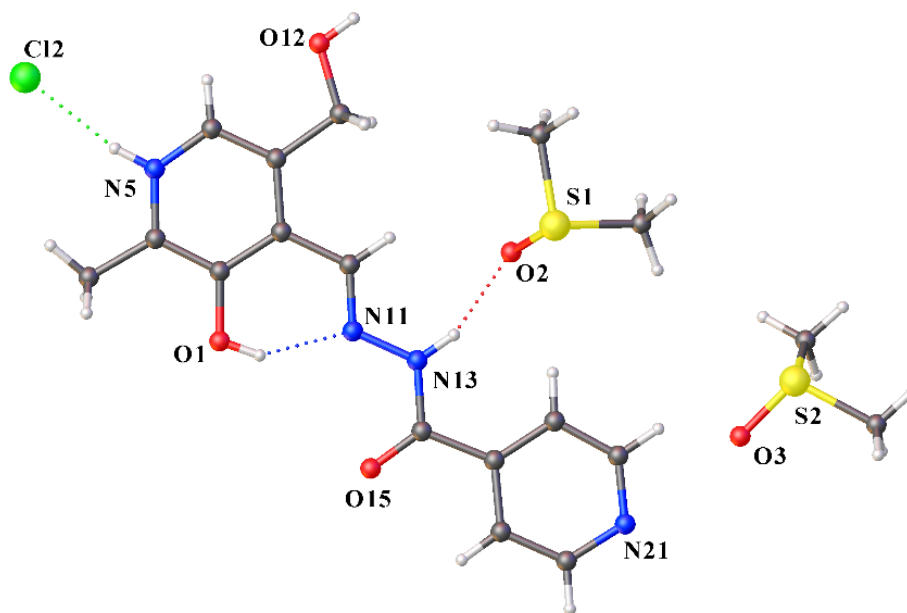
Os complexos foram sintetizados dependendo do sal em torno de 1 a 5 horas de refluxo e com rendimento entre 60% e 85%. A caracterização dos complexos e do ligante foram feitas a partir dos estudos térmicos, análise elementar e outras técnicas espectroscópicas. E o ligante também foi analisado por difração de raios X de monocristal (MEZEY, 2015).

Nos complexos de cobre(II) o HL atua como ligante tridentado e a forma tautomérica ceto é a prioritária na coordenação, levando em conta a presença do grupo $-C=N-NH-C=O$ no ligante. A região entre $1270-1690\text{ cm}^{-1}$ no espectro de infravermelho do ligante livre traz a informação da estabilização da sua forma, além da presença de um sinal forte característico da vibração do grupo $C=O$ e a falta do estiramento $\nu(=C-OH)$ que reforçam o dado de estabilização do ligante na forma tautomérica ceto.

Para os complexos relatados $[CuLCl(H_2O)_2]$ e $[CuL_2](H_2O)$ os dados espectrais indicam geometria octaédrica, enquanto para $[CuL(OAc)](H_2O)$ e $[CuL(NO_3)](H_2O)$ quadrado-planar e $[CuL(OAcac)]$ tetraédrica. A estrutura elucidada por difração de raios X demonstra a presença de íons cloreto derivados do cloreto de piridoxal e moléculas do solvente DMSO

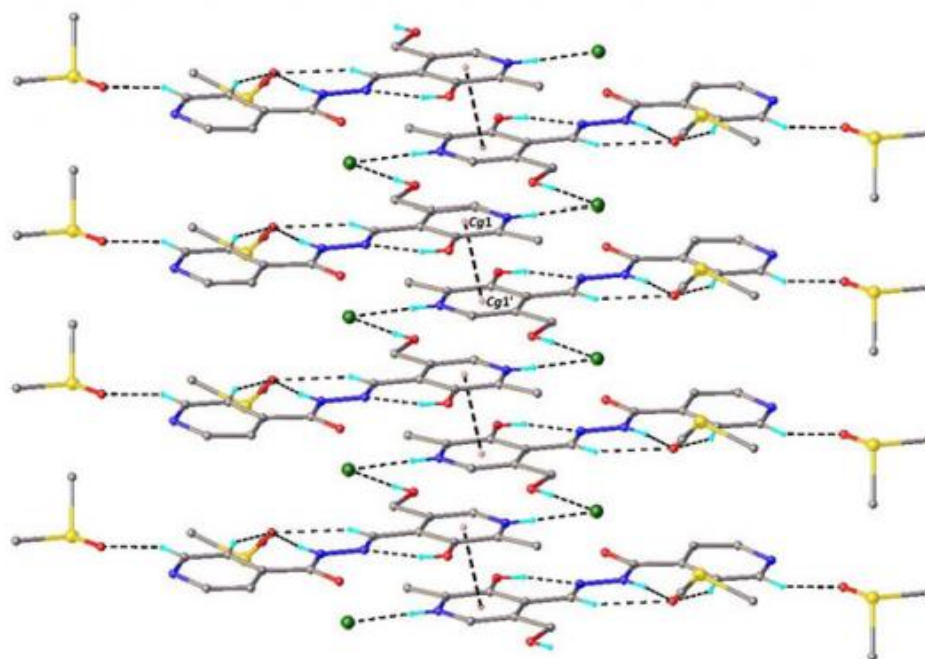
(Figura 2.2). É possível também observar a presença de ligações hidrogênio intra e intermoleculares e interações $\pi\cdots\pi$ *stacking* entre os anéis aromáticos (Figura 2.3).

Figura 2.2. Estrutura do ligante HL elucidada com o uso da técnica de difração de raios X de monocristal.



FONTE: MEZEY, 2015

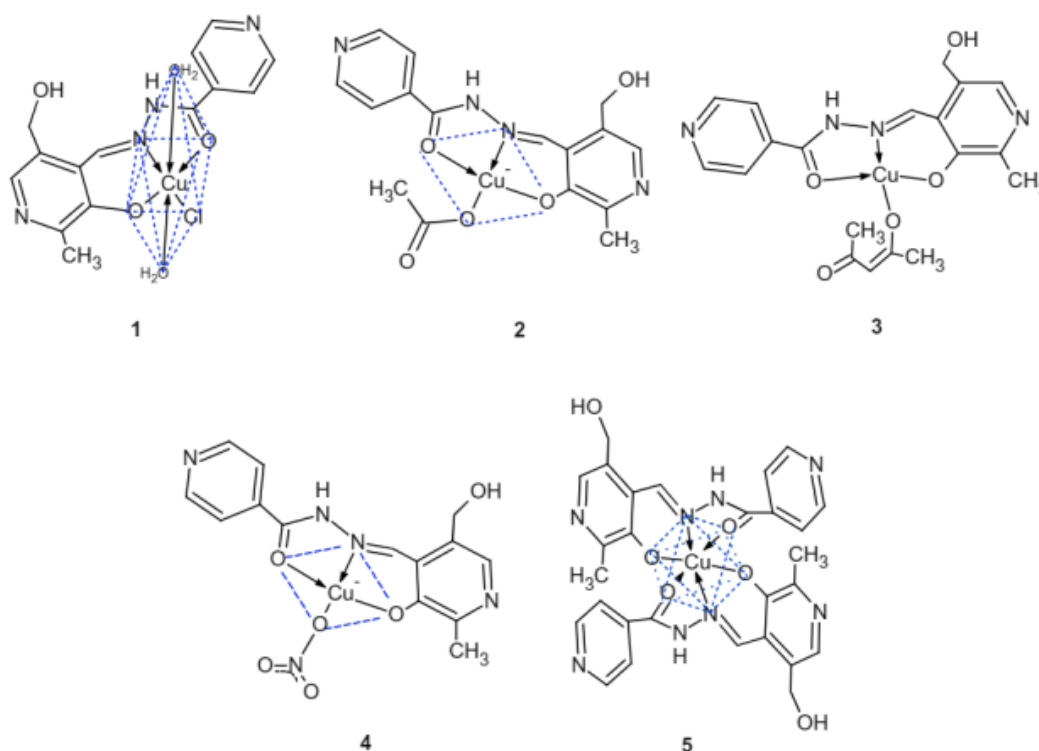
Figura 2.3. Arranjos supramoleculares de HL com as ligações hidrogênio e as interações $\pi\cdots\pi$ *stacking* entre os anéis aromáticos separados por uma distância de 4,039 Å.



FONTE: MEZEY, 2015

Os dados cristalográficos indicam o mesmo sistema cristalino triclinico para os complexos $[\text{CuLCl}(\text{H}_2\text{O})_2]$ e $[\text{CuL}_2](\text{H}_2\text{O})$, enquanto os complexos $[\text{CuL}(\text{OAc})](\text{H}_2\text{O})$ e $[\text{CuL}(\text{NO}_3)](\text{H}_2\text{O})$ são identificados como monoclinicos. O $[\text{CuL}(\text{OAcac})]$ apresenta sistema cristalino hexagonal. O ligante possui sistema cristalino triclinico e grupo espacial $\text{P}\bar{1}$. As estruturas dos complexos de 1 a 5 são respectivamente $[\text{CuLCl}(\text{H}_2\text{O})_2]$, $[\text{CuL}(\text{OAc})](\text{H}_2\text{O})$, $[\text{CuL}(\text{OAcac})]$, $[\text{CuL}(\text{NO}_3)](\text{H}_2\text{O})$ e $[\text{CuL}_2](\text{H}_2\text{O})$ e estão representados na Figura 2.4.

Figura 2.4. Estruturas propostas para os complexos de cobre(II) de 1-5 com o ligante HL.



FONTE: MEZEY, 2015

No espectro de infravermelho de HL observa-se a presença da banda em 1605 cm^{-1} que representa o estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$ devido a condensação dos dois reagentes que formam a hidrazona. A presença do grupo hidroxila ligado ao anel aromático em 1267 cm^{-1} é atribuída ao $\nu(\text{Ar-OH})$ e 1024 cm^{-1} para $\nu(\text{CH}_2\text{-OH})$, reafirmando a característica do ligante de ser uma hidrazona. Observa-se um sinal largo entre $3250\text{-}3450\text{ cm}^{-1}$ referente as ligações hidrogênio intramoleculares ($\text{N}\cdots\text{OH}$).

