



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA INDUSTRIAL

DANIEL LIMA ALVES

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE COBRE(II)
CONTENDO HIDRAZIDAS ALIFÁTICAS E 1,10 – FENANTROLINA**

UBERLÂNDIA – MG

2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA INDUSTRIAL

DANIEL LIMA ALVES

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE COBRE(II)
CONTENDO HIDRAZIDAS ALIFÁTICAS E 1,10 – FENANTROLINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Química Industrial, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, como exigência para a obtenção do título de Bacharel em Química Industrial.

Orientador: Prof. Dr. Wendell Guerra

Coorientadora: Dr^a. Luana Munique Sousa Ramos

UBERLÂNDIA – MG

2022

DANIEL LIMA ALVES

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE COBRE(II)
CONTENDO HIDRAZIDAS ALIFÁTICAS E 1,10 – FENANTROLINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Química Industrial, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, como exigência para a obtenção do título de Bacharel em Química Industrial.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Wendell Guerra (Orientador)
Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Prof^a. Dr^a. Carolina Gonçalves Oliveira
Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Me. Raphael Tristão Cruvinel Silva
Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Uberlândia, 01 de abril de 2022

*Dedico este trabalho a minha mãe, Andréa,
por todo amor, carinho e
apoio incondicional em todos os momentos da minha vida. Amo você.*

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, Andréa, por ser minha melhor amiga, por me aceitar e sempre me apoiar nos meus projetos de vida.

A minha avó Aparecida e minha tia Adriana, pelo amor incondicional, por me apoiarem e me colocarem em suas orações. Ao meu avô, Adirce, por acreditar em mim. Vocês foram fundamentais para que tudo isso fosse possível. Amo vocês.

Ao Gabriel, por sua amizade e por trazer conforto aos dias de angústia. Sou grato a cada momento que passamos juntos, todos são especiais e únicos.

Ao meu pai Antônio Marcos e minha avó Ana, pelo amor, carinho e preocupação. Ao meu tio, Benilton, *in memorium*, por sempre me animar e confiar que eu seria capaz de chegar até aqui.

As minhas amigas, Déborah, Gabrielly, Isabella, Letícia e Maria, agradeço pelas nossas conversas e por todos os momentos incríveis que experimentamos durante essa fase tão importante de nossas vidas. Muito obrigado, meninas.

A minha amiga e coorientadora, Luana, pela sua paciência, confiança e por dedicar parte do seu tempo em me mostrar as belezas da ciência. Serei eternamente grato por tudo que fez por mim!

Ao Raul e a Hellen pela amizade, boas conversas e por me ajudar a compor o melhor trio de professores de Química de Uberlândia.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Wendell Guerra, pela oportunidade e orientação.

Aos parceiros e amigos do LasFar, em especial, a Ana Clara, Flávia, Milena e Raphael pelos bons momentos compartilhados.

A Carolina, Raphael e Welington por aceitarem compor a banca examinadora deste trabalho.

Ao professor Pedro Paulo Corbi pelas análises de espectrometria de massas.

Aos professores do Instituto de Química, em especial, Carolina, Gustavo, Renata, Sidnei e Welington.

Ao secretário, Hugo Rocha, por sempre me auxiliar e pela atenção em resolver as pendências durante o curso.

Ao Grupo de Pesquisa em Materiais Inorgânicos do Triângulo (GMIT).

A Universidade Federal de Uberlândia pelo auxílio prestado.

“Não há saber mais ou saber menos: há saberes diferentes”

Paulo Freire

RESUMO

O presente trabalho descreve o preparo de novos complexos de Cu^{II} contendo hidrazidas alifáticas e 1,10 – fenantrolina para posterior avaliação do potencial antitumoral das moléculas sintetizadas. Os complexos ternários do tipo $[\text{Cu}(\text{N-O})(\text{N-N})(\text{NO}_3)_2]$, onde N-O = octanohidrazida (octh), decanohidrazida (dech), dodecanohidrazida (dodh) e N-N = 1,10 – fenantrolina foram sintetizados na proporção 1:1:1 utilizando como precursor o sal nitrato de cobre(II) triidratado. Os compostos obtidos foram caracterizados por análise elementar e condutimétrica, bem como, por espectroscopia no UV – Vis (estado sólido e em solução), no infravermelho (IV) e espectrometria de massas em alta resolução. As análises de CHN estão de acordo com as estruturas propostas e inferem que os complexos estão com um alto grau de pureza. Os valores de condutividade molar indicam que em solução os complexos são eletrólitos do tipo 2:1 em conformidade com as estruturas propostas. Em solução, bandas na região do UV – Vis referentes as transições intraligantes apareceram deslocadas em relação aos ligantes livres indicando coordenação metálica. Adicionalmente, uma banda d-d atribuída ao íon Cu^{II} foi observada no estado sólido e em solução na região compreendida entre 600 e 800 nm. Os espectros de infravermelho corroboram que as hidrazidas estão coordenadas de modo bidentado ao centro metálico e que o íon nitrato participa da esfera de coordenação do complexo. Os espectros de massas dos compostos contribuem para a proposta estrutural das moléculas sintetizadas. O potencial antitumoral dos complexos propostos neste trabalho será ainda avaliado e relatado em publicações futuras.

Palavras chave: Cobre(II). Complexos de Cobre(II). Hidrazidas alifáticas. 1,10 – fenantrolina.

ABSTRACT

The present work describes the preparation of new Cu^{II} complexes containing aliphatic hydrazides and 1,10 – phenanthroline for further evaluation of the antitumor potential of the synthesized molecules. The ternary complexes of the type [Cu(N–O)(N–N)(NO₃)₂], where N–O = octanohydrazide (octh), decanohydrazide (dech), dodecanohydrazide (dodh) and N–N = 1,10 – phenanthroline were synthesized in a 1:1:1 ratio using the trihydrated copper(II) nitrate salt as precursor. The compounds obtained were characterized by elemental and conductimetric analysis, as well as by UV – Vis spectroscopy (solid state and in solution), infrared (IR) and mass spectrometry. CHN analyzes are in agreement with the proposed structures and infer that the complexes have a high degree of purity. The molar conductivity values indicate that in solution the complexes are 2:1 electrolytes in accordance with the proposed structures. In solution, bands in the UV – Vis region referring to intraligand transitions appeared displaced in relation to the free ligands, indicating metallic coordination. Additionally, a d–d band attributed to the Cu^{II} ion was observed in the solid state and in solution in the region between 600 and 800 nm. The infrared spectra corroborate that the hydrazides are coordinated in a bidentate fashion to the metallic center and that the nitrate ion participates in the coordination sphere of the complex. The mass spectra of the compounds contribute to the structural proposal of the synthesized molecules. The antitumor potential of the complexes proposed in this work will be further evaluated and reported in future publications.

Keywords: Copper(II). Copper(II) complexes. Aliphatic hydrazides. 1,10 – phenanthroline.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo de ação da enzima anidrase carbônica.

Figura 2. Estrutura da cisplatina.

Figura 3. Mecanismo de ação da cisplatina.

Figura 4. Compostos de coordenação utilizados como fármacos.

Figura 5. Estrutura do complexo $[\text{Cu}(\text{HPCIH})\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$.

Figura 6. Estrutura do complexo de Cu^{II} contendo o ligante 4'-metilfenil-2,2':6',2'-terpiridina.

Figura 7. Geometria molecular admitida por complexos de Cu^{II} .

Figura 8. Estrutura do complexo $[\text{Cu}(\text{fen})_2]^{2+}$.

Figura 9. Estrutura das Casiopeínas[®] Cas II – gly e Cas III – ia.

Figura 10. Estrutura do complexo CBP – 01.

Figura 11. Estrutura da isoniazida.

Figura 12. Estrutura dos complexos de Cu^{II} contendo hidrazidas e 1,10 – fenantrolina.

Figura 13. Estrutura do complexo $[\text{Cu}(4 - \text{FH})(\text{fen})(\text{ClO}_4)_2]$.

Figura 14. Estrutura química dos ligantes empregados na síntese dos complexos.

Figura 15. Representação esquemática da rota sintética para obtenção do complexo **I**.

Figura 16. Estruturas propostas para os complexos de Cu^{II} relatados.

Figura 17. Esquema genérico da labilização dos íons nitrato coordenados em posição axial para compostos do tipo $[\text{Cu}(\text{N} - \text{O})(\text{N} - \text{N})(\text{NO}_3)_2]$.

Figura 18. Espectros de absorção para o complexo **I** e seus respectivos ligantes em solução 1×10^{-5} preparada em acetonitrila.

Figura 19. Diagrama de desdobramento dos orbitais *d* para o íon Cu^{II} sobre a influência de um campo ligante para diferentes geometrias.

Figura 20. Espectro de reflectância difusa para o complexo **I**.

Figura 21. Espectro de UV – Vis para o complexo **I** em solução $1 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ preparada utilizando acetonitrila.

Figura 22. Espectro de infravermelho do complexo **II** e dos respectivos ligantes expandidos na região entre 4000 – 3000 cm^{-1} .

Figura 23. Espectro de infravermelho do complexo **II** e dos respectivos ligantes expandidos na região entre 3500 – 3000 cm^{-1} .

Figura 24. Espectro de infravermelho do complexo **II** e dos respectivos ligantes expandidos na região entre 1700 – 1500 cm^{-1} .

Figura 25. Espectro de infravermelho do complexo **II** expandido na região entre 2000 – 1000 cm^{-1} .

Figura 26. Espectro de massas para o complexo **I**.

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Dados referentes aos reagentes utilizados na síntese dos complexos relatados neste trabalho.

Tabela 2. Valores teóricos e experimentais obtidos via análise elementar para os complexos de Cu^{II}.

Tabela 3. Valores de condutividade molar propostos por Geary e Velho para diferentes eletrólitos em solução preparada com acetonitrila.

Tabela 4. Dados de condutividade molar para as soluções dos complexos de Cu^{II} em acetonitrila na concentração $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

Tabela 5. Valores de absorvidade molar ($\epsilon_{\text{máx}}$) e atribuição das bandas observadas ($\lambda_{\text{máx}}$) para os complexos sintetizados e seus respectivos ligantes livres.

Tabela 6. Valores de m/z teórico e experimental obtidos para os complexos carregados observados nos espectros de massas dos compostos **I – III**.

ABREVIATURA E SIGLAS

ADN = Ácido desoxirribonucleico

fen = 1,10 – fenantrolina

bta = 4,4,4 – trifluoro – 1 – fenil – 1,3 – butanodiona

btc = 4 – clorofenil – 4,4,4 – trifluoro – 1,3 – butanodiona

EROs = Espécies reativas de oxigênio

IC₅₀ = Concentração necessária para inibir 50% das células tumorais

MeOH = Metanol

ACN = Acetonitrila

MM = Massa Molar (g mol⁻¹)

octh = Octanohidrazida

dech = Decanohidrazida

dodh = Dodecanohidrazida

UV – Vis = Ultravioleta – Visível

λ = Comprimento de onda

ϵ = Coeficiente de extinção molar

A = Absorbância

IL = Intraligante

IV = Infravermelho

Sumário

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Química Bioinorgânica	1
1.2. Potenciais Metalofármacos	4
1.3. Cobre	5
1.4. Complexos de Cu ^{II} como potenciais agentes farmacológicos	7
2. OBJETIVOS	10
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	11
3.1. Materiais e Reagentes	11
3.2. Síntese dos Complexos.....	12
3.3. Métodos Instrumentais.....	13
3.3.1. Análise Elementar (CHN)	13
3.3.2. Análise Condutimétrica.....	14
3.3.3. Espectroscopia de absorção na região do UV – Vis e Reflectância Difusa	14
3.3.4. Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho (IV)	14
3.3.5. Espectrometria de massas em alta resolução com ionização por <i>electrospray</i>	14
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	15
4.1. Análise Elementar (CHN)	15
4.2. Análise Condutimétrica.....	16
4.3. Espectroscopia de absorção na região do UV – Vis e Reflectância Difusa	17
4.4. Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho (IV)	21
4.5. Espectrometria de massas em alta resolução com ionização por <i>electrospray</i>	24
5. CONCLUSÃO.....	26
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
7. ANEXO.....	33

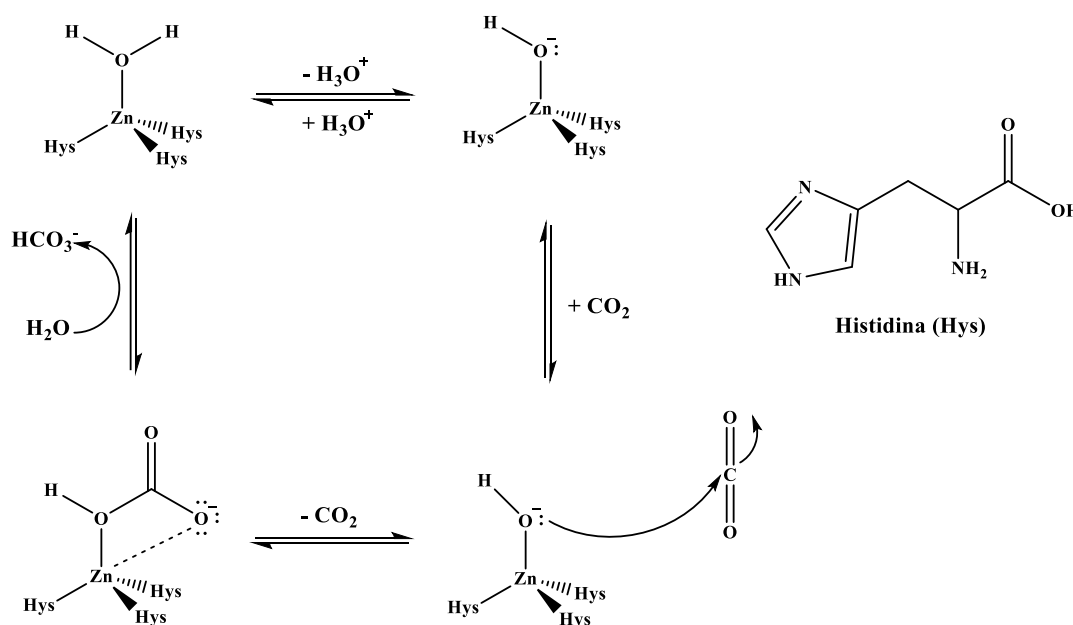
1. INTRODUÇÃO

1.1. Química Bioinorgânica

A química bioinorgânica é a subárea da química responsável pelos estudos voltados a compreensão do desempenho biológico dos metais. Destaca – se que as duas vertentes deste campo de pesquisa possuem relevância, sendo elas, a compreensão das atividades fisiológicas associadas aos elementos metálicos presentes naturalmente nos seres vivos, bem como, o desenvolvimento de metalofármacos como fonte de tratamento para diversos tipos de enfermidades (KAIM, SCHWEDERSKI, KLEIN, 2013).

Diversos íons metálicos estão presentes no corpo humano, dentre os quais, podemos citar os íons Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} e Zn^{2+} que são fundamentais em diversas atividades fisiológicas contribuindo para a garantia da homeostase do organismo (KAIM, SCHWEDERSKI, KLEIN, 2013). Como exemplo, pode – se citar o zinco, que está presente na anidrase carbônica, uma metaloproteína responsável por catalisar a conversão do dióxido de carbono (CO_2) formado nos processos oxidativos das células em íons bicarbonato (HCO_3^-). A conversão de dióxido de carbono em bicarbonato é importante porque a espécie aniônica é eliminada do organismo mais facilmente quando comparada com o gás diatômico supracitado. Além disso, a enzima anidrase carbônica está associada ao sistema tampão bicarbonato/ácido carbônico que é de suma importância para a vida humana, pois controla o pH sanguíneo (LINDSKOG, 1997). Dentro deste contexto, destaca – se que a presença do metal de transição, atuando como cofator, é fundamental para que a enzima exerça sua atividade catalítica de forma correta, conforme o mecanismo de ação apresentado na Figura 1.

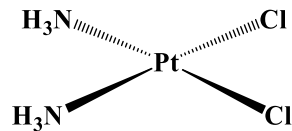
Figura 1. Mecanismo de ação da enzima anidrase carbônica.



Fonte: O autor

Além da importância natural de íons metálicos para a manutenção da vida, é importante destacar a presença destes na síntese de metalofármacos amplamente empregados na clínica médica. Neste aspecto, com a consolidação da cisplatina (Figura 2) como fármaco antitumoral, surge o interesse no desenvolvimento de novos compostos de coordenação como possíveis agentes farmacológicos (SANTINI et.al., 2013; MEDICI et al., 2015; PAIXÃO et.al., 2017; POLLONI et.al., 2019).

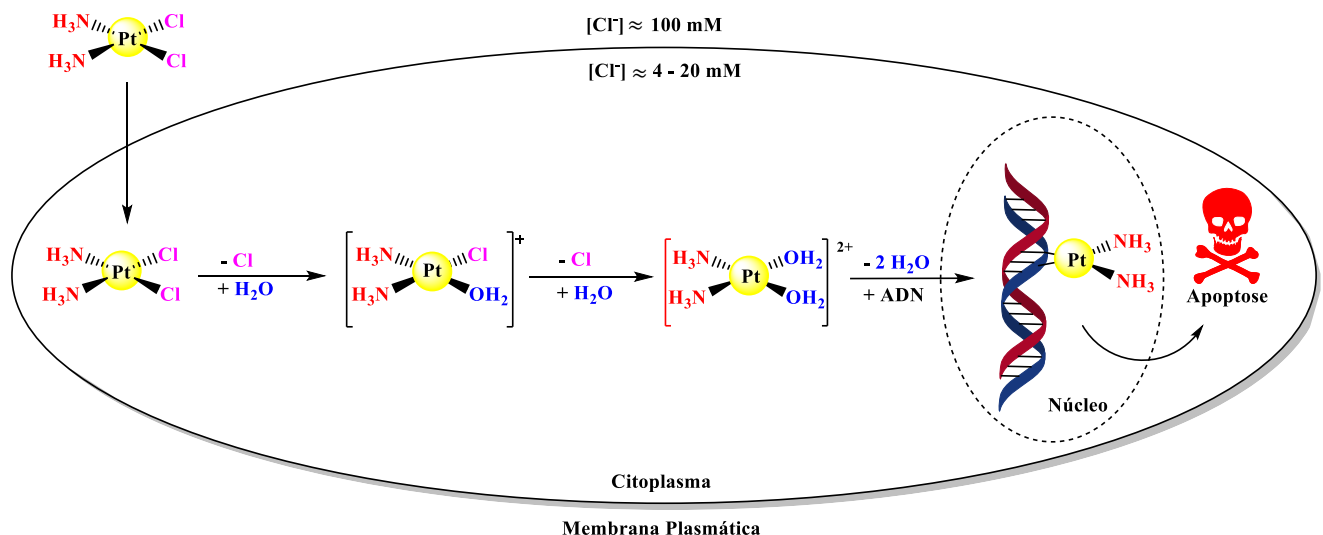
Figura 2. Estrutura da Cisplatina.



Fonte: O autor

A cisplatina é um fármaco administrado via intravenosa com excesso de íons cloreto que garantem a manutenção da estrutura molecular do fármaco até que ele chegue à célula. Ao entrar no meio celular, a concentração de íons cloreto diminui e a molécula sofre processos de substituição dos ligantes clorido pelos ligantes aqua, formando principalmente a espécie *cis* – $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ que interage com a biomolécula de ADN se ligando as bases guanina ou adenina, após substituição da água pelos nitrogênios das bases supracitadas. A formação do adulto $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{ADN})]$ contribui para a parada da divisão celular que leva a morte celular programada, também chamada de apoptose (BERALDO, 2005; NEVES; VARGAS, 2011). O mecanismo de ação da cisplatina pode ser observado na Figura 3.

Figura 3. Mecanismo de ação da cisplatina.

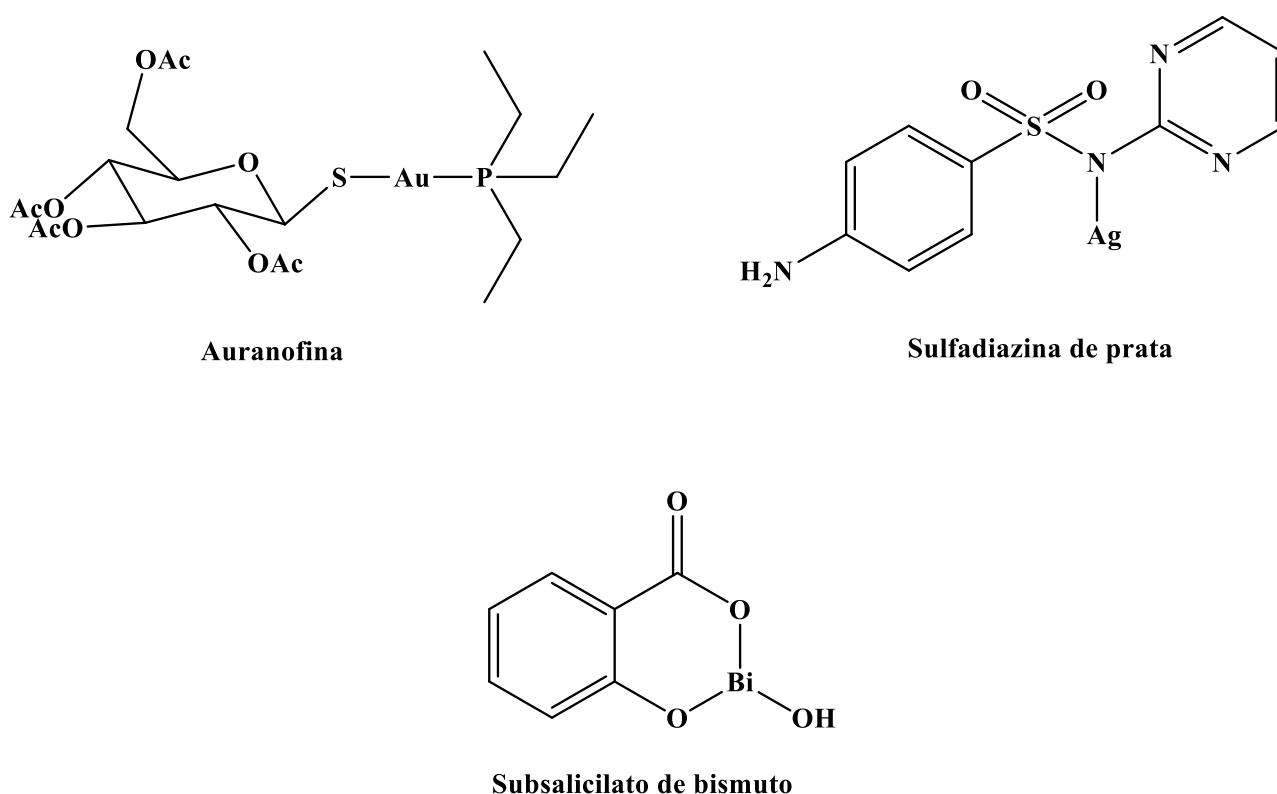


Fonte: O autor

Ressalta – se ainda que apesar da eficácia da cisplatina no tratamento de diversos tipos de câncer, como os de ovário, testículo e pescoço, o desenho de novas estruturas não se limitou apenas no uso da platina como centro metálico, destacando – se também elementos como o paládio, rutênio, prata, bismuto, níquel, cobre, entre outros (MEDICI et.al., 2015; OLIVEIRA et.al., 2019; POLLONI et.al., 2019; SOUSA et.al, 2020).

Alternativamente, não só o câncer é objeto de estudo dos pesquisadores em química bioinorgânica. A síntese, elucidação estrutural e estudos dos mecanismos de ação de novos compostos de coordenação estendem – se a outras enfermidades. Por exemplo, destaca – se a utilização de complexos de ouro, prata e bismuto como antiarreumáticos, como antibióticos no tratamento de infecções da pele decorrentes de queimaduras e de úlceras pépticas causadas por *H. pylori*, respectivamente (COHEN, 2007; ROCHA et.al, 2011) (Figura 4).

Figura 4. Compostos de coordenação utilizados como fármacos.

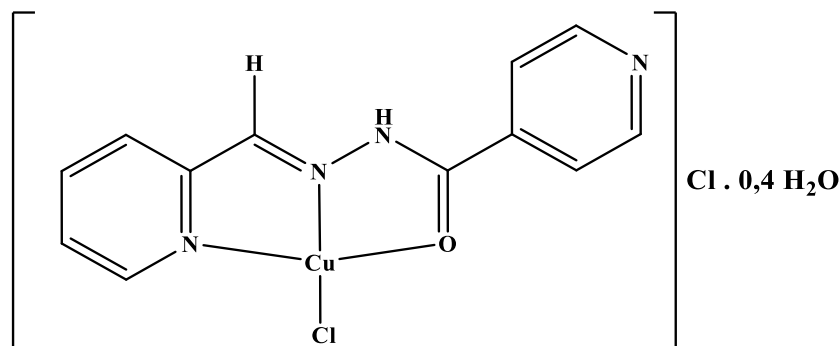


Fonte: O autor

Diversos estudos são relatados com ênfase na obtenção de novos antibacterianos, antiinflamatórios e antimaláricos (CABANTCHIK et al., 1996; DIAS et al., 2006; MEDICI et.al., 2015). Como exemplo, pode – se citar um complexo de Cu^{II} sintetizado por Firmino e colaboradores em que os estudos de citotoxicidade indicam que o composto apresentado na Figura 5 é um potencial agente de combate à tuberculose, uma vez que exibiu menor valor de concentração inibitória mínima (IC₅₀ = 0,85 µM) frente a *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294, quando comparado a

isoniazida ($IC_{50} = 2,27 \mu M$), fármaco de referência para tratamento da doença (FIRMINO et.al., 2016).

Figura 5. Estrutura do complexo $[Cu(HPCIH)Cl]Cl \cdot 0,4H_2O$.



Fonte: O autor

Neste aspecto, enfatiza – se que a química bioinorgânica possibilita a síntese e elucidação estrutural de compostos de coordenação para a obtenção de potenciais metalofármacos que podem contribuir para o tratamento de diversos tipos de enfermidades.

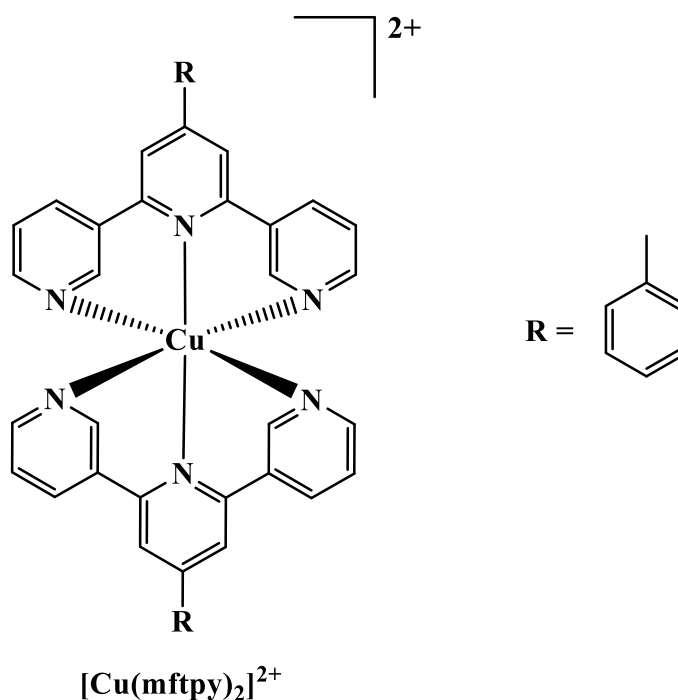
1.2. Potenciais Metalofármacos

Como discorrido até aqui, a síntese de compostos de coordenação se tornou muito promissora para a obtenção de novos agentes farmacológicos. O sucesso dos estudos envolvendo complexos metálicos se relaciona ao fato de que diferente de moléculas puramente orgânicas, os metais apresentam propriedades químicas interessantes e inerentes que podem contribuir no desenvolvimento de novas substâncias mais ativas e seguras (KAIM, SCHWEDERSKI, KLEIN, 2013). Mais especificamente, os metais apresentam particularidades como: facilidade de variação no número de oxidação, são ácidos de Lewis podendo formar adutos, assumem variados números de coordenação e geometria, bem como permitem a diversidade do tipo de ligante.

As características supracitadas corroboram com o planejamento estratégico de fármacos, uma vez que a versatilidade química de íons metálicos amplia os alvos biológicos devido à possibilidade de interação com biomoléculas, bem como a possibilidade de atuarem como elementos carreadores. Destaca – se que moléculas biológicas possuem estruturas compostas por elementos como oxigênio, nitrogênio e enxofre que podem atuar como potenciais ligantes para um centro metálico e assim, o planejamento de novos fármacos inorgânicos é interessante, uma vez que essas interações podem ser importantes para a atividade citotóxica dos complexos (BERALDO, 2005; NEVES; VARGAS, 2011).

Como exemplo, pode – se citar um complexo de Cu^{II} contendo ligante 4'-metilfenil-2,2':6',2'-terpiridina (mftpy) (Figura 6) que inibe o crescimento de células carcinogênicas. O mecanismo de ação dessa molécula envolve a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) que leva a apoptose celular. Assim, a presença do cobre se faz importante, uma vez que a ocorrência das espécies reativas está associada a possibilidade de reações redox facilitada com a presença do metal de transição.

Figura 6. Estrutura do complexo de Cu^{II} contendo o ligante 4'-metilfenil-2,2':6',2'- terpiridina.