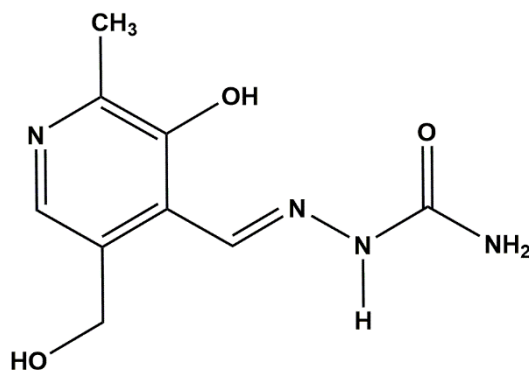
Na coordenação do HL com Cu(II) na forma ceto, o ligante atua de maneira tridentada, de acordo com o esperado. No complexo $[\text{CuL}(\text{OAc})](\text{H}_2\text{O})$ há aparecimento de duas bandas em 1601 cm^{-1} e 1411 cm^{-1} que sugerem a coordenação do grupo acetato ao cobre. E no espectro

do complexo $[\text{CuL}(\text{NO}_3)](\text{H}_2\text{O})$ há dois sinais associados com ao íon nitrato em 1280 cm^{-1} e 1430 cm^{-1} .

O efeito antimicrobial do ligante livre e dos complexos 1-5 foram testadas contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. A concentração inibitória mínima (CIM), representação da menor concentração de substância em teste que conseguiu inibir o crescimento e desenvolvimento visível dos microrganismos, mostrou uma atividade antimicrobial significativamente maior para os complexos comparado com o ligante não coordenado com o Cu(II). O valor de CIM varia entre 64-128 $\mu\text{g/mL}$, e foram observados valores de 8 a 16 vezes menor do que no ligante livre, CIM: 1024 $\mu\text{g/mL}$. Esse comportamento indica a influência do Cu(II) na estrutura do complexo e o potencial microbiológico. Enquanto *B. cereus* ATCC 14579 and *P. aeruginosa* ATCC 9027 são consideradas resistentes a ampicilina e estreptomicina, antibióticos já habituais, os complexos $[\text{CuLCl}(\text{H}_2\text{O})_2]$, $[\text{CuL}(\text{OAc})](\text{H}_2\text{O})$ e $[\text{CuL}(\text{NO}_3)](\text{H}_2\text{O})$ foram capazes de inibir o crescimento das bactérias na concentração de 64 $\mu\text{g/mL}$. Tendo em vista os resultados, os complexos de Cu(II) podem ser considerados importantes compostos com potencial antimicrobiano para serem desenvolvidos (MEZEY, 2015).

Em 2014, Jevtovic e colaboradores interessados na procura de complexos com diferentes metais e com menos efeitos colaterais como outros agentes estudados e já introduzidos como medicamentos, testaram os complexos de cobre(II) com atividade anticancerígena *in vitro* quanto a citotoxicidade para duas linhas de células mamárias do corpo humano MCF7 e MDA-MB-231. A atividade foi avaliada por sulforodamina B colorimétrica (SRB), após a exposição das células aos compostos foram testados por 24 e 72 horas (JEVTOVIC, 2014)

Figura 2.5. Estrutura molecular do ligante PLSC.



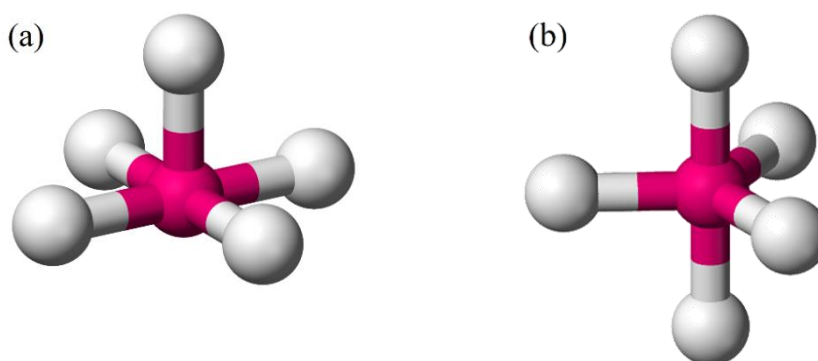
FONTE: JEVTOVIC, 2015

As caracterizações dos complexos sintetizados foram feitas através das técnicas de análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho e difração de raios X de monocristal, técnica abrange a maior parte dos dados estruturais apresentados no artigo de origem dos compostos (VIDOVIC, 2011).

Na Figura 2.6 encontra-se a representação de um complexo de cobre(II) com uma semicarbazona derivada da vitamina B₆ (PLSC) e biologicamente ativo. No complexo [Cu(PLSC)Cl₂] observa-se a coordenação dos dois íons cloretos originários do sal CuCl₂ com comprimentos de ligação de 2,575(14) e 2,248(16) Å para Cu1–Cl2 e Cu1–Cl3, respectivamente. O ligante tridentado se encontra coordenado na forma neutra e zwitterion, confirmada com o próton no N17. O átomo de cobre(II) apresenta geometria piramidal quadrada confirmada pelo parâmetro de Addison (τ) no valor 0,098. O ângulo de 105,65(6)° representa o maior desvio dessa geometria.

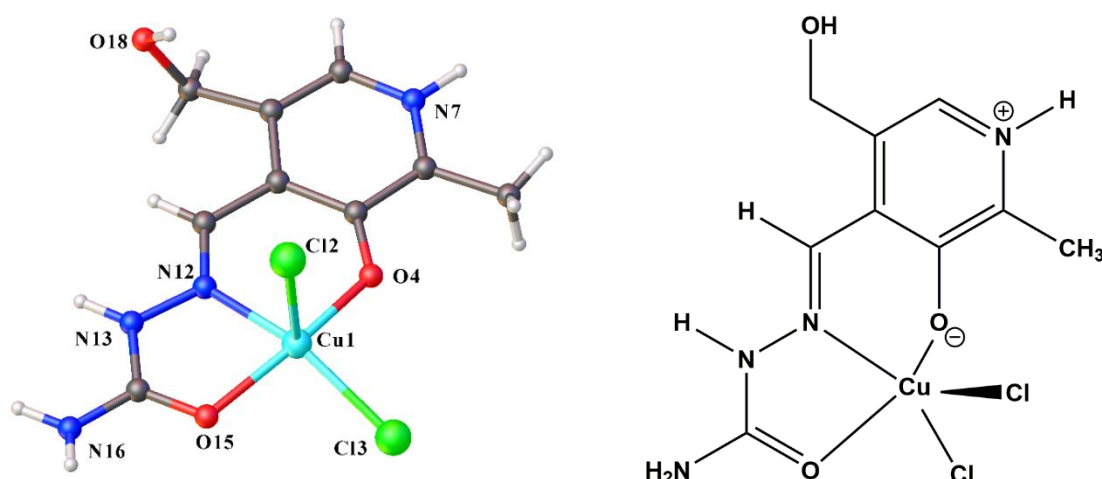
O parâmetro de Addison ou como também chamado índice de geometria, é um parâmetro estrutural (τ) que o valor pode variar de 0 a 1, e assim indica a geometria de acordo com a coordenação do átomo central. Em 1984, Addison e colaboradores desenvolveram o parâmetro que funcionava para compostos de número de coordenação igual a 5, e quanto mais próximo de zero o valor, a geometria tende para pirâmide de base quadrada (ADISSON, 1984). Quando o valor tende a 1, a geometria aproxima-se da bipirâmide trigonal. Para determinar o índice se utiliza a fórmula $\tau = (\beta - \alpha) / 60$, sendo β e α os maiores ângulos de valência do centro metálico de coordenação e $\beta > \alpha$. Dessa forma, é possível observar as geometrias perfeitas exemplificadas na Figura 2.5.

Figura 2.6. Representação das geometrias que as moléculas podem assumir com número de coordenação igual a 5: (a) pirâmide de base quadrada $\tau = 0$ e (b) bipirâmide trigonal $\tau = 1$.



FONTE: VSEPR theory, 2019

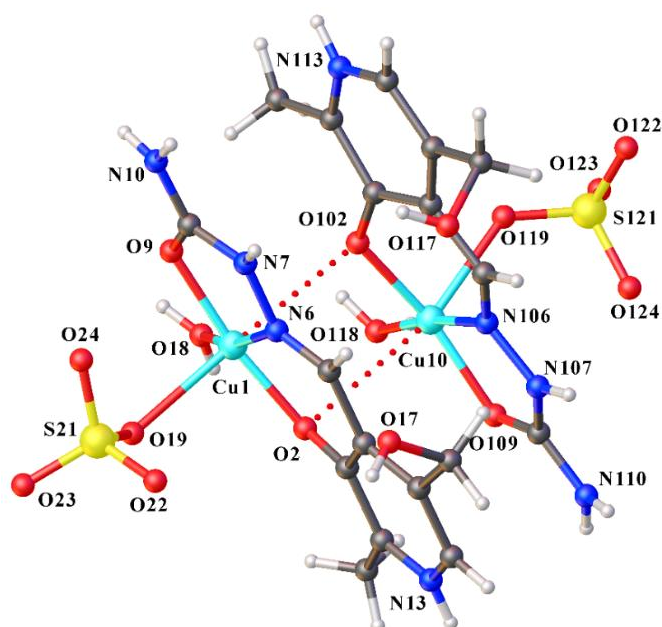
Figura 2.7. Estrutura molecular do complexo $[\text{Cu}(\text{PLSC})\text{Cl}_2]$.