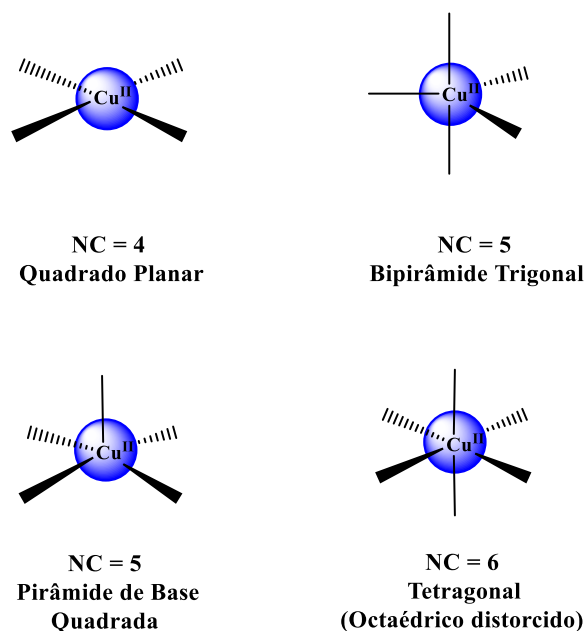
Fonte: O autor

1.3. Cobre

Classificado como um metal de transição dúctil e maleável, o cobre apresenta número atômico 29 e configuração eletrônica $[\text{Ar}]3d^{10}4s^1$. Ao formar compostos, esse metal pode ser encontrado nos estados de oxidação +1, +2 e +3, sendo o cátion divalente o mais comum. Em solução, a ocorrência de Cu^{I} é difícil devido a possibilidade de reação de desproporcionamento originando cobre metálico e íons Cu^{II} . Compostos de Cu^{III} são raros e relatados como fortes agentes oxidantes (TISATO et al., 2010; RODRIGUES, SILVA, GUERRA, 2012).

A respeito da química de coordenação do metal, o maior destaque é para complexos do cátion divalente, que pode formar adutos de variadas geometrias devido a sua configuração *d* incompleta que permite hibridizações (TISATO et al., 2010; SANTINI et al., 2014). Os arranjos moleculares mais comuns para o íon estão apresentados na Figura 7.

Figura 7. Geometria molecular admitida por complexos de Cu^{II} .



Fonte: O autor

Destaca – se ainda que a presença do elemento no organismo de seres aeróbios, incluindo humanos, é fundamental para o desempenho de diversas atividades fisiológicas. Nesse aspecto, pode – se citar, sua função como cofator de diversas enzimas, como superóxido dismutase, citocromo oxidase e lisil oxidase, bem como na síntese de ADN e sinalização celular (MARZANO et al., 2009; KAIM; SCHWEDERSKI; KLEIN, 2013; DENOYER et al., 2015; NDAGI; MHLONGO; SOLIMAN, 2017).

Com aspectos químicos e biológicos bem fundamentados, a síntese de compostos de coordenação contendo o cobre como centro metálico se tornou alvo de estudo de cientistas por todo o mundo. A versatilidade biológica, bem como, a possibilidade estrutural de diversas moléculas, deixa claro a possibilidade de novos fármacos a base desse elemento (OLIVEIRA, 2018; ALMEIDA, 2019; RAMOS, 2021).

Destaca – se ainda que apesar da sua importância para o organismo, o cobre em excesso no corpo pode causar enfermidades e danos ao sistema biológico, como as doenças de Wilson e Menkes, associadas ao acúmulo de cobre no fígado e mutação de um transportador de cobre, respectivamente (DANIEL et al., 2004). Além disso, a possibilidade de reações redox, facilitada em um meio complexo, como o organismo humano, pode gerar danos a biomoléculas importantes.

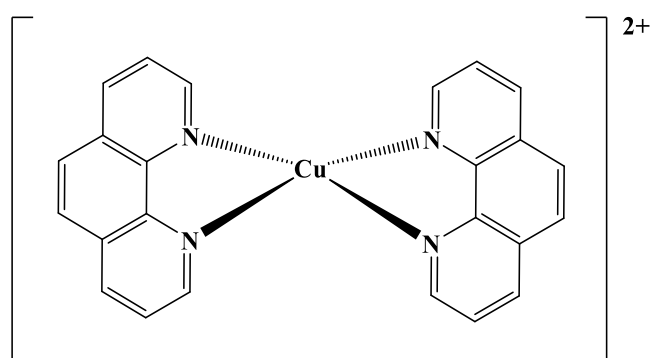
Assim, o planejamento estratégico de compostos de Cu^{II} deve ser feito com atenção na estabilidade e atuação dentro do organismo. Neste aspecto, a utilização de agentes quelantes na coordenação do centro metálico é interessante e pode contribuir com a obtenção de fármacos mais efetivos e seguros.

1.4. Complexos de Cu^{II} como potenciais agentes farmacológicos

A importância da síntese de novos fármacos é fundamental para manutenção e melhora na qualidade de vida. Como discutido no tópico anterior, estudos envolvendo compostos de Cu^{II} podem ser muito interessantes, uma vez que esse metal faz parte do metabolismo natural do corpo, bem como, permite uma variedade estrutural extensa (KAIM, SCHWEDERSKI, KLEIN, 2013; PAIXÃO, 2017).

Os estudos envolvendo o complexo [Cu(fen)₂]²⁺ (Figura 8) relatado por Sigman e colaboradores em 1979, despertaram o interesse no desenvolvimento de novos compostos de coordenação contendo ligantes nitrogenados. A descoberta da capacidade do complexo em clivar a fita de ADN por meio da formação das EROs abriu a possibilidade para o desenvolvimento de novos compostos de Cu^{II} com potencial atividade antitumoral (SIGMAN, et al., 1979).

Figura 8. Estrutura do complexo [Cu(fen)₂]²⁺.

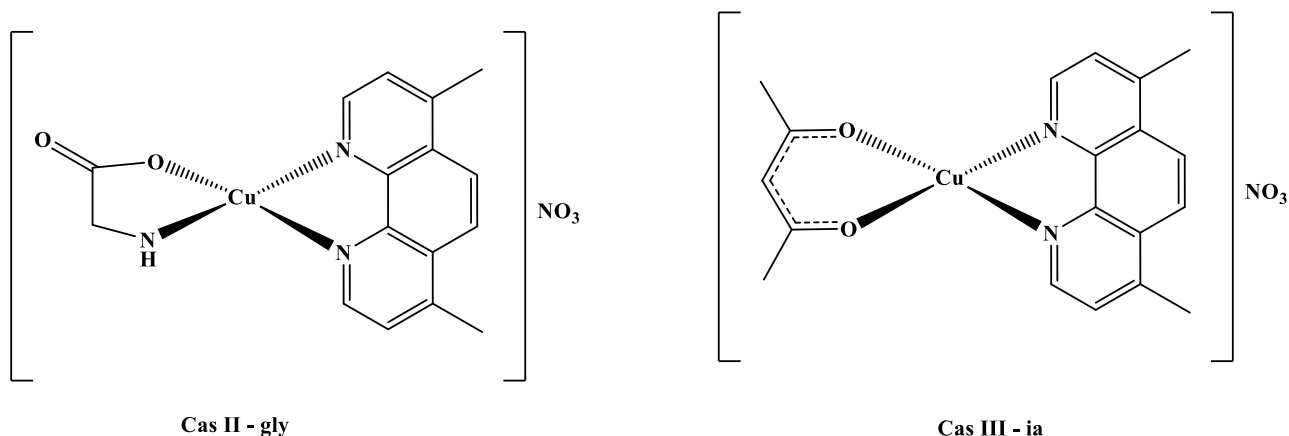


Fonte: O autor

Complexos de Cu^{II} contendo os mais variados tipos de ligantes vem sendo relatados na literatura e se mostram como promissores agentes farmacológicos. Como exemplo, Ruiz – Azuara e colaboradores dedicaram parte de seus estudos a uma classe de compostos com estrutura geral do tipo [Cu(N – N)(O – O)]NO₃ e [Cu(N – N)(N – O)]NO₃ onde N – N = ligante heterocíclico nitrogenado, O – O = acetilacetato ou salicilaldeído e N – O = aminoácido. O potencial biológico dos complexos relatados foi avaliado *in vitro* e *in vivo* e indicam atividade citotóxica com resultados promissores para a classe denominada de Casiopeínas[®] com valores de IC₅₀ entre 0,2 e 1,9 μM (KACHADOURIAN, et al., 2010; RUIZ-AZUARA, BRAVO-GÓMEZ, 2010; ESPINAL-ENRÍQUEZ et al., 2016; SERMENT-GUERRERO, et al., 2017).

Destaca – se dois compostos dessa classe, apresentados na Figura 9, em que os estudos indicam que ocorre a clivagem quando são geradas as espécies reativas de oxigênio (EROs) e danos ao ADN através do processo de intercalação.

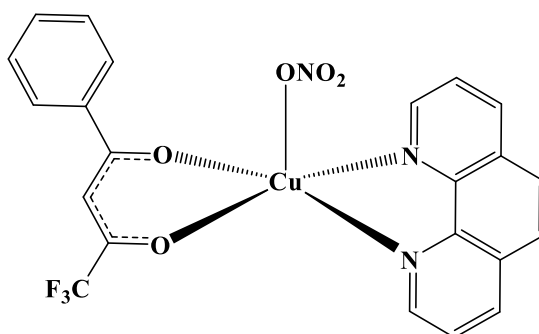
Figura 9. Estrutura das Casiopeínas® Cas II – gly e Cas III – ia.



Fonte: O autor

O complexo $[\text{Cu}(\text{bta})(\text{fen})\text{ClO}_4]$ (Figura 10) denominado de CBP – 01 exibiu boa atividade citotóxica frente a células das linhagens sarcoma 180 e C2C12, com IC_{50} de $7,4 \mu\text{M}$ e $26,4 \mu\text{M}$, respectivamente. O mecanismo de ação do complexo também envolve a formação de espécies reativas de oxigênio que levam a parada do ciclo celular e consequente apoptose (ALMEIDA, et al., 2015; POLLONI, et al., 2019).

Figura 10. Estrutura do complexo CBP – 01.

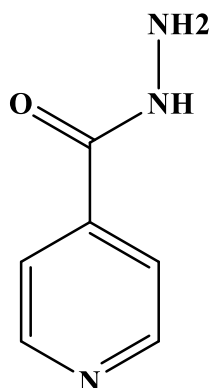


Fonte: O autor

Na tentativa de desenvolver compostos mais efetivos e seguros a utilização de ligantes com atividade biológica é interessante. Neste sentido, a síntese de complexos contendo hidrazidas pode contribuir para a descoberta de novos agentes farmacológicos. As hidrazidas são bases de Lewis com estrutura geral $\text{R} - \text{CO} - \text{NH} - \text{NH}_2$ e dados da literatura indicam que esses compostos podem atuar como potenciais agentes antifúngicos, antitumorais e tripanocida (ROLLAS, KÜÇÜKGÜZEL, 2007; NARANG, et al., 2012; BINGUL, 2016). O sucesso da isoniazida (Figura 11) no tratamento da

tuberculose também destaca a importância de se utilizar as referidas bases orgânicas no planejamento estratégico de metalofármacos.

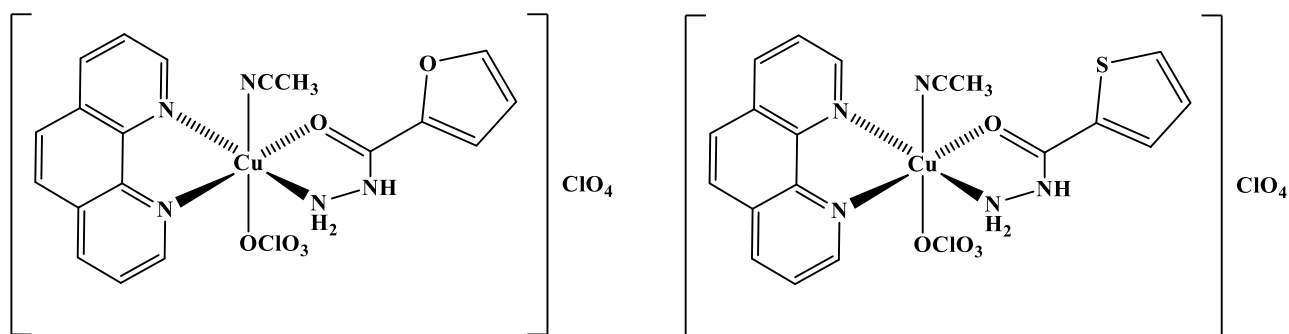
Figura 11. Estrutura da isoniazida.



Fonte: O autor

Uma série de complexos de Cu^{II} contendo hidrazidas e 1,10 – fenantrolina foi relatada por Silva e colaboradores, onde os estudos biológicos indicam essas moléculas como potenciais metalofármacos. Os ensaios frente a células do tipo K562 (leucemia mieloide crônica) destacam o sucesso de dois compostos (Figura 12) que exibiram interação com a biomolécula de ADN e valores de IC_{50} próximos de $2,0 \mu\text{M}$, em contrapartida ao valor de $3,4 \mu\text{M}$ obtido para o complexo $[\text{Cu}(\text{fen})_2]^{2+}$ utilizado como referência no estudo (SILVA et al., 2014).

Figura 12. Estrutura dos complexos de Cu^{II} contendo hidrazidas e 1,10 – fenantrolina.

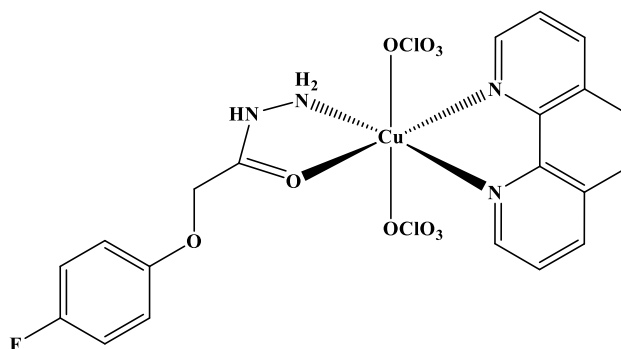


Fonte: O autor

Recentemente, nosso grupo de pesquisa desenvolveu um complexo ternário de Cu^{II} (Figura 13) do tipo $[\text{Cu}(\text{N} - \text{O})(\text{N} - \text{N})(\text{ClO}_4)_2]$, onde N,O = 4-fluoro-fenoxiacético-hidrazida e N,N = 1,10 – fenantrolina (fen) que exibiu interação com o ADN e boa atividade citotóxica frente a células tumorais K562, MDA – MB – 231 e MCF – 7, com IC_{50} de $1,8 \mu\text{M}$, $8,8 \mu\text{M}$ e $6,5 \mu\text{M}$, respectivamente. Os resultados obtidos indicam o composto como um promissor agente farmacológico uma vez que a

carboplatina, fármaco utilizado no tratamento de câncer, apresenta IC_{50} de $10 \mu\text{M}$ para a linhagem K562 e maior que $100 \mu\text{M}$ para as outras células em estudo (PAIXÃO, 2017).

Figura 13. Estrutura do complexo $[\text{Cu}(4\text{-FH})(\text{fen})(\text{ClO}_4)_2]$.



Fonte: O autor

Destaca – se que os ligantes hidrazidas relatados em estudos biológicos de complexos metálicos possuem estruturas majoritariamente aromáticas, uma vez que a planaridade dessas moléculas podem facilitar a interação com o ADN. Entretanto, os estudos envolvendo novos fármacos com moléculas alifáticas contribuem para estabelecer relações entre a estrutura e atividade dos compostos sintetizados, uma vez que a variação estrutural pode garantir melhor absorção, atividade citotóxica e interação com biomoléculas.

Feito essas observações, surgiu o interesse na síntese de complexos de Cu^{II} contendo bases heterocíclicas nitrogenadas e hidrazidas alifáticas para posterior avaliação da atividade biológica desses compostos. Destaca – se que na literatura não são reportadas estruturas como as propostas neste trabalho, portanto, a utilização desses ligantes possibilita uma nova série de estruturas com potencial farmacológico importante e que pode contribuir na busca de novos metalofármacos.

2. OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo sintetizar e caracterizar três novos compostos de coordenação de cobre(II) contendo hidrazidas alifáticas e 1,10 – fenantrolina. Especificamente, os objetivos alcançados foram:

- I) Sintetizar novos complexos de Cu^{II} contendo hidrazidas alifáticas e 1,10 – fenantrolina.
- II) Caracterizar os complexos sintetizados via análise elementar e condutimétrica, espectroscopia de absorção na região do UV – Vis, infravermelho e espectrometria de massas.

3. PARTE EXPERIMENTAL

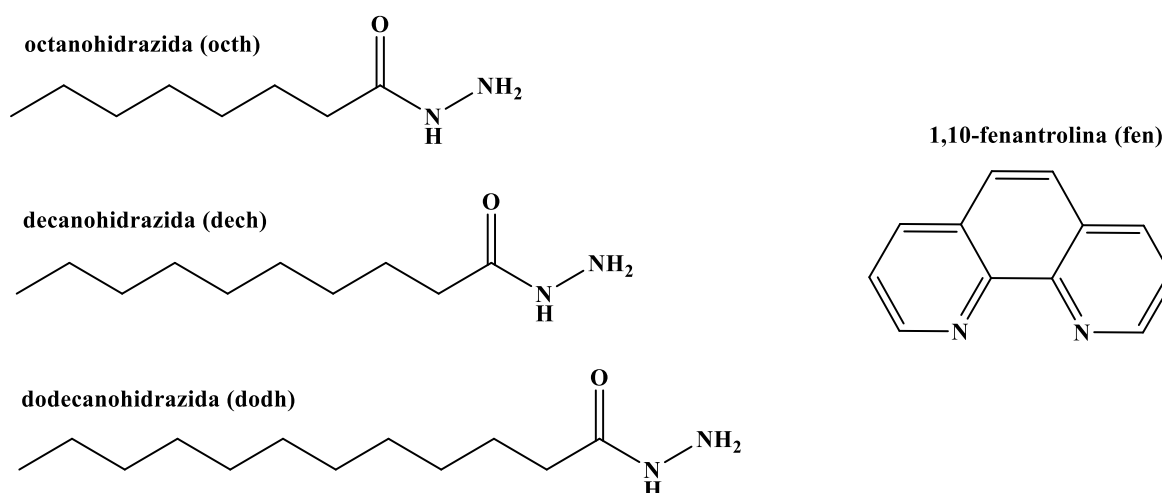
3.1. Materiais e Reagentes

O sal de cobre, bem como o ligante 1,10 – fenantrolina envolvidos na síntese dos compostos relatados neste trabalho foram adquiridos comercialmente da empresa Sigma – Aldrich e utilizados sem purificação prévia. As hidrazidas alifáticas foram sintetizadas e purificadas pelo grupo de pesquisa do Prof^o. Dr. Mauro Vieira de Almeida da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Os solventes empregados foram obtidos comercialmente dos fornecedores Sigma – Aldrich e Vetec, com grau de pureza analítico e utilizados sem tratamento prévio.

Tabela 1. Dados referentes aos reagentes utilizados na síntese dos complexos relatados neste trabalho.

Reagente	Fórmula Molecular	Massa Molar (g mol ⁻¹)	Fornecedor
Nitrato de cobre(II) triidratado	CuN ₂ O ₆ .3H ₂ O	241,60	Sigma – Adrich
Octanohidrazida	C ₈ H ₁₈ N ₂ O	158,24	Mauro Vieira (UFJF)
Decanohidrazida	C ₁₀ H ₂₂ N ₂ O	186,29	Mauro Vieira (UFJF)
Dodecanohidrazida	C ₁₂ H ₂₆ N ₂ O	214,35	Mauro Vieira (UFJF)
1,10 – Fenantrolina	C ₁₂ H ₈ N ₂	180,21	Sigma – Aldrich
Acetonitrila	CH ₃ CN	41,05	Sigma – Aldrich/Vetec
Metanol	CH ₃ OH	32,04	Sigma – Aldrich/Vetec

Figura 14. Estrutura química dos ligantes empregados na síntese dos complexos.

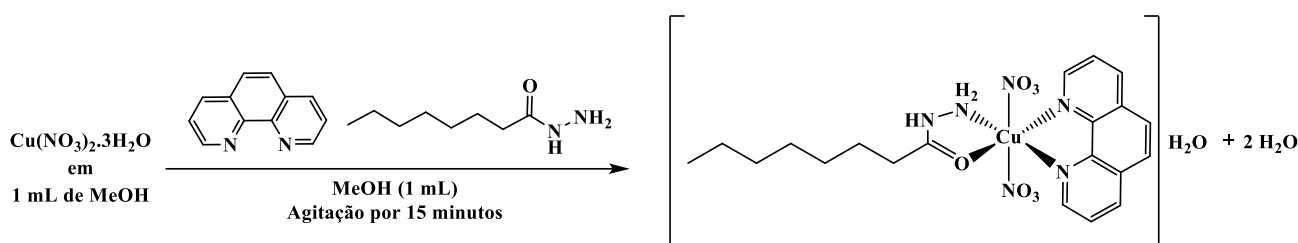


Fonte: O autor

3.2. Síntese dos Complexos

Os complexos de cobre(II) foram obtidos através da reação entre o $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0,125 mmol) dissolvido em 1,0 mL de metanol com os respectivos ligante hidrazida e 1,10 – fenantrolina (0,125 mmol) adicionados no estado sólido sobre a solução de íon metálico. Posteriormente, foram adicionados 1,0 mL de metanol e a reação prosseguiu em agitação por 15 minutos. Ao término da síntese a solução foi colocada em repouso para cristalização. A figura 15 representa a rota sintética para a obtenção do composto $[\text{Cu}(\text{octh})(\text{fen})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Figura 15. Representação esquemática da rota sintética para obtenção do complexo **I**



Fonte: O autor

Complexo I – $[\text{Cu}(\text{octh})(\text{fen})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$

MM (g mol^{-1}): 544,02. Rendimento: 63 %. Cor: Azul. Análise Elementar calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{CuN}_6\text{O}_8$: C, 44,16; H, 5,19; N, 15,45%. Encontrado: C, 44,10; H, 5,40; N, 15,29%. (+) – HRESIMS (Metanol), m/z 400,1319 $[\text{M} - 2\text{NO}_3^- - \text{H}^+]^+$, calculado para $[\text{CuC}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}]^+$ 400,1319. IV (ATR), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3427, 3286, 3214, 3165, 3122, 3065, 3039, 2970, 2944, 2916, 2850, 1646, 1609, 1582, 1545, 1523, 1493, 1467, 1443, 1432, 1406, 1283, 1143, 1123, 1109, 1079, 1055, 1041, 1025, 1004, 979, 965, 946, 907, 894, 876, 851, 828, 821, 802, 777, 753, 741, 720, 698, 650, 605, 543, 501, 433, 390, 345, 315, 295, 273, 254, 224. UV – Vis (ACN), $\lambda_{\text{máx}}$ (ϵ): 220 ($7,8 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$), 272 ($4,4 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$), 637 (estado sólido), 653 ($1,6 \times 10^1 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$). Λ_{M} (Acetonitrila) = $181,75 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

Complexo II – [Cu(dech)(fen)(NO₃)₂].H₂O

MM (g mol⁻¹): 572,08. Rendimento: 63 %. Cor: Azul. Análise Elementar calculado para C₂₂H₃₂CuN₆O₈: C, 46,19; H, 5,64; N, 14,69%. Encontrado: C, 46,32; H, 5,87; N, 14,59%. (+) – HRESIMS (Metanol), *m/z* 428,1634 [M – 2NO₃⁻ – H⁺]⁺, calculado para [CuC₂₂H₂₉N₄O]⁺ 428,1632 (Δ 0,47 ppm). IV (ATR), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3346, 3347, 3219, 3168, 3124, 3065, 3040, 2971, 2944, 2916, 2852, 1645, 1607, 1581, 1548, 1525, 1494, 1466, 1444, 1434, 1406, 1295, 1145, 1123, 1110, 1078, 1041, 980, 963, 944, 894, 873, 852, 830, 820, 781, 744, 722, 696, 652, 604, 544, 502, 457, 434, 405, 346, 279, 249. UV – Vis (ACN), $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$ (ε): 221 (6,8 × 10⁴ mol⁻¹ L cm⁻¹), 271 (3,8 × 10⁴ mol⁻¹ L cm⁻¹), 632 (estado sólido), 653 (1,1 × 10¹ mol⁻¹ L cm⁻¹). Λ_M(Acetonitrila) = 183,22 S cm² mol⁻¹.

Complexo III – [Cu(dodh)(fen)(NO₃)₂].2H₂O

MM (g mol⁻¹): 617,14. Rendimento: 65 %. Cor: Azul. Análise Elementar calculado para C₂₄H₃₈CuN₆O₉: C, 46,71; H, 6,04 N, 13,62%. Encontrado: C, 46,28; H, 6,11; N, 13,63%. (+) – HRESIMS (Metanol), *m/z* 456,1946 [M – 2NO₃⁻ – H⁺]⁺, calculado para [CuC₂₄H₃₃N₄O]⁺ 456,1945 (Δ 0,22 ppm). IV (ATR), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3422, 3358, 3223, 3171, 3062, 3033, 2971, 2944, 2915, 2848, 1645, 1608, 1582, 1521, 1492, 1466, 1444, 1432, 1407, 1293, 1143, 1125, 1109, 1078, 1052, 1040, 978, 945, 906, 894, 875, 852, 826, 804, 779, 741, 718, 696, 650, 603, 542, 503, 433, 389, 345, 327, 270, 252. UV – Vis (ACN), $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$ (ε): 224 (3,4 × 10⁴ mol⁻¹ L cm⁻¹), 269 (2,0 × 10⁴ mol⁻¹ L cm⁻¹), 639 (estado sólido), 653 (1,8 × 10¹ mol⁻¹ L cm⁻¹). Λ_M(Acetonitrila) = 186,98 S cm² mol⁻¹.

3.3. Métodos Instrumentais

3.3.1. Análise Elementar (CHN)

A análise química dos percentuais de carbono, nitrogênio e hidrogênio foi realizada no laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ – UFU) utilizando um analisador elementar CHNS/O, modelo 2400 (serie 2) da Perkin – Elmer.

3.3.2. Análise Condutimétrica

As medidas de condutividade foram realizadas em um condutivímetro de bancada Tec – 4MP, utilizando uma constante de célula de $0,9386303 \text{ cm}^{-1}$. As soluções foram preparadas em acetonitrila grau espectroscópico ($\Lambda_M = 0,79 \text{ }\mu\text{S/cm}$) na concentração de $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e uma solução com $\Lambda_M = 146,90 \text{ }\mu\text{S/cm}$ como padrão de calibração.

3.3.3. Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta – Visível (UV-Vis) e Reflectância Difusa

Para as medidas de absorção na região do UV – Vis foi utilizado um equipamento UV – 2501 – PC da Shimadzu, na região compreendida entre 200 – 800 nm. Para as medidas em solução foram empregadas misturas na concentração entre $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ preparadas com acetonitrila como solvente. As medidas de absorção no estado sólido foram obtidas utilizando acessório de reflectância difusa e como referência sulfato de bário. O espectrofotômetro pertence ao Laboratório LasFar do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ – UFU).

3.3.4. Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho (IV)

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin – Elmer FT – IR Spectrometer Frontier com acessório de ATR na região compreendida entre 220 – 4000 cm^{-1} que pertence ao Laboratório de Fotoquímica (LAFOT) do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ – UFU).

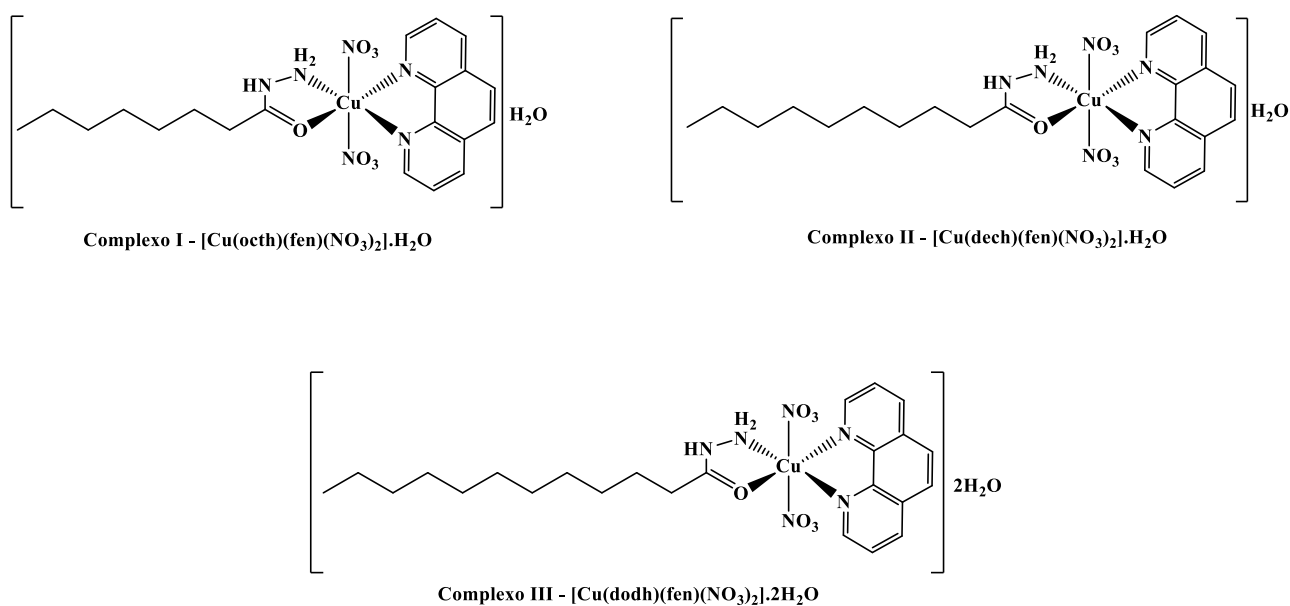
3.3.5. Espectrometria de Massas em alta resolução com ionização por *electrospray* (HRESIMS).