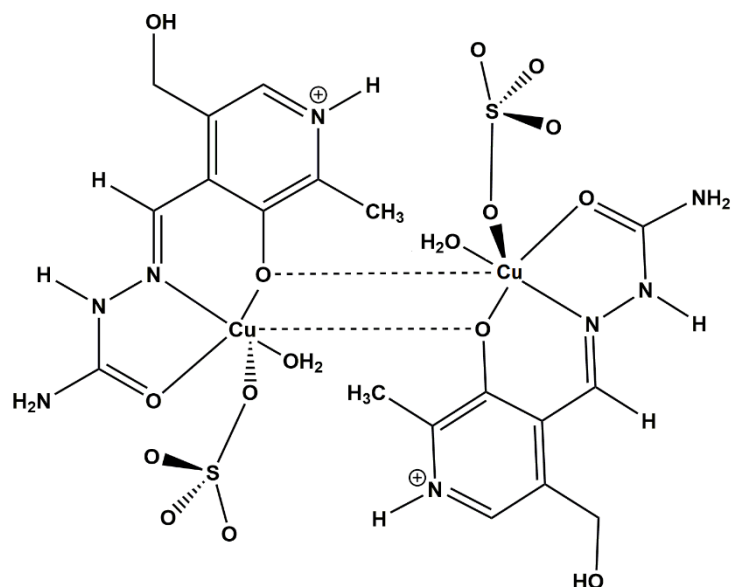


FONTE: VIDOVIC, 2011

No dímero $[\text{Cu}(\text{PLSC})(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)]_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (Figura 2.7) os átomos de oxigênio fenólicos das moléculas adjacentes formam a ponte entre os átomos de cobre que possuem uma distância de $3,596(1) \text{ \AA}$ entre si. O sal utilizado na síntese desse complexo foi o $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e a coordenação ao centro metálico se dá além do ligante tridentado, através do átomo de enxofre e de uma molécula de água, resultando em uma geometria octaédrica para o $\text{Cu}(\text{II})$. O ângulo formado entre o átomo de nitrogênio da piridina os átomos de carbono diretamente ligados ao nitrogênio (N13) é de $124,0(4)^\circ$ e confirma a forma de zwitterion do ligante coordenado, com a presença do próton no nitrogênio do anel (N7).

Figura 2.8. Estrutura molecular do complexo $[\text{Cu}(\text{PLSC})(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)]_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

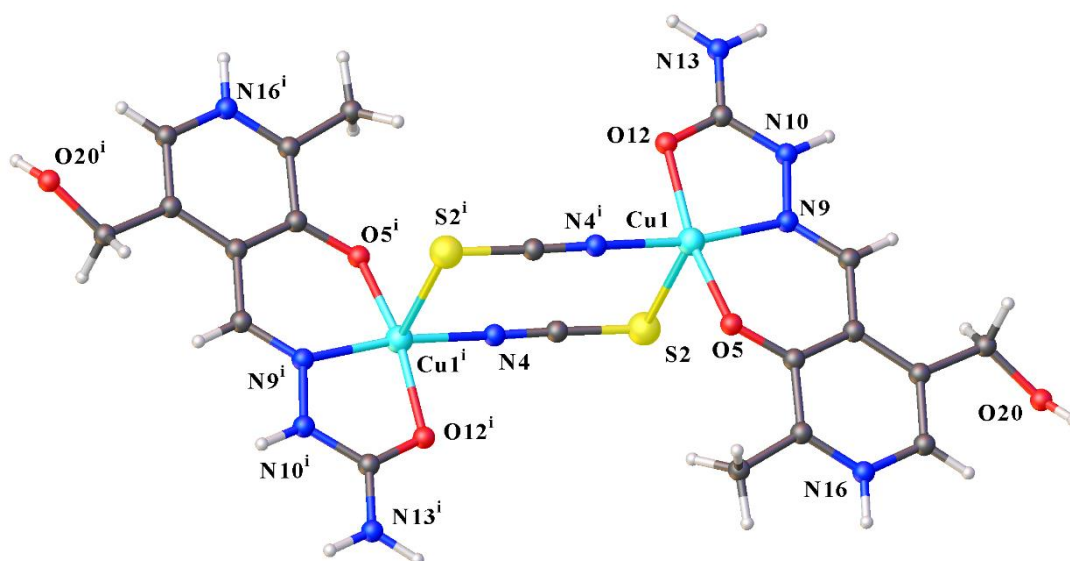


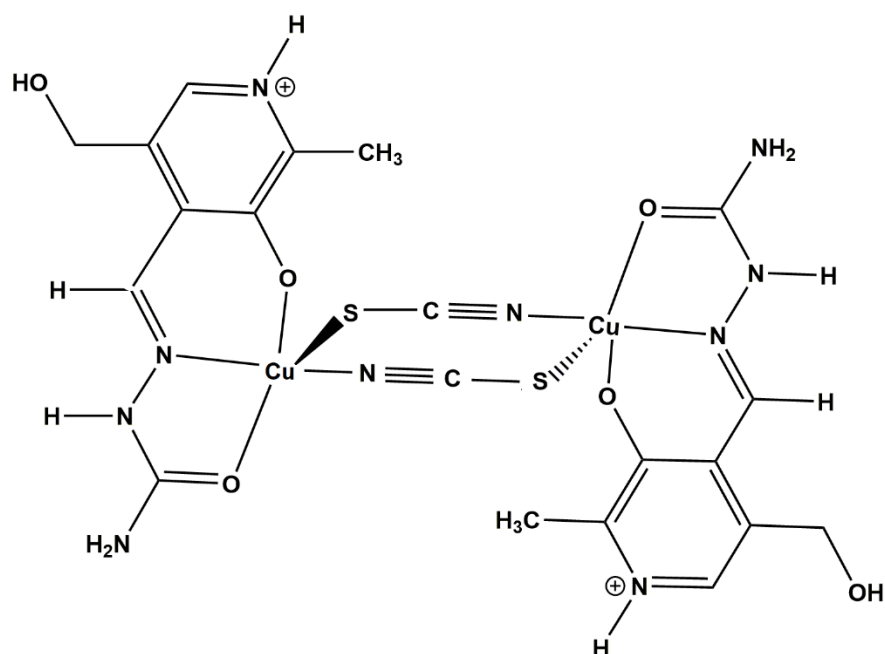


FONTE: VIDOVIC, 2011

O complexo $[\text{Cu}_2(\text{PLSC})_2(\text{NCS})_2](\text{NCS})_2$ (Figura 2.8) também na forma de um dímero apresenta uma distância entre os átomos Cu–Cu é de 5,506(2) Å, indicando que não há interação entre os dois átomos de cobre. A geometria quadrado planar em cada centro metálico é formada devido a coordenação tridentada do ligante e as duas pontes de tiocianato ao redor de cada átomo de cobre. Essa geometria foi confirmada pelo parâmetro de Addison $\tau = 0,053$.

Figura 2.9. Estrutura molecular do complexo $[\text{Cu}_2(\text{PLSC})_2(\text{NCS})_2](\text{NCS})_2$.





FONTE: VIDOVIC, 2011

O efeito dos compostos testados na proliferação celular foi avaliado usando o ensaio colorimétrico SRB, com base na ligação do composto SRB com proteínas totais das células vivas. Os resultados sugerem que $[\text{Cu}(\text{PLSC})\text{Cl}_2]$ não apresenta efeito antiproliferativo (Figura 2.9). O composto $[\text{Cu}(\text{PLSC})(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)]_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ exibe efeitos citotóxicos em ambas as linhas celulares: MCF7 e MDA MB 231, mas somente após 72 h de tratamento pelas maiores concentrações testadas. Um padrão de citotoxicidade semelhante foi observado para o composto $[\text{Cu}_2(\text{PLSC})_2(\text{NCS})_2](\text{NCS})_2$. O efeito citotóxico foi relevante estavam na faixa de 50-100 μM para os compostos $[\text{Cu}(\text{PLSC})(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)]_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Cu}_2(\text{PLSC})_2(\text{NCS})_2](\text{NCS})_2$. Tendo em vista os resultados do estudo, os complexos de cobre possuem ação inibitória na proliferação celular nas células de câncer de mama que demonstram atividade biológica dos compostos de cobre testados (JEVTOVIC, 2014).

De acordo com os aspectos acima citados, esse Trabalho de Conclusão de Curso tem como objetivo principal a síntese e caracterização de novos ligantes derivados da vitamina B₆ e seus respectivos complexos metálicos de cobre (II), visando a obtenção de novos compostos com possível aplicação farmacológica.

3. OBJETIVOS

3. Objetivos

Sintetizar compostos derivados de hidrazidas e com os ligantes sintetizados fazer reações de complexação com diferentes sais de cobre(II). Com os complexos obtidos analisar e caracterizar por diversos métodos espectroscópicos a fim de elucidar suas respectivas estruturas cristalinas e moleculares e estudar suas interações intra e intermoleculares

Dessa forma, tem-se como objetivos específicos:

- I. Sintetizar ligantes do tipo hidrazonas derivados da vitamina B₆;
- II. Sintetizar diferentes complexos metálicos com o ligante obtido;
- III. Solucionar as estruturas cristalinas e moleculares dos compostos sintetizados utilizando a técnica de difração de raios X de monocristal;
- IV. Por meio de outras técnicas de análise complementar realizar a caracterização estrutural dos compostos obtidos;
- V. Analisar o mapa de potencial eletrostático e as Superfícies de Hirshfeld das moléculas sintetizadas;
- VI. Avaliar a possível formação de arranjos supramoleculares através das interações existentes nos compostos sintetizados.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4. Materiais e Métodos

Para a caracterização do ligante derivado da vitamina B₆ e seu respectivo complexo utilizou-se várias técnicas de análise, como as citadas a seguir.

4.1 Difração de Raios X de monocristal

Utilizado para elucidar as estruturas cristalinas e molecular dos compostos sintetizados. A difração de raios X de monocristal consiste em incidir raios X no cristal e assim difratar em diversas direções para conhecer ângulos e comprimentos de ligações, e poder determinar as posições dos átomos na molécula. O equipamento utilizado foi o difratômetro SMART APEX II CCD (Charge Coupled Device Detector Bruker) com monocromador de grafite, que possui fonte de radiação de Mo-K α (0,71073Å) e pertence ao Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UnB).

4.2 Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível

Os espectros de absorção molecular na região do ultravioleta-visível foram obtidos pela absorção de radiação eletromagnética em que nessas faixas de energia haja as transições eletrônicas observada nos ligantes e nos complexos. As soluções foram preparadas no solvente MeOH. Utilizou-se o espectrofotômetro Agilent HP 8453 pertencente ao IQ-UnB.

4.3. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos a partir do uso de pastilhas de KBr preparadas na proporção necessária de brometo de potássio e dos compostos sintetizados. Empregou-se na caracterização da amostra e sua composição, o espectrofotômetro FT-IR Varian 640 foi utilizado na região de 4000–400 cm⁻¹ e pertencente ao IQ-UnB.

4.4 Análise Elementar CHN

Determinação dos teores de carbono, hidrogênio, nitrogênio dos compostos para contribuir na caracterização da estrutura. Utilizou-se o equipamento Perkin Elmer/Series II 2400 analyzer, pertencente ao Instituto de Química da Universidade de Brasília.

4.5. Ponto de Fusão

A determinação do ponto de fusão dos compostos permitiu verificar a sua pureza. Foi utilizado o aparelho digital MQAPF-302 da Micro Química, pertencente ao laboratório LASIC da UnB.

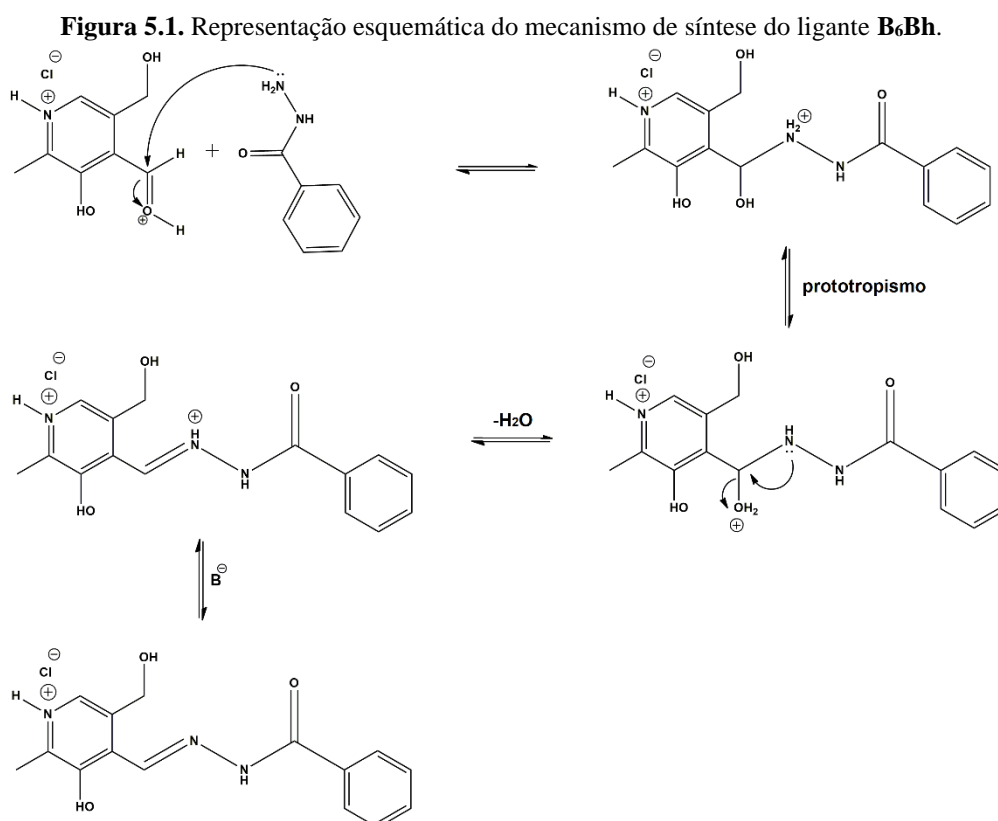
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5. Resultados e Discussão

Nessa seção serão apresentados e analisados os dados dos compostos sintetizados **B₆Bh** e **[CuBr₂(B₆Bh)]** que foram caracterizados pela técnica de difração de raios X de monocristal, análise espectroscópica de absorção molecular na região do ultravioleta-visível e espectroscopia vibracional da região do infravermelho, ponto de fusão e análise elementar. O ligante **B₆Bh** já teve sua estrutura cristalina determinada por difração de raios X de monocristal (BACK, 2009), e seus dados serão utilizados para comparar com os dados do complexo de cobre(II) sintetizado.

5.1 Síntese do ligante B₆Bh

Para síntese do ligante foi utilizado um balão volumétrico de 50mL, onde foram solubilizados 2 mmol de benzoil hidrazida em 5 mL de EtOH e em seguida foi adicionado 2 mmol de cloridrato de piridoxal já previamente solubilizado em 5 mL de EtOH. A síntese ocorreu em refluxo durante o tempo de 2 horas. Na reação de condensação ocorre a protonação do átomo de oxigênio no aldeído da piridoxal e assim os elétrons da amina secundária da benzoil hidrazida atacam o carbono do aldeído da piridoxal que se torna mais eletrofílico devido a protonação.

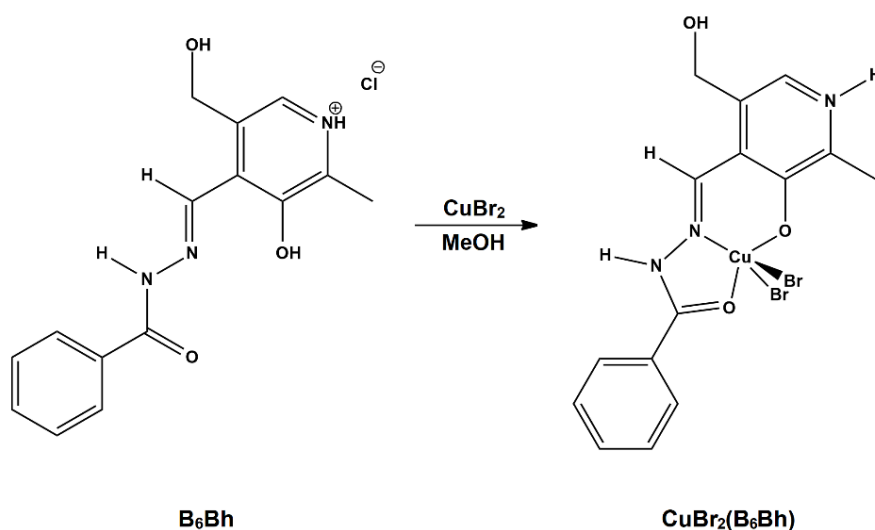


Um sólido amarelado foi obtido a partir da evaporação da solução mãe, e com rendimento de 89,07%, o ligante se degradou na faixa de 263,3°- 266,1°C quando feito ponto de fusão.

5.2. Síntese do complexo [CuBr₂(B₆Bh)]

Inicialmente 0,1 mmol de B₆Bh foi solubilizado em 5 mL de MeOH em um balão de 50 mL, em seguida foi adicionado 0,1 mmol do sal CuBr₂ anidro já previamente solubilizado em 5 mL de MeOH. A reação foi realizada em refluxo por 2 horas. O produto foi obtido a partir da evaporação da solução mãe na forma de cristais verdes, na Figura 5.2 encontra-se o esquema de síntese do complexo [CuBr₂(B₆Bh)].

Figura 5.2. Representação esquemática de síntese do complexo [CuBr₂(B₆Bh)].



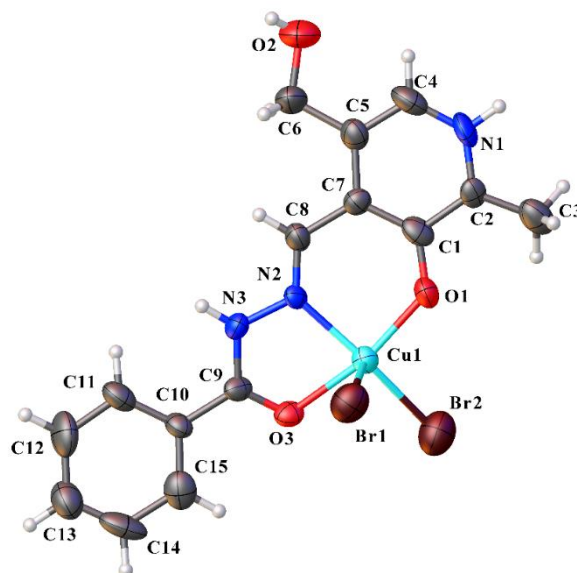
O complexo [CuBr₂(B₆Bh)] fundiu na faixa de 191,8° – 193,3°C, se mostrando mais estável que o ligante na sua forma livre, e rendimento de 42,63%. Indicando o teor de carbono, hidrogênio e nitrogênio das amostras, a análise elementar(%) teve o valor experimental de C 35,86; H 3,31; N 8,48 comparado com o teórico de C 35,42; H 2,97; N 8,26 e assim auxiliando na caracterização e elucidação da estrutura.

5.3 Análise estrutural do complexo [CuBr₂(B₆Bh)]

De acordo com os dados da análise de difração de raios X de monocristal, constatou-se que o complexo cristaliza no sistema cristalino monoclinico e com grupo espacial P2₁/c, sendo esse grupo número 14 da *International Tables for Crystallography* (COCKCRAFT, 2018). Na Figura 5.3 encontra-se a projeção ORTEP do complexo obtido após os cálculos e refinamentos

adequados, apresentando todos os átomos assinalados e numerados, com exceção dos hidrogênios representados na cor branca pela imagem.

Figura 5.3. Projeção ORTEP do complexo $[\text{CuBr}_2(\text{B}_6\text{Bh})]$. Elipsoides térmicas representadas a nível de probabilidade de 30%.



A análise de difração de raios X de monocristal foi o principal método de determinação da estrutura cristalina do composto, fornecendo dados fundamentais tais como ângulos, comprimentos de ligação e posições dos átomos na molécula. Na Tabela 5.1 observam-se os dados da coleta e refinamento da análise de difração de raios X.