As medidas de espectrometria de massas foram realizadas em parceria com o Prof^o. Dr. Pedro Paulo Corbi da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) utilizando um analisador Orbi – trap Thermo Q – Exactive operando no modo positivo. Os compostos foram solubilizados em metanol e injetados utilizando seringa (10 μL) com tempo de análise de 2 minutos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho descreve – se a síntese e caracterização de três novos complexos ternários de Cu^{II} contendo hidrazidas alifáticas e 1,10 – fenantrolina. Os compostos sintetizados foram preparados e caracterizados por métodos usuais de análise, tais como análise elementar de C, H e N e técnicas espectroscópicas que permitiram propor as estruturas apresentadas na Figura 16. Os complexos de cor azul foram isolados com rendimento em torno de 60%, são estáveis ao ar e a luz, sendo solúveis em metanol, DMSO e acetonitrila.

Figura 16. Estruturas propostas para os complexos de Cu^{II} relatados.



Fonte: O autor

4.1. Análise Elementar

Os dados referentes a análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN), apresentados na Tabela 2, corroboram com as estruturas propostas, bem como, permite inferir a pureza dos compostos sintetizados, uma vez que os desvios observados foram menores que $\pm 0,5\%$.

Tabela 2. Valores teóricos e experimentais obtidos via análise elementar para os complexos de Cu^{II} .

Complexo	$\text{C}_{\text{teo}}(\%)$	$\text{C}_{\text{exp}}(\%)$	$\text{H}_{\text{teo}}(\%)$	$\text{H}_{\text{exp}}(\%)$	$\text{N}_{\text{teo}}(\%)$	$\text{N}_{\text{exp}}(\%)$
I	44,16	44,10	5,19	5,40	15,45	15,29
II	46,19	46,32	5,64	5,87	14,69	14,59
III	46,63	46,28	6,20	6,11	13,60	13,63

Fonte: Dados de Pesquisa

4.2. Análise Condutimétrica

Os valores de condutividade molar dos complexos dissolvidos em acetonitrila, na concentração $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, permitem classificar os compostos sintetizados como eletrólitos ou não – eletrólitos. Para essa análise, os resultados observados (Tabela 3) foram comparados com os valores reportados na literatura para diferentes tipos estruturais (Tabela 4).

Tabela 3. Dados de condutividade molar para as soluções dos complexos de Cu^{II} em acetonitrila na concentração $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

Complexo	$\Lambda_{\text{M}} (\text{S cm}^2 \text{ mol}^{-1})$
I	181,75
II	183,22
III	186,98

Fonte: Dados de Pesquisa

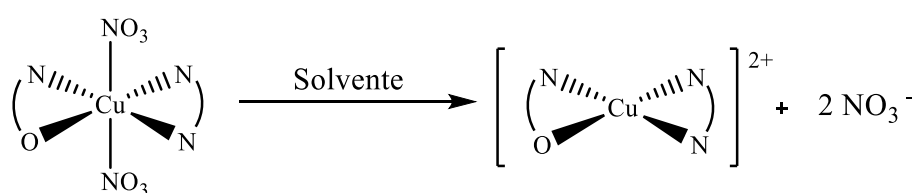
Tabela 4. Valores de condutividade molar propostos por Geary e Velho para diferentes eletrólitos em solução preparada com acetonitrila.

Eletrólito	$\Lambda_{\text{M}} (\text{S cm}^2 \text{ mol}^{-1})^1$	$\Lambda_{\text{M}} (\text{S cm}^2 \text{ mol}^{-1})^2$
1:1	100 – 160	57 – 204
2:1	220 – 300	162 – 345
3:1	340 – 420	330 – 518

Fonte: Adaptado de (Geary,1971)¹ e (Velho, 2006)²

Comparando – se os dados obtidos apresentados na Tabela 3, com os da literatura, observa – se que todos os complexos se encontram na faixa de eletrólitos do tipo 2:1. Portanto, em solução ocorreu a saída dos ligantes axiais nitrato resultando em estruturas do tipo $[\text{Cu}(\text{N} - \text{O})(\text{N} - \text{N})]^{2+}$ em conformidade com compostos de estrutura semelhante aos relatados neste trabalho (PAIXÃO, 2017).

Figura 17. Esquema genérico da labilização dos íons nitrato coordenados em posição axial para compostos de Cu^{II} do tipo $[\text{Cu}(\text{N} - \text{O})(\text{N} - \text{N})(\text{NO}_3)_2]$.



Fonte: O autor

4.3. Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta – Visível e Reflectância Difusa

Os espectros de UV – Vis permitem atribuir as transições eletrônicas observadas para os ligantes livres, bem como para os respectivos complexos de cobre sintetizados. Os valores de comprimento de onda máximo ($\lambda_{\text{máx}}$) e de absortividade molar (ϵ) das transições registradas estão descritos na Tabela 5.

Para o ligante livre 1,10 – fenantrolina, em solução acetonitrila $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, observa-se no seu espectro UV – Vis duas bandas de absorção centradas em 262 e 229 nm com elevados coeficientes de absortividade molar ($\epsilon > 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$). Estas bandas de absorção são atribuíveis as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ que ocorrem devido à presença das ligações C=C e C=N. Para os ligantes hidrazidas é observada uma banda de menor intensidade referente a transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da carbonila presente no ligante empregado (SHRIVER; ATKINS, 2008; PAVIA et al, 2010; PAIXÃO, 2017).

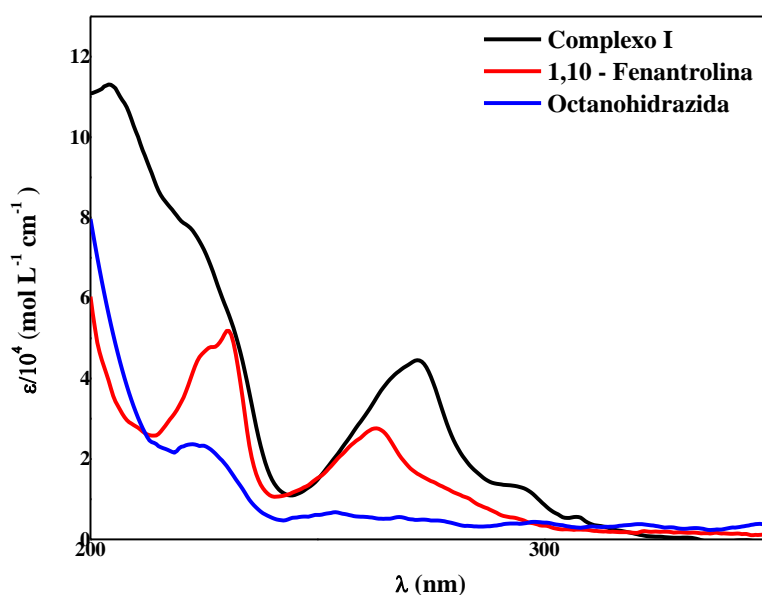
Tabela 5. Valores de absortividade molar ($\epsilon_{\text{máx}}$) e atribuição das bandas observadas ($\lambda_{\text{máx}}$) para os complexos sintetizados e seus respectivos ligantes livres.

Composto	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ ($\text{mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$)	Transição
oeth	223	$2,3 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
dech	221	$2,4 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
dodh	221	$2,3 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
fen	229	$4,7 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$
	263	$2,6 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$
I	220	$7,8 \times 10^4$	II ($\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$)
	272	$4,4 \times 10^4$	II ($\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$)
	637	-	d – d (Estado Sólido)
	653	$1,6 \times 10^1$	d – d
II	221	$6,8 \times 10^4$	II ($\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$)
	271	$3,8 \times 10^1$	II ($\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$)
	632	-	d – d (Estado Sólido)
	663	$1,1 \times 10^1$	d – d
III	224	$3,4 \times 10^4$	II ($\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$)
	269	$2,0 \times 10^4$	II ($\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$)
	639	-	d – d (Estado Sólido)
	644	$1,8 \times 10^1$	d – d

Fonte: Dados de Pesquisa

Mais especificamente, comparando o perfil do espectro do ligante N,N – doador com o do complexo **I** (Figura 18) observa – se que as bandas encontradas em 229 e 263 nm, registradas no espectro do complexo, aparecem deslocadas para 220 e 272 nm, respectivamente. Tais deslocamentos indicam que a base heterocíclica compõe a esfera de coordenação do complexo **I**.

Figura 18. Espectros de absorção para o complexo **I** e seus respectivos ligantes em solução 1×10^{-5} mol L⁻¹ preparada em acetonitrila.

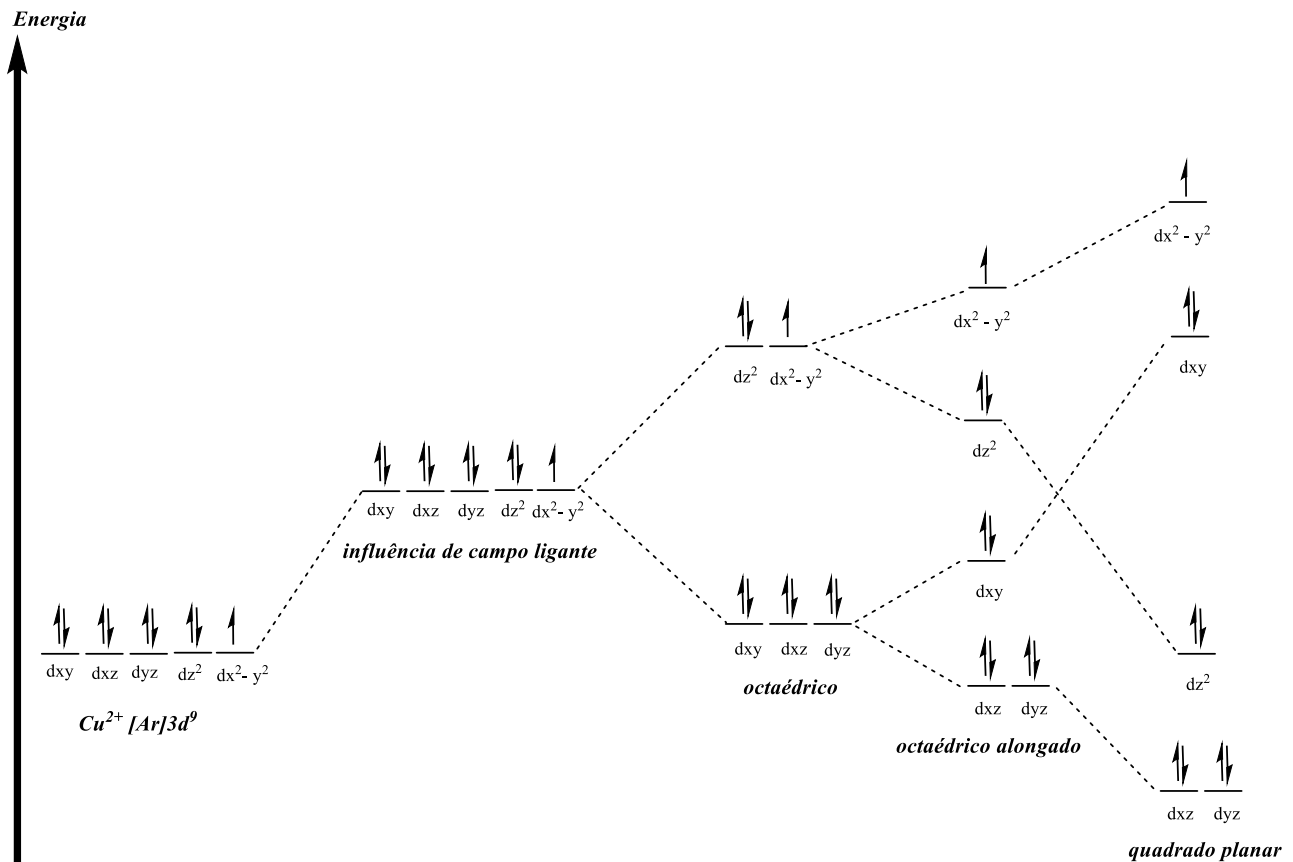


Fonte: Dados de Pesquisa

O íon Cu^{II} possui configuração eletrônica [Ar]3d⁹ e pode formar complexos com diferentes geometrias dependendo do ligante empregado na síntese. A presença de um campo ligante influencia diretamente a energia dos orbitais *d* do íon metálico contribuindo para que eles se desdobrem em níveis de energia distintos e que variam conforme a geometria admitida pelo complexo (HOUSECROFT; SHARPE, 2013), conforme apresentado na Figura 19.

Devido a essa observação, a ocorrência de bandas do tipo *d* – *d*, características de metais de transição é favorecida, gerando bandas largas e com baixo valor de coeficiente de absorvidade molar ($\epsilon \approx 10$ a 10^2 mol⁻¹ L cm⁻¹) (MIESLER; TARR, 2014; SHIRVER, ATKINS, 2010; RAMOS, 2021).

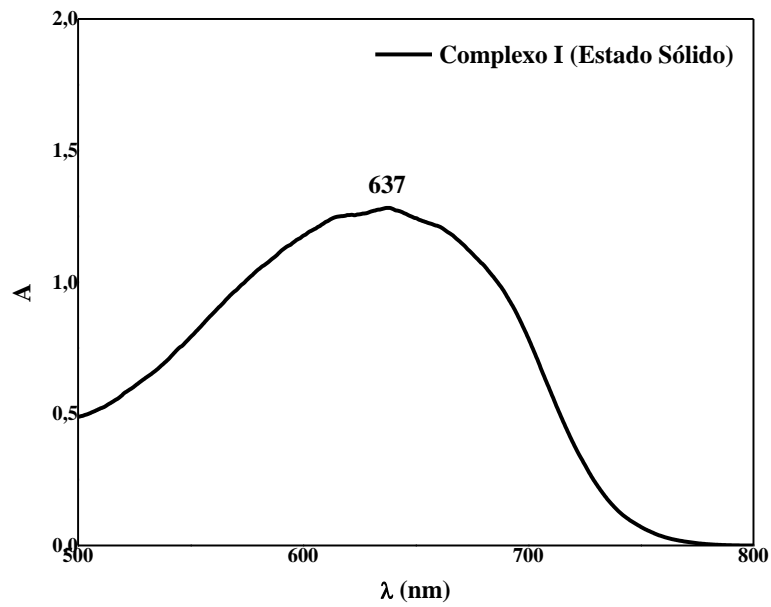
Figura 19. Diagrama de desdobramento dos orbitais d para o íon Cu^{II} sobre a influência de um campo ligante para diferentes geometrias.