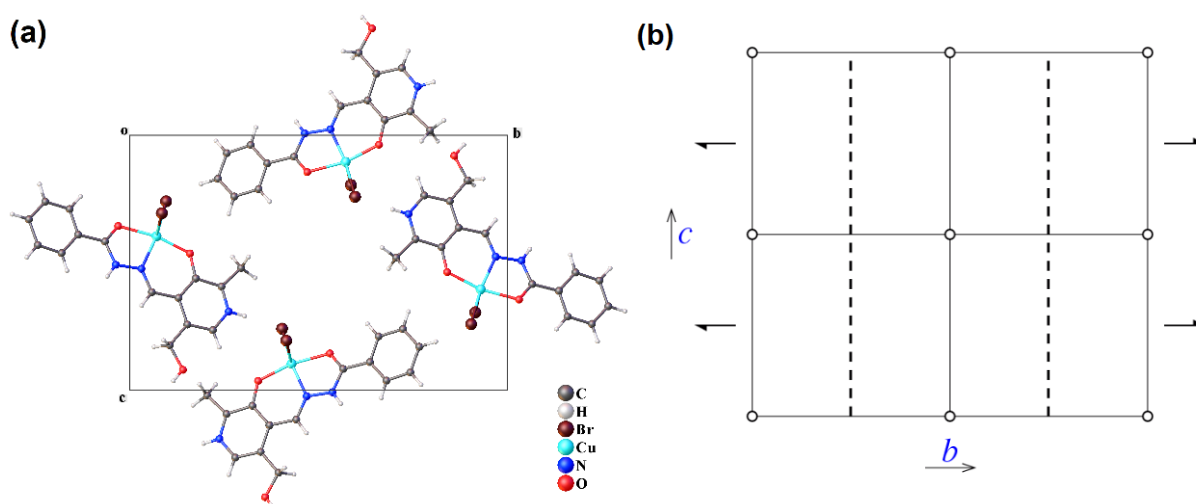
Tabela 5.1. Dados da coleta e refinamento do complexo $[\text{CuBr}_2(\text{B}_6\text{Bh})]$.

Composto	$[\text{CuBr}_2(\text{B}_6\text{Bh})]$
Fórmula molecular	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{CuBr}_2$
Massa moléculas ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	508,66
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
Parâmetros da cela	
a (Å)	7,812(6)
b (Å)	19,072(15)
c (Å)	12,912(10)
α (°)	90
β (°)	95,617(2)
γ (°)	90
V (Å ³)	1914,5(3)
Z	4
Densidade ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	1,746
Coeficiente linear de absorção μ (mm^{-1})	5,332

F(000)	996,0
Tamanho do cristal (mm ³)	0,339 x 0,244 x 0,236
Radiação	MoK α ($\lambda = 0,71073$)
Índices de varredura h, k, l	-9 \leq h \leq 9 -22 \leq k \leq 22 -15 \leq l \leq 15
Número de reflexões	
Coletadas	43652
Independentes	3520
Completeness (%)	99,9
Método de solução da estrutura	Métodos diretos
Método de refinamento	Full-matrix least squares on F ²
Programa de refinamento	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008)
Critério de observação	[I > 2 σ (I)]
Número de parâmetros	219
Correção de absorção	Multi-scan
Goodness-of-fit (F ²)	1,069
Índices de discordância finais	R ₁ = 0,0682 wR ₂ = 0,2013
Densidade eletrônica residual (e Å ⁻³)	1,40

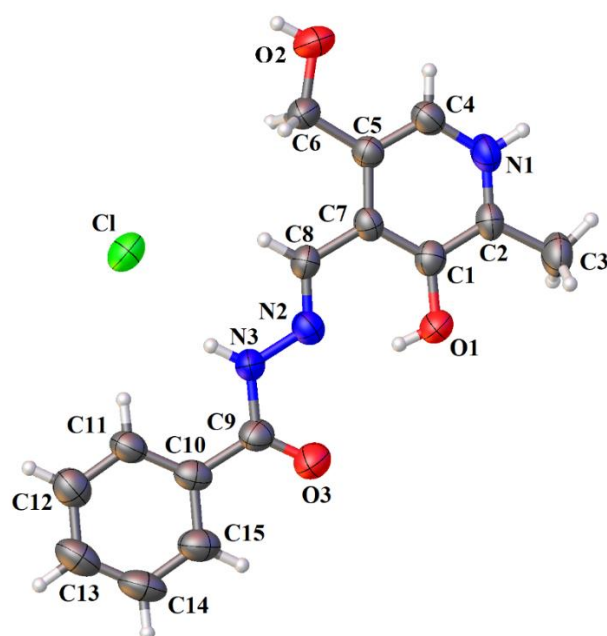
A cela unitária desse composto é constituída por 4 unidades assimétricas e apresenta simetria Laue 2/m, sendo assim observado na Figura 5.2 a cela e a representação do seu grupo espacial correspondente. O grupo espacial P2₁/c possui operadores de simetria como centro de inversão, eixo helicoidal 2₁ paralelo ao eixo cristalográfico b e o plano de deslizamento perpendicular ao eixo b com deslocamento na direção c.

Figura 5.4. (a) Representação da cela unitária do complexo [CuBr₂(B₆Bh)] no plano cristalográfico bc. (b) Diagrama referente ao grupo espacial P2₁/c da *International Tables for Crystallography*.



FONTE: COCKCRAFT, 2008

Figura 5.5. Projeção ORTEP do ligante **B₆Bh**.



FONTE: BACK, 2009

Diante dos ângulos das ligações observadas no artigo que retrata o ligante **B₆Bh** (Figura 5.5), constata-se que os ângulos se aproximam de 120° como visto na Tabela 5.2. No complexo também há valores que se aproximam do ângulo em questão, demonstrando a planaridade que as duas espécies têm prevista pela classe de compostos. E justamente tendo essa angulação de 118,9°, a ligação N3-C9-O3 confirma a configuração sp^2 do carbono C9 da estrutura e assim certifica que a ligação C9-O3 é uma dupla ligação, uma cetona, constatando a forma tautomérica ceto.

Tabela 5.2. Ângulos de ligação selecionados do ligante **B₆Bh** e do complexo **[CuBr₂(B₆Bh)]**.

	Ligante	Complexo
Ligação	Ângulo (°)	Ângulo (°)
O1-C1-C7	123,7(4)	126,0(7)
C7-C8-N2	117,8(3)	121,8(8)
C9-N2-N3	116,5(3)	115,0(7)
C8-N2-N3	119,3(5)	118,3(7)
N3-C9-O3	120,4(3)	118,9(7)
O1-Cu1-O3	-----	167,2(3)
N2-Cu1-Br2	-----	161,7(2)

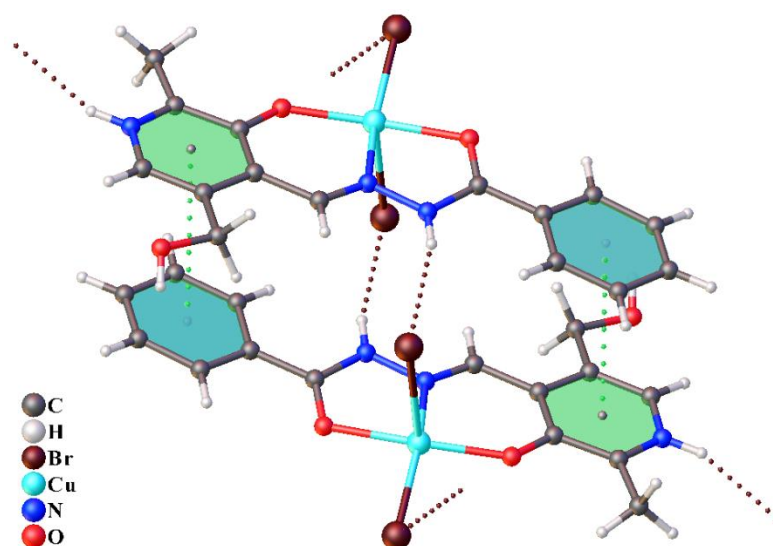
FONTE: BACK, 2009

Juntamente à análise da planaridade, verificam-se os ângulos do complexo formados tendo o átomo de cobre como elemento central da ligação, sendo assim é possível determinar a geometria da estrutura a partir do cálculo do parâmetro de Addison (τ). Utilizando os ângulos

das ligações O1-Cu1-O3 e N2-Cu1-Br2 para cálculo, a geometria conferida é pirâmide de base quadrada distorcida, sendo o valor inferido de $\tau = 0,092$, valor próximo de zero.

No complexo observam-se interações $\pi \cdots \pi$ *stacking*, conhecida também como empilhamento. Essa interação acontece entre os anéis aromáticos de forma não covalente e ocorrem de forma alternada, entre um anel aromático do grupo aril com um anel piridínico, devido a diferença da densidade eletrônica ocasionada em virtude do átomo de nitrogênio em um dos anéis. A distância entre os anéis é de 3,826(1) Å, como pode ser observado na Figura 5.4. Outras interações intramoleculares também são encontradas no composto, como N3-H3 \cdots Br1 com distância de 2,48(10) Å e N1-H1 \cdots Br2 com distância de 2,55(8) Å, que ajudam a estabilizar a estrutura no processo de geração dos cristais.

Figura 5.6. Representação das interações do complexo [CuBr₂(B₆Bh)], como $\pi \cdots \pi$ *stacking*. Linhas pontilhadas indicam a continuidade da estrutura.



Na Tabela 5.3 podem ser observados os principais comprimentos de ligação encontrados no complexo, bem como as distâncias de ligação entre o centro metálico e os átomos doadores do ligante. Observa-se uma diferença no comprimento de ligação entre Cu1-Br1 e Cu1-Br2 de aproximadamente 0,368 Å, esse contraste acontece devido ao efeito Jahn-Teller, causando uma distorção na geometria do complexo visando um sistema de menor energia e maior estabilidade. O efeito Jahn-Teller é mais conhecido em complexos de geometria octaédrica, porém também pode ser visto em outras geometrias como em complexos de cobre(II) pentaacoordenado que gera geometrias bipirâmide trigonal ou pirâmide de base quadrada como no caso do complexo [CuBr₂(B₆Bh)], isso depende da natureza do ligante e dos átomos ligantes do íon metálico (ROY, 2011).

Tabela 5.3. Comprimentos de ligação selecionados para ligante **B₆Bh** e o complexo **[CuBr₂(B₆Bh)]**.

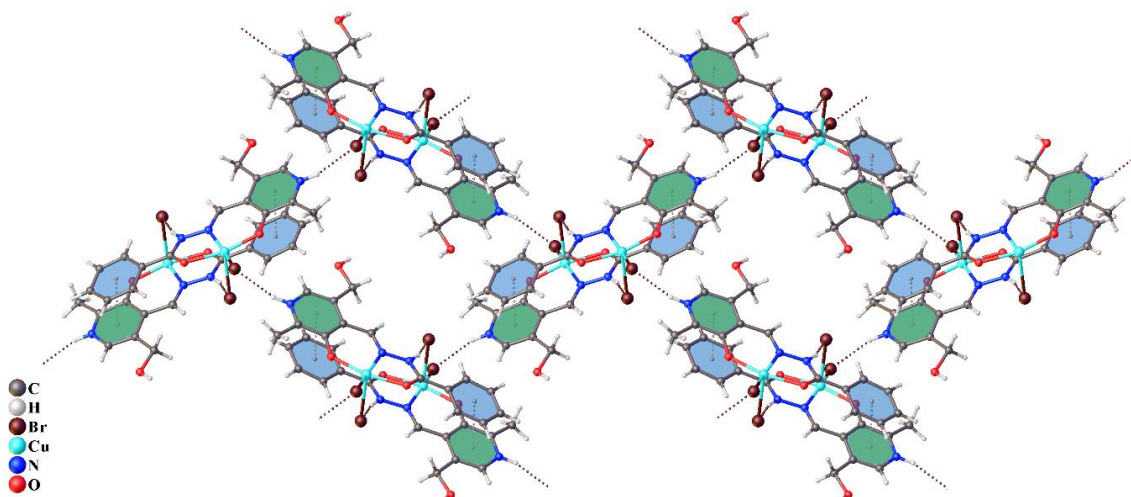
	Ligante	Complexo
Ligação	Comprimento/Å	Comprimento/Å
C9-O3	1,212(5)	1,239(10)
C1-O1	1,342(5)	1,303(11)
N2-N3	1,361(4)	1,380(9)
C8-N2	1,290(5)	1,298(11)
C9-N3	1,382(5)	1,343(11)
Cu1-Br1	-----	2,699(15)
Cu1-Br2	-----	2,332(15)
Cu1-O3	-----	2,005(6)
Cu1-O1	-----	1,911(6)
Cu1-N2	-----	1,956(7)

FONTE: BACK, 2009

Com os comprimentos de ligação do composto analisado, foi possível aferir o tautomerismo ceto-enólico da estrutura. Analisando os comprimentos de ligação C9-N3 de 1,343Å e N2-N3 de 1,380Å apresentam caráter de simples ligação, e C9-O3 de 1,239Å que apresenta caráter de ligação dupla, pode-se sugerir que o complexo se cristaliza em um tautômero cetônico.

As bases de Schiff possuem a característica de possuir átomos doadores de elétrons para o metal do complexo e o estudo cristalográfico feito da estrutura demonstra que a estrutura cristalina possui o centro metálico de cobre, em que o metal se liga ao sistema quelato *ONO*, no caso do ligante e do complexo O1-N2-O3, que devido a complexação os átomos de oxigênio e nitrogênio são desprotonados, para que haja a coordenação com o cobre e assim maior estabilidade do composto.

Figura 5.7. Arranjo supramolecular do complexo **[CuBr₂(B₆Bh)]**. Linhas pontilhadas indicam a continuidade da estrutura.



5.4 Superfície de Hirshfeld

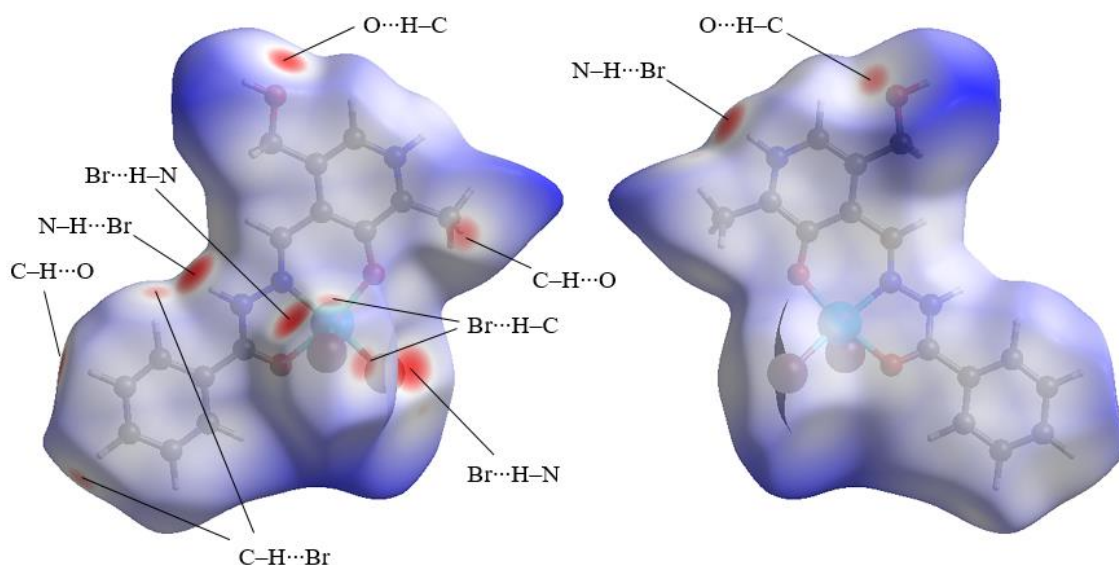
Nos últimos anos as análises de estruturas cristalinas usando a superfície de Hirshfeld (HS) ganhou popularidade rapidamente, essa técnica apresenta uma abordagem de estudo além das distâncias internucleares e ângulos, e desse modo explora as interações intermoleculares. Através da tentativa de definir o espaço ocupado pela molécula em um cristal e com o objetivo de particionar a densidade de elétrons do cristal em fragmentos moleculares, há uma variedade de informações que serão alcançadas a partir do uso do arquivo *Crystallographic Information File* (CIF) já disponibilizado quando feita a difração de raios X de monocristal. (SPACKMAN, 2009)

Uma das propriedades que a HS contribui é o d_{norm} , função de distância normalizada definida em termos de d_e e d_i e os raios de van der Waals (vdW) dos átomos. Sendo d_e a distância de um ponto da superfície até o núcleo mais perto fora da superfície e o d_i até o ponto mais perto dentro da superfície. A equação 1 demonstra como é calculado o valor.

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}} \quad (1)$$

Por meio das cores o d_{norm} representa a distância dos contatos entre as dos átomos da estrutura, na parte interna da superfície ou no exterior nas moléculas que compõem o cristal. Áreas vermelhas indicam distâncias pequenas, contatos com valores menores que a soma do raio de vdW e o azul as distâncias maiores que a soma do raio de vdW, e o branco se instala no intermediário, apresentando distâncias médias, valores próximos da soma do raio de vdW (SPACKMAN, 2009). Na Figura 5.8 as partes em vermelho são as ligações de hidrogênio presentes na estrutura cristalina e estão respectivamente indicadas. No caso se dividem em ligações de hidrogênio usuais quando possuem o nitrogênio como átomo doador de elétrons, por exemplo N-H...Br, e não usuais quando possui o carbono como doador, devido sua eletronegatividade ser menor quando comparada ao do nitrogênio, tal como C-H...Br. E nesses casos o halogênio como aceptor de elétrons (BRAMMER, 2001). E a superfície da função d_{norm} foi calculada de -0,4 (vermelho) a 2,5 (azul).

Figura 5.8. Superfície de Hirshfeld mapeada com d_{norm} para o complexo $[\text{CuBr}_2(\text{B}_6\text{H}_6)]$.

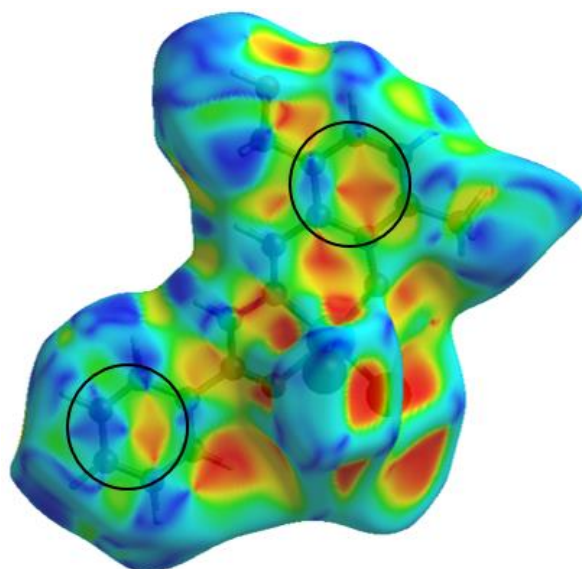


Shape index é uma propriedade importante, pois é utilizada para revelar espaços complementares das superfícies das moléculas quando se tocam, sendo assim os vales representados pela cor vermelha e as cristas pela cor azul. O termo “S” da equação 2 mede qual a forma, definido em termos de curvaturas principais κ_1 e κ_2 .

$$S = \frac{2}{\pi} \arctan \left(\frac{\kappa_1 + \kappa_2}{\kappa_1 - \kappa_2} \right) \quad (2)$$

As curvaturas das superfícies mostram partes mais planas quando apresentam coloração verde e assim quando combinada com *shape index* é possível identificar os modos de empilhamento, como arranjos $\pi \cdots \pi$ *stacking*, lembrando que cada molécula possui sua curvatura, sendo assim uma característica intrínseca de cada estrutura. Como pode-se observar na Figura 5.9, a parte circundada apresenta os triângulos que são formados pela imagem representando a interação $\pi \cdots \pi$ *stacking*, em que os triângulos azuis e vermelhos se complementam e confirmam o que já foi anteriormente verificado pela análise de difração de raios X de monocristal, interações C-H \cdots π de forma alternada pelas estruturas. (SPACKMAN, 2009)

Figura 5.9. Superfície de Hirshfeld na forma *shape index* para complexo $[\text{CuBr}_2(\text{B}_6\text{Bh})]$, calculada de -1,0 a 1,0.