Fonte: O autor

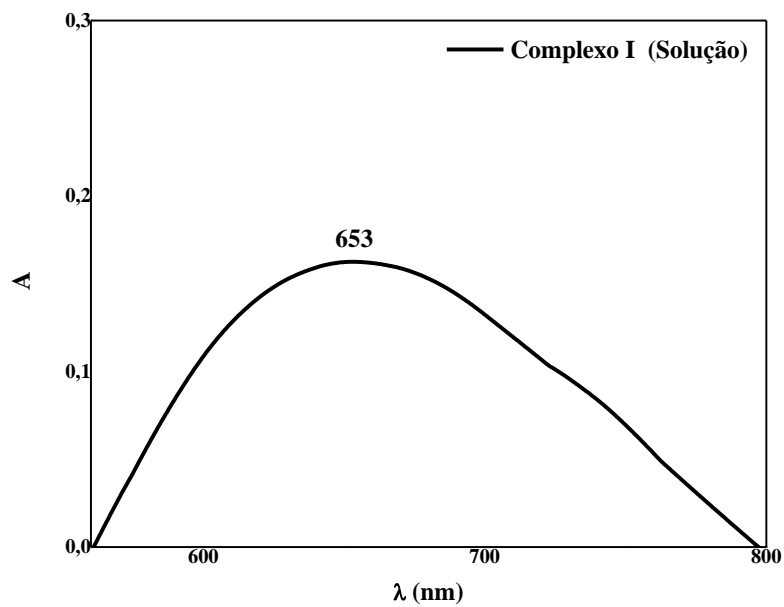
Destaca – se ainda que a análise do espectro referente a banda do tipo $d - d$ para o complexo **I**, apresentado na Figura 20, indica uma mudança na geometria do composto quando este é submetido a presença de solvente, conforme sugerido pela análise condutimétrica. No estado sólido, a banda referente a transição $d - d$ é observada em 637 nm, enquanto para a solução $10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ a banda está centrada em 653 nm ($\epsilon = 1,6 \cdot 10^1 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$). O deslocamento observado no comprimento de onda sugere a mudança no arranjo do complexo, bem como, permite inferir que a geometria do composto no estado sólido é tetragonal distorcida, uma vez que transições próximas a 600 nm são características deste tipo de geometria molecular (PAIXÃO, 2017).

Figura 20. Espectro de reflectância difusa para o complexo I.



Fonte: Dados de Pesquisa

Figura 21. Espectro de UV – Vis para o complexo I em solução $1 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ preparada utilizando acetonitrila.



Fonte: Dados de Pesquisa

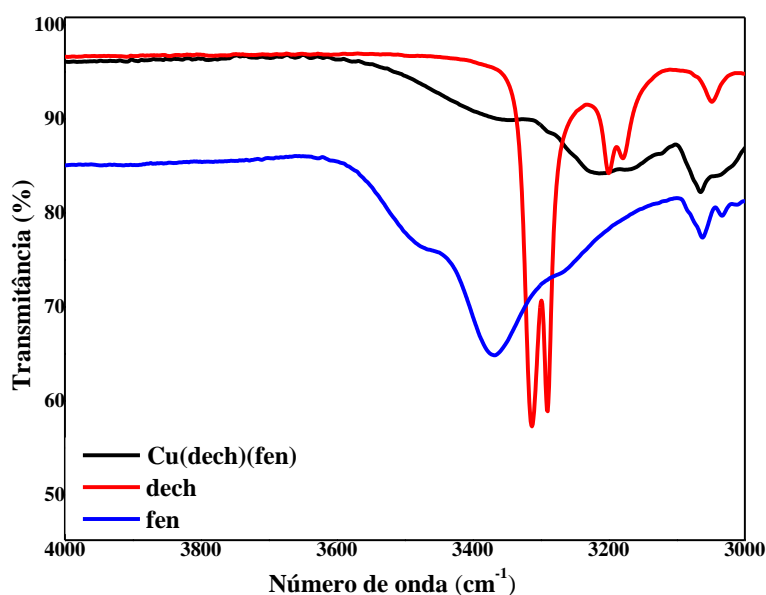
4.4. Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

Os espectros de infravermelho dos ligantes livres foram realizados para posterior comparação com os correspondentes complexos isolados e sugerem a coordenação dos ligantes ao centro metálico.

A análise elementar de C, H e N indica que os complexos obtidos neste trabalho apresentam água de interação, como representado em suas fórmulas estruturais (ver seção experimental). Assim, nos espectros de infravermelho dos compostos, bandas largas são observadas em torno de 3600 – 3300 cm^{-1} corroborando que os complexos são hidratados (PAVIA et al, 2010; PAIXÃO, 2017; RAMOS, 2021).

No espectro do ligante livre decanohidrazida (dech) foram observadas bandas em 3313, 3290, 3200 e 3178 cm^{-1} , correspondente aos estiramentos dos grupos NH_2 (simétrico e assimétrico) e NH (PAVIA et al, 2010). Para o complexo **II**, as absorções supracitadas também são encontradas, porém, deslocadas para 3286, 3214, 3165 e 3122 cm^{-1} , sugerindo a participação do nitrogênio do grupo NH_2 na coordenação metálica. O espectro expandido do composto **II** pode ser observado na Figura 22.

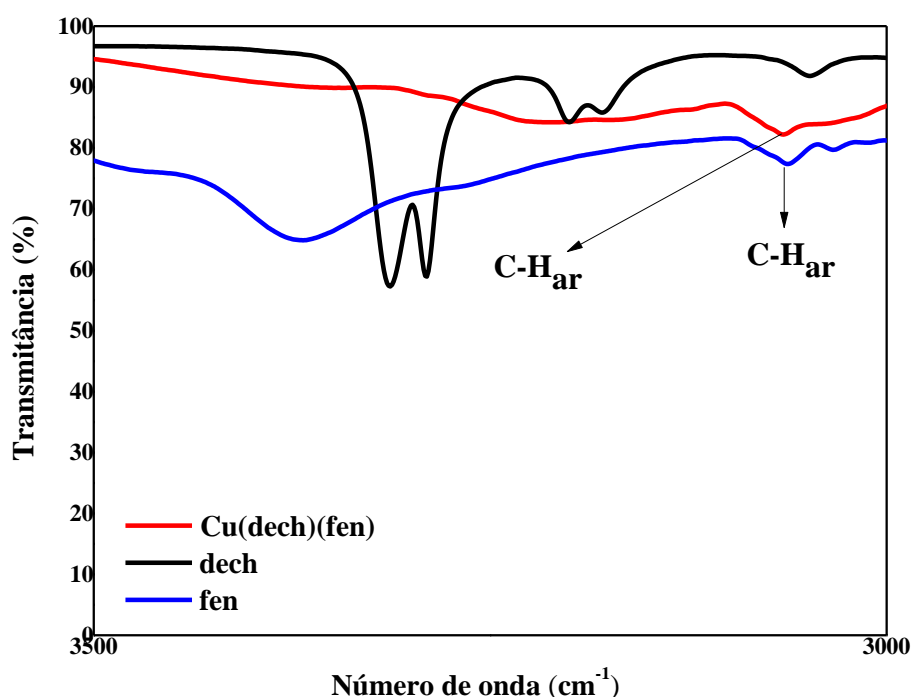
Figura 22. Espectro de infravermelho para o complexo **II** e dos respectivos ligantes expandidos na região entre 4000 – 3000 cm^{-1} .



Fonte: Dados de Pesquisa

Para a base heterocíclica, as absorções entre $1400 - 1600 \text{ cm}^{-1}$ estão associadas aos estiramentos das ligações C=C e C=N. Por sua vez, as bandas em 3061 e 3033 cm^{-1} são referentes ao estiramento da ligação C-H do anel aromático, que no espectro do complexo **II** (Figura 23) são registradas em 3061 e 3031 cm^{-1} confirmando a presença do ligante ao redor do centro metálico de Cu^{II} .

Figura 23. Espectro de infravermelho do complexo **II** e dos respectivos ligantes expandidos na região entre $3500 - 3000 \text{ cm}^{-1}$.

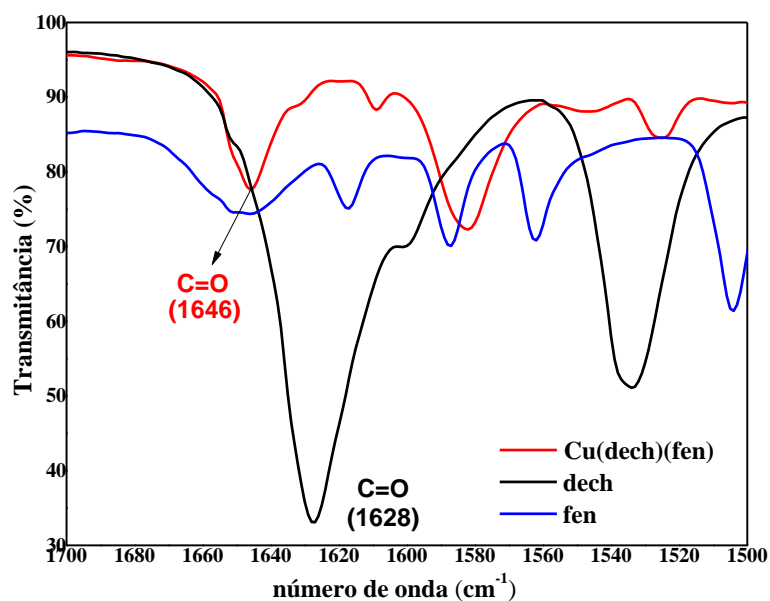


Fonte: Dados de Pesquisa

No espectro do ligante livre decanohidrazida, a absorção em 1628 cm^{-1} é atribuída ao grupo carbonila (C=O). A mesma absorção é observada no espectro do complexo **II**, porém deslocada para 1646 cm^{-1} , o que sugere que a carbonila também participa da coordenação ao íon cobre (NAKAMOTO, 1997).

Paixão e colaboradores, em seus dados de cristalografia de estruturas correlatas, evidenciaram que as hidrazidas se coordenaram em modo bidentado ao centro metálico de Cu^{II} . Uma vez que as absorções referentes aos grupos NH_2 e C=O aparecem deslocadas em relação aos ligantes hidrazidas, sugere-se aqui também que o modo de coordenação das referidas bases de Lewis é do tipo bidentado, assim, reforçando a proposta estrutural dos complexos sintetizados neste trabalho (PAIXÃO et al., 2017).

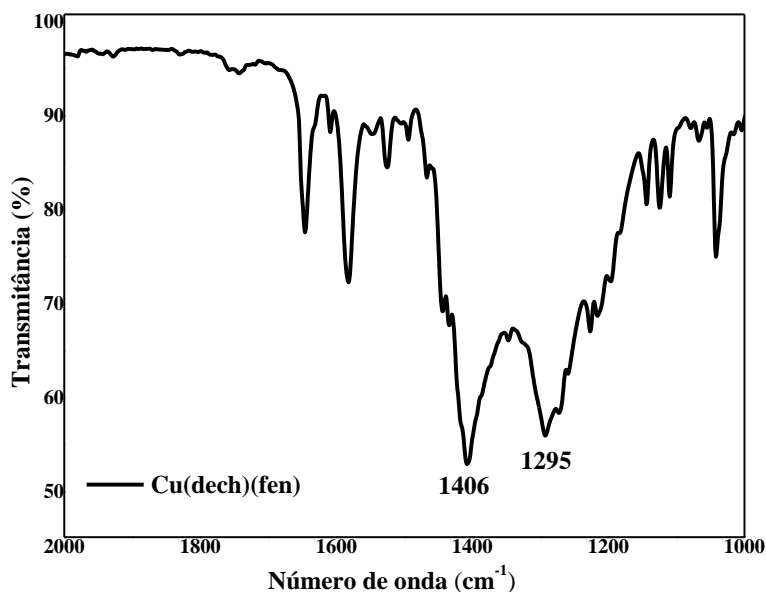
Figura 24. Espectro de infravermelho do complexo **II** e dos respectivos ligantes expandidos na região entre 1700 – 1500 cm^{-1} .



Fonte: Dados de Pesquisa

Por fim, observa-se também nos espectros de infravermelho dos compostos sintetizados, absorções intensas em torno de 1400 e 1280 cm^{-1} coerentes com as deformações axiais simétricas e assimétricas do grupo nitrato (NO_3^-), corroborando com a coordenação do íon nitrato ao centro metálico, como mostrado no espectro do complexo **II** (Figura 25) (NAKAMOTO, 1997).

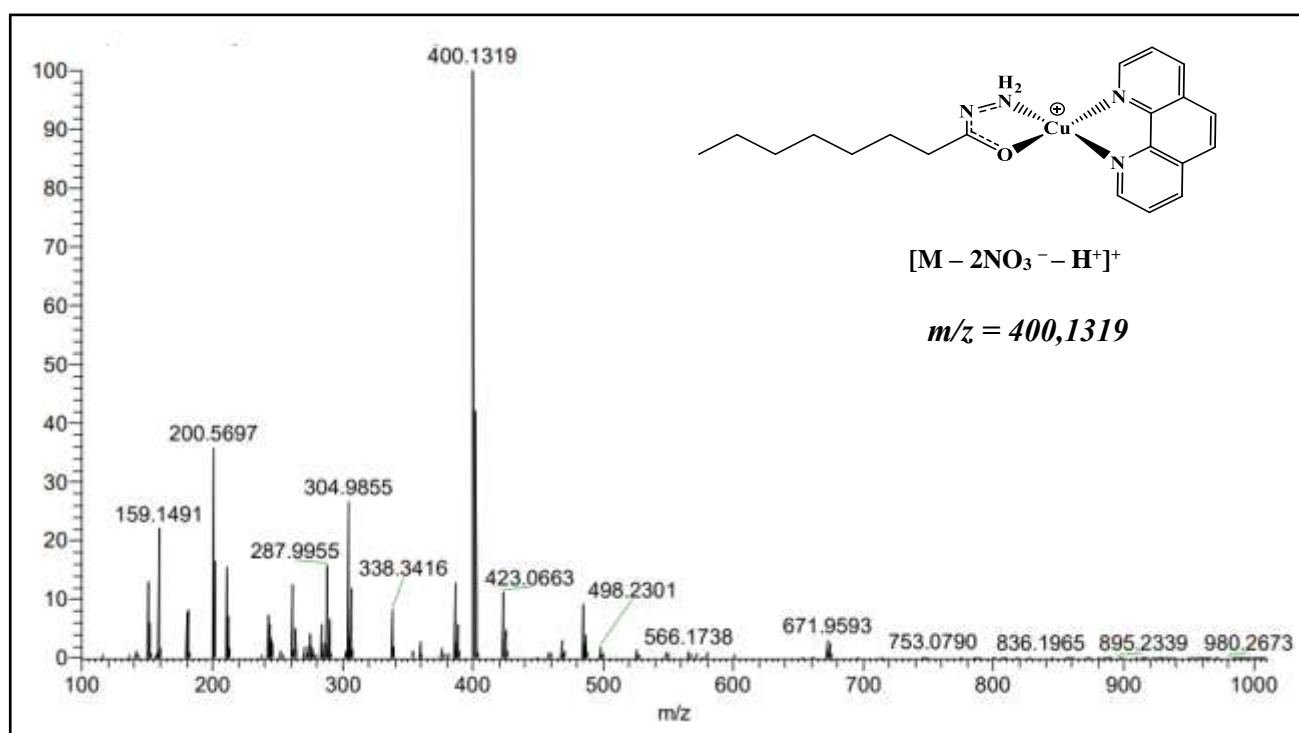
Figura 25. Espectro de infravermelho do complexo **II** expandido na região entre 2000 – 1000 cm^{-1} .