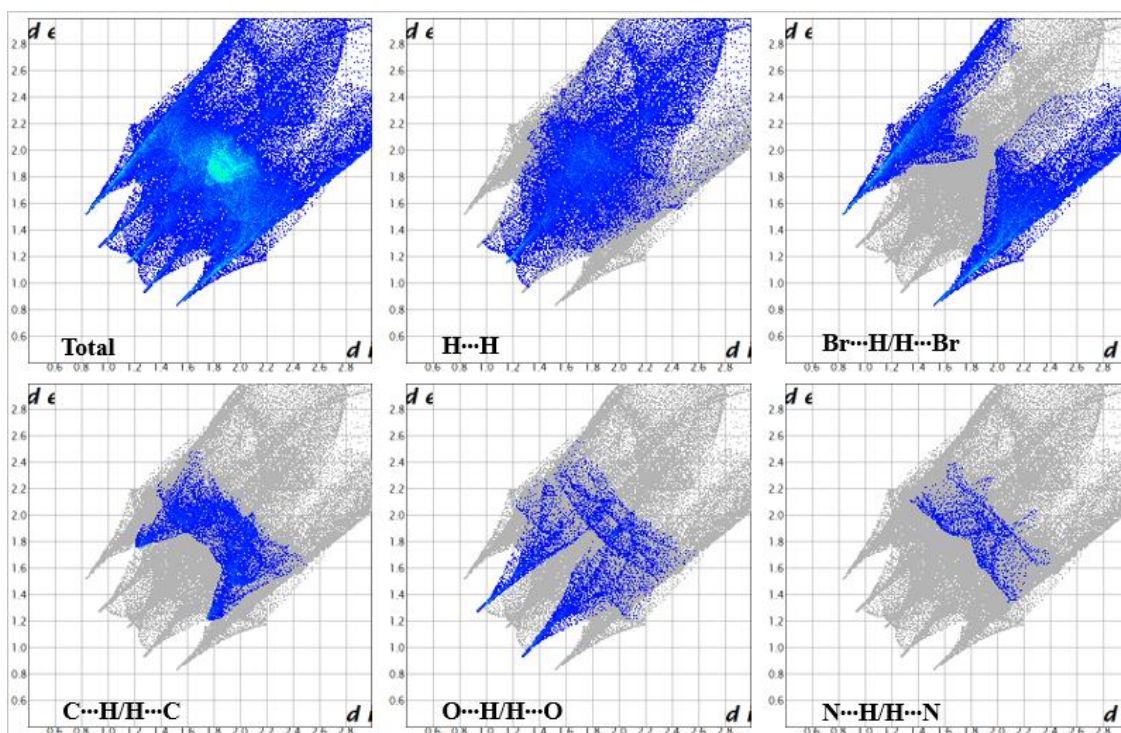
Com base nas contribuições das interações entre as moléculas, a propriedade *Fingerprint*, em português impressão digital, é uma representação bidimensional cujo cada ponto da superfície representa um par de d_e e d_i . Contendo milhares de pontos individuais, o gráfico mostra que cada ponto possui informação sobre o ambiente que a molécula apresenta naquele local específico. (MCKINNON, 2004)

A partir da decomposição do *Fingerprint* do complexo, verifica-se que os contatos $\text{H}\cdots\text{H}$ e $\text{Br}\cdots\text{H}$ são os que mais contribuem na estrutura, de modo a ser observado todos os valores de contribuição na Tabela 5.4 e os gráficos na Figura 5.10.

Tabela 5.4. Contribuições referentes as interações intermoleculares do complexo $[\text{CuBr}_2(\text{B}_6\text{Bh})]$.

Interação	Contribuição (%)
$\text{H}\cdots\text{H}$	35,1
$\text{Br}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{Br}$	32,8
$\text{C}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{C}$	9,9
$\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$	7,6
$\text{N}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{N}$	2,2

Figura 5.10. *Fingerprint* da superfície de Hirshfeld do complexo $[\text{CuBr}_2(\text{B}_6\text{Bh})]$.



5.5 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Nos espectros obtidos é possível observar as frequências de vibração das ligações de acordo com a absorção no infravermelho, aprimorando as informações estruturais das moléculas como o ligante e o complexo sintetizados, na faixa de número de onda entre $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$. Comparando os dois espectros verifica-se a diferença devido a complexação e assim frequências são alteradas devido novas e diferentes interações.

Tabela 5.5. Frequências de estiramento e dobramento dos modos seleccionados para ligante B_6Bh e complexo $[\text{CuBr}_2(\text{B}_6\text{Bh})]$.

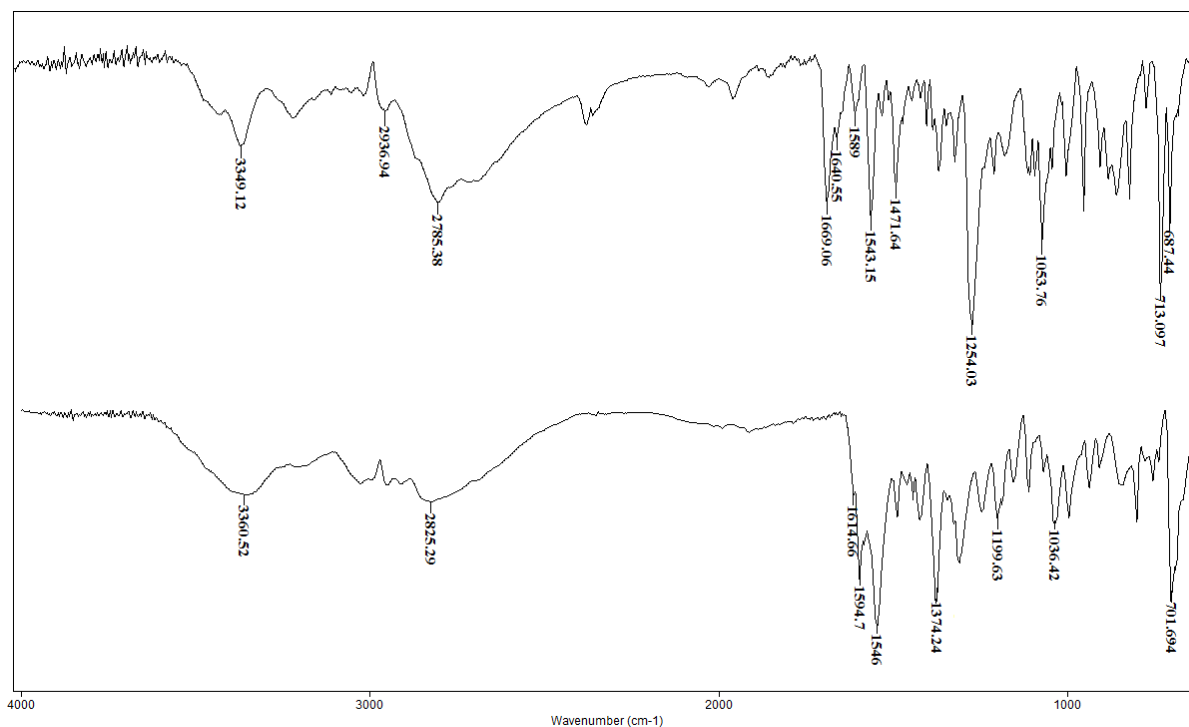
Vibração	Número de onda (cm^{-1}) Ligante	Número de onda (cm^{-1}) Complexo
$\nu(\text{O-H})$	3349	3361
$\nu(\text{C-H})$	2937	-----
$\nu(\text{N-H})$	2785	2825
$\nu(\text{C=O})$	1669	-----
$\nu(\text{C=N}_{\text{imina}})$	1641	1615
$\nu(\text{C=N}_{\text{py}})$	1589	1595
$\nu(\text{C=C})$	1543	1546
$\nu(\text{C-O})$	1254	1200
$\nu(\text{N-N})$	1054	1036
$\delta(\text{py})$	713	702

Devido a ligação do átomo de cobre com o átomo nitrogênio do ligante (Cu1-N2), o $\nu(\text{C}=\text{N}_{\text{imina}})$ apresenta uma diferença de 26 cm^{-1} comparando os dois espectros (Figura 5.11), o número de onda diminui no espectro do complexo metálico. Esse efeito acontece devido a menor energia da ligação e assim a frequência aumenta e o número de onda diminui, diretamente proporcional a energia.

O $\nu(\text{C}-\text{O})$ é deslocado de 1254 cm^{-1} para 1200 cm^{-1} , evidenciando a coordenação do átomo de oxigênio com o átomo de cobre, acarretando essa diferença nos números de onda apresentados. No espectro do ligante é visto o $\nu(\text{C}=\text{O})$ em 1669 cm^{-1} e não é observado no espectro do complexo, indicando assim a coordenação deste grupo com o centro metálico (TIAGO, 2015).

A análise espectroscopia na região do infravermelho indica que a hidrazona se coordena com o metal através do sistema quelato *ONO*, reafirmando as conclusões do método de difração de raios X de monocristal e colaborando com novos dados.

Figura 5.11. Espectrograma de FT-IR do ligante **B₆Bh** acima e complexo **[CuBr₂(B₆Bh)]** abaixo.



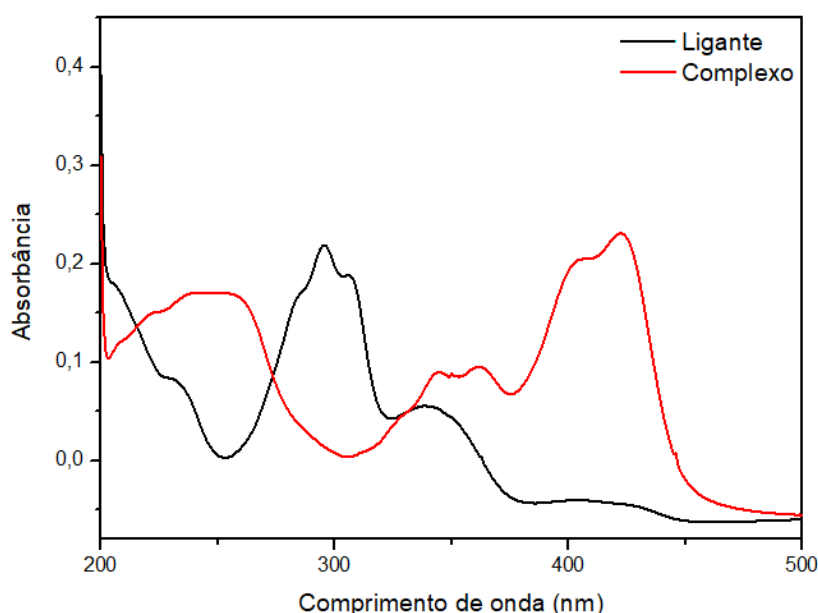
5.6 Espectroscopia Eletrônica de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível

Os espectros de absorção molecular na região do UV-Vis abordam o ligante e complexo utilizando concentrações distintas de $2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ para observar diferentes transições eletrônicas, utilizando em ambas o MeOH como solvente.