Fonte: Dados de Pesquisa

4.5. Espectrometria de Massas em alta resolução com ionização por *electrospray* (HRESIMS)

Os complexos foram caracterizados por espectrometria de massas em alta resolução, com o intuito de reforçar a proposta estrutural dos compostos. Os espectros foram obtidos no modo positivo utilizando metanol como solvente. Os valores de m/z apresentados na Tabela 6 são referentes ao isótopo ^{63}Cu com abundância isotópica de 69,15%. Os espectros de massas obtidos estão de acordo com as estruturas propostas e permitem identificar o íon molecular $[\text{M} - 2\text{NO}_3^- - \text{H}^+]^+$ obtido através da perda das águas de interação, bem como, dos ligantes axiais nitratos e o do íon H^+ . O espectro de massas do complexo **I** permitiu observar o sinal de m/z 400,1319, calculado para $[\text{CuC}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}]^+$ 400,1319, como mostra a Figura 26. Os resultados obtidos reforçam os dados de análise condutimétrica e UV – Vis que evidenciam a mudança na geometria do composto quando este é submetido a presença de solvente.

Figura 26. Espectro de Massas para o complexo **I**

Fonte: Dados de Pesquisa

Tabela 6. Valores de m/z teórico e experimental obtidos para os complexos carregados observados nos espectros de massas dos compostos **I – III**.

Composto	m/z teórico	m/z experimental	Erro (ppm)
I	400,1319	400,1319	0,00
II	428,1632	428,1634	0,47
III	456,1945	456,1946	0,22

Fonte: Dados de Pesquisa

5. CONCLUSÃO

Conclui – se, portanto, que foram sintetizados e caracterizados três novos complexos ternários de Cu^{II} contendo hidrazidas alifáticas e 1,10 – fenantrolina. Os dados de análise elementar corroboram com as estruturas propostas e permitem inferir a pureza dos compostos. Os resultados de análise condutimétrica sugerem que em solução ocorre a saída dos ligantes axiais nitratos, e que a estrutura formada em solução é do tipo $[\text{Cu}(\text{N} - \text{N})(\text{N} - \text{O})]^{2+}$ em conformidade com trabalhos anteriormente publicados. Por meio da espectroscopia na região do UV – Vis evidenciou – se a coordenação da base heterocíclica nitrogenada ao centro metálico de Cu^{II} , uma vez que foi observado deslocamento das bandas no espectro do complexo em comparação ao ligante livre. Os espectros de infravermelho sugerem a participação dos ligantes hidrazidas na esfera de coordenação do complexo e que essas coordenam ao centro metálico de modo bidentado. Os espectros de massas corroboram com as estruturas propostas uma vez que o íon molecular $[\text{M} - 2\text{NO}_3^- - \text{H}^+]^+$ é identificado com um erro entre 0,00 e 0,47 ppm.

Considerando os resultados obtidos tem – se que os compostos foram formados e caracterizações adicionais podem contribuir para a confirmação das estruturas propostas. Os dados cristalográficos, bem como, estudos envolvendo a estabilidade em solução aquosa e atividade antitumoral dessas moléculas serão relatados em publicações futuras.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, J. D. C. et al. Copper(II) complexes with β -diketones and N-donor heterocyclic ligands: Crystal structure, spectral properties, and cytotoxic activity. **Polyhedron**, v. 89, p. 1– 8, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2014.12.026>

ALMEIDA, J.D.C. **Síntese, caracterização e estudos biológicos de complexos de cobre(II) contendo derivados dos ácidos picolínico e nicotínico**. 2019. 134 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019. DOI <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2019.2486>

BERALDO, H. Contribuições da química inorgânica para a química medicinal. **Cadernos temáticos de Química Nova na Escola**. n. 6, p. 4-6, 2005.

BINGUL, M. et al. Synthesis, characterization and anti-cancer activity of hydrazide derivative incorporating a quinolone moiety. **Molecules**. v.21, p. 916, 2016. <https://doi.org/10.3390/molecules21070916>

CABANTCHIK, Z. I. et al. Iron chelators: mode of action as antimalarials. **Acta Haematol.** v. 95, p. 70-7, 1996. <https://doi.org/10.1159/000203952>

DANIEL, K. G. et al. COPPER STORAGE DISEASES: MENKES, WILSON'S, AND CANCER. **Frontiers in Bioscience**, v. 9, p. 2652–2662, 2004. <https://doi.org/10.2741/1424>

DENOYER, D.; MASALDAN, S.; LA FONTAINE, S.; CATER, M. A. Targeting copper in cancer therapy: ‘Copper That Cancer’. **Metallomics**. v. 7, 1459–1476, 2015. <https://doi.org/10.1039/c5mt00149>

DIAS, H. V. R. et al. Antimicrobial properties of highly fluorinated silver(I) tris(pyrazolyl)borates. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 100, p. 158–160, 2006.

<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.10.003>

COHEN, SETH M. New approaches for medicinal applications of bioinorganic chemistry. **Current Opinion In Chemical Biology**. [S.L.], v. 11, n. 2, p. 115-120, abr. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2007.01.012>

ESPINAL-ENRÍQUEZ, J. et al. Network analysis shows novel molecular mechanisms of action for copper-based chemotherapy. **Frontiers in Physiology**. v. 6, p. 1–13, 2016. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00406>

FIRMINO, G. S. S.; SOUZA, M. V. N; PESSOA, C.; LOURENÇO, M. C. S.; RESENDE, J. A. L. C.; LESSA, J. A. Synthesis and evaluation of copper(II) complexes with isoniazid-derived hydrazones as anticancer and antitubercular agentes. **Biomaterials**. v. 29, p. 953–963, 2016. <https://doi.org/10.1007/s10534-016-9968->

GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 7, n. 1, p. 81–122, 1971. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)80009-0](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)80009-0)

JIANG, Q. et al. Effect of adenine moiety on DNA binding property of copper(ii)-terpyridine complexes. **Dalton Transactions**. v. 23, p. 3054–3060, 2008. <https://doi.org/10.1039/b719010g>

KACHADOURIAN, R. et al. Casiopeína IIgly-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in human lung cancer A549 and H157 cells. **Toxicology**. v. 268, n. 3, p. 176–183, 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.12.010>

HOUSECROFT, C.E.; SHARPE, A. G.; Química Inorgânica. 4aed. Rio de Janeiro: LTC, 2013. 2v

KAIM, W.; SCHWEDERSKI, B.; KLEIN, A. **Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life**. [s.l.: s.n.]

LINDSKOG, SVEN. Structure and mechanism of carbonic anhydrase. **Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 74, n. 1, p. 1-20, jan. 1997. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0163-7258\(96\)00198-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0163-7258(96)00198-2)

MAHENDIRAN, D. et al. In vitro and in vivo anti-proliferative evaluation of bis(4'-(4-tolyl)-2,2':6',2''-terpyridine)copper(II) complex against Ehrlich ascites carcinoma tumors. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**. v. 22, n. 7, p. 1109–1122, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00775-017-1488-6>

MARZANO, C.; PELLEI, M.; TISATO, F.; SANTINI, C. Copper Complexes as Anticancer Agents. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**. v. 9, p. 185–211, 2009. <https://doi.org/10.2174/187152009787313837>

MEDICI, S. et al. Noble metals in medicine: Latest advances. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 284, p. 329–350, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.08.002>

MIESSLER, G. L.; FISCHER, P. J.; TARR, D. A. **Química inorgânica**. 5^a ed. [s.l.] PEARSON, 2014

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds**. Parte B: Applications in coordination, organometallic and bioinorganic chemistry. 5. Ed. New York: Wiley, 1997.

NARANG, R.; NARASIMHAN, B.; SHARMA S. A review on biological activities and chemical synthesis of hydrazide derivatives. **Current Medicinal Chemistry**. V.19, P. 569- 612, 2012. <https://doi.org/10.2174/092986712798918789>

NDAGI, U.; MHLONGO, N.; SOLIMAN, M. E. Metal complexes in cancer therapy-an update from drug design perspective. **Drug Design, Development and Therapy-Dovepress**. v. 11, p. 599–616, 2017. <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S119488>

NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Complexos de platina (II) na Terapia do Câncer. **Revista Virtual de Química**. v. 3, n. 3, p. 196-209, 2011.

OLIVEIRA, B. C. A. D. **Síntese, caracterização e avaliação do potencial anti-Trypanosoma cruzi de cinco novos complexos de cobre(II) com β -dicetonas e bases heterocíclicas**. 2018. 75 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química Industrial) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018.

OLIVEIRA, CAROLINA G. et al. Novel tetranuclear PdII and PtII anticancer complexes derived from pyrene thiosemicarbazones. **Dalton Transactions**. [S.L.], v. 49, n. 28, p. 9595-9604, 2020. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/d0dt01133a>.

PAIXÃO, D. A. **Síntese, caracterização e estudos biológicos envolvendo complexos de cobre(II) contendo hidrazidas e ligantes N,N-doadores**. 2017. 207 f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2017.

PAIXÃO, D. A. et al. Novel copper(II) complexes with hydrazides and heterocyclic bases: Synthesis, structure and biological studies. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 172, n. April, p. 138–146, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.04.024>

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. Tradução da 4ª edição norte-americana [tradução Pedro Barros]. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

POLLONI, L. et al. Action of copper(II) complex with β -diketone and 1,10-phenanthroline (CBP-01) on sarcoma cells and biological effects under cell death. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 112, p. 108586, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.01.047>

RAMOS, L. M. S. **Síntese e avaliação do potencial antitumoral de complexos de cobre(II) e níquel(II) contendo ligantes de interesse biológico**. 2021. 203 f. Tese (Doutorado em Química) -

Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2021. DOI <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2021.8001>.

ROCHA, D. P et al. Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana. **Química Nova**. [S.L.], v. 34, n. 1, p. 111-118, 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422011000100022>

RODRIGUES, M. A.; SILVA, P. P.; GUERRA, W. Cobre. **Química Nova na Escola**. v. 34, n.3, p. 161–162, 2012.

ROLLAS, S.; KÜÇÜKGÜZEL, G. Biological activities of hydrazone derivatives. **Molecules**. v. 12, n. e, p. 1910-1939, 2007. <https://doi.org/10.3390/12081910>

RUIZ-AZUARA, L.; BRAVO-GÓMEZ, M. E. Copper compounds in cancer chemotherapy. **Current Medicinal Chemistry**. v. 17, p. 3606–3615, 2010.

<https://doi.org/10.2174/092986710793213751>

SANTINI, C. et al. Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents. **Chemical Reviews**. v.114, p. 815–862, 2014. <https://doi.org/10.1021/cr400135x>

SERMENT-GUERRERO, J.; BRAVO-GOMEZ, M. E.; LARA-RIVERA, E.; RUIZAZUARA, L. Genotoxic assessment of the copper chelated compounds Casiopeinas: Clues about their mechanisms of action. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 166, p. 68–75, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.11.007>

SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W. **Química Inorgânica**. 4. Ed. Porto Alegre: Bookman, 2008.

SIGMAN, D. S.; GRAHAM, D. R.; D'AURORA, V.; STERN, A. M. Oxygen-dependent cleavage of DNA by the 1,10-phenanthroline. cuprous complex. Inhibition of Escherichia coli DNA polymerase I. **Journal of Biological Chemistry**. v. 254, n. 24, p. 12269–12272, 1979.

SOUSA, L. M. et al. DNA binding, cleavage, apoptosis and cytotoxicity studies of three heteroleptic nickel complexes bearing β -diketones. **Inorganica Chimica Acta**. v. 511, p. 119824, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119824>

TISATO, F.; MARZANO, C.; PORCHIA, M.; PELLEI, M.; SANTINI, C. Copper in diseases and treatments, and copper-based anticancer strategies. **Medicinal Research Reviews**. v. 30, n. 4, p. 708–749, 2010. <https://doi.org/10.1002/med.20174>

VELHO, R. G. **Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico**. 2006. 170 f. Dissertação (Mestrado em Química)- Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2006.

7. ANEXOS

ANEXO A: Espectroscopia de absorção na região do UV – Vis e Reflectância Difusa

Figura A1. Espectros de UV – Vis para o complexo **II** e seus respectivos ligantes em solução com concentração $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ preparada utilizando acetonitrila.

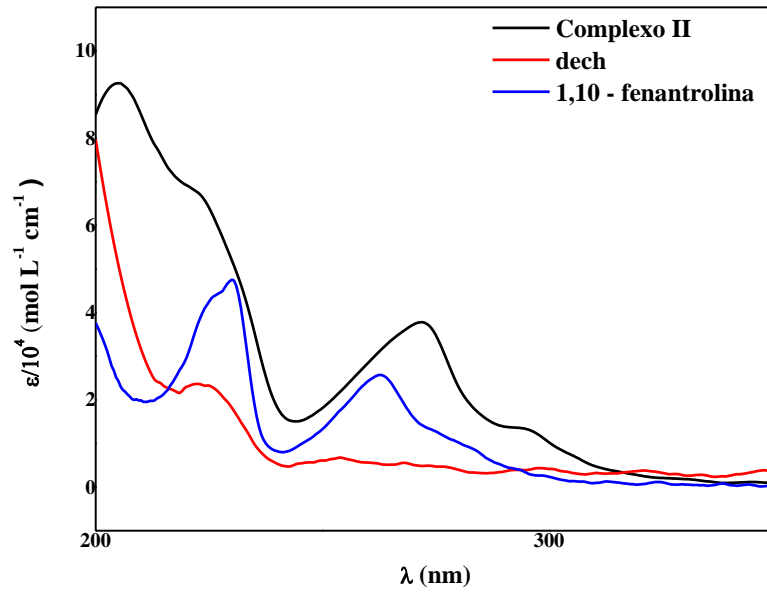


Figura A2. Espectro de reflectância difusa para o complexo **II**.

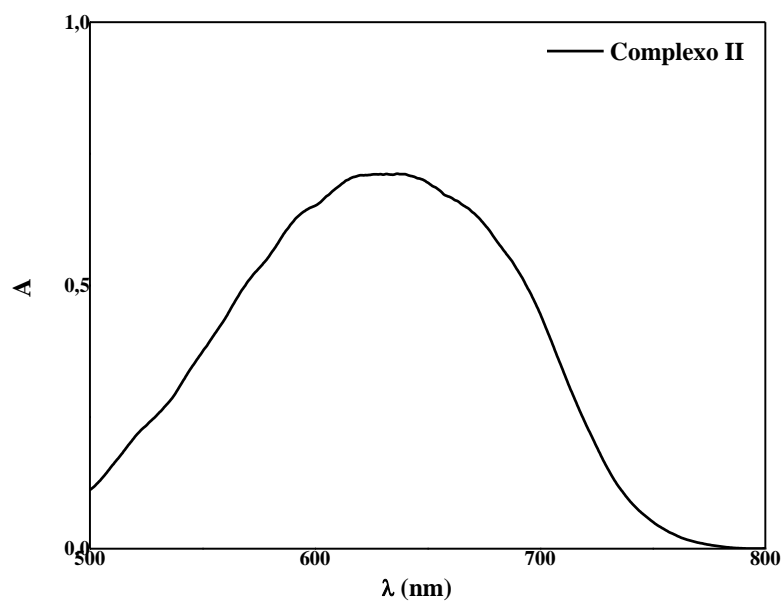


Figura A3. Espectro de UV – Vis para o complexo **II** em solução $1 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ preparada utilizando acetonitrila.

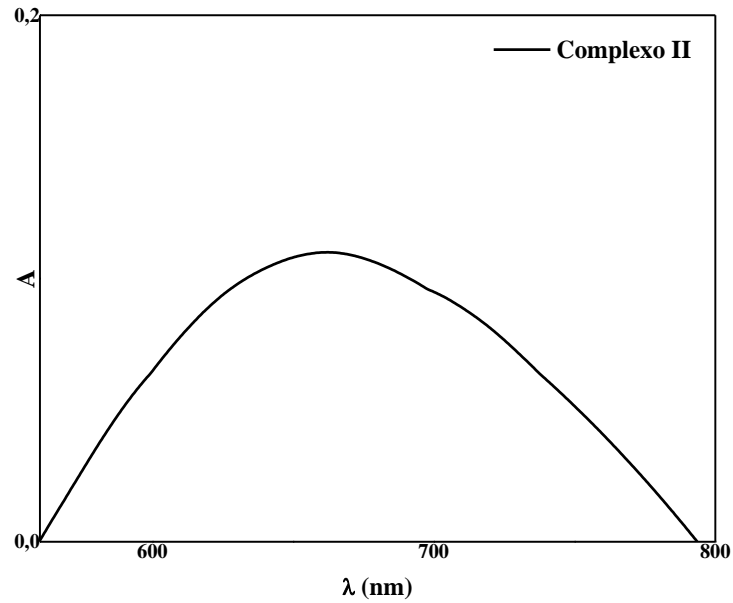


Figura A4. Espectros de UV – Vis para o complexo **III** e seus respectivos ligantes em solução com concentração $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ preparada utilizando acetonitrila.

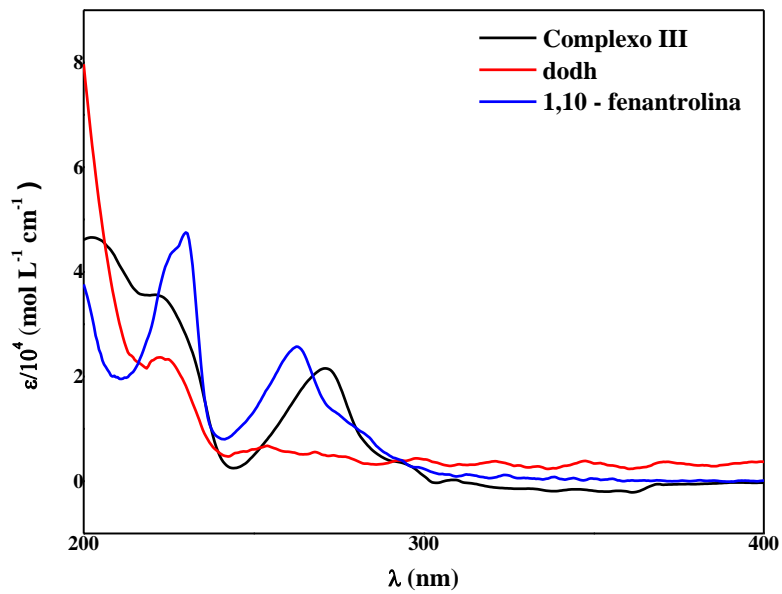


Figura A5. Espectro de reflectância difusa para o complexo **III**.

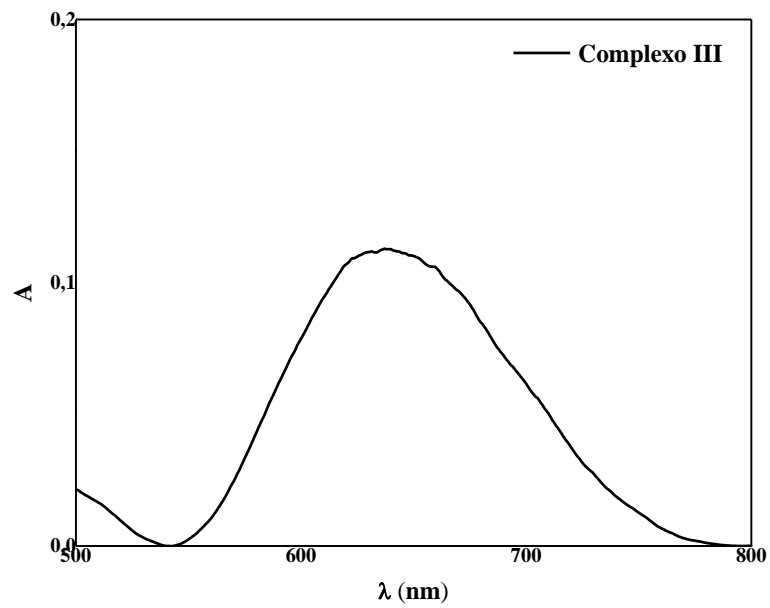
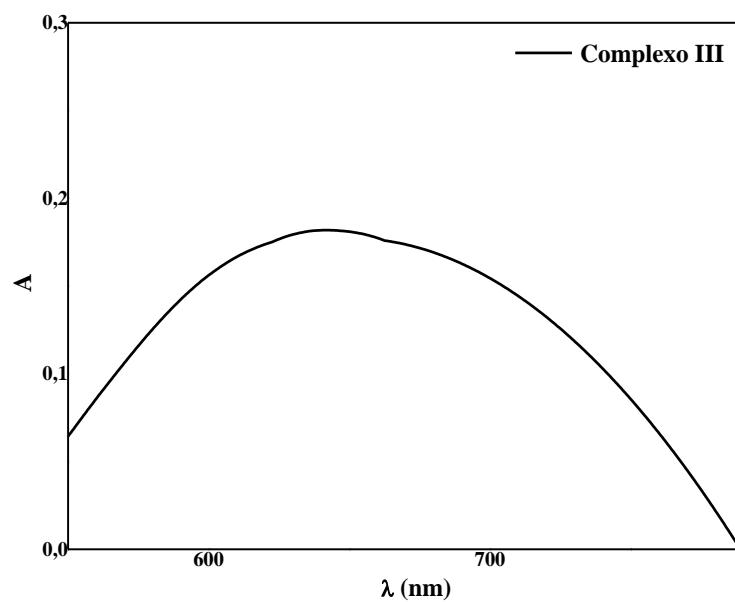


Figura A6. Espectro de UV – Vis para o complexo **III** em solução 1×10^{-2} mol L⁻¹ preparada utilizando acetonitrila.



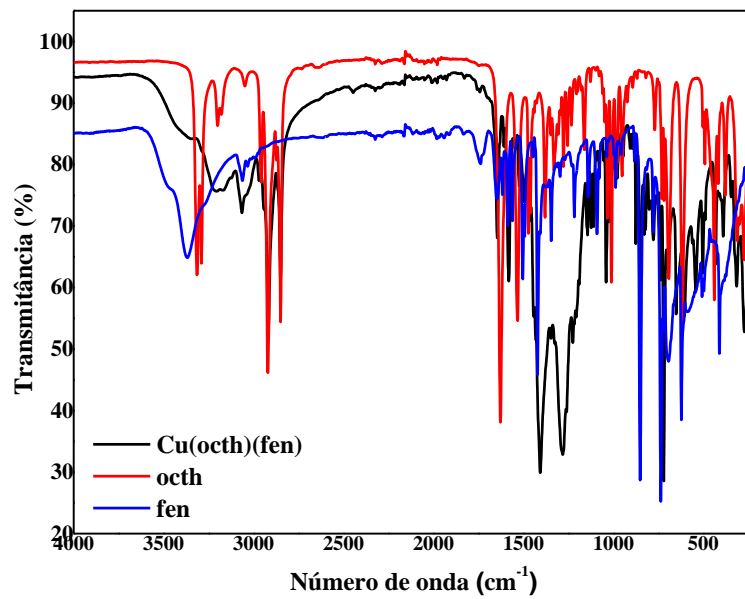
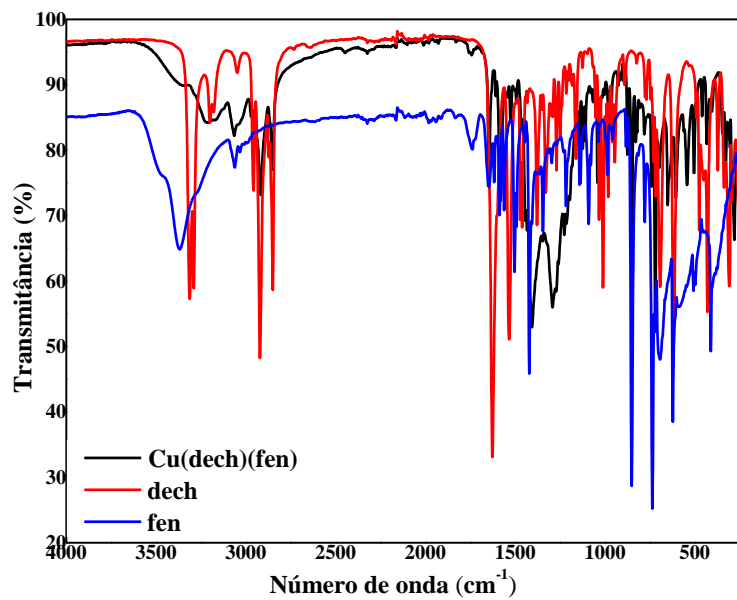
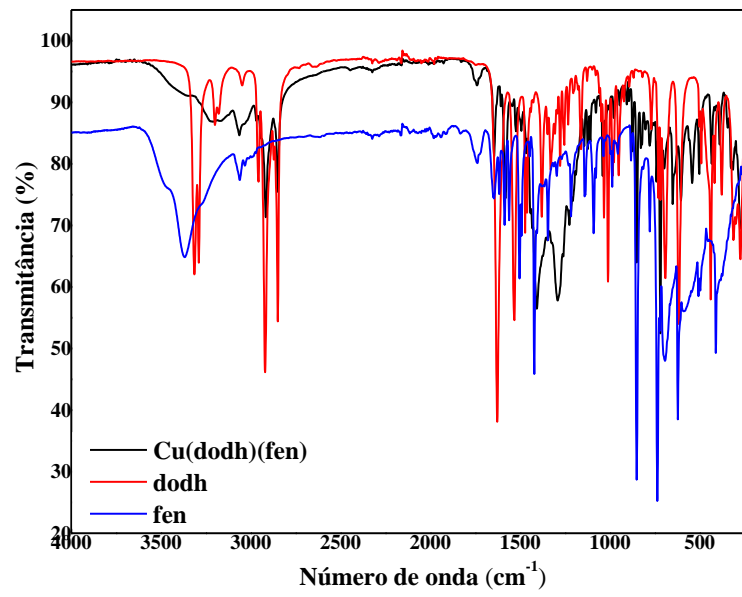
ANEXO B: Espectroscopia de absorção na região do infravermelho**Figura B1.** Espectro de infravermelho do complexo **I** e seus respectivos ligantes.**Figura B2.** Espectro de infravermelho do complexo **II** e seus respectivos ligantes.

Figura B3. Espectro de infravermelho do complexo **III** e seus respectivos ligantes.



ANEXO C: Espectrometria de Massas em alta resolução com ionização por *electrospray* (HRESIMS)

Figura C1. Espectro de Massas para o complexo **II**.

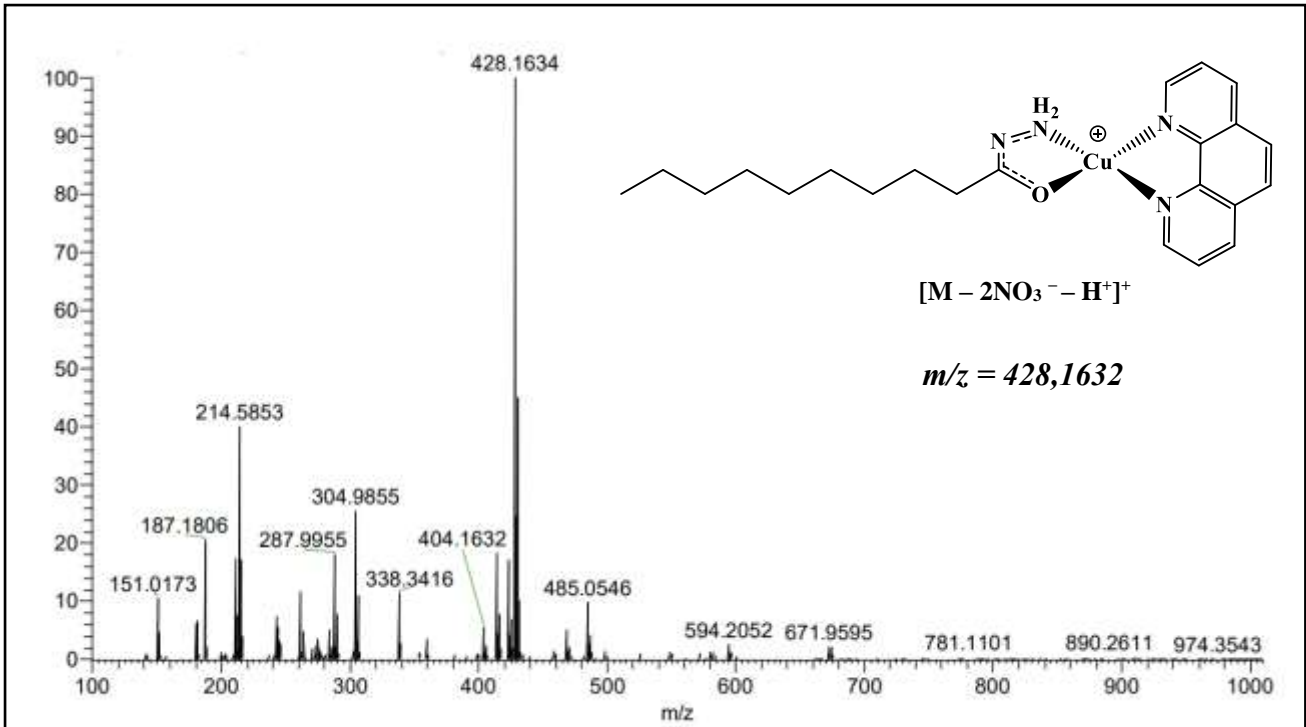


Figura C2. Espectro de Massas para o complexo **III**.