São observadas bandas de transição eletrônica relativas ao ligante como $\pi \rightarrow \pi^*$ devido ao grupo cromóforo C=C presente no anel aromático e $n \rightarrow \pi^*$ o grupo C=O com bandas de 285-306 nm e 341 nm, respectivamente.

No complexo as bandas de 344 e 362 nm representam a transição eletrônica $\pi \rightarrow \pi^*$, enquanto a banda 402 nm representa a transição $n \rightarrow \pi^*$ que sofreram deslocamento batocrômico quando comparadas com o ligante devido a complexação. Na Figura 5.12 é possível também observar em 422 nm o comprimento de onda que indica a transferência de carga ligante metal, em que o oxigênio e nitrogênio doam carga para o metal, do orbital π dos átomos para o d do metal, no caso o cobre (AMOLEGEBE, 2015).

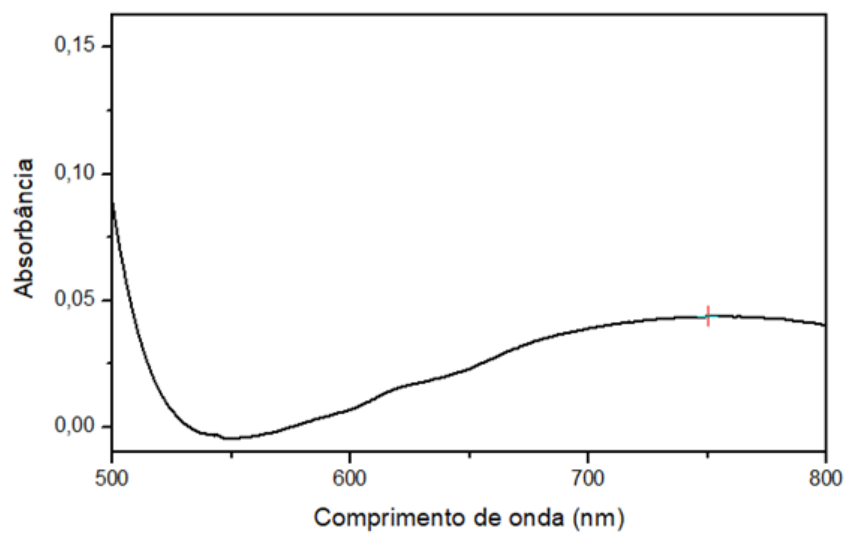
Figura 5.12. Espectros de absorção molecular na região do UV-Vis para ligante **B₆Bh** e complexo **[CuBr₂(B₆Bh)]** no solvente MeOH, concentração de $2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



Na Figura 5.12. é possível observar em 750 nm o pico da transição d-d que ocorre no complexo devido a radiação absorvida pelo o cobre, o metal de transição presente na estrutura. A transição d-d é proibida por Laporte em complexos centrossimétricos e em complexos octaédricos, apesar de ser proibida, a transição acaba sendo relaxada devido ao desaparecimento do centro de inversão e assim a banda aparece no espectro. Devido a

absortividade molar ser menor, a concentração da segunda solução para análise foi maior em comparação com as primeiras soluções do primeiro espectro.

Figura 5.13. Espectro de absorção molecular na região do UV-Vis do complexo $[\text{CuBr}_2(\text{B}_6\text{Bh})]$ no solvente MeOH, concentração de $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.



6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

6. Conclusões e Perspectivas

De acordo com os objetivos propostos nesse Trabalho de Conclusão de Curso, foi possível a síntese e elucidação de um complexo inédito de cobre(II) com um ligante hidrazona derivado da vitamina B₆.

Com base nas técnicas de análises realizadas para o complexo, principalmente a difração de raios-X de monocristal, foi capaz de refinar e elucidar a estrutura inédita do composto **[CuBr₂(B₆Bh)]**, e assim conhecer e analisar os comprimentos e ângulos de ligação, que juntamente a esses dados forneceu também informações sobre o retículo cristalino, interações intra e intermoleculares, bem como $\pi\cdots\pi$ *stacking*. Também foi possível através dos dados coletados, estudar as interações intermoleculares pela análise da superfície de Hirshfeld do arranjo cristalino do complexo sintetizado.

Com a técnica de espectroscopia vibracional no infravermelho observou-se as frequências vibracionais de ligações que confirmam a estrutura do ligante e os sítios em que ocorre a coordenação com o átomo de cobre. Comparando os espectros do ligante e do complexo, há as indicações da complexação e nota-se a diferença nos números de onda de certas ligações onde o metal foi coordenado. A espectroscopia no ultravioleta-visível teve o caráter de se observar as faixas de energia de transições eletrônicas, bem como do ligante e do complexo metálico.

Para complementar as informações e certificar a formação do complexo, foi feita análise elementar e o ponto de fusão para aferir a porcentagem de elementos como carbono, hidrogênio e nitrogênio e a pureza dos compostos, respectivamente.

A partir das análises citadas foi possível a elucidação estrutural do complexo **[CuBr₂(B₆Bh)]** e sua comparação com o ligante **B₆Bh**, previamente elucidado.

O complexo caracterizado neste trabalho poderá ser utilizado futuramente como base para a síntese de novos complexos e em estudos biológicos, de modo a desenvolver novos compostos com promissor potencial farmacológico.

7. REFERÊNCIAS

7. Referências

- Addison, A. W., Rao, T. N., Reedijk, J., van Rijn, J., & Verschoor, G. C.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, **1984**, (7), 1349–1356.
- Amolegbe, S. A.; Adewuyi, S.; Akinremi, C. A.; Adediji, J. F.; Lawal, A.; Atayese, A. O.; Obaleye, J. A. *Arabian Journal of Chemistry*, **2015**, 8(5), 742–747.
- Annaraj, B.; Neelakantan, M.A., *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2015**, 102, 1-8.
- Back, D. F.; Ballin, M. A.; de Oliveira, G. M.; *Journal of Molecular Structure*, **2009**, 935(1-3), 151–155.
- Beraldo, H.; Gambino, D.; *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **2004**, 4(1), 31–39.
- Brammer, L.; Bruton, E. A.; Sherwood, P. *Crystal Growth & Design*, **2001**, 1(4), 277–290.
- Casas, J. S.; Couce, M. D.; Sordo, J.; *Coordination Chemistry Reviews*, **2012**, 256(23-24), 3036–3062.
- Cockcraft, J.K.; Clickable Space Group P21/c 2018, *Course Index*, Disponível em: <<http://pd.chem.ucl.ac.uk/pdnn/symm3/sg14a1.htm>>, Acesso em 11 de mai de 2020.
- Cohen, S. M.; *Current Opinion in Chem. Bio.* 11(2), **2007**, 115-120.
- Da Silva, C. M.; da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; de Resende, M. A.; Martins, C. V. B.; de Fátima, Â.; *Journal of Advanced Research*, **2011**, 2(1), 1–8.
- Gatto, C.; Miguel, P.M.; Almeida, C.A.; Santiago, P.H.O.; Paier, C.R.K.; Pessoa, C., *Transition Metal Chemistry*, **2017**, 42, 503-508.
- Ghosh, S.; *Bioorganic Chemistry*, **2019**, 102925.
- Hosmane, N. S.; *Advanced Inorganic Chemistry*, **2017**, 225–249.
- Jevtovic, V.; *International Journal of Cancer Research*; **2014**, 3(1), 1-5.
- Jevtovic, V.; *International Journal of Innovative Science, Engineering & Technology*, 2015, 2, ISSN 2348 – 7968.
- Liu, X.; Hamon, J.-R.; *Coordination Chemistry Reviews*, **2019**, 389, 94–118.
- Marzano, C.; M. Pellei; F. Tisato; C. Santini; *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **2009**, 9, 185-211.

- McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Mitchell, A. S.; *Acta Crystallographica Section B Structural Science*, **2004**, 60(6), 627–668
- Metzler, D. E.; Snell, E. E.; *Journal of the American Chemical Society*, **1952**, 74(4), 979–983.
- Mezey, R.; Máthé, I., Shova, S.; Grecu, M-N.; Roşu, T.; *Polyhedron*, **2015** 102, 684–692.
- Mooney, S., Hellmann, H.; *Phytochemistry*, **2010**, 71(5-6), 495–501.
- Ronconi, L.; Sadler, P. J.; *Coordination Chemistry Reviews*, **2007**, 251, 1633–1648.
- Roy, S.; Mitra, P.; Patra, A. K. *Inorganica Chimica Acta*, **2011**, 370(1), 247–253.
- Shebl, M.; *Journal of Molecular Structure*, **2017**, 1128, 79–93.
- Spackman, M. A.; Jayatilaka, D.; *CrystEngComm*, **2009**, 11(1), 19-32.
- Tiago, F. S.; Santiago, P. H. O.; Amaral, M. M. P.; Martins, J. B. L.; Gatto, C. C. *Journal of Coordination Chemistry*, **2015**, 69(2), 330–342.
- Vidovic, D.; Radulovic, A.; Jevtovic, V.; *Polyhedron*, **2011**, 30(1), 16–21.
- VSEPR theory, In: *Wikipédia*. Disponível em:
<https://en.wikipedia.org/wiki/VSEPR_theory#AXE_method>. Acesso em: 8 de dez de 2019.